

岐阜薬科大学 博士 (薬学) 学位論文

医薬品適正使用の推進を目的とした

ポリファーマシー対策に関する研究

西田 承平

2023 年

## 目次

序論	1
第 1 章 高齢の神経筋疾患患者における薬剤数と薬物有害反応の発生及び入院期間の関係についての検討	
第 1 節 緒言	6
第 2 節 方法	
2.1 対象患者及び研究デザイン	8
2.2 ADR の評価	8
2.3 処方された薬剤の数と ADR の平均 Grade、Grade 2 以上の ADR の発生率及び退院までの期間との関係	9
2.4 統計解析	9
2.5 倫理的配慮	9
第 3 節 結果	
3.1 患者背景及び ADR の発生率	11
3.2 ADR による入院期間の延長	13
3.3 入院期間の延長に関連する因子	15
3.4 Grade2 以上の ADR の発生に関連する薬剤	16
3.5 ADR の発生に関与する薬剤の処方数と ADR 発生率または退院までの期間との関係	17
第 4 節 考察	19

## 第 2 章 多職種チームによる糖尿病を有する患者に対するポリファーマシー対策の有用性に関する研究

### 第 1 節 緒言……………22

### 第 2 節 方法

#### 2.1 試験デザイン……………24

#### 2.2 入院時のポリファーマシー評価のための処方チェックリスト…24

#### 2.3 薬剤師による処方チェックの結果に基づいた多職種チームによる協議及びフォローアップ……………26

#### 2.4 ポリファーマシー対策の評価……………27

#### 2.5 統計解析……………27

#### 2.6 倫理的配慮……………27

### 第 3 節 結果

#### 3.1 患者背景……………28

#### 3.2 処方チェックリストに基づいた薬剤師による入院時の処方確認…30

#### 3.3 多職種チームによる処方の最適化によって減薬された薬剤とその詳細……………31

### 第 4 節 考察……………35

## 第 3 章 ネットワークメタ解析を用いた中等度催吐性化学療法レジメン施行患者に対する制吐対策別のデキサメタゾンの 1 日投与と 3 日投与の有用性の比較

### 第 1 節 緒言……………39

### 第 2 節 方法

2.1	研究デザイン	46
2.2	除外基準	46
2.3	アウトカム評価	47
2.4	研究の選択とデータの抽出	47
2.5	バイアスのリスク評価	49
2.6	統計解析	50
2.7	倫理的配慮	51
第3節 結果		
3.1	対象研究と特徴	52
3.2	各制吐療法における CR-DP および NN-DP の割合	55
第4節 考察		
		62
総括		
		66
謝辞		
		68
引用文献		
		69
略語一覧		
		92

## 序論

薬物療法は内科的治療の中心の一つである。心不全<sup>1)</sup>、脂質異常症<sup>2)</sup>や糖尿病<sup>3)</sup>等の慢性疾患は、継続的に薬剤を服用するため、長期的な服薬管理が必要になる場合が多い。特に、高齢者では複数の慢性疾患を既往として有するため、疾患の治療目的で日常的に多くの薬の内服を必要とする場合がある。実際に、令和4年度社会医療診療行為別統計<sup>4)</sup>によると、65歳以上の外来患者では4人に1人、75歳以上では3人に1人がひとつの医療機関から5剤以上の薬剤を処方されていた。前述したように、高齢者では複数の疾患を既往として有する場合も多く、複数の医療機関を受診していることも考えられ、高齢者の多くが5剤以上の薬剤を服用していることが推察される(図1)。

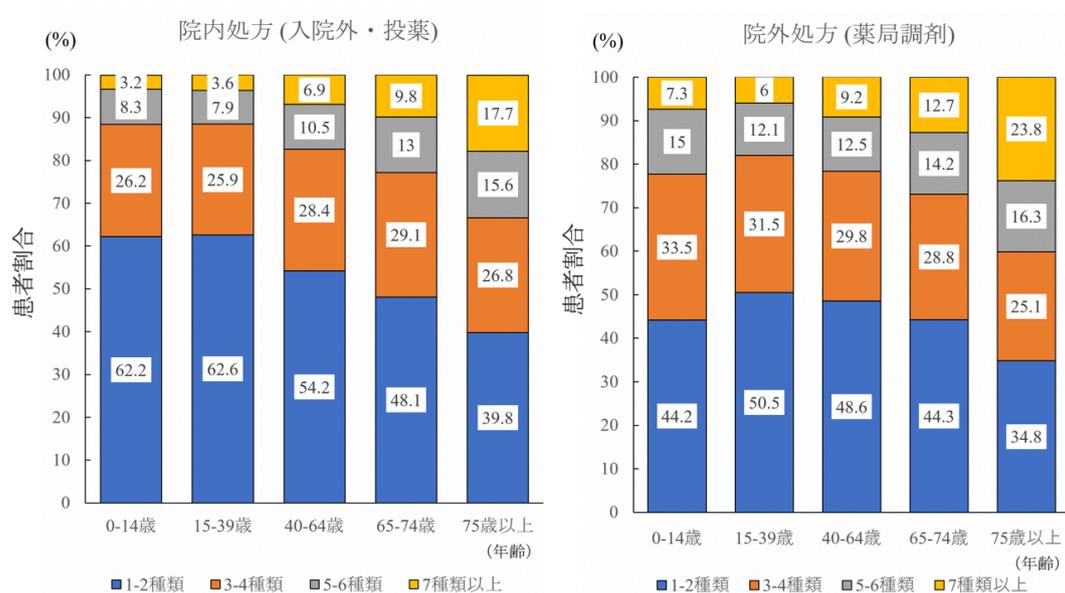


図1. 外来処方における院内処方および院外処方の処方箋あたり薬剤種類数( /月) (文献4より作図)

近年、本邦を含む先進国では高齢化の進行が問題となっており、薬剤の適正使用の観点からポリファーマシーが注目されている。ポリファーマシーは、「潜在的に不適切な処方 (potentially inappropriate medications: PIMs)」を含む多剤内服の状態である。ポリファーマシーの定義は報告によって様々であるが<sup>5)</sup>、一般的には5-6剤以上の内服が継続している状況と定義される<sup>6,7,8)</sup>。ポリファーマシーは、薬物有害事象 (adverse drug reaction: ADR)<sup>7,9)</sup> の発生、入院<sup>10,11)</sup> や死亡リスク<sup>12)</sup> の増加に関連していることが報告されている。本邦において、Kojima らは6種類以上薬剤を内服している高齢者で有意に ADR の発生頻度が高く、5種類以上の薬剤を内服している高齢者で有意に転倒率が高いことを報告している<sup>7,8)</sup> (図2)。

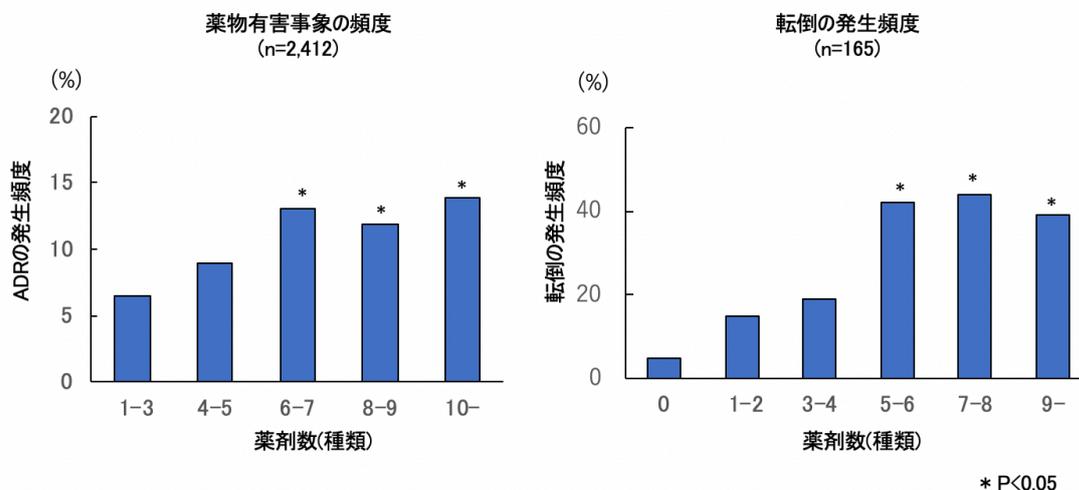


図2. 服用薬剤数と ADR の関係 (文献 7, 8 より作図)

ADR: adverse drug reaction.

ADR は、「医薬品の使用に関連した介入により生じた、著しく有害または不快な反応」と定義されている<sup>13)</sup>。Bates らは、入院患者の 23.6%に 1つ以上の有害事象 (Adverse event: AE) が発生し、その原因として、ADR が最も多かったこと

を報告している<sup>14)</sup>。また、Classenらは、入院中にADRが発生した患者は発生しなかった患者と比較し、有意な死亡率の上昇、入院期間の延長および入院費用の増加が認められたことを報告している<sup>15)</sup>。一方で、ADRの約半数は予防可能であったというメタ解析があり<sup>16)</sup>、予防可能なADRの発生を減らすことは重要である。前述したように、ポリファーマシーはADRの発生と密接に関連しており、ポリファーマシー対策はADRの発生の予防に繋がる。

ポリファーマシーへの対応は、米国のBeers基準や欧州のSTART/STOP criteria、日本老年医学会の「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン」などで示されている<sup>17, 18, 19)</sup>。これらのガイドラインでは、期待される治療効果よりもADRの危険性が高い薬剤群をPIMsとしてリスト化しており、より安全な代替薬の推奨などが記載されている。図3に「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン」における「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」の薬剤がすでに使用されている場合のフローチャートを示す。PIMsを使用している患者では使用法が推奨範囲であるか、減量や中止が可能か、代替薬への変更が可能か等を慎重に判断し、薬剤の継続の可否について検討を行うことが推奨されている。しかし、処方された薬剤が適切であるかの判断は、治療目標や患者本人の希望、医療上の合理性、社会全体の利益に基づいて判定しなくてはならず<sup>20)</sup>、臨床においては慎重な判断が必要である。不適切な減薬はむしろ患者の予後を悪化させる可能性がある。コホート研究ではポリファーマシー対策としてスタチンを中止した患者で、死亡に関するハザード比が1.15倍程度に上昇したということが報告されている<sup>21)</sup>。そのため、日本老年医学会の「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン」では、治療が必要な疾患の過少治療についても言及され、場合に

よっては薬剤を追加することも推奨されている<sup>19)</sup>。ポリファーマシー対策は ADR の発生を予防する上で重要であるが、減薬を適切に行うためには慎重な薬物治療の評価が必要であるため、本邦での ADR およびポリファーマシーへの対応に関する取り組みや研究は十分に行われていないのが現状である。

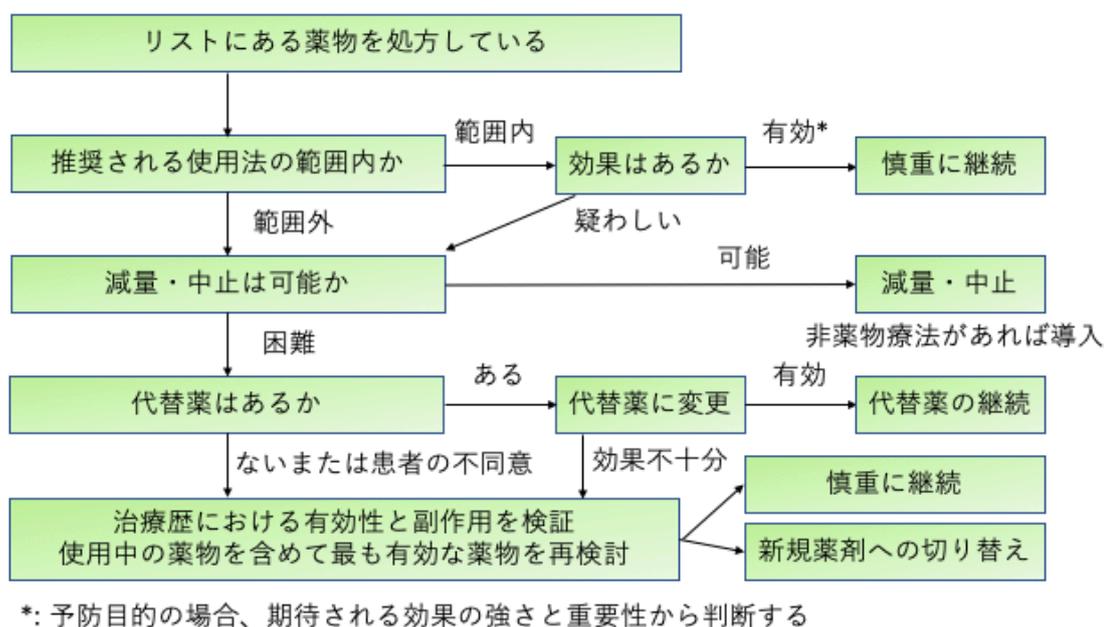


図 3. PIMs を服用している場合の「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」の使用フローチャート (文献 19 より改変)  
potentially inappropriate medications: PIMs.

本研究では、薬剤師がチーム医療の中で、薬剤の適正使用に関して主導的な役割を果たし、ポリファーマシー対策を行うことでADRを減らすことができるのではないかと考え、第1章では高齢の神経筋疾患患者を対象として、ADRの発生状況、ADRの原因、およびADRによる入院期間への影響を調査し、薬剤数とADRの発生および入院期間の関係について検討を行った。第2章では糖尿病のある患者を対象とし、ポリファーマシーに対する処方適正化の取り組みを薬剤師、医師、看護師などの多職種チームで構築し、その効果を評価した。また、第3章ではPIMs削減のための新たなエビデンス構築として、抗がん薬治療を行う患者で、制吐薬として使用される代表的なPIMsの一つである副腎皮質ステロイド薬の使用量削減の可能性についてネットワークメタアナリシスを用いて検討した。

## 第1章 高齢の神経筋疾患患者における薬剤数と薬物有害反応の発生および入院期間の関係についての検討

### 第1節 緒言

ADRは、入院患者に頻繁に発生する有害事象 (Adverse event: AE) の1つである。特に、高齢者では、加齢とともに腎臓などの臓器機能が低下し<sup>22)</sup>、さらに、併存疾患や病状の変化に対して多くの薬剤が使用されるため、ADRが発生しやすい。ADRは、その治療や入院のための費用が必要になるため、医療費に影響をおよぼし、さらに、死亡リスクの上昇と関連していることが報告されている<sup>23,24)</sup>。一方、ADRの発生頻度や重症度は、調査対象となる患者集団や治療内容によって異なるため、報告により数値に幅がある<sup>25,26)</sup>。

Suzukiらは、耳鼻咽喉科病棟に入院した頭頸部がん患者において、感染、口腔粘膜炎、嚥下障害、好中球減少症、不眠症、便秘などのAEが入院期間延長の要因となっていたことを報告している<sup>26)</sup>。さらに、薬物療法によりAEを改善することで、入院期間の延長が抑制されることも明らかにしている<sup>26,27)</sup>。また、Hayashiらは、神経筋疾患の治療目的で入院した高齢患者の約半数が5剤以上の薬剤を服用していたことを報告している<sup>28)</sup>。これらの患者は、神経筋疾患による中枢や末梢神経障害に対する治療に抗てんかん薬、副腎皮質ステロイド、免疫グロブリン、抗凝固薬や抗精神病薬など多くの薬剤が併用され、さらに、患者の多くは慢性疾患を合併しており、多剤併用になりやすいと考えられた<sup>28)</sup>。さらに、Thuermannらは、神経筋疾患患者の18.7%が入院期間中に少なくとも1回のADRを経験したことを報告している<sup>29)</sup>。したがって、神経筋疾患患者は入院中

に ADR の発生リスクが高いと考えられるが、投与された薬剤数と ADR の発生率や入院期間との関連は明らかになっていない。本研究では、65 歳以上の神経筋疾患患者を対象に、薬剤数と ADR の発生率および入院期間との関連を検討した。

## 第2節 方法

### 2.1 対象患者及び研究デザイン

2007年10月から2011年12月までの4年間に岐阜大学医学部附属病院の脳神経内科に入院した715名のうち、薬物療法が実施された65歳以上の神経筋疾患患者135例を対象とした。なお、検査目的で入院した患者は解析対象から除外した。

患者ごとに、神経筋疾患名、併存疾患名、臨床データ、検査データ、処方薬剤名を電子カルテから後方視的に取得した。また、神経筋疾患の重症度を評価する日本語版 modified Rankin Scale (mRS)<sup>30)</sup> は入院時に評価され、その結果を記録した。

### 2.2 ADR の評価

ADR の定義は、「予防、診断、治療、生理学的機能の変更のために使用される通常の用量で、意図せずに起こった有害な薬物反応」とした<sup>13)</sup>。ADR の重症度は、Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE (National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA) ver 4.0 に従って評価した<sup>31)</sup>。また、経腸栄養剤は、神経筋疾患の治療に必要であるためすべて医薬品として分類した。

新規治療、治療の変更、または既存の治療から新たに生じた ADR の発生は、医師、薬剤師、看護師が確認し、電子カルテに記録したものを収集した。Grade 2 以上の ADR には、治療介入が行われた。

### 2.3 処方された薬剤数と ADR の平均 Grade、Grade 2 以上の ADR の発生率および入院期間との関係

入院期間中の最大処方薬剤数と Grade 2 以上の ADR 発生率、または最大処方薬剤数と入院期間との関係を調査した。処方薬剤数は入院中に最も多くの薬剤を使用していた日の薬剤数を用いて解析した。維持液や細胞外液を含む輸液も 1 剤とし、入院期間中の注射薬と内服薬の処方数の合計を最大処方数とした。

### 2.4 統計解析

入院期間は入院から退院までの期間を Kaplan-Meier 法で評価し、Mantel-cox log-rank 検定を用いて 2 群間で比較した<sup>26)</sup>。単変量ロジスティック回帰分析および多変量ロジスティック回帰分析を実施し、Grade 2 以上の ADR が発生した場合のオッズ比 (odds ratio: OR) および 95%信頼区間 (confidence interval: CI) を算出した。入院期間に関連する要因の解析を行うために Cox 比例ハザードモデルを用いた。単変量および多変量解析からハザード比 (Hazard ratio: HR) を算出した。入院期間や ADR の発生と薬剤数との相関を示すため、直線性を示す尺度として相関係数 (R) の 2 乗を算出した。データは SPSS version 22 (SPSS, Chicago, IL, USA) および GraphPad Prism version 6.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) を用いて分析した。P 値 0.05 以下を統計的に有意とみなした。

### 2.5 倫理的配慮

岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会の承認を得た後 (承認番号:27-33)、国内の法令および「人を対象とする生命科学・医学的研究に関

