

2026 年 X 月 Y 日

日本癌治療学会会員各位

一般社団法人日本癌治療学会
がん診療ガイドライン委員会
制吐薬適正使用ガイドライン改訂ワーキンググループ
委員長 青儀 健二郎

制吐目的としてのオランザピン投与時の血糖管理について（案）

1. はじめに

多元受容体拮抗薬であるオランザピンは、著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重大な副作用が発現し、死亡に至る場合があるため、血糖値の測定等の観察を十分に行うよう注意喚起されている。本速報版では、糖尿病またはその既往のある患者に対して、制吐薬としてのオランザピンを安全に使用するための方法について概説し、医療機関および医療従事者が留意すべき内容をまとめた。

2. 糖尿病またはその既往のある患者に対する制吐療法の血糖管理について

高度および中等度催吐性リスクである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は、投与当日から血糖値を上昇させるため、糖尿病またはその既往のある患者に対しては、必要に応じて、数日の入院管理のもとスライディングスケールを使用した血糖管理、具体的には、毎食前±眠前の1日3または4回の血糖測定を行い、血糖値に応じたインスリン投与が行われている。この血糖管理は、糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖状態の発症予防に有用である。

シスプラチンを含む高度催吐性リスクである化学療法に対する標準制吐療法のデキサメタゾンの投与量（経口換算）は1日目12mg、2～4日目8mgである。シスプラチンを含む化学療法は腎機能障害予防の目的でハイドレーションを行うため入院管理でのがん化学療法が一般的で、糖尿病またはその既往のある患者に対しては入院管理のもとスライディングスケールを使用した血糖管理が行われている。インスリン投与が必要（食前血糖値200mg/dL以上）になるのは1～2日目が多く、3日目以降に血糖値は低下傾向となることが一般的である。

点滴時間が短く外来治療が可能な化学療法は、高度催吐性リスクであるシクロホスファミドおよびドキシソルビシンを含むAC療法、中等度催吐性リスクであるカルボプラチンやオキサリプラチンを含む化学療法で、糖尿病またはその既往のある患者においては、血糖コントロールの状態に応じて入院または外来で管理されている。デキサメタゾンの投与量は、AC療法は1日目12mg、2～3日目8mg、中等度催吐性化学療法（NK₁受容体拮抗薬を投与する場合）

は1日目6mg、2～3日目4mgで、5-HT₃受容体拮抗薬としてパロノセトロンを使用する場合は2～3日目のデキサメタゾン省略可能である。

3. 糖尿病またはその既往のある患者に制吐目的でオランザピンを投与する場合の血糖管理について

糖尿病またはその既往のある患者に対してオランザピンを使用する場合は、血糖コントロールが安定していることを確認のうえ、入院管理で化学療法を行う。化学療法前の検査で糖尿病が判明した場合や、血糖コントロールが不良と判断される糖尿病患者に対しては、内分泌内科・糖尿病内科にコンサルトを行い、化学療法前に十分な血糖コントロールを行う。糖尿病またはその既往のある患者にオランザピンを投与する場合は、外来治療が可能な化学療法であっても高度催吐性リスクであるシスプラチンを含む化学療法と同様に入院治療とし、これまで日常臨床で行われてきたスライディングスケールを用いた血糖管理を厳格に行う。血糖コントロールに必要な入院期間については、血糖値上昇の原因となるオランザピンおよびデキサメタゾンの投与期間と投与量に留意し、血糖値が安定した状態（例えば、食前血糖値 200mg/dL 未満）であることを確認して退院を計画する。予定される退院の有無に関らず、患者の症状を常に観察し、口渇や多尿など高血糖関連症状がある場合は、随時の検査確認を行うと共に、必要な入院管理を継続する。また、標準制吐療法のオランザピン投与日数（1～4日目の4日間）を遵守し、追加投与が必要な場合は入院管理を継続し必要最低限にする。スライディングスケールを用いても血糖管理がうまくいかない難渋例では、次コース開始前に血糖管理方法について内分泌内科・糖尿病内科にコンサルトを行う。

