

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗精神病薬

オランザピン速効性筋注製剤

## ジプレキサ<sup>®</sup> 筋注用 10mg

Zyprexa<sup>®</sup> Rapid Acting Intra-Muscular Injection

剤形	注射剤（凍結乾燥製剤）
製剤の規制区分	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）
規格・含量	ジプレキサ筋注用 10 mg：1 バイアル中、オランザピンとして 11.0 mg 含有
一般名	和名：オランザピン（JAN） 洋名：Olanzapine（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月	製造販売承認年月日：2012年9月28日 薬価基準収載年月日：2012年11月22日 販売開始年月日：2012年12月3日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：チエプラファーム株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	チエプラファーム株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL：0120-772-073 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.cheplapharm.jp/">https://www.cheplapharm.jp/</a>

本 I F は 2024 年 11 月 改 訂 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1	<b>V. 治療に関する項目</b> .....	7
1. 開発の経緯 .....	1	1. 効能又は効果 .....	7
2. 製品の治療学的特性 .....	2	2. 効能又は効果に関連する注意 .....	7
3. 製品の製剤学的特性 .....	2	3. 用法及び用量 .....	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	2	4. 用法及び用量に関連する注意 .....	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 .....	2	5. 臨床成績 .....	8
6. RMPの概要 .....	2		
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	3	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	27
1. 販売名 .....	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....	27
2. 一般名 .....	3	2. 薬理作用 .....	27
3. 構造式又は示性式 .....	3		
4. 分子式及び分子量 .....	3	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	35
5. 化学名(命名法)又は本質 .....	3	1. 血中濃度の推移 .....	35
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	3	2. 薬物速度論的パラメータ .....	40
		3. 母集団(ポピュレーション)解析 .....	40
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	4	4. 吸収 .....	43
1. 物理化学的性質 .....	4	5. 分布 .....	43
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	4	6. 代謝 .....	44
3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....	4	7. 排泄 .....	45
		8. トランスポーターに関する情報 .....	45
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	5	9. 透析等による除去率 .....	45
1. 剤形 .....	5	10. 特定の背景を有する患者 .....	45
2. 製剤の組成 .....	5	11. その他 .....	48
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	5		
4. 力価 .....	5	<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b> .....	49
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	5	1. 警告内容とその理由 .....	49
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	6	2. 禁忌内容とその理由 .....	50
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	6	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	50
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化) .....	6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	50
9. 溶出性 .....	6	5. 重要な基本的注意とその理由 .....	50
10. 容器・包装 .....	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	52
11. 別途提供される資材類 .....	6	7. 相互作用 .....	54
12. その他 .....	6	8. 副作用 .....	58
		9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	62
		10. 過量投与 .....	63

11. 適用上の注意 .....	63
12. その他の注意 .....	64
<b>IX. 非臨床試験に関する項目 .....</b>	<b>65</b>
1. 薬理試験 .....	65
2. 毒性試験 .....	69
<b>X. 管理的事項に関する項目 .....</b>	<b>71</b>
1. 規制区分 .....	71
2. 有効期間 .....	71
3. 包装状態での貯法 .....	71
4. 取扱い上の注意 .....	71
5. 患者向け資材 .....	71
6. 同一成分・同効薬 .....	71
7. 国際誕生年月日 .....	71
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収 載年月日、販売開始年月日 .....	71
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容 .....	71
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内 容 .....	71
11. 再審査期間 .....	71
12. 投薬期間制限に関する情報 .....	71
13. 各種コード .....	72
14. 保険給付上の注意 .....	72
<b>XI. 文献 .....</b>	<b>73</b>
1. 引用文献 .....	73
2. その他の参考文献 .....	75
<b>XII. 参考資料 .....</b>	<b>76</b>
1. 主な外国での発売状況 .....	76
2. 海外における臨床支援情報 .....	76
<b>XIII. 備考 .....</b>	<b>80</b>
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって の参考情報 .....	80
2. その他の関連資料 .....	80

## 略語表

略語	略語内容
ACES	Agitation-Calmness Evaluation Scale
AUC <sub>0-24</sub>	0時間から24時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-∞</sub>	0時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
BMI	体格指数
CABS	Corrigan Agitated Behavior Scale
CB1	カンナビノイド1
CGI-I	Clinical Global Impressions-Improvement of Illness
CGI-S	臨床全般印象-疾病重症度尺度
CL/F	見かけの全身クリアランス
CL <sub>r</sub>	クレアチニンクリアランス
CL <sub>p</sub>	血漿クリアランス
C <sub>max</sub>	最高血漿中濃度
DIEPSS	薬原性錐体外路症状評価尺度
DSM-IV	精神疾患の診断・統計マニュアル第4改訂
DSM-IV-TR	精神疾患の診断・統計マニュアル第4改訂テキスト改訂版
EEG	脳派
FAS	最大の解析対象集団
GABA	γ-アミノ酪酸
K <sub>a</sub>	吸収速度定数
LOCF	Last Observation Carried Forward
MARTA	多元受容体標的化抗精神病薬
MedDRA/J	ICH国際医薬用語集日本語版
MHRA	英国医薬品庁
MRT	平均滞留時間
NOSIE	Nurses Observation Scale for Inpatient Evaluation
OAS	Overt Aggression Scale
PANSS	陽性・陰性症状評価尺度
PANSS-derived BPRS	Positive and Negative Syndrome Scale -derived Brief Psychiatric Rating Scale
PANSS-EC	Positive and Negative Syndrome Scale- Excited Component
PCP	フェンサイクリジン
SDA	serotonin-dopamine antagonist
SHR	高血圧自然発症ラット
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>max</sub>	最高血漿中濃度到達時間
V <sub>dss</sub> /F	見かけの定常状態における分布容積

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ジプレキサ（一般名：オランザピン）は、米国イーライリリー・アンド・カンパニーにおいて開発されたチエノベンゾジアゼピン系の非定型抗精神病薬である。オランザピンは SDA（serotonin-dopamine antagonist）と称される薬物群が特徴としている 5-HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub> 受容体親和性比が高いという点を満たしているだけでなく、その他複数の受容体に対しても比較的高い親和性を有している。このような多数の神経伝達物質受容体に対する作用を介して統合失調症の様々な症状（陽性症状のみならず、陰性症状、認知障害、不安症状、うつ症状など）に対する薬効が発現し（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）MARTA（Multi-Acting Receptor Targeted Antipsychotic）という概念の元に、まずオランザピン経口剤（フィルムコート錠）の開発が進められた。

オランザピン経口剤は、2019年12月時点で日本を含む世界91カ国で承認されている。更に、米国イーライリリー・アンド・カンパニーは、非経口的治療が必要となる統合失調症の急性期治療薬として、また、定型抗精神病薬による錐体外路症状やQT延長といった安全性の問題を改善するためにオランザピンの筋注製剤（以下、本剤）を開発した。米国をはじめとする諸外国では、2019年12月現在55カ国で承認されている。日本では、オランザピン経口剤（ジプレキサ錠）が2000年12月に統合失調症の適応で承認された後、ジプレキサ細粒が2001年11月、ジプレキサザイデイス錠5mg及び10mgが2005年3月、及びジプレキサザイデイス錠2.5mgが2015年9月に承認された<sup>注)</sup>。

更に、日本においても非経口的薬物療法による速やかな鎮静を必要とする急性期の統合失調症患者の精神運動興奮に対し、より副作用の少ない非定型抗精神病薬が求められていたことから、本剤の開発に着手した。

国内で実施したプラセボ対照臨床試験において、統合失調症における精神運動興奮（統合失調症の増悪に伴う急性かつ精神病性の明らかな興奮・焦燥又は激越を有する患者）に対する本剤の有効性及び安全性が確認され、その症状改善効果は投与後15分と早期から認められた（探索的な解析）。また、外国試験の結果より、現在日本で広く使用されている定型抗精神病薬の筋注に対しても非劣性が示された。以上の国内外の臨床試験の結果から、統合失調症における精神運動興奮に対する本剤の有効性及び安全性が認められたことから、2012年9月に「統合失調症における精神運動興奮」の適応が承認された。統合失調症における精神運動興奮を呈し、急激な精神運動興奮等で緊急を要するとして本筋注剤の投与を受ける患者を対象に、日常診療下における本筋注剤治療による安全性及び有効性を検討するための使用成績調査を実施し2018年12月に再審査申請を行った結果、2019年12月11日に、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2024年11月、本邦における製造販売承認が日本イーライリリー株式会社からチェブラファーム株式会社へ承継された。

注) 本邦におけるオランザピン経口剤（ジプレキサ錠、ジプレキサ細粒及びジプレキサザイデイス錠）の効能又は効果は、統合失調症（2000年承認）、双極性障害の躁症状（2010年承認）及びうつ症状の改善（2012年承認）、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）（2017年承認）である。なお、「精神分裂病」から「統合失調症」への呼称変更に関して2004年2月承認事項（効能・効果）の変更が承認された。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は非定型抗精神病薬の速効性筋注製剤であり、「統合失調症における精神運動興奮」<sup>注)</sup>の治療薬として使用される。
- (2) (薬物動態) オランザピン経口剤との比較 (参考: 健康外国人)  
オランザピンの 5 mg を経口投与したときと比較して、同一量の本剤を筋肉内投与したときの C<sub>max</sub> は約 5 倍高値を示した。AUC は同程度であった。また、経口投与と筋肉内投与では消失半減期も類似していた。(「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)
- (3) 国内プラセボ対照臨床試験において、本剤の症状改善効果は投与後 15 分\*と早期から認められ、本剤の有効性 (投与 2 時間後) 及び安全性が確認された。(「V. 5. (4) 1 有効性検証試験」の項参照)
- (4) 外国プラセボ比較及びハロペリドール非劣性対照試験において、本剤の症状改善効果は投与後 15 分\*と早期から認められ、プラセボ群に対する優越性及びオランザピン群のハロペリドール群に対する非劣性が検証された (非劣性: 投与 2 時間後)。(「V. 5. (4) 1 有効性検証試験」の項参照)
- (5) 外国臨床試験において、本剤からオランザピン経口剤に切り替えた際の有効性の維持と安全性が確認された。(「V. 5. (4) 1 有効性検証試験」の項参照)
- (6) 添付文書の重大な副作用として、高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、低血糖、悪性症候群 (Syndrome malin)、肝機能障害、黄疸、痙攣、遅発性ジスキネジア、横紋筋融解症、麻痺性イレウス、無顆粒球症、白血球減少、肺塞栓症、深部静脈血栓症、薬剤性過敏症症候群が設定されている。(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

\*多重性を考慮しない探索的な解析

注) 本剤の効能又は効果は、「統合失調症における精神運動興奮」であり、「急激な精神運動興奮等で緊急を要する場合に用いること。」が効能又は効果に関連する注意として設定されている。

## 3. 製品の製剤学的特性

ジプレキサ筋注用 10 mg は速効性筋注製剤である。(「IV. 1. 剤形」の項参照)

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 承認条件  
該当しない
- (2) 流通・使用上の制限事項  
該当しない

## 6. RMPの概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

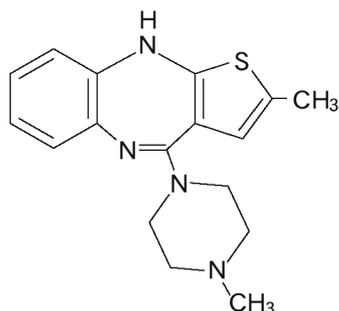
- (1) 和名  
ジプレキサ®筋注用 10 mg
- (2) 洋名  
Zyprexa® Rapid Acting Intra-Muscular Injection
- (3) 名称の由来  
特になし

### 2. 一般名

- (1) 和名(命名法)  
オランザピン (JAN)
- (2) 洋名(命名法)  
Olanzapine (JAN、INN)
- (3) ステム  
-apine

### 3. 構造式又は示性式

構造式：



### 4. 分子式及び分子量

分子式： C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>S  
分子量： 312.43

### 5. 化学名(命名法)又は本質

和名： 2-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-10H-チエノ[2,3-*b*][1,5]ベンゾジアゼピン (IUPAC)  
洋名： 2-Methyl-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-10H-thieno[2,3-*b*][1,5] benzodiazepine (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号(治験成分記号) : LY170053

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

溶媒	日局の表示
エタノール(99.5)	溶けにくい
メタノール	極めて溶けにくい
水	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性は示さない（相対湿度 90%、40℃において、約 70 日間で吸湿平衡に至った。）

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約 195℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa<sub>1</sub>=7.95、pKa<sub>2</sub>=5.27

(6) 分配係数

1.8（pH 5、緩衝液-オクタノール系）

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25℃	60% RH	暗所	褐色透明ガラス瓶	36 ヶ月	規格内	
加速試験	40℃	75% RH	暗所	褐色透明ガラス瓶	6 ヶ月	規格内	
苛酷試験	温度	60℃	—	暗所	褐色透明ガラス瓶（開栓）	6 ヶ月	規格内
	温度及び湿度	40℃	75% RH	暗所	褐色透明ガラス瓶（開栓）	6 ヶ月	規格内
	湿度	25℃	90% RH	暗所	褐色透明ガラス瓶（開栓）	6 ヶ月	水分の増加を認めた
	光	室温	—	白色 蛍光灯 3000 lux	無色透明ガラスシャーレ （ポリ塩化ビニリデン製フ ィルムで覆う）	1.2×10 <sup>6</sup> lux・時間	規格内

測定項目：性状、純度試験、水分、含量等

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

定量法

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

本剤は用時溶解して用いる筋注用の凍結乾燥注射剤である。

#### (2) 製剤の外観及び性状

販 売 名	ジプレキサ筋注用 10 mg	
外観及び性状	規 格	無色ガラスバイアル 1 バイアル中にオランザピン 11.0 mg を含む
	性 状	黄色の塊又は粉末

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

1) 溶解時の pH : 5.3~5.9 [オランザピンとして 5 mg/mL(注射用水) ]

2) 溶解時の浸透圧比 : 約 0.3 [オランザピンとして 5 mg/mL(注射用水) ]

#### (5) その他

バイアルは窒素で充填されている。

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	ジプレキサ筋注用 10 mg	
有効成分	1 バイアル中オランザピンとして 11.0 mg <sup>注)</sup>	
添加剤	乳糖水和物	55.0 mg
	酒石酸	3.85 mg
	pH 調節剤	適量

注) 本剤は溶解した薬液の吸引時及び投与時の損失を考慮し、1 バイアルから 10 mg を注射可能な量を確保するために過量充填されている。

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

オランザピン由来の類縁物質が混入する可能性がある。

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

ジプレキサ筋注用 10 mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30℃、65%RH	ガラスバイアル	24 ヶ月	規格内
加速試験	40℃、75%RH	ガラスバイアル	6 ヶ月	規格内
光安定性試験	1.5×10 <sup>6</sup> lux・時間 (750 W・h r/m <sup>2</sup> )	ガラスバイアル	--	規格内

測定項目：性状、純度試験、含量等

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

＜調製法＞

- 1) 本剤 1 バイアルを 2.1 mL の日局注射用水で溶解する。
- 2) 本剤は溶解後、速やかに使用することとし、溶解した残液は使用しないこと。
- 3) ジアゼパムの注射剤と混合すると沈殿が起るため混合しないこと。
- 4) ハロペリドールの注射剤と混合すると pH が低下し本剤が分解されるため混合しないこと。

＜溶解後の安定性＞

溶解後の安定性を 25℃で 1 時間確認したところ、規格内であった。溶解後は、1 時間以内に使用すること。

測定項目：含量、純度試験等

## 8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

ジアゼパムの注射剤と混合した場合、沈殿を生じた。また、ハロペリドールの注射剤と混合した場合、pH の低下が認められ、本剤が分解される。(「IV.7. 調製法及び溶解後の安定性」及び「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)

更に、プロメタジンの注射剤と混合した場合、混濁が生じた。生理食塩水、5%ブドウ糖液にて本剤を溶解した場合、高浸透圧溶液となった。ビペリデンの注射剤と混合した場合、外観及び pH に変化は認められなかった。

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中央部に針を垂直に挿入すること。

(2) 包装

10 mg [1 バイアル]

(3) 予備容量

本剤は溶解した薬液の吸引時及び投与時の損失を考慮し、1 バイアルから 10 mg を注射可能な量を確保するために過量充填されている。

なお、本剤では採取容量に関する検討結果を踏まえて、10%の過量仕込が行われている。

(4) 容器の材質

ガラス製バイアル

(ゴム栓及びフリップキャップ付アルミシール)

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

統合失調症における精神運動興奮

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

急激な精神運動興奮等で緊急を要する場合に用いること。

(解説)

国内プラセボ対照臨床試験 (RACD 試験)<sup>1)</sup>において、統合失調症の増悪に伴う急性かつ精神病性の明らかな興奮、焦燥又は激越を有する患者を対象に、プラセボに対する優越性が検証された。本剤は統合失調症による急激な精神運動興奮などで緊急を要する患者に対して有効な治療法であることが示されたが、慢性期統合失調症の固定的な有効性は明確ではないことから設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはオランザピンとして1回10 mgを筋肉内注射する。

効果不十分な場合には、1回10 mgまでを追加投与できるが、前回の投与から2時間以上あけること。また、投与回数は、追加投与を含め1日2回までとすること。

年齢、症状に応じて減量を考慮すること。

(解説)

本剤は、2.1 mLの日局注射用水で溶解し、溶解後は速やかに使用すること。また、筋肉内注射のみに使用し、静脈内投与又は皮下投与は行わないこと。(「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国内臨床試験 (RACD 試験)<sup>1)</sup>において、臨床用量と推定された10 mgを基準としたプラセボ対照比較試験を実施し、日本人の統合失調症における精神運動興奮 (統合失調症の増悪に伴う急性かつ精神病性の明らかな興奮・焦燥又は激越を有する患者) に対する本剤10 mgの有効性及び安全性が確認された。

更に、比較的重症で10 mgの1回投与に反応しない、あるいは治療効果が不十分であった患者に対し、初回投与後2時間以降に本剤10 mgを追加投与することにより、症状を十分にコントロールできる場合があることが示された。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

本剤の追加投与により、過鎮静等の副作用が発現するおそれがあるので、追加投与の必要性を慎重に判断し、追加投与後は患者の状態を十分に観察すること。

経口抗精神病薬等による管理が可能になった場合には、速やかに本剤の投与を終了すること。国内外臨床試験において、3日間を超えて連用した経験はない。

(解説)

本剤追加投与時に最も多く発現した副作用は傾眠であり、本剤の追加投与により過鎮静等の副作用が発現するおそれがあるため、追加投与の必要性を慎重に判断し、追加投与後は患者の状態を十分に観察すること。なお、追加投与による臨床的に重要と考えられる安全性上の問題は認められなかった。

本剤は「急激な精神運動興奮等で緊急を要する場合」に使用する薬剤である。国内外臨床試験において、3日間を超えて本剤を使用した経験はなく、長期投与した場合の有効性及び安全性は明確になっていない。経口抗精神病薬等による管理が可能になった場合には、速やかに本剤の投与を終了すること。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

◎：評価資料 ○：参考資料 -：非検討もしくは評価の対象とせず

試験の種類	試験番号	試験の相	対象 (日本人/ 外国人)	有効性	安全性	薬物動態	概要
臨床薬理試験	HGJM	I	20～35歳の健康成人男性 (日本人18例)	-	◎	◎	健康成人男性におけるオランザピン筋注単回投与時の安全性及び薬物動態の評価
	LOBJ	I	20～35歳の健康成人男性 (日本人12例)	-	◎	◎	健康成人男性におけるオランザピン筋注単回投与時の薬物動態及び薬力学の評価
	RAPK	I	20～64歳の統合失調症患者 (日本人10例)	◎	◎	◎	精神運動興奮を有する統合失調症患者に対するオランザピン筋注の薬物動態の検討
	LOBI	I	21～35歳の健康成人男性 (外国人26例)	-	○	○	健康成人男性におけるオランザピン筋注単回投与時の薬物動態及び薬力学の評価
	LOAC	I	18～65歳の健康成人男性 (外国人のべ37例)	-	○	○	健康成人男性におけるオランザピン筋注とオランザピン経口剤の単回投与時の安全性、忍容性及び薬物動態の評価
	LOAW	I	18～65歳の健康成人男性 (外国人24例)	-	○	○	健康成人男性におけるオランザピン筋注1日2回投与とオランザピン経口剤単回投与の相対的バイオアベイラビリティの比較
	LOAV	I	21～40歳の健康成人 (外国人15例)	-	○	○	健康成人男性におけるオランザピン筋注とロラゼパム筋注 <sup>注1)</sup> との薬物相互作用試験
	HGIO	I	18～45歳の健康成人男性 (外国人18例)	-	○	○	健康成人男性におけるオランザピン経口剤を対照とした筋注製剤2種のバイオアベイラビリティの評価
	LOAR	I	18～65歳の急性非器質性精神病患者 <sup>注2)</sup> (外国人26例)	-	○	○	急性非器質性精神病患者を対象としたオランザピン筋注の安全性、薬物動態及び有効性の検討
非盲検試験	RA01	II	20～64歳の統合失調症患者 (日本人33例)	◎	◎	-	統合失調症の精神運動興奮に対する治療におけるオランザピン筋注の有効性及び安全性の検討
	LOAT	II	18歳以上の急性非器質性精神病患者 <sup>注2)</sup> (外国人82例、補遺 <sup>注3)</sup> 10例)	-	○	○	急性非器質性精神病患者を対象としたオランザピン筋注の有効性及び安全性の検討
	HGJA	II	18～65歳の統合失調症患者 (外国人43例)	-	○	○	慢性統合失調症患者を対象としたオランザピン筋注の忍容性及び薬物動態の検討

(続く)

試験の種類	試験番号	試験の相	対象 (日本人/外国人)	有効性	安全性	薬物動態	概要
プラセボ 対照二重 盲検比較 試験	RA02	II	20～64歳の統合失調症患者 (日本人 164 例)	◎	◎	-	統合失調症の精神運動興奮に対する治療におけるオランザピン筋注の用量反応性の評価
	RA03	III	20～64歳の統合失調症患者 (日本人 34 例)	◎	◎	-	統合失調症の精神運動興奮に対する治療におけるオランザピン筋注とプラセボ筋注の比較
	RACD	III	20～64歳の統合失調症患者 (日本人 91 例)	◎	◎	-	統合失調症の増悪に伴う急性かつ精神病性の明らかな興奮、焦燥又は激越に対する治療におけるオランザピン筋注とプラセボ筋注の比較
実薬対照 試験	HGHV	III	18歳以上の統合失調症患者 (外国人 270 例)	◎	◎	-	統合失調症の精神運動興奮に対する治療におけるオランザピン筋注、ハロペリドール筋注及びプラセボ筋注の比較
	HGHB	III	18歳以上の統合失調症患者 (外国人 311 例)	◎	◎	-	統合失調症の精神運動興奮に対する治療におけるオランザピン筋注、ハロペリドール筋注及びプラセボ筋注の有効性及び安全性の比較
	HGHW	III	18歳以上の双極I型障害の急性躁病又は混合性エピソードの患者 <sup>注2)</sup> (外国人 201 例)	-	○	-	双極性障害に伴う躁病と診断された急性精神運動興奮を有する患者を対象とした、オランザピン筋注、ロラゼパム筋注 <sup>注1)</sup> 及びプラセボ筋注の有効性及び安全性の比較
	HGHX	III	55歳以上のアルツハイマー型認知症、脳血管性認知症、又はこれらを併せ持つ患者 <sup>注2)</sup> (外国人 272 例)	-	○	-	アルツハイマー型認知症、脳血管性認知症又は混合型認知症を有する患者を対象とした、急性精神運動興奮の鎮静におけるオランザピン筋注、ロラゼパム筋注 <sup>注1)</sup> 及びプラセボ筋注の有効性及び安全性の比較
	S025	IV	18～65歳の統合失調症患者 (外国人 49 例)	○	○	-	統合失調症の精神運動興奮に対する治療におけるオランザピン筋注とハロペリドール筋注の有効性及び安全性の比較

注 1) 本邦未承認剤形

注 2) 本邦未承認効能・効果

注 3) 治験計画書補遺

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 健康成人を対象とした単回投与試験

日本人健康成人男性 18 例（本剤群 12 例）を対象とした二重盲検用量漸増試験（HGJM 試験）及び日本人健康成人男性 12 例を対象とした二重盲検 3 期クロスオーバー試験（LOBJ 試験）において、本剤 1～4 mg を筋肉内投与した結果、全例で中等度の傾眠が認められ、本剤との因果関係は否定されなかった。その他に有害事象は発現しなかった。

### 2) 患者を対象とした試験

精神運動興奮を有する日本人統合失調症患者 10 例を対象とした単回投与試験<sup>2)</sup>において、本剤 10 mg を単回筋肉内投与した結果、投与後 96 時間までに軽度の腹痛が 1 例報告されたが、本剤との因果関係はないと判断された。

### 3) QT/QTc 評価試験

日本人健康成人男性 18 例（本剤群 12 例、プラセボ群 6 例）を対象とした二重盲検用量漸増試験（HGJM 試験）において、本剤 1～4 mg 筋肉内投与後の Bazett 法で補正した QT 間隔（QTcB）の最大値は 420 ms（4.0 mg 群の被験者、投与 0.5 時間後）、Fridericia 法で補正した QT 間隔（QTcF）の最大値は 425 ms（4.0 mg 群の被験者、投与 0.5 時間後）であった。また、QTcB 及

び QTcF 間隔の最大延長は、それぞれ 40 ms (1.0 mg 群の被験者、投与 6 時間後) 及び 31 ms (2.0 mg 群の被験者、投与 24 時間後) であった。30~60 ms の QTcB 間隔の延長はプラセボ群の 1 例、本剤 1.0 mg 群の 1 例、本剤 2.0 mg 群の 3 例にみられたが、本剤 4.0 mg 群では 30 ms を超える延長はみられなかった。これらの QTc 間隔延長に用量関連性がないこと、QTcB 間隔の延長はプラセボ群でも認められていることから、本試験で認められた QTc 間隔の延長は本剤と関連性のある事象ではないと判断された。

注) 本剤の用法及び用量

通常、成人にはオランザピンとして 1 回 10 mg を筋肉内注射する。

効果不十分な場合には、1 回 10 mg までを追加投与できるが、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、投与回数は、追加投与を含め 1 日 2 回までとすること。

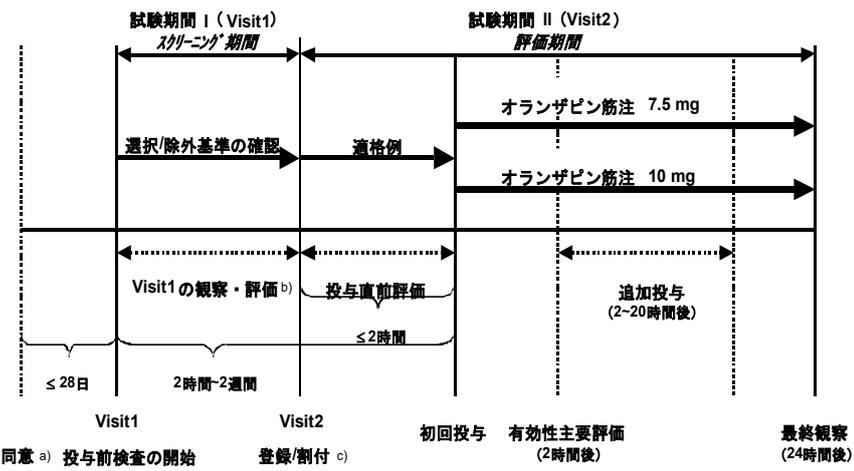
年齢、症状に応じて減量を考慮すること。

### (3) 用量反応探索試験

探索的試験 (日本人での成績)

<前期第 II 相試験 (RA01 試験) <sup>3)</sup>>

精神運動興奮を有する 20 歳以上、65 歳未満の統合失調症患者を対象として、オランザピン筋注 7.5 mg 及び 10 mg を投与し、オランザピン筋注の統合失調症に対する有効性及び安全性を評価した。(評価期間: 24 時間)

試験デザイン	多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間比較試験
対象	統合失調症患者 31 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 20 歳以上、65 歳未満</li> <li>・ DSM-IV<sup>*1</sup>により、統合失調症と診断された入院患者</li> <li>・ PANSS-EC<sup>*2</sup>合計点が 14 点以上かつ少なくとも 1 項目において 4 点以上を示し、抗精神病薬の筋注による治療が必要となる程度の十分な精神運動興奮を有すると臨床的に判断された患者</li> </ul> <p><sup>*1</sup>: 精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 改訂 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 t h edition、以下 DSM-IV)</p> <p><sup>*2</sup>: Positive and Negative Syndrome Scale-Excited Component(以下 PANSS-EC: 陽性・陰性症状評価尺度。PANSS より抽出され、衝動制御の障害、緊張、敵意、非協調性及び興奮の 5 つの評価項目から構成される評価尺度)<sup>4)</sup></p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 妊婦、授乳中の女性</li> <li>・ 重篤な内科疾患を合併している患者</li> </ul>
試験方法	 <p>スクリーニング期間にて適格と判断された患者を、オランザピン筋注 7.5 mg 群又はオラン</p> <p>a) 同意から Visit1 開始までの期間が 28 日を超える場合は再度、文書同意を取得する。  b) Visit1 開始から 2 週間が経過しても試験薬を初回投与できない場合、臨床検査、バイタルサイン及び心電図を再度測定する。  c) 試験薬初回投与直前の PANSS-EC を選択基準の判定に従い、かつ当該評価は初回投与前 2 時間以内に評価されていること。</p>

	ザピン筋注 10 mg 群に無作為に割り付け、両群に 1 回投与した <sup>3)</sup> 。初回投与に反応しない場合や臨床的に必要と判断された場合には、初回投与後 2～20 時間までに初回投与と同用量を 1 回投与した。
主要評価項目	初回投与 2 時間後の PANSS-EC 合計点の変化量、ACES <sup>*3</sup> 評点、反応例の割合 *3: Agitation-Calmness Evaluation Scale (以下 ACES: 精神病性の精神運動興奮と鎮静を評価する目的でイーライリリー・アンド・カンパニーにより開発された評価尺度。以下の評点 1～9 の 9 段階で評価し、正の変化は、鎮静したことを示す。1.高度の精神運動興奮、2.中等度の精神運動興奮、3.軽度の精神運動興奮、4.正常、5.軽度の鎮静、6.中等度の鎮静、7.高度の鎮静、8.深睡眠、9.覚醒不能) <sup>5)</sup>
副次評価項目	初回投与 24 時間までの PANSS-EC 合計点の変化量、ACES <sup>*3</sup> 評点等
安全性評価項目	有害事象 (副作用)、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、錐体外路症状 (DIEPSS <sup>*4</sup> )、ACES 評点による過鎮静 *4: 薬原性錐体外路症状評価尺度 (Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale、以下 DIEPSS)
結果	<p><u>有効性</u></p> <p>&lt;PANSS-EC 合計点&gt; 初回投与 2 時間後 (LOCF<sup>*5</sup>) における PANSS-EC 合計点のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、オランザピン筋注 7.5 mg 群-9.93±3.53、オランザピン筋注 10 mg 群-11.20±3.26 であった。最小二乗平均値の群間差とその 95%信頼区間は-1.66 [-4.04, 0.72] であり、投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。 また、反応例<sup>d)</sup> の割合は、オランザピン筋注 7.5 mg 群 66.7% (10/15 例)、オランザピン筋注 10 mg 群 86.7% (13/15 例) であった。群間差とその 95%信頼区間は 20.0% [-11.8, 48.7] であり、投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。</p> <p>d) ベースラインから初回投与 2 時間後に PANSS-EC 合計点が 40%以上減少した患者 *5: Last observation carried forward (以下、LOCF)</p> <p>&lt;ACES 評点&gt; 初回投与 2 時間後 (LOCF) における ACES 評点が 4 点 (正常) から 7 点 (高度の鎮静) までの患者の割合は、オランザピン筋注 7.5 mg 群 66.7% (10/15 例)、オランザピン筋注 10 mg 群 80.0% (12/15 例) であった。群間差とその 95%信頼区間は 13.3% [-20.0, 45.0] であり、投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。</p> <p><u>安全性</u></p> <p>&lt;副作用&gt; 副作用発現例の割合は全体で 29.0% (9/31 例) であり、オランザピン筋注 7.5 mg 群 31.3% (5/16 例)、オランザピン筋注 10 mg 群 26.7% (4/15 例) であった。 オランザピン筋注 7.5 mg 群の主な副作用 (10%以上) は、悪心 (12.5%、2/16 例)、頭痛 (12.5%、2/16 例) であった。オランザピン筋注 10 mg 群の主な副作用 (10%以上) は、傾眠 (13.3%、2/15 例) であった。</p> <p>&lt;重篤な副作用&gt; 試験期間中に死亡、重篤な副作用は報告されなかった。</p> <p>&lt;過鎮静&gt; 初回投与 24 時間後までの全ての評価時点における過鎮静の発現例<sup>e)</sup> は、オランザピン筋注 7.5 mg 群及びオランザピン筋注 10 mg 群いずれにも認められなかった。</p> <p>e) ACES 評点 8 点 (深睡眠) 又は 9 点 (覚醒不能) に該当する患者</p> <p>&lt;臨床検査値&gt; 初回投与 24 時間後における臨床的に重要と考えられる臨床検査値の変化の発現例<sup>f)</sup> の割合は、オランザピン筋注 7.5 mg 群で空腹時血糖高値 11.1%(1/9 例) であり、オランザピン筋注 10 mg 群で CK 高値 7.1%(1/14 例)、Na 低値 6.7%(1/15 例) であった。</p> <p>f) 臨床的に重要と考えられる変化をそれぞれ以下のように定義した。 臨床的に重要と考えられる増加: ベースラインで基準範囲の上限値以下の値を示し、試験開始後の評価時点で基準範囲の上限値を超える。 臨床的に重要と考えられる減少: ベースラインで基準範囲の下限値以上の値を示し、試験開始後の評価時点で基準範囲の下限値を下回る。</p>

