JTOP-B 試験
アントラサイクリン／シクロホスファミド療法を受ける乳癌患者を対象とした化学療法誘発悪心・嘔吐の予防に対する標準制吐療法とオランザピン併用の有用性を検証するプラセボ対照二重盲検ランダム化第Ⅲ相比較試験

研究計画書

研究代表医師
順天堂大学医学部附属順天堂医院乳腺科　齊藤光江

研究代表薬剤師
岐阜大学医学部附属病院薬剤部　　飯原大稔

2023 年 11 月 1 日　Ver.2.0 作成
2020年 8 月 25 日　順天堂医院臨床研究審査委員会承認

更新・承認履歴一覧

日付	Ver.	理由・備考
2020 年 4 月 16 日	1.0	新規作成
2020 年 6 月 15 日	1.1	修正版
2020 年 6 月 24 日	1.2	修正版
2020 年 7 月 30 日	1.3	修正版
2020 年 11 月 9 日	1.4	修正版
2021 年 6 月 7 日	1.5	修正版
2022 年 4 月 5 日	1.6	修正版
2022 年 5 月 16 日	1.7	修正版
2023 年 11 月 1 日	2.0	修正版

略語および用語説明

略語および用語	説明
CINV	Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting（化学療法誘発悪心嘔吐）
AC 療法	Anthracycline Cyclophosphamide containing therapy
CR	Complete Response(嘔吐無し、中等度以上の悪心なし)
All course	全期間（化学療法施行から一週間）
Acute phase	急性期（化学療法施行から 24 時間以内）
Delayed phase	遅発期（化学療法施行から 24 時間後以降）

研究概要
（該当無いところは未記入で可）

研究の目的		AC療法に対する制吐３剤療法におけるオランザピン追加の優越性検証	
試験のフェーズ		第III相試験	
Phase		Phase III	
実施期間		jRCT公表日～2025年3月31日	
実施予定研究対象者数		500例	
試験の種類		介入研究	
Study Type		Interventional	
試験デザイン	無作為化	無作為化比較	
	盲検化	二重盲検	
	対照	プラセボ対照	
	割り付け	平行群間比較	
	研究目的	予防	
Study Design	Study	Randomized controlled trial	
	Blind	Double blind	
	Contorl	Placebo control	
	Assignment	Parallel assignment	
	Purpose	Prevention purpose	
プラセボの有無		■　あり	□　なし
盲検の有無		■　あり	□　なし
無作為化の有無		■　あり	□　なし
保険外併用療養の有無		□　あり	■　なし
臨床研究を実施する国（日本以外）		なし	
Countries of Recruitment		None	
研究対象者の適格基準 Key Inclusion & Exclusion Criteria	主たる選択基準	1）　Stage I ～III までの原発性乳癌患者 2）　AC 療法を受ける予定である。 3）　女性である。 4）　登録日の年齢が 20 歳以上である。 5）　ECOG performance status（PS）が 0-1 である。 6）　中等度催吐性リスク以上の抗がん薬を含む化学療法歴がない。 7）　登録前 48 時間以内に、併用禁止薬のいずれも使用していない。 8）　登録前 1 カ月以内の最新の検査値が、以下の全てを満たす。 （ア）　T-bil≦2.0mg/dL （イ）　AST≦100U/L （ウ）　ALT≦100U/L 9）　試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。	
	Inclusion Criteria	1）　Patients with primary breast cancer from Stage I to III 2）　Receiving 1st AC therapy 3）　Female 4）　The age of registration is 20 years or older. 5）　ECOG performance status（PS）: 0-1 6）　No history of chemotherapy including anti-cancer drugs with moderate or higher emetic risk. 7）　Do not use any of the prohibited drugs within 48 hours before registration. 8）　The latest test value within one month before registration satisfies all of the following. A）　T-bil≦2.0mg/dL B）　AST≦100U/L C）　ALT≦100U/L 9）　Patient consent is obtained in writing from the patient.	
	主たる除外基準	1）　本試験で使用する薬剤および類似化合物に対しアレルギーの既往歴を有する患者。 2）　登録時に制吐剤による処置を必要とする悪心・嘔吐を有する患者。 3）　登録前 48 時間以内に麻薬製剤（強オピオイド）を開始した患者。 4）　登録前 6 か月以内に、不安定狭心症、心筋梗塞、脳出血、脳梗塞、活	

		動性の胃・十二指腸潰瘍のいずれか１つ以上の既往を有する患者。 5） 抗痙攣薬の治療を要する痙攣性疾患を有する患者。 6） 胃幽門部狭窄または腸閉塞を有するなど、消化管通過障害を有する患者。 7） 妊娠中、授乳中または妊娠の可能性がある女性または避妊する意思のない患者。 8） 日常生活に支障のある精神病または精神症状を有しており試験への参加が困難と判断される患者。 9） インスリンや経口血糖降下剤のいずれかひとつ以上の治療を受けている糖尿病患者、および登録時の HbA1c（NGSP）が 6.5%以上、HbA1c（JDS）が 6.1%以上を有する患者。なお、規定した検査以外に血糖測定を行い、それによってデキサメタゾンの減量・中止を行う可能性のある患者も除外とする。 10） 登録時点で喫煙習慣がある患者。 11） その他、本試験への参加が不適当と判断された患者。
	Exclusion Criteria	１） Patients with a history of allergy to the drugs and similar compounds used in this study. ２） Patients with nausea and vomiting that require antiemetic measures at the time of registration. ３） Patients who started drug formulation (strong opioid) within 48 hours before registration. ４） Patients with a history of one or more of unstable angina, myocardial infarction, cerebral hemorrhage, cerebral infarction, and active gastric/duodenal ulcer within 6 months before enrollment. ５） Patients with convulsive disorders requiring treatment with anticonvulsants. ６） Patients with gastrointestinal obstruction such as gastric pyloric stenosis or intestinal obstruction. ７） Women who are pregnant, breastfeeding or may be pregnant or are not willing to contracept. ８） Patients who have mental illness or psychiatric symptoms that interfere with daily life and are considered to be difficult to participate in the study. ９） Diabetic patients who have been treated with at least one of insulin and oral hypoglycemic agents, and patients with HbA1c (NGSP) of 6.5% or more and HbA1c (JDS) of 6.1% or more at the time of registration. In addition to the prescribed tests, patients who may measure blood glucose and thereby reduce or discontinue dexamethasone will also be excluded. １０） Patients who have smoking habits at the time of registration. １１） In addition, patients who were judged to be unsuitable for participation in this study.
	年齢下限	20歳
	Age Minimum	20 years old
	年齢上限	なし
	Age Maximum	None
	性別	女性
	Gender	Female
中止基準		研究責任医師、研究分担医師は、以下のような研究対象者の医学的状態の変化により当該研究対象者がこれ以上安全に臨床研究に参加することが出来ないと判断した場合、また、研究対象者及び代諾者からの研究参加取りやめの申し出があった場合は、研究期間のいかなる時期であっても研究対象者の参加を中止しなければならない。研究を中止した場合は、その理由を明らかにして、登録用紙に記入する。

	1. オランザピン(OLZ)の追加投与が必要と判断された場合。 2. 有害事象により試験治療が継続できない場合。 3. 有害事象との関連が否定できない理由により、患者が試験治療の中止を申し出た場合。 4. 有害事象との関連が否定できる理由により、患者が試験治療の中止を申し出た場合(登録後、試験治療開始前の患者拒否の場合を含む)。 5. 登録後の原病の増悪および死亡(登録後治療開始前の悪心・嘔吐の増悪により試験治療が開始できなかった場合を含む)。 6. その他、プロトコール違反が判明、登録後に病理診断変更等により不適格性が判明し治療が変更された場合。 試験治療中止日は、登録後不適格が判明した場合は担当医が不適格と判断した日、それ以外の場合は担当医が試験治療中止と判断した日とする。 中止後のデータは、試験薬との関連性が否定できない有害事象のみ集める。 下記に該当した場合は研究全体を中止する。研究責任医師は、研究を中止した場合には、研究対象者に中止したことを速やかに通知し、適切な医療の提供やその他の必要な措置を講ずる。研究責任医師は、研究を中止したときには、中止及びその理由、結果概要を文書により遅滞なく病院長に報告する。 1) 認定臨床研究審査委員会が研究を継続すべきでないと判断した場合 2) 研究の安全性に疑義が生じた場合 3) 研究の倫理的妥当性や科学的妥当性を損なう事実や情報が得られた場合 4) 研究の実施の適正性や結果の信頼を損なう情報や事実が得られた場合
対象疾患名	乳癌
Health Condition(s) or Problem(s) Studied	Breast Cancer
対象疾患キーワード	乳癌　化学療法誘発悪心嘔吐
Keyword	Breast Cancer, Chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV)
介入の有無	■　あり　　□　なし
介入の内容	AC療法誘発悪心嘔吐に対するオランザピンの予防投与
Intervention(s)	Olanzapine as a prevention of CINV for AC therapy
介入キーワード	制吐療法
Keyword	Antiemetic therapy
主たる評価項目	全期間の完全奏効率 (CR: Complete Response)
Primary Outcome(s)	Complete Response for all course
副次的な評価項目	1. 各期間におけるCR割合　(0-24 h, 25-120 h, 25-168 h and 0-168 h) 2. 各期間における悪心・嘔吐の完全制御割合 (有意な悪心なし、嘔吐なし、かつ救済治療なし) (complete control rate : CC割合) (0-24 h, 25-120 h, 25-168 h and 0-168 h) 3. 各期間における悪心・嘔吐の総制御割合 (悪心なし、嘔吐なし、かつ救済治療なし) (total control rate : TC割合) (0-24 h, 25-120 h, 25-168 h and 0-168 h) 4. 治療奏功期間 (time to treatment failure : TTF) 5. 悪心の程度 (患者自身による4段階カテゴリカル尺度にて評価) 6. 食欲不振の程度 (患者自身による4段階カテゴリカル尺度にて評価) 7. 眠気の程度と生活への影響 (患者自身による4段階カテゴリカル尺度にて評価)

	8. 下記の患者自身による主観的評価（PRO-CTCAE&trade™日本語版を参考にする） 吐き気、嘔吐、集中力の低下、食欲不振、食べ物や飲み物の味がわからない（または、味が変わった）、口の中の乾き、しゃっくり、便秘、下痢をすること（ゆるい便や水っぽい便）、めまい、不眠 9. 有害事象発現割合 10. 制吐療法に対する満足度（患者自身による7段階カテゴリカル尺度にて評価）
Secondary Outcome(s)	1. CR rate for the assessment periods (0-24 h, 25-120 h, 25-168 h and 0-168 h) 2. Complete control rate for the assessment periods (0-24 h, 25-120 h, 25-168 h, 0-120 h and 0-168 h) 3. Total control rate for the assessment periods (0-24 h, 25-120 h, 25-168 h, 0-120 h and 0-168 h) 4. Time to treatment failure 5. Severity of nausea (assessed by the patient's own four-grade categorical scale) 6. Appetite loss (assessed by the patient's own four-grade categorical scale) 7. Sleepiness in the daytime, and the incidence of concentration impairment due to sleepiness (assessed by the patient's own four-grade categorical scale) 8. Subjective evaluation by the patient (refer to PRO-CTCAE & trade Trademark Symbol Japanese version) Nausea, vomiting, concentration impairment, loss of appetite, unclear (or changed taste) taste of food or drink, dry mouth, hiccups, constipation, diarrhea (loose stool or watery) Stool), dizziness, sleeplessness 9. Adverse event occurrence rate 10. Satisfaction with antiemetic therapy (assessed by the patient's own seven-grade categorical scale)

目次

1. 臨床研究の実施体制 1
2. 臨床研究の背景 3
3. 臨床研究の目的 5
4. 対象疾患 5
4.1. 対象疾患 5
4.2. 対象疾患の判断基準 5
5. 臨床研究の方法 5
5.1. 臨床研究デザイン 5
5.2. 臨床研究実施期間 5
5.3. 臨床研究のアウトライン 5
6. 臨床研究の対象者の選択基準及び除外基準 6
6.1. 選択基準 6
6.2. 除外基準 7
7. 研究対象者の登録方法・割付方法 8
7.1. 登録方法 8
7.2. 割付方法 8
7.3. 盲検化 8
8. 研究の中止基準 9
8.1. 研究対象者ごとの中止基準 9
8.2. 臨床研究全体の中止基準 10
9. 臨床研究の対象者に対する治療/介入 10
9.1. 臨床研究に用いる医薬品等の概要 10
10. 投薬・手術・検査等の介入を行う手順 11
10.1. 投薬部位・手術部位・検査部位等 11
10.2. 投薬・手術・検査等の介入を行う時期・期間 11
10.3. 用法・用量、回数、所要時間等 11
10.4. 増量・減量の目安等 12
11. 併用薬及び併用療法 12
11.1. 併用禁止薬及び禁止療法 12
11.2. 併用可能薬・可能療法 13
12. 観察・検査項目及び実施時期，データ収集の方法 14
12.1. 観察・検査スケジュール 14
12.2. 観察・検査項目 14
12.3. 観察・検査方法 15
13. 評価項目 16
13.1. 有効性評価項目 16
13.1.1. 主要評価項目（プライマリーエンドポイント） 16
13.1.2. 副次的評価項目（セカンダリーエンドポイント） 16
13.2. 安全性評価項目 17
14. 疾病等発生時の取り扱い 17
14.1. 疾病等 17
14.1.1. 疾病等の定義 18
14.2. 予測される疾病等 18
14.3. 予測できない疾病等 18

