

学位論文

「Asenapine versus olanzapine for the treatment of  
nausea and vomiting in patients with cancer:

A retrospective study」

(がん患者の悪心の治療に対してアセナピンをオランザピンと  
比較した後方視的研究)

DM20010 木村 友彦

北里大学大学院医療系研究科医学専攻博士課程  
臨床医科学群 精神科学  
指導教授 稲田 健

## 著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

## 要 旨

### 背景

がん患者の悪心・嘔吐 (nausea and vomiting: N/V) は高頻度にみられ、大きな苦痛を伴う。薬物療法として、多元受容体作用抗精神病薬 (multi-acting receptor targeted antipsychotic: MARTA) であるオランザピン (olanzapine: OLZ) が一般的に使用されている。ただし、がん患者は嚥下困難なことがあり、糖尿病の患者に禁忌であり、OLZ の適用には限界がある。別の MARTA にアセナピン (asenapine: ASN) があり、同様に N/V を軽減させる可能性がある。さらに、舌下錠であるため嚥下困難な患者にも使用可能であり、MARTA の中でも糖尿病のリスクが低いことから、適応の範囲が拡大することが期待される。しかし、がん患者に対する制吐作用を検討した研究はほとんど存在しない。したがって、本研究は、がん患者の N/V に対する ASN の有効性と忍容性を、すでに使用されている OLZ と比較して評価することを目的として立案した。

### 方法

この後方視的研究では、5 mg ASN、5 mg OLZ、または 2.5 mg OLZ を 2 日間にわたり経口投与された N/V のあるがん患者を対象とした (ASN と OLZ は同量で等価換算である)。1 日の最大の N/V の強度を 0 (全くない) から 3 (非常に強い) のリッカート尺度で評価した。このスコアの減少を奏効、0 への減少を完全奏効 (CR: complete response) と定義した。主要評価項目は奏効を示した患者の割合、副次評価項目は CR に至った患者と有害事象がみられた患者の割合とした。

### 結果

2017 年 4 月から 2023 年 3 月まで、212 人の患者が対象となった。それぞれ、5 mg ASN ( $n = 34$ )、5 mg OLZ ( $n = 102$ )、または 2.5 mg OLZ ( $n = 76$ ) だった。奏効率 (52.9% vs. 58.8% vs. 52.6%;  $p = 0.671$ )、および副次評価項目に群間で有意差は認められなかった。有害事象として ASN を投与された患者は口腔内違和感を経験しやすく ( $p = 0.004$ )、他の有害事象の出現に有意差はなかった。

### 結論

OLZ との比較により、ASN はがん患者の N/V に有効である可能性を示唆した。得られた結果を確認するためにはさらなる研究が必要である。

## 目次

	頁
1. 序論	
1-1. がん患者の悪心・嘔吐 -----	1
1-2. OLZ の使用における限界 -----	1
1-3. ASE の制吐剤としての可能性 -----	1
1-4. 本研究の目的 -----	1
2. 方法	
2-1. 倫理的配慮 -----	2
2-2. 対象 -----	2
2-3. 手順 -----	2
2-4. 統計解析 -----	2
3. 結果	
3-1. 患者背景 -----	3
3-2. N/V への有効性 -----	3
3-3. 有害事象 -----	3
4. 考察	
4-1. N/V への有効性の比較 -----	4
4-2. ASE の患者への適合性 -----	4
4-3. 有害事象の比較 -----	4
4-4. 本研究の限界 -----	5
5. 総括 -----	5
6. 謝辞 -----	5
7. 引用文献 -----	6
8. 業績目録 -----	8
9. 図表 -----	9



