

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
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無作為化並行群間比較試験

試験実施計画書

順天堂大学医学部附属順天堂医院 乳腺科
順天堂大学医学部附属練馬病院 総合外科
順天堂大学医学部附属浦安病院 外科
順天堂大学医学部附属静岡病院 外科

第 3.0 版 : 2012 年 9 月 1 日

略語及び用語の定義一覧

| 略語 | 名称 |
|--------------------------|--|
| AC 療法 | 本プロトコルでは、CAF, FEC, AC, EC 各療法を総称して AC 療法と呼称する。 |
| NK1 受容体拮抗薬 | 選択的ニューロキニン 1 (NK1) 受容体拮抗剤 |
| 5-HT ₃ 受容体拮抗薬 | 中枢神経系、末梢神経系に作用するセロトニン受容体の内イオンチャンネル共役型受容体である拮抗剤 |
| JCOG | Japan Clinical Oncology Group (日本臨床腫瘍研究グループ) |
| CINV | Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting の略。癌化学療法に伴う悪心・嘔吐の意 |
| Performance Status | 一般全身状態、ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) によりグレード別に分類される。付録 1 参照。 |
| CTCAE | NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events の略。 |
| QOL | Quality of life (生活の質) の略。 |
| QOL-ACD | Quality Of Life questionnaire for cancer patients treated with AntiCancer Drugs(がん薬物療法における QOL 調査票 (栗原班調査票)) の略。 |
| HADS | Hospital Anxiety and Depression Scale(うつのスコア) の略。 |
| MAT | MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) Antiemesis Tool(悪心・嘔吐の QOL 尺度) の略。 |
| ECG | Electrocardiogram(心電図) の略。 |
| CYP3A4 | 水酸化酵素ファミリーであるシトクロム P450 に分類される酵素で、エリスロマイシン、タモキシフェン、パクリタクセル、タクロリムスなどの基質を水酸化する。 |
| TC | Total Control の略。(嘔吐なし、救済治療なし、かつ悪心なし) の状態を示す。 |
| CP | Complete Protection の略。(嘔吐なし、救済治療なし、かつ最大悪心が軽度以下) の状態を示す。 |
| CR | Complete Response の略。(嘔吐なし、救済治療なし) の状態を示す。 |
| TTF | Time to Treatment Failure の略。 |
| TTT | Trial for antiemetic Triplet Therapy の略。本試験の略称。 |
| Stevens-Johnson 症候群 | 皮膚粘膜眼症候群 |
| Instrumental ADL | Instrumental Activities of Daily Living (身の回り以外の日常生活動作) |
| Self care ADL | Self care Activities of Daily Living (身の回りの日常生活動作) |
| ITT | Intent-To-Treat の略 |
| FAS | Full Analysis Set の略 |
| PPS | Per Protocol Set の略 |
| JCRSU | Japan Clinical Research Support Unit |

試験実施計画書の要約

1. 試験の目的

NK1 受容体拮抗薬であるアプレピタントは、癌化学療法に伴う悪心・嘔吐に対する制吐剤として 2009 年に国内で承認された新規作用機序をもつ薬剤である。また、第 2 世代のセロトニン受容体拮抗剤であるパロノセトロンは第 1 世代のセロトニン受容体拮抗剤に比べて血漿中消失半減期が長く、5-HT₃ 受容体への高い結合親和性と選択性を有する。これらの新規制吐剤は、既存治療でコントロールが不十分であった遅発性（抗癌剤投与翌日以降）の悪心・嘔吐に対して優れた有効性を示すことが特徴である。アプレピタントが国内の開発において検討された臨床試験は第 II 相試験 1 試験のみであり、日本人乳癌患者における使用経験は少ない。また、パロノセトロンとアプレピタントとの併用効果について検討された報告も少ない。今回、乳癌患者の AC 療法における新規制吐剤（アプレピタント、パロノセトロン）の有用性について検討する。

2. 試験のデザインの要約

本試験は、AC 療法で治療する乳癌患者を対象に、癌化学療法に伴う悪心・嘔吐（CINV）の予防について、アプレピタント、グラニセトロン及びデキサメタゾンによる 3 剤併用療法とアプレピタント、パロノセトロン及びデキサメタゾンの 3 剤併用療法を比較し、新規制吐剤（アプレピタント、パロノセトロン）の有用性を検討する。選択基準をすべて満たし、かつ除外基準に抵触しない被験者は、2 つの治療群のいずれかに割付される。

3. 対象

3.1 対象

AC 療法を受ける stage III までの原発性女性乳癌患者

3.2 被験者の選択基準

- (1) 20 歳以上 75 歳以下（同意取得時）
- (2) 女性
- (3) AC 療法を実施される予定の stage I から III までの原発性乳癌患者
- (4) Performance Status (ECOG : 付録 1 参照) が 0~1 の患者
- (5) 症状日誌を正確に記載できる患者
- (6) 下記の一般臨床検査値の基準を満たす患者
 - 1) 白血球数が 3,000/mm³ 以上かつ好中球数が 1,500/mm³ 以上
 - 2) 血小板数が 100,000/mm³ 以上

- 3) AST (GOT) および ALT (GPT) が施設正常値上限の 2.5 倍以下
- 4) 総ビリルビンが施設正常値上限の 1.5 倍以下
- 5) クレアチニンが施設正常値上限の 1.5 倍以下

(7) 心機能が正常に保たれている患者

- 1) ECG が正常範囲または無症状でかつ治療を必要としない程度の異常
- 2) 左室駆出率が 60%以上

3.3 被験者の除外基準

(1) 中等度以上の抗悪性腫瘍剤の投与経験がある患者

(2) 以下の制吐薬を使用している患者

- 1) 5-HT₃受容体拮抗薬 (塩酸グラニセトロン、塩酸オンダンセトロン、塩酸アザセトロン、塩酸ラモセトロン等)
- 2) フェノチアジン系製剤 (塩酸クロルプロマジン、メシル酸プロクロルペラジン、ペルフェナジン等)
- 3) ブチロフェノン系製剤 (ハロペリドール、ドロペリドール等)
- 4) ベンズアミド系製剤 (スルピリド、塩酸チアプリド、塩酸スルトプリド、ネモナプリド等)
- 5) ドパミン受容体拮抗薬 (メトクロプラミド、塩酸イトプリド、ドンペリドン等)

(3) AC 療法開始前 48 時間以内にベンゾジアゼピン製剤または麻薬製剤を開始した患者

- 1) ただし、超短時間作用型製剤 (トリアゾラム、ミダゾラム等) の 1 日 1 回投与は使用可能
- 2) ただし、AC 療法開始 48 時間より前から投与開始している場合は、同じ用法・用量にて継続して使用可能

(4) AC 療法開始前 72 時間以内に全身性コルチコステロイド療法を開始した患者

(5) 過去に消化管手術 (虫垂切除術を除く) の経験のある患者

(6) AC 療法開始 6 日前～AC 療法開始 6 日目に腹部 (横隔膜以下とする) または骨盤の放射線療法を受けた患者または受ける予定の患者

(7) AC 療法開始前 24 時間以内に嘔吐または空嘔吐が発現した患者

(8) 活動性の重複癌患者 (同時性重複がん及び無病期間が 5 年以内の異時性重複癌)

(9) 症候性の脳腫瘍患者 (良性含む)

(10) 以下の薬剤を AC 療法開始前 7 日間以内に使用した患者

- 1) クラリスロマイシンまたはエリスロマイシン

(アジスロマイシン、ロキシスロマイシンは使用可能)

