

再審査報告書

平成 30 年 10 月 12 日
 独立行政法人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 2.5 mg ⑥ ジプレキサザイデイス錠 5 mg ⑦ 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 <u>双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善</u> 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）
承認の 用法・用量	統合失調症： 通常、成人にはオランザピンとして 5～10 mg を 1 日 1 回経口投与により開始する。維持量として 1 日 1 回 10 mg 経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 日量は 20 mg を超えないこと。 双極性障害における躁症状の改善： 通常、成人にはオランザピンとして 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 20 mg を超えないこと。 <u>双極性障害におけるうつ症状の改善：</u> <u>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 20mg を超えないこと。</u> 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。
承認年月日	1. 平成 12 年 12 月 22 日：①②③において「統合失調症」に対する効能・効果及び用法・用量の承認取得 2. 平成 13 年 11 月 29 日：④の剤形追加 3. 平成 17 年 3 月 22 日：⑥⑦の剤形追加 4. 平成 22 年 10 月 27 日：①～④及び⑥⑦において「双極性障害における躁症状の改善」に対する効能・効果及び用法・用量の追加 5. <u>平成 24 年 2 月 22 日：①～④及び⑥⑦において「双極性障害におけるうつ症状の改善」に対する効能・効果及び用法・用量の追加</u> 6. <u>平成 27 年 9 月 18 日：⑤の剤形追加</u> 7. 平成 29 年 12 月 25 日：①～⑦において、「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）」に対する効能・効果及び用法・用量の追加
再審査期間	1. 6 年：再審査結果通知（平成 22 年 3 月 24 日） 2. 1.の残余期間：再審査結果通知（平成 22 年 3 月 24 日） 3. 1.の残余期間：再審査結果通知（平成 22 年 3 月 24 日） 4. 4 年：再審査結果通知（平成 28 年 9 月 30 日） 5. 4 年 6. <u>5.の残余期間（平成 27 年 9 月 18 日～平成 28 年 2 月 21 日）</u>
承認条件	なし
備考	

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ジプレキサ錠2.5 mg、同錠5 mg、同錠10 mg、同細粒1%、同ザイデイス錠2.5 mg、同ザイデイス錠5 mg、同ザイデイス錠10mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表1及び表2に示す特定使用成績調査が実施された。

表1 特定使用成績調査の概要

双極性障害におけるうつ症状の患者に対する安全性の検討	
目的	双極性障害におけるうつ症状の患者を対象として、日常診療下における本剤治療による安全性に関する情報を収集することを主要目的として実施する。また、有効性、ヘルスアウトカムについても情報を収集する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-IV-TRにより双極性障害のうつ状態にあると診断され、症状の改善を目的として本剤による治療を開始した患者で、双極性障害うつ症状に対して本剤の服用経験のない患者
実施期間	平成24年5月～平成26年11月
目標症例数	500例
観察期間	本剤投与開始から最大1年間
実施施設数	82施設※
収集症例数	507例
安全性解析対象症例数	499例
有効性解析対象症例数	499例
備考	※：施設数は診療科別の数

表2 特定使用成績調査の概要

本剤治療が開始された急性期双極性障害患者における臨床経過の評価（日本の日常臨床における観察試験）	
目的	本剤投与を開始した急性期双極性障害患者〔Clinical Global Impressions-Severity of Illness, Bipolar Version (CGI-BP)（総合）スコアが4以上で、処方を変更している〕の反応の推移を調査する。
調査方法	非介入、非盲検の観察試験
対象患者	20歳以上で、躁／混合状態又はうつ状態が中等度以上を呈している急性期双極性障害の患者のうち、単剤で本剤を、もしくは躁状態及び／又はうつ状態に対して適応を有する他の薬剤との併用で本剤を開始する患者とする。
実施期間	平成24年7月～平成27年4月
目標症例数	500例（躁／混合状態及びうつ状態で各250例）
観察期間	本剤投与開始から12ヶ月
実施施設数	53施設
収集症例数	455例（躁／混合状態：222例、うつ状態：233例）
安全性解析対象症例数	447例（躁／混合状態：220例、うつ状態：227例）
有効性解析対象症例数	445例（躁／混合状態：219例、うつ状態：226例）
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤について、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 特定使用成績調査（双極性障害におけるうつ症状の患者に対する安全性の検討）

