

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗精神病薬・双極性障害治療薬・制吐剤	
オランザピン細粒	オランザピン口腔内崩壊錠
オランザピン細粒 1%「日医工」	オランザピン OD 錠 2.5mg「日医工」
Olanzapine Fine Granules	オランザピン OD 錠 5mg「日医工」
	オランザピン OD 錠 10mg「日医工」
	Olanzapine OD Tablets

剤形	細粒：細粒剤 OD錠：素錠（口腔内崩壊錠）		
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^注 注）注意－医師等の処方箋により使用すること		
規格・含量	細粒：1g中、オランザピンとして10mg含有 OD錠 2.5mg：1錠中、オランザピンとして2.5mg含有 OD錠 5mg：1錠中、オランザピンとして5mg含有 OD錠 10mg：1錠中、オランザピンとして10mg含有		
一般名	和名：オランザピン 洋名：Olanzapine		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始 年月日		細粒/OD錠 5mg/OD錠 10mg	OD錠 2.5mg
	製造販売承認	2016年 2月 15日	2017年 8月 15日
	薬価基準収載	2016年 6月 17日	2017年 12月 8日
	販売開始	2016年 6月 17日	2017年 12月 8日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ https://www.nichiiko.co.jp/		

本IFは2023年10月改訂（細粒：第1版、OD錠：第2版）の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	26
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ...	26
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	26
3. 製品の製剤学的特性.....	1	VII. 薬物動態に関する項目	27
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	1. 血中濃度の推移.....	27
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	2. 薬物速度論的パラメータ.....	31
6. RMP の概要.....	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	31
II. 名称に関する項目	3	4. 吸収.....	31
1. 販売名.....	3	5. 分布.....	31
2. 一般名.....	3	6. 代謝.....	32
3. 構造式又は示性式.....	3	7. 排泄.....	32
4. 分子式及び分子量.....	3	8. トランスポーターに関する情報.....	32
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	9. 透析等による除去率.....	32
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	10. 特定の背景を有する患者.....	33
III. 有効成分に関する項目	4	11. その他.....	33
1. 物理化学的性質.....	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	34
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	1. 警告内容とその理由.....	34
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	4	2. 禁忌内容とその理由.....	34
IV. 製剤に関する項目	5	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...	35
1. 剤形.....	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...	35
2. 製剤の組成.....	6	5. 重要な基本的注意とその理由.....	35
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	37
4. 力価.....	6	7. 相互作用.....	40
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	6	8. 副作用.....	43
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	47
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	15	10. 過量投与.....	47
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	15	11. 適用上の注意.....	47
9. 溶出性.....	15	12. その他の注意.....	48
10. 容器・包装.....	19	IX. 非臨床試験に関する項目	50
11. 別途提供される資材類.....	19	1. 薬理試験.....	50
12. その他.....	19	2. 毒性試験.....	50
V. 治療に関する項目	20	X. 管理的事項に関する項目	51
1. 効能又は効果.....	20	1. 規制区分.....	51
2. 効能又は効果に関連する注意.....	20	2. 有効期間.....	51
3. 用法及び用量.....	20	3. 包装状態での貯法.....	51
4. 用法及び用量に関連する注意.....	21	4. 取扱い上の注意点.....	51
5. 臨床成績.....	21	5. 患者向け資材.....	51

略 語 表

6.	同一成分・同効薬.....	51
7.	国際誕生年月日	51
8.	製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日.....	51
9.	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容.....	51
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容.....	52
11.	再審査期間	53
12.	投薬期間制限に関する情報.....	53
13.	各種コード	53
14.	保険給付上の注意	53
X I.	文献	54
1.	引用文献	54
2.	その他の参考文献.....	56
X II.	参考資料	57
1.	主な外国での発売状況.....	57
2.	海外における臨床支援情報	63
X III.	備考	64
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たっての参考情報.....	64
2.	その他の関連資料.....	67

略語	略語内容
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
RRT	相対保持時間
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
tmax	最高血中濃度到達時間
t _{1/2}	消失半減期
S.D.	標準偏差

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、オランザピンを有効成分とする抗精神病薬・双極性障害治療薬・制吐剤である。

「オランザピン細粒 1%「日医工」」、「オランザピン OD 錠 5mg「日医工」」及び「オランザピン OD 錠 10mg「日医工」」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2016年2月15日に承認を取得、2016年6月17日に販売を開始した。(薬食発 1121 第2号(平成26年11月21日)に基づき承認申請)

「オランザピン細粒 1%「日医工」」、「オランザピン OD 錠 5mg「日医工」」及び「オランザピン OD 錠 10mg「日医工」」は、2016年6月1日付で「双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善」の効能又は効果、用法及び用量が追加された。

「オランザピン OD 錠 2.5mg「日医工」」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2017年8月15日に承認を取得、2017年12月8日に販売を開始した。(薬食発 1121 第2号(平成26年11月21日)に基づき承認申請)

「オランザピン細粒 1%「日医工」」、「オランザピン OD 錠 2.5mg「日医工」」、「オランザピン OD 錠 5mg「日医工」」及び「オランザピン OD 錠 10mg「日医工」」は、2017年12月25日付で「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)」の効能又は効果、用法及び用量が追加された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、オランザピンを有効成分とする抗精神病薬・双極性障害治療薬・制吐剤である。
- (2) 重大な副作用として、高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、低血糖、悪性症候群(Syndrome malin)、肝機能障害、黄疸、痙攣、遅発性ジスキネジア、横紋筋融解症、麻痺性イレウス、無顆粒球症、白血球減少、肺塞栓症、深部静脈血栓症、薬剤性過敏症症候群が報告されている。

(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 細粒のバラ包装のボトルは、キャップに貼付可能な副片ラベル付きである。
- (2) OD 錠はインクジェット印字により、錠剤の両面に成分名・含量・社名を印字した。
- (3) OD 錠は、規格別カラー印字とした。
- (4) OD 錠には、ウィークリー包装がある。
- (5) OD 錠 5mg、OD 錠 10mg の PTP 包装は、販売名、薬効分類を記載した切り取りタグ付きである。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

オランザピン細粒 1% 「日医工」
オランザピン OD 錠 2.5mg 「日医工」
オランザピン OD 錠 5mg 「日医工」
オランザピン OD 錠 10mg 「日医工」

(2) 洋名

Olanzapine Fine Granules
Olanzapine OD Tablets

(3) 名称の由来

一般名より

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

オランザピン（JAN）

(2) 洋名（命名法）

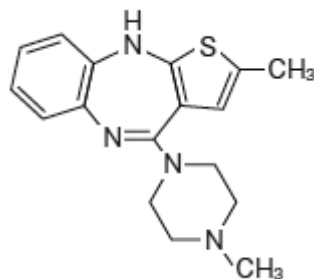
Olanzapine（JAN、INN）

(3) ステム（stem）

三環系抗うつ薬：-pine

3. 構造式又は示性式

化学構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₇H₂₀N₄S

分子量：312.43

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

エタノール (99.5) に溶けにくく、メタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融 点：約 195℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1) 確認試験法

1) 赤外吸収スペクトル測定法 (共通)

臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

2) 紫外可視吸光度測定法 (OD 錠 2.5mg)

本品のメタノール溶液につき、吸収スペクトルを本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：リン酸二水素ナトリウム二水和物、水、リン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、アセトニトリル混液

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形










(1) 剤形の区別

細粒：細粒剤

OD錠：素錠（口腔内崩壊錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	オランザピン細粒 1% 「日医工」
剤形	コーティング細粒
色調	微黄色

販売名		オランザピン OD錠 2.5mg 「日医工」	オランザピン OD錠 5mg 「日医工」	オランザピン OD錠 10mg 「日医工」
剤形		素錠（口腔内崩壊錠）		
色調		微黄色～淡黄色		
外形	表面			
	裏面			
	側面			
直径 (mm)		6.1	7.0	8.5
厚さ (mm)		3.0	3.0	4.1
質量 (mg)		90	120	240
本体表示		オランザピン OD 2.5 日医工	オランザピン OD 5 日医工	オランザピン OD 10 日医工
包装コード		㉞250	㉞233	㉞234

(3) 識別コード

（「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照）

(4) 製剤の物性

（「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	オランザピン細粒 1% 「日医工」
有効成分	1g 中 オランザピン 10mg
添加剤	乳糖水和物、D-マンニトール、バレイショデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、タルク、マクロゴール 6000

販売名	オランザピン OD 錠 2.5mg 「日医工」	オランザピン OD 錠 5mg 「日医工」	オランザピン OD 錠 10mg 「日医工」
有効成分	1 錠中 オランザピン 2.5mg	1 錠中 オランザピン 5mg	1 錠中 オランザピン 10mg
添加剤	D-マンニトール、低置換度 ヒドロキシプロピルセル ロース、クロスポビドン、 ステアリン酸マグネシウ ム	D-マンニトール、結晶セルロース、低置換度ヒドロ キシプロピルセルロース、スクラロース、ステアリン 酸マグネシウム	

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

(1) 加速試験

試験実施期間：2013/11/12～2015/1/22

◇オランザピン細粒 1% 「日医工」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態 (バラ包装)]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 n=3 <微黄色の細粒>	OLA1FG-6 OLA1FG-7 OLA1FG-8	適合	適合	適合	適合
確認試験 n=3 (紫外可視吸光度測定法)	OLA1FG-6 OLA1FG-7 OLA1FG-8	適合	適合	適合	適合
純度試験 (HPLC) n=3 <※1>	OLA1FG-6 OLA1FG-7 OLA1FG-8	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=18 <15 分、80%以上>	OLA1FG-6 OLA1FG-7 OLA1FG-8	100.0～104.4 99.1～100.8 99.6～101.6	99.1～101.7 98.4～100.3 98.8～101.5	98.6～103.5 97.7～100.0 98.0～100.4	98.6～100.1 97.1～98.5 97.2～100.0
含量 (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%>	OLA1FG-6 OLA1FG-7 OLA1FG-8	99.7～100.5 98.5～98.7 99.1～99.8	99.4～100.3 98.2～98.4 98.6～99.8	99.0～100.0 97.6～97.8 97.6～97.8	98.3～99.0 97.3～97.6 97.6～98.3

※1：RRT 約 0.12、0.96 の類縁物質：0.5%以下、RRT 約 0.21、0.26 の類縁物質：0.3%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

試験実施期間：2014/4/8～2014/12/23

◇オランザピン OD 錠 2.5mg 「日医工」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態 (PTP 包装)]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 n=3 <微黄色～淡黄色の素錠>	P4404 P4405 P4406	適合	適合	適合	適合
確認試験 n=3 (紫外可視吸光度測定法)	P4404 P4405 P4406	適合	適合	適合	適合
純度試験 (HPLC) n=3 <※1>	P4404 P4405 P4406	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) n=3 (含量均一性試験) <15.0%以下>	P4404 P4405 P4406	1.5～2.4 1.1～2.3 1.4～3.0	—	—	0.6～4.3 0.7～2.3 1.0～1.4
崩壊性 (分) n=18 <1 分以内>	P4404 P4405 P4406	0.3 0.3 0.3	0.2～0.3 0.2～0.3 0.2～0.3	0.2～0.3 0.2～0.3 0.2～0.3	0.3～0.4 0.3 0.3
溶出性 (%) n=18 <30 分、80%以上>	P4404 P4405 P4406	91～95 91～95 91～96	93～100 92～97 93～98	92～97 94～97 92～98	93～95 94～97 93～97
含量 (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%>	P4404 P4405 P4406	99.2～99.6 99.7～100.1 100.1～100.5	99.2～99.2 98.8～99.3 99.8～100.2	100.0～100.3 100.2～100.5 100.6～100.8	99.4～99.9 99.2～99.7 99.4～100.2

※1：RRT 約 0.26、約 0.28、約 0.33、約 0.91 の類縁物質：0.5%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

試験実施期間：2014/6/18～2015/1/29（追加試験：2015/8/10～2015/8/17）

◇オランザピン OD錠 5mg「日医工」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態 (PTP包装)]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
性状 n=3 ＜微黄色～淡黄色の素錠＞	OLA5OD-1 OLA5OD-2 OLA5OD-3	適合	適合	適合	適合
確認試験 n=3 (HPLC、紫外可視吸光度測定法)	OLA5OD-1 OLA5OD-2 OLA5OD-3	適合	—	—	適合
製剤均一性 (%) n=3 (含量均一性試験) ＜15.0%以下＞	OLA5OD-1 OLA5OD-2 OLA5OD-3	1.0～1.7 1.2～1.7 1.2～1.7	—	—	0.7～2.4 1.4～1.9 0.7～1.4
崩壊性 (秒) n=6 ＜60秒以内＞	OLA5OD-1 OLA5OD-2 OLA5OD-3	18～25 17～26 17～25	20～24 20～24 18～24	21～24 22～25 19～24	18～26 19～25 17～23
溶出性 (%) n=6 ＜15分、85%以上＞	OLA5OD-1 OLA5OD-2 OLA5OD-3	99.8～102.2 98.6～101.8 98.3～101.3	99.5～102.1 98.7～103.1 98.5～103.2	99.7～102.0 99.4～101.7 99.7～101.9	99.0～101.2 99.2～101.7 99.3～101.4
含量 (%) ※ n=3 ＜95.0～105.0%＞	OLA5OD-1 OLA5OD-2 OLA5OD-3	99.8～100.0 98.7～99.7 100.4～100.5	99.5～99.7 98.9～99.1 99.3～99.4	98.9～99.6 98.9～99.5 99.1～99.5	100.0～100.3 99.3～99.6 99.7～100.0

※：表示量に対する含有率 (%)

試験実施期間：2014/6/20～2015/1/29（追加試験：2015/8/10～2015/8/12）

◇オランザピン OD錠 10mg「日医工」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態 (PTP包装)]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
性状 n=3 ＜微黄色～淡黄色の素錠＞	OLA10OD-1 OLA10OD-2 OLA10OD-3	適合	適合	適合	適合
確認試験 n=3 (HPLC、紫外可視吸光度測定法)	OLA10OD-1 OLA10OD-2 OLA10OD-3	適合	—	—	適合
製剤均一性 (%) n=3 (含量均一性試験) ＜15.0%以下＞	OLA10OD-1 OLA10OD-2 OLA10OD-3	1.0～1.4 1.0～1.2 0.7～1.4	—	—	1.0～1.7 0.7～1.4 1.0～1.4
崩壊性 (秒) n=6 ＜60秒以内＞	OLA10OD-1 OLA10OD-2 OLA10OD-3	20～24 20～25 20～25	20～24 20～26 20～24	21～26 22～25 21～25	22～25 19～23 18～21
溶出性 (%) n=6 ＜15分、85%以上＞	OLA10OD-1 OLA10OD-2 OLA10OD-3	99.9～102.8 100.4～102.0 99.9～101.5	99.3～101.7 99.2～101.4 99.3～101.5	99.9～101.6 100.4～102.3 100.2～102.4	99.2～100.7 98.8～100.7 98.5～99.9
含量 (%) ※ n=3 ＜95.0～105.0%＞	OLA10OD-1 OLA10OD-2 OLA10OD-3	100.4～100.9 100.6～101.0 100.4～100.6	99.4～99.9 99.5～100.0 98.8～99.3	99.6～100.1 100.0～100.2 99.6～99.7	98.7～100.0 98.8～99.3 99.0～99.3

※：表示量に対する含有率 (%)

◇オランザピン OD錠 10mg 「日医工」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態 (バラ包装)]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 n=3 ＜微黄色～淡黄色の素錠＞	OLA10OD-1 OLA10OD-2 OLA10OD-3	適合	適合	適合	適合
確認試験 n=3 (HPLC、紫外可視吸光度測定法)	OLA10OD-1 OLA10OD-2 OLA10OD-3	適合	—	—	適合
製剤均一性 (%) n=3 (含量均一性試験) ＜15.0%以下＞	OLA10OD-1 OLA10OD-2 OLA10OD-3	1.0～1.4 1.0～1.2 0.7～1.4	—	—	1.2～1.4 1.0～1.4 1.0～1.2
崩壊性 (秒) n=6 ＜60 秒以内＞	OLA10OD-1 OLA10OD-2 OLA10OD-3	20～24 20～25 20～25	23～26 23～26 23～26	22～27 22～26 23～27	22～25 19～23 19～23
溶出性 (%) n=6 ＜15 分、85%以上＞	OLA10OD-1 OLA10OD-2 OLA10OD-3	99.9～102.8 100.4～102.0 99.9～101.5	99.6～101.7 100.0～101.8 99.5～101.8	100.0～102.5 99.9～102.1 99.4～102.6	99.6～101.9 99.5～102.0 99.2～101.6
含量 (%) ※ n=3 ＜95.0～105.0%＞	OLA10OD-1 OLA10OD-2 OLA10OD-3	100.4～100.9 100.6～101.0 100.4～100.6	98.5～99.0 98.7～99.0 98.4～98.9	98.5～99.5 98.7～98.9 98.3～99.0	99.2～99.6 98.9～99.9 99.2～99.3

※：表示量に対する含有率 (%)

(2) 長期保存試験

試験実施期間：2013/11/5～2015/11/11

◇オランザピン細粒 1% 「日医工」 長期保存試験 25℃・60%RH [最終包装形態 (バラ包装)]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	6 ヶ月	12 ヶ月	24 ヶ月
性状 n=3 ＜微黄色の細粒＞	OLA1FG-6 OLA1FG-7 OLA1FG-8	適合	適合	適合	適合
確認試験 n=3 (紫外可視吸光度測定法)	OLA1FG-6 OLA1FG-7 OLA1FG-8	適合	適合	適合	適合
純度試験 (HPLC) n=3 ＜※1＞	OLA1FG-6 OLA1FG-7 OLA1FG-8	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=18 ＜15 分、80%以上＞	OLA1FG-6 OLA1FG-7 OLA1FG-8	93.7～ 98.6 95.1～ 97.4 97.6～100.3	95.2～ 99.1 93.6～ 97.3 97.7～100.2	93.3～97.8 94.5～97.1 96.8～99.9	91.7～97.6 91.2～95.2 93.4～97.4
含量 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	OLA1FG-6 OLA1FG-7 OLA1FG-8	99.7～100.5 98.5～ 98.7 99.1～ 99.8	101.1～102.3 98.9～ 99.3 99.8～100.7	100.4～100.6 98.3～ 98.6 98.3～ 99.0	98.7～99.0 98.0～98.4 98.2～98.7

