

1

嘔気・嘔吐の薬物療法

- 化学療法、放射線治療が原因でない、嘔気・嘔吐のあるがん患者に、制吐薬は有効か？

臨床疑問 1

化学療法、放射線治療が原因でない、嘔気・嘔吐のあるがん患者に対して、制吐薬の投与は、プラセボと比較して嘔気・嘔吐を緩和させるか？

推奨

化学療法、放射線治療が原因でない、嘔気・嘔吐のあるがん患者に対して、制吐薬の投与は、プラセボと比較して嘔気・嘔吐を緩和させる根拠がある。しかし、想定される病態に応じて制吐薬を投与することは、一律に同一の制吐薬を投与することと比較して、嘔気・嘔吐を緩和させる根拠がない。

化学療法、放射線治療が原因でない、嘔気・嘔吐のあるがん患者に対して、想定される病態に応じて制吐薬の投与を行うことを推奨する。**1C**（「行う」、強い推奨）

解説

本臨床疑問に関連する臨床研究としては、想定される病態に基づく薬物投与に関する系統的レビューが2件と、系統的レビューに含まれる前後比較試験が3件ある。それぞれの制吐薬に関する臨床研究としては、ハロペリドールに関する系統的レビューが2件、無作為化比較試験が5件、前後比較試験が4件、ケースシリーズが2件ある。

1) 想定される病態に基づく薬物投与に関する系統的レビューと臨床試験

Glare¹⁾による、がん患者における嘔気の治療のための制吐薬の効果の系統的レビューは、無作為化比較試験と無作為化されていない研究21件が含まれる。2件は系統的レビュー、7件は無作為化比較試験、12件は無作為化されていない研究またはケースシリーズが含まれる。それによると、進行がん患者の嘔気に対して、「想定される病態に応じて制吐薬を使用すること」と、「一律に同一の制吐薬を投与すること」はともに有用である。メトクロプラミドはプラセボより有効であることが明らかにされているが、どのような病態の嘔気に対しても一律に投与した研究での有効率が30%であったのに対し、想定される病態が消化管運動の低下である場合に投与した研究での有効率が75%であり、想定される病態に応じて制吐薬を使用するほうがより有用であることを支持していると報告している。どちらがより有益であるか直接比較した研究はないが、過去の研究からも、嘔吐中枢を含む神経薬理学的な機序をふまえて、病態に応じて第一選択の制吐薬を投与することを推奨している。

Davis²⁾による、化学療法、放射線治療、手術後と関連したもの以外で、がんに関連した嘔気・嘔吐に対する治療を評価した系統的レビューは、93件の研究が含まれ、そのうち14件の無作為化比較試験が含まれる。それによると、想定される病

態に応じて制吐薬を投与する試験が3件あり、50%を超える大部分の患者で嘔気・嘔吐の改善を認めたが、ある1つの制吐薬を有効量で使用することと比べて、想定される病態に応じて制吐薬を投与するほうが、より有効であることは示されていないと述べている。また、制吐薬を補足的に追加することが有効であるという根拠はなく、臨床的によく行われる制吐薬の変更に関しても、有効である根拠はほとんどないと述べている。

Bentleyら³⁾による、ホスピス・緩和ケア病棟に入院している37例のがん患者に対する病態に応じた制吐薬を投与した前後比較試験がある。嘔気1~5(1=全くなし, 5=常に嘔気あり), 嘔吐1~5(1=全くなし, 5=24時間で6回以上)でそれぞれスコアをつけ、スコア1が24時間以上継続した場合を臨床的に改善として評価したところ、嘔気は82%, 嘔吐は84%で改善した。本研究では、第一選択薬として、消化管運動の低下/閉塞が原因の場合はメトクロプラミド(13例), ドンペリドン(1例), 化学的な原因(オピオイドを含む薬物, 腫瘍関連症状, 尿毒症, 高カルシウム血症)の場合はハロペリドール(10例), レボメプロマジン(1例), cyclizine(ヒスタミンH₁受容体拮抗薬, 本邦未発売)(1例), 嚥下困難が原因の場合はメトクロプラミド(2例), ハロペリドール(1例), レボメプロマジン(1例), 中枢神経, 脳疾患が原因の場合はcyclizine(1例), 原因不明/多数の原因の場合はハロペリドール(2例), cyclizine(1例), レボメプロマジン(1例)がそれぞれ投与された。病態ごとの治療効果や, 薬物単独の治療効果については記載されていない。

