

再審査報告書

平成 28 年 7 月 12 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ジプレキサ錠 2.5 mg ② ジプレキサ錠 5 mg ③ ジプレキサ錠 10 mg ④ ジプレキサ細粒 1% ⑤ ジプレキサザイデイス錠 5 mg ⑥ ジプレキサザイデイス錠 10 mg
有 効 成 分 名	オランザピン
申 請 者 名	日本イーライリリー株式会社
承 認 の 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
承 認 の 用 法 ・ 用 量	統合失調症 通常、成人にはオランザピンとして 5~10 mg を 1 日 1 回経口投与により開始する。維持量として 1 日 1 回 10 mg 経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 日量は 20 mg を超えないこと。 双極性障害における躁症状の改善 通常、成人にはオランザピンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与により開始する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 20 mg を超えないこと。 双極性障害におけるうつ症状の改善 通常、成人にはオランザピンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与により開始し、その後 1 日 1 回 10 mg に増量する。なお、いずれも就寝前に投与することとし、年齢、症状に応じ適宜増減するが、1 日量は 20 mg を超えないこと。
承 認 年 月 日	1. 平成 12 年 12 月 22 日：①②③において「統合失調症」に対する効能・効果及び用法・用量の承認取得 2. 平成 13 年 11 月 29 日：④の剤形追加 3. 平成 17 年 3 月 22 日：⑤⑥の剤形追加 4. 平成 22 年 10 月 27 日：①~⑥において「双極性障害における躁症状の改善」に対する効能・効果及び用法・用量の追加 5. 平成 24 年 2 月 22 日：①~⑥において「双極性障害におけるうつ症状の改善」に対する効能・効果及び用法・用量の追加
再 審 査 期 間	1. 6 年：再審査結果通知（平成 22 年 3 月 24 日） 2. 1.の残余期間：再審査結果通知（平成 22 年 3 月 24 日） 3. 1.の残余期間：再審査結果通知（平成 22 年 3 月 24 日） 4. 4 年 5. 4 年

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査は、双極性障害における躁症状の患者でのジプレキサ錠 2.5 mg、同錠 5 mg、同錠 10 mg、同細粒 1%、同ザイデイス錠 5 mg 又は同ザイデイス錠 10 mg（以下、「本剤」）の日常診療下での安全性及び有効性を確認することを目的として、平成 23 年 1 月から平成 24 年 12 月までの期間に中央登録方式で実施され、投与期間及び観察期間は最大 1 年間とされた。調査予定症例数は 500 例とされ、117 施設から 610 例が収集された。なお、双極性障害における躁症状の改善に係る使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 特定使用成績調査の概要

2-1 安全性

収集された610例から、初回以降来院せずの1例を除外した609例が安全性解析対象とされた。副作用発現率¹⁾は19.5% (119/609例)であり、本剤の承認時までの臨床試験での副作用発現率67.2% (125/186例)及び統合失調症の特定使用成績調査での副作用発現率38.4% (1,443/3,753例)と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用の発現率は、神経系障害8.7% (53例)、臨床検査5.9% (36例)、代謝および栄養障害3.6% (22例)、一般・全身障害および投与部位の状態1.8% (11例)であった。主な副作用は体重増加(33件)、傾眠(28件)、アカシジア(8件)、鎮静(6件)、食欲亢進、脂質異常症及び便秘(各5件)であり、承認時までの臨床試験及び統合失調症の特定使用成績調査で認められた副作用と同様であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、病型、エピソード、罹病期間、発症回数、既往歴、合併症、アレルギー素因、1日平均投与量、前治療薬及び併用薬について検討された。その結果、既往歴、合併症、アレルギー素因、1日平均投与量、前治療薬及び併用薬において副作用発現率に有意差が認められ、申請者は以下のように説明した。

