

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08441

研究課題名(和文) オランザピンの抗がん剤誘発性悪心・嘔吐に対する臨床的有効性とその作用機序の解明

研究課題名(英文) Efficacy of olanzapine for chemotherapy induced nausea and vomiting and investigation of the mechanism of olanzapine as antiemesis agents

研究代表者

小林 亮 (Kobayashi, Ryo)

岐阜大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：50555662

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：悪心・嘔吐は癌化学療法において発現する頻度の高い有害事象のひとつである。制吐コントロールは以前と比較すると改善しているが、以前としてコントロール不良となる場合もある。統合失調症等の治療剤であるオランザピン(OLZ)は近年制吐改善効果も示すことが明らかとなっていたが、本邦ではその使用は限定的であった。また糖尿病患者には使用できないため、代替薬も望まれていた。本研究では臨床研究により制吐コントロール不良を示す乳癌、胃癌または食道癌に対してOLZを使用することで制吐コントロールが改善することを明らかにし、基礎研究からミルタザピン等の薬剤が制吐薬としてOLZの代替薬になりうる可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

オランザピン(OLZ)は近年制吐薬としても使用されており、本邦でも2017年に保険適応が認められたことから使用が増加した。一方実臨床でどのような患者に対して効果的であるかは検討課題であり、糖尿病患者に対しては禁忌であったため、代替薬の検討も必要である。本研究では実臨床において制吐不良のレジメンの制吐不良となるリスク因子を有する患者においてもOLZが制吐制御改善効果を示すことを明らかにした。また基礎研究でOLZと類似の受容体阻害作用を示すミルタザピン等が代替薬候補になりうることを明らかにした。以上より制吐制御が改善することで治療の継続性が向上し、がん治療の治療効果改善につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) is one of most distressing adverse events during cancer chemotherapy. Olanzapine is an atypical antipsychotic agent of the thienobenzodiazepine class which acts as antagonist on multiple receptors including dopaminergic (D1, D2, D3, and D4), serotonergic (5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, and 5-HT<sub>6</sub>), adrenergic (alpha<sub>1</sub>), histaminic (H<sub>1</sub>), and muscarinic (M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, and M<sub>4</sub>) receptors. Reports on the use of olanzapine for CINV were limited and the mechanism of olanzapine as antiemesis agents was unclear. We showed that addition of olanzapine to the standard antiemetic medication was potentially effective in controlling CINV in breast cancer and gastrointestinal cancer patients with risks of poorly emetic control. Mirtazapine could be alternatives to OLZ as antiemesis agents.

