

ト. 臨床試験

総 括

クエチアピンの精神分裂病に対する臨床的有用性を表ト-1に示した臨床試験により検討した。

表ト-1 臨床試験一覧表

試験区分	試験の種類	対象	症例数	用法・用量(mg/日)	投与期間	代表施設名及び施設数	治験期間
第I相試験	単回投与	健常人	各用量:6例 アセト:8例	1, 5, 10, 20mg, アセト	単回		
	食事影響		5例	20mg	単回		
	反復投与		本薬: 6例 アセト: 2例	10mg, アセト	4日		
前期第II相試験		精神分裂病	54例	60~750mg	8週	他 計 20 施設	
後期第II相試験			165例	75~750mg	8週	他 計 59 施設	
第III相比較試験	二重盲検	精神分裂病	本薬: 101例 アセト: 99例	本薬: 50~600mg アセト: 1.5~18mg	8週	他 計 47 施設	
	二重盲検		本薬: 91例 モルファン: 90例	本薬: 75~600mg モルファン: 45~300mg	8週	他 計 53 施設	
一般臨床試験	オープン		32例	75~750mg	8週	他、計 10 施設	
臨床薬理試験	PET ^{a)} 試験		11例	50~450mg	4週		
	高齢者薬物動態		24例	75~600mg	8週	他 計 8 施設	
長期投与試験	オープン		77例	75~750mg	12カ月	他 計 37 施設	
	オープン		30例	75~750mg	12カ月	他 計 14 施設	
	オープン		25例	75~750mg	12カ月	他 計 8 施設	
	オープン		67例	75~750mg	12カ月	他 計 22 施設	
	オープン		469例	50~800mg	52週以上	他 計 84 施設	

a) : Positron Emission Tomography

(1) 第I相試験

本薬の安全性、薬物動態及び薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するために、健常成人男子を対象として、単回(1、5、10、20mg、各6例、食後投与では1例が感冒のため投与前に脱落して5例)及び反復(1日1回10mg、4日間、6例)投与の第I相試験を実施した。

空腹時単回投与では、各投与群で本薬の薬理作用によると考えられる眠気、ほんやり感等の症状が認められ、20mg群では中等度の眠気が6例中5例に発現した。血圧低下例が1、5、10mg群で1ないし2例にみられ、20mg群では6例中3例に認められた。脈拍数、体温及び12誘導心電図では各投与群ともに臨床的に問題となるような変動、所見を示した例はなかった。臨床検査所見では、

投与後に中性脂肪（10mg 群）及び A/G 比（20mg 群）が異常値を示した例が各 1 例あったが、わずかな変動であった。本薬投与群の血漿プロラクチン濃度の推移はプラセボ群と同様であった。甲状腺ホルモン濃度に影響は認められなかった。Cmax 及び AUC は投与量に比例して増加する傾向を示し、20mg 空腹時投与における $t_{1/2}$ は 3.2 ± 0.2 時間（平均値士標準誤差）であった。

20mg 食後単回投与においても空腹時投与時と同様の中等度の症状が発現した。空腹時及び食後投与で、Cmax、Tmax、 $t_{1/2}$ 及び AUC ともに有意な差は認められなかった。

10mg 反復投与では、単回投与とほぼ同様の症状が発現したが、反復投与によりその程度が増強することはなかった。24 時間ホルタ一心電図において、1 例で 4 日目の投与 7.5 時間後に非持続性心室性頻拍がみられたが、症状の訴えはなく、本薬との関連性は不明であった。バイタルサインでは 2 例で立位血圧の低下がみられた。臨床検査においては、投与後異常値を示したものもあったが、わずかな変動であった。生理学的検査（脳波検査等）、眼科検査、内分泌検査では特に臨床上問題となるような所見はみられなかった。

以上の結果から、精神分裂病患者を対象とした前期第 II 相試験では定期的に血圧測定、心電図検査を行うなど安全性に留意して実施すべきであると考えられた。

(2) 前期第 II 相試験

精神分裂病患者を対象として、1 日 60mg から 750mg（1 日 3 回投与）までの漸増法（8 週投与）により本薬の有効性及び安全性を検討した。

総症例 54 例中、解析対象例は 53 例であった。最終全般改善度における改善率は 49.1% であった。BPRS 評価尺度の総スコア、並びに PANSS 評価尺度における陽性尺度、陰性尺度及び総合精神病理評価尺度の各合計はいずれも投与前に比し投与後有意に減少した。治験担当医師が判定した至適用量は幅広く分布したが、平均 374.0 ± 204.3 mg/日（平均値士標準偏差、以下同様）であった。副作用発現率は 64.2% で、主な副作用は傾眠、不眠、神経過敏、めまい、倦怠感等であり、起立性低血圧の発現率は 11.3% であった。錐体外路症状の副作用の発現率は 11.3% であった。重篤な有害事象は 3 件あり、うち本薬との関連性が否定されなかった有害事象は意識消失、出血性胃潰瘍の 2 件であった。血漿プロラクチン濃度は投与前に比較して投与終了時にほぼ基準値（男性 1.5～9.7ng/mL、女性 1.4～14.6ng/mL）まで有意に低下した。血圧、脈拍数とともに投与前後で有意な変動は認められず、また、心電図、脳波検査及び眼科検査において、特に臨床上問題となるような所見は認められなかった。

この結果から、本薬は精神分裂病患者に有用な薬剤であることが示唆された。

(3) 後期第 II 相試験

精神分裂病患者に対する本薬の有効性、安全性及び至適用量（臨床推奨用量）をより多数例で検討した。投与法は 1 日 75mg から 750mg（1 日 2 又は 3 回投与）までの漸増法とし、投与期間は 8 週間とした。

総症例 165 例中有効性解析対象 161 例で、最終全般改善度における改善率は 52.2%（1 日 2 回投与：44.8%、1 日 3 回投与：53.8%）であった。BPRS 評価尺度の総スコアは投与前に比し投与後有意に減少した。PANSS 評価尺度では、陽性尺度、陰性尺度及び総合精神病理評価尺度の各合計はいずれも投与前に比し投与後有意に改善した。治験担当医師が判定した至適用量では 75～600mg/日の症例の割合が 96.4% で、平均 294.0 ± 164.0 mg/日であった。副作用発現率は 56.4% で、錐体外路症状の副作用の発現率は 16.6% であった。重篤な副作用として 1 例に血清 GPT の上昇があった。血圧は投与

前後で有意な変動は認められなかつたが、脈拍数は臥位及び立位で有意に増加した。心電図及び脳波検査で、特に臨床上問題となる所見は認められなかつた。

この結果から、本薬（1日2又は3回投与）は精神分裂病患者に対して有用であり、本薬の至適用量（臨床推奨用量）は75～600mg/日であると考えられた。

(4) 第Ⅲ相比較試験（対照薬：ハロペリドール）

精神分裂病患者に対するクエチアピンの有効性、安全性及び有用性をハロペリドールを対照薬とした二重盲検比較試験（1日2回、8週間投与）により検討した。

最終全般改善度における改善率はクエチアピン群で38.1%、ハロペリドール群で25.8%で、クエチアピンは有効性においてハロペリドールと同等であることが認められた。クエチアピンの1日最高投与量は150mg以上600mgまでの症例が91.8%を占め、その改善率は40.4%であった。PANSS評価尺度における症状別の効果では、陰性尺度の「情動の平板化」、総合精神病理評価尺度の「心気症」、「運動減退」でハロペリドール群に比しクエチアピン群の改善率が高かった。概括安全度でクエチアピン群はハロペリドール群に有意に優った。クエチアピン群の副作用発現率は67.0%で、ハロペリドール群の82.5%に比し有意に低かった。錐体外路症状（アカシジア、振戦、筋強剛等）の副作用発現率はクエチアピン群で29.0%、ハロペリドール群で63.9%で、クエチアピン群の発現率が有意に低かった。また、投与2週目以降のクエチアピン群の抗パーキンソン薬の併用率はハロペリドール群に比し有意に低かった。薬原性錐体外路症状評価尺度（DIEPSS）における各症状及び概括重症度の推移からもクエチアピンはハロペリドールに比し錐体外路症状の発現作用は弱いことが確認された。投与前に高値を示していた血漿プロラクチン濃度は両群でともに有意に低下したが、クエチアピン群ではほぼ基準値（男性1.5～9.7ng/mL、女性1.4～14.6ng/mL）まで低下して、群間に有意差がみられた。有用度及び前治療薬との有用度比較において、クエチアピン群はハロペリドール群に有意に優った。

以上の結果から精神分裂病患者に対してクエチアピン（1日2回投与、初回用量：50mg/日、維持用量：150～600mg/日）はハロペリドール（初回用量：1.5mg/日、維持用量：4.5～18mg/日）と同等の効果を示し、安全性において優ることから、精神分裂病に対して有用な薬剤であると考えられた。

(5) 第Ⅲ相比較試験（対照薬：モサプラミン）

精神分裂病患者に対するクエチアピンの有効性、安全性及び有用性をモサプラミンを対照薬とした二重盲検比較試験（1日3回、8週間投与）により検討した。

最終全般改善度における改善率はクエチアピン群で37.2%、モサプラミン群で28.8%で、クエチアピンは有効性においてモサプラミンと同等であることが認められた。クエチアピンの1日最高投与量は150mg以上600mgまでの症例が91.9%を占め、その改善率は40.5%であった。PANSS評価尺度における症状別の改善率では、陰性尺度の「抽象的思考の困難」及び「常軌の思考」で、総合精神病理評価尺度の「心気症」、「罪悪感」及び「意志の障害」でモサプラミン群に比しクエチアピン群の改善率が高かった。概括安全度でクエチアピン群はモサプラミン群に有意に優った。クエチアピン群の副作用発現率は61.1%で、モサプラミン群の81.1%に比し有意に低かった。錐体外路症状の副作用発現率はクエチアピン群で30.0%、モサプラミン群で61.1%で、クエチアピン群の発現率が有意に低かった。また、投与2週目以降のクエチアピン群の抗パーキンソン薬の併用率はモサプラミン群に比し低かった。薬原性錐体外路症状評価尺度（DIEPSS）における各症状及び概括重症度の推移からもクエチアピンはモサプラミンに比し錐体外路症状の発現作用は弱いことが確認され

た。投与前に高値を示していた血漿プロラクチン濃度はクエチアピン群ではほぼ基準値まで有意に低下したが、モサプラミン群では有意に上昇し、群間に有意差がみられた。有用度及び前治療薬との有用度比較において、クエチアピン群とモサプラミン群間に有意差はなかったが、有用率ではクエチアピン群が優った。

以上の結果から精神分裂病患者に対してクエチアピン（1日3回投与、初回用量：75mg/日、維持用量：150～600mg/日）はモサプラミン（初回用量：45mg/日、維持用量：90～300mg/日）と同等の効果を示し、安全性において優ることから、精神分裂病に対して有用な薬剤であると考えられた。

(6)一般臨床試験

少なくとも2剤の異なるchemical classの抗精神病薬による薬物治療に反応不良で、過去5年間に寛解を示さなかった治療抵抗性精神分裂病患者に対する本薬の有効性と安全性について検討した。

最終全般改善度における改善率は40.9%（9/22例）で、PANSS評価尺度における陽性尺度合計、陰性尺度合計及び総合精神病理評価尺度合計はともに有意に改善した。副作用発現率は46.9%（15/32例）であった。この結果から、本薬は既存の薬物治療に反応不良な精神分裂病患者に対して有効であると考えられた。

(7)臨床薬理試験

1) PET (Positron Emission Tomography)試験 (外国臨床試験)

精神分裂病患者を対象として、PETにより脳内ドバミンD₂及び5HT₂受容体に対する本薬の占有率を検討した結果、投与12時間後においても本薬は両受容体を占有していることが認められた。この結果から本薬は1日2回投与で精神分裂病治療に必要な受容体占有率を維持することの可能性が示唆された。

2) 高齢者薬物動態試験

高齢及び非高齢精神分裂病患者を対象にして本薬の薬物動態について比較検討した。非高齢者と比較して、高齢者群で消失相の開始に遅れが認められ、AUC_{0-12h}は非高齢者群の1.5倍を示した。

最終全般改善度における改善率は高齢者群で18.2%、非高齢者群で27.3%であった。副作用発現率は高齢者群、非高齢者群で、それぞれ58.3%及び66.7%であった。

(8)長期投与試験

本薬の長期投与における安全性と有効性について国内での4試験及び外国臨床試験の1試験で検討した。なお、6ヶ月（24週）並びに1年（52週）投与例は、国内臨床試験でそれぞれ150例及び83例、また外国臨床試験でそれぞれ179例及び110例であった。

1) 後期第II相試験からの継続投与試験

後期第II相試験の対象とした精神分裂病患者で効果が認められ、安全性に特に問題ないと判断された症例を対象として、長期投与における本薬（75～750mg/日）の安全性と有効性について検討した。

本治験に組み込まれた77例中、投与期間6ヶ月以上の投与例は65例で、1年間の投与例は38例であった。脱落・中止例は18例で、脱落・中止理由は症状悪化が6例、副作用が3例、同意の撤回が4例、その他が5例であった。全般改善度における改善率は投与24週時、52週時でそれぞれ73.8%、82.5%であり、投与終了時の最終全般改善度における改善率は67.5%であった。長期継続投与期間中

に新たに副作用が 77 例中 24 例（46 件）に発現した。うち、主な副作用は神経過敏、食欲亢進、体重増加であった。遅発性ジスキネジアは新たに 1 件認められたが、長期間投与で初めて発現する重篤な有害事象は特に認めなかった。

以上の結果から、クエチアピンは長期投与においても精神分裂病患者に対して有効で、安全性にも特に問題はないと考えられた。

2) 長期投与試験

精神分裂病患者に対するクエチアピンの長期投与時の有効性及び安全性を 3 つの長期投与試験で検討した。

組み入れ症例数は 3 試験合計で 122 例中、6 カ月（24 週）以上投与例は 85 例、1 年（52 週）の投与を完了した症例は 45 例であった。中止・脱落例は 59 例であり、中止・脱落理由は症状悪化が 16 例、副作用が 23 例、偶発症 6 例、同意撤回 1 例、その他 13 例であった。最終全般改善度における改善率は 34.2% であり、精神症状のコントロール状況において良好にコントロールされたと判定された症例は 30.7% であった。副作用は 122 例中 78 例（63.9%）に認められた。24 週以降に発現した副作用は心悸亢進、便秘及び排尿困難が各 2 例、幻覚、嚥下障害、唾液増加、嘔気、口内乾燥、体重増加及び浮腫が各 1 例であり、長期投与によって副作用の発現頻度が増加することはなかった。肺炎、自殺（本治験終了 9 日後）及び原因不明による死亡例が各 1 例あり、原因不明による死亡例以外は本薬との因果関係が否定された。死亡例以外の重篤な有害事象は 6 例で認められ、その内容は一過性（脳）虚血発作に起因する意識障害、女性乳房悪性腫瘍、上頸顎面洞腫瘍、直腸癌、麻痺性イレウス、心筋梗塞であったが、心筋梗塞を除いては本薬との因果関係は否定された。

以上の結果から、クエチアピンは長期投与においても精神分裂病患者に対して有効で、安全性にも特に問題はないと考えられた。

3) 外国長期投与試験

クエチアピン長期継続投与における有害事象の発現率（47.8%）は先行した 6 週間投与の二重盲検投与期（48.5%）とほぼ同程度であった。頻度の高かった有害事象は両試験とも傾眠と不眠であった。傾眠の発現率は二重盲検試験の約 1/2 であった。副作用は有害事象の約 45% を占めた。中止例の半数以上は無効のため投与 12 週以内に中止となった症例であった。平均投与期間は 225.8 日で、投与期間が 28～30 日の二重盲検投与期の結果から予期できない安全性の問題点は特にみられなかった。クエチアピンとの因果関係があると判定された死亡例はなかった。臨床検査値に影響がみられた頻度は低く、臨床的に一過性であった。甲状腺機能の変化が投与初期にみられた例もあったが、甲状腺機能低下症の発現とあまり関係はなかった。

以上の結果からクエチアピンは 1 年以上の長期投与において全般的に容忍性は良かった。本薬の短期投与と比較して長期投与で有害事象の増加、臨床検査値に対する影響及び有害事象の種類の変化は認めず、長期投与で特に問題となる点はみられなかった。

以上の成績から、クエチアピンは 1 日維持用量 150～600mg（2～3 回分割経口投与）で精神分裂病患者に対して有効であり、安全性において特に問題ないと判断して、精神分裂病の「効能・効果」の承認申請を行うに至った。

1. 臨床試験成績

(1) 第Ⅰ相試験

クエチアピンの第Ⅰ相試験として健常成人男子を対象とし、単回投与試験（食事の影響の検討を含む）及び反復投与試験を実施した。

1) 単回投与試験及び食事の影響の検討

① 治験方法

治験方法を表ト－2に示した。

表ト－2 単回投与試験（食事の影響の検討を含む）の方法

項目	内 容																																																																																																																																																									
試験の目的	健常成人男子を対象としてクエチアピンの単回投与時の安全性及び薬物動態を検討する。併せて食事の影響についても検討する。																																																																																																																																																									
試験の種類	プラセボを対照とした無作為、単盲検法																																																																																																																																																									
対 象	健常成人男子（20歳以上、29歳以下）																																																																																																																																																									
例 数	クエチアピン 2, 5, 10, 20, 25mg : 各 6 例、プラセボ : 10 例 (食事の影響の検討では、20mg を 6 例に投与)																																																																																																																																																									
使 用 薬 剤	クエチアピン 1mg 錠及びそのマッチングプラセボ錠 クエチアピン 5mg 錠及びそのマッチングプラセボ錠																																																																																																																																																									
用法・用量	クエチアピン 2, 5, 10, 20, 25mg 又はプラセボを朝、空腹時に 1 回経口投与 (食事の影響の検討では、朝食 30 分後に 20mg 又はプラセボを 1 回経口投与)																																																																																																																																																									
観察・検査項目 及び時期	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">投 与 前</th> <th colspan="10">投与後（時間）</th> </tr> <tr> <th>0.5</th> <th>1</th> <th>1.5</th> <th>2</th> <th>4</th> <th>6</th> <th>8</th> <th>12</th> <th>24</th> <th>48</th> <th>追跡</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>自覚症状^{a)}</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>睡眠状態^{b)}</td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血圧・脈拍数・体温</td> <td>○</td> <td></td> </tr> <tr> <td>12 誘導心電図</td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td></td> </tr> <tr> <td>タッピング検査</td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血漿中アロカチン</td> <td>○</td> <td></td> </tr> <tr> <td>内分泌学的検査^{c)}</td> <td>○</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血中濃度</td> <td>○</td> <td></td> </tr> <tr> <td>尿中濃度</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>												投 与 前	投与後（時間）										0.5	1	1.5	2	4	6	8	12	24	48	追跡	自覚症状 ^{a)}	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	睡眠状態 ^{b)}	○							○	○	○		血圧・脈拍数・体温	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		12 誘導心電図	○			○								臨床検査	○							○	○	○		タッピング検査	○			○				○	○	○		血漿中アロカチン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		内分泌学的検査 ^{c)}	○											血中濃度	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		尿中濃度											
	投 与 前	投与後（時間）																																																																																																																																																								
		0.5	1	1.5	2	4	6	8	12	24	48	追跡																																																																																																																																														
自覚症状 ^{a)}	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																															
睡眠状態 ^{b)}	○							○	○	○																																																																																																																																																
血圧・脈拍数・体温	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																
12 誘導心電図	○			○																																																																																																																																																						
臨床検査	○							○	○	○																																																																																																																																																
タッピング検査	○			○				○	○	○																																																																																																																																																
血漿中アロカチン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																
内分泌学的検査 ^{c)}	○																																																																																																																																																									
血中濃度	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																
尿中濃度																																																																																																																																																										
	a) : 被験者自身が精神身体症状チェック表に記入。 b) : 被験者自身が睡眠状態チェック表に記入 c) : Free T ₃ , Free T ₄ , TSH, T ₃ -UPTAKE, 成長ホルモン, LH, FSH, テストステロン, コルチゾール, 抗利尿ホルモン																																																																																																																																																									
登録及び割付方法	登録 : なし、割付 : 無作為割付																																																																																																																																																									
治験総括医師																																																																																																																																																										
治験実施施設																																																																																																																																																										
治験実施期間																																																																																																																																																										

