

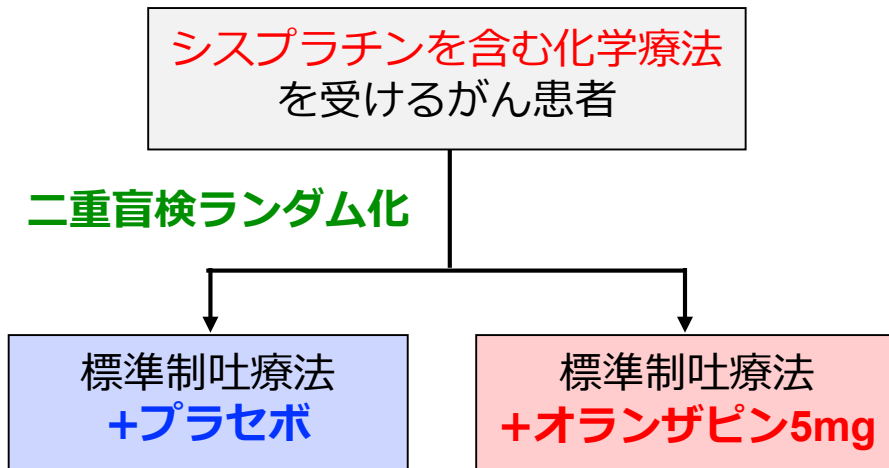
J-FORCE STUDY

J-SUPPORT and the Fourth agent “Olanzapine” Resist Cisplatin Emetogenicity.

日本医療研究開発機構（AMED）委託研究開発費 革新的がん医療実用化研究事業
「化学療法誘発性悪心嘔吐に対する新たな制吐療法開発研究」

シスプラチンを含む高度催吐性化学療法による
化学療法誘発性悪心・嘔吐の予防に対する
標準制吐療法 + オランザピン5mgの有用性を検証する
プラセボ対照二重盲検ランダム化第III相比較試験

研究代表者 静岡県立静岡がんセンター婦人科 安部正和
研究事務局 国立がん研究センター中央病院薬剤部 橋本浩伸



抗がん剤の代表的な副作用 = 化学療法誘発性悪心・嘔吐 どのくらいの患者さんが嘔吐するのか？

抗がん治療による悪心（吐き気）・嘔吐（吐くこと）

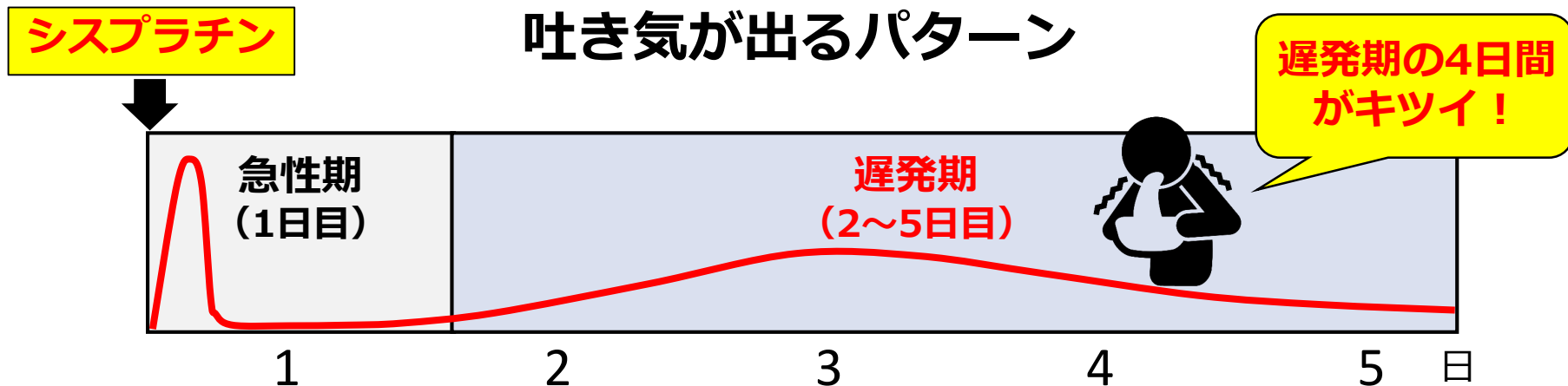
化学療法（抗がん剤）誘発性悪心・嘔吐、放射線治療誘発性悪心・嘔吐
オピオイド（麻薬系鎮痛薬）誘発性悪心・嘔吐、手術後悪心・嘔吐

抗がん剤の催吐性リスク

高度 (>90%)	シスプラチン アントラサイクリン+シクロホスファミド
中等度 (30-90%)	カルボプラチン、シクロホスファミド、ドキシソルビシン、オキサリプラチン、イフォスファミド、イリノテカン、トラベクテジン
低度 (10-30%)	ドセタキセル、エトポシド、5-フルオロフラシル、ゲムシタビン、メソトレキサート、パクリタキセル、トポテカン

シスプラチンは吐き気止めを使わないと**90%以上が嘔吐する**。
悪心・嘔吐は化学療法継続・完遂の妨げになり予後にも影響する。
可能な限り予防、和らげなければならない。

