

別刷

癌と化学療法

VOL.29(2002)

抗がん剤適正使用のガイドライン (案)

[癌と化学療法 29(6): 969-1094, 2002]

癌と化学療法社

Printed in Japan © 禁無断転載・複写複製

「抗がん剤適正使用のガイドライン」(案)

癌と化学療法 第29巻第6号コピー

厚生省(現厚生労働省)委託事業における「抗がん剤適正使用のガイドライン」 (案)の開示に際して	有吉 寛	p.969
総論	有吉 寛	p.970
造血器腫瘍	上田 龍三 ほか	p.978
進行肺がん化学療法のガイドライン	山本 信之 ほか	p.985
消化器がん		
- 進行がん(胃がん/大腸がん/膵がん) -	佐々木常雄 ほか	p.1008
胃がん, 大腸がんに対する術後補助療法	峠 哲哉 ほか	p.1015
乳がん	高嶋 成光 ほか	p.1025
婦人科癌	落合 和徳 ほか	p.1047
泌尿器がん	赤座 英之 ほか	p.1055
脳腫瘍	河内 正人 ほか	p.1065
皮膚がん	宇原 久 ほか	p.1074
悪性骨軟部腫瘍	中馬 広一	p.1081

● 特別寄稿 ●

抗がん剤適正使用のガイドライン (案)

厚生省 (現厚生労働省) 委託事業における
「抗がん剤適正使用のガイドライン」(案) の開示に際して

日本癌治療学会抗がん剤適正使用ガイドライン作成委員会委員長
有吉 寛*

[*Jpn J Cancer Chemother* 29(6): 969, June, 2002]

厚生省 (現厚生労働省) は平成10年より関係学会医薬品等適正使用推進試行的事業のなかで、抗がん剤適正使用ガイドライン作成の検討を日本癌治療学会と日本臨床腫瘍研究会に委託した。両学会は合意の上で同一委員構成による抗がん剤適正使用ガイドライン作成委員会を設け、ここに示す委員会案を練り上げた。

このガイドラインは抗がん剤の適正使用により、日常臨床においてがん化学療法をより安全に、より効率的に施行する一資料となるべく、evidence-based medicine (EBM) に基づいて作成された。しかし、抗がん剤適正使用ガイドライン作成委員会は、構成委員のみでガイドラインを作成し理事会の承認を得て両学会員に成案として示す前に委員会案として開示し、各方面より意見を求めることを日本癌治療学会理事会より承認を得た。

したがって、ここに示すガイドライン案は日本癌治療学会抗がん剤適正使用ガイドラインの原案としてご理解いただきたい。

近い将来、これがより検討された形で学会員に示され、がん患者やご家族にも参考として利用されることになることを、委員会としては願って止まない。

* 県立愛知病院

抗がん剤適正使用のガイドライン (案)

総論

有吉 寛*

[*Jpn J Cancer Chemother* 29(6):970-977, June, 2002]

ガイドラインは以下の項目から構成される。

I. 抗がん剤適正使用のガイドライン作成の経緯

II. 実地医療におけるガイドライン

III. 抗がん剤適正使用のガイドラインで使用される用語の定義と略語

IV. 抗がん剤適正使用のガイドライン作成手順

1. ガイドライン作成委員会の設置と構成

2. ガイドラインで取り上げるべき内容

3. 文献検索によるエビデンスの収集

4. 収集したエビデンスの評価とガイドラインにおける勧告

5. ガイドラインと日本の保険医療

6. ガイドラインの文書化と広報

7. ガイドラインの改訂

V. 抗がん剤適正使用ガイドライン

I. 抗がん剤適正使用のガイドライン作成の経緯

抗がん剤はがん細胞に殺細胞効果を発揮することを期待して使用する薬剤である。そして、その投与はがん化学療法として担がん生体に対する全身療法と位置付けられ、主に進行がんには抗がん剤単剤使用、多剤併用使用、あるいは放射線治療と

の併用などにより、がん細胞の根絶を目的として多用されているが、早期あるいは中期がんでも手術後の遺残した微小転移がん細胞を対象に術後アジュバント療法として投与されている。このようにがん化学療法は戦略的には確立したがん治療とみられるが、実地医療で実施できる標準的治療として確立したがん化学療法は少なく、多くは臨床研究が必要である未完成な部分を有しており、実地医療での実施は慎重に行うべき治療法と理解する必要がある。