	<p>&lt;血圧及び脈拍数&gt;  初回投与 2 時間後における臨床的に重要と考えられる変化の発現例<sup>f)</sup>の割合は、オランザピン筋注 7.5 mg 群で脈拍数（臥位）増加 6.7%(1/15 例)、オランザピン筋注 10 mg 群で拡張期血圧（立位）上昇 9.1%(1/11 例)、収縮期血圧（立位）上昇 8.3%(1/12 例)、拡張期血圧（臥位）低下 7.1%(1/14 例)、拡張期血圧（臥位）上昇 6.7%(1/15 例)であった。また、初回投与 24 時間後では、オランザピン筋注 7.5 mg 群では認められず、オランザピン筋注 10 mg 群で拡張期血圧（立位）上昇 7.7%(1/13 例)、収縮期血圧（臥位）低下 6.7%(1/15 例)であった。</p> <p>&lt;心電図&gt;  初回投与 2 時間後時点における臨床的に重要と考えられる心電図の変化の発現例<sup>h)</sup>の割合は、オランザピン筋注 7.5 mg 群では認められず、オランザピン筋注 10 mg 群で QRS 間隔延長 8.3%(1/12 例)であった。また、初回投与 24 時間後では、オランザピン筋注 7.5 mg 群及びオランザピン筋注 10 mg 群いずれにも認められなかった。</p> <p>h) ベースラインが正常値を示し、試験開始後の評価時点で予め定めた基準値を外れた患者。</p> <p>&lt;錐体外路症状&gt;  DIEPSS の評価<sup>i)</sup>により、オランザピン筋注 10 mg 群の 1 例で新たなパーキンソニズムの発現がみられたが、投与前後のパーキンソニズム合計点に変化はなく、臨床的に問題となるものではなかった。</p> <p>i) DIEPSS による錐体外路症状の発現を以下のように定義した。  パーキンソニズムの発現は、DIEPSS の「歩行」、「動作緩慢」、「流涎」、「筋強剛」、「振戦」の 5 項目を用い、そのうちの 1 項目で 3 点以上、2 項目で 2 点以上、もしくはパーキンソニズム合計点の投与開始前から 3 点以上の増加のいずれかを満たすこととした。アカシジア、ジストニア、ジスキネジアの発現は、それぞれの項目で 2 点以上、もしくは投与開始前から 2 点以上の増加のいずれかを満たすこととした。</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

注) 本剤の用法及び用量：通常、成人にはオランザピンとして 1 回 10 mg を筋肉内注射する。効果不十分な場合には、1 回 10 mg までを追加投与できるが、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、投与回数は、追加投与を含め 1 日 2 回までとすること。年齢、症状に応じて減量を考慮すること。

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

##### ①無作為化並行用量反応試験（日本人での成績）

<後期第Ⅱ相試験（RA02 試験）<sup>6)</sup>>

精神運動興奮を有する 20 歳以上、65 歳未満の統合失調症患者を対象として、オランザピン筋注の用量反応性と有効性及び安全性をプラセボとの比較により評価した。(評価期間:24 時間)

試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間、用量反応試験
対象	精神運動興奮を有する統合失調症患者 163 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 20 歳以上、65 歳未満</li> <li>・ DSM-IV-TR<sup>*1</sup>により、統合失調症と診断された入院患者</li> <li>・ PANSS-EC 合計点が 14 点以上かつ少なくとも 1 項目において 4 点以上を示し、抗精神病薬の筋注による治療が必要となる程度の十分な精神運動興奮を有すると臨床的に判断された患者</li> </ul> <p>*1:Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (以下 DSM-IV-TR)</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 妊婦、授乳中の女性</li> <li>・ 重篤な内科疾患を合併している患者</li> <li>・ オランザピンへのアレルギー反応又は不耐性を示したことがある患者</li> <li>・ 糖尿病の合併又は既往歴のある患者</li> </ul>

試験方法	<p>試験期間 I (Visit1) スクリーニング期間</p> <p>試験期間 II (Visit2) 投与直前評価期間</p> <p>試験期間 III (Visit3) 二重盲検期間</p> <p>選択/除外基準の確認</p> <p>選択基準</p> <p>除外基準</p> <p>≤ 24 時間</p> <p>集中測定による臨床検査 (≤ 4 週間)<sup>b)</sup></p> <p>血圧、脈拍、心電図 (≤ 2 週間)<sup>c)</sup></p> <p>≤ 2 時間</p> <p>同意<sup>a)</sup></p> <p>登録/割付の開始<sup>d)</sup></p> <p>初回投与</p> <p>有効性主要評価 (2 時間後)</p> <p>追加投与 (2~20 時間後)</p> <p>最終観察 (24 時間後)</p> <p>スクリーニング期間にて適格と判断された患者を、オランザピン筋注 2.5 mg 群、5 mg 群、7.5 mg 群、10 mg 群又はプラセボ群に無作為に割り付け、それぞれの群に 1 回投与した<sup>注)</sup>。初回投与に反応しない場合や臨床的に必要と判断された場合には、初回投与後 2~20 時間までに初回投与と同用量を 1 回投与した。</p> <p>a) 同意から試験薬初回投与までの期間が 4 週間を超える場合は、再度文書同意を取得することとした。</p> <p>b) 集中測定による臨床検査の実施から 4 週間が経過しても試験薬を初回投与できない場合、再度検査を実施することとした。</p> <p>c) 試験期間 I における血圧、脈拍数及び心電図測定から、2 週間が経過しても試験薬を初回投与できない場合、再度測定することとした。</p> <p>d) 試験期間 II における 1 回目の PANSS-EC 評価は、選択基準の判定に用いた。また、ベースライン値となる血圧及び脈拍数を測定した。</p>																																						
主要評価項目	初回投与 2 時間後の PANSS-EC 合計点の変化量																																						
副次的評価項目	初回投与 24 時間までの PANSS-EC 合計点の変化量、ACES 評点等																																						
安全性評価項目	有害事象 (副作用)、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、錐体外路症状 (DIEPSS)、ACES 評点による過鎮静、併用薬の使用状況																																						
結果	<p>有効性</p> <p>&lt;PANSS-EC 合計点&gt;</p> <p>初回投与 2 時間後 (LOCF) における PANSS-EC 合計点のベースラインからの変化量の平均値は、オランザピン筋注 2.5 mg 群-4.6、5 mg 群-6.3、7.5 mg 群-6.0、10 mg 群-6.1、プラセボ群-4.8 であった。全てのオランザピン筋注群とプラセボ群の投与群間に統計学的に有意な差は認められず、用量反応性は検証できなかった (p=0.117)。</p> <p>初回投与 2 時間後における PANSS-EC 合計点のベースラインからの変化量 (FAS*2、LOCF)</p> <table border="1" data-bbox="432 1525 1449 1877"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">例数</th> <th colspan="2">PANSS-EC 合計点</th> <th rowspan="2">95%信頼区間</th> <th rowspan="2">p 値<sup>e)</sup></th> </tr> <tr> <th>ベースライン</th> <th>ベースラインからの変化量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>オランザピン筋注 2.5 mg</td> <td>34</td> <td>18.0±3.1</td> <td>-4.6±3.7</td> <td>(-5.8,-3.3)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>オランザピン筋注 5 mg</td> <td>31</td> <td>18.6±3.5</td> <td>-6.3±3.6</td> <td>(-7.6,-5.0)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>オランザピン筋注 7.5 mg</td> <td>34</td> <td>18.1±2.5</td> <td>-6.0±4.2</td> <td>(-7.5,-4.5)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>オランザピン筋注 10 mg</td> <td>31</td> <td>17.6±2.5</td> <td>-6.1±4.2</td> <td>(-7.7,-4.6)</td> <td>0.117</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>31</td> <td>18.0±3.6</td> <td>-4.8±3.4</td> <td>(-6.1,-3.6)</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差</p> <p>e) Williams 検定 (下降モデル) 片側 p 値、プラセボ群と各投与群を逐次的に比較</p> <p>*2: 最大の解析対象集団 (Full Analysis Set、以下 FAS)</p> <p>PANSS-EC 合計点のベースライン値 20 点以上の患者の初回投与 2 時間後 (LOCF) にお</p>	投与群	例数	PANSS-EC 合計点		95%信頼区間	p 値 <sup>e)</sup>	ベースライン	ベースラインからの変化量	オランザピン筋注 2.5 mg	34	18.0±3.1	-4.6±3.7	(-5.8,-3.3)	-	オランザピン筋注 5 mg	31	18.6±3.5	-6.3±3.6	(-7.6,-5.0)	-	オランザピン筋注 7.5 mg	34	18.1±2.5	-6.0±4.2	(-7.5,-4.5)	-	オランザピン筋注 10 mg	31	17.6±2.5	-6.1±4.2	(-7.7,-4.6)	0.117	プラセボ	31	18.0±3.6	-4.8±3.4	(-6.1,-3.6)	-
投与群	例数			PANSS-EC 合計点				95%信頼区間	p 値 <sup>e)</sup>																														
		ベースライン	ベースラインからの変化量																																				
オランザピン筋注 2.5 mg	34	18.0±3.1	-4.6±3.7	(-5.8,-3.3)	-																																		
オランザピン筋注 5 mg	31	18.6±3.5	-6.3±3.6	(-7.6,-5.0)	-																																		
オランザピン筋注 7.5 mg	34	18.1±2.5	-6.0±4.2	(-7.5,-4.5)	-																																		
オランザピン筋注 10 mg	31	17.6±2.5	-6.1±4.2	(-7.7,-4.6)	0.117																																		
プラセボ	31	18.0±3.6	-4.8±3.4	(-6.1,-3.6)	-																																		

るベースラインからの変化量の平均値は、オランザピン筋注 2.5 mg 群-5.9、5 mg 群-7.0、7.5 mg 群-9.2、10 mg 群-10.1、プラセボ群-4.3 であった。オランザピン筋注 7.5 mg 群及びオランザピン筋注 10 mg 群ではプラセボ群に対し投与群間に統計学的に有意な差が認められ、用量反応性が示された（それぞれ、 $p=0.007$ 、 $p=0.002$ ）。

PANSS-EC 合計点のベースライン値 20 点以上の患者の初回投与 2 時間後におけるベースラインからの変化量 (LOCF)

投与群	例数	PANSS-EC 合計点	95%信頼区間	p 値 <sup>d)</sup>
		ベースラインからの変化量		
オランザピン筋注 2.5 mg	9	-5.9±3.3	(-8.4,-3.4)	-
オランザピン筋注 5 mg	10	-7.0±3.7	(-9.7,-4.3)	0.086
オランザピン筋注 7.5 mg	9	-9.2±5.0	(-13.1,-5.4)	0.007
オランザピン筋注 10 mg	8	-10.1±3.4	(-13.0,-7.3)	0.002
プラセボ	9	-4.3±3.9	(-7.3,-1.4)	-

平均値±標準偏差

f) Williams 検定 (下降モデル) 片側 p 値、プラセボ群と各投与群を逐次的に比較

### 安全性

#### <副作用>

副作用発現例の割合はオランザピン筋注 2.5 mg 群 11.8% (4/34 例)、5.0 mg 群 12.9% (4/31 例)、7.5 mg 群 8.8% (3/34 例)、10 mg 群 15.6% (5/32 例)、プラセボ群 18.8% (6/32 例) であり、オランザピン筋注 10 mg 群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差は認められなかった ( $p=0.782$ )。オランザピン筋注群の主な副作用 (5%以上) は、オランザピン筋注 7.5 mg 群の血中トリグリセリド増加 (5.9%、2/34 例)、オランザピン筋注 10 mg 群の口渇 (6.3%、2/32 例) であった。オランザピン筋注 2.5~10 mg 群とプラセボ群で発現例の割合に統計学的に有意な差が認められた副作用はなかった。

#### <重篤な副作用>

オランザピン筋注 2.5~10 mg 群で重篤な副作用は認められなかった。

#### <過鎮静>

初回投与 24 時間後までにおける過鎮静の発現例<sup>e)</sup> は、オランザピン筋注 2.5 mg 群の 1 例 (2.9%、1/34 例) で初回投与 60 分及び 90 分後、オランザピン筋注 7.5 mg 群の 1 例 (2.9%、1/34 例) で初回投与 6 時間後にそれぞれ ACES 評点 8 を示した。オランザピン筋注 5 mg 群及びオランザピン筋注 10 mg 群には認められなかった。オランザピン筋注 2.5~10 mg 群とプラセボ群を逐次的に比較した結果、いずれの評価時点においても投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

g) ACES 評点 8 点 (深睡眠) 又は 9 点 (覚醒不能) に該当する患者

#### <臨床検査値>

初回投与 24 時間後における臨床的に重要と考えられる臨床検査値の変化の発現例<sup>h)</sup>の割合は、プラセボ群でヘマトクリット低値 6.9%(2/29 例)、Na 低値 3.4%(1/29 例)、ヘモグロビン低値 3.2%(1/31 例)、CK 高値 3.2%(1/31 例)、AST(GOT)高値 3.1%(1/32 例)、オランザピン筋注 2.5 mg 群でヘマトクリット低値 3.2%(1/31 例)、尿潜血高値 3.2%(1/31 例)、好酸球高値 2.9%(1/34 例)、オランザピン筋注 5.0 mg 群で Na 低値 7.1%(2/28 例)、Al-P 高値 3.3%(1/30 例)、尿潜血高値 3.3%(1/30 例)、尿 pH 高値 3.2%(1/31 例)、オランザピン筋注 7.5 mg 群で尿潜血高値 6.3%(2/32 例)、Al-P 高値 2.9%(1/34 例)、尿酸高値 2.9%(1/34 例)、オランザピン筋注 10 mg 群で尿 pH 高値 3.6%(1/28 例)、尿糖高値 3.4%(1/29 例)、Na 低値 3.1%(1/32 例) であった。オランザピン筋注 2.5~10 mg 群とプラセボ群を逐次的に比較した結果、プラセボ筋注群との間に統計学的に有意な差をもって発現した検査項目は認められなかった。

h) 臨床的に重要と考えられる変化をそれぞれ以下のように定義した。

臨床的に重要と考えられる増加：ベースラインで基準範囲の上限値以下の値を示し、試験開始後の評価時点で基準範囲の上限値を超える。

臨床的に重要と考えられる減少：ベースラインで基準範囲の下限値以上の値を示し、試験開始後の評

	<p>価時点で基準範囲の下限値を下回る。</p> <p>&lt;血圧及び脈拍数&gt;  初回投与 2 時間後における臨床的に重要と考えられる臨床検査値の変化の発現例<sup>h)</sup>の割合は、プラセボ群で脈拍数（立位）増加 3.4%(1/29 例)、オランザピン筋注 2.5 mg 群で起立性低血圧 6.9%(2/29 例)、拡張期血圧（臥位）低下 3.2%(1/31 例)、脈拍数（立位）増加 3.2%(1/31 例)、脈拍数（臥位）増加 2.9%（1/34 例）、オランザピン筋注 7.5 mg 群で起立性低血圧 6.3%(2/32 例)、脈拍数（立位）増加 3.2%(1/31 例)、オランザピン筋注 10 mg 群で起立性低血圧 11.1%(3/27 例) であり、オランザピン筋注 5.0 mg 群では認められなかった。また、初回投与 24 時間後では、プラセボ群で収縮期血圧（臥位）低下 3.2%(1/31 例)、オランザピン筋注 2.5 mg 群で収縮期血圧（臥位）低下 3.0%(1/33 例)、オランザピン筋注 5.0 mg 群で起立性低血圧 3.8%(1/26 例)、オランザピン筋注 7.5 mg 群で起立性低血圧 6.3%(2/32 例)、オランザピン筋注 10 mg 群で起立性低血圧 3.7%(1/27 例)、脈拍数（立位）増加 3.7%(1/27 例)、脈拍数（臥位）増加 3.1%(1/32 例)であった。オランザピン筋注 2.5～10 mg 群とプラセボ群を逐次的に比較した結果、初回投与 2 時間後及び 24 時間後いずれの用量群もプラセボ群に対し投与群間に統計学的に有意な差が認められた項目はなかった。</p> <p>&lt;心電図&gt;  初回投与 2 時間後における臨床的に重要と考えられる心電図の変化の発現例<sup>i)</sup>の割合は、プラセボ群で QRS 間隔延長 14.3%(3/21 例)、心拍数減少 3.3%(1/30 例)、オランザピン筋注 2.5 mg 群で QRS 間隔延長 8.0%(2/25 例)、心拍数増加 2.9%(1/34 例)、QT 間隔延長 2.9%(1/34 例)、オランザピン筋注 5.0 mg 群で PR 間隔延長 3.4%(1/29 例)、オランザピン筋注 7.5 mg 群で QRS 間隔延長 12.0%(3/25 例)、QT 間隔延長 3.1%(1/32 例)、オランザピン筋注 10 mg 群で PR 間隔延長 4.2%(1/24 例)、QTcF 間隔延長 3.4%(1/29 例)、QT 間隔延長 3.4%(1/29 例) であった。また、初回投与 24 時間後では、プラセボ群で QRS 間隔延長 22.7%(5/22 例)、オランザピン筋注 2.5 mg 群で QRS 間隔延長 12.0%(3/25 例)、QT 間隔延長 2.9%(1/34 例)、オランザピン筋注 5.0 mg 群で QRS 間隔延長 13.6%(3/22 例)、PR 間隔延長 6.9%(2/29 例)、QT 間隔延長 3.2%(1/31 例)、オランザピン筋注 7.5 mg 群で QRS 間隔延長 7.7%(2/26 例)、オランザピン筋注 10 mg 群で PR 間隔延長 8.0%(2/25 例)、QRS 間隔延長 4.8%(1/21 例)、心拍数増加 3.3%(1/30 例) であった。オランザピン筋注 2.5～10 mg 群とプラセボ群を逐次的に比較した結果、初回投与 2 時間後及び 24 時間後いずれの用量群もプラセボ群に対し投与群間に統計学的に有意な差が認められた項目はなかった。</p> <p>i) ベースラインが正常値を示し、試験開始後の評価時点で予め定めた基準値を外れた患者。</p> <p>&lt;錐体外路症状&gt;  DIEPSS<sup>j)</sup>の評価による発現例の割合は、パーキンソニズムがオランザピン筋注 2.5 mg 群で 3.3%(1/30 例)、オランザピン筋注 7.5 mg 群で 3.6%(1/28 例)、オランザピン筋注 10 mg 群で 4.0%(1/25 例) であり、アカシジアがオランザピン筋注 7.5 mg 群で 3.0%(1/33 例)、ジスキネジアがオランザピン筋注 7.5 mg 群で 3.0%(1/33 例)、オランザピン筋注 10 mg 群で 3.1%(1/32 例) であった。オランザピン筋注 2.5～10 mg 群とプラセボ群を逐次的に比較した結果、いずれの用量群もプラセボ群に対し投与群間に統計学的に有意な差が認められた項目はなかった。</p> <p>j) DIEPSS による錐体外路症状の発現を以下のように定義した。  パーキンソニズムの発現は、DIEPSS の「歩行」、「動作緩慢」、「流涎」、「筋強剛」、「振戦」の 5 項目を用い、そのうちの 1 項目で 3 点以上、2 項目で 2 点以上、もしくはパーキンソニズム合計点の投与開始前から 3 点以上の増加のいずれかを満たすこととした。アカシジア、ジストニア、ジスキネジアの発現は、それぞれの項目で 2 点以上、もしくは投与開始前から 2 点以上の増加のいずれかを満たすこととした。</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

注) 本剤の用法及び用量：通常、成人にはオランザピンとして 1 回 10 mg を筋肉内注射する。

効果不十分な場合には、1 回 10 mg までを追加投与できるが、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、投与回数は、追加投与を含め 1 日 2 回までとすること。

年齢、症状に応じて減量を考慮すること。

## ②比較試験（日本人での成績）

＜第Ⅲ相比較試験（RA03 試験）<sup>カ）</sup>＞

精神運動興奮を有する 20 歳以上、65 歳未満の統合失調症患者を対象として、オランザピン筋注（1 回 10 mg、1 日 1 回）の有効性及び安全性をプラセボとの比較により評価した。（評価

期間：24 時間)

試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験																			
対象	精神運動興奮を有する統合失調症患者 33 例																			
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 20 歳以上、65 歳未満</li> <li>・ DSM-IV-TR により、統合失調症と診断された入院患者</li> <li>・ PANSS-EC 合計点が 20 点以上かつ ACES 評点 1 点又は 2 点であり、抗精神病薬の筋注による治療が必要となる程度の十分な精神運動興奮を有すると臨床的に判断された患者</li> </ul>																			
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 妊婦、授乳中の女性</li> <li>・ 重篤な内科疾患を合併している患者</li> <li>・ オランザピンへのアレルギー反応又は不耐性を示したことがある患者</li> <li>・ 糖尿病の合併又は既往歴のある患者</li> </ul>																			
試験方法	<p>試験の手順は RA02 試験と同じ</p> <p>スクリーニング期間にて適格と判断された患者を、オランザピン筋注群又はプラセボ群に無作為に割り付け、それぞれの群にオランザピン筋注 10 mg 又はプラセボを 1 回投与した<sup>注)</sup>。初回投与に反応しない場合や臨床的に必要と判断された場合には、初回投与後 2～8 時間までに初回投与と同用量を 1 回投与した。</p>																			
主要評価項目	初回投与 2 時間後の PANSS-EC 合計点の変化量																			
副次的評価項目	初回投与 2 時間後までの ACES 評点等																			
安全性評価項目	有害事象（副作用）、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、錐体外路症状（DIEPSS）、ACES 評点による過鎮静、併用薬の使用状況																			
結果	<p><b>有効性</b></p> <p>&lt;PANSS-EC 合計点&gt;</p> <p>初回投与 2 時間後（LOCF）におけるベースラインからの変化量の平均値は、オランザピン筋注群・4.7、プラセボ群・4.6 であり、投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった（<math>p=0.940</math>）。</p> <p>初回投与 2 時間後における PANSS-EC 合計点のベースラインからの変化量（FAS、LOCF）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">例数</th> <th colspan="2">PANSS-EC 合計点</th> <th rowspan="2">95%信頼区間</th> <th rowspan="2">p 値<sup>a)</sup></th> </tr> <tr> <th>ベースライン</th> <th>ベースラインからの変化量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>オランザピン筋注</td> <td>16</td> <td>23.6±3.8</td> <td>-4.7±4.8</td> <td>(-7.2,-2.1)</td> <td rowspan="2">0.940</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>16</td> <td>23.5±3.8</td> <td>-4.6±4.5</td> <td>(-7.0,-2.2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差 a) t 検定</p> <p>&lt;事後解析：プラセボ群と有意な差が認められなかった要因&gt;</p> <p>プラセボ群と有意な差が認められなかった要因を探索するため、試験開始時の興奮、焦燥又</p>	投与群	例数	PANSS-EC 合計点		95%信頼区間	p 値 <sup>a)</sup>	ベースライン	ベースラインからの変化量	オランザピン筋注	16	23.6±3.8	-4.7±4.8	(-7.2,-2.1)	0.940	プラセボ	16	23.5±3.8	-4.6±4.5	(-7.0,-2.2)
投与群	例数			PANSS-EC 合計点				95%信頼区間	p 値 <sup>a)</sup>											
		ベースライン	ベースラインからの変化量																	
オランザピン筋注	16	23.6±3.8	-4.7±4.8	(-7.2,-2.1)	0.940															
プラセボ	16	23.5±3.8	-4.6±4.5	(-7.0,-2.2)																

は激越の状態及び種類により患者を分類し、事後解析を実施した。  
 試験開始時点の興奮、焦燥又は激越の状態及び種類別 4 パターンによる検討において、オランザピン筋注に反応しない症例及びプラセボに反応する症例集団が確認され、非精神病性の興奮と考えられる急性興奮、焦燥又は激越を有する患者及び治療抵抗性で慢性的に高い PANSS-EC 合計点を示す慢性期統合失調症の固定的な症状を有する患者が特定された。

試験開始時の興奮、焦燥又は激越の状態及び種類別の PANSS-EC 合計点の 2 時間後変化量

	オランザピン筋注 (例数)	プラセボ (例数)
統合失調症の急性増悪に伴った急性興奮、焦燥又は激越を有する患者	-6.4±5.5 (5)	-2.5±1.9 (4)
慢性期統合失調症の周期的な病状悪化に伴った急性興奮、焦燥又は激越を有する患者	-7.8±1.0 (4)	-1.7±2.0 (7)
非精神病性の興奮と考えられる急性興奮、焦燥又は激越を有する患者	-7.0±2.8 (2)	-9.0±1.6 (4)
治療抵抗性で慢性的に高い PANSS-EC 合計点を示す慢性期統合失調症の固定的な症状を有する患者	0.5±2.4 (4)	-

平均値±標準偏差

### 安全性

#### <副作用>

副作用の発現例はオランザピン筋注群で 11.8%(2/17 例)で、血圧上昇及び尿中ブドウ糖陽性が各 1 例認められた。

#### <重篤な副作用>

試験期間中に重篤な副作用は報告されなかった。

#### <過鎮静>

初回投与 24 時間後までの全ての評価時点における過鎮静の発現例<sup>b)</sup>は、オランザピン筋注群及びプラセボ群いずれにも認められなかった。

b) ACES 評点 8 点 (深睡眠) 又は 9 点 (覚醒不能) に該当する患者

#### <臨床検査値>

初回投与 24 時間後における臨床的に重要と考えられる臨床検査値の変化の発現例<sup>c)</sup>の割合は、オランザピン筋注群で尿糖高値 12.5% (2/16 例)、ヘマトクリット低値 8.3% (1/12 例)、潜血 5.9% (1/17 例) であり、プラセボ群では認められなかった。投与群間に統計学的に有意な差は認められた項目はなかった。

c) 臨床的に重要と考えられる変化をそれぞれ以下のように定義した。

臨床的に重要と考えられる増加：ベースラインで基準範囲の上限值以下の値を示し、試験開始後の評価時点で基準範囲の上限值を超える。

臨床的に重要と考えられる減少：ベースラインで基準範囲の下限值以上の値を示し、試験開始後の評価時点で基準範囲の下限值を下回る。

#### <血圧及び脈拍数>

初回投与 2 時間後における臨床的に重要と考えられる臨床検査値の変化の発現例<sup>d)</sup>の割合は、オランザピン筋注群で起立性低血圧 7.7% (1/13 例)、プラセボ群で起立性低血圧 14.3% (2/14 例)、脈拍数 (臥位) 減少 6.3% (1/16 例) であった。また、初回投与 24 時間後時点では、オランザピン筋注群で認められず、プラセボ群で起立性低血圧 7.1% (1/14 例) であった。初回投与 2 時間後及び 24 時間後いずれも投与群間に統計学的に有意な差が認められた項目はなかった。

#### <心電図>

初回投与 2 時間後における臨床的に重要と考えられる変化の発現例<sup>d)</sup>の割合は、オランザピン筋注群で QRS 間隔延長 13.3% (2/15 例)、プラセボ群で QRS 間隔延長 16.7% (2/12 例)、PR 間隔延長 12.5% (2/16 例)、QT 間隔延長 7.7% (1/13 例) であった。また、初回投与 24 時間後では、オランザピン筋注群で QRS 間隔延長 6.7% (1/15 例)、プラセボ群で QT 間隔延長 7.1% (1/14 例)、心拍数減少 6.3% (1/16 例)、PR 間隔延長 6.3% (1/16 例) であった。初回投与 2 時間後及び 24 時間後いずれも投与群間に統計学的に有意な差が認められた項目はなかった。

	<p>d) ベースラインが正常値を示し、試験開始後の評価時点で予め定めた基準値を外れた患者</p> <p>&lt;錐体外路症状&gt; DIEPSS<sup>o)</sup>の評価により、オランザピン筋注群及びプラセボ群で新たに発現及び悪化した錐体外路症状は認められなかった。</p> <p>e) DIEPSS による錐体外路症状の発現を以下のように定義した。 パーキンソニズムの発現は、DIEPSS の「歩行」、「動作緩慢」、「流涎」、「筋強剛」、「振戦」の5項目を用い、そのうちの1項目で3点以上、2項目で2点以上、もしくはパーキンソニズム合計点の投与開始前から3点以上の増加のいずれかを満たすこととした。アカシジア、ジストニア、ジスキネジアの発現は、それぞれの項目で2点以上、もしくは投与開始前から2点以上の増加のいずれかを満たすこととした。</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

注) 本剤の用法及び用量：通常、成人にはオランザピンとして1回10mgを筋肉内注射する。効果不十分な場合には、1回10mgまでを追加投与できるが、前回の投与から2時間以上あけること。また、投与回数は、追加投与を含め1日2回までとすること。年齢、症状に応じて減量を考慮すること。

### ③比較試験(日本人での成績)

<第Ⅲ相比較試験(RACD試験)<sup>1)</sup>>

統合失調症の増悪に伴う急性かつ精神病性の明らかな興奮、焦燥又は激越を有する20歳以上、65歳未満の統合失調症患者を対象として、オランザピン筋注(1回10mg、1日1回)の有効性及び安全性をプラセボとの比較により評価した。(評価期間：24時間)

試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験
対象	統合失調症患者 90例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 20歳以上、65歳未満</li> <li>・ DSM-IV-TRにより、統合失調症と診断された入院患者</li> <li>・ 統合失調症の増悪に伴う急性かつ精神病性の明らかな興奮、焦燥又は激越を有する患者<sup>a)</sup></li> <li>・ ACES評点が1点又は2点の患者</li> </ul> <p>a) 明らかな興奮、焦燥又は激越を有する患者とは以下のいずれかの基準を満たす患者とした。 過去2週間以内に興奮、焦燥又は激越が発現・増悪した患者、急速精神安定化を必要とする患者、診察や処置のために特別な配慮を要する患者。</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 妊婦、授乳中の女性</li> <li>・ 重篤な内科疾患を合併している患者</li> <li>・ オランザピンへのアレルギー反応又は不耐性を示したことがある患者</li> <li>・ コントロール不可の糖尿病の患者</li> </ul>
試験方法	<p>b) 同意から試験薬初回投与までの期間が4週間を超える場合は、再度文書同意を取得する。 c) 集中測定による臨床検査の実施から4週間が経過しても試験薬を初回投与できない場合、再度試験を実施する。 d) 試験期間Iにおける心電図測定から2週間が経過しても試験薬を初回投与できない場合、再度測定する。</p> <p>スクリーニング期間にて適格と判断された患者を、オランザピン筋注群又はプラセボ群に無作為に割り付け、それぞれの群にオランザピン筋注10mg又はプラセボを1回投与した<sup>注)</sup>。初回投与に反応しない場合や臨床的に必要と判断された場合には、初回投与後2~4時間までに初回投与と同用量を1回投与した。</p>