※1：RRT 約 0.12、0.96 の類縁物質：0.5%以下、RRT 約 0.21、0.26 の類縁物質：0.3%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

試験実施期間：2014/4/8～2017/4/9

◇オランザピン OD錠 2.5mg「日医工」 長期保存試験 25℃・60%RH [最終包装形態 (PTP包装)]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
性状 n=3 ＜微黄色～淡黄色の素錠＞	P4404 P4405 P4406	適合	適合	適合	適合
確認試験 n=3 (紫外可視吸光度測定法、 HPLC)	P4404 P4405 P4406	適合	適合	適合	適合
純度試験 (HPLC) n=3 ＜※1＞	P4404 P4405 P4406	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) n=3 (含量均一性試験) ＜15.0%以下＞	P4404 P4405 P4406	1.5～2.4 1.1～2.3 1.4～3.0	—	—	1.2～1.9 1.4～2.2 1.7～2.0
崩壊性 (分) n=18 ＜1分以内＞	P4404 P4405 P4406	0.3 0.3 0.3	0.3 0.3 0.3	0.3 0.2～0.3 0.2～0.3	0.2～0.3 0.3 0.3
溶出性 (%) n=18 ＜30分、80%以上＞	P4404 P4405 P4406	91～95 91～95 91～96	93～97 92～97 90～94	91～98 93～100 92～100	90～96 91～95 91～97
含量 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	P4404 P4405 P4406	99.4 99.9 100.2	99.1 99.4 97.6	100.4 100.7 100.5	101.5 102.0 101.9

※1：RRT 約 0.26、約 0.28、約 0.33、約 0.91 の類縁物質：0.5%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.5%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

(3) 無包装状態の安定性

試験実施期間：2016/2/23～2016/6/10

◇オランザピン細粒 1%「日医工」 無包装 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10 ＜微黄色の細粒＞	AV0100	微黄色の 細粒	黄色味が 増す	黄色味が 増す	黄色味が 増す	黄色味が 増す
純度試験 (HPLC) n=3 ＜※1＞	AV0100	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 ＜15分、80%以上＞	AV0100	96.4～100.3	95.9～100.1	94.5～96.4	95.8～99.4	94.2～96.8
含量 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	AV0100	96.9～100.4	96.4～98.3	97.8～100.4	96.6～97.8	98.5～100.1

※1：RRT 約 0.12、0.96 の類縁物質：0.5%以下、RRT 約 0.21、0.26 の類縁物質：0.3%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

◇オランザピン細粒 1% 「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10 ＜微黄色の細粒＞	AV0100	微黄色の 細粒	黄色味が 増す	黄色味が 増す	黄色味が 増す	黄色味が 増す
純度試験 (HPLC) n=3 ＜※1＞	AV0100	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 ＜15 分、80%以上＞	AV0100	96.4～100.3	93.4～97.7	90.2～96.9	93.5～97.8	89.6～96.3
含量 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	AV0100	96.9～100.4	98.8～101.1	98.8～100.7	97.2～98.8	97.3～99.0

※1：RRT 約 0.12、0.96 の類縁物質：0.5%以下、RRT 約 0.21、0.26 の類縁物質：0.3%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

試験実施期間：2016/8/5～2016/9/14

◇オランザピン細粒 1% 「日医工」 無包装 室温、曝光 [D65 光源 (約 1600Lx)、気密容器]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	30 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 n=10 ＜微黄色の細粒＞	BV0300	微黄色の細粒	微黄色の細粒	黄色味が増す	黄色味が増す
純度試験 (HPLC) n=3 ＜※1＞	BV0300	適合	適合	適合	不適合
溶出性 (%) n=6 ＜15 分、80%以上＞	BV0300	96.4～100.3	93.4～97.7	90.2～96.9	93.5～97.8
含量 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	BV0300	96.9～100.4	98.8～101.1	98.8～100.7	97.2～98.8

※1：RRT 約 0.12、0.96 の類縁物質：0.5%以下、RRT 約 0.21、0.26 の類縁物質：0.3%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

規格外：太字

◇オランザピン OD 錠 2.5mg 「日医工」 無包装 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10 ＜微黄色～淡黄色の素錠＞	PQ01	微黄色の素錠	微黄色の素錠	微黄色の素錠	微黄色の素錠
純度試験 (HPLC) ＜※1＞	PQ01	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 ＜30 分、80%以上＞	PQ01	89～92	88～91	89～93	91～94
含量 (%) ※2 ＜95.0～105.0%＞	PQ01	98.5	98.3	98.0	97.2
(参考値) 硬度 (kgf) n=10	PQ01	4.52	5.08	5.48	5.23

※1：RRT 約 0.26、約 0.28、約 0.33、約 0.91 の類縁物質：0.4%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

◇オランザピン OD 錠 2.5mg 「日医工」 無包装 25°C・75%RH [遮光、開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10 ＜微黄色～淡黄色の素錠＞	PQ01	微黄色の素錠	微黄色の素錠	微黄色の素錠	微黄色の素錠
純度試験 (HPLC) ＜※1＞	PQ01	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 ＜30 分、80%以上＞	PQ01	89～92	89～91	90～92	93～95
含量 (%) ※2 ＜95.0～105.0%＞	PQ01	98.5	97.0	97.9	96.9
(参考値) 硬度 (kgf) n=10	PQ01	4.52	2.82	2.71	2.71

※1：RRT 約 0.26、約 0.28、約 0.33、約 0.91 の類縁物質：0.4%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

◇オランザピン OD 錠 2.5mg 「日医工」 無包装 成り行き室温、曝光 [1000Lx、シャーレをラップで覆う]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量		
		開始時	60 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 n=10 ＜微黄色～淡黄色の素錠＞	PQ01	微黄色の素錠	微黄色の素錠	微黄色の素錠
純度試験 (HPLC) ＜※1＞	PQ01	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 ＜30 分、80%以上＞	PQ01	89～92	90～92	93～95
含量 (%) ※2 ＜95.0～105.0%＞	PQ01	98.5	97.9	96.9
(参考値) 硬度 (kgf) n=10	PQ01	4.52	2.71	2.71

※1：RRT 約 0.26、約 0.28、約 0.33、約 0.91 の類縁物質：0.4%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

試験実施期間：2016/2/23～2016/5/27

◇オランザピン OD錠 5mg「日医工」 無包装 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2週	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状 n=10 ＜微黄色～淡黄色の素錠＞	AV0100	微黄色～淡黄色の素錠	微黄色～淡黄色の素錠	微黄色～淡黄色の素錠	微黄色～淡黄色の素錠	微黄色～淡黄色の素錠
崩壊性 (秒) n=6 ＜60秒以内＞	AV0100	20～21	18～19	18～19	17～18	16～18
溶出性 (%) n=6 ＜15分、80%以上＞	AV0100	98.1～100.2	99.5～101.4	101.3～102.8	100.1～102.7	99.5～101.8
含量 (%) *2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	AV0100	96.8～98.1	95.8～96.4	95.7～96.0	96.9～98.2	97.4～97.9
(参考値) 硬度 (N) n=10	AV0100	54～68	48～66	41～57	45～58	50～57

※：表示量に対する含有率 (%)

◇オランザピン OD錠 5mg「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2週	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状 n=10 ＜微黄色～淡黄色の素錠＞	AV0100	微黄色～淡黄色の素錠	微黄色～淡黄色の素錠	微黄色～淡黄色の素錠	微黄色～淡黄色の素錠	微黄色～淡黄色の素錠
崩壊性 (秒) n=6 ＜60秒以内＞	AV0100	20～21	13～14	11～13	12～13	11～12
溶出性 (%) n=6 ＜15分、80%以上＞	AV0100	98.1～100.2	99.1～101.0	99.2～104.0	100.8～103.1	99.2～101.9
含量 (%) *2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	AV0100	96.8～98.1	96.0～96.3	95.4～96.1	96.5～98.0	98.0～98.6
(参考値) 硬度 (N) n=10	AV0100	54～68	25～33	27～35	33～39	38～44

※：表示量に対する含有率 (%)

◇オランザピン OD錠 5mg「日医工」 無包装 室温、曝光 [D65光源 (約1600Lx)、気密容器]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	40万 Lx・hr	80万 Lx・hr	120万 Lx・hr
性状 n=10 ＜微黄色～淡黄色の素錠＞	AV0100	微黄色～淡黄色の素錠	微黄色～淡黄色の素錠	微黄色～淡黄色の素錠	微黄色～淡黄色の素錠
崩壊性 (秒) n=6 ＜60秒以内＞	AV0100	20～21	13～14	11～13	12～13
溶出性 (%) n=6 ＜15分、80%以上＞	AV0100	98.1～100.2	99.1～101.0	99.2～104.0	100.8～103.1
含量 (%) *2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	AV0100	96.8～98.1	96.0～96.3	95.4～96.1	96.5～98.0
(参考値) 硬度 (N) n=10	AV0100	54～68	25～33	27～35	33～39

※：表示量に対する含有率 (%)

試験期間：2016/2/23～2016/5/27

◇オランザピン OD錠 10mg「日医工」 無包装 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2週	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状 n=10 <微黄色～淡黄色の素錠>	AV0200	微黄色～淡黄色の素錠	微黄色～淡黄色の素錠	微黄色～淡黄色の素錠	微黄色～淡黄色の素錠	微黄色～淡黄色の素錠
崩壊性 (秒) n=6 <60秒以内>	AV0200	19～21	17～19	19～20	18～19	18～19
溶出性 (%) n=6 <15分、80%以上>	AV0200	96.9～99.1	96.8～100.7	100.1～101.8	99.4～102.2	98.0～102.2
含量 (%) *2 n=3 <95.0～105.0%>	AV0200	97.5～98.5	97.5～97.8	96.4～96.5	96.0～98.8	98.2～99.3
(参考値) 硬度 (N) n=10	AV0200	71～83	70～90	65～85	56～79	66～89

※：表示量に対する含有率 (%)

◇オランザピン OD錠 10mg「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2週	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状 n=10 <微黄色～淡黄色の素錠>	AV0200	微黄色～淡黄色の素錠	微黄色～淡黄色の素錠	微黄色～淡黄色の素錠	微黄色～淡黄色の素錠	微黄色～淡黄色の素錠
崩壊性 (秒) n=6 <60秒以内>	AV0200	19～21	12～13	12～13	13～15	16～18
溶出性 (%) n=6 <15分、80%以上>	AV0200	96.9～99.1	95.9～101.5	99.4～102.1	97.2～103.9	98.5～101.8
含量 (%) *2 n=3 <95.0～105.0%>	AV0200	97.5～98.5	97.2～98.0	96.0～97.3	96.7～97.2	99.1～100.7
(参考値) 硬度 (N) n=10	AV0200	71～83	33～38	33～42	42～56	46～63

※：表示量に対する含有率 (%)

◇オランザピン OD錠 10mg「日医工」 無包装 室温、曝光 [D65光源 (約1600Lx)、気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	40万 Lx・hr	80万 Lx・hr	120万 Lx・hr
性状 n=10 <微黄色～淡黄色の素錠>	AV0200	微黄色～淡黄色の素錠	微黄色～淡黄色の素錠	微黄色～淡黄色の素錠	微黄色～淡黄色の素錠
崩壊性 (秒) n=6 <60秒以内>	AV0200	19～21	17～20	17～18	18
溶出性 (%) n=6 <15分、80%以上>	AV0200	96.9～99.1	96.2～99.7	96.7～99.4	97.7～99.8
含量 (%) *2 n=3 <95.0～105.0%>	AV0200	97.5～98.5	96.5～97.0	96.7～97.1	96.1～96.8
(参考値) 硬度 (N) n=10	AV0200	71～83	62～80	65～80	66～82

※：表示量に対する含有率 (%)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

(1) 溶出試験²⁾

＜オランザピン細粒 1%「日医工」＞

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審 査発 0229 第 10 号）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

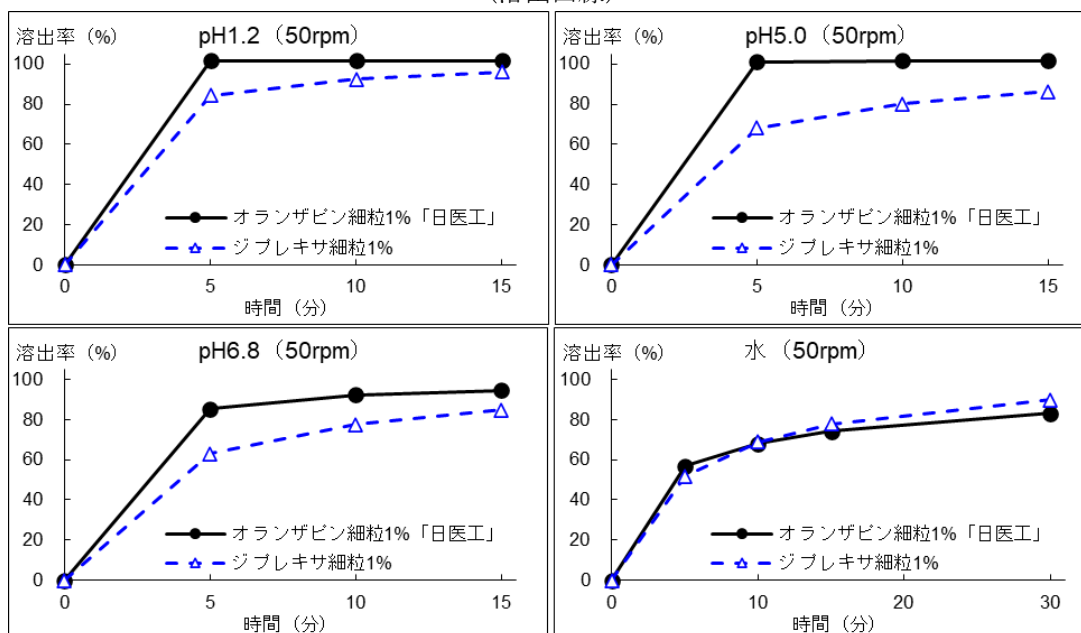
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）、100rpm（pH6.8）

[判定]

- ・ pH1.2（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH5.0（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH6.8（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ 水（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH6.8（100rpm）は、同試験液の 50rpm の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、本品ともに平均 85%以上溶出したため、100rpm の溶出試験を省略した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（ジプレキサ細粒1%）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

<オランザピン OD 錠 5mg 「日医工」 >

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審 査発 0229 第 10 号）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

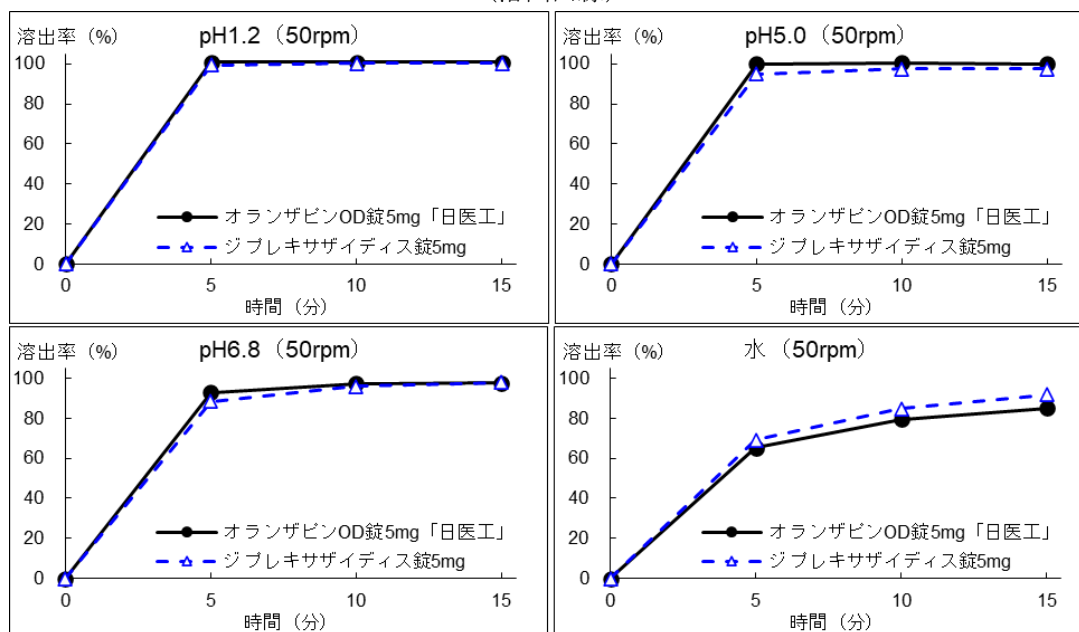
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）、100rpm（pH6.8）

[判定]

- ・ pH1.2（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH5.0（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH6.8（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ 水（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH6.8（100rpm）は、同試験液の 50rpm の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、本品ともに平均 85%以上溶出したため、100rpm の溶出試験を省略した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（ジプレキサザイデイス錠5mg）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

(2) 含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験³⁾

<オランザピン OD錠 2.5mg 「日医工」>

オランザピン OD錠 2.5mg 「日医工」は、「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン (平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、ヒト生物学的同等性試験において先発医薬品との同等性が示されたオランザピン OD錠 5mg 「杏林」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