- 2) ケトコナゾールまたはイトラコナゾール (フルコナゾールは使用可能)
 - 3) ジゴキシシン
- (11) 以下の薬剤を AC 療法開始前 4 週間以内に使用した患者
- 1) バルビツール酸系製剤
 - 2) リファンピシン
 - 3) フェニトインまたはカルバマゼピン
- (12) 妊娠中、授乳中ならびに妊娠している可能性のある患者、試験期間中に妊娠を希望している患者または経口避妊薬を服薬している患者
- (13) 全身性の感染症、肝炎、コントロール不能の糖尿病など、リン酸デキサメタゾンナトリウムの投与が不可能な随伴疾患のある患者
- (14) 塩酸グラニセトロンまたはリン酸デキサメタゾンナトリウムに過敏症の既往を有する患者
- (15) その他、試験責任医師等が試験対象として不相当と判断した患者

3. 用法・用量および投与期間

従来制吐療法群 (アプレピタント+デキサメタゾン+グラニセトロン)

アプレピタント

- 試験開始 1 日目： AC 療法開始 1 時間から 1 時間 30 分前に 125mg を経口投与
試験開始 2、3 日目： 80mg を経口投与

デキサメタゾン

- 試験開始 1 日目： AC 療法開始 30 分前に 9.9mg を静脈内投与

グラニセトロン

- 試験開始 1 日目： AC 療法開始 30 分前に 40 μ g/kg を生理食塩水 100ml に溶かして静脈内投与

新規制吐療法群 (アプレピタント+デキサメタゾン+パロノセトロン)

アプレピタント

- 試験開始 1 日目： AC 療法開始 1 時間から 1 時間 30 分前に 125mg を経口投与
試験開始 2、3 日目： 80mg を経口投与

デキサメタゾン

- 試験開始 1 日目： AC 療法開始 30 分前に 9.9mg を静脈内投与

パロノセトロン

- 試験開始 1 日目： AC 療法開始 30 分前に 0.75mg を生理食塩水 100ml に溶か

して静脈内投与

| | Day1 | Day2 | Day3 |
|---------|--|--------------|--------------|
| 従来制吐療法群 | アプレピタント 125mg デキサメタゾン 9.9mg グラニセトロン 40 μ g/kg | アプレピタント 80mg | アプレピタント 80mg |
| 新規制吐療法群 | アプレピタント 125mg デキサメタゾン 9.9mg パロノセトロン 0.75mg | アプレピタント 80mg | アプレピタント 80mg |

5. 前治療および併用療法と併用禁止薬剤

(1) 制吐薬

AC 療法開始 6 日目まで併用禁止とする（除外基準参照）。ただし、これらの薬剤のうち 5) で規定した薬剤は発現した悪心・嘔吐の治療目的のための救済治療として使用可能である。

- 1) 5-HT₃ 受容体拮抗薬（塩酸グラニセトロン、塩酸オンダンセトロン、塩酸アザセトロン、塩酸ラモセトロン、パロノセトロン塩酸塩等）
- 2) フェノチアジン系製剤（塩酸クロルプロマジン、メシル酸プロクロルペラジン、ペルフェナジン等）
- 3) ブチロフェノン系製剤（ハロペリドール、ドロペリドール等）
- 4) ベンズアミド系製剤（スルピリド、塩酸チアプリド、塩酸スルトプリド、ネモナブリド等）
- 5) ドパミン受容体拮抗薬（メトクロプラミド、塩酸イトプリド、ドンペリドン等）
- 6) NK1 受容体拮抗薬（アプレピタント）

(2) ステロイド

試験開始 6 日目まで併用禁止とする。

(3) ベンゾジアゼピン製剤と麻薬製剤

AC 療法開始前 48 時間以内から開始 6 日目まで併用禁止とする（除外基準参照）。ただし、以下の場合には使用可能である。

- 1) 超短時間作用型製剤（トリアゾラム、ミダゾラム等）の 1 日 1 回投与
- 2) AC 療法開始 48 時間より前から同じ用法・用量にて継続使用する。

(4) CYP3A4 の基質、阻害剤、誘導剤、その他の薬剤

アプレピタントとの薬物相互作用の可能性のある薬剤は、下記の期間併用禁止とする。

- 1) AC 療法開始前 7 日間以内から試験期間中まで禁止される薬剤

は 28 日目まで観察をする。

7. 有効性の評価項目

評価対象期間は AC 療法開始から 0～24 時間（急性期）、24<～120 時間（遅発期）、0～120 時間（全期間）とする。なお、嘔吐リスク因子（年齢、飲酒習慣等）による層別解析も実施する。

(1) 主要評価項目

遅発期の CR（嘔吐なし、かつ救済治療なし）の患者割合

(2) 副次評価項目

- 1) QOL-ACD（化学療法に関わる QOL の尺度）
- 2) HADS（うつのスコア）
- 3) MAT（悪心・嘔吐の QOL 尺度）
- 4) 嘔吐なしの患者割合（救済治療を使用した患者を含む）
- 5) TC（嘔吐なし、救済治療なし、かつ悪心なし）の患者割合
- 6) CP（嘔吐なし、救済治療なし、かつ最大悪心が軽度以下）の患者割合
- 7) 嘔吐の頻度
- 8) 有意な悪心なし（最大悪心が軽度以下）の患者割合
- 9) 悪心なしの患者割合・悪心の程度
- 10) 食事摂取量
- 11) 救済治療なしの患者割合
- 12) 急性期の CR
- 13) 全期間の CR
- 14) TTF
- 15) 2 クール目の AC 療法実施の有無

8. 安全性の評価項目

- (1) 有害事象
- (2) 副作用
- (3) 一般臨床検査

9. 計画された症例数

各群 330 例、計 660 例

(但し、330 例目の登録症例が試験を終了した時点で、中間解析を行い、その結果に因って例数の再設定を行う。)

10. 試験実施予定期間

2012 年 6 月～2015 年 5 月

目次

| | | |
|-------|----------------------------|----|
| 1. | 開発の経緯 | 1 |
| 1.1 | 緒言 | 1 |
| 1.2 | アプレピタント及びパロノセトロンの安全性の要約 | 2 |
| 1.2.1 | アプレピタントの副作用 | 2 |
| 1.2.2 | パロノセトロンの副作用 | 3 |
| 1.3 | アプレピタント及びパロノセトロンの有効性の要約 | 3 |
| 1.3.1 | アプレピタントの有効性 | 3 |
| 1.3.2 | パロノセトロンの有効性 | 5 |
| 2. | 試験の実施体制 | 5 |
| 3. | 試験の目的 | 6 |
| 3.1 | 目的 | 6 |
| 3.2 | 試験のデザインの要約 | 7 |
| 3.3 | 有効性の評価項目 | 7 |
| 3.4 | 安全性の評価項目 | 8 |
| 4. | 対象 | 8 |
| 4.1 | 対象 | 8 |
| 4.2 | 被験者の選択基準 | 8 |
| 4.3 | 被験者の除外基準 | 9 |
| 5. | 被験者の同意取得 | 11 |
| 5.1 | 同意文書およびその他の説明文書 | 11 |
| 5.2 | 同意取得の時期、方法およびその内容 | 11 |
| 5.3 | 同意に関する留意事項 | 11 |
| 6. | アプレピタント及びパロノセトロンの構造および一般特性 | 11 |
| 6.1 | アプレピタントの構造および一般特性 | 11 |
| 6.2 | パロノセトロンの構造および一般特性 | 12 |
| 7. | 試験方法 | 12 |
| 7.1 | 試験デザイン | 12 |
| 7.2 | 被験者の登録方法 | 14 |
| 7.3 | 用法・用量および投与期間 | 14 |
| 7.4 | 前治療および併用療法と併用禁止薬剤 | 15 |
| 8. | 観察項目 | 16 |
| 8.1 | 有効性に関する項目 | 16 |
| 8.2 | 安全性の項目 | 17 |
| 9. | 統計解析 | 19 |
| 9.1 | 用いられる有意水準 | 19 |
| 9.2 | 解析対象集団 | 19 |
| 9.3 | 症例の取り扱いおよび症例の取り扱い基準 | 20 |
| 9.4 | Primary endpoint の解析 | 20 |
| 9.5 | Secondary endpoint の解析 | 20 |
| 9.6 | 中間解析 | 21 |
| 10. | 被験者のプライバシーの保護 | 21 |
| 11. | 中止規定または中止基準 | 21 |
| 11.1 | 個々の被験者に対する中止規定または中止基準 | 21 |
| 11.2 | 試験の変更と中止 | 21 |
| 12. | 試験および試験成績の公表 | 22 |
| 12.1 | 試験の公表 | 22 |

| | | |
|------|------------|----|
| 12.2 | 成績の公表..... | 22 |
| 13. | 研究組織..... | 22 |
| 14. | 利益相反..... | 23 |
| 15. | 参考文献..... | 23 |
| 付録 1 | | 24 |