シスプラチンに対して推奨されている 悪心・嘔吐の予防法（標準制吐療法）とその成績



標準制吐療法開発の歴史

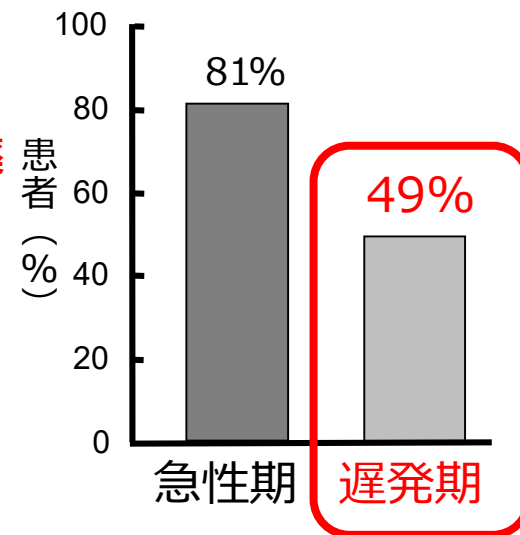
1980年代：ステロイド

1990年代：ステロイド + 5HT3受容体拮抗薬

2000年代：ステロイド + 5HT3受容体拮抗薬 + NK1受容体拮抗薬

2010年代：新しいタイプの吐き気止めは開発されていない

吐き気なしの割合



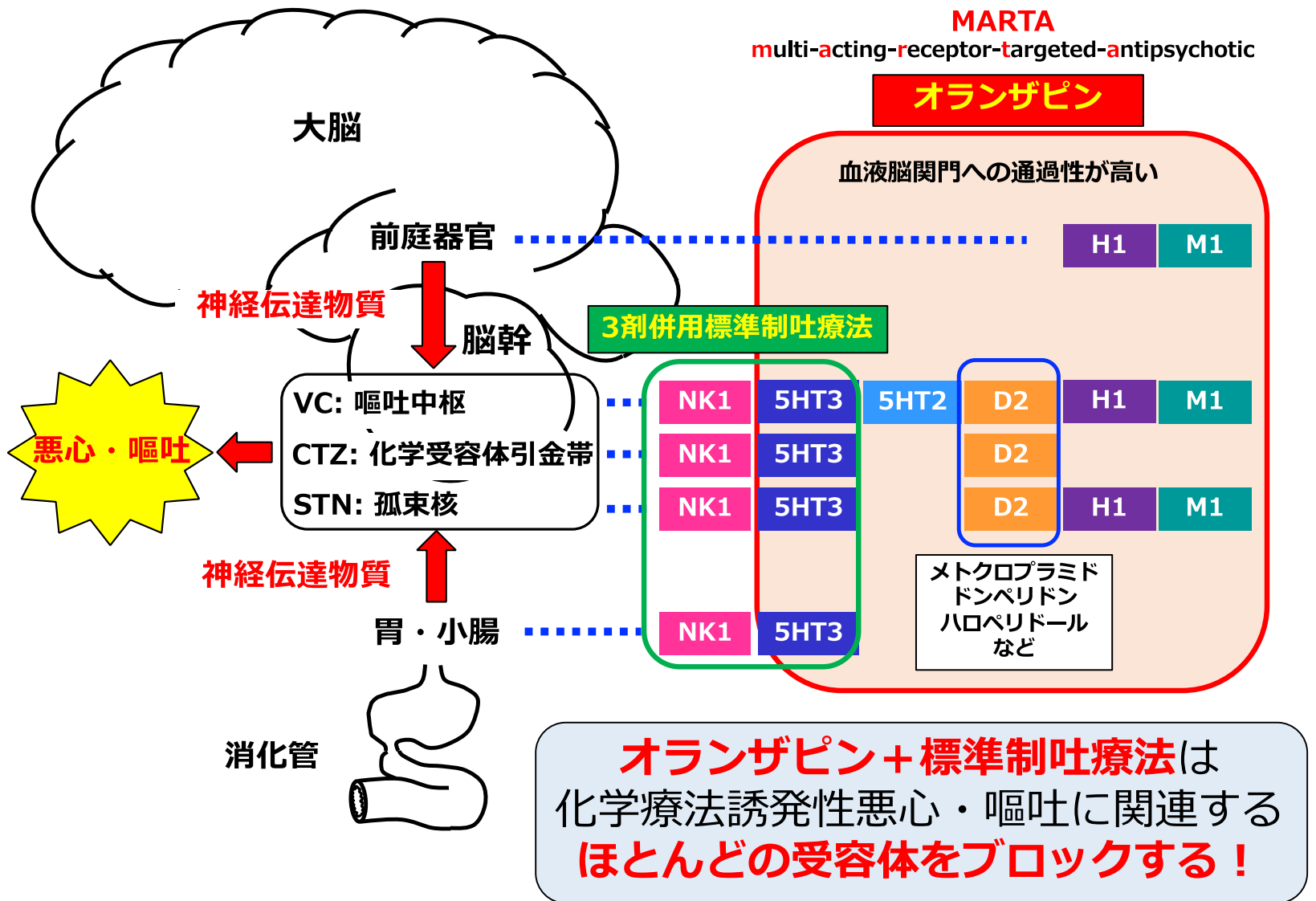
遅発期の成績がまだ悪い
よく効く吐き気止めがない
オランザピン?

オランザピンはどんな薬？

- ✓ 非定型 (新しいタイプ) 抗精神病薬：統合失調症などに使う精神科の薬。
- ✓ 悪心・嘔吐に関係する複数の受容体 (チャンネル) をブロックするので化学療法誘発性悪心・嘔吐にも有効。
 1. ドーパミン、2. セロトニン、3. ヒスタミン、4. アドレナリン
 5. アセチルコリン-ムスカリン
- ✓ 副作用：抗精神病薬に特徴的な、体の震え (振戦)、じっとしてられない状態 (アカシジア) などの錐体外路症状が非常に少ないが、眠気が出やすい。
- ✓ 米国のNavari 先生がパイオニア。10mgを使用。