## 1. 序論

### 1-1. がん患者の悪心・嘔吐

がん患者の悪心・嘔吐 (nausea and vomiting: N/V) は、最も一般的な症状の一つであり最大 70%にみられる<sup>1,2</sup>。苦痛を伴い QOL (quality of life) の低下につながるため<sup>3</sup>、その管理は不可欠である。さらに、患者はオピオイドの使用、化学療法、放射線療法などの適切ながん治療を、それにより誘発される N/V のために中止することがある。N/V の原因は多因子や不明であることが多く<sup>4,5</sup>、根本的な原因に対する治療に難渋することがある。臨床現場では、制吐薬としてオランザピン (olanzapine: OLZ) の使用がますます一般的になっている<sup>6-8</sup>。これは多元受容体作用抗精神病薬 (multi-acting receptor targeted antipsychotic: MARTA) に分類され、ドパミン受容体、セロトニン受容体、ヒスタミン受容体、ムスカリン受容体といった<sup>9,10</sup>、N/V の薬理学的機序に関与する複数の受容体に親和性を示す<sup>11</sup>。

### 1-2. OLZ の使用における限界

OLZ を使用する際には、患者の状態や既往歴を考慮する必要がある。まず、嚥下障害の患者に OLZ は有益でない可能性がある。がん患者は食道運動障害、頭頸部癌、全身状態の悪化などにより嚥下障害を起こすことがある<sup>12,13</sup>。OLZ には口腔内崩壊錠があるが、口腔粘膜からは吸収されないため嚥下しなければ効果が期待できない。次に、OLZ は糖尿病患者への使用が困難である。OLZ はムスカリン受容体に親和性があるため、耐糖能障害や糖尿病に関連している<sup>14,15</sup>。OLZ は日本では糖尿病患者に禁忌である<sup>10,14</sup>。

### 1-3. ASE の制吐剤としての可能性

別の MARTA にアセナピン (asenapine: ASE) がある。これはドパミン受容体、セロトニン受容体、ヒスタミン受容体の拮抗薬であり<sup>16</sup>、制吐薬としての可能性がある。ここで重要なのは、ASE が OLZ よりも患者への適用範囲が広い可能性がある点である。ASE は舌下錠であり、嚥下せずに粘膜から吸収されるため、嚥下障害のある患者へ投与しやすい。また、ASE は糖尿病患者に禁忌ではない。ムスカリン受容体への親和性がほとんどなく<sup>10,16</sup>、他の MARTA よりも耐糖能障害を起こしにくい<sup>17</sup>。したがって、N/V に対する ASE の有効性を示せば、がん患者に新たな治療選択肢を提供することにつながる。しかし、これに関する研究は非常に少ない。

### 1-4. 本研究の目的

本研究の主な目的は、がん患者の N/V への治療に対する ASE の有効性を OLZ と比較して評価することである。ASE には 5mg 錠があり、これはクロルプロマジン換算 (CPZeq) で OLZ の 5mg に相当する<sup>18</sup>。本研究は、5mg ASE の有効性と忍容性を、5mg OLZ および、CPZeq の低用量である 2.5mg OLZ と比較して評価する。

## 2. 方法

### 2-1. 倫理的配慮

本研究はヘルシンキ宣言の原則に従って計画され、北里大学病院の倫理委員会の承認を得た（承認番号 B22-230）。本研究は診療録情報を用いた後方視的研究であり、研究参加者からのインフォームド・コンセントはオプトアウトにて対応した。OLZ は日本では主に化学療法による N/V に適応があり、がん患者の原因によらない N/V に対して ASE または OLZ の使用を同院で承認されていた。

### 2-2. 対象

5mg ASE、5mg OLZ、または 2.5mg OLZ を経口投与された、N/V のある入院患者を登録した。適格基準は、がんの診断のある 20 歳以上の患者とした。除外基準は試験期間中に、ASE と OLZ の併用、OLZ 注射剤の投与、試験薬の用量変更、化学療法の開始があった患者とした。

### 2-3. 手順

先行研究のプロトコールに従い試験期間は 2 日間とし<sup>6,19,20</sup>、N/V は服用前と服用期間中に毎日評価された。この後方視的研究では患者による N/V の評価がないため、0（全くない）から 3（非常に強い）までの一般的に使用されているリッカート尺度により<sup>8,19</sup>、1 日の最大の N/V の強さを評価した。