1. 開発の経緯

1.1 緒言

イメンドカプセル（一般名：アプレピタント）は、「癌化学療法に伴う悪心・嘔吐（CINV）」に対する新規作用機序の予防薬として、米国メルク社が開発した世界初の選択的ニューロキニン1（NK1）受容体拮抗剤である。抗悪性腫瘍剤の投与を受けるがん患者にとって、CINVは最も苦痛を感じる副作用の一つである。また、悪心・嘔吐を予防できない場合には患者の身体的及び精神的状態の悪化を招き、化学療法の継続に支障を来すことも少なくない。悪心・嘔吐の予防、あるいは症状の軽減は、がん患者のQOLの維持及び化学療法を継続する上で極めて重要である。CINVは、延髄外側網様体に存在する嘔吐中枢が刺激を受けることにより発現するが、抗悪性腫瘍剤投与により延髄の最後野や孤束核のサブスタンスPの分泌が亢進し、中枢神経系のNK1受容体に結合することで嘔吐を誘発することが明らかになり、制吐療法の新たなターゲットとして注目されるようになった。本剤は動物実験（フェレット）において、シスプラチン等の抗悪性腫瘍剤投与に伴う嘔吐やモルヒネの中枢性嘔吐に対して強い制吐作用を示したことから、CINVに対する新規作用機序の予防薬として、米国メルク社により海外で臨床試験が開始され、急性期のみならず、既存薬の効果が不十分とされている遅発期の悪心・嘔吐に対しても有効性を示した。2003年3月に米国で、2003年11月にEU諸国で、「高度催吐性の抗悪性腫瘍剤（HEC）投与に伴う悪心・嘔吐」の予防薬として承認され、FDAは作用機序の新規性と医学的必要性から優先審査（Priority Review）で審査・承認した。その後、2005年4月にEU諸国で、2005年10月に米国で、「中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤（MEC）投与に伴う悪心・嘔吐」の予防薬として効能・効果が追加承認され、2009年9月現在、米国・EU諸国を含め世界70の国と地域で承認されている。また、米国臨床腫瘍学会（ASCO）、国際癌支持療法学会（MASCC）及び米国国立包括癌ネットワーク（NCCN）等が公表する制吐療法ガイドラインでも、CINVの予防薬として本剤の使用が推奨されている。小野薬品工業株式会社は、本剤の国内での臨床開発を行い、本剤の薬物動態は健康成人、悪性腫瘍患者のいずれにおいても、日本人と外国人に大きな差はなかった。また、海外後期第Ⅱ相試験と類似の試験デザインで実施された国内第Ⅱ相試験により、本剤の有効性が日本人においても確認され、2009年10月に「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）（遅発期を含む）」の効能・効果で製造販売承認を得た。

パロノセトロン塩酸塩（パロノセトロン）は、Syntex Inc.（Syntex社、米国）により創製された化合物であり、ヒト血漿中消失半減期が約40時間と非常に長く、基礎的検討により5-HT₃受容体に対して高い結合親和性及び選択性を有する5-HT₃受容体拮抗薬である。パロノセトロンは、がん化学療法剤投与後の悪心、嘔吐及び手術後の悪心、嘔吐の予防を目的に開発が進められ、1998年にSyntex社からHelsinn Health Care SA（Helsinn社、スイス）

に開発が継承された。パロノセトロンは、2003年7月に類薬にない中等度催吐性化学療法後の遅発性悪心、嘔吐に予防効果がある5-HT₃受容体拮抗剤として初めて米国で承認され、「中等度催吐性がん化学療法の初回及び繰り返し投与コースに伴う急性及び遅発性悪心、嘔吐の予防と、高度催吐性がん化学療法の初回及び繰り返し投与コースに伴う急性悪心、嘔吐の予防」の適応を得た。2009年10月現在、米国、EU、スイス、オーストラリアを含む62カ国で承認されている。大鵬薬品工業株式会社は、2005年4月より臨床第Ⅱ相試験として本剤の用量反応性を検討した。その結果、0.75mgにおいて、本剤の特徴である『遅発性悪心、嘔吐』に対する制吐効果が示唆された。2006年7月より臨床第Ⅲ相比較試験としてグラニセトロン塩酸塩を対照薬とした多施設共同無作為化並行群間比較試験により、その有用性が確認された。本剤は抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）（遅発期を含む）を適応症として、2010年1月に承認を取得した。

1.2 アプレピタント及びパロノセトロンの安全性の要約

1.2.1 アプレピタントの副作用

〈国内臨床試験〉

国内の承認時までの調査における318例中135例（42.5%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主なものはしゃっくり42例（13.2%）、ALT（GPT）上昇39例（12.3%）、便秘32例（10.1%）、食欲不振21例（6.6%）、AST（GOT）上昇21例（6.6%）、尿蛋白17例（5.3%）及びBUN上昇15例（4.7%）等であった。（承認時）

〈海外臨床試験〉

海外で実施された第Ⅱ相及び第Ⅲ相二重盲検比較試験において、1379例中728例（52.8%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主なものは便秘129例（9.4%）、頭痛125例（9.1%）、無力症110例（8.0%）、しゃっくり92例（6.7%）、下痢85例（6.2%）、悪心79例（5.7%）、消化不良77例（5.6%）、食欲不振70例（5.1%）及び疲労64例（4.6%）等であった。

(1) 重大な副作用

1) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群、頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 穿孔性十二指腸潰瘍

穿孔性十二指腸潰瘍（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、

異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

3) アナフィラキシー反応

アナフィラキシー反応（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、全身発疹、潮紅、血管浮腫、呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

1.2.2 パロノセトロン[®]の副作用

国内で実施された臨床試験（治験）において、安全性の評価対象となった総症例数 1343 症例中、460 例（34.3%）に副作用が報告されている。主な副作用は便秘 222 例（16.5%）、頭痛 52 例（3.9%）、血管痛 42 例（3.1%）等であった。また、主な臨床検査値の異常については、ALT（GPT）上昇 73 例（5.4%）、QT 延長 58 例（4.3%）、AST（GOT）上昇 49 例（3.6%）、血中ビリルビン増加 31 例（2.3%）及び γ -GTP 上昇 28 例（2.1%）等であった（承認時）。

(1) 重大な副作用

アナフィラキシー様症状（頻度不明）：アナフィラキシー様症状（C 痒感、発赤、胸部苦悶感、呼吸困難、血圧低下等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

1.3 アプレピタント及びパロノセトロン[®]の有効性の要約

1.3.1 アプレピタントの有効性

(1) 国内臨床試験

国内で実施された二重盲検比較試験において、抗悪性腫瘍剤投与からの各期間における嘔吐なし、かつ救済治療なしの症例を有効とした有効率は以下のとおりである。^{注1)}

| | 主要評価項目 | 副次評価項目 | |
|----------------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|
| | | 急性期 | 遅発期 |
| 抗悪性腫瘍剤 ^{注1)} 投与からの時間 | 全期間 (0~120 時間) | 急性期 (0~24 時間) | 遅発期 (24<~120 時間) |
| 本剤群 ^{注2)} | 70.5%* (103/146 例) | 87.0% (127/146 例) | 72.6%* (106/146 例) |
| 標準治療群 ^{注3)} | 50.3% (75/149 例) | 83.3% (125/150 例) | 51.7% (77/149 例) |

