

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2013に準拠して作成

抗精神病剤

日本薬局方 クエチアピソフマル酸塩錠

劇薬
処方箋医薬品

クエチアピソ錠 25mg「ヨシトミ」

クエチアピソ錠 100mg「ヨシトミ」

クエチアピソ錠 200mg「ヨシトミ」

QUETIAPINE Tablets 25mg・Tablets 100mg・Tablets 200mg

| | | | |
|---------------------------|---|----------------------------|-------------|
| 剤形 | 錠剤（フィルムコーティング錠） | | |
| 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 | 錠 25mg：1錠中に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）を含有 錠 100mg：1錠中に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）を含有 錠 200mg：1錠中に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）を含有 | | |
| 一般名 | 和名：クエチアピソフマル酸塩 洋名：Quetiapine Fumarate | | |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日 | 製造販売承認年月日 | 薬価基準収載年月日 | 発売年月日 |
| | 2012年8月15日 | 2014年6月20日 （変更銘柄名での収載日） | 2012年12月14日 |
| 開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 販売：ニプロ株式会社 製造販売元：ニプロESファーマ株式会社 | | |
| 医薬情報担当者の連絡先 | | | |
| 問い合わせ窓口 | ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL：0120-226-898 FAX：06-6375-0177 医療関係者向けホームページ http://www.nipro.co.jp/ | | |

本IFは2019年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式】

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【IF の作成】

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IF の発行】

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 2
2. 一般名 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名（命名法） 2
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 2
7. CAS 登録番号 2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 3
3. 有効成分の確認試験法 3
4. 有効成分の定量法 3

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 4
2. 製剤の組成 4
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 5
4. 製剤の各種条件下における安定性 5
5. 調製法及び溶解後の安定性 6
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 6
7. 溶出性 7
8. 生物学的試験法 14
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 14
10. 製剤中の有効成分の定量法 14
11. 力価 14
12. 混入する可能性のある夾雑物 14
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 14
14. その他 14

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 15
2. 用法及び用量 15
3. 臨床成績 15

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 16
2. 薬理作用 16

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 17
2. 薬物速度論的パラメータ 19
3. 吸収 20
4. 分布 20
5. 代謝 20
6. 排泄 21
7. トランスポーターに関する情報 21
8. 透析等による除去率 21

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 22
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 22
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 22
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 22
5. 慎重投与内容とその理由 22
6. 重要な基本的注意とその理由及び
処置方法 23
7. 相互作用 23
8. 副作用 24
9. 高齢者への投与 27
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 27
11. 小児等への投与 27
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 27
13. 過量投与 27
14. 適用上の注意 28
15. その他の注意 28
16. その他 28

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 29
2. 毒性試験 29

X. 管理的事項に関する項目

| | |
|---|----|
| 1. 規制区分 | 30 |
| 2. 有効期間又は使用期限 | 30 |
| 3. 貯法・保存条件 | 30 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 30 |
| 5. 承認条件等 | 30 |
| 6. 包装 | 31 |
| 7. 容器の材質 | 31 |
| 8. 同一成分・同効薬 | 31 |
| 9. 国際誕生年月日 | 31 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 31 |
| 11. 薬価基準収載年月日 | 31 |
| 12. 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 | 31 |
| 13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容 | 32 |
| 14. 再審査期間 | 32 |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 32 |
| 16. 各種コード | 32 |
| 17. 保険給付上の注意 | 32 |

XI. 文献

| | |
|-------------|----|
| 1. 引用文献 | 33 |
| 2. その他の参考文献 | 33 |

XII. 参考資料

| | |
|-----------------|----|
| 1. 主な外国での発売状況 | 34 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 36 |

XIII. 備考

| | |
|----------|----|
| その他の関連資料 | 41 |
|----------|----|

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

クエチアピン錠 25mg「ヨシトミ」、クエチアピン錠 100mg「ヨシトミ」、クエチアピン錠 200mg「ヨシトミ」は、クエチアピソフマル酸塩を有効成分とする抗精神病剤である。

錠剤は、後発医薬品として薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき、規格及び試験方法を設定して加速試験及び生物学的同等性試験を実施し、ニプロファーマ株式会社が 2012 年 8 月に承認を取得、2012 年 12 月に販売を開始した。2014 年 6 月には、製造販売承認を田辺三菱製薬株式会社が承継した。さらに、2017 年 10 月にニプロ E S ファーマ株式会社が田辺三菱製薬株式会社より製造販売承認を承継した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、「統合失調症」の効能・効果を有する（「V. 治療に関する項目-1」参照）。
- (2) 本剤は、定型抗精神病薬と同じく D₂受容体拮抗作用を現すと共に、陰性症状に関与すると考えられるセロトニン 5-HT_{2A}受容体拮抗作用が加わることで、陰性症状にも効果を示す（「VI. 薬効薬理に関する項目-2」参照）^{a)}。
- (3) 錠剤の含量規格が、錠剤の色・大きさと含量刻印で識別できる（「IV. 製剤に関する項目-1.(1)」参照）。
- (4) PTP シートの印刷にピッチ印刷を採用し、「一般名」、「含量」が 1 錠毎に判るようにした。
- (5) 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。
重大な副作用としては、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. 安全性（使用上の注意等）に関する項目-8」参照）。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

クエチアピン錠 25mg 「ヨシトミ」
クエチアピン錠 100mg 「ヨシトミ」
クエチアピン錠 200mg 「ヨシトミ」

(2) 洋名：

QUETIAPINE Tablets 25mg
QUETIAPINE Tablets 100mg
QUETIAPINE Tablets 200mg

(3) 名称の由来：

一般名+剤形+含量+「ヨシトミ」

2. 一般名

(1) 和名（命名法）：

クエチアピソフマル酸塩（JAN）

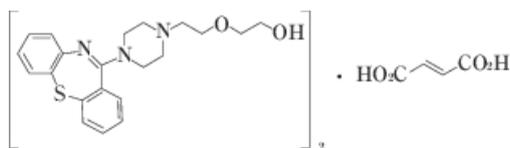
(2) 洋名（命名法）：

Quetiapine Fumarate（JAN）

(3) ステム：

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）

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

該当資料なし

7. CAS 登録番号

111974-72-2

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：

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。

(3) 吸湿性：

該当資料なし

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点：

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数：

該当資料なし

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「クエチアピソフマル酸塩」の確認試験による。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

(3) 薄層クロマトグラフィー

展開溶媒：イソプロピルエーテル／ギ酸／水混液（90：7：3）

4. 有効成分の定量法

日局「クエチアピソフマル酸塩」の定量法による。

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：230nm）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

| | | | | | | | |
|---------|-------|---|---|---|--------------------|-------------------|-------------------|
| 錠 25mg | 性状・剤形 | うすい黄みの赤色・フィルムコーティング錠 | | | | | |
| | 外形・規格 |  |  |  | 直径 (mm) 6.1 | 厚さ (mm) 2.9 | 重量 (mg) 93 |
| | 識別コード | Y-Q25 | | | | | |
| 錠 100mg | 性状・剤形 | うすい黄色・フィルムコーティング錠 | | | | | |
| | 外形・規格 |  |  |  | 直径 (mm) 8.6 | 厚さ (mm) 4.0 | 重量 (mg) 254 |
| | 識別コード | Y-Q100 | | | | | |
| 錠 200mg | 性状・剤形 | 白色・フィルムコーティング錠 | | | | | |
| | 外形・規格 |  |  |  | 直径 (mm) 11.1 | 厚さ (mm) 5.5 | 重量 (mg) 507 |
| | 識別コード | Y-Q200 | | | | | |

(2) 製剤の物性 :

該当資料なし

(3) 識別コード :

上記 (1) 項参照

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量 :

| | | |
|------------|---------------|---|
| 錠 25mg | 有効成分 (1錠中) | 日局 クエチアピソフマル酸塩 28.78mg (クエチアピンとして 25mg) |
| | 添加物 | 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, デンプン グリコール酸ナトリウム, ヒドロキシプロピルセルロース, デキス トリン, 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, 三二酸化鉄, 黄色三二酸化鉄, カルナウバロウ |
| 錠 100mg | 有効成分 (1錠中) | 日局 クエチアピソフマル酸塩 115.13mg (クエチアピンとして 100mg) |
| | 添加物 | 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, デンプン グリコール酸ナトリウム, ヒドロキシプロピルセルロース, デキス トリン, 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 |

| | | |
|------------|---------------|--|
| 錠 200mg | 有効成分 (1錠中) | 日局 クエチアピソフマル酸塩 230.26mg (クエチアピンとして 200mg) |
| | 添加物 | 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, デンプン グリコール酸ナトリウム, ヒドロキシプロピルセルロース, デキストリン, 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 |

(2) 添加物 :

上記 (1) 項参照

(3) その他 :

該当しない

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験¹⁾

クエチアピン錠 25mg 「ヨシトミ」

最終包装製品を用いた加速試験 (40°C, 相対湿度 75%, 6 ヶ月) の結果, クエチアピン錠 25mg 「ヨシトミ」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

| 試験の種類 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|-------|-------------|-------------|------|------|
| 加速試験 | 40°C, 75%RH | PTP+紙箱 | 6 ヶ月 | 変化なし |
| | | ポリエチレン容器+紙箱 | 6 ヶ月 | 変化なし |

