

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

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

抗精神病剤
日本薬局方

クエチアピソフマル酸塩錠
セロクエル[®]25mg錠
セロクエル[®]100mg錠
セロクエル[®]200mg錠

日本薬局方

クエチアピソフマル酸塩細粒
セロクエル[®]細粒50%

Seroquel[®] 25mg Tablets・100mg Tablets・
200mg Tablets, Fine Granules 50%

貯法: 室温保存

使用期限: ケース等に表示(製造後3年)

[使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。]

日本標準商品分類番号

871179

	25mg錠	100mg錠
承認番号	21200AMY00239	21200AMY00240
薬価収載	2001年2月	
販売開始	2001年2月	
再審査結果	2010年3月	
国際誕生	1997年7月	

	200mg錠	細粒50%
承認番号	22100AMX02083	21600AMZ00431
薬価収載	2009年11月	2004年6月
販売開始	2009年11月	2004年6月
再審査結果	—	2010年3月
国際誕生	1997年7月	

【警告】

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

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 昏睡状態の患者 [昏睡状態を悪化させるおそれがある。]
- バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者 [中枢神経抑制作用が増強される。]
- 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) (「相互作用」の項参照)
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

	有効成分	添加物
セロクエル 25mg錠	1錠中 日局 クエチアピソフマル酸塩 28.78mg (クエチアピソとして 25mg)	結晶セルロース、乳糖水和物、 リン酸水素カルシウム水和物、 ポビドン、デンプングリコール 酸ナトリウム、ステアリン酸マ グネシウム、ヒプロメロース、 マクロゴール、酸化チタン、黄 色三二酸化鉄、三二酸化鉄
セロクエル 100mg錠	1錠中 日局 クエチアピソフマル酸塩 115.13mg (クエチアピソとして 100mg)	結晶セルロース、乳糖水和物、 リン酸水素カルシウム水和物、 ポビドン、デンプングリコール 酸ナトリウム、ステアリン酸マ グネシウム、ヒプロメロース、 マクロゴール、酸化チタン、黄 色三二酸化鉄

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

2. 製剤の性状

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

【効能・効果】

統合失調症

【用法・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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓により代謝されるため、クリアランスが減少し、血漿中濃度が上昇することがある。少量（例えば1回25mg 1日1回）から投与を開始し、1日増量幅を25～50mgにするなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。（「薬物動態」の項参照）
- (2)心・血管疾患、脳血管障害、低血圧又はそれらの疑いのある患者〔投与初期に一過性の血圧降下があらわれることがある。〕
- (3)てんかん等の痙攣性疾患、又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣閾値を低下させるおそれがある。〕
- * (4)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〔本剤の投与によりQT間隔が延長する可能性がある。〕
- (5)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。〕
- (6)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (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（「重要な基本的注意」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の投与により、著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の致命的な経過をたどることがあるので、本剤投与中は、血糖値の測定や口渴、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。
- (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。
- (3)本剤の投与に際し、あらかじめ上記(1)及び(2)の副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状（口渴、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。
- (4)本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。
- (5)本剤は、特に治療開始初期に起立性低血圧を起こすことがあるので、立ちくらみ、めまい等の低血圧症状があらわれた場合には減量等、適切な処置を行うこと。
- (6)本剤は主として中枢神経系に作用するため、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- (7)前治療薬からの切り替えの際、精神症状が悪化する可能性があるため観察を十分行いながら前治療薬の用

量を減らしつつ、本薬を徐々に増量することが望ましい。また、症状の悪化が認められた場合には、他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。

- * (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。
- (9)抗精神病薬において、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、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に投与する場合には注意すること。

3. 相互作用

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

(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
* * アドレナリン (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)	アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β -受容体の刺激剤であり、本剤の α -受容体遮断作用により、 β -受容体の刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