Lichterら⁴⁾による, 87例(100症例)のがん患者に対する病態に応じた嘔気・嘔吐のマネジメントを行った前後比較試験がある。病態に応じて選択した制吐薬により24時間後に70%で嘔気・嘔吐がコントロールされた。最初の選択薬が不適切であると考えられた場合は薬剤を変更し, 調査開始から48時間後に嘔気・嘔吐のコントロールの程度を再評価したところ, 93%で嘔気・嘔吐が臨床的に改善した。本研究では, 第一選択薬として, 消化管運動の低下が原因の場合はメトクロプラミドまたはドンペリドン, 化学的な原因(薬物, 電解質異常)の場合はハロペリドール, 中枢神経/脳疾患が原因の嘔気・嘔吐の場合はcyclizine, 体動に伴う嘔気・嘔吐の場合はブチルスコポラミン臭化物がそれぞれ投与された。それぞれの薬物が投与された患者数, 薬物単独の治療効果については記載されていない。

Stephensonら⁵⁾による, ホスピス・緩和ケア病棟に入院している61例のがん患者に対する病態に応じた嘔気・嘔吐のマネジメントを行った前後比較試験がある。嘔気・嘔吐の強さに関して, verbal rating scale(not at all:全くない, slight:わずかに, moderate:中程度, severe:重度, overwhelming:非常に重度), 頻度に関して, 嘔気は別のverbal rating scale(not at all:全く, occasionally:時折, some of the time:時々, most of the time:ほとんど, all of the time:常に), 嘔吐は24時間の嘔吐回数で評価した。症状が全くない場合をコントロールされたと評価したところ, 1週間以内に嘔気の56%, 嘔吐の89%がコントロールされた。本研究では, 第一選択薬として, 消化管運動の低下が原因の場合はメトクロプラミド, 化学的な原因(代謝, 薬物, 感染症)の場合はハロペリドール, 中枢神経/前庭系/腹部内臓の刺激が原因の場合はcyclizine, 原因が不明の場合はレボメプロマジンが投与された。第一選択薬が無効な時は, 原因が不明の場合以外は第二選択薬としてレボメプロマジンが投与された。薬物単独の治療効果については記載されていない。そ

それぞれの薬物が投与された患者数、薬物単独の治療効果については記載されていない。

＊ ＊

以上より、化学療法、放射線治療が原因でない、嘔気・嘔吐のあるがん患者に対して、想定される病態に応じて制吐薬を投与することは、一律に同一の制吐薬を投与することと比較して、嘔気・嘔吐を緩和させるか現時点では結論できない。

したがって本ガイドラインでは、専門家の合意から、嘔気・嘔吐のあるがん患者に対しては、まず最も関与していると思われる病態 (etiology) を同定し (P17, II章-2 嘔気・嘔吐の原因参照)、その原因・病因の治療が可能であればまずその治療を行う。もし原因・病因の治療が困難であれば、病態に応じて制吐薬を投与することが有効であると結論した。

2) 単独の制吐薬に関する系統的レビュー、臨床研究、ケースシリーズ

(1) ハロペリドール

Critchley ら⁶⁾ による、がん患者または難治性疾患患者の嘔気・嘔吐の治療に対するハロペリドールの効果に関する系統的レビューは、6件のケースシリーズまたはケースレポートのみを含んだものであった。対照群が設定された臨床研究がないことから、何ら結論できないと述べている。