* : p<0.05

注1)：抗悪性腫瘍剤として、シスプラチンが投与される患者を対象とした。

注2)：本剤の投与は1日目125mg/日、2～5日目80mg/日の5日間。また、グラニセトロンは1日目40 μ g/kg/日 (iv)、デキサメタゾンリン酸エステルは1日目6mg/日 (iv)、2～3日目4mg/日 (iv) を併用投与した。

注3)：グラニセトロンは1日目40 μ g/kg/日 (iv)、デキサメタゾンリン酸エステルは1日目12mg/日 (iv)、2～3日目8mg/日 (iv) を併用投与した。

(2) 海外臨床試験

海外で実施された二重盲検比較試験において、抗悪性腫瘍剤投与の各期間における嘔吐なし、かつ救済治療なしの症例を有効とした有効率は以下のとおりである。

注2)～注5)

| 抗悪性腫瘍剤 投与からの時間 | 主要評価項目 | 副次評価項目 | |
|------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | 全期間 (0～120 時間) | 急性期 (0～24 時間) | 遅発期 (24<～120 時間) |
| 後期第Ⅱ相二重盲検比較試験 ^{注1)} | | | |
| 本剤群 ^{注3)} | 71.0%* (93/131 例) | 83.2%* (109/131 例) | 72.7%* (96/132 例) |
| 標準治療群 ^{注5)} | 43.7% (55/126 例) | 71.4% (90/126 例) | 45.2% (57/126 例) |
| 第Ⅲ相二重盲検比較試験① ^{注1)} | | | |
| 本剤群 ^{注4)} | 72.7%* (189/260 例) | 89.2%* (231/259 例) | 75.4%* (196/260 例) |
| 標準治療群 ^{注5)} | 52.3% (136/260 例) | 78.1% (203/260 例) | 55.8% (145/260 例) |
| 第Ⅲ相二重盲検比較試験② ^{注1)} | | | |
| 本剤群 ^{注4)} | 62.7%* (163/260 例) | 82.8%* (216/261 例) | 67.7%* (176/260 例) |
| 標準治療群 ^{注5)} | 43.3% (114/263 例) | 68.4% (180/263 例) | 46.8% (123/263 例) |
| 第Ⅲ相二重盲検比較試験③ ^{注2)} | | | |
| 本剤群 ^{注4)} | 50.8%* (220/433 例) | 75.7%* (327/432 例) | 55.4% (240/433 例) |
| 標準治療群 ^{注5)} | 42.5% (180/424 例) | 69.0% (292/423 例) | 49.1% (208/424 例) |

* : p<0.05

注1)：抗悪性腫瘍剤として、シスプラチンが投与される患者を対象とした。

注2)：抗悪性腫瘍剤として、シクロfosファミド、シクロfosファミド+ドキシソルビシン、もしくはシクロfosファミド+エピルビシンが投与される患者を対象とした。

注3)：本剤の投与は1日目125mg/日、2～5日目80mg/日の5日間。また、オンダンセトロン、デキサメタゾンを併用投与した。

注4)：本剤の投与は1日目125mg/日、2～3日目80mg/日の3日間。また、オンダンセトロン、デキサメタゾンを併用投与した。

注5)：オンダンセトロン、デキサメタゾンを併用投与した。

1.3.2 パロノセトロンの有効性

第Ⅲ相盲検化比較試験 1114 例の臨床試験成績は次のとおりである。注6)

| | 投与群 ^{注3)} | 急性期 ^{注4) 注6)} | 遅発期 ^{注5) 注6)} |
|---|--------------------|------------------------|------------------------|
| 催吐性抗悪性腫瘍剤 ^{注1)} 投与後の嘔吐 完全抑制率 ^{注2)} | パロノセトロン 555 症例 | 75.3% (418 症例) | 56.8% (315 症例) |
| | グラニセトロン 559 症例 | 73.3% (410 症例) | 44.5% (249 症例) |

注1)：シスプラチン ($\geq 50\text{mg}/\text{m}^2$)、ドキシソルビシンとシクロfosファミドとの併用療法、又はエピルビシンとシクロfosファミドとの併用療法

注2)：嘔吐性事象（嘔吐、空嘔吐）なし、かつ制吐処置なしの症例数の割合

注3)：催吐性抗悪性腫瘍剤投与前に、パロノセトロン 0.75mg 又はグラニセトロン 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与した。全例にデキサメタゾンが3日間併用投与された。

注4)：高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与後 0～24 時間

注5)：高度催吐性抗悪性腫瘍剤投与後 24～120 時間

注6)：急性期の嘔吐完全抑制率において、グラニセトロン群に対しパロノセトロン群の非劣性 (95%信頼区間-2.70%～7.27%) が認められ、遅発期の嘔吐完全抑制率において、グラニセトロン群に対しパロノセトロン群の優越性 ($p < 0.0001$) が認められた。

2. 試験の実施体制

順天堂大学医学部附属順天堂医院 乳腺科

順天堂大学医学部附属練馬病院 総合外科

順天堂大学医学部附属浦安病院 外科

順天堂大学医学部附属静岡病院 外科

他施設（静岡県立総合病院、ほか）

3. 試験の目的

3.1 目的

乳癌の標準治療である AC 療法に対する制吐療法は、2009 年に国内で承認された NK1 受容体拮抗薬であるアプレピタントとセロトニン受容体拮抗剤（グラニセトロン、オンダンセトロンなどの第一世代や第二世代であるパロノセトロン）、およびデキサメサゾンの 3 剤併用療法が、国内外のガイドラインで推奨されている。第 2 世代のセロトニン受容体拮抗剤であるパロノセトロンは第 1 世代のセロトニン受容体拮抗剤に比べて血漿中消失半減期が長く、5-HT₃ 受容体への高い結合親和性と選択性を有する。このため、アプレピタントと同様、パロノセトロンはこれまでの課題であった遅発性（抗癌剤投与翌日以降）の悪心・嘔吐の予防に関して優れた有効性を示すことが特徴である。アプレピタントの登場までは、デキサメサゾンとセロトニン受容体拮抗剤の 2 剤併用療法が行われていたが、セロトニン受容体拮抗剤の中で第一世代よりも第二世代が遅発性嘔吐の制御効果が優れていることが、著者らによって示されていた。しかしながら、アプレピタントの登場により、遅発性の嘔吐制御が改善され、3 剤併用療法において第 2 世代のセロトニン受容体拮抗剤まで必要か否かは、まだ確認されてはいない。

そこで、3 剤併用療法においても、第二世代のセロトニン受容体拮抗剤であるパロノセトロンが嘔吐事象の改善に第一世代を上回って貢献するのか否かを確認する事が、最適な制吐療法の確立に重要と考えた。アプレピタントがこれまで解決できなかった遅発性の悪心をパロノセトロンは第一世代のセロトニン受容体拮抗剤に比し、10%以上改善したことに着目し、3 剤併用療法の中で、セロトニン受容体拮抗剤を第一世代にした場合と第二世代にした場合とで遅発期の悪心に違いが出ることを仮定し、これを検証する事を副次目標とした。また、悪心以外の嘔吐事象は、アプレピタントの効果の中に埋没し、3 剤併用療法の中では、10%以上の優越性を証明できない可能性が高いと考える研究者もいるが、アプレピタントの 2 剤併用制吐療法への上乗せ効果が 10%未満であったことと、パロノセトロンの第一世代セロトニン受容体拮抗剤に対する優越性がデキサメサゾン存在下でも 10%以上認められたこと、3 剤併用療法でも、遅発期の CR が改善の余地が無いほどの高値ではないこと、NK1 受容体拮抗剤とセロトニン

