

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議  
公知申請への該当性に係る報告書  
オランザピン  
抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：オランザピン	
	販売名：ジプレキサ錠 2.5mg、同錠 5mg、同錠 10mg、同細粒 1%、同ザイデイス錠 2.5mg、同ザイデイス錠 5mg、同ザイデイス錠 10mg	
	会社名：日本イーライリリー株式会社	
要望者名	日本緩和医療学会、日本消化器病学会	
要望内容	効能・効果	抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状（悪心嘔吐）
	用法・用量	成人に対して他の制吐剤と併用し、オランザピン 5mg もしくは 10mg を投与する。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p>抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）は、患者の日常生活に著しい影響を及ぼすことから、「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <sup>1)</sup> のガイドラインにおいて、がん化学療法に伴う悪心・嘔吐に対するオランザピンの使用について記載があり、既存の 3 剤併用療法（5-HT<sub>3</sub>拮抗剤+NK<sub>1</sub>受容体拮抗剤+デキサメタゾン）によっても有効性が得られない患者を対象としたメトクロプラミド対照の二重盲検比較試験（Support Care Cancer 21: 1655-1663, 2013）<sup>2)</sup>、5-HT<sub>3</sub>拮抗剤及びデキサメタゾンに対するオランザピン又はアプレピタントの上乗せ効果を検討した無作為化比較試験（Journal of Supportive Oncology 9: 188-195, 2011）<sup>3)</sup> 等より、オランザピンの「抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）」に対する有効性が認められていることから、「ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当する</p>
--

と判断した。

### 3. 欧米等6カ国の承認状況等について

#### (1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 <sup>4)</sup>	
<p>効能・効果</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 統合失調症</li> <li>・ 双極 I 型障害における躁症状又は混合性エピソードの急性期治療及び双極 I 型障害の維持治療</li> <li>・ 双極 I 型障害における躁症状又は混合性エピソードに対するバルプロ酸塩又はリチウムとの併用療法</li> <li>・ 下記疾患のフルオキセチンとの併用療法 双極 I 型障害におけるうつ症状エピソード 治療抵抗性うつ症状</li> </ul>
<p>用法・用量</p>	<p>統合失調症</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 用量：通常 5～10mg を食事に関係なく、1 日 1 回経口投与により開始し、数日以内に目標用量 1 日 1 回 10mg に増量する。オランザピンは通常 1 週間程では定常状態に達しないため、更に用量調節の必要があれば、1 週間以上の間隔を空ける。1 日 5mg 単位で調整することを推奨する。臨床試験では 10～15mg/日の用量範囲で有効性が確認されている。しかし、10mg/日を超える用量が 10mg/日の有効性を上回るとは示されていないため、10mg/日を超える用量への増量は臨床評価後にのみ行うことを推奨する。20mg/日を超える用量での使用は認められていない。</li> <li>・ 維持治療：プラセボ対照試験において、オランザピンの効果が 8 週間持続し、その後再発した統合失調症患者において、オランザピン 10～20mg/日での維持治療の効果が確認された。長期間オランザピンを投与する場合、医師は、個々の患者におけるオランザピンの有用性を定期的に評価するべきである。</li> </ul> <p>双極 I 型障害における躁症状又は混合性エピソード</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 単独療法：食事に関係なく、通常 10 又は 15mg を 1 日 1 回経口投与により開始する。用量調節の必要があれば、24 時間以上の間隔を空けて、1 日 1 回 5mg 単位での調節を推奨する。臨床試験では、5～20mg/日の用量範囲で短期間（3～4 週間）の抗躁効果が確認されている。20mg/日を超える用量の安全性は検討されていない。</li> <li>・ 維持治療：臨床試験において、オランザピンの治療効果が 2 週間</li> </ul>

	<p>維持された患者で、5～20mg/日の用量範囲の単独療法での維持治療の有用性が確認された。長期間にわたりオランザピンを投与する場合、医師は、個々の患者におけるオランザピンの有用性を定期的に再評価すべきである。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>併用療法：食事に関係なく、リチウム又はバルプロ酸塩との併用において、通常 10mg を 1 日 1 回経口投与により開始する。臨床試験において、5～20mg/日の用量範囲で抗躁効果が確認されている。20mg/日を超える用量の安全性は検討されていない。</li> </ul> <p>双極 I 型障害におけるうつ症状エピソードに対するフルオキセチンとの併用療法</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>フルオキセチンと組み合わせて夜間に 1 回投与する。食事に関係なく、一般的にオランザピン 5mg およびフルオキセチン 20mg から始める。用量調整が必要な場合は、オランザピン 5～12.5mg およびフルオキセチン 20～50mg の用量範囲内で、有効性および忍容性を確認しながら行うことができる。</li> </ul> <p>抗うつ効果は、オランザピン 6～12mg およびフルオキセチン 25～50mg の用量範囲での併用により、成人患者において認められている。18mg を超える量のオランザピンとフルオキセチン 75mg との併用による安全性は、臨床試験により評価されていない。</p> <p>双極 I 型障害における治療抵抗性うつ症状に対するフルオキセチンとの併用療法</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>フルオキセチンと組み合わせて夜間に 1 回投与する。食事に関係なく、一般的にオランザピン 5mg およびフルオキセチン 20mg から始める。用量調整が必要な場合は、オランザピン 5～20mg およびフルオキセチン 20～50mg の用量範囲内で、有効性および忍容性を確認しながら行うことができる。</li> </ul> <p>抗うつ効果は、オランザピン 6～18mg およびフルオキセチン 25～50mg の用量範囲での併用により、成人患者において認められている。</p>
承認年月（または米国における開発の有無）	抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）の効能・効果については承認されていない（開発を行っていない）（2016年2月24日現在）。
備考	

