

# TTT

## Trial for antiemetic triplet therapy

AC療法を受ける乳癌患者を対象とした悪心・嘔吐の予防に対する3剤併用療法の二重盲検比較試験

# TTT Newsletter 2013年5月号

謹啓

2013年度に入り、早一か月が経ちました。GWが明けてもまだまだ寒暖の差が激しいこのごろですが、皆様お元気にお過ごしでしょうか。

皆様のご協力をもとに、まず順天堂医院でスタートさせていただいた TTT 試験<sup>注</sup>は2012年5月23日の1症例目の登録から早116症例（目標の約5分の1）の登録を数えております。

参加メンバー間の情報交流を目的として、TTT Newsletter (NL) No3を作成しましたのでお届けいたします。今後も皆さんに愛されるNLを目指しますので、ご意見やご寄稿を編集事務局までお寄せいただければ幸いに存じます。

敬白

注)AC療法（アンソラサイクリン・サイクロフォスファミドを含むレジメ）を受ける乳癌患者を対象とした悪心・嘔吐の予防に対する aprepitant+palonosetron+dexamethasone による3剤併用療法と aprepitant+granisetron+dexamethasone による3剤併用療法の多施設共同二重盲検試験

## 1. 共同研究施設の状況

### (1) 静岡県立総合病院

30症例を超える登録が完了致しました。

(2) 現在、順天堂大学静岡病院、浦安病院、練馬病院、三重大学腫瘍内科において、TTT Study が各施設の倫理委員会で承認されています。

(3) 札幌医大附属病院は、倫理委員会申請中です。

(4) 5月10日、日本医大武蔵小杉病院、東京共済病院、関東中央病院の先生方に説明をさせていただきました。5月25日には、東邦大学大森病院、26日には岩手医大の先生方に説明予定です。

(5) 説明会（第一回目）終了後の施設は、北海道大学、鳥取大学、島根医大です。

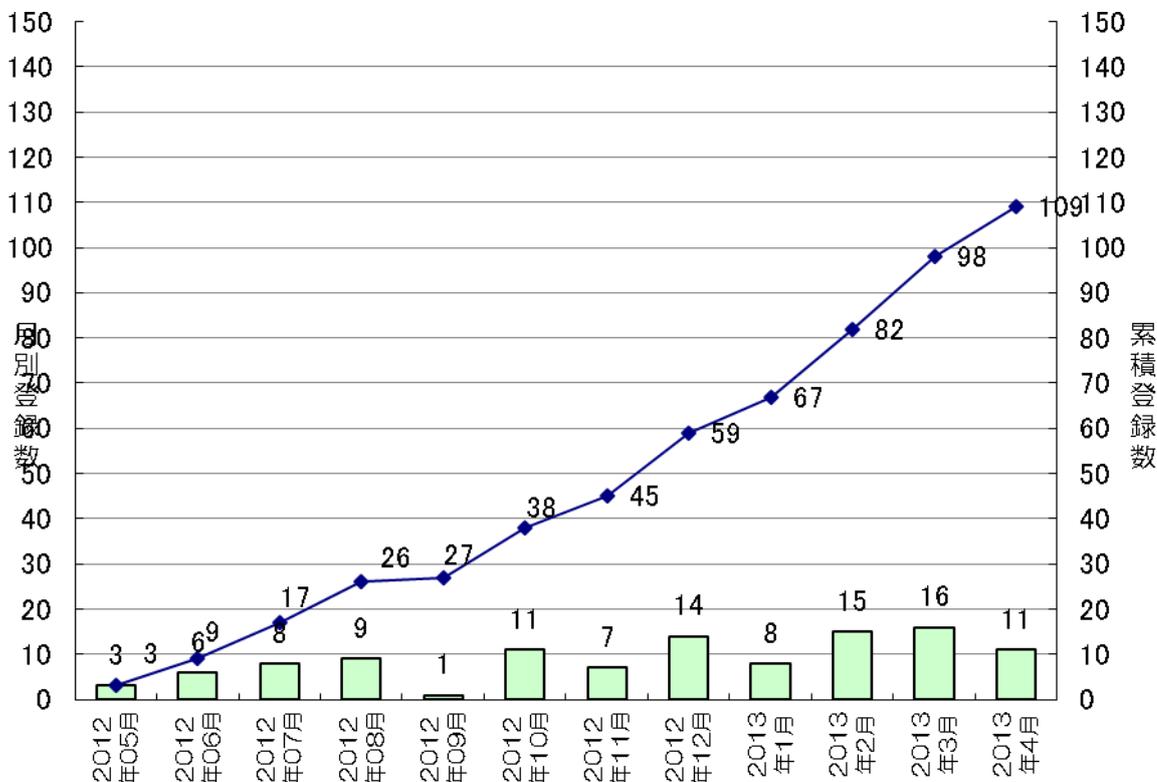
(6) 順天堂大学本院では、臨床研究センターで毎週火曜日11時から12時の定例会議を継続しています。今月からHome Page 開設予定です。