### 2-4. 評価項目

N/V の一般的な評価項目には、そのリッカート尺度による奏効（response）と完全奏効（complete response）があった<sup>19,20</sup>。奏効と完全奏効はそれぞれ、N/V スコアが減少した場合と 0 になった場合とで定義された。本研究の主要評価項目は奏効を示した患者の割合であり、副次評価項目は完全奏効を示した患者の割合と試験期間中の有害事象とした。

### 2-4. 統計解析

試験薬の有効性に関して、ITT（intention-to-treat）解析を行い LOCF（last observation carried forward）を用いた。エンドポイントを有する患者の割合の比較には  $\chi^2$  検定または Fisher の正確検定を用いた。主要評価項目については、年齢、性別、原発腫瘍部位、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) のパフォーマンスステータス（performance status：PS）、受けた治療（化学療法、放射線療法、オピオイド、制吐薬の併用）によるサブグループ解析を行った。すべて両側検定とし、 $p < 0.05$  を統計的に有意とした。統計解析は JMP Pro 17 ソフトウェア（SAS Institute, Cary, NC, USA）を用いて行った。

### 3. 結果

#### 3-1. 患者背景

2017年4月から2023年3月までの期間に、最初に適格基準を満たした228人の患者が登録された。16人の患者を除外後、最終的なコホートは合計212人の患者で構成された (Fig. 1)。それぞれの薬剤を投与された患者は、5mg ASE ( $n = 34$ )、5mg OLZ ( $n = 102$ )、または2.5mg OLZ ( $n = 76$ ) だった。

患者背景について、年齢の中央値は64歳、47.6%が男性だった (Table. 1)。最も多かった原発腫瘍部位は、ASE群では食道と胃、OLZ群では肺だった。ECOG PS で多かったのは、5mg ASE群で3 (64.7%)、5mg OLZ群で1 (62.7%)、2.5mg OLZ群で2 (42.1%) だった。試験開始1週間前に化学療法を受けた患者は、ASE群 (11.8%) では5mg OLZ群 (76.5%) より少なかった。一方、オピオイドを投与された患者は、ASE群 (82.4%)の方が5mg OLZ群 (25.5%) より多かった。試験開始日に投与されたオピオイド量はモルヒネ等価換算量として算出された。また、併用制吐剤の使用は、ASE群 (26.5%) では5mg OLZ群 (49.0%) よりも少なかった。

212例の患者のうち、1日後に試験薬を中止したのは47例であり、その中には奏効した15例も含まれていた。退院した7例の患者は奏効がみられた。また、治療失敗や有害事象、患者の状態悪化も試験薬の中止につながった。合計165人の患者が2日間の治療を受けていた。

#### 3-2. N/V への有効性

5mg ASE群、5mg OLZ群、2.5mg OLZ群において奏効率に有意差は認められなかった (52.9% vs. 58.8% vs. 52.6%;  $p = 0.671$ ; Table. 2)。CR率にも群間で有意差は認められなかった。サブグループ解析では、奏効率はどのサブグループにおいても3群間で有意差は認められなかった (Table. 3)。ASE群では、ECOG PS が1-2の患者はECOG PS が3-4の患者よりも奏効率が高かった。

#### 3-3. 有害事象

有害事象の発生率はASE群、5mg OLZ群、2.5mg OLZ群で有意差はなかった (26.5% vs. 24.5% vs. 14.5%;  $p = 0.193$ )。ただ、ASE群および5mg OLZ群は2.5mg OLZ群よりも高かった。全体として、主な有害事象は傾眠 (9.9%) とめまい (2.8%) だった。口腔の感覚鈍麻はASE群で高い発生率が認められた ( $p = 0.004$ ; Table. 4)。その他の有害事象は3群間に有意差は認められなかった。



