

# 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 2012年11月号

謹啓

日に日に秋が深まる季節となりましたが、皆様お元気にお過ごしでしょうか。

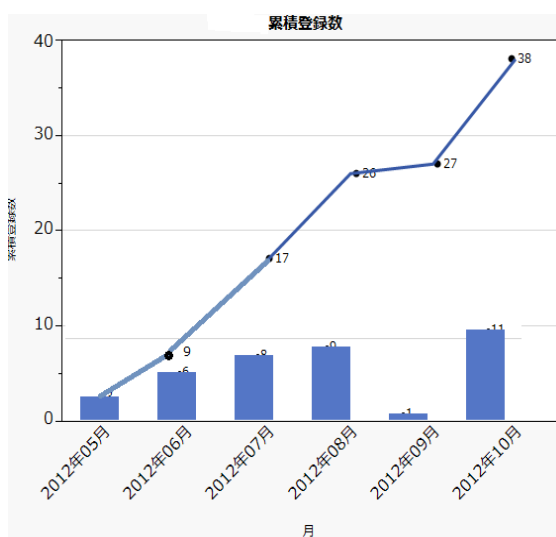
皆様のご協力のもとに、まず順天堂医院でスタートさせていただいた TTT 試験<sup>注</sup>は 2012年5月23日の1症例目の登録から早38症例の登録を数えております。参加メンバー間の情報交流を目的として、TTT Newsletter を作成しましたのでお届けいたします。今回は第1号の発刊でございますが、今後、Project の進捗状況、試験に関連した情報や様々な各部門の紹介などをお知らせしていく予定でございます。皆様のご意見やご寄稿を編集事務局までお寄せいただければ幸いに存じます。

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

## 1. 現況

順天堂医院で進めております TTT 試験は5月23日の1症例目の登録から早38症例の登録を数え、順天堂内の乳腺科、薬剤部、医事課、更に、データセンターである日本臨床研究支援ユニット(JCRSU)との連携もスムーズに機能しております。これも、試験に参加して下さった被験者の皆々様、沢山のスタッフの皆々様のお力と一同感謝しております。



# 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

### 2. 共同研究施設の状況

#### (1) 静岡県立総合病院

① 2症例目の登録が完了致しました。

(2) 現在、順天堂大学練馬病院、同浦安病院、岐阜大学乳腺科、三重大学腫瘍内科において、TTT Studyへの参加準備が進行中です。

(3) 更に、東邦大学、佐賀大学等から、TTT試験への参加に興味を示していらっしゃいます。

(4) 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。

### 3. 施設訪問報告

#### (1) 岐阜大学・三重大学

10月18日に説日、岐阜大学を訪問し、乳腺科、薬剤部、医事課等TTT試験を実施する場合に関連する部署の皆様にお集まりいただき、TTT試験の概要と試験のプロセスの説明会を実施いたしました。岐阜大として試験に参加する方向でプロセスの検討が開始されました。



(岐阜大学の説明会終了後の写真)

### 4. 現在進行中のアピタムに関する試験

(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/ホ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しASCOでの発表を狙っている。ホスアプレピタントメグルミンは選択的ニューロキニン1受容体として注目されており、患者リクルートでは優位にたつため、TTTの患者リクルートと競合関係にあると考えられます。

# 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

- (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

- (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。

### 5. 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

# 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

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<sup>®</sup>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 20mg 1 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 8mg 1 日 2 回を 6-7 日目に、両群 8mg 1 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%、プラセボアームが 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なった。生物学的製剤の内訳は、セ

# 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

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  $8.25 \pm 0.79$  から  $6.70 \pm 1.23$  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  $1.0 \pm 2.0$  へと有意に低下した ( $p < 0.0001$ : 82%低下)。ナイーブ群においてもかゆみのVASスコア  $7.9 \pm 1.0$  が、アプレピタント投与により  $0.57 \pm 1.2$  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。

TTT 研究組織：

順天堂大学医学部附属順天堂医院 乳腺科  
齋藤光江・倉田 麻美  
[mitsue@iuntendo.ac.jp](mailto:mitsue@iuntendo.ac.jp)  
[mkurata@iuntendo.ac.jp](mailto:mkurata@iuntendo.ac.jp)

臨床研究センター  
岡崎源一郎・松岡淨  
[gokazaki@iuntendo.ac.jp](mailto:gokazaki@iuntendo.ac.jp)  
[kmatuoka@iuntendo.ac.jp](mailto:kmatuoka@iuntendo.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