

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
オランザピン製剤

オランザピン錠2.5mg「ニプロ」
オランザピン錠5mg「ニプロ」
オランザピン錠10mg「ニプロ」
オランザピンOD錠2.5mg「ニプロ」
オランザピンOD錠5mg「ニプロ」
オランザピンOD錠10mg「ニプロ」
オランザピン細粒1%「ニプロ」

Olanzapine Tablets, OD Tablets, Fine Granules

| | | |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 剤形 | 錠 2.5mg・5mg・10mg OD錠 2.5mg・5mg・10mg 細粒 1% | 錠剤（フィルムコーティング錠） 錠剤（素錠：口腔内崩壊錠） 散剤（細粒剤） |
| 製剤の規制区分 | 劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること） | |
| 規格・含量 | 錠 2.5mg「ニプロ」 : 1錠中 オランザピン 2.5mg 錠 5mg「ニプロ」 : 1錠中 オランザピン 5mg 錠 10mg「ニプロ」 : 1錠中 オランザピン 10mg OD錠 2.5mg「ニプロ」 : 1錠中 オランザピン 2.5mg OD錠 5mg「ニプロ」 : 1錠中 オランザピン 5mg OD錠 10mg「ニプロ」 : 1錠中 オランザピン 10mg 細粒 1%「ニプロ」 : 1g中 オランザピン 10mg | |
| 一般名 | 和名：オランザピン（JAN） 洋名：Olanzapine（JAN） | |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日 | 錠 2.5mg・5mg・10mg、OD錠 5mg・10mg、細粒 1% 製造販売承認年月日：2016年2月15日 薬価基準収載年月日：2016年6月17日 販売開始年月日：2016年6月17日 | OD錠 2.5mg ：2019年2月15日 ：2019年6月13日 ：2019年6月14日 |
| 製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：ニプロ株式会社 | |
| 医薬情報担当者の連絡先 | | |
| 問い合わせ窓口 | ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL：0120-226-898 FAX：050-3535-8939 医療関係者向けホームページ https://www.nipro.co.jp/ | |

本IFは2024年10月改訂の電子添文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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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を利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 | 5. 臨床成績 | 30 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | |
| 2. 製品の治療学的特性 | 1 | |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 1 | |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 2 | |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 2 | |
| 6. RMPの概要 | 2 | |
| II. 名称に関する項目 | VI. 薬効薬理に関する項目 | |
| 1. 販売名 | 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 36 |
| 2. 一般名 | 2. 薬理作用 | 36 |
| 3. 構造式又は示性式 | VII. 薬物動態に関する項目 | |
| 4. 分子式及び分子量 | 1. 血中濃度の推移 | 38 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質 | 2. 薬物速度論的パラメータ | 43 |
| 6. 慣用名，別名，略号，記号番号 | 3. 母集団（ポピュレーション）解析 | 44 |
| III. 有効成分に関する項目 | 4. 吸収 | 44 |
| 1. 物理化学的性質 | 5. 分布 | 44 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 6. 代謝 | 45 |
| 3. 有効成分の確認試験法，定量法 | 7. 排泄 | 45 |
| IV. 製剤に関する項目 | 8. トランスポーターに関する情報 | 45 |
| 1. 剤形 | 9. 透析等による除去率 | 45 |
| 2. 製剤の組成 | 10. 特定の背景を有する患者 | 46 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 11. その他 | 46 |
| 4. 力価 | VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 1. 警告内容とその理由 | 47 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 2. 禁忌内容とその理由 | 47 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 47 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化） | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 47 |
| 9. 溶出性 | 5. 重要な基本的注意とその理由 | 47 |
| 10. 容器・包装 | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 49 |
| 11. 別途提供される資材類 | 7. 相互作用 | 51 |
| 12. その他 | 8. 副作用 | 52 |
| V. 治療に関する項目 | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 56 |
| 1. 効能又は効果 | 10. 過量投与 | 56 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 11. 適用上の注意 | 56 |
| 3. 用法及び用量 | 12. その他の注意 | 57 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | IX. 非臨床試験に関する項目 | |
| | 1. 薬理試験 | 58 |
| | 2. 毒性試験 | 58 |
| | X. 管理的事項に関する項目 | |
| | 1. 規制区分 | 59 |
| | 2. 有効期間 | 59 |

| | | | |
|--------------------------------------------|----|-------------------------------------|----|
| 3. 包装状態での貯法 | 59 | 14. 保険給付上の注意 | 61 |
| 4. 取扱い上の注意 | 59 | | |
| 5. 患者向け資材 | 59 | X I . 文献 | |
| 6. 同一成分・同効薬 | 59 | 1. 引用文献 | 62 |
| 7. 国際誕生年月日 | 60 | 2. その他の参考文献 | 65 |
| 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 | 60 | X II . 参考資料 | |
| 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 | 60 | 1. 主な外国での発売状況 | 66 |
| 10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容 | 61 | 2. 海外における臨床支援情報 | 66 |
| 11. 再審査期間 | 61 | X III . 備考 | |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 | 61 | 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 | 67 |
| 13. 各種コード | 61 | 2. その他の関連資料 | 70 |

略語表

| 略語 | 略語内容 |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Al-P | alkaline phosphatase : アルカリホスファターゼ |
| ALT | alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ (=GPT) |
| AST | aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=GOT) |
| AUC | area under curve : 吸収曲線下面積 |
| BUN | blood urea nitrogen : 血液尿素窒素 |
| CK (CPK) | creatine kinase : クレアチンキナーゼ (creatine phosphokinase : クレアチンホスホキナーゼ) |
| CL | clearance : 総血漿クリアランス |
| CLp | 血漿クリアランス |
| C _{max} | 最高血漿中濃度 |
| CYP | cytochrome P450 (シトクロム P450) |
| FAS | 最大の解析対象集団 |
| γ -GTP | gamma-glutamyl transpeptidase : γ グルタミルトランスペプチダーゼ |
| 5-HT | 5-hydroxytryptamine : セロトニン |
| LC/MS/MS | 液体クロマトグラフィー/タンデムマススペクトロメトリー |
| LDH | lactate dehydrogenase : 乳酸デヒドロゲナーゼ、乳酸脱水素酵素 |
| LOCF | Last observation Carried Forward (投与後のデータが欠測の場合は、直前の欠測でない投与後のデータで代用する方法) |
| OC | Observed Case |
| RMP | Risk Management Plan : 医薬品リスク管理計画 |
| S. D. | standard deviation : 標準偏差 |
| t _{1/2} | 消失半減期 |
| T _{max} | Time to reach maximum concentration in plasma : 最高血漿中濃度到達時間 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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り、本邦では2001年に上市されている。

1錠中にオランザピンをそれぞれ2.5mg、5mg、10mg含有するオランザピン錠2.5mg「ニプロ」、同錠5mg「ニプロ」、同錠10mg「ニプロ」及び1錠中にオランザピンをそれぞれ5mg、10mg含有する口腔内崩壊錠であるオランザピンOD錠5mg「ニプロ」、同OD錠10mg「ニプロ」、1g中にオランザピンを10mg含有するオランザピン細粒1%「ニプロ」は、ニプロ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発第0331015号（平成17年3月31日）に基づき規格及び試験方法を設定、オランザピン錠2.5mg「ニプロ」、同錠5mg「ニプロ」、同錠10mg「ニプロ」、同OD錠5mg「ニプロ」、同OD錠10mg「ニプロ」は、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、オランザピン細粒1%「ニプロ」は、長期保存試験、生物学的同等性試験を実施し、2016年2月に承認を取得、2016年6月に販売を開始した。

2016年6月には、「双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善」に対する効能又は効果、用法及び用量が追加承認された。その後、2017年12月には、「抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）」に対する効能又は効果、用法及び用量が追加承認された。

また、1錠中にオランザピンを2.5mg含有する口腔内崩壊錠であるオランザピンOD錠2.5mg「ニプロ」は、ニプロ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発1121第2号（平成26年11月21日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、長期保存試験、生物学的同等性試験を実施し、2019年2月に承認を取得、2019年6月に販売を開始した。

2. 製品の治療学的特性

- オランザピンはD₂、D₃、D₄、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT₆、α₁、H₁にはほぼ同程度の多受容体型の拮抗作用を示し、MARTA（多元受容体作用抗精神病薬、Multi-acting receptor targeted antipsychotics）と呼ばれている¹⁾。
- 臨床的には、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）に有用性が認められている。
- 重大な副作用としては、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

- 錠剤の両面には、製剤を特定しやすいように、「一般名・含量・屋号/一般名・OD・含量・屋号」を印字した。

- PTP シート裏面には、「一般名・含量・屋号」を1錠ごとに表示し、GS1 コードを1スリットごとに表示した。
- バラ包装の容器ラベルには一部を切り離して、キャップ等に貼付することができる製品情報入りの「分割ラベル」を採用した。
- オランザピン OD 錠「ニプロ」は、甘味（甘味剤：アスパルテーム）があり、水なしでの服用も可能な口溶けのよい口腔内崩壊錠である。また、普通錠に匹敵する錠剤強度を有する。
- オランザピン OD 錠「ニプロ」の PTP シートには、1錠ごとに OD を強調表示した。
- オランザピン細粒 1%「ニプロ」は、粒子の揃った平均粒径 320 μ m の微黄色細粒である。

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

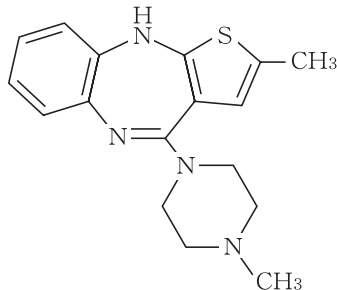
1. 販売名

- (1) 和 名 : オランザピン錠 2.5mg 「ニプロ」
オランザピン錠 5mg 「ニプロ」
オランザピン錠 10mg 「ニプロ」
オランザピン OD 錠 2.5mg 「ニプロ」
オランザピン OD 錠 5mg 「ニプロ」
オランザピン OD 錠 10mg 「ニプロ」
オランザピン細粒 1% 「ニプロ」
- (2) 洋 名 : Olanzapine Tablets, OD Tablets, Fine Granules
- (3) 名称の由来 : 有効成分であるオランザピンに剤形及び含量を記載し、社名である「ニプロ」を付した。

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)
- (3) ステム (stem) : psychoactive : -apine

3. 構造式又は示性式



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)-10H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepine (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール (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°C (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

確認試験法

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠 2.5mg・錠 5mg・錠 10mg 錠剤（フィルムコーティング錠）
 OD錠 2.5mg・OD錠 5mg・OD錠 10mg 錠剤（素錠：口腔内崩壊錠）
 細粒 1% 散剤（細粒剤）

(2) 製剤の外観及び性状

| 販売名 | 性状 | 外形・大きさ | | |
|--------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| | | 直径 (mm) | 厚さ (mm) | 重量 (mg) |
| オランザピン錠 2.5mg「ニプロ」 | 白色の割線入りフィルムコーティング錠 |  |  |  |
| | | 7.2 | 3.4 | 141 |
| オランザピン錠 5mg「ニプロ」 | 白色のフィルムコーティング錠 |  |  |  |
| | | 8.2 | 4.0 | 215 |
| オランザピン錠 10mg「ニプロ」 | 白色のフィルムコーティング錠 |  |  |  |
| | | 9.2 | 4.5 | 319 |
| オランザピン OD錠 2.5mg「ニプロ」 | 淡黄色の割線入り素錠 (口腔内崩壊錠) |  |  |  |
| | | 7.0 | 3.4 | 130 |
| オランザピン OD錠 5mg「ニプロ」 | 淡黄色の素錠 (口腔内崩壊錠) |  |  |  |
| | | 8.0 | 4.0 | 200 |
| オランザピン OD錠 10mg「ニプロ」 | 淡黄色の素錠 (口腔内崩壊錠) |  |  |  |
| | | 10.0 | 5.0 | 380 |