# TTT

## Trial for antiemetic triplet therapy

AC療法を受ける乳癌患者を対象とした悪心・嘔吐の予防に対する3剤併用療法の二重盲検比較試験

(7)付随研究 ACHIEVE 試験が始まりました。(P I ; 順天堂大学本院の魚森医師)  
他施設でも TTT Study の付随研究を立ち上げることを歓迎しております。



## 2. 現在進行中のアプレピタントに関する試験

(1) 西日本がん研究機構(WJOG)による試験[周術期乳癌 AC/EC/FAC/FEC 療法に対する制吐効果における、デキサメタゾン/フォスアプレピタント併用下でのグラニセトロン vs パロノセトロン ランダム化二重盲検第3相試験]が9月11日にUMINに登録されました[UMIN000008897]。目標症例数330で短期間に症例を収集予定。

(2) USC/Norris Comprehensive Cancer Center : Fosaprepitant Dimeglumine and Granisetron Transdermal System in Preventing Nausea and Vomiting in Patients With Breast Cancer Undergoing Chemotherapy[乳癌患者のCINVに対するフォスアプレピタントとグラニセトロン貼付剤の有効性と安全性について(単群)]

乳癌患者のCINVに対する上記2製剤併用投与の有効性と安全性について評価するStudyで2012年9月開始

# TTT

## Trial for antiemetic triplet therapy

AC療法を受ける乳癌患者を対象とした悪心・嘔吐の予防に対する3剤併用療法の二重盲検比較試験

- (3) 韓国の複数施設（メルク社主導のPIV試験：A Korean Study of Efficacy and Safety of Aprepitant-based Triple Regimen for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in the First Cycle of Moderately Emetogenic Chemotherapy (Non-doxorubicin Hydrochloride [Adriamycin] and Cyclophosphamide Regimens) (MK-0869-225 AM1) (KMEC) [ MEC 第1コースにおけるアプレピタントの有効性と安全性について（2重盲検比較試験）]  
オキサリプラチン、イリノテカン、カルボプラチンを含むMECレジメンにおいて、アプレピタント+オンダンセトロン+デキサメタゾンとプラセボ+オンダンセトロン+デキサメタゾンの有効性と安全性について比較を行なう。2012年11月開始予定
- (4) 聖マリアンナ医科大学 産婦人科、東海大学 産婦人科：カルボプラチンを含むがん化学療法を施行する婦人科がん患者における、悪心・嘔吐に対する制吐療法の有効性及び安全性に関する検討（単盲検）2012年8月1日登録
- (5) 広島大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科：頭頸部がん患者に対する高度催吐性がん化学療法時のホスアプレピタントメグルミンおよびパロノセトロン併用制吐療法におけるデキサメタゾンの投与量に関する検討（単盲検）2012年6月1日登録
- (6) ガイドライン改訂委員会では、従来からがん腫毎に抗がん剤を設定しているが、来年1月にはその改訂版を公表し、また、来年5月以降にその使用実態報告もなされる予定である。