2) 英国 <sup>5)</sup>	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・統合失調症 初期反応が良好であった患者に対する維持治療にも有効である</li> <li>・中等度から重度の躁症状エピソード</li> <li>・躁症状エピソードに対しオランザピンが有効であった双極性障害の患者に対する再発予防</li> </ul>
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・統合失調症：推奨開始用量は 10mg/日である。</li> <li>・中等度～重度の躁症状エピソード：推奨開始用量は単独療法の場合 15mg/日、併用療法の場合 10mg/日である。</li> <li>・双極性障害の再発予防：推奨開始用量は 10mg/日である。躁病エピソードの治療でオランザピンを投与していた患者に対しては、同一用量で再発予防の治療を継続する。新たに躁症状エピソード、混合性エピソード又はうつ症状エピソードが生じた場合、必要に応じて気分症状に対する追加治療を行い、オランザピン投与（必要に応じて投与量を調整）を継続する。</li> </ul> <p>いずれの適応症においても、通常投与量は個々の臨床状態に応じて 5～20mg/日の範囲で用量調節する。推奨開始用量から増量する場合は臨床評価の後にのみ行い、少なくとも 24 時間以上間隔をあける。オランザピンの吸収は食事の影響を受けないため、食事に関係なく投与できる。投与を中止する場合は漸減にて行う。</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）の効能・効果については承認されていない（開発を行っていない）（2016年2月24日現在）。
備考	
3) 独国 <sup>6)</sup>	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月（または独国における開発の有無）	英国と同じ
備考	EU 中央審査方式での承認のため同上
4) 仏国 <sup>7)</sup>	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月（または仏国における開発の有無）	英国と同じ

備考	EU 中央審査方式での承認のため同上
5) 加国 <sup>8)</sup>	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・統合失調症及び関連精神疾患の急性期及び維持治療</li> <li>・双極 I 型障害（躁症状又は混合性エピソード）の急性期治療（単独投与、もしくはリチウムやバルプロ酸ナトリウム等の双極性障害の治療に通常用いられる他の薬剤と併用）</li> </ul>
用法・用量	<p>統合失調症及び関連する障害</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常 5～10mg を 1 日 1 回経口投与により開始し、数日以内に目標用量 1 日 1 回 10mg にする。オランザピンの効果は通常 1 週間程では定常状態に達しないため、更に用量調節の必要があれば、1 週間以上の間隔を空ける。調節は 1 日 5mg 単位で行うことを推奨する。10mg/日を超える用量（15mg/日以上）への増量は臨床評価の後のみ行うことを推奨する。臨床試験で用いられた用量は、5～20mg/日である。20mg/日を超える用量については、安全性の観点から評価はされたものの、有効性は体系的には評価されていない。</li> <li>・維持治療：オランザピンが有効であった患者に対しては、小康状態を維持するために最低用量でオランザピンの投与を続けることが推奨される。維持治療の必要性を定期的に再評価するべきである。オランザピンの最長投与期間を示すエビデンスはないが、他の多数の向精神薬において維持治療の有効性は十分に確立されている。</li> </ul> <p>双極性障害</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・双極性躁症状：推奨開始用量は単独療法の場合 10～15mg/日、併用療法の場合 10mg/日である。</li> <li>・双極性障害の維持治療：躁症状エピソード又は混合性エピソードでオランザピンが有効であった患者に対しては、同一用量で維持治療を開始する。その後の通常投与量は臨床状態に応じて 5～20 mg/日の範囲で用量調節する。維持治療の必要性及び適切な用量は、定期的に再評価するべきである。</li> </ul>
承認年月（または加国における開発の有無）	抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）の効能・効果については承認されていない（開発を行っていない）（2016年2月24日現在）。
備考	
6) 豪州 <sup>9)</sup>	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・統合失調症及び関連する精神障害</li> <li>・双極 I 型障害における急性の躁症状エピソード（単独療法又はリチ</li> </ul>

	<p>ウムもしくはバルプロ酸ナトリウムとの併用療法)の短期間の治療</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・双極 I 型障害における躁症状エピソード、うつ症状エピソード又は混合性エピソードの再発予防</li> </ul>
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・統合失調症及び関連する精神障害：食事に関係なく、推奨開始用量は単独療法で 5～10mg/日である。その後の通常投与量は個々の臨床状態に応じて 5～20mg/日の範囲で用量調節する。10mg/日を超える用量への増量は臨床評価の後にのみ行うことを推奨する。</li> <li>・双極 I 型障害における急性の躁症状エピソード：食事に関係なく、推奨開始用量は、単独療法の場合は 10 あるいは 15mg/日、リチウム又はバルプロ酸ナトリウムとの併用療法の場合は 10mg/日である。用量調節の必要があれば、24 時間以上の間隔を空けて、1 日 5mg 単位での調節を推奨する。臨床試験では、5～20mg/日の用量範囲で抗躁効果が確認されている。20mg/日を超える用量の安全性は、臨床試験では検討されていない。</li> <li>・双極性障害の再発予防：躁症状エピソードの治療でオランザピン投与を行っていた患者に対しては、同一用量で再発を予防するための維持治療を開始する。寛解状態にある患者では、推奨開始用量は 10mg/日である。通常投与量は臨床状態に応じて 5～20mg/日の範囲で用量調節する。オランザピンの吸収は食事の影響を受けないため、食事に関係なく投与できる。</li> </ul>
承認年月（または豪州における開発の有無）	<p>抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）の効能・効果については承認されていない（開発を行っていない）（2016 年 2 月 24 日現在）。</p>
備考	

(2) 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Antiemesis version 2. 2017 <sup>1)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・高度催吐性リスクの経静脈化学療法（急性及び遅発性嘔吐予防）</li> <li>・中等度催吐性リスクの経静脈化学療法（急性及び遅発性嘔吐予防）</li> </ul>
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・高度催吐性リスクの経静脈化学療法（急性及び遅発性嘔吐予防）</li> </ul> <p>以下 A～F から選択する（記載順に意味はない）</p> <p>A：アプレピタントを含むレジメン</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・アプレピタント</li> <li>・5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ステロイド</li> </ul> <p><b>B</b> : ホスアプレピタントを含むレジメン</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ホスアプレピタント</li> <li>・5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬</li> <li>・ステロイド</li> </ul> <p><b>C</b> : rolapitant *を含むレジメン</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・rolapitant</li> <li>・5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬</li> <li>・ステロイド</li> </ul> <p><b>D</b> : netupitant †を含むレジメン</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・netupitant/パロノセトロン</li> <li>・デキサメタゾン</li> </ul> <p><b>E</b> : オランザピンを含むレジメン</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・オランザピン 10mg 経口投与 (以下、「PO」) Day1~4</li> <li>・パロノセトロン 0.25mg 静脈内投与 (以下、「IV」) Day1</li> <li>・デキサメタゾン 20mg IV Day1</li> </ul> <p><b>F</b> : オランザピン及びアプレピタント (又はホスアプレピタント) を含むレジメン</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・オランザピン 10mg 経口投与 (以下、「PO」) Day1~4</li> <li>・アプレピタント 125mg PO Day1、80mg PO Day2~3 もしくはホスアプレピタント 150 mg IV Day1</li> <li>・5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬 (以下から選択する)             <ul style="list-style-type: none"> <li>・パロノセトロン 0.25mg IV Day1</li> <li>・オンダンセトロン 16~24mg PO もしくは 8~16mg IV</li> <li>・グラニセトロン 2mg PO もしくは 0.001mg/kg (最大 1mg) IV もしくは 10mg 皮下投与*もしくは化学療法の 24~48 時間前に 3.1mg/24h 経皮パッチ投与§</li> <li>・ドラセトロン**100mg 経口投与</li> </ul> </li> <li>・デキサメタゾン 12mg PO/IV Day1</li> </ul> <p>・中等度催吐性リスクの経静脈化学療法 (急性及び遅発性嘔吐予防) 以下 A~F から選択する (記載順に意味はない)</p> <p><b>A</b> : 5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬を含むレジメン</p>
--	--

