

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・双極性障害治療薬・制吐剤

オランザピン錠、細粒、口腔内崩壊錠

ジプレキサ[®]錠2.5mg

ジプレキサ[®] ザイディス錠2.5mg

ジプレキサ[®]錠5mg

ジプレキサ[®] ザイディス錠5mg

ジプレキサ[®]錠10mg

ジプレキサ[®] ザイディス錠10mg

Zyprexa[®] tablets

Zyprexa[®] Zydys[®] tablets

ジプレキサ[®]細粒1%

Zyprexa[®] fine granule

剤形	フィルムコート錠、細粒、口腔内崩壊錠			
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	錠 2.5 mg	: 1 錠中にオランザピンとして 2.5 mg 含有		
	錠 5 mg	: 1 錠中にオランザピンとして 5 mg 含有		
	錠 10 mg	: 1 錠中にオランザピンとして 10 mg 含有		
	細粒 1%	: 1g 中にオランザピンとして 10 mg 含有		
	ザイディス錠 2.5 mg	: 1 錠中にオランザピンとして 2.5 mg 含有		
	ザイディス錠 5 mg	: 1 錠中にオランザピンとして 5 mg 含有		
	ザイディス錠 10 mg	: 1 錠中にオランザピンとして 10 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	錠 2.5mg、5mg、10mg	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
		2000年12月22日	2001年 6月1日	2001年 6月 4日
	細粒 1%	2001年11月29日	2002年 6月14日	2004年 5月17日
	ザイディス錠 5mg、10mg	2005年 3月22日	2005年 6月10日	2005年 7月 1日
	ザイディス錠 2.5 mg	2015年 9月18日	2015年11月28日	2015年11月30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 https://www.cheplapharm.jp/			

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、IF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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。IF記載要領2008以降、IF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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIF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IF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IF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、「IF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. IFとは

IF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。IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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IF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IF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。IF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

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	10
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	10
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	10
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 用法及び用量	10
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	11
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 臨床成績	11
6. RMPの概要	2		
II. 名称に関する項目	3	VI. 薬効薬理に関する項目	51
1. 販売名	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	51
2. 一般名	3	2. 薬理作用	51
3. 構造式又は示性式	3		
4. 分子式及び分子量	3	VII. 薬物動態に関する項目	58
5. 化学名(命名法)又は本質	3	1. 血中濃度の推移	58
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	63
		3. 母集団(ポピュレーション)解析	64
III. 有効成分に関する項目	4	4. 吸収	66
1. 物理化学的性質	4	5. 分布	67
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	6. 代謝	68
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	7. 排泄	69
		8. トランスポーターに関する情報	69
IV. 製剤に関する項目	5	9. 透析等による除去率	69
1. 剤形	5	10. 特定の背景を有する患者	69
2. 製剤の組成	6	11. その他	72
3. 添付溶解液の組成及び容量	6		
4. 力価	6	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	73
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	1. 警告内容とその理由	73
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	2. 禁忌内容とその理由	73
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	74
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	74
9. 溶出性	8	5. 重要な基本的注意とその理由	74
10. 容器・包装	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	76
11. 別途提供される資材類	9	7. 相互作用	79
12. その他	9	8. 副作用	81
		9. 臨床検査結果に及ぼす影響	96
		10. 過量投与	96

11. 適用上の注意	97
12. その他の注意	97
IX. 非臨床試験に関する項目	99
1. 薬理試験	99
2. 毒性試験	102
X. 管理的事項に関する項目	103
1. 規制区分	103
2. 有効期間	103
3. 包装状態での貯法	103
4. 取扱い上の注意	103
5. 患者向け資材	103
6. 同一成分・同効薬	103
7. 国際誕生年月日	103
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	103
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	104
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	104
11. 再審査期間	104
12. 投薬期間制限に関する情報	104
13. 各種コード	104
14. 保険給付上の注意	104
XI. 文献	105
1. 引用文献	105
2. その他の参考文献	107
XII. 参考資料	108
1. 主な外国での発売状況	108
2. 海外における臨床支援情報	110
XIII. 備考	113
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあつ ての参考情報	113
2. その他の関連資料	113

略語表

略語	略語内容
AIMS	異常不随意運動評価尺度
AUC ₀₋₉₆	0時間から96時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	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
BPRS	簡易精神症状評価尺度
CGI-BP	Clinical Global Impressions-Severity of Illness, Bipolar Version
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 _{cr}	クレアチニンクリアランス
CL _p	血漿クリアランス
CL _r	腎クリアランス
CL _{tot}	全身クリアランス
C _{max}	最高血漿中濃度
DIEPSS	薬原性錐体外路症状評価尺度
DSM-III-R	精神疾患の診断・統計マニュアル第3版改訂
DSM-IV	精神疾患の診断・統計マニュアル第4版改訂
DSM-IV-TR	[精神疾患の診断・統計マニュアル (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)] 診断基準
ESMO	European Society for Medical Oncology
FAS	最大の解析対象集団
FGIR	最終全般改善度
GABA	γ-アミノ酪酸
HAM-A	ハミルトン不安評価尺度
HAM-D	ハミルトンうつ病評価尺度
ICD-10	国際疾病分類第10改訂
K _a	吸収速度定数
LOCF	Last Observation Carried Forward
MADRS	うつ評価尺度 (Montgomery Asberg Depression Rating Scale)
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
MASCC	Multinational Association for Supportive Care in Cancer
MRT	平均滞留時間
NK ₁	ニューロキニン1
OC	Observed Case
PANSS	陽性・陰性症状評価尺度
PCP	フェンサイクリジン
QLS	クオリティ・オブ・ライフ評価尺度
QOL	クオリティ・オブ・ライフ
SDA	serotonin-dopamine antagonist
SHR	高血圧自然発症ラット
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間
V _{dss} /F	見かけの定常状態における分布容積
YMRS	ヤング躁病評価尺度

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_{2A}/D₂ 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、ジプレキサの開発が進められた。

米国を初めとする諸外国では、統合失調症に対する急性期治療及び維持治療、双極性障害の躁状態の急性期治療（単剤、リチウム又はバルプロ酸との併用療法）及び維持治療としてオランザピンの経口剤（フィルムコート錠、口腔内崩壊錠）が承認されている。2019年12月時点では、オランザピン経口剤として91カ国で承認されている。

日本では、国内臨床試験の結果から日本人統合失調症患者における臨床的有用性が示されたことから、統合失調症の治療薬としてジプレキサ錠（フィルムコート錠）が2000年12月に承認された。

統合失調症に対する適応としては、再審査期間（6年）終了後の2007年3月20日に再審査申請を行った結果、2010年3月24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）イからハまでのいずれにも該当しないと再審査結果を得た。

また、国内双極I型障害の躁症状を有する患者を対象とした臨床試験、並びに外国臨床試験成績等において、ジプレキサの有効性及び安全性が示されたことから、2010年10月に双極性障害における躁症状の改善の適応が承認された。双極性障害における躁状態の改善は2015年1月に再審査申請を行った結果、2016年9月に、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）イからハまでのいずれにも該当しないと再審査結果を得た。

更に、双極I型障害のうつ症状を有する患者を対象とし、日本を含む国際共同試験として実施した臨床試験等、並びに外国臨床試験成績等において、ジプレキサの有効性及び安全性が示されたことから、2012年2月に双極性障害におけるうつ症状の改善の適応が承認された。双極性障害におけるうつ症状の改善は2016年5月に再審査申請を行った結果、2018年12月に、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）イからハまでのいずれにも該当しないと再審査結果を得た。

また、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）の適応については、日本緩和医療学会、日本消化器病学会より適応追加の要望書が提出され、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」及び「薬事・食品衛生審議会」で検討、評価された結果、抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）に対する有効性及び安全性が医学薬学上公知であると認められ、公知申請^注を行い2017年12月に承認された。

日本におけるジプレキサの経口剤は、ジプレキサ錠2.5mg、5mg及び10mgが2000年12月、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、ジプレキサザイデイス錠2.5mgが2015年9月に承認された。

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。

※「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（効能又は効果）の変更が承認された。

注）公知申請：医薬品（効能追加など）の承認申請において、当該医薬品の有効性及び安全性が医学的に公知であるとして、臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく承認申請を行うことができる制度。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 統合失調症における幻覚・妄想、興奮、緊張などの陽性症状や不安症状を改善する。（「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）
- (2) 統合失調症における意欲低下、感情的ひきこもりなどの陰性症状や抑うつ症状を改善する。（「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）
- (3) 双極性障害における躁症状及びうつ症状を改善する。（「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）
- (4) 双極性障害における躁症状治療時のうつ症状の発現率^{※1}は6週間で2.4%（2例/83例）、双極性障害におけるうつ症状治療時の躁症状の発現率^{※2}は6週間（全体集団）で0.6%（2例/343例）でした。（「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

※1 HAM-D17 を使用した評価。副作用の発現に関しては、「VIII. 8. 副作用」の項をご参照下さい。

※2 YMRS を使用した評価。副作用の発現に関しては、「VIII. 8. 副作用」の項をご参照下さい。

- (5) 双極性障害における躁症状及びうつ症状に対する長期試験において、躁症状及びうつ症状の改善維持され、効果の減弱はみられなかった。（「V. 5. (4) 2) 安全性試験」の項参照）
- (6) 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、薬剤性過敏症候群が認められている。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

注）本邦で承認された本剤の効能又は効果は「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、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）」であり、「（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））本剤は強い悪心、嘔吐が生じる抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）の投与の場合に限り使用すること。」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

ジプレキサザイディス錠は、口腔内崩壊錠である。（「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

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）の効能拡大について、医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望が厚生労働省に提出され、2017年6月に公知申請を行い、2017年12月25日に抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）に対する効能が承認された。

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®錠 2.5 mg、ジプレキサ®錠 5 mg、ジプレキサ®錠 10 mg、ジプレキサ®細粒 1%、
ジプレキサ®ザイデイス®錠 2.5 mg、ジプレキサ®ザイデイス®錠 5 mg、ジプレキサ®ザイデイス®錠 10
mg

(2) 洋名

Zyprexa®tablets、Zyprexa® fine granule、Zyprexa® Zydis®tablets

(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)

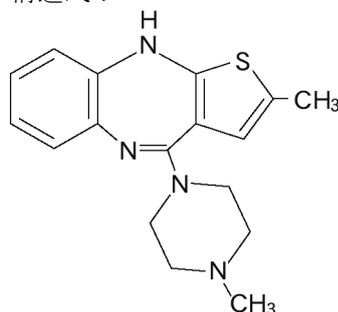
Olanzapine (JAN、INN)

(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：C₁₇H₂₀N₄S

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

pKa₁=7.95、pKa₂=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 3000lux	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 ⁶ 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

- ジプレキサ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg : 錠剤（フィルムコート錠）
 ジプレキサ細粒 1% : 細粒剤
 ジプレキサザイデイス錠 2.5 mg、5 mg、10 mg : 口腔内崩壊錠（素錠、凍結乾燥製剤）

(2) 製剤の外観及び性状

<錠剤>

販売名		ジプレキサ錠 2.5 mg	ジプレキサ錠 5 mg	ジプレキサ錠 10 mg
外観及び性状	表面			
	裏面			
	側面			
	色調	白色	白色	白色
	直径	7.1 mm	8.1 mm	10.2 mm
	厚さ	3.4 mm	4.0 mm	5.0 mm
	重量	約 0.14 g	約 0.21 g	約 0.42 g

<細粒剤>

販売名	ジプレキサ細粒 1%
外観及び性状	微黄色の細粒

<口腔内崩壊錠>

販売名		ジプレキサザイデイス錠 2.5 mg	ジプレキサザイデイス錠 5 mg	ジプレキサザイデイス錠 10 mg
外観及び性状	表面			
	裏面			
	側面			
	色調	黄色	黄色	黄色
	直径	10 mm	10 mm	11 mm
	厚さ	2.4 mm	2.4 mm	2.7 mm
	重量	約 0.013 g	約 0.016 g	約 0.024 g

(3) 識別コード

販売名	表示部位	識別コード
ジプレキサ錠 2.5 mg	錠、PTPシート	LILLY 4112
ジプレキサ錠 5 mg	錠、PTPシート	LILLY 4115
ジプレキサ錠 10 mg	錠、PTPシート	LILLY 4117
ジプレキサ細粒 1%	無し	無し

ジプレキサザイデイス錠2.5 mg	錠、ブリスターシート	Z
ジプレキサザイデイス錠5 mg	無し	無し
ジプレキサザイデイス錠10 mg	無し	無し

(4) 製剤の物性
該当資料なし

(5) その他
該当しない

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	ジプレキサ錠 2.5 mg	ジプレキサ錠 5 mg	ジプレキサ錠 10 mg	ジプレキサ細粒 1%
有効成分	1 錠中オランザピンとして 2.5 mg	1 錠中オランザピンとして 5 mg	1 錠中オランザピンとして 10 mg	1 g 中オランザピンとして 10 mg
添加剤	乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 400、ポリソルベート 80、カルナウバロウ			D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、タルク、バレイショデンプン、マクロゴール 6000、ヒプロメロース、含水二酸化ケイ素

販売名	ジプレキサザイデイス錠 2.5 mg	ジプレキサザイデイス錠 5 mg	ジプレキサザイデイス錠 10 mg
有効成分	1 錠中オランザピンとして 2.5 mg	1 錠中オランザピンとして 5 mg	1 錠中オランザピンとして 10 mg
添加剤	ゼラチン、D-マンニトール、アスパルテーム、パラオキシ安息香酸メチルナトリウム、パラオキシ安息香酸プロピルナトリウム		

(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

<ジプレキサ錠 2.5 mg 及び 5 mg>

試験	保存条件			保存形態	保存期間	製剤	結果	
	温度	湿度	光					
長期保存試験	25℃	60% RH	暗所	褐色 HDPE ボトル	36 ヶ月	2.5 mg 5 mg	規格内	
				PTP 包装アルミニウム製ピロー入り				
加速試験	40℃	75% RH	暗所	褐色 HDPE ボトル	6 ヶ月	2.5 mg 5 mg	規格内	
				PTP 包装アルミニウム製ピロー入り				
苛酷試験	温度	60℃	—	暗所	6 ヶ月	2.5 mg	規格内	
	湿度	25℃	90% RH	暗所			褐色 HDPE ボトル (開栓)	水分の増加を認めた
							PTP 包装	規格内
	温度及び湿度	40℃	75% RH	暗所			褐色 HDPE ボトル (開栓)	水分及び類縁物質の増加を認めた
							PTP 包装	類縁物質の増加を認めた
光	室温	—	白色蛍光灯 (1000lux)	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 ⁶ lux・時間	規格内		

測定項目：性状、純度試験、水分、溶出性、含量等

<ジプレキサ錠 10 mg>

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 HDPE ボトル	36 ヶ月	規格内	
加速試験	40℃	75% RH	暗所	褐色 HDPE ボトル	6 ヶ月	規格内	
				PTP 包装アルミニウム製ピロー入り			
苛酷試験	温度	60℃	—	暗所	6 ヶ月	規格内	
	湿度	25℃	90% RH	暗所		褐色 HDPE ボトル (開栓)	水分の増加を認めた
						PTP 包装	規格内
	温度及び湿度	40℃	75% RH	暗所		褐色 HDPE ボトル (開栓)	水分及び類縁物質の増加を認めた
						PTP 包装	規格内
光	室温	—	D65ランプ (2000lux)	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 ⁶ lux・時間	規格内	

測定項目：性状、純度試験、水分、溶出性、含量等

<ジプレキサ細粒 1%>

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 HDPE ボトル	24 ヶ月	規格内	
加速試験	40℃	75% RH	暗所	褐色 HDPE ボトル	6 ヶ月	規格内	
苛酷試験	温度	60℃	—	暗所	褐色 HDPE ボトル (開栓)	6 ヶ月	外観の変化とともに、類縁物質の増加を認めた
	湿度	25℃	90% RH	暗所	褐色 HDPE ボトル (開栓)		類縁物質の増加を認めた
	温度及び湿度	40℃	75% RH	暗所	褐色 HDPE ボトル (開栓)		外観の変化、類縁物質の増加とともに、含量の低下を認めた
	光	室温	—	D65 ランプ (2000lux)	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) 褐色 HDPE ボトル	1.2×10 ⁶ lux・時間	外観の変化とともに、類縁物質の増加を認めた 規格内

測定項目：性状、純度試験、水分、溶出性、含量等

<ジプレキサザイデイス錠 5 mg 及び 10 mg>

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	アルミブリスター	36 ヶ月	規格内	
加速試験	40℃	75% RH	暗所	アルミブリスター	6 ヶ月	規格内	
苛酷試験	温度	60℃	—	暗所	アルミブリスター	3 ヶ月	規格内

測定項目：性状、純度試験、水分、崩壊性、含量等

<ジプレキサザイデイス錠 2.5 mg>

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	30℃	65% RH	暗所	アルミブリスター	24 ヶ月	規格内
加速試験	40℃	75% RH	暗所	アルミブリスター	6 ヶ月	規格内

測定項目：性状、純度試験、水分、崩壊性、含量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

<錠、細粒>

方法：日局一般試験法溶出試験法第2法（パドル法）により試験を行なう。

試験液：0.1 mol/L、塩酸試液 900 mL

条件：回転数 毎分 50 回転

分析法：液体クロマトグラフィー

結果：30 分間の溶出率は、80%以上であった。

<ザイデイス錠>

日局一般試験法崩壊試験法により試験を行うとき、10秒以内に崩壊する。

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

該当しない

(2) 包装

錠2.5 mg : 100錠[10錠(PTP)×10]、100錠[瓶、バラ、乾燥剤入り]、1000錠[瓶、バラ、乾燥剤入り]

錠5 mg : 100錠[10錠(PTP)×10]、100錠[瓶、バラ、乾燥剤入り]、1000錠[瓶、バラ、乾燥剤入り]

錠10 mg : 100錠[10錠(PTP)×10]、100錠[瓶、バラ、乾燥剤入り]、1000錠[瓶、バラ、乾燥剤入り]

細粒剤1% : 100 g

ザイデイス錠2.5 mg : 70錠 [7錠 (ブリスター) ×10]、350錠 [7錠 (ブリスター) ×50]

ザイデイス錠5 mg : 70錠 [7錠 (ブリスター) ×10]、350錠 [7錠 (ブリスター) ×50]

ザイデイス錠10 mg : 70錠 [7錠 (ブリスター) ×10]、350錠 [7錠 (ブリスター) ×50]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

錠 (PTP) : ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、ポリ三フッ化塩化エチレン、アルミニウム

錠、細粒 (ボトル) : 褐色 HDPE (高密度ポリエチレン)

ザイデイス錠 (アルミブリスター) : ポリ塩化ビニル、ポリエチレンテレフタレート、ポリアミド、アルミニウム、紙

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
- 双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善
- 抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)

(解説)

<双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善>

双極性障害の躁状態及びうつ状態とは、一般的には DSM-IV-TR [精神疾患の診断・統計マニュアル (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)] 診断基準の「双極 I 型障害」及び「双極 II 型障害」における「躁病エピソード」、「混合性エピソード」、「軽躁病エピソード」、「大うつ病エピソード」が該当すると考えられ、これらの躁症状及びうつ症状に対し、本剤は投与可能と考えられる。国内で実施した臨床試験では、それぞれ DSM-IV-TR 診断に基づく「双極 I 型障害の躁病エピソード又は混合性エピソード」又は「双極 I 型障害の大うつ病エピソード」の患者を対象に実施した。

なお、本剤は単極性うつ病に対する効能又は効果は有していない。

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

〈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)〉

本剤は強い悪心、嘔吐が生じる抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)の投与の場合に限り使用すること¹⁾。

(解説)

<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)>

国内外の公表文献及び制吐療法ガイドライン等により、本剤の抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)に対する有効性が認められている¹⁾。また、国内外の公表文献、制吐療法ガイドライン等では、本剤の投与対象となる抗悪性腫瘍剤は、高度又は中等度催吐性リスクの抗悪性腫瘍剤とされている¹⁾。そのため、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)を効能又は効果として承認されている他の薬剤(5-HT₃受容体拮抗薬、NK₁受容体拮抗薬)と同様、本剤は強い悪心、嘔吐が生じる抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)の投与の場合に限り使用すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈統合失調症〉

通常、成人にはオランザピンとして 5~10 mg を 1 日 1 回経口投与により開始する。維持量として 1 日 1 回 10 mg 経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 日量は 20 mg を超えないこと。

〈双極性障害における躁症状の改善〉

通常、成人にはオランザピンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与により開始する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 20 mg を超えないこと。

〈双極性障害におけるうつ症状の改善〉

通常、成人にはオランザピンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与により開始し、その後 1 日 1 回 10 mg に増量する。なお、いずれも就寝前に投与することとし、年齢、症状に応じ適宜増減するが、1 日量は 20 mg を超えないこと。

〈抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)〉

他の制吐剤との併用において、通常、成人にはオランザピンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増量するが、1 日量は 10 mg を超えないこと。

(解説)

〈双極性障害におけるうつ症状の改善〉

双極性障害におけるうつ症状の改善を対象とした臨床試験において、投与タイミングが「就寝前」と設定されていたことから、双極性障害のうつ症状においては用法として就寝前投与と規定された。双極性障害におけるうつ症状の改善においては就寝前に投与を行うこと。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈双極性障害におけるうつ症状の改善〉

統合失調症及び双極性障害における躁症状の改善と双極性障害におけるうつ症状の改善においては開始時の用量が異なる。双極性障害のうつ症状を有する患者を対象とした国内外の臨床試験では、就寝時経口投与として1日1回5mgで投与を開始し、臨床症状を注意深く観察した上で投与開始後1週間以内に10mg/日まで増量、その後は忍容性及び臨床症状に基づき5~20mg/日の範囲内で適宜増減する試験デザインにより実施され、安全性及び有効性が認められた。双極性障害におけるうつ症状の改善において、開始時用量が「1日1回5mgで投与を開始」以外についての安全性及び有効性は確認されていない。また、いずれの適応疾患においても、その後の用量は年齢、症状により適宜増減するが、1日量は20mgを超えないように注意すること。

〈抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)〉

国内外の臨床試験において、標準的制吐療法(デキサメタゾン、5-HT₃受容体拮抗薬、NK₁受容体拮抗薬)との併用下で、本剤5mg及び10mg1日1回投与での有効性が認められた。しかし、Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) /European Society for Medical Oncology (ESMO) のガイドラインでは、本剤10mgの用量では、患者への鎮静作用の懸念が記載されていること等から、通常用量は5mgとした。一方、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 及びMASCC/ESMOのガイドラインでは、本剤10mgが推奨用量として記載されていること等から、患者の状態により適宜増量するが、1日用量は10mgを超えないように注意すること¹⁾。

4. 用法及び用量に関連する注意

錠、細粒、ザイデイス錠共通

7. 用法及び用量に関連する注意

〈抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)〉

7.1 本剤は、原則としてコルチコステロイド、5-HT₃受容体拮抗薬、NK₁受容体拮抗薬等と併用して使用する¹⁾。なお、併用するコルチコステロイド、5-HT₃受容体拮抗薬、NK₁受容体拮抗薬等の用法及び用量については、各々の薬剤の添付文書等、最新の情報を参考にする²⁾こと。

7.2 原則として抗悪性腫瘍剤の投与前に本剤を投与し、がん化学療法の各サイクルにおける本剤の投与期間は6日間までを目安とする²⁾こと¹⁾。

(解説)

7.1 国内外の臨床試験、NCCN 及び MASCC/ESMO のガイドラインでは、本剤はコルチコステロイド、5-HT₃受容体拮抗薬、NK₁受容体拮抗薬との併用で投与されていることから、本剤は原則としてコルチコステロイド、5-HT₃受容体拮抗薬、NK₁受容体拮抗薬と併用して使用すること。なお、併用するコルチコステロイド、5-HT₃受容体拮抗薬、NK₁受容体拮抗薬等の用法及び用量については、各々の薬剤の添付文書等、最新情報を参考にする²⁾こと。

7.2 NCCN 及び MASCC/ESMO のガイドラインでは、化学療法施行前に本剤を投与すると記載されていることから、原則として抗悪性腫瘍剤の投与前に本剤を投与すること。また、公表されている国内臨床試験²⁾の投与期間からがん化学療法の各サイクルにおいて本剤の投与は6日間までを目安とし、各サイクルにおける投与期間は治療上必要最小限にとどめる²⁾こと。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

○統合失調症

2009年3月以前の承認であるため該当しない

○双極性障害における躁症状の改善

◎：評価資料 ○：参考資料

試験の種類	試験番号	試験の相	対象 (日本人/外国人)	評価/ 参考	概要
プラセボ対照 二重盲検比較試験	BMAC	III	20~65歳未満の双極I型障害の躁病又は混合性エピソードの患者 (日本人：224例)	◎	オランザピンの双極I型障害の躁状態に対するプラセボ、ハロペリドール対照二重盲検群間比較

試験の種類	試験番号	試験の相	対象 (日本人/外国人)	評価/ 参考	概要
長期継続投与試験	BMEX	Ⅲ	BMAC試験を完了している、又はBMAC試験を投与開始2週目又は投与開始3週目に効果不十分の理由で中止し、BMAC試験中止時のYMRS合計点がBMAC試験のベースライン以上の患者 (日本人：139例)	◎	双極Ⅰ型障害の躁症状に対する継続治療におけるオランザピンの有効性及び安全性の検討
プラセボ対照 二重盲検比較試験	HGEH	Ⅲ	18～65歳の双極Ⅰ型障害の躁病又は混合性エピソードの患者 (外国人：139例)	◎	双極Ⅰ型障害の躁状態に対する治療におけるオランザピンとプラセボの比較
	HGGW	Ⅲ	18～70歳の双極Ⅰ型障害の躁病又は混合性エピソードの患者 (外国人：115例)	◎	双極Ⅰ型障害の躁状態又は混合状態に対する治療におけるオランザピンとプラセボの比較
	HGIU	Ⅳ	13～17歳の双極Ⅰ型障害の躁病又は混合性エピソードの患者 (外国人：161例)	○	思春期の双極Ⅰ型障害の躁状態に対する治療におけるオランザピンとプラセボの比較
	HGGY	Ⅲ	18歳以上の双極Ⅰ型障害の大うつ病エピソードの患者 (外国人：833例)	○	双極Ⅰ型障害のうつ状態に対する治療におけるオランザピン、プラセボ、オランザピン-フルオキセチン併用 ^{注1)} の比較
実薬対照試験	LOBV	Ⅲ	18歳以上の双極Ⅰ型障害の躁病又は混合性エピソードの患者 (外国人：140例)	◎	双極Ⅰ型障害の躁病又は混合性エピソードに対する治療におけるオランザピンとリチウムの比較
	HGKQ	Ⅳ	18～65歳の双極Ⅰ型障害の躁病又は混合性エピソードの患者 (外国人：521例)	○	双極Ⅰ型障害の軽度から中等度の躁状態に対する治療におけるオランザピンとバルプロ酸及びプラセボとの比較
	HGHQ	Ⅲ	18～75歳の双極Ⅰ型障害の躁病又は混合性エピソードの患者 (外国人：251例)	○	双極Ⅰ型障害の急性期の躁状態の治療におけるオランザピンとバルプロ酸の比較
	HGHD	Ⅲ	18歳以上の双極Ⅰ型障害の躁病又は混合性エピソードの患者 (外国人：453例)	○	双極Ⅰ型障害の躁状態の治療におけるオランザピンとハロペリドールの比較
併用投与試験 (気分安定薬)	HGGB	Ⅰ	バルプロ酸投与により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感情障害患者 ^{注2)} (外国人：42例)	○	双極Ⅰ型障害又は統合失調症患者を対象としたオランザピンとバルプロ酸の薬物相互作用試験
	HGFU	Ⅲ	18～70歳の双極Ⅰ型障害の躁病又は混合性エピソードの患者 (外国人：344例)	○	双極Ⅰ型障害の治療における気分安定薬併用時のオランザピンとプラセボの比較
	HGKR	Ⅲ	18～65歳の双極Ⅰ型障害の躁病又は混合性エピソードの患者 (外国人：118例)	○	双極Ⅰ型障害による躁病又は混合性エピソードの治療におけるオランザピンとカルバマゼピンの併用とカルバマゼピン単独投与の比較
再燃予防試験	HGHL	Ⅲ	18歳以上の双極Ⅰ型障害の躁病又は混合性エピソードの患者 (外国人：731例)	○	双極Ⅰ型障害の再発予防に対するオランザピンとプラセボの比較
	HGHT	Ⅲ	18歳以上の双極Ⅰ型障害の躁病又は混合性エピソードの患者 (外国人：543例)	○	双極Ⅰ型障害の再発予防に対するオランザピンとリチウムの比較

注1) 本邦未承認

注2) 本邦承認外効能又は効果

○双極性障害におけるうつ症状の改善

◎：評価資料

試験の種類	試験番号	試験の相	対象 (日本人/外国人)	評価/ 参考	概要
プラセボ対照 二重盲検比較 試験	HGMP	Ⅲ	18～65歳未満の双極Ⅰ型障害の 大うつ病エピソードの患者 (日本人及び外国人：514例、 日本人156例を含む)	◎	双極Ⅰ型障害のうつ状態に対す る治療におけるオランザピンの 有効性及び安全性の検討
長期継続投与 試験	HGMS	Ⅲ	現在、最も新しいエピソードが うつ病と診断された双極Ⅰ型障 害の患者（HGMP 試験を完了し ている、又は HGMS 試験から 新たに参加した患者） (日本人：101 例)	◎	双極Ⅰ型障害のうつ状態に対す る継続治療におけるオランザピ ンの安全性及び有効性の検討
プラセボ対照 二重盲検比較 試験	HGGY	Ⅲ	18歳以上の双極Ⅰ型障害の大う つ病エピソードの患者 (外国人：833 例)	◎	双極Ⅰ型障害のうつ状態に対す る治療におけるオランザピン、プ ラセボ、オランザピン-フルオキ セチン併用 ^{注)} の比較

注) 本邦未承認

○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）

公知申請により本適応症の承認を受けたため、該当しない。

(2) 臨床薬理試験

日本人健康成人男性 32 例に対して、オランザピンカプセル* 0.5 mg から 6 mg を単回投与した結果、0.5 mg 投与時から、眠気などの中枢神経症状、倦怠（感）などが認められ、オランザピンカプセル* 4 及び 6 mg 投与の各 1 例で起立性低血圧が認められた。また、健康成人男性 20 例に対して反復投与（1 日 1 回朝食後、3 日間投与）した結果、4 mg 投与時に起立性低血圧による投与中止例が認められたが、1 mg 又は 2.5 mg の投与においては特に問題となる所見は認められなかった。なお、単回投与、連続投与のいずれの試験においても、一過性のプロラクチン上昇が認められた³⁾。

*：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。

注) 本剤の用法及び用量

統合失調症：通常、成人にはオランザピンとして 5～10 mg を 1 日 1 回経口投与により開始する。維持量として 1 日 1 回 10 mg 経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 日量は 20 mg を超えないこと。

双極性障害における躁症状の改善：通常、成人にはオランザピンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与により開始する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 20 mg を超えないこと。

双極性障害におけるうつ症状の改善：通常、成人にはオランザピンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与により開始し、その後 1 日 1 回 10 mg に増量する。なお、いずれも就寝前に投与することとし、年齢、症状に応じ適宜増減するが、1 日量は 20 mg を超えないこと。

抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）：他の制吐剤との併用において、通常、成人にはオランザピンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増量するが、1 日量は 10 mg を超えないこと。

(3) 用量反応探索試験

①統合失調症：国内初期第Ⅱ相試験（2001 試験）⁴⁾

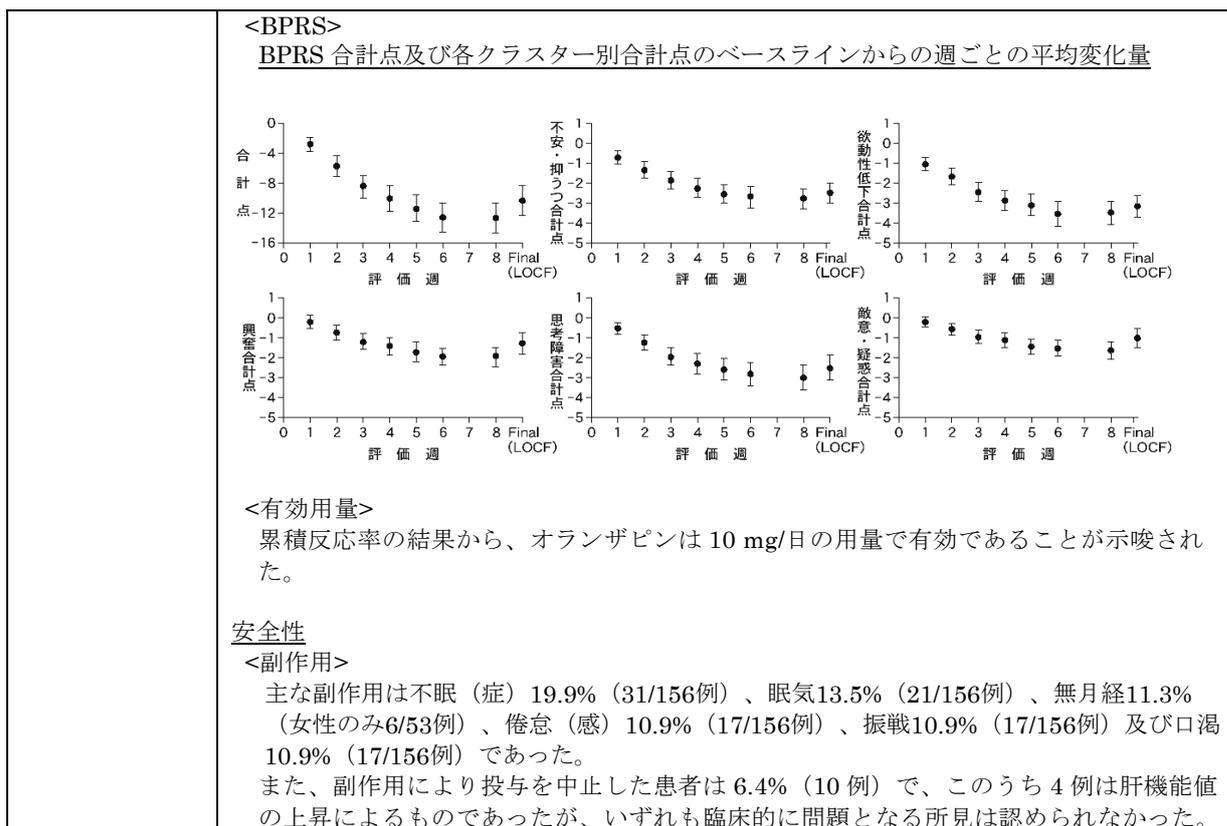
最初に実施された 8 週間投与試験でオランザピンカプセル* 1～12.5 mg が投与され、統合失調症患者計 81 例における中等度改善以上の改善率は 59.3% (48/81) であった。主な副作用は不眠（症）17.3% (14/81 例) 及び眠気 16.0% (13/81 例) であった。

②統合失調症：国内後期第Ⅱ相試験（202E 試験）⁵⁾

日本人統合失調症患者を対象に、オランザピンカプセル* 2.5 mg～15 mg（1 日 1 回夕食後）を 8 週間投与し、オランザピンの統合失調症に対する至適用量と有効性、安全性を評価した。

*：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。

試験デザイン	多施設共同、非盲検試験																																																															
対象	統合失調症患者 159 例（解析対象 156 例）																																																															
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上、65 歳未満の男性及び女性患者 ・ 入院患者 ・ 統合失調症患者（診断基準は ICD-10*1 とし、参考として DSM-III-R*2 も調査） ・ 初発例、新鮮例（再発例を含む）での検討が望ましいが、既に抗精神病薬の投与を受けている患者であっても、試験開始時に下記の状態像のいずれを呈する患者は対象とした。 <ul style="list-style-type: none"> 幻覚、妄想が前景に出ている場合 妄想が前景に出ている場合 自発性欠如、感情鈍麻が前景にある場合 I（新鮮な破瓜型） 自発性欠如、感情鈍麻が前景にある場合 II（慢性経過、症状固定） 神経症様状態が前景に出ている場合 うつ状態が前景に出ている場合 <p>*1: 国際疾病分類第 10 改訂（International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision、以下 ICD-10） *2: 精神疾患の診断・統計マニュアル第 3 版改訂（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd edition Revised、以下 DSM-III-R）</p>																																																															
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 妊婦及び妊娠している可能性のある女性、授乳婦 ・ 重篤な肝、腎、心臓、血液疾患、けいれん性疾患、脳器質性疾患などの合併症又は既往歴のある患者 ・ 肝機能検査値（s-AST、s-ALT、ALP、総ビリルビン）が実施医療機関の正常範囲上限の 2 倍を超える患者、HBs 抗原又は HBc 抗体が陽性の患者、黄疸歴のある患者 ・ 収縮期座位血圧が 100 mmHg 以下又は起立性低血圧のある患者 ・ 白血球減少又は顆粒球減少症の合併又は既往歴のある患者 ・ てんかんの合併又は既往歴のある患者、パーキンソン病患者 ・ アルコール乱用歴又は薬物乱用歴のある患者 ・ 向精神薬による薬物アレルギーの既往歴のある患者 ・ 昏睡状態、循環虚脱状態又はバルビツール酸誘導体・麻酔剤などの中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者 <p style="text-align: right;">等</p>																																																															
試験方法	前治療薬のない場合は 2.5 mg/日、ある場合は 5 mg/日より投与を開始し、最高用量 15 mg/日までの範囲内で、用量を適宜増減した。原則として 1 日 1 回夕食後投与とし、8 週間投与した ^{注)} 。																																																															
主要評価項目	最終全般改善度																																																															
副次評価項目	全般改善度、BPRS*3、PANSS*4 *3: 簡易精神症状評価尺度（Brief Psychiatric Rating Scale、以下BPRS） *4: 陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale、以下PANSS）																																																															
結果	<p>有効性 <最終全般改善度> 8 週間又は中止時における最終全般改善度</p> <p>統合失調症患者計 156 例における中等度改善以上の改善率は 58.3%（91/156 例）であった。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>著明改善</th> <th>中等度改善</th> <th>軽度改善</th> <th>不変</th> <th>軽度悪化</th> <th>中等度悪化</th> <th>著明悪化</th> <th>判定不能</th> <th>合計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>24</td> <td>67</td> <td>33</td> <td>14</td> <td>1</td> <td>12</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>156</td> </tr> <tr> <td>(15.4)</td> <td>(42.9)</td> <td>(21.2)</td> <td>(9.0)</td> <td>(0.6)</td> <td>(7.7)</td> <td>(1.9)</td> <td>(1.3)</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">91 (58.3)</td> <td colspan="5"></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">95%CI = (50.2, 66.2)</td> <td colspan="5"></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">124 (79.5)</td> <td colspan="4">16 (10.3)</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">95%CI = (72.3, 85.5)</td> <td colspan="4">95%CI = (6.0, 16.1)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">n (%)</p>	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能	合計	24	67	33	14	1	12	3	2	156	(15.4)	(42.9)	(21.2)	(9.0)	(0.6)	(7.7)	(1.9)	(1.3)		91 (58.3)									95%CI = (50.2, 66.2)									124 (79.5)				16 (10.3)					95%CI = (72.3, 85.5)				95%CI = (6.0, 16.1)				
著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能	合計																																																								
24	67	33	14	1	12	3	2	156																																																								
(15.4)	(42.9)	(21.2)	(9.0)	(0.6)	(7.7)	(1.9)	(1.3)																																																									
91 (58.3)																																																																
95%CI = (50.2, 66.2)																																																																
124 (79.5)				16 (10.3)																																																												
95%CI = (72.3, 85.5)				95%CI = (6.0, 16.1)																																																												



注) 本剤の用法及び用量（統合失調症）：通常、成人にはオランザピンとして5～10 mgを1日1回経口投与により開始する。維持量として1日1回10 mg経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1日量は20 mgを超えないこと。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①統合失調症：国内第Ⅲ相比較試験（301E 試験）⁶⁾

日本人統合失調症患者を対象に、オランザピン錠（普通錠）5～15 mg/日（1日1回）を8週間投与したときの有効性と安全性をハロペリドール4～12 mg/日（1日3回毎食後）を対照薬として比較検討した。本試験で得られた結果から、有効性に関してハロペリドールに対するオランザピンの非劣性、及び、安全性に関してDIEPSS*1による錐体外路症状における優越性を検証した。

