

## 再審査報告書

平成 21 年 12 月 24 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
承認の 用法・用量	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。
承認年月日	①～③平成 12 年 12 月 22 日 ④平成 13 年 11 月 29 日 ⑤⑥平成 17 年 3 月 22 日
再審査期間	①～③6 年 ④平成 13 年 11 月 29 日～平成 18 年 12 月 21 日 (①～③の残余期間) ⑤⑥平成 17 年 3 月 22 日～平成 18 年 12 月 21 日 (①～③の残余期間)
備考	*オランザピン「リリー」(原体) は、平成 21 年 12 月 10 日に承認整理された。 **「精神分裂病」から「統合失調症」への呼称変更に伴い、ジプレキサ錠 2.5 mg、同錠 5 mg、同錠 10 mg、同細粒 1%について承認事項の一部変更申請が行われ、平成 16 年 2 月 25 日に承認された。

## 調査の概要

## 1. 製造販売後調査全般について

以下に示す特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験が実施された。なお、使用成績調査は実施されていない。

特定使用成績調査

## ジプレキサ特別調査

使用実態下において、統合失調症患者を対象として本剤の安全性と有効性の確認を目的に、目標症例数を 3,000 例とし、平成 13 年 6 月 4 日から平成 16 年 3 月 31 日までの間に中央登録方式にて実施され、国内 540 施設から 3,902 例の症例が収集された。

## ジプレキサ Health Outcome 特別調査

使用実態下において、統合失調症患者を対象として本剤投与後の Health Outcome (有効性及び安全性) に関する情報の収集を目的に、目標症例数を 1,100 例とし、平成 15 年 11 月 1 日から平成 17 年 7 月 31 日までの間に中央登録方式にて実施され、国内 337 施設から 1,929 例の症例が収集された。

ジプレキサ特定使用成績調査 - 統合失調症急性期治療におけるジプレキサの安全性と有効性の検討 -

統合失調症急性期治療における本剤の安全性と有効性の検討を目的に、目標症例数を 1,000 例とし、平成 18 年 2 月 27 日から平成 19 年 3 月 31 日までの間に中央登録方式にて実施され、国内 242 施設から 1,137 例の症例が収集された。

製造販売後臨床試験

## 前治療薬からオランザピンへの切り替え試験

本剤の適正使用情報収集を目的に、目標症例数を 110 例とし、平成 13 年 7 月 1 日から平成 15 年 3 月 31 日までの間に多施設共同、非盲検、無対照試験にて実施され、国内 24 施設から 118 例の症例が収集された。

## 2. 特定使用成績調査について

### 2-1 安全性

#### 2-1-1 ジプレキサ特別調査

##### <副作用発現状況>

調査票が回収された 3,902 例より、契約違反症例（契約以前に投与開始されている症例、契約例数を超える症例、契約医師の確認が得られていない症例）13 例、登録違反症例（投与開始後 14 日以内に登録されなかった症例）114 例、重複症例 4 例、初診以後来院なし症例 20 例及び本剤未投与症例 6 例の計 149 例（重複あり）を除外した 3,753 例が安全性評価対象症例とされた。

安全性評価対象症例 3,753 例における副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 38.4%（1,443/ 3,753 例）であり、承認時までの試験の 65.0 %（377/ 580 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。主な器官別大分類別の副作用発現率及び内訳は、臨床検査 19.2 %（722 例、内訳：体重増加 322 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 110 件、血中トリグリセリド増加 95 件等）、神経系障害 9.1 %（340 例、内訳：傾眠 124 件、アカシジア 87 件等）、代謝及び栄養障害 8.5 %（318 例、内訳：高血糖 77 件、高脂血症 71 件、食欲亢進 58 件等）、精神障害 5.8 %（216 例、内訳：不眠症 64 件、激越 17 件等）であり、承認時までの試験と同様であった。なお、安全性評価対象除外症例 149 例及び未登録症例で収集された 17 例の計 166 例において、55 例に 113 件の副作用が認められ、主な副作用は、傾眠及び体重増加各 10 件、食欲亢進、アカシジア及び便秘各 5 件等であり、安全性評価対象症例における副作用発現状況と同様であった。

##### <安全性に影響を与える要因の検討>

使用理由（統合失調症、その他）、性別、受診区分、年齢、発症回数（初発、再発）、罹病期間、喫煙習慣の有無、合併症の有無、併用薬の有無、病型（妄想型、破瓜型、残遺型等）及び 1 日平均投与量について検討された結果、年齢、罹病期間、合併症の有無、併用薬の有無及び 1 日平均投与量について副作用発現率に有意差が認められた。

年齢については、年齢が低い症例で副作用発現率が高くなる傾向であり（例えば、「20 歳以上 30 歳未満」及び「60 歳以上」における副作用発現率は、それぞれ 43.7 %（276/632 例）及び 34.6 %（245/708 例）、罹病期間については、罹病期間の短い症例で副作用発現率が高くなる傾向であった（例えば、罹病期間「5 年未満」及び「20 年以上」における副作用発現率は、それぞれ 45.3 %（465/1,026 例）及び 31.7 %（336/1,061 例））。年齢の低い症例には罹病期間が短い患者の割合が高く、罹病期間が短い患者では、薬剤に対する感受性が高く有効性が得られやすい反面、副作用が発現しやすいためであると推測された。

合併症の有無については、「合併症あり」症例の副作用発現率は 42.0 %（764/1,821 例）であり、「合併症なし」症例の 35.2 %（679/1,930 例）と比較して有意に高かった（合併症の有無不明 2 例除く）。合併症の種類別で検討したところ、高脂血症合併例での副作用発現率が 46.3 %（205/443 例）と高く、高脂血症合併例に発現した副作用の種類について高脂血症非合併例と比較したところ、高脂血症、高血糖関連の副作用発現率が高かった。これについて申請者は、非定型抗精神病薬は血中脂質上昇を引き起こすとの報告があり、高脂血症合併例に影響を与えた可能性が考えられ、高脂血症を合併した症例については、高脂血症関連の副作用、検査値に注視する必要があると考えられる。また、糖尿病関連の副作用についても糖代謝異常と脂質代謝異常は一般的に合併することが多いため、同様に関連する症状や検査値を観察する必要があると説明した。医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、申請者の説明を了承した。なお、血中脂質上昇に関しては、既に「使用上の注意」の「その他の副作用」の項に代謝異常として記載され注意が喚起されている。

1 日平均投与量については、1 日平均投与量の低い症例で副作用発現率が高かった（例えば、1 日平均投与量が「5 mg 以上 10 mg 未満」及び「15 mg 以上 20 mg 未満」における副作用発現率は、それぞれ 42.3 %（526/1,243 例）及び 30.5 %（181/594 例））。この要因については明確には至らなかったが、本剤を増量できた症例は忍容性が高いため増量できた可能性があり、このことが影響している可能性が考えられた。

その他の背景要因についても検討されたが、特段の問題点は認められなかった。

#### <累積副作用発現率>

副作用発現までの投与期間及び総投与量については、生命表法による時間解析を用いた累積副作用発現率及びハザード推定値を算出して検討された。なお、副作用非発現例は「発現せず打ち切り」とされ、投与期間が特定できない8例は不明とされた。

**投与期間別：**安全性評価対象症例 3,753 例における粗発現率（副作用発現率）38.4 %に対して、累積副作用発現率の推定値は 44.7 %であった。1日あたりのハザード推定値（/日）は、投与開始 1-7 日で 0.0071 と最も高く、8-14 日後に 0.0037 と低下し、15-28 日後に 0.0042 とやや高くなり、以降は徐々に低下した。なお、15-28 日後のハザード値の上昇は、臨床検査の実施に伴うものと考えられた。

**総投与量別：**安全性評価対象症例 3,753 例の粗発現率（副作用発現率）38.4 %に対して、累積副作用発現率の推定値は 52.6 %であった。ハザード推定値（/mg）は、総投与量 100 mg 以下で 0.0008 と最も高く、以降は徐々に低下しており、投与量累積によるハザード推定値の上昇は認められなかった。

