

薬事・食品衛生審議会
医薬品第一部
議事第一次

1. 開会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品レキサルティ錠1mg及び同錠2mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題2 医薬品ソリス点滴静注300mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題3 医薬品ナルベイン注2mg及び同注20mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題4 医薬品ゲーフィス錠5mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題5 医薬品オゼンピック皮下注2mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題6 医薬品イブリーフ静注20mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題7 医薬品リアルダ錠1200mgの再審査期間延長の可否について
- 議題8 モガムリズマブ(遺伝子組換え)を希少疾病用医薬品として指定することの可否について

3. 報告事項

議題1 医薬品ジプレキサ錠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、オランザピン錠2.5mg「DSEP」他6製剤、オランザピン錠2.5mg「日医工」他6製剤、オランザピン細粒1%「ファイザー」、オランザピン錠2.5mg「ニプロ」他5製剤及びオランザピン錠2.5mg「ファイザー」他5製剤の製造販売承認事項一部変更承認について

議題2 医療用医薬品の承認条件について
(エルシトニン注20S及び同注20Sディスポ)

議題3 医療用医薬品の再審査結果について
(トラバタンズ点眼液0.004%)
(コソプト配合点眼液及びコソプトミニ配合点眼液)
(デュオトラバ配合点眼液)
(ザラカム配合点眼液)
(ソマバート皮下注用10mg、同皮下注用15mg及び同皮下注用20mg)
(セララ錠25mg、同錠50mg及び同錠100mg)
(ゴナトロピン注用5000単位)
(リコモジュリン点滴静注用12800)
(ガニレスト皮下注0.25mgシリンジ)
(ネスプ注射液10 μ g/1mLプラシリンジ、同注射液15 μ g/1mLプラシリンジ、同注射液20 μ g/1mLプラシリンジ、同注射液30 μ g/1mLプラシリンジ、同注射液40 μ g/1mLプラシリンジ、同注射液60 μ g/0.6mLプラシリンジ、同注射液120 μ g/0.6mLプラシリンジ、同注射液180 μ g/0.9mLプラシリンジ、同注射液5 μ gプラシリンジ、同注射液10 μ gプラシリンジ、同注射液15 μ gプラシリンジ、同注射液20 μ gプラシリンジ、同注射液30 μ gプラシリンジ、同注射液40 μ gプラシリンジ、同注射液60 μ gプラシリンジ、同注射液120 μ gプラシリンジ及び同注射液180 μ gプラシリンジ)
(トピナ錠50mg、同錠100mg、同錠25mg及び同細粒10%)
(ノーベルパール静注用250mg)

4. その他

議題1 最適使用推進ガイドラインについて

5. 閉会

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
大塚製薬株式会社	レキサルティ錠 1 mg、同錠 2 mg	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	プレクスピプラゾール	
効能・効果	統合失調症	
用法・用量	通常、成人にはプレクスピプラゾールとして 1 日 1 回 1 mg から開始した後、4 日以上の間隔をあけて増量し、1 日 1 回 2 mg を経口投与する。	
申請年月日	平成 29 年 1 月 6 日	
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8 年	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	特になし	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> 統合失調症は、陽性症状（妄想、幻覚、まとまりのない発語、緊張症状等）及び陰性症状（感情の平板化、意欲の欠如等）を主な症状とする疾患である。 本邦での 2011 年時点での推定患者数は約 22 万人と報告されている（平成 23 年度患者調査の概況、厚生労働省）。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> プレクスピプラゾール（以下、「本薬」）は、非定型抗精神病薬であり、アリピプラゾール水和物の構造変換の過程で発見された化合物である。 <p>[作用機序・特徴]</p> <p>本薬は、アリピプラゾール水和物と同様に、ドパミン受容体に対する部分アゴニスト作用及びセロトニン受容体に対する作用等により、統合失調症の陽性症状、陰性症状等に対して効果を示すと考えられている。</p> <p>[類薬]</p> <p>リスパダール錠 1 mg 他（リスペリドン）、インヴェガ錠 3 mg 他（パリペリドン）、ゼプリオン水懸筋注 25 mg シリンジ他（パリペリドンバルミチン酸エステル）、ジプレキサ錠 2.5 mg 他（オランザピン）、エビリファイ錠 3 mg 他（アリピプラゾール水和物）、セロクエル 25 mg 錠他（クエチアピソフマル酸塩）、ロナセン 2 mg 他（プロナンセリン）、シクレスト舌下錠 5 mg 他（アセナピンマレイン酸塩）等</p> <p style="text-align: right;">[製剤名（一般名）]</p> <p>[臨床上の位置づけ]</p> <p>統合失調症の薬物治療において非定型抗精神病薬は第一選択薬に位置付けられており、本剤についても同様の位置付けとなるものとする。</p> <p>[海外の開発状況]</p> <p>2015 年 7 月に米国で統合失調症及び大うつ病性障害の補助療法の効能・効果で承認</p>	

	されて以降、2017年9月現在、米国等3カ国で承認されている。
--	---------------------------------

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い																								
アレクシオンファーマ合同会社	ソリス点滴静注 300 mg	一部変更 部会：審議/分科会：文書報告																								
一般名	エクリズマブ（遺伝子組換え）																									
効能・効果	発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制 非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制 <u>全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）</u> <div style="text-align: right;">（下線部今回追加）</div>																									
用法・用量	発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制 通常、成人には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 600 mg から投与を開始する。初回投与後、週 1 回の間隔で初回投与を含め合計 4 回点滴静注し、その 1 週間後（初回投与から 4 週間後）から 1 回 900 mg を 2 週に 1 回の間隔で点滴静注する。 非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制 通常、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、下記の用法・用量で点滴静注する。 <table border="1" style="width: 100%; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th>年齢又は体重</th> <th>導入期</th> <th>維持期</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>18 歳以上</td> <td>1 回 900mg を週 1 回で計 4 回</td> <td>初回投与 4 週間後から 1 回 1200mg を 2 週に 1 回</td> </tr> <tr> <td>18 歳未満</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>40kg 以上</td> <td>1 回 900mg を週 1 回で計 4 回</td> <td>初回投与 4 週間後から 1 回 1200mg を 2 週に 1 回</td> </tr> <tr> <td>30kg 以上 40kg 未満</td> <td>1 回 600mg を週 1 回で計 2 回</td> <td>初回投与 2 週間後から 1 回 900mg を 2 週に 1 回</td> </tr> <tr> <td>20kg 以上 30kg 未満</td> <td>1 回 600mg を週 1 回で計 2 回</td> <td>初回投与 2 週間後から 1 回 600mg を 2 週に 1 回</td> </tr> <tr> <td>10kg 以上 20kg 未満</td> <td>1 回 600mg を週 1 回で計 1 回</td> <td>初回投与 1 週間後から 1 回 300mg を 2 週に 1 回</td> </tr> <tr> <td>5kg 以上 10kg 未満</td> <td>1 回 300mg を週 1 回で計 1 回</td> <td>初回投与 1 週間後から 1 回 300mg を 3 週に 1 回</td> </tr> </tbody> </table> <u>全身型重症筋無力症（既存治療で効果不十分または本剤の投与開始前の治療で適切に管理できない難治性患者に限る）</u> 通常、成人には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 900 mg から投与を開始する。初回投与後、週 1 回の間隔で初回投与を含め合計 4 回点滴静注し、その 1 週間後（初回投与から 4 週間後）から 1 回 1200 mg を 2 週に 1 回の間隔で点滴静注する。 <div style="text-align: right;">（下線部今回追加）</div>		年齢又は体重	導入期	維持期	18 歳以上	1 回 900mg を週 1 回で計 4 回	初回投与 4 週間後から 1 回 1200mg を 2 週に 1 回	18 歳未満			40kg 以上	1 回 900mg を週 1 回で計 4 回	初回投与 4 週間後から 1 回 1200mg を 2 週に 1 回	30kg 以上 40kg 未満	1 回 600mg を週 1 回で計 2 回	初回投与 2 週間後から 1 回 900mg を 2 週に 1 回	20kg 以上 30kg 未満	1 回 600mg を週 1 回で計 2 回	初回投与 2 週間後から 1 回 600mg を 2 週に 1 回	10kg 以上 20kg 未満	1 回 600mg を週 1 回で計 1 回	初回投与 1 週間後から 1 回 300mg を 2 週に 1 回	5kg 以上 10kg 未満	1 回 300mg を週 1 回で計 1 回	初回投与 1 週間後から 1 回 300mg を 3 週に 1 回
年齢又は体重	導入期	維持期																								
18 歳以上	1 回 900mg を週 1 回で計 4 回	初回投与 4 週間後から 1 回 1200mg を 2 週に 1 回																								
18 歳未満																										
40kg 以上	1 回 900mg を週 1 回で計 4 回	初回投与 4 週間後から 1 回 1200mg を 2 週に 1 回																								
30kg 以上 40kg 未満	1 回 600mg を週 1 回で計 2 回	初回投与 2 週間後から 1 回 900mg を 2 週に 1 回																								
20kg 以上 30kg 未満	1 回 600mg を週 1 回で計 2 回	初回投与 2 週間後から 1 回 600mg を 2 週に 1 回																								
10kg 以上 20kg 未満	1 回 600mg を週 1 回で計 1 回	初回投与 1 週間後から 1 回 300mg を 2 週に 1 回																								
5kg 以上 10kg 未満	1 回 300mg を週 1 回で計 1 回	初回投与 1 週間後から 1 回 300mg を 3 週に 1 回																								
申請年月日	平成 29 年 3 月 22 日																									
申請区分	1- (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品																									
再審査期間	10 年																									
承認条件	<ul style="list-style-type: none"> • 全例調査、RMP、市販直後調査 • 本剤の投与が、重症筋無力症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。 																									
その他	希少疾病用医薬品（指定番号：(26 薬) 第 358 号）																									
概要	[対象疾患] ・重症筋無力症（以下、「MG」）は自己免疫疾患であり、約 90% の患者で神経-筋接合部																									

