

【RC-7 EtDフレームワーク (Clinical recommendation: Individual perspective)】

疑問

CQ：がん薬物療法薬のEVリスクを考慮した場合、ホスアプレピタント投与を行うことは推奨するか？	
集団	末梢静脈から抗悪性腫瘍剤を投与するがん患者
介入	ホスアプレピタントを投与する
比較対照	ホスアプレピタントを投与しない
主要なアウトカム	抗がん薬の血管外漏出、ホスアプレピタント投与時の血管炎・血管痛・注射部位反応、嘔吐の完全制御、点滴時間の延長
セッティング	性別・年齢は問わず。外来化学療法室・病室
視点	individual perspective(個々の視点)
背景	ホスアプレピタントは経口摂取が出来ない患者、内服コンプライアンスの悪い患者に対して、経口のアプレピタントの代替として使用される場合がある。ホスアプレピタントを使用すると、併用した抗悪性腫瘍剤の種類によっては、血管外漏出リスクが増加するという報告があり、併用時にはより注意が必要となる可能性がある。ホスアプレピタント併用時の血管外漏出リスクについてのエビデンスを明らかにすることは、より安全な投与への注意喚起になると考える。
利益相反	なし

評価

基準1. 問題 この問題は優先事項か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	J-1,12,E-16, 他、計7本で血管外漏出について記載あり	他のガイドラインに記載が無く、もしエビデンスがあれば新しい知見である。支持療法薬が、抗がん薬の血管外漏出リスクに影響を与えるのであれば、注意喚起のためにも必要である。

基準2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	嘔吐の完全制御 RCT14本 半数の試験において対照群がfAPRであったが、メタアナリシスでもfAPRの優越性を示している 後方視的・前向き・review・network study等/12本 retrospective studyでプラセボとの比較が少ないが、positiveな結果も多い	プラセボ対照のRCTでは、すべてfAPRの優越性を示している。
基準3. 望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	【抗がん薬の血管外漏出】 後方視的・in vivo 7本 fAPRによる抗がん薬漏出の現象は散見されるが明確に検証されたものではなく間接的な結果にとどまるためエビデンスレベルは弱い。一方で統計的レビューや基礎的検証による漏出メカニズムも報告されている。 E32 fAPRおよびEPI単独ではネクロシスは認められていないが、fAPRとEPIが混在することにより「interaction」を起こすと考察に記載あり。 【ホアブ® 点滴投与時の血管炎・血管痛・注射部位反応】 RCT 2本 制吐効果を検証した試験における副次的な評価である。両群にfAPRは入る試験もあり血管痛を主要評価とする場合エビデンスとしては弱い 後方視的 19本 ほぼretrospective studyにとどまるが、fAPRによる血管炎は複数で報告されている。その他アンスラサイクリン系薬剤との併用によるリスク増加およびfAPR投与自体が血管炎のリスク因子として抽出されている	E32 fAPRおよびEPI単独ではネクロシスは認められていないが、fAPRとEPIが混在することにより「interaction」を起こすと考察に記載あり。

基準4. エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 非常に弱い <input checked="" type="radio"/> 弱 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 強 <input type="radio"/> 採用研究なし	嘔吐の完全制御にはRCT14本ありエビデンスは強いが、抗がん薬の血管外漏出に関しては、直接的なエビデンスがなく弱い。	
基準5. 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあ		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	文献としては、見当たらなかった。【患者の意見】「多少の害は許容できるので、悪心はできるだけ予防したい」、「EVの方が頻度は少ないため、起きたときに全力で対応してもらいたい」	悪心に関しては、ほとんどの人が辛いと感じるため、益の方が大きく感じられると思われる。
基準6. 効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持する		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	望ましい効果 ・嘔吐の完全制御 望ましくない効果 ・抗がん薬の血管外漏出 ・ホスアプレピタント投与時の血管炎・血管痛・注射部位反応	
基準7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input checked="" type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 採用研究なし	Clinical Therapeutics Volume 41, Issue 5, May 2019, Pages 929-942 FosAPR 14,545円 APR 11,638.2円 5,000,000円/QALYと仮定すると、APRの追加は費用効果が高いが、FosAPRは費用効果がないことが示唆された。 FosAPRの薬価が25%下がってもWTPを下回りませんでした。FosAPRの費用対効果を向上させるために、将来の薬価改定やジェネリック医薬品の登場により、薬価をさらに削減する必要があることが示された。	イメンド 8,324.6円 アプレピタントの後発品は、3909.4円 プロイメンド 13,346円 ホスアプレピタントの後発品は、6041円と半額以下になったため、再分析の必要があるものの、費用対効果はおそらく高くなったと考えられる。

基準8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きい？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	論文なし	30分の点滴が追加されるが、点滴治療の患者であり新たに準備する医療資源も少ない。また内服の場合は服用の確認、時間管理も必要であり医療者の負担はそれほど増えないと思われる。
基準9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	論文なし	通常の保険診療で行われており、問題ない。
基準10. 実行可能性 その介入は実行可能か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	J15 利便性の向上および服薬忘れ等のリスク軽減を目的に全面変更した。	保険承認されて以降、全例に投与するように変えた施設もあるくらいどの施設でも実行は可能である。

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確 実性または ばらつきあ り	重要な不確 実性または ばらつきの 可能性あり	重要な不確 実性または ばらつきは おそくな し	重要な不確 実性または ばらつきは なし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較 対 照もいずれ も	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果 が よい	比較対照の 費用対効果 がおそらく よい	介入も比較 対照もいず れも支持し ない	介入の費用 対効果がお そらくよい	介入の費用 対効果がよ い	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加 や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨	当該介入に反対する条件付きの推奨	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨	当該介入の条件付きの推奨	当該介入の強い推奨
○	○	○	●	○

結論

推奨
<p>ホスアプレピタントの使用は、制吐効果があるものの、がん薬物療法薬のEVのリスクを高めるというエビデンスはないが、血管痛などの注射部位反応の増加が報告されているため、アプレピタントの内服ができない患者など対象を限定し、注射部位反応に注意しながら使用することを弱く推奨する。</p>
正当性
<p>ホスアプレピタントを制吐剤として使用することは、保険承認されており問題はない。</p>
サブグループに関する検討事項
<p>ホスアプレピタントの後に投与されるがん薬物療法薬の種類によっては、漏出が起きやすくなるという報告があるが、アントラサイクリン系以外の報告が少ないため検討が必要である。</p>
実施に関わる検討事項
<p>ホスアプレピタントを使用する患者を施設ごとに検討する必要がある。</p>
監視と評価
<p>がん薬物療法薬のEVの報告を集積し、ホスアプレピタントの併用・がん薬物療法薬の種類を評価する。</p>
研究上の優先事項
<p>ホスアプレピタントの後に投与されるがん薬物療法薬の漏出の現象は、報告があるが明確に検証されたものではなく間接的な結果である。しかし、がん薬物療法薬の漏出を前向きに割り付けることは倫理的な部分に抵触するため検証限界を感じる。そのため、観察研究や基礎的なアプローチ、systematic reviewによりエビデンスを蓄積していくことが必要と考える。</p>

出典：Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook.
より作成