

食欲不振は新規に癌と診断された患者の40~60%に影響を与えており、経口摂取不足は間接的に化学療法耐性を悪化させ、癌の生存率を低下させる。消化管癌や肺癌の患者は、食欲不振を発症する傾向があり、化学療法中の食欲不振の発生率は、癌の種類と使用するレジメンに応じて、22~56%である。食欲不振と悪液質の治療に関する現在のガイドラインでは、食事カウンセリングが推奨されているが、食欲を刺激するための薬剤についての報告は限られており、特に化学療法を受けている患者の食欲不振を軽減する薬剤を開発する必要がある。

Olanzapine (OLZ) は、ドパミンおよびセロトニン受容体に対する拮抗作用をもつ抗精神病薬で、H1、5HT2C、5HT2B、およびD2受容体に対する作用によって食欲が刺激されると考えられている。癌患者の間で、OLZは進行性疾患で食欲刺激剤として試されてきたが、新規に癌と診断された患者の化学療法関連の食欲不振に対するOLZの使用に関する報告はない。短期間(1~4日)のOLZ(1日あたり5または10mg)は、安全で効果的かつ安価な制吐薬として人気がある。しかし、食欲を刺激するにはOLZをより長期間使用する必要があり、これは精神領域の試験からの長期データに基づいて安全であると判断されている。化学療法を受けている新たに癌と診断された患者の食欲不振と体重増加に対するOLZの影響を評価する試験をデザインした。

本無作為化二重盲検並行群間プラセボ対照試験は、南インドの三次医療センターで実施された。食欲不振は、診断から6ヵ月以内の主観的な食欲不振と定義され、化学療法中に持続する場合は、化学療法関連の食欲不振とみなされた。

適格基準は、新規に診断された18歳以上で、局所進行/転移のある胃癌、肝胆膵(HPB)癌、または肺癌の患者で、殺細胞性化学療法の最初のサイクルが計画されている、ECOG PS 0-3で経口摂取可能な患者とした。すべての患者に施設での制吐療法の推奨通りに短期間のOLZ(1~4日目に1日1回5mg)とステロイドを使用した。長期にステロイドまたは抗精神病薬を服用している患者は除外された。従来の殺細胞性薬を投与されている患者は適格で、低用量の治療、経口化学療法や分子標的薬のみの患者は除外した。

患者は、2つの治療グループのいずれかに1:1で無作為に割り付けられた。患者は、治療の割り付けを知らされていない臨床医と栄養士によって評価された。

介入群はOLZ 2.5mg、対照群はプラセボ錠剤が1日1回12週間投与された。高カロリー、高タンパク質、栄養豊富な健康的な食事の重要性を強調するために、個別の食事シートがすべての患者に提供された。介入は、化学療法の1サイクルの1日目から開始し、12週間(84日)の終わりまで続いた。化学療法は2~3週間に1回のサイクルで実施され、治療後評価は12週間目に計画された。

患者は、ベースライン時、化学療法サイクルの各来院時、および試験の最後に評価された。ベースライン時に体重、身長、体脂肪率、中腕周囲長、および上腕三頭筋の皮下脂肪の厚さを測定した。さらに、主観的综合評価ツール(SGA)を使用して栄養状態(十分な栄養、中度の栄養失調、重度の栄養失調)を記録し、24時間の食事記録を使用してカロリーとタンパク質不足を計算した。食欲不振に関連する症状

は、The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy system of Quality-of-Life questionnaires Anorexia Cachexia subscale (FAACT ACS) と visual analog scale (VAS) を使用して評価された。12 週後には体重、人体測定、食欲スコア、FAACT ACS、quality of life (QOL) を再度測定した。さらに、研究中の全体的な QOL は、癌研究所 QOL アンケート version II を使用し、5 つのグループに分類され、評価された。

治験薬と栄養に関するアドバイスを遵守しているかは自己記録による日誌で評価され、化学療法および治験薬に関連する毒性については化学療法の各来院時に評価された。治験薬に特に関連すると考えられる毒性は、眠気、頭痛、めまい、高血糖、自殺傾向、および便秘であった。