退院後の外来管理については、入院期間中に投与されたオランザピンによる血糖値への影響が懸念される。自宅で自己血糖測定ができるインスリン使用患者では、スライディングスケール管理に必要な血糖値、すなわち食前血糖値が 200mg/dL 以上が続く場合や、300mg/dL 以上といった平時よりも明らかに血糖値が高い場合、インスリンを使用していない糖尿病患者は自己血糖測定が保険診療上できないため、口渇、多尿、倦怠感などの症状が強いなど高血糖が疑われる場合には、特に注意が必要である。このような場合には、夜間・休日問わず受診している医療機関に連絡・受診するよう患者・家族への指導を徹底し、必要に応じて緊急時の病診連携等を整えておく。夜間・休日対応においては、化学療法中の患者であること、糖尿病またはその既往のある患者であること、血糖上昇を疑う症状がある場合は経過観察指示ではなく必ず受診させること、など誰が対応してもわかるように診療録に記載するとともに、院内対応マニュアルを整備する。

近年がん治療の主治療かつ副作用マネジメントが難しい免疫チェックポイント阻害薬に対して、がん免疫療法ガイドライン（編集：日本臨床腫瘍学会、協力：日本がん免疫学会、日本臨床免疫学会）をもとに副作用対策や安全管理として救急外来を含めた院内運用マニュアルが各病院で整備され、多科・多職種による安全管理委員会も行われているが、糖尿病患者およびその既往のある患者のオランザピン使用についても免疫チェックポイント阻害

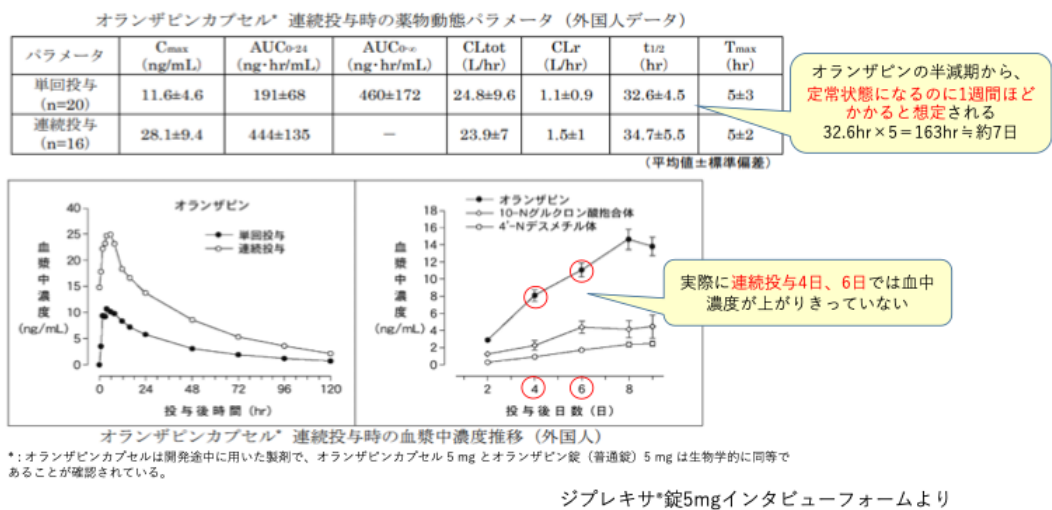
薬と同様な安全管理体制を構築する。

参考) 糖尿病またはその既往のある患者に制吐目的でオランザピンを投与する場合に知っておくべき資料

・制吐薬としてオランザピンを数日投与した場合に予測される血中濃度

制吐薬としてのオランザピン投与は4日間が標準であるが、1週間以内の短期投与の場合の血中動態について、薬理的なデータを示す(図1)。

図1. オランザピン単回投与と8日連続投与の血中動態比較



・臨床試験におけるオランザピンの血糖上昇に関するデータ

制吐薬としてのオランザピンを検証した複数のランダム化比較試験では、オランザピン群において糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖状態などの重篤な有害事象は報告されていない(表1)。