本調査における主な副作用（4件以上発現）の発現状況を表3に示す。承認時の副作用発現割合62.3%（302/485例）と比較して高くなく、副作用の種類は同様であった。重篤な副作用として、肥満が1例に認められた（転帰は不明）が、添付文書で既に注意喚起している副作用であり、現時点で新たな対応は不要と考えた。

表3 特定使用成績調査（安全性の検討）における主な副作用発現状況

安全性解析対象症例数	499
副作用等の発現症例数	75
副作用発現割合（%）	15.0
項目	全体
	発現件数（発現割合%）
代謝および栄養障害	19（3.8）
過食	4（0.8）
食欲亢進	9（1.8）
神経系障害	32（6.4）
アカシジア	6（1.2）
傾眠	15（3.0）
臨床検査	25（5.0）
体重増加	24（4.8）

MedDRA/J ver.18.0

4.2 特定使用成績調査（日本の日常臨床における観察試験）

本調査における主な副作用（1%以上発現）の発現状況を表4に示す。病態別の発現割合については、躁／混合状態の患者では体重増加11.8%（26/220例）及び傾眠5.5%（12/220例）であり、うつ状態の患者では体重増加10.6%（24/227例）、食欲亢進及び傾眠各2.6%（各6/227例）であった。重篤な副作用は自殺企図（2件）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び体重増加（各1件）であった。いずれも添付文書で注意喚起している副作用であり、現時点で新たな対応は不要と考えた。

表4 特定使用成績調査（観察試験）における主な副作用発現状況

安全性解析対象症例数	447
副作用等の発現症例数	94
副作用発現割合（%）	21.0
項目	全体
	発現件数（発現割合%）
代謝および栄養障害	20（4.5）
過食	8（1.8）
食欲亢進	7（1.6）
神経系障害	31（6.9）
傾眠	18（4.0）
臨床検査	52（11.6）
体重増加	50（11.2）

MedDRA/J ver.18.0

4.3 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、未知¹⁾・重篤 57 例 82 件、既知²⁾・重篤 180 例 242 件、未知・非重篤 223 例 301 件であった（外国症例を除く）。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集したすべての副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は、279 例 396 件（重篤 67 例 95 件、非重篤 223 例 301 件）であった。「使用上の注意」から予測できない主な副作用³⁾を表 5 に示す。

心血管関連事象による死亡例（突然死 3 例、急性心筋梗塞 2 例、心不全 2 例、心筋虚血 1 例）、死亡（1 例）及び敗血症性ショックによる死亡 1 例については、死亡後に発見された症例もあり、いずれも死亡に至る状況など十分な情報は得られず、報告された事象と本剤との合理的な因果関係を評価することが困難であった。患者が有する合併症などの本剤以外の要因も存在すると考えられることから、現時点では使用上の注意の改訂等の新たな対応は不要と考えるが、今後も同様の情報収集に努めていくこととした。

表 5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	279	396	67	95	223	301
感染症および寄生虫症	12	12	6	6	6	6
肺炎	2	2	2	2	0	0
敗血症性ショック	2	2	2	2	0	0
精神障害	58	67	9	9	50	58
譫妄	10	10	2	2	8	8
心臓障害	11	12	9	10	2	2
急性心筋梗塞	2	2	2	2	0	0
心不全	2	2	2	2	0	0
胃腸障害	28	32	8	8	21	24
イレウス	3	3	3	3	0	0
皮膚および皮下組織障害	14	15	3	3	11	12
褥瘡性潰瘍	2	2	2	2	0	0
腎および尿路障害	15	15	7	7	8	8
急性腎不全	4	4	4	4	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	36	39	7	7	29	32
突然死	3	3	3	3	0	0
傷害、中毒および処置合併症	10	11	6	6	4	5
各種物質毒性	4	4	4	4	0	0

MedDRA/J version 18.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

- 1) 添付文書の記載から予測できない副作用
- 2) 添付文書の記載から予測できる副作用
- 3) 重篤な副作用が 2 件以上集積した事象をまとめた。なお、本再審査は「双極性障害におけるうつ症状の改善」であるが、うつ症状と躁症状の両症状は、双極性障害の経過で変動する症状であり、時点によっては同時に存在することもある。したがって、発現時点により副作用を症状別に区別することは困難な場合もあることから、集計上はこれらを明確に区別していない。

5.1 特定使用成績調査（双極性障害におけるうつ症状の患者に対する安全性の検討）

有効性の指標として、MADRS⁴⁾ 及び CGI-BP⁵⁾、EQ-5D⁶⁾ を用いた。各指標の測定値と変化量の推移を表 6 に示す。MADRS 合計点は減少し、CGI-BP スコアではいずれの時点でも悪化は認められず、EQ-5D でも最終観察時点で投与開始前からの改善が認められた。

