

# 癌化学療法時の悪心嘔吐観察研究

がん治療と CINV 研究会

版 数：第 3 版

作成年月日：2011 年 8 月 20 日

## 目次

1. 背景および研究の意義	1
2. 研究の目的	1
3. 研究デザイン	1
3.1 研究の種類・デザイン	1
3.2 研究のアウトライン	1
1) 被験者（対象患者）の登録	1
2) 患者日記	2
3) 症例報告書	2
4) 患者日記、症例報告書の回収	2
4. 対象患者	2
4.1 選択基準	2
4.2 除外基準	2
5. インフォームド・コンセントの手順	3
6. 症例登録	4
7. 評価項目	4
1) 主要評価項目	4
2) 副次的評価項目	4
8. 研究スケジュール	5
1) 患者背景	5
2) 悪心、嘔吐、救済治療、食事量の評価と入院・外来の確認	5
① 悪心	5
② 嘔吐	5
③ 救済治療	5
④ 食事の摂取状況	5
⑤ 入院・外来の確認	6
3) 医療者側の消化器症状の予測	6
9. 実施期間	6
10. 目標症例数	6
11. 解析方法	6
12. 被験者に予想される利益および不利益	7
1) 予想される利益	7
2) 予想される不利益	7
13. 個々の被験者における中止基準	7
1) 研究中止の対応	7
2) 中止基準	7
14. 臨床研究審査委員会への報告義務	7
15. 健康被害に対する補償	7
16. 予測される医療費（被験者の負担）	8

17. 被験者に対する金銭の支払い、医療費の補助	8
18. 被験者のプライバシーの保護	8
19. 記録の保存	8
20. 臨床研究終了後の対応	8
21. 研究資金および利害の衝突	8
22. 研究組織	9
23. 共同臨床研究機関の名称	10
24. 引用文献	11

## 1. 背景および研究の意義

癌化学療法に伴う悪心・嘔吐（以下、CINV）は副作用の中で最も辛い症状のひとつである。海外ではASCOやNCCNなどが策定する国際的な制吐療法ガイドラインが既に存在していたが、国内ではこれまでにガイドラインは存在せず、必ずしも標準化された制吐療法が実施されていない現状があった。しかしながら、2009年12月にNK1受容体拮抗薬であるアプレピタントが使用可能となり、さらに2010年5月に国内の制吐薬適正使用ガイドライン<sup>1)</sup>が作成された。これにより、国内においても世界水準の制吐療法が実施可能となった。

一方、海外の調査では、患者がCINVの中でも特に遅発性（抗悪性腫瘍薬投与後24時間以降）に対して苦痛を訴えていると報告がなされている<sup>2)</sup>。また、医師の悪心・嘔吐の予測頻度と患者が実際に経験する頻度に大きな差があるとの報告もあり<sup>3,4)</sup>、国内におけるCINVの実態を把握することは癌治療を実施する上で非常に重要である。

そこで今回、高度及び中等度催吐性抗悪性腫瘍薬投与に起因する急性及び遅発性の消化器症状（悪心・嘔吐、食欲不振）の発現状況及び制吐療法の実態を調査し、今後のがん治療の向上に役立てる。

## 2. 研究の目的

高度催吐性及び中等度催吐性抗悪性腫瘍薬投与に起因する急性及び遅発性の消化器症状（悪心・嘔吐、食欲不振）の発現状況、及び制吐療法の実態を調査する。また同時に、医療者側のCINVに対する予測の精度についても調査を行う。

## 3. 研究デザイン

### 3.1 研究の種類・デザイン

多施設共同前向きコホート研究

### 3.2 研究のアウトライン

#### 1) 被験者（対象患者）の登録

研究責任者または研究分担者は、被験者の患者背景（患者イニシャル、生年月日、性別、院内患者番号）、癌種、病期（ステージ）、適格性を登録用紙に記入し、癌化学療法開始前までに研究事務局へFAXする（登録用紙の原本はカルテに保存する）。なお、医療者側の予測調査は、研究責任者または研究分担者が該当被験者の急性期<sup>\*1</sup>及び遅発期<sup>\*2</sup>における消化器症状の有無と程度を予測し、登録用紙に記入する。

