

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

双極性障害のうつ症状治療薬

〈クエチアピソフマル酸塩徐放錠〉

ビプレッソ[®]徐放錠50mg
ビプレッソ[®]徐放錠150mg

Bipresso[®] Extended Release Tablets 50mg・150mg

剤形	フィルムコーティング錠(徐放錠)
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	ビプレッソ徐放錠50mg：1錠中に日局 クエチアピソフマル酸塩57.56mg(クエチアピソとして50mg)を含有する。 ビプレッソ徐放錠150mg：1錠中に日局 クエチアピソフマル酸塩172.69mg(クエチアピソとして150mg)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 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2017年 7月 3日 薬価基準収載年月日：2017年 8月 30日 販売開始年月日：2017年 10月 27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 販売：共和薬品工業株式会社 プロモーション提携：吉富薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ http://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/

本IFは2020年9月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<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か審査・検討している。

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

目次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	31
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	31
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬理作用	31
3. 製品の製剤学的特性	2	VII. 薬物動態に関する項目	40
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	40
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	2. 薬物速度論的パラメータ	45
6. RMPの概要	3	3. 母集団（ポピュレーション）解析	45
II. 名称に関する項目	4	4. 吸収	46
1. 販売名	4	5. 分布	46
2. 一般名	4	6. 代謝	49
3. 構造式又は示性式	4	7. 排泄	52
4. 分子式及び分子量	4	8. トランスポーターに関する情報	53
5. 化学名（命名法）又は本質	4	9. 透析等による除去率	53
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	10. 特定の背景を有する患者	53
III. 有効成分に関する項目	5	11. その他	55
1. 物理化学的性質	5	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	56
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	1. 警告内容とその理由	56
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	2. 禁忌内容とその理由	56
IV. 製剤に関する項目	6	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	56
1. 剤形	6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	57
2. 製剤の組成	6	5. 重要な基本的注意とその理由	57
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	59
4. 力価	7	7. 相互作用	61
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	8. 副作用	63
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	67
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	10. 過量投与	68
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	11. 適用上の注意	69
9. 溶出性	8	12. その他の注意	69
10. 容器・包装	8	IX. 非臨床試験に関する項目	71
11. 別途提供される資材類	9	1. 薬理試験	71
12. その他	9	2. 毒性試験	72
V. 治療に関する項目	10	X. 管理的事項に関する項目	74
1. 効能又は効果	10	1. 規制区分	74
2. 効能又は効果に関連する注意	10	2. 有効期間	74
3. 用法及び用量	10	3. 包装状態での貯法	74
4. 用法及び用量に関連する注意	10	4. 取扱い上の注意	74
5. 臨床成績	11	5. 患者向け資材	74
		6. 同一成分・同効薬	74
		7. 国際誕生年月日	74

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	74
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	74
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	74
11.	再審査期間	75
12.	投薬期間制限に関する情報	75
13.	各種コード	75
14.	保険給付上の注意	75
X I.	文献	76
1.	引用文献	76
2.	その他の参考文献	77
X II.	参考資料	78
1.	主な外国での発売状況	78
2.	海外における臨床支援情報	81
X III.	備考	85
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	85
2.	その他の関連資料	85

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

クエチアピソフマル酸塩は、米国 Zeneca 社(現 : AstraZeneca 社)で合成、開発されたジベンゾチアゼピン系誘導体であり、5-HT_{2A} 受容体及び D₂ 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高い親和性を有し、特に、5-HT_{2A} 受容体に対する親和性は D₂ 受容体に比して高い。代謝物 M5(ノルクエチアピン)は 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用のみならず、5-HT_{1A} 受容体に対する部分活性化作用及びノルエピネフリン取り込み阻害作用も有する。

クエチアピン錠(製品名 : セロクエル錠・等)は、本邦では統合失調症(承認時においては精神分裂病)を適応症とする非定型抗精神病薬である。AstraZeneca 社は、1 日 1 回の投与を目的とした徐放性製剤である FK949E 錠(以下、クエチアピン徐放錠又は本剤)を開発した。クエチアピン徐放錠は、楕円形のマトリック錠であり、クエチアピン錠と同一の有効成分を含有しており、1 日 1 回の服用によるアドヒアランスの向上が期待されている。海外では、クエチアピン錠、クエチアピン徐放錠ともに統合失調症、双極性障害の躁状態、双極性障害のうつ状態、双極性障害の維持療法の適応で承認を取得している。加えて、クエチアピン徐放錠は大うつ病性障害、全般性不安障害の適応でも承認を取得している。

双極性障害は、気分あるいは感情の変化を基本的な障害とする精神疾患であり、躁状態、うつ状態を繰り返す。双極性障害の疾患の定義、概念、診断等が記載されている気分障害治療ガイドライン第 2 版では、双極性障害は、少なくとも 1 回以上の躁病ないし軽躁病エピソードからなる症候群とされている¹⁾。躁病エピソードだけを経験する患者もいるが、ほとんどの患者はいずれは 1 回かそれ以上の大うつ病エピソードを経験する¹⁾。日本うつ病学会の気分障害の治療ガイドライン作成委員会により作成された双極性障害治療ガイドラインでは、双極性障害の抑うつエピソードの治療薬として推奨される薬剤として、クエチアピン、リチウム、オランザピン、ラモトリギンによる単独治療が挙げられている²⁾。クエチアピンは国内外のガイドラインにて双極性障害のうつ状態の治療薬として推奨される薬剤となっており、なかには第一選択薬として位置づけられているものもあるが、本邦では双極性障害に対する適応は取得していなかった。そのため、クエチアピンは 2010 年 11 月の「第 6 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」での検討の結果、「双極性障害におけるうつ状態」に対する医療上の必要性が高いと判断され、2010 年 12 月 13 日に厚生労働省から開発要請が発出された(平成 22 年 12 月 13 日医政研発 1213 第 1 号、薬食審査発 1213 第 1 号)。

本邦では、クエチアピン錠(製品名 : セロクエル錠・等)が統合失調症を適応症として承認されており、医療現場で使用されている。クエチアピン製剤で新たな適応症に対して開発を行う際の開発製剤の選択では、1 日 2 又は 3 回の投与が必要なクエチアピン錠よりも、1 日 1 回の投与を目的として開発されたクエチアピン徐放錠の方が良好なアドヒアランスが期待されるため、クエチアピン徐放錠を選択する方が望ましいと考えられた。

以上より、アステラス製薬は双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象に、クエチアピン徐放錠による臨床試験を実施した。その結果、有効性及び安全性が確認されたことから、「双極性障害におけるうつ症状の改善」を効能又は効果として、2017 年 7 月に製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1)クエチアピソフマル酸塩を有効成分とする徐放錠で、効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

4. 効能又は効果

双極性障害におけるうつ症状の改善

6. 用法及び用量

通常、成人にはクエチアピンとして 1 回 50mg より投与を開始し、2 日以上の間隔をあけて 1 回 150mg へ増量する。その後、さらに 2 日以上の間隔をあけて、推奨用量である 1 回 300mg に増量する。

なお、いずれも 1 日 1 回就寝前とし、食後 2 時間以上あけて経口投与すること。

従来の統合失調症を適応とする、即放性製剤(クエチアピソフマル酸塩錠 [セロクエル錠・等]、クエチアピソフマル酸塩細粒 [セロクエル細粒・等])とは効能又は効果、用法及び用量等が異なることに留意すること。

また、本剤と即放性製剤の重複投与を避けるよう注意すること。

(「V. 3. 用法及び用量」の項及び各薬剤の添付文書参照)

I. 概要に関する項目

- (2)双極性障害のうつ症状に対して優れた改善効果を示す。
(「V. 5. (4)1」①二重盲検比較試験 [CL-0021 の治療 I 期]」の項参照)
- (3)うつ症状の改善は、投与 1 週目より認められた。
(「VI. 2. (3)作用発現時間・持続時間」の項参照)
- (4)うつ症状の改善は、投与 52 週目(終了時)まで維持された。
(「V. 5. (4)2」①第Ⅱ/Ⅲ相試験 [CL-0021] 治療 I 期+治療Ⅱ期 (長期投与時、52 週)」の項参照)
- (5)承認時までの国内の臨床試験では、341 例中 287 例(84.2%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、傾眠(50.7%)、口渇(23.5%)、倦怠感(10.9%)、体重増加(10.9%)、アカシジア(9.1%)、便秘(8.8%)、血中プロラクチン増加(8.2%)であった。(承認時：2017 年 7 月)
重大な副作用として、高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、低血糖、悪性症候群(Syndrome malin)、横紋筋融解症、痙攣、無顆粒球症、白血球減少、肝機能障害、黄疸、麻痺性イレウス、遅発性ジスキネジア、肺塞栓症、深部静脈血栓症、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)、多形紅斑があらわれることがある。
(「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照)
- (6)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。また、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。
(「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」の項参照)
- (7)大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者への抗うつ剤の投与により自殺等のリスクが報告されている。本剤もうつ状態の患者に投与されることから、自殺等のリスクとベネフィットを考慮し、投与開始時、投与量の変更時は、患者の状態変化を注意深く観察すること。また不安、焦燥、興奮等の症状がある患者で自殺、他害行為が報告されているため、患者の状態を注意深く観察し、徐々に減量中止するなどの適切な処置を行うこと。また、これらの変化などがあらわれるリスク等について家族等に十分説明し、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導することが重要である。
(「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)
- (8)自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1 回分の処方日数を最小限にとどめること。
(「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

クエチアピン徐放錠は、マトリックス錠である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資料：ビプレッソ徐放錠の安全性情報 (「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照) 患者向け資料：説明用下敷き「ビプレッソ徐放錠を服用される患者さんとそのご家族へ」、薬袋箋「ビプレッソ徐放錠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)
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	

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(「6. RMP の概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

安全性検討事項												
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】										
<ul style="list-style-type: none"> ・ 高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡 ・ 低血糖 ・ 悪性症候群 ・ 横紋筋融解症 ・ 痙攣 ・ 無顆粒球症・白血球減少 ・ 肝機能障害・黄疸 ・ 麻痺性イレウス ・ 遅発性ジスキネジア ・ 肺塞栓症・深部静脈血栓症 ・ 離脱症候 ・ 脂質代謝異常 ・ 中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群・多形紅斑 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 自殺念慮・自殺行動 ・ 敵意・攻撃性 ・ 尿閉 ・ QT 延長 ・ 膵炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 該当なし 										
有効性に関する検討事項												
<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用実態下における有効性 												
↓ 上記に基づく安全性監視のための活動		↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動										
<table border="1"> <thead> <tr> <th>医薬品安全性監視計画の概要</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td>追加の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・ 使用成績調査 </td> </tr> <tr> <td>有効性に関する調査・試験の計画の概要</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・ 使用成績調査 </td> </tr> </tbody> </table>		医薬品安全性監視計画の概要	通常の医薬品安全性監視活動	追加の医薬品安全性監視活動	<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用成績調査 	有効性に関する調査・試験の計画の概要	<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用成績調査 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>リスク最小化計画の概要</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td>追加のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向け資材(ビプレッソ徐放錠の安全性情報)の作成と提供 ・ 患者向け資材(説明用下敷き「ビプレッソ徐放錠を服用される患者さんとそのご家族へ」、薬袋箋「ビプレッソ徐放錠を服用される患者さんとそのご家族へ」)の作成と提供 </td> </tr> </tbody> </table>	リスク最小化計画の概要	通常のリスク最小化活動	追加のリスク最小化活動	<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向け資材(ビプレッソ徐放錠の安全性情報)の作成と提供 ・ 患者向け資材(説明用下敷き「ビプレッソ徐放錠を服用される患者さんとそのご家族へ」、薬袋箋「ビプレッソ徐放錠を服用される患者さんとそのご家族へ」)の作成と提供
医薬品安全性監視計画の概要												
通常の医薬品安全性監視活動												
追加の医薬品安全性監視活動												
<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用成績調査 												
有効性に関する調査・試験の計画の概要												
<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用成績調査 												
リスク最小化計画の概要												
通常のリスク最小化活動												
追加のリスク最小化活動												
<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向け資材(ビプレッソ徐放錠の安全性情報)の作成と提供 ・ 患者向け資材(説明用下敷き「ビプレッソ徐放錠を服用される患者さんとそのご家族へ」、薬袋箋「ビプレッソ徐放錠を服用される患者さんとそのご家族へ」)の作成と提供 												

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。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ビプレッソ徐放錠 50mg、ビプレッソ徐放錠 150mg

(2) 洋名

Bipresso Extended Release Tablets 50mg、Bipresso Extended Release Tablets 150mg

(3) 名称の由来

双極性障害及びうつ症状の英語表現の語感(それぞれ Bipolar Disorder 及び Depression)を参考にした造語である。

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)

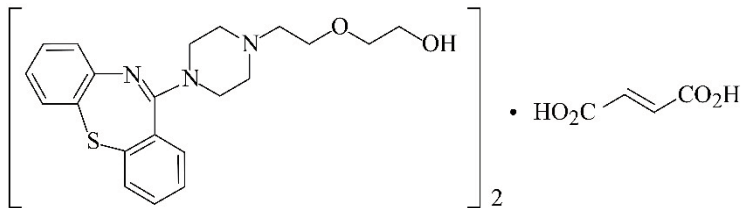
Quetiapine Fumarate (JAN)

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 : FK949E

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	pH1.0	pH3.0	pH5.0	pH7.0	pH9.0	pH11.0
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(5,400lx)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・h 及び 960W・h/m ²	規格内
		25°C、白色蛍光ランプ(5,400lx)及び近紫外蛍光ランプ(4W/m ²)	ポリエチレン製袋	130 万 lx・h 及び 960W・h/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 5,400lx、近紫外蛍光ランプ 4W/m²)、360 万 lx・h、2,688W・h/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

フィルムコーティング錠(徐放錠)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
			表	裏	側面	
ビプレッソ 徐放錠 50mg	フィルム コーティ ング錠 (徐放錠)	うすい 黄みの 赤色				XR50
			直径	厚さ	重量	
			長径 約 16.3mm 短径 約 6.6mm	約 5.1mm	約 513mg	
ビプレッソ 徐放錠 150mg	フィルム コーティ ング錠 (徐放錠)	白色				XR150
			直径	厚さ	重量	
			長径 約 17.3mm 短径 約 6.8mm	約 5.5mm	約 589mg	

(3) 識別コード

ビプレッソ徐放錠 50mg 表示部位：錠剤／表示内容：XR50

ビプレッソ徐放錠 150mg 表示部位：錠剤／表示内容：XR150

(4) 製剤の物性

<硬度>

>20kp

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

「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。

販売名	有効成分	添加剤
ビプレッソ徐放錠 50mg	1錠中 日局 クエチアピソフマル酸塩 57.56mg (クエチアピンとして 50mg)	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒプロメ ロース、クエン酸ナトリウム水和物、ス テアリン酸マグネシウム、マクロゴール、 酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化 鉄
ビプレッソ徐放錠 150mg	1錠中 日局 クエチアピソフマル酸塩 172.69mg (クエチアピンとして 150mg)	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒプロメ ロース、クエン酸ナトリウム水和物、ス テアリン酸マグネシウム、マクロゴール、 酸化チタン

IV. 製剤に関する項目

(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

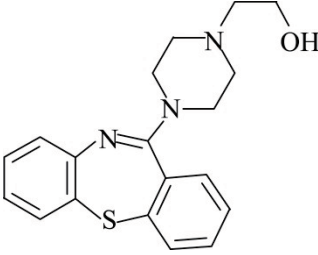
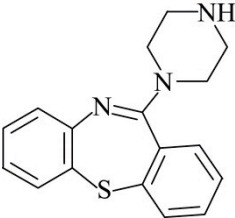
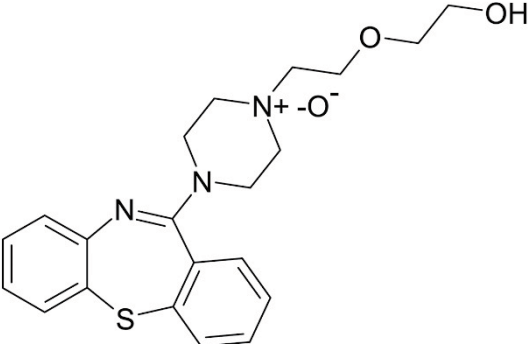
該当しない

4. カ価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

混入する可能性のある類縁物質は次のとおりである。

<p>デスエタノール体</p>	
<p>ArP 体</p>	
<p>N-オキサイド体</p>	

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

<ビプレッソ徐放錠 50mg>

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 (暗所)	PTP+アルミ袋	36 箇月	規格内
			ボトル密栓		
無包装試験	温度	50℃ (暗所)	ボトル開放	3 箇月	規格内
	湿度	25℃、75%RH (暗所)	ボトル開放	6 箇月	規格内
苛酷試験	光	D65 蛍光ランプ (4,000lx)	シャーレ	13 日	規格内

測定項目：性状、類縁物質、溶出性、定量法

<ビプレッソ徐放錠 150mg>

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 (暗所)	PTP+アルミ袋	36 箇月	規格内
			ボトル密栓		
無包装試験	温度	50℃ (暗所)	ボトル開放	3 箇月	規格内
	湿度	25℃、75%RH (暗所)	ボトル開放	6 箇月	規格内
苛酷試験	光	D65 蛍光ランプ (4,000lx)	シャーレ	13 日	規格内

測定項目：性状、類縁物質、溶出性、定量法

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

<ビプレッソ徐放錠 50mg・ビプレッソ徐放錠 150mg>

(方法)日本薬局方 溶出試験法 回転バスケット法に従い試験を行う。

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

<ビプレッソ徐放錠 50mg>

100 錠(10 錠×10)、100 錠(バラ)

<ビプレッソ徐放錠 150mg>

100 錠(10 錠×10)、100 錠(バラ)

(3) 予備容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(4) 容器の材質

[PTP 包装]

PTP シート： 容器フィルム－ポリ塩化ビニル
蓋フィルム－アルミニウム
ピローフィルム－アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

[ボトル包装]

プラスチックボトル－ポリエチレン
キャップ：内蓋－ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

双極性障害におけるうつ症状の改善

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 50mg より投与を開始し、2 日以上の間隔をあけて1回 150mg へ増量する。その後、さらに2 日以上の間隔をあけて、推奨用量である1回 300mg に増量する。

なお、いずれも1日1回就寝前とし、食後2時間以上あけて経口投与すること。

(解説)

本剤投与開始後、急激な漸増を行うと副作用発現等のリスクが高くなることが懸念されるため、投与開始においては、50mg/日より投与を開始し、2 日以上の間隔をあけて 150mg/日及び 300mg/日へ増量する漸増法を設定した。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の双極性障害のうつ状態に対する承認申請にあたり、用量探索試験は実施していない。(「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

肝機能障害のある患者及び高齢者では、2 日以上の間隔をあけて患者の状態を観察しながら1日 50mg ずつ慎重に増量すること。[9.3、9.8、16.6.1、16.6.2 参照]

(解説)

クエチアピンは主に肝臓で代謝されることから、肝機能障害患者及び一般に生理機能が低下している高齢者ではクエチアピンの曝露量が増大する可能性がある。臨床試験成績において、肝機能障害のある患者や高齢者で、クリアランスが減少し血漿中濃度が上昇することが示唆されていることから設定した。

(「VIII. 6. (3) 肝機能障害患者」及び「VIII. 6. (8) 高齢者」の項参照)

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

評価資料

分類	地域	試験名	対象例数	使用製剤	用量	投与期間	試験デザイン	目的
第 I 相試験 及び 臨床薬理試験	国内	食事の影響試験 ³⁾ [CL-0003]	健康成人 24 例	XR 錠	本剤 50mg/日	単回	非盲検 無作為化 クロスオーバー 試験	薬物動態 安全性
		フルボキサミンとの 薬物相互作用試験 ⁴⁾ [CL-0004]	健康成人 24 例		本剤 50mg/日 フルボキサミン 100mg/日 (50mg から漸増)	本剤： 単回 フルボキ サミン： 9 日	非盲検試験	
		第 I 相試験 ⁵⁾ [CL-0009]	大うつ病性 障害患者 32 例		本剤 150、300、600mg/日 (50mgから漸増)	150mg/日： 9 日 300mg/日： 11 日 600mg/日： 13 日	非盲検試験	
		製剤間の薬物 動態比較試験 ⁶⁾ [CL-0006]	大うつ病性 障害患者 16 例		本剤 150mg/日 (50mg から漸増)	10 日	非盲検 無作為化 クロスオーバー 試験	
		高齢者第 I 相試験 ⁷⁾ [CL-0002]	大うつ病性 障害患者 19 例		本剤 300mg/日 (50mg から漸増)	グループ 1： 17 日 グループ 2： 11 日	非盲検試験	
第 II 相 及び 第 III 相 試験		第 II/III 相試験 ⁸⁾ [CL-0021]	双極性障害 患者 (大うつ病エ ピソード) 430 例 (治療 I 期) ^a 303 例 (治療 II 期)	XR 錠	(治療 I 期) 本剤 300mg/日 (50mg から漸増) ^a プラセボ (治療 II 期) 本剤 150、300mg/日	(治療 I 期) 8 週 (治療 II 期) 44 週	プラセボ対照 二重盲検 群間比較試験 (治療 I 期) 非盲検非対照 継続投与試験 (治療 II 期)	有効性 安全性 薬物動態
		高齢者試験 ⁹⁾ [CL-0022]	双極性障害 患者 (大うつ病エ ピソード) 20 例		本剤 150、300mg/日 (50mg あるいは 150mg から漸増)	52 週	非盲検試験	安全性 有効性 薬物動態
		製剤切替試験 ¹⁰⁾ [CL-0023]	双極性障害 患者 (大うつ病エ ピソード) 22 例		本剤 150、300mg/日 (50mg あるいは 150mg から漸増)	20 週	非盲検 無作為化 クロスオーバー 試験	有効性 安全性 薬物動態

XR 錠(Extended release 錠)：クエチアピン徐放錠、本剤

a：治験開始時は、プラセボ群 200 例、本剤 150mg 群 200 例、本剤 300mg 群 200 例の合計 600 例が目標症例数であったが、治験実施計画の変更により、本剤 150mg 群への割付中止を行い、プラセボ群 170 例、本剤 300mg 群 170 例の合計 340 例を目標症例数とした。投与例数は、治験実施計画変更前に組み入れられた症例も含めた合計(プラセボ群 177 例、本剤 150mg 群 74 例、本剤 300mg 群 179 例)。

注)本剤の承認された効能又は効果は「双極性障害におけるうつ症状の改善」である。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 50mg より投与を開始し、2 日以上の間隔をあけて 1 回 150mg へ増量する。その後、さらに 2 日以上の間隔をあけて、推奨用量である 1 回 300mg に増量する。なお、いずれも 1 日 1 回就寝前とし、食後 2 時間以上あけて経口投与すること。」である。

V. 治療に関する項目

参考資料

分類	地域	試験名	対象例数	使用製剤	用量	投与期間	試験デザイン	目的
第 I 相試験 及び 臨床薬理試験	国内	第 I 相試験 ¹¹⁾ [CL-0001]	大うつ病性 障害患者 17 例	XR 錠	本剤 300、600mg/日 (50mg から漸増)	300mg/日 : 11 日 600mg/日 : 13 日	非盲検試験	薬物動態 安全性
	海外	海外第 I 相・ 食事の影響試験 ¹²⁾ [5077IL/0086]	精神障害患 者(統合失調 症、統合失調 感情障害、双 極性障害) 16 例		本剤 100、200、300、400、 600、800mg/日 (50mg から漸増 し、最終的に 800mg 投与。)	19 日	非盲検試験	
		海外 食事の影響試験 ¹³⁾ [D1444C00003]	精神障害患 者(統合失調 症、統合失調 感情障害、双 極性障害) : 13 例 健康成人 : 20 例		患者 : 本剤 300mg/日 健康成人 : 本剤 50mg/日	各治療期 における 投与期間 は 3 日	非盲検 無作為化 クロスオーバ ー試験	
		海外 QT/QTc 評価試験 ¹⁴⁾ [5077IL/0093]	精神障害患 者(統合失調 症、統合失調 感情障害、双 極性障害) 13 例	IR 錠 50、100、200、300、 400、450、600、 800mg/日 (50mg から漸増)	10 日	非盲検		
		海外薬物動態 比較試験 ¹⁵⁾ [5077IL/0097]	精神障害患 者(統合失調 症、統合失調 感情障害、双 極性障害) 28 例	本剤及び IR 錠 300mg/日	各治療期 における 投与期間 は 4 日	非盲検 無作為化 クロスオーバ ー試験		
	海外第 I 相・ 食事の影響試験 ¹⁶⁾ [5077IL/0118]	精神障害患 者(統合失調 症、統合失調 感情障害) 30 例	XR 錠 IR 錠 本剤 50、200、300、 400mg/日 (50mg から漸増) IR 錠 300mg/日	17 日	非盲検試験			
	海外薬物動態 比較試験 ¹⁷⁾ [D1444C00001]	精神障害患 者(統合失調 症、統合失調 感情障害、双 極性障害) 18 例	XR 錠(3 種剤形) 及び IR 錠 400mg/日(IR 錠 100mg から漸増)	各治療期に おける XR 錠の投与期 間は 1 日	非盲検 無作為化 クロスオーバ ー試験			
第 II 相 及び 第 III 相 試験	国内	第 II 相試験 ¹⁸⁾ [CL-0005]	大うつ病性 障害患者 172 例	XR 錠	本剤 50、150、300mg/日 プラセボ (50mg から漸増)	6 週	プラセボ対照 二重盲検 無作為化 並行群間比較 試験	有効性 安全性 用量 反応性
	海外	海外第 III 相試験 ¹⁹⁾ [D144CC00002]	双極性障害患 者(大うつ病 エピソード) 277 例		本剤 300mg/日 (50mg から漸増) プラセボ	8 週	プラセボ対照 二重盲検 無作為化 並行群間比較 試験	有効性 安全性

XR 錠(Extended release 錠) : クエチアピン徐放錠、本剤

IR 錠(Immediate release 錠) : クエチアピン錠

注)本剤の承認された効能又は効果は「双極性障害におけるうつ症状の改善」である。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 50mg より投与を開始し、2 日以上の間隔をあけて 1 回 150mg へ増量する。その後、さらに 2 日以上の間隔をあけて、推奨用量である 1 回 300mg に増量する。なお、いずれも 1 日 1 回就寝前とし、食後 2 時間以上あけて経口投与すること。」である。

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

該当資料なし

<参考>

第 I 相試験 [CL-0009] ⁵⁾

大うつ病性障害患者に空腹下で本剤を 50mg から投与開始し下記のように漸増し、各群の最終投与量を 7 日間反復投与した。

150mg 投与群：3 日目に 150mg に増量。

300mg 投与群：3 日目に 150mg に増量、5 日目に 300mg に増量。

600mg 投与群：3 日目に 150mg に増量、5 日目に 300mg に増量、7 日目に 600mg に増量。

最も多くみられた副作用は傾眠であり、150mg 投与群で 9 例(90.0%)、300mg 投与群で 10 例(100.0%)、600mg 投与群で 11 例(91.7%)にみられた。収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値において、各日の本剤服薬後に低下する傾向がみられ、また、これに伴い脈拍数の平均値が増加する傾向がみられた。本試験での安全性については、国内及び海外の臨床試験又はクエチアピン錠でこれまでに認められているものと大きな違いはなかった。