Perkins ら⁷⁾ による、がん患者または難治性疾患患者の嘔気・嘔吐の治療に対するハロペリドールに関する系統的レビューでは、該当する質の高い臨床研究は同定されなかった。したがって、これらの患者の嘔気・嘔吐に、ハロペリドールの投与を推奨する根拠がないと結論している。

＊ ＊

以上より、ハロペリドールの投与が、がん患者の化学的な原因の嘔気・嘔吐を緩和させる根拠は不十分であるが、想定される病態に基づく薬物投与に関する研究結果より、化学的な原因の嘔気に対して投与することで、有効な可能性がある。

(2) メトクロプラミド

Bruera ら (2000)⁸⁾ による、慢性的嘔気のあるがん患者 26 例を対象とし、徐放性メトクロプラミド 40 mg あるいはプラセボを 4 日間投与し 5 日目にクロスオーバーさせ、さらに 4 日間投与した無作為化二重盲検クロスオーバー試験がある。嘔気は VAS* (0~100) で徐放性メトクロプラミド投与時 12±10、プラセボ投与時 17±12 で、徐放性メトクロプラミドを投与している期間のほうが有意に低かった (p=0.04)。嘔気スコアはプラセボ投与後に日ごとに増加し、徐放性メトクロプラミド投与後に日ごとに低下する傾向であった。嘔吐のスコアは徐放性メトクロプラミドで改善傾向であった。副作用の頻度や強さは、徐放性メトクロプラミドとプラセボで差を認めず、死亡に関連した副作用は認めなかった。

＊ ＊

以上より、メトクロプラミドの投与が、がん患者の嘔気・嘔吐を緩和させる根拠が十分ある。想定される病態に基づく薬物投与に関する研究結果より、消化管運動の低下が原因の嘔気・嘔吐の場合に、特に有効である可能性がある。また根拠は不十分だが、ドンペリドン薬理学的にメトクロプラミドとほぼ同様の治療効果が得

* : VAS (visual analogue scale)

100 mm の線の左端を「吐き気 (嘔気) なし」、右端を「最もひどい吐き気 (嘔気)」とした場合、患者の吐き気 (嘔気) の程度を表すところに印を付けてもらうもの。P19 参照。

られると考えられるので、消化管運動の低下が原因の嘔気・嘔吐を緩和させる可能性がある。

(3) 抗コリン薬

Ferris ら⁹⁾による、スコポラミン臭化水素酸塩の貼付剤を使用したがん患者 13 例を対象とした前後比較試験がある。オピオイド（モルヒネ）を初回投与後、体動に伴う嘔気・嘔吐がある 6 例、他の制吐薬で嘔気・嘔吐が緩和されない 6 例、それ以外 1 例の患者に対して、スコポラミン臭化水素酸塩の貼付剤を投与したところ、85%は速やかに嘔気・嘔吐が改善した。69%は本剤以外の薬物に変更がないことから本剤が有効であり、15%は本剤よりもオピオイドの投与経路の変更（経口から皮下投与）が有効であると推測された。副作用として 15%の患者に混乱を認めた。

＊ ＊

以上より、根拠は不十分だが、想定される病態に基づく薬物投与に関する研究結果を合わせると、抗コリン薬は、体動で増悪する前庭系が原因の嘔気・嘔吐に有効である可能性がある。

(4) ヒスタミン H₁受容体拮抗薬

化学療法、放射線治療が原因でない、嘔気・嘔吐のあるがん患者に対して、H₁受容体拮抗薬に関する臨床研究は、想定される病態に基づく薬物投与に関する前後比較試験で cyclizine が使用されている以外なかった³⁻⁵⁾。本邦で使用可能な薬物では、がん性腹膜炎と、体動で増悪する嘔気に対して、クロルフェニラミンマレイン酸塩を投与して嘔気の改善が得られた症例報告のみであった¹⁰⁾。