[用法・用量の設定の根拠]

- a) マウス及びラットでの経口投与における LD₅₀ は 500mg/kg 以上で、ヒトの体重を 60kg とすると、その 1/60 の用量は 50mg となる。
- b) 第Ⅰ相試験開始時のラット及びイスにおける 4 週間経口投与毒性試験での無毒性量は、それぞれ 50mg/kg/日 及び 100mg/kg/日 で、ヒトの体重を 60kg とするとその 1/60 は 50mg 及び 100mg となる。
- c) 外国における健常成人男子を対象とした 25mg¹⁾ 及び 2, 5, 10mg 単回投与試験²⁾ 並び 25mg 反復投与試験³⁾において、鎮静作用が 5mg 以上でみられ、25mg 投与で高度の鎮静作用が認められたため、25mg を超える用量は投与されなかった。鎮静作用以外には特に問題となる症状はみられなかった。以上のことから初回投与量を 2mg とし、最大用量を 25mg と設定した。ただし、低用量での安全性を確認後、次のステップ（高用量）に移ることとし、被験者の症状・所見から次の用量を検討するかどうか判断することとした。なお、比較検討するためプラセボ投与群を設定した。

② 治験成績

初回投与量を 2mg と計画していたが、処方の手違いにより 1mg が投与された。また、20mg 投与で中等度の眠気、ふらつき等が認められたため、25mg 投与は実施しなかった。食事の影響の検討では、空腹時 20mg 投与の 6 例が食後投与に参加する予定であったが、うち 1 例が感冒のため服薬前に脱落し、食後投与は 5 例となつた。

a) 自覚症状、睡眠状態

被験者自身が記入した精神身体症状チェック表において、投与後に発現した自覚症状を表ト－3 に示した。

眠気が各投与群で発現し、特に 20mg 投与では 6 例の全例にみられ、うち 5 例の程度は中等度であった。20mg 投与群では眠気は投与 1～2 時間後に発現し、最長で投与 12 時間後まで持続した。他に中等度の症状として、ぼんやり感、脱力感、口渴、ふらつきが 20mg 投与例（同一被験者）に発現した。20mg 食後投与では、20mg 空腹時投与とほぼ同じ症状がみられた。20mg 投与でみられた「呂律がまわらない」は、眠気、ぼんやり感等と同様に、クエチアピンによる過鎮静作用による結果であり、錐体外路症状ではないと考えられた。

表ト－3 自覚症状

	空腹時投与					食後投与 (5 例)	空腹時投与 プラセボ (8 例)
	1mg (6 例)	5mg (6 例)	10mg (6 例)	20mg (6 例)	20mg (5 例)		
眠気	5	4	5	6(5)	5(4)		4
ぼんやり感	2	2	2	4(1)	1(1)		1
だるさ	1				4(1)		2
脱力感			2	2(1)	4(1)		1
集中力低下			1	1	2		
呂律がまわらない				2	2		
頭重感	1	1				1	
頭痛	1					1	2
嘔気		1				1	
口渴				2(1)	4		
ふらつき		3	1	3(1)	5(1)		
めまい		1	1				
鼻閉	1					1	1
体のぼてり						1	1
その他	3 ^a	1 ^b				2 ^c	1 ^d

() : 程度が中等度の例数 a) : 口唇の乾燥、左脇腹痛、胃部不快感 b) : 悪心 c) : 息切れ、動悸 d) : 関節痛

睡眠状態では、入眠の悪さ等を訴えた被験者もあったが、高用量群でその訴えが増加することなく、また、プラセボ投与でも同様の訴えがあった。

b) 血圧、脈拍数、体温

本薬投与後に「収縮期又は拡張期血圧が 20mmHg 以上低下して収縮期血圧が 100mmHg 未満、又は拡張期血圧が 50mmHg 未満」となったものは 1mg 群で 2 例、5mg 群で 1 例、10mg 群で 2 例、20mg 群で 3 例及び食後投与群で 2 例であった。なお、5mg 群及び食後投与群の各 1 例では血圧低下時 (107/39 及び 93/45mmHg) にふらつきの自覚症状の訴えがあった。脈拍数、体温では特に臨床的に問題となるような変動を示した例はなかった。

c) 12 誘導心電図

本薬投与 2 及び 24 時間後に新たに認められた異常所見として、洞性徐脈 (10mg 群 : 2 例、20mg 群 : 2 例、食後 20mg 群 : 1 例)、心室性期外収縮 (10mg 群 : 1 例)、上室性期外収縮 (10mg 群 : 1 例) 及びペースメーカー移動 (1mg 群 : 1 例) がみられたが、いずれも臨床上特に問題となる所見ではなかった。

d) 臨床検査

投与 24 時間後に異常値を示した臨床検査値を表ト－4に示した。本薬投与群で 2 例に臨床検査値異常値がみられたが、いずれもわずかな変動であった。

表ト－4 臨床検査値異常変動例

	被験者	臨床検査項目（正常値）	投与前	24 時間後	追跡検査	治験担当医師のコメント（要約）
10mg 群		中性脂肪 (20-160mg/dL)	155	195*	273*	入院中の食事、拘束等の影響と考える
20mg 群		A/G 比 (1.5-2.4)	1.7	2.5*	2.4	個体変動の範囲
プラセボ		A/G 比 (1.5-2.4)	2.7*	3.6*	3.6*	投与前から異常値で、個体変動の範囲

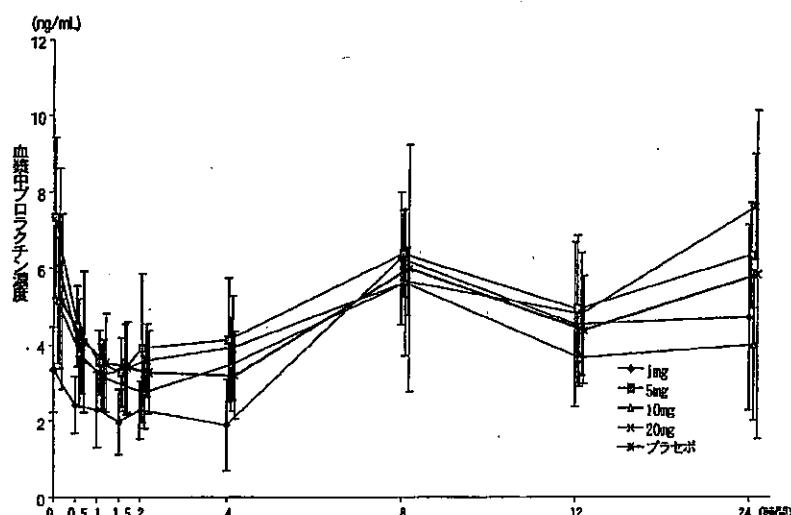
*:異常値

e) タッピング検査

10、20mg 空腹時及び食後投与で、投与 2 時間後のタッピング回数は投与前日に比し、有意に減少した（分散分析： $p<0.05$ ）。これは本薬の鎮静作用によると考えられた。

f) 内分泌学的検査

血漿中プロラクチン濃度の推移を図ト－1に示した。血漿プロラクチン濃度は各投与量とともにプラセボ群とほぼ同様の推移を示した。



図ト－1 血漿中プロラクチン濃度の推移（平均値±標準偏差）

他のホルモンでは、有意な変動を示したものもあったが、各投与量で必ずしも一定した変動は認められなかった。なお、20mg 投与群でみると、甲状腺刺激ホルモン（TSH）が空腹時投与で（t-検定、 $p<0.05$ ）、また、遊離型サイロキシン（Free T₄）が空腹時及び食後投与で有意に上昇し（ともに $p<0.01$ ）、卵胞刺激ホルモン（FSH）は食後投与で有意に低下し（ $p<0.01$ ）、T₃-UPTAKE は食後投与で有意に上昇した（ $p<0.05$ ）。

g) 血漿中濃度及び尿中濃度

C_{max} 及び AUC は投与量に比例して増加する傾向を示した。20mg 空腹時投与における $t_{1/2}$ は 3.2 ± 0.2 時間であった。20mg 食後投与では、C_{max}、T_{max}、 $t_{1/2}$ 及び AUC ともに空腹時投与と有意差はみられなかった。なお、尿中未変化体並びに代謝物濃度は空腹時及び食後投与とともに検出限界以下であった。本試験における体内動態の詳細については、ヘ、3.(1) に記載した。

2) 反復投与試験

① 治験方法

治験方法を表ト－5に示した。

表ト－5 反復投与試験の方法

項目	内 容																																																																																																																																																																																																																																																											
試験の目的	健常成人男子を対象としてクエチアピンの反復投与時の安全性及び薬物動態を検討する。																																																																																																																																																																																																																																																											
試験の種類	プラセボを対照とした無作為、単盲検法																																																																																																																																																																																																																																																											
対象	健常成人男子（20歳以上、29歳以下）																																																																																																																																																																																																																																																											
例数	クエチアピン 10mg/日 6例、プラセボ 2例																																																																																																																																																																																																																																																											
使用薬剤	クエチアピン 5mg錠及びそのマッチングプラセボ錠																																																																																																																																																																																																																																																											
用法・用量	クエチアピン 10mg 又はプラセボを朝食後に1日1回、4日間連続して経口投与																																																																																																																																																																																																																																																											
観察・検査項目及び時期	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="6">1日目（時間）</th> <th colspan="2">2日目</th> <th colspan="2">3日目</th> <th colspan="2">4日目</th> <th>5日目</th> <th>追跡検査</th> </tr> <tr> <th>前</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>6</th> <th>8</th> <th>12</th> <th>前</th> <th>後</th> <th>前</th> <th>後</th> <th>24hr</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>自覚症状^{a)}</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> </tr> <tr> <td>睡眠状態^{b)}</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> </tr> <tr> <td>血圧、脈拍数、体温</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> </tr> <tr> <td>12誘導心電図</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> </tr> <tr> <td>24時間熱計-心電図</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> </tr> <tr> <td>タッピング検査</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> </tr> <tr> <td>心理作業検査^{c)}</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> </tr> <tr> <td>脳波検査</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> </tr> <tr> <td>生理学的検査^{d)}</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> </tr> <tr> <td>眼科検査</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> </tr> <tr> <td>血漿中アドレナリン^{e)}</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> </tr> <tr> <td>内分泌学的検査^{f)}</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> </tr> <tr> <td>血中濃度</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> </tr> <tr> <td>尿中濃度</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> </tr> </tbody> </table>														1日目（時間）						2日目		3日目		4日目		5日目	追跡検査	前	1	2	3	4	6	8	12	前	後	前	後	24hr		自覚症状 ^{a)}	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	睡眠状態 ^{b)}	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	血圧、脈拍数、体温	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	12誘導心電図	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	24時間熱計-心電図	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	臨床検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	タッピング検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	心理作業検査 ^{c)}	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	脳波検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	生理学的検査 ^{d)}	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	眼科検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	血漿中アドレナリン ^{e)}	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	内分泌学的検査 ^{f)}	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	血中濃度	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	尿中濃度	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	1日目（時間）						2日目		3日目		4日目		5日目		追跡検査																																																																																																																																																																																																																																													
	前	1	2	3	4	6	8	12	前	後	前	後	24hr																																																																																																																																																																																																																																															
自覚症状 ^{a)}	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																																																																																																															
睡眠状態 ^{b)}	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																																																																																																															
血圧、脈拍数、体温	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																																																																																																															
12誘導心電図	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																																																																																																															
24時間熱計-心電図	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																																																																																																															
臨床検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																																																																																																															
タッピング検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																																																																																																															
心理作業検査 ^{c)}	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																																																																																																															
脳波検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																																																																																																															
生理学的検査 ^{d)}	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																																																																																																															
眼科検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																																																																																																															
血漿中アドレナリン ^{e)}	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																																																																																																															
内分泌学的検査 ^{f)}	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																																																																																																															
血中濃度	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																																																																																																															
尿中濃度	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																																																																																																															
登録及び割付方法	登録：なし、割付：無作為割付																																																																																																																																																																																																																																																											
治験総括医師																																																																																																																																																																																																																																																												
治験実施期間																																																																																																																																																																																																																																																												

[用法・用量の設定の根拠]

第I相単回投与試験において、最高 20mgまで投与され、特に安全性に問題となるような所見はみられなかった。しかし、20mg投与において本薬の薬理作用によると考えられる眠気やふらつき等の症状の程度が増強し、中等度の症状が認められた。したがって、被験者の安全性を考慮して、本薬の用法・用量を1日1回 10mg、4日間連続投与と設定した。

② 治験成績

被験者の8例（クエチアピン：6例、プラセボ：2例）は全例、本治験を完了した。

a) 自覚症状、睡眠状態

被験者自身が記入したチェック表で治験薬投与後発現した自覚症状を表ト－6に示した。本薬投与後に発現した症状は、眠気、脱力感、ぼんやり感等であった。いずれの症状も投与1日目からみられ、反復投与によりその程度が増強することはなかった。

表ト一 6 自覚症状

	クエチアピン (10mg/日) (6例)	プラセボ (2例)
眠気	6 (3)	2
脱力感	5 (2)	1
ぼんやり感	4	1
だるさ	3	2
口渴	2	1
集中力低下	2	1
めまい	2	
頭重感	3	
嘔気	3	
立ちくらみ	2	
呂雀がまわらない	2	
その他	8 ^{a)}	1 ^{b)}

() : 症状の程度が中等度の例数

a) : ふらつき、倦怠感、頭痛、鼻閉、鼻汁、胸やけ、体のほてり、心窓部不快感 b) : 食欲低下

被験者によっては軽度の入眠障害等がみられたが、プラセボ投与でも同様の訴えがみられた。

b) 血圧、脈拍数、体温

本薬投与の2例で立位血圧が「投与前に比し収縮期で20mmHg以上低下し、100mmHg未満に低下」が認められ、これらの例は立位脈拍数の上昇がみられた。体温は本薬によると思われる変動はなかった。

c) 12誘導心電図、24時間ホルター心電図

12誘導心電図で投与後に新たに認められた異常所見として洞性徐脈(2例)及びI度AVブロック(1例)がみられたが、いずれも臨床上問題となるものではなかった。

PQ、QTc、QT及びRR間隔の本薬投与前後の推移を表ト一7に示した。1日目の投与前と比較してQTは4日目投与前、最終投与24時間後(5日目)及び追跡検査で有意に短縮し、QTcは追跡検査で有意に短縮した。RR間隔は4日目投与前で有意の短縮がみられた。

表ト一 7 PQ、QTc、QT及びRR間隔の推移(被験者数:6例)

	1日目		4日目		5日目	追跡検査
	投与前	2時間後	投与前	2時間後	24時間後	(11日目)
PQ(msec)	0.168±0.010	0.173±0.015	0.167±0.016	0.173±0.021	0.167±0.016	0.160±0.018
QTc(msec)	0.388±0.019	0.382±0.023	0.378±0.015	0.390±0.009	0.362±0.025	0.363±0.023**
QT(msec)	0.413±0.016	0.388±0.013	0.373±0.010**	0.388±0.020	0.387±0.010*	0.363±0.023**
RR(msec)	1.137±0.159	1.053±0.161	0.973±0.106*	0.993±0.122	1.153±0.143	1.017±0.157

Paired t-test(1日目投与前との比較)、*:p<0.05、**:p<0.01

平均値±標準偏差

24時間ホルター心電図所見では、本薬投与例中1例で、4日目の投与7.5時間後に非持続性心室性頻拍の出現があった。心室性頻拍の出現は測定中1回のみで、被験者に症状の訴えはなく、本薬との関連性は不明であった。なお、他の被験者5例の所見は正常であった。

d) 臨床検査

最終投与24時間後に実施した臨床検査において異常値を示した異常変動例を表ト一8に示した。本薬投与群で、好酸球、総ビリルビン、GPT、中性脂肪(3件)の計6件(5例)の異常高値が認められた。なお、中性脂肪の異常高値は食事と入院拘束による異常値であると考えられた。

表ト－8 臨床検査値異常変動例

被験者	臨床検査項目（正常値）	投与前	5日目	追跡検査	治験担当医師のコメント（要約）
10mg/日	中性脂肪 (20-160mg/dL)	89	278*	84	食事、入院による拘束によると考える。
	好酸球 (0.5-7.0%)	7.3*	9.8*	8.4*	いずれも個体変動の範囲内の変動と考える。
	総ビリルビン (0.2-1.0mg/dL)	1.0	1.1*	1.3*	
	GPT (3-35 IU/L)	30	39*	31	入院による拘束の影響もあると考える。
	中性脂肪 (20-160mg/dL)	50	198*	59	食事、入院による拘束によると考える。
プラセボ	中性脂肪 (20-160mg/dL)	86	236*	171*	食事、入院による拘束によると考える。
プラセボ	中性脂肪 (20-160mg/dL)	46	193*	48	食事、入院による拘束によると考える。