する倫理指針」を遵守して行った。

### 第3節 結果

#### 3.1 患者背景及び ADR の発生率

患者背景を表 1 に示す。対象患者 135 名（男性 70 名、女性 65 名）の年齢中央値は 72.9 歳（5–95<sup>th</sup> percentile: 65.0–83.0 歳）、退院までの平均日数は 34.6 日（5–95<sup>th</sup> percentile: 8.8–105.8 日）であった。入院時内服薬剤数の中央値は 6.5 剤（5–95<sup>th</sup> percentile: 1.0–17.0）であり、74%の患者が 5 種類以上の薬剤を服用していた。全患者の mRS スコアの内訳は、スコア 3 が 19 例（14.1%）、4 が 67 例（49.6%）、5 が 49 例（36.3%）であり、全て 3 以上であった。ADR が発生した患者は 44 例（32.5%）であり、その Grade 別の内訳は、Grade 1 が 6 例（4.4%）、Grade 2 が 23 例（17.0%）、Grade 3 と 4 が 15 例（11.1%）であり、治療介入が必要な Grade 2 以上が 38 例（28.1%）であった。

表 1 患者背景および ADR の発生率

患者数 (男性/女性)	135 (70 / 65)
年齢 (中央値, 5 – 95 <sup>th</sup> percentile)	72.9 (65.0 - 83.0)
入院期間 (中央値 日, 5 – 95 <sup>th</sup> percentile)	34.6 (8.8 - 105.8)
入院時薬剤数 (中央値, 5– 95 <sup>th</sup> percentile)	6.5 (1 - 17.0)
入院中に感染を起こした患者数 (%)	55 (40.7)
Modified Rankin Scale	
0	0
1	0
2	0
3	19 (14.1)
4	67 (17.0)
5	49 (36.3)
入院中に行われた治療 (人数, %)	
ステロイド治療	40 (29.6)
経腸栄養	23 (17.0)
血漿交換療法	5 (3.7)
疾患名 (人数, %)	
中枢神経感染症	23 (17.0)
ニューロパチー	20 (14.8)
筋萎縮性側索硬化症	19 (14.1)
感染症	15 (11.1)
多発性硬化症/視神経脊髄炎	13 (9.6)
重症筋無力症	12 (8.9)
パーキンソン病/多系統萎縮症	8 (5.9)
脳腫瘍	4 (3.0)
肉芽腫性疾患	4 (3.0)
ミオパチー	3 (2.2)
その他	14 (10.7)
薬物有害反応 (患者数, %)	
全 Grade	44 (32.5)
Grade 1	6 (4.4)
Grade 2	23 (17.0)
Grade 3, 4	15 (11.1)
Grade ≥2	38 (28.1)

### 3.2 ADR による入院期間の延長

図 4 に ADR と入院期間の関連を示す。入院期間は、Grade 0 では平均 24.4 日 (95%CI: 8.0–49.7 日) であったのに対し、Grade1 では平均 38.3 日 (95%CI: 20.3–57.8 日)、Grade 2 では平均 47.5 日 (95%CI: 16.0–108.1 日)、Grade 3 と 4 では平均 73.1 日 (95%CI: 25.6–135.0 日) であり、ADR の Grade が高くなるほど入院期間が延長していた (図 4a)。また、Grade 1 以下の入院期間は平均 25.4 日 (95%CI: 8.0–55.4 日) であったが、Grade 2 以上では平均 56.9 日 (95%CI: 16.0–131.0 日) と有意に入院期間が延長していた (HR: 0.335,  $P < 0.0001$ ; 図 4b)。

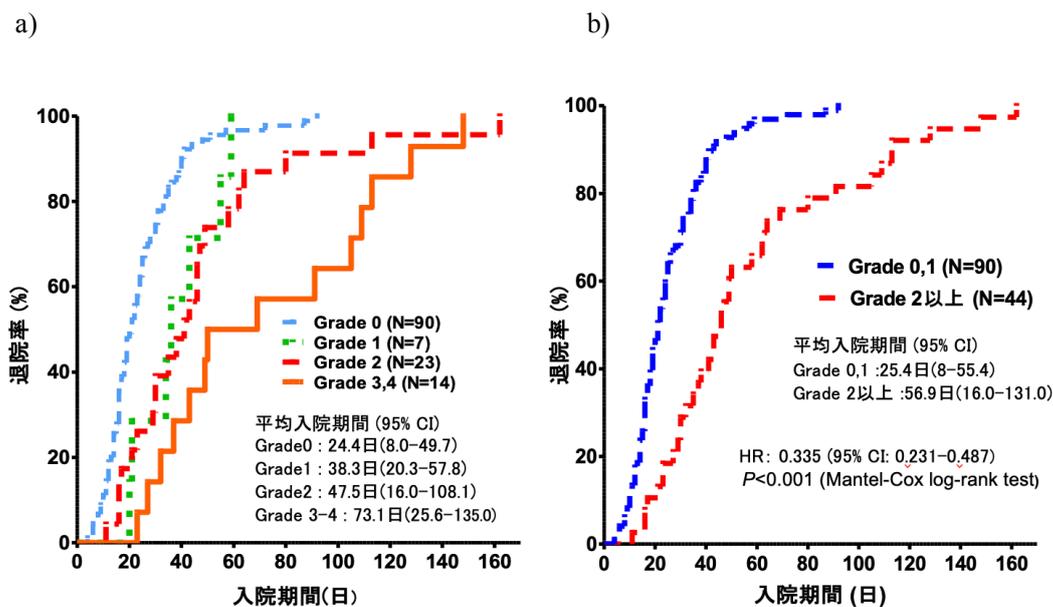
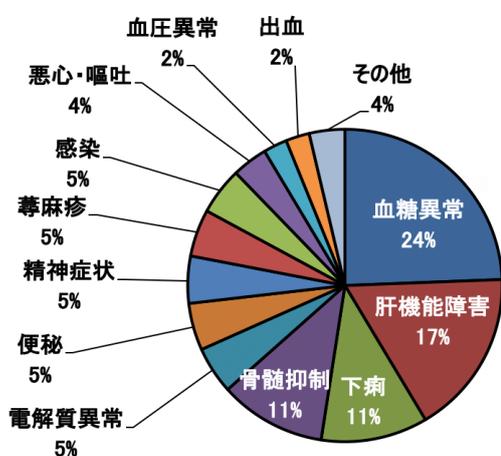


図 4. ADR の発生が入院期間に及ぼす影響

ADR: adverse drug reaction, HR: hazard ratio, CI: confidence interval.

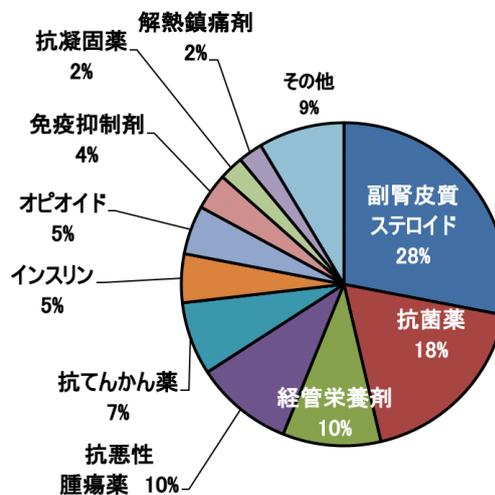
図 5 に ADR の内訳と、原因薬剤の内訳を示す。Grade 2 以上の ADR で最も多かったのは、血糖値の異常 (24%)、次いで肝機能障害 (17%)、下痢 (11%)、骨髓抑制 (11%)、微生物感染 (9%)、電解質異常 (5%)、便秘 (5%)、蕁麻疹 (5%)、感染症 (5%)、精神障害 (4%)、悪心・嘔吐 (4%)、血圧異常 (2%)、出血 (2%) の順であった(図 5a)。また、Grade 2 以上の ADR の発生に関連した薬剤で最も多かったのは副腎皮質ステロイド (28%)、次いで抗菌薬 (18%)、経腸栄養剤 (10%)、抗悪性腫瘍薬 (10%)、抗てんかん薬 (7%)、インスリン (5%)、オピオイド (5%)、免疫抑制剤 (4%)、抗凝固薬 (2%)、解熱鎮痛剤 (2%) の順であった (図 5b)。

(a) ADR の内訳



(n=38)

(b) ADR の原因薬剤の内訳



(n=38)

図 5. ADR 及び ADR の原因薬剤の内訳

ADR: adverse drug reaction.

### 3.3 入院期間の延長に関連する因子

入院期間の延長に関連する要因を明らかにする目的で、Cox 比例ハザードモデルを用いて検討を行った (表 2)。単変量解析では、Grade 2 以上の ADR の発生率 (HR: 0.31、95%CI: 0.20–0.47、 $P < 0.001$ )、処方された薬剤の数 (6 剤以上) (HR: 0.57、95%CI: 0.40–0.81、 $P = 0.002$ )、感染 (HR: 0.54、95%CI: 0.37–0.78、 $P = 0.001$ ) が入院期間延長の有意なリスク要因となっていた。多変量解析では、Grade 2 以上の ADR の発生率 (HR: 0.36、95%CI: 0.23–0.57、 $P < 0.001$ ) のみが入院期間延長の有意なリスク要因として見出された。(表 2)

表 2. 入院期間延長に関する単変量および多変量 Cox 比例ハザード解析

	単変量解析			多変量解析		
	HR	95%CI	<i>P</i> 値	HR	95%CI	<i>P</i> 値
Grade ≥2 ADR	0.307	0.200 – 0.470	< 0.001	0.360	0.228 – 0.570	0.001
処方薬 6 剤以上	0.573	0.404 – 0.811	0.002	0.758	0.530–1.085	0.13
感染症	0.536	0.370 – 0.778	0.001	0.799	0.228 – 1.188	0.267
性別 (女性 )	0.892	0.635 – 1.254	0.511			
CCr (< 30mL/min )	1.358	0.552 – 3.342	0.505			
年齢 (>75)	0.935	0.643 – 1.358	0.723			

HR: hazard ratio, CI: confidence interval, ADR: adverse drug reaction, CCr: creatinine clearance.

### 3.4 Grade 2 以上の ADR の発生に関連する薬剤

表 3 に Grade 2 以上の ADR の発生に関連する薬剤を示す。副腎皮質ステロイド (OR: 4.99、95%CI: 1.73–14.45、 $P = 0.003$ )、抗菌薬 (OR: 4.66、95%CI: 1.74–12.44、 $P = 0.002$ )、腸管栄養剤 (OR: 4.54、95%CI: 1.41–14.64、 $P = 0.011$ ) およびインスリン (OR: 8.84、95%CI: 2.46–31.73、 $P = 0.001$ ) が、Grade 2 以上の ADR 発生と関連することが明らかとなった。(表 3)

**表 3. Grade 2 以上の ADR 発生に関連する薬剤の単変量および多変量ロジスティック回帰分析**

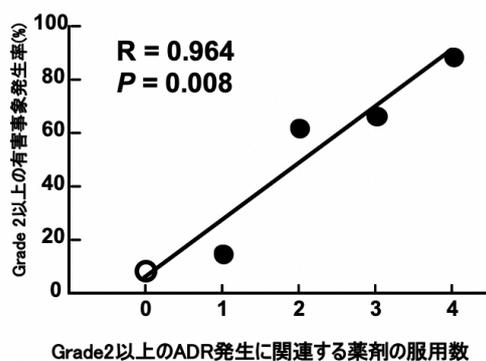
	単変量解析			多変量解析		
	HR	95%CI	$P$ 値	HR	95%CI	$P$ 値
副腎皮質ステロイド	6.035	2.651–13.74	< 0.001	4.992	1.725–14.45	0.003
抗菌薬	4.839	2.156–10.86	< 0.001	4.658	1.744–12.44	0.002
経腸栄養剤	2.852	1.130–7.199	0.027	4.544	1.410–14.64	0.011
インスリン	13.382	4.425–40.47	< 0.001	8.835	2.460–31.73	0.001
抗悪性腫瘍薬	2.595	0.158–42.57	0.504			
抗てんかん薬	1.357	0.566–3.253	0.493			
麻薬	8.229	0.828–81.75	0.072			
免疫抑制剤	1.022	0.190–5.509	0.980			
抗血栓薬	0.944	0.392–2.273	0.898			
解熱鎮痛薬	0.670	0.247–1.815	0.431			

HR: hazard ratio, CI: confidence interval, ADR: adverse drug reaction.

### 3.5 ADR の発生に関与する薬剤の処方数と ADR 発生率または退院までの期間との関係

図 6 に ADR の発生に関与する薬剤の処方数およびそれ以外の薬剤の処方数と ADR 発生率の関連を示す。Grade 2 以上の ADR の発生率は、ADR の発生に関連する薬剤の服用数と密接に関連していた ( $R = 0.964$ ,  $P = 0.008$ ) (図 6a)。一方、ADR に関連する薬剤以外の薬剤の処方数については、Grade 2 以上の ADR の発生率と相関は認められたものの、ADR の発生に関連する薬剤と比べると顕著なものではなかった (図 6b)。

(a) Grade2以上のADRリスク薬剤の服用数と ADR発生率の関係



(b) その他の薬剤の服用数とADR発生率の関係

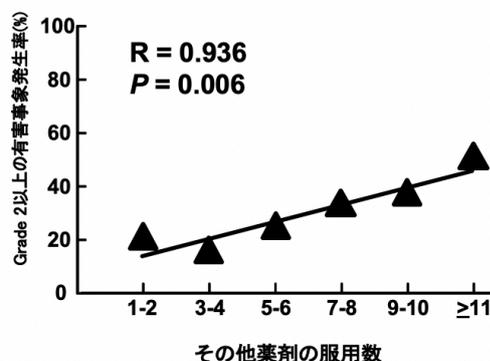
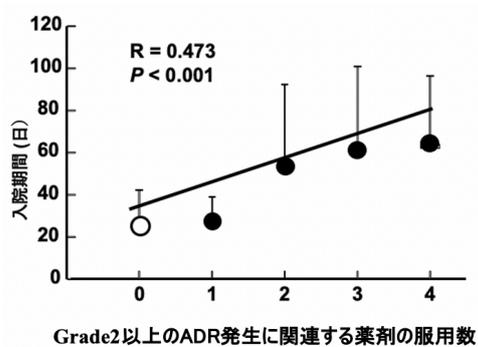


図 6. 薬剤の使用数と Grade 2 以上の ADR 発生の関連

ADR: Adverse drug reaction.

図7に ADR の発生に関与する薬剤の使用数およびそれ以外の薬剤の使用数と入院期間の関連を示す。入院期間は ADR の発生に関連する薬剤の服用数と相関していた ( $R = 0.473$ 、 $P < 0.001$ 、図 7a)。一方、ADR に関連する薬剤以外の薬剤の服用数は退院までの平均期間と有意な相関はなかった (図 7b)。

(a) Grade2以上のADR発生に関連する薬剤の服用数と入院期間の関連



(b) その他の薬剤の服用数と入院期間の関連

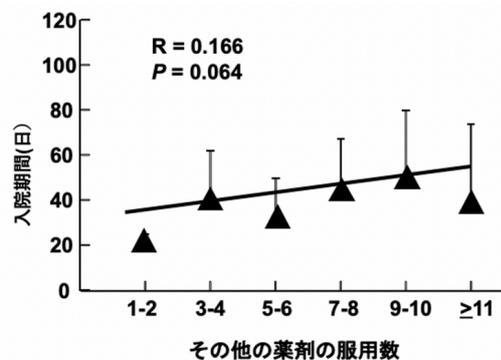


図7. 薬剤の使用数と入院期間の関連

ADR: Adverse drug reaction.

#### 第4節 考察

本研究結果では、脳神経内科病棟に入院した65歳以上の神経筋疾患患者の28%にGrade 2以上のADRが発生しており、Thuermannらが同様の病棟で報告した発生率(18.7%)よりも約10%高かった<sup>29)</sup>。本研究では先行研究と異なり、対象は65歳以上の患者に限定し、ADRはCTCAE ver 4.0に従って評価した。以上より、ADRの発生率の違いは、患者集団およびADRの定義の違いから生じたと考えられる<sup>32,35)</sup>。実際に、Alhawassiらによる系統的レビューにおいて、急性期医療施設に入院した高齢患者におけるADRの発生率は、報告ごとに5.8%~46.3%と大きなばらつきがあった<sup>33)</sup>。さらに、本研究における対象患者の約30%が自己免疫性の神経疾患の患者でステロイドによる治療が実施されていたことから、ADRの発生頻度が高かった可能性がある。副腎皮質ステロイドは、血糖値異常、感染症、精神疾患、消化管出血、血圧異常の発生率と関連しており、Grade 2以上のADRの原因として最も頻度の高かった(図5b)。

中等度から重度のADRの発生率は、入院期間の延長を含む臨床転帰の悪化と関連することが示されている<sup>15,23,29,34)</sup>。Thuermannらは、神経筋疾患患者を対象とした研究で、ADRが発生した患者では発生しなかった患者に比べて入院期間が10日長かったことを報告している<sup>29)</sup>。また、Kojimaらは、大学病院の老年科病棟に入院した高齢患者1,616人(65歳以上)を対象とした研究において、併存疾患が多いこと、低体重指数、日常生活動作依存、老年症候群の構成要素数に加えて、ADRが入院期間の延長に関連する因子であることを示した<sup>34)</sup>。さらに、Suzukiらは、耳鼻咽喉科病棟に入院した患者において、ADRのGradeと入院期

間の長さが関連することを報告している<sup>(26)</sup>。本研究でも同様に **Grade 2** 以上の ADR の発生が入院期間延長のリスク要因となっており、高齢の神経疾患患者の退院までの平均期間は、ADR の **Grade** が上がるにつれて延長していた (図 4a)。

本研究の対象患者の入院時の mRS スコアはすべて 3 以上であり、中等度以上の何らかの障害を有していた。入院期間は疾患そのものの重症度にも影響されるため、mRS スコアが 4 や 5 のような重篤な患者においては、より重篤な mRS スコア 5 の患者において 4 の患者と比べて入院期間が長かった。さらに、**Grade 2** 以上の ADR が発生した場合には、ADR が発生しなかった患者と比較し、入院期間が有意に長かったが、より重症な患者で影響が大きかった (mRS 4: 46.1 日 vs 22.9 日、HR: 0.393、95%CI: 0.244–0.635、 $P < 0.0001$ ; mRS 5: 71.1 日 vs 32.8 日、HR: 0.324、95%CI: 0.174–0.600、 $P = 0.0004$ )。

本研究では、4 種類の薬剤 (副腎皮質ステロイド、抗微生物薬、腸管栄養剤、インスリン) が、**Grade 2** 以上の ADR の発生と関連の強い薬剤であることを示した。さらに、入院期間は、これらの薬剤の服用数が増加するにつれて延長した。一方、これらの薬剤を除いた場合には、入院期間と服用薬剤数に有意な関連は認められなかった (図 7a, 7b)。多剤併用療法は、ADR 発生の危険因子であることが報告されている<sup>7,35,36)</sup>。Prybys らは、ADR 発生リスクは 2 剤投与患者で 13%、5 剤投与患者で 58%、7 剤以上投与患者で 82%に増加することを報告している<sup>36)</sup>。Kojima らは、2412 人の高齢患者 (65 歳以上) を対象とした研究において、6 種類以上の薬剤を服用している患者では、5 種類以下の薬剤を服用している患者よりも ADR の発生率が有意に高いことを報告している<sup>7)</sup>。しかし、ADR の予防や改善のために、どのような薬剤を削減できるかは、症例ごとに異なり、適切

