

研究報告書

一般課題：B

(平成27年度)

令和 2年 10月 15日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田 知光 殿

研究施設 国立がん研究センター中央病院

住 所 東京都中央区築地 5-1-1

研究者氏名 橋本 浩伸



(研究課題)

高度催吐性化学療法に対する制吐薬としてのオランザピンの意義を検証するプラゼボ対照
二重盲検ランダム化第Ⅲ相試験

平成28年 2月 19日付助成金交付のあった標記一般課題：Bについて研究が終了致しましたのでご報告いたします。

平成 27 年度がん研究助成金（一般課題 B）研究成果報告

【研究者氏名】 橋本 浩伸

【研究者所属】 国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院 薬剤部

【研究課題名】 高度催吐性化学療法に対する制吐薬としてのオランザピンの意義を検証するプラセボ対照二重盲検ランダム化第 III 相試験

【研究結果】

1. 背景

シスプラチン(CDDP)を使用する場合の制吐療法として標準的なものは、セロトニン受容体拮抗薬、ニューロキニン 1 受容体拮抗薬、ステロイドの 3 剤併用であるが、CDDP を投与 24 時間の悪心・嘔吐は 90%以上抑えられるものの、24 時間以降(投与 2 日目から 5 日目)では 65%で十分とは言えない。オランザピン(OLZ)は、非定型抗精神病薬として使用されており、米国の研究において制吐効果を検証している。その際に使用された OLZ の用量は 10mg であり、日本や欧州においては眠気やふらつきの副作用を懸念し普及に至っていなかった。我々が 2016 年に報告した OLZ5mg でも 10mg と同様に制吐効果が得られた第 II 相試験の結果より OLZ5mg の制吐効果をプラセボ対照で検証する研究を計画した。

2. 目的

CDDP ($\geq 50 \text{ mg/m}^2$) を含む高度催吐性化学療法 (HEC) における標準制吐療法であるアプレピタント (APR)、パロノセトロン (PALO)、デキサメタゾン (DEX) にオランザピン (OLZ) 5 mg を併用することが、遅発期 (CDDP 投与開始 24 時間後から 120 時間以内) の嘔吐完全抑制割合において標準制吐療法よりも優れていることを検証した。

3. 方法

標準制吐療法 (APR+PALO+DEX) 実施下で CDDP ($\geq 50 \text{ mg/m}^2$) を含む HEC レジメン初回治療を受ける固形腫瘍患者を対象とした。対象をプラセボ群または OLZ 5 mg 群に 1 : 1 でランダムに割り付ける。割付に際しては年齢 (55 歳以上 vs. 55 歳未満)、性別、CDDP 投与量 (70 mg/m^2 以上 vs. 70 mg/m^2 未満) を調整因子とした。試験薬は CDDP 投与日の day1-4 の夕食後に経口投与とした。

4. 結果

2017 年 2 月から 2018 年 7 月で国内 26 施設から 710 例 (OLZ 356, プラセボ 354 例) を登録。主要評価項目である遅発期の CR 割合は OLZ 5mg, プラセボそれぞれ 79%, 66% ($P < 0.001$) であった。主な治療関連有害事象は傾眠、不動性めまい、口渇について OLZ 投与例で多く認められたが、ほとんどが Gr1 であった。

5. 結論

本研究において HEC における OLZ 5 mg の制吐薬としての有用性が検証された。今後、国内外における新たな標準制吐療法の一つになると考える。

【論文発表】

1. Hironobu Hashimoto, Masakazu Abe, Takako Yanai, Takuhiro Yamaguchi, Sadamoto Zenda, Yosuke Uchitomi, Haruhiko Fukuda, Mikio Mori, Satoru Iwasa, Noboru Yamamoto, Yuichiro Ohe. Study protocol for J-SUPPORT 1604 (J-FORCE): a randomized, double blind, placebo-controlled Phase III study evaluating olanzapine (5 mg) plus standard triple antiemetic therapy for prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting in patients receiving cis

platin-based highly emetogenic chemotherapy. Jpn J Clin Oncol. 48: 950-952, 2018

【学会発表】

1. Hironobu Hashimoto, Masakazu Abe, Masahiko Nakao, Hideaki Mizutani, Yasuhiko Sakata, Yuki Yoshi Fujita, Tomoyasu Nishimura, Katsuya Hirano, Hideaki Okada, Naoki Inui, Yukio Sakata, Hirotooshi Iihara, Sadamoto Zenda, Yosuke Uchitomi, Takuhiro Yamaguchi, Yukari Hoshina, Takako Yanai, Satoru Iwasa, Noboru Yamamoto, Yuichiro Ohe. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial evaluating olanzapine 5 mg combined with standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving cisplatin-based chemotherapy: J-FORCE Study. 2019 ASCO Annual Meeting; June 3, 2019 ; Chicago, Illinois, J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 11503)

【研究参加施設】

北海道がんセンター、札幌医科大学病院、函館中央病院、市立函館病院、新潟県立がんセンター新潟病院、群馬県立がんセンター、埼玉県立がんセンター、国立がん研究センター中央病院、国立がん研究センター東病院、がん研有明病院、東京医科大学病院、昭和大学病院、静岡県立静岡がんセンター、浜松医科大学付属病院、厚生連高岡病院、岐阜大学医学部附属病院、大阪市立総合医療センター、大阪大学医学部附属病院、和歌山県立医科大学付属病院、関西ろうさい病院、兵庫県立尼崎総合医療センター、神戸低侵襲がん医療センター、鳥取大学医学部附属病院、広島市立広島市民病院、高知医療センター、四国がんセンター、福岡大学病院、久留米大学病院、大分大学医学部附属病院、九州大学病院

【謝辞】

本研究の遂行にあたり研究助成のご支援を賜りました公益財団法人 がん研究振興財団に深く感謝いたします。また、試験に参加頂いたすべての患者さんそのご家族に感謝いたします。