

使用上の注意改訂のお知らせ

劇薬、処方せん医薬品

抗精神病剤

セロクエル[®]25mg錠

セロクエル[®]100mg錠

セロクエル[®]200mg錠

セロクエル[®]細粒50%

(一般名：クエチアピソマル酸塩)

注意－医師等の処方せんにより使用すること

2009年12月

アステラス製薬株式会社

このたび、上記の弊社製品につきまして、添付文書の「使用上の注意」の一部を改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、新しい「使用上の注意」をご参照くださいますようお願い申し上げます。

【改訂の概要】(薬食安指示)

「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に、「低血糖」があらわれることがある旨を追記しました。

次頁に改訂内容があります。

4～6頁に改訂後の「使用上の注意」全文を記載しておりますので、併せてご参照ください。

【改訂内容】

改訂後（下線部改訂）	改訂前
<p>2.重要な基本的注意</p> <p>(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、血糖値の測定や口渴、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。</p> <p>(2)<u>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。</u></p> <p>(3)本剤の投与に際し、あらかじめ上記(1)及び(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、<u>高血糖症状(口渴、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)</u>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。</p> <p>(4)～(7) (省略：現行(3)～(6)のとおり)</p>	<p>2.重要な基本的注意</p> <p>(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、血糖値の測定や口渴、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。</p> <p>(2)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、口渴、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。</p> <p>(3)～(6) (省略)</p>
<p>4.副作用</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1) (省略：現行のとおり)</p> <p>2)<u>低血糖：低血糖（頻度不明）があらわれることがあるので、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。</u></p> <p>3)～9) (省略：現行2)～8)のとおり)</p>	<p>4.副作用</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1)～8) (省略)</p>

【改訂理由】

今般、国内の市販後において「低血糖」の発現症例が集積されたことから「低血糖」を「重大な副作用」の項に追記し、注意喚起することとしました。これに伴い、「重要な基本的注意」の項にも低血糖症状に関する注意及び患者とその家族への低血糖症状の説明と対処方法に関する指導についても追記しました。なお、本剤で報告されている「低血糖発作」の症例の概要を次頁に示します。

低血糖発作 症例の概要

患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
男 ・ 40代	幻覚妄想状態 (気分障害(躁 状態)、精神遅 滞、神経因性 膀胱、肝機能 障害、筋萎縮 性側索硬化症)	75mg 3日間 ↓ 150mg 5日間 ↓ 300mg 2日間	<p style="text-align: center;">低血糖発作</p> <p>本剤投与前 バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン、スルトブリド塩酸塩、レボメプロマジンマレイン酸塩、ピペリデン塩酸塩、ジスチグミン臭化物、グリチルリチン酸モノアンモニウム・グリシン・L-システイン塩酸塩を投与中。</p> <p>本剤投与5日前 空腹時血糖：66mg/dL</p> <p>本剤投与4日前 徐脈に対してオルシプレナリン硫酸塩投与開始。</p> <p>投与開始日 幻覚、妄想状態に対して本剤投与開始。</p> <p>投与8日目 顔色不良にて歩行できず。血糖：42mg/dL 50%ブドウ糖注射液40mL注射にて回復。</p> <p>投与10日目 朝、歩行不能になる。 (投与中止日) 血糖：52mg/dL 砂糖水（水250mL+砂糖大さじ2杯）を2回摂取。 1時間後、血糖：57mg/dLのため、50%ブドウ糖注射液40mL注射。 2時間半後、体調回復。 本剤投与中止。</p> <p>投与中止11日後 リスベリドン投与開始。空腹時血糖：74mg/dL</p> <p>投与中止13日後 前日まで低血糖発作再発なし。 午前7時まで覚醒できず。 血糖：60mg/dL 50%ブドウ糖注射液40mL注射及び5%ブドウ糖注射液250mL点滴投与。</p> <p>投与中止14日後 低血糖発作を起こし、リスベリドン投与中止。 その後、低血糖発作を認めず。</p>		回復
併用薬：バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン、スルトブリド塩酸塩、レボメプロマジンマレイン酸塩、ピペリデン塩酸塩、ジスチグミン臭化物、オルシプレナリン硫酸塩、グリチルリチン酸モノアンモニウム・グリシン・L-システイン塩酸塩					

この改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE (DSU) 医薬品安全対策情報 No.185 (2009年12月発行予定)」に掲載されます。

「医薬品医療機器情報提供ホームページ」(<http://www.info.pmda.go.jp/>) に最新添付文書並びにDSUが掲載されます。

流通在庫の都合により、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには日数を要しますので、今後のご使用に際しましては、ここにご案内します改訂内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。なお、最新添付文書は「アステラス製薬ホームページ—Astellas Medical Net」(<http://med.astellas.jp/>)にてご覧いただけます。

【警告】

- (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) 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)】

- (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) 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。]
- (3) アドレナリンを投与中の患者 (「相互作用」の項参照)
- (4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (5) 糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者

【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)