## 4. 考察

### 4-1. N/V への有効性の比較

われわれの知る限り、本研究はがん患者の N/V の治療における ASE の有効性を評価した最初の研究である。この研究の最も重要な点は、ASE で奏効した患者の割合を示したことである。ASE 群における奏効率は、OLZ 群における奏効率と有意差はなかった。この研究では、すでに示されている OLZ の有効性と比較して、ASE の有効性について新たな知見が得られたと考える。先行研究では、OLZ を 5mg または 2.5mg から開始し漸増する方法が、N/V の改善と関連していることが示され、15 人の患者全員が 5mg 以上の用量で 8 日間に緩和していた。われわれの研究では、より短期間の ITT 解析に基づいており、5mg OLZ で効果が得られた患者の割合は 58.8%だったが、この結果は先行研究と必ずしも矛盾しない。先行研究では、参加 2 週間前に化学療法を受けていた患者を含まなかった。さらに、本研究における全体的な奏効率は、その評価方法にも起因している可能性がある。完全寛解を定義するのに使用したのは 1 日の最大の N/V であり、平均や最小の強さとしなかった。そして、N/V の評価は患者の主観的なものではなく客観的なものであり、これまでの研究で医療従事者は N/V の程度を過大評価する傾向が示されていた。以上より、OLZ に関する先行研究から支持され、この結果は 5mg ASE ががん患者の N/V の管理に有効である可能性を示唆している。

### 4-2. ASE の患者への適合性

特に注目すべき点は、特定の患者に対する ASE の適合性だった。サブグループ解析では、ASE 群は ECOG PS が 1-2 の患者は ECOG PS が 3-4 の患者よりも奏効率が高かったが、ECOG PS が 3-4 の患者の割合が高かった (24 例[70.6%])。まず、この傾向の説明として、嚥下障害のある患者が OLZ よりも ASE 舌下錠を好んだということが考えられる。この 24 例中、17 例に嚥下障害がみられた。一方、5mg OLZ 群の 98 例 (96.1%) は ECOG PS が 1-2 だった。これは、化学療法による N/V の治療には OLZ を通常 5mg から開始することが推奨される日本の標準的な適応<sup>8</sup>から説明され得る。つまり、ECOG PS が 2 以下の患者が通常は化学療法の適応となる<sup>22</sup>。次に、糖尿病または耐糖能障害がある患者では、ASE が OLZ よりも選択された可能性がある。ASE 群 34 例のうち、22 例に糖尿病または耐糖能障害があった。これらのことから、嚥下障害や糖尿病が OLZ よりも ASE を選択した原因として考えられる。

### 4-3. 有害事象の比較

本研究の次に重要な点は、ASE に関連した有害事象を経験した患者の割合を評価したことである。有害事象を経験した患者の割合は、5mg ASE 群で 2.5mg OLZ 群よりも高かった。これは、CPZeq の用量が高いほど有害事象が増加するというこれまでの研究<sup>23</sup>と一致している。

また、ASE の有害事象には傾眠、めまい、口腔の感覚鈍麻が含まれる<sup>24</sup>ことが一致していた。特に口腔の感覚鈍麻は、ASE の局所麻酔作用によって引き起こされることが知られていた<sup>25</sup>。しかし、後方視的研究では有害事象が見逃されている可能性があり、ASE ががん患者において忍容性が高いかを検証する必要がある。さらに、日本では未承認の ASE 経皮吸収パッチが口腔の感覚鈍麻を回避することが期待される<sup>26</sup>。

#### 4-4. 本研究の限界

われわれの研究にはいくつかの限界があった。第一に、解析の客観性を確保するには、単一施設からの少ないサンプル数だった。第二に、比較的短期間の研究であり、ASE の有効性と忍容性の長期的評価が欠けていた。第三に、原発腫瘍部位が 3 群間で異なっており、おそらく対応する診療科の嗜好に応じた投与の影響を受けたと考えられる。第 4 に、この嗜好により同様に患者に制吐剤を併用させた可能性がある。しかし、患者は ASE または OLZ を開始する前に制吐剤に抵抗性であったことから、本試験における N/V の管理において併用制吐剤が大きな役割を果たしてはいなかったと考えられる。最後に、この研究は病因に基づくものではなく、ASE 群の患者のほとんどが原因不明または多因子による N/V だった。

#### 5. 総括

結論として本研究の結果は、ASE が OLZ と同様にがん患者の N/V への治療に効果的であることを示唆している。この研究は、ASE の有効性と忍容性を十分に評価するために必要な、さらなるランダム化比較試験の基礎として位置付けられる。

