

オキサリプラチン投与中の化学療法誘発性悪心・嘔吐によるイリノテカン投与時の症状発症予測に関する検証

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6月22日 計画書案 第1版作成

2025年9月5日 計画書案 第1.1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

大腸がんの罹患患者数は全世界的に増加しており、診断時点で切除不能であるケースも少なくない^[1]。抗がん薬を用いた薬物療法は切除不能大腸がん治療の中心となるため^[2]、その適切な投与マネジメントは患者満足度の高い治療の提供に必須である。

イリノテカンとオキサリプラチンは切除不能大腸がん治療におけるキードラッグであり、特にフロンタインの治療において、フッ化ピリミジン系薬剤や分子標的薬と併用のうえ汎用される^[1, 3, 4]。一方、イリノテカンでは下痢、オキサリプラチンでは末梢神経障害といった特徴的な有害事象が出現するが、両薬剤に共通する有害事象としては骨髄抑制や悪心・嘔吐が挙げられ、これら症状は患者の生活の質を大きく低下させる^[5, 6]。

上記の有害事象の中でも化学療法誘発性悪心・嘔吐(Chemotherapy-induced nausea and vomiting; CINV)は高頻度で確認され、注意を要する有害事象の一つである。CINVは食事摂取量の低下、脱水、電解質異常等の要因となり身体的な負担となるばかりでなく治療意欲の低下にもつながるため、適切なマネジメントが必要である^[7]。がん関連の国内外の主要学会においてもCINVマネジメントガイドラインが策定され、殺細胞性抗がん薬のみならず分子標的薬に関しても催吐性リスクが評価され、催吐性リスクに応じた予防・対処法、さらには症状の評価や患者とのかかわり方についても呈示されている^[8-12]。上記のガイドラインにおいてイリノテカン、オキサリプラチンはともに中等度催吐性リスクに分類されており、セロトニン3受容体拮抗薬およびデキサメタゾンを用いた予防投与が推奨されている。

一方、CINVの発症や重症化に寄与する因子は多く報告されているものの、各薬剤・治療間でのCINVの関連性に関するデータは不十分である。我々は、高度催吐性リスク薬であるシスプラチン投与時にCINVを発症した患者は、その後のカルボプラチン(中等度催吐性リスク)投与時にもCINVを発症しやすいことを明らかにした(指024-0478)。本結果は前治療でのCINVの発症有無による後治療での症状発症の予測可能性を示唆するものであり、臨床上有用と考えられるが、同程度の催吐性リスクの治療間での評価は未だない。

2. 研究の目的

実臨床で先行投与する機会の多いオキサリプラチンの投与に伴うCINVの発症有無間で後続治療であるイリノテカン投与時のCINVの発症有無を比較する。

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場合を適格とする。

(1) 対象者

2010年9月1日から2025年9月30日の間に北海道大学病院において大腸がんに対してオキサリプラチン、イリノテカンの順で抗がん薬治療を実施された18歳以上の者を対象とする。なお、併用薬剤の種類は問わない。

(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 治療状況が他の患者から著しく逸脱していた者。

- ② 1サイクル目の治療を完遂できなかった者。
 - ③ オキサリプラチン投与時に日本癌治療学会作成の制吐薬適正使用ガイドライン¹¹⁾、¹²⁾に準じたパロノセトロン、デキサメタゾンの予防投与を受けなかった者。
 - ④ 両薬剤の治療開始時点でステロイド、ドパミン2受容体拮抗薬の定期的な全身投与を受けていた者。
 - ⑤ 両薬剤の治療開始時点で悪心を有していた者。
 - ⑥ 研究責任者が研究対象者として不適当と判断した者。
- (4) 研究に利用する既存試料に関する、保管時の同意取得状況
該当なし
- (5) 代諾者による同意が必要な研究対象者とその理由
該当なし
- (6) ボランティアの募集方法
該当なし