の構成要素であるアセチルコリン受容体（以下、「AChR」）に対する自己抗体が認められる。

- ・MG 患者では、自己免疫性の制御不能終末補体活性化による炎症が生じて運動終板が破壊され、神経から筋への伝達が障害されるため、顕著な筋力低下が認められる。筋力低下が眼周辺に限定される眼筋型（約 35%）と、全身に及ぶ全身型（約 65%）に大別され、全身型では人工呼吸器を必要とする呼吸不全に至る患者も認められる。
- ・全身型 MG（以下、「gMG」）の治療は、第一選択が経口ステロイド、第二選択がカルシニューリン阻害薬（タクロリムス、シクロスポリン）、第三選択が免疫グロブリン静注療法（以下、「IVIG」）及び血漿交換とされている。
- ・厚生労働省の免疫性神経疾患に関する調査研究班により 2006 年に実施された全国疫学調査では、本邦における MG 患者（全身型及び眼筋型を含む）は約 15100 人と報告されている。そのうち約 10%の患者が第一及び第二選択薬で十分な症状コントロールが得られないとされていることから、本剤の投与対象となる難治性の gMG 患者数は、約 880 人程度と推定される。

[開発の経緯]

- ・本邦では、2010 年 4 月に「発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制」、2013 年 9 月に「非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制」の効能・効果で承認されている。

[作用機序・特徴]

- ・AChR に対する自己抗体を有する MG では、神経筋接合部の AChR に自己抗体が結合することにより終末補体活性化が生じ、補体 C5a 依存性の炎症反応が促進され、AChR が消失する。
- ・本薬はヒト補体である C5 に対して高い親和性を有するヒト化モノクローナル抗体であり、C5 の活性化による C5a 及び C5b の産生を阻害することで、神経筋接合部における AChR の消失とそれに伴う神経筋伝達障害を改善すると考えられている。

[類薬]

- ・プログラフカプセル 0.5 mg 他（タクロリムス水和物）、献血ヴェノグロブリン IH 5% 静注 0.5 g/10 mL 他（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン）、ネオーラル内容液 10%他（シクロスポリン）

〔製剤名（一般名）〕

[臨床上の位置づけ]

- ・本邦の治療ガイドラインでは、gMG に対しては免疫治療が基本とされており、第一選択として経口ステロイド、第二選択としてカルシニューリン阻害薬（シクロスポリン及びタクロリムス）の併用が推奨されており、当該治療を受けた場合でも身体的障害が持続する場合及び当該治療が副作用のために継続困難な場合は、第三選択として IVIG 又は血漿交換療法を行うことが推奨されている。また、補助的に抗コリンエステラーゼ薬を使用することが推奨されている。

[海外の開発状況]

- ・本剤は 2017 年 9 月現在、発作性夜間ヘモグロビン尿症（以下、「PNH」）及び/又は非典型溶血性尿毒症症候群（以下、「aHUS」）に係る効能・効果で、米国、欧州等 49 の国又は地域で承認されている。

gMG に関しては、2017 年 8 月 14 日に欧州において承認され、米国では 2017 年 10 月に承認された。

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
第一三共プロファーマ株式会社	ナルベイン注 2 mg、同注 20 mg	新規承認 部会：審議／分科会：文書報告
一般名	ヒドロモルフォン塩酸塩	
効能・効果	中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛	
用法・用量	通常、成人にはヒドロモルフォンとして 1 日 0.5～25 mg を持続静脈内又は持続皮下投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。	
申請年月日	平成 29 年 3 月 31 日	
申請区分	1- (3) 新投与経路医薬品	
再審査期間	残余期間（平成 37 年 3 月 29 日まで）	
承認条件	RMP	
その他	未承認薬・適応外薬検討会議開発要請品目	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 本邦では約 2 人に 1 人が生涯のうちにがんを罹患すると推計され、がんによる年間死亡者数は 36 万人を超える。 • がん患者のうち、がん性疼痛を発症している患者の割合は、53～71%と報告されている。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 本邦では、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて本薬の医療上の必要性が高いと判断され、2010年12月にムンディファーマ株式会社に対して開発要請が行われたが、その後、申請者及び第一三共株式会社がムンディファーマ株式会社から開発を引き継いだ。 • 本薬即放錠及び本薬徐放錠は、2017年3月30日に「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」を効能・効果として承認されている。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> • μ オピオイド受容体作動薬 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> • オキファスト注 10 mg 他（オキシコドン塩酸塩水和物）、フェンタニル注射液 0.1 mg 「第一三共」他（フェンタニルクエン酸塩）、アンペック注 10 mg 他（モルヒネ塩酸塩水和物） <p>[臨床上の位置付け]</p> <ul style="list-style-type: none"> • がん性疼痛の治療における新たな選択肢を提供するもの。 <p>[海外の開発状況]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2017年3月現在、本薬を有効成分とする製剤（剤形を問わない）は、米国、英国等の 43 の国と地域で承認されている。 	

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
EA ファーマ 株式会社	グーフイス錠 5mg	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	エロビキシバット水和物	
効能・効果	慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）	
用法・用量	通常、成人にはエロビキシバットとして 10mg を 1日 1回食前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日量は 15mg を超えないこと。	
申請年月日	平成 29 年 2 月 1 日	
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8 年	
承認条件	市販直後調査、RMP	
その他	特になし	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・便秘は、便が大腸内に滞留し排便が順調に行われない状態であり、排便回数の減少、便の硬さ、排便困難感、残便感等により診断され、主な症状は腹痛、直腸残便感、腹部膨満感等である。本邦において、便秘は発症経過から急性便秘と慢性便秘に大別され、さらに原因・病態等により機能性便秘、器質性便秘等に分類されている。 ・便秘に対する薬物治療として、大腸刺激性下剤（センノシド、ピコスルファートナトリウム水和物等）、塩類下剤（酸化マグネシウム等）及び粘膜上皮機能変容薬（ルビプロストン）等が単独又は併用で使用されているが、それぞれ長期連用による耐性又は習慣性、高マグネシウム血症を含む電解質異常、悪心の発現等が問題となっている。 ・本邦における便秘の有訴数は人口 1,000 人あたり女性 48.7 人、男性 26.0 人であり（平成 25 年国民生活基礎調査）、便秘で医療機関を受診している患者数は 20.9 万人（女性 14.1 万人、男性 6.8 万人）である（平成 26 年患者調査）。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・エロビキシバット水和物（以下、「本薬」）は、回腸における胆汁酸再吸収に関わるトランスポーターである ileal bile acid transporter (IBAT) に対する阻害作用を有する薬剤である。 ・今般、申請者は、本薬の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本薬は IBAT の阻害を介して回腸における胆汁酸の再吸収を抑制し、大腸内の胆汁酸量を増加させる。その結果、腸管内の水分・電解質分泌及び消化管運動が促進されることから、便秘を改善することが期待される。 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アミティーザカプセル（ルビプロストン） ・マグミット錠、マグミット細粒等（酸化マグネシウム） ・プルゼニド錠等（センノシド） <p>[臨床上の位置づけ]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・慢性便秘症に対する治療選択肢の一つ <p>[海外の開発状況]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2017 年 9 月現在、海外において承認を取得している国はない。 	

