

2024年5月29日 緩和ケアセンター抄読会

慶應義塾大学医学部 内科学教室（消化器）

宗 英一郎

“Low-dose versus standard-dose olanzapine with triple antiemetic therapy for prevention of highly emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with solid tumours: a single-centre, open-label, non-inferiority, randomised, controlled, phase 3 trial”

Bajpai J, Kapu V, Rath S, et al: Lancet Oncol. 2024 Feb;25(2):246-254.

<背景>

- ・高度催吐性レジメンに対する制吐療法としてNK-1受容体作動薬、5-HT₃受容体拮抗薬、デキサメタゾンの3剤の併用が推奨されている。
- ・オランザピンは多元受容体作用抗精神病薬（MARTA）であり、ドパミン・セロトニン・ヒスタミン・ムスカリン受容体に作用することで制吐作用を発揮する。また食欲低下にも有用であると考えられている。
- ・高度催吐性レジメンに対して、従来の3剤併用療法+オランザピン10.0mgは3剤+Placeboの併用と比較して良好な制吐作用を示した。しかし日中の眠気が問題となった。
- ・日本では3剤併用療法+オランザピン10.0mgと+オランザピン5.0mgを比較した第II相無作為化試験で、主要評価項目である遅発期の嘔吐完全抑制割合はそれぞれ85.0%と77.6%で、日中の傾眠の発生割合は53.3%と45.5%であった。第III相無作為化比較試験であるJ-FORCEでは、オランザピンの併用とPlaceboの併用が比較され、嘔吐完全抑制割合は79%と66%であり、オランザピン5.0mg併用療法の有用性が示されたが、依然として日中の眠気が問題として残っている。
- ・制吐作用と同時に日中に眠気にならないような、オランザピンの至適用量は明らかになっていない。

<仮説と目的>

- ・仮説
制吐薬3剤併用療法+オランザピン2.5mg/dayは、+オランザピン10.0mg/dayと比較して、同等の制吐作用を有し、日中の眠気作用は少ない。
- ・目的
固形がんに対して高度催吐性レジメンを使用する患者において、低用量オランザピンの標準用量に対する制吐作用の非劣性を評価する。

<方法>

- ・研究デザイン：単施設非盲検非劣性第III相ランダム化比較試験（インド）

- ・対象
 - 13-75 歳
 - 固形がんと診断された
 - 化学療法の実施歴がなく、今後化学療法を予定している
(doxorubicin 60mg/m² + cyclophosphamide 600mg/m², cisplatin 70mg/m²/cycle 以上の単剤もしくは併用療法)
 - ECOG PS 0, 1, 2
- ・除外基準
 - 妊娠中
 - 授乳中
 - 試験薬剤に対してアレルギーや過敏反応の既往がある
 - 制吐療法の実施歴がある
 - 症候性の脳転移を有する
 - 同時性放射線療法を予定している
 - 消化管閉塞を有する
 - 精神疾患を有し、抗精神病薬を内服している
 - コントロール不良の糖尿病を有する
 - 症例登録 48 時間以内にオピオイド、NK-1 受容体作動薬、5-HT₃ 受容体作動薬、デキサメタゾン、ドパミン受容体拮抗薬、抗ヒスタミン薬、BDZ 系薬の使用がない。
- ・ランダム化
 - 性別、年齢（55 歳以上、55 歳未満）、化学療法レジメンにより層別化され、オランザピン 2.5mg と 10.0mg に 1:1 にランダム化
 - 試験担当者は盲検、患者は非盲検
- ・方法
 - 両群とも 5-HT₃ 受容体拮抗薬、デキサメタゾン、NK-1 受容体拮抗薬の投与を day1 に受けた。
 - オランザピンは day1-day4 の就寝前に投与された。
 - アウトカムは患者自身が作成した嘔気・嘔吐や日中の眠気に関する記録を元に収集した。
- ・定義
 - Complete control：嘔吐エピソードなし、屯用薬なし、吐き気なしまたは軽度
 - Total control: 嘔吐エピソードなし、屯用薬なし、吐き気なし
 - Complete response: 嘔吐エピソードなし、屯用薬なし
 - Daytime somnolence: 0-3 の 4 段階で評価
 - Acute phase: 0-24h, Delayed phase: 25-120h, Overall phase: 0-120h

