

# 東京クリニック

## 医薬品情報

---

TEL 03-5287-5532

Web <http://www.tokyo-clinic.jp>

Mail [info@tokyo-clinic.jp](mailto:info@tokyo-clinic.jp)

劇薬、指定医薬品  
 要指示医薬品  
 （注意—医師等の処方せん・  
 指示により使用すること）

**ジプレキサ<sup>®</sup>錠2.5mg<sup>①</sup>**  
**ジプレキサ<sup>®</sup>錠5mg<sup>②</sup>**  
**ジプレキサ<sup>®</sup>錠10mg<sup>③</sup>**

Zyprexa<sup>®</sup>  
 オランザピン錠

	①	②	③
承認番号	21200AMY00249	21200AMY00250	21200AMY00251
薬価収載	2001年6月	2001年6月	2001年6月
販売開始	2001年6月	2001年6月	2001年6月

貯 法：室温保存  
 使用期限：外箱等に表示

**【警告】**

- 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。
- 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。[「重要な基本的注意」の項参照]

**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**

- 昏睡状態の患者 [昏睡状態を悪化させるおそれがある。]
- 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。]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- エピネフリンを投与中の患者 [「相互作用」の項参照]
- 糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者

**【組成・性状】**

販売名	ジプレキサ錠2.5mg	ジプレキサ錠5mg	ジプレキサ錠10mg
成分・含量 (1錠中)	オランザピンと して2.5mg	オランザピンと して5mg	オランザピンと して10mg
添加物	乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、酸化チタン、マクロゴール400、ポリソルベート80、カルナウバロウ		
性状・剤形	白色のフィルムコート錠		
外形	表面		
	裏面		
	側面		
大きさ	直径	7.1mm	8.1mm
	厚さ	3.4mm	4.0mm
重量	約0.14g	約0.21g	約0.42g
識別コード	LILLY 4112	LILLY 4115	LILLY 4117

**【効能・効果】** ※

統合失調症

**【用法・用量】**

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。

**【使用上の注意】** ※※

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 尿閉、麻痺性イレウス、狭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。]

- 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。]
- 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。]
- 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
- 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。]
- 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 [「重要な基本的注意」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- 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。
- 本剤の投与に際し、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。
- 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。
- 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。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）が認められる場合には注意すること。
- 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。
- 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。

3. 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。[「薬物動態」の項参照]

- 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
エピネフリン ボスミン	エピネフ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。	エピネフ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 (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	中枢神経抑制作用が あるので、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	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。
塩酸シプロフロキサ 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	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。

4. 副作用

国内臨床試験において安全性解析の対象となった計580例中、副作用が377例 (65.0%) に認められた。主な副作用は不眠123例 (21.2%)、眠気97例 (16.7%)、体重増加95例 (16.4%)、アカシジア69例 (11.9%)、振戦66例 (11.4%)、倦怠感62例 (10.7%)、不安・焦燥62例 (10.7%)、及び興奮・易刺激性58例 (10.0%) であった。また、主な臨床検査値異常はALT (GPT) 上昇 (15.8%)、プロラクチン上昇 (14.5%)、AST (GOT) 上昇 (11.5%)、トリグリセリド上昇 (10.3%) であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡：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。
- 2) Syndrome malin (悪性症候群)：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 (CPK) 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、急性腎不全へと移行し、死亡した例が報告されている。
- 3) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP、A1-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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。
- 4) 痙攣：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ので、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。

- 5) 遅発性ジスキネジア：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。
  - 6) 横紋筋融解症：横紋筋融解症があらわれることがあるので、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、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
- (2) その他の副作用  
副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