注)本剤の承認された効能又は効果は「双極性障害におけるうつ症状の改善」である。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 50mg より投与を開始し、2 日以上の間隔をあけて 1 回 150mg へ増量する。その後、さらに 2 日以上の間隔をあけて、推奨用量である 1 回 300mg に増量する。なお、いずれも 1 日 1 回就寝前とし、食後 2 時間以上あけて経口投与すること。」である。

2) QT/QTc 評価試験

①曝露量と QTc 間隔の関係 ²⁰⁾

製剤間の薬物動態比較試験 [CL-0006] の第 9 及び 13 日、第 II 相試験 [CL-0005] の 6 週、第 II/III 相試験 [CL-0021] の 8 及び 28 週、高齢者試験 [CL-0022] の 8 及び 28 週及び製剤切替試験 [CL-0023] の 8、12、16 及び 20 週のデータを併合し、血漿中薬物(クエチアピン、代謝物 M1、M2、M4 及び M5)濃度と Fridericia 式を用いて補正した QTc 間隔のベースラインからの変化量(Δ QTcF 間隔)との関係性を探索的に検討した。その結果、M1 及び M5 を除き Δ QTcF 間隔に対する統計的に有意な正の効果は検出されたが、第 I 相試験 [CL-0009] で得られた本剤 300mg 投与時の C_{max} における推定 95%片側信頼区間の上限は 10msec 未満であり、観測された血漿中濃度域から推定される QTcF の変化は顕著ではなかった。なお、国内臨床試験 [CL-0005、CL-0006、CL-0021、CL-0022 及び CL-0023] で観察された QTcF 間隔及び Δ QTcF 間隔の実測値は 450msec 以下及び 30msec 以下がほとんどであり、480msec 又は 60msec を超えた値は認められなかった。

②クエチアピン錠による QT/QTc 評価試験(外国人データ)¹⁴⁾

精神障害患者 13 例を対象に、クエチアピン錠を漸増投与し、12 時間間隔で 400mg を投与(800mg/日)したときのクエチアピンの QTc 間隔への影響を評価した。

クエチアピン錠投与時の心拍数の平均値は、プラセボ投与時に比べて増加し、QT 間隔の平均値にも短縮がみられた。Fridericia 式で補正された QTc 間隔(QTcF)の平均値では、プラセボ投与時に比べてクエチアピン投与後で延長がみられた。QT 間隔-時間曲線下面積(AUEC ; area under the effect curve)を用いた検討では、プラセボ投与時とクエチアピン錠投与時の QTcF に統計的な有意差が認められた。Bazett 式で補正された QT 間隔(QTcB)でも同様に統計的な有意差がみられた。なお、クエチアピン投与量の漸増に伴う QTcF 及び QTcB の明確な変動はみられなかった。

注)クエチアピン錠及び細粒製剤の本邦で承認された効能又は効果は「統合失調症」である。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。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

<参考>

本剤の双極性障害のうつ状態に対する承認申請にあたり、用量探索試験は実施していない。その理由として、これまでの国内外における本剤とクエチアピン錠の薬物動態の比較、国内外の本剤とクエチアピン錠における統合失調症と双極性障害のうつ状態に対する推奨用量の類似性から、本剤の双極性障害のうつ状態に対する推奨用量は、海外における本剤の双極性障害のうつ状態に対する推奨用量から類推することが可能であると考えられたためである。

以下を参考に、本邦における双極性障害のうつ状態に対する推奨用量は300mg/日であると想定した。

- ・双極性障害のうつ状態に対して、海外で実施されたクエチアピン錠の試験では、クエチアピン 300mg/日及び600mg/日の用量で検討が行われたが、600mg/日において300mg/日を上回るベネフィットはみられなかった^{21,22)}。そのため、海外で実施された本剤の海外第Ⅲ相試験 [D144CC00002]¹⁹⁾では300mg/日の用量で検討が行われたこと。
- ・海外における双極性障害のうつ状態に対する推奨用量は、クエチアピン錠及び本剤のいずれも300mg/日であること。
- ・双極性障害のうつ状態に対して、国内の双極性障害の治療ガイドラインではクエチアピンを単独で300mg/日まで増量を行うとされていること²³⁾。

注)クエチアピン錠及び細粒製剤の本邦で承認された効能又は効果は「統合失調症」である。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。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 二重盲検比較試験 [GL-0021 の治療 I 期] ⁸⁾

目的：双極性障害の大うつ病エピソードと診断された患者を対象に本剤 150mg、300mg 又はプラセボを盲検下にて 8 週間経口投与し、MADRS(Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale：Montgomery-Åsberg うつ病評価尺度)合計スコアの変化量に基づく本剤のプラセボに対する優越性及び 2 用量群の用量反応性を検討する^{*}。また、本剤の安全性及び薬物動態について検討する。

※試験開始時には、本試験はプラセボ群、本剤 150mg/日群及び 300mg/日群の 3 群による群間比較試験として計画、実施されていたが、患者登録が大幅に遅延していたことから、本剤 150mg/日群への割付けが中止された。

試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験																																										
対象	双極性障害患者の大うつ病エピソード 430 例																																										
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 同意取得時の年齢が 20 歳以上 65 歳未満の患者 DSM-IV-TR(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Text Revision：精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版(解説改訂))における双極 I 型障害及び双極 II 型障害患者で、直近のエピソードが大うつ病エピソード(296.50-296.54、296.89)と M.I.N.I.(Mini-International Neuropsychiatric Interview：精神疾患簡易構造化面接法)を用いて診断された患者 HAM-D₁₇(Hamilton Depression Scale：ハミルトンうつ病評価尺度 17 項目版)の合計スコアが 20 点以上かつ HAM-D₁₇抑うつ気分のスコアが 2 点以上である。等 																																										
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 双極性障害以外の DSM-IV-TR の I 軸の疾患を合併している若しくは同意取得前 6 ヶ月以内に既往がある患者 現在の精神状況に大きな影響を与えていると考えられる DSM-IV-TR の II 軸の疾患を合併している患者 YMRS(Young Mania Rating Scale：ヤング躁病評価尺度)合計スコアが 13 点以上の患者 同意取得前 12 ヶ月以内に 9 回以上の気分エピソードが認められた患者 現在の大うつ病エピソードに対して、2 種以上の抗うつ薬で 6 週間以上治療を行ったが、効果がないと治験担当医師に判断された患者 現在の大うつ病エピソードが同意取得前 12 ヶ月を超えて続いている、若しくは 4 週間未満の患者 現在の大うつ病エピソードの発症期間中にクエチアピンの服用歴がある患者 同意取得前 4 ヶ月以内にクエチアピンの服用歴がある患者 等 																																										
試験方法	<p><投与方法>2 日間ごとの漸増法</p> <p>300mg 群：本剤 50mg/日を 2 日間、本剤 150mg/日を 2 日間投与後、5 日目より本剤 300mg/日を 1 日 1 回就寝前に経口投与した。</p> <p>150mg 群：本剤 50mg/日を 2 日間投与後、3 日目より本剤 150mg/日を 1 日 1 回就寝前に経口投与した。</p> <p>プラセボ群：プラセボを 1 日 1 回就寝前に経口投与した。</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th>前観察期 (単盲検)</th> <th colspan="3">治療 I 期 (二重盲検)</th> </tr> <tr> <th>-2~-1 週目</th> <th>漸増期 1、2 日目</th> <th>漸増期 3、4 日目</th> <th>維持期 5 日目~8 週目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤 300mg 群</td> <td>○○</td> <td>○○</td> <td>○●</td> <td>●●</td> </tr> <tr> <td></td> <td>△</td> <td>▲</td> <td>△</td> <td>△</td> </tr> <tr> <td>本剤 150mg 群^{a)}</td> <td>○○</td> <td>○○</td> <td>○●</td> <td>○●</td> </tr> <tr> <td></td> <td>△</td> <td>▲</td> <td>△</td> <td>△</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>○○</td> <td>○○</td> <td>○○</td> <td>○○</td> </tr> <tr> <td></td> <td>△</td> <td>△</td> <td>△</td> <td>△</td> </tr> </tbody> </table> <p>●：本剤 150 mg 錠 ○：本剤 150 mg 錠プラセボ ▲：本剤 50 mg 錠 △：本剤 50 mg 錠プラセボ a)本剤 150mg 群の割り付け中止までに組み入れられた患者のみ対象とした。</p>				投与群	前観察期 (単盲検)	治療 I 期 (二重盲検)			-2~-1 週目	漸増期 1、2 日目	漸増期 3、4 日目	維持期 5 日目~8 週目	本剤 300mg 群	○○	○○	○●	●●		△	▲	△	△	本剤 150mg 群 ^{a)}	○○	○○	○●	○●		△	▲	△	△	プラセボ群	○○	○○	○○	○○		△	△	△	△
投与群	前観察期 (単盲検)	治療 I 期 (二重盲検)																																									
	-2~-1 週目	漸増期 1、2 日目	漸増期 3、4 日目	維持期 5 日目~8 週目																																							
本剤 300mg 群	○○	○○	○●	●●																																							
	△	▲	△	△																																							
本剤 150mg 群 ^{a)}	○○	○○	○●	○●																																							
	△	▲	△	△																																							
プラセボ群	○○	○○	○○	○○																																							
	△	△	△	△																																							

V. 治療に関する項目

<p>主要評価項目</p>	<p><有効性> 治療 I 期最終時における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量</p> <p><安全性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象 ・臨床検査(血液学的検査、血液生化学検査、尿検査)、バイタルサイン(血圧、脈拍数)、体重、12 誘導心電図、QT/QTc 評価 ・DIEPSS(薬原性錐体外路症状評価尺度) ・YMRS ・C-SSRS(コロンビア自殺評価スケール) 																										
<p>副次評価項目</p>	<p><有効性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・MADRS ・HAM-D₁₇ ・CGI-BP-S(臨床全般印象尺度-双極性障害 重症度)(Mania、Depression、Overall bipolar illness) ・CGI-BP-C(臨床全般印象尺度-双極性障害 改善度)(Mania、Depression、Overall bipolar illness) 																										
<p>結 果</p>	<p>プラセボ群 177 例にプラセボが投与され、253 例(本剤 300mg 群 : 179 例、本剤 150mg 群 : 74 例)に本剤が投与された。</p> <p><有効性> (主要評価項目)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治療 I 期最終時における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量 <p>治療 I 期最終時における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値(SD)はプラセボ群で-10.1、300mg 群で-12.6 であった。300mg 群とプラセボ群のベースラインからの変化量の調整済み平均値の差(両側 95%信頼区間)は-2.4(-4.7, -0.2)であり、300mg 群において、プラセボ群と比べて統計的に有意な低下が認められた(P=0.034、共分散分析)。</p> <p style="text-align: center;">MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量(治療 I 期、LOCF) : FAS</p> <table border="1" data-bbox="483 1126 1442 1357"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th colspan="3">MADRS 合計スコア^{a)}</th> <th colspan="2">プラセボ群との群間差</th> <th rowspan="2">P 値^{e)}</th> </tr> <tr> <th>ベースライン</th> <th>治療 I 期最終時</th> <th>ベースラインからの変化量</th> <th>最小二乗平均^{b)}</th> <th>両側 95%信頼区間^{c)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群(n=177)</td> <td>30.8±6.4</td> <td>20.6±11.9</td> <td>-10.1±10.9</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>本剤 300mg 群(n=179)</td> <td>30.9±6.9</td> <td>18.2±11.2</td> <td>-12.6±11.4</td> <td>-2.4±1.2</td> <td>-4.7, -0.2</td> <td>0.034</td> </tr> </tbody> </table> <p>^{a)}平均値±標準偏差 ^{b)}平均値±標準誤差 ^{c)}ベースラインの MADRS 合計スコアを共変量、投与群及び双極性障害診断(I 型/II 型)を固定効果とするモデルを用いた共分散分析。各群の最小二乗平均については、共変量の平均値(30.8)における値を出力した。</p>	投与群	MADRS 合計スコア ^{a)}			プラセボ群との群間差		P 値 ^{e)}	ベースライン	治療 I 期最終時	ベースラインからの変化量	最小二乗平均 ^{b)}	両側 95%信頼区間 ^{c)}	プラセボ群(n=177)	30.8±6.4	20.6±11.9	-10.1±10.9	—	—	—	本剤 300mg 群(n=179)	30.9±6.9	18.2±11.2	-12.6±11.4	-2.4±1.2	-4.7, -0.2	0.034
投与群	MADRS 合計スコア ^{a)}			プラセボ群との群間差		P 値 ^{e)}																					
	ベースライン	治療 I 期最終時	ベースラインからの変化量	最小二乗平均 ^{b)}	両側 95%信頼区間 ^{c)}																						
プラセボ群(n=177)	30.8±6.4	20.6±11.9	-10.1±10.9	—	—	—																					
本剤 300mg 群(n=179)	30.9±6.9	18.2±11.2	-12.6±11.4	-2.4±1.2	-4.7, -0.2	0.034																					

V. 治療に関する項目

<p>結果 (つづき)</p>	<p>(副次評価項目)</p> <p>・MADRS</p> <p>MADRS 合計スコア(平均値±標準偏差)は、ベースラインでプラセボ群 30.8±6.4、300mg 群 30.9±6.9 であり、治療 I 期最終時でプラセボ群 20.6±11.9、300mg 群 18.2±11.2 であった。いずれの時期でも、300mg 群の MADRS 合計スコアの平均値はプラセボ群よりも低値で推移した。MADRS 反応例(MADRS 合計スコアがベースラインに比べて 50%以上減少した症例)の割合は、プラセボ群及び 300mg 群のいずれも時期を追うごとに増加した。治療 I 期最終時には、プラセボ群 35.6%(63/177 例)、300mg 群 44.1%(79/179 例)であり、プラセボ群に比べ 300mg 群での割合が高かった。MADRS 寛解例(MADRS 合計スコアが 12 以下である症例)の割合は、プラセボ群及び 300mg 群のいずれも時期を追うごとに増加した。治療 I 期最終時にはプラセボ群 26.6%、300mg 群 38.0%であり、プラセボ群に比べ 300mg 群での割合が高かった。</p> <div style="text-align: center;"> <p>MADRS 合計スコアの推移(平均値±標準偏差) : FAS</p> </div> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="2">症例数</th> <th>177</th> <th>177</th> <th>177</th> <th>177</th> <th>177</th> <th>177</th> <th>177</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ</td> <td></td> <td>177</td> <td>177</td> <td>177</td> <td>177</td> <td>177</td> <td>177</td> <td>177</td> </tr> <tr> <td>本剤 150mg</td> <td></td> <td>74</td> <td>74</td> <td>74</td> <td>74</td> <td>74</td> <td>74</td> <td>74</td> </tr> <tr> <td>本剤 300mg</td> <td></td> <td>179</td> <td>179</td> <td>179</td> <td>179</td> <td>179</td> <td>179</td> <td>179</td> </tr> </tbody> </table> <p>・HAM-D₁₇</p> <p>治療 I 期最終時の HAM-D₁₇ 合計スコアのベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は、プラセボ群-8.4±7.6、300mg 群-10.1±7.6 であった。300mg 群とプラセボ群のベースラインからの変化量の調整済み平均値の差(両側 95%信頼区間)は-1.7(-3.3, -0.1)であり、300mg 群において、プラセボ群と比べて統計的に有意な低下が認められた(P=0.033、共分散分析)。</p> <p>HAM-D₁₇ 合計スコア(平均値±標準偏差)は、ベースラインでプラセボ群 23.1±2.8 及び 300mg 群 23.0±3.0 であり、治療 I 期最終時でプラセボ群 14.7±8.3 及び 300mg 群 12.9±7.1 であった。いずれの時期でも、300mg 群の HAM-D₁₇ 合計スコアの平均値はプラセボ群よりも低値で推移した。</p> <p>HAM-D₁₇ 反応例(HAM-D₁₇ 合計スコアがベースラインに比べて 50%以上減少した症例)の割合は、プラセボ群及び 300mg 群のいずれも時期を追うごとに増加し、治療 I 期最終時には、プラセボ群 38.4%(68/177 例)、300mg 群 43.6%(78/179 例)であった。</p>	症例数		177	177	177	177	177	177	177	プラセボ		177	177	177	177	177	177	177	本剤 150mg		74	74	74	74	74	74	74	本剤 300mg		179	179	179	179	179	179	179
症例数		177	177	177	177	177	177	177																													
プラセボ		177	177	177	177	177	177	177																													
本剤 150mg		74	74	74	74	74	74	74																													
本剤 300mg		179	179	179	179	179	179	179																													

V. 治療に関する項目

結 果 (つ づ き)	<ul style="list-style-type: none"> CGI-BP-S(Mania、Depression、Overall bipolar illness) CGI-BP-S それぞれのスコア(平均値±標準偏差)を下記に示した(FAS)。 																																																																					
	<table border="1"> <tr> <td>Mania</td> <td>プラセボ群</td> <td>300mg 群</td> </tr> <tr> <td>ベースライン</td> <td>1.1±0.3</td> <td>1.0±0.2</td> </tr> <tr> <td>治療 I 期最終時</td> <td>1.1±0.4</td> <td>1.0±0.2</td> </tr> <tr> <td>ベースラインからの変化量</td> <td>0.0±0.3</td> <td>0.0±0.2</td> </tr> <tr> <td>Depression</td> <td>プラセボ群</td> <td>300mg 群</td> </tr> <tr> <td>ベースライン</td> <td>4.5±0.7</td> <td>4.5±0.7</td> </tr> <tr> <td>治療 I 期最終時</td> <td>3.5±1.4</td> <td>3.2±1.2</td> </tr> <tr> <td>ベースラインからの変化量</td> <td>-1.0±1.4</td> <td>-1.2±1.3</td> </tr> <tr> <td>Overall bipolar illness</td> <td>プラセボ群</td> <td>300mg 群</td> </tr> <tr> <td>ベースライン</td> <td>4.5±0.7</td> <td>4.4±0.8</td> </tr> <tr> <td>治療 I 期最終時</td> <td>3.5±1.4</td> <td>3.2±1.2</td> </tr> <tr> <td>ベースラインからの変化量</td> <td>-1.0±1.3</td> <td>-1.2±1.3</td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> CGI-BP-C(Mania、Depression、Overall bipolar illness) CGI-BP-C(Overall bipolar illness)反応例^{※注}の割合は、プラセボ群及び 300mg 群のいずれも時期を追うごとに増加した。治療 I 期最終時にはプラセボ群 36.2%及び 300mg 群 43.0%であり、プラセボ群に比べ 300mg 群で CGI-BP-C(Overall bipolar illness)反応例の割合が高かった。CGI-BP-C(Depression)反応例^{※注}の割合は、プラセボ群及び 300mg 群のいずれも時期を追うごとに増加した。治療 I 期最終時にはプラセボ群 36.7%及び 300mg 群 43.0%であり、プラセボ群に比べ 300mg 群で CGI-BP-C(Depression)反応例の割合が高かった。 CGI-BP-C(Mania)反応例^{※注}の割合は、プラセボ群及び 300mg 群のいずれもほぼ変化なく推移した。治療 I 期最終時にはプラセボ群 0.6%及び 300mg 群 1.1%であり、プラセボ群と 300mg 群の CGI-BP-C(Mania)反応例の割合は同程度であった。 ※注：CGI-BP-C が「中等度改善」又は「著明改善」と判定された症例を CGI-BP-C 反応例と定義した。 <p><安全性></p> <ul style="list-style-type: none"> 副作用の発現率は、プラセボ群 29.4%(52/177 例)及び本剤 300mg 群 74.3%(133/179 例)であり、プラセボ群と比べて本剤 300mg 群の発現率が高かった。本剤 300mg 群で最も多く発現した副作用は傾眠(44.7%)、次いで口渇(27.9%)であった。これらの副作用の発現率はプラセボ群の発現率(それぞれ 2.3%及び 2.8%)よりも高かった。なお、本剤 150mg 群の結果については、本試験実施中に本剤 150mg 群の割り付けを中止したため、参考として示した。 <p style="text-align: center;">副作用の要約：SAF</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">項目</th> <th colspan="2">プラセボ群 (n=177)</th> <th colspan="2">本剤 300mg 群 (n=179)</th> <th colspan="2">本剤 150mg 群 (n=74)</th> </tr> <tr> <th>例数^{a)}</th> <th>件数</th> <th>例数^{a)}</th> <th>件数</th> <th>例数^{a)}</th> <th>件数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>副作用</td> <td>52(29.4%)</td> <td>88</td> <td>133(74.3%)</td> <td>331</td> <td>50(67.6%)</td> <td>107</td> </tr> <tr> <td>死亡</td> <td>1(0.6%)^{b)}</td> <td>—</td> <td>0</td> <td>—</td> <td>0</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>重篤な副作用</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>a)発現例数(発現率) b)治験参加に際し前治療薬を中止したため原疾患が徐々に悪化し、治療期用治験薬の効果の発揮前に本事象が発現したと考え、治験薬との関連性は否定できると判断された。 本剤 150mg 群は参考として示した</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図所見及び QT/QTc 評価で特に大きな問題となる傾向は認めず、DIEPSS/YMRS/C-SSRS についても同様であった。 	Mania	プラセボ群	300mg 群	ベースライン	1.1±0.3	1.0±0.2	治療 I 期最終時	1.1±0.4	1.0±0.2	ベースラインからの変化量	0.0±0.3	0.0±0.2	Depression	プラセボ群	300mg 群	ベースライン	4.5±0.7	4.5±0.7	治療 I 期最終時	3.5±1.4	3.2±1.2	ベースラインからの変化量	-1.0±1.4	-1.2±1.3	Overall bipolar illness	プラセボ群	300mg 群	ベースライン	4.5±0.7	4.4±0.8	治療 I 期最終時	3.5±1.4	3.2±1.2	ベースラインからの変化量	-1.0±1.3	-1.2±1.3	項目	プラセボ群 (n=177)		本剤 300mg 群 (n=179)		本剤 150mg 群 (n=74)		例数 ^{a)}	件数	例数 ^{a)}	件数	例数 ^{a)}	件数	副作用	52(29.4%)	88	133(74.3%)	331	50(67.6%)	107	死亡	1(0.6%) ^{b)}	—	0	—	0	—	重篤な副作用	0	0	0	0	0
Mania	プラセボ群	300mg 群																																																																				
ベースライン	1.1±0.3	1.0±0.2																																																																				
治療 I 期最終時	1.1±0.4	1.0±0.2																																																																				
ベースラインからの変化量	0.0±0.3	0.0±0.2																																																																				
Depression	プラセボ群	300mg 群																																																																				
ベースライン	4.5±0.7	4.5±0.7																																																																				
治療 I 期最終時	3.5±1.4	3.2±1.2																																																																				
ベースラインからの変化量	-1.0±1.4	-1.2±1.3																																																																				
Overall bipolar illness	プラセボ群	300mg 群																																																																				
ベースライン	4.5±0.7	4.4±0.8																																																																				
治療 I 期最終時	3.5±1.4	3.2±1.2																																																																				
ベースラインからの変化量	-1.0±1.3	-1.2±1.3																																																																				
項目	プラセボ群 (n=177)		本剤 300mg 群 (n=179)		本剤 150mg 群 (n=74)																																																																	
	例数 ^{a)}	件数	例数 ^{a)}	件数	例数 ^{a)}	件数																																																																
副作用	52(29.4%)	88	133(74.3%)	331	50(67.6%)	107																																																																
死亡	1(0.6%) ^{b)}	—	0	—	0	—																																																																
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0																																																																

注)本剤の承認された効能又は効果は「双極性障害におけるうつ症状の改善」である。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 50mg より投与を開始し、2 日以上の間隔をあけて 1 回 150mg へ増量する。その後、さらに 2 日以上の間隔をあけて、推奨用量である 1 回 300mg に増量する。なお、いずれも 1 日 1 回就寝前とし、食後 2 時間以上あけて経口投与すること。」である。

V. 治療に関する項目

② 製剤切替試験 [CL-0023] ¹⁰⁾

目的: 双極性障害の大うつ病エピソードと診断された患者を対象に、無作為化、2群2期クロスオーバー法にて本剤 50mg 錠及び 150mg 錠をそれぞれ非盲検下にて投与した場合の有効性、安全性及び薬物動態を検討する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、無作為化、2群2期クロスオーバー試験
対象	双極性障害患者の大うつ病エピソード 22 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 同意取得時の年齢が 20 歳以上 65 歳未満の患者 DSM-IV-TR における双極 I 型障害及び双極 II 型障害患者で、直近のエピソードが大うつ病エピソード(296.50-296.54、296.89)と M.I.N.I.を用いて診断された患者 等
主な除外基準	<p>(前観察期開始時)</p> <ul style="list-style-type: none"> 双極性障害以外の DSM-IV-TR の I 軸の疾患を合併している若しくは同意取得前 6 ヶ月以内に既往がある患者 現在の精神状況に大きな影響を与えていると考えられる DSM-IV-TR の II 軸の疾患を合併している患者 YMRS 合計スコアが 13 点以上の患者 同意取得前 12 ヶ月以内に 9 回以上の気分エピソードが認められた患者 現在の大うつ病エピソードに対して、2 種以上の抗うつ薬で 6 週間以上治療を行ったが、効果がないと治験担当医師に判断された患者 現在の大うつ病エピソードが同意取得前 4 週間未満の患者 気分安定薬(炭酸リチウム製剤、バルプロ酸ナトリウム)、ラモトリギンのうち 2 剤以上を服用している場合、いずれか 1 剤を除いた残りの薬剤を前観察期開始日以降休薬できない患者 現在の大うつ病エピソードの発症期間中に、クエチアピン 300mg/日を超える用量を服用している患者 前観察期開始日以降治療期開始前までクエチアピンを服用する場合、用法・用量を一定にできない患者 前観察期開始日以降治療期開始前までクエチアピンを服用する場合、同意取得 28 日以上前から服用していない患者 <p>(治療 I 期開始時)</p> <ul style="list-style-type: none"> YMRS 合計スコアが 13 点以上の患者 抗精神病薬(クエチアピンは除く)、抗うつ薬を前観察期開始日以降に投与された患者 気分安定薬(炭酸リチウム製剤、バルプロ酸ナトリウム)、ラモトリギンのうち 2 剤以上を前観察期開始日以降に投与された患者 前観察期開始日以降にクエチアピンの用法・用量を変更した患者 等
試験方法	<p>前観察期(1 週間)、治療期(20 週間)、漸減期(1 週間)、後観察期(1 週間)から構成。治療期は、治療 I 期(4 週間)、治療 II 期(8 週間)及び治療 III 期(8 週間)を設定した。</p> <p>[治療 I 期]</p> <p>用量調節のための減量可能期間として設定した。治療期開始時のクエチアピン服用量に応じて、2 日間あるいは 4 日間の漸増期を設けた後に、300mg/日を投与した。治療期中の用量は、原則 300mg/日を維持することとしたが、患者の安全性を考慮し、減量規定に基づき、300mg/日の投与により中等度以上の本剤との関連性が否定できない有害事象の発現がみられた場合には、治験担当医師の判断により、治療期 4 週来院時までに 150mg/日への減量を可能とした。減量後の 300mg/日への再増量は不可とした。</p> <p>[治療 II 期、治療 III 期]</p> <p>治療 II 期開始時に、50mg 錠先行投与群又は 150mg 錠先行投与群のいずれかに無作為割り付けを行い、先行製剤を 8 週間投与した後、治療 III 期で製剤を切り替えて 8 週間投与した。</p>

