

男性呼吸器がん患者におけるシスプラチン誘発性吃逆の発症に影響
を与える因子の探索

研究計画書

研究代表者 北海道大学病院 薬剤部 菅原 満

作成日

2025年9月24日 計画書案 第1版作成

2025年12月24日 計画書案 第1.1版作成

2025年 12月 26日 計画書案 第1.2版作成

研究実施期間：実施許可日～2027年12月31日

1. 研究の背景

吃逆は殺細胞性抗がん薬を用いた薬物療法において高頻度で出現する副作用である^[1,2]。一般的に、初回投与時に症状が出現した患者では治療の度に同症状が出現し、生活の質(quality of life; QOL)低下の要因となる^[1,2]。一方で、症状の重症度や持続性の観点から当症状は血液毒性や悪心嘔吐、末梢神経障害等の他の化学療法誘発性副作用と比較して過小評価されているのも事実である^[1,2]。

化学療法誘発性吃逆のメカニズムは明らかとなっていないが、Liawらは抗がん薬による吃逆反射の刺激が症状発症に關与する可能性を示唆している^[3]。

シスプラチンは肺がん、頭頸部がん、卵巣がん、食道がん、尿路上皮がんの治療で汎用されるキードラッグである^[4]。当薬剤投与時に、特に投与2日目をピークとする吃逆が約40%で出現し、その症状が1-3日間持続することが報告されている^[5]。本症状はシスプラチンのみならず悪心嘔吐の抑制目的で併用されるデキサメタゾン(ステロイド製剤)にも起因すると考えられており、各薬剤による相加相乗的な吃逆反射の刺激がその高率な出現に寄与していると思われる^[3]。さらに、悪心嘔吐の予防目的に用いるニューロキニン1(NK₁)受容体阻害薬、セロトニン3(5HT₃)受容体拮抗薬も吃逆を惹起することが示されている^[6-8]、化学療法誘発性悪心嘔吐のガイドラインでは同薬剤の予防投与は高度催吐性リスクを有するシスプラチン投与時に必須とされている^[9,10]。すなわち、吃逆誘発因子であるNK₁受容体拮抗薬、5HT₃受容体拮抗薬およびステロイドを併用するシスプラチンを含む薬物療法は吃逆発症のリスクが最も高いレジメンの一つであると考えられる。

Ehretらは男性およびNK₁受容体拮抗薬であるアプレピタント・ホスアプレピタントの併用がシスプラチンあるいはオキサリプラチン誘発性吃逆のリスク因子となることを明らかにしている^[11]。さらに、Kimらは男性、若年、過体重/肥満、アルキル系抗がん薬、高ヘモグロビン値、血清クレチニン値高値、血清尿酸値高値、高アルブミン血症、高体温が化学療法施行時の吃逆出現に寄与する因子となることを報告している^[12]。しかしながら、これらの研究は複数の抗がん薬を評価している点やデキサメタゾンやNK₁、5HT₃受容体拮抗薬などの支持療法が統一されていない点などから、十分な評価とは言い難かった。申請者らは胸部がん患者を対象とした先行研究(生024-0258)において、男性、低アルブミン血症、ベバシズマブの併用が現行の制吐療法併用時のシスプラチン誘発性吃逆のリスク因子となることを示した^[13]。上記を鑑みると男性は化学療法に伴う吃逆のハイリスク群であることは間違いないと思われる。肺がん患者は男性が多くを占めることから、男性における評価も臨床的意義は大きいと考えられる。

2. 研究の目的

アプレピタント、パロノセトロン(第2世代 5HT₃受容体拮抗薬)およびデキサメタゾン併用時のシスプラチン誘発性吃逆の男性における発症に寄与する因子の解明を目的とする。