\* 本邦未承認の NK<sub>1</sub>受容体拮抗薬

† 本邦未承認の NK<sub>1</sub>受容体拮抗薬

‡ 本邦未承認の投与経路

§ 本邦未承認の投与経路

\*\* 本邦未承認の 5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬</li> <li>・ ステロイド</li> </ul> <p>B : 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬 + ステロイド + アプレピタント</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬</li> <li>・ ステロイド</li> <li>・ アプレピタント</li> </ul> <p>C : 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬 + ステロイド + ホスアプレピタント</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬</li> <li>・ ステロイド</li> <li>・ ホスアプレピタント</li> </ul> <p>D : rolapitant を含むレジメン</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬</li> <li>・ ステロイド</li> <li>・ rolapitant</li> </ul> <p>E : netupitant を含むレジメン</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ netupitant/パロノセトロン</li> <li>・ デキサメタゾン</li> </ul> <p>F : オランザピンを含むレジメン</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ オランザピン 10mg PO Day1~3</li> <li>・ パロノセトロン 0.25mg IV Day1</li> <li>・ デキサメタゾン 20mg IV Day1</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ オランザピンの安全性に関して、以下の点が記載されている。             <ul style="list-style-type: none"> <li>・ オランザピンは高齢者に対して注意して使用すべきである。 (オランザピンの米国添付文書では、認知症に関連した精神 病症状を有する患者での死亡に関連した枠付き警告、2 型糖 尿病や高血糖に関する警告や使用上の注意が記載されてい る)。</li> <li>・ 高齢者や重度の鎮静状態にある患者には、オランザピン 5mg を検討すること。</li> </ul> </li> </ul>
<p>ガイドラインの根拠 論文</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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. 2011;9(5):188-195.<sup>3)</sup></li> <li>・ Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, et al. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. New England Journal of Medicine 2016; 375:134-142.<sup>11)</sup></li> <li>・ Hashimoto H, Yanai T, Nagashima K, et al. A double-blind randomized</li> </ul>



	<p>phase II study of 10 versus 5 mg olanzapine for emesis induced by highlyemetogenic chemotherapy with cisplatin. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 10111), Poster presented at: 2016 ASCO Annual Meeting; Chicago.<sup>16)</sup></p> <p>• Navari RM, Nagy CK, Gray SE. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. Support Care Cancer. 2013; 21:1655-1663.<sup>2)</sup></p>
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016 <sup>10)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<ul style="list-style-type: none"> <li>高度催吐性リスク化学療法</li> </ul>
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Committee II (高度催吐性リスク化学療法)</li> </ul> <p>特に悪心が問題となる場合は、オランザピンを 5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬及びデキサメタゾンと併用することを考慮してもよい。</p> <p>(注意：10mg の用量では、患者への鎮静作用が懸念となり得る。)</p>
ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> <li>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. 2011;9(5):188-195.<sup>3)</sup></li> </ul>
備考	MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016 は、欧州 (独、英等)、米国、カナダ、豪州、日本等が参加して作成されたものである。
3) 独国	
ガイドライン名	MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016 <sup>10)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	英国と同じ
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	英国と同じ
ガイドラインの根拠論文	英国と同じ
備考	

4) 仏国	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	該当なし
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	該当なし
ガイドラインの根拠論文	該当なし
備考	
5) 加国	
ガイドライン名	MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016 <sup>10)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	英国と同じ
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	英国と同じ
ガイドラインの根拠論文	英国と同じ
備考	
6) 豪州	
ガイドライン名	MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016 <sup>10)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	英国と同じ
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	英国と同じ
ガイドラインの根拠論文	英国と同じ
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

要望内容に関して、企業が実施した海外臨床試験はない。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における報告>

1) Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, et al. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *New England Journal of Medicine* 2016; 375:134-142. <sup>11)</sup>

初回化学療法の HEC<sup>††</sup> 投与予定患者を対象に、プラセボに対するオランザピンの嘔吐予防効果を検討する無作為化二重盲検比較試験が実施された。全患者に対し以下の制吐療法が行われた。

- ・ 5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬（パロノセトロン 0.25mg IV、グラニセトロン 1mg IV、グラニセトロン 2mg PO、オンダンセトロン 8mg IV 又は PO のいずれか）を Day1 に投与
- ・ デキサメタゾンを Day1 に 12 mg PO 及び Day2~4 に 8mg PO 投与
- ・ NK<sub>1</sub>受容体拮抗薬（「ホスアプレピタント 150mg IV を Day1 に投与」又は「アプレピタント 125mg PO を Day1 及びアプレピタント 80mg PO を Day2~3 に投与」）

上記の制吐療法に加え、オランザピン 10mg PO 又はプラセボ PO が Day1~Day4 に投与された。試験薬の投与は 1 サイクル実施された。

主要評価項目は、全期間（0~120 時間）、急性期（0~24 時間）及び遅発期（25~120 時間）における悪心なしの患者の割合とされた。評価対象は合計 380 例（オランザピン群 192 例、プラセボ群 188 例）であった。有効性の結果は、表 1 のとおりであり、全期間、急性期及び遅発期のいずれにおいてもプラセボ群に対するオランザピン群の有意差が認められた。