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
千寿製薬株式会社	イブリーフ静注 20 mg	新規承認 部会：審議/分科会：報告
一般名	イブプロフェン L-リシン	
効能・効果	下記疾患で保存療法（水分制限、利尿剤投与等）が無効の場合 未熟児動脈管開存症	
用法・用量	通常3回、イブプロフェンとして初回は10 mg/kg、2回目及び3回目は5 mg/kgを15分以上かけて24時間間隔で静脈内投与する。	
申請年月日	平成29年3月24日	
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8年	
承認条件	RMP、全例調査、市販直後調査	
その他	未承認薬・適応外薬検討会議開発要請品目	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 動脈管開存症（以下、「PDA」）は、胎内で肺動脈と大動脈を繋ぐ血管である動脈管が自然閉鎖せず、出生後も開存している状態である。開存が小さい場合には一般的に無症状であるが、大きい場合には発育不全、ほ乳時の呼吸困難や頻拍等の症状を呈し、重症例では、頭蓋内出血、肺出血、腎不全等の重大な合併症を併発し、長期予後も悪化させる可能性がある。 ・ 治療方法として、経過観察（水分制限や利尿薬投与等の保存療法）、COX 阻害薬投与による治療及び手術が挙げられている。 ・ 未熟児 PDA 患者は年間約 4447 例と報告されている（重症新生児のアウトカム改善に関する多施設共同研究、2009～2011 年の年間患者数の平均）。 <p>[開発の経緯]</p> <p>今般、国内臨床試験の結果等に基づき、医薬品製造販売承認申請がなされた。</p> <p>[作用機序・特徴]</p> <p>詳細な作用機序は明らかではないが、イブプロフェンは COX を阻害して PGE₂ の合成を抑制し、動脈管を収縮させ、閉鎖させることが期待される。</p> <p>[類薬]</p> <p>COX 阻害薬「インダシン静注用」（インドメタシンナトリウム）が未熟児 PDA に関する効能・効果で承認されている。</p> <p>[臨床上の位置づけ]</p> <p>インドメタシンと同様に未熟児 PDA 治療における選択肢の一つとなる。</p> <p>[海外の開発状況]</p> <p>2017 年 6 月現在、本剤が承認されている国は米国のみである。（2006 年承認）</p>	

申請品目の概要

<「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」を経て公知申請されたものの一変承認の報告>

- ・ 本品目は、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、公知申請への該当性の報告書がとりまとめられ、医薬品部会において、事前評価が終了したものである。
- ・ その事前評価を踏まえて、申請者より一変申請がなされ、PMDA において添付文書の整備等の審査を行い、承認して差し支えないと判断した。

申請者	販売名	取扱い
①②③日本イーライリリー株式会社 ④⑤⑥第一三共エスファ株式会社 ⑦⑧⑨⑩日医工株式会社 ⑪マイラン製薬株式会社 ⑫⑬⑭ニプロ株式会社 ⑮⑯ダイト株式会社	①ジプレキサ錠 2.5 mg、同錠 5 mg、同錠 10 mg、②同細粒 1%、③同ザイデイス錠 2.5 mg、同ザイデイス錠 5 mg、同ザイデイス錠 10 mg、④オランザピン錠 2.5 mg 「DSEP」、同錠 5 mg 「DSEP」、同錠 10 mg 「DSEP」、⑤同細粒 1% 「DSEP」、⑥同 OD 錠 2.5 mg 「DSEP」、同 OD 錠 5 mg 「DSEP」、同 OD 錠 10 mg 「DSEP」、⑦オランザピン錠 2.5 mg 「日医工」、同錠 5 mg 「日医工」、同錠 10 mg 「日医工」、⑧同細粒 1% 「日医工」、⑨同 OD 錠 2.5 mg 「日医工」、⑩同 OD 錠 5 mg 「日医工」、同 OD 錠 10 mg 「日医工」、⑪オランザピン細粒 1% 「ファイザー」、⑫オランザピン錠 2.5 mg 「ニプロ」、同錠 5 mg 「ニプロ」、同錠 10 mg 「ニプロ」、⑬同細粒 1% 「ニプロ」、⑭同 OD 錠 5 mg 「ニプロ」、同 OD 錠 10 mg 「ニプロ」、⑮オランザピン錠 2.5 mg 「ファイザー」、同錠 5 mg 「ファイザー」、同錠 10 mg 「ファイザー」、⑯同 OD 錠 2.5 mg 「ファイザー」、同 OD 錠 5 mg 「ファイザー」、同 OD 錠 10 mg 「ファイザー」	一部変更 部会：報告/分科会：—
一般名	オランザピン	
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 ○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）	（下線部追加）
用法・用量	○統合失調症 通常、成人にはオランザピンとして 5～10 mg 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 10 mg 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 20 mg 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 10 mg 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 20 mg 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 5 mg を 1 日 1 回経口投与により開始し、その後 1 日 1 回 10 mg 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	

	<p>により適宜増減するが、1日量は20 mgを超えないこと。</p> <p>○<u>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）</u></p> <p><u>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5 mg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10 mgを超えないこと。</u></p> <p style="text-align: right;">（下線部追加）</p>
申請年月日	<p>①②③平成29年6月22日</p> <p>④⑤⑥平成29年7月6日</p> <p>⑦⑧⑩⑪⑫⑬平成29年7月7日</p> <p>⑨平成29年8月22日</p> <p>⑭⑮平成29年7月28日</p>
申請区分	医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品
再審査期間	なし
承認条件	なし
その他	<ul style="list-style-type: none"> ・ 未承認薬・適応外薬検討会議開発要請品目 ・ 平成29年6月9日開催の医薬品第一部会において事前評価済

再審査期間の延長について（リアルダ錠 1200mg）

リアルダ錠 1200mg について

一般名	メサラジン
承認取得者	持田製薬株式会社
効能・効果	潰瘍性大腸炎（重症を除く）
承認日	平成 28 年 9 月 28 日
再審査期間	4 年間（平成 32 年 9 月 27 日まで）
延長期間	小児の用法・用量設定に係る試験の実施期間を踏まえ、2 年延長する。 （平成 34 年 9 月 27 日まで、合計 6 年）

希少疾病用医薬品の概要

名 称	モガムリズマブ (遺伝子組換え)
申 請 者	協和発酵キリン株式会社
予定される効能・効果	HTLV-1 関連脊髄症 (HAM)
疾 病 の 概 要	<ul style="list-style-type: none"> ・ ヒトTリンパ球指向性ウイルス1型 (以下、「HTLV-1」) 関連脊髄症 (以下、「HAM」) は、HTLV-1に感染したキャリアの0.25%に発症する慢性炎症性の脊髄疾患である。 ・ HTLV-1は主にヒトCCケモカイン受容体4 (以下、「CCR4」) 陽性T細胞に感染しており、感染細胞が脊髄に浸潤し、炎症を起こすことでHAMが発症する。 ・ HAMの主症状は、歩行障害、排尿障害及び両下肢の感覚障害で、重症例では体幹の筋力低下による座位保持困難及び両下肢の完全麻痺により、寝たきりになる例もある。 ・ 約2割は発症後比較的急速に進行し、2年以内に自立歩行不能となる。平均的には、歩行障害の発現から約8年後に片手杖歩行、約12.5年後に両手杖歩行、約18年後に車椅子使用になるとされている。
<p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
対 象 患 者 数	<ul style="list-style-type: none"> ・ HAMは指定難病である。 ・ 2008年に実施された調査によると有病率は10万あたり3人程度であり、総患者数は約3600人と推定されている。 <p>以上より、5万人未満の要件を満たす。</p>
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ HAMに対して製造販売承認を取得している薬剤はインターフェロン-αのみであり、その他にステロイドや免疫調整薬が用いられている。 ・ しかし、これらの薬剤は対症療法にすぎず、長期的な予後の改善効果は確認されていない。 ・ モガムリズマブ (遺伝子組換え) (以下、「本剤」) は、CCR4に対する遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、HTLV-1が主に感染するとされているCCR4陽性T細胞を除去することにより、病態を改善させることが期待される。 <p>以上より、本剤の医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開 発 の 可 能 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ HAM患者を対象とした臨床試験を実施中である。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

平成29年12月4日 医薬品第一部会 承認条件に係る報告書の審査結果

報告議題	販売名	承認取得者名	一般名	効能・効果	用法・用量	承認条件(今回対象となるもの)	承認年月日	審査結果
2	①エルシトニン注20S、②同注20S ディスポ	旭化成ファーマ株式会社	エルカトニン	骨粗鬆症における疼痛	通常、成人には1回エルカトニンとして20エルカトニン単位を週1回筋肉内注射する。	日本人骨粗鬆症患者における本薬の骨折抑制効果を確認する臨床試験を速やかに実施すること。	①平成5年10月1日、 ②平成16年2月25日	原発性骨粗鬆症患者を対象に、本剤の骨折抑制効果の確認を目的とした臨床試験が実施され、その試験成績が提出されたことから、承認条件は満たしたものと判断した。