OD錠：甘味剤アスパルテームにより甘味を加えている。

| 販売名 | 性状 |
|------------------|--------|
| オランザピン細粒 1%「ニプロ」 | 微黄色の細粒 |

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(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 | 有効成分 | 添加剤 |
|-------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| オランザピン錠 2.5mg「ニプロ」 | 1錠中 オランザピン 2.5mg | 乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、カルナウバロウ |
| オランザピン錠 5mg「ニプロ」 | 1錠中 オランザピン 5mg | |
| オランザピン錠 10mg「ニプロ」 | 1錠中 オランザピン 10mg | |
| オランザピンOD錠 2.5mg「ニプロ」 | 1錠中 オランザピン 2.5mg | D-マンニトール、黄色三二酸化鉄、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、ステアリン酸マグネシウム |
| オランザピンOD錠 5mg「ニプロ」 | 1錠中 オランザピン 5mg | |
| オランザピンOD錠 10mg「ニプロ」 | 1錠中 オランザピン 10mg | |
| オランザピン細粒 1%「ニプロ」 | 1g中 オランザピン 10mg | 乳糖水和物、D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、バレイショデンプン、タルク、ヒプロメロース、含水二酸化ケイ素 |

(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

加速試験

試験条件：40±1°C、75±5%RH（錠 2.5mg、錠 5mg、錠 10mg）

40±2°C、75±5%RH（OD 錠 2.5mg、OD 錠 5mg、OD 錠 10mg）

①オランザピン錠 2.5mg 「ニプロ」²⁾

PTP 包装：包装形態（ポリプロピレン・アルミ箔（アルミニウム袋））

| 項目及び規格 | 開始時 | 1 カ月後 | 3 カ月後 | 6 カ月後 |
|-------------------------|-------|-------|-------|-------|
| 性状（白色の割線入りのフィルムコーティング錠） | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 確認試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 純度試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 溶出試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 含量（93.0～105.0%） | 99.5 | 100.2 | 99.4 | 99.3 |
| | 99.4 | 99.7 | 99.9 | 99.5 |
| | 100.3 | 99.9 | 99.6 | 99.3 |

1 ロット（n=3）、3 ロット

バラ包装（100 錠）：包装形態（褐色のポリエチレン容器、ポリプロピレンキャップ、乾燥剤入り）

| 項目及び規格 | 開始時 | 1 カ月後 | 3 カ月後 | 6 カ月後 |
|-------------------------|-------|-------|-------|-------|
| 性状（白色の割線入りのフィルムコーティング錠） | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 確認試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 純度試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 溶出試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 含量（93.0～105.0%） | 99.5 | 100.1 | 100.1 | 99.6 |
| | 99.4 | 99.0 | 100.3 | 99.3 |
| | 100.3 | 99.6 | 99.4 | 99.5 |

1 ロット（n=3）、3 ロット

②オランザピン錠 5mg 「ニプロ」³⁾

PTP 包装：包装形態（ポリプロピレン・アルミ箔（アルミニウム袋））

| 項目及び規格 | 開始時 | 1 カ月後 | 3 カ月後 | 6 カ月後 |
|--------------------|------|-------|-------|-------|
| 性状（白色のフィルムコーティング錠） | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 確認試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 純度試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 溶出試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 含量（93.0～105.0%） | 99.9 | 99.5 | 99.4 | 99.3 |
| | 99.1 | 98.7 | 99.2 | 99.2 |
| | 99.3 | 99.2 | 99.0 | 99.5 |

1 ロット（n=3）、3 ロット

バラ包装（100 錠）：包装形態（褐色のポリエチレン容器、ポリプロピレンキャップ、乾燥剤入り）

| 項目及び規格 | 開始時 | 1 カ月後 | 3 カ月後 | 6 カ月後 |
|--------------------|------|-------|-------|-------|
| 性状（白色のフィルムコーティング錠） | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 確認試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 純度試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 溶出試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 含量（93.0～105.0%） | 99.9 | 99.3 | 99.2 | 99.4 |
| | 99.1 | 99.8 | 98.7 | 99.1 |
| | 99.3 | 99.9 | 99.3 | 99.6 |

1 ロット（n=3）、3 ロット

バラ包装（500 錠）：包装形態（褐色のポリエチレン容器、ポリプロピレンキャップ、乾燥剤入り）

| 項目及び規格 | 開始時 | 1 カ月後 | 3 カ月後 | 6 カ月後 |
|--------------------|-----|-------|-------|-------|
| 性状（白色のフィルムコーティング錠） | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 確認試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 純度試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |

| 項目及び規格 | 開始時 | 1 カ月後 | 3 カ月後 | 6 カ月後 |
|------------------|------|-------|-------|-------|
| 溶出試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 含量 (93.0~105.0%) | 99.9 | 99.5 | 98.9 | 99.2 |
| | 99.1 | 99.0 | 98.7 | 99.1 |
| | 99.3 | 99.1 | 99.9 | 99.7 |

1 ロット (n=3)、3 ロット

③オランザピン錠 10mg 「ニプロ」⁴⁾

PTP 包装：包装形態 (ポリプロピレン・アルミ箔 (アルミニウム袋))

| 項目及び規格 | 開始時 | 1 カ月後 | 3 カ月後 | 6 カ月後 |
|---------------------|------|-------|-------|-------|
| 性状 (白色のフィルムコーティング錠) | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 確認試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 純度試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 溶出試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 含量 (93.0~105.0%) | 99.5 | 100.1 | 99.6 | 99.4 |
| | 99.5 | 99.4 | 99.3 | 98.9 |
| | 99.7 | 99.5 | 100.0 | 99.4 |

1 ロット (n=3)、3 ロット

バラ包装 (100 錠)：包装形態 (褐色のポリエチレン容器、ポリプロピレンキャップ、乾燥剤入り)

| 項目及び規格 | 開始時 | 1 カ月後 | 3 カ月後 | 6 カ月後 |
|---------------------|------|-------|-------|-------|
| 性状 (白色のフィルムコーティング錠) | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 確認試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 純度試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 溶出試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 含量 (93.0~105.0%) | 99.5 | 100.0 | 100.1 | 99.4 |
| | 99.5 | 98.9 | 98.9 | 98.8 |
| | 99.7 | 100.2 | 99.6 | 98.8 |

1 ロット (n=3)、3 ロット

バラ包装（500錠）：包装形態（褐色のポリエチレン容器、ポリプロピレンキャップ、乾燥剤入り）

| 項目及び規格 | 開始時 | 1カ月後 | 3カ月後 | 6カ月後 |
|--------------------|------|-------|------|------|
| 性状（白色のフィルムコーティング錠） | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 確認試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 純度試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 溶出試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 含量（93.0～105.0%） | 99.5 | 99.6 | 99.9 | 99.4 |
| | 99.5 | 99.8 | 99.1 | 98.7 |
| | 99.7 | 100.3 | 99.4 | 99.0 |

1ロット（n=3）、3ロット

④オランザピン OD 錠 2.5mg 「ニプロ」⁵⁾

PTP包装：包装形態（ポリプロピレン・アルミ箔（アルミピロー、乾燥剤入り））

| 項目及び規格 | 開始時 | 1カ月後 | 3カ月後 | 6カ月後 |
|-----------------|-------|-------|-------|-------|
| 性状（淡黄色の割線入り素錠） | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 確認試験 | 適合 | — | — | 適合 |
| 純度試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 製剤均一性試験 | 適合 | — | — | —* |
| 崩壊試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 溶出試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 含量（95.0～105.0%） | 101.9 | 100.8 | 101.3 | 101.3 |
| | 102.3 | 101.3 | 101.4 | 101.9 |
| | 102.3 | 101.6 | 101.4 | 102.2 |

* 製剤均一性については、経時的な含量の低下が見られなかったため、6カ月後の測定は行わなかった。

1ロット（n=3）、3ロット

⑤オランザピン OD錠 5mg 「ニプロ」⁶⁾

PTP包装：包装形態（ポリプロピレン・アルミ箔（アルミピロー、乾燥剤入り））

| 項目及び規格 | 開始時 | 1カ月後 | 3カ月後 | 6カ月後 |
|-----------------|-------|-------|-------|------|
| 性状（淡黄色の素錠） | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 確認試験 | 適合 | — | — | 適合 |
| 純度試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 製剤均一性試験 | 適合 | — | — | 適合 |
| 崩壊試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 溶出試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 含量（95.0～105.0%） | 100.2 | 99.9 | 99.8 | 98.6 |
| | 100.3 | 100.3 | 100.2 | 98.9 |
| | 100.2 | 100.0 | 99.8 | 98.5 |

1ロット（n=3）、3ロット

バラ包装：包装形態（褐色のポリエチレン容器、ポリプロピレンキャップ、乾燥剤入り）

| 項目及び規格 | 開始時 | 1カ月後 | 3カ月後 | 6カ月後 |
|-----------------|-------|-------|-------|------|
| 性状（淡黄色の素錠） | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 確認試験 | 適合 | — | — | 適合 |
| 純度試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 製剤均一性試験 | 適合 | — | — | 適合 |
| 崩壊試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 溶出試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 含量（95.0～105.0%） | 100.2 | 99.9 | 99.4 | 98.8 |
| | 100.3 | 99.8 | 99.8 | 99.0 |
| | 100.2 | 100.0 | 100.1 | 98.6 |

1ロット（n=3）、3ロット

⑥オランザピン OD錠 10mg 「ニプロ」⁷⁾

PTP包装：包装形態（ポリプロピレン・アルミ箔（アルミピロー、乾燥剤入り））

| 項目及び規格 | 開始時 | 1カ月後 | 3カ月後 | 6カ月後 |
|-----------------|-------|------|------|------|
| 性状（淡黄色の素錠） | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 確認試験 | 適合 | — | — | 適合 |
| 純度試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 製剤均一性試験 | 適合 | — | — | 適合 |
| 崩壊試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 溶出試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 含量（95.0～105.0%） | 99.6 | 99.7 | 99.3 | 98.7 |
| | 100.0 | 99.6 | 99.0 | 98.9 |
| | 100.0 | 99.9 | 99.1 | 99.4 |

1ロット（n=3）、3ロット

バラ包装：包装形態（褐色のポリエチレン容器、ポリプロピレンキャップ、乾燥剤入り）

| 項目及び規格 | 開始時 | 1カ月後 | 3カ月後 | 6カ月後 |
|-----------------|-------|------|------|------|
| 性状（淡黄色の素錠） | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 確認試験 | 適合 | — | — | 適合 |
| 純度試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 製剤均一性試験 | 適合 | — | — | 適合 |
| 崩壊試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 溶出試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 含量（95.0～105.0%） | 99.6 | 99.3 | 98.7 | 98.9 |
| | 100.0 | 99.2 | 98.7 | 99.3 |
| | 100.0 | 99.0 | 98.5 | 99.4 |

1ロット（n=3）、3ロット

長期保存試験

試験条件：25±2℃、60±5%RH

①オランザピン OD錠 2.5mg「ニプロ」⁵⁾

PTP包装：包装形態（ポリプロピレン・アルミ箔（アルミピロー、乾燥剤入り））

| 項目及び規格 | 開始時 | 3カ 月後 | 6カ 月後 | 9カ 月後 | 12カ 月後 | 18カ 月後 | 24カ 月後 |
|--------------------|-------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| 性状（淡黄色の割線入り 素錠） | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 確認試験 | 適合 | — | — | — | 適合 | — | 適合 |
| 純度試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 製剤均一性試験 | 適合 | — | — | — | — | — | —* |
| 崩壊試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 溶出試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 含量（95.0～105.0%） | 101.9 | 99.9 | 100.5 | 101.4 | 100.6 | 100.4 | 101.0 |
| | 102.3 | 100.3 | 100.6 | 101.6 | 100.5 | 100.7 | 101.3 |
| | 102.3 | 100.3 | 100.9 | 101.9 | 100.9 | 100.7 | 101.1 |