14.4. 重篤度の判断 18
14.5. 重篤な疾病等発生時の研究対象者への対応 18
14.6 疾病等の報告 18
14.7. 救済処置 19
14.7.1. 救済薬の交付、治療方法 19
14.7.2. 急性増悪等緊急時の処置 19
15. 統計学的事項 19
15.1. 目標症例数および設定根拠 19
15.2. 解析対象集団 20
15.3. 集計・解析方法 20
15.4. 欠落、不採用及び異常データの取扱いの手順 21
15.5. 当初の統計的な解析計画を変更する場合の手順 21
15.6. 中間解析と研究の早期中止 21
15.7. その他、探索的解析 21
16. 原資料等の閲覧 21
17. 品質管理及び品質保証 21
17.1. モニタリング及び監査 21
17.1.1. モニタリング 21
17.1.2. 監査 24
17.2. データマネジメント 25
18. 倫理的な配慮 25
18.1. 遵守すべき諸規則 25
18.2. 研究対象者の個人情報及びプライバシーの保護 25
19. 臨床研究の対象者に対する説明及び同意を得る方法 26
19.1. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益の要約 26
19.2. 予測される利益 26
19.3. 予測される危険と不利益及びそれらを最小化する対策 26
19.4. 同意を得る手順 26
19.5. 同意説明文書の内容 26
20. 記録（データを含む。）の取扱い及び保存 27
20.1. 他機関への試料・情報の提供の有無 27
20.1.1 他機関への試料・情報の提供の有無 27
20.1.2 試料・情報の保管及び廃棄の方法 27
20.2. 研究に係る試料及び情報等の保管 27
20.3. 研究対象者から取得された試料・情報の二次利用について 28
21. 研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られた場合の研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の開示について 28
22. 臨床研究の実施に係る金銭の支払及び補償 28
22.1. 保険への加入の有無とその内容 28
22.2. 健康被害に対する補償・賠償 28
22.3. 予測される医療費（研究対象者の負担） 28
22.4. 研究対象者に対する金銭の支払、医療費の補助 28
23. 臨床研究に関する情報の公表 28
23.1. 研究に関する登録 28
23.2. 研究に関する情報の更新 28
23.3. 研究成果の帰属と結果の公表 28
24. 臨床研究の適正な実施のために必要な事項 29
24.1. 本臨床研究に対する医薬品等製造販売業者等による研究資金の提供等 29

24.2.　研究資金の拠出元 29
24.3.　利益相反 29
25. 症例報告書（CRF）の取り扱い 29
26. 研究実施計画書の改訂 29
27. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応 29
28. 研究実施後における研究対象者への医療の提供に関する対応 30
29. 参考資料、文献リスト 30

1. 臨床研究の実施体制

■ 研究代表医師・薬剤師

研究代表医師/共同研究代表者:齊藤光江
順天堂大学医学部大学院医学研究科 乳腺腫瘍学講座
住所:〒113-8421 東京都文京区本郷 2 丁目 1 番 1 号
TEL: 03-3813-3111 (内線:5855)
E-mail:mitsue@juntendo.ac.jp

共同研究代表者:飯原大稔
岐阜大学医学部附属病院 薬剤部
住所:〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸 1 番 1
TEL:058-230-6000(内線:6963)
E-mail:dai0920@gifu-u.ac.jp

■ 実施医療機関及び研究責任医師

順天堂大学医学部附属順天堂医院 乳腺科 教授 齊藤光江
住所:〒113-8431 東京都文京区本郷 3 丁目 1 番 3 号
TEL: 03-3813-3111 (内線:5855) E-mail:mitsue@juntendo.ac.jp

札幌医科大学附属病院 消化器・総合、乳腺・内分泌外科 講師 九冨五郎
住所:〒060-8543 札幌市中央区南 1 条西 16 丁目 291 番地
電話番号:011-611-2111 E-mail: kutomi@sapmed.ac.jp

岩手医科大学附属病院 外科 助教 石田和茂
住所:〒028-3695 岩手県紫波郡矢巾町医大通二丁目 1 番 1 号
電話番号:019-613-7111 E-mail:kishiday@iwate-med.ac.jp

順天堂大学医学部附属浦安病院 乳腺外科 先任准教授 藤田知之
住所:〒279-0021 千葉県浦安市富岡 2 丁目 1 番 1 号
電話番号:047-353-3111 E-mail:tfujita@juntendo-urayasu.jp

順天堂大学医学部附属静岡病院 外科 准教授 田中顕一郎
住所:〒410-2295 静岡県伊豆の国市長岡 1129 番地
電話番号:055-948-3111 E-mail:kn-tanaka@juntendo.ac.jp

順天堂大学医学部附属練馬病院 乳腺外科 先任准教授 中井克也
住所:〒177-8521 東京都練馬区高野台 3-1-10
電話番号:03-5923-3111 E-mail:nakai@juntendo.ac.jp

静岡県立総合病院 乳腺外科 部長 常泉道子
住所:〒420-8527 静岡市葵区北安東 4 丁目 27 番 1 号
電話番号:054-247-6111 E-mail:m-tsuneizumi@i.shizuoka-pho.jp

岐阜大学医学部附属病院 乳腺外科 科長 二村学
住所:〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸 1 番 1

電話番号:058-230-6231　E-mail:mfutamur@gifu-u.ac.jp

鳥取大学医学部附属病院　　乳腺内分泌外科　助教　若原誠
住所:〒683-8504 鳥取県米子市西町 36 番地 1
電話番号:0859-33-6737　E-mail:m-wakahara@tottori-u.ac.jp

筑波大学附属病院　　乳腺・甲状腺・内分泌外科　准教授、病院教授　坂東裕子
住所:〒305-8576 茨城県つくば市天久保 2 丁目 1 番地 1
電話番号:029-853-3900　E-mail:bando@md.tsukuba.ac.jp

東邦大学医療センター大森病院　　乳腺外科　診療部長　緒方秀昭
住所:〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1
電話番号:03-3762-4151　E-mail:ogatah@med.toho-u.ac.jp

四国がんセンター　　乳腺外科　　部長　青儀健二郎
住所:〒791-0280 愛媛県松山市南梅本町甲 160 番
電話番号:089-999-1111　E-mail:aogi.kenjiro.zx@mail.hosp.go.jp

国立がん研究センター東病院　腫瘍内科　　科長　向原徹
住所:〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1
電話番号:04-7133-1111　E-mail:tmukohar@east.ncc.go.jp

国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院　腫瘍内科　科長　米盛　勧
住所:〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
電話番号:03-3542-2511　E-mail:kyonemor@ncc.go.jp

東京医科大学病院　乳腺科　助教　河手　敬彦
住所:〒160-0023　東京都新宿区西新宿6-7-1
電話番号:03-3342-6111　E-mail:kawa-t@tokyo-med.ac.jp

■ 研究分担医師・薬剤師

「研究分担医師リスト」参照

■ 研究事務局責任者

尾関理恵
順天堂大学医学部乳腺腫瘍学講座
住所:〒113-8421　東京都文京区本郷 2 丁目 1 番 1 号
TEL:03-3813-3111(内線: 5855)
E-mail:jtopb_dc@juntendo.ac.jp

■ 統計解析責任者

下川元継
山口大学大学院医学系研究科医学統計学分野
〒755-8505 山口県宇部市南小串 1-1-1 0836-22-2111
E-mail: moto@yamaguchi-u.ac.jp

■ データマネジメント責任者

尾関理恵
順天堂大学医学部乳腺腫瘍学講座
住所：〒113-8421　東京都文京区本郷 2 丁目 1 番 1 号
TEL：03-3813-3111（内線：5855）

■ **モニタリング責任者**
藤林　和俊
順天堂大学医学部附属順天堂医院　臨床研究・治験センター　臨床研究支援室　室長
住所：〒113-8431　東京都文京区本郷 3-1-3
TEL: 03-3814-5672(内線：3832)

■ **監査責任者**
眞野　訓
順天堂大学医学部附属順天堂医院　臨床研究・治験センター　信頼性保証室　室長
住所：〒113-8431　東京都文京区本郷 3-1-3
TEL: 03-3830-5672（内線：3832）

■ **割り付け責任者**
柳澤尚武
順天堂大学医学部附属順天堂医院　臨床研究・治験センター　臨床研究支援室
住所：〒113-8421　東京都文京区本郷 2-1-1
TEL: 03-3814-5672　直通、03-3813-3111(内線：3832)

■ **医薬品管理および調整管理実務担当者**
馬場喜弓
順天堂大学医学部附属順天堂医院　薬剤部
住所：〒113-8431　東京都文京区本郷 3-1-3
TEL：03-3813-3111(内線：5123)

2. 臨床研究の背景

乳癌の標準治療であるアントラサイクリン／シクロホスファミド療法（以下、「AC 療法」）に対する制吐療法は、セロトニン受容体拮抗薬（5- hydroxytryptamine 3 receptor antagonist：以下「5-HT_3RA」）、ニューロキニン 1 受容体拮抗薬（neurokinin 1：NK_1RA）、DEX の 3 剤併用療法が、国際癌サポーティブケア学会（Multinational Association of Supportive Care in Cancer：以下「MASCC」／欧州臨床腫瘍学会（European Society for Medical Oncology：以下「ESMO」））[1]、米国総合がんネットワーク（National Comprehensive Cancer Network：以下「NCCN」）[2]、日本癌治療学会[3]など、国内外のガイドラインで推奨されている。しかしながら、標準制吐療法においても悪心・嘔吐の完全抑制割合（嘔吐なし、かつ救済治療なし）（complete response rate: CR 割合）は 4 割～5 割程度の予防効果しか認めないため、さらなる改善が求められている[4-6]。

表 1. AC 療法を投与される乳癌患者を対象とした 5-HT_3RA＋NK_1RA＋DEX 併用制吐療法の効果

試験名	化学療法	N	急性期の対策	遅発期の対策	全期間のCR	P値	文献
TTT試験	AC	245	GRN(40μg/kg iv) DEX(9.9mg iv) APR(125mg po)	APR(80mg po) day2-3	46.9%	-	[4]
		246	PALO(0.75mg iv) DEX(9.9mg iv) APR(125mg po)	APR(80mg po) day2-3	52.9%		
WJOG6811B	AC	120	GRN(1mg iv) DEX(12mg iv) FOS-APR(150mg iv)	DEX(4mg po) day2 DEX(8mg po) day3	54.9%	P>0.05	[5]
		121	PALO(0.75mg iv) DEX(12mg iv) FOS-APR(150mg iv)	DEX(4mg po) day2 DEX(8mg po) day3	54.9%		
Ito et al	AC (サブ解析)	155	PALO(0.75mg iv) DEX(12mg iv) APR(125mg po) or FOS-APR(150mg iv)	APR(80mg po) day2-3 (day1にAPR使用時)	40.0%	P=0.006	[6]
		151	PALO(0.75mg iv) DEX(12mg iv) APR(125mg po) or FOS-APR(150mg iv)	APR(80mg po) day2-3 (day1にAPR使用時) DEX(8mg po) day2-3	44.1%		

GRN：グラニセトロン、DEX：デキサメタゾン、APR:アプレピタント、FOS-APR：ホスアプレピタント

オランザピン（olanzapine: 以下、「OLZ」）はチエノベンゾジアゼピン系の非定型抗精神病薬であり、統合失調症の陽性症状のみならず、陰性症状や認知機能障害に有効である。さらに、双極性障害における躁症状およびうつ症状の改善にも有効である。OLZ は多元受容体作用精神病薬に分類され、ドパミン（D_1、D_2、D_3、D_4）受容体のみならず、セロトニン（5-TH_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_3、5-HT_6）受容体、ヒスタミン H_1 受容体、ムスカリン（m_1、m_2、m_3、m_4）受容体など様々な受容体に対して親和性を有する[7]。これらの作用から、オランザピンは抗がん薬による悪心・嘔吐の改善に活用できる可能性があり、海外では OLZ の有効性を検証する比較試験がいくつか実施され、悪心・嘔吐の改善効果が証明されている[8-12]。Navari らは、現在の標準制吐療法である 5-HT_3RA＋APR＋DEX に対する OLZ（10mg/日）の上乗せ効果を、高度催吐性リスク抗がん薬（high emetogenic chemotherapeutic agent:以下「HEC」）が投与された患者を対象として報告している[13]。本試験において標準制吐療法に OLZ（10mg/日）を加えた制吐対策は、標準制吐療法にプラセボを加えた群と比較して全期間（抗がん薬投与開始から 120 時間以内）における CR 割合を有意に改善した（プラセボ群 40.6% vs OLZ 群 63.6%、P<0.001）ことを受け、米国臨床腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology：以下「ASCO」）[14]、MASCC／ESMO、NCCN のガイドラインにおいては OLZ を使用した制吐対策が標準療法ひとつとして位置付けられた。一方、MASCC／ESMO ガイドラインにおいては OLZ10mg の用量では患者への鎮静作用が懸念となり得る旨が記載されており、標準対策への OLZ の追加用量については、検討の余地が残る。

