

衛研発第 3065 号
平成 12 年 11 月 1 日

厚生省医薬安全局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

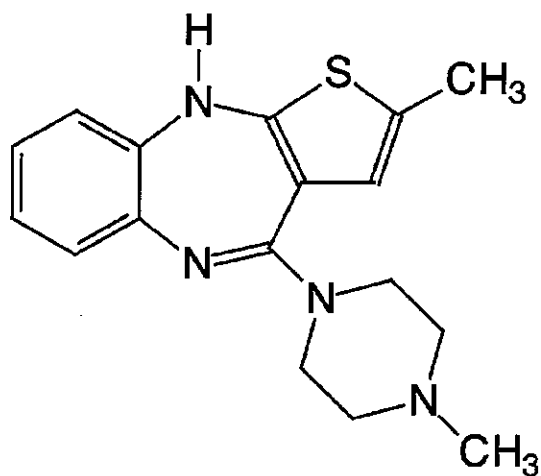
審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記のとおり報告する。

記

[販売名] オランザピン「リリー」、ジプレキサ錠 2.5mg、同 5mg、同 10mg
[一般名] オランザピン
[申請者名] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成 11 年 9 月 29 日
[剤型・含量] 1 錠中オランザピンとしてそれぞれ 2.5mg、5mg、10mg を含有するフィルムコート錠
[申請区分] 医療用医薬品 (1) (新有効成分含有医薬品)
[化学構造] 別紙
[審査担当部] 審査第二部

別紙



化学名

(日本名) 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

(英名) 2-methyl-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-10H-thieno[2,3-*b*][1,5]benzodiazepine

審査結果

平成 12 年 10 月 31 日

[販売名] オランザピン「リリー」、ジプレキサ錠 2.5mg、同 5mg、同 10mg
[一般名] オランザピン
[申請者名] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成 11 年 9 月 29 日

[審査結果]

提出された承認申請資料から、精神分裂病に対する有効性・安全性が示されたと判断する。安全性に関して、体重増加、糖尿病、高血糖に対する注意喚起が使用上の注意に記載されており、これらに関する有害事象の発現について市販後調査を行うことが回答されている。さらに、本剤のクリアランスの低下に影響を与える因子（高齢、女性、非喫煙）を併せ持つ患者における安全性について市販後調査により確認すること、及び本剤の薬理学的特徴を明確にするための市販後臨床試験を実施することが申請者から回答されている。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品日は下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

精神分裂病

[用法・用量]

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。

審査報告（1）

平成 12 年 9 月 1 日作成

1. 品目の概要

[販売名]	オランザピン「リリー」、ジプレキサ錠 2.5mg、同 5mg、同 10mg
[一般名]	オランザピン
[申請者名]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	平成 11 年 9 月 29 日
[剤型・含量]	1 錠中オランザピンとしてそれぞれ 2.5mg、5mg、10mg を含有するフィルムコート錠
[申請時効能・効果]	精神分裂病
[申請時用法・用量]	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。投与量は個々の患者、又は身体的状態及び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。

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

オランザピンは、米国イーライリリーアンドカンパニー社が 1982 年に創製したチエノベンゾジアゼピン系の抗精神病薬である。本薬は広範な薬理学的プロファイル、すなわちドパミン D₂ タイプ (D₂、D₃、D₄)、セロトニン 5-HT_{2A}、_{2B}、_{2C}、5-HT₆、アドレナリン α₁、ヒスタミン H₁ 等の受容体に高い親和性を示すことから、海外で使用されているクロザピンと同様に MARTA (Multi-Acting Receptor-Targeted Antipsychotics: 多元受容体標的化抗精神病薬) という抗精神病薬のクラスに属するとされている。本薬は、海外では米国、英国等 84 ヶ国で承認されている (1999 年 8 月現在)。本邦では、19 年より日本イーライリリー株式会社により開発が行われた。

なお、審査センターは資料 の本項の記載をより客観的、簡潔なものとするよう指導した。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

原薬であるオランザピンは、その構造を元素分析、IR、NMR、MS 等で決定している。物理化学的性質は、性状が黄色の結晶性粉末であった。本成分は多形、水和物、溶媒和物等種々の結晶多形が知られており、合成法より生成が推測される 2 つの無水物結晶形及び 2 つの水和物結晶形について検討している。検討の結果、粉末 X 線回折、¹³C 固体 NMR スペクトル等の分析機器により結晶多形を識別可能であるとし、安定性について がもっとも安定であ

り、米国での加速試験、長期保存試験で ことが確認され、また製造過程
においても とされている。また類縁物質については、原薬の不純物は
が、製剤では が確認され、検出方法として
を確立している。併せて強制分解物としては固体及び溶液状態について検討
しており、それらの結果を基に、原薬の純度試験の規格として個々の類縁物質として %以下、
総量として %以下に設定している。製剤でも規格値はガイドライン等に沿って設定され、毒
性試験からも問題はないとされた。また原薬については類縁物質以外の純度試験として、重金属
の他に、 を設定している。

審査センターでは、合成法に原料、溶媒、精製法、不純物等の情報も含めて資料 に記載す
ることを求めたところ、合成法及び工程管理の要約が追記された。また原薬の確認試験に複数の
方法を設定できないか照会したところ、設定されている は特異性が高くて情
報量も多いため、本法で充分である旨の説明があった。また原薬の純度試験で の規格値
ppm が実測値に比較して大きすぎないか確認したところ、実生産ロットでは規格値に近い値
のものがあつた。かつ種々の知見より安全性にも問題ないとの回答がなされた。その他の照会につ
いても妥当な回答が得られたと判断した。

八. 安定性に関する資料

安定性については、原薬は苛酷試験で湿度に対して、化学的には安定だが水分の顕著な増加を
認めたことより、貯蔵方法に気密容器保存を設定している。光、温度等他の条件については安定
であった。また製剤についても苛酷試験によって類縁物質及び水分の顕著な増加を認めているが、
試験を行った容器では加速試験において、6 ヶ月間安定であるとしている。長期保存試験におい
ても 36 ヶ月間の安定性を確保したことより、通常の保存条件下では 3 年間安定であると結論し
ている。

二. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他毒性に関する資料

単回投与毒性試験は、マウス、ラット、イヌ及びサルを用いて経口あるいは経鼻腔投与により
実施された。LD₅₀はマウス経口投与で雄 211mg/kg、雌 208mg/kg、ラット経口投与で雄 174mg/kg、
雌 177mg/kg、イヌ経口及びサル経鼻腔投与では 100mg/kg（最高投与量）で両動物とも全例が生
存した。

反復投与毒性試験は、マウス、ラット及びイヌを用いて経口投与により実施された。B6C3F₁
マウス 3 ヶ月間投与では全投与群の雄で白血球が減少したため、無毒性量は 5mg/kg/日未満と推
察された。CD-1 マウス 3 ヶ月間投与では 10mg/kg/日以上投与群にリンパ系細胞の壊死が認めら
れたため、無毒性量は 3mg/kg/日と推察された。ラット 3 ヶ月間投与では 7.5mg/kg/日以上投与群
に体重の低下と副腎の相対重量の増加が認められたため、無毒性量は 2.5mg/kg/日と推察された。

ラット6ヵ月間及び1年間投与では4mg/kg/日以上投与群に体重増加抑制が認められたため、無毒性量は1mg/kg/日と推察された。イヌ3ヵ月間投与では、10mg/kg/日（最高投与量）投与群に好中球及び血小板数減少が認められたため、無毒性量は5mg/kg/日と推察された。イヌ6ヵ月間投与では、8mg/kg/日（最高投与量）投与群に溶血性貧血等が認められたため、無毒性量は4mg/kg/日と推察された。イヌ1年間投与では、10mg/kg/日（最高投与量）投与群に体重増加抑制及び好中球減少等が認められたため、無毒性量は5mg/kg/日と推察された。また、マウス及びイヌについて免疫毒性に関する追加試験が実施された。マウス免疫毒性試験では、白血球数が最大73%抑制されたが、骨髄細胞数は正常であり、前駆細胞の増殖にも影響はなかった。イヌ免疫毒性試験では、白血球の減少は循環好中球の減少によるものであり、本薬は骨髄幹細胞には影響しないと考えられた。さらに無顆粒球症誘発の可能性については、臨床用量における血漿中濃度が本薬はクロザピンよりも低い（臨床用量の比較で10~20倍以上）こと等の理由から本薬はクロザピンに比して無顆粒球症が起こりにくいと考えられた。

生殖発生毒性試験は、ラット及びウサギを用いて経口投与により実施された。受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、雄ラットの受胎能試験について、22.5mg/kg/日（最高投与量）投与群で交尾成立までの期間延長が認められたことから、無毒性量は7.5mg/kg/日と推察された。また、22.5mg/kg/日（最高投与量）投与群で胎児毒性は認められなかった。雌ラットの受胎能試験について、3mg/kg/日以上投与群に受胎率の低下等が、10mg/kg/日投与群で出生児生存率の低下が認められたため、無毒性量は親動物で1mg/kg/日、胎児で3mg/kg/日と推察された。また排卵への影響に関する試験では、10mg/kg/日（最高投与量）投与群でも本薬による影響と思われる所見は認められなかった。出生前及び出生後の発生並びに母胎の機能に関する試験では、ラットの胎児検査を含む一世代試験について、F₀の1.1mg/kg/日以上投与群に発情周期の乱れ等が、胎児の5mg/kg/日（最高投与量）投与群に発育遅延を示す胎児異常の増加が認められたため、無毒性量はF₀の生殖毒性で0.25mg/kg/日、胎児で1.1mg/kg/日と推察された。また、F₁の生殖毒性及び発育は5mg/kg/日（最高投与量）投与群でも本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかった。胚・胎児発生に関する試験では、ラット器官形成期投与試験について、母動物の4mg/kg/日以上投与群に一般状態の変化等が、胎児の4mg/kg/日以上投与群に生存胎児の体重低下等が認められたため、無毒性量はそれぞれ1mg/kg/日と推察された。また胎児異常（催奇形性）については18mg/kg/日（最高投与量）投与群でも本薬の影響と思われる毒性所見が認められなかった。ウサギを用いた同試験では、母動物の8mg/kg/日以上投与群に体重増加抑制等が、胎児の30mg/kg/日（最高投与量）投与群に胎児体重の低下が認められたため、無毒性量は母動物で2mg/kg/日、胎児で8mg/kg/日と推察された。また胎児異常（催奇形性）については30mg/kg/日（最高投与量）投与群でも本薬の影響と思われる毒性所見が認められなかった。

変異原性試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる染色体異常試験、マウス小核試験、ラット肝細胞を用いる不定期DNA合成試験、マウスリンパ腫細胞を用いる遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスターを用いる *in vivo* 姉妹染色分体交換試験が実施され、いずれの結果も陰性と推察されたため、本薬が生体内で変異原性を発現する

可能性は低いと考えられた。

がん原性試験は、マウス及びラットを用いて実施され、両動物種の雌に血中プロラクチン濃度の上昇に起因すると思われる乳腺腫瘍が認められた。また、マウスの雌には、リンパ肉腫の増加が認められたが、対照群の発現頻度が背景データに比して低かったためと考えられた。

ラットを用いた本薬とジアゼパム及びベンズトロピンとの薬物相互作用試験では、一般症状に相加的な影響が散見されたものの、死亡や重篤な所見は認められなかった。

抗原性試験は、モルモットを用いて実施され、本薬が抗原性を有する可能性は低いと考えられた。

依存性試験は、サル及びラットを用いて実施され、本薬は身体依存性を形成しないと考えられた。

類縁物質に関する試験では、高濃度の不純物含有本薬のラット2週間投与試験について、不純物を添加することにより本薬単独では観察されなかった新規の毒性は認められないと考えられた。また、高濃度の不純物を含有した本薬の細菌を用いる復帰突然変異試験、マウス小核試験は、いずれの結果も陰性と推察された。

審査センターでは、申請者に対し、①最低用量で毒性変化が認められている反復投与毒性試験における無毒性量の設定根拠、②本薬の血液系、生殖器系に関するヒトに対する危険性、③がん原性試験で攻撃性の増加により死亡率が上昇したとあるが、本薬の鎮静作用にもかかわらず攻撃性が増加した理由について説明を求めた。

申請者は、「①無毒性量の設定には、本薬の薬理作用からは予測されない影響、すなわち、マウス及びラットにおける末梢白血球の減少並びにイヌにおける血球減少（溶血性貧血、好中球及び血小板減少、好中球減少）についての所見を最も慎重に考慮し、高プロラクチン血症による影響は、実験動物特異的であるため重要性は低いと判断した。また、統計学的有意差よりも毒性的な意義を重要視した。②血液系に関し、海外における比較的早期の臨床試験では血液関連の副作用の発現に注意を払っていたが、本薬の約80カ国、約35万人の患者に対する使用実績から動物試験における所見は当時ほど意味をなさなくなっている。また、生殖器系に関しては前述のごとく、ヒトでの臨床使用では本薬投与によるプロラクチンの上昇はほとんど認められなかったため、動物と異なり本薬の長期使用がヒトの生殖器に対して影響を及ぼす可能性は低い。③10mg/kg/日以上投与群の雄マウスでみられた攻撃性は用量依存的に増加しているが、その機序は明らかでなく、攻撃性の増加は本薬の血中濃度が最も低下している投与前に頻繁に認められた。」と回答した。

審査センターは、「①マウスでみられた白血球減少だけでなく、ラット、イヌについても毒性所見の判断基準が曖昧である。②無毒性量は毒性試験の結果から判断すべきで、ヒトへの外挿は考察として行うべきであり、①も含め毒性の評価基準を整理する必要がある。③ヒトの精神神経系の副作用で興奮がみられているが、ヒトでの長期投与によりその作用が増強される可能性についての考察が必要である。」との理由からこれらの回答では不十分であると判断し、引き続き専

門協議にて検討することとした。

ホ. 薬理作用に関する資料

1. 薬効を裏付ける試験

本薬はカタレプシーを惹起する用量 (ED_{50} : 39.4 mg/kg, p.o.) より低用量でラット条件回避反応を抑制し (ED_{50} : 4.7 mg/kg, p.o.)、定型抗精神病薬より錐体外路系副作用を起こす可能性は低いとされた。さらにラット四肢反応時間延長やラット水舐め行動の抑制、ラットの咀嚼運動回数に影響を及ぼさなかったこと等から、本薬が非定型抗精神病薬に類似した作用プロファイルを示すとされた。

本薬 (10, 20 mg/kg/day s.c., 21days) により自発活動性腹側被蓋野 (A10) ドパミン細胞数は減少したが、黒質緻密層 (A9) では変化しないこと、*d*-アンフェタミンの A10 及び A9 ドパミン神経細胞に対する抑制作用に対し 100%の拮抗がみられる薬物の用量 (ED_{100}) でみた場合、本薬の作用は A10 に選択性を示したこと (A10: ED_{100} =0.18 mg/kg i.v., A9: ED_{100} =1.0 mg/kg i.v.) 等から、本薬は中脳辺縁系のドパミン神経系に選択的に作用することが示された。

免疫組織化学的試験において、本薬 (5, 10 mg/kg, s.c.) はラット側坐核、外側中隔核及び大脳皮質内側前頭前皮質の Fos 陽性ニューロン数を用量依存的に増加させた。一方、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、その程度は側坐核より低く、低用量では錐体外路系副作用を起こす可能性は低いとされた。