(2)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 アルコール	中枢神経抑制作用が増強することがあるので、個々の患者の症状及び忍容性に注意し、慎重に投与すること。	薬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 ^① 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	本剤の作用が減弱することがある。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4の誘導により、本剤のクリアランスが増加することがある。外国人におけるフェニトイン併用投与例において、本剤の経口クリアランスが約5倍に増加し、C _{max} 及びAUCはそれぞれ66%及び80%低下した ¹⁾ 。
* 強いCYP3A4阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール 等	本剤の作用を増強するおそれがあるので、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。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C _{max} 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 ¹⁾ 。
* 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。

注)これらの薬剤を投与中止する場合には、本剤の減量を要することがある。

4. 副作用

承認時までの臨床試験では、錠剤投与症例584例中365例(62.5%)に副作用が認められ、主な副作用は不眠

(19.3%)、神経過敏 (17.8%)、傾眠 (14.2%)、倦怠感 (10.8%)、不安 (10.6%) であった。また、臨床検査値の異常変動は、ALT (GPT) 上昇 (8.3%)、CK (CPK) 上昇 (7.4%)、T₄減少 (7.1%)、AST (GOT) 上昇 (6.6%)、プロラクチン上昇 (6.3%)、LDH上昇 (5.5%) 等であった。

市販後の調査では、1,158例中309例 (26.7%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。主な副作用は傾眠 (4.3%)、高血糖 (3.3%)、便秘 (1.9%)、肝機能障害 (1.6%)、倦怠感 (1.3%) であった。また、臨床検査値異常は、ALT (GPT) 上昇 (2.0%)、CK (CPK) 上昇 (1.9%)、体重増加 (1.3%)、コレステロール増加 (1.1%)、 γ -GTP上昇 (1.0%) 等であった。

(再審査結果通知：2010年3月)

以下の副作用は、上記の試験・調査あるいは自発報告等で認められたものである。

(1) 重大な副作用

- 1) **高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡**：高血糖 (1～5%未満) があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡 (いずれも頻度不明^{注)}) から死亡に至るなどの致命的な経過をたどることがあるので、血糖値の測定や、口渴、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。
- 2) **低血糖**：低血糖 (頻度不明^{注)}) があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 3) **悪性症候群 (Syndrome malin)**：悪性症候群 (1%未満) があらわれることがあるので、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 (CPK) の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能低下がみられることがある。
なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡した例が報告されている。
- 4) **横紋筋融解症**：横紋筋融解症 (頻度不明^{注)}) があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。
- 5) **痙攣**：痙攣 (1%未満) があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) **無顆粒球症、白血球減少**：無顆粒球症 (頻度不明^{注)})、白血球減少 (1～5%未満) があらわれることがあるので、血液検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7) **肝機能障害、黄疸**：AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害 (1～5%未満)、黄疸 (頻度不明^{注)}) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 8) **麻痺性イレウス**：腸管麻痺 (食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物

のうっ滞等の症状) を来し、麻痺性イレウス (1%未満) に移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

9) **遅発性ジスキネジア**：口周部等の不随意運動 (1%未満) があらわれ、投与中止後も持続することがある。

10) **肺塞栓症、深部静脈血栓症**：抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症 (いずれも頻度不明^{注)}) 等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、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。

注) 国内自発報告の副作用のため頻度不明。

(2) その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}
* 精神神経系	不眠、易刺激性、傾眠	不安、頭痛、めまい	焦躁感、鎮静、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、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、せん妄、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、軽躁、注意力障害、過眠症、自殺念慮、自傷行動
* 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、パーキンソン症候群	構語障害、錐体外路障害
* 血液			顆粒球減少、好酸球増加症、貧血、血小板減少	白血球数増加
* 循環器系		頻脈、起立性低血圧、心悸亢進、心電図異常	低血圧、高血圧、徐脈、不整脈、失神	血管拡張、動悸、心電図QT延長
* 肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH上昇、Al-P上昇、 γ -GTP上昇	ビリルビン血症	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、胃炎、胃不快感	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、肺炎
眼			瞳孔反射障害	弱視、結膜炎

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{*)}
* 代謝・内分泌		高プロラクチン血症、T ₃ 減少、高コレステロール血症	T ₃ 減少、月経異常、甲状腺疾患、高脂血症、高カリウム血症、肥満症	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 (CPK) 上昇、口内乾燥、体重増加	意欲低下、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、末梢性浮腫、ほてり、歯痛、関節痛	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)、口渴、回転性めまい、悪寒、朝帯捻挫	