海外における制吐薬としての OLZ の用量は 10mg が用いられているが、本邦においては 5mg の有効性が広く検討されている。関西臨床腫瘍学会（Kansai Clinical Oncology Group：以下「KCOG」）により HEC であるシスプラチンが投与される婦人科癌患者を対象に、パロノセトロン（palonosetron：以下「PALO」）、APR、DEX＋OLZ（5mg）の有効性および安全性を評価する第Ⅱ相試験が実施され、主要評価項目である CR 割合は 92.5%（95%CI:79.6%-98.4%）であり、有効性がしめされた[15]。また、静岡がんセンターの呼吸器内科ではシスプラチンが投与される肺癌患者を対象として、PALO＋APR＋DEX＋OLZ（5mg）の有効性および安全性を評価する第Ⅱ相試験が実施されている。主要評価項目である CR 割合は 83%（95%CI:66%-93%）であり、有効性がしめされた[16]。HEC と中等度催吐性抗がん薬が投与される患者を対象とした試験としては、札幌医科大学と東札幌病院の二施設共同で実施された 5-HT_3RA＋APR＋DEX に対する OLZ（5mg）の上乗せの意義を検証する二重盲検ランダム化比較試験が実施されている[17]。全期間における CR 割合は OLZ 群で優れていた（プラセボ群 68% vs OLZ 群 100%）ものの、症例数が全体で 44 例と少ない。シスプラチンを対象とした PALO＋APR＋DEX に OLZ（5mg）または OLZ（10mg）を追加することの有効性と安全性を評価した第Ⅱ相二重盲検ランダム化比較試験が、国立がんセンター中央病院を中心とした 6 施設の共同試験で実施され、主要評価項目である遅発期 CR 割合は OLZ（10mg）群で 77.6%（80%CI:70.3%-83.8%）、OLZ（5mg）群で 85.7%（80%CI:79.2%-90.7%）であった。また有害事象である眠気は、OLZ（10mg）群で 53.4%、OLZ（5mg）群で 45.5%であった[18]。このことから、シスプラチンにおける抗がん薬投与を受ける日本人においては OLZ（5mg）が有望な投与量とされ、日本医療研究開発機構（AMED）委託研究開発費・革新的がん医療実用化研究事業「化学療法誘発性悪心・嘔吐に対する新たな制吐療法開発研究」として「シスプラチンを含む高度催吐性化学療法による化学療法誘発性悪心・嘔吐の予防に対する標準制吐療法＋オランザピン 5mg の有用性を検証するプラセボ対照二重盲検ランダム化第Ⅲ相試験 J-SUPPORT1604（NCCH1604）」が実施され、OLZ（5mg）は主要評価項目である遅発期 CR 割合を有意に改善した（プラセボ

群 65.8% vs OLZ 群 79.1%、P<0.001）ことが報告されている[19]。一方、本邦における OLZ（5mg）の有効性および安全性の検証において AC 療法が実施された患者は、Mizukami らの OLZ（5mg）群 22 例中わずか 5 例のみであり、AC 療法における OLZ （5mg）については、有用性の検討が不十分であると考える。

本邦において、OLZ は、抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）に対する適応に関して、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、公知申請への該当性に係る報告書が取りまとめられ、2017 年 6 月 9 日開催の薬事・食品衛生審議会第一部会において事前評価が行われ、公知申請を行って差し支えないと判断され、保険適用の対象となった。また 2017 年 12 月 25 日付で当該適応に関する製造販売承認事項一部変更申請が承認されたことから、実臨床での使用の増加が予想される。その為、AC 療法に対する OLZ の有用性を検討することは急務であり、本研究の必要性は高いと考える。なお、抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）に対する OLZ の承認用法・用量は、「他の制吐剤との併用において、通常、成人には OLZ として 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増量するが、1 日量は 10mg を超えないこと。」とされている。

3. 臨床研究の目的

本研究は、乳癌患者を対象とし、AC 療法における標準制吐療法である、PALO、APR、DEX に OLZ を併用することが、全期間（アントラサイクリン投与開始から 120 時間以内）の悪心・嘔吐の CR 割合において標準制吐療法よりも優れていることを検証する。

4. 対象疾患

4.1. 対象疾患

AC 療法による初回がん化学療法を受ける予定の女性乳がん患者

4.2. 対象疾患の判断基準

AC 療法の定義は、AC, EC, FEC, CAF の総称である。
A: ドキソルビシン（doxorubicin：以下「DXR」）
E: エピルビシン（epirubicin：以下「EPI」）
C: シクロホスファミド（cyclophosphamide：以下「CPA」）
F: フルオロウラシル（fluorouracil：以下「5FU」）

AC: DXR (60mg/m^2) + CPA (600mg/m^2)
EC: EPI (90mg/m^2) + CPA (600mg/m^2)
FEC: 5FU (500mg/m^2) + EPI (100mg/m^2) + CPA (500mg/m^2)
CAF: CPA (500mg/m^2) + DXR (50mg/m^2) + 5FU (500mg/m^2)
（注）抗がん薬はアントラサイクリンを最初に投与する。

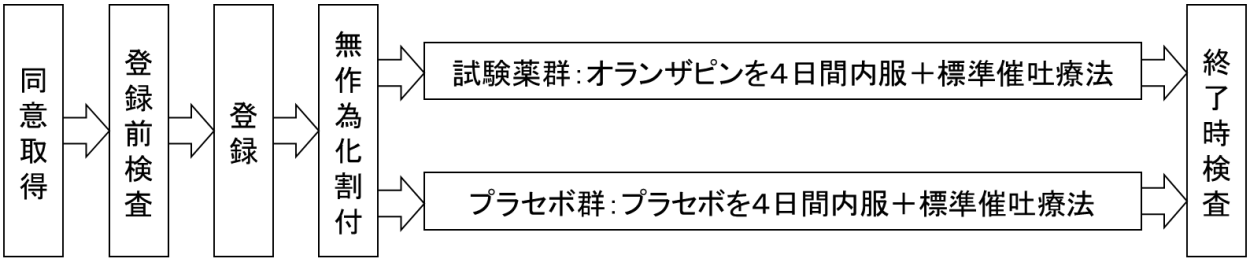
5. 臨床研究の方法

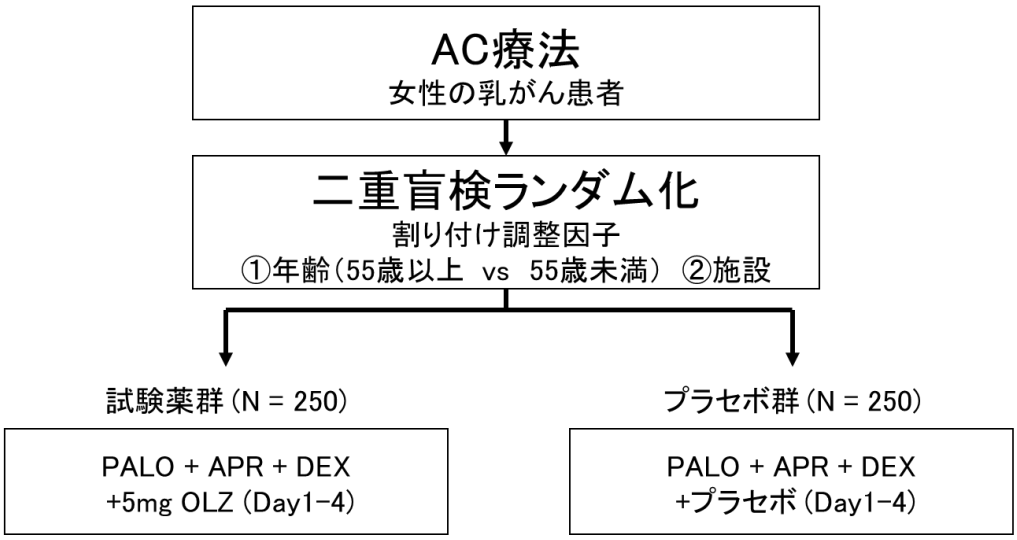
5.1. 臨床研究デザイン

5.2. 研究実施期間

研究実施期間：jRCT 公表日から 2025 年 3 月 31 日まで
症例登録期間：jRCT 公表日から 2023 年 3 月 31 日まで

5.3. 臨床研究のアウトライン





AC療法

AC: DXR (60mg/m^2) + CPA (600mg/m^2)　　1クール：3 週間
ddAC: DXR (60mg/m^2) + CPA (600mg/m^2)　1クール：2 週間
EC: EPI (90mg/m^2) + CPA (600mg/m^2)　　1 クール:3 週間
ddEC: EPI (90mg/m^2) + CPA (600mg/m^2)　　1 クール:2 週間
FEC: 5FU (500mg/m^2) + EPI (100mg/m^2) + CPA (500mg/m^2) 1 クール:3 週間
CAF: CPA (500mg/m^2) + DXR (50mg/m^2) + 5FU (500mg/m^2) 1 クール:3 週間

PALO: パロノセトロン、APR: アプレピタント、DEX: デキサメタゾン、OLZ: オランザピン

6. 臨床研究の対象者の選択基準及び除外基準

下記の選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない研究対象者を対象とする。

6.1. 選択基準

1） Stage Ⅰ ～Ⅲ までの原発性乳癌患者
2） AC 療法を受ける予定である。
3） 女性である。
4） 登録日の年齢が 20 歳以上である。
5） ECOG performance status（PS）が 0-1 である。
6） 中等度催吐性リスク以上の抗がん薬を含む化学療法歴がない。

7） 登録前 48 時間以内に、以下の併用薬のいずれも使用していない。

選択的セロトニン再取り込阻害剤（SSRI）	フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン、エスシタロプラム
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込阻害薬（SNRI）	ミルナシプラン、デュロキセチン、ベンラファキシン
セロトニン・ドパミン遮断薬（SDA）	リスペリドン、パリペリドン、ペロスピロン、ブロナンセリン、ルラシドン
多元受容体作用抗精神病薬（MARTA）	クロザピン、オランザピン、クエチアピン
NK_1受容体拮抗薬	アプレピタント、ホスアプレピタント、ホスネツピタント
5-HT_3受容体拮抗薬	グラニセトロン、オンダンセトロン、アザセトロン、トロピセトロン、ラモセトロン、インジセトロン、パロノセトロン
副腎皮質ステロイド	すべて（ただし、外用剤は除く）
抗ドパミン薬	メトクロプラミド、ドンペリドン
フェノチアジン系精神安定剤	プロクロルペラジン、ペルフェナジン
抗ヒスタミン薬	マレイン酸クロルフェニラミン、ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリナート、ヒドロキシジン、プロメタジン
ベンゾジアゼピン系薬剤（チエノジアゼピン系も含む）	すべて※
バルビツール酸系	プリミドン、フェノバール、フェノバルビタール
その他	ハロペリドール、ドロペリドール、スコポラミン、ピモジド、クラリスロマイシン、ケトコナゾール、イトラコナゾール、リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、フルボキサミン、シプロフロキサシン、スポレキサント、ラメルテオン

※ベンゾジアゼピン系薬剤（エチゾラム、クロチアゼパム等を含む）は併用禁止。
ただし不眠改善を目的とする以下の睡眠薬については1日1回までの投与を許容する。
・超短時間型睡眠薬（トリアゾラム、ゾピクロン、エスゾピクロン、ゾルピデム）
・短時間型睡眠薬（ブロチゾラム、ロルメタゼパム、リルマザホン）
ただし、試験薬内服にて眠気を催す可能性があり、試験薬投与初日については上記睡眠薬を原則併用しない。上記睡眠薬を併用する場合は、事前に試験薬内服による眠気の程度を評価してから使用することとし、中途覚醒時のふらつき等に十分注意すること。

8） 登録前 1 カ月以内の最新の検査値が、以下の全てを満たす。
（ア） T-bil≦2.0mg/dL
（イ） AST≦100U/L
（ウ） ALT≦100U/L
9） 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

［設定根拠］
1） Stage 0 は化学療法を要さず、stage IV は推奨される薬物療法メニューが異なるため。
2） 高度催吐性抗がん剤の制吐療法の検証にて
3） 男性は嘔吐事象のリスクが異なるため
4） 自身の判断で同意が得られる年齢とした
5） PS が悪いと、AC 療法の適応にならないため
6） 予期性嘔吐を回避するため
7） 悪心嘔吐に影響を与える薬剤を併用することで、試験結果に影響が及ぶため
8） 肝機能障害は、試験薬の薬効に影響を与えるため
9） 説明と同意は必須であるから