平成29年12月4日医薬品第一部会報告品目（再審査結果）

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	承認年月日	再審査期間	再審査結果	備考
1	トラバタンズ点眼液0.004%	ノバルティスファーマ株式会社	トラボプロスト	緑内障、高眼圧症	平成19年7月31日	8年	カテゴリー1	—
2	① コソプト配合点眼液 ② コソプトミニ配合点眼液	参天製薬株式会社	ドルゾラミド塩酸塩、チモロールマレイン酸	次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分な場合： 緑内障、高眼圧症	① 平成 22年4月16日 ② 平成 27年3月10日	① 6年 ② ①の残余期間（平成27年3月10日～平成28年4月15日）	カテゴリー1	—
3	デュオトラバ配合点眼液	ノバルティスファーマ株式会社	トラボプロスト、チモロールマレイン酸塩	緑内障、高眼圧症	平成22年4月16日	6年	カテゴリー1	—
4	ザラカム配合点眼液	ファイザー株式会社	ラタノプロスト、チモロールマレイン酸塩	緑内障、高眼圧症	平成22年1月20日	6年	カテゴリー1	—
5	ソマバート皮下注用10mg、同皮下注用15mg、同皮下注用20mg	ファイザー株式会社	ベグピソマント（遺伝子組換え）	下記疾患におけるIGF-I（ソマトメジン-C）分泌過剰状態および諸症状の改善 先端巨大症（外科的処置、他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合）	平成19年1月26日	10年	カテゴリー1	—
6	セララ錠25mg、同錠50mg、同錠100mg	ファイザー株式会社	エプレレノン	高血圧症	平成19年7月31日	8年	カテゴリー1	—
7	ゴナトロピン注用5000単位	あすか製薬株式会社	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	無排卵症（無月経、無排卵周期症、不妊症）、機能性子宮出血、黄体機能不全症、停留黄体、造精機能不全による男子不妊症、下垂体性男子性腺機能不全症（類宦官症）、思春期遅発症、睾丸・卵巢の機能検査、妊娠初期の切迫流産、妊娠初期に繰り返される習慣性流産、低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導 （下線部：今回の再審査対象）	平成20年9月1日（効能・効果の追加）	平成 20年9月1日～平成28年1月22日	カテゴリー1	—
8	リコモジュリン点滴注用12800	旭化成ファーマ株式会社	トロンボモデュリンアルファ（遺伝子組換え）	汎発性血管内血液凝固症（DIC）	平成20年1月25日	8年	カテゴリー1	—
9	ガニレスト皮下注0.25 mgシリンジ	MSD株式会社	ガニレリクス酢酸塩	調節卵巣刺激下における早発排卵の防止	平成20年7月16日	8年	カテゴリー1	—

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分	再審査に係る効能・効果	承認年月日	再審査期間	再審査結果	備考
10	①ネスブ注射液10 μ g/1mLブラシリンジ、同注射液15 μ g/1mLブラシリンジ、同注射液20 μ g/1mLブラシリンジ、同注射液30 μ g/1mLブラシリンジ、同注射液40 μ g/1mLブラシリンジ、同注射液60 μ g/0.6mLブラシリンジ、同注射液120 μ g/0.6mLブラシリンジ、同注射液180 μ g/0.9mLブラシリンジ ②ネスブ注射液10 μ gブラシリンジ、同注射液15 μ gブラシリンジ、同注射液20 μ gブラシリンジ、同注射液30 μ gブラシリンジ、同注射液40 μ gブラシリンジ、同注射液60 μ gブラシリンジ、同注射液120 μ gブラシリンジ、同注射液180 μ gブラシリンジ ③ネスブ注射液5 μ gブラシリンジ	協和発酵キリン株式会社	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	腎性貧血 骨髄異形成症候群に伴う貧血 （下線部：今回の再審査対象）	①平成22年4月16日 ②平成24年8月7日 ③平成25年9月20日	(1)①6年 (2)②③は(1)の残余期間（平成28年4月15日まで）	カテゴリー1	—
11	①トピナ錠50mg ②トピナ錠100mg ③トピナ錠25mg ④トピナ細粒10%	協和発酵キリン株式会社	トピラマート	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法	1. 平成19年7月31日：①②について成人に対する効能・効果及び用法・用量の承認取得 2. 平成22年6月9日：③の剤形追加 3. 平成26年1月17日：④の剤形追加	1. 8年 2. 1.の残余期間（平成22年6月9日～平成27年7月30日） 3. 成人：1.の残余期間（平成26年1月17日～平成27年7月30日）	カテゴリー1	—
12	ノーベルバル静注用250mg	ノーベルファーマ株式会社	フェノバルピタールナトリウム	新生児けいれん てんかん重症状態 （下線部：今回の再審査対象）	平成20年10月16日	6年	カテゴリー1	—

(新聞発表用)

1	販売名	①ジプレキサ錠 2.5 mg、②同錠 5 mg、③同錠 10 mg、④同細粒 1%、⑤同ザイデイス錠 2.5 mg、⑥同ザイデイス錠 5 mg、⑦同ザイデイス錠 10 mg、⑧オランザピン錠 2.5 mg「DSEP」、⑨同錠 5 mg「DSEP」、⑩同錠 10 mg「DSEP」、⑪同細粒 1%「DSEP」、⑫同 OD 錠 2.5 mg「DSEP」、⑬同 OD 錠 5 mg「DSEP」、⑭同 OD 錠 10 mg「DSEP」、⑮オランザピン錠 2.5 mg「日医工」、⑯同錠 5 mg「日医工」、⑰同錠 10 mg「日医工」、⑱同細粒 1%「日医工」、⑲同 OD 錠 2.5 mg「日医工」、⑳同 OD 錠 5 mg「日医工」、㉑同 OD 錠 10 mg「日医工」、㉒オランザピン細粒 1%「ファイザー」、㉓オランザピン錠 2.5 mg「ニプロ」、㉔同錠 5 mg「ニプロ」、㉕同錠 10 mg「ニプロ」、㉖同細粒 1%「ニプロ」、㉗同 OD 錠 5 mg「ニプロ」、㉘同 OD 錠 10 mg「ニプロ」、㉙オランザピン錠 2.5 mg「ファイザー」、㉚同錠 5 mg「ファイザー」、㉛同錠 10 mg「ファイザー」、㉜同 OD 錠 2.5 mg「ファイザー」、㉝同 OD 錠 5 mg「ファイザー」、㉞同 OD 錠 10 mg「ファイザー」
2	一般名	オランザピン
3	申請者名	①～⑦日本イーライリリー株式会社、⑧～⑭第一三共エスファ株式会社、⑮～⑲日医工株式会社、⑳マイラン製薬株式会社、㉑～㉘ニプロ株式会社、㉙～㉞ダイト株式会社
4	成分・含量	①②③⑧⑨⑩⑮⑯⑰⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞ 錠中にオランザピン 2.5 mg、5 mg 又は 10 mg を含有する錠剤 ④⑪⑱㉒㉔ 1g 中にオランザピン 10 mg を含有する細粒剤 ⑤⑥⑦⑫⑬⑭⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞ 錠中にオランザピン 2.5 mg、5 mg 又は 10 mg を含有する口腔内崩壊錠
5	用法・用量	統合失調症：通常、成人にはオランザピンとして 5～10 mg 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 10 mg 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 20 mg 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 10 mg 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 20 mg 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 10 mg 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 20 mg を超えないこと。 <u>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）：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 5 mg 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 10 mg を超えないこと。</u> <p style="text-align: right;">（下線部は今回追加）</p>
6	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 <u>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）</u> <p style="text-align: right;">（下線部は今回追加）</p>

7	備考	<p>添付文書（案）を別紙として添付</p> <p>本剤は、薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品第一部会（平成 29 年 6 月 9 日）における事前評価結果に基づき、今回、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）に関する効能・効果、用法・用量を追加するため承認事項一部変更承認申請を行った。</p> <p>製剤は「劇薬」に該当する。 本剤は「処方箋医薬品」に該当する。</p>
---	----	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(案)

※※201X年XX月改訂(第XX版)
※201X年XX月改訂

※※
日本標準商品分類番号
87 1179.87 2391

抗精神病薬・双極性障害治療薬・制吐剤※※

劇薬
処方箋医薬品
(注意—医師等の処方箋
により使用すること)