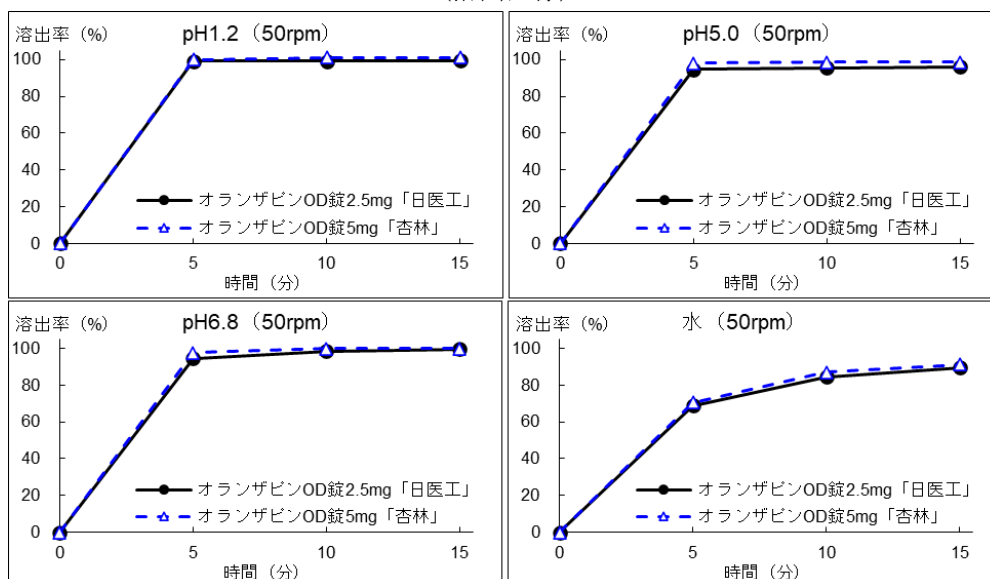
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)、100rpm (pH6.8)

[判定]

- pH1.2 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- pH5.0 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- pH6.8 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- 水 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- pH6.8 (100rpm) は、同試験液の 50rpm の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、本品ともに平均 85%以上溶出したため、100rpm の溶出試験を省略した。

以上、オランザピンOD錠2.5mg「日医工」の溶出挙動を標準製剤 (オランザピンOD錠5mg「杏林」) と比較した結果、「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合したことから、生物学的に同等とみなされた。

(溶出曲線)



(n=12)

<オランザピン OD錠 10mg「日医工」>

オランザピン OD錠 10mg「日医工」は、「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号）」に基づき、オランザピン OD錠 5mg「日医工」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

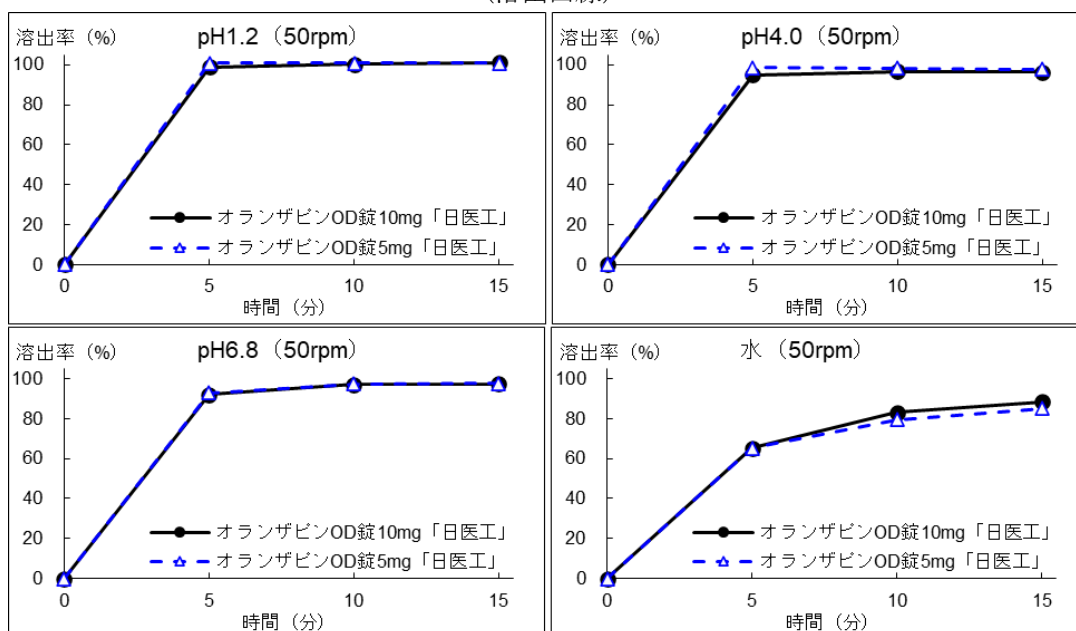
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）、100rpm（pH6.8）

[判定]

- pH1.2（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに15分以内に平均85%以上溶出した。また、最終比較時点（15分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- pH4.0（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに15分以内に平均85%以上溶出した。また、最終比較時点（15分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- pH6.8（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに15分以内に平均85%以上溶出した。また、最終比較時点（15分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- 水（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに15分以内に平均85%以上溶出した。また、最終比較時点（15分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- pH6.8（100rpm）は、同試験液の50rpmの溶出試験で、30分以内に標準製剤、本品ともに平均85%以上溶出したため、100rpmの溶出試験を省略した。

以上、オランザピンOD錠10mg「日医工」の溶出挙動を標準製剤（オランザピンOD錠5mg「日医工」）と比較した結果、「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合したことから、生物学的に同等とみなされた。

(溶出曲線)



(n=12)

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

- <オランザピン細粒 1%「日医工」>
100g [プラスチックボトル；バラ]
- <オランザピン OD 錠 2.5mg「日医工」>
70 錠 [14 錠×5；PTP：乾燥剤入り]
- <オランザピン OD 錠 5mg「日医工」>
70 錠 [14 錠×5；PTP：乾燥剤入り]
- <オランザピン OD 錠 10mg「日医工」>
70 錠 [14 錠×5；PTP：乾燥剤入り]
100 錠 [プラスチックボトル；バラ；乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

販売名	PTP 包装	バラ包装
オランザピン細粒 1%「日医工」	—	ボトル：ポリエチレン(茶色) キャップ：ポリプロピレン
オランザピン OD 錠 2.5mg「日医工」	PTP：ポリ塩化ビニル／ポリクロロトリフルオ ロエチレン複合フィルム、アルミニウム 箔 ピロー：アルミニウム・ポリラミネートフィルム 乾燥剤：塩化カルシウム	—
オランザピン OD 錠 5mg「日医工」	PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム 箔 ピロー：ポリエチレンテレフタレート・アルミニ ウム・ポリエチレンラミネートフィルム 乾燥剤：シリカゲル	—
オランザピン OD 錠 10mg「日医工」	PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム 箔 ピロー：ポリエチレンテレフタレート・アルミニ ウム・ポリエチレンラミネートフィルム 乾燥剤：シリカゲル	ボトル：ポリエチレン キャップ：ポリプロピレン 乾燥剤：シリカゲル

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当記載事項なし

V. 治療に関する項目

1. 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）

2. 効能又は効果に関連する注意

5.効能又は効果に関連する注意

<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）>

本剤は強い悪心、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こと⁴⁾。

（解説）

国内外の公表文献及び制吐療法ガイドライン等により、本剤の抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）に対する有効性が認められている⁴⁾。また、国内外の公表文献、制吐療法ガイドライン等では、本剤の投与対象となる抗悪性腫瘍剤は、高度又は中等度催吐性リスクの抗悪性腫瘍剤とされている⁴⁾。そのため、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）を効能又は効果として承認されている他の薬剤（5-HT₃受容体拮抗薬、NK₁受容体拮抗薬）と同様、本剤は強い悪心、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こと。

3. 用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

<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。

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7.用法及び用量に関連する注意

<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）>

7.1 本剤は、原則としてコルチコステロイド、5-HT₃受容体拮抗薬、NK₁受容体拮抗薬等と併用して使用する⁴⁾。なお、併用するコルチコステロイド、5-HT₃受容体拮抗薬、NK₁受容体拮抗薬等の用法及び用量については、各々の薬剤の電子添文等、最新の情報を参考にすること。

7.2 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こと⁴⁾。

(解説)

7.1 国内外の臨床試験、NCCN 及び MASCC/ESMO のガイドラインでは、本剤はコルチコステロイド、5-HT₃受容体拮抗薬、NK₁受容体拮抗薬との併用で投与されていることから、本剤は原則としてコルチコステロイド、5-HT₃受容体拮抗薬、NK₁受容体拮抗薬と併用して使用すること。なお、併用するコルチコステロイド、5-HT₃受容体拮抗薬、NK₁受容体拮抗薬等の用法及び用量については、各々の薬剤の添付文書等、最新情報を参考にすること。

7.2 NCCN 及び MASCC/ESMO のガイドラインでは、化学療法施行前に本剤を投与すると記載されていることから、原則として抗悪性腫瘍剤の投与前に本剤を投与すること。また、公表されている国内臨床試験⁵⁾の投与期間からがん化学療法の各サイクルにおいて本剤の投与は6日間までを目安とし、各サイクルにおける投与期間は治療上必要最小限にとどめること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

<統合失調症>

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

①初期第Ⅱ相試験

最初に実施された8週間投与試験でオランザピンカプセル^{注1)} 1~12.5mg が投与され、統合失調症患者計81例における中等度改善以上の改善率は59.3% (48/81例)であった^{6)、7)}。

主な副作用は不眠(症) 17.3% (14/81例)及び眠気 16.0% (13/81例)であった。

②後期第Ⅱ相試験

引き続き実施された8週間投与試験では2.5~15mg が投与され、統合失調症患者計156例における中等度改善以上の改善率は58.3% (91/156例)であった^{8)、9)}。

主な副作用は不眠(症) 19.9% (31/156例)、眠気 13.5% (21/156例)、無月経 11.3% (女性のみ6/53例)、倦怠(感) 10.9% (17/156例)、振戦 10.9% (17/156例)及び口渇 10.9% (17/156例)であった。

注1) オランザピンカプセルは開発途中に用いた製剤で、オランザピンカプセル5mg とオランザピン錠(普通錠)5mg は生物学的に同等であることが確認されている¹⁰⁾。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<統合失調症>

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

8週間の二重盲検比較試験でオランザピン錠（普通錠）5～15mg が投与され、オランザピン投与群の44.4%（40/90例）が中等度改善以上を示し、オランザピンの統合失調症に対する有用性が認められた^{11)・12)}。

主な副作用は倦怠（感）、アカシジア、眠気、興奮、不安及び不眠（症）各11.1%（10/90例）であった。

17.1.3 外国第Ⅲ相試験

①オランザピンカプセル^{注1)}の固定用量範囲（低用量：5±2.5mg/日、中用量：10±2.5mg/日、高用量：15±2.5mg/日）とプラセボ及びハロペリドール（15±5mg/日）^{注2)}を比較した6週間の二重盲検比較試験において、オランザピンの中・高用量群はプラセボと比較して陽性・陰性症状を含む精神症状全般に有意な改善を示し、高用量群はハロペリドール投与群と比較し、陰性症状を有意に改善した。錐体外路症状（EPS）はすべてのオランザピン投与群では改善を示したが、ハロペリドール投与群では悪化した。パーキンソニズム、アカシジアの発現率はすべてのオランザピン投与群で有意に低かった^{13)・14)}。

②引き続き実施されたオランザピン又はハロペリドールの初期投与時に改善を示した患者における大規模な二重盲検下での1年間の長期継続試験において、オランザピンは対照薬と比較し初期反応を良好に維持し、統合失調症の再発防止により有効であった¹⁵⁾。二重盲検下での長期継続投与中の、オランザピンによる遅発性ジスキネジアの発現率は、ハロペリドール投与群の10分の1未満でありその差は有意であった¹⁶⁾。

注1) オランザピンカプセルは開発途中に用いた製剤で、オランザピンカプセル5mgとオランザピン錠（普通錠）5mgは生物学的に同等であることが確認されている¹⁰⁾。

注2) ハロペリドール（経口剤）の国内承認用量（維持量）は1日3～6mgである。

<双極性障害における躁症状の改善>

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

躁病エピソード又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害患者を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、オランザピン錠（普通錠）5～20mgを1日1回3週間投与したとき、最終評価時におけるヤング躁病評価尺度（Young-Mania Rating Scale、YMRS）合計点のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）はオランザピン群-12.6±10.0、プラセボ群-6.8±14.0で、群間差とその95%信頼区間は-5.8 [-9.1,-2.4]であり、統計学的な有意差が認められた（p<0.001、t検定）^{17)・18)}。

表1) 投与3週後におけるYMRS合計点のベースラインからの変化量及びその群間差(FAS、LOCF)

投与群	例数	YMRS合計点			群間差 [95%信頼区間]	p値 ^{注3)}
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量		
オランザピン群	104	27.7±5.9	15.1±10.4	-12.6±10.0	-5.8 [-9.1,-2.4]	<0.001
プラセボ群	97	26.9±5.6	20.1±15.0	-6.8±14.0		

平均値±標準偏差

注3) t検定

6週間の評価期間における主な副作用は、傾眠23.8%（25/105例）及び口渇15.2%（16/105例）であった。

2) 安全性試験

<双極性障害における躁症状の改善>

17.1.5 国内第Ⅲ相試験

二重盲検試験に継続して実施した 18 週間の非盲検長期継続投与試験において、二重盲検試験を完了した被験者にはオランザピンの単剤投与を、効果不十分を理由に二重盲検試験を中止した被験者にはオランザピン単剤と気分安定薬 1 剤との併用投与を行った^{19)・21)}。

①オランザピン単剤での検討

オランザピン錠（普通錠）5~20mg を 1 日 1 回経口投与したときの YMRS 合計点のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、投与 6 週後で -3.3 ± 5.3 、18 週後で -4.2 ± 5.3 であった。

表 2) YMRS 合計点のベースラインからの変化量（オランザピン単剤群、FAS、OC）

	ベース ライン	1 週	2 週	4 週	6 週	10 週	14 週	18 週
例数	100	100	96	91	81	76	65	61
YMRS 合計点	5.7 ± 6.4	4.9 ± 6.0	4.0 ± 5.8	3.0 ± 4.3	2.1 ± 3.4	2.6 ± 5.8	1.9 ± 3.3	1.6 ± 2.9
変化量	—	-0.8 ± 3.6	-1.5 ± 5.3	-2.4 ± 4.9	-3.3 ± 5.3	-2.8 ± 5.7	-3.7 ± 5.7	-4.2 ± 5.3

平均値±標準偏差

副作用発現頻度は 41.0% (41/100 例) であった。主な副作用は、傾眠 13.0% (13/100 例) であった。

②オランザピン+気分安定薬での検討

オランザピン錠（普通錠）5~20mg を 1 日 1 回経口投与、気分安定薬として炭酸リチウム、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピンのいずれか 1 剤を承認用法及び用量で併用投与したときの YMRS 合計点のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、投与 6 週後で -25.9 ± 9.3 、投与 18 週後で -29.6 ± 5.7 であった。

表 3) YMRS 合計点のベースラインからの変化量（気分安定薬併用群、FAS、OC）

	ベース ライン	1 週	2 週	4 週	6 週	10 週	14 週	18 週
例数	39	39	34	31	22	18	14	12
YMRS 合計点	33.2 ± 6.6	25.1 ± 9.6	17.9 ± 10.3	12.5 ± 12.8	7.1 ± 8.7	2.9 ± 4.4	3.1 ± 4.1	1.7 ± 3.2
変化量	—	-8.1 ± 8.6	-15.4 ± 11.1	-21.0 ± 12.6	-25.9 ± 9.3	-30.3 ± 8.7	-30.0 ± 9.4	-29.6 ± 5.7

平均値±標準偏差

副作用発現頻度は 59.0% (23/39 例) であった。主な副作用は、血中トリグリセリド増加 15.4% (6/39 例)、傾眠 12.8% (5/39 例) 及び体重増加 10.3% (4/39 例) であった。

〈双極性障害におけるうつ症状の改善〉

17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験

①二重盲検期

うつ病エピソードを呈した双極Ⅰ型障害患者（514例、日本人患者156例を含む）を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、オランザピン錠（普通錠）5～20mgを就寝時に1日1回6週間投与したとき、最終評価時における Montgomery-Asberg Depression Rating Scale（MADRS）合計点のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）はオランザピン群-14.26±9.73、プラセボ群-11.71±11.09で、群間差とその95%信頼区間は-2.15 [-3.93, -0.36]であり、統計学的な有意差が認められた（ $p=0.018$ 、共分散分析）^{22)・23)}。

表4) 投与6週後における MADRS 合計点のベースラインからの変化量及びその群間差（FAS、LOCF）

投与群	例数	MADRS 合計点		群間差 [95%信頼区間] ^{注4)}	p 値 ^{注4)}
		ベースライン	ベースラインからの変化量		
オランザピン群	339	29.36±5.71	-14.26±9.73	-2.15 [-3.93,-0.36]	0.018
プラセボ群	169	28.69±6.33	-11.71±11.09		

平均値±標準偏差

注4) 共分散分析

副作用発現頻度はオランザピン群で55.7%（191/343例）、プラセボ群で36.8%（63/171例）であった。オランザピン群の主な副作用は、体重増加15.7%（54/343例）、傾眠15.2%（52/343例）及び食欲亢進12.0%（41/343例）であった。

②非盲検継続投与期

国際共同試験（二重盲検期）に継続して実施した18週間の非盲検継続投与期において、オランザピン錠（普通錠）5～20mgを就寝時に1日1回経口投与したときの MADRS 合計点は下表のとおりであった。MADRS 合計点のベースライン（二重盲検期終了時）からの変化量（平均値±標準偏差）は、投与6週後で-3.76±8.50、投与18週後で-6.34±9.43であった^{22)・24)}。

表5) 非盲検継続投与期の MADRS 合計点の推移（FAS、OC）

	ベースライン	6週	18週
例数	385	349	295
MADRS 合計点	14.00±9.05	10.10±8.37	7.61±7.20
変化量	—	-3.76±8.50	-6.34±9.43