3. 研究対象者及び適格性の基準

(1) 対象者のうち、(2) 選択基準をすべて満たし、かつ(3) 除外基準のいずれにも該当しない者を対象とする。

(1) 対象者

先行研究(生024-0258)「アプレピタントおよびパロノセトロン併用時のシスプラチン誘発性吃逆の発症に影響を与える因子の探索」に登録された者(2014年5月1日から2024年12月31日までの間に北海道大学病院呼吸器内科あるいは腫瘍内科に通院又は入院し呼吸器がんに対してシスプラチンを含む化学療法ならびに制吐薬としてアプレピタント・パロノセトロン・デキサメタゾンの投与を受けた18歳以上の者)のうち、男性を対象とする。なお、併用された抗がん薬の種類は問わない。

(2) 選択基準

- ① 電子カルテより処方履歴、検査値、患者基本情報などの患者情報、看護記録、薬剤管理指導記録が詳細に読み取ることが可能である者。
- ② 本研究の参加について研究対象者もしくは研究対象者の意思及び利益を代弁できると

考えられる者から拒否の申し出がない者。

(3) 除外基準

- ① 治療スケジュールの大幅な変更など、治療状況から逸脱した者。
- ② 治療開始時点で一時的でも吃逆を発症していた者。
- ③ 治療開始時点で定期的にステロイドを内服していた者。
- ④ 治療開始時点で定期的にメトクロプラミド、バクロフェン、クロルプロマジン、ガバペンチンを内服していた者。
- ⑤ 治療中に転院した者。
- ⑥ その他、研究責任者が研究対象者として不適当と判断した者。

4. 研究の方法

(1) 研究の種類・デザイン

既存の診療情報のみを用いる多機関共同観察研究である。

(2) 研究対象者から取得する試料の種類とその採取方法とその測定項目

該当なし

(3) 観察及び調査項目とその実施方法

研究対象者について、以下の項目の調査を行う。先行研究（生 024-0258）「アプレピタントおよびパロノセトロン併用時のシスプラチン誘発性吃逆の発症に影響を与える因子の探索」で保管した情報を使用する。

なお、吃逆の評価は電子カルテ上の医師および薬剤師のグレード評価を用いている。詳細なグレード評価が無い場合でも Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE：有害事象共通用語規準) v5.0 に準じて、薬剤対応不要な症状をグレード 1、薬剤対応の必要な症状をグレード 2、強度で苦痛を伴う症状をグレード 3 として評価する。初回投与コースのみの吃逆を評価する。

- ① シスプラチンおよび併用抗がん薬の投与量、治療スケジュール(中止・延期・減量の有無)、支持療法(副作用コントロール)薬の内容、治療回数、放射線の併用有無
- ② 治療開始時、治療中の検査データ結果(腎機能、電解質、白血球数、好中球数、ヘモグロビン値、血小板数、肝機能、血清アルブミン値、CRP)
- ③ 治療開始時、治療中の身体情報(年齢、性別、身長、体重、喫煙歴、飲酒歴、診断名、パフォーマンスステータス(全身状態))
- ④ 呼吸器がんの病期・組織型・転移の有無・治療歴(放射線、手術含む)
- ⑤ 合併症
- ⑥ 処方内容、処置内容
- ⑦ 吃逆の出現・重症度、出現時期及び期間
- ⑧ 併用薬
- ⑨ 治療に伴う吃逆以外の有害事象

上記調査項目については、エクセルシートに纏めパスワードをかけたファイルをメールで北海道科学大学へ送付するか USB で手渡しし、解析を行う。

(4) 研究対象者の研究参加予定期間

各研究対象者の診療情報は、2014年5月1日から2024年12月31日の期間で調査対象となる。

(5) 症例登録

研究責任者又は研究分担者(以下、研究担当者)は、研究対象者に対して研究用ID(情報

が誰のものか一見して判別できないよう、氏名・住所等をまったく別の記述等に置き換えたものを付与し、適格性を確認の上症例登録を行う。この際研究責任者が保管する対応表（研究対象者と研究用IDを照合できるようにしたもの）に必要な事項を記載する。

5. 予想される利益及び不利益（負担及びリスク）

(1) 予想される利益

本研究は既存の情報を用いて行う研究であり、研究対象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) 予想される負担及びリスク