に検討が必要である。本研究では、副腎皮質ステロイド、抗微生物薬、腸管栄養剤、インスリンなどの薬剤が、**Grade 2** 以上の ADR の発生および入院期間の延長に関連する重大なリスクとなっていたが、一方で、これらの薬剤は疾患の治療に不可欠であり、減薬・中止することは困難である。したがって、患者の生活の質 (quality of life: QOL) を維持し、臨床転帰を改善するためには、これらの薬剤に関連する ADR のモニタリングを行い、診療ガイドラインに従って ADR を予防する介入が特に重要であると考えられる<sup>36-40)</sup>。

本研究の限界点として以下の 3 つが挙げられる。1. 単一の医療機関で後方視的に行われたこと、2. サンプル数が比較的少なかったため、データの解析に限界があったこと、3. サンプルが神経筋疾患の急性期の患者に限定されていたことである。これらの研究限界から、他の患者集団への一般化は慎重に行う必要があり、大規模な多施設共同前向き研究を必要とする。

本研究では、65 歳以上の神経筋疾患患者を対象に ADR の発生率を調査したところ、**Grade 2** 以上の ADR の発生率が 28% と高く、さらに、ADR の **Grade** が高くなるほど入院期間は延長することが明らかとなった。また、副腎皮質ステロイド、抗微生物薬、経腸栄養剤、インスリン製剤は、**Grade 2** 以上の ADR が発生する要因となっており、これらの薬剤服用数の増加は、入院期間の延長と関連していた。したがって、ADR のリスクが高い薬剤を含む多剤併用療法を受けている高齢患者では、ADR を予防・改善するために入院中のモニタリングの強化や適切な介入が必要であると考えられる。

## 第2章 多職種チームによる糖尿病を有する患者に対するポリファーマシー対策の有用性に関する研究

### 第1節 緒言

糖尿病は、インスリンの作用不足による慢性的な高血糖を特徴とする代謝疾患であり、様々な合併症を引き起こすことが知られている<sup>41)</sup>。国際糖尿病連合によると、糖尿病を有する患者の数は年々増加しており、2021年には5億3,700万人に達している<sup>42)</sup>。糖尿病の治療には、糖尿病自体の治療と、それに併存する合併症に対する治療の両方の薬物療法が必要である。病状を管理するために様々な薬剤を必要とするため<sup>43)</sup>、糖尿病を有する患者では服用薬剤が多くなる傾向にある<sup>44)</sup>。糖尿病を有する患者におけるポリファーマシーの頻度については、様々な報告があるが、年齢層、ポリファーマシーの定義、疾患群、医療の提供環境によって10-90%と幅がある<sup>44)</sup>。一方で、糖尿病を有する患者では、糖尿病を有さない患者に比べて有意に多くの薬剤を処方され<sup>45,46)</sup>、糖尿病を有する多剤併用患者では、不適切な処方の頻度が高いことが報告されている<sup>46)</sup>。さらに、糖尿病を有する患者におけるポリファーマシー状態は、血糖マネジメント<sup>47,48)</sup>、糖尿病関連合併症<sup>49)</sup>、患者の生活の質 (quality of life: QOL)<sup>50)</sup>、死亡率<sup>51)</sup>などの臨床転帰の悪化に関連していることが報告されている。したがって、糖尿病を有するポリファーマシーの患者では、処方薬の妥当性を定期的に評価することが必要である。

岐阜大学医学部附属病院では、糖尿病を有する患者に対してチェックリストに基づいた薬剤師の処方確認と多職種チームによる協議およびその後のフォロー

ーアップを組み合わせたポリファーマシー対策を実施している。このポリファーマシー対策では、まず入院時に薬剤師がチェックリストを用いて、患者に処方された薬剤の妥当性を評価する。次に、薬剤師による評価をもとに各患者に対して、医師、薬剤師、看護師、栄養士、理学療法士を含む多職種チームで検討を行い、不適切な可能性があるとして評価された処方について、継続の可否を判断している。本研究では、当院で糖尿病を有する患者に対して実施した薬剤師の処方確認と多職種チームによる協議およびその後のフォローアップに基づくポリファーマシー対策の有用性を評価した。

## 第2節 方法

### 2.1 試験デザイン

本研究は岐阜大学医学部附属病院糖尿病代謝内科に入院した患者を対象とし、単施設の後方視的観察研究として実施した。対象患者は、2021年7月から2022年6月の間に糖尿病病棟に入院した入院患者のうち、糖尿病のあるポリファーマシーの患者を対象とした。電子カルテより、後方視的に患者の既往歴、検査値、処方歴および入院中に中止された薬剤とその理由等の情報を収集し、解析に用いた。ポリファーマシーには様々な定義が存在するが、日本の医療保険制度では6種類以上の常用薬を服用している患者について多職種による評価で処方見直しを行い、処方内容が適正化された場合に診療報酬が適用される。本研究ではこれを参考とし、6種類以上の常用薬を服用している場合をポリファーマシーと定義した。

### 2.2 入院時のポリファーマシー評価のための処方チェックリスト

入院時のポリファーマシーを評価するために以下の項目を含む処方チェックリストを作成した(図8)。チェックリストの項目は、日本老年医学会が作成した「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015<sup>19)</sup>」を参考に作成し、PIMsの判定もこのガイドラインに基づいて行った。

処方チェックの項目は以下の通りに定めた。「入院時の処方薬剤数」、「65歳以上でPIMsを服用」、「薬剤管理能力の低下」、「同一薬剤の重複」、「効果・副作用の観点」、「薬物相互作用の点」、「嚥下機能の低下」、「患者の臓器機能に基づく薬剤調節」、「腎機能・肝機能に関わる以下の検査値: estimated glomerular filtration rate

(eGFR), creatinine clearance (Ccr), serum creatinine (Scr), Aspartate transaminase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubine (T-Bil)」。

処方評価票	
ID: _____	
年齢: _____	身長: _____ cm 体重 : _____ kg
体表面積: _____ m <sup>2</sup>	
入院時の処方薬剤数: _____	
処方チェック項目	
<input type="checkbox"/> 薬65歳以上で潜在的に不適切な薬剤 (PIMs) を服用	
<input type="checkbox"/> 薬剤管理能力の低下	
<input type="checkbox"/> 同一薬剤の重複	
<input type="checkbox"/> 効果・副作用の観点	
<input type="checkbox"/> 薬物相互作用の点	
<input type="checkbox"/> 嚥下機能の低下	
<input type="checkbox"/> 患者の臓器機能に基づく薬剤調節	
腎機能	
eGFR _____ mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Ccr: _____ mL/min
肝機能	
AST: _____ U/L	ALT: _____ U/L T-Bil: _____ U/L

図 8. 処方チェックリストの詳細

eGFR: estimated glomerular filtration rate, Ccr: creatinine clearance, Scr: serum creatinine, AST: aspartate transaminase, ALT: alanine aminotransferase, T-Bil: total bilirubine.

### 2.3 薬剤師による処方チェックの結果に基づいた多職種チームによる協議及びフォローアップ

図 9 に、入院時に実施した処方チェックリストに基づいた薬剤師による処方確認と多職種協働レビューによる薬剤処方評価のフローチャートを示す。薬剤師は全患者と面談し、処方チェックリスト (図 8) を用いて入院時の服薬状況を評価し、その結果を患者の電子カルテに記録した。その後、医師、薬剤師、看護師、栄養士、理学療法士で構成される多職種カンファレンスで、薬剤師の評価に基づき患者ごとに薬剤継続の妥当性を検討した。血糖降下薬は糖尿病専門医によって評価するため、多職種検討による評価からは除外した。薬剤の変更を受けた患者は退院まで多職種のスタッフによってモニタリングされ、薬剤変更による治療上の問題がないことを確認した。

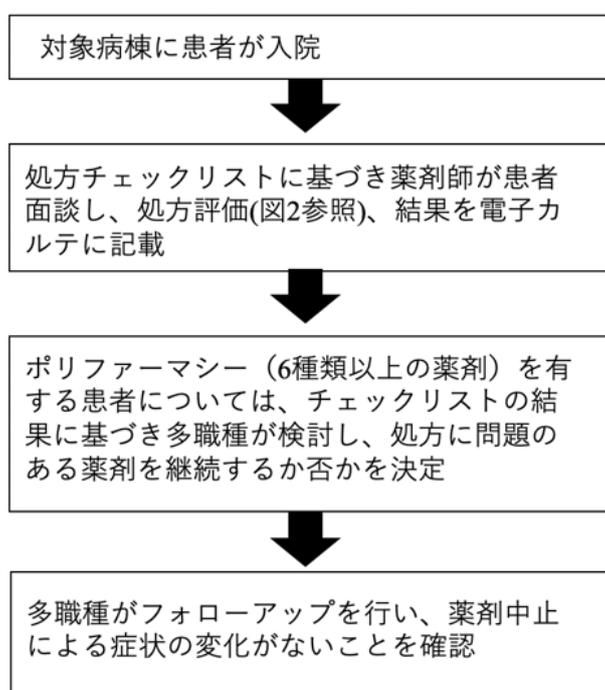


図 9. 入院時に薬物中止を提案する際のフローチャート

## 2.4 ポリファーマシー対策の評価

患者ごとに中止された薬剤の数と中止の理由について調査を行い、入院から退院までに服用していた薬剤数の中央値を比較した。なお、入院中に頓服として投与された薬剤や外用薬（パッチ剤、軟膏剤、点眼薬、点耳薬など）は除外した。

## 2.5 統計解析

統計解析には、EZR (自治医科大学附属さいたま医療センター、日本) を用いた。EZR は R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) のグラフィカル・ユーザー・インターフェースである R コマンダーのカスタマイズ機能を利用し、生物統計学で頻繁に使用される多彩な統計解析機能を組み込んだ統計ソフトである<sup>52)</sup>。患者背景データについて順序変数は中央値で示し、連続変数については四分位範囲 (Interquartile range: IQR) で示した。介入前と介入後の薬剤数の比較にウィルコクソンの符号順位検定を用いた。P 値 0.05 以下を統計的に有意とみなした。

## 2.6 倫理的配慮

岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会の承認を得た後 (承認番号: 2022-178)、国内の法令および「人を対象とする生命科学・医学的研究に関する倫理指針」を遵守して行った。

## 第3節 結果

### 3.1 患者背景

研究期間内に糖尿病代謝内科病棟に入院した患者は308名であった。このうち、入院時に6種類以上の薬を服用していた患者は102名(33.1%)であり、薬剤師は処方チェックリストを用いて、患者が服用していた薬剤の処方確認を行った。表4にポリファーマシー状態にある患者の背景を示す。102名の患者のうち、61名(59.8%)が男性、41名(40.2%)が女性であり、年齢の中央値は72歳(IQR: 64.0–78.3)であった。すべての患者の入院目的が糖尿病の血糖マネジメントであった。ヘモグロビンA1c(Hemoglobin A1c: HbA1c)値の中央値は8.1%(IQR: 7.4–9.0)、糖尿病の治療期間の中央値は16.0年(IQR: 8.8–24.0)であった。入院時に各患者が使用していた薬剤数の中央値は9剤(IQR: 7.0–12.0)であり、糖尿病の治療に関連する血糖降下薬、インスリンを除いた薬剤数の中央値は6剤(IQR: 5.0–9.0)であった。

患者が投薬を受けていた医療機関数の中央値は、1(IQR: 1.0–2.0)であった。

表 4. 糖尿病を有するポリファーマシーの患者の背景

性別, n (%)	
男性	61 (59.8)
女性	41 (40.2)
年齢 (歳) 中央値 (min – max)	72.0 (64.0–78.3)
糖尿病関連	
HbA1c (%) 中央値 (IQR)	8.1 (7.4–9.0)
糖尿病歴 (年) 中央値 (IQR)	16.0 (8.8–24.0)
薬剤数 (剤) 中央値 (IQR)	9.0 (7.0–12.0)
薬剤数 (剤)(血糖降下薬、インスリンを除く) 中央値 (IQR)	6.0 (5.0–9.0)
通院している医療機関数 (箇所) , median (IQR)	1.0 (1.0-2.0)

IQR: interquartile range, HbA1c: hemoglobin A1c.

### 3.2 処方チェックリストに基づいた薬剤師による入院時の処方確認

処方チェックリストに基づいた薬剤師による入院時の処方確認において、すべての患者は処方チェック項目に1つ以上の該当箇所があり、合計で延べ189項目が該当していた。表5に該当した処方チェック項目の内訳を示す。最も多かったのは、「効果や副作用の点から問題がある」(n=84、44.4%)であり、次いで「65歳以上でPIMsを服用」(n=71、37.6%)、「薬剤管理能力の低下」(n=12、6.3%)、「同一薬剤の重複」(n=11、5.8%)、「患者の臓器機能に基づく用量調整」(n=10、5.3%)、「薬物相互作用」(n=1、0.5%)の順であった。

表5. 入院時にチェックリストに基づいた薬剤師の処方確認によりチェックされた項目の内訳

項目	n (%)
効果や副作用の点から問題がある	84 (44.4)
65歳以上でPIMsを服用	71 (37.6)
薬剤管理能力の低下	12 (6.3)
同一薬剤の重複	11 (5.8)
患者の臓器機能に基づく用量調節	10 (5.3)
薬物相互作用	1 (0.5)

PIMs: potentially inappropriate medications.

### 3.3 多職種チームによる処方最適化によって減薬された薬剤とその詳細

薬剤師による処方チェックリストに基づいた入院時の処方確認の結果をもとに、患者ごとに PIMs と評価された薬剤の継続・中止の必要性を検討した。その結果、52 名 (51.0%) の患者で適切な処方への変更が行われ、38 名 (37.2%) の患者で処方されていた合計 83 種類の薬剤 (血糖降下薬とインスリンを除く) が中止された。

図 10 に入院時と退院時の薬剤数を示す。102 名の患者が服用した薬剤数の中央値 (IQR) および平均値(標準偏差)は、入院時 9.0 剤 (IQR: 8–12) および 9.3 ± 2.6 剤から、退院時 9.0 剤 (IQR: 6–10) および 8.4 ± 3.0 剤へと有意に減少した ( $P = 0.0002$ )。

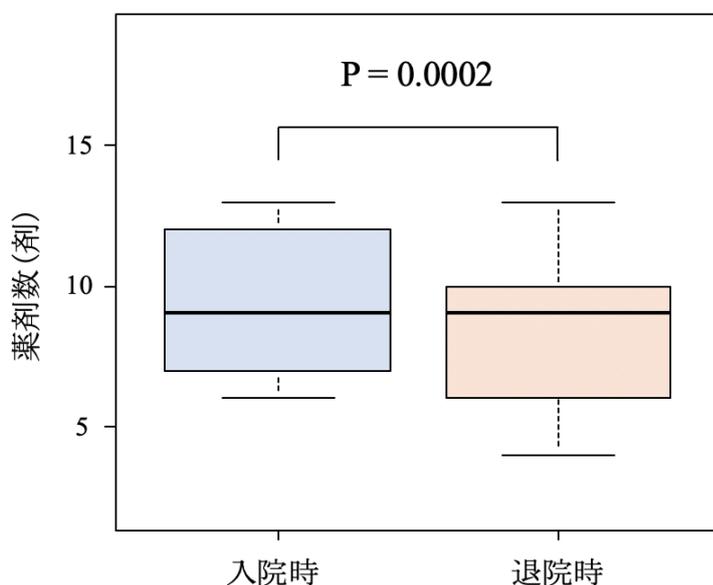


図 10. 入院時および退院時の服用薬剤数の変化

ウィルコクソン符号順位検定

表 6 に中止した薬剤の薬効分類を示す。最も多かったのは消化器官用薬 (n=21、25%) で、次いで降圧薬 (n=13、15.7%)、ビタミン薬 (n=10、12.0%)、鎮痛薬 (n=9、10.8%)、抗ヒスタミン薬 (n=9、10.8%)、睡眠薬/抗不安薬 (n=5、6.0%)、抗血栓薬 (n=4、4.8%)、その他 (n=12、14.5%) の順であった。薬剤中止後の患者の状態についてモニタリングを行ない、臨床症状の悪化はなかった。

表 6. 多職種チームの検討後に中止した薬剤と臨床症状

薬剤の分類	n (%)	症状のある患者数	
		入院時	退院時
消化器官用薬	21 (25)	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>
降圧薬	13 (15.7)	2 (115.2 ± 16.95/67.3 ± 13.74) <sup>b</sup>	0 (118.2 ± 11.34/67.1 ± 13.01) <sup>b</sup>
ビタミン薬	10 (12.0)	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>
鎮痛薬	9 (10.8)	0 <sup>d</sup>	0 <sup>d</sup>
抗ヒスタミン薬	9 (10.8)	0 <sup>e</sup>	0 <sup>e</sup>
睡眠薬/抗不安薬	5 (6)	1 <sup>f</sup>	1 <sup>f</sup>
抗血栓薬	4 (5)	0 <sup>g</sup>	0 <sup>g</sup>
その他	12 (14)	—	—

<sup>a</sup> 消化管出血, <sup>b</sup> ふらつき (収縮期平均血圧/拡張期平均血圧 ± 標準偏差), <sup>c</sup> ビタミン欠乏症による症状, <sup>d</sup> 疼痛, <sup>e</sup> そう痒/アレルギー性鼻炎, <sup>f</sup> 不眠/不安, <sup>g</sup> 血栓症.

