

貯 法：室温保存
有効期間：3年

抗精神病剤

日本薬局方クエチアピンフマル酸塩錠

クエチアピン錠 12.5mg「アメル」
クエチアピン錠 25mg「アメル」
クエチアピン錠 50mg「アメル」
クエチアピン錠 100mg「アメル」
クエチアピン錠 200mg「アメル」

日本薬局方クエチアピンフマル酸塩細粒

クエチアピン細粒 10%「アメル」
クエチアピン細粒 50%「アメル」

Quetiapine Tablets [AMEL]

Quetiapine Fine Granules [AMEL]

	錠12.5mg	錠25mg	錠50mg	錠100mg	錠200mg
承認番号	22400AMX01254	22400AMX01041	22500AMX00078	22400AMX01039	22400AMX01040
販売開始	2012年12月	2012年12月	2013年6月	2012年12月	2012年12月

	細粒10%	細粒50%
承認番号	22700AMX00327	22400AMX01038
販売開始	2015年6月	2012年12月

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

1. 警告

- 1.1 著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重大な副作用が発現し、死亡に至る場合があるので、本剤投与中は、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[1.2、2.5、8.1、8.3、9.1.5、11.1.1 参照]
- 1.2 投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渴、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。[1.1、8.1、8.3、9.1.5、11.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 昏睡状態の患者 [昏睡状態を悪化させるおそれがある。]
- 2.2 バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者 [中枢神経抑制作用が増強される。]
- * 2.3 アドレナリンを投与中の患者（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く）[10.1、13.2 参照]
- 2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.5 糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者[1.1、11.1.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	クエチアピン錠 12.5mg「アメル」	クエチアピン錠 25mg「アメル」

有効成分	1錠中、日局クエチアピンフマル酸塩 14.39mg（クエチアピンとして 12.5mg）を含有する。	1錠中、日局クエチアピンフマル酸塩 28.78mg（クエチアピンとして 25mg）を含有する。
添加剤	乳糖水和物、リン酸水素カルシウム水和物、結晶セルロース、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、カルナウバロウ	乳糖水和物、リン酸水素カルシウム水和物、結晶セルロース、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

販売名	クエチアピン錠 50mg「アメル」	クエチアピン錠 100mg「アメル」






有効成分	1錠中、日局クエチアピンフマル酸塩 57.57mg（クエチアピンとして 50mg）を含有する。	1錠中、日局クエチアピンフマル酸塩 115.13mg（クエチアピンとして 100mg）を含有する。
添加剤	乳糖水和物、リン酸水素カルシウム水和物、結晶セルロース、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ	乳糖水和物、リン酸水素カルシウム水和物、結晶セルロース、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

販売名	クエチアピン錠 200mg「アメル」

有効成分	1錠中、日局クエチアピンフマル酸塩 230.26mg (クエチアピンとして 200mg) を含有する。
添加剤	乳糖水和物、リン酸水素カルシウム水和物、結晶セルロース、ポビドン、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、カルナウバロウ

販売名	クエチアピン細粒 10% 「アメル」	クエチアピン細粒 50% 「アメル」
有効成分	1g 中、日局クエチアピンフマル酸塩 115.13mg (クエチアピンとして 100mg) を含有する。	1g 中、日局クエチアピンフマル酸塩 575.65mg (クエチアピンとして 500mg) を含有する。
添加剤	D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、アセスルファミカリウム、スクラロース、エチルセルロース、タルク、三二酸化鉄、軽質無水ケイ酸	D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、アセスルファミカリウム、スクラロース、タルク、軽質無水ケイ酸