研究分野：臨床薬理学

キーワード：制吐対策 オランザピン がん化学療法 薬理学 高度催吐性リスク抗がん薬 乳癌 胃癌 食道癌

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

抗がん剤治療において悪心、嘔吐は高頻度で生じる有害事象のひとつである。抗がん剤による悪心・嘔吐発現のメカニズムはいくつか推定されているが、主に急性症状においては、抗がん剤により小腸粘膜細胞からセロトニン(5HT)およびサブスタンス P が分泌され、腸管や脳内において、それぞれ 5HT<sub>3</sub> 受容体および NK<sub>1</sub> 受容体を刺激すること、およびサイトカイン誘導が関与すると考えられている。また遅発性症状には NK<sub>1</sub> 受容体を刺激すること、およびサイトカイン誘導が関与すると考えられている。新規制吐薬の開発や米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology : ASCO)、国際癌サポートケア学会 (Multinational Association of Supportive Care in Cancer : MASCC) / 欧州臨床腫瘍学会 (European Society for Medical Oncology : ESMO)、米国総合癌ネットワーク (National Comprehensive Cancer Network : NCCN)、日本癌治療学会等の各国の学会において、催吐性リスクに応じた制吐薬の使用についてガイドラインが策定されたことにより制吐率は飛躍的に改善している。一方でガイドラインを遵守した制吐対策を行った場合にも制吐不良となる症例も散見される。2016 年当時、国内外の各種ガイドラインではシスプラチンのような高度催吐性抗がん剤における制吐対策としては、5HT<sub>3</sub> 拮抗薬、NK<sub>1</sub> 拮抗薬、ステロイドの 3 剤併用が推奨されていた。しかしながらこの 3 剤併用療法を行った場合にも制吐不良となる場合があり、実際に Takahashi らは高用量のシスプラチンを投与された日本人患者を対象とした検討で、3 剤併用療法により、急性期の嘔吐に対しては 70% と高い奏効率を得られるが、遅発性悪心については抑制率が 35% 程度であることを報告した<sup>1)</sup>。一方 Navari らは高度催吐性抗がん剤を投与された患者で標準制吐療法であるアプレピタント(NK<sub>1</sub> 拮抗薬)・パロノセトロン(5HT<sub>3</sub> 拮抗薬)・デキサメタゾン(ステロイド)の 3 剤併用群をコントロールとし、アプレピタントをオランザピンに変更した群と比較した試験において、急性・遅発期の嘔吐抑制率、急性期の悪心抑制率は同程度であった上に、オランザピン使用群では遅発期悪心抑制率が 2 倍程度改善することを報告した<sup>2)</sup>。その後 2014 年に NCCN のガイドラインでオランザピン・パロノセトロン・デキサメタゾンの 3 剤併用も同様に制吐対策として推奨された。また MASCC においても 2016 年の改定でオプションとして推奨された。海外においては早くからオランザピンが悪心改善効果の高い制吐薬としてガイドラインで推奨されていた。しかしながら 2016 年時点で本邦では化学療法の悪心嘔吐に対してオランザピンはガイドラインで推奨はなく、制吐薬としての保険適応もなかったため、必ずしも広く使用されているとは言えない状況であった。またオランザピンの制吐薬としての作用メカニズムは明らかでなく、さらに糖尿病患者では禁忌であり、このような場合の代替薬も望まれていた。

悪心の発現メカニズムとして、視床下部の 5HT<sub>2b,2c</sub> 受容体の刺激作用によるグレリン分泌の低下で新たに注目された。動物実験で 5HT<sub>2b,2c</sub> 受容体の阻害作用をもつ化合物を含む漢方薬である六君子湯を投与した際にシスプラチンによるグレリンの血中濃度低下および食欲不振が改善したこと<sup>3)</sup>、5HT<sub>2b,2c</sub> 受容体阻害薬の投与により、グレリンの血中濃度低下および食欲不振が改善したことが報告されていた<sup>4)</sup>。実臨床においても、胃癌患者で六君子湯投与期間中に、シスプラチン投与後の血漿中のグレリン低下を認めず、食欲不振のグレードが非投与期間と比べて、有意に低かったこと<sup>5)</sup>。グレリン投与によりシスプラチン含有化学療法施行中の食道癌患者で食欲不振が改善したこと等が報告されていた<sup>6)</sup>。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は基礎研究にてオランザピンの作用メカニズムを明らかにし、推定される作用メカニズムから糖尿病患者に用いることのできるオランザピンの代替薬候補を明らかにすることおよび実臨床においてオランザピンを使用した場合の効果を明らかにすることである。

### 3. 研究の方法

#### ・実臨床におけるオランザピンの制吐効果の検討

乳癌にてアントラサイクリン系薬剤/シスプラチンの併用療法を行った患者について、後方視的に電子カルテより情報収集を行い、急性期および遅発期の制吐状況の評価及び制吐不良と関連する患者因子の抽出を行った。また患者因子の数による制吐率の比較を行った後、制吐不良の群においてオランザピン追加による改善効果について検討を行った。また食道癌においてシスプラチンの併用療法を行った患者についても同様に制吐不良となる因子の検討、制吐不良の群におけるオランザピンの追加による改善効果について検討を行った。

