

日本標準商品分類番号

871179

2023年10月改訂(第33版)

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

抗精神病剤

日本薬局方 クエチアピソフマル酸塩錠

セロクエル[®]25mg錠セロクエル[®]100mg錠セロクエル[®]200mg錠

日本薬局方 クエチアピソフマル酸塩細粒

セロクエル[®]細粒50%Seroquel[®] 25mg Tablets・100mg Tablets・200mg Tablets, Fine Granules 50%

剤形	フィルムコーティング錠、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	セロクエル 25mg 錠： 1錠中に日局 クエチアピソフマル酸塩 28.78mg(クエチアピンとして 25mg)を含有する。 セロクエル 100mg 錠： 1錠中に日局 クエチアピソフマル酸塩 115.13mg(クエチアピンとして 100mg)を含有する。 セロクエル 200mg 錠： 1錠中に日局 クエチアピソフマル酸塩 230.26mg(クエチアピンとして 200mg)を含有する。 セロクエル細粒 50%： 1g 中に日局 クエチアピソフマル酸塩 575.65mg(クエチアピンとして 500mg)を含有する。		
一般名	和名：クエチアピソフマル酸塩 (JAN) 洋名：Quetiapine Fumarate (JAN)		
製造販売承認年月日	25mg 錠・100mg 錠	200mg 錠	細粒 50%
薬価基準収載年月日	2000年12月12日	2009年7月13日	2004年2月27日
販売開始年月日	2001年2月2日	2009年11月13日	2004年6月25日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売：アステラス製薬株式会社 提携：AstraZeneca UK Ltd		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL 0120-189-371 医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) https://amn.astellas.jp/		

本IFは2023年10月改訂の電子化された添付文書(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。
なお、本文中の電子添文の表記において、電子添文が存在しない製品の場合は同梱の添付文書をご確認ください。
専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

セロクエル錠・細粒



(01)14987233100604

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（<http://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に審査・検討している。

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

目次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	19
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	19
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	19
3. 製品の製剤学的特性.....	2	VII. 薬物動態に関する項目	26
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	1. 血中濃度の推移.....	26
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	2. 薬物速度論的パラメータ.....	31
6. RMPの概要.....	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	33
II. 名称に関する項目	3	4. 吸収.....	34
1. 販売名.....	3	5. 分布.....	34
2. 一般名.....	3	6. 代謝.....	36
3. 構造式又は示性式.....	3	7. 排泄.....	40
4. 分子式及び分子量.....	3	8. トランスポーターに関する情報.....	41
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	9. 透析等による除去率.....	41
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	10. 特定の背景を有する患者.....	41
III. 有効成分に関する項目	4	11. その他.....	43
1. 物理化学的性質.....	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	44
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	1. 警告内容とその理由.....	44
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	4	2. 禁忌内容とその理由.....	44
IV. 製剤に関する項目	5	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	45
1. 剤形.....	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	45
2. 製剤の組成.....	6	5. 重要な基本的注意とその理由.....	45
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	46
4. 力価.....	6	7. 相互作用.....	48
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	7	8. 副作用.....	52
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	58
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	8	10. 過量投与.....	59
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	9	11. 適用上の注意.....	60
9. 溶出性.....	9	12. その他の注意.....	60
10. 容器・包装.....	10	IX. 非臨床試験に関する項目	62
11. 別途提供される資材類.....	10	1. 薬理試験.....	62
12. その他.....	11	2. 毒性試験.....	63
V. 治療に関する項目	12	X. 管理的事項に関する項目	65
1. 効能又は効果.....	12	1. 規制区分.....	65
2. 効能又は効果に関連する注意.....	12	2. 有効期間.....	65
3. 用法及び用量.....	12	3. 包装状態での貯法.....	65
4. 用法及び用量に関連する注意.....	12	4. 取扱い上の注意.....	65
5. 臨床成績.....	13	5. 患者向け資材.....	65
		6. 同一成分・同効薬.....	65
		7. 国際誕生年月日.....	65

目次

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	65
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	65
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	65
11. 再審査期間	66
12. 投薬期間制限に関する情報	66
13. 各種コード	66
14. 保険給付上の注意	66
X I. 文献	67
1. 引用文献	67
2. その他の参考文献	68
X II. 参考資料	69
1. 主な外国での発売状況	69
2. 海外における臨床支援情報	72
X III. 備考	76
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	76
2. その他の関連資料	76

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1950年から1960年にかけてクロロプロマジン、ハロペリドールを始めとして多くの抗精神病薬が開発されて治療の場に供されてきた。これらの定型抗精神病薬と呼ばれる薬剤は、ドパミン D₂ 受容体に対する遮断作用を有し、統合失調症の幻覚や妄想などのいわゆる「陽性」症状の治療には有用であるが、感情鈍麻や社会的引きこもりなどのいわゆる「陰性」症状に対しては、その効果に限界がみられると言われてきた。さらに、これらの薬剤は D₂ 受容体でのドパミン遮断作用に基づく一連の副作用を引き起こし、なかでも錐体外路症状(EPS)は高い頻度で発現した。その後、ドパミン D₂ 受容体拮抗作用とセロトニン 5-HT₂ 受容体拮抗作用を有する薬物が、陽性及び陰性の両症状の改善に有効と考えられるに至り、これらの薬物は非定型抗精神病薬と呼ばれるようになってきた。

1980年代の初め、米国ゼネカ社(現 アストラゼネカ社)は、ドパミン D₂ 受容体拮抗作用とセロトニン 5-HT₂ 受容体拮抗作用を併せ持ち、他の抗精神病薬に比べ EPS の発現が少なく、他に重大な副作用のない、新しい非定型抗精神病薬の検索を行い、多数の化合物の中から新しい抗精神病作用を有するジベンゾチアゼピン系化合物としてクエチアピンを選択し開発を開始した。

クエチアピンは、ドパミン D₂ 及びセロトニン 5-HT₂ 受容体をはじめとする複数の受容体に高い親和性を示し、また、動物実験においてドパミン及びセロトニン受容体拮抗作用を示すことより、陽性及び陰性症状への臨床的有効性が示唆された。さらに、ドパミン D₂ 受容体よりもセロトニン 5-HT₂ 受容体に相対的に高い親和性を示すことより、EPS の誘発能は弱いものと考えられ、1986年より臨床試験が開始された。その結果、定型抗精神病薬とは異なる特徴及び有用性が確認され、1997年7月に英国において、9月に米国において承認された。

我が国では、1992年より錠剤による臨床試験を開始し統合失調症に対する有用性が確認され、2000年12月に25mg錠及び100mg錠の承認を取得した。また、2003年2月には、輸入承認がアストラゼネカ社から藤沢薬品工業(現 アステラス製薬)に継承された。

また、最小有効量の微調節や多剤併用療法に有用である細粒剤を藤沢薬品工業(現 アステラス製薬)が開発し、2004年2月に製造承認を取得した。さらに、高用量投与時の利便性向上のため200mg錠を開発し、2009年7月に承認を取得した。

また、平成19年8月6日薬食審査発第0806001号「我が国における医薬品の一般的名称の変更について(その1)」に基づき、一般的名称をフマル酸クエチアピンから「クエチアピルフマル酸塩」に変更した。

現在、錠剤は統合失調症治療薬として米国を含め85カ国で承認されている(2017年7月現在)。

2. 製品の治療学的特性

(1) 非臨床試験成績からの特徴

1) 受容体親和性

本薬はドパミン D₁、ドパミン D₂、セロトニン 5-HT₂ 受容体等に親和性を示し、相対的にドパミン D₂ 受容体に比してセロトニン 5-HT₂ 受容体に高い親和性を示す。他にヒスタミン H₁ 受容体、アドレナリン α₁、α₂ 受容体にも親和性を示すが、ムスカリン受容体やベンゾジアゼピン受容体に対しては、ほとんど親和性を示さない。
(「VI. 2. (2) 1) 受容体親和性」の項参照)

2) ドパミン及びセロトニン受容体拮抗作用

アポモルヒネによるリスザルの瞬目反応、マウスのよじ登り運動及び遊泳障害、並びにキパジンによるラット首振り運動を用量依存的に抑制する。

(「VI. 2. (2) 2) ドパミン受容体拮抗作用」及び「VI. 2. (2) 3) セロトニン受容体拮抗作用」の項参照)

3) 錐体外路系に対する作用

ラットにおいて、本薬 80mg/kg 投与時にハロペリドール 4mg/kg 投与時と同等のカタレプシーが認められた。

(「VI. 2. (2) 4) 錐体外路系に対する作用」の項参照)

4) 血漿中プロラクチンに対する作用

本薬をラットに単回投与すると血漿中プロラクチン濃度を一時的に上昇させるがその後急速に低下する。ラットにおいて血漿中プロラクチン濃度推移は、ハロペリドールと異なり、持続的上昇を示さない。

(「VI. 2. (2) 5) 血漿中プロラクチンに対する作用」の項参照)

I. 概要に関する項目

(2) 臨床試験成績からの特徴

<有効性>

- 1)統合失調症において定型抗精神病薬と同等の有効性を示す。
(「V. 5. (4)1)有効性検証試験」の項参照)
- 2)統合失調症の陽性及び陰性症状の両方に有効である。
(「V. 5. (6)1)⑦陽性症状を有する統合失調症患者に対する市販後臨床試験」の項参照)
- 3)他の抗精神病薬に治療抵抗性の患者に対し改善作用を示す。
(「V. 5. (5)2)国内第Ⅲ相一般臨床試験」の項参照)

<安全性>

- 1)統合失調症患者における安全性は良好で、国内臨床試験 584 例における副作用発現率は 62.5%である。
(「V. 5. (6)1)①使用実態における特別調査」の項参照)
- 2)臨床試験において、平均血漿中プロラクチン濃度は投与前に高値を示していたが投与終了時に基準値付近まで有意に低下しており、血漿中プロラクチン濃度をほとんど上昇させない。また、プロラクチン値上昇による副作用の発現が低い。
(「V. 5. (4)2)②長期投与試験(継続投与試験)」の項参照)
- 3)長期投与における副作用発現率、副作用の発現傾向は短期投与と同様であり、長期投与における安全性が良好である。
(「V. 5. (4)2)③長期投与試験(外国の試験)」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

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

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%

(2) 洋名

Seroquel 25mg Tablets
Seroquel 100mg Tablets
Seroquel 200mg Tablets
Seroquel Fine Granules 50%

(3) 名称の由来

serotonin の「セロ」及び quetiapine(一般名)の「クエ」に由来している。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

クエチアピンフマル酸塩 (JAN)

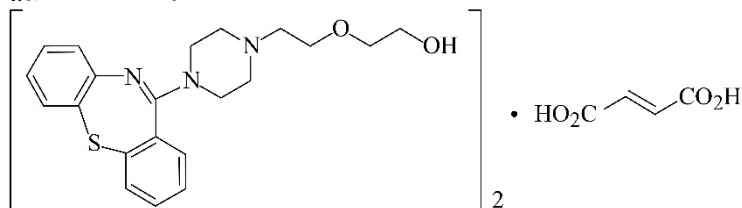
(2) 洋名 (命名法)

Quetiapine Fumarate (JAN)
quetiapine (INN)

(3) ステム (stem)

三環系化合物(向精神薬) : -apine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : (C₂₁H₂₅N₃O₂S)₂ · C₄H₄O₄
分子量 : 883.09

5. 化学名 (命名法) 又は本質

2-[2-(4-Dibenzo[*b, f*] [1,4]thiazepin-11-yl)piperazin-1-yl]ethoxy]ethanol hemifumarate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : FK949、ICI204636

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状
白色の粉末である。

(2) 溶解性

クエチアピソフマル酸塩の各種溶媒に対する溶解性(20±5°C)

溶媒名	クエチアピソフマル酸塩 1g を溶解するのに要する溶媒量(mL)	日本薬局方の溶解性の表現
メタノール	84~89	やや溶けにくい
エタノール(99.5)	320~330	溶けにくい
水	282~309	溶けにくい

(3) 吸湿性

加湿条件下(25°C、90%RH、10日間)で吸湿性を示さない。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約 174°C(分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁ : 6.8、pKa₂ : 3.3

(6) 分配係数

1-オクタノール/水系

pH	pH1	pH3	pH5	pH7	pH9	pH11
分配係数	分配せず	0.35	30.85	389.70	621.46	932.70

(7) その他の主な示性値

pH : 5.5(飽和水溶液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C、60%RH(暗所)	ポリエチレン製袋	36 箇月	規格内	
加速試験	40°C、75%RH(暗所)	ポリエチレン製袋	6 箇月	規格内	
苛酷試験	温度	60°C(暗所)	無色ガラス製バイアル(開栓)	6 箇月	規格内
	湿度	25°C、90%RH(暗所)	無色ガラス製バイアル(開栓)	6 箇月	規格内
	光	25°C、白色蛍光ランプ(5400lx)及び近紫外蛍光ランプ(4W/m ²)	無色ガラス製バイアル(閉栓)	130 万 lx・時間及び 960W・時間/m ²	規格内
		25°C、白色蛍光ランプ(5400lx)及び近紫外蛍光ランプ(4W/m ²)	ポリエチレン製袋	130 万 lx・時間及び 960W・時間/m ²	規格内

測定項目：性状、確認試験、純度試験、水分、含量

強制分解による主たる生成物

(1)熱(100°C)、28 日間：分解物を認めず。

(2)光(白色蛍光ランプ 5400lx、近紫外蛍光ランプ 4W/m²)、360 万 lx・時間、2688W・時間/m²：分解物を認めず。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「クエチアピソフマル酸塩」の確認試験法による。

定量法

日局「クエチアピソフマル酸塩」の定量法による。










IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

- セロクエル 25mg 錠 : フィルムコーティング錠
 セロクエル 100mg 錠 : フィルムコーティング錠
 セロクエル 200mg 錠 : フィルムコーティング錠
 セロクエル細粒 50% : 細粒

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	外形・大きさ・重量			色	識別コード
		表	裏	側面		
セロクエル 25mg 錠	フィルム コーティ ング錠				うすい黄みの 赤色	SEROQUEL 25
		直径	厚さ	重量		
		約 6.0mm	約 3.5mm	約 103mg		
セロクエル 100mg 錠	フィルム コーティ ング錠				うすい黄色	SEROQUEL 100
		直径	厚さ	重量		
		約 8.5mm	約 4.5mm	約 256mg		
セロクエル 200mg 錠	フィルム コーティ ング錠				白色	SEROQUEL 200
		直径	厚さ	重量		
		約 11mm	約 5.4mm	約 514mg		
セロクエル 細粒 50%	細粒	—			白色	—

(3) 識別コード

	表示部位	表示内容
セロクエル 25mg 錠	錠剤	SEROQUEL 25
セロクエル 100mg 錠	錠剤	SEROQUEL 100
セロクエル 200mg 錠	錠剤	SEROQUEL 200

(4) 製剤の物性

該当しない

(5) その他

該当しない

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」(平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号)に基づき全添加剤について記載した。添加剤は以下のとおり。

	有効成分	添加剤
セロクエル 25mg 錠	1 錠中 日局 クエチアピソフマル酸塩 28.78mg (クエチアピンとして 25mg)	結晶セルロース、乳糖水和物、リン酸水素カルシウム水和物、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄
セロクエル 100mg 錠	1 錠中 日局 クエチアピソフマル酸塩 115.13mg (クエチアピンとして 100mg)	結晶セルロース、乳糖水和物、リン酸水素カルシウム水和物、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、黄色三二酸化鉄
セロクエル 200mg 錠	1 錠中 日局 クエチアピソフマル酸塩 230.26mg (クエチアピンとして 200mg)	結晶セルロース、乳糖水和物、リン酸水素カルシウム水和物、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン
セロクエル細粒 50%	1g 中 日局 クエチアピソフマル酸塩 575.65mg (クエチアピンとして 500mg)	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、部分アルファー化デンプン、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、ラウリル硫酸ナトリウム、含水二酸化ケイ素

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

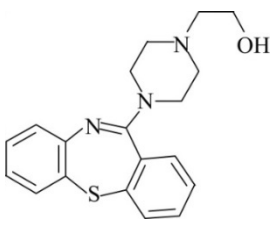
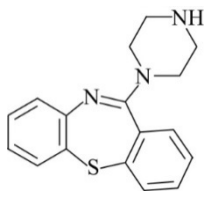
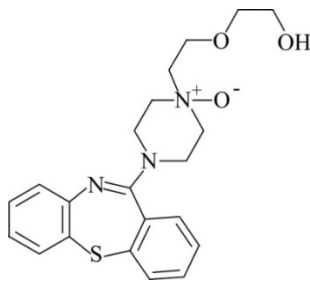
4. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 混入する可能性のある夾雑物

合成工程上、混入する可能性のある類縁物質は次のとおりである。

デスエタノール体	
ArP 体	
N-オキサイド体	

6. 製剤の各種条件下における安定性

<セロクエル 25mg 錠>

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
無包装試験	温度	60℃ (暗所)	シャーレ (開放)	6 箇月	規格内
	湿度	30℃、80%RH (暗所)	シャーレ (開放)	6 箇月	規格設定項目：規格内 参考測定項目：硬度の低下

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、溶出性、含量、硬度

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
苛酷試験	光	25℃、白色蛍光ランプ (5000~5200lx)	シャーレ (開放)	150 万 lx・hr	規格内
		25℃、近紫外蛍光ランプ (3W/m ²)	シャーレ (開放)	200W・h/m ²	規格内

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、溶出性、含量

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	PTP 包装	36 箇月	規格内
		ボトル密栓		

測定項目：性状、類縁物質、溶出性、含量

IV. 製剤に関する項目

<セロクエル 100mg 錠>

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	PTP 包装	36 箇月	規格内
		ボトル密栓		

測定項目：性状、類縁物質、溶出性、含量

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
無包装試験	温度	40℃ (暗所)	ガラス容器 (気密)	3 箇月	規格内
	湿度	25℃、75%RH (暗所)	ガラス容器 (開放)	3 箇月	規格設定項目：規格内 参考測定項目：硬度の低下
	光	25℃、1000lx	ガラス容器	50 日	規格内

測定項目：性状、溶出性、含量、硬度

<セロクエル 200mg 錠>

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	PTP 包装	36 箇月	規格内
		ボトル密栓		

測定項目：性状、類縁物質、溶出性、含量

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
無包装試験	温度	40℃ (暗所)	ガラス容器 (気密)	3 箇月	規格内
	湿度	25℃、75%RH (暗所)	ガラス容器 (開放)	3 箇月	規格設定項目：規格内 参考測定項目：硬度の低下
	光	25℃、1000lx	ガラス容器	50 日	規格内

測定項目：性状、溶出性、含量、硬度

<セロクエル細粒 50%>

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
苛酷試験	温度	50℃ (暗所)	ボトル密栓 (乾燥剤入り)	3 箇月	規格内
	湿度	30℃、82%RH (暗所)	シャーレ (開放)	3 箇月	規格内
	光	キセノンランプ 照射下*	シャーレ	40 時間	規格内

測定項目：性状、溶出性、含量

*：照度 3000lx、放射エネルギー10W/m²

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	ボトル密栓 (乾燥剤入り)	36 箇月	規格内

測定項目：性状、溶出性、含量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

<セロクエル細粒 50%>

「アステラス製薬医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) <https://amn.astellas.jp/>」をご参照いただくか、弊社医薬情報担当者までご連絡ください。

9. 溶出性

<セロクエル 25mg 錠・100mg 錠・200mg 錠>

(方法)日局 溶出試験法第2法(パドル法)により試験を行う。

条件：回転数 50rpm

試験液：水 900mL

(結果)30分間の溶出率は75%以上

<セロクエル細粒 50%>

(方法)日局 溶出試験法第2法(パドル法)により試験を行う。

条件：回転数 50rpm

試験液：水 900mL

(結果)30分間の溶出率は80%以上

<セロクエル 200mg 錠>

(方法)それぞれの条件において、セロクエル 100mg 錠(標準製剤)2錠とセロクエル 200mg 錠(試験製剤)1錠を用いて溶出挙動を調べた。

条件：回転数 50rpm または 100rpm

試験液：pH1.2、5.0、6.8、水

(結果)以下のように標準製剤と試験製剤は、いずれの試験条件においても溶出性に差を認めなかった。

回転数(rpm)	pH	含量違いガイドラインによる溶出挙動の同等性の判定
50	1.2	標準製剤及び試験製剤ともに15分以内に平均85%以上溶出し、溶出挙動は同等であった。
	5.0	標準製剤及び試験製剤ともに15分以内に平均85%以上溶出し、溶出挙動は同等であった。
	6.8	標準製剤は15~30分で平均85%以上溶出する溶出性を示し、15分、30分及び45分の溶出率より計算したf2関数の値は76で、含量違いガイドラインの基準(50以上)を満足し、溶出挙動は同等であった。
	水	標準製剤及び試験製剤ともに15分以内に平均85%以上溶出し、溶出挙動は同等であった。
100	6.8	標準製剤及び試験製剤ともに15分以内に平均85%以上溶出し、溶出挙動は同等であった。

IV. 製剤に関する項目

<セロクエル細粒 50%>

(方法)それぞれの条件において、セロクエル 25mg 錠(標準製剤)とセロクエル細粒 50%(試験製剤)を用いて溶出挙動を調べた。

条件：回転数 50rpm または 100rpm

試験液：pH1.2、5.0、6.8、水

(結果)以下のように、標準製剤と試験製剤は、いずれの試験条件においても溶出性に差を認めなかった。

回転数(rpm)	pH	含量違いガイドラインによる溶出挙動の同等性の判定
50	1.2	標準製剤及び試験製剤ともに 15 分以内に平均 85%以上溶出し、溶出挙動は同等であった。
	5.0	標準製剤及び試験製剤ともに 15 分以内に平均 85%以上溶出し、溶出挙動は同等であった。
	6.8	標準製剤は 15~30 分で平均 85%以上溶出する溶出性を示したが、15 分、30 分及び 45 分の溶出率より計算した f_2 関数の値は 49.3 で、剤形違いガイドラインの基準(45 以上)を満足し、溶出挙動は同等であった。
	水	標準製剤及び試験製剤ともに 15 分以内に平均 85%以上溶出し、溶出挙動は同等であった。
100	6.8	標準製剤及び試験製剤ともに 15 分以内に平均 85%以上溶出し、溶出挙動は同等であった。

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

該当資料なし

(2) 包装

<セロクエル 25mg 錠>

100 錠(10 錠×10)、500 錠(10 錠×50)、1,000 錠(バラ)

<セロクエル 100mg 錠>

100 錠(10 錠×10)、500 錠(10 錠×50)、1,000 錠(バラ)

<セロクエル 200mg 錠>

100 錠(10 錠×10)、500 錠(バラ)

<セロクエル細粒 50%>

100g(乾燥剤入り)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

<セロクエル 25mg 錠・100mg 錠・200mg 錠>

[PTP 包装]

PTP：表-ポリ塩化ビニル 裏-アルミニウム

ピロー：ポリプロピレン

[ボトル包装]

ボトル：ポリエチレン、キャップ：ポリプロピレン、パッキン：ポリプロピレン、詰め物：ポリエチレン

<セロクエル細粒 50%>

ボトル：ポリエチレン、キャップ：ポリプロピレン、パッキン：ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

IV. 製剤に関する項目

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

統合失調症

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはクエチアピンとして1回25mg、1日2又は3回より投与を開始し、患者の状態に応じて徐々に増量する。通常、1日投与量は150～600mgとし、2又は3回に分けて経口投与する。

なお、投与量は年齢・症状により適宜増減する。ただし、1日量として750mgを超えないこと。

(解説)

臨床上問題となる食事の影響はないと考えられた。(「VII. 1. (4)1食事の影響」の項参照)

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3)用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 肝機能障害患者には、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。[9.3、16.6.1参照]

7.2 高齢者には、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。[9.8、16.6.2参照]

(解説)

7.1 「VIII. 6. (3)肝機能障害患者」の項 解説参照

7.2 「VIII. 6. (8)高齢者」の項 解説参照

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験区分		試験の種類	対象	症例数	用法・用量 (mg/日)	投与期間
第 I 相 試験	単回投与	単盲検法	健康成人	各用量：6 例 プラセボ：8 例	1, 5, 10, 20mg プラセボ	単回
	食事影響	オープン クロス オーバー	健康成人	5 例	20mg	単回
	反復投与	単盲検法	健康成人	本薬：6 例 プラセボ：2 例	10mg プラセボ	4 日
前期第 II 相試験		オープン	統合失調症	54 例	60～750mg	8 週
後期第 II 相試験		オープン		165 例	75～750mg	8 週
第 III 相比較試験		二重盲検		本薬：101 例 ハロペリドール： 99 例	本薬：50～600mg ハロペリドール： 1.5～18mg	8 週
		二重盲検		本薬：91 例 モサプラミン： 90 例	本薬：75～600mg モサプラミン： 45～300mg	8 週
一般臨床試験		オープン		32 例	75～750mg	8 週
臨床薬理 試験	PET 試験	オープン		11 例	50～450mg	4 週
	高齢者 薬物動態	オープン		24 例	75～600mg	8 週
長期投与試験		オープン		77 例	75～750mg	12 カ月
		オープン		30 例	75～750mg	12 カ月
		オープン		25 例	75～750mg	12 カ月
		オープン		67 例	75～750mg	12 カ月
		オープン		469 例	50～800mg	52 週以上

(2) 臨床薬理試験

健康成人男子 6 例にクエチアピソフマル酸塩錠 1、5、10 及び 20mg を空腹時に単回経口投与したところ、クエチアピソの薬理作用によると考えられる眠気がみられ、投与量の増加に伴い増強する傾向を示した。その他の症状としてぼんやり感、脱力感、めまい、ふらつき等の症状、及び血圧低下がみられた¹⁾。また、健康成人男子 6 例にクエチアピソフマル酸塩錠 10mg を 1 日 1 回 4 日間、反復経口投与したところ、単回投与とほぼ同様の症状がみられたが、反復投与によりその程度が増強することはなかった¹⁾。以上の結果から、クエチアピソフマル酸塩錠の忍容性に問題はないと考えられた。

(注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはクエチアピソとして 1 回 25mg、1 日 2 又は 3 回より投与を開始し、患者の状態に応じて徐々に増量する。通常、1 日投与量は 150～600mg とし、2 又は 3 回に分けて経口投与する。なお、投与量は年齢・症状により適宜増減する。ただし、1 日量として 750mg を超えないこと。」である。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

1) 探索的試験

統合失調症患者 53 例を対象に、クエチアピンプマル酸塩錠 60mg/日の 1 日 3 回分割投与から開始し、以後は症状に応じて投与量を漸増し 8 週間投与した。ただし、増量幅は 1 週間に 150mg 以下とし、1 日最高用量は 750mg とした。初回投与量については、集積した症例で中間検討を行い、安全性に特に問題はないことより 75mg/日に変更した。