*:異常値

e) 心理作業検査（タッピング検査、内田・クレペリン検査、メモリースキャン検査等）

内田・クレペリン検査、タッピング検査、メモリースキャン検査、反応時間、フリッカ一値、数字符号置換検査では本薬による影響は特に認められなかった。

f) 生理学的検査（脳波検査、直立時重心動搖検査、運動視標追跡検査）

本薬投与後、直立時重心動搖検査では閉眼時の軌跡面積の増加がみられたが、脳波検査及び運動視標追跡検査では特に異常所見はみられなかった。

g) 眼科検査

細隙灯顕微鏡検査では本薬群は投与前後とも正常であった。また、瞳孔径にも変動は認められなかった。

h) 内分泌学的検査

血漿中プロラクチン濃度の推移は本薬群とプラセボ群とほぼ同様で、本薬の投与により上昇する傾向はみられなかった。卵胞刺激ホルモン (FSH) が本薬の投与後、6例中4例で低下（異常値）が認められた。甲状腺刺激ホルモン (TSH) 、遊離型サイロキシン (Free T₄) 、トリヨードサイロニン摂取率 (T₃ uptake) 、遊離型トリヨードサイロニン (Free T₃) 、成長ホルモン、黄体形成ホルモン (LH) 、テストステロン、コルチゾール及び抗利尿ホルモンには異常変動が認められなかった。

i) 血漿中濃度及び尿中濃度

投与1日目に比し4日目でT_{max}、t_{1/2}、C_{max}及びAUC_{0-∞}の有意な増加が認められた。尿中未変化体は6例中3例で、尿中代謝物は1例で検出された。本試験における薬物動態の詳細についてはヘ.3.(1)に記載した。

3) 第Ⅰ相試験の結論

健常成人男子を対象として、クエチアピンの単回（1～20mg）及び反復（1日1回10mg、4日間）投与試験を実施して、本薬の安全性、薬物動態及び薬物動態に対する食事の影響を検討した。

単回投与により、本薬の薬理作用によると考えられる眠気、ぼんやり感等の症状が発現した。特に20mg投与でこれらの症状は増強したため20mgを超える用量は投与しなかった。10mg反復投与においても単回投与と同様な症状が発現したが、反復投与によりその程度が増強することはなく、安全性に特に問題はないと考えられた。また、本薬は血漿中プロラクチン濃度にほとんど影響しないことが確認された。しかしながら、血圧の低下が認められた例があった。また、反復投与時の24時間ホルター心電図で非持続性心室性頻拍が1例にみられた。なお、QTcの延長はみられなかった。空腹時及び食後投与で薬物動態パラメータに有意差は認められなかった。

以上の結果から、精神分裂病患者を対象とした前期第Ⅱ相試験では定期的に血圧測定、心電図検査を行うなど安全性に留意して実施すべきであると考えられた。

(2) 前期第II相試験

精神分裂病患者に対する本薬の有効性及び安全性を検討し、その至適用量（臨床推奨用量）について検索した。

1) 治験方法

治験方法を表ト－9(1)及び(2)に示した。

表ト－9 前期第II相試験の方法(1)

項目	内 容
治験目的	精神分裂病患者に対するクエチアピンの有効性、安全性を検討し、その至適用量を検索する。
試験の種類	多施設共同オープン試験
対象	ICD-10で精神分裂病と診断された患者
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ①年齢：20歳以上65歳未満 ②性別：男女を問わず ③入院・外来：入院患者 ④各項目1から7の7段階 Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)の総スコアが45以上のもの ⑤臨床症状として以下のa)～h)の何れかの状態像を有するもの <ul style="list-style-type: none"> a)興奮状態 b)昏迷状態 c)幻覚・妄想が前景出ている d)妄想が前景に出ている e)自発性欠如・感情鈍麻が前景I(新鮮例) f)自発性欠如・感情鈍麻が前景II(慢性・固定例) g)神経症様症状 h)うつ状態が前景に出ている
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ①高度な昏迷状態のもの ②人格荒廃の著しいもの ③大量に他の抗精神病薬を使用しているもの ④血圧の著しく低いもの、過去に抗精神病薬で起立性低血圧を生じた既往のあるもの ⑤重篤な血液、肝臓、腎臓、消化器系及び心血管系疾患のあるもの ⑥重篤な内分泌疾患（特に甲状腺機能障害）のあるもの ⑦てんかん患者もしくは痙攣性疾患のあるもの ⑧パーキンソン病の患者 ⑨脳器質性疾患のあるもの ⑩白内障のあるもの ⑪アルコール乱用又は薬物乱用歴のあるもの ⑫薬物過敏症の既往歴又は重度のアレルギーのあるもの ⑬妊娠、授乳婦人及び妊娠している可能性のあるもの ⑭その他、治験担当医師が不適当と判断したもの
目標症例数	60例 [症例数設定の根拠] 検索試験であるため、おおよその有効性、安全性及び至適用量を推定する例数とした。
使用薬剤	クエチアピン 5mg、25mg、100mg錠及び観察期用プラセボ錠
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ・観察期（原則として1週間） <ul style="list-style-type: none"> 前治療薬のない場合 所定の検査、観察が終了次第ただちに治療期に移行する 前治療薬のある場合 <ul style="list-style-type: none"> ① Wash out が可能な場合は、全ての抗精神病薬を中止し、観察期用アゼビット[®]を1週間投与後、治療期に移行。観察期に症状が悪化した場合は、その時点から治療期に移行も可とする。 ② Wash out が困難な場合は、使用していた全ての抗精神病薬を中止し、治験薬に切り替える。 ③高用量[*]又は多種類の抗精神病薬が投与されている場合は、原則として治験に組み込まない。 ただし、前治療薬を必要最小限の用量、種類に調整（ハロペリドール換算で10mg/日以下）後、治験薬に切り替え可。 ・治療期（8週間） <ul style="list-style-type: none"> 20mgの1日3回食後投与(60mg/日)から開始し、開始の1週間は60mg/日を3日間、75mg/日に增量し、4日間投与する。以後は症状に応じ治験担当医師の判断で適宜増減する。增量幅は1週間に1日用量150mg以下とし、最高用量は1日750mgを超さないこととする。 初回投与量については、症例が集積した時点で中間検討会を開催し、再度検討する。
併用薬	<ul style="list-style-type: none"> ・向精神薬（抗精神病薬、抗うつ剤、抗不安薬等）は、原則として併用禁止。 ・睡眠薬は、可能であれば治験開始時に投与中止。不眠発現時はベンゾジアゼピン系睡眠薬の使用は可。 ・投与中の抗P⁺-キソジ薬は、治験薬投与1週後までに中止。錐体外路症状が発現した場合は治験担当医師の判断で使用可。 ・効果判定に影響ないと考えられる薬剤（合併症治療薬等）は併用可。
投与期間	治療期：8週間

*:ハロペリドール換算で25mg/日以上

表ト-9 前期第II相試験の方法(2)

項目		内容																																					
		観察期 投与前	1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週*																													
観察・検査項目 及び時期	精神症状 評価	BPRS PANSS	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○																													
	全般改善度	○	○	○	○	○	○	○	○	○																													
	血圧、脈拍数、体温、体重	○	○	○	○	○	○	○	○	○																													
	随伴症状、副作用	○	○	○	○	○	○	○	○	○																													
	心電図	○				○				○																													
	脳波検査、眼科検査	(○)								(○)																													
	臨床検査	○			○					○																													
	最終全般改善度									○																													
	・概括安全度									○																													
	・有用度									○																													
・前治療薬との有用度比較									○																														
○：実施、()：可能な限り実施、◎：前治療薬のある場合、判定する。*：又は中止時																																							
評価方法及び 評価基準	<p>・精神症状評価：BPRS(Brief Psychiatric Rating Scale)及び PANSS(Positive and Negative Syndrome Scale)評価尺度を用いて評価</p> <p>・BPRS⁴⁾：精神症状 18 項目について「1:なし」から「7:非常に高度」の 7 段階で評価</p> <p>・PANSS⁵⁾：陽性尺度 7 項目、陰性尺度 7 項目、総合精神病理尺度 16 項目の計 30 項目について「1:なし」から「7:最重度」の 7 段階で評価</p> <p>・最終全般改善度：観察終了時の状態と投与後の BPRS 及び PANSS を基に判定された全般改善度の推移を総合して 7 段階で判定する。</p> <p>①著明改善、②中等度改善、③軽度改善、④不变、⑤軽度悪化、⑥中等度悪化、 ⑦著明悪化、⑧判定不能</p> <p>なお、前治療薬がある場合は、下記の判定基準に従って判定する。</p>																																						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">治験薬投与後の症状</th> </tr> <tr> <th>前治療薬の評価</th> <th>前治療薬より軽度</th> <th>前治療薬とほぼ同じ</th> <th>前治療薬より重度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.著明改善</td> <td>著明改善</td> <td>著明改善</td> <td rowspan="7">前治療薬の改善度より 1段階以上下げる</td> </tr> <tr> <td>2.中等度改善</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>3.軽度改善</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>4.不变</td> <td>前治療薬の改善度より 1段階以上上げる</td> <td></td> </tr> <tr> <td>5.軽度悪化</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>6.中等度悪化</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>7.著明悪化</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>9.判定不能</td> <td colspan="2">前治療薬がないものとして判定する</td> </tr> </tbody> </table>								治験薬投与後の症状			前治療薬の評価	前治療薬より軽度	前治療薬とほぼ同じ	前治療薬より重度	1.著明改善	著明改善	著明改善	前治療薬の改善度より 1段階以上下げる	2.中等度改善			3.軽度改善			4.不变	前治療薬の改善度より 1段階以上上げる		5.軽度悪化			6.中等度悪化			7.著明悪化			9.判定不能	前治療薬がないものとして判定する
治験薬投与後の症状																																							
前治療薬の評価	前治療薬より軽度	前治療薬とほぼ同じ	前治療薬より重度																																				
1.著明改善	著明改善	著明改善	前治療薬の改善度より 1段階以上下げる																																				
2.中等度改善																																							
3.軽度改善																																							
4.不变	前治療薬の改善度より 1段階以上上げる																																						
5.軽度悪化																																							
6.中等度悪化																																							
7.著明悪化																																							
9.判定不能	前治療薬がないものとして判定する																																						
<p>・概括安全度：本薬投与により新たに出現又は増悪した随伴症状、副作用、臨床検査値異常から 4 段階で判定する。</p> <p>①安全性に問題なし、②安全性にやや問題あり、③安全性に問題あり ④安全性にかなり問題あり、⑤判定不能</p> <p>・有用度：最終全般改善度と概括安全度を総合して 7 段階で判定する。</p> <p>①極めて有用、②有用、③やや有用、④有用とはいえない、 ⑤やや好ましくない、⑥好ましくない、⑦極めて好ましくない、⑧判定不能</p> <p>・前治療薬との有用度比較：前治療薬のある場合には、前治療薬との有用度の比較を 5 段階で判定する。</p> <p>①前治療薬より有用、②前治療薬よりやや有用、③前治療薬とほぼ同等 ④前治療薬がやや有用、⑤前治療薬が有用、⑥判定不能</p>																																							
<p>・精神症状、バイタルサイン等の投与前後値の比較は、signed rank test を用いて解析した。</p> <p>・検定の有意水準は 0.05 とする。なお、計量値は平均値±標準偏差で示す。</p> <p>・治験実施計画に記載されている解析：なし</p> <p>・データ固定前に決定された解析：表ト-25、表ト-26、表ト-27、表ト-28、表ト-39、 表ト-40、表ト-41、表ト-42</p> <p>・事後解析：なし</p>																																							
登録及び割付方法	登録：なし、割付：なし																																						
治験総括医師																																							
代表施設、施設数	他、計 20 施設																																						
治験期間																																							

臨床検査値に対する影響については、治験担当医師が判定した臨床検査値異常変動とともに、事後解析ではあるが、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（薬安 80 号、平成 4 年 6 月 29 日）の基準及び規定されていない臨床検査値については、薬安 80 号に準じて基準を作成し、異常変動臨床検査値のグレード分類を行ない、検討した。臨床検査異常値のグレード分類を表ト-10 に示す。

した。なお、本グレード分類は、第Ⅲ相比較試験¹⁾、長期投与試験²⁾の中央委員会で検討され、合意された。したがって、本グレード分類を他の臨床試験成績にも適用し、臨床検査値に対する影響について検討した。

表トー 10 臨床検査値のグレード分類

	臨床検査値のグレード	グレード 1	グレード 2	グレード 3
血液	赤血球 ($10^4/\text{mm}^3$)	350 未満～300 以上	300 未満～250 以上	250 未満
	ヘモグロビン (g/dL)	11 未満～9.5 以上	9.5 未満～8 以上	8 未満
	ヘマトクリット* (%)	31.5 未満～27.0 以上	27.0 未満～22.5 以上	22.5 未満
	白血球 (/ mm^3)	4000 未満～3000 以上	3000 未満～2000 以上	2000 未満
	顆粒球 (/ mm^3)	2000 未満～1500 以上	1500 未満～1000 以上	1000 未満
	血小板 ($10^4/\text{mm}^3$)	10 未満～7.5 以上	7.5 未満～5 以上	5 未満
血液 生化学	総蛋白* (g/dL)	1×N を超え 9.0 未満 1×LN 未満～6.0 以上	9.0 以上～9.9 未満 6.0 未満～5.4 以上	9.9 以上 5.4 未満
	総ビリルビン (mg/dL)	1.6 以上～3.0 未満	3.0 以上～10 未満	10 以上
	総コレステロール* (mg/dL)	1×N を超え 300 未満 1×LN 未満～100 以上	300 以上～330 未満 100 未満～80 以上	330 以上 80 未満
	GOT, GPT (IU/L)	1.25×N 以上～2.5×N 未満 50 以上～100 未満	2.5×N 以上～12×N 未満 100 以上～500 未満	12×N 以上 500 以上
	AL-P	1.25×N 以上～2.5×N 未満	2.5×N 以上～5×N 未満	5×N 以上
	γ-GTP	1.5×N 以上～3×N 未満	3×N 以上～5×N 未満	5×N 以上
	LDH	1.5×N 以上～3×N 未満	3×N 以上～5×N 未満	5×N 以上
	CPK*	200 以上～500 未満	500 以上～2000 未満	2000 以上
	BUN (mg/dL)	1×N を超え 25 未満	25 以上～40 未満	40 以上
	クレアチニン (mg/dL)	1×N を超え 2 未満	2 以上～4 未満	4 以上
	尿酸*	7.5 以上～10.0 未満 2.0 未満～1.0 以上	10.0 以上～12.5 未満 1.0 未満～0.5 以上	12.5 以上 0.5 未満
	血清 Na (mEq/L)	150 以上～155 未満 135 未満～125 以上	155 以上～160 未満 125 未満～115 以上	160 以上 115 未満
	血清 K (mEq/L)	5.0 以上～5.5 未満 3.5 未満～3.1 以上	5.5 以上～6.0 未満 3.1 未満～2.5 以上	6.0 以上 2.5 未満
	血清 Cl* (mEq/L)	108 以上～112 未満 95 未満～87 以上	112 以上～116 未満 87 未満～79 以上	116 以上 79 未満
内分泌	プロラクチン* (ng/mL)	2×N 以上～100 未満	100 以上～300 未満	300 以上
	TSH* (μU/mL)	1×N を超え 1.2×N 未満	1.2×N 以上～1.5×N 未満	1.5×N 以上
	T ₃ * (ng/mL)	1×N を超え 1.2×N 未満 1×LN 未満～0.8×LN 以上	1.2×N 以上～1.5×N 未満 0.8×LN 未満～0.5×LN 以上	1.5×N 以上 0.5×LN 未満
	Free T ₄ * (T ₄ *) (ng/dL) (μg/dL)	1×N を超え 1.2×N 未満 1×LN 未満～0.8×LN 以上	1.2×N 以上～1.5×N 未満 0.8×LN 未満～0.5×LN 以上	1.5×N 以上 0.5×LN 未満
尿	尿蛋白	1+	2+～3+	3+を超える
	尿糖*	1+	2+～3+	3+を超える
	ウロビリノゲン*	1+	2+～3+	3+を超える

N：施設の正常値の上限、LN：施設の正常値の下限

*：「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（薬安 80 号、平成 4 年 6 月 29 日）の基準を参考に作成。

γ-GTP 及び LDH についてはグレード 2 及び 3 を追加。

[用法・用量の設定の根拠]

①健常成人男子を対象とした第 I 相試験¹⁾において、最高 20mgまでの単回投与、1 日 1 回 10mg の 4 日間反復投与を行ない、循環器系への影響として血圧低下及び本薬との因果関係不明の非持続性心室頻拍が認められたのみであり、安全性に特に問題はなかった。なお、空腹時 20mg 単回投与における本薬の $t_{1/2}$ は 3.3 ± 0.2 時間であった。

②外国において、初回用量を 25mg 1 日 3 回、1 日最高用量を 750mg とした二重盲検比較試験（1 日平均投与量：407mg）²⁾でクロルプロマジンと同程度の有効性が認められ、安全性に特に問題は認められなかった。

以上のことから、前期第Ⅱ相試験の用法・用量を設定した。初回投与での1回投与量は安全性を考慮し、日本での第Ⅰ相試験における最高投与量である20mgとした。1日投与回数は本薬の血中消失半減期を考慮して1日3回投与とした。20mg 1日3回投与(60mg/日)から投与を開始し、以後は症状に応じ治験担当医師の判断で適宜増減するが、1日最高用量は750mgとした。また、投与開始直後の血圧低下を考慮し、投与開始の1週間は60mg/日を3日、75mg/日を4日間と規定した(その後の增量幅は1週間に150mg/日未満)。初回用量及び投与開始1週間の增量規定については、症例が集積した時点で安全性を踏まえて再度検討することとした。なお、安全性の見地から12誘導心電図を投与前、投与4週及び8週後(又は中止時)に実施することとした。

2) 治験成績

① 初回投与量の変更

集積された18症例について中間検討会で初回投与量(60mg/日)について検討した。投与開始直後は本薬の投与量が少ないため症状の悪化をきたす可能性があることから、効果発現まで速やかに增量する必要があると判断された。その結果、初回投与量を下記のように変更した。

「本薬25mgの1日3回食後投与(75mg/日)から開始し、一週間以内に1日150mgまで增量することを可とする。」

② 症例の内訳

組み入れ症例は54例であった。本薬の投与開始時に治験実施計画書違反例(選択基準及び前治療の抗精神病薬の用量)の12例の違反内容と内訳を表ト－11に示した。年齢基準違反が3例、投与前のBPRS総スコアが選択基準の45ポイント以上を満たしていない症例が7例、前治療で高用量の抗精神病薬が投与されていた症例が4例あった。なお、治験開始後の逸脱例を含めた治験実施計画書違反例・逸脱例の一覧を表ト－12に示した。

これら12例の違反内容を中央委員会で検討した結果、組み入れ基準に抵触しているものの、いずれも評価は可能と判断され、有効性、安全性及び有用性の評価は採用となった。

なお、患者の服薬拒否により服薬率が極めて不良であった1例は、評価不能と判断し、解析完全除外例とした。解析完全除外例の除外理由を表ト－13に、症例の内訳を図ト－2に示した。

表ト－11 治験実施計画書違反例(選択基準及び前治療の抗精神病薬の用量)

		治験実施計画書の規定	違反症例数	違反内容	評価の採否
選択基準	年齢	20歳以上65歳未満	3 ^{a)}	19, 19, 65歳	○
	BPRS総スコア	45ポイント以上	7 ^{a,b)}	31～44ポイント	○
前治療の抗精神病薬の投与量	高用量又は多種類の抗精神病薬が投与されている症例		4 ^{b)}	アセタゾラム換算で27.5, 29.0, 34.0, 37.0mg/日	○
計		12			

