

2-3. 2-1 で a) を選択された施設の方にお尋ねします。

① 医薬品集に掲載する医薬品情報のデータソースは何ですか(複数回答可)。

- a) 医療用医薬品添付文書
- b) 『日本医薬品集医療薬(JAPIC)』(冊子)
- c) 『日本医薬品集医療薬(JAPIC)』(CD-ROM)
- d) 厚生労働省のホームページ
- e) 医薬品医療機器総合機構 医薬品医療機器情報提供ホームページ
- f) web データベース(有料)(具体的に: _____)
- g) web データベース(無料)(具体的に: _____)
- h) その他(_____)

② 医薬品情報の他にどのような内容を掲載していますか(複数回答可)。

- a) 医薬品の取扱いに関する院内の規定
- b) 薬剤部業務の利用案内
- c) 各種項目別の医薬品の一覧表(例:ベンゾジアゼピン系薬剤の分類と特性、小児用量一覧等)
- d) 処方可能日数などの保険上の制限
- e) その他(_____)

③ 作成のねらい・意図を教えてください(複数回答可)。

- a) 取扱い医薬品の確認
- b) 医薬品の適正使用のための情報の確認
- c) 医薬品情報以外の医薬品に係る院内規定の周知
- d) その他(_____)

④ 医薬品情報に変更があった場合の対処方法について教えてください。

- a) 何らかの方法で伝達する
- b) 対応しない

2-4. 2-1 で b)あるいは c)を選択された施設の方にお尋ねします。

① 「医薬品集」を作成していない理由を教えてください。

(_____)

3. 薬事委員会などの構成と意思決定システム

3-1. 新規採用、採用中止、ジェネリック薬への移行などの審議機関は何ですか。

- a) 薬事委員会
薬事委員会の長の施設内での役職をお聞かせ下さい。(_____)
- b) その他
具体的に:(_____)

3-2. 薬事委員会の開催頻度はどれくらいですか。

- a) 1年に1回
- b) 年4回
- c) 隔月
- d) 毎月
- e) その他(_____)

3-3. 1回の薬事委員会の審議時間は平均どれくらいですか。(_____ 時間)

3-4. 1回の薬事委員会で平均何品目の医薬品について審議されますか。(_____ 品目)

3-5. 薬事委員会の資料についてお尋ねします。

① 施設として独自に作成していますか。

- a) 作成している
- b) 作成していない

② ①で a) を選択された施設の方にお尋ねします。1品目あたりの作成時間は平均何時間ですか。(_____ 時間)

③ ①で a) を選択された施設の方にお尋ねします。薬事委員会の資料の作成部署はどこですか。

- a) 薬剤部・薬局
- b) それ以外 (具体的に _____)

④ ①で a) を選択された施設の方にお尋ねします。資料作成時に参考とする主な資料は何ですか(複数回答可)。

- a) 添付文書
- b) インタビューフォーム
- c) 製品情報概要
- d) 原著論文
- e) 大規模臨床試験・Systematic Review などの論文
- f) 売上、市場シェアに関する情報
- g) a)、b)、c) 以外で、メーカー・卸より入手した資料(比較表など)
- h) その他 (_____)

3-6. 薬事委員会の決定は以下のいずれによりますか。(複数回答可)。

- a) 多数決
- b) 満場一致
- c) その他 (_____)

4. 新規医薬品採用

4-1. 新規医薬品採用の基準についてお聞かせ下さい。

① 基準がありますか。

- a) 文書化された基準がある
- b) 文書化されていないものの基準がある
- c) 基準はない

② ①でa) またはb) を選択された施設の方にお尋ねします。差し支えない範囲で、その基準の項目や内容を教えて下さい。(別紙でもかまいません)

4-2. 新規採用の際には、臨床エビデンスやrisk-benefit 比を評価していますか。

- a) はい
- b) いいえ
- c) 今後取り入れる(検討中)

4-3. 新規採用の際には、薬剤経済分析(費用対効果分析など)をしていますか。

- a) はい(自分で分析している)
- b) はい(分析された論文を使う)
- c) はい(分析された企業資料を使う)
- d) いいえ

4-4. 新薬を採用する際に、以下のような特別な配慮をしていますか(複数回答可)。

- a) 発売後経過期間の制限
- b) 診療科・処方医師の制限
- c) 試用期間の設定
- d) その他 (_____)

4-5. 採用品目数が一定数を超えないよう措置を講じていますか。

- a) はい、新規採用の場合には、原則的に同種同効薬などを削除します
- b) はい、新規採用の場合には、原則的に同一メーカーの薬を削除します
- c) いいえ
- d) その他 (_____)

4-6. 薬事委員会の意思決定は何に基づきますか(複数回答可)。

- a) 安全性に関するエビデンス
- b) 有効性(既存薬との比較)に関するエビデンス
- c) 診療ガイドラインに記載される医薬品であること
- d) 価格の高低
- e) 先発品間の薬価差
- f) 薬剤経済分析(費用対効果分析など「効き目」とコストのバランス)
- g) 新規性
- h) 品質・剤形などの適合性
- i) その他 (_____)

5. 採用医薬品のジェネリック薬への移行や採用中止

5-1. 採用医薬品のジェネリック薬への移行や採用中止についてお尋ねします。

① どのように行っていますか。

- a) 定期的に見直しを行なっている
- b) 必要時に見直しを行っている
- c) 見直しは行っていない

② ①で a)あるいは b)を選択された施設の方にお尋ねします。見直しの方法について教えてください。
(_____)

5-2. ジェネリック薬への移行についてお尋ねします。

① ジェネリック薬への移行が議論されたことはありますか。

- a) はい
- b) いいえ

② ①で a)とお答えになった施設の方にお尋ねします。これまでジェネリック薬に移行した医薬品は何品目ありますか。

(_____ 品目)

③ ①で a)とお答えになった施設の方にお尋ねします。ジェネリック薬への移行にあたり、議論されたポイントをお聞かせ下さい(複数回答可)。

- a) 品質
- b) 情報提供
- c) 供給体制
- d) その他 (_____)

