

国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)
革新的がん医療実用化研究事業
支持/緩和治療領域臨床試験に関する各分野における方法論確立に関する研究

支持療法・緩和治療領域研究ポリシー

(各論)

化学療法誘発性悪心・嘔吐

CINV: Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting

version 1.0:2021年10月1日

Version	改訂日	理由
1.0	2021年10月1日	初版作成

作成メンバー 一覧

■支持療法・緩和治療領域研究ポリシー(各論)「化学療法誘発性悪心・嘔吐」作成委員

作成責任者

浜松医科大学 産婦人科学講座 安部 正和

アドバイザー

順天堂医院 乳腺内分泌外科 齊藤 光江

京都大学 大学院医学研究科 早期医療開発学 中島 貴子

東京大学大学院 医学系研究科 臨床試験データ管理学講座 宮路 天平

作成委員

医師

浜松医科大学 産婦人科学講座 安部 正和

浜松医科大学 臨床薬理学講座 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

大阪国際がんセンター 消化器外科 西村 潤一

薬剤師

岐阜大学医学部附属病院 薬剤部 飯原 大稔

福岡大学 薬学部 林 稔展

静岡県立大学 薬学部 辻 大樹

聖マリアンナ医科大学病院 薬剤部 湊川 紘子

研究デザイン、アウトカム評価

東京大学大学院 医学系研究科 臨床試験データ管理学講座 宮路 天平

■国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)革新的がん医療実用化研究事業

支持/緩和治療領域臨床試験に関する各分野における方法論確立に関する研究

研究開発代表者

国立がん研究センター東病院 放射線治療科 全田 貞幹

目次

1. 化学療法誘発性悪心・嘔吐に関する研究ポリシーの目的.....	1
2. 悪心・嘔吐の定義.....	1
2.1 悪心の定義.....	1
2.2 嘔吐の定義.....	1
2.3 突出性悪心・嘔吐の定義.....	1
2.4 予測性悪心・嘔吐の定義.....	1
3. 催吐性リスク因子.....	1
3.1 治療関連因子.....	1
3.2 患者関連因子.....	3
4. 悪心・嘔吐および救済治療の評価.....	4
4.1 嘔吐の評価.....	4
4.1.1 嘔吐の有無、回数.....	4
4.1.2 嘔吐の程度に対する主観的指標.....	5
4.2 悪心の評価.....	6
4.2.1 Visual Analog Scale (VAS).....	6
4.2.2 Categorical Scale (Likert Scale など).....	7
4.2.3 Numeric Rating Scale (NRS).....	7
4.2.4 Face Scale.....	7
4.2.5 PRO-CTCAE™.....	8
4.3 救済治療の評価.....	8
5. 観察期間の定義.....	9
5.1 対象となる抗がん薬が単回投与の場合.....	9
5.2 対象となる抗がん薬が複数日(分割)投与の場合.....	10
5.3 連日投与の経口抗がん薬の場合.....	10
6. 治療効果の評価尺度.....	11
6.1 主要評価項目.....	11

6.2 副次評価項目	12
6.3 QOL 評価	12
6.4 QOL 評価の代替指標	13
7. 適格規準、除外規準の設定.....	14
7.1 適格規準に組み込むべき項目	14
7.2 除外規準に組み込むべき項目	14
7.2.2 併用薬剤による悪心・嘔吐	14
7.2.3 併用治療による悪心・嘔吐	14
7.2.4 併用注意・禁止薬剤.....	15
8. CINV 臨床試験の試験デザイン.....	15
8.1 第Ⅱ相試験	15
8.1.1 単アーム第Ⅱ相試験.....	15
8.1.2 ランダム化第Ⅱ相比較試験	16
8.2 ランダム化第Ⅲ相比較試験.....	16
8.2.1 優越性試験	16
8.2.2 非劣性試験.....	17
8.2.3 二重盲検ランダム化比較試験	17
8.2.4 非盲検ランダム化比較試験.....	18
8.2.5 ランダム化と割付調整因子	18
8.2.6 盲検化	19
8.3 観察研究	19
8.4 後方視的研究.....	21
8.4.1 Retrospective chart review.....	21
8.4.2 傾向スコアを用いた解析	21
8.5 システマティックレビュー、メタアナリシス	22
8.6 小児における制吐療法研究の方法論	23

1. 化学療法誘発性悪心・嘔吐に関する研究ポリシーの目的

化学療法誘発性悪心・嘔吐(CINV: Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting)は、抗がん薬によって引き起こされる悪心・嘔吐で、患者が苦痛を感じる最も代表的な有害事象のひとつである。CINV を引き起こす最も代表的な抗がん薬は、1978 年に発売されたシスプラチンである。現在でも多くのがん種において重要な抗がん薬であるが、最も催吐性が強いいため、悪心・嘔吐の研究や制吐薬の開発はシスプラチンを中心に行われてきた。従って、CINV の研究は約 40 年の歴史があり、支持療法の中でも CINV は臨床試験の方法論が概ね確立している分野である。

本研究ポリシーの目的は、本邦で行う CINV の臨床研究を計画する際の指針を示すことである。具体的には、①CINV 研究で用いられる定義、②催吐性リスク因子、③悪心・嘔吐、治療効果、生活の質(Quality of Life: QOL)の評価尺度、④適格規準、除外規準の設定、⑤CINV 研究の試験デザイン、についての指針を示す。

2. 悪心・嘔吐の定義

2.1 悪心の定義

悪心(Nausea)は、「嘔吐しそうな感覚・不快感」と定義する[1, 2]。上腹部の不快感や胸焼けなどの症状は悪心とはしない。

2.2 嘔吐の定義

嘔吐(Vomiting)は「胃内容物を強制的に排泄する運動」、空嘔吐(Retching)は「胃内容物は排泄されないが、強制的に排泄しようとする運動」と定義する[1, 2]。嘔吐という用語として Emesis が用いられることがあるが、Emesis は嘔吐と空嘔吐の両方を含む。

2.3 突出性悪心・嘔吐の定義

突出性悪心・嘔吐(Breakthrough nausea and vomiting)は、「予防的な制吐療法を行ったにもかかわらず発現した悪心・嘔吐」と定義する[3]。

2.4 予測性悪心・嘔吐の定義

予測性悪心・嘔吐(Anticipatory nausea and vomiting)は、「抗がん薬の投与前から心因性に発現する悪心・嘔吐」と定義する[4]。

3. 催吐性リスク因子

3.1 治療関連因子

治療関連因子として、抗がん薬の種類と用量がある。制吐薬を全く使用しなかった場合に、抗がん

薬投与開始から 24 時間以内における嘔吐事象発現頻度により催吐性リスク分類が決められている(表 1)[5-8]。NCCN(National Comprehensive Cancer Network)ガイドラインは、かつて中等度催吐性抗がん薬に分類していたカルボプラチン、ドキシソルビシン、イフォスファミドについて、高用量で投与する場合には高度催吐性に分類している[7]。

多剤併用化学療法の場合には、化学療法レジメンに含まれる抗がん薬の中で最も催吐性の強い抗がん薬の催吐性をそのレジメンの催吐性とする。しかし、各々は中等度催吐性抗がん薬に分類されているドキシソルビシン、シクロホスファミドについて、これらを併用した AC 療法では催吐性が強くなるため、NCCN、ASCO(American Society of Clinical Oncology)、MASCC/ESMO(Multinational Association of Supportive Care in Cancer/European Society for Medical Oncology)、JSCO(Japan Society of Clinical Oncology)などのガイドラインは、現在では AC 療法を高度催吐性リスクに分類している。

表 1. 主な抗がん薬の催吐性リスク分類[5-8]

催吐性リスク	注射抗がん薬	経口抗がん薬**
高度 (>90%)	シスプラチン、AC(アンスラサイクリン+シクロホスファミド)、ダカルバジン、シクロホスファミド($\geq 1500\text{mg}/\text{m}^2$)	プロカルバジン、ヘキサメチルメラミン
中等度 (31-90%)	カルボプラチン*、オキサリプラチン、ドキシソルビシン*、イフォスファミド*、シクロホスファミド($< 1500\text{mg}/\text{m}^2$)、イリノテカン、トラベクテジン	シクロホスファミド、ビノレルビン、イマチニブ、ボスチニブ、セリチニブ、クリゾチニブ、テモゾロミド
軽度 (10-30%)	パクリタキセル、ドセタキセル、エトポシド、ゲムシタビン、5-フルオロフラシール、ペグ化リポソーマルドキシソルビシン、トポテカン、メソトレキセート	カペシタビン、テガフル・ウラシル、エトポシド、レゴラフェニブ、スニチニブ、パゾパニブ、エベロリムス、アフアチニブ、アキシチニブ、ダサチニブ
最小度 (10%>)	ブレオマイシン、ビノレルビン、ベバシズマブ	メトトレキサート、メルファラン、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ソラフェニブ

*NCCN ガイドラインは、カルボプラチン($\text{AUC} \geq 4$)、ドキシソルビシン($\geq 60\text{mg}/\text{m}^2$)、イフォスファミド($\geq 2\text{g}/\text{m}^2$)を高度催吐性に分類している。