本研究は既存の情報を用いて行う研究である。そのため、研究対象者には特に不利益は発生しないと考えられる。

(3) 利益及び不利益の総合的評価と不利益に対する対策

(1) (2) より本研究を実施することの意義があると考ええる。

本研究は研究対象者には特に不利益は発生しないため、特別な対策を講じる必要はないと考える。

6. 評価項目（エンドポイント）

(1) 主要評価項目

グレード2以上の吃逆の発症に影響を与える因子の抽出

(2) 副次的評価項目

- ① 全グレードの吃逆の発症に影響を与える因子の抽出
- ② 特定の患者群における吃逆の発症率、重症度、出現までの期間、出現期間の比較
- ③ 吃逆に対する支持療法薬剤の効果、特定の患者群間での支持療法薬剤の効果の比較
- ④ 吃逆とそのほかの有害事象の関連性

7. 個々の研究対象者における中止基準

(1) 研究中止時の対応

研究担当者は、次に挙げる理由で個々の研究対象者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該研究対象者についての研究を中止する。

(2) 中止基準

- ① 研究対象者等から研究参加の辞退の申し出があった場合
- ② 本研究全体が中止された場合
- ③ その他の理由により、研究担当者が研究の中止が適当と判断した場合

8. 研究により得られた結果等の取扱い

本研究によって得られた結果は、研究対象者の健康状態等の評価するための情報として精度や確実性が不十分であるため、研究対象者に説明は行わない。なお、本研究実施に伴い、二次的な結果や所見（いわゆる偶発的所見）が得られることはない。

9. 有害事象発生時の研究対象者への対応

該当なし

10. 研究実施・変更の承認

研究代表者は、研究の実施の適否について北海道大学病院生命・医学系研究倫理審査委員会（以下、審査委員会）の承認を得た上で研究機関の長の許可を得る。

研究代表者はその旨を速やかに他の共同研究機関の研究責任者に報告し、報告を受けた研究責任者は所属する研究機関の長の許可を得る。

また、研究計画書等の変更を行う場合は、研究計画書等の変更による研究の実施の適否について審査委員会の承認及び研究機関の長の許可を得る。

研究代表者は研究計画書等の改訂を行ったときは、その旨を速やかに他の共同研究機関の研究責任者に報告し、報告を受けた研究責任者は所属する研究機関の長の許可を得る。

ただし、各研究機関の状況等を踏まえ、審査委員会における一括した審査を受けず、個別の倫理審査委員会の意見を聴くことは妨げない。

11. 研究の中止、終了

(1) 研究の中止

研究代表者は、審査委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合、あるいは、研究の実施において、当該研究により期待される利益よりも予測されるリスクが高いと判断される場合又は当該研究により十分な成果が得られた若しくは十分な成果が得られないと判断される場合には、研究を中止する。研究責任者は、研究を中止したときは、その旨及び中止時の状況、中止理由を文書又は電磁的方法により遅滞なく審査委員会及び研究機関の長に報告する。

研究代表者は研究責任者と情報共有をおこない、報告を受けた研究責任者は所属する研究機関の長へ報告する。

(2) 研究の終了

研究代表者は、研究を終了したときは、その旨及び研究結果の概要を文書又は電磁的方法により遅滞なく審査委員会及び研究機関の長に報告する。

研究代表者は研究責任者と情報共有をおこない、報告を受けた研究責任者は所属する研究機関の長へ報告する。

12. 研究実施期間

実施許可日～2027年12月31日

13. 目標症例数とその設定根拠及び解析方法

(1) 目標症例数とその設定根拠

186例

【設定根拠】

申請者らの先行研究(指024-0455)で評価した患者群において男性患者が186名であったため、同数を設定した¹³⁾。該当研究において、男性でのグレード2以上の吃逆の発症数は87名、全グレードの症状発症数は113例であり、多変量解析の実施に十分な数が担保されると判断した。