研究事務局は登録用紙を受け取ったのち、被験者が適格基準に合致していることと除外基準に抵触していないことを確認した後、患者登録番号を発行する。

※1 抗悪性腫瘍薬投与開始から24時間以内

※2 抗悪性腫瘍薬投与開始後24時間後～7日目

## 2) 患者日記

被験者が消化器症状（悪心の有無と程度、嘔吐の回数、食事の摂取量、救済治療の回数、入院・外来の確認）を記入するための患者日記を癌化学療法開始前に手渡しておく。記入は催吐性が中等度以上の抗悪性腫瘍薬の投与開始日より7日間、毎日行うものとする。

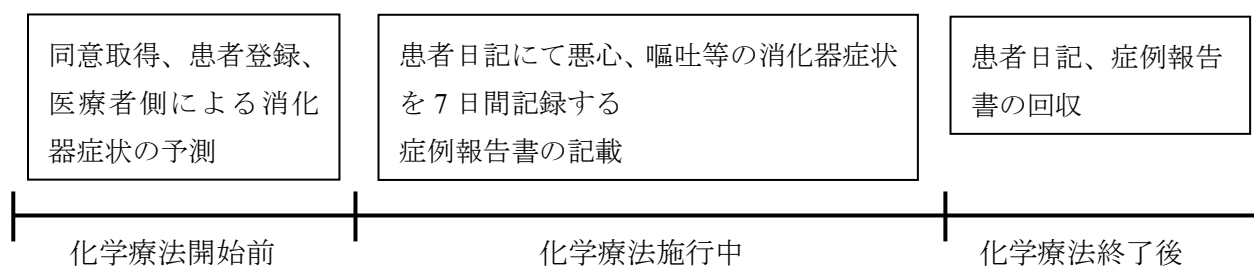
## 3) 症例報告書

研究責任者または研究分担者は、被験者の患者背景（患者イニシャル、性別、患者ID（院内患者番号）、生年月日、治療歴（放射線治療の有無、軽度催吐性以下の抗悪性腫瘍剤使用の有無、抗悪性腫瘍薬投与前の抗不安薬使用の有無、オピオイド使用の有無）、飲酒歴、CINVの危険因子（乗り物酔いの有無、妊娠に関連した嘔吐の有無）、Performance Status、臨床検査値（ヘモグロビン、アルブミン）、癌化学療法レジメン（抗悪性腫瘍薬の種類と投与量、投与期間）、制吐治療、救済治療の内容を症例報告書に記入する。

## 4) 患者日記、症例報告書の回収

患者日記は被験者が所定の封筒により、研究事務局へ郵送する。症例報告書は研究責任者または研究分担者が所定の封筒で研究事務局へ郵送する。

### 【研究概要のフローチャート】



## 4. 対象患者

### 4.1 選択基準

以下の基準を満たす癌化学療法施行予定の患者（入院、外来を問わず）

- 1) 催吐性が中等度以上の抗悪性腫瘍薬\*を含む癌化学療法を初めて施行する患者
- 2) 患者日記を正確に記載できる患者
- 3) 文書による同意を取得した患者

\*抗悪性腫瘍薬の催吐性リスク分類は、日本癌治療学会の発刊した「制吐薬適正使用ガイドライン 第一版」に準ずることとする。

### 4.2 除外基準

- 1) 抗悪性腫瘍薬投与開始前24時間以内に悪心・嘔吐を認めた患者
- 2) その他、研究責任者または研究分担者が対象として不適当と判断した患者

## 5. インフォームド・コンセントの手順

研究責任者は、被験者から研究への参加の同意を得るために用いる同意文書およびその他の説明文書を作成し、必要な場合にはこれを改訂するものとする。作成または改訂された当該文書は、あらかじめ臨床研究審査委員会（IRB/EC）の承認に基づく病院長の決定が得られていなければならない。

研究責任者または研究分担者は、被験者の登録に先立ち、対象となる被験者本人に下記項目の内容について定める同意説明文書を手渡し、十分に説明し、被験者が内容をよく理解したことを確認した上で、本研究への参加について被験者本人の自由意思による同意を文書にて得ることとする。