3.2 製剤の性状

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード
クエチアピン錠 12.5mg 「アメル」	フィルムコーティング錠		Que アメル 12.5
	白色～帯黄白色	直径：約 6.1mm 厚さ：約 2.9mm 質量：約 89.0mg	
クエチアピン錠 25mg 「アメル」	フィルムコーティング錠		Que アメル 25
	うすい黄みの赤色	直径：約 6.1mm 厚さ：約 3.3mm 質量：約 104.0mg	
クエチアピン錠 50mg 「アメル」	フィルムコーティング錠		Que アメル 50
	微黄色	直径：約 7.6mm 厚さ：約 3.3mm 質量：約 150.0mg	
クエチアピン錠 100mg 「アメル」	フィルムコーティング錠		Que アメル 100
	うすい黄色	直径：約 8.6mm 厚さ：約 4.4mm 質量：約 256.0mg	
クエチアピン錠 200mg 「アメル」	フィルムコーティング錠		Que アメル 200
	白色～帯黄白色	直径：約 11.1mm 厚さ：約 5.5mm 質量：約 509.8mg	

販売名	剤形・色
クエチアピン細粒 10% 「アメル」	細粒剤
	淡赤色
クエチアピン細粒 50% 「アメル」	細粒剤
	白色

4. 効能又は効果 統合失調症

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 肝機能障害患者には、少量（例えば 1回 25mg 1日 1回）から投与を開始し、1日増量幅を 25～50mg にするなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[9.3、16.6.1 参照]
- 7.2 高齢者には、少量（例えば 1回 25mg 1日 1回）から投与を開始し、1日増量幅を 25～50mg にするなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[9.8、16.6.2 参照]

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、血糖値の測定や口渴、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行うこと。特に、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者では、血糖値が上昇し、代謝状態を急激に悪化させるおそれがある。[1.1、1.2、8.3、9.1.5、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可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状（口渴、多飲、多尿、頻尿等）、低血糖症状（脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等）に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。[1.1、1.2、8.1、8.2、9.1.5、11.1.1、11.1.2 参照]
- 8.4 本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。
- 8.5 本剤は、特に治療開始初期に起立性低血圧を起こすことがあるので、立ちくらみ、めまい等の低血圧症状があらわれた場合には減量等、適切な処置を行うこと。[9.1.1、9.8 参照]
- 8.6 本剤は主として中枢神経系に作用するため、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- 8.7 前治療薬からの切り替えの際、精神症状が悪化する可能性があるため観察を十分に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。
- 8.8 投与量の急激な減少ないし投与の中止により、不眠、悪心、頭痛、下痢、嘔吐等の離脱症状があらわれることがある。投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- 8.9 無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるので、血液検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[11.1.6 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 心・血管疾患、脳血管障害、低血圧又はそれらの疑いのある患者
投与初期に一過性の血圧降下があらわれることがある。[8.5、9.8 参照]
- 9.1.2 てんかん等の痙攣性疾患、又はこれらの既往歴のある患者
痙攣閾値を低下させるおそれがある。

9.1.3 不整脈又はその既往歴のある患者、先天性 QT 延長症候群の患者

QT 間隔が延長する可能性がある。[10.2 参照]

9.1.4 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.5 糖尿病の家族歴、高血糖あるいは肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者

[1.1、1.2、8.1、8.3、11.1.1 参照]

9.1.6 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者

肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。[11.1.10 参照]

9.3 肝機能障害患者

本剤は主に肝臓により代謝されるため、クリアランスが減少し、血漿中濃度が上昇することがある。[7.1、16.6.1 参照]

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。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

非高齢者に比べてクエチアピンの経口クリアランスが 30～50% 低く、AUC は約 1.5 倍であり、高い血漿中濃度が持続する傾向が認められている。また、海外臨床試験において非高齢者と比較し、起立性低血圧の発現頻度が増加する傾向が認められている。[7.2、8.5、9.1.1、16.6.2 参照]

* 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]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
* アドレナリン（アナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く）（ボスミン） [2.3、13.2 参照]	アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β -受容体の刺激剤であり、本剤の α -受容体遮断作用により、 β -受容体の刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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、本剤のクリアランスが増加することがある。
強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 イトラコゾール 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 延長があらわれおそれがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増加するおそれがある。
* アドレナリン含有 歯科麻酔剤 リドカイン・アドレナリン	重篤な血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β -受容体の刺激剤であり、本剤の α -受容体遮断作用により、 β -受容体の刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強されるおそれがある。

