

劇薬
 処方箋医薬品
 (注意-医師等の処方箋
 により使用すること)

ジプレキサ[®] ザイデイス錠2.5mg^①
ジプレキサ[®] ザイデイス錠5mg^②
ジプレキサ[®] ザイデイス錠10mg^③

Zyprexa[®]

オランザピン口腔内崩壊錠

貯法:室温保存、吸湿注意(吸湿性を有するのでプリスター包装のまま保存すること)

使用期限:外箱等に表示

注意:自動分包機には適さない[通常
 の錠剤に比べやわらかい]

承認番号	① 22700AMX00999 ② 21700AMY00139 ③ 21700AMY00140	
	①	②③
薬価収載	2015年11月	2005年6月
販売開始	2015年11月	2005年7月
再審査結果	—	2016年9月
効能追加	—	2012年2月

【警告】

- 著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重大な副作用が発現し、死亡に至る場合があるので、本剤投与中は、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。
- 投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。[「重要な基本的注意」の項参照]

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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

【組成・性状】

販売名	ジプレキサ ザイデイス錠2.5mg	ジプレキサ ザイデイス錠5mg	ジプレキサ ザイデイス錠10mg
成分・含量 (1錠中)	オランザピンとして 2.5mg	オランザピンとして 5mg	オランザピンとして 10mg
添加物	ゼラチン、D-マンニトール、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、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		
性状・剤形	黄色の素錠(凍結乾燥製剤)		
外形	表面		
	裏面		
	側面		
大きさ	直径	10mm	11mm
	厚さ	2.4mm	2.7mm
重量	約0.013g	約0.016g	約0.024g
識別コード	Z	—	—

【効能・効果】

統合失調症

双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善

【用法・用量】

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

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

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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。

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

【使用上の注意】^{※※}

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 糖尿病の家族歴、高血糖あるいは肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者[「重要な基本的注意」の項参照]
- 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者[自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。]
- 脳の器質的障害のある患者[他の抗うつ剤で精神症状の悪化が認められたとの報告がある¹⁾。]
- 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¹⁾。]
- 尿閉、麻痺性イレウス、閉塞隅角緑内障のある患者[抗コリン作用により症状を悪化させることがある。]
- てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者[痙攣閾値を低下させることがある。]
- 肝障害のある患者又は肝毒性のある薬剤による治療を受けている患者[肝障害を悪化させることがある。]
- 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
- 本剤のクリアランスを低下させる要因(非喫煙者、女性、高齢者)を併せ持つ患者[本剤の血漿中濃度が増加することがある。]

2. 重要な基本的注意

- 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。
- 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。



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

3. 相互作用

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

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

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

(2) 併用注意(併用に注意すること)

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

4. 副作用

統合失調症:

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

双極性障害における躁症状の改善:

承認時までの国内臨床試験において186例中、副作用が125例(67.2%)に認められた。主な副作用は傾眠(26.9%)、体重増加(14.0%)、口渴(11.8%)、トリグリセリド上昇(8.1%)、便秘(7.5%)、倦怠感(6.5%)、食欲亢進(5.9%)であった。

再審査終了時における特定使用成績調査の結果、安全性評価対象例609例中、副作用が119例(19.5%)に認められた。主な副作用は、体重増加(5.4%)、傾眠(4.6%)であった。

双極性障害におけるうつ症状の改善:

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

(1) 重大な副作用

- 1) 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡:高血糖があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡から死亡に至るなどの致命的な経過をたどることがあるので、血糖値の測定や、口渴、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。
- 2) 低血糖:低血糖があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 3) 悪性症候群(Syndrome malin):無動減熱、強度の筋強剛、脈拍及び血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、水分補給、体冷却等の全身管理とともに、適切な処置を行うこと。本症発症時には、血清CK(CPK)の上昇や白血球の増加がみられることが多い。また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下に注意すること。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡した例が報告されている。