V. 治療に関する項目

試験方法 (つづき)	治療期開始時のクエチアピンの服用量によって、以下のとおり、1日1回就寝前に経口投与した。				
	治療期開始時のクエチアピン服用量：50mg/日以上 300mg/日以下の場合				
	治療Ⅰ期			治療Ⅱ期 ^{b)}	治療Ⅲ期 ^{b)}
	漸増期		減量可能期間 ^{a)}		
	1、2日目		3日目～4週目	5週目～12週目	13週目～20週目
50mg錠 先行投与群	150mg/日 (●)		300mg/日 (●●) 又は 150mg/日 (●)	300mg/日 (▲▲▲▲▲)	300mg/日 (●●) 又は 150mg/日 (●)
150mg錠 先行投与群				300mg/日 (●●) 又は 150mg/日 (●)	300mg/日 (▲▲▲▲▲) 又は 150mg/日 (▲▲▲)
治療期開始時のクエチアピン服用量：50mg/日未満の場合					
	治療Ⅰ期			治療Ⅱ期 ^{b)}	治療Ⅲ期 ^{b)}
	漸増期		減量可能期間 ^{a)}		
	1、2日目	3、4日目	5日目～4週目	5週目～12週目	13週目～20週目
50mg錠 先行投与群	50mg/日 (▲)	150mg/日 (●)	300mg/日 (●●) 又は 150mg/日 (●)	300mg/日 (▲▲▲▲▲)	300mg/日 (●●) 又は 150mg/日 (●)
150mg錠 先行投与群				300mg/日 (●●) 又は 150mg/日 (●)	300mg/日 (▲▲▲▲▲) 又は 150mg/日 (▲▲▲)
▲：本剤 50mg(50mg錠) ●：本剤 150mg(150mg錠)					
a)前述の減量規定に基づき用量調節を行う。					
b)治療Ⅱ期及び治療Ⅲ期は、治療Ⅰ期終了時の投与量と同一の用量とし、用量の変更は行わない					
評価項目	<p><有効性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ MADRS ・ HAM-D₁₇ ・ CGI-BP-S(Mania、Depression、Overall bipolar illness) ・ CGI-BP-C(Mania、Depression、Overall bipolar illness) <p><薬物動態></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 血漿中未変化体濃度、血漿中代謝物^{a)}濃度 <p>a)7-Hydroxy N-desalkyl quetiapine(M1)、7-Hydroxy quetiapine(M2)、Quetiapine sulfoxide(M4)、N-Desalkyl quetiapine(M5)</p> <p><安全性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象 ・ 臨床検査(血液学的検査、血液生化学検査、尿検査)、バイタルサイン(血圧、脈拍数)、体重、12誘導心電図、QT/QTc 評価 ・ DIEPSS ・ YMRS ・ C-SSRS 				

V. 治療に関する項目

結 果	<p>治療Ⅰ期では、22例に本剤が投与された。そのうち20例が治療Ⅱ期へ移行し、50mg錠先行投与群に9例、150mg錠先行投与群に11例が割り当てられた。各群の投与量は、50mg錠先行投与群で150mg/日が2例、300mg/日が7例であり、150mg錠先行投与群で150mg/日が3例、300mg/日が8例であった。全例が治療Ⅱ期を完了し、治療Ⅲ期へ移行した。</p> <p><有効性></p> <ul style="list-style-type: none"> • MADRS <p>MADRS合計スコアの平均値は、50mg錠先行投与群及び150mg錠先行投与群の両群とも時期を追うごとに低下する傾向がみられた。MADRS合計スコアの50mg錠投与時と150mg錠投与時の調整済み平均値の差(両側95%信頼区間)は-0.5(-3.4, 2.3)であり、製剤間で大きな差はなかった。</p> <p style="text-align: center;">MADRS 合計スコアの製剤間の差 : FAS</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与製剤</th> <th colspan="2">MADRS 合計スコアの平均値^{a)}</th> <th colspan="2">投与製剤別の調整済み平均値^{f)}</th> <th colspan="2">調整済み平均値の製剤間の差(50mg錠投与-150mg錠投与)^{f)}</th> </tr> <tr> <th>切替前^{b)} (治療Ⅱ期)</th> <th>切替後^{c)} (治療Ⅲ期)</th> <th>最小 二乗平均</th> <th>両側95% 信頼区間</th> <th>最小 二乗平均</th> <th>両側95% 信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>50mg錠投与</td> <td>9.2±6.9^{c)}</td> <td>5.9±5.6^{d)}</td> <td>7.4</td> <td>4.4, 10.4</td> <td rowspan="2">-0.5</td> <td rowspan="2">-3.4, 2.3</td> </tr> <tr> <td>150mg錠投与</td> <td>9.1±7.2^{d)}</td> <td>6.8±5.4^{e)}</td> <td>7.9</td> <td>5.0, 10.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>a)平均値±標準偏差 b)切替前の測定時点は12週時 c)50mg錠先行投与群(n=9) d)150mg錠先行投与群(切替前:n=11,切替後:n=10) e)切替後の測定時点は20週時 f)切替前及び切替後のデータを用いた、先行群、時期及び製剤を固定効果、患者を变量効果とした分散分析</p> • HAM-D₁₇(FAS) <p>HAM-D₁₇合計スコアの平均値は、50mg錠先行投与群及び150mg錠先行投与群の両群とも時期を追うごとに低下する傾向がみられた。HAM-D₁₇合計スコアの50mg錠投与時と150mg錠投与時の調整済み平均値の差(両側95%信頼区間)は0.1(-1.7, 1.9)であり、製剤間で大きな差はなかった^{※注1}。</p> • CGI-BP-S(Mania, Depression, Overall bipolar illness)及びCGI-BP-C(Mania, Depression, Overall bipolar illness)(FAS) <p>CGI-BP-S(Overall bipolar illness)及びCGI-BP-C(Overall bipolar illness)の平均値は、50mg錠先行投与群及び150mg錠先行投与群の両群とも時期を追うごとに低下する傾向がみられた。CGI-BP-S(Overall bipolar illness)及びCGI-BP-C(Overall bipolar illness)の50mg錠投与時と150mg錠投与時の調整済み平均値の差(両側95%信頼区間)は0.1(-0.3, 0.4)及び-0.0(-0.5, 0.5)であり、製剤間で大きな差はなかった^{※注1}。</p> • 50mg錠投与時の150mg錠投与に対するCGI-BP-C(Overall bipolar illness)反応例^{※注2}の割合のオッズ比(両側95%信頼区間)は1.48(0.27, 8.27)であった^{※注3}。 • 患者ごとの有効性について、一部の患者で治療Ⅱ期及び治療Ⅲ期の有効性に変化はみられたものの、治療Ⅱ期前中止例の2例を除くすべての患者で、治験担当医師は50mg錠と150mg錠の製剤切り替えによる影響はなかったと判断した。 <p>※注1:治療期12週及び20週のデータを用いて、先行群、時期及び製剤を固定効果、患者を变量効果とした分散分析を行った。</p> <p>※注2:CGI-BP-Cが「中等度改善」又は「著明改善」と判定された症例をCGI-BP-C反応例と定義した。</p> <p>※注3:治療期12週及び20週のデータを用いた、先行群、時期及び製剤を固定効果、患者を变量効果としたロジスティック回帰分析</p> <p><薬物動態></p> <ul style="list-style-type: none"> • 各患者の血漿中未変化体及び代謝物(M1、M2、M4、M5)の濃度について、直近の投与量別に散布図を作成した。直近の投与量が150mgと300mgのいずれでも、血漿中未変化体濃度の分布が製剤間(50mg錠と150mg錠)で異なる傾向はなかった。代謝物(M1、M2、M4、M5)についても同様の結果であった。 	投与製剤	MADRS 合計スコアの平均値 ^{a)}		投与製剤別の調整済み平均値 ^{f)}		調整済み平均値の製剤間の差(50mg錠投与-150mg錠投与) ^{f)}		切替前 ^{b)} (治療Ⅱ期)	切替後 ^{c)} (治療Ⅲ期)	最小 二乗平均	両側95% 信頼区間	最小 二乗平均	両側95% 信頼区間	50mg錠投与	9.2±6.9 ^{c)}	5.9±5.6 ^{d)}	7.4	4.4, 10.4	-0.5	-3.4, 2.3	150mg錠投与	9.1±7.2 ^{d)}	6.8±5.4 ^{e)}	7.9	5.0, 10.9
投与製剤	MADRS 合計スコアの平均値 ^{a)}		投与製剤別の調整済み平均値 ^{f)}		調整済み平均値の製剤間の差(50mg錠投与-150mg錠投与) ^{f)}																					
	切替前 ^{b)} (治療Ⅱ期)	切替後 ^{c)} (治療Ⅲ期)	最小 二乗平均	両側95% 信頼区間	最小 二乗平均	両側95% 信頼区間																				
50mg錠投与	9.2±6.9 ^{c)}	5.9±5.6 ^{d)}	7.4	4.4, 10.4	-0.5	-3.4, 2.3																				
150mg錠投与	9.1±7.2 ^{d)}	6.8±5.4 ^{e)}	7.9	5.0, 10.9																						

V. 治療に関する項目

結 果 (つ づ き)	<安全性>																																	
	<p>・副作用</p> <p>副作用の発現率については、治療Ⅰ期では50mg錠先行投与群が44.4%(4/9例)、150mg錠先行投与群が36.4%(4/11例)であり、両群で大きな違いはなかった。治療Ⅱ期では50mg錠先行投与群(50mg錠投与時)が0%、150mg錠先行投与群(150mg錠投与時)が9.1%(1/11例)であり、治療Ⅲ期では50mg錠先行投与群(150mg錠投与時)が22.2%(2/9例)、150mg錠先行投与群(50mg錠投与時)が0%であり、治療Ⅱ期及び治療Ⅲ期ともに50mg錠投与時と150mg錠投与時で大きな違いはなかった。</p> <p style="text-align: center;">副作用の要約(治療期別) : SAF</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="3">項目</th> <th colspan="4">切替前(治療Ⅱ期)^{a)}</th> <th colspan="4">切替後(治療Ⅲ期)^{b)}</th> </tr> <tr> <th colspan="2">50mg錠投与 (n=9)</th> <th colspan="2">150mg錠投与 (n=11)</th> <th colspan="2">50mg錠投与 (n=9)</th> <th colspan="2">150mg錠投与 (n=11)</th> </tr> <tr> <th>例数^{c)}</th> <th>件数</th> <th>例数^{c)}</th> <th>件数</th> <th>例数^{c)}</th> <th>件数</th> <th>例数^{c)}</th> <th>件数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>副作用</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1(9.1%)</td> <td>4</td> <td>2(22.2%)</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>a)50mg錠先行投与群では50mg錠投与、150mg錠先行投与群では150mg錠投与 b)50mg錠先行投与群では150mg錠投与、150mg錠先行投与群では50mg錠投与 c)発現例数(発現率)</p> <p>・臨床検査値、バイタルサイン、体重、12誘導心電図所見、QT/QTc評価、DIEPSS、YMRS、C-SSRSのいずれも、治療Ⅱ期及び治療Ⅲ期で特に問題となる変化は認められなかった。本剤の2つの製剤(50mg錠及び150mg錠)を同一用量で投与したとき、有効性、安全性に明らかな違いはなく、これらの製剤に大きな違いはないことが示唆された。</p>	項目	切替前(治療Ⅱ期) ^{a)}				切替後(治療Ⅲ期) ^{b)}				50mg錠投与 (n=9)		150mg錠投与 (n=11)		50mg錠投与 (n=9)		150mg錠投与 (n=11)		例数 ^{c)}	件数	例数 ^{c)}	件数	例数 ^{c)}	件数	例数 ^{c)}	件数	副作用	0	0	1(9.1%)	4	2(22.2%)	2	0
項目	切替前(治療Ⅱ期) ^{a)}				切替後(治療Ⅲ期) ^{b)}																													
	50mg錠投与 (n=9)		150mg錠投与 (n=11)		50mg錠投与 (n=9)		150mg錠投与 (n=11)																											
	例数 ^{c)}	件数	例数 ^{c)}	件数	例数 ^{c)}	件数	例数 ^{c)}	件数																										
副作用	0	0	1(9.1%)	4	2(22.2%)	2	0	0																										

※本剤には50mg錠と150mg錠の2規格がある。本試験は、同一用量で本剤50mg錠と150mg錠を切り替えて使用することが可能であるかを検討するために行った。

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50mgより投与を開始し、2日以上の間隔をあけて1回150mgへ増量する。その後、さらに2日以上の間隔をあけて、推奨用量である1回300mgに増量する。なお、いずれも1日1回就寝前とし、食後2時間以上あけて経口投与すること。」である。

2) 安全性試験

① 第Ⅱ/Ⅲ相試験 [CL-0021] 治療Ⅰ期+治療Ⅱ期(長期投与時、52週)⁸⁾

目的: 本試験の8週間の治療Ⅰ期を完了した患者に対して、治療Ⅱ期(44週間)として、非盲検非対照、継続投与試験を実施し、本剤を長期投与した場合の安全性、有効性及び薬物動態について検討する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検非対照継続投与試験																																
対 象	双極性障害患者の大うつ病エピソード																																
治療Ⅱ期への移行基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 治療Ⅱ期移行について文書による同意が得られた患者 2. 妊娠可能な女性については、妊娠検査が陰性である患者 3. 治験期間中コンドームによる適切な避妊の処置が可能である患者 4. 患者が治験期間中遵守すべき事項を理解して治験実施可能であると治験担当医師が判断する患者 5. 安全性に問題がないと治験担当医師が判断する患者 																																
試験方法	<p><投与方法></p> <p>以下の治験薬の組み合わせで、1日1回就寝前に経口投与した。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">治療Ⅰ期での投与群</th> <th rowspan="2">移行期 (二重盲検) 9~12週目</th> <th colspan="2">用量調整期</th> <th colspan="2">維持投与期 (非盲検)</th> </tr> <tr> <th>(二重盲検) 13週 (1, 2日目)</th> <th>(単盲検) 13週 (3~7日目)</th> <th>14週目</th> <th>15~52週</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤300mg群</td> <td>●● △</td> <td>○● △</td> <td>○● △</td> <td rowspan="4">●</td> <td rowspan="4">● 又は ●●^{b)}</td> </tr> <tr> <td>本剤150mg群^{a)}</td> <td>○● △</td> <td>○● △</td> <td>○● △</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">プラセボ群</td> <td>○○ △</td> <td>○○ ▲</td> <td>○● △</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>●: 本剤150mg錠 ○: 本剤150mg錠プラセボ ▲: 本剤50mg錠 △: 本剤50mg錠プラセボ</p> <p>a)治療Ⅰ期で本剤150mg群の割り付け中止までに組み入れられた患者のみ対象とした。 b)治療期14週来院時以降は、増量規定・減量規定に基づき用量調節を行った。</p>						治療Ⅰ期での投与群	移行期 (二重盲検) 9~12週目	用量調整期		維持投与期 (非盲検)		(二重盲検) 13週 (1, 2日目)	(単盲検) 13週 (3~7日目)	14週目	15~52週	本剤300mg群	●● △	○● △	○● △	●	● 又は ●● ^{b)}	本剤150mg群 ^{a)}	○● △	○● △	○● △	プラセボ群	○○ △	○○ ▲	○● △			
治療Ⅰ期での投与群	移行期 (二重盲検) 9~12週目	用量調整期		維持投与期 (非盲検)																													
		(二重盲検) 13週 (1, 2日目)	(単盲検) 13週 (3~7日目)	14週目	15~52週																												
本剤300mg群	●● △	○● △	○● △	●	● 又は ●● ^{b)}																												
本剤150mg群 ^{a)}	○● △	○● △	○● △																														
プラセボ群	○○ △	○○ ▲	○● △																														

V. 治療に関する項目

<p>試験方法 (つづき)</p>	<p><増量規定> 治療期 14 週来院時に下記の増量規定 1~3 を満たす場合は、300mg/日へ増量する。また、治療期 14 週来院時に増量しなかった患者で、治療期 16 週来院時に下記の増量規定 1、2 を満たす場合(増量規定 3 については不問)、300mg/日へ増量する。 1.治療期 0 週以降 12 週来院時までの間に、中等度以上の本剤との関連性が否定できない有害事象の発現がみられない、若しくは中等度以上の本剤との関連性が否定できない有害事象が発現したが、処置なく治療期 12 週来院時までには軽快あるいは回復しており、増量判断時まで悪化がみられない 2.治療期 12 週来院時以降に新たな中等度以上の本剤との関連性が否定できない有害事象の発現がみられない 3.CGI-BP-C(臨床全般印象尺度-双極性障害 改善度)(Depression)が 4 以上である <減量規定> 増量例については、原則、増量後の 300mg/日を維持することとするが、増量により中等度以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現がみられた場合には、治験担当医師の判断により 150mg/日への減量を可能とする。 減量後の 300mg/日への再増量は、新たな中等度以上の本剤との関連性が否定できない有害事象の発現がみられない、若しくは中等度以上の本剤との関連性が否定できない有害事象が発現したが、処置なく軽快あるいは回復している場合、治験担当医師の判断により、回数を問わず可能とする。 再増量後の 150mg/日への再減量についても、回数を問わず、減量規定に準じて治験担当医師の判断により可能とする。</p>
<p>主要評価項目</p>	<p><安全性> ・有害事象 ・臨床検査(血液学的検査、血液生化学検査、尿検査)、バイタルサイン(血圧、脈拍数)、体重、12 誘導心電図、QT/QTc 評価 ・DIEPSS ・YMRS ・C-SSRS</p>
<p>副次評価項目</p>	<p><有効性> ・MADRS ・HAM-D₁₇ ・CGI-BP-S(Mania、Depression、Overall bipolar illness) ・CGI-BP-C(Mania、Depression、Overall bipolar illness)</p>
<p>結果</p>	<p>治療 I 期プラセボ+本剤投与例が120例、治療 I 期150mg+本剤投与例が74例、治療 I 期300mg+本剤投与例が179例であった。 治療 I 期と治療 II 期を併せた解析 <有効性> 以下数値は(平均値±標準偏差) (治療 I 期150mg+本剤投与例の結果は省略) ・MADRS合計スコアの平均値(FAS、LOCF) 治療 I 期300mg+本剤投与例は、ベースライン(0週)の30.9±6.9から8週時には18.2±11.2まで低下し、その後もスコア低下は維持され治療期最終時には15.7±12.0であった。治療期最終時のベースラインからの変化量は-15.2±12.2であった。後観察期(90例)は13.2±10.7であり、ベースラインからの変化量は-17.4±11.4であった。治療 I 期プラセボ+本剤投与例は、ベースラインである本剤投与開始時(12週)の17.5±10.4から低下し、治療期最終時で10.9±10.3であった。治療期最終時のベースラインからの変化量は-6.6±10.4であった。後観察期(83例)は11.5±10.0であり、ベースラインからの変化量(82例)は-4.9±10.4であった。</p>

V. 治療に関する項目

<p>結 果 (つ づ き)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • HAM-D₁₇合計スコアの推移(FAS、LOCF) 治療 I 期300mg+本剤投与例は、ベースライン(0週)の23.0±3.0から8週時には12.9±7.1まで低下し、その後もスコア低下は維持され治療期最終時には11.4±7.9であった。治療期最終時のベースラインからの変化量は-11.6±8.3であった。後観察期(90例)は10.4±7.3であり、ベースラインからの変化量は-12.6±7.7であった。治療 I 期プラセボ+本剤投与例は、ベースラインである本剤投与開始時(12週)の12.2±7.3から低下し、治療期最終時で7.6±7.0であった。治療期最終時のベースラインからの変化量は-4.6±6.6であった。後観察期(83例)は8.3±6.7であり、ベースラインからの変化量(82例)は-3.1±6.8であった。 • CGI-BP-S(Mania、 Depression、 Overall bipolar illness)(FAS) CGI-BP-S(Overall bipolar illness) 治療 I 期300mg+本剤投与例は、ベースライン(0週)の4.4±0.8から8週時には3.2±1.2に低下し、その後も緩やかに低下した。治療期最終時には2.9±1.4であった。治療期最終時のベースラインからの変化量は-1.5±1.5であった。後観察期(90例)は2.5±1.3であり、ベースラインからの変化量は-2.0±1.4であった。治療 I 期プラセボ+本剤投与例は、ベースライン(12週)の3.2±1.2から低下し、治療期最終時で2.3±1.3であった。治療期最終時のベースラインからの変化量は-0.8±1.3であった。後観察期(83例)は2.3±1.1であり、ベースラインからの変化量(82例)は-0.7±1.3であった。 CGI-BP-S(Depression) 治療 I 期300mg+本剤投与例は、ベースライン(0週)の4.5±0.7から8週時には3.2±1.2に低下し、その後も緩やかに低下した。治療期最終時には2.9±1.4であった。治療期最終時のベースラインからの変化量は-1.6±1.5であった。後観察期(90例)は2.5±1.3であり、ベースラインからの変化量は-2.0±1.4であった。治療 I 期プラセボ+本剤投与例は、ベースライン(12週)の3.2±1.2から低下し、治療期最終時で2.4±1.3であった。治療期最終時のベースラインからの変化量は-0.8±1.4であった。後観察期(83例)は2.3±1.1であり、ベースラインからの変化量(82例)は-0.7±1.4であった。 CGI-BP-S(Mania) 治療 I 期300mg+本剤投与例は、ベースラインの1.0±0.2から8週時の1.0±0.2、治療期最終時の1.1±0.5と大きな変化はなかった。治療期最終時のベースラインからの変化量は0.1±0.5であった。後観察期(90例)は1.1±0.3であり、ベースラインからの変化量は0.0±0.3であった。治療 I 期プラセボ+本剤投与例は、ベースライン(12週)の1.1±0.3から治療期最終時の1.1±0.3と大きな変化はなかった。治療期最終時のベースラインからの変化量は-0.0±0.3であった。後観察期(83例)は1.0±0.3であり、ベースラインからの変化量(82例)は-0.0±0.3であった。 • CGI-BP-C(Mania、 Depression、 Overall bipolar illness)(FAS) CGI-BP-C(Overall bipolar illness)反応例^{※注}の割合 治療 I 期300mg+本剤投与例は、14週時(50.3%)まで時期を追うごとに増加し、その後は48.6%~52.0%の範囲で推移した。治療期最終時には51.4%であった。後観察期(90例)では63.3%であった。治療 I 期プラセボ+本剤投与例の反応例の割合は、本剤投与開始時の12週時(42.5%)から20週時(70.0%)まで時期を追うごとに増加し、その後は65.8%~71.7%の範囲で推移した。治療期最終時には66.7%であった。後観察期(83例)では68.7%であった。 CGI-BP-C(Depression)反応例^{※注}の割合 治療 I 期300mg+本剤投与例は、14週時(50.3%)まで時期を追うごとに増加し、その後は48.6%~53.1%の範囲で推移した。治療期最終時には53.1%であった。後観察期(90例)では64.4%であった。治療 I 期プラセボ+本剤投与例は、本剤投与開始時の12週時(42.5%)から20週時(70.0%)まで時期を追うごとに増加し、その後は65.8%~71.7%の範囲で推移した。治療期最終時には66.7%であった。後観察期(83例)では69.9%であった。 CGI-BP-C(Mania)反応例^{※注}の割合 治療 I 期300mg+本剤投与例は、治療期のすべての時期で0%~1.1%の範囲で推移し、治療期最終時には0%であった。後観察期(90例)では0%であった。治療 I 期プラセボ+本剤投与例は、本剤投与開始時の12週時から治療期最終時まで1.7%~2.5%の範囲で推移し、治療期最終時には2.5%であった。後観察期(83例)では0%であった。 <p>※注：CGI-BP-C が「中等度改善」又は「著明改善」と判定された症例を CGI-BP-C 反応例と定義した。</p>
--------------------------	--

V. 治療に関する項目

結 果 (つ づ き)	<p><安全性></p> <p>治療 I 期300mg+本剤投与例では、副作用の発現率は88.8%(159/179例)であった。最も多く発現した副作用は傾眠(54.2%)であり、次いで、口渇(28.5%)であった。</p> <p>治療 I 期プラセボ+本剤投与例では、副作用の発現率は83.3%(100/120例)であった。最も多く発現した副作用は傾眠(48.3%)であった。</p>									
	副作用の要約：SAF									
	項目		治療 I 期プラセボ+ 本剤投与例 (n=120)		治療 I 期300mg+ 本剤投与例 (n=179)		治療 I 期150mg+ 本剤投与例 (n=74)			
			例数 ^{a)}	件数	例数 ^{a)}	件数	例数 ^{a)}	件数		
	副作用		100(83.3%)	273	159(88.8%)	559	60(81.1%)	219		
	死亡		0	—	0	—	0	—		
	重篤な副作用		0	0	2(1.1%)	2	2(2.7%)	2		
	<p>a)発現例数(発現率)</p> <p>治療 I 期150mg+本剤投与例は参考として示した。また、治療 I 期プラセボ+本剤投与例は治療期12週からの集計とし、治療 I 期300mg+本剤投与例及び治療 I 期150mg+本剤投与例は治療期0週からの集計とした。</p>									
	重篤な副作用の症例									
	<p><治療 I 期 300mg+本剤投与例></p>									
性別 年齢	投与 期間	副作用 (PT) ^{a)}	発現日 (試験日 ^{b)})	終了日 (試験日 ^{b)})	程度/ 重篤度	本剤との 関連性	本剤の 処置	その 他の 処置	転帰	
男性 42歳	219 日間	躁病	222日	268日 ^{c)}	重度/入 院・入院 期間の延 長	関連ある かもしれ ない	中止	薬剤 治療	回復 ^{c)}	
男性 50歳	363 日間	心房 粗動	309日	428日 ^{c)}	中等度/ 入院・入 院期間 の延長	関連ある かもしれ ない	変更 なし	療法	回復 ^{c)}	
<p><治療 I 期 150mg+本剤投与例></p>										
性別 年齢	投与 期間	副作用 (PT) ^{a)}	発現日 (試験日 ^{b)})	終了日 (試験日 ^{b)})	程度/ 重篤度	本剤との 関連性	本剤の 処置	その 他の 処置	転帰	
男性 44歳	165 日間	横紋筋 融解症	156日	—	重度/入 院・入院 期間の延 長、生 命を脅 かす	多分(お そらく) 関連あり	中止	薬剤 治療	後遺症 あり ^{c)}	
女性 51歳	358 日間	自殺 企図	331日	331日	軽度/ その他 重篤	関連ある かもしれ ない	中止	なし	回復	
<p>a)MedDRA/J version 18.0 b)治療 I 期用本剤の初回投与日からの日数、治療 I 期プラセボ+本剤投与例では治療 II 期の本剤初回服薬日からの日数 c)重篤な有害事象に関する報告書による情報</p>										