受容体拮抗剤は作用機序が異なるという3つの理由により、遅発期においては、3剤併用の中でもパロノセトロン[®]の優越性が仮定できると考え、遅発期におけるパロセトロンを含む3剤併用療法の優越性を示すことを主要目標とした。

また、悪心は主観的な症状にて、これに客観性を持たせる意味で食事摂取量、体重、血液・尿生化学データを評価することとした。本来、悪心・嘔吐を制御する理由は、それにより栄養不良や脱水、うつ状態を招く危険があるからであり、結果としてそれらを免れる程度のものであれば、治療の対象にならないと考え、悪心の程度を評価する事を重視した。用いる評価法は患者側の症状把握としてVAS (Visual Analogue Scale) とリックートスケール (Likert scale)、MATの質問票であり、医療者の評価尺度としてCTCAEを用いる。

薬剤の用量設定であるが、国際標準に従う場合、パロノセトロンを0.25mg、グラニセトロンを1mgとすることになるが、本研究発案の基になる先行研究：PROTECT試験が築いたエビデンスを重視することにした。よって、パロノセトロン0.75mg、グラニセトロン40 μ g/kgとした。

3.2 試験のデザインの要約

本試験は、AC療法で治療する乳癌患者を対象に、癌化学療法に伴う悪心・嘔吐 (Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting ; CINV) の予防について、アプレピタント、グラニセトロン及びデキサメタゾンによる3剤併用療法とアプレピタント、パロノセトロン及びデキサメタゾンの3剤併用療法を二重盲検無作為化で比較するものである。有効性の主要評価項目は遅発期のCR (Complete Response) である。有効性の副次評価項目として、悪心の抑制率、全期間を通して日々のCR、嘔吐なし割合、Total Control (嘔吐なし、レスキューなし、悪心なし)、嘔吐の回数、最初の嘔吐事象までの時間、QOL、食事量の変化などである。また、悪心・嘔吐の制御は、治療上必要とされる有効な化学療法が安全に必要な回数継続できるようにすることであり、本試験の特徴として、この効果を評価するために、1クール目における本試験終了後、2クール目が実施できたか否かも副次項目として挙げている。

3.3 有効性の評価項目

評価対象期間はAC療法開始から0~24時間(急性期)、24<~120時間(遅発期)、0~120時間(全期間)、とする。

(1) 主要評価項目

遅発期のCR(嘔吐なし、かつ救済治療なし)の患者割合。

(2) 副次評価項目

1) QOL-ACD

- 2) HADS
- 3) MAT
- 4) 嘔吐なしの患者割合（救済治療を使用した患者を含む）
- 5) TC（嘔吐なし、救済治療なし、かつ悪心なし）の患者割合
- 6) CP（嘔吐なし、救済治療なし、かつ最大悪心が軽度以下）の患者割合
- 7) 嘔吐の頻度
- 8) 有意な悪心なし（最大悪心が軽度以下）の患者割合
- 9) 悪心なしの患者割合・悪心の程度
- 10) 食事摂取量
- 11) 救済治療なしの患者割合
- 12) 急性期の CR
- 13) 全期間の CR
- 14) TTF
- 15) 2 クール目の AC 療法実施の有無

3.4 安全性の評価項目

- (1) 有害事象
- (2) 副作用
- (3) 一般臨床検査

4. 対象

4.1 対象

AC 療法を受ける stage III までの原発性女性乳癌患者

4.2 被験者の選択基準

- (1) 20 歳以上 75 歳以下（同意取得時）
- (2) 女性
- (3) AC 療法を実施される予定の stage I から III までの原発性乳癌患者
- (4) PS（ECOG：付録 1 参照）が 0～1 の患者
- (5) 症状日誌を正確に記載できる患者
- (6) 下記の一般臨床検査値の基準を満たす患者
 - 1) 白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 以上かつ好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 以上
 - 2) 血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 以上

- 3) AST (GOT) および ALT (GPT) が施設正常値上限の 2.5 倍以下
- 4) 総ビリルビンが施設正常値上限の 1.5 倍以下
- 5) クレアチニンが施設正常値上限の 1.5 倍以下
- (7) 心機能が正常に保たれている患者
 - 1) ECG が正常範囲または無症状でかつ治療を必要としない程度の異常
 - 2) 左室駆出率が 60%以上

<設定根拠> (番号は各々選択基準の番号に対応)

- (1) 患者本人の同意により試験参加可能な年齢であるため
- (2) 均一な集団で安全性・有効性評価を行うため
- (3) 催吐刺激を標準化するため、また均一な集団で安全性・有効性評価を行うため
- (4) 均一な集団で安全性評価を行うため
- (5) 有効性評価可能な患者をエントリーするため
- (6) 重要臓器機能が十分維持された患者をエントリーするため
- (7) 重要臓器機能が十分維持された患者をエントリーするため

4.3 被験者の除外基準

下記のいずれかの基準に該当する患者は除外する。

- (1) 中等度以上の抗悪性腫瘍剤の投与経験がある患者
- (2) 以下の制吐薬を使用している患者
 - 1) 5-HT₃ 受容体拮抗薬 (塩酸グラニセトロン、塩酸オンダンセトロン、塩酸アザセトロン、塩酸ラモセトロン等)
 - 2) フェノチアジン系製剤 (塩酸クロルプロマジン、メシル酸プロクロルペラジン、ペルフェナジン等)
 - 3) ブチロフェノン系製剤 (ハロペリドール、ドロペリドール等)
 - 4) ベンズアミド系製剤 (スルピリド、塩酸チアプリド、塩酸スルトプリド、ネモナブリド等)
 - 5) ドパミン受容体拮抗薬 (メトクロプラミド、塩酸イトプリド、ドンペリドン等)
- (3) AC 療法開始前 48 時間以内にベンゾジアゼピン製剤または麻薬製剤を開始した患者
 - 1) ただし、超短時間作用型製剤 (トリアゾラム、ミダゾラム等) の 1 日 1 回投与は使用可能
 - 2) ただし、AC 療法開始 48 時間より前から投与開始している場合は、同じ用法・用量にて継続して使用可能
- (4) AC 療法開始前 72 時間以内に全身性コルチコステロイド療法を開始した患者
- (5) 過去に消化管手術 (虫垂切除術を除く) の経験のある患者

- (6) AC療法開始6日前～AC療法開始6日目に腹部（横隔膜以下とする）または骨盤の放射線療法を受けた患者または受ける予定の患者
 - (7) AC療法開始前24時間以内に嘔吐または空嘔吐が発現した患者
 - (8) 活動性の重複癌患者（同時性重複がん及び無病期間が5年以内の異時性重複癌）
 - (9) 症候性の脳腫瘍患者（良性含む）
 - (10) 以下の薬剤をAC療法開始前7日間以内に使用した患者
 - 1) クラリスロマイシン、エリスロマイシン
（アジスロマイシン、ロキシスロマイシンは使用可能）
 - 2) ケトコナゾールまたはイトラコナゾール（フルコナゾールは使用可能）
 - 3) ジゴキシン
 - (11) 以下の薬剤をAC療法開始前4週間以内に使用した患者
 - 1) バルビツール酸系製剤
 - 2) リファンピシン
 - 3) フェニトインまたはカルバマゼピン
 - (12) 妊娠中、授乳中ならびに妊娠している可能性のある患者、試験期間中に妊娠を希望している患者または経口避妊薬を服薬している患者
 - (13) 全身性の感染症、肝炎、コントロール不能の糖尿病など、リン酸デキサメタゾンナトリウムの投与が不可能な随伴疾患のある患者
 - (14) 塩酸グラニセトロンまたはリン酸デキサメタゾンナトリウムに過敏症の既往を有する患者
 - (15) その他、試験責任医師等が試験対象として不相当と判断した患者
- <設定根拠>（番号は各々選択基準の番号に対応）
- (1) 均一な集団で安全性・有効性評価を行うため
 - (2) 制吐作用を有する薬剤の影響を排除するため
 - (3) 有効性評価に影響すると考えられる薬剤の使用を最小限にするため
 - (4) 有効性および安全性の評価に影響すると考えられるため
 - (5) 有効性評価に影響すると考えられる治療法の使用を最小限にするため
 - (6) 化学療法以外の悪心・嘔吐を誘発する因子を除外するため
 - (7) 被験者への安全性配慮のため
 - (8) 化学療法以外の悪心・嘔吐を誘発する因子を除外するため
 - (9) CYP3A4の基質、阻害剤及びジゴキシンはアプレピタントと薬物相互作用を誘発する可能性があるため
 - (10) アプレピタントの血中濃度を減少させる可能性のあるCYP3A4の誘導剤であり、有効性が減弱する可能性があるため