*注)外国の副作用、国内自発報告及び同一有効成分含有のビプレッソの副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

高齢者では少量 (例えば 1 回 25mg 1 日 1 回) から投与を開始し、1 日増量幅を 25～50mg にするなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[高齢者では非高齢者に比べてクエチアピンの経口クリアランスが 30～50% 低く、AUC は約 1.5 倍であり、高い血漿中濃度が持続する傾向が認められている (「薬物動態」の項参照)。また、海外臨床試験において非高齢者と比較し、起立性低血圧の発現頻度が増加する傾向が認められている。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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。]

(2)授乳婦：授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

8. 過量投与

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

処置：本剤に特異的な解毒剤はないため維持療法を行うこと。早期の胃洗浄は有効である。呼吸抑制があらわれた場合には気道の確保、人工呼吸等の適切な処置を行うこと。低血圧があらわれた場合には輸液、交感神経作動薬の投与等の適切な処置を行うこと。ただし、アドレナリン、ドパミンは、本剤の α -受容体遮断作用により低血圧を悪化させる可能性があるため投与しないこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

- (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。
- (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。
- (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。
- (4)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。
- (5)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 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²⁾、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。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(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の濃度推移及び薬物動態パラメータは図 1 及び表 1 のとおりである³⁾。

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。また、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 μ g \cdot h/mL) は非高齢者 (平均 1.69 μ g \cdot h/mL) の約 1.5 倍であった。(錠剤投与時のデータ)

図1 統合失調症患者にクエチアピン100mgを1日2回反復投与時の血漿中クエチアピン濃度推移
(平均値±標準誤差、非高齢者：n=12、高齢者：n=11)

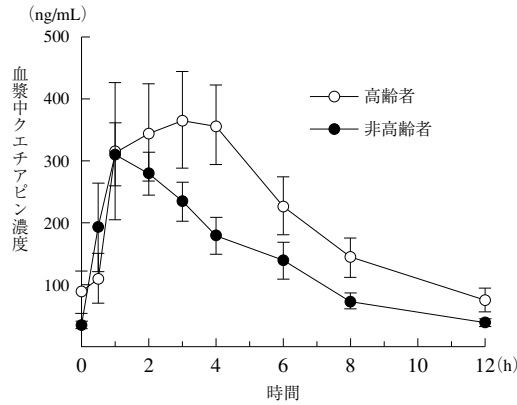


表1 統合失調症患者にクエチアピン100mgを1日2回反復投与時の薬物動態パラメータ

群	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-12h} (μg·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。(錠剤投与時のデータ)

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} (μg·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

- (3)健康成人男子にクエチアピン25mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは表3のとおりである⁴⁾。(錠剤投与時のデータ)

表3 健康成人にクエチアピン25mgを単回投与したときの薬物動態パラメータ

Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
65.29±31.43	0.72±0.19	172.0±77.1	2.88±0.59

(平均値±標準誤差、n=38)

2. 肝機能障害の影響 (外国人データ)

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)⁵⁾。(錠剤投与時のデータ)

表4 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)}	AUC _{inf} (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

a) 中央値 (範囲)

(平均値±標準誤差、n=8)

3. 吸収及び食事の影響

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。(錠剤投与時のデータ)

4. 蛋白結合率

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⁾。

5. 代謝⁷⁾

- 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。
- ヒト血漿中の主要代謝物は有意な薬理活性を示さなかった。
- 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。

6. 排泄

- 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⁸⁾。(錠剤投与時のデータ)
- 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⁹⁾。(錠剤投与時のデータ)

【臨床成績】

二重盲検比較試験 (2試験) を含む、国内で実施された総計553例における臨床試験において、最終全般改善度の改善率から、本剤は統合失調症の治療に有効であることが証明された。(錠剤投与時のデータ) 結果は以下のとおりである。