5-3. 包括化(DPC)が進行するにあたってのジェネリック薬について、何かご意見がありましたら、お教え下さい。

5-4. 採用中止(製造・販売中止となった場合を除く)についてお尋ねします。

① 基準がありますか。

- a) 文書化された基準がある
- b) 文書化されていないものの基準がある
- c) 基準はない

② ①でa) またはb) を選択された施設の方にお尋ねします。差し支えない範囲で、その基準の項目や内容を教えて下さい。(別紙でもかまいません)

③ ①で「基準はない」を選択された施設の方にお尋ねします。どのように決められますか。

(_____)

5-5. 施設として採用品目数を減少させようというポリシーはありますか。

a) ある

(何品目まで減少させる目標があれば、具体的な品目数: _____)

b) ない

6. 処方監査、診療ガイドライン、パス、医薬品使用実態調査 (drug utilization study: DUS) などについて

6-1. 薬剤部の処方監査において、下記項目をどの程度確認していますか。

① 検査値との整合性

a) 全てにおいて確認している

b) 部分的に確認している

c) 殆ど確認していない

d) 病院のシステムで確認している

② 保険病名との整合性

a) 全てにおいて確認している

b) 部分的に確認している

c) 殆ど確認していない

d) 病院のシステムで確認している

③ 薬物間相互作用

a) 同一処方箋内でしか確認していない

b) 同一施設内で発行された処方箋において確認している

c) 病院のシステムで確認している

d) その他(_____)

6-2. 診療ガイドライン(治療ガイドライン)についてお尋ねします。

① 施設として採用していますか。

a) 採用している

b) 採用していない

② ①で a) を選択された施設の方にお尋ねします。

a) いくつの疾患で採用していますか (_____ 疾患)

b) これに沿って薬剤部で処方監査していますか (はい いいえ)

6-3. 診療ガイドラインは医師のどれくらいに使用されていますか(分かる範囲内で教えてください)。

- a) 多くの医師が使用
- b) 半分くらいの医師が使用
- c) 少ない医師が使用
- d) 誰も使用していない
- e) わからない

6-4. クリティカル・パス(クリニカル・パス、ケア・マップ、ケア・パスなどを含む)を施設として採用していますか。

① 採用している

- a) いくつの疾患で採用していますか (_____ 疾患)
- b) 医薬品を含むものはありますか (はい いいえ)

② 採用していない

6-5. 医薬品使用実態調査(drug utilization study: DUS)についてお尋ねします。

① 実施したことがありますか。

- a) 実施している
- b) 実施していない

② ①で a)を選択された施設の方にお尋ねします。その時の計量単位は何でしたか。

- a) 価格
- b) 数量
- c) 処方件数、処方せん枚数
- d) ATC/DDD または、ATC/PDD
- e) その他(_____)

6-6. 日本医療機能評価機構(JCQHC)による病院機能評価を受けたことはありますか(ちなみに、薬剤部門では以下の基準があります:薬剤部門の体制の確立、薬剤の適切な保管・管理、適切な調剤、適切な薬剤供給、薬剤情報の適切な提供、薬剤業務の改善する仕組の存在)。

- a) 評価を受けたことがある
- b) 評価を受けたことがない

7. 施設プロフィール

7-1. 病院・施設の経営主体をお聞かせ下さい。

- a) 国 (厚生労働省、文部科学省、労働者健康福祉機構、逓信病院、独立行政法人国立病院機構、国立大学法人、その他国の機関)
- b) 公的医療機関 (都道府県、市町村、日赤、済生会、厚生連、国民健康保険団体連合会)
- c) 社会保険関係団体 (全国社会保険協会連合会、厚生年金事業振興団、船員保険会健康保険組合およびその連合会、共済組合およびその連合会、国民健康保険組合)
- d) 医療法人
- e) その他の法人 (公益法人、学校法人、社会福祉法人、医療生協、会社)
- f) 個人
- g) その他 (上記以外)

7-2. 病院の機能分類をお聞かせ下さい。

- a) 一般病院 (特定機能病院)
- b) 一般病院 (地域支援病院)
- c) 一般病院 (臨床研修指定病院)
- d) 一般病院 (上記以外の病院)
- e) 精神病院 (精神病床を 80% 以上有する)

7-3. 以下の項目について、施設プロフィールをお聞かせ下さい。

- ① 病床数 () 床
- ② 勤務医師数 () 名
- ③ 薬剤師数 () 名
- ④ 処方オーダリングシステム導入の有無 (有 無)
- ⑤ 院外処方せん発行率 (約) %
- ⑥ DPC 導入の有無 (有 無)
- ⑦ 院外一般名処方の可否 (可 否)
- ⑧ 院外処方の代替調剤の可否 (可 否)

8. その他

本アンケートにその他お気づきの点がありましたらご自由にご記載下さい。

よろしければご記入下さい。 ご回答者ご所属 _____

ご回答者お名前 _____

アンケートは 2006 年 1 月 15 日までに同封の返信用封筒をご利用になるか、ファックスにてご返送いただけますようお願いいたします。(fax: 03-5800-8689)

本アンケートに関する問い合わせ先:

〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1 東京大学医学部附属病院薬剤部 草間真紀子
tel: 03-5800-9446 fax: 03-5800-8689 e-mail: kusamam-pha@h.u-tokyo.ac.jp