- (11) アプレピタントの血中濃度を減少させる可能性のある CYP3A4 の誘導剤であり、有効性が減弱する可能性があるため
- (12) 妊婦に対する安全性は確立しておらず、妊婦への投与を回避するため。また、アプレピタントは経口避妊薬の効果を減弱させる可能性があるため
- (13) 被験者への安全性配慮のため
- (14) 被験者への安全性配慮のため
- (15) 上記以外の不適当な条件が伴う場合が考えられるため

5. 被験者の同意取得

5.1 同意文書およびその他の説明文書

試験責任医師は、試験依頼者の協力を得て、被験者から試験への参加の同意を得るために用いる同意文書およびその他の説明文書を作成し、必要な場合にはこれを改訂するものとする。

5.2 同意取得の時期、方法およびその内容

本試験は登録後に投薬を開始する。試験責任医師等は登録に先立ち、対象となる被験者本人に同意説明文書を手渡し、十分に説明し、被験者が内容をよく理解したことを確認した上で、本試験への参加について被験者本人の自由意思による同意を文書にて得ることとする。なお、同意書には説明を行った試験責任医師等および被験者本人が記名・捺印または署名し、各自日付を記入する。

5.3 同意に関する留意事項

原則として、同意書には被験者自ら記名・捺印または署名する。

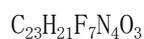
6. アプレピタント及びパロノセトロン[®]の構造および一般特性

6.1 アプレピタントの構造および一般特性

(1) 化学名

5-[[(2*R*, 3*S*)-2-[(1*R*)-1-[3, 5-Bis(trifluoromethyl)-phenyl] ethoxy]-3-(4-fluorophenyl)morpholin-4-yl] methyl]-1, 2-dihydro-3*H*-1, 2, 4-triazol-3-one

(2) 分子式および分子量

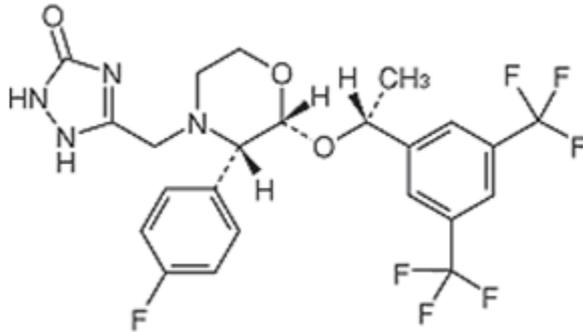


534. 43

(3) 貯法

室温保存

(4) 構造式



6.2 パロノセトロン[®]の構造および一般特性

(1) 化学名

(3*aS*)-2-[(3*S*)-Quinuclidin-3-yl]-2, 3, 3*a*, 4, 5, 6-hexahydro-1*H*-benzo[*de*]isoquinolin-1-one monohydrochloride

(2) 分子式および分子量

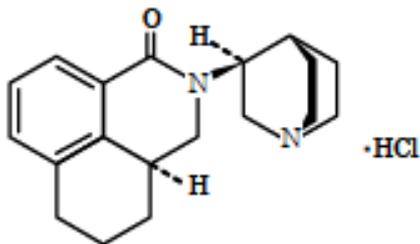
$C_{19}H_{24}N_2O \cdot HCl$

332.87

(3) 貯法

室温保存

(4) 構造式



7. 試験方法

7.1 試験デザイン

(1) 試験デザインの要約

本試験は、AC療法で治療する乳癌患者を対象に、癌化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防

グラニセトロン+デキサメタゾン) では51%である。また、パロノセトロンの国内第Ⅲ相試験におけるAC療法での層別解析では、パロノセトロン群(パロノセトロン+デキサメタゾン)はグラニセトロン群(グラニセトロン+デキサメタゾン)に比べて約10%の改善効果を示した。本試験でも同様の改善効果が認められた場合、CRは従来制吐療法群で51%、新規制吐療法群で61%である。Fisher's exact testにおいて有意水準 $\alpha=0.05$ 、検出力 $(1-\beta)$ $\beta=0.2$ とした場合、評価可能例各群300例が必要となる。不適格症例の分も含めて計660例としたが、計330例が試験を終了した時点で、中間解析を行い、設定症例数を再評価することとする。(なお再設定時の最大例数は1000例とする。)

(3) 試験実施予定期間

2012年6月～2015年5月

7.2 被験者の登録方法

被験者の登録と薬剤の割付及び盲検化

同意が得られた被験者について、エントリー基準に合致していることを確認後、登録用紙を作成し、日本臨床研究支援ユニットに被験者を登録する。日本臨床研究支援ユニットは、当該被験者が適格である場合、セロトニン受容体拮抗薬(パロノセトロンもしくはグラニセトロン)の動的割付を行い、使用する薬剤を試験実施施設の試験担当薬剤師に連絡する。試験担当薬剤師は割付けられた薬剤を調剤する際に、セロトニン受容体拮抗薬の種類を識別不能な状態にする。

同意取得 → 被験者登録 → 薬剤割付 → 投与開始

| |
|---|
| 日本臨床研究支援ユニット JCRSU データセンター TEL : 03-5297-7771 FAX : 03-5298-8536 受付時間 : 月曜日～金曜日 10:00～17:00 (土日祝祭日および12/29～1/3を除く) |
|---|

7.3 用法・用量および投与期間

従来制吐療法群(アプレピタント+デキサメタゾン+グラニセトロン)

アプレピタント

試験開始1日目: AC療法開始1時間から1時間30分前に125mgを経口投与
試験開始2、3日目: 80mgを経口投与

デキサメタゾン

試験開始1日目: AC療法開始30分前に9.9mgを静脈内投与

グラニセトロン

試験開始1日目: AC療法開始30分前に40 μ g/kgを生理食塩水100mlに溶か

して静脈内投与

新規制吐療法群（アプレピタント+デキサメタゾン+パロノセトロン）

アプレピタント

試験開始 1 日目： AC 療法開始 1 時間から 1 時間 30 分前に 125mg を経口投与

試験開始 2、3 日目： 80mg を経口投与

デキサメタゾン

試験開始 1 日目： AC 療法開始 30 分前に 9.9mg を静脈内投与

パロノセトロン

試験開始 1 日目： AC 療法開始 30 分前に 0.75mg を生理食塩水 100ml に溶かして静脈内投与

| | Day1 | Day2 | Day3 |
|---------|---|--------------|--------------|
| 従来制吐療法群 | アプレピタント 125mg デキサメタゾン 9.9mg グラニセトロン 40 μ g/kg | アプレピタント 80mg | アプレピタント 80mg |
| 新規制吐療法群 | アプレピタント 125mg デキサメタゾン 9.9mg パロノセトロン 0.75mg | アプレピタント 80mg | アプレピタント 80mg |