既往歴の有無別の副作用発現率は、「有」29.7% (22/74例)、「無」18.1% (97/535例)であり、既往歴「有」の患者の発現率が高かった。「有」の患者で認められた主な副作用は、傾眠(7件)、アカシジア及び体重増加(各3件)、構語障害及び脂質異常症(各2件)であった。「有」の患者で副作用発現率が高くなったのは、合併症の併存及び併用薬等の使用率が高い傾向にあることが原因と推測された。しかしながら、「有」の患者で認められた主な副作用に重篤な事象はなく、また、特徴的な傾向は認められないと考える。

合併症の有無別の副作用発現率は、「有」30.8% (44/143例)、「無」16.1% (75/466例)であり、合併症「有」の患者の発現率が高かった。「有」の患者で認められた主な副作用は、傾眠(9件)、体重増加(8件)、鎮静(6件)、アカシジア、脂質異常症及び流涎過多(各3件)であった。「有」の患者で副作用発現率が高くなったのは、併用薬等の使用率が高い傾向にあること等が原因と推測された。しかしながら、「有」の患者で認められた主な副作用に重篤な事象はなく、また、特徴的な傾向は認められないと考える。

アレルギー素因の有無別の副作用発現率は、「有」50.0% (11/22例)、「無」18.5% (99/535例)であり(不明52例除く)、アレルギー素因「有」の患者の発現率が高かった。「有」の患者で認められた主な副作用は、体重増加(4件)、傾眠(2件)であった。当該事象はアレルギー関連の事象ではなく、また、いずれも非重篤で、初回承認時より添付文書の重要な基本的注意及びその他の副作用の項で注意喚起している事象である。

1日平均投与量別の副作用発現率は、「5mg以下」21.0% (45/214例)、「5mg超10mg以下」24.9% (49/197例)、「10mg超15mg以下」20.6% (13/63例)、「15mg超20mg以下」9.1% (12/132例)、「20mg超」0% (0/3例)であった。高用量を投与された患者集団で副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。

前治療薬の有無別の副作用発現率は、「有」29.8% (53/178例)、「無」15.3% (66/431例)であり、前治療薬「有」の患者の発現率が高かった。「有」の患者で認められた主な副作用は、体重増加(13

1) 調査期間中に副作用が発現した患者の割合を副作用発現率と定義した。

件)、傾眠 (12 件)、食欲亢進 (5 件)、振戦 (4 件) であった。「有」の患者で副作用発現率が高くなったのは、合併症の併存及び併用薬等の使用率が高い傾向にあること等が原因と推測された。しかしながら、「有」の患者で認められた主な副作用に重篤な事象はなく、また、特徴的な傾向は認められないと考える。

併用薬の有無別の副作用発現率は、「有」 23.6% (115/488 例)、「無」 3.3% (4/121 例) であり、併用薬「有」の患者の発現率が高かった。「有」の患者で認められた主な副作用は、体重増加 (31 件)、傾眠 (27 件)、アカンジア (8 件)、鎮静 (7 件)、脂質異常症、食欲亢進及び便秘 (各 5 件) であった。重篤な事象として、体重増加 (1 件) が認められたが、初回承認時より添付文書のその他の副作用の項等で注意喚起しており、他の事象はいずれも非重篤であった。また、主な事象はいずれも添付文書から予測できる事象であった。

以上より申請者は、安全性について新たな対応は不要と考えることを説明した。

医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

安全性解析対象例 (609 例) 全例が有効性解析対象とされた。有効性の評価は、ヤング躁病評価尺度²⁾ (以下、「YMRS」) 等により検討された。投与開始前 (469 例) 及び最終観察時 (484 例) における YMRS 合計点 (平均値±標準偏差) は、それぞれ 24.0±13.2 及び 5.6±7.9 であり、最終観察時における投与開始前からの変化量 (411 例、平均値±標準偏差) は-18.9±13.4 ($p<0.001$ 、1 標本 t-検定) であった。承認時の国内第Ⅲ相試験 (BMAC 試験) の本剤群 (104 例) における投与開始前及び投与 3 週における YMRS 合計点 (平均値±標準偏差) はそれぞれ 27.7±5.9 及び 15.1±10.4 であり、投与 3 週時における投与開始前からの変化量 (平均値±標準偏差) は-12.6±10.0 であった。特定使用成績調査の投与期間及び観察期間は最大 1 年間であり、評価期間が異なることから、本調査及び BMAC 試験の有効性を直接比較することは困難であったが、いずれも本剤投与後に改善傾向が認められた。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性に影響を及ぼす背景因子と同じ項目が検討された。その結果、病型、エピソード及び 1 日平均投与量別の部分集団間での比較に有意差が認められ、有意差が認められた背景因子別の YMRS 合計点の変化量 (表 1) を提示した上で、申請者は以下のように説明した。