最終全般改善度における改善率(中等度改善以上)は 49.1%(26/53 例)であった。患者ごとに有効性と安全性を考慮して判定した至適用量は 75~750mg まで広く分布していたが、中等度改善以上の症例の平均では 374.0±204.3mg(軽度改善以上の症例の平均では 375.0±192.9mg)であった。有用率は 49.1%(26/53 例)で、前治療薬との有用性比較では 56.9%(29/51 例)が「前治療薬よりやや有用」又は「前治療薬より有用」であり、75~750mg/日投与の有用性が示唆された^{2,3)}。

(注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはクエチアピンとして 1 回 25mg、1 日 2 又は 3 回より投与を開始し、患者の状態に応じて徐々に増量する。通常、1 日投与量は 150~600mg とし、2 又は 3 回に分けて経口投与する。なお、投与量は年齢・症状により適宜増減する。ただし、1 日量として 750mg を超えないこと。」である。

2) 用量設定多施設オープン試験

抗精神病薬の場合、一般的に対象患者によって反応性が大きく異なることが多く、また、通常、抗精神病薬による治療は低用量から投与を開始し、有効性と安全性の見地から該当患者に適した用量まで急速に増量する方法がとられている。さらに、対象患者の多くは既に他の抗精神病薬が投与されており、これを中止してプラセボに切り替えれば急激に症状が悪化することが予想されることから、固定の用量群を設定し、プラセボを対照とした二重盲検比較試験(無作為化並行用量反応試験)を実施することは倫理的に不適切であると判断し、オープン試験(用量設定多施設オープン試験)にて検討を行った。

統合失調症患者 163 例を対象に、クエチアピンプマル酸塩錠 75mg/日を 1 日 2~3 回分割投与から開始し、以後は症状に応じて投与量を漸増し 8 週間投与した。ただし、増量幅は 1 週間に 150mg 以下とし、1 日最高用量は 750mg とした。

最終全般改善度における改善率(中等度改善以上)は 52.2%(84/161 例)であった。患者ごとに有効性と安全性を考慮して判定した至適用量は、中等度改善以上の症例の平均では 294.0±164.0mg で、全体の 96.4%で至適用量は 600mg 以下と判定されたことから、クエチアピンプマル酸塩錠の至適用量は 75~600mg の範囲であると考えられた⁴⁾。

至適用量(中等度改善以上の症例*の分布)

至適用量	150mg/日未満	150mg/日以上 300mg/日未満	300mg/日以上 450mg/日未満	450mg/日以上 600mg/日未満	600mg/日以上
例数	13.3%(11/83)	28.9%(24/83)	38.6%(32/83)	15.7%(13/83)	3.6%(3/83)

*：至適用量を判定されなかった 1 例を除く

また、1 日 2 及び 3 回投与による投与回数別の検討において、ほぼ同等の改善率及び安全率を示したことから、1 日 2~3 回投与が妥当であると考えられた。

投与回数別の最終全般改善度・概括安全度

投与方法	1 日 2 回投与	1 日 3 回投与
最終全般改善度(中等度以上)	44.8%(13/29)	53.8%(71/132)
概括安全度(問題なし+やや問題あり)	89.7%(26/29)	94.8%(127/134)

ハロペリドールとの臨床力価比較⁴⁾

本試験において、ハロペリドール錠単剤投与からクエチアピンプマル酸塩錠への切り替え症例は 24 例で、そのうち臨床力価が判定された症例は 18 例であった。これらの症例から得られた臨床力価比(幾何平均)は、クエチアピン：ハロペリドール=1：36.2 であった。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（ハロペリドール）⁵⁾

統合失調症患者 197 例を対象に 1 日 2 回(朝食後及び夕食後)分割投与でクエチアピンの有効性及び安全性についてハロペリドールを対照に多施設二重盲検比較試験を行った。初回投与量は、クエチアピンプマル酸塩錠 50mg/日、ハロペリドール錠 1.5mg/日とし、1 週間以内にそれぞれ 150mg/日、4.5mg/日以上に増量して、以後、適宜増減しながら 8 週間投与した。1 日最高用量はクエチアピンプマル酸塩錠 600mg/日、ハロペリドール錠 18mg/日とした。

本試験の結果からクエチアピンプマル酸塩錠の有効性が認められた。本試験におけるクエチアピン群の最終全般改善度における改善率(中等度改善以上)は 38.1%(37/97 例)、ハロペリドール群は 25.8%(24/93 例)であり、同等性(非劣性)が検証された。

安全性について、副作用の発現率はクエチアピン群 67.0%(67/100 例)、ハロペリドール群 82.5%(80/97 例)であり、クエチアピン群で有意に低かった($p=0.014$)。クエチアピン群における主な副作用は、不眠症 21 例(21.0%)、傾眠 19 例(19.0%)、倦怠感 15 例(15.0%)、神経過敏症 14 例(14.0%)、振戦 12 例(12.0%)、不安 10 例(10.0%)、無力症 10 例(10.0%)であった。

② 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（モサプラミン）⁶⁾

統合失調症患者 181 例を対象に 1 日 3 回(毎食後)分割投与でクエチアピンの有効性及び安全性についてモサプラミンを対照に多施設二重盲検比較試験を行った。初回投与量は、クエチアピンプマル酸塩錠 75mg/日、モサプラミン塩酸塩錠 45mg/日とし、1 週間以内にそれぞれ 150mg/日、90mg/日以上に増量して、以後、適宜増減しながら 8 週間投与した。1 日最高用量はクエチアピンプマル酸塩錠 600mg/日、モサプラミン塩酸塩錠 300mg/日とした。

本試験の結果からクエチアピンプマル酸塩錠の有用性が認められた。本試験におけるクエチアピン群の最終全般改善度における改善率(中等度改善以上)は 37.2%(32/86 例)、モサプラミン群は 28.8%(23/80 例)であり、同等性(非劣性)が検証された。

安全性について、副作用の発現率はクエチアピン群 61.1%(55/90 例)、モサプラミン群 81.1%(73/90 例)であり、クエチアピン群で有意に低かった($p=0.004$)。クエチアピン群における主な副作用は、神経過敏症 22 例(24.4%)、不眠症 19 例(21.1%)、不安 17 例(18.9%)、めまい 11 例(12.2%)、振戦 10 例(11.1%)、倦怠感 10 例(11.1%)、無力症 10 例(11.1%)、アカシジア 9 例(10.0%)であった。

2) 安全性試験

① 長期投与試験⁷⁾

統合失調症患者 122 例(3 試験合計)を対象に、クエチアピンプマル酸塩錠 75~750mg/日の安全性及び有効性について検討した。初回投与量は 75mg/日(1 日 2~3 回分割投与)とし、1 週間以内に 150mg/日以上に増量(以後、適宜増減、1 日最高用量 750mg)した。投与期間は 24 週間(6 ヶ月)以上の投与例が 85 例、52 週間(12 ヶ月)の投与例が 45 例であった。全般改善度における改善率(中等度改善以上)は投与 24 週時、投与 52 週時でそれぞれ 49.4%、54.8%であり、投与終了時の最終全般改善度における改善率は 34.2%であった。長期投与による副作用発現頻度の増加はみられなかった。

V. 治療に関する項目

② 長期投与試験（継続投与試験）⁸⁾

用量設定多施設オープン試験後、クエチアピンプマル酸塩錠を継続投与した統合失調症患者 77 例を対象に、クエチアピンプマル酸塩錠 75～750mg/日の安全性及び有効性について検討した。投与期間は 6 ヶ月以上の投与例が 65 例、12 ヶ月の投与例が 40 例であった。全般改善度における改善率(中等度改善以上)は投与 24 週時、投与 52 週時でそれぞれ 73.8%、82.5%であり、投与終了時の最終全般改善度における改善率は 67.5%であった。投与期間に伴い副作用発現率が増加する副作用は特にみられなかった。全期間における錐体外路症状発現例は 16 例であり、これらのうち長期投与移行後に発現したものは 4 例であった。プロラクチン値は投与前 29.2±40.2ng/mL から長期投与終了時 11.3±20.4ng/mL に有意に低下した。

③ 長期投与試験（外国の試験）⁹⁾

統合失調症患者 469 例を対象に、クエチアピンプマル酸塩錠の長期投与時の安全性について検討した。この試験における平均投与期間は 225.8 日(1～1042 日間)、1 日平均最高投与量は 570.7mg(50～1100mg)であった。有害事象は 47.8%(224/469 例)、副作用は 31.8%(149/469 例)に認められ、先に行われた外国の 6 週間投与試験と同程度であった。クエチアピンプマル酸塩錠の 1 年以上の長期投与における忍容性に特に問題はなく、短期投与と比較して長期投与で有害事象の増加、種類の変化、臨床検査値に対する影響は認めなかった。

(注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはクエチアピンとして 1 回 25mg、1 日 2 又は 3 回より投与を開始し、患者の状態に応じて徐々に増量する。通常、1 日投与量は 150～600mg とし、2 又は 3 回に分けて経口投与する。なお、投与量は年齢・症状により適宜増減する。ただし、1 日量として 750mg を超えないこと。」である。

(5) 患者・病態別試験

1) 高齢者での試験¹⁰⁾

統合失調症の高齢患者群(65～74 歳：12 例)と非高齢患者群(20～39 歳：12 例)を対象に、初回投与量はクエチアピンプマル酸塩錠 75mg/日(1 日 2 回分割投与)とし、投与 2、3 日目は 100mg/日、4～7 日目は 200mg/日を投与し、8 日目以降は適宜増減して 8 週間投与した。1 日最高用量は 600mg とした。最終全般改善度における改善率(中等度改善以上)は高齢者が 18.2%(2/11 例)、非高齢者が 27.3%(3/11 例)であり、副作用発現率はそれぞれ 58.3%(7/12 例)、66.7%(8/12 例)であった。

2) 国内第Ⅲ相一般臨床試験¹¹⁾

薬物治療に反応不良*で、少なくとも過去 5 年間に寛解を示さず精神症状が持続している統合失調症患者 32 例を対象に、有効性と安全性の検討を目的とした多施設オープン試験を実施した。初回投与量はクエチアピンプマル酸塩錠 75mg/日(1 日 2～3 回分割投与)とし、1 週間以内に 150mg/日以上に増量して、以後は適宜増減しながら 8 週間投与した。1 日最高用量は 750mg とした。最終全般改善度における改善率(中等度改善以上)は 40.9%(9/22 例)であり、クエチアピンプマル酸塩錠は薬物治療に反応不良の統合失調症患者に有効であることが示唆された。安全性について、副作用の発現率は 46.9%(15/32 例)であった。主な副作用は、不眠症 8 例(25.0%)、神経過敏症 7 例(21.9%)、不安 5 例(15.6%)、振戦 3 例(9.4%)であった。

*：過去 5 年間にハロペリドール換算 1 日 21mg 以上(クロルプロマジン換算 1 日 700mg 以上)で 8 週間以上の薬物療法を 3 回以上(使用された薬剤の種類は 3 種類以上で、かつ、少なくとも 2 剤は異なる chemical class に属する)行っても反応を示さなかったもの。

(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

市販後調査では特別調査として、①使用実態における調査、②血糖値に関する追跡調査、③高齢者に対する調査、④肝機能障害を有する患者に対する調査、⑤切り替えに関する調査及び⑥外来維持に関する調査が実施され、市販後臨床試験として、⑦陽性症状に関する検討試験が実施された。なお、使用成績調査は実施されていない。

V. 治療に関する項目

① 使用実態における特別調査¹²⁾

クエチアピンプマル酸塩錠・細粒の安全性及び有効性の確認を目的として、調査を実施した。安全性解析対象症例 1,158 例の副作用発現症例率(以下「副作用発現率」という。)は 26.7%(309/1,158 例)であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 62.5%(365/584 例)と比較して高くなる傾向は認められなかった。

有効性解析対象症例 1,089 例における全般改善度の改善率は 61.5%(670/1,089 例、無効率は 38.5%)であり、精神症状改善度の各症状改善度の改善率は 39.2%(381/973 例、思考障害)～50.0%(426/852 例、不安抑うつ)であった。承認時までの臨床試験における全般改善度の評価は 7 段階で行われており、評価基準や患者背景等が異なることから直接比較することは困難であるが、本調査の無効率 38.5%(419/1,089 例)と、承認時まで二つの第Ⅲ相臨床試験における無効率 41.2%(40/97 例)及び 38.4%(33/86 例)との間に有意差は認められなかった。

② 血糖値に関する追跡調査¹³⁾

使用実態における特別調査に登録された患者を対象に血糖値に関する追跡調査を実施し、血糖値に及ぼす影響を検討した。安全性解析対象症例 1,158 例のうち、血糖値のデータが得られた 492 例を詳細解析対象症例として解析したところ、担当医判定にもとづく高血糖の副作用発現率は、糖尿病非合併例で 2.1%、合併例で 18.0%であった。糖尿病危険因子の有無別の高血糖の副作用発現率は、「危険因子なし」が 2.6%、「危険因子あり」が 16.0%であった。本調査により、クエチアピンプマル酸塩錠投与による血糖値への影響は、糖尿病非合併例やその危険因子を有しない患者より、糖尿病合併例やその危険因子を有する患者において大きいことが示された。

③ 高齢者に対する調査¹²⁾

クエチアピンプマル酸塩錠の高齢者への使用例における安全性・有効性の確認を目的として、調査を実施した。安全性解析対象症例 114 例中 17 例(14.9%)に 26 件の副作用が認められ、承認時までの臨床試験における高齢者での副作用発現率 52.4%と比較して高くはなかった。

有効性解析対象症例 100 例における全般改善度の改善率ならびに精神症状改善度の各症状ごと(思考障害、引きこもりと減退、不安抑うつ、敵意と猜疑心、活動性亢進)の改善率はそれぞれ 43.0%(43/100 例)並びに 25.0%(23/92 例、思考障害)～37.3%(28/75 例、敵意と猜疑心)であり、他の特別調査と比較して低かった。これは本調査の 1 日平均投与量が 142.5±117.6mg/日と、本剤の通常用量 150～600mg/日より少なかったこと、高齢者は一般に薬剤に対する反応性が乏しい患者が多いことなどの影響が考えられた。

④ 肝機能障害を有する患者に対する調査¹²⁾

クエチアピンプマル酸塩錠の肝機能障害患者への使用例における安全性・有効性の確認を目的として、調査を実施した。

安全性解析対象症例 107 例中 21 例(19.6%)に 31 件の副作用が認められ、承認時までの臨床試験 584 例中肝疾患合併例としていた 26 例での副作用発現率 61.5%(16/26 例)と比較して高くなる傾向は認められなかった。

有効性解析対象症例 106 例における全般改善度の改善率は 65.1%(69/106 例)であり、精神症状改善度の各症状ごと(思考障害、引きこもりと減退、不安抑うつ、敵意と猜疑心、活動性亢進)の改善率は 44.8%(39/87 例、引きこもりと減退)～58.3%(49/84 例、敵意と猜疑心)であった。

⑤ 切り替えに関する調査¹²⁾

他の抗精神病薬による治療で安全性に問題があり、かつ効果が不十分な症例における本剤への切り替え時の有効性及び安全性について確認することを目的に、試験を実施した。安全性解析対象症例 35 例中 14 例(40.0%)に 25 件の副作用が認められ、主な副作用は傾眠 3 件、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、体重増加及び血中アルカリホスファターゼ増加各 2 件であり、他の副作用はすべて 1 件ずつであった。

有効性は担当医師により簡易精神症状評価尺度(Brief Psychiatric Rating Scale、以下、BPRS)及び全般改善度が 7 段階にて評価された。有効性解析対象症例 34 例のうち、BPRS が投与開始時、投与 4 ヶ月後及び 6 ヶ月後のすべての時点で評価された 19 例の BPRS スコアの推移が検討されたところ、BPRS 総点と、「思考障害」を除くすべてのクラスターは投与 4 ヶ月後及び 6 ヶ月後ともに投与開始時と比較して有意に改善した(投与 6 ヶ月後の BPRS クラスター「思考障害」は投与開始時と比較して有意に改善した。)。また、全般改善度が「中等度改善」以上の割合(改善率)は、投与 4 ヶ月後及び 6 ヶ月後で、それぞれ 32.1%(9/28 例)及び 40.9%(9/22 例)であった。

V. 治療に関する項目

⑥ 統合失調症長期維持治療に関する特別調査¹⁴⁾

統合失調症患者 106 例を対象に、クエチアピンプマル酸塩錠による 1 年間の外来治療維持率を検討した。1 年間で 55 例が脱落し、そのうち 39 例が症状悪化、効果不十分及び有害事象を理由としていた。Kaplan-Meier 生存曲線より外来治療維持率は 60%と算出された。

BPRS、Drug-Induced Extrapyrimal Symptoms Scale、Abnormal Involuntary Movement Scale、Trail Making Test のスコアは 1 年を通して改善し、クエチアピンプマル酸塩錠が再発防止ばかりでなく精神症状、錐体外路症状、認知機能の改善も期待できることが示された。

⑦ 陽性症状を有する統合失調症患者に対する市販後臨床試験¹⁵⁾

「Positive and Negative Syndrome Scale(PANSS)の陽性尺度スコア項目で 4 点以上の項目が 3 つ以上」の統合失調症患者 73 例を対象として、クエチアピンプマル酸塩錠の有効性と安全性を検討した。初回投与量は 1 回 25mg、1 日 2 回又は 3 回とし、投与開始 1 週間以内に 1 日投与量として 150mg 以上に増量した。投与量は症状に応じて適宜増減し、最高用量は 750mg までとした。

最長 12 週間の投与により、PANSS 陽性尺度スコアは平均 25.7 から 19.7 に有意に減少し、クエチアピンプマル酸塩錠は陽性症状に対しても有効であることが示された。12 週目における投与量は、平均 1 日 424mg であった。

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

モサプラミン塩酸塩、リスペリドン、ハロペリドール、ブロムペリドール、クロルプロマジン塩酸塩
 注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、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

本薬の薬理学的特徴はドパミン D₂ 受容体に比してセロトニン 5-HT_{2A} 受容体に対する親和性が高いこと、及び種々の受容体に対して親和性があることであり、これらが臨床における作用に寄与しているものと考えられている¹⁶⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 受容体親和性

① 脳内受容体結合能 (*in vitro*)^{16,17)}

ラット脳組織を用いた *in vitro* 試験で、ドパミン D₁ 及び D₂ 受容体、セロトニン 5-HT_{1A} 及び 5-HT₂ 受容体、ヒスタミン H₁ 受容体、アドレナリン α₁ 及び α₂ 受容体に対して親和性を示したが、ムスカリン受容体及びベンゾジアゼピン受容体に対してはほとんど親和性を示さなかった。また、ドパミン D₂ 受容体に比して、セロトニン 5-HT₂ 受容体に対する親和性は高かった。

クエチアピンの脳内各種受容体結合能 (1 実験の値又は 3-4 実験の平均値)¹⁶⁾

受容体	リガンド	クエチアピン (IC ₅₀ , nM)
ドパミン D ₂	[³ H] スピペロン	329
ドパミン D ₁	[³ H] SCH23390	1268
セロトニン 5-HT ₂	[³ H] ケタンセリン	148
セロトニン 5-HT _{1A}	[³ H] 8-OH DPAT	717
アドレナリン α ₁	[³ H] プラゾシン	94
アドレナリン α ₂	[³ H] ラウオルシン	271
ムスカリン	[³ H] QNB	>10,000
ベンゾジアゼピン	[³ H] フルニトラゼパム	>5,000

クエチアピンの脳内各種受容体結合能 (n=2)¹⁷⁾

受容体	リガンド	クエチアピン (IC ₅₀ , nM)
ヒスタミン H ₁	[³ H] ピリラミン	30

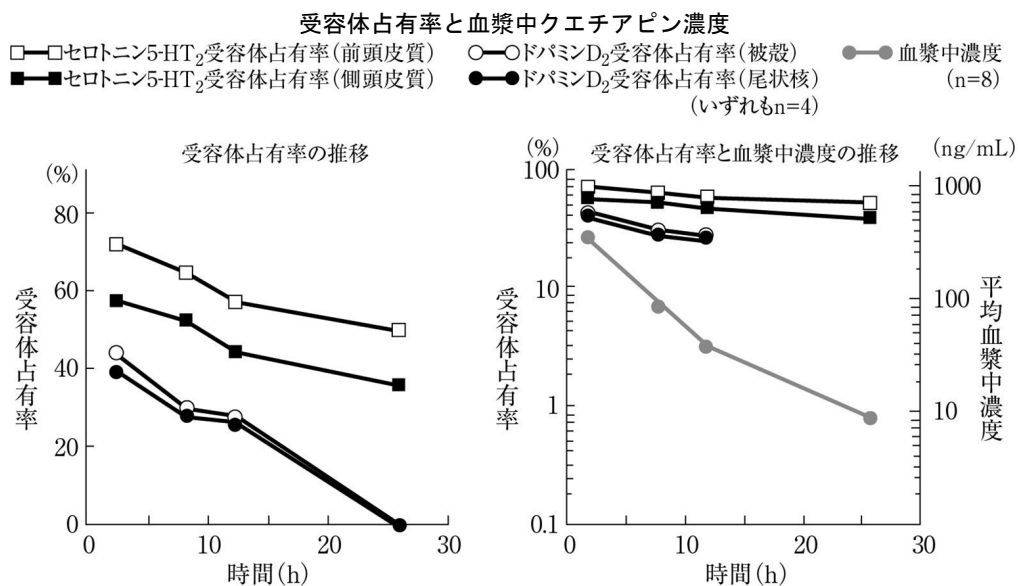
② ドパミン D₂ 受容体、セロトニン 5-HT₂ 受容体占有率 (ヒト、外国試験)¹⁸⁾

統合失調症患者にクエチアピンを投与した場合の脳内ドパミン D₂ 受容体及びセロトニン 5-HT₂ 受容体の占有率をポジトロン放出型断層撮影(Positron Emission Tomography : PET)により検討した。

慢性又は亜慢性統合失調症患者にクエチアピルフマル酸塩錠を投与(7 日間で 450mg/日まで漸増、以後 450mg/日を継続投与)し、投与 29 日目にクエチアピルフマル酸塩錠 150mg を投与後、ドパミン D₂ 受容体リガンド([¹¹C]-raclopride : [¹¹C]-RAC)又はセロトニン 5-HT₂ 受容体リガンド([¹¹C]-N-methyl-spiperone : [¹¹C]-NMS)を投与し、PET スキャンを実施して脳内ドパミン D₂ 受容体及びセロトニン 5-HT₂ 受容体の占有率を求めた。

線条体(被殻、尾状核)における [¹¹C]-RAC 結合、及び前頭皮質と側頭皮質における [¹¹C]-NMS 結合は時間の経過とともに増加し、クエチアピンのドパミン D₂ 受容体占有率及びセロトニン 5-HT₂ 受容体占有率は減少した。また、クエチアピルフマル酸塩錠投与 12 時間後においてもクエチアピンは両受容体を占有していることが認められた。

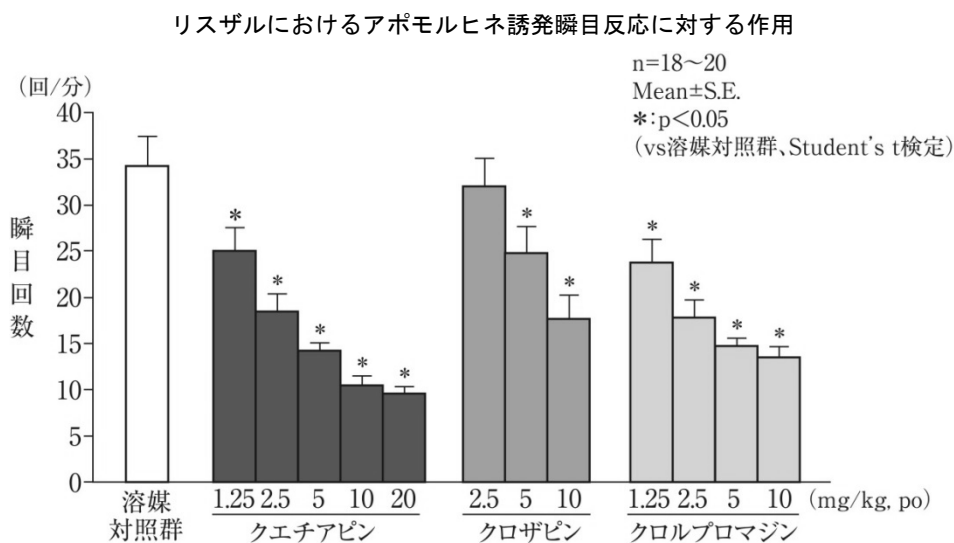
VI. 薬効薬理に関する項目



2) ドパミン受容体拮抗作用

① リスザルのアポモルヒネ誘発瞬目反応に対する作用^{16,19)}

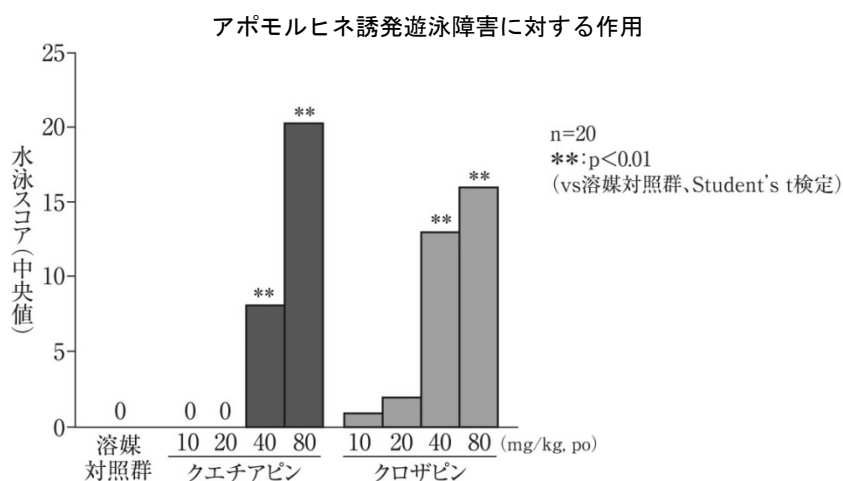
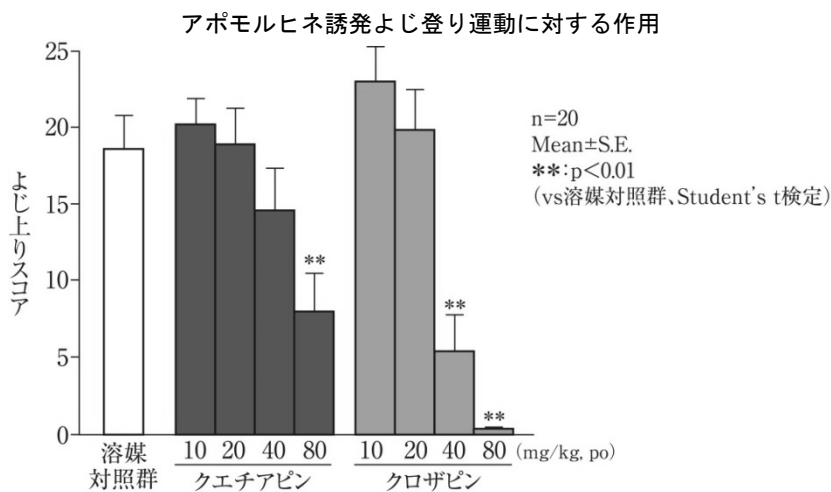
クエチアピンはドパミン作動薬のアポモルヒネにより誘発したリスザルの瞬目反応を、1.25mg/kg 以上で溶媒対照群に比し用量依存的に有意に抑制した。また、クエチアピンの抑制効果はクロルプロマジンとほぼ同等で、クロザピンの約 3.7 倍であった。