本来は吐き気止めではないが、悪心・嘔吐に有効。
しかし、国際標準用量の10mgは眠気が強く、普及していない。

標準制吐療法とオランザピンを一緒に使うと？



シスプラチンに対して標準制吐療法が 効果不十分だった患者に対するオランザピンの上乗せ効果

静岡がんセンター婦人科が
8年前に行なっていた制吐対策

シスプラチンを投与された
婦人科がん患者
標準制吐療法

悪心なしまたは軽度

次の治療サイクル

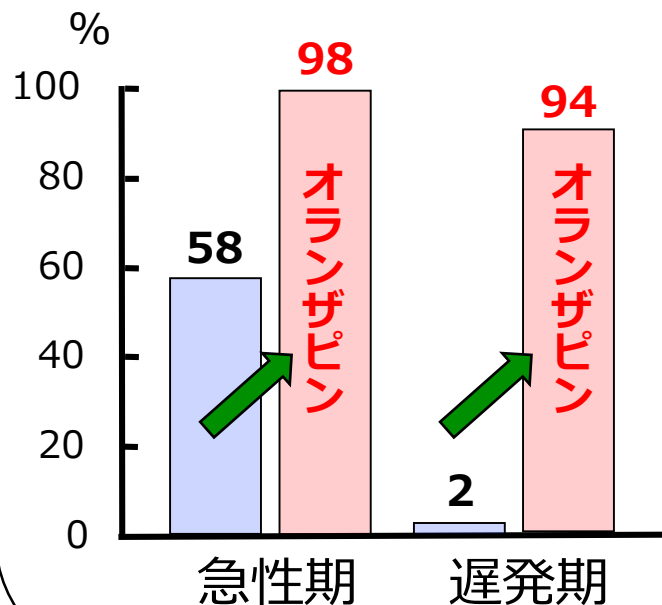
標準制吐療法

中～高度の悪心

標準制吐療法 +
オランザピン 5mg

50人

悪心なしまたは軽度の割合



安部ら、緩和医療学会誌. 2013

Abe M et al. Biomed Res Int. 2015

標準制吐療法 + オランザピン 5mg は、
より有効な制吐レジメンになる可能性がある。

関西臨床腫瘍研究会 (KCOG) 婦人科グループが行なった二つの第2相試験

試験シエーマ

シスプラチンを投与される
婦人科がん患者

96人

40人

G1003

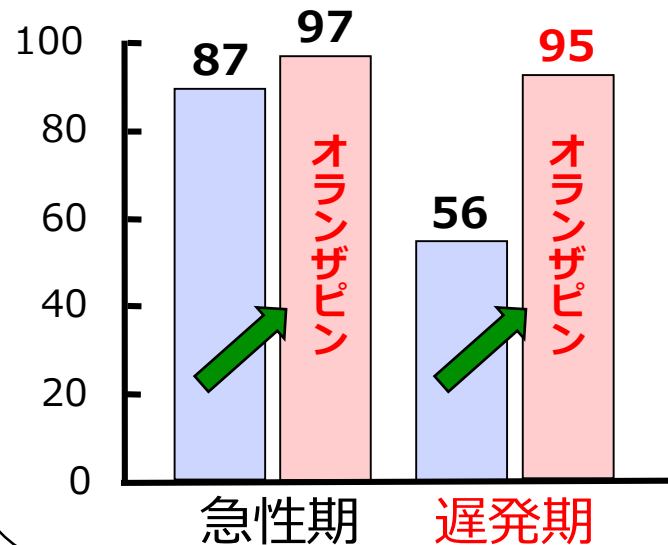
標準制吐療法

G1301

標準制吐療法
オランザピン5mg

嘔吐完全抑制割合

% (嘔吐なし、救済治療なし)



Takeshima N et al. Support Care Cancer 2014

Abe M et al. Support Care Cancer 2015

標準制吐療法 + オランザピン5mgは
より有効な制吐療法になる可能性がある。

国立がん研究センター中央病院の薬剤師が中心に行なったランダム化第2相試験

試験シエーマ

シスプラチンを投与される
呼吸器・消化器がん患者

ランダム化

76人

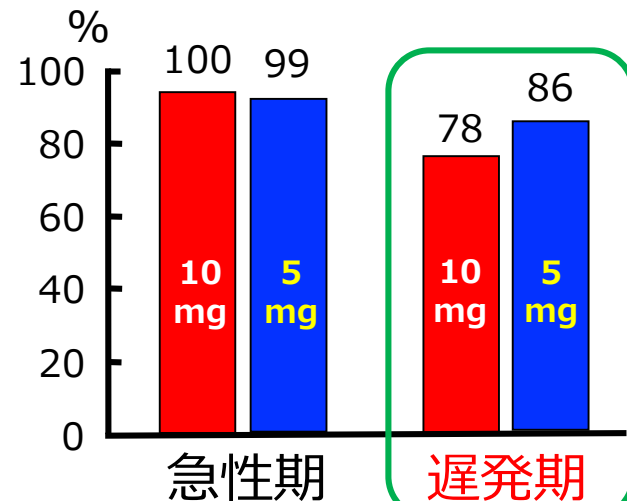
77人

標準制吐療法
オランザピン 10mg

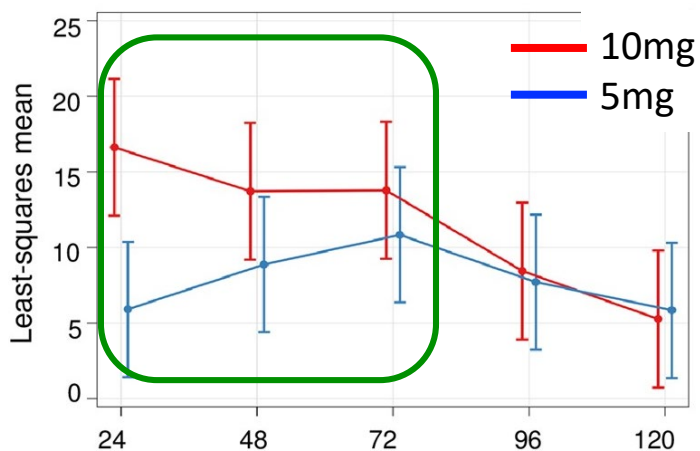
標準制吐療法
オランザピン 5mg

嘔吐完全抑制割合

(嘔吐なし、救済治療なし)



眠気の強さの変化



Yanai T, Hashimoto H et al. Int J Clin Oncol 2018

5mgは10mgと同等に
有効かつ眠気が軽い

5mg が第3相試験の推奨用量

研究の背景のまとめ

- オランザピンは化学療法誘発性悪心・嘔吐に対して有効だが、国際的に使用されている10mgは強い眠気が懸念されており、国際的な制吐薬ガイドラインは、眠気のリスクがある患者や高齢者に対する警鐘や5mgへの減量について言及している。