#### <重点調査項目>

重点調査項目として、体重、血糖値、白血球数及び分画、自殺企図に関する検討が行われた。

**体重：**安全性評価対象症例 3,753 例中、副作用として 322 件の体重増加が報告された。体重の経時推移（平均値 ± 標準偏差、例数）は、投与開始時の 58.9 ± 12.0kg（1,429 例）と比較すると、1ヶ月後 59.5 ± 12.1kg（1,429 例）、3ヶ月後 60.1 ± 12.4kg（1,429 例）、6ヶ月後 60.4 ± 12.3kg（1,059 例）、9ヶ月後 60.9 ± 12.4kg（904 例）及び 12ヶ月後 61.0 ± 12.3kg（810 例）であり、有意な体重増加が認められた。また、各観察時期において投与開始時と比較し有意な BMI 増加が認められた。正常な BMI（BMI < 25）が「肥満型」（BMI ≥ 25）へ移行した症例（289 例）について、影響を与える背景因子（性別、投与開始時年齢、罹病期間、喫煙の有無、糖尿病家族歴の有無、糖尿病合併の有無、高血圧合併の有無、高脂血症合併の有無、抗精神病薬併用の有無、1日平均投与量及び本剤投与期間）の検討が行われた結果、BMI が「肥満型」へ移行した群では本剤の開始時年齢が低く、罹病期間が短い、喫煙習慣あり、高脂血症合併の患者が多かった。

**血糖値：**安全性評価対象症例 3,753 例中、高血糖関連の副作用として、高血糖 77 件、血中ブドウ糖増加 39 件、尿中ブドウ糖陽性 23 件、糖尿病 13 件、グリコヘモグロビン増加 7 件、耐糖能障害 2 件及びインスリン非依存性糖尿病 1 件が認められた。血糖値の推移は、空腹時血糖及び随時血糖ともに各観察時期において投与開始時と比較し有意な血糖値の増加は認められなかった。「正常型」が「境界型又は糖尿病型」へ移行した症例（223 例）について、影響を与える背景因子（性別、投与開始時年齢、罹病期間、喫煙の有無、高血圧の有無、高脂血症の有無、リスクファクターの有無、抗精神病薬併用の有無、1日平均投与量及び本剤投与期間）について検討された結果、「正常型」が「境界型又は糖尿病型」へ移行した症例では、本剤の開始時年齢が高く、罹病期間が長い、高血圧の合併、高脂血症の合併、糖尿病のリスクファクターをもっている患者が多かった。血糖値の推移は、投与開始時と比較して有意な増加は認められなかったが、本剤の投与に際しては、投与開始時及び投与中の血糖値を観察することが重要であると考えられた。

**白血球数及び分画：**白血球数、好中球数が測定されている症例において、平均値について各観察時期（1ヶ月ごとに 12ヶ月まで）の白血球数、好中球数が投与開始時と比較されたが、いずれの観察時期においても正常範囲内の変動であった。

**自殺企図：**自殺に関連する副作用発現率は 0.8 %（31/3,753 例）であり、その内訳は自殺企図 13 件、自殺念慮 11 件、自殺既遂 7 件、故意の自傷行為 2 件であった。申請者は、統合失調症患者では 10 %程度が自殺を完遂し、その 2~5 倍が自殺を企図するとの報告<sup>1)</sup>、統合失調症の 4~13 %の患者が自殺既遂し、25~50 %の患者が自殺を企図するとの報告<sup>2)</sup>があること、また、既に添付文書の「使用上の注意」の「その他の副作用」の精神神経系の項に“自殺企図”を記載していることから、本調査の結果をもって新たな措置は必要ないと考える旨を説明し、機構

1) Siris, S.G, et al. *J. Psychopharmacol.* 15: 127-135 (2001)

2) Meltzer, H.Y, et al. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 932: 44-58 (2001)

はこれを了承した。

## 2-1-2 ジプレキサ Health Outcome 特別調査

調査票が回収された 1,929 例より、契約違反症例（契約以前に投与開始されている症例、契約例数を超える症例）2 例、登録違反症例（投与開始後 14 日以内に登録されなかった症例）25 例、初診以後来院なし症例 49 例及び本剤未投与症例 3 例の計 79 例を除外した 1,850 例が安全性評価対象症例とされた。

安全性評価対象症例 1,850 症例における副作用発現率は 23.8 %（440 例/1,850 例）であった。主な器官別大分類別の副作用は、アカシジア、傾眠等の神経系障害 144 例（7.8 %）、体重増加等の臨床検査 127 例（6.9 %）、食欲亢進、高血糖等の代謝及び栄養障害 91 例（4.9 %）であり、ジプレキサ特別調査と同様な傾向であった。なお、安全性評価対象除外症例 79 例及び未登録症例で収集された 6 例の計 85 例において、7 例 13 件の副作用（傾眠 2 件等）が認められた。

### <安全性に影響を与える要因の検討>

受診区分、性別、年齢、罹病期間、1 日平均投与量、合併症の有無、併用薬の有無及び抗精神病薬の投与状況（本剤単剤、本剤+定型、本剤+非定型、本剤+その他）について検討された結果、年齢、罹病期間、合併症の有無及び併用薬の有無で副作用発現率に有意差が認められた。

有意差が認められた要因をすべて含めたロジスティック回帰分析が行われたところ、罹病期間が短い症例、合併症あり症例、併用薬あり症例で副作用発現率が高くなる傾向が認められ、ジプレキサ特別調査の結果と同様であった。

## 2-1-3 ジプレキサ特定使用成績調査 - 統合失調症急性期治療におけるジプレキサの安全性と有効性の検討 -

調査票が回収された 1,136 例より、登録違反症例（投与開始後 7 日以内に登録されなかった症例）10 例、初診以後来院なし症例 2 例、登録時は統合失調症、後に脳炎による精神症状と診断された適応外使用症例 1 例の計 13 例を除外した 1,123 例が安全性評価対象症例とされた。

安全性評価対象症例 1,123 例における副作用発現率は 19.1 %（214 例/1,123 例）であった。主な器官別大分類別の副作用は、アカシジア、振戦等の神経系障害 94 例（8.4 %）、体重増加等の臨床検査値 43 例（3.8 %）、便秘等の胃腸障害 42 例（3.7 %）、高脂血症、高トリグリセリド血症等の代謝及び栄養障害 42 例（3.7 %）であった。なお、安全性評価対象除外例において 2 例 2 件の副作用（肝機能異常及び高脂血症各 1 件）が認められた。

### <安全性に影響を与える要因の検討>

性別、開始時年齢、罹病期間、発症回数・治療抵抗性の分類（初発、再発・再燃、治療抵抗性）、受診区分、病型（妄想型、解体型、緊張型、鑑別不能型、残遺型）、体重、BMI、既往歴の有無、合併症の有無、高血糖の合併・既往の有無及び高齢者区分（65 歳未満、65 歳以上）の各要因別に検討（1:1 要因）された結果、性別、開始時年齢、罹病期間、発症回数・治療抵抗性の分類及び既往歴の有無で有意差が認められた。さらに評価項目と有意水準 5 %で有意となった全ての要因を含め、ロジスティック回帰分析（1:多要因）が行われたところ、「女性」及び発症回数・治療抵抗性の分類「初発」で副作用発現率が有意に高かった。

性別については、女性の副作用発現率は 21.9 %（127/581 例）であり、男性の 16.1 %（87/542 例）と比較して高く、器官別大分類別に検討したところ、神経系障害、胃腸障害及び臨床検査で女性の副作用発現率が高い傾向であった。「女性」及び発症回数・治療抵抗性の分類「初発」で副作用発現率が有意に高かったことについては、本剤の血漿中濃度等の詳細なデータが不足しており要因の特定は困難であったが、「初発」の症例では「再発・再燃」や「治療抵抗性統合失調症」の症例に比べ抗精神病薬への反応性が高いため、副作用も発現し易かったものと推測された。