- ・主要評価項目
 - Complete control 率
- ・副次的有効性評価項目
 - 各 phase における Complete control 率
 - 各 phase における Complete response 率、Total control 率
 - 嘔気・嘔吐の categorical scale
- ・副次的安全性評価項目
 - 日中の眠気
 - 食欲の変化
- ・統計学的事項
 - 非劣性マージンは 10%と設定
 - mITT 解析
 - カテゴリカルデータ: Z-test
 - TTF: Mann-Whitney test
 - イベント発生率: χ^2 test
 - 有意水準: $P < 0.05$

<結果>

- ・2021年2月9日～5月30日、2.5mg 134人、10.0mg 141人
- ・患者背景 (Table 1) : 両群でバランスがとれていた。
- ・主要評価項目 : Complete control 率 (Figure 2、Table2)
 - 2.5mg: 45% (59/132)
 - 10.0mg: 44% (59/135)
 - Difference in proportion: -1.0% (one-sided 95% CI -100.0-9.0; $P=0.87$)
非劣性マージンを跨らなかった。
- ・副次的評価項目
 - 1) 各 phase における Complete control 率 (Figure2, Table2)
 - 有意差は認めなかった。
 - 2) Total control 率
 - 有意差は認めなかった。
 - 3) 嘔気・嘔吐の categorical scale (Figure3)
 - 2.5mg も 10.0mg も初日で最も症状が強く、時間の経過とともに症状は改善していった。
 - 両群の categorical scale はほぼ同等だった。
 - 4) 日中の眠気 (Table 2, Figure 4)
 - 2.5mg では 10.0mg と比較して有意に日中の眠気の頻度が少なかった。

➤ Day1における強い眠気の頻度も、2.5mgで有意に少なかった。

5) 食欲低下 (Table2, Figure 4)

➤ Day1における食欲低下に関して両群に差はなかった。

➤ Day2-5については、食欲低下の頻度は2.5mgで有意に少なかった。

<考察>

・高度催吐性レジメンに対するオランザピン 2.5mgの併用は、10.0mgの併用に対して制吐作用について非劣性だった。一方で、日中の眠気については2.5mgで低頻度だった。

・Day1だけでなく、Day2-5についても有意差がないことから、2.5mgで10.0mgと比較して経時的に作用が衰えるということもない。

・本研究では主要評価項目を Complete control と設定し、軽度の嘔気に関しては許容した。これまでの研究では Total control を主要評価項目として設定するものが多かったが、より臨床に即した設定の仕方といえる。また本研究で用いたレジメンではデキサメタゾンの使用はDay1のみである。ステロイドの使用に制限が必要なケースにおいても本研究結果は外挿可能である。

・本研究における Complete control 率は他の研究よりも低めであるが、これはデキサメタゾンの投与日数の違いによるものと考えられる。そのほか対象患者の背景の違いも考えられる。

・オランザピンは一部の研究で食欲増進につながる事が報告されているが、本研究ではむしろ高用量で食欲低下が認められた。10.0mgでは日中の眠気や活動度の低下が、食欲低下につながった可能性がある。

<Limitation>

・単施設研究で、対象のほとんどが女性や乳癌患者、anthracycline-based chemotherapy

➤ 対象は均質、登録期間は短く、十分な検出力はあった。

・患者に対しては非盲検であった。

➤ 日中の眠気のような明らかな有害事象があるような場合には完全な盲検化は難しい。

・ステロイドの使用量は標準より少ない。

➤ ステロイドに関連した副作用は少ない可能性があるが、今回の研究対象としていない。

➤ 標準用量ステロイドと低用量オランザピンとの併用で、本研究の低用量オランザピンより強い制吐作用を示すかどうか、今後の検討が期待される。

<結論>

・高度催吐性レジメンで治療を受ける患者において、制吐3剤併用+オランザピン 2.5mg

の併用は 10.0mg と比較して非劣性であり、日中の眠気も低頻度であった。高度催吐性レジメンに対する制吐療法の選択肢としてオランザピン 2.5mg の使用が考慮される。

<コメント>

・オランザピン 5mg Day1-4 の併用は本邦発の研究結果であり、本邦においてはオランザピン 5mg の併用が標準的です。今回の研究は 2.5mg vs 10.0mg なので、5mg との比較でも同様の結果が得られるか興味深いです。

・低用量オランザピンは高齢者にニーズがあると思います。今回の研究対象者は比較的若年のため、厳密なエビデンスという意味では弱いですが、有用なオプションになると考えます。