主要評価項目	初回投与 2 時間後の PANSS-EC 合計点の変化量																																																																																																																																											
副次的評価項目	初回投与 24 時間までの PANSS-EC 合計点の変化量、ACES 評点、PANSS-EC 反応例 (PANSS-EC の 40%以上の減少) の割合																																																																																																																																											
安全性評価項目	有害事象 (副作用)、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、錐体外路症状 (DIEPSS)、ACES 評点による過鎮静																																																																																																																																											
結果	<p>有効性</p> <p>&lt;PANSS-EC 合計点&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>全患者集団</li> </ul> <p>初回投与 2 時間後 (LOCF) におけるベースラインからの変化量の平均値は、オランザピン筋注群-9.2、プラセボ群-2.8 であった。群間差とその 95%信頼区間は-6.6[-8.5,-4.8]であり、投与群間に統計学的に有意な差が認められた (p&lt;0.001、分散分析)。</p> <p style="text-align: center;">初回投与 24 時間後までの各評価時点における PANSS-EC 合計点のベースラインからの変化量 (LOCF)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">例数</th> <th rowspan="2">ベースライン</th> <th colspan="6">ベースラインからの変化量</th> </tr> <tr> <th>15 分</th> <th>30 分</th> <th>60 分</th> <th>90 分</th> <th>2 時間</th> <th>24 時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>オランザピン筋注</td> <td>45</td> <td>23.5±6.1</td> <td>-2.4±2.9</td> <td>-5.0±3.6</td> <td>-7.3±4.9</td> <td>-8.2±4.7</td> <td>-9.2±4.5</td> <td>-5.6±5.8</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>44</td> <td>23.3±4.9</td> <td>-1.0±3.1</td> <td>-1.9±4.6</td> <td>-3.0±5.2</td> <td>-2.7±5.0</td> <td>-2.8±5.6</td> <td>-2.8±6.4</td> </tr> <tr> <td>p 値<sup>e)</sup></td> <td>-</td> <td>-</td> <td>0.009</td> <td>&lt;0.001</td> <td>&lt;0.001</td> <td>&lt;0.001</td> <td>&lt;0.001</td> <td>0.008</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差</p> <p>e) 投与群及び施設をモデルに含む分散分析</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>オランザピン筋注群における追加投与の有無別</li> </ul> <p>オランザピン筋注群で追加投与を受けた被験者は 45 例中 20 例であった。ベースライン時の PANSS-EC 合計点の平均値は、追加投与しなかった集団で 20.0、追加投与した集団で 28.0 であり、追加投与した集団でベースライン時の重症度が高い患者であった。追加投与しなかった集団では、オランザピン筋注 10 mg の 1 回の投与で PANSS-EC 合計点の平均値が 10 点程度まで低下した。一方、追加投与した集団では、オランザピン筋注 10 mg の 1 回の投与では、PANSS-EC 合計点の平均値は、20 点程度まで低下し、オランザピン筋注 10 mg を再度投与することにより 10 点程度まで低下した。</p> <p style="text-align: center;">オランザピン筋注群における追加投与の有無別の PANSS-EC 合計点の経時変化 (LOCF)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">評価時点</th> <th colspan="3">追加投与：有</th> <th colspan="3">追加投与：無</th> </tr> <tr> <th>例数</th> <th>合計点</th> <th>変化量</th> <th>例数</th> <th>合計点</th> <th>変化量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースライン</td> <td>20</td> <td>28.0±4.4</td> <td>-</td> <td>25</td> <td>20.0±4.8</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>15 分</td> <td>20</td> <td>26.2±4.9</td> <td>-1.8±2.5</td> <td>25</td> <td>17.1±3.6</td> <td>-2.9±3.3</td> </tr> <tr> <td>30 分</td> <td>20</td> <td>24.5±5.1</td> <td>-3.5±2.1</td> <td>25</td> <td>13.8±3.4</td> <td>-6.2±4.1</td> </tr> <tr> <td>60 分</td> <td>20</td> <td>22.5±5.4</td> <td>-5.5±2.6</td> <td>25</td> <td>11.2±4.5</td> <td>-8.8±5.8</td> </tr> <tr> <td>90 分</td> <td>20</td> <td>21.0±4.2</td> <td>-7.0±2.2</td> <td>25</td> <td>10.9±4.1</td> <td>-9.1±5.9</td> </tr> <tr> <td>2 時間</td> <td>20</td> <td>19.7±3.3</td> <td>-8.3±3.3</td> <td>25</td> <td>10.0±3.8</td> <td>-10.0±5.2</td> </tr> <tr> <td>4 時間</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>25</td> <td>11.0±4.0</td> <td>-9.0±5.5</td> </tr> <tr> <td>6 時間</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>25</td> <td>10.2±4.0</td> <td>-9.8±5.7</td> </tr> <tr> <td>追加投与直前</td> <td>20</td> <td>19.8±3.3</td> <td>-8.2±3.3</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>追加投与後 60 分</td> <td>20</td> <td>15.4±4.2</td> <td>-12.6±5.2</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>追加投与後 2 時間</td> <td>20</td> <td>11.2±6.0</td> <td>-16.8±8.1</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>24 時間</td> <td>19</td> <td>24.9±4.3</td> <td>-2.9±3.4</td> <td>25</td> <td>12.3±5.1</td> <td>-7.7±6.5</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差</p>		例数	ベースライン	ベースラインからの変化量						15 分	30 分	60 分	90 分	2 時間	24 時間	オランザピン筋注	45	23.5±6.1	-2.4±2.9	-5.0±3.6	-7.3±4.9	-8.2±4.7	-9.2±4.5	-5.6±5.8	プラセボ	44	23.3±4.9	-1.0±3.1	-1.9±4.6	-3.0±5.2	-2.7±5.0	-2.8±5.6	-2.8±6.4	p 値 <sup>e)</sup>	-	-	0.009	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.008	評価時点	追加投与：有			追加投与：無			例数	合計点	変化量	例数	合計点	変化量	ベースライン	20	28.0±4.4	-	25	20.0±4.8	-	15 分	20	26.2±4.9	-1.8±2.5	25	17.1±3.6	-2.9±3.3	30 分	20	24.5±5.1	-3.5±2.1	25	13.8±3.4	-6.2±4.1	60 分	20	22.5±5.4	-5.5±2.6	25	11.2±4.5	-8.8±5.8	90 分	20	21.0±4.2	-7.0±2.2	25	10.9±4.1	-9.1±5.9	2 時間	20	19.7±3.3	-8.3±3.3	25	10.0±3.8	-10.0±5.2	4 時間				25	11.0±4.0	-9.0±5.5	6 時間				25	10.2±4.0	-9.8±5.7	追加投与直前	20	19.8±3.3	-8.2±3.3				追加投与後 60 分	20	15.4±4.2	-12.6±5.2				追加投与後 2 時間	20	11.2±6.0	-16.8±8.1				24 時間	19	24.9±4.3	-2.9±3.4	25	12.3±5.1	-7.7±6.5
	例数				ベースライン	ベースラインからの変化量																																																																																																																																						
		15 分	30 分	60 分		90 分	2 時間	24 時間																																																																																																																																				
オランザピン筋注	45	23.5±6.1	-2.4±2.9	-5.0±3.6	-7.3±4.9	-8.2±4.7	-9.2±4.5	-5.6±5.8																																																																																																																																				
プラセボ	44	23.3±4.9	-1.0±3.1	-1.9±4.6	-3.0±5.2	-2.7±5.0	-2.8±5.6	-2.8±6.4																																																																																																																																				
p 値 <sup>e)</sup>	-	-	0.009	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.008																																																																																																																																				
評価時点	追加投与：有			追加投与：無																																																																																																																																								
	例数	合計点	変化量	例数	合計点	変化量																																																																																																																																						
ベースライン	20	28.0±4.4	-	25	20.0±4.8	-																																																																																																																																						
15 分	20	26.2±4.9	-1.8±2.5	25	17.1±3.6	-2.9±3.3																																																																																																																																						
30 分	20	24.5±5.1	-3.5±2.1	25	13.8±3.4	-6.2±4.1																																																																																																																																						
60 分	20	22.5±5.4	-5.5±2.6	25	11.2±4.5	-8.8±5.8																																																																																																																																						
90 分	20	21.0±4.2	-7.0±2.2	25	10.9±4.1	-9.1±5.9																																																																																																																																						
2 時間	20	19.7±3.3	-8.3±3.3	25	10.0±3.8	-10.0±5.2																																																																																																																																						
4 時間				25	11.0±4.0	-9.0±5.5																																																																																																																																						
6 時間				25	10.2±4.0	-9.8±5.7																																																																																																																																						
追加投与直前	20	19.8±3.3	-8.2±3.3																																																																																																																																									
追加投与後 60 分	20	15.4±4.2	-12.6±5.2																																																																																																																																									
追加投与後 2 時間	20	11.2±6.0	-16.8±8.1																																																																																																																																									
24 時間	19	24.9±4.3	-2.9±3.4	25	12.3±5.1	-7.7±6.5																																																																																																																																						
	<p>安全性</p> <p>&lt;副作用&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>全患者集団</li> </ul> <p>副作用発現例の割合はオランザピン筋注群 20.0% (9/45 例)、プラセボ群 8.9% (4/45 例) であり、投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった (p=0.230)。オランザピン筋注群の主な副作用 (5%以上) は、傾眠 (15.6%、7/45 例) であった。プラセボ群で 5%以上にみられた副作用はなかった。オランザピン筋注群とプラセボ群で発現例の割合に統計学的に有意な差が認められた副作用はなかった。</p>																																																																																																																																											

	<p>・オランザピン筋注群における追加投与集団 オランザピン筋注群で、追加投与した集団に発現した副作用の割合は 35.0% (7/20 例) であり、追加投与しなかった集団での発現割合 [副作用 8.0% (2/25 例)] よりも高くなった。オランザピン筋注群の追加投与した集団に最も多く発現した副作用は、傾眠 (6/7 例) であり、すべて軽度で最長でも 6 時間以内に消失した。オランザピン筋注 10 mg の 2 回投与で臨床的に重要と考えられる安全性上の問題はなかった。</p> <p>&lt;重篤な副作用&gt; 試験期間中に重篤な副作用は報告されなかった。</p> <p>&lt;過鎮静&gt; 初回投与 2 時間後における過鎮静の発現例<sup>f)</sup>は、プラセボ群及びオランザピン筋注群いずれにも認められなかった。</p> <p>f) ACES 評点 8 点 (深睡眠) 又は 9 点 (覚醒不能) に該当する患者</p> <p>&lt;臨床検査値&gt; 初回投与 24 時間後における臨床的に重要と考えられる変化の発現例<sup>g)</sup>の割合は、オランザピン筋注群で CK 高値 5.1% (2/39 例)、尿 pH 高値 2.3% (1/44 例)、尿ケトン体高値 2.3% (1/44 例) であり、プラセボ群で CK 高値 7.5% (3/40 例)、ヘモグロビン低値 2.3% (1/44 例)、尿潜血高値 2.4% (1/41 例)、尿素窒素高値 2.3% (1/43 例) であった。投与群間に統計学的に有意な差が認められた項目はなかった。</p> <p>g) 臨床的に重要と考えられる変化をそれぞれ以下のように定義した。 臨床的に重要と考えられる増加: ベースラインで基準範囲の上限値以下の値を示し、試験開始後の評価時点で基準範囲の上限値を超える。 臨床的に重要と考えられる減少: ベースラインで基準範囲の下限値以上の値を示し、試験開始後の評価時点で基準範囲の下限値を下回る。</p> <p>&lt;血圧及び脈拍数&gt; 初回投与 2 時間後に臨床的に重要と考えられる変化の発現例<sup>h)</sup>の割合は、オランザピン筋注群で起立性低血圧 8.0% (2/25 例)、脈拍数(立位)増加 8.0% (2/25 例)、収縮期血圧 (立位) 低下 4.0%(1/25 例)、拡張期血圧 (立位) 上昇 4.0% (1/25 例)、拡張期血圧 (臥位) 上昇 2.4%(1/42 例)、脈拍数 (臥位) 増加 2.2%(1/45 例) であり、プラセボ群で収縮期血圧 (臥位) 低下 2.3%(1/43 例)、拡張期血圧 (臥位) 上昇 2.2%(1/45 例)、拡張期血圧 (臥位) 低下 2.2%(1/45 例) であった。また、初回投与 24 時間後では、オランザピン筋注群で起立性低血圧 3.8% (1/26 例)、収縮期血圧 (立位) 低下 3.8%(1/26 例)、拡張期血圧 (立位) 上昇 3.8%(1/26 例) であり、プラセボ群で脈拍数 (立位) 増加 8.7%(2/23 例)、収縮期血圧 (立位) 低下 3.8% (1/26 例)、拡張期血圧 (立位) 低下 3.7%(1/27 例)、収縮期血圧 (臥位) 上昇 2.2%(1/45 例)、拡張期血圧 (臥位) 上昇 2.2%(1/45 例) であった。初回投与 2 時間後及び初回投与 24 時間後のいずれも、投与群間に統計学的に有意な差が認められた項目はなかった。</p> <p>&lt;心電図&gt; 初回投与 2 時間後に臨床的に重要と考えられる変化を示した発現例<sup>h)</sup>の割合は、オランザピン筋注群で QRS 間隔延長 20.0% (7/35 例) であり、プラセボ群で QRS 間隔延長 7.9% (3/38 例)、QT 間隔延長 2.6%(1/38 例)、心拍数増加 2.3%(1/44 例) であった。また、初回投与 24 時間後では、オランザピン筋注群で QRS 間隔延長 2.9% (1/35 例)、PR 間隔延長 2.4%(1/42 例) であり、プラセボ群で QRS 間隔延長 7.7% (3/39 例)、QT 間隔延長 2.6%(1/39 例) であった。初回投与 2 時間後及び 24 時間後いずれも投与群間で統計学的に有意な差が認められた項目はなかった。</p> <p>h) ベースラインが正常値を示し、試験開始後の評価時点で予め定めた基準値を外れた患者</p> <p>&lt;錐体外路症状&gt; DIEPSS の評価<sup>i)</sup>により、初回投与 24 時間後のパーキンソニズムの発現例の割合は、オランザピン筋注群 4.7% (2/43 例)、プラセボ群 6.8% (3/44 例) であり、オランザピン筋注群、プラセボ群いずれもアカシジア、ジストニア、ジスキネジアの発現は認められなかった。投与群間に統計学的に有意な差が認められた項目はなかった。</p> <p>i) DIEPSS による錐体外路症状の発現を以下のように定義した。 パーキンソニズムの発現は、DIEPSS の「歩行」、「動作緩慢」、「流涎」、「筋強剛」、「振戦」の 5 項目を用い、そのうちの 1 項目で 3 点以上、2 項目で 2 点以上、もしくはパーキンソニズム合計点の投与開始前から 3 点以上の増加のいずれかを満たすこととした。アカシジア、ジストニア、ジスキネジアの発現は、</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	それぞれの項目で2点以上、もしくは投与開始前から2点以上の増加のいずれかを満たすこととした。
--	------------------------------------------------

注) 本剤の用法及び用量：通常、成人にはオランザピンとして1回10mgを筋肉内注射する。

効果不十分な場合には、1回10mgまでを追加投与できるが、前回の投与から2時間以上あけること。また、投与回数は、追加投与を含め1日2回までとすること。

年齢、症状に応じて減量を考慮すること。

#### ④比較試験（外国人での成績）

＜第Ⅲ相比較試験（HGHI V試験）<sup>8)</sup>＞

18歳以上の統合失調症患者を対象として、オランザピン筋注の用量反応性と有効性及び安全性をプラセボとの比較により評価した。また、副次的目的としてハロペリドール筋注（1回7.5mg、1日1回）との比較も行った。（評価期間：24時間）

試験デザイン	多施設共同、プラセボ及びハロペリドール筋注対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験
対象	統合失調症患者 270 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・18歳以上</li> <li>・DSM-IVにより統合失調症、統合失調症様障害又は統合失調感情障害<sup>注)</sup>と診断された入院患者</li> <li>・PANSS-EC 合計点が14点以上かつ少なくとも1項目において4点以上を示し、抗精神病薬の筋注による治療が必要となる程度の十分な精神運動興奮を有すると臨床的に判断された患者</li> </ul> 注) 本邦未承認効能・効果
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・妊婦、授乳中の女性</li> <li>・重篤な内科疾患を合併している患者</li> <li>・オランザピン又はハロペリドールへのアレルギー反応を示したことがある患者</li> </ul>
試験方法	スクリーニング期間にて適格と判断された患者を、オランザピン筋注2.5mg群、5mg群、7.5mg群、10mg群、プラセボ群及びハロペリドール筋注群のいずれかに無作為に割り付け、オランザピン筋注群に割り付けられた患者にはそれぞれオランザピン筋注2.5mg、5mg、7.5mg、10mgを投与し、プラセボ群及びハロペリドール筋注群に割り付けられた患者にはそれぞれプラセボ又はハロペリドール筋注7.5mgを1回投与した <sup>注1,2)</sup> 。臨床的に必要と判断された場合には、初回投与後2～20時間までに初回投与と同用量を最大2回まで追加投与可能とした。
主要評価項目	初回投与2時間後のPANSS-EC合計点の変化量
副次的評価項目	ACES 評点、CGI-I、CABS <sup>*1)</sup> 、PANSS-derived BPRS <sup>*2)</sup> 合計点及び陽性症状合計点等 <sup>*1</sup> ：Corrigan Agitated Behavior Scale（以下CABS：観察された特異的行動の程度を評価する14項目の尺度。観察期間終了時に頻度又は重症度に基づき、各項目を以下の1～4で評価する。1. なし 2. 軽度 3. 中等度 4. 極度） <sup>9)</sup> <sup>*2</sup> ：PANSS-derived Brief Psychiatric Rating Scale（以下PANSS-derived BPRS：PANSS及びBPRSに共通する18項目からなり、各項目を1（症状なし）から7（非常に重症）で評価する。解析は各項目の評点から1を差し引いた。） <sup>10)</sup>
安全性評価項目	有害事象（副作用）、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、錐体外路症状の重症度（Barnesアカシジア評価尺度、Simpson-Angus評価尺度を用いて評価）、併用薬の使用状況
結果	<b>有効性</b> <b>&lt;PANSS-EC合計点&gt;</b> 初回投与2時間後（LOCF）におけるPANSS-EC合計点のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、オランザピン筋注2.5mg群-5.20、オランザピン筋注5mg群-7.80、オランザピン筋注7.5mg群-8.42、オランザピン筋注10mg群-8.95、ハロペリドール筋注群-7.29、プラセボ群-2.59であり、全てのオランザピン筋注群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差が認められた（オランザピン筋注2.5mg群p=0.010、オランザピン筋注5mg、7.5mg、10mg群p<0.001）。また、オランザピン筋注2.5～10mgの範囲で、用量反応性が示された（p<0.001）。オランザピン筋注10mg群とハロペリドール筋注群の間に統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.115）。

初回投与 2 時間後における PANSS-EC 合計点のベースラインからの変化量 (LOCF)						
投与群	例数	PANSS-EC 合計点			最小二乗平均値の対比較 (p 値) <sup>a)</sup>	
		ベースライン	ベースラインからの変化量	最小二乗平均値	対プラセボ	対ハロペリドール
オランザピン筋注 2.5 mg	48	13.25±2.38	-5.50±4.61	-5.20	0.010	0.044
オランザピン筋注 5 mg	45	14.71±3.40	-8.09±5.30	-7.80	<0.001	0.628
オランザピン筋注 7.5 mg	46	13.85±2.58	-8.65±4.98	-8.42	<0.001	0.284
オランザピン筋注 10 mg	46	14.30±2.62	-9.35±4.88	-8.95	<0.001	0.115
ハロペリドール筋注	40	14.28±3.13	-7.53±5.93	-7.29	<0.001	-
プラセボ	45	13.78±2.83	-2.91±4.69	-2.59	-	-

平均値±標準偏差  
a) 投与群及び国をモデルに含む分散分析

**安全性**  
<副作用>  
副作用発現例の割合はオランザピン筋注 2.5 mg 群 8.3% (4/48 例)、オランザピン筋注 5 mg 群 8.9% (4/45 例)、オランザピン筋注 7.5 mg 群 8.7% (4/46 例)、オランザピン筋注 10 mg 群 8.7% (4/46 例)、ハロペリドール筋注群 12.5% (5/40 例)、プラセボ群 4.4% (2/45 例) であり、オランザピン筋注 2.5~10 mg 群 8.6% (16/185 例) とハロペリドール筋注群及びプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった (それぞれ、 $p=0.537$ 、 $p=0.547$ )。オランザピン筋注 2.5~10 mg 群及びプラセボ群に 5% 以上に認められた副作用はなかった。ハロペリドール筋注群の主な副作用 (5% 以上) は、ジストニー及び振戦 (それぞれ、5.0%、2/40 例) であった。全てのオランザピン筋注群とハロペリドール筋注群及びプラセボ群で発現例の割合に統計学的に有意な差が認められた副作用はなかった。

<重篤な副作用>  
オランザピン筋注 2.5~10 mg 群に重篤な副作用は報告されなかった。

- 注 1) 本剤の用法及び用量：通常、成人にはオランザピンとして 1 回 10 mg を筋肉内注射する。効果不十分な場合には、1 回 10 mg までを追加投与できるが、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、投与回数は、追加投与を含め 1 日 2 回までとすること。年齢、症状に応じて減量を考慮すること。
- 注 2) ハロペリドール注射剤の承認用法及び用量：急激な精神運動興奮等で緊急を要する場合に用いる。ハロペリドールとして、通常成人 1 回 5 mg (1 mL) を 1 日 1~2 回筋肉内または静脈内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

### ⑤比較試験 (外国人での成績)

< 第Ⅲ相比較試験 (HGHB 試験) <sup>11) 12) 13)</sup> >

18 歳以上の統合失調症患者を対象として、オランザピン筋注 (1 回 10 mg、1 日 1 回) の有効性のプラセボに対する優越性、及びハロペリドール筋注 (1 回 7.5 mg、1 日 1 回) に対する非劣性を評価した。(評価期間：5 日間)

試験デザイン	多施設共同、プラセボ及びハロペリドール筋注対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験																										
対象	統合失調症患者 311 例																										
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 18 歳以上</li> <li>・ DSM-IVにより統合失調症、統合失調症様障害又は統合失調感情障害<sup>注)</sup>と診断された入院患者</li> <li>・ PANSS-EC 合計点が 14 点以上かつ少なくとも 1 項目において 4 点以上を示し、抗精神病薬の筋注による治療が必要となる程度の十分な精神運動興奮を有すると臨床的に判断された患者</li> </ul> 注) 本邦未承認効能・効果																										
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 妊婦、授乳中の女性</li> <li>・ 重篤な内科疾患を合併している患者</li> <li>・ オランザピン又はハロペリドールへのアレルギー反応を示したことがある患者</li> </ul>																										
試験方法	スクリーニング期間にて適格と判断された患者を、オランザピン筋注群、ハロペリドール筋注群、プラセボ群のいずれかに 2 : 2 : 1 の比率で無作為に割り付け、それぞれの群にオランザピン筋注 10 mg、ハロペリドール筋注 7.5 mg、プラセボを 1 回投与した <sup>注1,2)</sup> 。臨床的に必要と判断された場合には、初回投与後 2~20 時間までに初回投与と同用量を 2 回まで追加投与可能とした(筋注投与期)。その後、オランザピン筋注群及びプラセボ群にはオランザピン経口剤 (5~20 mg/日) を、ハロペリドール筋注群にはハロペリドール経口剤 (5~20 mg/日) を 4 日間投与した(経口剤投与期)。																										
主要評価項目	初回投与 2 時間後の PANSS-EC 合計点の変化量																										
副次的評価項目	<p>ACES 評点、CABS、PANSS-derived BPRS 合計点及び陽性症状合計点、CGI-S、CGI-I、NOSIE<sup>*1</sup>、OAS<sup>*2</sup> 等</p> <p>*1 : Nurses Observation Scale for Inpatient Evaluation (以下 NOSIE : 患者の行動を評価する信頼性のある(信頼性係数 0.73~0.74) 30 項目からなる評価尺度。各項目は 0 (全くない) から 4 (常時) の発現尺度の 6 時点での頻度で評価する。) <sup>14)15)</sup></p> <p>*2 : Overt Aggression Scale (以下 OAS : 口頭及び物理的攻撃性の客観的評価のための評価尺度。攻撃性を以下の 4 つのカテゴリーに分類する。1. 口頭での攻撃性、2. 物に対する物理的攻撃性、3. 自分に対する物理的攻撃性、4. 他人に対する物理的攻撃性) <sup>16)</sup></p>																										
安全性評価項目	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、錐体外路症状の重症度 (Barnes アカシジア評価尺度、Simpson-Angus 評価尺度を用いて評価した)																										
結果	<p>有効性</p> <p>&lt;PANSS-EC合計点&gt;</p> <p>・ 筋注初回投与2時間後</p> <p>初回投与2時間後 (LOCF) におけるPANSS-EC合計点のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、オランザピン筋注群、ハロペリドール筋注群及びプラセボ群でそれぞれ -7.74、-7.63及び-3.55であった。プラセボ群に対するオランザピン筋注群の最小二乗平均値の群間差とその95%信頼区間は-4.19 [-5.88, -2.49] であり、投与群間に統計学的に有意な差が認められた (p&lt;0.001)。</p> <p>また、オランザピン筋注群に対するハロペリドール筋注群の最小二乗平均値の群間差とその95%信頼区間は、0.11 [-1.20, 1.42] であり、両側95%信頼区間の下限値は事前に定めた基準である-3.05を超えていることから、オランザピン筋注のハロペリドール筋注に対する非劣性が示された<sup>*3</sup>。</p> <p>*3 : 投与群間差の両側 95%信頼区間の下限値 (片側 97.5%信頼区間の下限値に相当) は-1.20 であり、非劣性の限界値 (Δ) -3.05 を超えていたことによる。</p> <p>初回投与 2 時間後における PANSS-EC 合計点のベースラインからの変化量 (LOCF)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">N</th> <th colspan="2">ベースラインからの変化量</th> <th rowspan="2">最小二乗平均値の差の 95%信頼区間</th> <th rowspan="2">p 値 <sup>a)</sup></th> </tr> <tr> <th>最小二乗平均値</th> <th>最小二乗平均値の差</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>オランザピン筋注</td> <td>131</td> <td>-7.74</td> <td>-4.19<sup>b)</sup></td> <td>(-5.88, -2.49) <sup>b)</sup></td> <td>&lt;0.001<sup>b)</sup></td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>54</td> <td>-3.55</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ハロペリドール筋注</td> <td>126</td> <td>-7.63</td> <td>0.11<sup>o)</sup></td> <td>(-1.20, 1.42) <sup>o)</sup></td> <td>0.868<sup>o)</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>N=ベースライン評価及び1回以上のベースライン後評価を有する例数</p> <p>a) 投与群及び国をモデルに含む分散分析</p> <p>b) プラセボ群に対するオランザピン筋注群の群間差</p>	投与群	N	ベースラインからの変化量		最小二乗平均値の差の 95%信頼区間	p 値 <sup>a)</sup>	最小二乗平均値	最小二乗平均値の差	オランザピン筋注	131	-7.74	-4.19 <sup>b)</sup>	(-5.88, -2.49) <sup>b)</sup>	<0.001 <sup>b)</sup>	プラセボ	54	-3.55	-	-	-	ハロペリドール筋注	126	-7.63	0.11 <sup>o)</sup>	(-1.20, 1.42) <sup>o)</sup>	0.868 <sup>o)</sup>
投与群	N			ベースラインからの変化量				最小二乗平均値の差の 95%信頼区間	p 値 <sup>a)</sup>																		
		最小二乗平均値	最小二乗平均値の差																								
オランザピン筋注	131	-7.74	-4.19 <sup>b)</sup>	(-5.88, -2.49) <sup>b)</sup>	<0.001 <sup>b)</sup>																						
プラセボ	54	-3.55	-	-	-																						
ハロペリドール筋注	126	-7.63	0.11 <sup>o)</sup>	(-1.20, 1.42) <sup>o)</sup>	0.868 <sup>o)</sup>																						

c) オランザピン筋注群に対するハロペリドール筋注群の群間差

・ 筋注初回投与 2 時間後までの経時的推移

初回投与 2 時間後 (OC) までにおける PANSS-EC 合計点のベースラインからの変化量の平均値は、オランザピン筋注群はプラセボ筋注群に比べすべての評価時点で改善を示しており、投与群間に統計学的に有意な差が認められた (すべての評価時点で  $p < 0.001$ )。

初回投与 2 時間後までの各評価時点における  
PANSS-EC 合計点のベースラインからの変化量 (OC)

評価時点	オランザピン筋注		ハロペリドール筋注		プラセボ		オランザ ピン筋注 vs プラセボ	ハロペリド ール筋注 vs プラセボ
	N	変化量	N	変化量	N	変化量	p 値	p 値
15 分	131	-4.10± 4.52*	126	-2.44± 3.43	54	-1.70± 2.53	<0.001	0.195
30 分	130	-6.33± 5.46*	126	-4.27± 4.01	54	-2.39± 3.43	<0.001	0.007
45 分	130	-7.62± 5.55*	125	-6.18± 4.39	54	-3.26± 3.96	<0.001	<0.001
60 分	130	-8.10± 5.37	126	-7.22± 4.99	54	-3.50± 3.79	<0.001	<0.001
90 分	129	-8.50± 5.47	125	-7.96± 4.96	54	-3.69± 4.75	<0.001	<0.001
2 時間	129	-8.09± 5.87	126	-7.83± 4.95	54	-3.74± 5.22	<0.001	<0.001

平均値±標準偏差

N=ベースライン評価及び 1 回以上のベースライン後評価を有する例数

\* : オランザピン筋注 v s ハロペリドール筋注 (15 分及び 30 分;  $p < 0.001$ 、45 分;  $p = 0.016$ )

・ 経口剤への切り替え 4 日後

初回筋注投与前から経口投与期間終了まで (5 日間) (LOCF) の PANSS-EC 合計点の変化量の最小二乗平均値は、オランザピン筋注群で-6.90、ハロペリドール筋注群で-7.45 であった。オランザピン筋注群とハロペリドール筋注群間の最小二乗平均値の群間差とその 95%信頼区間は、-0.55[-1.89, 0.80]であり、投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった ( $p = 0.426$ )。

初回筋注投与前から経口投与期間終了まで (5 日間) の PANSS-EC 合計点の変化量  
(LOCF)

投与群	N	ベースラインからの変化量		最小二乗平均値の 差の 95%信頼区間	p 値 <sup>d)</sup>
		最小二乗平均値	最小二乗平均値の 差		
オランザピン筋注	122	-6.90	-0.55	(-1.89, 0.80)	0.426
ハロペリドール筋注	116	-7.45			

N=ベースライン評価及び 1 回以上のベースライン後評価を有する例数

d) 投与群及び国をモデルに含む分散分析

	<p><b>安全性</b></p> <p>&lt;有害事象&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>筋注投与期</li> </ul> <p>筋注投与期の有害事象発現例の割合はオランザピン筋注群39.7% (52/131例)、ハロペリドール筋注群46.0% (58/126例)、プラセボ群51.9% (28/54例)であり、オランザピン筋注群とハロペリドール筋注群及びプラセボ群の投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった(それぞれ、<math>p=0.316</math>及び<math>p=0.144</math>)。オランザピン筋注群の主な有害事象(5%以上)は、激越(8.4%、11/131例)及び傾眠(7.6%、10/131例)であった。ハロペリドール筋注群の主な有害事象(5%以上)は、激越(7.9%、10/126例)、傾眠(7.9%、10/126例)、錐体外路症候群(5.6%、7/126例)、ジストニー(7.1%、9/126例)であった。プラセボ群の主な有害事象(5%以上)は、激越(16.7%、9/54例)、不安(5.6%、3/54例)、不眠症(7.4%、4/54例)であった。オランザピン筋注群とハロペリドール筋注群で発現例の割合に統計学的に有意な差が認められた有害事象は、錐体外路症候群(<math>p=0.033</math>)及びジストニー(<math>p=0.001</math>)であり、オランザピン筋注群に比べハロペリドール筋注群で高かった。オランザピン筋注群とプラセボ群で発現例の割合に統計学的に有意な差が認められた有害事象はなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>経口剤投与期</li> </ul> <p>経口剤投与期間(4日間)にオランザピン筋注群とハロペリドール筋注群で発現例の割合に統計学的に有意な差が認められた有害事象は、錐体外路症候群(<math>p=0.017</math>)、アカシジア(<math>p=0.013</math>)及びジストニー(<math>p=0.026</math>)であり、オランザピン筋注群に比べハロペリドール筋注群で高かった。</p> <p>ハロペリドール筋注群の主な有害事象(10%以上)は、不眠症(15.5%、18/116例)、不安(14.7%、17/116例)及び激越(10.3%、12/116例)であった。オランザピン筋注群の患者10%以上に発現した有害事象はなかったが、プラセボ筋注投与後にオランザピン経口剤を投与された患者の10%以上に激越(12.8%、6/47例)及び敵意(12.8%、6/47例)が認められた。</p> <p>&lt;重篤な副作用&gt;</p> <p>重篤な副作用として、オランザピン筋注10 mg群の1例に不安が報告された。</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