注) これらの薬剤を投与中止する場合には、本剤の減量を要することがある。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡（いずれも頻度不明）

死亡に至るなどの致命的な経過をたどることがあるので、血糖値の測定や、口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。[1.1、1.2、2.5、8.1、8.3、9.1.5 参照]

11.1.2 低血糖（頻度不明）

脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。[8.2、8.3 参照]

11.1.3 悪性症候群（Syndrome malin）（0.2%）

無動減黙、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臓

能低下がみられることがある。

なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡した例が報告されている。

11.1.4 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.5 痙攣（頻度不明）

11.1.6 無顆粒球症、白血球減少（いずれも頻度不明）

[8.9 参照]

11.1.7 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.8 麻痺性イレウス（頻度不明）

腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.9 遅発性ジスキネジア（0.9%）

口周部等の不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。

11.1.10 肺塞栓症、深部静脈血栓症（いずれも頻度不明）

肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[9.1.6 参照]

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

11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	不眠(19.3%)、易刺激性、傾眠(14.2%)、不安、頭痛、めまい		幻覚の顕在化、健忘、攻撃的反応、昏迷、神経症、妄想の顕在化、リビドー亢進、感情不安定、激越、錯乱、思考異常、自殺企図、人格障害、躁病反応、多幸症、舞踏病様アテトーシス、片頭痛、悪夢、うつ病、独語、衝動行為、自動症	統合失調性反応、協調不能、レストレスネス症候群、軽躁、注意力障害、過眠症、自殺念慮、自傷行動、焦躁感、鎮静、意識レベルの低下、せん妄、敵意
錐体外路症状	アカシジア、振戦、構音障害	筋強剛、流涎過多、運動緩慢、歩行障害、ジスキネジア、嚥下障害	ジストニア、眼球回転発作	構語障害、錐体外路障害、パーキンソン症候群
血液			顆粒球減少	白血球数増加、好酸球増加症、貧血、血小板減少
循環器系	頻脈	起立性低血圧、心悸亢進、心電図異常	低血圧、高血圧、徐脈、不整脈、失神	血管拡張、動悸、心電図QT延長

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇、LDH 上昇	Al-P 上昇、 γ -GTP 上昇	ビリルビン血症	肝機能検査異常
呼吸器系			去痰困難、鼻炎	咳増加、鼻閉
消化器系	便秘、食欲減退	悪心	食欲亢進、嘔吐、腹痛、下痢、消化不良	鼓腸放屁、消化管障害、吐血、直腸障害、過食、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、痔炎、胃炎、胃不快感
眼			瞳孔反射障害	弱視、結膜炎
代謝・内分泌	高プロラクチン血症、T ₄ 減少	高コレステロール血症	月経異常、甲状腺疾患、高脂血症、高カリウム血症、肥満症	T ₃ 減少、痛風、低ナトリウム血症、水中毒、多飲症、TSH減少、TSH上昇、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、尿糖陽性、FT ₄ 減少、乳汁漏出症
過敏症			発疹	血管浮腫、そう痒、湿疹
泌尿器系			排尿障害、排尿困難、尿失禁、尿閉、BUN上昇	持続勃起、射精異常、インポテンス、頻尿、膀胱炎、尿蛋白陽性
その他	倦怠感、無力症、CK上昇	口内乾燥、体重増加	多汗、発熱、体重減少、胸痛、筋肉痛、舌麻痺、しびれ感、背部痛、浮腫、ほてり、歯痛	顔面浮腫、頸部硬直、腫瘤、過量投与、骨盤痛、歯牙障害、関節症、滑液包炎、筋無力症、痙攣、悪化反応、偶発外傷、耳の障害、味覚倒錯、ざ瘡、脱毛症、薬剤離脱症候群（不眠、悪心、頭痛、下痢、嘔吐）、口渇、回転性めまい、悪寒、靱帯捻挫、意欲低下、末梢性浮腫、関節痛