その第一の理由は、抗がん剤による抗腫瘍効果の不確実性にある。がん化学療法による根治性は一部の造血器腫瘍(急性白血病、Hodgkin病を含む悪性リンパ腫など)や固形がん(胚細胞性がんなど)のみに期待でき、薬剤感受性が高いわずかながん腫も治癒はまれである。したがって、一時的にがん化学療法におけるがんの根治率は3~10%程度とみられるのが普通である。そして大多数のがんでは、抗がん剤治療は未だ姑息的治療と位置付けられている。実地医療でがん化学療法を慎重に行うべき第二の理由は、抗がん剤のがん細胞選択性が低いこと、その殺細胞効果が正常細胞にも及び、結果として薬物有害反応(副作用)も高頻度に認められ、場合によっては治療関連死

日本癌治療学会・日本臨床腫瘍研究会
抗がん剤適正使用ガイドライン作成委員会

連絡先: 〒444-0011 岡崎市欠町栗宿18 * 県立愛知病院
有吉 寛

をも惹起する。その意味で、抗がん剤投与によるがん化学療法は安全性を大いに留意する必要がある。また、一般薬と異なり抗がん剤投与に高い専門性が求められるのもここに理由がある。

しかし、がん化学療法は50年の歴史のなかで、多数の抗がん剤開発、抗がん剤効果増強の試み、あるいは薬物有害反応の支持療法開発などにより、がんに対する唯一の全身療法として、がん患者の生存期間、症状緩和、あるいは生命の質(quality of life: QOL)に対して一定のインパクトを確実に示している。そのため、抗がん剤投与によるがん治療は専門性が高いとみなされるにもかかわらず進行がん患者の治療や、がん手術や放射線療法などの局所療法に併用する全身療法として実地医療で多用されている。したがって、実地医療でがん化学療法を効果的かつ安全に行うには、抗がん剤投与に関する一定のガイドラインを示すことは意義深いことである。

こうした現状により、厚生省(現厚生労働省)は関係学会医薬品等適正使用推進試行的事業(委託事業)のなかで、抗菌物質の使用や喘息治療とともに、抗がん剤の適正使用ガイドライン(clinical practice guideline)作成の検討を平成10年度には日本臨床腫瘍研究会、続いて平成11年度には日本癌治療学会(以下、両組織を厚生省委託事業組織)に委託し、作成したガイドラインを厚生省委託事業組織の会員に広報し、効果の観点からも安全性の観点からも、抗がん剤投与によるがん化学療法が適正かつ安全に行われる資料を提供することを計画した。また、ガイドラインの内容は、がん患者が「危険と便益」(risk and benefit)に基づいて、インフォームド・コンセント(IC)を考慮する際の参考資料となることも目的の一つである。

厚生省委託事業組織はガイドライン作成の趣旨に賛同し、がん化学療法の実地医療における抗がん剤適正使用ガイドライン作成が行われることになった。

II. 実地医療におけるガイドライン

実地医療のためのガイドライン(clinical practice guideline)は、1970年代にカナダの地域医療の向

上を目的として作成された歴史に始まる¹⁾。がん医療の領域でも、実地医療における多くのガイドラインが米国臨床腫瘍学会(ASCO)により精力的に作成され、学会誌を通して会員の意思決定の際の重要な資料とすべく広報している。たとえば、G-CSF使用のガイドライン²⁾、非小細胞肺癌の治療についてのガイドライン³⁾、乳がん術後再発の観察についてのガイドライン⁴⁾、乳がんや大腸がんの腫瘍マーカー利用のガイドライン⁵⁾、制吐剤使用のガイドライン⁶⁾などである。さらに、これらガイドラインは定期的な見直しが行われており、新たな医療の進歩をガイドラインに加えてゆくための徹底した継続性を規定している。

ガイドラインは医師を中心とする臨床従事者や患者が、ある特定の医療について、より有効な医療、より安全な医療、そしてより無駄のない効率的医療を行うための意思決定をする際に、体系的に検討されたエビデンス(evidence)を明示して支援する一戦略と位置付けられる。したがって、その作成は「エビデンスに基づいた医療」(evidence-based medicine: EBM)を重視することが一般的である。