<国内臨床試験及び国内市販後における報告>

副作用分類	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	不眠、傾眠、頭痛・頭重、めまい・ふらつき	抑うつ状態、性欲亢進、立ちくらみ	構音障害、意識喪失、脱抑制、違和感、感覚鈍麻、記憶障害、自殺企図、空笑、躁状態、知覚過敏、独語、もうろう状態	不安、焦燥、興奮、易刺激性、幻覚、しびれ感、妄想、会話障害
錐体外路症状	アカシジア (静坐不能)、振戦、筋強剛	流涎、ジストニア、ジスキネジア、ブラジキネジア (動作緩慢)、歩行異常	嚥下障害、眼球挙上、運動減少、下肢不安症、からだのこわばり、舌の運動障害	
循環器		血圧低下、血圧上昇、動悸、頻脈、起立性低血圧	徐脈、心室性期外収縮、心房細動	血栓
消化器	便秘、口渇	食欲亢進、食欲不振、嘔気、胃不快感、嘔吐、下痢	腹痛、胃潰瘍、口角炎、黒色便、痔出血、軟便	胃炎
血液		好酸球增多、白血球減少、白血球增多、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少	貧血、赤血球減少、赤血球增多、好中球減少、好中球增多、リンパ球減少、単球增多、単球減少、血小板減少、血小板增多、好酸球減少	
内分泌	プロラクチン上昇	月経異常、プロラクチン低下	乳汁分泌、乳房肥大、甲状腺機能亢進症	
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇	A1-P 上昇、LDH 上昇	ウロビリノーゲン陽性、総ビリルビン上昇、総ビリルビン低下	
腎臓			蛋白尿、腎盂炎、尿沈渣異常、BUN 上昇、BUN 低下、クレアチニン低下	
泌尿器		排尿障害	頻尿	尿閉、尿失禁
過敏症		発疹	小丘疹	そう痒症、顔面浮腫
代謝異常	トリグリセリド上昇	総蛋白低下、コレステロール上昇、ナトリウム低下、クロール低下、カリウム上昇、尿糖	高脂血症、糖尿病、水中毒、高カリウム血症、脱水症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、カリウム低下、ナトリウム上昇、クロール上昇、トリグリセリド低下	高尿酸血症

副作用分類	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
呼吸器		鼻閉		嚥下性肺炎
その他	体重増加、倦怠感、CK (CPK) 上昇	脱力感、発熱、体重減少、発汗、浮腫、アルブミン低下、グロブリン上昇、A/G比異常	霧視感、眼のチカチカ、肩こり、骨折、腰痛、胸痛、死亡、低体温、ほてり	転倒

## 〈外国臨床試験及び外国市販後自発報告〉

副作用分類	10%以上	1~10%未満	0.1~1%未満	頻度不明 <sup>注3)</sup>
精神神経系	歩行異常 <sup>注4)</sup> 、傾眠 <sup>注2)</sup> 、幻覚 <sup>注5)</sup>	めまい <sup>注2)</sup>		痙攣発作
錐体外路症状	パーキンソン病徴候 <sup>注5)</sup>	アカシジア (静坐不能) <sup>注2)</sup>		
循環器		起立性低血圧 <sup>注1)</sup>	徐脈 <sup>注2)</sup>	
消化器		便秘 <sup>注2)</sup> 、口渇 <sup>注2)</sup> 、食欲亢進 <sup>注2)</sup>		膵炎
血液		好酸球增多 <sup>注1)</sup>		白血球減少、血小板減少
内分泌	プロラクチン上昇 <sup>注1)</sup>			
肝臓		ALT (GPT) 上昇 <sup>注1)</sup> 、AST (GOT) 上昇 <sup>注1)</sup>		肝炎
過敏症			光線過敏症 <sup>注2)</sup>	発疹、血管浮腫、そう痒症、蕁麻疹
代謝異常		高血糖 <sup>注1)</sup> 、トリグリセリド上昇 <sup>注1)</sup> 、 <sup>注7)</sup>		糖尿病性昏睡、糖尿病性ケトアシドーシス、高トリグリセリド血症
その他	体重増加 <sup>注1)</sup>	末梢性浮腫 <sup>注2)</sup> 、疲労 <sup>注2)</sup> 、脱力感 <sup>注2)</sup>		持続勃起、離脱反応 (発汗、嘔気、嘔吐)

注1) 臨床試験時の臨床検査値異常

注2) 臨床試験時の有害事象

注3) 市販後自発報告による有害事象

注4) アルツハイマー病患者を対象とした臨床試験における有害事象

注5) パーキンソン病患者における薬剤 (ドパミン agonist) 誘発性精神病を対象とした臨床試験における有害事象

注6) 随時血糖値160mg/dL以上

注7) 随時トリグリセリド値が空腹時上限値の2倍以上

## 5. 高齢者への投与

高齢者は一般的に生理機能が低下しており、また、本剤のクリアランスを低下させる要因であるので、慎重に投与すること。

本剤のクリアランスを低下させる他の要因 (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。〔本剤のクリアランスを低下させる他の要因を併せ持つ高齢者では本剤のクリアランスが低下していることがある。〕

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。〕
- 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。〔ヒト母乳中への移行が報告されている。〕

## 7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

## 8. 過量投与

徴候、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、吸引、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、1500mgの急性過量投与での生存例も報告されている。

処置：特異的解毒剤は知られていない。催吐は行わないこと。本剤を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。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。心機能や呼吸機能等のモニターを行いながら、低血圧、循環虚脱及び呼吸機能低下に対し、適切な対症療法を行うこと。エピネフリン、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。

## 9. 適用上の注意

薬剤交付時 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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