各薬剤が中止となった理由について表7に示す。消化器官用薬では「症状がすでに改善している」(n=8)、「副作用のリスクがある」(n=5)、「現在の症状に対して無効」(n=4)、「過剰治療」(n=4)が理由で中止となった。降圧薬の中止理由は「過剰治療」(n=8)、「副作用のリスクがある」(n=5)であった。ビタミン薬の中止理由は「現在の症状に対して無効」(n=8)、「症状がすでに改善している」(n=1)、「副作用のリスクがある」(n=1)であり、鎮痛薬の中止理由は「症状がすでに改善している」(n=3)、「現在の症状に対して無効」(n=3)、「過剰治療」(n=2)、「副作用のリスクがある」(n=1)であった。抗ヒスタミン薬の中止理由は「症状がすでに消失している」(n=9)であった。睡眠薬/抗不安薬の中止理由は「副作用のリスクがある」(n=3)、「現在の症状に対して無効」(n=2)、抗血栓薬では、「副作用のリスクがある」(n=2)、「過剰治療」(n=2)であった。

表 7. 薬効分類毎の薬剤の中止理由

薬剤の分類	薬剤の中止理由 (n)
消化器管薬	症状がすでに消失している (8) 副作用のリスクがある (5) 現在の症状に対して無効 (4) 過剰治療 (4)
降圧薬	過剰治療(8) 副作用のリスクがある(5)
ビタミン薬	現在の症状に対して無効 (8) 症状がすでに消失している (1) 副作用のリスクがある (1)
鎮痛薬	症状がすでに消失している (3) 現在の症状に対して無効(3) 過剰治療 (2) 副作用のリスクがある (1)
抗ヒスタミン薬	症状がすでに消失している(9)
睡眠薬/抗不安薬	副作用のリスクがある (3) 現在の症状に対して無効 (2)
抗血栓薬	副作用のリスクがある(2) 過剰治療(2)
その他	現在の症状に対して無効 (4) 症状がすでに消失している (3) 副作用のリスクがある (3) 過剰治療 (2)

#### 第4節 考察

本研究では、糖尿病を有する患者に対する多職種チームによるポリファーマシー対策の有用性を検討した。本ポリファーマシー対策では、処方された薬剤の適切性を評価するチェックリストを作成し、入院時に薬剤師がチェックリストに基づき処方確認を行った。その後、多職種チームのカンファレンスにて、患者ごとに服用薬剤の継続の必要性を検討し、さらに、薬剤中止後は臨床的に問題がないか多職種でモニタリングを行った。その結果、入院中に糖尿病に関連する治療薬が追加されたにも関わらず、入院時の  $9.3 \pm 2.6$  剤から退院時の  $8.4 \pm 3.0$  剤へと平均服用薬剤数が有意に減少した。また、薬剤中止に伴う臨床上的問題は確認されなかった。

本研究では、血糖コントロールのために入院した糖尿病を有する患者の約 33.1% (102/308) が、入院時に 6 種類以上の薬を服用していた。日本人の 2 型糖尿病を有する患者 4,706 例を対象とした大規模多施設前向き研究において、Komorita らは、33.4% (1574/4706 例) の患者が 6 種類以上の薬剤を服用していたと報告しており、今回の結果とほぼ一致していた<sup>53)</sup>。しかしながら、糖尿病を有する患者におけるポリファーマシー (6 種類以上を定義) の割合は研究によって異なり、METABOLIC study<sup>48)</sup>では 39.4% (529/1342), Silva ら<sup>45)</sup>の報告では 39.4% (1033/2619), Li ら<sup>54)</sup>の報告では 58.0% (1955/3370) とされている。これらの報告間での糖尿病を有する患者のポリファーマシーの発生率の違いは、データ収集方法の違いや、年齢、糖尿病治療期間、合併症の数などの患者集団の特徴から生じていると考えられる。

本研究では、著者らが作成したチェックリストを用いて、薬剤師が処方確認を行い、合計 189 の処方チェック項目が該当した。さらに、該当した項目を多職種チームによるカンファレンスで検討し、83 種類の薬剤が服用中止となった。中止とされた薬剤のうち薬効分類別で最も多かった薬剤は、消化器系用薬であり、次いで降圧薬、ビタミン薬、鎮痛薬、抗ヒスタミン薬、睡眠薬・抗不安薬、抗血栓薬であった。中止理由の多くは、「症状がすでに改善している」、「現在の症状に対して無効」、「副作用のリスクがある」、「過剰治療」であった。抗ヒスタミン薬と抗血栓薬を除く上記の薬効分類は、Hayashi らが以前に脳神経内科に入院したポリファーマシーの患者において中止可能な薬剤として提示したものと一致していた<sup>28)</sup>。さらに、2 型糖尿病を有するポリファーマシーの患者では、ポリファーマシーのない患者と比較して、消化器系薬剤、降圧薬、抗血栓薬、鎮痛薬、睡眠薬・抗不安薬などの薬剤の併用が多かった<sup>48,55)</sup>。したがって、これらの薬効分類に関連する薬剤について、継続すべきか中止すべきかの定期的な見直しは、糖尿病を有する患者におけるポリファーマシー対策として有用であると考えられる。一方、患者が処方を受けている病院や診療所の数は、入院時と退院時で有意差はなく、中央値はいずれも 1 機関であった。

本研究では、血糖降下薬は多職種チームによる処方検討から除外した。インスリン、スルホニルウレア、メトホルミン、グルカゴン様ペプチド-1、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬は、高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015<sup>19)</sup> では PIMs に分類されている。一方で、PIMs に分類されない血糖降下薬を投与した場合にも、血糖が十分にコントロールできない患者には、治療上、PIMs に分類される血糖

降下薬の使用が必要である。

薬剤師主導による処方の見直しが不適切な処方を改善することは、いくつかの研究で報告されている<sup>56-58)</sup>。Setoらは、医師、薬剤師、病棟看護師、認知症看護認定看護師からなる多職種チームによる処方見直しにより、入院時にポリファーマシーを有する75歳以上の整形外科入院患者のPIMsが、薬剤師や医師による組織的介入を行わない場合と比較して有意に減少したことを報告している<sup>59)</sup>。本研究では、糖尿病を有するポリファーマシーの患者に対して、薬剤師が独自のチェックリストを用いて処方確認を行い、処方薬の妥当性を評価した。その後、薬剤師、医師、看護師、栄養士、理学療法士で構成される多職種チームにより薬剤師のチェック結果に基づいて検討を行い、服用薬を継続すべきかを判断した。また、変更後の臨床症状の変化について経過観察を行うことで、先行研究と同様に服用薬剤数が減少するという結果が得られた。以上より、薬剤師による処方確認とその後の多職種チームによる処方の再検討が、糖尿病を有する患者のポリファーマシーに対する有用な介入であることが示唆された。

本研究にはいくつかの制限がある。少数例の後方視的研究でかつ非無作為化観察デザインとして行ったため、未知のさまざまな患者選択バイアスが生じた可能性がある。退院後の追跡調査についても実施することができなかった。さらに糖尿病を有する患者におけるポリファーマシーは、糖尿病に関連した合併症や死亡率を含む臨床転帰の悪化に関連することがいくつかの報告で明らかにされている<sup>44-48)</sup>ため、今回のようなポリファーマシー対策が糖尿病を有する患者の臨床転帰に及ぼす影響については、長期的な評価が必要である。

結論として、薬剤師がチェックリストに基づき処方確認を行い、その後の多職種チームによる処方の再検討を組み合わせたポリファーマシー対策は、糖尿病を有するポリファーマシーの患者における不適切な薬剤やPIMsを減らすために有用であった。

### 第3章 ネットワークメタ解析を用いた中等度催吐性化学療法レジメン施行患者に対する制吐対策別のデキサメタゾンの1日投与と3日投与の有用性の比較

#### 1節 緒言

副腎皮質ステロイドは様々な疾患の治療に使用される一方で、有害事象の多い薬剤であり、日本老年医学会のガイドラインでも PIMs として示されている<sup>19)</sup>。長期服用時には、感染症、静脈血栓塞栓症、血管壊死、骨折などの重篤な急性合併症や、糖尿病、高血圧、骨粗鬆症などの慢性疾患、異所性クッシング症候群等の原因となることが報告されている<sup>60-72)</sup>。一方、Waljee らは1ヶ月以内(平均6日程度)の短期的な副腎皮質ステロイド薬の服用でも敗血症、静脈血栓症、骨折のリスクが有意に上昇することを報告しており<sup>73)</sup>、使用期間の長さに関わらず ADR の発生に注意が必要で、最小限の使用に止めることが望ましいと考えられる。

抗悪性腫瘍薬による化学療法を施行する際の悪心・嘔吐 (chemotherapy-induced nausea and vomiting: CINV) は、患者の生活の質 (quality of life: QOL) や治療アドヒアランスを低下させるのみならず、治療効果の低下にもつながる。そのため、患者の QOL を改善し、化学療法の効果を最大限得るためには、CINV の適切なコントロールが重要である。

化学療法施行時の CINV のリスクは抗がん薬自体の催吐性により、高度催吐性リスク (high emetic risk chemotherapy: HEC)、中等度催吐性リスク (moderate emetic risk chemotherapy: MEC)、軽度催吐性リスク、最小度催吐性リスクに分類され、CINV の予防対策は催吐性リスクに基づいて推奨される。合成副腎皮質ス

テロイドの一つである Dexamethasone (DEX) は特に遅発期の悪心に対して顕著な予防効果を示すことが知られており、制吐薬として CINV の予防に使用されている。一方、DEX は CINV 予防のような短期間使用でも、血糖値の上昇<sup>74)</sup>、骨塩量の減少<sup>75)</sup>などのステロイド誘発性の有害事象を引き起こす可能性がある<sup>78)</sup>ことが示されている。

表 8 に日本癌治療学会が推奨する催吐性リスクに応じた制吐対策を示す。通常 HEC に対しては、neurokinin-1 受容体拮抗薬 (NK1RA)、5-hydroxytryptamine<sub>3</sub> (5-HT<sub>3</sub>) 受容体拮抗薬 (5HT3 RA)、DEX の 3 剤併用が推奨され、DEX の投与期間は計 4 日間が推奨される。また、MEC に対しては、5HT3 RA、DEX の 2 剤併用療法が推奨されており、DEX の投与期間としては計 3 日または 4 日が推奨されている。

一方、DEX の投与量を抑制する試みとして、5HT3 RA を第一世代のグラニセトロンをより作用時間の長い第二世代のパロノセトロンに変更することで DEX の投与期間を 1 日に短縮する DEX-sparing 戦略が試みられている。これまでに DEX-sparing 戦略が通常の制吐対策に対して非劣性であることがいくつかの研究およびメタアナリシスで示されており<sup>77-83)</sup>、HEC を対象とした検討では、第 III 相ランダム化試験において、アントラサイクリン+シクロホスファミド療法が施行された患者に対して、NK1RA およびパロノセトロンを併用した場合に DEX の 1 日投与が 3 日投与に対して非劣性であった。一方、シスプラチンを含む化学療法が施行された患者では、DEX の 1 日投与では CINV を抑制するには不十分であることが示されている<sup>84)</sup>。このため、海外のガイドラインでは、シスプラチンを含む化学療法が施行された患者に対しては、遅発期 (Delayed phase:

DP) に DEX を継続して投与することが推奨されており<sup>85-88)</sup>、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドラインでは、DEX-sparing 戦略は、CINV の特異的な危険因子が少ないか、副腎皮質ステロイドに不耐性の患者に限定することを推奨している<sup>85)</sup>。

これまで、国内外のガイドラインにおいてカルボプラチンは MEC に分類されてきたが、近年カルボプラチンは HEC に相当する誘吐リスクを持つとされ<sup>85,89-91)</sup>、現在、国内外のガイドラインで曲線下面積 (area under the curve: AUC) 4 mg/mL/分以上を投与する場合には、カルボプラチンに対する制吐対策として HEC と同様の NK1RA と 5HT3RA および DEX を組み合わせた 3 剤併用療法を行うことが推奨されている<sup>85,89-91)</sup> (表 9)。

表 8. 催吐リスクに応じた制吐対策 (日本癌治療学会 2015 より)

<p>高度催吐性リスク化学療法 (HEC)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ day1 アプレピタント 125 mg, day 2,3 アプレピタント 80 mg</li> <li style="padding-left: 2em;">または day1 ホスアプレピタント 150 mg</li> <li>・ 5-HT3 受容体拮抗薬</li> <li>・ デキサメタゾン day 1 9.9 mg (iv), day 2-5 8 mg (po)</li> <li style="padding-left: 2em;">(ただし、場合によっては day 5 省略可能)</li> </ul>
<p>中等度催吐性リスク化学療法 (MEC)</p> <p>※カルボプラチン(AUC4) 使用時は HEC に準ずる</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ day 1 アプレピタント 125 mg, day 2-4 アプレピタント 80 mg (ただし、場合によっては day 2-4 省略可能)</li> <li style="padding-left: 2em;">または day 1 ホスアプレピタント 150 mg (iv)</li> <li>・ 5-HT3 受容体拮抗薬</li> <li>・ デキサメタゾン day 1 4.95 mg (or 3.3 mg) (iv), day2-4 デキサメタゾン 4 mg (po)</li> </ul> <p>その他</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ day 1 5-HT3 受容体拮抗薬</li> <li>・ day 1 デキサメタゾン 9.9 mg (6.6 mg) (iv) day 2, 3, 4 デキサメタゾン 8 mg (ただし場合によっては day 4 省略可能)</li> </ul>
<p>軽度催吐性リスク化学療法</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ day 1 デキサメタゾン 6.6 mg (or 3.3 mg) (iv)</li> </ul>
<p>最小度催吐リスク</p> <p style="padding-left: 2em;">予防的な制吐療法は推奨されない</p>

HEC: high emetic risk chemotherapy, MEC: moderate emetic risk chemotherapy, po: per os, iv: intravenous injection, 5-HT3: 5-hydroxytryptamine, AUC: area under the curve.

表 9. カルボプラチンに対する標準制吐療法の推奨について

	ASCO	MASCC	JSCO	NCCN
DEX	○	○	○	○
5HT3RA	○	○	○	○
NK1RA	○	○	○	○
オランザピン				○

DEX: dexamethasone, 5HT3RA: 5-hydroxytryptamine3 receptor antagonist, NK1RA: neurokinin-1 receptor antagonist, ASCO: american society of clinical oncology, MASCC: multinational association of supportive care in cancer, JSCO: japanese society of clinical oncology, NCCN: national comprehensive cancer network.

表 10 にカルボプラチン含有化学療法施行時およびカルボプラチン以外の MEC に該当する化学療法が施行される場合の DEX の投与期間、NK1 受容体拮抗薬の投与期間の推奨を示す。DEX の推奨投与期間は国内外のガイドラインで異なっており、カルボプラチン以外の MEC に該当する化学療法が施行される場合の患者に対する制吐対策強化のオプションとして、カルボプラチン投与時と同様、NK1RA を追加することも国内外のガイドラインで推奨されている<sup>85,89)</sup>。DEX は悪心の抑制に効果を示すため、特に DP に生じる遅発性嘔吐の抑制に重要である。また、Iihara らは、カルボプラチンに伴う CINV は急性期ではなく DP に起こることを示した<sup>92)</sup>。臨床における前向き観察研究のデータを用いた傾向スコアマッチングによるレトロスペクティブ研究では、制吐対策として 3 剤併用制吐対策を行ったカルボプラチン投与患者において、DEX の 3 日投与が DEX の 1 日投与よりも有意に制吐効果が優れることが明らかとされている<sup>93)</sup>。

表 10. 各種ガイドラインにおける MEC に対する制吐療法に使用する薬剤の投与期間

	ASCO	MASCC	JSCO	NCCN
Non-CBDCA MEC				
DEX	推奨記載なし	推奨記載なし	推奨記載なし	3 日
5HT3RA	1 日	1 日	1 日	1 日
NK1RA	※3 日 (オプション)	※3 日 (オプション)	※3 日 (オプション)	※3 日 (オプション)
CBDCA				
DEX	1 日	1 日	3 日	4 日
5HT3RA	1 日	1 日	1 日	1 日
NK1RA	3 日 (125 mg→80 mg)			
オランザピン				4 日

DEX: dexamethasone, 5HT3RA: 5-hydroxytryptamine3 receptor antagonist, NK1RA: neurokinin-1 receptor antagonist, CBDCA: carboplatin, ASCO: american society of clinical oncology, MASCC: multinational association of supportive care in cancer, JSCO: japanese society of clinical oncology, NCCN: national comprehensive cancer network.

以上のように制吐療法における DEX の投与期間の推奨はそれぞれ異なっており、またオプションとして NK1RA が追加される場合や第二世代のパロノセトロンを用いた場合等、複雑な背景も有するため、カルボプラチン含有レジメンを施行された患者、カルボプラチン以外の MEC に該当する化学療法を施行された患者のいずれにおいても DEX-sparing 戦略や NK1RA を追加した場合の有用性を検討したランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) は行われていない。

そのため、本研究ではカルボプラチン含有レジメンを施行された患者、カルボプラチン以外の MEC に該当する化学療法を施行された患者で、3 剤併用制吐対策を行った場合の遅発性 CINV の予防のための DEX の投与日数とその効

果を明らかにし、PIMs である DEX の使用を削減する目的で、NK1RA と併用した場合の DEX の 1 日投与と DEX の 3 日投与の比較をネットワークメタ解析 (network meta- analysis: NMA) を用いて行った。

## 第2節 方法

### 2.1 研究デザイン

本研究は、カルボプラチン含有レジメンを施行された患者およびカルボプラチン以外の MEC に該当する化学療法が施行された患者に対する NCCN ガイドラインに記載された CINV の予防対策の効果を検証するために、NK1RA および長時間作用型の 5HT3RA または短時間作用型の 5HT3RA を併用した 3 剤併用療法を用いた場合の DEX 1 日投与と DEX 3 日投与の効果を比較した<sup>85)</sup>。本研究は Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses ガイドラインに従ってデザインし、プロスペクティブ試験として登録 (PROSPERO 登録番号: CRD42021256346) を行った。

### 2.2 除外基準

世界的に入手可能な英語論文として発表された無作為化臨床試験 (第 II 相または第 III 相) のうち、カルボプラチン含有レジメンが施行された、またはカルボプラチン以外の MEC に該当する化学療法を施行された成人がん患者において、制吐薬の有効性を比較した試験で、制吐対策として以下のうち 2 つを比較した試験を収集対象とした: (1) 3 日間の DEX と NK1RA の併用 (3-DEX + NK1RA)、(2) 1 日の DEX と NK1RA の併用 (1-DEX + NK1RA)、(3) 3 日間の DEX (3-DEX)、(4) 1 日の DEX (1-DEX)。

また、オランザピンやメトクロプラミドなど、制吐対策として DEX、5HT3RA、NK1RA 以外の薬剤を用いた研究は除外した。

### 2.3 アウトカム評価

主要評価項目は、DP 中（化学療法開始後 24～120 時間）の嘔吐完全抑制（Complete response: CR: 嘔吐なし、救援薬なし）とした。副次評価項目は、DP 期間中に吐き気がないこと（No vomiting and no nausea (NN)-DP）とした。主要評価項目である DP 中の CR については、カルボプラチン含有の化学療法を受けた患者について、第 1 世代 5HT3RA の 3 日間投与および第 2 世代 5HT3RA である長時間作用型のパロノセトロン単回投与が実施された患者についての 2 種類のサブグループ解析を行った。すべてのアウトカム評価において、計画された化学療法のうち 1 コース目のデータを抽出し、解析に用いた。

### 2.4 研究の選択とデータの抽出

PubMed および Ovid-MEDLINE を用いて、2021 年 5 月 15 日までに発表された該当する RCT を系統的に検索した。検索式の詳細を表 11 に示す。検索語句は以下の通りとし、“chemotherapy-induced nausea and vomiting”、“moderately emetogenic chemotherapy”、“steroid-sparing”、“neurokinin-1 receptor antagonists”、“fosaprepitant”、“ezlopitant”、“netupitant”、“rolapitant”、“aprepitant” という用語を組み合わせて、関連する論文を検索した。また、検索に該当した総説やメタアナリシスで用いられた文献リストについても検索した。2 人の査読者が独立して、関連するすべての研究の抄録を評価して適格性を確認し、組み入れを決定した研究から、研究デザイン、研究集団の特徴、組み入れ基準、転帰、化学療法レジメン、制吐レジメンなどの詳細を抽出した。2 人の査読者の決定を