本薬は MK-801 及びフェンサイクリジン (PCP) で誘発したマウス運動量亢進を抑制し (ED_{50} : 0.05 mg/kg i.p., 0.03 mg/kg s.c.), 2.5 mg/kg i.p. で PCP 誘発ラット社会的接触の減少に改善効果が認められ、先行刺激によるラット驚愕反射抑制の PCP による障害を 5, 10 mg/kg i.p. で抑制した。本薬やクロザピンは MK-801 結合部位に結合しないこと及び 5-HT_{2A} 拮抗薬が選択的に PCP 誘発運動量亢進を抑制することから、5-HT_{2A} 受容体を介して MK-801 や PCP 誘発の行動変化に対し効果を発現しているとされた。

本薬 (5, 10 mg/kg, i.p.) は、PCP で惹起したラットのプレパルスインヒビション障害を阻害した。

MK-801 誘発ラット神経毒性は抑制され、その作用強度は本薬>クロザピン>ハロペリドールの順であった。

認知障害について、Morris 型水迷路試験により、本薬は 2.5 mg/kg より低用量ではラットの空間記憶を障害させないこと、及び MK-801、PCP あるいは隔離飼育により誘発されたプレパルスインヒビションの障害を回復させ、認知機能改善作用を持つことが示唆された。また、本薬が内側前頭前皮質において Fos 陽性ニューロン数を増加させること、慢性投与したアカゲザルでの免疫組織化学的試験において、本薬による大脳皮質前頭前野での D₁ 受容体 mRNA レベルの減少が検討された抗精神病薬のうち最小であったこと等から、本薬による認知機能悪化の危険性は、他の抗精神病薬より低い可能性が示唆された。

コンフリクト試験において、本薬 (0.625, 1.25 mg/kg, p.o.) はラットの報酬期反応を減少させ、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、罰反応を増加させ、本薬は抗不安作用を発現することが示唆された。

本薬 (20 mg/kg, p.o.) はマウス強制水泳試験において無動時間を有意に短縮させ、抗うつ作用を有する可能性が示唆された。

2. 作用機序

In vitro 受容体結合試験において、本薬はドパミン D_2 , D_3 , D_4 (Ki: 11, 16, 26 nM)、セロトニン $5-HT_{2A}$, $5-HT_{2B}$, $5-HT_{2C}$, $5-HT_6$ (Ki: 2.5, 11.8, 28.6, 2.5 nM)、ムスカリン M_1 , M_2 , M_3 , M_4 , M_5 (Ki: 1.9, 18, 25, 13, 6 nM)、 α_1 -アドレナリン (Ki: 19 nM) 及びヒスタミン H_1 (Ki: 7 nM) 受容体への親和性を有するが、 D_1 , D_5 (Ki: 31, 51 nM) や $5-HT_3$ 受容体 (Ki: 57 nM) に低親和性であることが示された。これは、 $5-HT_7$ 及び α_2 受容体への親和性が低い点を除き、クロザピンと類似していると説明された。また CHO 細胞において、本薬とクロザピンのムスカリン ($M_1 \sim M_5$) 受容体結合親和性は低かった (Ki: 32~132 nM)。さらに *ex vivo* (s.c.) 試験で、ラット大脳皮質において、本薬は $5-HT_2$ 受容体 (ED_{50} : 0.064 mg/kg)、 D_2 受容体 (ED_{50} : 0.48 mg/kg)、 D_1 、ムスカリン受容体 (ED_{50} : 2.8, 4.7 mg/kg) 及び H_1 受容体に対して親和性を示した (ED_{50} : 0.08 mg/kg)。同様の結果がラット脳組織における *in vivo* 受容体結合試験 (i.p.) においても認められ、本薬は D_1 , D_2 , $5-HT_2$, ムスカリン、 α_1 -受容体に対し拮抗薬として作用することが示された。

行動薬理試験において、本薬は $5-HT$ 、ドパミン、グルタミン及びコリン系と相互作用することが示された。本薬は 5 -ヒドロキシトリプトファン ($5-HTP$) 誘発マウス首振り行動を、アポモルヒネ誘発マウスよじ登り行動を抑制する用量 (ED_{50} : 5 mg/kg, p.o.) より低用量で抑制し (ED_{50} : 2 mg/kg, p.o.)、 D_2 受容体より $5-HT_2$ 受容体により強い活性を示すという受容体結合試験結果並びに生化学的所見と一致するとされた。本薬 (2.5, 3mg/kg, p.o.) はオキシトレモリン誘発振戦に拮抗したことから、*in vivo* で抗コリン作用を持つことが示されたが、比較的高用量を必要としたことから、*in vivo* ではこれらの受容体を $5HT > DA > ACh$ の順序で遮断するものと説明された。

β_1 及び β_2 アドレナリン受容体、 $GABA_A$ 受容体、ベンゾジアゼピン受容体、アデノシン、 CCK_A 及び CCK_B 、AMPA、カイニン酸、NMDA、 H_2 、 NK_1 及び NK_2 、ニューロペプチド Y、ニューロテンシン、 μ 、 δ_1 及び κ 、プリン及び σ 受容体、カルシウム (L 及び N)、クロライド、カリウム及びナトリウムチャネル結合部位、コリン取り込み、 $GABA$ 取り込み、ドパミントランスポーター結合部位、アセチルコリンエステラーゼ、コリンアセチルトランスフェラーゼ、 MAO_A 及び MAO_B 等の酵素活性等に対して $1 \mu M$ で影響を及ぼさず、本薬は上記神経伝達物質受容体、取り込み部位、トランスポーターあるいは酵素を介して作用を発現する可能性は低いと説明された。

本薬 (3, 10 mg/kg, s.c.) 及びクロザピン (10 mg/kg, s.c.) はラット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 (NA) レベルを有意に増加させたが、ハロペリドールは変化させなかった。また、本薬は細胞外 $5-HT$ 濃度を変化させなかった。

In vivo 神経化学的検討において、本薬 (0.3~30 mg/kg, i.p.) はラット線条体及び側坐核にお

けるドパミン代謝物 3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸 (DOPAC) 及びホモバニリン酸 (HVA) の濃度を用量依存的に上昇させ、*in vivo* でドパミン自己受容体を遮断することが示唆された。また、本薬 (1~10 mg/kg, i.p.) がドパミン神経終末に存在する自己受容体を遮断すること、3 及び 10 mg/kg i.p. で細胞体・樹状突起のドパミン自己受容体を遮断すること、*in vivo* でドパミン D_1 及び D_2 受容体と相互作用をすることが示唆された。

本薬 (i.p.) はキパジン誘発コルチコステロン濃度上昇をペルゴリド誘発濃度上昇よりも強く抑制し、 D_2 及び $5-HT_2$ 受容体の双方を遮断するが、*in vivo* では $5-HT_2$ 受容体をより強く遮断することが示唆された。

本薬 (0.1~10 mg/kg, i.p.) 処置により、ラット線条体の組織内 ACh 濃度が低下したのに対し、海馬の ACh 濃度には変化は認められなかったことから、本薬は線条体の D_2 あるいはムスカリン受容体を遮断することが示唆された。また、本薬は高用量 (10 及び 30 mg/kg, i.p.) でラット視床下部において α_1 受容体を遮断することが示された。

In vivo ファンクションアッセイにおいて、 $5-HT_2$ 及びムスカリン M_1 、 M_3 受容体サブタイプ等のフォスファチジルイノシトール (PI) 結合型受容体に対して、本薬は拮抗薬として作用することが示された。

本薬 (3 mg/kg, i.p.) は 0.5、1 及び 2 時間にラット線条体 DOPAC 濃度を上昇させ、その作用は 4 時間後までに消失した。同様に、オランザピンによる $[^3H]$ ピレンゼピン及び $[^3H]$ ケタンセリンの *ex vivo* 結合に対する阻害作用は、0.5 時間でピークに達し、2 時間持続し、4 時間後には消失した。

ラットにおいて、本薬 (s.c.) は d-アンフェタミン弁別よりも $5-HT_{2A/2C}$ 作動薬である DOI 弁別を選択的に抑制し、本薬は *in vivo* ではドパミン受容体よりも $5-HT_{2A/2C}$ 受容体を選択的に遮断することが示された。また、本薬は弁別刺激となりうることが示され、この弁別刺激はクロザピンに般化するとされた。ラットにおいて、本薬 (5 mg/kg, i.p.) はクロザピンと類似した弁別刺激特性を持つことが示された。

3. 代謝物及び分解産物の薬理活性

受容体結合試験において、ヒトの主代謝物である 10-N-グルクロン酸抱合体 (M11、10 μ M) は D_1 、 D_2 、 $5-HT_2$ 、ムスカリン、 α_1 、 α_2 、 β 、 H_1 、ベンゾジアゼピン及び $GABA_A$ 受容体へ親和性を示さなかった。さらに、他の代謝物や分解産物の親和性も本薬以下であった。4'-N-デスメチル体 (M6) 及び 2-ヒドロキシメチル体 (M1) は本薬と同様に、 D_1 、 D_2 、 $5-HT_2$ 、ムスカリン、 α_1 、 α_2 及び H_1 受容体に対し、本薬とほぼ同程度の親和性を示した。

M6、4'-N-オキシド体 (M5) 及び M1、並びに分解産物 はアポモルヒネ誘発マウスよじのぼり行動を抑制したが、その活性はオランザピンより低かった。

M6 (6.25~25 mg/kg, i.p.) はコカイン誘発ラット運動量増加に有意な影響を与えなかった。M5、M6 及び はラット条件回避反応に影響を及ぼさなかった。一方、M6 は用量依存的にリスザルの条件回避反応を抑制したが、その効力は弱く、本薬と同程度の作用を示すには 30

倍以上の用量を必要とした。

従って、代謝物あるいは分解産物が親化合物の薬効／一般薬理作用に寄与している程度は少ないとされた。

4. 一般薬理作用

1日当たりの推定臨床用量 10 mg (0.2 mg/kg) の 1.5～50 倍に相当する用量で試験がなされた。

本薬は 1 mg/kg p.o.以上の用量で軽度の鎮静、ヘキサバルビタール睡眠時間延長、筋協調運動抑制及び脳波の徐波化を起こし、体温低下、軽度の鎮痛作用及び受動回避反応の保持の抑制も示し、他の抗精神病薬と同様に、10 mg/kg p.o.で電撃痙攣誘発閾値を低下させ、本薬が他の神経遮断薬と同様に中枢神経系に対し抑制作用を持つことが示唆された。0.3 mg/kg p.o.以上の用量で、ラットにおけるプロラクチン濃度が上昇した。麻酔ネコへ 0.1 mg/kg/min 以上の 60 分間点滴静注あるいは無麻酔 SHR へ 1 mg/kg i.p.により血圧低下作用が認められた。血圧低下作用に関する検討より、 α_1 あるいは 5-HT 受容体拮抗に起因することが示唆された。

本薬 3、10 mg/kg p.o.により、マウス腸管炭末輸送の遅延が見られた。

生理食塩水負荷ラットでは、本薬 2.5 及び 5 mg/kg p.o.でカリウムの尿中排泄を増加させ、5 mg/kg p.o.ではナトリウム排泄をわずかに減少させた。血清中カリウムのクリアランスは上昇した。カリウム排泄の増加は他の電解質排泄の変化やアルドステロン濃度の変化を伴っていなかった。その他、問題となるような作用は認められていない。

一般薬理試験で観察された変化は臨床用量と比べてやや高用量で認められたものであった。これらの変化の多くは他の抗精神病薬で知られているものであり、薬効薬理試験で証明された薬理活性に起因すると説明された。したがって一般薬理試験結果からは、特に問題となるような副作用は示されなかった。

審査センターでは、以下の点について回答を求めた。

本薬の精神分裂病諸症状に対する有効性並びに低い錐体外路系副作用発現頻度に関する想定作用機序が示されているが、1日当たりの推定臨床用量より高用量が用いられていること、治癒試験による検討でないことを踏まえ、これら想定作用機序の臨床効果への寄与について説明を求めた。

治癒試験を行わなかった理由について、精神分裂病症状を直接表す動物モデルは存在しないことから、真の治癒試験を行うことは難しいが、条件回避行動等のモデルから推定は可能であると説明された。

臨床用量と動物における用量について、本薬 10 mg の単回投与で、健康な被験者では線条体 D_2 受容体の 60～70%が占有され、抗精神病効果を引き起こす各種神経遮断薬を用いたときのドパミン受容体占有率と一致するとされた。本薬はラットでは 1～5 mg/kg の s.c.、i.p.あるいは p.o.で D_2 受容体の 60～80%が遮断され、これが治療用量域に相当するものと説明された。従って、 D_2 受容体と同程度に受容体を遮断するものについて、*in vivo* では作用が認められていないことか

ら、臨床では影響を与えないものと説明された。また、行動薬理試験における ED_{50} 値あるいは最小有効用量は、げっ歯類における治療用量域内あるいはそれ以下であり、錐体外路症状については治療用量域より高用量を要すると説明された。

本薬が広範なスペクトラムの受容体選択性を示すことが類薬との比較において臨床効果及び副作用とどのように関連すると想定されるのか説明を求めた。

本薬は D_2 、 D_3 、 D_4 、 $5-HT_{2A}$ 、 $5-HT_{2B}$ 、 $5-HT_{2C}$ 、 $5-HT_6$ 、 α_1 及び H_1 受容体に親和性を有する。 H_1 受容体拮抗作用により、投与初期にみられる一過性の鎮静及び体重増加に関連すると考察された。 α_1 受容体結合については起立性低血圧、 $5-HT_{2C}$ 受容体については体重増加と関連すると説明された。

さらに、本薬のグルタミン酸神経に対する作用について、生化学的特性について説明を求めた。

イオンチャネル型グルタミン酸受容体に対する直接作用がないこと、ラット大脳皮質膜における MK-801 の結合を阻害しないことから、NMDA 拮抗薬誘発効果に対するオランザピンの拮抗作用は、グルタミン酸受容体以外の受容体との相互作用を介して発現する可能性があるとして説明された。行動薬理的検討結果から、NMDA 受容体を介する各種行動障害に抗精神病薬が間接的な効果を発現するには、 $5-HT_{2A}$ 受容体阻害は必要であるが、 α_1 拮抗薬やムスカリン拮抗薬は NMDA 拮抗薬による神経毒性やプレパルスインヒビション障害を改善させることから、NMDA 拮抗薬で誘発される行動傷害におけるオランザピンの作用の一部には、 α_1 遮断作用及び *in vivo* における抗コリン作用も関与している可能性があるとして説明された。

本薬のムスカリン受容体に対する親和性あるいは阻害作用について、各実験成績を総合的に評価してコメントするよう求めた。

インタクトセルを用いた *in vitro* 結合試験で観察されたムスカリン受容体に対する弱い親和性は、*in vitro* ファンクションアッセイ、動物試験における観察結果と一致すると説明され、有効性と有害作用に大きな影響を与えないと考察された。

審査センターでは、これらの回答について了承できるものと判断した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

薬物動態の検討には、非標識体、 ^{14}C 標識体が用いられ、標識体の放射化学的純度は 99.2% であった。

(1) 動物における成績

^{14}C -オランザピン単回経口投与時のオランザピン及び放射活性物質の薬物動態は、マウス (15mg/kg)、ラット (8mg/kg)、イヌ (5mg/kg) 及びサル (5mg/kg) において検討された。オランザピンの T_{max} は 0.5~3.3 時間、この時点の放射活性物質に対するオランザピン濃度は 8~40% であり、血漿中消失半減期は、放射活性物質及びオランザピンについて約 5~30 時間及び約 3~9 時間であった。ラットでは、放射活性物質の吸収率が 78.9% であるのに対し、オランザピンのバイ

