

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	日本イーライリリー株式会社	
要望された医薬品	要望番号	
	成分名 (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、ジプレキサ細粒 1%、ジプレキサザイデイス錠 5mg、同錠 10mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B (ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。) にて実施され、結果がまとめられたもの <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状 (悪心嘔吐)
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	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。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象)	約 _____ 人 <推定方法>	

患者数、推定方法についても記載する。)	
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中) <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし) (特記事項等)
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 要望のオランザピンにおける当該適応に関しては、世界中で承認を取得している国または地域はない。また世界的に（日本を除く）特許期間が終了していることにより、日本において新たな適応を企図した臨床試験の計画はない。
「医療上の必要性に係る基準」への該当	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) がんによる嘔気、がんの治療に伴う嘔気は、患者の日常生活に著しい影響があり、ウに該当すると考える。 2. 医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input type="checkbox"/> ウ 欧米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 <input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない

<p>当 性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>(上記に分類した根拠)</p> <p>本邦および欧米では、抗悪性腫瘍剤に伴う消化器症状(悪心・嘔吐)に対する治療法として、デキサメサゾン、5-HT3受容体拮抗薬、NK1受容体拮抗薬などの治療薬がある。また、未承認ながらオランザピンと、前述の薬剤との併用が報告されている。</p> <p>米国 NCCN のガイドライン(NCCN Guidelines Antiemesis, Version 2.2014)では、オランザピンの本適応症に対する用途が言及されており、「抗悪性腫瘍剤投与に伴う突発性嘔吐の制吐療法」および「催吐性が中等度および高度の抗悪性腫瘍剤投与に伴う嘔吐予防」のために使用される薬剤の一つに挙げられている。また、米国 ASCO のガイドライン(Antiemetics: ASCO Clinical Practice Guideline 2011)では、「抗悪性腫瘍剤投与に伴う突発性嘔吐の制吐療法」として言及されているものの、嘔吐予防に関しては触れられておらず、その使用方法は NCCN とは異なる。</p> <p>一方、作成に欧米等 6 か国(米国、英国、独国、仏国、加国、豪国)等が関与している MASCC/ESMO のガイドライン(MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2013)においては、オランザピンの記載はない。</p> <p>上記の様に、臨床使用に影響を及ぼす欧米主要学会等のガイドラインにおいて、本適応症におけるオランザピンの位置付けに一貫性は無く、共通の認識が形成されているとは言い難い現状にあると考える。</p> <p>以上のことから、NCCN ガイドラインの記述を以て、オランザピンが本適応症に対して、欧米等 6 か国で標準療法であるとは、結論できないと考える。</p> <p>従って、ア～ウのいずれにも該当しないと判断する。</p>
<p>備考</p>	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/>米国 <input type="checkbox"/>英国 <input type="checkbox"/>独国 <input type="checkbox"/>仏国 <input type="checkbox"/>加国 <input type="checkbox"/>豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="405 1776 1383 2009"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容(要望内容に関連する箇所に下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>米国</td> <td>販売名(企業名)</td> <td>要望書の記載の通り、承認なし</td> </tr> <tr> <td></td> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>備考</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容(要望内容に関連する箇所に下線)		米国	販売名(企業名)	要望書の記載の通り、承認なし		効能・効果			用法・用量			備考	
	欧米各国での承認内容(要望内容に関連する箇所に下線)															
米国	販売名(企業名)	要望書の記載の通り、承認なし														
	効能・効果															
	用法・用量															
	備考															

	英国	販売名（企業名）	要望書の記載の通り、承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	要望書の記載の通り、承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	要望書の記載の通り、承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	要望書の記載の通り、承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	要望書の記載の通り、承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

欧米等 6 か国での標準的使用状況
（欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）

■米国 □英国 □独国 □仏国 □加国 □豪州

〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕

欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
米国	ガイドライン名 NCCN ガイドラインについては、要望書の記載に追加はない。 ただし、同国を含み作成された MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2013 においては、当該適応症に対する治療方法としてオランザピンの記述無し
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）
	用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）
	ガイドラインの根拠論文
	備考

英国	ガイドライ ン名	不明 ただし、同国を含み作成された MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2013 においては、当該適 応症に対する治療方法としてオランザピンの 記述無し
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
	ガイドライ ンの根拠論文	
	備考	
独国	ガイドライ ン名	不明 ただし、同国を含み作成された MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2013 においては、当該適 応症に対する治療方法としてオランザピンの 記述無し
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
	ガイドライ ンの根拠論文	
	備考	
仏国	ガイドライ ン名	不明 ただし、同国を含み作成された MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2013 においては、当該適 応症に対する治療方法としてオランザピンの 記述無し
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	