#### 6. 謝辞

本研究におきましてご指導頂きました、本学精神科の稲田健教授、新世紀医療開発センター・疼痛学の金井昭文教授、精神科の村岡寛之講師、麻酔科の高橋佑一朗助教と荒将智助教に厚く御礼申し上げます。

## 7. 参考文献

1. Henson LA, Maddocks M, Evans C, Davidson M, Hicks S, Higginson IJ. Palliative care and the management of common distressing symptoms in advanced cancer: pain, breathlessness, nausea and vomiting, and fatigue. *J Clin Oncol*. 2020;38(9): 905-914.
2. Harris DG. Nausea and vomiting in advanced cancer. *Br Med Bull*. 2010;96: 175-85.
3. Pirri C, Bayliss E, Trotter J, Olver IN, Katris P, Drummond P, et al. Nausea still the poor relation in antiemetic therapy? the impact on cancer patients' quality of life and psychological adjustment of nausea, vomiting and appetite loss, individually and concurrently as part of a symptom cluster. *Support Care Cancer*. 2013;21: 735-48.
4. Stephenson J, Davies A. An assessment of aetiology-based guidelines for the management of nausea and vomiting in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer*. 2006;14(4): 348-53.
5. Wickham RJ. Nausea and vomiting not related to cancer therapy: intractable problem or clinical challenge? *J Adv Pract Oncol*. 2020;11(5): 476-88.
6. Passik SD, Lundberg J, Kirsh KL, Theobald D, Donaghy K, Holtsclaw E, et al. A pilot exploration of the antiemetic activity of olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced cancer and pain. *J Pain Symptom Manage*. 2002;23(6): 526-32.
7. Navari RM, Pywell CM, Le-Rademacher JG, White P, Dodge AB, Albany C, et al. Olanzapine for the treatment of advanced cancer-related chronic nausea and/or vomiting: a randomized pilot trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(6): 895-9.
8. Hashimoto H, Abe M, Tokuyama O, Mizutani H, Uchitomi Y, Yamaguchi T, et al. Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(2): 242-9.
9. Amato D, Vernon AC, Papaleo F. Dopamine, the antipsychotic molecule: a perspective on mechanisms underlying antipsychotic response variability. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;85: 146-59.
10. Holt RIG. Association between antipsychotic medication use and diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019;19: 96.
11. Zhong W, Shahbaz O, Teskey G, Beever A, Kachour N, Venketaraman V, et al. Mechanisms of nausea and vomiting: current knowledge and recent advances in intracellular emetic signaling systems. *Int J Mol Sci*. 2021;22: 5797.
12. O'Horo JC, Rogus-Pulia N, Garcia-Arguello L, Robbins J, Safdar N. Bedside diagnosis of dysphagia: a systematic review. *J Hosp Med*. 2015;10(4): 256-65.
13. Leslie P, Carding PN, Wilson JA. Investigation and management of chronic dysphagia. *BMJ*. 2003;326(7386): 433-6.



