

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2月号

謹啓

2013年が明けて、早一か月が経ちました。立春とはいえまだまだ寒い日が続きますが、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^注は2012年5月23日の1症例目の登録から早71症例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 を作成しましたのでお届けいたします。今回は第2号の発刊でございますが、今後、Project の進捗状況、試験に関連した情報や様々な各部門の紹介などをお報せしていく予定でございます。皆様の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

10症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、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ました。

(3) 順天堂大学浦安病院、練馬病院は、倫理委員会申請中です。

(4) 島根大学、鳥取大学は、2012年12月に説明会を実施、2月以降の説明会予定は、札幌医大、岩手医大、東邦大学、佐賀大学、帝京大学等などです。

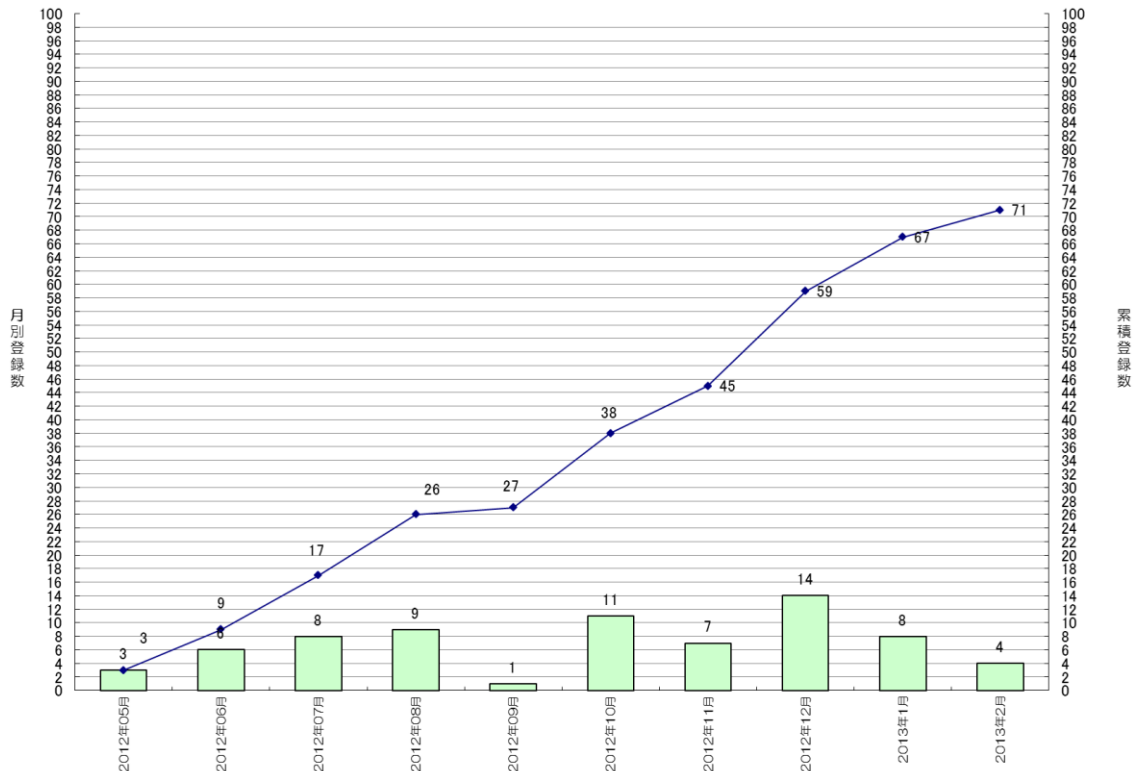
(5) 順天堂大学本院では、臨床研究センターで毎週火曜日11時からの定例会議を継続しています。只今、Home Page 開設に向けて準備中です。

(6) 他施設の場合でも、TTT Study の付随研究を立ち上げることを歓迎しております。

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



検無作為化並行群間比較試験

2.現在進行中の77°比°タトに関する試験

- (1) 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CDP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ASCOで発表予定。詳細は未発表。
- (2) 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。
- (3) 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

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

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

- (4) 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

- (5) 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

- (6) 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

- (7) 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。

2. アップデートに関連する最近の話題・論文など

- (1) Hesketh, PJ : Aprepitant, dexamethasone, and palonosetron in the prevention of doxorubicin/cyclophosphamide-induced nausea and vomiting, Support Care Cancer. 2012;20(3):653-6.
初回AC療法を受ける乳癌患者364人(平均年齢53歳)を対象にアプレピタント+デキサメタゾン+パロノセトロンの効果を検討した。5日間におけるCR(嘔吐なし、救済治療なし)は50%、急性期は81%、遅発期は61%で

