

Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting

Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, Liu H, Powell SF, Bajaj M, Dietrich L, Biggs D, Lafky JM. N Engl J Med. 2016 Jul 14;375(2):134-42.

背景

化学療法を受けている患者に複数の制吐剤を投与されるものの、悪心を十分に抑えられないことも多い。オランザピンには複数のドーパミン受容体、セロトニン 5-HT 受容体の拮抗作用があり、制吐剤としても有用であることが示唆されていたが、上乗せ効果に関するエビデンスレベルの高い RCT はなかった。本研究では、高度催吐性化学療法を受ける患者の悪心・嘔吐の予防におけるオランザピンの有効性を検討した。

方法

第 3 相無作為化二重盲検試験で、化学療法歴がなく、シスプラチン ($\geq 70 \text{ mg/m}^2$) またはシクロホスファミド ($\geq 60 \text{ mg/m}^2$) + ドキソルビシン ($\geq 600 \text{ mg/m}^2$) の投与が予定されている患者を対象に、制吐薬のデキサメタゾン、アプレピタントまたはホスアプレピタント、5-HT₃ 受容体拮抗薬に、オランザピンを加えたレジメンとプラセボを比較した。除外基準は脳転移、30 日以内の抗精神病薬(リスペリドン、クエチアピン等々)投与の既往、腹部照射の既往、アルコール中毒、心疾患・糖尿病の既往など。化学療法の前後に投与する 3 種類の併用制吐薬の用量は両群で同程度とした。経口オランザピン 10 mg/日 またはプラセボを、1 日目から 4 日目まで連日投与した。対象患者は日々の悪心のスコアを 0-10 で記録した。主要エンドポイントは悪心スコア=0 とし、副次的エンドポイントは完全寛解(嘔吐がなく、救済薬の使用もなし)とした。

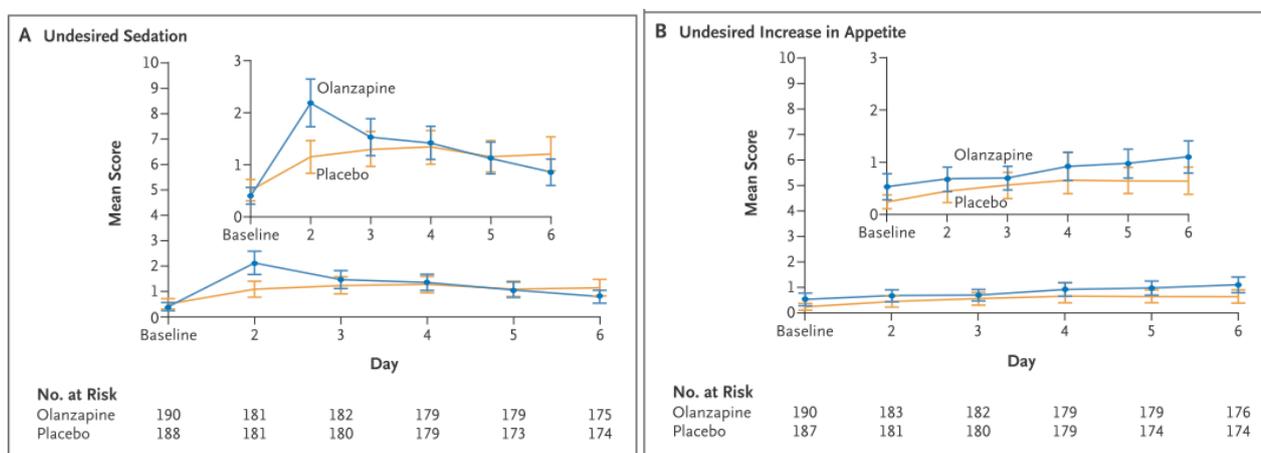
結果

380 例(オランザピン群 192 例, プラセボ群 188 例)を解析対象とした。化学療法による悪心を認めなかった患者の割合は、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%, $P=0.002$) においてオランザピン群のほうが有意に高かった。完全寛解率も、すべての期間でオランザピン群のほうが有意に高かった(それぞれ 86% vs 65% [$P<0.001$], 67% vs 52% [$P=0.007$], 64% vs 41% [$P<0.001$])。グレード 5 の毒性は認められなかったが、オランザピン投与例の一部で、2 日目に望ましくない傾眠 (5%は重度)が増加した。

Table 2. Primary End Point According to Study Group.					
Variable	Olanzapine (N=192)	Placebo (N=188)	Total (N=380)	P Value [*]	Adjusted P Value [†]
	number/total number (percent)				
0–24 hr after chemotherapy					
No nausea	135/183 (73.8)	82/181 (45.3)	217/364 (59.6)	<0.001	0.002
Nausea	48/183 (26.2)	99/181 (54.7)	147/364 (40.4)		
25–120 hr after chemotherapy					
No nausea	75/177 (42.4)	45/177 (25.4)	120/354 (33.9)	0.001	0.002
Nausea	102/177 (57.6)	132/177 (74.6)	234/354 (66.1)		
0–120 hr after chemotherapy					
No nausea	66/177 (37.3)	39/178 (21.9)	105/355 (29.6)	0.002	0.002
Nausea	111/177 (62.7)	139/178 (78.1)	250/355 (70.4)		

* P values were calculated with the use of the chi-square test.

† P values were calculated according to the Simes gatekeeping procedure.



結論

化学療法による治療歴がない患者に高度催吐性化学療法を行う際にオランザピンを併用することで、プラセボと比較して、悪心の予防と完全寛解率が有意に改善した。有害事象については、2日目に傾眠の増加がみられたが、3日目以降には改善し、それ以外はプラセボと有意差はなかった。

Limitations

内服容量の最適化がされていない（5mgでも十分かもしれない）。

化学療法を複数サイクル行った時の効果は明らかではない。