V. 治療に関する項目

結 果 (つ づ き)	有害事象の初回発現時期							
	治療Ⅰ期 300mg+本剤投与例では、52週間の本剤投与期間のうち投与初期(1~7日目)の発現率(55.9%)が最も高く、それ以降の時期の発現率は0%~10.7%であった。治療Ⅰ期プラセボ+本剤投与例では、治療期 12週から 40週間の本剤投与期間のうち、投与初期(1~7日目)の発現率(45.8%)が最も高く、それ以降の時期の発現率は0%~15.2%であった。							
	有害事象の初回発現時期(治療Ⅰ期と治療Ⅱ期を併せた解析) : SAF							
	投与群	初回発現時期(日)						
		全期間	1~7	8~14	15~28	29~56	57~84	85~112
治療Ⅰ期 プラセボ+ 本剤投与例	110/120 (91.7%)	55/120 (45.8%)	11/120 (9.2%)	13/117 (11.1%)	17/112 (15.2%)	5/105 (4.8%)	1/99 (1.0%)	
治療Ⅰ期 300mg+ 本剤投与例	171/179 (95.5%)	100/179 (55.9%)	14/176 (8.0%)	18/169 (10.7%)	11/154 (7.1%)	10/139 (7.2%)	9/124 (7.3%)	
治療Ⅰ期 150mg+ 本剤投与例	63/74 (85.1%)	29/74 (39.2%)	11/73 (15.1%)	10/72 (13.9%)	4/68 (5.9%)	6/58 (10.3%)	2/53 (3.8%)	
投与群	初回発現時期(日)							
	113~ 140	141~ 196	197~ 252	253~ 308	309~ 364	365~		
治療Ⅰ期 プラセボ+ 本剤投与例	2/95 (2.1%)	3/90 (3.3%)	1/83 (1.2%)	2/80 (2.5%)	0/3	-		
治療Ⅰ期 300mg+ 本剤投与例	4/117 (3.4%)	2/114 (1.8%)	2/103 (1.9%)	0/92	0/82	1/72 (1.4%)		
治療Ⅰ期 150mg+本 剤投与例	0/50	1/46 (2.2%)	0/40	0/35	0/33	0/31		
発現例数/評価例数(発現率)								
初回発現時期は本剤投与開始日からの日数とした。治療Ⅰ期プラセボ+本剤投与例は治療期 12週からの集計とし、治療Ⅰ期 300mg+本剤投与例及び治療Ⅰ期 150mg+本剤投与例は治療期 0週からの集計とした。								
治療Ⅰ期 150mg+本剤投与例は参考として示した。								
・臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図所見及びQT/QTc評価で特に大きな問題となる傾向は認めず、DIEPSS/YMRS/C-SSRSについても同様であった。								

※治療Ⅰ期 150mg+本剤投与例の結果については、治療Ⅰ期で本剤 150mg 群の割り付けを中止したため、参考として示した。

注)本剤の承認された効能又は効果は「双極性障害におけるうつ症状の改善」である。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 50mg より投与を開始し、2日以上の間隔をあけて1回 150mg へ増量する。その後、さらに2日以上の間隔をあけて、推奨用量である1回 300mg に増量する。なお、いずれも1日1回就寝前とし、食後2時間以上あけて経口投与すること。」である。

② 高齢者対象試験 [GL-0022]⁹⁾

「(5)患者・病態別試験」の項参照

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

高齢者対象試験 [CL-0022] ⁹⁾

目的：高齢双極性障害の大うつ病エピソードと診断された患者を対象に、本剤 150mg 又は 300mg を非盲検下にて 52 週間投与した場合の安全性、有効性及び薬物動態を検討する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検試験																				
対象	高齢双極性障害患者の大うつ病エピソード 20 例																				
主な選択基準	(前観察期開始時) <ul style="list-style-type: none"> 同意取得時の年齢が 65 歳以上の患者 DSM-IV-TR における双極 I 型障害及び双極 II 型障害患者で、直近のエピソードが大うつ病エピソード(296.50-296.54、296.89)と M.I.N.I.を用いて診断された患者等 																				
主な除外基準	(前観察期開始時) <ul style="list-style-type: none"> 双極性障害以外の DSM-IV-TR の I 軸の疾患を合併している若しくは同意取得前 6 ヶ月以内に既往がある患者 現在の精神状況に大きな影響を与えていると考えられる DSM-IV-TR の II 軸の疾患を合併している患者 YMRS 合計スコアが 13 点以上の患者 同意取得前 12 ヶ月以内に 9 回以上の気分エピソードが認められた患者 現在の大うつ病エピソードに対して、2 種以上の抗うつ薬で 6 週間以上治療を行ったが、効果がないと治験担当医師に判断された患者 現在の大うつ病エピソードが同意取得前 12 ヶ月を超えて続いている、若しくは 4 週間未満の患者 気分安定薬(炭酸リチウム製剤、バルプロ酸ナトリウム)、ラモトリギンのうち 2 剤以上を服用している場合、いずれか 1 剤を除いた残りの薬剤を前観察期開始日以降休薬できない患者 クエチアピン若しくは本剤の成分に過敏症の既往がある患者 クエチアピンへの反応性がないと治験担当医師が判断する患者 現在の大うつ病エピソードの発症期間中に、クエチアピン 300mg/日を超える用量を服用している患者 前観察期開始日以降治療期開始前までクエチアピンを服用する場合、用法・用量を一定にできない患者 前観察期開始日以降治療期開始前までクエチアピンを服用する場合、同意取得 28 日以上前から服用していない患者等 																				
試験方法	<p><投与方法></p> <p>現在の大うつ病エピソードに対する治療期開始時のクエチアピンの服用量が 50mg/日未満の場合、治療期 1 日目、2 日目は初期投与量として 50mg を投与し、3 日目より 150mg に増量した。治療期開始時のクエチアピンの服用量が 50mg/日以上 300mg/日未満の場合は、本剤 150mg/日を 2 日間投与し、その後も 150mg/日を投与した。治療期開始時のクエチアピンの服用量が 300mg/日の場合は、本剤 150mg/日を 2 日間投与し、その後 300mg/日を投与した。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="3">治療期開始時の クエチアピン服用量</th> <th colspan="3">治療期</th> </tr> <tr> <th>漸増期</th> <th colspan="2"></th> </tr> <tr> <th>1、2 日目</th> <th>3 日目～2 週目</th> <th>3～52 週目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>300mg/日</td> <td>●</td> <td>●●</td> <td rowspan="3">●又は●●^{a)}</td> </tr> <tr> <td>50mg/日以上 300mg/日未満</td> <td>●</td> <td>●</td> </tr> <tr> <td>50mg/日未満</td> <td>▲</td> <td>●</td> </tr> </tbody> </table> <p>●：本剤 150mg ▲：本剤 50mg a)増量規定・減量規定に基づき用量調節を行った。</p>	治療期開始時の クエチアピン服用量	治療期			漸増期			1、2 日目	3 日目～2 週目	3～52 週目	300mg/日	●	●●	●又は●● ^{a)}	50mg/日以上 300mg/日未満	●	●	50mg/日未満	▲	●
治療期開始時の クエチアピン服用量	治療期																				
	漸増期																				
	1、2 日目	3 日目～2 週目	3～52 週目																		
300mg/日	●	●●	●又は●● ^{a)}																		
50mg/日以上 300mg/日未満	●	●																			
50mg/日未満	▲	●																			

V. 治療に関する項目

<p>試験方法 (つづき)</p>	<p><増量規定> 治療期3日目以降治療期2週来院時まで150mg/日を服用しており、下記の増量規定1、2を満たす場合は、300mg/日へ増量した。また、治療期2週来院時に増量しなかった患者で、治療期4週来院時に下記の増量規定1を満たす場合は300mg/日へ増量した(増量規定2は不問とした)。 1.中等度以上の本剤との関連性が否定できない有害事象の発現がみられない、若しくは中等度以上の本剤との関連性が否定できない有害事象が発現したが、処置なく軽快あるいは回復している 2.CGI-BP-C(Depression)が4以上である <減量規定> 増量例若しくは治療期3日目から300mg/日を服用している患者は、原則、300mg/日を維持することとし、300mg/日の投与により中等度以上の本剤との関連性が否定できない有害事象の発現がみられた場合には、治験担当医師の判断により、150mg/日への減量を可能とした。減量後の300mg/日への再増量は、新たな中等度以上の本剤との関連性が否定できない有害事象の発現がみられない、若しくは中等度以上の本剤との関連性が否定できない有害事象が発現したが、処置なく軽快あるいは回復している場合、治験担当医師の判断により、回数を問わず可能とした。再増量後の150mg/日への再減量も回数を問わず、減量規定に準じて、治験担当医師の判断により可能とした。</p>
<p>評価項目</p>	<p><有効性> ・MADRS ・HAM-D₁₇ ・CGI-BP-S(Mania, Depression, Overall bipolar illness) ・CGI-BP-C(Mania, Depression, Overall bipolar illness) <安全性> ・有害事象 ・臨床検査、バイタルサイン、体重、12誘導心電図、QT/QTc評価 ・DIEPSS ・YMRS ・C-SSRS <薬物動態> ・血漿中未変化体濃度、血漿中代謝物^{a)}濃度 ・血漿中濃度-QTcF解析 a)7-Hydroxy <i>N</i>-desalkyl quetiapine(M1)、7-Hydroxy quetiapine(M2)、Quetiapine sulfoxide(M4)、<i>N</i>-Desalkyl quetiapine(M5)</p>
<p>結果</p>	<p>20例に本剤が投与された。 <有効性> 以下数値は(平均値±標準偏差) ・MADRS MADRS 合計スコアは、治療開始時で25.1±6.4、治療期最終時で12.1±11.0であった。平均値は本剤投与開始後より徐々に低下し、20週時には8.2となった。その後52週時まで7.2～9.8の範囲で推移し、スコア低下が維持された。MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量は、-13.1±11.0であった。なお、後観察期は13例で設定され、10.0±10.2であった。 ・HAM-D₁₇ HAM-D₁₇ 合計スコアは、ベースラインで19.3±4.9、治療期最終時で8.7±8.0であった。平均値は、本剤投与開始後より徐々に低下し、20週時には6.0となった。その後52週時まで5.4～6.6の範囲で推移し、スコア低下が維持された。なお、後観察期は13例で設定され、7.8±7.3であった。 ・CGI-BP-S(Mania, Depression, Overall bipolar illness) CGI-BP-S(Overall bipolar illness) 治療期開始時で3.9±0.6であり、治療期最終時で2.7±1.3であった。平均値は、本剤投与開始後より徐々に低下し、16週時には2.3となった。その後52週時まで2.2～2.5の範囲で推移し、低下が維持された。なお、後観察期は13例で設定され、2.3±1.1であった。</p>

V. 治療に関する項目

結 果 (つ づ き)	<p>CGI-BP-S(Depression) 治療期開始時で 4.0 ± 0.7 であり、治療期最終時で 2.7 ± 1.3 であった。平均値は、本剤投与開始後より徐々に低下し、16週時には2.3となった。その後52週時まで2.2~2.5の範囲で推移し、低下が維持された。なお、後観察期は13例で設定され、2.3 ± 1.1 であった。</p> <p>CGI-BP-S(Mania) 治療期開始時で 1.0 ± 0.0 であり、治療期最終時も 1.0 ± 0.0 であった。CGI-BP-S(Mania)は、治療期52週を通して変動しなかった。なお、後観察期は13例で設定され、1.0 ± 0.0 であった。</p> <p>・ CGI-BP-C(Mania, Depression, Overall bipolar illness) CGI-BP-C(Overall bipolar illness)は、1週時で 3.6 ± 0.6、治療期最終時で 2.4 ± 1.3 であり、CGI-BP-C(Depression)は、1週時で 3.6 ± 0.6、治療期最終時で 2.4 ± 1.3 であった。平均値はいずれも、本剤投与開始後より徐々に低下し、20週時には2.1となった。その後52週時まで1.7~2.2の範囲で推移し、低下が維持された。なお、後観察期は13例で設定され、いずれも 2.0 ± 1.2 であった。CGI-BP-C(Mania)は、1週時で 4.0 ± 0.0、治療期最終時で 4.0 ± 0.0 であり、治療期52週を通して変動しなかった。後観察期(13例)も 4.0 ± 0.0 であった。</p> <p><安全性></p> <p>・ 副作用 副作用の発現率は90.0%(18/20例)であった。死亡例は認められなかった。重篤な副作用の発現率は5.0%で、1/20例(倦怠感)であった。本剤の投与中止に至った副作用の発現率は35.0%(7/20例)であった。重篤な副作用(倦怠感)の程度は中等度であり、本剤との関連性は「多分(おそらく)あり」と判定された。</p> <p style="text-align: center;">副作用の要約 : SAF</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">項目</th> <th colspan="2">合計(n=20)</th> </tr> <tr> <th>例数^{a)}</th> <th>件数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>副作用</td> <td>18(90.0%)</td> <td>63</td> </tr> <tr> <td>死亡</td> <td>0</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>重篤な副作用</td> <td>1(5.0%)</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>本剤の投与中止に至った副作用</td> <td>7(35.0%)</td> <td>11</td> </tr> </tbody> </table> <p>a)発現例数(発現率)</p> <p style="text-align: center;">重篤な副作用の症例</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>性別 年齢</th> <th>投与 期間</th> <th>副作用 (PT)^{a)}</th> <th>発現日 (試験日^{b)})</th> <th>終了日 (試験日^{b)})</th> <th>程度/ 重篤度</th> <th>本剤との 関連性</th> <th>本剤の処置/ その他の 処置</th> <th>転帰</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>女性 71歳</td> <td>45日間</td> <td>倦怠感</td> <td>46日</td> <td>48日</td> <td>中等度/ 重篤</td> <td>多分(おそ らく)関連 あり</td> <td>該当せず/ 薬剤治療</td> <td>回復</td> </tr> </tbody> </table> <p>a)MedDRA/J version 18.0 b)治療期の本剤初回服薬日からの日数</p> <p>・ 臨床検査、バイタルサイン、体重、12誘導心電図、QT/QTc 評価 臨床検査では、臨床的に問題となる変化はみられなかった。血液生化学検査では、検査項目のうちトリグリセリド(TG)、プロラクチン及びグルコースの治療期開始後の平均値に、基準値上限を上回る変動がみられた。収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数に明らかな変動はなかった。体重の平均値は、治療期開始時で52.80kg、治療期最終時で54.80kgであり、治療期開始時に比べて治療期最終時にわずかに増加する傾向がみられた。12誘導心電図及びQT/QTc 評価では、特に大きな問題となる傾向はみられなかった。</p> <p>・ DIEPSS、YMRS、C-SSRS DIEPSS、YMRS 及び C-SSRS では、治療期開始時からの大きな変化はみられなかった。</p> <p><薬物動態> 「VII. 10. (3)高齢者」の項参照</p>	項目	合計(n=20)		例数 ^{a)}	件数	副作用	18(90.0%)	63	死亡	0	—	重篤な副作用	1(5.0%)	1	本剤の投与中止に至った副作用	7(35.0%)	11	性別 年齢	投与 期間	副作用 (PT) ^{a)}	発現日 (試験日 ^{b)})	終了日 (試験日 ^{b)})	程度/ 重篤度	本剤との 関連性	本剤の処置/ その他の 処置	転帰	女性 71歳	45日間	倦怠感	46日	48日	中等度/ 重篤	多分(おそ らく)関連 あり	該当せず/ 薬剤治療	回復
項目	合計(n=20)																																			
	例数 ^{a)}	件数																																		
副作用	18(90.0%)	63																																		
死亡	0	—																																		
重篤な副作用	1(5.0%)	1																																		
本剤の投与中止に至った副作用	7(35.0%)	11																																		
性別 年齢	投与 期間	副作用 (PT) ^{a)}	発現日 (試験日 ^{b)})	終了日 (試験日 ^{b)})	程度/ 重篤度	本剤との 関連性	本剤の処置/ その他の 処置	転帰																												
女性 71歳	45日間	倦怠感	46日	48日	中等度/ 重篤	多分(おそ らく)関連 あり	該当せず/ 薬剤治療	回復																												

V. 治療に関する項目

(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

使用成績調査(実施中)

双極性障害におけるうつ症状を有する患者を対象とし、使用実態下における安全性及び有効性を検討する。

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

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

オランザピン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本薬の薬理学的特徴はセロトニン 5-HT_{2A} 受容体、ドパミン D₂ 受容体、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親和性があり、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である²⁴⁾。代謝物ノルクエチアピンは 5-HT_{1A} 受容体部分活性化作用及びノルエピネフリン取り込み阻害作用を持つ(*in vitro*)^{25,26)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 受容体親和性及び受容体機能に対する作用

ラット脳組織を用いた試験で、ドパミン D₁ 及び D₂ 受容体、セロトニン 5-HT₁ 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(*in vitro*)^{24,27)}。

① 代謝物 M5 (ノルクエチアピン) 及びクエチアピンの各種受容体及びトランスポーターに対する親和性 (*in vitro*)²⁶⁾

放射性リガンドを用いたヒト受容体発現細胞、ヒトトランスポーター発現細胞及びラット組織膜標本並びにウサギ血小板での結合実験において、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、SERT(Serotonin transporter : セロトニントランスポーター)、DAT(Dopamine transporter : ドパミントランスポーター)及び MAT(Monoamine transporter : 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。一方、上述した各トランスポーターに対するクエチアピンの親和性は低かった。

代謝物 M5(ノルクエチアピン)及びクエチアピンの各種受容体及びトランスポーターに対する親和性

受容体・トランスポーター	M5(ノルクエチアピン)		クエチアピン	
	種	K _i 値(nmol/L)	種	K _i 値(nmol/L)
セロトニン 5-HT _{1A}	ヒト	191	ヒト	1,040
セロトニン 5-HT _{1B}	ラット	50.1	ラット	>10,000 ^{a)}
セロトニン 5-HT _{2A}	ヒト	2.93	ヒト	37.9
セロトニン 5-HT _{2B}	ヒト	20.1	ヒト	221
セロトニン 5-HT _{2C}	ヒト	27.1	ヒト	1,410
セロトニン 5-HT ₃	ヒト	1,020	ヒト	9,620
セロトニン 5-HT _{5A}	ヒト	1,280	ヒト	10,500
セロトニン 5-HT ₆	ヒト	506	ヒト	2,360
ドパミン D ₁	ヒト	99.8	ラット	1,268 ^{a)}
ドパミン D _{2L}	ヒト	489	—	—
ドパミン D _{2S}	ヒト	748	—	—
ドパミン D ₂	—	—	ラット	329 ^{a)}
ヒスタミン H ₁	ヒト	1.15	ヒト	4.41
ムスカリン M ₁	ヒト	38.3	ヒト	1,860
ムスカリン M ₂	ヒト	675	ヒト	4,010
アドレナリン α ₁	ラット	37.2	ラット	94 ^{a)}
アドレナリン α ₂	ラット	1,290	ラット	271 ^{a)}
NET	ヒト	34.8	ヒト	>10,000 ^{a)}
SERT	ヒト	358	ヒト	>10,000 ^{a)}
DAT	ヒト	14,200	ヒト	>10,000 ^{a)}
MAT	ウサギ	12,000	ウサギ	78,000

K_i 値：阻害定数、IC₅₀ 値：50%抑制濃度、K_i 値及び IC₅₀ 値は 1 試行の値あるいは 3-4 試行の平均値、NET：ノルエピネフリントランスポーター、SERT：セロトニントランスポーター、DAT：ドパミントランスポーター、MAT：モノアミントランスポーター
a) IC₅₀ 値(nmol/L)

VI. 薬効薬理に関する項目

② 代謝物 M5 (ノルケチアピン) 及びケチアピンの各種受容体、酵素及びイオンチャネルに対する作用 (*in vitro*)²⁶⁾

300 種以上の受容体膜標本、酵素あるいはイオンチャネルの膜標本を用いた *in vitro* 試験において、代謝物 M5(ノルケチアピン)は 24 種類、ケチアピンは 17 種類の標的分子で 10,000nmol/L 以下の K_i 値あるいは IC_{50} 値を示した。

代謝物 M5(ノルケチアピン)の各種受容体、イオンチャネルに対する親和性及び酵素阻害作用

受容体・酵素・イオンチャネル	種	K_i 値(nmol/L)	受容体・酵素・イオンチャネル	種	K_i 値(nmol/L)
5-リポキシゲナーゼ	ヒト	5,160 ^{a)}	グリシン、ストリキニーネ感受性部位	ラット	5,040
アドレナリン α_{1A}	ラット	108	ヒスタミン H_2	ヒト	2,590
アドレナリン α_{1B}	ラット	75	中枢性イミダゾリン I_2	ラット	3,290
アドレナリン α_{1D}	ヒト	185	末梢性イミダゾリン I_2	ラット	8,840
アドレナリン α_{2A}	ヒト	1,060	ムスカリン M_3	ヒト	8.91
アドレナリン α_{2B}	ヒト	206	ムスカリン M_4	ヒト	158
アドレナリン α_{2C}	ヒト	820	ムスカリン M_5	ヒト	58.8
L型カルシウムチャネル、ベンゾチアゼピン部位	ラット	6,570	ムスカリン、オキシトレモリン M 部位	ラット	131
L型カルシウムチャネル、フェニルアルキルアミン部位	ラット	8,610	オピエート δ	ヒト	374
ドパミン D_3	ヒト	861	シグマ σ_1	ヒト	1,290
ドパミン $D_{4.2}$	ヒト	3,150	シグマ σ_2	ラット	8,090
ドパミン D_5	ヒト	2,210	ナトリウムチャネルサイト 2	ラット	4,730

K_i 値：阻害定数、 IC_{50} 値：50%抑制濃度、 K_i 値及び IC_{50} 値は 1 試行の値あるいは 3 試行の平均値

a) IC_{50} 値(nmol/L)

ケチアピンの各種受容体、イオンチャネルに対する親和性

受容体・イオンチャネル	種	K_i 値(nmol/L)	受容体・イオンチャネル	種	K_i 値(nmol/L)
アドレナリン α_{1A}	ラット	32.5	中枢性イミダゾリン I_2	ラット	5,060
アドレナリン α_{1B}	ラット	14.6	末梢性イミダゾリン I_2	ラット	7,930
アドレナリン α_{1D}	ヒト	114	ムスカリン M_4	ヒト	3,100
アドレナリン α_{2B}	ヒト	98.7	ムスカリン、オキシトレモリン M 部位	ラット	1,240
アドレナリン α_{2C}	ヒト	81.9	オピエート μ	ヒト	7,600
ドパミン D_3	ヒト	769	シグマ σ_1	ヒト	265
ドパミン $D_{4.2}$	ヒト	6,270	シグマ σ_2	ラット	2,260
ドパミン D_5	ヒト	2,390	ナトリウムチャネルサイト 2	ラット	4,810
ヒスタミン H_2	ヒト	9,470			

K_i 値：阻害定数、 K_i 値は 1 試行の値

VI. 薬効薬理に関する項目

③ 代謝物 M5 (ノルケチアピン) の各種受容体機能に対する作用 (ラット、モルモット) ^{25, 26)}

抽出組織を用いた受容体機能試験において、代謝物 M5(ノルケチアピン)はアドレナリン α_{2A} 受容体及びセロトニン 5-HT_{1A} 受容体に対して部分活性化作用を示したが、 α_{1B} 受容体、ヒスタミン H₁ 受容体、ムスカリン M₃ 受容体、5-HT_{2A} 受容体及び 5-HT_{2B} 受容体に対しては抑制作用を示した。

代謝物 M5 の各種受容体機能に対する作用

受容体	組織(種)	活性化作用 EC ₅₀ 値(nmol/L)	抑制作用 IC ₅₀ 値(nmol/L)
アドレナリン α_{1B}	脾臓(ラット)	—	340
アドレナリン α_{2A}	輸精管(ラット)	11,300	—
ヒスタミン H ₁	回腸(モルモット)	—	190
ムスカリン M ₃	膀胱(ラット)	—	9,400
セロトニン 5-HT _{1A}	回腸(モルモット)	160	—
セロトニン 5-HT _{2A}	大動脈(ラット)	—	520
セロトニン 5-HT _{2B}	胃(ラット)	—	10,600

EC₅₀ 値：50%有効濃度、IC₅₀ 値：50%抑制濃度、EC₅₀ 値及び IC₅₀ 値は 1 試行の値

④ 代謝物 M5 (ノルケチアピン) のノルエピネフリン取り込み阻害作用 (*in vitro*) ^{25, 26)}

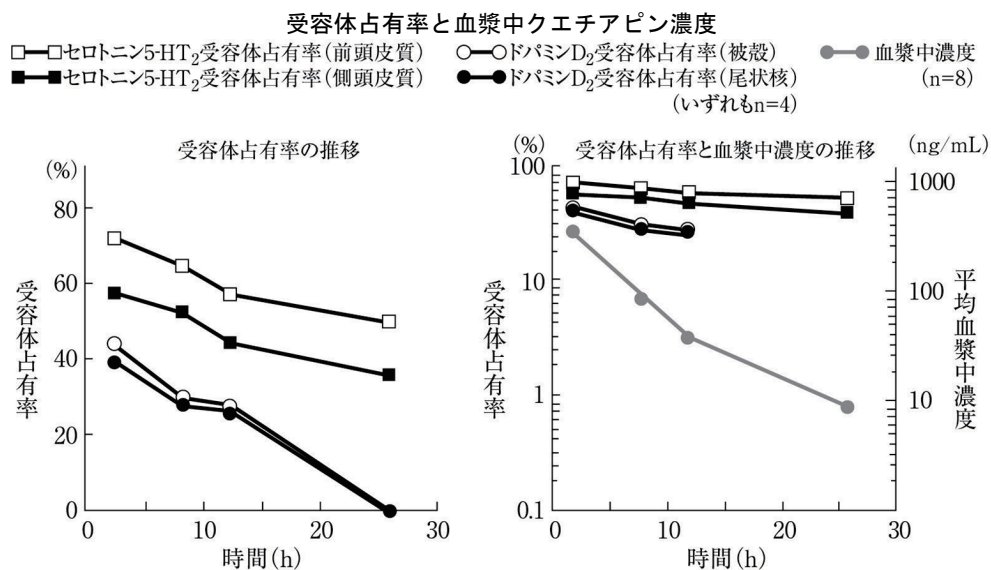
ヒト NET を発現した細胞において、代謝物 M5(ノルケチアピン)はノルエピネフリン取り込み阻害作用を示し、IC₅₀ 値は 13.4nmol/L であった。

⑤ ケチアピンのドパミン D₂ 受容体、セロトニン 5-HT₂ 受容体占有率 (ヒト、外国人データ) ²⁸⁾

統合失調症患者にケ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ケ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 日目にケ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、ケ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、ケチアピルフマル酸塩錠投与 12 時間後においてもケチアピンは両受容体を占有していることが認められた。