*1：薬原性錐体外路症状評価尺度（Drug Induced Extra Pyramidal Symptoms Scale、以下DIEPSS）

試験デザイン	実薬対照、二重盲検、群間比較試験
対象	統合失調症患者 182 例（解析対象 174 例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上 65 歳未満（性別は問わない） ・ ICD-10 研究用診断基準で F20 に属する患者（参考として DSM-IV*2 分類も実施） ・ 初発例、新鮮例（再発例を含む）での検討が望ましいが、既に抗精神病薬の投与を受けている患者であっても、試験開始時に下記の状態像のいずれを呈する患者は対象とした。 幻覚、妄想が前景に出ている場合 妄想が前景に出ている場合 自発性欠如、感情鈍麻が前景にある場合Ⅰ（新鮮な破瓜型） 自発性欠如、感情鈍麻が前景にある場合Ⅱ（慢性経過、症状固定） 神経症様状態が前景に出ている場合 うつ状態が前景に出ている場合 ・ 入院患者が望ましいが外来患者も可 <p>*2: 精神疾患の診断・統計マニュアル第4版改訂（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition、以下 DSM-IV）</p>

主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・投与開始直前（投与開始日の2週間前以内）の治療にハロペリドールが使用されている患者 ・妊婦及び妊娠している可能性のある女性、授乳婦 ・重篤な肝、腎、心臓、血液疾患、けいれん性疾患、臓器質性疾患などの合併症又は既往歴のある患者 ・肝機能検査値（s-AST、s-ALT、ALP、総ビリルビン）が実施医療機関の正常範囲上限の2倍を超える患者、以前HBs抗原又はHBc抗体が陽性を示したことのある患者、黄疸歴のある患者 ・低血圧、起立性低血圧のある患者 ・白血球減少又は顆粒球減少症の合併又は既往歴のある患者 ・てんかんの合併又はけいれんの既往歴のある患者、パーキンソン病患者 ・悪性症候群及び類似症状の既往歴、水中毒の既往歴のある患者 ・ハロペリドール及びその他向精神薬による薬物アレルギーの既往歴のある患者 ・昏睡状態、循環虚脱状態又はバルビツール酸誘導体・麻酔剤などの中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者 <p style="text-align: right;">等</p>																																																																																																								
試験方法	<p>オランザピン群： 初回投与量5 mgより開始し、漸増法により1日最高15 mgまでの範囲内で症状の変化に応じ、投与量を適宜増減した。増減は原則として1日量2.5 mgの幅で行った。原則として1日1回夕食後投与とした^{注1)}。</p> <p>ハロペリドール群： 初回投与量4 mgより開始し、漸増法により1日最高12 mgまでの範囲内で症状の変化に応じ、投与量を適宜増減した。増減は原則として1日量2 mgの幅で行った。原則として1日3回毎食後投与とした^{注2)}。</p> <p>投与期間：8週間</p>																																																																																																								
主要評価項目	<p>有効性：最終全般改善度（FGIR）が中等度改善以上の割合 安全性：DIEPSS合計点の最大変化量</p>																																																																																																								
副次評価項目	PANSS、BPRS 等																																																																																																								
結果	<p>有効性 <主要評価：最終全般改善度（FGIR）> オランザピン投与群の44.4%（40/90例）が中等度改善以上を示し、オランザピンの統合失調症に対する有用性が認められた。</p> <p>8週間又は中止時における最終全般改善度（FGIR）</p> <table border="1" data-bbox="472 1323 1401 1592"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">N</th> <th colspan="8">FGIR 評点</th> <th rowspan="2">判定不能</th> <th rowspan="2">p 値^b</th> </tr> <tr> <th>著明改善</th> <th>中等度改善</th> <th>軽度改善</th> <th>不変</th> <th>軽度悪化</th> <th>中等度悪化</th> <th>著明悪化</th> <th>判定不能</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>オランザピン</td> <td>90</td> <td>14 (15.6)</td> <td>26 (28.9)</td> <td>24 (26.7)</td> <td>8 (8.9)</td> <td>4 (4.4)</td> <td>4 (4.4)</td> <td>1 (1.1)</td> <td>9 (10.0)</td> <td rowspan="2">0.051</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td colspan="8">40 (44.4)</td> </tr> <tr> <td>ハロペリドール</td> <td>84</td> <td>9 (10.7)</td> <td>25 (29.8)</td> <td>15 (17.9)</td> <td>13 (15.5)</td> <td>5 (6.0)</td> <td>7 (8.3)</td> <td>6 (7.1)</td> <td>4 (4.8)</td> <td rowspan="2">n (%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td colspan="8">34 (40.5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>中等度改善以上の割合（改善率） 信頼係数 90%の信頼区間^a (-8%~16%)</p> <p>^a FGIR が中等度改善以上の割合についてオランザピンからハロペリドールを引いた差の信頼区間は正規近似から算出した。 ^b FGIR の分布の投与群間比較は判定不能例を除いて Wilcoxon 順位和検定を用いた。</p> <p>安全性 <主要評価：DIEPSS 合計点の最大変化量></p> <table border="1" data-bbox="472 1821 1417 1921"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">N</th> <th colspan="2">ベースライン</th> <th colspan="2">最大値^a</th> <th colspan="3">変化量</th> <th colspan="2">Wilcoxon検定 p 値</th> </tr> <tr> <th>平均値</th> <th>SD</th> <th>平均値</th> <th>SD</th> <th>中央値</th> <th>平均値</th> <th>SD</th> <th>群内</th> <th>群間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>オランザピン</td> <td>81</td> <td>2.90</td> <td>3.10</td> <td>2.40</td> <td>3.70</td> <td>0.0</td> <td>-0.50</td> <td>2.90</td> <td>0.030</td> <td>< 0.001</td> </tr> <tr> <td>ハロペリドール</td> <td>80</td> <td>2.80</td> <td>3.00</td> <td>4.30</td> <td>4.20</td> <td>1.0</td> <td>1.50</td> <td>3.70</td> <td>< 0.001</td> <td>< 0.001</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 ^a変化の方向に関係なく、ベースラインからの最大絶対変化を示す評点</p>	投与群	N	FGIR 評点								判定不能	p 値 ^b	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能	オランザピン	90	14 (15.6)	26 (28.9)	24 (26.7)	8 (8.9)	4 (4.4)	4 (4.4)	1 (1.1)	9 (10.0)	0.051			40 (44.4)								ハロペリドール	84	9 (10.7)	25 (29.8)	15 (17.9)	13 (15.5)	5 (6.0)	7 (8.3)	6 (7.1)	4 (4.8)	n (%)			34 (40.5)								投与群	N	ベースライン		最大値 ^a		変化量			Wilcoxon検定 p 値		平均値	SD	平均値	SD	中央値	平均値	SD	群内	群間	オランザピン	81	2.90	3.10	2.40	3.70	0.0	-0.50	2.90	0.030	< 0.001	ハロペリドール	80	2.80	3.00	4.30	4.20	1.0	1.50	3.70	< 0.001	< 0.001
投与群	N			FGIR 評点										判定不能	p 値 ^b																																																																																										
		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能																																																																																																
オランザピン	90	14 (15.6)	26 (28.9)	24 (26.7)	8 (8.9)	4 (4.4)	4 (4.4)	1 (1.1)	9 (10.0)	0.051																																																																																															
		40 (44.4)																																																																																																							
ハロペリドール	84	9 (10.7)	25 (29.8)	15 (17.9)	13 (15.5)	5 (6.0)	7 (8.3)	6 (7.1)	4 (4.8)	n (%)																																																																																															
		34 (40.5)																																																																																																							
投与群	N	ベースライン		最大値 ^a		変化量			Wilcoxon検定 p 値																																																																																																
		平均値	SD	平均値	SD	中央値	平均値	SD	群内	群間																																																																																															
オランザピン	81	2.90	3.10	2.40	3.70	0.0	-0.50	2.90	0.030	< 0.001																																																																																															
ハロペリドール	80	2.80	3.00	4.30	4.20	1.0	1.50	3.70	< 0.001	< 0.001																																																																																															

	<p><副作用> オランザピン群の主な副作用は倦怠（感）、アカシジア、眠気、興奮、不安及び不眠（症）各 11.1%（10/90 例）であった。オランザピン群において有意に多く発現した副作用は認められなかった（$p>0.025$、Fisher の正確検定（片側））。</p>
--	---

注 1) 本剤の用法及び用量（統合失調症）：通常、成人にはオランザピンとして 5～10 mg を 1 日 1 回経口投与により開始する。維持量として 1 日 1 回 10 mg 経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 日量は 20 mg を超えないこと。

注 2) 本邦におけるハロペリドールの承認用法及び用量：ハロペリドールとして、通常成人 1 日 0.75～2.25 mg から始め、徐々に増量する。維持量として 1 日 3～6 mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

②統合失調症：第Ⅲ相二重盲検試験（外国人データ：HGAD 試験）^{7),8),9)}

外国人統合失調症患者を対象に、オランザピンカプセル*の固定用量範囲（低用量：5±2.5 mg/日、中用量：10±2.5 mg/日、高用量：15±2.5 mg/日）、プラセボ又はハロペリドール（15±5 mg/日）を 6 週間投与したときの有効性を比較検証した。また 6 週間の短期投与終了後、引き続き二重盲検下での 1 年間の長期継続試験を行った。

*：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。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検群間試験
対象	統合失調症患者 335 例（解析対象 335 例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳～65 歳までの患者（性別は問わない） ・ DSM-III-R において統合失調症と診断された急性増悪期の患者。初回 BPRS 合計点が 24 点以上であり、CGI-S は中等度～最重度であること。 ・ 投与開始時（来院 2 回目）の BPRS 合計点が 24 点以上である。 ・ 入院時（来院 1 回目）と投与開始時の間で BPRS 合計点が 25%以上減少していないこと。 <p style="text-align: right;">等</p> <p>（以下、長期継続試験移行時の規準）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 短期投与期間（6 週間）において以下の反応を示した患者 <ol style="list-style-type: none"> 1) BPRS 合計点が 18 点以下となった患者 2) BPRS 合計点が投与開始時から 40%以上の改善を示し、かつ重篤な有害事象が全く認められなかった患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 統合失調症様障害患者 ・ 妊娠中又は授乳中の女性患者 ・ 重篤な肝、腎、呼吸器系、心血管系、内分泌系、神経系又は血液疾患、パーキンソン病、甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症、重症筋無力症の患者 ・ 原因不明の白血球減少症の既往のある患者 ・ 黄疸のある患者又は肝機能検査値（総ビリルビン、s-ALT、s-AST、γ-GTP 又は ALP）が正常範囲上限の 2 倍を超える患者。HBs 抗原又は IgM HBc 抗体が陽性を示したことのある患者 ・ 脳器質性疾患又はてんかんの既往のある患者 <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<p>以下の 3 つの固定用量範囲のオランザピンとプラセボ、1 つの固定用量範囲のハロペリドールを設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ オランザピン群：低用量 5±2.5 mg/日、中用量 10±2.5 mg/日、高用量 15±2.5 mg/日^{注 1)} ・ ハロペリドール群：15±5 mg/日^{注 2)} <p>オランザピンは 1 日 1 回（朝）、ハロペリドールは 1 日 2 回（朝夕）投与とし、各用量幅の中央値用量から投与を開始した。</p> <p>4～7 日間のプラセボ導入期間後、割り付けられた投与群の薬剤を 6 週間投与した（短期投与期間）。短期投与期間で有効であった症例は合計 1 年間の長期投与期間の継続投与を行った。</p>
主要評価項目	BPRS（ベースラインから最終観察時までの BPRS 合計点の平均変化量）
副次評価項目	BPRS 陰性症状等

結果	<p>有効性</p> <p><主要評価、副次評価：BPRS合計点のベースラインから最終観察時までの平均変化量（6週、LOCF*1）></p> <p>オランザピンの中・高用量群はプラセボと比較して陽性・陰性症状を含む精神症状全般に有意な改善を示した。</p>					
	評価尺度	プラセボ	オランザピン 低用量	オランザピン 中用量	オランザピン 高用量	ハロペリドール
	<主要評価項目> BPRS合計点 (例数)	-3.1±17.5 (n=62)	-6.7±13.5 ^{a***} (n=63)	-12.6±15.9 ^{a***b***} (n=62)	-15.2±16.1 ^{a***b***} (n=65)	-12.9±13.5 ^{a***b**} (n=68)
	<主要評価項目> BPRS陽性症状評価合計点 (例数)	-1.5±5.7 ^{a*} (n=63)	-2.7±4.6 ^{a***} (n=63)	-4.5±5.6 ^{a***b**} (n=63)	-4.6±5.8 ^{a***b**} (n=65)	-4.6±5.0 ^{a***b*} (n=68)
<副次評価項目> BPRS陰性症状評価合計点 (例数)	-0.4±3.9 (n=65)	-1.6±3.1 ^{a***b*} (n=64)	-1.4±3.6 ^{a***} (n=63)	-3.0±3.3 ^{a***b***} (n=65)	-1.9±3.8 ^{a***} (n=68)	
<p>BPRSは0～6点で評価</p> <p>陽性症状：概念の統合障害、猜疑心、幻覚による行動、不自然な思考内容の合計点</p> <p>陰性症状：情動的引きこもり、運動減退、情動の平板化の合計点</p> <p>a Wilcoxon 符号付き順位検定によるベースラインとの比較</p> <p>b 因子として投与群と治験担当医師、及びそれらの2因子交互作用を含めた2元配置分散分析モデルの最小二乗平均に基づくプラセボ投与群との比較</p> <p>*p<0.050、**p<0.010、***p<0.001</p> <p>*1: Last Observation Carried Forward</p>						
<p>安全性</p> <p><錐体外路症状></p> <p>すべてのオランザピン群ではベースラインに比べて改善傾向を示したが、ハロペリドール群では悪化した。パーキンソニズム、アカシジアの発現率はすべてのオランザピン群でハロペリドール群よりも有意に低かった*7)。</p> <p>*χ²検定</p>						
<p>1年間の長期継続試験の結果</p> <p>オランザピンはハロペリドールに比べ初期反応を良好に維持し、統合失調症の再発防止により有効であった⁸⁾。</p> <p>二重盲検下での長期継続投与中の、オランザピンによる遅発性ジスキネジアの発現率は、ハロペリドール群の10分の1未満でありその差は有意であった⁹⁾。</p>						

注 1) 本剤の用法及び用量（統合失調症）：通常、成人にはオランザピンとして 5～10 mg を 1 日 1 回経口投与により開始する。維持量として 1 日 1 回 10 mg 経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 日量は 20 mg を超えないこと。

注 2) 本邦におけるハロペリドールの承認用法及び用量：ハロペリドールとして、通常成人 1 日 0.75～2.25 mg から始め、徐々に増量する。維持量として 1 日 3～6 mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

③ 双極性障害における躁症状の改善：国内第Ⅲ相比較試験（BMAC 試験）^{10), 11)}

躁病又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害と診断された 20 歳以上 65 歳未満の急性期の日本人患者を対象として、オランザピン錠（普通錠）（5～20 mg/日、1 日 1 回経口投与）の有効性がプラセボより優れていることを検証した（評価期間：3 週間、以下 3 週治療期）。また、副次的目的としてハロペリドール（2.5～10 mg/日、1 日 2 回経口投与）との比較も行った（評価期間：6 週間、以下 6 週治療期）。

試験デザイン	プラセボ及びハロペリドール対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験
対象	躁病又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害と診断された急性期の患者 224 例（解析対象 221 例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20 歳以上 65 歳未満 ・ 精神疾患簡易構造化面接法を用いて、DSM-IV-TR^{*1}により現在、躁病又は混合性エピソード

	<p>ドを呈した双極 I 型障害と診断された急性期の患者</p> <ul style="list-style-type: none"> • Visit1 及び Visit2 両評価時の YMRS*2 合計点が 20 点以上の患者 <p>*1: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (以下、DSM-IV-TR)</p> <p>*2: ヤング躁病評価尺度 (Young-Mania Rating Scale、以下 YMRS)</p>																						
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> • Visit1 前の 5 日以内に抗うつ薬又は精神刺激薬を投与された患者 • Visit1 の時点で現在のエピソードの持続時間が 90 日以上である患者 • 糖尿病の既往がある、又は合併している患者 • Visit2 前の 2 日以内に、向精神薬を投与された患者 (ベンゾジアゼピン受容体作動性の睡眠薬及び抗不安薬を除く) 																						
試験方法	<p>LY170053 = オランザピン</p> <p>*ウォッシュアウト期間：Visit1でベンゾジアゼピン受容体作動性の睡眠薬及び抗不安薬以外の向精神薬を使用している場合、Visit2の2日前までに投与を中止する。</p> <p>a 開始用量は10 mg/日、b 開始用量は5 mg/日又は10 mg/日、c 開始用量は5 mg/日</p> <p>d Visit4又はVisit5において、YMRS合計点がベースライン以上の場合、継続投与試験に移行できる。</p> <p>投与群として、オランザピン群、プラセボ群及びハロペリドール群を設定した (第 II 期：3 週間)。治験薬は、オランザピン10 mg/日を開始用量として、5～20 mg/日の範囲内で適宜増減 (増減幅：5 mg/日) した^{注1)}。ハロペリドールは5 mg/日を開始用量として、2.5～10 mg/日の範囲内で適宜増減 (増減幅：2.5 mg/日) した^{注2)}。第 III 期 (3 週間) は第 II 期でオランザピン群及びハロペリドール群の被験者には同じ薬剤を同じ用量範囲で投与した。第 II 期でプラセボ群の被験者にはオランザピン (5～20 mg/日) を投与した。</p> <p>第 II 期のVisit4又はVisit5で効果不十分を理由に本試験を中止し、その時点でのYMRS合計点がベースライン以下となった被験者及び本試験を完了した被験者は、継続投与試験の選択・除外基準を満たせば継続投与試験への参加を可能とした。</p>																						
主要評価項目	YMRS 合計点																						
副次評価項目	<p>HAM-D17*3 合計点、CGI-BP*4 (躁病、うつ病、総合)、PANSS (陽性)、双極性障害の寛解例の割合、躁症状の寛解例及び反応例の割合 等</p> <p>*3: ハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Psychiatric Rating Scale for Depression、以下HAM-D)</p> <p>*4: Clinical Global Impressions-Severity of Illness, Bipolar Version (以下CGI-BP)</p>																						
結果	<p>有効性</p> <p><主要評価：YMRS合計点></p> <p>最終観察時点 (3週治療期、LOCF) におけるYMRS合計点のベースラインからの変化量 (平均値) はオランザピン群-12.6、プラセボ群-6.8で、群間差とその95%信頼区間は-5.8 [-9.1, -2.4] であり、統計学的な有意差が認められた (p<0.001、t検定)。</p> <p>投与開始3週後におけるYMRS合計点のベースラインからの変化量及びその群間差 (FAS*5、LOCF)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">例数</th> <th colspan="3">YMRS 合計点</th> <th rowspan="2">群間差 [95%信頼区間]</th> <th rowspan="2">p値^{a)}</th> </tr> <tr> <th>ベースライン</th> <th>最終評価時</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</td> <td>104</td> <td>27.7±5.9</td> <td>15.1±10.4</td> <td>-12.6±10.0</td> <td rowspan="2">-5.8[-9.1, -2.4]</td> <td rowspan="2"><0.001</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>97</td> <td>26.9±5.6</td> <td>20.1±15.0</td> <td>-6.8±14.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値 ± 標準偏差 a) t 検定</p>	投与群	例数	YMRS 合計点			群間差 [95%信頼区間]	p値 ^{a)}	ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	オランザピン	104	27.7±5.9	15.1±10.4	-12.6±10.0	-5.8[-9.1, -2.4]	<0.001	プラセボ	97	26.9±5.6	20.1±15.0	-6.8±14.0
投与群	例数			YMRS 合計点					群間差 [95%信頼区間]	p値 ^{a)}													
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量																			
オランザピン	104	27.7±5.9	15.1±10.4	-12.6±10.0	-5.8[-9.1, -2.4]	<0.001																	
プラセボ	97	26.9±5.6	20.1±15.0	-6.8±14.0																			

また、共分散分析モデルによる投与群間の最小二乗平均値の差は-5.62（95%信頼区間：-8.87、-2.37）であり、投与群間に統計学的に有意な差が認められた（ $p < 0.001^b$ ）。

b) 共分散分析モデルを用いて、モデルには入院/外来、被験者の同意取得時点を含め、ベースライン値を共変量とした。

*5: 最大の解析対象集団（Full Analysis Set、以下FAS）

<副次評価：HAM-D17 合計点、CGI-BP（躁病、うつ病、総合）、PANSS（陽性）>
オランザピン群とプラセボ群との比較において、HAM-D17合計点、CGI-BP（躁病）、CGI-BP（総合）及びPANSS（陽性）のベースラインから最終観察時点（3週治療期）までの変化量は、プラセボ群に比べオランザピン群で大きく、投与群間の差は統計学的に有意であった（それぞれ、 $p=0.002$ 、 $p=0.006$ 、 $p=0.004$ 及び $p=0.019$ ）。

投与開始3週後におけるHAM-D17合計点、CGI-BP及びPANSSの
ベースラインからの変化量及びその群間差

項目	投与群	例数	ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	p値 ^{b)}
HAM-D17 合計点	オランザピン	104	4.5±3.9	3.0±3.7	-1.6±3.3	-1.35 [-2.21, -0.49]	0.002
	プラセボ	96	4.9±4.5	4.5±4.8	-0.4±3.6		
CGI-BP (躁病)	オランザピン	104	4.2±1.0	3.0±1.3	-1.2±1.2	-0.51 [-0.87, -0.15]	0.006
	プラセボ	97	4.1±1.1	3.4±1.7	-0.6±1.5		
CGI-BP (うつ病)	オランザピン	104	1.3±0.6	1.3±0.6	0.0±0.5	0.05 [-0.08, 0.18]	0.484
	プラセボ	97	1.3±0.7	1.2±0.7	-0.1±0.5		
CGI-BP (総合)	オランザピン	104	4.1±1.0	3.0±1.3	-1.1±1.2	-0.52 [-0.87, -0.16]	0.004
	プラセボ	97	4.1±1.1	3.5±1.6	-0.6±1.5		
PANSS (陽性)	オランザピン	104	11.5±4.8	9.7±4.1	-1.8±4.1	-1.48 [-2.71, -0.25]	0.019
	プラセボ	97	10.7±4.7	10.6±6.8	0.0±5.3		

平均値 ± 標準偏差

a) 最小二乗平均値の群間差

b) 共分散分析モデルを用いて、モデルには入院/外来、被験者の同意取得時点を含め、ベースライン値を共変量とした。

<副次評価：反応例>

3週治療期での反応例（YMRS合計点がベースラインから50%以上減少）の割合は、オランザピン群51.0%（53/104例）、プラセボ群44.3%（43/97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（ $p=0.333$ ）。

<副次評価：躁症状の寛解例>

3週治療期での躁症状の寛解例（YMRS合計点が12点以下）の割合は、オランザピン群47.1%（49/104例）、プラセボ群41.2%（40/97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（ $p=0.384$ ）。

<ハロペリドールとの比較>

6週治療期での双極性障害症状の寛解例（YMRS合計点12点以下かつHAM-D17合計点7点以下）の割合は、オランザピン群44.2%（46/104例）及びハロペリドール群20.0%（4/20例）であった。投与群間の差は21.0%^{c)}（95%信頼区間：1.6、40.4^{c)}）であり、割合の差が、事前に定めた基準である-12.5%を超えていることから、オランザピンはハロペリドールに比して著しく劣っていないことが示された。

c) 群間差と両側95%信頼区間は、入院/外来により層調整した（Woolson・Bean法による）。

<うつ症状の発現例>

3週治療期でのうつ症状の発現例（HAM-D17合計点がベースラインで7点以下の患者が13点以上に悪化）の割合は、オランザピン群2.4%(2/83例)、プラセボ群1.3%(1/75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（ $p=0.698$ ）*。

6週治療期でのうつ症状の発現例の割合は、オランザピン群2.4%（2/83例）、ハロペリドール群16.7%（3/18例）であり、投与群間に統計学的に有意な差が認められた（ $p=0.014$ ）*。

*入院/外来で層別したCochran-Mantel-Haenszel検定

安全性

<副作用>

3週治療期：

副作用発現例の割合は、オランザピン群49.5%（52/105例）、プラセボ群27.1%（26/96例）及びハロペリドール群65.0%（13/20例）であり、オランザピン群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差があった（ $p=0.001$ ）*。

オランザピン群の主な副作用（10%以上）は、傾眠（20.0%、21/105例）及び口渇（14.3%、15/105例）であった。プラセボ群では、発現例の割合が10%以上の副作用はなかった。ハロペリドール群の主な副作用（10%以上）は、傾眠（15.0%、3/20例）、アカシジア（15.0%、3/20例）、ジストニー（15.0%、3/20例）、振戦（10.0%、2/20例）、倦怠感（10.0%、2/20例）及び便秘（10.0%、2/20例）であった。

プラセボ群とオランザピン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、傾眠（ $p=0.013$ ）*、口渇（ $p=0.002$ ）*及び体重増加（ $p=0.030$ ）*であり、いずれもプラセボ群に比べオランザピン群で高かった。

*Fisherの正確検定

6週治療期：

副作用発現例の割合は、オランザピン群59.0%（62/105例）及びハロペリドール群65.0%（13/20例）であり、投与群間に統計学的に有意な差はなかった（ $p=0.804$ ）*。

オランザピン群の主な副作用（10%以上）は、傾眠（23.8%、25/105例）及び口渇（15.2%、16/105例）であった。ハロペリドール群の主な副作用（10%以上）は、傾眠（15.0%、3/20例）、アカシジア（15.0%、3/20例）、ジストニー（15.0%、3/20例）、振戦（10.0%、2/20例）、倦怠感（10.0%、2/20例）及び便秘（10.0%、2/20例）であった。発現例の割合にハロペリドール群とオランザピン群で統計学的に有意な差が認められた副作用はジストニー（ $p=0.004$ ）*であり、オランザピン群に比べハロペリドール群で高かった。

また、オランザピン群で報告された重篤な副作用は双極I型障害（原疾患の悪化、1例）であった。

*Fisherの正確検定

<体重>

3週治療期の平均体重変化量について、オランザピン群は+0.70 kg、プラセボ群は-0.86 kg、ハロペリドール群で-0.66 kgであり、オランザピン群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差が見られた（ $p<0.001$ ）。

6週治療期の平均体重変化量について、オランザピン群ではベースラインから+1.22 kgであったのに対し、ハロペリドール群では-0.68 kgであり、投与群間に統計学的に有意な差が認められた（ $p<0.001$ ）。

オランザピン群では、臨床的に重要と考えられる体重増加（ベースライン値の7%以上の増加）が13.3%に認められた。

<錐体外路症状>

DIEPSS合計点のベースラインから最終観察時点（6週治療期）までの最大変化量の平均値は、オランザピン群及びハロペリドール群において、それぞれ0.70及び2.70であり、オランザピン群ではハロペリドール群に比べて統計学的に有意に小さかった

（ $p=0.003$ ）。錐体外路症状の発現例の割合^dは、オランザピン群13.3%（14/105例）に対しハロペリドール群55.0%（11/20例）であり、オランザピン群ではハロペリドール群に比べて統計学的に有意に少なかった（ $p<0.001$ ）。

	<p>d) 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 1) 本剤の用法及び用量（双極性障害における躁症状の改善）：通常、成人にはオランザピンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与により開始する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 20 mg を超えないこと。
- 注 2) 本邦におけるハロペリドールの承認用法及び用量：ハロペリドールとして、通常成人 1 日 0.75 ～2.25 mg から始め、徐々に増量する。維持量として 1 日 3～6 mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

④双極性障害における躁症状の改善：第Ⅲ相比較試験（外国人データ：HGEH 試験）¹²⁾

躁病又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害と診断された 18 歳から 65 歳の急性期の外国人患者を対象として、オランザピン（5～20 mg/日）を 3 週間投与したときの有効性をプラセボとの比較により評価した。

試験デザイン	プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験																	
対象	躁病又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害と診断された急性期の患者 139 例（有効性解析対象 136 例、安全性解析対象 139 例）																	
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18～65歳 ・ Visit1及びVisit2両評価時のYMRS合計点が20点以上 ・ DSM-IV 構造化面接患者用版を用いて、DSM-IV により双極Ⅰ型障害と診断された急性期の患者。なお、躁病又は混合性エピソードは Visit1 までの 2 週間以上継続していること。 																	
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、オランザピン群（5～20 mg/日） ¹²⁾ 又はプラセボ群に無作為に割り付け、両群に3週間投与した（二重盲検急性期）。投与終了後、非盲検継続試験として、二重盲検急性期の投与群に関わらず、オランザピン（5～20 mg/日）を49週間投与した（継続治療期）。																	
主要評価項目	YMRS合計点																	
副次評価項目	HAM-D21合計点、CGI-BP（躁病、うつ病、総合）、PANSS（総合、陽性、陰性）、躁症状の寛解例及び反応例の割合 等																	
結果	<p><u>有効性</u></p> <p><主要評価：YMRS 合計点> 最終観察時点（投与開始3週後、LOCF）におけるYMRS合計点のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）はオランザピン群-10.26、プラセボ群-4.88であり、投与群間に統計学的に有意な差が認められた（p=0.019）。</p> <p style="text-align: center;">投与開始3週後におけるYMRS合計点のベースラインからの変化量</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">N</th> <th colspan="2">YMRS 合計点</th> <th rowspan="2">p 値*</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</td> <td>70</td> <td>28.66±6.71</td> <td>-10.26±13.46</td> <td>0.019</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>66</td> <td>27.65±6.46</td> <td>-4.88±11.64</td> <td>(0.398)</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 *： 治験責任医師、投与群及びこれらの交互作用を要因とした分散分析（TypeⅢ平方和） （ ）内は治験責任医師と投与群の交互作用のp値を示す</p> <p><副次評価：HAM-D21 合計点、CGI-BP（躁病、うつ病、総合）及び PANSS（総合、陽性、陰性）> CGI-BP（躁病）、PANSS（総合）及びPANSS（陽性）のベースラインから最終観察時点（投与開始3週後）までの変化量においても、オランザピン群はプラセボ群より変化量が大きく、投与群間の差は統計学的に有意であった（それぞれ、p=0.019、p=0.019及びp=0.040）*。 *分散分析</p>	投与群	N	YMRS 合計点		p 値*	ベースライン	ベースラインからの変化量	オランザピン	70	28.66±6.71	-10.26±13.46	0.019	プラセボ	66	27.65±6.46	-4.88±11.64	(0.398)
投与群	N			YMRS 合計点			p 値*											
		ベースライン	ベースラインからの変化量															
オランザピン	70	28.66±6.71	-10.26±13.46	0.019														
プラセボ	66	27.65±6.46	-4.88±11.64	(0.398)														

投与開始3週後におけるHAM-D21合計点、CGI-BP及びPANSSの
ベースラインからの変化量

項目	投与群	例数	ベースライン	ベースライン からの変化量	p値
HAM-D21 合計点	オランザピン	69	12.58±7.15	-2.90±6.74	0.871
	プラセボ	65	13.98±6.69	-3.00±6.00	
CGI-BP (躁病)	オランザピン	70	4.51±0.86	-1.07±1.60	0.019
	プラセボ	66	4.62±0.87	-0.48±1.37	
CGI-BP (うつ病)	オランザピン	70	1.71±0.97	0.06±1.17	0.144
	プラセボ	66	2.11±1.29	-0.30±1.15	
CGI-BP (総合)	オランザピン	70	4.46±0.88	-0.89±1.39	0.150
	プラセボ	66	4.68±0.83	-0.59±1.30	
PANSS (総合)	オランザピン	70	71.04±18.74	-11.06±16.98	0.019
	プラセボ	64	70.97±21.04	-3.09±18.37	
PANSS (陽性)	オランザピン	70	20.90±6.59	-4.67±6.57	0.040
	プラセボ	64	20.72±7.01	-2.00±7.10	
PANSS (陰性)	オランザピン	70	13.51±5.45	-0.90±4.26	0.397
	プラセボ	64	13.94±5.69	-0.19±4.23	

<副次評価：反応例>

投与開始3週後での反応例（YMRS合計点がベースラインから50%以上減少）の割合は、オランザピン群では48.6%（34/70例）、プラセボ群では24.2%（16/66例）であり、投与群間の差は統計学的に有意であった（ $p=0.004$ ）*。

*Fisherの正確検定

<副次評価：躁症状の寛解例>

投与開始3週後での躁症状の寛解例（YMRS合計点が12点以下）の割合は、オランザピン群では45.7%（32/70例）、プラセボ群では25.8%（17/66例）であり、投与群間の差は統計学的に有意であった（ $p=0.020$ ）*。

*Fisherの正確検定

安全性

<副作用>

投与開始3週後におけるオランザピン群の主な副作用（10%以上）は、傾眠（24.2%、15/62例）、浮動性めまい（14.3%、10/70例）、無力症（12.3%、8/65例）及び口内乾燥（11.1%、7/63例）であった。プラセボ群で報告された主な副作用（10%以上）は、傾眠（10.3%、6/58例）であった。

<重篤な副作用>

オランザピン群で投与開始3週後までに重篤な副作用は報告されなかった。非盲検継続治療期において、嗜癖（1例）、睡眠障害（1例）、食欲亢進（1例）及び不安（1例）が重篤な副作用として報告された。

注）本剤の用法及び用量（双極性障害における躁症状の改善）：通常、成人にはオランザピンとして10 mgを1日1回経口投与により開始する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は20 mgを超えないこと。

⑤双極性障害における躁症状の改善：第Ⅲ相比較試験（外国人データ：HGGW試験）¹⁹⁾

躁病又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害と診断された18歳から70歳までの急性期の外国人患者に対する治療における、オランザピン（5～20 mg/日、1日1回経口投与）の有効性をプラセボとの比較によって評価する（評価期間：4週間）。

試験デザイン	プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験
対象	躁病又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害と診断された急性期の患者115例（有効性解析対象110例、安全性解析対象115例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18～70歳 ・Visit1及びVisit2両評価時のYMRS合計点が20点以上

	<ul style="list-style-type: none"> ・DSM-IV 構造化面接患者用版を用いて、DSM-IVにより現在躁病又は混合性エピソードを呈し双極 I 型障害と診断された急性期の患者 ・以前に少なくとも 1 回の躁病エピソードの既往歴がある患者 																
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、オランザピン群 (5~20 mg/日、開始用量は 15 mg/日とした) ²⁾ 又はプラセボ群に無作為に割り付け、両群に 4 週間投与した (二重盲検急性期)。																
主要評価項目	YMRS合計点																
副次評価項目	HAM-D21合計点、CGI-BP (躁病、うつ病、総合)、PANSS (総合、陽性、陰性)、躁症状の寛解例及び反応例の割合 等																
結果	<p>有効性</p> <p><主要評価：YMRS 合計点> 最終観察時点 (投与開始4週後、LOCF) におけるYMRS合計点のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) はオランザピン群-14.78±12.49、プラセボ群-8.13±12.72であり、投与群間の差は統計学的に有意であった (p<0.001)。</p> <p style="text-align: center;">投与開始4週後におけるYMRS合計点のベースラインからの変化量</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">N</th> <th colspan="2">YMRS 合計点</th> <th rowspan="2">p 値*</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</td> <td>54</td> <td>28.76±6.72</td> <td>-14.78±12.49</td> <td rowspan="2"><0.001 (0.070)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>56</td> <td>29.43±6.77</td> <td>-8.13±12.72</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 * : 治験責任医師、投与群及びこれらの交互作用を要因とした分散分析 (Type III 平方和) () 内は治験責任医師と投与群の交互作用のp値を示す</p> <p><副次評価：HAM-D21 合計点、CGI-BP (躁病、うつ病、総合) 及び PANSS (総合、陽性、陰性) > ベースラインから最終観察時点 (投与開始 4 週後) までの CGI-BP (躁病) 合計点の変化量はプラセボ群で-0.88、オランザピン群で-1.83、CGI-BP (総合) 合計点の変化量はプラセボ群-0.73、オランザピン群で-1.72 であり、投与群間の差は統計学的に有意であった (いずれも p<0.001)。 また、PANSS (総合) の変化量はプラセボ群で-7.43、オランザピン群で-21.19、PANSS (陽性) の変化量はプラセボ群で-2.96、オランザピン群で-7.67であり、投与群間の差は統計学的に有意であった (いずれも p<0.001、分散分析)。</p> <p><副次評価：反応例> 投与開始 4 週後での反応例 (YMRS 合計点がベースラインから 50%以上減少) の割合は、オランザピン群では 64.8% (35/54 例)、プラセボ群では 42.9% (24/56 例) であり、投与群間の差は統計学的に有意であった (p=0.023、Fisher の正確検定)。</p> <p><副次評価：躁症状の寛解例> 投与開始 4 週後での寛解例 (YMRS 合計点が 12 点以下) の割合は、オランザピン群では 61.1% (35/54 例)、プラセボ群では 35.7% (20/56 例) であり、投与群間の差は統計学的に有意であった (p=0.013、Fisher の正確検定)。</p> <p>安全性</p> <p><副作用> オランザピン群の主な副作用 (10%以上) は、傾眠 (30.9%、17/55 例) 及び口内乾燥 (16.4%、9/55 例) であった。プラセボ群で報告された主な副作用 (10%以上) は、傾眠 (10.0%、6/60 例) であった。</p> <p><重篤な副作用> 試験期間中に重篤かつ予測できない副作用は報告されなかった。</p>	投与群	N	YMRS 合計点		p 値*	ベースライン	ベースラインからの変化量	オランザピン	54	28.76±6.72	-14.78±12.49	<0.001 (0.070)	プラセボ	56	29.43±6.77	-8.13±12.72
投与群	N			YMRS 合計点			p 値*										
		ベースライン	ベースラインからの変化量														
オランザピン	54	28.76±6.72	-14.78±12.49	<0.001 (0.070)													
プラセボ	56	29.43±6.77	-8.13±12.72														

注) 本剤の用法及び用量 (双極性障害における躁症状の改善) : 通常、成人にはオランザピンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与により開始する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 20 mg を超えないこと。

⑥双極性障害における躁症状の改善：第Ⅲ相比較試験（外国人データ：LOBV試験）¹⁴⁾

躁病又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害と診断された18歳以上の中国人患者を対象として、オランザピン（5～20 mg/日、1日1回経口投与）の有効性をリチウム（300～600 mg/日で開始し、600～1800 mg/日の範囲で適宜増減）との比較により検討した（評価期間：4週間）。

試験デザイン	リチウム対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験
対象	躁病又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害と診断された急性期の中国人患者140例（解析対象140例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上の男女 ・Visit1及びVisit2両評価時のYMRS合計点が20点以上 ・DSM-IVに従い急性期躁病又は混合性エピソードを呈する双極Ⅰ型障害と診断された患者
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、オランザピン群（5～20 mg/日、開始用量は15 mg/日とした） ^{注1)} 又はリチウム群（600～1800 mg/日） ^{注2)} に無作為に割り付け、両群に4週間投与した（二重盲検急性期）。
主要評価項目	CGI-BP（総合）
副次評価項目	YMRS合計点、CGI-BP（躁病、うつ病）等
結果	<p><u>有効性</u></p> <p><主要評価：CGI-BP(総合)> 最終観察時点（投与開始4週後、LOCF）におけるCGI-BP（総合）のベースラインからの調整済み平均変化量はオランザピン群で-2.83、リチウム群で-2.22であり、リチウム群に比しオランザピン群で大きく、投与群間の差は統計学的に有意であった（$p=0.009$、共分散分析）。 投与初期（投与3日目）から投与期間を通じて（投与14日目を除き）、リチウム群に比しオランザピン群の変化量が有意に大きかった（$p<0.05$、共分散分析）。</p> <p><副次評価：YMRS合計点> 最終観察時点（投与開始4週後）におけるYMRS合計点のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）はオランザピン群-24.63、リチウム群-20.15であり、リチウム群に比しオランザピン群で大きく、かつ投与群間の差は統計学的に有意であった（$p=0.013$、共分散分析）。</p> <p><u>安全性</u></p> <p><副作用> オランザピン群の36.2%（25/69例）に副作用が発現し、リチウム群（19.7%、14/71例）と比較して投与群間に統計学的な有意差が認められた（$p=0.038$）。オランザピン群の主な副作用（10%以上）は、便秘（10.1%、7/69例）であった。リチウム群では、発現例の割合が10%以上の副作用はなかった。また、オランザピン群とリチウム群の発現頻度の差が統計学的に有意であった副作用はなかった（Fisherの正確検定）。</p> <p><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。</p>

注1) 本剤の用法及び用量（双極性障害における躁症状の改善）：通常、成人にはオランザピンとして10 mgを1日1回経口投与により開始する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は20 mgを超えないこと。

注2) 本邦のリチウムの承認用法及び用量：炭酸リチウムとして、成人では通常1日400～600 mgより開始し、1日2～3回に分割経口投与する。以後3日ないし1週間毎に、1日通常1200 mgまでの治療量に漸増する。改善がみられたならば症状を観察しながら、維持量1日通常200～800 mg（1～3回分割経口投与）に漸減する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