<ご協力ありがとうございました。>

アンケート送付先一覧

北海道大学病院	大阪市立大学医学部附属病院	東京都老人医療センター
旭川医科大学医学部附属病院	奈良県立医科大学附属病院	榊原記念病院
弘前大学医学部附属病院	和歌山県立医科大学附属病院	多摩北部医療センター
東北大学病院	岩手医科大学医学部附属病院	永寿会恩方病院
秋田大学医学部附属病院	自治医科大学附属病院	都立清瀬小児病院
山形大学医学部附属病院	獨協医科大学病院	日本医科大学付属多摩永山病院
筑波大学医学部附属病院	埼玉医科大学病院	新横浜ソーワクリニック
防衛医科大学校病院	埼玉医科大学総合医療センター	横浜労災病院
群馬大学医学部附属病院	東京女子医科大学大学病院	日本医療伝道会総合病院衣笠病院
千葉大学医学部附属病院	北里大学病院	国際親善総合病院
東京大学医学部附属病院	北里大学東病院	市川市リハビリテーション病院
東京医科歯科大学医学部附属病院	杏林大学医学部附属病院	船橋二和病院
新潟大学医歯学総合病院	慶應義塾大学病院	市立柏病院
金沢大学医学部附属病院	順天堂大学医学部附属順天堂医院	旭中央病院
山梨大学医学部附属病院	昭和大学医学部附属病院	亀田総合病院
信州大学医学部附属病院	帝京大学医学部附属病院	白百合会大多喜病院
岐阜大学医学部附属病院	帝京大学医学部附属市原病院	埼玉協同病院
名古屋大学医学部附属病院	東海大学医学部附属病院	東大宮総合病院
三重大学医学部附属病院	東京医科大学病院	獨協医科大学越谷病院
京都大学医学部附属病院	東京慈恵会医科大学附属病院	佐久総合病院
大阪大学医学部附属病院	国際医療福祉大学附属三田病院	飯田市立病院
神戸大学医学部附属病院	東邦大学医療センター大森病院	フジノ門整形外科病院
鳥取大学医学部附属病院	日本大学医学部附属板橋病院	聖隷三方原病院
岡山大学医学部・歯学部附属病院	日本医科大学附属病院	春日井市民病院
岡山大学医学部附属病院	聖マリアンナ医科大学病院	蘇西厚生会松波総合病院
三朝医療センター	金沢医科大学病院	三重中央医療センター
広島大学病院	愛知医科大学附属病院	明和会琵琶湖病院
山口大学医学部附属病院	藤田保健衛生大学病院	たかもと共立診療所
徳島大学病院	大阪医科大学附属病院	はしもと診療所
愛媛大学医学部附属病院	関西医科大学附属病院	大阪府立成人病センター
九州大学病院	近畿大学医学部附属病院	育和会記念病院
長崎大学医学部・歯学部附属病院	兵庫医科大学病院	西淀病院
熊本大学医学部附属病院	川崎医科大学附属病院	高槻赤十字病院
鹿児島大学病院	久留米大学病院	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター
琉球大学医学部附属病院	福岡大学病院	和泉市立病院
浜松医科大学医学部附属病院	産業医科大学病院	公立南丹病院
滋賀医科大学医学部附属病院	国立がんセンター中央病院	西神戸医療センター
宮崎大学医学部附属病院	国立循環器病センター	県立尼崎病院
富山大学附属病院	市公立横手病院	岩国市医療センター医師会病院
島根大学医学部附属病院	旭山病院	大内胃腸科眼科医院
高知大学医学部附属病院	東京証券業健康保険組合診療所	市立宇和島病院
佐賀大学医学部附属病院	聖路加国際病院	新日鉄八幡記念病院
大分大学医学部附属病院	東京都済生会中央病院	今津赤十字病院
福井大学医学部附属病院	東京北社会保険病院	芳和会くわみず病院
香川大学医学部附属病院	財団法人癌研究会有明病院	金沢社会保険病院
札幌医科大学附属病院	NTT 東日本関東病院	富山通信病院
福島県立医科大学附属病院	東京労災病院	太田西ノ内病院
横浜市立大学医学部附属病院	厚生中央病院	
名古屋市立大学医学部附属病院	中野共立病院	
京都府立医科大学附属病院	関野臨床薬理クリニック	

グラニセトロンの化学療法誘発悪心・嘔吐抑制効果に関する無作為化比較試験

分担研究者：北條 泰輔 国立がんセンター中央病院・薬剤部長
研究協力者：勝俣 範之 国立がんセンター中央病院・内科医長
研究協力者：竹内 正弘 北里大学薬学部・臨床統計部門
研究協力者：米村 雅人 国立がんセンター中央病院・薬剤部
研究協力者：小林 有佳 国立がんセンター中央病院・外来研究員
東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学・修士課程学生

研究要旨：

本邦でのグラニセトロンの承認用量は $40 \mu\text{g}/\text{kg}$ であるが、グラニセトロンの用量を、米国、欧州の癌治療学会のガイドラインで公表されている $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ に変更した場合でも、同等の効果が得られるものと予測される。今回の試験では、悪性腫瘍患者を対象として化学療法剤投与によって発現する消化器症状（悪心・嘔吐）に対するグラニセロン（ $1\text{mg}/1\text{ml}$ ）注射液のグラニセロン（ $3\text{mg}/3\text{ml}$ ）注射液に対する非劣勢を検討することを目的とする。主評価指標は、完全奏効割合とし、化学療法剤投与開始から 24 時間以内における嘔吐性事象の完全制御（嘔吐なし、空嘔吐なし、臨時制吐処置なし）割合とする。予定症例数は、各々の用量で 90 症例、合計 180 症例と設定した。

平成 18 年 3 月 17 日現在において、登録症例数は 36 例であり、現在のところ重篤な有害事象は見られていない。

A. 研究目的

悪心および嘔吐は、化学療法剤投与により高い頻度で発現する非血液学的毒性の 1 つである。強い悪心・嘔吐はしばしば食欲不振、脱水、低栄養、電解質異常などを引き起こし、化学療法の拒否やコンプライアンスの低下を招き、治療の継続が困難になることがある^{1,3)}。化学療法誘発悪心・嘔吐

(Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting: CINV) は使用する抗悪性腫瘍剤の種類、投与量及び投与経路によって、その発現頻度及び発現時期が異なる。特に高用量のシスプラチン投与時には、90% を超える患者において、悪心・嘔吐が発現することが知られている⁴⁾。1980 年代後半に、この化学療法剤投与時に生じる悪心・嘔吐への 5-HT₃ 受容体の関与が報告され、1990 年代から、5-HT₃ 受容体拮抗薬の臨床応用が進んだ。5-HT₃ 受

容体拮抗薬は、シスプラチンを対象とした制吐療法とシスプラチン以外を対象とした制吐療法の無作為化比較試験のメタアナリシス⁵⁾ によって、それまでに開発されたドパミン受容体拮抗薬や抗ヒスタミン薬等による制吐療法に比べ、急性悪心・嘔吐に対して優れた制吐効果が認められ、現在では制吐療法の中心的役割を担っている。