それぞれ比較し、意見の相違があった時は2人の査読者の合意により採否を決定した。

表 11. 使用した検索式

#1	<p>(“nausea”[TW] OR “vomiting”[TW] OR “nausea or vomiting”[TW] OR “chemotherapy-induced nausea or vomiting”[TW] OR “complete control”[TW] OR “total control”[TW] OR “complete response”[TW]) AND (“dexamethasone”[TIAB] OR “dexamethasone sparing”[TW] OR “dexamethasone-sparing”[TW] OR (“dexamethasone”[TW] AND “one-day”[TW]) OR (“dexamethasone”[TW] AND “single day”[TW])) AND (“moderate emetic risk”[TW] OR “MEC”[TW] OR “aldesleukin”[TW] OR “amifostine”[TW] OR “azacitidine”[TW] OR “bendamustine”[TW] OR “busulfan”[TW] OR “carboplatin”[TW] OR “carmustine”[TW] OR “clofarabine”[TW] OR “cyclophosphamide”[TW] OR “cytarabine”[TW] OR “dactinomycin”[TW] OR “daunorubicin”[TW] OR “dinutuximab”[TW] OR “doxorubicin”[TW] OR “epirubicin”[TW] OR “trastuzumab deruxtecan”[TW] OR “idarubicine”[TW] OR “ifosfamide”[TW] OR “irinotecan”[TW] OR “lurbinectedin”[TW] OR “melphalan”[TW] OR “methotrexate”[TW] OR “oxaliplatin”[TW] OR “temozolomide”[TW] OR “trabectedin”[TW]) NOT (“olanzapine”[TI] OR “multiple myeloma”[mh] OR “lymphoma”[mh] OR “rituximab”[TIAB] OR “amyloidosis”[mh] OR “leukemia”[mh])</p>
----	---

#2	<p>(“nausea”[TW] OR “vomiting”[TW] OR “nausea or vomiting”[TW] OR “chemotherapy-induced nausea or vomiting”[TW] OR “complete control”[TW] OR “total control”[TW] OR “complete response”[TW]) AND (“MK-0869”[TW] OR “L-754,030”[TW] OR “CJ-11,974”[TW] OR “fosaprepitant”[TW] OR “casopitant”[TW] OR “ezlopitant”[TW] “NK-1”[TW] OR “NK1”[TW] OR “neurokinin-1”[TW] OR “netupitant”[TW] OR “rolapitant”[TW] OR “aprepitant”[TW]) AND (“moderate emetic risk”[TW] OR “MEC”[TW] OR “aldesleukin”[TW] OR “amifostine”[TW] OR “azacitidine”[TW] OR “bendamustine”[TW] OR “busulfan”[TW] OR “carboplatin”[TW] OR “carmustine”[TW] OR “clofarabine”[TW] OR “cyclophosphamide”[TW] OR “cytarabine”[TW] OR “dactinomycin”[TW] OR “daunorubicin”[TW] OR “dinutuximab”[TW] OR “doxorubicin”[TW] OR “epirubicin”[TW] OR “trastuzumab deruxtecan”[TW] OR “idarubicine”[TW] OR “ifosfamide”[TW] OR “irinotecan”[TW] OR “lurbinectedin”[TW] OR “melphalan”[TW] OR “methotrexate”[TW] OR “oxaliplatin”[TW] OR “temozolomide”[TW] OR “trabectedin”[TW]) NOT “olanzapine”[TI]</p>
#3	#1 OR #2

## 2.5 バイアスのリスク評価

2名の査読者が独立して、無作為化過程、意図した介入からの逸脱、転帰データの欠落、転帰の測定、報告結果の選択、および含まれる研究のその他のバイアス (表 12) によるバイアスのリスクを、コクラン共同計画 (<http://www.cochrane.de>) による無作為化試験のための改訂コクランリスクオブバイアスツール (RoB 2) を用いて評価した。見解の不一致は2人の査読者間の同意により解消した。

表 12. バイアスのリスク

	無作為化プロセス	意図した介入からの逸脱	転帰データの欠落	成果の測定	報告された結果の選択	Overall bias
Aridome_2016	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Celio_2011	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Furukawa_2015	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Ito_2014	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Kaushal_2015	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Kim_2017	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Komatsu_2015	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Maehara_2015	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Matsuura_2015	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Nishimura_2015	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Rapoport_2010	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Schwartzberg_2015	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Sugimori_2017	Some concerns	Low	Low	Low	Low	Some concerns
Tanioka_2013	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Weinstein_2016	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Yahata_2016	Low	Low	Low	Low	Low	Low

## 2.6 統計解析

複数の制吐療法を比較するために、ベイズ法を用いた群ベースの NMA を実施した。NMA とは、個々の試験における治療の直接比較と試験間の直接比較を同時に行うことができる手法である<sup>94)</sup>。R のパッケージである `pcnetmeta` に含まれる `nma.ab.bin` 関数を用いて、各制吐方法における CR-DP と NN-DP の割合を集計した<sup>95)</sup>。異質性の尺度である I<sup>2</sup> は 50%以上で統計的に有意であるとした。今回の NMA に使用した臨床試験の異質性 I<sup>2</sup> はそれぞれの臨床試験によ

って幅があったため (8.1–88.2%)、異質性を考慮するためにランダム効果モデルを使用し、治療間の相関は異なると仮定した。不均一性を考慮するためにバーンイン期間を 10,000 回として 3 チェーン、間引き回数は 0 と設定し、50,000 回の推定反復を行い、最終的に 120,000 回の推定反復結果を解析に使用した。NMA の結果は、95%信頼区間 (confidence interval: CI) に対応させることのできる事後中央値を用いて推定した。一方の 95%CI の下限が他方の 95%CI の上限を上回った場合に統計的に有意であるとした。

## 2.7 倫理的配慮

岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会の承認を得た後 (承認番号:2019-024)、国内の法令および「人を対象とする生命科学・医学的研究に関する倫理指針」を遵守して行った。

## 第3節 結果

### 3.1 対象研究と特徴

図 11 に研究選択プロセスを示す。データベースの検索により見出された CINV に関する 745 の発表論文のうち、潜在的に重要な 24 のランダム化比較試験に着目した。その後、以下の理由により 7 試験を除外した。制吐予防としてコルチコステロイドを使用していない (n=2)<sup>96,97)</sup>、米国食品医薬品局 (food and drug administration: FDA) により承認されていないカソピタントを使用している<sup>98)</sup>、クロスオーバーデザインを使用し、最初の化学療法の結果が報告されていなかった (n=1)<sup>99)</sup>、MEC の連日投与を含む化学療法を検討した (n=2)<sup>100,101)</sup>、または研究目的のエンドポイントを検討しなかった (n=1)<sup>102)</sup>。

最終的に、17 件の試験が解析の対象となった。<sup>78,79,103-117)</sup>。また別に 1 つの論文<sup>118)</sup> は、解析対象とした研究<sup>113)</sup>の事後解析であったため、サブグループ解析に使用した。

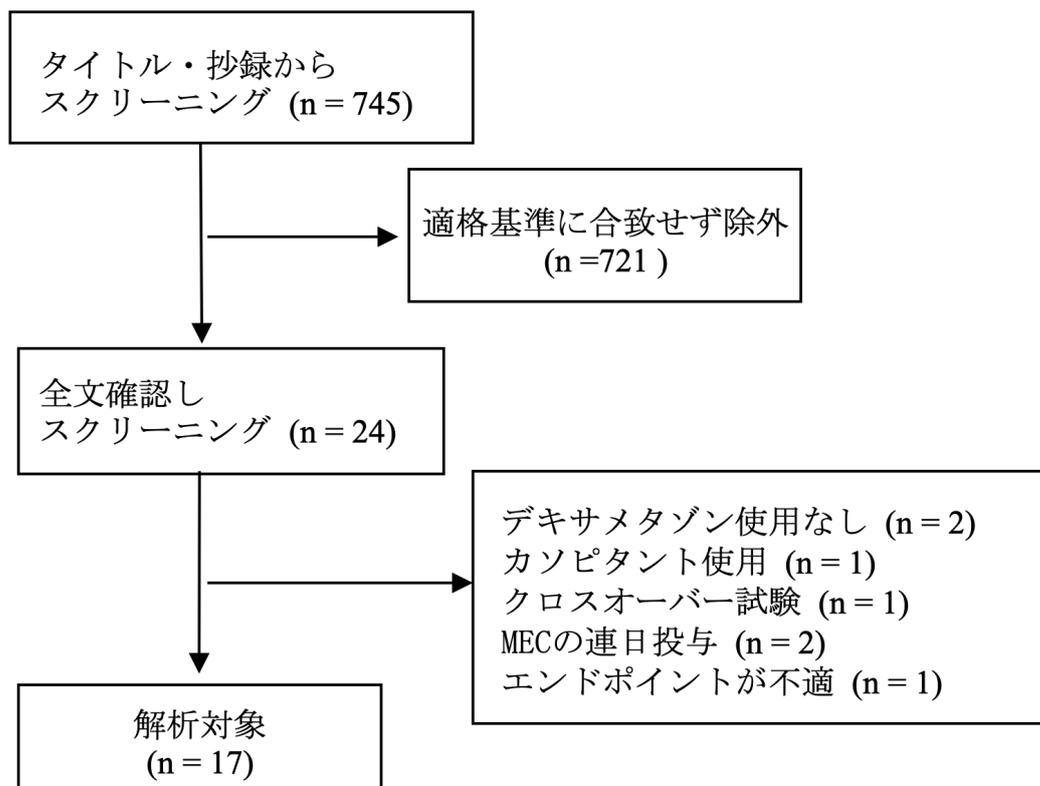


図 11. 解析対象試験の抽出

MEC: moderate emetic risk chemotherapy.

表 13 に、組み入れられた全試験の特徴を示す。8 つの試験が 3-DEX + NK1RA と 3-DEX を比較しており<sup>103,105,106,108,109,111,112</sup>、5 つの試験が 1-DEX + NK1RA と 1-DEX を比較していた<sup>107,112,113,116,117</sup>。また、4 つの試験が 3-DEX と 1-DEX を比較していたが<sup>78,79,104,110</sup>、3-DEX + NK1RA と 1-DEX + NK1RA を直接比較した試験はなかった (図 12)。この NMA に組み入れられた 4534 人の患者のうち、11.0% (n = 499) が 3-DEX + NK1RA を、31.7% (n = 1430) が 1-DEX + NK1RA を、18.5% (n = 839) が 3-DEX を、38.8% (n = 1758) が 1-DEX を実施さ

れていた。カルボプラチン含有の化学療法が施行された患者の割合は 49.6% (n = 2250) であった。NK1RA 投与群では、アプレピタントが 57.5% (n = 1113)、ホスアプレピタントが 25.9% (n = 502)、ロラピタントが 16.6% (n = 322) であった。5HT3RA 投与群では、42.4% (n=1923) が初日のみ第 1 世代の 5HT3RA を投与され、35.4% (n = 1603) が初日から 3 日目まで第 1 世代の 5HT3RA を投与されており、19.7% (n = 895) がパロノセトロンを投与されていた。残りの 2.5% (n = 113) に投与された 5HT3RA の種類は不明であった。

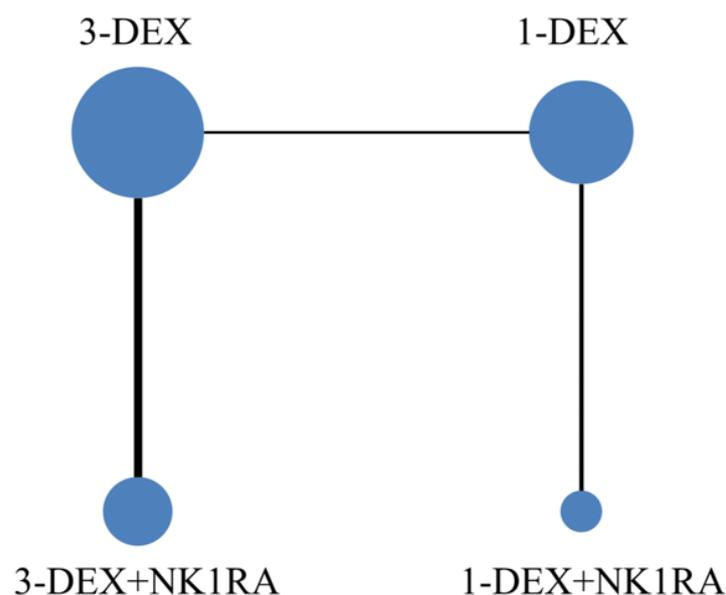


図 12. カルボプラチンおよび MEC が施行された患者における NK1 拮抗薬およびデキサメタゾン 1 日投与と 3 日投与のネットワーク図

DEX: dexamethasone, 3-DEX: 3 days of dexamethasone, 1-DEX: 1 day of dexamethasone, MEC: moderate emetic risk chemotherapy, NK1RA: neurokinin-1 receptor antagonist.

表 13. 解析対象とした試験の一覧

試験名	抗がん薬または 催吐性リスク	5HT <sub>3</sub> RA	比較群		対照群	
			NK <sub>1</sub> RA	DEX	NK <sub>1</sub> RA	DEX
Aridome 2016	L-OHP	第一世代	あり	3日間	なし	3日間
Ito 2014	CBDCA	第一世代				
Kaushal 2015	CBDCA	Palo				
Kusagawa 2015	CBDCA	Palo				
Maehara 2015	CBDCA	第一世代				
Nishimura 2015	L-OHP	第一世代				
Sugimori 2017	CBDCA	Palo				
Tanioka 2013	CBDCA	第一世代	あり	1日間	なし	1日間
Kim 2017	MEC	第一世代				
Rapoport 2010	MEC	第一世代				
Schwartzberg 2015	MEC	第一世代 3日間投与				
Weinstein 2016	MEC	第一世代				
Yahata 2016	CBDCA	第一世代	なし	3日間	なし	1日間
Celio 2011	MEC	Palo				
Furukawa 2015	CBDCA	Palo				
Komatsu 2015	L-OHP	Palo				
Matsuura 2015	CBDCA	Palo				

5HT<sub>3</sub>RA: 5-hydroxytryptamine<sub>3</sub> receptor antagonist, NK<sub>1</sub>RA: neurokinin-1 receptor antagonist, DEX: dexamethasone, L-OHP: oxaliplatin, CBDCA: carboplatin, MEC: moderate emetic risk chemotherapy, Palo: palonocetron.

### 3.2 各制吐療法における CR-DP および NN-DP の割合

CR-DP であった患者の割合は 3-DEX + NK<sub>1</sub>RA 投与群、1-DEX + NK<sub>1</sub>RA 投与群、3-DEX 投与群、1-DEX 投与群において、それぞれ 82.5% (95%CI: 73.9–88.6)、73.5% (95%CI: 62.8–80.9)、70.4% (95%CI 63.3–76.3)、65.5% (95%CI: 57.8–72.2) であった (図 13)。

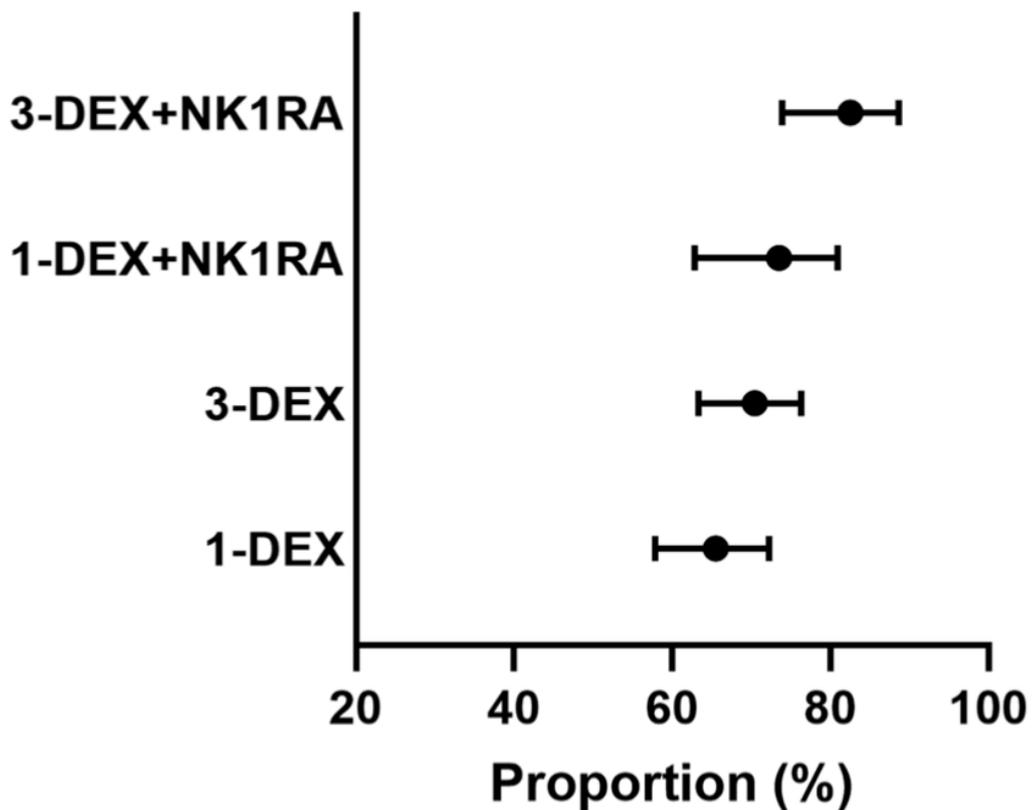


図 13. 各群別の CR-DP を達成した患者の割合

NK1RA: neurokinin-1 receptor antagonist, DEX: dexamethasone, 3-DEX: 3 days of dexamethasone, 1-DEX: 1 day of dexamethasone, CR-DP: Complete response-Delayed phase.

