

## 制吐薬としてオランザピンを使用する上での注意点 (医療者の皆さんへ①)

厚生労働省保健局医療課長通知によると、未承認薬検討会議、薬事・食品衛生審議会第一部会での審議の結果、公知申請が可能と判断され、承認までの間の保険適用が認められ、2017年6月9日付けで、下記の周知が促されています。

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryohoken/topics/110202-01.html>

JASCC としては、有効で安全な使用法に関して、限られたエビデンスと有識者による協議の結果、以下の厚労省の通知に関して、使用上のより現実的な注意点を補足させていただきます。(コメント欄(右欄)参照)

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

追記される予定の効能・効果：

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)

添付文書に反映される予定の文章は以下の通り。

### ■追記される予定の効能・効果

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)

### ■追記される予定の用法・用量

<抗悪性腫瘍剤の投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)に対して使用する場合>

他の制吐剤との併用において、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 を超えないこと。

⇒ 2.5mg や 5mg の使用についての注意喚起

・オランザピン 5mg もしくは 10mg を 1 日 2 回に分割して服用する事は根拠に乏しく勧めない。

・1 日用量 2.5mg については比較試験の報告がなく、効果が限定的であるため現時点では推奨できない。

■追記される予定の注意喚起

【効能・効果に関連する使用上の注意】

＜抗悪性腫瘍剤の投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）に対して使用する場合＞

本剤は、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こと。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

＜抗悪性腫瘍剤の投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）に対して使用する場合＞

・本剤は、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、NK1 受容体拮抗薬等と併用して使用する。なお、併用するコルチコステロイド、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬、NK1 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、投与すること。

・原則として**抗悪性腫瘍剤の投与前に\***本剤を投与し、癌化学療法各クールにおける本剤の投与期間は**6日間までを目安\*\***とすること。

⇒\*JASCCとしては、投与時期についても検討の余地があると考えている。参考までに、以下にその根拠を述べる。

・統合失調症等での用法は1日1回就寝前投与となっている。

オランザピンのT<sub>max</sub> (4.8±1.2時間) から薬物血中濃度の上昇幅の大きい時間帯を就寝中に調節することで生活の質への影響することが少なくなるよう配慮されているものと考えられる。

・抗癌治療に関しては、昨今、外来治療中心に行われていることや、入院の場合でも入院直後から治療を開始する事が多い状況を考慮すると治療前日やシスプラチン投与直前にオランザピンを服用する場合の安全性は確立していない。

・オランザピンを使用した臨床試験のメタアナリシスでも、急性期におけるオランザピンの上乗せ効果は乏しく、有意に上乗せ効果が認められるのは遅発期である。

・国立がん研究センター実施の第二相試験1)において、投与開始日の悪心嘔吐は、5HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬、NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬、DEX の3剤併用で得られる嘔吐完全抑制率からオランザピンを治療開始日夕食後に服用しても嘔吐は99%の例で観察されなかった。

⇒これらのことから、シスプラチンの投与前に標準3剤と一緒に投与するのではなく、投与開始日の夕方もしくは就寝前から開始するという選択肢が用意される必要があると考えられる。

⇒\*\* JASCCとしては、原則4日間を推奨したい。

・国内外の臨床試験1)2)においてシスプラチン投与日から4日間としており、6日間

## 制吐薬としてオランザピンを使用する上での注意点 (医療者の皆さんへ②)

JASCC からは、更に具体的な使用時注意事項を以下に追記します。

### オランザピン適応外使用

#### オランザピン使用時の注意点

**禁忌：**糖尿病患者、糖尿病の既往歴のある患者

**併用禁忌：**アドレナリン、ボスミン

転倒リスクのある患者（例：**高齢者\*\*\***、衰弱、虚弱）  
や起立性低血圧例：

#### 【添付文書】

オランザピンカプセル注) の単回投与では **65 歳以上の被験者 16 例の消失半減期は非高齢者に比し 53%延長した** (高齢者：52 時間、非高齢者：34 時間)。14 日間連続投与では、**65 歳以上の被験者 8 例の消失半減期は 59 時間であった。**

#### 【NCCN の記載】

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的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)。

・**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。**

#### 【MASCC/ESMO のガイドライン】

「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%)

1) 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; abstract 10111 ASCO)

の有効性と安全性は確立していない。

・薬物血中濃度半減期から 4 日間の服用で 5 日目まで制吐効果が期待できると考えられる。(国立がん研究センターで実施された第二相試験 1) の結果が裏付けている。)

⇒\*\*\*FDA の警告(2005 年)：高齢者への非定型抗精神病薬の適応外投与で死亡率が 6～7 割上昇。日本における**認知症患者**の大規模観察研究 (J-CATIA)：抗精神病薬投与患者で 11 週以降の死亡リスクが約 2.5 倍上昇。⇒**高齢者、認知症患者への JASCC からの注意喚起**としたい。

⇒NCCN の記載に関する JASCC からの注意喚起

・10 mgではなく、減量して 5 mg という意味であり、5 mg 投与を推奨しているという意味ではない。国外の臨床試験が 10 mg で行われていたことを理解して解釈する必要がある。

・臨床試験では **75 歳以上の症例**での使用経験がないため、特に後期高齢者での使用には身体機能、臓器機能、併用薬の観点から慎重に検討したうえで使用する。

【添付文書】\*\*\*\*

・治療初期に、めまい、頻脈、起立性低血圧等があらわれることがある。

・傾眠、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には高所での作業あるいは自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意する。

性別・喫煙：

【添付文書】

本剤又はオランザピンカプセル注)を投与した検討によると、女性におけるオランザピンのクリアランスは男性よりも約30%低く、また喫煙者におけるオランザピンのクリアランスは非喫煙者よりも約40%高かったが、これらの要因のどれかひとつが存在することにより一般的に投与量を調節する必要はない。性別と喫煙を組み合わせた場合の平均クリアランス値は男性喫煙者で最も高く、次いで女性喫煙者、男性非喫煙者の順で、女性非喫煙者が最も低かった。

注) オランザピンカプセルは開発途中で用いた製剤で、オランザピンカプセル 5mg と本剤 5mg は生物学的に同等であることが確認されている。

アルコール：

【添付文書】

相互に作用を増強することがある。(併用注意)

「薬物相互作用」の欄には、「アルコールによる本剤の薬物動態に対する明らかな影響は認められなかった。」とある。

【参考文献】

2) Rudolph M. Navari, M.D., Rui Qin, Ph.D., Kathryn J. Ruddy, M.D., Heshan Liu, Ph.D., Steven F. Powell, M.D., Madhuri Bajaj, M.D., Leah Dietrich, M.D., David Biggs, M.D., Jacqueline M. Lafky, M.S., and Charles L. Loprinzi, M.D. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. N Engl J Med 2016; 375:134-142

⇒\*\*\*\*本添付文書内容に関する JASCC からの注意喚起

・特に、**外来治療**において使用する場合は、薬剤師等が**服薬指導**を十分に行うべきである。

・他の**睡眠導入剤**との併用は、眠気の増強など日常生活への影響が懸念されるためなるべく併用は避ける。特にオランザピン初回投与時は、転倒などのリスクを考慮し十分に注意する。

・**眠気**の強くなる場面でのオランザピンの使用は控える。(例：オピオイド導入直後、抗精神病薬、抗不安薬、睡眠導入剤使用下)