試験項目 : 性状, 確認試験, 溶出試験, 含量

クエチアピン錠 100mg 「ヨシトミ」

最終包装製品を用いた加速試験 (40°C, 相対湿度 75%, 6 ヶ月) の結果, クエチアピン錠 100mg 「ヨシトミ」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

| 試験の種類 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|-------|-------------|-------------|------|------|
| 加速試験 | 40°C, 75%RH | PTP+紙箱 | 6 ヶ月 | 変化なし |
| | | ポリエチレン容器+紙箱 | 6 ヶ月 | 変化なし |

試験項目 : 性状, 確認試験, 溶出試験, 含量

クエチアピン錠 200mg 「ヨシトミ」

最終包装製品を用いた加速試験 (40°C, 相対湿度 75%, 6 ヶ月) の結果, クエチアピン錠 200mg 「ヨシトミ」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

| 試験の種類 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|-------|-------------|-------------|------|------|
| 加速試験 | 40°C, 75%RH | PTP+紙箱 | 6 ヶ月 | 変化なし |
| | | ポリエチレン容器+紙箱 | 6 ヶ月 | 変化なし |

試験項目 : 性状, 確認試験, 溶出試験, 含量

(2)無包装状態での安定性²⁾

クエチアピン錠 25mg「ヨシトミ」、クエチアピン錠 100mg「ヨシトミ」及びクエチアピン錠 200mg「ヨシトミ」の無包装状態について温度、湿度及び光に対する安定性試験を実施した結果は、以下の通りであった。

<錠 25mg>

| 保存条件 | | 保存形態 | 保存期間 | 結果 ^{*2} |
|------------------|-----------|---------|------------|-----------------------|
| 温度 ^{*1} | 40℃ | 遮光・気密容器 | 3 ヶ月 | 変化なし(◎) |
| 湿度 ^{*1} | 75%RH/25℃ | 遮光・開放 | 3 ヶ月 | 変化あり ^注 (○) |
| 光 ^{*1} | — | 透明・気密容器 | 120 万 lx・h | 変化なし(◎) |

注：硬度

<錠 100mg>

| 保存条件 | | 保存形態 | 保存期間 | 結果 ^{*2} |
|------------------|-----------|---------|------------|------------------|
| 温度 ^{*1} | 40℃ | 遮光・気密容器 | 3 ヶ月 | 変化なし(◎) |
| 湿度 ^{*1} | 75%RH/25℃ | 遮光・開放 | 3 ヶ月 | 変化なし(◎) |
| 光 ^{*1} | — | 透明・気密容器 | 120 万 lx・h | 変化なし(◎) |

<錠 200mg>

| 保存条件 | | 保存形態 | 保存期間 | 結果 ^{*2} |
|------------------|-----------|---------|------------|-----------------------|
| 温度 ^{*1} | 40℃ | 遮光・気密容器 | 3 ヶ月 | 変化なし(◎) |
| 湿度 ^{*1} | 75%RH/25℃ | 遮光・開放 | 3 ヶ月 | 変化あり ^注 (○) |
| 光 ^{*1} | — | 透明・気密容器 | 120 万 lx・h | 変化なし(◎) |

注：硬度

*1. 試験項目：外観，含量，硬度，溶出性

*2. 「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験方法について(答申)」(平成 11 年 8 月 20 日(社)日本病院薬剤師会)の評価分類(下記)に準じる。

◎：すべての試験項目において変化を認めなかった。

(外観：変化をほとんど認めない。含量：3%未満の低下。硬度：30%未満の変化。溶出性：規格値内)

○：いずれかの試験項目で「規格内」の変化を認めた。

(外観：わずかな色調変化(退色等)を認めるが、品質上、問題とにならない程度の変化であり、規格を満たしている。含量：3%以上の低下で、規格値内。硬度：30%以上の変化で、硬度が 2.0kgf(19.6N)以上)

△：いずれかの試験項目で「規格外」の変化を認めた。

(外観：形状変化や著しい色調変化を認め、規格を逸脱している。含量：規格値外。硬度：30%以上の変化で、硬度が 2.0kgf(19.6N)未満。溶出性：規格値外)

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

7. 溶出性³⁾

日局「クエチアピンフマル酸塩錠」の溶出規格に適合していることが確認されている。
すなわち、試験液に水 900mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、30 分間の溶出率は 75% 以上である。

<参考>

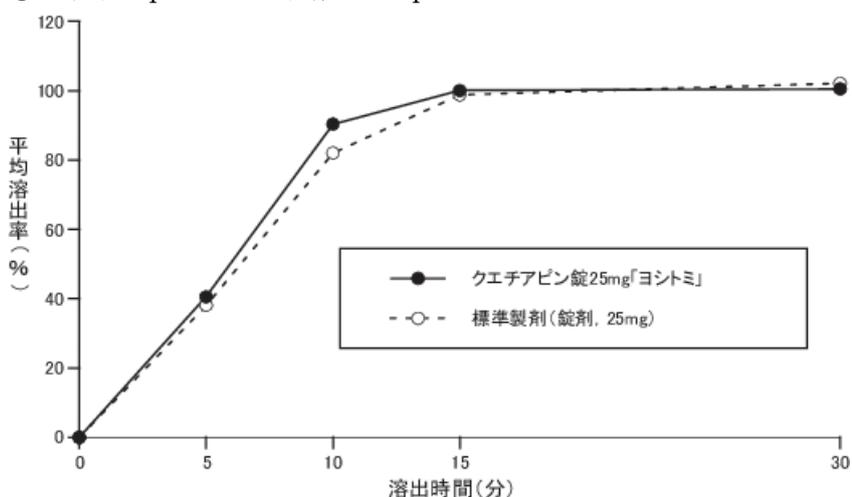
溶出挙動の類似性⁴⁾

クエチアピン錠 25mg 「ヨシトミ」

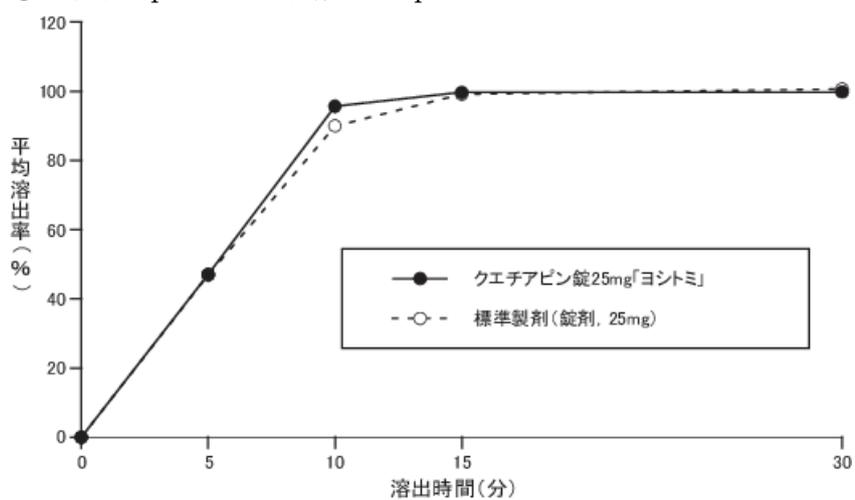
下記の 5 条件について溶出試験を実施した結果、それぞれが判定基準に適合し、クエチアピン錠 25mg 「ヨシトミ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判定された。（後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインによる）

| | |
|--------------------|--|
| 検体 | クエチアピン錠 25mg 「ヨシトミ」 (Lot No.QU25-I1) 標準製剤 (錠剤, 25mg) |
| 試験法 | パドル法 |
| 試験液 (試験液量) ／回転数 | ①pH1.2 (900mL) / 50rpm ②pH3.0 (900mL) / 50rpm ③pH6.8 (900mL) / 50rpm ④ 水 (900mL) / 50rpm ⑤pH6.8 (900mL) / 100rpm |
| 判定結果 | ①試験製剤は 15 分以内に平均 85% 以上溶出した。 ②試験製剤は 15 分以内に平均 85% 以上溶出した。 ③試験製剤は 15 分以内に平均 85% 以上溶出した。 ④試験製剤は 15 分以内に平均 85% 以上溶出した。 ⑤試験製剤は 15 分以内に平均 85% 以上溶出した。 |