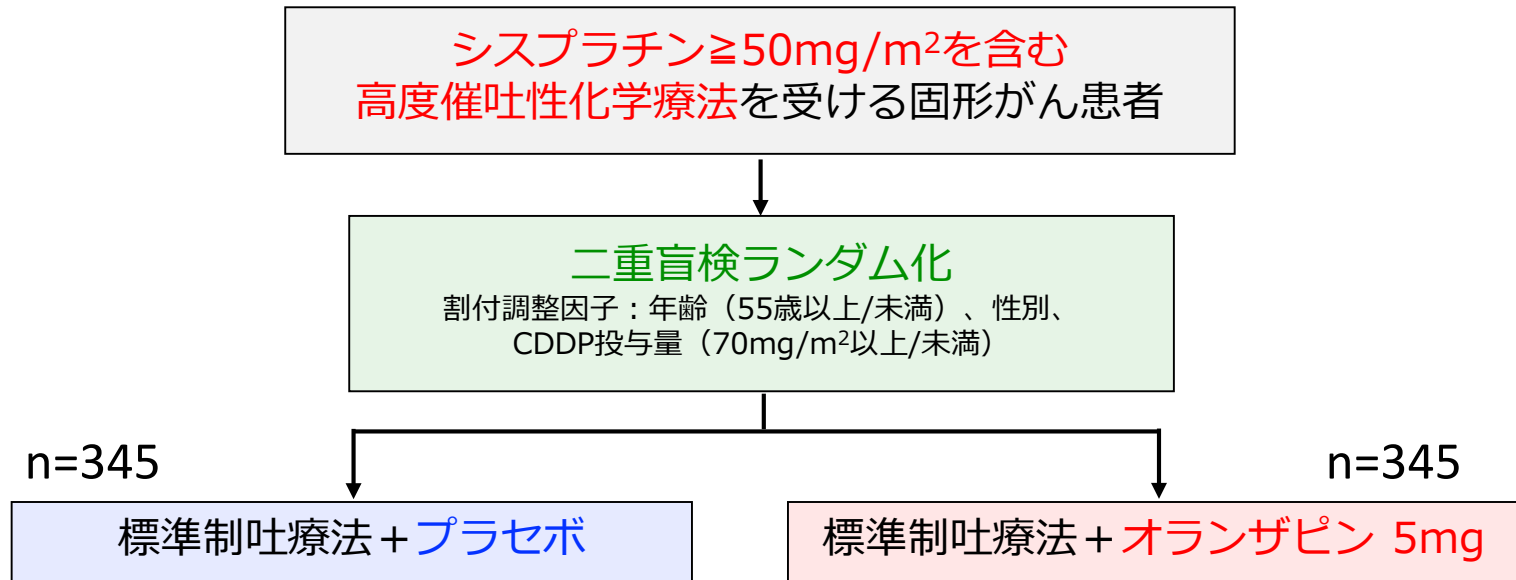
NCCN Clinical Practice Guidelines Antiemesis version1.2019
MASCC antiemetic guidelines 2016 v.1.0

- 日本で行われた「シスプラチンに対する標準制吐療法+オランザピン5mgの有効性・安全性」を検証した第2相試験では、遅発期の嘔吐完全抑制割合は83-95%で、眠気が10mgよりも軽く、オランザピン5mgを併用する4剤併用制吐療法の有効性が示唆された。

Abe M et al. Support Care Cancer 2016
Yanai T, Hashimoto H et al. Int J Clin Oncol 2018

- 本試験の目的は、シスプラチンを含む化学療法に対する標準制吐療法+オランザピン5mgの有用性をプラセボ対照二重盲検ランダム化第III相比較試験で検証することである。

試験デザイン



嘔吐完全抑制割合をプラセボ群65%、オランザピン群75%と仮定とした
優越性試験デザイン（有意水準片側2.5%、検出力80%、除外率5%）

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
オランザピンまたはプラセボ*	●	●	●	●
パロノセトロン	0.75mg			
アプレピタント	125mg	80mg	80mg	
デキサメタゾン	12mg	8mg	8mg	8mg

*夕食後に投与

プロトコール治療

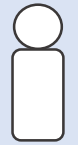
	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	
試験薬 (OLA / Placebo)	2Cap	2Cap	2Cap	2Cap	
	夕食後に内服				
PALO	0.75mg				
APR	125mg	80mg	80mg		
DEX	静注	9.9mg	6.6mg	6.6mg	6.6mg
	内服	12mg	8mg	8mg	8mg
FOS	150mg				
DEX	静注	9.9mg	6.6mg	13.2mg	13.2mg
	内服	12mg	8mg	16mg	16mg

DEXは必要に応じて内服に変更可。3.3mg静注 = 4mg内服に換算。

試験の方法



プラセボ オランザピン

 **シスプラチンを使う
吐き気が強い抗がん剤治療**
690人



コンピュータが均等に振り分け

 **調べたい治療法
APR+PALO+DEX
+オランザピン 5mg**
345人

 **現在の治療法
APR+PALO+DEX
+プラセボ**
345人

一番調べたいこと

遅発期 (シスプラチン開始後 2~5日間) の
嘔吐完全抑制割合 (吐かない、追加の吐き気止めいらない)