### 3. 制吐剤に関連する最近の話題・論文など

#### \* 日本発のエビデンス（学会発表抄録）

静岡県立がんセンター主導のファルマバレー試験高度催吐性抗がん剤CDDPに対する3剤併用療法ランダム化二重盲検第3相臨床試験は、2012年に終了し、2013年のMASCC, ASCOで発表予定。

# TTT

## Trial for antiemetic triplet therapy

AC療法を受ける乳癌患者を対象とした悪心・嘔吐の予防に対する3剤併用療法の二重盲検比較試験

### MASCC-0414

**Randomized, double-blind, phase iii trial of palonosetron versus granisetron in the triplet regimen for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) after highly emetogenic chemotherapy (HEC)**

T. Yamanaka<sup>1</sup>, T. Yanai<sup>2</sup>, Y. Honma<sup>3</sup>, K. Arata<sup>4</sup>, R. Matsui<sup>5</sup>, K. Goto<sup>6</sup>, N. Yasumori<sup>7</sup>, W. Okamoto<sup>8</sup>, M. Takase<sup>9</sup>, K. Shibata<sup>10</sup>, M. Sano<sup>11</sup>, N. Haga<sup>12</sup>, N. Seki<sup>13</sup>, K. Suzuki<sup>4</sup>, N. Yamamoto<sup>14</sup>

<sup>1</sup>Research Center for Innovative Oncology, National Cancer Center Hospital East, Chiba, Japan, <sup>2</sup>Division of Pharmacy, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan, <sup>3</sup>Division of Gastrointestinal Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan, <sup>4</sup>Department of Pharmacy, Shizuoka Cancer Center, Shizuoka, Japan, <sup>5</sup>Department of Pharmacy, National Cancer Center Hospital East, Chiba, Japan, <sup>6</sup>Division of Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital East, Chiba, Japan, <sup>7</sup>Department of Pharmacy, National Kyushu Cancer Center, Fukuoka, Japan, <sup>8</sup>Department of Medical Oncology, Kinki University Hospital, Osaka, Japan, <sup>9</sup>Department of Pharmacy, Kouseiren Takaoka Hospital, Toyama, Japan, <sup>10</sup>Department of Medical Oncology, Kouseiren Takaoka Hospital, Toyama, Japan, <sup>11</sup>Department of Pharmacy Services, Saitama Medical University, Saitama, Japan, <sup>12</sup>Department of Digestive Tract and General Surgery, Saitama Medical University, Saitama, Japan, <sup>13</sup>Division of Medical Oncology, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan, <sup>14</sup>Division of Thoracic Oncology, Shizuoka Cancer Center, Shizuoka, Japan

**Introduction:** Standard antiemetic care for preventing CINV due to HEC is a combination of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist (RA), dexamethasone, and NK<sub>1</sub> RA.

**Objectives:** To compare the efficacy of two 5-HT<sub>3</sub> drugs, palonosetron and granisetron, within the triplet regimen for preventing HEC.

**Methods:** Patients with a malignant solid tumor who were receiving HEC containing 50 mg/m<sup>2</sup> or more cisplatin were eligible. They were randomly assigned to either Arm A (palonosetron 0.75 mg, i.v.) or Arm B (granisetron 1 mg, i.v.), before chemotherapy on day 1, both arms with dexamethasone (9.9 mg on day 1 and 6.6 mg on day 2–4, i.v.) and aprepitant (125 mg on day 1 and 80 mg on day 2–3, p.o.). The primary endpoint was complete response (CR) at the overall (0–120 h) phase. Secondary endpoints included CR at the acute (0–24 h) and delayed (24–120 h) phases, and complete control (CC) and total control (TC). Planned sample size was 840. The exact Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test was performed at a significance level of 0.05.

# TTT

## Trial for antiemetic triplet therapy

AC療法を受ける乳癌患者を対象とした悪心・嘔吐の予防に対する3剤併用療法の二重盲検比較試験

**Results:** Between July 2011 and June 2012, 842 patients were registered from 20 centers and 827 patients were evaluable. The median CDDP dose was 76.1 mg/m<sup>2</sup> in Arm A and 75.7 mg/m<sup>2</sup> in Arm B. Baseline characteristics were well-balanced. Efficacy results are summarized in the Table.

