

主論文の要約

**Efficacy of prophylactic treatment for oxycodone-induced nausea and vomiting among patients with cancer pain (POINT): A randomized, placebo-controlled, double-blind trial**

がん患者におけるオキシコドン誘発性の悪心・嘔吐に対する  
プロクロルペラジンの予防効果：  
無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験

名古屋大学大学院医学系研究科 分子総合医学専攻  
病態内科学講座 呼吸器内科学分野

(指導：長谷川 好規 教授)

十九浦 宏明

## 【緒言】

オピオイドはがん患者の疼痛治療に重要な薬剤であるが、オピオイド誘発性の悪心・嘔吐(opioid-induced nausea and vomiting : OINV)をしばしば発症する。この副作用は特に投与開始時に発症しやすく、多くは数日以内に耐性が生じるが、ときに副作用のために投与継続が困難となり疼痛治療が不十分となる。OINVの発症を予防する目的で、日常臨床ではオピオイド開始時と同時に制吐薬を併用することが多いが、その予防効果に関する質の高いエビデンスはない。よって本研究は、制吐薬プロクロルペラジンのOINVに対する予防効果の検証を目的とした。

## 【対象及び方法】

名古屋大学医学部附属病院においてがん疼痛治療のためオキシコドン徐放製剤の経口投与を開始する患者を対象に、無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験を行った。研究計画書は生命倫理委員会で承認され、ヘルシンキ宣言に沿って実施された。試験開始前に全ての参加者より書面で同意を取得した。主な登録基準は、20歳以上で1ヶ月以上の生存が見込まれ、肝機能・腎機能が基準値範囲内で、登録時に悪心・嘔吐のない患者とした。患者を1:1に無作為に割付し、オキシコドンの投与開始と同時に、介入群はプロクロルペラジン(5mg)、対照群はプラセボをそれぞれ1日3回5日間併用した。評価期間は5日間とし、試験期間中は疼痛の程度に応じてオキシコドン速放薬による救済治療や徐放薬の増量を可とした。また悪心・嘔吐を発症した場合は制吐薬による救済治療を可とした。

主要評価項目は完全制御率と設定し、完全制御とは「嘔吐性事象なし、かつ制吐薬の使用なし」と定義した。嘔吐性事象は「嘔吐又は空嘔吐」と定義した。副次的評価項目は、嘔吐を発症した患者割合、中等度/高度の悪心を発症した患者割合、試験開始から嘔吐性事象の発症までの時間、試験開始から制吐薬による救済治療までの時間、有害事象、試験治療の中断率を評価した。

集積症例数は、既報の文献によるOINVの頻度から完全制御率を介入群80%、対照群55%と仮定し、有意水準を5%、検出力を80%、そして若干の脱落例を見込んで各群60例、両群計120例と設定した。主要評価項目の解析は、両群の完全制御率の差について $\chi^2$ 乗検定を実施した。

## 【結果】

2013年11月から2016年2月までに介入群および対照群にそれぞれ60例ずつ計120例の患者を登録した。介入群のうち1例は登録直後に同意を撤回したため、介入群59例、および対照群60例を解析した(図1)。患者背景には両群間で有意差を認めなかった(表1)。完全制御率は、介入群69.5%(41例)、対照群63.3%(38例)であり両群間に有意差を認めなかった( $P=0.47$ ; 表2)。

副次的評価項目は、有害事象以外の項目では両群間で有意差を認めなかった(表2、図2)。層別解析でも両群間で有意差を認めなかったが、消化器系腫瘍の患者での完全

制御率は肺がんの患者と比較して低い傾向であった(表 3)。対照群と比較して介入群では眠気を高頻度に認めた(P=0.048 ; 表 4)。

### 【考察】

がん患者におけるプロクロルペラジンの OINV に対する予防効果を検証した本研究では、完全制御率において介入群および対照群の間に有意差を認めなかった。介入群で有意に高頻度に眠気の有害事象を認めたが、それ以外の副次評価項目では両群間に有意差を認めなかった。プロクロルペラジンはプラセボと比較して OINV に対する予防効果を示せず、むしろ眠気の有害事象を増悪させたことから、本研究の結果に基づいてオピオイド導入時にプロクロルペラジンを予防投与することは推奨できないと結論した。

この研究結果の解釈には以下の留意点があげられる。第一に、本研究では制吐薬としてプロクロルペラジンを用いたが、他の制吐薬を用いた場合の OINV に対する予防効果は本研究の結果からは結論できない。しかし、特にわが国の日常臨床において OINV を予防する目的で約 90%の医師が処方しているプロクロルペラジンが、予防効果を示さずむしろ眠気の有害事象を増強させたという本研究の結果は、がん患者の疼痛治療において極めて有用なエビデンスであり、今後の日常臨床に反映されることが考えられる。

第二に、層別解析の結果より消化器系腫瘍の患者では完全制御率が低い傾向であったが、このような高リスク群のみを対象とした場合には制吐薬は OINV の予防として有用である可能性は否定できない。

第三として、対象集団の約 1/3 は強オピオイドであるオキシコドンの開始前に弱オピオイドが使用されていた。弱オピオイドの使用歴のある患者では、オピオイドへの耐性が生じている可能性がある。しかし、層別解析では OINV に対する予防効果は両群間で有意差を認めなかった。

第四として、本試験では 92%の患者においてオキシコドン開始量は 1 日 10mg であった。この投与量は日本で通常使用される初期投与量であるが、海外では 20mg から開始するケースが多い。よって、初期投与量の違いが試験結果へ影響する可能性があるが、本試験での嘔吐性事象の発現率は当初予想されていた発現率と大差はみられなかった。

第五として、本研究で主要評価項目に用いた完全制御率は、抗がん薬による悪心・嘔吐の評価で汎用されるが、OINV の評価項目としては十分なコンセンサスはない。有用性を検証する副次的評価項目においても介入群の有益性は認めなかったが、他の評価項目を用いた場合には異なる結果が得られた可能性がある。

最後に、本試験は単施設の日本人を対象に実施された研究である。よってこの研究結果だけでは他施設や他国で一般化できない可能性がある。

以上より、オキシコドン導入時にプロクロルペラジンを予防投与することは、プラセボと比較して OINV に対する予防効果を示せず、むしろ眠気の有害事象を増悪させ

たことから、推奨できないと結論した。

**【結語】**

オキシコドン導入時にプロクロルペラジンを予防投与することは、プラセボと比較して OINV に対する予防効果を示せず、むしろ眠気の有害事象を増悪させたことから、推奨できない。