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。
- 15.1.2 国内臨床試験において、本剤と因果関係が不明の心筋梗塞、出血性胃潰瘍が報告されている。また、申請時に用いた外国長期投与試験において、急性腎障害が報告されている。
- 15.1.3 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした 17 の臨床試験において、本剤を含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が 1.6~1.7 倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

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/日以上以上の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¹⁾、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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与（錠剤投与時）

(1) 統合失調症患者にクエチアピンを 1 回用量 25~100mg の範囲で漸増して 1 日 2 回反復経口投与した。100mg の用量で 7 回反復投与した後の血漿中クエチアピン濃度推移及び薬物動態パラメータは表 1 のとおりである。非高齢者では、投与約 2.6 時間後に最高血漿中濃度（平均 397ng/mL）に達した。血漿中からのクエチアピンの消失は速やかであり、半減期は 3.5 時間であった²⁾。[16.6.2 参照]

表 1 統合失調症患者にクエチアピン 100mg を 1 日 2 回反復投与時の薬物動態パラメータ

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

(平均値±標準誤差)

(2) 外国人統合失調症患者にクエチアピンを 1 回用量 25~250mg の範囲で漸増して 1 日 3 回反復経口投与した。1 回用量を 75mg、150mg 及び 250mg としたときの定常状態における薬物動態パラメータは表 2 のとおりである。血漿中クエチアピン濃度は用量に比例して増加し、男女差は認められなかった³⁾。

表 2 外国人統合失調症患者にクエチアピンを 1 日 3 回反復投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ

用量	性	Cmax (ng/mL)	Tmax (h) a)	AUC _{0-8h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
75mg tid	男	277±54	1.0 (0.5-3.0)	1.07±0.19	2.7±0.1 ^{b)}	89±12
	女	294±41	1.0 (0.5-3.0)	1.20±0.17	3.4±0.3 ^{b)}	86±16
150mg tid	男	625±121	1.0 (0.5-4.0)	2.30±0.33	3.0±0.3 ^{b)}	78±10
	女	572±63	1.5 (0.5-4.0)	2.41±0.34	4.4±0.8 ^{b)}	73±8
250mg tid	男	778±108	1.5 (0.5-4.0)	3.38±0.46	5.8±0.3 ^{c)}	87±10
	女	879±72	1.5 (1.0-3.0)	4.08±0.53	6.6±0.8 ^{c)}	72±9

(平均値±標準誤差、n = 11~13)

a) 中央値（範囲）、b) 投与後 3~8 時間の半減期、c) 終末相の半減期

16.1.2 生物学的同等性試験

クエチアピン錠 25mg「アメル」、クエチアピン錠 100mg「アメル」、クエチアピン細粒 10%「アメル」及びクエチアピン細粒 50%「アメル」と各標準製剤について、下記のとおりクロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁴⁾。

表 3

	標準製剤	試験投与量
クエチアピン錠 25mg「アメル」	セロクエル 25mg 錠	それぞれ 1 錠（クエチアピンとして 25mg）
クエチアピン錠 100mg「アメル」	セロクエル 100mg 錠	それぞれ 1 錠（クエチアピンとして 100mg）
クエチアピン細粒 10%「アメル」	セロクエル細粒 50%	クエチアピン細粒 10%「アメル」250mg、標準製剤 50mg（いずれもクエチアピンとして 25mg）
クエチアピン細粒 50%「アメル」	セロクエル細粒 50%	それぞれ 50mg（クエチアピンとして 25mg）

表 4 薬物動態パラメータ（生物学的同等性）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC (0→24) (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
クエチアピン錠 25mg「アメル」	200.64±74.54	63.26±29.15	1.12±0.58	2.96±0.47
セロクエル 25mg 錠	206.53±84.89	64.66±31.79	1.13±0.96	2.90±0.34

(Mean±S.D., n = 23)