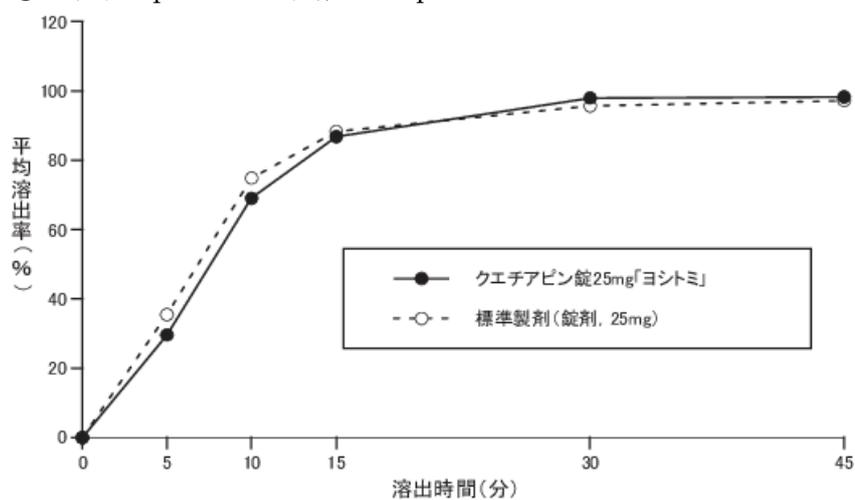
①試験液：pH1.2 回転数：50rpm



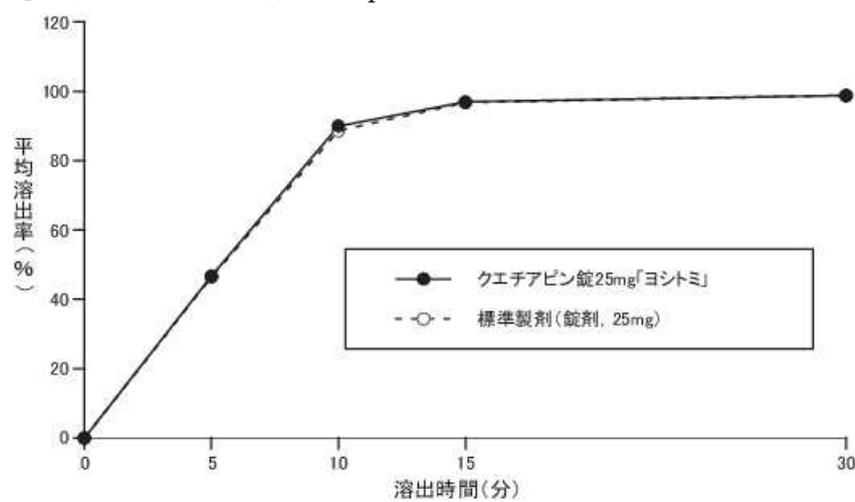
②試験液：pH3.0 回転数：50rpm



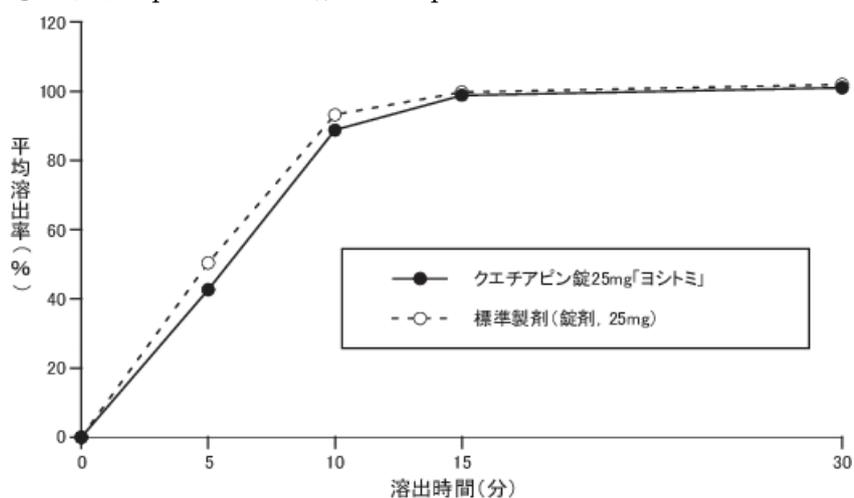
③試験液：pH6.8 回転数：50rpm



④試験液：水 回転数：50rpm



⑤試験液：pH6.8 回転数：100rpm

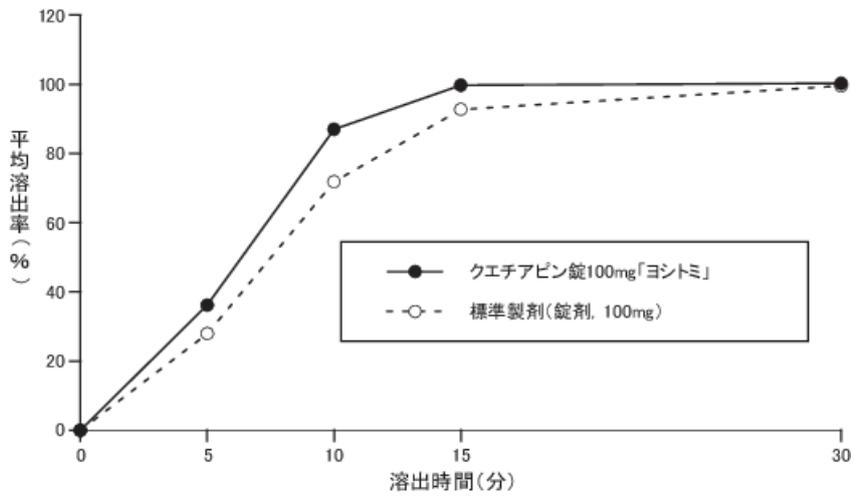


ケチアピン錠 100mg 「ヨシトミ」

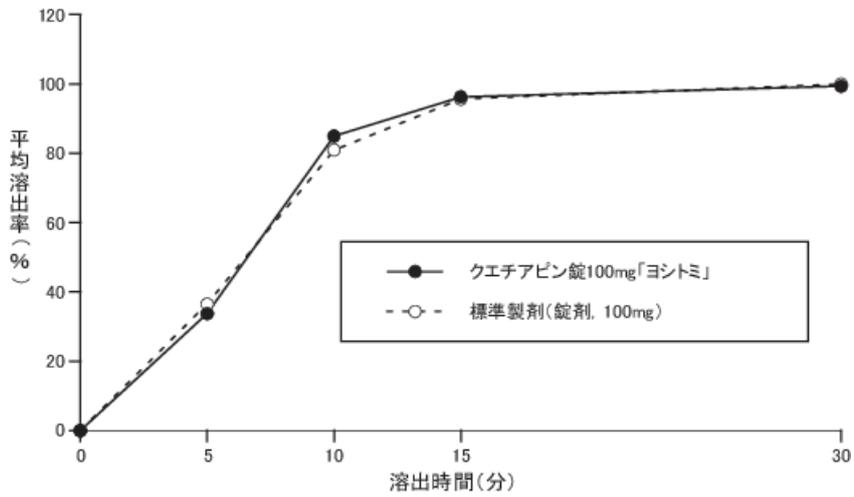
下記の5条件について溶出試験を実施した結果、それぞれが判定基準に適合し、ケチアピン錠 100mg 「ヨシトミ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判定された。（後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインによる）

| | |
|------------------|---|
| 検体 | ケチアピン錠 100mg 「ヨシトミ」 (Lot No.QU100-I1) 標準製剤 (錠剤, 100mg) |
| 試験法 | パドル法 |
| 試験液 (試験液量) / 回転数 | ①pH1.2 (900mL) / 50rpm ②pH3.0 (900mL) / 50rpm ③pH6.8 (900mL) / 50rpm ④ 水 (900mL) / 50rpm ⑤pH6.8 (900mL) / 100rpm |
| 判定結果 | ①試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出した。 ②試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出した。 ③標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点 (10 及び 15 分) において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。 ④試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出した。 ⑤試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出した。 |