ジプレキサ錠 2.5mg^①
ジプレキサ錠 5mg^②
ジプレキサ錠 10mg^③

※※
※

	①	②	③
承認番号	21200AMY00249	21200AMY00250	21200AMY00251
薬価収載	2001年6月	2001年6月	2001年6月
販売開始	2001年6月	2001年6月	2001年6月
再審査結果	2016年9月	2016年9月	2016年9月
効能追加	201X年XX月	201X年XX月	201X年XX月

貯 法： 室温保存
使用期限： 外箱等に表示

Zyprexa®
オランザピン錠

【警告】

- 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ので、本剤投与中は、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。
- 投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。[「重要な基本的注意」の項参照]

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- 昏睡状態の患者 [昏睡状態を悪化させるおそれがある。]
- バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者 [中枢神経抑制作用が増強される。]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- アドレナリンを投与中の患者 [「相互作用」の項参照]
- 糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ジプレキサ錠 2.5mg	ジプレキサ錠 5mg	ジプレキサ錠 10mg	
成分・含量 (1錠中)	オランザピンとして 2.5mg	オランザピンとして 5mg	オランザピンとして 10mg	
添加物	乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスガビドン、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 400、ポリソルベート 80、カルナウバロウ			
性状・剤形	白色のフィルムコート錠			
外形	表面			
	裏面			
	側面			
大きさ	直径	7.1mm	8.1mm	10.2mm
	厚さ	3.4mm	4.0mm	5.0mm
重量	約0.14g	約0.21g	約0.42g	
識別コード	LILLY 4112	LILLY 4115	LILLY 4117	

【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
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)

<効能・効果に関連する使用上の注意>※※

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) に使用する場合¹⁾
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】※※

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。

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)：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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>※※

- 双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善の場合躁症状及びうつ症状が改善した場合には、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。[「双極性障害の維持療法における日本人での本剤の有効性及び安全性は確立していない。]
- 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) に使用する場合¹⁾
 - 本剤は、原則としてコルチコステロイド、5-HT₂ 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-HT₂ 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、がん化学療法法の各サイク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。

【使用上の注意】※※

- 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
 - 糖尿病の家族歴、高血糖あるいは肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者 [「重要な基本的注意」の項参照]
 - 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者 [自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。]
 - 脳の器質的障害のある患者 [他の抗うつ剤で精神症状の悪化が認められたとの報告がある²⁾。]
 - 衝動性が高い併存障害を有する患者 [他の抗うつ剤で精神症状の悪化が認められたとの報告がある²⁾。]
 - 尿閉、麻痺性イレウス、閉塞隅角緑内障のある患者 [抗コリン作用により症状を悪化させることがある。]
 - てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者 [痙攣閾値を低下させることがある。]
 - 肝障害のある患者又は肝毒性のある薬剤による治療を受けている患者 [肝障害を悪化させることがある。]
 - 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
 - 本剤のクリアランスを低下させる要因 (非喫煙者、女性、高齢者) を併せ持つ患者 [本剤の血漿中濃度が増加することがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により、著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の致命的な経過をたどることがあるので、本剤投与中は、血糖値の測定や口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行うこと。特に、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者では、血糖値が上昇し、代謝状態を急激に悪化させるおそれがある。
- (2) 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。
- (3) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記(1)及び(2)の副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状(口渇、多飲、多尿、頻尿等)、低血糖症状(脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等)に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。
- (4) 双極性障害におけるうつ症状を有する患者に本剤を投与する場合、以下の点に注意すること。
 - 1) 大うつ病性障害等の精神疾患(双極性障害におけるうつ症状を含む)を有する患者への抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。[「その他の注意」の項参照]
 - 2) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
 - 3) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。
 - 4) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。
 - 5) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。
 - (5) 本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。
 - (6) 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。心・血管疾患(心筋梗塞あるいは心筋虚血の既往、心不全、伝導異常等)、脳血管疾患及び低血圧が起りやすい状態(脱水、血液量減少、血圧降下剤投与による治療等)が認められる場合には注意すること。
 - (7) 本剤は制吐作用を有するため、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕在化することがあるので注意すること。
 - (8) 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。
 - (9) 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注意すること。

3. 相互作用

本剤の代謝には肝薬物代謝酵素 CYP1A2 が関与している。また、CYP2D6 も関与していると考えられている。[「薬物動態」の項参照]

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン、ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β -受容体の刺激剤であり、本剤の α -受容体遮断作用により β -受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

(2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体等	中枢神経抑制作用があるので、減量するなど注意すること。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。
アルコール	相互に作用を増強することがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。
抗コリン作用を有する薬剤 抗コリン性抗パーキンソン剤 フェノチアジン系化合物 三環系抗うつ剤等	腸管麻痺等の重篤な抗コリン性の毒性が強くなる。	本剤及びこれらの薬剤は抗コリン作用を有する。
ドパミン作動薬 レボドパ製剤	これらの薬剤のドパミン作動性の作用が減弱することがある。	ドパミン作動性神経において、本剤がこれらの薬剤の作用に拮抗することによる。
フルボキサミン	本剤の血漿中濃度を増加させるので、本剤を減量するなど注意すること。	これらの薬剤は肝薬物代謝酵素(CYP1A2)阻害作用を有するため本剤のクリアランスを低下させる。
シプロフロキサシン塩酸塩	本剤の血漿中濃度を増加させる可能性がある。	
カルバマゼピン	本剤の血漿中濃度を低下させる。	これらの薬剤は肝薬物代謝酵素(CYP1A2)を誘導するため本剤のクリアランスを増加させる。
オメプラゾール リファンピシン	本剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。	
喫煙	本剤の血漿中濃度を低下させる。	喫煙は肝薬物代謝酵素(CYP1A2)を誘導するため本剤のクリアランスを増加させる。

4. 副作用

統合失調症：

承認時(オランザピン錠：普通錠)までの国内臨床試験において580例中、副作用が377例(65.0%)に認められた。承認時及び製造販売後調査における総症例数7403例中、副作用(臨床検査値異常を含む)は2555例(34.51%)で5612件認められた。主な副作用は体重増加(7.71%)、傾眠(4.01%)、不眠(3.47%)、便秘(3.21%)、アカシジア(3.13%)、食欲亢進(2.63%)、トリグリセリド上昇(2.19%)であった。(再審査期間終了時)

双極性障害における躁症状の改善：

承認時までの国内臨床試験において186例中、副作用が125例(67.2%)に認められた。主な副作用は傾眠(26.9%)、体重増加(14.0%)、口渇(11.8%)、トリグリセリド上昇(8.1%)、便秘(7.5%)、倦怠感(6.5%)、食欲亢進(5.9%)であった。再審査終了時における特定使用成績調査の結果、安全性評価対象例609例中、副作用が119例(19.5%)に認められた。主な副作用は、体重増加(5.4%)、傾眠(4.6%)であった。

双極性障害におけるうつ症状の改善：

承認時までの臨床試験において総症例485例中(日本人患者165例を含む)、副作用が302例(62.3%)に認められた。主な副作用は体重増加(26.4%)、傾眠(15.1%)、食欲亢進(13.2%)、鎮静(5.4%)、過眠症(5.2%)であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡：高血糖があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡から死亡に至るなどの致命的な経過をたどることがあるので、血糖値の測定や、口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。

- 2) 低血糖：低血糖があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 3) 悪性症候群 (Syndrome malin)：無動緘黙、強度の筋強剛、脈拍及び血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、水分補給、体冷却等の全身管理とともに、適切な処置を行うこと。本症発症時には、血清 CK (CPK) の上昇や白血球の増加がみられることが多い。また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下に注意すること。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡した例が報告されている。
- 4) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、Al-P の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 痙攣：痙攣 (強直間代性、部分発作、ミオクロス発作等) があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 遅発性ジスキネジア：長期投与により、不随意運動 (特に口周部) があらわれ、投与中止後も持続することがある。
- 7) 横紋筋融解症：横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。
- 8) 麻痺性イレウス：腸管麻痺 (食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状) を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 9) 無顆粒球症、白血球減少：無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 10) 肺塞栓症、深部静脈血栓症：抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 11) 薬剤性過敏症症候群²⁾：初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

(2) その他の副作用

副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

副作用分類	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	興奮、傾眠、不眠、不安、めまい・ふらつき	頭痛・頭重、抑うつ状態、易刺激性、自殺企図、幻覚、妄想、脱抑制、構音障害、性欲亢進、躁状態、立ちくらみ、感覚鈍麻、下肢静止不能症候群	独語、記憶障害、知覚過敏、違和感、意識喪失、空笑、会話障害、もうろう状態、健忘	焦燥、しびれ感
錐体外路症状	アカシジア (静坐不能)、振戦	筋強剛、流涎、ジストニア、パーキンソン病徴候、ジスキネジア、歩行異常、嚥下障害、眼球挙上、ブラジキネジア (動作緩慢)	舌の運動障害、運動減少	
循環器		血圧低下、動悸、起立性低血圧、血圧上昇、頻脈	徐脈、心室性期外収縮、心房細動、心電図 QT 延長	血栓