表 1. 制吐薬としてのオランザピンを検証したランダム化比較試験の結果

著者、雑誌	試験デザイン	対象	糖尿病に関する選別/除外基準	オランザピン群	対照群	血糖値についての論文記載、データ
Saito M et al. Lancet Oncol 2023	二重盲検プラセボ対 照ランダム化第III相 比較試験	成人（45-60歳）、日 本人、AC/EC	除外：インスリンまたは経口血糖降下 剤の処方を受けている糖尿病患者および 登録時のHbA1c（NGSP）が%1%以上、 HbA1c（JDS）が%1%以上の患者。	PALO + NK1RA + DEX + OLG 5mg（n=244）	PALO + NK1RA + DEX + Placebo（n=234）	表2参照
Iraji M et al. J Clin Oncol 2024	二重盲検プラセボ対 照ランダム化第III相 比較試験	成人（35-85歳）、日 本人、CDDP AUC ≥5	除外：糖尿病患者	5HT3RA + NK1RA + DEX + OLG 5mg (n=175)	5HT3RA + NK1RA + DEX + Placebo (n=180)	表2参照
Hashimoto H et al. Lancet Oncol 2020	二重盲検プラセボ対 照ランダム化第III相 比較試験	成人（22-75歳）、日 本人、CDDP ≤ 50mg/ ㎡	除外：インスリンまたは経口血糖降下 剤の処方を受けている糖尿病患者および 登録時のHbA1c（NGSP）が%1%以上、 HbA1c（JDS）が%1%以上の患者。	PALO + NK1RA + DEX + OLG 5mg（n=354）	PALO + NK1RA + DEX + Placebo（n=351）	表2参照
Yeo W et al. Breast 2020	非盲検ランダム化第 III相比較試験	成人（32-71歳）、中 国人、乳癌、女性、AC	除外：いずれの疾患であっても制御さ れていない疾患を併発する患者	OND + NK1RA + DEX + OLG 30mg（n=64）	OND + NK1RA + DEX (n=60)	表2参照 (OLG群 Grade 3-4: 59 (94.7%), Grade 2: 3 (4.7%) Placebo群 Grade 3-4: 68 (100%)
Jeeu SY et al. Cancer Res Treat 2019	二重盲検プラセボ対 照ランダム化比較試 験	成人（30-79歳）、韓 国人、MCCレジメン 受症	除外：制御されていない糖尿病の疾患 がない。	5HT3RA + DEX + OLG 10mg（n=29）	5HT3RA + DEX + Placebo（n=25）	表2参照 grade 3-4の有害事象は登録時、grade 1が1例、 grade 2が2例、他の有害事象は、grade 3の高トリグリ セリド血症2例、肺炎1例。
Nasari RM et al. N Engl J Med 2016	二重盲検プラセボ対 照ランダム化第III相 比較試験	成人（28-89歳）、 CDDP ≤ 70mg/㎡または AC	除外：制御されていない糖尿病の疾患 がない。	5HT3RA + NK1RA + DEX + OLG 10mg (n=192)	5HT3RA + NK1RA + DEX + Placebo (n=188)	grade 3の有害事象がOLG群で増（嘔吐と高血糖）、 プラセボ群で増（腹痛と下痢）、高血糖によるOLGに 関連するも制御されたgrade 3-4の有害事象はなし。
Nasari RM et al. Support Care Cancer 2018	二重盲検ランダム化 比較試験	成人（38-79歳）、 CDDP ≤ 75mg/㎡または ACで術後1対症悪心嘔吐 を発症した患者	除外：制御されていない糖尿病の疾患 がない。	OLG 30mg（n=56）	METD（n=52）	表2参照 試験開始と関連するgrade 3-4の有害事象はな し、本試験で報告されたOLGの用量（OLG 30mg、30 日）において、OLGは著明な鎮静作用、体重増加、著明 な高血糖と関連はなかった。
Nasari RM et al. J Support Oncol 2011	非盲検ランダム化第 III相比較試験	成人（39-81歳）、 CDDPまたはAC	除外：制御されていない糖尿病の疾患 がない。	OLG 30mg + PALO + DEX（n=121）	AJRA + PALO + DEX（n =120）	（サイトカインの4日間において、体重増加や血漿アル ブミン濃度には差がなく、両群間で差はなかった。OLGの用量 （OLG 30mg、4日間）において、OLGは著明な鎮静作 用、体重増加、著明な高血糖の傾向と関連はなかった。
Tan L et al. Exp Clin Cancer Res 2009	ランダム化第II 相試験	成人（18-74歳）、中 国人、HCCまたはMETD レジメン	除外：制御されていない糖尿病の疾患 がない。	AZA + DEX + OLG 10mg（n=121）	AZA + DEX（n=108）	OLG群の73%が化学療法中に悪化を経験したが、化学 療法後の悪化、血中の胆質、血漿アルブミン濃度は有意な差を 示さなかった。両群間で差はなかった。OLGは著明な鎮静作 用、体重増加、著明な高血糖の傾向と関連はなかった。