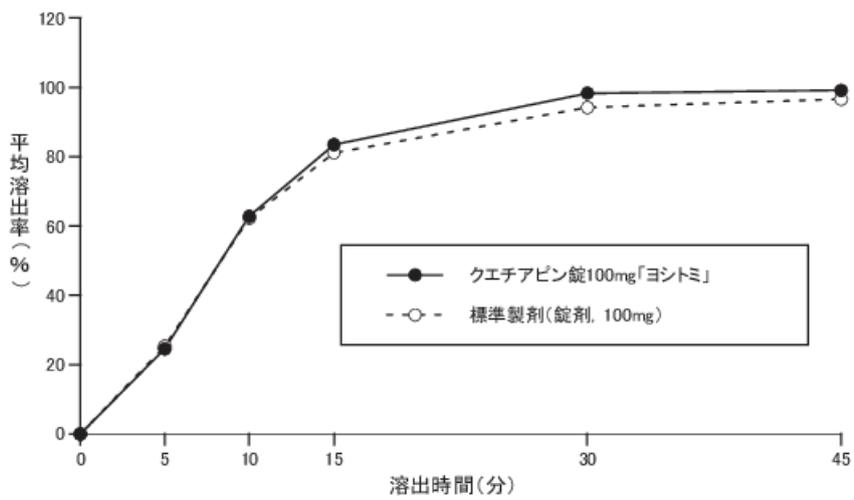
① 試験液：pH1.2 回転数：50rpm



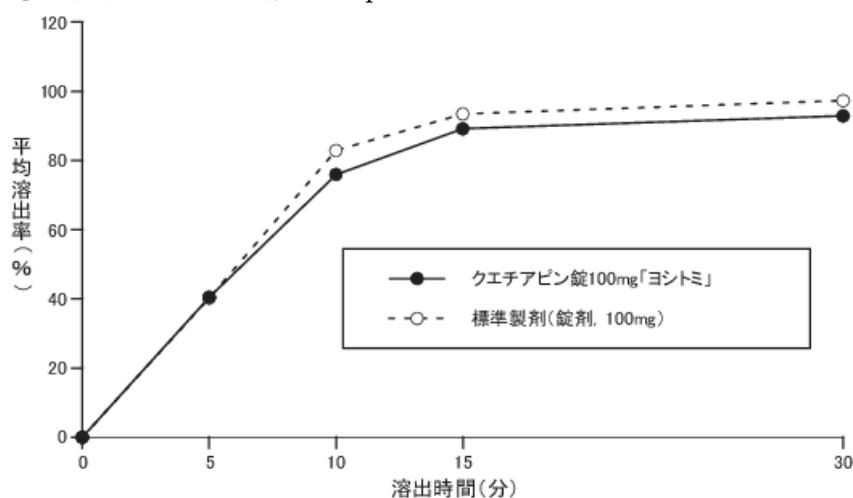
② 試験液：pH3.0 回転数：50rpm



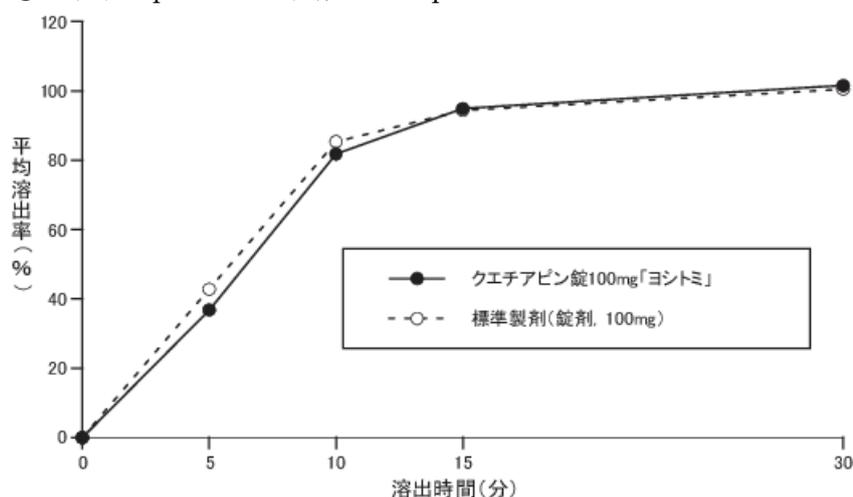
③ 試験液：pH6.8 回転数：50rpm



④試験液：水 回転数：50rpm



⑤試験液：pH6.8 回転数：100rpm



クエチアピン錠 200mg 「ヨシトミ」

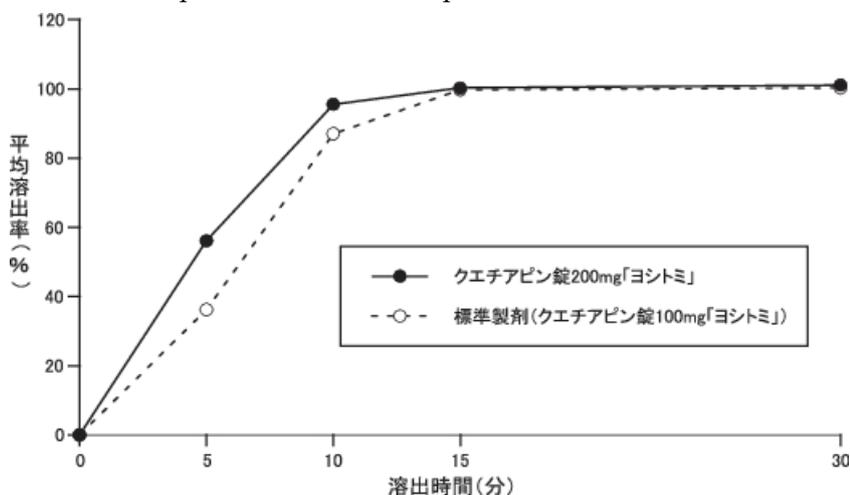
クエチアピン錠 200mg 「ヨシトミ」は、ヒトを対象とした生物学的同等性試験により先発医薬品との同等性が確認されているクエチアピン錠 100mg 「ヨシトミ」を標準製剤として「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（薬食審査発第 1124004 号：平成 18 年 11 月 24 日）」に基づき溶出試験を行い、比較検討を行った。

下記 5 条件について溶出試験を実施した結果、それぞれが判定基準に適合し、クエチアピン錠 200mg 「ヨシトミ」と標準製剤の溶出挙動は同等であると判定された。

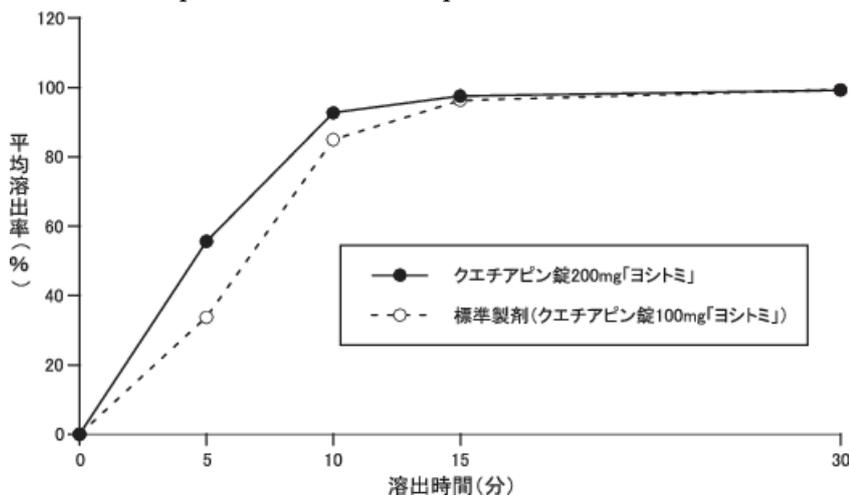
| | |
|---------------|--|
| 検体 | クエチアピン錠 200mg 「ヨシトミ」 (Lot No.QU200-S1) 標準製剤：クエチアピン錠 100mg 「ヨシトミ」 (Lot No.QU100-I1) |
| 試験法 | パドル法 |
| 試験液（試験液量）／回転数 | ①pH1.2 (900mL) ／50rpm ②pH3.0 (900mL) ／50rpm ③pH6.8 (900mL) ／50rpm ④水 (900mL) ／50rpm ⑤pH6.8 (900mL) ／100rpm |

| | |
|------|---|
| 判定結果 | <p>平均溶出率</p> <p>①試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出した。</p> <p>②試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出した。</p> <p>③標準製剤の平均溶出率が約60%及び85%付近となる適当な2時点（10及び15分）において、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。</p> <p>④試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出した。</p> <p>⑤試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出した。</p> <p>個々の溶出率</p> <p>①②③④⑤15分における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるのが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p> |
|------|---|

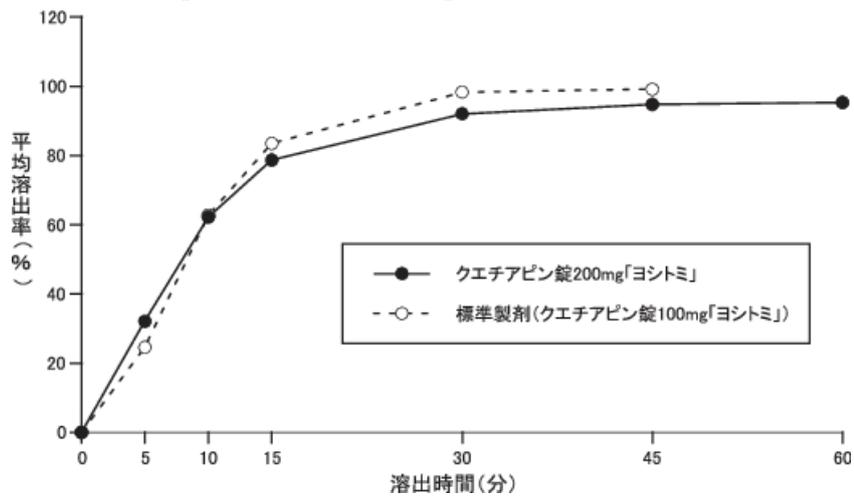
① 試験液：pH1.2 回転数：50rpm



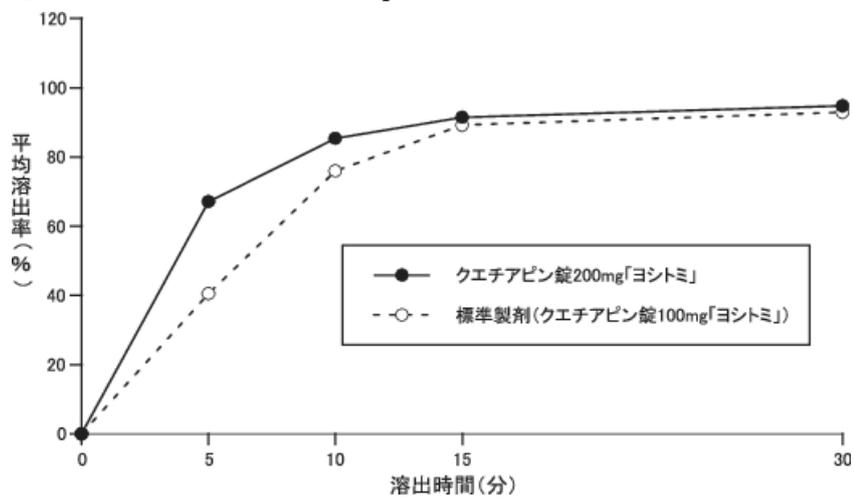
② 試験液：pH3.0 回転数：50rpm



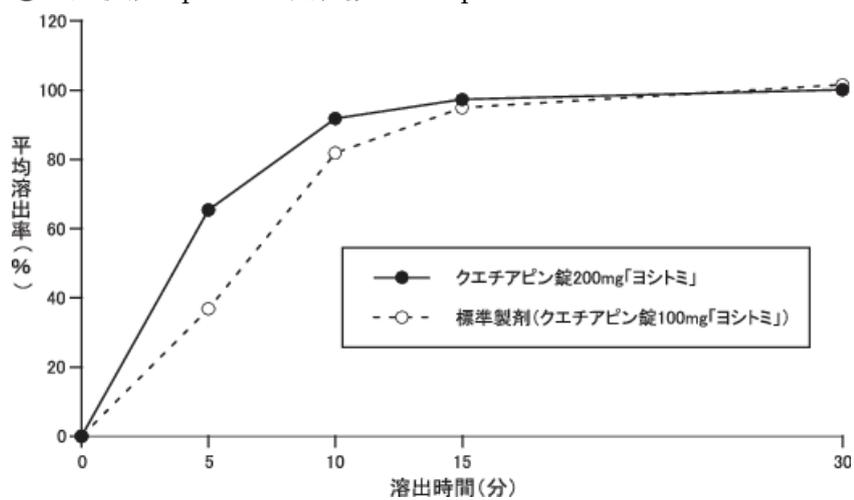
③ 試験液：pH6.8 回転数：50rpm



④ 試験液：水 回転数：50rpm



⑤ 試験液：pH6.8 回転数：100rpm



8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「クエチアピソフマル酸塩錠」の確認試験による。
紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「クエチアピソフマル酸塩錠」定量法による。
液体クロマトグラフィー
検出器：紫外吸光光度計（測定波長：230nm）