14. Volpato AM, Zugno AI, Quevedo J. Recent evidence and potential mechanisms underlying weight gain and insulin resistance due to atypical antipsychotics. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2013;35: 295-304.
15. Weston-Green K, Huang XF, Deng C. Second generation antipsychotic-induced type 2 diabetes: a role for the muscarinic M3 receptor. *CNS Drugs*. 2013;27(12): 1069-80.
16. Shahid M, Walker GB, Zorn SH, Wong EH. Asenapine: a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature. *J Psychopharmacol*. 2009;23(1):65-73.
17. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumham A, Hindley G, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiat*. 2020;7: 64-77.
18. Patel MX, Arista IA, Taylor M, Barnes TR. How to compare doses of different antipsychotics: a systematic review of methods. *Schizophr Res*. 2013;149(1-3): 141-8.
19. Hardy JR, O'Shea A, White C, Gilshenan K, Welch L, Douglas C. The efficacy of haloperidol in the management of nausea and vomiting in patients with cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2010;40(1): 111-6.
20. Hardy JR, Skerman H, Philip J, Good P, Currow DC, Mitchell G, et al. Methotrimeprazine versus haloperidol in palliative care patients with cancer-related nausea: a randomised, double-blind controlled trial. *BMJ Open*. 2019;9(9): e029942.
21. Tamura K, Aiba K, Saeki T, Nakanishi Y, Kamura T, Baba H, et al. Testing the effectiveness of antiemetic guidelines: results of a prospective registry by the CINV Study Group of Japan. *J Clin Oncol*. 2015;20: 855-65.
22. Schnipper LE, Smith TJ, Raghavan D, Blayney DW, Ganz PA, Mulvey TM, et al. American Society of Clinical Oncology identifies five key opportunities to improve care and reduce costs: the top five list for oncology. *J Clin Oncol*. 2012;30(14): 1715-24.
23. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiat*. 2018;17: 341-56.
24. Musselman M, Faden J, Citrome L. Asenapine: an atypical antipsychotic with atypical formulations. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2021;11: 1-22
25. Citrome L. Asenapine review, part II: clinical efficacy, safety and tolerability. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(6): 803-30.
26. Citrome L, Walling DP, Zeni CM, Starling BR, Terahara T, Kuriki M, et al. Efficacy and safety of HP-3070, an asenapine transdermal system, in patients with schizophrenia: a phase 3, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2021;82: 20m13602.

## 8. 業績目録

1. Kimura T, Kanai A, Muraoka H, Takahashi Y, Ara M, Inada Ken. Asenapine versus olanzapine for the treatment of nausea and vomiting in patients with cancer: A retrospective study. *Neuropsychopharmacol Rep.* (in press)
2. Kyou Y, Oishi S, Takizawa T, Yoshimura Y, Hashimoto I, Suzuki R, Demizu R, Ono T, Noguchi Y, Kimura T, Inada K, Miyaoka H. Influence of psychotropic pro re nata drug use on outcomes in hospitalized patients with schizophrenia. *Psychopharmacol Neurosci.* 2023;21(2): 332–39.
3. 木村友彦、橋本樹、新井久稔、小野剛、出水玲奈、大石智、齋藤正範、宮岡等. 炭酸リチウムで治療中に中枢性尿崩症を発症しリンパ球性漏斗下垂体後葉炎が疑われた1例. *東京精神医学会誌.* 2021;35: 7–10.