良質なガイドラインの条件として、ガイドライン作成に資する事実に関し、次の内容が考慮されなければならない。すなわち、①妥当性(validity)、②信頼性(reliability)、③再現性(reproducibility)、④臨床的適合性(clinical applicability)、⑤臨床的応用性(clinical flexibility)、⑥内容の明白性(clarity)、⑦集学性(多くの職種の参加が得られるか)(multidisciplinary process)、⑧エビデンスの検討(review of evidence)、⑨文書化(documentation)などである¹⁾。

本ガイドラインに限らず、医療上のガイドラインすべてについて理解すべきは、「ガイドラインとは医療従事者や患者の意思決定に資する性格のものであり、医師の判断の代替でもなく、すべての問題に適切な解答を用意しているものでもない」ということである。さらに、医療上の疑問についてEBMによる一般化した回答に基づいているため、必ずしも患者の個人差を考慮するものでもないし、同じ成果を求める他の合理的方法を排除したり他の医療を規制するものでもない。

表 1 抗がん剤適正使用ガイドラインで用いられる抗がん剤の略語

ACT-D: actinomycin D	IFN: interferon
Ara-C: cytarabine	L-PAM: melphalan
ATRA: tretinoin	LV: leucovorin
BCNU*: carmustine	MIT: mitoxantrone
BLM: bleomycin	MMC: mitomycin C
BSF: busulfan	MTX: methotrexate
CBDCA: carboplatin	PCZ: procarbazine
CDDP: cisplatin	PDL: prednisolone
CPA: cyclophosphamide	TAM: tamoxifen
CPT-11: irinotecan	TESPA: thio-TEPA
DNR: daunorubicin	THP: pirarubicin
DTI: dacarbazine	TXL: paclitaxel
DXR (ADM): doxorubicin (adriamycin)	TXT: docetaxel
DXM: dexamethasone	UFT: tegafur/uracil
EPIR: epirubicin	VCR: vincristine
ETP: etoposide	VDS: vindesine
FT: ftorafur	VNR: vinorelbine
GEM: gemcitabine	VLB: vinblastine
HCFU: carmofur	5'-DFUR: doxifluridine
HU: hydroxycarbamide	5-FU: 5-fluorouracil
IDR: idarubicin	6-TG: 6-チオグアニン
IFM: ifosfamide	254-S: nedaplatin

*日本では未承認

すなわち、ガイドラインの内容を重視することは使用者の自発的なものであり、ガイドラインを適用するか否かの最終判断はその利用者（特に医師）が担うべきものである。ただし、自分の考えと異なるという理由で、質の高いエビデンスを無視することは倫理的に問題がある。したがって、実地医療において医師が眼前の患者への医療に関する意思決定にガイドラインを考慮する際は、その適用を十分吟味し、内容の取舍選択を慎重に分別すべきである。

III. 抗がん剤適正使用のガイドラインで使われる用語と略語

抗がん剤適正使用のガイドライン（以下、ガイドライン）で使用される用語を以下のごとく定義した。

① 実地医療: 臨床試験にかかわる実験的医療を除いた日常の医療一般

② 抗がん剤感受性

・高感受性がんとは、抗がん剤によるがん化学療法により完全寛解率が高く（60%以上）、がん化学療法で治癒の可能性があるがん。

・中等度感受性がんとは、抗がん剤によるがん化学療法により抗腫瘍効果が40%以上と高く、延命が期待できるが、治癒はまれであるがん。

・低感受性がんとは、がん化学療法の成績が、二者に達しないがん。

③ 抗がん剤の略語: ガイドライン作成に用いた抗がん剤は略語で表した（表1）。

IV. 抗がん剤適正使用ガイドライン作成方法

1. ガイドライン作成委員会の設置と構成

ガイドライン作成には、厚生省委託事業組織において各領域のがん化学療法専門医集団によるガイドライン作成委員会（expert panel）が組織された（表2）。本委員会の検討は2年間にわたっているが、初年度の検討に加わったほとんどの委員（expert）はガイドライン作成の継続性を重視し、