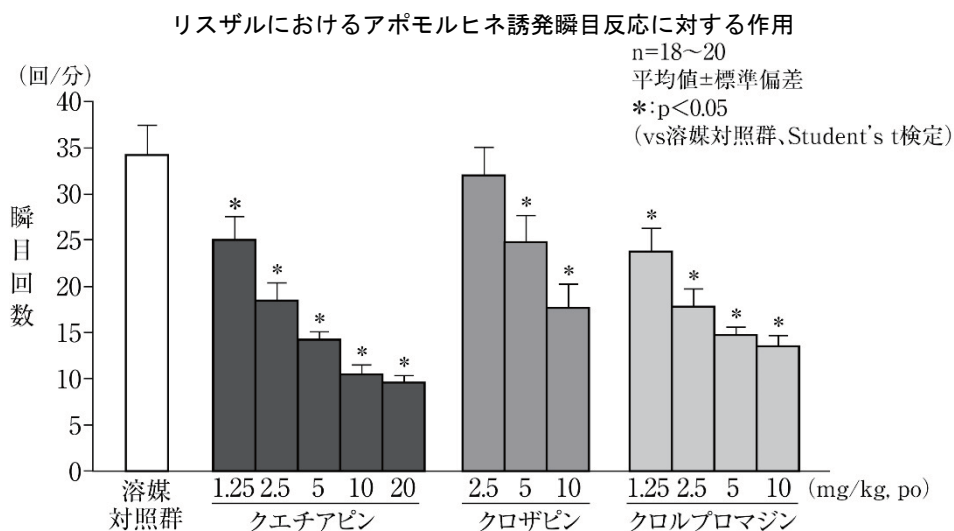


VI. 薬効薬理に関する項目

2) クエチアピンのドパミン受容体拮抗作用

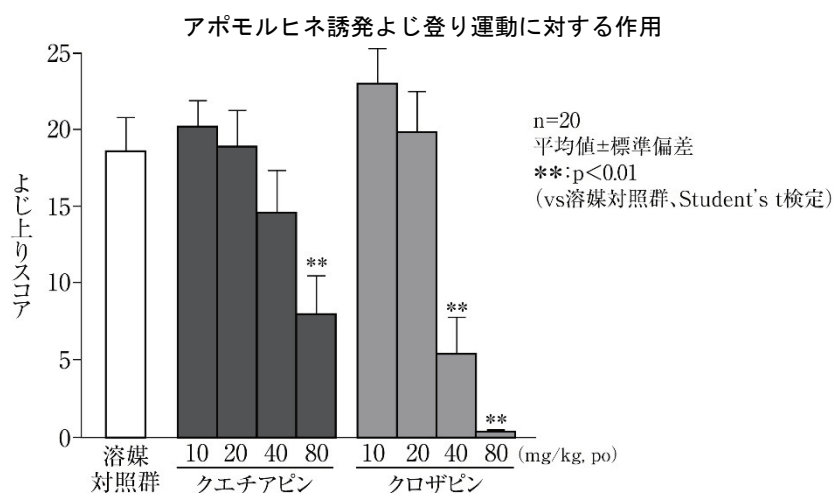
① リスザルのアポモルヒネ誘発瞬目反応に対する作用^{24, 29)}

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。

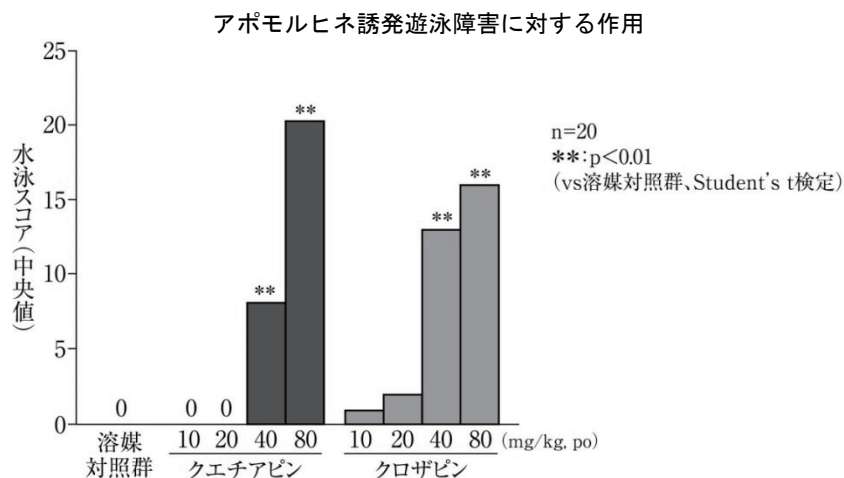


② マウスのアポモルヒネ誘発よじ登り運動及び遊泳障害に対する作用²⁴⁾

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。



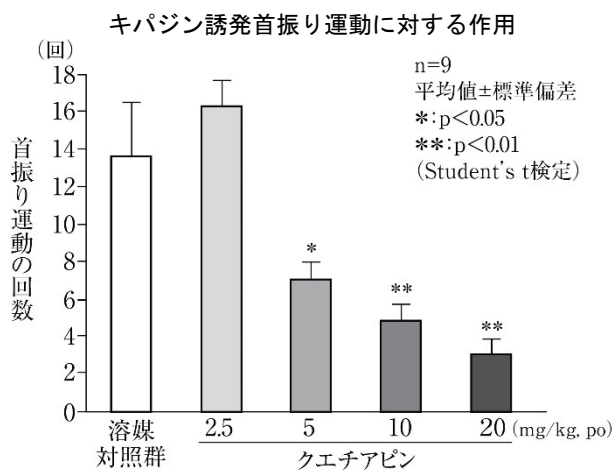
VI. 薬効薬理に関する項目



3) クエチアピンの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³⁰⁾

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) クエチアピンの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²⁴⁾

ハロペリドールを投与しジストニアを発現させたサル(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。

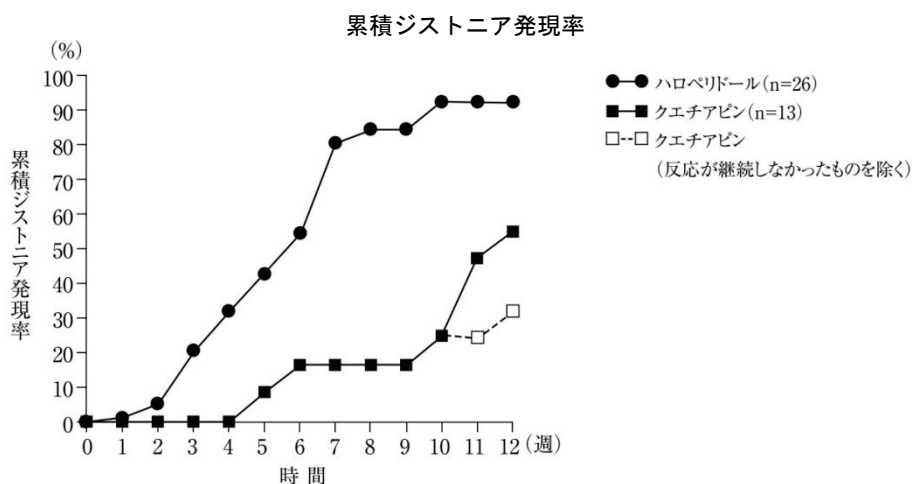
クエチアピン投与群では、20mg/kgの経口投与で13頭中2頭にジストニアが惹起したが、40mg/kgでは発現しなかった。一方、ハロペリドール投与群ではジストニアの発現率が高かった。クロザピン投与群ではいずれの用量においてもジストニアはみられなかった。

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

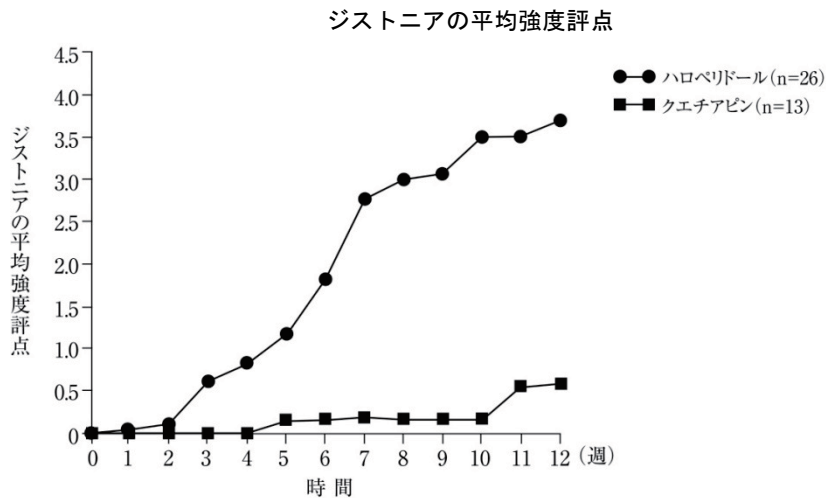
薬剤	用量(mg/kg, po)	ジストニア発症数/被験頭数
クエチアピン	2.5	0/13
	5	1/13
	10	1/13
	20	2/13
	40	0/5
クロザピン	10	0/1
	20	0/13
	40	0/11
	60	0/5
ハロペリドール	0.125	3/12
	0.25	6/6
	0.5	2/2
	1	13/13

ii) ハロペリドール未感作オマキザルにおける作用^{24, 31)}

サル(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。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。

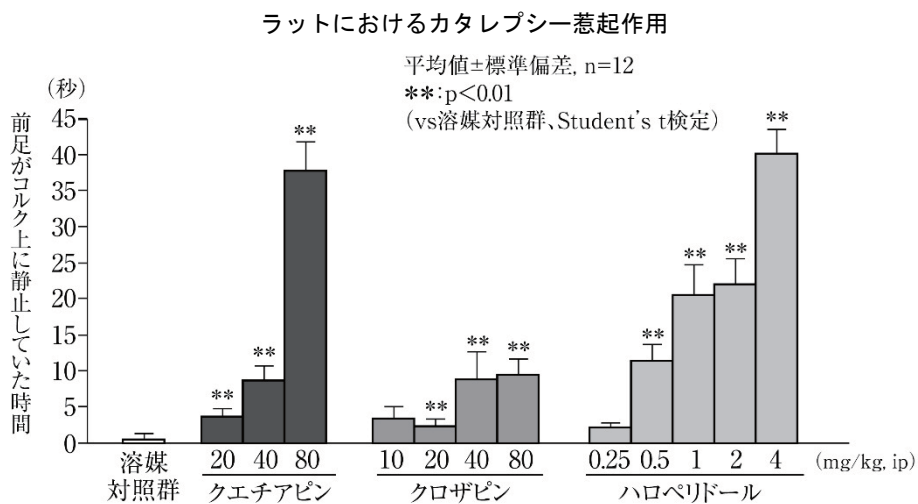


VI. 薬効薬理に関する項目



② ラットにおけるカタレプシー惹起作用^{24, 32)}

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。



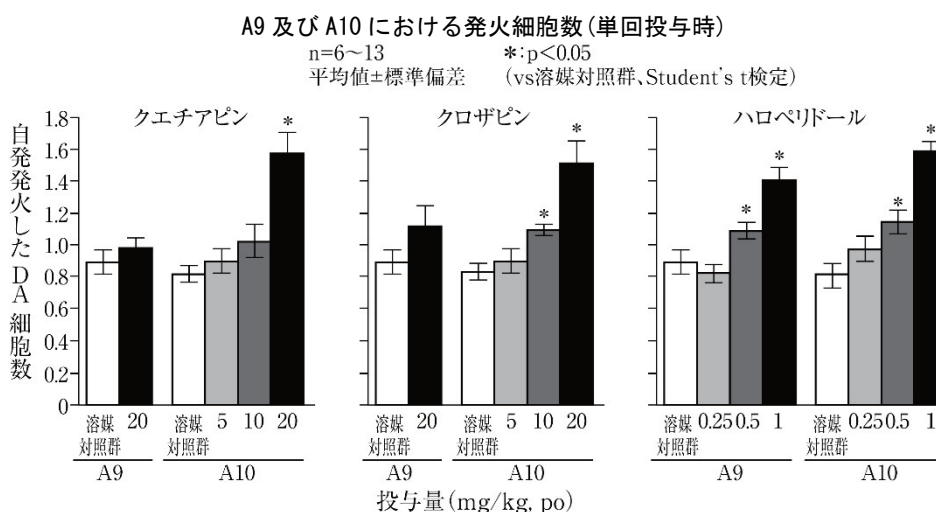
VI. 薬効薬理に関する項目

③ 電気生理学的試験（ラット）²⁴⁾

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。

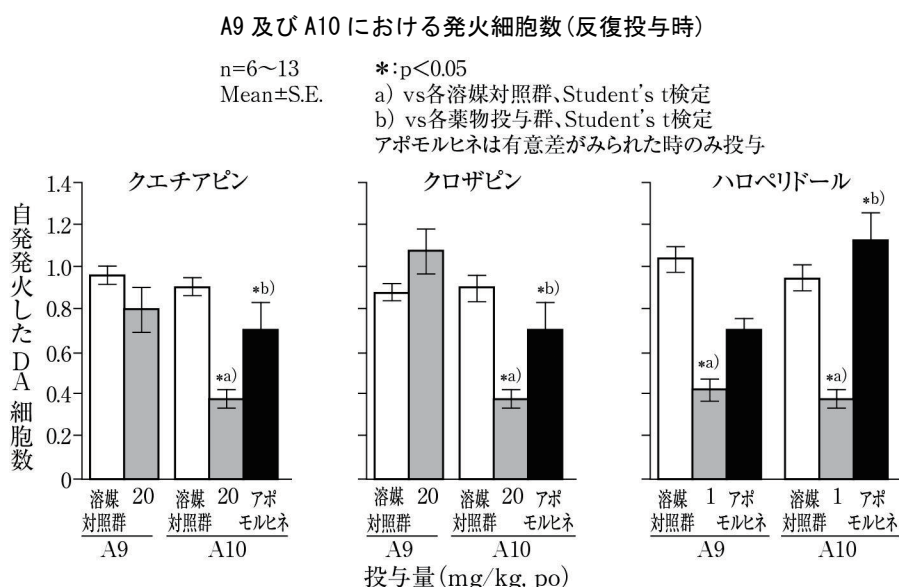
i) 単回投与^{24, 33)}

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。



ii) 反復投与³³⁾

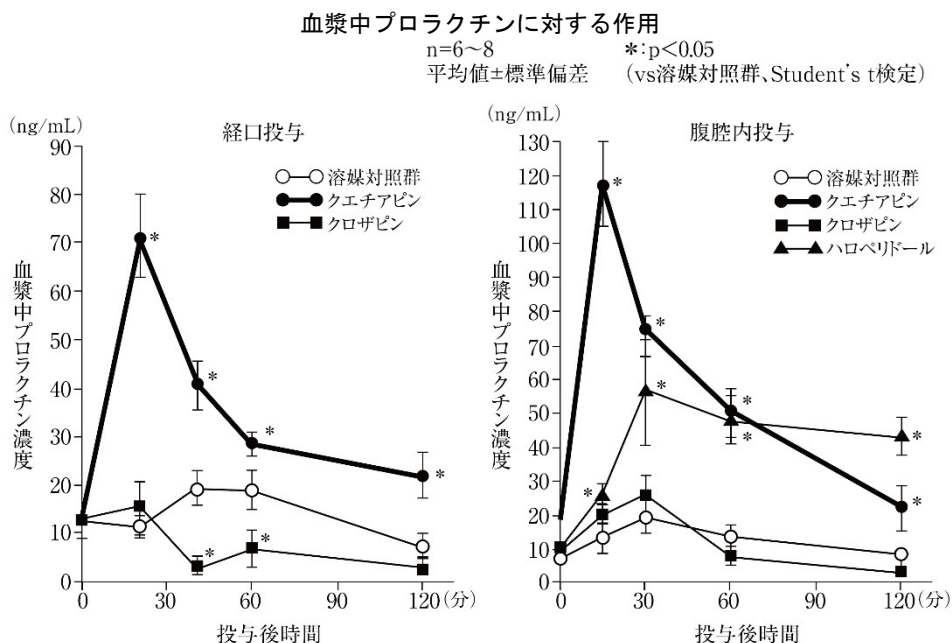
クエチアピン及びクロザピンは、A10において20mg/kgでDA神経細胞の発火細胞数を溶媒対照群に比し有意に減少させ、低用量のアポモルヒネ投与により有意に回復したが、A9では有意な変化は認められなかった。一方、ハロペリドールはA9及びA10のいずれにおいても発火細胞数を溶媒対照群に比し有意に減少させ、低用量のアポモルヒネ投与により回復した。



VI. 薬効薬理に関する項目

5) ケチアピンの血漿中プロラクチンに対する作用 (ラット) ²⁴⁾

ラットにケチアピン 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。ケチアピンは投与後 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。



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

<参考>

開発時の第II/III相試験 [CL-0021] において、300mg 群の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量はプラセボと比較し、1 週間から有意差が見られていた ³⁴⁾。[反復測定混合効果モデルを用いた解析 (MMRM 解析、分散構造 unstructured)]

MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量 (MMRM 解析、分散構造 unstructured) [CL-0021] (FAS)

評価時期	プラセボ群			本剤 300mg 群			MMRM ^{a)}	
	n	平均値 (標準偏差)	変化量の平均値 (95%信頼区間)	n	平均値 (標準偏差)	変化量の平均値 (95%信頼区間)	プラセボとの 調整済み平均 値の差 (95%信頼区間)	P 値
ベースライン	177	30.8(6.4)	—	179	30.9(6.9)	—	—	—
1 週時	177	27.3(7.5)	-3.5(-4.4, -2.7)	179	25.8(8.1)	-5.1(-6.1, -4.1)	-1.6(-2.8, -0.3)	0.013
2 週時	165	25.1(8.1)	-5.4(-6.5, -4.3)	162	22.3(9.2)	-8.7(-10.0, -7.5)	-3.3(-4.9, -1.7)	<0.001
3 週時	158	22.3(8.9)	-7.8(-9.1, -6.4)	157	20.4(9.8)	-10.5(-11.9, -9.1)	-2.7(-4.6, -0.8)	0.004
4 週時	146	20.4(9.1)	-9.7(-11.0, -8.3)	150	17.9(9.2)	-12.8(-14.2, -11.4)	-3.2(-5.0, -1.3)	<0.001
6 週時	144	19.7(10.0)	-10.5(-12.0, -9.0)	147	17.1(10.2)	-13.4(-15.0, -11.8)	-2.9(-5.1, -0.7)	0.009
8 週時	135	18.2(10.8)	-11.7(-13.4, -10.1)	138	16.1(10.6)	-14.1(-15.8, -12.4)	-2.4(-4.7, -0.0)	0.049

a) ベースラインの MADRS 合計スコアを共変量、投与群、双極性障害診断 (I 型/II 型)、時期及び投与群と時期の交互作用項を固定効果とした反復測定混合効果モデル。時期は反復効果とした。

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

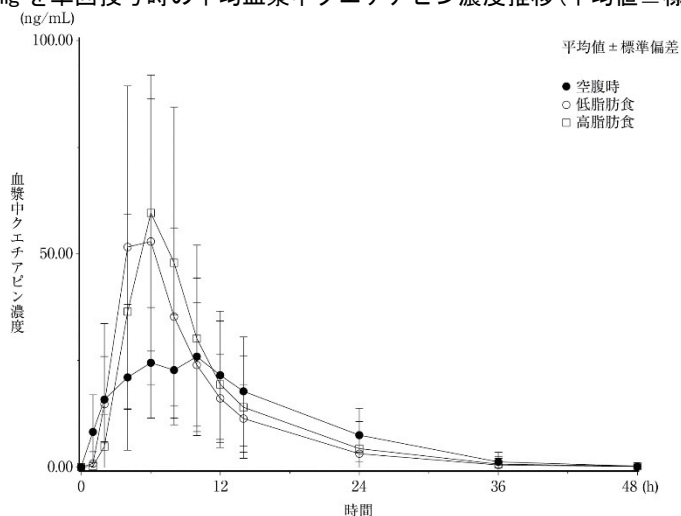
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与^{3, 20)}

非高齢健康成人男性 24 例を対象に本剤 50mg を空腹時単回経口投与したところ、血漿中クエチアピンの C_{max} (平均値±標準偏差)は、 $33.0 \pm 17.7 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_{last} (平均値±標準偏差)は、 $0.424 \pm 0.283 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。

注)グラフ中は低脂肪食及び高脂肪食摂取時のデータも記載。

本剤 50mg を単回投与時の平均血漿中クエチアピン濃度推移(平均値±標準偏差)



本剤 50mg を単回投与したときのクエチアピンの薬物動態パラメータ(健康成人男性)

投与量 (mg)	n	C_{max} (ng/mL)	$T_{max}^{b)}$ (h)	AUC_{last} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
50	24 ^{a)}	33.0 ± 17.7	7.0 (1.0-24.0)	0.424 ± 0.283	6.8 ± 1.7

a) $t_{1/2}$ は n=22 b)中央値(範囲)

(平均値±標準偏差)

注)本剤の承認された効能又は効果は「双極性障害におけるうつ症状の改善」である。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 50mg より投与を開始し、2 日以上の間隔をあけて1回 150mg へ増量する。その後、さらに2 日以上の間隔をあけて、推奨用量である1回 300mg に増量する。なお、いずれも1日1回就寝前とし、食後2時間以上あけて経口投与すること。」である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2) 反復投与

① 第Ⅰ相試験 [CL-0009] ^{5, 20)}

非高齢大うつ病性障害患者に本剤を初回投与量として1日1回50mgから開始し、3日目に1日1回150mgに増量した。5日目に1日1回300mgまで増量し7日間空腹時反復経口投与したときの、定常状態の血漿中クエチアピン及び代謝物M5(ノルケチアピン)、M1、M2、M4の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

本剤を投与したときのクエチアピンのC_{max}及びAUC_{24h}は用量の増加に伴い上昇し、300mg/日までおおむね用量比例性が認められた。クエチアピンのT_{max}は用量によらず一定の範囲内であった。本剤を投与したときのM1、M2、M4及びM5のT_{max}は約4～8時間程度であった。クエチアピンに対する代謝物のAUC比はM4>M5>M2>M1の順に高かった。

本剤300mgを反復投与したときのクエチアピン及び代謝物の薬物動態パラメータ(非高齢者) ^{5, 20)}

対象	投与量 (mg)	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{a)} (h)	AUC _{24h} (μg・h/mL)	AUC比(%) ^{b)} (代謝物/ 未変化体)
クエチアピン	300	9	314±151	6.0 (4.0-12.0)	3.73±2.16	—
代謝物M5 (ノルケチアピン)		9	131±46.8	4.0 (4.0-10.0)	2.06±0.609	91.7
代謝物M1		9	9.5±2.3	4.0 (4.0-10.0)	0.159±0.036	7.3
代謝物M2		9	18.3±8.1	6.0 (2.0-12.0)	0.238±0.112	7.6
代謝物M4		9	333±130	4.0 (2.0-8.0)	3.75±1.45	113.2

a)中央値(範囲) b)平均値。分子量補正した値を用いて算出

(平均値±標準偏差)

本剤300mgを反復投与したときのクエチアピン及び代謝物M5(ノルケチアピン)の薬物動態パラメータ(非高齢者) ^{5, 35)}

対象	投与量 (mg)	n ^{a)}	t _{1/2} ^{b)} (h)	CL/F (L/h)	AUC _{inf} (μg・h/mL)
クエチアピン	300	9	6.5±2.9	116.5±79.4	4.2±2.3
代謝物M5 (ノルケチアピン)		9	26.6±17.3	—	—

a)t_{1/2}、AUC_{inf}はn=7 b)投与後24時間までの採血点から算出

(平均値±標準偏差)

—: データなし

注)本剤の承認された効能又は効果は「双極性障害におけるうつ症状の改善」である。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50mgより投与を開始し、2日以上の間隔をあけて1回150mgへ増量する。その後、さらに2日以上の間隔をあけて、推奨用量である1回300mgに増量する。なお、いずれも1日1回就寝前とし、食後2時間以上あけて経口投与すること。」である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

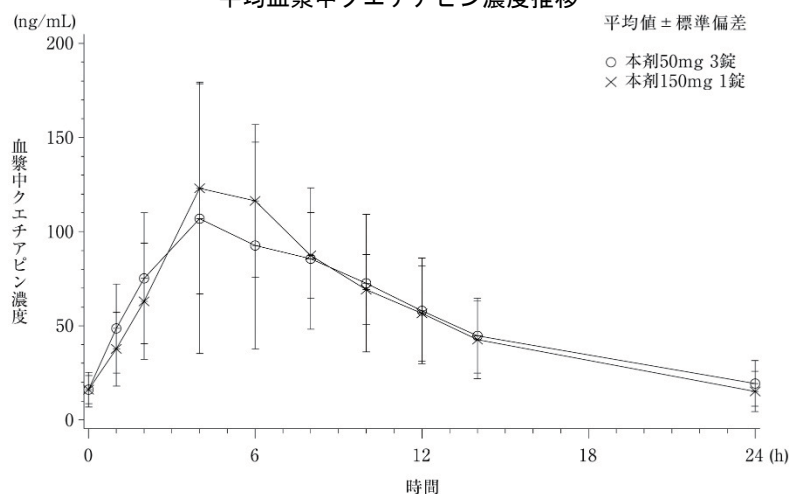
② 製剤間の薬物動態比較試験 [CL-0006] ^{6, 36)}

非高齢成人大うつ病性障害患者を対象に、2群2期クロスオーバー法により、本剤 50mg 錠3錠及び 150mg 錠 1錠を切り替えて反復経口投与したときの定常状態における薬物動態を比較した。下記投与スケジュールに従い、本剤 50mg 錠又は 150mg 錠を 1日1回朝、水 150mL とともに空腹時経口投与した。第6日及び第10日にそれぞれ投与後 24時間までの血漿中薬物濃度測定用の採血を実施した。

投与スケジュール

	第1、2日	第3～6日	第7～10日
第1群	50mg 1錠	50mg 3錠	150mg 1錠
第2群	50mg 1錠	150mg 1錠	50mg 3錠

平均血漿中クエチアピン濃度推移



血漿中クエチアピンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	本剤 50mg 3錠投与時 (n=16)	本剤 150mg 1錠投与時 (n=16) ^{a)}
C _{max} (ng/mL)	119.35 ± 65.16	139.32 ± 48.85
T _{max} (h)	5.4 ± 2.4	6.0 ± 2.7
AUC _{24h} (μg · h/mL)	1.339 ± 0.566	1.343 ± 0.291
t _{1/2} (h) ^{b)}	8.2 ± 4.0	5.9 ± 1.2
CL/F(L/h)	124.92 ± 34.12	116.63 ± 26.24

a) t_{1/2} は n=14、b) 投与後 24 時間までの採血点から算出

(平均値 ± 標準偏差)

本剤 50mg 3錠投与に対する 150mg 1錠投与時の定常状態の C_{max} 及び AUC_{24h} の幾何平均比(90%信頼区間)は、それぞれ 1.22(1.03, 1.44)及び 1.05(0.95, 1.15)であった。定常状態における本剤 50mg 3錠と本剤 150mg 1錠での血漿中濃度推移は類似しており、両製剤の薬物動態に大きな差異がなかった。

本剤 50mg 錠と本剤 150mg 錠の定常状態における薬物動態の比較

比較	パラメータ	C _{max} (ng/mL)	AUC _{24h} (μg · h/mL)
本剤 150mg 1錠/ 本剤 50mg 3錠	幾何平均比	1.22	1.05
	90%信頼区間	1.03, 1.44	0.95, 1.15

注)本剤の承認された効能又は効果は「双極性障害におけるうつ症状の改善」である。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 50mg より投与を開始し、2日以上の間隔をあけて 1回 150mg へ増量する。その後、さらに 2日以上の間隔をあけて、推奨用量である 1回 300mg に増量する。なお、いずれも 1日1回就寝前とし、食後 2時間以上あけて経口投与すること。」である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(3) 中毒域

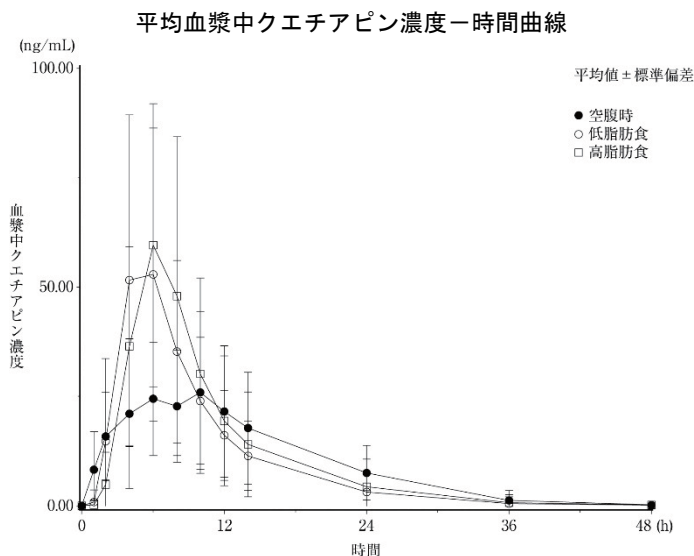
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