表 1 各期間の悪心の有無の割合（%）

期間		プラセボ群 (188 例)	オランザピン群 (192 例)	p 値
全期間（0~120 時間）	悪心なし	21.9 (39/178)	37.3 (66/177)	0.002
	悪心あり	78.1 (139/178)	62.7 (111/177)	
急性期（0~24 時間）	悪心なし	45.3 (82/181)	73.8 (135/183)	<0.001
	悪心あり	54.7 (99/181)	26.2 (48/183)	
遅発期（25~120 時間）	悪心なし	25.4 (45/177)	42.4 (75/177)	0.001
	悪心あり	74.6 (132/177)	57.6 (102/177)	

割合%（例数）

安全性について、grade5 の有害事象はいずれの群でも認められなかった。grade4 の有害事象は、オランザピン群で 3 例（うち 2 例が血液毒性）に認められ、プラセボ群には認められなかった。grade3 の有害事象は、オランザピン群で 2 例（「疲労」及び「高血糖」）、プラセボ群で 2 例（「腹痛」及び「下痢」）に認められた。grade4 及び grade3 の有害事象はいずれもオランザピンとの因果関係は否定された。また、オランザピン群はプラセボ群に比べて、ベ-

<sup>††</sup> 高度催吐性薬剤（HEC: high emetogenic chemotherapeutic agents）

スラインと比較した Day2 における「鎮静」の VAS スコアが有意に高かった（オランザピン群でみられた「鎮静」のうち 5%は重度であった）が、「鎮静」は、Day5 までには回復し、「鎮静」によりオランザピンの投与を中止した患者はなかった。

2) Babu G, Saldanha SC, Kuntegowdanahalli Chinnagiriappa L, et al. The efficacy, safety, and cost benefit of olanzapine versus aprepitant in highly emetogenic chemotherapy: a pilot study from south india. *Chemother Res Pract.* 2016;3439707. <sup>12)</sup>

初回化学療法の HEC 投与患者を対象に、パロノセトロン、デキサメタゾンにオランザピン又はアプレピタントを併用する無作為化試験が実施された。オランザピン群は、Day1 にオランザピン 10mg、パロノセトロン 0.25mg IV、デキサメタゾン 20mg IV（化学療法の 30～60 分前）、Day2～4 にオランザピン 5mg BID、デキサメタゾン 4mg PO BID が投与された。アプレピタント群は、Day1 にアプレピタント 125mg PO、パロノセトロン 0.25mg IV、デキサメタゾン 12mg IV（化学療法の 30-60 分前）、Day2～3 にアプレピタント 80mg PO、Day2～4 にデキサメタゾン 4mg PO BID が投与された。完全奏効率（嘔吐なし、救済治療なし）は、急性期（化学療法後 24 時間）、遅発期（化学療法後 2～5 日）、全期間（0～120 時間）に分けて評価された。合計 100 例（オランザピン群 50 例、アプレピタント群 50 例）が評価対象とされた。完全奏効率について、急性期、遅発期及び全期間において、オランザピン群（84%、88%、78%）アプレピタント群（86%、86%、80%）の間に有意な差は認められず、悪心なしの割合についても同様であり、化学療法による悪心・嘔吐のコントロールにおいてオランザピンはアプレピタントと同等であった。また、第 2 サイクル以降における完全奏効率と悪心なしの割合は、両群ともに第 1 サイクルと同等以上であった。

安全性に関して、オランザピン群で認められた、治療と関係した主な有害事象は、眠気・鎮静と眩暈であった。これらの有害事象は、grade 1 又は grade 2 で 4 例に認められた。眠気はこの 4 例において、最長 36 時間、最短 18 時間持続した。アプレピタント群では、便秘と眩暈が 2 例に認められた。両群におけるその他の有害事象は、無力症・疲労であった。両群で grade 3～4 の有害事象は認められなかった。

3) Wang X, Wang L, Wang H, et al. Effectiveness of olanzapine combined with ondansetron in prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting of non-small cell lung cancer. *Cell Biochem Biophys.* 2015;72:471-473. <sup>13)</sup>

初回化学療法の非小細胞肺癌患者を対象に、オランザピンとオンダンセトロンの併用（オランザピン 10mg を 8 日間及びオンダンセトロン 8mg IV を化学療法実施 30 分前に投与）と、オンダンセトロン単独（オンダンセトロン 8mg IV を化学療法実施 30 分前のみ投与）での予防効果を比較する無作為化試験が実施された。

オランザピン併用群 42 例、オンダンセトロン単独群 42 例に無作為に割り付けられた。有効性について、急性期（化学療法後 24 時間以内）の嘔吐発現率はオランザピン併用群で 33.33%（14/42 例）、オンダンセトロン単独群で 54.76%（23/42 例）、遅発期（化学療法後 24 時間以

降) の嘔吐発現率はオランザピン併用群で 16.57% (7/42 例)、オンダンセトロン単独群で 47.62% (20/42 例) であり、ともに群間に統計学的な有意差 ( $\chi^2$  検定、急性期  $p < 0.05$ 、遅発期  $p < 0.01$ ) が認められた。安全性について、オランザピン併用群で軽度の眠気が 1 例認められた。

以上より、オンダンセトロン単独と比較して、オランザピンとオンダンセトロンの併用は、非小細胞肺癌患者の化学療法による悪心・嘔吐の予防、特に遅発性の嘔吐予防に有効であった。

#### 4) 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. 2011;9:188-195.<sup>3)</sup>

初回化学療法の HEC<sup>††</sup> 投与予定患者を対象に、オランザピン群 (Day1: デキサメタゾン 20mg IV、パロノセトロン 0.25mg IV 及びオランザピン 10mg、Day2~4: オランザピン 10mg) とアプレピタント群 (Day1: デキサメタゾン 12mg IV、パロノセトロン 0.25mg IV 及びアプレピタント 125mg PO、Day2~3: アプレピタント 80mg PO、Day2~4: デキサメタゾン 4mg BID PO) の嘔吐予防効果を比較する非盲検無作為比較試験が実施された。試験薬の投与は同一化学療法の繰り返し時に最大 6 サイクルまで実施された。主要評価項目は、各化学療法サイクルの全期間 (化学療法後 120 時間後まで) における完全奏効 (嘔吐なし、救済治療なし) で、評価対象は合計 241 例 (オランザピン群 121 例、アプレピタント群 120 例) であった。有効性について、第 1 サイクルにおける全期間での完全奏効率はオランザピン群 77% (93/121 例)、アプレピタント群 73% (88/120 例) であり群間に大きな差異はなかった。また、急性期 (化学療法後 0~24 時間)、遅発期 (化学療法後 2~5 日間) における嘔吐の完全奏効率についてもオランザピン群とアプレピタント群で大きな差異はなかった (急性期: オランザピン群 97% (117/121 例)、アプレピタント群 87% (104/120 例)、遅発期: オランザピン群 77% (93/121 例)、アプレピタント群 73% (88/120 例))。第 2 サイクル以降の化学療法サイクルの結果についても両群の有効性に大きな差異はなかった。