表 6 各評価尺度の測定値及び変化量の推移*

項目	測定値						ベースラインからの変化量				
	投与開始前 (ベースライン)	1カ月後	3カ月後	6カ月後	12カ月後	最終観察 時点	1カ月後	3カ月後	6カ月後	12カ月後	最終観察 時点
MADRS 合計点	364 30.3±9.7	354 19.0±11.2	231 16.0±10.8	244 11.5±9.7	188 8.1±8.1	387 11.8±10.8	299 -12.0±9.5	203 -14.9±12.5	200 -20.4±13.0	149 -24.0±13.2	322 -18.4±13.6
CGI-BP 躁病	395 1.4±0.8	380 1.3±0.6	240 1.2±0.6	242 1.2±0.5	194 1.1±0.3	406 1.2±0.5	328 -0.1±0.6	215 -0.2±0.8	206 -0.3±0.8	159 -0.3±0.8	351 -0.2±0.8
CGI-BP うつ病	395 4.3±0.9	380 3.3±1.1	240 2.8±1.1	242 2.4±1.1	194 2.1±1.0	406 2.5±1.3	328 -1.1±1.1	215 -1.5±1.4	206 -1.8±1.4	159 -2.3±1.4	351 -1.7±1.5
CGI-BP 総合	395 4.2±1.0	380 3.2±1.1	240 2.8±1.1	242 2.4±1.1	194 2.0±1.0	406 2.5±1.3	328 -1.0±1.0	215 -1.4±1.4	206 -1.8±1.4	159 -2.2±1.4	351 -1.7±1.5
EQ-5D 5項目法 効用値	282 0.5360 ±0.2096	283 0.6856 ±0.1813	198 0.6956 ±0.2029	198 0.7704 ±0.1758	153 0.8191 ±0.1527	325 0.7667 ±0.1893	227 0.1831 ±0.2021	162 0.1932 ±0.2533	157 0.2846 ±0.2752	117 0.3452 ±0.2878	250 0.2431 ±0.2797

*数字の上段は例数、下段はスコアの平均値±標準偏差

5.2 特定使用成績調査（日本の日常臨床における観察試験）

躁／混合状態の患者群及びうつ状態の患者群別の反応率⁷⁾、寛解率⁸⁾、回復率⁹⁾ の実測データを表 7 に示す。両群において、反応率、寛解率及び回復率に経時的な上昇が認められた。

表 7 症状群別の反応率・寛解率・回復率の推移 (%)

項目	躁／混合状態			うつ状態		
	反応率	寛解率	回復率	反応率	寛解率	回復率
2 週後	25.9	33.3	7.6	14.5	18.2	6.1
4 週後	54.4	57.8	24.9	28.7	28.3	10.0
8 週後	73.4	72.4	32.3	33.3	29.9	16.6
12 週後	82.0	80.6	40.4	42.6	40.0	26.5
24 週後	79.1	81.0	43.8	60.3	55.5	39.8
48 週後	89.1	89.2	48.1	67.8	72.2	57.1

- 4) Montgomery- Åsberg のうつ病評価尺度 (Montgomery- Åsberg Depression Rating Scale)。「悲しみ」、「睡眠減少」や「悲観的思考」等の 10 項目について、各項目 0~6 点で評価する。MADRS 合計点は 10 項目の合計点となる。
- 5) Clinical Global Impressions-Severity of Illness, Bipolar Version、双極性障害に適合させた患者の重症度を全体的に評価するための尺度。「躁病」、「うつ病」及び「総合」があり、それぞれの症状全般の重症度を「1 (正常)」から「7 (最重症)」の 7 段階で評価する。
- 6) European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions 日本語版 (EQ-5D)。あらゆる健康状態を「移動の程度」、「身の回りの管理」や「痛み／不安感」などの 5 つの次元に分解し、各項目 0~100 で数値化し評価する。
- 7) 躁／混合状態の患者は YMRS (ヤング躁病評価尺度) の合計スコア、うつ状態の患者は MADRS 合計スコアが試験開始 (登録) 時から 50%以上減少した患者の割合
- 8) 躁／混合状態の患者は YMRS の合計スコア、うつ状態の患者は MADRS 合計スコアが 12 以下の患者の割合
- 9) YMRS 及び MADRS の合計スコアがともに 12 以下、かつ GAF スコアが 71 以上の患者の割合