② マウスのアポモルヒネ誘発よじ登り運動及び遊泳障害に対する作用¹⁶⁾

クエチアピンは、ドパミン作動薬のアポモルヒネにより誘発したマウスのよじ登り運動及び遊泳障害を、それぞれ 80mg/kg 以上、40mg/kg 以上で溶媒対照群に比し用量依存的に有意に抑制した。

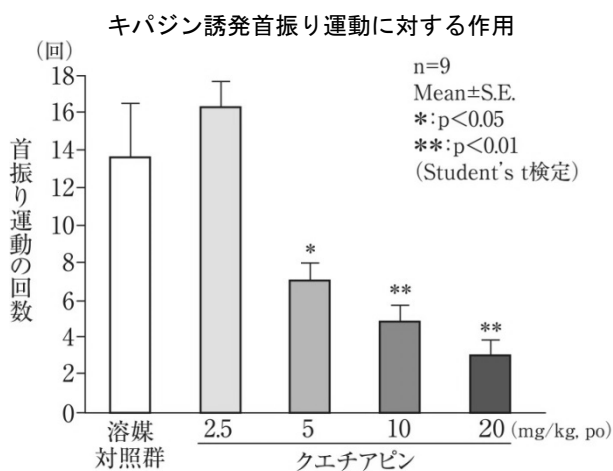
VI. 薬効薬理に関する項目



3) セロトニン受容体拮抗作用 (ラット)

ラットのキパジン誘発首振り運動に対する作用²⁰⁾

クエチアピンは、セロトニン作動薬のキパジンで誘発したラットの首振り運動を、5mg/kg 以上で溶媒対照群に比し用量依存的に有意に抑制し、ED₅₀ 値は 5mg/kg であった。



VI. 薬効薬理に関する項目

4) 錐体外路系に対する作用

① サル（オマキザル）におけるジストニア惹起作用

i) ハロペリドール感作オマキザルにおける作用¹⁶⁾

ハロペリドールを投与しジストニアを発現させた感作オマキザルに、休薬後クエチアピンを投与しジストニア惹起作用について検討した。

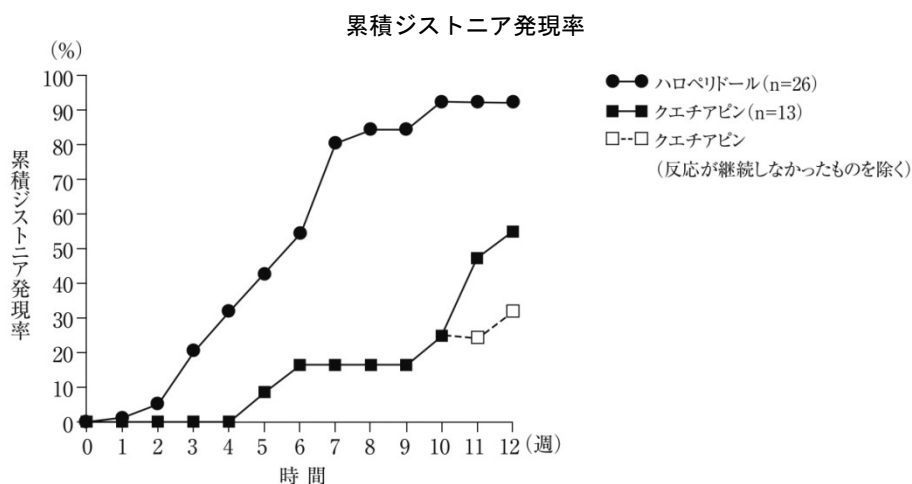
クエチアピン投与群では、20mg/kgの経口投与で13頭中2頭にジストニアが惹起したが、40mg/kgでは発現しなかった。一方、ハロペリドール投与群ではジストニアの発現率が高かった。クロザピン投与群ではいずれの用量においてもジストニアはみられなかった。

ハロペリドール感作オマキザルにおけるジストニア惹起作用

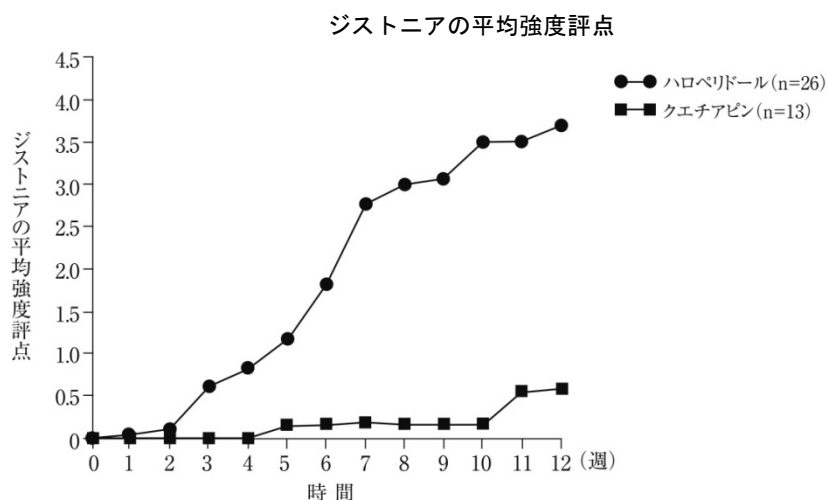
薬剤	用量(mg/kg, po)	ジストニア発症数/被験頭数
クエチアピン	2.5	0/13
	5	1/13
	10	1/13
	20	2/13
	40	0/5
クロザピン	10	0/1
	20	0/13
	40	0/11
	60	0/5
ハロペリドール	0.125	3/12
	0.25	6/6
	0.5	2/2
	1	13/13

ii) ハロペリドール未感作オマキザルにおける作用^{16, 21)}

ハロペリドール未感作オマキザルにクエチアピンを反復投与した際のジストニア惹起作用について検討した。12週投与後、クエチアピン投与群では53.8%(7/13頭)(ジストニア発現後、持続しなかったものを除外した場合30.8%、4/13頭)にジストニアが認められ、ハロペリドール投与群では92.3%(24/26頭)にジストニアが認められた。また、クエチアピン投与群で中等度以上の反応がみられたのは投与期間中1/13頭であったが、ハロペリドール投与群のうちジストニアが認められた24頭において、中等度の反応がみられたのは3頭、残る21頭では中等度～強度、あるいは強度の反応がみられた。

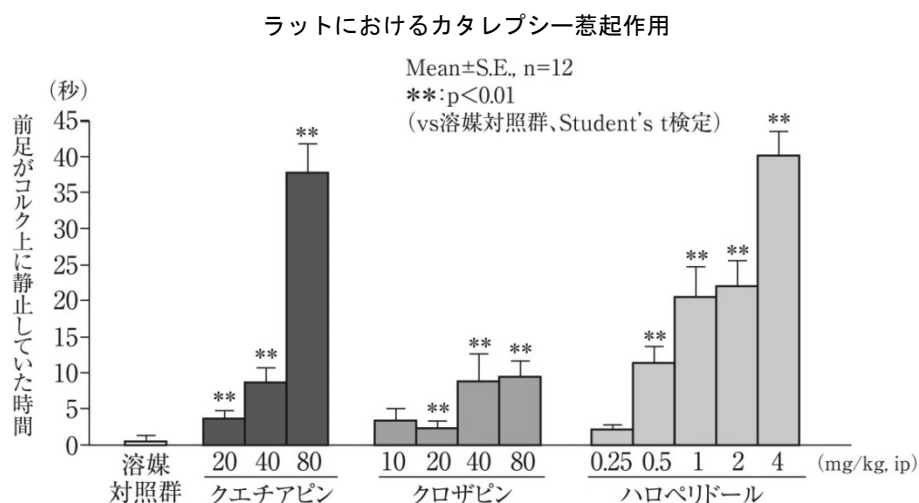


VI. 薬効薬理に関する項目



② ラットにおけるカタレプシー惹起作用^{16, 22)}

ラットにクエチアピンを投与した際のカタレプシー惹起作用について検討した。クエチアピンは、20mg/kg 以上で溶媒対照群に比し有意なカタレプシー惹起作用を示し、80mg/kg 投与時にハロペリドール 4mg/kg 投与時と同等のカタレプシーが認められた。



③ 電気生理学的試験 (ラット)¹⁶⁾

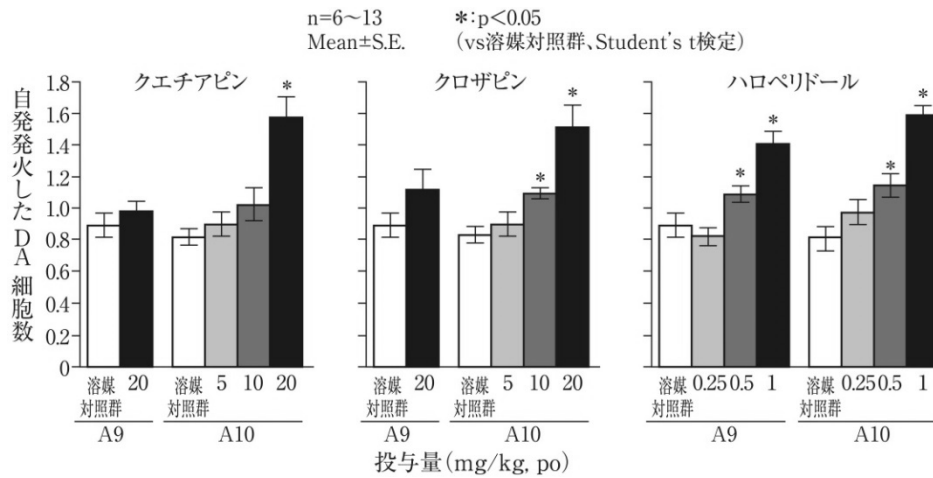
ラットでの電気生理学的試験では辺縁系(A10)に対し選択的な作用を示し、錐体外路症状との関連が深いとされる黒質線条体系(A9)に対しては作用を示さなかった。

i) 単回投与^{16, 23)}

クエチアピンは、A10 において 20mg/kg で、クロザピンは 10mg/kg 及び 20mg/kg で、自発発火している DA 神経細胞数(発火細胞数)を溶媒対照群に比し有意に増加させたが、A9 においては 20mg/kg でも発火細胞数を増加させなかった。一方、ハロペリドールは A10 において 0.5mg/kg で発火細胞数を溶媒対照群に比し有意に増加させ、同用量で A9 の発火細胞数も有意に増加させた。

VI. 薬効薬理に関する項目

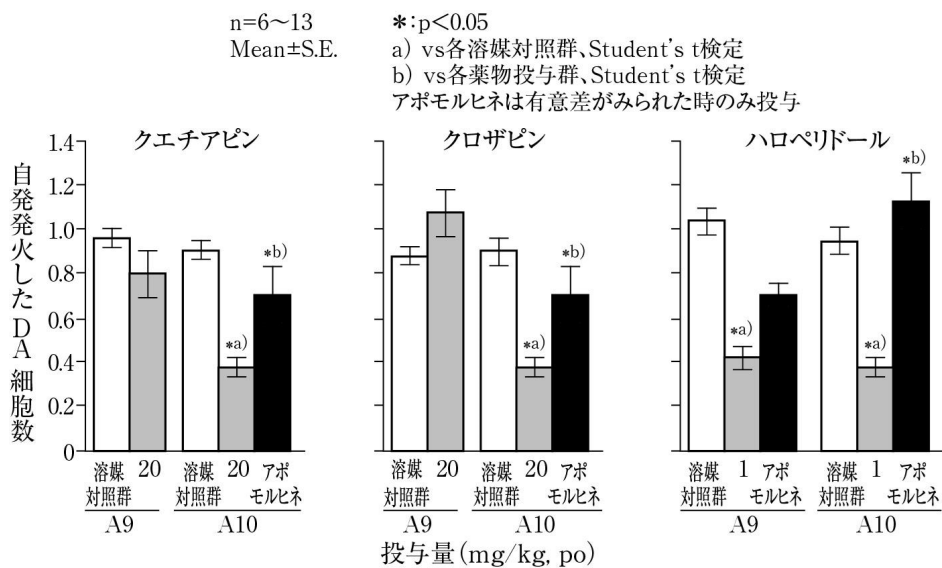
A9 及び A10 における発火細胞数(単回投与時)



ii) 反復投与²³⁾

ケチアピン及びクロザピンは、A10 において 20mg/kg で DA 神経細胞の発火細胞数を溶媒対照群に比し有意に減少させ、低用量のアポモルヒネ投与により有意に回復したが、A9 では有意な変化は認められなかった。一方、ハロペリドールは A9 及び A10 のいずれにおいても発火細胞数を溶媒対照群に比し有意に減少させ、低用量のアポモルヒネ投与により回復した。

A9 及び A10 における発火細胞数(反復投与時)



④ ヒトでの作用^{24~26)}

統合失調症患者を対象とした海外のプラセボ対照二重盲検比較試験において、錐体外路障害の発現頻度には、プラセボ投与群との間に有意な差を認めなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

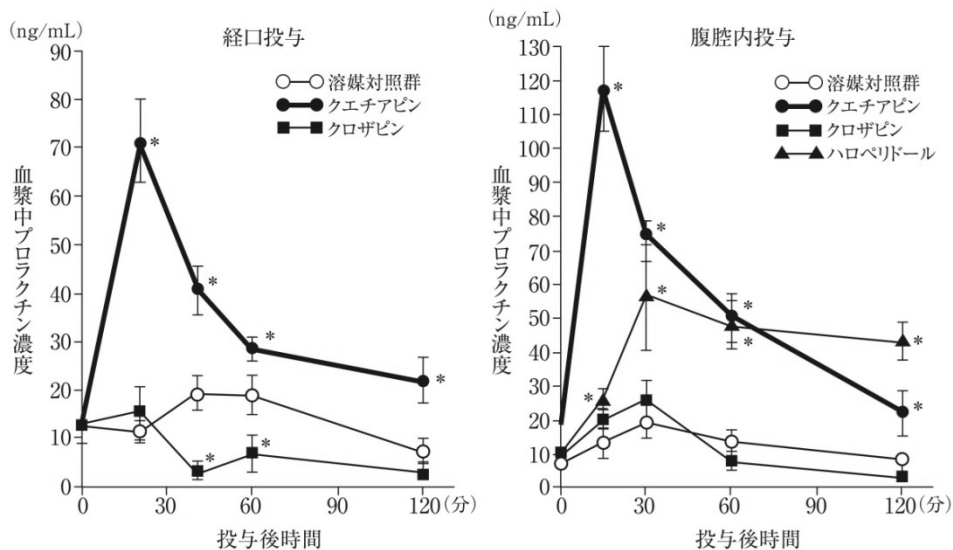
5) 血漿中プロラクチンに対する作用

① ラット¹⁶⁾

ラットにクエチアピン 20mg/kg を経口及び腹腔内投与し、血漿中プロラクチン濃度を溶媒対照群と比較検討した。クエチアピンは投与後 15 分に血漿中プロラクチン濃度のピークがみられ、120 分後まで溶媒対照群に比し高く推移したが、ハロペリドールのような持続的な上昇を示さなかった。

血漿中プロラクチンに対する作用

n=6~8 *: $p<0.05$
Mean±S.E. (vs溶媒対照群、Student's t検定)



② ヒトでの作用^{24~26)}

統合失調症患者を対象とした海外のプラセボ対照二重盲検比較試験において、プロラクチン濃度には、プラセボ投与群との間に有意な差を認めなかった。

(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

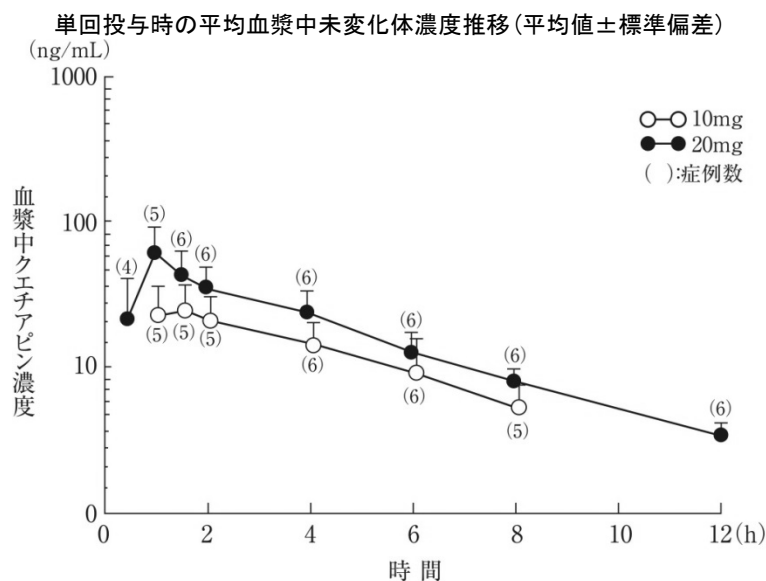
(1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与¹⁾

① 錠剤

健康成人男子 6 例にクエチアピン 10mg 及び 20mg を空腹時に単回経口投与したところ、クエチアピンの吸収は速やかであり、投与後 1.25～1.40 時間に最高血漿中濃度(Cmax)が認められた。その後、一相性の消失を示し、半減期(t_{1/2})は 3.24～3.45 時間であった。



単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-∞} (ng · h/mL)	t _{1/2} (h)
10	5 ^{a)}	28.0 ± 15.3	1.40 ± 0.418	141 ± 68.0	3.45 ± 0.732
20	6	65.7 ± 32.0	1.25 ± 0.524	234 ± 47.6	3.24 ± 0.407

a) 検出限界の時点が多く、薬物動態パラメータを算出できなかった 1 例を除いた。

(平均値±標準偏差)

(注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはクエチアピンとして 1 回 25mg、1 日 2 又は 3 回より投与を開始し、患者の状態に応じて徐々に増量する。通常、1 日投与量は 150～600mg とし、2 又は 3 回に分けて経口投与する。なお、投与量は年齢・症状により適宜増減する。ただし、1 日量として 750mg を超えないこと。」である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

② 細粒（錠剤との生物学的同等性試験）²⁷⁾

健康成人男子 38 例にクエチアピン 25mg(細粒及び錠剤)を空腹時に単回経口投与し、2 剤 2 期クロスオーバー法にて生物学的同等性を検討した。

両製剤を投与後の平均血漿中濃度推移は以下のとおりであり、細粒の方が錠剤より投与直後にやや高い濃度推移を示したが、その後はほぼ同様のパターンを示し、両製剤とも投与後 1 時間以内に最高濃度に到達したのち、一相性の消失を示した。

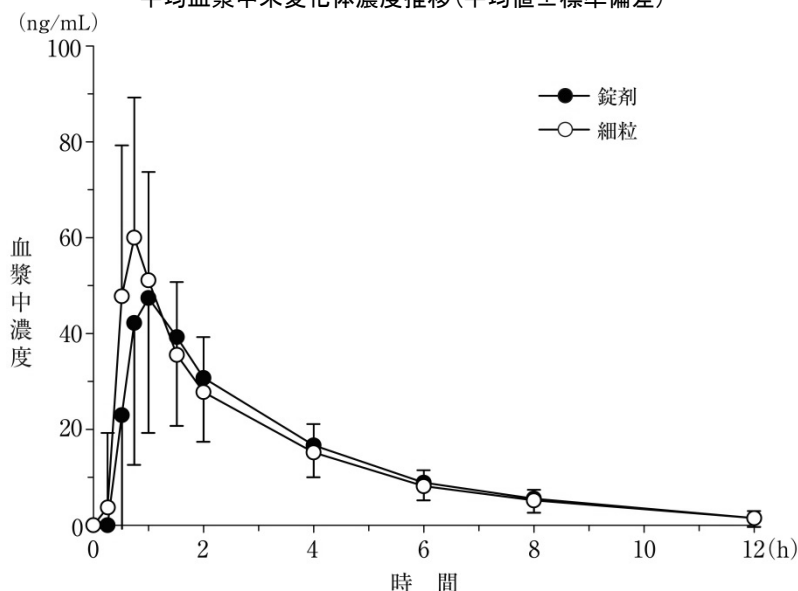
両製剤の Cmax 及び AUC_{0-24h} の平均値の差は生物学的同等性判定の基準を満たしており、両製剤は生物学的に同等であることが確認された。

生物学的同等性試験における細粒及び錠剤の薬物動態パラメータ

	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
細粒	38	65.29±31.43	0.72±0.19	172.0±77.1	2.88±0.59
錠剤	38	60.64±26.84	0.99±0.35	170.1±75.6	2.80±0.53

(平均値±標準偏差)

生物学的同等性試験における細粒及び錠剤の
平均血漿中未変化体濃度推移(平均値±標準偏差)



2) 反復投与

① 蓄積性

健康成人男子 6 例にクエチアピン 10mg(錠剤)を 1 日 1 回 4 日間経口投与したところ、Cmax の値は反復投与により増加したが、投与後 2 時間以降の血漿中クエチアピン濃度には、反復による変化は認められなかった。このことから反復投与中の血漿中クエチアピン濃度に明らかな蓄積はみられないと考えられた¹⁾。

(注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはクエチアピンとして 1 回 25mg、1 日 2 又は 3 回より投与を開始し、患者の状態に応じて徐々に増量する。通常、1 日投与量は 150~600mg とし、2 又は 3 回に分けて経口投与する。なお、投与量は年齢・症状により適宜増減する。ただし、1 日量として 750mg を超えないこと。」である。

(外国人データ)²⁸⁾

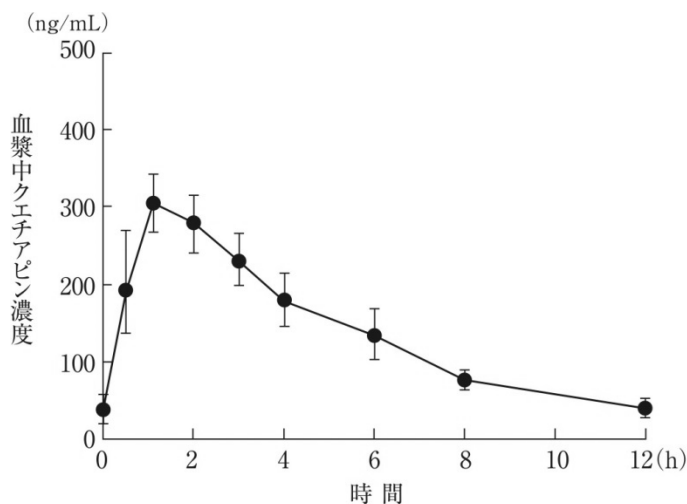
外国人統合失調症患者(男性 12 例、女性 13 例)にクエチアピンを 1 回 25mg から開始し、1 日 3 回反復経口投与しながら 1 回 250mg まで漸増した。漸増中 1 回 75、150 及び 250mg の用量において、9 回反復投与し血漿中クエチアピン濃度を検討したところ、5 回目と 8 回目の血漿中クエチアピン濃度(投与 8 時間後値 : Cmin)には有意差が認められず、定常状態に到達していると考えられた(錠剤投与時のデータ)。

VII. 薬物動態に関する項目

② 薬物動態（国内データ）¹⁰⁾

統合失調症患者 12 例(20～39 歳、平均 31 歳)に、クエチアピンを 1 回 25～100mg の範囲で漸増して 1 日 2 回反復経口投与した。1 回 100mg の用量において 7 回反復投与後の血漿中クエチアピン濃度を測定したところ、Cmax は 2.6 時間後に認められ、 $t_{1/2}$ は 3.5 時間であった(錠剤投与時のデータ)。

反復投与時の平均血漿中未変化体濃度推移(平均値±標準誤差)



反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-12h} (μg · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
100	12	397±57	2.6±0.7	1.69±0.19	3.5±0.2	67.1±7.1

(平均値±標準誤差)

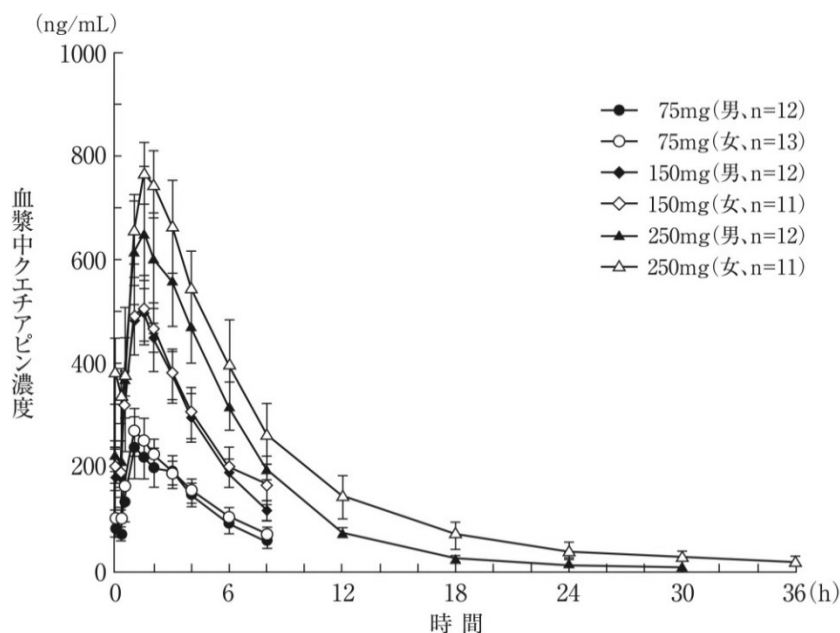
③ 線形性（外国人データ）²⁸⁾

外国人統合失調症患者にクエチアピンを 1 回 25mg から開始し、1 日 3 回反復経口投与しながら 1 回 250mg まで漸増した。漸増中 1 回 75、150 及び 250mg の用量において、9 回反復投与し血漿中クエチアピン濃度を検討したところ、Tmax 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 1.0～1.5 時間及び 2.7～6.6 時間であった。血漿中クエチアピン濃度は用量に比例して増加し、75～750mg/日の用量において線形性が認められた。またクエチアピンの薬物動態に性差は認められなかった(錠剤投与時のデータ)。