6.2. 除外基準

1） 本試験で使用する薬剤および類似化合物に対しアレルギーの既往歴を有する患者。
2） 登録時に制吐剤による処置を必要とする悪心・嘔吐を有する患者。

3） 登録前 48 時間以内に麻薬製剤（強オピオイド）を開始した患者。
4） 登録前 6 か月以内に、不安定狭心症、心筋梗塞、脳出血、脳梗塞、活動性の胃・十二指腸潰瘍のいずれか 1 つ以上の既往を有する患者。
5） 抗痙攣薬の治療を要する痙攣性疾患を有する患者。
6） 胃幽門部狭窄または腸閉塞を有するなど、消化管通過障害を有する患者。
7） 妊娠中、授乳中または妊娠の可能性がある女性または避妊する意思のない患者。
8） 日常生活に支障のある精神病または精神症状を有しており試験への参加が困難と判断される患者。
9） インスリンや経口血糖降下剤のいずれかひとつ以上の治療を受けている糖尿病患者、および登録時の HbA1c（NGSP）が 6.5%以上、HbA1c（JDS）が 6.1%以上を有する患者。なお、規定した検査以外に血糖測定を行い、それによってデキサメタゾンの減量・中止を行う可能性のある患者も除外とする。
10）登録時点で喫煙習慣がある患者。
11）その他、本試験への参加が不適当と判断された患者。

［設定根拠］

1） 安全に試験を遂行するため

2） ～7） 悪心嘔吐に影響を与えるため

8） 理解や協力が得られる必要があるため

9)～10） オランザピンが悪化を誘発するため

7. 研究対象者の登録方法・割付方法

7.1. 登録方法

1）研究責任（分担）医師は、選択基準及び除外基準に基づいた適合条件に合致している者から、被験者の自由意思に基づく文書同意を得る。
2）研究責任（分担）医師は、研究参加の同意が取得された被験者について、適格性確認票に必要事項を記入の上、EDC登録システム（REDCap）に入力する。（REDCap への入力は研究協力者が行っても差し支えない。）
3）症例登録センターでは、登録された被験者が選択基準及び除外基準に基づいた適合条件に合致していることが確認された場合、研究責任医師らに施設登録番号（REDCap 入力時に自動付番される）と割付番号をメールにて知らせる。適格性確認票は各施設で適切に管理する。

・ 症例登録に関する問い合わせ先
症例登録センター
順天堂大学医学部乳腺腫瘍学講座
住所：〒113-8421 東京都文京区本郷 2 丁目 1 番 1 号
TEL： 03-3813-3111（内線： 5855）
平日: 9 時～17 時（祝祭日、土曜・日曜、年末年始は休業）
E-mail：jtopb_dc@juntendo.ac.jp

7.2. 割付方法

割付方法は、年齢（55 歳以上 vs 55 歳未満）と参加施設を割付因子とした、層別置換ブロック法で行う。割付表は割付責任者が作成する。研究代表施設の割付情報担当者は、受領した割付表を開鍵まで他者に見られないよう、適切に保管する。

被験者の割付は、症例登録センターで、適格基準等の確認を行った後、登録順に割付られる。

7.3. 盲検化

盲検化の方法

本試験の盲検化はプラセボを作成しておこなう。患者、担当医、および臨床研究コーディネーター（CRC）の役割を果たす医療者（臨床試験担当者）が割付情報を知ることがないよう、盲検性を保ち実施する。その為に必要なスタッフの呼称および役割を下記のとおり定める。

（1）割付情報担当者

割付情報を知りうる**非盲検スタッフ**

割付責任者からから送付される割付表を受け取る者であり、研究代表施設の医薬品管理および調整管理実務担当者が担当する。

（2）調剤担当薬剤師

割付情報を知らない**盲検スタッフ**

割付番号に従い、試験薬の調剤を行う者であり、薬剤師の中から予め定める。

（3）研究責任医師

割付情報を知らない**盲検スタッフ**

本試験においてインフォームド・コンセント、登録適格性確認、患者登録を行う。院内の実施体制の確立や研究事務局との情報交換を行う等、本試験が円滑に実施されるよう努める。

（4）研究分担医師

割付情報を知らない**盲検スタッフ**

本試験においてインフォームド・コンセント、登録適格性確認、患者登録を行う。試験薬の処方等を担当し、臨床試験担当者らと協力して試験の円滑な実施に努める。

緊急時の開錠（key open）

原則として、全てのデータが固定されるまで開錠はしない。ただし、試験期間中に重篤な有害事象等の理由により、患者の安全確保をするため試験薬の内容を知る必要があると考慮された場合、研究代表医師/共同研究代表者および研究事務局は開錠の必要性について協議する。協議の結果、開錠の必要性があると判断された場合は、その旨を当該施設の研究責任医師/施設コーディネーターに連絡し、研究事務局は試験薬の内容を開示する。

8. 研究の中止基準

8.1. 研究対象者ごとの中止基準

研究責任医師、研究分担医師は、以下のような研究対象者の医学的状態の変化により当該研究対象者がこれ以上安全に臨床研究に参加することが出来ないと判断した場合、また、研究対象者及び代諾者からの研究参加取りやめの申し出があった場合は、研究期間のいかなる時期であっても研究対象者の参加を中止しなければならない。研究を中止した場合は、その理由を明らかにして、登録用紙に記入する。

1. OLZ の追加投与が必要と判断された場合。
2. 有害事象により試験治療が継続できない場合。
3. 有害事象との関連が否定できない理由により、患者が試験治療の中止を申し出た場合。
4. 有害事象との関連が否定できる理由により、患者が試験治療の中止を申し出た場合（登録後、試験治療開始前の患者拒否の場合を含む）。
5. 登録後の原病の増悪および死亡（登録後治療開始前の悪心・嘔吐の増悪により試験治療が開始できなかった場合を含む）。
6. その他、プロトコール違反が判明、登録後に病理診断変更等により不適格性が判明し治療が変更された場合。

試験治療中止日は、登録後不適格が判明した場合は担当医が不適格と判断した日、それ以外の場合は担当医が試験治療中止と判断した日とする。

中止後のデータは、試験薬との関連性が否定できない有害事象のみ集める。

8.2. 臨床研究全体の中止基準

下記に該当した場合は研究全体を中止する。研究責任医師は、研究を中止した場合には、研究対象者に中止したことを速やかに通知し、適切な医療の提供やその他の必要な措置を講ずる。研究責任医師は、研究を中止したときには、中止及びその理由、結果概要を文書により遅滞なく病院長に報告する。

1) 認定臨床研究審査委員会が研究を継続すべきでないと判断した場合
2) 研究の安全性に疑義が生じた場合
3) 研究の倫理的妥当性や科学的妥当性を損なう事実や情報が得られた場合
4) 研究の実施の適正性や結果の信頼を損なう情報や事実が得られた場合

9. 臨床研究の対象者に対する治療/介入

9.1. 臨床研究に用いる医薬品等の概要

研究事務局にて試験薬を以下の通り用意し、医薬品管理および調整管理実務担当者より各施設に配布する。

オランザピン錠 5mg「サワイ」は市販品を購入する。オランザピン錠 5mg「サワイ」プラセボは沢井製薬株式会社より有償で提供を受ける。

沢井製薬株式会社（Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.）
〒532-0003 大阪市淀川区宮原 5 丁目 2-30
TEL:06-6105-5711

オランザピン錠 5mg「サワイ」：1錠中にオランザピン 5mg を含有する。
添加物として、カルナウバロウ、酸化チタン、ステアリン酸 Mg、タルク、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロースを含有する。
投与経路；経口
効能又は効果；統合失調症、双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善、抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)
用法及び用量；抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）： 他の制吐剤との併用において、通常、成人にはオランザピンと して5mg を1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増量するが、1日量は 10mg を超えないこと。向精神薬として用いる場合は、1日量 20mg を超えないこと。
有効性安全性に関する知見；
当該医薬品投与の利益、不利益；悪心・嘔吐を抑えられる可能性がある点が利益、副作用として、以下に挙げる重大なもの以外に、高齢者にふらつき、長期使用で高血糖が起こりうることが不利益となりうる。
重大な副作用（頻度不明） ⑴高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡 ⑵低血糖 ⑶ 悪性症候群（Syndrome malin）⑷肝機能障害、黄疸 ⑸痙攣 ⑹遅発性ジスキネジア ⑺横紋筋融解症 ⑻麻痺性イレウス ⑼無顆粒球症、白血球減少 （10） 肺塞栓症、深部静脈血栓症 ⑾薬剤性過敏症症候群
貯法；室温保存

詳細は添付文書参照

オランザピン錠 5mg「サワイ」プラセボ：1錠中に乳糖 5mg を含有する。
添加物として、カルナウバロウ、酸化チタン、ステアリン酸 Mg、タルク、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロースを含有する。

貯法；室温保存

本試験は以下の薬品を使用する。

アプレピタントまたはホスアプレピタント等
詳細は添付文書参照

パロノセトロン等
詳細は添付文書参照

デキサメタゾン等
詳細は添付文書参照

10. 投薬・手術・検査等の介入を行う手順

10.1. 投薬部位・手術部位・検査部位等

経口投与

10.2. 投薬・手術・検査等の介入を行う時期・期間

治療介入期間
AC 療法開始後 4 日間、試験薬を1日 1 回内服する。観察期間は2クール目開始直前までとする。

10.3. 用法・用量、回数、所要時間等

1） 用法・用量
（ア）試験薬群（A 群）：PALO＋APR＋DEX+OLZ
AC 療法投与日の day1 から day4 まで、オランザピン錠 5mg「サワイ」1 錠を、1 日 1 回夕食後に投与する（day1 については抗がん薬投与終了後 5 時間以内かつ夕食前に投与する）。

（イ）プラセボ群（B 群）：PALO＋APR＋DEX+プラセボ
AC 療法投与日の day1 から day4 まで、オランザピン錠 5mg「サワイ」プラセボ 1 錠を、1 日 1 回夕食後に投与する（day1 については抗がん薬投与終了後 5 時間以内かつ夕食前に投与する）。

2） 投与回数
（ア） 試験薬群（A 群）：PALO＋APR＋DEX+OLZ

<APR を経口投与する場合（イメンド®カプセルを使用する場合）>

投与群	治療内容				
A群（試験薬群）	薬品名	day1	day2	day3	day4
	OLZ（p.o.）	5mg	5mg	5mg	5mg
	APR（p.o.）	125mg	80mg	80mg	−
	PALO(i.v.)	0.75mg	−	−	−
	DEX(i.v.)	9.9mg	−	−	−

<ホスアプレピタント（fosaprepitant：以下「Fos−APR」）を静脈内投与する場合（プロイメンド®点滴静注を使用する場合）>

投与群	治療内容				
A群 （試験薬群）	薬品名	day1	day2	day3	day4
	OLZ（p.o.）	5mg	5mg	5mg	5mg
	Fos-APR(i.v.)	150mg	−	−	−
	PALO(i.v.)	0.75mg	−	−	−
	DEX(i.v.)	9.9mg	−	−	−

（イ） プラセボ群（B 群）：PALO＋APR＋DEX+プラセボ

<APR を経口投与する場合（イメンド®カプセルを使用する場合）>

投与群	治療内容				
B群 （プラセボ群）	薬品名	day1	day2	day3	day4
	プラセボ（p.o.）	1錠	1錠	1錠	1錠
	APR（p.o.）	125mg	80mg	80mg	−
	PALO(i.v.)	0.75mg	−	−	−
	DEX(i.v.)	9.9mg	−	−	−

<ホスアプレピタント Fos-APR を静脈内投与する場合（プロイメンド®点滴静注を使用する場合）>

投与群	治療内容				
B群 （プラセボ群）	薬品名	day1	day2	day3	day4
	プラセボ（p.o.）	1錠	1錠	1錠	1錠
	Fos-APR(i.v.)	150mg	−	−	−
	PALO(i.v.)	0.75mg	−	−	−
	DEX(i.v.)	9.9mg	−	−	−

- APR の場合：day1 の「APR カプセル 125mg」は抗がん薬投与の少なくとも 60 分前までに投与する。day2-3 の「APR カプセル 80mg」は起床時投与する。
- Fos-APR の場合：day1 の「Fos-APR 点滴静注 150mg」は抗がん薬投与の少なくとも 60 分前までに投与を開始する。
- PALO：抗がん薬投与の少なくとも 30 分前までに投与を開始する。
- DEX：day1 の DEX は規定量を抗がん薬投与の少なくとも 30 分前までに投与を開始する。
- OLZ またはプラセボ：1 日 1 回夕食後（食事がとれない場合は、普段に夕食を取る時間）に投与する（day1 については抗がん薬投与終了後 5 時間以内かつ夕食前に投与する）。