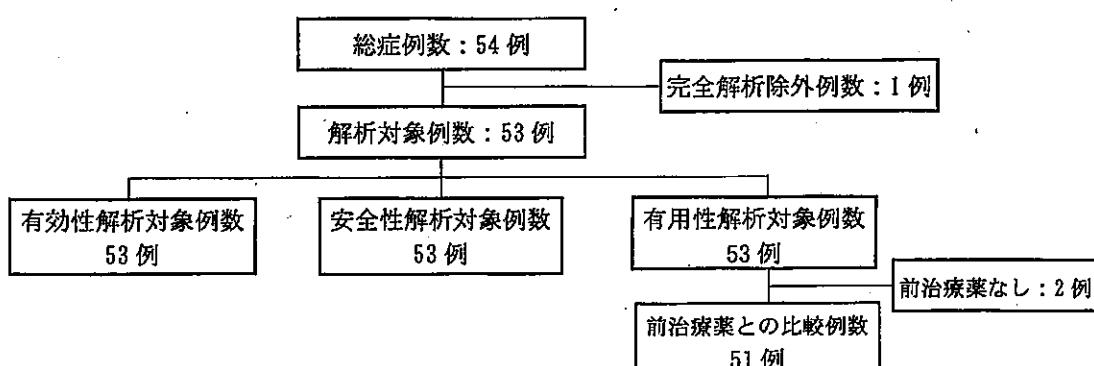
a): 同一症例に重複(1例)、b): 同一症例に重複(1例)、○: 採用

表ト－12 治験実施計画書違反例・逸脱例の一覧

項目	プロトコール規定	不遵守例数	症例番号
症例組み入れ時の治験実施計画書の違反	年齢 BPRS 総スコア	20歳以上 65歳未満のもの 45ポイント以上	3例 7例
	治験方法	高用量または多種類の抗精神病薬*が投与されている症例は、10mg/日以下に調整した後、治験薬に切り替える。 (*: ハロペリドール換算 25mg/日以上をリストアップした)	4例
		小計	12例 14件
症例組み入れ後の治験実施計画書の逸脱	初回投与量 第1週目の最高投与量 増量幅 併用薬	(中間検討会前) 60mg/日 (中間検討会前) 75mg/日 (中間検討会後) 150mg/日 1週間に1日用量として 150mg 以下 抗精神病薬 抗不安薬 睡眠薬 抗P-キリン薬	1例 1例 2例 1例 併用不可 併用不可 不眠発現の際の睡眠薬の使用は可とするが、その場合はベンゾジアゼピン系睡眠薬を使用する 治験薬投与1週後まで継続投与のうち中止する
		小計	11例 2例 3例 7例
		総計	19例 28件
			25例 42件

表ト－13 解析完全除外症例とその理由

症例番号	除外理由
	本薬(75mg/日)投与開始。投与2日目に半分程度しか服薬していないことが判明。投与中止(6日目)まで服薬拒否があり、全体を通じて半分程度の服薬であった。副作用なし。有効性、安全性、有用性ともに評価できないため。



図ト－2 症例の内訳

③ 中止・脱落例

解析対象 53 例中、中止・脱落例は 11 例で、中止・脱落理由を表ト－14、中止・脱落例の採用結果を表ト－15 に示した。また、観察期間ごとの完了例数及び中止・脱落例数を表ト－16 に示した。

表ト－14 中止・脱落例とその理由

中止・脱落理由	例数	症例番号	内 容	投与期間
症状悪化	3 例		症状悪化 症状悪化 症状悪化	8 日 34 日 32 日
副作用	2 例		出血性胃潰瘍 脱力、めまい	29 日 8 日
他疾患の併発（偶発）	2 例		転倒による右大腿骨転子間骨折 自殺企図による右下腿脛骨腓骨骨折	7 日 5 日
同意撤回	3 例		同意の撤回（詳細理由なし） 治験薬が期待に反したため中止を申し出 家族の希望による	11 日 11 日 28 日
その他	1 例		離院	34 日

表ト－15 中止・脱落例の採用結果

症例番号	最終全般改善度	概括安全度	有用度	前治療薬との有用度比較
	不变 著明悪化	安全性に問題あり 安全性にかなり問題あり	好ましくない 極めて好ましくない	前治療薬が有用 前治療薬が有用
	不变 著明悪化	安全性に問題なし 安全性にかなり問題あり	有用とはいえない 極めて好ましくない	前治療薬とほぼ同等 前治療薬が有用
	不变	安全性に問題なし	有用とはいえない	前治療薬とほぼ同等
	軽度悪化 軽度悪化	安全性にやや問題あり 安全性にやや問題あり	好ましくない やや好ましくない	前治療薬が有用 前治療薬が有用
	中等度悪化	安全性にやや問題あり	好ましくない	前治療薬が有用
	著明悪化	安全性に問題なし	極めて好ましくない	前治療薬が有用
	軽度悪化	安全性にやや問題あり	有用とはいえない	前治療薬が有用
	軽度悪化	判定不能	やや好ましくない	前治療薬がやや有用

注) 該当症例の評価はすべて採用

表ト－16 観察期間ごとの完了例数及び中止・脱落例数

	投与前	1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週	計
完了例数	53	52	47	47	46	42	42	42	42	—
中止・脱落例数 (累積例数)	— —	1 (1)	5 (6)	0 (6)	1 (7)	4 (11)	0 (11)	0 (11)	0 (11)	11 —
症状の悪化	—	0	1	0	0	2	0	0	0	3
副作用の出現	—	0	1	0	0	1	0	0	0	2
他疾患の偶発	—	0	1	0	0	0	0	0	0	1
同意の撤回	—	0	2	0	1	0	0	0	0	3
その他	—	1	0	0	0	1	0	0	0	2

④ 人口統計学的特性、他の基準値の特性及び治療因子

解析対象の 53 例の人口統計学的特性、他の基準値の特性及び治療因子を表ト－17に示した。なお、全例が入院患者であった。

抗精神病薬の治験においては前治療薬を wash-out すると精神症状の急激な増悪をまねく可能性が高く、また、増悪した際には wash-out 前の状態に復するまでに長時間を要することから、組み入れ症例は「前治療薬の wash-out が困難な場合は、使用していた全ての抗精神病薬の投与を中止し、治験薬に切り替える」が大部分を占めていた。

表ト－17 人口統計学的特性、他の基準値の特性及び治療因子

		症例数			症例数
性別	男女	35 18	合併症	なし あり	39 14
年齢(歳)	19～34 35～49 50～64	23 15 15	併用薬	抗精神病薬 抗パーキンソン薬 睡眠薬	なし なし なし あり
	平均値±標準偏差	40.0±13.1		1週目まで 2週目以後	38 15 30 14 9
ICD-10 分類	妄想型 破瓜型 緊張型 鑑別不能型 残遺型 単純型	13 22 2 8 7 1	観察期 アセト	なし なし なし あり	45 8
主要 状態像	昏迷状態 幻覚・妄想が前景 妄想が前景 自発性欠如、感情鈍麻が前景 I 自発性欠如、感情鈍麻が前景 II 神経症様状態が前景 その他	1 19 4 2 25 1 1	前治療薬	なし あり	2 51
罹病期間	1年未満 1年以上 5年未満 5年以上 10年未満 10年以上 不明	3 6 13 30 1	1日最高投与量	60mg≤<150mg 150mg≤<300mg 300mg≤<450mg 450mg≤<600mg 600mg≤<750mg 平均最高投与量(mg) ^{b)}	5 8 12 10 17 435.8±232.6
	平均値±標準偏差 ^{a)}	14.1±11.0	前治療から の切り替え方法	前治療薬なし Wash-out 後切り替え 用量を調整後切り替え 中止後直ちに切り替え	2 4 0 47

a):不明を除く、b):平均値±標準偏差

⑤ 投与時期別服薬状況

投与時期別の服薬状況を表ト－18に示した。

表ト－18 投与時期別の服薬状況

服薬状況	1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週
きちんと服薬している	53	51	47	46	45	41	40	40
時々服薬していない	0	0	0	1	1	1	2	2
半分以上服薬していない	0	0	0	0	0	0	0	0
全く服薬していない	0	0	0	0	0	0	0	0
計	53	51	47	47	46	42	42	42

⑥ 週別平均投与量

本薬の週別平均投与量の推移を表ト－19に示した。なお、1日平均最高投与量は、435.8±232.6 mg/日（53 例）であった。

表ト－19 週別平均投与量

	1週目	2週目	3週目	4週目	5週目	6週目	7週目	8週目
例 数	53	51	47	47	46	42	42	42
平均投与量 (mg/日)	92.4 ±30.5	191.0 ±78.5	268.0 ±110.9	331.6 ±153.7	392.0 ±187.6	430.3 ±203.0	453.1 ±213.3	475.3 ±226.3

平均値±標準偏差

⑦ 有効性

a) 最終全般改善度

有効性の主要評価項目である最終全般改善度を表ト－20に示した。改善率（中等度改善以上）は49.1% (26/53例)であった。悪化率（軽度悪化以下）は20.8% (11/53例)であった。

表ト－20 最終全般改善度

著明改善	中等度改善	軽度改善	不变	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能	計	改善率 (中等度改善以上)	悪化率
6	20	12	4	7	1	3	0	53	49.1% (26/53)	20.8% (11/53)

なお、治験実施計画書違反例（選択基準及び前治療の抗精神病薬の用量）の12例を除いた治験実施計画書遵守例41例（解析完全除外例の1例を除く）における最終全般改善度を表ト－21に示した。改善率は53.7% (22/41例)で、有効性解析対象例53例での改善率とほぼ同程度であった。

表ト－21 治験実施計画書遵守例における最終全般改善度

著明改善	中等度改善	軽度改善	不变	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能	計	改善率 (中等度改善以上)	悪化率
6	16	10	2	5	1	1	0	41	53.7% (22/41)	17.1% (7/41)

有効性評価対象例における最終投与量別の最終全般改善度を表ト－22に、治験実施計画書遵守例における最終投与量別の最終全般改善度を表ト－23に示した。最終全般改善度は有効性評価対象例と治験実施計画書遵守例で同様の成績であった。

表ト－22 有効性評価対象例における最終投与量別の最終全般改善度

最終投与量	著明改善	中等度改善	軽度改善	不变	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能	合計	改善率（中等度改善以上）			
										例数	%	累積例数	累積%
<150mg	1	2	0	1	2	0	0	0	6	3/6	50.0	3/53	5.7
150mg≤ <300mg	0	4	1	1	1	1	2	0	10	4/10	40.0	7/53	13.2
300mg≤ <450mg	1	5	5	0	2	0	1	0	14	6/14	42.9	13/53	24.5
450mg≤ <600mg	3	2	1	1	0	0	0	0	7	5/7	71.4	18/53	34.0
600mg≤ ≤750mg	1	7	5	1	2	0	0	0	16	8/16	50.0	26/53	49.1

表ト－23 治験実施計画書遵守例における最終投与量別の最終全般改善度

最終投与量	著明改善	中等度改善	軽度改善	不变	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能	合計	改善率（中等度改善以上）			
										例数	%	累積例数	累積%
<150mg	1	1	0	0	2	0	0	0	4	2/4	50.0	2/41	4.9
150mg≤ <300mg	0	4	1	0	1	1	1	0	8	4/8	50.0	6/41	14.6
300mg≤ <450mg	1	5	3	0	2	0	0	0	11	6/11	54.5	12/41	29.3
450mg≤ <600mg	3	0	1	1	0	0	0	0	5	3/5	60.0	15/41	36.6
600mg≤ ≤750mg	1	6	5	1	0	0	0	0	13	7/13	53.8	22/41	53.7

最終全般改善度を前治療からの切り替え方法で層別解析した結果を表ト－24に示した。改善率は「前治療薬なし」100.0% (2/2例)、「wash-out 後切り替え」50.0% (2/4例)、「中止後直ちに切り替え」46.8% (22/47例) であった。

表ト－24 前治療からの切り替え方法で層別した最終全般改善度

前治療からの切り替え方法	著明改善	中等度改善	軽度改善	不变	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能	計	改善率 ^{a)}	悪化率 ^{b)}
前治療なし	1	1	0	0	0	0	0	0	2	100.0% (2/2)	0.0% (0/2)
wash-out 後切り替え	1	1	2	0	0	0	0	0	4	50.0% (2/4)	0.0% (0/4)
中止後直ちに切り替え	4	18	10	4	7	1	3	0	47	46.8 (22/47)	23.4 (11/47)

a)：中等度改善以上、b)：軽度悪化以下

b) BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale)評価尺度及び週別改善率（全般改善度）

BPRS の総スコア及び全般改善度の改善率の推移を表ト－25に示した。BPRS の総スコアは投与前の 55.5 ± 10.9 ポイント（平均値土標準偏差）から、中止・脱落例を含めた投与終了時の 45.4 ± 13.0 ポイントに有意に減少した ($p < 0.001$)。改善率（中等度改善以上）は4週後に46.8%となり、以後8週後までほぼ同様の改善率を示した。

表ト－25 BPRS 総スコア及び改善率（全般改善度）の推移

	投与前	1週後	2週後	4週後	6週後	8週後	投与終了時	
BPRS 総スコア	例数	53	50	47	46	42	42	53
	平均土SD (最小-最大)	55.5 ± 10.9 (31 - 84)	53.9 ± 11.3 (31 - 79)	50.1 ± 11.1 (24 - 71)	45.9 ± 10.5 (22 - 69)	43.4 ± 10.9 (22 - 66)	42.2 ± 11.0 (21 - 65)	$45.4 \pm 13.0^{**}$ (21 - 77)
	改善率（全般改善度）	9.4 (5/53)	21.6(11/51)	46.8(22/47)	47.6(20/42)	52.4(22/42)	-	

Signed rank test, **: $p < 0.01$ (投与前値と比較)

BPRS における各項目の改善率（1段階以上）及び悪化率（1段階以上）を表ト－26に示した。18項目中14項目（心気的訴え、不安、感情的引きこもり、思考解体、罪業感、緊張、衝奇的な行動や姿勢、抑うつ気分、敵意、疑惑、幻覚、運動減退、思考内容の異常及び情動鈍麻）で有意な改善が認められた。なお、有意な悪化が認められた項目はなかった。

表ト－26 BPRS 項目別の改善率及び悪化率（投与8週後又は投与中止時）

項目	例数 ^{a)}	改善率 (%)	悪化率 (%)	Signed Rank Test ^{b)}
心気的訴え	48	52.1	10.4	$p < 0.001$
不安	48	47.9	16.7	$p = 0.009$
感情的引きこもり	51	58.8	9.8	$p < 0.001$
思考解体	50	44.0	8.0	$p = 0.004$
罪業感	26	42.3	19.2	$p = 0.020$
緊張	47	55.3	17.0	$p = 0.002$
衝奇的な行動や姿勢	46	52.2	17.4	$p = 0.010$
誇大性	11	9.1	27.3	$p = 0.500$
抑うつ気分	40	62.5	10.0	$p < 0.001$
敵意	32	50.0	25.0	$p = 0.012$
疑惑	47	63.8	8.5	$p < 0.001$
幻覚	43	51.2	9.3	$p < 0.001$
運動減退	49	55.1	8.2	$p < 0.001$
非協調性	47	42.6	21.3	$p = 0.291$
思考内容の異常	51	41.2	7.8	$p < 0.001$
情動鈍麻	53	50.9	9.4	$p < 0.001$
興奮	30	33.3	40.0	$p = 0.763$
見当識障害	22	45.5	13.6	$p = 0.234$

a) : 投与前症状なし、かつ、投与後症状なしは集計から除いた、b) : 投与前後のスコアの比較

c) PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) 評価尺度

PANSS 評価尺度における陽性尺度、陰性尺度、総合精神病理評価尺度及び総スコアの投与前後の推移を表ト－27に示した。

陽性尺度では妄想等の7項目の合計で投与前の 20.7 ± 6.3 ポイントから投与後の 17.7 ± 6.9 ポイントと有意な減少が認められた。陰性尺度では情動の平板化等の7項目の合計で投与前 (27.8 ± 5.8 ポイント) に比し投与後 (24.0 ± 7.3 ポイント) に有意な減少が認められた。心気症等の16項目からなる総合精神病理評価尺度の合計は投与前の 51.4 ± 10.1 ポイントから投与後の 44.7 ± 12.4 ポイントに有意に減少した。これらの30項目を合計した総スコアも投与前に比し投与後に有意に減少した。

表ト－27 PANSSスコアの推移

		投与前 (53例)	投与8週後 (42例)	投与終了時 ^{a)} (53例)
PANSS	陽性尺度合計	20.7±6.3	16.7±6.0	17.7±6.9**
	陰性尺度合計	27.8±5.8	22.5±6.8	24.0±7.3**
	総合精神病理評価尺度合計	51.4±10.1	41.8±10.8	44.7±12.4**
	総スコア	99.9±17.7	81.0±21.0	86.3±24.3**

a): 8週後又は中止・脱落時、 **: p<0.01 (Signed rank test: 投与前と投与終了時で検定)、 平均値±標準偏差

PANSSにおける各項目別の改善率（1段階以上）及び悪化率（1段階以上）を表ト－28に示した。陽性尺度7項目中4項目（妄想、概念の統合障害、幻覚による行動及び猜疑心）、陰性尺度7項目中6項目（情動の平板化、情動的引きこもり、疎通性の障害、受動性/意欲低下による社会的引きこもり、抽象的思考の困難及び会話の自発性と流暢さの欠如）、総合精神病理評価尺度16項目中11項目（心気症、不安、罪責感、緊張、衝奇症と不自然な姿勢、抑うつ、運動減退、不自然な思考内容、判断力と病識の欠如、意志の障害及び自主的な社会回避）において有意な改善が認められた。なお、有意な悪化が認められた項目はなかった。