## 10. その他の注意

- 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。
- 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。
- 外国における痴呆に関連した精神病症状 (承認外効能・効果) の高齢患者を対象とした臨床試験において、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かったとの報告がある。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。また、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。

## 【薬物動態】

## 1. 血漿中濃度

健康成人男子に本剤5mgを空腹時単回経口投与した<sup>1)</sup>。

投与量	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-96</sub> (ng·hr/mL)
5mg錠×1錠	4.8±1.2	10.5±2.2	28.5±6.1	279±86.6

食事による吸収への影響は認められない。

ポピュレーションファーマコキネティクス解析 (113名の患者、415の定常状態血漿中濃度の測定値を対象とし、ソフトウェアはNONMEM version V Level 1を用いた) から、吸収速度定数と見かけの分布容積をすべての部分集団で共通と仮定した場合、喫煙及び性差がクリアランスを変化させる要因として示唆された。クリアランス (CL/F) の母集団代表値及びその95%信頼区間は、男性喫煙者で14.3L/hr (11.8~16.8)、女性非喫煙者で11.0L/hr (9.0~13.0) であった。各部分集団において年齢の影響は認められなかった。

(外国人での成績)

患者の血漿中濃度は、2.5から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。

## 2. 蛋白結合

約93% (*in vitro*、超遠心法)。特にアルブミンとα<sub>1</sub>-酸性糖蛋白質に結合する。

## 3. 主な代謝物及び代謝経路

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。本剤の代謝物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<sup>2)</sup>。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-デスマチル体は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、本剤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-デスマチル体及び2-ヒドロキシメチル体の薬理活性はないが、又はオランザピンに比べきわめて低く、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。

#### 4. 薬物相互作用

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<sub>max</sub>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<sub>0-24</sub>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<sub>0</sub>/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。

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<sub>max</sub>は24%、AUC<sub>0-∞</sub>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。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上昇した。併用によりC<sub>max</sub>は16%増加、クリアランス (CL<sub>0</sub>/F) 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。

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。

#### 5. 排泄経路及び排泄率（外国人での成績）

健康成人に<sup>14</sup>C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。

#### 6. その他（外国人での成績）

腎障害：腎機能低下被験者10例の検討によると、腎機能の低下は本剤の薬物動態に影響を与えなかった。

肝障害：肝機能障害は本剤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例の検討によると、肝機能低下は本剤の薬物動態に影響を与えなかった。

高齢者：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。性別・喫煙：女性における本剤のクリアランスは男性よりも約30%低く、また喫煙者における本剤のクリアランスは非喫煙者よりも約40%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。

#### 【臨床成績】※

国内で実施された二重盲検試験を含む臨床試験において、本剤が投与され、有効性の解析対象となった計567例の患者における主な成績は次のとおりである。

##### 1. 一般臨床試験

最初に実施された8週間投与試験での、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) であった<sup>3)</sup>。引き続き実施された8週間投与試験では統合失調症患者計156例における中等度改善以上の改善率は58.3% (91/156) であった<sup>4)</sup>。

##### 2. 二重盲検試験

二重盲検比較試験で本剤投与群の44.4% (40/90) が中等度改善以上を示し、本剤の統合失調症に対する有用性が認められた<sup>5)</sup>。

(外国人での成績)

##### 3. 外国における二重盲検試験

本剤の固定用量範囲（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±2.5mg/日）を比較した二重盲検比較試験において、本剤の中・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に比べ、陰性症状を有意に改善した。錐体外路症状（EPS）はすべての本剤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。パーキンソンズム、アカシジアの発現率はすべての本剤投与群で有意に低かった<sup>6)</sup>。

本剤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長期継続試験において、本剤は対照薬に比べ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<sup>7)</sup>。二重盲検下での長期継続投与中の、本剤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<sup>8)</sup>。

#### 【薬効薬理】※

本剤は現在使用されている他の抗精神病薬とは構造的に明らかに異なる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。

##### 1. 薬理作用

###### (1) 統合失調症諸症状の動物モデルでの選択的作用

本剤は、カタレプシー<sup>9)</sup>（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<sup>9)</sup>（陽性症状の指標）、プレパルスインヒビション<sup>10)</sup>（陰性症状及び認知障害の指標）、社会的接触減少<sup>11)</sup>（陰性症状の指標）、コンフリクト<sup>9)</sup>、<sup>12)</sup>（陰

性症状及び不安の指標）あるいは強制水泳（うつ症状の指標）など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。

###### (2) 中脳辺縁系及び大脳皮質前頭前野への選択性

本剤は、電気生理学的試験<sup>13)</sup>や組織学的試験<sup>14)</sup>において、錐体外路系副作用に関与している黒質線系体系よりも、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。