以上、安全性について新たな対応が必要となるような特段の問題点は認められなかった。

## 2-2 有効性

### 2-2-1 ジプレキサ特別調査

安全性評価対象症例 3,753 例から本剤投与期間 6 ヶ月未満の症例 1,139 例、適応外使用症例 120 例（心因反応及び非定型精神病各 10 例、分裂感情障害（非定型精神病）9 例、躁うつ病 6 例、老年期幻覚妄想状態 5 例等）、本剤前治療歴あり症例 2 例及び有効性評価不適格症例（有効性判定が不適格）6 例の計 1,196 例（重複あり）を除いた 2,557 例が有効性評価対象症例とされた。

調査担当医師により、投与 6 ヶ月後、12 ヶ月後及び最終全般改善度が Clinical Global Impression - Severity of Illness（以下「CGI-S」という。）スケールを用いて「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、軽度悪化、中等度悪化、著明悪化」の 7 段階で評価された。判定不能、未記載を除く 2,528 症例における最終全般改善度は、著明改善 9.4 %（238 例）、中等度改善以上 37.9 %（958 例）、軽度改善以上（以下「改善率」という。）76.2 %（1,926 例）であった。一方、承認時までの試験では、投与 8 週後又は中止時の最終全般改善度（中等度改善以上の割合を改善率）が評価されていること、ほとんどの試験において抗精神病薬の併用が禁止されていること等、本調査とは評価基準や患者背景が異なっており、承認時までの試験と有効性を直接比較することは困難であるが、参考までに比較された。その結果、承認時までに行われた全臨床試験の最終全般改善度（8 週後又は中止時における中等度改善以上）は 49.7 %（281/ 565 例）であり、本調査の結果（37.9 %）と比較し高率であったが、前述のとおり臨床試験のほとんどは抗精神病薬の併用が禁止されているため、他の抗精神病薬の中止・切り替えが可能な患者層がエントリーされており、反応性が高かったことが影響していると推測された。そこで、承認時までの試験において、抗精神病薬の併用が認められていた長期安全性試験の最終全般改善度（24 週後又は中止時）と比較したところ、軽度改善以上の割合は 71.4 %（80/112 例）であり、本調査の改善率 76.2 %と同程度であった。

#### <有効性に影響を与える要因の検討>

性別、受診区分、年齢、発症回数、罹病期間、喫煙習慣の有無、合併症の有無、併用薬の有無、併用薬の種類及び 1 日平均投与量について検討された結果、性別、受診区分、年齢、罹病期間、喫煙習慣の有無、合併症の有無及び併用薬の有無において有意差が認められた。

今回 1:1 解析で有意差が認められた項目でロジスティック回帰分析を実施したところ、女性、外来患者、罹病期間が短い、非喫煙者、合併症なし及び併用薬なしの症例で有効性が高いことが認められた。これについて申請者は次のように説明した。一般的に、女性は男性に比べると統合失調症の予後が良いといわれており、また、入院患者や罹病期間の長い患者では症状が慢性化している可能性が考えられ、合併症及び併用薬のある患者では、反応性が低いと考えられるが、現段階ではその要因を見出すことはできなかった。さらに喫煙者ではクリアランスが約 40 % 高く、血漿中薬物濃度が低下するとの報告があるが、喫煙については既に「使用上の注意」の「相互作用」の項に記載し注意喚起しているため、新たな対応は必要ないと考える。

機構は、有意差が認められた要因の特定には至らなかったものの、現時点で新たな対応が必要となるような特段の問題はないものと判断し、申請者の説明を了承した。

#### <治療抵抗性症例における全般改善度及び精神症状改善度>

本剤投与開始前 1 ヶ月間に使用された精神神経用剤を、治療抵抗性分裂病調査班（TRS-RG）版の等価換算表を用いてクロルプロマジン換算量に換算し集計したところ、投与開始前 1 ヶ月間における精神神経用剤の投与が、クロルプロマジン換算量 600 mg/日以上の高用量であった症例は 38.0 %（971/2,557 例）であった。

治療抵抗性に近いと考えられる症例として、本調査では① 投与開始前 1 ヶ月間における 1 日平均クロルプロマジン換算量が 600 mg/日以上で、② 2 剤以上の精神神経用剤を併用している症例を治療抵抗性と定義し、それ以外の症例と最終全般改善度、精神症状改善度が検討された。

治療抵抗性に該当する症例は 31.9 %（816/2,557 例）であった。「判定不能、未記載」を除く治療抵抗性症例（809 例）における最終全般改善度は、著明改善 4.7 %（38 例）、中等度改善以上 24.8 %（201 例）及び軽度改善以上 66.7 %（540 例）であった。治療抵抗性以外の症例（1,719 例）における改善率は 80.6 %（1,386 例）であり、治療抵抗性症例における改善率は低かった。また、最終精神症状（不安・抑うつ、欲動性低下、興奮、思考障害、敵意・疑惑）の改善率においても、全項目で治療抵抗性症例の改善率は低かった。

## 2-2-2 ジプレキサ Health Outcome 特別調査

安全性評価対象症例 1,850 例から適応外使用症例 1 例（人格障害）を除いた 1,849 例が有効性評価対象症例とされた。

患者の①社会とのかかわり（Social functioning：居住状況、勤労状況及び社会活動回数）、②QOL、③入院日率及び④臨床重症度について本剤投与による Health Outcome に関する結果が検討された。

### ① 社会とのかかわり

本剤開始時点と最終評価時点における評価の変化について検討が行われた。

居住状況に関しては、観察時期における過去 4 週間の住居状況が「独立した生計、扶養家族として居住、共同住居、入院、ホームレス、その他」に分類された。本調査開始後、居住状況が「入院」から「独立した生計」、「扶養家族として居住」又は「共同住居」へ移行した患者は 14.8 %（118/799 例）であった。また、「独立した生計」、「扶養家族として居住」又は「共同住居」から「入院」した患者の割合は 8.4 %（77/920 例）であった。

勤労状況に関しては、観察時期における過去 4 週間の勤労状況が「就業中で収入あり、就業中だが収入なし、就業可能だが失業中、就業に適さない、退職、その他」に分類された。開始時に失業状態（就業可能だが失業中、就業に適さない）であった患者 1,504 例中、最終評価時に就業した患者は 68 例（4.5 %）であった。また、就業していた 168 例中、最終評価時に失業した患者は 31 例（18.5 %）であった。

社会活動回数については、観察時期における過去 4 週間の社会活動回数が「なし、1 回、2 回、3 回、4 回、5 回以上」に分類された。開始時と比べて活動回数が増加した患者は 21.9 %（321/1,468 例）、開始時と比べて活動回数が減少した患者は 26.3 %（130/494 例）であった。社会活動が「なし」から変化しなかった患者が 81.4 %（1,013/1,244 例）と最も多かった。

### ② QOL

一般市民の健康検査などに使用されている Euro-QOL の日本語版質問票を用いて調査され、患者自身が 5 項目（移動の程度、身の回りの管理、普段の活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込み）の質問に 3 段階（問題なし、いくらか問題あり、問題あり）で回答した。本剤投与前後で評価が得られている症例について、改善率が次のように定義され、Euro-QOL 5 項目の変化が検討された。

改善率：開始時に“いくらか問題あり”、又は“問題あり”の症例のうち改善が認められた症例の割合

改善率は、「移動の程度」47.4 %（137/289 例）、「身の回りの管理」45.9 %（349/760 例）、「普段の活動」43.3 %（567/1,309 例）、「痛み／不快感」55.6 %（329/592 例）及び「不安／ふさぎ込み」60.3 %（634/1,051 例）であった。