- 1) 臨床研究について
- 2) 抗がん剤治療による吐き気やおう吐に対する治療
- 3) 研究の目的
- 4) 研究の方法
- 5) 研究への参加が中止となる場合について
- 6) 他の治療法について
- 7) 新しい情報の提供について
- 8) 健康被害が発生した場合について
- 9) 研究に関する費用の負担について
- 10) 記録の閲覧について
- 11) プライバシーの保護について
- 12) 資料の保存および使用方法について
- 13) 患者さまに守っていただきたいこと
- 14) 研究組織について
- 15) 問い合わせ先
- 16) 利益相反について

## 6. 症例登録

研究責任者あるいは研究分担者は、以下の手順にて症例登録を行う。

- 1) 文書による同意を取得し、登録用紙に院内患者番号、イニシャル、性別、癌種等を記載する。
- 2) 登録用紙を研究事務局に FAX にて提出する。
- 3) 同意撤回、中止、脱落等が生じた時は、速やかに研究事務局に報告する。

「癌化学療法時の悪心嘔吐観察研究」事務局

福岡市城南区七隈 7-45-1

E-mail : ketsueki@minf.med.fukuoka-u.ac.jp

FAX : 092-801-2801

TEL : 092-801-2845

受付時間：平日 9~17 時（祝祭日、土曜・日曜は受け付けない）

## 7. 評価項目

消化器症状の評価期間は、中等度催吐性以上の抗悪性腫瘍薬投与開始（0 時間）から 168 時間（7 日目の就寝時まで）とし、0~168 時間を全期間、0~24 時間を急性期、24~168 時間を遅発期と定義する。

### 1) 主要評価項目

- ・全期間における悪心、嘔吐の発生率  
（高度催吐性・中等度催吐性別、抗悪性腫瘍薬別、制吐療法別、リスク因子別）
- ・急性期および遅発期における悪心、嘔吐の発生率  
（高度催吐性・中等度催吐性別、抗悪性腫瘍薬別、制吐療法別、リスク因子別）
- ・被験者に実際に発現した消化器症状に対する、研究責任者または研究分担者による消化器症状の予測精度  
（催吐性別、抗悪性腫瘍薬別、制吐療法別、リスク因子別）

### 2) 副次的評価項目

- ・悪心、嘔吐の頻度分布  
（高度催吐性・中等度催吐性別、抗悪性腫瘍薬別、制吐療法別、リスク因子別）
- ・食事の摂取状況  
（高度催吐性・中等度催吐性別、抗悪性腫瘍薬別、制吐療法別、リスク因子別）
- ・救済治療の頻度  
（高度催吐性・中等度催吐性別、抗悪性腫瘍薬別、制吐療法別、リスク因子別）

## 8. 研究スケジュール

	開始前	治療開始 1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目
	同意取得	●						
患者登録 (医療者による消化器症状の予測)	●							
患者日記の記入		●※1	●※1	●※1	●※1	●※1	●※1	●※1
患者背景 (症例報告書)	●	(●)※2	(●)※2	(●)※2	(●)※2	(●)※2	(●)※2	(●)※2

※ 1 : 原則として、就寝時まで記入

※ 2 : 救済治療を実施した場合に記入

### 1) 患者背景

以下の項目について調査する。

生年月日、性別、院内患者番号、癌種、病期（ステージ）、適格性（選択基準、除外基準）、治療歴（放射線治療の有無、軽度催吐性抗悪性腫瘍剤の使用の有無、抗悪性腫瘍薬投与前の抗不安薬使用の有無、オピオイド使用の有無）、飲酒歴、CINVの危険因子（乗り物酔いの有無、妊娠に関連した嘔吐の有無）、Performance Status、臨床検査値（ヘモグロビン、アルブミン）、癌化学療法レジメン（抗悪性腫瘍薬の種類と投与量と投与期間）、制吐治療、救済治療