注 1) 本剤の用法及び用量：通常、成人にはオランザピンとして1回 10 mg を筋肉内注射する。

効果不十分な場合には、1回 10 mg までを追加投与できるが、前回の投与から2時間以上あけること。また、投与回数は、追加投与を含め1日2回までとすること。

年齢、症状に応じて減量を考慮すること。

注 2) ハロペリドール注射剤の承認用法及び用量：急激な精神運動興奮等で緊急を要する場合に用いる。ハロペリドールとして、通常成人1回 5 mg (1 mL) を1日1~2回筋肉内または静脈内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

<使用成績調査(終了) 17) >

試験の目的	統合失調症における精神運動興奮を呈し、急激な精神運動興奮等で緊急を要するとして本筋注剤の投与を受ける患者を対象に、日常診療下における本筋注剤治療による安全性に関する情報を収集することを主目的として実施した。また、有効性も情報を収集した。
対象症例数	安全性評価対象症例数：999例、有効性評価対象症例数：998例
観察期間	本筋注剤の初回投与日を含め3日間 追加投与(連日投与含む)された場合：観察期間中に本筋注剤を追加投与された場合は、追加投与日を含め更に3日間を観察期間とする。ただし、本筋注剤初回投与開始日を含め7日間を最大の観察期間とする。
主な結果	<u>安全性</u> 有害事象が28例(36件)に認められ、有害事象発現割合は2.8%(28/999例)であった。副作用発現割合は1.9%(19/999例)であった。 2例以上認められた副作用は、構音障害0.5%(5/999例)、傾眠0.4%(4/999例)、アカシジア0.3%(3/999例)、肝機能異常0.3%(3/999例)及び便秘0.2%(2/999例)等であり、重篤な副作用はアカシジアの1例であった。 承認時に製造販売後調査で検討が必要とされた副作用のうち、「注射部位関連事象」、「QT延長関連事象」及び「悪性症候群」については報告がなく、「耐糖能及び体重関連事象」、「中枢神経系及び過鎮静関連事象」、「心血管系関連事象」及び「呼吸器系関連事象」においては、報告はあるものの重篤な副作用は発現しなかった。また、患者背景別の副作用発現症例割合について、安全性への新たな懸念となりうる患者背景や他のリスク因子は認められなかった。 <u>有効性</u> 有効性の指標としてCGI-I、CGI-S及びPANSS-ECを用いて検討した。 PANSS-EC合計点(平均値±標準偏差)のベースライン値は23.3±6.4(n=625)であり、初回投与2時間後が16.9±7.0(n=522)、最終評価時点(LOCF)が14.9±6.5(n=650)であった。 また、CGI-Iではいずれの時点でもCGI-I測定値(平均値)は「3：軽度改善」～「4：不変」であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

下記の非定型抗精神病薬

リスペリドン、クエチアピンフマル酸塩、ペロスピロン塩酸塩、アリピプラゾール、ブロナンセリン、クロザピン、パリペリドン、アセナピンマレイン酸塩、プレクスピプラゾール 等

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

オランザピンはチエノベンゾジアゼピン骨格を有する非定型抗精神病薬であり、MARTA (Multi-Acting Receptor-Targeted Antipsychotic；多元受容体標的化抗精神病薬) に分類される。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。

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、うつ症状など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<sup>18)~20)</sup>。オランザピンは、ドパミン D<sub>2</sub> タイプ (D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、D<sub>4</sub>)、セロトニン 5-HT<sub>2A</sub>、<sub>2B</sub>、<sub>2C</sub>、5-HT<sub>6</sub>、α1-アドレナリン及びヒスタミン H<sub>1</sub> 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 D<sub>1</sub> タイプ (D<sub>1</sub>、D<sub>5</sub>) やセロトニン 5-HT<sub>3</sub> 受容体へはやや低い親和性で結合する<sup>21)~24)</sup>。またムスカリン (M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub>、M<sub>4</sub>、M<sub>5</sub>) 受容体への親和性は *in vitro* と比較して *in vivo* では弱い<sup>25)</sup>。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<sup>26)</sup>。更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<sup>27)</sup>や、グルタミン酸神経系の伝達障害の回復<sup>28) 29)</sup>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<sup>19)</sup>。

注) オランザピンの主要な行動薬理学的試験は経口投与により検討されたが、各々の試験系において標準的な種々の投与経路(経口、腹腔内、皮下、静脈内又は筋肉)が用いられた。

#### 1) *In vitro* におけるドパミン受容体への親和性<sup>21)</sup>

オランザピンは、ドパミン受容体 D<sub>2</sub> タイプに対して高い親和性を示したが、ドパミン受容体 D<sub>1</sub> タイプに対してはやや親和性が低かった。

ドパミン受容体サブタイプに対する親和性 (*in vitro*)<sup>21)</sup>

受容体	由来	K <sub>i</sub> (nM)			
		オランザピン	クロザピン	ハロペリドール	リスペリドン
D <sub>1</sub> <sup>21)</sup>	ラット線条体	31	85	25	75
D <sub>2</sub> <sup>21)</sup>	ラット線条体	11	125	1	3
D <sub>3</sub>	クローン化したヒト D <sub>3</sub>	16	84	5	3
D <sub>4.2</sub>	クローン化したヒト D <sub>4.2</sub>	26	47	1.6	9.4
D <sub>5</sub>	クローン化したヒト D <sub>5</sub>	51	85	12	>40

#### 2) *In vitro* におけるセロトニン受容体への親和性<sup>21) 22) 30)</sup>

オランザピンは、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2B</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>3</sub> 及び 5-HT<sub>6</sub> 受容体に対して比較的高い親和性を示した。

セロトニン受容体サブタイプへの親和性 (*in vitro*)<sup>21) 22) 30)</sup>

受容体	由来	K <sub>i</sub> (nM)			
		オランザピン	クロザピン	ハロペリドール	リスペリドン
5-HT <sub>1A</sub> <sup>21)</sup>	ラット大脳皮質	>1000	770	7930	490
5-HT <sub>1B</sub> <sup>21)</sup>	ラット大脳皮質	1355	1200	>10000	1325
5-HT <sub>1D</sub> <sup>21)</sup>	ウシ線条体	800	980	6950	100
5-HT <sub>2A</sub> <sup>22)</sup>	クローン化したヒト 5-HT <sub>2A</sub>	2.5	6.5	58	0.4
5-HT <sub>2B</sub> <sup>22)</sup>	クローン化したヒト 5-HT <sub>2B</sub>	11.8	7.6	1450	29
5-HT <sub>2C</sub> <sup>22)</sup>	クローン化したヒト 5-HT <sub>2C</sub>	28.6	36	12375	64
5-HT <sub>3</sub> <sup>21)</sup>	ラット大脳皮質	57	69	>1000	>10000
5-HT <sub>4</sub>	モルモット線条体	>1000	>1000	試験せず	試験せず
5-HT <sub>6</sub> <sup>30)</sup>	クローン化したラット 5-HT <sub>6</sub>	2.5	4	>5000	425
5-HT <sub>7</sub> <sup>30)</sup>	クローン化したラット 5-HT <sub>7</sub>	104	6.3	263	1.4

3) *In vitro*におけるムスカリン受容体への親和性<sup>21)</sup>

オランザピンは、すべてのムスカリン受容体に対して高い親和性を示した。

ムスカリン受容体サブタイプへの親和性 (*in vitro*)<sup>21)</sup>

受容体	由来	K <sub>i</sub> (nM)			
		オランザピン	クロザピン	ハロペリドール	リスペリドン
M <sub>1</sub>	ラット大脳皮質	1.9	1.9	1475	>10000
M <sub>2</sub>	ラット心臓	18	10	1200	>10000
M <sub>3</sub>	ラット顎下腺	25	14	1600	>10000
M <sub>4</sub>	ラット線条体	13	18	>10000	>10000
M <sub>5</sub>	クローン化したヒト M <sub>5</sub>	6	5	試験せず	>10000

4) *In vitro*におけるその他の受容体への親和性<sup>21)</sup>

オランザピンは、ヒスタミン H<sub>1</sub> 及び α<sub>1</sub>-アドレナリン受容体に対して高い親和性を示した。

アドレナリン、ヒスタミン、GABA、ベンゾジアゼピン受容体への親和性 (*in vitro*)<sup>21)</sup>

受容体	由来	K <sub>i</sub> (nM)			
		オランザピン	クロザピン	ハロペリドール	リスペリドン
α <sub>1</sub>	ラット全脳	19	7	46	2
α <sub>2</sub>	ラット全脳	230	8	360	3
β	ラット全脳	>10000	>10000	>10000	>10000
H <sub>1</sub>	ラット全脳	7	6	3630	155
GABA <sub>A</sub>	ラット大脳皮質	>10000	>10000	>10000	>10000
ベンゾジアゼピン	ラット全脳	>10000	>10000	>10000	>10000

5) *In vitro*におけるファンクションアッセイ<sup>26) 31)</sup>

受容体サブタイプを発現させたクローン細胞株等を用い、オランザピンが作動薬様の効果を示すかあるいは作動薬誘発による効果をブロックする拮抗薬として作用するかを検討した。オランザピンは検討したいずれの受容体に対しても作動薬活性を示さず、ドパミン D<sub>4.4</sub>、5HT<sub>2A</sub>、5HT<sub>2B</sub>、5HT<sub>2C</sub>、α<sub>1</sub>-アドレナリン及びヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体を強力にブロックし、ドパミン D<sub>1</sub> 及びムスカリン受容体に対しては弱いブロックしか示さなかった。

各種神経伝達物質受容体作動薬の効果に対する拮抗作用 (*in vitro*)<sup>26) 31)</sup>

受容体	ファンクション アッセイ	作動薬、濃度	IC <sub>50</sub> (nM)	K <sub>i</sub> (nM)
D <sub>1</sub> <sup>26)</sup>	cAMP 産生	ドパミン、10μM	404 ± 81	69 ± 14
D <sub>4.4</sub> <sup>31)</sup>	GTPγS 結合	ドパミン <sup>注1)</sup>	算出せず <sup>注2)</sup>	27 ± 3 <sup>注3)</sup>
5-HT <sub>2A</sub> <sup>26)</sup>	IP <sub>3</sub> 産生	5-HT、1μM	36 ± 12	算出せず <sup>注4)</sup>
5-HT <sub>2B</sub> <sup>26)</sup>	IP <sub>3</sub> 産生	5-HT、1μM	42 ± 8	算出せず <sup>注4)</sup>
5-HT <sub>2C</sub> <sup>26)</sup>	GTPγS 結合	5-HT、300nM	105 ± 36	15 ± 5
M <sub>1</sub> <sup>26)</sup>	アラキドン酸遊離	オキソトレモリン-M、1μM	680 ± 295	70 ± 30
M <sub>2</sub> <sup>26)</sup>	cAMP 産生	カルバコール、10μM	8170 ± 2350	622 ± 179
M <sub>3</sub> <sup>26)</sup>	アラキドン酸遊離	オキソトレモリン-M、1μM	970 ± 470	126 ± 61
M <sub>4</sub> <sup>26)</sup>	cAMP 産生	オキソトレモリン-M、10μM	600 ± 294	350 ± 171
M <sub>5</sub> <sup>26)</sup>	アラキドン酸遊離	オキソトレモリン-M、1μM	995 ± 300	82 ± 25
α <sub>1</sub> <sup>26)</sup>	輸精管収縮	ノルアドレナリン <sup>注1)</sup>	286 ± 23	20 ± 4 <sup>注3)</sup>
H <sub>1</sub> <sup>26)</sup>	回腸収縮	ヒスタミン <sup>注1)</sup>	50 ± 8	9 ± 2 <sup>注3)</sup>

注1) 様々な濃度の作動薬を用いた。

注2) 固定濃度 (100nM) のオランザピンを用いた。

注3) K<sub>B</sub> 値

注4) 非平衡条件

6) *In vivo* における各種受容体への親和性<sup>24)</sup>

[<sup>3</sup>H]ラベルリガンドを投与したラットの脳組織を用い、オランザピンを含む抗精神病薬の *in vivo* における各種神経伝達物質受容体への親和性を検討した。オランザピンは *in vivo* では 5-HT<sub>2</sub> 受容体の占有率が最も高く、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体に対しては中等度の親和性であり、ドパミン D<sub>1</sub> 及びムスカリン受容体に対しては弱い親和性を示すことが示唆された。

各種神経伝達物質受容体への親和性 (*in vivo*)<sup>24)</sup>

受容体	ED <sub>50</sub> (mg/kg i.p.) (括弧内の値は試験した最高濃度での最大受容体占有率)			
	オランザピン	クロザピン	ハロペリドール	リスベリドン
D <sub>1</sub>	15	70	>10	>3
D <sub>2</sub>	0.6 (70% at 10 mg/kg)	20 (50% at 60 mg/kg)	0.12 (99% at 1 mg/kg)	0.2 (81% at 3 mg/kg)
D <sub>3</sub> 様	1.2	8.4	0.15	試験せず
5-HT <sub>2</sub>	0.15	2.2	1.6	0.1
ムスカリン	10	>30	>3	>3

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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<sup>32)</sup> (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<sup>32)</sup> (陽性症状の指標)、プレパルスインビジョン<sup>28) 33)</sup> (陰性症状及び認知障害の指標)、社会的接触減少<sup>29)</sup> (陰性症状の指標)、コンフリクト<sup>32) 34) 35)</sup> (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) など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。

① 条件回避反応抑制作用（陽性症状の指標）及びカタレプシー惹起作用（錐体外路系副作用の指標）<sup>32)</sup>

ラットを用い、条件回避反応抑制作用を示す用量とカタレプシーを惹起する用量を比較検討した。オランザピンは用量依存的に回避反応を抑制し、ED<sub>50</sub>は 4.7 mg/kg p.o.であった。一方、カタレプシーも用量依存的に惹起したが、これは回避反応を抑制する用量よりはるかに高い用量でのみ認められた。

条件回避反応抑制作用とカタレプシー惹起作用<sup>32)</sup>

薬物	ED <sub>50</sub> (mg/kg p.o.) (95%信頼区間)		カタレプシー惹起作用の ED <sub>50</sub> / 条件回避反応抑制作用の ED <sub>50</sub>
	条件回避反応	カタレプシー	
オランザピン	4.7 (3.6-6.1)	39.4 (24.5-63.2)	8.4
クロザピン	21.3 (15.4-29.4)	>160	>8
ハロペリドール	0.5 (0.4-0.6)	1.1 (1.0-1.3)	2.2
リスペリドン	0.9 (0.7-1.3)	6.3 (4.4-9.1)	7.0

※ ED<sub>50</sub>値は、コントロール群の回避反応を 50%抑制する用量及びカタレプシーのスコアが 50%を示す用量

② プレパルスインヒビション<sup>28)</sup>（陰性症状及び認知障害の指標）

ラットにフェンサイクリジン (PCP) を処理したプレパルスインヒビション障害モデルを用い、オランザピンによる改善作用を検討した。オランザピンは、PCP で惹起したプレパルスインヒビションの障害を、5 及び 10 mg/kg i.p.で有意に拮抗した。なお、オランザピン自体は調べた用量範囲でプレパルスインヒビションには影響を与えなかった。

③ 社会的接触減少に対する拮抗作用<sup>29)</sup>（陰性症状の指標）

ラットを用い、PCP で誘発した社会的接触減少に対するオランザピンを含む各種抗精神病薬の改善効果を検討した。オランザピン (0.25、0.5 mg/kg i.p.) 及びクロザピンは一般的活動性に影響を与えることなく、PCP 誘発社会的接触減少を有意に拮抗した。対照的に、ハロペリドールやリスペリドンでは、一般活動性を抑制する用量においても、PCP 誘発社会的接触減少の拮抗は認められなかった。

④ コンフリクト試験<sup>34)</sup>（陰性症状及び不安の指標）

ラットを用い、報酬期、タイムアウト期、コンフリクト期の 3つのコンポーネントよりなるコンフリクト試験を行い、オランザピンを含む各種抗精神病薬による影響を検討した。オランザピン及びクロザピンは、報酬期の反応を減少させ、タイムアウト期の反応を有意ではないがわずかに増加させ、抗不安薬クロルジアゼポキシドと同様にコンフリクト期の反応を増加させた。逆に、ハロペリドール及びリスペリドンはすべてのコンポーネントでの反応をいずれも抑制した。

コンフリクト試験における作用<sup>34)</sup>

薬物	用量 (mg/kg i.p.)	n	1分間あたりの反応率 (平均値±標準誤差)		
			報酬期	タイムアウト期	コンフリクト期
オランザピン	0	24	44.0 ± 5.4	7.3 ± 2.3	2.5 ± 0.6
	0.3125	24	45.0 ± 7.9	14.8 ± 4.0	5.4 ± 1.1
	0.625	24	30.7 ± 6.4	15.7 ± 6.0	8.2 ± 2.0**
	1.25	24	19.0 ± 5.3**	4.5 ± 1.4	6.4 ± 1.6*
クロザピン	0	24	44.8 ± 6.5	1.4 ± 0.6	1.4 ± 0.3
	1.25	24	45.1 ± 9.9	9.5 ± 4.8	2.8 ± 0.7
	2.5	24	31.6 ± 11.0	7.0 ± 2.4	3.7 ± 0.4**
	5	24	7.7 ± 2.6**	2.5 ± 1.2	2.8 ± 0.9
ハロペリドール	0	8	41.0 ± 6.5	2.3 ± 0.7	1.6 ± 0.3
	0.125	8	46.2 ± 17	2.1 ± 0.8	2.4 ± 0.6
	0.25	4	0.2 ± 0.2**	0	0*
リスペリドン	0	11	52.4 ± 12	3.8 ± 1.3	2.8 ± 1.2
	0.0625	12	34.1 ± 9.3	4.5 ± 1.6	1.3 ± 0.2
	0.125	12	29.5 ± 9.6	1.5 ± 0.4	1.1 ± 0.2*
	0.25	12	10.8 ± 3.6**	1.9 ± 1.0	1.5 ± 0.4
	0.5	8	0.3 ± 0.1***	0*	0**
クロルジアゼポキシド	0	12	38.7 ± 6.6	6.6 ± 2.1	2.5 ± 0.5
	2.5	12	53.0 ± 8.1	13.6 ± 2.9	10.0 ± 2.8*
	5	12	37.3 ± 7.3	26.2 ± 6.2***	15.2 ± 2.4***

\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001 (コントロール群と比較)

同様の試験が別系統のラット<sup>32)</sup>及びハト<sup>35)</sup>でも行われており、いずれもほぼ同様の結果が得られている。

⑤ 強制水泳試験 (うつ症状の指標)

マウスを用い、強制水泳試験に及ぼすオランザピンの影響を検討した。オランザピン (20 mg/kg p.o.) により、無動時間は有意に短縮した。

強制水泳試験における作用

薬物	用量 (mg/kg p.o.)	n	無動時間 (秒) (平均値±標準誤差)
コントロール	—	8	204±12
オランザピン	5	8	176±16
	10	8	152±24
	20	8	79±33*

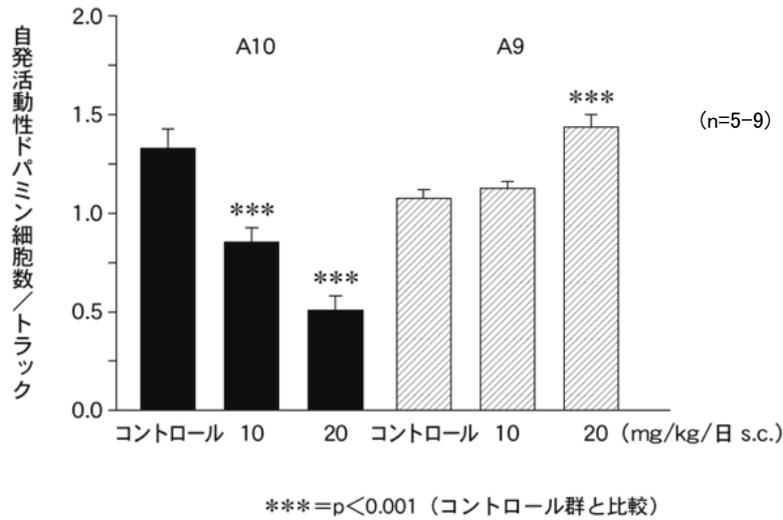
\*p<0.05 (コントロール群と比較)

2) 中脳辺縁系及び大脳皮質前頭前野への選択性

オランザピンは、電気生理学的試験<sup>36)</sup>や組織学的試験<sup>37)~39)</sup>において、錐体外路系副作用に關与している黒質線条体系よりも、抗精神病活性と關係する中脳辺縁系及び大脳皮質前頭前野への選択性を示す。

① 電気生理学的試験<sup>36)</sup>

ラットを用い、黒質緻密層 (A9) 及び腹側被蓋野 (A10) におけるドパミン神経細胞活性に対するオランザピンの慢性投与の影響を検討した。オランザピン 21 日間の慢性投与によって自発活動性 A10 ドパミン細胞数は減少したが、A9 においては不変あるいはむしろ増加した。



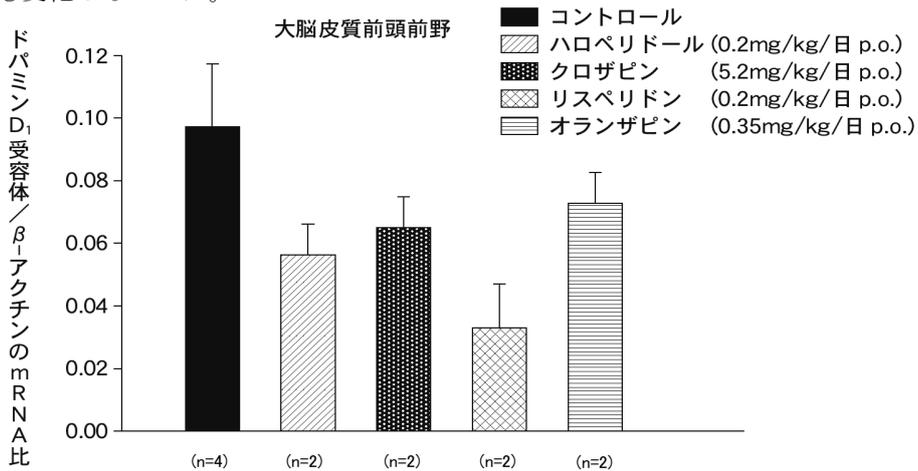
慢性投与後の自発活動性 A10 ドパミン細胞及び A9 ドパミン細胞の細胞数<sup>36)</sup>

② 局所 Fos 発現に及ぼす影響<sup>37)</sup>

ラットを用い、Fos 様免疫反応陽性の神経細胞数を神経活性化の指標としてオランザピンによる局所 Fos 発現に及ぼす影響を計測した。オランザピン (5、10 mg/kg s.c.) の投与により、側坐核の Fos 陽性ニューロン数が用量依存的に増加した。一方、オランザピンにより線条体背外側部においても Fos 陽性ニューロン数が増加したが、その程度は側坐核の場合と比較するとかなり小さかった。

③ ドパミン D<sub>1</sub> 受容体 mRNA 発現に及ぼす影響<sup>38)</sup>

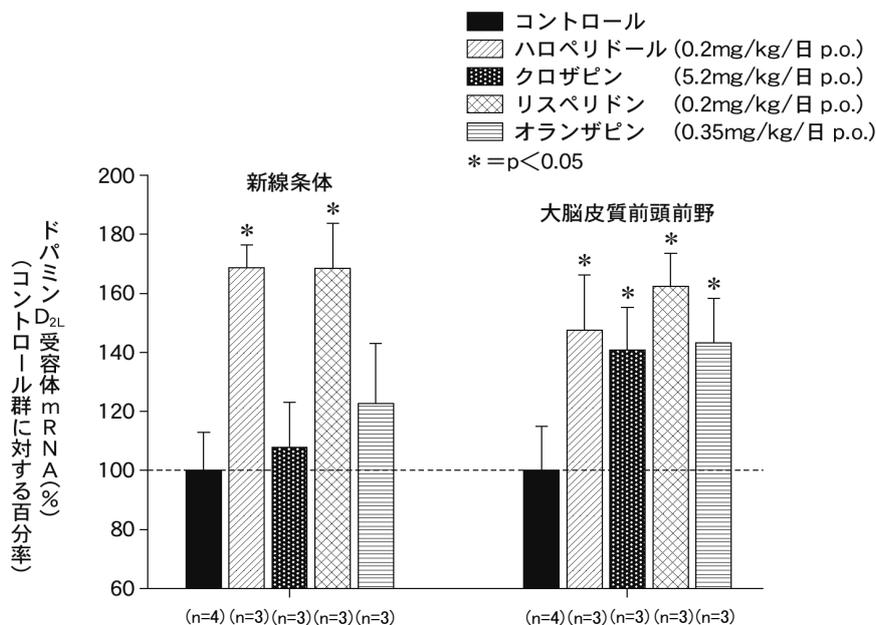
アカゲザルを用い、オランザピンを含む各種抗精神病薬慢性投与後の大脳皮質前頭前野における D<sub>1</sub> 受容体 mRNA レベルの変化を検討した。すべての抗精神病薬の慢性投与によりコントロール群と比較して、大脳皮質前頭前野 D<sub>1</sub> 受容体 mRNA レベルの低下が認められた。これらの減少は、検討した薬物のうちオランザピンが最小で、リスペリドンが最大であった。大脳皮質前頭前野とは対照的に、新線条体の D<sub>1</sub> 受容体 mRNA はいずれの抗精神病薬の慢性投与によっても変化しなかった。



慢性投与後の大脳皮質前頭前野 D<sub>1</sub> 受容体 mRNA レベルの変化<sup>38)</sup>

④ ドパミン D<sub>2</sub> 受容体 mRNA 発現に及ぼす影響<sup>39)</sup>

アカゲザルを用い、オランザピンを含む各種抗精神病薬慢性投与後の大脳皮質前頭前野、側頭皮質及び新線条体における D<sub>2</sub> 受容体 mRNA の変化を検討した。すべての抗精神病薬の慢性投与により、コントロール群と比較して大脳皮質前頭前野及び側頭皮質 D<sub>2</sub> 受容体 mRNA のレベルの有意な増加が認められた。対照的に、新線条体の D<sub>2</sub> 受容体 mRNA 量はハロペリドール及びリスペリドンでは上昇したが、オランザピンやクロザピンでは上昇しなかった。



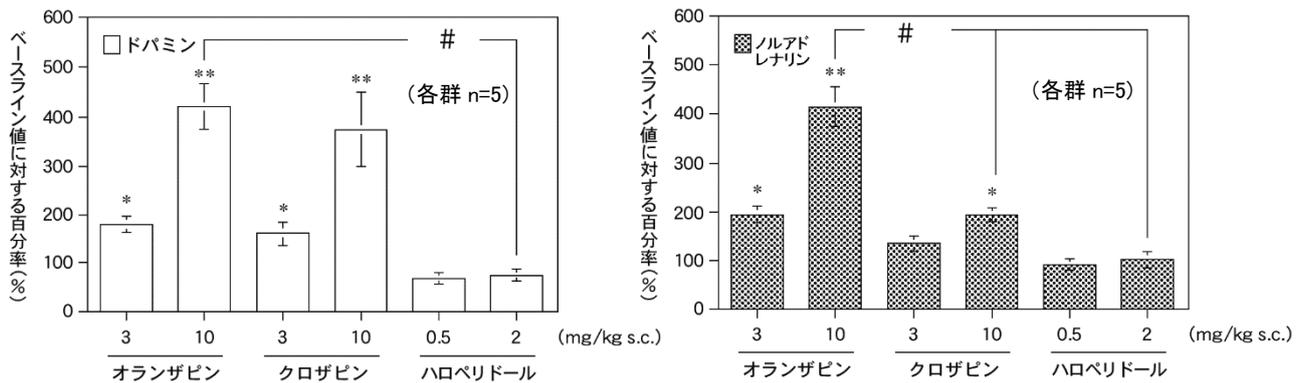
慢性投与後の大脳皮質前頭前野及び新線条体における D<sub>2</sub> 受容体 mRNA レベルの変化

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前野でのドパミン D<sub>1</sub> 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前野でドパミンとノルアドレナリンの遊離を増加させ<sup>27)</sup>、グルタミン酸神経系の伝達障害を回復させる<sup>28)~30)</sup>。

① 神経伝達物質遊離作用<sup>27)</sup>

ラット大脳皮質前頭前野における細胞外モノアミン濃度に及ぼす本剤を含む各種抗精神病薬の影響を *in vivo* で微小透析法を用いて検討した。オランザピン及びクロザピンは、10 mg/kg s.c.投与 60 分後に大脳皮質前頭前野の細胞外ドパミン及びノルアドレナリンレベルを有意に増加させた。対照的に、ハロペリドールは試験した用量範囲では細胞外ドパミン及びノルアドレナリン濃度を変化させなかった。また、オランザピンによる細胞外セロトニン濃度の変化は観察されなかった。



\* p<0.05, \*\* p<0.01 (ベースライン値と比較) : #p<0.01 (グループ間の比較)

大脳皮質前頭前野の細胞外モノアミン濃度に及ぼす変化<sup>27)</sup>

② グルタミン酸神経系の伝達障害回復作用<sup>28)</sup>

マウスを用い、アポモルヒネ誘発よじ登り行動と MK-801 誘発運動量亢進に対するオランザピンを含む各種抗精神病薬の拮抗作用を検討した。よじ登り行動はマウスにアポモルヒネを投与し誘発した。MK-801 誘発運動量亢進試験ではマウスに MK-801 を投与し、次いで移所運動と転倒行動の有無を観察した。オランザピン及びクロザピンは MK-801 誘発運動量亢進を抑制し、その用量はアポモルヒネ誘発よじ登り行動を抑制する量より低かった。ハロペリドール及びリスペリドンも MK-801 誘発運動量亢進を抑制したが、その用量はアポモルヒネ誘発よじ登り行動を抑制する用量より、ハロペリドールでは高用量、リスペリドンはほぼ同等であった。

アポモルヒネ誘発よじ登り行動及び MK-801 誘発運動量亢進に対する拮抗作用<sup>28)</sup>

薬物	ED <sub>50</sub> (mg/kg i.p.) (95%信頼区間)		よじ登り行動に対する ED <sub>50</sub> / MK-801 誘発運動量亢進に対する ED <sub>50</sub>
	アポモルヒネ誘発よじ登り行動	MK-801 誘発運動量亢進	
オランザピン	0.45 (0.36-0.56)	0.05 (0.026-0.098)	9.0
クロザピン	12.3 (10.8-14.5)	1.1 (0.7-1.9)	11.2
ハロペリドール	0.14 (0.13-0.15)	0.5 (0.3-0.9)	0.3
リスペリドン	0.06 (0.05-0.09)	0.07 (0.04-0.1)	0.9

※ ED<sub>50</sub> 値は、コントロール群のよじ登り行動スコアを 50%抑制する用量及びコントロール群の移所運動と転倒行動の総計スコアを 50%抑制する用量。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### ① 単回投与<sup>2)</sup>