躁／混合状態の患者群及びうつ状態の患者群別の YMRS¹⁰⁾、MADRS 及び CGI-BP 総合スコアのベースラインから投与開始 48 週後までの変化量を表 8 に示す。躁／混合状態の患者では、YMRS スコアと CGI-BP 総合スコアは減少する傾向がみられた。また GAF¹¹⁾ スコア (平均値±標準偏差) (ベースライン：43.7±18.2、48 週後：65.4±25.0) の経時的な増加傾向がみられ、EQ-5D (ベースライン：0.7734±0.2067、48 週後：0.8541±0.1868) は明らかな増加はみられなかった。うつ状態の患者では、YMRS スコアの増加はみられなかった。MADRS 及び CGI-BP 総合スコアは減少する傾向がみられ、GAF スコア (ベースライン：45.9±15.3、48 週後：71.6±18.6) 及び EQ-5D (ベースライン：0.5027±0.2030、48 週後：0.8296±0.1920) は、いずれも経時的な増加傾向がみられた。

表 8 各評価尺度の変化量※

項目	躁／混合状態の患者群						うつ状態の患者群					
	2 週後	4 週後	8 週後	12 週後	24 週後	48 週後	2 週後	4 週後	8 週後	12 週後	24 週後	48 週後
YMRS スコア	-7.3±0.7	-13.1±0.7	-16.6±0.7	-18.5±0.7	-18.2±0.7	-20.4±0.8	-0.4±0.3	-0.5±0.2	-1.2±0.3	-1.2±0.2	-1.3±0.2	-1.1±0.3
MADRS スコア	-2.4±0.6	-3.1±0.6	-2.7±0.6	-2.0±0.6	-1.6±0.6	-3.0±0.6	-6.2±0.8	-10.7±0.8	-12.4±0.8	-13.3±0.8	-16.3±0.8	-19.3±0.8
CGI-BP スコア	-1.0±0.1	-1.6±0.1	-2.0±0.1	-2.2±0.1	-2.1±0.1	-2.4±0.1	-0.6±0.1	-1.1±0.1	-1.3±0.1	-1.5±0.1	-1.8±0.1	-2.2±0.1

※ベースラインからのスコア変化量の平均値±標準偏差

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に、国内において、緊急安全性情報の配布や製品回収はなかった。機構に報告した外国の措置報告は1件、研究報告は3件であった。外国の措置報告及び研究報告の概要を表9に示す。

表 9 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① オランザピンによる可能性のある「好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応」(以下、「DRESS」) のシグナルを評価するという EU 規制当局のファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC) の要請に従い、DRESS 関係の安全性情報等を検討し、企業中核データシート (以下、「CCDS」) を改訂 (平成 28 年 2 月)。
研究報告	① 統合失調症患者における第二世代抗精神病薬の使用と肺炎のリスクについて、台湾の健康保険データベースを利用したネステッドケースコントロール研究結果 (平成 25 年 6 月)。 ② 小児における重篤な有害事象と関連している抗精神病薬に関する日本の研究報告 (平成 27 年 2 月)。 ③ 台湾の国民健康保険研究資料を利用した心室性不整脈並びに心突然死のリスクと抗精神病薬に関する研究報告 (平成 27 年 12 月)。
備考	

また、再審査期間終了以降から平成 30 年 7 月までに外国の措置報告 3 件及び研究報告 3 件を報

10) Young-Mania Rating Scale、ヤング躁病評価尺度。「気分高揚」や「活動の量の一質的增加」等の 11 項目からなり、「思考内容」などの 4 項目は 0～8 点、他の項目は 0～4 点で評価する。

11) Global Assessment of Functioning、機能の全体的評価尺度。医師が患者の全般的な心理社会的機能を 0～100 点で評価する。

告した。外国の措置報告の 3 件は、米国や EU における添付文書への追記等に関する報告であった。研究報告 3 件は、抗精神病薬等の使用による高齢者の心室性頻拍のリスク上昇、パーキンソン病患者における死亡リスク上昇、FEC (フルオロウラシル・エピルビシン・シクロホスファミド) 療法を受けた乳がん患者における発熱性好中球減少症の発現状況とオランザピンとの関連性を調査した結果であった。なお、CCDS に DRESS の評価結果が追記されたこと等を踏まえ、平成 28 年 8 月に「薬剤性過敏症症候群」を本剤の添付文書に追記した。

情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行った。現時点で更なる安全確保措置の必要はないと考える。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上