オアベイラビリティは47.3%であり、肝門脈及び後大静脈中濃度の検討から肝における初回通過効果及び胆汁排泄が示唆された。

マウス、ラット及びイヌにトキシコキネティクス試験として、それぞれオランザピン 3~20mg/kg を 15 カ月、0.25~8mg/kg を 18 カ月及び 2~10mg/kg を 12 カ月にわたり反復経口投与し、種々の時期に血漿中オランザピン濃度を測定したとき、いずれの動物種及び用量においても、血漿中オランザピン濃度に蓄積傾向及び雌雄差はないとされた(マウス 20mg/kg 群のみ高死亡率のため性差について結論できないとされた)。ラットに ^{14}C -オランザピン 8mg/kg を 21 日間反復投与したとき、放射活性物質の血球への移行が認められ、未変化体よりも半減期の長い代謝物の蓄積によるとされた。

ラットに ^{14}C -オランザピン 8mg/kg を単回又は 21 日間反復経口投与したとき、大部分の組織において投与 2 時間で放射能濃度は最高値を示し、肝臓、空腸、腎臓、肺、脾臓、ハーダー腺、下垂体、骨髄、副腎及び顎下腺において高濃度の放射活性物質が検出され、各組織からの消失は、24 時間を境とする 2 相性を示すとされた。また、21 日間の反復投与において、各組織中の放射活性物質濃度は投与期間中上昇し続けた。甲状腺では、最終投与 168 時間においても高濃度の放射活性物質が認められ、消失半減期は最も長かったが、一連の毒性試験において組織学的変化及び腫瘍発生は認められなかったとされた。妊娠ラットに ^{14}C -オランザピン 18mg/kg を経口投与したとき、胎児中の放射活性物質量は投与量の 0.04% 以下であった。

オランザピンの *in vitro* 血漿蛋白結合率 (10、100、1,000ng/mL) は、マウス、ラット、イヌ、アカゲザル及びバニクイザルでそれぞれ 76.8、87.8、74.9、83.1 及び 60.7% (平均値) であり、放射活性物質の血漿：血球分配比率は、ラットでは 1:1.8 及び 1:1.3 (25 及び 2,000ng/mL)、イヌでは 1.7:1 及び 1.5:1 (70 及び 300ng/mL) であった。

オランザピンはマウス、ラット、イヌ及びサル各動物種のいずれにおいても広範に代謝され、各動物種で種々の代謝物が生成された。マウス、ラット及びイヌでは、オランザピンは主として芳香環水酸化、2-メチル基酸化、チオール抱合化 (グルタチオン抱合化等)、N-脱メチル化及び 4'-N-酸化等により代謝され、サルでは、尿中に未変化体は検出されず主代謝経路は 4'-N-酸化及び 2-メチル基酸化であるとされた。ヒトにおける主代謝物である 10-N-グルクロン酸抱合体は、イヌで極わずかに検出されたが、他の動物種では認められなかった。マウス、ラット及びイヌにオランザピンを反復経口投与したとき、これら動物種において肝薬物代謝酵素に顕著な影響は認められなかったとされた。

^{14}C -オランザピンをマウス (15mg/kg、経口)、ラット (1~16mg/kg、経口及び静脈内)、イヌ (5mg/kg、経口及び静脈内) に投与後 120 又は 168 時間以内に回収された放射活性物質は、尿及び糞中について、マウスで 31.9% 及び 64.3%、ラットで 20.0~28.8% 及び 60.8~83.3%、イヌで 38.4 及び 45.6% (経口) 並びに 39.7% 及び 37.4% (静脈内) であり、これらの動物種における主排泄経路は糞であったが、サルに 5mg/kg を経口投与したとき、54.6% が尿中に、28.5% が糞中に排泄された。また、ラットへの ^{14}C -オランザピン 21 日間反復経口投与における放射活性物質の排泄挙動は単回投与時と類似していたとされた。 ^{14}C -オランザピン経口投与時の胆汁排泄量及び経口又は静

脈内投与時の尿中排泄量の検討より、ラットでは糞中の放射活性物質の多くは胆汁排泄に由来し、また、胆汁及び尿中より検出された合計35%が消化管から再吸収され、腸肝循環を受けるとされた。

授乳期のラットに ^{14}C -オランザピン 5mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は1及び24時間後では血漿中濃度と同程度であったが6時間では3倍程度高かったとされた。

(2) ヒトにおける成績

オランザピンの薬物動態は、日本において、健康成人及び精神分裂病患者を対象に、外国において、健康成人、健康高齢者、精神分裂病患者、肝及び腎機能低下者を対象に検討された。

日本人健康成人男性を対象にオランザピン 5mg を単回経口投与し、4群、2 ウェイクロスオーバーオープン試験により、食事及び喫煙の影響並びに錠剤とカプセル剤の生物学的同等性について検討がなされた。オランザピン錠は、空腹時投与において約5時間で C_{\max} (10.5~13.1ng/mL) に達した後、半減期 27.6~28.5 時間で消失した。薬物動態に食事の影響は認められず、錠剤とカプセル剤は生物学的に同等であるとされた。また、喫煙はクリアランスを約35%増大させ薬物動態に影響を及ぼす因子であるとされた。オランザピンカプセル 1、2.5 及び 4mg を1日1回3日間反復経口投与したとき、反復投与後の C_{\max} は初回投与時と比較して増加した。日本人患者を対象とした後期第II相継続長期投与試験、難治性試験及び高齢者試験の被験者のうち、113名より得た415の定常状態血漿中濃度について母集団薬物動態解析を行った結果、日本人分裂病患者において、クリアランス (CL/F) に影響を与える要因として喫煙及び性別が示唆された。

外国人健康成人男女にオランザピン錠又はカプセルを単回経口投与したとき、検討した投与量範囲 (5~15mg) で薬物動態は線形であり、10mg の1日1回8日間反復経口投与において、血漿中オランザピン濃度は約1週間で定常状態に達するとされた。外国で実施された後期第II及びIII相4試験の被験者のうち、1,711名より得た5,287の定常状態血漿中濃度を用いて4試験併合及び各試験毎の母集団薬物動態解析を行った結果、クリアランス (CL/F) 及び分布容積 (V_{dss}/F) に対する喫煙及び性別の影響が確認された。外国人健康高齢者 (65歳以上) 及び健康成人を対象にオランザピンカプセル (2.5、5、7.5、10mg) をクロスオーバー法にて単回経口投与したとき、健康高齢者ではクリアランスの低下及び半減期の延長が認められた。健康高齢者に5mgを1日1回14日間反復経口投与したとき、血漿中オランザピン濃度は投与7日目に定常状態に達し、単回投与時の3倍であり、これは健康成人への反復投与の結果と同様であったが、健康高齢者では消失半減期は健康成人に比し延長していた。

オランザピンのヒトにおける血漿タンパク結合率 (*in vitro*, 7.4~1,141ng/mL) は約93%であり、特にアルブミンに対して高い結合率を示し、検討した範囲では濃度による影響を受けなかったとされた。授乳中の女性にオランザピン錠を単回 (5、10mg) 及び1日1回8日間反復 (5mg) 経口投与したとき、オランザピンは母乳中に移行し、血漿に対する母乳中濃度比は用法・用量に関係なく約0.46とほぼ一定であり、反復投与時の母乳移行率は約1.8%であるとされた。10mg錠単回投与時の脳内分布をPETを用い検討した結果、投与7時間後のセロトニン受容体占有率は (74

～92%)であり、D₂受容体占有率(59～63%)と比較して高かった。以上の分布に関する検討は海外において実施された。

日本人精神分裂病患者にオランザピン錠を反復経口投与(5～15mg)したとき、定常状態における血漿及び尿中には、未変化体の他に主代謝物として10-N-グルクロン酸抱合体、4'-N-デスメチル体、4'-N-オキシド体等が検出された。外国人成人男性を対象に¹⁴C-オランザピン12.5mgを投与したとき、投与量の57%が尿中に、30%が糞中に排泄され、尿中に排泄された未変化体は約7%であった。ヒト肝ミクロソーム及び発現系を用いた代謝試験より、2-ヒドロキシメチル体、4'-N-デスメチル体と7-N-ヒドロキシ体及び4'-N-オキシド体の生成には、それぞれCYP2D6、CYP1A2及びフラビンモノオキシゲナーゼ系(FMO)が関与し、UDP-グルクロン酸転移酵素の関与も示唆された。各P450分子種に対するオランザピンのK_i値はCYP1A2で36μM、CYP2D6で89μMであった。

米国において、日本人、白人及び中国人を対象に薬物動態を検討し、薬物動態は線形性を示し(2.5mg～15mg)、また、これらの人種における薬物動態は類似しているとされた。クレアチニンクリアランス(CCR)を基に3群に分類した被験者におけるオランザピンカプセル5mg単回経口投与時の薬物動態及び高度な腎機能障害者(CCR<10mL/min/1.73m²)における血液透析の影響を検討した結果、また、肝機能低下者への単回経口投与時(2.5、5及び7.5mg)の薬物動態を検討した結果、腎及び肝機能低下者ではオランザピンの薬物動態に大きな影響は認められなかったとされた。

薬物相互作用は外国人健康成人を対象にリチウム、ピペリデン、ジアゼパム、イミプラミン、ワルファリン、テオフィリン、フルボキサミン、フルオキサチン、エタノール、カルバマゼピン、制酸剤、活性炭及びシメチジンの単回あるいは反復投与とオランザピンの反復投与(2.5～12.5mg)により検討され、併用禁忌となる薬物相互作用は認められなかったとされた。フルボキサミン併用(50mg1日1回11日間反復投与)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上昇し、カルバマゼピン併用(200mg1日2回18日間反復投与)により、オランザピンのC_{max}、AUC及び消失半減期の有意な低下が認められ、薬物相互作用の機序はそれぞれCYP1A2の阻害及び誘導に基づくと考えられた。

審査センターでは、主として以下の点について検討を行った。

本薬のクリアランスに及ぼす喫煙、性別及び年齢の影響に関して、日本人において、これら要因を1つあるいは2つ以上有する場合に、薬物動態パラメータがどの程度変化するのか、また、副作用の発現頻度及び重篤度に差があるのかについてデータを示して説明するよう求めた。申請者より、オランザピンのクリアランスについて、ヒトにおける一次代謝に関わる酵素及び代謝物は、UDP-グルクロン酸転移酵素系(10-N-グルクロン酸抱合体、4'-N-グルクロン酸抱合体)、FMO(4'-N-オキシド体)、CYP1A2(4'-N-デスメチル体)及びCYP2D6(2-ヒドロキシメチル体)等多岐にわたり、一つの代謝経路に関与する代謝酵素の誘導又は阻害反応がオランザピンの薬物動態に大きな影響を与える可能性は少ないと考える旨回答され、推定代謝経路の詳細が資料

追記された。喫煙、性別及び年齢がクリアランスに及ぼす影響に関して、健康成人を対象に日本及び外国で実施された標準的薬物動態試験において、喫煙によるクリアランスの上昇及び加齢によるクリアランスの低下が認められ、また、精神分裂病患者を対象とした母集団薬物動態試験において、日本で実施した3試験を併合した解析（被験者 113 名、血中濃度 415 測定値）では、クリアランスに対する喫煙及び性別の影響が、外国人患者を対象とした解析（被験者 118 名、血中濃度 1,319 測定値）において女性でのクリアランスの低下が、外国人患者を対象とした解析（被験者 1,336 名、血中濃度 2,756 測定値）において喫煙及び性差の影響が、さらに、外国健康成人を対象とした単回投与試験の結果（薬物動態データベース：被験者 193 名、血中濃度 505 測定値）を用いた解析でも同様な結果が示唆されたと回答された。また、日本人患者を対象とした3試験及び外国患者を対象として喫煙及び性差を検討した試験を併合して解析した結果、クリアランス低下要因を複数有する群「女性・非喫煙者」のクリアランスの平均値は、外国人において 13.7L/hr であり、全外国人患者の平均値（20.3L/hr）より低かったと回答された。クリアランスを低下させる要因を1つ以上有する日本人症例における薬物動態パラメータの変化及び副作用の発現頻度については、5%以上発現した副作用及び臨床検査値異常の発現頻度が提示され、クリアランスを低下する要因を併せ持つ「女性・非喫煙者」と持たない「男性・喫煙者」との間で、特に発現頻度に差を認めなかったと回答された。審査センターでは、さらに、本回答について、血液学的検査値異常（白血球数、好中球数等）については、「女性・非喫煙者」の発現頻度が「男性・喫煙者」と比較して高いことを指摘したところ、クリアランス低下要因と血液学的検査値異常について、好中球減少の発現率は「女性・非喫煙者」が有意（ $p < 0.005$ ）に高かったことが示された。しかし、好中球減少、白血球減少及びヘモグロビン減少について、母集団薬物動態解析の結果より推定されたクリアランス値との関連性について検討したところ明確な相関性は認められなかったとされた。さらに、別の低下因子の組み合わせである年齢・喫煙及び性別・年齢における副作用発現頻度及び中等度以上の有害事象の比較等の検討により、喫煙、性別及び年齢はクリアランス低下要因と考えられるが、これら要因を臨床上の安全性の予測因子とすることは妥当ではないと考え、クリアランスを低下させる要因を持つ患者への添付文書の記載については、申請当初は「用法・用量に関連する使用上の注意」として記載していたものを「慎重投与」の項に移行するとの回答が提出された。なお、国内で実施された臨床試験において、喫煙状況は高齢者試験（：高齢者 41 例、非高齢者 48 例）のみでしか調査されていないことから、日本人におけるクリアランス低下要因を2つ以上併せ持つ患者に対する安全性の評価は不十分であると考えている。

オランザピンの薬物動態への影響が認められた薬物相互作用試験成績の添付文書等への反映について検討するよう求めたところ、フルボキサミン併用時には CYP1A2 の阻害、また、カルバマゼピン併用時には CYP1A2 の誘導に基づく薬物動態学的薬物相互作用が認められた旨が添付文書（案）の相互作用欄に記載され、血中濃度推移及び薬物動態パラメータに関する図表を資料 に追加すると回答された。また、オメプラゾール及びリファンピシンの相互作用試験は実施していないが、CYP1A2 を誘導するとの文献及び塩酸シプロフロキサシンの併用によりオラ

ンザピンの血中濃度が上昇したとの報告に基づき、これらの薬物との併用についても添付文書に反映すると回答された。

分布に関して、反復投与時に骨髄やリンパ節に比較的蓄積しやすいと考えられること及び甲状腺に高濃度に分布し消失が遅い点について、安全性の観点から説明するよう求めた。申請者より、放射活性物質の血球移行が示唆され、白血球の挙動に何らかの影響を及ぼす可能性があるが、マウス免疫毒性試験や血球減少を示したイヌの再投与試験では、外因性抗原に対する反応や細胞増殖といった細胞や骨髄の機能にはほとんど影響は認められていないこと、また、患者においても血球への滞留や蓄積及びそれを示唆するような臨床所見も認められていないことが回答された。反復投与後の甲状腺からの放射活性物質の消失半減期は最も長かったが、一連の毒性試験において最長2年間までにわたり反復投与しても、甲状腺に組織学的変化も腫瘍発生も認められなかった。従って、これら所見に関連する安全性の危惧はないと考えたと回答された（二項参照）。

審査センターでは、本薬のクリアランスに及ぼす喫煙、性別及び年齢の影響についての添付文書（案）の記載（使用上の注意及び薬物動態の項における記載等）について、また、日本で実施された臨床試験において、クリアランスを低下させる要因を併せ持つ患者では血液学的検査値異常（白血球数、好中球数等）の発現率が高い傾向が認められていること及び分布試験成績からみて、これら本薬に対する薬物動態学的感受性が高い可能性のある患者の安全性については市販後に重点的に調査する必要があると考えているが、この点について専門協議における検討が必要と考える。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