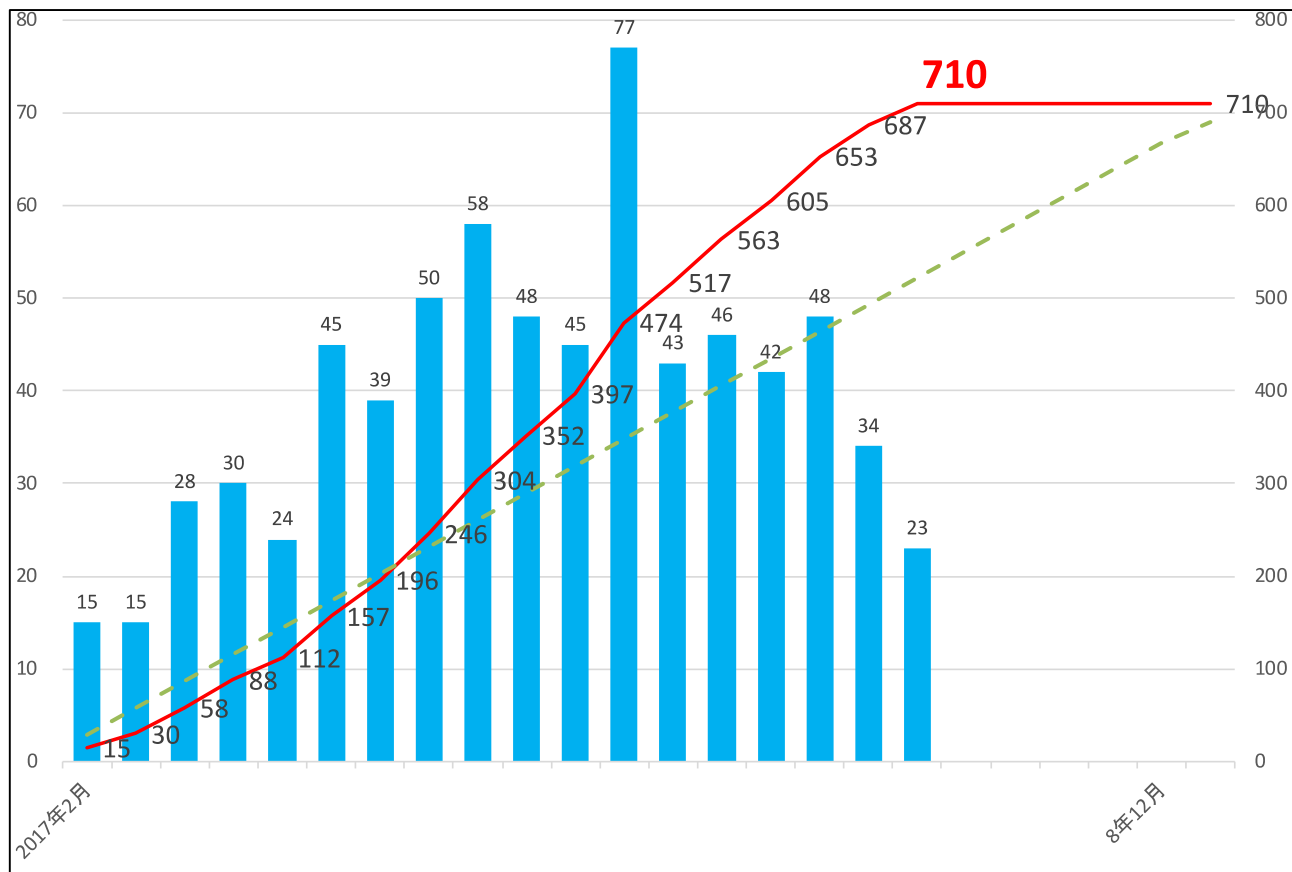
評価項目

主要評価項目（一番調べたいこと）：遅発期のCR割合

評価項目	急性期	遅発期	全期間
CR : Complete Response 嘔吐なし、救済治療なし	○	●	○
CC : Complete Control CRかつ悪心なしまたは軽度	○	○	○
TC : Total Control CRかつ悪心なし	○	○	○

- ・ 治療成功期間：シスプラチン開始から初回の嘔吐または救済治療までの期間
- ・ 治療関連有害事象
- ・ 日中の眠気、不眠、日中の眠気的生活への支障、食欲低下、の頻度
- ・ 患者満足度