用量・投与方法	25mg(3 回)、50mg(4 回)、75mg(9 回)、100mg(3 回)、150mg(9 回)、200mg(9 回)、250mg(9 回)の順に増量
---------	--

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1日3回反復投与時の平均血漿中未変化体濃度推移(平均値±標準誤差)



1日3回反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/回)	性	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax ^{a)} (h)	AUC _{0-8h} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
75	男	12	277±54	1.0(0.5-3.0)	1.07±0.19	2.7±0.1 ^{b)}	89±12	—
	女	13	294±41	1.0(0.5-3.0)	1.20±0.17	3.4±0.3 ^{b)}	86±16	—
150	男	12	625±121	1.0(0.5-4.0)	2.30±0.33	3.0±0.3 ^{b)}	78±10	—
	女	11	572±63	1.5(0.5-4.0)	2.41±0.34	4.4±0.8 ^{b)}	73±8	—
250	男	12	778±108	1.5(0.5-4.0)	3.38±0.46	5.8±0.3 ^{c)}	87±10	710±93
	女	11	879±72	1.5(1.0-3.0)	4.08±0.53	6.6±0.8 ^{c)}	72±9	672±116

a)中央値(範囲)、b)投与後3-8時間の半減期、c)終末相の半減期

(平均値±標準誤差)

④ 1日2回投与と1日3回投与の比較(外国人データ)²⁸⁾

1日2回投与：統合失調症患者(男性12例)にクエチアピンを1回25mgから開始し、1日2回反復経口投与しながら1回375mgまで漸増した。漸増中1回100、250及び375mgの用量において、6回反復投与し血漿中クエチアピン濃度を測定した(錠剤投与時のデータ)。

1日3回投与：統合失調症患者(男性12例、女性13例)にクエチアピン錠を1回25mgから開始し、1日3回反復経口投与しながら1回250mgまで漸増した。漸増中1回75、150及び250mgの用量において、9回反復投与し血漿中クエチアピン濃度を測定した(錠剤投与時のデータ)。

1日用量が一致する750mg/日(375mg 1日2回投与：男性12例、250mg 1日3回投与：男性12例)時の血漿中クエチアピン濃度推移の違いを検討したところ、1日2回投与の方がCmaxは高く、Cminは低くなったが、AUCの1日換算値は投与回数に関係なく同程度の値を示した(錠剤投与時のデータ)。

投与方法	用量
1日2回投与 (50~750mg/日)	25mg(2回)、50mg(3回)、100mg(6回)、150mg(4回)、250mg(6回)、300mg(4回)、375mg(6回)の順に増量
1日3回投与 (75~750mg/日)	25mg(3回)、50mg(4回)、75mg(9回)、100mg(3回)、150mg(9回)、200mg(9回)、250mg(9回)の順に増量

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1日2回あるいは1日3回反復投与時の薬物動態パラメータ

投与回数	用量(mg)		Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Cmin ($\mu\text{g/mL}$)	AUC($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	
	1回用量	1日用量			AUC τ^{a}	1日換算値 $^{\text{b}}$
1日2回	375	750	1.14 \pm 0.11	0.115 \pm 0.022	5.51 \pm 0.51	11.0
1日3回	250	750	0.778 \pm 0.108	0.193 \pm 0.027	3.38 \pm 0.46	10.1

a)投与間隔 τ におけるAUC、b)AUC $\tau \times$ (1日投与回数)

(平均値 \pm 標準偏差)

(3) 中毒域

該当資料なし

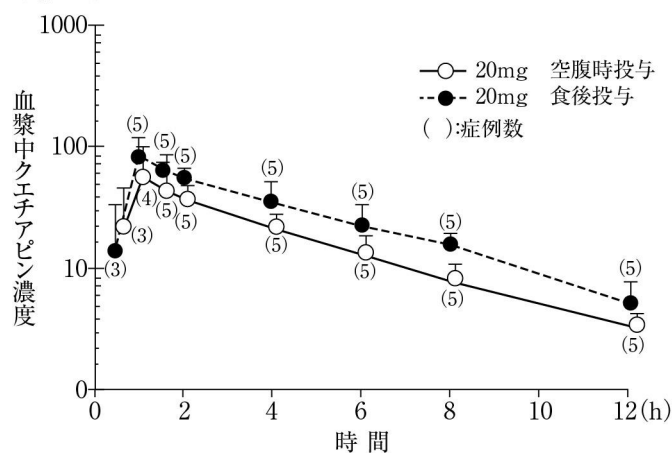
(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

① 国内データ¹⁾

健康成人男子5例にクエチアピン20mgを空腹時あるいは食後30分に単回経口投与し血漿中クエチアピン濃度を測定した。その結果、食後投与時の血漿中クエチアピン濃度は空腹時投与に比べて高く推移したが、薬物動態パラメータに有意差は認められず、クエチアピンの吸収に及ぼす食事の影響はないものと考えられた(錠剤投与時のデータ)。

空腹時あるいは食後単回経口投与時の平均血漿中未変化体濃度推移(平均値 \pm 標準偏差)
(ng/mL)



空腹時あるいは食後単回投与時の薬物動態パラメータ

食事の有無	例数	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng · h/mL)
空腹時	5	1.3 \pm 0.6	65.3 \pm 35.7	3.3 \pm 0.4	234 \pm 53
食後	5	1.2 \pm 0.4	96.1 \pm 32.2	3.4 \pm 0.6	348 \pm 122

(平均値 \pm 標準偏差)

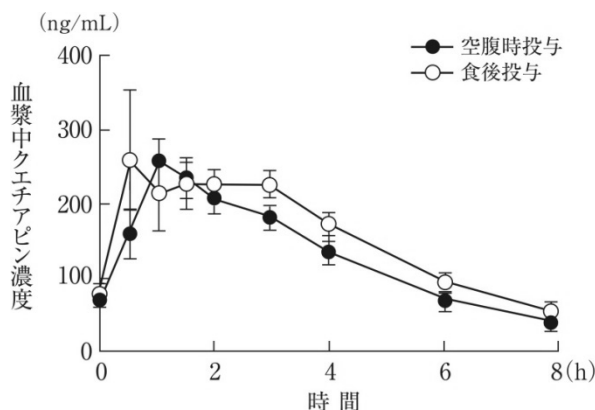
(注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはクエチアピンとして1回25mg、1日2又は3回より投与を開始し、患者の状態に応じて徐々に増量する。通常、1日投与量は150~600mgとし、2又は3回に分けて経口投与する。なお、投与量は年齢・症状により適宜増減する。ただし、1日量として750mgを超えないこと。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

② 外国人データ²⁹⁾

統合失調症患者 10 例にクエチアピン 1 回 25mg を開始用量として漸増し 1 日 3 回反復経口投与した。1 回 100mg の用量での定常状態において食事の影響を検討したところ、食後投与群の血漿中クエチアピン濃度は、空腹時に比べ高い濃度で推移したが、Cmax 及び AUC への影響はわずかであり、臨床上問題となる食事の影響はないと考えられた(錠剤投与時のデータ)。

空腹時あるいは食後反復投与時の平均血漿中未変化体濃度推移(平均値±標準誤差)



薬物動態パラメータ

	Cmax ^{a)} (ng/mL)	AUC _{0-8h} ^{a)} (μg · h/mL)	Tmax ^{b)} (h)
空腹時投与(A)	291	1.09	1.25(0.5-4.0)
食後投与(B)	364	1.25	1.25(0.5-3.0)
食事の影響 比(B/A)	1.25	1.15	—
比の 90%信頼区間	0.87-1.80	0.99-1.34	—

a)幾何平均値 b)中央値(範囲)

2) 併用薬の影響

「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照

<参考> 相互作用に関して影響が認められない併用薬(向精神薬)の情報³⁰⁾

本剤と併用される可能性の高い向精神薬(ハロペリドール、リスペリドン、イミプラミン)との併用についても、薬物動態学的な検討が行なわれているが、本剤の血中濃度に顕著な変化は認められなかった。

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

(ラット腸管)³¹⁾

ラット腸管を用いる *in situ* ループ法により、クエチアピン(47.9μg/mL 生理食塩水溶液)の腸管吸収速度を測定したところ、平均吸収速度定数は小腸で 3.61h⁻¹、結腸で 2.45h⁻¹であった。従って、小腸から結腸の範囲において、溶解状態のクエチアピンは速やかに吸収されると考えられた。

(3) 消失速度定数

0.20h⁻¹(統合失調症患者(非高齢者：20～39 歳：12 例)に 1 回 100mg を反復投与した場合)¹⁰⁾

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(4) クリアランス

1) 全身クリアランス

投与量	対象	例数	CL/F(L/h)	参照項目
100mg 反復投与 ¹⁰⁾	非高齢者 (統合失調症患者) (20～39 歳、平均 31 歳)	12	67.1±7.1	Ⅶ. 1. (2) 2) ② 薬物動態 (国内データ)
100mg 反復投与 ¹⁰⁾	高齢者 (統合失調症患者) (65～74 歳、平均 69 歳)	11	50.9±6.7	Ⅶ. 10. (3) 高齢者

(平均値±標準誤差)

2) 腎クリアランス¹⁾

健康成人(10mg 6 例、20mg 6 例)にクエチアピン錠 10～20mg を単回投与した試験では、尿中にクエチアピンが検出されなかったことから、クエチアピンの全身クリアランスに占める腎クリアランスの割合は 1%未満であると考えられた。

(注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはクエチアピンとして 1 回 25mg、1 日 2 又は 3 回より投与を開始し、患者の状態に応じて徐々に増量する。通常、1 日投与量は 150～600mg とし、2 又は 3 回に分けて経口投与する。なお、投与量は年齢・症状により適宜増減する。ただし、1 日量として 750mg を超えないこと。」である。

(5) 分布容積

(外国人統合失調症患者のデータ)²⁸⁾

1 日 3 回反復経口投与時

投与量	性	Vz/F(L)
250mg×3 回/日	男(n=12)	710± 93
	女(n=11)	672±116

(平均値±標準誤差)

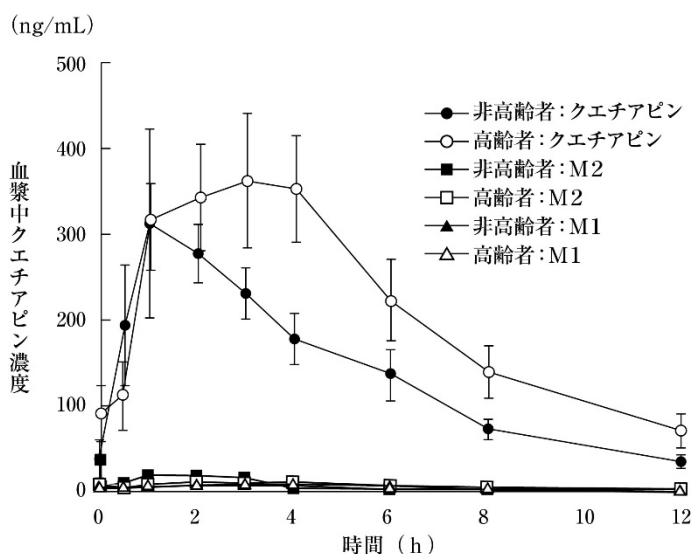
(6) その他

活性代謝物の速度論的パラメータ¹⁰⁾

非高齢統合失調症患者 12 例(20～39 歳、平均 31 歳)に、クエチアピンを 1 回 25～100mg の範囲で漸増して 1 日 2 回反復経口投与した。1 回 100mg の用量において 7 回反復投与後の血漿中クエチアピン濃度を測定したところ、クエチアピン(未変化体)は投与約 2.6 時間後に最高血漿中濃度(平均 397ng/mL)に達した後、3.5 時間の半減期で消失した。一方、活性代謝物である M1 及び M2 の血漿中濃度は、クエチアピン(未変化体)の約 1/10 以下の濃度で推移し、C_{max} は M1 でクエチアピンの 1.8%、M2 でクエチアピンの 4.9%であった。さらに、M1 及び M2 の AUC_{0-12h} はクエチアピンの 2.9%及び 5.6%とわずかであった。高齢統合失調症患者 11 例(65～74 歳、平均 69 歳)では、投与後 2 時間以降の血漿中クエチアピン濃度が非高齢者群よりも高く推移し、高齢者群の AUC_{0-12h}(2.59μg・h/mL)は非高齢者群(1.69μg・h/mL)の 1.5 倍であった。また、高齢者群 11 例中の 2 例における AUC_{0-12h} の平均値は非高齢者群の 3.5 倍であったが、この 2 例を除いた高齢者群(9 例)の薬物動態パラメータは非高齢者群と同程度の値を示した。この 2 例の高齢被験者におけるクリアランス(CL/F)は、非高齢者群平均の約 4 分の 1 であり、高齢者群平均の約 3 分の 1 であった。しかしながら、この 2 例における肝機能及び腎機能検査値に異常値は認められなかった。(錠剤投与時のデータ)。

VII. 薬物動態に関する項目

統合失調症患者におけるクエチアピン(100mg)1日2回反復投与時の
血漿中クエチアピン及び代謝物濃度推移(平均値±標準誤差)



統合失調症患者におけるクエチアピン(100mg)1日2回反復投与時の薬物動態パラメータ

群	化合物	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-12h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
非高齢者	クエチアピン	12	397±57	2.6±0.7	1.69±0.19	3.5±0.2	67.1±7.1
	M1	12	7.2±0.6	2.3±0.6	0.049±0.006	11.8±2.4	—
	M2	12	19.5±4.4	3.1±1.0	0.094±0.018	4.3±0.5	—
高齢者	クエチアピン	11 ^{a)}	483±96	2.9±0.3	2.59±0.54	3.6±0.3	50.9±6.7
		9 ^{b)}	401±95	2.9±0.4	1.85±0.19	3.3±0.2	58.4±5.5
		2 ^{c)}	852 (740, 963)	3.1 (3.1, 3.0)	5.91 (4.87, 6.95)	4.9 (6.0, 3.9)	17.5 (20.5, 14.4)
	M1	11	10.7±1.2	3.4±0.4	0.080±0.008	9.9±1.4	—
	M2	11	13.2±2.1	3.2±0.4	0.090±0.015	5.4±0.4	—

(平均値±標準誤差)

a)全被験者 11 例

b)薬物動態パラメータが非高齢者群と同程度であった高齢被験者(11 例中 9 例)

c)高い血漿中クエチアピン濃度推移を示した高齢被験者(11 例中 2 例、括弧内は各個体値)

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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ

5.7%(カニクイザル、雄)³²⁾

(2) 吸収部位

小腸から結腸の範囲と考えられる(ラット)³¹⁾。

(3) 吸収率

外国人統合失調症患者 6 例に、クエチアピン 1 日 3 回反復経口投与(25mg から 150mg まで増量)し、150mg の用量で定常状態となった状態で、¹⁴C 標識クエチアピン 150mg を単回投与した。尿中及び糞中への累積放射能排泄率から、クエチアピンの吸収率は 72.8%以上であると考えられた³³⁾。

(4) 腸肝循環

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

統合失調症患者 11 例にクエチアピンを投与後、ポジトロン X 線コンピューター断層撮影(Positron Emission Tomography : PET)により脳内ドパミン D₂ 受容体及びセロトニン 5-HT₂ 受容体占有率を検討した臨床薬理試験において、受容体を占有していることが確認されており、血液-脳関門を通過すると考えられる¹⁸⁾。

(ラット)³⁴⁾

ラットに ¹⁴C 標識クエチアピン 25mg/kg を単回経口投与及び 1 日 1 回 9 日間反復経口投与したところ、組織内放射能濃度は投与 0.5~1 時間後に最高放射能濃度を示し、全身への分布は速やかであった。また、下垂体においては血漿中放射能濃度よりも高い放射能濃度が認められた。その後、時間とともに組織内放射能濃度は低下し、投与 24 時間後にはほとんどの組織で最高濃度の 10%程度となり、投与 168 時間後には腎臓、肝臓、脾臓及び甲状腺以外の組織では検出限界と同程度に低下した。

(2) 血液-胎盤関門通過性

非定型又は定型抗精神病薬が使用されている出産が近い女性の胎盤移行及び産科的アウトカムを調べた海外の文献で、クエチアピンについては 21 例(31.7±6.8 歳 : 平均値±標準偏差、出産時平均投与量は 336.9mg/日、平均曝露期間 28.9 週)が集計されており、臍帯血への薬物の移行が認められている³⁵⁾。

<参考> (ラット、ウサギ)³⁶⁾

クエチアピンを妊娠 15 日ラット(200mg/kg/日)及び妊娠 18 日ウサギ(100mg/kg/日)に経口投与したところ、投与 2 時間後の胎児組織中クエチアピン濃度は、母獣血漿中クエチアピン濃度の 2 倍及び 0.9 倍であった。

(3) 乳汁への移行性

(外国人データ)³⁷⁻⁴¹⁾

クエチアピン錠を服用中の授乳婦において、クエチアピンの乳汁中への移行性について以下の様な報告がなされている。

例数	クエチアピンの投与量	乳汁中クエチアピン濃度	引用
1	200mg/日	検出されず	37)
1	200mg/日	62µg/L(最大値)、13µg/L(平均値)	38)
6	25~400mg/日	検出されず(25~75mg/日)、32nmol/L(100mg/日)、264nmol/L(400mg/日)	39)
1	400mg/日	41µg/L、乳汁/血漿濃度比 : 0.29	40)
9	6.25~100mg/日	乳汁/血漿濃度比 : 平均 0.41(範囲 0.14~1.67)	41)

(注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはクエチアピンとして 1 回 25mg、1 日 2 又は 3 回より投与を開始し、患者の状態に応じて徐々に増量する。通常、1 日投与量は 150~600mg とし、2 又は 3 回に分けて経口投与する。なお、投与量は年齢・症状により適宜増減する。ただし、1 日量として 750mg を超えないこと。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

(ラット)⁴²⁾

分娩後哺育中ラットに ¹⁴C 標識クエチアピン 25mg/kg を単回経口投与したところ、乳汁中放射能濃度は全血中放射能濃度の 1~2 倍で推移した。また、投与後 24 時間の全血中及び乳汁中放射能濃度は、最高濃度を示した投与後 0.5 時間の 3% 以下であった。

(4) 髄液への移行性

海外の文献でクエチアピンを統合失調症患者に投与したときの未変化体及びノルクエチアピンの脳脊髄液への移行が報告されている⁴³⁾。

(5) その他の組織への移行性

(ラット)³⁴⁾

ラットに ¹⁴C 標識クエチアピン 25mg/kg を単回経口投与したところ、投与後 0.5~1 時間に最高組織内放射能濃度を示し、全身への分布は速やかであると考えられた。肝臓では血漿中放射能濃度の約 20 倍、副腎、ハーパー腺等では約 5 倍の高い放射能濃度が認められた。

また、ラットに ¹⁴C 標識クエチアピン 25mg/kg を 1 日 1 回 9 日間反復経口投与したところ、9 日間反復経口投与後の最高組織内放射能濃度は投与 1 時間後にみられ、各組織への分布は単回投与時と同様であった。組織内放射能濃度は、ほとんどの組織において反復投与 168 時間後には検出限界と同程度となったが、骨髄、腎臓、肝臓、脾臓及び甲状腺における放射能濃度は単回投与時よりも高かった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

雄白色ラットに ¹⁴C 標識クエチアピン (25mg/kg) 1日1回9日間
反復経口投与後の組織内放射能濃度

組織	放射能濃度(μg eq./g (/mL))						
	9日間投与						
	0.5時間	1時間	4時間	12時間	24時間	72時間	168時間
血漿(mL)	1.94±0.78	2.43±0.39	0.91±0.15	0.43±0.02	0.12±0.01	0.04±0.00	0.01±0.00
血液	1.35±0.50	1.90±0.28	0.79±0.10	0.47±0.04	0.21±0.01	0.09±0.00	0.04±0.01
副腎	5.64±2.60	8.42±1.76	3.09±0.43	1.50±0.13	0.83±0.08	0.46±0.02	0.38±0.03
骨	1.05±0.65	1.90±0.45	1.07±0.23	0.97±0.26	0.67±0.09	0.47±0.11	0.18±0.02
骨髄	7.61±1.32	8.59±1.10	6.59±1.44	4.98±0.65	4.16±0.27	2.06±0.22	0.66±0.03
脳	0.39±0.15	0.43±0.03	0.25±0.03	0.12±0.03	0.06±0.00	0.03±0.00	0.01±0.00
眼	0.60±0.25	0.87±0.06	0.36±0.06	0.21±0.01	0.10±0.01	0.05±0.00	0.06±0.01
褐色脂肪	1.84±0.76	2.69±0.41	1.27±0.20	0.70±0.06	0.29±0.04	0.22±0.01	0.13±0.03
白色脂肪	0.75±0.31	1.06±0.21	0.70±0.03	0.30±0.03	0.13±0.01	0.06±0.00	0.04±0.01
ハーダー腺	4.24±1.97	7.78±0.93	4.63±0.91	1.66±0.17	0.47±0.03	0.18±0.02	0.08±0.02
心臓	1.87±0.76	2.81±0.53	0.89±0.18	0.40±0.07	0.18±0.01	0.10±0.01	0.05±0.00
腎臓	12.0±3.5	15.0±2.1	7.35±0.83	5.15±0.33	3.22±0.28	1.82±0.09	1.05±0.06
大腸	15.0±4.6	24.3±6.7	182±48	184±20	17.8±7.71	0.35±0.05	0.18±0.01
大腸内容物	354±84.9	498±110	3737±867	2834±561	508±226	7.84±0.51	3.91±0.43
肝臓	44.1±8.8	64.1±7.0	31.2±2.6	26.8±0.9	14.7±1.46	7.09±0.38	2.41±0.02
肺	5.35±2.03	8.23±1.37	3.41±0.80	1.37±0.12	0.46±0.02	0.26±0.03	0.16±0.01
リンパ節 (腸間膜)	2.64±1.11	4.32±0.99	2.72±1.07	0.65±0.30	0.71±0.20	0.24±0.03	0.19±0.02
筋肉	1.07±0.45	1.71±0.25	0.59±0.09	0.30±0.01	0.13±0.01	0.06±0.01	0.15±0.05
膵臓	4.66±0.82	4.73±0.82	1.74±0.39	0.63±0.02	0.16±0.01	0.09±0.01	0.09±0.03
下垂体	4.18±1.16	7.38±3.38	2.66±0.19	1.79±0.58	0.47±0.07	0.15±0.07	0.17±0.13
包皮腺	4.00±0.71	5.16±1.09	3.27±0.29	2.99±0.37	1.55±0.46	0.81±0.27	0.44±0.02
前立腺	1.58±0.62	2.82±0.55	1.40±0.21	0.81±0.18	0.22±0.03	0.08±0.00	0.04±0.01
直腸	6.70±2.05	11.5±4.2	24.4±6.64	76.9±48.3	7.34±4.73	0.23±0.03	0.20±0.07
直腸内容物	44.3±15.4	40.9±11.0	107±28	520±77	67.4±42.5	0.83±0.41	0.25±0.12
皮膚	1.13±0.41	1.95±0.24	0.92±0.18	0.50±0.03	0.21±0.02	0.12±0.02	0.23±0.15
小腸	95.3±30.9	170±13	155±40	33.5±7.4	4.04±1.30	0.41±0.01	0.23±0.01
小腸内容物	982±332	3167±785	1790±317	269±65	51.4±18.4	3.76±0.20	1.48±0.47
脊髄	0.60±0.30	0.58±0.08	0.67±0.29	0.29±0.15	0.05±0.01	0.03±0.00	0.01±0.00
脾臓	9.31±1.85	9.65±2.79	5.45±1.13	4.84±0.11	3.69±0.30	3.14±0.26	2.76±0.10
胃	201±23	705±169	97.4±35.7	3.22±1.25	3.22±1.72	0.12±0.02	0.11±0.01
胃内容物	5677±817	2230±971	1529±394	2.90±0.72	48.5±39.1	0.24±0.12	0.60±0.24
顎下腺	4.10±1.68	8.32±1.38	4.69±1.22	1.65±0.30	0.27±0.05	0.08±0.01	0.07±0.01
精巣	0.78±0.15	1.16±0.17	1.11±0.09	0.82±0.03	0.36±0.04	0.20±0.03	0.17±0.01
胸腺	1.42±0.52	2.46±0.36	0.95±0.19	0.53±0.02	0.21±0.00	0.12±0.01	0.08±0.01
甲状腺	14.2±0.8	17.9±7.4	20.8±6.9	21.6±5.9	14.4±7.6	11.4±2.6	12.5±2.6
膀胱	5.07±1.45	18.1±2.8	13.6±2.3	12.4±0.31	3.13±0.81	0.67±0.16	0.61±0.15

(平均値±標準誤差、n=3)

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率：83.0±0.4%⁴⁴⁾(*in vitro*、0.2~3.0μg/mL)