2) 患者の主観的な報告及び面接中に観察される行動に基づいて評価され、気分高揚、活動量の量的-質的增加等 11 の項目からなり、各項目は 0~4 又は 0~8 で評価され、重症になるほど点数が高くなる。

表 1 有意差が認められた背景因子別の YMRS 合計点の変化量

背景因子	カテゴリー	YMRS 合計点		投与開始前からの変化量
		投与開始前	最終観察時	
病型	双極 I 型障害	26.9 ± 13.41 (338)	6.4 ± 8.59 (332)	-21.1 ± 14.19 (298)
	双極 II 型障害	16.2 ± 8.85 (108)	4.3 ± 6.18 (126)	-12.8 ± 8.62 (91)
	気分循環性障害	12.6 ± 4.13 (9)	1.1 ± 3.33 (9)	-11.4 ± 5.88 (9)
	特定不能の双極性障害	22.0 ± 10.52 (14)	3.6 ± 4.11 (17)	-16.6 ± 10.62 (13)
エピソード	躁病	29.8 ± 12.83 (258)	6.4 ± 8.87 (261)	-23.8 ± 13.96 (231)
	混合性	18.0 ± 11.18 (64)	6.2 ± 6.75 (61)	-12.3 ± 9.77 (56)
	軽躁病	16.4 ± 8.51 (127)	4.4 ± 6.55 (144)	-12.6 ± 9.42 (108)
	特定不能	16.4 ± 11.00 (20)	2.5 ± 4.25 (18)	-14.1 ± 9.90 (16)
1 日平均投与量	5 mg 以下	18.3 ± 10.20 (167)	5.1 ± 7.54 (160)	-14.1 ± 9.86 (134)
	5 mg 超 10 mg 以下	23.4 ± 12.67 (153)	5.4 ± 8.20 (161)	-17.9 ± 14.13 (138)
	10 mg 超 15 mg 以下	29.1 ± 15.26 (51)	6.3 ± 8.86 (52)	-22.8 ± 15.04 (46)
	15 mg 超 20 mg 以下	32.1 ± 12.36 (97)	6.6 ± 7.59 (108)	-25.4 ± 12.95 (92)
	20 mg 超	14.0 (1)	3.3 ± 5.77 (3)	-14.0 (1)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

病型及びエピソードについては、国内第Ⅲ相試験 (BMAC 試験) においては最終観察時の YMRS 合計点が 12 点以下であることを寛解の定義としていたことを踏まえると、いずれの部分集団においても、当該合計点を下回ることから一定の有効性が認められると考えられ、病型別に明らかな有効性の違いは認められなかった。

1 日平均投与量については、20 mg 以下の集団において、投与量の増加に伴って最終観察時における投与開始前からの YMRS 合計点の変化量は減少し、改善の程度が大きくなる傾向が認められるものの、診療下では医師が効果の程度を確認しながら投与量を調節しており、本調査で得られた結果から投与量と YMRS 合計点の相関が用量依存的であると結論付けることはできないと考える。

以上より申請者は、有効性について新たな対応は不要と考えることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2.3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者 (高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用患者) については、特定使用成績調査で収集した患者より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、本調査において小児は収集されなかった。

高齢者 (65 歳以上) : 安全性及び有効性解析対象として 97 例が収集された。副作用発現率は 16.5% (16/97 例) であり、非高齢者 (65 歳未満) 20.1% (103/512 例) と比較して有意差は認められなかった。YMRS 合計点の変化量 (表 2) について、非高齢者 (65 歳未満) と比較して有意差は認められなかった。