**ASCO、NCCN ガイドラインでは、中等度～高度($\geq 30\%$)、最小度～軽度($< 30\%$)の 2 つのカテゴリーに分類にしている。

試験の対象集団は催吐性グループに応じて選定するが、同一グループ内の抗がん薬でもランダム化比較試験では同じ対象集団としない方が望ましい場合があることに留意する。例えば、高度催吐性グループでは、シスプラチンは急性期の成績は良好で遅発期の成績が不良であるが、AC 療法は遅発期だけではなく急性期の成績も不良である。同じ催吐性グループであっても悪心の発現様式が異なる場合には、可能な限り別々に検証することが望ましい。

別々に検証することが難しい場合には、抗がん薬の種類を割付調整因子とし(例:シスプラチンレジメン/非シスプラチンレジメン)、質の高いサブグループ解析ができるように試験デザインする。単一の抗がん薬を対象にする場合においても、催吐性に違いがある場合には抗がん薬の用量を割付調整因子とすることを検討する(例:シスプラチン 70mg/m² 以上/未満)。

中等度催吐性グループでは、カルボプラチンに対してはアプレピタントを含む 3 剤併用療法が標準制吐療法となったが、カルボプラチン以外の中等度催吐性抗がん薬ではアプレピタントの上乗せ効果は示されておらず、標準制吐療法はアプレピタントを含まない 2 剤併用療法が標準である[9]。したがって、中等度催吐性抗がん薬を受ける患者を対象に臨床試験を計画する場合には、カルボプラチンとカルボプラチン以外の中等度催吐性抗がん薬を別々の試験で検証するか、カルボプラチンを含むレジメンかどうかを割付調整因子にすることが必要である。

この分類は注射抗がん薬に対して確立されているものの、近年増加している経口抗がん薬に対しては定まった方法はない。NCCN、ASCO、MASCC/ESMO における経口抗がん薬の催吐性リスク分類は、経口抗がん薬は単回投与ではなく連日投与が一般的であること、そのため急性の CINV と遅発性の CINV の区別が難しいことから、治療のフルコースで評価されるべきであり、注射抗がん薬とは定義が本質的に異なるとされている。現在、これらのガイドラインにおける経口剤の催吐性リスクは臨床試験データ(添付文書情報)に基づき分類されている。

3.2 患者関連因子

代表的な患者関連リスク因子として、性別、年齢、妊娠悪阻の経験、過去の抗がん薬での悪心嘔吐経験、飲酒習慣、乗り物酔いの経験、強い不安、短い睡眠時間、などがある[10-18]。

これらのリスク因子は、高度または中等度催吐性に分類される抗がん薬を対象とした研究から導き出されたものが多く、軽度催吐性、最小度催吐性での研究は限られている。また、それぞれの研究で必ずしも一貫性のある結果が得られているわけではない。これらのリスク因子のなかでは、年齢及び性別が CINV 発現のリスク因子であるとする報告が多い。CINV 発現のリスク因子は制吐効果に影響を及ぼすことが考えられるため、被験者からリスク因子について情報収集する。ランダム化比較試験では、両群間でリスク因子に偏りが生じることがないようにこれらのリスク因子から試験内容に見合うリスク因子を選択して割付調整因子とする。特に性別や年齢は多くの研究で

CINV 発現との関連が示されている患者関連因子であり、割付調整因子として設定されることが多い。

性別は、女性は男性よりも高リスクである[11, 13, 15, 16, 18]。年齢は若年の方が高リスクであるが、リスク年齢のカットオフは50歳[14, 19]、55歳[15, 17]、60歳[11, 12]、65歳[18]といくつかの意見がある。睡眠時間は7時間未満が高リスクとされている[12]。飲酒習慣は、習慣的か否か[15]、週何回以上の飲酒か(3回以上[20]、5回以上[13, 17, 18])、日や週にどのくらいの量か[21-23]などをカットオフとした研究が報告されており、回数や量が少ない方が高リスクとされている。

4. 悪心・嘔吐および救済治療の評価

制吐療法の研究において評価が必須である項目は、① 嘔吐の有無、② 悪心の程度、③ 救済治療使用の有無、の3項目である。

4.1 嘔吐の評価

嘔吐は、胃内容物を吐き出したあるいは吐き出そうとした、という客観的な指標として用いられる。患者評価による嘔吐の有無、回数、嘔吐の発現時間、医療者評価による NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)などで評価する。

4.1.1 嘔吐の有無、回数

嘔吐の有無、回数は、抗がん薬の投与開始時刻を起点として、24時間毎に評価する(5. 観察期間の定義を参照)。嘔吐の程度についての客観的指標は、CTCAE version 4.0があり、JCOG (Japan Clinical Oncology Group) から日本語版が公開されている[24]。

CTCAE version 4.0では、連続して嘔吐した場合の回数カウントは、「5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする」と定義している(表2)。医療者側の評価としてCTCAEを用いる場合はこの定義に従うが、患者報告の場合には嘔吐回数カウントの間隔について定義しておくことが必要である。しかし、嘔吐回数カウントの間隔を厳密に測定することは現実的には困難である。嘔吐回数を主要評価項目にする試験ではない限り、患者の負担を考慮して患者報告の嘔吐回数で評価することが望ましい。

なお、最新のCTCAE version 5.0の日本語版がJCOGから公開されているが[25]、嘔吐回数の規定がなくなっており(表3)、嘔吐の程度を客観的に評価する場合にはversion 4.0の方が使用しやすいであろう。

表 2. 有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版(CTCAE v4.0-JCOG)[24]

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
嘔吐 (Vomiting)	24 時間に 1-2 エピソードの嘔吐 (5 分以上間隔が開いたものをそれぞれ 1 エピソードとする)	24 時間に 3-5 エピソードの嘔吐 (5 分以上間隔が開いたものをそれぞれ 1 エピソードとする)	24 時間に 6 エピソード以上の嘔吐; TPN または入院を要する (5 分以上間隔が開いたものをそれぞれ 1 エピソードとする)	生命を脅かす; 緊急処置を要する

表 3. 有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版(CTCAE v5.0-JCOG)[25]

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
嘔吐 (Vomiting)	治療を要さない	外来での静脈内輸液を要する; 内科的治療を要する	経管栄養/TPN/入院を要する	生命を脅かす

4.1.2 嘔吐の程度に対する主観的指標

嘔吐の程度について、苦痛の程度や頻度を反映した患者の主観的指標はこれまでなかったが、日本語で妥当性を検証した NCI Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE™) 日本語版 version 1.0 が開発され[26]、Symptom Term に嘔吐(Vomiting)がある(表 4)。過去 7 日間の状態を振り返って嘔吐の頻度と程度を問う 5 段階のカテゴリカルスケールであるが、24 時間毎に症状を評価することが原則である CINV の臨床試験における PRO-CTCAE のエンドポイントとしての有用性についてはまだ検証されていない。

表 4. PRO-CTCAE 日本語版、嘔吐(Vomiting)[26]

10. PRO-CTCAE™ Symptom Term: Vomiting				
嘔吐				
この 7 日の間に、嘔吐はありましたか？				
<input type="radio"/> なかった	<input type="radio"/> ほとんどなかった	<input type="radio"/> とときどき	<input type="radio"/> 頻繁に	<input type="radio"/> ほとんどいつも
この 7 日の間で、嘔吐は一番ひどい時でどの程度でしたか？				
<input type="radio"/> そういうことはなかった	<input type="radio"/> 軽度	<input type="radio"/> 中等度	<input type="radio"/> 高度	<input type="radio"/> 極めて高度

4.2 悪心の評価

悪心は患者が感じる主観的な症状であり、その程度は、医療者側の評価と患者側の評価とでは乖離があることが示されている[23-26]。従って悪心の程度は、CTCAE などの客観的指標もあるが、患者自身が評価尺度を用いて評価する事が原則である。患者評価による悪心の程度の評価は、客観的に固い指標である嘔吐よりも柔らかい指標であるため、制吐療法の臨床試験では主要評価項目ではなく副次評価項目に関連する指標(悪心なし、有意な悪心なし、など)であった。しかし、制吐療法の進歩により嘔吐がかなり制御できるようになったため、患者の苦痛をより改善するための重要な指標として、悪心の程度は今後の臨床試験で重要な評価指標になると考えられる。

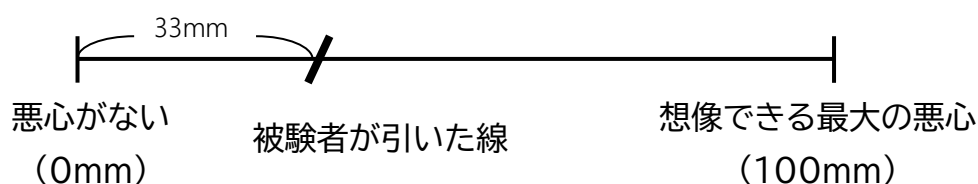
様々な悪心の評価尺度が存在するが、どの評価尺度を採用するかは試験のエンドポイントや対象集団をもとに最適なものを選択する。以下に CINV の臨床試験で使用されている代表的な悪心評価尺度を示す。

4.2.1 Visual Analog Scale (VAS)

VAS は、全く悪心なしを 0mm、患者が想像しうる最大の悪心を 100mm として、目盛のない 100mm の線に対して、最も当てはまる位置に患者自身が線を引く評価尺度である。(図 1)。CINV の臨床試験において悪心の評価する尺度として国際的にコンセンサスが得られており[31]、悪心なし:5mm 未満、有意な悪心なし(軽度の嘔気):5mm 以上 25mm 未満、有意な悪心あり:25mm 以上、と定義されている[32]。CINV のランダム化比較試験では最も使用頻度が高く、global standard として推奨される尺度である。