試験期間に入院をしていない患者に対してはレスキュー薬としてメトクロプラミド、ドンペリドン、プロクロルペラジンのいずれかを予め処方し、使用方法を説明しておく。入院患者においても、最初に用いるレスキュー薬はメトクロプラミド、ドンペリドン、プロクロルペラジンとする。

10.4. 増量・減量の目安等

本試験薬の増量や減量はしない。

11. 併用薬及び併用療法

11.1. 併用禁止薬及び禁止療法

プロトコールで使用する APR（Fos-APR）、PALO 以外、以下のいずれの薬剤も投与しない。

1） NK_1RA
2） $5\text{-}HT_3RA$
3） AC 療法開始 48 時間前から 120 時間経過後まではアドレナリンを使用しない。
4） AC 療法開始 48 時間前から 120 時間経過後までは以下のいずれの薬剤も投与しない。
   1. 選択的セロトニン再取り込阻害剤（SSRI）およびセロトニン・ノルアドレナリン再取り込阻害薬（SNRI）

2. セロトニン・ドパミン遮断薬（SDA）および多元受容体作用抗精神病薬（MARTA）ただし、試験治療のOLZ は除く
3. CYP3A4 の基質、阻害剤、誘導剤（APR および Fos-APR と薬物相互作用の可能性のある以下の薬剤）
   ・CYP3A4 の基質、阻害剤
   ピモジド・クラリスロマイシン・ケトコナゾール・イトラコナゾール
   ・CYP3A4 の誘導剤
   バルビツール酸系薬（プリミドン、フェノバール、フェノバルビタール）、リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン
4. CYP1A2 の阻害剤（OLZ と薬物相互作用の可能性のある以下の薬剤）
   フルボキサミン、シプロフロキサシン（試験治療中に細菌感染の予防目的でキノロン系抗菌薬の予防投与を開始する場合、CYP1A2 の阻害作用を持たないレボフロキサシンで代用することについて検討すること）
5. 麻薬製剤（強オピオイド）の新たな使用（増量、レスキューは可）
6. 表に示す薬剤の使用は禁止する（ただし、試験治療に従い薬剤を投与する場合、救済治療として用いるメトクロプラミド、ドンペリドン、プロクロルペラジンはこの限りではない）。

選択的セロトニン再取り込阻害剤（SSRI）	フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン、エスシタロプラム
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込阻害薬（SNRI）	ミルナシプラン、デュロキセチン、ベンラファキシン
セロトニン・ドパミン遮断薬（SDA）	リスペリドン、パリペリドン、ペロスピロン、ブロナンセリン、ルラシドン
多元受容体作用抗精神病薬（MARTA）	クロザピン、オランザピン、クエチアピン
NK_1受容体拮抗薬	アプレピタント、ホスアプレピタント、ホスネツピタント
5-HT_3受容体拮抗薬	グラニセトロン、オンダンセトロン、アザセトロン、トロピセトロン、ラモセトロン、インジセトロン、パロノセトロン
副腎皮質ステロイド	すべて（ただし、外用剤は除く）
抗ドパミン薬	メトクロプラミド、ドンペリドン
フェノチアジン系精神安定剤	プロクロルペラジン、ペルフェナジン
抗ヒスタミン薬	マレイン酸クロルフェニラミン、ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリナート、ヒドロキシジン、プロメタジン
ベンゾジアゼピン系薬剤（チエノジアゼピン系も含む）	すべて※
バルビツール酸系	プリミドン、フェノバール、フェノバルビタール
その他	ハロペリドール、ドロペリドール、スコポラミン、ピモジド、クラリスロマイシン、ケトコナゾール、イトラコナゾール、リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、フルボキサミン、シプロフロキサシン、スポレキサント、ラメルテオン

※ベンゾジアゼピン系薬剤（エチゾラム、クロチアゼパム等を含む）は併用禁止。
ただし不眠改善を目的とする以下の睡眠薬については1日1回までの投与を許容する。
・超短時間型睡眠薬（トリアゾラム、ゾピクロン、エスゾピクロン、ゾルピデム）
・短時間型睡眠薬（ブロチゾラム、ロルメタゼパム、リルマザホン）
ただし、試験薬内服にて眠気を催す可能性があり、試験薬投与初日については上記睡眠薬を原則併用しない。上記睡眠薬を併用する場合は、事前に試験薬内服による眠気の程度を評価してから使用することとし、中途覚醒時のふらつき等に十分注意すること。

11.2. 併用可能薬・可能療法

試験期間に入院をしていない患者に対してはレスキュー薬としてメトクロプラミド、ドンペリドン、プロクロルペラジンのいずれかを処方する。入院患者においても、レスキュー薬はメトクロプラミド、ドンペリドン、プロクロルペラジンとする。

12. 観察・検査項目及び実施時期，データ収集の方法

12.1. 観察・検査スケジュール

検査・観察・評価項目	試験期間（登録日～試験終了まで）										
	治療前		プロトコール治療期間							day7～2クール目直前まで	中止時
	登録日前1か月以内	登録後、治療開始直前まで	day1	day2	day3	day4	day5	day6	day7		
AC療法からの経過時間			～24h	～48h	～72h	～96h	～120h	～144h	～168h		
同意取得	○										
登録・割付	○										
試験薬投与			○	○	○	○					
APR投与※1			○	○	○						
Fos-APR投与※2			○								
PALO投与			○								
DEX投与			○								
AC療法投与			○								
患者背景	○										
PS	○										
臨床検査 ・血液学 ・生化学 ・血糖値	○※5									○	
HbA1c※3	○										
有効性・安全性評価（患者日誌）		○	○	○	○	○	○	○	○		
有害事象評価※4		○								○	○
患者日誌回収										○	○
満足度評価										○	○
患者関連因子調査	○										

※1：APRを経口投与する場合
※2：Fos-APRを静脈内投与する場合
※3：登録前56日以内に測定する（登録の同一日を許容する）
※4：day1-7における有害事象については、入院、外来の状況に合わせて、次サイクル開始までに評価をすれば良いこととする。
※5: 登録後から試験薬の投与までに観察・検査・評価を再度実施した場合には、最新の結果を投与前の基準値として用いる。

12.2. 観察・検査項目

1. 嘔吐（空嘔吐を含む）

嘔吐の程度についてアントラサイクリン投与開始時刻を起点として 168 時間後まで、24 時間ごとに被験者が評価し記載する。
※嘔吐とは胃液、食物等胃内容物を、食道を経由して口の外に出すこと、および胃内容物が排出されなくても嘔吐する動作（空嘔吐）があればこれも含める。

2. 悪心

吐き気の程度についてアントラサイクリン投与開始時刻を起点として 168 時間後まで、24 時間ごとに被験者が評価し記載する。なお、あくまで患者自身による主観をもとに被験者自身が判定し、症状日誌へ記載する。

3. 制吐処置

アントラサイクリン/シクロフォスファミド併用療法により悪心・嘔吐が発現し担当医が必要と判断した場合、また被験者が制吐療法を希望した場合には適切な処置を行う。使用する薬剤は「プロトコール中は許容されない併用薬」に記載した薬剤等、各施設で通常に行っている処置を行う。但し OLZ の追加投与は不可とする。また、試験治療中は、あらかじめレジメンに組み込まれている薬以外の薬剤を、制吐目的で予防

的に使用する事は不可とする。試験治療中に行った処置については、その実施日を CRF に入力する。制吐処置薬の種類、用量は規定しないものとする。

4. 悪心・嘔吐の完全抑制割合（complete response rate:CR）
嘔吐なし、かつ救済治療なし

5. 悪心・嘔吐の完全制御割合（complete control rate：CC）
有意な悪心なし、嘔吐なし、かつ救済治療なし
※有意な悪心とは、患者自身による 4 段階カテゴリカル尺度において「2：中等度」、または「3：高度」と定義する。

6. 悪心・嘔吐の総制御割合（total control rate：TC）
悪心なし、嘔吐なし、かつ救済治療なし

7. 治療奏功期間（time to treatment failure：TTF）
最初の嘔吐の発現または制吐剤の追加投与の実施のうち、どちらか早い方までの時間

12.3. 観察・検査方法

評価項目・臨床検査・評価スケジュール

治療開始前

1. 同意文書
本期間中に研究責任(分担)医師は、患者本人から患者の自由意思による同意を文書により得る。
2. 観察・検査・評価
同意取得後、観察・検査・評価を実施する。患者背景調査以外は、登録前一か月以内に観察・検査を実施し、その結果をもって患者の本試験への適格性を確認し登録手続きを完了する。日常診療範囲で行った検査が利用可能な場合は、同意取得前のものであっても本試験のデータとして利用できる。観察・検査・評価結果は、投与前の基準値として、試験薬投与後に観察・検査・評価項目が変動しているか判断するために用いる。
3. 患者関連因子の有無
悪心・嘔吐に対する患者関連因子の有無（乗り物酔いをしやすいか、飲酒習慣（機会飲酒※1 を超える）があるか、妊娠時悪阻の経験※2 があるか）
※1：機会飲酒：「外出、旅行、宴会などの機会に時々お酒を飲む程度」と定義する
※2：妊娠時悪阻の経験：妊娠経験のない患者は、なしとする

なお、登録後から試験薬の投与までに観察・検査・評価を再度実施した場合には、最新の結果を投与前の基準値として用いる。試験薬の投与は登録日から一か月以内（登録日を含む）に実施する。

治療前報告書への記載事項

1. 患者背景
被験者識別コード（登録時に各施設で任意に設定したコード）、登録番号（登録時に付与される番号）、同意取得日、誕生年、年齢（登録時の年齢）、身長、体重、併用薬
2. ECOG PS
3. 臨床検査
血液学検査：白血球数（WBC）、ヘモグロビン（HGB）、血小板数（PLT）
生化学検査：総ビリルビン（T-bil）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、血清クレアチニン（SCr）、血糖値（空腹時、随時いずれも可）、HbA1c※
※HbA1c は登録前 56 日以内のものを用いることができる。
4. 予定されている化学療法レジメン

使用した NK1-RA（アプレピタントまたはホスアプレピタント）、外来・入院の区別

試験治療の期間
試験治療の期間は、試験薬投薬日（day1）の抗がん薬投与開始時刻から 168 時間後までである。

試験治療中継続して実施する観察・検査・評価項目
1. 研究責任医師又は研究分担医師による評価項目（「有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版（NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0（CTCAEv5.0）の日本語訳）」（以下、CTCAE v5.0-JCOG）による評価）
①悪心、嘔吐、集中力障害、食欲不振、味覚不全、口内乾燥、しゃっくり、便秘、下痢、浮動性めまい、不眠症、傾眠、蕁麻疹：Grade、試験薬との因果関係

※因果関係については、definite(certain)：明確に、probable：おそらく、possible：ありうる、unlikely：ありそうにない、not related(unrelated)：関係ない、の5段階で評価する。

※以前の味覚異常(CTCAEv5.0-JCOG, MedDRA/J v21.1)は味覚不全（CTCAEv5.0-JCOG, MedDRA/J v22.1）と同義とする。

②その他の有害事象：Grade、試験薬との因果関係

※有害事象発現割合の記載にない有害事象についてはオランザピンに関連する（possible、probable、definite）もので、グレード 3 以上を報告の対象とする。

2. 患者による評価項目（「症状日誌」での記載項目）（PRO-CTCAE&trade™日本語版を参考にする）
吐き気、嘔吐、集中力の低下、食欲不振、食べ物や飲み物の味がわからない（または、味が変わった）、口の中の乾き、しゃっくり、便秘、下痢をすること（ゆるい便や水っぽい便）、めまい、不眠

試験治療終了後
1. 患者による制吐薬に対する満足度の評価（7 段階カテゴリカルスケールによる評価）
2. 臨床検査
血液学検査：白血球数（WBC）、ヘモグロビン（HGB）、血小板数（PLT）
生化学検査：総ビリルビン（T-bil）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、血清クレアチニン（SCr）、血糖値（空腹時、随時いずれも可）

13. 評価項目
13.1. 有効性評価項目

13.1.1. 主要評価項目（プライマリーエンドポイント）
全期間①（アントラサイクリン投与開始から 120 時間以内の CR 割合）

13.1.2. 副次的評価項目（セカンダリーエンドポイント）
- 全期間②（アントラサイクリン投与開始から 168 時間以内）の CR 割合
- 急性期（アントラサイクリン投与開始から 24 時間以内）の CR 割合
- 遅発期①②（アントラサイクリン投与開始 24 時間後から 120 時間以内①及び 168 時間以内②）の CR 割合