⑦双極性障害における躁症状の改善：第Ⅳ相比較試験（外国人データ：HGKQ試験）¹⁵⁾

躁病又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害と診断された18歳から65歳までの急性期の外国人患者における躁症状の改善について、オランザピン（5～20 mg/日、1日1回経口投与）のdivalproex*（500～2500 mg/日、分割経口投与）に対する優越性を検証した（評価期間：3週間）。

*：Divalproex（本邦未承認）はバルプロ酸ナトリウムとバルプロ酸（1：1モル）より構成される安定化調整化合物であり、消化管内でバルプロ酸に解離する¹⁶⁾。

試験デザイン	Divalproex 及びプラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験
対象	躁病又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害の軽度から中等度と診断された急性期の患者 521 例（有効性解析対象例 486 例、安全性解析対象例 521 例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18～65歳 ・Visit1及びVisit2両評価時のYMRS合計点が20点以上30点以下かつCGI-BP（躁病）合計点が3点又は4点 ・DSM-IV 構造化面接臨床用及び DSM-IV 第1軸障害構造化面接における双極性障害の特定用語のうち急速交代型の項目を併用した構造化診断面接を用いて、DSM-IV-TR 精神疾患の診断 ・統計マニュアルにより、躁病又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害と診断された急性期の患者
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群（5～20 mg/日） ^{注1)} 、divalproex群（500～2500 mg/日） ^{注2)} 又はプラセボ群に無作為に割り付け、それぞれ3週間投与した（二重盲検急性期）。投与終了後、継続試験として、プラセボ群の被験者には、オランザピン（5～20 mg/日） ^{注1)} を9週間投与し、その他の群の被験者には、二重盲検急性期条件下に9週間投与した（継続治療期）。
主要評価項目	YMRS合計点
副次評価項目	CGI-BP（躁病、うつ病、総合）及びMADRS合計点
結果	<p><u>有効性</u></p> <p><主要評価：YMRS 合計点> 最終観察時点（投与開始3週後、LOCF）におけるYMRS合計点のベースラインからの変化量は最小二乗平均値として、オランザピン群で-9.4、divalproex群で-8.2及びプラセボ群で-7.4であり、オランザピン群とdivalproex群の変化量に有意差はみられなかった（$p=0.143$）。よって、オランザピンのdivalproexに対する優越性は示されなかった。また、divalproex群とプラセボ群の変化量の差は統計学的に有意ではなかったため（$p=0.373$）、オランザピンのdivalproexに対する非劣性の検討は実施しなかった。投与開始1週及び2週時点（LOCF）におけるYMRS合計点のベースラインからの低下は、divalproex群よりもオランザピン群の方が有意に大きかった〔繰返し測定の混合効果モデル（MMRM）：1週時点$p<0.01$、2週時点$p<0.05$〕。</p> <p><u>安全性</u></p> <p><副作用> 二重盲検急性期＋継続治療期：オランザピン群の42.3%及びバルプロ酸群35.8%に副作用が発現した。オランザピン群の5%以上で報告された副作用は、体重増加、傾眠、食欲亢進、鎮静、口内乾燥、及び疲労であった。バルプロ酸群の5%以上で報告された副作用は悪心であった。</p> <p><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。</p>

注1) 本剤の用法及び用量（双極性障害における躁症状の改善）：通常、成人にはオランザピンとして10 mgを1日1回経口投与により開始する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は20 mgを超えないこと。

注2) 本邦におけるバルプロ酸の承認用法及び用量：通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400～1200 mgを1日2～3回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

⑧双極性障害における躁症状の改善：第Ⅲ相比較試験（外国人データ：HGHQ試験）^{17),18)}

躁病又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害と診断された18歳から75歳までの急性期の外国人患者を対象として、オランザピン（5～20 mg/日、1日1回経口投与）の有効性の、divalproex*（500～2500 mg/日、分割経口投与）に対する非劣性を評価した（評価期間：3週間）。

*：Divalproex（本邦未承認）はバルプロ酸ナトリウムとバルプロ酸（1：1モル）より構成される安定化調整化合物であり、消化管内でバルプロ酸に解離する¹⁶⁾。

試験デザイン	Divalproex 対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験																
対象	躁病又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害と診断された急性期の患者251例（有効性解析対象例249例、安全性解析対象例251例）																
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18～75歳 ・Visit1及びVisit2両評価時のYMRS合計点が20点以上 ・DSM-IV 構造化面接患者用版を用いて DSM-IV により双極Ⅰ型障害と診断され、現在躁病又は混合性エピソードを呈している急性期の患者 																
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群（5～20 mg/日、開始用量は15 mg/日とした） ^{注1)} 又はdivalproex群（500～2500 mg/日） ^{注2)} に無作為に割り付け、両群に3週間投与した（二重盲検急性期）。投与終了後、継続試験として同条件下に44週間投与した（継続治療期）。																
主要評価項目	YMRS合計点																
副次評価項目	HAM-D21合計点、CGI-BP（躁病、うつ病、総合）、PANSS 等																
結果	<p><u>有効性</u></p> <p><主要評価：YMRS 合計点></p> <p>最終観察時点（投与開始3週後、LOCF）におけるYMRS合計点のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）はオランザピン群で-13.36、divalproex群で-10.39であり、オランザピンのdivalproexに対する非劣性が示された*1。また、副次的に、オランザピンのdivalproexに対する優越性が示された*2。</p> <p>*1: 投与群間差の片側95.76%信頼区間下限値は0.96であり、非劣性の限界値（Δ）-1.9を超えていたことによる。</p> <p>*2: 投与群間差の片側95.76%信頼区間下限値がゼロを超えていることによる。</p> <p>投与開始3週後におけるYMRS合計点のベースラインからの変化量</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">N</th> <th colspan="2">YMRS 合計点</th> <th rowspan="2">p 値*</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</td> <td>125</td> <td>27.42±5.24</td> <td>-13.36±8.78</td> <td rowspan="2">0.028 (0.522)</td> </tr> <tr> <td>Divalproex</td> <td>123</td> <td>27.92±6.58</td> <td>-10.39±10.4</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>*: 治験責任医師、投与群及びこれらの交互作用を要因とした分散分析（TypeⅢ平方和） （ ）内は治験責任医師と投与群の交互作用のp値を示す。</p>	投与群	N	YMRS 合計点		p 値*	ベースライン	ベースラインからの変化量	オランザピン	125	27.42±5.24	-13.36±8.78	0.028 (0.522)	Divalproex	123	27.92±6.58	-10.39±10.4
投与群	N			YMRS 合計点			p 値*										
		ベースライン	ベースラインからの変化量														
オランザピン	125	27.42±5.24	-13.36±8.78	0.028 (0.522)													
Divalproex	123	27.92±6.58	-10.39±10.4														
結果	<p><u>安全性</u></p> <p><副作用></p> <p>二重盲検急性期：オランザピン群で比較的多く（10%以上）発現した副作用は、無力症（12.1%、15/124例）、浮動性めまい（12.0%、15/125例）、口内乾燥（30.9%、38/123例）、頭痛（15.3%、19/124例）、食欲亢進（11.2%、14/125例）、傾眠（37.4%、46/123例）及び体重増加（10.5%、13/124例）であった。バルプロ酸群で比較的多く（10%以上）発現した副作用は、頭痛（10.6%、13/123例）、不眠症（12.2%、15/123例）、悪心（19.4%、24/124例）、傾眠（19.4%、24/124例）及び思考異常（10.0%、12/120例）であった。バルプロ酸群に比べオランザピン群で発現例の割合が統計学的に有意に高い副作用は、口内乾燥（p<0.001）*、食欲亢進（p=0.010）*、傾眠（p=0.002）*、舌浮腫（p=0.029）*であった。悪心の発現例の割合は、オランザピン群（8.0%）に比べバルプロ酸群（19.4%）で高く、投与群間に統計学的な有意差がみられた（p=0.010）。</p> <p>*Fisher の正確検定</p> <p><重篤な副作用></p> <p>二重盲検急性期：オランザピン群で報告された重篤な副作用は、うつ病（1例）及び肝機能検査異常（2例）であった。</p>																

	継続治療期：オランザピン群で報告された重篤な副作用は、うつ病（1例）及び肝機能検査異常（1例）であった。
--	--

注1) 本剤の用法及び用量（双極性障害における躁症状の改善）：通常、成人にはオランザピンとして10 mgを1日1回経口投与により開始する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は20 mgを超えないこと。

注2) 本邦におけるバルプロ酸の承認用法及び用量：通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400～1200 mgを1日2～3回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

⑨双極性障害における躁症状の改善：第Ⅲ相比較試験（外国人データ：HGFU試験）¹⁹⁾

躁病又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害と診断された18歳以上70歳以下の急性期の外国人患者を対象として、気分安定薬（リチウム又はバルプロ酸）併用時のオランザピン（5～20 mg/日、1日1回経口投与）の有効性を、プラセボとの比較によって評価した（評価期間：6週間）。

試験デザイン	プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験																
対象	躁病又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害と診断された急性期の患者344例（有効性解析対象例334例、安全性解析対象例344例）																
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上70歳以下 ・Visit1及びVisit2両評価時のYMRS合計点が16点以上 ・DSM-IV構造化面接患者用版を用いてDSM-IVにより現在躁病又は混合性エピソードを呈し双極Ⅰ型障害と診断された急性期の患者 ・過去に双極Ⅰ型障害による2回以上のうつ病、躁病、又は混合性エピソードを有した患者 ・Visit1までの少なくとも直近2週間は、リチウム又はバルプロ酸の単独投与を受け、Visit1での血中濃度がリチウムで0.6 mEq/L以上、バルプロ酸で50 µg/mL以上 																
試験方法	スクリーニング及びウォッシュアウト期間にて適格と判断された患者を、オランザピン（5～20 mg/日） ²⁰⁾ と気分安定薬を併用する群（オランザピン+気分安定薬群、以下オランザピン群）又はプラセボと気分安定薬を併用する群（プラセボ+気分安定薬群、以下プラセボ群）に無作為に割り付け、両群に6週間投与した（二重盲検急性期）。投与終了後、症状寛解の条件を満たした被験者は、継続試験としてオランザピン群又はプラセボ群に再度無作為に割り付け、両群に18ヵ月間投与した（継続治療期）。																
主要評価項目	YMRS合計点（二重盲検急性期）																
副次評価項目	HAM-D21合計点、CGI-BP及びPANSS 等																
結果	<p>有効性</p> <p><主要評価：YMRS合計点></p> <p>最終観察時点（投与開始6週後、LOCF）におけるYMRS合計点のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）はオランザピン群では-13.11±8.53、プラセボ群では-9.10±9.36であり、投与群間に統計学的に有意な差がみられた（p=0.003）ことから、気分安定薬単独投与に対するオランザピンと気分安定薬との併用の優越性が示された。</p> <p>投与開始6週後におけるYMRS合計点のベースラインからの変化量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">N</th> <th colspan="2">YMRS 合計点</th> <th rowspan="2">p 値*</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</td> <td>220</td> <td>22.31±5.39</td> <td>-13.11±8.53</td> <td rowspan="2">0.003 (0.445)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>114</td> <td>22.67±5.15</td> <td>-9.10±9.36</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>*: 治験責任医師、投与群及びこれらの交互作用を要因とした分散分析（TypeⅢ平方和）（ ）内は治験責任医師と投与群の交互作用のp値を示す。</p> <p>安全性</p> <p><副作用></p> <p>二重盲検急性期：オランザピン群で10%以上発現した副作用は、傾眠（50.0%、106/212例）、浮動性めまい（13.6%、31/228例）、無力症（12.8%、28/219例）、食欲亢進（13.6%、29/214例）、振戦（15.0%、32/214例）、体重増加（19.8%、42/212例）及び口内乾燥（19.4%、42/216例）であった。また、プラセボ群で10%以上発現した副作用は、傾眠（14.2%、15/106例）、頭痛（12.7%、14/110例）及び振戦（10.9%、12/110例）であった。</p>	投与群	N	YMRS 合計点		p 値*	ベースライン	ベースラインからの変化量	オランザピン	220	22.31±5.39	-13.11±8.53	0.003 (0.445)	プラセボ	114	22.67±5.15	-9.10±9.36
投与群	N			YMRS 合計点			p 値*										
		ベースライン	ベースラインからの変化量														
オランザピン	220	22.31±5.39	-13.11±8.53	0.003 (0.445)													
プラセボ	114	22.67±5.15	-9.10±9.36														

	<p>プラセボ群に比べオランザピン群で発現例の割合が高く、投与群間で統計学的な有意差がみられた副作用は、浮動性めまい (p=0.002) *、体重増加 (p<0.001) *、傾眠 (p<0.001) *、会話障害 (p=0.032) *及び口内乾燥 (p=0.006) *であった。 *Fisherの正確検定</p> <p><重篤な副作用> 二重盲検急性期：オランザピン群で報告された重篤な副作用は、大発作痙攣 (1例)、糖尿病 (1例)、傾眠 (1例)、痙攣及び振戦 (1例) であった。 継続治療期：オランザピン群で報告された重篤な副作用は、精神病性うつ病 (1例)、うつ病 (1例) であった。</p>
--	---

注) 本剤の用法及び用量 (双極性障害における躁症状の改善) : 通常、成人にはオランザピンとして 10 mgを1日1回経口投与により開始する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は20 mgを超えないこと。

⑩双極性障害における躁症状の改善：第Ⅲ相比較試験 (外国人データ：HGKR 試験) 20)

躁病又は混合性エピソードを呈した双極 I 型障害と診断された 18 歳以上 65 歳以下の急性期の外国人患者における躁症状全体の改善効果について、プラセボ+カルバマゼピン (以下 CBZ) (400~1200 mg/日、1日2回経口投与) に対するオランザピン (10~30 mg/日、1日1回経口投与) +CBZ (400~1200 mg/日、1日2回経口投与) の優越性を評価した (評価期間：6週間)。

試験デザイン	プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験																				
対象	躁病又は混合性エピソードを呈した双極 I 型障害と診断された急性期の患者 118 例 (有効性解析対象例 117 例、安全性解析対象例 118 例)																				
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18歳以上65歳以下 ・ Visit1及びVisit2両評価時のYMRS合計点が20点以上 ・ DSM-IV 第 I 軸障害構造化面接臨床用を用いて DSM-IV-TR により現在躁病又は混合性エピソードを呈し双極 I 型障害と診断された患者 																				
試験方法	スクリーニング及びウォッシュアウト期間に適切と判断された患者をオランザピン (10~30 mg/日) ^{注1)} とCBZ併用群 ^{注2)} 、又はプラセボとCBZ併用群に無作為に割り付け、両群に6週間投与した (二重盲検急性期)。投与終了後、継続試験として両群にオランザピン (10~30 mg/日) とCBZを20週間投与した (継続治療期)。																				
主要評価項目	YMRS合計点																				
副次評価項目	CGI-BP、MADRS合計点、反応、寛解及びうつ転までの期間並びに割合																				
結果	<p>有効性 <主要評価：YMRS 合計点> 最終観察時点 (投与開始 6 週後、LOCF) における YMRS 合計点のベースラインからの変化量はオランザピン+CBZ 群で-15.49、プラセボ+CBZ 群で-15.25、投与群間の差は-0.24 (95%信頼区間-3.14, 2.66) であり、プラセボ+CBZ 群に対するオランザピン+CBZ 群の優越性は検証されなかった (p=0.869)。</p> <p style="text-align: center;">投与開始6週後におけるYMRS合計点のベースラインからの変化量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th colspan="5">ベースラインからの変化量</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>最小二乗平均値</th> <th>最小二乗平均値の差*</th> <th>最小二乗平均値の差の95%信頼区間*</th> <th>p 値*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>オランザピン+CBZ</td> <td>58</td> <td>-15.49</td> <td rowspan="2">-0.24</td> <td rowspan="2">(-3.14, 2.66)</td> <td rowspan="2">0.869</td> </tr> <tr> <td>プラセボ+CBZ</td> <td>59</td> <td>-15.25</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、CBZ=カルバマゼピン * : 共分散分析により算出した。モデルには治験責任医師、投与群及びベースライン値を含む。</p> <p>安全性 <副作用> 二重盲検急性期: オランザピン+CBZ 群の 48.3% (28/58 例) に、プラセボ+CBZ 群の 36.7% (22/60 例) に副作用が発現した。オランザピン+CBZ 群で発現例の割合が高い (10%以上) 副作用は、傾眠 (13.8%、8/58 例) のみであった。プラセボ+CBZ 群においても、発現例の割合が高い (10%以上) 副作用は、傾眠 (11.7%、7/60 例) のみであった。発現例の割合がプラセボ+CBZ 群に比べオランザピン+CBZ 群で統計学的に有意に高い副作用はなかった (Fisher の正確検定)。</p>	投与群	ベースラインからの変化量					N	最小二乗平均値	最小二乗平均値の差*	最小二乗平均値の差の95%信頼区間*	p 値*	オランザピン+CBZ	58	-15.49	-0.24	(-3.14, 2.66)	0.869	プラセボ+CBZ	59	-15.25
投与群	ベースラインからの変化量																				
	N	最小二乗平均値	最小二乗平均値の差*	最小二乗平均値の差の95%信頼区間*	p 値*																
オランザピン+CBZ	58	-15.49	-0.24	(-3.14, 2.66)	0.869																
プラセボ+CBZ	59	-15.25																			

	<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。
--	------------------------------------

注 1) 本剤の用法及び用量（双極性障害における躁症状の改善）：通常、成人にはオランザピンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与により開始する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 20 mg を超えないこと。

注 2) 本邦のカルバマゼピンの承認用法及び用量（躁病、躁うつ病の躁状態）：カルバマゼピンとして通常、成人には最初 1 日量 200～400 mg を 1～2 回に分割経口投与し、至適効果が得られるまで（通常 1 日 600 mg）徐々に増量する。症状により 1 日 1200 mg まで増量することができる。

⑩双極性障害におけるうつ症状の改善：国際共同第Ⅲ相比較試験（日本人及び外国人データ：HGMP 試験二重盲検急性期治療期）^{21),22),23)}

双極 I 型障害の大うつ病エピソードを呈した 18 歳以上 65 歳未満の日本人及び外国人患者を対象として、オランザピン錠（普通錠）（5～20 mg/日、就寝時に 1 日 1 回経口投与）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：6 週間）。

試験デザイン	多施設国際共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験
対象	双極 I 型障害の大うつ病エピソードを呈した患者 514 例（解析対象 514 例、日本人患者 156 例を含む）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ Visit1時点で18歳以上65歳未満 ・ DSM-IV-TRにより、「双極 I 型障害、最も新しいエピソードがうつ病」と診断され、大うつ病エピソードの基準を満たしている患者 ・ Visit1の6年前以内にDSM-IV-TRで定義された躁病又は混合性エピソードを少なくとも1回有し、気分安定薬あるいは抗精神病薬を服薬しなければならない程度であると診断されたことのある患者 ・ Visit1 と Visit2 の両方で HAM-D17 合計点が 18 点以上の患者 ・ Visit2 時点で YMRS 合計点が 8 点以下の患者
試験方法	<p>前観察期間（第Ⅰ期） 二重盲検期間（第Ⅱ期） 継続投与期間（第Ⅲ期）</p> <p>全症例 オランザピン 5-20 mg/日(340 例) プラセボ(170 例)</p> <p>6 週 18 週</p> <p>Visit 1 スクリーニング Visit 2 無作為割付 Visit 9 Visit 16</p> <p>二重盲検急性期治療期：オランザピンは 5 mg/日 で開始し、無作為割付後 1 週間以内に 10 mg/日 まで増量した。その後は、治験責任医師又は治験分担医師の判断にて、5 mg/日 ずつの増量を可能とし、用量範囲は 5～20 mg/日 とした^{注)}。</p> <p>第Ⅰ期（Visit1～Visit2）：スクリーニング及び前観察のための期間であり、同意を取得した患者の適格性を確認した。</p> <p>第Ⅱ期（Visit2～Visit9）：6 週間の二重盲検急性期治療期</p> <p>第Ⅲ期（Visit9～Visit16）：第Ⅱ期を完了した患者に対する 18 週間の非盲検継続投与期（結果は、「V. 5. (4) 2) ⑦双極性障害におけるうつ症状の改善：国際共同第Ⅲ相比較試験（日本人及び外国人データ：HGMP 試験非盲検継続治療期）」の項参照）</p>
主要評価項目	MADRS*合計点 *：Montgomery Asberg Depression Rating Scale（以下MADRS）
副次評価項目	YMRS合計点、CGI-BP(躁病、うつ病、総合)、うつ症状の反応例及び寛解例の割合、躁症状発現例 等

結果

①全体集団

有効性

<主要評価：MADRS 合計点>

最終観察時点（投与開始 6 週後）における MADRS 合計点のベースラインからの変化量の平均値は、オランザピン群-14.26、プラセボ群-11.71 であった。群間差とその 95% 信頼区間は-2.15 [-3.93, -0.36] であり、投与群間に統計学的に有意な差が認められた（p=0.018、共分散分析）。

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

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

平均値 ± 標準偏差

a) 最小二乗平均値の群間差

b) 治療、ベースライン、及び国を因子に含めた共分散分析

<副次評価：YMRS 合計点、CGI-BP(躁病、うつ病、総合)>

オランザピン群とプラセボ群との比較において、YMRS 合計点、CGI-BP（躁病）、CGI-BP（うつ病）、CGI-BP（総合）のベースラインから最終観察時点（投与開始 6 週後）までの変化量は、投与群間に統計学的に有意な差が認められた（それぞれ、p<0.001、p=0.008、p=0.037、p=0.008）。

投与開始 6 週後における YMRS 合計点、CGI-BP(躁病、うつ病、総合)のベースラインからの変化量及びその群間差 (LOCF)

項目	投与群	例数	ベースライン	ベースラインからの変化量	群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	p 値 ^{b)}
YMRS 合計点	オランザピン	339	2.14±2.10	-0.78±2.56	-0.99 [-1.56, -0.43]	<0.001
	プラセボ	169	1.95±2.18	0.31±4.21		
CGI-BP (躁病)	オランザピン	339	1.07±0.29	0.00±0.43	-0.11 [-0.20, -0.03]	0.008
	プラセボ	169	1.11±0.35	0.09±0.59		
CGI-BP (うつ病)	オランザピン	339	4.54±0.73	-1.45±1.26	-0.24 [-0.47, -0.01]	0.037
	プラセボ	169	4.53±0.73	-1.20±1.36		
CGI-BP (総合)	オランザピン	339	4.45±0.79	-1.40±1.28	-0.30 [-0.53, -0.08]	0.008
	プラセボ	169	4.44±0.79	-1.08±1.27		

平均値 ± 標準偏差

a) 最小二乗平均値の群間差

b) 治療、ベースライン、及び国を因子に含めた共分散分析

<副次評価：反応例>

反応例（最終観察時点の MADRS 合計点がベースラインから 50%以上減少）の割合は、オランザピン群 52.5%（180/343 例）、プラセボ群 43.3%（74/171 例）であり、投与群間に統計学的に有意な差が認められた（p=0.0498）。

<副次評価：うつ症状の寛解例>

寛解例（いずれかの観察時点で MADRS 合計点が 12 点以下）の割合は、オランザピン群 53.9%（185/343 例）、プラセボ群 49.7%（85/171 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=0.367）。

<副次評価：躁症状発現例>

躁症状発現例（いずれかの観察時点で YMRS 合計点が 15 点以上）の割合は、オランザピン群 0.6%（2/343 例）、プラセボ群 2.9%（5/171 例）であり、投与群間に統計学的に有意な差が認められた（p=0.031）*。

*国を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

安全性

<副作用>

副作用発現例の割合は、オランザピン群 55.7%（191/343 例）、プラセボ群 36.8%（63/171 例）であり、投与群間に統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）。

オランザピン群の主な副作用（5%以上）は、体重増加（15.7%、54/343例）、傾眠（15.2%、52/343例）、食欲亢進（12.0%、41/343例）、鎮静（7.0%、24/343例）であった。プラセボ群の主な副作用（5%以上）は傾眠（5.8%、10/171例）のみであった。

プラセボ群とオランザピン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、体重増加（ $p<0.001$ ）、傾眠（ $p=0.002$ ）、食欲亢進（ $p<0.001$ ）、鎮静（ $p=0.037$ ）、アカシジア（ $p=0.026$ ）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（ $p=0.035$ ）であり、いずれもプラセボ群に比べオランザピン群で高かった。

<重篤な副作用>

オランザピン群で報告された重篤な副作用は麻痺（1例）であった。

<体重>

最終観察時点の平均体重変化量について、オランザピン群は+2.45kg、プラセボ群は-0.13kgであり、投与群間に統計学的に有意な差が認められた（ $p<0.001$ 、共分散分析）。

臨床的に重要と考えられる体重増加（ベースライン値の7%以上の増加）は、オランザピン群23.2%（79/341例）、プラセボ群1.2%（2/169例）であり、オランザピン群がプラセボ群に比べ統計学的に有意に高かった（ $p<0.001$ 、Fisherの正確検定）。

<錐体外路症状（DIEPSS）>

DIEPSS合計点のベースラインから最終観察時点（投与開始6週間）までの最大変化量の平均値は、オランザピン群及びプラセボ群において、それぞれ0.45及び0.35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（ $p=0.140$ 、Wilcoxonの順位検定）。錐体外路症状の発現例の割合は、オランザピン群8.3%（28/339例）、プラセボ群5.3%（9/169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（ $p=0.477$ 、国を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定）。

c) 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。

②日本人集団

有効性

<主要評価：MADR5合計点>

日本人患者（156例）では、最終観察時点（投与開始6週間、LOCF）におけるMADR5合計点のベースラインからの変化量の平均値は、オランザピン群-15.01、プラセボ群-10.52であった。群間差とその95%信頼区間は-4.26 [-7.63, -0.89]であり、投与群間に統計学的に有意な差が認められた（ $p=0.014$ 、共分散分析）。

投与開始6週間におけるMADR5合計点のベースラインからの変化量及びその群間差（FAS、LOCF）

投与群	例数	MADR5合計点		群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	p値 ^{b)}
		ベースライン	ベースラインからの変化量		
オランザピン	104	29.00±6.15	-15.01±9.33	-4.26[-7.63, -0.89]	0.014
プラセボ	52	28.62±8.01	-10.52±13.33		

平均値 ± 標準偏差

a) 最小二乗平均値の群間差

b) 治療、ベースライン、及び国を因子に含めた国別の共分散分析

<副次評価：YMRS合計点、CGI-BP（躁病、うつ病、総合）>

最終観察時点（投与開始6週間、LOCF）におけるベースラインからの変化量は、YMRS合計点でオランザピン群-0.33、プラセボ群0.35（ $p=0.025$ ）、CGI-BP（躁病）でオランザピン群0.01、プラセボ群0.04（ $p=0.676$ ）、CGI-BP（うつ病）でオランザピン群-1.42、

プラセボ群-0.87 (p=0.008)、CGI-BP (総合) でオランザピン群-1.32、プラセボ群-0.81 (p=0.010) であった。

YMRS 合計点、CGI-BP(躁病、うつ病、総合)の投与開始 6 週後における
ベースラインからの変化量及びその群間差 (LOCF)

項目	投与群	例数	ベースライン	ベースライン からの変化量	群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	p値 ^{b)}
YMRS 合計点	オランザピン	104	0.88±1.32	-0.33±1.75	-0.66 [-1.23, -0.08]	0.025
	プラセボ	52	0.85±1.32	0.35±2.02		
CGI-BP (躁病)	オランザピン	104	1.03±0.17	0.01±0.30	-0.02 [-0.11, 0.07]	0.676
	プラセボ	52	1.02±0.14	0.04±0.34		
CGI-BP (うつ病)	オランザピン	104	4.35±0.75	-1.42±1.15	-0.51 [-0.89, -0.14]	0.008
	プラセボ	52	4.23±0.73	-0.87±1.17		
CGI-BP (総合)	オランザピン	104	4.17±0.86	-1.32±1.18	-0.48 [-0.84, -0.11]	0.010
	プラセボ	52	4.10±0.87	-0.81±1.07		

平均値 ± 標準偏差

a) 最小二乗平均値の群間差

b) 治療、ベースライン、及び国を因子に含めた国別の共分散分析

<副次評価：反応例>

反応例 (最終観察時点の MADRS 合計点がベースラインから 50%以上減少) の割合は、オランザピン群 54.8% (57/104 例)、プラセボ群 40.4% (21/52 例) であった (p=0.126)。

<副次評価：うつ症状の寛解例>

寛解例 (いずれかの観察時点で MADRS 合計点が 12 点以下) の割合は、オランザピン群 53.8% (56/104 例)、プラセボ群 55.8% (29/52 例) であった (p=0.866)。

<副次評価：躁症状発現例>

躁症状発現例 (いずれかの観察時点で YMRS 合計点が 15 点以上) は、オランザピン群及びプラセボ群のいずれにも認められなかった。

安全性

<副作用>

副作用発現例の割合は、オランザピン群 64.4% (67/104 例)、プラセボ群 36.5% (19/52 例) であり、投与群間に統計学的に有意な差が認められた (p=0.001)。

オランザピン群の主な副作用 (5%以上) は、傾眠 (33.7%、35/104 例)、体重増加 (26.0%、27/104 例)、食欲亢進 (14.4%、15/104 例)、口渇 (6.7%、7/104 例)、便秘、倦怠感、構語障害 (いずれも 5.8%、6/104 例) であった。プラセボ群の主な副作用 (5%以上) は傾眠 (11.5%、6/52 例) のみであった。

プラセボ群とオランザピン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、傾眠 (p=0.003) *、体重増加 (p<0.001) *であり、いずれもプラセボ群に比べオランザピン群で高かった。

*Fisher の正確検定

<重篤な副作用>

オランザピン群で報告された重篤な副作用は麻痺 (1 例) であった。

<体重>

最終観察時点の平均体重変化量について、オランザピン群は+2.12kg、プラセボ群は-0.37kg であり、投与群間に統計学的に有意な差が認められた (p<0.001、ベースライン値、治療及び国を因子に含めた共分散分析)。

臨床的に重要と考えられる体重増加 (ベースライン値の 7%以上の増加) はオランザピン群 20.2% (21/104 例)、プラセボ群 1.9% (1/52 例) であり、オランザピン群がプラセボ群に比べ統計学的に有意に高かった (p=0.001、Fisher の正確検定 (両側))。

<錐体外路症状 (DIEPSS) >

DIEPSS 合計点のベースラインから最終観察時点 (投与開始 6 週) までの最大変化量の平均値は、オランザピン群及びプラセボ群において、それぞれ 0.33 及び 0.19 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=0.371、Fisher の正確検定)

	<p>(両側))。錐体外路症状の発現例の割合は、オランザピン群 5.8% (6/104 例)、プラセボ群 0.0% (0/52 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=0.229、Fisher の正確検定 (両側))。</p> <p>c) 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 (双極性障害におけるうつ症状の改善) : 通常、成人にはオランザピンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与により開始し、その後 1 日 1 回 10 mg に増量する。なお、いずれも就寝前に投与することとし、年齢、症状に応じ適宜増減するが、1 日量は 20 mg を超えないこと。

⑫双極性障害におけるうつ症状の改善：第Ⅲ相比較試験 (外国人データ：HGGY 試験) ²⁴⁾

双極 I 型障害の大うつ病エピソードを呈する 18 歳以上の外国人患者を対象として、オランザピン (5~20 mg/日、1 日 1 回経口投与) 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：8 週間)。

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	双極 I 型障害のうつ状態にある患者 833 例 (解析対象オランザピン群 370 例、プラセボ群 377 例、オランザピン-フルオキセチン併用 (OFC) 群 86 例)																												
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上 ・Visit1及びVisit2両評価時のMADRS合計点が20点以上 ・DSM-IV 構造化面接患者用版を用いて双極 I 型障害の大うつ病エピソードを有すると診断された患者 ・過去に双極 I 型障害による DSM-IV で定義される躁病、又は混合性エピソードを 1 回以上有した患者 																												
試験方法	スクリーニング及びウォッシュアウト期間にて適格と判断された患者を、オランザピン群 (5~20 mg/日) ^{注1)} 、プラセボ群、OFC 群 (6 mg/日+25 mg/日より開始し、6 mg/日+50 mg/日~12 mg/日+50 mg/日で適宜増減) ^{注2)} のいずれかに 4 : 4 : 1 の比率で無作為に割り付け、それぞれの群に 8 週間投与した (二重盲検急性期治療期)。投与終了後、非盲検継続試験として、二重盲検急性期治療を完了した患者にオランザピン (5~20 mg/日) 又は OFC を 6 ヶ月間投与した (継続治療期)。なお、いずれも就寝時の投与が望ましいとした。																												
主要評価項目	MADRS 合計点																												
副次評価項目	YMRS 合計点、CGI-BP (躁病、うつ病、総合)、HAM-A 等																												
結果	<p><u>有効性</u></p> <p><主要評価：MADRS 合計点></p> <p>最終観察時点 (投与開始8週後) におけるMADRS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、オランザピン群-14.97、プラセボ群-11.86、OFC群-18.54であった。オランザピン群及びOFC群のプラセボ群との群間比較は投与群間に統計学的に有意な差が認められた (p=0.002、p<0.001)。</p> <p style="text-align: center;">MARDS合計点の投与開始8週後におけるベースラインからの変化量</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">最終観察時点</th> <th rowspan="2">N</th> <th colspan="2">変化量</th> <th rowspan="2">群内比較 p 値^{a)}</th> <th rowspan="2">群間比較 p 値^{b)} 対プラセボ</th> </tr> <tr> <th>最小二乗平均値</th> <th>標準誤差</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>オランザピン</td> <td rowspan="3">8 週</td> <td>192</td> <td>-14.97</td> <td>0.72</td> <td><0.001</td> <td>0.002</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>151</td> <td>-11.86</td> <td>0.76</td> <td><0.001</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>OFC</td> <td>58</td> <td>-18.54</td> <td>1.30</td> <td><0.001</td> <td><0.001</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) 変化量の最小二乗平均値に対する t 検定</p> <p>b) 治療、施設、来院、治療と来院の交互作用を含めた繰り返し測定値に関する混合効果モデル (Mixed Model Repeated Measurement)</p>	投与群	最終観察時点	N	変化量		群内比較 p 値 ^{a)}	群間比較 p 値 ^{b)} 対プラセボ	最小二乗平均値	標準誤差	オランザピン	8 週	192	-14.97	0.72	<0.001	0.002	プラセボ	151	-11.86	0.76	<0.001	-	OFC	58	-18.54	1.30	<0.001	<0.001
投与群	最終観察時点				N	変化量			群内比較 p 値 ^{a)}	群間比較 p 値 ^{b)} 対プラセボ																			
		最小二乗平均値	標準誤差																										
オランザピン	8 週	192	-14.97	0.72	<0.001	0.002																							
プラセボ		151	-11.86	0.76	<0.001	-																							
OFC		58	-18.54	1.30	<0.001	<0.001																							

結果	<p>安全性</p> <p><副作用> 副作用発現例の割合は、オランザピン群 62.4% (231/370 例)、プラセボ群 50.1% (189/377 例)、OFC 群 66.3% (57/86 例) であり、オランザピン群とプラセボ群の間及び OFC 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 (それぞれ $p < 0.001$ 及び $p = 0.006$、Fisher の正確検定 (両側))。</p> <p>オランザピン群の主な副作用 (10%以上) は、体重増加 (16.8%、62/370 例)、鎮静 (12.4%、46/370 例)、食欲亢進 (10.8%、40/370 例)、傾眠 (10.5%、39/370 例)、口内乾燥 (10.5%、39/370 例) であった。プラセボ群で 10%以上にみられた副作用はなかった。OFC 群の主な副作用 (10%以上) は、傾眠 (20.9%、18/86 例)、体重増加 (17.4%、15/86 例)、食欲亢進 (12.8%、11/86 例)、口内乾燥 (16.3%、14/86 例) であった。重篤な副作用は、オランザピン群でうつ病が 2 例、躁病、双極 I 型障害が各 1 例、OFC 群でうつ病、精神病、胸痛、呼吸困難が各 1 例であった。</p> <p><重篤な副作用> 二重盲検急性期治療期：オランザピン群で報告された重篤な副作用は、躁病 (1例)、うつ病 (2例)、及び双極 I 型障害 (1例) であった。 非盲検継続治療期：重篤な副作用として、双極 I 型障害 (1例)、うつ病及び躁病 (1例)、うつ病 (1例) が報告された。</p>
----	--

注 1) 本剤の用法及び用量 (双極性障害におけるうつ症状の改善)：通常、成人にはオランザピンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与により開始し、その後 1 日 1 回 10 mg に増量する。なお、いずれも就寝前に投与することとし、年齢、症状に応じ適宜増減するが、1 日量は 20 mg を超えないこと。

注 2) 本試験には、オランザピン・フルオキセチン (本邦未承認) 併用 (OFC) 群が含まれる。本試験に含まれる一群を削除し結果を提示することは科学的に適切でないと判断し、全群の結果を提示したが、OFC の使用を推奨するものではない。

2) 安全性試験

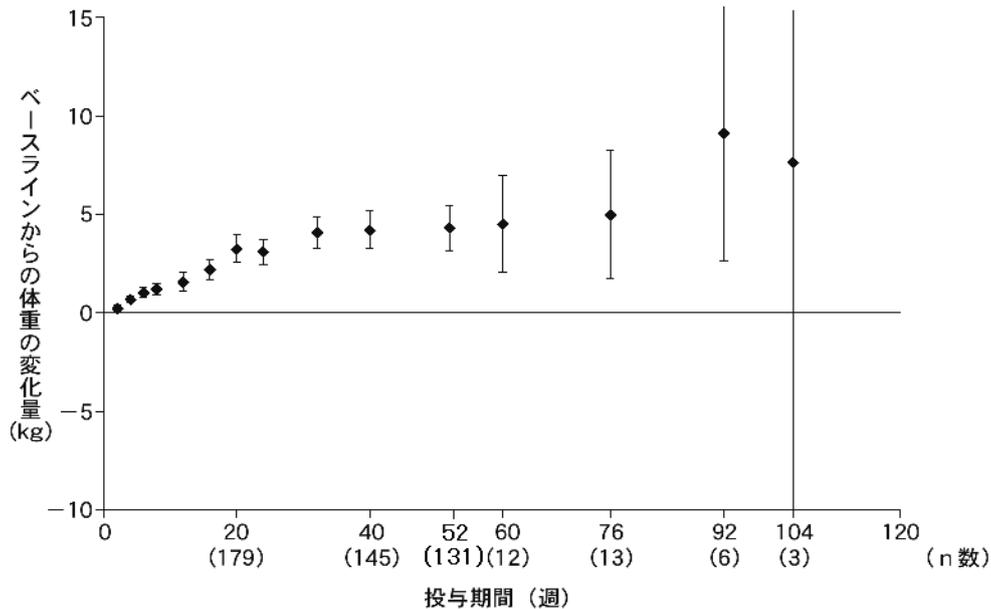
①統合失調症：国内長期投与試験

日本人統合失調症患者を対象にオランザピンの長期投与時における安全性を検討した。

(要約)

オランザピнкаプセル*を用いた後期第 II 相継続試験 (203E 試験)、難治性試験 (204E 試験) とその継続試験 (難治継続試験、208E 試験) 及びオランザピン錠を用いた高齢者試験 (303E 試験)、クオリティ・オブ・ライフ (QOL) 試験 (304E 試験)、長期安全性試験 (305E 試験) の 5 つの臨床試験が実施され、8 週間を超えて投与された患者を解析対象とした。長期投与試験における安全性解析対象例 287 例中、24 週以上 52 週未満投与例は 154 例、52 週以上投与例は 98 例であった。投与開始時から 104 週までにおける体重の平均変化量及び 95%信頼区間について解析した結果、1 年間の平均変化量は +4.3 kg であり、約 1 年後には平坦化することが示唆された。その他、長期投与時に特に問題となる副作用・有害事象、臨床検査値異常等は認められなかった。