＊ ＊

以上より、根拠は不十分であるが、想定される病態に基づく薬物投与に関する研究結果を合わせると、H₁受容体拮抗薬の投与は、中枢神経、体動で増悪する前庭系が原因の嘔気・嘔吐を緩和させる可能性がある。クロルフェニラミンマレイン酸塩、ジメンヒドリナート、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン塩酸塩などの H₁受容体拮抗薬の投与は、がん患者の中枢神経、体動で増悪する前庭系が原因の嘔気・嘔吐を緩和させる可能性がある。

(5) 抗精神病薬（ハロペリドール以外）：フェノチアジン系抗精神病薬（レボメプロマジンなど）、非定型抗精神病薬（オランザピン、リスベリドンなど）

Eisenchias ら¹¹⁾による、第一選択の治療に抵抗性の嘔吐のあるがん患者 70 例を対象とした、レボメプロマジンの前後比較試験がある。開始時と 2 日後の嘔気 NRS * (0~10) の中央値は、それぞれ 8 と 1 であり有意に低下 (p<0.0001) し、86%の患者で嘔気 NRS が 6 以上低下した。嘔吐は 92%の患者で減少した。経鼻胃管は、留置していた 11 例全員において抜去できた。副作用は、99%の患者で眠気の訴えを認め、眠気の NRS 中央値は 2 で、7 以上の強い眠気を 9%の患者で認めた。眠気以外は重篤な副作用を認めなかった。

Kennett ら²⁾による、嘔気のあるがん患者のうち、放射線治療、化学療法、高カルシウム血症、便秘など嘔気・嘔吐が原因ではない 65 例を対象とした、メトトリメプラジン (=レボメプロマジン) の前後比較試験がある。42 例は 6.25 mg 1 回/日

＊ : NRS (numerical rating scale)

吐き気（嘔気）を 0~10 の 11 段階に分け、吐き気（嘔気）が全くないのを 0、考えられるなかで最悪の吐き気（嘔気）を 10 として、吐き気（嘔気）の点数を問うもの。

P19 参照。

を経口投与、20例は6.25 mg 2回/日を経口投与または6.25 mg 24時間皮下投与、3例は12.5 mg 2回/日を経口投与または12.5 mg 24時間皮下投与で開始し、21例は経皮下投与、44例は経口投与で開始した。嘔気・嘔吐の評価を4点スケール（0=なし、3=最も強い）で行い、2日目の全体の反応〔complete response (CR): 消失=嘔気スコア、嘔吐スコアともに0、または partial response (PR): 部分消失=嘔気スコア、嘔吐スコアともに低下〕は62%、5日目の全体の反応は59%であった。副作用は、眠気、口内乾燥、集中力低下を多く認めたが、投与前と変化なく病状進行に伴う症状悪化との鑑別が困難であった。1例はめまい、6例は眠気により治療を中止したが、そのうち3例は原疾患によると考えられた。

Passikら¹³⁾による、がん疼痛に対してオピオイドの投与を受けており痛みが安定しているがん患者15例を対象とした、オランザピンの前後比較試験がある。最初の2日間はプラセボを投与し、その後2日間ずつオランザピン2.5 mg、5.0 mg、10 mgを順番に投与して8日間観察し、嘔気スコア0~4（0=全くなし、4=最も強い）で評価した。投与前に嘔気スコア4が27%、嘔気スコア3が33%であり、2.5 mg投与後は、嘔気スコア4が6.7%、嘔気スコア3が20%へ減少し、5 mg投与後と10 mg投与後はともに嘔気スコア4が0%、嘔気スコア3が6.7%へ減少した。錐体外路症状は認めず、精神状態の変化を認めなかった。

化学療法、放射線治療が原因でない、嘔気・嘔吐のあるがん患者に対して、リスペリドンに関する、質の高い臨床研究は同定されなかった。オピオイドによる嘔気に対して、リスペリドンの投与により嘔気の改善が得られたケースシリーズのみであった¹⁴⁾。