Table

|      |         | Arm A,<br>N=414 | Arm B,<br>N=431 | Odds Ratio<br>(95 % CI) | P-value |
|------|---------|-----------------|-----------------|-------------------------|---------|
| CR % | Overall | 66 %            | 59 %            | 1.35 (0.99, 1.82)       | 0.0539  |
|      | Acute   | 92 %            | 92 %            | 1.00 (0.58, 1.71)       | 1.00    |
|      | Delayed | 67 %            | 59 %            | 1.45 (1.07, 1.96)       | 0.0142  |
| CC % | Overall | 64 %            | 56 %            | 1.41 (1.05, 1.90)       | 0.0234  |
|      | Acute   | 90 %            | 90 %            | 1.01 (0.61, 1.65)       | 1.00    |
|      | Delayed | 65 %            | 56 %            | 1.51 (1.12, 2.04)       | 0.0053  |
| TC % | Overall | 48 %            | 41 %            | 1.36 (1.01, 1.82)       | 0.0369  |
|      | Acute   | 81 %            | 81 %            | 1.00 (0.69, 1.45)       | 1.00    |
|      | Delayed | 49 %            | 41 %            | 1.36 (1.02, 1.83)       | 0.0369  |

**Conclusions:** The primary endpoint was not met ( $P=0.0539$ ). However, the overall study results have shown the clinical utility of palonosetron in the triplet regimen. Palonosetron is a more preferable 5-HT<sub>3</sub> RA than granisetron for preventing CINV due to HEC  
**References:** Registered with UMIN-CTR (<http://www.umin.ac.jp/ctr/>).  
Study ID: UMIN000004863

### \*パロノセトロンに関する発表論文

- 1) Kenjiro Aogi & Hiroshi Sakai & Hirohisa Yoshizawa & Norikazu Masuda & Nobuyuki Katakami & Yasuhiro Yanagita & Kenichi Inoue & Masaru Kuranami & Mitsuhiro Mizutani & Noriyuki Masuda. **A phase III open-label study to assess safety and efficacy of palonosetron for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in repeated cycles of emetogenic chemotherapy.** Support Care Cancer (2012) 20:1507–1514 DOI 10.1007/s00520-011-1239-0
- 2) Luigi Celio & Erminio Bonizzoni & Emilio Bajetta & Silvia Sebastiani & Tania Perrone & Matti S. Aapro. **Palonosetron plus single-dose dexamethasone for the prevention of nausea and vomiting in women receiving anthracycline /cyclophosphamide-containing chemotherapy:meta-analysis of individual patient data examining the effect of age on outcome in two phase III trials.** Support Care Cancer (2013) 21:565–573 DOI 10.1007/s00520-012-1558-9
- 3) Bruce Feinberg & James Gilmore & Sally Haislip & James Jackson & Gagan Jain