(2) 解析方法

ロジスティック回帰分析を用いた単変量・多変量解析
吃逆の発症に影響を与える因子の抽出

Fisher's exact testあるいはMann-WhitneyのU検定

特定の患者群間の背景の比較

特定の患者群間の吃逆の発症率および重症度、出現期間の比較

Fisher's exact test

特定の患者群間での吃逆に対する薬剤の治療効果の比較

ログランク検定

特定の患者群間での吃逆発症までの期間の比較

マクネマー検定

吃逆と他の有害事象の出現率の比較

14. 研究対象者の人権に対する配慮

本研究に携わる全ての関係者は、「ヘルシンキ宣言（2024年10月修正）」に基づく倫理的原則及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号、令和5年3月27日一部改正）」を遵守して実施する。

15. 個人情報の取り扱い

研究実施に係る情報は研究用IDに置き換えたうえで管理する。

対応表は、研究責任者が厳重に保管する。

共同研究機関・共同研究者に提供する場合は、この研究用IDを使用する。

また、研究責任者等が本研究で得られた情報を公表する際は、研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。

16. 同意取得方法

本研究は自らの研究機関において保有している既存情報を研究に用い、また、共同研究機関へ既存情報を提供しようとするものである。他の研究機関に情報を提供しようとする場合、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号、令和5年3月27日一部改正）」より、文書によるインフォームド・コンセントを受けることを要しないが、文書によりインフォームド・コンセントを受けない場合には、説明事項について口頭によりインフォームド・コンセントをうけ、説明の方法及内容並びに受けた同意の内容に関する記録を作成しなければならない。ただし、これらの手続きを行うことが困難な場合には、当該手続きを行うことを要しないとされている。本研究で用いる既存情報は、研究対象者から取得されてから相当の年月が経過したケースや、死去、退職あるいは転居等で研究対象者と連絡が取れない場合が想定され、また、本研究は主として薬剤師が実施する研究であるため、現実的に研究対象者等に接して適切な同意を受ける機会がなく、同意を取得するための時間的余裕や費用等に照らし、本人の同意を得ることにより当該研究の遂行に支障を及ぼすおそれがあることから、当該手続きを行うことが困難な場合に該当する。本研究は、学術研究機関等に該当する研究機関が当該既存情報を学術研究目的で共同研究機関に提供する必要がある場合であって、研究対象者の権利利益を不当に侵害するおそれがないと判断されることから、研究の目的を含む研究の実施についての情報を北海道大学病院および共同研究機関のホームページ等に掲載することで研究対象者等が容易に知り得る状態に置き、研究対象者等が拒否できる機会を保障する。情報公開用文書は、審査委員会で承認の得たものを使用する。公開する内容は、以下を含むものとする。

①情報の利用目的及び利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む。）

- ②利用し、又は提供する情報の項目
- ③利用又は提供を開始する予定日
- ④情報の提供を行う機関の名称及びその長の氏名
- ⑤提供する情報の取得の方法
- ⑥提供する情報を用いる研究に係る研究責任者(多機関共同研究にあつては、研究代表者)の氏名及び当該者が所属する研究機関の名称
- ⑦利用する者の範囲
- ⑧情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
- ⑨研究対象者等の求めに応じて、研究対象者が識別される情報の利用又は他の研究機関への提供を停止する旨
- ⑩⑨の研究対象者等の求めを受け付ける方法

研究担当者は、他の機関から既存情報の提供を受けることについて、次に掲げる事項を確認する。

- ①情報に関するインフォームド・コンセントの内容又は規定による当該情報の提供に当たって講じた措置の内容
- ②既存情報の提供を行った他の機関の名称、住所及びその長の氏名
- ③既存情報の提供を行った他の機関による当該情報の取得の経緯