化学療法、放射線治療が原因でない、嘔気・嘔吐のあるがん患者に対して、プロクロペラジンに関する臨床研究は同定されなかった。

以上より、フェノチアジン系抗精神病薬（レボメプロマジンなど）、非定型抗精神病薬（オランザピン、リスペリドンなど）は、標準的治療に不応性のがん患者の嘔気・嘔吐を緩和させる可能性がある。ただし、レボメプロマジンの副作用として高率に眠気を認めている。

(6) セロトニン 5HT₃ 受容体拮抗薬

Mystakidouら（1998a）¹⁵⁾による、嘔気・嘔吐を生じたがん患者160例を対象とした、クロルプロマジン、トロピセトロンを比較した無作為化比較試験がある。24時間嘔気/嘔吐なしの total control で評価したところ、クロルプロマジン、デキサメタゾンの併用で、嘔気/嘔吐の total control 18%/嘔吐の total control 33%であったのとは比べて、トロピセトロンを含む治療のほうが有意に嘔気/嘔吐を改善させた（ $p < 0.0001$ ）。トロピセトロンを含む治療結果の詳細は、トロピセトロン単剤は66%/79%、トロピセトロン、クロルプロマジンの併用は74%/85%、トロピセトロン、クロルプロマジン、テキサメタゾンの併用は85%/93%であった。副作用は、治療による差は認めず、副作用による治療中止や死亡は認めなかった。

Mystakidouら（1998b）¹⁶⁾による、メトクロプラミドあるいはクロルプロマジン投与を受けているにもかかわらず不十分な嘔吐コントロールであるがん患者280例を対象としたトロピセトロン、メトクロプラミド、クロルプロマジンと比較した無

作為化比較試験がある。15日目までの、24時間嘔気/嘔吐なしの total control で評価したところ、メトクロプラミド、デキサメタゾンの併用で、嘔気/嘔吐の total control 18%/嘔吐の total control 24%であったのと比べて、トロピセトロンを含む治療のほうが有意に嘔気/嘔吐を改善させた ($p<0.001$)。トロピセトロンを含む治療結果の詳細は、トロピセトロン単剤は 66%/79%、トロピセトロン、メトクロプラミドの併用は 74%/84%、トロピセトロン、メトクロプラミド、デキサメタゾンの併用は 87%/92%、トロピセトロン、クロルプロマジンの併用は 74%/85%、トロピセトロン、クロルプロマジン、デキサメタゾンの併用は 85%/93%であった。また、クロルプロマジン、デキサメタゾンの併用で 18%/33%であったのと比べて、トロピセトロン、クロルプロマジンの併用、トロピセトロン、クロルプロマジン、デキサメタゾン併用のほうが有意に嘔気/嘔吐を改善させた ($p<0.001$)。重大な副作用はどの治療においても認めなかった。

Hardy ら¹⁷⁾による、オピオイドによる嘔気または嘔吐のあるがん患者 92 例を対象としたオンダンセトロン、プラセボ、メトクロプラミドを比較した無作為化試験がある。24 時間での完全な嘔吐のコントロールは、プラセボで 33%、オンダンセトロン 24 mg で 48%、メトクロプラミド 10 mg で 52%であり、どの群も投与前後を比較すると症状を改善したが、群間に統計学的有意差を認めなかった。8 時間での完全な嘔吐のコントロールはプラセボで 53%、オンダンセトロンで 55%、メトクロプラミドで 64%であり、群間に統計学的有意差を認めなかった。完全な嘔気/嘔吐のコントロールはプラセボで 23%、オンダンセトロンで 17%、メトクロプラミドで 36%であり、群間に統計学的有意差を認めなかった。メトクロプラミドで 2 例、オンダンセトロンで 2 例、プラセボで 1 例に副作用を認めたが(具体的内容の記載なし)、副作用による治療中止や死亡に関連した副作用は認めなかった。