<提出された臨床試験成績の概略>

（本資料では、臨床検査値の異常については試験治療下発現検査値異常値（TELA）で示されている。）

(1) 第I相試験

第I相試験（単回及び連続投与）が、健康成人を対象に、プラセボ及びハロペリドールを対照とした単盲検法により実施された。

単回投与試験では、本剤0.5、1、2、4、6mgが各2～5例（延べ32例）に投与され、自覚症状として眠気、頭がぼんやりする、めまい、頭重感等の中枢神経症状及び倦怠感、脱力感、疲労が認められた。症状等の程度、発現例数はいずれも用量の増加に伴い増大した。理学的所見では、本剤4、6mg投与例（各1例）で投与3～4時間後に対症療法を必要とする起立性低血圧が認められた。臨床検査値は3例で4件のCPK上昇が認められた。内分泌検査においてはプロラクチンの上昇が用量の増加に伴って認められたが、投与24時間後にはほぼ前値に復した。

反復投与試験では、プラセボ及び本剤（1、2.5、4mg/l）が各4～5例（延べ20例）に1H1回朝食後、3日間連続投与が行われた。4mg投与群において、5例中2例に低血圧を伴う立ちく

らみが見られたため、2回目の服薬前に投与を中止した。1、2.5mg 投与例では問題は見られなかった。臨床検査値は、1mg 投与群で1例、4mg 投与群で2例、プラセボ投与群で1例、肝機能検査値異常が認められた。内分泌検査ではプロラクチンの上昇が認められた。

(2) 初期第Ⅱ相試験

初期第Ⅱ相試験（オープン試験）は、本剤の効果発現時期、改善症状、おおよその至適用量、及び安全性を検討する目的で、ICD-9（参考としてDSM-Ⅲ-R）を診断基準として、入院中の精神分裂病患者を対象に行われた。1mg 又は2.5mg/日より開始し、最高12.5mg/日までの範囲で8週間投与とし、用量は適宜増減可能とした。他の抗精神病薬は試験結果に影響を与えらるるので原則として併用しないこととした。81例に本剤が投与され、平均年齢41.6歳、平均発症年齢24.0歳、平均罹病期間18.1年、今回の症状発現から現在までの平均期間7.5年、今回の発現症状に対する治療期間は平均5.8年であり、試験開始時の状態像は、興奮状態4例、昏迷状態4例、幻覚・妄想が前景19例、妄想が前景7例、自発性欠如、感情鈍麻が前景Ⅰ（新鮮な破瓜型）7例、自発性欠如、感情鈍麻が前景Ⅱ（慢性経過、症状固定）36例、神経症様状態が前景3例、うつ状態が前景1例であり、ICD-9による分類では、破瓜型54例、緊張型4例、妄想型18例、その他5例であった。中止例は7例あり、中止理由の内訳は症状悪化3例、他の疾患を併発1例、患者又は代理人の申し出1例、治験担当医師の判断2例であった。

最終全般改善度（中等度改善以上）は59.3%（48/81）で、BPRS（Brief Psychiatry Rating Scale）合計点及びすべてのクラスター別合計点で、ベースラインから最終観察時までの変化量において統計学的に有意な改善が認められた。本剤の平均最頻用量は9.4mg±3.6mg/日で、最も多くの患者で用いられた最頻用量は、12.5mg/日（42.0%）であった。患者の92.6%は8週以上投与された。

有害事象のために投与中止した症例は4例あり、その内容は尿路感染・発熱1例、興奮3例であった。その他の有害事象は体重増加（17.3%）、体重減少（8.6%）、倦怠感（7.4%）、錐体外路症状（6.2%）、不眠（24.7%）、興奮（14.8%）、眠気（14.8%）、不安（12.3%）であった。重篤な有害事象は3例に認められ、投与中止6ヵ月後に自殺した1例、過量投与が1例、尿路感染症と発熱を呈した1例であった。最終観察時に認められた発現率10%以上の試験治療下発現臨床検査値異常は、総蛋白減少（15.4%、10/65）、ヘモグロビン減少（12.7%、8/63）、クレアチニン減少（11.8%、8/68）、ヘマトクリット減少（11.1%、7/63）、プロラクチン高値（24.3%、9/37）、トリグリセリド高値（20.4%、11/54）、 α_2 グロブリン高値（11.5%、6/52）、GPT高値（13.0%、9/69）であった。なお第Ⅰ相で認められた起立性低血圧は本試験では認められなかった。理学所見では、10%以上の体重増加が7.6%（6例）、10%以上の体重減少が1.3%（1例）に認められた。

(3) 後期第Ⅱ相試験

後期第Ⅱ相試験（オープン試験）は、本剤の精神分裂病に対する有効性、安全性、至適用量、ハロペリドールとの臨床力価の比較のために、ICD-10（参考としてDSM-Ⅲ-R）を診断基準として、入院中の精神分裂病患者を対象に行われた。前治療薬のない場合は2.5mg/日、ある場合は

5mg/日より開始し、最高 15mg/日までの範囲で 8 週間投与とし、用量は適宜増減可能とした。患者の平均年齢は 40.8 歳で、発症年齢の平均値は 26.9 歳であり、罹病期間の平均値は 14.3 年、今回の発現から治験開始までの平均期間 6.0 年、今回の発現症状に対する治療期間は平均 5.1 年であった。ICD-10 分類による精神病歴・状態像は、妄想型 49 例 (31.4%)、破瓜型 60 例 (38.5%)、緊張型 4 例 (2.6%)、鑑別不能型 9 例 (5.8%)、分裂病後抑うつ 2 例 (1.3%)、残遺型 27 例 (17.3%)、単純型 2 例 (1.3%)、精神分裂病、特定不能のもの 3 例 (1.9%) であり、試験開始時の状態像は興奮状態 6 例 (3.8%)、昏迷状態 5 例 (3.2%)、幻覚・妄想が前景 53 例 (34.0%)、妄想が前景 14 例 (9.0%)、自発性欠如、感情鈍麻が前景 I (新鮮な破瓜型) 9 例 (5.8%)、自発性欠如、感情鈍麻が前景 II (慢性経過、症状固定) 62 例 (39.7%)、神経様状態が前景 3 例 (1.9%)、うつ状態が前景 3 例 (1.9%)、その他 1 例 (0.6%) であった。

159 例に本剤が投与され、8 週間の投与が完了したのは 133 例、中止例は 26 例、除外例 3 例であった。中止理由の内訳は、症状悪化 11 例、有害事象 3 例、他の疾患を併発 1 例、患者又は代理人の申し出 5 例、追跡不能 1 例、治験担当医師の判断 5 例であった。最終全般改善度 (中等度改善以上) は 58.3% (91/156) で、軽度改善以上は 79.5% (124/156) に認められた。BPRS 合計点及びすべてのクラスター別合計点で統計学的に有意な改善が認められた。各クラスター毎のベースラインから最終観察時までの平均変化量は、不安-抑うつクラスターは -2.47、欲動性低下クラスターは -3.18、興奮クラスターは -1.39、思考障害クラスターは -2.46、敵意-疑惑クラスターは -1.01 であった。PANSS (陽性及び陰性症状評価尺度) 評点におけるベースラインから最終観察時までの平均変化量は、陽性症状尺度合計点 -4.35、陰性症状尺度合計点 -5.17、総合精神病理尺度合計点 -8.63 であった。本剤の平均最頻用量は 11.6mg±3.8mg/日、最も多くの患者で用いられた最頻用量は、15.0mg/日 (45.5%) であった。用量-反応関係の検討では、対象患者の 69.5% が反応 (全般改善度で中等度改善以上) し、これらの患者の 50% は 10mg/日 (又はそれ以下) の用量で反応した。

有害事象のために試験を中止したのは 4 例あり、肝機能値異常の 2 例、外傷性腹腔内出血の 1 例、CPK 上昇の 1 例であった。重篤な有害事象は、排尿障害 1 件、不安のための入院 1 件、偶発過量投与 1 件、治験薬投与終了 8 ヶ月後の自殺 1 件であり、自殺例においては治験薬との因果関係は否定されている。その他の有害事象は、全身症状の主なものでは、倦怠感 (10.9%)、体重増加 (9.6%)、めまい (9.0%) であり、循環器症状の主なものでは、立ちくらみ (5.8%)、血圧低下 (5.1%)、動悸 (3.8%)、起立性低血圧 (3.2%) 等であり、錐体外路症状の主なものでは振戦 (10.9%)、アカシジア (6.4%)、筋強剛 (3.8%) 等であり、消化器症状の主なものでは、口渇 (10.9%)、便秘 (9.6%)、胃不快感 (3.2%)、悪心 (2.6%)、嘔吐 (2.6%) 等であり、精神神経症状の主なものでは不眠 (19.9%)、眠気 (13.5%)、興奮 (8.3%)、頭重感 (7.7%)、不安 (5.8%) であった。

試験治療下発現臨床検査値異常は、赤血球数低下 (3.9%、5/128)、ヘモグロビン低下 (6.1%、7/115)、ヘマトクリット低下 (9.0%、11/122)、白血球数低下 (4.2%、6/144)、好中球数低下 (8.9%、12/135)、GOT 高値 (6.1%、9/148)、GPT 高値 (16.7%、21/126)、 γ -GTP 高値 (7.2%、

10/139)、総ビリルビン高値(2.9%、4/136)、CPK高値(7.8%、8/103)、総蛋白低値(9.8%、12/122)、総コレステロール高値(9.4%、12/128)、トリグリセリド高値(18.3%、21/115)、BUN低値(7.1%、9/127)、クレアチニン低値(3.7%、5/134)等であった。ベースラインから10%以上の体重増加は4.9%(7/142)に認められた。

(4) 第Ⅲ相比較試験(301E試験)

第Ⅲ相比較試験は、ハロペリドールを対照薬とし二重盲検法で行われた。対象は、ICD-10 研究用診断基準でF20に属する患者で、参考としてDSM-IV分類も用いられた。投与方法は、オランザピン群は初回投与量5mgより開始し、漸増法により1日最高15mgまでの範囲で適宜増減可能とした。ハロペリドール投与群は、初回投与量4mgより開始し、漸増法により1日最高12mgまでの範囲で適宜増減可能とした。投与開始方法は、前治療薬のない場合は直ちに治験薬の投与を開始し、前治療抗精神病薬はすべて治験薬の単独投与に切り替えることとした。ハロペリドール投与していた場合は、2週間以上のウォッシュアウトをおいて、必要ならば他の抗精神病薬を使用可能とした。前治療薬として抗精神病薬が高用量又は多剤併用されている場合は、処方単純化及びハロペリドール換算12mgまでの減量を行った後に、治験薬の単独投与に切り替えた。観察期間は8週間とした。

治験薬が投与された182例中、投与が完了したのはオランザピン群80.6%(75/93)、ハロペリドール群66.3%(59/89)であり、投与完了した患者の割合はオランザピン群の方が高かった。治験薬が投与された182例中8例がハロペリドールのwash-out不足等の不適格例として、すべての有効性及び安全性の解析から除外された。患者の平均年齢、発症年齢、罹病期間、今回の症状発現から治験開始までの期間、今回の発現症状に対する治療期間、試験開始時の状態像、ICD-10分類、PANSS症候学的分類に、両群間の背景の偏りは見られなかった。

主要評価項目である最終全般改善度における中等度改善以上の割合(改善率)は、ハロペリドール群40.5%(34/84)、オランザピン群44.4%(40/90)であり、ハロペリドール群に対するオランザピン群の非劣性が検証された(改善率の差の信頼係数90%信頼区間:-8%~16%)。有効性の副次評価項目であるPANSS評点(合計点、陽性尺度、陰性尺度、総合精神病理尺度)でのベースラインから最終観察時までの平均変化量は、いずれもオランザピン群の方がハロペリドール群より大きい傾向にあったが、解析計画書で規定していたt検定(Student)では両群間に有意差は認められなかった。別の副次評価項目であるBPRS合計点、並びに5つのクラスター別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は、いずれの項目においても、オランザピン投与群の方がハロペリドール投与群に比し大きい傾向にあったが、解析計画書で規定していたt検定(Student)では両群間に有意差は認められなかった。

安全性の主要評価項目であるDIEPSS(薬原性錐体外路症状評価尺度)合計点におけるベースラインからの最大変化量の平均値(中央値)は、ハロペリドール群1.5(1.0)で、オランザピン群で-0.5(0.0)であり、群間差が認められた(Wilcoxon, $p < 0.001$)。錐体外路症状の個別項目では、パーキンソニズム、アカシジアにおいて有意な投与群間差が認められたが、ジストニア、

ジスキネジアにおいては有意差が見られなかった。DIEPSS 評点に基づく試験治療下発現・増悪錐体外路症状の発現率は、パーキンソニズムがハロペリドール群 18.8% (12/64)、オランザピン群が 3.2% (2/63)、アカシジアがハロペリドール群 18.2% (14/77)、オランザピン群 6.8% (5/74) であり、パーキンソニズムはハロペリドール群の方が、オランザピン群より有意に高かった。抗パーキンソン剤の使用は、ハロペリドール群が 57.1% (48/84) であったのに対し、オランザピン群は 40% (36/90) であり、有意差が認められた (Fisher, $p=0.033$)。抗パーキンソン剤であるピベリデン換算量としての 1 日平均使用量は、ハロペリドール群が 3.51mg であるのに対し、オランザピン群が 2.42mg であった。

重篤な有害事象のために中止に至った症例は、ハロペリドール群で 2 例 (自殺、自殺企図)、オランザピン群で 2 例 (肺炎、興奮) であった。有害事象、臨床検査値異常により中止に至った症例はハロペリドール群 22 例、オランザピン群 8 例であり、ハロペリドール群の方が多かった。ハロペリドール群で中止になった症例の内訳は、CPK 上昇 1 例、不安 5 例、興奮 4 例、悪心 2 例、排尿障害、動悸、倦怠感、妄想、自殺念慮、自殺企図、自殺、アカシジア、ブラジキネジア、筋強剛各 1 例であった。これに対しオランザピン群では白血球減少症、肝機能値上昇各 1 例、不安 3 例、興奮 2 例、肺炎 1 例であった。

錐体外路症状以外の主な試験治療下発現・増悪有害事象は、全身症状では体重増加 (11.1%)、倦怠感 (11.1%)、発熱 (6.7%) であり、これらの中でハロペリドール群より統計学的に有意に多かったのは体重増加 ($p=0.022$) であった。循環器症状では、起立性低血圧、血圧低下はオランザピン群に認められず、血圧上昇、動悸、頻脈、立ちくらみが各 1 件ずつ認められた。消化器症状では、便秘 (7.8%)、胃不快感 (6.7%)、食欲亢進 (5.6%) 等が認められたが、ハロペリドール群より有意に多いものはなかった。精神神経系では、不眠症 (20.0%)、不安 (17.8%)、興奮 (16.7%)、眠気 (10.0%)、頭痛 (7.8%)、抑うつ傾向 (5.6%) 等であったが、これらのうち不眠症はハロペリドール群に比し有意に低く ($p<0.001$)、オランザピン群がハロペリドール群に比し有意に高いものはなかった。抗コリン性副作用である排尿障害、発熱はそれぞれ 2 例、便秘 3 例、口渇は 1 例で、ハロペリドール群と有意差を認めなかった。

