

## 再審査報告書

令和元年 8 月 29 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ジプレキサ筋注用 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	統合失調症における精神運動興奮
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはオランザピンとして 1 回 10 mg を筋肉内注射する。 効果不十分な場合には、1 回 10 mg までを追加投与できるが、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、投与回数は、追加投与を含め 1 日 2 回までとす ること。 年齢、症状に応じて減量を考慮すること。
承 認 年 月 日	平成 24 年 9 月 28 日
再 審 査 期 間	6 年
承 認 条 件	なし
備 考	

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

ジプレキサ筋注用 10 mg（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 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	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目的として実施する。また、有効性についても情報を収集する。
調査方法	連続調査方式
対象患者	<ul style="list-style-type: none"> <li>統合失調症における精神運動興奮を呈し、急激な精神運動興奮等で緊急を要するとして本剤の投与を受ける患者。</li> <li>本筋注剤の投与経験のない患者。ただし、オランザピン経口剤の服用経験は問わない。</li> </ul>
実施期間	平成 25 年 4 月～平成 28 年 4 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	本剤の初回投与日を含めて 3 日間 観察期間中に本剤を追加投与された場合は、追加投与日を含め更に 3 日間を観察期間とする。ただし、本剤初回投与開始日を含め 7 日間を最大の観察期間とする。
実施施設数	187 施設
収集症例数	1,016 例
安全性解析対象症例数	999 例
有効性解析対象症例数	998 例
備考	

## 3. 追加のリスク最小化活動の概要

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。

## 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 副作用発現状況

使用成績調査における副作用発現割合は 1.9% (19/999 例) であり、承認時までの国内臨床試験の副作用発現割合 16.8% (20/119 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。発現した主な副作用 (2 件以上発現) は、構音障害 (5 件)、傾眠 (4 件)、アカシジア及び肝機能異常 (各 3 件)、便秘 (2 件) であり、構音障害を除き、承認時より添付文書で注意喚起をしている事象であった。なお、構音障害については詳細情報が得られておらず、本剤との因果関係を評価することは困難であった。

### 4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) に報告した副作用は 24 例 32 件 (既知・重篤: 14 例 15 件、未知・重篤: 11 例 17 件) であった。感染症に関する報告はなかった。

再審査期間中に収集された副作用のうち、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 36 例 54 件であり、主な副作用（2 件以上発現）は表 2 のとおりであった。これらの副作用については、合併症や併用薬等本剤以外の要因が考えられる症例、本剤との関連性を評価する情報が不足している症例等であることから、現時点で新たな対応は不要と考えるが、今後も同様の副作用報告には十分に留意し、適切に対応する。

表 2 「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	36	54	11	17	29	37
神経系傷害	13	14	5	5	8	9
意識消失	2	2	2	2	0	0
意識変容状態	2	2	2	2	0	0
構音障害	5	5	0	0	5	5
心臓障害	3	4	3	4	0	0
心肺停止	2	2	2	2	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	7	4	4	3	3
呼吸抑制	2	2	0	0	2	2
胃腸障害	6	9	0	0	6	9
流涎過多	2	2	0	0	2	2
嘔吐	2	2	0	0	2	2
腎および尿路傷害	2	2	1	1	1	1
腎機能障害	2	2	1	1	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	6	6	1	1	5	5
注射部位疼痛	3	3	0	0	3	3

MedDRA/J version (20.1)

## 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。

使用成績調査では、臨床全般改善度（CGI-I）、臨床全般重症度（CGI-S）及び陽性・陰性症状評価尺度（PANSS-EC）の 3 つの指標を用い、本剤初回投与前（CGI-S 及び PANSS-EC のみ）、本剤投与ごとの投与後 2 時間、最終投与後 2 日目、3 日目（または観察期間終了時）における有効性を調査担当医師が評価した。

**CGI-I**：統合失調症症状の改善度を 7 段階（1：著明改善、2：中等度改善、3：軽度改善、4：不変、5：軽度悪化、6：中等度悪化、7：著明悪化）で評価した。本剤初回投与後 2 時間の CGI-I 測定値（平均値±標準偏差（例数））は、 $3.1 \pm 1.2$ （517 例）であり、その他の時点においても CGI-I 測定値（平均値）は、「3：軽度改善」～「4：不変」の間であった。