#### ・オランザピンの作用メカニズムの推定と代替薬候補の探索

悪心モデルマウスを用いて作用メカニズムの推定と代替薬候補の探索を目指した。雄性 ICR マウスにシスプラチンを投与し、投与前の 24 時間の摂餌量を 100% として、投与 24、48、72 時間後の摂餌量の低下を評価した。投与と同時に各種薬剤を投与し、投与しなかったマウスの摂餌量と比較検討を行った。またラットにシスプラチンを同様に投与し、同時にオランザピンを投与した際の、グレリン分泌の変化についても検討を行った。

#### 4. 研究成果

##### ・実臨床におけるオランザピンの制吐効果

乳癌患者におけるオランザピンを用いた場合に制吐制御が改善する患者を明らかにし、さらにオランザピンによる制吐制御改善効果を明らかにする目的で2010年から2016年に乳癌にてアントラサイクリン系薬剤/シスプラチンの併用療法の初回コースを施行した乳癌患者の制吐状況を調査した。その結果全期間における嘔吐抑制率は78%であったのに対して悪心制御率は32%であり、標準制吐対策である3剤併用療法を行ったにもかかわらず、多くの患者では悪心が発現していた。悪心制御不良のリスク要因についてロジスティック回帰分析により検討を行ったところ、悪心・嘔吐発現のリスク要因として、年齢55歳以下が見出された。標準制吐対策では、悪心制御率が不良であったため、2015年以後は標準制吐対策にオランザピンを加えて制吐対策を強化したところ、オランザピンを追加前と比較して遅発期の悪心発現率に有意な改善が認められ、全期間における悪心の発現率も改善傾向を認めた<sup>7)</sup>。

消化器系癌患者におけるオランザピンを用いた場合に制吐制御が改善する患者を明らかにし、さらにオランザピンによる制吐制御改善効果を明らかにする目的で2011年から2016年の6年間に岐阜大学医学部附属病院でシスプラチンを含む併用療法が投与された胃癌および食道癌患者の制吐状況を調査した結果、標準制吐対策である3剤併用療法の実施下で、全期間における嘔吐抑制率は90%以上であったのに対して、悪心抑制率は64.0%であった。悪心制御不良のリスク要因についてロジスティック回帰分析により検討を行ったところ、女性および50mg/m<sup>2</sup>以上のシスプラチン投与が有意な因子として抽出された。またこれらの因子を有する患者においては有する因子数と比例して制吐制御が不良であった。さらに1回目の投与で悪心制御不良であった患者に対して、2回目以降の投与で通常の制吐対策に加えてオランザピン、もしくはプロクロルペラジンを加えた時の効果を比較した結果、プロクロルペラジンでは改善を認めず、オランザピンでは悪心制御が顕著に改善した<sup>8)</sup>。

以上より制吐制御が不良となるリスク因子を有する患者においてもオランザピンは特に悪心の顕著な改善効果を示し、良好な制吐制御が得られることが明らかとなった。

##### ・オランザピンの作用メカニズムの推定と代替薬候補の探索

悪心モデルの評価については、摂餌量を指標として評価を行うこととした。

まず摂餌量の低下が起こるシスプラチンの最適な投与量を明らかにする目的で、0.47 mg/kg、0.94 mg/kg、1.88 mg/kg、3.75 mg/kg、7.5 mg/kg、15mg/kgのシスプラチンを8週齢、雄性ICRマウスに腹腔内投与し、1個体ごとに分けて飼育を行った。投与前日から投与3日後までの5日間の摂餌量を測定し、投与前の24時間の摂餌量を100%として、投与24、48、72時間後の摂餌量の低下を評価した。その結果0.47 mg/kg、0.94 mg/kgの投与量においては連日摂餌量に変化がなかったものの1.88 mg/kg以上の投与量においては、投与後24時間ではそれぞれ、46.4%、34.0%、55.3%、55.4%と低下を認め、1.88 mg/kg、3.75 mg/kgではシスプラチンを投与しなかった対照群と比較し有意に低下していた。48時間、72時間後では有意差は認めなかったものの摂餌量の低下を認めた。以上よりシスプラチンの投与量は2 mg/kgと決定し、その後の検討を行った。