- (1) 肝障害のある患者 [本剤は主に肝臓により代謝されるため、クリアランスが減少し、血中濃度が上昇することがある。少量(例えば1回25mg 1日1回)から投与を開始し、1日増量幅を25~50mgに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。(「薬物動態」の項参照)]
- (2) 心・血管疾患、脳血管障害、低血圧又はそれらの疑いのある患者 [投与初期に一過性の血圧降下があらわれることがある。]
- (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おそれがある。]
- (4) 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- (5) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)
- (6) 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

- (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。
- (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。
- (3) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記(1)及び(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。

- (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。
- (5) 本剤は、特に治療開始初期に起立性低血圧を起こすことがあるので、立ちくらみ、めまい等の低血圧症状があらわれた場合には減量等、適切な処置を行うこと。
- (6) 本剤は主として中枢神経系に作用するため、眠気、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に注意すること。
- (7) 前治療薬からの切り替えの際、精神症状が悪化する可能性があるため観察を十分行いながら前治療薬の用量を減らしつつ、本薬を徐々に増量することが望ましい。また、症状の悪化が認められた場合には、他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

本剤は複数の経路で広範に代謝される。本剤の代謝に関与する主なP450酵素はCYP3A4である。

(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(ボスミン)	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 -受容体の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 アルコール	中枢神経抑制作用が増強することがあるので、個々の患者の症状及び忍容性に注意し、慎重に投与すること。	薬学的相互作用を起こすことがある。
CYP3A4誘導作用を有する薬剤 ^(注) フェニトイン カルバマゼピン バルビツール酸誘導体 リファンピシ 等	本剤の作用が減弱することがある。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4の誘導により、本剤のクリアランスが増加することがある。外国人におけるフェニトイン併用投与例において、本剤の経口クリアランスが約5倍に増加し、Cmax及びAUCはそれぞれ66%及び80%低下した。
チオリダジ ^(注)		チオリダジ併用投与によって、外国人における本剤の経口クリアランスが1.7倍に増加した。また、Cmax及びAUCが40~50%低下した。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 エリスロマイシン イトラコナゾール 等	本剤の作用を増強するおそれがあるため、個々の患者の症状及び忍容性に注意し、慎重に投与すること。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を非競合的に阻害するため、クリアランスが減少する可能性がある。外国人におけるケトコナゾール併用例において、本剤の血漿中濃度が増加した。

注) これらの薬剤を投与中止する場合には、本剤の減量を要することがある。

4. 副作用

副作用集計の対象となった国内における錠剤投与症例584例中365例(62.5%)に副作用が認められ、主な副作用は不眠(19.3%)、神経過敏(17.8%)、傾眠(14.2%)、倦怠感(10.8%)、不安(10.6%)であった。また、臨床検査値の異常変動は、ALT(GPT)上昇(8.3%)、CK(CPK)上昇(7.4%)、T₄減少(7.1%)、AST(GOT)上昇(6.6%)、プロラクチン上昇(6.3%)、LDH上昇(5.5%)等であった。(25mg錠・100mg錠承認時：2000年12月)

(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(いずれも頻度不明^{注)})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。
- 2) 低血糖：低血糖(頻度不明^{注)})があらわれることがあるので、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。
- 3) 悪性症候群(Syndrome malin)：悪性症候群(0.2%)があらわれることがあるので、無動緘黙、強度の筋強剛、嚙下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それにひきつづき発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給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、白血球の増加やCK(CPK)の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能低下がみられることがある。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。
- 4) 横紋筋融解症：横紋筋融解症(頻度不明^{注)})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。
- 5) 痙攣：痙攣(頻度不明^{注)})があらわれることがある。このような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こと。
- 6) 無顆粒球症、白血球減少：無顆粒球症、白血球減少(いずれも頻度不明^{注)})があらわれることがあるので、血

液検査を行うなど、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。

- 7) 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明^{注)})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。
- 8) 麻痺性イレウス：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(頻度不明^{注)})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。
- 9) 遅発性ジスキネジア：口周部等の不随意運動(0.9%)があらわれ、投与中止後も持続することがある。

注) 国内自発報告の副作用のため頻度不明。

(2) その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明 ^{注1)}
精神神経系	不眠、不安、神経過敏、傾眠、頭痛、めまい	幻覚の顕在化、健忘、攻撃的反応、昏迷、神経症、妄想の顕在化、リビドー亢進、感情不安定、激越、錯乱、思考異常、自殺企図、人格障害、躁病反応、多幸症、舞踏病様アテトーシス、片頭痛、悪夢、うつ病、独語、衝動行為、自動症	統合失調性反応、協調不能、せん妄、敵意
錐体外路症状 ^{注2)}	アカシジア、振戦、構音障害	筋強剛、流涎、ブラジキネジア、歩行異常、ジスキネジア、嚙下障害、ジストニア、眼球回転発作	動作緩慢
血液		顆粒球減少	好酸球増加症、貧血、血小板減少
循環器系	頻脈	起立性低血圧、心悸亢進、低血圧、高血圧、徐脈、不整脈、失神、心電図異常	血管拡張
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇	Al-P上昇、 γ -GTP上昇、ビリルビン血症	
呼吸器系		去痰困難、鼻炎	咳増加
消化器系	便秘、食欲不振	食欲亢進、嘔気、嘔吐、腹痛、下痢、消化不良	鼓腸放屁、胃炎、消化管障害、吐血、直腸障害
眼		瞳孔反射障害	弱視、結膜炎
内分泌系	高プロラクチン血症、T ₄ 減少	月経異常、甲状腺疾患、高コレステロール血症、高脂血症	T ₃ 減少
過敏症		発疹	血管浮腫、そう痒
泌尿器系		排尿障害、排尿困難、尿失禁、尿閉、BUN上昇	持続勃起、射精異常、インポテンス