17. 研究対象者の健康被害への対応と補償

該当なし

18. 研究機関の長への報告内容及び方法

- (1) 研究の進捗状況について
研究責任者は、少なくとも年1回、研究の進捗状況を研究機関の長に報告する。
- (2) 研究の倫理的妥当性又は科学的合理性を損なう事実等の情報を得た場合
研究責任者は、研究の倫理的妥当性又は科学的合理性を損なう又はそのおそれがある事実を知り、又は情報を得た場合であつて、研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合には、遅滞なく、研究機関の長に報告する。
- (3) 研究の実施の適正性又は研究結果の信頼を損なう事実等の情報を得た場合
研究責任者その他の研究実施に携わる者は、研究の実施の適正性又は研究結果の信頼を損なう又はそのおそれがある事実を知り、又は情報を得た場合には、速やかに研究責任者又は研究機関の長に報告する。
- (4) 研究に関連する情報の漏えい等の報告
研究責任者その他の研究実施に携わる者は、研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合には、速やかに研究機関の長及び研究責任者に報告する。
- (5) 研究に用いる情報等の管理状況
研究責任者は、研究に用いられる情報及び当該情報に係る資料(以下、情報等)の保管について、必要な管理を行い、管理状況について研究機関の長へ報告する。
- (6) 研究終了(中止)の報告
研究責任者は、研究を終了(中止)したときは、その旨及び研究結果の概要を遅滞なく研究機関の長に報告する。

19. 研究対象者の費用負担

研究対象者の費用負担は発生しない。

20. 情報等の保管及び廃棄の方法

(1) 情報の授受の記録

研究責任者は、情報の授受の記録（提供先の研究機関の名称、提供先の研究機関の研究責任者の氏名、提供元の機関の名称等、提供元の機関の研究責任者の名称等、情報の項目、情報の取得の経緯等の記録）について、本研究計画書をもって記録の代用とし、(3)に従い保管する。

(2) 試料の保管及び廃棄の方法

該当なし

(3) 情報等の保管及び廃棄の方法

研究責任者は、定められた保管方法に従って研究担当者等が情報等を正確なものにするよう指導し、情報等の漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう必要な管理を行う。

本研究で得られた情報等は、北海道大学病院薬剤部内および北海道科学大学薬学部の特定のキャビネットに施錠した状態で保管する。

研究責任者は、研究に用いられる情報等については、可能な限り長期間保管し、少なくとも、研究の終了について報告された日から5年が経過した日までの期間、適切に保管する。

廃棄する際は、特定の個人を識別することができないようにするための適切な措置を講じ、個人情報取り扱いに注意して行う。

(4) 情報の二次利用について

本研究で得られた研究対象者の情報は、本研究計画書作成時点では特定されない将来の研究のために用いる可能性がある。その場合には、改めて研究計画書を作成又は変更し、必要に応じて審査委員会の承認及び、研究機関の長の許可を得る。

また、他の研究機関に情報を提供する場合には、適切な措置を講じた上で提供する。

なお、将来実施される研究及び提供先となる研究機関に関する情報については、北海道大学病院または北海道科学大学ホームページに掲載することで研究対象者が確認する機会を設ける。

21. 研究に関する情報公開の方法及び研究結果の公表

研究担当者は、本研究の成果を論文及び関連学会等において発表することにより公表する。結果を公表する際は、研究対象者等及びその関係者の人権又は研究担当者等及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じた上で行う。

