

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本緩和医療学会 )</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 1 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>オランザピン</p>
	<p>販売名</p>	<p>ジプレキサ錠、ジプレキサザイデイス錠、シプレキサ細粒</p>
	<p>会社名</p>	<p>日本イーライリリー</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本緩和医療学会・日本緩和医療薬学会 日本疼痛学会 日本ペインクリニック学会 日本消化器病学会 (選定理由) 第1回受付時の要望番号 83 と同一要望内容であり、今回、オランザピンを医師会の治験薬候補として推薦した日本消化器病学会を加えた。</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>

要望内容	効能・効果 (要望する効能・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 (要望する用法・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) 第1回受付時の要望番号 83 と同一要望内容であり、今回、新たなエビデンスを追加して提出した。
希少疾病用医薬品の該当性(推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	約 <u>78,000</u> 人 <推定方法> 国内では年間約 100 万人の患者が、がんで死亡している。このうち 8 割の 80 万人の患者が抗悪性腫瘍薬による治療を受けるものと推定する。さらに高度催吐性抗悪性腫瘍薬を投与されるのは全体の 3 割前後の 24 万人程度である。高度催吐性抗悪性腫瘍薬を投与される患者のうち 3 剤併用の標準治療では 30% が効果不十分であり約 7.8 万人の患者が現行の標準治療では対応できていないと推測される。	
国内の承認内容(適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する) <効能・効果> 統合失調症 双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善  <用法・用量> 統合失調症:通常、成人にはオランザピンとして 5~10mg を 1 日 1 回経口投与により開始する。維持量として 1 日 1 回 10mg 経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 日量は 20mg を超えないこと。 双極性障害における躁症状の改善:通常、成人にはオランザピンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与により開始する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 20mg を超えないこと。 双極性障害におけるうつ症状の改善:通常、成人にはオランザピンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与により開始し、その後 1 日 1 回 10mg に増量する。なお、いずれも就寝前に投与することとし、年齢、症状に応じ適宜増減するが、1 日量は 20mg を超えないこと。	
「医療上の必要性に係る基準」への	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(致死的な疾患) <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	

<p>該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) がんの抗悪性腫瘍薬投与による嘔気、嘔吐は、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。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等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</p> <p>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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) がん化学療法に伴う悪心・嘔吐に対する治療法として、国内外でデキサメタゾン、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬、NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬などの治療薬がある。しかしながら、これら 3 剤を用いてもコントロール不良の患者は存在し、このような患者に対してオランザピンを上乗せすることは、米国では標準的と考えられる。国内においても同様の報告もあり、有用性が非常に期待できる薬剤である。したがってウと判断する。</p>
<p>備考</p>	

## 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="403 1473 1375 1986"> <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を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</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を下線)		米国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																										
米国	販売名 (企業名)	承認なし																									
	効能・効果																										
	用法・用量																										
	備考																										
英国	販売名 (企業名)	承認なし																									
	効能・効果																										
	用法・用量																										
	備考																										
独国	販売名 (企業名)	承認なし																									
	効能・効果																										

		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	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。）	<input checked="" 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								
	[欧米等6か国での標準的使用内容]								
	<table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">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）</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td>NCCN guideline antiemesis version 1.2014</td> </tr> <tr> <td>効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）</td> <td>           高度催吐性静脈投与化学療法（急性および遅発性嘔吐予防）            化学療法開始前             ・NK<sub>1</sub>拮抗薬含有レジメン（Category 1）            （5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬+ステロイド+NK<sub>1</sub>拮抗薬）             もしくは             ・オランザピン含有レジメン（Category 2A）  <u>オランザピン 10mg 経口 day1-4</u>            パロノセトロン 0.25mg 静注 day1            デキサメタゾン 20mg 静注 day1   <u>突出性嘔吐</u>  <u>異なるクラスの薬剤を現行のレジメンに追加することを一般原則とする。</u>             ・抗精神薬  <u>オランザピン 10mg 経口 3日間投与</u> </td> </tr> </table>			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 guideline antiemesis version 1.2014	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）
	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 guideline antiemesis version 1.2014							
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	高度催吐性静脈投与化学療法（急性および遅発性嘔吐予防） 化学療法開始前  ・NK <sub>1</sub> 拮抗薬含有レジメン（Category 1） （5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗薬+ステロイド+NK <sub>1</sub> 拮抗薬）  もしくは  ・オランザピン含有レジメン（Category 2A） <u>オランザピン 10mg 経口 day1-4</u> パロノセトロン 0.25mg 静注 day1 デキサメタゾン 20mg 静注 day1  <u>突出性嘔吐</u> <u>異なるクラスの薬剤を現行のレジメンに追加することを一般原則とする。</u>  ・抗精神薬 <u>オランザピン 10mg 経口 3日間投与</u>							