### 2) 悪心、嘔吐、救済治療、食事量の評価と入院・外来の確認

悪心、嘔吐、救済治療（追加で使用した制吐剤）の有無、食事の摂取状況、入院・外来の確認について、被験者が患者日記に7日間記録する。各項目の評価は以下の通り行う。

#### ① 悪心

被験者は悪心の有無と程度を記録する。悪心の程度については、VAS (Visual analogue scale) による評価を、1日1回行う。悪心は1日のうちで最も悪かった状態を評価する。「食べられないし、水も飲めない」から「問題なし」の幅で規定する。

#### ② 嘔吐

被験者は嘔吐の回数を記録する（空嘔吐も嘔吐に含める）。

#### ③ 救済治療

発現した悪心・嘔吐を軽減させるために行った治療（薬剤）とその救済日を記録する。  
なお、救済治療は症状がない状態で予防的に行ってはならない。

#### ④ 食事の摂取状況

被験者は食事の摂取状況について、VAS を用いた評価を1日3回分行う（朝食、昼食、夕食の3回）。VAS のレンジは「全く食べられない」から「いつもの通り食べられた」の幅で規定する。

### ⑤ 入院・外来の確認

入院中であるのか、外来通院中であるのかを毎日記録する。

### 3) 医療者側の消化器症状の予測

癌化学療法の開始前に、急性期と遅発期の悪心、嘔吐、食欲不振の発現の有無を予測して患者登録用紙に記載する。さらに、悪心の発現があると予測した際には、その程度を VAS（レンジ：なし→重篤）に記載する。

## 9. 実施期間

研究期間は、2011年5月1日～2013年4月30日までとする。

ただし、症例の登録状況により期間を延長もしくは短縮することもある。

## 10. 目標症例数

2000例（参加施設合計）

本研究では、各領域別に調査チームを設け、その中で催吐性別、抗悪性腫瘍薬別、リスク因子別等、幅広い層別解析を実施することを想定している。本研究は観察研究として、研究実施期間を約2年間と設定した上で、全領域における実施可能症例数として2000例を設定した。なお、各領域別の目標症例数は、我が国における癌化学療法の実施数を加味し、以下のように設定した。

領域	目標症例数	
乳がん	450	
消化器がん	食道がん	100
	胃がん	250
	大腸がん	250
	肝胆膵がん	100
肺がん	450	
婦人科がん	200	
血液がん	200	

## 11. 解析方法

観察研究として悪心嘔吐の発現頻度を算出すると共に、悪心嘔吐の発現に関与する年齢、過去の嘔吐経験の有無などのリスク因子の抽出について、ロジスティック回帰分析を用いて検討する。

医療者の消化器症状発現の予測と患者の実際に発現した消化器症状の比較は、McNemar 検定および Spearman の相関係数を用いて検討する。P<0.05 を有意差ありとする。

## 12. 被験者に予想される利益および不利益

### 1) 予想される利益

本研究は日常診療による観察研究であり、被験者に直接の利益は生じない。研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

### 2) 予想される不利益

本研究は日常診療による観察研究であるが、患者日記の記入を行うことから、その記載に1日当たり5分程度の時間を要する。しかし、これは被験者の症状や治療経過に影響を与えないと考えられる。

## 13. 個々の被験者における中止基準

### 1) 研究中止の対応

研究責任者または研究分担者は、次に挙げる理由で個々の被験者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該被験者についての研究を中止する。その際は、必要に応じて中止の理由を被験者に説明する。また、中止後の被験者の治療については、被験者の不利益とならないよう、誠意を持って対応する。本研究は日常診療による観察研究であり、被験者に直接の利益は生じない。研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

### 2) 中止基準

- ① 被験者及び被験者の家族から参加の取りやめの申し出があった場合
- ② この臨床研究全体が中止になった場合
- ③ その他、研究責任者または研究分担者が中止したほうがよいと判断した場合

## 14. 臨床研究審査委員会への報告義務

研究責任者または研究担当者は以下の場合に臨床研究審査委員会へ報告を行う。

- 1) 実施計画書の変更を行う場合
- 2) 実施計画書からの逸脱があった場合
- 3) 重篤な有害事象が発生した場合
- 4) 新たな安全性に関する情報を入手した場合
- 5) 年次定期報告、または臨床研究を終了もしくは中止する場合