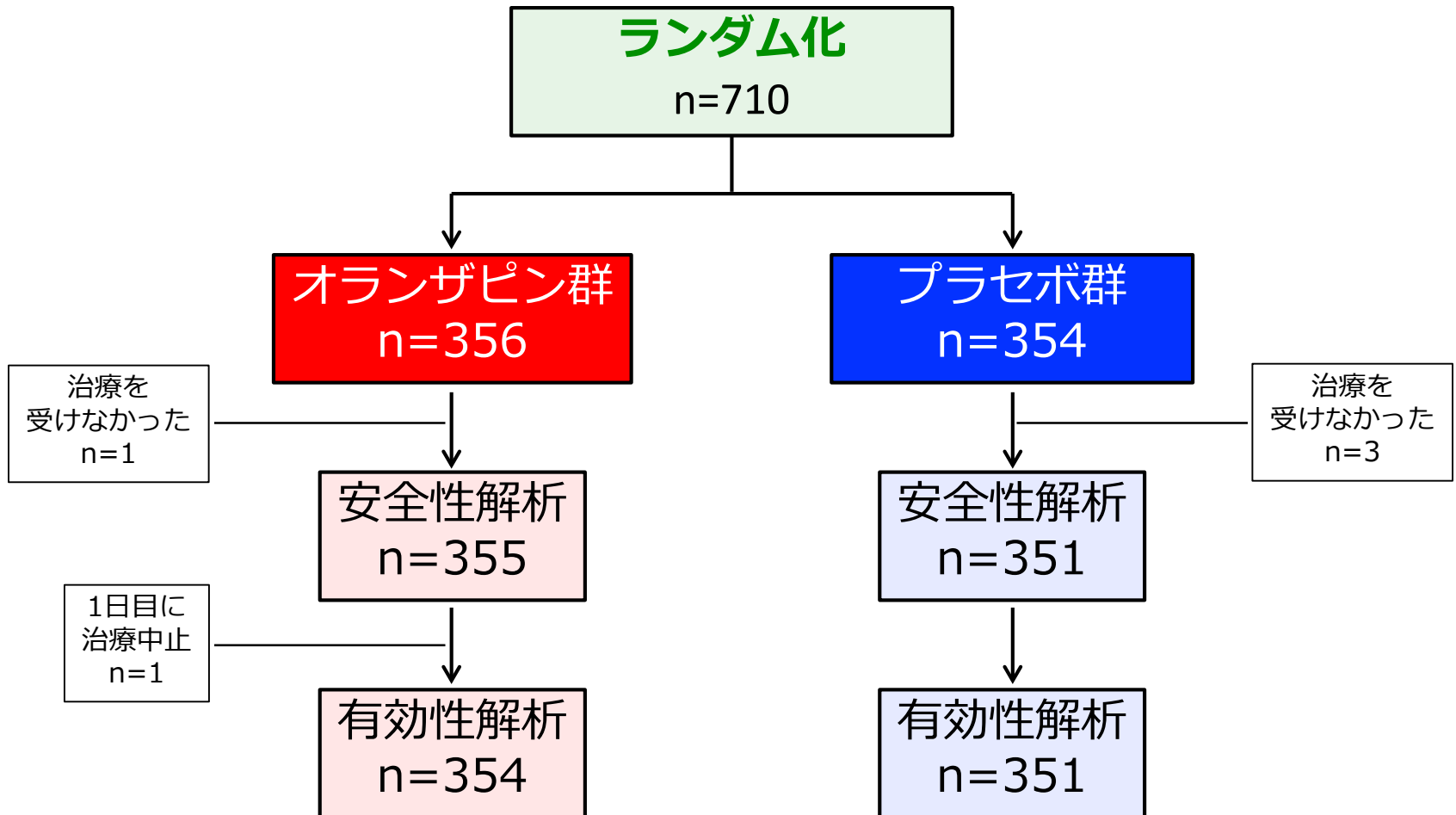
参加施設と登録数



参加施設 (30施設)



コンソートダイアグラム



患者さんの背景

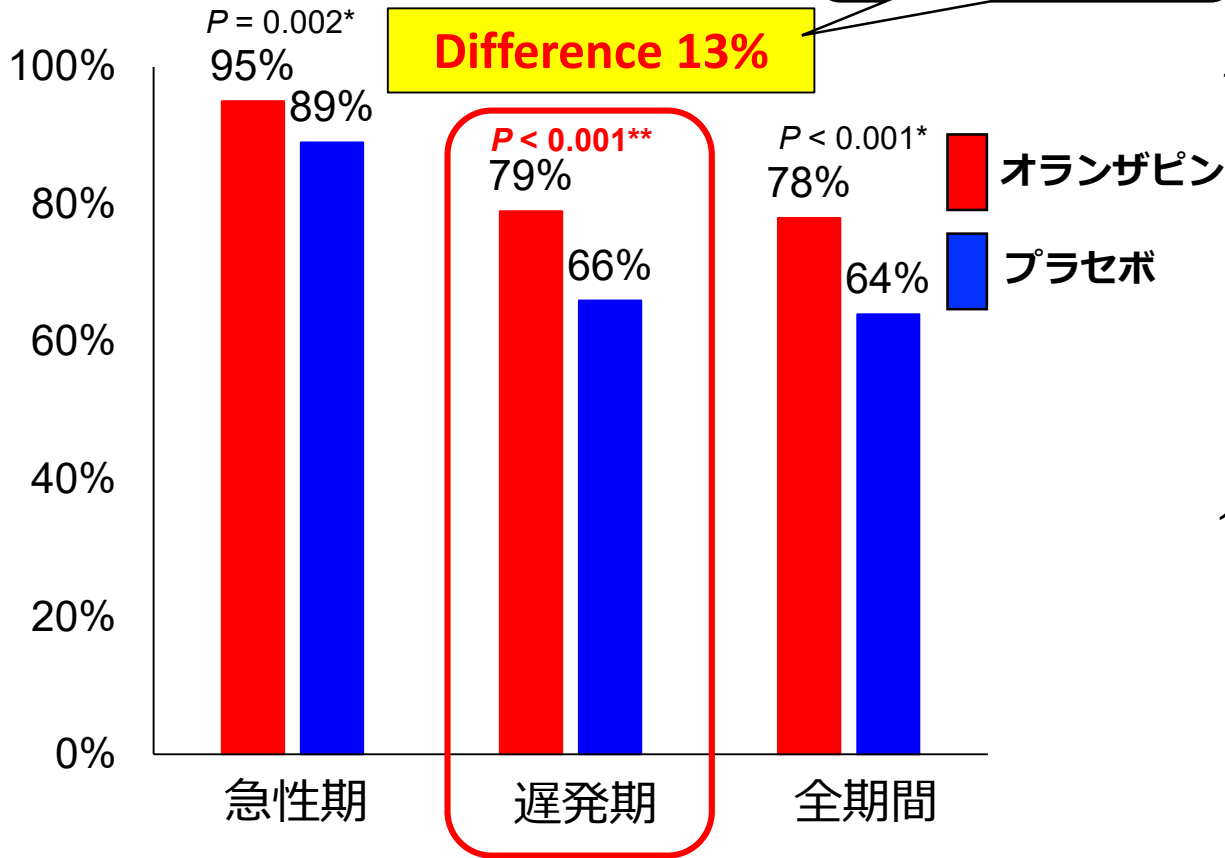
Characteristics		オランザピン (n = 355)	プラセボ (n = 351)
年齢 (歳)	中央値	65	66
	範囲	22-75	30-75
	≥ 55歳	82%	83%
性別	男性	67%	67%
	女性	33%	33%
ECOG PS	0	64%	61%
	1	34%	39%
	2	2%	0.3%
がん種	肺	50%	52%
	食道	21%	23%
	婦人科	10%	10%
	その他	19%	15%
シスプラチン	≥ 70 mg/m ²	75%	75%