7.4 前治療および併用療法と併用禁止薬剤

臨床試験開始前 28 日以内に被験者が服薬した薬剤を確認し、前治療違反がないことを確認する。試験開始 1 日目から試験開始 7 日目（～試験開始 14 日目まで可）の来院時まで被験者が服薬した全ての制吐療法を記録する。

(1) 制吐薬

AC 療法開始 6 日目まで併用禁止とする（除外基準参照）。ただし、これらの薬剤のうち 5) で規定した薬剤は発現した悪心・嘔吐の治療目的のための救済治療として使用可能である。

- 1) 5-HT₃ 受容体拮抗薬（塩酸グラニセトロン、塩酸オンダンセトロン、塩酸アザセトロン、塩酸ラモセトロン、パロノセトロン塩酸塩等）
- 2) フェノチアジン系製剤（塩酸クロルプロマジン、メシル酸プロクロルペラジン、ペルフェナジン等）
- 3) ブチロフェノン系製剤（ハロペリドール、ドロペリドール等）
- 4) ベンズアミド系製剤（スルピリド、塩酸チアプリド、塩酸スルトプリド、ネモナプリド等）

- 5) ドパミン受容体拮抗薬（メトクロプラミド、塩酸イトプリド、ドンペリドン等）
- 6) NK1 受容体拮抗薬（アプレピタント）

(2) ステロイド

試験開始 6 日目まで併用禁止とする。

(3) ベンゾジアゼピン製剤と麻薬製剤

AC 療法開始前 48 時間以内から開始 6 日目まで併用禁止とする（除外基準参照）。ただし、以下の場合には使用可能である。

- 1) 超短時間作用型製剤（トリアゾラム、ミダゾラム等）の 1 日 1 回投与
- 2) AC 療法開始 48 時間より前から同じ用法・用量にて継続使用する。

(4) CYP3A4 の基質、阻害剤、誘導剤、その他の薬剤

アプレピタントとの薬物相互作用の可能性のある薬剤は、下記の期間併用禁止とする。

- 1) AC 療法開始前 7 日間以内から試験期間中まで禁止される薬剤

クラリスロマイシン、エリスロマイシン、ケトコナゾール、イトラコナゾール、ジゴキシン

- 2) AC 療法開始前 28 日以内から開始 6 日目まで禁止される薬剤

バルビツール酸系製剤、リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン

- 3) ただし、フルコナゾール、アジスロマイシン、ロキシスロマイシンは使用可能

<設定根拠> (番号は各々薬剤の番号に対応)

- (1) 制吐作用を有する薬剤の影響を排除するため
- (2) 有効性評価に影響すると考えられる薬剤の使用を最小限にするため
- (3) 有効性評価に影響すると考えられる薬剤の使用を最小限にするため
- (4) CYP3A4 の基質、阻害剤、誘発剤及びジゴキシンはアプレピタントと薬物相互作用する可能性があるため

8. 観察項目

8.1 有効性に関する項目

有効性評価は以下に示したように実施し、被験者が患者日誌に記録する。有効性の評価は AC 療法の開始時から始め、試験開始 6 日目まで実施する。

- (1) 嘔吐

嘔吐とは1回またはそれ以上続く嘔吐（胃の内容物を排泄した行為）、または空嘔吐（胃の内容物の排泄はないが、吐こうとした行為）と定義する。発現した嘔吐が別のイベントかどうかの判別は、少なくとも1分間嘔吐がないことと定義する。嘔吐した日付、時刻は、発現したときに被験者自身が患者日誌に記録する。

(2) 悪心

被験者は4段階のリッカートスケールを用い、ここ24時間で経験した最も強い悪心の程度を自己評価する。悪心の自己評価は、試験開始2～6日目のそれぞれ初日のAC療法開始と同時刻に患者日誌に記録されることが望ましい。

(3) 救済治療

救済治療は、発現した悪心・嘔吐を軽減するために試験責任医師または試験分担医師が処方した薬剤を患者が服薬することと定義する。ただし、悪心の救済治療は、下記の基準を目安とすることを患者に伝える。医師は、救済治療の日付、時刻、薬剤名、用量および使用理由を記録し、患者は、日付、時刻のみ患者日誌に記録する。

| |
|----------------------------|
| 高度の悪心（食物、水分ともに摂取不能）が発現した場合 |
|----------------------------|

なお、使用可能な救済治療薬を以下に示した。

- 1) ドパミン受容体拮抗薬（メトクロプラミド、ドンペリドン）

<設定根拠>

- 1) 被験者に対する倫理的配慮のため

(4) 食事摂取量

被験者は通常量の何割食べられたか数字を用い、1日3食分の食事摂取量について自己評価する。食事摂取量の自己評価は、AC療法開始日から6日目まで患者日誌に記録する。

8.2 安全性の項目

(1) 一般臨床検査

一般臨床検査は、登録前28日以内、試験開始7日目（～試験開始14日目まで可）または投与中止時（～投与中止2日後まで可）に実施する。必須検査項目を以下に示す。

| 血液学的検査 | 血液生化学的検査 | 尿定性検査 |
|---------|-----------|-------|
| 赤血球数 | コリンエステラーゼ | pH |
| ヘモグロビン | 総ビリルビン | 蛋白 |
| ヘマトクリット | AST (GOT) | 糖 |
| 白血球数 | ALT (GPT) | ケトン体 |
| 白血球分画 | 血糖値 | |
| －好中球 | BUN | |
| －リンパ球 | クレアチニン | |
| －好酸球 | Na | |
| －好塩基球 | K | |
| －単球 | Cl | |
| 血小板数 | | |

(2) 心電図及び心エコー

心電図及び心エコーは登録前 28 日以内、試験開始 7 日目（～試験開始 14 日目まで可）または投与中止時（～投与中止 2 日後まで可）に実施する。

(3) 有害事象の評価と記録

有害事象とは被験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（一般臨床検査値の異常変動を含む）、症状、または病気のことであり、当該被験薬との因果関係の有無は問わない。被験薬投与前に存在していた症状の臨床的に有意な悪化もまた有害事象である。頻度や程度において臨床的意義がないと考えられる生理的変動は、有害事象として考えない。特に限定するものではないが、例えば、一般臨床検査値の軽微な変動や生理などが考えられる。全ての有害事象は、NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版を用いて評価する。28 日目までの有害事象は、日本臨床研究支援ユニットへの報告を必須事項とする。

1) 発現日と経過

有害事象の発現日と経過（消失した場合は消失日）を記録する。経過は以下の 5 段階で判定する。

| 経過 | 判定基準 |
|--------|-----------------------------------|
| 1 消失 | 症状の消失、検査値の正常化あるいは投与前値への回復が認められたもの |
| 2 軽快 | 程度が軽減したもの、あるいは症状に改善傾向が認められたもの |
| 3 不変 | 症状や検査値に変化がないもの |
| 4 悪化 | 症状や検査値の増悪があるもの |
| 5 追跡不能 | 消失または軽快することなく追跡不能となった場合 |

2) グレード

Gradeは有害事象の重症度に応じて、0～5の6段階に分類される。有害事象のGradingに際しては、それぞれGrade 0～5の定義内容にもっとも近いものにGradingする。Gradeの一般的規準は以下のとおりである。なお、CTCAEに記載のない有害事象のグレードは下記基準を参考に分類する。

| Grade | 一般的規準 |
|-------|---|
| 0 | 正常；有害事象が観察されない |
| 1 | 軽症；症状がない、または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない |
| 2 | 中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限 ^{注1)} |
| 3 | 重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；活動不能/動作不能；身の回りの日常生活動作の制限 ^{注2)} |
| 4 | 生命を脅かす；緊急処置を要する |
| 5 | 有害事象による死亡 |

注1) 身の回り以外の日常生活動作（instrumental ADL）とは食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などをさす。

注2) 身の回りの日常生活動作（self care ADL）とは入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態をさす。