妊産婦 : 妊産婦は収集されなかったが、パートナーの妊娠が認められた男性患者として 3 例が収集され、副作用は認められなかった。

腎機能障害を有する患者 : 安全性及び有効性解析対象として 8 例が収集された。副作用は認められなかった。YMRS 合計点の変化量 (表 2) について、腎機能障害「無」と比較して有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性及び有効性解析対象として 26 例が収集された。副作用発現率は 42.3% (11/26 例) であり、「無」18.5% (108/583 例) と比較して有意差が認められたが、肝機能障害「有」で認められた主な副作用は体重増加及び構語障害 (各 2 例) であり、特に懸念される発現傾向の変化は認められなかった。YMRS 合計点の変化量 (表 2) について、肝機能障害「無」と比較して有意差は認められなかった。

長期 (180 日超) 使用患者：安全性及び有効性解析対象として 336 例が収集された。長期使用患者の副作用発現率は 14.9% (50/336 例) であり、非長期 (180 日以下) 使用患者 25.3% (69/273 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。YMRS 合計点の変化量 (表 2) について、非長期使用患者と比較して有意差は認められなかった。

表 2 特別な背景を有する患者における YMRS 合計点の変化量

背景因子	カテゴリー	投与開始前	最終観察時	投与開始前からの変化量
年齢	65 歳以上	23.8 ± 11.53 (73)	6.4 ± 7.84 (74)	-18.0 ± 12.75 (63)
	65 歳未満	24.0 ± 13.46 (396)	5.5 ± 7.92 (410)	-19.1 ± 13.52 (348)
腎機能障害	有	31.9 ± 9.99 (8)	5.9 ± 6.66 (8)	-26.0 ± 12.26 (8)
	無	23.8 ± 13.18 (461)	5.6 ± 7.93 (476)	-18.8 ± 13.39 (403)
肝機能障害	有	24.0 ± 15.25 (25)	4.6 ± 5.84 (23)	-19.4 ± 15.63 (23)
	無	24.0 ± 13.06 (444)	5.7 ± 8.00 (461)	-18.9 ± 13.27 (388)
投与期間	180 日超	24.0 ± 12.90 (272)	4.4 ± 6.77 (305)	-19.7 ± 13.25 (267)
	180 日以下	23.9 ± 13.55 (197)	7.8 ± 9.17 (179)	-17.5 ± 13.58 (144)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

以上より申請者は、特別な背景を有する患者に対して新たな対応は不要と考えることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用の発現例数及び件数は 164 例 267 件 (既知: 41 例 66 件、未知: 145 例 201 件) であり、内訳は特定使用成績調査 8 例 8 件、自発報告 156 例 259 件であった。主な未知の重篤な副作用は急性腎不全 (3 件)、播種性血管内凝固、脳梗塞、新生児呼吸停止、胸水、イレウス及び突然死 (各 2 件) であった。申請者は、これらの副作用について以下のように説明した。

急性腎不全が認められたのは、添付文書の重大な副作用等で腎不全に関して注意喚起されている薬剤を併用していた患者、糖尿病性昏睡で緊急搬送された際に急性腎不全の発現が発覚した患者及び尿閉による腎後性腎不全の患者 (各 1 件) であり、いずれも併用薬、合併症等による可能性が考えられることから、新たな対応は不要と考えるが、今後も類似の報告に留意する。

播種性血管内凝固について、1 件は糖尿病性ケトアシドーシスが発症したため本剤を中止したところ、悪性症候群、急性腎不全、播種性血管内凝固等を発症した患者であり、他の 1 件は播種性血管内凝固が疑われたものの、血液検査及び生化学検査から感染症が起因となった可能性が高いとのことで担当医により因果関係なしと判断されている。以上より、因果関係が否定されていないのは 1 例だけで播種性血管内凝固と本剤との因果関係は明確ではないことから新たな対応は不要と考えるが、今後も類似の報告に留意する。