試験治療下発現臨床検査値異常でハロペリドール群より多かったものは、血液学的検査では赤血球減少 (13.4%、9/67)、ヘモグロビン減少 (7.9%、5/63)、ヘマトクリット減少 (7.9%、5/63)、好中球減少 (14.1%、9/64) であったが、いずれについてもハロペリドール群との間に有意差は認められなかった。生化学的検査では GOT 上昇 (11.4%、9/79)、 γ -GTP 上昇 (4.3%、3/70)、LDH 上昇 (7.8%、6/77)、総コレステロール上昇 (11.0%、8/73)、トリグリセリド上昇 (16.4%、10/61)、Cl 上昇 (1.3%、1/78) がオランザピン群に多く認められたが、ハロペリドール群との間に有意差はなかった。血中プロラクチン濃度上昇は、ハロペリドール群 30.3% (10/33) に対し、オランザピン群 21.4% (6/28) であった。

(5) 長期投与試験等

1) 後期第Ⅱ相継続試験

後期第Ⅱ相試験が終了した症例のうち 86 例が長期試験に移行した。1 年間の投与を完了したのは 57 例、中止は 29 例で、その内訳は症状悪化 8 例、有害事象 4 例、患者又は代理人の申し出 7 例、追跡不能 3 例、症状が改善 1 例、治験担当医師の判断 6 例であった。2 年目は 19 例が投与を受け、そのうち 3 例が有害事象、担当医師の判断で中止になり、16 例が投与を完了した。

全般改善度は 8 週時と 24 週時に評価され、8 週時はすべて不変以上で、96.4%が軽度改善以上であったが、24 週時に 3 例 (3.6%) が中等度悪化に変化し、軽度改善以上は 92.8%であった。ベースラインからの BPRS 合計点並びにその他すべての各クラスター別合計点の変化量は、2 週以降投与期間を通じて統計学的に有意な改善が認められ、8 週観察時における BPRS 合計点のベースラインからの変化量は -16.58、24 週観察時における変化量は -15.94 であった。

平均用量は 8 週時、24 週時、104 週時が提出され、それぞれ $9.8\text{mg} \pm 2.5\text{mg}$ 、 $11.7\text{mg} \pm 3.7\text{mg}$ 、 $11.6\text{mg} \pm 3.7\text{mg}$ であった。

試験期間中及び投与中止後 30 日以内に見られた重篤な有害事象は、興奮 (4 例)、水中毒、痔、胆石症、悪性症候群及び CPK 高値 (各 1 例) であった。

発現率 10%以上の試験治療下発現臨床検査異常値は、トリグリセリド上昇 (14.3%、6/42)、s-GPT 上昇 (12.8%、6/47)、s-GOT 上昇 (11.8%、8/68)、及び総コレステロール上昇 (11.7%、7/60) であった。また、体重の 10%以上減少が 4.9% (4/81)、同じく 10%以上の増加が 27.2% (22/81) の患者で認められた。

2) 長期安全性試験

安全性データの集積を念頭において、精神分裂病患者におけるオランザピン長期投与時の安全性及び有効性の検討を目的として長期安全性試験 (投与期間 24~52 週) が実施された。投与方法は 5mg/日より開始し、最高用量 15 mg/日までの範囲内で、症状の変化に応じ用量を適宜増減とされた。

合計 120 例の患者に治験薬が投与され、除外例が 1 例、症状悪化 10 例、有害事象 16 例、他の疾患を併発 4 例、患者又は代理人の申し出 6 例、追跡不能 4 例、治験担当医師の判断による中止 5 例の合計 45 例が中止され、74 例が投与を完了した。

24 週後又は中止時に評価された最終全般改善度は 47.1% (56/119) が中等度改善以上、軽度改善が 20.2% (24 例)、悪化 (軽度悪化~著明悪化) は 16% (19 例) であった。BPRS 合計点、並びに各クラスター別合計点のベースラインから最終観察時 (24 週、LOCF) までの平均変化量は統計学的に有意な改善が認められた ($p \leq 0.01$)。

本試験の試験期間中及び試験終了後に 12 例 (10.0%) の患者で重篤な有害事象が認められた。その内訳は、精神病、精神分裂反応 (各 2 例)、胆石症、イレウス、扁桃炎、不安、幻覚、胃潰瘍、死亡、心室性期外収縮 (各 1 例) であった。なお精神分裂反応を呈した 1 例とイレウスを呈した 1 例は、投与中止後にそれぞれインフルエンザと肺炎により死亡した。

概括安全度において、中止が必要になった症例の割合は、1~8 週で 9 例 (7.6%)、9~24 週で

4例(4.0%)、25~48週で2例(2.3%)であった。治療下発現率5%以上の試験治療下発現・増悪有害事象は全身症状では、体重増加23.5%(28例)、倦怠感13.4%(16例)、発熱11.8%(14例)、めまい5.9%(7例)、排尿障害5.9%(7例)、脱力感5.9%(7例)であり、循環器系では動悸5.0%(6例)であり、消化器系では、食欲不振9.2%(11例)、食欲亢進7.6%(9例)、下痢7.6%(9例)、口渇7.6%(9例)、便秘6.7%(8例)、悪心5.9%(7例)、胃部不快感5.9%(7例)であり、精神・神経系では不眠症26.1%(31例)、眠気22.7%(27例)、不安16.8%(20例)、興奮14.3%(17例)、頭痛8.4%(10例)であり、呼吸器系は鼻閉6.7%(8例)、かぜ症候群5.9%(7例)であった。

錐体外路症状のジスキネジアをAIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale)にて評価したところ、顔面及び口の運動の合計点、不随意運動の合計点でベースラインから最終観察時までの平均変化量に統計学的に有意な改善が認められた。全般的な錐体外路症状をDIEPSSにより評価したところ、パーキンソニズム合計点、DIEPSS合計点においてベースラインから最終観察時までの平均変化量に有意な改善が認められた。

試験治療下発現臨床検査値異常変動は、ヘモグロビン減少10.0%(9例)、ヘマトクリット減少11.6%(11例)、白血球減少6.9%(7例)、GOT上昇9.9%(10例)、GPT上昇18.7%(17例)、 γ -GTP上昇8.2%(8例)、CPK上昇13.6%(11例)、総コレステロール上昇14.0%(13例)、トリグリセリド上昇14.3%(8例)、プロラクチン上昇17.8%(8例)であった。

バイタルサインでは体重増加10%以上が27.0%(27例)に、体重減少10%以上が3.0%(3例)に認められた。

3) 難治性試験

難治性試験では、少なくとも過去2.5年間、頑固な薬物治療抵抗性を示している患者を対象に本剤が6ヵ月間投与された。試験開始前より使用していた抗精神病薬は原則中止とした。20例に本剤が投与され、11例が投与を完了し、9例が中止となった。中止となった内訳は、症状悪化2例、有害事象2例、患者又は代理人の申し出2例、治験担当医師の判断3例であった。

24週又は中止時に評価した最終全般改善度における中等度改善以上は65.0%(13例)で認められ、不変3例、著明悪化1例、判定不能3例であった。PANSS評点の合計点におけるベースラインから最終観察時までの平均変化量は、-22.78で、陽性症状尺度合計点、陰性尺度合計点、総合精神病理尺度合計点とも有意な減少が認められた。平均最頻用量は12.3±4.8mg/日であった。

概括安全性において「副作用、臨床検査値異常なし」又は「軽度の副作用、臨床検査値異常あり、投与継続」と判定された患者は8週後で35.0%(7例)、24週後で37.5%(6例)であった。本試験期間中、重篤な有害事象は認められなかったが、3例が有害事象により投与を中止した。2例は興奮、又は興奮の悪化のため、1例は高熱とCPK上昇のためであった。理学所見で10%以上の体重増加が4例(21.1%)に認められた。

4) 難治継続試験

治療抵抗性患者に対する有効性の維持、長期投与時の有効性、安全性を検討するため、6ヵ月投与に引き続き、12ヵ月間、最長2年間の継続投与を行った。9例に投与され、投与完了したのが5例、中止が4例であった。中止の内訳は、症状悪化2例、治験担当医師の判断2例であった。1年後又は中止時に評価された最終全般改善度において、中等度改善以上と評価されたのは6例(66.7%)で、悪化は1例(11.1%)であった。PANSS 評点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は-27.89であった。概括安全度において「副作用、臨床検査値異常なし」又は「軽度の副作用、臨床検査値異常あり、投与継続」と判定された患者は8例であった。本試験期間中、重篤な有害事象は認められず、有害事象又は臨床検査値異常による中止例は認められなかった。

5) QOL 試験

本試験は Quality of Life 評価尺度 (QLS) を用いて、本剤の臨床的有用性を、多次的に評価・検討することを目的として行われた。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に6ヵ月以上、12ヵ月まで本剤が投与された。29例に本剤が投与され、投与完了例は18例、中止例は11例で、その内訳は症状悪化5例、有害事象2例、追跡不能1例、治験担当医師の判断3例であった。

その結果、24週後又は中止時に評価した最終全般改善度における中等度改善以上は44.8% (13例)で、10.3% (3例)が悪化と判断された。BPRS 評点のベースラインから最終観察時までの平均変化量は、敵意-疑惑クラスター合計点を除いて、いずれのクラスター合計点並びに BPRS 評点合計点とも有意な改善を示した。QLS 評点のベースラインから最終観察時までの QLS 合計点、及びすべての下位因子合計点において有意な改善が認められた。概括安全度において「副作用、臨床検査値異常なし」又は「軽度の副作用、臨床検査値異常あり、投与継続」と判定された患者は、1~8週で18例(64.3%)、9~24週で19例(79.2%)、25~48/52週で18例(90.0%)であった。死亡は2例に認められ、本試験期間中に1例が から転落して死亡した。この例は自殺か事故が明らかでなかった。もう1例は投与中止の約5ヵ月後に で溺死し、自殺と考えられた。重篤な有害事象はこの2例の他に、嚥下困難による入院1例、精神症状悪化(興奮)による入院3例であった。また有害事象又は臨床検査値異常により投与を中止となった4例があった。

6) 高齢者試験

高齢者を対象とした試験は、高齢者を含めた精神分裂病に対する長期投与時の有効性、安全性、推奨用量及び薬物動態の検討を行うために、ICD-10 分類で診断された65歳以上の高齢者41例(平均年齢72歳)、非高齢者48例(平均年齢39.9歳)を対象に、観察期間を6ヵ月以上12ヵ月未満として行われた。高齢者、非高齢者の間で発症年齢はそれぞれ32.5歳、24.6歳で、平均罹病期間はそれぞれ40.1年、15.9年であった。98例に本剤が投与され、そのうち6例において投与開始時の抗精神病薬がハロペリドール換算にして12mg以上服用していたため、また3例が

本試験開始3ヵ月以内に他の臨床試験に参加していたため、解析対象から除かれた。解析対象の89例のうち31例が中止され、投与完了例は58例であった。中止理由の内訳（重複あり）は、症状悪化7例、有害事象12例、他の疾患を併発1例、患者又は代理人の申し出7例、追跡不能2例、症状が改善1例、治験担当医師の判断6例であった。

有効性について、8週後又は中止時における最終全般改善度は、中等度改善以上で非高齢者群では43.8%（21/48）、高齢者群では48.8%（20/41）であり、両群間に有意差は見られなかった。BPRS 評点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は、非高齢者群で-6.52、高齢者群で-4.21であり、投与開始前に比し、両群とも統計学的に有意な改善が認められた。個別評点では、不安-抑うつクラスター合計点及び欲動性低下クラスター合計点において、高齢者、非高齢者とも投与前に比し有意な改善が得られた。全対象患者における平均用量は、非高齢者群で9.8mg/日で、高齢者群で7.5mg/日であった。

重篤な有害事象は2例の死亡を含む10例において認められ、死亡した2例は治験薬投与終了3ヵ月後に転倒による頸椎骨折と、終了8ヵ月後に肺癌によるもので、治験薬との関連はなしとされた。他の8例は、骨折、脳梗塞、不安のための入院（2例）、甲状腺機能亢進症による頻脈、多発性胃潰瘍による貧血、食欲不振のための入院、興奮のための入院であった。

その他の有害事象は、体重増加が非高齢者群において高齢者群より多く見られたが、その他の全身症状、循環器症状、錐体外路症状、消化器症状、精神・神経症状において、高齢者、非高齢者ともほぼ同様な発現様式であった。臨床検査値異常の発現状況では、非高齢者に比較し高齢者の方が有意に多いと認められる項目はなかった。

<提出された試験成績の評価>

（海外で実施された各試験と公表論文との対応は以下の通りである。

HGAJ試験, Am J Psychiatry 154:457-465, 1997; E003試験, Eur Neuropsychopharmacol 7: 125-137, 1997; HGAD試験, Neuropsychopharmacology 14: 111-123, 1996; HGAP試験, Psychopharmacology 124: 159-167, 1996; HGBG試験, J Clin Psychopharmacology 17: 407-418, 1997)

(1) 有効性

1) 海外試験成績の本邦への外挿可能性について

申請者は当初、海外の試験成績を日本人に外挿して本剤の評価を行おうとする立場であったため、審査センターは、まず、これらの成績を評価資料とした理由について説明を求めた。

これに対し申請者は、(1)海外で実施された4本の試験（HGAD、E003、HGAP、HGAJ）のうち2本（HGAD、HGAP）はプラセボを含んでおり、本邦でプラセボ対照試験を行っていないので、プラセボを対照とした有効性、安全性の比較データを提供できること、(2)海外試験の中2本（HGAD、E003）が固定用量範囲の比較試験、1本（HGAP）が固定用量の比較試験で、かつ

各試験がプラセボ又はハロペリドールを対照としているので、より厳密な用量－反応関係の検討が可能であること、(3)多面的な有効性プロファイルを利用できること、(4)多数例から安全性プロファイルが提供できること、を回答した。

さらに申請者は、海外で行われた4試験を本邦に外挿可能と判断した理由として、(1)薬物動態パラメータの類似性、(2)喫煙、性差によるクリアランスが類似していること、(3)代謝経路が複数で、血漿中、尿中の一次代謝物が同一であること、(4)診断基準が同一であること、(5)本邦の比較試験(301E)成績がHGAI試験と高い類似性が認められること、を挙げた。申請者は本邦の301E試験とHGAI試験がともにハロペリドールを対照薬とし、任意漸増法で行われており、投与期間、有効性評価方法、安全性評価指標が類似し、また得られた結果も類似しているため両地域の成績を当該二試験を介してブリッジングすることが可能であると述べた。

しかしながら、(1)HGAI試験の被験者の約6割が妄想型(陽性症状が前景)であり、解体型(陰性症状が前景)の症例は少なく、一方本邦の試験では破瓜型(陰性症状が前景)がもっとも多く、妄想型は約3割であること、また(2)今回の症状発現から治験開始するまでの期間がHGAI試験では約3年であるのに対し、301E試験では6年であること等から、患者背景は外挿可能と言えるほどは類似していないと審査センターは判断している。また、本疾患を取り巻く医療環境の違いも両地域の間で存在し、直接・間接に臨床試験結果に影響していることが十分考えられる。これらを併せ考慮すると、現時点で提出された資料・回答からは、本疾患領域での二地域間の類似性を結論することは困難であると判断し、申請者にその旨を指摘した。

その後、申請者は審査センターからの指摘に基づいて資料構成を再検討した。その結果、海外試験成績を外挿することにより本邦での有効性・安全性を示すのではなく、国内で実施された臨床試験成績を主たる評価資料とし、海外での試験成績は参考資料とすると回答した。

また審査センターは、申請者の主張する本剤の特徴・有用性のうち、特に海外の臨床試験で示されたもの、例えば陰性症状に対する有効性、治療抵抗性分裂病に対する有効性、言語の流暢さ等を指標としている認知障害に対する有効性等は、日本と海外を取り巻く環境に差があると思われるので、海外の結果をそのまま主張することには慎重であるべきでないか、またそれらの特徴を明確に主張するのであれば、特徴の検証を目的とした国内での臨床試験が必要ではないかと指摘した。