2 mg/kgのシスプラチンを腹腔内投与すると同時に0.01 mg/kg、0.1 mg/kg、1 mg/kgオランザピンを経口投与し、投与前の24時間の摂餌量を100%として、投与24、48、72時間後の摂餌量の変化を評価した。その結果、投与後24時間、48時間後の摂食量はシスプラチン単独投与群と比較して、オランザピン投与群においても変化を認めなかったものの、72時間後では1 mg/kgのオランザピン投与群で有意にシスプラチン投与群と比較して有意な改善を認め、対照群と比較して同程度まで改善していた。

オランザピンの代替薬候補としてはクロザピン、リスペリドン、ペロスピロン、プロクロルペラジン、ミルタザピンを用いて同様の検討を行った。ミルタザピン以外はクロロプロマジン換算を用いてオランザピンの投与量と等用量となるように投与量を設定した。ミルタザピンについては臨床投与量にて等用量となるように換算を行った。その結果クロザピン、リスペリドン、プロクロルペラジンでは摂餌量の低下を改善する効果を認めなかったものの、ペロスピロン、ミルタザピンについては最も高い投与量において投与24時間、48時間、72時間後のいずれにおいても有意な摂餌量の改善を認めた。またオランザピンについてはシスプラチン投与後に低下した血中グレリン分泌の改善も認めた。

これらよりオランザピン、ペロスピロン、ミルタザピンはいずれも5HT<sub>2b,2c</sub>受容体の阻害作用を示し、さらにD<sub>2</sub>遮断作用を示すプロクロルペラジンや受容体阻害作用の異なるリスペリドン等で摂餌量低下の改善を認めなかったことから、オランザピンは5HT<sub>2b,2c</sub>受容体の阻害作用を介したメカニズムで悪心改善効果を示す可能性がある。また同様の受容体阻害作用を示し、糖尿病患者で禁忌となっていないペロスピロンやミルタザピンが代替薬候補として考えられた。

オランザピンは2017年より保険適応下で使用可能となり、制吐効果について様々な知見が得られているが、今回の研究で得られた結果はオランザピンの制吐薬としての使用による制吐制御改善の一助となりうると思われる。