脳梗塞について、1件は合併症として脳梗塞を有する患者であり、本剤の投与に関する情報等が得られず詳細な検討には情報が不十分であった。他の1件は合併症として高血圧症、腎盂がん等を有する患者であり、がんの進行により凝固異常が引き起こされ、それが原因となって脳梗塞を発症した可能性が高いと考える。以上より、新たな対応は不要と考えるが、今後も類似の報告に留意する。

新生児呼吸停止の2件は、いずれも胎盤を経由して本剤の曝露を受けた新生児であった。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に呼吸障害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旨を2011年3月より添付文書の妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項で注意喚起しており、呼吸障害が生じることは既知であるものの、呼吸停止については重症度を踏まえ、未知の事象と判断した。1件は妊娠後期に本剤以外にも複数の抗精神病薬を服用しており、いずれも本剤と同様に注意喚起されており、それらによる影響の可能性も考えられる。他の1件は生後1カ月の新生児で、呼吸停止及び痙攣が報告されたものの、詳細な情報は不明であり本剤との因果関係を評価することは困難であった。以上より、いずれも因果関係は明確ではないこと及び新生児呼吸停止は未知と判断したものの、妊娠後期に投与された場合の新生児における呼吸障害は注意喚起していることから、新たな対応は不要と考えるが、今後も類似の報告に留意する。

胸水について、1件は播種性血管内凝固の2件目と同一症例であり、担当医により因果関係なしと判断されている。他の1件は、急性腎不全等の有害事象も発現している患者であり、腎不全により引き起こされた腹水が胸腹裂孔を経由して胸水となった可能性があること及び複数の薬剤を併用しており原因の薬剤を特定することは困難と考える。以上より、胸水と本剤との因果関係は明確ではないことから新たな対応は不要と考えるが、今後も類似の報告に留意する。

イレウスの2件について、1件は腹膜播種の既往歴及び腎癌の手術歴があり、他の1件は高齢でイレウスの既往歴があった。以上より、これらの患者背景がイレウスの発現に関与している可能性が考えられることから、新たな対応は不要と考えるが、今後も類似の報告に留意する。

突然死の2例は、いずれも経過、死因等が不明であり本剤との因果関係を評価することは困難であったことから、新たな対応は不要と考える。

主な既知の重篤な副作用は悪性症候群(22件)、体重増加(19件)、自殺企図及び痙攣(各8件)であった。

死亡は8例(自殺既遂及び突然死(各2例)、急性心筋梗塞、間質性肺疾患、悪性症候群及び敗血症性ショック(各1例))であった。申請者は、上記の突然死以外の死亡が認められた副作用について、以下のように状況を説明した上で、いずれも新たな対応は不要と考えることを説明した。

自殺既遂の2例は、いずれも死亡するまでの経過、死因等の十分な情報が得られておらず、本剤との因果関係を評価することは困難であった。急性心筋梗塞の1例は、死後に発見され、救急搬送時には心停止であったため、発見時の状況、診断理由等十分な情報が得られておらず、本剤との因果関係を評価することは困難であった。間質性肺疾患の1例は、事象発現までの臨床経過、診断等の十分な情報が得られておらず、本剤との因果関係を評価することは困難であった。悪性症候群の1例は、本剤投与中止から3週間以上経過した後に死亡が確認されており、担当医は他剤の関与を推測しているが、初回承認時より添付文書の重大な副作用の項で注意喚起している。敗血症性ショックの1例は、確定診断には至っておらず、また、本剤を含む複数の薬剤を過量服用しており個別の薬剤との因果関係は不明であった。

未知の副作用（重篤（145例 201件）及び非重篤（183例 219件）のうち、主な非重篤の事象は、異常感（8例）、譫妄（7件）、無為（6件）、味覚異常（5件）、多飲症（4件）であった。申請者は、これらの副作用について、医療関係者以外の報告であり医学的判断を伴わないこと、原疾患の随伴症状による影響が疑われること、十分な情報が得られないこと等から、新たな対応は不要と考えることを説明した。

なお、再審査期間中に感染症例の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、副作用及び感染症について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