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

あった。嘔吐なしの患者割合はいずれの評価時期も90%以上であり、悪心のコントロールに課題が残された。

- (2) Albany, C: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Cross-Over Study Evaluating the Oral Neurokinin-1 Antagonist Aprepitant in Combination With a 5HT3 Receptor Antagonist and Dexamethasone in Patients With Germ Cell Tumors Receiving 5-Day Cisplatin Combination Chemotherapy Regimens: A Hoosier Oncology Group Study, J Clin Oncol. 2012 Aug 20

シスプラチン5日間投与を受ける胚細胞癌患者60例をアプレピタントサイクル（アプレピタント+5HT3拮抗薬（パロノセトロン以外）+デキサメタゾン）とプラセボサイクル（アプレピタントのプラセボを投与）に分け、クロスオーバー無作為化2重盲検試験で比較した。全8日間の投与スケジュールはアプレピタント125mgを3日目、80mgを4-7日目に、5HT3拮抗剤を1-5日目に、デキサメタゾンは両群20mg1日1回を1-2日目に、アプレピタント群4mgまたはプラセボ群8mg1日2回を6-7日目に、両群8mg1日2回を8日目に投与した。急性期（1-5日目）のCRはアプレピタントサイクルが28/60例（47%）、プラセボサイクルが9/60例（15%）、遅発期（6-8日目）のCRはアプレピタントサイクルが63%、プラセボグループが35%で、いずれも有意差が認められた（ $P<0.001$ ）。忍容性に問題はなかった。

- (3) Santini, D: Aprepitant for management of severe pruritus related to biological cancer treatments: a pilot study, Lancet Oncol. 2012(10):1020-4

EGFR製剤（上皮由来チロシンキナーゼ阻害剤）のかゆみはよく知られた副作用であり、患者のQOLに悪影響を及ぼす。今回、生物学的製剤が投与され、VASスコアで7以上の重症のかゆみを伴った45例の癌患者を対象にPIIスタディを行なった。従来治療（ステロイド、抗ヒスタミン薬使用）を行なったにも関わらず効果がなかった症例を『難治群』（24例）、これまでにかゆみに対する治療を受けたことのない症例を『ナイーブ群』（21例）とした。難治群にはかゆみ発生から1週間の標準治療（ステロイド、抗ヒスタミン薬などの投与）を行なった後、アプレピタントを1日目に125mg、3日目に80mg、5日目に80mgと3回投与した。ナイーブ群は難治性のかゆみが認められた時点からアプレピタントの投与を同様に行った。生物学的製剤の内訳は、セツキシマブ23例、エルロチニブ16例、スチニブ3例、ラパチニブとイマチニブ、ゲフィチニブが各1例であった。

難治群のVASスコアは1週間の標準治療により 8.25 ± 0.79 から 6.70 ± 1.23 へと有意に低下した（ $p<0.001$ ：19%低下）。さらに、その後のアプレピタント投与により 1.0 ± 2.0 へと有意に低下した（ $p<0.0001$ ：

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

82%低下)。ナイーブ群においてもかゆみのVASスコア 7.9 ± 1.0 が、アプレピタント投与により 0.57 ± 1.2 へと有意に低下した ($p < 0.0001$: 93%低下)。これらの低下は生物学的製剤の違いで差を認めなかった。

(4) Aapro, M: The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the Pan European Emesis Registry (PEER), Ann Oncol. 2012;23(8):1986-92
MASCC 制吐療法ガイドラインの有用性を評価するため、欧州 8 カ国 52 施設での前向き観察研究を行った。HEC および MEC の患者を対象にガイドライン遵守 287 例と非遵守 704 例で制吐効果を比較したところ、ガイドライン遵守群は非遵守群に比べ、悪心・嘔吐全般のコントロールが有意に優れていることが確認された。ガイドライン非遵守の理由としては、アプレピタントあるいはデキサメタゾンの未処方が多かった。CINV の発症を抑えるためには、ガイドライン準拠のさらなる推進が必要である。

3. 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元年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

mkurata@juntendo.ac.jp

臨床研究センター

岡崎源一郎・松岡浄

gokazaki@juntendo.ac.jp

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