5HT3RA: 5HT3受容体拮抗薬（PALO: パロノセトロン、OND: オンダンセトロン、AZA: アザセトロン、
NK1RA: NK1受容体拮抗薬（AJRA: アプレピタント）
DEX: デキサメタゾン、OLG: オランザピン、METD: メトクロプラミド
CDDP: シスプラチン、CDDCA: カルボプラチン、AC: アドリアマイシンシタロホスファイド療法、EC: エピドキシシタロホスファイド療法
HCC: 高度悪性化肝臓癌、METD: 中等悪性化肝臓癌、AUC: Area Under the Curve

また、日本で行われたオランザピンの上乗せ効果を検証したプラセボ対象ランダム化第 III 相比較試験のプロトコル治療後の高血糖 Grade（CTCAE ver. 4.0）の結果を表 2 に示す。

表 2. 日本で行われたオランザピンの上乗せ効果を検証したプラセボ対象ランダム化第 III 相比較試験のプロトコル治療後の高血糖 Grade

J-FORCE試験（有害事象）（採血時期：原則day 6だが、day 5-8も許容）

高血糖（CTCAE ver. 4.0）	Gr. 0 (<110)	Gr. 1 (110-160)	Gr. 2 (161-250)	Gr. 3 (251-500)	Gr. 4 (501≧)
プラセボ群：n=328 (全症例351、データ欠損23)	261 (79.6%)	56 (17.1%)	11 (3.3%)	0	0
オランザピン群：n=333 (全症例354、データ欠損21)	267 (80.2%)	56 (16.8%)	7 (2.1%)	3 (0.9%)	0

J-FORCE試験（治療関連有害事象）（採血時期：原則day 6だが、day 5-8も許容）

高血糖（CTCAE ver. 4.0）	Gr. 0 (<110)	Gr. 1 (110-160)	Gr. 2 (161-250)	Gr. 3 (251-500)	Gr. 4 (501≧)
プラセボ群：n=328 (全症例351、データ欠損23)	303 (92.4%)	19 (5.8%)	6 (1.8%)	0	0
オランザピン群：n=333 (全症例354、データ欠損21)	304 (91.3%)	25 (7.5%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0

JTOP-B試験（有害事象）（採血時期：day7～2コース目直前まで）

高血糖（CTCAE ver. 4.0）	Gr. 0 (<110)	Gr. 1 (110-160)	Gr. 2 (161-250)	Gr. 3 (251-500)	Gr. 4 (501≧)
プラセボ群：n=224 (全症例249、データ欠損25)	159 (71.0%)	59 (26.3%)	6 (2.7%)	0	0
オランザピン群：n=227 (全症例251、データ欠損24)	173 (76.2%)	54 (23.8%)	0	0	0

肺がんカルボプラチン試験（有害事象）（採血時期：day 4-6）

高血糖（CTCAE ver. 4.0）	Gr. 0 (<110)	Gr. 1 (110-160)	Gr. 2 (161-250)	Gr. 3 (251-500)	Gr. 4 (501≧)
プラセボ群：n=157 (全症例180、データ欠損23)	101 (64.3%)	49 (31.2%)	7 (4.4%)	0	0
オランザピン群：n=150 (全症例175、データ欠損25)	97 (64.7%)	47 (31.3%)	5 (3.3%)	1 (0.7%)	0

・オランザピンを連日かつ長期投与する精神科領域における血糖モニタリングの現状

オランザピンを長期間投与する精神科領域においては、海外のガイドラインや添付文書などで血糖管理について言及されており、投与開始から4ヶ月後に血糖評価を行い、以後1年毎に評価といった教科書的記載、投与開始時、開始後12週後、以降毎年といったガイドラインの記載、糖尿病のリスクがある患者では投与開始時、開始後4、8、12週目、その後は四半期毎といった添付文書の記載がある。

オランザピンを制吐薬として使用する場合、予防的投与は4日間、追加投与が必要になる場合も含め基本的には1週間以内の投与期間になるが、制吐薬としてオランザピンを使用した場合の高血糖関連有害事象の報告や、血糖管理についての情報は、PubMed、医中誌、UpToDateなどで調査した限り報告がない。