以上より、セロトニン 5HT₃ 受容体拮抗薬の投与は、がん患者の嘔気・嘔吐を緩和させる可能性がある。

(7) コルチコステロイド

Bruera ら (2004)¹⁸⁾による、メトクロプラミド治療抵抗性の慢性的嘔気のあるがん患者 51 例を対象とし、デキサメタゾンとプラセボを比較した無作為化試験がある。Numerical rating scale (0=症状なし, 10=最も強い症状)で、ベースラインの嘔気/嘔吐の平均はデキサメタゾン 8.0、プラセボ 7.4 で、8 日目はそれぞれ 2.1、2.0 であった。嘔気/嘔吐の強さのベースラインとの差の平均は、デキサメタゾンとプラセボで、それぞれ 3 日目 4.5 と 2.9 ($p=0.16$)、8 日目 5.9 と 5.7 ($p=0.85$)であり、両者に統計学的有意差を認めなかった。

以上より、コルチコステロイドの投与は、プラセボと比較してがん患者の嘔気・嘔吐を緩和させる効果に差はないと結論した。

3) 本ガイドラインでの推奨と選択薬

以上の、想定される病態に基づく薬物投与に関する系統的レビュー、前後比較試験からは、質の高いエビデンスは得られなかった。制吐薬に関する系統的レビュー、

臨床研究，ケースシリーズからは，質の高いエビデンスが一部の制吐薬で得られた。

したがって本ガイドラインでは，専門家の合意から，化学療法，放射線治療が原因でない，嘔気・嘔吐のあるがん患者に対して，制吐薬による薬物療法を行うことを推奨する（「行う」，強い推奨）。薬物の選択は想定される病態に基づいて行う。その根拠は，①制吐薬の投与によって，嘔気・嘔吐が軽減する望ましい効果が，薬物による副作用などの望ましくない効果を上回ると考えられること，②病態に対し有効と考えられる薬物を投与することは，より有効性が高い可能性があること，③病態に対し有効と考えられる薬物を投与することにより生じる負担は少ないことである。

薬剤の選択は下記の方針で行う。

【第一選択薬】

- ・薬物，嘔気・嘔吐の誘発物質，代謝異常（電解質異常）といった化学的な原因の場合は，ハロペリドール。
- ・消化管運動の低下が原因の場合は，メトクロプラミドまたはドンペリドン。
- ・脳圧亢進のない中枢神経，あるいは体動で増悪する前庭系が原因の場合は，ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬もしくは抗コリン薬。

以上いずれかを，想定される病態に基づいて投与することを推奨する。消化管閉塞が原因の場合は，Ⅲ章-2 悪性消化管閉塞の薬物療法（P45）を参照のこと。

【第二選択薬】

原因に対する第一選択薬の最大投与量でも嘔気・嘔吐の緩和が得られない場合に第二選択薬を開始することを推奨する。

投与していない別の作用機序をもつ制吐薬（ハロペリドール，メトクロプラミドまたはドンペリドン，抗コリン薬，ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬のいずれか）を追加併用するか，フェノチアジン系抗精神病薬（レボメプロマジンなど），非定型抗精神病薬（オランザピン，リスペリドンなど）に変更する。ただし，レボメプロマジンやオランザピンは，副作用として高頻度で眠気を認めるため注意が必要である。

第一選択薬，第二選択薬を投与しても難治性の嘔気・嘔吐の場合には，さらにセロトニン $5HT_3$ 受容体拮抗薬を追加投与してもよい。

既存のガイドラインの要約

NCCN ガイドラインでは，原因のはっきりしない嘔気・嘔吐に対して，まず D_2 受容体拮抗薬（プロクロルペラジン，ハロペリドール，メトクロプラミドなど）を投与，次にセロトニン $5HT_3$ 受容体拮抗薬（オンダンセトロンなど）の追加，必要に応じて抗コリン薬やヒスタミン H_1 受容体拮抗薬の追加，症状が続けばコルチコステロイド（デキサメタゾンなど）の追加，それでも症状が続けば制吐薬の持続静注/皮下注を推奨している。