食事の影響試験 [CL-0003] ^{3,20)}

非高齢健康成人男性 24 例を対象に、本剤 50mg 錠を空腹時又は食後 [低脂肪食(700kcal 以下かつ総エネルギーに占める脂質のエネルギーの占める割合は 20%以下)、高脂肪食(900kcal 以上かつ総エネルギーに占める脂質のエネルギーの占める割合は 35%以上)] に単回経口投与したとき、食後投与(低脂肪食、高脂肪食)の血漿中未変化体濃度の平均値は空腹時投与に比べて高く、各被験者でも血漿中未変化体濃度は食後投与(低脂肪食、高脂肪食)の方がおおむね高かった。各投与条件(空腹時、低脂肪食、高脂肪食)における血漿中未変化体の C_{max} (平均値±標準偏差)は、それぞれ $33.0 \pm 17.7 \text{ ng/mL}$ 、 $62.4 \pm 38.2 \text{ ng/mL}$ 、 $70.2 \pm 32.6 \text{ ng/mL}$ であり、同様に、 AUC_{last} (平均値±標準偏差)は、それぞれ $0.424 \pm 0.283 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、 $0.455 \pm 0.309 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、 $0.497 \pm 0.334 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。 C_{max} 及び AUC_{last} のいずれも、空腹時投与に比べ高脂肪食で最も高い値を示し、次いで低脂肪食が高かった。 T_{max} は空腹時投与に比べ低脂肪食、高脂肪食でやや短縮し、 $t_{1/2}$ はやや短かった。



血漿中クエチアピンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	空腹時 (n=24) ^{a)}	低脂肪食 (n=24)	高脂肪食 (n=24)
C_{max} (ng/mL)	33.0 ± 17.7	62.4 ± 38.2	70.2 ± 32.6
T_{max} ^{b)} (h)	7.0(1.0-24.0)	4.0(2.0-10.0)	6.0(4.0-10.0)
AUC_{last} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	0.424 ± 0.283	0.455 ± 0.309	0.497 ± 0.334
$t_{1/2}$ (h)	6.8 ± 1.7	4.8 ± 1.7	5.0 ± 1.7
CL/F(L/h)	140.1 ± 65.1	140.2 ± 78.8	124.2 ± 62.5

a) $t_{1/2}$ 及び CL/F は、消失相が特定できなかつた 2 例を除く 22 例で算出 b) 中央値(範囲)

(平均値±標準偏差)

VII. 薬物動態に関する項目

C_{max} 及び AUC_{last} の空腹時投与に対する食後投与(低脂肪食及び高脂肪食)の幾何平均比及び90%信頼区間について、 C_{max} の幾何平均比は低脂肪食及び高脂肪食でそれぞれ 1.82 及び 2.14 であり、同様に AUC_{last} ではそれぞれ 1.06 及び 1.18 であった。低脂肪食の AUC_{last} を除いて 90%信頼区間はいずれも 0.80~1.25 の範囲外であり、本剤投与時の血漿中未変化体の薬物動態には食事の影響が認められた。

食事の影響の検討

パラメータ	比較	幾何平均比 ^{a)}	90%信頼区間
C_{max}	低脂肪食 vs 空腹時	1.82	1.60, 2.07
	高脂肪食 vs 空腹時	2.14	1.88, 2.43
AUC_{last}	低脂肪食 vs 空腹時	1.06	0.94, 1.20
	高脂肪食 vs 空腹時	1.18	1.04, 1.34

a)食後投与/空腹時投与、n=24

2) 併用薬の影響

① フルボキサミンとの薬物相互作用試験 [GL-0004]^{4, 20)}

非高齢の健康成人男性に本剤 50mg を単回投与した後、2 日間の休薬を経て(第 1 期)、フルボキサミン 100mg/日(50mg を 1 日 2 回。1 日目のみ 25mg を 1 日 2 回。)反復投与下で再度本剤 50mg を 1 回投与した(8 日目)。本剤は朝に空腹時投与し、フルボキサミンは朝食後(本剤との併用時のみ空腹時)及び朝投与から 12 時間後に投与した(第 2 期)。本剤単回投与日及びフルボキサミンとの併用日に投与後 48 時間まで血漿中薬物濃度(クエチアピン、代謝物 M1、M2、M4 及び M5)測定用の採血を実施した。また、第 2 期第 4~7 日の朝投与前及び併用日の朝投与後 12 時間まで血漿中フルボキサミン濃度測定用の採血を実施した。

24 例が薬物動態解析の対象となり、フルボキサミンの併用投与によるクエチアピンの薬物動態への影響が認められ、 C_{max} 及び AUC_{last} は本剤単回投与時に比べそれぞれ 32%及び 34%増加した。

代謝物 M5 についても、フルボキサミン併用投与による大きな変動はなかった。

血漿中クエチアピン及び代謝物(M1、M2、M4 及び M5)の薬物動態パラメータ(健康成人対象、本剤 50mg 単回経口投与時)

投与群	1 回投与量	n	対象	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	T_{max} ^{a)} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC 比 ^{b)} (%)
単回投与時	50mg	23	クエチアピン	33.1±14.5	0.399±0.141	8.0(2.0-12.0)	8.9±4.0	—
		23 ^{c)}	M1	1.3±0.4	0.014±0.004	8.0(2.0-12.0)	14.4±12.8	4.8
		23 ^{d)}	M2	2.1±1.0	0.024±0.012	8.0(2.0-14.0)	9.1±4.5	6.5
		23	M4	45.0±21.8	0.564±0.143	4.0(2.0-12.0)	6.7±1.4	143.8
		23	M5	4.6±1.5	0.097±0.022	8.0(2.0-14.0)	15.5±3.1	33.6
フルボキサミン併用時	50mg	22	クエチアピン	44.1±18.9	0.541±0.219	8.0(2.0-11.9)	7.7±2.4	—
		22 ^{c)}	M1	1.4±0.4	0.017±0.007	6.0(2.0-14.0)	17.0±7.0	4.2
		22 ^{e)}	M2	1.9±1.0	0.023±0.013	10.0(2.0-14.0)	10.5±7.4	4.3
		22	M4	47.7±18.0	0.597±0.169	5.0(2.0-14.0)	6.9±1.6	114.3
		22	M5	5.0±1.7	0.104±0.032	4.0(2.0-14.0)	15.2±7.9	26.8

平均値±標準偏差(AUC 比のみ平均値)

a)中央値(範囲) b)分子量補正した値を用いて算出 c) $t_{1/2}$ は n=17 d) $t_{1/2}$ は n=20 e) T_{max} は n=21、 $t_{1/2}$ は n=19

② フェニトイン (CYP3A 誘導剤) 及びケトコナゾール (CYP3A の強い阻害剤)

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法³⁷⁾

第Ⅱ相試験 [CL-0005] の母集団薬物動態解析は 1 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルを用いて行った。

(2) 吸収速度定数³⁷⁾

第Ⅱ/Ⅲ相試験 [CL-0021] の母集団薬物動態解析により推定された吸収速度定数：
 $0.192 \pm 0.0119 \text{h}^{-1}$ (322 例、150mg 及び 300mg 経口投与時、推定値±標準誤差)

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス³⁷⁾

第Ⅱ/Ⅲ相試験 [CL-0021] の母集団薬物動態解析により推定された経口クリアランス(CL/F)：
 $87.7 \pm 5.05 \text{L/h}$ (322 例、300mg 経口投与時、推定値±標準誤差)

<参考>腎クリアランス³⁸⁾

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)クエチアピン錠及び細粒製剤の本邦で承認された効能又は効果は「統合失調症」である。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³⁷⁾

第Ⅱ/Ⅲ相試験 [CL-0021] の母集団薬物動態解析により推定された分布容積(V/F)：
 $277 \pm 42.5 \text{L}$ (322 例、300mg 経口投与時、推定値±標準誤差)

(6) その他

活性代謝物の速度論的パラメータ

「1. (2) 2) ①第Ⅰ相試験 [CL-0009]」の項参照

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

1 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因³⁷⁾

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験から得られた血漿中濃度(322 例、1,162 点)を用いた母集団薬物動態解析結果において、CL/F には γ -GTP が、V/F には体重が有意な共変量となることが示唆されたが、本剤の薬物動態に及ぼす影響は大きくなかった。年齢の平均(最小値-最大値)が 38.3(21-64)歳での範囲では、本剤の薬物動態に及ぼす影響は見つかっていない。

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
(カニクイザル)³⁹⁾
雄：5.7%

(2) 吸収率

外国人統合失調症患者 6 例に、クエチアピン錠 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⁴⁰⁾。

注)本剤の承認された効能又は効果は「双極性障害におけるうつ症状の改善」である。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 50mg より投与を開始し、2 日以上の間隔をあけて 1 回 150mg へ増量する。その後、さらに 2 日以上の間隔をあけて、推奨用量である 1 回 300mg に増量する。なお、いずれも 1 日 1 回就寝前とし、食後 2 時間以上あけて経口投与すること。」である。

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²⁸⁾。

(ラット)⁴¹⁾

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 時間後には検出限界と同程度に低下した。

(2) 血液－胎盤関門通過性⁴²⁾

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。

注)本剤の承認された効能又は効果は「双極性障害におけるうつ症状の改善」である。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 50mg より投与を開始し、2 日以上の間隔をあけて 1 回 150mg へ増量する。その後、さらに 2 日以上の間隔をあけて、推奨用量である 1 回 300mg に増量する。なお、いずれも 1 日 1 回就寝前とし、食後 2 時間以上あけて経口投与すること。」である。

(ラット、ウサギ)⁴³⁾

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。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

クエチアピン錠のデータ(外国人データ)⁴⁴⁻⁴⁸⁾

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	44)
1	200mg/日	62 μ g/L(最大値)、13 μ g/L(平均値)	45)
6	25~400mg/日	検出されず(25~75mg/日)、32nmol/L(100mg/日)、264nmol/L(400mg/日)	46)
1	400mg/日	41 μ g/L、乳汁/血漿濃度比：0.29	47)
9	6.25~100mg/日	乳汁/血漿濃度比：平均 0.41(範囲 0.14~1.67)	48)

注)クエチアピン錠及び細粒製剤の本邦で承認された効能又は効果は「統合失調症」である。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。

(ラット)⁴⁹⁾

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

該当資料なし

<参考>

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⁵⁰⁾。

注)本剤の承認された効能又は効果は「双極性障害におけるうつ症状の改善」である。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 50mgより投与を開始し、2日以上の間隔をあけて1回 150mgへ増量する。その後、さらに2日以上の間隔をあけて、推奨用量である1回 300mgに増量する。なお、いずれも1日1回就寝前とし、食後2時間以上あけて経口投与すること。」である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

(ラット)⁴¹⁾

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、ハーダー腺等では約 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。

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±7.1	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⁵¹⁾

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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

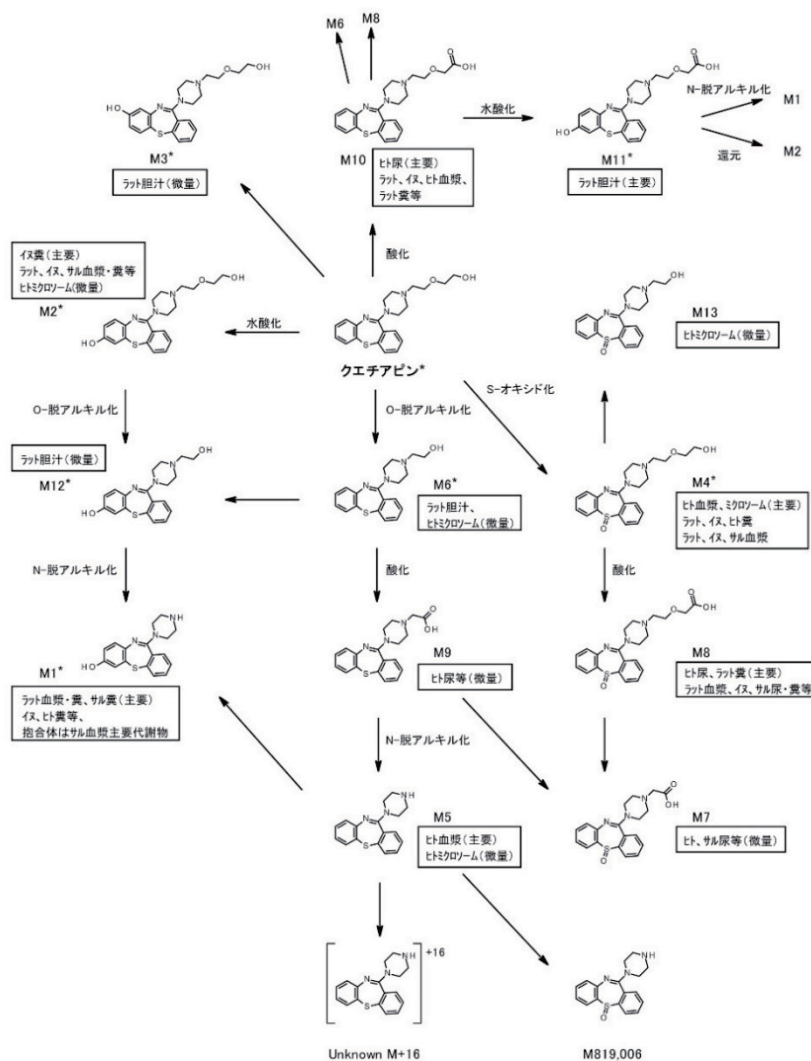
(1) 代謝部位及び代謝経路^{52, 53)}

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、ヒト肝マイ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。(外国人データ)⁴⁰⁾

外国人統合失調症患者に ¹⁴C 標識クエチアピン錠 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^{52, 53)}



*: グルクロン酸抱合化を受けると推定される代謝物

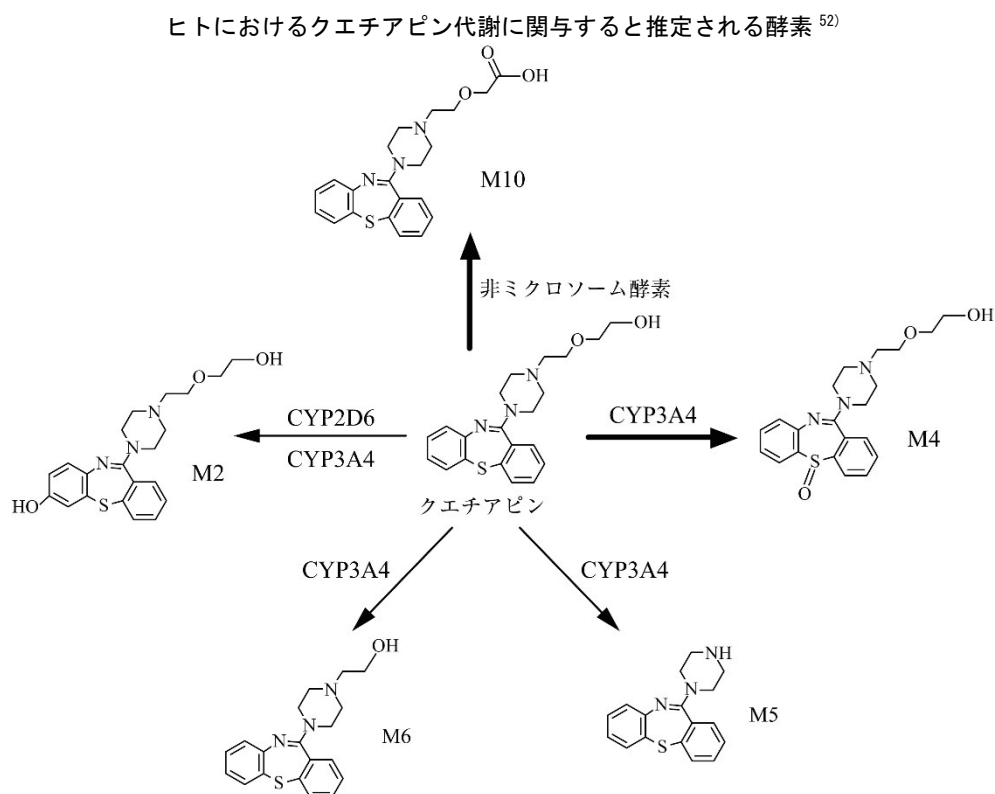
注)本剤の承認された効能又は効果は「双極性障害におけるうつ症状の改善」である。本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはクエチアピンとして 1 回 50mg より投与を開始し、2 日以上の間隔をあけて 1 回 150mg へ増量する。その後、さらに 2 日以上の間隔をあけて、推奨用量である 1 回 300mg に増量する。なお、いずれも 1 日 1 回就寝前とし、食後 2 時間以上あけて経口投与すること。」である。

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。⁵²⁾



2) 代謝物 M5 (ノルクエチアピン)³⁷⁾

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。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

<参考> CYP 阻害作用について

① ケチアピン及び代謝物⁵²⁾

ヒト P450 アイソフォームに対するケ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、ケ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 [ケチアピン及び代謝物の濃度はケチアピンを 375mg の用量で 1 日 2 回反復投与した時のケチアピン Cmax の約 10 倍(30 μ M)及び 50 倍(150 μ M)に設定した]。

ケ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र्फ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	ケチアピン	— ^{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(ノルケチアピン)^{37, 52)}

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र्फ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、ケチアピン及びノルケ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、ケチアピン 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。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

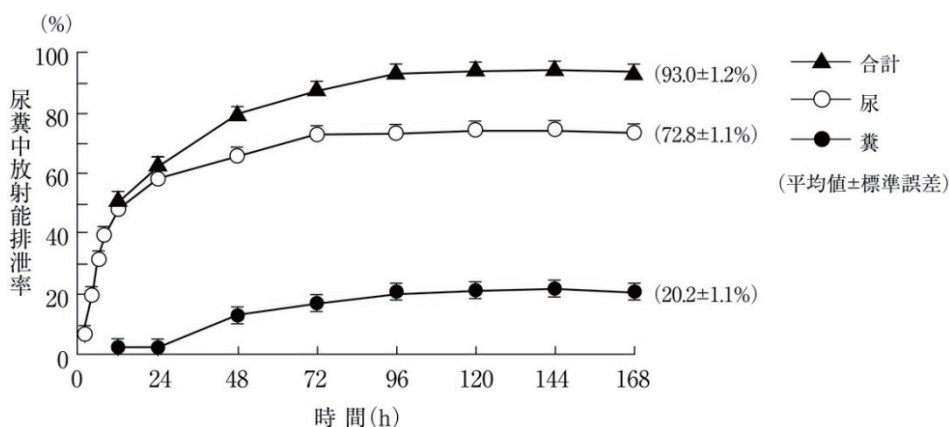
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

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⁵²⁾。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、SERT(Serotonin transporter : セロトニントランスポーター)、DAT(Dopamine transporter : ドパミントランスポーター)及び MAT(Monoamine transporter : 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²⁶⁾。(「1. (2) 2)①第 I 相試験 [CL-0009]」の項参照)

7. 排泄

健康成人男性 5 例に本剤と同一成分を含有するクエチアピン錠 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³⁸⁾。(外国人データ)⁴⁰⁾

外国人統合失調症患者 6 例に、クエチアピン錠 1 日 3 回反復経口投与(1 回あたり 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 を単回経口投与した。投与後 168 時間までに投与した放射能の 93.0±1.2%(平均値±標準偏差)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。尿糞中放射能に占める未変化体の割合は 1%未満であった。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。



注)クエチアピン錠及び細粒製剤の本邦で承認された効能又は効果は「統合失調症」である。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。

注)本剤の承認された効能又は効果は「双極性障害におけるうつ症状の改善」である。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 50mg より投与を開始し、2 日以上の間隔をあけて 1 回 150mg へ増量する。その後、さらに 2 日以上の間隔をあけて、推奨用量である 1 回 300mg に増量する。なお、いずれも 1 日 1 回就寝前とし、食後 2 時間以上あけて経口投与すること。」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）⁵⁴⁾

該当資料なし

＜参考＞クエチアピン錠投与時のデータ

腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス<30mL/min/1.73m²)8例に、本剤と同一有効成分を含有するクエチアピン錠 25mg を単回経口投与したところ、C_{max} 及び AUC_{inf} 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、各患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。

外国人腎機能障害患者にクエチアピン錠 25mg を単回投与したときの薬物動態パラメータ

被験者	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{a)} (h)	AUC _{inf} (μg・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
腎機能障害患者	8	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	8	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)

注)クエチアピン錠及び細粒製剤の本邦で承認された効能又は効果は「統合失調症」である。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) 肝機能障害の影響（外国人データ）⁵⁵⁾

該当資料なし

＜参考＞クエチアピン錠投与時のデータ

肝機能障害患者(アルコール性肝硬変)に本剤と同一有効成分を含有するクエチアピン錠 25mg を単回経口投与したところ、クエチアピンの 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)。

外国人肝機能障害患者(アルコール性肝硬変)にクエチアピン錠 25mg を単回投与したときの薬物動態パラメータ

被験者	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{a)} (h)	AUC _{inf} (μg・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
肝機能障害患者	8	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	8	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)

注)クエチアピン錠及び細粒製剤の本邦で承認された効能又は効果は「統合失調症」である。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

(3) 高齢者

高齢者第 I 相試験 [CL-0002] ^{7,20)}

高齢うつ病性障害患者に本剤を初回投与量として 1 日 1 回 50mg から開始し、3 日目に 1 日 1 回 150mg に増量した後、5 日目に 1 日 1 回 300mg まで増量し 7 日間空腹時反復経口投与したときの、定常状態の血漿中クエチアピンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

本剤 300mg を反復投与した時のクエチアピンの薬物動態パラメータ (高齢者)

投与量 (mg)	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{a)} (h)	AUC _{24h} (μg・h/mL)	t _{1/2} ^{b)} (h)	CL/F (L/h)
300	8	434±184	4.0 (3.9-10.0)	4.91±2.00	7.9±2.3	77.3±51.4

a)中央値(範囲) b)n=6、投与後 24 時間までの採血点から算出

(平均値±標準偏差)

クエチアピンの薬物動態に及ぼす年齢の影響を検討するため、第 I 相試験 [CL-0009] の 300mg 投与群及び高齢者第 I 相試験 [CL-0002] のグループ 2(非高齢者と同様の漸増スケジュールで投与した群)で得られた薬物動態を比較した。高齢者の血漿中クエチアピン濃度は本剤 50mg 投与 1 日目、300mg 投与 7 日目ともに非高齢者よりも高く推移した。(なお、本剤 50mg 投与 1 日目の非高齢者データは第 I 相試験 [CL-0009] の 150mg、300mg 及び 600mg 群における本剤 50mg 投与 1 日目のデータを併合した(n=32)。)本剤 300mg 投与 7 日目の C_{max} 及び AUC_{24h} の平均値は非高齢者よりも高齢者で高値であった。体重 60kg に補正したときの C_{max} 及び AUC_{24h} の平均値は、補正前と比較して非高齢者と高齢者で値の差が小さくなる傾向があったものの、補正前と同様に高齢者で高値であった。このことから、非高齢者と高齢者のクエチアピンの曝露量の違いは、体重差のみでは説明されなかった。

非高齢者と高齢者における血漿中クエチアピンの薬物動態パラメータ (本剤 300mg 投与 7 日目)

パラメータ		非高齢者 n=9	高齢者 n=8
C _{max} (ng/mL)	体重補正前	314±151	434±184
	体重補正後	344±163	423±164
AUC _{24h} (μg・h/mL)	体重補正前	3.73±2.16	4.91±2.00
	体重補正後	4.17±2.56	4.83±1.99
体重(kg)		67.2±6.6	60.2±13.2
年齢 ^{a)} (最小値～最大値)(歳)		38(22～58)	69(65～77)

a)平均値

(平均値±標準偏差)

注)本剤の承認された効能又は効果は「双極性障害におけるうつ症状の改善」である。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 50mg より投与を開始し、2 日以上の間隔をあけて 1 回 150mg へ増量する。その後、さらに 2 日以上の間隔をあけて、推奨用量である 1 回 300mg に増量する。なお、いずれも 1 日 1 回就寝前とし、食後 2 時間以上あけて経口投与すること。」である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

11. その他

(1) 海外薬物動態比較試験 [5077IL/0097] ¹⁵⁾

非高齢の外国人統合失調症、統合失調感情障害又は双極性障害患者 12 例を対象に、本剤又はクエチアピン錠を反復経口投与したときの薬物動態の比較を主目的に、AstraZeneca 社が米国で実施した。定常状態における AUC_{24h} の幾何平均の本剤/クエチアピン錠比は 1.04、90%信頼区間は 0.92~1.19 であり、両剤の同一用量(300mg/日)投与時の AUC は同程度であった。

本剤又はクエチアピン錠を反復経口投与したときの薬物動態

パラメータ	幾何平均(95%信頼区間)		幾何平均比(90%信頼区間)
	クエチアピン錠 (150mg、1日2回) n=24	本剤 (300mg、1日1回) n=24	本剤/クエチアピン錠
AUC _{24h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	5.882(4.729, 7.315)	6.147(5.215, 7.246)	1.04(0.92, 1.19)

(2) 母集団薬物動態解析

吸収速度定数(k_a)よりも消失速度定数(k_{el})の方が大きいフリップフロップ型の薬物動態を示す。

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、9.1.7、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、9.1.7、11.1.1 参照]

(解説)

- 1.1 クエチアピン錠において、市販後に糖尿病性ケトアシドーシスを来し死亡した症例や重篤な高血糖関連副作用症例が報告され、2002年11月に緊急安全性情報を発出している。本剤投与中には血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。
- 1.2 糖尿病性ケトアシドーシスは、発症後に急激な経過をたどることが多いため、特に外来患者において自宅での早期発見が重要である。一般に本剤の適応症である双極性障害の患者は外来患者が多いことから、高血糖の典型的な症状である口渇、多飲、多尿、頻尿など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に患者本人や家族に説明し、指導すること。本剤の臨床試験では、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等は認められていないが、クエチアピン錠と同様に設定した。

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 クエチアピンは中枢神経抑制作用があり、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ため、クエチアピン錠と同様に設定した。
- 2.2 クエチアピンは中枢神経抑制作用があり、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ため、クエチアピン錠と同様に設定した。
- 2.3 クエチアピンはアドレナリン α -受容体遮断作用を有している。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、薬理学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、「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。(「7. 相互作用」の項参照)
- 2.4 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ため、クエチアピン錠と同様に設定した。
- 2.5 クエチアピン錠において、糖尿病を合併している患者における糖尿病性ケトアシドーシス、高血糖等の副作用が市販後に報告されたことから、クエチアピン錠と同様に設定した。

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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 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、9.1.7、11.1.1 参照]
- 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]
- 8.3 本剤の投与に際し、あらかじめ上記 8.1 及び 8.2 の副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状(口渇、多飲、多尿、頻尿等)、低血糖症状(脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等)に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。[1.1、1.2、8.1、8.2、9.1.7、11.1.1、11.1.2 参照]
- 8.4 大うつ病性障害等の精神疾患(双極性障害におけるうつ症状を含む)を有する患者への抗うつ剤の投与により、24 歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。[8.5-8.8、9.1.4、15.1.4 参照]
- 8.5 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[8.4、8.6-8.8、9.1.4、15.1.4 参照]
- 8.6 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穩、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。[8.4、8.5、8.7、8.8、9.1.4-9.1.6、15.1.4 参照]
- 8.7 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1 回分の処方日数を最小限にとどめること。[8.4-8.6、8.8、9.1.4、15.1.4 参照]
- 8.8 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[8.4-8.7、9.1.4-9.1.6、15.1.4 参照]
- 8.9 本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。
- 8.10 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 参照]
- 8.11 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。
- 8.12 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。
- 8.13 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。
- 8.14 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]
- 8.15 うつ症状が改善した場合には、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。双極性障害の維持療法における日本人での本剤の有効性及び安全性は確立していない。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(解説)

