

## 審査報告書

平成 29 年 11 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販 売 名] ①ジプレキサ錠 2.5 mg、②同錠 5 mg、③同錠 10 mg、④同細粒 1 %、⑤同ザイデイス錠 2.5 mg、⑥同ザイデイス錠 5 mg、⑦同ザイデイス錠 10 mg、⑧オランザピン錠 2.5 mg「DSEP」、⑨同錠 5 mg「DSEP」、⑩同錠 10 mg「DSEP」、⑪同細粒 1 %「DSEP」、⑫同 OD 錠 2.5 mg「DSEP」、⑬同 OD 錠 5 mg「DSEP」、⑭同 OD 錠 10 mg「DSEP」、⑮オランザピン錠 2.5 mg「日医工」、⑯同錠 5 mg「日医工」、⑰同錠 10 mg「日医工」、⑱同細粒 1 %「日医工」、⑲同 OD 錠 2.5 mg「日医工」、⑳同 OD 錠 5 mg「日医工」、㉑同 OD 錠 10 mg「日医工」、㉒オランザピン細粒 1 %「ファイザー」、㉓オランザピン錠 2.5 mg「ニプロ」、㉔同錠 5 mg「ニプロ」、㉕同錠 10 mg「ニプロ」、㉖同細粒 1 %「ニプロ」、㉗同 OD 錠 5 mg「ニプロ」、㉘同 OD 錠 10 mg「ニプロ」、㉙オランザピン錠 2.5 mg「ファイザー」、㉚同錠 5 mg「ファイザー」、㉛同錠 10 mg「ファイザー」、㉜同 OD 錠 2.5 mg「ファイザー」、㉝同 OD 錠 5 mg「ファイザー」、㉞同 OD 錠 10 mg「ファイザー」
- [一 般 名] オランザピン
- [申 請 者] ①～⑦日本イーライリリー株式会社、⑧～⑭第一三共エスファ株式会社、⑮～㉑日医工株式会社、㉒マイラン製薬株式会社、㉓～㉘ニプロ株式会社、㉙～㉞ダイト株式会社
- [申請年月日] ①～⑦平成 29 年 6 月 22 日  
⑧～⑭平成 29 年 7 月 6 日  
⑮～⑱、㉒～㉘平成 29 年 7 月 7 日  
⑲平成 29 年 8 月 22 日  
㉙～㉞平成 29 年 7 月 28 日
- [剤形・含量] ①②③⑧⑨⑩⑮⑯⑰⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞1 錠中にオランザピン 2.5 mg、5 mg 又は 10 mg を含有する錠剤  
④⑪⑱㉑㉒㉓㉔㉕㉖1g 中にオランザピン 10 mg を含有する細粒剤  
⑤⑥⑦⑫⑬⑭⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞1 錠中にオランザピン 2.5 mg、5 mg 又は 10 mg を含有する口腔内崩壊錠
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品

[特記事項] 「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成29年6月9日付け薬生薬審発0609第3号）に基づく申請

「薬事・食品衛生審議会における事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成29年6月9日付け薬食審査発0915第3号）に基づく迅速審査

[審査担当部] 新薬審査第一部

#### [審査結果]

別紙のとおり、平成29年6月9日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 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）」に関する事前評価及び提出された資料から、本品目の「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は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

#### [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）

（下線部追加）

#### [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5～10mg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。

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5mg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10mgを超えないこと。

（下線部追加）

## 審査報告

平成 29 年 11 月 13 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] ①ジプレキサ錠 2.5 mg、②同錠 5 mg、③同錠 10 mg、④同細粒 1 %、⑤同ザイデイス錠 2.5 mg、⑥同ザイデイス錠 5 mg、⑦同ザイデイス錠 10 mg、⑧オランザピン錠 2.5 mg 「DSEP」、⑨同錠 5 mg 「DSEP」、⑩同錠 10 mg 「DSEP」、⑪同細粒 1 % 「DSEP」、⑫同 OD 錠 2.5 mg 「DSEP」、⑬同 OD 錠 5 mg 「DSEP」、⑭同 OD 錠 10 mg 「DSEP」、⑮オランザピン錠 2.5 mg 「日医工」、⑯同錠 5 mg 「日医工」、⑰同錠 10 mg 「日医工」、⑱同細粒 1 % 「日医工」、⑲同 OD 錠 2.5 mg 「日医工」、⑳同 OD 錠 5 mg 「日医工」、㉑同 OD 錠 10 mg 「日医工」、㉒オランザピン細粒 1 % 「ファイザー」、㉓オランザピン錠 2.5 mg 「ニプロ」、㉔同錠 5 mg 「ニプロ」、㉕同錠 10 mg 「ニプロ」、㉖同細粒 1 % 「ニプロ」、㉗同 OD 錠 5 mg 「ニプロ」、㉘同 OD 錠 10 mg 「ニプロ」、㉙オランザピン錠 2.5 mg 「ファイザー」、㉚同錠 5 mg 「ファイザー」、㉛同錠 10 mg 「ファイザー」、㉜同 OD 錠 2.5 mg 「ファイザー」、㉝同 OD 錠 5 mg 「ファイザー」、㉞同 OD 錠 10 mg 「ファイザー」
- [一般名] オランザピン
- [申請者] ①～⑦日本イーライリリー株式会社、⑧～⑭第一三共エスファ株式会社、⑮～㉑日医工株式会社、㉒マイラン製薬株式会社、㉓～㉘ニプロ株式会社、㉙～㉞ダイト株式会社
- [申請年月日] ①～⑦平成 29 年 6 月 22 日  
⑧～⑭平成 29 年 7 月 6 日  
⑮～⑱、㉒～㉘平成 29 年 7 月 7 日  
⑲平成 29 年 8 月 22 日  
㉙～㉞平成 29 年 7 月 28 日
- [剤形・含量] ①②③⑧⑨⑩⑮⑯⑰⑲⑳㉑㉓㉔㉕㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞1 錠中にオランザピン 2.5 mg、5 mg 又は 10 mg を含有する錠剤  
④⑪⑱⑲⑳㉑㉓㉔㉕㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞1g 中にオランザピン 10 mg を含有する細粒剤  
⑤⑥⑦⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑲⑳㉑㉓㉔㉕㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞1 錠中にオランザピン 2.5 mg、5 mg 又は 10 mg を含有する口腔内崩壊錠
- [申請時の効能・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