### 【参考資料】

- 1) Takahashi T, Hoshi E, Takagi M, Katsumata N, Kawahara M, Eguchi K. Multicenter, Phase II, Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Study of Aprepitant in Japanese Patients Receiving High-Dose Cisplatin. *Cancer Sci.* 101:2455-61 (2010)
- 2) Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *J Support Oncol.* 9:188-95 (2011)
- 3) Yakabi K, Kurosawa S, Tamai M, Yuzurihara M, Nahata M, Ohno S, Ro S, Kato S, Aoyama T, Sakurada T, Takabayashi H, Hattori T. Rikkunshito and 5-HT<sub>2C</sub> receptor antagonist improve cisplatin-induced anorexia via hypothalamic ghrelin interaction. *Regul Pept.* 161:97-105 (2010)
- 4) Takeda H, Sadakane C, Hattori T, Katsurada T, Ohkawara T, Nagai K, Asaka M. Rikkunshito, an herbal medicine, suppresses cisplatin-induced anorexia in rats via 5-HT<sub>2</sub> receptor antagonism. *Gastroenterology.* 134:2004-13 (2008)
- 5) Ohno T, Yanai M, Ando H, Toyomasu Y, Ogawa A, Morita H, Ogata K, Mochiki E, Asao T, Kuwano H. Rikkunshito, a traditional Japanese medicine, suppresses cisplatin-induced anorexia in humans. *Clin Exp Gastroenterol.* 4:291-6 (2011)
- 6) Hiura Y, Takiguchi S, Yamamoto K, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Miyata H, Fujiwara Y, Mori M, Kangawa K, Doki Y. Effects of ghrelin administration during chemotherapy with advanced esophageal cancer patients: a prospective, randomized, placebo-controlled phase 2 study. *Cancer.* 118:4785-94 (2011)
- 7) Nawa-Nishigaki M, Kobayashi R, Suzuki A, Hirose C, Matsuoka R, Mori R, Futamura M, Sugiyama T, Yoshida K, Itoh Y. Control of Nausea and Vomiting in Patients Receiving Anthracycline/Cyclophosphamide Chemotherapy for Breast Cancer. *Anticancer Res.* 38:877-884 (2018)
- 8) Fujii H, Iihara H, Kajikawa N, Kobayashi R, Suzuki A, Tanaka Y, Yamaguchi K, Yoshida K, Itoh Y. Control of Nausea Based on Risk Analysis in Patients with Esophageal and Gastric Cancer Who Received Cisplatin-based Chemotherapy. *Anticancer Res.* 37:6831-6837 (2017)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nawa-Nishigaki M, Kobayashi R, Suzuki A, Hirose C, Matsuoka R, Mori R, Futamura M, Sugiyama T, Yoshida K, Itoh Y.	4. 巻 38
2. 論文標題 Control of Nausea and Vomiting in Patients Receiving Anthracycline/Cyclophosphamide Chemotherapy for Breast Cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 874-884
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancer.12297	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Fujii H, Iihara H, Kajikawa N, Kobayashi R, Suzuki A, Tanaka Y, Yamaguchi K, Yoshida K, Itoh Y.	4. 巻 37
2. 論文標題 Control of Nausea Based on Risk Analysis in Patients with Esophageal and Gastric Cancer Who Received Cisplatin-based Chemotherapy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 6831-6837
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancer.12144	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小林 亮, 山田 紘嗣, 山田 悠人, 鈴木 祐司, 鈴木 昭夫
2. 発表標題 抗がん薬分解能を有する新規可視光応答型被膜の開発
3. 学会等名 日本薬学会第139 年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 志水 真也, 林 祐一, 西田 承平, 小林 亮, 鈴木 昭夫
2. 発表標題 イホスファミド併用化学療法施行患者における中枢神経毒性の発現状況の検討
3. 学会等名 日本薬学会第139 年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 廣瀬智恵美, 飯原大稔, 舟口祝彦, 舟口祝彦, 遠渡純輝, 伊藤文隆, 柳瀬恒明, 垣内大蔵, 佐々木優佳, 五明岳展, 酒井千鶴, 小林亮, 佐藤幸奈, 木野村元彦, 大野康, 川崎雅規, 鈴木昭夫
2. 発表標題 肺がん化学療法施行時の悪心・嘔吐に対する六君子湯の効果
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 星野良, 石原正志, 船渡三結, 小林 亮, 鈴木昭夫, 伊藤善規
2. 発表標題 オピオイド鎮痛剤による便秘予防薬として有用な緩下剤処方に関する検討
3. 学会等名 第25回医療薬学フォーラム2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤井宏典, 飯原大稔, 石原正志, 小林亮, 鈴木昭夫, 田中善弘, 山口和也, 吉田和弘, 伊藤善規
2. 発表標題 悪心のコントロール不良を及ぼすシスプラチンの用量決定に関する検討
3. 学会等名 第27回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小林亮, 名和美奈子, 廣瀬智恵美, 松岡梨恵, 鈴木昭夫, 森龍太郎, 二村学, 杉山正, 吉田和弘, 伊藤善規
2. 発表標題 乳癌アントラサイクリン/シクロホスファミド併用療法に対する制吐対策としてのオランザピンの有効性の評価
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	林 秀樹  (Hayashi Hideki)  (00419665)	岐阜薬科大学・薬学部・准教授   (23701)	
研究 分担者	鈴木 昭夫  (Suzuki Akio)  (80775148)	岐阜大学・医学部附属病院・准教授   (13701)	