申請者は、国内の臨床試験で検証された特徴の他に本剤のMARTAとしての特徴をさらに明確にするためには、国内で市販後臨床試験を実施する必要があると考えており、非定型抗精神病薬を対照とする比較試験、本剤の精神分裂病における最終的な効果(outcome)の検討、他の抗精神病薬(多剤併用)からの切り替え等の試験が計画の初期段階にあること、さらに治療抵抗性の精神分裂病患者については、申請前の臨床試験で少数例を対象として試験を実施し、効果が確認されているが、多数例の検討は実際上困難であったことから、特別調査等により幅広く本剤の効果を確認したいこと、また治療が予後に影響するといわれている精神分裂病初発患者に対する本剤の治療効果についても調査を行う意向を回答した。審査センターはこの回答を了解した。

2) 国内での試験成績が十分なものかどうかについて

審査センターは、国内で実施した実薬比較対照試験は1本のみであるが、有効性の根拠として本試験のみで十分であるかについて説明を求めた。

申請者は、本邦のハロペリドール対照二重盲検試験（301E 試験）の目的は、有効性における全般的な改善症状に基づく非劣性と安全性評価としての錐体外路症状の発現における優越性を同時に検証することであり、本試験でこれらの仮説が同時に検証できたこと、また本試験で示された PANSS、BPRS の成績結果が、海外の試験成績とも整合していることから、本邦の比較試験データとしては同試験のみで十分であると判断したと述べた。

さらに審査センターは、精神分裂病分野において、1つの試験のみの結果で有効性を十分に主張しうるかどうかについて、同一薬剤の複数の試験での結果のバラツキという観点から、文献等の成績を踏まえ説明するよう求めた。

申請者は、類薬の過去の比較対照試験において、常に安定した結果が示されているわけではないこと、本剤の検証試験である 301E 試験は、このような他剤の試験結果を踏まえ、必要な症例数を決定して全国で実施したこと、その結果、二つの仮説を同時に検証でき、有効性の評価尺度では、陰性症状を評価する BPRS 欲動性低下クラスター並びに PANSS 陰性症状尺度においてハロペリドールに比して統計学的に有意な改善を示したこと、この成績は国内で実施した第Ⅱ相試験及び一般臨床試験とも同程度のものであったと述べた。また既承認の抗精神病薬において二つの検証試験が実施されているのは、一方は被験薬の特徴付けのための試験として捉えることもでき、本剤の特徴付けにはリスペリドンやクロザピンのような非定型抗精神病薬を対照薬として設定することが最適と考えたが、これらの非定型抗精神病薬はまだ日本で承認されていなかったこと、他剤の比較臨床試験で用いられた塩酸モサプラミンや塩酸クロカプラミンはともに国際的に承認されている薬剤ではなかったことから、当時海外で実施していたリスペリドンとの比較試験の結果が本剤の特徴を裏付けるであろうと考えたこと、以上の背景から、QOL や高齢者に対する有効性や安全性等々を評価するための複数の無対照試験を実施し、本剤の特徴を検討したと回答した。

審査センターは、301E 試験の試験条件で対照薬が十分な有効性を示しているか等について、類薬のハロペリドール比較試験成績等を踏まえて検討したが、同試験は本剤の有効性を示す根拠の一つとして評価しうると判断した。しかしながら、申請者の主張する多様な薬理作用に基づくとされる本剤の特徴が本試験のみで確認されたとは考えられず、かかる特徴を確認するためには、申請者が計画している臨床試験等が必要であろうと史料する。

3) 陰性症状に対する効果について

審査センターでは、資料 1 の「臨床試験成績から見た本剤の特徴及び有用性」に、陰性症状に対する有効性が挙げられているが、本邦でのハロペリドール対照比較試験において、事前に予定された解析法（t 検定）ではハロペリドールと有意差がないが、陰性症状に効果が期待できるか申請者に尋ねた。

これに対し申請者は、この結果は PANSS 陰性症状での治療効果（平均変化量）分布が正規分布からずれていたためと回答し、解析計画書に記載はしていないが、Wilcoxon 検定の結果を結論として提示することは適切であると判断したこと、本試験では、陰性症状を反映すると考えられている BPRS 欲動性低下クラスターについても同様に本剤群で有意な改善がみられていること（Wilcoxon 検定）、本試験はハロペリドールに対する非劣性を証明することが目的であり、もともと例数が少なく t 検定では差がつかなかったものと考えたと述べた。なお、海外で実施された二重盲検試験では、HGAJ 試験で PANSS 陰性症状の改善はハロペリドールに比べ、有意な改善が認められたこと、また HGBG 試験においては、リスペリドンに比べ、抑うつ症状、陰性症状を評価する SANS (Scale for the Assessment of Negative symptoms) 要約得点において有意な改善が認められたと述べた。

審査センターは、あらかじめ設定していた検定法では、ハロペリドールに比した陰性症状の改善を示すことができなかつたこと、試験計画（例数設定）の面からも積極的に解釈できる結果とは言い難いこと、及び本邦における比較試験はハロペリドール対照試験 1 本しか行っていないことから、本剤の特徴としての陰性症状に対する有効性については示唆されているものの、今後の検証が必要と考える。

4) 治療抵抗性精神分裂病患者に対する効果

治療抵抗性精神分裂病を対象とした試験において、対象患者の PANSS 評点が、後期第Ⅱ相試験、ハロペリドール対照比較試験における PANSS 評点とほぼ同じとみられることから、本試験の位置付けについて、及び比較試験によらない結果から本剤の特徴が主張できるか尋ねた。

申請者は、本試験の対象者は PANSS の総得点を基準とするのではなく、十分な抗精神病薬療法にもかかわらず症状の改善を示さない患者や錐体外路症状が発現し易い耐薬性に乏しい患者と定義したこと、これらの治療抵抗性の患者は、疫学調査によると、緩い定義で 40%程度、厳しい定義でも 12-22%程度存在すると考えられていることを述べ、本試験では、二重盲検試験に比べ、興奮状態や幻覚・妄想等の陽性症状が再燃している患者が多かったことを述べた。また、本試験はこれら治療抵抗性精神分裂病患者に対する本剤の長期投与における効果を探索的に検討する目的で計画したこと、指摘のとおり既存薬との比較試験を実施することが望ましいが、本試験計画当時、難治性患者に対する試験は行われていなかったこと、また海外においても治療抵抗性精神分裂病患者に対する本剤の試験は行われていなかったことから、まず探索的な試験が必要であると判断したこと、本試験において治療開始時の前治療薬による改善度において 20 例中「軽度改善」が 6 例に過ぎなかったのに対して、本剤投与 6 ヶ月後における改善度で「著明改善」7 例、「中等度改善」6 例であり、高い改善率であったこと、これらの結果から治療抵抗性精神分裂病患者に対する本剤の効果は非盲検試験であるが十分に示唆されていると考えたと述べた。さらに治療抵抗性精神分裂病患者に対する定義については、日本では多剤併用の実態を考慮しなければならず、海外で実施された試験デザインをそのまま持ち込むことは妥当でないと考えられるので、今後は市販後調査等により幅広く本剤の効果を確認したいと考える」と回答した。

5) 高齢者に対する効果

高齢者を対象にした試験で、BPRS 評点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が高齢者群のほうが非高齢者群に比し少ないことから、高齢者では効果が期待できにくいのが尋ねた。

申請者は、高齢者において変化量の小さい傾向がみられるが、信頼区間でみると、高齢者、非高齢者の変化量に大きな差は認められなかったこと、不安-抑うつや欲動性低下については高齢者で平均変化量が少ない傾向がみられたが、合計点では有意の差はなかったことを述べた。また一般的に高齢者精神分裂病患者の薬物治療では錐体外路症状、自律神経症状（起立性低血圧、心電図変化）、過鎮静等の副作用の予防が重視され一般的に慎重な投与が行われるため、本試験でも高齢者は低用量から投与を開始し、最頻用量は非高齢者に比較して低用量で、このため高齢者では安全性を考慮して効果発現に十分な用量が投与されなかった可能性があることを述べた（高齢者は 2.5mg/日から、非高齢者は 5mg/日からの適宜増減試験であり、増減の基準は明示されていない）。また全般改善度においては高齢者と非高齢者を比較した場合、8 週後の改善率はそれぞれ 48.8%、43.8%であり、悪化率はそれぞれ 4.9%、12.5%であり、高齢者で期待される本剤の効果は、非高齢者と比較して遜色がないものと考えたと回答した。

(2) 安全性

1) 自殺

自殺は精神分裂病患者の重大な死因の一つであり、本剤が自殺あるいは自殺企図を減らせるか、客観的データに基づき検討を求めた。

申請者は、国内において本剤が投与された 580 例、全曝露 102,950 人日のうち試験治療下発現有害事象として報告された自殺企図は 3 例であったこと、一方国内における精神分裂病患者の自殺既遂率の研究報告は、年平均 10 万人あたり約 360 から 660 と推定され、このうち 20-40%が自殺企図を為すという報告によれば、国内年平均 10 万人あたり 720~2,640 人の自殺企図率と考えられること、自殺企図 3 例を年間 10 万人あたりにすると 1,064 人になること、同様に米国での精神分裂病患者の自殺企図率は 700~2,400 であるが、市販後の自発報告に基づいたデータから換算された本剤服用患者の自殺企図率は 400 であったこと、以上のデータから本剤が精神分裂病患者の自殺を減らす可能性があるかと回答した。なお、海外での試験における自殺企図率は、本剤群 (N=2,284)、ハロペリドール群 (N=810)、プラセボ群 (N=118) でそれぞれ年平均 10 万人あたり 4,500、6,300、16,200 であり、自殺既遂率は年平均 10 万人あたり 700、500、8,100 であったと述べた。

2) 悪性症候群

悪性症候群は、抗精神病薬使用における重大な副作用の一つであり、本邦での試験の中で悪性

症候群に類似した症例は、初期第Ⅱ相試験で1例認められた。本例は主症状として発熱を呈し、尿路感染、肺炎、昏睡、振戦、緊張亢進、流涎、嚥下障害、頻脈、低血圧、排尿障害、倦怠（感）及び無力症を併発した。症候、症状は悪性症候群に似ていたが、感染症が存在していたために否定され、主治医の判断で治験薬との関連はないとされた。後期第Ⅱ相試験ではCPK上昇のため中止になった症例（中止時2,962IU/L、中止翌日22,275IU/L）が1例あったが、無症状であった。第Ⅲ相比較試験では対照薬のハロペリドール群にCPK上昇のために中止となった1例をみたが、本剤群では悪性症候群を疑う症例はなかった。長期試験では、水中毒の後に意識水準の変化や痙攣発作が発現し、これに加え悪性症候群様症状を併発した1例、CPK上昇のため中止になった1例が認められている。

CPK上昇は悪性症候群と関連があるので、CPK上昇と本剤との関連を尋ねた。本邦での試験下で正常範囲の3倍を超えた症例は472例中23例（4.9%）、2倍を超えた症例は455例中37例（8.1%）であり、全体としてCPK上昇37例中27例（73.0%）が消失するか又は進行せず一過性であったこと、高用量が必ずしもCPK上昇を増悪させるものでなかったと回答した。

海外での悪性症候群の発現頻度を尋ねたところ、海外において市販後2年間に224件の悪性症候群が報告され、この間に本剤が投与された患者は1,991,000人であったことを回答した。また申請者はFDAに自発的に報告された悪性症候群のデータベースを用いて、リスベリドンとオランザピンを比較した。それぞれ発売されてから1998年6月までのデータベースによると、リスベリドン2,041,000人、オランザピン1,581,000人のデータが入手可能であったとされ、リスベリドン：オランザピンでの10万人あたりの発現患者数は、悪性症候群は106.8：87.3、セロトニン症候群は2.0：5.1、悪性高熱は5.9：1.3、横紋筋融解は12.2：8.2、ミオパシーは1.0：3.2、播種性血管内凝固症候群は2.0：0であったと述べた。

審査センターは、これら米国の数値からは、本剤服用患者でリスベリドン服用患者より悪性症候群と思われる症状の発現が多いとは考えられないと判断した。

3) 痙攣発作

痙攣発作が文献（Ann Pharmacother 33:554-556, 1999）で報告されており、発現頻度について尋ねた。

臨床試験で報告された痙攣発作は本邦と海外合わせて投与された3,265例中24例（0.7%）であった。市販後に自発報告された「痙攣発作」は133例あり、そのうち35例は痙攣の既往を有しており、痙攣の既往症以外で何らかの危険因子を有するものが64例あり、危険因子が認められないものは4例のみであると回答した。従って、本剤が痙攣のリスクを高めるものでないが、既往を有する症例、脳の器質障害・機能障害を持つ症例等、痙攣発作の危険因子を有する症例に投与する場合には注意を払う必要があると考えると回答した。

4) 嚥下障害

精神分裂病の死因に窒息が多いことから、本剤投与による窒息、嚥下障害、またこれらによる

死亡が増える可能性はないか尋ねた。申請者は、国内試験において窒息はなく、嚥下障害を生じた患者が1例あったこと、これを年平均10万人あたりの発現件数に換算すると355件となるが、この数字は報告されている窒息（誤嚥）推定発現件数（8,250/10万人年）と比較して低いと思われたことを回答した。なお、海外で行われた臨床試験における本剤投与を受けた症例7,810例中、重篤な有害事象で、窒息は1例、嚥下障害7例、誤嚥性肺炎8例が報告されている。

5) 起立性低血圧

本剤が有する α_1 受容体阻害作用による有害事象（めまい、頻脈、立ちくらみ、起立性低血圧）について検討した。第I相試験では4mg、6mgの単回投与で服用3時間後に対症療法が必要な起立性低血圧がみられ、反復投与試験でも4mg初回投与時に低血圧を伴う立ちくらみが認められた。しかし精神分裂病患者を対象にした初期第II相試験では2.5mgから投与を開始し、問題となる症状は認められず、以降は初回投与5mgも可とされた。本邦におけるハロペリドール対照比較試験においては、 α_1 受容体阻害作用による有害事象はハロペリドール群6.0%、本剤群4.4%であった。海外での比較試験においては、ハロペリドール対照試験（E003、HGAD、HGAI）で、ハロペリドール群で6.2%、本剤群で7.8%、リスペリドン対照試験（HGBG）でリスペリドン群14.4%、本剤群で8.1%、プラセボとの比較では（HGAD、HGAP）、プラセボ群6.8%、本剤群で16.5%であった。

なお米国PDR（2000）には虚血性心疾患、脳血管障害等の既往を有する患者に用いる際には注意するよう記載されている。審査センターでは、高齢者対象試験において本剤投与13日目に脳梗塞を生じた症例があることから、虚血性心疾患、脳血管障害を有する症例に対する投与における安全性について尋ねた。申請者は、本症例は75歳と高齢であり、画像所見でラクナ梗塞が認められていたことから、治験担当医師のコメントのとおり、粥状硬化に基づく脳血栓症が最も考えられると回答した。本剤は H_1 受容体阻害作用及び α_1 受容体阻害作用を有することから、ヒスタミンの血管収縮作用とカテコラミンの血管収縮作用を抑制することにより、末梢血管に対しては拡張性作用を有すること、一方臨床試験において有害事象としての血圧低下が3.8%（22/580）に、起立性低血圧が1.9%（11/580）に認められたが、収縮期血圧80mmHg未満を示す症例はなかったと回答した。また脳梗塞を生じた症例においても血圧低下の報告はなく、投与1週後の血圧測定では投与開始時よりも高い値であったと回答した。また申請者は、海外の市販後調査で、本剤を服薬した3,536,000人（3年間）における脳梗塞に類する自発報告は3件、心筋梗塞に類する自発報告は44件であり、一般人口での発現率と精神疾患患者での発現率を単純に比較はできないが、本剤服用により虚血性心疾患、脳血管障害の発現率が高くなるとは考えにくく、新たな注意喚起は必要ないことを回答した。この申請者の判断について、専門協議で検討する必要があると考える。