3) 因果関係

被験薬との因果関係は被験者の状態、既往歴、併用薬剤および発症の時間的關係などを考慮し、アプレピタント、パロノセトロンもしくはグラニセトロンとの因果關係が否定できないものをそれぞれの「副作用」として取り扱う。

9. 統計解析

9.1 用いられる有意水準

両側検定を用い、有意水準は5%とする。なお、有意水準として他の値を用いる場合は、その都度理由を記載する。

9.2 解析対象集団

ITTとして、割付治療が開始された症例を対象とする。有効性の解析対象は、FASとして、割付治療が開始された症例から、①対象外疾患の症例、②未投与の症例、③投与

開始後の有効性のデータがない症例、を除いた集団とする。また本研究計画書遵守例 (PPS) として①、②、③および種々の本研究実施計画書に対する違反のあった症例を除外した集団を対象とする。種々の本研究実施計画書違反は別途作成する解析計画書に詳細を記載するものとする。なお、主要な解析集団は FAS とする。安全性の解析対象集団は治療が開始された症例とする。

9.3 症例の取り扱いおよび症例の取り扱い基準

(1) 症例の取り扱いに関する詳細を以下に示す。なお、治療遵守状況の判定を含む症例の扱いは、症例固定の前に確定する。

1) 不適格例

「4.2 被験者の選択基準」で示す基準を満たさない症例、「4.3 被験者の除外基準」に抵触する症例を不適格例とする。

2) 中止例・脱落例

以下の理由で中止した症例を中止例とする。

- 同意が撤回された症例
- 「4.2 被験者の選択基準」を満たしていなかった症例
- 「4.3 被験者の除外基準」に抵触していた症例
- 評価項目の測定実施が不可能となった症例
- 研究担当医師の判断により研究を中止された症例

また、研究と直接関係のない理由により、来院しなくなった症例などを脱落例とする。

9.4 Primary endpoint の解析

遅発期 CR の割合の差、群間で Fisher の直接確率検定を行い p 値を求める。効果の指標 (effect size) である割合の差の 95%信頼区間も計算する。前記の解析を補完的する解析として、割り付け因子もしくは群間で不均一な背景因子に関して層別解析、回帰モデルによる調整を行う。交互作用等の検討も行う。またサブグループ解析を行う。解析の詳細については別途統計解析計画書に定める。

9.5 Secondary endpoint の解析

Secondary endpoint に対し項目に応じて適切な方法により集計と群間比較の解析を行う。また効果の指標の 95%信頼区間を計算する。p 値の計算は行うが、探索的な解析のため、特に事前に有意水準は定めない。

解析の詳細については別途解析計画書に定める。

なお、嘔吐リスク因子（年齢、飲酒習慣等）による層別解析も実施する。

本研究で行う 2 次的な検討 (CTCAE による嘔吐事象の評価の妥当性、悪心の客観的評価法の検討など) は、本研究とは別に解析計画書を定める。

9.6 中間解析

330 例目の登録症例が試験を終了した時点で、中間解析を行う。中間解析は、試験の無益性 (futility) の検討及び症例数の再設定を目的として行う。症例数の再設定の最大は 1000 名とする。解析は Primary endpoint の解析に準じる。詳細については別途中間解析計画書に定める。

10. 被験者のプライバシーの保護

被験者のプライバシーの保護については十分配慮する。なお、作成された症例報告書等は本試験の目的以外には使用しない。

11. 中止規定または中止基準

11.1 個々の被験者に対する中止規定または中止基準

以下の場合には直ちに試験を中止するなど、試験責任医師等は適切な処置を実施する。なお、投与中止した場合においても、可能な限り試験開始 6 日目まで患者日誌を記載する。また、投与中止例についても試験開始 7 日目（～試験開始 14 日目まで可）の検査を実施する。

- (1) 同意が撤回された場合
- (2) 選択基準を満たしていないことが判明した場合
- (3) 除外基準に抵触していたことが判明した場合
- (4) 有害事象が発現し、試験責任医師等が継続困難と判断した場合
- (5) 原疾患が悪化し、試験責任医師等が継続困難と判断した場合
- (6) その他、試験責任医師等が試験の継続が好ましくないと判断した場合

11.2 試験の変更と中止

試験計画の変更が必要な場合は、研究責任者は研究組織関係者と協議して、研究計画書を変更する。変更があった場合は、研究責任者は共同研究施設にすみやかに報告を行う。また、試験の遂行が困難となった場合、研究責任者は研究組織関係者と協議して、研究

を中止する。

12. 試験および試験成績の公表

12.1 試験の公表

本試験は UMIN (UMIN000007882) で公開されている。

12.2 成績の公表

本試験実施計画書に基づいて実施された試験成績は、TTT 研究組織のものとする。

13. 研究組織

(1) TTT 研究組織

- 研究代表者：齊藤光江 [順天堂大学医学部附属順天堂医院 乳腺科]
Tel:03-3813-3111ext.5855, Fax:03-3813-3307
- プロジェクト・マネージャー：倉田麻美 [順天堂大学医学部附属順天堂医院 乳腺科]
Tel:03-3813-3111ext.5855, Fax:03-3813-3307

(2) 順天堂大学医学部附属病院内組織

- 順天堂大学研究事務局：岡崎源一郎 [順天堂大学臨床研究センター]
Tel:03-5844-6031, Fax:03-3868-2805
- 盲検化レセプト管理：米沢和彦 [順天堂大学医学部附属順天堂医院 医事課]
Tel:03-5802-1143, Fax:03-5802-1583
- 薬剤調整：佐瀬一洋 [順天堂大学医学部附属順天堂医院 薬剤部]
Tel:03-5802-1171, Fax:03-5802-8182

(3) TTT 支援組織

- 登録・割付：前田奈穂子 [NPO 法人 日本臨床研究支援ユニット (JCRSU)]
Tel:03-5297-7771, Fax:03-5298-8536
- データマネジメント：野村由美子 [NPO 法人 日本臨床研究支援ユニット (JCRSU)]
Tel:03-5297-7771, Fax:03-5298-8536
- 統計解析：松岡浄・米本直裕 [順天堂大学臨床研究センター]

(4) アドバイザー

- 試験デザインアドバイザー：奥澤淳司・眞野訓 [順天堂大学臨床研究センター]
- 薬物動態アドバイザー：小茂田昌代 [東京理科大学大学院医療安全学講座]

- 生物統計アドバイザー：大橋靖雄 [東京大学大学院 公共健康医学講座]

(5) 共同研究施設

- 順天堂大学医学部附属練馬病院 [総合外科]
- 順天堂大学医学部附属浦安病院 [外科]
- 順天堂大学医学部附属静岡病院 [外科]

14. 利益相反

本研究は、順天堂大学臨床研究センターと日本臨床研究支援ユニットの研究資金により実施され、利益団体からの資金の供与は受けていない。

15. 参考文献

- (1) Takahashi T. et al : Cancer Sci., 101 : 2455, 2010
- (2) Chawla S. P. et al. : Cancer, 97 : 2290, 2003
- (3) Hesketh P. J. et al. : J. Clin. Oncol., 21 : 4112, 2003
- (4) Poli-Bigelli S. et al. : Cancer, 97 : 3090, 2003
- (5) Warr D. G. et al. : J. Clin. Oncol., 23 : 2822, 2005
- (6) Saito M. et al. : Lancet Oncol., 10, 115, 2009

付録 1

Performance Status Scale/Scores ECOG

| Grade | 定義 |
|-------|--|
| 0 | 全く問題なく活動できる。 発病前と同じ日常生活が制限なく行える。 |
| 1 | 肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業 |
| 2 | 歩行可能で自分の身の回りのことは全て可能だが作業はできない。 日中の 50%以上はベッド外で過ごす。 |
| 3 | 限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。 |
| 4 | 全く動けない。 自分の身の回りのことは全くできない。 完全にベッドか椅子で過ごす。 |