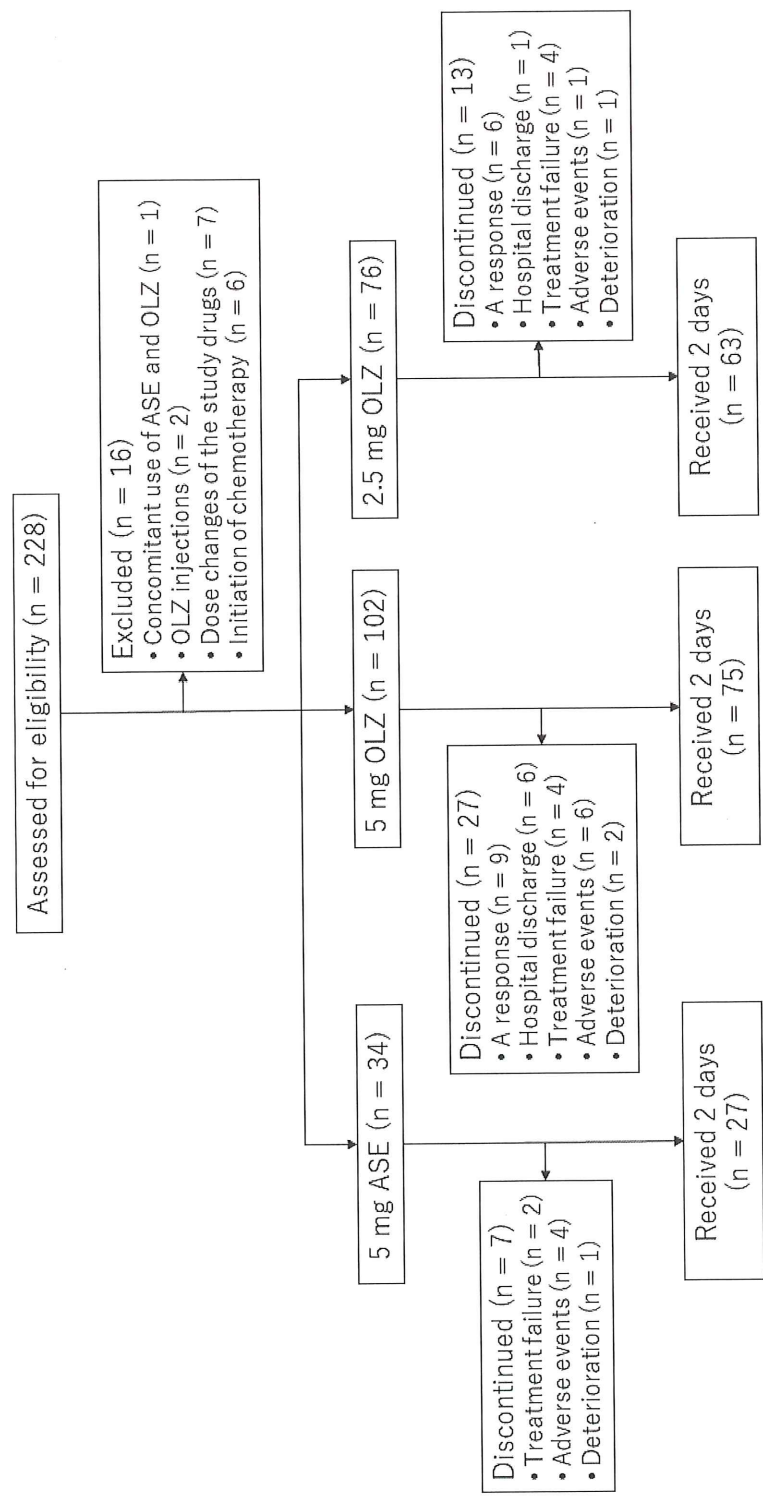


Figure 1. Patient flow chart. ASE, asenapine; OLZ, olanzapine.

**Table 1.** Patient characteristics

Characteristic	5 mg Asenapine group (n = 34)	5 mg Olanzapine group (n = 102)	2.5 mg Olanzapine group (n = 76)	All patients (n = 212)
Age, years, median (range)	65 (39–89)	63 (23–82)	64 (21–87)	64 (21–89)
Sex				
Male	17	48	36	101
Female	17	54	40	111
Primary tumor site				
Lung	4	36	20	60
Esophagus, stomach	7	10	11	28
Uterus, ovary	3	15	13	31
Blood	3	17	5	25
Head and neck	1	13	4	18
Colon	5	1	5	11
Liver, pancreas	4	2	5	11
Kidney, bladder, testis	1	4	4	9
Skin	4	0	3	7
Breast	0	4	1	5
Prostate	1	0	3	4
Brain	1	0	2	3
ECOG performance status				
1	3	64	15	82
2	7	34	32	73
3	22	4	27	53
4	2	0	2	4

Continued

**Table 1.** Continued

Characteristic	5 mg Asenapine group (n = 34)	5 mg Olanzapine group (n = 102)	2.5 mg Olanzapine group (n = 76)	All patients (n = 212)
Chemotherapy†	4	78	15	97
Radiotherapy†	3	27	13	43
Opioids	28	26	65	119
Dose, mg‡, median (range)	60 (20–250)	30 (7.5–120)	50 (10–400)	45 (7.5–400)
Concomitant antiemetics	9	50	23	82
Metoclopramide	6	14	9	29
Aprepitant	0	22	5	27
Prochlorperazine	4	9	6	19
Granisetron	0	8	2	10
Domperidone	0	3	2	5
Diprophylline	1	0	2	3

†A week before the study period.

‡Dose on study entry day calculated as morphine equivalent dose.