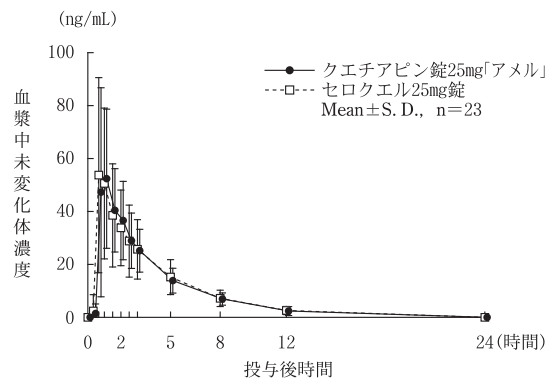


図 1 血漿中未変化体濃度（生物学的同等性）

表5 薬物動態パラメータ (生物学的同等性)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _(0→13) (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
クエチアピ ン錠 100mg 「アメル」	908.13± 284.25	384.47± 156.55	0.94± 0.85	3.01± 0.40
セロクエル 100mg 錠	862.38± 307.30	353.62± 167.47	0.97± 0.64	3.03± 0.41

(Mean±S.D., n = 54)

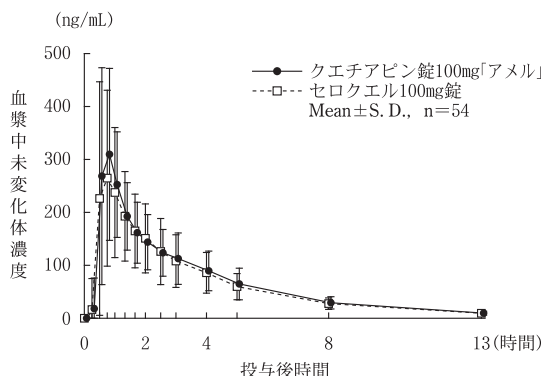


図2 血漿中未変化体濃度 (生物学的同等性)

表6 薬物動態パラメータ (生物学的同等性)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _(0→12) (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
クエチアピ ン細粒 10% 「アメル」	171.63± 101.34	53.34± 37.17	0.88± 0.31	2.93± 0.30
セロクエル 細粒 50%	165.38± 63.18	50.92± 23.45	0.86± 0.33	2.87± 0.31

(Mean±S.D., n = 40)

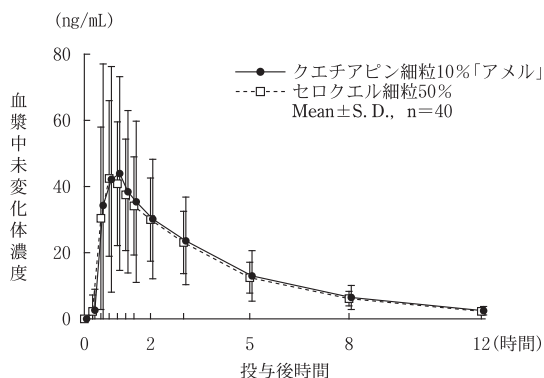


図3 血漿中未変化体濃度 (生物学的同等性)

表7 薬物動態パラメータ (生物学的同等性)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _(0→12) (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
クエチアピ ン細粒 50% 「アメル」	191.36± 90.56	77.93± 42.02	0.76± 0.45	3.10± 0.55
セロクエル 細粒 50%	179.19± 81.31	75.20± 39.29	0.77± 0.28	3.15± 0.62

(Mean±S.D., n = 34)

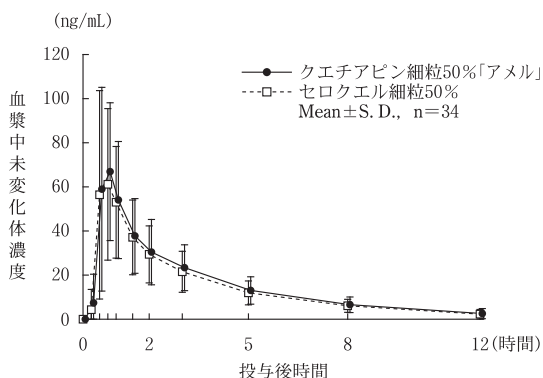


図4 血漿中未変化体濃度 (生物学的同等性)

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

クエチアピンの経口吸収性は良好であり、クエチアピンの Cmax 及び AUC に及ぼす食事の影響は認められなかった⁵⁾。(錠剤投与時のデータ)