CINV への対応は、使用する抗悪性腫瘍剤の種類、発現時期によって異なる。本邦では制吐療法に対するガイドラインは作成されていないが、国立がんセンターでは、日常的に次のような診療が試みられている。以下は、「がん診療レジデントマニュアル（第 3 版、国立がんセンター内科レジデント編）」に記載されている悪心・嘔吐に対する治療法である。

①本邦における急性悪心・嘔吐に対する治療

- ・ high risk group の化学療法剤では、5-HT₃ 受容体拮抗剤とデキサメタゾンを静注または経口により、1日1回化学療法剤投与前に投与する。
- ・ intermediate group の化学療法剤では、デキサメタゾンを化学療法剤投与前に経口投与する。
- ・ low risk group の化学療法剤では、一般的に前投与薬不要である。

※ high risk group : CINV 発現率 > 30%

※ intermediate group : CINV 発現率 10% ~ 30%

※ low risk group : CINV 発現率 0% ~ 10%

②本邦における遅発性悪心・嘔吐に対する治療

- ・ high risk group の化学療法剤では、デキサメタゾンを静注または経口により、1日2回、3-4日間必要に応じて漸減する。さらに、デキサメタゾンに加えてメトクロプラミドを1日2-4回、2-4日間経口投与する。または、デキサメタゾンに加えて5-HT₃ 受容体拮抗剤を1日1回、2-3日間経口投与する。
- ・ intermediate group の化学療法剤、low risk group の化学療法剤では、一般的に前投与薬不要である。

	急性悪心・嘔吐	遅発性悪心・嘔吐
High risk group	5-HT ₃ 受容体拮抗剤とデキサメタゾン 8-20mg を静注または経口により、1日1回化学療法剤投与前に投与。	デキサメタゾン 4-8mg を静注または経口により、1日2回、3-4日間必要に応じて漸減する。これに加えてメトクロプラミド 0.5mg/kg を1日2-4回、2-4日間経口投与。 or デキサメタゾン 4-8mg を静注または経口により、1日2回、3-4日間必要に応じて漸減する。これに加えて5-HT ₃ 受容体拮抗剤を1日1回、2-3日間経口投与。
Intermediate group	デキサメタゾン 4-8mg を化学療法剤投与前に経口投与。	一般的に前投与薬不要。
Low risk group	一般的に前投与薬不要。	一般的に前投与薬不要。

上記の治療で用いられる 5-HT₃ 受容体拮抗薬の 1 つであるグラニセトロン[®]の標準用量を以下に示す。

5-HT ₃ 受容体拮抗薬	投与経路	用量
カイトリル [®] (グラニセトロン)	静注	3mg
	経口	2mg

海外における化学療法誘発悪心・嘔吐に対する治療を紹介する。米国では、制吐療法に関する種々のエビデンスに基づき、全米癌治療ネットワーク (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) や米国癌治療学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 等において、制吐療法のガイドライン^{7,8)}が作成されている。また、欧州では、欧州癌治療学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) によって制吐療法のガイドライン⁹⁾が公表されている。以下は、米国癌治療学会で作成された「Recommendations for the Use of Antiemetics: Evidence-Based,

Clinical Practice Guidelines」に記載されている悪心・嘔吐に対する治療法である。

③米国における急性悪心・嘔吐に対する治療

- high risk group の化学療法剤では、5-HT₃受容体拮抗剤とコルチコステロイドを投与する。
- intermediate group の化学療法剤では、コルチコステロイド（デキサメタゾンなど）を化学療法剤投与前に経口投与する。
- low risk group の化学療法剤では、一般的に前投与薬不要である。

※ high risk group : cisplatin、及び non cisplatin group では CINV 発現率 30% ~ 90%

※ intermediate group : CINV 発現率 10%~30%

※ low risk group : CINV 発現率 < 10%

④米国における遅発性悪心・嘔吐に対する治療

- high risk group の化学療法剤では、デキサメタゾンを経口により、1日2回、3-4日間投与する。さらに、デキサメタゾンに加えてメトクロプラミドを1日2-4回、2-4日間経口投与する。さらに、これらに加えて5-HT₃受容体拮抗剤を1日1回、2-3日間経口投与してもよい。または、5-HT₃受容体拮抗剤単独を1日1回、2-3日間経口投与する。
- intermediate group の化学療法剤、low risk group の化学療法剤では、一般的に前投与薬不要である。

	急性悪心・嘔吐	遅発性悪心・嘔吐
High risk group	5-HT ₃ 受容体拮抗剤とコルチコステロイドを投与。	デキサメタゾン8mgを経口により、1日2回、3-4日間投与する。これに加えメトクロプラミド30-40mgを1日2-4回、2-4日間経口投与。 or デキサメタゾン8mgを経口により、1日2回、3-4日間投与する。これらに加えて5-HT ₃ 受容体拮抗剤を1日1回、2-3日間経口投与。これに加えて、メトクロプラミド30-40mgを1日2-4回、2-4日間経口投与してもよい。 or 5-HT ₃ 受容体拮抗剤を2-3日間投与。
Intermediate group	コルチコステロイド（デキサメタゾン4-8mgなど）を化学療法剤投与前に経口投与。	一般的に前投与薬不要。
Low risk group	一般的に前投与薬不要。	一般的に前投与薬不要。

上記の治療で用いられる5-HT₃受容体拮抗薬の1つであるグラニセトロン[®]の標準用量を以下に示す。

5-HT ₃ 受容体拮抗薬	投与経路	用量
カイトリル [®] （グラニセトロン）	静注	1mg or 0.01mg/kg
	経口	2mg

グラニセトロン用量反応試験について

本邦で行われたグラニセトロン第2相臨床試験では、グラニセトロン至適用量を検討するために20 μ g/kg、40 μ g/kg、80 μ g/kgの用量で比較試験を行い、40 μ g/kg以上の投与量から、制吐効果には用量反応性が見られず、制吐効果はほぼ頭打ちになると結論付けている¹⁰⁾。しかし、この論文を精読すると、40 μ g/kg以上の投与量で制吐効果がほぼ頭打ちになっているのは、化学療法剤投与後悪心・嘔吐発現時にグラニセトロンを投与するという治療的に投与した場合であり、予防的に投与した場合、20 μ g/kg、40 μ g/kg、80 μ g/kgでほぼ同等の効果が得られているように見受けられる。また、承認後、本邦で小児癌に対して行われた用量反応試験では、0 μ g/kg、20 μ g/kg、40 μ g/kgの用量で比較試験を行っているが、0 μ g/kg群に対して、20 μ g/kg群、40 μ g/kg群ともに有意差がみられるが、20 μ g/kg群と40 μ g/kg群の間には有意差がないと報告している¹¹⁾。