*：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。



ベースラインからの体重の週別平均変化量

②統合失調症：国内長期安全性試験（305E 試験）²⁵⁾

日本人の統合失調症患者を対象にオランザピン長期投与時の安全性及び有効性を検討した。

試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
対象	統合失調症患者 120 例（解析対象 119 例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上 65 歳未満（性別は問わない） ・ ICD-10 研究用診断基準で F20 に属する患者（参考として DSM-IV 分類も実施） ・ 入院・外来患者 ・ 以前にオランザピンが投与された患者であっても、本試験の投与開始 4 週間以上前にオランザピンの投与を打ち切るか又は他の抗精神病薬に切り替えている患者（二重盲検比較試験に参加した患者は除く）
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 妊婦及び妊娠している可能性のある女性、授乳婦 ・ 重篤な肝（肝炎、黄疸など）、腎、心臓、血液疾患、けいれん性疾患、脳器質性疾患などの合併症又は既往歴のある患者 ・ 低血圧、顕著な起立性低血圧のある患者 ・ 白血球減少又は顆粒球減少症の合併又は既往歴のある患者 ・ てんかんの合併又はけいれんの既往歴のある患者、パーキンソン病患者 ・ 癌の合併又は既往歴のある患者 ・ アルコール乱用歴又は薬物乱用歴のある患者 ・ 向精神薬による薬物アレルギーの既往歴のある患者 ・ 昏睡状態、循環虚脱状態又はバルビツール酸誘導体・麻酔剤などの中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者 ・ 脱水・栄養不良状態などを伴う身体的疲弊のある患者 ・ 悪性症候群及び類似症状の既往歴、水中毒の既往歴のある患者 <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	オランザピン 5 mg/日より投与を開始し、最高用量 15 mg までの範囲内で、症状の変化に応じ用量を適宜増減した ²⁵⁾ 。原則として 1 日 1 回夕食後投与した。投与期間は、6 ヶ月以上、12 ヶ月までとした。
評価項目	有効性：FGIR、BPRS合計点 等 安全性：錐体外路症状（DIEPSS及びAIMS）、概括安全度 等
結果	<p><u>有効性</u></p> <p><最終全般改善度（24 週後又は中止時）></p> <p>中等度改善以上：47.1%（56/119 例）</p> <p>軽度改善以上：67.2%（80/119 例）</p>

	<p><u>安全性</u> <概括安全度（投与 1～8 週、投与 9～24 週、投与 25～48/52 週の概括安全度）> 各投与期間の患者の約 60～80%が「副作用、臨床検査値異常なし」（副作用なし）又は「軽度の副作用、臨床検査値異常あり、投与継続」（軽度あり）と判定された。 投与 1～8 週：副作用なし [31.4% (37/118 例)]、軽度あり [28.8% (34/118 例)] 投与 9～24 週：副作用なし [27.5% (28/102 例)]、軽度あり [40.2% (41/102 例)] 投与 25～48/52 週：副作用なし [32.2% (28/87 例)]、軽度あり [44.8% (39/87 例)]</p> <p><副作用> 発現率 10%以上の副作用は、不眠（症）、眠気、体重増加、アカシジア、振戦、不安、倦怠（感）であった。</p>
--	---

注) 本剤の用法及び用量（統合失調症）：通常、成人にはオランザピンとして 5～10 mg を 1 日 1 回経口投与により開始する。維持量として 1 日 1 回 10 mg 経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 日量は 20 mg を超えないこと。

③統合失調症：国内後期第Ⅱ相継続試験（203E 試験）²⁶⁾

日本人統合失調症患者を対象にオランザピンの長期投与時における有効性と安全性を検討した。

試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
対象	統合失調症患者 86 例（解析対象 85 例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・後期第Ⅱ相試験で対象とされた統合失調症患者のうち、オランザピンにより十分な効果が認められ、さらに安全性面からも特に問題がないと判断され、かつ長期投与移行の同意が得られた患者 ・18 歳以上 65 歳未満（性別は問わない）
主な除外基準	後期第Ⅱ相試験と同様 「V. 5. (3) ②統合失調症：国内後期第Ⅱ相試験（202E 試験）」の項参照
試験方法	オランザピン後期第Ⅱ相試験終了時における用量を参考に、最高用量 15 mg までの範囲内で、症状の変化に応じ用量を適宜増減した ²⁶⁾ 。原則として 1 日 1 回夕食後投与した。投与期間は後期第Ⅱ相試験期間も含めて 6 ヶ月以上とし、可能な場合は 12 ヶ月まで投与を継続した。また 12 ヶ月投与終了後も他剤への切り替えが困難で、継続投与が必要と判断される場合は、最長 2 年間まで継続投与した。
評価項目	有効性：FGIR、BPRS合計点 等 安全性：概括安全度副作用 等
結果	<p><u>有効性</u> <最終全般改善度（48/52 週後又は中止時）> 中等度改善以上：69.9% (58/83 例) 軽度改善以上：85.5% (71/83 例)</p> <p><u>安全性</u> <概括安全度（48/52 週後又は中止時の概括安全度）> 半数以上の患者（58.8%、50/85 例）は「副作用、臨床検査値異常なし」（副作用なし）又は「軽度の副作用、臨床検査値異常あり、投与継続」（軽度あり）と判定された。</p> <p><副作用> 発現率 10%以上の副作用は、体重増加、不眠（症）、眠気、無月経であった。</p>

注) 本剤の用法及び用量（統合失調症）：通常、成人にはオランザピンとして 5～10 mg を 1 日 1 回経口投与により開始する。維持量として 1 日 1 回 10 mg 経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 日量は 20 mg を超えないこと。

④統合失調症：国内 QOL 試験（304E 試験）²⁷⁾

日本人統合失調症患者 29 例を対象にオランザピンの長期投与時の有効性と安全性及び QOL を検討した。

試験デザイン	多施設共同、非盲検試験																																																																										
対象	統合失調症患者 29 例（解析対象 29 例）																																																																										
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上 65 歳未満（性別は問わない） ・ ICD-10 研究用診断基準で F20 に属する患者（参考として DSM-IV 分類も実施） ・ 試験開始時に主として下記の状態を呈する患者で、既に抗精神病薬の投与を受けている患者 <ul style="list-style-type: none"> 幻覚、妄想などの陽性症状が残存している場合 自発性欠如、感情鈍麻が残存している場合（慢性経過、症状固定） 神経症様状態が残存している場合 抑うつ状態が残存している場合 目立った症状はないが、現在までの治療でも錐体外路症状が残存している場合 ・ デイケア通所患者又は所定の検査が実施可能な外来患者 ・ 正常範囲内の知能を有する患者 																																																																										
試験方法	5 mg/日又は 7.5 mg/日より投与を開始し、漸増法により最高用量 15 mg/日までの範囲内で症状の変化に応じ、用量を適宜増減した ^{注)} 。原則として 1 日 1 回夕食後投与とした。投与期間は、6 ヶ月以上、12 ヶ月までとした。																																																																										
評価項目	有効性：FGIR、BPRS合計点 等 安全性：概括安全度、副作用 等 QOL評価：クオリティ・オブ・ライフ評価尺度（QLS） 等																																																																										
結果	<p>有効性</p> <p><最終全般改善度（24 週後又は中止時）></p> <p>中等度改善以上：44.8%（13/29 例）</p> <p>軽度改善以上：75.9%（22/29 例）</p> <p>安全性</p> <p><概括安全度（投与 1～8 週、投与 9～24 週、投与 25～48/52 週の概括安全度）></p> <p>各投与期間の患者の約 60%以上が「副作用、臨床検査値異常なし」（副作用なし）又は「軽度の副作用、臨床検査値異常あり、投与継続」（軽度あり）と判定された。</p> <p>投与 1～8 週：副作用なし [25.0%（7/28 例）]、軽度あり [39.3%（11/29 例）]</p> <p>投与 9～24 週：副作用なし [29.2%（7/24 例）]、軽度あり [50.0%（12/24 例）]</p> <p>投与 25～48/52 週：副作用なし [15.0%（3/20 例）]、軽度あり [75.0%（15/20 例）]</p> <p><副作用></p> <p>発現率 10%以上の副作用は、体重増加、食欲亢進、アカシジア、眠気、倦怠（感）、ブラジキネジア、不眠（症）、脱力（感）、ジストニア（筋緊張異常）、抑うつ状態、体重減少、めまい、血圧低下、不安であった。</p> <p>QOL 評価</p> <p><クオリティ・オブ・ライフ評価尺度（QLS）></p> <p>ベースラインから最終観察時（24 週、LOCF）までの QLS 合計点、並びにすべての下位因子合計点において、統計学的に有意な改善が認められた（$p < 0.01$）。</p> <p style="text-align: center;">QLS 評点のベースラインから最終観察時までの平均変化量（24 週、LOCF）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">QLS 評点</th> <th rowspan="2">N</th> <th colspan="2">ベースライン</th> <th colspan="2">最終観察時</th> <th colspan="2">変化量</th> <th colspan="2">95%CI</th> <th rowspan="2">p 値*</th> </tr> <tr> <th>平均値</th> <th>SD</th> <th>平均値</th> <th>SD</th> <th>平均値</th> <th>SD</th> <th>下限</th> <th>上限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>合計点</td> <td>24</td> <td>38.96</td> <td>17.11</td> <td>52.75</td> <td>20.75</td> <td>13.79</td> <td>13.86</td> <td>7.94</td> <td>19.65</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>対人関係（合計点）</td> <td>24</td> <td>12.79</td> <td>7.42</td> <td>16.17</td> <td>8.77</td> <td>3.38</td> <td>4.44</td> <td>1.50</td> <td>5.25</td> <td>0.001</td> </tr> <tr> <td>役割遂行（合計点）</td> <td>24</td> <td>5.33</td> <td>5.37</td> <td>8.29</td> <td>5.77</td> <td>2.96</td> <td>4.32</td> <td>1.13</td> <td>4.78</td> <td>0.003</td> </tr> <tr> <td>精神内界の基礎（合計点）</td> <td>24</td> <td>14.67</td> <td>6.68</td> <td>21.13</td> <td>8.49</td> <td>6.46</td> <td>7.28</td> <td>3.38</td> <td>9.53</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>一般的所持品と活動（合計点）</td> <td>24</td> <td>6.17</td> <td>2.06</td> <td>7.17</td> <td>1.93</td> <td>1.00</td> <td>1.59</td> <td>0.33</td> <td>1.67</td> <td>0.005</td> </tr> </tbody> </table> <p>N=ベースライン評価及び少なくとも 1 回のベースライン後評価のある例数</p> <p>*: Student の対応のある t 検定</p>	QLS 評点	N	ベースライン		最終観察時		変化量		95%CI		p 値*	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	下限	上限	合計点	24	38.96	17.11	52.75	20.75	13.79	13.86	7.94	19.65	<0.001	対人関係（合計点）	24	12.79	7.42	16.17	8.77	3.38	4.44	1.50	5.25	0.001	役割遂行（合計点）	24	5.33	5.37	8.29	5.77	2.96	4.32	1.13	4.78	0.003	精神内界の基礎（合計点）	24	14.67	6.68	21.13	8.49	6.46	7.28	3.38	9.53	<0.001	一般的所持品と活動（合計点）	24	6.17	2.06	7.17	1.93	1.00	1.59	0.33	1.67	0.005
QLS 評点	N			ベースライン		最終観察時		変化量		95%CI			p 値*																																																														
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	下限	上限																																																																		
合計点	24	38.96	17.11	52.75	20.75	13.79	13.86	7.94	19.65	<0.001																																																																	
対人関係（合計点）	24	12.79	7.42	16.17	8.77	3.38	4.44	1.50	5.25	0.001																																																																	
役割遂行（合計点）	24	5.33	5.37	8.29	5.77	2.96	4.32	1.13	4.78	0.003																																																																	
精神内界の基礎（合計点）	24	14.67	6.68	21.13	8.49	6.46	7.28	3.38	9.53	<0.001																																																																	
一般的所持品と活動（合計点）	24	6.17	2.06	7.17	1.93	1.00	1.59	0.33	1.67	0.005																																																																	

注) 本剤の用法及び用量（統合失調症）：通常、成人にはオランザピンとして 5～10 mg を 1 日 1 回経口投与により開始する。維持量として 1 日 1 回 10 mg 経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 日量は 20 mg を超えないこと。

⑤双極性障害における躁症状の改善：国内長期投与試験（BMEX 試験）²⁸⁾

先に実施されたオランザピンの二重盲検比較試験（BMAC 試験）を完了した双極 I 型障害の躁病又は混合性エピソードにある日本人患者を対象に、オランザピンの長期投与時における有効性と安全性を検討した。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、継続投与試験																																																																								
対象	躁病又は混合性エピソードを呈した双極 I 型障害と診断された患者 139 例（解析対象 139 例）																																																																								
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ BMAC試験に組み入れられ、BMAC試験を完了している、又はBMAC試験をVisit4（2週目）又はVisit5（3週目）で効果不十分の理由で中止し、BMAC試験中止時のYMRS合計点がBMAC試験のベースライン以上の患者 ・ DSM-IV-TRにより「296.4x双極 I 型障害、最も新しいエピソードが躁病」又は「296.6x双極 I 型障害、最も新しいエピソードが混合性」と診断された患者 																																																																								
主な除外基準	糖尿病を合併している患者																																																																								
試験方法	<p style="text-align: right;">(LY170053：オランザピン)</p> <p>オランザピン錠（普通錠）5～20 mg/日を最長18週間（BMAC試験と合わせて最長24週間）投与した^{注1, 2)}。</p> <p>BMAC試験を完了した被験者には、オランザピンの単剤投与を行った。BMAC試験を効果不十分の理由で中止した被験者にはオランザピンと気分安定薬1剤との併用投与を行った。</p>																																																																								
主要評価項目	YMRS合計点																																																																								
副次評価項目	HAM-D17合計点、CGI-BP（躁病、うつ病、総合）、PANSS（陽性）等																																																																								
結果	<p><u>有効性</u></p> <p><主要評価：YMRS 合計点 (OC*1) ></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ オランザピン単剤群 <p>ベースラインからの変化量は、投与 6 週後で-3.3、18 週後で-4.2 であった。</p> <p>YMRS 合計点のベースラインからの変化量の推移（オランザピン単剤群、FAS、OC）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ベースライン</th> <th>1 週</th> <th>2 週</th> <th>4 週</th> <th>6 週</th> <th>10 週</th> <th>14 週</th> <th>18 週</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>96</td> <td>91</td> <td>81</td> <td>76</td> <td>65</td> <td>61</td> </tr> <tr> <td>YMRS 合計点</td> <td>5.7±6.4</td> <td>4.9±6.0</td> <td>4.0±5.8</td> <td>3.0±4.3</td> <td>2.1±3.4</td> <td>2.6±5.8</td> <td>1.9±3.3</td> <td>1.6±2.9</td> </tr> <tr> <td>変化量</td> <td>-</td> <td>-0.8±3.6</td> <td>-1.5±5.3</td> <td>-2.4±4.9</td> <td>-3.3±5.3</td> <td>-2.8±5.7</td> <td>-3.7±5.7</td> <td>-4.2±5.3</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ オランザピン+気分安定薬併用群 <p>ベースラインからの変化量は、投与 6 週後で-25.9、投与 18 週後で-29.6 であった。</p> <p>YMRS 合計点のベースラインからの変化量の推移（気分安定薬併用群、FAS、OC）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ベースライン</th> <th>1 週</th> <th>2 週</th> <th>4 週</th> <th>6 週</th> <th>10 週</th> <th>14 週</th> <th>18 週</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td>39</td> <td>39</td> <td>34</td> <td>31</td> <td>22</td> <td>18</td> <td>14</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>YMRS 合計点</td> <td>33.2±6.6</td> <td>25.1±9.6</td> <td>17.9±10.3</td> <td>12.5±12.8</td> <td>7.1±8.7</td> <td>2.9±4.4</td> <td>3.1±4.1</td> <td>1.7±3.2</td> </tr> <tr> <td>変化量</td> <td>-</td> <td>-8.1±8.6</td> <td>-15.4±11.1</td> <td>-21.0±12.6</td> <td>-25.9±9.3</td> <td>-30.3±8.7</td> <td>-30.0±9.4</td> <td>-29.6±5.7</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差</p> <p>*1: Observed Cases（以下 OC）</p>		ベースライン	1 週	2 週	4 週	6 週	10 週	14 週	18 週	例数	100	100	96	91	81	76	65	61	YMRS 合計点	5.7±6.4	4.9±6.0	4.0±5.8	3.0±4.3	2.1±3.4	2.6±5.8	1.9±3.3	1.6±2.9	変化量	-	-0.8±3.6	-1.5±5.3	-2.4±4.9	-3.3±5.3	-2.8±5.7	-3.7±5.7	-4.2±5.3		ベースライン	1 週	2 週	4 週	6 週	10 週	14 週	18 週	例数	39	39	34	31	22	18	14	12	YMRS 合計点	33.2±6.6	25.1±9.6	17.9±10.3	12.5±12.8	7.1±8.7	2.9±4.4	3.1±4.1	1.7±3.2	変化量	-	-8.1±8.6	-15.4±11.1	-21.0±12.6	-25.9±9.3	-30.3±8.7	-30.0±9.4	-29.6±5.7
	ベースライン	1 週	2 週	4 週	6 週	10 週	14 週	18 週																																																																	
例数	100	100	96	91	81	76	65	61																																																																	
YMRS 合計点	5.7±6.4	4.9±6.0	4.0±5.8	3.0±4.3	2.1±3.4	2.6±5.8	1.9±3.3	1.6±2.9																																																																	
変化量	-	-0.8±3.6	-1.5±5.3	-2.4±4.9	-3.3±5.3	-2.8±5.7	-3.7±5.7	-4.2±5.3																																																																	
	ベースライン	1 週	2 週	4 週	6 週	10 週	14 週	18 週																																																																	
例数	39	39	34	31	22	18	14	12																																																																	
YMRS 合計点	33.2±6.6	25.1±9.6	17.9±10.3	12.5±12.8	7.1±8.7	2.9±4.4	3.1±4.1	1.7±3.2																																																																	
変化量	-	-8.1±8.6	-15.4±11.1	-21.0±12.6	-25.9±9.3	-30.3±8.7	-30.0±9.4	-29.6±5.7																																																																	

<主要評価：YMRS 合計点（LOCF）>

・オランザピン単剤群

ベースラインから最終観察時点までの YMRS 合計点の変化量は、全体で-3.0であった。

YMRS 合計点のベースラインからの変化量の推移（オランザピン単剤群、LOCF）

	ベースライン	1週	2週	4週	6週	10週	14週	18週
例数	100	100	100	100	100	100	100	100
YMRS 合計点	5.7±6.4	4.9±6.0	4.3±6.3	3.4±5.2	2.8±4.8	3.2±6.2	3.0±5.9	2.7±5.8
変化量	-	-0.8±3.6	-1.4±5.3	-2.3±5.0	-2.9±5.3	-2.5±5.7	-2.7±5.8	-3.0±5.6

平均値±標準偏差

・オランザピン+気分安定薬併用群

ベースラインから最終観察時点までの YMRS 合計点の変化量は、全体で-19.8であった。

併用薬別では、リチウム併用群で-20.2、バルプロ酸併用群で-20.1 及びカルバマゼピン併用群で

-6.0であった。

YMRS 合計点のベースラインからの変化量の推移（オランザピン+気分安定薬群、LOCF）

	ベースライン	1週	2週	4週	6週	10週	14週	18週
例数	39	39	39	39	39	39	39	39
YMRS 合計点	33.2±6.6	25.1±9.6	20.0±11.6	17.2±15.1	15.7±16.0	14.0±16.8	13.9±16.8	13.4±17.1
変化量	-	-8.1±8.6	-13.2±12.1	-16.0±15.2	-17.5±16.3	-19.2±17.6	-19.3±17.6	-19.8±17.8

平均値±標準偏差

<副次評価：うつ症状の発現例>

うつ症状の発現例（HAM-D17 合計点がベースラインで 7 点以下の患者が 13 点以上に悪化）の割合は、オランザピン単剤群 4.3%（4/92 例）、オランザピン+気分安定薬併用群 3.3%（1/30 例）であった。

安全性

<副作用>

・オランザピン単剤群

単剤群の 41.0%（41/100 例）に副作用が発現した。主な副作用（10%以上）は、傾眠（13.0%、13/100 例）であった。

<重篤な副作用>

重篤な副作用は認められなかった。

・オランザピン+気分安定薬併用群

併用群の 59.0%（23/39 例）に副作用が発現した。主な副作用（10%以上）は、血中トリグリセリド増加（15.4%、6/39 例）、傾眠（12.8%、5/39 例）及び体重増加（10.3%、4/39 例）であった。

重篤な副作用は認められなかった。

注 1) 本剤の用法及び用量（双極性障害における躁症状の改善）：通常、成人にはオランザピンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与により開始する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 20 mg を超えないこと。

注 2) 本剤の重要な基本的注意（双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善）は以下のとおりである。

8.7 躁症状及びうつ症状が改善した場合には、本剤の投与継続の可否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。双極性障害の維持療法における日本人での本剤の有効性及び安全性は確立していない。

⑥双極性障害における躁症状の改善：長期投与試験の併合成績（外国人データ：HGEH 試験¹²⁾、HGHD 試験²⁹⁾、HGHQ 試験¹⁸⁾、HGHL 試験³⁰⁾、HGHT 試験³¹⁾）

オランザピンの長期投与試験 5 試験（HGEH 試験、HGHD 試験、HGHQ 試験、HGHL 試験及び HGHT 試験^{注1,2)}）の成績を併合し、オランザピンの長期投与における安全性を評価した。

試験の目的	オランザピンの長期投与時における安全性を評価する。
対象症例数	安全性評価対象症例数：1545 例
結果	<p><副作用></p> <p>1545 例中 909 例（58.8%）に副作用が認められた。発現頻度が 10%以上であった副作用は、体重増加（18.1%）、口内乾燥（12.7%）、傾眠（11.5%）、鎮静（10.6%）及び食欲亢進（10.0%）であった。</p> <p>長期投与試験で発現した有害事象の種類及び頻度は、急性期治療期間に発現した有害事象と同様であり、長期投与によって新たに発現した又は頻度が高くなった有害事象は認められなかった。</p> <p><有害事象ハザード率の経時推移></p> <p>1545 例中有害事象発現例が 100 例を超えている 12 症状（体重増加、口内乾燥、傾眠、うつ病、鎮静、疲労、食欲亢進、頭痛、不眠症、浮動性めまい、不安、振戦）に関して、オランザピン投与開始から 12 ヶ月までのハザード率*（単位時間（日）あたりの初発の有害事象発現率）の推移を解析した結果、いずれの事象についても、有害事象発現のハザード率は治験薬投与開始後 1 ヶ月以内が最も高く、その後減少した。うつ病については、投与初期に多く発現する傾向は示唆されているものの、治験薬投与開始後 10 ヶ月及び治験薬投与開始後 11 ヶ月でやや高い結果であった。</p> <p>これらの結果から、オランザピン長期投与により比較的良好に見られた有害事象は、投与初期に発現する傾向が認められ、長期投与に伴って発現リスクが増大するものではないことが示された。</p> <p>*：本解析では投与開始から 12 ヶ月までの投与期間を 1 ヶ月単位に区切り、各事象の発現率初発までの期間について生存時間解析を適用し、生命表によりハザード率を推定した。その際、区切った期間内のハザード率は一定であると仮定した。</p>

注 1) 本剤の用法及び用量（双極性障害における躁症状の改善）：通常、成人にはオランザピンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与により開始する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 20 mg を超えないこと。

注 2) 本剤の重要な基本的注意（双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善）は以下のとおりである。

8.7 躁症状及びうつ症状が改善した場合には、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。双極性障害の維持療法における日本人での本剤の有効性及び安全性は確立していない。

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

⑦双極性障害におけるうつ症状の改善：国際共同第Ⅲ相比較試験（日本人及び外国人データ：HGMP 試験非盲検継続治療期）³²⁾

HGMP 試験の二重盲検急性期治療期（第Ⅱ期、6 週間）を完了した患者（389 例）を対象に、二重盲検急性期治療期間に続く長期投与（第Ⅲ期、18 週間）におけるオランザピン（5～20 mg/日、就寝時に 1 日 1 回経口投与）の有効性及び安全性を評価した（評価期間：18 週間）。

試験デザイン	多施設国際共同、非盲検試験
対象	HGMP 試験第Ⅱ期（二重盲検急性期治療期）を完了した患者 389 例（解析対象 389 例）
試験方法	HGMP 試験の二重盲検急性期治療期にオランザピンを投与した患者（オランザピン前投与群）及びHGMP試験の二重盲検急性期治療期にプラセボを投与した患者（プラセボ前投与群）に開始用量を 5 mg/日として 5～20 mg/日の範囲内で、就寝時に 1 日 1 回オランザピンを投与した ^{注)} 。なお、本試験においては気分安定薬、抗うつ薬及び抗精神病薬の併用を可とした。
主要評価項目	MADRS 合計点
副次評価項目	YMRS 合計点、CGI-BP(躁病、うつ病、総合) 等

結果	<p>①全体集団</p> <p><u>有効性</u></p> <p><MADRS 合計点></p> <p>18週間の非盲検継続投与期において、MADRS合計点は下表のとおりであった。MADRS合計点のベースライン（非盲検継続治療期開始時点）からの変化量（平均値±標準偏差）は、投与6週後で-3.76±8.50、投与18週後で-6.34±9.43であった。</p> <p>非盲検継続投与期の MADRS 合計点の推移（FAS、OC）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ベースライン</th> <th>6週</th> <th>18週</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td>385</td> <td>349</td> <td>295</td> </tr> <tr> <td>MADRS合計点</td> <td>14.00±9.05</td> <td>10.10±8.37</td> <td>7.61±7.20</td> </tr> <tr> <td>変化量</td> <td>-</td> <td>-3.76±8.50</td> <td>-6.34±9.43</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差</p> <p><躁症状の発現例></p> <p>躁症状の発現例（いずれかの観察時点でYMRS合計点が15点以上）の割合は、オランザピン前投与群 0.4%（1/267例）、プラセボ前投与群 1.6%（2/122例）であった。</p> <p><u>安全性</u></p> <p><副作用></p> <p>副作用発現例の割合は全体で 38.3%（149/389例）であった。主な副作用（5%以上）は体重増加（15.9%、62/389例）であった。</p> <p><重篤な副作用></p> <p>重篤な副作用は、オランザピン前投与群では麻痺、双極I型障害が各1例、プラセボ前投与群では躁病が1例であった。</p> <p>②日本人集団</p> <p><u>有効性</u></p> <p><MADRS 合計点></p> <p>日本人集団での MADRS 合計点のベースライン（非盲検継続治療期開始時点）からの変化量の平均値（OC）は、投与開始6週後でオランザピン前投与群 0.01、プラセボ前投与群-4.26であり、投与開始18週後でオランザピン前投与群-4.42、プラセボ前投与群-6.00であった。</p> <p><躁症状の発現例></p> <p>躁症状の発現例（いずれかの観察時点でYMRS合計点が15点以上）は、いずれの群にも認められなかった。</p> <p><u>安全性</u></p> <p><副作用></p> <p>日本人集団の安全性は、HGMS試験との併合解析として評価した。結果はHGMS試験参照のこと。</p>		ベースライン	6週	18週	例数	385	349	295	MADRS合計点	14.00±9.05	10.10±8.37	7.61±7.20	変化量	-	-3.76±8.50	-6.34±9.43
	ベースライン	6週	18週														
例数	385	349	295														
MADRS合計点	14.00±9.05	10.10±8.37	7.61±7.20														
変化量	-	-3.76±8.50	-6.34±9.43														

注）本剤の用法及び用量（双極性障害におけるうつ症状の改善）：通常、成人にはオランザピンとして5 mgを1日1回経口投与により開始し、その後1日1回10 mgに増量する。なお、いずれも就寝前に投与することとし、年齢、症状に応じ適宜増減するが、1日量は20 mgを超えないこと。

⑧双極性障害におけるうつ症状の改善：国内非盲検長期投与試験（HGMS試験）³²⁾

HGMP試験を完了した日本人患者及びHGMS試験から参加した患者を対象とし、オランザピン（5～20 mg/日、就寝時に1日1回経口投与）を単独療法又は併用可能な薬剤（気分安定薬、抗うつ薬及び抗精神病薬）との併用療法にて長期投与（最長48週間）した際における安全性を評価した（評価期間：最長48週）。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、長期投与試験
対象	HGMP試験を完了した日本人患者及びHGMS試験から参加した患者（解析対象101例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上75歳未満 ・DSM-IV-TRにより、現在、「双極I型障害、最も新しいエピソードがうつ病」と診断された患者 ・DSM-IV-TRで定義されている躁病又は混合性エピソードを過去に少なくとも1回有したことがある患者 ・YMRS合計点が8点以下

<p>試験方法</p>	<p>第Ⅰ期 第Ⅱ期 第Ⅲ期</p> <p>オランザピン 5^{*4}-20 mg/日 (全症例)</p> <p>24週 24週</p> <p>4週以内 1週毎 2週毎 4週毎 4週毎</p> <p>Visit 101 V102 V110 V112 V115^{*5} V117 V119 V121</p> <p>同意取得 投与開始</p> <p>^{*4} 「HGMS 試験から参加した被験者」は 5 mg/日から、「HGMP 試験を完了した被験者」は HGMP 試験の最終用量と同じ用量から投与を開始する。 ^{*5} 「HGMP 試験を完了した被験者」は Visit 115 から本試験を開始する。その場合、Visit 115 開始前の 28 日以内に文書により同意を取得する。</p> <p>HGMP 試験を完了した患者は HGMP 試験の最終用量と同じ用量から、HGMS 試験から参加した患者はオランザピン 5 mg/日より開始した。ただし、HGMP 試験を完了した患者に開始用量増減の必要性が認められた場合は、増減規定に従って開始用量を決定した (HGMP 試験の最終用量が 5 mg/日で、5 mg/日未滿まで減量が必要な場合は登録不可とした)^(注)。</p> <p>オランザピン前投与群：HGMP 試験の二重盲検期間にオランザピンが割付けられた患者 プラセボ前投与群：HGMP 試験の二重盲検期間にプラセボが割付けられ継続投与期間にオランザピンが投与された患者 オランザピン新規投与群：HGMS 試験から参加した患者</p> <p>第Ⅰ期：新たに参加した患者 (オランザピン新規投与群) の適格性を判断した。 第Ⅱ期：オランザピン新規投与群の患者は、オランザピン 5 mg/日で Visit102 から投与を開始した。 第Ⅲ期：オランザピン前投与群及びプラセボ前投与群の患者は、HGMP 試験での最終用量と同用量のオランザピン 5~20 mg/日で Visit115 から投与を開始した。 なお、投与方法は就寝時に 1 日 1 回経口投与とし、気分安定薬、抗うつ薬及び抗精神病薬の併用を可として実施した。</p>																																													
<p>主要評価項目</p>	<p>安全性：本試験を中止する原因となった有害事象</p>																																													
<p>副次評価項目</p>	<p>有効性：MADRS 合計点、YMRS 合計点、CGI-BP(躁病、うつ病、総合) 等 安全性：有害事象 (副作用)、躁症状、自殺傾向又は自殺の危険性、錐体外路症状 (DIEPSS)、臨床検査値、バイタルサイン及び体重、心電図</p>																																													
<p>結果</p>	<p>有効性</p> <p><MADRS 合計点></p> <p>MADRS合計点は下表のとおりであった。国際共同試験を完了した日本人患者における MADRS合計点のベースライン (国際共同試験終了時) からの変化量は、投与24週後で-1.0±6.7であった。新規患者では、MADRS合計点のベースライン (国内非盲検長期投与試験開始時) からの変化量は、投与24週後で-5.2±13.2、投与48週後で-3.8±7.4であった。</p> <p>国内非盲検長期投与試験の MADRS 合計点の推移 (FAS、OC)</p> <table border="1" data-bbox="475 1693 1444 2022"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>ベースライン</th> <th>12週</th> <th>24週</th> <th>36週</th> <th>48週</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">国際共同試験の完了例</td> <td>例数</td> <td>81</td> <td>73</td> <td>65</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>MADRS 合計点</td> <td>8.6±7.2</td> <td>8.7±8.1</td> <td>6.9±6.8</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>変化量</td> <td>-</td> <td>0.4±6.0</td> <td>-1.0±6.7</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">新規症例</td> <td>例数</td> <td>20</td> <td>14</td> <td>11</td> <td>7</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>MADRS 合計点</td> <td>16.5±9.0</td> <td>9.9±8.7</td> <td>10.6±9.6</td> <td>8.3±8.1</td> <td>7.3±9.5</td> </tr> <tr> <td>変化量</td> <td>-</td> <td>-6.9±10.8</td> <td>-5.2±13.2</td> <td>-5.3±8.6</td> <td>-3.8±7.4</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差</p>			ベースライン	12週	24週	36週	48週	国際共同試験の完了例	例数	81	73	65	-	-	MADRS 合計点	8.6±7.2	8.7±8.1	6.9±6.8	-	-	変化量	-	0.4±6.0	-1.0±6.7	-	-	新規症例	例数	20	14	11	7	6	MADRS 合計点	16.5±9.0	9.9±8.7	10.6±9.6	8.3±8.1	7.3±9.5	変化量	-	-6.9±10.8	-5.2±13.2	-5.3±8.6	-3.8±7.4
		ベースライン	12週	24週	36週	48週																																								
国際共同試験の完了例	例数	81	73	65	-	-																																								
	MADRS 合計点	8.6±7.2	8.7±8.1	6.9±6.8	-	-																																								
	変化量	-	0.4±6.0	-1.0±6.7	-	-																																								
新規症例	例数	20	14	11	7	6																																								
	MADRS 合計点	16.5±9.0	9.9±8.7	10.6±9.6	8.3±8.1	7.3±9.5																																								
	変化量	-	-6.9±10.8	-5.2±13.2	-5.3±8.6	-3.8±7.4																																								

	<p><躁症状の発現例> 躁症状の発現例（いずれかの観察時点で YMRS 合計点が 15 点以上）は、いずれの群にも認められなかった。</p> <p><u>安全性</u> ①HGMS 試験</p> <p><中止に至った有害事象> 有害事象により中止に至った患者は全体で 14.9%（15/101 例）であり、オランザピン前投与群 7.1%（4/56 例）、プラセボ前投与群 12.0%（3/25 例）、及びオランザピン新規投与群 40.0%（8/20 例）であった。全体の中止に至った有害事象は、体重増加（5%、5/101 例）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び肝機能異常（それぞれ 2%、2/101 例）、節足動物刺傷、急性胆嚢炎、うつ病、耐糖能障害、倦怠感、及びパーキンソニズム（いずれも 1%、1/101 例）であった。オランザピン新規投与群に発現した高度の体重増加（4%、1/20 例）を除くすべての中止に至った有害事象は、軽度又は中等度であった。</p> <p><副作用> 副作用発現例の割合は全体で 40.6%（41/101 例）であり、オランザピン前投与群 28.6%（16/56 例）、プラセボ前投与群 28.0%（7/25 例）、及びオランザピン新規投与群 90.0%（18/20 例）であった。全体の主な副作用（5%以上）は体重増加（17.8%、18/101 例）、食欲亢進（8.9%、9/101 例）、傾眠（5.9%、6/101 例）であった。</p> <p><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。</p> <p>②HGMS/HGMP 併合解析（日本人集団）</p> <p><中止に至った有害事象> 有害事象により中止に至った患者は全体で 23.0%（38/165 例）であり、オランザピン前投与群 23.1%（24/104 例）、プラセボ前投与群 14.6%（6/41 例）、及びオランザピン新規投与群 40.0%（8/20 例）であった。 全体の 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、体重増加（4.8%、8/165 例）、肝機能異常（3.0%、5/165 例）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（1.8%、3/165 例）、うつ病（1.2%、2/165 例）、自殺念慮（1.2%、2/165 例）であった。</p> <p><副作用> 副作用発現例の割合は全体で 75.8%（125/165 例）であり、オランザピン前投与群 76.9%（80/104 例）、プラセボ前投与群 65.9%（27/41 例）、及びオランザピン新規投与群 90.0%（18/20 例）であった。全体の主な副作用（5%以上）は体重増加（44.8%、74/165 例）、傾眠（32.1%、53/165 例）、食欲亢進（20.6%、34/165 例）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（8.5%、14/165 例）、アカシジア（7.3%、12/165 例）、アスパラギン酸トランスフェラーゼ増加（6.7%、11/165 例）、倦怠感（5.5%、9/165 例）であった。</p> <p><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。</p>
--	--

注) 本剤の用法及び用量（双極性障害におけるうつ症状の改善）：通常、成人にはオランザピンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与により開始し、その後 1 日 1 回 10 mg に増量する。なお、いずれも就寝前に投与することとし、年齢、症状に応じ適宜増減するが、1 日量は 20 mg を超えないこと。

⑨双極性障害におけるうつ症状の改善：第Ⅲ相比較試験（外国人データ：HGGY 試験非盲検継続治療期）³³⁾

双極 I 型障害における大うつ病エピソードを呈する患者を対象とし、オランザピン（5～20 mg/日、1 日 1 回経口投与）の長期投与における安全性を評価した（評価期間：6 ヶ月）。

試験デザイン	多施設国際共同、非盲検、並行群間比較試験
対象	双極 I 型障害のうつ状態にある患者（解析対象 562 例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ HGGY 試験と同様 ・ 試験第Ⅱ期（二重盲検急性期治療期）を完了した患者 ・ 試験期間Ⅱの投与開始 4 週後（Visit6）以降に CGI-BP（総合）がベースラインから改善しなかった患者及び YMRS 合計点が 15 以上となった患者

試験方法	試験第Ⅱ期を完了した患者にオランザピン 5 mg/日又は 10 mg/日を 1 週間投与し、以降の来院では 5～20 mg/日の範囲内で適宜用量を増減した ^{注1)} 。大うつ病エピソードを呈した場合、オランザピン-フルオキセチン併用 (OFC) (6 mg/日+25 mg/日) に変更した ^{注2)} 。同一患者でのオランザピン単剤と OFC 併用への切り替えは随時可能とした。なお、いずれも就寝時の投与が望ましいとした。
主要評価項目	MADRS 合計点
副次評価項目	YMRS 合計点、CGI-BP(躁病、うつ病、総合)、HAM-A 等
結果	<p><u>有効性</u></p> <p><MADRS 合計点> 最終観察時点 (非盲検継続治療期開始時から 6 ヶ月、OC) における MADRS 合計点のベースラインからの変化量の平均値は、オランザピン単剤投与群 (78 例) -5.09、OFC 群(235 例) -9.71 であり、投与群内に統計学的に有意な差が認められた (それぞれ、$p<0.001$)。</p> <p><u>安全性</u></p> <p><副作用> オランザピン単剤投与群の副作用発現例の割合は、40.4% (59/146 例) であり、主な副作用 (5%以上) は体重増加 (13.0%、19/146 例)、傾眠 (8.2%、12/146 例)、食欲亢進 (5.5%、8/146 例) であった。 二重盲検急性期治療期を完了し非盲検継続治療期へ移行した患者の OFC 群の主な有害事象 (5%以上) は体重増加 (16.2%、25/154 例)、傾眠、うつ病 (それぞれ 11.7%、18/154 例)、鼻炎、不安 (それぞれ 7.1%、11/154 例)、躁的反応、食欲亢進、無力症、背部痛、神経過敏 (それぞれ 5.2%、8/154 例) であった。</p> <p><重篤な副作用> 重篤な副作用はオランザピン単剤投与群で双極Ⅰ型障害、躁病が各 1 例、うつ病が 2 例であった。</p>

注 1) 本剤の用法及び用量 (双極性障害におけるうつ症状の改善) : 通常、成人にはオランザピンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与により開始し、その後 1 日 1 回 10 mg に増量する。なお、いずれも就寝前に投与することとし、年齢、症状に応じ適宜増減するが、1 日量は 20 mg を超えないこと。

注 2) 本試験には、オランザピン-フルオキセチン (本邦未承認) 併用 (OFC) 群が含まれる。本試験に含まれる一群を削除し結果を提示することは科学的に適切でないと判断し、全群の結果を提示したが、OFC の使用を推奨するものではない。

注 3) 本試験の一部は論文 (Corya SA. et al.2006) にて報告している。

(5) 患者・病態別試験

統合失調症：国内高齢者試験 (303E 試験)³⁴⁾

日本人の 65 歳以上の高齢者を含む統合失調症患者 89 例を対象に、本剤 2.5～15 mg (1 日 1 回夕食後) を 24～52 週間投与したときの有効性、安全性、推奨用量及び薬物動態を検討した。

試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
対象	統合失調症患者 99 例 (うち 65 歳以上の高齢者 47 例) (解析対象 89 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上の統合失調症患者 (ICD-10 研究用診断基準で F20 に属する患者) ・ 初発例、新鮮例 (再発例を含む) での検討が望ましいが、既に抗精神病薬の投与を受けている患者であっても、試験開始時に下記の状態像のいずれを呈する患者は対象とした。 幻覚、妄想が前景に出ている場合 妄想が前景に出ている場合 自発性欠如、感情鈍麻が前景にある場合Ⅰ (新鮮な破瓜型) 自発性欠如、感情鈍麻が前景にある場合Ⅱ (慢性経過、症状固定) 神経症様状態が前景に出ている場合 うつ状態が前景に出ている場合 <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 妊婦及び妊娠している可能性のある女性、授乳婦 ・ 重篤な肝、腎、胃、腸、心臓、血液疾患、けいれん性疾患、脳器質性疾患などの合併症又は既往歴のある患者 ・ 肝機能検査値 (s-AST、s-ALT、ALP、総ビリルビン) が実施医療機関の正常範囲上限の 2 倍を超える患者、HBs 抗原又は HBc 抗体が陽性の患者、黄疸歴のある患者