* 製剤均一性については、経時的な含量の低下が見られなかったため、24カ月後の測定は行わなかった。

1ロット（n=3）、3ロット

②オランザピン細粒 1%「ニプロ」⁸⁾

PTP包装：包装形態（褐色のポリエチレン容器、ポリプロピレンキャップ、乾燥剤入り）

| 項目及び規格 | 開始時 | 6カ 月後 | 12カ 月後 | 24カ 月後 |
|-----------------|-------|----------|-----------|-----------|
| 性状（微黄色の細粒） | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 確認試験 | 適合 | — | 適合 | 適合 |
| 純度試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 溶出試験 | 適合 | — | — | 適合 |
| 含量（93.0～105.0%） | 102.5 | 101.1 | 101.7 | 101.3 |
| | 102.0 | 100.9 | 100.8 | 99.0 |
| | 102.0 | 100.9 | 101.8 | 99.0 |

1ロット（n=3）、3ロット

無包装状態での安定性

『錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）』における評価法を参考にし、同評価基準に従い評価した結果は以下の通りである。

試験項目：外観、硬度、溶出性、含量

①オランザピン錠 2.5mg 「ニプロ」⁹⁾

| 保存条件 | | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|------|-------------------|---------|------|------|
| 温度 | 40±2℃ | 遮光・気密容器 | 3 カ月 | 変化なし |
| 湿度 | 75±5%RH/ 25±2℃ | 遮光・開放 | 3 カ月 | 変化なし |
| 光 | 120 万 lx・hr | 透明・気密容器 | | 変化なし |

②オランザピン錠 5mg 「ニプロ」¹⁰⁾

| 保存条件 | | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|------|-------------------|---------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 温度 | 40±2℃ | 遮光・気密容器 | 3 カ月 | 変化なし |
| 湿度 | 75±5%RH/ 25±2℃ | 遮光・開放 | 3 カ月 | 【硬度】 [開始時] 17.54kg 重 (適合) [0.5 カ月] 11.54kg 重 (規格内) [1 カ月] 11.56kg 重 (規格内) [3 カ月] 12.76kg 重 (規格内) 【溶出性】 [3 カ月] 不適合 (規格外) |
| 光 | 120 万 lx・hr | 透明・気密容器 | | 変化なし |

③オランザピン錠 10mg 「ニプロ」¹¹⁾

| 保存条件 | | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|------|-------------------|---------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 温度 | 40±2℃ | 遮光・気密容器 | 3 カ月 | 変化なし |
| 湿度 | 75±5%RH/ 25±2℃ | 遮光・開放 | 3 カ月 | 【硬度】 [開始時] 17.12kg 重 (適合) [0.5 カ月] 11.37kg 重 (規格内) [1 カ月] 10.46kg 重 (規格内) [3 カ月] 12.14kg 重 (規格内) |

| 保存条件 | | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|------|-------------|---------|------|------|
| 光 | 120 万 lx・hr | 透明・気密容器 | | 変化なし |

試験項目：外観、含量、硬度、崩壊性、溶出性

④オランザピン OD 錠 2.5mg 「ニプロ」¹²⁾

| 保存条件 | | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|------|-------------------|---------|------|------|
| 温度 | 40±1℃ | 遮光・気密容器 | 3 カ月 | 変化なし |
| 湿度 | 75±5%RH/ 25±2℃ | 遮光・開放 | 3 カ月 | 変化なし |
| 光 | 120 万 lx・hr | 透明・気密容器 | | 変化なし |

⑤オランザピン OD 錠 5mg 「ニプロ」¹³⁾

| 保存条件 | | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|------|-------------------|---------|------|------|
| 温度 | 40±1℃ | 遮光・気密容器 | 3 カ月 | 変化なし |
| 湿度 | 75±5%RH/ 25±2℃ | 遮光・開放 | 3 カ月 | 変化なし |
| 光 | 120 万 lx・hr | 透明・気密容器 | | 変化なし |

⑥オランザピン OD 錠 10mg 「ニプロ」¹⁴⁾

| 保存条件 | | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|------|-------------------|---------|------|------|
| 温度 | 40±1℃ | 遮光・気密容器 | 3 カ月 | 変化なし |
| 湿度 | 75±5%RH/ 25±2℃ | 遮光・開放 | 3 カ月 | 変化なし |
| 光 | 120 万 lx・hr | 透明・気密容器 | | 変化なし |

試験項目：外観、溶出性、含量

⑦オランザピン細粒 1% 「ニプロ」¹⁵⁾

| 保存条件 | | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|------|-------------------|---------|------|------|
| 温度 | 40±1℃ | 遮光・気密容器 | 3 カ月 | 変化なし |
| 湿度 | 75±5%RH/ 25±2℃ | 遮光・開放 | 3 カ月 | 変化なし |
| 光 | 120 万 lx・hr | 透明・気密容器 | | 変化なし |

分割後の安定性

『錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）』における評価法および評価基準に従い評価した結果は以下の通りである。

試験項目：外観、溶出性、含量、崩壊性（OD錠 2.5mg）

①オランザピン錠 2.5mg 「ニプロ」¹⁶⁾

| 保存条件 | | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|------|-------------------|---------|------|------|
| 温度 | 40±2℃ | 遮光・気密容器 | 3 カ月 | 変化なし |
| 湿度 | 75±5%RH/ 25±2℃ | 遮光・開放 | 3 カ月 | 変化なし |
| 光 | 120 万 lx・hr | 透明・気密容器 | | 変化なし |

②オランザピン OD錠 2.5mg 「ニプロ」¹⁷⁾

| 保存条件 | | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|------|-------------|---------|------|------|
| 温度 | 40℃ | 気密容器 | 3 カ月 | 変化なし |
| 湿度 | 75%RH/25℃ | 開放 | 3 カ月 | 変化なし |
| 光 | 120 万 lx・hr | 透明・気密容器 | | 変化なし |

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（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

溶出挙動における同等性

①オランザピン錠 2.5mg 「ニプロ」¹⁸⁾

②オランザピン錠 10mg 「ニプロ」¹⁹⁾

③オランザピン OD錠 2.5mg 「ニプロ」²⁰⁾

④オランザピン OD錠 10mg 「ニプロ」²¹⁾

（「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号、平成 13 年 5 月 31 日一部改正 医薬審発第 786 号、平成 18 年 11 月 24 日一部改正 薬食審査発第 1124004 号及び平成 24 年 2 月 29 日一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号」及び「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 12 年 2 月 14 日 医薬審第 64 号及び平成 24 年 2 月 29 日一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号」）

試験方法：日本薬局方一般試験法溶出試験法（パドル法）

試験条件

| 装置 | 回転数 | 試験液 | 試験液量 | 温度 | 製剤の投与数 |
|------|-------|---------------------------------------------------------------------|-------|---------|----------------|
| パドル法 | 50rpm | (錠 2.5mg、錠 10mg、OD 錠 2.5mg、OD 錠 10mg) pH1.2 = 日本薬局方溶出試験第 1 液 | 900mL | 37±0.5℃ | 1 錠/ 1 ベッセル |
| | | (錠 2.5mg、錠 10mg、OD 錠 2.5mg、OD 錠 10mg) pH5.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液 | | | |
| | | (錠 2.5mg、錠 10mg、OD 錠 2.5mg、OD 錠 10mg) pH6.8 = 日本薬局方溶出試験第 2 液 | | | |
| | | (錠 2.5mg、錠 10mg) 水 | | | |
| | | (OD 錠 2.5mg、OD 錠 10mg) 0.2%塩化ナトリウム溶液 | | | |

判定基準：溶出試験条件それぞれについて、以下に示す(1)及び(2)の基準を満たすとき、溶出挙動が同等と判定する。

(1) 平均溶出率

① 標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合：

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

② 標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合：

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 50 以上である。

(2) 個々の溶出率

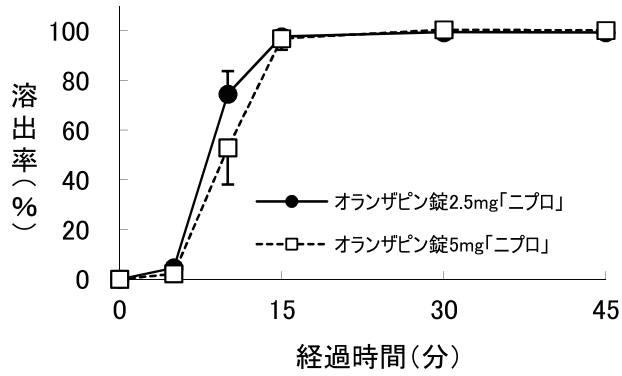
最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、以下の基準に適合する。

標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±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い。

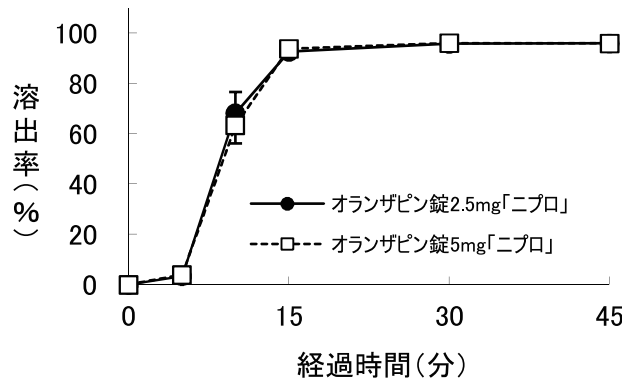
① オランザピン錠 2.5mg 「ニプロ」

試験結果：同等性試験ガイドラインに従ってオランザピン錠 2.5mg 「ニプロ」とオランザピン錠 5mg 「ニプロ」の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の同等性の判定基準を満たしていたため、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

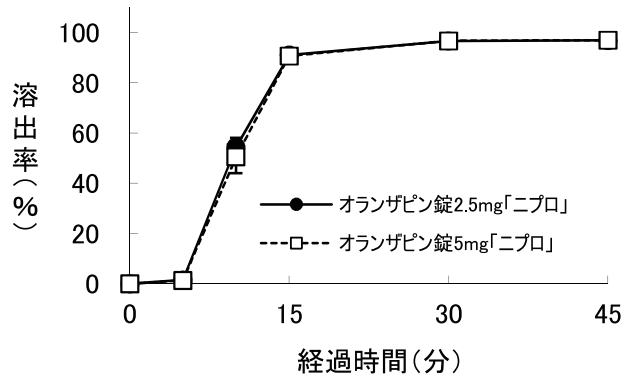
試験液 pH1.2 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



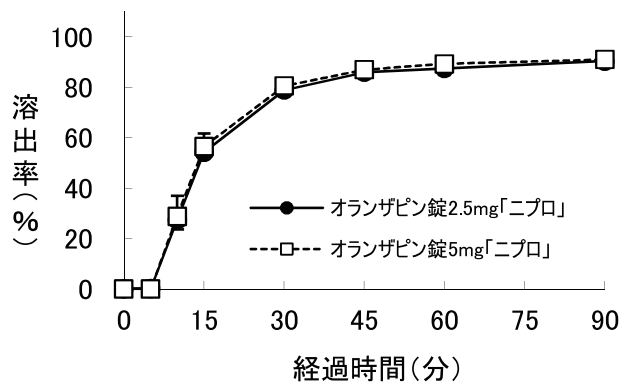
試験液 pH5.0 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 pH6.8 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



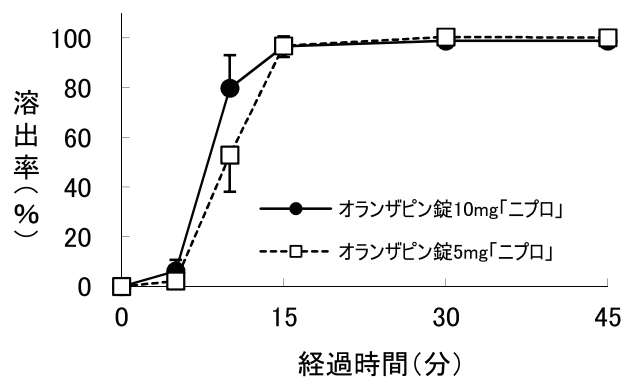
試験液 水 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