- 統合失調症553例に対する中等度以上の改善率は42% (232/553) であった。また、二重盲検比較試験の2試験において、統合失調症に対する本剤の有用性が認められた¹⁰⁾¹¹⁾。
- 治療抵抗性患者を対象としたオープン試験で、本剤は中等度以上の改善率40.9% (9/22) を示し、この群の患者に有効であることが示唆された¹²⁾。

また、海外における二重盲検比較試験により、本剤は1日2回投与でも有効であることが示された。これは、統合失調症患者を対象に、海外で実施されたポジトロン放出型断層撮影 (PET) 試験で、作用発現に重要な5HT₂受容体及びD₂受容体に対するクエチアピンの占有が、最大12時間持続したことから証明される¹³⁾。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

(1) 受容体親和性

ラット脳組織を用いた*in vitro*試験で、ドパミンD₁及びD₂受容体、セロトニン5HT₁及び5HT₂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5HT₂受容体に対する親和性は高かった¹⁰⁾。

(2) 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)¹⁴⁾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)¹⁵⁾を、用量依存的に抑制した。

(3) 錐体外路系に対する作用

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¹⁶⁾。また、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。

(4) 血漿中プロラクチンに対する作用

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¹⁰⁾。また、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。

*2. 作用機序¹⁰⁾

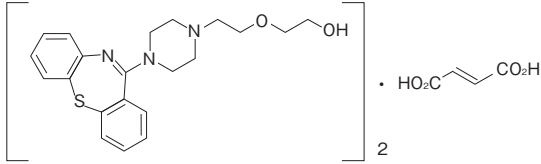
本薬の薬理学的特徴はドパミンD₂受容体に比してセロトニン5HT_{2A}受容体に対する親和性が高いこと、及び種々の受容体に対して親和性があることであり、これらが臨床における作用に寄与しているものと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：クエチアピソフマル酸塩 (Quetiapine Fumarate)

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

構造式：



分子式：(C₂₁H₂₅N₃O₂S)₂ · C₄H₄O₄

分子量：883.09

融点：約174℃ (分解)

分配係数：(1-オクタノール/水系)

pH3.0 0.35

pH5.0 30.85

pH7.0 389.70

性状：クエチアピソフマル酸塩は白色の粉末である。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。

*【包装】

25mg錠：100錠 (10錠×10)、500錠 (10錠×50)、
1,000錠 (バラ)

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

200mg錠：100錠 (10錠×10)、500錠 (バラ)

細粒50%：100g

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- * 1) アストラゼネカ(株)社内資料 (薬物相互作用) (DIR000055)
- 2) Vonderhaar, B.K. : Pharmacol. Ther. 79 (2) : 169, 1998 [R-03226]
- 3) アストラゼネカ(株)社内資料 (統合失調症患者・第Ⅲ相多施設共同オープン試験) (DIR000065)
- 4) 社内報告書 (健康成人・薬物動態) (DIR040001)
- 5) アストラゼネカ(株)社内資料 (海外肝障害患者・薬物動態) (DIR000049)
- 6) アストラゼネカ(株)社内資料 (ヒト血漿・蛋白結合) (DIR000050)
- 7) アストラゼネカ(株)社内資料 (ヒト肝ミクロソーム・代謝) (DIR000054)
- 8) 村崎光邦 他：臨床評価 27 (1) : 101, 1999 [SEQ-00080]
- 9) アストラゼネカ(株)社内資料 (海外統合失調症患者・排泄) (DIR000051)
- 10) 村崎光邦 他：臨床精神薬理 4 (1) : 127, 2001 [SEQ-00200]
- 11) 工藤義雄 他：臨床医薬 16 (12) : 1807, 2000 [SEQ-00210]
- 12) 前田久雄 他：臨床精神薬理 2 (6) : 653, 1999 [SEQ-00044]
- 13) Gefvert, O. et al. : Psychopharmacology 135 (2) : 119, 1998 [SEQ-00003]
- 14) Goldstein, J.M. : Schizophrenia, Breaking Down Barriers (Wiley) 177-208, 1996 [SEQ-00079]
- 15) アストラゼネカ(株)社内資料 (ラット・薬理作用) (DIR000047)

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

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

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。
アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
☎ 0120-189-371