	<ul style="list-style-type: none"> ・顕著な起立性低血圧のある患者 ・白血球減少又は顆粒球減少症の合併又は既往歴のある患者 ・てんかんの合併又は既往歴のある患者 ・癌の合併又は既往歴のある患者 ・アルコール乱用歴又は薬物乱用歴のある患者 ・向精神薬による薬物アレルギーの既往歴のある患者 ・昏睡状態、循環虚脱状態又はバルビツール酸誘導体・麻酔剤などの中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者 ・脱水・栄養不良状態などを伴う身体的疲弊のある患者 <p style="text-align: right;">等</p>																							
試験方法	<p>高齢者は 2.5 mg/日より、非高齢者は 5 mg/日より投与を開始し、最高用量 15 mg/日までの範囲内で、症状の変化に応じて用量を適宜増減した^{注1,2)}。原則として 1 日 1 回夕食後投与した。</p> <p>投与期間は、6 ヶ月以上、12 ヶ月までとした。</p>																							
評価項目	<p>有効性：最終全般改善度、BPRS合計点 等</p> <p>安全性：概括安全度、副作用 等</p>																							
結果	<p>有効性</p> <p><全般改善度（24 週後又は中止時の最終全般改善度）></p> <p>非高齢者：</p> <p> 中等度改善以上：43.8%（21/48 例）</p> <p> 軽度改善以上：75.0%（36/48 例）</p> <p>高齢者：</p> <p> 中等度改善以上：48.8%（20/41 例）</p> <p> 軽度改善以上：73.2%（30/41 例）</p> <p>安全性</p> <p><概括安全度（投与 1～8 週、投与 9～24 週、投与 25～48/52 週の概括安全度）></p> <p>各投与期間の「副作用、臨床検査値異常なし」（副作用なし）又は「軽度の副作用、臨床検査値異常あり、投与継続」（軽度あり）と判定された患者は、非高齢者では約 55% から 90%の範囲内であり、高齢者では約 65%から 80%の範囲内であった。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>副作用</th> <th>投与 1～8 週</th> <th>投与 9～24 週</th> <th>投与 25～48/52 週</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">非高齢者</td> <td>なし</td> <td>33.3%（16/48 例）</td> <td>25.7%（9/35 例）</td> <td>23.3%（7/30 例）</td> </tr> <tr> <td>軽度あり</td> <td>22.9%（11/48 例）</td> <td>34.3%（12/35 例）</td> <td>63.3%（19/30 例）</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">高齢者</td> <td>なし</td> <td>43.9%（18/41 例）</td> <td>47.2%（17/36 例）</td> <td>39.1%（9/23 例）</td> </tr> <tr> <td>軽度あり</td> <td>24.4%（10/41 例）</td> <td>30.6%（11/36 例）</td> <td>34.8%（8/23 例）</td> </tr> </tbody> </table> <p><副作用></p> <p>高齢者で発現率が高い発現率 5%以上の副作用は、めまい、唾液増加、遅発性ジスキネジア、筋強剛、便秘、不眠（症）、不安であった。</p> <p><重篤な副作用></p> <p>試験期間中に重篤な副作用は報告されなかった。</p> <p>有効性及び安全性のいずれの結果においても年齢による重大な差異は認められなかった。</p>		副作用	投与 1～8 週	投与 9～24 週	投与 25～48/52 週	非高齢者	なし	33.3%（16/48 例）	25.7%（9/35 例）	23.3%（7/30 例）	軽度あり	22.9%（11/48 例）	34.3%（12/35 例）	63.3%（19/30 例）	高齢者	なし	43.9%（18/41 例）	47.2%（17/36 例）	39.1%（9/23 例）	軽度あり	24.4%（10/41 例）	30.6%（11/36 例）	34.8%（8/23 例）
	副作用	投与 1～8 週	投与 9～24 週	投与 25～48/52 週																				
非高齢者	なし	33.3%（16/48 例）	25.7%（9/35 例）	23.3%（7/30 例）																				
	軽度あり	22.9%（11/48 例）	34.3%（12/35 例）	63.3%（19/30 例）																				
高齢者	なし	43.9%（18/41 例）	47.2%（17/36 例）	39.1%（9/23 例）																				
	軽度あり	24.4%（10/41 例）	30.6%（11/36 例）	34.8%（8/23 例）																				

注 1) 本剤の用法及び用量（統合失調症）：通常、成人にはオランザピンとして 5～10 mg を 1 日 1 回経口投与により開始する。維持量として 1 日 1 回 10 mg 経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 日量は 20 mg を超えないこと。

注 2) 9.8 高齢者

本剤のクリアランスを低下させる要因（非喫煙者、女性等）を併せ持つ高齢者では、2.5～5 mg の少量から投与を開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高

齢者は一般的に生理機能が低下しており、本剤のクリアランスが低下していることがある。
[9.1.4 参照]

(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>

該当資料なし

<統合失調症：特定使用成績調査(終了)³⁵⁾>

①ジプレキサ特別調査、②ジプレキサ Health Outcome 特別調査、及び③ジプレキサ特定使用成績調査(統合失調症急性期治療におけるオランザピンの安全性と有効性の検討)の3つの特定使用成績調査を実施した。

①ジプレキサ特別調査

試験の目的	オランザピンの統合失調症における使用実態下の安全性及び有効性に関する検討 1) 有害事象の発現状況の把握(特に体重増加、糖尿病、高血糖、無顆粒球症、自殺企図) 2) クリアランスに影響を与える因子(高齢、女性、喫煙)を併せ持つ患者における安全性の確認 3) 全般改善度の確認
対象症例数	安全性評価対象症例数：3753例、有効性評価対象症例数：2557例
主な結果	<p><u>安全性</u></p> <p><副作用発現状況> 安全性評価対象症例 3753 例の副作用発現率は 38.45% (1443/3753 例) であり、承認時までの試験 (65.00%、377/580 例) に比べて有意に低かった。主な副作用は、体重増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中トリグリセリド増加などの「臨床検査」19.24% (722 例/3753 例)、傾眠、アカシジアなどの「神経系障害」9.06% (340/3753 例)、高血糖、高脂血症、食欲亢進などの「代謝及び栄養障害」8.47% (318/3753 例) であった。</p> <p><重点調査項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・体重：投与開始時と比較し、有意な BMI 増加が認められた。 ・血糖値：空腹時血糖/随時血糖ともに投与開始時と比較し、有意な血糖増加は認められなかった。血糖型*が「境界型、糖尿病型」へ移行した群では本剤の開始年齢が高く、罹病期間が長い、高血圧、高脂血症の合併、糖尿病のリスクファクターを持っている患者が多かった。 ・白血球数及び分画：オランザピン投与 3 ヶ月後、8 ヶ月後の白血球数が開始時に比べて有意に減少したが、いずれも正常範囲内の変動であった。 ・自殺企図：自殺に関連する副作用は 0.83% (31/3753 例) であった。 <p>*：血糖型の定義 糖尿病型：以下[1]～[3]のいずれかの血糖値が確認された場合 正常型：以下[4]及び[5]の血糖値が確認された場合 境界型：「糖尿病型」「正常型」のいずれにも属さない場合 [1]早朝空腹時血糖値 126 mg/dL 以上 [2]75 g 経口ブドウ糖負荷試験の 2 時間値が 200 mg/dL 以上 [3]随時血糖値 200 mg/dL 以上 [4]早朝空腹時血糖値 110 mg/dL 未満 [5]75 g 経口ブドウ糖負荷試験の 2 時間値が 140 mg/dL 未満</p> <p><u>その他</u></p> <p><クリアランスに影響を与える因子> クリアランスを低下させると考えられている 3 要因及びその交互作用について、副作用発現症例率への影響はみられなかった。</p> <p><u>有効性</u></p> <p><最終全般改善率></p>

	有効性評価対象症例 2557 例のうち判定不能、未記載を除く 2528 例の最終全般改善度の改善率は、著明改善 9.41% (238/2528 例)、中等度改善以上 37.90% (958/2528 例)、軽度改善以上 76.19% (1926/2528 例) であった。
--	--

②ジプレキサ Health Outcome 特別調査³⁶⁾

試験の目的	使用実態下において、統合失調症患者を対象としてオランザピン投与後の Health Outcome (有効性及び安全性) の検討 1) オランザピンの Health Outcome の評価 (併用薬剤の使用傾向、患者の QOL、患者の社会との関わり) 2) オランザピンの精神症状 (陽性症状、陰性症状、うつ症状、認知症状、概括重症度) に対する効果 3) オランザピンの安全性の評価 (錐体外路症状、性功能及び生殖能障害、有害事象)
対象症例数	安全性評価対象症例数：1850 例、有効性評価対象症例数：1849 例
主な結果	安全性 <副作用発現状況> 安全性評価対象症例 1850 例の副作用発現率は 23.8% (440/1850 例) であった。主な副作用は、アカシジア、傾眠などの神経系障害 7.8% (144/1850 例)、体重増加などの臨床検査 6.9% (127/1850 例)、食欲亢進、高血糖などの代謝及び栄養障害 4.9% (91/1850 例) であった。 有効性 <Health Outcome> 調査開始後、居住状況が「入院」から「独立した生計」、「扶養家族として居住」、又は「共同居住」へ移行した患者は 14.8% (118/799 例) であった。開始時に失業状態であった患者 1504 例中、最終評価時に就業した患者は 68 例 (4.5%) であった。健康関連 QOL の評価尺度である Euro-QOL 5 項目 (移動の程度、身の回りの管理、普段の活動、痛み/不快感、不安/ふさぎ込み) の改善率は、移動の程度 47.4% (137/289 例)、身の回りの管理 45.9% (349/760 例)、普段の活動 43.3% (567/1309 例)、痛み/不快感 55.6% (329/592 例)、不安/ふさぎ込み 60.3% (634/1051 例) であった。最終評価時点の統合失調症の主要な症状 (陽性症状、陰性症状、うつ症状、認知症状、概括重症度) に関する臨床重症度 (0：正常から 7：最重症の 7 段階のスケール) のスコアは有意に減少し、改善を示した。

③ジプレキサ特定使用成績調査 (統合失調症急性期治療におけるオランザピンの安全性と有効性の検討)³⁷⁾

試験の目的	統合失調症急性期治療におけるオランザピンの安全性と有効性の検討
対象症例数	安全性評価対象症例数：1123 例、有効性評価対象症例数：1123 例
主な結果	安全性 <副作用発現状況> 安全性評価対象症例 1123 例の副作用発現率は 19.1% (214/1123 例) であった。主な副作用は、アカシジア、振戦などの神経系障害 8.4% (94/1123 例)、体重増加などの臨床検査 3.8% (43/1123 例)、便秘などの胃腸障害 3.7% (42/1123 例)、高脂血症、高トリグリセリド血症などの代謝及び栄養障害 3.7% (42/1123 例) であった。 有効性 <BPRS 陽性サブスケール合計点> 有効性の指標とした BPRS 陽性サブスケール合計点は、オランザピン投与開始 3 日後から有意な改善を示し、6 週間後まで継続した。また、オランザピン開始時の 1 日投与量が多いほど、オランザピン以外の抗精神病薬の 1 日投与量が少ないほど、6 週間後の症状改善が認められた。

<統合失調症：製造販売後臨床試験（終了）³⁸⁾>

前治療薬からオランザピンへの切り替えに関する製造販売後臨床試験を実施した。

試験の目的	様々な程度の症状を有する統合失調症患者において、提示した切り替え方法が適応可能かどうかを検討
対象症例数	安全性評価対象症例数：110例、有効性評価対象症例数：110例
試験デザイン	多施設共同、非盲検、無対照、市販後臨床試験
試験方法	オランザピン 10 mg/日を開始し、前治療時の主剤（抗精神病薬）を8週間かけて中止した（第Ⅰ期、8週間）。 オランザピンの用量を調整（15～20 mg/日）し、主剤以外の抗精神病薬を可能な限り中止した（第Ⅱ期、最大12週間）。 抗パーキンソン剤を中止し、オランザピンの用量を調整しながら24週まで治療を継続した（第Ⅲ期、最短4週間）。 48週まで治療を継続した（フォローアップ期）。
評価項目	有効性：主要評価項目24週時点における切り替え成功例の割合
主な結果	有効性 <切り替え成功例の割合> 24週時点での切り替え成功例は、解析対象例110例中61例（55.5%）であり、前治療が単剤であった患者では34例中22例（64.7%）、前治療が多剤併用であった患者では76例中39例（51.3%）であった。 安全性 <有害事象> 48週間の試験期間中、110例中99例（90.0%）に試験治療下発現増悪有害事象（TEAE）が認められ、82例（74.5%）の患者にオランザピンとの因果関係が否定されないTEAEが認められた。 フォローアップ期終了時点までに10%以上の発現頻度で認められたオランザピンとの因果関係が否定されなかった有害事象は、便秘、口渇、渴感亢進、倦怠、歩行（の異常）、体重増加、食欲亢進、アカシジア、振戦、動作緩慢、めまい、不安・焦燥、興奮・易刺激性、入眠障害、睡眠持続障害であった。

<双極性障害における躁症状の改善：特定使用成績調査（終了）³⁹⁾>

試験の目的	<主要目的> オランザピンを双極性障害の改善の躁症状改善の治療で日常診療した際の安全性の確認 <副次目的> 併用薬使用時の安全性プロファイル並びに双極性障害の躁症状に対するオランザピンの有効性の確認
対象症例数	安全性及び有効性解析対象症例数：609例（男性281例、女性328例）、平均年齢48.5歳（双極Ⅰ型障害：413例、双極Ⅱ型障害：166例）
主な結果	観察期間は原則1年間とし、この間271例（44.5%）が投与中止に至り、主な理由は有害事象が58例（21.4%）、薬効不十分が16例（5.9%）であった。 安全性 <主要目的：①副作用と重篤な有害事象の発現状況> 安全性評価対象症例609例の因果関係が否定できなかった有害事象（副作用）が119例（19.5%）に認められた。主な副作用は、体重増加33例（5.42%）、傾眠28例（4.60%）、アカシジア8例（1.31%）、鎮静6例（0.99%）、食欲亢進、脂質異常症及び便秘がそれぞれ5例（0.82%）であった。重篤な副作用は高血糖、高トリグリセリド血症、浮動性めまい、体重増加が各1例（0.16%）に認められた。 臨床検査値の変化量（投与開始1、6、12ヵ月後、最終観察時点のベースラインからの変化）は、体重と血清脂質が統計学的有意な変化を示した（信頼度95%、有意水準5%）。 <主要目的：②重点調査項目（各項目に関連する副作用）> ・耐糖能異常：8例（1.3%）に認められ、重篤な事象は高血糖の1例であった。 ・体重増加：43例（7.1%）に認められ、重篤な事象は体重増加の1例であった。 ・錐体外路症状：17例（2.8%）に認められたが、いずれも重篤な事象ではなかった。 ・プロラクチン増加：4例（0.7%）に認められたが、いずれも重篤な事象ではなかった。 ・自殺関連の事象：他害行為 ^{a)} に関連する副作用としてアカシジアが8例（1.3%）に認められたが、重篤な事象及び自殺 ^{b)} に関連する副作用は認められなかった。 a) MedDRA標準検索式（SMQ）の「敵意/攻撃性」に該当する事象

	<p>b) MedDRA標準検索式 (SMQ) の「自殺/自傷」に該当する事象</p> <p><副次目的：③併用薬投与状況とその有無別副作用発現状況> 併用薬は488例 (80.1%) に併用されており、主な併用薬と併用症例数は抗精神病薬205例、気分安定薬341例、ベンゾジアゼピン系製剤329例、抗コリン薬65例であった。併用薬の有無別における副作用発現状況は、何らかの薬剤併用で高く (p<0.001)、併用薬剤別では、気分安定薬の併用 (p<0.001)、ベンゾジアゼピン系製剤の併用 (p<0.001) 及び抗コリン剤の併用 (p = 0.016) が「あり」で副作用発現割合が統計学的に有意に高かった (χ²検定)。</p> <p><u>有効性</u> <副次目的：YMRS-J合計点及びCGI-BP変化量> YMRS-J合計点及びCGI-BP (躁病、うつ病、総合) のスコアの1、3、6、12ヵ月後、最終観察時点のベースラインからの変化量を検討したところ、YMRS-Jスコア変化量は経時的に改善方向に変化した。</p>
--	---

<双極性障害におけるうつ症状の改善：特定使用成績調査 (終了) ⁴⁰⁾>

試験の目的	<p><主要目的> オランザピンを双極性障害のうつ症状の改善の治療で日常診療した際の安全性の確認</p> <p><副次目的> オランザピンを双極性障害のうつ症状の改善の治療で日常診療した際の有効性の確認</p>
対象症例数	安全性及び有効性解析対象症例数：499例 (男性215例、女性284例)、平均年齢43.2歳 (双極Ⅰ型障害：100例、双極Ⅱ型障害360例)
主な結果	<p>観察期間は最長1年間とし、この間267例 (53.3%) が投与中止に至り、主な理由は治療の終了が59例 (22.1%)、有害事象が31例 (11.6%) 等であった。</p> <p><u>安全性</u> <主要目的：①副作用と重篤な有害事象の発現状況> 安全性評価対象症例499例の因果関係が否定できなかった有害事象 (副作用) が75例 (15.0%) に認められた。主な副作用は、体重増加24例 (4.8%)、傾眠15例 (3.0%)、食欲亢進9例 (1.8%)、アカシジア6例 (1.2%) であった。重篤な副作用は肥満1件であった。臨床検査値は治療前後で体重、BMI、空腹時トリグリセライド及びγ-GTPに統計学的有意な変化を示した。(信頼度95%、有意水準5%)</p> <p><主要目的：②重点調査項目 (各項目に関連する副作用) ></p> <ul style="list-style-type: none"> 耐糖能異常：3例 (0.6%) に認められたが、いずれも重篤な事象ではなかった。 体重増加：37例 (7.4%) に認められ、重篤な事象は体重増加の1件であった。 錐体外路症状：11例 (2.2%) に認められたが、いずれも重篤な事象ではなかった。 プロラクチン増加：高プロラクチン血症2件、無月経及び乳汁漏出症1件に認められたが、いずれも重篤な事象ではなかった。 躁転のリスク：副作用は認められなかった。 自殺関連の事象：他害行為^{a)}に関連する副作用としてアカシジアが6件認められた。自殺^{b)}に関連する有害事象として自殺既遂が2件に認められたがいずれも本剤との因果関係は否定された。 <p>a) MedDRA標準検索式 (SMQ) の「敵意/攻撃性」に該当する事象 b) MedDRA標準検索式 (SMQ) の「自殺/自傷」に該当する事象</p> <p><u>有効性</u> <副次目的：うつ評価尺度 (MADR) 及びCGI-BP変化量> MADR合計点及びCGI-BP (躁病、うつ病、総合) のスコアの1、3、6、12ヵ月後、最終観察時点のベースラインからの変化量を検討したところ、MADR合計点及びCGI-BP (躁病、うつ病、総合) の各観察時点のスコアは投与開始前と比較して統計学的に有意に減少した (信頼度95%、有意水準5%)。</p>

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、ケチアピソフマル酸塩、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、ブ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、うつ症状等に対する効果や錐体外路症状の軽減をもたらす(多元作用型:multi-acting)、また、多くの受容体に対する作用が脳内作用部位への選択性につながる(受容体標的化: receptor-targeting) と考えられる^{41)~43)}。オランザピンは、ドパミン D₂ タイプ

(D₂、D₃、D₄)、セロトニン 5-HT_{2A,2B,2C}、5-HT₆、 α ₁-アドレナリン及びヒスタミン H₁ 受容体へほぼ同じ濃度範囲で高い親和性を示すが、ドパミン D₁ タイプ (D₁、D₅) やセロトニン 5-HT₃ 受容体へはやや低い親和性で結合する^{44),45)}。また、ムスカリン (M₁、M₂、M₃、M₄、M₅) 受容体への親和性は *in vitro* と比較して *in vivo* では弱い⁴⁶⁾。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⁴⁷⁾。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⁴⁸⁾ や、グルタミン酸神経系の伝達障害の回復^{49),50)} 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⁴²⁾。

○双極性障害における躁症状の改善

中脳辺縁系ドパミン神経の過活動が躁症状に関与すると考えられており^{51),52)}、本薬は主にドパミン D₂ 受容体拮抗作用により中脳辺縁系ドパミン神経の過活動を抑制し抗躁作用を示すと推察される。加えて、本薬の 5-HT_{2A}、5-HT₆、 α ₁-アドレナリン、ムスカリン、ヒスタミン H₁ 受容体に対する作用も抗躁効果に一部寄与している可能性がある。

○双極性障害におけるうつ症状の改善

双極性障害のうつ病患者では、セロトニン神経系の異常が示唆されており⁵³⁾、本薬の 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用が抗うつ作用に寄与していることが推察される。また、ノルアドレナリンやドパミン神経系の活動の低下も示唆されており⁵³⁾、本薬の大脳皮質前頭前野におけるノルアドレナリンやドパミン遊離促進作用⁴⁸⁾ が抗うつ効果に寄与している可能性がある。

1) *In vitro* におけるドパミン受容体への親和性⁴⁴⁾

オランザピンは、ドパミン受容体 D₂ タイプに対して高い親和性を示したが、ドパミン受容体 D₁ 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*)⁴⁴⁾

受容体	由来	K _i (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 ₁ ⁴⁴⁾	ラット線条体	31	85	25	75
D ₂ ⁴⁴⁾	ラット線条体	11	125	1	3
D ₃	クローン化したヒト D ₃	16	84	5	3
D _{4.2}	クローン化したヒト D _{4.2}	26	47	1.6	9.4
D ₅	クローン化したヒト D ₅	51	85	12	>40

2) *In vitro*におけるセロトニン受容体への親和性^{44),54),55)}

オランザピンは、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、5-HT₃及び5-HT₆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*)^{44),54),55)}

受容体	由来	K _i (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 _{1A} ⁴⁴⁾	ラット大脳皮質	>1000	770	7930	490
5-HT _{1B} ⁴⁴⁾	ラット大脳皮質	1355	1200	>10000	1325
5-HT _{1D} ⁴⁴⁾	ウシ線条体	800	980	6950	100
5-HT _{2A} ⁵⁴⁾	クローン化したヒト 5-HT _{2A}	2.5	6.5	58	0.4
5-HT _{2B} ⁵⁴⁾	クローン化したヒト 5-HT _{2B}	11.8	7.6	1450	29
5-HT _{2C} ⁵⁴⁾	クローン化したヒト 5-HT _{2C}	28.6	36	12375	64
5-HT ₃ ⁴⁴⁾	ラット大脳皮質	57	69	>1000	>10000
5-HT ₄	モルモット線条体	>1000	>1000	試験せず	試験せず
5-HT ₆ ⁵⁵⁾	クローン化したラット 5-HT ₆	2.5	4	>5000	425
5-HT ₇ ⁵⁵⁾	クローン化したラット 5-HT ₇	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⁴⁴⁾

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*)⁴⁴⁾

受容体	由来	K _i (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 ₁	ラット大脳皮質	1.9	1.9	1475	>10000
M ₂	ラット心臓	18	10	1200	>10000
M ₃	ラット顎下腺	25	14	1600	>10000
M ₄	ラット線条体	13	18	>10000	>10000
M ₅	クローン化したヒト M ₅	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⁴⁴⁾

オランザピンは、ヒスタミン H₁及びα₁-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*)⁴⁴⁾

受容体	由来	K _i (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 ₁	ラット全脳	19	7	46	2
α ₂	ラット全脳	230	8	360	3
β	ラット全脳	>10000	>10000	>10000	>10000
H ₁	ラット全脳	7	6	3630	155
GABA _A	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^{47),56)}

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_{4.4}、5HT_{2A}、5HT_{2B}、5HT_{2C}、α₁-アドレナリン及びヒスタミン H₁受容体を強力にブロックし、ドパミン D₁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*)^{47),56)}

受容体	ファンクションアッセイ	作動薬、濃度	IC ₅₀ (nM)	K _i (nM)
D ₁ ⁴⁷⁾	cAMP 産生	ドパミン、10μM	404 ± 81	69 ± 14
D ₄ ⁵⁶⁾	GTPγS 結合	ドパミン ^{注1)}	算出せず ^{注2)}	27 ± 3 ^{注3)}
5-HT _{2A} ⁴⁷⁾	IP ₃ 産生	5-HT、1μM	36 ± 12	算出せず ^{注4)}
5-HT _{2B} ⁴⁷⁾	IP ₃ 産生	5-HT、1μM	42 ± 8	算出せず ^{注4)}
5-HT _{2C} ⁴⁷⁾	GTPγS 結合	5-HT、300nM	105 ± 36	15 ± 5
M ₁ ⁴⁷⁾	アラキドン酸遊離	オキシトレモリン-M、1μM	680 ± 295	70 ± 30
M ₂ ⁴⁷⁾	cAMP 産生	カルバコール、10μM	8170 ± 2350	622 ± 179
M ₃ ⁴⁷⁾	アラキドン酸遊離	オキシトレモリン-M、1μM	970 ± 470	126 ± 61
M ₄ ⁴⁷⁾	cAMP 産生	オキシトレモリン-M、10μM	600 ± 294	350 ± 171
M ₅ ⁴⁷⁾	アラキドン酸遊離	オキシトレモリン-M、1μM	995 ± 300	82 ± 25
α ₁ ⁴⁷⁾	輸精管収縮	ノルアドレナリン ^{注1)}	286 ± 23	20 ± 4 ^{注3)}
H ₁ ⁴⁷⁾	回腸収縮	ヒスタミン ^{注1)}	50 ± 8	9 ± 2 ^{注3)}

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_B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⁵⁷⁾

[³H]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-HT₂ 受容体の占有率が最も高く、ドパミン D₂ 受容体に対しては中等度の親和性であり、ドパミン D₁ 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*)⁵⁷⁾

受容体	ED ₅₀ (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	リスペリドン
D ₁	15	70	>10	>3
D ₂	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 ₃ 様	1.2	8.4	0.15	試験せず
5-HT ₂	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⁵⁸⁾ (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⁵⁸⁾ (陽性症状の指標)、プレパルスインヒビション^{49),59)} (陰性症状及び認知障害の指標)、社会的接触減少⁵⁰⁾ (陰性症状の指標)、コンフリクト^{58),60),61)} (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)⁵⁸⁾

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、ED₅₀ 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⁵⁸⁾

薬物	ED ₅₀ (mg/kg p.o.) (95%信頼区間)		カタレプシー惹起作用の ED ₅₀ / 条件回避反応抑制作用の ED ₅₀
	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

※ ED₅₀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⁴⁹⁾ (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⁵⁰⁾ (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⁶⁰⁾ (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⁶⁰⁾

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⁵⁸⁾及びハト⁶¹⁾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*

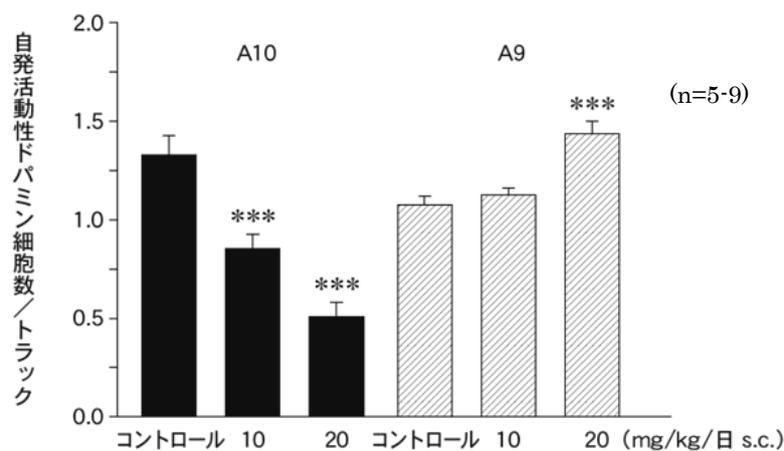
*p<0.05（コントロール群と比較）

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⁶²⁾や組織学的試験^{63)~65)}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、抗精神病活性と関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⁶²⁾

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。



***=p<0.001（コントロール群と比較）

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

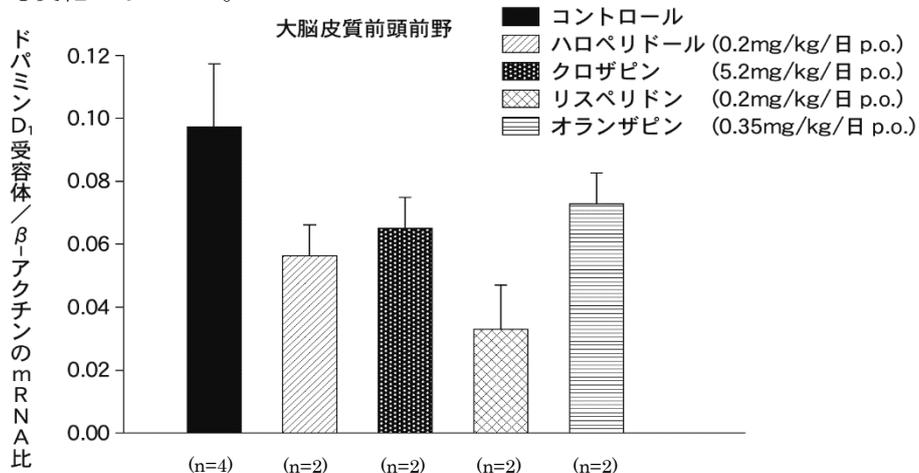
② 局所 Fos 発現に及ぼす影響⁶³⁾

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 D₁ 受容体 mRNA 発現に及ぼす影響⁶⁴⁾

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 D₁ 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

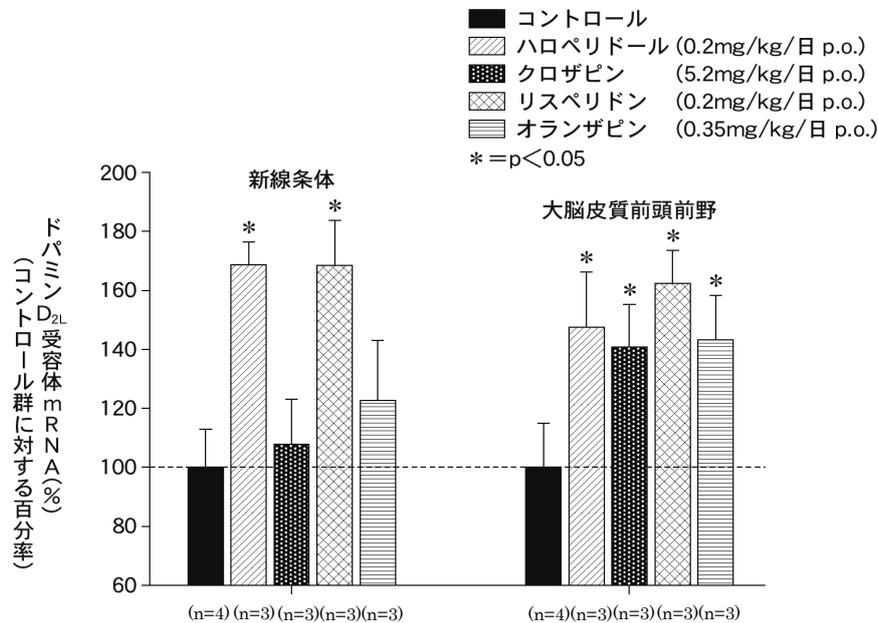
ール群と比較して、大脳皮質前頭前野 D₁ 受容体 mRNA レベルの低下が認められた。これらの減少は、検討した薬物のうちオランザピンが最小で、リスペリドンが最大であった。大脳皮質前頭前野とは対照的に、新線条体の D₁ 受容体 mRNA はいずれの抗精神病薬の慢性投与によっても変化しなかった。



慢性投与後の大脳皮質前頭前野 D₁ 受容体 mRNA レベルの変化

④ ドパミン D₂ 受容体 mRNA 発現に及ぼす影響⁶⁵⁾

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 D₂ 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 D₂ 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 D₂ 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。



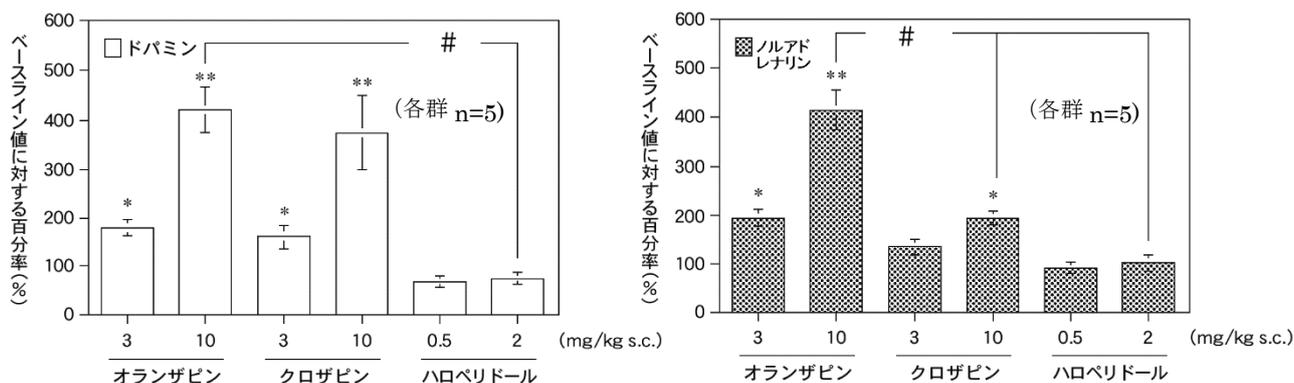
慢性投与後の大脳皮質前頭前野及び新線条体における D₂ 受容体 mRNA レベルの変化⁶⁵⁾

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 D₁ 系の機能低下やグルタミン神経系の伝達障害が仮説化されているが、オランザピンは大脳皮質前頭前野でドパミンとノルアドレナリンの遊離を増加させ⁴⁸⁾、グルタミン酸神経系の伝達障害を回復させる^{49),50),55)}。

① 神経伝達物質遊離作用⁴⁸⁾

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 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⁴⁸⁾

② グルタミン酸神経系の伝達障害回復作用⁴⁹⁾

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⁴⁹⁾

薬物	ED ₅₀ (mg/kg i.p.) (95%信頼区間)		よじ登り行動に対する ED ₅₀ / MK-801 誘発運動量亢進に対する ED ₅₀
	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

※ ED₅₀ 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 単回経口投与、食事の影響

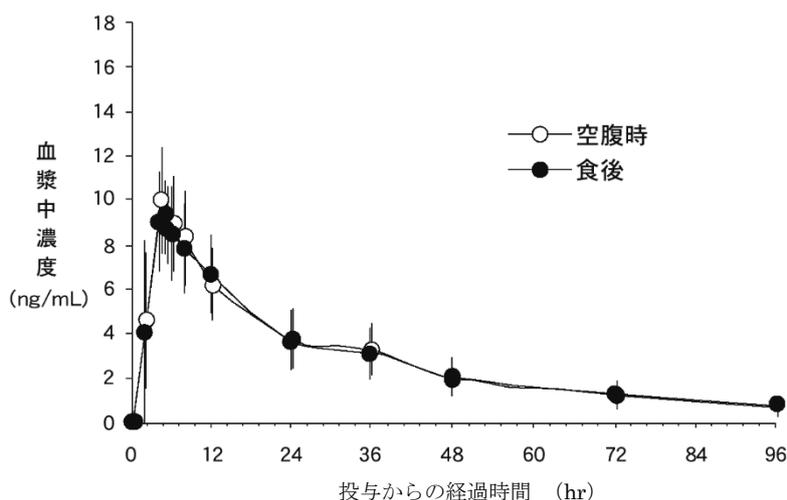
健康成人男性 16 例に、ジプレキサ錠（普通錠）5 mg を空腹時及び食後に単回経口投与した時の薬物動態を検討した。投与後 96 時間までの血漿中オランザピン濃度を測定した。平均血漿中濃度の推移と、血漿中濃度から算出した薬物動態パラメータを以下に示す。オランザピンの薬物動態に食事の影響は認められなかった⁶⁶⁾。

血漿中オランザピン濃度はガスクロマトグラフィー/MS 検出器により測定した。

ジプレキサ錠 5 mg 単回投与時の薬物動態パラメータ（食事の影響）

投与量/投与条件	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₉₆ (ng・hr/mL)
5 mg/空腹時	4.8±1.2	10.5±2.2	28.5±6.1	279±86.6
5 mg/食後	4.6±1.4	10.3±2.1	31.8±8.1	279±87.1

(平均値±標準偏差)



ジプレキサ錠 5 mg 単回投与時の血漿中濃度推移（食事の影響）

② 単回経口投与、生物学的同等性試験（錠、細粒）

健康成人男性 13 例に、オランザピン細粒 1% 500 mg（オランザピンとして 5 mg）及びオランザピン錠（普通錠）5 mg を、クロスオーバー法により空腹時単回経口投与した。生物学的同等性判定の基準に従い、細粒と錠の薬物動態パラメータの比の信頼係数 90% の信頼区間を算出したところ、C_{max} 及び AUC₀₋₉₆ ともに同等性の範囲内(0.8-1.25)であった。したがって、オランザピン細粒 1% 500 mg とオランザピン錠 5 mg は生物学的に同等であることが確認された。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。

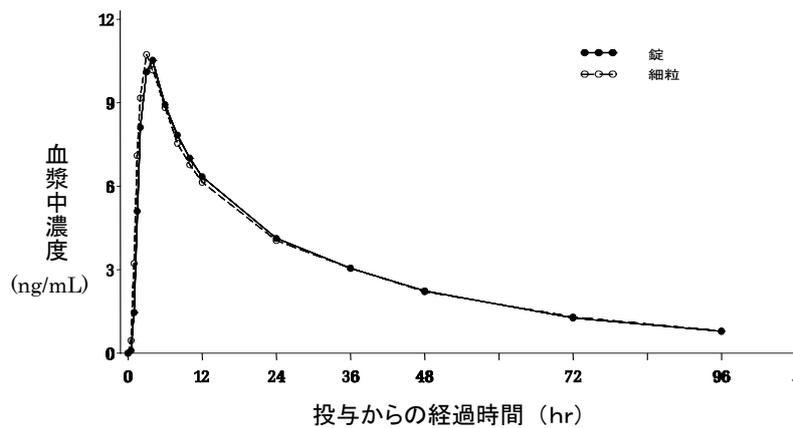
オランザピン細粒1% 500 mg及びオランザピン錠5 mg単回投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	錠 5 mg 1 錠	細粒 1% 500 mg	点推定値 ^{注1)}	90%信頼区間 ^{注1)}	
				下限	上限
C _{max} (ng/mL)	11.2±2.3	11.1±1.9	1.005	0.957	1.054
AUC ₀₋₉₆ (ng·hr/mL)	293.5±49.1	293.2±39.9	1.004	0.972	1.038
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	326.5±59.2	327.0±51.7	1.004	0.972	1.037
T _{max} (hr)	3.5±1.1	3.2±0.7	—	—	—
MRT ^{注2)} (hr)	40.0±4.0	40.3±4.2	1.003	0.983	1.023
t _{1/2} (hr)	29.58±3.18	29.82±3.33	—	—	—

(平均値±標準偏差)

注1) パラメータごとの母平均の比 (細粒/錠)。

注2) 平均滞留時間



オランザピン細粒 1% 500 mg 及びオランザピン錠 5 mg 単回投与時の血漿中濃度推移

③ 単回経口投与、生物学的同等性試験 [錠、ザイデイス錠 (口腔内崩壊錠)]

健康成人男性 16 例に、オランザピン口腔内崩壊錠 5 mg (水なし) 及びオランザピン錠 (普通錠) 5 mg を、クロスオーバー法により空腹時単回経口投与した。生物学的同等性判定の基準に従い、口腔内崩壊錠と錠の薬物動態パラメータの比の信頼係数 90%の信頼区間を算出したところ、C_{max} 及び AUC₀₋₉₆ とともに同等性の範囲内(0.8-1.25)であった。したがって、オランザピン口腔内崩壊錠 5 mg とオランザピン錠 5 mg は生物学的に同等であることが確認された⁶⁷⁾。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。