表ト－28 PANSS項目別の改善率及び悪化率（投与8週後又は投与中止時）

項目		例数 ^{a)}	改善率 (%)	悪化率 (%)	Signed Rank Test ^{b)}
陽性尺度	妄想	51	54.9	7.8	p < 0.001
	概念の統合障害	52	44.2	7.7	p = 0.001
	幻覚による行動	46	45.7	8.7	p < 0.001
	興奮	35	31.4	40.0	p = 0.378
	誇大性	14	14.3	21.4	p = 0.750
	猜疑心	47	57.4	17.0	p = 0.001
	敵意	34	50.0	26.5	p = 0.234
陰性尺度	情動の平板化	53	43.4	11.3	p < 0.001
	情動的引きこもり	53	49.1	9.4	p < 0.001
	疎通性の障害	52	48.1	9.6	p < 0.001
	受動性/意欲低下による社会的引きこもり	52	50.0	7.7	p < 0.001
	抽象的思考の困難	50	32.0	10.0	p = 0.039
	会話の自発性と流暢さの欠如	50	46.0	12.0	p = 0.006
	常同的思考	50	30.0	10.0	p = 0.119
総合精神病理評価尺度	心気症	49	49.0	14.3	p = 0.001
	不安	48	45.8	18.8	p = 0.026
	罪責感	25	44.0	12.0	p = 0.011
	緊張	48	47.9	16.7	p = 0.012
	衝奇症と不自然な姿勢	46	43.5	10.9	p = 0.027
	抑うつ	41	56.1	7.3	p < 0.001
	運動減退	49	46.9	10.2	p = 0.001
	非協調性	47	36.2	17.0	p = 0.221
	不自然な思考内容	51	39.2	7.8	p < 0.001
	失見当識	25	32.0	12.0	p = 0.662
	注意の障害	48	37.5	14.6	p = 0.153
	判断力と病識の欠如	53	35.8	13.2	p = 0.004
	意志の障害	51	39.2	11.8	p = 0.009
	衝動性の調節障害	41	26.8	26.8	p = 0.686
	没入性	50	26.0	16.0	p = 0.119
	自主的な社会回避	46	39.1	13.0	p = 0.007

a): 投与前症状なし、かつ、投与後症状なしは集計から除いた、b): 投与前後のスコアの比較

d) 至適用量

至適用量は有効性と安全性を考慮して治験担当医師が患者ごとに判定した。中等度改善以上（25例）及び軽度改善以上（37例）の症例で治験担当医師により判定された至適用量の分布を表ト－29に示した。中等度改善以上、軽度改善以上ともに、至適用量は75～750mg/日と幅広く分布していた。なお、平均至適用量は中等度改善以上の症例で 374.0 ± 204.3 mg/日、軽度改善以上の症例で 375.0 ± 192.9 mg/日であった。

表ト－29 至適用量

至適用量 (mg/日)	中等度改善以上 (25例) ^{a)}		軽度改善以上 (37例) ^{b)}	
	例数	頻度 (%)	例数	頻度 (%)
75≤<150	3	12.0	3	8.1
150≤<300	6	24.0	9	24.3
300≤<450	5	20.0	10	27.0
450≤<600	5	20.0	7	18.9
600≤<750	6 ^{c)}	24.0	8 ^{d)}	21.6
平均至適用量 (平均値±標準偏差)	374.0 ± 204.3 mg/日		375.0 ± 192.9 mg/日	

a) : 中等度改善以上の26例中1例は前治療薬との判定と同じであったため至適用量は判定されなかった。

b) : 軽度改善以上の38例中1例は前治療薬との判定と同じであったため至適用量は判定されなかった。

c) : 6例中4例の至適用量は600mg/日

d) : 8例中5例の至適用量は600mg/日

⑧ 安全性

a) 概括安全度

概略安全度を表ト－30に示した。安全率（「安全性に問題なし」）は66.0%（35/53例）であった。「安全性にかなり問題あり」と判定された2例の詳細を表ト－31に示した。「判定不能」と判定された症例は投与5日目に自殺企図により骨折したため投与を中止した例であった。

表ト－30 概括安全度

安全性に問題なし	安全性にやや問題あり	安全性に問題あり	安全性にかなり問題あり	判定不能	計	安全率 ^{a)}
35	13	2	2	1	53	66.0% (35/53)

a) 「安全性に問題なし」と判定された例数の割合

表ト－31 概括安全度が「安全性にかなり問題あり」と判定された症例の詳細

症例番号	性別	副作用			治験薬の処置	関連性	治験担当医師のコメント(要約)
		種類	発現時期	投与量(日)			
4■	男	不眠	6日	150mg	中止	消失	入院来、一時的に興奮することもあったが、今回のように症状の悪化をきたしたのは始めてである。本薬の鎮静・抑制作用が弱いためと考えられる。
		不安、焦燥	7日	150mg			
		興奮、易刺激性	8日	225mg			
3■	男	振戦、筋強剛、構音障害、唾下障害	8日	75mg	中止	消失	あり 投与開始8日目朝の時点(75mg/日)で軽度認められた。
		食欲不振、口渴、便秘	8日	75mg			あるらしい ある
		呼吸困難、ふらつき	8日	175mg			精神症悪化で増量後出現。
		頻脈	8日	175mg			中止時のみ出現、その後消失。
		立位低血压	8日	175mg			中止時の臥床150/82mmHg、起立時118/80mmHg
		不眠	9日	中止後			あり
		発汗、発熱、排尿障害	9日	中止後			中止した翌日に著しく認められた。

b) 副作用及び有害事象

副作用及び有害事象を基本語で表ト－32に示した。

副作用は53例中34例（64.2%）に認められ、発現件数は95件であった。発現率が5%以上の副作用は、傾眠（18.9%）、不眠（17.0%）、神経過敏（13.2%）、めまい（13.2%）、倦怠感（13.2%）、立位低血压（11.3%）、頻脈（9.4%）、便秘（9.4%）、不安（7.5%）、食欲不振（5.7%）及び月経異常（5.6%）であった。なお、月経異常は女性18例中、1例に認められた。

錐体外路症状についてはその発現頻度を慣用語で表ト－33に示した。錐体外路症状の副作用は、6例(11.3%)に9件認められたのみであった。その内訳はアカシジア(3.8%)、構音障害(3.8%)、嚥下障害(3.8%)、振戦(3.8%)及び筋強剛(1.9%)であった。なお、遅発性ジスキネジアの発現は認められなかった。また、GOT及びGPT上昇が2例に認められ、うち高度に上昇した1例(症例番号　、GOT: 8→106 IU, GPT: 11→447 IU)は薬剤アレルギー性肝障害が疑われたが、無症候性であった(表ト－38)。

表ト－32 副作用及び有害事象

		副作用	有害事象
安全性評価症例数		53	53
発現例数		34	44
発現率		64.2	83.0
発現件数		95	207
精神 神経系	傾眠	10 (18.9)	13 (24.5)
	不眠(症)	9 (17.0)	18 (34.0)
	神経過敏(症)	7 (13.2)	19 (35.8)
	めまい	7 (13.2)	10 (18.9)
	不安	4 (7.5)	12 (22.6)
	意識消失	1 (1.9)	1 (1.9)
	頭痛	0 (0.0)	5 (9.4)
	自殺企図	0 (0.0)	1 (1.9)
錐体外路 症状	運動過多	2 (3.8)	2 (3.8)
	嚥下障害	2 (3.8)	3 (5.7)
	言語障害	2 (3.8)	4 (7.5)
	振戦	2 (3.8)	4 (7.5)
	緊張亢進	1 (1.9)	3 (5.7)
	唾液増加	0 (0.0)	1 (1.9)
肝 臓	血清 GOT 上昇	2 (3.8)	2 (3.8)
	血清 GPT 上昇	2 (3.8)	2 (3.8)
	Al-p 上昇	1 (1.9)	1 (1.9)
	γ-GTP 上昇	1 (1.9)	1 (1.9)
循環器系	起立性低血压	6 (11.3)	7 (13.2)
	頻脈	5 (9.4)	9 (17.0)
	心悸亢進	1 (1.9)	2 (3.8)
消化器系	便秘	5 (9.4)	9 (17.0)
	食欲不振	3 (5.7)	10 (18.9)
	食欲亢進	2 (3.8)	4 (7.5)
	出血性胃潰瘍	1 (1.9)	1 (1.9)
	嘔気	1 (1.9)	11 (20.8)
	嘔吐	0 (0.0)	6 (11.3)
	腹痛	0 (0.0)	7 (13.2)
	下痢	0 (0.0)	3 (5.7)
内分泌系	月経異常 ^{a)}	1 (5.6)	1 (5.6)
眼科系	瞳孔調節障害	1 (1.9)	1 (1.9)
その他	倦怠感	7 (13.2)	9 (17.0)
	口渴	2 (3.8)	7 (13.2)
	発汗	2 (3.8)	5 (9.4)
	発熱	1 (1.9)	6 (11.3)
	無力症	1 (1.9)	2 (3.8)
	鼻炎	1 (1.9)	1 (1.9)
	体重増加	1 (1.9)	1 (1.9)
	排尿障害	1 (1.9)	2 (3.8)
	胸痛	0 (0.0)	1 (1.9)

a)：女性(18例)を分母として集計した。

() : %

表ト－33 錐体外路症状(慣用語)

		副作用	有害事象
安全性評価症例		53	53
錐体外路症状発現例数		6	11
錐体外路症状発現率(%)		11.3	20.8
錐体外路症状発現件数		9	17
基本語	慣用語		
運動過多	アカシジア	2 (3.8)	2 (3.8)
嚥下障害	嚥下障害	2 (3.8)	3 (5.7)
言語障害	構音障害	2 (3.8)	4 (7.5)
振戦	振戦	2 (3.8)	4 (7.5)
緊張亢進	筋強剛	1 (1.9)	3 (5.7)
唾液増加	流涎	0 (0.0)	1 (1.9)

有害事象は 53 例中 44 例 (83.0%) に認められ、発現件数は 207 件であった。頻度の高かった有害事象は、神経過敏 (35.8%)、不眠 (34.0%)、傾眠 (24.5%)、不安 (22.6%) 及び嘔気 (20.8%) であった。これらのうち、重篤な有害事象が 3 例（自殺企図、出血性胃潰瘍及び意識消失）にみられた。これらの詳細を表ト－34 に示した。その他、副作用及び有害事象の発現した症例の詳細は別冊の有害事象一覧表に記載した。

表ト－34 重篤な有害事象

No	有害事象名	対象	経過	治験担当医師のコメント
1	出血性胃潰瘍 (高度)	症例番号： ・女、51歳、入院 ・ICD-10：妄想型 ・罹病期間：30年 ・合併症：なし ・併用薬 エミレース、トロペロン、レボ・トミ ザイレス、ビガモール	本薬投与 26 日目(125mg/日)に巨大な出血性胃潰瘍(5 個)を併発し、転院となり治験を中止。内科的治療を施行し、約 2 ヶ月後には軽快傾向。	これまで潰瘍の既往はなく、原因となるような精神的ストレスも思い当たらない。 (因果関係：不明)。
2	意識消失 (中等度)	症例番号： ・男、31歳、入院 ・ICD-10：破瓜型 ・罹病期間：16年 ・合併症：高血圧 ・併用薬 レバ・ルミン、ヒアノール、 セブリル、ハイドロキシ、 パンタシン、酸化マグネシウム	本薬投与 5 日目(75mg/日)に意識消失に伴う転倒により右大腿骨転子間を骨折し、転院となり治験を中止	意識消失はごく短時間であり特に処置を必要としなかったが、転倒による骨折があり、そのため転院となった。本人の話によると頭が急にボーッとしてわからなくななり、気が付くと倒れていたとのこと。これまでに同様の症状がみられていたが、心電図上では正常であった。 (因果関係：関連あるらしい)
3	自殺企図	症例番号： ・男、31歳、入院 ・ICD-10：単純型 ・罹病期間：11年 ・合併症：なし ・併用薬、 ユーロジン、レンド・ミン	本薬投与 5 日目(75mg/日)に自殺企図(高所からの飛び降り)し、右下腿部脛骨腓骨を骨折し、治験を中止。骨折の処置として、ギブス固定後観血的整復手術を施し、術後に固定装置を装着。約 7 ヶ月後に歩行可能。	本薬の用量が少なく、投与期間も短く、判定は難しいが、以前にもあることから治験薬との関連性はないらしいと考える。 (因果関係：関連ないらしい)

発現時用量別の副作用を表ト－35 に示した。副作用の 66.3% (63/95 件) は 300mg/日未満の投与量で発現した。600mg/日以上の投与で新たに発現した副作用は、起立性低血圧、食欲不振、便秘、鼻炎及び倦怠感の 5 件であった。

表ト－35 副作用の発現時用量別頻度

	1 日投与量 (mg)					投与終了後
	60～<150	150～<300	300～<450	450～<600	600～750	
安全性評価例数	53	47	39	27	17	53
副作用 ^{a)} 発現例数	11	17	8	7	3	1
副作用 ^{a)} 発現率	20.8%	36.2%	20.5%	25.9%	17.6%	1.9%
副作用 ^{a)} 発現件数	26	37	16	8	5	3

a) 同一の副作用が同一患者で発現した場合は、初回発現時の用量で集計した。

副作用の発現時期別頻度を表ト－36 に示した。副作用の 56.8% (54/95 件) は投与 2 週間以内に発現した。投与初期（投与 1 週間以内）に発現した主な副作用は不眠 (5 件)、傾眠 (4 件)、神経過敏 (3 件)、めまい (3 件)、倦怠感 (3 件) であった。

表ト－36 副作用の発現時期別頻度

	投与期間								投与終了後
	1 週目	2 週目	3 週目	4 週目	5 週目	6 週目	7 週目	8 週目	
安全性評価症例数	53	51	47	47	46	42	42	42	53
副作用 ^{a)} 発現例数	16	9	9	8	5	1	3	0	1
副作用 ^{a)} 発現率	30.2%	17.6%	19.1%	17.0%	10.9%	2.4%	7.1%	0.0%	1.9%
副作用 ^{a)} 発現件数	25	29	17	9	6	1	4	0	4

a) 同一の副作用が同一患者で発現した場合は、初回発現時の投与期間で集計した。

c) 臨床検査値

i) 臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動を表ト－37に示した。治験担当医師の判定で本薬との関連性が否定されなかった異常変動の発現率は37.7%（20/53）であった。異常変動と判定された主な検査値はプロラクチン（12.5%）、T₄（8.3%）、CPK（7.8%）、GOT（5.8%）、GPT（5.8%）であった。関連性が否定されなかったプロラクチンの異常変動6例中、投与後に明らかに上昇した例は2例のみであった。T₄は4例とも投与前の正常値から投与後に異常低値となった症例であった。

異常変動を示した臨床検査値を表ト－10のグレード分類に従って示した。なお、白血球分画では異常変動の有無にかかわらず顆粒球についてグレード分類した。グレード別にみると197件がグレード1で、グレード2以上を示した検査値は26件であった。

グレード2以上を示した臨床検査値のうち白血球数、顆粒球数、GOT、GPT、TSH、T₃及びT₄の推移及び治験担当医師のコメントを表ト－38に示した。顆粒球数については治験担当医師による治験薬との因果関係は判定されていないが、白血球数及び白血球分画に対するコメントから判断すると、治験薬との因果関係はないと推測される。

なお、臨床検査値異常変動を示した症例の詳細は別冊の臨床検査値異常変動症例一覧表に記載した。

表ト－37 臨床検査値異常変動

安全性評価対象例数	n	因果関係別発現頻度			グレード別発現頻度 ^{a)}	
		III、IV、V	I、II	計	≤グレード1	≥グレード2
因果関係	-	53			53	
異常変動発現例数	-	20	-	50	-	-
異常変動発現率（%）	-	37.7	-	94.3	-	-
異常変動発現件数	-	35	223	258	197	26
血液学的検査	赤血球数	52	1(1.9)	9	10(19.2)	10
	白血球数	52	1(1.9)	13	14(26.9)	13
	白血球 好中球	47	1(2.1)	8	9(19.1)	
	白血球 好酸球	47	1(2.1)	5	6(12.8)	5 ^{b)}
	白血球 好塩基球	47	1(2.1)	8	9(19.1)	2 ^{b)}
	白血球 リンパ球	47	1(2.1)	14	15(31.9)	-
	白血球 単球	47	0(0.0)	3	3(6.4)	-
	ヘモグロビン	52	0(0.0)	11	11(21.2)	11
	ヘマトクリット	52	2(3.8)	12	14(26.9)	14
	血小板数	49	1(2.0)	4	5(10.2)	5
血液生化学的検査	総蛋白	52	0(0.0)	14	14(26.9)	12
	総ビリルビン	52	1(1.9)	4	5(9.6)	5
	総コレステロール	52	0(0.0)	14	14(26.9)	13
	GOT	52	3(5.8)	2	5(9.6)	4
	GPT	52	3(5.8)	7	10(19.2)	9
	Al-p	52	1(1.9)	6	7(13.5)	7
	γ-GTP	52	1(1.9)	6	7(13.5)	0
	LDH	52	0(0.0)	9	9(17.3)	9
	CPK	51	4(7.8)	15	19(37.3)	15
	BUN	52	1(1.9)	8	9(17.3)	8
	クレアチニン	52	0(0.0)	0	0(0.0)	0
	尿酸	50	0(0.0)	4	4(8.0)	4
内分泌	Na	52	0(0.0)	1	1(1.9)	1
	K	52	0(0.0)	6	6(11.5)	2
	Cl	52	0(0.0)	3	3(5.8)	4
	尿蛋白	48	6(12.5)	9	15(31.3)	0
尿検査	TSH	47	0(0.0)	11	11(23.4)	3
	T ₃	48	2(4.2)	4	6(12.5)	2
	T ₄	48	4(8.3)	3	7(14.6)	2
	尿糖	52	0(0.0)	2	2(3.8)	0
	ウロビリノーゲン	52	0(0.0)	2	2(3.8)	1
	尿蛋白	52	0(0.0)	6	6(11.5)	0

I: 関連なし、II: 関連ないらしい、III: 関連あるらしい、IV: 関連あり、V: 判定不能、n: 検査実施例数。

a): グレード分類については表ト－10参照、b): 顆粒球

表ト- 38 グレード 2 以上を示した白血球数、顆粒球数、GOT、GPT 及び甲状腺ホルモンの詳細

臨床検査値	症例番号	性別	正常値 (年齢)	臨床検査値の推移					因果関係	治験担当医師のコメント (要約)
				投与前	1週後	4週後	8週後	追跡		
白血球数	男(4)	男(4)	3900-9800/mm ³	4800	3100	2900*	2900*	2600*	判定不能	変葉後も数値の改善なく判定不能
	男(4)	-	-	1680	527**	1102*	1566	1300*	-	(併用薬：アルコゼバム、塩酸ビペリデン、マレイン酸レボメタジン)
	男(2)	-	-	2250	2842	2024	1353*	-	-	(併用薬：ニトゼバム、アルコゼバム)
GOT	男(3)	男(3)	10-28 IU/L	8	52	11	106*	46	あり	薬剤性肝障害と考えられる。
GPT	男(3)	男(3)	3-26 IU/L	11	151*	17	447**	217*	あり	薬剤性肝障害と考えられる。
TSH	男(5)	男(5)	0.34-3.5 μU/mL	3.4	4.7*	3.8	3.1	-	なし	誤差範囲内のものと考える。
	女(4)	女(4)	0.34-3.5 μU/mL	5.2*	6.7**	4.2*	5.5**	-	ないらしい	高値は投与前から持続。関連は少ない。
	女(5)	女(5)	0.34-3.5 μU/mL	2.6	4.7*	1.4	2.5	-	なし	臨床上問題にしなくてもよい。
T ₃	女(6)	女(6)	0.8-1.8 ng/mL	1.03	0.87	0.81	0.59*	-	あるらしい	下降をたどった低値で関連が疑われる。
	女(4)	女(4)	0.8-1.8 ng/mL	0.8	0.7	0.5*	0.9	-	ないらしい	軽度で元来異常であり関連はない。
T ₄	女(4)	女(4)	5.2-12.4 μg/dL	4.8	4.8	4.4	2.9*	-	ないらしい	測定誤差を考慮すると関連はない。
	女(2)	女(2)	5.8-11.2 μg/dL	8.5	4.6	3.8*	3.3*	-	あるらしい	経過からみて関連性は否定できない。

a) : 治験担当医師は各白血球分画 (%) について判定しているため、顆粒球についての因果関係の判定及びコメントはない。

*: グレード 2 の異常値、**: グレード 3 の異常値

ii) 臨床検査値の推移

臨床検査値の投与前後の推移を表ト- 39、表ト- 40及び表ト- 41に示した。投与前後で有意な変動を示した検査項目は総コレステロール（上昇）及びクレアチニン（上昇）であった。