悪心が発現しなかった患者の割合は、急性期ではオランザピン群で 87% (105/121 例)、アプレピタント群で 87% (104/120 例) であり、両群に大きな差異は認められなかった。遅発期及び全期間に悪心が発現しなかった患者の割合は、オランザピン群の方が高い傾向がみられた (遅発期: オランザピン群 69% (84/121 例)、アプレピタント群 38% (46/120 例)、全期間: オランザピン群 69% (84/121 例)、アプレピタント群 38% (46/120 例))。

安全性について、どの治療サイクルにおいても、両群とも grade3 又は 4 の試験薬に関連する有害事象は認められなかった。また、オランザピンの投与 (10mg、4 日間投与) はアプレピタント群に比べて有意な鎮静作用、体重増加、高血糖を引き起こすことはなかった。

以上より、HEC 投与患者の急性期及び遅発期における化学療法による悪心・嘔吐の管理にオランザピンとデキサメタゾン及びパロノセトロンの併用は有効であり、アプレピタントを用いた併用療法とで有効性に差はみられなかった。

†† 高度催吐性薬剤 (HEC: high emetogenic chemotherapeutic agents)

5) Tan L, Liu J, Liu X, et al. Clinical research of olanzapine for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. J Exp Clin Cancer Res. 2009; 28:131. <sup>14)</sup>

HEC <sup>§§</sup> 又は MEC <sup>\*\*\*</sup> 投与患者を対象に、オランザピン群 (Day1 : オランザピン 10mg、アザセトロン 10mg IV 及びデキサメタゾン 10mg IV、Day 2~5 : オランザピン 10mg) と対照群 (Day1:アザセトロン 10mg IV 及びデキサメタゾン 10mg IV、Day 2~5 : デキサメタゾン 10mg IV) の無作為化比較試験が実施された。主要評価項目は急性期 (化学療法後 24 時間)、遅発期 (化学療法後 2~5 日)、全期間 (化学療法後 1~5 日) における悪心又は嘔吐の完全奏効割合であった。

オランザピン群 121 例、対照群 108 例が試験を完了した。有効性について、HEC 及び MEC 投与患者における各期間の悪心及び嘔吐の完全奏効率は、表 2 及び表 3 のとおりであった。

表 2 各期間の悪心の完全奏効<sup>\*1</sup>割合 (%)

期間		オランザピン群	対照群	p 値
全期間 (化学療法後 1~5 日)	HEC	69.64	28.26	<0.05
	MEC	83.07	56.45	
急性期 (化学療法後 24 時間)	HEC	94.64	86.96	>0.05
	MEC	98.46	93.54	
遅発期 (化学療法後 2~5 日)	HEC	69.64	30.43	<0.05
	MEC	83.07	58.06	

※1 悪心なしかつ救済治療なし

表 3 各期間の嘔吐の完全奏効<sup>\*2</sup>割合 (%)

期間		オランザピン群	対照群	p 値
全期間 (化学療法後 1~5 日)	HEC	78.57	56.52	<0.05
	MEC	89.23	75.80	
急性期 (化学療法後 24 時間)	HEC	91.07	89.13	>0.05
	MEC	96.92	96.77	
遅発期 (化学療法後 2~5 日)	HEC	78.57	56.52	<0.05
	MEC	89.23	75.80	

※2 嘔吐なしかつ救済治療なし

安全性について、オランザピン群の 73%が眠気を発現したが、体重、血中脂質、血糖値の有意な変動は認められなかった。疲労、頭痛、口渇、下痢が両群で共通した主な有害事象であった。両群ともに grade3 又は 4 の有害事象は生じなかった。対照群には不眠を訴える患者が多かった。

本剤は化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防に安全かつ有効である。

<国内における報告>

1) Mizukami N, Yamauchi M, Koike K, et al. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Pain Symptom Manage. 2014;47:542-550. <sup>15)</sup>

HEC もしくは MEC の投与患者を対象に、標準的制吐療法へのオランザピン追加を検討する無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験が実施された。全例にコルチコステロイド (デキ

§§ 高度催吐性薬剤 (HEC: highly emetogenic chemotherapeutic agents)

\*\*\* 中等度催吐性薬剤 (MEC: moderate emetogenic chemotherapeutic agents)

サメタゾン)、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬(グラニセトロン、オンダンセトロン、ラモセトロン、パロノセトロンのいずれか)、NK<sub>1</sub>受容体拮抗薬(アプレピタント)が投与された。コルチコステロイドは、Day1に9.9mg IV、Day2~4には6.6mg IVが投与された。5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬は、グラニセトロンの場合はDay1~3に3-6mg、オンダンセトロンの場合はDay1~2に4mg、ラモセトロンの場合はDay1~3に0.6mg、パロノセトロンの場合はDay1に0.75mgが投与された。NK<sub>1</sub>受容体拮抗薬は、Day1に125mg PO、Day2~3に80mg POが投与された。オランザピン5mgもしくはプラセボは、化学療法実施前(Day0)からDay5まで投与された。救済治療としては、メトクロプラミド10mgを必要に応じて静注することとし、1日に3回までの投与を可とした。主要評価項目は、全期間(化学療法開始後から120時間後まで)、急性期(化学療法開始後から24時間後まで)、遅発期(化学療法開始24時間後から120時間後まで)における総制御率[嘔吐なし、救済治療なし、悪心がVisual Analogue Scale(VAS)5mm/100mm以下]とされた。制吐効果の判定は、化学療法開始の120時間後まで24時間毎に行われた。