有効性

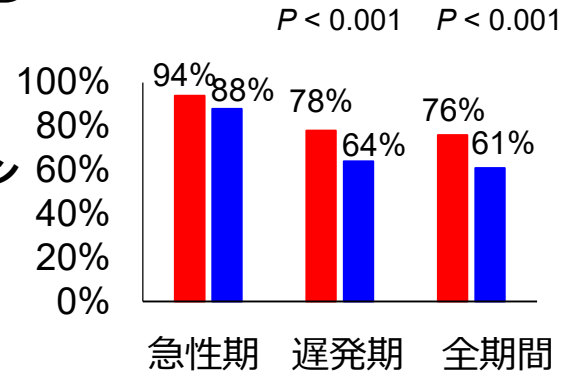
CR

10%以上の改善は
世界が認める値

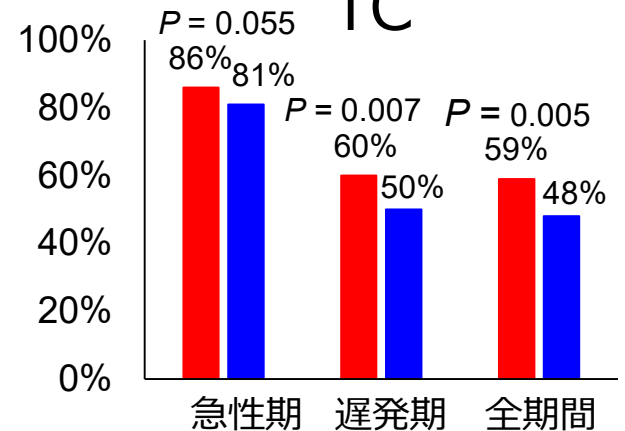
Difference 13%



CC



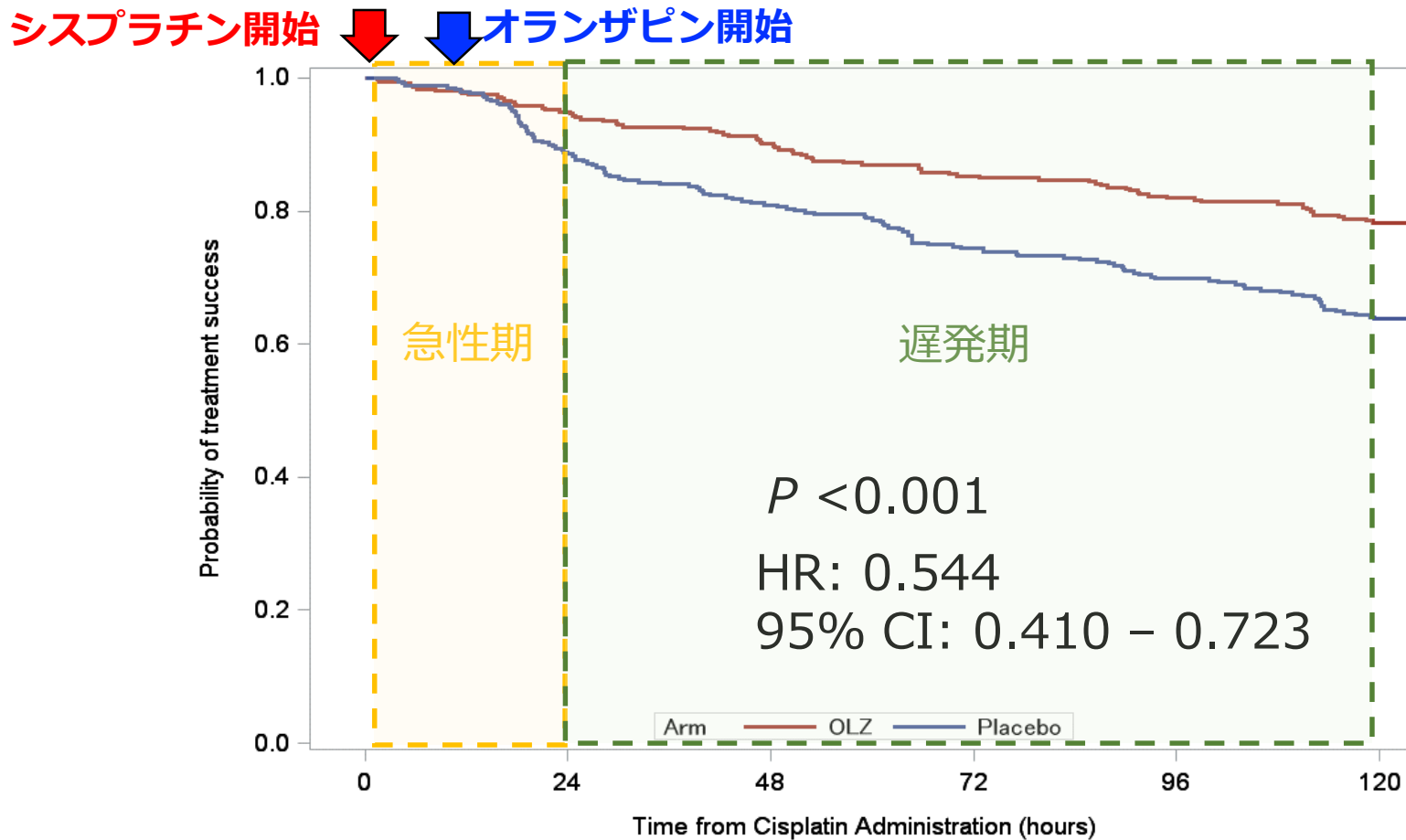
TC



* Adjusted by allocation factors,
** Primary, one-sided

P値：偶然、差が無いとしてしまう確率、一般的に0.05未満ならその偶然は起こらないとみて良い

治療成功期間 (嘔吐なし、かつ追加の吐き気止めが不要な期間)