- 4) 肝機能障害、黄疸: AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 痙攣: 痙攣(強直間代性、部分発作、ミオクロナス発作等)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 遅発性ジスキネジア: 長期投与により、不随意運動(特に口周部)があらわれ、投与中止後も持続することがある。
- 7) 横紋筋融解症: 横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
- 8) 麻痺性イレウス: 腸管麻痺(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状)を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 9) 無顆粒球症、白血球減少: 無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 10) 肺塞栓症、深部静脈血栓症: 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 11) 薬剤性過敏症症候群²⁾: 初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

(2) その他の副作用

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

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

副作用分類	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
内分泌		プロラクチン上昇、月経異常	プロラクチン低下、乳汁分泌、乳房肥大、甲状腺機能亢進症	
肝臓	ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇	γ -GTP 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇	総ビリルビン上昇、ウロビリノーゲン陽性、総ビリルビン低下、肝炎	
腎臓		BUN 低下	蛋白尿、尿沈渣異常、腎盂炎、クレアチニン低下、BUN 上昇	
泌尿器		排尿障害、尿閉	頻尿、尿失禁	
過敏症		発疹	そう痒症、顔面浮腫、蕁麻疹、小丘疹	光線過敏症、血管浮腫
代謝異常	トリグリセリド上昇、コレステロール上昇、高脂血症	尿酸血症、カルシウム低下、カルシウム上昇、ナトリウム低下、総蛋白低下、水中毒	ナトリウム上昇、クロール上昇、トリグリセリド低下、脱水症、クロール低下	
呼吸器		鼻閉	嚥下性肺炎	鼻出血
その他	体重増加、倦怠感	脱力感、体重減少、発熱、発汗、浮腫、ほてり、CK (CPK) 上昇、転倒	胸痛、骨折、腰痛、死亡、アルブミン低下、低体温、眼のチカチカ、A/G比異常、肩こり、グロブリン上昇、霧視感、脱毛症、関節痛	持続勃起、離脱反応(発汗、嘔気、嘔吐)

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。]
- (2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[ヒト母乳中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 過量投与

徴候、症状: 本剤の過量投与時に、頻脈、激越/攻撃性、構語障害、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、吸引、高血圧あるいは低血圧、不整脈(頻度2%以下)及び心肺停止があらわれることがある。450mg程度の急性過量投与による死亡例の報告があるが、2gの急性過量投与での生存例も報告されている。

処置: 特異的解毒剤は知られていない。催吐は行わないこと。本剤を過量に服用した場合は、胃洗浄あるいは活性炭の投与を行う。本剤は活性炭との併用時に生物学的利用率が50~60%低下する。心機能や呼吸機能等のモニターを行いながら、低血圧、循環虚脱及び呼吸機能低下に対し、適切な対症療法を行うこと。アドレナリン、ドパミン、あるいは他の β -受容体アゴニスト活性を有する薬剤は低血圧を更に悪化させる可能性があるため使用してはならない。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

以下の点に注意するよう指導すること。

- (1) プリスターシートから取り出して服用すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
- (2) プ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。[錠剤に比べてやわらかいため、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。]
- (3) 吸湿性であるため、使用直前に乾いた手でプリスターシートから取り出し、直ちに口の中に入れること。
- (4) 寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。

10. その他の注意

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

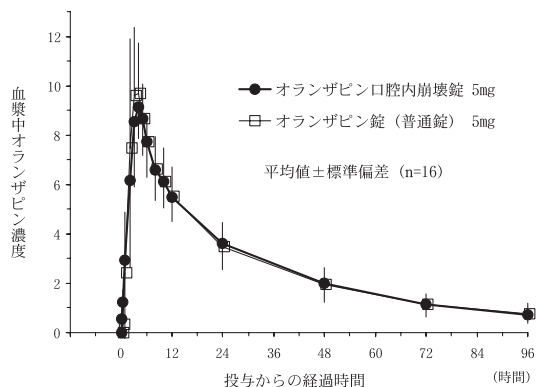
【薬物動態】

1. 血漿中濃度

- (1) 健康成人男子にオランザピン口腔内崩壊錠5mg又はオランザピン錠(普通錠)5mgを空腹時単回経口投与した。

	投与量	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₉₆ (ng・hr/mL)
口腔内崩壊錠	5mg錠×1錠	3.8±1.1	10.2±1.7	30.5±5.5	260±58.7
錠	5mg錠×1錠	3.4±1.0	10.9±2.8	31.2±5.4	259±72.0