		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
加国	ガイドライン名	不明 ただし、同国を含み作成された MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2013 においては、当該適応症に対する治療方法としてオランザピンの記述無し	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
	ガイドラインの根拠論文		
	備考		
	豪州	ガイドライン名	不明 ただし、同国を含み作成された MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2013 においては、当該適応症に対する治療方法としてオランザピンの記述無し
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
	ガイドラインの根拠論文		

	文	
	備考	

3. 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、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

要望書の記載に追加はない。

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等* >

1)

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

- 1) Hocking CM, Kichenadasse G.: Olanzapine for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. Support Care Cancer. 22:1143-1151,2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24522741>

高度催吐性（HEC）または中等度催吐性化学療法（MEC）における悪心・嘔吐（CINV）の予防投与および突出性 CINV の治療におけるオランザピンの有効性、安全性を評価する目的で実施された systematic review。MEDLINE（Pubmed）, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials のデータベースを使用して 2013 年 4 月 9 日までの範囲で検索を行い、化学療法を受けた患者におけるオランザピンの無作為化臨床試験を検索した。評価対象は 6 試験となり、3 試験が CINV の予防投与、3 試験が突出性 CINV の治療に関するものであった。

(1) 試験概要

- ・ CINV の予防投与：評価対象となった 3 試験（488 例）の概要は以下のとおりである。

	対象	オランザピン群	対照群	結果
試験 1 (Navari 2011)	HEC	オランザピン(PO 10mg days 1-4)+ デキサメサゾン (IV 20mg day 1) +パロノセトロン (IV 0.25mg day 1) (n=121)	アプレピタント (PO 125mg day 1, PO 80mg day 2-3) +デキサメサゾン (IV 12mg day 1, 4mg 1日2回 day 2-4) +パロノセト ロン (IV 0.25mg day 1) (n=120)	急性期、遅発期、全期間 の CR および急性期の悪 心コントロールは、両群 で有意な違いはなかった (p>0.05)。遅発期及び全 期間の悪心コントロール は、オランザピン群が対 照群より有意に優れてい た(p<0.01)。

試験 2 (Tan 2009)	HEC	オランザピン(PO 10mg day 1-5)+ アザセトロン(IV 10mg day 1)+デ キサメサゾン(IV 10mg day 1) (n=56)	アザセトロン(IV 10mg day 1)+デ キサメサゾン(IV 10mg day 1-5) (n=46)	急性期の CR および悪心 コントロールは両群で有 意な違いはなかった (p>0.05)。遅発期、全期 間の CR、悪心コント ロールはオランザピン群が対 照群より有意に優れてい た(p<0.05)。
	MEC	オランザピン(PO 10mg day 1-5)+ アザセトロン(IV 10mg day 1)+デ キサメサゾン(IV 10mg day 1) (n=65)	アザセトロン(IV 10mg day 1)+デ キサメサゾン(IV 10mg day 1-5) (n=62)	急性期の CR、悪心コント ロールは両群で有意な違 いはなかった(p>0.05)。 遅発期、全期間の CR、悪 心コントロールはオラン ザピン群が対照群より有 意に優れていた (p<0.05)。
試験 3 (Shumway 2009)	HEC	オランザピン (n=8)	アプレピタント (n=9)	急性期の CR はオランザ ピン群 75%、対照群は 44%、遅発期の CR は、 オランザピン群 63%、対 照群は 56%であった。急 性期の悪心コントロール はオランザピン群 38%、 対照群は 57%、遅発期の 悪心コントロールはオラン ザピン群 38%、対照群 は 33%であった。

HEC：高度催吐性化学療法、MEC：中等度催吐性化学療法、CR：Complete response

- ・突出性 CINV の治療：評価対象となった 3 試験 (323 例) の実施者は同一の研究者グループであり、2 試験は学会発表であった。概要は以下のとおりである。