一方、他国で行われた用量反応試験¹²⁻¹⁷⁾では、2 μ g/kgから160 μ g/kgまでの用量で比較試験を行っている。これらは、比較試験の用量が、2 μ g/kgから40 μ g/kgまでの用量で検討している試験¹²⁻¹⁴⁾と、40 μ g/kgから160 μ g/kgまでの用量で検討している試験¹⁵⁻¹⁷⁾に分けられる。2 μ g/kgから40 μ g/kgまでの用量反応性を検討している試験では、いずれの試験においても10 μ g/kg以上のグラニセトロンを投与しても、制吐効果には用量反応性が見られず、制吐効果には有意差はないと結論づけている。また、40 μ g/kgと160 μ g/kgの用量で検討している比較試験では、40 μ

g/kgと160 μ g/kgを投与しても制吐効果には有意差はないと結論づけている。これらをうけて、全米癌治療ネットワーク(NCCN)、米国癌治療学会(ASCO)、欧州癌治療学会(ESMO)では、グラニセトロン点滴静注の用量・用法として、1mgまたは10 μ g/kgを化学療法剤投与前に予防的に投与することを推奨している。

上記を考慮すると、本邦でのグラニセトロン承認用量は40 μ g/kgであるが、グラニセトロン用量を、米国、欧州の癌治療学会のガイドラインで公表されている10 μ g/kgに変更した場合でも、同等の効果が得られるものと予測される。

今回の試験では、悪性腫瘍患者を対象として化学療法剤投与によって発現する消化器症状(悪心・嘔吐)に対するグラニセトロン(1mg/1ml)注射液のグラニセトロン(3mg/3ml)注射液に対する非劣勢を検討することを目的とする。

B. 研究方法

本試験は、high risk groupの抗がん剤による治療を受けている悪性腫瘍患者を対象に、CINVの予防について、グラニセトロン(1mg/1ml)注射液のグラニセトロン(3mg/3ml)注射液に対する非劣勢について評価するための単施設単盲検無作為化比較試験である。選択基準をすべて満たし、かつ除外基準に抵触しない患者は、レジメン内で使用される抗がん剤(シスプラチン、それ以外の抗がん剤か)、該当レジメン投与経験の有無を調整因子とする最小化法を用いて2つの治療群のいずれかに割付される。

主評価指標(プライマリー・エンドポイント)

完全奏効割合(Complete Response:CR):化学療法剤投与開始から24時間以内における嘔吐性事象の完全制御(嘔吐なし、空嘔吐なし、臨時制吐処置なし)割合とする。

副次的評価指標(セカンダリー・エンドポイント):以下の6項目とする。

- (1) 悪心・嘔吐性事象の完全制御割合(Complete Control:CC)
- (2) 治療成功期間(Time to Treatment Failure:TTF)
- (3) 嘔吐の回数
- (4) 悪心の程度
- (5) 有害事象の程度
- (6) 経済性の評価

対象は、悪性腫瘍患者とする。

選択基準及び除外基準は、以下に記載する。

選択基準

- 1) 20 歳以上
- 2) Performance Status が (ECOG scale) : 0~2 の患者
- 3) high risk group に分類される抗がん剤による治療を予定している患者
- 4) 十分な骨髄・肝・腎機能を維持している患者
登録日を含め登録前 3 週間以内の臨床検査値が以下の規準を満たすこと
 - ・好中球数 \geq /1000mm³
 - ・ALT < 100IU/L
 - ・CRN \leq 1.5mg/dl (但し CBDCA に関しては CRN \leq 2.5mg/dl まで可とする)
- 5) 文書による同意が得られている患者

除外基準

- 1) 5-HT₃ 受容体拮抗薬の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- 2) Day2 から Day7 の間に催吐作用が inter mediate risk 以上の化学療法、または放射線療法を予定している患者
※inter-mediate risk: 10%-30%の患者に嘔吐を誘発する抗悪性腫瘍剤
- 3) 悪性腫瘍以外に重篤でコントロールできない合併症 (腸管麻痺、肺線維症、脳血管障害、活動性胃、十二指腸潰瘍など) を有する患者
- 4) 症状日記を正確に記載できない患者

本試験は登録後に試験群を割付し、投薬を開始する。医師又は薬剤師は登録に先立ち、対象となる患者本人に治療前に、患者に下記の事項に関して「同意説明文書」を渡し、説明文書の記載内容を十分説明し、患者からの質問に答える。

説明内容は、以下に記載する。

- (1) 研究の目的及び方法
- (2) 研究への参加 (自由意志で決定できること)
- (3) 不参加であった場合でも不利益を被ることはないこと
- (4) 参加同意後もしくは治療開始後であっても随時これを撤回できること
- (5) その他人権保護に関し必要な事項
- (6) 他の治療法の有無及びその内容
- (7) 期待される効果・利益
- (8) 予期される薬物有害反応とその対応

説明後、本試験への参加について、患者本人の自由意志による同意を文書で得る。その際には、患者に考慮する時間を与え、患者本人が内容をよく理解した上で、参加の依頼を行う。

その際、患者及び担当医師は、同意書に署名、及び日付 (説明日、同意取得日) を記載する。試験の協力者が補足的に説明を行った場合には、当該協力者も署名及び説明日を記載する。同意書は 2 部作成し、1 部は研究事務局において一定期間保管し、1 部は患者に手渡す。

治療群への患者の割付方法は、以下の手順に従い患者登録を行う。責任 (分担) 医師は、本試験の対象となり得る可能性のある患者に対し、試験参加の同意を文書にて取得する。文書による参加同意が得られた患者について、適格性を確認・検討し、症例登録票を作成し、それを症例登録センターに FAX 送信する。登録センターは、症例登録票の内容を確認し、すべての規準がみ