一方、NN-DP であった患者の割合は、3-DEX + NK1RA 投与群、1-DEX + NK1RA 投与群、3-DEX 投与群、1-DEX 投与群でそれぞれ 67.9% (95%CI: 54.9–79.3)、42.8% (95CI: 15.2–81.5)、51.6% (95%CI: 35.5–65.9)、35.4% (95%CI: 12.4–72.3) であった (図 14)。

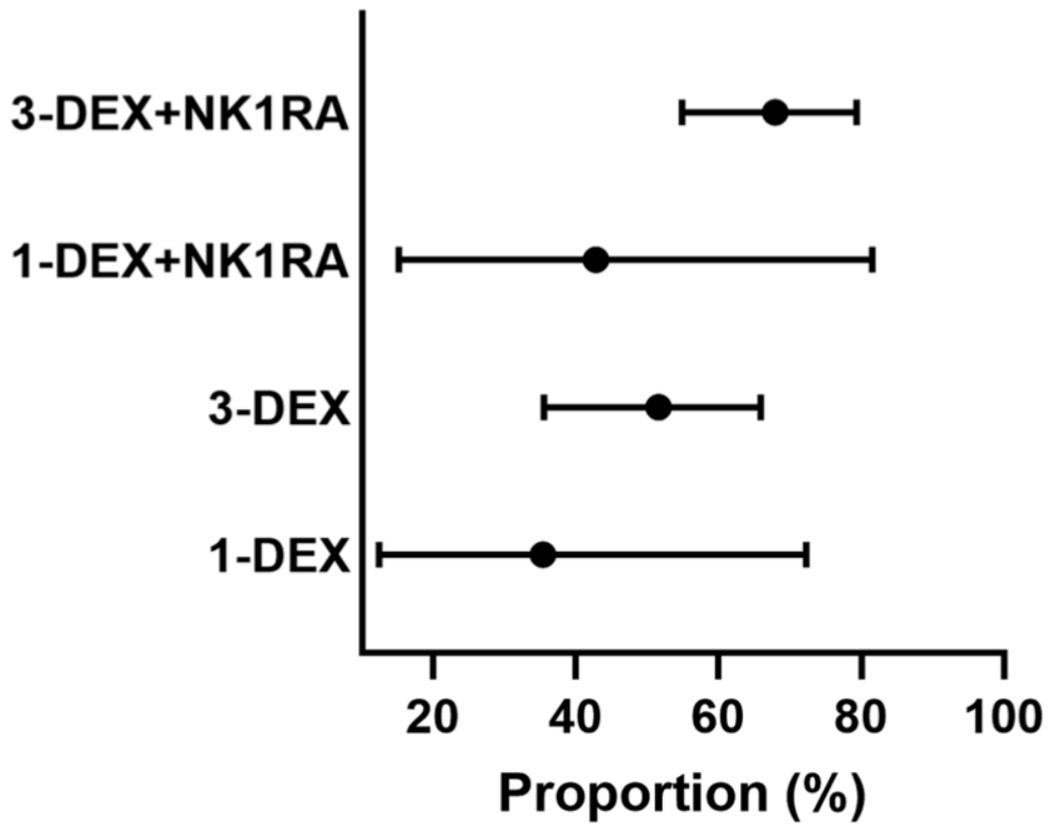


図 14. 各群別の NN-DP を達成した患者の割合

NK1RA: neurokinin-1 receptor antagonist, DEX: dexamethasone, 3-DEX: 3 days of dexamethasone 1-DEX: 1 day of dexamethasone, NN-DP: No vomiting and no

また、カルボプラチン含有の化学療法が施行された患者のうち、CR-DPであった患者の割合は、3-DEX + NK1RA、1-DEX + NK1RA、3-DEX、1-DEX を実施された患者でそれぞれ 86.9% (95%CI: 75.5–93.3)、74.4% (95%CI: 57.8–85.2)、70.5% (95%CI: 59.3–79.3)、61.6% (95%CI: 48.7–72.8) であった (図 15)。

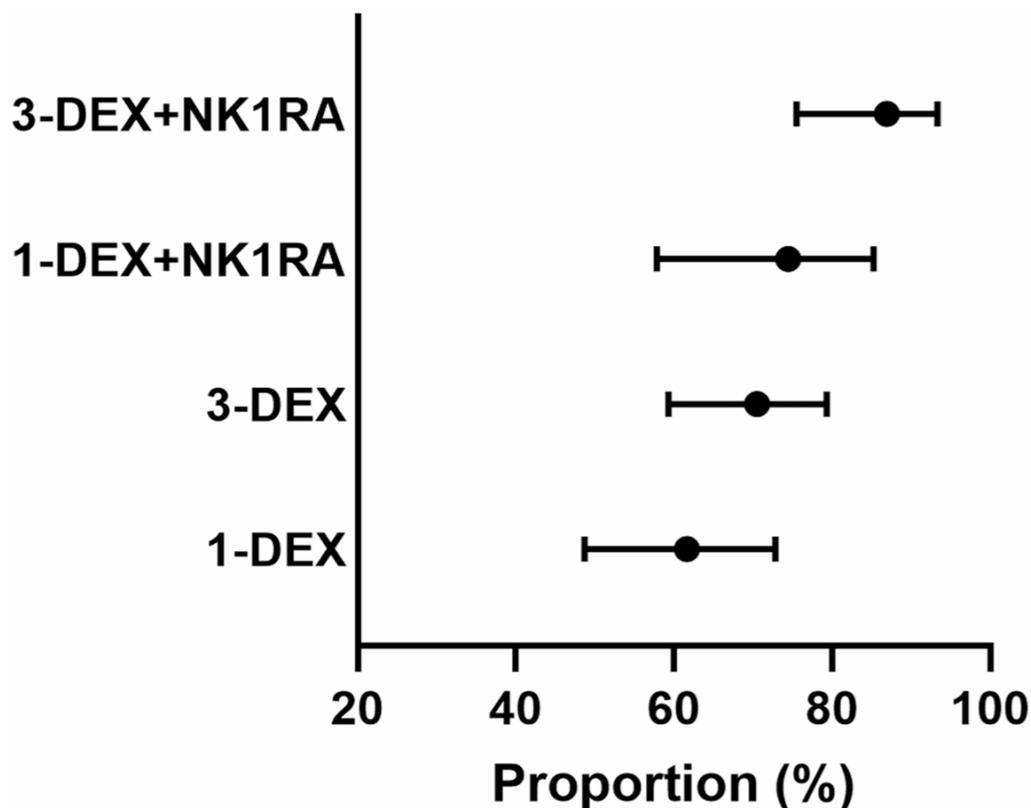


図 15. カルボプラチン含有の化学療法が実施された患者における各群別の CR-DP を達成した患者の割合

NK1RA: neurokinin-1 receptor antagonist, DEX: dexamethasone, 3-DEX: 3 days of dexamethasone, 1-DEX: 1 day of dexamethasone, CR-DP: Complete response-Delayed phase.

一方、第一世代 5HT3RA の 3 日間投与またはパロノセトロン単回投与の長期作用型 5HT3RA の投与で CR-DP であった患者の割合は 3-DEX + NK1RA 投与群、1-DEX + NK1RA 投与群、3-DEX 投与群、1-DEX 投与群で、それぞれ 86.9% (95%CI: 71.2-94.3)、75.1% (95%CI: 44.0-91.4)、71.0% (95%CI: 60.7-79.3)、67.4% (95%CI: 59.9-74.0) であった (図 16)。

### 3.3 3-DEX + NK1RA と 1-DEX + NK1RA のペアワイズ比較

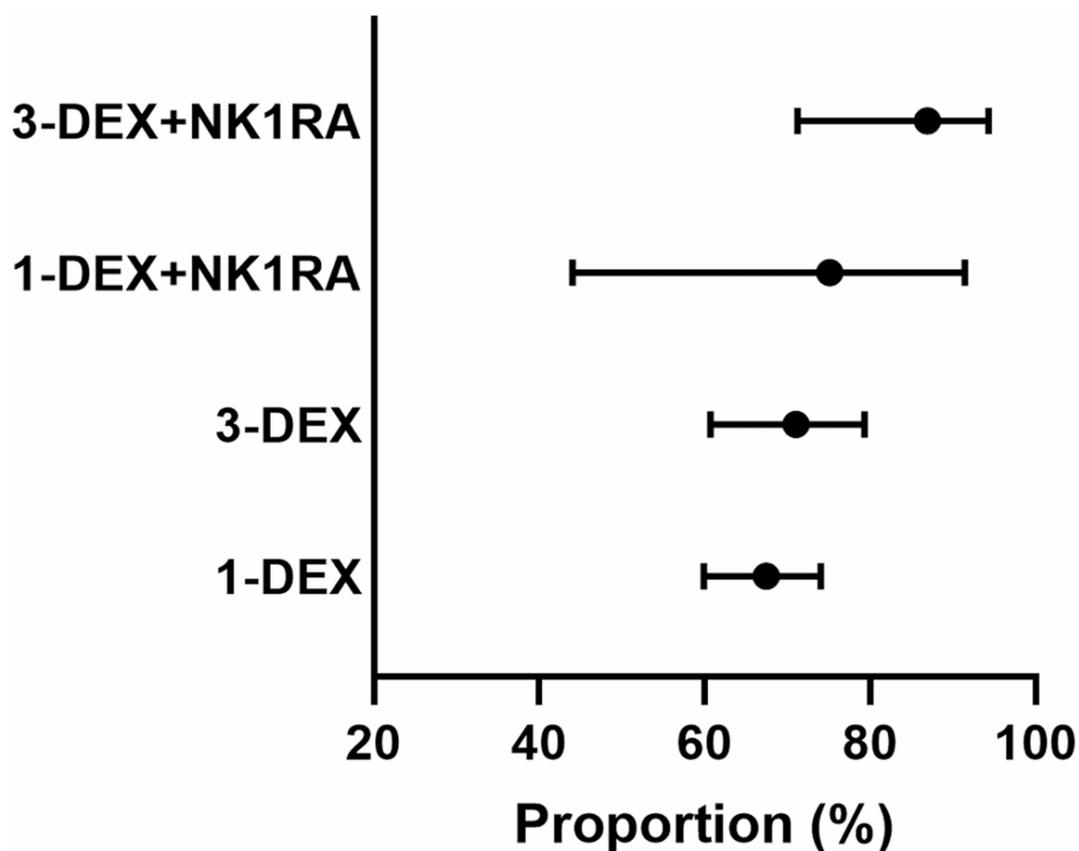


図 16. 第一世代 5HT3RA の 3 日間またはパロノセトロン単回が投与された患者における各群別の CR-DP を達成した患者の割合

NK1RA: neurokinin-1 receptor antagonist, DEX: dexamethasone, 3-DEX: 3 days of dexamethasone, 1-DEX: 1 day of dexamethasone, 5HT3RA: 5-hydroxytryptamine3 receptor antagonist, CR-DP: Complete response-Delayed phase.

図 17 に 3-DEX + NK1RA と 1-DEX + NK1RA 間のペアワイズ比較の結果を示す。① CR-DP、② NN-DP、③ カルボプラチン含有の化学療法が施行された患者における CR-DP、④ long 5HT3RA (パロノセトロンあるいは第一世代 5HT3RA3 日間) が投与された患者の CR-DP の 4 種類のセッティングで 3-DEX + NK1RA と 1-DEX + NK1RA 間でペアワイズ比較を行った。

3-DEX + NK1RA と 1-DEX + NK1RA の絶対リスク差は、CR-DP では 9.0% (95%CI: -2.3-21.1)、NN-DP では 24.7% (95%CI: -14.9-54.6)、カルボプラチン含有の化学療法が施行された患者における CR-DP は 12.3% (95%CI: -3.2-30.7)、長期作用時間型の 5HT3RA が投与された患者の CR-DP は 11.4% (95%CI: -10.1-42.4)であった。以上より、3-DEX + NK1RA と 1-DEX + NK1RA では、いずれの比較においても有意差は認められなかったが、絶対リスク差が 1 より大きく、一貫して 3-DEX + NK1RA が 1-DEX + NK1RA よりも優れている傾向がみられた。

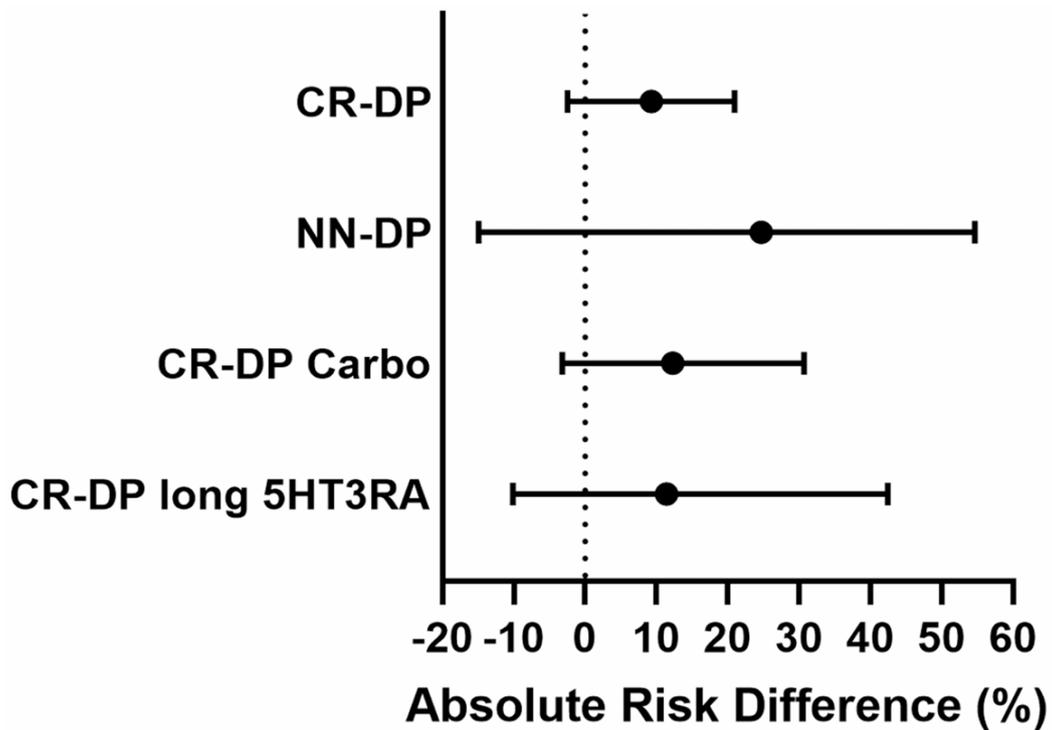


図 17. CR-DP、NN-DP、カルボプラチン含有の化学療法が施行された患者における CR-DP、パロノセトロンあるいは第一世代 5HT3RA が 3 日間投与された患者の CR-DP における 3-DEX+NK1RA と 1-DEX+NK1RA のペアワイズ比較

CR-DP: Complete response-Delayed phase, NN-DP: No vomiting and no nausea-Delayed phase, 5HT3RA: 5-hydroxytryptamine3 receptor antagonist, Carbo: carboplatin, DEX: dexamethasone, 3-DEX: 3 days of dexamethasone, 1-DEX: 1 day of dexamethasone.

## 第4章 考察

カルボプラチン含有の化学療法が実施された患者とカルボプラチンを含まない MEC が実施された患者において、3-DEX + NK1RA と 1-DEX + NK1RA の制吐効果を間接的に比較するため、系統的レビューと NMA を行った。統計学的に有意な差は認められなかったが、3-DEX + NK1RA は一貫して、1-DEX + NK1RA よりも優れている傾向を示し、3-DEX + NK1RA と 1-DEX + NK1RA の絶対リスク差は CR-DP で 9.0%、NN-DP で 24.7%であった。これらの結果から、カルボプラチン含有の化学療法が実施された患者およびカルボプラチンを含まない MEC が実施された患者のどちらにおいても DEX を初日以降も継続投与することで、遅発性 CINV に対する予防効果が高まる可能性が示唆されたが、統計的な優位差は示されなかった。

カルボプラチン含有の化学療法が施行された患者のうち、CR-DP では 3-DEX + NK1RA が 1-DEX + NK1RA より優れていたが、有意な差はなく、絶対リスク差は 12.3%であった。MASCC/ESMO のガイドラインでは絶対リスク差が 10%以上ある場合の制吐療法の強化は臨床的に有用であるとしている<sup>119)</sup>。Tamura らは、シスプラチンおよびカルボプラチンとオキサリプラチンを主体とする MEC に関連した CINV の発生率と重症度は 4~5 日目にピークに達したと報告している<sup>120)</sup>。

Iihara らの報告によると、カルボプラチンを含む化学療法は CINV の発生率が高く、遅発性嘔吐が最も重篤なのはアプレピタントの使用と関係なく化学療法施行 4-5 日後であり、CINV は 7 日以上継続することを報告している<sup>92)</sup>。また、傾向スコアマッチングを用いたレトロスペクティブコホート研究として、

カルボプラチン含有の化学療法が施行された患者において CINV の予防対策として、アプレピタントおよび 5HT3RA を併用した 3 剤併用療法が施行された患者での DEX の 1 日投与と 3 日投与を比較検討が実施されており<sup>93)</sup>、DEX の 3 日間投与の方が DEX の 1 日間投与よりも CINV の予防効果に有意に優れていることが報告されている (82.5% vs 44.4%)。また、悪心の平均重症度が"中等度"となったのは、DEX 1 日投与群で 2 日目であったのに対し、DEX 3 日投与群では 5 日目であった。以上より、カルボプラチンに関連する CINV は、急性期より遅発期のコントロールが困難である可能性があり、遅発期の悪心を制御するためには、継続的な DEX 投与が重要な可能性がある。これらの結果は、NK1RA、5HT3RA と DEX を併用した 3 剤併用療法を実施した場合においても、3 日間の継続した投与が、カルボプラチン含有の化学療法を施行された患者にとって、有用であることを示唆している。

3-DEX + NK1RA および 1-DEX + NK1RA について、カルボプラチンを含まない MEC が実施された患者のサブグループ解析はデータ不足のため実施できなかった。したがって、カルボプラチンを含まない MEC が実施された患者において 1-DEX + NK1RA と 3-DEX + NK1RA のどちらが優れているかは依然として不明である。しかしながら、全集団において 3-DEX + NK1RA が 1-DEX + NK1RA に対して有益であることを考慮すると、カルボプラチンを含まない MEC が実施された患者においても、DEX を継続投与することで、遅発性 CINV が予防できる可能性がある。特に、プラチナ系薬剤でもオキサリプラチンは遅発性の悪心を高頻度で誘発することが知られている薬剤である<sup>120,121)</sup>。DP は CINV の予防において重要な期間であり、制吐コントロールが困難であ

る場合も多いため<sup>122-124)</sup>、オキサリプラチン含有の化学療法を実施する患者では DEX-sparing 戦略の使用は慎重に行うべきである。

今回実施した NMA では、DP-NN における 3-DEX + NK1RA と 1-DEX + NK1RA の絶対リスク差は 20%以上あった。この結果は、NK1RA を用いた 3 剤併用制吐療法においても、DEX 継続投与が遅発性の悪心を抑制するために重要である可能性を示唆している。実際に、以前に実施された第 III 相試験では、NK1RA 単独の効果のみではプラセボと比較して悪心の視覚的アナログスケールの有意な減少はなかった<sup>125)</sup>。

今回の NMA では、第一世代の 5HT3RA を 3 日間投与された患者、またはパロノセトロンが単回投与された患者を long 5HT3RA サブグループに分類し、5HT3RA を単日投与された患者と区別して、投与期間の長さによる遅発期の CINV に対する 5HT3RA の効果について同様に検討を行った。long 5HT3RA 投与群では、3-DEX + NK1RA は 1-DEX + NK1RA に対して有意差はなく、また CR-DP における 3-DEX と 1-DEX の絶対リスク差は 11.4%であった。先行研究として行われた RCT の結果では、パロノセトロンと NK1RA を併用した DEX の 1 日投与は、シスプラチン含有の化学療法レジメンに対する制吐予防としては不十分である可能性が示唆されている<sup>84)</sup>。一方で、最近の研究では、シスプラチン含有の化学療法を受けている患者において、ネツピタントおよびパロノセトロンを併用した DEX-sparing 戦略は、4 日間の DEX と同等の制吐効果を示したことが報告されている<sup>126)</sup>。今後の研究ではカルボプラチン含有の化学療法およびカルボプラチンを含まない MEC に対しても、同様にネツピタントお

よびパロノセトロンを併用した DEX-sparing 戦略の有用性について検討する必要がある。

制吐薬を選択する際にコストは重要な要素の一つである。DEX はパロノセトロンや NK1RA などの他の制吐薬よりも安価な薬剤である。今回の結果から、DEX の継続投与を行うことで良好な制吐コントロールが得られることが示唆されたことから、副腎皮質ステロイドに不耐の患者など、DEX の投与を最小限にとどめるべき患者を除いて、治療初日以降にも DEX の投与を継続することが重要であると考ええる。