平均値±標準偏差

副作用発現頻度は38.3%（149/389例）であった。主な副作用は体重増加15.9%（62/389例）であった。

17.1.7 国内第Ⅲ相試験

国際共同試験（非盲検継続投与期）を完了した日本人患者又は新規患者を対象に実施した24又は48週間の国内非盲検長期投与試験において、オランザピン錠（普通錠）5～20mgを就寝時に1日1回経口投与したときの MADRS 合計点は下表のとおりであった。新規患者では、MADRS 合計点のベースライン（国内非盲検長期投与試験開始時）からの変化量（平均値±標準偏差）は、投与24週後で-5.2±13.2、投与48週後で-3.8±7.4であった^{25)・26)}。なお、本試験においては気分安定薬、抗うつ薬及び抗精神病薬の併用を可として実施した。

表 6) 国内非盲検長期投与試験の MADRS 合計点の推移 (FAS、OC)

		ベースライン	12 週	24 週	36 週	48 週
国際共同 試験の 完了例	例数	81	73	65	—	
	MADRS 合計点	8.6±7.2	8.7±8.1	6.9±6.8		
新規症例	例数	20	14	11	7	6
	MADRS 合計点	16.5±9.0	9.9±8.7	10.6±9.6	8.3±8.1	7.3±9.5
	変化量	—	-6.9±10.8	-5.2±13.2	-5.3±8.6	-3.8±7.4

平均値±標準偏差

副作用発現頻度は 40.6% (41/101 例) であった。全体の主な副作用は体重増加 17.8% (18/101 例) であった。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

非定型抗精神病薬

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

オランザピンはチエノベンゾジアゼピン骨格を有する非定型抗精神病薬である。非臨床薬理試験において定型抗精神病薬とは異なる薬理学的特徴が明らかにされている。

オランザピンは多数の神経物質受容体に対する作用を介して統合失調症の陽性症状のみならず、陰性症状、認知障害、不安症状、うつ症状等に対する効果や錐体外路症状の軽減をもたらす（多元作用型：multi-acting）、また、多くの受容体に対する作用が脳内作用部位への選択性につながる（受容体標的化：receptor-targeting）と考えられる^{27)・30)}。オランザピンは、ドパミン D₂ タイプ（D₂、D₃、D₄）、セロトニン 5-HT_{2A,2B,2C}、5-HT₆、 α -1-アドレナリン及びヒスタミン H₁ 受容体へはほぼ同じ濃度範囲で高い親和性を示すが、ドパミン D₁ タイプ（D₁、D₅）やセロトニン 5-HT₃ 受容体へはやや低い親和性で結合する^{28)・30)・32)}。また、ムスカリン（M₁、M₂、M₃、M₄、M₅）受容体への親和性は *in vitro* と比較して *in vivo* では弱い^{30)・33)}。オランザピンはこれらの受容体に対し拮抗薬として働く^{30)・34)}。更にオランザピンによる大脳皮質前頭前野でのドパミンとノルアドレナリンの遊離増加³⁵⁾や、グルタミン酸神経系の伝達障害の回復^{30)・36)・37)}も、オランザピンと複数の受容体との相互作用より引き起こされている可能性がある²⁸⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 統合失調症諸症状の動物モデルでの選択的作用

オランザピンは、カタレプシー^{30)・38)}（錐体外路系副作用の指標）を惹起する用量よりも低い用量で、条件回避反応^{30)・38)}（陽性症状の指標）、プレパルスインヒビション^{30)・36)}（陰性症状及び認知障害の指標）、社会的接触減少^{30)・37)}（陰性症状の指標）、コンフリクト^{30)・38)・39)}（陰性症状及び不安の指標）あるいは強制水泳^{30)・40)}（うつ症状の指標）等の統合失調症諸症状の動物モデルにおいて改善作用を示す。

18.3 中脳辺縁系及び大脳皮質前頭前野への選択性

オランザピンは、電気生理学的試験⁴¹⁾や組織学的試験⁴²⁾において、錐体外路系副作用に関与している黒質線条体系よりも、抗精神病活性と関係する中脳辺縁系及び大脳皮質前頭前野への選択性を示す。

18.4 統合失調症に関わる不均衡な神経系との特異的相互作用

統合失調症では大脳皮質前頭前野でのドパミン D₁ 系の機能低下やグルタミン酸神経系の伝達障害が仮説化されているが、オランザピンは大脳皮質前頭前野でドパミンとノルアドレナリンの遊離を増加させ³⁵⁾、グルタミン酸神経系の伝達障害を回復させる^{36)・37)}。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1.1 血漿中濃度

<オランザピン OD 錠「日医工」>

健康成人男子にオランザピン口腔内崩壊錠 5mg 又はオランザピン錠（普通錠）5mg を空腹時単回経口投与した。

オランザピン口腔内崩壊錠 5mg はオランザピン錠（普通錠）5mg と生物学的に同等であることが確認された⁴³⁾。

	投与量	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₉₆ (ng・hr/mL)
口腔内崩壊錠	5mg 錠×1 錠	3.8±1.1	10.2±1.7	30.5±5.5	260±58.7
錠（普通錠）	5mg 錠×1 錠	3.4±1.0	10.9±2.8	31.2±5.4	259±72.0

<共通>

オランザピンカプセル^{注)}を投与したとき、患者の血漿中濃度は、2.5～20mg の範囲において投与量比例的であり、薬物動態の線形性が確認された⁴⁴⁾。健康成人では、平均消失半減期は 33 時間 (20.7～54.1 時間:5～95 パーセントイル) であり、見かけのクリアランスは平均 26.1L/hr (12～47L/hr : 5～95 パーセントイル) である⁴⁴⁾。1 週間以内に定常状態に達する (外国人データ)。

注) オランザピンカプセルは開発途中に用いた製剤で、オランザピンカプセル 5mg とオランザピン錠（普通錠）5mg は生物学的に同等であることが確認されている¹⁰⁾。

16.1.2 生物学的同等性試験

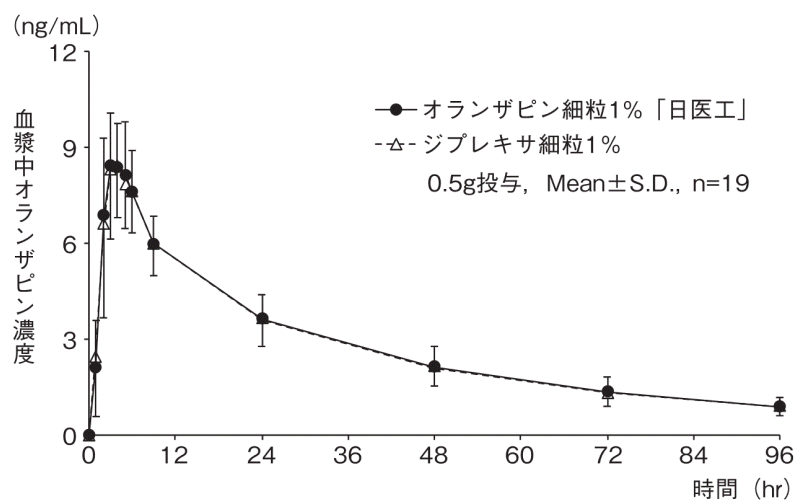
<オランザピン細粒 1%「日医工」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について (平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)

オランザピン細粒 1%「日医工」及びジプレキサ細粒 1%を、クロスオーバー法によりそれぞれ 0.5g (オランザピンとして 5mg) 健康成人男性に絶食単回経口投与して血漿中オランザピン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、C_{max}) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ～log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁴⁵⁾。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₉₆ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
オランザピン細粒 1%「日医工」	268.10±55.77	9.19±1.57	3.79±1.18	36.9±5.5
ジプレキサ細粒 1%	268.16±58.36	9.28±1.60	3.63±1.12	37.4±5.2

(0.5g 投与, Mean±S.D., n=19)



血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

<オランザピン OD 錠 5mg「日医工」>

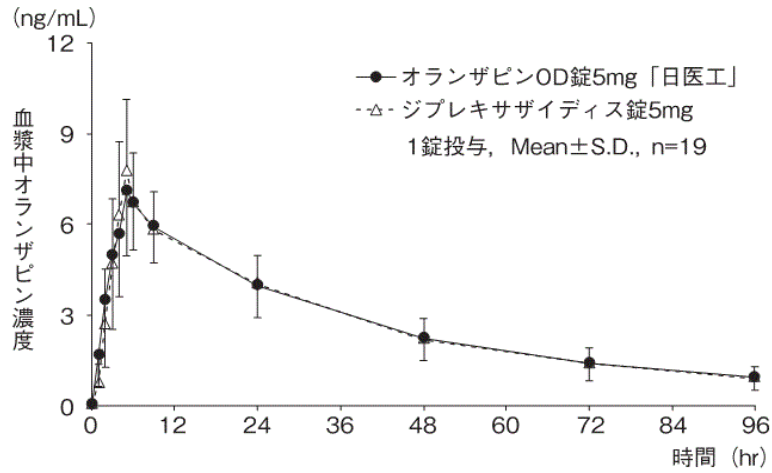
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）

オランザピン OD 錠 5mg「日医工」及びジプレキサザイデイス錠 5mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（オランザピンとして 5mg）健康成人男性に絶食単回経口投与（水なしで服用及び水で服用）して血漿中オランザピン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁴⁶⁾。

薬物動態パラメータ（水なし）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₉₆ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
オランザピン OD 錠 5mg「日医工」	265.73±71.69	7.74±1.89	5.05±1.47	37.1±8.0
ジプレキサザイデイス錠 5mg	262.79±68.71	8.13±2.05	4.95±1.35	36.4±7.0

(1 錠投与, Mean±S.D., n=19)

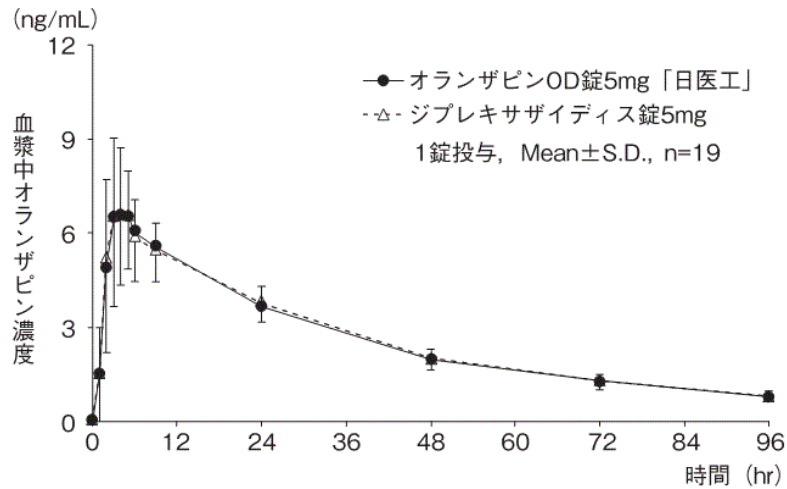


血漿中薬物濃度推移 (水なし)

薬物動態パラメータ (水あり)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→96} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
オランザピン OD 錠 5mg「日医工」	248.04±37.00	7.49±1.80	4.63±1.80	36.7±6.2
ジプレキサザイデイス錠 5mg	249.27±45.58	7.49±2.19	4.58±1.89	36.1±5.6

(1錠投与, Mean±S.D., n=19)



血漿中薬物濃度推移 (水あり)

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

<オランザピン OD 錠 2.5mg 「日医工」>

16.8.1 オランザピン OD 錠 2.5mg 「日医工」は、ヒト生物学的同等性試験においてジプレキサザイデイス錠 5mg との同等性が示されたオランザピン 5mg を含有する製剤 (OD 錠) を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた³⁾。

<オランザピン OD 錠 10mg 「日医工」>

16.8.2 オランザピン OD 錠 10mg 「日医工」は、オランザピン OD 錠 5mg 「日医工」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた³⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事への影響

(「VII. 4. 吸収」の項参照)

2) 併用薬の影響

16.7.1 フルボキサミン

オランザピン錠 (普通錠) とフルボキサミンとの併用により、オランザピンの血漿中濃度は高値を示した。相互作用は男性 (すべて喫煙者) で大きく、 C_{max} の増加率は男性 (喫煙) で 75%、女性 (すべて非喫煙者) で 52%であった。AUC₀₋₂₄ の増加率は男性 (喫煙) で 108%、女性 (非喫煙) で 52%であった。また、クリアランス (CL_p/F) は男性 (喫煙) で 52%、女性 (非喫煙) で 37%低下した。これはフルボキサミンが CYP1A2 の阻害作用を有するためと推定された⁴⁷⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.2 カルバマゼピン

オランザピнкаプセル^{注)} とカルバマゼピンとの併用により、オランザピンの血漿中濃度は低値を示した。併用により C_{max} は 24%、AUC_{0-∞} は 34%低下した。これはカルバマゼピンが CYP1A2 の誘導作用を有するためと推定された⁴⁷⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.3 フルオキセチン

オランザピン錠 (普通錠) とフルオキセチン (国内未承認) との併用により、オランザピンの血漿中濃度はわずかに増加した。併用により C_{max} は 16%増加、総クリアランスは 16%低下した。これはフルオキセチンが CYP2D6 の阻害作用を有するためと推定された⁴⁹⁾ (外国人データ)。

16.7.4 その他

①喫煙者におけるオランザピンのクリアランス値は非喫煙者より約 35%高かった。これは喫煙が CYP1A2 の誘導作用を有するためと推定された⁵⁰⁾。

②その他、イミプラミン、ワルファリン、シメチジン、制酸剤又はアルコールによるオランザピンの薬物動態に対する明らかな影響は認められなかった。また、オランザピンによるリチウム、バルプロ酸、イミプラミン、ワルファリン、ジアゼパム、ピペリデン、テオフィリン又はアルコールの薬物動態に対する明らかな影響は認められなかった^{51)、52)、53)} (外国人データ)。

(「VII. 7. 相互作用」の項参照)

注) オランザピнкаプセルは開発途中に用いた製剤で、オランザピнкаプセル 5mg とオランザピン錠 (普通錠) 5mg は生物学的に同等であることが確認されている¹⁰⁾。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

16.2.1 食事の影響

オランザピン錠（普通錠）を投与したとき、食事による吸収への影響は認められなかった¹⁰⁾。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

〔Ⅷ. 6. (5) 妊婦〕の項参照)

(3) 乳汁への移行性

〔Ⅷ. 6. (6) 授乳婦〕の項参照)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

16.3.1 蛋白結合

約 93% (*in vitro*、超遠心法)。特にアルブミンと α_1 -酸性糖蛋白質に結合する⁵⁴⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

16.4.1 主な代謝産物及び代謝経路

オランザピンの代謝に関与する酵素はグルクロン酸転移酵素、フラビン含有モノオキシゲナーゼ、チトクローム P450 (CYP) である。オランザピンの代謝物 10-N-グルクロン酸抱合体及び 4'-N-グルクロン酸抱合体は、直接グルクロン酸抱合される⁵⁴⁾、⁵⁵⁾。10-N-グルクロン酸抱合体が血漿中及び尿中における主要代謝物である。4'-N-オキシド体代謝物の生成はフラビン含有モノオキシゲナーゼが関与している。主な酸化代謝物である 4'-N-デスメチル体は CYP1A2 を介して生成される。比較的少ない代謝物である 2-ヒドロキシメチル体は CYP2D6 を介して生成されるが、オランザピンの全般的なクリアランスに大きく影響することはない⁵⁵⁾。*in vivo*の動物試験において、4'-N-デスメチル体及び 2-ヒドロキシメチル体の薬理活性はないか、又はオランザピンと比較して極めて低く、薬理活性の本体はオランザピンであることが確認されている⁵⁶⁾。定常状態における未変化体、10-N-グルクロン酸抱合体及び 4'-N-デスメチル体の血漿中濃度比は 100 : 44 : 31 であった⁵⁵⁾。[10. 参照]

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

本剤の代謝には肝薬物代謝酵素 CYP1A2 が関与している。また、CYP2D6 も関与していると考えられている。[16.4.1 参照]

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

16.5.1 排泄経路及び排泄率

健康成人に ¹⁴C オランザピンを経口投与したとき、21 日間で全放射活性の約 57%及び 30%がそれぞれ尿中及び糞便中に排泄された⁵⁷⁾ (外国人データ)。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能低下被験者 10 例にオランザピンカプセル^{注)}を投与した検討によると、腎機能の低下はオランザピンの薬物動態に影響を与えなかった⁵⁸⁾ (外国人データ)。

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能障害はオランザピンのクリアランスを低下させることが予想されたが、肝機能低下患者 8 例にオランザピン錠 (普通錠) 又はオランザピンカプセル^{注)}を投与した検討によると、肝機能低下はオランザピンの薬物動態に影響を与えなかった⁵⁹⁾ (外国人データ)。

16.6.3 高齢者

オランザピンカプセル^{注)}の単回投与では 65 歳以上の被験者 16 例の消失半減期は非高齢者に比し 53%延長した (高齢者 : 52 時間、非高齢者 : 34 時間)。14 日間連続投与では、65 歳以上の被験者 8 例の消失半減期は 59 時間であった⁶⁰⁾ (外国人データ)。

16.6.4 性別・喫煙

オランザピン錠 (普通錠) 又はオランザピンカプセル^{注)}を投与した検討によると、女性におけるオランザピンのクリアランスは男性よりも約 25%低く、また喫煙者におけるオランザピンのクリアランスは非喫煙者よりも約 35%高かったが、これらの要因のどれかひとつが存在することにより一般的に投与量を調節する必要はない。性別と喫煙を組み合わせた場合の平均クリアランス値は男性喫煙者で最も高く、次いで女性喫煙者、男性非喫煙者の順で、女性非喫煙者が最も低かった^{50)、51)、61)} (外国人データ)。