症状日誌を作成する際には、VAS の線の長さが 100mm になるように各媒体(紙媒体、電子媒体)で作成することが必要である。被験者の先入観が入るのを防ぐため、一般的には Face scale のようなイラストをつけたり、NRS(Numeric rating scale)のように目盛をつけたりしてはいけない。目盛がついている VAS は、Anchored VAS もしくは Categorized VAS と呼ばれる。紙媒体での VAS の測定はノギスを用いて、0 mm から被験者の評価までの距離を測定する。質の高い CINV の臨床試験や治験では VAS を使用している試験が多く、コンセンサスが得られている評価尺度である一方で、尺度の理解や記録の仕方が患者にとってやや難しいため、状態が悪い患者、高齢者や小児では使用しにくいなどの欠点もある。

図 1. Visual Analogue Scale の例



がある。イラストがあるのでわかりやすいという利点がある一方で、「その日の気分」など症状以外の要素が評価に反映されてしまう欠点がある。成人を対象とした CINV の臨床試験で使用されることは少ないが、VAS、NRS などの評価尺度が使用しにくい小児が対象の場合には有用である可能性がある。小児の CINV 研究のために開発された The Pediatric Nausea Assessment Tool (PeNAT)がある[38]。

図 4. Wong-Baker FACES® Pain Rating Scale[37]



4.2.5 PRO-CTCAE™

PRO-CTCAE は、がんの臨床研究の有害事象評価のために開発された患者主観評価による有害事象評価システムである[39]。78 症状、124 項目から構成されており、想起期間は、過去 7 日間であり、回答選択肢として 5 段階の Categorical Scale が設けられている。症状評価には「吐き気」が含まれており、「頻度」と「程度」の 2 項目が設定されている。日本語で妥当性を検証した NCI-PRO-CTCAE™ ITEMS-JAPANESE version 1.0(表 5)が開発されたが[40]、7 日間の状態を振り返って答える質問票であるため、24 時間毎に症状を評価することが原則である CINV の臨床試験におけるエンドポイントとしての有用性についてはまだ検証されていない。

表 5. PRO-CTCAE 日本語版、吐き気(Nausea)[40]

9. PRO-CTCAE™ Symptom Term: Nausea				
吐き気				
この 7 日の間で、吐き気はありましたか？				
<input type="radio"/> なかった	<input type="radio"/> ほとんどなかった	<input type="radio"/> ときどき	<input type="radio"/> 頻繁に	<input type="radio"/> ほとんどいつも
この 7 日の間で、吐き気は一番ひどい時でどの程度でしたか？				
<input type="radio"/> そういうことはなかった	<input type="radio"/> 軽度	<input type="radio"/> 中等度	<input type="radio"/> 高度	<input type="radio"/> 極めて高度

4.3 救済治療の評価

突出性悪心・嘔吐や予測性悪心・嘔吐に対しては、救済治療(制吐処置の追加)が必要になる。救済治療は、後述する 6. 治療効果の評価尺度、に関わる重要な因子であるため、救済治療使用の

有無、回数、治療内容について情報を収集することが必要である。

救済治療の使用について、日常臨床では予防的に救済治療薬を使用したり、医療者側が患者に使用を勧めたりすることがあるが、臨床試験では救済治療使用の有無がエンドポイントによってはイベントとしてカウントされるため、被験者の判断に委ねることが原則であり、被験者にその旨を説明することが必要である。救済治療使用の回数評価や制吐処置に使用可能な薬剤については、試験の目的に合わせてプロトコルで規定しておく。

また、有用性を検証する優越性試験の試験薬や、ある薬剤の Sparing(投与の省略もしくは投与期間の短縮)などを検証する非劣性試験の対象薬剤を救済治療薬として使用することは、試験薬・対象薬剤の倍量投与など不適切投与になる可能性や試験のエンドポイントによってはイベントとしてカウントされるため、慎重に投与の可否を検討する必要がある。したがって、救済治療として使用可能な薬剤・使用禁止薬剤をあらかじめプロトコルで規定しておき、使用禁止薬剤の使用が必要になる場合にはプロトコル治療中止とし、通常診療として被験者対応を行う。

5. 観察期間の定義

5.1 対象となる抗がん薬が単回投与の場合

CINV の発現様式は長年にわたってシスプラチンを中心に研究され、CINV の臨床試験の観察期間は次のように定義されている(図 5)。

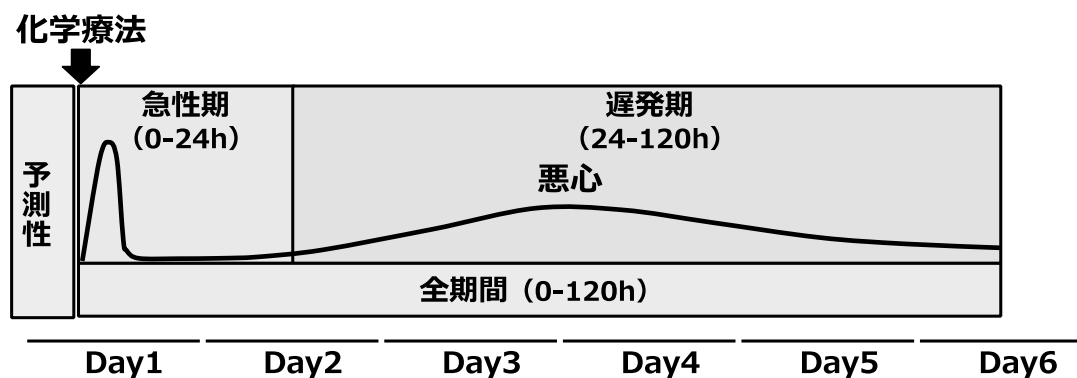
急性期(Acute phase):抗がん薬投与開始～24 時間

遅発期(Delayed phase):抗がん薬投与開始 24～120 時間

全期間(Overall phase):抗がん薬投与開始～120 時間

予測性(Anticipatory):抗がん薬投与開始前から心因性に発症

図 5. シスプラチンによる悪心・嘔吐の研究をもとに定義された悪心・嘔吐の発現様式[4, 41, 42]



シスプラチン以外の抗がん薬に対する CINV の臨床試験も、シスプラチンによる悪心・嘔吐の発現様式に準じて観察を行うことが原則である。制吐療法の対象となる抗がん薬の投与開始時刻を起点

として 24 時間毎に症状を観察するため、患者日誌の日付カウントが暦の日付カウントと一致しないことに注意が必要である。例えば、治療 1 日目の 13 時 15 分から抗がん薬を開始した場合、臨床試験における 1 日目は、「1 日目の 13 時 15 分～2 日目の 13 時 15 分までの 24 時間」となるが、暦の日付では抗がん薬開始 1～2 日目と日付をまたがる。このことを間違わないように、患者日誌の記載方法を被験者に十分説明・指導する。

一方、約 20%の患者では化学療法開始～120 時間以降も悪心が残存するため、今後の制吐療法の臨床試験においては、試験期間を化学療法開始～120 時間(5 日間)ではなく、化学療法開始～168 時間(7 日間)に設定して検証することも検討する[13, 43]。

5.2 対象となる抗がん薬が複数日(分割)投与の場合

BEP 療法(ブレオマイシン、エトポシド、シスプラチン)ではシスプラチンの投与量は $100\text{mg}/\text{m}^2$ だが、 $20\text{mg}/\text{m}^2$ を 1～5 日目に分割投与する複数日レジメンである。このような化学療法レジメンの場合にどのような観察期間を設定するのが妥当なのかは研究が少ないため、十分なコンセンサスが得られた定義は存在しない。BEP 療法の場合、理論上、化学療法開始～24 時間は急性期であるが、24～120 時間は急性期と遅発期の悪心・嘔吐が混在し、120 時間以降が純粋な遅発期に相当することになる。従って 5.1 と同様の観察期間を当てはめることは妥当ではないであろう。このようなレジメンに対して、化学療法開始～120 時間を early assessment period、120～240 時間を delayed assessment period としている研究や、1～5 日目を急性期、6～8 日目を遅発期と定義している研究がある[44-49]。

5.3 連日投与の経口抗がん薬の場合

経口抗がん薬に対する制吐薬の試験がほとんど存在しないため、経口抗がん薬に対する明確な観察期間の定義はない。一方、NCCN、ASCO、MASCC/ESMO ガイドラインにおいて、経口抗がん薬の催吐性分類では、単回投与における評価ではなく治療のフルコースで評価するべきとされている。このことから本ポリシーでは、治療のフルコースを観察期間とすることを提案する。

経口抗がん薬は連日投与されることが一般的であり、急性の CINV と遅発性の CINV の区別ができない。これらのことから経口抗がん薬の場合は、注射抗がん薬のように制吐療法の対象となる抗がん薬の投与開始時刻を起点として 24 時間毎に症状を観察するのではなく、投与日毎の観察でよいと考える。治療のフルコースの中では、5.2 対象となる抗がん薬が複数日(分割)投与の場合と同様に、経口抗がん薬の内服期間と投与されていない期間(休薬期間)を区別して観察することが妥当かもしれない。