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

統合失調症

2. 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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

該当資料なし

(2) 臨床効果：

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験：

該当資料なし

(4) 探索的試験：

該当資料なし

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

2) 比較試験：

該当資料なし

3) 安全性試験：

該当資料なし

4) 患者・病態別試験：

該当資料なし

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）：

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

該当しない

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, クロザピン, リスペリドン, ペロスピロン塩酸塩水和物, パリペリドン, ブロナンセリン, アリピプラゾール 他

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

セロトニン・ドパミン受容体遮断薬。定型抗精神病薬と同じく D_2 受容体拮抗作用をあらわすとともに、陰性症状に関与すると考えられるセロトニン $5-HT_{2A}$ 受容体拮抗作用が加わることで、陰性症状にも効果を示す^{a)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間：

健康成人男子に、クエチアピン錠 25mg「ヨシトミ」1錠又はクエチアピン錠 100mg「ヨシトミ」1錠（クエチアピンとして 25mg, 100mg）を絶食単回投与した場合の T_{max} は、クエチアピン錠 25mg「ヨシトミ」では 1.46±0.83 時間（Mean±S.D.,n=20）⁵⁾、クエチアピン錠 100mg「ヨシトミ」では 1.33±0.71 時間（Mean±S.D.,n=20）⁵⁾であった。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

生物学的同等性試験⁵⁾

クエチアピン錠 25mg「ヨシトミ」

クエチアピン錠 25mg「ヨシトミ」（試験製剤）について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（医薬審第 487 号：平成 9 年 12 月 22 日，医薬審発第 786 号：平成 13 年 5 月 31 日一部改正，薬食審査発第 1124004 号：平成 18 年 11 月 24 日一部改正）に準拠して、生物学的同等性試験を実施した。

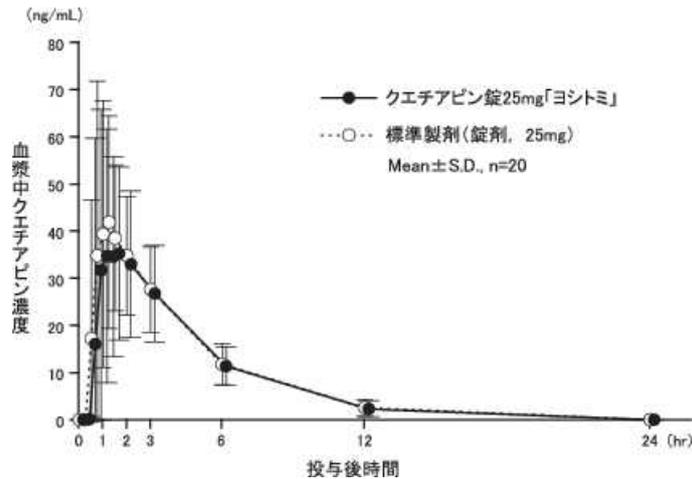
試験製剤（Lot No.QU25-I1）と標準製剤をそれぞれ 1 錠（クエチアピンとして 25mg 含有），2 剤 2 期クロスオーバー法（休薬期間：7 日間以上）により健康成人男子（10 名/群，計 20 名）に 10 時間以上の絶食後，水 150mL とともに単回経口投与して，血漿中クエチアピン（未変化体）濃度を測定した。なお，投与後 4 時間までは絶食とした。

得られた薬物動態パラメータを評価した結果，両剤の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は，それぞれ log (0.774) ~log (1.103) 及び log (0.853) ~log (1.012) であり，C_{max} が log (0.80) ~log (1.25) の範囲内ではなかった。しかし，被験者数が 20 名（1 群 10 名）であり，薬剤間差（対数値の平均値の差）は C_{max} で log (0.924)，AUC₀₋₂₄ で log (0.929) と log (0.90) ~log (1.11) の範囲内にあった。また溶出挙動は類似していると判定されていることから⁴⁾，試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判断した。

<クエチアピン錠 25mg「ヨシトミ」の薬物動態学的パラメータ>

| | クエチアピン錠 25mg「ヨシトミ」 | 標準製剤（錠剤，25mg） |
|--------------------------------|--------------------|-------------------|
| C _{max} (ng/mL) | 54.120±35.575 | 54.050±24.839 |
| AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL) | 192.6±78.6 | 204.9±78.1 |
| AUC _{0-∞} (ng・hr/mL) | 194.0±73.2* | 200.5±75.5 |
| T _{max} (hr) | 1.46±0.83 | 1.18±0.61 |
| MRT (hr) | 4.16±0.87 | 4.16±0.91 |
| kel (hr ⁻¹) | 0.264964±0.045473* | 0.264386±0.041396 |
| t _{1/2} (hr) | 2.68±0.42* | 2.69±0.45 |

(Mean±S.D., n=20, * : n=19)



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。

クエチアピン錠 100mg 「ヨシトミ」

クエチアピン錠 100mg 「ヨシトミ」 (試験製剤) について, 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」 (医薬審第 487 号:平成 9 年 12 月 22 日, 医薬審発第 786 号:平成 13 年 5 月 31 日一部改正, 薬食審査発第 1124004 号:平成 18 年 11 月 24 日一部改正) に準拠して, 生物学的同等性試験を実施した。

試験製剤 (Lot No.QU100-I1) と標準製剤をそれぞれ 1 錠 (クエチアピンとして 100mg 含有), 2 剤 2 期クロスオーバー法 (休薬期間:7 日間以上) により健康成人男子 (10 名/群, 計 20 名) に投与前 10 時間以上の絶食後, 水 150mL とともに単回経口投与して, 血漿中クエチアピン (未変化体) 濃度を測定した。なお, 投与後 4 時間までは絶食とした。

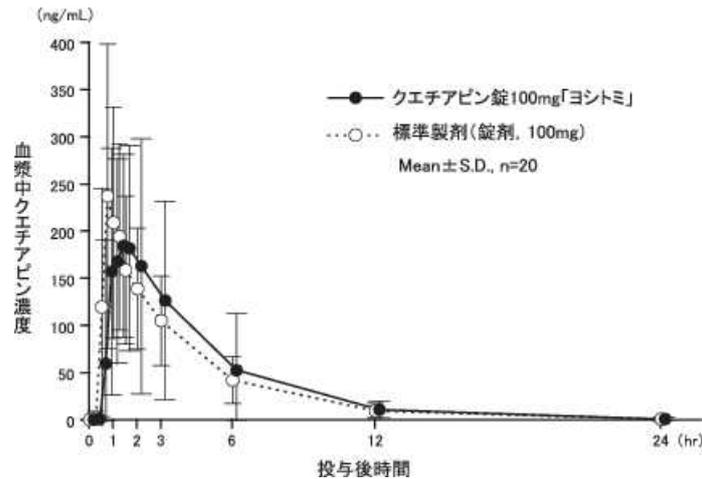
得られた薬物動態パラメータを評価した結果, 両剤の Cmax 及び AUC₀₋₂₄ の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は, それぞれ log (0.898) ~log (1.128) 及び log (0.916) ~log (1.150) であり, いずれもガイドラインの基準である log (0.80) ~log (1.25) の範囲内であった。

以上の結果により, 試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判断した。

<クエチアピン錠 100mg 「ヨシトミ」 の薬物動態学的パラメータ>

| | クエチアピン錠 100mg 「ヨシトミ」 | 標準製剤 (錠剤, 100mg) |
|--------------------------------|----------------------|-------------------|
| Cmax (ng/mL) | 272.759±137.729 | 266.579±133.057 |
| AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL) | 920.8±713.5 | 842.9±427.7 |
| AUC _{0-∞} (ng・hr/mL) | 909.7±726.0 | 832.9±440.1 |
| Tmax (hr) | 1.33±0.71 | 0.89±0.35 |
| MRT (hr) | 4.07±0.67 | 3.91±0.55 |
| kel (hr ⁻¹) | 0.265941±0.048132 | 0.264900±0.052320 |
| t _{1/2} (hr) | 2.72±0.66 | 2.74±0.65 |

(Mean±S.D., n=20)



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。

ケチアピン錠 200mg 「ヨシトミ」

ケチアピン錠 200mg 「ヨシトミ」は, ヒトを対象とした生物学的同等性試験により先発医薬品との同等性が確認されているケチアピン錠 100mg 「ヨシトミ」を標準製剤として「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 (薬食審査発第 1124004 号:平成 18 年 11 月 24 日)」に基づき溶出試験を行い, 比較検討を行った。その結果, ケチアピン錠 200mg 「ヨシトミ」は標準製剤との間で溶出挙動が同等と判定されたため, 両製剤は生物学的に同等であると判断した。(「IV. 製剤に関する項目-7. 溶出性」の項参照)

(4) 中毒域:

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響:

「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目-7. 相互作用」の項を参照のこと。

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因:

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法:

該当資料なし

(2) 吸収速度定数:

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ:

該当資料なし

(4) 消失速度定数 :

健康成人単回経口投与

| 剤形 | 錠 25mg | 錠 100mg |
|-------------------------|-------------|--------------|
| 投与量 | 25mg (n=19) | 100mg (n=20) |
| kel (hr ⁻¹) | 0.265±0.045 | 0.266±0.048 |

(Mean±S.D.)