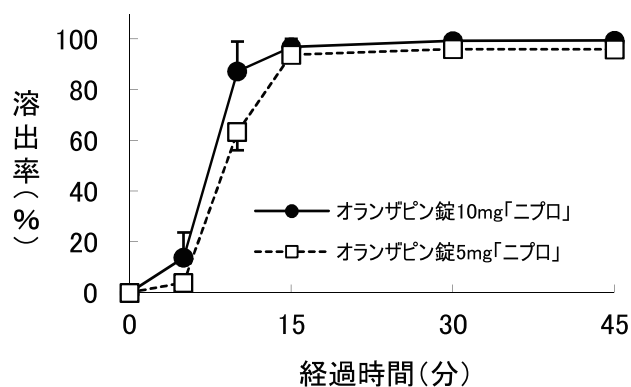
②オランザピン錠 10mg 「ニプロ」

試験結果：同等性試験ガイドラインに従ってオランザピン錠 10mg 「ニプロ」とオランザピン錠 5mg 「ニプロ」の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の同等性の判定基準を満たしていたため、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

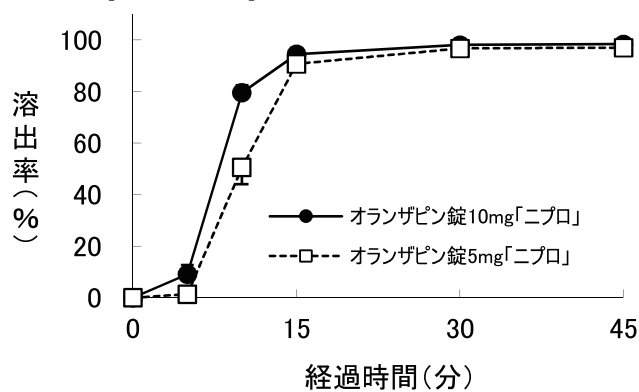
試験液 pH1.2 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



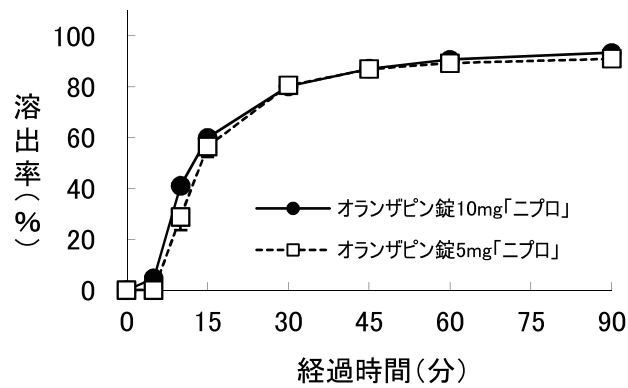
試験液 pH5.0 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 pH6.8 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



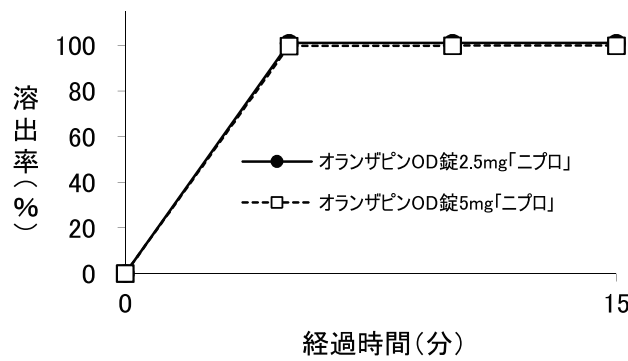
試験液 水 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



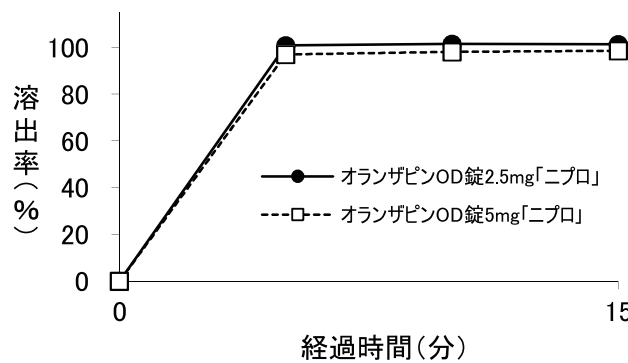
③オランザピン OD 錠 2.5mg 「ニプロ」

試験結果：同等性試験ガイドラインに従ってオランザピン OD 錠 2.5mg 「ニプロ」とオランザピン OD 錠 5mg 「ニプロ」の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の同等性の判定基準を満たしていたため、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

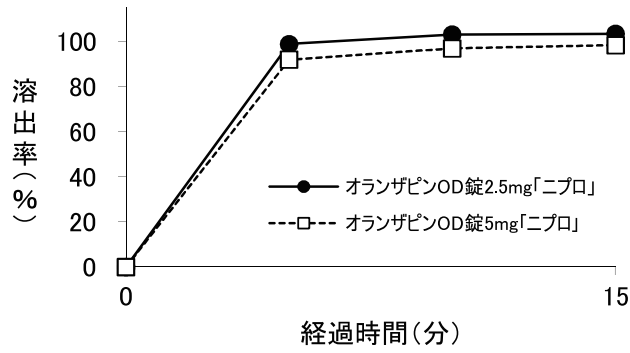
試験液 pH1.2 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



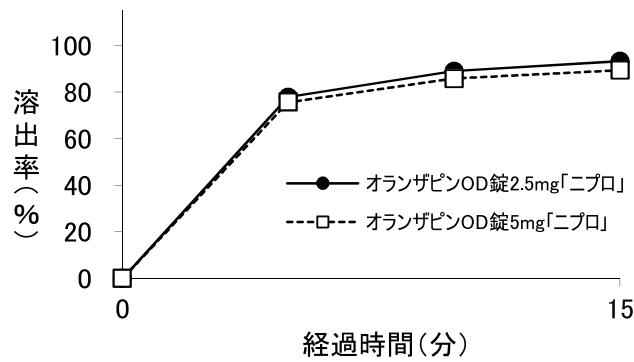
試験液 pH5.0 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 pH6.8 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



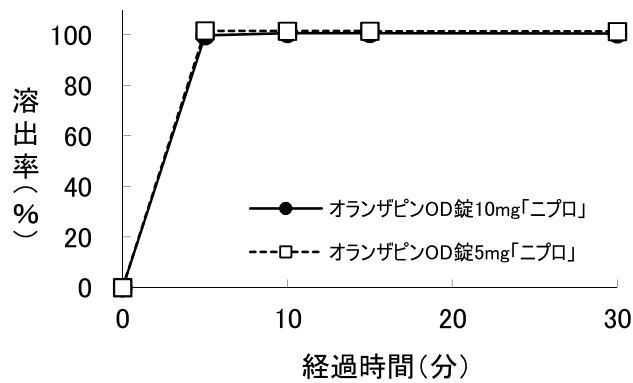
試験液 0.2%塩化ナトリウム溶液 (50rpm) における平均溶出曲線
(mean±S. D.、n=12)



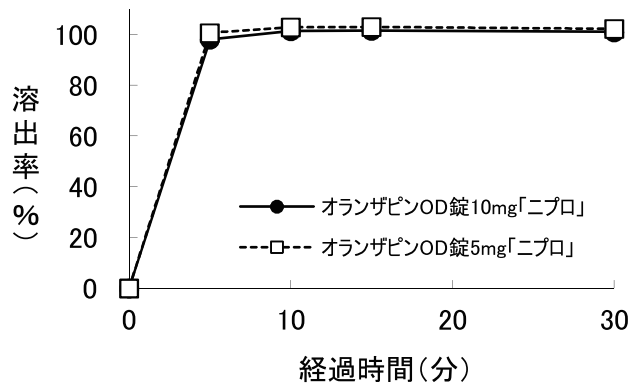
④オランザピン OD 錠 10mg 「ニプロ」

試験結果：同等性試験ガイドラインに従ってオランザピン OD 錠 10mg 「ニプロ」とオランザピン OD 錠 5mg 「ニプロ」の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の同等性の判定基準を満たしていたため、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

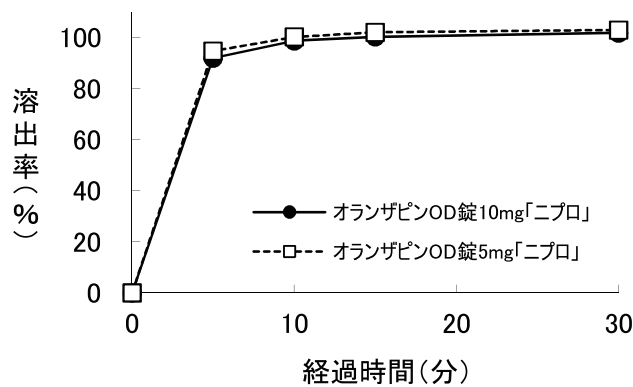
試験液 pH1.2 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



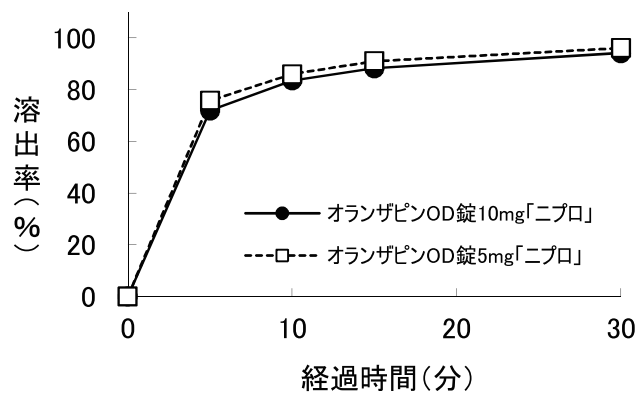
試験液 pH5.0 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 pH6.8 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 0.2%塩化ナトリウム溶液 (50rpm) における平均溶出曲線
(mean±S. D.、n=12)



溶出挙動における類似性

- ①オランザピン錠 5mg 「ニプロ」²²⁾
- ②オランザピン OD 錠 5mg 「ニプロ」²³⁾
- ③オランザピン細粒 1% 「ニプロ」²⁴⁾

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号)

試験方法：日本薬局方一般試験法溶出試験法（パドル法）

試験条件

| 装置 | 回転数 | 試験液 | 試験液量 | 温度 | 製剤の投与数 |
|------|-------|--------------------------------------------------|-------|---------|----------------|
| パドル法 | 50rpm | (錠 5mg、OD 錠 5mg、細粒 1%) pH1.2 = 日本薬局方溶出試験第 1 液 | 900mL | 37±0.5℃ | 1 錠/ 1 ベッセル |
| | | (錠 5mg) pH3.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液 | | | |
| | | (OD 錠 5mg、細粒 1%) pH5.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液 | | | |
| | | (錠 5mg、OD 錠 5mg、細粒 1%) pH6.8 = 日本薬局方溶出試験第 2 液 | | | |
| | | (錠 5mg) 水 | | | |

判定基準：試験製剤の平均溶出率を、標準製剤の平均溶出率と比較する。

すべての溶出試験条件において、以下のいずれかの基準に適合するとき、溶出挙動が類似しているとする。

①標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合：

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

②標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合：

標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

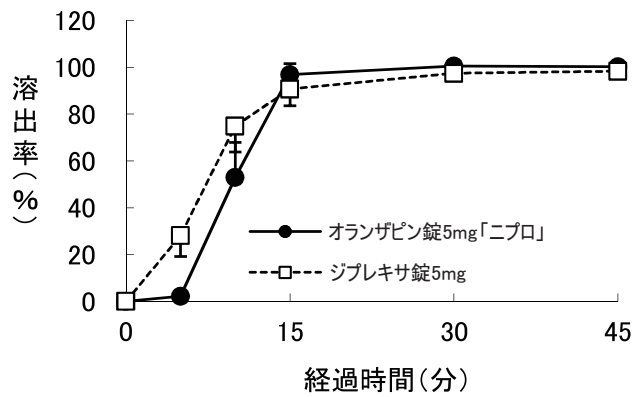
③標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合：