			<p><u>(Category 2A)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ベンゾジアゼピン</li> <li>・カナビノイド</li> <li>・その他</li> <li>・フェノチアジン</li> <li>・5-HT<sub>3</sub>拮抗薬</li> <li>・ステロイド</li> </ul> <p><b>Category 1:</b> Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 2A:</b> Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p>
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>上述</p>
		<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>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. <i>Cancer Investigation</i>, 2004,22: 383</p> <p>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. <i>Support Care Cancer</i>. 2005;13(7):529-34</p> <p>3) Tan L, Liu J, Liu X, et al. Clinical research of Olanzapine for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. <i>J Exp Clin Cancer Res</i>. 2009 ;28(1):131.</p> <p>4) Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a</p>

		<p>randomized phase III trial. J Support Oncol. 2011;9(5):188-95.</p> <p>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.</p>
	備考	<p>NCCN 2012 年のガイドラインでオランザピン突出性嘔吐に対してのみ記載され Category2B であった。2013 年のガイドラインでは文献 5) が新たな根拠論文として追加され、突出性嘔吐に対して Category2A となった。また、2014 年には、文献 4) を根拠論文として、高度催吐性抗悪性腫瘍薬の予防投与としてオランザピンが他剤との併用で Category2A として新たに追記された。</p> <p><b>Category 2B:</b> Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>公的保険適応      &lt;NCCN compendium&gt;      NCCN guideline と同様</p> <p>&lt;Drugdex&gt;      Chemotherapy-induced nausea and vomiting, moderately and/or highly emetogenic chemotherapy; Prophylaxis</p>
	英国	不明
	ガイドライン名	
	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
		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
		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
		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 (または効能・ 効果に関連のあ 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

	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	

### 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>

1) 1) PubMedにて以下の検索式にタイトルの検索を行った。

"chemotherapy induced nausea and vomiting "[All Fields] AND ("olanzapine"[Supplementary Concept] OR "olanzapine"[All Fields]) AND Clinical Trial[ptyp]

海外 4 報および国内 1 報の論文が検出された。このうち RCT の試験は海外 3 件、国内 1 報であった。

<海外における臨床試験等>

1) 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. (NCCN guideline の引用文献 3)

高度催吐性 (HEC) もしくは中等度抗悪性腫瘍薬(MEC)を投与する患者を対象とし、オランザピン群 (アザセトロン 10mg day1、デキサメタゾン 10mg day1、オランザピン 10mg day1-5) とコントロール群 (アザセトロン 10mg day1、デキサメタゾン 10mg day1-5) の非盲検 RCT が行われた。評価項目として抗がん剤投与後の complete response が比較された。登録された患者の平均年齢は 54 歳 (18~74 歳) であり、オランザピン群に 121 例、コントロール群に 108 例が割り付けられた。有効性の主な結果は以下の通りである。

HEC グループ:

Complete response (0-120 時間) 78.57% vs 56.52% (p<0.05)

Complete response (0-24 時間) 91.07% vs 89.13%

Complete response (24-120 時間) 78.57% vs 56.52% (p<0.05)



## MEC グループ

Complete response (0-120 時間) 89.23% vs 75.80% (p<0.05)

Complete response (0-24 時間) 96.92% vs 96.77%

Complete response (24-120 時間) 89.23% vs 75.80% (p<0.05)

安全性について、登録された前例が投与を終了することができた。オランザピン群の 73% に眠気が生じた。両群ともに grade 3/4 の有害事象は生じなかった。コントロール群には不眠を訴える患者が多かった。