### ③ 入院日率

観察時期（本剤開始前 6 ヶ月間、本剤開始後 1-3 ヶ月、4-6 ヶ月及び 7-12 ヶ月）ごとの期間中に入院している日数の割合（入院日率（%））が算出された。本剤開始前 6 ヶ月間の入院日率（平均値 ± 標準偏差、例数）は 40.4 ± 45.9 %（1,839 例）で、本剤開始後 1-3 ヶ月で 54.4 ± 47.3 %（1,655 例）と上昇し、その後、4-6 ヶ月後は 47.3 ± 48.7 %（1,404 例）、7-12 ヶ月後は 44.8 ± 48.6 %（1,245 例）と推移した。

### ④ 臨床重症度

統合失調症の主要な症状である「陽性症状、陰性症状、うつ症状、認知症状、概括重症度」について、正常（全く病的ではない）から最重症の 7 段階にスケール化（0:正常、1:境界域、2:軽症、3:中等症、4:やや重症、5:重症、6:最重症）し、観察時期における患者の臨床重症度を最も適切に表している値を調査担当医師が選択した。

その結果、開始時及び最終評価時のスコア（平均値 ± 標準偏差、例数）は、「陽性症状」3.0 ± 1.5 → 1.9 ± 1.4（1,741 例）、「陰性症状」3.1 ± 1.3 → 2.3 ± 1.3（1,741 例）、「うつ症状」1.7 ± 1.4 → 1.0 ± 1.1（1,741 例）、「認知症状」2.9 ± 1.3 → 2.1 ± 1.3（1,741 例）、「概括重症度」3.4 ± 1.1 → 2.3 ± 1.2（1,739 例）であり、全項目の臨床重症度のスコアは有意に減少した。

## 2-2-3 ジプレキサ特定使用成績調査 - 統合失調症急性期治療におけるジプレキサの安全性と

## 有効性の検討 -

有効性の評価指標として、簡易精神症状陽性症状サブスケール<sup>3)</sup> (以下「BPRS 陽性サブスケール」という。)及び CGI-S: Schizophrenia が用いられた。

有効性評価対象症例 1,123 例における BPRS 陽性サブスケール (概念の統合障害/猜疑心/幻覚による行動/不自然な思考内容) について、調査担当医師の臨床経験に基づき「1: なし~7: 最重度」の 7 段階で評価され、また、精神症状の概括重症度について、CGI-S: Schizophrenia を用い調査担当医師の臨床経験に基づき「1: 正常~7: 最重度」の 7 段階で評価された。

本剤投与最終評価時における BPRS 陽性評価スケール合計点の変化量について、性別、開始時年齢、罹病期間、発症回数/治療抵抗性の分類 (初発、再発・再燃、治療抵抗性統合失調症)、受診区分、病型、体重、BMI、既往歴の有無、合併症の有無、高血糖の合併・既往の有無、前治療抗精神病薬の有無、前治療抗精神病薬の 1 日平均ハロペリドール換算量、本剤開始時投与量、本剤 1 日平均投与量、本剤以外の抗精神病薬 (開始時投与量、1 日平均投与量)、本剤を含む抗精神病薬 (開始時投与量、1 日平均投与量) 及び高齢者区分の各要因別に検討された。その結果、「開始時年齢が低く」、「罹病期間が短い」、治療抵抗性の分類が「初発」、受診区分が「入院」、前治療抗精神病薬「無」、「前治療抗精神病薬の 1 日平均ハロペリドール換算量」が少ない、「本剤開始時投与量が高用量」、「1 日平均投与量が高用量」の症例で変化量が有意に大きく、改善が認められた。申請者は、一般に慢性化していない症例の方が薬物治療に反応しやすく症状改善が大きいといわれており、同様な理由で前治療抗精神病薬の投与量が少ない患者の方が反応しやすかったと考えられ、また、薬物の投与量と症状の改善については、本剤開始時投与量又は本剤 1 日平均投与量が多いほど、症状の改善が認められており、これは、本剤を高用量投与されていた症例では、もともと症状が重く、そのため症状の改善幅も大きかった可能性が考えられる旨を説明した。機構はこれを了承した。

次に、急性期を本剤で治療開始した症例がどのような経過をたどったかを検討するため、本剤の中止、継続にかかわらず 6 週間の経過観察が行われ検討された。BPRS 陽性サブスケールとその合計点、CGI-S: Schizophrenia の経時推移を検討した結果、BPRS 陽性サブスケール全項目、合計点、CGI-S: Schizophrenia スコアは本剤開始後 3 日で有意な改善が認められた。本剤開始 3 日後、1 週間後、6 週間後における各評価日までの各薬剤の 1 日平均投与量 (本剤/本剤以外の抗精神病薬/本剤を含む抗精神病薬/ベンゾジアゼピン受容体作動性薬物/抗コリン性抗パーキンソン病薬) のうち、何が影響を与えたかについて検討された。その結果、本剤の増量、本剤以外の抗精神病薬、ベンゾジアゼピン系薬物、抗パーキンソン病薬の減量が BPRS スコア、CGI-S: Schizophrenia スコアを改善させるという結果であった。

以上、有効性について新たな対応が必要となるような特段の問題点は認められなかった。

### 2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者 (小児、妊産婦、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) について、収集された症例より抽出し、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。

#### 2-3-1 ジプレキサ特別調査

小児 (15 歳未満) については、安全性評価対象症例 3,753 例中小児の症例は 11 例で、うち 2 例に 2 件の副作用 (体重増加 2 件) が認められ、いずれも非重篤で転帰は回復 1 件、不明 1 件であった。また、有効性評価対象症例 2,557 例中小児の症例は 4 例であり、いずれの症例も中等度改善以上の改善であった。

高齢者 (65 歳以上) については、安全性評価対象症例として 401 例、有効性評価対象症例として 272 例が収集された。高齢者の副作用発現率は 37.7% (151/401 例) であり、非高齢者 (65 歳未満) の 38.5% (1,292/3,352 例) と同程度であった。高齢者において主に発現した副作用は、体重増加 11 件、浮動性めまい 7 件、血中プロラクチン増加 5 件等であり、非高齢者と同様な傾向であった。なお、高齢者において、非高齢者と比較して発現率が高かった重篤な副作用は、麻痺性イレウス 3 件、嚥下性肺炎及び転倒各 2 件であったが、転帰は不明の 1 件 (転倒) 以外

<sup>3)</sup> 熊谷直樹 他、簡易精神症状評価尺度 (BPRS) 精神科診断学、1 (4) : 547-566 (1990)

はいずれも回復であった。一方、有効性に関しては、高齢者の全般改善度の改善率は 67.5 % (181/268 例) であり、非高齢者の 77.2 % (1,745/2,260 例) に比べて有意に低かった。申請者は、一般的に、高齢者は非高齢者に比べて薬物に対する治療反応性が低いといわれており<sup>4)</sup>、また罹病期間も長く、慢性患者の割合が多いと考えられ、慢性患者では予後が変化しにくい<sup>5)</sup>ため、高齢者は非高齢者に比べて全般改善度の改善率が低かったと考えられると説明し、機構はこれを了承した。

腎機能障害を有する患者については、安全性評価対象症例として 20 例が収集され、うち 7 例に 16 件の副作用が発現した。副作用はいずれも 1 件ずつであり、腎機能障害を有する患者に特異的な副作用の発現傾向は認められなかった。重篤な副作用は糖尿病 1 件であったが、転帰は回復であった。一方、有効性評価対象症例 13 例における有効率は 76.9 % (10/13 例) で、腎機能障害非合併例の 76.2 % (1,916/2,515 例) と同程度であった (判定不能 28 例及び未記載 1 例除く)。