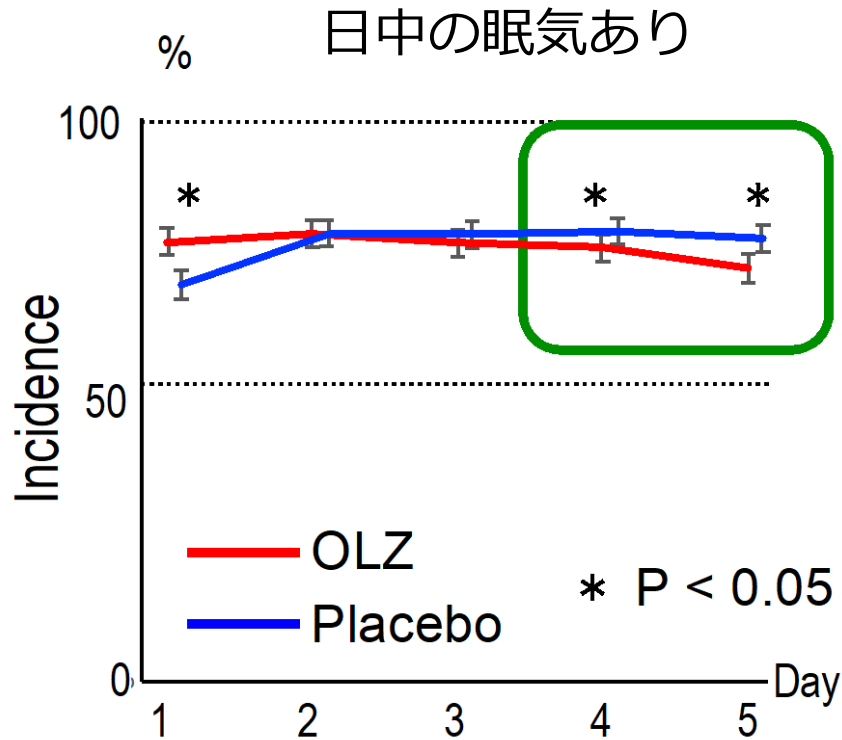


OLZ	354	333	316	301	288	277
Placebo	351	308	282	259	244	224

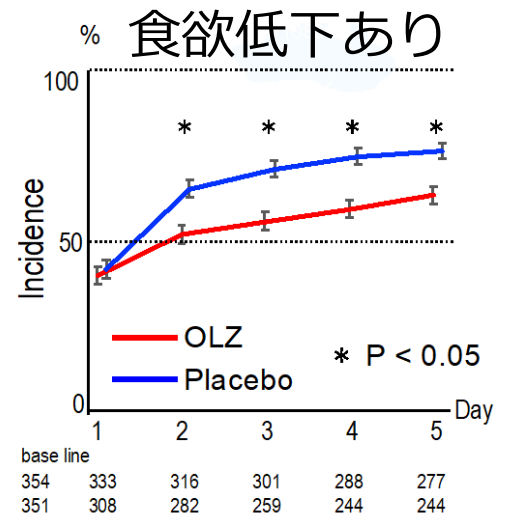
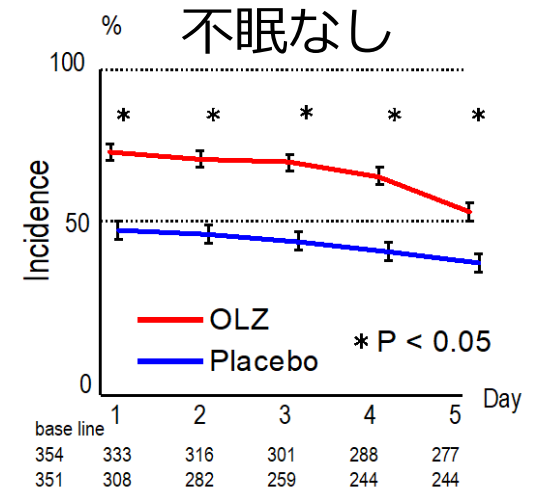
吐き気どめの治療に関連した副作用

	オランザピン (n=355)			プラセボ (n=351)			Exact P value
	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 3	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 3	
眠気	38.6%	4.2%	0.3%	29.3%	3.7%	0%	0.011
口渇	20.6%	0.3%	0%	9.1%	0%	0%	<0.001
浮動性めまい	7.9%	0.3%	0%	3.1%	0%	0%	0.004
便秘	9.1%	5.4%	0.3%	5.9%	4.6%	0%	0.157
しゃっくり	8.7%	1.1%	0%	5.4%	0.6%	0%	0.070
不眠	4.2%	0.6%	0%	6.3%	1.1%	0%	0.149

日中の眠気あり、不眠なし、食欲低下ありの頻度



no at risk	base line	1	2	3	4	5
OLZ	354	333	316	301	288	277
Placebo	351	308	282	259	244	244



base line	1	2	3	4	5
354	333	316	301	288	277
351	308	282	259	244	244

患者さんの満足度

	オランザピン	プラセボ	P value
とても満足している	39.6%	24.5%	
満足している	36.8%	34.6%	
やや満足している	8.5%	11.8%	
どちらかといえば満足している	10.3%	14.1%	
どちらかといえば不満足である	3.1%	9.5%	
不満足である	1.4%	2.9%	
とても不満足である	0.3%	2.6%	
とても満足・満足	75.1%	58.4%	< 0.001
とても満足・満足・やや満足	84.2%	70.1%	< 0.001

P値：偶然、差が無いとしてしまう確率、一般的に0.05未満ならその偶然は起こらないとみて良い

結論

- 主要評価項目の遅発期のCR割合は、オランザピン群 79%、プラセボ群 66%で、オランザピン群が有意に良い成績だった。Differenceは13.5%で、より有効な新しい治療と認められる基準である「10%以上の改善」を満たした。
- オランザピン群は、急性期のTC割合以外の全ての項目で有意にプラセボ群よりも良い成績だった。
- 「日中の眠気あり」の頻度は両群で大きな差はなく、「不眠なし」と「食欲低下あり」の頻度はオランザピン群が有意に良い結果であった。
- 標準制吐療法+オランザピン5mg は、シスプラチンを含む高度催吐性化学療法の悪心・嘔吐に対して、国内外における新しい標準制吐療法の一つになるであろう。

研究結果発表

国際学会

ASCO 2019: Oral Presentation, **BEST of ASCO, Highlight of the Day**

MASCC 2019: e-Poster Presentation

ESMO 2019: Poster Presentation, **BEST of ESMO, BEST POSTER AWARD**

PRESS: Published Oncology, The ASCO Post

国内学会

JASCC 2019: Oral Plenary Session, **優秀演題賞**

JSMO 2019: Oral Presentation, **BEST of ASCO Japan**

JSCO 2019: Oral Presentation, **優秀演題賞**

論文

The Lancet Oncology

謝辞

- 試験マネージメント：J-SUPPORT (メンター：全田貞幹先生、統括：内富庸介先生)
- 日本がんサポーターティブケア学会：田村和夫先生、佐伯俊昭先生、齊藤 光江先生
- 統計解析：山口拓洋先生
- 試験・データマネージメント：国立がん研究センター中央病院 データセンター
- 研究資金：AMED (Japan Agency for Medical Research and Development)
- 参加施設：国内30施設の皆様
- 参加していただいた患者さんとそのご家族

参加施設 (30施設)



- 北海道がんセンター
- 札幌医科大学附属病院
- 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
- 浜松医科大学附属病院
- 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附属病院
- 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