分類：臨床研究

論文選択者：原　文堅

選択日：2016年7月22日

論文要約・コメント作成者：山下　哲正

完成日：2016年9月3日

校閲終了日：2016年9月5日

出典：The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

表題： Olanzapine for the Prevention of chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting

著者：Rudolph M,他

研究施設：Indiana University School of Medicine-South Bend, Mayo Clinic, Rochester, Stanford,他

【背景】高度の催吐性化学療法を投与する患者の悪心、嘔吐の予防におけるオランザピンの有効性を評価した．【方法】ランダム化二重盲検の第3相臨床試験で，前化学療法歴がなく、シスプラチン(≧70mg/m2体表面積)またはシクロホスファミドとドキソルビシンを投与する患者を対象とし，デキサメサゾン，アプレピタントかホスアプレピタント，5-ヒドロキシトリプタミン3受容体拮抗薬に加えて，オランザピンを併用する群とプラセボを投与する群で比較した．化学療法前後で投与する3種類の制吐薬や両群で同等であった．オランザピン経口薬10mgとマッチさせたプラセボを1日目から4日目まで投与した．悪心の予防を主要エンドポイントとし，完全寛解（嘔吐がなく，救済的薬剤の使用もない）を副次的エンドポイントとした．【結果】解析には評価可能であった380例が含まれた（オランザピン群192例，プラセボ群188例）．化学療法誘発性の悪心がなかった割合はプラセボ群と比較してオランザピン群の方が，化学療法後24時間(74% vs. 45%, P=0.002), 化学療法後25-120時間(42% vs. 25%, P=0.002), 120時間全体(37% vs. 22%, P=0.002) で有意にすくなかった．完全寛解率も3つの期間で全てオランザピンの方が有意に高かった：それぞれ86% vs. 65%(P=<0.001), 67% vs. 52%(P=0.007), 64% vs. 41%(P<0.001)．Grade5の副作用は認めず，オランザピン投与群の何人かで傾眠（5%で強かった）が増加した．【考察】オランザピンはプラセボと比較し，前治療のない高催吐性化学療法投与後の悪心を有意に改善し，完全寛解率も上昇させた．

《背景》

化学療法誘引の嘔気・嘔吐はがん治療を受ける患者のQoLに大きな影響を及ぼす．5-ヒドロキシトリプタミン3(5-HT3)受容体拮抗薬，ニューロキニン-1(NK1)受容体拮抗薬，デキサメサゾンの使用によりこれらの副作用は軽減され，国際的なガイドラインでも中等度もしくは高度の催吐性化学療法剤投与の際にはこれらの使用が推奨されている．しかし未だにこれらの副作用は多くの患者を苦しめている．オランザピンは複数の神経伝達因子をブロックする抗精神薬としてFDAに認可されている．薬理作用としてdopamin2, 5-HT2cおよび5-HT3受容体に作用し悪心・嘔吐を抑制する可能性がある．副作用として中等度で短期間の傾眠，体重増加，長期間投与（6ヶ月以上）による糖尿病リスクの増大がある． これまで単施設からの第3相試験でその制吐効果は示されてきたがデータとしては不十分であった．

《方法》

　［適応基準］

18歳以上の悪性腫瘍を持つ化学療法歴のないECOG-PS0-2の患者で，高催吐性化学療法薬（シスプラチン≧70mg/m2体表面積の単剤もしくは他の化学療法剤と併用，もしくはドキソルビシン60mg/m2とシクロホスファミド600mg/m2の併用）を受ける場合を適応要件とした．他の抗精神薬を内服している場合は除外とした．

　［試験デザイン］

患者はPocok and Simon dynamic randomization procedureを用いてオランザピン群とプラセボ群に割り付けた．

　［治療レジメン］

すべての患者で5-HT3受容体拮抗薬を1日目に，デキサメサゾンを1日目に12mg, 2-4日目に8mg，NK1受容体拮抗薬を1日目に投与した．オランザピン(10mg)とプラセボは1-4日目に投与した．

　［アウトカム］

主要エンドポイントは「嘔気なし」とし，化学療法投与して0-120時間においてVisual-analogue scale(VAS)での評価が0と定義した．0-24時間を早期，25-120時間を晩期とした．副次的エンドポイントは「嘔吐なし，救済的治療なし」とした．

《結果》

　［登録患者］

米国の臨床試験グループの46施設において2014年10月から2015年３月までの期間で401例がランダム割付をされ，380例で試験が行われた．登録患者はオランザピン群，プラセボ群で臨床的な背景（年齢，性別，人種，5-HT3受容体拮抗薬の使用，化学療法のレジメン，Performance Status(ECOG), 初発の癌腫など）に差はなかった．両群全体ではシスプラチンを含むレジメンが136例(35.8%), アンスラサイクリン＋シクロホスファミドが64.2%と後者が多かった．

　［有効性］

嘔吐のない患者の割合は，オランザピン群はプラセボ群と比較して有意に高い結果であった：早期, 74% vs.45%(P=0.002): 後期, 42% vs 25%(P=0.002): 全期間, 37% vs. 22%(P=0.002)．データの欠損している症例を「嘔吐あり」としても有意差をみとめる結果であった．

　［有害事象］

grade 3の有害事象は，オランザピン群で2件（倦怠感と高血糖），プラセボ群で3件（腹痛と下痢）を認めた．Grade 4の有害事象は，オランザピン群で3件（そのうち2件は血液学的），プラセボ群では認めなかった．Grade 5の有害事象は，本試験中には認められなかった。これらの有害事象で担当医によりオランザピンによって引き起こされたと判断されたものはなかった．オランザピン群ではプラセボ群と比較して二日目の傾眠が有意に多かった（5%で非常に強い）．傾眠はオランザピン投与を3,4日目に継続しても3,4,5日に軽快した．

希望しない傾眠で臨床試験を中止した患者はいなかった．2-5日目での希望しない食欲亢進は両群間で差はなかった．

《議論》

今回大規模，ランダム化，二重盲検プラセボコントロールの第3相試験により，高催吐性化学療法剤による悪心・嘔吐の予防において，NK1受容体拮抗薬，5-TH3受容体拮抗薬，デキサメサゾンに加えオランザピンを使用することで効果が高まることを示した．オランザピン群では早期・晩期および全期間でプラセボよりも良好な結果が示された．

オランザピン群では2日目の傾眠が見られ，3, 4日目内服を継続しても3, 4, 5日目の傾眠は軽減したが，これは患者がオランザピンの催眠作用に適応したためと考えられた．

オランザピンに関連して重篤な有害事象はみられなかった．一時的な傾眠についてはより低用量のオランザピン(5mg)を使用することも今後の臨床試験として考慮される可能性がある．（本邦でのオランザピンの適応は統合失調症または、双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善であり、化学療法による嘔気嘔吐の予防に対する適応はない）

本試験はオランザピンの用量に関しては検討を行っておらず，より低用量もしくは高用量での効果・安全性について検討する余地がある．加えて，多数の化学療法を継続している場合での効果については評価していない．これらの問題については今後の研究が待たれる．