肝機能障害を有する患者については、安全性評価対象症例として 280 例、有効性評価対象症例として 192 例が収集された。肝機能障害有無別の副作用発現率は、肝機能障害合併例では 44.6 % (125/ 280 例) であり、非合併例 38.0 % (1,318/3,471 例) と比較して有意に高かった。肝機能障害合併例で発現した主な副作用は、高血糖、肝機能異常、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加各 12 件等であり、合併症に起因した副作用の発現が多かった。肝機能障害の合併の有無別 (合併例/非合併例) で発現率を比較し、有意差が認められた副作用のうち、肝機能障害に関連しないものは、高血糖、自殺念慮、頻脈、低血圧及びリンパ球数増加であり、また、重篤な副作用の発現率を比較したところ、高血糖、自殺念慮及びイレウスで有意差が認められた。これらの結果について申請者は、肝機能障害を有する患者では、もともと耐糖能が低下している可能性も考えられ、肝機能障害の有無において高血糖の発現率に差が認められたことと本剤との関連については本調査の結果のみからでは結論はできないと考える。また、自殺念慮、頻脈、低血圧、リンパ球数増加及びイレウスについては、肝機能障害合併例で有意に高く認められているものの、発現件数がいずれも 3 件未満と少なく、肝機能障害の有無と発現率に差が認められたこととの関連について結論付けることはできないと考える。なお、これらの副作用については、いずれも添付文書に既に記載し注意喚起しており、現時点において、肝機能障害を有する患者に関する更なる注意喚起の必要性はないと考えるが、今後とも引き続き同様の事象に注意して情報収集し、必要に応じて安全対策を行いたい旨を説明した。機構は、申請者の説明を了承した。一方、有効性に関して、肝機能障害合併例の有効率は 71.7 % (137/191 例) であり (判定不能 1 例除く)、非合併例の 75.6 % (1,789/2,365 例) と同程度であった。

なお、妊産婦に本剤が投与された症例は収集されなかった。

### 2-3-2 ジプレキサ Health Outcome 特別調査

小児の症例は 6 例であり、うち 1 例に 2 件の副作用 (体重増加及び食欲亢進各 1 件) が認められたが、いずれも非重篤であった。転帰は、体重増加は不変、食欲亢進は回復であった。有効性評価対象症例 6 例における、投与開始時と最終時の主要症状の比較 (スコアの変化量) については、「陽性症状」は 3 例で改善 (スコアの減少、以下同様)、「陰性症状」は 4 例で改善、「うつ症状」は 3 例で改善、「認知症状」は 3 例で改善及び「概括重症度」は 4 例で改善であった。

高齢者の症例は 227 例が収集され、高齢者の副作用発現率は 18.9 % (43/ 227 例) で、非高齢者の 24.5 % (397/1,623 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。高齢者において主に発現した副作用は、便秘、流涎過多、体重増加、アカシジア及び浮動性めまい各 3 件等であり、これらはいずれも非高齢者においても発現している副作用であった。一方、有効性に関しては、高齢者においていずれの症状についてもスコアは減少 (改善) していたが、「陰性症状」、「認知症状」及び「概括重症度」のスコアの変化量は非高齢者に比べて有意に小さかった。この要因としては、「ジプレキサ特別調査」と同様な理由が考えられた。

4) 清原義明、西村良二、臨床精神薬理、9: 445-451 (2006)

5) McGlashan TH. *Schizophr Bull*, 14: 515-542 (1988)



妊娠症例は1例であった。妊娠34週より本剤を服用、その後正常出産し、出産後も本剤の服用を継続している症例で、観察期間中に副作用は認められず、また、新生児に先天異常などの異常は認められなかった。一方、有効性については、「陰性症状」に関しては変化が認められなかったが、「陽性症状」、「うつ症状」、「認知症状」及び「概括重症度」において改善が認められた。

腎機能障害を有する患者は9例収集され、うち3例5件の副作用（末梢神経炎、便秘、精神症状の悪化、口渇及び筋固縮各1件）が認められたが、いずれも非重篤であった。これら副作用の転帰は、口渇（不変）、筋固縮（不明）以外はいずれも軽快又は回復であった。有効性に関しては、腎機能障害の有無によりいずれの症状についてもスコアの変化量に有意な差は認められなかった。

肝機能障害を有する症例は49例収集された。肝機能障害合併例における副作用発現率は28.6%（14/49例）であり、肝機能障害非合併例の23.7%（426/1,800例）と比較して有意差は認められなかった。肝機能障害合併例において主に発現した副作用は、体重増加が4件、高プロラクチン血症、肝機能異常、高脂血症及び振戦各2件等であり、肝機能障害を有する患者で特有の副作用の発現傾向は認められなかった。一方、有効性に関しては、肝機能障害の有無によりいずれの症状についてもスコアの変化量に有意差は認められなかった。

### 2-3-3 ジプレキサ特定使用成績調査 - 統合失調症急性期治療におけるジプレキサの安全性と有効性の検討 -

小児症例は3例で、副作用は認められなかった。有効性項目であるBPRS陽性症状サブスケール合計点の変化量は、投与6週間後で-2が2例及び-18が1例、CGI-S: Schizophreniaスコアの変化量は、0、-1及び-4が各1例であり、いずれの項目においても改善傾向が認められた。

高齢者の症例は151例が収集された。高齢者の副作用発現率は17.9%（27/151例）であり、非高齢者の19.2%（187/972例）と比較して高くはなかった。高齢者において主に発現した副作用は、アカシジア4件、パーキンソニズム3件等であり、非高齢者と同様な傾向であった。一方、有効性に関しては、高齢者及び非高齢者における本剤投与最終時におけるBPRS陽性サブスケール合計点の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ $-5.4 \pm 4.9$ 及び $-7.3 \pm 5.8$ であり、いずれの項目においても改善傾向が認められたものの、高齢者における変化量は非高齢者と比較して小さかった。これについては、ジプレキサ特別調査と同様な理由と考えられた。

腎機能障害を有する症例は7例であり、うち3例に3件（ジストニー、パーキンソニズム及びアカシジア各1件）の副作用が認められたが、いずれも既知・非重篤な副作用で、転帰は軽快又は回復であった。一方、有効性評価項目であるBPRS陽性症状サブスケール合計点の変化量は $-6.57 \pm 5.65$ 、CGI-S: Schizophreniaスコアの変化量は $-1.57 \pm 1.29$ であり、いずれの項目においても改善傾向が認められた。

肝機能障害を有する症例は30例であり、うち6例に11件の副作用（高アルカリホスファターゼ血症、高脂血症、誇大妄想、不眠症、パーキンソニズム、鎮静、便秘、肝機能異常、排尿困難、倦怠感及び $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加各1件）が認められたが、いずれも既知・非重篤な副作用であった。副作用の転帰は、未回復3件（高アルカリホスファターゼ血症、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加及び高脂血症各1件）、不明1件（パーキンソニズム）以外は、いずれも回復であった。一方、有効性に関しては、有効性評価対象症例30例でのBPRS陽性症状サブスケール合計点の変化量は $-7.03 \pm 5.24$ 、CGI-S: Schizophreniaスコアの変化量は $-1.93 \pm 1.65$ であり、いずれの項目においても改善傾向が認められた。

以上、特別な背景を有する患者（小児、妊産婦、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）について、安全性及び有効性において特段の問題点は認められなかった。

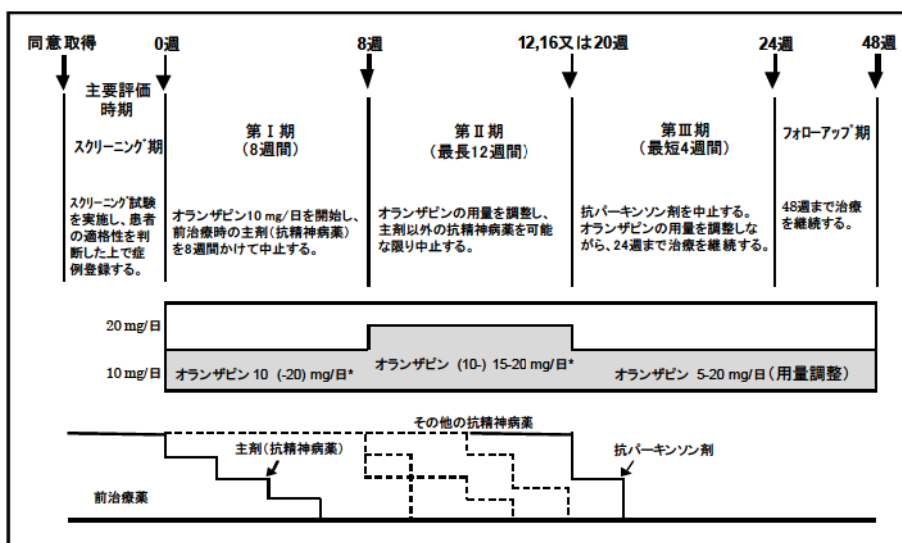
### 3. 製造販売後臨床試験（前治療薬からオランザピンへの切り替え試験）について

