

2026 年 4 月 8 日

厚生労働省医薬局
医薬安全対策課長
安川 孝志様

一般社団法人日本癌治療学会
理事長 吉野 孝之



オランザピン（抗悪性腫瘍剤による悪心、嘔吐に対して投与する場合）の 糖尿病患者に対する投与禁忌の改訂についての要望書

1. 化学療法誘発性悪心嘔吐に対する制吐療法の現状

化学療法の重要な目的の一つは生命予後を最大限延ばすことであるが、そのためには有害事象や患者の苦痛を最大限減らすことが必要である。化学療法誘発性悪心嘔吐（Chemotherapy-induced nausea and vomiting：CINV）は、低栄養や脱水により治療中断にも繋がるため、苦痛のみならず、予後に悪影響することがメタ解析で示されている（Wooopen H, et al. Support Care Cancer. 2020）。制吐薬なしでは 90%以上が嘔吐する高度催吐性化学療法に対する標準制吐療法は、2010 年代に 5-HT3 受容体拮抗薬+NK1 受容体拮抗薬+デキサメタゾンの 3 剤併用療法となったが、嘔吐完全抑制割合は 66%と十分ではなく（Suzuki K, et al. Ann Oncol. 2016）、半数以上の患者が悪心嘔吐を経験していた。

2. オランザピンの有用性：他剤ではなく、オランザピンが必要な理由

オランザピンは複数の受容体を拮抗する多元受容体作用抗精神病薬で、悪心嘔吐に関連する受容体のうち、NK1 受容体以外の全てを拮抗する。この薬理学特性から、CINV に対する制吐薬としてのオランザピンが期待され、臨床試験が始まった。第 I 相試験で 5～10mg が至適用量となり（Passik SD, et al. Cancer Invest. 2004）、第 II 相試験で有効性・安全性が確かめられ（Navari RM, et al. Support Care Cancer. 2005, Navari RM, et al. Support Care Cancer. 2007）、第 III 相試験で NK1 受容体拮抗薬やデキサメタゾンと同等以上の制吐効果が示された（Navari RM, et al. J Support Oncol. 2011, Tan L, et al. J Exp Clin Cancer Res. 2009）。なお、これまで報告されているオランザピンを検証した臨床試験において、血糖値を含む重篤な有害事象は報告されていない。3 剤併用療法とオランザピンの併用は悪心嘔吐に関連する受容体を全て拮抗できるため、より効果の高い制吐療法になることが期待され、オランザピン 5mg を含む 4 剤併用制吐療法を検証した国内第 II 相試験では、嘔吐完全抑制割合が 85-90%であった（Abe M, et al. Support Care Cancer. 2015, Yanai T, et al. Int J Clin Oncol. 2018）。

この結果を基に、オランザピン 5mg を含む 4 剤併用制吐療法の有用性を検証する 2 つの

プラセボ対照二重盲検第 III 相ランダム化比較試験が日本で行われた。シスプラチンを対象とした J-FORCE 試験では、主要評価項目である遅発期（2-4 日目）の嘔吐完全抑制割合はオランザピン群がプラセボ群より有意に高かった（79% vs 66%, $P < 0.001$ ）（Hashimoto H, et al. Lancet Oncol. 2020）。AC 療法を対象とした J-TOP B 試験では、主要評価項目の全期間（1-4 日目）の嘔吐完全抑制割合はオランザピン群がプラセボ群より有意に高かった（58% vs 36%, $P < 0.001$ ）（Saito M, et al. Lancet Oncol. 2025）。この 2 試験と米国で行われた ALLIANCE A221301 試験（Navari RM, et al. NEJM. 2016）によって、オランザピンを含む 4 剤併用制吐療法は、日本、米国、欧州のガイドラインにおいて高度催吐性化学療法に対する標準制吐療法になり、悪心嘔吐による退院延期、再入院は非常に稀になっている。

3. 糖尿病患者に使用できないことによる弊害、糖尿病患者におけるニーズ

オランザピンは日本のみ糖尿病患者に対して禁忌（海外は慎重投与）であるため、日本の糖尿病併存がん患者だけが最も効果のあるオランザピンを含む 4 剤併用療法を受けることができず、非糖尿病がん患者より強い悪心嘔吐を経験することになり、苦痛だけでなく予後への悪影響が懸念される。オランザピンの代替薬として同じ多元受容体作用抗精神病薬のアセナピンが期待され医師主導第 II 相試験が行われたが、期待した結果は得られず開発中止となった（Hamauchi S, et al. Invest New Drugs. 2024）。したがって糖尿病併存がん患者に提供できる制吐療法は日本だけが 3 剤併用療法で、国内外の格差が生じている。

4. オランザピン投与時の血糖管理について

中等度・高度催吐性化学療法に対する標準制吐療法に含まれるデキサメタゾンには短期的な血糖上昇作用があるため、糖尿病のある患者が化学療法を行う場合、数日の入院管理のもと、1 日 3~4 検（毎食前±眠前）の血糖測定を行い、スライディングスケールによる血糖値に応じたインスリン投与を行っており、糖尿病性ケトアシドーシスや高血糖高浸透圧症候群を防ぐことができている。糖尿病併存がん患者にオランザピンを使用する場合は、血糖値が安定していることを条件とし、必ずスライディングスケールによる血糖管理下入院で化学療法を行い、標準制吐療法のオランザピン投与日数（4 日間）を遵守する、内分泌科に併診依頼する、血糖値が十分安定してから退院許可する、退院後の外来受診日を早めに設定し必ず血糖値も測定するなど、より慎重に管理を行う。

退院後の安全性担保については、血糖上昇時の症状（口渇、多尿、倦怠感など）について患者・家族に十分説明し有症状時は夜間・休日問わず速やかに受診するよう指導する、カルテに化学療法中であることや糖尿病がありオランザピンを使用していることを誰が対応してもわかるように記載し高血糖が疑われる場合は必ず医師による診察と採血や尿検査による血糖評価を行う、など、院内マニュアルの整備や安全管理体制を整備する。

5. 学会からの要望および周知活動について

糖尿病に対して禁忌解除になった場合には、日本癌治療学会および制吐薬適正使用ガイドライン改訂委員会から血糖管理を含む適正使用について声明を発出し、安全性担保の周知に努める。また、関連する主要学会からも周知にご協力いただく。

以上より日本癌治療学会は、オランザピンの添付文書改訂について以下を要望します。

【要望事項】

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）での使用において国内外の臨床試験上は、血糖値上昇など重篤な有害事象が報告されていない。学会等から入院等で血糖測定を行い医療者による患者および家族への教育を十分に行うこと周知することで管理が可能であると考えられ、添付文書における注意喚起（禁忌 次の患者には投与しないこと）における糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者を除外して頂きたい。

以上