たされていることを確認して登録を受け付ける。その後、登録センターが、登録確認書に「登録日・被験者識別番号・試験薬割付群」を記入して薬剤部に FAX 送信し、登録手続きが完了する。なお、登録日は登録手続きが完了した日とする。

登録・割付センター

北里大学薬学部・臨床統計部門

〒108-8641 東京都港区白金5丁目9番地1号

TEL : 03-5791-6322 / FAX : 03-5791-6342

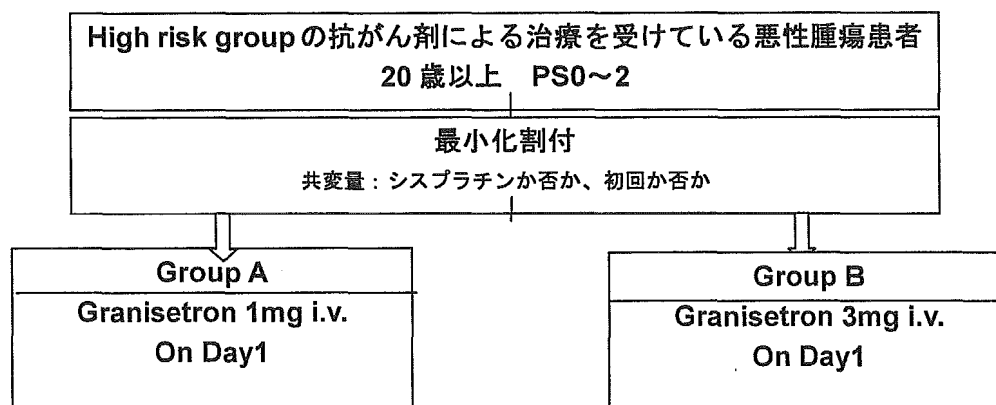
登録受付時間：平日午前9時-午後5時（左記以外は FAX 受信のみ）

割付方法及び盲検化

適格であることが確認された患者を、以下の2つの治療内容のうち、1つの治療法に割付ける。

GroupA : Day1 にグラニセトロン注射液(1mg/1ml)による制吐治療を受ける群

GroupB : Day1 にグラニセトロン注射液(3mg/3ml)による制吐治療を受ける群



割付方法としては、下記の因子を変数として、割付を行う。

(1) 抗がん剤：

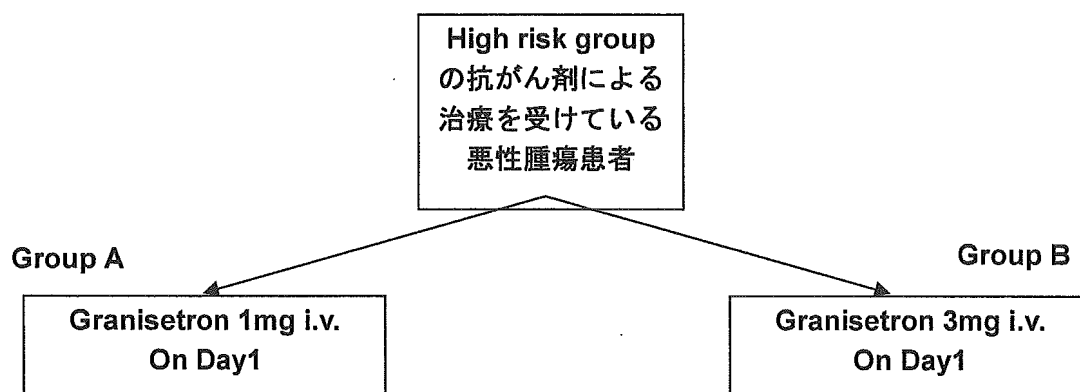
Day1 に投与される抗がん剤はシスプラチンか、それ以外の抗がん剤か。

(2) 該当レジメン投与経験の有無：

初回コースか、それ以外のコースか

上記の割付は、登録センターで行い、責任（分担）医師は、登録センターで割り付けられた治療群に合わせて薬剤を処方する。また本試験は単盲検試験とし、患者に対して盲検化を行うが、試験責任（分担）医師、薬剤師に対しては盲検化を行わない。

用量・用法および投与スケジュール



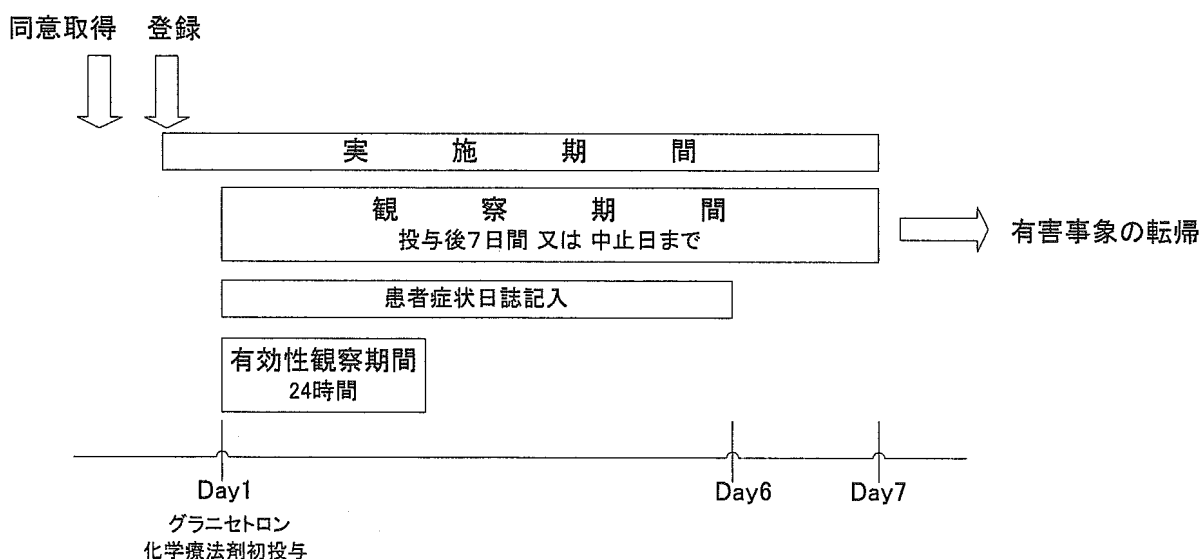
対象患者を無作為に2つのグループ (A, B) に割り付ける。GroupA は、Day1 にグラニセトロン注射液(1mg/1ml)による制吐治療を行う。また、GroupB は、Day1 にグラニセトロン注射液(3mg/3ml)による制吐治療を行う。試験の対象となるグラニセトロンは、Day1 の抗がん剤投与前に予防的に投与されるものだけである。化学療法剤によって発現した悪心・嘔吐性事象に対して治療目的で投与される場合、Day2 以降に投与される場合においては、通常通り、グラニセトロン注射液(3mg/3ml)による治療を行う。