（今井堅吾，池永昌之）

【文献】

臨床疑問 1

- 1) Glare P, Pereira G, Kristjanson LJ, et al. Systematic review of the efficacy of antiemetics in the

- treatment of nausea in patients with far-advanced cancer. *Support Care Cancer* 2004 ; 12 : 432-40
- 2) Davis MP, Hallerberg G; Palliative Medicine Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. A systematic review of the treatment of nausea and/or vomiting in cancer unrelated to chemotherapy or radiation. *J Pain Symptom Manage* 2010 ; 39 : 756-67
 - 3) Bentley A, Boyd K. Use of clinical pictures in the management of nausea and vomiting: a prospective audit. *Palliat Med* 2001 ; 15 : 247-53
 - 4) Lichter I. Results of antiemetic management in terminal illness. *J Palliat Care* 1993 ; 9 : 19-21
 - 5) Stephenson J, Davies A. An assessment of aetiology-based guidelines for the management of nausea and vomiting in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer* 2006 ; 14 : 348-53
 - 6) Critchley P, Plach N, Grantham M, et al. Efficacy of haloperidol in the treatment of nausea and vomiting in the palliative patient: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2001 ; 22 : 631-4
 - 7) Perkins P, Dorman S. Haloperidol for the treatment of nausea and vomiting in palliative care patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD006271
 - 8) Bruera E, Belzile M, Neumann C, et al. A double-blind, crossover study of controlled-release metoclopramide and placebo for the chronic nausea and dyspepsia of advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2000 ; 19 : 427-35
 - 9) Ferris FD, Kerr IG, Sone M, et al. Transdermal scopolamine use in the control of narcotic-induced nausea. *J Pain Symptom Manage* 1991 ; 6 : 389-93
 - 10) Morita T, Tei Y, Shishido H, et al. Chlorpheniramine maleate as an alternative to antiemetic cyclizine. *J Pain Symptom Manage* 2004 ; 27 : 388-90
 - 11) Eisenchias J, Garrigue N, Junin M, et al. Low-dose levomepromazine in refractory emesis in advanced cancer patients: an open-label study. *Palliat Med* 2005 ; 19 : 71-5
 - 12) Kennett A, Hardy J, Shah S, et al. An open study of methotrimeprazine in the management of nausea and vomiting in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer* 2005 ; 13 : 715-21
 - 13) Passik SD, Lundberg J, Kirsh KL, et al. A pilot exploration of the antiemetic activity of olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced cancer and pain. *J Pain Symptom Manage* 2002 ; 23 : 526-32
 - 14) Okamoto Y, Tsuneto S, Matsuda Y, et al. A retrospective chart review of the antiemetic effectiveness of risperidone in refractory opioid-induced nausea and vomiting in advanced cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2007 ; 34 : 217-22
 - 15) Mystakidou K, Befon S, Lioffi C, et al. Comparison of tropisetron and chlorpromazine combinations in the control of nausea and vomiting of patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 1998 ; 15 : 176-84
 - 16) Mystakidou K, Befon S, Lioffi C, et al. Comparison of the efficacy and safety of tropisetron, metoclopramide, and chlorpromazine in the treatment of emesis associated with far advanced cancer. *Cancer* 1998 ; 83 : 1214-23
 - 17) Hardy J, Daly S, McQuade B, et al. A double-blind, randomised, parallel group, multinational, multicentre study comparing a single dose of ondansetron 24 mg p.o. with placebo and metoclopramide 10 mg t.d.s. p.o. in the treatment of opioid-induced nausea and emesis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2002 ; 10 : 231-6
 - 18) Bruera E, Moyano JR, Sala R, et al. Dexamethasone in addition to metoclopramide for chronic nausea in patients with advanced cancer: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2004 ; 28 : 381-8