(5) クリアランス :

該当資料なし

(6) 分布容積 :

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率 :

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性 :

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性 :

該当資料なし

<参考>

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。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-10」より）

(3) 乳汁への移行性 :

該当資料なし

<参考>

母乳中へ移行することが報告されている。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-10」より）

(4) 髄液への移行性 :

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性 :

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 :

該当資料なし

<参考>

主に肝臓（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-5」より）

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種：

該当資料なし

<参考>

主要代謝酵素は CYP3A4 である。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目-7」より）

(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比率：

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路：

該当資料なし

(2) 排泄率：

該当資料なし

(3) 排泄速度：

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

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

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1) 昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕
- (2) バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制作用が増強される。〕
- (3) アドレナリンを投与中の患者（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）
- (4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (5) 糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

- (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。〕
- (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）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤の投与により、著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の致命的な経過をたどることがあるので、本剤投与中は、血糖値の測定や口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行うこと。特に、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者では、血糖値が上昇し、代謝状態を急激に悪化させるおそれがある。
- (2) 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(口渇、多飲、多尿、頻尿等)、低血糖症状(脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等)に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。
- (4) 本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。
- (5) 本剤は、特に**治療開始初期に起立性低血圧**を起こすことがあるので、**立ちくらみ、めまい**等の低血圧症状があらわれた場合には減量等、適切な処置を行うこと。
- (6) 本剤は主として中枢神経系に作用するため、**眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下**が起こることがあるので、本剤投与中の患者には**自動車の運転等危険を伴う機械の操作**に従事させないように注意すること。
- (7) 前治療薬からの切り替えの際、**精神症状が悪化**する可能性があるので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。

7. 相互作用

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

(1) 併用禁忌とその理由：

| 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) 併用注意とその理由：

| 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體 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。 |
| 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。 |
| 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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状：

重大な副作用（頻度不明）

- 1) **高血糖，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡**：高血糖があらわれ，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡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。
- 2) **低血糖**：低血糖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，それにひき続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**：痙攣があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) **無顆粒球症，白血球減少**：無顆粒球症，白血球減少があらわれることがあるので，血液検査を行うなど，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7) **肝機能障害，黄疸**：AST（GOT），ALT（GPT）， γ -GTP，Al-P の上昇等を伴う肝機能障害，黄疸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。
- 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**：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑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し，適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用：

| 種類 | 頻度 | 頻度不明 |
|--------|----|---|
| 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，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， T_4 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，痒痒，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，痙縮，悪化反応，偶発外傷，耳の障害，味覚倒錯，ざ瘡，脱毛症，薬剤離脱症候群（不眠，悪心，頭痛，下痢，嘔吐），口渇，回転性めまい，悪寒，靱帯捻挫 |

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

該当資料なし

(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度：

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

禁忌（次の患者には投与しないこと） <抜粋>
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

その他の副作用 <抜粋>

| 種類 | 頻度 | 頻度不明 |
|----|-----|------------|
| | 過敏症 | 発疹，血管浮腫，瘙癢 |

9. 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。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。〕

10. 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。〕

11. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 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ので投与しないこと。

14. 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。〕

15. 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 ヶ月間）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 ヶ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、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. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）：

(2) 副次的薬理試験：
該当資料なし

(3) 安全性薬理試験：
該当資料なし

(4) その他の薬理試験：
該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験：
該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験：
該当資料なし
<参考>

イヌで長期大量（100mg/kg/日を6及び12ヵ月間）経口投与により、コレステロール合成阻害によると考えられる三角状後白内障が認められた。しかし、カニクイザル（最大225mg/kg/日を56週間）及びげっ歯類に投与しても白内障は認められなかった。また、臨床試験においても、本剤に関連した角膜混濁は認められなかった。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-15」より）

(3) 生殖発生毒性試験：
該当資料なし
<参考>

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。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-10」より）

(4) その他の特殊毒性：
該当資料なし
<参考>

ラットに24ヵ月間経口投与したがん原性試験において、20mg/kg/日以上 of 雌の投与群で乳腺腫瘍の発現頻度の上昇が報告されている。これらの腫瘍の所見は、げっ歯類においてプロラクチンと関連した所見として報告されているが、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。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-15」より）

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

(1) 製剤：

クエチアピン錠 25mg「ヨシトミ」 劇薬，処方箋医薬品^{注)}

クエチアピン錠 100mg「ヨシトミ」 劇薬，処方箋医薬品^{注)}

クエチアピン錠 200mg「ヨシトミ」 劇薬，処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：

劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

1) 留意事項

「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，6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法，10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与及び14. 適用上の注意」の項を参照のこと。

2) 患者使用説明書

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

(3) 調剤時の留意点について：

複数の含量規格があるため，製品の表示，色調等に注意すること。

| 販売名 | 錠剤の色調 | PTP シートの印字の色調 |
|---------------------|----------|---------------|
| クエチアピン錠 25mg「ヨシトミ」 | うすい黄みの赤色 | 緑色 |
| クエチアピン錠 100mg「ヨシトミ」 | うすい黄色 | 青色 |
| クエチアピン錠 200mg「ヨシトミ」 | 白色 | 赤色 |

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

クエチアピン錠 25mg 「ヨシトミ」 : 100錠 (10錠×10)
500錠 (10錠×50)
500錠 (バラ)
クエチアピン錠 100mg 「ヨシトミ」 : 100錠 (10錠×10)
500錠 (10錠×50)
500錠 (バラ)
クエチアピン錠 200mg 「ヨシトミ」 : 100錠 (10錠×10)
500錠 (バラ)

7. 容器の材質

PTP包装 : PTP (ポリプロピレンフィルム, アルミニウム箔) + ポリプロピレンピロー + 紙箱
バラ包装 : ポリエチレン容器, ポリプロピレンキャップ + 紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : セロクエル錠 25mg・100mg・200mg (アステラス)
同効薬 : オランザピン, クロザピン, リスペリドン, ペロスピロン塩酸塩水和物, パリペリドン, ブロナンセリン, アリピプラゾール 等

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 |
|---------------------------|--|------------------|
| クエチアピン錠 25mg 「ヨシトミ」 | 2012年8月15日 (2014年6月20日に 製造販売承認の承継) | 22400AMX01210000 |
| クエチアピン錠 100mg 「ヨシトミ」 | | 22400AMX01211000 |
| クエチアピン錠 200mg 「ヨシトミ」 | | 22400AMX01212000 |
| クエチアピン錠 25mg 「NP」 (旧販売名) | 2012年8月15日 | 22400AMX01210000 |
| クエチアピン錠 100mg 「NP」 (旧販売名) | | 22400AMX01211000 |
| クエチアピン錠 200mg 「NP」 (旧販売名) | | 22400AMX01212000 |

11. 薬価基準収載年月日

クエチアピン錠 25mg・100mg・200mg 「ヨシトミ」 : 2014年6月20日
(変更銘柄名での収載日)
クエチアピン錠 25mg・100mg・200mg 「NP」 (旧販売名) : 2012年12月14日
(2015年3月31日経過措置期間
終了)

12. 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

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は, 投薬 (あるいは投与) 期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

| 販売名 | HOT (9桁) 番号 | 厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード | レセプト 電算コード |
|-----------------------------|----------------|---------------------------|---------------|
| クエチアピン錠 25mg 「ヨシトミ」 | 122108404 | 1179042F1208 | 622210803 |
| クエチアピン錠 100mg 「ヨシトミ」 | 122109104 | 1179042F2204 | 622210903 |
| クエチアピン錠 200mg 「ヨシトミ」 | 122110704 | 1179042F3200 | 622211003 |
| クエチアピン錠 25mg 「NP」 (旧販売名) * | 122108401 | 1179042F1097 | 622210801 |
| クエチアピン錠 100mg 「NP」 (旧販売名) * | 122109101 | 1179042F2093 | 622210901 |
| クエチアピン錠 200mg 「NP」 (旧販売名) * | 122110701 | 1179042F3090 | 622211001 |

*2015年3月31日経過措置期間終了

17. 保険給付上の注意

本剤は, 診療報酬上の後発医薬品に該当する。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1)ニプロESファーマ（株）：クエチアピン錠の安定性に関する資料（社内資料）
- 2)ニプロESファーマ（株）：クエチアピン錠の無包装状態での安定性に関する資料（社内資料）
- 3)ニプロESファーマ（株）：クエチアピン錠の溶出性に関する資料（社内資料）
- 4)ニプロESファーマ（株）：クエチアピン錠の溶出挙動に関する資料（社内資料）
- 5)ニプロESファーマ（株）：クエチアピン錠の生物学的同等性に関する資料（社内資料）

2. その他の参考文献

- a)第十七改正日本薬局方解説書，廣川書店 2016；C1480-C1485

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない（本剤は外国では発売していない）

<参考>

クエチアピンフマル酸塩として

SEROQUEL (AstraZeneca Pharmaceuticals LP, アメリカ)

SEROQUEL (AstraZeneca UK Limited, イギリス)