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明 ^{注1)}
その他	倦怠感、無力症、CK(CPK)上昇	口内乾燥、多汗、発熱、体重増加、体重減少、胸痛、筋痛、高カリウム血症、舌麻痺、知覚減退、背部痛、肥満症、浮腫、ほてり、歯痛	顔面浮腫、頸部硬直、末梢浮腫、腫瘍、過量投与、骨盤痛、歯牙障害、痛風、関節痛、関節症、滑液包炎、筋無力症、痙攣、悪化反応、偶発外傷、耳の障害、味覚倒錯、ざ瘡

注1) 外国の副作用及び国内自発報告の副作用のため頻度不明。

注2) 慣用語で記載。

〔参考〕 外国長期投与試験であらわれた副作用

	5%以上	0.1～5%未満
精神神経系	傾眠	不眠、神経過敏、不安、頭痛、痙攣、健忘、激越、めまい、錯乱、思考異常、自殺企図、躁病反応、悪夢、うつ病、統合失調性反応、協調不能、せん妄、敵意
錐体外路症状 ^{注)}		アカシジア、振戦、筋強剛、構音障害、ジストニア、ジスキネジア、眼球回転発作、動作緩慢、流涎
血液		白血球減少、貧血
循環器系	起立性低血圧	頻脈、心悸亢進、低血圧、高血圧、徐脈、血管拡張
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇
呼吸器系		咳増加
消化器系		便秘、食欲亢進、嘔気、嘔吐、下痢、消化不良、鼓腸放屁、胃炎、消化管障害、吐血、直腸障害、腹痛
眼		弱視、結膜炎
内分泌系		甲状腺疾患、月経異常、T ₃ 減少
過敏症		発疹、そう痒
泌尿器系		射精異常、インポテンス、排尿障害
その他		口内乾燥、多汗、無力症、体重増加、体重減少、胸痛、CK(CPK)上昇、筋痛、背部痛、顔面浮腫、頸部硬直、末梢浮腫、腫瘍、過量投与、骨盤痛、歯牙障害、痛風、関節痛、関節症、滑液包炎、筋無力症、痙攣、悪化反応、偶発外傷、耳の障害、味覚倒錯、発熱、ざ瘡

注) 慣用語で記載。

5. 高齢者への投与

高齢者では少量（例えば1回25mg 1日1回）から投与を開始し、1日増量幅を25～50mgに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。〔高齢者では非高齢者に比べてクエチアピンの経口クリアランスが30～50%低く、AUCは約1.5倍であり、高い血中濃度が持続する傾向が認められている（「薬物動態」の項参照）。また、海外臨床試験において非高齢者と比較し、起立性低血圧の発現頻度が増加する傾向が認められている。〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦等：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していない。また、動物実験（ラット及びウサギ）で胎児への移行が報告されている。〕
- 授乳婦：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。〔動物実験（ラット）で乳汁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

症状：主な症状は傾眠、鎮静、頻脈、低血圧等である。まれに昏睡、死亡に至る症例が報告されている。

処置：本剤に特異的な解毒剤はないため維持療法を行うこと。早期の胃洗浄は有効である。呼吸抑制があらわれた場合には気道の確保、人工呼吸等の適切な処置を行うこと。

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。
- 国内臨床試験において、本剤と因果関係が不明の心筋梗塞、出血性胃潰瘍が報告されている。また、申請時に用いた外国長期投与試験において、急性腎不全が報告されている。
- 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。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。
- イヌで長期大量（100mg/kg/日を6及び12カ月間）経口投与により、コレステロール合成阻害によると考えられる三角状後白内障が認められた。しかし、カニクイザル（最大225mg/kg/日を56週間）及びげっ歯類に投与しても白内障は認められなかった。また、臨床試験においても、本剤と関連した角膜混濁は認められなかった。
- ラットに24カ月間経口投与したがん原性試験において、20mg/kg/日以上雌の投与群で乳腺腫瘍の発現頻度の上昇が報告されている。これらの腫瘍の所見は、げっ歯類においてプロラクチンと関連した所見として報告されているが、ヒトではプロラクチン濃度の上昇と腫瘍形成の関連性は明確にされていない。

製造販売
アステラス製薬株式会社
東京都板橋区蓮根3丁目17番1号

SEQ36004Z01