副作用分類	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	便秘、食欲亢進、口渇	嘔気、胃不快感、食欲不振、嘔吐、下痢、胃炎	腹痛、胃潰瘍、口角炎、黒色便、痔出血、腹部膨満	肺炎
血液		白血球減少、白血球増多、貧血、リンパ球減少、好酸球増多、赤血球減少、好中球増多、血小板減少、ヘモグロビン減少、血小板増多、好中球減少	好酸球減少、赤血球増多、単球減少、単球増多、ヘマトクリット値減少	
内分泌		プロラクチン上昇、月経異常	プロラクチン低下、乳汁分泌、乳房肥大、甲状腺機能亢進症	
肝臓	ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇	γ -GTP 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇	総ビリルビン上昇、ウロビリノーゲン陽性、総ビリルビン低下、肝炎	
腎臓		BUN 低下	蛋白尿、尿沈渣異常、腎孟炎、クレアチニン低下、BUN 上昇	
泌尿器		排尿障害、尿閉	頻尿、尿失禁	
過敏症		発疹	そう痒症、顔面浮腫、蕁麻疹、小丘疹	光線過敏症、血管浮腫
代謝異常	トリグリセリド上昇、コレステロール上昇、高脂血症	尿糖、糖尿病、高尿酸血症、カリウム低下、カリウム上昇、ナトリウム低下、総蛋白低下、水中毒	ナトリウム上昇、クロール上昇、トリグリセリド低下、脱水症、クロール低下	
呼吸器		鼻閉	嚥下性肺炎	鼻出血
その他	体重増加、倦怠感	脱力感、体重減少、発熱、発汗、浮腫、ほてり、CK (CPK) 上昇、転倒	胸痛、骨折、腰痛、死亡、アルブミン低下、低体温、眼のチカチカ、AG 比異常、肩こり、グロブリン上昇、霧視感、脱毛症、関節痛	持続勃起、離脱反応 (発汗、嘔気、嘔吐)

5. 高齢者への投与

高齢者は一般的に生理機能が低下しており、また、本剤のクリアランスを低下させる要因であるので、慎重に投与すること。本剤のクリアランスを低下させる他の要因 (非喫煙者、女性等) を併せ持つ高齢者では、2.5~5mg の少量から投与を開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[本剤のクリアランスを低下させる他の要因を併せ持つ高齢者では本剤のクリアランスが低下していることがある。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。]

(2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。

[ヒト母乳への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 過量投与

徴候、症状：本剤の過量投与時に、頻脈、激越/攻撃性、構音障害、種々の錐体外路症状、及び鎮静から昏睡に至る意識障害が一般的な症状 (頻度 10%以上) としてあらわれることが報告されている。また他の重大な症状として、譫妄、痙攣、悪性症候群様症状、呼吸抑制、吸引、高血圧あるいは低血圧、不整脈 (頻度 2%以下) 及び心肺停止があらわれることがある。450mg 程度の急性過量投与による死亡例の報告があるが、2g の急性過量投与での生存例も報告されている。

処置：特異的解毒剤は知られていない。催吐は行わないこと。本剤を過量服用した場合は、胃洗浄あるいは活性炭の投与

を行う。本剤は活性炭との併用時に生物学的利用率が 50～60%低下する。心機能や呼吸機能等のモニターを行いながら、低血圧、循環虚脱及び呼吸機能低下に対し、適切な対症療法を行うこと。アドレナリン、ドパミン、あるいは他のβ受容体アゴニスト活性を有する薬剤は低血圧を更に悪化させる可能性があるため使用してはならない。

9. 適用上の注意

薬剤交付時 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

- (1) 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。
- (2) 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患（双極性障害のうつ症状を含む）を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した⁹⁾。
- (3) がん原性試験において、雌マウス（8mg/kg/日以上、21ヵ月）及び雄ラット（2.5/4mg/kg/日以上、21ヵ月、投与211日に増量）で乳腺腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。これらの所見は、プロラクチンに関連した変化として、げっ歯類ではよく知られている。臨床試験及び疫学的調査において、ヒトにおける本剤あるいは類薬の長期投与と腫瘍発生との間に明確な関係は示唆されていない。
- (4) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、本剤を含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。なお、本剤の5試験では、死亡及び脳血管障害（脳卒中、一過性脳虚血発作等）の発現頻度がプラセボと比較して高く、その死亡の危険因子として、年齢（80歳以上）、鎮静状態、ベンゾジアゼピン系薬物の併用、呼吸器疾患が報告されている。脳血管障害を発現した患者においては、脳血管障害・一過性脳虚血発作・高血圧の既往又は合併、喫煙等の危険因子を有していたことが報告されている。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

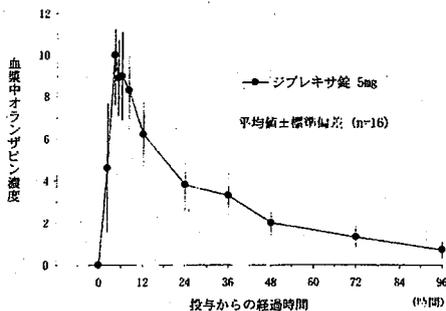
【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人男子に本剤 5mg を空腹時単回経口投与した²⁾。

投与量	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₉₆ (ng・hr/mL)
5mg 錠×1錠	4.8±1.2	10.5±2.2	28.5±6.1	279±86.6

(ng/mL)



- (2) 食事による吸収への影響は認められなかった。
- (3) オランザピンカプセル²⁾を投与したとき、患者の血漿中濃度は、2.5～20mg の範囲において投与量比例的であり、薬物動態の線形性が確認された。健康成人では、平均消失半減期は 33 時間（20.7～54.1 時間：5～95 パーセンタイル）であり、見かけのクリアランスは平均 26.1L/hr（12～47L/hr：5～95 パーセンタイル）である。1週間以内に定常状態に達する。（外国人での成績）

2. 蛋白結合

約 93% (*in vitro*, 超遠心法)。特にアルブミンと α₁-酸性糖蛋白質に結合する。

3. 主な代謝産物及び代謝経路

オランザピンの代謝に関与する酵素はグルクロン酸転移酵素、フラビン含有モノオキシゲナーゼ、チトクローム P450 (CYP) である。

オランザピンの代謝物 10-N-グルクロン酸抱合体及び 4'-N-グルクロン酸抱合体は、直接グルクロン酸抱合される⁹⁾。10-N-グルクロン酸抱合体が血漿中及び尿中における主要代謝物である。4'-N-オキシド体代謝物の生成はフラビン含有モノオキシゲナーゼが関与している。主な酸化代謝物である 4'-N-デスマチル体は CYP1A2 を介して生成される。比較的少ない代謝物である 2-ヒドロキシメチル体は CYP2D6 を介して生成されるが、オランザピンの全般的なクリアランスに大きく影響することはない。*in vivo* の動物試験において、4'-N-デスマチル体及び 2-ヒドロキシメチル体の薬理活性はないが、又はオランザピンに比べきわめて低く、薬理活性の本体はオランザピンであることが確認されている。定常状態における未変化体、10-N-グルクロン酸抱合体及び 4'-N-デスマチル体の血漿中濃度比は 100:44:31 であった。

4. 薬物相互作用

本剤とフルボキサミンとの併用により、オランザピンの血漿中濃度は高値を示した。相互作用は男性（すべて喫煙者）で大きく、C_{max} の増加率は男性（喫煙）で 75%、女性（すべて非喫煙者）で 52% であった。AUC₀₋₂₄ の増加率は男性（喫煙）で 108%、女性（非喫煙）で 52% であった。また、クリアランス (CL_{p/F}) は男性（喫煙）で 52%、女性（非喫煙）で 37% 低下した。これはフルボキサミンが CYP1A2 の阻害作用を有するためと推定された。

オランザピンカプセル²⁾ とカルバマゼピンとの併用により、オランザピンの血漿中濃度は低値を示した。併用により C_{max} は 24%、AUC₀₋₂₄ は 34% 低下した。これはカルバマゼピンが CYP1A2 の誘導作用を有するためと推定された。本剤とフルオキサセチン（国内未承認）との併用により、オランザピンの血漿中濃度はわずかに上昇した。併用により C_{max} は 16% 増加、クリアランス (CL_{p/F}) は 16% 低下した。これはフルオキサセチンが CYP2D6 の阻害作用を有するためと推定された。