###### (3) 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D<sub>1</sub>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、本剤は大脳皮質前頭前野でドパミンとノルエピネフリンの遊離を増加させ<sup>15)</sup>、グルタミン酸神経系の伝達障害を回復させる<sup>10)</sup>、<sup>11)</sup>。

#### 2. 作用機序

本剤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、うつ症状など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<sup>16)~18)</sup>。本剤は、ドパミンD<sub>2</sub>タイプ (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>)、セロトニン5-HT<sub>2A, 2B, 2C</sub>, 5-HT<sub>6</sub>、α<sub>1</sub>-アドレナリン及びヒスタミンH<sub>1</sub>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D<sub>1</sub>タイプ (D<sub>1</sub>, D<sub>5</sub>) やセロトニン5-HT<sub>3</sub>受容体へはやや低い親和性で結合する<sup>19)</sup>、<sup>20)</sup>。またムスカリン (M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub>, M<sub>5</sub>) 受容体への親和性は*in vitro*と比較して*in vivo*では弱い<sup>21)</sup>。本剤はこれらの受容体に対し拮抗薬として働くと<sup>22)</sup>。さらに本剤による大脳皮質前頭前野でのドパミンとノルエピネフリンの遊離増加<sup>15)</sup>や、グルタミン酸神経系の伝達障害の回復<sup>10)</sup>、<sup>11)</sup>も、本剤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<sup>17)</sup>。

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：オランザピン (JAN)

olanzapine

化学名：2-methyl-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-10H-thieno [2,3-b][1,5]benzodiazepine

分子式：C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>S

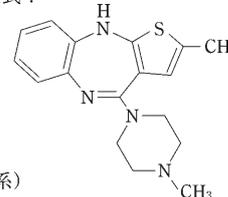
分子量：312.44

性状：黄色の結晶性の粉末である。  
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。

融点：約195℃ (分解)

分配係数：1.8 (pH5、緩衝液-オクタノール系)

構造式：



#### 【包装】

錠剤 2.5mg：100錠 PTP (10錠×10)、100錠、1000錠

錠剤 5mg：100錠 PTP (10錠×10)、100錠、1000錠

錠剤 10mg：100錠 PTP (10錠×10)、100錠、1000錠

#### 【主要文献及び文献請求先】

- 1) 天本敏昭 他：臨床医薬, 14, 2717 (1998)
- 2) Kassahun, K. et al.: Drug Metabolism and Disposition, 25, 81 (1997)
- 3) Ishigooka, J. et al.: Psychiatry and Clinical Neurosciences, 55, 353 (2001)
- 4) Ishigooka, J. et al.: Psychiatry and Clinical Neurosciences, 54, 467 (2000)
- 5) Ishigooka, J. et al.: Psychiatry and Clinical Neurosciences, 55, 403 (2001)
- 6) Beasley, C. M. et al.: Neuropsychopharmacology, 14, 111 (1996)
- 7) Tran, P. V. et al.: British J. of Psychiatry, 172, 499 (1998)
- 8) Beasley, C. M. et al.: British J. of Psychiatry, 174, 23 (1999)
- 9) Moore, N. A. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 262, 545 (1992)
- 10) Bakshi, V. P. et al.: Psychopharmacology, 122, 198 (1995)
- 11) Corbett, R. et al.: Psychopharmacology, 120, 67 (1995)
- 12) Moore, N. A. et al.: Behavioural Pharmacol., 5, 196 (1994)
- 13) Stockton, M. E. et al.: Neuropsychopharmacology, 14, 97 (1996)
- 14) Robertson, G. S. et al.: Neuropsychopharmacology, 14, 105 (1996)
- 15) Li, X.-M. et al.: Psychopharmacology, 136, 153 (1998)
- 16) Bymaster, F. P.: J. Clin. Psychiatry Monograph, 15, 10 (1997)
- 17) Bymaster, F. P. 他：臨床精神薬理, 2, 885 (1999)
- 18) 村崎光邦：臨床精神医学講座第14巻, 中山書店, 96 (1999)
- 19) Bymaster, F. P. et al.: Neuropsychopharmacology, 14, 87 (1996)
- 20) Schotte, A. et al.: Psychopharmacology, 124, 57 (1996)
- 21) Bymaster, F. P. et al.: Eur. J. Pharmacol., 390, 245 (2000)
- 22) Bymaster, F. P. et al.: Schizophr. Res., 37, 107 (1999)

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

Lilly Answers

日本イーライリリー薬情報問合せ窓口

☎0120-360-605

受付時間：月～金 8:45～17:30

®：登録商標

輸入発売元

日本イーライリリー株式会社

神戸市中央区磯上通7丁目1番5号