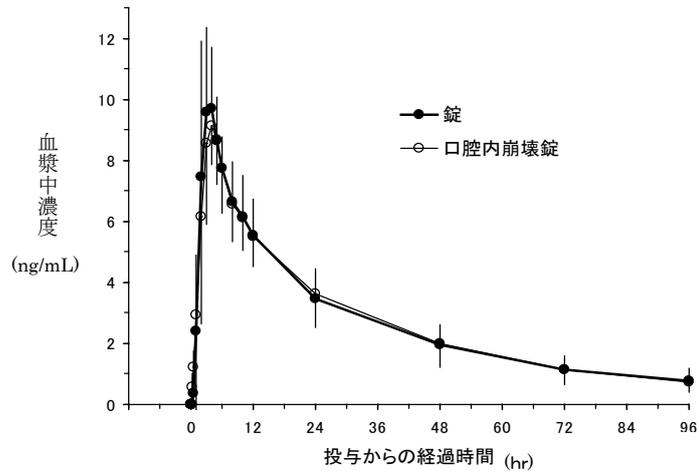
オランザピン口腔内崩壊錠 5 mg 及びオランザピン錠 5 mg 単回投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	錠 5 mg	口腔内崩壊錠 5 mg	点推定値 ^{注1)}	90%信頼区間 ^{注1)}	
				下限	上限
C _{max} (ng/mL)	10.9±2.8	10.2±1.7	0.95	0.87	1.02
AUC ₀₋₉₆ (ng·hr/mL)	259±72.0	260±58.7	1.01	0.98	1.05
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	296±97.7	294±78.8	1.01	0.96	1.05
T _{max} (hr)	3.4±1.0	3.8±1.1	—	—	—
MRT ^{注2)} (hr)	41.3±8.3	40.7±7.0	—	—	—
t _{1/2} (hr)	31.2±5.4	30.5±5.5	—	—	—

(平均値±標準偏差)

注1) パラメータごとの母平均の比 (口腔内崩壊錠/錠)

注2) 平均滞留時間



オランザピン口腔内崩壊錠 5 mg 及びオランザピン錠 5 mg 単回投与時の血漿中濃度推移

また、生物学的同等性試験の中で、日本人の健康成人男性 16 例に、オランザピン口腔内崩壊錠 5 mg を 150 mL の水と共に単回経口投与した場合の薬物動態についても検討した。オランザピン口腔内崩壊錠 5 mg を水と共に服用したときの薬物動態は、水なしで服用したときと同様であり、オランザピン口腔内崩壊錠を水と共に服用することによる薬物動態に対する影響はないと考えられた。

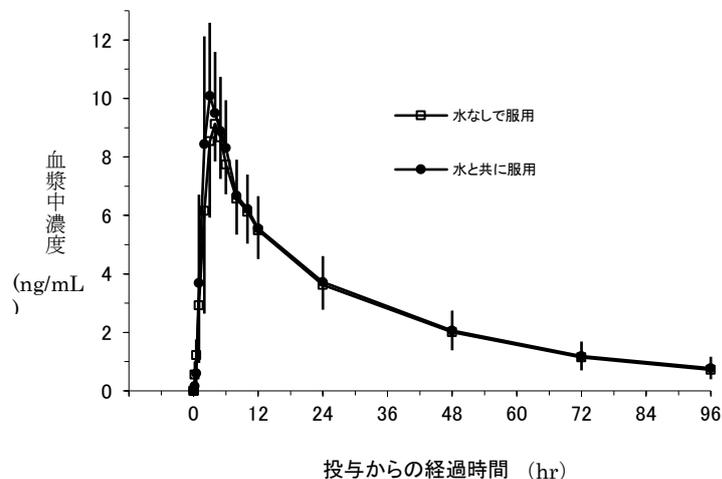
オランザピン口腔内崩壊錠 5 mg を水と共に及び水なしで単回投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	口腔内崩壊錠 5 mg (水と共に服用)	口腔内崩壊錠 5 mg (水なしで服用)	点推定値 ^{注1)}	90%信頼区間 ^{注1)}	
				下限	上限
C _{max} (ng/mL)	10.7±2.5	10.2±1.7	1.039	0.969	1.115
AUC ₀₋₉₆ (ng·hr/mL)	271.6±67.3	260.1±58.7	1.036	1.002	1.071
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	308.5±87.8	293.9±78.8	1.042	1.010	1.075
T _{max} (hr)	3.3±1.1	3.8±1.1	—	—	—
MRT ^{注2)} (hr)	41.3±8.6	40.7±7.0	—	—	—
t _{1/2} (hr)	30.9±6.2	30.5±5.5	—	—	—

(平均値±標準偏差)

注 1) パラメータごとの母平均の比 (水と共に服用/水なしで服用)

注 2) 平均滞留時間



オランザピン口腔内崩壊錠 5 mg を水と共に及び水なしで単回投与時の血漿中濃度推移

④ 連続投与（外国人データ）

健康成人 16 例（男女各 8 例）に、オランザピンカプセル*を 1 日 1 回 8 日間連続経口投与した。投与は朝食後に行ない、投与 2 日目までは 5 mg、3 日目から 8 日目までは 10 mg を投与し、投与最終日は空腹時投与とした。また、連続投与試験の 7 日以上前にオランザピンカプセル*10 mg の空腹時単回投与を行ない、連続投与後の薬物動態と比較検討した。オランザピンの血漿中濃度は約 1 週間で定常状態に達し、C_{max} は連続投与により平均で約 2.4 倍の値を示した。

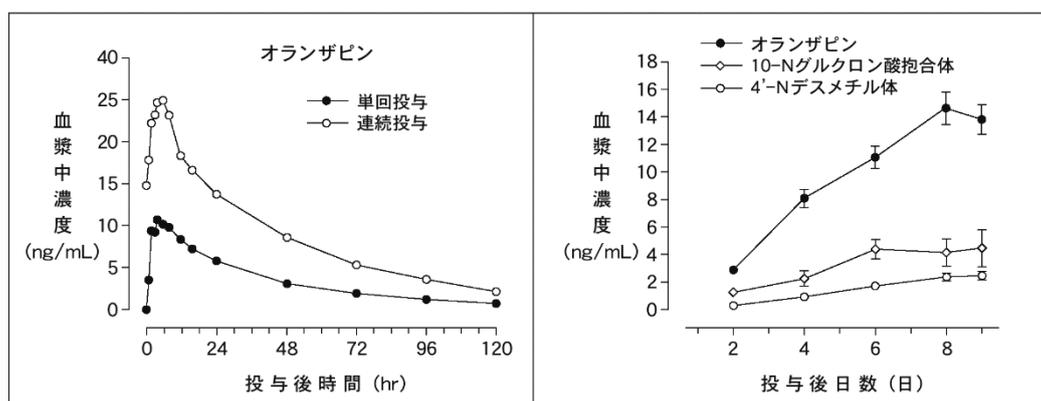
血漿中オランザピン濃度は、液体クロマトグラフィー/EC 検出器により測定した。

*：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。

オランザピンカプセル* 連続投与時の薬物動態パラメータ（外国人データ）

パラメータ	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	CL _{tot} (L/hr)	CL _r (L/hr)	t _{1/2} (hr)	T _{max} (hr)
単回投与 (n=20)	11.6±4.6	191±68	460±172	24.8±9.6	1.1±0.9	32.6±4.5	5±3
連続投与 (n=16)	28.1±9.4	444±135	—	23.9±7	1.5±1	34.7±5.5	5±2

(平均値±標準偏差)



オランザピンカプセル* 連続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（外国人データ）^{66),68)}

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（外国人データ）⁶⁶⁾

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（外国人データ）⁶⁶⁾

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^{注)}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。

④ イミプラミン（外国人データ）^{66),69)}

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（外国人データ）^{66),70)}

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（外国人データ）^{66),71)}

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（外国人データ）⁶⁶⁾

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。AUC₀₋₂₄ の増加率は男性（喫煙）で 108%、女性（非喫煙）で 52%であった。また、クリアランス (CL_p/F) は男性（喫煙）で 52%、女性（非喫煙）で 37%低下した。これはフルボキサミンが CYP1A2 の阻害作用を有するためと推定された。（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

⑧ フルオキセチン^{注)}（外国人データ）⁶⁶⁾

健康成人 15 例（男性 11 例、女性 4 例）にオランザピン錠（普通錠）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_p/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（外国人データ）⁶⁶⁾

健康成人男性 11 例にオランザピнка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（外国人データ）^{66),73)}

健康成人男性 11 例にオランザピнка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%、 $AUC_{0-\infty}$ 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（外国人データ）⁶⁶⁾

健康成人男性 7 例にオランザピнка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 $AUC_{0-\infty}$ 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（外国人データ）⁷²⁾

バルプロ酸反復投与により 2 ヶ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（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 食事の影響

オランザピン錠（普通錠）を投与したとき、食事による吸収への影響は認められなかった⁶⁶⁾。（「VII. 1. (2) ① 単回経口投与、食事の影響」の項参照）

*：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。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

健康成人のデータは WinNonlin を用いてノンコンパートメント法により解析を行い、統合失調症患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験のデータは 1 次吸収を含む 1-コンパートメントモデルを仮定し、NONMEM プログラムにより母集団薬物動態解析を行った。

(2) 吸収速度定数

母集団薬物動態パラメータ推定値

	喫煙者		非喫煙者		喫煙不明	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性
Ka (hr ⁻¹)	0.307	0.307	0.307	0.307	0.307	0.307

(3) 消失速度定数

0.024hr⁻¹ (健康成人日本人男性 5 mg 空腹時単回投与時、t_{1/2}=28.5 hr として算出)

(4) クリアランス

24.8 ± 9.6L/hr (健康外国人 10 mg 単回投与時)

23.9 ± 7.0L/hr (健康外国人 1~2 日目は 5 mg、3~8 日目は 10 mg 連続投与時)

母集団薬物動態解析 (113 例の患者、415 の定常状態血漿中濃度の測定値を対象とし、ソフトウェアは NONMEM version V Level 1 を用いた) から、吸収速度定数と見かけの分布容積をすべての部分集団で共通と仮定した場合、喫煙及び性差がクリアランスを変化させる要因として示唆された。見かけの全身クリアランス (CL/F) の母集団代表値及びその 95%信頼区間は、男性喫煙者で 14.3L/hr (11.8 ~16.8)、女性非喫煙者で 11.0L/hr (9.0~13.0) であった。各部分集団において年齢の影響は認められなかった。(日本人)

(5) 分布容積

954 ± 269 L (健康外国人 10 mg 単回投与時) ⁶⁶⁾

(6) その他

該当しない

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

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)

日本で実施された長期投与試験、難治性試験、高齢者試験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 ⁻¹) ^a	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) ^a	474	474	474	474	474	474
個体差標準偏差			0.185			
残差標準偏差 ^b			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 ^{7),8),9)*1}、E003 試験 ^{74)*2}、HGAP 試験 ^{75)*3}、HGAI 試験 ^{76)*4} に参加した被験者のうち、1711 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 試験の概要については、「V. 5. (4) 1 有効性検証試験」を参照。
- *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 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: HGAJ 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（日本における効能又は効果は統合失調症、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 1336 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 1336 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プセルは開発途中で用いた製剤で、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^{7),8),9)}

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 ⁻¹) ^a	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) ^a	984.0 (0.669)	984.0 (0.669)	984.0 (0.669)	984.0 (0.669)
残差標準偏差 ^b	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⁷⁶⁾

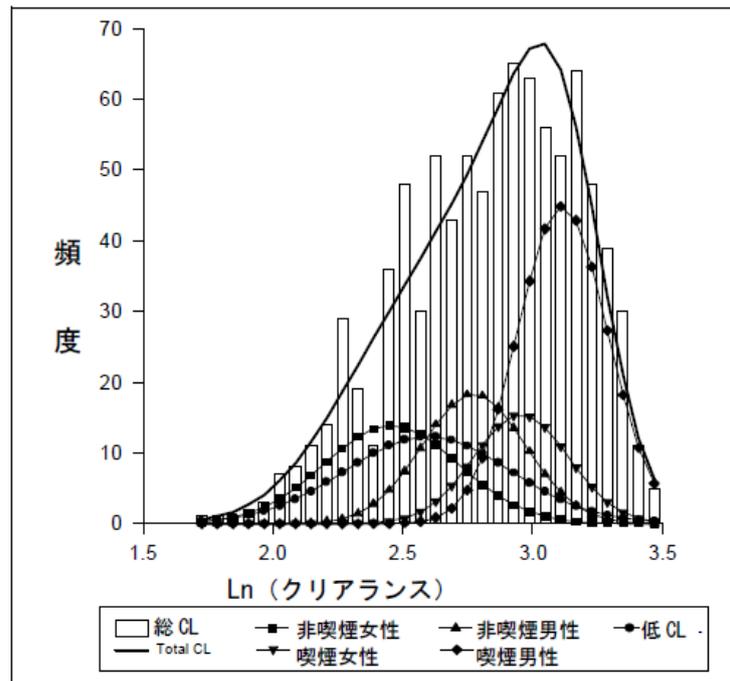
本解析では、吸収相（投与後 0~5 時間）の測定値が少なかったため、吸収速度定数（Ka）の推定ができなかった。このため解析時には、HGAD 試験で求めた値を用いた。混合分布モデルにより、低クリアランス群及び高クリアランス群の存在が示唆された。しかし、低クリアランス群と高クリアランス群とに分ける要因は明らかにならなかった。本解析により、クリアランス（CL/F）及び分布容積（Vdss/F）に対する喫煙の影響及び性差の影響が確認された。

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 ⁻¹) ^a	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 ^b					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

(1) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考>ラットに¹⁴C-オランザピンを経口又は静脈内投与したときの放射活性物質及びオランザピンの AUC をもとに、経口投与時の放射活性物質の吸収率及びオランザピンのバイオアベイラビリティを算出した。ラットにおける吸収率は 78.9%であったが、バイオアベイラビリティは 47.3%であり、初回通過効果を受けやすかった。イヌについても同様に検討したところ、吸収率は 71.3%、バイオアベイラビリティは 73.0%で、ラットより初回通過効果を受けにくかった。

(2) 吸収部位

消化管

(3) 腸管循環

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

(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⁷⁷⁾。

(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¹⁴C-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

(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 を単回投与あるいは 5 mg/日を 8 日間連続投与した結果、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、本剤服用中は授乳しないことが望ましいと考えられた。

(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¹⁴C-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。ハーダー腺、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。

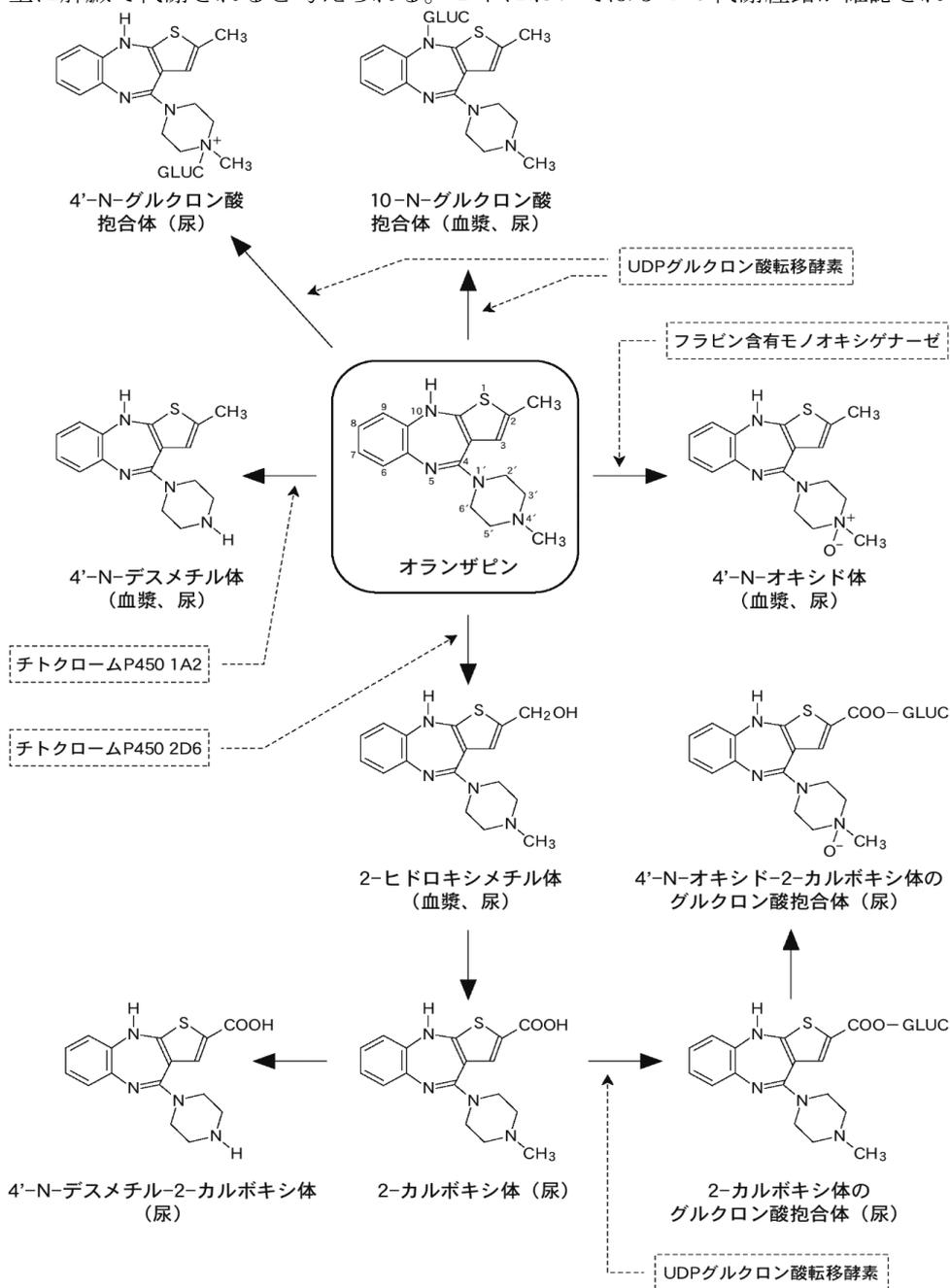
(6) 血漿蛋白結合率

約 93% (*in vitro* ; ヒト血漿、超遠心法)。特にアルブミンと α_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。



オランザピンの代謝経路

(2) 代謝に関する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

オランザピンの代謝に関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⁷⁸⁾。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

(「VII. 4. 吸収」の項参照)

(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 ^{14}C -オランザピンカプセル (12.5 mg、 3.7×10^6 Bq (100 μ 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 例に本剤を連続投与し、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 例に本剤 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なった。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

尿中及び糞中

排泄率 (外国人データ)

^{14}C -オランザピン (12.5 mg、 3.7×10^6 Bq (100 μ Ci)) を 6 例の健康成人男性に経口投与し、尿中及び糞中への放射能の排泄率を測定した。21 日間の放射活性の平均回収率は約 87% であり、尿中約 57% 及び糞中 30% であった。尿中、糞中放射活性のうち 50% 以上が、2 ないし 3 日以内に排泄された⁷⁸⁾。

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：オランザピンは血液透析によって除去されなかった⁶⁶⁾。

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 (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⁶⁶⁾。

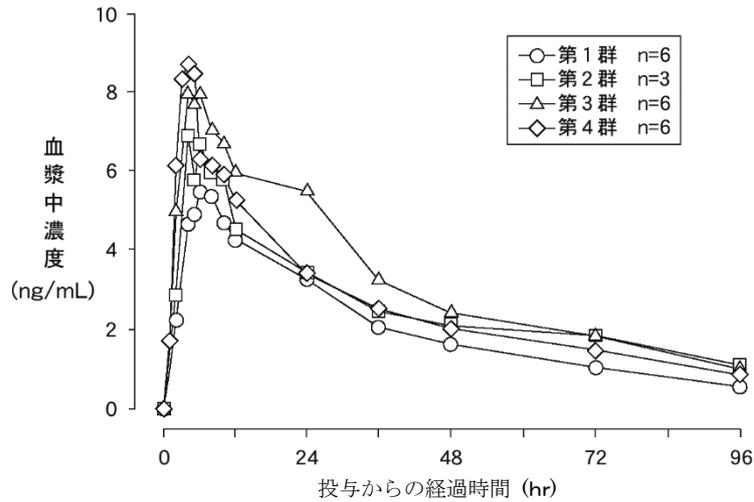
血漿中オランザピン濃度は、液体クロマトグラフィー/EC 検出器により測定した。

*：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 (外国人)

	CLcr (mL/min/1.73m ²)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	CLp/F (L/hr)	Vd/F (L)	t _{1/2} (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（外国人）

② 肝機能低下患者（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нка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⁶⁶⁾。

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。

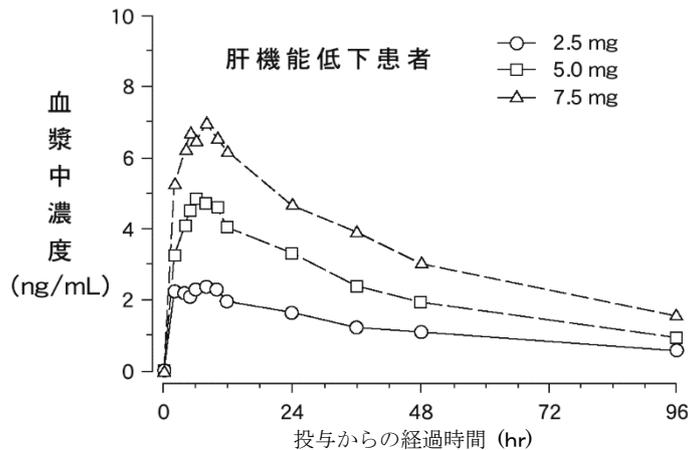
血漿中オランザピン濃度は、液体クロマトグラフィー/EC 検出器により測定した。

*：オランザピнкаプセルは開発途中で用いた製剤で、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。

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нкаプセル* 投与時の薬物動態パラメータ（外国人）

パラメータ	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	CLp (L/hr)	Vd (L)	Vdss (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（外国人）

③ 高齢者における単回投与（外国人データ）

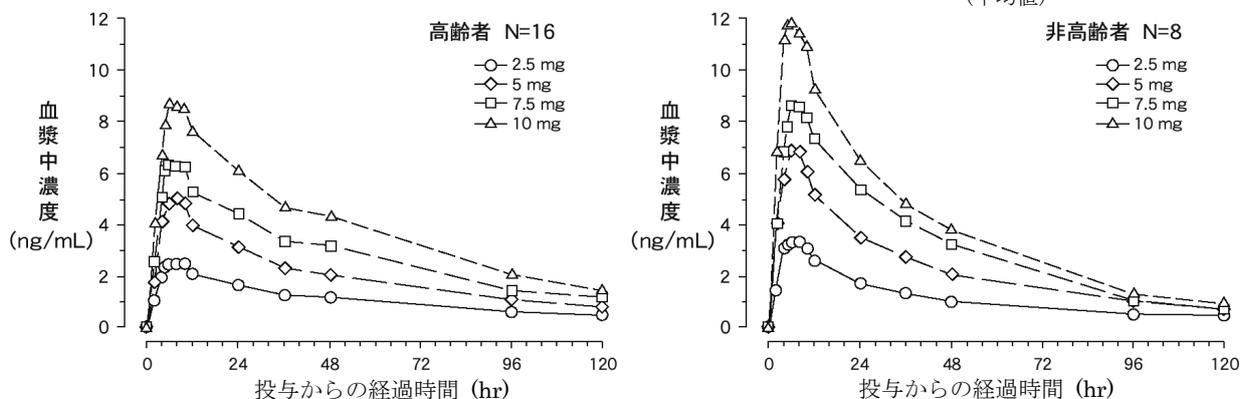
高齢被験者 16 例（65～79 歳）と非高齢被験者 8 例（20～41 歳）の健康外国人に、2.5、5、7.5 又は 10 mg のオランザピンカプセル*を単回経口投与し、薬物動態を比較した。65 歳以上の高齢被験者 16 例の消失半減期は非高齢者に比し 53%延長した（高齢者:52 時間、非高齢者:34 時間）。14 日間連続投与では、65 歳以上の被験者 8 例の消失半減期は 59 時間であった。血漿中オランザピン濃度は、液体クロマトグラフィー/EC 検出器により測定した。

*：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（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（外国人）

④ 高齢者における連続投与（外国人データ）

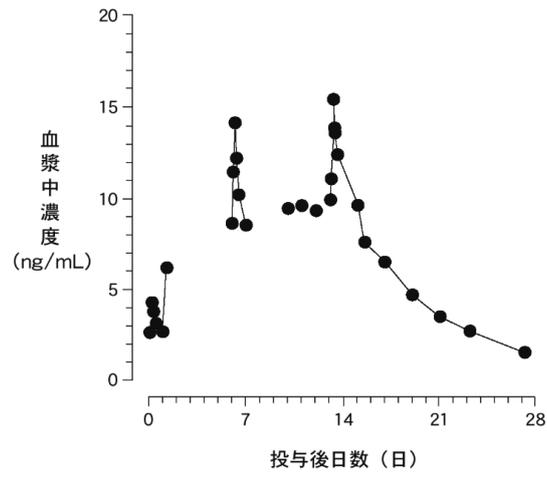
高齢（66～78 歳）の健康外国人 8 例に、オランザピンカプセル*5 mg を 14 日間、1 日 1 回投与した。高齢者の血中濃度は投与 7 日目に定常状態に到達し、その血中濃度は単回投与時の約 3 倍であった。この結果は非高齢者の連続投与試験（外国人）の結果と同じであった。高齢者の消失半減期は非高齢者に比し延長していた。

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 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。

高齢者におけるオランザピンカプセル*連続投与時の薬物動態パラメータ

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* 連続投与時の血漿中濃度推移

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、本剤投与中は、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[2.5、11.1.1 参照]
- 1.2 投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。[8.1、8.3、9.1.1、11.1.1 参照]

(解説)

- 1.1 国内市販後において、本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、本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。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。したがって、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、必要に応じ内科医に相談の上、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。なお、血糖値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こと(緊急安全性情報 平成14年4月(No.02-1)参照)。
- 1.2 高血糖の発現を早期に発見するため、患者及びその家族に対し、以下の点を十分に説明、指導すること(緊急安全性情報 平成14年4月(No.02-1)参照)。
 - ・糖尿病患者及び糖尿病の既往歴のある患者は禁忌であること
 - ・本剤投与により高血糖、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する可能性があること
 - ・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、直ちに本剤の投与を中断し、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]
- 2.5 糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者 [1.1、11.1.1 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。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、傾眠が 97 例(16.7%)、双極性障害における躁症状の改善承認時の国内臨床試験の安全性評価対象 186 例中、傾眠が 50 例(26.9%)、双極性障害におけるうつ症状の改善承認時の臨床試験(国際共同試験及び国内)において安全評価対象 485 例中(日本人患者 165 例を含む)、傾眠が 73 例(15.1%) (日本人患者では 53 例、32.1%)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。
- 2.2 本剤には、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 本剤の α 受容体遮断作用によりアドレナリンの β 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)

- 2.5 投与前に糖尿病であった患者に対して本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いるため、これらの患者に対しては投与を避けることとした。（「VIII. 1. 警告内容とその理由 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）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」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. 4. 用法及び用量に関連する注意」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

〈効能共通〉

- 8.1 本剤の投与により、著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の致命的な経過をたどることがあるので、本剤投与中は、血糖値の測定や口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行うこと。特に、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者では、血糖値が上昇し、代謝状態を急激に悪化させるおそれがある。[1.2、8.3、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[8.3、11.1.2 参照]
- 8.3 本剤の投与に際し、あらかじめ上記 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十分に説明し、高血糖症状（口渇、多飲、多尿、頻尿等）、低血糖症状（脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等）に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。[1.2、8.1、8.2、9.1.1、11.1.1、11.1.2 参照]
- 8.4 本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。
- 8.5 本剤は制吐作用を有するため、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕在化することがあるので注意すること。
- 8.6 傾眠、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には高所での作業あるいは自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

〈双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善〉

- 8.7 躁症状及びうつ症状が改善した場合には、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。双極性障害の維持療法における日本人での本剤の有効性及び安全性は確立していない。

〈双極性障害におけるうつ症状の改善〉

- 8.8 双極性障害におけるうつ症状を有する患者に本剤を投与する場合、以下の点に注意すること。[9.1.7、15.1.3 参照]
- 8.8.1 大うつ病性障害等の精神疾患（双極性障害におけるうつ症状を含む）を有する患者への抗うつ剤の投与により、24 歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図の発現のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。
- 8.8.2 うつ症状を有する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
- 8.8.3 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[8.8.5、9.1.8、9.1.9 参照]
- 8.8.4 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1 回分の処方日数を最小限にとどめること。
- 8.8.5 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患の悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[8.8.3、9.1.8、9.1.9 参照]

(解説)

- 8.1 国内市販後において、本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。国内で報告された本剤との因果関係が否定できない重篤な高血糖の症例のほとんどは糖尿病の危険因子（家族歴、高血糖、肥満など）を有する症例である。これらの患者においては、本剤投与中に急激に血糖値が上昇する可能性があるため、慎重に投与することが必要である。（「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、本剤についても自発・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、本剤を服用している患者では、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に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 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⁷⁹⁾。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、食事療法なら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。
本剤においては、以下（イ～ハ）のような体重増加についての報告がなされている。
- イ. 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。国内の統合失調症の特定使用成績調査（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³⁵⁾。
- ロ. 双極性障害における躁症状の改善承認時の国内臨床試験の安全性評価対象 186 例中 26 例（14.0%）に体重増加の副作用が報告されている。国内臨床試験の体重変化量は、3 週時点で +0.70 kg、6 週時点で +1.22 kg であった。一方、双極性障害におけるうつ症状の改善承認時の臨床試験（国際共同試験及び国内）において安全性評価対象 485 例中（日本人患者 165 例を含む）、128 例（26.4%）（日本人患者では 74 例、44.8%）に体重増加の副作用が報告されており、双極性障害におけるうつ症状を有する患者を対象とした臨床試験において、双極性障害の躁症状を有する患者を対象とした臨床試験と比較して体重増加の発現割合が高い傾向が認められた。なお、双極性障害におけるうつ症状の改善における日本を含む国際共同試験においては、オランザピン投与開始に伴い体重は増加し、体重変化量は 6 週時点で +2.45 kg、その後もなだらかに増加し、24 週時点の体重変化量は +3.53 kg であった。双極 I 型障害の大うつ病エピソードの患者を対象とした臨床試験では躁病又は混合性エピソードの患者を対象とした臨床試験と比較して食欲亢進及び体重増加が多く認められているが、この要因として、大うつ病エピソードの患者は食欲不振を来していることが多く、本剤投与により症状が改善し、その結果食欲亢進及び体重増加が生じた可能性があると考えられる。
- ハ. 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⁸⁰⁾。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^{注)} が 23 kg/m² 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))²
- 8.5 本剤はドパミン受容体遮断作用を有する⁵⁹⁾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。

- 8.6 本剤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。
- 8.7 双極性障害における躁症状の改善に関して、外国臨床試験では急性期及び維持期の患者に対する有効性が示され、安全性についても良好な忍容性が示されている。一方、国内臨床試験では、3週治療期のプラセボに対する優越性、並びに本剤18週間投与したときに有効性が示され、最長24週間投与の安全性も評価されている。また、双極性障害におけるうつ症状の改善に関して、日本を含む国際共同試験では、6週間の急性期のプラセボに対する優越性が示され、18週間の継続期においても効果の持続と忍容性が認められている。さらに、国内臨床試験において、本剤を最長48週間投与したときの効果の持続と忍容性が認められている。このように国内外のいくつかの臨床試験データがあるものの、気分エピソードの再発・再燃抑制に対する有効性及び安全性は確立していないことから、躁症状及びうつ症状が改善した後に本剤の必要性が評価されずに継続的に投与されることは適切ではないと考えられる。したがって、躁症状及びうつ症状が改善した場合には、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないように注意すること。
- 8.8.1 「VIII. 12. (1) 臨床使用に基づく情報 15.1.3」の項参照。
- 8.8.2 うつ症状を有する患者は、自殺念慮、自殺企図のリスクが高いことがあるため、これらの患者においては、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察しながら慎重に投与すること。
- 8.8.3 うつ症状を呈した患者にSSRI及びSNRI等の抗うつ剤を投与した場合、不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている⁸¹⁾。因果関係は明らかではないが、SSRI又はSNRIを処方されたことによりこれらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されているため、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、投与量を適切に調整する必要がある。本剤はSSRI及びSNRI等の単極性うつ病の治療を目的とした抗うつ剤ではないが、本剤はうつ症状を呈する患者に投与される可能性があることから、抗うつ薬の添付文書を参考に記載した。これらの患者においては患者の状態及び病態の変化を注意深く観察しながら慎重に投与すること。
- 8.8.4 治療中のうつ病患者が薬剤を用いて自殺を図る場合、処方された薬剤を用いることがある。よって、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめるように注意する必要がある。
- 8.8.5 自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について、患者の家族等にも十分説明を行い、患者の病態の変化を注意深く観察することが重要である。治療中に患者の病態の変化がみられた場合には必ず医師に連絡するなど、患者の状態について医師と緊密に連絡を取り合うよう家族等を指導すること。（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.8.3」、 「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.8及び9.1.9」の項参照）

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

〈効能共通〉

9.1.1 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 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。

9.1.3 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。

9.1.4 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]

9.1.5 心・血管疾患(心筋梗塞あるいは心筋虚血の既往、心不全、伝導異常等)、脳血管疾患及び低血圧が起こりやすい状態(脱水、血液量減少、血圧降下剤投与による治療等)を有する患者

治療初期に、めまい、頻脈、起立性低血圧等があらわれることがある。

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]

〈双極性障害におけるうつ症状の改善〉

9.1.7 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者

自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。[8.8、15.1.3 参照]

9.1.8 脳の器質的障害のある患者

他の抗うつ剤で精神症状の悪化が認められたとの報告がある。[8.8.3、8.8.5、9.1.9 参照]

9.1.9 衝動性が高い併存障害を有する患者

他の抗うつ剤で精神症状の悪化が認められたとの報告がある。[8.8.3、8.8.5、9.1.8 参照]

(解説)

- 9.1.1 国内で報告された本剤との因果関係が否定できない重篤な高血糖の症例のほとんどは糖尿病の危険因子(家族歴、高血糖、肥満など)を有する症例である。これらの患者においては、本剤投与中に急激に血糖値が上昇する可能性があるため、慎重に投与することが必要である。(「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 臨床試験で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。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、排尿障害が 13 例 (2.2%)、便秘が 43 例 (7.4%) 及び口渇が 42 例 (7.2%)、双極性障害における躁症状の改善承認時の国内臨床試験の安全性評価対象 186 例中、排尿困難が 1 例 (0.5%)、便秘が 14 例 (7.5%) 及び口渇が 22 例 (11.8%) 認められている。また、双極性障害におけるうつ症状の改善承認時の臨床試験(国際共同試験及び国内)において安全性評価対象 485 例中(日本人患者 165 例を含む)、尿閉が 1 例 (0.2%) (日本人患者では 1 例、0.6%)、便秘が 17 例 (3.5%) (日本人患者では 8 例、4.8%) 及び口渇が 11 例 (2.3%) (日本人患者では 8 例、4.8%) 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。なお、本剤は、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.)⁵⁹⁾。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^{59),82),83),84)}、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。
- 9.1.3 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ため、慎重に投与する必要がある。
- 9.1.4 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、及び高齢者で本剤のクリアランスが低いことが確認されている。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、本剤のクリアランスが低下し本剤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。
- 9.1.5 本剤は α_1 -アドレナリン受容体遮断作用を有するため⁴⁷⁾、末梢血管の拡張を来し血圧低下作用を示す可能性があり、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。これらの症状は治療初期にあらわれることが多く、臨床試験では以下のような副作用が認められている。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、血圧低下が 19 例 (3.3%)、起立性低血圧が 9 例 (1.6%)、めまい・ふらつきが 34 例 (5.9%) 及び頻脈が 14 例 (2.4%)、双極性障害における躁症状の改善承認時の国内臨床試験の安全性評価対象 186 例中、血圧低下が 1 例 (0.5%)、起立性低血圧が 1 例 (0.5%)、浮動性めまいが 7 例 (3.8%)、体位性めまいが 1 例 (0.5%) 報告されている。また、双極性障害におけるうつ症状の改善承認時の臨床試験(国際共同試験及び国内)において安全性評価対象 485 例中(日本人患者 165 例を含む)、起立性低血圧が 2 例 (0.4%) (日本人患者では 1 例、0.6%)、浮動性めまいが 14 例 (2.9%) (日本人患者では 1 例、0.6%)、体位性めまいが 1 例 (0.2%) (日本人患者では 1 例、0.6%) 報告されている。
- したがって、本剤を服用している患者で心・血管疾患、脳血管疾患及び低血圧が起りやすい状態が認められる場合には、十分な注意が必要である。
- 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⁸⁵⁾、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）

- 9.1.7 自殺念慮、自殺企図の既往歴及び自殺念慮のある患者は、自殺念慮、自殺企図のリスクが高いことがあるため、これらの患者においては、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察しながら慎重に投与すること。
- 9.1.8 うつ症状を有する患者で、脳の器質的障害の素因のある患者に SSRI 及び SNRI 等の抗うつ剤を投与すると、精神症状が増悪し、他害行為に至る疑いがあることが報告されている⁸¹⁾。本剤は SSRI 及び SNRI 等の単極性うつ病の治療を目的とした抗うつ剤ではないが、本剤はうつ症状を呈する患者に投与される可能性があることから、抗うつ薬の添付文書を参考に記載した。これらの患者においては患者の状態及び病態の変化を注意深く観察しながら慎重に投与すること。（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.8.3 及び 8.8.5」の項参照）
- 9.1.9 双極性障害患者や統合失調症患者のうつ症状、アルコール依存症やパーソナリティ障害といった衝動性が高い併存障害を有する患者に SSRI 及び SNRI 等の抗うつ剤を投与すると精神症状が増悪し、他害行為に至る疑いがあることが報告されている^{81), 86)}。本剤は SSRI 及び SNRI 等の単極性うつ病の治療を目的とした抗うつ剤ではないが、本剤はうつ症状を呈する患者に投与される可能性があることから、抗うつ薬の添付文書を参考に記載した。これらの患者においては患者の状態及び病態の変化を注意深く観察しながら慎重に投与すること。（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.8.3 及び 8.8.5」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）

国内及び外国の自発報告として、本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）本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

本剤のクリアランスを低下させる要因（非喫煙者、女性等）を併せ持つ高齢者では、2.5～5 mgの少量から投与を開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者は一般的に生理機能が低下しており、本剤のクリアランスが低下していることがある。[9.1.4 参照]

(解説)

高齢者と非高齢者の健康外国人を対象に薬物動態に関する試験を行った結果、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。そのため、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、特に患者の状態を観察しながら低用量から慎重に投与することが必要である。

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。

本剤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。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⁸⁷⁾、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 α 、 β -受容体の刺激剤であり、本剤の α -受容体遮断作用により β -受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

(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 α_1 受容体に対して比較的高い親和性を有し⁴⁴⁾、 α_1 受容体遮断作用を示すことが明らかにされている⁴⁷⁾が、アドレナリン作動性 β 受容体に対しては、ほとんど親和性を示さない⁴⁴⁾。アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 両受容体の刺激剤であり、本剤と併用すると、本剤の α 受容体遮断作用によりアドレナリンの β 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 α 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

あるものの、アナフィラキシーは致命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、 α 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、 α 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、 α 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
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体等	減量するなど注意すること。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。
アルコール	相互に作用を増強することがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。
抗コリン作用を有する薬剤 抗コリン性抗パーキンソン剤 フェノチアジン系化合物 三環系抗うつ剤等	腸管麻痺等の重篤な抗コリン性の毒性が強く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 α 、 β -受容体の刺激剤であり、本剤の α -受容体遮断作用により β -受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強されるおそれがある。

(解説)

- ・ 中枢神経抑制剤（バルビツール酸誘導体等）
本剤には、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る。
- ・ アルコール
本剤には、中枢神経抑制作用が認められているため、本剤を投与中に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）
本剤は、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^{47,59}。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
本剤は、ドパミン受容体に対して高い親和性を有し⁴⁴、ドパミン受容体遮断作用を示す⁵⁹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
本剤の代謝には 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と本剤の併用により、本剤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⁸⁷、シプロフロキサシンと本剤の併用例で、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⁸⁸。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
本剤の代謝には 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⁸⁹と本剤の併用により、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。また、カルバマゼピンと本剤の併用例で、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⁹⁰。また、オメプラゾール⁸⁹及びリファンピシン⁹¹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。なお、双極 I 型障害の躁病患者を対象とした外国臨床試験では、主要評価項目である YMRS 合計点の変化量について、カルバマゼピン併用群とプラセボ群で統計学的な有意差は認められておらず、安全性に関してもオランザピン併用群の発現頻度が有意に高かった有害事象は報告されていない²⁰。
 - ・喫煙
本剤の代謝には 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^{89,92}。国内外で実施した本剤又はオランザピнкаプセル*を投与した臨床試験で本剤の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）
本剤は α_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 α 、 β 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 β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強されるおそれがある。
- *：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。

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（0.9%）、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、2.5、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) (0.1%未満)

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

AST (1.5%)、ALT (2.5%)、 γ -GTP (0.7%)、Al-P (頻度不明) の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸 (頻度不明) があらわれることがある。

11.1.5 痙攣 (0.3%)

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 (0.6%)