6) H_1 受容体阻害作用による有害事象

H_1 受容体阻害作用による有害事象（体重増加、めまい、たちくらみ、食欲亢進、眠気）は、本

邦のハロペリドール対照比較試験では、ハロペリドール群 13.1%、本剤群 25.6%であり、海外での比較試験においては、ハロペリドール対照 3 試験 (E003、HGAD、HGAI) で、ハロペリドール群で 20.6%、本剤群で 25.6%であり、リスペリドン対照試験 (HGBG) でリスペリドン群 31.7%、本剤群で 39.5%であり、プラセボとの比較では (HGAD、HGAP)、プラセボ群 18.6%、本剤群で 37.9%であった。(体重増加については 8)を参照)

7) M₁ 受容体阻害作用による有害事象

M₁ 受容体阻害作用による有害事象 (発熱、排尿障害、頻脈、便秘、口渇) は、本邦におけるハロペリドール対照比較試験においては、ハロペリドール群 31.0%、本剤群 16.7%であり、海外での比較試験においては、ハロペリドール対照試験 (E003、HGAD、HGAI) で、ハロペリドール群で 13.7%、本剤群で 17.0%であり、リスペリドン対照試験 (HGBG) でリスペリドン群 21.6%、本剤群で 18.0%であり、プラセボとの比較では (HGAD、HGAP)、プラセボ群 20.3%、本剤群で 27.8%であった。

なお本邦における長期投与試験で、投与開始 11 ヶ月後にイレウスで死亡した症例があるが、本例は巨大結腸と結腸切除の既往を有していることから、申請者は本剤の抗コリン作用が重大な要因ではないと捉えていた。審査センターは本例において本剤とイレウスとの因果関係を否定した根拠についてあらためて尋ねた。申請者は、本剤投与 9 ヶ月目から 12 ヶ月目にかけて発現した便秘からイレウスへ連続的に進展したと考えるなら、本剤の M₁ 受容体阻害作用によりもたらされた便秘がイレウスを引き起こした可能性は否定できないため、「慎重投与」の項に「抗コリン作用により症状を悪化させる可能性がある」として麻痺性イレウスを挙げるとともに、便秘については 5%以上にみられた副作用として記載し、注意を促すこととする旨回答した。

審査センターは回答を了承した。

なお、本邦における試験を通じて、便秘は 8.1% (47/580)、口渇が 6.4% (37/580) に認められている。一方海外の市販後調査でイレウスは 3,536,000 人中 6 件の自発報告がみられている。

8) 体重増加

本邦の比較試験では、体重増加がハロペリドール群に比して統計学的に有意に多く認められ、加えて海外試験では食欲亢進も有意に多く認められた。体重増加が国内における試験を通じて 20.9%みられることから、これらが症状改善、食欲増加のための体重増加であるかについて尋ねた。

申請者は、薬理試験において本剤は 5-HT_{2c} 受容体とヒスタミン H₁ 受容体に対する高い親和性と拮抗作用を有することが認められており、体重増加をきたす薬理的機序としてこれら 2 つの受容体の関与が考えられることを述べた。症状改善のうち、全般改善度で「中等度改善」以上を示した症例のうち体重増加が認められた症例の割合は 26.5% (81/306)、体重増加の認められた症例のうち全般改善度で「中等度改善」以上を示した症例の割合は 89.2% (81/102) 認められ、症状の改善と食欲増加はいずれも体重増加と関連性を有することが示されたと回答した。なお全

般改善度で「中等度改善」以上を示した症例は、示さなかった症例に比して約 2.9 倍まで（オッズ比）10%以上の体重増加をきたすことが示唆されている。また本剤投与開始時点での患者全体の BMI 平均値（22.80）は、正常範囲下限（23kg/m²）よりも低く、患者の多くがやせ気味、あるいは栄養不良の状態にあったことが示唆されたこと、BMI の平均値は本剤治療により時間経過とともに正常化する傾向がみられ、またベースラインから最終観察時までの体重の平均変化量については、やせ気味の患者において体重の増加量が最も大きく、太り気味の患者において最も少なく、平均体重においても正常化の傾向が認められたことを回答した。

9) 肝機能障害

肝機能障害が多く認められることから、本邦における試験で肝機能上昇のために中止となった症例、2 倍以上に上昇した症例の服薬量と肝機能値の推移を示すよう求めた。

申請者は、肝機能障害のために中止となった症例は 6 例あり、中止時の GPT は 106~275 であり、本剤の最終服用量は 15.0mg が 4 例、12.5mg が 1 例、7.5mg が 1 例であったこと、試験治療下で GPT が正常範囲の 3 倍を超えた症例は 37 例、2 倍を超えた症例は 80 例（試験全体の約 16%）であったと述べた。これら 80 例の中 62 例（77.5%）は検査値の上昇は本剤継続投与によっても消失するか進行せず、臨床症状は認められなかった。なお本邦のハロペリドール対照比較試験では、GPT 高値はハロペリドール群 10 例（16.1%）、本剤群 10 例（14.5%）と両群間に差を認めていない。

10) 高プロラクチン血症

高プロラクチン血症は乳癌の潜在的な危険因子とされており、第 I 相試験において健康人で上昇が認められた。なお本邦でのハロペリドール対照比較試験では、プロラクチン高値はハロペリドール群 10 例（30.3%）、本剤群 6 例（21.4%）と両群間に差を認めていない。高プロラクチン血症のために乳癌発生頻度が高くなることはないか尋ねた。国内の臨床試験では乳腺新生物を発現した症例は報告されなかったが、海外の臨床試験で 4 例、市販後の自発報告で 6 例が報告されていること、これらの 10 例について詳細に調査したところ、本剤投与との関連が否定できないのは 1 例だけであるが、市販後 3 年あまりしか経過していない現時点では本剤と乳癌の発現に関して判断することは困難と回答した。

11) 無顆粒球症

無顆粒球症は、本剤と構造が類似しているクロザピンで頻度が多いことが知られているため、本剤における発現の可能性について尋ねた。申請者はクロザピンによる無顆粒球症の発現機序として、10 位の窒素が正に荷電した反応性代謝物が顆粒球内で生成され、それが直接又は細胞性蛋白と結合することにより免疫反応を介して細胞毒性を示している可能性が示唆されていること、この活性代謝物の生成には 8 位の塩素が重要な役割を担っていると考えられていること、本剤はクロザピンに構造的に類似しているものの相当する部分に反応性に富む基がないために同

様な反応が起きにくくなっていると考えられると述べた。米国でのクロザピンの添付文書には、臨床試験成績より1年間に約1.3%の累積頻度で無顆粒球症が発現すると推定されるとの記載があるが、一方本剤は本邦における試験では無顆粒球症は報告されておらず、また海外で実施された臨床試験の対象6,037症例で報告された無顆粒球症は1例だけであったこと、また市販されてから4例の無顆粒球症が報告されており、発現率は100万人あたり7.09となることを回答した。

また添付文書に記載する必要はないか尋ねたところ、本剤が無顆粒球症を惹起する可能性は非常に低いと考えられることから、使用上の注意(案)において記載する必要はないと判断していると回答した。この申請者の判断については、専門協議で検討する必要があると考える。

12) 心電図

心電図の解析に関して、プラセボ群、ハロペリドール群、リスペリドン群で群間比較が可能なデータを提示するよう審査センターは求めた。

これに対し申請者は、QTc間隔は、HGAD試験では本剤高用量投与群(15±2.5mg)において延長を認め、臨床的に重要と考えられる異常の発現率に線形性がみられたが、より症例数の大きいHGAJ試験においては、QTc間隔延長、臨床的に重要と認められる異常の発現率とも線形性の傾向を認めなかったことを回答した。PR間隔、QRS間隔は本剤投与群のいずれの試験においても有意な変化はなかった。脈拍数はHGAD試験における本剤高用量投与群(15±2.5mg)及びHGAJ試験における本剤20mg投与群において変化量の増加をみた。また臨床的に重要と考えられる脈拍数異常は、HGAD試験では本剤高用量投与群にのみ2例認められ、またHGAJ試験では本剤10mg投与群の中2例、20mg投与群の中5例にのみ認められ、本剤の投与量と心拍数増加に関連が窺われた。なお本邦の高齢者を対象にした試験において、頻脈のために中止した女性1例(HR=140)があり、合併していた甲状腺機能亢進症のためとされたが、本剤のクリアランスが低下する患者においては注意が必要と考えられる。

13) 高齢者

高齢者を対象にした試験で、臨床検査値異常の出現が多くないか尋ねた。

申請者は高齢者における臨床検査値異常の発現率が非高齢者の2倍以上認められた検査項目のうち、臨床的に留意すべき項目としては、ヘモグロビン低下、白血球数低値、BUN高値が挙げられ、ヘモグロビン低値及びBUN高値については加齢のための変化と考えられること、白血球数低値については、加齢では考えられないため、その推移を検討したところ、高齢者・非高齢者の別なく、認められた白血球数低下の多くは一過性で投与期間中に回復し、治験担当医師は生理的変動内と判断していたこと、いずれの患者においても白血球数低値に伴う自他覚症状はなかったことを回答した。

14) 薬物相互作用(へ項も参照のこと)

薬物相互作用に関して、本薬の薬物動態への影響が認められた試験について添付文書に反映す

る必要がないか尋ねた。

申請者は、フルボキサミン併用時には CYP1A2 阻害のためにクリアランスが低下し血漿中濃度が上昇すること、カルバマゼピン併用時には CYP1A2 誘導のためにクリアランスが増加し血漿中濃度が低下すること、これらを使用上の注意に反映することを回答した。オメプラゾール及びリファンピシンとの相互作用について、臨床薬理試験は実施していないが、これらの薬剤は CYP1A2 を誘導する文献があること、これらとの併用時には本剤のクリアランスが増加し血中濃度が低下する可能性があること、塩酸シプロフロキサシンと本剤を併用したところ本剤の血中濃度が上昇したとの報告があること、これは塩酸シプロフロキサシンが CYP1A2 を阻害したことにより本剤のクリアランスが低下し血中濃度を上昇したと想定されることを述べ、これらの情報を使用上の注意に反映させると回答した。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び医薬品審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合があった（一部臨床試験成績での治験実施計画書からの逸脱等）が、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 実地調査においては特に重大な逸脱等は認められず、GCP 適合と判断した。

4. 審査センターの総合評価

国内で実施されたハロペリドール対照比較試験成績及び複数の一般臨床試験成績により本剤の有効性は支持されていると判断する。しかし、多様な薬理作用に由来するとされる本剤の特徴については、提出された臨床試験成績のみからは明確にされたとは言い難く、また、かかる特徴を海外における試験成績を本邦に外挿することにより証明することは必ずしも適切ではない。この点について、申請者は目的に応じた市販後調査（臨床試験）を実施し、主張を裏付ける必要があると審査センターは考える。

安全性については、副作用プロファイルについて類薬と異なる重大な問題は見出されていないが、クリアランスに影響を与える因子（性別、年齢、喫煙の有無）を併せ持つ場合の安全性の評価等について、適切な市販後調査等による検討が必要と考える。

これらの審査センターの判断について、専門委員の意見を参考にした上で、特に問題がないと判断された場合には本薬を承認して差し支えないものとする。

審査報告（2）

平成 12 年 10 月 31 日作成

専門協議以降、主として以下の点が検討され、必要な対応がなされた。

ロ. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

審査センターでは、類縁物質は が個別規格とされていることの妥当性について検討すること、類縁物質の試験におけるシステムの適合性に「検出の確認」及び「試験の再現性」を設定すること、 のシステムの適合性にも「試験の再現性」を設定すること、定量法の「システムの再現性」を「2.0%以下」から「1.0%以下」に改めること、原薬の定量値をマスバランス法で求めた標準品の純度の数値を用いて求めていることについて改めること、標準品の含量規格についてマスバランス法による純度を削除し定量法で得た数値の判断基準を記載すること、標準品又は原薬に吸光度測定法を設定すること、製剤の溶出試験に関して無酸症の人における本薬の吸収性についてコメントすること等を照会した。

申請者からの回答のうち、類縁物質及び の「試験の再現性」については次回申請より改める旨の回答があったが、これは分析に使用するシステムの適合性を判定する項目であり、設定が必要であると考えられるため、再度回答を要求している。また原薬の定量値をマスバランス法で求めた標準品の純度の数値を用いて求めていることについて、厳しく品質の管理を行う観点から本法を採用した旨の回答があったが、マスバランス法等で補正せずに標準品の純度を保証するよう再度検討することを求めている。さらに標準品の含量規格についての回答で、日局における標準品の純度の規定に従った判定基準であり、マスバランス法による純度を削除しなかったとあるが、日局にそのような規定は存在しないため、標準品の「規格及び試験方法」に判定基準を記載するよう求めている。また無酸症の人における本薬の吸収性についての回答で、「溶出試験は品質管理の観点から設定」とあるがその基準について詳細に説明すること、「主薬の溶出が になる製剤ではない」について具体的にコメントすること等を照会している。その他の回答については適切であると判断した。

二. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他毒性に関する資料

審査センターでは、反復投与毒性試験に関し、無毒性量の設定根拠が曖昧であるため、毒性所見の評価基準を整理し、無毒性量の再検討を求めた。申請者は、再検討の結果、各試験の無毒性量を、CD-1 マウス 3 カ月間投与 <3mg/kg/日、ラット 3 カ月間投与 <2.5mg/kg/日、ラット 1 年間投与 <1mg/kg/日、イヌ 6 カ月間投与 <4mg/kg/日、イヌ 1 年間投与（回復期間 1 カ月）2mg/kg/日と変更した。

さらに、マウスががん原性試験でみられた攻撃性の増加は、ヒトの有害事象として観察されてい

る精神神経系症状を反映していると考えて良いのか、もし反映しているのであれば、ヒトに対するより長期の投与により興奮作用が増強される可能性がないのか説明を求めた。申請者は、当該試験における攻撃性増加の機序は明らかでなく、ヒトにおける精神神経症状との関連は不明であること、長期投与試験における興奮の発現頻度は投与期間にかかわらずほぼ一定であり、本薬の長期投与により興奮作用が増強される可能性は低いと考えられることを回答した。

審査センターはこれらの回答を了承した。

ホ. 薬理作用に関する資料

審査センターでは以下の点について申請者に説明を求めた。

本薬が薬理的に抗精神病薬としてどのように位置付けられるか説明を求めた。本薬は 5-HT_{2A/D2} 受容体親和性比が高く、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、多数の受容体を介して精神分裂病の諸症状に対する薬効が発現することから、本薬はいわゆる MARTA に分類されるという考え方があると文献等を引用して説明された。このような特徴を有する薬剤は、一般に、陽性・陰性症状に対する改善のみならず、不安・抑うつ症状の改善、認知障害の改善及び治療抵抗性分裂病に対する効果など、精神分裂病の諸症状を改善することにより QOL を改善し、社会復帰を早める可能性があると考えられていると説明された。