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 以上である。

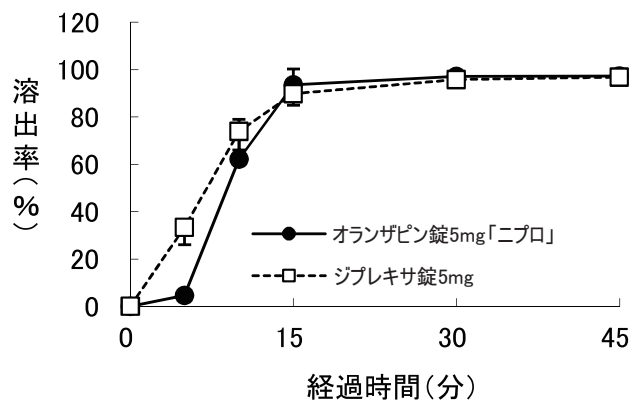
①オランザピン錠 5mg 「ニプロ」

試験結果：同等性試験ガイドラインに従ってオランザピン錠 5mg 「ニプロ」と標準製剤（ジプレキサ錠 5mg）の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の類似性の判定基準を満たしていたため、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

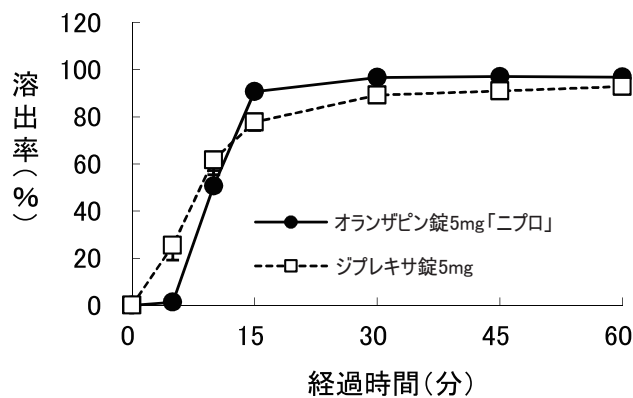
試験液 pH1.2 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



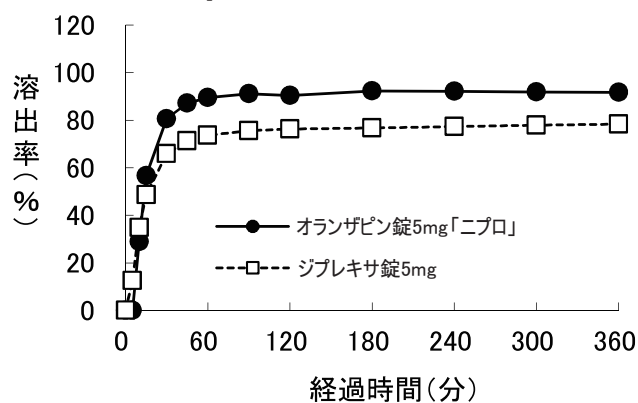
試験液 pH3.0 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 pH6.8 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



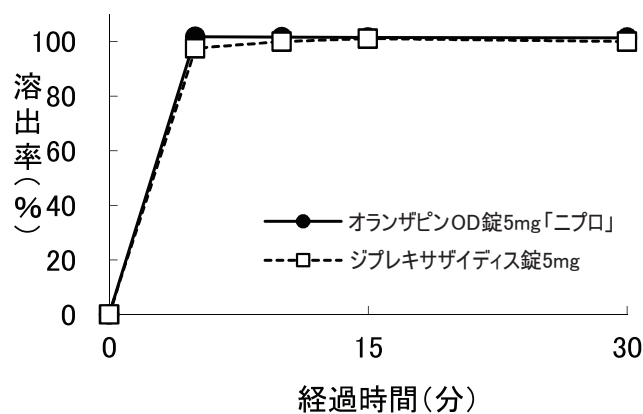
試験液 水 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



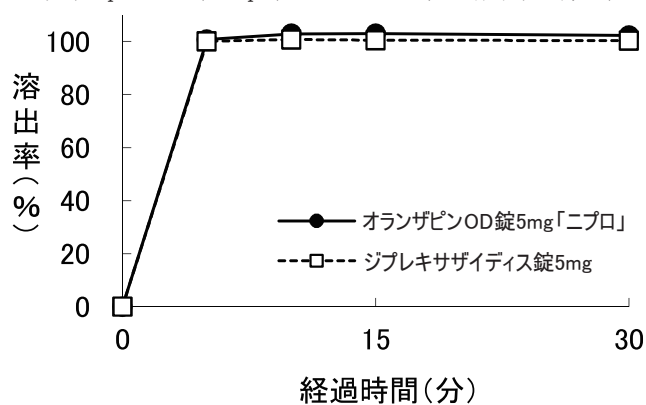
②オランザピン OD錠 5mg 「ニプロ」

試験結果：同等性試験ガイドラインに従ってオランザピン OD錠 5mg 「ニプロ」と標準製剤（ジプレキサザイデイス錠 5mg）の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の類似性の判定基準を満たしていたため、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

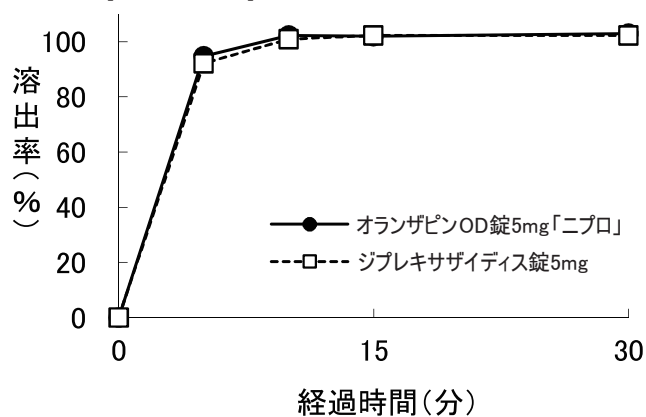
試験液 pH1.2 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 pH5.0 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



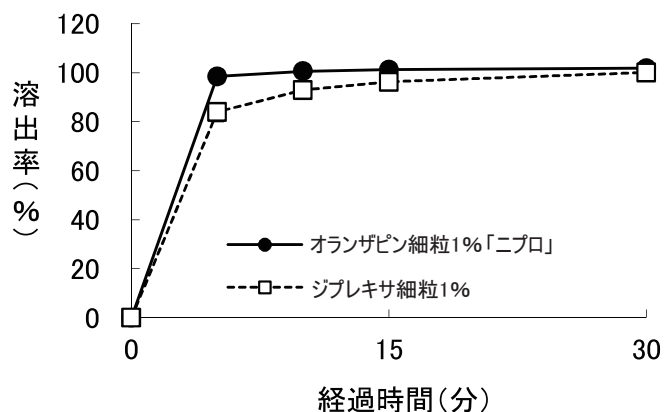
試験液 pH6.8 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



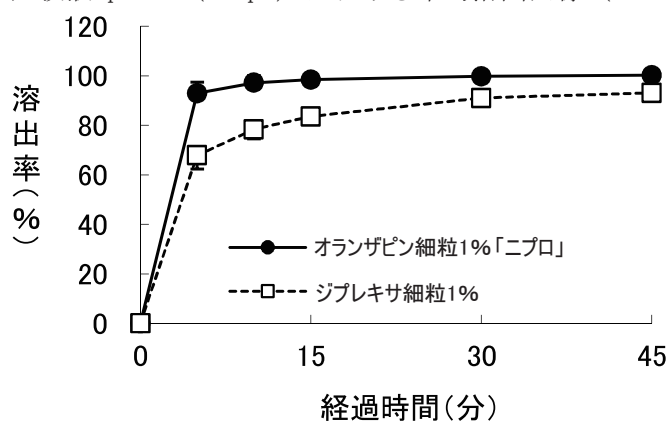
③オランザピン細粒1%「ニプロ」

試験結果：同等性試験ガイドラインに従ってオランザピン細粒1%「ニプロ」と標準製剤（ジプレキサ細粒1%）の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の類似性の判定基準を満たしていたため、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

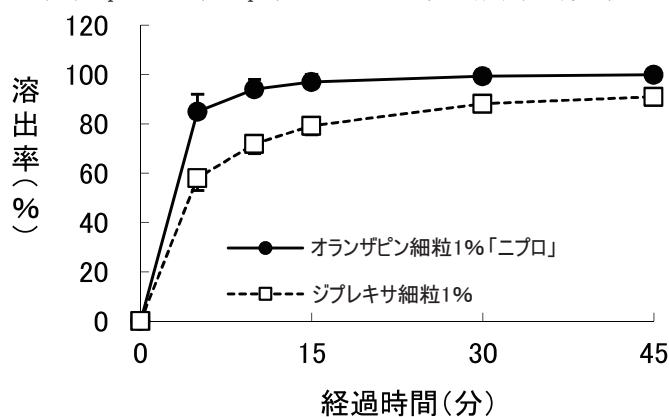
試験液 pH1.2 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 pH5.0 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 pH6.8 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、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

22. 包装

〈オランザピン錠 2.5mg 「ニプロ」〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

100錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

〈オランザピン錠 5mg 「ニプロ」〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

100錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

500錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

〈オランザピン錠 10mg 「ニプロ」〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

100錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

500錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

〈オランザピン OD 錠 2.5mg 「ニプロ」〉

70錠 [14錠 (PTP) ×5、乾燥剤入り]

〈オランザピン OD 錠 5mg 「ニプロ」〉

70錠 [14錠 (PTP) ×5、乾燥剤入り]

100錠 [10錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

100錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

〈オランザピン OD 錠 10mg 「ニプロ」〉

70錠 [14錠 (PTP) ×5、乾燥剤入り]

100錠 [10錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

100錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

〈オランザピン細粒 1% 「ニプロ」〉

100g [瓶、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

オランザピン錠 2.5mg 「ニプロ」、同錠 5mg 「ニプロ」、同錠 10mg 「ニプロ」、同 OD 錠 2.5mg 「ニプロ」、同 OD 錠 5mg 「ニプロ」、同 OD 錠 10mg 「ニプロ」

PTP 包装

PTP : ポリプロピレン、アルミニウム

アルミピロー : アルミニウム、ポリエチレン

バラ包装

容器 : 褐色ポリエチレン

キャップ : ポリプロピレン

オランザピン細粒 1% 「ニプロ」

容器：褐色ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

オランザピン OD錠 5mg 「ニプロ」、同 OD錠 10mg 「ニプロ」

自動分包機への適合性確認試験²⁵⁾

(1) 全自動錠剤分包機プラウド YS-TR-260FDS II による分包試験

各含量ともカセット内に錠剤が詰まることなく分包することが可能であった。

(2) 全自動錠剤分包機 Xana-2040EU による分包試験

各含量ともカセット内に錠剤が詰まることなく分包することが可能であったが、外観検査の結果、OD錠 10mg において、中段で小さな欠けが 1 錠認められた。その他の条件では破損は認められなかった。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能・効果

- 統合失調症
- 双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善
- 抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・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²⁶⁾。

3. 用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

6. 用法・用量

〈統合失調症〉

通常、成人にはオランザピンとして5～10mg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・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²⁶⁾。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・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²⁶⁾。

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^{27)、28)}。

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^{29)、30)}。

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5mgは生物学的に同等であることが確認されている³¹⁾。