4. 相互作用

再審査期間中に5例に14件の薬物相互作用に関する副作用が報告された。

塩酸シプロフロキサシン（以下、「シプロフロキサシン」）については2例に4件（薬物濃度増加・薬物相互作用、薬物相互作用・心電図QT延長（各1例）、デュロキセチン塩酸塩については2例に5件（アカシジア・薬物相互作用・自殺念慮、糖尿病性ケトアシドーシス・薬物相互作用（各1例）、エチゾラムについては1例に5件（抑制的薬物相互作用・失読・悪心・筋肉痛・頭部不快感）の相互作用が報告された。申請者は、シプロフロキサシンとの相互作用が報告された1例（薬物濃度増加・薬物相互作用）について、本剤の血中濃度が測定され、本剤単独投与時に比べて約2倍血中濃度が上昇する可能性が示唆されたが、シプロフロキサシンと併用することで本剤の血漿中濃度が増加する可能性があることは初回承認時より添付文書の相互作用の項で注意喚起していることから、現時点で新たな対応が必要となる特段の問題はないと考えることを説明した。また申請者は、他の報告については、本剤及び併用薬の血中濃度が測定されておらず、相互作用によって副作用が発現したか不明であることから、新たな対応は不要と考えることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、相互作用について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

5. 重大な措置、海外からの情報について

本剤は、2016年2月時点で123の国又は地域で承認されている。再審査期間中に機構に報告された措置報告は1件であり、安全性に関する海外措置であった。措置報告の概要等について、申請者は以下のように説明した。

米国食品医薬品局より、すべての抗精神病薬について、治療を行った母親から生まれた新生児における薬物離脱症候群に関する安全性通知が発出された（平成23年2月）。当該措置報告に関連し、本剤を使用した患者から生まれた新生児において、薬物離脱症候群又は錐体外路症状に関連すると考えられる症状を発現した症例が国内で5例認められたことから、妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に離脱症状及び錐体外路症状があらわれた旨の注意喚起を添付文書の妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項に追記した（平成23年3月）。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の措置について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

6. 研究報告について

再審査期間中に、機構に報告された研究報告は2件で、いずれも安全性に関する報告であり、心臓死及び肺炎に関する報告（各1件）であった。これらの研究報告の概要等について、申請者は以下のように説明した。

心臓死について、心臓死（心突然死を含む）の発現率とリスクを薬剤疫学的手法により比較評価することを目的として実施した仮説検証型後ろ向きコホート研究の報告である。抗精神病薬非使用者に対する抗精神病薬（オランザピンを含む）使用者及びオランザピン使用者における心臓死の発現率の調整リスク比 [95%信頼区間] は1.72 [1.42, 2.07] 及び1.53 [1.12, 2.09] であり、オランザピン等の抗精神病薬の使用によりリスクの増加が認められた。しかしながら、当該報告では、心臓死のリスク増加の要因は明らかとなっていないこと、統合失調症患者は心血管疾患を引き起こすリスクが高いとの報告があること（J Clin Psychiatry 2004; 65: 715-20、Schizophr Res 2005; 80: 45-53）及び初回承認時より添付文書のその他の注意の項で原因不明の突然死の報告があることを記載していることを踏まえると、新たな対応は不要と考える。

肺炎について、台湾の健康保険データベースを用いて統合失調症患者における抗精神病薬³⁾の使用と肺炎リスク増加との因果関係について報告された疫学研究の報告である。本剤、クロザピン、クエチアピン、ゾテピン及びリスペリドンは、中程度⁴⁾の肺炎リスク増加との因果関係が認められること及びクロザピンとの併用が肺炎リスク増加と関連することが報告された。しかしながら、詳細な検討には情報が不十分であることから、新たな対応は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、研究報告について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ1（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号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上

3) 本剤、クロザピン、クエチアピン、ゾテピン、リスペリドン及び amisulpride

4) 以下の3点について、全て認められるものは「強い」、2つ認められるものは「中程度」、1つ認められるものは「不十分」と評価された。

① 時間的な因果関係が認められるか、② 用量依存的な因果関係が認められるか、③ 単剤で使用した際に肺炎リスクが認められるか