その他の使用する薬剤、処方する薬剤、手順等については、通常治療と全く同じものとし、その内容を症例報告書に記す。観察期間中に、化学療法剤によって発現した悪心・嘔吐性事象に対する治療が必要となった場合は、適切な処置を行う。この場合は、行った処置について症例報告書に記載する。

対象予定レジメンは、下記のレジメンとする。

- 1) 乳腺内科グループ : AC40/500、AC60/600、CEF100
- 2) 婦人グループ : TJ ショートプレメデ、AP 療法、CBDCA+CPT-11 療法、DJ、CBDCA 療法、CDDP、weekly TJ1、weekly TJ3、NOVEL weekly TJ1、NOVEL weekly TJ3

研究スケジュール



	試験開始前	Day1	Day2	Day3	Day4	Day5	Day6	Day7
文書同意取得	○							
被験者登録	○							
試験薬投与		○						
電話/面談による確認			○					
有効性観察		←→						
症状日誌記載		←→						
有害事象観察		←→						

※ 実施期間 : 登録が完了した日から観察期間が終了する日までの期間

※ 観察期間 : グラニセトロン投与日 (Day1) から Day7 の終了又は中止までの期間

※ 有効性観察期間 : グラニセトロン投与日を起点として 24 時間

※ 終了日 : 観察期間終了日又は中止日

・試験開始 1 日目

1) 嘔吐、悪心評価、薬の投与の有無等を記録するために、症状日誌の記載方法について患者に説明し、症状日誌を提供する (化学療法を実施する前日に行う場合もある)。

2) 化学療法の実施

3) 患者による症状日記の記入

・試験開始 2~6 日目

1) 薬剤部側から、電話、または面談にて、症状日記の記載内容を確認する (原則として 2 日目のみ)

2) 患者による症状日記の記入

・試験開始 7 日目、または投与中止時

1) 責任医師は Grade4 以上の有害事象を記録し、評価する。なお、有害事象の評価には CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版を用いる。

患者が以下のいずれかの中止基準に該当した場合には当該患者に対する研究を中止する。

1) 臨床的に調査困難・不可能となる有害事象が発生した場合

2) 患者から中止の申し出があった場合

・治療前の評価・検査項目

1) 背景 :

生年月日 (年齢)、性別、身長、体重、悪性腫瘍に関する病歴及び診断日、悪性腫瘍に対する治療歴 (手術、放射線治療、化学療法)、PS、化学療法剤投与前 24 時間以内の嘔吐性事象の有無、制吐処置薬使用の有無

2) 検査項目 (化学療法剤投与当日、3 週間前までに行っている場合はその値を代用しても構わない) :

好中球数 (ANC)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、クレアチニン (CRN)

・Day1 から Day6 までの評価項目

1) 併用薬及び併用療法

薬剤名又は療法名、投与日・投与時間、投与経路、1 日・1 回の投与量、投与方法

2) 臨時制吐処置

- 処置の有無（初回使用のみ処置日時）、内容等
- 3) 悪心・嘔吐性事象の評価
最初の発現日時、程度、回数等
 - 4) 排便状況
排便回数、処置薬など
 - 5) 有害事象の有無
Grade4 以上の有害事象について

効果の判定とその時期

治療効果判定は、化学療法剤初回投与後の 24 時間以内における悪心・嘔吐性事象の有無で効果の判定を行う。

効果は、患者が記載した症状日誌、確認面接（確認電話）の内容、化学療法を実施した次の診療における問診の内容によって、効果判定者が判断する。記載内容に差異がある場合、確認面接（確認電話）の内容を最優先させる。

・主要エンドポイント

(1) 完全奏効割合（Complete Response : CR)

化学療法剤投与開始から 24 時間以内における嘔吐性事象の完全制御（嘔吐・空嘔吐なし、臨時制吐処置なし）割合

・副次エンドポイント

(1) 嘔吐性事象の完全制御（Complete Control : CC)

化学療法剤投与開始から 24 時間以内における悪心・嘔吐性事象の完全制御（嘔吐性事象なし、臨時制吐処置なし、悪心なし又は Grade1）割合

(2) 治療成功期間（Time to Treatment Failure : TTF)

化学療法剤投与開始から 24 時間以内における最初の嘔吐性事象の発現、臨時制吐処置なしまでの時期

(3) 嘔吐の回数

化学療法剤投与開始から 24 時間以内における嘔吐の回数

(4) 悪心の程度

化学療法剤投与開始から 24 時間以内における悪心の程度

(5) 有害事象の程度

観察期間における有害事象の程度

(6) 経済性の評価

Granisetron (3mg/3ml) 注射液から、Granisetron (1mg/1ml) 注射液の治療に切り替えたときの費用抑制の程度

予定症例数は、各々の用量で 90 症例、合計 180 症例 (FAS として各群 83 症例、合計 166 症例)。

予定症例登録期間は、6 ヶ月間（最長 8 ヶ月間）。

追跡期間は、1 ヶ月間。

症例数算定根拠（統計学的考察）は、以下に示す。

cyclophosphamide、または doxorubicin、または epirubicine、または carboplatin による化学療法誘発嘔吐に対して、granisetron と dexamethasone を併用して支持療法を行ったところ、嘔吐完全制御割合は 92.6%であった報告されている（The Italian Group for Antiemetic Research 1995）¹⁸⁾。