- 8.1 クエチアピン錠では、市販後に糖尿病性ケトアシドーシスを来し死亡した症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、投与中には血糖値の測定等の観察を十分に行うこととしている。本剤の臨床試験において糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等は認められていないが、クエチアピン錠と同様に設定した。
- 8.2 クエチアピン錠では、市販後に低血糖の発現症例が集積されたことから、低血糖症状に関する注意喚起及び患者とその家族への低血糖症状の説明と対処方法に関する指導について添付文書に記載している。本剤においても、クエチアピン錠と同様に設定した。
- 8.3 一般に、クエチアピン錠の適応症である統合失調症の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場合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旨、クエチアピン錠の添付文書に記載している。双極性障害の患者も外来患者が多いことから、クエチアピン錠と同様に設定した。
- 8.4 本注意喚起は、米国食品医薬品局(以下、FDA)措置情報を受けて、厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡(平成19年10月31日付)が発出され、国内の抗うつ剤の添付文書に記載されている。本剤は抗うつ剤ではないが、うつ状態の患者に投与されることから、抗うつ剤及び類薬の添付文書と同様に設定した。(「12. その他の注意」の項参照)
- 8.5 うつ状態の患者では希死念慮があり、自殺企図が起こることがあるため、本剤投与開始早期や投与量を変更する際には、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察する必要がある。そのため、抗うつ剤及び類薬の添付文書と同様に設定した。
- 8.6 うつ状態の患者にSSRI及びSNRI等の抗うつ剤を投与した場合、不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、SSRI又はSNRI服用後にこれらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。本剤はSSRI及びSNRI等の抗うつ剤ではないが、うつ状態の患者に投与されることから、抗うつ剤及び類薬の添付文書と同様に設定した。
- 8.7 うつ状態の患者が薬剤を用いて自殺を図る場合、処方された薬剤を過量服用することがある。そのため、抗うつ剤及び類薬の添付文書と同様に設定した。
- 8.8 うつ状態の患者では、自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患の悪化があらわれるリスク等について、家族に十分に説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導する必要がある。そのため、抗うつ剤及び類薬の添付文書と同様に設定した。
- 8.9 クエチアピン錠の国内臨床試験及び市販後の調査において、体重増加が報告されている。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。本剤の臨床試験でも体重増加37例(10.9%)が認められていることから、クエチアピン錠と同様に設定した。
- 8.10 クエチアピンは α_1 -受容体遮断作用によると考えられる起立性低血圧を起こす可能性がある。クエチアピン錠の国内臨床試験及び市販後の調査において、起立性低血圧27例(1.6%)、低血圧7例(0.4%)等の副作用が報告されている。本剤の臨床試験でも、起立性低血圧8例(2.3%)、低血圧2例(0.6%)及び血圧低下2例(0.6%)が認められている。本剤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など、慎重に投与する必要があるためクエチアピン錠と同様に設定した。
- 8.11 クエチアピンは 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を起こす可能性がある。クエチアピン錠の国内臨床試験及び市販後の調査では133例(7.6%)、本剤の臨床試験では173例(50.7%)に傾眠が認められている。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ことから、クエチアピン錠と同様に設定した。
- 8.12 抗精神病薬を使用する際、薬剤切り替え時に前治療薬を中止した場合、脳内ドパミン D_2 受容体等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来す場合や副作用が新たに発現する場合があると一般に言われている。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、本剤への切り替え後に症状の悪化が認められた場合には、前治療薬に戻すなど、適切な処置を行う必要があることから、クエチアピン錠と同様に設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 13 クエチアピンは、5-HT_{2A}受容体及びドパミン D₂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。本剤の臨床試験でも、薬剤離脱症候群 3 例(0.9%)及び離脱症候群 4 例(1.2%)が認められており、本剤の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ため、本注意喚起を設定した。
8. 14 セロクエル錠の承認前の臨床試験、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。
8. 15 国内において、本剤の 52 週間の長期投与データがあるものの、双極性障害の維持期の患者を対象とした臨床試験を実施しておらず、その有効性及び安全性は確立していないことから、双極性障害のうつ症状が十分に改善した後に本剤を漫然と投与することは適切ではないと考え、設定した。

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。 [8.10 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。 [8.4-8.8、15.1.4 参照]9. 1. 5 脳の器質的障害のある患者
他の抗うつ剤で精神症状の悪化が認められたとの報告がある⁵⁶⁾。 [8.6、8.8、9.1.6 参照]9. 1. 6 衝動性が高い併存障害を有する患者
他の抗うつ剤で精神症状の悪化が認められたとの報告がある⁵⁶⁾。 [8.6、8.8、9.1.5 参照]9. 1. 7 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. 8 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 クエチアピンは α_1 -受容体遮断作用を有しており、クエチアピン錠の国内臨床試験及び市販後の調査において、起立性低血圧 27 例(1.6%)、低血圧 7 例(0.4%)が報告されている。また、本剤の臨床試験では、起立性低血圧 8 例(2.3%)、低血圧 2 例(0.6%)、血圧低下 2 例(0.6%)の発現が認められている。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ことにより、クエチアピン錠と同様に設定した。
9. 1. 2 一般に、抗精神病薬がてんかん閾値を低下させるとの報告がある。クエチアピン錠の国内臨床試験において痙攣 4 例(0.7%)の発現が認められており、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、痙攣発作を起こすおそれがあることからクエチアピン錠と同様に設定した。
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 延長症候群の患者又は 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では、本剤の投与により QT 間隔が延長する可能性があることから設定した。なお、本剤の臨床試験において、心電図 QT 延長が 2 例(0.6%)報告されている。
9. 1. 4 うつ状態の患者では希死念慮があり、自殺企図に至ることがある。うつ状態の患者に本剤を投与した場合、症状を悪化させるおそれがあることから設定した。クエチアピン錠の国内臨床試験において自殺企図 1 例(0.2%)が認められている。また、本剤の臨床試験では、自殺企図が 1 例(0.3%)、自殺念慮が 2 例(0.6%)で認められている。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 9.1.5 うつ状態の患者において、脳の器質的障害の素因がある患者に選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor、以下、SSRI)及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitor、以下、SNRI)等の抗うつ剤を投与すると、精神症状が増悪し、他害行為に至る疑いがあることが報告されている。本剤は SSRI 及び SNRI 等の抗うつ剤ではないが、うつ状態の患者に投与されることから、抗うつ剤及び類薬の添付文書と同様に設定した。
- 9.1.6 双極性障害患者や統合失調症患者のうつ状態、アルコール依存症やパーソナリティ障害といった衝動性が高い併存障害を有する患者に SSRI 及び SNRI 等の抗うつ剤を投与すると、精神症状が増悪し、他害行為に至る疑いがあることが報告されている。本剤は SSRI 及び SNRI 等の抗うつ剤ではないが、うつ状態の患者に投与されることから、抗うつ剤及び類薬の添付文書と同様に設定した。
- 9.1.7 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本剤を慎重に投与する必要があるため、クエチアピン錠と同様に設定した。（「5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）
- 9.1.8 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た。これを踏まえ、国内においても厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知(平成 22 年 3 月 23 日付)にて、抗精神病薬全般において注意喚起の指示がなされていることから、本剤においてもクエチアピン錠と同様に設定した。

(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

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.、16.6.1 参照]

(解説)

クエチアピンは主に肝で代謝される。また、外国人肝機能障害(アルコール性肝硬変)患者にクエチアピン錠を投与した試験で、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、 $t_{1/2}$ は約 1.8 倍長くなったことが報告されていることから⁵⁵⁾、クエチアピン錠と同様に設定した。

(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 倍であった⁴³⁾。また、2010 年 12 月に FDA より、抗精神病薬を妊娠後期に使用した際の新生児における離脱症状や錐体外路症状の発現リスクについて注意喚起がなされ、これを踏まえ、国内においても厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡(平成 23 年 3 月 22 日付)にて抗精神病薬全般での注意喚起の指示がなされた。妊娠中の女性に対する安全性は確立していないため、クエチアピン錠と同様に設定した。

Ⅷ. 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)

クエチアピンは授乳中ラットの乳汁へ移行することが報告されている。また、海外においてヒトでも乳汁中への移行が報告されているため、クエチアピン錠と同様に設定した。

(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国内臨床試験は実施していない。

(解説)

本邦では本剤の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を実施していないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。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。一般に高齢者では生理機能が低下している。[7.、16.6.2 参照]

(解説)

クエチアピンは大部分が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、クエチアピンの曝露量が増大する可能性があることから設定した。高齢の大うつ病性障害患者を対象とした高齢者第Ⅰ相試験⁷⁾及び非高齢の大うつ病性障害患者を対象とした第Ⅰ相試験⁵⁾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クエチアピン濃度推移を比較したところ、高齢者は非高齢者よりも高く推移した。

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]

(解説)

本剤はクエチアピンの徐放性製剤であるため、クエチアピン錠の添付文書を参考に設定した。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン (アナフィラキシーの救急治療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)

・アドレナリン(ボスミン)

クエチアピンはアドレナリン 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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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、「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。

(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 ^{注)} フェニトイン カルバマゼピン バルビツール酸誘導体 リファンピシン 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、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。

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)

- 中枢神経抑制剤、アルコール
クエチアピンは中枢神経抑制作用があるため、他の中枢神経抑制剤と併用する場合には作用が増強される可能性が考えられる。また、クエチアピン錠を用いた臨床試験において、クエチアピンがアルコールによる認識能力や運動に対する作用への影響を増強した。
- 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)
クエチアピンの代謝に関与する主な P450 酵素は CYP3A4 である。クエチアピン錠と CYP3A4 の誘導剤であるフェニトインやカルバマゼピンを併用した場合、クエチアピンの曝露量が減少した。外国人にフェニトインを併用投与したとき、クエチアピンの経口クリアランスが約 5 倍に増加し、 C_{max} 及び AUC はそれぞれ 66% 及び 80% 低下した⁵⁷⁾。また、フェニトインやカルバマゼピンと同様に CYP3A4 誘導作用を有するバルビツール酸誘導体、リファンピシンと併用する際にもクエチアピンの曝露量が減少する可能性が考えられる。
- 強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤(イトラコナゾール等)
クエチアピンの代謝に関与する主な P450 酵素は CYP3A4 である。クエチアピン錠と 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⁵⁷⁾。また、クエチアピンの平均 C_{max} 値が 1,200ng/mL 程度のとき、QTcF 間隔の

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ベースラインからの推定変化量が 7～8msec 程度、95%信頼区間の上限が 10msec を超えたとの報告がある(クエチアピン錠 375mg 1 日 2 回を陽性対照として使用した QT/QTc 評価試験⁵⁸⁾)。本剤 300mg と強い CYP3A4 阻害剤の併用時も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行うこととした。

・CYP3A4 阻害作用を有する薬剤(エリスロマイシン等)

強い CYP3A4 阻害剤を除く 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。本剤と弱い CYP3A4 阻害剤であるフルボキサミンとの薬物相互作用試験 [CL-0004]⁴⁾において、非高齢健康成人男性に本剤 50mg(50mg、1 日 1 回)とフルボキサミン 100mg(50mg、1 日 2 回)を併用投与した結果、単独投与時に対する併用投与時のクエチアピンの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均比(90%信頼区間)は 1.324(1.154, 1.519)及び 1.341(1.174, 1.532)であった。

・QT 延長を起こすことが知られている薬剤

「6. (1)合併症・既往歴等のある患者 9.1.3」の項参照

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(1%未満)、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、9.1.7 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) (頻度不明)

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(頻度不明)、白血球減少(1%未満)

[8.14 参照]

11.1.7 肝機能障害(1%未満)、黄疸(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(頻度不明)

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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。[9.1.8 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)

(解説)

- 11.1.1 クエチアピン錠において、高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、及び糖尿病性昏睡が報告されている。本剤の臨床試験では、糖尿病性ケトアシドーシス及び糖尿病性昏睡は認められていないが、血中ブドウ糖増加が1例(0.3%)、グリコヘモグロビン増加が1例(0.3%)報告されており、クエチアピン錠と同様に設定した。
- 11.1.2 クエチアピン錠において、市販後に低血糖の発現症例が集積されていることから、クエチアピン錠と同様に設定した。
- 11.1.3 クエチアピン錠の国内臨床試験及び市販後の調査において、悪性症候群と診断された症例が報告されている。また、クエチアピン錠の市販後に悪性症候群による死亡例が報告されており、死に至ることもある重大な副作用であるため、クエチアピン錠と同様に設定した。
- 11.1.4 クエチアピン錠において、市販後に横紋筋融解症の発現症例が報告されていることから、クエチアピン錠と同様に設定した。
- 11.1.5 クエチアピン錠において、痙攣重積発作や全身性痙攣などの重篤な痙攣が報告されていることから、クエチアピン錠と同様に設定した。
- 11.1.6 クエチアピン錠において、白血球数が $2,000/\text{mm}^3$ 未満に低下するような重篤な白血球減少症が報告され、その中には顆粒球数が $500/\text{mm}^3$ 未満に低下する無顆粒球症も含まれていたことから、クエチアピン錠と同様に設定した。なお、本剤の臨床試験において、白血球数減少が3例(0.9%)報告されている。
- 11.1.7 クエチアピン錠において、重篤な肝機能障害、肝炎などの発現症例が報告されており、ビリルビンが高値を示し黄疸がみられた例も報告されていることから、クエチアピン錠と同様に設定した。なお、本剤の臨床試験において、肝機能異常が1例(0.3%)報告されている。
- 11.1.8 クエチアピン錠において、重篤な麻痺性イレウスが発現した症例が報告されていることから、クエチアピン錠と同様に設定した。
- 11.1.9 クエチアピン錠の国内臨床試験及び市販後の調査において、遅発性ジスキネジアが報告されている。遅発性ジスキネジアは難治性であり、重大な副作用であるため、クエチアピン錠と同様に設定した。
- 11.1.10 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た。これを踏まえ、国内においても厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知(平成 22 年 3 月 23 日付)にて、抗精神病薬全般において注意喚起の指示がなされていることからクエチアピン錠と同様に設定した。
- 11.1.11 市販後において、本剤と同一有効成分含有のセロクエルと因果関係を否定できない症例が集積されたことから、「重大な副作用」の項に「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」を追記し注意喚起することとした。

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	めまい、頭痛、傾眠(50.7%)	鎮静、うつ病、軽躁、不眠症	注意力障害、過眠症、片頭痛、せん妄、易刺激性、躁病、自殺念慮、自殺企図、自傷行動	不安、幻覚の顕在化、健忘、攻撃的反応、意識レベルの低下、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、人格障害、多幸症、舞踏病様アテトーシス、悪夢、独語、衝動行為、自動症、敵意、統合失調性反応、協調不能、レストレスレッグス症候群
錐体外路症状	アカシジア	運動緩慢、構語障害、ジストニア	流涎過多、歩行障害、筋痙縮、筋骨格硬直、ジスキネジア、構音障害、錐体外路障害、振戦	筋強剛、嚥下障害、眼球回転発作、パーキンソン症候群
血液			白血球数増加	顆粒球減少、好酸球増加症、貧血、血小板減少
循環器系		頻脈、低血圧、高血圧、起立性低血圧	動悸、不整脈、心電図QT延長	心悸亢進、心電図異常、徐脈、失神、血管拡張
肝臓		ALT上昇、AST上昇、 γ -GTP上昇	LDH上昇、肝機能検査異常	Al-P上昇、ビリルビン血症
呼吸器系			鼻閉	去痰困難、鼻炎、咳増加
消化器系	便秘、食欲亢進	腹部不快感、腹痛、下痢、悪心、嘔吐、過食	腹部膨満、消化不良、胃炎、胃食道逆流性疾患、食欲減退	鼓腸放屁、消化管障害、吐血、直腸障害、膵炎
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	TSH上昇、高トリグリセリド血症	甲状腺疾患、高カリウム血症、TSH減少、高尿酸血症、高脂血症、尿糖陽性、FT ₄ 減少、乳汁漏出症	T ₄ 減少、高コレステロール血症、T ₃ 減少、月経異常、肥満症、痛風、低ナトリウム血症、水中毒、多飲症
過敏症			湿疹	発疹、血管浮腫、そう痒
泌尿器系			膀胱炎、尿蛋白陽性、排尿困難	尿失禁、尿閉、BUN上昇、持続勃起、射精異常、インポテンス、頻尿
その他	口渇(23.5%)、口内乾燥、倦怠感、体重増加	薬剤離脱症候群(不眠、悪心、頭痛、下痢、嘔吐)、CK上昇、感覚鈍麻	回転性めまい、歯痛、無力症、悪寒、末梢性浮腫、靭帯捻挫、体重減少、関節痛、背部痛、筋肉痛、味覚異常、脱毛症、多汗症	意欲低下、発熱、胸痛、舌麻痺、浮腫、ほてり、顔面浮腫、腫瘤、過量投与、骨盤痛、歯牙障害、関節症、滑液包炎、筋無力症、悪化反応、偶発外傷、耳の障害、ざ瘡

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

双極性障害を対象とした国内臨床試験^{a)}における副作用(臨床検査値異常を含む)

安全性解析対象例数	341
副作用発現例数(%)	287(84.2)

副作用の種類 ^{b)}	発現例数(%)		副作用の種類 ^{b)}	発現例数(%)	
	n=341			n=341	
心臓障害	14	(4.1)	薬剤離脱症候群	3	(0.9)
心房粗動	1	(0.3)	熱感	1	(0.3)
動悸	3	(0.9)	歩行障害	2	(0.6)
洞性頻脈	2	(0.6)	倦怠感	37	(10.9)
上室性期外収縮	1	(0.3)	末梢性浮腫	1	(0.3)
頻脈	7	(2.1)	疼痛	1	(0.3)
耳および迷路障害	3	(0.9)	口渇	80	(23.5)
回転性めまい	3	(0.9)	肝胆道系障害	2	(0.6)
内分泌障害	8	(2.3)	肝嚢胞	1	(0.3)
高プロラクチン血症	6	(1.8)	肝機能異常	1	(0.3)
甲状腺機能低下症	1	(0.3)	脂肪肝	1	(0.3)
自己免疫性甲状腺炎	1	(0.3)	感染症および寄生虫症	5	(1.5)
眼障害	1	(0.3)	膀胱炎	2	(0.6)
視力障害	1	(0.3)	鼻咽頭炎	1	(0.3)
胃腸障害	76	(22.3)	外陰部膣カンジダ症	1	(0.3)
腹部不快感	7	(2.1)	扁桃周囲炎	1	(0.3)
腹部膨満	2	(0.6)	口腔ヘルペス	1	(0.3)
腹痛	5	(1.5)	傷害、中毒および処置合併症	4	(1.2)
下腹部痛	1	(0.3)	転倒	1	(0.3)
上腹部痛	5	(1.5)	靭帯捻挫	2	(0.6)
口唇炎	1	(0.3)	創傷	1	(0.3)
便秘	30	(8.8)	臨床検査	102	(29.9)
下痢	6	(1.8)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13	(3.8)
口内乾燥	5	(1.5)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	(1.8)
消化不良	1	(0.3)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8	(2.3)
便失禁	1	(0.3)	血中ブドウ糖増加	1	(0.3)
胃炎	3	(0.9)	血中乳酸脱水素酵素増加	2	(0.6)
胃食道逆流性疾患	2	(0.6)	血中カリウム増加	1	(0.3)
舌痛	1	(0.3)	血圧低下	2	(0.6)
悪心	15	(4.4)	血中プロラクチン増加	28	(8.2)
食道炎	1	(0.3)	血中甲状腺刺激ホルモン減少	2	(0.6)
流涎過多	2	(0.6)	血中甲状腺刺激ホルモン増加	8	(2.3)
口内炎	1	(0.3)	血中トリグリセリド増加	10	(2.9)
歯痛	1	(0.3)	血中尿酸増加	2	(0.6)
嘔吐	5	(1.5)	心電図 QT 延長	2	(0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	110	(32.3)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7	(2.1)
無力症	3	(0.9)	尿中ブドウ糖陽性	1	(0.3)
悪寒	2	(0.6)	グリコヘモグロビン増加	1	(0.3)
不快感	1	(0.3)	心拍数増加	1	(0.3)
薬物相互作用	1	(0.3)	肝機能検査異常	3	(0.9)

a)：第Ⅱ/Ⅲ相試験(プラセボ群の二重盲検期は集計対象外、150mg 群は集計対象外)、高齢者試験、製剤切替試験

b)：MedDRA/J(ICH 国際医薬用語集日本語版)Ver.18.0 で作成。各副作用名は PT(基本語)で示した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類 ^{b)}	発現例数(%)	副作用の種類 ^{b)}	発現例数(%)
	n=341		n=341
低比重リポ蛋白増加	1(0.3)	傾眠	173(50.7)
体重減少	1(0.3)	会話障害	1(0.3)
体重増加	37(10.9)	振戦	2(0.6)
白血球数減少	3(0.9)	ミオトニー	1(0.3)
白血球数増加	2(0.6)	精神障害	26(7.6)
血小板数増加	1(0.3)	譫妄	1(0.3)
尿中蛋白陽性	2(0.6)	うつ病	7(2.1)
遊離トリヨードチロニン増加	1(0.3)	失見当識	1(0.3)
遊離トリヨードチロニン減少	1(0.3)	軽躁	4(1.2)
遊離サイロキシン減少	2(0.6)	初期不眠症	1(0.3)
遊離サイロキシン増加	1(0.3)	不眠症	5(1.5)
代謝および栄養障害	28(8.2)	易刺激性	1(0.3)
過食	4(1.2)	躁病	1(0.3)
高尿酸血症	1(0.3)	夢遊症	1(0.3)
食欲亢進	19(5.6)	自殺念慮	2(0.6)
食物渴望	1(0.3)	自殺企図	1(0.3)
食欲減退	3(0.9)	離脱症候群	4(1.2)
高脂血症	2(0.6)	自傷行動	2(0.6)
筋骨格系および結合組織障害	11(3.2)	腎および尿路障害	2(0.6)
関節痛	3(0.9)	排尿困難	1(0.3)
背部痛	2(0.6)	緊張性膀胱	1(0.3)
関節硬直	1(0.3)	生殖系および乳房障害	7(2.1)
筋痙縮	2(0.6)	乳汁漏出症	3(0.9)
筋肉痛	1(0.3)	月経過多	1(0.3)
筋骨格硬直	3(0.9)	卵巣機能不全	1(0.3)
神経系障害	201(58.9)	月経前症候群	1(0.3)
アカシジア	31(9.1)	前立腺炎	1(0.3)
運動緩慢	5(1.5)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	5(1.5)
注意力障害	2(0.6)	肺気腫	1(0.3)
浮動性めまい	14(4.1)	鼻閉	2(0.6)
体位性めまい	13(3.8)	あくび	1(0.3)
構語障害	4(1.2)	アレルギー性気管支炎	1(0.3)
味覚異常	3(0.9)	皮膚および皮下組織障害	9(2.6)
ジスキネジア	2(0.6)	脱毛症	1(0.3)
構音障害	1(0.3)	円形脱毛症	2(0.6)
ジストニア	7(2.1)	アレルギー性皮膚炎	1(0.3)
錐体外路障害	3(0.9)	湿疹	3(0.9)
頭痛	18(5.3)	多汗症	1(0.3)
過眠症	3(0.9)	蕁麻疹	1(0.3)
感覚鈍麻	7(2.1)	血管障害	14(4.1)
片頭痛	1(0.3)	高血圧	4(1.2)
運動障害	1(0.3)	低血圧	2(0.6)
末梢性ニューロパチー	1(0.3)	起立性低血圧	8(2.3)
鎮静	4(1.2)		

b) : MedDRA/J(ICH 国際医薬用語集日本語版)Ver.18.0 で作成。各副作用名は PT(基本語)で示した。

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。また、過量投与で胃石を形成した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ため投与しないこと。胃石には粘稠性があることが報告されているため、通常の胃洗浄による除去は効果的ではない場合があり、内視鏡による除去を考慮すること。[2.3、10.1 参照]

(解説)

外国でクエチアピン錠を最大推定 20g まで服用した例が報告されている^{59,60}。また、外国において、自殺を目的としたクエチアピン過量投与で入院した患者のうち、ICU への入院を必要とした中等度～重度の中毒症状スコア患者 20 例をレトロスペクティブ研究として解析した報告では、クエチアピン投与量の中央値は 9.8g であり、主な事象として、20 例全例で傾眠又は昏睡が発現し、その他に頻脈(12 例)、低血圧(10 例)、痙攣発作(4 例)、不整脈(4 例)が報告されている。また治療として、14 例で痙攣発作、呼吸抑制、気道確保困難のために挿管や人工呼吸が行われ、10 例で昇圧剤、8 例で経鼻胃管から活性炭が投与されている⁶¹。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。また心電図をモニターし、不整脈の発現を監視すること。不整脈治療を行う場合は、ジソピラミド、プロカインアミド、キニジンは QT 延長の危険があるため避けること。

海外において、本剤を大量に服用した際に胃石を形成した症例が集積され、国内においては症例の集積はないものの、本剤を大量に服用した際に起こり得る事象であることから、本項に胃石に関する注意喚起を記載した。

<参考>

[外国症例]

症例 1 [男・19 歳、統合失調症(妄想型)]

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 時間継続。

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、統合失調症(妄想型)]

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にて洞性頻脈(120~150)を認め、服用後約 40 時間持続。服用 42 時間後の ECGは正常。

注)本剤の承認された効能又は効果は「双極性障害におけるうつ症状の改善」である。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 50mg より投与を開始し、2 日以上の間隔をあけて 1 回 150mg へ増量する。その後、さらに 2 日以上の間隔をあけて、推奨用量である 1 回 300mg に増量する。なお、いずれも 1 日 1 回就寝前とし、食後 2 時間以上あけて経口投与すること。」である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

- 14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。
- 14.1.2 本剤は徐放性製剤であるため、割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまわずに服用するよう指導すること。割ったり、砕いたり、すりつぶしたりして服用すると、本剤の徐放性が失われ、薬物動態が変わるおそれがある。

(解説)

- 14.1.1 本剤はPTP(Press Through Package)包装の仕様となっているので、日薬連第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。
- 14.1.2 本剤は徐放性製剤であるため設定した。

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 本剤と同一有効成分を含有するセロクエルの国内臨床試験において、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、セロクエルの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、クエチアピン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。
- 15.1.4 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患(双極性障害のうつ症状を含む)を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した⁶²⁾。[8.4-8.8、9.1.4 参照]

(解説)