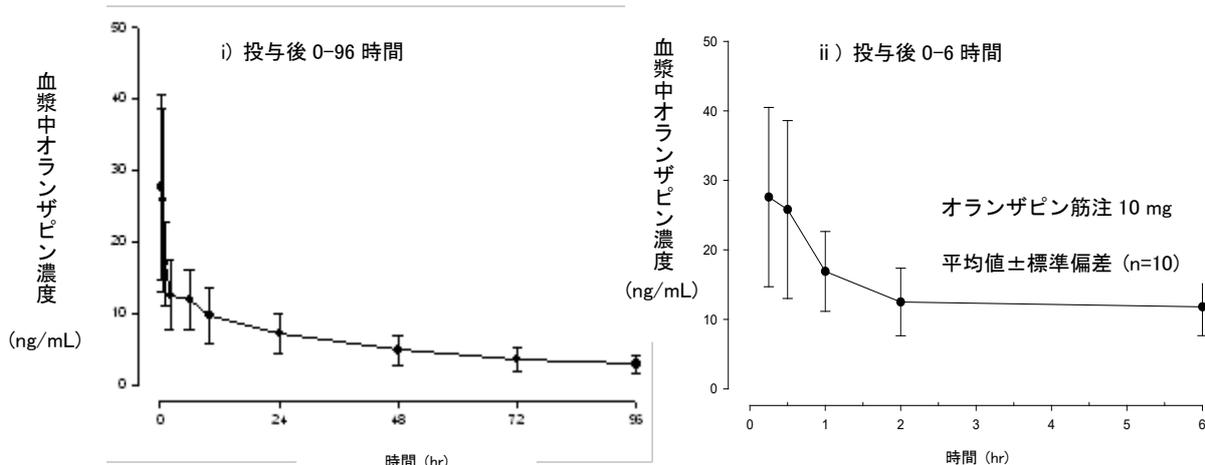
精神運動興奮を有する日本人統合失調症患者 10 例に、オランザピン筋注 10 mg を単回筋肉内投与したときの薬物動態を検討した。投与後 15 分から 96 時間までの血漿中オランザピン濃度を測定した。平均血漿中濃度の推移と、血漿中濃度から算出した薬物動態パラメータを以下に示す。オランザピンは速やかに吸収され、投与後約 30 分以内に最高血中濃度に到達した。その後約 2 時間で急速に血漿中オランザピン濃度が低下し、その後は単指数的に低下することが示唆された。

血漿中オランザピン濃度は液体クロマトグラフィー/EC 検出器により測定した。

オランザピン筋注 10 mg 単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	$T_{max}^{a)}$ (hr)	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{1/2}^{b)}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL)
10 mg	0.28 (0.23-1.02)	29.8 (41.5)	42.4 (32.0-59.4)	660 (51.5)

n=10、幾何平均値（変動係数%）、a) 中央値（最小値・最大値）、b) 幾何平均値（最小値・最大値）



オランザピン筋注 10 mg 単回投与時の血漿中濃度推移

② 反復投与（外国人データ）<sup>40)</sup>

急性非器質性精神病男性患者<sup>注1)</sup>（26例）に、オランザピン筋注（2.5 mg～10.0 mg）を3日間<sup>注2)</sup>で最大9回<sup>注3)</sup>投与した。初日はオランザピン筋注2.5～10 mgの単回投与とし、2～3日目は投与量を最大20 mgとして1日最大4回<sup>注3)</sup>投与した。

オランザピン筋注2.5 mg～10.0 mgの投与範囲で薬物動態の線形性が確認された。

注1)本邦における本剤の効能又は効果は、統合失調症における精神運動興奮

注2)本邦において、本剤は、経口抗精神病薬等による管理が可能になった場合には、速やかに投与を終了すること。

注3)本剤の用法及び用量：通常、成人にはオランザピンとして1回10 mgを筋肉内注射する。

効果不十分な場合には、1回10 mgまでを追加投与できるが、前回の投与から2時間以上あけること。また、投与回数は、追加投与を含め1日2回までとすること。

年齢、症状に応じて減量を考慮すること。

オランザピン筋注2.5 mg～10.0 mg 反復投与時の薬物動態パラメータ（外国人）

投与量	期間	N <sup>c)</sup>	T <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>b)</sup> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)
2.5 mg	1日目	4	0.29 (0.17-0.50)	9.44 (29.5)	18.0 (13.3-24.0)	113.0 (37.9)
	3日目 <sup>d)</sup>	3	0.42 (0.25-0.50)	17.8 (36.5)	15.5 (14.6-16.9)	328.6 (15.9)
5.0 mg	1日目	6	0.22 (0.17-0.25)	19.9 (43.5)	14.7 (12.6-18.0)	189.8 (41.5)
	3日目 <sup>d)</sup>	0 <sup>e)</sup>	NA	NA	NA	NA
7.5 mg	1日目	6	1.08 (0.25-4.00)	23.0 (66.0)	17.6 (12.3-33.0)	283.8 (13.9)
	3日目 <sup>d)</sup>	9	1.48 (0.17-6.00)	45.0 (84.9)	23.0 (15.9-43.6)	916.3 (29.1)
10.0 mg	1日目	10	0.47 (0.17-2.00)	33.0 (46.7)	15.5 (10.6-24.2)	378.8 (40.9)
	3日目 <sup>d)</sup>	12	0.57 (0.17-2.00)	43.5 (34.1)	21.5 (13.4-35.7)	859.8 (48.5)

※投与後24時間以降までの検体採取であったため半減期は確たる値ではなく、この影響はAUC、クリアランス及び分布容積の算出にも及ぶと予想される

算術平均値（変動係数%）

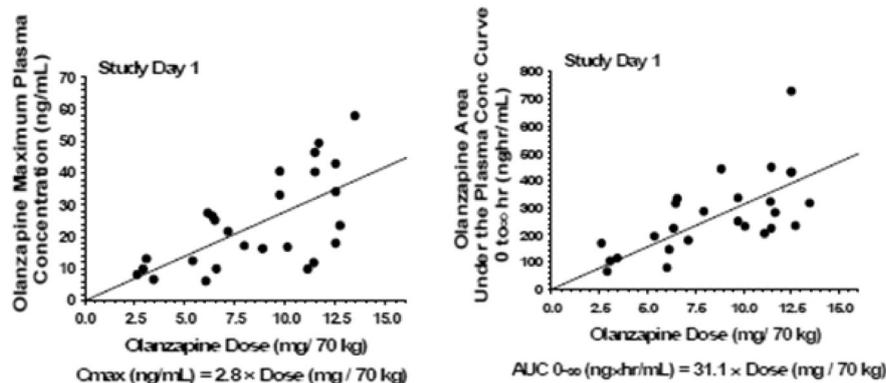
a) 平均値（最小値-最大値）

b) 平均値（最小値-最大値）

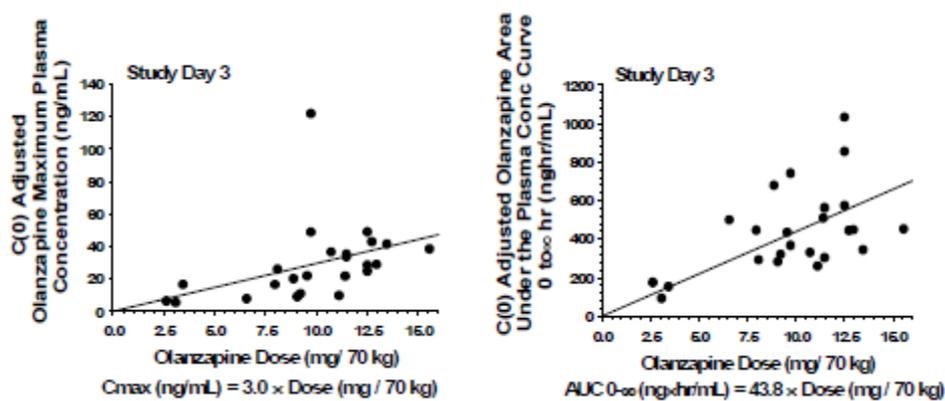
c) 薬物動態解析対象被験者数。1日目は単回投与後、3日目は複数回投与の最終投与の投与量ごとに解析した。

d) 患者2例（2.5 mg及び7.5 mg投与、各1例）については十分な薬物動態データが得られなかったため要約に含めなかった。

e) 第3日目の最終投与に5 mgのオランザピン筋注投与を受けた患者はいない。



オランザピン筋注投与 1 日目の投与量と薬物動態パラメータの関係 (外国人)



オランザピン筋注投与 3 日目の投与量と薬物動態パラメータの関係 (外国人)

- ③ 単回筋肉内投与と単回経口投与時のバイオアベイラビリティの比較 (外国人データ)<sup>41)</sup>  
 健康成人男性 18 例に、オランザピン筋注 5 mg 及びオランザピン経口剤 5 mg (錠) を、クロスオーバー法によりそれぞれ単回投与した。筋注と経口剤を投与したときの最小二乗幾何平均値及び薬物動態パラメータの比の 90%信頼区間を算出したところ、オランザピン経口剤 5 mg (錠) を経口投与したときと比較してオランザピン筋注 5 mg を投与したときの  $C_{max}$  は約 5 倍高く、AUC は同程度であった。  
 血漿中オランザピン濃度は液体クロマトグラフィー/EC 検出器により測定した。

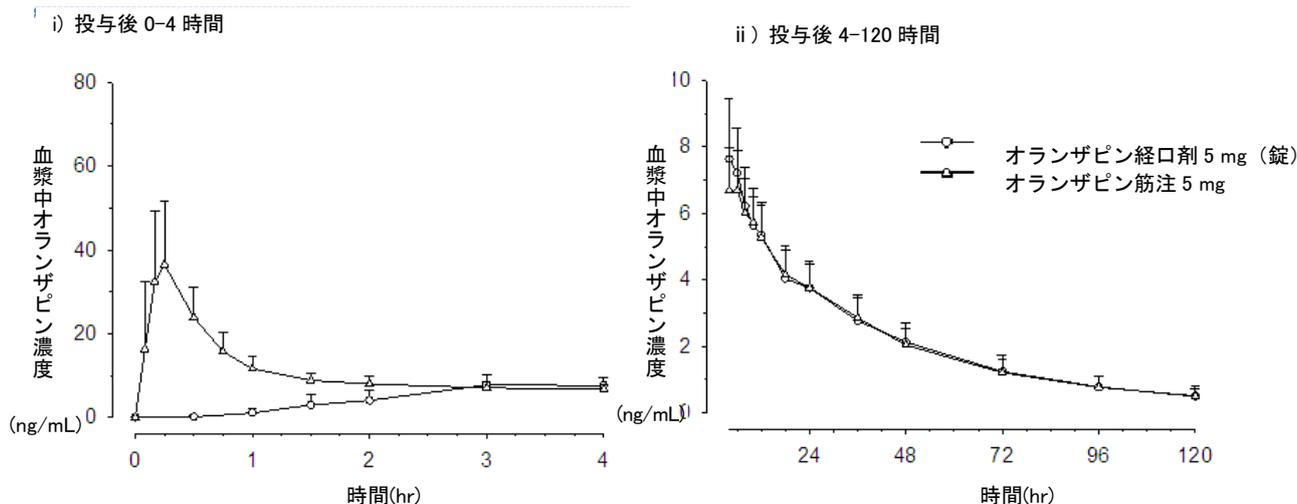
オランザピン筋注 5 mg 及びオランザピン経口剤 5 mg (錠) 単回投与時の薬物動態パラメータの比較 (外国人)

パラメータ	筋注 5 mg <sup>a)</sup>	経口剤 5 mg (錠) <sup>a)</sup>	平均値の比 <sup>b)</sup>	比の 90%信頼区間
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	315.4	284.6	110.8	(103.8, 118.3)
$C_{max}$ (ng/mL)	37.33	8.291	450.3	(373.2, 543.2)
$T_{max}$ (hr) <sup>c)</sup>	0.25	3.5	-3.08	<0.0001

a) 最小二乗幾何平均値

b) 筋注/経口剤(%)

c) 中央値、中央値、中央値の差及び Wilcoxon の符号付き順位検定による p 値



オランザピン筋注 5 mg 及びオランザピン経口剤 5 mg (錠) 単回投与時の血漿中濃度推移 (外国人)

(3) 中毒域  
 該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

① リチウム (経口剤、外国人データ) <sup>42) 43)</sup>

健康成人男性 12 例にオランザピンカプセル\*及びリチウム酢酸塩を単独又は併用投与した。リチウム単独投与及びオランザピンとの併用投与時のリチウムの腎クリアランス (平均値) はそれぞれ 1.54 L/hr 及び 1.46 L/hr、オランザピン単独投与及びリチウムとの併用投与時のオランザピンの腎クリアランス (平均値) はそれぞれ 28.5 L/hr 及び 27.5 L/hr であり、その他のオランザピンの薬物動態パラメータに関しても大きな差は認められなかった。

② ビペリデン (経口剤、外国人データ) <sup>42)</sup>

健康成人男性 8 例にオランザピンカプセル\*、ビペリデン又はプラセボカプセルを単独又は併用投与した。オランザピンとビペリデンの間には、薬物動態学的又は薬力学的な相互作用を示す所見は認められなかった。

③ ジアゼパム (経口剤、外国人データ) <sup>42)</sup>

健康成人男性 6 例にオランザピンカプセル\*、ジアゼパム又はジアゼパムカプセル<sup>注)</sup>を単独又は併用投与した。ジアゼパムとオランザピンの間には、薬物動態学的な相互作用は認められなかった。ジアゼパムは CYP3A4 及び CYP2C19 によって代謝されることが知られている。オランザピンはこれら経路を介して代謝される薬剤と相互作用を示さないことが示唆された。

注) 本邦未承認剤形

④ イミプラミン (経口剤、外国人データ) <sup>42) 44)</sup>

健康成人男性 9 例にオランザピンカプセル\* 及びイミプラミンを単独又は併用投与した。オランザピンとイミプラミンの間には、臨床的に意義のある相互作用を示す所見は認められなかった。イミプラミンは CYP3A、CYP2D6 及び CYP1A2 によって代謝されることが知られている。オランザピンの血漿中濃度は、イミプラミンとの併用時にわずかに上昇した。これは CYP2D6 及び CYP1A2 がオランザピンの代謝に関与しているためと考えられたが、その上昇程度は低く、臨床的に意義のある所見とは認められなかった。

- ⑤ ワルファリン（経口剤、外国人データ）<sup>42) 45)</sup>  
健康成人男性 15 例にオランザピンカプセル\* 及びワルファリンを単独又は併用投与した。  
オランザピンとワルファリンの間には、臨床的に意義のある相互作用を示す所見は認められなかった。ワルファリンは CYP2C9 によって代謝されることが知られている。オランザピンはこれら経路を介して代謝される薬剤と相互作用を示さないことが示唆された。
- ⑥ テオフィリン（経口剤、外国人データ）<sup>42) 46)</sup>  
健康成人男性 12 例にテオフィリン注射液を単独投与、又はテオフィリン注射液とオランザピン錠を併用投与した。  
オランザピンとテオフィリンの間には、薬物動態学的な相互作用は認められなかった。テオフィリンは CYP1A2 によって代謝されることが知られているが、本試験においてはオランザピンと相互作用を示さないことが示唆された。
- ⑦ フルボキサミン（経口剤、外国人データ）<sup>42)</sup>  
健康成人 15 例（男性 10 例、女性 5 例）にオランザピン錠（普通錠）及びフルボキサミンを単独又は併用投与した。  
オランザピン経口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。AUC<sub>0-24</sub> 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<sub>p</sub>/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。（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）
- ⑧ フルオキセチン<sup>注)</sup>（経口剤、外国人データ）<sup>42)</sup>  
健康成人 15 例（男性 11 例、女性 4 例）にオランザピン錠及びフルオキセチンを単独又は併用投与した。  
オランザピンの血中濃度はフルオキセチンとの併用によりわずかに上昇した。併用により  $C_{max}$  は 16%増加、クリアランス (CL<sub>p</sub>/F) は 16%低下した。これはフルオキセチンが CYP2D6 の阻害作用を有するためと考えられた。CYP2D6 はオランザピンの主たる代謝経路ではないため、臨床的な影響は少ないと考えられる。（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）
- 注) 本邦未承認
- ⑨ エタノール（経口剤、外国人データ）<sup>42)</sup>  
健康成人男性 11 例にオランザピンカプセル\* 及びエタノール溶液を単独又は併用投与した。  
オランザピンの血中濃度はエタノールとの併用によりわずかに上昇した。しかし、この上昇は臨床的に重要ではなく、薬物動態学的な相互作用を示さないことが示唆された。
- ⑩ カルバマゼピン（経口剤、外国人データ）<sup>42) 47)</sup>  
健康成人男性 11 例にオランザピンカプセル\* 及びカルバマゼピンを単独又は併用投与した。  
オランザピン経口剤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%、AUC<sub>0-∞</sub> 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。（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）
- ⑪ 制酸剤、活性炭及びシメチジン（経口剤、外国人データ）<sup>42)</sup>  
健康成人男性 7 例にオランザピンカプセル\*及びシメチジンを単独又は併用投与した。  
オランザピンとシメチジン、オランザピンと制酸剤の間には薬物動態学的な相互作用を示す所見は認められなかった。一方、オランザピンの血中濃度は、活性炭との併用により、 $C_{max}$  及び AUC<sub>0-∞</sub> がそれぞれ 63%及び 53%低下した。活性炭は、薬物を吸着することで薬物の吸収を阻害する。活性炭との併用効果（吸収阻害）が確認されたことから、オランザピンの過剰投与時の処置として活性炭の投与が有用であると考えられた。（「Ⅷ. 10. 過量投与」の項参照）

⑫ バルプロ酸（経口剤、外国人データ）<sup>48)</sup>

バルプロ酸反復投与により2ヵ月以上臨床的に安定している双極Ⅰ型障害又は統合失調症患者29例にバルプロ酸反復投与条件下にオランザピン経口剤（13例）又はプラセボ（16例）を単回及びその後反復併用投与した。

バルプロ酸の血漿中濃度推移はオランザピン経口剤併用投与による影響を受けなかった。また、バルプロ酸はオランザピン経口剤の薬物動態に影響を与えないことが示唆され、薬物相互作用の観点からいずれの薬剤も投与量調節の必要はないことが示された。

⑬ ロラゼパム筋注<sup>注)</sup>（外国人データ）<sup>49)</sup>

健康成人15例（男性4例、女性11例）に、オランザピン筋注とロラゼパム筋注を単独又は併用により1回投与した。

本剤5mg投与の1時間後にロラゼパム筋注（国内未承認ベンゾジアゼピン製剤）2mgを投与した場合、ロラゼパム非抱合体及び総ロラゼパムの薬物動態に対する明らかな影響は認められなかった。しかしながら本剤とロラゼパム筋注を併用した場合、相加的な鎮静効果の増強が認められた。本剤と非経口ベンゾジアゼピン製剤の併用は推奨しない。（「Ⅷ.7. 相互作用」の項参照）

注）本邦未承認剤形

\*：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とオランザピン錠（普通錠）5mgは生物学的に同等であることが確認されている。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

日本人統合失調症患者9例からオランザピン筋注10mg単回投与後の血漿中オランザピン濃度測定データ収集し、推移は、ノンコンパートメント法を用いて薬物動態パラメータを推定した。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

15.2 L/hr (CV: 51.5%)

(5) 分布容積

927 L (CV: 45.0%)

(6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

経口剤を投与した統合失調症患者におけるオランザピンの薬物動態及び薬物動態に影響を及ぼす因子について、NONMEMプログラムを用いて母集団薬物動態解析を行った。解析には1次吸収及び1次排泄を仮定した1コンパートメントモデルを用い、血漿中オランザピン濃度より、患者集団の薬物動態パラメータ〔吸収速度定数(Ka)、見かけの全身クリアランス(CL/F)及び定常状態における見かけの分布容積(Vdss/F)〕を推定した。

(2) パラメータ変動要因

これらの解析により、性別及び喫煙の有無がオランザピンの薬物動態に影響を及ぼすことが示唆された。喫煙の影響は、CYP1A2の誘導作用によるものと推定された。

(日本人患者における検討)

日本で実施されたオランザピン経口剤の長期投与試験<sup>50)</sup>、難治性試験<sup>51)</sup>、高齢者試験<sup>52)</sup>に参加した被験者のうち、113例より得た415の測定値(定常状態の値)を解析に使用した。

日本人のクリアランス(CL/F)を変化させる要因として、喫煙及び性差が示唆された。喫煙の作用は、CYP1A2の誘導によるものと推定された。

薬物動態パラメータ	喫煙		非喫煙		喫煙不明	
	男	女	男	女	男	女
Ka (hr <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>	0.307	0.307	0.307	0.307	0.307	0.307
CL/F (L/hr)	14.3	12.4	11.7	11.0	13.1	10.3
Vdss/F (L) <sup>a</sup>	474	474	474	474	474	474
個体差標準偏差			0.185			
残差標準偏差 <sup>b</sup>			0.056			

a: KaとVdss/Fはすべての部分集団に共通と仮定した。

b: 残差誤差は乗法的に作用し、変動係数は一定であると仮定した。

(外国人患者における検討)

米国・欧州で実施された4試験(HGAD試験<sup>53),54),55)\*1</sup>、E003試験<sup>56)\*2</sup>、HGAP試験<sup>57)\*3</sup>、HGAI試験<sup>58)\*4</sup>)に参加した被験者のうち、1,711例より得た5287の測定値(定常状態の値)を解析に使用した。①HGAD試験の解析[吸収速度定数(Ka)の推定]、②4試験をまとめた解析、③HGAI試験の解析(喫煙の影響)を行った。

\*1:HGAD試験の概要:多施設共同無作為化二重盲検群間比較試験。対象は統合失調症患者335例。プラセボ(68例)とオランザピンの3つの固定用量範囲(5±2.5 mg/日;65例、10±2.5 mg/日;64例、15±2.5 mg/日;69例)を、またハロペリドールには1つの固定用量範囲(15±5 mg/日;69例)を6週間投与。6週間の短期投与の有効例は、盲検性を維持し合計1年間まで継続投与した。オランザピン群のいずれかで10%以上の発現頻度で認められた有害事象は、傾眠、激越、無力症、神経過敏(症)、頭痛、めまい、不眠(症)、便秘、不安、口内乾燥、s-ALT(GPT)上昇、攻撃的反応、偶発性外傷、消化不良、鼻炎、疼痛、人格障害、体重増加であった。

\*2:E003試験の概要:多施設無作為化二重盲検群間比較試験。対象は急性増悪期の統合失調症患者431例。オランザピンには1つの固定低用量及び3つの固定用量範囲(1.0 mg/日;88例、5±2.5 mg/日;87例、10±2.5 mg/日;86例、15±2.5 mg/日;89例)を、またハロペリドールには1つの固定用量範囲(15±5 mg/日;81例)を6週間投与。6週間の短期投与の有効例は、盲検性を維持し合計1年間まで継続投与した。オランザピン群のいずれかで10%以上の発現頻度で認められた有害事象は、s-ALT(GPT)上昇、頭痛、不眠(症)であった。

\*3:HGAP試験の概要:多施設共同無作為化二重盲検群間比較試験。対象は統合失調症患者152例。プラセボとオランザピンの2つの固定用量(プラセボ;50例、オランザピン1 mg/日;52例及びオランザピン10 mg/日;50例)を6週間投与。オランザピン群のいずれかで10%以上の発現頻度で認められた有害事象は、攻撃的反応、偏執(病様)反応、激越、頭痛、不眠(症)、鼻炎、傾眠、神経過敏(症)、思考異常であった。

\*4:HGAI試験の概要:多施設共同無作為化二重盲検群間比較試験。対象は統合失調症、統合失調症様障害、統合失調感情障害(日本における効能・効果は統合失調症、双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善のみ)。オランザピン投与群1,336例。オランザピнкаプセル\*を維持用量5~20 mg/日で午後1回投与。6週投与での有効例に1年間まで投与した。主な有害事象は1,336例中、傾眠216例(16.2%)、精神分裂反応153例(11.5%)、頭痛151例(11.3%)、不眠(症)139例(10.4%)などであった。

\*: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5 mgとオランザピン錠(普通錠)5 mgは生物学的に同等であることが確認されている。

#### ① HGAD試験の解析<sup>53) 54) 55)</sup>

HGAD試験の解析では、低クリアランス群及び高クリアランス群の存在を想定し、混合分布モデルをあてはめた。しかし、低クリアランス群と高クリアランス群とに分ける要因は明らかにならなかった。また、女性でのクリアランス(CL/F)の低下が確認された。

薬物動態パラメータ	低クリアランス群		高クリアランス群	
	男	女	男	女
Ka (hr <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>	0.543 (1.239)	0.543 (1.239)	0.543 (1.239)	0.543 (1.239)
CL/F (L/hr)	16.9 (0.268)	14.0 (0.268)	33.7 (0.241)	24.8 (0.241)
Vdss/F (L) <sup>a</sup>	984.0 (0.669)	984.0 (0.669)	984.0 (0.669)	984.0 (0.669)
残差標準偏差 <sup>b</sup>	24.94			

a: Ka と Vdss/F はすべての部分集団に共通と仮定した。

b: 加法的な誤差のモデルを仮定した。

括弧内は個体間変動

#### ② 4 試験をまとめた解析

本解析では、吸収相（投与後 0～5 時間）の測定値が少なかったため、吸収速度定数（Ka）の推定ができなかった。このため解析時には、HGAD 試験で求めた値を用いた。また、喫煙の記録は 4 試験中 1 試験（HGAJ 試験）のみであったため、4 試験をまとめた解析では、喫煙の影響については検討しなかった。4 試験をまとめた解析ではクリアランス（CL/F）を変化させる要因として、性差が示唆された。

#### ③ HGAJ 試験の解析<sup>58)</sup>

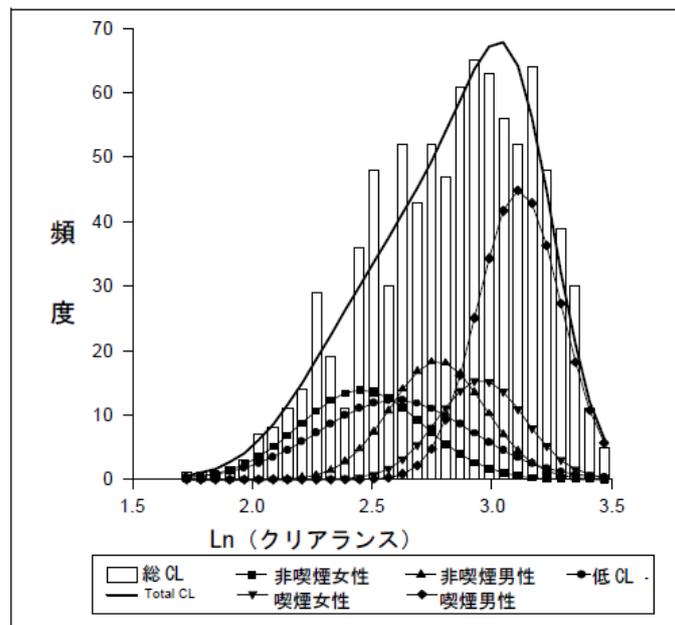
本解析では、吸収相（投与後 0～5 時間）の測定値が少なかったため、吸収速度定数（Ka）の推定ができなかった。このため解析時には、HGAD 試験で求めた値を用いた。混合分布モデルにより、低クリアランス群及び高クリアランス群の存在が示唆された。しかし、低クリアランス群と高クリアランス群とに分ける要因は明らかにならなかった。本解析により、クリアランス（CL/F）及び分布容積（Vdss/F）に対する喫煙の影響及び性差の影響が確認された。

薬物動態パラメータ	高クリアランス群				低クリアランス群
	喫煙		非喫煙		
	男	女	男	女	
Ka (hr <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>	0.543	0.543	0.543	0.543	
CL/F (L/hr)	28.4 (0.259)	23.1 (0.259)	18.0 (0.259)	12.0 (0.259)	13.5 (0.354)
Vdss/F (L)	1360.0 (0.976)	961.5 (0.976)	918.0 (0.976)	788.8 (0.976)	
残差標準偏差 <sup>b</sup>	17.66				

a: Ka は、HGAD における推定値 0.543 を既知の値として用いた。

b: 加法的な誤差のモデルを仮定した。

括弧内は個体間変動



クリアランス (CL/F) の対数変換値ヒストグラム

外国人の母集団薬物動態解析の結果から、クリアランス (CL/F) を低下させる要因として、非喫煙及び女性が示唆された。喫煙の作用は、CYP1A2 の誘導によるものと推定された。

#### 4. 吸収

該当しない

#### 5. 分布

##### (1) 血液－脳関門通過性(経口剤、外国人データ)

健康成人男性 3 例にオランザピン錠 10 mg 単回経口投与し、PET を用いてドパミン受容体及びセロトニン受容体に対する占有率を測定したところ、オランザピンの脳内分布及びドパミン、セロトニン両受容体への親和性が示された<sup>59)</sup>。

##### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>妊娠 12 日目のラットに <sup>14</sup>C-オランザピン 18 mg/kg を単回経口投与した際の放射活性物質の胎盤通過及び胎児内分布を検討したところ、器官形成期においてオランザピン及びその代謝物はわずかながら胎盤を通過し、胎児にも分布する可能性があることが明らかになった。

##### (3) 乳汁への移行性(経口剤、外国人データ)

授乳中女性 6 例にオランザピン錠 5 又は 10 mg を単回経口投与あるいは 5 mg/日を 8 日間反復投与した結果、オランザピンは母乳中へ移行し、移行率は血漿中濃度増加に伴い上昇した。母乳中濃度と血漿中濃度の比 (M/P 比; Milk/Plasma ratio) は約 0.46 で、投与量及び投与方法に関連せず、ほぼ一定値を示した。乳児での安全性は確立されていないため、本剤投与時は授乳しないことが望ましい。

##### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

##### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>ラットに <sup>14</sup>C-オランザピンを単回経口投与し、放射活性物質の分布を調べたところ、投与後まもなく消化管に高濃度に分布し、次いで肝臓、肺、腎臓、脾臓などの血流量の多い臓器に高濃度に分布した。ハーパー腺、下垂体、骨髄、副腎及び顎下腺においても高濃度の放射活性物質が検出され

た。

(6) 血漿蛋白結合率

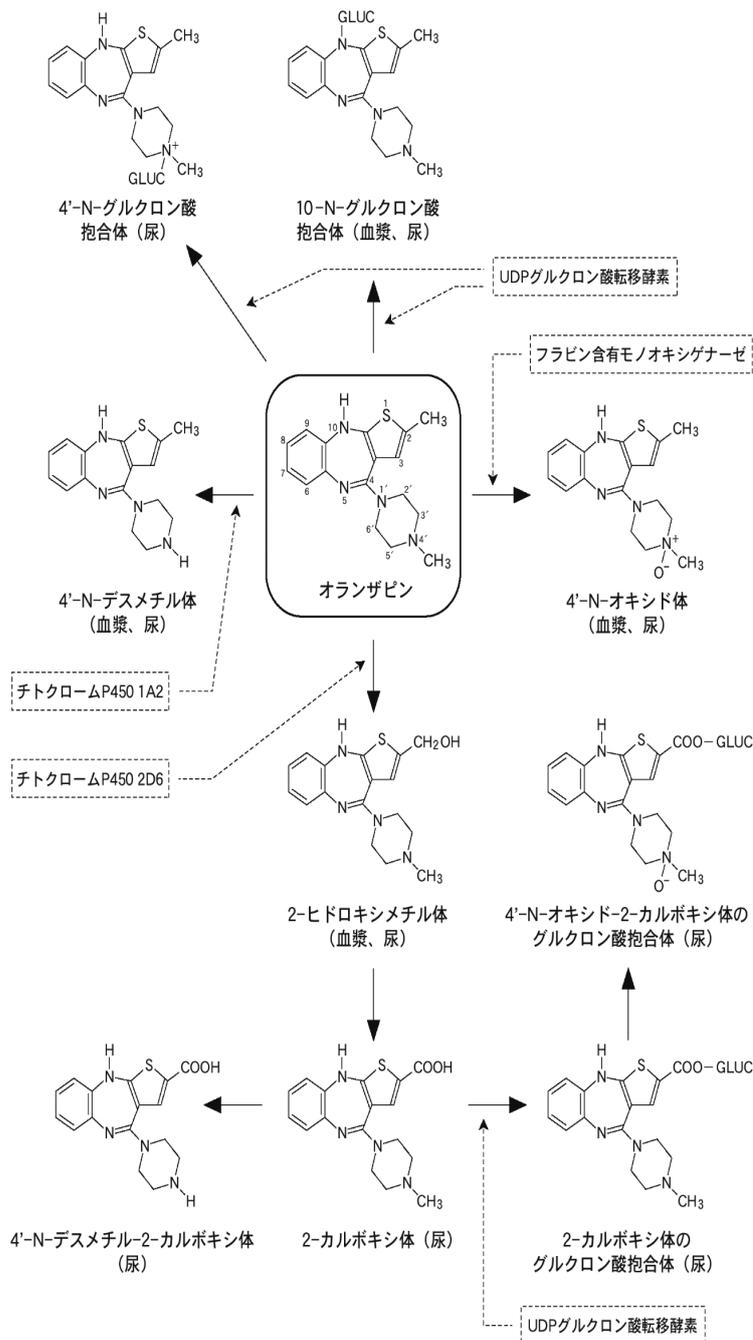
約 93% (*in vitro*; ヒト血漿、超遠心法)。特にアルブミンと  $\alpha_1$ -酸性糖蛋白質に結合する。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