22. 研究資金及び利益相反

本研究は、研究代表者が所属する診療科の研究費で実施する。利益相反審査の取り扱いは、各機関の規定に従って実施する。

本研究で知的所有権が発生した場合、その権利は研究者に帰属し、研究対象者には帰属しない。

23. 研究実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

【研究代表者】

菅原 満 北海道大学病院薬剤部長

【連絡先】

北海道大学病院薬剤部 製剤室 011-706-5683 (内線 5683)
北海道札幌市北区北 14 条西 5 丁目

【相談窓口】

北海道大学病院薬剤部 製剤室 011-706-5683 (内線 5683)
北海道札幌市北区北 14 条西 5 丁目

【データマネジメント実施施設】

北海道大学病院薬剤部 製剤室 011-706-5683 (内線 5683)
北海道札幌市北区北 14 条西 5 丁目

【共同研究機関・研究責任者】 および 【統計解析責任者】

北海道科学大学 薬学部・教授 齋藤 佳敬

011-676-8741 北海道札幌市手稲区前田 7 条 15 丁目 4-1

業務内容：解析業務

24. 参考資料・文献リスト

1. Ehret C, Young C, Ellefson CJ, Aase LA, Jatoi A. Frequency and Symptomatology of Hiccups in Patients With Cancer: Using an On-Line Medical Community to Better Understand the Patient Experience. *Am J Hosp Palliat Care*. 2022 Feb;39(2):147-151.
2. Hendrix K, Wilson D, Kievman MJ, Jatoi A. Perspectives on the Medical, Quality of Life, and Economic Consequences of Hiccups. *Curr Oncol Rep*. 2019 Dec 19;21(12):113.
3. Liaw CC, Wang CH, Chang HK, Liau CT, Yeh KY, Huang JS, Lin YC. Gender discrepancy observed between chemotherapy-induced emesis and hiccups. *Support Care Cancer*. 2001 Sep;9(6):435-41.
4. Go RS, Adjei AA. Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *J Clin Oncol*. 1999 Jan;17(1):409-22.
5. Liaw CC, Wang CH, Chang HK, Wang HM, Huang JS, Lin YC, Chen JS. Cisplatin-related hiccups: male predominance, induction by dexamethasone, and protection against nausea and vomiting. *J Pain Symptom Manage*. 2005 Oct;30(4):359-66.
6. Dando TM, Perry CM. Aprepitant: a review of its use in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Drugs*. 2004;64(7):777-94.
7. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, Chawla SP, Carides AD, Ianus J, Elmer ME, Evans JK, Beck K, Reines S, Horgan KJ; Aprepitant Protocol 052 Study Group. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol*. 2003 Nov 15;21(22):4112-9.
8. Hata A, Okamoto I, Inui N, Okada M, Morise M, Akiyoshi K, Takeda M, Watanabe Y, Sugawara S, Shinagawa N, Kubota K, Saeki T, Tamura T. Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Fosnetupitant Versus Fosaprepitant for Prevention of Highly Emetogenic Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: CONSOLE. *J Clin Oncol*. 2022 Jan 10;40(2):180-188.
9. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, Danso MA, Dennis K, Dupuis LL, Dusetzina SB, Eng C, Feyer PC, Jordan K, Noonan K, Sparacio D, Lyman GH. Antiemetics: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020 Aug 20;38(24):2782-2797.
10. Aogi K, Takeuchi H, Saeki T, Aiba K, Tamura K, Iino K, Imamura CK, Okita K, Kagami Y, Tanaka R, Nakagawa K, Fujii H, Boku N, Wada M, Akechi T, Iihara H, Ohtani S, Okuyama A, Ozawa K, Kim YI, Sasaki H, Shima Y, Takeda M, Nagasaki E, Nishidate T, Higashi T, Hirata K. Optimizing antiemetic treatment for chemotherapy-induced nausea and vomiting in Japan: Update summary of the 2015 Japan Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines for Antiemesis. *Int J Clin Oncol*. 2021 Jan;26(1):1-17.
11. Ehret C, Martin NA, Jatoi A. What percentage of patients with cancer develop hiccups with oxaliplatin-

or cisplatin-based chemotherapy? a compilation of patient-reported outcomes. *PLoS One*. 2023 Jan 27;18(1):e0280947.

12. Kim J, Oh H, Seo W. Factors associated with dexamethasone-induced hiccups in cancer patients undergoing chemotherapy: A case control study. *Eur J Oncol Nurs*. 2018 Dec;37:23-28.
13. Saito Y, Takekuma Y, Sakakibara-Konishi J, Shimizu Y, Kinoshita I, Sugawara M. Evaluation of factors associated with clinically problematic hiccups in cisplatin-containing treatment with dexamethasone and neurokinin 1 receptor antagonists. *Int J Clin Oncol*. 2025 Dec;30(12):2504-2511.