表ト- 39 臨床検査値の投与前後の推移（血液学的検査）

項目	例数	投与前	投与終了時 ^{a)}	Signed Rank Test
赤血球数 (10 ⁶ /mm ³)	52	461.8 ± 55.0	456.4 ± 59.5	p = 0.491
白血球数 (/mm ³)	52	6362.1 ± 2084.8	6202.1 ± 1992.5	p = 0.459
好中球 (%)	44	51.5 ± 11.3	53.1 ± 9.1	p = 0.250
好酸球 (%)	44	3.2 ± 2.5	3.1 ± 2.4	p = 0.863
好塩基球 (%)	44	0.6 ± 0.6	0.8 ± 0.8	p = 0.053
リンパ球 (%)	44	38.4 ± 11.2	36.1 ± 9.5	p = 0.200
單核 (%)	44	6.0 ± 2.2	6.4 ± 2.2	p = 0.148
ヘモグロビン (g/dL)	52	14.1 ± 1.6	14.0 ± 1.6	p = 0.501
ヘマトクリット (%)	52	42.0 ± 4.2	42.1 ± 4.8	p = 0.788
血小板数 (10 ³ /mm ³)	49	24.7 ± 6.4	25.2 ± 7.3	p = 0.116

a) : 投与 8 週後又は中止時

平均値±標準偏差

表ト- 40 臨床検査値の投与前後の推移（血液生化学的検査）

項目	例数	投与前	投与終了時 ^{a)}	Signed Rank Test
総蛋白 (g/dL)	52	7.1 ± 0.6	7.1 ± 0.5	p = 0.362
総ビリルビン (mg/dL)	51	0.6 ± 0.4	0.6 ± 0.2	p = 0.150
総コレステロール (mg/dL)	52	175.8 ± 36.5	183.3 ± 33.2	p = 0.024
GOT (IU/L)	52	19.4 ± 11.2	20.2 ± 13.9	p = 0.575
GPT (IU/L)	52	22.3 ± 19.7	26.3 ± 60.2	p = 0.430
Al-p (IU/L)	43	160.2 ± 58.5	170.1 ± 58.1	p = 0.076
Al-p (KA)	9	6.4 ± 1.4	6.8 ± 1.6	p = 0.261
γ-GTP (IU/L)	52	24.0 ± 20.7	20.1 ± 17.0	p = 0.058
LDH (IU/L)	52	278.5 ± 60.9	282.8 ± 72.6	p = 0.789
CPK (IU/L)	50	106.0 ± 237.2	100.2 ± 124.6	p = 0.280
BUN (mg/dL)	52	11.6 ± 3.5	11.8 ± 3.5	p = 0.501
クレアチニン (mg/dL)	52	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.2	p = 0.024
尿酸 (mg/dL)	48	4.8 ± 1.4	4.8 ± 1.3	p = 0.448
血清 Na (mEq/L)	52	141.9 ± 3.0	142.1 ± 2.7	p = 0.591
血清 K (mEq/L)	52	4.2 ± 0.4	4.2 ± 0.5	p = 0.788
血清 Cl (mEq/L)	52	103.0 ± 3.8	103.2 ± 3.2	p = 0.586

a) : 投与 8 週後又は中止時

平均値±標準偏差

表ト- 41 臨床検査値の投与前後の推移（尿検査）

項目	例数	投与前					投与終了時 ^{a)}					Signed Rank Test
		-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	
尿蛋白	51	44	3	4	0	0	46	4	1	0	0	p = 0.240
尿糖	51	49	2	0	0	0	50	1	0	0	0	p = 1.000
ウロビリノーゲン	51	3	48	0	0	0	2	48	1	0	0	p = 0.500

a) : 投与 8 週後又は中止時

d) 内分泌学的検査

血漿プロラクチン及び甲状腺ホルモン濃度の推移を表ト－42に示した。血漿プロラクチン濃度は投与前の $41.0 \pm 59.0 \text{ ng/mL}$ から投与終了時の $8.4 \pm 8.9 \text{ ng/mL}$ へとほぼ基準値まで有意に低下した（基準値 男： $1.5 \sim 9.7 \text{ ng/mL}$ 、女： $1.4 \sim 14.6 \text{ ng/mL}$ ）。 T_4 が投与前に比し投与後有意に低下したが、TSH及び T_3 は有意な変動を示さなかった。

表ト－42 血漿プロラクチン、甲状腺ホルモンの推移

		例数	投与前	投与終了時 ^{a)}	Signed rank test
プロラクチン	(ng/mL)	47	41.0 ± 59.0	8.4 ± 8.9	$p < 0.001$
甲状腺 ホルモン	TSH ($\mu\text{U}/\text{mL}$)	47	3.3 ± 10.6	2.3 ± 3.8	$p = 0.991$
	T_3 (ng/mL)	48	1.1 ± 0.7	1.1 ± 0.7	$p = 0.678$
	T_4 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	46	8.5 ± 2.1	7.1 ± 2.5	$p < 0.001$

a)：投与 8 週後又は中止時

平均値土標準偏差

e) その他の検査所見

i) 血圧、脈拍数、体温、体重

血圧、脈拍数、体温及び体重ともに投与前と比較して投与 8 週後（又は中止時）で有意な変動は認められなかった。

ii) 心電図、脳波検査、眼科検査

心電図の前後実施例 45 例中、異常変動と判定された症例は 3 例で、その詳細を表ト－43に示した。1 例で本薬との関連性が否定できない異常変動（洞性頻脈及び右房負荷）が認められた。

表ト－43 心電図異常変動例

症例 番号	性別	年齢 (歳)	心電図所見					因果関係
			投与前	4 週後	8 週後	中止時	追跡調査	
男	3	正常	-	-	-	洞性頻脈、右房負荷	正常	あるらしい
男	3	正常	-	-	-	左房負荷	-	なし
男	6	正常	完全右脚ブロック	正常	-	-	-	なし

脳波検査、眼科検査（可能な限り実施）では、それぞれ前後実施例 19 例及び 6 例中、本薬との関連性が否定できない異常変動は認められなかった。

⑨ 有用性

a) 有用度

有用度を表ト－44に示した。有用率（有用以上）は 49.1% (26/53 例) であった。なお、「極めて好ましくない」と判定された症例は 3 例で、症状悪化による中止例の 2 例と副作用による中止例の 1 例であった。

表ト－44 有用度

極めて 有用	有用	やや 有用	有用とは いえない	やや好ま しくない	好ましく ない	極めて好ま しくない	判定 不能	計	有用率 (有用以上)
7	19	11	6	3	4	3	0	53	49.1% (26/53)

b) 前治療薬との有用度比較

前治療薬があった 51 例の前治療薬との有用度比較を表ト－45に示した。「前治療薬よりやや有用」以上と判定された症例は 29 例 (56.9%) であった。

表ト－45 前治療薬との有用度比較

前治療薬より 有用	前治療薬より やや有用	前治療薬と ほぼ同等	前治療薬が やや有用	前治療薬が 有用	判定 不能	計	前治療薬より やや有用以上	前治療薬が やや有用以下
12	17	7	5	9	1	51	56.9% (29/51)	27.5% (14/51)

3) 結論

精神分裂病患者を対象にして、クエチアピン（60mg～750mg/日）の有効性及び安全性を検討し、その至適用量（臨床推奨用量）を検索した。

最終全般改善度における改善率は49.1%であった。BPRS評価尺度において、総スコアは投与前に比し、投与後に有意な減少が認められた。PANSS評価尺度において、陽性尺度合計、陰性尺度合計及び総合精神病理評価尺度合計とともに改善がみられた。治験担当医師が判定した至適用量は広く分布したが、平均至適用量は $374.0 \pm 204.3\text{mg/日}$ であった。副作用発現率は64.2%であったが、錐体外路症状の副作用の発現率は11.3%であった。副作用の多くは本薬投与初期に出現し、投与期間に伴い発現率が増す傾向は認められなかった。また、投与量の増加に伴って副作用発現頻度が増す傾向も認められなかった。重篤な有害事象として自殺企図、出血性胃潰瘍、意識消失の3件が発現したが、その他、特に重大な有害事象はみられなかった。本薬投与後にグレード2以上の異常値を示した白血球数、顆粒球数、GOT及びGPTはそれぞれ1例、2例、1例及び1例であった。血漿プロラクチン濃度は投与前に比較して投与終了時にはほぼ基準値（男性1.5～9.7ng/mL、女性1.4～14.6ng/mL）まで有意に低下した。 T_4 は有意に低下したが、TSH及び T_3 は有意な変動を示さなかった。心電図、脳波検査、眼科検査において、特に臨床上問題となるような所見は認められなかった。有用率は49.1%で、前治療薬との有用度比較では56.9%が「前治療薬よりやや有用」以上であった。

以上のことから、クエチアピンは精神分裂病患者の精神症状の改善に有効で、錐体外路症状の発現率が低く、血漿プロラクチン濃度を上昇させない有用な抗精神病薬であると考えられた。したがって、後期第Ⅱ相試験に移行し、多數例で本薬の有効性と安全性及び至適用量（臨床推奨用量）を検討することは妥当であると考えられた。

(3) 後期第Ⅱ相試験

精神分裂病患者に対する本薬の有効性、安全性を検討し、その臨床推奨用量について確認した。

1) 治験方法

治験方法を表ト－46に示した。

表ト－46 後期第Ⅱ相試験の方法（1）

項目	内 容
治験目的	精神分裂病患者に対するクエチアピンの有効性、安全性を検討し、その至適用量を確認する。
試験の種類	多施設共同オープン試験
対象	ICD-10で精神分裂病と診断された患者
選択基準	年齢、性別、Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) の総スコア、臨床症状の選択基準は前期第Ⅱ相試験（表ト－9）と同じ。ただし、入院・外来については外来も可とし、また、治験中に症状が改善し外来へ移行も可とする。
除外基準	前期第Ⅱ相試験（表ト－9）と同じ
目標症例数	150例 [症例数設定の根拠] およそその有効性、安全性及び至適用量を推定する例数とした。
使用薬剤	クエチアピン 25mg、100mg錠及び観察期用プラセボ錠
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ・観察期（原則として1週間） <ul style="list-style-type: none"> 前治療薬のない場合 所定の検査、観察が終了次第ただちに治療期に移行する 前治療薬のある場合 <ul style="list-style-type: none"> ① Wash out が可能な場合は、全ての抗精神病薬を中止し、観察期用アセトアミノフェンを1日2～3回で1週間投与後、治療期に移行。観察期に症状が悪化した場合は、その時点から治療期に移行も可とする。 ② Wash out が困難な場合は、使用していた全ての抗精神病薬を中止し、治験薬に切り替える。 ③ 高用量（自安としてハロペリドール換算で25mg/日以上）又は多種類の抗精神病薬が投与されている場合は、原則として治験に組み込まない。但し、前治療薬を必要最小限の用量、種類に調整（ハロペリドール換算で15mg/日以下）後、治験薬に切り替え可。 ④ ハロペリドール単剤（15mg/日）で、症状の安定している症例についてはハロペリドールから治験薬に切り替え、治験薬との臨床効力を比較する。この場合、BPRS 総スコア 45 未満の症例も可。 ・治療期（8週間） <ul style="list-style-type: none"> 75mg/日の1日2～3回分割食後投与から開始する。投与回数は治験担当医師が患者の状況やこれまでの薬剤投与状況等を考慮し、自由に選択した。第1週目の最高用量は1日150mgとし、以後は症状の推移に応じ治験担当医師の判断で適宜増減する。增量幅は1週間に1日150mg以下とし、最高用量は1日750mgを超えないこととする。
併用薬	前期第Ⅱ相試験（表ト－9）と同じ
投与期間	治療期：8週間
観察・検査項目及び時期	前期第Ⅱ相試験の観察・検査項目及び時期（表ト－9）と同じ。なお、遅発性ジヌメリア評価（AIMS）については長期継続投与試験で詳述。
評価方法及び評価基準	最終全般改善度、概括安全度、有用度及び前治療薬との有用度比較について、前期第Ⅱ相試験と同じ評価基準（表ト－9）で判定する。
検定方法	<ul style="list-style-type: none"> ・前期第Ⅱ相試験（表ト－9）と同じ。 ・治験実施計画に記載されている解析：なし <p>データ固定前に決定された解析：表ト－66、表ト－67、表ト－68、表ト－69、表ト－81、表ト－82、表ト－83、表ト－84</p> <p>事後解析：</p>
登録及び割付方法	登録：なし、割付：なし
治験総括医師	
代表施設、施設数	他、計59施設
治験期間	

[プラセボを対照とした二重盲検法を用いなかった理由]

後期第Ⅱ相試験で臨床推奨用量を確認するためには複数の固定した用量群を設定し、二重盲検比較試験で有効性と安全性について検討することが望ましい。また、検討する治験薬の効果の絶対的な大きさを推定するためにはプラセボ群を設定することが必要である。

しかしながら抗精神病薬の場合、一般的に対象患者によって反応性が大きく異なることが多く、また、通常、抗精神病薬による治療は低用量から投与を開始し、有効性と安全性の見地から該当患者に適した用量まで急速に增量する方法がとられている。前期第Ⅱ相試験において治験担当医師が判

定した本薬の至適用量も初回用量である1日75mgから最高用量である750mgまで広く分布した。これらのことから固定の用量群を設定した二重盲検比較試験を実施することは倫理的に不適切と考え、通常、我が国で広く用いられている設定した初回投与量から患者の症状に応じて治験担当医師の判断で適宜増減するオープン試験によって至適用量（臨床推奨用量）を検討することは可能であると判断した。

また、対象患者の多くは既に他の抗精神病薬が投与されており、これを中止してプラセボに切り替えると急激に症状が悪化することが予想されるため、プラセボ群を設定することは倫理的に不適切と判断した。なお、本薬は外国において精神分裂病患者を対象としたプラセボとの比較試験が実施されており、本薬の有効性は確認されている。

[用法・用量の設定の根拠]

①精神分裂病患者を対象とした前期第II相試験において、本薬は精神症状に対して効果がみられた。至適用量は75～750mg/日と広く分布し、平均至適用量は 374.0 ± 204.3 mg/日であった。初回投与量75mg/日は特に安全性に問題はなく、また、高用量（600mg/日以上）の投与においても副作用は増加することもなかった。

②精神分裂病患者を対象とし、本薬の脳内ドバミンD₂受容体及びセロトニン5HT₂受容体占有率を検討する外国臨床薬理試験が実施されており、中間結果で投与12時間後においても受容体が本薬により占有されており、1日2回投与で効果の維持が示唆された。

以上のことから、初回投与量を75mg/日、最高用量を750mg/日として、1日2回又は3回に分割投与する用法・用量を設定した。

2) 治験成績

①症例の内訳

組み入れ症例は165例であった。本薬の投与開始時に治験実施計画書違反例（選択、除外基準及び前治療薬の用量）は38例で、その違反内容と内訳を表ト－47に示した。これら38例の違反内容を中央委員会で検討した結果、組み入れ基準に抵触しているものの、いずれも評価は可能と判断され採用となった。なお、治験開始後の逸脱例を含めた治験実施計画書違反例・逸脱例の一覧を表ト－48に示した。投与前の所見により本薬投与1日で投与を中止した2例が解析完全除外例（副作用なし）となり、投与初期（3日目）に患者の申し出により中止した1例及び服薬状況が極めて悪かった1例の計2例は有効性除外例となった（表ト－49）。

その結果、有効性採用例は161例、安全性及び有用性採用例は163例となった。症例の内訳を表ト－3に示した。

表ト－47 治験実施計画書違反例（選択基準、除外基準及び前治療の抗精神病薬の用量）

		治験実施計画書の規定	違反症例数	違反内容	有効性評価の採否
選択基準	年齢	20歳以上65歳未満	4	18, 19, 66, 69歳	○
	BPRS総スコア	45ポイント以上	28 ^{b), c)}	26～44点11ト	○
除外基準	白内障のあるもの		2 ^{a), b)}	合併症として白内障	○
前治療の抗精神病薬	高用量(ロペリド-ノルモジド換算で25mg/日以上)の抗精神病薬が投与されている症例		6 ^{c)}	27, 29.9, 30.8, 41, 53.9, 67.5mg/日	○
	計		38	-	-

a)：治験終了時に入手した症例報告書では合併症として「白内障」は1例であったが、その後に実施した調査で本薬投与前の所見で「白内障」が他に1例にみられたため、計2例となった。
○：採用

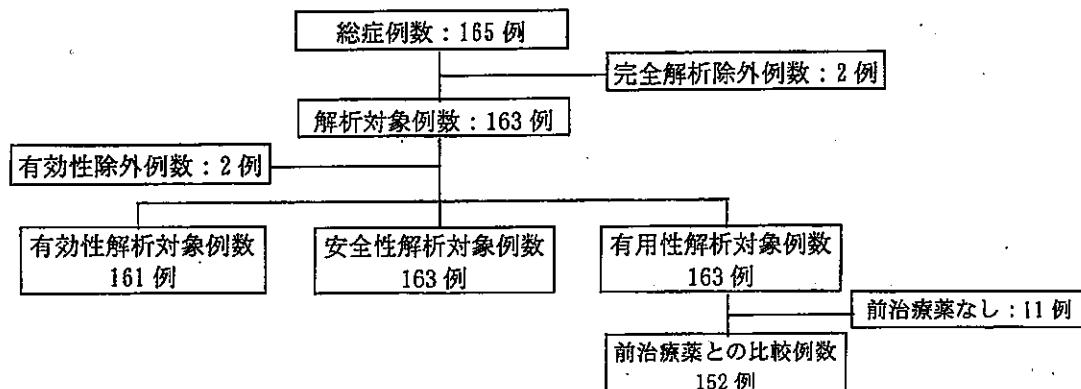
b), c)：同一症例に重複（各1例）

表ト- 48 治験実施計画書違反例・逸脱例の一覧

項目	プロトコール規定	不遵守例数	症例番号
症例組み入れ時の治験実施計画書の違反	年齢 BPRS 総スコアー	20歳以上 65歳未満のもの 45ポイント以上	4例 28例
除外基準	白内障のあるもの	1例	
治験方法	高用量または多種類の抗精神病薬*が投与されている症例は、15mg/日以下に調整した後、治験薬に切り替える。 (*: ハロペリドール換算 25mg/日以上をリストアップした)	6例	
	小計	38例 39件	
症例組み入れ後の治験実施計画書の逸脱	初回投与量 第1週目の最高投与量 増量幅 最高投与量 投与回数	75mg/日 1日用量 150mg/日以下 1週間に1日用量として 150mg 以下 1日用量 750mg/日以下 変更不可	2例 6例 5例 1例 9例
併用薬	抗精神病薬 抗不安薬 睡眠薬 抗パーキンソン薬	併用不可 併用不可 不眠発現の際の睡眠薬の使用は可とするが、その場合はベンゾジアゼピン系睡眠薬を使用する 治験薬投与1週後まで継続投与のち中止する	8例 25例 32例 4例
	小計	72例 92件	
	総計	94例 131件	