オランザピン群22例、プラセボ群22例が評価対象であった。有効性について、主要評価項目である総制御率は、プラセボ群[全期間:23%(5/22例)、急性期:55%(12/22例)、遅発期:23%(5/22例)]と比較してオランザピン群[全期間:59%(13/22例)、急性期:86%(19/22例)、遅発期:64%(14/22例)]で有意に高かった。完全抑制率(嘔吐なし、救済治療なし、悪心がVAS25mm/100mm以下)、完全奏効率(嘔吐なし、救済治療なし)についても、プラセボ群と比較してオランザピン群で高かった。また、Functional Living Index-Emesis調査票で評価したQOLは、プラセボ群と比較してオランザピン群で良好であった。安全性について、傾眠によりオランザピン投与群で1例が中止したが、錐体外路症状を含む重篤な有害事象は観察されなかった。

以上より、オランザピン5mgを標準的制吐療法に追加することにより、HEC又はMEC投与患者の化学療法による悪心、嘔吐の発現頻度を減少し、QOLを改善する可能性が示された。

2) Hashimoto H, Yanai T, Nagashima K, et al. A double-blind randomized phase II study of 10 versus 5 mg olanzapine for emesis induced by highly emetogenic chemotherapy with cisplatin. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 10111), Poster presented at: 2016 ASCO Annual Meeting; Chicago.<sup>16)</sup> シスプラチンによる化学療法歴の無い HEC 投与予定患者を対象に、標準的制吐療法 (Day1:アプレピタント125mg PO+パロノセトロン0.75mg IV+デキサメタゾン12mg IV、Day2~3:アプレピタント80mg PO+デキサメタゾン8mg IV、Day4:デキサメタゾン8mg IV) にオランザピン10mg又は5mgをDay1~4に追加する二重盲検無作為化比較試験(第II相試験)が実施された。主要評価項目は遅発期(24~120時間)における完全奏功(嘔吐なし、救済治療なし)とした。合計153例が試験に組み入れられた。その結果、遅発期における完全奏効率は、オランザピン10mg群で77.6%、オランザピン5mg群で85.7%であった。安全性に関して、主な有害事象は眠気であり、10mg群で53.3%、5mg群で45.5%に認められた。

以上より、オランザピン10mg及び5mgはいずれも遅発期の嘔吐の予防に有効であった。

眠気の発現頻度はオランザピン 10mg で 5mg と比較して高かった。オランザピン 5mg の用量は完全奏効率が高く、眠気の頻度が低い傾向にあったことから推奨用量と考えられた。

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

- 1) Chiu L, Chow R, Popovic M et al. Efficacy of olanzapine for the prophylaxis and rescue of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2016;24: 2381-92.<sup>17)</sup>

オランザピンの有効性に関するシステマティック・レビュー及びメタ・アナリシスが実施され、無作為化比較試験 13 試験が対象とされた。予防投与に関する試験は 10 試験であり 546 例がオランザピン投与を受けた。

主要評価項目は、「急性期」、「遅発期」、「全期間」における「嘔吐なし」又は「悪心なし」の患者の割合（6 項目）である。オランザピンは予防投与に関して、「急性期の悪心なし」以外の 5 項目でオランザピンを用いない療法に比べて統計学的に有意に優れた効果を示した。また、MASCC/ESMO ガイドライン要件（10%を超える差がある場合にベネフィットがあると判断する）に基づいた臨床的評価では、4 項目の評価項目（「急性期の嘔吐なし」及び「急性期の悪心なし」の 2 項目以外）でオランザピンを用いない療法に比べて優位性を示した。

部分集団解析では、「全期間の嘔吐なし」において、オランザピン 5mg と 10mg は同様にオランザピンを用いない制吐療法と比較して統計学的に有意に優れていた。安全性に関して、システマティック・レビュー、メタ・アナリシスは行われていない。いくつかの無作為化対照試験では MDASI<sup>†††</sup> スコアを用いているが、ほとんどの試験では主な副作用が鎮静で問題とはならない、もしくは副作用に関する記載がなかった。Tan の報告では、オランザピン投与患者の 73% に鎮静が発現した旨が記載されている<sup>13)</sup>。頻度の報告が 1 試験のみであったため、副作用に関するメタ・アナリシスは不可能であった。結論として、オランザピンは化学療法による悪心・嘔吐の救済治療として他の標準的制吐治療より有効性が高いこと、オランザピンを含む制吐治療は予防治療を改善することが示された。オランザピン 5mg と 10mg とで同様の有効性が得られていることから、オランザピン 5mg の使用が推奨されるが、今後の比較臨床試験で有効性と安全性の検討が必要である。

## (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

- 1) Elizabeth M, Blanchard and Paul J.Hesketh. Nausea and Vomiting. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 2014: pp.1976-1983.<sup>18)</sup>

「一般的に使用される制吐剤の用量」として記載されているオランザピンの用法用量は、

<sup>†††</sup> M.D. Anderson Symptom Inventory (MDASI)



化学療法施行前の2日間に5mg/日、Day1に10mg、化学療法施行後Day2～4に10mg/日である。HECによる悪心・嘔吐の予防において、オランザピン・パロノセトロン・デキサメタゾンの併用は、アプレピタント・パロノセトロン・デキサメタゾンの併用よりも悪心・嘔吐の予防効果、特に遅発期の悪心のコントロール（悪心なしの割合は、オランザピン群69%、アプレピタント群38%）で優れていた。

<日本における教科書等>

2) 一般社団法人 日本臨床腫瘍学会編.新臨床腫瘍学.改訂第4版.南江堂,東京; 2015:pp. 633-656. <sup>19)</sup>

NCCNガイドライン2015（NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines) antiemesis. ver 1. 2015）等の記述に基づき、オランザピンが制吐剤の補助薬剤の一つとされている。

#### （4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<外国におけるガイドライン等>

1) NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines) antiemesis. ver 2. 2017. <sup>1)</sup>

2) MASCC/ESMO antiemetic guideline 2016 <sup>10)</sup>

（「3. 欧米等6カ国の承認状況等について（2）欧米等6カ国での標準的使用状況について」の項参照）

<日本におけるガイドライン等>

一般社団法人 日本癌治療学会編. 制吐薬適正使用ガイドライン. 第2版. 金原出版, 東京; 2015. <sup>20)</sup>

[CQ2 がん薬物療法後の急性の悪心・嘔吐をどのように予防するか]

高度リスク

高度リスクの抗がん薬による急性の悪心・嘔吐に対しては、アプレピタント（もしくはホスアプレピタント）と5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬及びデキサメタゾンを併用する。