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

**Table 2.** Primary and secondary endpoints

<b>Endpoints</b>	<b>5 mg Asenapine (n = 34), n (%)</b>	<b>5 mg Olanzapine (n = 102), n (%)</b>	<b>2.5 mg Olanzapine (n = 76), n (%)</b>	<b>p value*</b>
Primary endpoint				
Response	18 (52.9)	60 (58.8)	40 (52.6)	0.671
Secondary endpoints				
Complete response	7 (20.6)	28 (27.5)	23 (30.3)	0.575
Adverse events	9 (26.5)	25 (24.5)	11 (14.5)	0.193

\*Differences between treatment groups were analyzed using the  $\chi^2$  test.

**Table 3.** Response rates in subgroup analyses

Subgroup	5 mg Asenapine (n = 34), n (%)	5 mg Olanzapine (n = 102), n (%)	2.5 mg Olanzapine (n = 76), n (%)	p value*
Age, years				
<65	6/16 (37.5)	33/55 (60.0)	20/39 (51.3)	0.265
65≤	12/18 (66.7)	27/47 (57.5)	20/37 (54.1)	0.672
Sex				
Male	9/17 (52.9)	27/48 (56.3)	15/36 (41.7)	0.407
Female	9/17 (52.9)	33/54 (61.1)	25/40 (62.5)	0.787
Primary tumor site				
Digestive system†	10/16 (62.5)	8/13 (61.5)	12/21 (57.1)	0.939
Other‡	8/18 (44.4)	52/89 (58.4)	28/55 (50.9)	0.456
ECOG performance status				
1–2	6/10 (60.0)	58/98 (59.2)	28/47 (59.6)	0.998
3–4	12/24 (50.0)	2/4 (50.0)	12/29 (41.4)	0.842**
Chemotherapy§				
No	15/30 (50.0)	13/24 (54.2)	31/61 (50.8)	0.949
Yes	3/4 (75.0)	47/78 (60.3)	9/15 (60.0)	1.000**
Radiotherapy§				
No	16/31 (51.6)	41/75 (54.7)	32/63 (50.8)	0.895
Yes	2/3 (66.7)	19/27 (70.4)	8/13 (61.5)	0.872**
Opioids, dose, mg¶				
0	5/6 (83.3)	43/76 (56.9)	6/11 (54.6)	0.510**
0<, <45	5/12 (41.7)	11/18 (61.1)	17/29 (58.6)	0.530
45≤	8/16 (50.0)	6/8 (75.0)	17/36 (47.2)	0.377**
Concomitant antiemetics				
No	14/25 (56.0)	31/52 (59.6)	30/53 (56.6)	0.935
Yes	4/9 (44.4)	29/50 (58.0)	10/23 (43.5)	0.436**

\*Differences between treatment groups were analyzed using the  $\chi^2$  test.

\*\*Differences between treatment groups were analyzed using the Fisher's exact test.

†Esophagus, stomach, colon, liver, and pancreas.

‡Lung, uterus, ovary, blood, head and neck, kidney, bladder, testis, skin, breast, prostate and brain.

§A week before the study period. ¶Dose on study entry day calculated as morphine equivalent dosing.

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

**Table 4.** Adverse events

Adverse events	5 mg Asenapine group (n = 34)	5 mg Olanzapine group (n = 102)	2.5 mg Olanzapine group (n = 76)	<i>p</i> value*
Somnolence	4	11	6	0.754**
Dizziness	1	4	1	0.547
Delirium	1	2	1	0.821
Oral hypoesthesia	3	0	0	0.004
Dry mouth	1	1	0	0.423
Hyperglycemia	0	1	1	1.000
Liver dysfunction	0	2	0	0.653
Akathisia	0	2	0	0.653
Hypotension	0	2	0	0.653
Involuntary movements	0	1	0	1.000
Headache	0	0	1	0.519
Skin reaction	0	0	1	0.519

\*Differences between treatment groups were analyzed using the Fisher's exact test.

\*\*Differences between treatment groups were analyzed using the  $\chi^2$  test.