6. 治療効果の評価尺度

6.1 主要評価項目

①嘔吐の有無、②救済治療使用の有無、③悪心の程度、の3項目について評価の対象となる抗がん薬の投与開始時刻を起点として、24時間毎に評価する。これらの項目を複合評価項目(Composite endpoints)として、嘔吐完全抑制割合(CR: Complete response)、悪心嘔吐完全抑制割合(CC: Complete control)、悪心嘔吐総制御割合(TC: Total control)と定義し、急性期(抗がん薬投与開始から24時間)、遅発期(抗がん薬投与開始24~120時間)、全期間(抗がん薬投与開始~120時間)の3期間にわけて評価する(表6)。救済治療の有無は直接これらの評価項目に影響するため、悪心がないのに不安軽減のために予防的に救済治療の薬剤を服用することがないように患者へ指導する。

これまで最も多く用いられている主要評価項目はCR割合であり、成績を改善したい期間のCR割合が設定される。しかし、CR割合は客観的な評価指標である一方で主観的な評価指標である悪心の程度は含まれていない。制吐療法の進歩によって嘔吐割合が減少しCR割合が改善したため、悪心の程度をより改善することが重要視されるようになってきている。近年、悪心が全くない割合を主要評価項目にした臨床試験も出てきている[50]。

従って主要評価項目は、どの期間のどの項目を改善したいかについて、対象とする患者および抗がん薬の特徴を考慮して、最も適切なものを選択する。

表6. CINV試験で必須である評価項目

評価項目	嘔吐	救済治療	悪心の程度
嘔吐完全抑制割合 Complete response (CR)	なし	なし	問わない
悪心嘔吐完全抑制割合 Complete control (CC)	なし	なし	有意な悪心なし*
悪心嘔吐総制御割合 Total control (TC)	なし	なし	なし

*有意な悪心なしの定義:VASの場合、25mm未満。Categorical Scaleの場合、なしまたは軽度。NRSの場合、2以下。

6.2 副次評価項目

副次評価項目は、表 6 の中から主要評価項目に設定しなかったものを採用する。さらに、以下の項目を副次評価項目として評価する。

- ・悪心なしの割合
 - ・嘔吐なしの割合
 - ・救済治療なしの割合
 - ・治療成功期間(TTF; Time to treatment failure):抗がん薬投与開始から初回の嘔吐または初回の救済治療のいずれか早い方までの時間を Kaplan-Mayer 曲線で評価する。
 - ・治療関連有害事象(Treatment-related adverse events):抗がん薬ではなく、制吐療法に関連した有害事象と医療者が判断した有害事象を収集する。支持療法の臨床試験の場合、必ず主治療(CINV の場合は抗がん薬)の有害事象が発生する。明らかに主治療によると判断される有害事象(例:シスプラチンのハイドレーションによる浮腫、パクリタキセルによる関節痛、など)については有害事象として収集しない。
 - ・QOL、患者満足度。
- などである。

6.3 QOL 評価

CINV の臨床試験で用いられている QOL 評価ツールのうち、日本語での妥当性が検証され日本語版が公開されているのは、INV-2 and INVR、MAT、MDASI-J、EORTC QLQ-C30 などがある。臨床試験が外来ベースで行われる場合はどのツールも使用できるが、入院で行われる場合には質問内容が被験者の実情にそぐわない場合があるので、試験デザインに応じて適切な QOL 質問票の選択が必要である。

以下に、CINV の臨床試験で使用されている QOL 評価尺度を示す。

<日本語版が開発されているもの>

- ・Rhodes Index of Nausea and Vomiting-FORM2 and Index of Nausea, Vomiting, and Retching (INV-2 and INVR)[51]:使用許諾が必要である。
(<https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/rhodes-index-of-nausea-and-vomiting-form-2-and-index-of-nausea-vomiting-and-retching>)
- ・MASCC Antiemesis Tool© (MAT)[52]:使用許諾は不要で、ツールは MASCC のホームページ(<https://www.mascc.org/mat>)から無料でダウンロードできる。また、モバイル用のアプリも開発されている。
- ・Japanese version of the M.D. Anderson Symptom Inventory (MDASI-J)[53]:質問表は発表論文に添付されており使用許諾は不要だが、本尺度を用いた研究を発表する際に

は発表論文を出典として引用し、論文発表時は論文別刷を開発元(国立がんセンター東病院 臨床開発センター精神腫瘍学開発分野)に郵送することが求められている。

・Edmonton Symptom Assessment System (ESAS)[54]:使用許諾は不要で、無料でダウンロード (<https://www.ncc.go.jp/jp/ncce/clinic/psychiatry/040/ESAS-r-J.pdf>) できる。研究に使用した場合は、開発論文[56]を引用することが求められている。

・Functional Assessment of Cancer Therapy-general scale (FACT-G)[55]:使用許諾が必要で、開発元である FACIT(Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)グループの WEB サイト(<https://www.facit.org/measures/FACT-G>)でライセンスを取得する。

・European Organization for Research and Therapy of Cancer Quality of Life Questionnaire, Quality of Life of Cancer Patients (EORTC QLQ-C30)[56]:使用許諾が必要で、開発元である EORTC Quality of Life Group の Web サイト (<https://qol.eortc.org/questionnaire/eortc-qlq-c30/>)に研究者情報を登録することにより質問表がダウンロードできる。

<日本語版が開発されていないもの>

- ・Morrow Assessment of Nausea and Emesis (MANE)
- ・Nausea Questionnaire (NQ)
- ・Osoba Nausea and Vomiting Module (NV5)
- ・Functional Living Index – Emesis (FLIE) (日本語版は非公認である)

単施設の規模の小さい観察研究などでは MAT、MDASI-J が使用されていることが多い。最近行われているまたは計画中の介入研究では、EORTC QLQ-C30 が使用される傾向にある。FLIE(Functional Living Index)を使用している臨床試験がいくつか存在するが、使用されている日本語版は開発元から承認されていないので使用は推奨されない。

6.4 QOL 評価の代替指標

日本語版が開発された QOL 評価ツールは限られており、また、それらのツールは入院治療の場合には使用しにくいいため、QOL 評価の代わりに制吐療法の満足度を被験者が VAS やカテゴリカルスケールで評価する方法を採用した試験もある[57-59]。

例)7段階のカテゴリカルスケールによる制吐療法の満足度[57]

とても満足している 満足している やや満足している どちらかといえば満足している どちらかといえば不満足である 不満足である とても不満足である

7. 適格規準、除外規準の設定

適格規準の設定の際には研究の目的である制吐療法の評価に対して、適切な集団を選択する規準を設定することが重要である。また、研究の結果、試験治療が有効であると示された場合に、その治療方法を適応することが妥当であると考えられる集団に設定すべきである。

症例を制吐療法の効果を正確に評価するためには、可能な限り抗がん薬以外の悪心・嘔吐の発現要因や試験で用いる制吐療法以外の制吐作用のある薬剤を除外するために除外規準を設定する必要がある。

7.1 適格規準に組み込むべき項目

使用する抗がん薬によっては、投与量によって催吐性リスクが変わる場合には使用するレジメンや投与量を適格基準に組み込む必要がある。また、使用する抗がん薬を初めて投与する症例、すでに治療を開始している症例においては制吐効果が違う可能性があり、適格規準に組み込むか組み込まないかを十分に検討する必要がある。

7.2 除外規準に組み込むべき項目

7.2.1 原疾患による悪心・嘔吐

癌性腹膜炎、腸閉塞、幽門狭窄症、胃・十二指腸潰瘍、腹腔神経叢を圧迫するリンパ節転移、脳転移、癌性髄膜炎などによる悪心が存在する、または、試験期間中に発現する可能性が高い患者は除外する。

7.2.2 併用薬剤による悪心・嘔吐

催吐性のある薬剤を常用していて悪心のコントロールがついていない患者は除外規準に設定した方が良い。例えば、オピオイドは悪心・嘔吐の副作用がある代表的な薬剤であるが、悪心・嘔吐の耐性が形成されるまで 1~2 週間かかるため、オピオイドを開始してから 2 週間以内の患者を除外規準に設定する、といった計画をする方が良い。同様に、悪心・嘔吐の副作用のある薬剤を導入したばかりの患者は除外規準に設定する方が良い。

7.2.3 併用治療による悪心・嘔吐

代表的なものが放射線治療である。照射部位による催吐性リスクを表 7 に示す[60]。化学放射線治療を行う患者も対象とする場合には、照射部位による適格・除外規準を設ける。

表 7. 放射線治療による催吐性リスク分類[60]

催吐性リスク	照射部位
高度	全身照射、全リンパ節照射
中等度	上腹部、半身照射、上半身照射
軽度	頭蓋、頭蓋脊髄、頭頸部、胸部下部、骨盤部
最小度	四肢、乳房

7.2.4 併用注意・禁止薬剤

本来は制吐薬ではないが制吐作用を有する薬剤がある。代表的なものとして、副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン薬、抗精神病薬、抗うつ薬などがある。試験内容に応じて併用禁止薬剤を設定し、設定した薬剤を常用している患者は除外する。

8. CINV 臨床試験の試験デザイン

8.1 第Ⅱ相試験

第Ⅱ相試験では、患者を対象に第Ⅰ相試験で安全性が確認された推奨用量の範囲内で薬物が投与される。薬物の有効性が初めて評価される試験であり、主目的は第Ⅲ相試験での至適用法用量の設定である。このため第Ⅱ相試験では種々の用量や組み合わせに応じた試験が行われ、評価は代替指標で行われる場合もある。新規制吐薬は第Ⅲ相試験のポジティブデータに基づき保険承認されるため、また、既存の制吐薬の適応拡大の場合には第Ⅱ相試験のデータも参考に追加承認されることがあるため(5-HT₃ 受容体拮抗薬の放射線照射に伴う悪心嘔吐に対する追加承認など)、CINV の第Ⅱ相試験では、第Ⅲ相試験と同様に特定の抗がん薬を投与される患者集団を対象に、制吐の介入を短期的な嘔吐、悪心、QOL などの評価尺度を用いて評価する。