- 急性期・遅発期①②・全期間①②における悪心・嘔吐の完全制御割合（有意な悪心なし、嘔吐なし、かつ救済治療なし）（complete control rate：CC 割合）
- 急性期・遅発期①②・全期間①②における悪心・嘔吐の総制御割合（悪心なし、嘔吐なし、かつ救済治療なし）（total control rate：TC 割合）
- 治療奏功期間（time to treatment failure：TTF）
- 悪心の程度（患者自身による 4 段階カテゴリカル尺度にて評価）
- 食欲不振の程度（患者自身による 4 段階カテゴリカル尺度にて評価）
- 眠気の程度と生活への影響（患者自身による 4 段階カテゴリカル尺度にて評価）
- 下記の患者自身による主観的評価（PRO-CTCAE&trade™日本語版を参考にする）
  吐き気、嘔吐、集中力の低下、食欲不振、食べ物や飲み物の味がわからない（または、味が変わった）、口の中の乾き、しゃっくり、便秘、下痢をすること（ゆるい便や水っぽい便）、めまい、不眠
- 有害事象発現割合
  下記の有害事象について CTCAEv5.0-JCOG による試験治療期間中の発現状況
  悪心、嘔吐、集中力障害、食欲不振、味覚異常、口内乾燥、しゃっくり、便秘、下痢、浮動性めまい、不眠症、傾眠、蕁麻疹
- 制吐療法に対する満足度（患者自身による 7 段階カテゴリカル尺度にて評価）

13.2. 安全性評価項目

下記の有害事象について CTCAEv5.0-JCOG による試験治療期間中の発現状況を求める。
悪心、嘔吐、集中力障害、食欲不振、味覚異常、口内乾燥、しゃっくり、便秘、下痢、浮動性めまい、不眠症、傾眠、蕁麻疹

個々の医薬品で予想される薬物有害反応は、独立行政法人医薬品医療機器総合ホームページの「医療用医薬品の添付文書情報： http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_kensaku.html」の最新版で確認することができる。

有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価には「有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版（NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0（CTCAEv5.0）の日本語訳）」を用いる。
治療関連死の場合、有害事象と死亡との因果関係の考察について、治療終了報告や追跡調査の「死亡時の状況」欄に記述し、緊急報告を行う。「試験治療の期間に実施する観察・検査・評価項目」で規定された有害事象については Grade 3 以上が観察された場合のみ治療経過記録用紙の自由記入欄に有害事象項目と Grade および Grade の初発現日を記載する。

※上記以外の有害事象（毒性）については Grade3 以上の非血液毒性が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。
※「血液毒性」とは、CTCAEv5.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。
「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD リンパ球減少」

14. 疾病等発生時の取り扱い

14.1. 疾病等

オランザピン錠の添付文書参照。

14.1.1. 疾病等の定義

疾病等とは、臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害若しくは死亡または感染症に加え、臨床検査値の異常や諸症状を含むものをいう。

14.2. 予測される疾病等

予測される疾病等についてはオランザピン錠の添付文書参照。

14.3. 予測できない疾病等

「14.2.予測される疾病等」の項で指定された以外の疾病等。

14.4. 重篤度の判断

疾病等のうち、次のいずれかに該当するものとするものは、重篤な疾病等とする。

(1) 死亡
(2) 死亡につながるおそれのある疾病等
(3) 治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要とされる疾病等
(4) 障害
(5) 障害につながるおそれのある疾病等
(6) (3)～(5)まで並びに死亡及び死亡につながるおそれのある疾病等に準じて重篤である疾病等
(7) 後世代における先天性の疾病又は異常

14.5. 重篤な疾病等発生時の研究対象者への対応

緊急報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は緊急報告の対象とする。
ただし、本試験では以下に該当する有害事象はほとんどが原病もしくは抗がん薬によるものと考えられるため、本試験の試験治療（PALO、APR 、DEX、OLZ）との因果関係があり（definite、probable、 possible のいずれか）と判定されるもののみを緊急報告の対象とする。

1. 死亡
2. Grade4 の有害事象
3. 予期されない Grade3/2/1 の有害事象かつ有害事象の治療のために 24 時間以上の入院または入院期間の延長が必要となるもの
4. その他医学的に重要な状態と判断される有害事象
   1.-3. のいずれにも該当しないが、参加施設間で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの。永続的または顕著な障害（MDS、二次がん等を除く）、先天異常など後世代への影響についてなど。

研究責任医師は、疾病等を認めた場合には、直ちに適切な処置を行う。
研究の実施に起因して研究対象者に健康被害が発生した場合、研究責任医師は治療その他必要な措置を講じ、最善の医療を提供する。
本研究に関連して研究対象者に生じた健康被害に対する金銭的補償はない。

14.6疾病等の報告

研究責任医師は、本研究の実施において疾病等の発生を知った場合には、速やかに、その旨を実施医療機関の管理者に報告した上で、研究代表医師に報告する。研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会へ報告するとともに、その旨を他の研究責任医師に情報提供し、当該他の研究責任医師は速やかに当該情報提供の内容を実施医療機関の管理者に報告する。

認定臨床研究審査委員会が疾病等の報告に対し、意見を述べた時は、研究代表医師は、当該意見を他の研究責任医師に伝え、研究代表医師及び当該研究責任医師は当該意見を尊重して必要な措置をとる。
なお、実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会への報告は、以下の期間内に行う。

①死亡（感染症によるものを除く）の発生のうち、承認内の医薬品等を用いる特定臨床研究の実施によるものと疑われるもの　15 日
②以下の疾病等（感染症を除く）の発生のうち、承認内の医薬品等を用いる特定臨床研究の実施によるものと疑われるものであって、かつ、当該特定臨床研究に用いた医薬品等の添付文書または容器若しくは被包に記載された使用上の注意（以下「使用上の注意等」という。）から予測することができないものまたは当該医薬品等の使用上の注意等から予測することができるものであって、その発生傾向を予測することができないもの若しくはその発生傾向の変化が保健衛生上の危害の発生若しくは拡大のおそれを示すもの　15 日
(a) 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等
(b) 障害
(c) 死亡又は障害につながるおそれのある疾病等
(d) 死亡又は(a)から(c)までに掲げる疾病等に準じて重篤である疾病等
(e) 後世代における先天性の疾病または異常
③承認内の医薬品等を用いる特定臨床研究の実施によるものと疑われる感染症による疾病等の発生のうち、当該医薬品等の使用上の注意等から予測することができないもの　15 日
④承認内の医薬品等を用いる特定臨床研究の実施によるものと疑われる感染症による死亡または②(a)から(e)までに掲げる疾病等の発生（③にかかるものを除く。）　15 日
⑤②(a)から(e)までの疾病等の発生のうち、当該特定臨床研究の実施によるものと疑われるもの（②に掲げるものを除く。）　30 日
⑥上記①～⑤以外については、定期報告（実施計画を提出した日から起算して、1 年ごとに、当該期間満了後 2 か月以内）の際に行う。

14.7.　救済処置

14.7.1.　救済薬の交付、治療方法

試験薬および標準制吐療法で予防できなかった悪心・嘔吐は、救済薬（レスキュー）としてあらかじめ処方しているメトクロプラミド、ドンペリドン、プロクロルペラジンを用いて対処する。

14.7.2.　急性増悪等緊急時の処置

上記救済薬でも治まらない悪心・嘔吐で脱水を招くような場合は、救急外来に連絡を取り、受診してもらい、輸液および、制吐剤の非経口投与を行う。

15. 統計学的事項

15.1.　目標症例数および設定根拠

目標症例数　500 例

本試験の主たる研究仮説は「試験治療による全期間の CR 割合が標準治療で想定される CR 割合より有意に優れる」であり、この仮説が検証された場合、OLZ 併用療法をより有用な制吐療法と判断する。
　MASCC／ESMO2016 においてガイドラインの変更に必要なコンセンサス基準として少なくとも 10%以上の治療効果の改善が必要とされている[1]。AC 療法を受ける乳癌患者を対象とした国内の臨床試験成績において PALO+APR（又は Fos-APR）＋DEX の 3 剤併用制吐療法による全期間の CR 割合は 52.9%[4]、54.9[5]、44.0%、44.1%[6]と報告されている。Navari らによる HEC を対象とした 5-HT_3RA＋APR＋DEX への

OLZ（10mg/日）の上乗せを検証した比較試験の CR 割合の上乗せは 23%と報告されていること [13]、Hashimoto らによるシスプラチンを対象とした PALO＋APR+DEX への OLZ（5mg/日）の上乗せを検証した比較試験の CR 割合の上乗せが 14.5%と報告されていることから[19]、 OLZ の毒性を考慮して少なくとも CR 割合が 13%以上改善する場合に臨床的意義があると判断することとした。

これらの結果を参考に、プラセボ群の全期間の期待 CR 割合を 45%、試験薬群の全期間の期待 CR 割合を 58%と仮定し、この仮定の下で、試験治療群における全期間（アントラサイクリン投与開始から 120 時間以内）の CR 割合の優越性を、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて検討することを考える。有意水準両側 5%、検出力 80%の設定で必要症例数を算出すると 1 群 231 例となる。若干の解析除外例を考慮して、1 群 250 例、両群合計 500 例を目標症例数とした。

15.2. 解析対象集団

最大の解析対象集団（FAS）

試験治療が一回以上施行され、有効性評価が一回以上実施されている症例。ただし、登録後に不適格が判明した症例は除く。

治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）

最大の解析対象集団のうち、服薬の不遵守が見られず、試験実施計画書からの重大な違反のない症例。

安全性解析対象集団

試験治療が一回以上施行された患者の集団とする。

15.3. 集計・解析方法

15.3.1. 人口統計学的特性およびその他のベースラインの特性

人口統計学的特性およびその他のベースラインの特性について、治療群別に要約統計量および頻度分布を算出する。

15.3.2. 主要評価項目

最大の解析対象集団(FAS)を対象として、試験治療群がプラセボ群に対して全期間（アントラサイクリン投与開始から 120 時間以内）の CR 割合の優越性を検証する。

全期間の CR 割合の差とその 95%信頼区間を算出し、施設以外の割付調整因子（年齢）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を実施する。検定の有意水準は両側 5%とする。また、治療群別に CR 割合とその 95%信頼区間も算出する。

15.3.3. 副次評価項目

全期間（アントラサイクリン投与開始から 168 時間以内）の CR 割合
急性期（アントラサイクリン投与開始から 24 時間以内）の CR 割合
遅発期（アントラサイクリン投与開始 24 時間後から 120 時間以内）の CR 割合
遅発期（アントラサイクリン投与開始 24 時間後から 168 時間以内）の CR 割合
急性期・遅発期・全期間における悪心・嘔吐の CC 割合
急性期・遅発期・全期間における悪心・嘔吐の TC 割合

「15.3.2. 主要評価項目」と同様の解析を実施する。ただし、Cochran-Mantel-Haenszel 検定では、原則、割付調整因子での調整は行わない。

治療奏功期間

Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を推定し、中央値とその 95%信頼区間を治療群別に算出するとともに、ログランク検定により群間比較を行う。中央値の信頼区間の推定には Brookmeyer and Crowley の方法を用いる。

患者自身による悪心の程度・食欲不振の程度・眠気の程度と生活への影響・制吐療法に対する満足度

カテゴリー別・治療群別に頻度とその割合を算出する。

安全性

CTCAEv5.0-JCOG および PRO-CTCAE™ 日本語版について、事象別・治療群別に発現頻度とその割合を算出する。また、Grade3 以上の発現頻度とその割合についても算出する。

15.4. 欠落、不採用及び異常データの取扱いの手順

データマネジメント担当者は、データの欠落や異常データを発見した際には、各施設の責任者に問い合わせを行い、誤入力の場合は訂正を行う。

15.5. 当初の統計的な解析計画を変更する場合の手順

当初の統計的な解析計画からの変更がある場合は、研究計画書又は統計解析計画書を改訂し、臨床研究の総括報告書においても説明する。

15.6. 中間解析と研究の早期中止

本試験では中間解析を実施しない。

15.7.その他、探索的解析

本試験では該当しない。

16. 原資料等の閲覧

研究責任医師及び実施医療機関は、臨床研究に関連するモニタリング、監査並びに認定臨床研究審査委員会及び規制当局による調査の際に、原資料等すべての臨床研究関連記録を直接閲覧に供する。

17. 品質管理及び品質保証

17.1. モニタリング及び監査

17.1.1. モニタリング

本試験では、試験が安全に、かつプロトコールに従がって実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で「JCTN 中央モニタリングガイドライン」（http://jctn.jp/guideline.html）に準じて、原則として年 1 回定期モニタリングを行う。

モニタリングは REDCap に収集される入力データに基づいて、モニターが行う中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリングは実施しない。また、全ての登録症例の試験治療が完了し、CRF へデータ入力が完了している場合は、その年のモニタリングを実施後、翌年以降のモニタリングの実施は必須としない。

モニターは作成した定期モニタリングレポートを、研究事務局、研究代表医師/共同研究代表者に提出する。

定期モニタリングの目的は、問題点をフィードバックして試験の科学性倫理性を高めることであり、試験や施設の問題点の摘発を意図したものではないため、研究代表医師/共同研究代表者は会議で事前もしくは当日に配布した定期モニタリングレポートを検討し、研究事務局、研究責任医師はレポートで指摘された問題点を参加施設の研究者と情報共有し、その改善に努める。

実施体制

本試験の中央モニタリングは、研究代表医師がモニター指定書により指定した以下に所属する者が実施する。

順天堂大学医学部附属順天堂医院　臨床研究・治験センター
住所：〒113-8421　東京都文京区本郷 2-1-1
TEL: 03-3814-5672　直通、03-3813-3111（内線：3832）