(ng/mL)



オランザピン口腔内崩壊錠5mgはオランザピン錠(普通錠)5mgと生物学的に同等であることが確認された。

- (2) 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⁴⁾。

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

2. 蛋白結合

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

3. 主な代謝産物及び代謝経路

オランザピンの代謝に関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⁵⁾。10-N-グルクロン酸抱合体が血漿中及び尿中における主要代謝物である。4'-N-オキシド体代謝物の生成はフラビン含有モノオキシゲナーゼが関与している。主な酸化代謝物である4'-N-デスマethyl体はCYP1A2を介して生成される。比較的少ない代謝物である2-ヒドロキシメチル体はCYP2D6を介して生成されるが、オランザピンの全般的なクリアランスに大きく影響することはない。in vivoの動物試験において、4'-N-デスマethyl体及び2-ヒドロキシメチル体の薬理活性はないか、又はオランザピンに比べきわめて低く、薬理活性の本体はオランザピンであることが確認されている。定常状態における未変化体、10-N-グルクロン酸抱合体及び4'-N-デスマethyl体の血漿中濃度比は100:44:31であった。

4. 薬物相互作用

オランザピン錠(普通錠)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 (CLp/F)は男性(喫煙)で52%、女性(非喫煙)で37%低下した。これはフルボキサミンがCYP1A2の阻害作用を有するためと推定された。

オランザピンカプセル[®]とカルバマゼピンとの併用により、オランザピンの血漿中濃度は低値を示した。併用によりC_{max}は24%、AUC₀₋₂₄は34%低下した。これはカルバマゼピンがCYP1A2の誘導作用を有するためと推定された。

オランザピン錠(普通錠)とフルオキサセチン(国内未承認)との併用により、オランザピンの血漿中濃度はわずかに上昇した。併用によりC_{max}は16%増加、クリアランス (CLp/F)は16%低下した。これはフルオキサセチンがCYP2D6の阻害作用を有するためと推定された。喫煙者におけるオランザピンのクリアランス値は非喫煙者より約35%高かった。これは喫煙者がCYP1A2の誘導作用を有するためと推定された。

その他、イミプラミン、ワルファリン、シメチジン、制酸剤又はアルコールによる本剤の薬物動態に対する明らかな影響は認められなかった。また、本剤によるリチウム、バルプロ酸、イミプラミン、ワルファリン、ジアゼパム、ピペリデン、テオフィリン又はアルコールの薬物動態に対する明らかな影響は認められなかった⁶⁾⁷⁾。

5. 排泄経路及び排泄率(外国人での成績)

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

6. その他(外国人での成績)

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

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

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

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

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

【臨床成績】

◇統合失調症

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

1. 一般臨床試験

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

2. 二重盲検試験

8週間の二重盲検比較試験でオランザピン錠(普通錠)5~15mgが投与され、オランザピン投与群の44.4% (40/90)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¹⁰⁾。

3. 外国における二重盲検試験

オランザピンカプセル[®]の固定用量範囲(低用量:5±2.5mg/日、中用量:10±2.5mg/日、高用量:15±2.5mg/日)とプラセボ及びハロペリドール(15±5mg/日)¹¹⁾を比較した6週間の二重盲検比較試験において、オランザピンの中・高用量群はプラセボと比較して陽性・陰性症状を含む精神症状全般に有意な改善を示し、高用量群はハロペリドール投与群に比べ、陰性症状を有意に改善した。錐体外路症状(EPS)はすべてのオランザピン投与群では改善を示したが、ハロペリドール投与群では悪化した。パーキンソンズ、アカシジアの発現率はすべてのオランザピン投与群で有意に低かった¹⁰⁾。引き続き実施されたオランザピン又はハロペリドールの初期投与時に改善を示した患者における大規模な二重盲検下での1年間の長期継続試験において、オランザピンは対照薬に比べ初期反応を良好に維持し、統合失調症の再発防止により有効であった¹²⁾。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、ハロペリドール投与群の10分の1未満でありその差は有意であった¹³⁾。