表2 抗がん剤適正使用ガイドライン作成委員会構成

委員長	有吉 寛	(県立愛知病院) (総括)
委員	赤座 英之	(筑波大学) (泌尿器科がん)
委員	生塩 之敬	(熊本大学) (脳腫瘍)
委員	上田 龍三	(名古屋市立大学) (造血器腫瘍)
委員	大橋 靖雄	(東京大学) (統計)
委員	落合 和徳	(東京慈恵会医科大学) (婦人科がん)
委員	西條 長宏	(国立がんセンター中央病院) (総括)
委員	斎田 俊明	(信州大学) (皮膚がん)
委員	佐々木常雄	(東京都立駒込病院) (消化器がん)
委員	高嶋 成光	(国立病院四国がんセンター) (乳がん)
委員	中馬 広一	(国立病院九州がんセンター) (骨・軟部腫瘍)
委員	鶴尾 隆	(東京部分子細胞生物学研究所) (基礎)
委員	峠 哲哉	(広島大学原爆放射能医学研究所) (消化器がん)
委員	新部 英男	(群馬大学) (放射線治療)
委員	平田 公一	(札幌医科大学) (消化器がん)
委員	福岡 正博	(近畿大学) (肺がん)

日本癌治療学会・日本臨床腫瘍研究会の検討委員会 (五十音順)

2年間のガイドライン作成に携わった。

2. ガイドラインで取り上げるべき内容

ガイドライン作成委員会では、実地医療における抗がん剤適正使用ガイドラインで原則として言及すべき内容を設定した(定式化)。これらは主として、進行がん化学療法に関する内容であるが、手術や放射線療法との併用化学療法についても、局所がん化学療法についても一部定式化を試みた。

以下にガイドライン作成のために定式化した項目を列挙するが、本ガイドラインでは小児腫瘍を対象としていないことを付記する。

- ① 造血器腫瘍や進行期固形がんの抗がん剤による化学療法の役割 (role of chemotherapy)
- ② 造血器腫瘍や進行期固形がんの抗がん剤による化学療法を行う対象 (selection of patients)
- ③ 造血器腫瘍や進行期固形がんの抗がん剤による化学療法の薬剤と安全性 (selection of drugs and adverse events of drugs)
- ④ 造血器腫瘍や進行期固形がんの抗がん剤による化学療法の期間 (duration of drug administration)
- ⑤ 造血器腫瘍や進行期固形がんの抗がん剤による化学療法の開始時期 (timing of chemotherapy)

⑥ Second lineの化学療法 (second line of chemotherapy)

なお、実地医療におけるがん化学療法について、安全性の観点からはその対策にも言及すべきである。ここでは、投与量や投与方法などの観点から安全性を考慮し、抗がん剤投与により誘発される薬物有害反応への対策は、別のガイドラインに期待することとした。

3. 文献検索によるエビデンスの収集

ガイドライン作成のためのエビデンス収集は各委員の裁量により行われたが、平成12年10月現在までに発行された医学雑誌、あるいは教科書に掲載されたがん化学療法に関する臨床試験結果やコンセンサスに基づくエビデンスが採用された。

4. 収集したエビデンスの評価とガイドラインにおける勧告

前述したごとく、本ガイドライン作成は米国臨床腫瘍学会の各種ガイドライン作成を参考として、EBM的手法を取り入れた。EBMの手順で作成されるガイドラインに用いられるエビデンスは種々の質 (quality) を含むことになるため、そのエビデンスがどのような臨床研究から得られたかによる「質」を検討する必要がある。そのため、表3に示すエビデンス調査表を作成し、原則として収集した各文献の内容と評価をそこに記入し

表 3 抗がん剤適正使用ガイドライン作成のためのエビデンス調査表

No.
Evidence table for development of guideline of cancer chemotherapy

タイトル:
筆頭著者名:
雑誌名または教科書名:
キーワード:
登録期間/追跡期間: 登録期間: 追跡期間:
研究デザイン: A, B, およびCについて該当するものに○印をして下さい

A-1 ランダム化試験	B-1 Meta-analysis	C-1 1st 治療
A-2 非ランダム化試験	B-2 Prospective	C-2 2nd 治療
A-3 コホート試験	B-3 Retrospective	C-3 サルベージ治療
A-4 症例対照試験		C-4 補助療法
A-5 症例報告		