8.1.1 単アーム第Ⅱ相試験

単アーム試験では少数の患者に対して、1つの介入が評価される。単アーム試験によって得られた結果は、他の試験(多くの場合、過去に行われたヒストリカルコントロールとなる)と比較することによって評価が可能となる。その試験内容に相応する適切なヒストリカルコントロールが存在する場合は意義が大きい、それぞれの試験で適格基準、併用薬剤、環境要因などの差異があるため、結果がこれら介入以外の要因によって生じた可能性を否定できず、厳密な比較は困難である。新規薬剤や介入を、予備的、試験的に評価し、次の試験に繋げる意味合いが大きい。

以下に、参考となる単アーム第Ⅱ相試験を挙げる。

・癌腫別に被験者を限定した標準制吐療法の効果を検討した第Ⅱ相試験[61, 62]

標準治療: パロノセトロン+アプレピタント+デキサメタゾン

- ・標準制吐療法に対して新規制吐薬の上乗せ効果を検討した第Ⅱ相試験[43, 63, 64]
試験治療: 5-HT₃ 受容体拮抗薬+アプレピタント+デキサメタゾン+オランザピン 5mg

8.1.2 ランダム化第Ⅱ相比較試験

第Ⅱ相比較試験は、複数の新しい介入から最良と考えられる介入を選択するために実施され、優先順位をつける目的で行う selection design を用いることが一般的である。主目的は、その介入が第Ⅲ相試験に進む価値があるかどうかを評価することである。新規の治療薬評価を目的とする場合もあれば、既存薬の用量や用法を調整し治療の最適化を目的とする場合もある。ランダム化比較試験によって、比較可能性は向上するが、第Ⅱ相試験の結果は「かもしれない」ことを示すのみであり、結果の解釈は慎重に行うべきである[65]。

以下に、参考となるランダム化第Ⅱ相比較試験を挙げる。

- ・従来の標準用量と異なる用量を比較した試験[66]

対照群: パロノセトロン+アプレピタント+デキサメタゾン+オランザピン 10mg

試験群: パロノセトロン+アプレピタント+デキサメタゾン+オランザピン 5mg

8.2 ランダム化第Ⅲ相比較試験

現在の標準治療と新しい治療(試験治療)の有用性(有効性と安全性)を比較する検証的試験である。標準治療よりも試験治療の方が優れているかどうかを検証するのが優越性試験、試験治療が標準治療に劣っていないかどうかを検証するのが非劣性試験であり、対象となる被験者をランダム化して比較する。ランダム化比較試験の研究計画は、CONSORT 声明(Consolidated Standards of Reporting Trials Statement)の PRO 拡張版に対応できるように SPIRIT 声明(Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials)の PRO 拡張版に準じて計画する。最新の声明である CONSORT 2010 は 25 項目のチェックリストとフローダイアグラムで構成されており、ランダム化比較試験の質を改善するための国際的に定められた臨床試験報告に対する統合基準である。さらに、CONSORT 声明の PRO 拡張版は、PRO に関連した 5 の拡張項目と 9 項目の補足説明で構成されている。試験結果の投稿において CONSORT 2010 のチェックリストの提出を求めるジャーナルもある。チェックリストなどの文書は CONSORT の website[67]から無償で入手できる。

8.2.1 優越性試験

優越性試験は、第Ⅱ相試験などの結果から標準治療よりも優れている事が示唆される試験治療が現在の標準治療よりも優れていることを検証する試験である。制吐療法では、嘔吐完全抑制割合など、試験で設定した主要評価項目において10%以上の改善があれば有意な改善と認めるのが国際的なコンセンサスである[6]。したがって、期待する試験治療の成績を標準治療の成績よ

り10%以上高く設定してサンプルサイズを見積もる。

8.2.2 非劣性試験

非劣性試験は、被験薬における制吐効果が、実対照薬(標準療法)に劣らないことを証明する。非劣性試験では、主要評価項目で制吐効果が劣らないことを検証するだけでなく、新たな制吐療法の選択肢とすべく、試験群のメリットを示すことが重要である。メリットとしては、コストの減少、投与経路や投与方法の簡便化、相互作用の減少、制吐薬の副作用減少などがある。投与量や日数の減少など、従来の制吐療法から制吐効果を下げる可能性がある試験では、副次的評価項目で制吐薬の副作用やQOLを含めた評価を行う。非劣性マージンは、対照薬よりも劣る幅として、臨床的に許容される最大のレベルを設定する。

8.2.3 二重盲検ランダム化比較試験

被験者、医療者のいずれもがランダムに割り付けられた制吐療法を知らない状態で行われる臨床試験のことである。試験治療の制吐療法が標準治療に何らかの薬剤を上乗せするような場合にはその薬剤に対するマッチングプラセボを使用する(プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験)。試験治療群の制吐療法が標準治療群の一部の薬剤を別の薬剤に変更する場合には、変更されているかどうか分からないように薬剤を調剤する(二重盲検ランダム化比較試験)。

以下に、参考となる二重盲検ランダム化比較試験を挙げる。

<優越性試験>

- ・従来の制吐療法と作用機序が同系統の制吐療法の比較試験[68]

対照群:パロノセトロン+アプレピタント+デキサメタゾン

試験群:グラニセトロン+アプレピタント+デキサメタゾン

- ・従来の制吐療法に新規制吐薬の上乗せ効果を検証する比較試験[57]

対照群:パロノセトロン+アプレピタント+デキサメタゾン+プラセボ

試験群:パロノセトロン+アプレピタント+デキサメタゾン+オランザピン

<非劣性試験>

- ・従来の制吐療法と作用機序が同系統の制吐療法の比較試験[69]

対照群:アプレピタント+グラニセトロン+デキサメタゾン

試験群:ネツピタント/パロノセトロン+デキサメタゾン

- ・従来の制吐療法から投与経路が異なる制吐療法の比較試験[70]

対照群:アプレピタント(day1-3)+オンダンセトロン+デキサメタゾン

試験群:ホスアプレピタント(day1)+オンダンセトロン+デキサメタゾン

・従来の制吐療法から投与量を減らす制吐療法の比較試験[71]

対照群:グラニセトロン 3mg+デキサメタゾン

試験群:グラニセトロン 1mg +デキサメタゾン

・従来の制吐療法から投与日数を減らす制吐療法の比較試験[72]

対照群:デキサメタゾン(day1-3)+NK-1 受容体拮抗薬+パロノセトロン

試験群:デキサメタゾン(day1)+プラセボ(day2-3)+NK-1 受容体拮抗薬+パロノセトロン

8.2.4 非盲検ランダム化比較試験

被検者、研究実施医師のいずれもがランダムで割り付けられた制吐療法を知っている状態で行われる臨床試験のことである。オープン試験、オープンスタディ、オープントライアルと呼ばれることもある。投与間隔が違う制吐薬の比較する場合、プラセボを用意できない場合など二重盲検や単盲検が不可能の際には非盲検ランダム化比較試験を選択せざるを得ない。このような場合以外の臨床試験においては極力二重盲検や単盲検を検討すべきである。

被験者が割り付けを知っている場合には制吐薬(方法)に対する反応が異なってくる可能性がある。また、研究実施医師も割り付けの内容を知ることによって意識的、または無意識に評価にバイアスが入ることが危惧される。可能であれば臨床評価は割り付けが盲検化された状態の医師または医療スタッフが行うことが望ましいが、盲検化されていない医師が評価する場合には割り付けに依存しない客観的な評価を心がけるべきである。このようなバイアスが入っている可能性があることを十分に認識した上で試験結果を評価する必要がある。

以下に、参考となる非盲検ランダム化第Ⅲ相比較試験を挙げる。

・従来の制吐療法に新規制吐薬の上乗せ効果を検証する比較試験[73]

対照群:5-HT₃ 受容体拮抗薬+デキサメタゾン

試験群:5-HT₃ 受容体拮抗薬+デキサメタゾン+NK-1 受容体拮抗薬

8.2.5 ランダム化と割付調整因子

ランダム化には最小化法、層別ブロック割付などが用いられている。主な割付調整因子は、性別、年齢(例:55 歳以上/未満)、抗がん薬の用量(例:シスプラチン 70mg/m² 以上/未満)、化学療法レジメン(例:シスプラチン/AC)、化学療法既往の有無、患者関連リスク因子(妊娠悪阻、飲酒習慣、乗り物酔いなど)の有無、施設(ハイボリュームセンターが数施設参加する場合)、などがあげられる。標準治療群と試験治療群のバランスが取れるよう、試験の対象に見合った割付調整因子を2~3個選択する。例えば、高度催吐性化学療法が対象であれば、①シスプラチン/AC、②性別、③年齢(55 歳以上/未満)、全例女性である乳がんの AC 療法が対象であれば、①年齢(55 歳以上/未満)、②妊娠悪阻経験の有無、③飲酒習慣の有無、といった割付をする。