5-HT₇ 受容体及び α_2 -アドレナリン受容体に対する親和性について、本薬よりクロザピンの方が高いことが示されているが、臨床効果にどのような差が現れるのか考察を求めた。申請者から、 α_2 -受容体遮断作用は起立性低血圧や頻脈などの心血管系副作用と関係すると考えられるが、抗精神病活性については明確ではないこと、 α_2 -受容体を遮断することにより、空間作業記憶に関する大脳皮質前頭前野の神経活動が抑制されることが報告されていることから、本薬の α_2 -受容体遮断作用がクロザピンより弱いことは、安全性及び有効性の両面に関連する可能性があるとして説明された。5-HT₇ 受容体については、直接的な実験はなされていないが、サーカディアンリズム、うつ、神経内分泌及び感情行動に関わっている可能性が推測された。また、めまいの発現と起立時血圧の降下が本薬はクロザピンより少なかったことについて、 α_2 -受容体遮断作用の差により心血管系副作用の発現に差が現れた可能性があるとして説明された。海外で報告されている臨床効果の差 (Tolfeson GD, et al., Biol Psychiatry (in press) 2000) については、 α_2 -受容体遮断作用の差、あるいは α_2 -受容体や 5-HT₇ 受容体を含む多くの受容体親和性の差が大脳皮質前頭前野の神経細胞活動性の差として現れた結果である可能性があるとして考察された。

審査センターでは、添付文書の薬効薬理の項の「2. 作用機序」における本剤の位置付けの記載を現時点での知見を踏まえた適切なものに修正させた上で、上記の回答について了承した。

ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本薬のクリアランスを低下させる要因として、非喫煙、女性、高齢者が示唆されており、国内

臨床試験成績では、これらを併せ持つ患者では血液学的検査値異常（白血球数、好中球数等）の発現率が高い傾向がみられていることから、外国で実施された臨床試験においても同様な検討を行い、本薬に対する薬物動態学的感受性が高い可能性のある患者の安全性について考察することを審査センターは求めた。申請者より、外国で実施された第Ⅲ相試験について、国内臨床試験との比較の観点から精神分裂病患者のみを対象とした集団（女性・非喫煙者 123 名、女性・喫煙者 105 名、男性・非喫煙者 172 名、男性・喫煙者 368 名）におけるクリアランス低下要因と血液学的検査値異常についての検討結果が提出された。外国データでは、国内試験とは異なりクリアランス低下要因を 2 つ以上有する患者におけるヘモグロビン低値、白血球数低値及び好中球低値の発現頻度の差は認められなかったこと、国内及び外国両試験において推定クリアランス値とヘモグロビン、白血球数及び好中球数のベースライン値と試験期間中の最低値との差に有意な相関関係は認められなかったことを説明し、「年齢、性別及び喫煙の有無は薬物動態学的にはクリアランス低下要因であるが、これら要因を臨床上の安全性の予測因子とすることは必ずしも妥当とは考えられない」と述べた。クリアランスを低下させる要因を併せ持つ患者に関する添付文書の記載については、「慎重投与」の項とすること、また、薬物動態学的感受性が高い可能性のある日本人患者の安全性に関しては市販後調査により確認し、調査結果を本剤の適正使用に役立てるとの回答が提出された。

審査センターは、今回提出された回答における薬物動態パラメータ（推定クリアランス値）と血液学的検査値異常の解析は探索的な検討であることから、薬物動態と臨床上の安全性については現時点では判断できないと考えており、日本人患者における安全性確認のための市販後調査を実施することは望ましいと考える。

また、臨床現場で併用される可能性の高い薬剤との相互作用の可能性について説明を求めた。申請者より、国内臨床試験において本薬による単剤治療の有用性が示唆されていると考えているが、既存の抗精神病薬との併用の可能性を否定することはできないと述べられた。薬物動態学的な相互作用については、臨床薬理試験に基づいて添付文書（案）薬物相互作用の項に記載したこと、また、今後市販後調査において、他剤併用時の有効性及び安全性の確認等の検討を行う予定である旨回答された。

審査センターは、以上の回答について了承した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

（1）有効性について

1) 治療抵抗性分裂病に対する効果の検証

審査センターでは、治療抵抗性分裂病に対する効果を検証するためには、治療抵抗性の定義を明確にした上で既存薬との比較試験を行うことが必要でないかという点について申請者の意見を求めた。申請者は、海外で報告されている「治療抵抗性」の定義を本邦にあてはめようとする

と、治療抵抗性精神分裂病の割合は欧米と比較し明らかに少なくなるといわれていること、これは慢性重症例に対して多剤併用療法を行い、主たる治療薬物を容易に変更しないという本邦における薬物療法のためであろうとし、欧米でいう治療抵抗性を判定するためには、まず薬物の単剤化、減量を行う必要があるといわれていること、従って今後本邦で治療抵抗性精神分裂病を対象とした試験を実施する場合には、日本の薬物治療の実状に応じた「治療抵抗性」の定義を定め、投与開始方法を検討する必要があることを述べた。その上で治療抵抗性精神分裂病を対象とした比較試験の実施を考慮した場合、適切な比較対照薬を選択することは本邦では実際上困難であると述べ、現実的な対応としては治療抵抗性の臨床的な意味を明らかにした上で、適切な市販後調査でより幅広く使用成績を集積するのが妥当であると考えたと回答した。

2) 一次性陰性症状に対する効果

第Ⅲ相試験の結果について、PANSS の陰性症状項目の改善でハロペリドールに優る結果が出ているが、陰性症状を一次性（病気本来の症状）と二次性（薬物療法などの影響による症状）に分ける考え方からすると、得られた結果は精神機能に対する抑制作用が少ないことを意味しているように思われること、最近の研究でも、オランザピンが改善するのは、二次性の陰性症状であることが報告されていること（Kopelowicz et al, Am J Psychiatry 157:987-993, 2000）について考察を求めた。申請者は Kopelowicz の論文は、陰性症状が顕著かつ一次的で持続する精神分裂病の 1 亜型である Deficit Syndrome を有する患者においては SANS 等に改善が見られなかったとする論文であるが、無対照試験であり例数も少ないものであると述べた。また、分裂病における「欠陥」概念の捉え方も国際的に確立されたものではないと述べた。また、申請者は本剤の陰性症状に対する効果が直接効果か、あるいは陽性症状の改善、うつ症状の改善、または錐体外路症状の改善を経由した二次的な間接効果かを、二重盲検試験データについてパス解析（観測される変数間あるいは潜在因子との相互関係をモデル化した上で、変数間の影響の程度を解析する回帰分析的手法）を行って探索的に検討した。この結果、陰性症状に対する直接効果は陰性症状に対する治療効果のプラセボとの差の 5 割程度、ハロペリドールとの差の 8 割程度を説明しうると回答した。国内の比較試験でも本剤は PANSS、BPRS（欲動性低下）の各評価尺度で規定された陰性症状にハロペリドールより優れた有効性を示していたことを述べ、これらのことから本剤の陰性症状に対する効果は、精神機能の抑制が少ないことを意味するものではないが、一次性、二次性の陰性症状やそれらに対する薬効については、未だ議論のあるところであり、今後の検討の蓄積を待ちたいと回答した。審査センターは、提示されたモデルを用いた解析結果の解釈には慎重であるべきと考えるが、明確な結論を得るに至っていないとの申請者の見解を了解した。

3) 有効性評価尺度の変化量における海外試験成績との差

海外の試験結果で、HGAI 試験では、有効性評価尺度の変化量がわが国の第Ⅲ相試験と比較して大きく、この差の理由は、対象患者の構成で説明可能なのかについて説明を求めた。申請者は、海外の HGAI 試験では幻覚・幻聴といった陽性症状を主な病態像とする妄想型が 60%を占めた

のに対し、本邦の第Ⅲ相試験（301E 試験）では妄想幻覚が顕著でない破瓜型が 42%、妄想型が 32%と、両試験で対象患者の構成に差が認められたこと、一方、投与後の評価尺度の変化量は、HGAJ 試験では本邦の第Ⅲ相試験に比べ、陰性症状は約 1.2 倍低下していたのに対し、陽性症状尺度は約 2~3 倍低下しており、HGAJ 試験の陽性症状尺度が他の尺度別合計点に比べ大きく変化していたこと、これは HGAJ 試験では本邦の第Ⅲ相試験に比べ相対的に陽性症状を主とする患者が対象であったためと考えられると回答した。なお、対象患者の構成に認められた差については、精神分裂病の治療方針が欧米では単剤治療であり、服薬不遵守例が多くそのために症状が悪化して治験に登録される患者が多いのに対して、本邦では多剤併用例が多く、長期にわたり薬物治療されている患者が多いことから、症状の構成として陽性症状が比較的少なく、抗精神病薬治療に反応しにくい慢性患者が組み入れられたことが理由の一つとして推察されると回答し、審査センターは了承した。

（2）安全性について

1) 体重増加、高血糖、糖尿病の発症

本邦の臨床試験で約 20%の患者で体重増加があり、海外の治験でも同様の結果が得られていることから、糖尿病のリスクファクターを持つ場合に、発症の危険性も考えられるため、これらの点を使用上の注意に記載する必要がないかについて検討を求めた。また市販後調査における対応についても説明を求めた。申請者は国内の臨床試験で 2 例（0.3%）の糖尿病の発現が認められたこと、海外の臨床試験では有害事象として高血糖が 0.64%（16/2,500）、糖尿病が 0.64%（16/2,500）、糖尿病性ケトアシドーシスが 0.04%（1 例）に発現していたことを述べた。ハロペリドールとの比較では、海外の臨床試験では随時血糖が 200mg/dl 以上になった患者が本剤では 1.1%（N=4,577）、ハロペリドールでは 0.6%（N=888）に認められ、国内の臨床試験では尿糖陽性となった患者が本剤では 0%（N=75）、ハロペリドールでは 2.8%（N=72）に認められた。これらの結果から、本剤の投与中に発現する糖尿病の発現頻度は 1%程度と低く、また糖尿病発現のリスクについて本剤はハロペリドールと比べて明らかな差はないことが示唆されると述べた。その上で申請者は、本剤は体重増加をもたらすことがあり、ハロペリドールよりも体重増加を引き起こしやすいと考えられること、糖尿病のリスクファクターを持つ場合には体重増加により糖尿病が発現する危険性が考えられることから、使用上の注意に、体重増加、高血糖、糖尿病に係る記載を次のように設定することを回答した。

2. 重要な基本的注意

- （1） 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、肥満の徴候が現れた場合は、食事療法、運動療法を考慮すること。
- （2） 糖尿病及び糖尿病のリスクファクター（糖尿病の家族歴、肥満等）を有する患者では、本剤の投与に際し、患者の状態を適切に観察すること。

4. 副作用

(1) 重大な副作用

3) 高血糖：高血糖があらわれることがある。なお、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例が報告されている。

また、申請者は、本剤の市販後調査として、使用実態下における体重増加・高血糖・糖尿病に関する有害事象の発現を適切な計画のもとで調査することを回答した。

なお、2000年4月30日時点で、海外では4,495,000例の患者に本剤が投与されたと推定される。申請者の有害事象報告データベースでは、自発有害事象は12,427件あり、そのうち431例が高血糖の可能性のある症例として特定されたこと、そのうち419例が臨床的に高血糖であることが確認されたと述べた。この419例中、重篤な有害事象を示した症例として死亡例が15例あったこと、このうち昏睡が関連した死亡が1例、アシドーシスが関連した死亡が3例、高血糖を伴う死亡が3例（そのうち1例はケトアシドーシスも存在した）であったが、残りの8例の死因は直接の高血糖によるものはなかったことを報告した。

また、現時点で抗精神病薬が炭水化物代謝を変化させる機序は不明であるが、抗精神病薬によるインスリン遊離量の減少、抗精神病薬による体重増加及び肥満によるインスリン受容体の感受性低下、グルコースホメオスタシス系に対する直接作用、プロラクチンに関連した間接的作用、膵臓に対する直接的毒性、あるいは抗精神病薬と併用薬の薬物相互作用の結果等の可能性が考えられていることを述べたが、現時点では本剤に焦点を当てた高血糖の発現機序ならびに高血糖と肥満の関係については、文献上明らかではないと述べている。

2) α_1 受容体阻害作用に関連した有害事象

虚血性心疾患、脳血管障害の既往を有する患者に用いる際の注意に関して、ハロペリドールとの比較試験で α_1 受容体阻害関連の有害事象（めまい、たちくらみ等）が対照薬とほぼ同様に出現していることから、これらを使用上の注意に記載する必要があるか検討を求めた。申請者は、類薬や本剤の米国での添付文書における記載を検討した上で、使用上の注意の重要な基本的注意の項に、

(3) 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）が認められる場合には注意すること。

を追加記載すると回答した。

3) 好中球減少

好中球減少の頻度が、長期安全性試験で5%以上とのデータがあることを踏まえ、使用上の注

意においてさらに注意喚起の必要がないか検討を求めた。申請者は、正常範囲下限値の90%を基準値として用いたところ、好中球では60例(13.5%)に正常下限の90%を下回る症例が認められたこと、このうち85%が消失(ベースライン以上または正常範囲下限以上に復すこと)するか安定(変化が平坦化または上昇)したこと、好中球減少の発現は、低用量の患者から高用量の患者までほぼ同じように認められ、特に高用量で発現率が高かったわけではなかったこと、高用量(15mg)でも大部分が消失に分類され、高用量が必ずしも好中球減少を増悪させるものでなかったことを述べた。さらに医師が本剤投与との因果関係を否定しなかった異常値の発現率で見ると0.8%(4/472)であり、大部分の好中球の変動は生理的変動の範囲と考えられたと推察され、以上のことから好中球減少については、現時点ではこれ以上の注意喚起は必要ないと考えると回答した。

審査センターでは、1)～3)の回答を了承した。

○用法・用量について

用法・用量が次のように整備された。

(変更後の用法・用量)

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。

以上の審査を踏まえ、審査センターは本品目について承認して差し支えないと判断した。なお、本品目は医薬品第一特別部会において審議されることが適当であると判断する。毒薬及び劇薬の指定に関しては、急性毒性等の成績から原体及び製剤は劇薬に該当し、また、本品日は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は6年とすることが適当と判断する。

審査報告書（2）

平成12年11月17日

医薬安全局審査管理課

〔審査品目〕 販売名：オランザピン「リリー」、ジプレキサ錠 2.5mg、同 5mg、同 10mg

一般名：オランザピン

〔申請年月日〕 平成11年9月29日

〔申請者〕 日本イーライリリー株式会社

〔審査結果〕

オランザピン標準品の規格に関して、含量を %以上、類縁物質の総量を %以下、
の量を %以下、水分を %以下等に改めた上で承認して差し支えない。

（参考）

審査報告（2）の口項で保留とされた点に対して、オランザピン標準品の規格を変更する等の回答が申請者から提出された。審査センターにおいて審査を行った結果、申請者の回答は妥当と判断されたものである。

<p>販売名</p> <p>オランザピン「リリリー」 ジブレキサ錠 2.5mg ジブレキサ錠 5mg ジブレキサ錠 10mg</p>	<p>申請会社</p> <p>日本イーライリリー (株)</p>	<p>有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等 (注3)</p> <p>2-チル-4-(4-チル-ピペラジン-1-イル)-10H-フェノ[2,3-b][1,5]ベンゾジアゼピン 2-methyl-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-10H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepine (一般的名称：オランザピン olanzapine) 1錠中、オランザピンを2.5mg、5mg又は10mg含有する錠剤 効能・効果は「精神分裂病」 (精神神経用剤：117)</p>	<p>再審査期間 (注1)</p> <p>6年</p>	<p>備考</p> <p>(注2)</p>
			<p>規制区分</p> <p>劇薬 指定医薬品 要指示医薬品</p>	

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の1第1号の()内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。