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
当研究は電子カルテ上の診療記録、薬剤管理指導記録等を用いた後方視的研究である。有害事象の評価にはCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0を用いる。
先行するオキサリプラチン含有レジメンで悪心を発症した患者（悪心発症群）と悪心を発症しなかった患者（非発症群）群間で、イリノテカン含有レジメンにおけるCINVの発症を比較する。評価時期はともに1サイクル目とする。
研究対象者について、以下の項目の調査を行う。2025年9月30日までの診療情報を収集する。
- ① オキサリプラチンおよびイリノテカン、併用抗がん薬の投与量、スケジュール(中止・延期・減量の有無)、支持療法薬の投与内容、治療回数
 - ② 治療開始時、治療中の検査結果データ(白血球数、好中球数、ヘモグロビン値、血小板数、肝機能、腎機能、電解質、血清アルブミン、HbA1c、CRP)
 - ③ 治療開始時の身体情報(年齢、性別、身長、体重、喫煙歴、飲酒歴、パフォーマンスステータス)
 - ④ 大腸がんの組織型・病期・部位・転移の有無・治療歴
 - ⑤ 合併症
 - ⑥ 併用薬剤
 - ⑦ 治療に伴う有害事象の有無・重症度・出現時期、それら症状に対する支持療法
- 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、2010年9月1日から2025年9月30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。

本研究においては、研究対象者に不利益は生じないため、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

悪心発症群と非発症群間でのイリノテカン投与時の遅発期(投与開始24-120時間以内)における悪心嘔吐総制御率(嘔吐なし、救済治療なし、悪心なし)の比較

(2) 副次的評価項目

①両群間での悪心・嘔吐・食欲不振出現率の比較

②両群間の悪心の出現期間の比較

③両群間の急性期(投与開始24時間以内)、遅発期(120-168時間以内)、評価全期間(投与開始-投与後120時間あるいは168時間)の悪心出現率の比較

④上記各評価時期内での悪心嘔吐総制御率、嘔吐完全抑制率(嘔吐なし、救済治療なし、悪心の出現問わず)、悪心嘔吐完全抑制率(嘔吐なし、救済治療なし、有意な悪心なし)の比較

⑤悪心の累積出現率、出現日の比較

⑥悪心の出現に寄与する因子の検討

⑦傾向スコアマッチングを用いて抽出した患者群での主要評価項目及び副次的評価項目①-⑤の検討

⑧特定の患者群における主評価項目及び副次的評価項目①-⑤の比較

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を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。研究代表者は、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

研究全体で88例 (各群44例)

【設定根拠】

我々の先行研究(指024-0478)および既報でのイリノテカン含有レジメンでの悪心出現率を考慮し^[13-17]、非発症群での悪心嘔吐総制御率を80%、悪心発症群での悪心嘔吐総制御率を50%と仮定し、必要症例数を α エラー0.05、 β エラー0.2で算出すると、各群44例、計88例が必要となった。

(2) 解析方法

両群間での患者背景の比較

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

悪心嘔吐総制御率、嘔吐完全抑制率、悪心嘔吐完全抑制率の比較

Fisher's exact test

悪心、嘔吐、食欲不振の出現率の比較

Fisher's exact test

各症状の重症度および出現期間の比較

Mann-WhitneyのU検定

悪心の累積出現率・出現日の比較

ログランク検定

悪心の出現に寄与する因子の同定

単変量解析、多変量解析 (logistic解析)

全患者群からばらつきのない患者群への再形成

傾向スコアマッチング

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、北海道大学病院の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めないようにする。

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し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って、研究の継続に影響を与えられとさ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

本研究は日常診療において取得された情報を用いる研究であり、研究に参加することによる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、本研究計画書及び情報公開文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、個人情報の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. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, Hasegawa K, Hotta K, Ishida H, Ishiguro M, Ishihara S, Kanemitsu Y, Kinugasa Y, Murofushi K, Nakajima TE, Oka S, Tanaka T, Taniguchi H, Tsuji A, Uehara K, Ueno H, Yamanaka T, Yamazaki K, Yoshida M, Yoshino T, Itabashi M, Sakamaki K, Sano K, Shimada Y, Tanaka S, Uetake H, Yamaguchi S, Yamaguchi N, Kobayashi H, Matsuda K, Kotake K, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. Int J Clin Oncol. 2020 Jan;25(1):1-42.
2. Chiorean EG, Nandakumar G, Fadelu T, Temin S, Alarcon-Rozas AE, Bejarano S, Croitoru AE, Grover S, Lohar PV, Odhiambo A, Park SH, Garcia ER, Teh C, Rose A, Zaki B, Chamberlin MD. Treatment of Patients With Late-Stage Colorectal Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. JCO Glob Oncol. 2020 Mar;6:414-438.

3. Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, Benson AB 3rd, Cercek A, Cho M, Ciombor KK, Cremolini C, Davis A, Deming DA, Fakih MG, Gholami S, Hong TS, Jaiyesimi I, Klute K, Lieu C, Sanoff H, Strickler JH, White S, Willis JA, Eng C. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2023 Jan 20;41(3):678-700.
4. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, Seligmann J, De Baere T, Osterlund P, Yoshino T, Martinelli E; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Jan;34(1):10-32.
5. Saltz LB. Clinical Use of Irinotecan: Current Status and Future Considerations. *Oncologist*. 1997;2(6):402-409.
6. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Saltz L. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 20;26(12):2006-12.
7. Hu J, Shen Y, Zhang G, He J, Sun M, Zhang H, Hua B, Zheng H. Effect of acupoint therapies on chemotherapy-induced nausea and vomiting: A systematic review protocol. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Sep;98(37):e17109.
8. Jordan K, Chan A, Gralla RJ, Jahn F, Rapoport B, Ruhlmann CH, Sayegh P, Hesketh PJ. Emetic risk classification and evaluation of the emetogenicity of antineoplastic agents-updated MASCC/ESMO consensus recommendation. *Support Care Cancer*. 2023 Dec 22;32(1):53.
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, Somerfield MR, Lyman GH. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017 Oct 1;35(28):3240-3261.
10. Iihara H, Abe M, Wada M, Iino K, Akechi T, Imamura CK, Okuyama A, Ozawa K, Kim YI, Sasaki H, Satomi E, Takeda M, Tanaka R, Nakajima TE, Nakamura N, Nishimura J, Noda M, Hayashi K, Higashi T, Boku N, Matsumoto K, Matsumoto Y, Okita K, Yamamoto N, Aogi K. 2023 Japan Society of clinical oncology clinical practice guidelines update for antiemesis. *Int J Clin Oncol*. 2024. Epub ahead of print. PMID: 38753042.
11. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Antiemesis*, version 2, 2024, Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf
12. 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.
13. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004 Jan 15;22(2):229-37.
14. Yamada Y, Denda T, Gamoh M, Iwanaga I, Yuki S, Shimodaira H, Nakamura M, Yamaguchi T, Ohori H, Kobayashi K, Tsuda M, Kobayashi Y, Miyamoto Y, Kotake M, Shimada K, Sato A, Morita S, Takahashi S, Komatsu Y, Ishioka C. S-1 and irinotecan plus bevacizumab versus mFOLFOX6 or CapeOX plus bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (TRICOLOR): a randomized, open-label, phase III, noninferiority trial. *Ann Oncol*. 2018 Mar 1;29(3):624-631.
15. Xu RH, Muro K, Morita S, Iwasa S, Han SW, Wang W, Kotaka M, Nakamura M, Ahn JB, Deng YH, Kato T, Cho SH, Ba Y, Matsuoka H, Lee KW, Zhang T, Yamada Y, Sakamoto J, Park YS, Kim TW. Modified XELIRI (capecitabine plus irinotecan) versus FOLFIRI (leucovorin, fluorouracil, and irinotecan), both either with or without bevacizumab, as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (AXEPT): a multicentre, open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 May;19(5):660-671. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30140-2.
16. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, Ciuleanu TE, Portnoy DC, Van Cutsem E, Grothey A, Prausová J, Garcia-Alfonso P, Yamazaki K, Clingan PR, Lonardi S, Kim TW, Simms L, Chang SC, Nasroulah F; RAISE Study Investigators. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that

progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015 May;16(5):499-508.

17. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, Ruff P, van Hazel GA, Moiseyenko V, Ferry D, McKendrick J, Polikoff J, Tellier A, Castan R, Allegra C. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol.* 2012 Oct 1;30(28):3499-506.