(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5～15mgが投与され、オランザピン錠投与群の44.4% (40/90例)が中等度改善以上を示し、オランザピン錠の統合失調症に対する有用性が認められた^{32)、33)}。

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^{34)、35)}。

(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³⁶⁾。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³⁷⁾。

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5mgは生物学的に同等であることが確認されている³¹⁾。

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)^{38)、39)}。

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⁴⁰⁾⁻⁴²⁾。

(1) オランザピン単剤での検討

オランザピン錠 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 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・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 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)^{43)、44)}。

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 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^{43)、45)}。

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 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^{46)、47)}。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 | | |
| | 変化量 | — | 0.4±6.0 | -1.0±6.7 | | |
| 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

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

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（クエチアピンプマル酸塩、クロザピン、リスペリドン、パリペリドン、ペロスピロン塩酸塩水和物、ブロナンセリン、アリピプラゾール 等）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

18.1 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⁴⁸⁾⁻⁵⁰⁾。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^{51)、52)}。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⁵³⁾。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⁵⁴⁾。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⁵⁵⁾や、グルタミン酸神経系の伝達障害の回復^{56)、57)}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⁴⁹⁾。

(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⁵⁸⁾（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⁵⁸⁾（陽性症状の指標）、プレパルスインヒビション⁵⁶⁾（陰性症状及び認知障害の指標）、社会的接触減少⁵⁷⁾（陰性症状の指標）、コンフリクト^{58)、59)}（陰性症状及び不安の指標）あるいは強制水泳⁶⁰⁾（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⁶¹⁾や組織学的試験⁶²⁾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ーパミンD₁系の機能低下やグルタミン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ーパミンとノルアドレナリンの遊離を増加させ⁵⁵⁾、グルタミン酸神経系の伝達障害を回復させる^{56)、57)}。

(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

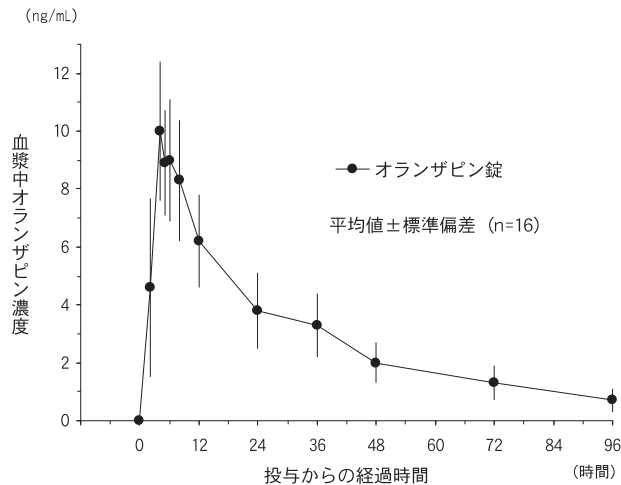
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1 血中濃度

16.1.1 血漿中濃度

健康成人男子にオランザピン錠 5mg を空腹時単回経口投与した³¹⁾。

| 投与量 | T _{max} (hr) | C _{max} (ng/mL) | t _{1/2} (hr) | AUC ₀₋₉₆ (ng・hr/mL) |
|-----------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| 5mg 錠×1 錠 | 4.8±1.2 | 10.5±2.2 | 28.5±6.1 | 279±86.6 |



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 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 5mg と生物学的に同等であることが確認された⁶³⁾。

| | 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 | 5mg 錠×1 錠 | 3.4±1.0 | 10.9±2.8 | 31.2±5.4 | 259±72.0 |

平均値±標準偏差、n = 16

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。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。1 週間以内に定常状態に達する^{64)、65)} (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 5mg は生物学的に同等であることが確認されている³¹⁾。

生物学的同等性試験

生物学的同等性試験ガイドライン

①オランザピン錠 2.5mg 「ニプロ」¹⁸⁾

(「含量が異なる経口固形製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)」)

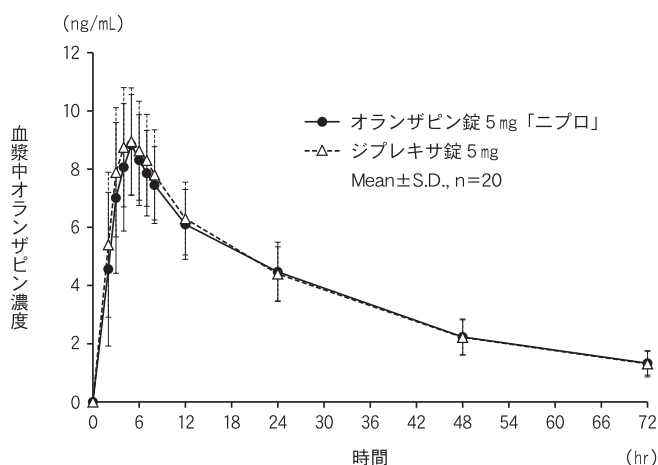
オランザピン錠 2.5mg 「ニプロ」は、オランザピン錠 5mg 「ニプロ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

「IV. 9. 溶出性」の項参照。

②オランザピン錠 5mg 「ニプロ」²²⁾

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号、平成 13 年 5 月 31 日一部改正 医薬審発第 786 号、平成 18 年 11 月 24 日一部改正 薬食審査発第 1124004 号及び平成 24 年 2 月 29 日一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号))

オランザピン錠 5mg 「ニプロ」とジプレキサ錠 5mg のそれぞれ 1 錠 (オランザピンとして 5mg) を、2 剤 2 期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食時に単回経口投与して LC/MS/MS 法にて血漿中オランザピン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ ($AUC_{0\rightarrow 72hr}$ 、 C_{max}) について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log (0.80) \sim \log (1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|----------------------|-------------------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------|
| | $AUC_{0\rightarrow 72hr}$ (ng · hr/mL) | C_{max} (ng/mL) | T_{max} (hr) | $t_{1/2}$ (hr) |
| オランザピン錠 5mg 「ニプロ」 | 264 ± 59 | 9.23 ± 1.90 | 4.55 ± 1.05 | 26.87 ± 4.41 |
| ジプレキサ錠 5mg | 269 ± 58 | 9.59 ± 1.93 | 4.45 ± 0.89 | 26.94 ± 4.53 |

(Mean ± S. D. , n=20)

血漿中濃度並びに AUC、 C_{max} 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。

③オランザピン錠 10mg 「ニプロ」¹⁹⁾

(「含量が異なる経口固形製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)」)

オランザピン錠 10mg 「ニプロ」は、オランザピン錠 5mg 「ニプロ」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。

「IV. 9. 溶出性」の項参照。

④オランザピン OD 錠 2.5mg 「ニプロ」²⁰⁾

(「含量が異なる経口固形製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)」)

オランザピン OD 錠 2.5mg 「ニプロ」は、オランザピン OD 錠 5mg 「ニプロ」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。

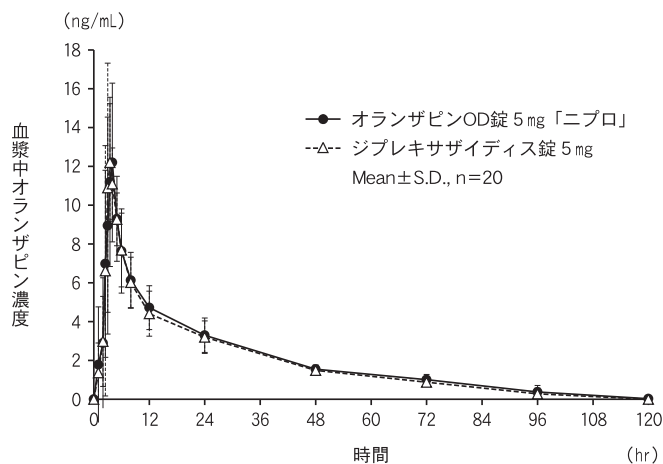
「IV. 9. 溶出性」の項参照。

⑤オランザピン OD 錠 5mg 「ニプロ」²³⁾

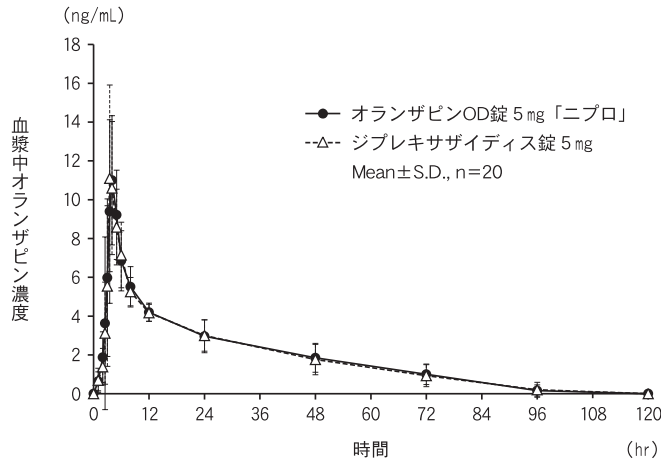
(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号、平成 13 年 5 月 31 日一部改正 医薬審発第 786 号、平成 18 年 11 月 24 日一部改正 薬食審査発第 1124004 号及び平成 24 年 2 月 29 日一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号)」)

オランザピン OD 錠 5mg 「ニプロ」とジプレキサザイデリス錠 5mg のそれぞれ 1 錠 (オランザピンとして 5mg) を、2 剤 2 期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食時に単回経口投与して LC/MS/MS 法にて血漿中オランザピン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ ($AUC_{0-120hr}$ 、 C_{max}) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

1) 水あり投与



2) 水なし投与



| | | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|-------|--------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | AUC _{0→120hr} (ng・hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
| 水あり投与 | オランザピン OD 錠 5mg 「ニプロ」 | 233.8±37.9 | 15.7±3.7 | 3.6±0.8 | 32.2±11.9 |
| | ジプレキサザイデイス錠 5mg | 222.2±33.1 | 15.3±4.8 | 3.4±0.6 | 27.9±8.1 |
| 水なし投与 | オランザピン OD 錠 5mg 「ニプロ」 | 215.0±44.6 | 13.2±4.2 | 4.0±0.7 | 27.0±8.2 |
| | ジプレキサザイデイス錠 5mg | 211.5±48.6 | 12.9±4.6 | 3.9±0.6 | 29.5±10.4 |

(Mean±S. D. , n=20)

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 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。

⑥オランザピン OD 錠 10mg 「ニプロ」²¹⁾

(「含量が異なる経口固形製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)」)

オランザピン OD 錠 10mg 「ニプロ」は、オランザピン OD 錠 5mg 「ニプロ」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。

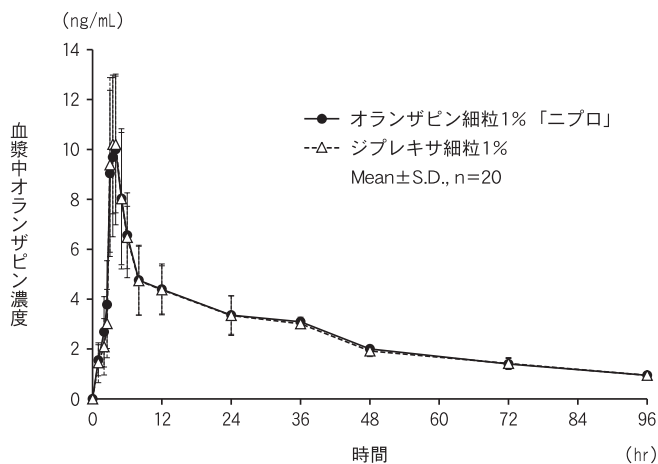
「IV. 9. 溶出性」の項参照。

⑦オランザピン細粒 1% 「ニプロ」²⁴⁾

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号、平成 13 年 5 月 31 日一部改正 医薬審発第 786 号、平成 18 年 11 月 24 日一部改正 薬食審査発第 1124004 号及び平成 24 年 2 月 29 日一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号)」)