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{45, 46)}

クエチアピンは主に肝臓において代謝される。

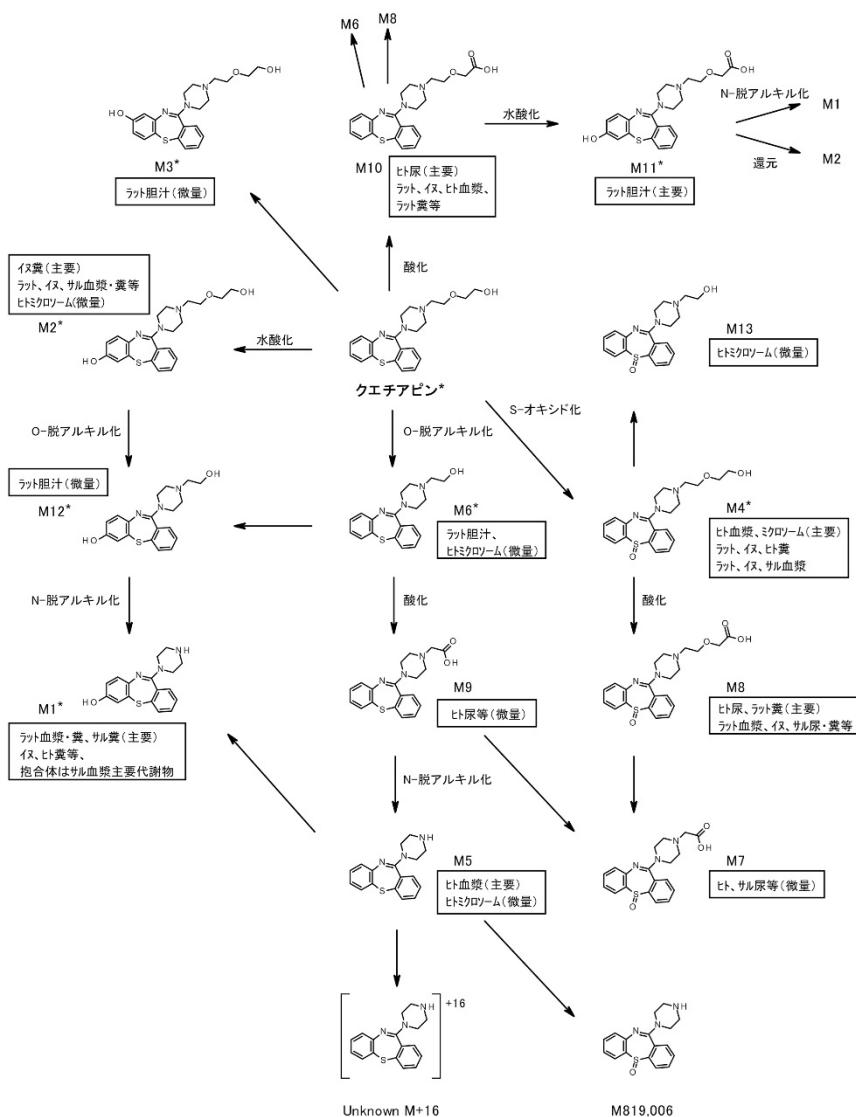
ヒトでの主要代謝経路は側鎖水酸基の酸化及び S-オキシド化であり、その他の代謝経路として、脱アルキル化、芳香環の水酸化、第2相抱合化(グルクロン酸抱合化)が推定される。また、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では、クエチアピンの主要代謝物として M4 が認められ、そのほか M2、M5(ノルクエチアピン)、M6、M13 が検出された。さらにヒト血漿中における主要代謝物として M5 が認められた。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(外国人データ)³³⁾

外国人統合失調症患者に ¹⁴C 標識クエチアピンフマル酸塩錠 150mg を投与して血漿中放射能濃度を調べた試験において、M4 及び M10 が血漿中主要代謝物であり、投与 1 時間後でそれぞれ血漿中放射能の 15.1%、14.7%に相当した。未変化体は 23.2%であった。また、血漿中クエチアピン濃度は血漿中放射能濃度の 1/5～1/10 程度の濃度で推移し、クエチアピンは速やかに代謝を受けることが示唆された。

クエチアピンの推定代謝経路⁴⁶⁾



*: グルクロン酸抱合化を受けると推定される代謝物

ヒトにおける血漿中代謝物組成³³⁾

用量 (mg)	時間 (h)	血漿中代謝物組成(血漿中放射能濃度に対する%)													
		未変化体	未変化体抱合体	M1	M1抱合体	M2	M2抱合体	M4	M4抱合体	M7	M8	M9	M10	その他	合計
150	1	23.2	ND	ND	1.4	ND	2.5	15.1	ND	<0.5	0.9	3.4	14.7	32.2	93.7

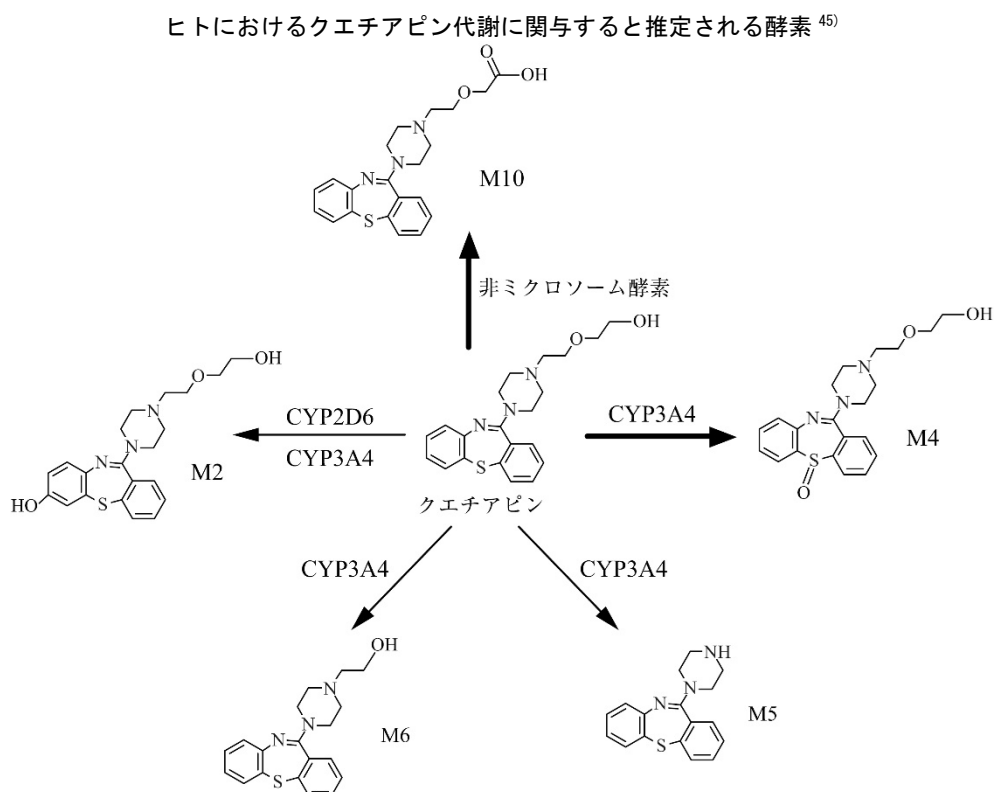
ND: 検出限界以下

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

1) クエチアピン

ヒト肝ミクロソーム及び CYP3A4 発現系による ^{14}C 標識クエチアピン *in vitro* 代謝生成物を検討したところ、ヒトにおけるクエチアピンの M4、M5(ノルクエチアピン)、M6 の代謝には CYP3A4 が関与すると考えられた。また、M10 への代謝には非ミクロソーム酵素が関与すると推察された⁴⁵⁾。



2) 代謝物 M5 (ノルクエチアピン)⁴⁶⁾

ヒト肝ミクロソーム、ヒト CYP 及びフラビンモノオキシゲナーゼ(FMO)発現系並びに抗 CYP2B6 モノクローナル抗体を用いて M5 の代謝に関与する代謝酵素を検討したところ、M5 の代謝には CYP3A4、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A5、FMO1 及び FMO3 が関与することが示唆された。

<参考> CYP 阻害作用について

①クエチアピン及び代謝物⁴⁵⁾

ヒト P450 アイソフォームに対するクエチアピン及び代謝物の *in vitro* 阻害能を検討したところ、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 活性に対して阻害能を示したが、クエチアピン及び代謝物のヒト血漿中濃度を考慮すれば薬物相互作用の惹起を示唆するものではないと推測された [クエチアピン及び代謝物の濃度はクエチアピンを 375mg の用量で 1 日 2 回反復投与した時のクエチアピン Cmax の約 10 倍(30 μM)及び 50 倍(150 μM)に設定した]。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

クエチアピン及び代謝物の *in vitro* 代謝阻害能

P450 (基質)		代謝阻害率(%)									
		CYP1A2 (フェナセチン)		CYP2C9 (トルブタミド)		CYP2C19 ^{a)} (S-メフェニトイン)		CYP2D6 (デキストロメトルフアン)		CYP3A4 (ニフェジピン)	
化合物濃度		30 μ M	150 μ M	30 μ M	150 μ M	30 μ M	150 μ M	30 μ M	150 μ M	30 μ M	150 μ M
化合物	クエチアピン	- ^{b)}	17	-	47	-	40	30	62	-	40
	M1	33	51	30	63	52	68	50	61	16	89
	M2	-	37	-	50	47	68	43	57	-	9
	M4	-	14	-	47	-	-	18	59	33	56
	M5	-	43	-	37	-	50	37	76	52	87
	M6	-	21	-	38	-	-	41	65	8	53
	M7	-	20	-	40	-	-	37	53	-	31
	M8	-	20	-	42	-	24	-	49	-	13
	M9	-	37	35	72	54	76	-	50	-	11
	M10	-	12	-	47	-	3	-	6	-	19

a)M4、M6及びM7とS-メフェニトイン代謝物との分離が不十分であったため、これらの代謝物の阻害率は求められなかった。

b)150 μ Mにおける阻害率が50%以下であったので、試験しなかった。

②代謝物 M5(ノルクエチアピン)^{45,46)}

ヒトの CYP 分子種代謝活性に及ぼす M5 の阻害作用をヒト肝ミクロソームを用いて検討した。M5(添加濃度 0.14~100 μ mol/L)は、CYP2C19(IC₅₀値:21.1 μ mol/L)、CYP2D6(IC₅₀値:41.3 μ mol/L)及びCYP3A4(IC₅₀値:6.5~18.9 μ mol/L)に対して阻害作用を示したが、CYP1A2及びCYP2C9に対しては阻害作用をほとんど示さなかった(IC₅₀値:>100 μ mol/L)。また、M5はCYP2D6及びCYP3A4に対して時間依存的な阻害作用を示さなかった。

ヒト CYP 分子種の代謝活性に対する M5 の阻害作用

CYP 分子種(基質)	IC ₅₀ (μ mol/L)
CYP1A2 (20 μ mol/L フェナセチン)	>100
CYP2C9 (5 μ mol/L ジクロフェナク)	>100
CYP2C19 (20 μ mol/L S-メフェニトイン)	21.1
CYP2D6 (5 μ mol/L デキストロメトルフアン)	41.3
CYP3A4 (3 μ mol/L ミダゾラム)	9.4
CYP3A4 (15 μ mol/L ニフェジピン)	18.9
CYP3A4 (30 μ mol/L テストステロン)	6.5

以上のように、*in vitro* 試験において、クエチアピン及びノルクエチアピンを含む代謝物は CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 活性に対して弱い阻害作用を示したが、クエチアピン 375mg を 1 日 2 回投与した場合のヒトでの血漿中濃度の約 10 倍以上の濃度でみられる作用であり、薬物相互作用の惹起を示唆するものではないと考えられた。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

(カニクイザル)³²⁾

カニクイザルに ¹⁴C 標識クエチアピンを経口投与したときの C_{max} は放射能の約 2%であったことから、クエチアピンの初回通過効果は大きいと考えられた。

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

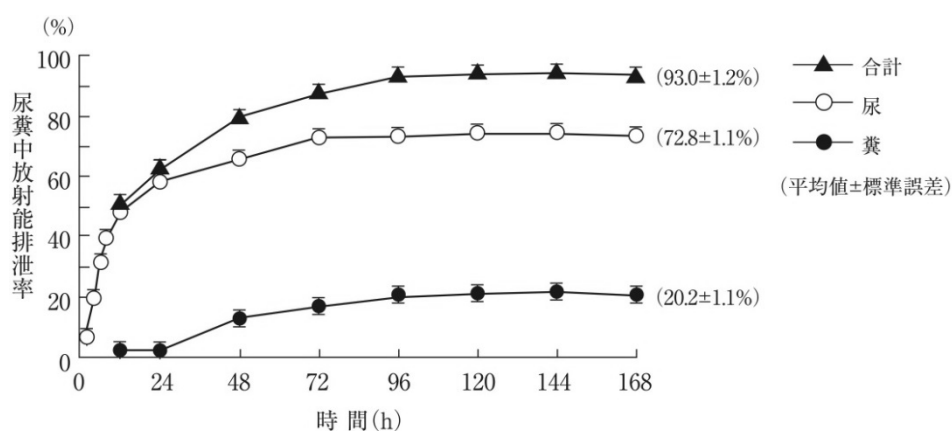
クエチアピンの主要代謝物の薬理作用を、受容体結合能試験、行動薬理試験において検討したところ、ヒト血漿中の主要代謝物である M4 及び M10 はいずれにおいても作用を示さなかった。一方、M1 及び M2 は、いずれもクエチアピンに比しドパミン D₁、D₂ 及びセロトニン 5-HT₂ 受容体に対して高い親和性を示し、M2 は行動薬理試験においてもクエチアピンに比し強い作用を示した。しかし、M1 及び M2 は動物血漿中の主要代謝物であり、ヒト血漿中では検出限界以下あるいはそれと同程度であった⁴⁵⁾(「VII. 2. (6) その他 活性代謝物の速度論的パラメータ」の項参照)。

一方、代謝物 M5 は D₂ 受容体及び 5-HT_{2A} 受容体並びにその他のセロトニン、ドパミン、ヒスタミン、ムスカリン及びアドレナリン受容体サブタイプに親和性があり、D₂ 受容体に比して 5-HT_{2A} 受容体に対して高い親和性を示した。M5 は NET(Norepinephrine transporter : ノルエピネフリントランスポーター) に対して高い親和性を示したが、セロトニントランスポーター、ドパミントランスポーター及びモノアミントランスポーターに対する親和性は低かった⁴⁷⁾。

7. 排泄

健康成人男子 5 例にクエチアピン 20mg を単回経口投与したところ、尿中での未変化体は検出限界(30ng/mL)以下であり、尿中への未変化体の排泄率は投与量の 1%未満と推測された(錠剤投与時のデータ)¹⁾(外国人データ)³³⁾

外国人統合失調症患者 6 例に、クエチアピン 1 日 3 回反復経口投与(25mg から 150mg まで増量)し、150mg の用量で定常状態となった状態で、¹⁴C 標識クエチアピン 150mg を単回投与した。投与後 168 時間までに投与した放射能の 93.0±1.2%が回収され、尿及び糞中への累積放射能排泄率はそれぞれ 72.8±1.1%及び 20.2±1.1%であった。また投与後 48 時間までに大部分の放射能が排泄され、排泄は速やかであると考えられた。尿中の主な代謝物は M8 及び M10 であった(錠剤投与時のデータ)。



ヒトにおける尿糞中代謝物排泄率

試料	時間 (h)	尿糞中代謝物組成(投与量に対する%)													合計
		未変化体	未変化体抱合体	M1	M1抱合体	M2	M2抱合体	M4	M4抱合体	M7	M8	M9	M10	その他	
尿	2-4	<0.5	1.4	0.6	0.2	<0.5	<0.5	4.4	0.5	2.3	24.1	2.9	27.4	4.4	68.8
糞	0-12	0.5	<0.5	3.4	<0.5	0.5	1.0	1.5	<0.5	ND	3.6	0.8	1.8	4.3	18.0

ND : 検出限界以下 用量 : 150mg

(注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはクエチアピンとして 1 回 25mg、1 日 2 又は 3 回より投与を開始し、患者の状態に応じて徐々に増量する。通常、1 日投与量は 150~600mg とし、2 又は 3 回に分けて経口投与する。なお、投与量は年齢・症状により適宜増減する。ただし、1 日量として 750mg を超えないこと。」である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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

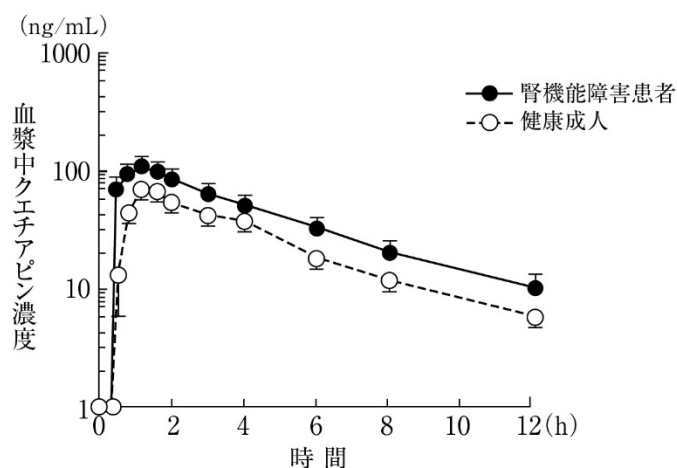
該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者（外国人データ）⁴⁸⁾

腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス $<30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)8例に、クエチアピン 25mg を単回経口投与したところ、Cmax 及び AUC_{0-∞}は、健康成人の約 1.5 倍程度の値を示したが、腎機能障害による t_{1/2} の増大は認められなかった。また、各被験者のクエチアピンのクリアランス(CL/F)とクレアチニンクリアランスの間には明らかな相関関係がみられなかった(錠剤投与時のデータ)。

腎機能障害患者における平均血漿中未変化体濃度推移(平均値±標準誤差)



腎機能障害患者における薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax ^{a)} (h)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
腎機能障害患者	117 ± 18	1.0(0.6-1.5)	0.553 ± 0.119	4.1 ± 0.7	64.2 ± 14.4	310 ± 42
健康成人	78.7 ± 12.1	1.0(0.5-2.0)	0.366 ± 0.062	5.1 ± 0.6	85.8 ± 16.0	593 ± 104

a)中央値(範囲)

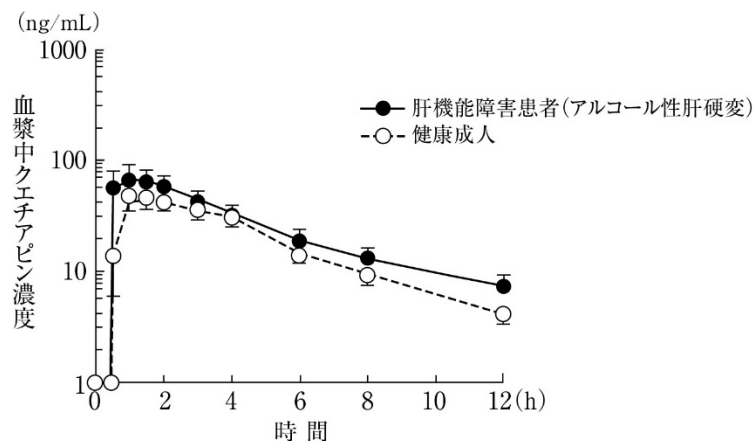
(平均値±標準誤差、n=8)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 肝機能障害患者（外国人データ）⁴⁹⁾

肝機能障害患者(アルコール性肝硬変)8例に、クエチアピン 25mg を単回経口投与したところ、C_{max} 及び AUC_{inf} は健康成人よりも高く(約 1.5 倍)、t_{1/2} は健康成人よりも長かった(約 1.8 倍)。また、クリアランス (CL/F)は健康成人に比し約 25%低下した(錠剤投与時のデータ)。

肝機能障害患者における平均血漿中未変化体濃度推移(平均値±標準誤差)



肝機能障害患者(アルコール性肝硬変)における薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{a)} (h)	AUC _{inf} (μg・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)
肝機能障害患者	78.5±14.4	1.0 (0.5-1.5)	0.386±0.077	5.5±1.0	79.4±10.7	573±69
健康成人	53.0± 3.5	1.25(0.6-3.0)	0.248±0.020	3.1±0.2	105± 8	455±29

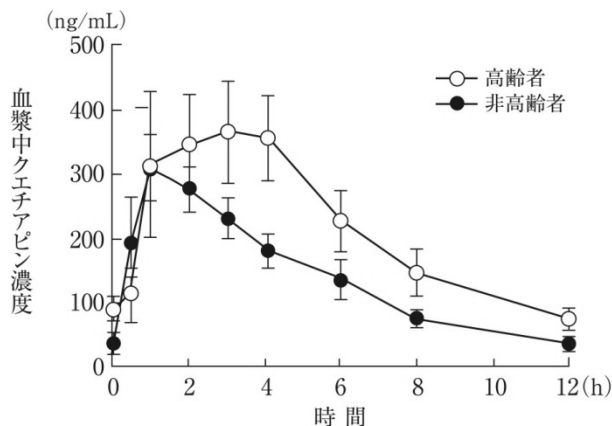
a)中央値(範囲)

(平均値±標準誤差、n=8)

(3) 高齢者¹⁰⁾

高齢者 11 例(65～74 歳、平均 69 歳)に、クエチアピンを 1 回 25～100mg の範囲で漸増して 1 日 2 回反復経口投与した。1 回 100mg の用量において 7 回反復投与後の血漿中クエチアピン濃度を非高齢者 12 例(20～39 歳、平均 31 歳)と比較検討したところ、高齢者及び非高齢者において、C_{max} はそれぞれ投与後 2.9 及び 2.6 時間後に認められ、t_{1/2} はそれぞれ 3.6 及び 3.5 時間であった。また、投与後 2 時間以降の血漿中クエチアピン濃度は非高齢者より高く推移し、AUC_{0-12h} は非高齢者の約 1.5 倍であった(錠剤投与時のデータ)。

非高齢者及び高齢者における平均血漿中未変化体濃度推移(平均値±標準誤差)



VII. 薬物動態に関する項目

非高齢者及び高齢者における薬物動態パラメータ

	例数	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-12h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
非高齢者	12	397 \pm 57	2.6 \pm 0.7	1.69 \pm 0.19	3.5 \pm 0.2	67.1 \pm 7.1
高齢者	11	483 \pm 96	2.9 \pm 0.3	2.59 \pm 0.54	3.6 \pm 0.3	50.9 \pm 6.7

CL/F：経口投与時の血中濃度推移に基づく、みかけの全身クリアランス

(平均値 \pm 標準誤差)

11. その他

該当しない

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。[1.2、2.5、8.1、8.3、9.1.5、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。[1.1、8.1、8.3、9.1.5、11.1.1 参照]

(解説)

- 1.1 本剤の投与後に糖尿病性ケトアシドーシスを来し死亡した例が報告されているので、本剤投与中には血糖値の測定等の観察を十分に行う必要がある。
- 1.2 一般に統合失調症患者は外来患者が多いことから、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の副作用を早期に発見するため、これら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説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿等の前駆症状に注意するよう指導する必要がある。

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 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]
- 2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.5 糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者 [1.1、11.1.1 参照]

(解説)

- 2.1 本剤は中枢神経抑制作用があるため、昏睡状態の患者に投与した場合、昏睡状態を悪化させるおそれがある。
- 2.2 本剤は中枢神経抑制作用があるため、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に投与した場合、さらに中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。
- 2.3 本剤はアドレナリン α 受容体遮断作用を有しているため、アドレナリン α 、 β 受容体刺激剤であるアドレナリンと併用した場合、アドレナリンの β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強されるおそれがあるため記載されていた。

しかし、「平成 29 年度第 12 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会」において、アドレナリンと α 遮断作用を有する抗精神病薬の併用については、薬理的に血圧低下が起こるおそれがあるものの、アナフィラキシーは致死的な状態に至る可能性があり、迅速な救急処置としてアドレナリン投与が必要とされることから、アナフィラキシー治療時に患者の急な容態の変化にも対応できる体制下においてアドレナリンを使用することは、リスクを考慮しても許容できると判断された。このため 2018 年 4 月に、「禁忌」及び「併用禁忌」の項のアドレナリンに係る記載に「アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く」を追記することとした。

その後、抗精神病薬とアドレナリン含有歯科麻酔薬の併用に関して、両薬剤の注意喚起レベルが異なることから、抗精神病薬とアドレナリン含有歯科麻酔薬との併用時のアドレナリン反転について、公表文献等に基づき当局において検討された。その結果、2023 年 10 月に以下の点を踏まえ、「禁忌」及び「併用禁忌」の項のアドレナリンに係る記載に「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」を追記し、「併用注意」の項に「アドレナリン含有歯科麻酔剤」を追加した。

- ・国内において、抗精神病薬常用者に対する歯科用アドレナリン製剤の使用実態が調査され、併用の実態があることが報告されており、また併用によりアドレナリン反転によると考えられる事象がほとんど報告されていないこと。⁵⁰⁾
- ・抗精神病薬を前処置したラットにアドレナリンを投与し、血圧及び脈拍数の変化を検討したところ、有意な変化が認められたアドレナリンの投与量はヒトにおいて歯科麻酔薬により臨床使用される常用量を大きく上回ること。⁵¹⁾

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- ・抗精神病薬が投与されている患者において、全身麻酔下でアドレナリン添加リドカインを投与したところ、循環動態に影響を与えなかったことが報告されていること。⁵²⁾
- 2.4 本剤による発疹等の過敏症状が報告されている。本剤の投与で何らかの過敏症状を起こした既往のある患者に本剤を再投与した場合、重篤な過敏症状が発現するおそれがある。
- 2.5 糖尿病を合併している患者において糖尿病性ケトアシドーシス、高血糖等の副作用が多く報告されていることから、糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者には投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

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

- | |
|---|
| <p>8. 重要な基本的注意</p> <p>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。[1.1、1.2、8.3、9.1.5、11.1.1 参照]</p> <p>8.2 本剤の投与により、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]</p> <p>8.3 本剤の投与に際し、あらかじめ上記 8.1 及び 8.2 の副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状(口渇、多飲、多尿、頻尿等)、低血糖症状(脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等)に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。[1.1、1.2、8.1、8.2、9.1.5、11.1.1、11.1.2 参照]</p> <p>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。</p> <p>8.5 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。[9.1.1、9.8 参照]</p> <p>8.6 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。</p> <p>8.7 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。</p> <p>8.8 投与量の急激な減少ないし投与の中止により、不眠、悪心、頭痛、下痢、嘔吐等の離脱症状があらわれることがある。投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。</p> <p>8.9 無顆粒球症、白血球減少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。[11.1.6 参照]</p> |
|---|

(解説)