## 15. 健康被害に対する補償

本研究は観察研究であり、日常診療の範囲内で行われ、この観察研究の為に新たに検査を施行したりすることはない。従って、本研究に伴う被験者への健康被害は発生しないと考えられるため、補償は準備しない。

## 16. 予測される医療費（被験者の負担）

本研究は通常の保険診療下で実施し特殊な検査も発生しないため、研究に参加することで被験者の新たな負担は生じない。

## 17. 被験者に対する金銭の支払い、医療費の補助

被験者に対する金銭の支払い、医療費の補助はない。

## 18. 被験者のプライバシーの保護

被験者のプライバシーの保護については十分配慮し、症例報告書など被験者を特定する場合には氏名を患者登録番号（被験者識別コード）に変更して用いる。なお、作成された症例報告書等は本研究の目的以外には使用せず、研究の結果を公表する際は被験者を特定できる情報を含まないようにする。

## 19. 記録の保存

同意書は一部を被験者が、もう一部を医師（研究責任者または研究分担者）が保存する。  
被験者の登録用紙、症例報告書、患者日記は研究終了時から5年間保存し、その後、破棄する。

## 20. 臨床研究終了後の対応

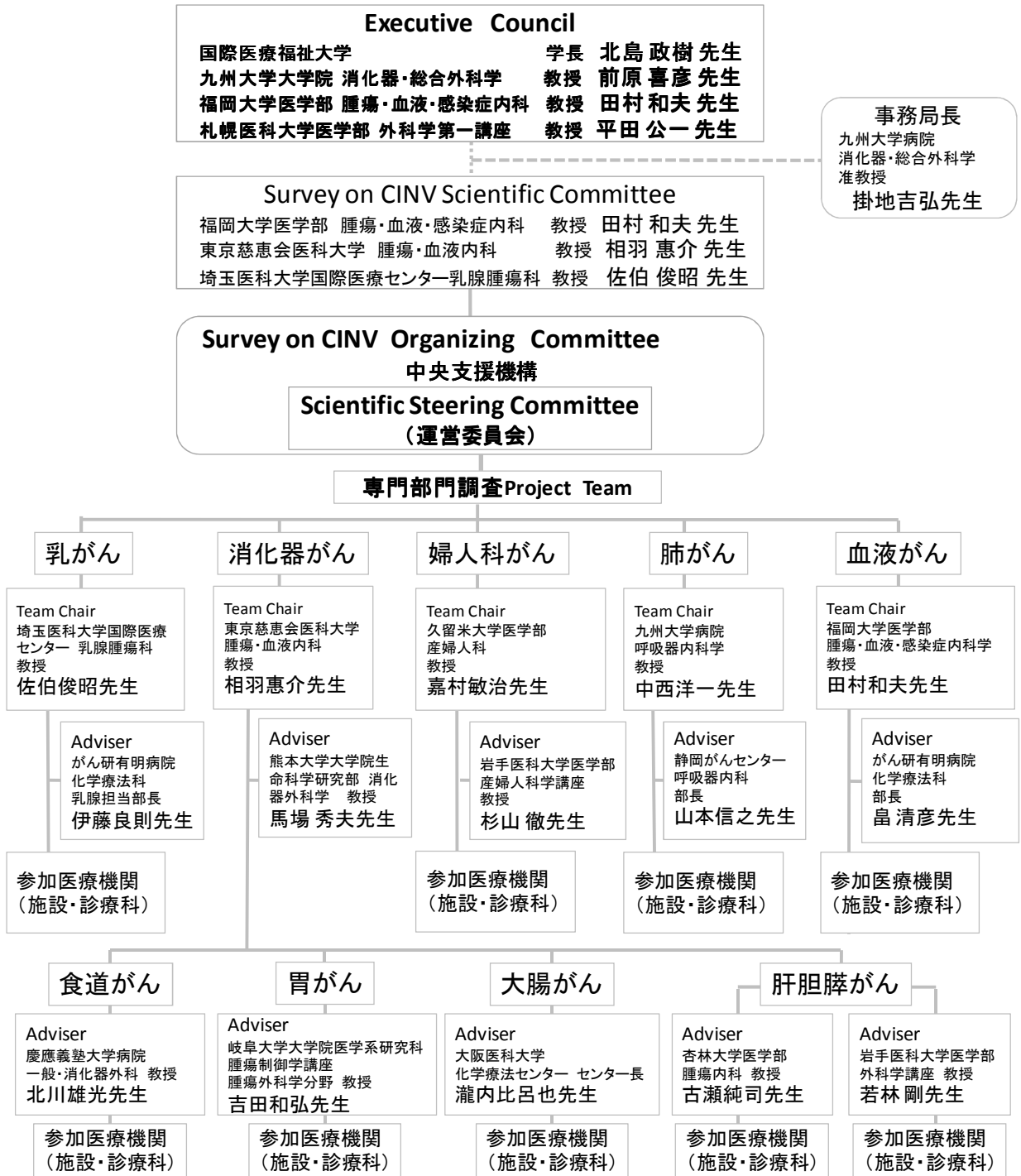
研究責任者は、実施医療機関の長に研究が終了した旨を文書で通知し、研究結果の概要を文書で報告する。実施医療機関の長は、研究責任者から研究終了の報告を受けた後、臨床研究審査委員会に対し、速やかにその旨を文書で通知するとともに、研究責任者から提出された報告書に基づき、研究結果の概要を報告する。

## 21. 研究資金および利害の衝突

本研究に係る研究資金は財団法人パブリックヘルスリサーチセンターの研究助成金により拠出する。また、本研究の研究責任者および研究分担者の「本研究に係る利益相反」に関しては、原則として研究者の自己申告に基づき、福岡大学病院の利益相反審査委員会と倫理委員会において審査・承認を受けている。従って、本研究の計画・実施・報告において、研究の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起り得る利害の衝突」は存在しない。また、研究の実施が被験者の権利・利益を損ねることがないことを確認する。

## 22. 研究組織

### 1) 研究組織： がん治療と CINV 研究会・Survey on CINV Scientific Committee



### 2) 研究代表者

福岡大学医学部 腫瘍・血液・感染症内科	教授	田村 和夫
東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科	教授	相羽 恵介
埼玉医科大学国際医療センター 乳癌腫瘍科	教授	佐伯 俊昭

3) 研究事務局

「癌化学療法時の悪心嘔吐観察研究」事務局

〒814-0180 福岡市城南区七隈 7-45-1

TEL : 092-801-2845

FAX : 092-801-2801

4) 運営・技術支援

佐藤 健作 (佐藤総合コンサルタント)

〒869-2222 熊本県阿蘇市西町 86 番地の 1

TEL・FAX : 0967-34-1241

5) プロトコル運営委員会

福岡大学医学部 腫瘍・血液・感染症内科 教授 田村 和夫

東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科 教授 相羽 恵介

埼玉医科大学国際医療センター 乳腺腫瘍科 教授 佐伯 俊昭

## 23. 共同臨床研究機関の名称

岩手医科大学医学部 産婦人科学講座

岩手医科大学医学部 外科学講座

大阪医科大学 化学療法センター

がん研有明病院 化学療法科

岐阜大学大学院医学系研究科 腫瘍制御学講座 腫瘍外科学分野

九州大学病院 呼吸器内科学

杏林大学医学部 腫瘍内科

熊本大学大学院生命科学研究部 消化器外科学

久留米大学医学部 産婦人科

慶應義塾大学病院 一般・消化器外科

埼玉医科大学国際医療センター 乳腺腫瘍科

静岡がんセンター 呼吸器内科

東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科

福岡大学医学部 腫瘍・血液・感染症内科

他

(五十音順)

## 24. 引用文献

- 1) 日本癌治療学会. 制吐薬適正使用ガイドライン. 2010年5月 第1版. 金原出版
- 2) Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, et al. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' Quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *J Clin Oncol* 24:4472-4478, 2006
- 3) Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer*. 100:2261-2268, 2004
- 4) Majem M, Moreno ME, Calvo N, et al. Perception of healthcare providers versus patient reported incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting after the addition of NK-1 receptor antagonists. *Support Care Cancer*. Nov 18. 2010 [Epub ahead of print]