などが発売されている（2014年4月現在）。

本邦における効能・効果，用法・用量は以下のとおりであり，外国の承認状況とは異なる。

| |
|--|
| 【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。 |

米国における発売状況

| | | | | |
|---------------|--|---|-----------------|---------|
| 販売名 | SEROQUEL | | | |
| 会社名 | AstraZeneca Pharmaceuticals LP | | | |
| 発売年 | 1997 | | | |
| 剤形・規格 | 錠剤 25mg, 50mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg | | | |
| 効能・効果 | 1.統合失調症 2.双極性障害 3.小児の統合失調症と双極性I型障害に対する特別な考慮 | | | |
| 用法・用量 (抜粋) | 通常の投与量 | | | |
| | 承認された適応症に対する推奨される初回量と漸増，用量範囲と最大量を表1に示す。初回投与の後，必要なら患者の症状及び忍容性に応じて増減量することができる。 | | | |
| | 表1：通常の投与量 | | | |
| | 適応症 | 初回量と漸増 | 推奨用量 | 最大量 |
| | 統合失調症・成人 | 第1日目：25mg1日2回投与とし，第2日目および第3日目に25～50mg ずつの増量を1日2回または3回行い，第4日目までに1日300～400mg とする。さらに用量調整が必要な場合は，通常2日以上の間隔で1日2回25～50mg ずつ増減するのが望ましい。 | 150- 750mg/日 | 750mg/日 |

| | 適応症 | 初回量と漸増 | 推奨用量 | 最大量 |
|---------------|--|---|-----------------|---------|
| 用法・用量 (抜粋) | 統合失調症-青年 (13-17歳) | 第1日目：25mg1日2回 第2日目：1日2回，1日量100mg 第3日目：1日2回，1日量200mg 第4日目：1日2回，1日量300mg 第5日目：1日2回，1日量400mg さらに用量調整が必要な場合は，1日400～800mgの推奨用量内で1日100mg以下で増量するのが望ましい。 症状及び忍容性に応じて1日3回投与でもよい。 | 400- 800mg/日 | 800mg/日 |
| | 統合失調症-維持療法 | 適応外 | 400- 800mg/日 | 800mg/日 |
| | 双極性躁病-成人 単剤療法又はリチウム又はジバルプロエクスの補助として | 第1日目：1日2回，1日量100mg 第2日目：1日2回，1日量200mg 第3日目：1日2回，1日量300mg 第4日目：1日2回，1日量400mg さらに用量調整が必要な場合は，第6日目までに1日あたり200mg以下で1日800mgまで増量するのが望ましい。 | 400- 800mg/日 | 800mg/日 |
| | 双極性躁病-小児及び青年(10-17歳)，単剤療法 | 第1日目：25mg1日2回 第2日目：1日2回，1日量100mg 第3日目：1日2回，1日量200mg 第4日目：1日2回，1日量300mg 第5日目：1日2回，1日量400mg さらに用量調整が必要な場合は，1日400～600mgの推奨用量内で1日100mg以下で増量するのが望ましい。 症状及び忍容性に応じて1日3回投与でもよい。 | 400- 600mg/日 | 600mg/日 |
| | 双極性鬱病-成人 | 就寝前1日1回投与する。 第1日目：50mg 第2日目：100mg 第3日目：200mg 第4日目：300mg | 300mg/日 | 300mg/日 |
| | 双極性I型障害 維持療法-成人 | リチウム又はジバルプロエクスの補助として1日2回，1日量400～800mg投与する。 一般的に維持段階においては安定される同用量で継続する。 | 400- 800mg/日 | 800mg/日 |

DailyMed [SEROQUEL quetiapine fumarate tablet, film coated(AstraZeneca Pharmaceuticals LP),
2013年10月改訂<<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=0584dda8-bc3c-48fe-1a90-79608f78e8a0>>

英国における発売状況

| | |
|---------------|--|
| 販売名 | SEROQUEL |
| 会社名 | AstraZeneca UK Limited |
| 発売年 | 不明 |
| 剤形・規格 | 錠剤 25mg, 100mg, 150mg, 200mg, 300mg, |
| 効能・効果 | 統合失調症 双極性障害（躁病症状，大鬱病症状，クエチアピン治療で反応があった躁病，躁鬱病，鬱病患者の再発予防を含む） |
| 用法・用量 （抜粋） | <p>成人</p> <p>統合失調症の治療：1日2回投与する。治療開始後4日間の1日用量は，1日目は50mg，2日目は100mg，3日目は200mg，4日目は300mgとする。4日目以降，通常の有効用量域である300～450mg/日まで増量する。患者の臨床反応と忍容性に応じて用量を150～750mg/日の範囲で適宜調節する。</p> <p>双極性障害を伴う躁病症状の治療：1日2回投与する。単剤療法又は気分安定剤の補助療法として治療開始後4日間の1日用量は，1日目は100mg，2日目は200mg，3日目は300mg，4日目は400mgとする。さらに用量調整が必要な場合は，6日目までに1日あたり200mg以内で1日800mgまで増量するのが望ましい。</p> <p>各患者の臨床反応と忍容性に応じて用量を200～800mg/日の範囲で適宜調節する。通常の有効用量は400～800mg/日の範囲である。</p> <p>双極性障害における鬱病症状の治療：寝る前に1日1回投与する。治療開始後4日間の1日用量は，1日目は50mg，2日目は100mg，3日目は200mg，4日目は300mgとする。通常の有効用量は300mgである。</p> <p>双極性障害の再発防止：双極性障害の躁病症状，鬱病症状および混合状態の再発を防止するには，双極性障害の急性期治療でクエチアピンに反応した患者に，同じ用量で治療を継続する。その後，患者の臨床反応および忍容性により用量を調整するが，1日用量は300～800mgとし，1日2回投与する。維持療法では，最低有効用量を用いることが重要である。</p> |

eMC [SEROQUEL 25mg, 100mg, 150mg, 200mg, 300mg film-coated tablets (AstraZeneca UK Limited),2014年3月改訂

<<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/2295/SPC/SEROQUEL+25+mg%2c+100+mg%2c+150+mg%2c+200+mg%2c+300+mg+film-coated+tablets/>>

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり，米FDA，オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】妊婦，産婦，授乳婦等への投与

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

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。〕

| | |
|--------------------------|-----------------|
| | 分類 |
| FDA : Pregnancy Category | C (2018年11月) *1 |
| オーストラリアの分類 | C (2018年12月) *2 |

* 1. DailyMed [SEROQUEL quetiapine fumarate tablet, film coated(AstraZeneca Pharmaceuticals LP), 2018年11月改訂 <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=0584dda8-bc3c-48fe-la90-79608f78e8a0&audience=professional>]

* 2. Prescribing medicines in pregnancy database(Australian Government)<<https://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm>>

参考：分類の概要

FDA：C

Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類：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) 小児等への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項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。

【使用上の注意】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。)

| 出典 | 記載内容 |
|-----------|--|
| 米国の添付文書*1 | <p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS<抜粋></p> <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>In general, the adverse reactions observed in children and adolescents during the clinical trials were similar to those in the adult population with few exceptions. Increases in systolic and diastolic blood pressure occurred in children and adolescents and did not occur in adults. Orthostatic hypotension occurred more frequently in adults (4-7%) compared to children and adolescents (<1%) [see Warnings and Precautions (5.7) and Adverse Reactions (6.1)].</p> <p>Schizophrenia</p> <p>The efficacy and safety of SEROQUEL in the treatment of schizophrenia in adolescents aged 13 to 17 years were demonstrated in one 6-week, double-blind, placebo-controlled trial [see Indications and Usage (1.1), Dosage and Administration (2.2), Adverse Reactions (6.1), and Clinical Studies (14.1)].</p> <p>Safety and effectiveness of SEROQUEL in pediatric patients less than 13 years of age with schizophrenia have not been established.</p> <p>Maintenance</p> <p>The safety and effectiveness of SEROQUEL in the maintenance treatment of bipolar disorder has not been established in pediatric patients less than 18 years of age. The safety and effectiveness of SEROQUEL in the maintenance treatment of schizophrenia has not been established in any patient population, including pediatric patients.</p> |

| 出典 | 記載内容 |
|-----------|--|
| 米国の添付文書*1 | <p>Bipolar Mania The efficacy and safety of SEROQUEL in the treatment of mania in children and adolescents ages 10 to 17 years with Bipolar I disorder was demonstrated in a 3-week, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial [see Indications and Usage (1.2), Dosage and Administration (2.3), Adverse Reactions (6.1), and Clinical Studies (14.2)].</p> <p>Safety and effectiveness of SEROQUEL in pediatric patients less than 10 years of age with bipolar mania have not been established.</p> <p>Bipolar Depression Safety and effectiveness of SEROQUEL in pediatric patients less than 18 years of age with bipolar depression have not been established. A clinical trial with SEROQUEL XR was conducted in children and adolescents (10 to 17 years of age) with bipolar depression, efficacy was not established.</p> <p>Some differences in the pharmacokinetics of quetiapine were noted between children/adolescents (10 to 17 years of age) and adults. When adjusted for weight, the AUC and C 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 [see Clinical Pharmacology (12.3)].</p> |
| 英国の SPC*2 | <p>4. Clinical particulars <抜粋> 4.2 Posology and method of administration Children and adolescents Seroquel is not recommended for use in children and adolescents below 18 years of age, due to a lack of data to support use in this age group. The available evidence from placebo-controlled clinical trials is presented in sections 4.4, 4.8, 5.1 and 5.2.</p> <p>4.4 Special warnings and precautions for use <抜粋> Children and adolescents (10 to 17 years of age) 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 (see section 4.8), 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 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.</p> <p>Furthermore, the long-term safety implications of treatment with quetiapine on growth and maturation have not been studied beyond 26 weeks. Long-term implications for cognitive and behavioural development are not known.</p> <p>In placebo-controlled clinical trials with children and adolescent patients, quetiapine was associated with an increased incidence of extrapyramidal symptoms (EPS) compared to placebo in patients treated for schizophrenia, bipolar mania and bipolar depression (see section 4.8).</p> <p>4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction <抜粋> The pharmacokinetics of sodium valproate and quetiapine were not altered to a clinically relevant extent when coadministered. A retrospective study of children and adolescents who received valproate, quetiapine, or both, found a higher incidence of leucopenia and neutropenia in the combination group versus the monotherapy groups.</p> |