- 8.1 本剤の投与後に糖尿病性ケトアシドーシスを来し死亡した例が報告されており、その他にも重篤な症例が報告されているため、本剤投与中には血糖値の測定等の観察を十分に行う必要がある。
- 8.2 低血糖の発現症例が報告されているため、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し、血糖値の測定等の観察を十分に行う必要がある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 8.3 一般に統合失調症患者は外来患者が多いことから、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、低血糖等の副作用を早期に発見するため、これら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説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿等の高血糖の前駆症状、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖の前駆症状に注意するよう指導する必要がある。
- 8.4 本剤の投与により体重増加を来すことがある。また肥満は糖尿病の危険因子であり、肥満の患者において糖尿病性ケトアシドーシス等の副作用が報告されていることから、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必要がある。
- 8.5 本剤はアドレナリン α_1 受容体に対して親和性を有するため、アドレナリン α_1 受容体遮断作用によると考えられる起立性低血圧が起こる可能性がある。錠剤承認時までの国内臨床試験では、起立性低血圧 26 例(4.5%)、血圧低下 4 例(0.7%)等が報告されている。投与開始初期は観察を十分行い、立ちくらみ、めまいなどの低血圧症状が認められた場合には減量する等、慎重に投与する必要がある。
- 8.6 本剤はヒスタミン H_1 受容体に対して親和性を有するため、ヒスタミン H_1 受容体遮断作用により、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こる可能性がある。錠剤承認時までの国内臨床試験では 14.2%、外国の第Ⅱ、Ⅲ相試験で約 30%に傾眠が報告されている。本剤投与中は自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意する必要がある。
- 8.7 一般に、抗精神病薬で前治療薬からの切り替え時に、前治療薬を中止して切り替えた場合、脳内ドパミン D_2 受容体からの抗精神病薬の離脱が一度に起こり、急激な精神症状の悪化をきたす場合や副作用が新たに発現する可能性があると言われている。急激な精神症状の悪化等を避けるため、患者の状態を観察しながら 1~4 週間かけて前治療薬を徐々に減量すると同時に本剤を徐々に増量することが望ましいと考えられる。また、本剤へ切り替え後に症状の悪化が認められた場合には、前治療薬に戻す等、適切な処置を行う必要がある。
- 8.8 クエチアピンは、5-HT_{2A} 受容体及びドパミン D_2 受容体並びにその他のセロトニン、ドパミン、ヒスタミン及びアドレナリン受容体サブタイプに対して親和性を有しており、本剤の投与を中止した場合、これらの受容体への強力な遮断効果が急激に解除されることにより、離脱症状を引き起こす可能性がある。本剤と同一成分であるクエチアピンプマル酸塩徐放錠の臨床試験において、薬剤離脱症候群及び離脱症候群が認められており、投与を中止する場合は徐々に減量することが望ましいと考えられることから、クエチアピンプマル酸塩徐放錠の電子添文に記載された。そのため本剤においても追記し、注意喚起することとした。
- 8.9 承認前の臨床試験、外国長期投与試験、市販後において、本剤の投与後に無顆粒球症、白血球減少(症)が報告されている。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必要がある。

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

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">9.1 合併症・既往歴等のある患者9.1.1 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。[8.5、9.8 参照]9.1.2 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。9.1.3 不整脈又はその既往歴のある患者、先天性 QT 延長症候群の患者
QT 間隔が延長する可能性がある。[10.2 参照]9.1.4 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。9.1.5 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
[1.1、1.2、8.1、8.3、11.1.1 参照]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
肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。[11.1.10 参照] |
|--|

(解説)

- 9.1.1 錠剤承認時までの国内臨床試験において、心血管系の副作用として、起立性低血圧 26 例(4.5%)、血圧低下 4 例(0.7%)等が報告されている。特に心筋梗塞や虚血性心疾患、刺激伝導障害等の心・血管疾患、脳血管障害、低血圧のある患者では症状を悪化させるおそれがあるため、特に投与開始初期には慎重に投与する必要がある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 9.1.2 外国の臨床試験においてプラセボ群との間でてんかん発作の発現率に差はみられていないが、錠剤承認時までの国内臨床試験において痙攣が 4 例(0.7%)報告されている。てんかん等の痙攣性疾患やその既往歴のある患者に本剤を投与する場合は痙攣発作が起こるおそれがあるので、慎重に投与する必要がある。
- 9.1.3 クエチアピンの国内外の臨床試験や市販後において、心電図 QT 延長等が報告されている。不整脈又はその既往歴のある患者、先天性 QT 延長症候群の患者への投与により QT 間隔が延長する可能性があることから、注意喚起することとした。
- 9.1.4 錠剤承認時までの国内臨床試験において、自殺企図が 1 例(0.2%)報告されている。自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者に本剤を投与する場合は症状を悪化させるおそれがあるので、慎重に投与する必要がある。
- 9.1.5 糖尿病を合併している患者において糖尿病性ケトアシドーシス、高血糖等の副作用が多く報告されていることから、糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者には慎重に投与する必要がある。
- 9.1.6 欧州各国において抗精神病薬使用患者での血栓塞栓症のリスクについて注意喚起がなされ、これを踏まえ、国内においても血栓塞栓症関連の注意喚起を行うこととした。

(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

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、血漿中濃度が上昇することがある。
[7.1、16.6.1 参照]

(解説)

本剤は肝で代謝されることが示されている。また、外国人肝機能障害(アルコール性肝硬変)患者に本剤を投与した試験で、健康成人と比較して平均血漿クリアランスが約 25%低下し、C_{max} 及び AUC_{inf} が約 1.5 倍高く、t_{1/2} は 1.8 倍長くなったことが報告されている⁴⁹⁾。従って肝機能障害患者では用量を調節するなど慎重に投与する必要がある。

(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。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。また、妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。

(解説)

ウサギ及びラットを用いた生殖発生毒性試験において胎盤通過性が認められ、ラット及びウサギ胎児中クエチアピン濃度は母獣血漿中クエチアピン濃度のそれぞれ 2 倍、0.9 倍だった³⁶⁾。妊娠中の女性に対する使用経験はなく安全性は確立していないため、妊娠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。

VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで母乳中へ移行することが報告されている。

(解説)

分娩後哺育中ラットに ^{14}C -クエチアピン 25mg/kg を単回経口投与したところ、放射能は速やかに乳汁中へ移行し、乳汁中放射能濃度は同じ時点の全血中濃度の1~2倍であった⁴²⁾。また、海外においてヒトでも乳汁中への移行が報告^{38~41)}されているため、授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施されていない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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、高い血漿中濃度が持続する傾向が認められている。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。[7.2、8.5、9.1.1、16.6.2 参照]

(解説)

本剤は肝で代謝されるため、一般に生理機能の低下している高齢者では本剤のクリアランスが低下すると考えられる。錠剤承認時までの国内臨床試験において、高齢者と非高齢者に本剤を投与したときの血漿中濃度推移を比較したところ、高齢者の血漿中クエチアピン濃度は非高齢者よりも高く推移し、AUCは約1.5倍高くなったことが報告されている¹⁰⁾。また、国内臨床試験では高齢者と非高齢者の起立性低血圧の発現頻度は同程度であったが、外国の臨床試験において、非高齢者と比較して高齢者では起立性低血圧の発現頻度が増加することが認められている。従って、高齢者では少量(1日25mg 1日1回)から投与を開始するとともに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。

(「VII. 10. (3)高齢者」の項参照)

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤の代謝に関与する主なP450酵素はCYP3A4である。[16.4.1 参照]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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) [2.3、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 -受容体の刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

(解説)

本剤はアドレナリン α -受容体遮断作用を有しているため、アドレナリン α 、 β -受容体刺激剤であるアドレナリンと併用した場合、アドレナリン β -受容体刺激作用が優先となり、血圧降下作用が増強される可能性があるため記載されていた。

しかし、「平成 29 年度第 12 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会」において、アドレナリンと α 遮断作用を有する抗精神病薬の併用については、薬理的に血圧低下が起こるおそれがあるものの、アナフィラキシーは致死的な状態に至る可能性があり、迅速な救急処置としてアドレナリン投与が必要とされることから、アナフィラキシー治療時に患者の急な容態の変化にも対応できる体制下においてアドレナリンを使用することは、リスクを考慮しても許容できると判断された。このため 2018 年 4 月に、「禁忌」及び「併用禁忌」の項のアドレナリンに係る記載に「アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く」を追記することとした。

その後、抗精神病薬とアドレナリン含有歯科麻酔薬の併用に関して、両薬剤の注意喚起レベルが異なることから、抗精神病薬とアドレナリン含有歯科麻酔薬との併用時のアドレナリン反転について、公表文献等に基づき当局において検討された。その結果、2023 年 10 月に「禁忌」及び「併用禁忌」の項のアドレナリンに係る記載に「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」を追記し、「併用注意」の項に「アドレナリン含有歯科麻酔剤」を追加した。(「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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 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。	薬力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 ²⁾ フェニトイン カルバマゼピン バルビツール酸誘導体 リファンピシン 等 [16.7.1 参照]	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。
強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール 等 [16.7.2 参照]	本剤の作用を増強するおそれがあるので、個々の患者の症状及び忍容性に注意し、本剤を減量するなどして慎重に投与すること。 併用により本剤の血漿中濃度が高値となり、QT 間隔が延長するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を強く阻害するため、血漿中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 エリスロマイシン 等	本剤の作用を増強するおそれがあるので、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。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため、血漿中濃度が上昇する可能性がある。
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 [9.1.3 参照]	QT 延長があらわれるおそれがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増加するおそれがある。
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 -受容体の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。

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。

(解説)

1)中枢神経抑制剤、アルコール

本剤は中枢神経抑制作用があるため、他の中枢神経抑制剤との併用により作用が増強し、眠気、鎮静等の中枢神経抑制症状が現れやすくなる危険性がある。また、本剤はアルコールによる認識力及び運動能力低下を増強するので、本剤服用中は飲酒を避ける必要がある。

2)CYP3A4 誘導作用を有する薬剤(フェニトイン、カルバマゼピン、バルビツール酸誘導体、リファンピシン等)
ヒト肝ミクロソームによる本剤の代謝に関与する主な P450 分子種は CYP3A4 であることが示されている。CYP3A4 誘導作用を有するフェニトイン³⁰⁾やカルバマゼピン⁵³⁾と本剤を併用した試験において、AUC が 80%以上低下したことが報告されている。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³⁰⁾。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

3)強いCYP3A4 阻害作用を有する薬剤(イトラコナゾール等)、CYP3A4 阻害作用を有する薬剤(エリスロマイシン等) 本剤と CYP3A4 の強い阻害剤であるケトコナゾール(経口剤：国内未発売)を併用した場合、クエチアピンの C_{max} が 3.35 倍、AUC が 6.22 倍まで上昇したとの報告がある³⁰⁾。本剤と同一成分であるクエチアピルフマル酸塩徐放錠の電子添文においては、強い CYP3A4 阻害剤との併用時にクエチアピンの血漿中濃度が高値となる可能性が推察されるため、強い CYP3A4 阻害剤を併用する際には本剤を減量するなどの措置方法を記載し、併せて QT 間隔延長の可能性について注意喚起をしている。また、強い CYP3A4 阻害剤以外の CYP3A4 阻害剤との併用時において、程度は大きくないと予想されるものの、クエチアピンの曝露量が上昇し、本剤の作用が増強するおそれがある。同一成分である本剤においても、同様に記載し注意喚起することとした。

4) QT 延長を起こすことが知られている薬剤

クエチアピンの国内外の臨床試験や市販後において、心電図 QT 延長等が報告されている。QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者に併用すると、QT 間隔が延長する可能性がある。(「VIII. 6. (1)合併症・既往歴等のある患者 9.1.3」の項参照)

5)アドレナリン含有歯科麻酔剤

抗精神病薬とアドレナリン含有歯科麻酔薬の併用に関して、両薬剤の注意喚起レベルが異なることから、抗精神病薬とアドレナリン含有歯科麻酔薬との併用時のアドレナリン反転について、公表文献等に基づき当局において検討された。その結果、抗精神病薬とアドレナリン含有歯科麻酔薬との併用に関する注意を併用禁忌ではなく併用注意とすることが適切と判断された。このため「禁忌」及び「併用禁忌」の項のアドレナリンに係る記載に「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」を追記することとし、「併用注意」の項に「アドレナリン含有歯科麻酔剤」を追記した。(「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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、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)

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、9.1.5 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)(0.2%)

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、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、急性腎障害へと移行し、死亡した例が報告されている。

11.1.4 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。横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.5 痙攣(頻度不明)

11.1.6 無顆粒球症、白血球減少(いずれも頻度不明)

[8.9 参照]

11.1.7 肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

AST、ALT、 γ -GTP、Al-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。

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 遅発性ジスキネジア(0.9%)

口周部等の不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。

11.1.10 肺塞栓症、深部静脈血栓症(いずれも頻度不明)

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、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 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑(いずれも頻度不明)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	不眠(19.3%)、易刺激性、傾眠(14.2%)、不安、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、レストレスレッグス症候群、軽躁、注意力障害、過眠症、自殺念慮、自傷行動、焦躁感、鎮静、意識レベルの低下、せん妄、敵意
錐体外路症状	アカンジア、振戦、構音障害	筋強剛、流涎過多、運動緩慢、歩行障害、ジスキネジア、嚥下障害	ジストニア、眼球回転発作	構語障害、錐体外路障害、パーキンソン症候群
血液			顆粒球減少	白血球数増加、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、心電図異常	低血圧、高血圧、徐脈、不整脈、失神	血管拡張、動悸、心電図QT延長
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇、LDH 上昇	AI-P 上昇、 γ -GTP 上昇	ビリルビン血症	肝機能検査異常
呼吸器系			去痰困難、鼻炎	咳増加、鼻閉
消化器系	便秘、食欲減退	悪心	食欲亢進、嘔吐、腹痛、下痢、消化不良	鼓腸放屁、消化管障害、吐血、直腸障害、過食、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、膵炎、胃炎、胃不快感
眼			瞳孔反射障害	弱視、結膜炎
代謝・内分泌	高プロラクチン血症、T ₄ 減少	高コレステロール血症	月経異常、甲状腺疾患、高脂血症、高カリウム血症、肥満症	T ₃ 減少、痛風、低ナトリウム血症、水中毒、多飲症、TSH減少、TSH上昇、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、尿糖陽性、FT ₄ 減少、乳汁漏出症
過敏症			発疹	血管浮腫、そう痒、湿疹
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、インポテンズ、頻尿、膀胱炎、尿蛋白陽性
その他	倦怠感、無力症、CK上昇	口内乾燥、体重増加	多汗、発熱、体重減少、胸痛、筋肉痛、舌麻痺、しびれ感、背部痛、浮腫、ほてり、歯痛	顔面浮腫、頸部硬直、腫瘤、過量投与、骨盤痛、歯牙障害、関節症、滑液包炎、筋無力症、痙縮、悪化反応、偶発外傷、耳の障害、味覚倒錯、ざ瘡、脱毛症、薬剤離脱症候群(不眠、悪心、頭痛、下痢、嘔吐)、口渇、回転性めまい、悪寒、靱帯捻挫、意欲低下、末梢性浮腫、関節痛

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆副作用頻度一覧表等

国内臨床試験における項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時迄 の状況	使用実態に おける特別 調査の累計	合計
調査症例数	584	1,158	1,742
副作用の発現症例数	365	309	674
副作用の発現件数	1,235	524	1,759
副作用の発現症例率	62.50%	26.68%	38.69%

副作用等の種類 (MedDRA PT)	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)			副作用等の種類 (MedDRA PT)	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時迄 の状況	使用実態に おける特別 調査の累計	合計		承認時迄 の状況	使用実態に おける特別 調査の累計	合計
精神障害				向精神薬悪性症候群	1(0.17)	2(0.17)	3(0.17)
神経過敏	104(17.81)	1(0.09)	105(6.03)	痙攣	4(0.68)	0	4(0.23)
不眠症	113(19.35)	5(0.43)	118(6.77)	昏迷	2(0.34)	0	2(0.11)
初期不眠症	0	1(0.09)	1(0.06)	意識レベルの低下	0	2(0.17)	2(0.11)
中期不眠症	0	1(0.09)	1(0.06)	失神	3(0.51)	1(0.09)	4(0.23)
睡眠障害	0	1(0.09)	1(0.06)	運動緩慢	18(3.08)	0	18(1.03)
不安	62(10.62)	3(0.26)	65(3.73)	錐体外路障害	0	1(0.09)	1(0.06)
落ち着きのなさ	0	4(0.35)	4(0.23)	パーキンソンズム	0	2(0.17)	2(0.11)
自動症	1(0.17)	0	1(0.06)	パーキンソン病	0	1(0.09)	1(0.06)
攻撃性	2(0.34)	1(0.09)	3(0.17)	ジスキネジー	19(3.25)	2(0.17)	21(1.21)
激越	1(0.17)	4(0.35)	5(0.29)	ジストニー	9(1.54)	1(0.09)	10(0.57)
敵意	0	1(0.09)	1(0.06)	構音障害	29(4.97)	1(0.09)	30(1.72)
衝動行為	1(0.17)	0	1(0.06)	構語障害	0	1(0.09)	1(0.06)
強迫行為	0	1(0.09)	1(0.06)	遅発性ジスキネジー	5(0.86)	1(0.09)	6(0.34)
錯乱状態	1(0.17)	0	1(0.06)	頭痛	30(5.14)	4(0.35)	34(1.95)
譫妄	0	2(0.17)	2(0.11)	片頭痛	1(0.17)	0	1(0.06)
妄想	2(0.34)	2(0.17)	4(0.23)	運動過多	1(0.17)	0	1(0.06)
嫉妬妄想	0	1(0.09)	1(0.06)	舞蹈病アテトーゼ	1(0.17)	0	1(0.06)
妄想症	0	2(0.17)	2(0.11)	下肢静止不能症候群	0	1(0.09)	1(0.06)
幻覚	12(2.05)	4(0.35)	16(0.92)	筋緊張亢進	1(0.17)	0	1(0.06)
幻聴	0	1(0.09)	1(0.06)	健忘	2(0.34)	1(0.09)	3(0.17)
躁病	1(0.17)	0	1(0.06)	感覚鈍麻	1(0.17)	0	1(0.06)
軽躁	0	3(0.26)	3(0.17)	思考散乱	0	1(0.09)	1(0.06)
うつ病	1(0.17)	0	1(0.06)	精神運動亢進	2(0.34)	0	2(0.11)
脱抑制	0	1(0.09)	1(0.06)	鎮静	0	2(0.17)	2(0.11)
多幸気分	1(0.17)	0	1(0.06)	会話障害	0	1(0.09)	1(0.06)
不相応な情動	0	1(0.09)	1(0.06)	舌の麻痺	1(0.17)	0	1(0.06)
窃盗癖	0	1(0.09)	1(0.06)	血液およびリンパ系障害			
リビドー亢進	2(0.34)	1(0.09)	3(0.17)	白血球減少症	0	2(0.17)	2(0.11)
言葉もれ	0	1(0.09)	1(0.06)	リンパ球減少症	0	1(0.09)	1(0.06)
神経症	2(0.34)	0	2(0.11)	赤血球減少症	0	1(0.09)	1(0.06)
悪夢	1(0.17)	0	1(0.06)	貧血	0	3(0.26)	3(0.17)
人格障害	1(0.17)	0	1(0.06)	鉄欠乏性貧血	0	1(0.09)	1(0.06)
独語	1(0.17)	1(0.09)	2(0.11)	心臓障害			
自殺企図	1(0.17)	0	1(0.06)	頻脈	34(5.82)	0	34(1.95)
思考異常	1(0.17)	0	1(0.06)	洞性頻脈	0	1(0.09)	1(0.06)
無為	0	1(0.09)	1(0.06)	動悸	18(3.08)	0	18(1.03)
感情不安定	1(0.17)	1(0.09)	2(0.11)	狭心症	0	1(0.09)	1(0.06)
退行行動	0	1(0.09)	1(0.06)	不整脈	1(0.17)	0	1(0.06)
神経系障害				期外収縮	1(0.17)	0	1(0.06)
傾眠	83(14.21)	50(4.32)	133(7.63)	上室性期外収縮	0	1(0.09)	1(0.06)
浮動性めまい	52(8.90)	13(1.12)	65(3.73)	徐脈	1(0.17)	0	1(0.06)
体位性めまい	0	1(0.09)	1(0.06)	心筋梗塞	1(0.17)	0	1(0.06)
アカシジア	43(7.36)	6(0.52)	49(2.81)	心不快感	0	1(0.09)	1(0.06)
振戦	40(6.85)	3(0.26)	43(2.47)				

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類 (MedDRA PT)	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時迄 の状況	使用実態に おける特別 調査の累計	合計
血管障害			
起立性低血圧	26(4.45)	1(0.09)	27(1.55)
低血圧	4(0.68)	3(0.26)	7(0.40)
高血圧	2(0.34)	0	2(0.11)
ほてり	1(0.17)	0	1(0.06)
代謝および栄養障害			
食欲不振	41(7.02)	1(0.09)	42(2.41)
食欲亢進	17(2.91)	0	17(0.98)
肥満	1(0.17)	0	1(0.06)
脱水	0	1(0.09)	1(0.06)
糖尿病*1	0	1(0.09)	1(0.06)
高血糖*1	0	1(0.09)	1(0.06)
高コレステロール血症	1(0.17)	4(0.35)	5(0.29)
高脂血症	1(0.17)	1(0.09)	2(0.11)
高カリウム血症	1(0.17)	0	1(0.06)
高尿酸血症	0	4(0.35)	4(0.23)
低クロール血症	0	1(0.09)	1(0.06)
低カリウム血症	0	1(0.09)	1(0.06)
低ナトリウム血症	0	3(0.26)	3(0.17)
低蛋白血症	0	5(0.43)	5(0.29)
低尿酸血症	0	1(0.09)	1(0.06)
多飲症	0	3(0.26)	3(0.17)
水中毒	0	2(0.17)	2(0.11)
内分泌障害			
高プロラクチン血症	1(0.17)	7(0.60)	8(0.46)
低プロラクチン血症	0	1(0.09)	1(0.06)
甲状腺機能低下症	1(0.17)	1(0.09)	2(0.11)
甲状腺障害	1(0.17)	0	1(0.06)
生殖系および乳房障害			
乳汁漏出症	0	1(0.09)	1(0.06)
月経障害	1(0.17)	1(0.09)	2(0.11)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
上気道の炎症	0	1(0.09)	1(0.06)
痰貯留	1(0.17)	0	1(0.06)
胃腸障害			
便秘	45(7.71)	22(1.90)	67(3.85)
腹痛	15(2.57)	1(0.09)	16(0.92)
上腹部痛	0	1(0.09)	1(0.06)
下痢	3(0.51)	1(0.09)	4(0.23)
流涎過多	22(3.77)	1(0.09)	23(1.32)
口内乾燥	27(4.62)	0	27(1.55)
消化不良	1(0.17)	0	1(0.06)
嚥下障害	20(3.42)	1(0.09)	21(1.21)
イレウス	1(0.17)	2(0.17)	3(0.17)
消化管運動低下	0	1(0.09)	1(0.06)
便失禁	0	1(0.09)	1(0.06)
悪心	16(2.74)	2(0.17)	18(1.03)
嘔吐	6(1.03)	2(0.17)	8(0.46)
胃不快感	0	2(0.17)	2(0.11)
十二指腸潰瘍	0	1(0.09)	1(0.06)
出血性胃潰瘍	1(0.17)	0	1(0.06)

副作用等の種類 (MedDRA PT)	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時迄 の状況	使用実態に おける特別 調査の累計	合計
胃炎	0	1(0.09)	1(0.06)
口唇炎	0	1(0.09)	1(0.06)
歯痛	1(0.17)	0	1(0.06)
肝胆道系障害			
肝機能異常	1(0.17)	12(1.04)	13(0.75)
肝炎	0	1(0.09)	1(0.06)
肝細胞障害	1(0.17)	0	1(0.06)
肝障害	0	5(0.43)	5(0.29)
脂肪肝	0	1(0.09)	1(0.06)
高ビリルビン血症	1(0.17)	0	1(0.06)
胆石症	0	1(0.09)	1(0.06)
皮膚および皮下組織障害			
多汗症	16(2.74)	0	16(0.92)
発疹	2(0.34)	2(0.17)	4(0.23)
筋骨格系および結合組織障害			
筋固縮	21(3.60)	0	21(1.21)
関節痛	0	1(0.09)	1(0.06)
背部痛	1(0.17)	0	1(0.06)
筋痛	1(0.17)	0	1(0.06)
筋力低下	0	1(0.09)	1(0.06)
姿勢異常	0	1(0.09)	1(0.06)
腎および尿路障害			
排尿困難(排尿困難)	4(0.68)	2(0.17)	6(0.34)
排尿困難(排尿障害)	11(1.88)	0	11(0.63)
尿閉	1(0.17)	3(0.26)	4(0.23)
尿失禁	2(0.34)	1(0.09)	3(0.17)
眼障害			
眼球回転運動	1(0.17)	2(0.17)	3(0.17)
調節障害	0	1(0.09)	1(0.06)
瞳孔反射障害	1(0.17)	0	1(0.06)
閃輝暗点	0	1(0.09)	1(0.06)
耳および迷路障害			
回転性めまい	1(0.17)	0	1(0.06)
感染症および寄生虫症			
鼻炎	5(0.86)	0	5(0.29)
胃腸炎	0	1(0.09)	1(0.06)
慢性中耳炎	0	1(0.09)	1(0.06)
歯髄炎	0	1(0.09)	1(0.06)
尿路感染	0	2(0.17)	2(0.11)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)			
肝臓血管腫	0	1(0.09)	1(0.06)
全身障害および投与局所様態			
倦怠感	63(10.79)	15(1.30)	78(4.48)
無力症	40(6.85)	3(0.26)	43(2.47)
歩行障害	17(2.91)	2(0.17)	19(1.09)
発熱	16(2.74)	1(0.09)	17(0.98)
悪寒	0	1(0.09)	1(0.06)
口渇	0	3(0.26)	3(0.17)
胸痛	2(0.34)	0	2(0.11)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類 (MedDRA PT)	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時迄 の状況	使用実態に おける特別 調査の累計	合計
易刺激性(易刺激性)	0	1(0.09)	1(0.06)
易刺激性(焦燥感)	0	1(0.09)	1(0.06)
浮腫	2(0.34)	0	2(0.11)
末梢性浮腫	0	1(0.09)	1(0.06)
状態悪化	0	1(0.09)	1(0.06)
死亡	1(0.17)	0	1(0.06)
臨床検査*2			
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	48(8.30)	23(1.99)	71(4.08)
アスパラギン酸・アミノトランスフェラーゼ増加	38(6.56)	11(0.95)	49(2.81)
血中アルカリホスファターゼ増加	20(3.50)	7(0.60)	27(1.55)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	20(3.47)	12(1.04)	32(1.84)
血中乳酸脱水素酵素減少	3(0.52)	0	3(0.17)
血中乳酸脱水素酵素増加	32(5.54)	8(0.69)	40(2.30)
血中ビリルビン減少	1(0.17)	1(0.09)	2(0.11)
血中ビリルビン増加	7(1.22)	2(0.17)	9(0.52)
体重減少	6(1.03)	1(0.09)	7(0.40)
体重増加	11(1.88)	15(1.30)	26(1.49)
血中コレステロール減少	1(0.17)	1(0.09)	2(0.11)
血中コレステロール増加	21(3.66)	13(1.12)	34(1.95)
血中トリグリセリド増加	0	2(0.17)	2(0.11)
血中尿酸減少	2(0.36)	3(0.26)	5(0.29)
血中尿酸増加	5(0.89)	2(0.17)	7(0.40)
クレアチンホスホキナーゼ減少	3(0.53)	3(0.26)	6(0.34)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	42(7.43)	22(1.90)	64(3.67)
血中クレアチニン減少	0	1(0.09)	1(0.06)
血中クレアチニン増加	3(0.52)	0	3(0.17)
血中ブドウ糖増加*1	0	1(0.09)	1(0.06)
グリコヘモグロビン増加*1	0	2(0.17)	2(0.11)
血中カリウム減少	2(0.35)	2(0.17)	4(0.23)
血中カリウム増加	4(0.69)	1(0.09)	5(0.29)
血中ナトリウム減少	1(0.17)	3(0.26)	4(0.23)
血中クロール減少	2(0.35)	5(0.43)	7(0.40)
血中クロール増加	1(0.17)	1(0.09)	2(0.11)
血中プロラクチン減少	20(5.71)	0	20(1.15)
血中プロラクチン増加	22(6.29)	3(0.26)	25(1.44)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	3(0.69)	0	3(0.17)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	7(1.61)	1(0.09)	8(0.46)
サイロキシン減少	31(7.14)	0	31(1.78)
サイロキシン増加	1(0.23)	0	1(0.06)
トリヨードチロニン減少	10(2.31)	0	10(0.57)
血中尿素減少	2(0.35)	8(0.69)	10(0.57)