注1) オランザピンカプセルは開発途中で用いた製剤で、オランザピンカプセル5mgとオランザピン錠(普通錠)5mgは生物学的に同等であることが確認されている。

注2) ハロペリドール(経口剤)の国内承認用量(維持量)は1日3~6mgである。

◇双極性障害における躁症状の改善

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

1. 二重盲検試験¹⁴⁾

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

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

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

平均値±標準偏差, a) t検定

2. 長期継続投与試験¹⁵⁾

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

(1) オランザピン単剤での検討

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

YMRS合計点のベースラインからの変化量(本剤単剤群、FAS, OC)

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

平均値±標準偏差

(2) オランザピン+気分安定薬での検討

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

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

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

平均値±標準偏差

◇双極性障害におけるうつ症状の改善

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

1. 二重盲検試験(国際共同試験)¹⁶⁾

うつ病エピソードを呈した双極I型障害患者(514例、日本人患者156例を含む)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤5~20mgを就寝時に1日1回6週間投与したとき、最終評価時におけるMontgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)合計点のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は本剤群-14.26±9.73、プラセボ群-11.71±11.09で、群間差とその95%信頼区間は-2.15[-3.93,-0.36]であり、統計学的な有意差が認められた(p=0.018, 共分散分析)。

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

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

平均値±標準偏差, a) 共分散分析

2. 長期投与試験¹⁷⁾

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

(1) 国際共同試験(非盲検継続投与期)

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

非盲検継続投与期のMADRS合計点の推移(FAS, OC)

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

平均値±標準偏差

(2) 国内非盲検長期投与試験

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

国内非盲検長期投与試験のMADRS合計点の推移(FAS, OC)

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

平均値±標準偏差

【薬効薬理】

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

1. 薬理作用

(1) 統合失調症諸症状の動物モデルでの選択的作用

オランザピンは、カタレプシー¹⁸⁾(錐体外路系副作用の指標)を惹起する用量よりも低い用量で、条件回避反応¹⁹⁾(陽性症状の指標)、プレパルスインヒビション²⁰⁾(陰性症状及び認知障害の指標)、社会的接触減少²⁰⁾(陰性症状の指標)、コンフリクト¹⁹⁾²¹⁾(陰性症状及び不安の指標)あるいは強制水泳(うつ症状の指標)等の統合失調症諸症状の動物モデルにおいて改善作用を示す。

(2) 中脳辺縁系及び大脳皮質前頭前野への選択性

オランザピンは、電気生理学的試験²²⁾や組織学的試験²³⁾において、錐体外路系副作用に関与している黒質線条系系よりも、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。

(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ーパミンD₂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ーパミンとノルアドレナリンの遊離を増加させ²⁴⁾、グルタミン酸神経系の伝達障害を回復させる¹⁹⁾²⁰⁾。

2. 作用機序

オランザピンは多数の神経物質受容体に対する作用を介して統合失調症の陽性症状のみならず、陰性症状、認知障害、不安症状、うつ症状等に対する効果や錐体外路症状の軽減をもたらす(多元作用型:multi-acting)、また、多くの受容体に対する作用が脳内作用部位への選択性につながる(受容体標的化:receptor-targeting)と考えられる²⁵⁾²⁷⁾。オランザピンは、ドーパミンD₂タイプ(D₂、D₃)、セロトニン5-HT_{2A/2C}、5-HT_{1E}、α₁-アドレナリン及びヒスタミンH₁受容体へはほぼ同じ濃度範囲で高い親和性を示すが、ドーパミンD₁タイプ(D₁、D₄)やセロトニン5-HT_{2B}受容体へはやや低い親和性で結合する²⁸⁾²⁹⁾。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³⁰⁾。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³¹⁾。さらにオランザピンによる大脳皮質前頭前野でのドーパミンとノルアドレナリンの遊離増加²⁴⁾や、グルタミン酸神経系の伝達障害の回復¹⁹⁾²⁰⁾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³⁰⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: オランザピン(JAN)