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 (頻度不明)、白血球減少 (0.6%)

11.1.10 肺塞栓症 (頻度不明)、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。

(解説)

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。糖尿病であると診断された場合あるいは糖尿病の既往歴がある場合は、本剤投与を中止し、専門医へコンサルトすること。糖尿病と診断されない場合あるいは糖尿病の既往歴がない場合は、投与を中止する必要はないが、血糖値や臨床症状を観察し、慎重に投与する必要がある。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、直ちに投与を中止し、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。

国内の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 3753 例) では、血糖関連の副作用が 3735 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/1389例)では、本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³⁵⁾。(「VIII. 1. 警告内容とその理由 1.1 及び 1.2」の項参照)

- 11.1.2 本剤が低血糖を引き起こす明確な機序は不明だが、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 国内外で本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、頻脈等の症状が現れた場合には、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。
以下に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上昇が73例(0.99%)、ALT上昇が123例(1.66%)、 γ -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)。
また、双極性障害における躁症状の改善承認時の国内臨床試験の安全性評価対象186例中、AST上昇が2例(1.1%)、ALT上昇が7例(3.8%)、 γ -GTP上昇が4例(2.2%)に認められている。双極性障害におけるうつ症状の改善承認時の臨床試験(国際共同試験及び国内)において安全性評価対象485例中(日本人患者165例を含む)、AST上昇が17例(3.5%) (日本人患者では11例、6.7%)、ALT上昇が24例(4.9%) (日本人患者では14例、8.5%)、 γ -GTP上昇が5例(1.0%) (日本人患者では3例、1.8%)に認められている。
- 11.1.5 国内外で本剤との関連性が疑われる痙攣(強直間代性、部分発作、ミオクロヌス発作等)が報告されており、痙攣が現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。
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、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7403例中、痙攣が5例(0.07%)、双極性障害における躁症状の改善承認時の国内臨床試験の安全性評価対象186例中、痙攣が1例(0.5%)報告されている。双極性障害におけるうつ症状の改善承認時の臨床試験(国際共同試験及び国内)において、本事象は認められなかった。
- 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⁹³⁾。国内外で本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 国内外で本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(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、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。
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7403例において、横紋筋融解症が2例(0.03%)報告されている。双極性障害における躁症状の改善承認時の国内臨床試験、及び双極性障害におけるうつ症状の改善承認時の臨床試験(国際共同試験及び国内)において、本事象は認められなかった。
- 11.1.8 国内で本剤との関連性が疑われる麻痺性イレウスが報告されている。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。
本剤の自発・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。一方、双極性障害における躁症

状の改善承認時の国内臨床試験、及び双極性障害におけるうつ症状の改善承認時の臨床試験（国際共同試験及び国内）において、本事象は認められなかった。

11.1.9 国内外で本剤との関連性が疑われる無顆粒球症、白血球減少が報告されている。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。

本剤の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、自発報告で無顆粒球症が認められている。一方、双極性障害における躁症状の改善承認時の国内臨床試験では、本事象は認められなかった。また、双極性障害におけるうつ症状の改善承認時の臨床試験（国際共同試験及び国内）において安全評価対象 485 例中（日本人患者 165 例を含む）、白血球数減少が 7 例（1.4%）（日本人患者では 6 例、3.6%）に認められている。

本剤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⁹⁴⁾。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^{95),96)}などが示唆されている。

11.1.10 本剤も含む定型・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。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。

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⁸⁵⁾。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。

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。

11.1.11 国内外で本剤との関連性が疑われる薬剤性過敏症症候群が報告されている。薬剤性過敏症症候群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⁹⁷⁾。

本剤の統合失調症承認時、双極性障害における躁症状の改善承認時、及び双極性障害におけるうつ症状の改善承認時の臨床試験では認められておらず、自発報告で報告されている。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	興奮、傾眠（22.3%）、不眠（10.3%）、不安、めまい・ふらつき、頭痛・頭重、抑うつ状態、構音障害、立ちくらみ	易刺激性、自殺企図、幻覚、妄想、脱抑制、性欲亢進、躁状態、感覚鈍麻、下肢静止不能症候群、記憶障害、知覚過敏、違和感、意識喪失、焦燥	独語、空笑、会話障害、もうろう状態	しびれ感、吃音、健忘
錐体外路症状	アカシジア（静坐不能）、振戦、筋強剛、ジストニア、ジスキネジア、歩行異常、ブラジキネジア（動作緩慢）	嚥下障害、眼球挙上	舌の運動障害、運動減少、パーキンソン病徴候	
循環器	血圧低下、動悸、頻脈	起立性低血圧、血圧上昇、徐脈、心室性期外収縮、心電図QT延長	心房細動	血栓
消化器	便秘、食欲亢進、口渇、嘔気、胃不快感、食欲不振、嘔吐、流涎過多	下痢、腹痛、口角炎	胃潰瘍、黒色便、痔出血、腹部膨満、胃炎	膵炎
血液		白血球減少、貧血、好中球減少	リンパ球減少	白血球増多、好酸球増多、赤血球減少、好中球増多、血小板減少、ヘモグロビン減少、血小板増多、好酸球減少、赤血球増多、単球減少、単球増多、ヘマトクリット値減少

内分泌	月経異常	プロラクチン上昇	乳汁分泌、乳房肥大、 甲状腺機能亢進症	プロラクチン低下
肝臓	ALT上昇、AST上昇	γ-GTP上昇	LDH上昇	Al-P上昇、総ビリルビン 上昇、ウロビリノーゲン 陽性、総ビリルビン低下、 肝炎
腎臓		蛋白尿	腎盂炎	BUN低下、尿沈渣異常、 クレアチニン低下、BUN 上昇
泌尿器	排尿障害	尿失禁	頻尿、尿閉	
過敏症		発疹、顔面浮腫	蕁麻疹、小丘疹	光線過敏症、血管浮腫、そ う痒症
代謝異常	トリグリセリド上昇、コレ ステロール上昇、糖尿病	尿糖、高尿酸血症、水 中毒、高脂血症	トリグリセリド低下、 脱水症、カリウム低 下、カリウム上昇、ナ トリウム低下	総蛋白低下、ナトリウム 上昇、クロール上昇、クロ ール低下
呼吸器		鼻閉		鼻出血、嚥下性肺炎
その他	体重増加(20.1%)、倦怠感、 脱力感、体重減少、発熱、浮 腫	発汗、CK上昇、転倒、 胸痛、骨折、低体温、 肩こり、脱毛症	腰痛、死亡、眼のチカ チカ、霧視感、ほてり	持続勃起、離脱反応(発 汗、嘔気、嘔吐)、アル ブミン低下、A/G比異常、 グロブリン上昇、関節痛

◆ 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧
 <統合失調症> 国内臨床試験、特定使用成績調査の副作用(臨床検査値異常含む)発現頻度一覧表

時期	治験時	製造販売後 臨床試験	特定使用成績調査		
			ジブレキサ特別 調査	Health Outcome 特別 調査	統合失調症急性期 (Acute PMS)
調査施設数	121	27	540	337	242
調査症例数	580	110	3753	1850	1123
副作用等の発現症例数	377	82	1443	440	214
副作用等の発現件数	1310	401	2867	697	337
副作用等の発現症例割合	65.00%	74.55%	38.45%	23.78%	19.06%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) (%)				
感染症及び寄生虫症	1 (0.17)	2 (1.82)	5 (0.13)	1 (0.05)	2 (0.18)
気管支炎	—	—	1 (0.03)	—	—
感染性湿疹	—	—	1 (0.03)	—	—
感染	—	—	2 (0.05)	—	—
乳腺炎	—	—	—	—	1 (0.09)
鼻咽頭炎	—	1 (0.91)	1 (0.03)	—	—
肺炎	—	—	—	1 (0.05)	—
腎盂腎炎	1 (0.17)	—	—	—	—
鼻炎	—	1 (0.91)	—	—	—
尿路感染	—	—	—	—	1 (0.09)
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及 びポリープを含む)	—	—	—	1 (0.05)	—
再発乳癌	—	—	—	1 (0.05)	—
骨転移	—	—	—	1 (0.05)	—
リンパ節転移	—	—	—	1 (0.05)	—
血液及びリンパ系障害	2 (0.34)	1 (0.91)	29 (0.77)	2 (0.11)	1 (0.09)
貧血	1 (0.17)	—	14 (0.37)	—	1 (0.09)
好酸球増加症	—	—	1 (0.03)	—	—
赤血球減少症	—	—	1 (0.03)	—	—
ヘモグロビン血症	—	1 (0.91)	—	—	—
低色素性貧血	—	—	1 (0.03)	—	—
鉄欠乏性貧血	1 (0.17)	—	3 (0.08)	1 (0.05)	—
白血球増加症	—	—	1 (0.03)	—	—
白血球減少症	—	—	2 (0.05)	1 (0.05)	—
リンパ球減少症	—	—	4 (0.11)	—	—
単球増加症	—	—	1 (0.03)	—	—

(続く)

<統合失調症> 国内臨床試験、特定使用成績調査の副作用(臨床検査値異常含む)発現頻度一覧表(続き)

時期	治験時	製造販売後 臨床試験	特定使用成績調査		
			ジプレキサ特別 調査	Health Outcome 特別 調査	統合失調症急性期 (Acute PMS)
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) (%)				
好中球減少症	—	—	1 (0.03)	—	—
正色素性正球性貧血	—	—	1 (0.03)	—	—
血小板減少症	—	—	1 (0.03)	—	—
内分泌障害	1 (0.17)	1 (0.91)	27 (0.72)	5 (0.27)	—
高プロラクチン血症	—	1 (0.91)	27 (0.72)	5 (0.27)	—
甲状腺機能亢進症	1 (0.17)	—	—	—	—
代謝及び栄養障害	53 (9.14)	40 (36.36)	318 (8.47)	91 (4.92)	42 (3.74)
食欲不振	18 (3.10)	—	5 (0.13)	—	—
脱水	1 (0.17)	—	—	—	—
糖尿病	2 (0.34)	—	13 (0.35)	2 (0.11)	—
インスリン非依存性糖尿病	—	—	1 (0.03)	—	—
拒食	—	—	1 (0.03)	—	—
耐糖能障害	—	—	2 (0.05)	—	—
高アンモニア血症	—	—	1 (0.03)	—	—
高クロール血症	—	—	3 (0.08)	—	—
高コレステロール血症	—	1 (0.91)	40 (1.07)	5 (0.27)	5 (0.45)
高血糖	—	6 (5.45)	77 (2.05)	17 (0.92)	3 (0.27)
高カリウム血症	1 (0.17)	—	3 (0.08)	—	—
高ナトリウム血症	—	—	4 (0.11)	—	—
過食	—	—	18 (0.48)	3 (0.16)	3 (0.27)
高蛋白血症	—	—	1 (0.03)	—	—
高トリグリセリド血症	—	4 (3.64)	24 (0.64)	5 (0.27)	8 (0.71)
高尿酸血症	—	—	6 (0.16)	1 (0.05)	1 (0.09)
低アルブミン血症	—	—	1 (0.03)	—	—
低クロール血症	—	—	3 (0.08)	—	—
低コレステロール血症	—	—	2 (0.05)	—	—
低血糖症	—	—	3 (0.08)	—	—
低カリウム血症	1 (0.17)	—	7 (0.19)	—	—
低ナトリウム血症	1 (0.17)	—	5 (0.13)	—	1 (0.09)
低蛋白血症	—	—	4 (0.11)	—	—
低尿酸血症	—	—	1 (0.03)	—	—
食欲亢進	27 (4.66)	34 (30.91)	58 (1.55)	44 (2.38)	8 (0.71)
肥満	—	—	21 (0.56)	11 (0.59)	—
多飲症	—	1 (0.91)	11 (0.29)	2 (0.11)	3 (0.27)
水中毒	2 (0.34)	—	3 (0.08)	2 (0.11)	1 (0.09)
高アルカリホスファターゼ血症	—	—	3 (0.08)	—	1 (0.09)
脂質代謝障害	—	—	—	—	1 (0.09)
食欲減退	1 (0.17)	3 (2.73)	2 (0.05)	—	1 (0.09)
高脂血症	2 (0.34)	4 (3.64)	71 (1.89)	15 (0.81)	13 (1.16)
精神障害	173 (29.83)	30 (27.27)	217 (5.78)	85 (4.59)	19 (1.69)
攻撃性	—	—	3 (0.08)	14 (0.76)	—
激越	55 (9.48)	11 (10.00)	17 (0.45)	4 (0.22)	1 (0.09)
怒り	—	—	2 (0.05)	1 (0.05)	—
不安	58 (10.00)	10 (9.09)	19 (0.51)	11 (0.59)	1 (0.09)
非社会的行動	—	—	1 (0.03)	—	—
自殺既遂	—	—	7 (0.19)	3 (0.16)	—
強迫行為	—	—	1 (0.03)	—	—
転換性障害	—	1 (0.91)	1 (0.03)	—	—
活動性低下	—	—	3 (0.08)	—	—
譫妄	—	—	1 (0.03)	—	2 (0.18)
妄想	—	1 (0.91)	11 (0.29)	3 (0.16)	3 (0.27)
誇大妄想	—	—	—	—	1 (0.09)
抑うつ気分	—	—	1 (0.03)	—	—
脱抑制	3 (0.52)	—	13 (0.35)	2 (0.11)	—
不快感	—	—	1 (0.03)	—	—
早朝覚醒	2 (0.34)	10 (9.09)	1 (0.03)	—	—
摂食障害	—	—	—	—	1 (0.09)
情動障害	—	—	1 (0.03)	—	—
幻覚	—	—	10 (0.27)	3 (0.16)	1 (0.09)
幻聴	6 (1.03)	—	19 (0.51)	—	—

(続く)

<統合失調症> 国内臨床試験、特定使用成績調査の副作用(臨床検査値異常含む)発現頻度一覧表(続き)

時期	治験時	製造販売後 臨床試験	特定使用成績調査		
			ジプレキサ特別 調査	Health Outcome 特別調査	統合失調症急性期 (Acute PMS)
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) (%)				
敵意	—	—	—	4 (0.22)	—
心気症	—	—	1 (0.03)	—	—
軽躁	1 (0.17)	—	3 (0.08)	—	1 (0.09)
錯覚	—	—	1 (0.03)	—	—
衝動行為	—	—	1 (0.03)	—	—
初期不眠症	—	16 (14.55)	2 (0.05)	1 (0.05)	—
不眠症	121 (20.86)	6 (5.45)	64 (1.71)	14 (0.76)	8 (0.71)
故意の自傷行為	—	—	2 (0.05)	2 (0.11)	—
嫉妬妄想	—	—	1 (0.03)	—	—
リビドー減退	—	2 (1.82)	—	6 (0.32)	—
リビドー亢進	9 (1.55)	5 (4.55)	1 (0.03)	—	—
躁病	—	—	3 (0.08)	2 (0.11)	—
中期不眠症	—	10 (9.09)	1 (0.03)	1 (0.05)	—
気分変動	—	1 (0.91)	1 (0.03)	1 (0.05)	—
不機嫌	—	—	—	1 (0.05)	—
無言症	—	—	1 (0.03)	—	—
拒絶症	—	—	1 (0.03)	1 (0.05)	—
被害妄想	1 (0.17)	—	11 (0.29)	1 (0.05)	1 (0.09)
落ち着きのなさ	—	—	14 (0.37)	3 (0.16)	—
統合失調症	—	—	3 (0.08)	—	1 (0.09)
独語	1 (0.17)	—	4 (0.11)	—	—
自殺念慮	—	—	11 (0.29)	—	—
自殺企図	1 (0.17)	2 (1.82)	13 (0.35)	8 (0.43)	—
緊張	—	—	—	—	1 (0.09)
抑うつ症状	17 (2.93)	6 (5.45)	18 (0.48)	6 (0.32)	—
異常行動	—	—	3 (0.08)	1 (0.05)	—
精神症状	1 (0.17)	—	9 (0.24)	12 (0.65)	1 (0.09)
神経系障害	236 (40.69)	39 (35.45)	340 (9.06)	144 (7.78)	94 (8.37)
アカシジア	69 (11.90)	9 (8.18)	87 (2.32)	35 (1.89)	32 (2.85)
無動(症)	—	—	1 (0.03)	—	—
意識変容状態	—	—	2 (0.05)	2 (0.11)	—
健忘	—	1 (0.91)	—	—	—
運動緩慢	18 (3.10)	4 (3.64)	1 (0.03)	—	—
脳梗塞	—	—	1 (0.03)	—	—
痙攣	1 (0.17)	1 (0.91)	—	1 (0.05)	2 (0.18)
認知症	—	—	1 (0.03)	—	—
意識レベルの低下	—	—	—	1 (0.05)	—
注意力障害	—	—	2 (0.05)	—	—
浮動性めまい	34 (5.86)	13 (11.82)	20 (0.53)	7 (0.38)	6 (0.53)
体位性めまい	18 (3.10)	—	2 (0.05)	1 (0.05)	—
構語障害	—	—	4 (0.11)	—	3 (0.27)
ジスキネジー	11 (1.90)	2 (1.82)	11 (0.29)	3 (0.16)	4 (0.36)
構音障害	3 (0.52)	—	5 (0.13)	4 (0.22)	3 (0.27)
ジストニー	19 (3.28)	7 (6.36)	4 (0.11)	5 (0.27)	2 (0.18)
てんかん	—	—	2 (0.05)	—	—
錐体外路障害	—	—	18 (0.48)	7 (0.38)	5 (0.45)
顔面神経麻痺	—	—	—	1 (0.05)	—
大発作痙攣	—	—	2 (0.05)	1 (0.05)	—
頭部不快感	3 (0.52)	—	2 (0.05)	1 (0.05)	—
頭痛	29 (5.00)	7 (6.36)	14 (0.37)	6 (0.32)	3 (0.27)
知覚過敏	1 (0.17)	—	3 (0.08)	—	—
運動過多	—	—	1 (0.03)	1 (0.05)	—
過眠症	1 (0.17)	1 (0.91)	1 (0.03)	1 (0.05)	—
筋緊張亢進	—	—	1 (0.03)	—	—
感覚鈍麻	2 (0.34)	1 (0.91)	2 (0.05)	1 (0.05)	—
運動低下	1 (0.17)	—	2 (0.05)	—	—
意識消失	2 (0.34)	—	—	1 (0.05)	1 (0.09)
仮面状顔貌	—	—	1 (0.03)	2 (0.11)	—
メージ症候群	—	1 (0.91)	1 (0.03)	—	1 (0.09)
記憶障害	1 (0.17)	—	2 (0.05)	—	—
悪性症候群	1 (0.17)	—	9 (0.24)	4 (0.22)	1 (0.09)
末梢性ニューロパシー	—	—	—	1 (0.05)	—

(続く)

<統合失調症> 国内臨床試験、特定使用成績調査の副作用(臨床検査値異常含む)発現頻度一覧表(続き)

時期	治験時	製造販売後 臨床試験	特定使用成績調査			
			ジブレキサ特別 調査	Health Outcome 特別調査	統合失調症急性期 (Acute PMS)	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) (%)					
パーキンソンズム	—	—	12 (0.32)	10 (0.54)	10 (0.89)	
精神運動亢進	—	—	4 (0.11)	3 (0.16)	—	
鎮静	1 (0.17)	1 (0.91)	2 (0.05)	2 (0.11)	14 (1.25)	
感覚障害	—	—	—	1 (0.05)	—	
傾眠	97 (16.72)	8 (7.27)	124 (3.30)	30 (1.62)	14 (1.25)	
昏迷	—	—	—	—	1 (0.09)	
失神	—	—	1 (0.03)	—	—	
遅発性ジスキネジー	7 (1.21)	—	2 (0.05)	3 (0.16)	—	
舌の麻痺	1 (0.17)	—	—	4 (0.22)	—	
振戦	66 (11.38)	10 (9.09)	24 (0.64)	10 (0.54)	11 (0.98)	
パーキンソン歩行	—	—	1 (0.03)	1 (0.05)	—	
下肢静止不能症候群	1 (0.17)	—	3 (0.08)	3 (0.16)	1 (0.09)	
眼障害	4 (0.69)	4 (3.64)	11 (0.29)	1 (0.05)	—	
眼の異常感	1 (0.17)	—	—	—	—	
眼瞼痙攣	—	—	1 (0.03)	—	—	
眼痛	—	—	1 (0.03)	—	—	
緑内障	—	—	1 (0.03)	—	—	
光視症	1 (0.17)	—	1 (0.03)	—	—	
視覚障害	—	4 (3.64)	—	—	—	
注視麻痺	2 (0.34)	—	8 (0.21)	1 (0.05)	—	
耳及び迷路障害	—	—	2 (0.05)	—	—	
聴覚過敏	—	—	1 (0.03)	—	—	
耳鳴	—	—	1 (0.03)	—	—	
心臓障害	28 (4.83)	2 (1.82)	18 (0.48)	3 (0.16)	1 (0.09)	
急性心筋梗塞	—	—	1 (0.03)	—	—	
不整脈	—	—	1 (0.03)	—	—	
心房細動	1 (0.17)	—	—	—	—	
徐脈	2 (0.34)	—	2 (0.05)	—	—	
急性心不全	—	—	—	1 (0.05)	—	
QT延長症候群	—	—	—	1 (0.05)	—	
動悸	17 (2.93)	2 (1.82)	7 (0.19)	1 (0.05)	—	
洞性頻脈	—	—	1 (0.03)	—	—	
上室性期外収縮	—	—	1 (0.03)	—	—	
頻脈	14 (2.41)	—	3 (0.08)	—	—	
心室性期外収縮	1 (0.17)	—	2 (0.05)	—	1 (0.09)	
血管障害	14 (2.41)	9 (8.18)	18 (0.48)	6 (0.32)	3 (0.27)	
高血圧	4 (0.69)	—	8 (0.21)	2 (0.11)	—	
低血圧	1 (0.17)	1 (0.91)	6 (0.16)	—	1 (0.09)	
起立性低血圧	9 (1.55)	2 (1.82)	4 (0.11)	4 (0.22)	2 (0.18)	
ほてり	1 (0.17)	6 (5.45)	—	—	—	
呼吸器、胸部及び縦隔障害	9 (1.55)	3 (2.73)	12 (0.32)	2 (0.11)	3 (0.27)	
呼吸困難	—	3 (2.73)	2 (0.05)	—	—	
しゃっくり	—	—	1 (0.03)	—	—	
間質性肺疾患	—	—	2 (0.05)	—	—	
鼻閉	9 (1.55)	—	1 (0.03)	—	—	
胸水	—	—	1 (0.03)	—	—	
胸膜炎	—	—	—	1 (0.05)	—	
嚥下性肺炎	—	—	2 (0.05)	1 (0.05)	2 (0.18)	
肺塞栓症	—	—	—	—	1 (0.09)	
アレルギー性鼻炎	—	—	1 (0.03)	—	—	
睡眠時無呼吸症候群	—	—	1 (0.03)	—	—	
上気道の炎症	—	—	1 (0.03)	—	—	
胃腸障害	91 (15.69)	39 (35.45)	183 (4.88)	46 (2.49)	42 (3.74)	
腹部不快感	—	—	—	—	1 (0.09)	
腹部膨満	—	—	2 (0.05)	—	—	
腹痛	2 (0.34)	—	1 (0.03)	—	—	
上腹部痛	1 (0.17)	—	1 (0.03)	—	1 (0.09)	
口唇炎	1 (0.17)	—	—	—	—	
便秘	43 (7.41)	17 (15.45)	118 (3.14)	27 (1.46)	33 (2.94)	
下痢	7 (1.21)	5 (4.55)	6 (0.16)	1 (0.05)	1 (0.09)	
口内乾燥	—	23 (20.91)	—	—	—	
十二指腸潰瘍	—	—	1 (0.03)	—	—	

(続く)

<統合失調症> 国内臨床試験、特定使用成績調査の副作用(臨床検査値異常含む)発現頻度一覧表(続き)

時期	治験時	製造販売後 臨床試験	特定使用成績調査		
			ジブレキサ特別 調査	Health Outcome 特別調査	統合失調症急性期 (Acute PMS)
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) (%)				
嚥下障害	3 (0.52)	—	7 (0.19)	2 (0.11)	3 (0.27)
変色便	1 (0.17)	—	—	—	—
胃潰瘍	1 (0.17)	—	1 (0.03)	—	—
出血性胃潰瘍	—	—	1 (0.03)	—	—
胃炎	—	—	5 (0.13)	4 (0.22)	—
びらん性胃炎	—	—	1 (0.03)	—	—
胃腸障害	—	—	2 (0.05)	—	—
イレウス	—	—	7 (0.19)	3 (0.16)	—
麻痺性イレウス	—	—	5 (0.13)	1 (0.05)	1 (0.09)
腸閉塞	—	—	1 (0.03)	1 (0.05)	—
悪心	17 (2.93)	8 (7.27)	16 (0.43)	2 (0.11)	1 (0.09)
逆流性食道炎	—	—	—	1 (0.05)	—
流涎過多	23 (3.97)	6 (5.45)	11 (0.29)	5 (0.27)	2 (0.18)
胃不快感	14 (2.41)	4 (3.64)	9 (0.24)	3 (0.16)	—
嘔吐	12 (2.07)	2 (1.82)	7 (0.19)	—	1 (0.09)
口唇のひび割れ	—	1 (0.91)	—	—	—
垂イレウス	—	—	—	1 (0.05)	—
痔出血	1 (0.17)	—	—	—	—
口の感覚鈍麻	—	—	—	—	1 (0.09)
肝胆道系障害	—	3 (2.73)	88 (2.34)	21 (1.14)	7 (0.62)
肝機能異常	—	3 (2.73)	69 (1.84)	14 (0.76)	6 (0.53)
脂肪肝	—	—	4 (0.11)	2 (0.11)	—
肝炎	—	—	1 (0.03)	—	—
急性肝炎	—	—	2 (0.05)	—	—
高ビリルビン血症	—	—	2 (0.05)	—	—
肝障害	—	—	11 (0.29)	5 (0.27)	1 (0.09)
皮膚及び皮下組織障害	17 (2.93)	6 (5.45)	17 (0.45)	6 (0.32)	1 (0.09)
脱毛症	—	—	—	1 (0.05)	—
皮膚炎	—	—	1 (0.03)	—	—
薬疹	—	—	1 (0.03)	1 (0.05)	—
湿疹	—	2 (1.82)	6 (0.16)	1 (0.05)	—
多汗症	12 (2.07)	4 (3.64)	—	—	—
類天疱瘡	—	—	1 (0.03)	—	—
そう痒症	—	—	5 (0.13)	1 (0.05)	—
発疹	6 (1.03)	—	1 (0.03)	1 (0.05)	—
丘疹	1 (0.17)	—	—	—	—
そう痒性皮膚疹	—	—	1 (0.03)	1 (0.05)	—
皮膚びらん	—	—	1 (0.03)	—	—
毛細血管拡張症	—	—	1 (0.03)	—	—
蕁麻疹	—	—	1 (0.03)	—	1 (0.09)
筋骨格系及び結合組織障害	38 (6.55)	7 (6.36)	22 (0.59)	9 (0.49)	1 (0.09)
関節痛	—	—	2 (0.05)	—	—
関節障害	—	—	1 (0.03)	—	—
背部痛	1 (0.17)	2 (1.82)	—	—	—
筋障害	—	—	1 (0.03)	—	—
筋固縮	36 (6.21)	1 (0.91)	9 (0.24)	3 (0.16)	1 (0.09)
筋力低下	1 (0.17)	1 (0.91)	1 (0.03)	—	—
骨関節炎	—	—	1 (0.03)	—	—
四肢痛	—	—	1 (0.03)	—	—
姿勢異常	—	—	1 (0.03)	1 (0.05)	—
横紋筋融解	—	—	1 (0.03)	1 (0.05)	—
関節リウマチ	—	—	—	1 (0.05)	—
重感	—	3 (2.73)	—	—	—
斜頸	—	—	—	1 (0.05)	—
筋骨格硬直	1 (0.17)	—	4 (0.11)	2 (0.11)	—
腎及び尿路障害	14 (2.41)	3 (2.73)	25 (0.67)	7 (0.38)	7 (0.62)
排尿困難	13 (2.24)	2 (1.82)	8 (0.21)	4 (0.22)	4 (0.36)
神経因性膀胱	—	—	1 (0.03)	1 (0.05)	—
頻尿	1 (0.17)	—	3 (0.08)	—	—
多尿	—	—	3 (0.08)	—	—
蛋白尿	—	—	1 (0.03)	—	—
腎不全	—	—	1 (0.03)	—	—
尿失禁	—	1 (0.91)	—	—	—

(続く)

<統合失調症> 国内臨床試験、特定使用成績調査の副作用(臨床検査値異常含む)発現頻度一覧表(続き)

時期	治験時	製造販売後 臨床試験	特定使用成績調査		
			ジプレキサ特別 調査	Health Outcome 特別調査	統合失調症急性 期(Acute PMS)
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) (%)				
尿閉	—	—	7 (0.19)	2 (0.11)	3 (0.27)
膀胱障害	—	—	1 (0.03)	—	—
尿路閉塞	—	—	1 (0.03)	—	—
腎機能障害	—	—	1 (0.03)	—	—
生殖系及び乳房障害	9 (1.55)	5 (4.55)	6 (0.16)	18 (0.97)	1 (0.09)
無月経	6 (1.03)	—	4 (0.11)	8 (0.43)	—
良性前立腺肥大症	—	—	1 (0.03)	—	—
乳房腫大	1 (0.17)	—	1 (0.03)	—	—
乳汁漏出症	1 (0.17)	—	1 (0.03)	1 (0.05)	—
女性化乳房	—	—	—	1 (0.05)	—
月経障害	2 (0.34)	5 (4.55)	—	3 (0.16)	1 (0.09)
不規則月経	1 (0.17)	—	1 (0.03)	—	—
乳房不快感	—	—	—	1 (0.05)	—
勃起不全	—	—	—	5 (0.27)	—
全身障害及び投与局所様態	122 (21.03)	30 (27.27)	110 (2.93)	38 (2.05)	18 (1.60)
無力症	27 (4.66)	—	5 (0.13)	2 (0.11)	1 (0.09)
胸部不快感	—	—	1 (0.03)	1 (0.05)	—
胸痛	2 (0.34)	1 (0.91)	—	—	—
悪寒	—	3 (2.73)	—	—	—
死亡	1 (0.17)	—	1 (0.03)	—	1 (0.09)
不快感	—	—	3 (0.08)	—	—
顔面浮腫	4 (0.69)	—	—	—	—
異常感	1 (0.17)	—	4 (0.11)	2 (0.11)	—
熱感	—	—	1 (0.03)	—	—
歩行障害	13 (2.24)	3 (2.73)	4 (0.11)	4 (0.22)	—
空腹	—	—	2 (0.05)	1 (0.05)	—
低体温	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)	—
易刺激性	6 (1.03)	—	31 (0.83)	8 (0.43)	—
足のもつれ	—	—	1 (0.03)	—	—
倦怠感	62 (10.69)	14 (12.73)	26 (0.69)	8 (0.43)	6 (0.53)
浮腫	2 (0.34)	—	2 (0.05)	2 (0.11)	—
末梢性浮腫	—	—	5 (0.13)	1 (0.05)	2 (0.18)
発熱	19 (3.28)	—	4 (0.11)	2 (0.11)	2 (0.18)
突然死	—	—	1 (0.03)	1 (0.05)	—
予想外の治療反応	—	2 (1.82)	—	—	—
口渇	42 (7.24)	14 (12.73)	24 (0.64)	5 (0.27)	6 (0.53)
炎症	—	1 (0.91)	—	—	—
異物感	—	—	—	1 (0.05)	—
臨床検査	118 (20.34)	33 (30.00)	722 (19.24)	127 (6.86)	43 (3.83)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	—	1 (0.91)	110 (2.93)	7 (0.38)	5 (0.45)
アルブミン・グロブリン比減少	—	—	1 (0.03)	—	—
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	—	2 (1.82)	64 (1.71)	4 (0.22)	3 (0.27)
好塩基球数増加	—	—	1 (0.03)	—	—
血中アルブミン減少	—	—	1 (0.03)	—	—
血中アルブミン増加	—	—	1 (0.03)	—	—
血中アミラーゼ増加	—	—	—	1 (0.05)	—
血中ビリルビン増加	—	—	3 (0.08)	—	—
血中クロール減少	—	—	1 (0.03)	—	—
血中クロール増加	—	—	1 (0.03)	—	—
血中コレステロール減少	—	—	2 (0.05)	—	—
血中コレステロール増加	—	4 (3.64)	71 (1.89)	7 (0.38)	12 (1.07)
血中コリンエステラーゼ増加	—	—	1 (0.03)	—	—
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	—	4 (3.64)	50 (1.33)	7 (0.38)	2 (0.18)
血中クレアチニン減少	—	—	4 (0.11)	—	—
血中クレアチニン増加	—	—	4 (0.11)	—	—
血中ブドウ糖増加	—	1 (0.91)	39 (1.04)	7 (0.38)	4 (0.36)
血中乳酸脱水素酵素増加	—	3 (2.73)	27 (0.72)	—	—
血中カリウム減少	—	—	2 (0.05)	1 (0.05)	—
血中カリウム増加	—	—	6 (0.16)	—	—
血圧低下	17 (2.93)	—	—	—	1 (0.09)
拡張期血圧低下	1 (0.17)	—	—	—	—
血圧上昇	3 (0.52)	—	4 (0.11)	—	—

(続く)

<統合失調症> 国内臨床試験、特定使用成績調査の副作用(臨床検査値異常含む)発現頻度一覧表(続き)

時期	治験時	製造販売後 臨床試験	特定使用成績調査		
			ジプレキサ特別調査	Health Outcome 特別調査	統合失調症急性 期(Acute PMS)
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) (%)				
血中プロラクチン増加	—	2 (1.82)	18 (0.48)	—	1 (0.09)
血中ナトリウム減少	—	—	2 (0.05)	—	—
血中ナトリウム増加	—	—	2 (0.05)	—	—
血中トリグリセリド減少	—	—	2 (0.05)	—	—
血中トリグリセリド増加	—	4 (3.64)	95 (2.53)	12 (0.65)	10 (0.89)
血中尿素減少	—	—	9 (0.24)	—	—
血中尿素増加	—	—	7 (0.19)	—	—
血中尿酸増加	—	—	2 (0.05)	1 (0.05)	—
C-反応性蛋白増加	—	—	1 (0.03)	—	—
クレアチンホスホキナーゼ減少	—	—	1 (0.03)	—	—
薬物濃度増加	—	—	1 (0.03)	—	—
心電図異常	—	—	1 (0.03)	—	—
好酸球数減少	—	—	3 (0.08)	—	—
好酸球数増加	—	—	16 (0.43)	—	—
γ-グルタミルトランスフェラーゼ減少	—	—	2 (0.05)	—	—
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	—	1 (0.91)	64 (1.71)	4 (0.22)	1 (0.09)
尿中ブドウ糖陽性	—	1 (0.91)	23 (0.61)	3 (0.16)	1 (0.09)
グリコヘモグロビン増加	—	2 (1.82)	7 (0.19)	1 (0.05)	—
ヘマトクリット減少	—	1 (0.91)	5 (0.13)	—	—
ヘマトクリット増加	—	—	2 (0.05)	—	—
尿中血陽性	—	1 (0.91)	—	—	—
ヘモグロビン減少	—	—	10 (0.27)	—	—
心拍数増加	—	—	1 (0.03)	—	—
高比重リボ蛋白減少	—	—	2 (0.05)	—	—
脂質増加	—	—	1 (0.03)	—	—
肝機能検査異常	—	2 (1.82)	7 (0.19)	—	1 (0.09)
リンパ球数減少	—	—	18 (0.48)	—	—
リンパ球数増加	—	—	5 (0.13)	—	—
単球数減少	—	—	3 (0.08)	—	—
単球数増加	—	—	5 (0.13)	—	—
好中球数減少	—	—	6 (0.16)	—	—
好中球数増加	—	—	10 (0.27)	—	—
血小板数減少	—	—	9 (0.24)	—	—
総蛋白減少	—	—	4 (0.11)	—	—
総蛋白増加	—	—	2 (0.05)	—	—
赤血球数減少	—	—	11 (0.29)	1 (0.05)	—
赤血球数増加	—	—	3 (0.08)	—	—
体重減少	18 (3.10)	—	10 (0.27)	1 (0.05)	—
体重増加	95 (16.38)	15 (13.64)	322 (8.58)	88 (4.76)	19 (1.69)
白血球数減少	—	4 (3.64)	33 (0.88)	3 (0.16)	—
白血球数増加	—	—	38 (1.01)	1 (0.05)	—
血中ビリルビン減少	—	—	1 (0.03)	—	—
血中リン増加	—	—	1 (0.03)	—	—
心電図異常T波	—	1 (0.91)	—	—	—
後骨髄球数増加	—	—	1 (0.03)	—	—
血小板数増加	—	—	9 (0.24)	—	—
好酸球百分率増加	—	—	2 (0.05)	—	—
好中球百分率減少	—	—	1 (0.03)	—	—
リンパ球百分率減少	—	—	1 (0.03)	—	—
尿中蛋白陽性	—	1 (0.91)	4 (0.11)	—	—
尿中ウロビリルン陽性	—	—	1 (0.03)	—	—
尿中ケトン体陽性	—	—	1 (0.03)	—	—
血中アルカリホスファターゼ増加	—	—	24 (0.64)	2 (0.11)	—
肝酵素上昇	—	—	1 (0.03)	—	—
傷害、中毒及び処置合併症	1 (0.17)	1 (0.91)	5 (0.13)	5 (0.27)	1 (0.09)
転倒	—	1 (0.91)	3 (0.08)	2 (0.11)	1 (0.09)
骨折	1 (0.17)	—	1 (0.03)	—	—
上腕骨骨折	—	—	1 (0.03)	—	—
交通事故	—	—	—	1 (0.05)	—
自傷	—	—	—	1 (0.05)	—
硬膜下血腫	—	—	1 (0.03)	—	—
外傷性仮死	—	—	1 (0.03)	1 (0.05)	—
皮膚裂傷	—	—	—	1 (0.05)	—

使用した MedDRA/J バージョン : 10.0

<双極性障害における躁症状の改善>

国内臨床試験、特定使用成績調査の副作用(臨床検査値異常含む)発現頻度一覧表

時期	承認時迄の状況	特定使用成績調査
調査施設数	43	117
調査症例数	186	609
副作用等の発現症例数	125	119
副作用等の発現件数	276	166
副作用等の発現症例割合	67.2%	19.5%
副作用等の発現症例割合の両側 95%信頼区間	59.95% - 73.90%	16.46% - 22.92%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) (%)	
血液およびリンパ系障害	1(0.54)	0(0.00)
貧血	1(0.54)	0(0.00)
内分泌障害	1(0.54)	3(0.49)
高プロラクチン血症	1(0.54)	3(0.49)
代謝および栄養障害	17(9.14)	22(3.61)
糖尿病	0(0.00)	3(0.49)
高血糖	0(0.00)	2(0.33)
過食	1(0.54)	1(0.16)
高トリグリセリド血症	0(0.00)	2(0.33)
高尿酸血症	1(0.54)	0(0.00)
食欲亢進	11(5.91)	5(0.82)
肥満	0(0.00)	3(0.49)
脂質異常症	0(0.00)	5(0.82)
食欲障害	1(0.54)	0(0.00)
脂質代謝障害	1(0.54)	0(0.00)
高脂血症	3(1.61)	2(0.33)
精神障害	15(8.06)	8(1.31)
不安	1(0.54)	0(0.00)
双極1型障害	2(1.08)	0(0.00)
譫妄	0(0.00)	3(0.49)
抑うつ気分	0(0.00)	1(0.16)
うつ病	1(0.54)	1(0.16)
希死念慮を有するうつ病	1(0.54)	0(0.00)
不眠症	1(0.54)	0(0.00)
躁病	1(0.54)	0(0.00)
睡眠障害	1(0.54)	0(0.00)
自殺念慮	1(0.54)	0(0.00)
無為	0(0.00)	1(0.16)
抑うつ症状	7(3.76)	2(0.33)
神経系障害	68(36.56)	53(8.70)
アカンジア	4(2.15)	8(1.31)
健忘	0(0.00)	1(0.16)
運動緩慢	1(0.54)	0(0.00)
痙攣	1(0.54)	1(0.16)
浮動性めまい	7(3.76)	2(0.33)
体位性めまい	1(0.54)	0(0.00)
異常感覚	1(0.54)	0(0.00)
構語障害	2(1.08)	3(0.49)
ジスキネジー	0(0.00)	2(0.33)
錐体外路障害	0(0.00)	2(0.33)
頭痛	2(1.08)	0(0.00)
過眠症	0(0.00)	2(0.33)
感覚鈍麻	1(0.54)	0(0.00)
仮面状顔貌	0(0.00)	1(0.16)
鎮静	4(2.15)	6(0.99)
傾眠	50(26.88)	28(4.60)
失神	1(0.54)	0(0.00)
緊張性頭痛	1(0.54)	0(0.00)
振戦	4(2.15)	4(0.66)
下肢静止不能症候群	0(0.00)	1(0.16)
眼障害	2(1.08)	1(0.16)
調節障害	1(0.54)	0(0.00)
眼瞼下垂	1(0.54)	0(0.00)
注視麻痺	0(0.00)	1(0.16)
血管障害	1(0.54)	0(0.00)
起立性低血圧	1(0.54)	0(0.00)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(0.54)	0(0.00)
鼻乾燥	1(0.54)	0(0.00)