16.3 分布

ヒト血漿中におけるクエチアピンの蛋白結合率は 83.0% であった⁶⁾(*in vitro*)。

16.4 代謝

16.4.1 クエチアピンは複数の経路で広範囲に代謝され、クエチアピンの代謝に関与する主な P450 酵素は CYP3A4 であった⁷⁾(*in vitro*)。[10. 参照]

16.4.2 ヒト血漿中の主要代謝物は薬理活性を示さなかった⁸⁾。

16.4.3 *In vitro* 試験において、未変化体及び代謝物は CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 活性に対して弱い阻害作用を示したが、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⁹⁾。

16.5 排泄

16.5.1 健康成人男子にクエチアピン 20mg を単回経口投与したところ、尿中への未変化体の排泄率は投与量の 1% 未満であった¹⁰⁾。(錠剤投与時のデータ)

16.5.2 外国人統合失調症患者に¹⁴C 標識クエチアピンを経口投与したところ、尿及び糞中への放射能排泄率はそれぞれ投与量の 72.8% 及び 20.2% であった。また、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^{11), 12)}。(錠剤投与時のデータ)

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

肝機能障害患者(アルコール性肝硬変)にクエチアピン 25mg を単回経口投与したところ、クエチアピンの Cmax 及び AUCinf 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)¹³⁾(外国人データ)。(錠剤投与時のデータ) [7.1、9.3 参照]

表8 外国人肝機能障害患者にクエチアピン 25mg を単回投与したときの薬物動態パラメータ

被験者	Cmax (ng/mL)	Tmax (h) ^{a)}	AUCinf (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
肝機能障害患者	78.5±14.4	1.0 (0.5-1.5)	0.386±0.077	5.5±1.0	79.4±10.7
健康成人	53.0± 3.5	1.25 (0.6-3.0)	0.248±0.020	3.1±0.2	105±8

(平均値±標準誤差, n = 8)

a) 中央値(範囲)

16.6.2 高齢者

高齢者における血漿中濃度は非高齢者よりも高く推移し、高齢者の AUC_{0-12h} (平均 2.59 μg·h/mL) は非高齢者(平均 1.69 μg·h/mL) の約 1.5 倍であった¹⁴⁾。[7.2、9.8、16.1.1 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 フェニトイン (CYP3A 誘導剤)

外国人におけるフェニトイン併用投与例において、本剤の経口クリアランスが約5倍に増加し、Cmax及びAUCはそれぞれ66%及び80%低下した¹⁵⁾。[10.2 参照]

16.7.2 ケトコナゾール (CYP3Aの強い阻害剤)

外国人に強いCYP3A4阻害剤であるケトコナゾール(経口剤:国内未発売)を併用投与したとき、クエチアピンのCmax及びAUCはそれぞれ単独投与の3.35倍及び6.22倍であった¹⁵⁾。[10.2 参照]

16.8 その他

クエチアピン錠 12.5mg「アメル」、クエチアピン錠 50mg「アメル」及びクエチアピン錠 200mg「アメル」について、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号)」に基づき、錠 12.5mg「アメル」はクエチアピン錠 25mg「アメル」を、錠 50mg「アメル」及び錠 200mg「アメル」はクエチアピン錠 100mg「アメル」をそれぞれ標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた¹⁶⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験(ハロペリドール)

統合失調症患者 197例を対象としてクエチアピンの有効性及び安全性についてハロペリドールを対照に多施設二重盲検比較試験を行った。投与期間は8週とした。その結果、最終全般改善度を指標とした改善率はクエチアピン群 38.1% (37/97例)、ハロペリドール群 25.8% (24/93例)であり、同等性(非劣性)が検証された。副作用の発現率はクエチアピン群 67.0% (67/100例)、ハロペリドール群 82.5% (80/97例)であり、本剤投与群で有意に低かった(p = 0.014)。本剤投与群における主な副作用は、不眠症 21例 (21.0%)、傾眠 19例 (19.0%)、倦怠感 15例 (15.0%)、神経過敏症 14例 (14.0%)、振戦 12例 (12.0%)、不安 10例 (10.0%)、無力症 10例 (10.0%)であった¹⁷⁾。