上記の報告を考慮して、対照群であるグラニセトロン (3mg/3ml) 注射液群の完全奏効割合、試験群であるグラニセトロン (1mg/1ml) 注射液群の完全奏効割合を共に 92.6%と設定し、非劣勢マ

ージン Δ を10%と設定する。母比率の同等性検定を行うための標本の大きさの計算は、以下の式¹⁹⁾を用いて行った。 $\alpha=0.05$, $\beta=0.8$ で検証するためには、必要症例数はFASとして各群83症例、合計166症例と見積もった。また、FASの対象から除外される症例数を14例程度と仮定し、目標症例数として合計180症例(各群90症例)と設定した。

対照群と治療群の標本の大きさをそれぞれ n_0 と n_1 とおき、 $n_0=n_1=n$ としておく。

対照群の比率 P_0 、治療群の比率 P_1 、上乘せを Δ とすると、標本の大きさは、以下の式で求められる(片側検定)。

$$n = \frac{\{Z(\alpha)\sqrt{(\bar{p}_0 - \Delta)(1 - \bar{p}_0 + \Delta)} + \bar{p}_0(1 - \bar{p}_0) + Z(\beta)\sqrt{p_1(1 - p_1) + p_0(1 - p_0)}\}^2}{(p_1 - p_0 + \Delta)^2}$$

$$\text{ここで、 } \bar{p}_0 = \frac{p_1 + p_0 + \Delta}{2}$$

解析方法としては、データが得られなかった患者、化学療法剤投与直前に投与するグラニセトロン[®]の投与量が設定外の投与量であった患者を除く、全患者集団を解析対象とする。また被験者背景(年齢、性別、PS、罹病歴、合併症)について各群間の分布を集計し、比較可能性を評価する。

嘔吐完全抑制率、嘔吐性事象の完全制御率、治療成功期間、最初の嘔吐性事象が発現するまでの時間、制吐処置までの時間、嘔吐性事象の回数、悪心の程度、排便がなかった日数を計算する。

検定の有意水準は片側5%とする。信頼区間推定においては両側95%の信頼係数を使用する。

また、別に、経済的な効果、時間的な効果について計算する。

なし

C. 研究結果

- | | |
|--|-----------------|
| 1. 2005年12月より試験が開始となり、2006年3月17日現在での試験実施症例数は36症例である。現在も、試験継続中である。問題点は現在のところ無し。 | 2. 実用新案登録
なし |
| | 3. その他
なし |

D. 考察

現在試験継続中である。

(引用文献)

E. 結論

現在試験継続中である。

- 1) Ingle RJ, Burish TG, Wallston KA. Conditionability of cancer chemotherapy patients. *Oncol Nurs Forum* 1984;11:97-102
- 2) Mitchell EP. Gastrointestinal toxicity of chemotherapeutic agents. *Semin Oncol* 1992;19:566-79
- 3) Richardson JL, Marks G, Levine A. The influence of symptoms of disease and side effects of treatment on compliance with cancer therapy. *J Clin Oncol* 1988;5:1746-52
- 4) Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15(1):103-9
- 5) Jantunen IT, Kataja VV, Muhonen TT. An

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- overview of randomised studies comparing 5-HT3 receptor antagonists to conventional anti-emetics in the prophylaxis of acute chemotherapy-induced vomiting. *Eur J Cancer* 1997 Jan; 33(1):66-74
- 6) 国立がんセンター内科レジデント 編. がん診療レジデントマニュアル 第3版:医学書院;2004
- 7) Gralla RJ., Osoba D., Kris MG, et al. Recommendations for the use of antiemetics: Evidence-Based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2971-94
- 8) NCCN Practice Guideline in Oncology. Antiemetics, Ver1. 2004
- 9) Jorn H., et al. Recommendations for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (NV). 2002
- 10) 古江尚, 太田和雄, 田口鐵男, et al. 抗癌剤による悪心、嘔吐に対する granisetron の臨床評価 第1報/至適用量の検討. *消化器癌* 1991;1(1):98-103
- 11) Takeo Fujimoto, Takahisa Hirota, Hiroyuki Shimizu, et al. A controlled, dose-comparison study of granisetron for nausea and vomiting induced by cancer chemotherapy in children. *Int Clin Oncol* 1996;1:57-60
- 12) Navari RM, et al. Efficacy and safety of granisetron, a selective 5-Hydroxytryptamine-3 receptor antagonist, in the prevention of nausea and vomiting induced by high-dose cisplatin. *J Clin Oncol* 1994;12(10):2204-10
- 13) The Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone, granisetron, or both for the prevention of nausea and vomiting during chemotherapy for cancer. *N Engl J Med.* 1995;332(1):1-5
- 14) 宮原英夫/丹後俊郎編. 医学統計学ハンドブック. 朝倉書店. 1995;262-80
- 15) Riviere A. Dose-finding study of granisetron in patients receiving high-dose cisplatin chemotherapy. *Br J Cancer.* 1994;69:967-71
- 16) Navari RM, et al. Comparative clinical trial of granisetron and ondasetron in the prophylaxis of cisplatin-induced emesis. *J Clin Oncol.* 1995;13(5):1242-8
- 17) Soukop M. A comparison of two dose levels of granisetron in patients receiving high-dose. *Eur J Cancer* 1990;26:S15-9
- 18) Smithe IE. A comparison of two dose levels of granisetron in patients receiving moderately emetogenic cytostatic chemotherapy. *Eur J Cancer* 1990;26:S19-23
- 19) Tabona MV. An overview on the use of granisetron in the treatment of emesis associated with cytostatic chemotherapy. 1990;26:S37-41

制吐剤グラニセトロンの臨床研究の参加へのお願い

よくお読みください

患者さんへ

この説明書は、グラニセトロンの臨床研究についての説明文書と同意書です。

担当医師、および薬剤師から内容の説明がありますが、もし何かわからないことや心配なことがありましたら、いつでも遠慮なくご相談ください。

研究正式名称:「悪性腫瘍患者を対象とした2つの用量のグラニセロン静脈内投与における化学療法誘発悪心・嘔吐に対する検討」