- 2) 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. (NCCN guideline の引用文献 4)

シスプラチン $\geq 70\text{mg}/\text{m}^2$ またはシクロフォスファミド  $600\text{--}1,000\text{mg}/\text{m}^2$  + ドキソルビシン  $50\text{--}60\text{mg}/\text{m}^2$  を投与する患者を対象に、オランザピン群 (パロノセトロン day1 0.25mg iv、デキサメタゾン day1 20mg iv、オランザピン day 1-4 10mg p.o) とアプレピタント群 (パロノセトロン day1 0.25mg iv、デキサメタゾン day1 20mg iv、 day2 4mg p.o BID、アプレピタント day 1 125mg p.o、 day2-3 80mg p.o) との非盲検 RCT が行われた。主要評価項目は、抗がん剤投与後 0-120 時間の complete response とされた。オランザピン群に 120 例 (年齢中央値 63 歳 39-77 歳)、アプレピタント群に 120 例 (年齢中央値 61 歳 42-81 歳) が登録された。Complete response はそれぞれ 77%、73% で、両群に有意差はなかった。安全性について、両群とも grade 3/4 の有害事象は認めず、MADSI score に大きな差異は認めなかった。

- 3) 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. (NCCN guideline の引用文献 5)

シスプラチン $\geq 70\text{mg}/\text{m}^2$ もしくは、シクロフォスファミド $\geq 600\text{mg}/\text{m}^2$  + ドキソルビシン $\geq 50\text{mg}/\text{m}^2$  による化学療法にてパロノセトロン、デキサメタゾン、ホフアプレピタントの予防投与にもかかわらず突出性悪心・嘔吐を乗じた患者を対象に、オランザピン 10mg の 3 日間経口投与とメトクロプラミド 10mg 日 3 回投与を比較する二重盲検 RCT が施行された。主要評価項目は投与後 72 時間以内に嘔吐のなかった患者の割合で、オランザピン群 71%、メトクロプラミド群 32% (p<0.05) であった。

<日本における臨床試験等※>

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. 2013 Jul 12.

高度催吐性（HEC）もしくは中等度抗悪性腫瘍薬(MEC)を投与する患者を対象とし、全ての患者に 5-HT<sub>3</sub> 拮抗薬と NK1 拮抗薬とステロイドを投与し、オランザピンの上乗せ効果を検討するプラセボ対象無作為化比較試験が行われた。オランザピン 5mg もしくはプラセボを day0 から day5 に投与した。主要評価項目は総合コントロール達成率（嘔吐なし、レスキューなし、嘔気が VAS 5mm/100mm 以下）とされた。オランザピン群 22 例（年齢中央値 63 歳、22-78 歳）、プラセボ群 22 例（年齢中央値 55 歳 33-75 歳）が登録された。主要評価項目である総合コントロール達成率は 0-24 時間で 86% vs 55% (p=0.045)、24-120 時間で 64% vs 23%(p=0.014)、0-120 時間で 59% vs 23%で(p=0.031)あった。副次評価項目である complete response はオランザピン群、プラセボ群それぞれ 0-24 時間で 100% vs 86% (p=0.233)、24-120 時間で 100% vs 73%(p=0.021、0-120 時間で 100% vs 68%で(p=0.009)あった。また QOL について FLI-E score で検討され、オランザピン群が良好な成績を示した。なお、本報告において安全性に関しての比較検討はされていない。

※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) 高悪性腫瘍薬投与患者における、オランザピンの嘔吐予防あるいは治療に関する Peer-reviewed journal の総説およびメタ・アナリシスはない。

## (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>

この分野においては教科書および成書として該当するものなし

<日本における教科書等>

1) この分野においては教科書および成書と該当するものなし

## (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>

1) NCCN guideline antiemesis version 1.2014

上述の如く、高度催吐性抗悪性腫瘍薬投与の際の予防レジメンとして、オランザピンを含む 3 剤併用療法の記載ある (Category2A)。また、突出性嘔吐に対する標準療法に対する追加治療として、オランザピンの 3 日間の

経口投与の記載がある (Category2A)

2) Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update (2011 年度版)