本試験は、本邦における様々な程度を有する統合失調症患者において、今回提示した切り替え方法<sup>注</sup>が適応可能かどうかを調査することが主目的とされ、その適応可能性について、本剤投与後24週時点における切り替え成功例の割合で評価された（切り替え成功例の定義は、「3-2 有効性」の項参照）。また、被験者は、ICD-10 研究用診断基準（DCR）で統合失調症と診断さ

れている、20歳以上の入院又は外来患者で、かつ同意取得時点で1剤以上の抗精神病薬（本剤を除く）が投与されている患者とされた。

注) 切り替え方法：切り替えは、5期（スクリーニング期、第Ⅰ期、第Ⅱ期、第Ⅲ期、フォローアップ期）に分けて行われた。

- ・スクリーニング期：患者の適格性を判断した上で症例を登録する。
- ・第Ⅰ期（0～8週）：本剤10 mg/日を開始し、前治療薬の主剤（抗精神病薬）を漸減し、中止する。
- ・第Ⅱ期（8～12、16又は20週）：本剤の用量を調整し、主剤以外の抗精神病薬を可能な限り漸減し、中止する。
- ・第Ⅲ期（第Ⅱ期終了～24週）：抗パーキンソン剤を中止し、24週まで本剤の投与を継続する。
- ・フォローアップ期：第Ⅲ期終了から48週まで本剤を継続投与し、経過観察をする。



\*推奨用量（カッコ内に示した用量は投与可能な用量）

同意取得 118 例から、スクリーニング時に肝機能値が正常上限の 2.5 倍以上であり除外基準に抵触した 1 例、同意を撤回した 2 例、投与開始前に被害妄想が顕著となり問題行動の発現が認められた 1 例及びスクリーニング検査後、投与開始前に再度行った肝機能検査で重篤な異常値が認められた 1 例の計 5 例を除いた 113 例に本剤の投与が開始された。

投与開始後、同意取得時点から起算して過去 8 週以内にクロルプロマジン換算 2,000 mg/日以上抗精神病薬が投与されており、除外基準に抵触していた 2 例及び前治療のデポ剤の最終投与から試験薬投与開始までの期間が適切でなく試験実施要綱に違反した 1 例を除いた 110 例が安全性・有効性の評価対象症例とされた。なお、これら除外例 3 例のうち 2 例に 13 件の副作用（口渇 2 件、動作緩慢、渴感亢進、歩行異常、筋強剛、不安・焦燥、排尿障害、興奮・易刺激性、睡眠持続障害、睡眠時間短縮、入眠障害及び輻輳調整障害各 1 件）が認められたが、いずれも非重篤であり、転帰については、不変の 2 件（動作緩慢、渴感亢進）を除いては、いずれも回復であった。

### 3-1 安全性

本試験では、安全性評価の指標として、薬原性錐体外路症状評価尺度（以下「DIEPSS: Drug Induced Extra-pyramidal Symptoms Scale」という。）及び身体疾患に関連する精神症状の症候学的な特徴を評価するシステム（以下「AMDP: Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie」という。）が用いられた。

48 週間の試験期間中、110 例中 99 例（90.0 %）に試験治療下発現増悪有害事象（以下「TEAE:

Treatment-emergent adverse event」という。)が認められ、81例(73.6%)の患者に本剤との因果関係が否定できない TEAE が認められた。

DIEPSS は、8つの個別症状項目及び1つの概括重症度から成り、各項目は0(なし、正常)~4(重度)で評価され、8項目の合計が DIEPSS 合計点と定義された。試験開始時の DIEPSS 合計点(平均値 ± 標準偏差、例数)は、 $2.8 \pm 2.7$ (105例)で、第I期終了時点、第II期終了時点、第III期終了時点及びフォローアップ期終了時点ともに試験開始時と比較して有意な減少(改善)が認められ、フォローアップ期終了時点における DIEPSS 合計点の変化量は $-1.3 \pm 2.4$ (105例)であった。

ADMP は、精神症状を評価する100項目の評価と身体症状を評価する40項目から成り、各評価項目は0(なし、正常)~3(高度)で評価された。ADMP によって「中等度」又は「高度」と評価された症例数の割合が算出され、5%以上の発現増加が認められた有害事象は、興奮・易刺激性のみで(例えば、試験開始時及び第III期終了時~フォローアップ期終了時における発現率は、3.8%(4/105例)及び9.5%(10/105例)、ADMP 未評価5例除く)、一方、5%以上の発現減少が認められた有害事象は、早期覚醒、倦怠、渴感亢進、口渇及び月経障害であった。また、フォローアップ期終了時点までに10%以上の発現頻度で認められた本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は、便秘、口渇、倦怠、歩行(異常)、体重増加、食欲亢進、アカシジア、振戦、動作緩慢、めまい、不安・焦燥、興奮・易刺激性、入眠障害及び睡眠持続障害であった。

### 3-2 有効性

本試験における有効性評価の指標は、BPRS と CGI が用いられた。BPRS は18項目から成り、各項目は「1:なし~7:最重度」までの7段階で評価された。CGI は3種類の総合評価(疾患重症度、全般改善度及び有効性指標)から構成されており、疾患重症度と全般改善度は7段階で評価され、有効性指標は CGI 全般改善度によって示された治療効果と安全性を勘案して算出された。

また、本試験における切り替え成功例は、①評価時点の有効性について、BPRS 合計点の本剤投与開始時と比較して不変又は改善している、②評価時点の安全性について、DIEPSS 合計点の本剤投与開始時と比較して不変又は改善している、かつ AMDP で「中等度」又は「高度」と判断された有害事象数の個数が本剤投与開始時に認められた個数と同じ又は少ない、③少なくとも主剤が本剤に置き換わっている、以上の3条件をいずれも満たす症例と定義された。

<切り替え成功率>

24週時点での切り替え成功例は、評価対象例110例中61例(55.5%)であり、前治療が単剤であった患者では34例中22例(64.7%)、前治療が多剤併用であった患者では76例中39例(51.3%)であった。また、48週時点での切り替え成功例は、110例中49例(44.5%)、前治療が単剤であった患者では34例中18例(52.9%)、前治療が多剤併用であった患者では76例中31例(40.8%)であった。

<BPRS>

各評価時期における BPRS 合計点、各クラスター別(陽性症状、陰性症状、認知障害、興奮、抑うつ)合計点は、いずれも試験開始時に比べ減少を認め、興奮クラスター合計点を除いて統計学的に有意な減少を示した(興奮クラスターについては、第I期終了時では有意な減少を示した。)

<CGI 疾患重症度>

CGI 疾患重症度の推移については(評価対象例105例)、「正常~軽症」と判断された症例が、試験開始時45例(42.9%)から第I期終了時点で69例(65.7%)、第III期終了時点で72例(68.6%)及びフォローアップ期終了時点で70例(66.7%)と増加し、「中等症」と判断された症例が、試験開始時の44例(41.9%)から第I期終了時点で25例(23.8%)、第III期終了時点で21例(20.0%)及びフォローアップ期終了時点で20例(19.0%)と減少した。また、「正常」と判断された症例は、第III期終了時点では105例中1例、フォローアップ期終了時点では105例中5例であった。一方、「やや重症~最重症」と判断された症例は、試験開始時に16例(15.2%)で、第I期終了時点で11例(10.5%)、第III期終了時点で12例(11.5%)及びフォローアップ