# TTT

## Trial for antiemetic triplet therapy

AC療法を受ける乳癌患者を対象とした悪心・嘔吐の予防に対する3剤併用療法の二重盲検比較試験

- & Sanjeev Balu & Deborah Buchner. **Impact of initiating antiemetic prophylaxis with palonosetron versus ondansetron on risk of uncontrolled chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with lung cancer receiving multi-day chemotherapy.** Support Care Cancer (2012) 20:615–623 DOI 10.1007/s00520-011-1140-x
- 4) Guzin Gonullu & Sabri Demircan & Mustafa Kemal Demirag & Dilek Erdem & Idris Yucel. **Electrocardiographic findings of palonosetron in cancer patients.** Support Care Cancer (2012) 20:1435–1439 DOI 10.1007/s00520-011-1226-5
- 5) Paul J. Hesketh & Gary Morrow & Anna W. Komorowski & Raza Ahmed & David Cox. **Efficacy and safety of palonosetron as salvage treatment in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving low emetogenic chemotherapy (LEC).** Support Care Cancer (2012) 20:2633–2637 DOI 10.1007/s00520-012-1527-3
- 6) Vito Lorusso & Marianna Giampaglia & Luciana Petrucelli & Valeria Saracino & Tania Perrone & Antonio Gnoni. **Antiemetic efficacy of single-dose palonosetron and dexamethasone in patients receiving multiple cycles of multiple day-based chemotherapy.** Support Care Cancer (2012) 20:3241–3246 DOI 10.1007/s00520-012-1469-9
- 7) Rahat Noor & Agop Y. Bedikian & Sandy Mahoney & Roland Bassett Jr & Kevin Kim & Nicholas Papadopoulos & Wen-Jen Hwu & Patrick Hwu & Jade Homsj. **Comparison of two dosing schedules of palonosetron for the prevention of nausea and vomiting due to interleukin-2-based biochemotherapy** Support Care Cancer (2012) 20:2583–2588 DOI 10.1007/s00520-011-1359-6
- 8) C. Yavas & U. Dogan & G. Yavas & M. Araz & O. Yavas. **Acute effect of palonosetron on electrocardiographic parameters in cancer patients: a prospective study.** Support Care Cancer (2012) 20:2343–2347 DOI 10.1007/s00520-011-1348-9

### \* アプレピタントに関する発表論文

#### 【2013年論文】

- CDDP+S-1化学療法を受ける胃癌患者におけるアプレピタント+グラニセトロン+デキサメタゾンのCINV予防効果
- [題名] Aprepitant plus granisetron and dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with gastric cancer treated with S-1 plus cisplatin

# TTT

## Trial for antiemetic triplet therapy

AC療法を受ける乳癌患者を対象とした悪心・嘔吐の予防に対する3剤併用療法の二重盲検比較試験

[掲載誌] J Gastroenterol. 2013. [Epub ahead of print]

[著者] Oyama K (Department of Gastroenterological Surgery, Kanazawa University  
金沢大2外)

[要約] CDDP+S-1 化学療法を受ける胃がん患者を対象として、アプレピタント、グラニセトロン、デキサメタゾンを含む制吐療法の有効性を多施設共同非対照前向き観察研究で評価した。CDDP量は60mg/m<sup>2</sup>とした。解析対象症例53例で主評価項目のCRは全期間88.7%、急性期:98.1%、遅発期:88.7%であった。シスプラチン+S-1併用化学療法の効果を調べたSPIRITS試験から、アプレピタントが投与されない場合の治療を要する悪心・嘔吐率は50%と推察される。今回の結果は、アプレピタント上乗せによる20%程度のCR率上昇を加味した期待値70%を上回る良好な結果であった。

### ●がん種別にみたアプレピタントのCINVに対する効果のレビュー

[題名] Review of the efficacy of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in a range of tumor types.

[掲載誌] Cancer Treat Rev. 2013;39(1):113-7.

[著者] Apro MS (IMO Clinique de Genolier, Switzerland)

[要約] アプレピタントの海外第3相試験4論文(下記参照)について、がん種別にレビューを行なった。HEC領域では泌尿器癌、消化器癌、肺癌のいずれもアプレピタントの使用によりCR率の有意な低下が認められた。MEC領域では乳癌でCR率の低下効果が認められたが、消化器癌、肺癌、その他の癌に対する効果は認められなかった。その他、乳癌患者ではアプレピタントの使用により初回嘔吐までの時間延長が認められた。がん種別、抗がん剤別の試験を実施する必要があるが、化学療法の初回コースではアプレピタントを含めた制吐療法によりCINVの発現を最小限にとどめることができ、がん患者のケアを改善することが可能である。

- 1) Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin—the aprepitant protocol 052 study group. J Clin Oncol 2003;21:4112-9.
- 2) Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. Cancer 2003;97:3090-8.
- 3) Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant

# TTT

## Trial for antiemetic triplet therapy

AC療法を受ける乳癌患者を対象とした悪心・嘔吐の予防に対する3剤併用療法の二重盲検比較試験

for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. J Clin Oncol 2005;23:2822-30.