突出性嘔吐に対して追加する薬剤の候補の一つとしてオランザピンの記載がある。

<日本におけるガイドライン等>

1) 制吐薬適正使用ガイドライン 2010 年 5 月 第 1 版 一般社団法人 日本癌治療学会／編

オランザピンは制吐薬一覧の中で、1 日 1 回 2.5mg ~7.5mg 使用すると記載されている。

(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

1) 本邦において、オランザピンは適応外であり抗精神病薬であることから、一般病院ではあまり使用されていないが、がんセンター等の専門病院においては、「がん診療ガイドライン制吐療法診療ガイドライン」において記載されている 2.5~7.5mg の用量で、保険適応内の治療が無効の患者使用されているものと推測される。国内においても、症例報告としてオランザピンの使用が散見されるものの、その使用実態を明らかにするような調査は行われていない。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 抗悪性腫瘍薬による制吐剤については、これまでの薬事承認されている他の薬剤と同様の効能・効果が妥当と考える。また、今後様々なエビデンスが得ることによって併用療法のレジメンも変化する可能性がある。従って「抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状 (悪心嘔吐)」とするのが妥当と考える。

<要望用法・用量について>

1) オランザピンは、海外では 10mg の用量で使用されている。しかし、国内のガイドラインでは 2.5~7.5mg の用量記載があり、国内臨床試験においても 5mg での検討が行われている。したがって投与量としては 5-10mg の範囲での使用が望ましいと考える。

臨床試験にて報告されているオランザピンの投与期間は、3 日~6 日間であり、CINV は通常 0~120 時間に生じることを考慮すると、投与期間としては 6 日間までとするのが妥当と考える。

オランザピンは単独で使用されるケースはなく、既存の予防投与で無効の患

者に、従来療法に上乗せして使用することが想定される。従って、他の制吐剤との併用を原則とする必要がある。

#### <臨床的位置づけについて>

1) 抗悪性腫瘍剤は、抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐(CINV)の発現頻度によって、90%を超える患者に CINV が発現する高度催吐性、30~90%の患者に発現する中等度催吐性等に分類される。発現時期による分類では、化学療法開始後 24 時間以内に認められる急性悪心・嘔吐、24 時間以降に認められる遅発性悪心・嘔吐、患者が化学療法を受けることを意識した場合（治療前夜又は化学療法を受ける医療機関に入った際等）に認められる予測性悪心・嘔吐がある。

これら、CINV に対しては国内外にて様々なガイドラインが作成されており、高度催吐性の高い悪性腫瘍剤に対する予防治療として、5-HT<sub>3</sub>拮抗剤、NK<sub>1</sub>受容体拮抗剤、およびデキサメタゾンの 3 剤併用療法が標準的 (Category1) とされている。しかしながら、予防投与を行ったにもかかわらず、CINV が出現する患者も実際には見受けられ、3 剤併用療法を行ったにもかかわらず約 30% の患者が効果不十分であり現状の予防治療のみでは十分とは言えない。

オランザピンは最新の 3 剤併用による予防投与を行ったにも関わらず嘔吐が出現する突出性嘔吐に対する追加の薬剤として、唯一の盲検下 RCT の成績のある薬剤である。また、国内においても、3 剤併用療法に追加することで更なる効果を認める RCT の成績があり、既存の治療で不十分な患者において、追加すべき薬剤の筆頭候補である。更に海外では、予防投与においても NK<sub>1</sub>受容体拮抗薬に匹敵する効果が示唆されており、NK<sub>1</sub>受容体拮抗薬が安全性等の理由で使用できない場合などには代替薬にもなりうる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 国内ではオランザピン 5mg のエビデンスしかなく、海外では 10mg が主に使用されている現状があるため、プラセボ、オランザピン 5mg、オランザピン 10mg を比較する試験が行われることが望ましい。既存の 3 剤併用療法への上乗せ効果を検討した二重盲検の II/III 相試験が行われることが望まれる。

#### 5. 備考

<その他>

1)

#### 6. 参考文献一覧

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

- 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
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 7) NCCN guideline antiemesis version 1.2014
- 8) Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update (2011 年度版)
- 9) 制吐薬適正使用ガイドライン 2010年5月 第1版