期終了時点で 15 例（14.4 %）とほぼ一定であった。

＜CGI 全般改善度＞

医師による評価において（評価対象例 98 例）、24 週時点の「著明改善～軽度改善」と評価された患者は、69 例（70.4 %）、「軽度悪化～著明悪化」と評価された患者は 10 例（10.2 %）であった。

また、94 例の患者から、患者自身による自己評価が得られた。24 週時点で 62 例（66.0 %）が「かなり改善した～やや改善した」と評価し、一方、「やや悪化した～かなり悪化した」と評価した患者は 7 例（7.4 %）であった。

さらに、66 例の患者については家族からの評価が得られ、24 週時点で 42 例（63.6 %）の患者が「かなり改善～やや改善」と評価され、「やや悪化」、「中等度に悪化」と評価された患者は 2 例（3.0 %）であった。

＜CGI 有効性指標＞

第Ⅲ期（24 週）終了時点においては（評価対象例 110 例）、76 例（69.1 %）の患者について本剤への切り替えが有効であったと判断され、一方、18 例（16.4 %）の患者が担当医により本剤への切り替えによる効果が得られなかったと判断された。

以上の製造販売後臨床試験の成績より、機構は、本剤の安全性及び有効性について、新たな対応が必要となるような特段の問題点はないものと判断した。

#### 4. 副作用及び感染症について

再審査期間中に厚生労働省又は機構へ報告された「使用上の注意」から予測できない未知・重篤な副作用は 238 例 292 件であり、「使用上の注意」から予測できる既知・重篤な副作用は 661 例 905 件であった。

報告された未知・重篤な副作用の主なものは、精神症状 17 件、死亡 14 件、突然死 11 件、麻痺性イレウス 10 件、イレウス 9 件、攻撃性及び肺塞栓症各 8 件等であり、238 例 292 件の未知・重篤な副作用において 57 例が転帰死亡であった（死亡 14 例、突然死 11 例、心肺停止及び急性心筋梗塞各 4 例、心筋梗塞、肺塞栓症及び外傷性仮死各 3 例、急性心不全、肺炎及び睡眠時無呼吸症候群各 2 例、再発乳癌、骨転移、汎血球減少症、播種性血管内凝固、心不全、イレウス、肝不全、グッドパスチャー症候群及び過量投与各 1 例）。

これら転帰死亡症例について申請者は、突然死又は死亡として報告された 25 例のうち、慢性硬膜下出血（陳旧性）が確認された 1 例を除いて剖検結果が得られている症例はなく、また、これら死亡症例には、過量服用が疑われる症例、鉄道による轢死の症例、患者素因を有する症例として、高脂血症を有する症例、QT 延長を有する症例、心不全や心房細動を有する症例も認められており、心肺停止、急性心不全、心不全として報告された 7 例については、患者素因として、高脂血症を有する症例、第一度 AV ブロックを有する症例及び高血圧、狭心症を有する症例が認められている。さらに、急性心筋梗塞、心筋梗塞として報告された 7 例についても、患者素因として高血圧症及び糖尿病を有する症例、虚血性心疾患を有する症例が認められていること、その他の転帰死亡症例についても、本剤と死因との因果関係が明確な症例はなく、いずれの症例も本剤との因果関係は不明と考えられ、現時点で本剤の「使用上の注意」の改訂等新たな対応をとる必要はないと考えるが、今後も同種の情報には十分に留意し、必要に応じて対応することとする旨を説明した。なお、現行の「使用上の注意」の「その他の注意」の項には「本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。」との記載がされている。また、麻痺性イレウスについては、再審査期間終了後の平成 21 年 1 月に、「重大な副作用」の項に追記され、注意喚起が行われた。

既知・重篤な副作用の主なものは、高血糖 76 件、向精神薬悪性症候群 71 件、糖尿病 61 件等であり、高血糖、糖尿病に関連する事象として、計 168 例 188 件が報告された。高血糖、糖尿病関連の副作用については、平成 14 年 4 月に緊急安全性情報が発出された。これは、その時点で、本剤との関連を否定できない死亡例 2 例を含む重篤な高血糖、糖尿病に関連する事象が 9 例報告されていたことに伴うものであり、添付文書の警告、禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用の項の改訂が行われた。また、緊急安全性情報発出以降、再審査期間満了ま

で高血糖、糖尿病に関連する死亡例が6例報告されている。

高血糖・糖尿病関連の副作用に関して申請者は、平成14年4月の緊急安全性情報発出直後は重篤な高血糖関連事象の発現が増加したもののその後は減少し、平成18年においても月当たり0～6例と低い水準で推移している。なお、平成14年5月に発現したとされた症例数（16例）の一時的な増加は緊急安全性情報発出をきっかけに血糖値が改めて測定され、その結果、新たに高血糖が判明したとして、その日を発現日として報告された症例が報告されたことによるものと考えられると説明するとともに、現時点において、高血糖・糖尿病に関連する事象については、これまでに実施してきた対応に加え、現時点において「使用上の注意」の改訂等の新たな注意喚起を行う必要はないと考えると説明した。

また、自殺関連の副作用（自殺既遂28件、自殺企図48件、自殺念慮9件（症例として84例））に関して申請者は、統合失調症の患者においては、一般人口より多く自殺が認められると言われており<sup>6)</sup>、また、統合失調症の患者の10%程度が自殺を完遂し、その2～5倍が自殺を企図するとの報告<sup>1)</sup>や統合失調症の4～13%の患者が自殺既遂し、25～50%が自殺を企図するとの報告<sup>2)</sup>があること、Hawtonらは<sup>7)</sup>、統合失調症患者における自殺の危険因子として、29のケースコントロール研究及びコホート研究のメタアナリシスの結果から、自殺行動やうつ病の既往、薬物乱用、激越状態あるいは静座不能状態（アカシジア等）を有していること、精神崩壊に対する恐怖感、コンプライアンスの不良、最近の死別などがリスク要因として同定されたと報告していること等から、背景として統合失調症であること自体が自殺の危険因子であると考えられること、報告された多くの症例においては自殺に至る危険因子（自殺念慮・自殺企図の既往歴、抑うつ傾向、様々なストレス等）が多く存在しており、本剤以外の要因により発現した可能性が高いと考えられると説明した。さらに、その他の未知の副作用として、再審査期間中に集積された478例545件の副作用（主な副作用は、多飲症21件、脂肪肝16件、攻撃性13件、勃起不全12件、低血糖症及び呼吸困難各10件、精神症状、リポドー減退及び脱毛各9件等）について申請者は、脱毛症9例9件のうち3例は詳細不明であるが、残り6例については本剤との関連性が考えられること及び平成18年にCDS（Core Data Sheet）に脱毛症が追記されたことから、「使用上の注意」に追記することとするが（平成21年1月対応済み）、その他の副作用については、本剤との関連性が明らかでないため現時点では特段の対応は必要ないと考えると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を概ね了承するものの、再審査期間終了後の副作用症例の集積状況等も踏まえ、「使用上の注意」の「重大な副作用」及び「重要な基本的注意」の項に低血糖について、並びに「重大な副作用」の項に、無顆粒球症及び白血球減少を記載し、注意喚起することが適切であると判断し、添付文書の改訂を申請者に指示し、添付文書が改訂されることとされた。

なお、再審査期間中に感染症の報告はなかった。

## 5. 相互作用について

再審査期間中に厚生労働省又は機構に薬物相互作用として2件（2例）が報告された。

1例は50歳代女性で、多剤を併用していた患者に本剤が追加投与され肺塞栓症を発現した症例で、報告医は本剤が追加投与されたことで躁状態の改善に伴う身体活動の相対的低下や薬物相互作用を介した血栓形成傾向の亢進をきたし、肺塞栓症を発症した可能性があることとされた症例である。他の1例は、50歳代男性に嚥下障害が発現し、数日後、口腔内に吐物が貯留し心肺停止状態で発見された症例で、報告医は本剤と嚥下障害、嘔吐、窒息の因果関係を積極的に疑う根拠はないものの、本剤とクロルプロマジンの併用から相互作用を発現した可能性は否定できないとされた症例である。これらの報告について申請者は、いずれの症例も報告医により薬物相互作用が疑われているものの、本剤及び併用薬の血中濃度が測定されておらず、本剤との相互作用によって副作用が発現したかは不明であると考えられることから、現時点で「使用上の注意」の「相互作用」の項の改訂等の対応は不要と考えると説明し、機構はこれを了承した。