8.2.6 盲検化

ランダム化比較試験を行う場合は、可能な限りプラセボ対照二重盲検試験とする。悪心は主観的な症状であり、非盲検試験では医療者・被験者ともに先入観が介在するため、二重盲検試験よりもエビデンスの質が下がる。非盲検試験結果が二重盲検試験の結果と異なることもあるため、ランダム化比較試験を計画する場合には、可能な限りプラセボ対照二重盲検試験を行うべきである。

プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験の方法・運用については、「支持／緩和治療領域研究における二重盲検比較試験を実施する際のプラセボ薬剤の設定に関する考え方」、を参照されたい。

8.3 観察研究

CINV 研究において観察研究は、実臨床の中での制吐療法の効果、潜在的な CINV のリスク因子の探索やその関連の程度の推測、CINV の経過や予後、などを検討する場合に適している。しかしながら、観察研究は、その研究デザインから誤謬の可能性をはらんでいるため、研究の計画や結果の解釈の際には注意が必要である。影響をおよぼす因子として、偶然、バイアス、交絡、因果性が挙げられる。観察研究によって有意義な知見を得るためには、これらが最小になるよう研究計画を練る必要がある。交絡への対処方法は、研究デザインの段階では、①対象者の限定、②マッチング、また、データ解析の段階では、①層化、②統計学的調整(多変量解析など)、③傾向スコア、が挙げられる。

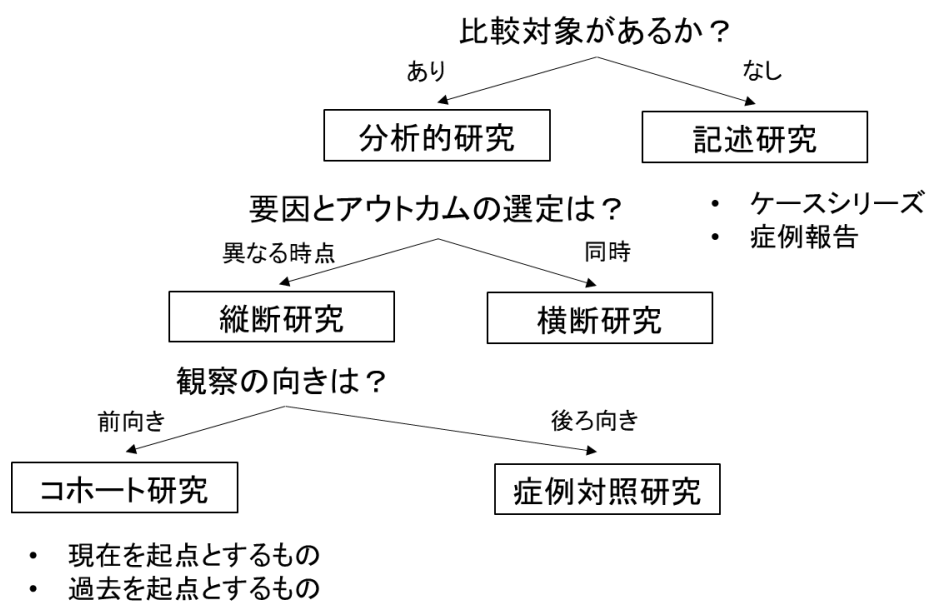
質の高い観察研究を実施するためには、「観察的疫学研究報告の質改善(STROBE)のための声明」をもとに研究計画を策定することが重要である。STROBE 声明は、観察研究の報告の質を改善することを目的として、報告すべき項目をチェックリストとして作成されたものであり、「タイトル」から「考察」まで各項目に関連したチェックリストで構成され、研究報告時に含めるべき内容が記載されている。論文投稿時に STROBE チェックリストの提出を求めるジャーナルも増えている。

STROBE 声明の解説と詳細について記載されている“Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology(STROBE): Explanation and elaboration” [74]では、それぞれのチェックリスト項目について考察し、方法論的背景や報告された実例についても紹介されており、STROBE チェックリストはこの論文とともに使用することが推奨されている。コホート研究、ケースコントロール研究、および横断研究のための個別のチェックリストは、STROBE の website で閲覧できる[75]。

観察研究における研究デザインの分類を図 6 に示す。観察研究は、分析的研究と記述的研究に分けられる。分析的研究には、横断研究、症例対照研究、コホート研究などが含まれ、記述的研究には、

ケースシリーズ研究や症例報告がある。コホート研究は CINV 研究でもよく用いられる研究デザインである。コホート研究の観察は前向きであるが、慣習的に過去を起点とするコホート研究が「後ろ向きコホート研究」と呼ばれる場合もあり、混乱を招くことがある。STROBE 声明では、タイトルに「前向き」「後ろ向き」の文言は使用しないことを推奨している。

図 6. 観察研究のデザインの型、データ収集の方法と順序



観察研究は RCT と比較して治療効果が過大評価されやすいと報告されている[76]。一方、観察研究は RCT と比べてバイアスのリスクが高くなるが、質の高い観察研究は RCT と結論が変わらないことが報告されている[77, 78]。Visvanatha らは、質の高い観察研究が、がん治療のエビデンスに基づく実践を推進し、RCT を補完するとしている。臨床の意思決定における観察研究の役割を強化するためのポイントとして、①研究に利用可能な電子データの質の向上、②電子データの交換と相互運用性の改善、③厳しい研究方法を用いることの保証、④観察研究の透明性のある報告の促進、⑤患者のプライバシーの保護、を挙げている[79]。

CINV 研究において、特に悪心については患者の自覚症状の報告に依存することから、収集するデータの質の向上は重要なポイントである。従来の医療者による CINV の評価では、実際に患者が感じる症状と比べて過小評価となっていること[30]や、逆に CINV の発現予測では過大評価になっていること[13]が報告されている。

近年、臨床研究のエンドポイントとして患者の主観的評価である患者報告アウトカム(PRO)の重要性が高まっている。スマートフォンやタブレットに症状の評価を直接記録する electronic

Patient Reported Outcome (ePRO)のシステムも普及してきており、従来の紙の PRO に比べて、被験者自身が日常生活の中でタイムリーにデータを入力でき、評価時期のタイムスタンプ等が残せることから、より正確なデータを収集できることや被験者の負担軽減につながることも期待できる。ePRO は、CINV 研究におけるデータ収集の方法としては、非常に有用性が高いと考えられる[80]。

CINV 研究において、観察研究はよく用いられる研究手法であるが、観察研究の計画と実施、解釈にはその研究の質の理解が大切である。

以下に、参考となる前向き観察研究を挙げる。

- ・軽度催吐性化学療法の遅発性悪心・嘔吐のリスク因子を検証する前向き観察研究[80]
- ・カルボプラチンを投与される患者の悪心・嘔吐を検証する前向き観察研究[81]

8.4 後方視的研究

8.4.1 Retrospective chart review

診療録の記録をもとに、患者の悪心・嘔吐の発言状況やリスク因子などを解析する。エビデンスレベルは低いものの、日常臨床の見直しや新しいコンセプトの立案につながる可能性もあり、簡便に行えるという利点もある。なるべく適正なデータを収集するために、日常臨床においても臨床試験に沿った評価方法(主観的評価である悪心について医療者評価ではなく何らかのスケールを用いて患者評価する、など)をしておくことが重要である。

以下に、参考となる前向き観察研究を挙げる。

- ・シスプラチンを投与される婦人科患者に対して標準制吐療法にオランザピン 5mg を上乗せした場合の制吐効果を検証した Retrospective chart review[82]

8.4.2 傾向スコアを用いた解析

観察研究は、介入を加えることなく評価項目を調査する検討であり、臨床状況に近いリアルワールドなデータが得られる。外的妥当性は高い。しかしながら、特に後方視的観察研究では、患者背景のバラツキが結果に大きな影響を与える可能性があり、最終的に得られた事象が介入によるものか、患者背景に影響されたかを判断することが困難となる。これが観察研究の最大の欠点であり、特に薬剤の効果を検証するには、介入試験が不可欠であるという考え方に繋がっている。一方、統計学的手法を用いて、比較群間の複数のばらつきを最小限にし、群間の比較可能性を高める方法が傾向スコアを用いた解析(P propensity score-matched analysis)である。傾向スコアによるマッチングを行うことで、複数の共変数(交絡要因やアウトカムの予測因子)を調整し、群間のバランスを調整することが可能となり、共変数の影響を最小限にして介入効果を評価することが可能となる。但し、用いなかった共変数や未知、未測定 of 交絡要因に対しての調整は

行われなため、バラツキが残る可能性があることに注意が必要である。ランダム化比較試験の代替となる研究ではないが、介入試験の実施が難しい重症例や高齢者、合併症を持つケースでは(実際の臨床ではこのような患者が多いのであるが)優れた解析手法となる。

以下に、参考となる傾向スコアを用いた試験を挙げる。

・従来の制吐療法に新規制吐薬の上乗せ効果を検証した比較試験のデータに対して傾向スコアを用いて解析した研究[83]

8.5 システマティックレビュー、メタアナリシス

米国医学研究所の定義[84]では、システマティックレビューとは「特定の問題に絞って、類似したしかし別々の研究の知見を見つけ出し、選択し、評価し、まとめるために、明確で計画された科学的方法を用いる科学研究。別々の研究からの結果の定量的統合(メタアナリシス)を含むことも含まないこともある」とされ、メタアナリシスは「研究標本から特定の集団に対する推定と適用を可能とすることを企図して、類似した研究の結果を定量的に結合するために統計学的方法を用いるシステマティックレビューである」とされている。CINV の領域においては一般の抗腫瘍薬のデータと比べ大規模な RCT が少ないため、ある治療法(予防法)の効果を正確に評価するために、システマティックレビュー、メタアナリシスが有用であることが多い。