注) オランザピンカプセルは開発途中に用いた製剤で、オランザピンカプセル 5mg とオランザピン錠 (普通錠) 5mg は生物学的に同等であることが確認されている¹⁰⁾。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重大な副作用が発現し、死亡に至る場合があるので、本剤投与中は、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[2.5、11.1.1 参照]

1.2 投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、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、指導すること。[8.1、8.3、9.1.1、11.1.1 参照]

(解説)

1.1 国内市販後において、本剤との関連性が否定できない重篤な有害事象として、高血糖、糖尿病、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重篤な副作用が報告されている。このうち死亡例は、本剤投与前に糖尿病と診断されていたか、あるいは糖尿病の危険因子（肥満、家族歴など）を有していた。高血糖あるいは糖尿病が認められた場合は、適切な処置を速やかに行うことが重要であると考えられる。したがって、口渇、多飲、多尿、頻尿等の高血糖の症状が認められた場合には、必要に応じ内科医に相談の上、血糖値及びその他の臨床的に必要な検査を実施することが適切であると考えられる。なお、血糖値測定の必要性及び頻度については、他の臨床検査と同様、患者の臨床状態に応じて決定すること（緊急安全性情報 平成14年4月（No.02-1）参照）。

1.2 高血糖の発現を早期に発見するため、患者及びその家族に対し、以下の点を十分に説明、指導すること（緊急安全性情報 平成14年4月（No.02-1）参照）。

- ・糖尿病患者及び糖尿病の既往歴のある患者は禁忌であること
- ・本剤投与により高血糖、糖尿病性ケトアシドーシスあるいは糖尿病性昏睡等の重篤な副作用が発現する可能性があること
- ・口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状が認められた場合には、高血糖が発現している可能性が考えられること
- ・上記の異常な症状を認めた場合には、直ちに本剤の投与を中断し、医師の診察を受けること

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 昏睡状態の患者 [昏睡状態を悪化させるおそれがある。]

2.2 バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者 [中枢神経抑制作用が増強される。]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.4 アドレナリンを投与中の患者（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く） [10.1、13.2 参照]

2.5 糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者 [1.1、11.1.1 参照]

(解説)

2.1 昏睡状態の患者に本剤を投与すると、昏睡状態を悪化させる可能性があるため設定した。

2.2 本剤には、中枢神経抑制作用が認められているため、バルビツール酸誘導体などの中枢神経抑制剤と本剤を併用することにより、中枢神経抑制作用が増強される可能性があるため、中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者には投与しないこと。

2.3 一般に過去に本剤の成分に対し過敏症を発現した場合、本剤の再投与によりさらに重篤な過敏症状を発現する可能性があることから設定した。

2.4 本剤の α 受容体遮断作用によりアドレナリンの β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下が発現するおそれがあるため設定した。

2.5 投与前に糖尿病であった患者に対して本剤を投与中に重篤な高血糖を発現した症例が認められているため、これらの患者に対しては投与を避けることとした。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

(「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。)

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。)

5. 重要な基本的注意とその理由

8.重要な基本的注意

<効能共通>

8.1 本剤の投与により、著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の致命的な経過をたどることがあるので、本剤投与中は、血糖値の測定や口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行うこと。特に、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者では、血糖値が上昇し、代謝状態を急激に悪化させるおそれがある。[1.2、8.3、9.1.1、11.1.1 参照]

8.2 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[8.3、11.1.2 参照]

8.3 本剤の投与に際し、あらかじめ上記 8.1 及び 8.2 の副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状（口渇、多飲、多尿、頻尿等）、低血糖症状（脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等）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、指導すること。[1.2、8.1、8.2、9.1.1、11.1.1、11.1.2 参照]

8.4 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、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。

8.5 本剤は制吐作用を有するため、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕在化することがあるので注意すること。

8.6 傾眠、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には高所での作業あるいは自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

<双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善>

8.7 躁症状及びうつ症状が改善した場合には、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。双極性障害の維持療法における日本人での本剤の有効性及び安全性は確立していない。

<双極性障害におけるうつ症状の改善>

- 8.8** 双極性障害におけるうつ症状を有する患者に本剤を投与する場合、以下の点に注意すること。
[9.1.7、15.1.3 参照]
- 8.8.1** 大うつ病性障害等の精神疾患（双極性障害におけるうつ症状を含む）を有する患者への抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図の発現のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。
- 8.8.2** うつ症状を有する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
- 8.8.3** 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[8.8.5、9.1.8、9.1.9 参照]
- 8.8.4** 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。
- 8.8.5** 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患の悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。
[8.8.3、9.1.8、9.1.9 参照]

(解説)

- 8.1** 国内市販後において、本剤との関連性が否定できない重篤な有害事象として、高血糖、糖尿病、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重篤な副作用が報告されている。国内で報告された本剤との因果関係が否定できない重篤な高血糖の症例のほとんどは糖尿病の危険因子（家族歴、高血糖、肥満など）を有する症例である。これらの患者においては、本剤投与中に急激に血糖値が上昇する可能性があるため、慎重に投与することが必要である。
- 8.2** 非定型抗精神病薬において低血糖が報告されており、本剤についても自発・調査等を含む国内市販後副作用集積データ（適応疾患を問わない）で低血糖に関連する事象が報告されている。したがって、本剤を服用している患者では、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に十分な注意が必要である。
- 8.4** オランザピンを含めた非定型抗精神病薬及び定型抗精神病薬とこれら薬剤の治療中の体重増加とは関連があると考えられている⁶²⁾。過度な体重増加を来すと、肥満がリスクファクターとなる種々の疾患（糖尿病、心血管系疾患など）の症状の悪化あるいは発症のリスクが増大するので、食事療法ならびに運動療法を試み、過度な体重増加を来さないよう注意が必要である。
- 8.5** 本剤はドパミン受容体遮断作用を有する⁶³⁾ため、制吐作用を示す可能性がある。そのため、他の薬剤による中毒状態にある患者、腸閉塞のある患者、あるいは脳腫瘍の患者等において嘔吐症状が顕われなくなることがあり、これらの発現を見逃してしまう可能性がある。したがって、本剤を服用している患者では、十分な注意が必要である。
- 8.6** 本剤は中枢神経抑制作用を有するため、特に治療の初期に傾眠や精神機能・運動機能の低下を来す可能性がある。したがって、高所での作業、危険を伴う機械の操作等には従事させないよう十分な注意が必要である。

8.7 双極性障害における躁症状の改善に関して、外国臨床試験では急性期及び維持期の患者に対する有効性が示され、安全性についても良好な忍容性が示されている。一方、国内臨床試験では、3 週治療期のプラセボに対する優越性、並びに本剤 18 週間投与したときに有効性が示され、最長 24 週間投与の安全性も評価されている。また、双極性障害におけるうつ症状の改善に関して、日本を含む国際共同試験では、6 週間の急性期のプラセボに対する優越性が示され、18 週間の継続期においても効果の持続と忍容性が認められている。さらに、国内臨床試験において、本剤を最長 48 週間投与したときの効果の持続と忍容性が認められている。このように国内外のいくつかの臨床試験データがあるものの、気分エピソードの再発・再燃抑制に対する有効性及び安全性は確立していないことから、躁症状及びうつ症状が改善した後に本剤の必要性が評価されずに継続的に投与されることは適切ではないと考えられる。したがって、躁症状及びうつ症状が改善した場合には、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないように注意すること。

8.8.2 うつ症状を有する患者は、自殺念慮、自殺企図のリスクが高いことがあるため、これらの患者においては、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察しながら慎重に投与すること。

8.8.3 うつ症状を呈した患者に SSRI 及び SNRI 等の抗うつ剤を投与した場合、不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている⁶⁴⁾。因果関係は明らかではないが、SSRI 又は SNRI を処方されたことによりこれらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されているため、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、投与量を適切に調整する必要がある。本剤は SSRI 及び SNRI 等の単極性うつ病の治療を目的とした抗うつ剤ではないが、本剤はうつ症状を呈する患者に投与される可能性があることから、抗うつ薬の添付文書を参考に記載した。これらの患者においては患者の状態及び病態の変化を注意深く観察しながら慎重に投与すること。

8.8.4 治療中のうつ病患者が薬剤を用いて自殺を図る場合、処方された薬剤を用いることがある。よって、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1 回分の処方日数を最小限にとどめるように注意する必要がある。

8.8.5 自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について、患者の家族等にも十分説明を行い、患者の病態の変化を注意深く観察することが重要である。

治療中に患者の病態の変化がみられた場合には必ず医師に連絡するなど、患者の状態について医師と緊密に連絡を取り合うよう家族等を指導すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

<効能共通>

9.1.1 糖尿病の家族歴、高血糖あるいは肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者

[1.2、8.1、8.3、11.1.1 参照]

9.1.2 尿閉、麻痺性イレウス、閉塞隅角緑内障のある患者

抗コリン作用により症状を悪化させることがある。

9.1.3 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者

痙攣閾値を低下させることがある。

9.1.4 本剤のクリアランスを低下させる要因（非喫煙者、女性、高齢者）を併せ持つ患者

本剤の血漿中濃度が増加することがある。[9.8 参照]

9.1.5 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）を有する患者

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。

9.1.6 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者

[11.1.10 参照]

<双極性障害におけるうつ症状の改善>

9.1.7 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者

自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。[8.8、15.1.3 参照]

9.1.8 脳の器質的障害のある患者

他の抗うつ剤で精神症状の悪化が認められたとの報告がある⁶³⁾。[8.8.3、8.8.5、9.1.9 参照]

9.1.9 衝動性が高い併存障害を有する患者

他の抗うつ剤で精神症状の悪化が認められたとの報告がある⁶³⁾。[8.8.3、8.8.5、9.1.8 参照]

(解説)

9.1.1 国内で報告された本剤との因果関係が否定できない重篤な高血糖の症例のほとんどは糖尿病の危険因子（家族歴、高血糖、肥満など）を有する症例である。これらの患者においては、本剤投与中に急激に血糖値が上昇する可能性があるため、慎重に投与することが必要である。

9.1.2 抗コリン作用により症状の悪化する可能性のある尿閉、麻痺性イレウス、閉塞隅角緑内障のある患者には慎重に投与する必要がある。なお、本剤は、マウスを用いた行動薬理学的試験によって、弱い抗コリン作用を示すことが明らかにされている（2.5～10 mg/kg p.o.）⁶³⁾。その作用はセロトニン受容体遮断作用やドパミン受容体遮断作用に比べて弱く⁶⁴⁾⁻⁶⁸⁾、臨床使用時に問題となるような強い作用は示さないと考えられる。

9.1.3 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者には痙攣閾値を低下させることがあるため慎重に投与する必要がある。

9.1.4 薬物動態試験として、性差、喫煙、年齢、人種差等の背景因子の影響を検討したところ、女性、非喫煙者、及び高齢者で本剤のクリアランスが低いことが確認されている。統合失調症の国内臨床試験成績及び外国での使用実績から、これらの要因を2つ以上併せ持つ患者の場合、本剤のクリアランスが低下し本剤の血中濃度が増加する可能性が考えられる。このような患者に使用する場合には臨床症状や副作用の発現を十分に観察し、慎重に投与を行う必要がある。

9.1.5 本剤は α_1 -アドレナリン受容体遮断作用を有するため³¹⁾、末梢血管の拡張を来し血圧低下作用を示す可能性があり、起立性低血圧、めまい、反射性頻脈などの症状があらわれることがある。これらの症状は治療初期にあらわれることが多い。したがって、本剤を服用している患者で心・血管疾患、脳血管疾患及び低血圧が起こりやすい状態が認められる場合には、十分な注意が必要である。

9.1.6 抗精神病薬の使用によって静脈血栓塞栓症事象のリスクが増加する可能性があるため⁶⁹⁾、本剤を含む抗精神病薬を静脈血栓塞栓症事象の危険因子（不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等）を有する患者に投与する場合には、十分な注意が必要である。

9.1.7 自殺念慮、自殺企図の既往歴及び自殺念慮のある患者は、自殺念慮、自殺企図のリスクが高いことがあるため、これらの患者においては、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察しながら慎重に投与すること。

- 9.1.8 うつ症状を有する患者で、脳の器質的障害の素因のある患者に SSRI 及び SNRI 等の抗うつ剤を投与すると、精神症状が増悪し、他害行為に至る疑いがあることが報告されている⁶⁴⁾。本剤は SSRI 及び SNRI 等の単極性うつ病の治療を目的とした抗うつ剤ではないが、本剤はうつ症状を呈する患者に投与される可能性があることから、抗うつ薬の添付文書を参考に記載した。これらの患者においては患者の状態及び病態の変化を注意深く観察しながら慎重に投与すること。
- 9.1.9 双極性障害患者や統合失調症患者のうつ症状、アルコール依存症やパーソナリティー障害といった衝動性が高い併存障害を有する患者に SSRI 及び SNRI 等の抗うつ剤を投与すると精神症状が増悪し、他害行為に至る疑いがあることが報告されている^{64)、70)}。本剤は SSRI 及び SNRI 等の単極性うつ病の治療を目的とした抗うつ剤ではないが、本剤はうつ症状を呈する患者に投与される可能性があることから、抗うつ薬の添付文書を参考に記載した。これらの患者においては患者の状態及び病態の変化を注意深く観察しながら慎重に投与すること。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝障害のある患者又は肝毒性のある薬剤による治療を受けている患者

肝障害を悪化させることがある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。

(解説)

国内及び外国の自発報告として、本剤を含む抗精神病薬を投与された婦人が出産した新生児において、薬物離脱症候群と関連する事象が報告されている。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中への移行が報告されている。

(解説)

外国人の授乳中女性を対象とした薬物動態臨床試験において、ヒト母乳中への移行が確認されている。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児（15歳未満）を対象とした臨床試験は実施されておらず、安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

本剤のクリアランスを低下させる要因（非喫煙者、女性等）を併せ持つ高齢者では、2.5～5mg の少量から投与を開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者は一般的に生理機能が低下しており、本剤のクリアランスが低下していることがある。[9.1.4 参照]

(解説)

高齢者と非高齢者の健康外国人を対象に薬物動態に関する試験を行った結果、高齢者は低いクリアランスと長い消失半減期を示す傾向が認められた。そのため、本剤のクリアランスを低下させる他の要因（女性、非喫煙者等）を併せ持つ高齢者では、特に患者の状態を観察しながら低用量から慎重に投与することが必要である。

7. 相互作用

10.相互作用

本剤の代謝には肝薬物代謝酵素 CYP1A2 が関与している。また、CYP2D6 も関与していると考えられている。[16.4.1 参照]

(解説)

薬物相互作用に関する注意喚起の一環として、代謝酵素の分子種等相互作用に関連する事項を記載している。

本剤の代謝に関与する肝薬物代謝酵素の分子種としては CYP1A2 及び CYP2D6 が示されているが、これらの肝薬物代謝酵素に影響する薬剤と併用した場合の、本剤の臨床的重要性は異なる。健康人を対象とした海外薬物動態試験において、CYP1A2 阻害作用を有するフルボキサミンとの併用によりオランザピンのクリアランスは低下し、血漿中濃度は上昇したことから⁷⁾、CYP1A2 を阻害する薬剤と併用する場合は、オランザピンをより慎重に投与する必要がある。一方、CYP2D6 阻害作用を有するフルオキセチン（本邦未承認）と併用した場合、クリアランスの低下及び血漿中濃度の増加はわずかであり、臨床的にはオランザピンの安全性と有効性に影響を与えるような差ではなかった。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン (アナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く) (ボスミン) [2.4、13.2 参照]	アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β -受容体の刺激剤であり、本剤の α -受容体遮断作用により β -受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

(解説)

アドレナリンあるいはアドレナリン含有製剤との併用は行わないこと（アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く）。

本剤はアドレナリン作動性 α_1 受容体に対して比較的高い親和性を有し^{3D)}、 α_1 受容体遮断作用を示すことが明らかにされている^{3D)}が、アドレナリン作動性 β 受容体に対しては、ほとんど親和性を示さない^{3D)}。アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 両受容体の刺激剤であり、本剤と併用すると、本剤の α 受容体遮断作用によりアドレナリンの β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下が発現するおそれがある。

なお、平成29年度第12回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会において、アドレナリンと α 遮断作用を有する抗精神病薬の併用については、薬理的に血圧低下が起こるおそれがあるものの、アナフィラキシーは致死的な状態に至る可能性があり、迅速な救急処置としてアドレナリン投与が必要とされることから、アナフィラキシー治療時に患者の急な容態の変化にも対応できる体制下においてアドレナリンを使用することは、リスクを考慮しても許容できると判断されたため、アナフィラキシーの救急治療に使用する場合は除外とされた。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体等	減量するなど注意すること。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。
アルコール	相互に作用を増強することがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。
抗コリン作用を有する薬剤 抗コリン性抗パーキンソン剤 フェノチアジン系化合物 三環系抗うつ剤等	腸管麻痺等の重篤な抗コリン性の毒性が強くあらわれることがある。	本剤及びこれらの薬剤は抗コリン作用を有する。
ドパミン作動薬 レボドパ製剤	これらの薬剤のドパミン作動性の作用が減弱することがある。	ドパミン作動性神経において、本剤がこれらの薬剤の作用に拮抗することによる。
フルボキサミン [16.7.1 参照]	本剤の血漿中濃度を増加させるので、本剤を減量するなど注意すること。	これらの薬剤は肝薬物代謝酵素（CYP1A2）阻害作用を有するため本剤のクリアランスを低下させる。
シプロフロキサシン	本剤の血漿中濃度を増加させる可能性がある。	
カルバマゼピン [16.7.2 参照]	本剤の血漿中濃度を低下させる。	これらの薬剤は肝薬物代謝酵素（CYP1A2）を誘導するため本剤のクリアランスを増加させる。
オメプラゾール リファンピシン	本剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。	
喫煙	本剤の血漿中濃度を低下させる。	喫煙は肝薬物代謝酵素（CYP1A2）を誘導するため本剤のクリアランスを増加させる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン含有歯科麻酔剤 リドカイン・アドレナリン	重篤な血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β -受容体の刺激剤であり、本剤の α -受容体遮断作用により β -受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強されるおそれがある。