	対象	オランザピン群	対照群	結果
試験 4 (Navari 2013)	HEC	オランザピン(PO 10mg 3 日間) (n=58)	メトクロプラミド (PO 10mg 1 日 3 回 3 日間) (n=54)	オランザピン群はメトク ロプラミド群より、72 時 間以内に嘔吐、悪心を発 現しなかった割合が有意 に少なかった(p<0.01)。
試験 5* (Navari 2010)	MEC	オランザピン(PO 5mg 1 日 2 回 3 日間)+デキサメ サゾン(IV 20mg) (n=32)	メトクロプラミド(IV 20mg、PO 10mg 1 日 2 回 3 日間) (n=33) デキサメサゾン(IV 20mg、PO 4mg 1 日 2 回 3 日間) (n=35)	CR は、オランザピン群： 66%、メトクロプラミド 群：36%、デキサメサゾ ン群：37%であった。
試験 6* (Navari 2009)	MEC	オランザピン(PO 5mg 1 日 2 回 3 日間)+デキサ メサゾン(IV 20mg) (n=32)	メトクロプラミド(IV 20mg、PO 10mg 1 日 2 回 3 日間) (n=33) プロクロルペラジン (IV 10mg、PO 10mg 1 日 3 回 3 日間) (n=35)	CR は、オランザピン群： 66%、メトクロプラミド 群：36%、プロクロルペ ラジン群：20%であった。

*：学会発表

HEC：高度催吐性化学療法、MEC：中等度催吐性化学療法、CR：Complete response

(2) 有効性の評価

オランザピンを含むレジメンは HEC 及び MEC を受ける患者の CINV 予防治療において、有意な改善と関係していることが示された。また、オランザピンは突出性 CINV の治療の選択肢のひとつとなる可能性が考えられた。

(3) 安全性の評価

評価対象となった試験において、オランザピンの短期間投与は安全であり忍容性が高いことが示された。

2) Wang XF, Feng Y, Chen Y, Gao BL, Han BH. A meta-analysis of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Sci Rep. 4:4813,2014.

Medline (Ovid), Pubmed, CNKI, Wanfang, Weipu のデータベースを使用して 1990 年～2013 年 10 月の範囲で検索を行い、英語または中国語で公表された化学療法による悪心・嘔吐 (CINV) の予防に関するオランザピンの無作為化対照臨床試験が本メタ解析に含まれた。解析対象は 6 試験 (726 例) となり、うち 3 試験 (441 例) が中国人の患者データであった。

(1) 試験概要

解析対象となった 6 試験の試験評価の概要は以下のとおりである。

	人種	対象	オランザピン群	対照群
試験 1 (Mizukami 2013)	日本人	MEC or HEC	オランザピン(5mg days 0-4)+コルチコステロイド+5-HT3 受容体拮抗薬+NK-1 受容体拮抗薬	コルチコステロイド+5-HT3 受容体拮抗薬+NK-1 受容体拮抗薬
試験 2 (Navari 2011)	米国人	HEC	オランザピン(10mg days 1-4)+コルチコステロイド+5-HT3 受容体拮抗薬*	NK-1 受容体拮抗薬+コルチコステロイド+5-HT3 受容体拮抗薬
試験 3 (Tan 2009)	中国人	MEC or HEC	オランザピン(10mg days 1-5)+コルチコステロイド+5-HT3 受容体拮抗薬	コルチコステロイド+5-HT3 受容体拮抗薬
試験 4 (WK Mao 2011)	中国人	MEC or HEC	オランザピン(10mg 日数不特定)+コルチコステロイド+5-HT3 受容体拮抗薬	コルチコステロイド+5-HT3 受容体拮抗薬
試験 5 (X Wang 2012)	中国人	HEC	オランザピン(10mg days 1-8)+5-HT3 受容体拮抗薬	5-HT3 受容体拮抗薬
試験 6 (YL Lv 2013)	中国人	MEC or HEC	オランザピン(5mg days 1)+ジフェンヒドラミン+コルチコステロイド+5-HT3 受容体拮抗薬	ジフェンヒドラミン+コルチコステロイド+5-HT3 受容体拮抗薬

*: 本論文では+NK-1 受容体拮抗薬であったが、原著(Navari 2011)に従い訂正した。

HEC: 高度催吐性化学療法、MEC: 中等度催吐性化学療法

(2) メタ解析結果

① Complete response (嘔吐エピソードが無く、救済治療がない)