喫煙者におけるオランザピンのクリアランス値は非喫煙者より約 35% 高かった。これは喫煙が CYP1A2 の誘導作用を有するためと推定された。その他、イミプラミン、ワルファリン、シメチジン、制酸剤又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。また、本剤によるリチウム、バルプロ酸、イミプラミン、ワルファリン、ジアゼパム、ピペリデン、テオフィリン又はアルコールの薬物動態に対する明らかな影響は認められなかった²⁾。

5. 排泄経路及び排泄率（外国人での成績）

健康成人に ¹⁴C オランザピンを経口投与したとき、21 日間で全放射活性の約 57% 及び 30% がそれぞれ尿中及び糞便中に排泄された。

6. その他（外国人での成績）

腎障害：腎機能低下被験者 10 例にオランザピンカプセル²⁾ を投与した検討によると、腎機能の低下はオランザピンの薬物動態に影響を与えなかった。

肝障害：肝機能障害はオランザピンのクリアランスを低下させることが予想されたが、肝機能低下患者 8 例に本剤又はオランザピンカプセル²⁾ を投与した検討によると、肝機能低下はオランザピンの薬物動態に影響を与えなかった。

高齢者：オランザピンカプセル²⁾ 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。

性別・喫煙：本剤又はオランザピンカプセル²⁾ 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に用いた製剤で、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。

【臨床成績】

◇統合失調症

国内で実施された二重盲検試験を含む臨床試験において、オランザピンが投与され、有効性の解析対象となった計 567 例の患者における主な成績は次のとおりである。

1. 一般臨床試験

最初に実施された 8 週間投与試験でオランザピンカプセル²⁾ 1～12.5mg が投与され、統合失調症患者計 81 例における中等度改善以上の改善率は 59.3% (48/81) であった⁹⁾。引き続き実施された 8 週間投与試験では 2.5～15mg が投与され、統合失調症患者計 156 例における中等度改善以上の改善率は 58.3% (91/156) であった¹⁰⁾。

2. 二重盲検試験

8 週間の二重盲検比較試験で本剤 5～15mg が投与され、本剤投与群の 44.4% (40/90) が中等度改善以上を示し、本剤の統合失調症に対する有用性が認められた¹⁰⁾。

3. 外国における二重盲検試験

オランザピンカプセル²⁾ の固定用量範囲（低用量：5±2.5mg/日、中用量：10±2.5mg/日、高用量：15±2.5mg/日）とプラセボ及びハロペリドール（15±5mg/日）¹¹⁾ を比較した 6 週間の二重盲検比較試験において、オランザピンの中・高用量群はプラセボと比較して陽性・陰性症状を

含む精神症状全般に有意な改善を示し、高用量群はハロペリドール投与群に比べ、陰性症状を有意に改善した。錐体外路症状 (EPS) はすべてのオランザピン投与群で改善を示したが、ハロペリドール投与群では悪化した。パーキンソニズム、アカシジアの発現率はすべてのオランザピン投与群で有意に低かった¹²⁾。

引き続き実施されたオランザピン又はハロペリドールの初期投与時に改善を示した患者における大規模な二重盲検下での1年間の長期継続試験において、オランザピンは対照薬に比べ初期反応を良好に維持し、統合失調症の再発防止により有効であった¹³⁾。二重盲検下での長期継続投与中の、オランザピンによる選発性ジスキネジアの発現率は、ハロペリドール投与群の10分の1未満でありその差は有意であった¹⁴⁾。

注1) オランザピнкаプセルは開発途中に用いた製剤で、オランザピнка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。
注2) ハロペリドール (経口剤) の国内承認用量 (維持量) は1日3~6mgである。

◇双極性障害における躁症状の改善

国内で実施された二重盲検試験を含む臨床試験における主な成績は次のとおりである。

1. 二重盲検試験¹⁵⁾

躁病エピソード又は混合性エピソードを呈した双極I型障害患者を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤5~20mgを1日1回3週間投与したとき、最終評価時におけるヤング躁病評価尺度 (Young-Mania Rating Scale, YMRS) 合計点のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は本剤群-12.6±10.0、プラセボ群-6.8±14.0で、群間差とその95%信頼区間は-5.8 [-9.1,-2.4] であり、統計学的な有意差が認められた (p<0.001, t検定)。

投与3週後におけるYMRS合計点のベースラインからの変化量及びその群間差 (FAS, LOCF)

投与群	例数	YMRS合計点			群間差 [95%信頼 区間]	p値 ^{a)}
		ベース ライン	最終評価時	ベース ラインから の変化量		
本剤群	104	27.7±5.9	15.1±10.4	-12.6±10.0	-5.8	<0.001
プラセボ群	97	26.9±5.6	20.1±15.0	-6.8±14.0	[-9.1,-2.4]	

平均値±標準偏差, a) t検定

2. 長期継続投与試験¹⁶⁾

二重盲検試験に継続して実施した18週間の非盲検長期継続投与試験において、二重盲検試験を完了した被験者にはオランザピンの単剤投与を、効果不十分を理由に二重盲検試験を中止した被験者にはオランザピン単剤と気分安定薬1剤との併用投与を行った。

(1) オランザピン単剤での検討

本剤5~20mgを1日1回経口投与したときのYMRS合計点のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、投与6週後で-3.3±5.3、18週後で-4.2±5.3であった。

YMRS合計点のベースラインからの変化量 (本剤単剤群, FAS, OC)

	ベース ライン	1週	2週	4週	6週	10週	14週	18週
例数	100	100	96	91	81	76	65	61
YMRS 合計点	5.7±6.4	4.9±6.0	4.0±5.8	3.0±4.3	2.1±3.4	2.6±5.8	1.9±3.3	1.6±2.9
変化量	-	-0.8±3.6	-1.5±5.3	-2.4±4.9	-3.3±5.3	-2.8±5.7	-3.7±5.7	-4.2±5.3

平均値±標準偏差

(2) オランザピン+気分安定薬での検討

本剤5~20mgを1日1回経口投与、気分安定薬として炭酸リチウム、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピンのいずれか1剤を承認用法・用量で併用投与したときのYMRS合計点のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、投与6週後で-25.9±9.3、投与18週後で-29.6±5.7であった。

YMRS合計点のベースラインからの変化量 (気分安定薬併用群, FAS, OC)

	ベース ライン	1週	2週	4週	6週	10週	14週	18週
例数	39	39	34	31	22	18	14	12
YMRS 合計点	33.2±6.6	25.1±9.6	17.9±10.3	12.5±12.8	7.1±8.7	2.9±4.4	3.1±4.1	1.7±3.2
変化量	-	-8.1±8.6	-15.4±11.1	-21.0±12.6	-25.9±9.3	-30.3±8.7	-30.0±9.4	-29.6±5.7

平均値±標準偏差

◇双極性障害におけるうつ症状の改善

国際共同試験 (二重盲検期及び非盲検継続投与期) 及び日本人を対象とした非盲検長期投与試験における主な成績は次のとおりである。

1. 二重盲検試験 (国際共同試験)¹⁷⁾

うつ病エピソードを呈した双極I型障害患者 (514例、日本人患者156例を含む) を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤5~20mgを就寝時に1日1回6週間投与したとき、最終評価時におけるMontgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) 合計点のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は本剤群-14.26±9.73、プラセボ群-11.71±11.09で、群間差とその95%信頼区間は-2.15 [-3.93, -0.36] であり、統計学的な有意差が認め

られた (p=0.018, 共分散分析)。

投与6週後におけるMADRS合計点のベースラインからの変化量及びその群間差 (FAS, LOCF)

投与群	例数	MADRS合計点		群間差 [95%信頼 区間] ^{a)}	p値 ^{a)}
		ベースライン	ベースライン からの変化量		
本剤群	339	29.36±5.71	-14.26±9.73	-2.15 [-3.93,-0.36]	0.018
プラセボ群	169	28.69±6.33	-11.71±11.09		

平均値±標準偏差, a) 共分散分析

2. 長期投与試験¹⁸⁾

以下の試験においては、気分安定薬、抗うつ薬及び抗精神病薬の併用を可として実施した。

(1) 国際共同試験 (非盲検継続投与期)

国際共同試験 (二重盲検期) に継続して実施した18週間の非盲検継続投与期において、本剤5~20mgを就寝時に1日1回経口投与したときのMADRS合計点は下表のとおりであった。国際共同試験のベースライン (二重盲検期終了時) からの変化量 (平均値±標準偏差) は、投与6週後で-3.76±8.50、投与18週後で-6.34±9.43であった。

非盲検継続投与期のMADRS合計点の推移 (FAS, OC)

	ベースライン	6週	18週
例数	385	349	295
MADRS合計点	14.00±9.05	10.10±8.37	7.61±7.20
変化量	-	-3.76±8.50	-6.34±9.43