主に肝臓で代謝されると考えられる。ヒトにおいては 5 つの代謝経路が確認された。

オランザピン筋注投与後の血漿中及び尿中に認められた代謝物を比較すると、種類、生成比とも経口剤と類似しており、オランザピン筋注とオランザピン経口剤の代謝に、投与経路の違いによる顕著な差はなかった。



オランザピンの代謝経路

## (2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

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<sup>60)</sup>。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-デスメチル体は 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。

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

## (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

健康外国人 6 例に <sup>14</sup>C-オランザピンカプセル (12.5 mg、3.7×10<sup>6</sup>Bq (100µ Ci)) を単回投与した場合、9 つの代謝物が血漿中、尿中で確認された。最も多かった代謝物は 10-N-グルクロン酸抱合体であり、他の主な代謝物は 4'-N-デスメチル体、4'-N-オキシド体及び 2-ヒドロキシメチル体とその二次代謝物であり、外国人患者 108 例にオランザピン経口剤を反復投与し、血漿中未変化体及び主要代謝物の比について検討を行ったところ、未変化体、10-N-グルクロン酸抱合体及び 4'-N-デスメチル体の血漿中濃度は 100 : 44 : 31 であった。これらの代謝物の活性は極めて低かった。

また、日本人患者 12 例にオランザピン経口剤 5~15 mg を連続経口投与し、定常状態の血漿中及び尿中代謝物について検討を行った。血漿中及び尿中から 5 種類の代謝物が検出され、日本人患者の主要な代謝物は外国人健康者と同じであった。

## 7. 排泄

該当資料なし

<参考> イヌに <sup>14</sup>C-オランザピン (5 mg/kg) を単回筋肉内投与したとき、投与 168 時間後までの尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の 46.1%及び 42.2%が排泄された。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

腹膜透析：該当資料なし

血液透析：オランザピン経口剤投与にて、オランザピンは血液透析によって除去されなかった<sup>42)</sup>。

直接血液灌流：該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### ① 腎機能低下患者 (経口剤、外国人データ)

被験者 16 例 (男女各 8 例) に、オランザピンカプセル\* 5 mg を単回経口投与した。被験者の腎機能はクレアチニンクリアランス (CLcr) を基に分類、評価した。オランザピンの薬物動態は腎機能低下被験者と正常被験者で大きな差は認められなかった<sup>42)</sup>。

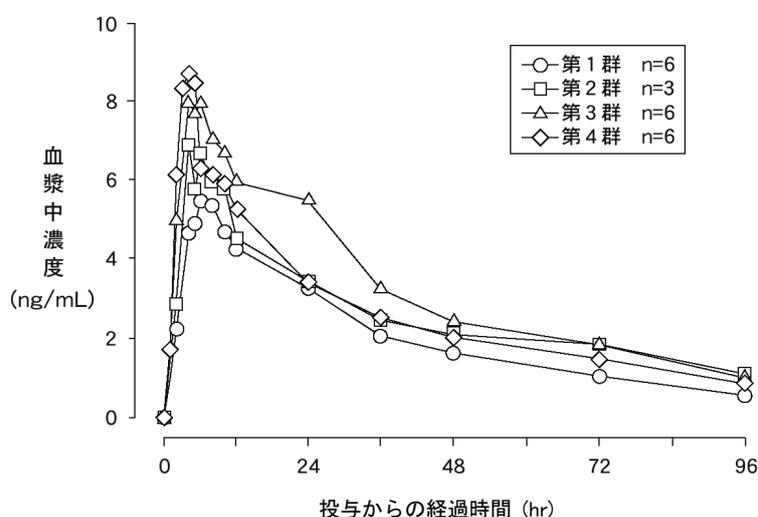
血漿中オランザピン濃度は、液体クロマトグラフィー/EC 検出器により測定した。

\*：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 5 mg とオランザピン錠 (普通錠) 5 mg は生物学的に同等であることが確認されている。

腎機能低下患者におけるオランザピンカプセル\* 投与時の薬物動態パラメータ (経口剤、外国人)

	CLcr (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	CLp/F (L/hr)	Vd/F (L)	t <sub>1/2</sub> (hr)
第1群： 腎機能正常 (n=6)	>90	5.93±1.91	6.2±1.6	25.0±10.2	1119±341	32.3±5.7
第2群： 軽～中等度の腎機能不全 (n=3)	10～49	7.21±2.85	6.0±3.5	15.5±4.6	1180±316	53.4±9.9
第3群： 高度な腎機能不全 (n=6)	<10 (血液透析後に投与)	8.18±4.50	5.2±1.0	21.2±12.6	1057±505	37.7±7.7
第4群： 高度な腎機能不全 (n=6)	<10 (血液透析前に投与)	9.53±3.08	4.2±1.0	21.3±9.7	1019±344	35.8±8.0

(平均値±標準偏差)



腎機能低下患者における血漿中濃度推移 (経口剤、外国人)

② 肝機能低下患者 (経口剤、外国人データ)

肝機能が低下した患者 8 例、肝機能が正常な被験者 4 例に、2.5、5 又は 7.5 mg のオランザピン錠 (普通錠) 又はオランザピンカプセル\* を単回経口投与し、薬物動態を比較した。肝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<sup>42)</sup>。

なお、肝機能低下は、クレアチニンクリアランス、及び、ビリルビン、プロトロンビン時間、血清アルブミン、腹水症により定義した。

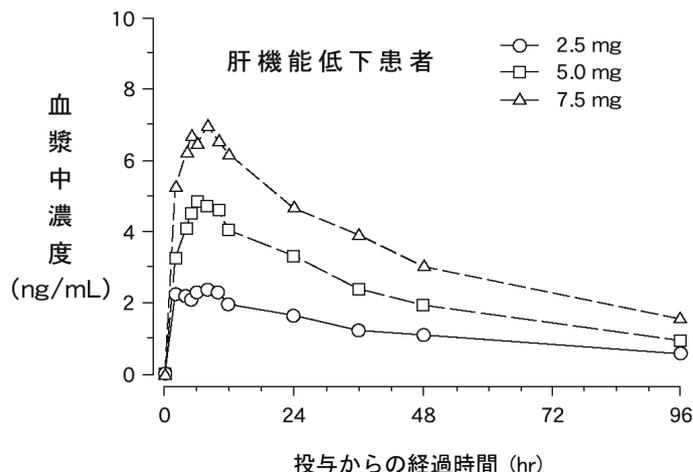
血漿中オランザピン濃度は、液体クロマトグラフィー/EC 検出器により測定した。

\*：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 5 mg とオランザピン錠 (普通錠) 5 mg は生物学的に同等であることが確認されている。

肝機能低下患者及び正常被験者におけるオランザピン錠又はオランザピンカプセル\* 投与時の薬物動態パラメータ (経口剤、外国人)

パラメータ	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CLp (L/hr)	Vd (L)	Vd <sub>ss</sub> (L)
肝機能低下患者	7.0	41.9	18.1	1100	1084
正常被験者	7.0	47.2	14.8	1074	1042

(平均値)



肝機能低下患者における血漿中濃度推移（経口剤、外国人）

③ 高齢者における単回投与（経口剤、外国人データ）

高齢者 16 例（65～79 歳）と非高齢者 8 例（20～41 歳）の健康外国人に、2.5、5、7.5 又は 10 mg のオランザピンカプセル\*を単回経口投与し、薬物動態を比較した。高齢者は低いクリアランスと長い消失半減期を示す傾向が認められた。

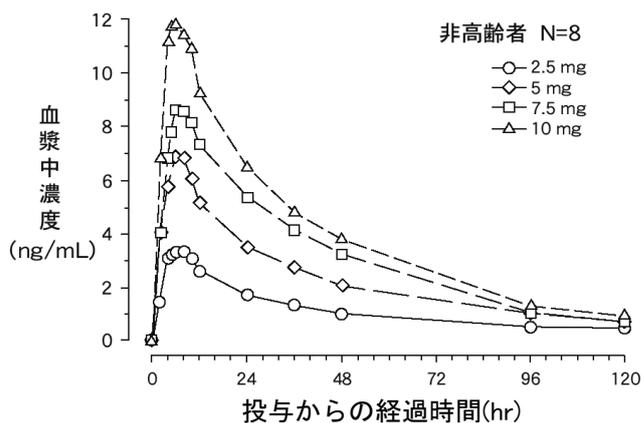
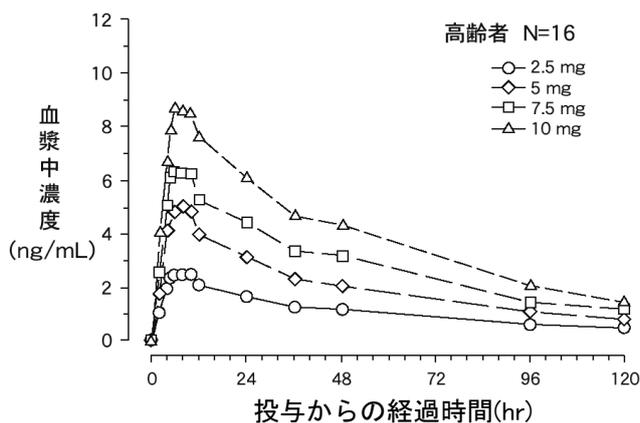
血漿中オランザピン濃度は、液体クロマトグラフィー/EC 検出器により測定した。

\*：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 5 mg とオランザピン錠（普通錠）5 mg は生物学的に同等であることが確認されている。

高齢者及び非高齢者におけるオランザピンカプセル\* 単回投与時の薬物動態パラメータ（経口剤、外国人）

	$t_{1/2}$ (hr)	MRT (hr)	$T_{max}$ (hr)
非高齢者	33.8	46.9	6.13
高齢者	51.8	72.7	7.60
%差	53%	55%	24%

(平均値)



高齢者及び非高齢者におけるオランザピンカプセル\* 単回投与時の血漿中濃度推移（経口剤、外国人）

④ 高齢者における反復投与（経口剤、外国人データ）

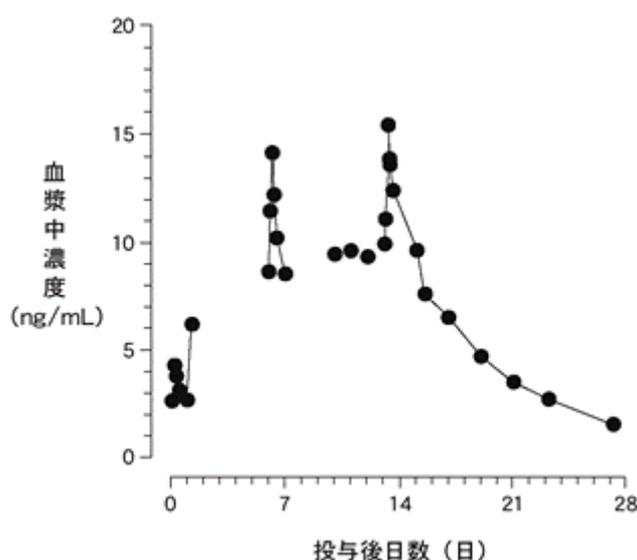
高齢（66～78歳）の健康外国人8例に、オランザピンカプセル\* 5mgを14日間、1日1回投与した。高齢者の血中濃度は投与7日目に定常状態に到達し、その血中濃度は単回投与時の約3倍であった。この結果は非高齢者の反復投与試験（外国人）の結果と同じであった。高齢者の消失半減期は非高齢者に比し延長していた。

血漿中オランザピン濃度は、液体クロマトグラフィー/EC検出器により測定した。

\*：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とオランザピン錠（普通錠）5mgは生物学的に同等であることが確認されている。

高齢者におけるオランザピンカプセル\* 反復投与時の薬物動態パラメータ（経口剤、外国人）

薬物動態パラメータ	$t_{1/2}$ (hr)	CLp (L/hr)	Vdss (L/kg)	MRT (hr)
平均値±標準偏差	58.5±6.7	19.4±6.7	21.3±5.8	78.6±13.5
範囲	49.7～66.8	10.0～31.6	13.1～29.9	63.4～94.3



高齢者におけるオランザピンカプセル\* 反復投与時の血漿中濃度推移（経口剤、外国人）

11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

1.1 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、投与前に血糖値の測定等を行い、糖尿病又はその既往のある患者あるいはその危険因子を有する患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は投与しないこと。また、投与前に血糖値の測定等が困難な場合には、投与後に血糖値をモニタリングするなど観察を十分に行うこと。[11.1.1 参照]

1.2 投与にあたっては、可能な限り投与前に、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すること。また、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、直ちに医師の診察を受けるよう、指導すること。[8.1、8.3、9.1.1、11.1.1 参照]

(解説)

1.1 本剤は緊急を要する場合に使用する薬剤であり、投与期間は短期間ではあるが、オランザピンとして本剤でもオランザピン経口剤と同様のリスクが否定できないことから、オランザピン経口剤に関する厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知<sup>61)</sup>を基に、本項目を設定した。オランザピン経口剤の国内市販後においてオランザピン経口剤との関連性が否定できない重篤な有害事象として、高血糖、糖尿病、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重篤な副作用が報告されている。このうち死亡例は、オランザピン経口剤投与前に糖尿病と診断されていたか、あるいは糖尿病の危険因子(肥満、家族歴など)を有していた。死亡例に共通するのは、比較的若年男性(20~30歳代)であったこと、肥満が認められていたこと、清涼飲料水の多飲が認められたこと、及びオランザピン経口剤に加え、他の抗精神病薬が投与されていたことなどである。これらの臨床経過はペットボトル症候群<sup>62)</sup>に類似している。高血糖あるいは糖尿病が認められた場合は、適切な処置を速やかに行うことが重要であると考えられる。口渇、多飲、多尿、頻尿等の高血糖の症状が認められた場合には、必要に応じ、血糖値及びその他の臨床的に必要な検査を実施することが適切であると考えられる。したがって、本剤投与前には血糖値の測定等を行い、糖尿病又はその既往のある患者あるいはその危険因子を有する患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は投与しないこと。また、投与前に血糖値の測定等が困難な場合には、投与後に血糖値をモニタリングするなど観察を十分に行うこと。

1.2 投与にあたっては、可能な限り投与前に、患者及びその家族に対し、高血糖の発現を早期に発見するため、以下の点を説明及び指導すること<sup>61)</sup>。

- ・オランザピンの投与により高血糖、糖尿病性ケトアシドーシスあるいは糖尿病性昏睡等の重篤な副作用が発現し、死亡に至る場合があること。
- ・口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状が認められた場合には、高血糖が発現している可能性が考えられること
- ・上記の異常な症状を認めた場合には、直ちに医師の診察を受けること。

(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.1 及び 8.3」及び「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照)

## 2. 禁忌内容とその理由

### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 昏睡状態の患者 [昏睡状態を悪化させるおそれがある。]
- 2.2 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。]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.4 アドレナリンを投与中の患者 (アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く) [10.1、13.2 参照]

(解説)

- 2.1 昏睡状態の患者に本剤を投与すると、昏睡状態を悪化させる可能性があるため設定した。  
本剤における承認時までの国内臨床試験の安全性評価対象 234 例中 (5 試験の併合解析)、傾眠 12 例 (5.1%) に認められるなど中枢神経抑制性の副作用が認められている。  
また、オランザピン経口剤における統合失調症承認時の国内臨床試験の安全性評価対象 580 例中、眠気が 97 例 (16.7%) に認められている。  
したがって、昏睡状態の患者に本剤を投与すると、昏睡状態を悪化させる可能性があるため設定した。
- 2.2 オランザピンには、中枢神経抑制作用が認められているため、バルビツール酸誘導体などの中枢神経抑制剤と本剤を併用することにより、中枢神経抑制作用が増強される可能性があり、中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者には投与しないこと。
- 2.3 一般に過去に本剤の成分に対し過敏症を発現した場合、本剤の再投与によりさらに重篤な過敏症状を発現する可能性があることから設定した。
- 2.4 オランザピンの  $\alpha$  受容体遮断作用によりアドレナリンの  $\beta$  受容体刺激作用が優位となり、血圧降下が発現するおそれがあるため設定した。(「Ⅷ. 7. (1) 併用禁忌とその理由 10.1」の項参照)

## 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

## 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

## 5. 重要な基本的注意とその理由

### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 オランザピンの投与により、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、口渇、多飲、多尿、頻尿等の高血糖症状に注意するとともに、血糖値をモニタリングするなど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ため、注意すること。 [1.2、8.3、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 オランザピンの投与により、低血糖があらわれることがあるため、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、血糖値をモニタリングするなど観察を十分に行うこと。 [8.3、11.1.2 参照]
- 8.3 本剤の投与に際し、可能な限り投与前に、上記 8.1 及び 8.2 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、医師の診察を受けるよう、指導すること。 [1.2、8.1、8.2、9.1.1、11.1.1、11.1.2 参照]
- 8.4 非経口ベンゾジアゼピン製剤との併用投与は、過鎮静や心肺機能抑制を来すおそれがあるため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は併用しないこと。やむを得ず併用する場合には、本剤の投与と十分な間隔をあげ、患者の状態を十分に観察すること。本剤と非経口ベンゾジアゼピン製剤との併用投与後の死亡例が報告されている。 [10.2 参照]
- 8.5 めまい、起立性低血圧、徐脈、低換気が認められることがあるため、これらの徴候があらわれた場合には、横臥位にさせ、観察を十分に行うこと。 [9.1.2、10.2 参照]
- 8.6 本剤投与後に抗精神病薬を投与する場合には、適切な投与間隔をあげ、投与後は患者の状態を十分に観察すること。

- 8.7 オランザピン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。
- 8.8 オランザピン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。
- 8.9 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、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。

(解説)

- 8.1 「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由 1.2」、 「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1」及び「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照
- 8.2 非定型抗精神病薬において低血糖が報告されており、オランザピン経口剤についても自発・調査等を含む国内市販後副作用集積データ(適応疾患を問わない)で低血糖に関連する事象が報告されている。したがって、本剤を投与している患者でも、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に十分な注意が必要である。(「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.3」及び「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.2」の項参照)
- 8.3 「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由 1.2」、 「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.1 及び 8.2」、 「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1」及び「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1 及び 11.1.2」の項参照。
- 8.4 「Ⅷ. 7. (2)併用注意とその理由」の項参照。
- 8.5 「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.2」及び「Ⅷ. 7. (2)併用注意とその理由」の項参照。
- 8.6 体系的な切り替え方法は確立していないが、経口投与による治療が可能となり次第速やかに本剤投与を終了し、経口抗精神病薬に切り替えること。なお、臨床経験から患者の様態を見極め、経口抗精神病薬の用量を判断すること。本剤の国内プラセボ対照臨床試験 3 試験<sup>1)6)7)</sup>では、試験中止例で安全性観察期間中の有害事象及び抗精神病薬を含む併用薬剤の情報を収集した。結果、本剤群 193 例中 34 例が治験を中止し、23 例で安全性観察期間中に経口抗精神病薬が投与された。安全性観察期間中、オランザピン経口剤を含む経口抗精神病薬投与後に新たな有害事象を発現した症例は 1 例(軽度の嘔吐、本剤初回投与後 28.0 時間に発現し、30 分後に消失)のみだった。また、外国プラセボ及びハロペリドール対照臨床試験(HGHB 試験)<sup>13)</sup>では、本剤群に割りつけられた患者は、本剤投与翌日(あるいは 24 時間)以降 4 日間オランザピン経口剤を投与された。オランザピン経口剤の投与期間中に認められた有害事象はオランザピン経口剤で一般的に認められるものであり、特に頻度が高い有害事象はなかった。更に、オランザピン経口剤への切り替えにより統合失調症の精神運動興奮の再燃・悪化は認められなかった。
- 8.7 オランザピンを含めた非定型抗精神病薬及び定型抗精神病薬とこれら薬剤の治療中の体重増加とは関連があると考えられている<sup>63)</sup>。過度な体重増加を来すと、肥満がリスクファクターとなる種々の疾患(糖尿病、心血管系疾患など)の症状の悪化あるいは発症のリスクが増大するので、食事療法並びに運動療法を試み、過度な体重増加を来さないよう注意が必要である。
- オランザピン経口剤においては、以下(イ、ロ)のような体重増加についての報告がなされている。
- イ. オランザピン経口剤における統合失調症承認時の国内臨床試験の安全性評価対象 580 例中 95 例(16.4%)に体重増加が認められている。体重の平均変化量は、本剤治療 6 週時点で 1.00 kg、16 週時点で 2.15 kg、20 週時点で 3.21 kg と比較的急速な増加を示した。その後の増加はやや緩やかとなり、52 週時点の体重の平均変化量は 4.30 kg であった。なお、52 週時点で 20 kg 以上の体重増加を示した患者の割合は 3%であった<sup>64)</sup>。オランザピン経口剤の国内の統合失調症に対する特定使用成績調査(ジプレキサ特別調査:安全性評価対象症例 3753 例)において、322 件(8.58%)の体重増加の副作用が報告されている。投与開始時及び投与 12 ヶ月後の体重(平均値±標準偏差)は、それぞれ 58.9±12.0 kg (1429 例)及び 61.0±12.3 kg (810 例)と投与後の有意な体重増加を示した<sup>65)</sup>。
- ロ. 統合失調症の場合、悪化時に拒食や食事量の減少により体重が減少し、症状の改善とともに体重増加が認められる場合がある<sup>66)</sup>。オランザピン経口剤の統合失調症承認時の国内臨床試験において、投与開始時から最終観察時までの体重変化量は BMI<sup>注)</sup>が 23 kg/m<sup>2</sup>未満の患者において最も大きく、また体重増加が報告された患者の約 8 割で中等度以上の症状の改善が認められたことから、治療効果による体重の正常化を反映している可能性も考えられた。
- 注) BMI (body mass index) : 体重 (kg) / (身長(m))<sup>2</sup>
- 8.8 オランザピンはドパミン受容体遮断作用を有する<sup>33)</sup>ため、制吐作用を示す可能性がある。そのため、他の薬剤による中毒状態にある患者、腸閉塞のある患者、あるいは脳腫瘍の患者等において嘔吐症状

が顕われなくなることがあり、これらの発現を見逃してしまう可能性がある。したがって、本剤を服用している患者では、十分な注意が必要である。

- 8.9 オランザピンは中枢神経抑制作用を有するため、特に治療の初期に傾眠や精神機能・運動機能の低下を来す可能性がある。したがって、高所での作業、危険を伴う機械の操作等には従事させないよう十分な注意が必要である。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1)合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者、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

[1.2、8.1、8.3、11.1.1 参照]

##### 9.1.2 重篤な心血管疾患を有する患者

低血圧、徐脈、低換気が認められることがある。 [8.5 参照]

##### 9.1.3 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。

##### 9.1.4 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。

##### 9.1.5 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。 [9.8 参照]

##### 9.1.6 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

[11.1.10 参照]

#### (解説)

- 9.1.1 本剤は、急激な精神運動興奮等で緊急を要する場合に用いる薬剤で、経口剤への切り替えが可能となった時点で本剤を中止することとなっている。  
本剤における承認時までの国内臨床試験の安全性評価対象 234 例中 (5 試験の併合解析)、オランザピン筋注群に認められた血糖関連の副作用は、尿中ブドウ糖陽性 1 例 (0.4%) 及びケトン尿 1 例 (0.4%) であった。なお、国内臨床試験では、本剤投与群において糖尿病の既往又は合併症を有する患者が 5 例登録されたが、これらの患者において高血糖に関連する副作用の発現は認められなかった。しかしながら、投与前に糖尿病であった患者に対してオランザピン経口剤を投与中に重篤な高血糖を発現した症例が認められており、本剤の使用状況においても糖尿病又はその既往のある患者あるいはその危険因子を有する患者への本剤の投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限定されている。  
なお、オランザピン経口剤への切り替えに際しては、オランザピン経口剤の添付文書を参照とすること (オランザピン経口剤において「糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者」は禁忌である)。(「VIII. 1. 警告内容とその理由 1.2」及び「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照)
- 9.1.2 抗精神病薬は血管平滑筋に存在する  $\alpha_1$  (主に  $\alpha_{1B}$ ) 受容体を阻害することにより、血管平滑筋の緊張を低下させ、起立時の血圧低下を引き起こし、高頻度に起立性低血圧を呈するとされている<sup>67)</sup> オランザピンは  $\alpha_1$  アドレナリン受容体遮断作用を有するため<sup>26)</sup>、末梢血管の拡張を来し血圧低下を示す可能性がある。そのため、起立性低血圧、めまい、反射性頻脈などの症状があらわれることがある。
- 9.1.3 オランザピンは、マウスを用いた行動薬理学的試験によって、弱い抗コリン作用を示すことが明らかにされている (2.5~10 mg/kg p.o.)<sup>33)</sup>。その作用はセロトニン受容体遮断作用やドパミン受容体遮断作用に比べて弱く<sup>33) 68) 69) 70)</sup>、臨床使用時に問題となるような強い作用は示さないと考えられる。しかしながら、以下のような抗コリン作用に基づく可能性のある副作用が認められている。本剤における承認時までの国内臨床試験の安全性評価対象 234 例中 (5 試験の併合解析)、口渇 3 例 (1.3%) が認められている。オランザピン経口剤における統合失調症承認時の国内臨床試験の安全性評価対象 580 例中、排尿障害 13 例(2.2%)、便秘 43 例(7.4%)及び口渇 42 例 (7.2%) が認められている。したがって、抗コリン作用により症状の悪化する可能性のある尿閉、麻痺性イレウス、閉塞隅角緑内

障のある患者には慎重に投与する必要がある。

- 9.1.4 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には痙攣閾値を低下させることがあるので慎重に投与する必要がある。
- 9.1.5 オランザピン経口剤の薬物動態試験として、性差、喫煙、年齢、人種差等の背景因子の影響を検討したところ、女性、非喫煙者、及び高齢者でオランザピンのクリアランスが低いことが確認されている。また、オランザピンの消失過程は投与経路によらず、同様であることから、本剤においてもクリアランス低下の影響は同様であると考えられる。オランザピン経口剤の統合失調症の国内臨床試験成績及び外国での使用実績から、これらの要因を 2 つ以上併せ持つ患者の場合、オランザピンのクリアランスが低下しオランザピンの血中濃度が増加する可能性が考えられる。このような患者に使用する場合には臨床症状や副作用の発現を十分に観察し、慎重に投与を行う必要がある。
- 9.1.6 抗精神病薬の使用によって静脈血栓塞栓症事象のリスクが増加する可能性があるため<sup>71)</sup>、本剤を含む抗精神病薬を静脈血栓塞栓症事象の危険因子（不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等）を有する患者に投与する場合には、十分な注意が必要である。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.10」の項参照）

## (2)腎機能障害患者

設定されていない

## (3)肝機能障害患者

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 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。

（解説）

国内のオランザピン経口剤の統合失調症に対する特定使用成績調査（ジプレキサ特別調査：安全性評価対象症例 3753 例）における肝機能障害の有無別の副作用発現症例率は、肝機能障害あり群 44.6%（125 例/280 例）、なし群 37.97%（1318 例/3471 例）と肝機能障害あり群で有意に高くなった。

## (4)生殖能を有する者

設定されていない

## (5)妊婦

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

（解説）

オランザピン経口剤における国内及び外国の自発報告として、オランザピン経口剤を含む抗精神病薬を投与された婦人が出産した新生児において、薬物離脱症候群と関連する事象が報告されている。

なお、ラットに 18 mg/kg/日までの用量、ウサギに 30 mg/kg/日までの用量を器官形成期に投与した生殖毒性試験において、催奇形性を示す所見は観察されていない。（IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）オランザピン経口剤における胎盤通過性については、「VII. 5. (2) 血液－胎盤関門通過性」の項参照。

## (6)授乳婦

### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中への移行が報告されている。

（解説）

外国人の授乳中女性を対象とした、オランザピン経口剤における薬物動態臨床試験において、ヒト母乳中への移行が確認されている。（「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）

## (7)小児等

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児（15歳未満）を対象とした臨床試験は実施されておらず、安全性は確立していない。

## (8)高齢者

### 9.8 高齢者

2.5～5 mg の少量での投与等を検討し、投与以降は患者の状態を十分に観察すること。また、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、特に注意すること。高齢者では、一般的に生理機能が低下しており、オランザピンのクリアランスが低下する可能性がある。  
[9.1.5 参照]

(解説)

高齢者は一般的に生理機能が低下しており、オランザピンのクリアランスが低下する可能性がある。そのため、2.5～5 mg の少量での投与等を検討し、投与以降は患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。特に、高齢者や本剤のクリアランスを低下させる他の要因（女性、非喫煙者等）を併せ持つ高齢者では注意すること。

なお、本剤の国内臨床試験において、高齢者（65歳以上）は除外されているが、外国プラセボ対照臨床試験2試験（HGHV試験<sup>8)</sup>、HGHB試験<sup>11) 12)</sup>の本剤投与患者群の高齢者（65歳以上）の患者では、治療下有害事象の発現は認められなかった。

## 7. 相互作用

### 10. 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。  
[16.4.1 参照]

(解説)

薬物相互作用に関する注意喚起の一環として、代謝酵素の分子種等相互作用に関連する事項を記載している。

オランザピンの代謝に関与する肝薬物代謝酵素の分子種としては CYP1A2 及び CYP2D6 が示されているが、これらの肝薬物代謝酵素に影響する薬剤と併用した場合の、本剤の臨床的重要性は異なる。オランザピン経口剤の健康人を対象とした海外薬物動態試験において、CYP1A2 阻害作用を有するフルボキサミンとの併用によりオランザピンのクリアランスは低下し、血漿中濃度は上昇したことから<sup>72)</sup>、CYP1A2 を阻害する薬剤と併用する場合は、オランザピンをより慎重に投与する必要がある。一方、CYP2D6 阻害作用を有するフルオキサセチン（本邦未承認）と併用した場合、クリアランスの低下及び血漿中濃度の増加はわずかであり、臨床的にはオランザピンの安全性と有効性に影響を与えるような差ではなかった。（「VI. 6. 代謝」の項参照）

### (1) 併用禁忌とその理由

#### 10.1 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 (アナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く) (ボスミン) [2.4、13.2参照]	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 $\alpha$ 、 $\beta$ -受容体の刺激剤であり、本剤の $\alpha$ -受容体遮断作用により $\beta$ -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。

(解説)

アドレナリンあるいはアドレナリン含有製剤との併用は行わないこと（アナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く）。

本剤はアドレナリン作動性  $\alpha_1$  受容体に対して比較的高い親和性を有し<sup>21)</sup>、 $\alpha_1$  受容体遮断作用を示すことが明らかにされている<sup>26)</sup>が、アドレナリン作動性  $\beta$  受容体に対しては、ほとんど親和性を示さない<sup>21)</sup>。アドレナリンはアドレナリン作動性  $\alpha$ 、 $\beta$  両受容体の刺激剤であり、本剤と併用すると、本剤の  $\alpha$  受容体遮断作用によりアドレナリンの  $\beta$  受容体刺激作用が優位となり、血圧降下が発現するおそれがある。

なお、平成 29 年度第 12 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会において、アドレナリンと  $\alpha$  受容体遮断作用を有する抗精神病薬の併用については、薬理的に血圧低下が起こるおそれがあるものの、アナフィラキシーは致死的な状態に至る可能性があり、迅速な救急処置としてアドレナリン投与が必要とされることから、アナフィラキシー治療時に患者の急な容態の変化にも対応できる体制下においてアドレナリンを使用することは、リスクを考慮しても許容できると判断されたため、アナフィラキシーの救急治療に使用する場合は除外とされた。