システマティックレビューやメタアナリシスを行うことの意義としては、症例数を増やすことにより高い精度を確保することが可能となることや、個々の研究の適格基準に依存することなく一般化可能性の範囲を拡大できることなどがある。古くは制吐薬としてのデキサメタゾンの効果を評価した報告[85]の中で、遅発性 CINV に対する効果に関して、22 論文のデータを元にメタアナリシスが行われており、個々の論文では 22 論文中 10 論文が negative study であったが、メタアナリシスではその有用性が確認されている。近年ではカルボプラチンベースの中等度催吐性リスクに対する NK-1 受容体拮抗薬の効果を評価した報告[9]の中で、全期間の CINV に対する効果に関して、7 論文のデータを元にメタアナリシスが行われており、個々の論文では 7 論文中 3 論文が negative study であったが、メタアナリシスではその有用性が確認されている。これらはシステマティックレビュー、メタアナリシスにより症例数が増えたことで精度が向上したために得ることができた結果であり、現在の制吐療法のベースとなっている。また近年、予防としてのデキサメタゾンの投与を 1 日のみとする steroid sparing に関するメタアナリシスの報告[86]があったが、この論文では、すべて positive study であるが適格基準が異なる 5 論文のデータを元にメタアナリシスが行われており、一般化可能性の範囲が拡大されている。このようにシステマティックレビュー、メタアナリシスは強力かつ有用な手法であるが、まずは何が目的であるかを明確化する必要がある。また、実際に実施する場合は、PRISMA Flow diagram[87]に従い文献の選択を行い、選択バイアス、施行バイアス、検出バイアス、症例減少

バイアス、公表バイアスなどの意味を十分に理解し適切に評価を行い、統計を行う際の統計的モデル(固定効果モデル、変量効果モデル)を理解し適切な手法を選択し、異質性の評価も行い、最終的にエビデンスの要約を行う必要がある、これらの手順が一つでも不適切であれば間違った結論を導くことになるため、統計学の専門家と協力して実施することが勧められる。

参考となる WEB サイトを以下に挙げる。

・Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017 第 4 章 システマティックレビュー(2017 年 12 月 27 日版)[88]

8.6 小児における制吐療法研究の方法論

小児における CINV 研究の方法論は確立されていない。嘔吐の有無、救済治療の有無といった客観的指標についてはデータの収集は可能であるが、悪心の程度のような主観的指標については成人のようにデータを収集することは困難である。VAS や NRS のような評価尺度を小児に用いる場合には、対象年齢に応じて、実施可能性を事前に確認する必要がある[89]。一方で成人への使用は不適切と考えられている Face Scale のような視覚的にわかりやすいスケールが小児の場合には適切である可能性がある[38]。

制吐薬の開発は成人で行われ、小児における追加承認も一部の制吐薬かつ 12 歳以上に限られており、小児における制吐薬の適応拡大は今後強く推し進めるべき領域である。小児の CINV に対する質の高い試験は非常に限られており[90, 91]、適切な研究手法については今後の課題である。

引用文献

1. Balaban CD, Yates BJ. What is nausea? A historical analysis of changing views. *Auton Neurosci* 2017; 202: 5-17.
2. Singh P, Yoon SS, Kuo B. Nausea: a review of pathophysiology and therapeutics. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016; 9: 98-112.
3. Aapro MS. How do we manage patients with refractory or breakthrough emesis? *Support Care Cancer*. 2002; 10: 106-9.
4. Morrow GR, Roscoe JA, Kirshner JJ, et al. Anticipatory nausea and vomiting in the era of 5-HT₃ antiemetics. *Support Care Cancer* 1998; 6: 244-7.
5. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020; 38: 2782-97.
6. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol* 2016; 27: 119-33.
7. Berger MJ, Ettinger DS, Aston J, et al. NCCN Guidelines Insights: Antiemesis, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017; 15: 883-893.
8. <http://jsco-cpg.jp/item/29/index.html>
9. Jordan K, Blättermann L, Hinke A, et al. Is the addition of a neurokinin-1 receptor antagonist beneficial in moderately emetogenic chemotherapy?-a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2018; 26: 21-32.
10. Naito Y, Kai Y, Ishikawa T, et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer: a prospective cohort study. *Breast Cancer*. 2020; 27: 122-8.
11. Tsuji D, Suzuki K, Kawasaki Y, et al. Risk factors associated with chemotherapy-induced nausea and vomiting in the triplet antiemetic regimen including palonosetron or granisetron for cisplatin-based chemotherapy: analysis of a randomized, double-blind controlled trial. *Support Care Cancer*. 2019; 27: 1139-47.
12. Dranitsaris G, Molassiotis A, Clemons M, et al. The development of a prediction tool to identify cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Oncol*. 2017; 28: 1260-7.

13. Tamura K, Aiba K, Saeki T, et al. Testing the effectiveness of antiemetic guidelines: results of a prospective registry by the CINV Study Group of Japan. *Int J Clin Oncol*. 2015; 20: 855-65.
14. Molassiotis A, Aapro M, Dicato M, et al. Evaluation of risk factors predicting chemotherapy-related nausea and vomiting: results from a European prospective observational study. *J Pain Symptom Manage*. 2014; 47: 839-48.
15. Sekine I, Segawa Y, Kubota K, et al. Risk factors of chemotherapy-induced nausea and vomiting: index for personalized antiemetic prophylaxis. *Cancer Sci*. 2013; 104: 711-7.
16. Pirri C, Katris P, Trotter J, et al. Risk factors at pretreatment predicting treatment-induced nausea and vomiting in Australian cancer patients: a prospective, longitudinal, observational study. *Support Care Cancer*. 2011; 19: 1549-63.
17. Warr DG, Street JC, Carides AD. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of phase 3 trial of aprepitant in patients receiving adriamycin-cyclophosphamide-based chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2011; 19: 807-13.
18. Hesketh PJ, Aapro M, Street JC, et al. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of two phase III trials of aprepitant in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2010; 18: 1171-7.
19. Celio L, Denaro A, Agustoni F, et al. Palonosetron plus 1-day dexamethasone for the prevention of nausea and vomiting due to moderately emetogenic chemotherapy: effect of established risk factors on treatment outcome in a phase III trial. *J Support Oncol*. 2012; 10: 65-71.
20. Uomori T, Horimoto Y, Mogushi K, et al. Relationship between alcohol metabolism and chemotherapy-induced emetic events in breast cancer patients. *Breast Cancer*. 2017; 24: 702-7.
21. Molassiotis A, Farrell C, Bourne K, et al. An exploratory study to clarify the cluster of symptoms predictive of chemotherapy-related nausea using random forest modeling. *J Pain Symptom Manage*. 2012; 44: 692-703.
22. Warr DG, Street JC, Carides AD. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of

phase 3 trial of aprepitant in patients receiving adriamycin–cyclophosphamide-based chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2011; 19: 807–13.

23. Hesketh PJ, Aapro M, Street JC, et al. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of two phase III trials of aprepitant in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2010; 18: 1171–7.

24. <http://www.jcog.jp/doctor/tool/ctcae4.html>

25. <http://www.jcog.jp/doctor/tool/ctcae5.html>

26. https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/pro-ctcae_japanese.pdf

27. Basch E, Jia X, Heller G, et al. Adverse symptom event reporting by patients vs clinicians: relationships with clinical outcomes. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101: 1624-32.

28. Kawaguchi T, Azuma K, Sano M, et al. The Japanese version of the National Cancer Institute’s patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE): psychometric validation and discordance between clinician and patient assessments of adverse events. *J Patient Rep Outcomes*. 2017; 2: 2.

29. Vidall C, Fernández-Ortega P, Cortinovis D, et al. Impact and management of chemotherapy/radiotherapy-induced nausea and vomiting and the perceptual gap between oncologists/oncology nurses and patients: a cross-sectional multinational survey. *Support Care Cancer*. 2015; 23: 3297-305.

30. Basch E. The missing voice of patients in drug-safety reporting. *N Engl J Med*. 2010; 362: 865-9.

31. Hesketh PJ, Gralla RJ, du Bois A, et al. Methodology of antiemetic trials: response assessment, evaluation of new agents and definition of chemotherapy emetogenicity. *Support Care Cancer*. 1998; 6: 221–7.

32. Börjeson S, Hursti TJ, Peterson C, et al. Similarities and differences in assessing nausea on a verbal category scale and a visual analogue scale. *Cancer Nurs*. 1997; 20: 260-6.

33. Jeannine M, Susan B, William N, et al. Symptom trajectories in posttreatment cancer survivors. *Cancer Nursing*. 2011; 34: 62-77.