研究対象: (A) がん患者 (がん腫) (B) 非がん患者 (C) その他
登録規定/除外規定の記載 登録規定: あり なし 除外規定: あり なし
対象者数 (各群別):
研究グループ名: (グループ研究の場合)
代表研究施設名 (単独または複数施設研究の場合):
研究対象となった治療法:
エンドポイント:
用いた統計学的手法:
結果:
考察のポイント:
結語:
Quality of evidence:
Strength of recommendation:
記載者: 施設名:

表 4 抗がん剤適正使用ガイドライン作成のためのエビデンスの質評価基準
(Agency for Health Care Policy and Research: AHCPR の基準)

- I a: 無作為化比較試験のメタアナリシスによる
(Evidence obtained from meta-analysis of randomized controlled trials)
- I b: 少なくとも一つの無作為化試験による
(Evidence obtained from at least one randomized controlled trial)
- II a: 少なくとも一つのよくデザインされた非無作為化試験による
(Evidence obtained from at least one well controlled study without randomization)
- II b: 少なくとも一つの他のタイプのよくデザインされた準実験的研究による
(Evidence obtained from at least one other type of well designed quasi-experimental study)
- III: 比較研究, 相関研究, 症例比較研究など, よくデザインされた非実験的記述的研究による
(Evidence obtained from well designed non-experimental descriptive studies; such as comparative studies, correlation studies and case control studies)
- IV: 専門家委員会の報告や意見, あるいは権威者の臨床経験
(Evidence obtained from expert committee report or opinions and/or clinical experience of respected authorities)

表5 エビデンスの質評価基準*

● I: 複数の well-designed, controlled study のメタアナリシスのエビデンス (偽陽性, および偽陰性誤差が少ない無作為化比較試験で, 検出力が高い)
● II: 少なくとも well-designed, controlled study のエビデンス (偽陽性, および偽陰性誤差の両者, または片方が高く, 検出力が低い)
● III: well-designed, quasi-experimental study のエビデンス (non-randomized controlled single-group pre-post cohort, time or matched case-control series)
● IV: well-designed, nonexperimental study のエビデンス (comparative and correlation descriptive and case studies)
● V: 症例報告と臨床例のエビデンス

*American Society of Clinical Oncology の基準²⁻⁶⁾

表6 エビデンスの質評価基準*

● I: 複数の無作為化試験のメタアナリシス, または複数の無作為化試験エビデンス
● II: 少なくとも一つの無作為化試験のエビデンス, または複数のよくデザインされた非無作為化試験のエビデンス
● III: 少なくとも一つの他のタイプのよくデザインされた準実験的研究のエビデンス, または比較研究, 相関研究, 症例比較試験など, よくデザインされた非実験的記述研究による
● IV: 専門委員会の報告や意見, あるいは権威者の臨床経験

*抗がん剤適正使用ガイドライン作成委員会の基準

表7 勧告の基準*

A: タイプ I のエビデンスがあるか, またはタイプ II, III, IV に属する複数の研究から一貫した調査結果が入手できる
B: タイプ II, III, IV のエビデンスがあり, 調査結果は概して一貫している (治験成績のエビデンスはこの勧告に属する)
C: タイプ II, III, IV のエビデンスがあり, 調査結果が一貫していない
D: 体系的な実験的エビデンスがほとんど, またはまったくない

*: 抗がん剤適正使用ガイドライン作成委員会の基準

A': 明確なエビデンスは見いだせないが「臨床腫瘍学の常識」

E: 明確なエビデンスは見いだせないが委員会のコンセンサス

た。

評価の基準は、臨床研究のデザインを重視している米国医療政策研究局 (Agency for Health Care Policy and Research: AHCPR) による「エビデンスの質」(quality of evidence) (表4) と、ASCO の諸ガイドラインの評価基準(表5)を参考に、さらに、日本の抗がん剤開発や承認の状況を勘案し、当委員会独自の基準(表6)を採用した。さらに、表7に「勧告の強さ」(strength of recommendation)とそのグレード、および「エビデンスの質」との相互関係を示し、ガイドライン表示を

「エビデンスの質」と「勧告の強さ」で表示することとした。また、定式化した問題に対して必ずしも臨床研究に基づくエビデンスがないことも想定される。その場合は、勧告の強さを委員会のコンセンサスによる判定にゆだねた。たとえば、医療現場で当然と認識されている場合は「標準的である」(A'), または (A') と判断するには問題がある場合は「提言 (suggestion)」(E)とした。