- 4) Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study. Support Care Cancer 2010;18:423-31.

### 【2013年登録臨床研究（小児試験・動態試験・適応外等除外）】

— Clinical Trial.gov —

新規登録試験なし。（2013年登録試験なし）

— UMIN-CTR（乳がん関連もしくは並行群間比較試験） —

- 3剤併用制吐レジメン（パロノセトロン、アプレピタント、デキサメタゾン）の効果に影響を与える遺伝子多型の探索

[施設] 鈴鹿医療科学大学 薬剤部

[登録日] 2013年4月4日

[目的] 高度催吐性化学療法を受ける乳がん患者を対象として、3剤併用制吐レジメンを施行し、その効果に影響を与える遺伝子多型を探索する。

- 肺癌におけるカルボプラチンを含む化学療法に対するパロノセトロン+デキサメタゾンとパロノセトロン+デキサメタゾン+アプレピタントの有効性及び安全性を検討するランダム化第II相試験

[施設] 浜松医科大学 第二内科

[登録日] 2013年3月10日

[目的] 肺癌におけるカルボプラチン併用療法に起因する消化器症状に対するパロノセトロン+デキサメタゾン併用療法へのアプレピタントの上乗せ効果を検討する。

- CBDCAを含む中等度催吐性化学療法施行時の悪心・嘔吐に対する3剤併用療法（Aprepitant+Granisetron 3mg+Dexamethasone）と2剤併用療法（Palonosetron 0.75mg+Dexamethasone）の前向きOpen比較試験（CAP study）

[施設] 九州医療センター 臨床研究センター

[登録日] 2013年3月7日

[目的] カルボプラチン（CBDCA）をベースとした中等度催吐性化学療法において、制吐療法として、アプレピタントにグラニセトロン3mgとデキサメタゾンを使用する3剤併用群と、パロノセトロン0.75mgにデキサメタゾンを使用した2剤併用群のどちらが優れているかを抗がん剤投与1コース目で検証する。

- 婦人科癌に対するPaclitaxel, Carboplatin併用化学療法における新規制吐剤

# TTT

## Trial for antiemetic triplet therapy

AC療法を受ける乳癌患者を対象とした悪心・嘔吐の予防に対する3剤併用療法の二重盲検比較試験

Aprepitant と Palonosetron の有効性及び安全性に関する Phase III 試験

[施設] 徳島大学病院 産科婦人科

[登録日] 2013年3月1日

[目的] Paclitaxel, carboplatin 併用療法における制吐剤 Aprepitant か Palonosetron の有効性及び安全性を比較検討すること。

#### 4. おわりに

この study group は、世界に発信できるエビデンスを築き、次世代のガイドラインに貢献する臨床試験を実施します。そのために、高品質の臨床試験の追及のみならず、付随研究で基礎分野にも挑み、参加した研究者がそれぞれ自身の研究課題に取り組めるよう、互いに力を貸し合う関係を目指します。

質問、提案など、遠慮なく下記までお寄せください。

2013年度が、薬剤師・看護師・統計学者・事務・データマネジャー・医師・基礎研究者・患者ら、本研究に携わるすべての関係者にとって、臨床研究の理想型に向けての記念すべき年度になるように願います。

TTT 研究組織：

順天堂大学医学部附属順天堂医院 乳腺科

齊藤光江・倉田 麻美

[mitsue@juntendo.ac.jp](mailto:mitsue@juntendo.ac.jp)

[mkurata@juntendo.ac.jp](mailto:mkurata@juntendo.ac.jp)

臨床研究センター

北川博史・松岡浄

[hkitaga@juntendo.ac.jp](mailto:hkitaga@juntendo.ac.jp)

[kmatuoka@juntendo.ac.jp](mailto:kmatuoka@juntendo.ac.jp)

編集事務局連絡先（臨床研究センター）：

Tel 03-5844-6031

Fax 03-3868-2805