オランザピン細粒 1% 「ニプロ」とジプレキサ細粒 1% のそれぞれ 500mg (オランザピンとして 5mg) を、2 剤 2 期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食時に

単回経口投与して LC/MS/MS 法にて血漿中オランザピン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ ($AUC_{0\rightarrow 96hr}$ 、 C_{max}) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|----------------------|-------------------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------|
| | $AUC_{0\rightarrow 96hr}$ (ng · hr/mL) | C_{max} (ng/mL) | T_{max} (hr) | $t_{1/2}$ (hr) |
| オランザピン細粒 1% 「ニプロ」 | 247.8 ± 31.3 | 10.5 ± 2.4 | 3.9 ± 0.8 | 41.4 ± 7.2 |
| ジプレキサ細粒 1% | 244.9 ± 27.2 | 10.7 ± 2.5 | 4.0 ± 0.8 | 43.6 ± 8.1 |

(Mean ± S. D. , n=20)

血漿中濃度並びに AUC 、 C_{max} 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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

食事による吸収への影響は認められなかった³¹⁾。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 フルボキサミン

オランザピン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。 $AUC_{0\rightarrow 24}$ 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⁶⁶⁾（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.2 カルバマゼピン

オランザピンカプセル^{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%、 $AUC_{0-\infty}$ 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⁶⁷⁾（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⁶⁸⁾（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⁶⁹⁾。
- (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、ビペリデン、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⁷⁰⁾⁻⁷²⁾（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 5mg は生物学的に同等であることが確認されている³¹⁾。

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

健康成人単回経口投与

| 投与量 | 錠 5mg (5mg×1 錠、n=20) | OD 錠 5mg (5mg×1 錠、n=20) | | 細粒 1% (500mg、n=20) |
|-----------|-------------------------|-------------------------|-------------|-----------------------|
| | | 水あり | 水なし | |
| kel (/hr) | 0.0264±0.0043 | 0.024±0.007 | 0.027±0.006 | 0.017±0.003 |

(Mean±S. D.)

- (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

該当資料なし

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
該当資料なし
- (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 分布

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⁷³⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

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⁷³⁾。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。*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。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^{74), 75)}。[10. 参照]

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種, 寄与率

「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」及び「VIII. 7. 相互作用」の項参照。

(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 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⁷⁶⁾ (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 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⁷⁷⁾ (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⁷⁸⁾ (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)⁷⁹⁾。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⁸⁰⁾ (外国人データ)。

16.6.4 性別・喫煙

オランザピン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^{69)、70)、81)} (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 5mg は生物学的に同等であることが確認されている³¹⁾。

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]

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]

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場合があることを、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]

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⁸²⁾。[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⁸²⁾。[8.8.3、8.8.5、9.1.8 参照]

(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。

(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。

(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。

(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]

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]

(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。 |

(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。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|-------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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。 |
| 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。 |

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、口渇、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⁸³⁾。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

| 副作用分類 | 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 |
| 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 | 膵炎 |

| 副作用分類 | 1%以上 | 0.1~1%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|-------|-------------------------|-------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 血液 | | 白血球減少、貧血、好中球減少 | リンパ球減少 | 白血球增多、好酸球增多、赤血球減少、好中球增多、血小板減少、ヘモグロビン減少、血小板增多、好酸球減少、赤血球增多、単球減少、単球增多、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 |

| 副作用分類 | 1%以上 | 0.1～1%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|-------|------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 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ので使用してはならない。[2.4、10.1 参照]

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

<錠、OD 錠>

14.1.1 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。

<OD 錠>

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. その他の注意

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 外国で実施された高齢認知症患者を対象とした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⁸⁴⁾。[8.8、9.1.7参照]

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

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。

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

〈参考〉

「VIII. 12. その他の注意(2)」の項参照。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

| | |
|-------------------------|-------------------------|
| 製 剤：オランザピン錠 2.5mg 「ニプロ」 | 劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} |
| オランザピン錠 5mg 「ニプロ」 | 劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} |
| オランザピン錠 10mg 「ニプロ」 | 劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} |
| オランザピン OD 錠 2.5mg 「ニプロ」 | 劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} |
| オランザピン OD 錠 5mg 「ニプロ」 | 劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} |
| オランザピン OD 錠 10mg 「ニプロ」 | 劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} |
| オランザピン細粒 1% 「ニプロ」 | 劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} |
| 有効成分：オランザピン | 劇薬 |

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

| | |
|--------|-------|
| 錠、OD 錠 | 3 年 |
| 細粒 | 24 箇月 |

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

〈OD 錠〉

開封後は湿気を避けて保存すること。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド : あり

くすりのしおり : あり

その他の患者向け資料：オランザピン錠・OD 錠・細粒「ニプロ」を服用される患者さんとご家族の方へ

「X III. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ジプレキサ錠、同ザイデイス錠、同細粒（チェプラファーム） 他

同 効 薬：クエチアピソフマル酸塩、クロザピン、リスペリドン、パリペリドン、ペロスピロン塩酸塩水和物、ブロナンセリン、アリピプラゾール 等

7. 国際誕生年月日

該当しない

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

オランザピン錠 2.5mg・5mg・10mg 「ニプロ」、OD 錠 5mg・10mg 「ニプロ」、細粒 1% 「ニプロ」

製造販売承認年月日：2016年2月15日

承認番号：オランザピン錠 2.5mg 「ニプロ」：22800AMX00279000

オランザピン錠 5mg 「ニプロ」：22800AMX00280000

オランザピン錠 10mg 「ニプロ」：22800AMX00281000

オランザピン OD 錠 5mg 「ニプロ」：22800AMX00277000

オランザピン OD 錠 10mg 「ニプロ」：22800AMX00278000

オランザピン細粒 1% 「ニプロ」：22800AMX00317000

薬価基準収載年月日：2016年6月17日

販売開始年月日：2016年6月17日

オランザピン OD 錠 2.5mg 「ニプロ」

製造販売承認年月日：2019年2月15日

承認番号：23100AMX00230000

薬価基準収載年月日：2019年6月13日

販売開始年月日：2019年6月14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」の追加

一部変更承認年月日：2016年6月1日

〈効能又は効果〉「双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善」を追記する。

〈用法及び用量〉「〈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。」を追記する。

○「効能又は効果」「用法及び用量」の追加

一部変更承認年月日：2017年12月25日

〈効能又は効果〉「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）」を追記する。

〈用法及び用量〉「〈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。」を追記する。

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（あるいは投与）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 |
|-----------------------------|-----------------------|----------------------|-------------|----------------------|
| オランザピン錠 2.5mg「ニプロ」 | 1179044F1010 | 1179044F1177 | 125065701 | 622506501 |
| オランザピン錠 5mg「ニプロ」 | 1179044F2017 | 1179044F2173 | 125066401 | 622506601 |
| オランザピン錠 10mg「ニプロ」 | 1179044F3013 | 1179044F3170 | 125067101 | 622506701 |
| オランザピン OD錠2.5mg 「ニプロ」 | 1179044F6012 | 1179044F6144 | 126827001 | 622682701 |
| オランザピン OD錠5mg「ニプロ」 | 1179044F4010 | 1179044F4125 | 125062601 | 622506201 |
| オランザピン OD錠10mg 「ニプロ」 | 1179044F5016 | 1179044F5121 | 125063301 | 622506301 |
| オランザピン細 粒1%「ニプロ」 | 1179044C1014 | 1179044C1090 | 125064001 | 622506401 |

14. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当する。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 田中千賀子 他編集：NEW 薬理学、改訂第6版：南江堂
- 2) ニプロ(株)社内資料：加速安定性試験（錠 2.5mg）
- 3) ニプロ(株)社内資料：加速安定性試験（錠 5mg）
- 4) ニプロ(株)社内資料：加速安定性試験（錠 10mg）
- 5) ニプロ(株)社内資料：加速安定性及び長期保存試験（OD 錠 2.5mg）
- 6) ニプロ(株)社内資料：加速安定性試験（OD 錠 5mg）
- 7) ニプロ(株)社内資料：加速安定性試験（OD 錠 10mg）
- 8) ニプロ(株)社内資料：長期保存試験（細粒 1%）
- 9) ニプロ(株)社内資料：無包装状態での安定性試験（錠 2.5mg）
- 10) ニプロ(株)社内資料：無包装状態での安定性試験（錠 5mg）
- 11) ニプロ(株)社内資料：無包装状態での安定性試験（錠 10mg）
- 12) ニプロ(株)社内資料：無包装状態での安定性試験（OD 錠 2.5mg）
- 13) ニプロ(株)社内資料：無包装状態での安定性試験（OD 錠 5mg）
- 14) ニプロ(株)社内資料：無包装状態での安定性試験（OD 錠 10mg）
- 15) ニプロ(株)社内資料：無包装状態での安定性試験（細粒 1%）
- 16) ニプロ(株)社内資料：分割後の安定性試験（錠 2.5mg）
- 17) ニプロ(株)社内資料：分割後の安定性試験（OD 錠 2.5mg）
- 18) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性（溶出）試験（錠 2.5mg）
- 19) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性（溶出）試験（錠 10mg）
- 20) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性（溶出）試験（OD 錠 2.5mg）
- 21) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性（溶出）試験（OD 錠 10mg）
- 22) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性（溶出、血漿中濃度測定）試験（錠 5mg）
- 23) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性（溶出、血漿中濃度測定）試験（OD 錠 5mg）
- 24) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性（溶出、血漿中濃度測定）試験（細粒 1%）
- 25) ニプロ(株)社内資料：自動分包機への適合性確認試験（OD 錠 5mg、OD 錠 10mg）
- 26) 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）（L20200431）
- 27) Ishigooka J, et al.: Psychiatry. Clin. Neurosci. 2001; 55(4): 353-363 (L20200439)
- 28) 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）（L20230748）
- 29) Ishigooka J, et al.: Psychiatry. Clin. Neurosci. 2000; 54(4): 467-478 (L20200440)
- 30) 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）（L20230749）
- 31) 天本敏昭他：臨床医薬 1998; 14(15): 2717-2735 (L20200435)
- 32) Ishigooka J, et al.: Psychiatry. Clin. Neurosci. 2001; 55(4): 403-414 (L20200441)
- 33) 二重盲検比較試験（ジプレキサ錠：2000年12月22日承認、申請資料概要 ト.4.1）
（L20230750）

- 34) Beasley CM Jr, et al.: Neuropsychopharmacology. 1996; 14(2): 111-123 (L20200442)
- 35) 北米における二重盲検試験 (HGAD 試験) (ジプレキサ錠: 2000年12月22日承認、申請資料概要 ト.4.2.2.1) (L20230751)
- 36) Tran PV, et al.: Br. J. Psychiatry. 1998; 172: 499-505 (L20200443)
- 37) Beasley CM, et al.: Br. J. Psychiatry. 1999; 174: 23-30 (L20200444)
- 38) 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 (ジプレキサ錠/細粒/ザイデイス錠: 2010年10月27日承認、CTD 2.7.6.3.1) (L20201694)
- 39) 国内第Ⅲ相試験 (BMAC 試験) (ジプレキサ錠/細粒/ザイデイス錠: 2010年10月27日承認、審査報告書) (L20230752)
- 40) 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 (ジプレキサ錠/細粒/ザイデイス錠: 2010年10月27日承認、CTD 2.7.6.3.2) (L20201752)
- 41) 国内長期投与試験 (BMEX 試験) (ジプレキサ錠/細粒/ザイデイス錠: 2010年10月27日承認、審査報告書) (L20230752)
- 42) Katagiri H, et al.: Curr. Med. Res. Opin. 2012; 28(5)701-713 (L20230753)
- 43) 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/ザイデイス錠: 2012年2月22日承認、CTD 2.7.6.2.1) (L20200445)
- 44) HGMP 試験 (ジプレキサ錠/細粒/ザイデイス錠: 2012年2月22日承認、CTD2.7.3.2.1) (L20230754)
- 45) 国際共同第Ⅲ相試験 (HGMP 試験) (ジプレキサ錠/細粒/ザイデイス錠: 2012年2月22日承認、審査報告書) (L20230756)
- 46) 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/ザイデイス錠: 2012年2月22日承認、CTD 2.7.6.2.2) (L20201753)
- 47) 国内長期投与試験 (HGMS 試験) (ジプレキサ錠/細粒/ザイデイス錠: 2012年2月22日承認、審査報告書) (L20230756)
- 48) Bymaster FP, : J. Clin. Psychiatry. Monograph. 1997; 15(2): 10-12 (L20200446)
- 49) Bymaster FP 他: 臨床精神薬理. 1999; 2(8): 885-911 (L20200447)
- 50) 村崎光邦: 臨床精神医学講座. 中山書店. 1999; 14: 96-108 (L20200448)
- 51) Bymaster FP, et al.: Neuropsychopharmacology. 1996; 14(2): 87-96 (L20200449)
- 52) Schotte A, et al.: Psychopharmacology (Berl). 1996; 124(1-2): 57-73 (L20200450)
- 53) Bymaster FP, et al.: Eur. J. Pharmacol. 2000; 390(3): 245-248 (L20200451)
- 54) Bymaster FP, et al.: Schizophr. Res. 1999; 37(1): 107-122 (L20200452)
- 55) Li XM, et al.: Psychopharmacology (Berl). 1998; 136(2): 153-161 (L20200453)
- 56) Bakshi VP, et al.: Psychopharmacology (Berl). 1995; 122(2): 198-201 (L20200454)
- 57) Corbett R, et al.: Psychopharmacology (Berl). 1995; 120(1): 67-74 (L20200455)