(解説)

- ・中枢神経抑制剤（バルビツール酸誘導体等）

本剤には、中枢神経抑制作用が認められているため、バルビツール酸誘導体などの中枢神経抑制剤と本剤を併用することにより、中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。

- ・アルコール

本剤には、中枢神経抑制作用が認められているため、本剤を投与中にアルコールを摂取した場合、中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。

- ・抗コリン作用を有する薬剤（抗コリン性抗パーキンソン剤、フェノチアジン系化合物、三環系抗うつ剤等）

本剤は、ムスカリン性アセチルコリン受容体に対して弱い遮断作用を示す³¹⁾、⁶⁵⁾。そのため、抗コリン作用を有する薬剤との併用により抗コリン作用が増強され、尿管・膀胱の収縮抑制、消化管運動の抑制を引き起こし、排尿障害、便秘、眼圧上昇などの副作用が発現しやすくなる可能性がある。

- ・ドパミン作動薬、レボドパ製剤

本剤は、ドパミン受容体に対して高い親和性を有し³¹⁾、ドパミン受容体遮断作用を示す⁶⁵⁾ことが認められている。そのため、ドパミン作動薬やレボドパ製剤と併用することにより、ドパミン作動性神経において、本剤がこれらの薬剤の作用に拮抗する可能性がある。

- ・フルボキサミン、シプロフロキサシン

本剤の代謝にはCYP1A2が関与することが示されており、CYP1A2を阻害することが知られているフルボキサミンと本剤の併用により、本剤のクリアランスが低下し、血漿中オランザピン濃度が上昇するとされ⁷¹⁾、シプロフロキサシンと本剤の併用例で、血漿中オランザピン濃度が上昇した症例が報告されている⁷²⁾。したがって、これらの薬剤と併用する場合には注意が必要である。

- ・カルバマゼピン、オメプラゾール、リファンピシン

本剤の代謝にはCYP1A2が関与することが示されており、CYP1A2を誘導することが知られているカルバマゼピン⁷³⁾と本剤の併用により、本剤のクリアランスが上昇し、血漿中オランザピン濃度が低下する。また、カルバマゼピンと本剤の併用例で、カルバマゼピンの投与を中止したことによりクリアランスが低下し、血漿中オランザピン濃度が上昇した症例が報告されている⁷⁴⁾。また、オメプラゾール⁷³⁾及びリファンピシン⁷⁵⁾もCYP1A2を誘導することが知られており、これらの薬剤と本剤を併用することによって、本剤のクリアランスが上昇し、血漿中オランザピン濃度が低下する可能性がある。したがって、これらのCYP1A2を誘導する薬剤と併用する場合には注意が必要である。なお、双極I型障害の躁病患者を対象とした外国臨床試験では、主要評価項目であるYMRS合計点の変化量について、カルバマゼピン併用群とプラセボ群で統計学的な有意差は認められておらず、安全性に関してもオランザピン併用群の発現頻度が有意に高かった有害事象は報告されていない⁷⁶⁾。

・喫煙

本剤の代謝には CYP1A2 が関与することが示されており、喫煙は CYP1A2 を誘導すると考えられている^{73)・77)}。国内外で実施したオランザピン製剤を投与した臨床試験で本剤の薬物動態に対する喫煙の影響を検討したところ、喫煙者におけるオランザピンのクリアランスは非喫煙者よりも約 35%高くなることが示されている。

8. 副作用

11.副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 高血糖 (0.9%)、糖尿病性ケトアシドーシス (頻度不明)、糖尿病性昏睡 (頻度不明)

高血糖があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡から死亡に至るなどの致命的な経過をたどることがあるので、血糖値の測定や、口渴、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。

[1.1、1.2、2.5、8.1、8.3、9.1.1 参照]

11.1.2 低血糖 (頻度不明)

脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。[8.2、8.3 参照]

11.1.3 悪性症候群 (Syndrome malin) (0.1%未満)

無動緘黙、強度の筋強剛、脈拍及び血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、水分補給、体冷却等の全身管理とともに、適切な処置を行うこと。本症発症時には、血清 CK の上昇や白血球の増加がみられることが多い。また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下に注意すること。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡した例が報告されている。

11.1.4 肝機能障害、黄疸

AST (1.5%)、ALT (2.5%)、 γ -GTP (0.7%)、Al-P (頻度不明) の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸 (頻度不明) があらわれることがある。

11.1.5 痙攣 (0.3%)

痙攣 (強直間代性、部分発作、ミオクロヌス発作等) があらわれることがある。

11.1.6 遅発性ジスキネジア (0.6%)

長期投与により、不随意運動 (特に口周部) があらわれ、投与中止後も持続することがある。

11.1.7 横紋筋融解症 (頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.8 麻痺性イレウス (頻度不明)

腸管麻痺 (食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状) を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.9 無顆粒球症 (頻度不明)、白血球減少 (0.6%)

11.1.10 肺塞栓症（頻度不明）、深部静脈血栓症（頻度不明）

肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[9.1.6 参照]

11.1.11 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること⁷⁹⁾。

(解説)

11.1.1 高血糖が示唆される症状（口渇、多飲、多尿、頻尿等）が本剤投与中に認められた場合には、血糖値を測定し、糖尿病の有無を診断すべきである。血糖値の測定の必要性及び頻度については、他の臨床検査と同様、患者の臨床状態に応じて決定する。糖尿病であると診断された場合あるいは糖尿病の既往歴がある場合は、本剤投与を中止し、専門医へコンサルトすること。糖尿病と診断されない場合あるいは糖尿病の既往歴がない場合は、投与を中止する必要はないが、血糖値や臨床症状を観察し、慎重に投与する必要がある。糖尿病は、血糖値（空腹時が望ましい）、電解質、HbA1c 値、トリグリセリド値及びコレステロール値などの適切な臨床検査値に基づいた治療が必要である。実際に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場合には発現初期の適切な治療が予後を決するため、直ちに投与を中止し、バイタルサインを確認し、血管を確保し、生理食塩水など、糖を含まない輸液で維持しながら、十分な治療のできる糖尿病専門医のいる医療機関に直ちに搬送する必要がある。

11.1.2 本剤が低血糖を引き起こす明確な機序は不明である。

低血糖症状（脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等）が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行う必要がある。重篤症例ではブドウ糖の静注が必要となる場合もある。

11.1.3 国内外で本剤との関連性が疑われる悪性症候群が報告されており、発熱、意識障害、筋強剛等の錐体外路症状、発汗、頻脈等の症状が現れた場合には、投薬を中止し、水分補給、体冷却などの全身管理を迅速に行うことが必要である。薬物療法として、ドパミン作動薬やダントロレンナトリウム（筋小胞体からのCa遊離を抑制する末梢筋弛緩薬）が用いられている。

11.1.4 本剤による肝機能障害、黄疸の発現機序は不明だが、肝機能障害、黄疸が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置が必要である。

11.1.5 国内外で本剤との関連性が疑われる痙攣（強直間代性、部分発作、ミオクロヌス発作等）が報告されており、痙攣が現れた場合には投与を中止するなど適切な処置を行う必要がある。

11.1.6 遅発性ジスキネジアは、抗精神病薬の長期投与を受けている患者にあらわれる持続性の不随意運動の総称で、口周囲・顔面の異常運動が典型的な症状としてあらわれる⁵⁴⁾。国内外で本剤との関連性が疑われる遅発性ジスキネジアの症例が報告されており、前治療薬投与時に遅発性ジスキネジアの既往がある例が多く、薬剤切り替えに伴い一過性に再発あるいは悪化する可能性も考えられる。遅発性ジスキネジアの徴候が認められた場合には、患者の状態に応じて減量あるいは投与中止、他の薬剤への変更等の処置が必要である。

11.1.7 国内外で本剤との関連性が疑われる横紋筋融解症が報告されており、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、水分の補給、利尿薬の投与など適切な処置を行う必要がある。

11.1.8 国内で本剤との関連性が疑われる麻痺性イレウスが報告されている。腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行う必要がある。

11.1.9 国内外で本剤との関連性が疑われる無顆粒球症、白血球減少が報告されている。無顆粒球症、白血球減少があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行う必要がある。

本剤と同様のプロファイルを有するクロザピンでは、無顆粒球症が約 2%程度発症するといわれている⁸⁰⁾。

その発現機序の詳細は不明だが、活性代謝物の白血球毒性が関与している可能性^{81)・82)}などが示唆されている。

11.1.10 本剤も含む定型・非定型抗精神病薬との関連性が疑われる肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。肺塞栓症、深部静脈血栓症があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行う必要がある。

2009年6月に英国医薬品庁（MHRA）は、抗精神病薬による静脈血栓塞栓症のリスク増加への関与の可能性についての見解を公表した⁶⁹⁾。MHRAによると、1963年7月から2008年6月までに Yellow Card Scheme（イエローカード副作用報告システム）を通じて集積したデータにおいて、抗精神病薬との関連性が疑われる深部静脈血栓症及び肺塞栓症が認められた。

MHRA のアドバイスに従い、EU では抗精神病薬の使用と静脈血栓塞栓症のリスク増加が関連している可能性、並びに抗精神病薬による治療前及び治療中は静脈血栓塞栓症のリスクファクターの確認を行い、予防策を講じるよう注意喚起している。

11.1.11 国内外で本剤との関連性が疑われる薬剤性過敏症症候群が報告されている。薬剤性過敏症症候群があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行う必要がある⁷⁹⁾。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	興奮、傾眠（22.3%）、不眠（10.3%）、不安、めまい・ふらつき、頭痛・頭重、抑うつ状態、構音障害、立ちくらみ	易刺激性、自殺企図、幻覚、妄想、脱抑制、性欲亢進、躁状態、感覚鈍麻、下肢静止不能症候群、記憶障害、知覚過敏、違和感、意識喪失、焦燥	独語、空笑、会話障害、もうろう状態	しびれ感、吃音、健忘
錐体外路症状	アカシジア（静坐不能）、振戦、筋強剛、ジストニア、ジスキネジア、歩行異常、ブラジキネジア（動作緩慢）	嚙下障害、眼球挙上	舌の運動障害、運動減少、パーキンソン病徴候	
循環器	血圧低下、動悸、頻脈	起立性低血圧、血圧上昇、徐脈、心室性期外収縮、心電図 QT 延長	心房細動	血栓

11.2 その他の副作用				
	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	便秘、食欲亢進、口渇、嘔気、胃不快感、食欲不振、嘔吐、流涎過多	下痢、腹痛、口角炎	胃潰瘍、黒色便、痔出血、腹部膨満、胃炎	睇炎
血液		白血球減少、貧血、好中球減少	リンパ球減少	白血球増多、好酸球増多、赤血球減少、好中球増多、血小板減少、ヘモグロビン減少、血小板増多、好酸球減少、赤血球増多、単球減少、単球増多、ヘマトクリット値減少
内分泌	月経異常	プロラクチン上昇	乳汁分泌、乳房肥大、甲状腺機能亢進症	プロラクチン低下
肝臓	ALT 上昇、AST 上昇	γ-GTP 上昇	LDH 上昇	Al-P 上昇、総ビリルビン上昇、ウロビリノーゲン陽性、総ビリルビン低下、肝炎
腎臓		蛋白尿	腎盂炎	BUN 低下、尿沈渣異常、クレアチニン低下、BUN 上昇
泌尿器	排尿障害	尿失禁	頻尿、尿閉	
過敏症		発疹、顔面浮腫	蕁麻疹、小丘疹	光線過敏症、血管浮腫、そう痒症
代謝異常	トリグリセリド上昇、コレステロール上昇、糖尿病	尿糖、高尿酸血症、水中毒、高脂血症	トリグリセリド低下、脱水症、カリウム低下、カリウム上昇、ナトリウム低下	総蛋白低下、ナトリウム上昇、クロール上昇、クロール低下
呼吸器		鼻閉		鼻出血、嚥下性肺炎
その他	体重増加（20.1%）、倦怠感、脱力感、体重減少、発熱、浮腫	発汗、CK 上昇、転倒、胸痛、骨折、低体温、肩こり、脱毛症	腰痛、死亡、眼のチカチカ、霧視感、ほてり	持続勃起、離脱反応（発汗、嘔気、嘔吐）、アルブミン低下、A/G 比異常、グロブリン上昇、関節痛

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与時に、頻脈、激越/攻撃性、構語障害、種々の錐体外路症状、及び鎮静から昏睡に至る意識障害が一般的な症状（頻度 10%以上）としてあらわれることが報告されている。また他の重大な症状として、譫妄、痙攣、悪性症候群様症状、呼吸抑制、誤嚥、高血圧あるいは低血圧、不整脈（頻度 2%以下）及び心肺停止があらわれることがある。450mg 程度の急性過量投与による死亡例の報告があるが、2g の急性過量投与での生存例も報告されている。

13.2 処置

催吐は行わないこと。本剤を過量に服用した場合は、活性炭の投与を行う。本剤は活性炭との併用時に生物学的利用率が 50～60%低下する。アドレナリン、ドパミン、あるいは他のβ-受容体アゴニスト活性を有する薬剤は低血圧を更に悪化させる可能性があるため使用してはならない。[2.4、10.1 参照]

(解説)

本剤が過量投与された場合、意識障害、頻脈、錐体外路症状、呼吸障害などの症状があらわれることがあり、心肺停止となる例も報告されている。本剤の特異的な解毒剤は知られていないため、過量に服用した場合は胃洗浄あるいは活性炭の投与を行うこと。意識障害あるいは錐体外路症状があらわれている場合が多く、吐しゃ物による窒息の危険があるので、催吐は避ける必要がある。

11. 適用上の注意

<オランザピン OD 錠「日医工」>

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ（水なし）でも服用可能であるが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。

14.1.3 寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

<効能共通>

15.1.1 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

15.1.2 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした 17 の臨床試験において、本剤を含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が 1.6～1.7 倍高かったとの報告がある。

なお、本剤の 5 試験では、死亡及び脳血管障害（脳卒中、一過性脳虚血発作等）の発現頻度がプラセボと比較して高く、その死亡の危険因子として、年齢（80 歳以上）、鎮静状態、ベンゾジアゼピン系薬物の併用、呼吸器疾患が報告されている。脳血管障害を発現した患者においては、脳血管障害・一過性脳虚血発作・高血圧の既往又は合併、喫煙等の危険因子を有していたことが報告されている。また、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。

<双極性障害におけるうつ症状の改善>

15.1.3 外国で実施された大うつ病性障害等の精神疾患（双極性障害のうつ症状を含む）を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24 歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25 歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの増加は認められず、65 歳以上においてはそのリスクが減少した⁸³⁾。[8.8、9.1.7 参照]

(解説)

15.1.1 抗精神病薬による治療が行われるようになって以降、統合失調症患者における突然死が報告されるようになったことから、国内における全ての抗精神病薬の使用上の注意に一般的に記載されている。

15.1.2 外国の臨床試験では、本剤を含む 4 つの非定型抗精神病薬について、認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者の死亡率増加のリスクがプラセボ群に比し高かったことが示された。外国における認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者を対象とした、本剤の 5 試験について解析したところ、脳血管障害（脳卒中、一過性脳虚血発作等）の発現頻度はプラセボ群に比し高い値となった（オランザピン群：1.3%、プラセボ群：0.4%）。外国の認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者について疫学調査が行われ、その結果、本剤を含む非定型抗精神病薬投与群と定型抗精神病薬投与群でそれぞれ死亡率の上昇と関連がある結果が示唆されたことから、同種同効薬の記載内容に準じて外国での疫学調査の知見について記載した。

15.1.3 本注意喚起は、以下の FDA 措置情報を受けて、国内の SSRI・SNRI 等の抗うつ剤に対して検討が行われ、厚生労働省の事務連絡（2007 年 10 月 31 日付、本剤は含まれない）により、国内すべての抗うつ剤で注意喚起されている。

<FDA 措置情報（2007 年 5 月）>^{83)、84)}

FDA は、海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤（SSRI：6 剤、SNRI：2 剤、三環系抗うつ剤：5 剤、四環系抗うつ剤：1 剤、その他抗うつ剤：4 剤）のプラセボ対照臨床試験（77000 人以上の成人患者を対象とした、295 の個別臨床試験）を検討した結果、抗うつ剤の投与により、24 歳以下の患者においては自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが増加し、25 歳から 64 歳までの患者ではそのリスクの増加は認められず、65 歳以上ではそのリスクが減少したこと等を報告し、その旨を注意喚起するようすべての抗うつ剤製造業者に指示した。

本剤は大うつ病性障害（単極性うつ病）に対する効能は有しておらず、本報告にはオランザピン単剤での使用は含まれていない。

（2）非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

がん原性試験において、雌マウス（8mg/kg/日以上、21ヵ月）及び雌ラット（2.5/4mg/kg/日以上、21ヵ月、投与211日に増量）で乳腺腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。これらの所見は、プロラクチンに関連した変化として、げっ歯類ではよく知られている。臨床試験及び疫学的調査において、ヒトにおける本剤あるいは類薬の長期投与と腫瘍発生との間に明確な関係は示唆されていない。

（解説）

動物実験において、通常臨床維持量（10mg/日）の12.5倍から40倍に相当する量を長期間投与された場合に、乳腺腫瘍の発生頻度の上昇が認められている。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤	オランザピン細粒 1% 「日医工」 オランザピン OD 錠 2.5mg 「日医工」 オランザピン OD 錠 5mg 「日医工」 オランザピン OD 錠 10mg 「日医工」	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分	オランザピン	なし

2. 有効期間

有効期間：＜細粒＞ 2年、＜OD錠＞ 3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意点

＜オランザピン OD 錠「日医工」＞

20.取扱い上の注意

開封後は湿気を避けて保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有（「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ジプレキサ細粒 1%、ジプレキサ OD 錠 2.5mg、ジプレキサ OD 錠 5mg、
ジプレキサ OD 錠 10mg、ジプレキサ錠 2.5mg、ジプレキサ錠 5mg、ジプレキサ錠 10mg