モニタリングの項目

① 登録状況：登録数-累積/期間別、施設別
② 適格性：不適格例/不適格の可能性のある患者
③ 治療前背景因子
④ 試験治療中/治療終了の別、中止/終了理由
⑤ プロトコールの逸脱
⑥ 重篤な有害事象
⑦ 有害反応/有害事象
⑧ その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

適格性（適格・不適格）

全登録患者について、以下の定義に従がって適格性を以下のいずれかに分類する。モニタリングに際しては、モニターが不適格の可能性のある例をモニタリングレポートの「適格性の検討」欄に列記し、研究事務局による検討を経て、最終的には研究グループの代表者の承認を持って①②③④のいずれかを主たる解析実施前に確定する。①適格のみを「適格例」とし、②事後不適格、③登録時不適格、④違反登録を「不適格例」とする。

① 適格
プロトコールで規定された方法と規準により、登録前に発生した情報が患者選択基準をすべて満たす。
② 事後不適格
登録後に発生した情報により患者選択基準のいずれかを満たさない、もしくは登録前に発生した情報だがプロトコールで規定された以外の方法や基準により患者選択基準のいずれかを満たさない。
③ 登録時不適格
プロトコールで規定された方法（全例で実施）と規準により登録前に発生した情報が患者基準のいずれかを満たしていない。登録前に発生した情報が誤っていたことが登録後に判明した場合も含む。
④ 違反登録
患者選択基準を満たさないと知りながら故意に（偽って）登録した場合。虚偽報告に相当し、重大な問題として扱う。

プロトコール違反・逸脱

薬剤投与、臨床検査や毒性・有効性の評価などがプロトコール規定に従がって行われなかったものをプロトコール逸脱とする。

モニタリングに際しては、あらかじめ、もしくは試験開始後に研究代表医師/共同研究代表者/研究事務局間で試験毎に取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性」としてモニタリングレポートに列記され、研究事務局および研究グループの検討を経て以下のいずれかに分類される

①違反（violation）
担当医/施設に原因があって臨床的に不適切であり、かつ以下の複数項目に該当するプロトコール規定からの逸脱を「違反」とする。
1. 試験のエンドポイントの評価に実質的な影響を及ぼす
2. 故意または系統的
3. 危険または逸脱の程度が著しい

「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。

②逸脱（deviation）
①の違反にも、③の許容範囲にも該当しない逸脱
特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載する。
モニタリングレポート検討時に以下のいずれかに分類する。
1. 逸脱：望ましくないもので減らすべきもの
2. 逸脱（やむを得ない）：積極的に減らすほどではないもの
3. 逸脱（臨床的に妥当）：担当医/施設の判断を積極的に肯定するもの（再度同様の状況が生じた際には同様に逸脱することが望ましいと考えられるもの）

※逸脱は、常に施設の担当医に問題があることを意味しない。研究といえども臨床試験においては患者の安全が第一に優先されるため、個々の患者の状態によりプロトコールの規定に従うと危険であると判断される場合は、担当医の医学的判断によりむしろ「逸脱」すべきである。患者の安全のために臨床的に妥当な逸脱と判断された場合は上記 3.「逸脱（臨床的に妥当）」と記録される。臨床的に妥当な逸脱が少数例見られる場合は特に問題とする必要はないが、多発している場合にはプロトコールの規定が不適切である可能性が高いため、プロトコール改訂を検討する必要がある。ただし、安全性以外の意図で行われた逸脱は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。

③許容範囲の逸脱（acceptable deviation）
研究代表医師/共同研究代表者/研究事務局の間で、試験開始前または開始後に試験毎に設けた許容範囲内のプロトコールからの逸脱。事前に規定された許容範囲内の逸脱はモニタリングレポートに掲載しない。

同意撤回
同意撤回とは、研究への同意の撤回を意味し、試験治療継続の拒否（下記①）とは区別する。同意の撤回が表明された場合には、下記の②か③のいずれであるかを明確にし、速やかにデータセンターに連絡すること。
データセンターは②同意撤回の場合は、以前のプロトコールに従ったフォローアップの依頼を中止する。③の場合は、全同意撤回であることが確認された時点で、当該患者のデータをデータベースから削除する。
①患者拒否：以降の試験治療の拒否（フォローアップは続ける）
②同意撤回：研究参加へ同意を撤回し、以後のプロトコールに従った治療、フォローアップのすべて不可とすること。同意撤回以前のデータの研究利用は可。
③全同意撤回：研究参加への同意を撤回し、登録時の情報を含む研究参加時点からの全てのデータの研究利用を不可とすること。

17.1.2. 監査

本試験では、以下の手順にて施設訪問監査を実施する。

実施体制

本試験の監査は、順天堂大学医学部附属順天堂医院　臨床研究・治験センター　信頼性品質保証室室長の指名により、研究代表医師が監査員指定書をもって指定した者が実施する。

連絡先：〒113-8431　東京都文京区本郷 3-1-3

TEL(直通) 03-3814-5672 (内線)3832

監査の方法

(1) 本研究の監査は、施設訪問監査により行う。

〇監査対象施設

・順天堂大学医学部附属順天堂医院

・札幌医科大学附属病院　消化器・総合、乳腺・内分泌外科

・岩手医科大学附属病院　外科

・順天堂大学医学部附属浦安病院　乳腺外科

・順天堂大学医学部附属静岡病院　　外科

・順天堂大学医学部附属練馬病院　　乳腺外科

・静岡県立総合病院　乳腺外科

・岐阜大学医学部附属病院　乳腺外科

・鳥取大学医学部附属病院　乳腺内分泌外科

・筑波大学附属病院　乳腺・甲状腺・内分泌外科

・東邦大学医療センター大森病院　乳腺外科

・四国がんセンター　乳腺外科

・国立がん研究センター東病院　腫瘍内科

・国立がん研究センター中央病院　乳腺・腫瘍内科

・東京医科大学病院　乳腺科

(2) 直接閲覧（SDV）は、実施医療機関の手順等の定めに従って実施する。

監査の実施時期

監査員は、以下に定める時期に監査を実施する。

〇必要に応じて実施する。本試験において必要に応じて実施する監査は、以下の場合とする。

（ア） 疾病等報告を厚生労働大臣に提出した場合

（イ） プロトコールからの違反が発覚した場合

（ウ） その他、研究代表医師、研究責任医師が必要とした場合

監査の実施項目

監査員は、以下の項目を確認する。

・臨床研究審査委員会の手続き関連書類

・研究対象者より取得した同意書

・被験者識別コードリスト

・症例の適格性の確認

・受診、検査の実施状況

・医薬品等の管理・保管状況

・研究中止例数、中止理由

・疾病等の対応状況

・プロトコールからの違反内容、対応状況

・モニタリングの実施結果、モニタリング報告書の保管状況

・その他、研究責任医師が必要とする事項

17.2. データマネジメント

本研究では、研究責任（代表）者が指名したデータマネジメント責任者／担当者が EDC である REDCap（https://redcap.juntendo.ac.jp/redcap/）を使用して、データマネジメントを実施する。データマネジメント責任者の監督のもと、担当者はデータマネジメントの詳細をデータマネジメント計画書に規定する。当該計画書に従い、データベースの構築、データ収集、データチェック、データ固定を行う。研究終了後にはデータマネジメント報告書を作成し、固定データを研究責任（代表）者に提出する。

18. 倫理的な配慮

18.1. 遵守すべき諸規則

本研究に携わるすべての者は、人を対象とする全ての医学研究が準拠すべき「世界医師会ヘルシンキ宣言」、「臨床研究法」の内容を熟読し理解した上で遵守し、研究を施行する。
なお、本研究は非特定臨床研究として実施するが、本研究計画書内では、特定臨床研究という。

18.2. 研究対象者の個人情報及びプライバシーの保護

研究に関わる関係者は、研究対象者の個人情報保護について、適用される法令、条例を遵守する。
また関係者は、研究対象者の個人情報及びプライバシー保護に最大限の努力を払い、本研究を行う上で知り得た個人情報を正当な理由なく第三者に渡ることは無い。関係者がその職を退いた後も同様とする。
本研究は複数の病院と情報の授受が発生する。提供元の共同研究機関の名称、研究責任（分担）医師名、授受の発生した日付、施設登録番号（研究用 ID）、インフォームド・コンセントの有無をデータベースへ記録し、順天堂大学医学部乳腺腫瘍学講座の盗難防止策の施されたコンピューターに保管する。
研究実施に係る個人情報を取扱う際は、各参加施設の研究責任医師によって、個人情報とは関係ない研究用IDを付して管理し、研究対象者の秘密保護に十分配慮する。作成した対応表は、各施設の乳腺診療科の鍵のかかるロッカーで研究責任医師が厳重に管理する。患者個人情報を本学へ送る際は、研究用IDを使用して、電子的配信等にて本学へ送付される。受領した情報は、本学の乳腺腫瘍学講座の鍵のかかるロッカーで保管され、主任研究者(齊藤光江)が厳重に管理する。また、研究の目的以外に、研究で得られた研究対象者の個人情報を使用しない。

患者識別は、症例登録時に付与した本研究専用の登録番号と患者カルテ番号を併記した患者対応表でのみ可能である。患者識別につながる情報は、個人情報管理者により管理され、第三者に渡ることはない。患者データのやり取りは、紙・電子媒体のいかんにかかわらず、最大限プライバシーを保護する。

データの保管

参加施設における本試験に関するデータの保管期限は、研究が終了した日から 5 年間とする。保管期間経過後、本試験に関する試料および情報を廃棄する場合は、匿名化したのち廃棄する。

データの二次利用について

本試験で得られたデータについては、研究代表医師/共同研究代表者の責任において、個人情報とリンクしない形でデータを二次利用（メタアナリシス）することがあり得る。

19. 臨床研究の対象者に対する説明及び同意を得る方法

19.1. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益の要約

本研究で用いる薬剤は、本研究の対象に対して適応が承認され保険適用されているものであり、プラセボ群にも、国内ガイドラインで推奨されている 3 剤併用制吐療法は施行されるため、研究対象者が本研究に参加することによって生じると予測される直接的な利益はなく、不利益についても同様である。

19.2. 予測される利益

本研究で用いる薬剤はいずれも本研究の対象に対して適応が承認され保険適用されているものであり、いずれの群の治療法も日常保険診療として行われ得る治療法である。また、研究対象者の研究期間中の薬剤費を含む診療費は研究者によって支払われる試験薬トプラセボを除いて、患者の保険により支払われるため、研究対象者が研究に参加することで得られる、特別な診療上、経済上の利益はない。

19.3. 予測される危険と不利益及びそれらを最小化する対策

本試験薬による治療は、その容量も保険診療で認められているものである。また、これを使用しない場合でも、我が国のガイドラインで推奨された 3 剤併用制吐療法を適用するので、日常診療の一環として行われるものと同一である。治療にあたり、疾病等/副作用発現のリスクは生じるが、本研究に参加することにより、日常診療に比べてこれらのリスクが上昇することはない。

19.4. 同意を得る手順

研究責任医師、研究分担医師は、研究対象者に対して別に定める説明・同意文書に基づき、本臨床研究に参加する前に研究の内容について十分に説明する。
なお、説明・同意文書は研究責任医師が作成し、認定臨床研究審査委員会の承認を得た後に使用する。改訂する場合は再度認定臨床研究審査委員会に申請し、承認を得た後に使用する。
臨床研究に参加するかどうかについて十分考える時間を与えた後、研究責任医師及び研究分担医師は本人の自由意思による研究参加の同意を文書（別途定める同意文書）で得る。

19.5. 同意説明文書の内容

患者への説明

同意文書に記載する項目は以下の通りとする。

1. 実施する臨床研究法に基づき実施される臨床研究の名称、当該臨床研究の実施について実施医療機関の管理者の許可を受けている旨及び厚生労働大臣に実施計画を提出している旨

1-1 臨床研究の目的及び意義
1-2 臨床研究の方法
1-3 研究のスケジュール
1-4 研究の参加期間
1-5 調査の内容

2. 実施医療機関の名称並びに研究責任医師の所属、職名及び氏名（臨床研究法に基づき実施される臨床研究を多施設共同研究として実施する場合は、研究代表医師の所属、職名及び氏名並びに他の実施医療機関の名称並びに当該実施医療機関の研究責任医師の所属、職名及び氏名を含む。）
3. 臨床研究の対象者として選定された理由
4. 臨床研究の実施により予期される利益及び不利益
5. 臨床研究への参加を拒否することは任意である旨
6. 同意の撤回に関する事項