- 58) Moore NA, et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1992; 262(2): 545-551 (L20200456)
- 59) Moore NA, et al.: Behav. Pharmacol. 1994; 5(2): 196-202 (L20200457)
- 60) 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) (L20230757)
- 61) Stockton ME, et al.: Neuropsychopharmacology. 1996; 14(2): 97-104 (L20200458)
- 62) Robertson GS, et al.: Neuropsychopharmacology. 1996; 14(2): 105-110 (L20200459)
- 63) 佐々木幸哉他: 臨床精神薬理. 2006; 9(10): 2039-2044 (L20240450)
- 64) 分裂病患者における薬物動態の検討 (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) (L20230733)
- 65) 健常人における試験 (ジプレキサ錠: 2000年12月22日承認、申請資料概要へ.3.2) (L20230734)
- 66) フルボキサミンとの相互作用 (HGDC 試験) (ジプレキサ錠: 2000年12月22日承認、申請資料概要へ.3.9.7) (L20230744)
- 67) カルバマゼピンとの相互作用 (HGBC 試験) (ジプレキサ錠: 2000年12月22日承認、申請資料概要へ.3.9.10) (L20230745)
- 68) フルオキサチンとの相互作用 (HGCI 試験) (ジプレキサ錠: 2000年12月22日承認、申請資料概要へ.3.9.8) (L20230746)
- 69) 5mg 錠を単回投与した時の薬物動態 (日本人: 205E 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) (L20230743)
- 70) Callaghan JT, et al.: Clin. Pharmacokinet. 1999; 37(3): 177-193 (L20200437)
- 71) 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/ザイデリス錠: 2010年10月27日承認、CTD 2.7.6.2.1) (L20200438)
- 72) テオフィリンとの相互作用 (HGCB 試験) (ジプレキサ錠: 2000年12月22日承認、申請資料概要へ.3.9.6) (L20230747)
- 73) Kassahun K, et al.: Drug. Metab. Dispos. 1997; 25(1): 81-93 (L20200436)
- 74) 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) (L20230735)
- 75) オランザピンの代謝物及び分解産物の *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) (L20230736)
- 76) ¹⁴C-オランザピンを用いた排泄の検討 (HGAI 試験) (ジプレキサ錠: 2000年12月22日承認、申請資料概要へ.3.7.3) (L20230737)
- 77) 腎機能低下被験者を対象とした薬物動態試験 (HGAW 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) (L20230738)
- 78) 肝機能低下患者を対象とした薬物動態試験 (HGAU 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) (L20230739)
- 79) 高齢者における単回投与試験 (HGAM 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) (L20230740)

- 80) 高齢者における連続投与試験 (HGCC 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. 4) (L20230741)
- 81) 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) (L20230742)
- 82) 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) (L20200432)
- 83) 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 (L20200433)
- 84) Stone M, et al.: BMJ. 2009; 339: b2880 (L20200434)
- 85) ニプロ(株)社内資料: 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 (錠 2.5mg)
- 86) ニプロ(株)社内資料: 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 (錠 5mg)
- 87) ニプロ(株)社内資料: 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 (錠 10mg)
- 88) ニプロ(株)社内資料: 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 (OD 錠 2.5mg)
- 89) ニプロ(株)社内資料: 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 (OD 錠 5mg)
- 90) ニプロ(株)社内資料: 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 (OD 錠 10mg)
- 91) ニプロ(株)社内資料: 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 (細粒 1%)

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

該当しない

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「妊婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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。

| | 分類 |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) | C* |

* : Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government)

<<https://www.tga.gov.au/australian-categorisation-system-prescribing-medicines-pregnancy>> (2025年2月アクセス)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：

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。

(掲載根拠：「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する Q&A について (その3)」令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

① オランザピン錠 2.5mg 「ニプロ」、同錠 5mg 「ニプロ」、同錠 10mg 「ニプロ」

試験方法

(1) 崩壊懸濁試験

シリンジのプランジャーを抜き取り、シリンジ内に錠剤1個を入れてプランジャーを戻し、約55℃のお湯20mLを吸い取り、5分間放置した。5分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。崩壊しない場合は、更に5分間放置後、同様の操作を行った。10分間放置しても崩壊・懸濁しない場合は、錠剤1個を薬包紙に包み、上から乳棒で数回叩いてコーティングを破壊後、上記と同様の操作を行った。

(2) 通過性試験

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテル(8Fr.チューブ)の注入端より、約2~3mL/secの速度で注入し、通過性を観察した。チューブはベッドの上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30cmの高さにセットした。注入後に適量のお湯を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残留物がみられなければ、通過性に問題なしとした。繰り返し数は1回とした。

試験結果

オランザピン錠 2.5mg 「ニプロ」⁸⁵⁾

| 試験条件 | 繰り返し | 放置時間 | 崩壊懸濁試験 | 通過性試験 | |
|-------------|------|------|-------------------------|---------|---------|
| | | | 観察結果 | チューブサイズ | 通過性及び残存 |
| 水 (約55℃) | 1 | 5分 | 横転後もフィルムが剥がれず、錠剤の形が残った。 | 8Fr. | 残存あり |

| 試験条件 | 繰り返し | 放置時間 | 崩壊懸濁試験 | 通過性試験 | |
|-----------------|------|------|---------------------|---------|---------|
| | | | 観察結果 | チューブサイズ | 通過性及び残存 |
| 水 (約 55℃) | 1 | 10 分 | 横転後、錠剤の塊やフィルム片が残った。 | 8Fr. | 残存あり |
| 破壊→水 (約 55℃) | 1 | 5 分 | 横転後、錠剤の塊やフィルム片が残った。 | 8Fr. | 残存あり |
| | 1 | 10 分 | 横転後、懸濁した。 | 8Fr. | 残存なし |

オランザピン錠 5mg 「ニプロ」⁸⁶⁾

| 試験条件 | 繰り返し | 放置時間 | 崩壊懸濁試験 | 通過性試験 | |
|-----------------|------|------|-------------------------|---------|---------|
| | | | 観察結果 | チューブサイズ | 通過性及び残存 |
| 水 (約 55℃) | 1 | 5 分 | 横転後もフィルムが剥がれず、錠剤の形が残った。 | 8Fr. | 残存あり |
| | 1 | 10 分 | 横転後、錠剤の塊やフィルム片が残った。 | 8Fr. | 残存あり |
| 破壊→水 (約 55℃) | 1 | 5 分 | 横転後、錠剤の塊やフィルム片が残った。 | 8Fr. | 残存あり |
| | 1 | 10 分 | 横転後、懸濁した。 | 8Fr. | 残存なし |

オランザピン錠 10mg 「ニプロ」⁸⁷⁾

| 試験条件 | 繰り返し | 放置時間 | 崩壊懸濁試験 | 通過性試験 | |
|-----------------|------|------|-------------------------|---------|---------|
| | | | 観察結果 | チューブサイズ | 通過性及び残存 |
| 水 (約 55℃) | 1 | 5 分 | 横転後もフィルムが剥がれず、錠剤の形が残った。 | 8Fr. | 残存あり |
| | 1 | 10 分 | 横転後、錠剤の塊やフィルム片が残った。 | 8Fr. | 残存あり |
| 破壊→水 (約 55℃) | 1 | 5 分 | 横転後、錠剤の塊やフィルム片が残った。 | 8Fr. | 残存あり |
| | 1 | 10 分 | 横転後、懸濁した。 | 8Fr. | 残存なし |

参考文献：編集 倉田なおみ：内服薬 経管投与ハンドブック 第3版(株)じほう、2015年

編集 倉田なおみ：内服薬 経管投与ハンドブック 第4版(株)じほう、2020年

②オランザピン OD 錠 2.5mg 「ニプロ」、同 OD 錠 5mg 「ニプロ」、同 OD 錠 10mg 「ニプロ」

試験方法

(1)崩壊懸濁試験

シリンジのプランジャーを抜きとり、シリンジ内に錠剤 1 個を入れて、プランジャーを戻し、約 55℃のお湯 20mL を吸い取り、5 分間放置した。5 分後にシリンジを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。繰り返し数は 3 回とした。

(2)通過性試験

得られた懸濁液を 8Fr. チューブの注入端より、約 2～3mL/sec の速度で注入し、通過性を観察した。切り返し数は 3 回とした。

試験結果

オランザピン OD 錠 2.5mg 「ニプロ」⁸⁸⁾

| 試験条件 | 繰り返し | 放置時間 | 崩壊懸濁試験 | 通過性試験 | |
|-----------|------|------|----------|---------|---------|
| | | | 観察結果 | チューブサイズ | 通過性及び残存 |
| 水 (約 55℃) | 3 | 5 分 | 錠剤は崩壊した。 | 8Fr. | 残存なし |

オランザピン OD 錠 5mg 「ニプロ」⁸⁹⁾

| 試験条件 | 繰り返し | 放置時間 | 崩壊懸濁試験 | 通過性試験 | |
|-----------|------|------|----------|---------|---------|
| | | | 観察結果 | チューブサイズ | 通過性及び残存 |
| 水 (約 55℃) | 3 | 5 分 | 錠剤は崩壊した。 | 8Fr. | 残存なし |

オランザピン OD 錠 10mg 「ニプロ」⁹⁰⁾

| 試験条件 | 繰り返し | 放置時間 | 崩壊懸濁試験 | 通過性試験 | |
|-----------|------|------|----------|---------|---------|
| | | | 観察結果 | チューブサイズ | 通過性及び残存 |
| 水 (約 55℃) | 3 | 5 分 | 錠剤は崩壊した。 | 8Fr. | 残存なし |

参考文献：編集 倉田なおみ：内服薬 経管投与ハンドブック 第 3 版(株)じほう、2015 年

編集 倉田なおみ：内服薬 経管投与ハンドブック 第 4 版(株)じほう、2020 年

③オランザピン細粒 1% 「ニプロ」⁹¹⁾

試験方法

(1)崩壊懸濁試験

約 55℃のお湯 20mL を入れたビーカーに、成人 1 回量の細粒剤を入れて 10 分間放置した。その後、スパーテルで右 20 回、左 20 回、右 10 回と円を描くように攪拌し、懸濁の状況を観察した。繰り返し数は 3 回とした。

【MEMO】

【MEMO】

【MEMO】

ニフ.オ株式会社

大阪府摂津市千里丘新町3番26号