また、 $\alpha$  受容体遮断作用を有する抗精神病薬の使用上の注意において、アドレナリン含有歯科麻酔薬は併用時に薬理的に血圧低下（アドレナリン反転）が起こるおそれがあることから「併用禁忌」であったが、アドレナリン含有歯科麻酔薬の使用上の注意においては、 $\alpha$  受容体遮断作用を有する抗精神病薬を「併用注意」として注意喚起が行われており、双方の注意喚起レベルが異なっていた。このことから、注意喚起レベルについての検討が当局によって実施され、 $\alpha$  受容体遮断作用を有する抗精神病薬とアドレナリン含有歯科麻酔薬との併用に関する注意は、併用禁忌ではなく併用注意と改訂することが適切と判断されたため、2023 年 10 月に歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合は除外された。

## (2) 併用注意とその理由

10.2 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
非経口ベンゾジアゼピン製剤 フルニトラゼパム ジアゼパム ミダゾラム等 [8.4参照]	過鎮静や心肺機能抑制を来すおそれがあるので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は併用しないこと。やむを得ず併用する場合には、本剤の投与と十分な間隔をあげ、患者の状態を十分に観察すること。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体 経口ベンゾジアゼピン製剤等	適切な投与間隔をあげる、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。
低血圧、徐脈、呼吸抑制、中枢神経抑制を引き起こす薬剤 [8.5参照]	低血圧、徐脈、低換気が認められることがある。	併用によりこれらの事象のリスクが増加するおそれがある。
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あらわれることがある	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 [16.7.1参照]	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	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 [16.7.2参照]	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。
アドレナリン含有歯科麻酔剤 リドカイン・アドレナリン	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 $\alpha$ 、 $\beta$ -受容体の刺激剤であり、本剤の $\alpha$ -受容体遮断作用により $\beta$ -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おそれがある。

(解説)

- 非経口ベンゾジアゼピン製剤 (フルニトラゼパム、ジアゼパム、ミダゾラム等)  
非経口ベンゾジアゼピン製剤との併用について、本剤とロラゼパム筋注<sup>注)</sup>を併用した際の薬物相互作用を検討したところ、血漿中オランザピン、ロラゼパム及びロラゼパム代謝物 (抱合体) 濃度には、併用投与による顕著な影響はなく薬物動態学的相互作用は認められなかった。しかし、本剤とロラゼパム筋注併用時に傾眠持続時間が、本剤単剤投与時に比べ3.3時間、ロラゼパム筋注単剤投与時に比べ5.8時間遷延し、相加的な薬力学効果の増強が認められた<sup>49)</sup>。

ロラゼパム筋注<sup>注)</sup>との相互作用<sup>49)</sup>

対 象	21-40歳の健常外国人15名 (男性4名、女性11名)					
方 法	4期非盲検試験 (導入期+非盲検3期クロスオーバー試験) 導入期にオランザピン筋注2.5mgを投与後、被験者を3系列に無作為に割付け、オランザピン筋注5.0mg単独投与、ロラゼパム筋注2.0mg単独投与又はオランザピン筋注5.0mg/ロラゼパム筋注2.0mg併用投与のいずれかを3期で行った。なおオランザピン筋注とロラゼパム筋注を併用投与する場合は、常にロラゼパム筋注をオランザピン筋注投与1時間後に投与した。					
結 果	オランザピン筋注単独投与時及びロラゼパム筋注併用投与時の、血漿中オランザピン濃度推移は類似しており、薬物動態パラメータに統計学的に有意な差は認められず、ロラゼパム筋注はオランザピン筋注の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。 しかし、本剤とロラゼパム筋注併用時に傾眠持続時間が、本剤単剤投与時に比べ3.3時間、ロラゼパム筋注単剤投与時に比べ5.8時間遷延し、相加的な薬力学効果の増強が認められました。  本剤単独投与時及びロラゼパム筋注併用時のオランザピン薬物動態パラメータ					
		$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$CLp/F$ (L/hr)
	オランザピン単独	11.5	0.7	33.1	259	23.0
	ロラゼパム併用	9.3	1.1	32.0	232	23.9
	(C <sub>max</sub> : 最高血漿中濃度、T <sub>max</sub> : 最高血漿中濃度到達時間、t <sub>1/2</sub> : 消失半減期、AUC: 血漿中濃度時間曲線下面積、CLp/F: 血漿クリアランス)					

注) 本邦未承認剤形

更に、外国での市販後の自発報告において、本剤と非経口ベンゾジアゼピン製剤との併用例において、投与後に、非常にまれだが死亡例が報告されている。外国市販後の2004年1月1日から2005年9月30日において、激越の症状を有する患者に本剤を投与し、報告された症例を分析した結果<sup>73)</sup>、ベンゾジアゼピン系製剤投与の有無情報があつた症例(97例)のうち、非致死症例85.7%(24/28例)及び致死症例の51.7%(15/29例)がベンゾジアゼピン系製剤(経口剤及び非経口剤)との併用によるものであつた。全ての致死症例のうち最も多く見られた事象は心臓系(12/29例、41.4%)、血管系(10/29例、34.5%)、呼吸器系(4/29例、13.8%)であつた。また、2011年3月末時点における外国市販後安全性データの検討においては、本剤と関連が否定できない致死例のうちの58%がベンゾジアゼピン系製剤(経口剤又は非経口剤)の投与歴を有している、又は投与を受けていた。これらベンゾジアゼピン系製剤投与致死例の45%が非経口ベンゾジアゼピン系製剤が投与されていた。また、25%が本剤と同タイミングでベンゾジアゼピン系製剤が投与されていた。主に使用されていたのは、クロナゼパム、ジアゼパム、ロラゼパム及びミダゾラムであつた。

非経口ベンゾジアゼピン製剤との併用は、潜在的に過鎮静や心肺機能低下を起こすリスクを上昇させる恐れがあるため、本剤との併用は推奨されない。患者が非経口ベンゾジアゼピン製剤による治療を受けている場合、本剤を投与する際には患者の臨床状態を慎重に評価し、患者に過鎮静や心肺機能低下が発現しないよう厳重に監視すること。

- 中枢神経抑制剤（バルビツール酸誘導体、経口ベンゾジアゼピン製剤等）  
オランザピンには、中枢神経抑制作用が認められているため、バルビツール酸誘導体や経口ベンゾジアゼピン製剤などの中枢神経抑制剤と本剤を併用することにより、中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。
- 低血圧、徐脈、呼吸抑制、中枢神経抑制を引き起こす薬剤  
オランザピンは  $\alpha_1$  アドレナリン受容体遮断作用を有するため<sup>26)</sup>、末梢血管の拡張を来し血圧低下を示す可能性がある。低血圧、徐脈、呼吸抑制、中枢神経抑制を引き起こす薬剤との併用により、低血圧、徐脈、低喚起のリスクが増強するおそれがある。
- アルコール  
オランザピンには、中枢神経抑制作用が認められているため、本剤の投与を受けた患者がアルコールを摂取した場合、中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。
- 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）  
オランザピンは、ムスカリン性アセチルコリン受容体に対して弱い遮断作用を示す<sup>26)</sup><sup>33)</sup>。そのため、抗コリン作用を有する薬剤との併用により抗コリン作用が増強され、尿管・膀胱の収縮抑制、消化管運動の抑制を引き起こし、排尿障害、便秘、眼圧上昇などの副作用が発現しやすくなる可能性がある。
- ドパミン作動薬、レボドパ製剤  
オランザピンは、ドパミン受容体に対して高い親和性を有し<sup>21)</sup>、ドパミン受容体遮断作用を示す<sup>33)</sup>ことが認められている。そのため、ドパミン作動薬やレボドパ製剤と併用することにより、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可能性がある。
- フルボキサミン、シプロフロキサシン  
オランザピンの代謝には CYP1A2 が関与することが示されており、CYP1A2 を阻害することが知られているフルボキサミン（経口剤）とオランザピン経口剤の併用により、オランザピンのクリアランスが低下し、血漿中オランザピン濃度が上昇するとされ<sup>72)</sup>、シプロフロキサシン（経口剤）とオランザピン経口剤の併用例で、血漿中オランザピン濃度が上昇した症例が報告されている<sup>74)</sup>。したがって、これらの薬剤と併用する場合には注意が必要である。
- カルバマゼピン、オメプラゾール、リファンピシン  
オランザピンの代謝には CYP1A2 が関与することが示されており、CYP1A2 を誘導することが知られているカルバマゼピン（経口剤）<sup>75)</sup>とオランザピン経口剤の併用により、オランザピンのクリアランスが上昇し、血漿中オランザピン濃度が低下する。また、カルバマゼピン（経口剤）とオランザピン経口剤の併用例で、カルバマゼピンの投与を中止したことによりクリアランスが低下し、血漿中オランザピン濃度が上昇した症例が報告されている<sup>76)</sup>。また、オメプラゾール<sup>75)</sup>及びリファンピシン<sup>77)</sup>も CYP1A2 を誘導することが知られており、これらの薬剤と本剤を併用することによって、本剤のクリアランスが上昇し、血漿中オランザピン濃度が低下する可能性がある。したがって、これらの CYP1A2 を誘導する薬剤と併用する場合には注意が必要である。
- 喫煙  
オランザピンの代謝には CYP1A2 が関与することが示されており、喫煙は CYP1A2 を誘導すると考えられている<sup>75)</sup><sup>78)</sup>。外国人健康成人を対象として本剤の薬物動態パラメータに対する喫煙の影響を検討したところ、喫煙者では、本剤投与後消失半減期( $t_{1/2}$ )及び平均滞留時間 (MRT) の短縮、血漿中クリアランス (CL<sub>p</sub>/F) の上昇が認められ、筋注後のオランザピン薬物動態への影響は経口剤と同程度であった。  
また、オランザピン経口剤の国内外の臨床試験において薬物動態に対する喫煙の影響を検討したところ、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 35% 高くなることが示されている。
- アドレナリン含有歯科麻酔剤（リドカイン・アドレナリン）  
オランザピンは  $\alpha_1$  アドレナリン受容体遮断作用を有するため、アドレナリン作動性  $\alpha$ 、 $\beta$  両受容体の刺激剤であるアドレナリンと併用した場合、アドレナリンの  $\beta$  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おそれがある。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用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。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 高血糖(頻度不明)、糖尿病性ケトアシドーシス(頻度不明)、糖尿病性昏睡(頻度不明)

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。[1.1、1.2、8.1、8.3、9.1.1 参照]

###### 11.1.2 低血糖(頻度不明)

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。[8.2、8.3 参照]

###### 11.1.3 悪性症候群(Syndrome malin)(頻度不明)

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。

###### 11.1.4 肝機能障害、黄疸(頻度不明)

AST、ALT、 $\gamma$ -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。

###### 11.1.5 痙攣(頻度不明)

痙攣(強直間代性、部分発作、ミオクロヌス発作等)があらわれることがある。

###### 11.1.6 遅発性ジスキネジア(頻度不明)

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。

###### 11.1.7 横紋筋融解症(頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK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。

###### 11.1.8 麻痺性イレウス(頻度不明)

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。

###### 11.1.9 無顆粒球症、白血球減少(頻度不明)

###### 11.1.10 肺塞栓症、深部静脈血栓症(頻度不明)

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。[9.1.6 参照]

###### 11.1.11 薬剤性過敏症候群(頻度不明)

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。

- 11.1.1 高血糖が示唆される症状(口渇、多飲、多尿、頻尿等)が本剤投与中に認められた場合には、血糖値を測定し、糖尿病の有無を診断すべきである。血糖値の測定の必要性及び頻度については、他の臨床検査と同様、患者の臨床状態に応じて決定する。糖尿病、糖尿病の既往歴がある、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がある場合は、血糖値や臨床症状を観察し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断させる場合以外は投与しないこと。糖尿病は、血糖値（空腹時が望ましい）、電解質、HbA1c 値、トリグリセリド値及びコレステロール値などの適切な臨床検査値に基づいた治療が必要である。実際に糖尿病性昏睡あるいは糖尿病性ケトアシドーシスに至った場合には発現初期の適切な治療が予後を決定するため、投与を中止し、バイタルサインを確認し、血管を確保し、生理食塩水など、糖を含まない輸液で維持しながら、十分な治療のできる糖尿病専門医のいる医療機関に直ちに搬送する必要がある。

本剤における承認時までの国内臨床試験の安全性評価対象 234 例中（5 試験の併合解析）、血糖関連の副作用は尿中ブドウ糖陽性 1 例（0.4%）、ケトン尿 1 例（0.4%）であった。

国内のオランザピン経口剤における統合失調症の特定使用成績調査（ジブレキサ特別調査：安全性評価対象症例 3,753 例）では、血糖関連の副作用が 3,735 例中 149 例（3.97%）に認められた。その内訳は糖尿病 13 件、インスリン非依存性糖尿病 1 件、耐糖能障害 2 件、高血糖 77 件、血中ブドウ糖増加 39 件、HbA1c 増加 7 件、尿中ブドウ糖陽性 23 件であった。糖尿病性ケトアシドーシスなどの急性代謝異常は認められなかったが、9 例の重篤な高血糖、糖尿病が報告された。血糖値の推移は、空腹時血糖及び随時血糖ともに各観察時期において投与開始時と比較して有意な増加は認められなかった。「正常型（糖尿病型、境界型のいずれでもない）」が「境界型（「空腹時血糖が 110 mg/dL 以上 126 mg/dL 未満」又は糖尿病型（「空腹時血糖が 126 mg/dL 以上」又は「随時血糖が 200 mg/dL 以上」）」へ移行した症例（223 例/1,389 例）では、オランザピン経口剤の開始年齢が高く、罹病期間が長い、高血圧の合併、高脂血症の合併、糖尿病のリスクファクターをもっている患者が多く認められた<sup>65</sup>。（「VIII. 1. 警告内容とその理由 1.1 及び 1.2」の項参照）

11.1.2 オランザピンが低血糖を引き起こす明確な機序は不明である。本剤における承認時までの国内臨床試験の安全性評価対象 234 例中（5 試験の併合解析）、低血糖に関連する副作用は報告されていない。なお、オランザピン経口剤の自発・調査等を含む国内市販後副作用集積データ（適応疾患を問わない）では、低血糖に関連する事象が報告されている。これらのうち、国内の安全性自発報告として、低血糖に関連する重篤な副作用が報告されている。

低血糖症状（脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等）が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行う必要がある。重篤症例ではブドウ糖の静注が必要となる場合もある。

11.1.3 本剤における承認時までの国内臨床試験の安全性評価対象 234 例中（5 試験の併合解析）、悪性症候群の報告はなかった。なお、国内外でオランザピン経口剤との関連性が疑われる悪性症候群が報告されており、発熱、意識障害、筋強剛等の錐体外路症状、発汗、頻脈等の症状があらわれた場合には、投薬を中止し、水分補給、体冷却などの全身管理を迅速に行うことが必要である。薬物療法として、ドパミン作動薬やダントロレンナトリウム（筋小胞体からの Ca 遊離を抑制する末梢筋弛緩薬）が用いられている。

11.1.4 本剤における承認時までの国内臨床試験の安全性評価対象 234 例中（5 試験の併合解析）、 $\gamma$ -GTP 上昇 1 例（0.4%）の肝機能値異常が認められている。

以下にオランザピン経口剤における国内臨床試験及び特定使用成績調査時の肝機能臨床検査値異常の発現頻度を示す。

統合失調症の国内臨床試験及び特定使用成績調査の安全性評価対象 7403 例中、AST（GOT）上昇が 73 例（0.99%）、ALT（GPT）上昇が 123 例（1.66%）、 $\gamma$ -GTP 上昇が 70 例（0.95%）等の肝機能臨床検査値異常が認められている（再審査期間終了時）。

オランザピンによる肝機能障害、黄疸の発現機序は不明だが、肝機能障害、黄疸が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置が必要である。

11.1.5 本剤における承認時までの国内臨床試験の安全性評価対象 234 例中（5 試験の併合解析）、痙攣の報告はなかった。なお、オランザピン経口剤における統合失調症承認時の国内臨床試験の安全性評価対象 580 例中、痙攣発作が 1 例、オランザピン経口剤における統合失調症の国内臨床試験及び特定使用成績調査では安全性評価対象 7,403 例中、痙攣 5 例（0.07%）が報告されている。

国内外でオランザピン経口剤との関連性が疑われる痙攣（強直間代性、部分発作、ミオクロス発作等）が報告されており、本剤投与により痙攣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必要がある。

11.1.6 遅発性ジスキネジアは、抗精神病薬の長期投与を受けている患者にあらわれる持続性の不随意運動の総称で、口周囲・顔面の異常運動が典型的な症状としてあられる<sup>79</sup>。

本剤における承認時までの国内臨床試験の安全性評価対象 234 例中（5 試験の併合解析）、遅発性

ジスキネジアの報告はなかった。なお、国内外でオランザピン経口剤との関連性が疑われる遅発性ジスキネジアの症例が報告されており、前治療薬投与時に遅発性ジスキネジアの既往がある例が多く、薬剤切り替えに伴い一過性に再発あるいは悪化する可能性も考えられる。遅発性ジスキネジアの徴候が認められた場合には、患者の状態に応じて減量あるいは投与中止、他の薬剤への変更等の処置が必要である。

- 11.1.7 本剤における承認時までの国内臨床試験の安全性評価対象 234 例中 (5 試験の併合解析)、横紋筋融解症の報告はなかった。なお、オランザピン経口剤における統合失調症の国内臨床試験及び特定使用成績調査の安全性評価対象症例 7,403 例において、横紋筋融解症 2 例 (0.03%) が報告されている。

国内外でオランザピン経口剤との関連性が疑われる横紋筋融解症が報告されており、筋肉痛、脱力感、CK 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、水分の補給、利尿薬の投与など適切な処置を行う必要がある。

- 11.1.8 本剤における承認時までの国内臨床試験の安全性評価対象 234 例中 (5 試験の併合解析)、麻痺性イレウスの報告はなかった。なお、オランザピン経口剤の自発・調査等を含む国内市販後副作用集積データ (適応疾患を問わない) では、国内製造販売後におけるイレウスに関連する重篤な副作用が報告されている。

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) 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必要がある。

- 11.1.9 オランザピンと同様のプロファイルを有するクロザピンでは、無顆粒球症が約 2% 程度発症するといわれている<sup>80)</sup>。その発現機序の詳細は不明だが、活性代謝物の白血球毒性が関与している可能性<sup>81) 82)</sup>などが示唆されている。

本剤における承認時までの国内臨床試験の安全性評価対象 234 例中 (5 試験の併合解析)、無顆粒球症、白血球減少はなかった。なお、オランザピン経口剤における統合失調症承認時の国内臨床試験では無顆粒球症の報告はなく、国内外の自発報告でオランザピン経口剤との関連性が疑われる無顆粒球症が報告されている。

無顆粒球症、白血球減少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必要がある。

- 11.1.10 2009 年 6 月に英国医薬品庁 (MHRA) は、抗精神病薬による静脈血栓塞栓症のリスク増加への関与の可能性についての見解を公表した<sup>71)</sup>。MHRA によると、1963 年 7 月から 2008 年 6 月までに Yellow Card Scheme (イエローカード副作用報告システム) を通じて集積したデータにおいて、抗精神病薬との関連性が疑われる深部静脈血栓症及び肺塞栓症 303 例が認められた。オランザピン経口剤も含む定型・非定型抗精神病薬との関連性が疑われる肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。MHRA のアドバイスに従い、EU では抗精神病薬の使用と静脈血栓塞栓症のリスク増加が関連している可能性、並びに抗精神病薬による治療前及び治療中は静脈血栓塞栓症のリスクファクターの確認を行い、予防策を講じるよう注意喚起している。

本剤における承認時までの国内臨床試験の安全性評価対象 234 例中 (5 試験の併合解析)、肺塞栓症、深部静脈血栓症の報告はなかった。なお、オランザピン経口剤の自発・調査等を含む国内市販後副作用集積データ (適応疾患を問わない) では、血栓塞栓症に関連する重篤な副作用が報告されている。

肺塞栓症、深部静脈血栓症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必要がある。

- 11.1.11 本剤における承認時までの臨床試験及びオランザピン経口剤の臨床試験で薬剤性過敏症候群は認められておらず、国内外の自発報告でオランザピン経口剤との関連性が疑われる薬剤性過敏症候群が報告されている。

薬剤性過敏症候群<sup>83)</sup>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必要がある。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
副作用分類	5%以上	1～5%	頻度不明
精神神経系	傾眠	浮動性めまい	健忘、下肢静止不能症候群、吃音
錐体外路症状			アカシジア
循環器		起立性低血圧	低血圧、頻脈、徐脈
消化器		口渇	食欲亢進、便秘、膵炎、腹部膨満、流涎過多
血液			白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、好酸球増加症
内分泌			プロラクチン上昇
肝臓			ALT上昇、AST上昇、Al-P上昇、総ビリルビン上昇、肝炎、 $\gamma$ -GTP上昇
泌尿器			尿失禁、尿閉
過敏症			発疹、光線過敏症、アレルギー反応
代謝異常			末梢性浮腫、尿糖、尿酸値上昇、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症
その他			体重増加、疲労、無力症、離脱反応、CK上昇、脱毛症、持続勃起症、関節痛、鼻出血、発熱

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査異常一覧表

	承認時までの状況	使用成績調査の累計
調査施設数	29	182
調査症例数	234	999
副作用等の発現症例数	36	19
副作用等の発現件数	55	26
副作用等の発現割合	15.4	1.9
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(割合(%))	
代謝および栄養障害	-	1 (0.1)
高血糖	-	1 (0.1)
精神障害	1 (0.4)	-
激越	1 (0.4)	-
神経系障害	22 (9.4)	11 (1.1)
アカシジア	-	3 (0.3)
浮動性めまい	5 (2.1)	1 (0.1)
薬物離脱性痙攣	1 (0.4)	-
構音障害	2 (0.9)	5 (0.5)
頭痛	4 (1.7)	-
傾眠	12 (5.1)	4 (0.4)
振戦	-	1 (0.1)
眼障害	1 (0.4)	-
複視	1 (0.4)	-
心臓障害	2 (0.9)	-
頻脈	2 (0.9)	-
血管障害	4 (1.7)	-
低血圧	1 (0.4)	-
起立性低血圧	2 (0.9)	-
ほてり	1 (0.4)	-
胃腸障害	4 (1.7)	3 (0.3)
便秘	-	2 (0.2)
下痢	-	1 (0.1)
悪心	3 (1.3)	1 (0.1)
嘔吐	2 (0.9)	-
肝胆道系障害	-	3 (0.3)
肝機能異常	-	3 (0.3)
腎および尿路障害	1 (0.4)	1 (0.1)
ケトン尿	1 (0.4)	-
腎機能障害	-	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (1.7)	-
倦怠感	1 (0.4)	-
発熱	1 (0.4)	-
口渇	3 (1.3)	-
臨床検査	8 (3.4)	3 (0.3)
血中コレステロール増加	1 (0.4)	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	1 (0.1)
血圧低下	-	1 (0.1)
血圧上昇	3 (1.3)	-
血中トリグリセリド増加	2 (0.9)	-
血中尿素増加	-	1 (0.1)
心電図QT延長	2 (0.9)	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	-
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.4)	-
白血球数増加	1 (0.4)	-
心電図異常T波	1 (0.4)	-

MedDRA Ver. 19.1

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

オランザピンの過量投与時に、頻脈、激越/攻撃性、構語障害、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、誤嚥、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。オランザピン経口剤において、450 mg 程度の急性過量投与による死亡例の報告があるが、2 g の急性過量投与での生存例も報告されている。

#### 13.2 処置

アドレナリン、ドパミン、あるいは他の  $\beta$ -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ので使用してはならない。[2.4、10.1 参照]

(解説)

オランザピンが過量投与された場合、意識障害、頻脈、錐体外路症状、呼吸障害などの症状があらわれることがあり、心肺停止となる例も報告されている。オランザピンの特異的な解毒剤は知られていない。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  $\beta$ -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ので使用は避けること。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 2.1mL の日局注射用水で溶解する。

14.1.2 本剤溶解時、溶液は黄色澄明を呈する。

14.1.3 溶解後、速やかに使用すること。

14.1.4 溶解した残液は使用しないこと。

14.1.5 ジアゼパムの注射剤と混合すると沈殿が起るため混合しないこと。

14.1.6 ハロペリドールの注射剤と混合すると pH が低下し本剤が分解されるため混合しないこと。

14.1.7 投与量を調整する場合は以下の用量を参考にする。

用量(mg)	投与量(mL)
10.0	バイアル内溶解液全量
7.5	1.5
5.0	1.0
2.5	0.5

#### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与前には異物がないか目視にて確認すること。

14.2.2 筋肉内注射にのみ使用し、静脈内投与又は皮下投与は行わないこと

(解説)

14.1 本剤は、溶液の吸引時及び投与時の損失を考慮し、2.1 mL にて溶解時に 1 バイアルからオランザピン 10 mg を採取可能なように、増し仕込み（過剰充填：1 バイアル中オランザピンとして 11.0 mg）されている。

本剤溶解後は、速やかに使用すること。（「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

14.1.5 ジアゼパムの注射剤と混合すると沈殿が起る恐れがある。

14.1.6 本剤は酸性条件下にて加水分解されるため、ハロペリドール注射剤（pH3.5～4.2）と混合した場合、pH の低下により、分解する恐れがある。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 オランザピンによる治療中、原因不明の突然死が報告されている。

15.1.2 外国で実施された高齢認知症患者を対象とした 17 の臨床試験において、オランザピン経口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、オランザピン経口剤の 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。

（解説）

15.1.1 抗精神病薬による治療が行われるようになって以降、統合失調症患者における突然死が報告されるようになったことから、国内における全ての抗精神病薬の使用上の注意に一般的に記載されている。本剤における承認時までの国内臨床試験の安全性評価対象 234 例中（5 試験の併合解析）、突然死の報告はなかった。オランザピン経口剤開発時における薬理学試験、臨床薬理試験及び臨床試験の結果から、QT 延長を引き起こし突然死に至る危険性が示唆される知見は得られていない。また、国内外において実施されたオランザピン経口剤における臨床試験（適応疾患を問わない）の患者 48,945 例で、突然死の報告はなかった。

15.1.2 外国の臨床試験では、オランザピン経口剤を含む 4 つの非定型抗精神病薬について、認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者の死亡率増加のリスクがプラセボ群に比し高かったことが示された。外国における認知症<sup>註)</sup>に関連した精神病症状を有する高齢患者を対象とした、オランザピン経口剤の 5 試験について解析したところ、脳血管障害（脳卒中、一過性脳虚血発作等）の発現頻度はプラセボ群に比し高い値となった（オランザピン群：1.3%、プラセボ群：0.4%）。外国の認知症に関連した精神症状を有する高齢患者について疫学調査が行われ、その結果、オランザピン経口剤を含む非定型抗精神病薬投与群と定型抗精神病薬投与群でそれぞれ死亡率の上昇と関連がある結果が示唆された<sup>84)</sup>ことから、同種同効薬の記載内容に準じて外国での疫学調査の知見について記載した。

注）本邦未承認効能・効果

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

がん原性試験において、雌マウス（8 mg/kg/日以上、21 ヶ月）及び雌ラット（2.5/4 mg/kg/日以上、21 ヶ月、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、ヒトにおけるオランザピン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。

（解説）

動物実験において、通常臨床維持量（10 mg/日）の 12.5 倍から 40 倍に相当する量を長期間投与された場合に、乳腺腫瘍の発生頻度の上昇が認められている。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

一般薬理作用として一般症状・中枢神経系、自律神経系・平滑筋、呼吸器系・循環器系、消化器系、及び水・電解質代謝に対する作用を検討し、下表の結果が得られた。

	試験項目	動物（例数）	投与経路	投与量	試験成績
一般 症状 ・ 中 枢 神 経 系	一般活動性及び行動	雄性CD-1系 マウス (10-20)	経口	0.3~10 mg/kg	1 mg/kg以上で運動減少、眼瞼下垂及び逃避反応が低下、10 mg/kgで筋緊張低下の歩行、握力低下、角膜反射低下及びテイルフリック反応が低下
	自発活動性	雄性CD-1系 マウス(10)	経口	1~10 mg/kg	3 mg/kg以上で探索運動及び常同運動が用量依存的に減少
	ヘキソバルビタール睡眠時間	雄性CD-1系 マウス(9-10)	経口	1~10 mg/kg	10 mg/kgでヘキソバルビタール睡眠時間が延長
	痙攣－電撃痙攣	雄性CD-1系 マウス(10)	経口	1~10 mg/kg	10 mg/kgで電撃痙攣の閾値が低下
	痙攣－ペンチレンテトラゾール誘発痙攣	雄性CD-1系 マウス(10)	経口	1~10 mg/kg	影響なし
	鎮痛作用－酢酸writhing試験	雄性CD-1系 マウス(10-20)	経口	0.3~10 mg/kg	1 mg/kg以上で酢酸writhing反応が用量依存的に減少
	鎮痛作用－テイルフリック試験	雄性CD-1系 マウス(10-20)	経口	0.3~10 mg/kg	3 mg/kg以上でテイルフリック潜時が延長
	体温	雄性CD-1系 マウス(10)	経口	1~10 mg/kg	3 mg/kg以上で体温が用量依存的に低下
	筋協調運動	雄性Wistar系 ラット(3-5)	経口	2.5~20 mg/kg	筋協調運動が用量依存的に抑制
	握力	雄性CD-1系 マウス(10)	経口	1~10 mg/kg	影響なし
	聴覚性驚愕反応	雄性CD-1系 マウス(10-20)	経口	0.3~10 mg/kg	1及び3 mg/kgで驚愕反応が増強、10 mg/kgで抑制
	飲水及び摂餌	雄性Lister Hooded系 ラット(6-10)	腹腔	0.625~2.5 mg/kg	(飲水) 2.5 mg/kgで飲水量が低下 (摂餌) 影響なし
	受動回避試験	雄性CD-1系 マウス(10)	経口	0.3~3 mg/kg	1日目の獲得期はショックコンパートメントへの移動潜時に影響なし、3 mg/kgで24時間後の移動潜時が短縮
	EEG	雄性Wistar系 ラット(6)	静脈	0.1~5 mg/kg	0~5 Hzの活動が大きく増加、5~10 Hzの活動には影響なし、10~15 Hzの活動が減少、15~50 Hzの活動が減少、5 mg/kgでやや回復
	プロラクチン	雄性SD系 ラット(10)	経口	0.3~10 mg/kg	血清プロラクチン濃度が用量依存的に上昇

	試験項目	動物 (例数)	投与経路	投与量	試験成績
自律神経系・平滑筋	オランザピン自体の作用				
	摘出回腸	モルモット (4-16)	<i>in vitro</i>	0.01~10 µM	影響なし
	フィールド刺激摘出回腸	モルモット (4-16)	<i>in vitro</i>	0.01~10 µM	影響なし
	摘出心房	モルモット (4-8)	<i>in vitro</i>	1~10 µM	影響なし
	エストロゲン処理摘出子宮	ラット(4-8)	<i>in vitro</i>	1~10 µM	影響なし
	摘出輸精管	ラット(4-16)	<i>in vitro</i>	0.01~10 µM	影響なし
	オランザピンと各種薬物との相互作用				
	アセチルコリン誘発収縮	モルモット回腸(4-16)	<i>in vitro</i>	0.01~10 µM	1 µM 以上で収縮反応が抑制
	アンジオテンシン I 誘発収縮	モルモット回腸(4-16)	<i>in vitro</i>	0.01~10 µM	影響なし
	イソプロテレノール誘発収縮	モルモット心房(4-8)	<i>in vitro</i>	1~10 µM	影響なし
	オキシトシン誘発収縮	処置ラット子宮(4-8)	<i>in vitro</i>	1~10 µM	影響なし
	ノルアドレナリン誘発収縮	ラット輸精管 (4-16)	<i>in vitro</i>	0.01~10 µM	10 µM で収縮反応が抑制
	電気刺激による攣縮	ラット輸精管 (4-8)	<i>in vitro</i>	1~10 µM	10 µM で収縮反応が抑制
呼吸器系及・循環器系	血圧及び心拍数	雄性 SD 系 無麻酔ラット (4)	経口	1~10 mg/kg	影響なし
	平均動脈圧	雌雄ネコ 1%クロラロース麻酔下(2-4)	静脈	0.001~1 mg/kg/min を 60 分間 (総用量 0.06~60 mg/kg)	0.1 mg/kg/min 以上で減少
	心拍数				影響なし
	呼吸数				1 mg/kg/min で増加
	動脈ガス及び pH				影響なし
	心電図				影響なし
	ノルアドレナリン誘発血圧上昇				影響なし
	アドレナリン誘発血圧上昇				0.01 mg/kg/min で昇圧反応抑制、0.1 及び 1 mg/kg/min で昇圧反応から降圧反応に変化
	フェニレフリン誘発血圧上昇				影響なし
	イソプレナリン誘発血圧低下				影響なし
	5-HT 誘発血圧低下				影響なし
	アセチルコリン誘発血圧低下				0.1 mg/kg/min で降圧反応抑制
	ヒスタミン誘発血圧低下				0.01 及び 0.1 mg/kg/min で降圧反応抑制
	交感神経刺激反応				0.1 及び 1 mg/kg/min で消失
迷走神経刺激反応	0.1 及び 1 mg/kg/min で消失				