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
オランザピン細粒 1% 「日医工」	2016年2月15日	22800AMX00267000	2016年6月17日	2016年6月17日
オランザピン OD 錠 2.5mg 「日医工」	2017年8月15日	22900AMX00731000	2017年12月8日	2017年12月8日
オランザピン OD 錠 5mg 「日医工」	2016年2月15日	22800AMX00265000	2016年6月17日	2016年6月17日
オランザピン OD 錠 10mg 「日医工」	2016年2月15日	22800AMX00266000	2016年6月17日	2016年6月17日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果、用法及び用量追加年月日：2016年6月1日

販売名：オランザピン細粒 1%「日医工」、オランザピン OD 錠 2.5mg「日医工」、
オランザピン OD 錠 5mg「日医工」、オランザピン OD 錠 10mg「日医工」

	追加後	追加前
効能 又は 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>	統合失調症
用法 及び 用量	統合失調症： (現行どおり) <u>双極性障害における躁症状の改善：</u> <u>通常、成人にはオランザピンとして 10mg を 1</u> <u>日 1 回経口投与により開始する。なお、年齢、</u> <u>症状により適宜増減するが、1 日量は 20mg を超</u> <u>えないこと。</u> <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 5mg を 1 日</u> <u>1 回経口投与により開始し、その後 1 日 1 回 10mg</u> <u>に増量する。なお、いずれも就寝前に投与するこ</u> <u>ととし、年齢、症状に応じ適宜増減するが、1 日</u> <u>量は 20mg を超えないこと。</u>	統合失調症： (略)

(：効能又は効果、用法及び用量追加に伴う変更箇所)

効能又は効果、用法及び用量追加年月日：2017年12月25日

販売名：オランザピン細粒 1%「日医工」、オランザピン OD 錠 2.5mg「日医工」、
オランザピン OD 錠 5mg「日医工」、オランザピン OD 錠 10mg「日医工」

	追加後	追加前
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 <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）</u>	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
用法 及び 用量	統合失調症： （現行どおり） 双極性障害における躁症状の改善： （現行どおり） 双極性障害におけるうつ症状の改善： （現行どおり） <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）：</u> <u>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。</u> <u>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。</u>	統合失調症： （略） 双極性障害における躁症状の改善： （略） 双極性障害におけるうつ症状の改善： （略）

（__：効能又は効果、用法及び用量追加に伴う変更箇所）

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
オランザピン細粒 1%「日医工」	1179044C1014	1179044C1081	125012101	622501201
オランザピン OD 錠 2.5mg「日医工」	1179044F6012	1179044F6136	125991901	622599101
オランザピン OD 錠 5mg「日医工」	1179044F4010	1179044F4117	125007701	622500701
オランザピン OD 錠 10mg「日医工」	1179044F5016	1179044F5113	125008401	622500801

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験
- 2) 社内資料：溶出試験
- 3) 社内資料：生物学的同等性試験（OD錠 2.5mg、OD錠 10mg）
- 4) 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）
- 5) Mizukami N, et al. : J Pain Symptom Manage. 2014 ; 47 (3) : 542-550 (PMID : 23856100)
- 6) Ishigooka J., et al. : Psychiatry Clin. Neurosci. 2001 ; 55 (4) : 353-363 (PMID : 11442886)
- 7) 国内初期第Ⅱ相試験（ジプレキサ錠：2000年12月22日承認、申請資料概要ト.2.5.3）
- 8) Ishigooka J., et al. : Psychiatry Clin. Neurosci. 2000 ; 54 (4) : 467-478 (PMID : 10997865)
- 9) 国内後期第Ⅱ相試験（ジプレキサ錠：2000年12月22日承認、申請資料概要ト.3.1.5）
- 10) 天本敏昭 他：臨床医薬. 1998 ; 14 (15) : 2717-2735
- 11) Ishigooka J., et al. : Psychiatry Clin. Neurosci. 2001 ; 55 (4) : 403-414 (PMID : 11442893)
- 12) 国内第Ⅲ相試験（ジプレキサ錠：2000年12月22日承認、申請資料概要ト.4.1.5）
- 13) Beasley C. M. Jr., et al. : Neuropsychopharmacology. 1996 ; 14 (2) : 111-123 (PMID : 8822534)
- 14) 海外第Ⅲ相試験（ジプレキサ錠：2000年12月22日承認、申請資料概要ト.4.2.2）
- 15) Tran P. V., et al. : Br. J. Psychiatry. 1998 ; 172 : 499-505 (PMID : 9828990)
- 16) Beasley C. M., et al. : Br. J. Psychiatry. 1999 ; 174 : 23-30 (PMID : 10211147)
- 17) 躁病又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害と診断された急性期の患者を対象に実施した二重盲検比較試験①（ジプレキサ錠／細粒／ザイディア錠：2010年10月27日承認、申請資料概要 2.7.6.3.1）
- 18) 躁病又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害と診断された急性期の患者を対象に実施した二重盲検比較試験②（ジプレキサ錠／細粒／ザイディア錠：2010年10月27日、審査報告書）
- 19) 躁病又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害と診断された急性期の患者を対象に実施した長期継続投与試験①（ジプレキサ錠／細粒／ザイディア錠：2010年10月27日承認、申請資料概要 2.7.6.3.2）
- 20) 躁病又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害と診断された急性期の患者を対象に実施した長期継続投与試験②（ジプレキサ錠／細粒／ザイディア錠：2010年10月27日、審査報告書）
- 21) Katagiri H., et al. : Curr. Med. Res. Opin. 2012 ; 28 (5) : 701-713 (PMID : 22356118)
- 22) うつ病エピソードを呈した双極Ⅰ型障害と診断された患者を対象に実施した二重盲検比較試験（ジプレキサ錠／細粒／ザイディア錠：2012年2月22日承認、申請資料概要 2.7.6.2.1）
- 23) うつ病エピソードを呈した双極Ⅰ型障害と診断された患者を対象に実施した二重盲検比較試験（日本人部分集団の結果）（ジプレキサ錠／細粒／ザイディア錠：2012年2月22日承認、申請資料概要 2.7.3.2）
- 24) うつ病エピソードを呈した双極Ⅰ型障害と診断された患者を対象に実施した試験（非盲検継続投与期）（ジプレキサ錠／細粒／ザイディア錠：2012年2月22日、審査報告書）
- 25) うつ病エピソードを呈した双極Ⅰ型障害と診断された患者を対象に実施した長期継続投与試験（ジプレキサ錠／細粒／ザイディア錠：2012年2月22日承認、申請資料概要 2.7.6.2.2）
- 26) うつ病エピソードを呈した双極Ⅰ型障害と診断された患者を対象に実施した国内長期投与試験（ジプレキサ錠／細粒／ザイディア錠：2012年2月22日、審査報告書）
- 27) Bymaster F. P. : J. Clin. Psychiatry Monograph. 1997 ; 15 (2) : 10-12
- 28) Bymaster F. P. 他：臨床精神薬理. 1999 ; 2 (8) : 885-911
- 29) 村崎光邦：臨床精神医学講座. 中山書店. 1999 ; 14 : 96-108

- 30) 特徴及び有用性 (ジプレキサ錠：2000年12月22日承認、申請資料概要イ.2)
- 31) Bymaster F. P., et al. : *Neuropsychopharmacology*. 1996 ; 14 (2) : 87-96 (PMID : 8822531)
- 32) Schotte A., et al. : *Psychopharmacology (Berl)* . 1996 ; 124 (1-2) : 57-73 (PMID : 8935801)
- 33) Bymaster F. P., et al. : *Eur. J. Pharmacol.* 2000 ; 390 (3) : 245-248 (PMID : 10708730)
- 34) Bymaster F. P., et al. : *Schizophr. Res.* 1999 ; 37 (1) : 107-122 (PMID : 10227113)
- 35) Li X. M., et al. : *Psychopharmacology (Berl)* . 1998 ; 136 (2) : 153-161 (PMID : 9551772)
- 36) Bakshi V. P., et al. : *Psychopharmacology (Berl)* . 1995 ; 122 (2) : 198-201 (PMID : 8848537)
- 37) Corbett R., et al. : *Psychopharmacology (Berl)* . 1995 ; 120 (1) : 67-74 (PMID : 7480537)
- 38) Moore N. A., et al. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992 ; 262 (2) : 545-551 (PMID : 1354253)
- 39) Moore N. A., et al. : *Behav. Pharmacol.* 1994 ; 5 (2) : 196-202 (PMID : 11224268)
- 40) 強制水泳試験 (ジプレキサ錠：2000年12月22日承認、申請資料概要ホ.1.2.5.1)
- 41) Stockton M. E., et al. : *Neuropsychopharmacology*. 1996 ; 14 (2) : 97-104 (PMID : 8822532)
- 42) Robertson G. S., et al. : *Neuropsychopharmacology*. 1996 ; 14 (2) : 105-110 (PMID : 8822533)
- 43) 佐々木幸哉 他：臨床精神薬理. 2006 ; 9 (10) : 2039-2044
- 44) 薬物動態 (ジプレキサ錠：2000年12月22日承認、申請資料概要へ.3.2.5、へ.3.2.7、へ.3.3.3)
- 45) 社内資料：生物学的同等性試験 (細粒)
- 46) 青木一孝 他：診療と新薬. 2016 ; 53 (3) : 217-227
- 47) フルボキサミンとの相互作用 (ジプレキサ錠：2000年12月22日承認、申請資料概要へ.3.9.7)
- 48) カルバマゼピンとの相互作用 (ジプレキサ錠：2000年12月22日承認、申請資料概要へ.3.9.10)
- 49) フルオキセチンとの相互作用 (ジプレキサ錠：2000年12月22日承認、申請資料概要へ.3.9.8)
- 50) 5mg 錠を単回投与した時の薬物動態 (日本人：E205 試験) (ジプレキサ錠：2000年12月22日承認、申請資料概要へ.3.2.1)
- 51) Callaghan J. T., et al. : *Clin. Pharmacokinet.* 1999 ; 37 (3) : 177-193 (PMID : 10511917)
- 52) 双極 I 型障害又は統合失調感情障害患者を対象としたオランザピンとバルプロ酸の薬物相互作用試験 (ジプレキサ錠/細粒/ザイデイス錠：2010年10月27日承認、申請資料概要2.7.6.2.1)
- 53) テオフィリンとの相互作用 (ジプレキサ錠：2000年12月22日承認、申請資料概要へ.3.9.6)
- 54) Kassahun K., et al. : *Drug Metab. Dispos.* 1997 ; 25 (1) : 81-93 (PMID : 9010634)
- 55) 代謝 (ジプレキサ錠：2000年12月22日承認、申請資料概要へ.3.6)
- 56) 代謝物の *in vivo* 活性 (ジプレキサ錠：2000年12月22日承認、申請資料概要ホ.2.2)
- 57) 排泄 (ジプレキサ錠：2000年12月22日承認、申請資料概要へ.3.7.3)
- 58) 腎機能低下被験者を対象とした薬物動態試験 (ジプレキサ錠：2000年12月22日承認、申請資料概要へ.3.8.1)
- 59) 肝機能低下患者を対象とした薬物動態試験 (ジプレキサ錠：2000年12月22日承認、申請資料概要へ.3.8.2)
- 60) 高齢者における単回投与試験及び連続投与試験 (ジプレキサ錠：2000年12月22日承認、申請資料概要へ.3.8.3、へ.3.8.4)
- 61) 薬物動態の検討 (ポピュレーションファーマコキネティック) (ジプレキサ錠：2000年12月22日承認、申請資料概要へ.3.3)
- 62) Allison DB, et al. : *Am. J. Psychiatry.* 1999 ; 156 (11) : 1686-1696 (PMID : 10553730)
- 63) Bakshi VP, et al. : *Biol. Psychiatry.* 1998 ; 43 (6) : 436-445 (PMID : 9532349)
- 64) 厚生労働省医薬食品局：医薬品・医療機器等安全性情報, No.258 (2009)
- 65) Bakshi VP, et al. : *Biol. Psychiatry.* 1998 ; 43 (6) : 436-445 (PMID : 9532349)
- 66) Moore NA, et al. : *Curr. Opin. Invest. Drugs*, 1993 ; 2 (4) : 281-293
- 67) Arnt J. : *Psychopharmacology (Berl)*. 1996 ; 124 (1-2) : 117-125 (PMID : 8935806)
- 68) Arnt J. : *Eur. J. Pharmacol.* 1995 ; 283 (1-3) : 55-62 (PMID : 7498321)

- 69) MHRA : Drug Safety Update、 2 (11) : 2、 2009
- 70) 厚生労働省医薬食品局 : 医薬品・医療機器等安全性情報, No.261 (2009)
- 71) Maenpaa J, et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1997 ; 61 (2) : 225
- 72) Markovitz JS, et al. : J. Clin. Psychopharmacol. 1999 ; 19 (3) : 289-291 (PMID : 10350045)
- 73) Touw DJ, : Drug Metabol Drug Interact. 1997 ; 14 (2) : 55-82 (PMID : 9893738)
- 74) Licht RW, et al. : J. Clin. Psychopharmacol. 2000 ; 20 (1) : 110-112 (PMID : 10653223)
- 75) Gillum JG, et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 1996 ; 40 (8) : 1866-1869 (PMID : 8843295)
- 76) Tohen M, et al. : Br. J. Psychiatry. 2008 ; 192 (2) : 135-143 (PMID : 18245032)
- 77) Guengerich FP, : FASEB J. 1992 ; 6 (2) : 745-748 (PMID : 1537465)
- 78) 稲田俊也 : こころの臨床. 2000 ; 19、 増刊 : 212-215
- 79) 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
- 80) Lieberman JA, et al. : J. Clin. Psychiatry. 1988 J ; 49 (7) : 271-277 (PMID : 3391979)
- 81) Gardner I, et al. : Mol. Pharmacol. 1998 ; 53 (6) : 991-998 (PMID : 9614200)
- 82) Gardner I, et al. : Mol. Pharmacol. 1998 ; 53 (6) : 999-1008 (PMID : 9614201)
- 83) Stone M, et al. : BMJ. 2009 ; 339 : b2880 (PMID : 19671933)
- 84) 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部 : 医薬品安全性情報、 5 (10)、 2007

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果	用法及び用量
○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）	<p><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。</p> <p><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。</p> <p><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。</p> <p><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。</p>

<DailyMed (USA)、2023年11月検索>

国名	米国
会社名	Eli Lilly and Company
販売名	ZYPREXA [®] olanzapine tablet ZYPREXA ZYDIS [®] olanzapine tablet, orally disintegrating
剤形・規格	2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg
INDICATIONS AND USAGE 1.1 Schizophrenia Oral ZYPREXA is indicated for the treatment of schizophrenia. Efficacy was established in three clinical trials in adult patients with schizophrenia: two 6-week trials and one maintenance trial. In adolescent patients with schizophrenia (ages 13-17), efficacy was established in one 6-week trial. When deciding among the alternative treatments available for adolescents, clinicians should consider the increased potential (in adolescents as compared with adults) for weight gain and dyslipidemia. Clinicians should consider the potential long-term risks when prescribing to adolescents, and in many cases this may lead them to consider prescribing other drugs first in adolescents.	

INDICATIONS AND USAGE

1.2 Bipolar I Disorder (Manic or Mixed Episodes)

Monotherapy — Oral ZYPREXA is indicated for the acute treatment of manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder and maintenance treatment of bipolar I disorder. Efficacy was established in three clinical trials in adult patients with manic or mixed episodes of bipolar I disorder: two 3- to 4-week trials and one monotherapy maintenance trial. In adolescent patients with manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder (ages 13-17), efficacy was established in one 3-week trial.

When deciding among the alternative treatments available for adolescents, clinicians should consider the increased potential (in adolescents as compared with adults) for weight gain and dyslipidemia. Clinicians should consider the potential long-term risks when prescribing to adolescents, and in many cases this may lead them to consider prescribing other drugs first in adolescents.

Adjunctive Therapy to Lithium or Valproate — Oral ZYPREXA is indicated for the treatment of manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder as an adjunct to lithium or valproate. Efficacy was established in two 6-week clinical trials in adults. The effectiveness of adjunctive therapy for longer-term use has not been systematically evaluated in controlled trials.

1.3 Special Considerations in Treating Pediatric Schizophrenia and Bipolar I Disorder

Pediatric schizophrenia and bipolar I disorder are serious mental disorders; however, diagnosis can be challenging. For pediatric schizophrenia, symptom profiles can be variable, and for bipolar I disorder, pediatric patients may have variable patterns of periodicity of manic or mixed symptoms. It is recommended that medication therapy for pediatric schizophrenia and bipolar I disorder be initiated only after a thorough diagnostic evaluation has been performed and careful consideration given to the risks associated with medication treatment. Medication treatment for both pediatric schizophrenia and bipolar I disorder should be part of a total treatment program that often includes psychological, educational and social interventions.

1.5 ZYPREXA and Fluoxetine in Combination: Depressive Episodes Associated with Bipolar I Disorder

Oral ZYPREXA and fluoxetine in combination is indicated for the treatment of depressive episodes associated with bipolar I disorder, based on clinical studies. When using ZYPREXA and fluoxetine in combination, refer to the Clinical Studies section of the package insert for Symbyax.

ZYPREXA monotherapy is not indicated for the treatment of depressive episodes associated with bipolar I disorder.

1.6 ZYPREXA and Fluoxetine in Combination: Treatment Resistant Depression

Oral ZYPREXA and fluoxetine in combination is indicated for the treatment of treatment resistant depression (major depressive disorder in patients who do not respond to 2 separate trials of different antidepressants of adequate dose and duration in the current episode), based on clinical studies in adult patients. When using ZYPREXA and fluoxetine in combination, refer to the Clinical Studies section of the package insert for Symbyax.