急性期 Odds Ratio=1.95, 95%CI=1.17-3.23, p=0.01

遅発期 Odds Ratio=2.65, 95%CI=1.36-5.15, p=0.004

全期間 Odds Ratio=4.07, 95%CI=1.59-10.43, p=0.003

② 悪心コントロール

急性期 Odds Ratio=1.34, 95%CI=0.77-2.34, p=0.30

遅発期 Odds Ratio=2.79, 95%CI=1.76-4.43, p<0.0001

全期間 Odds Ratio=3.40, 95%CI=2.31-5.00, p<0.00001

- 3) Navari RM, Eur J Pharmacol. 2014 Jan 5;722:180-6. Olanzapine for the prevention and treatment of chronic nausea and chemotherapy-induced nausea and vomiting. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24157985>

化学療法による悪心・嘔吐 (CINV) の予防投与、治療に関するオランザピンの総説。CINV を軽減させるオランザピンの詳細なメカニズムは不明だが、オランザピンは CINV 発現に関係するとされるドパミン受容体 (D2)、セロトニン受容体 (5-HT_{2c}, 5-HT₃) に拮抗作用を有することが知られている。Phase II, III の臨床試験では、CINV の予防投与としてガイドラインで推奨されている 5-HT₃ 受容体拮抗薬及び NK-1 受容体拮抗薬にオランザピンを併用することにより、高度催吐性 (HEC) または中等度催吐性化学療法 (MEC) を投与する患者の悪心を有意に改善することが示されている。オランザピンを数か月使用した場合の主な副作用は体重増加や糖尿病の発症だが、1 週間未満の短期間投与でこのような副作用の影響は認められていない。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

要望書の記載に追加はない。

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

要望書の記載に追加はない。

1)

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本癌治療学会 制吐薬適正使用ガイドライン(2014年5月改訂 ver.1.2))
変更点は以下のとおりである。

・「CQ 8 突出性悪心・嘔吐をどのように治療するか」にオランザピンが新規追加された。

・「制吐薬一覧」の中の用量が「オランザピン 2.5～10 mg を 1 日 1 回経口」となった。

(5) 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(上記(1)以外)について

要望書の記載に追加はない。

1)

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

オランザピンの当該適応症への使用については、「医療上の必要性に係る基準」の項に記載の通り、「2. 医療上の有用性」に該当しないと判断する。

<要望効能・効果について>

<要望用法・用量について>

<臨床的位置づけについて>

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

オランザピンの当該適応症への使用については、「医療上の必要性に係る基準」の項に記載の通り、「2. 医療上の有用性」に該当しないと判断する。

1)

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

要望書に記載されている参考文献を含め、別途電子ファイルを提出する。提出する電子ファイル名および内容を以下に記載する。

要望-1) Passik S, Navari RM, Loehrer PJ et al. A phase I trial of olanzapine (Zyprexa) for the prevention of delayed emesis in cancer patients receiving chemotherapy. *Cancer Investigation*, 2004,22: 383

- 要望－2) Navari RM, Einhorn LH, Passik SD, et al. A phase II trial of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a Hoosier Oncology Group study. A phase II trial of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a Hoosier Oncology Group study. Support Care Cancer. 2005;13(7):529-34
- 要望－3) 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(1):131.
- 要望－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(5):188-95.
- 要望－5) Rudolph M. Navari, Cindy K Nagy and Sarah E Gray. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients. Support Care Cancer. 2013;21(6):1655-63.
- 要望－6) 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. 2013 Jul 12.
- 要望－7) NCCN guideline antiemesis version 1.2014
- 要望－8) Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update (2011 年度版)
- 要望－9) 制吐薬適正使用ガイドライン 2010 年 5 月 第 1 版
(企業からの補足:本ガイドラインは 2014 年 5 月に改訂されており、2010 年 5 月第 1 版の公開は終了している。そのため、旧版は入手できなかったため、参考に最新の 2014 年 5 月第 1.2 版を添付する)
- 企業－1) Hocking CM, Kichenadasse G.: Olanzapine for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. Support Care Cancer. 22:1143-1151,2014.

企業－2) Wang XF, Feng Y, Chen Y, Gao BL, Han BH. A meta-analysis of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Sci Rep. 4:4813,2014.

企業－3) Navari RM, Eur J Pharmacol. 2014 Jan 5;722:180-6.Olanzapine for the prevention and treatment of chronic nausea and chemotherapy-induced nausea and vomiting.

企業－4) 日本癌治療学会 制吐薬適正使用ガイドライン（2014年5月改訂 ver.1.2） <http://jsco-cpg.jp/item/29/index.html>

企業－5) MASCC/ESMO ANTIEMETIC GUIDELINE 2013

企業－6) NCCN guideline antiemesis version 2.2014