| 出典 | 記載内容 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|---|--|---------------------|--------------------|-----------------------|--|---------------------|---|---------------------------------|--|----------------|---------|---|--|----------------|----------|-----------------------------------|--|---------------------|----------|---|--|----------------|---------------------------|
| 英国の SPC ^{*2} | <p>4.8 Undesirable effects <抜粋> Children and adolescents (10 to 17 years of age) The same ADRs described above for adults should be considered for children and adolescents. The following table summarises ADRs that occur in a higher frequency category in children and adolescent patients (10-17 years of age) than in the adult population or ADRs that have not been identified in the adult population.</p> <table border="1" data-bbox="395 461 1442 1070"> <tr> <td colspan="2" data-bbox="395 461 1442 562">The frequencies of adverse events are ranked according to the following: Very common (>1/10), common (>1/100, <1/10), uncommon (>1/1000, <1/100), rare (>1/10,000, <1/1000) and very rare (<1/10,000).</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="395 562 1442 600"><i>Metabolism and nutritional disorders</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 600 790 638"><i>Very common:</i></td> <td data-bbox="790 600 1442 638">Increased appetite</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="395 638 1442 676"><i>Investigations</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 676 790 752"><i>Very common:</i></td> <td data-bbox="790 676 1442 752">Elevations in prolactin ¹, increases in blood pressure ²</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="395 752 1442 790"><i>Nervous system disorders</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 790 790 828"><i>Common:</i></td> <td data-bbox="790 790 1442 828">Syncope</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="395 828 1442 866"><i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorder</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 866 790 904"><i>Common:</i></td> <td data-bbox="790 866 1442 904">Rhinitis</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="395 904 1442 943"><i>Gastrointestinal disorders</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 943 790 981"><i>Very common:</i></td> <td data-bbox="790 943 1442 981">Vomiting</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="395 981 1442 1019"><i>General disorders and administration site conditions</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1019 790 1057"><i>Common:</i></td> <td data-bbox="790 1019 1442 1057">Irritability ³</td> </tr> </table> <p>(1) Prolactin levels (patients < 18 years of age): >20µg/L (>869.56 pmol/L) males; >26µg/L (>1130.428 pmol/L) females at any time. Less than 1% of patients had an increase to a prolactin level >100µg/L.</p> <p>(2) Based on shifts above clinically significant thresholds (adapted from the National Institute of Health criteria) or increases >20mmHg for systolic or >10 mmHg for diastolic blood pressure at any time in two acute (3-6 weeks) placebo-controlled trials in children and adolescents.</p> <p>(3) Note: The frequency is consistent to that observed in adults, but irritability might be associated with different clinical implications in children and adolescents as compared to adults.</p> <p>5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES <抜粋> 5.1 Pharmacodynamic properties Children and adolescents (10 to 17 years of age) Clinical efficacy The efficacy and safety of Seroquel was studied in a 3-week placebo controlled study for the treatment of mania (n = 284 patients from the US, aged 10-17). About 45% of the patient population had an additional diagnosis of ADHD. In addition, a 6-week placebo controlled study for the treatment of schizophrenia (n = 222 patients, aged 13-17) was performed. In both studies, patients with known lack of response to Seroquel were excluded. Treatment with Seroquel was initiated at 50 mg/day and on day 2 increased to 100 mg/day; subsequently the dose was titrated to a target dose (mania 400 - 600 mg/day; schizophrenia 400-800 mg/day) using increments of 100 mg/day given two or three times daily.</p> <p>In the mania study, the difference in LS mean change from baseline in YMRS total score (active minus placebo) was -5.21 for Seroquel 400 mg/day and -6.56 for Seroquel 600 mg/day. Responder rates (YMRS improvement ≥50%) were 64% for Seroquel 400 mg/day, 58% for 600 mg/day and 37% in the placebo arm.</p> | The frequencies of adverse events are ranked according to the following: Very common (>1/10), common (>1/100, <1/10), uncommon (>1/1000, <1/100), rare (>1/10,000, <1/1000) and very rare (<1/10,000). | | <i>Metabolism and nutritional disorders</i> | | <i>Very common:</i> | Increased appetite | <i>Investigations</i> | | <i>Very common:</i> | Elevations in prolactin ¹ , increases in blood pressure ² | <i>Nervous system disorders</i> | | <i>Common:</i> | Syncope | <i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorder</i> | | <i>Common:</i> | Rhinitis | <i>Gastrointestinal disorders</i> | | <i>Very common:</i> | Vomiting | <i>General disorders and administration site conditions</i> | | <i>Common:</i> | Irritability ³ |
| The frequencies of adverse events are ranked according to the following: Very common (>1/10), common (>1/100, <1/10), uncommon (>1/1000, <1/100), rare (>1/10,000, <1/1000) and very rare (<1/10,000). | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Metabolism and nutritional disorders</i> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Very common:</i> | Increased appetite | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Investigations</i> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Very common:</i> | Elevations in prolactin ¹ , increases in blood pressure ² | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Nervous system disorders</i> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Common:</i> | Syncope | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorder</i> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Common:</i> | Rhinitis | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Gastrointestinal disorders</i> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Very common:</i> | Vomiting | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>General disorders and administration site conditions</i> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Common:</i> | Irritability ³ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 出典 | 記載内容 |
|-----------------------|---|
| 英国の SPC ^{*2} | <p>In the schizophrenia study, the difference in LS mean change from baseline in PANSS total score (active minus placebo) was -8.16 for Seroquel 400 mg/day and -9.29 for Seroquel 800 mg/day. Neither low dose (400 mg/day) nor high dose regimen (800 mg/day) quetiapine was superior to placebo with respect to the percentage of patients achieving response, defined as \geq 30% reduction from baseline in PANSS total score. Both in mania and schizophrenia higher doses resulted in numerically lower response rates.</p> <p>In a third short-term placebo-controlled monotherapy trial with Seroquel XR in children and adolescent patients (10-17 years of age) with bipolar depression, efficacy was not demonstrated.</p> <p>No data are available on maintenance of effect or recurrence prevention in this age group</p> <p><u>Clinical safety</u></p> <p>In the short-term pediatric trials with quetiapine described above, the rates of EPS in the active arm vs. placebo were 12.9% vs. 5.3% in the schizophrenia trial, 3.6% vs. 1.1% in the bipolar mania trial, and 1.1% vs. 0% in the bipolar depression trial. The rates of weight gain \geq 7% of baseline body weight in the active arm vs. placebo were 17% vs. 2.5% in the schizophrenia and bipolar mania trials, and 12.5% vs. 6% in the bipolar depression trial. The rates of suicide related events in the active arm vs. placebo were 1.4% vs. 1.3% in the schizophrenia trial, 1.0% vs. 0% in the bipolar mania trial, and 1.1% vs. 0% in the bipolar depression trial. During an extended posttreatment follow-up phase of the bipolar depression trial, there were two additional suicide related events in two patients; one of these patients was on quetiapine at the time of the event.</p> <p><u>Long-term safety</u></p> <p>A 26-week open-label extension to the acute trials (n=380 patients), with Seroquel flexibly dosed at 400- 800 mg/day, provided additional safety data. Increases in blood pressure were reported in children and adolescents and increased appetite, extrapyramidal symptoms and elevations in serum prolactin were reported with higher frequency in children and adolescents than in adult patients (see sections 4.4 and 4.8). With respect to weight gain, when adjusting for normal growth over the longer term, an increase of at least 0.5 standard deviation from baseline in Body Mass Index (BMI) was used as a measure of a clinically significant change; 18.3% of patients who were treated with quetiapine for at least 26 weeks met this criterion.</p> <p>5.2 Pharmacokinetic properties < 抜粋 ></p> <p>Children and adolescents (10 to 17 years of age)</p> <p>Pharmacokinetic data were sampled in 9 children aged 10-12 years old and 12 adolescents, who were on steady-state treatment with 400 mg quetiapine twice daily. At steady-state, the dose-normalised plasma levels of the parent compound, quetiapine, in children and adolescents (10-17 years of age) were in general similar to adults, though C_{max} in children was at the higher end of the range observed in adults. The AUC and C_{max} for the active metabolite, norquetiapine, were higher, approximately 62% and 49% in children (10-12 years), respectively and 28% and 14% in adolescents (13-17 years), respectively, compared to adults.</p> |

* 1. DailyMed [SEROQUEL quetiapine fumarate tablet, film coated (AstraZeneca Pharmaceuticals LP), 2013 年 10 月改訂 < <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=0584dda8-bc3c-48fe-1a90-79608f78e8a0> >

* 2. eMC [SEROQUEL 25mg, 100mg, 150mg, 200mg, 300mg film-coated tablets (AstraZeneca UK Limited), 2014 年 3 月改訂 < <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/2295/SPC/SEROQUEL+25+mg%2c+100+mg%2c+150+mg%2c+200+mg%2c+300+mg+film-coated+tablets/> >

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

【MEMO】

ニフ.〇株式会社
大阪市北区本庄西3丁目9番3号

1904PI-5E