この NMA の限界を以下に示す。1: 今回の検討の多くは、3-DEX + NK1RA と 1-DEX + NK1RA との間接的な比較に基づいており、無作為化試験から得られる直接的な比較を代替できる結果ではない。2: データが不十分であったため、カルボプラチン以外の MEC 施行患者における制吐対策について検討することができなかった。特にカルボプラチンとオキサリプラチンを含むレジメンでは、NK1RA を追加することが有益であり、遅発性 CIN V の発生率が高いことが示されている<sup>92,93,120,121,127</sup>。3: 今回検討に用いた個々の研究は比較的小規模であるため、差を検出するための統計的検出力と感度に制限がある。以上のような研究限界はあるものの、今回利用可能な RCT データを用いて行なった本研究結果は、カルボプラチン含有の化学療法および非カルボプラチンの MEC が施行された患者において DEX-sparing 戦略を使用することは患者の制吐コントロールを悪化させる懸念があり、制吐コントロールが良好な患者や、CIN V のリスクが低い患者を対象として慎重に行う必要があることを示している。

## 総括

ポリファーマシーは、ADR の発生リスクの上昇につながるため、その対策を行うことは重要である。薬剤師による減薬や治療追加などの処方内容の定期的な見直しが ADR の減少に有用であるとされており<sup>51)</sup>、本邦でもポリファーマシー対策が推奨されている。一方で、ポリファーマシー対策は、単に減薬を行うだけではなく、治療上必要な薬剤は継続あるいは追加し、不要あるいは有害である薬剤を整理することが重要であるため、慎重な対応が必要である。本研究では、著者が業務を行なっている脳神経内科、糖尿病内分泌内科、がん化学療法における薬剤師実務に基づく、以下の 3 つのポリファーマシー対策に関する研究を実施した。

第 1 章では、脳神経内科に入院した高齢の神経筋疾患患者を対象として、ADR の発生状況および発生要因について検討を行なった。その結果、患者の約 3 割に Grade 2 以上の ADR が発生し、ADR が発生した場合には重症度と相関して患者の入院期間が延長することが明らかになった。ADR の発生に関連する薬剤は、副腎皮質ステロイド、抗菌薬、経腸栄養剤、インスリン製剤であり、これらの薬剤の服用数の増加は、ADR の発生および入院期間の延長と関連することが明らかになった。ADR の発生リスクが高い薬剤を含む多剤併用療法を受けている高齢患者では、入院中の ADR に対するモニタリングの強化や適切な介入が必要であると考えられた。

第 2 章では、糖尿病代謝内科病棟において、多職種共同で行なったポリファーマシー対策の有用性について検討した。作成した処方チェックリストに基づ

いて入院時に薬剤師が処方確認を行い、確認内容に基づき多職種カンファレンスで薬剤継続について協議した。また、薬剤中止後の臨床症状のモニタリングを行った。本ポリファーマシー対策の有用性について、薬剤の減薬状況を指標として評価した。その結果、糖尿病の血糖マネジメント目的で入院された患者において、臨床的に問題なく安全に服用薬剤を減少させることができたことが明らかになった。

第3章では、カルボプラチン含有の化学療法またはカルボプラチン非含有のMECが施行された患者において、制吐対策別にPIMであるDEX-sparing戦略を用いることで、DEXの使用が削減できるかNMAを用いて検討した。その結果、DEX-sparing戦略は遅発期の制吐コントロールを悪化させる恐れがあるため、リスクの少ない患者に対して慎重に実施する必要があるということが明らかになった。

以上、本研究ではADRの発生が入院期間の延長と関連しており、患者背景や使用薬剤によって、減薬や支持療法の追加などのADR対策が必要なことを明らかにした。また、各種ガイドラインを活用した多職種共同によるポリファーマシー対策により、安全な減薬が可能であることを明らかにした。また、NMAを活用し制吐対策として使用したDEXの減薬は慎重に行う必要があることを明らかにし、必ずしも減薬のみが適切な対応ではないことを示した。本研究で得られた成果が今後のポリファーマシー対策等の医薬品適正使用の一助となることが期待される。

## 謝辞

本稿を纏めるのに際し、終始後懇切なるご指導ご鞭撻を賜りました岐阜薬科大学 先端医療薬学研究室 特任教授・岐阜大学医学部附属病院 薬剤部長 鈴木昭夫先生、同講師 小林亮先生に深甚なる謝意を表します。

本研究の遂行にあたり数々のご指導、ご協力をいただくとともに、本論文作成に際して、御懇切なるご指導ご鞭撻を賜りました、敦賀市立看護大学 教授 林祐一先生、岐阜大学大学院医学系研究科 糖尿病・内分泌代謝内科学分野/膠原病・免疫内科学分野 教授 矢部大介先生、同准教授 堀川幸男先生、同講師 加藤丈博先生、同大学医学系研究科 脳神経内科学分野 教授 下畑享良先生、岐阜市民病院 特別診療顧問・認知症疾患医療センター長 犬塚貴先生に深く感謝いたします。

最後に、本研究の実施にあたり、甚大なるご支援をいただきました岐阜大学医学部附属病院 薬剤部 飯原大稔先生、同薬剤部 藤井宏典先生、渡邊大地先生、同糖尿病内科/免疫・内分泌内科の諸先生方、同脳神経内科の諸先生方、同薬剤部の諸先生方に深く感謝致します。

## 引用文献

1. Bauersachs J. Heart failure drug treatment: the fantastic four. *Eur Heart J.* **42**, 681-683 (2021).
2. Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJ, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* **51**, 37-45 (2008).
3. Bouchi R, Kondo T, Ohta Y, Goto A, Tanaka D, Satoh H, Yabe D, Nishimura R, Harada N, Kamiya H, Suzuki R, Yamauchi T. A consensus statement from the Japan Diabetes Society (JDS): a proposed algorithm for pharmacotherapy in people with type 2 diabetes. *Diabetol Int.* **14**, 1-14 (2022).
4. 厚生労働省 “薬剤の使用状況” . 令和 4 年社会医療診療行為別統計の概況. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/sinryo/tyosa22/dl/yakuzai.pdf>, ( 参 照 2023-11-25).
5. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* **17**, 230 (2017).
6. Gnjdic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Waite L, Seibel MJ, McLachlan AJ, Cumming RG, Handelsman DJ, Le Couteur DG. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol.* **65**, 989-95 (2012).
7. Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, Yamaguchi K, Yamamoto H, Eto M, Ouchi Y. High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: analysis of inpatient database. *Geriatr Gerontol Int.* **12**, 761-2 (2012).

8. Kojima T, Akishita M, Nakamura T, Nomura K, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients. *Geriatr Gerontol Int.* **12**, 425-30 (2012).
9. Saedder EA, Lisby M, Nielsen LP, Bonnerup DK, Brock B. Number of drugs most frequently found to be independent risk factors for serious adverse reactions: a systematic literature review. *Br J Clin Pharmacol.* **80**, 808-17 (2015).
10. Beer C, Hyde Z, Almeida OP, Norman P, Hankey GJ, Yeap BB, Flicker L. Quality use of medicines and health outcomes among a cohort of community dwelling older men: an observational study. *Br J Clin Pharmacol.* **71**, 592-9 (2011).
11. Salvi F, Rossi L, Lattanzio F, Cherubini A. Is polypharmacy an independent risk factor for adverse outcomes after an emergency department visit? *Intern Emerg Med.* **12**, 213-220 (2017).
12. Richardson K, Ananou A, Lafortune L, Brayne C, Matthews FE. Variation over time in the association between polypharmacy and mortality in the older population. *Drugs Aging.* **28**, 547-60 (2011).
13. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet.* **356**, 1255-9 (2000).
14. Bates DW, Levine DM, Salmasian H, Syrowatka A, Shahian DM, Lipsitz S, Zebrowski JP, Myers LC, Logan MS, Roy CG, Iannaccone C, Frits ML, Volk LA, Dulgarian S, Amato MG, Edrees HH, Sato L, Folcarelli P, Einbinder JS, Reynolds ME, Mort E. The Safety of Inpatient Health Care. *N Engl J Med.* **388**, 142-153 (2023).

15. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA*. **277**, 301-306 (1997).
16. Hakkarainen KM, Hedna K, Petzold M, Hägg S. Percentage of patients with preventable adverse drug reactions and preventability of adverse drug reactions--a meta-analysis. *PLoS One*. **7**, e33236 (2012).
17. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. **67**, 674-694 (2019).
18. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. **44**: 213-218 (2015).
19. Kojima T, Mizukami K, Tomita N, Arai H, Ohru T, Eto M, Takeya Y, Isaka Y, Rakugi H, Sudo N, Arai H, Aoki H, Horie S, Ishii S, Iwasaki K, Takayama S, Suzuki Y, Matsui T, Mizokami F, Furuta K, Toba K, Akishita M; Working Group on Guidelines for Medical Treatment and its Safety in the Elderly. Screening Tool for Older Persons' Appropriate Prescriptions for Japanese: Report of the Japan Geriatrics Society Working Group on "Guidelines for medical treatment and its safety in the elderly" *Geriatr Gerontol Int*. **16**, 983-1001 (2016).
20. Cribb A, Barber N. Prescribers, patients and policy: the limits of technique. *Health Care Anal*. **5**, 292-8 (1997).

21. Rea F, Biffi A, Ronco R, Franchi M, Cammarota S, Citarella A, Conti V, Filippelli A, Sellitto C, Corrao G. Cardiovascular Outcomes and Mortality Associated With Discontinuing Statins in Older Patients Receiving Polypharmacy. *JAMA Netw Open*. **4**, e2113186. (2021).
22. Mangoni A, Jackson S. Age related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. **57**, 6–14 (2004).
23. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, Small SD, Sweitzer BJ, Leape LL. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA*. **277**, 307-11 (1997)
24. Thomas EJ, Studdert DM, Newhouse JP, Zbar BI, Howard KM, Williams EJ, Brennan TA. Costs of medical injuries in Utah and Colorado. *Inquiry*. **36**, 255-64 (1999).
25. Klotowska JE, Wierenga PC, Stuijt CC, Arisz L, Dijkgraaf MG, Kuks PF, Asscheman H, de Rooij SE, Lie-A-Huen L, Smorenburg SM; WINGS Study Group. Adverse drug events in older hospitalized patients: results and reliability of a comprehensive and structured identification strategy. *PLoS One*. **8**, e71045. (2013).
26. Suzuki A, Kobayashi R, Okayasu S, Kuze B, Aoki M, Mizuta K, Itoh Y. Pharmacotherapy for adverse events reduces the length of hospital stay in patients admitted to otolaryngology ward: a single arm intervention study. *PLoS One*. **9**, e115879. (2014).
27. Suzuki A, Kobayashi R, Shakui T, Kubota Y, Fukita M, Kuze B, Aoki M, Sugiyama

- T, Mizuta K, Itoh Y. Effect of polaprezinc on oral mucositis, irradiation period, and time to discharge in patients with head and neck cancer. *Head Neck.* **38**, 1387-92. (2016).
28. Hayashi Y, Godai A, Yamada M, Yoshikura N, Harada N, Koumura A, Kimura A, Okayasu S, Matsuno Y, Kinosada Y, Itoh Y, Inuzuka T. Reduction in the numbers of drugs administered to elderly in-patients with polypharmacy by a multidisciplinary review of medication using electronic medical records. *Geriatr Gerontol Int.* **17**, 653-658 (2017).
29. Thuermann PA, Windecker R, Steffen J, Schaefer M, Tenter U, Reese E, Menger H, Schmitt K. Detection of adverse drug reactions in a neurological department: comparison between intensified surveillance and a computer-assisted approach. *Drug Saf.* **25**, 713-24 (2002).
30. Shinohara Y, Minematsu K, Amano T, Ohashi Y. Modified Rankin scale with expanded guidance scheme and interview questionnaire: interrater agreement and reproducibility of assessment. *Cerebrovasc Dis.* **21**, 271-8 (2006).
31. National cancer institute “ Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE) v4.0 ” Cancer Therapy Evaluation Program. [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_50](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50) (Accessed July 20, 2017.).
32. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One.* **4**, e4439 (2009).

33. Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, Pont LG. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging*. **9**, 2079-86 (2014).
34. Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, Yamaguchi K, Yamamoto H, Eto M, Ouchi Y. Factors associated with prolonged hospital stay in a geriatric ward of a university hospital in Japan. *J Am Geriatr Soc*. **60**, 1190-1 (2012).
35. Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations - the elderly. *Br J Clin Pharmacol*. **80**, 796-807 (2015).
36. Prybys K, Melville K, Hanna J, Gee A, Chyka P. Polypharmacy in the elderly: clinical challenges in emergency practice: part 1: overview, etiology, and drug interactions. *Emerg Med Rep*. **23**, 145–153 (2002).
37. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, Brown JP, Cohen A, Kim H. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. **9**, 30 (2013).
38. Druyan ME, Compher C, Boullata JJ, Braunschweig CL, George DE, Simpser E, Worthington PA; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Board of Directors. Clinical Guidelines For the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients: applying the GRADE system to development of A.S.P.E.N. clinical guidelines. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. **36**, 77-80. (2012).
39. Niwa T, Shinoda Y, Suzuki A, Ohmori T, Yasuda M, Ohta H, Fukao A, Kitaichi K, Matsuura K, Sugiyama T, Murakami N, Itoh Y. Outcome measurement of extensive

- implementation of antimicrobial stewardship in patients receiving intravenous antibiotics in a Japanese university hospital. *Int J Clin Pract.* **66**, 999-1008 (2012).
40. Cobaugh DJ, Maynard G, Cooper L, Kienle PC, Vigersky R, Childers D, Weber R, Carson SL, Mabrey ME, Roderman N, Blum F, Burkholder R, Dortch M, Grunberger G, Hays D, Henderson R, Ketz J, Lemke T, Varma SK, Cohen M. Enhancing insulin-use safety in hospitals: Practical recommendations from an ASHP Foundation expert consensus panel. *Am J Health Syst Pharm.* **70**, 1404-13 (2013).
  41. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* **37**(Supplement 1): S81–S90 (2014).
  42. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019.
  43. American Diabetes Association. Introduction: standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care.* **45** (Supplement 1): S1–S2 (2022).
  44. Remelli F, Ceresini MG, Trevisan C, Noale M, Volpato S. Prevalence and impact of polypharmacy in older patients with type 2 diabetes. *Aging Clin Exp Res.* **34**, 1969-1983 (2022).
  45. Silva MRRD, Diniz LM, Santos JBRD, Reis EA, Mata ARD, Araújo VE, Álvares J, Acurcio FA. Drug utilization and factors associated with polypharmacy in individuals with diabetes mellitus in Minas Gerais, Brazil. *Cien Saude Colet.* **23**, 2565-2574 (2018).
  46. Formiga F, Vidal X, Agustí A, Chivite D, Rosón B, Barbé J, López-Soto A, Torres

- OH, Fernández-Moyano A, García J, Ramírez-Duque N, San José A; Potentially Inappropriate Prescription in Older Patients in Spain (PIPOPS) Investigators' Project. Inappropriate prescribing in elderly people with diabetes admitted to hospital. *Diabet Med.* **33**, 655-62 (2016).
47. Kabue S, Liu V, Dyer W, Raebel M, Nichols G, Schmittiel J. Identifying Common Predictors of Multiple Adverse Outcomes Among Elderly Adults With Type-2 Diabetes. *Med Care.* **57**, 702-709 (2019).
48. Noale M, Veronese N, Cavallo Perin P, Pilotto A, Tiengo A, Crepaldi G, Maggi S. Polypharmacy in elderly patients with type 2 diabetes receiving oral antidiabetic treatment. *Acta Diabetol.* **53**, 323-30 (2016).
49. Al-Musawe L, Martins AP, Raposo JF, Torre C. The association between polypharmacy and adverse health consequences in elderly type 2 diabetes mellitus patients; a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* **155**, 107804 (2019).
50. Yang YC, Lin MH, Wang CS, Lu FH, Wu JS, Cheng HP, Lin SI. Geriatric syndromes and quality of life in older adults with diabetes. *Geriatr Gerontol Int.* **19**, 518-524 (2019).
51. Forbes A, Murrells T, Sinclair AJ. Examining factors associated with excess mortality in older people (age  $\geq$  70 years) with diabetes - a 10-year cohort study of older people with and without diabetes. *Diabet Med.* **34**, 387-395 (2017).
52. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* **48**, 452-8 (2013).

53. Komorita Y, Ohkuma T, Iwase M, Fujii H, Oku Y, Higashi T, Oshiro A, Sakamoto W, Yoshinari M, Nakamura U, Kitazono T. Polypharmacy and bone fracture risk in patients with type 2 diabetes: The Fukuoka Diabetes Registry. *Diabetes Res Clin Pract.* **181**, 109097. (2021).
54. Li J, Chattopadhyay K, Xu M, Chen Y, Hu F, Wang X, Li L. Prevalence and predictors of polypharmacy prescription among type 2 diabetes patients at a tertiary care department in Ningbo, China: A retrospective database study. *PLoS One.* **14**, e0220047 (2019).
55. Al-Musawe L, Torre C, Guerreiro JP, Rodrigues AT, Raposo JF, Mota-Filipe H, Martins AP. Polypharmacy, potentially serious clinically relevant drug-drug interactions, and inappropriate medicines in elderly people with type 2 diabetes and their impact on quality of life. *Pharmacol Res Perspect.* **8**, e00621 (2020).
56. Hanlon JT, Weinberger M, Samsa GP, Schmader KE, Uttech KM, Lewis IK, Cowper PA, Landsman PB, Cohen HJ, Feussner JR. A randomized, controlled trial of a clinical pharmacist intervention to improve inappropriate prescribing in elderly outpatients with polypharmacy. *Am J Med.* **100**, 428-37 (1996).
57. Zermansky AG, Petty DR, Raynor DK, Freemantle N, Vail A, Lowe CJ. Randomised controlled trial of clinical medication review by a pharmacist of elderly patients receiving repeat prescriptions in general practice. *BMJ.* **323**, 1340-3 (2001).
58. Whitman A, DeGregory K, Morris A, Mohile S, Ramsdale E. Pharmacist-led medication assessment and deprescribing intervention for older adults with cancer

- and polypharmacy: a pilot study. *Support Care Cancer*. **26**, 4105-4113 (2018).
59. Seto H, Ishimaru N, Ohnishi J, Kanzawa Y, Nakajima T, Shimokawa T, Imanaka Y, Kinami S. Multidisciplinary Team Deprescribing Intervention for Polypharmacy in Elderly Orthopedic Inpatients: A Propensity Score-matched Analysis of a Retrospective Cohort Study. *Intern Med*. **61**, 2417-2426 (2022).
  60. Gudbjornsson B, Juliusson UI, Gudjonsson FV. Prevalence of long term steroid treatment and the frequency of decision making to prevent steroid induced osteoporosis in daily clinical practice. *Ann Rheum Dis*. **61**, 32-6 (2002) .
  61. Overman RA, Yeh JY, Deal CL. Prevalence of oral glucocorticoid usage in the United States: a general population perspective. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. **65**, 294-8 (2013).
  62. Sarnes E, Crofford L, Watson M, Dennis G, Kan H, Bass D. Incidence and US costs of corticosteroid-associated adverse events: a systematic literature review. *Clin Ther*. **33**, 1413-32 (2011).
  63. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM*. **93**, 105-11 (2000).
  64. Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ*. **313**, 344-6 (1996).
  65. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. **141**, 764-70 (2004).

66. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H, Avorn J. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch Intern Med.* **154**, 97-101. (1994).
67. Stuijver DJF, Majoor CJ, van Zaane B, Souverein PC, de Boer A, Dekkers OM, Büller HR, Gerdes VEA. Use of oral glucocorticoids and the risk of pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Chest.* **143**, 1337-1342 (2013).
68. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, Bijlsma JW, Freeman A, George V, Kovac SH, Spettell CM, Saag KG. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum.* **55**, 420-6 (2006).
69. del Rincón I, Battafarano DF, Restrepo JF, Erikson JM, Escalante A. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* **66**, 264-72 (2014).
70. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE, Christian BF, Veller M. Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* **31**, 867-74 (2004).
71. Johannessdottir SA, Horváth-Puhó E, Dekkers OM, Cannegieter SC, Jørgensen JO, Ehrenstein V, Vandenbroucke JP, Pedersen L, Sørensen HT. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. *JAMA Intern Med.* **173**, 743-52 (2013).
72. Davis JM 3rd, Maradit Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Thorneau TM, Roger VL, Gabriel SE. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* **56**, 20-30 (2007).

73. Waljee AK, Rogers MA, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, Ayanian JZ, Nallamotheu BK. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ*. **357**, j1415 (2017).
74. Rowbottom L, Stinson J, McDonald R, Emmenegger U, Cheng S, Lowe J, Giotis A, Cheon P, Chow R, Pasetka M, Thavarajah N, Pulenzas N, Chow E, DeAngelis C. Retrospective review of the incidence of monitoring blood glucose levels in patients receiving corticosteroids with systemic anticancer therapy. *Ann Palliat Med*. **4**, 70-7 (2015).
75. Nakamura M, Ishiguro A, Muranaka T, Fukushima H, Yuki S, Ono K, Murai T, Matsuda C, Oba A, Itaya K, Sone T, Yagisawa M, Koike Y, Endo A, Tsukuda Y, Ono Y, Kudo T, Nagasaka A, Nishikawa S, Komatsu Y. A Prospective Observational Study on Effect of Short-Term Periodic Steroid Premedication on Bone Metabolism in Gastrointestinal Cancer (ESPRESSO-01). *Oncologist*. **22**, 592-600 (2017).
76. Vardy J, Chiew KS, Galica J, Pond GR, Tannock IF. Side effects associated with the use of dexamethasone for prophylaxis of delayed emesis after moderately emetogenic chemotherapy. *Br J Cancer*. **94**, 1011-5 (2006).
77. 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*. **21**, 1083-8 (2010).

78. 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.* **106**, 891-5. (2015).
79. Celio L, Frustaci S, Denaro A, Buonadonna A, Ardizzoia 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.* **19**, 1217-25 (2011).
80. 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.* **23**, 3317-22 (2015).
81. 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.* **24**, 1405-11 (2016).
82. 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*. **24**, 1593-1600 (2019).
83. Celio L, Bonizzoni E, Zattarin E, Codega P, de Braud F, Aapro M. Impact of dexamethasone-sparing regimens on delayed nausea caused by moderately or highly emetogenic chemotherapy: a meta-analysis of randomized evidence. *BMC Cancer*. **19**, 1268 (2019).
84. 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*. **36**, 1000-1006 (2018).
85. NCCN. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Antiemesis Version 1.2021*. [https:// www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/antiemesis.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf). (Accessed December 23, 2020.).
86. Aogi K, Takeuchi H, Saeki T, Aiba K, Tamura K, Iino K, Imamura CK, Okita K, Kagami Y, Tanaka R, Nakagawa K, Fujii H, Boku N, Wada M, Akechi T, Iihara H, Ohtani S, Okuyama A, Ozawa K, Kim YI, Sasaki H, Shima Y, Takeda M, Nagasaki E, Nishidate T, Higashi T, Hirata K. Optimizing antiemetic treatment for

- chemotherapy-induced nausea and vomiting in Japan: Update summary of the 2015 Japan Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines for Antiemesis. *Int J Clin Oncol.* **26**, 1-17 (2021).
87. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, Danso MA, Dennis K, Dupuis LL, Dusetzina SB, Eng C, Feyer PC, Jordan K, Noonan K, Sparacio D, Lyman GH. Antiemetics: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* **38**, 2782-2797 (2020).
88. Roila F, Warr D, Hesketh PJ, Gralla R, Herrstedt J, Jordan K, Aapro M, Ballatori E, Rapoport B. 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Prevention of nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer.* **25**, 289-294 (2017).
89. Aogi K, Takeuchi H, Saeki T, Aiba K, Tamura K, Iino K, Imamura CK, Okita K, Kagami Y, Tanaka R, Nakagawa K, Fujii H, Boku N, Wada M, Akechi T, Iihara H, Ohtani S, Okuyama A, Ozawa K, Kim YI, Sasaki H, Shima Y, Takeda M, Nagasaki E, Nishidate T, Higashi T, Hirata K. Optimizing antiemetic treatment for chemotherapy-induced nausea and vomiting in Japan: Update summary of the 2015 Japan Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines for Antiemesis. *Int J Clin Oncol.* **26**, 1-17 (2021).
90. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, Danso MA, Dennis K, Dupuis LL, Dusetzina SB, Eng C, Feyer PC, Jordan K, Noonan K, Sparacio D, Lyman GH. Antiemetics: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* **38**, 2782-2797 (2020).

91. Roila F, Warr D, Hesketh PJ, Gralla R, Herrstedt J, Jordan K, Aapro M, Ballatori E, Rapoport B. 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Prevention of nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer*. **25**, 289-294 (2017).
92. Iihara H, Shimokawa M, Hayashi T, Kawazoe H, Saeki T, Aiba K, Tamura K. A Nationwide, Multicenter Registry Study of Antiemesis for Carboplatin-Based Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Japan. *Oncologist*. **25**, e373-e380 (2020).
93. Hayashi T, Shimokawa M, Mizuki F, Matsuo K, Kawada K, Nakano T, Egawa T. Efficacy of one-day versus multiple-day dexamethasone for chemotherapy-induced nausea and vomiting in lung cancer patients receiving carboplatin-based chemotherapy: a propensity score-matched analysis. *Support Care Cancer*. **29**, 5029-5035 (2021).
94. Zhang J, Carlin BP, Neaton JD, Soon GG, Nie L, Kane R, Virnig BA, Chu H. Network meta-analysis of randomized clinical trials: reporting the proper summaries. *Clin Trials*. **11**, 246-62. (2014).
95. Lin L, Zhang J, Hodges JS, Chu H. Performing Arm-Based Network Meta-Analysis in R with the pnetmeta Package. *J Stat Softw*. **80**, 5 (2017).
96. Badar T, Cortes J, Borthakur G, et al. Phase II, open label, randomized comparative trial of ondansetron alone versus the combination of ondansetron and aprepitant for the prevention of nausea and vomiting in patients with hematologic malignancies receiving regimens containing high-dose cytarabine. *Biomed Res Int*. **2015**,

497597 (2015).

97. Di Renzo N, Melillo L, Porretto F, Dargenio M, Pavone V, Pastore D, Mazza P, Mannina D, Merenda A, Cascavilla N, Greco G, Matera R, Bonizzoni E, Celio L, Musso M. Every-other-day palonosetron plus aprepitant for prevention of emesis following induction chemotherapy for acute myeloid leukemia: A randomized, controlled study from the "Rete Ematologica Pugliese". *Cancer Med.* **9**, 170-178 (2020).
98. Hesketh PJ, Wright O, Rosati G, Russo M, Levin J, Lane S, Moiseyenko V, Dube P, Kopp M, Makhson A. Single-dose intravenous casopitant in combination with ondansetron and dexamethasone for the prevention of oxaliplatin-induced nausea and vomiting: a multicenter, randomized, double-blind, active-controlled, two arm, parallel group study. *Support Care Cancer.* **20**, 1471-8 (2012).
99. Kitayama H, Tsuji Y, Sugiyama J, Doi A, Kondo T, Hirayama M. Efficacy of palonosetron and 1-day dexamethasone in moderately emetogenic chemotherapy compared with fosaprepitant, granisetron, and dexamethasone: a prospective randomized crossover study. *Int J Clin Oncol.* **20**, 1051-6 (2015).
100. Schmitt T, Goldschmidt H, Neben K, Freiberger A, Hüsing J, Gronkowski M, Thalheimer M, Pelzl le H, Mikus G, Burhenne J, Ho AD, Egerer G. Aprepitant, granisetron, and dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after high-dose melphalan in autologous transplantation for multiple myeloma: results of a randomized, placebo-controlled phase III trial. *J Clin Oncol.* **32**, 3413-20 (2014).

101. Xiong J, Zhao G, Yang S, Chen J. Efficacy, Tolerability and Pharmacokinetic Impact of Aprepitant in Sarcoma Patients Receiving Ifosfamide and Doxorubicin Chemotherapy: A Randomized Controlled Trial. *Adv Ther.* **36**, 355-364 (2019).
102. Inoue A, Yamada Y, Matsumura Y, Shimada Y, Muro K, Gotoh M, Hamaguchi T, Mizuno T, Shirao K. Randomized study of dexamethasone treatment for delayed emesis, anorexia and fatigue induced by irinotecan. *Support Care Cancer.* **11**, 528-32 (2003).
103. Aridome K, Mori SI, Baba K, Yanagi M, Hamanoue M, Miyazono F, Tokuda K, Imamura H, Ogura Y, Kaneko K, Kijima F, Maemura K, Ishigami S, Natsugoe S. A phase II, randomized study of aprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapies in colorectal cancer patients. *Mol Clin Oncol.* **4**, 393-398 (2016).
104. 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.* **23**, 3317-22 (2015).
105. Ito Y, Karayama M, Inui N, Kuroishi S, Nakano H, Nakamura Y, Yokomura K, Toyoshima M, Shirai T, Masuda M, Yamada T, Yasuda K, Hayakawa H, Suda T, Chida K. Aprepitant in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving carboplatin-based chemotherapy. *Lung Cancer.* **84**, 259-64 (2014).
106. Kaushal P, Atri R, Soni A, Kaushal V. Comparative evaluation of triplet antiemetic schedule versus doublet antiemetic schedule in chemotherapy-induced emesis in head and neck cancer patients. *Ecancermedicalscience.* **29**, 567 (2015).

107. Kim JE, Jang JS, Kim JW, Sung YL, Cho CH, Lee MA, Kim DJ, Ahn MJ, Lee KY, Sym SJ, Lim MC, Jung H, Cho EK, Min KW. Efficacy and safety of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting during the first cycle of moderately emetogenic chemotherapy in Korean patients with a broad range of tumor types. *Support Care Cancer*. **25**, 801-809 (2017).
108. Kusagaya H, Inui N, Karayama M, Fujisawa T, Enomoto N, Kuroishi S, Nakamura Y, Matsuda H, Yokomura K, Koshimizu N, Toyoshima M, Imokawa S, Yamada T, Shirai T, Hayakawa H, Suda T. Evaluation of palonosetron and dexamethasone with or without aprepitant to prevent carboplatin-induced nausea and vomiting in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. **90**, 410-6 (2015).
109. Maehara M, Ueda T, Miyahara D, Takahashi Y, Miyata K, Nam SO, Katsuda T, Kondo H, Miyamoto S. Clinical Efficacy of Aprepitant in Patients with Gynecological Cancer after Chemotherapy Using Paclitaxel and Carboplatin. *Anticancer Res*. **35**, 4527-34 (2015).
110. Matsuura M, Satohisa S, Teramoto M, Tanaka R, Iwasaki M, Nishikawa A, Mizunuma M, Tanaka S, Hayakawa O, Saito T. Palonosetron in combination with 1-day versus 3-day dexamethasone for prevention of nausea and vomiting following paclitaxel and carboplatin in patients with gynecologic cancers: A randomized, multicenter, phase-II trial. *J Obstet Gynaecol Res*. **41**, 1607-13 (2015).
111. Nishimura J, Satoh T, Fukunaga M, Takemoto H, Nakata K, Ide Y, Fukuzaki T, Kudo T, Miyake Y, Yasui M, Morita S, Sakai D, Uemura M, Hata T, Takemasa I, Mizushima T, Ohno Y, Yamamoto H, Sekimoto M, Nezu R, Doki Y, Mori M; Multi-

center Clinical Study Group of Osaka, Colorectal Cancer Treatment Group (MCSGO). Combination antiemetic therapy with aprepitant/fosaprepitant in patients with colorectal cancer receiving oxaliplatin-based chemotherapy (SENRI trial): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Eur J Cancer*. **51**, 1274-82 (2015).

112. Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, Taylor A, Brown C, Hardwick JS, Carides A, Webb T, Schmoll HJ. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study. *Support Care Cancer*. **18**, 423-31 (2010).
113. Schwartzberg LS, Modiano MR, Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C, Urban L, Poma A, Arora S, Navari RM, Schnadig ID. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline and cyclophosphamide regimens in patients with cancer: a randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. **16**, 1071-1078 (2015).
114. Sugimori Y, Ota T, Ujihira T, Ishiguro T, Ogishima D. A phase II randomised study to evaluate the efficacy of aprepitant plus palonosetron for preventing delayed-phase CINV associated with TC therapy in gynaecological cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. **43**, 1454-1459 (2017).
115. Tanioka M, Kitao A, Matsumoto K, Shibata N, Yamaguchi S, Fujiwara K, Minami H, Katakami N, Morita S, Negoro S. A randomised, placebo-controlled, double-

- blind study of aprepitant in nondrinking women younger than 70 years receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Br J Cancer*. **109**, 859-65 (2013).
116. Weinstein C, Jordan K, Green SA, Camacho E, Khanani S, Beckford-Brathwaite E, Vallejos W, Liang LW, Noga SJ, Rapoport BL. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: results of a randomized, double-blind phase III trial. *Ann Oncol*. **27**, 172-8 (2016).
117. Yahata H, Kobayashi H, Sonoda K, Shimokawa M, Ohgami T, Saito T, Ogawa S, Sakai K, Ichinoe A, Ueoka Y, Hasuo Y, Nishida M, Masuda S, Kato K. Efficacy of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting with a moderately emetogenic chemotherapy regimen: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study in patients with gynecologic cancer receiving paclitaxel and carboplatin. *Int J Clin Oncol*. **21**, 491-7 (2016).
118. Hesketh PJ, Schnadig ID, Schwartzberg LS, Modiano MR, Jordan K, Arora S, Powers D, Aapro M. Efficacy of the neurokinin-1 receptor antagonist rolapitant in preventing nausea and vomiting in patients receiving carboplatin-based chemotherapy. *Cancer*. **122**, 2418-25 (2016).
119. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, Bria E, Clark-Snow RA, Espersen BT, Feyer P, Grunberg SM, Hesketh PJ, Jordan K, Kris MG, Maranzano E, Molassiotis A, Morrow G, Olver I, Rapoport BL, Rittenberg C, Saito M, Tonato M, Warr D; ESMO/MASCC Guidelines Working Group. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and

- radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol.* **21** Suppl 5:v232-43 (2010).
120. Tamura K, Aiba K, Saeki T, Nakanishi Y, Kamura T, Baba H, Yoshida K, Yamamoto N, Kitagawa Y, Maehara Y, Shimokawa M, Hirata K, Kitajima M; CINV Study Group of Japan. Testing the effectiveness of antiemetic guidelines: results of a prospective registry by the CINV Study Group of Japan. *Int J Clin Oncol.* **20**, 855-65 (2015).
121. Tsuji Y, Baba H, Takeda K, Kobayashi M, Oki E, Gotoh M, Yoshida K, Shimokawa M, Kakeji Y, Aiba K. Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in 190 colorectal cancer patients: a prospective registration study by the CINV study group of Japan. *Expert Opin Pharmacother.* **18**, 753-758 (2017).
122. Ng T, Mazzarello S, Wang Z, Hutton B, Dranitsaris G, Vandermeer L, Smith S, Clemons M. Choice of study endpoint significantly impacts the results of breast cancer trials evaluating chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Breast Cancer Res Treat.* **155**, 337-44 (2016).
123. Ng TL, Hutton B, Clemons M. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Time for More Emphasis on Nausea? *Oncologist.* **20**, 576-83 (2015).
124. Hernandez Torres C, Mazzarello S, Ng T, Dranitsaris G, Hutton B, Smith S, Munro A, Jacobs C, Clemons M. Defining optimal control of chemotherapy-induced nausea and vomiting-based on patients' experience. *Support Care Cancer.* **23**, 3341-59 (2015).
125. Albany C, Brames MJ, Fausel C, Johnson CS, Picus J, Einhorn LH. Randomized,

double-blind, placebo-controlled, phase III cross-over study evaluating the oral neurokinin-1 antagonist aprepitant in combination with a 5HT<sub>3</sub> receptor antagonist and dexamethasone in patients with germ cell tumors receiving 5-day cisplatin combination chemotherapy regimens: a hoosier oncology group study. *J Clin Oncol.* **30**, 3998-4003 (2012).

126. Celio L, Cortinovis D, Cogoni AA, Cavanna L, Martelli O, Carnio S, Collovà E, Bertolini F, Petrelli F, Cassano A, Chiari R, Zanelli F, Pisconti S, Vittimberga I, Letizia A, Misino A, Gernone A, Bonizzoni E, Pilotto S, De Placido S, Bria E. Dexamethasone-Sparing Regimens with Oral Netupitant and Palonosetron for the Prevention of Emesis Caused by High-Dose Cisplatin: A Randomized Noninferiority Study. *Oncologist.* **26**, e1854-e1861 (2021).
127. Hayashi T, Shimokawa M, Matsuo K, Nishimura J, Iihara H, Nakano T, Egawa T. 5HT<sub>3</sub> RA plus dexamethasone plus aprepitant for controlling delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting in colorectal cancer. *Cancer Sci.* **112**, 744-750 (2021).

## 略語一覽

AE	adverse event
ADR	adverse drug reaction
ALB	albumin
ALT	alanine aminotransferase
AUC	area under the curve
ASCO	american society of clinical oncology
AST	asparate transaminase
CBDCA	carboplatin
Ccr	creatinine clearance
CI	confidence interval
CINV	chemotherapy induced nausea and vomiting
CR	complete response
CTCAE	common terminology criteria for adverse events
DEX	dexamethasone
DP	delayed phase
eGFR	estimated glomerular filtratuin rate
FDA	food and drug administration
HEC	high emetic risk
HbA1c	hemoglobin A1c
HR	hazard ratio
IQR	interquartile range

iv	intravenous injection
JSCO	japanese society of clinical oncology
L-OHP	oxaliplatin
MASCC	multinational association of supportive care in cancer
NCCN	national comprehensive cancer network
MEC	moderate emetic risk
NN	no vomiting and no nausea
NK1RA	neurokinin-1 receptor antagonist
mRS	modified Rankin Scale
NCCN	national comprehensive cancer network
NMA	network meta-analysis
NMDA	anti-N-methyl-D-aspartic acid
OR	odds ratio
Palo	palonocetron
PIMs	potentially inappropriate medications
QOL	quality of life
RCT	randomized controlled trial
T-Bil	total billilibine
5HT3RA	5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist