

研究計画書

がん化学療法に対する制吐薬としてのオランザピンの 使用実態調査

研究計画書

第 1.0 版作成 2018 年 8 月 1 日

第 2.0 版作成 2018 年 9 月 14 日

第 2.1 版作成 2018 年 10 月 3 日

第 2.2 版作成 2018 年 11 月 16 日

第 2.3 版作成 2018 年 12 月 14 日

目次

1. 研究実施体制	3
1.1 研究責任者/代表者	3
1.2 研究事務局	3
1.3 研究参加予定施設（代表者）	3
2. 研究目的	5
3. 研究意義と科学的合理性	5
4. 研究方法及び症例数	6
4.1 試験デザイン	6
4.2 調査項目	6
4.3 調査対象患者	6
4.4 症例数	7
5. 調査対象期間ならびに研究期間	7
6. 解析方法	7
7. 本調査研究における説明と同意	7
8. 個人情報等の取り扱い	7
9. 研究対象者に生じる予測される利益，負担，リスク	8
10. 資料等の保存および使用方法ならびに保存期間	8
11. 倫理委員会への報告	8
12. 臨床研究終了後の対応	8
13. 研究に関する情報公開の方法	9
14. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応	9
15. 利益相反、研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況	9
16. 研究協力者	9
16.1 プロトコール作成ワーキンググループ	9
16.2 統計解析アドバイザー	10
17. 参考文献	10

1. 研究実施体制

1.1 研究責任者/代表者

福岡大学薬学部臨床薬学教室准教授・福岡大学病院薬剤部 林 稔展

1.2 研究事務局

福岡大学薬学部臨床薬学教室准教授・福岡大学病院薬剤部 林 稔展

(研究相談窓口、解析担当)

福岡大学薬学部実務薬剤学教室准教授・福岡大学病院薬剤部副薬剤部長 緒方 憲太郎

(データ保管・管理担当)

1.3 研究参加予定施設 (責任者)

福岡大学病院 (林 稔展)

順天堂大学医学部附属順天堂医院 (齊藤 光江)

和歌山県立医科大学医学部附属病院 (山本 信之)

静岡県立静岡がんセンター (安部 正和)

岐阜大学医学部附属病院 (飯原 大稔)

浜松医科大学医学部附属病院 (乾 直輝)

札幌医科大学医学部附属病院 (沖田 憲司)

国立がん研究センター中央病院 (橋本 浩伸)

大阪国際がんセンター (西村 潤一)

熊本医療センター (鶴崎 泰史)

鹿児島医療センター (松尾 圭祐)

都城医療センター (津曲 恭一)

四国がんセンター (小暮 友毅)

北海道がんセンター (玉木 慎也)

がん研有明病院 (鈴木 賢一)

徳島赤十字病院 (組橋 由記)

新潟がんセンター (吉野 真樹)

大垣市民病院 (吉村 知哲)

九州がんセンター (魚井 みゆき)

広島市民病院 (阪田 安彦)

熊本赤十字病院 (合澤 啓二)

嬉野医療センター (山内 浩子)

神戸市立医療センター中央市民病院 (池末 裕明)

神奈川県立がんセンター (原田 知彦)

高知大学医学部附属病院 (川田 敬)

佐賀病院（牧 陽介）
佐賀大学医学部附属病院（木村 早希子）
福岡東医療センター（後藤 隆）
東京医科大学病院（東 加奈子）
産業医科大学病院（横山 雄一）
長野赤十字病院（若林 雅人）
岡山大学病院（鍛冶園 誠）
古賀病院（橘 尚子）
東海大学医学部附属病院（谷川 大夢）
埼玉医科大学国際医療センター（藤堂 真紀）
京都桂病院（土手 賢史）
九州医療センター（川俣 洋生）
名古屋市立大学病院（黒田 純子）
滋賀医科大学医学部附属病院（日置 三紀）
近畿大学医学部附属病院薬剤部（藤原 季実子）
埼玉医科大学総合医療センター（佐野 元彦）
日本大学板橋病院（葉山 達也）
一宮市立市民病院（桜田 宏明）
伊勢赤十字病院（三宅 知宏）
日本医科大学医学部附属病院（伊勢 雄也）
浜の町病院（原 友子）
東京医療センター（大橋 養賢）
相澤病院（三浦 篤史）
宮崎大学医学部附属病院（池田 龍二）
群馬がんセンター（藤田 行代志）
九州大学病院（渡邊 裕之）
宮城県立がんセンター（土屋 雅美）
聖マリアーナ医科大学病院（湊川 紘子）
JCHO 九州病院（桑村 恒夫）
長崎医療センター（谷口 潤）
大分赤十字病院（久枝 真一郎）
済生会熊本病院（北岡 朋子）
福岡赤十字病院（川野 昭）
国立がん研究センター東病院（松井 礼子）
久留米大学病院（高橋 誠）
天陽会中央病院（小牧 誉典）

琉球大学医学部附属病院（鈴木 毅）

長崎大学病院（兒玉 幸修）

2. 研究目的

がん化学療法において制吐薬として使用頻度が増加しつつあるオランザピンの使用状況を全国的に調査することにより、日本人における適正使用の推進に寄与する。計画している具体的な項目は、①オランザピンの使用実態調査、②高齢者や糖尿病合併患者などハイリスク患者における使用実態と忍容性の検討である。

3. 研究意義と科学的合理性

化学療法誘発による悪心・嘔吐 (Chemotherapy-induced nausea and vomiting: CINV) は、がん治療において患者の QOL の低下と関連する代表的な有害事象であり、高度催吐性抗癌剤 (HEC) には 5HT₃ 受容体拮抗薬 (5HT₃RA)、ステロイド、ニューロキニン (NK1) 受容体拮抗薬の組み合わせによる標準的制吐療法が国内外のガイドライン [1-4] で推奨されているが、遅発期の悪心嘔吐、特に悪心については、いまだ多くの患者に対して重要な問題である。オランザピンはドーパミン・セロトニン・アドレナリン α₁、ヒスタミン H₁ の各受容体をはじめ、多数の神経物質受容体に対する拮抗作用を示す非定型抗精神病薬であり、海外の HEC に対する第 III 相試験 [5] において、オランザピン 10mg と標準的制吐療法を併用することで CINV を改善することが報告されている。国内では、HEC、MEC (中等度催吐性抗癌剤) に対して 5-HT₃RA + APR + DEX にオランザピン 5mg を上乗せすることで全期間の CR を優位に改善することが報告されているが症例数が 44 例と少ない [6]。また、国内第 II 相試験 [7] では、オランザピン 10mg、5mg とも遅発性嘔吐に対して有意な改善を示したが、完全奏効率と眠気の少なさからオランザピン 5mg が第 III 相以降の推奨用量と報告された。この結果を受けて、HEC (シスプラチン) に対して国内第 III 相試験 (J-FORCE STUDY) [8] が実施され、その結果が待たれるところである。

本邦において、2017 年 6 月に厚生労働省からオランザピンを抗悪性腫瘍剤 (シスプラチンなど) に伴う悪心・嘔吐に対して使用した場合に、保険適用の対象とすることが通知され、使用方法は、原則として他の制吐薬と併用し、1 回 5mg (最大 10mg) を 1 サイクルにつき 6 日間までの投与が目安とされた。しかしながら、現時点で国内におけるオランザピンの至適投与量や安全性に関する検討は十分ではないと考えられる。

現状では、実際に処方されている対象や、投与量も 10mg～2.5mg と幅広く、投与タイミングなども施設や処方医ごとに異なる。また、投与時期や投与期間に関しても検討の余地があると考えられる。高齢者への非定型抗精神病薬の適応外投与で死亡率が 6～7 割上昇したとの FDA の報告や日本における認知症患者の大規模観察研究 (J-CATIA) [9] において、抗精神病薬投与患者で 11 週以降の死亡リスクが約 2.5 倍上昇することが報告されており、高齢者への投与や眠気が生じやすい状況での使用など、安全面で配慮すべき点は少なくない [5-

7.9.10]。日本人における有効かつ安全なオランザピンの使用に関してエビデンスは不足しており、日本がんサポーターズケア学会から、制吐薬としてのオランザピンについての注意喚起 [11]が発出されている。オランザピンの CINIV に対する使用が保険適用の対象となったことから、実臨床における使用は増加すると考えられ、早期に現状を把握し、実臨床における有効かつ安全な使用につなげることは急務である。また、適格基準が厳密に定められたランダム化比較試験では十分に把握できないリアルワールドのデータが得られる意義は大きい。これまで大規模な実態調査の報告はなく、本研究では、使用実態ならびに過度の鎮静や高血糖など薬剤中止に至る有害事象の発現状況を把握、特に注意を要するケースでの使用状況や忍容性についての情報が得られることが期待できる。これらの情報をもとにオランザピンの適正使用に向けた周知を行うため、全国規模の実態調査を実施する。

4. 研究方法及び症例数

4.1 試験デザイン

後方視的観察研究、アンケート調査

4.2 調査項目

- ・ 患者背景(年齢、性別、癌腫、化学療法歴、制吐療法、併用薬、合併症)
- ・ 制吐薬としてのオランザピンの投与実績(予防投与、追加治療としての投与)
- ・ オランザピンの投与状況(対象レジメン、治療ライン、コース、投与量、投与タイミング、開始時期、投与日数)
- ・ 高齢者(75歳以上)への使用状況
- ・ 眠気が懸念される状況での使用状況
- ・ 糖尿病患者への使用状況
- ・ オランザピンの使用頻度
- ・ 副作用によるオランザピン投与中止や減量の有無と原因
- ・ 制吐効果
- ・ JASCC による注意喚起情報の認知度(調査対象となった患者の診療科の医師、診療科担当の薬剤師および看護師に対する施設内アンケート:担当者による聞き取り)

4.3 調査対象患者

高度あるいは中等度催吐性リスクの抗がん薬治療(注射薬のみを対象とする)が開始され、調査対象期間に実施された化学療法レジメンのコースを完遂した(抗がん薬の投与中止がない)20歳以上の患者を対象とする

- ・ 調査期間内にオランザピンが使用された最初のコースを調査の対象とする
- ・ オランザピンの使用頻度を把握するため、期間内に HEC あるいは MEC を受けた患者数(実数)を調査する

- ・ 治験や医師主導臨床試験参加中の患者は除外とする

4.4 症例数

目標症例数:1500 症例

本研究は、観察研究として、我が国における制吐薬としてのオランザピンの処方状況を加味し、実施可能症例数として 1500 例を設定した。

5. 調査対象期間ならびに研究期間

調査対象期間は平成 30 年 6 月 1 日から 9 月 30 日の 4 ヶ月間とする。目標症例数に満たない場合は、研究期間を延長する。

研究期間は、許可日から平成 31 年 6 月 30 日とする。症例集積状況に応じて適宜延長する。研究期間を延長する場合は、研究計画書を改訂し、倫理委員会にて承認を得る。

6. 解析方法

観察研究として、オランザピンの副作用による減量、中止の発現頻度、嘔吐の制御率を算出すると共に、オランザピンの減量、中止に関連するリスク因子について、ロジスティック回帰分析を用いて検討する。P<0.05 を有意差ありとする。アンケート調査については、実態の把握のみとし、統計解析は行わない。

7. 本調査研究における説明と同意

本研究は観察、治療内容ともに通常診療の範囲内で行われたものを解析する後ろ向きの観察研究である。患者に与える治療上の不利益は生じない。また、氏名・患者 ID など患者が特定される情報は施設外には持ち出さないことにより個人情報保護する。本研究は「診療・治療等の医療行為について、当該方法の有効性・安全性を評価するため、診療録等診療情報を収集・集計して行う」研究であり、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第3号)」にしたがって行う。本研究に関するインフォームド・コンセントについては、上記指針の第 5 章第 12.7「インフォームド・コンセントの手續等の簡略化」を適用し、研究参加施設において、本研究の実施に関する情報公開(情報の収集及び利用の目的及び内容(方法を含む))を行う等の対応を行うものとする。

8. 個人情報等の取り扱い

本研究は、各施設における診療データを収集し、収集したデータを統合したうえで解析を行う後ろ向きの観察研究である。データシートの作成、取り扱い等においては、対象者の機密保護に配慮する。各施設において個人を特定できる情報(氏名、住所、生年月日、ID など)を除外したかたちでデータシートに入力する。データシートには本研究用の登録番号を設定することとし、「通し番号」を記載する。データシートは研究事務局(福岡大学病院薬剤部)に郵送(パ

パスワードでロックした USB メモリ等使用)、または電子メール(パスワードでロックした添付ファイル)で送信する。パスワードは担当者間で別途連絡する。アンケート調査については、職種(医師、薬剤師、看護師)と回答のみとし、個人情報を含まないかたちでデータシートに入力する。データの授受の履歴は、データ保管・管理担当者が記録する。なお、本研究用の登録番号と個人を特定し得る情報(氏名、生年月日、ID など)の対応表は各参加施設の責任者が作成し、保管する。データシートの記載不備を確認後、データ解析を行う際は、さらに施設を特定できない形式の別の解析用 ID を付け、これを用いて以降のデータ管理と解析を福岡大学病院薬剤部試験室で行う。解析用 ID と施設ごとの登録番号との対応表は、福岡大学病院薬剤部試験室でデータ保管・管理担当者が保管する。学会発表および論文投稿など結果の公表は個人が特定できない形で行う。