表ト- 49 解析除外例とその理由

症例番号	除外理由
解析完全除外例 (2例)	前治療薬の急激な減量でパーキンソン症状が増強、発熱が認められた。投与開始前にCPK上昇がみられ、減量による悪性症候群の発症と判断。本薬投与1回(25mg)のみで中止。副作用なし。有効性、安全性、有用性とともに評価できないため。
	投与前の心電図で不完全右脚ブロック等の異常所見が認められたため、本薬投与1日(75mg)で投与を中止。副作用なし。有効性、安全性、有用性とともに評価できないため。
有効性除外例 (2例)	投与3日目に本人の申し出により中止。副作用が発現したため安全性、有用性のみ採用
	治療期の服薬状況が「半分以上服薬していない」で、有効性が評価できないため。副作用が発現したため安全性、有用性のみ採用



図ト- 3 症例の内訳

② 中止・脱落例

解析対象 163 例中、中止・脱落例は 40 例で、中止・脱落理由を表ト一 50、中止・脱落例の採用結果を表ト一 51 に示した。なお、誤投薬は、本薬を 7 日間投与後、8 日目から他の治験薬が誤って投与された例であった。また、観察期間ごとの完了例数及び中止・脱落例数を表ト一 52 に示した。

表ト一 50 中止・脱落例とその理由

理由	症例番号	内容	投与期間	中止・脱落理由	症例番号	内容	投与期間
症状悪化(19例)		症状悪化	10日	副作用(12例)		眼気、倦怠感、頭痛、食思不振等	10日
		症状悪化	56日			アカシシア	7日
		症状悪化	56日			不安、焦燥、不眠、易刺激性、興奮	29日
		症状悪化	14日			眠気、倦怠感、脱力感等	11日
		症状悪化	18日			血清 GOT, GPT 上昇	15日
		症状悪化	18日			動悸	13日
		症状悪化	12日			頭痛、焦燥感等	18日
		症状悪化	22日			血清 GOT, GPT, Al-p, γ-GTP 上昇	56日
		症状悪化	8日			易刺激性の亢進	19日
		症状悪化し、同意撤回	3日			肝機能障害、同意の撤回	34日
		症状悪化	36日			舞蹈病様不随意運動	23日
		症状悪化	13日			血清 GOT, GPT 上昇	16日
		症状悪化	48日	同意の撤回(4例)		症状悪化で患者から中止の申し出	25日
		症状悪化	24日			症状改善なく患者が他の治療法を希望	19日
		症状悪化	15日			患者から中止の申し出	30日
		症状悪化	25日			同意撤回(詳細理由なし)	20日
		症状悪化	20日	偶発症(1例)		嘔吐、同意の撤回	30日
		症状悪化	35日	その他(4例)		患者の意思で他院に入院	11日
		症状悪化	26日			服薬不規則	52日
						誤投薬	7日
						角膜移植のため	23日

表ト一 51 中止・脱落例の採用結果

症例番号	最終全般改善度	概括安全度	有用度	前治療薬との有用度比較
A	不变 不变 中等度悪化 中等度悪化 中等度悪化	安全性にやや問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にやや問題あり 安全性に問題あり 安全性にやや問題あり	有用とはいえない 好ましくない やや好ましくない 好ましくない やや好ましくない	前治療薬とほぼ同等 前治療薬が有用 — 前治療薬が有用
	中等度改善 中等度悪化 軽度改善 中等度悪化 著明悪化	安全性に問題あり 安全性に問題なし 安全性に問題なし 安全性にやや問題あり 安全性に問題なし	やや好ましくない 好ましくない 有用* 好ましくない 極めて好ましくない	前治療薬がやや有用 前治療薬とほぼ同等 前治療薬が有用 前治療薬が有用
	著明悪化 軽度悪化 不变 不变 軽度改善	安全性に問題あり 安全性にやや問題あり 安全性にやや問題あり 安全性に問題なし 安全性にかなり問題あり	好ましくない 有用とはいえない 有用とはいえない 有用とはいえない 極めて好ましくない	前治療薬が有用 前治療薬とほぼ同等 前治療薬とほぼ同等 前治療薬がやや有用
	中等度悪化 中等度悪化 軽度悪化 軽度悪化 中等度悪化	安全性に問題あり 安全性に問題なし 安全性に問題あり 安全性にやや問題あり 安全性に問題なし	好ましくない 好ましくない 有用とはいえない 有用とはいえない 好ましくない	前治療薬がやや有用 前治療薬が有用 前治療薬がやや有用 前治療薬が有用
	中等度悪化 著明悪化 判定不能 軽度改善 (著明悪化)	安全性に問題あり 安全性に問題なし 安全性に問題なし 安全性にやや問題あり 安全性にやや問題あり	好ましくない 極めて好ましくない 判定不能 有用とはいえない 好ましくない	前治療薬がやや有用 前治療薬が有用 判定不能 前治療薬がやや有用 前治療薬が有用
	中等度悪化 不变 中等度悪化 軽度悪化 (中等度悪化)	安全性にやや問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にやや問題あり 安全性に問題なし 安全性にやや問題あり	好ましくない 極めて好ましくない やや好ましくない やや好ましくない 好ましくない	前治療薬が有用 前治療薬がやや有用 前治療薬がやや有用 前治療薬がやや有用
	軽度悪化 中等度悪化 軽度悪化 軽度改善 軽度悪化	安全性に問題なし 安全性に問題なし 安全性に問題あり 安全性にやや問題あり 安全性に問題なし	有用とはいえない 好ましくない やや好ましくない 有用とはいえない 有用とはいえない	前治療薬がやや有用 判定不能 前治療薬がやや有用 — 前治療薬がやや有用
	不变 軽度改善 著明悪化 著明悪化 軽度改善	安全性にやや問題あり 安全性に問題なし 安全性に問題なし 安全性に問題なし 安全性にやや問題あり	有用とはいえない やや有用 好ましくない 好ましくない 有用とはいえない	前治療薬よりやや有用 前治療薬がやや有用 前治療薬が有用 前治療薬がやや有用

() : 評価不採用、—: 前治療薬なし

*評価不採用理由: A 治験薬服薬期間不十分、B 服薬不十分(コンプライアンス不良)

・「やや有用」以上の症例の中止理由: a その他(患者の自己判断により突然服薬が不規則になり症状悪化)、

b その他(角膜移植術を受けるため)

表ト一 52 観察期間ごとの完了例数及び中止・脱落例数

	投与前	1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週
完了例数	165	161	151	141	131	126	125	124	123
中止・脱落例数 (累積例数)	— —	4 (4)	10 (14)	10 (24)	10 (34)	5 (39)	1 (40)	1 (41)	1 (42)
症状の悪化	—	1	5	4	6	1 ^a	1	1	0
副作用の出現	—	1 ^b	3	4	2	2	0	0	0
他疾患の偶発	—	0	0	0	0	1 ^c	0	0	0
同意の撤回	—	1 ^b	0	2	1	3 ^{a,c}	0	0	0
その他	—	2	2	0	1	0	0	0	1

a, b, c : 同一症例

(3) 人口統計学的特性及び基準値の特性

解析対象の163例の人口統計学的特性、他の基準値の特性及び治療因子を表ト一 53に示した。

抗精神病薬の治験においては前治療薬を wash-out すると精神症状の急激な増悪をまねく可能性が高く、また、増悪した際には wash-out 前の状態に復するまでに長時間を要することから、組み入れ症例は「前治療薬の wash-out が困難な場合は、使用していた全ての抗精神病薬の投与を中止し、治験薬に切り替える」が大部分を占めていた。

表ト一 53 人口統計学的特性、他の基準値の特性及び治療因子

		症例数			症例数	
性別	男 女	88 75				
年齢(歳)	18~34 35~49 50~64 65~69	55 61 45 2	罹病期間	1年未満 5年未満 5年以上 10年未満 10年以上 不明	14 39 33 76 1	
	平均値±標準偏差	41.3±12.5		平均値±標準偏差 ^a	12.4±11.5	
入院・外来	入院 外来 入院⇒外来	132 28 3	合併症	なし あり	121 42	
ICD-10 分類	妄想型 破瓜型 緊張型 鑑別不能型 分裂病後抑うつ 残遺型 単純型 特定不能のもの	50 45 5 19 1 32 3 8	併用薬	抗精神病薬 抗パーキンソン薬 睡眠薬	なし 1週目まで 2週目以降 なし あり	68 65 30 47 116
主要状態像	興奮状態 昏迷状態 幻覚:妄想が前景 妄想が前景 自発性欠如、感情鈍麻が前景 I 自発性欠如、感情鈍麻が前景 II 神経症様状態が前景 うつ状態が前景 その他	3 4 47 17 5 77 2 3 5	観察期 アテロ	なし あり	142 21	
			前治療薬	なし あり	11 152	
			1日最高投与量	75mg≤ 150mg≤ 300mg≤ 450mg≤ 600mg≤ ≤150mg ≤300mg ≤450mg ≤600mg ≤800mg	18 47 52 18 28	
				平均最高投与量(mg) ^b	329.9±189.6	
			1日投与回数	2回 3回	29 134	
			前治療から の切り替え方法	前治療薬なし Wash-out 後切り替え 用量を調整後切り替え 中止後直ちに切り替え その他 ^c	11 29 13 107 3	

a) : 不明を除く、b) : 平均値±標準偏差、

c) : 前治療薬の服薬状況が悪く、服薬期間不明 1例、

前治療薬を中止しきれず治験薬と併用 2例

④ 投与時期別服薬状況

投与時期別の服薬状況を表ト－54に示した。

表ト－54 投与時期別の服薬状況

服薬状況	1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週
きちんと服薬している	157	152	145	134	128	125	122	122
時々服薬していない	5	4	1	3	2	1	3	2
半分以上服薬していない	1 ^{d)}	2 ^{a), b)}	1 ^{d)}	2 ^{d), e)}	3 ^{d), e), f)}	2 ^{d), e)}	2 ^{d), e)}	2 ^{b), e)}
全く服薬していない	0	2 ^{a), c)}	1 ^{c)}	0	0	0	0	0
計	163	160	148	139	133	128	127	126

a) 003-001、b) 007-003、c) 040-003、d) 057-001、e) 059-001、f) 066-005

⑤ 週別平均投与量

本薬の週別の平均投与量を表ト－55に示した。なお、1日平均最高投与量は $329.9 \pm 189.6\text{mg}$ であった。

表ト－55 週別平均投与量

	1週目	2週目	3週目	4週目	5週目	6週目	7週目	8週目
例 数	163	159	148	139	133	128	127	126
平均投与量(mg/日)	91.1 ± 27.0	167.3 ± 72.8	233.0 ± 112.7	277.8 ± 152.3	318.6 ± 190.5	326.8 ± 192.5	329.2 ± 200.4	329.1 ± 197.4

平均値±標準偏差

投与回数別平均1日投与量の推移を表ト－56に示した。1日2回投与症例は29例と少なかったが、投与回数による投与量の違いは見い出せなかつた。

表ト－56 投与回数別平均1日投与量の推移

1日 投与回数	1週目	2週目	3週目	4週目	5週目	6週目	7週目	8週目
2回 (例数)	95.5 ± 27.3 (29)	153.5 ± 86.3 (29)	226.4 ± 141.0 (26)	285.7 ± 193.8 (24)	319.0 ± 220.4 (24)	316.8 ± 227.8 (23)	323.9 ± 224.7 (22)	325.0 ± 211.8 (22)
3回 (例数)	90.1 ± 26.9 (134)	170.3 ± 69.4 (130)	234.5 ± 106.4 (122)	276.1 ± 143.2 (115)	318.5 ± 184.5 (109)	329.0 ± 185.1 (105)	330.3 ± 196.1 (105)	329.9 ± 195.3 (104)

平均値±標準偏差、単位：mg/日

⑥ 有効性

a) 最終全般改善度

有効性の主要評価項目である最終全般改善度を表ト－57に示した。改善率（中等度改善以上）は52.2% (84/161例) であった。悪化率（軽度悪化以下）は20.5% (33/161例) であった。

表ト－57 最終全般改善度

著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不变	軽度 悪化	中等度 悪化	著明 悪化	判定 不能	計	改善率 (中等度改善以上)	悪化率 (軽度悪化以下)
21	63	28	15	11	15	7	1	161	52.2% (84/161)	20.5% (33/161)

有効性評価対象例161例から治験実施計画書違反例35例（違反例38例中3例が有効性評価除外例）を除いた治験実施計画書合致例の126例における最終全般改善度を表ト－58に示した。改善率は51.6% (65/126例) で、有効性評価対象例での改善率とほぼ同程度であった。なお、最も違反件数が多かったBPRS総スコア45未満の症例の個々の最終全般改善度評価を表ト－59に示した。BPRS総スコア45未満の症例の評価は治験実施計画書合致例での結果と矛盾するものではなかった。

表ト－58 治験実施計画書遵守例における最終全般改善度

著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不变	軽度 悪化	中等度 悪化	著明 悪化	判定 不能	計	改善率 (中等度改善以上)	悪化率 (軽度悪化以下)
13	52	19	13	9	12	7	1	126	51.6% (65/126)	22.2% (28/126)

表ト- 59 投与前BPRS総スコア45ポイント未満の症例の最終全般改善度評価

症例番号	BPRS総スコア	投与回数	最終全般改善度
a)	34	2回	不变
	38	3回	中等度悪化
	26	3回	著明改善
	39	3回	中等度改善
a)	43	3回	軽度改善
	37	1回 ^{c)}	判定不能
	37	2回	軽度悪化
	33	3回	中等度改善
a)	38	3回	軽度改善
	40	3回	軽度改善
	31	2回	中等度改善
	42	3回	判定不能
a)	39	3回	軽度改善
	32	3回	軽度悪化
	38	2回	軽度改善
	36	3回	中等度改善
b)	28	3回	中等度改善
	28	3回	中等度悪化
	39	2回	軽度改善
	44	3回	中等度改善
b)	40	3回	中等度悪化
	42	3回	著明改善
	39	3回	軽度改善
	34	3回	著明改善
b)	33	3回	著明改善
	32	3回	不变
	38	3回	中等度改善
	41	3回	軽度改善

a) : 解析完全除外例、b) : 有効性評価除外例、c) : 治験薬投与1回のみで中止

有効性評価対象例における最終投与量別の最終全般改善度を表ト- 60に、治験実施計画書遵守例における最終投与量別の最終全般改善度を表ト- 61に示した。最終全般改善度は有効性評価対象例と治験実施計画書遵守例で同様の成績であった。

表ト- 60 有効性評価対象例における最終投与量別の最終全般改善度

最終投与量	著明改善	中等度改善	軽度改善	不变	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能	合計	改善率(中等度改善以上)			
										例数	%	累積例数	累積%
<150mg	4	5	4	2	0	5	3	1	24	9/24	37.5	9/161	5.6
150mg≤<300mg	9	18	8	3	3	6	1	0	48	27/48	56.3	36/161	22.4
300mg≤<450mg	4	26	3	2	7	2	2	0	46	30/46	65.2	66/161	41.0
450mg≤<600mg	3	8	6	1	0	2	0	0	20	11/20	55.0	77/161	47.8
600mg≤<750mg	1	6	7	7	1	0	1	0	23	7/23	30.4	84/161	52.2

表ト- 61 治験実施計画書遵守例における最終投与量別の最終全般改善度

最終投与量	著明改善	中等度改善	軽度改善	不变	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能	合計	改善率(中等度改善以上)			
										例数	%	累積例数	累積%
<150mg	2	4	1	2	0	5	3	1	18	6/18	33.3	6/126	4.8
150mg≤<300mg	7	14	5	3	2	5	1	0	37	21/37	56.8	27/126	21.4
300mg≤<450mg	1	21	1	0	7	1	2	0	33	22/33	66.7	49/126	38.9
450mg≤<600mg	2	8	5	1	0	1	0	0	17	10/17	58.8	59/126	46.8
600mg≤<750mg	1	5	7	7	0	0	1	0	21	6/21	28.6	65/126	51.6

最終全般改善度を前治療からの切り替え方法及び前治療薬の評価で層別解析した結果を表ト-62及び表ト-63に示した。前治療からの切り替え方法による層別解析での改善率は、「前治療薬なし」54.5% (6/11例)、「wash-out 後切り替え」60.7% (17/28例)、「調整後切り替え」46.2% (6/13例)、「中止後直ちに切り替え」50.9% (54/106例)、その他 33.3% (1/3例) であった。前治療薬の評価別での改善率は、前治療薬で十分に奏功していたと考えられる患者（前治療薬の評価が中等度改善以上）50.0% (9/18例)、それ以外の患者 52.4% (75/143例) であった。

表ト-62 前治療からの切り替え方法で層別した最終全般改善度

前治療からの 切り替え方法	著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不变	軽度 悪化	中等度 悪化	著明 悪化	判定 不能	計	改善率 ^{a)}	悪化率 ^{b)}
前治療なし	3	3	2	1	0	2	0	0	11	54.5% (6/11)	18.2% (2/11)
wash-out 後切り替え	9	8	4	3	0	0	4	0	28	60.7% (17/28)	14.3% (4/28)
調整後切り替え	0	6	1	1	1	4	0	0	13	46.2% (6/13)	38.5% (5/13)
中止後直ちに切り替え	9	45	20	10	9	9	3	1	106	50.9% (54/106)	19.8% (21/106)
その他 ^{c)}	0	1	1	0	1	0	0	0	3	33.3% (1/3)	33.3% (1/3)

a)：中等度改善以上、b)：軽度悪化以下、c)：前治療薬の服薬状況が悪く服薬期間不明 1 例、前治療薬を中止しきれず治験薬と併用 2 例

表ト-63 最終全般改善度の前治療薬の評価による層別解析

前治療薬 の評価	最終全般改善度評価								改善率 ^{a)}		
	著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不变	軽度 悪化	中等度 悪化	著明 悪化	判定 不能			
著明改善	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	b)
中等度改善	2	7	2	0	2	2	3	0	18	50.0% (9/18例)	50.0% (9/18例)
軽度改善	5	33	13	0	8	4	2	0	65	58.5% (38/65例)	
不变	10	15	9	13	1	5	1	0	54	46.3% (25/54例)	
軽度悪化	1	4	1	1	0	1	1	0	9	55.6% (5/9例)	c)
中等度悪化	0	0	1	0	0	0	0	1	2	0.0% (0/2例)	
著明悪化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	
判定不能	0	1	0	0	0	1	0	0	2	50.0% (1/2例)	
前治療なし	3	3	2	1	0	2	0	0	11	54.5% (6/11例)	

a)：著明改善又は中等度改善の症例、b)：中等度改善以上の症例、c)：軽度改善以下、判定不能及び前治療なしの症例

b) 投与回数別最終全般改善度

有効性評価対象例 161 例における投与回数別最終全般改善度を表ト-64に示した。改善率（中等度改善以上）は 1 日 2 回投与で 44.8% (13/29 例)、1 日 3 回投与で 53.8% (71/132 例) であった。なお、投与回数を変更した症例は 9 例であったが、症例検討会で協議した結果、治験実施計画書逸脱例であるものの評価に影響はないと判断され、全て採用となった。