(続く)

<双極性障害における躁症状の改善>

国内臨床試験、特定使用成績調査の副作用(臨床検査値異常含む)発現頻度一覧表(続き)

時期	承認時迄の状況	特定使用成績調査
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)	(%)
胃腸障害	17(9.14)	8(1.31)
口唇炎	1(0.54)	0(0.00)
便秘	14(7.53)	5(0.82)
下痢	1(0.54)	0(0.00)
嚥下障害	0(0.00)	1(0.16)
口唇乾燥	1(0.54)	0(0.00)
悪心	3(1.61)	0(0.00)
流涎過多	0(0.00)	2(0.33)
嘔吐	2(1.08)	0(0.00)
肝胆道系障害	3(1.61)	4(0.66)
肝機能異常	2(1.08)	2(0.33)
脂肪肝	0(0.00)	1(0.16)
黄疸	0(0.00)	1(0.16)
薬物性肝障害	1(0.54)	0(0.00)
皮膚および皮下組織障害	1(0.54)	1(0.16)
薬疹	0(0.00)	1(0.16)
皮膚剥脱	1(0.54)	0(0.00)
筋骨格系および結合組織障害	2(1.08)	0(0.00)
筋力低下	1(0.54)	0(0.00)
筋骨格痛	1(0.54)	0(0.00)
腎および尿路障害	3(1.61)	1(0.16)
排尿困難	1(0.54)	1(0.16)
失禁	1(0.54)	0(0.00)
尿失禁	1(0.54)	0(0.00)
生殖系および乳房障害	2(1.08)	0(0.00)
不規則月経	1(0.54)	0(0.00)
乳房不快感	1(0.54)	0(0.00)
一般・全身障害および投与部位の状態	38(20.43)	11(1.81)
疲労	1(0.54)	0(0.00)
異常感	0(0.00)	1(0.16)
歩行障害	1(0.54)	2(0.33)
空腹	3(1.61)	2(0.33)
倦怠感	12(6.45)	4(0.66)
浮腫	3(1.61)	1(0.16)
末梢性浮腫	1(0.54)	0(0.00)
口渇	22(11.83)	1(0.16)
臨床検査	50(26.88)	36(5.91)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7(3.76)	1(0.16)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(1.08)	1(0.16)
血中コレステロール増加	8(4.30)	1(0.16)
血中ブドウ糖増加	0(0.00)	3(0.49)
血圧低下	1(0.54)	0(0.00)
血中プロラクチン増加	0(0.00)	1(0.16)
血中トリグリセリド増加	15(8.06)	3(0.49)
血中尿酸増加	3(1.61)	1(0.16)
心電図QT延長	3(1.61)	0(0.00)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4(2.15)	0(0.00)
尿中ブドウ糖陽性	1(0.54)	0(0.00)
高比重リボ蛋白減少	0(0.00)	1(0.16)
肝機能検査異常	3(1.61)	0(0.00)
低比重リボ蛋白増加	3(1.61)	0(0.00)
体重増加	26(13.98)	33(5.42)
傷害、中毒および処置合併症	4(2.15)	0(0.00)
転倒	2(1.08)	0(0.00)
手骨折	1(0.54)	0(0.00)
挫傷	1(0.54)	0(0.00)

N: 1 回以上オランザピンの投与を受けた例数

使用した MedRA バージョン: 16.1

<双極性障害におけるうつ症状の改善>

国内臨床試験、特定使用成績調査の副作用(臨床検査値異常を含む)発現頻度一覧表

時期	承認時迄の状況	特定使用成績調査
調査施設数	64	82
調査症例数	485	499
副作用等の発現症例数	302	75
副作用等の発現件数	760	96
副作用等の発現症例割合	62.27%	15.03%
副作用等の発現症例割合の両側 95%信頼区間	57.79~66.60%	12.01~18.47%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) (%)	
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1(0.21)	0(0.00)
皮膚の新生物	1(0.21)	0(0.00)
内分泌障害	3(0.62)	2(0.40)
高プロラクチン血症	3(0.62)	2(0.40)
代謝および栄養障害	74(15.26)	19(3.81)
糖尿病	0(0.00)	2(0.40)
耐糖能障害	1(0.21)	0(0.00)
高血糖	2(0.41)	1(0.20)
過食	2(0.41)	4(0.80)
高トリグリセリド血症	1(0.21)	0(0.00)
食欲亢進	64(13.20)	9(1.80)
肥満	0(0.00)	2(0.40)
過体重	2(0.41)	0(0.00)
食物渴望	1(0.21)	0(0.00)
食欲減退	2(0.41)	0(0.00)
高脂血症	2(0.41)	2(0.40)
精神障害	32(6.60)	1(0.20)
激越	1(0.21)	0(0.00)
不安	3(0.62)	0(0.00)
無感情	1(0.21)	0(0.00)
双極1型障害	1(0.21)	0(0.00)
神経性過食症	5(1.03)	0(0.00)
妄想	1(0.21)	0(0.00)
うつ病	1(0.21)	0(0.00)
摂食障害	1(0.21)	0(0.00)
感情の平板化	1(0.21)	0(0.00)
不眠症	3(0.62)	0(0.00)
易刺激性	2(0.41)	0(0.00)
リビドー減退	3(0.62)	0(0.00)
リビドー亢進	1(0.21)	0(0.00)
躁病	1(0.21)	0(0.00)
悪夢	1(0.21)	1(0.20)
オルガズム異常	1(0.21)	0(0.00)
精神運動制止遅滞	2(0.41)	0(0.00)
落ち着きのなさ	4(0.82)	0(0.00)
睡眠障害	1(0.21)	0(0.00)
自殺念慮	1(0.21)	0(0.00)
精神緩慢	1(0.21)	0(0.00)
神経系障害	171(35.26)	32(6.41)
アカンジア	22(4.54)	6(1.20)
運動緩慢	1(0.21)	0(0.00)
注意力障害	1(0.21)	0(0.00)
浮動性めまい	14(2.89)	2(0.40)
体位性めまい	1(0.21)	0(0.00)
構語障害	8(1.65)	1(0.20)
ジスキネジア	0(0.00)	1(0.20)
ジストニア	2(0.41)	0(0.00)
錐体外路障害	2(0.41)	0(0.00)
頭痛	12(2.47)	1(0.20)
過眠症	25(5.15)	1(0.20)
感覚鈍麻	3(0.62)	0(0.00)
嗜眠	2(0.41)	0(0.00)
記憶障害	1(0.21)	0(0.00)
片頭痛	1(0.21)	0(0.00)
錯感覚	6(1.24)	0(0.00)
麻痺	2(0.41)	0(0.00)
パーキンソニズム	1(0.21)	2(0.40)
精神運動亢進	1(0.21)	0(0.00)
鎮静	26(5.36)	2(0.40)
刺激反応遅滞	1(0.21)	0(0.00)
傾眠	73(15.05)	15(3.01)
会話障害	1(0.21)	0(0.00)
失神	1(0.21)	0(0.00)
振戦	19(3.92)	2(0.40)
下肢静止不能症候群	1(0.21)	0(0.00)

(続く)

<双極性障害におけるうつ症状の改善>

国内臨床試験、特定使用成績調査の副作用(臨床検査値異常を含む)発現頻度一覧表(続き)

時期	承認時迄の状況	特定使用成績調査
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)(%)	
心臓障害	6(1.24)	0(0.00)
期外収縮	1(0.21)	0(0.00)
動悸	5(1.03)	0(0.00)
血管障害	4(0.82)	1(0.20)
高血圧	2(0.41)	0(0.00)
起立性低血圧	2(0.41)	1(0.20)
呼吸器、胸部および縦隔障害	5(1.03)	0(0.00)
呼吸困難	1(0.21)	0(0.00)
鼻乾燥	1(0.21)	0(0.00)
アレルギー性鼻炎	1(0.21)	0(0.00)
あくび	2(0.41)	0(0.00)
胃腸障害	49(10.10)	2(0.40)
腹部不快感	1(0.21)	0(0.00)
腹部膨満	1(0.21)	0(0.00)
上腹部痛	1(0.21)	0(0.00)
慢性胃炎	1(0.21)	0(0.00)
便秘	17(3.51)	1(0.20)
下痢	2(0.41)	1(0.20)
口内乾燥	20(4.12)	0(0.00)
嚥下障害	1(0.21)	0(0.00)
悪心	8(1.65)	0(0.00)
流涎過多	4(0.82)	0(0.00)
嘔吐	1(0.21)	0(0.00)
肝胆道系障害	15(3.09)	2(0.40)
肝機能異常	15(3.09)	2(0.40)
皮膚および皮下組織障害	4(0.82)	0(0.00)
脱毛症	2(0.41)	0(0.00)
発疹	1(0.21)	0(0.00)
蕁麻疹	1(0.21)	0(0.00)
筋骨格系および結合組織障害	13(2.68)	0(0.00)
筋固縮	2(0.41)	0(0.00)
筋痙縮	2(0.41)	0(0.00)
筋攣縮	1(0.21)	0(0.00)
筋肉痛	3(0.62)	0(0.00)
四肢痛	1(0.21)	0(0.00)
筋骨格硬直	3(0.62)	0(0.00)
筋骨格不快感	2(0.41)	0(0.00)
腎および尿路障害	1(0.21)	2(0.40)
排尿困難	0(0.00)	1(0.20)
頻尿	0(0.00)	1(0.20)
尿閉	1(0.21)	0(0.00)
生殖系および乳房障害	8(1.65)	1(0.20)
無月経	2(0.41)	1(0.20)
乳房うっ滞	1(0.21)	0(0.00)
乳房圧痛	1(0.21)	0(0.00)
乳汁漏出症	0(0.00)	1(0.20)
月経障害	1(0.21)	0(0.00)
月経遅延	1(0.21)	0(0.00)
不規則月経	2(0.41)	0(0.00)
性功能不全	1(0.21)	0(0.00)
一般・全身障害および投与部位の状態	47(9.69)	5(1.00)
無力症	4(0.82)	0(0.00)
顔面浮腫	1(0.21)	0(0.00)
疲労	12(2.47)	0(0.00)
ゆったり感	1(0.21)	0(0.00)
歩行障害	2(0.41)	0(0.00)
重力性浮腫	1(0.21)	0(0.00)
宿酔	2(0.41)	0(0.00)
倦怠感	10(2.06)	3(0.60)
浮腫	2(0.41)	1(0.20)
末梢性浮腫	4(0.82)	1(0.20)
苦悶感	1(0.21)	0(0.00)
不活発	1(0.21)	0(0.00)
予想外の治療反応	5(1.03)	0(0.00)
口渇	11(2.27)	1(0.20)

(続く)

＜双極性障害におけるうつ症状の改善＞

国内臨床試験、特定使用成績調査の副作用(臨床検査値異常を含む)発現頻度一覧表(続き)

時期	承認時迄の状況	特定使用成績調査
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)(%)	
臨床検査	159(32.78)	25(5.01)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	24(4.95)	0(0.00)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17(3.51)	0(0.00)
血中コレステロール増加	2(0.41)	0(0.00)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5(1.03)	1(0.20)
血中クレアチニン増加	1(0.21)	0(0.00)
血中ブドウ糖増加	6(1.24)	0(0.00)
血中乳酸脱水素酵素増加	1(0.21)	0(0.00)
血圧上昇	1(0.21)	0(0.00)
血中プロラクチン増加	5(1.03)	0(0.00)
血中トリグリセリド減少	1(0.21)	0(0.00)
血中トリグリセリド増加	12(2.47)	0(0.00)
血中尿酸増加	3(0.62)	0(0.00)
体温低下	1(0.21)	0(0.00)
心電図QT延長	1(0.21)	0(0.00)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5(1.03)	0(0.00)
尿中ブドウ糖陽性	2(0.41)	0(0.00)
グリコヘモグロビン増加	1(0.21)	0(0.00)
高比重リポ蛋白増加	1(0.21)	0(0.00)
脂質増加	1(0.21)	0(0.00)
肝機能検査異常	3(0.62)	0(0.00)
低比重リポ蛋白増加	1(0.21)	0(0.00)
リンパ球数減少	1(0.21)	0(0.00)
好中球数減少	6(1.24)	0(0.00)
体重減少	1(0.21)	0(0.00)
体重増加	128(26.39)	24(4.81)
白血球数減少	7(1.44)	0(0.00)
尿中蛋白陽性	2(0.41)	0(0.00)
トランスアミナーゼ上昇	2(0.41)	0(0.00)
尿中ケトン体陽性	2(0.41)	0(0.00)
肝酵素上昇	1(0.21)	0(0.00)

N:1回以上オランザピンの投与を受けた例数
 使用した MedRA バージョン: 18.0

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

本剤の過量投与時に、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。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

催吐は行わないこと。本剤を過量に服用した場合は、活性炭の投与を行う。本剤は活性炭との併用時に生物学的利用率が50~60%低下する。アドレナリン、ドパミン、あるいは他のβ-受容体アゴニスト活性を有する薬剤は低血圧を更に悪化させる可能性があるので使用してはならない。[2.4、10.1 参照]

(解説)

本剤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。本剤の特異的な解毒剤は知られていないため、過量に服用した場合は胃洗浄あるいは活性炭の投与を行うこと。意識障害あるいは錐体外路症状があらわれている場合が多く、吐しゃ物による窒息の危険があるので、催吐は避ける必要がある。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

<錠>

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

<ザイディス錠>

14.1 薬剤調製時の注意

通常の錠剤と比較してやわらかいため、自動分包機には適さない。

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 ブリスターシートから取り出して服用すること。シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.2.2 ブリスターシートから取り出す際には、裏面のシートを剥がした後、ゆっくりと指の腹で押し出すこと。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。錠剤と比較してやわらかいため、シートを剥がさずに押し出そうとすると割れることがある。

14.2.3 吸湿性であるため、使用直前に乾いた手でブリスターシートから取り出し、直ちに口中に入れること。

14.2.4 本剤は口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ（水なし）でも服用可能であるが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。

14.2.5 寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。

(解説)

<錠>

14.1 平成 31 年 1 月 17 日付 日薬連発第 54 号に基づき記載した。

<サイディス錠>

口腔内崩壊錠の保存方法並びに取り出し方法に関する注意及び製剤の特徴について記載した。本剤は口腔内で速やかに崩壊し唾液のみ、又は水で容易に飲み込めるようにした製剤である。製剤自体は口腔粘膜からの吸収を期待したものではなく、消化管からの有効成分の吸収によって効果を示すものなので、崩壊後は唾液又は水で飲み込むように指導すること。

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

<効能共通>

15.1.1 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

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、本剤を含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が 1.6～1.7 倍高かったとの報告がある。

なお、本剤の 5 試験では、死亡及び脳血管障害（脳卒中、一過性脳虚血発作等）の発現頻度がプラセボと比較して高く、その死亡の危険因子として、年齢（80 歳以上）、鎮静状態、ベンゾジアゼピン系薬物の併用、呼吸器疾患が報告されている。脳血管障害を発現した患者においては、脳血管障害・一過性脳虚血発作・高血圧の既往又は合併、喫煙等の危険因子を有していたことが報告されている。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

<双極性障害におけるうつ症状の改善>

15.1.3 外国で実施された大うつ病性障害等の精神疾患（双極性障害のうつ症状を含む）を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24 歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25 歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの増加は認められず、65 歳以上においてはそのリスクが減少した。[8.8、9.1.7 参照]

(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。国内外において実施された臨床試験（適応疾患を問わない）の患者 48945 例で、突然死の報告はなかった。しかし、統合失調症の国内の特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験の患者 6836 例において、突然死の発現例が 2 例報告されている。
- 15.1.2 外国の臨床試験では、本剤を含む 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に関連した精神病症状を有する高齢患者を対象とした、本剤の 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、本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。
- 15.1.3 本注意喚起は、以下の FDA 措置情報を受けて、国内の SSRI・SNRI 等の抗うつ剤に対して検討が行われ、厚生労働省の事務連絡（2007 年 10 月 31 日付、本剤は含まれない）により、国内すべての抗うつ剤で注意喚起されている。

<FDA 措置情報（2007 年 5 月）>^{98),99)}

FDA は、海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤（SSRI：6 剤、SNRI：2 剤、三環系抗うつ剤：5 剤、四環系抗うつ剤：1 剤、その他抗うつ剤：4 剤）のプラセボ対照臨床試験（77000 人以上の成人患者を対象とした、295 の個別臨床試験）を検討した結果、抗うつ剤の投与により、24 歳以下の患者においては自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが増加し、25 歳から 64 歳までの患者ではそのリスクの増加は認められず、65 歳以上ではそのリスクが減少したこと等を報告し、その旨を注意喚起するようすべての抗うつ剤製造業者に指示した。

本剤は大うつ病性障害（単極性うつ病）に対する効能は有しておらず、本報告にはオランザピン単剤での使用は含まれていない。

なお、統合失調症及び双極性障害の患者を対象に本剤を投与した国内外臨床試験において、18 歳以上 24 歳以下の患者（本剤 233 例、プラセボ 156 例）での自殺関連有害事象のプラセボに対する本剤のリスク比は 0.62[0.25, 1.54]、25 歳以上 64 歳以下の患者（本剤 1743 例、プラセボ 1138 例）では 0.78[0.53, 1.16]であった。また、65 歳以上の患者（本剤 24 例）では本剤投与群において自殺関連有害事象の発現は認められなかった。

(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、ヒトにおける本剤あるいは類薬の長期投与と腫瘍発生との間に明確な関係は示唆されていない。

(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	0~5Hz の活動が大きく増加、5~10Hz の活動には影響なし、10~15Hz の活動が減少、15~50Hz 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
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 /酸素麻醉下 (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 ₁ 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	
プルキンエ繊維の活動電位	イヌ摘出プルキンエ繊維(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 Cr1 : 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

該当資料なし

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 (LD₅₀) 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ヵ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。

(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

該当しない

(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：ジプレキサ錠 2.5 mg、ジプレキサ錠 5 mg、ジプレキサ錠 10 mg

ジプレキサ細粒 1%

ジプレキサザイデイス錠 2.5 mg、ジプレキサザイデイス錠 5 mg、ジプレキサザイデイス錠 10 mg

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）

有効成分：オランザピン 劇薬

2. 有効期間

錠 : 3年

ザイデイス錠 2.5 mg : 24ヵ月

ザイデイス錠 5 mg、10 mg : 3年

細粒 : 2年

3. 包装状態での貯法

錠、細粒、ザイデイス錠 : 室温保存

4. 取扱い上の注意

〈ザイデイス錠〉

20. 取扱い上の注意

吸湿性を有するのでブリスター包装のまま保存すること。

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：あり

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	承認番号
ジプレキサ錠 2.5 mg	2000年12月22日	21200AMY00249
ジプレキサ錠 5 mg		21200AMY00250
ジプレキサ錠 10 mg		21200AMY00251
ジプレキサ細粒 1%	2001年11月29日	21300AMY00500
ジプレキサザイデイス錠 2.5 mg	2015年9月18日	22700AMX00999
ジプレキサザイデイス錠 5 mg	2005年3月22日	21700AMY00139
ジプレキサザイデイス錠 10 mg		21700AMY00140

	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ジプレキサ錠 2.5 mg	2001年6月1日	2001年6月4日
ジプレキサ錠 5 mg		
ジプレキサ錠 10 mg		
ジプレキサ細粒 1%	2002年6月14日	2004年5月17日
ジプレキサザイデイス錠 2.5 mg	2015年11月28日	2015年11月30日
ジプレキサザイデイス錠 5 mg	2005年6月10日	2005年7月1日
ジプレキサザイデイス錠 10 mg		

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

効能又は効果 「精神分裂病」から「統合失調症」への呼称変更： 2004年2月

効能又は効果追加：双極性障害における躁症状の改善： 2010年10月27日

効能又は効果追加：双極性障害におけるうつ症状の改善： 2012年2月22日

効能又は効果追加：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12月25日

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

○統合失調症

再審査結果通知年月日：2010年3月24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。

○双極性障害における躁症状の改善

再審査結果通知年月日：2016年9月30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。

○双極性障害におけるうつ症状の改善

再審査結果通知年月日：2018年12月5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

○統合失調症

錠：2000年12月22日から2006年12月21日（終了）

細粒：2001年11月29日から2006年12月21日（終了）

ザイデイス錠：2005年3月22日から2006年12月21日（終了）

○双極性障害における躁症状の改善

4年：2010年10月27日～2014年10月26日（終了）

○双極性障害におけるうつ症状の改善

4年：2012年2月22日～2016年2月21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	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ジプレキサ錠 2.5 mg	1179044F1029	1179044F1029	113927302	610451001
ジプレキサ錠 5 mg	1179044F2025	1179044F2025	113928002	610451002
ジプレキサ錠 10 mg	1179044F3021	1179044F3021	113929702	610451003
ジプレキサ細粒 1%	1179044C1022	1179044C1022	114961602	610462008
ジプレキサ ザイデイス錠 2.5 mg	1179044F6020	1179044F6020	124550902	622455001
ジプレキサ ザイデイス錠 5 mg	1179044F4028	1179044F4028	116687302	620002518
ジプレキサ ザイデイス錠 10 mg	1179044F5024	1179044F5024	116688002	620002519

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

*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。

- | | PMID |
|---|------------|
| 1) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：オランザピン 抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）
< https://www.pmda.go.jp/files/000218560.pdf > (2024/10/24 アクセス) | |
| 2) Mizukami N, et al. : J Pain Symptom Manage. 2014; 47(3): 542-550 | (23856100) |
| 3) 工藤義雄他：臨床医薬. 1998; 14(14): 2527-2554 | |
| 4) Ishigooka J, et al. : Psychiatry. Clin. Neurosci. 2001; 55(4): 353-363 | (11442886) |
| 5) Ishigooka J, et al. : Psychiatry. Clin. Neurosci. 2000; 54(4): 467-478 | (10997865) |
| 6) Ishigooka J, et al. : Psychiatry. Clin. Neurosci. 2001; 55(4): 403-414 | (11442893) |
| 7) Beasley CM Jr, et al. : Neuropsychopharmacology. 1996; 14(2): 111-123 | (8822534) |
| 8) Tran PV, et al. : Br. J. Psychiatry. 1998; 172: 499-505 | (9828990) |
| 9) Beasley CM, et al. : Br. J. Psychiatry. 1999; 174: 23-30 | (10211147) |
| 10) Katagiri H, et al. : J. Affect. Disord. 2012 ;136(3): 476-484 | (22134043) |
| 11) 社内資料：躁病又は混合性エピソードを呈した双極 I 型障害と診断された急性期の患者を対象に実施した二重盲検比較試験（2010年10月27日承認、CTD 2.7.6.3.1） | |
| 12) Tohen M, et al. : Am. J. Psychiatry. 1999; 156(5): 702-709 | (10327902) |
| 13) Tohen M, et al. : Arch. Gen. Psychiatry. 2000; 57(9): 841-849 | (10986547) |
| 14) Niufan G, et al. : J. Affect. Disord. 2008; 105(1-3): 101-108 | (17531327) |
| 15) Tohen M, et al. : J. Clin. Psychiatry. 2008; 69(11): 1776-1789 | (19014751) |
| 16) DEPAKOTE-divalproex sodium 米国添付文書（2024年3月）
< https://www.rxabbvie.com/pdf/depakote.pdf > (2024/10/24 アクセス) | |
| 17) Tohen M, et al. : Am. J. Psychiatry. 2002; 159(6): 1011-1017 | (12042191) |
| 18) Tohen M, et al. : Am. J. Psychiatry. 2003; 160(7): 1263-1271 | (12832240) |
| 19) Tohen M, et al. : Arch. Gen. Psychiatry. 2002; 59(1): 62-69 | (11779284) |
| 20) Tohen M, et al. : Br. J. Psychiatry. 2008; 192(2): 135-143 | (18245032) |
| 21) 社内資料：うつ病エピソードを呈した双極 I 型障害と診断された患者を対象に実施した二重盲検比較試験（2012年2月22日承認、CTD 2.7.6.2.1） | |
| 22) Katagiri H, et al. : BMC. Psychiatry. 2013; 13:138 | (23672672) |
| 23) Tohen M, et al. : Br. J. Psychiatry. 2012; 201(5): 376-382 | (22918966) |
| 24) Tohen M, et al. : Arch. Gen. Psychiatry. 2003; 60(11): 1079-1088 | (14609883) |
| 25) 小椋力他：臨床精神薬理. 2001; 4(2): 251-271 | |
| 26) 三浦貞則他：臨床精神薬理. 2001; 4(7): 1007-1025 | |
| 27) 藤井康男他：臨床精神薬理. 2000; 3(10): 1083-1096 | |
| 28) Katagiri H, et al. : Curr. Med. Res. Opin. 2012; 28(5): 701-713 | (22356118) |
| 29) Tohen M, et al. : Arch. Gen. Psychiatry. 2003; 60(12): 1218-1226 | (14662554) |
| 30) Tohen M, et al. : Am. J. Psychiatry. 2006; 163(2): 247-256 | (16449478) |
| 31) Tohen M, et al. : Am. J. Psychiatry. 2005; 162(7): 1281-1290 | (15994710) |
| 32) 社内資料：うつ病エピソードを呈した双極 I 型障害と診断された患者を対象に実施した長期継続投与試験（2012年2月22日承認、CTD 2.7.6.2.2） | |
| 33) Corya SA, et al. : J. Clin. Psychiatry. 2006; 67(5): 798-806 | (16841630) |
| 34) 中根允文他：臨床精神薬理. 2000; 3(12): 1365-1382 | |
| 35) 西馬信一他：臨床精神薬理. 2008; 11(6): 1107-1124 | |
| 36) 倉持素樹他：臨床精神薬理. 2009; 12(1): 71-89 | |
| 37) 倉持素樹他：臨床精神薬理. 2008; 11(11): 2103-2121 | |
| 38) 藤井康男他：臨床精神薬理. 2004 ;7(9): 1519-1548 | |
| 39) 中條航他：臨床精神薬理. 2015; 18(10) : 1333-1345 | |
| 40) 片桐秀晃他：最新精神医学. 2018; 23(2) : 131-140 | |

- 41) Bymaster FP, : J. Clin. Psychiatry. Monograph. 1997; 15(2): 10-12
- 42) Bymaster FP 他 : 臨床精神薬理. 1999; 2(8): 885-911
- 43) 村崎光邦 : 臨床精神医学講座. 中山書店. 1999; 14: 96-108
- 44) Bymaster FP, et al. : Neuropsychopharmacology. 1996; 14(2): 87-96 (8822531)
- 45) Schotte A, et al. : Psychopharmacology (Berl). 1996; 124(1-2): 57-73 (8935801)
- 46) Bymaster FP, et al. : Eur. J. Pharmacol. 2000; 390(3): 245-248 (10708730)
- 47) Bymaster FP, et al. : Schizophr. Res. 1999; 37(1): 107-122 (10227113)
- 48) Li XM, et al. : Psychopharmacology (Berl). 1998; 136(2): 153-161 (9551772)
- 49) Bakshi VP, et al. : Psychopharmacology (Berl). 1995; 122(2): 198-201 (8848537)
- 50) Corbett R, et al. : Psychopharmacology (Berl). 1995; 120(1): 67-74 (7480537)
- 51) Fibiger HC. : Adv. Biochem. Psychopharmacol. 1995; 49: 1-17 (7653330)
- 52) 武田俊彦 : 臨床精神薬理. 2008; 11(8): 1465-1472
- 53) Yatham LN, et al. : J. Clin. Psychiatry. 2005; 66(Suppl 5): 40-48 (16038601)
- 54) Wainscott DB, et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996; 276(2): 720-727 (8632342)
- 55) Roth BL, et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1994; 268(3): 1403-1410 (7908055)
- 56) Newman-Tancredi A, et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997; 282(1): 181-191 (9223553)
- 57) Zhang W, et al. : Psychopharmacology (Berl). 1999; 141(3): 267-278 (10027508)
- 58) Moore NA, et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1992; 262(2): 545-551 (1354253)
- 59) Bakshi VP, et al. : Biol. Psychiatry. 1998; 43(6): 436-445 (9532349)
- 60) Moore NA, et al. : Behav. Pharmacol. 1994; 5(2): 196-202 (11224268)
- 61) Benvenga MJ, et al. : Psychopharmacology (Berl). 1995; 119(2): 133-138 (7544900)
- 62) Stockton ME, et al. : Neuropsychopharmacology. 1996; 14(2): 97-105 (8822532)
- 63) Robertson GS, et al. : Neuropsychopharmacology. 1996; 14(2):105-110 (8822533)
- 64) Lidow MS, et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997; 281(1): 597-603 (9103549)
- 65) Lidow MS, et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997; 283(2): 939-946 (9353417)
- 66) Callaghan JT, et al. : Clin. Pharmacokinet. 1999; 37(3): 177-193 (10511917)
- 67) 佐々木幸哉他 : 臨床精神薬理. 2006; 9(10): 2039-2044
- 68) Demolle D, et al. : Therapie, 1995; 50(suppl): 486
- 69) Callaghan JT, et al. : J. Clin. Pharmacol. 1997; 37(10): 971-978 (9505989)
- 70) Maya JF, et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 1997; 61(2): 182
- 71) Macias WL, et al. : Pharmacotherapy. 1998; 18(6): 1237-1248 (9855322)
- 72) 社内資料 : 双極 I 型障害又は統合失調感情障害患者を対象としたオランザピンとバルプロ酸の薬物相互作用試験 (2010 年 10 月 27 日承認、CTD2.7.6.2.1)
- 73) Lucas RA, et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1998; 54(8): 639-643 (9860152)
- 74) Beasley CM, et al. : Eur. Neuropsychopharmacol. 1997; 7(2): 125-137 (9169300)
- 75) Beasley CM, et al. : Psychopharmacology (Berl). 1996; 124(1-2): 159-167 (8935812)
- 76) Tollefson GD, et al. : Am. J. Psychiatry. 1997; 154(4): 457-465 (9090331)
- 77) Nyberg S, et al. : Neuropsychopharmacology. 1997; 16(1): 1-7 (8981383)
- 78) Kassahun K, et al. : Drug Metab. Dispos. 1997; 25(1): 81-93 (9010634)
- 79) Allison DB, et al. : Am. J. Psychiatry. 1999; 156(11): 1686-1696 (10553730)
- 80) 嘉納 明子 : こころの臨床. 2000; 19,増刊: 241-243
- 81) 厚生労働省医薬食品局 : 医薬品・医療機器等安全性情報, No.258(2009)
<https://www.mhlw.go.jp/www1/kinkyu/iyaku_j/iyaku_j/anzenseijyouhou/258.pdf>
(2024/10/24 アクセス)
- 82) Moore NA, et al. : Curr. Opin. Invest. Drugs, 1993; 2(4): 281-293
- 83) Arnt J, : Psychopharmacology (Berl). 1996; 124(1-2): 117-125 (8935806)
- 84) Arnt J, : Eur. J. Pharmacol. 1995; 283(1-3): 55-62 (7498321)
- 85) MHRA : Drug Safety Update, 2(11): 2, 2009
<<https://www.gov.uk/drug-safety-update/antipsychotics-risk-of-venous-thromboembolic-events>> (2024/10/24 アクセス)
- 86) 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>
(2024/10/24 アクセス)

- 87) Maenpaa J, et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1997; 61(2): 225
- 88) Markovitz JS, et al. : J. Clin. Psychopharmacol. 1999; 19(3): 289-291 (10350045)
- 89) Touw DJ, : Drug Metabol Drug Interact. 1997; 14(2): 55-82 (9893738)
- 90) Licht RW, et al. : J. Clin. Psychopharmacol. 2000; 20(1): 110-112 (10653223)
- 91) Gillum JG, et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 1996; 40(8): 1866-1869 (8843295)
- 92) Guengerich FP, : FASEB J. 1992; 6(2): 745-748 (1537465)
- 93) 稲田俊也 : こころの臨床. 2000; 19,増刊: 212-215
- 94) Lieberman JA, et al. : J. Clin. Psychiatry. 1988 J; 49(7): 271-277 (3391979)
- 95) Gardner I, et al. : Mol. Pharmacol. 1998; 53(6): 991-998 (9614200)
- 96) Gardner I, et al. : Mol. Pharmacol. 1998; 53(6): 999-1008 (9614201)
- 97) 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>> (2020/1/20 アクセス)
- 98) Stone M, et al. : BMJ. 2009; 339: b2880 (19671933)
- 99) 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部 : 医薬品安全性情報, 5(10), 2007
<<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly5/10070517.pdf>> (2024/10/24 アクセス)

2. その他の参考文献

<臨床文献－海外臨床試験－>

- 参1) Tran PV, et al. : J. Clin. Psychopharmacol. 1997; 17(5): 407-418 (HGBG 試験) (9315992)
- 参2) Tollefson GD. et al. : Biol. Psychiatry. 2001; 49(1): 52-63 (HGCF 試験) (11163780)

<臨床文献－総説－>

- 参3) 諸川由実代他 : 臨床精神薬理. 2001; 4(7): 931-938 (海外臨床試験成績)
- 参4) 石郷岡純 : 臨床精神薬理. 2001; 4(7): 945-955(国内臨床試験成績)

<臨床文献－安全性－>

- 参5) 久米明人他 : 臨床精神薬理. 2001; 4(10): 1441-1458 (体重増加)
- 参6) 藤井康男 : 臨床精神薬理. 2002; 5(8): 1093-1113 (高血糖)
- 参7) 伊藤靖他 : 臨床精神薬理. 2003; 6(9): 1181-1193 (体重増加・高血糖)
- 参8) 佐々木幸哉他 : 臨床精神薬理. 2005; 8(6): 925-936 (体重増加)
- 参9) 佐々木幸哉他 : 臨床精神薬理. 2005; 8(7): 1077-1086 (高血糖)
- 参10) 西馬信一他 : 臨床精神薬理. 2008; 11(11): 2085-2092 (体重増加)

<非臨床文献>

- 参11) 山口高史他 : 臨床精神薬理. 2001; 4(7): 919-930

<臨床、非臨床文献>

- 参12) 村崎光邦 : 臨床精神薬理. 2001; 4(7): 957-996

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦での承認剤形・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】

フィルムコート錠：ジプレキサ錠 2.5 mg、5 mg、10 mg

口腔内崩壊錠：ジプレキサザイデイス錠 2.5 mg、5 mg、10 mg

細粒：ジプレキサ細粒 1%

【効能又は効果】

○統合失調症

○双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善

○抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）

【用法及び用量】

〈統合失調症〉

通常、成人にはオランザピンとして 5～10 mg を 1 日 1 回経口投与により開始する。維持量として 1 日 1 回 10 mg 経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 日量は 20 mg を超えないこと。

〈双極性障害における躁症状の改善〉

通常、成人にはオランザピンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与により開始する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 20 mg を超えないこと。

〈双極性障害におけるうつ症状の改善〉

通常、成人にはオランザピンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与により開始し、その後 1 日 1 回 10 mg に増量する。なお、いずれも就寝前に投与することとし、年齢、症状に応じ適宜増減するが、1 日量は 20 mg を超えないこと。

〈抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）〉

他の制吐剤との併用において、通常、成人にはオランザピンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増量するが、1 日量は 10 mg を超えないこと。

主な海外での承認・発売状況は以下のとおりである。

国名	米国	欧州
剤形・販売名	錠：ZYPREXA 口腔内崩壊錠：ZYPREXA ZYDIS	錠：ZYPREXA 口腔内崩壊錠：ZYPREXA VELOTAB
販売開始年	錠：1996年 口腔内崩壊錠：2000年	錠：1996年 口腔内崩壊錠：2000年
含量（規格）	錠：2.5, 5, 7.5, 10, 15 及び 20 mg 口腔内崩壊錠：5, 10, 15, 及び 20 mg	錠：2.5, 5, 7.5, 10, 15 及び 20 mg 口腔内崩壊錠：5, 10, 15 及び 20 mg
効能・効果	統合失調症 [成人、青年期 (13-17 歳)] 双極 I 型障害における混合性及び躁病エピソード [成人、青年期 (13-17 歳)] <u>双極 I 型障害におけるうつ病エピソードに対するフルオキセチンとの併用療法 [成人、小児及び青年期 (10-17 歳)]</u> <u>治療抵抗性うつ病に対するフルオキセチンとの併用療法 [成人]</u>	統合失調症 [成人] 中～重度の躁病エピソード [成人] <u>双極性障害の再発予防 [成人]</u>
用法・用量	統合失調症（成人のみ記載）： 通常 5～10 mg を 1 日 1 回経口投与により開始し、数日以内に目標用量 1 日 1 回 10 mg 投与とする。さらに用量調節の必要があれば、1 週間以上の間隔をあけて行い、1 日 1 回 5 mg 幅での調節を推奨する。臨床試験では 10～15 mg/日の用量範囲で有効性が確認されている。しかし、10 mg/日を超える用量が 10 mg/日の有効性を上回することは示されていないため、10 mg/日を超える用量への増量は臨床評価の後にのみ行う事を推奨する。20 mg/日を超える用量での使用は認められていない。 双極 I 型障害における混合性及び躁病エピソード（成人の単独療法のみ記載）： 通常 10 mg 又は 15 mg を 1 日 1 回経口投与により開始する。用量調節の必要があれば、24 時間以上の間隔をあけて行い、用量調節の際には 1 日 1 回 5 mg 幅での調節を推奨する。臨床試験では、5～20 mg/日の用量範囲で短期間（3～4 週間）の抗躁効果が確認されている。20 mg/日を超える用量の安全性は検討されていない。 <u>双極 I 型障害におけるうつ病エピソードに対するフルオキセチンとの併用療法（成人のみ記載）：</u> <u>通常オランザピン 5 mg とフルオキセチン 20 mg を 1 日 1 回夕方経口投与により開始する。用量調節が必要な場合、有効性及び忍容性に従い、オランザピン 5～12.5 mg 及びフルオキセチン 20～50 mg の範囲で調節を行う。オランザピン 18 mg を超える用量とフルオキセチン 75 mg を超える用量で併用投与する安全性は検討されていない。</u> <u>治療抵抗性うつ病に対するフルオキセチンとの併用療法：</u> <u>通常オランザピン 5 mg とフルオキセチン 20 mg を 1 日 1 回夕方経口投与により開始する。用量調節が必要な場合、有効性及び忍容性に従い、オランザピン 5～20 mg 及びフルオキセチン 20～50 mg の範囲で調節を行う。</u>	統合失調症： 推奨開始用量は 10 mg/日であり、通常投与量は個々の臨床状態に応じて 5～20 mg/日の範囲で用量調節する。推奨開始用量から増量する場合は臨床評価の後にのみ行い、少なくとも 24 時間以上間隔をあけて行う。投与を中止する場合は漸減にて行う。 中～重度の躁病エピソード（単独療法のみ記載）： 推奨開始用量は単独療法の場合 15 mg/日であり、通常投与量は個々の臨床状態に応じて 5～20 mg/日の範囲で用量調節する。推奨開始用量から増量する場合は臨床評価の後にのみ行い、少なくとも 24 時間以上間隔をあけて行う。投与を中止する場合は漸減にて行う。 <u>双極性障害の再発予防：</u> <u>推奨開始用量は 10 mg/日である。躁病エピソードの治療でオランザピン投与を行っていた患者に対しては、同一用量で再発予防の治療を継続する。新たに躁病、混合又はうつ病エピソードが生じた場合、必要に応じて気分症状に対する追加治療を行い、オランザピン投与（必要に応じて投与量を調整）を継続する。通常投与量は個々の臨床状態に応じて 5～20 mg/日の範囲で用量調節する。推奨開始用量から増量する場合は臨床評価の後にのみ行い、少なくとも 24 時間以上間隔をあけて行う。投与を中止する場合は漸減にて行う。</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6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.

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></p> <p>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></p> <p>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</p> |

estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

*Clinical Considerations*

*Disease-associated maternal and embryo/fetal risk*

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.

*Fetal/Neonatal adverse reactions*

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 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、米国の添付文書と欧州の SPC とは記載内容が異なる。

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)</i> and <i>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>Olanzapine is not recommended for use in children and adolescents below 18 years of age due to a lack of data on safety and efficacy. A greater magnitude of weight gain, lipid and prolactin alterations has been reported in short term studies of adolescent patients than in studies of adult patients (see sections 4.4, 4.8, 5.1 and 5.2).</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

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### **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