9. 研究対象者に生じる予測される利益, 負担, リスク

本研究は観察、治療内容ともに通常診療の範囲内で行われたものを解析する後ろ向きの観察研究であり、被験者に直接の利益は生じない。しかしながら、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。また、日常診療の範囲内の後ろ向き観察研究であることから、患者に与える治療上の不利益ならびに負担は生じない。

10. 資料等の保存および使用方法ならびに保存期間

この研究で使用した情報は、パスワードを設定した外部と接続できないパソコン(場所:福岡大学病院薬剤部試験室)に保管し、院外への情報の持ち出しは行わない。研究で使用した情報は、研究終了後 5 年間保管したのち、データ保管・管理担当者により匿名化し復元できない状態ですべて破棄し、研究代表者に紙面で報告する。各参加施設における対応表含む研究で使用した情報は、各施設の規定に従い、参加施設の責任者が責任をもって厳重に保管する。情報は、研究終了後 5 年間保管したのち、参加施設の責任者により匿名化し復元できない状態ですべて破棄する。

11. 倫理委員会への報告

研究責任者または研究担当者は以下の場合に 倫理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) 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

研究の進捗・情報の保管状況を 1 回/年施設の長へ報告する。情報の保管については 10 に示した。

12. 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。

13. 研究に関する情報公開の方法

本試験の概要、進捗情報、主な結果は福岡大学病院ホームページならびに UMIN-CTR (<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>) で公開する。また、研究成果の公表にあたっては、研究参加施設の共同発表として報告する。本研究に関する学会報告、論文報告は、研究代表者、研究事務局が協議を行い本研究への貢献度を考慮して決定する。すべての共著者は論文投稿前に論文原稿作成に関与し、主たる公表論文は英文誌に投稿する。

14. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者等及びその関係者から相談等あった場合は、各参加施設の責任者が随時受け付けるものとするが、必要に応じて研究事務局が受け付ける。

相談窓口(研究事務局)

福岡大学薬学部臨床薬学教室准教授・福岡大学病院薬剤部 林 稔展

連絡先: 〒814-0180 福岡市城南区七隈 8-19-1

電話: 092-871-6631 メール: toshinobu@fukuoka-u.ac.jp

15. 利益相反、研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

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「起こり得る利害の衝突」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。本研究は、医学部寄付研究連携がん薬物療法研究講座の研究費ならびに福岡大学薬学部臨床薬学教室の研究費(薬学部予算)にて実施する。

16. 研究協力者

16.1 プロトコール作成ワーキンググループ

順天堂大学医学部 乳腺内分泌外科

齊藤 光江

和歌山県立医科大学 呼吸器内科・腫瘍内科

山本 信之

日本看護協会 神戸研修センター

足利 幸乃

静岡県立静岡がんセンター 婦人科

安部 正和

岐阜大学医学部附属病院 薬剤部

飯原 大稔

浜松医科大学 臨床薬理学講座・呼吸器内科

乾 直輝

札幌医科大学 消化器・総合、乳腺・内分泌外科学講座

沖田 憲司

東京理科大学 薬学部	小茂田 昌代
九州がんセンター 臨床研究センター	下川 元継
国立がん研究センター中央病院 薬剤部	橋本 浩伸
国立がん研究センター がん対策情報センター	高山 智子
大阪国際がんセンター 消化器外科	西村 潤一
福岡大学医学部総合医学研究センター(寄付研究連携がん薬物療法研究講座)	田村 和夫
福岡大学薬学部実務薬剤学教室	江川 孝
福岡大学薬学部実務薬剤学教室	林 稔展
福岡大学筑紫病院 薬剤部	松尾 宏一

16.2 統計解析アドバイザー

国立病院機構九州がんセンター 臨床研究センター 腫瘍統計学研究室

室長 下川 元継

17. 参考文献

1. Roila F et al. Ann Oncol 27(5): Issue suppl_5, 2016.
2. Hesketh PJ et al. J Clin Oncol 35: 3240–3261, 2017.
3. NCCN clinical practice guidelines in oncology (2018) antiemetics. Version 3.
4. JSCO Guidelines for Antiemetics in Oncology 2015.
5. Navari RM, et al. N Engl J Med 2016; 375: 134-142.
6. Mizukami N et al. J Pain Symptom Manage 2014; 47: 542-50.
7. Yanai T et al. Int J Clin Oncol 2018; 23: 382–388.
8. Hashimoto H et al. Jpn J Clin Oncol 2018; 1-3.
9. Arai H et al. Alzheimers Dement. 2016; 12(7): 823-30.
10. Sato J et al. Jpn J Clin Oncol. 2016; 46: 415-20.
11. 日本がんサポーターティブケア学会, 制吐薬としてのオランザピンについて注意喚起
<http://jascc.jp/info/471/>