	試験項目	動物 (例数)	投与経路	投与量	試験成績
呼吸器系・循環器系	平均動脈圧	雌雄ビーグル犬 2~2.5%ハロセン /酸素麻酔下 (4)	静脈	0.001~1 mg/kg/min 60分間 (総用量 0.06~60 mg/kg)	影響なし
	心拍数				0.1 mg/kg/min 以上で増加
	呼吸数				影響なし
	動脈ガス及び pH				影響なし
	心電図				影響なし
	ノルアドレナリン誘発血圧 上昇				影響なし
	アドレナリン誘発血圧上 昇				0.1 mg/kg/min 以上で昇圧反応から降圧反 応に変化
	フェニレフリン誘発血圧 上昇				0.1 mg/kg/min 以上で抑制
	イソプレナリン誘発血圧 低下				影響なし
	5-HT 誘発血圧低下				0.1 mg/kg/min で増強
	アセチルコリン誘発血圧低 下				影響なし
	ヒスタミン誘発血圧低下				影響なし
	ドパミン誘発血圧上昇及 び低下				0.01 mg/kg/min で 2 相性の血圧反応が昇圧 反応のみが変化、1 mg/kg/min でその反応 も完全に遮断
	迷走神経刺激反応				1 mg/kg/min で消失
頸動脈閉塞に対する反応	1 mg/kg/min で消失				
無麻酔 SHR の循環器系	無麻酔雄性 SHR(4-12)	腹腔	1 mg/kg	(平均動脈圧) 低下 (心拍数) 減少傾向	
脊髄破壊 SHR における 5-HT 及びメトキサミン に対する血圧上昇反応に 及ぼす作用	脊髄破壊雄性 SHR メトキサミン試 験: (2-7) 5-HT 試験: (3-13)	腹腔	(メトキサミン試 験) 1~10 mg/kg (5-HT 試験) 0.01~0.1 mg/kg	(メトキサミン誘発血圧上昇) α <sub>1</sub> 作動薬のメ トキサミンに対する血圧上昇反応が抑制、 1 mg/kg でメトキサミンの用量反応曲線 が 2 倍右にシフトした (5-HT 誘発血圧上昇) 5-HT に対する血圧上 昇反応が抑制、0.01 mg/kg で 5-HT の用量 反応曲線が 2.7 倍右にシフトした	
ブルキンエ繊維の活動電 位	イヌ摘出ブル キンエ繊維 (2- 5)	<i>in vitro</i>	10~30 μM	(アクションポテンシャルの最大上昇率) 影 響なし (50%アクションポテンシャル持続時間) 10μM で短縮 (95%アクションポテンシャル持続時間) 影 響なし (有効不応期) 影響なし	
消化器系	消化管運動能 (炭末輸送試験)	雄性 CD-1 系 マウス(10)	経口	1~10 mg/kg	3 mg/kg 以上で抑制
水・電 解質代 謝	(0~2.5 及び 2.5~5hr 排泄尿、血液は 5hr 後に採取し解析)				
	尿量	雌 CrI : CD (SD) 系ラッ ト (10)	経口	0.5~5 mg/kg	影響なし
	総尿中 Na 量				5 mg/kg で 0~5 hr において減少
	総尿中 K 量				2.5 mg/kg 以上で 2.5~5 hr において増加
	総尿中クレアチニン量				影響なし
	総尿中溶質量				影響なし
	pH				2.5 mg/kg で 0~2.5 hr において低下、5 mg/kg で 2.5~5 hr において上昇
	尿中 Na 濃度				2.5 mg/kg 以上で 0~2.5 hr、2.5~5 hr に おいて低下
	尿中 K 濃度				2.5 mg/kg 以上で 2.5~5 hr において上昇
	尿中 Cl 濃度				5 mg/kg で 0~2.5 hr において低下
	尿中クレアチニン濃度				2.5 mg/kg 以上で 2.5~5 hr において低下
	尿浸透圧				2.5 mg/kg で 2.5~5 hr において低下
	血清中 Na 濃度				2.5 mg/kg 以上で上昇
	血清中 K 濃度				5 mg/kg で低下
	血清中 Cl 濃度				5 mg/kg で上昇
	血清中 Na クリアランス				影響なし
血清中 K クリアランス	2.5 mg/kg 以上で上昇				
血清中 Cl クリアランス	影響なし				

血漿中アルドステロン濃度		影響なし
尿中の糖あるいは潜血		検出されなかった

(3) その他の薬理試験

オランザピンはラットの摂餌量及び体重増加を増強させた。副次的薬理試験で得られた成績は、臨床で知られているオランザピン投与に関連した代謝障害リスク（体重増加）と一致するものであった。

試験項目	動物	投与経路	投与量・投与方法	試験成績
体重増加	雌雄 SD 系ラット	皮下	オランザピン 0、0.1、0.5、1 及び 1.75 mg/日 (10 日間)	0.5 mg/日以上で雌で体重増加 雄では影響なし
	雌 SD 系ラット	皮下	オランザピン 0、0.1～2.5 mg/日(14 又は 19 日間)	0.3 mg/日以上で体重増加
体重増加に対する CB1 受容体拮抗薬の抑制作用	雌 SD 系ラット	経口	1～31 日:オランザピン 0 及び 2 mg/kg 31～43 日:オランザピン及び CB1 受容体拮抗薬 (0.5 又は 2.5 mg/kg) を併用 (1 日 1 回)	オランザピン単独投与での体重増加は除脂肪体重の増加ではなく、体脂肪量の増加によるものであった。最初の 2 週間は摂餌量が有意に増加した (オランザピン投与群及び溶媒対照群の累積摂餌量:それぞれ 267.8 ± 3.5 及び 234.3 ± 4.9 g)。オランザピンと CB1 受容体拮抗薬 (2.5 mg/kg) を併用投与すると体重及び摂餌量に有意な変化は認められなかったが、体脂肪量が有意に減少した。
	雌 SD 系ラット	経口	1～15 日:オランザピン 0 及び 2 mg/kg、オランザピン 2 mg/kg 及び CB1 受容体拮抗薬 (0.5 又は 2.5 mg/kg) の併用 (1 日 1 回)	オランザピン単独投与では除脂肪体重の増加ではなく、体脂肪量の増加による有意な体重の増加がみられた。CB1 受容体拮抗薬はオランザピン投与による体重増加を抑制したが、オランザピン単独投与群と比較して有意ではなかった。CB1 受容体拮抗薬の高用量併用群では若干の体脂肪量の減少と除脂肪体重の増加がみられた。
体重増加に対するオピオイド受容体拮抗薬の抑制作用	雌 SD 系ラット	経口	1～14 日:オランザピン 0 及び 2 mg/kg 15～28 日:オランザピンとオピオイド受容体拮抗薬 (1 又は 3 mg/kg) の併用 (1 日 1 回)	低脂肪食を供した成熟雌性ラットにおいて、溶媒対照群と比較してオランザピン投与による摂餌量、体重及び体脂肪量の有意な増加がみられた。オランザピンとオピオイド受容体拮抗薬を併用投与したラットでは、体重と摂餌量に有意な変化はみられなかったが、オランザピン単独投与群と比較して、体脂肪量の増加が有意に低下した。
体重増加に対する主要栄養素の影響	雌 SD 系ラット	経口	オランザピン 0 及び 2 mg/kg (14 日間、1 日 1 回)	主要栄養素食を供したラットでは、オランザピン投与により体重及び摂餌量が数日増加する傾向がみられたが、明らかな影響は認められなかった。オランザピンを投与したラットでは体脂肪量が増加する傾向がみられたが、有意な影響ではなかった。

試験項目	動物	投与経路	投与量・投与方法	試験成績
糖尿病の進行に及ぼす影響	雄 Zucker 糖尿病肥満ラット	皮下	パモ酸オランザピン 0 及び 160 mg/kg、パモ酸オランザピン 160 mg/kg (溶媒対照群と摂餌量調整)、0 mg/kg (パモ酸オランザピン投与群と摂餌量調整) (14 日毎投与: 試験 0、14、28、42 日) 評価期間: 試験 1 (摂餌量: 62 日間、血漿グルコース及び血漿インスリン: 57 日間)、試験 2 (42 日間)	糖尿病を発症する前にオランザピンを投与したが、糖尿病の進行は促進されなかった。
血漿グレリン濃度に及ぼす影響	雌 SD 系ラット	皮下	パモ酸オランザピン 0 及び 160 mg/kg (単回投与)	オランザピン投与による血漿グレリン濃度への影響はみられなかった。
オレキシンニューロンの Fos 発現に及ぼす影響	雄 SD 系ラット	皮下	オランザピン 0、0.1、1 及び 5 mg/kg (単回投与)	溶媒対照群と比較して、オランザピン投与群では Fos 発現陽性細胞の比率が有意に高かった。

略語: CB1 = カンナビノイド 1

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

げっ歯類における経口投与による半数致死量 (LD<sub>50</sub>) は 174~211 mg/kg の範囲であった。イヌ及びサルでは 100 mg/kg の用量まで死亡は認められなかった。各動物種における急性毒性症状はいずれもオランザピンの薬理作用に関連するものであった。

### (2) 反復投与毒性試験

マウスの 3 ヶ月間経口投与試験並びにラット及びイヌの 1 年間までの経口投与試験を実施した。一連の試験における特記所見は、自発運動の低下、鎮静、縮瞳及び心拍数の増加といった薬理作用に起因する変化並びに体重増加抑制であった。げっ歯類では、オランザピンのドパミン拮抗作用によるプロラクチン分泌の増加に伴い、雌性生殖器に組織学的変化が認められた。マウスに極めて高用量を投与したところ、アラニン・アミノトランスフェラーゼの上昇が認められた。マウス及びラットにおいて白血球数の減少が認められたが、より高用量をマウスに反復投与しても免疫機能に影響はなかった。イヌでは、白血球数の変動はほとんど認められなかったが、8 mg/kg 以上の用量で溶血性貧血、好中球数の減少、好中球数及び血小板数の減少といった血球の減少が散見された。好中球数や血小板数の減少は投与の中断により速やかに回復したが、オランザピンの再投与により再発したことから、末梢における免疫を介した何らかの作用が関与していると考えられた。いずれの動物種においても骨髄毒性は認められず、また血球減少の認められたイヌの骨髄細胞にも影響はなかった。無毒性量は、マウスで 3 mg/kg 以下、ラット 1 年間投与試験で 1 mg/kg 以下及びイヌ 1 年間投与試験で 2 mg/kg であった。

イヌの 1 ヶ月間筋肉内投与試験を実施した。オランザピン 0.5、1.25 及び 2.5 mg/kg/日の筋肉内投与により、薬理作用に関連すると考えられる一般状態の変化 (縮瞳、活動性低下、運動失調、頭部を押し付ける動作、振戦及び嗜眠) が発現し、それらは経口投与試験でみられた所見と類似していた。1.25 mg/kg/日以上で振戦が認められたことから、本試験における無毒性量は 0.5 mg/kg/日であると考えられた。

対照群及び投薬群のいずれにおいても血清クレアチンキナーゼ (CK) 値に変化は認められず、投与部位の病理組織学的変化は全般的に対照群を含め軽度であった。筋組織の変性、再生及び炎症像がみられたものの、対照群と比較してその発現頻度及び重症度に明らかな用量相関性の差異は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験

*In vitro* 及び *in vivo* における一連の変異原性試験の結果はいずれも陰性であった。

(4) がん原性試験

マウス及びラットにおいてがん原性を示さなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

雄ラットに高用量を投与した場合には、鎮静のために交尾が抑制されたが、投与を中断することにより速やかに回復した。雌ラットでは、発情周期への影響、交尾成立までの期間の延長、受胎率の低下、妊娠期間の延長、生存出生児数の低下、出生児生存率の低下といったプロラクチンの分泌に関連する所見が認められた。次世代への影響として、出生後の発育及び生殖能に影響はなかったが、他のドパミン拮抗薬でも報告されている活動性の一過性の低下が見られた。器官形成期に高用量を投与した場合には、母動物に対する毒性による影響が胎児にも認められたが、催奇形性はなかった。

(6) 局所刺激性試験

ラット骨格筋芽細胞を用いた *in vitro* 試験において、1.7 mg/mL で軽度、4.2 mg/mL 以上では中等度の筋肉刺激性がみられた。ウサギを用いた *in vivo* 試験での筋肉内投与時の刺激性は軽度であった。

(7) その他の特殊毒性

1) 薬物相互作用

ラットにジアゼパム又はベンズトロピンをオランザピンと単回併用投与したところ、死亡や重篤な所見は認められなかった。

2) 抗原性

モルモットにおける能動的全身性アナフィラキシー (ASA) 反応及び受動的皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応はいずれも陰性であった。

3) 依存性

ラット又はサルを用いた依存性試験において、オランザピンは精神依存あるいは身体依存を形成しなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：ジプレキサ®筋注用 10 mg  
劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：オランザピン 劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：24 ヶ月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

凍結しないこと。

本剤は、凍結保存における安定性は確認されていない。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり  
くすりのしおり：なし

### 6. 同一成分・同効薬

該当しない

### 7. 国際誕生年月日

1996年9月27日

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2012年9月28日  
承認番号：22400AMX01386  
薬価基準収載年月日：2012年11月22日  
販売開始年月日：2012年12月3日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2019年12月11日  
医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

### 11. 再審査期間

6年間：2012年9月28日～2018年9月27日（終了）

### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

**13. 各種コード**

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算処理 システム用コード	個別医薬品 コード (YJ コード)
ジプレキサ筋注用10 mg	122107702	1179408E1020	622210701	1179408E1020

**14. 保険給付上の注意**

該当しない

## XI. 文献

\*インタビューフォーム本文中では引用文献内の「精神分裂病」を「統合失調症」と読み替えています。

### 1. 引用文献

- |                                                                                | PMID       |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 1) Katagiri H, et al. : BMC. Psychiatry. 2013; 13: 138                         | (23672672) |
| 2) 小野久江他 : 臨床精神薬理 2008; 11 (3) : 477-489                                       |            |
| 3) 小野久江他 : 臨床精神薬理 2006; 9(1): 123-135                                          |            |
| 4) Kay SR, et al. : Schizophr. Bull. 1990; 16(3): 537-545                      | (2287938)  |
| 5) 小野久江 : 臨床精神薬理 2007; 10(6): 1063-1066                                        |            |
| 6) 小野久江他 : 新薬と臨床 2009; 58 (2) : 163-180                                        |            |
| 7) 片桐秀晃他 : 新薬と臨床 2012; 61 (1) : 30-41                                          |            |
| 8) Breier A, et al. : Arch. Gen. Psychiatry. 2002; 59(5): 441-448              | (11982448) |
| 9) Corrigan JD, : J. Clin. Exp. Neuropsychol. 1989; 11(2): 261-277             | (2925835)  |
| 10) Kay SR, et al. : Schizophr. Bull. 1987; 13(2): 261-276                     | (3616518)  |
| 11) Wright P, et al. : Am. J. Psychiatry. 2001; 158(7): 1149-1151              | (11431240) |
| 12) Wright P, et al. : Can. J. Psychiatry. 2003; 48(11): 716-721               | (14733451) |
| 13) Wright P, et al. : Clin. Ther. 2003; 25(5): 1420-1428                      | (12867218) |
| 14) Lyall D, et al. : J. Adv. Nurs. 2004; 46(4): 390-394                       | (15117350) |
| 15) Honigfeld G, : Mod. Probl. Pharmacopsychiatry. 1974; 7(0): 238-263         | (4606856)  |
| 16) Yudofsky SC, et al. : Am. J. Psychiatry. 1986; 143(1): 35-39               | (3942284)  |
| 17) Katagiri H, et al. : Neuropsychiatr Dis Treat. 2018; 14: 265-272           | (29391799) |
| 18) Bymaster FP, : J. Clin. Psychiatry. Monograph. 1997; 15(2): 10-12          |            |
| 19) Bymaster FP 他 : 臨床精神薬理. 1999; 2(8): 885-911                                |            |
| 20) 村崎光邦 : 臨床精神医学講座. 中山書店. 1999; 14: 96-108                                    |            |
| 21) Bymaster FP, et al. : Neuropsychopharmacology. 1996; 14(2): 87-96          | (8822531)  |
| 22) Wainscott DB, et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996; 276(2): 720-727      | (8632342)  |
| 23) Schotte A, et al. : Psychopharmacology (Berl). 1996; 124(1-2): 57-73       | (8935801)  |
| 24) Zhang W, et al. : Psychopharmacology (Berl). 1999; 141(3): 267-278         | (10027508) |
| 25) Bymaster FP, et al. : Eur. J. Pharmacol. 2000; 390(3): 245-248             | (10708730) |
| 26) Bymaster FP, et al. : Schizophr. Res. 1999; 37(1): 107-122                 | (10227113) |
| 27) Li XM, et al. : Psychopharmacology (Berl). 1998; 136(2): 153-161           | (9551772)  |
| 28) Bakshi VP, et al. : Psychopharmacology (Berl). 1995; 122(2): 198-201       | (8848537)  |
| 29) Corbett R, et al. : Psychopharmacology (Berl). 1995; 120(1): 67-74         | (7480537)  |
| 30) Roth BL, et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1994; 268(3): 1403-1410         | (7908055)  |
| 31) Newman-Tancredi A, et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997; 282(1): 181-191 | (9223553)  |
| 32) Moore NA, et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1992; 262(2): 545-551          | (1354253)  |
| 33) Bakshi VP, et al. : Biol. Psychiatry. 1998; 43(6): 436-445                 | (9532349)  |
| 34) Moore NA, et al. : Behav. Pharmacol. 1994; 5(2): 196-202                   | (11224268) |
| 35) Benvenga M.J, et al. : Psychopharmacology (Berl). 1995; 119(2): 133-138    | (7544900)  |
| 36) Stockton ME, et al. : Neuropsychopharmacology. 1996; 14(2): 97-105         | (8822532)  |
| 37) Robertson GS, et al. : Neuropsychopharmacology. 1996; 14(2): 105-110       | (8822533)  |

- 38) Lidow MS, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1997; 281(1): 597-603 (9103549)
- 39) Lidow MS, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1997; 283(2): 939-946 (9353417)
- 40) 社内資料：急性非器質性精神病患者を対象とした第Ⅰ相非盲検試験(2012年9月28日承認、CTD2.7.6.2.6)
- 41) 社内資料：外国人健康成人における薬物動態試験(2012年9月28日承認、CTD2.7.6.2.4)
- 42) Callaghan JT, et al. : Clin Pharmacokinet. 1999;37(3):177-193 (10511917)
- 43) Demolle D, et al. : Therapie 1995; 50(suppl): 486
- 44) Callaghan JT, et al. : J. Clin. Pharmacol. 1997; 37(10): 971-978 (9505989)
- 45) Maya JF, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1997; 62(1): 182
- 46) Macias WL, et al. : Pharmacotherapy. 1998; 18(6): 1237-1248 (9855322)
- 47) Lucas RA, et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1998; 54(8): 639-643 (9860152)
- 48) 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経口剤とバルプロ酸の薬物相互作用試験 (2010年10月27日承認、CTD2.7.6.2.1)
- 49) 社内資料：健康成人を対象としたオランザピン筋注とロラゼパム筋注の薬物相互作用試験 (2012年9月28日承認、CTD2.7.2.3.3.2)
- 50) 小椋力他：臨床精神薬理. 2001; 4: 251-271
- 51) 小山司他：臨床精神薬理. 2001; 4: 109-125
- 52) 中根允文他：臨床精神薬理. 2000; 3(12): 1365-1382
- 53) Beasley CM, et al. : Neuropsychopharmacology. 1996; 14(2): 111-123 (8822534)
- 54) Tran PV, et al. : Br. J. Psychiatry. 1998; 172: 499-505 (9828990)
- 55) Beasley CM, et al. : Br. J. Psychiatry. 1999; 174: 23-30 (10211147)
- 56) Beasley CM, et al. : Eur Neuropsychopharmacol. 1997; 7(2): 125-137 (9169300)
- 57) Beasley CM, et al. : Psychopharmacology (Berl). 1996; 124(1-2): 159-167 (8935812)
- 58) Tollefson GD, et al. : Am. J. Psychiatry. 1997; 154(4): 457-465 (9090331)
- 59) Nyberg S, et al. : Neuropsychopharmacology. 1997; 16(1): 1-7 (8981383)
- 60) Kassahun K, et al. : Drug. Metab. Dispos. 1997; 25(1): 81-93 (9010634)
- 61) 緊急安全性情報 平成14年4月 (No.02-1)  
(<https://www.pmda.go.jp/files/000147314.pdf>) (2024/10/23 アクセス)
- 62) 藤井康男：臨床精神薬理. 2002; 5(8): 1093-1113
- 63) Allison DB, et al. : Am. J. Psychiatry. 1999; 156(11): 1686-1696 (10553730)
- 64) 久米明人他：臨床精神薬理. 2001; 4(10): 1441-1458
- 65) 西馬信一他：臨床精神薬理. 2008 ;11(6): 1107-1124
- 66) 嘉納明子：こころの臨床. 2000; 19,増刊: 241-243
- 67) 児玉匡史：精神科治療学. 2007; 22 増: 90-91
- 68) Moore NA, et al. : Curr. Opin. Investig. Drugs. 1993; 2(4): 281-293
- 69) Arnt J, : Psychopharmacology (Berl). 1996; 124(1-2): 117-125 (8935806)
- 70) Arnt J, : Eur. J. Pharmacol. 1995; 283(1-3): 55-62 (7498321)
- 71) MHRA : Drug Safety Update, 2(11): 2, 2009  
<<https://www.gov.uk/drug-safety-update/antipsychotics-risk-of-venous-thromboembolic-events>> (2024/10/23 アクセス)
- 72) Maenpaa J, et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1997; 61(2): 225
- 73) Marder SR, et al. : J. Clin. Psychiatry. 2010; 71(4): 433-441 (20156413)
- 74) Markovitz JS, et al. : J. Clin. Psychopharmacol. 1999; 19(3): 289-291 (10350045)
- 75) Touw DJ, : Drug Metabol Drug Interact. 1997;14(2):55-82 (9893738)

- 76) Licht RW, et al. : J. Clin. Psychopharmacol. 2000; 20(1): 110-112 (10653223)
- 77) Gillum JG, et al. : Antimicrob. Agents. Chemother. 1996; 40(8): 1866-1869 (8843295)
- 78) Guengerich FP, : FASEB J. 1992; 6(2): 745-748 (1537465)
- 79) 稲田俊也 : こころの臨床. 2000; 19,増刊: 212-215
- 80) Lieberman JA, et al. : J. Clin. Psychiatry. 1988; 49(7): 271-277 (3391979)
- 81) Gardner I, et al. : Mol. Pharmacol. 1998; 53(6): 991-998 (9614200)
- 82) Gardner I, et al. : Mol. Pharmacol. 1998; 53(6): 999-1008 (9614201)
- 83) 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  
<<http://www.pmda.go.jp/files/000146073.pdf>> (2024/10/23 アクセス)
- 84) 厚生労働省医薬食品局 : 医薬品・医療機器等安全性情報, No.261(2009)  
<[https://www.mhlw.go.jp/www1/kinkyu/iyaku\\_j/iyaku\\_j/anzenseijyouhou/261.pdf](https://www.mhlw.go.jp/www1/kinkyu/iyaku_j/iyaku_j/anzenseijyouhou/261.pdf)> (2024/10/23 アクセス)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における承認剤形・販売名、効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【剤形・販売名】

注射剤（凍結乾燥製剤）：ジプレキサ筋注用 10 mg

【効能又は効果】

統合失調症における精神運動興奮

【用法及び用量】

通常、成人にはオランザピンとして 1 回 10 mg を筋肉内注射する。

効果不十分な場合には、1 回 10 mg までを追加投与できるが、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、投与回数は、追加投与を含め 1 日 2 回までとすること。

年齢、症状に応じて減量を考慮すること。

主な外国での承認・発売状況は以下のとおりである。

国名	米国
剤形・販売名	注射剤：ZYPREXA IntraMuscular
販売開始年	注射剤：2004年
含量（規格）	注射剤：10 mg
効能・効果	統合失調症及び双極 I 型障害における躁病と関連した興奮 [成人]
用法・用量	推奨用量は 10 mg であり、臨床的要因がある場合は 5、7.5 mg といった低用量を考慮する。初回投与後に追加投与が必要な興奮が持続する場合、その投与量は 10 mg までとする。しかし、反復投与の有効性は臨床試験において検討されていない。また、 <u>1 日 30 mg 以上、初回投与後 2 時間未満での追加投与、2 回目の投与後 4 時間未満での追加を行った場合の安全性も臨床試験において検討されていない。</u>

~~~~~：本邦未承認

### 2. 海外における臨床支援情報

<妊婦等への投与に関する情報>

本邦の添付文書「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

##### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中への移行が報告されている。

また、オーストラリア分類は以下のとおりである。なお、FDA（米国添付文書）では、2015年6月30日をもって、これまで使用してきたFDA胎児危険度分類（A/B/C/D/Xの表記：旧カテゴリー）の表記を終了した。

|                                                                               | 分類           |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| オーストラリアの分類<br>(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) | C (2019年11月) |

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）

C：Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing,

harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be

reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

<https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>

なお、妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に離脱症状や錐体外路症状のリスクがある。

FDA（米国添付文書）における妊娠・授乳の記載は以下のとおりである。

| 出典                   | 記載内容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 米国の添付文書<br>(2021年2月) | <p><b>8.1 Pregnancy</b><br/><i>Pregnancy Exposure Registry</i><br/>There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to atypical antipsychotics, including ZYPREXA, during pregnancy. Healthcare providers are encouraged to register patients by contacting the National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics at 1-866-961-2388 or visit <a href="http://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/">http://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/</a>.</p> <p><i>Risk Summary</i><br/>Neonates exposed to antipsychotic drugs, including ZYPREXA, during the third trimester are at risk for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms following delivery (<i>see Clinical Considerations</i>). Overall available data from published epidemiologic studies of pregnant women exposed to olanzapine have not established a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes (<i>see Data</i>). There are risks to the mother associated with untreated schizophrenia or bipolar I disorder and with exposure to antipsychotics, including ZYPREXA, during pregnancy (<i>see Clinical Considerations</i>).</p> <p>Olanzapine was not teratogenic when administered orally to pregnant rats and rabbits at doses that are 9- and 30-times the daily oral maximum recommended human dose (MRHD), based on mg/m<sup>2</sup> body surface area; some fetal toxicities were observed at these doses (<i>see Data</i>).</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defects, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p><i>Clinical Considerations</i><br/><i>Disease-associated maternal and embryo/fetal risk</i><br/>There is a risk to the mother from untreated schizophrenia or bipolar I disorder, including increased risk of relapse, hospitalization, and suicide. Schizophrenia and bipolar I disorder are associated with increased adverse perinatal outcomes, including preterm birth. It is not known if this is a direct result of the illness or other comorbid factors.</p> <p><i>Fetal/Neonatal adverse reactions</i><br/>Extrapyramidal and/or withdrawal symptoms, including agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress, and feeding disorder have been reported in neonates who were exposed to</p> |

antipsychotic drugs, including ZYPREXA, during the third trimester of pregnancy. These symptoms have varied in severity. Monitor neonates for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms and manage symptoms appropriately. Some neonates recovered within hours or days without specific treatment; others required prolonged hospitalization.

*Data*

*Human Data*

Placental passage has been reported in published study reports; however, the placental passage ratio was highly variable ranging between 7% to 167% at birth following exposure during pregnancy. The clinical relevance of this finding is unknown.

Published data from observational studies, birth registries, and case reports that have evaluated the use of atypical antipsychotics during pregnancy do not establish an increased risk of major birth defects. A retrospective cohort study from a Medicaid database of 9258 women exposed to antipsychotics during pregnancy did not indicate an overall increased risk for major birth defects.

*Animal Data*

In oral reproduction studies in rats at doses up to 18 mg/kg/day and in rabbits at doses up to 30 mg/kg/day (9 and 30 times the daily oral MRHD based on mg/m<sup>2</sup> body surface area, respectively), no evidence of teratogenicity was observed. In an oral rat teratology study, early resorptions and increased numbers of nonviable fetuses were observed at a dose of 18 mg/kg/day (9 times the daily oral MRHD based on mg/m<sup>2</sup> body surface area), and gestation was prolonged at 10 mg/kg/day (5 times the daily oral MRHD based on mg/m<sup>2</sup> body surface area). In an oral rabbit teratology study, fetal toxicity manifested as increased resorptions and decreased fetal weight, occurred at a maternally toxic dose of 30 mg/kg/day (30 times the daily oral MRHD based on mg/m<sup>2</sup> body surface area).

**8.2 Lactation**

*Risk Summary*

Olanzapine is present in human milk. There are reports of excess sedation, irritability, poor feeding and extrapyramidal symptoms (tremors and abnormal muscle movements) in infants exposed to olanzapine through breast milk (*see Clinical Considerations*). There is no information on the effects of olanzapine on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ZYPREXA and any potential adverse effects on the breastfed child from ZYPREXA or from the mother's underlying condition.

*Clinical Considerations*

Infants exposed to ZYPREXA should be monitored for excess sedation, irritability, poor feeding, and extrapyramidal symptoms (tremors and abnormal muscle movements).

<小児等への投与に関する情報>

本邦の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の SPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

| 出典                    | 記載内容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 米国の添付文書<br>(2021年2月)  | <p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p>The safety and effectiveness of oral ZYPREXA in the treatment of schizophrenia and manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder were established in short-term studies in adolescents (ages 13 to 17 years). Use of ZYPREXA in adolescents is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of ZYPREXA in which 268 adolescents received ZYPREXA in a range of 2.5 to 20 mg/day [see <i>Clinical Studies (14.1, 14.2)</i>]. Recommended starting dose for adolescents is lower than that for adults [see <i>Dosage and Administration (2.1, 2.2)</i>]. Compared to patients from adult clinical trials, adolescents were likely to gain more weight, experience increased sedation, and have greater increases in total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol, prolactin and hepatic aminotransferase levels [see <i>Warnings and Precautions (5.5, 5.15, 5.17) and Adverse Reactions (6.1)</i>]. When deciding among the alternative treatments available for adolescents, clinicians should consider the increased potential (in adolescents as compared with adults) for weight gain and dyslipidemia. Clinicians should consider the potential long-term risks when prescribing to adolescents, and in many cases this may lead them to consider prescribing other drugs first in adolescents [see <i>Indications and Usage (1.1, 1.2)</i>].</p> <p>Safety and effectiveness of olanzapine in children &lt;13 years of age have not been established [see <i>Patient Counseling Information (17)</i>].</p> <p>Safety and efficacy of ZYPREXA and fluoxetine in combination in children and adolescents (10 to 17 years of age) have been established for the acute treatment of depressive episodes associated with bipolar I disorder.</p> <p>Safety and effectiveness of ZYPREXA and fluoxetine in combination in children &lt;10 years of age have not been established.</p> |
| 欧州の SPC<br>(2021年12月) | <p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p><u>Special populations</u></p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>There is no experience in children. ZYPREXA powder for solution for injection is not recommended for use in children and adolescents due to a lack of data on safety and efficacy.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

### **XIII. 備考**

#### **1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報**

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

#### **2. その他の関連資料**

チェプラファーム株式会社ホームページ <https://www.cheplapharm.jp/> 参照