7. 臨床研究への参加を拒否すること又は同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けない旨
8. 臨床研究に関する情報公開の方法
9. 臨床研究の対象者又はその代諾者（以下「臨床研究の対象者等」という。）の求めに応じて、研究計画書その他の臨床研究の実施に関する資料を入手又は閲覧できる旨及びその入手又は閲覧の方法
10. 臨床研究の対象者の個人情報の保護に関する事項
11. 試料等の保管及び廃棄の方法
12. 臨床研究に対する利益相反に関する状況
13. 苦情及び問合せへの対応に関する体制
14. 臨床研究の実施に係る費用に関する事項
15. 他の治療法の有無及び内容並びに他の治療法により予期される利益及び不利益との比較
16. 臨床研究の実施による健康被害に対する補償及び医療の提供に関する事項
17. 臨床研究の審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会における審査事項その他当該臨床研究に係る認定臨床研究審査委員会に関する事項
18. その他臨床研究の実施に関し必要な事項

同意

試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、医療機関で承認された本試験の同意書を用い、患者本人による署名を得る。担当医は同意書に、説明を行った担当医名と説明日、説明を受け同意した患者名、同意日の記載があることを確認する。

同意書は 2 部作成し、1 部は患者本人に手渡し、1 部は研究責任医師または施設コーディネーターが保管する。医療機関の原本はカルテもしくは医療機関で定められた保管場所に保管する。

同意後の問い合わせ、相談等に対する対応

登録後に患者やその家族から本試験に関する相談があった場合には、原則として当該患者の医療機関の研究者（研究責任医師、施設コーディネーター、研究分担者）が対応にあたる。対応の方法が不明な場合には、相談の内容にあわせて、研究事務局、研究代表医師/共同研究代表者等と協議の上で対応する。

20. 記録（データを含む。）の取扱い及び保存

20.1. 他機関への試料・情報の提供の有無

20.1.1 他機関への試料・情報の提供の有無

□ あり
■ なし

20.1.2 試料・情報の保管及び廃棄の方法

該当しない

20.2. 研究に係る試料及び情報等の保管

研究責任医師は、研究等の実施に係わる文書（申請書類の控え、病院長からの通知文書、各は種申請書・報告書の控、研究対象者識別コードリスト、同意書、症例報告書等の控、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類又は記録など）を保存し、研究終了後 5 年間に保存する。
廃棄する場合には、個人が特定できないよう、匿名化したまま廃棄する。

20.3. 研究対象者から取得された試料・情報の二次利用について

本研究で得られたデータについては、認定臨床研究審査委員会の審査を経て承認された場合に限り、個人識別情報とリンクしない形で二次利用することがあり得る。

21. 研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られた場合の研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の開示について

本研究は、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する研究ではないため、該当なし。

22. 臨床研究の実施に係る金銭の支払及び補償

22.1. 保険への加入の有無とその内容

□ 加入する

■ 加入しない

＜加入する場合、その内容＞

22.2. 健康被害に対する補償・賠償

当臨床研究は臨床研究保険に加入しないため、健康被害に対する補償や賠償はない。

各研究対象者の研究終了後、当該研究の結果により得られた最善の医療（予備、診断及び治療）を受けることができるよう努力する。

22.3. 予測される医療費（研究対象者の負担）

本研究で用いる治療薬および実施する検査は保険診療内で行われ、試験薬はプラセボを含めて研究費で賄われるため、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。一般保険診療に該当する負担のみ生じる。

22.4. 研究対象者に対する金銭の支払、医療費の補助

本研究で用いる薬剤および実施する検査は保険診療内で行われ、試験薬はプラセボを含めて、研究資金で賄われるため、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。

23. 臨床研究に関する情報の公表

23.1. 研究に関する登録

研究に関する情報は、厚生労働省が設置している公開データベース：JRCT（Japan Registry of Clinical Trials、URL: https://jrct.niph.go.jp/）に登録する

23.2. 研究に関する情報の更新

JRCT に登録した情報は、適宜、更新等を行う。

23.3. 研究成果の帰属と結果の公表

本研究で得られた結果は、国内外の学会で発表し、医学系学術誌で論文として公表する予定である。いずれの場合においても公表する結果は統計的な処理を行ったものだけとし、研究対象者の個人情報は一切公表しない。

研究代表医師は、主要評価項目データの収集期間が終了した日から 1 年以内に主要評価項目報告書を、全てのデータの収集期間が終了した日から 1 年以内に総括報告書・総括報告書の概要をそれぞれ作成し、認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた日から起算して 1 月以内に JRCT に公開する。

24. 臨床研究の適正な実施のために必要な事項

24.1. 本臨床研究に対する医薬品等製造販売業者等による研究資金の提供等

□ あり

■ なし

＜ありの場合、その内容＞

24.2.研究資金の拠出元

本研究は、順天堂大学医学部乳腺腫瘍学講座の特別研究費で賄われ、特定の企業からの資金は一切用いない。また、本研究に係る全ての研究者およびその配偶者などの家族は、本研究で用いる薬剤を製造販売している沢井製薬との間に金銭的利害関係、雇用関係は一切無い。従って、研究者が企業等とは独立して計画し実施するものであり、研究結果および解析等に影響を及ぼすことは無い。また、本研究の研究代表医師、研究責任医師、研究分担医師、統計解析者は、「順天堂大学医学系研究利益相反マネジメント規程」および「人を対象とする医学系研究に係る利益相反に関する標準業務手順書」に則り、順天堂医院医学系研究利益相反マネジメント委員会に必要事項を申告し、その審査を受けるものとする。

24.3. 利益相反

本研究の試験薬であるオランザピンを製造販売している沢井製薬と研究者及びその家族の間に金銭的利害関係、雇用関係は一切無い。その他本研究で使用する薬剤を製造販売している下記企業と研究者の間に寄附金の受領等の COI が発生しているが、本研究に企業等は一切関与しておらず、当該研究者はデータ管理、統計・解析等の業務に関わることは無いため、研究結果が企業に有利に誘導されるものではない。

≪利益相反状況にある企業≫

・大鵬薬品工業株式会社

25. 症例報告書（CRF）の取り扱い

研究責任医師は、研究等の実施に係わる重要な文書（症例報告書（CRF）、研究の対象者ごとに医薬品等を用いた日時及び場所等に関する記録、研究計画書、実施計画、本研究の対象者に対する説明及びその同意に係る文書、総括報告書、認定臨床研究審査委員会から受け取った審査意見業務に係る文書、モニタリング及び監査に関する文書、本研究の実施に係る契約書、本研究に用いる医薬品等の概要を記載した文書、その他本研究を実施するために必要な文書）の保存については、研究の中止または終了後 5 年が経過した日までの間、各実施医療機関の研究責任医師が定める場所にて保存し、その後は個人情報に注意して廃棄する。CRF の取り扱い詳細に関しては、データマネジメント計画書に規定する。最終的な研究結果は順天堂大学に帰属する。

26. 研究実施計画書の改訂

研究実施計画書に改訂の必要が生じた場合は、認定臨床研究審査委員会の定める手順に則って改訂する。

改訂の記録・理由などについては、表紙に示されている「更新・承認履歴一覧」に記載していく。

27. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

この臨床研究に関する相談窓口を以下のとおり設ける。

【相談窓口】

研究責任医師：順天堂大学医学部附属順天堂医院乳腺科教授　齊藤光江

〒113-8431　東京都文京区本郷 3-1-3　　順天堂大学医学部附属順天堂医院乳腺科

電話番号：03-3813-3111（PHS 70861） E-mail：mitsue@juntendo.ac.jp

研究協力者：順天堂大学医学部附属順天堂医院乳腺科　助教　尾関理恵
〒113-8431　東京都文京区本郷 3-1-3　　順天堂大学医学部附属順天堂医院乳腺科
電話番号：03-3813-3111（内線　5855） E-mail：r.ozeki.gs@juntendo.ac.jp

28. 研究実施後における研究対象者への医療の提供に関する対応

研究終了後は、通常の保険診療での治療を継続する。

29. 参考資料、文献リスト

1. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, Clark-Snow RA, Dupuis LL, Einhorn LH, Feyer P, Hesketh PJ, Jordan K, Olver I, Rapoport BL, Roscoe J, Ruhlmann CH, Walsh D, Warr D, van der Wetering M; participants of the MASCC/ESMO Consensus Conference Copenhagen 2015. 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(suppl 5):v119-v133.
2. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Antiemesis Version 2.2017: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf
3. 日本癌治療学会. 制吐薬適正使用ガイドライン 2015 年 10 月【第 2 版】、金原出版
4. Matsumoto K, Takahashi M, Sato K, Takano T, Ryushima Y, Doi M, Aogi K, Fujiwara K, Tamura K, Hosoda M, Tokunaga S, Makiyama A, Miyamoto K, Hozumi Y, Yanagihara K, Imamura CK, Chiba Y, Nakamura S, Saeki T, WJOG: West Japan Oncology Group. Palonosetron or granisetron for prevention of CINV in patients with breast cancer receiving dexamethasone and fosaprepitant following anthracycline plus cyclophosphamide (AC) regimen. ASCO 2015, abstr. 9598
5. Tsuneizumi M, Saito M, Ogata H, Kutomi G, Kawai Y, Hosoya K, Sugizaki K, Katsumata N, Kitabatake T, Senuma K, Suda M, Miura K, Kurata M, Uomori T, Nitta Y, Sahara E, Matsuzawa H, Yonemoto N, Matsuoka J. Trial of antiemetic triplet therapy comparing palonosetron and granisetron in breast cancer patients receiving ac chemotherapy: double blind randomised comparative phase iii study MASCC/ISOO 2016, abstr. eP022
6. Ito Y, Tsuda T, Minatogawa H, Kano S, Sakamaki K, Ando M, Tsugawa K, Kojima Y, Furuya N, Matsuzaki K, Fukuda M, Sugae S, Ohta I, Arioka H, Tokuda Y, Narui K, Tsuboya A, Suda T, Morita S, Boku N, Yamanaka T, Nakajima TE. 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; 36:1000-1006.
7. Brafford MV, Glode A. Olanzapine: an antiemetic option for chemotherapy-induced nausea and vomiting. J Adv Pract Oncol. 2014;5:24-9.
8. Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. J Support Oncol. 2011; 9:188-95.
9. Navari RM, Nagy CK, Le-Rademacher J, Loprinzi CL. Olanzapine versus fosaprepitant for the prevention of concurrent chemotherapy radiotherapy-induced nausea and vomiting. J Community Support Oncol. 2016;14:141-7.
10. Tan L, Liu J, Liu X, Chen J, Yan Z, Yang H, Zhang D. Clinical research of Olanzapine for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. J Exp Clin Cancer Res. 2009;28:131.
11. Babu G, Saldanha SC, Kuntegowdanahalli Chinnagiriyappa L, Jacob LA, Mallekavu SB, Dasappa L, Kiran PR, Sreevatsa A, Appachu S, Unnikrishnan V, Arroju V. The Efficacy, Safety, and Cost Benefit of

Olanzapine versus Aprepitant in Highly Emetogenic Chemotherapy: A Pilot Study from South India. Chemother Res Pract. 2016;2016:3439707
12. Wang X, Wang L, Wang H, Zhang H. Effectiveness of Olanzapine Combined with Ondansetron in Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting of Non-small Cell Lung Cancer. Cell Biochem Biophys. 2015;72:471-3.
13. Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, Liu H, Powell SF, Bajaj M, Dietrich L, Biggs D, Lafky JM, Loprinzi CL. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. N Engl J Med. 14;375:134-42.
14. 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;35:3240-3261.
15. Abe M, Hirashima Y, Kasamatsu Y, Kado N, Komeda S, Kuji S, Tanaka A, Takahashi N, Takekuma M, Hihara H, Ichikawa Y, Itonaga Y, Hirakawa T, Nasu K, Miyagi K, Murakami J, Ito K. 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;24:675-682.
16. Nakashima K, Murakami H, Yokoyama K, Omori S, Wakuda K, Ono A, Kenmotsu H, Naito T, Nishiyama F, Kikugawa M, Kaneko M, Iwamoto Y, Koizumi S, Mori K, Isobe T, Takahashi T. A Phase II study of palonosetron, aprepitant, dexamethasone and olanzapine for the prevention of cisplatin-based chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with thoracic malignancy. Jpn J Clin Oncol. 2017;47:840-843.
17. Mizukami N, Yamauchi M, Koike K, Watanabe A, Ichihara K, Masumori N, Yamakage M. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Pain Symptom Manage. 2014 ;47:542-50.
18. Yanai T, Iwasa S, Hashimoto H, Ohyanagi F, Takiguchi T, Takeda K, Nakao M, Sakai H, Nakayama T, Minato K, Arai T, Suzuki K, Shimada Y, Nagashima K, Terakado H, Yamamoto N. 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 ;23:382-388
19. Hashimoto H, Abe M, Nakao M, Mizutani H, Sakata Y, Fujita Y, Nishimura T, Hirano K, Okada H, Inui N, Sakata Y, Iihara H, Zenda S, Uchitomi Y, Yamaguchi T, Hosina Y, Yanai T, Iwasa S, Yamamoto N, Ohe Y. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial evaluating olanzapine 5mg combined with standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving cisplatin based chemotherapy (J-FORCE study). J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 11503)