5. ガイドラインと日本の保険医療

本邦の医療は、通常は国民皆保険制度の下で行われているため、医療で使用する薬剤の適応疾患、

使用量、使用方法などが厳しく制限されており、それを逸脱した使用は一般的に認められない。この意味において、世界的視野から「質」が高いと評価されるエビデンスに基づき推奨される薬剤使用が、わが国の健康保険制度下では問題が生じることがある。特に、抗がん剤では薬事法に基づき行われた治験の結果により承認された適応疾患、使用量、使用方法と、EBMに則って作成された本ガイドラインの内容が異なることが多々認められる。そのため、この問題は抗がん剤適正使用のガイドラインで避けて通ることはできないことであるが、一方、それは極めて複雑な性格を有するものであり、本格的な言及は本ガイドライン作成と切り離して行うべきと考える。

したがって、ここでは抗がん剤の適応疾患、および使用量と使用方法については以下の基本認識で本ガイドラインを作成するものとする。

① 本ガイドラインを利用する医師は「保険医」であるとの自覚に基づき、実地医療での抗がん剤使用は承認条件にある適応疾患を尊重する。

② ガイドラインと抗がん剤の承認条件にある適応疾患との相違は、実地医療においては当該患者の状況に応じて医師の裁量で対応する。

③ 抗がん剤の単剤使用の場合は、本邦の薬事法による承認条件を満足する投与量や投与方法で施行する。

④ 抗がん剤の併用療法の場合は、個々の抗がん剤の投与量や投与方法について本邦の薬事法による承認条件の範囲内で施行する。

抗がん剤の投与量や投与方法に関して、こうした基本認識が必要となるのは制度上の問題のみではなく、次のような事実も関連する。すなわち、本ガイドラインで採用される多くのエビデンスが日本で得られたものでなく、欧米の臨床試験結果に基づくものであることから、たとえ同じがん腫に対して同じ抗がん剤が使用できても、欧米と同じ投与量や投与方法を採用することが困難な場合がある。なぜならば、日本の抗がん剤治験で決定された最大耐用量 (maximum tolerated dose: MTD) が欧米より低用量であったり、治験における投与方法が異なる場合がしばしばあるからである。しかし、そうした条件の差を考慮しても、抗

がん剤の適正かつ安全使用の観点から本ガイドライン作成の意義は大きいものと考えられる。

6. ガイドラインの文書化と広報

委員会で検討されたガイドラインの内容は一つの案であり、それを文書化して広報するまでには以下の手続きを要することとした。すなわち、EBMを基本として委員会で文書化されたガイドライン案は、委員以外の各領域の複数の専門家に内容の妥当性の検討を依頼し、その推敲を経た後、日本癌治療学会理事会の承認を得てガイドラインの完成とした。なお、厚生労働省への報告も同時に行うこととした。

このガイドラインは完成時点で公表し、厚生省事業委託組織の会員に周知する。

7. ガイドラインの改訂

抗がん剤によるがん化学療法は、多くの臨床研究によりその評価の変化は早く、常に見直しをしてゆく必要がある。したがって、厚生省事業委託組織は特定の複数委員によるガイドラインの見直しを定期的に行うこととし、その間に改訂の必要があるエビデンスが得られた場合には臨時的改訂も行うこととした。

V. 抗がん剤適正使用ガイドライン

各造血器腫瘍、および臓器がんの化学療法のガイドラインは各論として別に記述する。

文 献

- 1) Canadian Medical Association: The Canadian task force on the periodic health examination. *Can Med Assoc J* 121: 1193-1254, 1979.
- 2) ASCO Ad Hoc Colony-Stimulating Factor Guidelines Expert Panel: American Society of Clinical Oncology recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 12: 2471-2508, 1994.
- 3) ASCO: Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 15: 2996-3018, 1997.
- 4) ASCO: Recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 15: 2149-2156, 1997.
- 5) ASCO: Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 14: 2843-2877, 1996.

6) ASCO: Recommendation for the use of antiemetics: Evidence-based, clinical practice gui-

delines. *J Clin Oncol* 17: 2971-2994, 1999.