34. Del Favero A, Roila F, Basurto C, et al. Assessment of nausea. *Eur J Clin Pharmacol*. 1990; 38: 115-20.

35. Havsteen H, Nielsen H, Kiaer M. The use of visual analogue scale (VAS) in patients receiving cisplatin-containing chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1986; 5: 263.
36. Minatogawa H, Izawa N, Kawaguchi T, et al. Study protocol for SPARED trial: randomised non-inferiority phase III trial comparing dexamethasone on day 1 with dexamethasone on days 1-4, combined with neurokinin-1 receptor antagonist, palonosetron and olanzapine (5 mg) in patients receiving cisplatin-based chemotherapy *BMJ Open*. 2020; 10:e041737.
37. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres? *Pain*. 1997; 72: 95-7.
38. Dupuis LL, Taddio A, Kerr EN, et al. Development and validation of the pediatric nausea assessment tool for use in children receiving antineoplastic agents. *Pharmacotherapy*. 2006; 26: 1221-31.
39. <https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/>
40. https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/pro-ctcae_japanese.pdf
41. Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1997;15:103-9.
42. Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, et al. Incidence, course, and severity of delayed nausea and vomiting following the administration of high-dose cisplatin. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1379-84.
43. Iihara H, Shimokawa M, Hayasaki Y, et al. Efficacy and safety of 5 mg olanzapine combined with aprepitant, granisetron and dexamethasone to prevent carboplatin-induced nausea and vomiting in patients with gynecologic cancer: A multi-institution phase II study. *Gynecol Oncol*. 2020; 156: 629-35.
44. Albany C, Brames MJ, Fausel C, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III cross-over study evaluating the oral neurokinin-1 antagonist aprepitant in combination with a 5HT3 receptor antagonist and dexamethasone in patients with germ cell tumors receiving 5-day cisplatin combination chemotherapy regimens: a hoosier oncology group study. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 3998-4003.
45. Bun S, Yonemori K, Akagi T, et al. Feasibility of olanzapine, multi acting receptor targeted antipsychotic agent, for the prevention of emesis caused by continuous cisplatin- or ifosfamide-based chemotherapy. *Invest New Drugs*. 2018;

36: 151-5.

46. Ranganath P, Einhorn L, Albany C. Management of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting in Patients on Multiday Cisplatin Based Combination Chemotherapy. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 943618 (Epub 2015 Sep 3).

47. Kim KI, Lee DE, Cho I, et al. Effectiveness of palonosetron versus other serotonin 5-HT₃ receptor antagonists in triple antiemetic regimens during multiday highly emetogenic chemotherapy. *Ann Pharmacother.* 2012; 46: 1637-44.

48. Adra N, Albany C, Brames MJ, et al. Phase II study of fosaprepitant + 5HT₃ receptor antagonist + dexamethasone in patients with germ cell tumors undergoing 5-day cisplatin-based chemotherapy: a Hoosier Cancer Research Network study. *Support Care Cancer.* 2016; 24: 2837-42.

49. Abdel-Malek R, Abbas N, Shohdy KS, et al. Addition of 3-day aprepitant to ondansetron and dexamethasone for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting among patients with diffuse large B cell lymphoma receiving 5-day cisplatin-based chemotherapy. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2017 ;29: 155-8.

50. Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, et al. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med.* 2016; 375: 134-42.

51. Arakawa S. Relaxation to reduce nausea, vomiting, and anxiety induced by chemotherapy in Japanese patients. *Cancer Nurs.* 1997; 20: 342-9.

52. <https://www.mascc.org/mat>

53. Okuyama T, Wang XS, Akechi T, et al. Japanese version of the MD Anderson Symptom Inventory: a validation study. *J Pain Symptom Manage.* 2003; 26: 1093-104.

54. Yokomichi N, Morita T, Nitto A, et al. Validation of the Japanese Version of Edmonton Symptom Assessment System-Revised. *J Pain Symptom Manage.* 2015;50:718-23.

55. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol.* 1993; 11: 570-9.

56. <https://qol.eortc.org/questionnaires/>

57. Hashimoto H, Abe M, Tokuyama O, et al. Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled,

phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21: 242-9.

58. Saito M, Aogi K, Sekine I, et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 115-24.

59. Navari RM, Reinhardt RR, Gralla RJ, et al. Reduction of cisplatin-induced emesis by a selective neurokinin-1-receptor antagonist. L-754,030 Antiemetic Trials Group. *N Engl J Med.* 1999; 340:190-5.

60. Ruhlmann CH, Jahn F, Jordan K, et al. 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of radiotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer.* 2017;25:309-316.

61. Takeshima N, Matoda M, Abe M, et al. Efficacy and safety of triple therapy with aprepitant, palonosetron, and dexamethasone for preventing nausea and vomiting induced by cisplatin-based chemotherapy for gynecological cancer: KCOG-G1003 phase II trial. *Support Care Cancer.* 2014; 22: 2891-8.

62. Miura S, Watanabe S, Sato K, et al. The efficacy of triplet antiemetic therapy with 0.75 mg of palonosetron for chemotherapy-induced nausea and vomiting in lung cancer patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2013; 21: 2575-81.

63. Abe M, Hirashima Y, Kasamatsu Y, et al. Efficacy and safety of olanzapine combined with aprepitant, palonosetron, and dexamethasone for preventing nausea and vomiting induced by cisplatin-based chemotherapy in gynecological cancer: KCOG-G1301 phase II trial. *Support Care Cancer.* 2016; 24: 675-82.

64. Tanaka K, Inui N, Karayama M, et al. Olanzapine-containing antiemetic therapy for the prevention of carboplatin-induced nausea and vomiting. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019; 84: 147-53.

65. Simon R, Wittes RE, Ellenberg SS. Randomized phase II clinical trials. *Cancer Treat Rep.* 1985; 69: 1375-81.

66. Yanai T, Iwasa S, Hashimoto H, et al. A double-blind randomized phase II dose-finding study of olanzapine 10 mg or 5 mg for the prophylaxis of emesis induced by highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy. *Int J Clin Oncol.* 2018; 23: 382-8.

67. <http://www.consort-statement.org>

68. Suzuki K, Yamanaka T, Hashimoto H, et al. Randomized, double-blind, phase III trial of palonosetron versus granisetron in the triplet regimen for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting after highly emetogenic chemotherapy: TRIPLE study. *Ann Oncol.* 2016; 27: 1601-6.
69. Zhang L, Lu S, Feng J, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy of single-dose NEPA, a fixed antiemetic combination of netupitant and palonosetron, versus an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC). *Ann Oncol.* 2018; 29: 452-8.
70. Grunberg S, Chua D, Maru A, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol--EASE. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 1495-501.
71. Tsuji D, Kim YI, Taku K, et al. Comparative trial of two intravenous doses of granisetron (1 versus 3 mg) in the prevention of chemotherapy-induced acute emesis: a double-blind, randomized, non-inferiority trial. *Support Care Cancer.* 2012; 20: 1057-64.
72. Ito Y, Tsuda T, Minatogawa H, et al. Placebo-Controlled, Double-Blinded Phase III Study Comparing Dexamethasone on Day 1 With Dexamethasone on Days 1 to 3 With Combined Neurokinin-1 Receptor Antagonist and Palonosetron in High-Emetogenic Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2018; 36: 1000-6.
73. Nishimura J, Satoh T, Fukunaga M, et al. Combination antiemetic therapy with aprepitant/fosaprepitant in patients with colorectal cancer receiving oxaliplatin-based chemotherapy (SENRI trial): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Eur J Cancer.* 2015; 51: 1274-82.
74. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Int J Surg.* 2014; 12: 1500-24.
75. www.strobe-statement.org
76. Ioannidis JP, Haidich AB, Pappa M, et al. Comparison of evidence of treatment effects in randomized and nonrandomized studies. *JAMA.* 2001; 286: 821-30.
77. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1878-1886.
78. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational

studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1887-92.

79. Visvanathan K, Levit LA, Raghavan D, et al. Untapped Potential of Observational Research to Inform Clinical Decision Making: American Society of Clinical Oncology Research Statement. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 1845-54.

80. Hayashi T, Shimokawa M, Matsuo K, et al. Risk factors for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting with low-emetic-risk chemotherapy: a prospective, observational, multicenter study. *Cancer Manag Res.* 2018; 10: 4249-55.

81. Iihara H, Shimokawa M, Hayashi T, et al. A Nationwide, Multicenter Registry Study of Antiemesis for Carboplatin-Based Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Japan. *Oncologist.* 2020; 25: e373-80.

82. Abe M, Kasamatsu Y, Kado N, et al. Efficacy of Olanzapine Combined Therapy for Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy Resistant to Standard Antiemetic Therapy. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 956785 (Epub 2015 Sep 3).

83. Karayama M, Inui N, Tanaka K, et al. Prophylactic aprepitant is better than salvage for carboplatin-based chemotherapy: a propensity score-matched analysis. *Med Oncol.* 2018; 35: 139.

84. Institute of Medicine. Clinical practice guidelines we can trust. Washington DC: National Academy Press: 2011.

85. Ioannidis JP, Hesketh PJ, Lau J. Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized evidence. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 3409-22.

86. Okada Y, Oba K, Furukawa N, et al. One-Day Versus Three-Day Dexamethasone in Combination with Palonosetron for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Review and Individual Patient Data-Based Meta-Analysis. *Oncologist.* 2019; 24: 1593-1600.

87. <http://prisma-statement.org>

88. https://minds.jcqhc.or.jp/s/guidance_2017_4_h

89. https://journals.lww.com/clinicalpain/FullText/2017/04000/Psychometric_Properties_of_the_Numerical_Rating.13.aspx

90. Sepúlveda-Vildósola AC, Betanzos-Cabrera Y, Lastiri GG, et al. Palonosetron hydrochloride is an effective and safe option to prevent chemotherapy-induced

nausea and vomiting in children. Arch Med Res. 2008; 39: 601-6.

91. Gore L, Chawla S, Petrilli A, et al. Aprepitant in adolescent patients for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and tolerability. Pediatr Blood Cancer. 2009; 52: 242-7.