- 15.1.1 クエチアピン錠の国内臨床試験において、原因不明の突然死が1例報告されている。また、クエチアピン徐放錠についても、海外市販後に原因不明の突然死の報告があることからクエチアピン錠と同様に設定した。
- 15.1.2 クエチアピン錠の国内臨床試験及びクエチアピン錠の申請時に用いた外国長期投与試験において、クエチアピン錠との因果関係が不明な心筋梗塞、出血性胃潰瘍、及び因果関係が否定できない急性腎不全が各1例認められている。クエチアピンの薬理作用及び発現頻度等を考慮し、重大な副作用には該当しないものの、重篤な事象であることからクエチアピン錠と同様に設定した。
- 15.1.3 FDAが認知症を有する高齢者に非定型抗精神病薬を投与した臨床試験を解析した結果、プラセボ投与群と比較して非定型抗精神病薬投与群における死亡率が1.6~1.7倍高いとの結果が得られた。この結果に基づき、2005年4月に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を記載するように指示をした。FDAの対応を受け、国内においても、クエチアピン錠を含む非定型抗精神病薬の添付文書にこれらの注意喚起が記載された。
- 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が指示された。このFDAの措置を受け、国内においても厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡(平成21年1月9日付)が発出され、疫学調査報告の情報として「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」旨の注意喚起が追記された。
- 本剤は認知症に対する適応を有していないが、クエチアピン錠と同様に設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

15.1.4 FDA が大うつ病性障害等の精神疾患(双極性障害のうつ症状を含む)を有する患者を対象とした複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験を解析した結果、抗うつ剤の投与により、24 歳以下の患者において自殺念慮や自殺企図の発現リスクが増加するとの結果が得られた。25 歳から 64 歳までの患者ではそのリスクの増加は認められず、65 歳以上ではそのリスクが減少した⁶²⁾。この結果を受け、2007 年 5 月に FDA は、抗うつ剤において「24 歳以下の患者における自殺念慮や自殺企図の発現リスクの上昇」について注意喚起するよう措置情報を発出した。FDA 措置情報を受けて、厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡(平成 19 年 10 月 31 日付)が発出され、国内の抗うつ剤の添付文書に本注意喚起が記載されている。

本剤は抗うつ剤ではないが、うつ状態の患者に投与されることから、抗うつ剤及び類薬の添付文書と同様に設定した。

(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 カ月間)経口投与により、コレステロール合成阻害によると考えられる三角状後白内障が認められた。しかし、カニクイザル(最大 225mg/kg/日を 56 週間)及びげっ歯類に投与しても白内障は認められなかった。また、臨床試験においても、本剤と関連した角膜混濁は認められなかった。

15.2.2 ラットに 24 カ月間経口投与したがん原性試験において、20mg/kg/日以上 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⁶³⁾、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 水晶体縫合線部における三角状後白内障はイヌの長期大量(100mg/kg/日を 6 及び 12 カ月間)経口投与のみで認められた。この変化はコレステロール合成阻害によるものと考えられ、マウス、ラット、カニクイザルにおいて認められなかった。ヒトにおいては、本剤の国内臨床試験において、角膜混濁の有害事象及び血中コレステロール濃度の明らかな変動は認められていない。したがって、イヌに特異的な変化と考えられるものの、クエチアピン錠と同様に設定した。

15.2.2 ラット 24 カ月間のがん原性試験において、20mg/kg/日以上 of 雌でクエチアピンのドパミン D₂ 受容体拮抗作用に基づく高プロラクチン血症による乳腺腫瘍の発現頻度の上昇が認められた⁶⁴⁾。ヒトにおいては、本剤の国内臨床試験での血中プロラクチン濃度に明らかな変動はみられておらず、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。クエチアピン錠と同様に設定した。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

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⁶⁵⁾。

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)：10⁻⁷M 以上で拮抗作用を示した。

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⁶⁶⁾。

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⁶⁷⁾

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⁶⁷⁾

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、一部の投与群で脂肪肝沈着の増加、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⁶⁸⁾

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

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⁶⁴⁾。また、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⁶³⁾、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。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験

1) 授精能試験⁶⁹⁾

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⁶⁹⁾

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⁶⁹⁾

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⁶⁹⁾

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

局所刺激性⁷⁰⁾

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⁷¹⁾

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⁷²⁾

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：ビプレッソ徐放錠 50mg、ビプレッソ徐放錠 150mg
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

20. 取扱い上の注意

PTP 品はアルミ袋により品質保持をはかっているため、アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資料：

- ・説明用下敷き「ビプレッソ徐放錠を服用される患者さんとそのご家族へ」(RMP のリスク最小化活動のために作成された資料)
「I. 概要に関する項目」及び「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照
- ・薬袋箋「ビプレッソ徐放錠を服用される患者さんとそのご家族へ」(RMP のリスク最小化活動のために作成された資料)
「I. 概要に関する項目」及び「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：セロクエル 25mg 錠・100mg 錠・200mg 錠、セロクエル細粒 50%

同 効 薬：ジプレキサザイデイス錠 2.5mg・5mg・10mg、ジプレキサ筋注用 10mg、ジプレキサ細粒 1%、ジプレキサ錠 2.5mg・5mg・10mg

7. 国際誕生年月日

1997年7月31日(英国)

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
ビプレッソ徐放錠 50mg	2017年7月3日	22900AMX00579	2017年8月30日	2017年10月27日
ビプレッソ徐放錠 150mg	2017年7月3日	22900AMX00580	2017年8月30日	2017年10月27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

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

11. 再審査期間

ビプレッソ徐放錠 50mg、ビプレッソ徐放錠 150mg：2017年7月3日～2021年7月2日(4年間)

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揭示事項等」(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
ビプレッソ徐放錠 50mg	1179042G1025	1179042G1025	125739701	622573901
ビプレッソ徐放錠 150mg	1179042G2021	1179042G2021	125740301	622574001

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 上島 国利 他 編：気分障害治療ガイドライン 第2版 2010：247-252
- 2) 日本うつ病学会：日本うつ病学会治療ガイドライン I .双極性障害 2017：11-13
- 3) アステラス製薬株式会社社内報告書：BPR 食事の影響試験 [CL-0003] (CTD2.7.6.1)
- 4) アステラス製薬株式会社社内報告書：BPR フルボキサミンとの薬物相互作用試験 [CL-0004] (CTD2.7.6.12)
- 5) アステラス製薬株式会社社内報告書：BPR 第 I 相試験 [CL-0009] (CTD2.7.6.6)
- 6) アステラス製薬株式会社社内報告書：BPR 製剤間の薬物動態比較試験 [CL-0006] (CTD2.7.6.4)
- 7) アステラス製薬株式会社社内報告書：BPR 高齢者第 I 相試験 [CL-0002] (CTD2.7.6.10)
- 8) アステラス製薬株式会社社内報告書：BPR 第 II/III 相試験 [CL-0021] (CTD2.7.6.13)
- 9) アステラス製薬株式会社社内報告書：BPR 高齢者試験 [CL-0022] (CTD2.7.6.15)
- 10) アステラス製薬株式会社社内報告書：BPR 製剤切替試験 [CL-0023] (CTD2.7.6.16)
- 11) アステラス製薬株式会社社内報告書：BPR 第 I 相試験 [CL-0001] (CTD2.7.6.7)
- 12) アステラス製薬株式会社社内報告書：海外第 I 相・食事の影響試験 [5077IL/0086] (CTD2.7.6.8)
- 13) アステラス製薬株式会社社内報告書：海外食事の影響試験 [D1444C00003] (CTD2.7.6.3)
- 14) アステラス製薬株式会社社内報告書：BPR 海外QT/QTc評価試験 [5077IL/0093] (CTD2.7.6.11)
- 15) アステラス製薬株式会社社内報告書：BPR 海外薬物動態比較試験 [5077IL/0097] (CTD2.7.6.5)
- 16) アステラス製薬株式会社社内報告書：海外第 I 相・食事の影響試験 [5077IL/0118] (CTD2.7.6.9)
- 17) アステラス製薬株式会社社内報告書：BPR 海外薬物動態比較試験 [D1444C00001] (CTD2.7.6.2)
- 18) アステラス製薬株式会社社内報告書：BPR 第 II 相試験 [CL-0005] (CTD2.7.6.17)
- 19) アステラス製薬株式会社社内報告書：BPR 海外第 III 相試験 [D144CC00002] (CTD2.7.6.14)
- 20) アステラス製薬株式会社社内報告書：BPR 全試験を通しての結果の比較と解析(CTD2.7.2.3)
- 21) Thase, M.E. et al. : J. Clin. Psychopharmacol. 2006 ; 26(6) : 600-609 (PMID : 17110817)
- 22) Calabrese, J.R. et al. : Am. J. Psychiatry 2005 ; 162(7) : 1351-1360 (PMID : 15994719)
- 23) 山田 和男 他：臨床精神医学 2008 ; 37(4) : 397-404
- 24) Goldstein, J.M. : Schizophrenia, Breaking Down Barriers (Wiley) 1996 : 177-208
- 25) Jensen, N.H. et al. : Neuropsychopharmacology 2008 ; 33(10) : 2303-2312 (PMID : 18059438)
- 26) アステラス製薬株式会社社内報告書：BPR 薬理試験の概要文(CTD2.6.2)
- 27) アストラゼネカ(株)社内資料
- 28) Gefvert, O. et al. : Psychopharmacology 1998 ; 135(2) : 119-126 (PMID : 9497016)
- 29) アストラゼネカ(株)社内資料
- 30) アストラゼネカ(株)社内資料:ラット・薬理作用(Seroquelのラットのキパジン誘発首振り運動に対する作用の検討)
- 31) アストラゼネカ(株)社内資料
- 32) アストラゼネカ(株)社内資料
- 33) アストラゼネカ(株)社内資料
- 34) アステラス製薬株式会社社内報告書：BPR 全有効性試験の結果の比較検討(CTD2.7.3.3.2)
- 35) アステラス製薬株式会社社内報告書：BPR 第 I 相試験 [CL-0009] 薬物動態 (CTD2.7.6.6.5)
- 36) アステラス製薬株式会社社内報告書：BPR 製剤間の薬物動態比較試験 [CL-0006] (CTD2.7.2.2.2.3.1)
- 37) アステラス製薬株式会社社内報告書：BPR 臨床薬理試験 個々の試験結果の要約(CTD2.7.2.2)
- 38) 村崎 光邦 他：臨床評価 1999 ; 27(1) : 101-144
- 39) アストラゼネカ(株)社内資料
- 40) アストラゼネカ(株)社内資料
- 41) アストラゼネカ(株)社内資料
- 42) Newport, D.J. et al. : Am. J. Psychiatry. 2007 ; 164(8) : 1214-1220 (PMID : 17671284)
- 43) アストラゼネカ(株)社内資料
- 44) Kruninger, U. et al. : Psychiatr. Prax. 2007 ; 34(Suppl.1) : S75-S76
- 45) Lee, A. et al. : Am. J. Psychiatry. 2004 ; 161(9) : 1715-1716 (PMID : 15337669)
- 46) Misri, S. et al. : J. Clin. Psychopharmacol. 2006 ; 26(5) : 508-511 (PMID : 16974194)
- 47) Rampono, J. et al. : Ann. Pharmacother. 2007 ; 41(4) : 711-714 (PMID : 17374621)

X I . 文献

- 48) Yazdani-Brojeni, P. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2010 ; 87(Suppl,1) : S3-S4(PMID : 20107470)
- 49) アストラゼネカ(株)社内資料
- 50) Nikisch, G. et al. : J. Psychopharmacol. 2011 ; 25(7) : 896-907 (PMID : 21148022)
- 51) アストラゼネカ(株)社内資料 : ヒト血漿・蛋白結合
- 52) アストラゼネカ(株)社内資料
- 53) アステラス製薬株式会社社内報告書 : クエチアピン代謝経路
- 54) アストラゼネカ(株)社内資料
- 55) アストラゼネカ(株)社内資料
- 56) 厚生労働省医薬食品局 : 医薬品・医療機器等安全性情報 No.258, 2009
- 57) アストラゼネカ(株)社内資料 : 薬物相互作用
- 58) Chapel S et al. : J Clin Pharmacol 2009 ; 49(11) : 1297-1308 (PMID : 19843656)
- 59) Hustey FM : J Emerg Med 1999 ; 17(6) : 995-997 (PMID : 10595886)
- 60) Harmon TJ et al. : J Toxicol Clin Toxicol 1998 ; 36(6) : 599-602 (PMID : 9776965)
- 61) Eyer F et al. : Clin toxicol (Phila) 2011 ; 49(9) : 846-853 (PMID : 22077248)
- 62) Stone, M. et al. : B. M. J. 2009 ; 339 : b2880 (PMID : 19671933)
- 63) Vonderhaar, B.K. : Pharmacol. Ther. 1998 ; 79(2) : 169-178 (PMID : 9749881)
- 64) アストラゼネカ(株)社内資料
- 65) アストラゼネカ(株)社内資料
- 66) アストラゼネカ(株)社内資料
- 67) アストラゼネカ(株)社内資料
- 68) アストラゼネカ(株)社内資料
- 69) アストラゼネカ(株)社内資料
- 70) アストラゼネカ(株)社内資料
- 71) アストラゼネカ(株)社内資料
- 72) アストラゼネカ(株)社内資料

2. その他の参考文献

該当資料なし

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

クエチアピン徐放錠(XR錠)は、2007年5月に米国において最初に承認され、2016年7月31日時点で、統合失調症、双極性障害の躁状態、双極性障害のうつ状態、双極性障害の維持療法、大うつ病性障害、全般性不安障害を含む様々な適応で、90カ国以上において承認を取得している。

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

双極性障害におけるうつ症状の改善

6. 用法及び用量

通常、成人にはクエチアピンとして1回50mgより投与を開始し、2日以上の間隔をあけて1回150mgへ増量する。その後、さらに2日以上の間隔をあけて、推奨用量である1回300mgに増量する。なお、いずれも1日1回就寝前とし、食後2時間以上あけて経口投与すること。

7. 用法及び用量に関連する注意

肝機能障害のある患者及び高齢者では、2日以上の間隔をあけて患者の状態を観察しながら1日50mgずつ慎重に増量すること。[9.3、9.8、16.6.1、16.6.2参照]

外国における発売状況

国名	米国																														
会社名	AstraZeneca																														
販売名	SEROQUEL XR®																														
剤形・規格	徐放錠：50mg、150mg、200mg、300mg及び400mg																														
承認年月	2007年5月																														
効能又は効果	セロケル XR は、以下の治療に用いられる非定型抗精神病薬である。 <ul style="list-style-type: none"> 統合失調症 双極 I 型障害、躁病エピソード又は混合性エピソード 双極性障害、うつ病エピソード 大うつ病性障害、抗うつ薬との併用療法 																														
用法及び用量	<ul style="list-style-type: none"> 錠剤はそのまま丸ごと飲み込み、分割、嚙砕又は粉砕しないこと。 空腹時に服用するか、軽食(約300カロリー)の摂取後に服用すること。 1日1回(夜が望ましい)服用すること。 高齢者への投与：高齢者においては、開始用量の減量(50mg/日)、緩徐な用量漸増、初期投与期間中の注意深い観察を考慮すること。 肝機能障害：開始用量を減量し(50mg/日)、徐々に投与量を増量する必要がある場合がある。 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>効能又は効果</th> <th>開始用量</th> <th>推奨用量</th> <th>最高用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>統合失調症(成人)</td> <td>300mg/日</td> <td>400～800mg/日</td> <td>800mg/日</td> </tr> <tr> <td>統合失調症(青少年：13～17歳)</td> <td>50mg/日</td> <td>400～800mg/日</td> <td>800mg/日</td> </tr> <tr> <td>双極 I 型障害、躁病エピソード又は混合性エピソード 急性期の単剤療法又はリチウム若しくは divalproex との併用療法(成人)</td> <td>300mg/日</td> <td>400～800mg/日</td> <td>800mg/日</td> </tr> <tr> <td>双極 I 型障害、躁病エピソード 急性期の単剤療法 (小児及び青少年：10～17歳)</td> <td>50mg/日</td> <td>400～600mg/日</td> <td>600mg/日</td> </tr> <tr> <td>双極性障害、うつ病エピソード(成人)</td> <td>50mg/日</td> <td>300mg/日</td> <td>300mg/日</td> </tr> <tr> <td>大うつ病性障害 抗うつ薬との併用療法(成人)</td> <td>50mg/日</td> <td>150～300mg/日</td> <td>300mg/日</td> </tr> </tbody> </table>			効能又は効果	開始用量	推奨用量	最高用量	統合失調症(成人)	300mg/日	400～800mg/日	800mg/日	統合失調症(青少年：13～17歳)	50mg/日	400～800mg/日	800mg/日	双極 I 型障害、躁病エピソード又は混合性エピソード 急性期の単剤療法又はリチウム若しくは divalproex との併用療法(成人)	300mg/日	400～800mg/日	800mg/日	双極 I 型障害、躁病エピソード 急性期の単剤療法 (小児及び青少年：10～17歳)	50mg/日	400～600mg/日	600mg/日	双極性障害、うつ病エピソード(成人)	50mg/日	300mg/日	300mg/日	大うつ病性障害 抗うつ薬との併用療法(成人)	50mg/日	150～300mg/日	300mg/日
効能又は効果	開始用量	推奨用量	最高用量																												
統合失調症(成人)	300mg/日	400～800mg/日	800mg/日																												
統合失調症(青少年：13～17歳)	50mg/日	400～800mg/日	800mg/日																												
双極 I 型障害、躁病エピソード又は混合性エピソード 急性期の単剤療法又はリチウム若しくは divalproex との併用療法(成人)	300mg/日	400～800mg/日	800mg/日																												
双極 I 型障害、躁病エピソード 急性期の単剤療法 (小児及び青少年：10～17歳)	50mg/日	400～600mg/日	600mg/日																												
双極性障害、うつ病エピソード(成人)	50mg/日	300mg/日	300mg/日																												
大うつ病性障害 抗うつ薬との併用療法(成人)	50mg/日	150～300mg/日	300mg/日																												

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/022047Orig1s042lbl.pdf
(2020年8月4日アクセス)

注)本項は翻訳した内容を記載した。詳細は原文を参照すること。

X II. 参考資料

国名	英国
会社名	AstraZeneca
販売名	SEROQUEL XL®
剤形・規格	セロクエル XL 50mg 徐放錠 セロクエル XL 150mg 徐放錠 セロクエル XL 200mg 徐放錠 セロクエル XL 300mg 徐放錠 セロクエル XL 400mg 徐放錠
承認年月	2008年9月10日(50mg、200mg、300mg、400mg)、2010年3月12日(150mg)
効能又は効果	セロクエル XL の効能又は効果は以下の通りである。 <ul style="list-style-type: none"> 統合失調症の治療 双極性障害の治療 <ul style="list-style-type: none"> 双極性障害による中等度ないし重度の躁病エピソードの治療 双極性障害による大うつ病エピソードの治療 クエチアピンによる治療に反応した双極性障害患者における躁病又はうつ病エピソードの再発予防 抗うつ薬単剤療法に反応不良であった大うつ病性障害(MDD)患者における大うつ病エピソードの抗うつ薬との併用療法。投与開始前に、セロクエル XL の安全性プロファイルを考慮すること。
用法及び用量	投与スケジュールは、効能又は効果ごとに異なる。したがって、患者の状態に応じた適正な用法及び用量について、患者に明確な情報を提供しなければならない。 セロクエル XL は空腹時に 1 日 1 回投与する。セロクエル XL 錠はそのまま丸ごと飲み込み、分割、嚙砕又は粉砕しないこと。 成人 統合失調症及び双極性障害による中等度ないし重度の躁病エピソードの治療 セロクエル XL は、食事の 1 時間以上前に投与する。治療開始後 2 日間の 1 日量は、1 日目は 300mg、2 日目は 600mg とする。推奨 1 日量は 600mg であるが、臨床的に妥当と判断される場合には 1 日 800mg まで増量してもよい。患者の臨床効果及び忍容性に応じて、有効用量の範囲内(1 日 400～800mg)で用量を調節する。統合失調症の維持療法として使用する際には、用量調節は不要である。 双極性障害による大うつ病エピソードの治療 セロクエル XL は、就寝時に投与する。治療開始後 4 日間の 1 日量は、1 日目は 50mg、2 日目は 100mg、3 日目は 200mg、4 日目は 300mg とする。推奨 1 日量は 300mg である。臨床試験では、600mg 群で 300mg 群を上回る効果はみられなかったが、患者によっては 600mg で効果が得られる場合もある。300mg を超える用量の投与開始は、双極性障害の治療経験が豊富な医師が行うこと。忍容性に懸念が生じた患者では、少なくとも 200mg への減量を検討してもよいことが臨床試験により示されている。 双極性障害の再発予防 セロクエル XL による急性期治療に反応した双極性障害患者に対し、躁病、混合性又はうつ病エピソードの再発予防を目的として使用する際には、急性期治療と同用量を就寝時に投与する。セロクエル XL の用量は、個々の患者の臨床効果及び忍容性を考慮して、300～800mg/日の用量範囲内で調節してもよい。維持療法には、最小有効量を使用することが重要である。

<p>用法及び用量 (つづき)</p>	<p>MDD 患者における大うつ病エピソードの併用療法 セロクエル XL は、就寝前に投与する。治療開始後 4 日間の 1 日量は、1 日目及び 2 日目は 50mg、3 日目及び 4 日目は 150mg とする。併用療法(併用薬：アミトリプチリン、bupropion、シタロプラム、デュロキセチン、エスシタロプラム、fluoxetine、パロキセチン、セルトラリン及びベンラファキシン)を検討した短期試験では 150mg/日及び 300mg/日、単剤療法を検討した短期試験では 50mg/日 で抗うつ作用が認められた。高用量域では、有害事象のリスクが上昇するため、50mg/日から投与を開始し、必ず最小有効量を使用すること。150mg/日から 300mg/日への増量の必要性は、個々の患者の評価に基づき判断すること。</p> <p>セロクエル即放錠からの切り替え セロクエル即放錠を 1 日複数回に分けて投与されている患者では、投与の利便性向上を目的として、1 日量が等しいセロクエル XL の 1 日 1 回投与に切り替えることが可能である。患者ごとの用量調整が必要な場合がある。</p> <p>高齢者 高齢患者では、他の抗精神病薬及び抗うつ薬と同様、特に投与開始初期には慎重に投与する必要がある。非高齢患者での使用時と比較して、漸増速度を遅く、1 日投与量を低くする必要がある場合がある。高齢患者では、クエチアピンの平均血漿クリアランスが非高齢患者と比較して 30～50%低かった。高齢患者への投与は 50mg/日から開始すること。個々の患者の臨床効果及び忍容性に応じて、50mg/日ずつ有効用量に達するまで増量してもよい。 MDD による大うつ病エピソードを呈する高齢患者では、治療 1～3 日目に 50mg/日 で投与を開始し、4 日目に 100mg/日、8 日目に 150mg/日まで増量すること。50mg/日から投与を開始し最小有効量を使用すること。評価に基づき 300mg/日までの増量が必要と判断された患者でも、投与 22 日目になるまでは 300mg/日に増量しないこと。 双極性障害によるうつ病エピソードを呈する 65 歳超の患者では、有効性及び安全性が評価されていない。</p> <p>小児患者 18 歳未満の小児及び青少年への投与は、使用の根拠となるデータが得られていないため、推奨されない。</p> <p>腎機能障害 腎機能障害のある患者で用量を調節する必要はない。</p> <p>肝機能障害 クエチアピンは肝臓により広範に代謝される。したがって、肝機能障害のある患者では、特に投与開始初期に慎重に投与すること。肝機能障害のある患者への投与は 50mg/日から開始すること。臨床効果及び各患者の忍容性に応じて、50mg/日の増量幅で、有効用量に達するまで増量してもよい。</p>
-------------------------	---

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/6363>

(2020 年 8 月 4 日アクセス)

注)本項は翻訳した内容を記載した。詳細は原文を参照すること。

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）

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、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。

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
米国の添付文書 (2020年3月)	<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 XR, 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 XR, 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 XR during pregnancy (<i>see Clinical Considerations</i>). 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> <u>Disease-associated maternal and/or fetal risk</u> 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>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>米国の添付文書 (2020年3月) (つづき)</p>	<p><i>Fetal/neonatal adverse reactions</i> 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 XR, 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> <i>Human Data</i> 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> 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 at 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 <u>Risk Summary</u> 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 XR and any potential adverse effects on the breastfed child from SEROQUEL XR or from the mother's underlying condition.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential <u>Infertility</u> <i>Females</i> Based on the pharmacologic action of quetiapine (D2 antagonism), treatment with SEROQUEL XR 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/2020/022047Orig1s042lbl.pdf
(2020年8月4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) (2020年8月4日アクセス)	C(2020年6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

日本の添付文書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国内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 (2020年3月)	<p>Pediatric Use Safety and effectiveness of SEROQUEL XR is supported by studies of SEROQUEL for schizophrenia in adolescent patients 13 - 17 years of age and in bipolar mania in children and adolescent patients 10 - 17 years of age. In general, the adverse reactions observed in children and adolescents during the clinical trials with SEROQUEL 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>Bipolar Depression The effectiveness of SEROQUEL XR for the treatment of bipolar depression in patients under the age of 18 years has not been established. One 8-week trial was conducted to evaluate the safety and efficacy of SEROQUEL XR in the treatment of bipolar depression in pediatric patients 10 - 17 years of age. The primary objective of the study was to evaluate whether SEROQUEL XR at a dose of 150 to 300 mg/day demonstrated superior efficacy (as measured by change in CDRS-R total score from baseline to end of 8 weeks) compared to placebo in children and adolescents 10 - 17 years of age with bipolar depression. A total of 193 patients with bipolar depression were randomized to placebo or SEROQUEL XR. The primary results of this study did not show a difference between SEROQUEL XR and placebo in decreasing depression symptoms in children and adolescents with bipolar disorder. In this study, patients treated with SEROQUEL XR exhibited metabolic changes, weight gain, increases in blood pressure and increases in heart rate. 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> <p>Schizophrenia The efficacy and safety of SEROQUEL XR in the treatment of schizophrenia in adolescents aged 13 - 17 years is supported by one 6-week, double-blind, placebo-controlled trial with SEROQUEL. Safety and effectiveness of SEROQUEL XR in pediatric patients less than 13 years of age with schizophrenia have not been established. The safety and effectiveness of SEROQUEL XR in the maintenance treatment of schizophrenia has not been established in patients less than 18 years of age.</p>

X II. 参考資料

米国の添付文書 (2020年3月) (つづき)	Bipolar Mania The efficacy and safety of SEROQUEL XR in the treatment of bipolar mania in children and adolescents ages 10 - 17 years is supported by one 3-week, double-blind, placebo controlled trial with SEROQUEL. Safety and effectiveness of SEROQUEL XR in pediatric patients less than 10 years of age with bipolar mania have not been established. The safety and effectiveness of SEROQUEL XR in the maintenance treatment of bipolar disorder has not been established in patients less than 18 years of age.
-------------------------------	--

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/022047Orig1s0421bl.pdf
(2020年8月4日アクセス)

英国の SPC (Seroquel XL prolonged-release tablets 2020年5月)	Special warnings and precautions for use <u>Paediatric population</u> 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. 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.
---	---

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/6363>
(2020年8月4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

(1) 粉碎

「VIII. 11. 適用上の注意」を参照すること。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

<追加のリスク最小化活動として作成されている資料>

- ・医療従事者向け資料：ビプレッソ徐放錠の安全性情報
- ・患者向け資料：説明用下敷き「ビプレッソ徐放錠を服用される患者さんとそのご家族へ」、薬袋箋「ビプレッソ徐放錠を服用される患者さんとそのご家族へ」

共和薬品工業株式会社ホームページ参照

<http://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/>

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

販売

共和薬品工業株式会社

大阪市北区中之島3-2-4



プロモーション提携

吉富薬品株式会社

大阪市中央区道修町3-2-10



提携

AstraZeneca UK Ltd

©: アストラゼネカグループの登録商標です。