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）

（下線部追加）

[申請時の用法・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。

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。

（下線部追加）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	3
3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	4
4. 審査報告作成時における総合評価.....	4

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心、嘔吐（以下、「CINV」）は、シスプラチン等の抗悪性腫瘍剤を投与した際に、消化管粘膜の腸クロマフィン細胞からのセロトニン（以下、「5-HT」）分泌が亢進し、嘔吐中枢が刺激されることで発現する。また、腸管粘膜の腸クロマフィン細胞内に存在するサブスタンス P の分泌が亢進し、中枢神経系のニューロキニン（以下、「NK」）<sub>1</sub>受容体に結合することにより、CINV が誘発されると報告されている（Drug Metab Dispos 31: 785-791, 2003、Neuropharmacology 35: 1121-1129, 1996、Neuropharmacology 32: 799-806, 1993）。CINV はがん化学療法の継続を断念させる原因の一つとなることから、制吐療法が必要とされている。

オランザピン（以下、「本剤」）は、ドパミン受容体、5-HT 受容体、ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体等に対して親和性を有する。本邦では、2000 年 12 月に「統合失調症」、2010 年 10 月に「双極性障害における躁症状の改善」、2012 年 2 月に「双極性障害におけるうつ症状の改善」の効能・効果で承認されている。

本剤は、米国のガイドライン「NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines) antiemesis. ver 2. 2017」及び欧州のガイドライン「MASCC/ESMO antiemetic guideline 2016」(Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC); 2016) において、副腎皮質ステロイド、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬、NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬の 3 剤併用療法に加え、CINV に対する制吐療法の治療選択肢の一つとして推奨されている。また、国内の「制吐薬適正使用ガイドライン 2015 年 10 月【第 2 版】」（一般社団法人 日本癌治療学会編）では、米国のガイドライン等の記述に基づき、制吐剤の補助薬剤の一つとされている。

このような状況を踏まえ、特定非営利活動法人 日本緩和医療学会及び一般社団法人 日本消化器病学会から、本剤の抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）の効能追加に関する開発要望が提出され、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）において医療上の必要性が高いと判断され開発要請がなされた。その後、検討会議において「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 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）」が取りまとめられた。当該報告書に基づき、平成 29 年 6 月 9 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会において事前評価が行われ、「抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）」に対する効能・効果及び用法・用量の追加に関して公知申請を行って差し支えないと判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 29 年 6 月 9 日付け薬生薬審発 0609 第 3 号）及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付け厚生労働省医薬食品局総務課、審査管理課及び安全対策課事務連絡）に基づくものである。

また、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付け薬食審査発 0915 第 3 号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取りまとめた。

## 2. 臨床に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取りまとめられた「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 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）」、添付文書（案）等が資料として提出された。

## 2.R 機構における審査の概略

### 2.R.1 効能・効果について

機構は、平成 29 年 6 月 9 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における事前評価の結果を踏まえ、効能・効果を「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）」とすることは妥当と判断した。また、＜効能・効果に関連する使用上の注意＞に、「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」旨を記載することは妥当と判断した。

### 2.R.2 用法・用量について

機構は、平成 29 年 6 月 9 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における事前評価の結果を踏まえ、申請用法・用量は妥当と判断した。また、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞に、「原則としてコルチコステロイド、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬、NK<sub>1</sub>受容体拮抗薬等と併用して使用する。なお、併用するコルチコステロイド、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬、NK<sub>1</sub>受容体拮抗薬等の用法・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」旨を記載すること及び「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」旨を記載することは妥当と判断した。

### 2.R.3 血糖値上昇について

本剤は血糖値上昇による糖尿病性ケトアシドーシス及び糖尿病性昏睡が報告されていることから、添付文書の「警告」及び「重要な基本的注意」の項で本剤投与中は血糖値の測定等の観察を十分に行う旨、口渴、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旨が注意喚起されている。「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）」に対して本剤を投与する場合においても、十分に注意する必要がある。

## 3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 29 年 6 月 9 日付け薬生薬審発 0609 第 3 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

## 4. 審査報告作成時における総合評価

平成 29 年 6 月 9 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 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）」に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断する。

[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）

（下線部追加）

[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。

（下線部追加）

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
CINV	Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting	抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心、嘔吐
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
検討会議		医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
5-HT	5-hydroxytryptamine / serotonin	セロトニン
NK	Neurokinin	ニューロキニン
本剤		オランザピン