副作用等の種類 (MedDRA PT)	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時迄 の状況	使用実態に おける特別 調査の累計	合計
血中尿素増加	7(1.21)	2(0.17)	9(0.52)
尿中ブドウ糖陽性	6(1.05)	4(0.35)	10(0.57)
尿中蛋白陽性	9(1.58)	1(0.09)	10(0.57)
尿中ウロビリリン陽性	1(0.18)	1(0.09)	2(0.11)
総蛋白減少	8(1.38)	6(0.52)	14(0.80)
総蛋白増加	1(0.17)	1(0.09)	2(0.11)
心電図QT 補正間隔延長	0	1(0.09)	1(0.06)
心電図 T 波振幅減少	0	2(0.17)	2(0.11)
心電図異常 T 波	0	1(0.09)	1(0.06)
ヘマトクリット減少	9(1.56)	2(0.17)	11(0.63)
ヘマトクリット増加	1(0.17)	0	1(0.06)
赤血球数減少	7(1.22)	5(0.43)	12(0.69)
ヘモグロビン減少	7(1.22)	3(0.26)	10(0.57)
白血球数減少	7(1.22)	9(0.78)	16(0.92)
白血球数増加	10(1.74)	4(0.35)	14(0.80)
好中球数減少	5(0.90)	1(0.09)	6(0.34)
好中球数増加	3(0.54)	0	3(0.17)
好酸球数増加	6(1.08)	3(0.26)	9(0.52)
好塩基球数増加	2(0.36)	0	2(0.11)
好塩基球百分率増加	0	1(0.09)	1(0.06)
リンパ球数減少	4(0.72)	1(0.09)	5(0.29)
リンパ球数増加	4(0.72)	1(0.09)	5(0.29)
単球数増加	6(1.08)	0	6(0.34)
血小板数減少	2(0.35)	3(0.26)	5(0.29)
血小板数増加	4(0.70)	1(0.09)	5(0.29)
傷害、中毒および処置合併症			
転倒	0	2(0.17)	2(0.11)
大腿骨頸部骨折	0	1(0.09)	1(0.06)
骨折	0	1(0.09)	1(0.06)
挫傷	0	1(0.09)	1(0.06)

再審査期間：2000年12月12日～2006年12月11日

MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集 基本語

*1：血糖値に関する追跡調査にて糖尿病4件、高血糖16件、血中ブドウ糖増加13件、グリコヘモグロビン増加1件、血中ブドウ糖異常1件が報告されており、高血糖関連事象は使用実態における特別調査との合計で38例3.28%に認められている。

*2：承認時までの臨床試験における臨床検査値異常については、測定例数をもとに頻度を算出した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<参考>

外国長期投与試験（錠剤） 副作用の種類と発現頻度

安全性評価症例数	469
副作用発現例数(%)	149(31.8)
副作用発現件数	308

副作用の種類	発現件数(%)
精神神経系	
傾眠	29(6.2)
めまい	19(4.1)
不眠	12(2.6)
激越	9(1.9)
不安	7(1.5)
緊張亢進	3(0.6)
神経過敏(症)	3(0.6)
思考異常	3(0.6)
痙攣	2(0.4)
うつ病	2(0.4)
躁病反応	2(0.4)
眩暈	2(0.4)
異夢	2(0.4)
協調不能	1(0.2)
錯乱	1(0.2)
譫妄	1(0.2)
言語障害	1(0.2)
統合失調性反応	1(0.2)
健忘症	1(0.2)
錐体外路症状	
アカシジア	10(2.1)
錐体外路症状	5(1.1)
振戦	3(0.6)
構音障害	2(0.4)
ジストニア	1(0.2)
ジスキネジア	1(0.2)
注視発症	1(0.2)
動作緩慢	1(0.2)
血液	
白血球減少(症)	11(2.3)
循環器系	
貧血	1(0.2)
起立性低血圧	24(5.1)
頻脈	7(1.5)
低血圧	5(1.1)
心悸亢進	3(0.6)
洞性徐脈	1(0.2)
血管拡張	1(0.2)
高血圧	1(0.2)

副作用の種類	発現件数(%)
肝臓	
ALT(GPT)上昇	3(0.6)
Al-P 上昇	3(0.6)
AST(GOT)上昇	1(0.2)
呼吸器系	
咳増加	1(0.2)
消化器系	
便秘	7(1.5)
口渇	6(1.3)
嘔気	6(1.3)
消化不良	4(0.9)
唾液増加	3(0.6)
下痢	2(0.4)
嘔吐	3(0.6)
胃炎	1(0.2)
鼓腸放屁	1(0.2)
消化管障害	1(0.2)
食欲亢進	1(0.2)
直腸障害	1(0.2)
消化性潰瘍	1(0.2)
歯牙障害	1(0.2)
吐血	1(0.2)
眼	
弱視	1(0.2)
結膜炎	1(0.2)
内分泌系	
甲状腺機能低下症	1(0.2)
甲状腺疾患	1(0.2)
月経過多	1(0.2)
不正出血	1(0.2)
皮膚	
そう痒	2(0.4)
発汗	2(0.4)
発疹	2(0.4)
ざ瘡	1(0.2)
湿疹	1(0.2)
泌尿器系	
インポテンス	2(0.4)
射精異常	1(0.2)
急性腎不全	1(0.2)
排尿障害	1(0.2)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現件数(%)	副作用の種類	発現件数(%)
その他		発熱	1(0.2)
関節症	2(0.4)	頸部硬直	1(0.2)
体重増加	9(1.9)	腫瘍	1(0.2)
体重減少	3(0.6)	疼痛	1(0.2)
末梢浮腫	2(0.4)	骨盤痛	1(0.2)
無力症	10(2.1)	自殺企図	1(0.2)
頭痛	8(1.7)	CK(CPK)上昇	1(0.2)
過量投与	3(0.6)	痛風	1(0.2)
敵意	3(0.6)	耳の障害	1(0.2)
腹痛	2(0.4)	味覚倒錯	1(0.2)
悪化反応	2(0.4)	関節痛	1(0.2)
偶発障害	1(0.2)	筋肉痛	1(0.2)
背部痛	1(0.2)	筋無力症	1(0.2)
胸痛	1(0.2)	痙縮	1(0.2)
顔面浮腫	1(0.2)	滑液包炎	1(0.2)

外国長期投与試験（錠剤） 副作用の発現時期

	発現時期				計
	12 週未満	12～23 週	24～51 週	52 週以上	
安全性評価症例数	469	252	174	104	469
副作用発現例数(%)	120(25.6)	36(14.3)	22(12.6)	14(13.5)	149(31.8)
副作用発現件数	199	49	39	21	308

平均投与期間：225.8日(1～1042日)、1日平均最高投与量：570.7mg

<参考>

下表に示したとおり、抗精神病薬による精神・錐体外路・自律神経・内分泌系副作用の大部分は、抗ドパミン作用、抗セロトニン作用、抗ヒスタミン作用、抗アセチルコリン作用、抗ノルアドレナリン作用によって生じると考えられている⁵⁴⁾。

抗精神病薬の受容体遮断作用と副作用⁵⁴⁾

作用	副作用の種類
抗ドパミン作用	錐体外路症状：パーキンソニズム、ジストニア、アカシジア、遅発性ジスキネジア、悪性症候群 内分泌症状：性欲低下、女性化乳房、乳汁分泌、月経異常、水中毒
抗セロトニン作用	錐体外路症状：アカシジア、悪性症候群 精神症状：痙攣発作 内分泌症状：食欲亢進、肥満
抗ヒスタミン作用	精神症状：過鎮静、眠気、痙攣発作 内分泌症状：食欲亢進、肥満
抗アセチルコリン作用	精神症状：認知機能障害 自律神経症状：かすみ目、口渇、鼻閉、便秘、麻痺性イレウス、尿閉、排尿障害、頻脈、血圧上昇、眼圧上昇(緑内障悪化)
抗ノルアドレナリン作用	精神症状：過鎮静、眠気、痙攣発作 自律神経症状：低血圧、起立性低血圧、めまい、ふらつき、立ちくらみ、突然死 内分泌症状：勃起・射精障害、持続性勃起症

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 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。

13.2 処置

低血圧の処置を行う場合、アドレナリン、ドパミンは、本剤の α -受容体遮断作用により低血圧を悪化させる可能性があるので投与しないこと。[2.3、10.1 参照]

(解説)

外国で本剤を最大 20g(推定)まで服用した例が報告されている^{55~57)}。

主な症状は薬理作用に基づくもので、ヒスタミン H_1 受容体遮断作用による鎮静、意識障害(傾眠)、アドレナリン α_1 受容体遮断作用による起立性低血圧、反射性頻脈等が認められている。

過量服用時には気道を確保し、胃洗浄、活性炭や緩下剤の投与を考慮する必要がある。低血圧があらわれた場合には輸液、交感神経作動薬の投与等を考慮する必要がある。ただし、アドレナリン、ドパミンは、本剤の α -受容体遮断作用により低血圧を悪化させる可能性があるので投与しないこと。

<参考>

[外国症例]

症例 1(男・19 歳、妄想型統合失調症)⁵⁵⁾

投与量：9.6g(同時服用薬なし)

経過及び処置：

本剤を 58 錠服用し、傾眠、嘔吐が発現しているところを両親が発見。

服用後 1 時間以内に不応答となり、救急医療技師により血圧低下、頻脈が確認された。

気道確保のため挿管し、血圧低下に対し生食静注。

服用約 22 時間後に来院。血圧 180/83、脈拍 138/分、直腸温 36.3℃。FiO₂ 100%にて人工呼吸施行。心肺検査では頻脈以外に特に異常なし。Glasgow Coma Scale 3。

ECG(心電図)にて QTc 間隔延長。活性炭投与。神経症状は速やかに回復。来院 36 時間後、抜管。

QT 延長の間欠的な悪化がみられたが回復。軽度の頻脈は 48 時間持続。

来院 72 時間後、状態は安定し、精神科医療専門病院へ転院。

症例 2(女・26 歳、妄想型統合失調症)⁵⁶⁾

投与量：20g(同時服用薬なし)

経過及び処置：

本剤を 100 錠服用 1.25 時間後、覚醒状態で来院。

ECG にて洞性頻脈を認めたが QRS 複合は正常。胃洗浄し、活性炭投与。血圧 135/80、脈拍 135/分、SaO₂ 97%。

服用 2.5 時間後、意識喪失。ナロキソン静注するも反応なし。経口咽頭チューブ挿入し、鼻カニューラより酸素投与。

服用 5 時間後、Glasgow Coma Scale 6(疼痛刺激にのみ反応)となり、中毒治療センターへ移送。

服用 16 時間後、覚醒。抜管。

服用 18 時間後の ECG にて洞性徐脈を認め、約 40 時間持続。その 24 時間後、心拍正常化。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

症例 3(女・59 歳、統合失調症)⁵⁷⁾

投与量：20g

経過及び処置：

本剤 20g の意図的な過剰服用から 2 時間後、救急外来に来院。

グラスゴー昏睡尺度(GCS)14/15 の傾眠状態、頻拍(ECG で洞性頻脈と判明)、低血圧(82/51mmHg)を認めた。

生食水を静注後、血圧は 90/60mmHg まで上昇。

1 時間後、GCS は 11/15 に低下。

midazolam、fentanyl、suxamethonium を静注し、気管挿管。

収縮期血圧(SBP)は 70mmHg に低下。生食水を急速静注したが奏効せず。

アドレナリン(5 μ g/分→20 μ g/分)静注後、SBP は 53mmHg に低下。

アドレナリンをノルアドレナリン(15 μ g/分まで増量)に変更後、SBP は 120mmHg まで上昇。

ノルアドレナリンを漸減中止。

翌日に抜管。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

(解説)

14.1 日薬連発第 240 号(平成 8 年 3 月 27 日付)及び第 304 号(平成 8 年 4 月 18 日付)「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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 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、急性腎障害が報告されている。

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

(解説)

15.1.1 本剤との関連性については明らかではないが、国内臨床試験において突然死が疑われる死亡が 1 例報告されている。

15.1.2 国内臨床試験において、「心筋梗塞」、「出血性胃潰瘍」が各 1 例、また外国長期投与試験において「急性腎障害」が 1 例報告されているが、本剤との関連性については明らかでない。

15.1.3 2005 年 4 月、米国食品医薬品局(FDA)は、「認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者への非定型抗精神病薬の使用による死亡リスクの上昇」に関して注意喚起を行うとともに、非定型抗精神病薬の添付文書等にこれらの情報の記載を指示し、日本国内においても、これらのリスクについて電子添文に記載した。

その後、2007 年に同患者群における死亡リスクの上昇に関して新たに 2 つの疫学調査報告^{58,59)}が発表され、FDA においてこれらの調査報告が検討された結果、2008 年 6 月にすべての抗精神病薬の添付文書等へのこのリスクに関する情報の記載を指示した。この FDA の措置を受け、国内において検討が行われた結果、今回の疫学調査報告の情報を追記することとなった。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 イヌで長期大量(100mg/kg/日を6及び12ヵ月間)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。

15.2.2 ラットに24ヵ月間経口投与したがん原性試験において、20mg/kg/日以上 of 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⁶⁰⁾、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。

(解説)

15.2.1 雌雄ビーグル犬を用いた本剤6ヵ月経口投与毒性試験において、最高用量群(100mg/kg/日：ヒトでの推奨最大用量の4倍)の雌8頭中3頭で投与開始13週目以降に三角状後白内障が認められた。しかし、マウス、ラット、カニクイザルを用いた長期投与毒性試験では白内障は認められず、別の実験から本所見はイヌに特徴的な水晶体におけるコレステロール生合成阻害によるものと考えられた⁶¹⁾。

15.2.2 ラットに本剤25、75、250mg/kg/日を24ヵ月間経口投与したがん原性試験の結果、雌の全投与群で対照群と比較して乳腺腫瘍の発生率の上昇が認められた⁶²⁾。

げっ歯類における乳腺腫瘍の発生は、プロラクチン上昇に起因すると考えられているが、ヒトでの乳癌の発生とプロラクチン上昇との関連性については明確にされていない⁶⁰⁾。

Ⅷ. 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」参照

(2) 安全性薬理試験

クエチアピンの一般薬理をマウス、ラット、モルモット及びイヌを用いて、一般症状及び行動に対する作用、中枢及び体性神経系、自律神経系及び平滑筋系、呼吸器系、循環器系、消化器系、水及び電解質代謝に対する作用について検討した⁶³⁾。

1) 一般症状及び行動に対する作用

クエチアピンは 50mg/kg 経口投与で、マウスにおける鎮静作用を示し、自発運動量及び体温を低下させたが、25mg/kg 経口投与では鎮静作用は示さず、その他の項目にも影響を与えなかった。

2) 中枢及び体性神経系に対する作用

クエチアピンは 25mg/kg 経口投与で、マウスにおける電撃痙攣閾値、ラットにおける回転棒上の協調運動及びマウスにおけるバルビタール誘発睡眠時間に対し影響を与えず、また、マウスにおいて鎮痛作用も示さなかった。

一方、クエチアピンは 12.5 及び 25mg/kg 膝窩内(坐骨神経領域)投与で局所麻酔作用を示した。

3) 自律神経系及び平滑筋に対する作用

ヒスタミン H₁ 受容体(モルモット摘出回腸)：10⁻⁷M 以上で拮抗作用を示した。

ヒスタミン H₂ 受容体(モルモット摘出右心房)：10⁻⁵M で拮抗作用を示した。

ムスカリン受容体(モルモット摘出回腸)：10⁻⁵M で拮抗作用を示した。

セロトニン 5-HT₁ 受容体(ラット摘出胃底条片)：10⁻⁵M で拮抗作用を示した。

セロトニン 5-HT₂ 受容体(ラット摘出尾動脈)：用量依存的に拮抗作用を示した。

アドレナリン α₁ 受容体(マウス摘出輸精管)：10⁻⁵M で拮抗作用を示した。

アドレナリン α₂ 受容体(マウス摘出輸精管)：クエチアピンは拮抗作用を示さなかった。

アドレナリン β₂ 受容体(モルモット摘出気管鎖)：クエチアピンは拮抗作用を示さなかった。

クエチアピンは、測定した全ての受容体で作動作用を示さなかった。

4) 呼吸器系に対する作用

クエチアピンは 2.5mg/kg 及び 10mg/kg 静脈内投与で、麻酔イヌにおける気道抵抗及び動肺コンプライアンスに対し影響を与えなかった。

5) 循環器系に対する作用

クエチアピンは 50mg/kg 経口投与で、自然発症高血圧ラット(SHR)において降圧作用を示し、25mg/kg 経口投与で、無麻酔イヌにおいて収縮期血圧の低下及び心拍数増加を示し、心電図においても軽度の PR 間隔短縮が認められた。

さらに、クエチアピンは 2.5mg/kg 静脈内投与で、麻酔イヌにおいて血圧及び心拍数を若干低下させたが、心電図には影響を与えなかった。10mg/kg 静脈内投与では拡張期及び収縮期血圧を低下させた。

6) 消化器系に対する作用

クエチアピンは 50mg/kg 経口投与で、イヌにおいて鎮静作用に関連すると考えられる胃酸分泌抑制を示した。また、マウスにおいて鎮静作用に関連すると考えられる炭末輸送能の低下を示した。

7) 水及び電解質代謝に対する作用

クエチアピンは 50mg/kg 経口投与で、生理食塩液負荷ラットにおける尿量、ナトリウム、カリウム及びクロライド排泄に対し、投与後 6 時間影響を与えなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

マウス、ラット及びイヌを用いた単回経口投与毒性試験で、概略致死量はマウスで 250mg/kg、ラットで 500mg/kg 及びイヌで >600mg/kg であった。げっ歯類での死因と考えられた過度の鎮静が、一般状態の変化として全ての動物種にみられた⁶¹⁾。

投与経路	概略致死量(mg/kg)		
	マウス	ラット	イヌ
経口	250	500	>600
腹腔内	>100	>100	—

(2) 反復投与毒性試験

1) 無毒性量⁶⁴⁾

動物種	投与経路・投与期間	投与量(mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)
ラット	経口・4週間	25、50、150	25
ラット	経口・6ヵ月	25、50、150	<25
ラット	経口・12ヵ月	10、25、75、250	<10
イヌ	経口・4週間	25、50、100	100
イヌ	経口・6ヵ月	25、50、100	25
イヌ	経口・12ヵ月	10、25、50、100	50
サル	経口・56週間	25、100、225	25

2) 検査所見⁶⁴⁾

① ラットにおける反復投与毒性試験

薬理作用に起因する眼瞼下垂、運動量減少、閉眼及び傾眠等の一般状態の変化がみられたほか、一部の投与群で肝脂肪沈着の増加、甲状腺色素沈着、乳腺過形成、体重増加亢進等がみられた。

② イヌにおける反復投与毒性試験

鎮静、縮瞳、歩行障害、筋肉の振戦等の薬理作用に起因すると考えられる作用がみられたほか、6ヵ月試験ではコレステロール合成阻害に起因すると考えられる三角状後白内障が、12ヵ月試験では涙腺において褐色顆粒沈着、水晶体後極での白内障や後極 Y 縫合部の顆粒状の混濁がみられた。

③ サルにおける反復投与毒性試験

全群で鎮静作用がみられた。

(3) 遺伝毒性試験⁶⁵⁾

サルモネラ菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びラットを用いた小核試験により検討したところ、クエチアピンは遺伝子、染色体及び小核の突然変異を誘発しないと考えられた。

(4) がん原性試験⁶²⁾

マウス(20、75、250 及び 750mg/kg/日)及びラット(20、75、250mg/kg/日)に2年間投与し、がん原性を検討したところ、雌ラットにおいて乳腺腺癌並びに、雄マウス及び雄ラットにおいて甲状腺濾胞細胞腺腫がみられた。

試験の結果から、マウスにおける腫瘍誘発に対する無毒性量は 75mg/kg/日と判断された。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受精能試験⁶⁶⁾

雄ラットにおける試験(25、50、150mg/kg/日、経口投与)で、150mg/kg/日群で交配させた無処置雌動物の妊娠成立までの期間延長がみられた。交尾率、受胎率、着床数、着床前損失率及び着床後損失率等への影響並びに、胎児に対する影響はみられなかった。試験の結果から、雄動物の生殖能に関する無毒性量は50mg/kg/日、胎児に関する無毒性量は150mg/kg/日と判断された。

2) 妊娠前、妊娠期及び授乳期投与試験⁶⁶⁾

雌ラットにおける試験(1、10、50mg/kg/日、経口投与)で、50mg/kg/日群で交尾に要した期間の有意な延長並びに、交尾率及び妊娠率の低下傾向がみられた。F₁胎児、出生児(F₁)、F₂胎児、出生児(F₂)では本剤投与に起因すると判断された所見はみられなかった。試験の結果から、母動物の生殖能に関する無毒性量は10mg/kg/日、F₁及びF₂に関する無毒性量は50mg/kg/日と判断された。

3) 器官形成期投与試験⁶⁶⁾

ラットにおける妊娠末期胎児観察試験(25、50、200mg/kg/日、経口投与)で、胎児の骨化遅延傾向がみられた。出生児観察試験(25、50、200mg/kg/日、経口投与)では、母動物の生殖能及び出生児の発育、行動及び生殖能に対する本剤の影響はないと考えられた。試験の結果から、胎児に関する無毒性量は25mg/kg/日、母動物の生殖能及び出生児に関する無毒性量は200mg/kg/日と判断された。

ウサギにおける試験(25、50、100mg/kg/日、経口投与)では、妊娠維持に対する影響はみられなかった。また、100mg/kg/日群で、胎児体重の減少がみられるとともに、舌骨の骨化が不完全な胎児が増加する傾向がみられた。試験の結果から、母動物の生殖能に関する無毒性量は100mg/kg/日、胎児に関する無毒性量は50mg/kg/日と判断された。

4) 周産期及び授乳期投与試験⁶⁶⁾

ラットにおける試験(1、10、20mg/kg/日、経口投与)で、母動物の生殖能並びに、出生児の行動、機能及び生殖能に対する影響はみられなかった。試験の結果から、母動物の生殖能に関する無毒性量は20mg/kg/日、出生児に関する無毒性量は10mg/kg/日と判断された。

(6) 局所刺激性試験⁶⁷⁾

ウサギにおいて弱い皮膚刺激性がみられ、結膜嚢にクエチアピン(10mg/眼)の粉末を直接適用したとき強い眼刺激性がみられた。

(7) その他の特殊毒性

1) 依存性⁶⁸⁾

ラット及びアカゲザルを用いた身体依存性試験で、クエチアピンには身体依存能はないか、あるとしても極めて軽微であると考えられた。また、強化効果はないと考えられた。

2) 抗原性⁶⁹⁾

モルモットを用いた能動全身アナフィラキシー反応、受動皮膚アナフィラキシー反応及び接触皮膚感作反応、ウサギを用いた受動赤血球凝集反応による抗体産生能について検討したところ、いずれの試験結果も陰性であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：セロクエル 25mg 錠・100mg 錠・200mg 錠・細粒 50%
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)
有効成分：クエチアピンプマル酸塩
劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

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材
リーフレット「セロクエルを服用される患者さんとそのご家族へ」
(「XⅢ.2.その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ビプレソソ徐放錠 50mg・150mg
同 効 薬：クレミン錠 10mg・25mg・50mg/クレミン顆粒 10%、セレネース内服液 0.2%/セレネース注 5mg/
セレネース錠 0.75mg・1mg・1.5mg・3mg/セレネース細粒 1%、リスパダール OD 錠 0.5mg・
1mg・2mg/リスパダール コンスタ筋注用 25mg・37.5mg・50mg/リスパダール内用液 1mg/mL/リ
スパダール錠 1mg・2mg・3mg/リスパダール細粒 1%、ウインタミン細粒 10%等

7. 国際誕生日

1997年7月31日(イギリス)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
セロクエル 25mg 錠	2000年12月12日※	21200AMY00239	2001年2月2日	2001年2月6日
セロクエル 100mg 錠		21200AMY00240		
セロクエル 200mg 錠	2009年7月13日	22100AMX02083	2009年11月13日	2009年11月25日
セロクエル細粒 50%	2004年2月27日※	21600AMZ00431	2004年6月25日	2004年6月28日

※製造承認年月日

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

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2010年3月24日
内容：薬事法第14条第2項第3号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

X. 管理的事項に関する項目

11. 再審査期間

セロクエル 25mg 錠・100mg 錠：2000年12月12日～2006年12月11日(6年、終了)

セロクエル 200mg 錠：該当しない

セロクエル細粒 50%：2004年2月27日～2006年12月11日(錠剤の残余期間、終了)

12. 投薬期間制限に関する情報

「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等」(厚生労働省告示第107号：平成18年3月6日付)とその一部改正(厚生労働省告示第97号：平成20年3月19日付)により「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

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
セロクエル 25mg 錠	1179042F1020	1179042F1020	113925902	610443072
セロクエル 100mg 錠	1179042F2026	1179042F2026	113926602	610443073
セロクエル 200mg 錠	1179042F3022	1179042F3022	119557601	621955701
セロクエル細粒 50%	1179042C1023	1179042C1023	116217202	620001928