NCCNガイドライン2015では、アプレピタントの代わりにオランザピン（10mg 経口投与、1～4日目）をパロノセトロンとデキサメタゾンとの3剤併用で用いるオプションが新たに提示された。これは、シスプラチンとAC\*療法を含む高度リスク抗がん薬投与に際し、オランザピンが、パロノセトロンとデキサメタゾン併用下においてアプレピタントと同等であることが示された第III相ランダム化比較試験の結果を受けている。使用に際しては眠気に注意すること、また禁忌として糖尿病があることには十分注意を要する。

\* アドリアマイシン及びシクロホスファミド

[CQ3 がん薬物療法後の遅発性の悪心・嘔吐をどのように予防するか]

### 高度リスク

高度リスクの抗がん薬による遅発性嘔吐に対しては、アプレピタントとデキサメタゾンを併用する。

### 中等度リスク

中等度リスクの抗がん薬による遅発性嘔吐に対しては、デキサメタゾンを単独で使用する。症例に応じてアプレピタントとデキサメタゾンを併用、もしくは 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬、アプレピタントを単独で使用する。

近年、オランザピンが、高度及び中等度リスク抗がん薬による遅発期の悪心・嘔吐のコントロールに有用であるとの報告が多くなされている。

## 6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

### （1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内開発なし

### （2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

国内における無作為化比較試験については、「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」参照。

## 7. 公知申請の妥当性について

### （1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

オランザピンの CINV に対する予防効果は、海外において、Navari らの無作為化比較試験<sup>3)</sup>により、オランザピンとデキサメタゾン及びパロノセトロンとの併用（「完全奏効率」77%、「悪心無し」急性期 87%、遅発期 69%、全期間 69%）は、アプレピタントとデキサメタゾン及びパロノセトロンとの併用（「完全奏効率」73%、「悪心無し」急性期 87%、遅発期 38%、全期間 38%）と同様に有効であることが示されている。また、Navari らの無作為化比較試験<sup>11)</sup>では、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬、デキサメタゾン及び NK<sub>1</sub>受容体拮抗薬の併用療法におけるオランザピンの上乗せ効果が認められている。さらに、Wang らによる無作為化比較試験<sup>13)</sup>により、オランザピンとオンダンセトロンの併用の CINV 予防（「嘔吐発現率」急性期 33.33%、遅発期 16.57%）は、オンダンセトロンの単独投与（「嘔吐発現率」急性期 54.76%、遅発期 47.62%）よりも有効であることが示されている。

Navari らの報告を受けて NCCN ガイドライン<sup>1)</sup>が改訂され、HEC あるいは MEC による CINV の予防にオランザピンを用いることが推奨されている。さらに、MASCC/ESMO のガイドライン<sup>10)</sup>では、HEC による CINV の予防に対してオランザピンの使用が推奨されている。

国内の無作為化比較試験においても、標準的制吐療法（デキサメタゾン+5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬+NK<sub>1</sub>受容体拮抗薬）に対して、オランザピン 5mg あるいはプラセボを追加投与した試験<sup>15)</sup>、オランザピン 5mg あるいは 10mg を追加投与した試験<sup>16)</sup> で、オランザピンの追加投与により CINV の予防効果が改善されることが示されている。

以上より、検討会議は、抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）に対するオランザピンの有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

## （２）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

海外における無作為化試験において、認められた主な有害事象は、眠気、鎮静、疲労等であった。重度の事象は、Navari らの無作為化比較試験<sup>11)</sup> において、grade4 の有害事象がオランザピン群で 3 例（うち 2 例が血液毒性）に、grade3 の有害事象がオランザピン群で 2 例（「疲労」及び「高血糖」）、プラセボ群で 2 例（「腹痛」及び「下痢」）に認められたが、grade4 及び grade3 の有害事象はいずれもオランザピンとの因果関係は否定された。国内における無作為化試験<sup>15)、16)</sup> において、認められた主な有害事象は傾眠及び眠気であり、重篤な有害事象は報告されなかった。NCCN のガイドライン<sup>1)</sup> 及び MASCC/ESMO のガイドライン<sup>10)</sup> においては、オランザピンによる鎮静作用に注意が必要である旨及び高齢者では特に注意が必要である旨が記載されている。

検討会議は、以下のように考える。

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載した公表文献等で認められた有害事象は、オランザピンの既承認の効能・効果である「統合失調症」及び「双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善」で認められた有害事象と比べて、問題となるような新たな有害事象は認められなかった。一方、本邦において、「抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）」を効能・効果として承認されている他の薬剤（デキサメタゾン、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬、NK<sub>1</sub>受容体拮抗薬）の投与時に比べて、オランザピンの投与時には、作用機序の観点から、傾眠、鎮静、めまい、頻脈、起立性低血圧等の有害事象が多く認められる。そのため、抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）に対する使用においては、医療従事者及び患者に対して、傾眠、鎮静、めまい、頻脈、起立性低血圧等の有害事象について注意が必要である旨を情報提供する方策について検討する必要があると考える。

なお、高齢者への投与において注意が必要である旨は、オランザピンの現行の添付文書における「慎重投与」及び「高齢者への投与」の項による注意喚起で対応可能と考える。

## （３）要望内容に係る公知申請の妥当性について

国内外の公表文献、制吐療法ガイドライン等の記載内容等より、オランザピンの抗悪性腫

瘍剤投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）に対する有効性が認められている（「（1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照）。

安全性について、国内外の公表文献等で認められた有害事象は、オランザピンの既承認の効能・効果である「統合失調症」及び「双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善」において既に知られている事象であり、オランザピンの現行の添付文書に準じて使用される限り、安全性は許容可能と考える（「（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

以上を踏まえ、検討会議は、オランザピンの抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）に対する効能・効果を追加する今回の要望内容について、公知申請とすることが妥当と考える。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### （1）効能・効果について

効能・効果については、以下のようにすることが適当と検討会議は考える。

国内外の公表文献、制吐療法ガイドライン等の記載内容を踏まえ、オランザピンの抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）に対する有効性が認められている（「（1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照）。また、国内外の公表文献、制吐療法ガイドライン等では、オランザピンの投与対象となる抗悪性腫瘍剤は、高度又は中等度催吐性リスクの抗悪性腫瘍剤とされている。