ZYPREXA monotherapy is not indicated for the treatment of treatment resistant depression.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Schizophrenia

Adults

Dose Selection — Oral olanzapine should be administered on a once-a-day schedule without regard to meals, generally beginning with 5 to 10 mg initially, with a target dose of 10 mg/day within several days. Further dosage adjustments, if indicated, should generally occur at intervals of not less than 1 week, since steady state for olanzapine would not be achieved for approximately 1 week in the typical patient. When dosage adjustments are necessary, dose increments/decrements of 5 mg QD are recommended.

Efficacy in schizophrenia was demonstrated in a dose range of 10 to 15 mg/day in clinical trials. However, doses above 10 mg/day were not demonstrated to be more efficacious than the 10 mg/day dose. An increase to a dose greater than the target dose of 10 mg/day (i.e., to a dose of 15 mg/day or greater) is recommended only after clinical assessment. Olanzapine is not indicated for use in doses above 20 mg/day.

Dosing in Special Populations — The recommended starting dose is 5 mg in patients who are debilitated, who have a predisposition to hypotensive reactions, who otherwise exhibit a combination of factors that may result in slower metabolism of olanzapine (e.g., nonsmoking female patients ≥ 65 years of age), or who may be more pharmacodynamically sensitive to olanzapine. When indicated, dose escalation should be performed with caution in these patients.

Maintenance Treatment — The effectiveness of oral olanzapine, 10 mg/day to 20 mg/day, in maintaining treatment response in schizophrenic patients who had been stable on ZYPREXA for approximately 8 weeks and were then followed for relapse has been demonstrated in a placebo-controlled trial. The healthcare provider who elects to use ZYPREXA for extended periods should periodically reevaluate the long-term usefulness of the drug for the individual patient.

Adolescents

Dose Selection — Oral olanzapine should be administered on a once-a-day schedule without regard to meals with a recommended starting dose of 2.5 or 5 mg, with a target dose of 10 mg/day. Efficacy in adolescents with schizophrenia was demonstrated based on a flexible dose range of 2.5 to 20 mg/day in clinical trials, with a mean modal dose of 12.5 mg/day (mean dose of 11.1 mg/day). When dosage adjustments are necessary, dose increments/decrements of 2.5 or 5 mg are recommended.

The safety and effectiveness of doses above 20 mg/day have not been evaluated in clinical trials.

Maintenance Treatment — The efficacy of ZYPREXA for the maintenance treatment of schizophrenia in the adolescent population has not been systematically evaluated; however, maintenance efficacy can be extrapolated from adult data along with comparisons of olanzapine pharmacokinetic parameters in adult and adolescent patients. Thus, it is generally recommended that responding patients be continued beyond the acute response, but at the lowest dose needed to maintain remission. Patients should be periodically reassessed to determine the need for maintenance treatment.

2.2 Bipolar I Disorder (Manic or Mixed Episodes)

Adults

Dose Selection for Monotherapy — Oral olanzapine should be administered on a once-a-day schedule without regard to meals, generally beginning with 10 or 15 mg. Dosage adjustments, if indicated, should generally occur at intervals of not less than 24 hours, reflecting the procedures in the placebo-controlled trials. When dosage adjustments are necessary, dose increments/decrements of 5 mg QD are recommended.

Short-term (3-4 weeks) antimanic efficacy was demonstrated in a dose range of 5 mg to 20 mg/day in clinical trials. The safety of doses above 20 mg/day has not been evaluated in clinical trials.

Maintenance Monotherapy — The benefit of maintaining bipolar I patients on monotherapy with oral ZYPREXA at a dose of 5 to 20 mg/day, after achieving a responder status for an average duration of 2 weeks, was demonstrated in a controlled trial. The healthcare provider who elects to use ZYPREXA for extended periods should periodically reevaluate the long-term usefulness of the drug for the individual patient.

Dose Selection for Adjunctive Treatment — When administered as adjunctive treatment to lithium or valproate, oral olanzapine dosing should generally begin with 10 mg once-a-day without regard to meals.

Antimanic efficacy was demonstrated in a dose range of 5 mg to 20 mg/day in clinical trials. The safety of doses above 20 mg/day has not been evaluated in clinical trials.

Adolescents

Dose Selection — Oral olanzapine should be administered on a once-a-day schedule without regard to meals with a recommended starting dose of 2.5 or 5 mg, with a target dose of 10 mg/day. Efficacy in adolescents with bipolar I disorder (manic or mixed episodes) was demonstrated based on a flexible dose range of 2.5 to 20 mg/day in clinical trials, with a mean modal dose of 10.7 mg/day (mean dose of 8.9 mg/day). When dosage adjustments are necessary, dose increments/decrements of 2.5 or 5 mg are recommended.

The safety and effectiveness of doses above 20 mg/day have not been evaluated in clinical trials.

Maintenance Treatment — The efficacy of ZYPREXA for the maintenance treatment of bipolar I disorder in the adolescent population has not been evaluated; however, maintenance efficacy can be extrapolated from adult data along with comparisons of olanzapine pharmacokinetic parameters in adult and adolescent patients. Thus, it is generally recommended that responding patients be continued beyond the acute response, but at the lowest dose needed to maintain remission. Patients should be periodically reassessed to determine the need for maintenance treatment.

2.3 Administration of ZYPREXA ZYDIS (olanzapine orally disintegrating tablets)

After opening sachet, peel back foil on blister. Do not push tablet through foil. Immediately upon opening the blister, using dry hands, remove tablet and place entire ZYPREXA ZYDIS in the mouth. Tablet disintegration occurs rapidly in saliva so it can be easily swallowed with or without liquid.

2.4 ZYPREXA IntraMuscular: Agitation Associated with Schizophrenia and Bipolar I Mania

Dose Selection for Agitated Adult Patients with Schizophrenia and Bipolar I Mania — The efficacy of intramuscular olanzapine for injection in controlling agitation in these disorders was demonstrated in a dose range of 2.5 mg to 10 mg. The recommended dose in these patients is 10 mg. A lower dose of 5 or 7.5 mg may be considered when clinical factors warrant. If agitation warranting additional intramuscular doses persists following the initial dose, subsequent doses up to 10 mg may be given. However, the efficacy of repeated doses of intramuscular olanzapine for injection in agitated patients has not been systematically evaluated in controlled clinical trials. Also, the safety of total daily doses greater than 30 mg, or 10 mg injections given more frequently than 2 hours after the initial dose, and 4 hours after the second dose have not been evaluated in clinical trials. Maximal dosing of intramuscular olanzapine (e.g., 3 doses of 10 mg administered 2-4 hours apart) may be associated with a substantial occurrence of significant orthostatic hypotension. Thus, it is recommended that patients requiring subsequent intramuscular injections be assessed for orthostatic hypotension prior to the administration of any subsequent doses of intramuscular olanzapine for injection. The administration of an additional dose to a patient with a clinically significant postural change in systolic blood pressure is not recommended.

If ongoing olanzapine therapy is clinically indicated, oral olanzapine may be initiated in a range of 5-20 mg/day as soon as clinically appropriate.

Intramuscular Dosing in Special Populations — A dose of 5 mg/injection should be considered for geriatric patients or when other clinical factors warrant. A lower dose of 2.5 mg/injection should be considered for patients who otherwise might be debilitated, be predisposed to hypotensive reactions, or be more pharmacodynamically sensitive to olanzapine.

Administration of ZYPREXA IntraMuscular — ZYPREXA IntraMuscular is intended for intramuscular use only. Do not administer intravenously or subcutaneously. Inject slowly, deep into the muscle mass.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.

Directions for Preparation of ZYPREXA IntraMuscular with Sterile Water for Injection — Dissolve the contents of the vial using 2.1 mL of Sterile Water for Injection to provide a solution containing approximately 5 mg/mL of olanzapine. The resulting solution should appear clear and yellow. ZYPREXA IntraMuscular reconstituted with Sterile Water for Injection should be used immediately (within 1 hour) after reconstitution. Discard any unused portion.

The following table provides injection volumes for delivering various doses of intramuscular olanzapine for injection reconstituted with Sterile Water for Injection.

Dose, mg Olanzapine	Volume of Injection, mL
10	Withdraw total contents of vial
7.5	1.5
5	1
2.5	0.5

Physical Incompatibility Information — ZYPREXA IntraMuscular should be reconstituted only with Sterile Water for Injection. ZYPREXA IntraMuscular should not be combined in a syringe with diazepam injection because precipitation occurs when these products are mixed. Lorazepam injection should not be used to reconstitute ZYPREXA IntraMuscular as this combination results in a delayed reconstitution time. ZYPREXA IntraMuscular should not be combined in a syringe with haloperidol injection because the resulting low pH has been shown to degrade olanzapine over time.

2.5 ZYPREXA and Fluoxetine in Combination: Depressive Episodes Associated with Bipolar I Disorder

When using ZYPREXA and fluoxetine in combination, also refer to the Clinical Studies section of the package insert for Symbyax.

Adults

Oral olanzapine should be administered in combination with fluoxetine once daily in the evening, without regard to meals, generally beginning with 5 mg of oral olanzapine and 20 mg of fluoxetine. Dosage adjustments, if indicated, can be made according to efficacy and tolerability within dose ranges of oral olanzapine 5 to 12.5 mg and fluoxetine 20 to 50 mg. Antidepressant efficacy was demonstrated with ZYPREXA and fluoxetine in combination in adult patients with a dose range of olanzapine 6 to 12 mg and fluoxetine 25 to 50 mg. Safety of co-administration of doses above 18 mg olanzapine with 75 mg fluoxetine has not been evaluated in clinical studies.

Children and Adolescents (10-17 years of age)

Oral olanzapine should be administered in combination with fluoxetine once daily in the evening, without regard to meals, generally beginning with 2.5 mg of oral olanzapine and 20 mg of fluoxetine. Dosage adjustments, if indicated, can be made according to efficacy and tolerability. Safety of co-administration of doses above 12 mg olanzapine with 50 mg fluoxetine has not been evaluated in pediatric clinical studies.

Safety and efficacy of ZYPREXA and fluoxetine in combination was determined in clinical trials supporting approval of Symbyax (fixed dose combination of ZYPREXA and fluoxetine). Symbyax is dosed between 3 mg/25 mg (olanzapine/fluoxetine) per day and 12 mg/50 mg (olanzapine/fluoxetine) per day. The following table demonstrates the appropriate individual component doses of ZYPREXA and fluoxetine versus Symbyax. Dosage adjustments, if indicated, should be made with the individual components according to efficacy and tolerability.

Table 1: Approximate Dose Correspondence Between Symbyax^a and the Combination of ZYPREXA and Fluoxetine

For Symbyax (mg/day)	Use in Combination	
	ZYPREXA (mg/day)	Fluoxetine (mg/day)
3 mg olanzapine/25 mg fluoxetine	2.5	20
6 mg olanzapine/25 mg fluoxetine	5	20
12 mg olanzapine/25 mg fluoxetine	10+2.5	20
6 mg olanzapine/50 mg fluoxetine	5	40+10
12 mg olanzapine/50 mg fluoxetine	10+2.5	40+10

^a Symbyax (olanzapine/fluoxetine HCl) is a fixed-dose combination of ZYPREXA and fluoxetine.

While there is no body of evidence to answer the question of how long a patient treated with ZYPREXA and fluoxetine in combination should remain on it, it is generally accepted that bipolar I disorder, including the depressive episodes associated with bipolar I disorder, is a chronic illness requiring chronic treatment. The healthcare provider should periodically reexamine the need for continued pharmacotherapy.

ZYPREXA monotherapy is not indicated for the treatment of depressive episodes associated with bipolar I disorder.

2.6 ZYPREXA and Fluoxetine in Combination: Treatment Resistant Depression

When using ZYPREXA and fluoxetine in combination, also refer to the Clinical Studies section of the package insert for Symbyax.

Oral olanzapine should be administered in combination with fluoxetine once daily in the evening, without regard to meals, generally beginning with 5 mg of oral olanzapine and 20 mg of fluoxetine. Dosage adjustments, if indicated, can be made according to efficacy and tolerability within dose ranges of oral olanzapine 5 to 20 mg and fluoxetine 20 to 50 mg. Antidepressant efficacy was demonstrated with olanzapine and fluoxetine in combination in adult patients with a dose range of olanzapine 6 to 18 mg and fluoxetine 25 to 50 mg.

Safety and efficacy of olanzapine in combination with fluoxetine was determined in clinical trials supporting approval of Symbyax (fixed dose combination of olanzapine and fluoxetine). Symbyax is dosed between 3 mg/25 mg (olanzapine/fluoxetine) per day and 12 mg/50 mg (olanzapine/fluoxetine) per day. Table 1 above demonstrates the appropriate individual component doses of ZYPREXA and fluoxetine versus Symbyax. Dosage adjustments, if indicated, should be made with the individual components according to efficacy and tolerability.

While there is no body of evidence to answer the question of how long a patient treated with ZYPREXA and fluoxetine in combination should remain on it, it is generally accepted that treatment resistant depression (major depressive disorder in adult patients who do not respond to 2 separate trials of different antidepressants of adequate dose and duration in the current episode) is a chronic illness requiring chronic treatment. The healthcare provider should periodically reexamine the need for continued pharmacotherapy.

Safety of co-administration of doses above 18 mg olanzapine with 75 mg fluoxetine has not been evaluated in clinical studies.

ZYPREXA monotherapy is not indicated for treatment of treatment resistant depression (major depressive disorder in patients who do not respond to 2 antidepressants of adequate dose and duration in the current episode).

2.7 ZYPREXA and Fluoxetine in Combination: Dosing in Special Populations

The starting dose of oral olanzapine 2.5-5 mg with fluoxetine 20 mg should be used for patients with a predisposition to hypotensive reactions, patients with hepatic impairment, or patients who exhibit a combination of factors that may slow the metabolism of olanzapine or fluoxetine in combination (female gender, geriatric age, nonsmoking status), or those patients who may be pharmacodynamically sensitive to olanzapine. Dosing modification may be necessary in patients who exhibit a combination of factors that may slow metabolism. When indicated, dose escalation should be performed with caution in these patients. ZYPREXA and fluoxetine in combination have not been systematically studied in patients over 65 years of age or in patients under 10 years of age.

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	olanzapine	C

(2023年11月検索)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category C：

Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。

医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

粉砕物の安定性試験

オランザピン OD 錠 2.5mg 「日医工」

粉砕物の安定性を成り行き温湿度の保存条件で検討した結果、性状は微黄色の粉末であり、含量は規格内であった。

- 粉砕物 成り行き温湿度 [分包紙]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	4 週	8 週	12 週
性状 n=1	PQ01	微黄色の粉末	微黄色の粉末	微黄色の粉末	微黄色の粉末	微黄色の粉末
含量 (%) ※ n=1 <95.0~105.0%>	PQ01	97.8	97.4	96.8	96.4	97.3

※：表示量に対する含有率 (%)

オランザピン OD 錠 5mg 「日医工」

粉砕物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は淡黄色の粉末であり、含量は規格内であった。

検体作成：試験製剤を乳鉢で粉砕した。

試験実施期間：2016/2/23~2016/5/27

- 粉砕物 25℃・75%RH [遮光・開放]

(最小値~最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10	AV0100	淡黄色の粉末	淡黄色の粉末	淡黄色の粉末	淡黄色の粉末	淡黄色の粉末
含量 (%) ※ n=3 <95.0~105.0%>	AV0100	96.8~98.1	96.6~97.2	95.3~95.8	97.2~97.3	97.6~98.7
(参考値) 重量変化 (%)	AV0100	—	0.9	0.8	0.9	1.1

※：表示量に対する含有率 (%)

オランザピン OD 錠 10mg 「日医工」

粉砕物の安定性を 25°C・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は淡黄色の粉末であり、含量は規格内であった。

検体作成：試験製剤を乳鉢で粉砕した。

試験実施期間：2016/2/23～2016/5/27

● 粉砕物 25°C・75%RH [遮光・開放]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10	AV0200	淡黄色の粉末	淡黄色の粉末	淡黄色の粉末	淡黄色の粉末	淡黄色の粉末
含量 (%) ※ n=3 <95.0～105.0%>	AV0200	97.5～98.5	97.0～97.2	95.3～95.8	97.6～97.7	98.6～99.1
(参考値) 重量変化 (%)	AV0200	—	0.8	0.8	0.8	1.0

※：表示量に対する含有率 (%)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

オランザピン細粒 1% 「日医工」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

検体 1g を容器にとり、約 55°C の温湯 20mL を加え、軽く攪拌し、ディスペンサー内に入れ、ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1g を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
オランザピン細粒 1% 「日医工」	5 分以内に溶解・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

オランザピン OD 錠 2.5mg 「日医工」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
オランザピン OD 錠 2.5mg 「日医工」	5 分以内に溶解・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

オランザピン OD 錠 5mg 「日医工」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
オランザピン OD 錠 5mg 「日医工」	5 分以内に溶解・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

オランザピン OD 錠 10mg 「日医工」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
オランザピン OD 錠 10mg 「日医工」	5 分以内に溶解・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

2. その他の関連資料


患者向け資料

日医工のオランザピン錠/OD錠/細粒を服用される方とご家族の方へ


**日医工の
オランザピン錠/OD錠/細粒
を服用される方とご家族の方へ**

服用する前に必ずお読みください


- このお薬は、血糖値を著しく上昇させたり、低下させたりすることがあるため、定期的に血糖値を測定する場合があります。特に高血糖や肥満傾向の方、家族に糖尿病の方がいる方は注意してください。
- 次の症状に気づいたら、お薬の服用をやめてただちに受診してください。




● 激しい
のどの渇き




● 水やジュースを
たくさん飲む




● 何度もトイレに
行く




● おしっこ
の量が多い




● 体が力が
入らない



● 冷や汗が
でる



● 手足が
ふるえる



● 意識が
はっきりしない

また、体重が増加することがあります。体重が増加し始めた場合は、主治医または薬剤師に相談してください。