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 村崎 光邦 他：臨床評価 1999 ; 27(1) : 101-144 [SEQ-00080]
- 2) 村崎 光邦 他：日本神経精神薬理学雑誌 1999 ; 19(2) : 53-66 (PMID : 10464776) [SEQ-00067]
- 3) 社内報告書(DIR190218)
- 4) 村崎 光邦 他：臨床精神薬理 1999 ; 2(6) : 613-631 [SEQ-00042]
- 5) 村崎 光邦 他：臨床精神薬理 2001 ; 4(1) : 127-155 [SEQ-00200]
- 6) 工藤 義雄 他：臨床医薬 2000 ; 16(12) : 1807-1842 [SEQ-00210]
- 7) 社内報告書(DIR040002)
- 8) 村崎 光邦 他：臨床精神薬理 1999 ; 2(6) : 633-652, [SEQ-00043]
- 9) アストラゼネカ(株) 社内資料(DIR000072)
- 10) アストラゼネカ(株) 社内資料(DIR000065)
- 11) 前田 久雄 他：臨床精神薬理 1999 ; 2(6) : 653-668 [SEQ-00044]
- 12) 社内報告書(DIR110032)
- 13) 中村 圭吾 他：精神科治療学 2006 ; 21(7) : 755-763 [SEQ-01649]
- 14) 東間 正人 他：臨床精神薬理 2008 ; 11(2) : 281-290 [SEQ-02229]
- 15) 上島 国利 他：臨床精神薬理 2006 ; 9(8) : 1629-1639 [SEQ-01648]
- 16) Goldstein, J. M. : Schizophrenia, Breaking Down Barriers(Wiley) 1996 ; 177-208 [SEQ-00079]
- 17) 社内報告書(DIR190213)
- 18) Gefvert, O. et al. : Psychopharmacology 1998 ; 135(2) : 119-126 (PMID : 9497016) [SEQ-00003]
- 19) 社内報告書(DIR190217)
- 20) アストラゼネカ(株) 社内資料(DIR000047)
- 21) 社内報告書(DIR190215)
- 22) 社内報告書(DIR190216)
- 23) 社内報告書(DIR190219)
- 24) Borison, R. L. : J Clin Psychopharmacol. 1996 ; 16(2) : 158-169 (PMID : 8690831) [SEQ-00005]
- 25) Small, J. G. : Arch Gen Psychiatry. 1997 ; 54(6) : 549-557 (PMID : 9193196) [SEQ-00006]
- 26) Arvanitis, L. A. : Biol Psychiatry. 1997 ; 42(4) : 233-246 (PMID : 9270900) [SEQ-00009]
- 27) 社内報告書(DIR040001)
- 28) アストラゼネカ(株) 社内資料(DIR000066)
- 29) アストラゼネカ(株) 社内資料(DIR000048)
- 30) アストラゼネカ(株) 社内資料(DIR000055)
- 31) アストラゼネカ(株) 社内資料(DIR000071)
- 32) アストラゼネカ(株) 社内資料(DIR000069)
- 33) アストラゼネカ(株) 社内資料(DIR000051)
- 34) アストラゼネカ(株) 社内資料(DIR000070)
- 35) Newport, D. J. et al. : Am. J. Psychiatry. 2007 ; 164(8) : 1214-1220 (PMID : 17671284) [SEQ-02075]
- 36) アストラゼネカ(株) 社内資料(DIR000052)
- 37) Kruninger, U. et al. : Psychiatr. Prax. 2007 ; 34(Suppl.1) : S75-S76 [SEQ-03243]
- 38) Lee, A. et al. : Am. J. Psychiatry. 2004 ; 161(9) : 1715-1716 (PMID : 15337669) [SEQ-00965]
- 39) Misri, S. et al. : J. Clin. Psychopharmacol. 2006 ; 26(5) : 508-511 (PMID : 16974194) [SEQ-01804]
- 40) Rampono, J. et al. : Ann. Pharmacother. 2007 ; 41(4) : 711-714 (PMID : 17374621) [SEQ-01888]
- 41) Yazdani-Brojeni, P. et al. : Clin. Pharm. Ther. 2010 ; 87(Suppl1)S3-S4 [SEQ-03244]
- 42) アストラゼネカ(株) 社内資料(DIR000053)
- 43) Nikisch, G. et al. : J. Psychopharmacol. 2011 ; 25(7) : 896-907 (PMID : 21148022) [SEQ-03107]
- 44) アストラゼネカ(株) 社内資料(DIR000050)
- 45) アストラゼネカ(株) 社内資料(DIR000054)
- 46) 臨床薬理試験 個々の試験結果の要約 (ビプレッソ徐放錠：2017年7月3日承認 申請資料概要 2.7.2.2)
- 47) 薬理試験の概要文 (ビプレッソ徐放錠：2017年7月3日承認 申請資料概要 2.6.2)

X I. 文献

- 48) アストラゼネカ(株) 社内資料(DIR000067)
- 49) アストラゼネカ(株) 社内資料(DIR000049)
- 50) 一戸達也 他：日本歯科麻酔学会雑誌 2014；42(2)：190-195 [R-08886]
- 51) Higuchi, H. et al. : Anesth Prog. 2014；61(4)：150-154 (PMID：25517550) [R-08884]
- 52) Shionoya, Y. et al. : Anesth Prog. 2021；68(3)：141-145 (PMID：34606571) [R-08885]
- 53) アストラゼネカ(株) 社内資料(DIR000068)
- 54) 伊藤 千裕 他：精神科治療学 2000；15(Suppl)：181-186 [R-03239]
- 55) Hustey, F. M. : J. Emerg. Med. 1999；17(6)：995-997 (PMID：10595886) [SEQ-00062]
- 56) Harmon, T. J. et al. : J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1998；36(6)：599-602 (PMID：9776965) [SEQ-00026]
- 57) Hawkins, D. J. et al. : Critical Care and Resuscitation 2008；10(4)：320-322 (PMID：19049484) [SEQ-02543]
- 58) Gill, S. S. et al. : Ann. Intern. Med. 2007；146(11)：775-786 (PMID：17548409) [SEQ-02468]
- 59) Schneeweiss, S. et al. : CMAJ. 2007；176(5)：627-632 (PMID：17325327) [SEQ-02467]
- 60) Vonderhaar, B. K. : Pharmacol. Ther. 1998；79(2)：169-178 (PMID：9749881) [R-03226]
- 61) アストラゼネカ(株) 社内資料(DIR000057)
- 62) アストラゼネカ(株) 社内資料(DIR000063)
- 63) アストラゼネカ(株) 社内資料(DIR000056)
- 64) アストラゼネカ(株) 社内資料(DIR000058)
- 65) アストラゼネカ(株) 社内資料(DIR000062)
- 66) アストラゼネカ(株) 社内資料(DIR000059)
- 67) アストラゼネカ(株) 社内資料(DIR000064)
- 68) アストラゼネカ(株) 社内資料(DIR000060)
- 69) アストラゼネカ(株) 社内資料(DIR000061)

2. その他の参考文献

該当しない

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

錠剤は統合失調症治療薬として米国を含め 85 カ国以上で承認されている(2017 年 7 月現在)。
本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

統合失調症

6. 用法及び用量

通常、成人にはクエチアピンとして 1 回 25mg、1 日 2 又は 3 回より投与を開始し、患者の状態に応じて徐々に増量する。通常、1 日投与量は 150~600mg とし、2 又は 3 回に分けて経口投与する。
なお、投与量は年齢・症状により適宜増減する。ただし、1 日量として 750mg を超えないこと。

外国における発売状況

国名	米国																							
会社名	AstraZeneca																							
販売名	SEROQUEL®																							
剤形・規格	Tablets: 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, and 400 mg																							
承認年月	1997 年 9 月																							
効能又は効果	INDICATIONS AND USAGE SEROQUEL is an atypical antipsychotic indicated for the treatment of: ・Schizophrenia ・Bipolar I disorder manic episodes ・Bipolar disorder, depressive episodes																							
用法及び用量	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.2 Recommended Dosing <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">Indication</th> <th style="width: 45%;">Initial Dose and Titration</th> <th style="width: 15%;">Recommended Dose</th> <th style="width: 15%;">Maximum Dose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Schizophrenia-Adults</td> <td>Day 1: 25 mg twice daily. Increase in increments of 25 mg-50 mg divided two or three times on Days 2 and 3 to range of 300-400 mg by Day 4. Further adjustments can be made in increments of 25-50 mg twice a day, in intervals of not less than 2 days.</td> <td>150-750 mg/day</td> <td>750 mg/day</td> </tr> <tr> <td>Schizophrenia-Adolescents (13-17 years)</td> <td>Day 1: 25 mg twice daily. Day 2: Twice daily dosing totaling 100 mg. Day 3: Twice daily dosing totaling 200 mg. Day 4: Twice daily dosing totaling 300 mg. Day 5: Twice daily dosing totaling 400 mg. Further adjustments should be in increments no greater than 100 mg/day within the recommended dose range of 400-800 mg/day. Based on response and tolerability, may be administered three times daily.</td> <td>400-800 mg/day</td> <td>800 mg/day</td> </tr> <tr> <td>Schizophrenia-Maintenance</td> <td>Not applicable.</td> <td>400-800 mg/day</td> <td>800 mg/day</td> </tr> <tr> <td>Bipolar Mania-Adults Monotherapy or as an adjunct to lithium or divalproex</td> <td>Day 1: Twice daily dosing totaling 100 mg. Day 2: Twice daily dosing totaling 200 mg. Day 3: Twice daily dosing totaling 300 mg. Day 4: Twice daily dosing totaling 400 mg. Further dosage adjustments up to 800 mg/day by Day 6 should be in increments of no greater than 200 mg/day.</td> <td>400-800 mg/day</td> <td>800 mg/day</td> </tr> </tbody> </table>				Indication	Initial Dose and Titration	Recommended Dose	Maximum Dose	Schizophrenia-Adults	Day 1: 25 mg twice daily. Increase in increments of 25 mg-50 mg divided two or three times on Days 2 and 3 to range of 300-400 mg by Day 4. Further adjustments can be made in increments of 25-50 mg twice a day, in intervals of not less than 2 days.	150-750 mg/day	750 mg/day	Schizophrenia-Adolescents (13-17 years)	Day 1: 25 mg twice daily. Day 2: Twice daily dosing totaling 100 mg. Day 3: Twice daily dosing totaling 200 mg. Day 4: Twice daily dosing totaling 300 mg. Day 5: Twice daily dosing totaling 400 mg. Further adjustments should be in increments no greater than 100 mg/day within the recommended dose range of 400-800 mg/day. Based on response and tolerability, may be administered three times daily.	400-800 mg/day	800 mg/day	Schizophrenia-Maintenance	Not applicable.	400-800 mg/day	800 mg/day	Bipolar Mania-Adults Monotherapy or as an adjunct to lithium or divalproex	Day 1: Twice daily dosing totaling 100 mg. Day 2: Twice daily dosing totaling 200 mg. Day 3: Twice daily dosing totaling 300 mg. Day 4: Twice daily dosing totaling 400 mg. Further dosage adjustments up to 800 mg/day by Day 6 should be in increments of no greater than 200 mg/day.	400-800 mg/day	800 mg/day
Indication	Initial Dose and Titration	Recommended Dose	Maximum Dose																					
Schizophrenia-Adults	Day 1: 25 mg twice daily. Increase in increments of 25 mg-50 mg divided two or three times on Days 2 and 3 to range of 300-400 mg by Day 4. Further adjustments can be made in increments of 25-50 mg twice a day, in intervals of not less than 2 days.	150-750 mg/day	750 mg/day																					
Schizophrenia-Adolescents (13-17 years)	Day 1: 25 mg twice daily. Day 2: Twice daily dosing totaling 100 mg. Day 3: Twice daily dosing totaling 200 mg. Day 4: Twice daily dosing totaling 300 mg. Day 5: Twice daily dosing totaling 400 mg. Further adjustments should be in increments no greater than 100 mg/day within the recommended dose range of 400-800 mg/day. Based on response and tolerability, may be administered three times daily.	400-800 mg/day	800 mg/day																					
Schizophrenia-Maintenance	Not applicable.	400-800 mg/day	800 mg/day																					
Bipolar Mania-Adults Monotherapy or as an adjunct to lithium or divalproex	Day 1: Twice daily dosing totaling 100 mg. Day 2: Twice daily dosing totaling 200 mg. Day 3: Twice daily dosing totaling 300 mg. Day 4: Twice daily dosing totaling 400 mg. Further dosage adjustments up to 800 mg/day by Day 6 should be in increments of no greater than 200 mg/day.	400-800 mg/day	800 mg/day																					

X II. 参考資料

用法及び用量 (つづき)	Indication	Initial Dose and Titration	Recommended Dose	Maximum Dose
	Bipolar Mania-Children and Adolescents (10 to 17 years), Monotherapy	Day 1: 25 mg twice daily. Day 2: Twice daily dosing totaling 100 mg. Day 3: Twice daily dosing totaling 200 mg. Day 4: Twice daily dosing totaling 300 mg. Day 5: Twice daily dosing totaling 400 mg. Further adjustments should be in increments no greater than 100 mg/day within the recommended dose range of 400-600 mg/day. Based on response and tolerability, may be administered three times daily.	400-600 mg/day	600 mg/day
	Bipolar Depression-Adults	Administer once daily at bedtime. Day 1: 50 mg Day 2: 100 mg Day 3: 200 mg Day 4: 300 mg	300 mg/day	300 mg/day
	Bipolar I Disorder Maintenance Therapy-Adults	Administer twice daily totaling 400-800 mg/day as adjunct to lithium or divalproex. Generally, in the maintenance phase, patients continued on the same dose on which they were stabilized.	400-800 mg/day	800 mg/day

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/020639s0721bl.pdf

(2023年9月20日アクセス)

国名	英国
会社名	Luye Pharma Limited
販売名	SEROQUEL®
剤形・規格	film-coated tablets 25 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg
承認年月	1997年7月
効能又は効果	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Seroquel is indicated for:</p> <ul style="list-style-type: none"> • treatment of schizophrenia. • treatment of bipolar disorder: <ul style="list-style-type: none"> - For the treatment of moderate to severe manic episodes in bipolar disorder - For the treatment of major depressive episodes in bipolar disorder - For the prevention of recurrence of manic or depressed episodes in patients with bipolar disorder who previously responded to quetiapine treatment.
用法及び用量	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Different dosing schedules exist for each indication. It must therefore be ensured that patients receive clear information on the appropriate dosage for their condition.</p> <p>Seroquel can be administered with or without food.</p> <p><u>Adults</u></p> <p><i>For the treatment of schizophrenia</i></p> <p>For the treatment of schizophrenia, Seroquel should be administered twice a day. The total daily dose for the first four days of therapy is 50 mg (Day 1), 100 mg (Day 2), 200 mg (Day 3) and 300 mg (Day 4) From Day 4 onwards, the dose should be titrated to the usual effective dose of 300 to 450 mg/day. Depending on the clinical response and tolerability of the individual patient, the dose may be adjusted within the range 150 to 750 mg/day.</p>

X II. 参考資料

用法及び用量 (つづき)	<p><i>For the treatment of moderate to severe manic episodes in bipolar disorder</i></p> <p>For the treatment of manic episodes associated with bipolar disorder, Seroquel should be administered twice a day. The total daily dose for the first four days of therapy is 100 mg (Day 1), 200 mg (Day 2), 300 mg (Day 3) and 400 mg (Day 4). Further dosage adjustments up to 800 mg/day by Day 6 should be in increments of no greater than 200 mg/day.</p> <p>The dose may be adjusted depending on clinical response and tolerability of the individual patient, within the range of 200 to 800 mg/day. The usual effective dose is in the range of 400 to 800 mg/day.</p> <p><i>For the treatment of major depressive episodes in bipolar disorder</i></p> <p>Seroquel should be administered once daily at bedtime. The total daily dose for the first four days of therapy is 50 mg (Day 1), 100 mg (Day 2), 200 mg (Day 3) and 300 mg (Day 4). The recommended daily dose is 300 mg. In clinical trials, no additional benefit was seen in the 600 mg group compared to the 300 mg group. Individual patients may benefit from a 600 mg dose. Doses greater than 300 mg should be initiated by physicians experienced in treating bipolar disorder. In individual patients, in the event of tolerance concerns, clinical trials have indicated that dose reduction to a minimum of 200 mg could be considered.</p> <p><i>For preventing recurrence in bipolar disorder</i></p> <p>For preventing recurrence of manic, mixed or depressive episodes in bipolar disorder, patients who have responded to quetiapine for acute treatment of bipolar disorder should continue therapy at the same dose. The dose may be adjusted depending on clinical response and tolerability of the individual patient, within the range of 300 to 800 mg/day administered twice daily. It is important that the lowest effective dose is used for maintenance therapy.</p> <p><u><i>Elderly</i></u></p> <p>As with other antipsychotics, Seroquel should be used with caution in the elderly, especially during the initial dosing period. The rate of dose titration may need to be slower, and the daily therapeutic dose lower, than that used in younger patients, depending on the clinical response and tolerability of the individual patient. The mean plasma clearance of quetiapine was reduced by 30 - 50% in elderly subjects when compared to younger patients.</p> <p>Efficacy and safety has not been evaluated in patients over 65 years with depressive episodes in the framework of bipolar disorder.</p> <p><u><i>Paediatric population</i></u></p> <p>Seroquel is not recommended for use in children and adolescents below 18 years of age, due to a lack of data to support use in this age group.</p> <p><u><i>Renal impairment</i></u></p> <p>Dosage adjustment is not necessary in patients with renal impairment.</p> <p><u><i>Hepatic impairment</i></u></p> <p>Quetiapine is extensively metabolised by the liver. Therefore, Seroquel should be used with caution in patients with known hepatic impairment, especially during the initial dosing period. Patients with known hepatic impairment should be started with 25 mg/day. The dosage should be increased daily with increments of 25 - 50 mg/day until an effective dosage, depending on the clinical response and tolerability of the individual patient.</p>
-----------------	--

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/7553/smpc>

(2023年9月20日アクセス)

注)国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

日本の電子添文における「9.4 生殖能を有する者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米FDA(米国添付文書)、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

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のみ投与すること。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。また、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

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで母乳中へ移行することが報告されている。

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2022年1月)</p>	<p>8.1 Pregnancy <u>Pregnancy Exposure Registry</u> There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to atypical antipsychotics, including SEROQUEL, during pregnancy. Healthcare providers are encouraged to register patients by contacting the National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics at 1-866-961-2388 or online at http://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/</p> <p><u>Risk Summary</u> Neonates exposed to antipsychotic drugs (including SEROQUEL) during the third trimester are at risk for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms following delivery (<i>see Clinical Considerations</i>). Overall available data from published epidemiologic studies of pregnant women exposed to quetiapine have not established a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes (<i>see Data</i>). There are risks to the mother associated with untreated schizophrenia, bipolar I, or major depressive disorder, and with exposure to antipsychotics, including SEROQUEL, during pregnancy (<i>see Clinical Considerations</i>).</p> <p>In animal studies, embryo-fetal toxicity occurred including delays in skeletal ossification at approximately 1 and 2 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 800 mg/day in both rats and rabbits, and an increased incidence of carpal/tarsal flexure (minor soft tissue anomaly) in rabbit fetuses at approximately 2 times the MRHD. In addition, fetal weights were decreased in both species. Maternal toxicity (observed as decreased body weights and/or death) occurred at 2 times the MRHD in rats and approximately 1-2 times the MRHD in rabbits.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u> <i>Disease-associated maternal and/or fetal risk</i> There is a risk to the mother from untreated schizophrenia, or bipolar I disorder, including increased risk of relapse, hospitalization, and suicide. Schizophrenia and bipolar I disorder are associated with increased adverse perinatal outcomes, including preterm birth. It is not known if this is a direct result of the illness or other comorbid factors.</p>

<p>米国の添付文書 (2022年1月) (続き)</p>	<p>A prospective, longitudinal study followed 201 pregnant women with a history of major depressive disorder who were euthymic and taking antidepressants at the beginning of pregnancy. The women who discontinued antidepressants during pregnancy were more likely to experience a relapse of major depression than women who continued antidepressants. Consider the risk of untreated depression when discontinuing or changing treatment with antidepressant medication during pregnancy and postpartum.</p> <p><i>Fetal/neonatal adverse reactions</i></p> <p>Extrapyramidal and/or withdrawal symptoms, including agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress, and feeding disorder have been reported in neonates who were exposed to antipsychotic drugs, including SEROQUEL, during the third trimester of pregnancy. These symptoms varied in severity. Monitor neonates for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms and manage symptoms appropriately. Some neonates recovered within hours or days without specific treatment; others required prolonged hospitalization.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Human Data</i></p> <p>Published data from observational studies, birth registries, and case reports on the use of atypical antipsychotics during pregnancy do not report a clear association with antipsychotics and major birth defects. A retrospective cohort study from a Medicaid database of 9258 women exposed to antipsychotics during pregnancy did not indicate an overall increased risk of major birth defects.</p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>When pregnant rats and rabbits were exposed to quetiapine during organogenesis, there was no teratogenic effect in fetuses. Doses were 25, 50 and 200 mg/kg in rats and 25, 50 and 100 mg/kg in rabbits which are approximately 0.3, 0.6 and 2-times (rats) and 0.6, 1 and 2-times (rabbits) the MRHD for schizophrenia of 800 mg/day based on mg/m² body surface area. However, there was evidence of embryo-fetal toxicity including delays in skeletal ossification at approximately 1 and 2 times the MRHD of 800 mg/day in both rats and rabbits, and an increased incidence of carpal/tarsal flexure (minor soft tissue anomaly) in rabbit fetuses at approximately 2 times the MRHD. In addition, fetal weights were decreased in both species. Maternal toxicity (observed as decreased body weights and/or death) occurred at 2 times the MRHD in rats and approximately 1-2 times the MRHD (all doses tested) in rabbits.</p> <p>In a peri/postnatal reproductive study in rats, no drug-related effects were observed when pregnant dams were treated with quetiapine at doses 0.01, 0.1, and 0.2 times the MRHD of 800 mg/day based on mg/m² body surface area. However, in a preliminary peri/postnatal study, there were increases in fetal and pup death, and decreases in mean litter weight at 3 times the MRHD.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Limited data from published literature report the presence of quetiapine in human breast milk at relative infant dose of <1% of the maternal weight-adjusted dosage. There are no consistent adverse events that have been reported in infants exposed to quetiapine through breast milk. There is no information on the effects of quetiapine on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for SEROQUEL and any potential adverse effects on the breastfed child from SEROQUEL or from the mother's underlying condition.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</p> <p><u>Infertility</u></p> <p><i>Females</i></p> <p>Based on the pharmacologic action of quetiapine (D2 antagonism), treatment with SEROQUEL may result in an increase in serum prolactin levels, which may lead to a reversible reduction in fertility in females of reproductive potential.</p>
---------------------------------------	--

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/020639s0721bl.pdf
(2023年9月20日アクセス)

X II. 参考資料

出典	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C(2023年9月)

参考：分類の概要

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

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.

(2) 小児等に関する記載

日本の電子添文における小児等の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年1月)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>In general, the adverse reactions observed in children and adolescents during the clinical trials were similar to those in the adult population with few exceptions. Increases in systolic and diastolic blood pressure occurred in children and adolescents and did not occur in adults. Orthostatic hypotension occurred more frequently in adults (4-7%) compared to children and adolescents (< 1%).</p> <p>Schizophrenia The efficacy and safety of SEROQUEL in the treatment of schizophrenia in adolescents aged 13 - 17 years were demonstrated in one 6-week, double-blind, placebo-controlled trial. Safety and effectiveness of SEROQUEL in pediatric patients less than 13 years of age with schizophrenia have not been established.</p> <p>Maintenance The safety and effectiveness of SEROQUEL in the maintenance treatment of bipolar disorder has not been established in pediatric patients less than 18 years of age. The safety and effectiveness of SEROQUEL in the maintenance treatment of schizophrenia has not been established in any patient population, including pediatric patients.</p> <p>Bipolar Mania The efficacy and safety of SEROQUEL in the treatment of mania in children and adolescents ages 10 - 17 years with bipolar I disorder was demonstrated in a 3-week, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Safety and effectiveness of SEROQUEL in pediatric patients less than 10 years of age with bipolar mania have not been established.</p> <p>Bipolar Depression Safety and effectiveness of SEROQUEL in pediatric patients less than 18 years of age with bipolar depression have not been established. A clinical trial with SEROQUEL XR was conducted in children and adolescents (10 - 17 years of age) with bipolar depression, efficacy was not established.</p> <p>Some differences in the pharmacokinetics of quetiapine were noted between children/adolescents (10 - 17 years of age) and adults. When adjusted for weight, the AUC and C_{max} of quetiapine were 41% and 39% lower, respectively, in children and adolescents compared to adults. The pharmacokinetics of the active metabolite, norquetiapine, were similar between children/adolescents and adults after adjusting for weight.</p>

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/020639s072lbl.pdf
(2023年9月20日アクセス)

X II. 参考資料

英国の SPC (2022 年 4 月)	<p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p>As Seroquel has several indications, the safety profile should be considered with respect to the individual patient's diagnosis and the dose being administered.</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>Quetiapine is not recommended for use in children and adolescents below 18 years of age, due to a lack of data to support use in this age group. Clinical trials with quetiapine have shown that in addition to the known safety profile identified in adults, certain adverse events occurred at a higher frequency in children and adolescents compared to adults (increased appetite, elevations in serum prolactin, vomiting, rhinitis and syncope), or may have different implications for children and adolescents (extrapyramidal symptoms and irritability) and one was identified that has not been previously seen in adult studies (increases in blood pressure). Changes in thyroid function tests have also been observed in children and adolescents. Furthermore, the long-term safety implications of treatment with quetiapine on growth and maturation have not been studied beyond 26 weeks. Long-term implications for cognitive and behavioural development are not known.</p> <p>In placebo-controlled clinical trials with children and adolescent patients, quetiapine was associated with an increased incidence of extrapyramidal symptoms (EPS) compared to placebo in patients treated for schizophrenia, bipolar mania and bipolar depression.</p>
-------------------------	---

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/7553/smpc>

(2023 年 9 月 20 日アクセス)

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎

【セロクエル錠】

以下の医療従事者向け情報サイト (Astellas Medical Net) 製品 Q&A のページ参照

<https://amn.astellas.jp/jp/di/qa/index.html>

キーワード：粉碎

【セロクエル細粒】

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

【セロクエル錠】

該当資料なし

【セロクエル細粒】

以下の医療従事者向け情報サイト (Astellas Medical Net) 製品 Q&A のページ参照

<https://amn.astellas.jp/jp/di/qa/index.html>

キーワード：経管

2. その他の関連資料

患者向け資料

- ・リーフレット「セロクエルを服用される患者さんとそのご家族へ」

医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net)製品情報

セロクエル 25mg 錠

https://amn.astellas.jp/di/detail/seq/index_seq-25

セロクエル 100mg 錠

https://amn.astellas.jp/di/detail/seq/index_seq-100

セロクエル 200mg 錠

https://amn.astellas.jp/di/detail/seq/index_seq-200

セロクエル細粒 50%

https://amn.astellas.jp/di/detail/seq/index_seq-fg

製造販売
アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

®: アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2018

AstraZeneca 