**CGI-S**：統合失調症症状の重症度を 7 段階（1：正常、2：境界域、3：軽度、4：中等度、5：やや重症、6：重症、7：最重症）で評価した。本剤初回投与前の CGI-S 測定値（平均値±標準偏差（例数））は  $5.4 \pm 1.1$ （622 例）であった。本剤初回投与後 2 時間、最終投与後 2 日目、3 日目及び最終観察時における CGI-S 測定値は、それぞれ  $4.2 \pm 1.3$ （514 例）、 $4.2 \pm 1.3$ （430 例）、 $3.9 \pm 1.3$ （455 例）及び  $3.9 \pm 1.3$ （636 例）であり、各測定時点で投与開始前と比較して低下が認められた。

**PANSS-EC**：統合失調症に関連した陽性及び陰性症状の興奮項目の重症度を 7 段階（1：なし、2：ごく軽度、3：軽度、4：中等度、5：やや重度、6：重度、7：最重度）で評価した。本剤初回投与前の PANSS-EC 合計点（平均値±標準偏差（例数））は  $23.3 \pm 6.4$ （625 例）であった。本剤初回投与後 2 時間、最終投与後 2 日目、3 日目及び最終観察時の PANSS-EC 合計点は、それぞれ 16.9

±7.0 (522 例)、16.0±6.6 (438 例)、14.9±6.3 (467 例)、14.9±6.5 (650 例) であり、各測定時点で投与開始前と比較して低下が認められた。

患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、承認時までの国内第Ⅲ相試験 (RACD 試験) では、PANSS-EC 合計点は本剤初回投与後 2 時間でベースラインから 9.2 (95%信頼区間: 7.9~10.6) 点 (45 例) の低下であり、本調査においても本剤初回投与後 2 時間で 6.9 (95%信頼区間: 6.4~7.5) 点低下しており、統合失調症に伴う精神運動興奮に対する日常診療下での本剤の有効性に問題はないと考える。

## 6. 措置報告及び研究報告

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。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した措置報告は 4 件、研究報告は 6 件であった。それらの概要を表 3 に示すが、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い、現時点で新たに対応が必要な事案はない。

表 3 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 企業中核データシート (CCDS) の Special Warnings and Special Precautions for Use に「好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 (DRESS)」が追記されたことに関する措置報告 (平成 28 年 2 月)</li> <li>② 米国食品医薬品局 (FDA) が、DRESS について Drug Safety Communication で警告を行ったことに関する措置報告 (平成 28 年 5 月)</li> <li>③ 欧州製品概要 (SmPC) に DRESS が追記されたことに関する措置報告 (平成 28 年 5 月)</li> <li>④ FDA が、オピオイド系鎮痛剤又は鎮咳剤とベンゾジアゼピンとの併用時における重篤なリスク及び死亡について警告を行ったことに関する措置報告 (平成 28 年 9 月)</li> </ul>
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 台湾の国民健康保険データベースを利用した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関する研究報告 (平成 25 年 6 月)</li> <li>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研究報告 (平成 27 年 2 月)</li> <li>③ 台湾の国民健康保険データベースを利用した心室性不整脈並びに突然死リスクと抗精神病薬に関する研究報告 (平成 27 年 12 月)</li> <li>④ 心室性頻拍のリスクにより分類された抗うつ薬及び抗精神病薬の使用による高齢者の死亡率の上昇に関する研究報告 (平成 28 年 4 月)</li> <li>⑤ 米国退役軍人保険局データベースを利用したパーキンソン病患者への抗精神病薬の使用と死亡リスク上昇に関する研究報告 (平成 29 年 6 月)</li> <li>⑥ 乳がん FEC (フルオロウラシル・エピルビシン・シクロホスファミド) 療法の発熱性好中球減少症に対するオランザピンの影響に関する研究報告 (平成 29 年 10 月)</li> </ul>
備考	

## 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