本研究では、肺癌、胃癌、HPB 癌の化学療法を受けている患者に対し、栄養アドバイスに加えて Olanzapine を使用することで、食欲不振を減らし、体重増加を促進することができると仮説を立てた。主要評価項目は、研究期間終了時に体重増加が 5% 超であった患者の割合とした。化学療法中に体重が増加する患者の割合は約 10% と推定され、標本数は、検出力 80%、タイプ I エラー 5% とすると、各群に 62 例が必要であった。ベースライン特性は、記述統計学を用いて示した。体重増加、食欲不振の改善、栄養改善、QOL の改善の割合は、カイニ乗検定または Fisher の正確確率検定を使用して 2 群間で比較された。

試験期間中 (2020 年 11 月~2022 年 6 月)、150 例の患者がスクリーニングされ、124 例が登録された (OLZ 群 63 例、プラセボ群 61 例)。無作為に割り付けられた患者のうち、OLZ 群 58 例とプラセボ群 54 例が、主要評価項目を評価するのに適格であった。ベースラインの臨床的特徴は、グループ間で類似していた。年齢の中央値は 55 歳で、3 分の 2 が男性であった。胃癌 55%、肺癌 35%、HPB 癌 10% で、患者の 84% は stage IV であった。臨床医の判断で PS の低下または栄養不足のために一部の患者がサイクル 1 において化学療法の用量を 75% に減量した。

栄養評価では、3 分の 1 が低体重であり、ほとんどの患者は食欲不振があり、推奨される 1 日のカロリー一摂取量の約 50% しか満たすことができず、半数以上の患者が、診断前の体重から 5% を超える体重減少があった。患者のほぼ 4 分の 3 は、平均以下の QOL であった。

主要評価項目である体重増加と食欲の改善は、OLZ 群の 58 例とプラセボ群の 54 例で評価可能であった。主要解析は評価可能な患者のみで行われた。

12 週間後に 5% を超える体重増加を示した患者の割合は、OLZ 群 60%、プラセボ群 9%、体重減少した患者の割合は OLZ 群 14%、プラセボ群 59% であり、OLZ 群のほうが平均体重の増加も大きかった。

ベースラインから 12 週までに VAS を使用して評価された食欲が改善した患者の割合は、OLZ 群で有意に高かった (43% vs. 13%、 $p < 0.001$)。治療終了時に、FAACT ACS スコアが 37 を超えたのは OLZ 群 13 例 (22%) に対し、プラセボ群は 2 例 (4%) であった ($p = 0.004$)。

SGA によって評価された栄養スコアは、プラセボ群 9%と比較して、OLZ 群では 43%で改善され ($p < 0.0001$)、重度の栄養失調であった患者の数は OLZ 群 7 例 (12%)、プラセボ群 21 例 (39%) であった ($p = 0.001$)。また、適切なカロリー摂取量の 75%を達成できた患者の数は、OLZ 群で 30 例 (52%)、プラセボ群で 10 例 (18%) ($p < 0.0001$) であった。

ベースラインと比較した QOL スコアの改善は、プラセボ群 50%と比較して、OLZ 群の 70%の患者で見られた ($p = 0.003$)。試験終了時には、OLZ 群の患者は QOL スコアが低い割合がより低かった。

ほとんどの毒性は非血液毒性であり、OLZ 群とプラセボ群で同等 (85% vs. 88%) であったが、grade 3 以上の毒性の患者の割合は、OLZ 群のほうが低かった (7 例 [12%] vs. 20 例 [37%])、 $p = 0.002$)。また、OLZ 群の 75%、プラセボ群の 14%が第 2 サイクルの化学療法の用量を増加でき、化学療法耐性は OLZ 群が優れていた。治験薬に起因する毒性は、OLZ 群の 23%、プラセボ群の 15%にみられた。

化学療法を開始する患者への低用量の継続的な OLZ は、食欲増進と体重増加を引き起こす、安価で忍容性が高い治療であることが本試験で実証された。