平均値±標準偏差

(2) 国内非盲検長期投与試験

国際共同試験 (非盲検継続投与期) を完了した日本人患者又は新規患者を対象に実施した24又は48週間の国内非盲検長期投与試験において、本剤5~20mgを就寝時に1日1回経口投与したときのMADRS合計点は下表のとおりであった。国際共同試験を完了した日本人患者におけるMADRS合計点のベースライン (国際共同試験終了時) からの変化量 (平均値±標準偏差) は、投与24週後で-1.0±6.7であった。新規患者では、MADRS合計点のベースライン (国内非盲検長期投与試験開始時) からの変化量 (平均値±標準偏差) は、投与24週後で-5.2±13.2、投与48週後で-3.8±7.4であった。

国内非盲検長期投与試験のMADRS合計点の推移 (FAS, OC)

	ベースライン	12週	24週	36週	48週	
国際共同 試験の 完了例	例数	81	73	65		
	MADRS 合計点	8.6±7.2	8.7±8.1	6.9±6.8		
	変化量	-	0.4±6.0	-1.0±6.7		
新規症例	例数	20	14	11	7	6
	MADRS 合計点	16.5±9.0	9.9±8.7	10.6±9.6	8.3±8.1	7.3±9.5
	変化量	-	-6.9±10.8	-5.2±13.2	-5.3±8.6	-3.8±7.4

平均値±標準偏差

【薬効薬理】

オランザピンはチエノペンゾジアゼピン骨格を有する非定型抗精神病薬である。非臨床薬理試験において定型抗精神病薬とは異なる薬理学的特徴が明らかにされている。

1. 薬理作用

(1) 統合失調症諸症状の動物モデルでの選択的作用

オランザピンは、カタレプシー¹⁹⁾ (錐体外路系副作用の指標) を惹起する用量よりも低い用量で、条件回避反応¹⁹⁾ (陽性症状の指標)、プレパルスインヒビション²⁰⁾ (陰性症状及び認知障害の指標)、社会的接触減少²¹⁾ (陰性症状の指標)、コンフリクト¹⁹⁾、²²⁾ (陰性症状及び不安の指標) あるいは強制水泳 (うつ症状の指標) 等の統合失調症諸症状の動物モデルにおいて改善作用を示す。

(2) 中脳辺縁系及び大脳皮質前頭野への選択性

オランザピンは、電気生理学的試験²³⁾ や組織学的試験²⁴⁾ において、錐体外路系副作用に関与している黒質線条体系よりも、抗精神病活性と関係する中脳辺縁系及び大脳皮質前頭野への選択性を示す。

(3) 統合失調症に関わる不均衡な神経系との特異的相互作用

統合失調症では大脳皮質前頭野でのドーパミン、D1系の機能低下やグルタミン神経系の伝達障害が仮説化されているが、オランザピンは大脳皮質前頭野でドーパミンとノルアドレナリンの遊離を増加させ²⁵⁾、グルタミン酸神経系の伝達障害を回復させる²⁶⁾、²⁷⁾。

2. 作用機序

オランザピンは多数の神経物質受容体に対する作用を介して統合失調症の陽性症状のみならず、陰性症状、認知障害、不安症状、うつ症状等に対する効果や錐体外路症状の軽減をもたらす (多元作用型: multi-acting)、また、多くの受容体に対する作用が脳内作用部

位への選択性につながる(受容体標的化: receptor-targeting)と考えられる^{20)~22)}。オランザピンは、ドパミンD₂タイプ(D₂、D₃、D₄)、セロトニン5-HT_{2A,2B,2C}、5-HT₆、α₁-アドレナリン及びヒスタミンH₁受容体へほぼ同じ濃度範囲で高い親和性を示すが、ドパミンD₁タイプ(D₁、D₅)やセロトニン5-HT₃受容体へはやや低い親和性で結合する^{20)~22)}。またムスカリン(M₁、M₂、M₃、M₄、M₅)受容体への親和性は*in vitro*と比較して*in vivo*では弱い²³⁾。オランザピンはこれらの受容体に対し拮抗薬として働く²²⁾。さらにオランザピンによる大脳皮質前頭前野でのドパミンとノルアドレナリンの遊離増加²³⁾や、グルタミン酸神経系の伝達障害の回復^{20)~22)}も、オランザピンと複数の受容体との相互作用より引き起こされている可能性がある²²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: オランザピン (JAN)

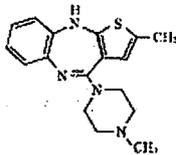
Olanzapine

化学名: 2-Methyl-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-10H-thieno [2,3-b] [1,5] benzodiazepine

分子式: C₁₇H₂₀N₄S

分子量: 312.43

構造式:



性状: 黄色の結晶性の粉末である。
エタノール(99.5)に溶けにくく、メタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。
融点: 約195℃(分解)
分配係数: 1.8 (pH5、緩衝液-オクタノール系)

【包装】

錠剤 2.5mg : 100錠 PTP (10錠×10)、100錠、1000錠
錠剤 5mg : 100錠 PTP (10錠×10)、100錠、1000錠
錠剤 10mg : 100錠 PTP (10錠×10)、100錠、1000錠

【主要文献及び文献請求先】 ※※

- 1) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書: オランザピン 抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状(悪心・嘔吐)
- 2) 厚生労働省医薬食品局: 医薬品・医療機器等安全性情報, No.258 (2009)
- 3) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
- 4) Stone, M. et al.: *BMJ*, 339, b2880 (2009)
- 5) 天本敏昭 他: *臨床医薬*, 14, 2717 (1998)
- 6) Kassahun, K. et al.: *Drug Metabolism and Disposition*, 25, 81 (1997)
- 7) Callaghan, J. T. et al.: *Clinical Pharmacokinetics*, 37 (3), 177 (1999)
- 8) 社内資料: 双極Ⅰ型障害又は統合失調感情障害患者を対象としたオランザピンとバルプロ酸の薬物相互作用試験
- 9) Ishigooka, J. et al.: *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 55, 353 (2001)
- 10) Ishigooka, J. et al.: *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 54, 467 (2000)
- 11) Ishigooka, J. et al.: *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 55, 403 (2001)
- 12) Beasley, C. M. et al.: *Neuropsychopharmacology*, 14, 111 (1996)
- 13) Tran, P. V. et al.: *British J. of Psychiatry*, 172, 499 (1998)
- 14) Beasley, C. M. et al.: *British J. of Psychiatry*, 174, 23 (1999)
- 15) 社内資料: 躁病又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害と診断された急性期の患者を対象に実施した二重盲検比較試験
- 16) 社内資料: 躁病又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害と診断された急性期の患者を対象に実施した長期継続投与試験
- 17) 社内資料: うつ病エピソードを呈した双極Ⅰ型障害と診断された患者を対象に実施した二重盲検比較試験
- 18) 社内資料: うつ病エピソードを呈した双極Ⅰ型障害と診断された患者を対象に実施した長期継続投与試験
- 19) Moore, N. A. et al.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 262, 545 (1992)
- 20) Bakshi, V. P. et al.: *Psychopharmacology*, 122, 198 (1995)
- 21) Corbett, R. et al.: *Psychopharmacology*, 120, 67 (1995)
- 22) Moore, N. A. et al.: *Behavioural Pharmacol.*, 5, 196 (1994)
- 23) Stockton, M. E. et al.: *Neuropsychopharmacology*, 14, 97 (1996)

- 24) Robertson, G. S. et al.: *Neuropsychopharmacology*, 14, 105 (1996)
- 25) Li, X.-M. et al.: *Psychopharmacology*, 136, 153 (1998)
- 26) Bymaster, F. P.: *J. Clin. Psychiatry Monograph*, 15, 10 (1997)
- 27) Bymaster, F. P. 他: *臨床精神薬理*, 2, 885 (1999)
- 28) 村崎光邦: *臨床精神医学講座*第14巻, 中山書店, 96 (1999)
- 29) Bymaster, F. P. et al.: *Neuropsychopharmacology*, 14, 87 (1996)
- 30) Schotte, A. et al.: *Psychopharmacology*, 124, 57 (1996)
- 31) Bymaster, F. P. et al.: *Eur. J. Pharmacol.*, 390, 245 (2000)
- 32) Bymaster, F. P. et al.: *Schizophr. Res.*, 37, 107 (1999)

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本イーライリリー株式会社
〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605 *1 (医療関係者向け)

受付時間 月曜日～金曜日 8:45～17:30 *2

*1 通話料は無料です。携帯電話、PHSからもご利用いただけます

*2 祝祭日及び休日休日を除きます

www.lillymedical.jp

® : 登録商標

製造販売元

日本イーライリリー株式会社

神戸市中央区磯上通7丁目1番5号