以上を踏まえ、検討会議は、今回の要望に係るオランザピンの効能・効果として「抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）」に使用する旨を記載することが適切と考える。また、「抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）」を効能・効果として承認されている他の薬剤（5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬、NK<sub>1</sub>受容体拮抗薬）と同様に、オランザピンの添付文書の＜効能・効果に関連する使用上の注意＞では、「強い悪心、嘔吐が生じる抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）の投与の場合に限り使用する」旨を注意喚起することが適切と考える。

### （2）用法・用量について

用法・用量については、以下のようにすることが適当と検討会議は考える。

海外の無作為化比較試験において、抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐に対し、標準的制吐療法（デキサメタゾン、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬、NK<sub>1</sub>受容体拮抗薬）との併用のもとで、オランザピン10mgを1日1回投与した際の有効性が認められた<sup>11）、12）</sup>。国内の無作為化比較試験において、標準的制吐療法（デキサメタゾン＋5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬＋NK<sub>1</sub>受容体拮抗薬）との併用のもとで、オランザピン5mgを1日1回投与した際の有効性が認められた<sup>15）</sup>。また、オランザピン5mg及び10mg（いずれも1日1回投与）を比較した国内の無作為化比較試験における有

効率は5mgで85.7%及び10mgで77.6%であった<sup>16)</sup>。

安全性について、MASCC/ESMOのガイドライン<sup>10)</sup>では、「オランザピン 10mg の用量では、患者への鎮静作用が懸念となり得る」旨が記載されている。また、オランザピン 5mg 及び 10mg を比較した国内の無作為化比較試験において、「眠気」の発現割合は 5mg 群に比べて 10mg 群の方が高い傾向が認められた (5mg 群 45.5% 及び 10mg 群 53.3%)<sup>16)</sup>。

検討会議は、国内外の公表文献等における安全性情報を踏まえると、通常用量としては 5mg を設定することが適切と考える。一方、海外の NCCN ガイドライン及び MASCC/ESMO ガイドラインでは、オランザピンの推奨用量として 10mg が記載されている。また、国内の制吐療法ガイドラインでは、オランザピンの一般的な投与量の範囲の最大量として 10mg が記載されていることから<sup>20)</sup>、患者の状態により、10mg を超えない範囲まで投与可能な用法・用量を設定することが望ましいと考える。

以上より、検討会議は、オランザピンの用法・用量には、「本剤は他の制吐剤との併用において使用する」旨、「通常、成人にはオランザピンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増量するが、1 日量は 10mg を超えない」旨を記載することが適切と考える。また、国内外の公表文献、制吐薬ガイドライン等では、オランザピンは、コルチコステロイド、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬、NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬との併用により投与されていることから、添付文書の〈用法・用量に関連する使用上の注意〉には、「原則としてコルチコステロイド、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬及び NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬等と併用して使用する」旨及び「併用するコルチコステロイド、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬及び NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬等の用法・用量については、各々の薬剤の添付文書等、最新の情報を参考にし、投与する」旨を記載することが適切と考える。

さらに、オランザピンの投与期間について、国内公表文献<sup>15)</sup>における投与期間に基づき、要望書には 6 日間までを目安とする旨が記載されていることを踏まえ、オランザピンの添付文書では、抗悪性腫瘍剤 (シスプラチン等) 投与に伴う消化器症状 (悪心、嘔吐) に対して投与する場合の投与期間は「6 日間を目安とする」旨を注意喚起する必要があると考える。また、国内外の公表文献、海外の NCCN ガイドライン及び MASCC/ESMO ガイドラインでは、オランザピンは化学療法施行前に投与すると記載されていることから、オランザピンの添付文書には、抗悪性腫瘍剤 (シスプラチン等) 投与に伴う消化器症状 (悪心、嘔吐) に対して投与する場合には「化学療法施行前に投与する」旨を記載することが妥当と考える。

## 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

### (1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

国内外の公表文献及び制吐療法ガイドライン等より、現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点はないと判断した。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

## 1 1. 参考文献一覧

- 1) NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines) antiemesis. ver 2. 2017. National Comprehensive Cancer Network; 2017.
- 2) Navari RM, Nagy CK, Gray SE. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2013; 21:1655-1663.
- 3) 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*. 2011; 9:188-195.
- 4) 米国添付文書
- 5) 英国添付文書
- 6) 独国添付文書
- 7) 仏国添付文書
- 8) 加国添付文書
- 9) 豪州添付文書
- 10) MASCC/ESMO antiemetic guideline 2016. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC); 2016.
- 11) Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, et al. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *New England Journal of Medicine* 2016; 375:134-142
- 12) Babu G, Saldanha SC, Kuntegowdanahalli Chinnagiriappa L, et al. The efficacy, safety, and cost benefit of olanzapine versus aprepitant in highly emetogenic chemotherapy: a pilot study from South India. *Chemother Res Pract*. 2016; 2016: 3439707.
- 13) Wang X, Wang L, Wang H, et al. Effectiveness of Olanzapine Combined with Ondansetron in Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting of Non-small Cell Lung Cancer. *Cell Biochem Biophys*. 2015; 72: 471-473.
- 14) Tan L, Liu J, Liu X, et al. Clinical research of olanzapine for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Exp Clin Cancer Res*. 2009; 28:131.
- 15) Mizukami N, Yamauchi M, Koike K, et al. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced nausea and vomiting in patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pain Symptom Manage*. 2014; 47:542-550.
- 16) Hashimoto H, Yanai T, Nagashima K, et al. A double-blind randomized phase II study of 10 versus 5 mg olanzapine for emesis induced by highly emetogenic chemotherapy with cisplatin. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 10111), Poster presented at: 2016 ASCO Annual Meeting; Chicago.
- 17) Chiu L, Chow R, Popovic M. et al. Efficacy of olanzapine for the prophylaxis and rescue of

- chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2016; 24: 2381-92.
- 18) Elizabeth M, Blanchard and Paul J.Hesketh. Nausea and vomiting. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 2014: pp.1976-1983.
- 19) 一般社団法人 日本臨床腫瘍学会編. *新臨床腫瘍学*. 改訂第 4 版. 南江堂、東京; 2015: pp.633-656.
- 20) 一般社団法人 日本癌治療学会編. *制吐薬適正使用ガイドライン*. 第 2 版. 金原出版、東京: 2015.