17.1.2 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験(モサプラミン)

統合失調症患者 181例を対象としてクエチアピンの有効性及び安全性についてモサプラミンを対照に多施設二重盲検比較試験を行った。投与期間は8週とした。その結果、最終全般改善度を指標とした改善率はクエチアピン群 37.2% (32/86例)、モサプラミン群 28.8% (23/80例)であり、同等性(非劣性)が検証された。副作用の発現率はクエチアピン群 61.1% (55/90例)、モサプラミン群 81.1% (73/90例)であり、本剤投与群で有意に低かった(p = 0.004)。本剤投与群における主な副作用は、神経過敏症 22例 (24.4%)、不眠症 19例 (21.1%)、不安 17例 (18.9%)、めまい 11例 (12.2%)、振戦 10例 (11.1%)、倦怠感 10例 (11.1%)、無力症 10例 (11.1%)、アカシジア 9例 (10.0%)であった¹⁸⁾。

17.1.3 国内第Ⅲ相一般臨床試験

他の抗精神病薬において寛解を示さなかった(治療抵抗性)統合失調症患者 32例を対象とし、有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設オープン試験を実施した。投与期間は8週とした。その結果、最終全般改善度を指標とした改善率は40.9% (9/22例)であった。副作用の発現率は46.9% (15/32例)であった。主な副作用は、不眠症 8例 (25.0%)、神経過敏症 7例 (21.9%)、不安 5例 (15.6%)、振戦 3例 (9.4%)であった¹⁹⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本薬の薬理学的特徴はドパミン D₂ 受容体に比してセロトニン 5-HT_{2A} 受容体に対する親和性が高いこと、及び種々の受容体に対して親和性があることであり、これらが臨床における作用に寄与しているものと考えられている²⁰⁾。

18.2 受容体親和性

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²⁰⁾(*in vitro*)。

18.3 ドパミン及びセロトニン受容体拮抗作用

ドパミン作動薬のアポモルヒネにより誘発した行動(リスザルの瞬目反応、マウスのよじ登り運動及び遊泳障害)並びにセロトニン作動薬のキパジンで誘発した行動(ラット首振り運動)を、用量依存的に抑制した²⁰⁾、²¹⁾。

18.4 錐体外路系に対する作用

18.4.1 ヒトでの作用

統合失調症患者を対象とした海外のプラセボ対照二重盲検比較試験において、錐体外路障害の発現頻度には、プラセボ投与群との間に有意な差を認めなかった²²⁾。

18.4.2 動物での作用

サルにおけるジストニア惹起作用及びラットにおけるカタレプシー惹起作用は、ハロペリドールに比べて弱かった。ラットでの電気生理学的試験では辺縁系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に対しては作用を示さなかった²⁰⁾。

18.5 血漿中プロラクチンに対する作用

18.5.1 ヒトでの作用

統合失調症患者を対象とした海外のプラセボ対照二重盲検比較試験において、プロラクチン濃度には、プラセボ投与群との間に有意な差を認めなかった²³⁾。

18.5.2 動物での作用

ラットにおいて、血漿中プロラクチン濃度推移はハロペリドールと異なり、持続的な上昇を示さなかった²⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名

クエチアピンフマル酸塩 (Quetiapine Fumarate)

化学名

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

分子式

(C₂₁H₂₅N₃O₂S)₂ · C₄H₄O₄

分子量

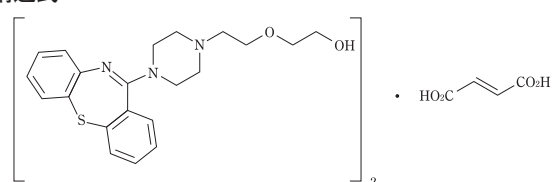
883.09

性状

白色の粉末である。

メタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール (99.5) に溶けにくい。

構造式



22. 包装

〈クエチアピン錠 12.5mg 「アメル」〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]
200錠 [瓶、バラ]

〈クエチアピン錠 25mg 「アメル」〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]
500錠 [10錠 (PTP) × 50]
1,000錠 [瓶、バラ]

〈クエチアピン錠 50mg 「アメル」〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]
500錠 [瓶、バラ]

〈クエチアピン錠 100mg 「アメル」〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]
500錠 [10錠 (PTP) × 50]
1,000錠 [瓶、バラ]

〈クエチアピン錠 200mg 「アメル」〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]
500錠 [10錠 (PTP) × 50]
500錠 [瓶、バラ]

〈クエチアピン細粒 10% 「アメル」〉

100g [瓶、バラ、乾燥剤入り]

〈クエチアピン細粒 50% 「アメル」〉

100g [瓶、バラ、乾燥剤入り]


23. 主要文献

- 1) Vonderhaar, B.K. : Pharmacol. Ther. 1998 ; 79 (2) : 169-178
- 2) 患者及び高齢者における血漿中濃度(セロクエル錠・細粒：2000年12月12日承認、申請資料概要へ.3.(2))
- 3) 反復投与中の血漿中濃度(セロクエル錠・細粒：2000年12月12日承認、申請資料概要へ.3.(3).1))
- 4) 社内資料：生物学的同等性試験 [錠 25mg、錠 100mg、細粒 10%、細粒 50%]
- 5) 単回投与試験(セロクエル錠：2000年12月12日承認、申請資料概要へ.3.(1).1))
- 6) 血漿蛋白結合(セロクエル錠：2000年12月12日承認、申請資料概要へ.2.(2).4))
- 7) クエチアピン代謝に関与する P450 アイソフォーム(セロクエル錠：2000年12月12日承認、申請資料概要へ.3.(5).1))
- 8) 主要代謝物の薬効薬理試験(セロクエル錠：2000年12月12日承認、申請資料概要ホ.1.(3))
- 9) クエチアピン及び代謝物の *in vitro* 代謝阻害能(セロクエル錠：2000年12月12日承認、申請資料概要へ.3.(5).2))
- 10) 単回投与試験(セロクエル錠：2000年12月12日承認、申請資料概要へ.3.(1).1))
- 11) 尿、胆汁及び糞中代謝物(セロクエル錠：2000年12月12日承認、申請資料概要へ.2.(3).3))
- 12) 代謝及び排泄(セロクエル錠：2000年12月12日承認、申請資料概要へ.3.(4))
- 13) 肝障害の影響(セロクエル錠：2000年12月12日承認、申請資料概要へ.3.(3).4))
- 14) 患者及び高齢者における血漿中濃度(セロクエル錠：2000年12月12日承認、申請資料概要へ.3.(2))
- 15) 他剤がクエチアピンに及ぼす影響(セロクエル錠：2000年12月12日承認、申請資料概要へ.3.(6).2))
- 16) 社内資料：生物学的同等性試験(溶出挙動比較)
- 17) 村崎光邦, 他：臨床精神薬理. 2001 ; 4 (1) : 127-155
- 18) 工藤義雄, 他：臨床医薬. 2000 ; 16 (12) : 1807-1842
- 19) 前田久雄, 他：臨床精神薬理. 1999 ; 2 (6) : 653-668
- 20) Goldstein, J. M. : Schizophrenia, Breaking Down Barriers (Wiley) 1996 : 177-208
- 21) 行動薬理学的作用(セロクエル錠：2000年12月12日承認、申請資料概要ホ.1.(1).1))
- 22) 安全性に関する外国成績(セロクエル錠：2000年12月12日承認、申請資料概要ト.3.(1).1))
- 23) 安全性に関する外国成績(セロクエル錠：2000年12月12日承認、申請資料概要ト.3.(1).3))

24. 文献請求先及び問い合わせ先

共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口

〒530-0005 大阪市北区中之島3-2-4

 0120-041-189

FAX 06-6121-2858

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

共和薬品工業株式会社

大阪市北区中之島3-2-4