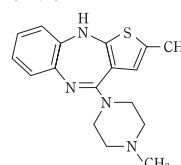
Olanzapine

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

分子式: C₁₇H₂₀N₂S

分子量: 312.43

構造式:



ジプレキサザイデイス錠 (6)

性状: 黄色の結晶性の粉末である。
エタノール(99.5)に溶けにくく、メタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点: 約195℃(分解)

分配係数: 1.8(pH5、緩衝液・オクタノール系)

【包装】

錠剤(口腔内崩壊錠) 2.5mg:70錠ブリスター(7錠×10)、350錠ブリスター(7錠×50)
錠剤(口腔内崩壊錠) 5mg :70錠ブリスター(7錠×10)、350錠ブリスター(7錠×50)
錠剤(口腔内崩壊錠) 10mg :70錠ブリスター(7錠×10)、350錠ブリスター(7錠×50)

【主要文献及び文献請求先】*

- 1) 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)
- 2) 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
- 3) Stone, M. et al.:BMJ, 339, b2880(2009)
- 4) 天本敏昭 他:臨床医薬, 14, 2717 (1998)
- 5) Kassahun, K. et al.:Drug Metabolism and Disposition, 25, 81 (1997)
- 6) Callaghan, J. T. et al.:Clinical Pharmacokinetics, 37(3), 177 (1999)
- 7) 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
- 8) Ishigooka, J. et al.:Psychiatry and Clinical Neurosciences, 55, 353 (2001)
- 9) Ishigooka, J. et al.:Psychiatry and Clinical Neurosciences, 54, 467 (2000)
- 10) Ishigooka, J. et al.:Psychiatry and Clinical Neurosciences, 55, 403 (2001)
- 11) Beasley, C. M. et al.:Neuropsychopharmacology, 14, 111 (1996)
- 12) Tran, P. V. et al.:British J. of Psychiatry, 172, 499 (1998)
- 13) Beasley, C. M. et al.:British J. of Psychiatry, 174, 23 (1999)
- 14) 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
- 15) 社内資料:躁病又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害と診断された急性期の患者を対象に実施した長期継続投与試験
- 16) 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
- 17) 社内資料:うつ病エピソードを呈した双極Ⅰ型障害と診断された患者を対象に実施した長期継続投与試験
- 18) Moore, N. A. et al.:J. Pharmacol. Exp. Ther., 262, 545 (1992)
- 19) Bakshi, V. P. et al.:Psychopharmacology, 122, 198 (1995)
- 20) Corbett, R. et al.:Psychopharmacology, 120, 67 (1995)
- 21) Moore, N. A. et al.:Behavioural Pharmacol., 5, 196 (1994)
- 22) Stockton, M. E. et al.:Neuropsychopharmacology, 14, 97 (1996)
- 23) Robertson, G. S. et al.:Neuropsychopharmacology, 14, 105 (1996)
- 24) Li, X-M. et al.:Psychopharmacology, 136, 153 (1998)
- 25) Bymaster, F. P.:J. Clin. Psychiatry Monograph, 15, 10 (1997)
- 26) Bymaster, F. P. 他:臨床精神薬理, 2, 885 (1999)
- 27) 村崎光邦:臨床精神医学講座第14巻, 中山書店, 96 (1999)
- 28) Bymaster, F. P. et al.:Neuropsychopharmacology, 14, 87 (1996)
- 29) Schotte, A. et al.:Psychopharmacology, 124, 57 (1996)
- 30) Bymaster, F. P. et al.:Eur. J. Pharmacol., 390, 245 (2000)
- 31) Bymaster, F. P. et al.:Schizophr. Res., 37, 107 (1999)

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605(医療関係者向け)

受付時間:月～金 8:45～17:30

www.lillyanswers.jp

®:登録商標

製造販売元

日本イーライリリー株式会社

神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

PV0488JJAP