<sup>6)</sup> Brown S, *Brit. J. Psychiatry*, 171: 502-508 (1997)

<sup>7)</sup> Hawton K, et al. *Br. J. Psychiatry*, 171: 502-508 (1997)

## 6. 重大な措置、海外からの情報について

### 1) 外国における承認状況

本剤は平成 8 年 9 月に EU で承認されて以来、平成 21 年 2 月 25 日時点で、統合失調症の効能では米国を含む約 110 ヶ国で、双極性 I 型障害における躁病の効能では米国を含む約 100 ヶ国で、維持期の双極性障害の効能では米国を含む約 60 ヶ国で承認、販売されている。

### 2) 安全性又は有効性に関する重大な措置（外国を含む）

本邦における重大な措置として、平成 14 年 4 月 16 日、本剤投与中の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について、緊急安全性情報の配布が行われ、以下の内容について注意喚起が行われた。また、同時に警告、禁忌の項が追加され、「使用上の注意」が改訂された。

1. 糖尿病の患者あるいは糖尿病の既往歴のある患者には投与しないこと。
2. 本剤投与中は、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。
3. 患者及びその家族に対し、十分に説明すること。

再審査期間中、海外からの情報として規制・措置報告が行われたものは 11 件（高血糖関連 2 件、認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者における死亡・脳血管障害関連 5 件、製剤・回収関連 3 件及び処方エラー 1 件）であった。そのうち高血糖に関する 2 件は、①すべての非定型抗精神病薬に対する FDA からの高血糖及び糖尿病に対する注意喚起の指示について、② FDA からの指示を踏まえ、米国イーライリリー社が発出したジプレキサの安全性情報（高血糖及び糖尿病について）であるが、これら高血糖関連に関しては、本邦においては、既に平成 14 年 4 月に添付文書の「警告」、「禁忌」、「慎重投与」の項への追記、並びに「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項の記載変更済みで、同内容については緊急安全性情報を配布することにより注意喚起が行われている。

認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者における死亡・脳血管障害関連の措置報告 5 件について、うち 4 件は①外国で実施された認知症に関連した精神病症状を有する高齢者を対象とした臨床試験結果を統合解析したところ、死亡及び脳血管障害（脳卒中、一過性脳虚血発作）の発現頻度がプラセボと比較して高かったとの結果により米国添付文書及び CDS が改訂されたことについて、②同様の内容について、EMA から安全性情報発出及び製品特性概要（SmPC）が改訂されたことについて、③同様の内容について英国・医薬品安全性委員会（CSM）より非定型抗精神病薬に関する安全性情報及びそれらの薬剤の推奨処方方法の提供について、④同内容の Health Canada より出された注意喚起についての報告である。これらの内容について、本邦においては平成 16 年 6 月に添付文書の改訂が行われ、「その他の注意」の項に記載されている。

残りの 1 件は、その後の⑤非定型抗精神病薬と認知症に関する重要な安全性情報の発出（FDA Talk Paper 及び Health Canada による）についての報告である。本剤を含む 4 つの非定型抗精神病薬について 17 のプラセボ比較試験を統合解析したところ、薬剤投与群では高齢認知症患者の死亡率はプラセボ群と比べて約 1.6～1.7 倍であったことについて FDA より Public Health Advisory が発出され、これらに関する注意を Boxed warning に追記するよう要請があったとの内容であり、これに対し、後に米国添付文書が改訂されている。また Health Canada から同様の安全性情報が発出された。本邦においては、平成 17 年 4 月より、「死亡リスクの増加」と「認知症は適外使用である旨」を医療機関に周知するためのお知らせ文書が配布され、また、既に改訂が行われていた「その他の注意」の記載（死亡及び脳血管障害の発現頻度上昇：平成 16 年 6 月改訂）に加えて、17 の臨床試験からの結果（死亡率の上昇）について追記が行われた（平成 17 年 7 月改訂）。

製剤・回収関連の 3 件は、①米国においてジプレキサ錠のボトル包装製品が不正に詰め替えられた事件の発生を受け、ドクターレターが発出されたことについて、②米国においてジプレキサ錠の一部のロット番号のボトルが偽装品であったため、FDA が当該ロットの回収を命じたことについて、③社内の定期検査において、ジプレキサ速効性筋注製剤に異物が混入していたことが確認され、オーストラリア、ニュージーランド及びカナダにおいて回収が行われたこと

についてである。申請者は、①については製造過程の問題ではなく、これまで本邦において同様の事件は報告されていないこと、②については、回収対象であるボトルは本邦に輸入されていないこと、③については、本邦ではジプレキサ筋注製剤は市販されていないことから、特段の対応は必要ないと考える旨を説明した。

処方エラーの1件は、米国において、抗精神病薬 Zyprexa (olanzapine) と抗ヒスタミン薬 Zyrtec (cetirizine HCL) の投薬あるいは処方エラーに関するドクターレターが配布されたことについての報告である。申請者は、本邦においては、両剤は同じ「ジ」で始まるものの、PTP 包装、錠剤の刻印、外箱の相違から本剤とジルテック錠の投薬エラーが生じる可能性は極めて低いと考えられ、現在までに投薬エラーが生じたとの報告も入手していないことから、特段の対応は必要ないと考える旨を説明した。機構は、以上の申請者の説明を了承した。

なお、再審査期間終了後の平成 20 年 6 月 16 日に米国 FDA が ALERT を発出したという措置報告がなされ、これは認知症を有する高齢者の死亡率上昇に定型、非定型の抗精神病薬のいずれも関与するとの内容であった。本邦では平成 21 年 1 月に「その他の注意」の項に「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。」が追加記載された。

## 7. 研究報告について

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された研究報告は本剤の安全性に関する 8 報（肺炎関連 2 報、認知症に関連した精神症状を有する高齢患者における脳血管障害 1 報、静脈血栓塞栓症 1 報、体内動態及び前臨床の結果 3 報、低血糖 1 報）であった。

脳血管障害に関する 1 報は、「認知症に関連した精神症状を有する高齢患者における脳血管障害」として、介護施設に入居している認知症の高齢者を対象としたケースコントロール研究についての報告である。本研究では、脳血管疾患の既往のあるオランザピン使用患者が脳血管疾患で入院するリスクが、脳血管疾患の既往のない抗精神病薬未投与の患者に比べて高かったと報告されている。

本邦においては前述のように、平成 16 年 6 月に認知症に関連した精神症状を有する高齢者の死亡及び脳血管障害のリスクについて「使用上の注意」の改訂が行われている（「6. 重大な措置、海外からの情報について」の項参照）。

その他の研究報告の内容については、現時点で新たな対応が必要となるような特段の問題点は認められなかった。なお、本邦における現行の添付文書の「使用上の注意」には、既に肺炎、血栓について記載され注意喚起されている。

なお、再審査期間終了後の平成 21 年 1 月に安全性に関する研究報告が行われ、本報は、米国テネシー州のメディケイド加入者のうち、定型又は非定型抗精神病薬単剤を使用していた症例を対象とした後ろ向きコホート研究において、定型又は本剤を含む非定型抗精神病薬の使用者は、非使用者に比べて心突然死の発生率が高かったという内容であった。機構は、非定型抗精神病薬投与による死亡率上昇に関する対応については、既に前述のとおりされており（「6. 重大な措置、海外からの情報について」の項参照）、また、「その他の注意」の項に、「本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。」との記載がされていること等から、今後も同様な報告に留意する必要があるものの、現時点において新たな対応は必要ないと判断した。

## 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（薬事法第 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