表ト-64 投与回数別最終全般改善度（有効性評価対象例）

1 日 投与回数	著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不变	軽度 悪化	中等度 悪化	著明 悪化	判定 不能	計	改善率 (中等度改善以上)	悪化率 (軽度悪化以下)
2 回	3	10	7	2	2	5	0	0	29	44.8% (13/29)	24.1% (7/29)
3 回	18	53	21	13	9	10	7	1	132	53.8% (71/132)	19.7% (26/132)

有効性評価対象例 161 例から治験実施計画書違反例 35 例（違反例 38 例中 3 例が有効性評価除外例）を除いた治験実施計画書合致例の 126 例における投与回数別最終全般改善度を表ト-65に示した。改善率は 1 日 2 回投与で 47.8% (11/23 例)、1 日 3 回投与で 52.4% (54/103 例) で、有効性評価対象例での改善率とほぼ同程度であった。

表ト-65 投与回数別最終全般改善度（治験実施計画書遵守例）

1 日 投与回数	著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不变	軽度 悪化	中等度 悪化	著明 悪化	判定 不能	計	改善率 (中等度改善以上)	悪化率 (軽度悪化以下)
2 回	2	9	5	1	1	5	0	0	23	47.8% (11/23)	26.1% (6/23)
3 回	11	43	14	12	8	7	7	1	103	52.4% (54/103)	21.4% (22/103)

c) BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale)評価尺度及び週別改善率（全般改善度）

BPRS の総スコア及び全般改善度の改善率の推移を表ト－ 66に示した。投与前の 53.1 ± 14.1 ポイントから、中止・脱落例を含めた投与終了時の 45.0 ± 16.0 ポイントに有意に減少した ($p < 0.001$)。改善例（中等度改善以上）は投与期間とともに増加し、改善率もそれに伴い増加が認められた。

表ト－ 66 BPRS 総スコア及び改善率（全般改善度）の推移

	投与前	1週後	2週後	4週後	6週後	8週後	投与終了時
BPRS 総スコア	例数	161	158	147	127	120	121
	平均士SD (最小-最大)	53.1 ± 14.1 (26 - 99)	50.6 ± 14.6 (21 - 99)	48.7 ± 15.5 (19 - 99)	45.0 ± 15.8 (18 - 99)	42.7 ± 14.7 (18 - 99)	41.6 ± 14.8 (18 - 99)
	全般改善度 改善率(%)	-	12.4(20/161)	21.8(34/156)	42.1(56/133)	58.2(71/122)	67.2(82/122)

Signed rank test、投与前と投与終了時で検定、**: $p < 0.001$

BPRS における各項目の改善率（1段階以上）及び悪化率（1段階以上）を表ト－ 67に示した。18項目中 15項目（心気的訴え、不安、感情的引きこもり、思考解体、罪業感、緊張、衝奇的な行動や姿勢、抑うつ気分、敵意、疑惑、幻覚、運動減退、非協調性、思考内容の異常及び情動鈍麻）で有意な改善が認められた。なお、有意な悪化が認められた項目はなかった。

表ト－ 67 BPRS 項目別の改善率及び悪化率（投与 8週後又は投与中止時）

項目	例数 ^{a)}	改善率 (%)	悪化率 (%)	Signed Rank Test ^{b)}
心気的訴え	116	54.3	12.9	$p < 0.001$
不安	139	54.0	18.0	$p < 0.001$
感情的引きこもり	157	59.2	6.4	$p < 0.001$
思考解体	143	35.7	8.4	$p < 0.001$
罪業感	78	52.6	9.0	$p < 0.001$
緊張	138	47.1	17.4	$p < 0.001$
衝奇的な行動や姿勢	137	40.9	19.0	$p = 0.001$
誇大性	55	49.1	21.8	$p = 0.056$
抑うつ気分	116	61.2	7.8	$p < 0.001$
敵意	90	45.6	22.2	$p = 0.020$
疑惑	129	49.6	17.1	$p < 0.001$
幻覚	117	56.4	12.0	$p < 0.001$
運動減退	145	56.6	5.5	$p < 0.001$
非協調性	120	42.5	20.8	$p = 0.012$
思考内容の異常	142	40.1	14.1	$p < 0.001$
情動鈍麻	153	58.2	4.6	$p < 0.001$
興奮	86	37.2	33.7	$p = 0.854$
見当識障害	41	41.5	14.6	$p = 0.364$

a) : 投与前症状なし、かつ、投与後症状なしは集計から除いた、b) : 投与前後のスコアの比較

d) PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)評価尺度

PANSS 評価尺度における陽性尺度、陰性尺度、総合精神病理評価尺度及び総スコアの投与前後の推移を表ト－ 68に示した。陽性尺度では 19.9 ± 7.7 ポイントから 18.0 ± 7.6 ポイント、陰性尺度では 27.3 ± 7.7 ポイントから 23.7 ± 8.1 ポイント、総合精神病理評価尺度では 48.2 ± 12.4 ポイントから 43.0 ± 13.7 ポイントと投与後有意に減少した。これらを合計した総スコアも投与前に比し投与後有意に減少した。

表ト－ 68 PANSS スコアの推移

		平均スコア (158 例)		Signed rank test
		投与前	投与終了時	
PANSS	陽性尺度合計	19.9 ± 7.7	18.0 ± 7.6	$p < 0.001$
	陰性尺度合計	27.3 ± 7.7	23.7 ± 8.1	$p < 0.001$
	総合精神病理評価尺度合計	48.2 ± 12.4	43.0 ± 13.7	$p < 0.001$
	総スコア	95.5 ± 24.3	84.7 ± 26.7	$p < 0.001$

平均値士標準偏差

PANSSにおける各項目別の改善度（1段階以上）及び悪化率（1段階以上）を表ト－69に示した。陽性尺度7項目中5項目（妄想、概念の統合障害、幻覚による行動、誇大性及び猜疑心）、陰性尺度7項目中7項目（情動の平板化、情動的引きこもり、疎通性の障害、受動性/意欲低下による社会的引きこもり、抽象的思考の困難、会話の自発性と流暢さの欠如及び常規的思考）、総合精神病理評価尺度16項目中13項目（心気症、不安、罪責感、緊張、衝奇症と不自然な姿勢、抑うつ、運動減退、不自然な思考内容、注意の障害、判断力と病識の欠如、意志の障害、没入性及び自主的な社会回避）において有意な改善が認められた。なお、有意な悪化が認められた項目はなかった。

表ト－69 PANSS項目別の改善率及び悪化率（投与8週後又は投与中止時）

項目		例数 ^{a)}	改善率 (%)	悪化率 (%)	Signed Rank Test ^{b)}
陽性尺度	妄想	140	45.0	15.7	p < 0.001
	概念の統合障害	144	33.3	11.1	p < 0.001
	幻覚による行動	125	45.6	11.2	p < 0.001
	興奮	92	34.8	31.5	p = 0.822
	誇大性	55	47.3	10.9	p = 0.015
	猜疑心	128	45.3	17.2	p < 0.001
陰性尺度	敵意	90	34.4	23.3	p = 0.193
	情動の平板化	154	49.4	5.2	p < 0.001
	情動的引きこもり	156	50.0	5.8	p < 0.001
	疎通性の障害	143	39.9	11.9	p < 0.001
	受動性/意欲低下による社会的引きこもり	154	40.6	7.1	p < 0.001
	抽象的思考の困難	143	23.8	3.5	p < 0.001
総合精神病理評価尺度	会話の自発性と流暢さの欠如	148	41.2	12.2	p < 0.001
	常規的思考	143	30.8	9.8	p < 0.001
	心気症	108	47.2	9.3	p < 0.001
	不安	141	47.5	15.6	p < 0.001
	罪責感	83	45.8	10.8	p < 0.001
	緊張	134	40.3	17.2	p < 0.001
	衝奇症と不自然な姿勢	133	36.1	17.3	p < 0.001
	抑うつ	113	55.8	8.0	p < 0.001
	運動減退	147	51.7	6.1	p < 0.001
	非協調性	129	33.3	20.9	p = 0.173
	不自然な思考内容	140	35.7	10.0	p < 0.001
	失見当識	54	29.6	18.5	p = 0.767
	注意の障害	126	27.8	12.7	p = 0.023
	判断力と病識の欠如	155	25.8	10.3	p = 0.001
	意志の障害	146	35.6	8.9	p < 0.001
	衝動性の調節障害	113	31.9	22.1	p = 0.239
	没入性	138	32.6	8.7	p < 0.001
	自主的な社会回避	142	45.8	7.7	p < 0.001

a)：投与前症状なし、かつ、投与後症状なしは集計から除いた、b)：投与前後のスコアの比較

e) ハロペリドール臨床力価比較

ハロペリドール単剤からの切り替え症例は18例であった。治験担当医師が判定した臨床力価比（クエチアピン/ハロペリドール）の幾何平均は36.2、中央値は26.7であった。

f) 至適用量

至適用量は有効性と安全性を考慮して治験担当医師が患者ごとに判定した。中等度改善以上（83例）及び軽度改善以上（108例）で治験担当医師により判定された至適用量の分布を表ト－70に示した（中等度改善以上の84例のうち1例及び軽度改善以上のうち4例は前治療薬なし、又は前治療薬の判定と同じか前治療薬の判定より劣っていたため至適用量は判定されなかった）。中等度改善以上83例中80例（96.4%）、軽度改善以上108例中102例（94.4%）で至適用量は600mg/日以下と判定された。平均至適用量は中等度改善以上の症例では294.0±164.0mg/日、軽度改善以上の症例では308.6±181.2mg/日であった。

表ト一 70 至適用量

至適用量 (mg/日)	中等度改善以上 (83 例)		軽度改善以上 (108 例)	
	例数	頻度 (%)	例数	頻度 (%)
75 < 150	11	13.3	15	13.9
150 < 300	24	28.9	31	28.7
300 < 450	32	38.6	35	32.4
450 < 600	13	15.7	21	19.4
600 < 750	3	3.6	6	5.6
平均至適用量 (平均値±標準偏差)	294.0±164.0 mg/日		308.6±181.2 mg/日	

⑦ 安全性

a) 概括安全度

概括安全度を表ト一 71に示した。安全率（安全性に問題なし）は 62.0% (101/163 例) であった。「安全性にかなり問題あり」と判定された症例 3 例の詳細を表ト一 72に示した。なお、1 日投与回数別の概括安全度を表ト一 73に示した。安全率は 1 日 2 回投与で 58.6%、1 日 3 回投与で 62.7% であった。

表ト一 71 概括安全度

安全性に問題なし	安全性にやや問題あり	安全性に問題あり	安全性にかなり問題あり	判定不能	計	安全率 ^{a)}
101	52	7	3	0	163	62.0% (101/163)

a):「安全性に問題なし」と判定された例数の割合

表ト一 72 概括安全度が「安全性にかなり問題あり」判定された症例の詳細

症例番号	性別年齢	副作用		治験薬の処置	転帰	関連性	治験担当医師のコメント (要約)
		種類	発現時期				
男 60	男 60	眠気	3日	75mg	中止 (10日)	消失	あるらしい 症状は悪化。
		脱力感、倦怠感、めまい、ふらつき	4日	100mg			増量するも症状はさらに悪化。体重も 4kg 程減少。
		食欲不振	4日	100mg			中等度の頭痛出現。
	女 25	頭痛	6日	100mg			
男 40	男 40	GOT, GPT 上昇	7日	50mg	正常化 (15日)	あり	GOT(投与前 30 IU/L)が 1 週後 55, 2 週後 397 IU/L に、GPT(投与前 60 IU/L) がそれぞれ 103, 529 IU/L に上昇。本薬を中止。肝庇護剤を投与し中止後 98 日で正常化。
		舞踏病様運動、振戦、筋強剛、流涎、急性ジストコ、構音障害、嚥下障害	15日	225mg			アセトアミノフェンを併用したが、不随意運動等は軽減せず、増悪。本薬を中止し、バ-チルとアセトアミノフェンの併用で消失。

表ト一 73 1 日投与回数別概括安全度

	安全性に問題なし	安全性にやや問題あり	安全性に問題あり	安全性にかなり問題あり	判定不能	計	安全率 ^{a)}
1 日 2 回投与	17	9	2	1	0	29	58.6% (17/29)
1 日 3 回投与	84	43	5	2	0	134	62.7% (84/134)

a):「安全性に問題なし」と判定された例数の割合

b) 副作用及び有害事象

副作用及び有害事象を基本語で表ト一 74に示した。

副作用は 163 例中 92 例 (56.4%) に認められ、発現件数は 229 件であった。発現率が 5% 以上の副作用は傾眠 (17.2%)、不眠 (9.8%)、神経過敏 (8.0%)、倦怠感 (8.0%)、めまい (6.7%)、運動過多 (6.7%)、便秘 (6.1%)、起立性低血圧 (5.5%) であった。

錐体外路症状についてはその発現頻度を慣用語で 表ト一 75に示した。錐体外路症状の副作用は 27 例 (16.6%) に 48 件認められ、その主なものはアカシジア (6.7%)、構音障害 (4.9%)、嚥下障害 (3.7%)、流涎 (3.1%)、振戦 (3.1%) であった。遅発性ジスキネジア (2.5%) が 4 例に認めら

れたが、いずれもハロペリドール換算 20mg/日以上の投与を受けており、本薬投与初期（5、42、47 及び 49 日目）に出現して、その程度は軽度で抗パーキンソン薬の投与で消失した。なお、これらの症例では本薬投与直前にハロペリドールが中止されていた。

表ト-74 副作用及び有害事象

		副 作 用	有 害 事 象
安全性評価症例数		163	163
発現例数		92	121
発現率		56.4%	74.2%
発現件数		229	415
精神 神経系	傾眠	28 (17.2)	34 (20.9)
	不眠(症)	16 (9.8)	40 (24.5)
	神経過敏(症)	13 (8.0)	36 (22.1)
	めまい	11 (6.7)	17 (10.4)
	頭痛	8 (4.9)	17 (10.4)
	不安	7 (4.3)	24 (14.7)
	多幸症	1 (0.6)	1 (0.6)
	舞蹈病様アテーシス	1 (0.6)	1 (0.6)
	魔夢	1 (0.6)	1 (0.6)
	妄想	0 (0.0)	2 (1.2)
	痙攣	0 (0.0)	1 (0.6)
	麻痺	0 (0.0)	1 (0.6)
錐体外路 症状	運動過多	11 (6.7)	11 (6.7)
	言語障害	8 (4.9)	11 (6.7)
	振戦	7 (4.3)	8 (4.9)
	嚥下障害	6 (3.7)	6 (3.7)
	唾液増加	5 (3.1)	7 (4.3)
	緊張亢進	4 (2.5)	5 (3.1)
	遅発性ジスキネジア	4 (2.5)	4 (2.5)
	ジストニア	2 (1.2)	3 (1.8)
	ジスキネジア	1 (0.6)	1 (0.6)
肝 臓	血清 GOT 上昇	3 (1.8)	3 (1.8)
	血清 GPT 上昇	3 (1.8)	3 (1.8)
	Al-p 上昇	1 (0.6)	1 (0.6)
	γ-GTP 上昇	1 (0.6)	1 (0.6)
	肝障害	1 (0.6)	1 (0.6)
循環器系	起立性低血圧	9 (5.5)	12 (7.4)
	頻脈	6 (3.7)	15 (9.2)
	心悸亢進	5 (3.1)	14 (8.6)
	低血圧	1 (0.6)	1 (0.6)
	不整脈	1 (0.6)	1 (0.6)
呼吸器系	過換気	0 (0.0)	1 (0.6)
消化器系	便秘	10 (6.1)	16 (9.8)
	食欲不振	6 (3.7)	15 (9.2)
	腹痛	5 (3.1)	9 (5.5)
	食欲亢進	2 (1.2)	4 (2.5)
	嘔気	2 (1.2)	6 (3.7)
	嘔吐	2 (1.2)	4 (2.5)
	下痢	0 (0.0)	7 (4.3)
泌尿器系	排尿困難	1 (0.6)	1 (0.6)
	排尿障害	1 (0.6)	1 (0.6)
その他	倦怠感	13 (8.0)	23 (14.1)
	無力症	8 (4.9)	16 (9.8)
	口内乾燥	6 (3.7)	7 (4.3)
	発熱	2 (1.2)	8 (4.9)
	体重増加	2 (1.2)	2 (1.2)
	多汗	1 (0.6)	4 (2.5)
	胸痛	1 (0.6)	2 (1.2)
	舌麻痺	1 (0.6)	1 (0.6)
	浮腫	1 (0.6)	1 (0.6)
	鼻炎	0 (0.0)	3 (1.8)
	ほてり	0 (0.0)	1 (0.6)

() : %

表ト一 75 錐体外路症状（慣用語）

		副作用	有害事象
安全性評価症例		163	163
錐体外路症状発現例数		27	32
錐体外路症状発現率 (%)		16.6	19.6
錐体外路症状発現件数		48	56
基本語	慣用語		
運動過多	アカシジア	11 (6.7)	11 (6.7)
言語障害	構音障害	8 (4.9)	11 (6.7)
嚥下障害	嚥下障害	6 (3.7)	6 (3.7)
唾液増加	流涎	5 (3.1)	7 (4.3)
振戦	振戦	5 (3.1)	6 (3.7)
	手指振戦	2 (1.2)	2 (1.2)
緊張亢進	筋強剛	4 (2.5)	5 (3.1)
遅発性ジスキネジア	遅発性ジスキネジア	4 (2.5)	4 (2.5)
ジストニア	ジストニア	2 (1.2)	3 (1.8)
ジスキネジア	ジスキネジア	1 (0.6)	1 (0.6)

():%

有害事象は 163 例中 121 例 (74.2%) に認められ、発現件数は 415 件であった。不眠、傾眠、神経過敏の精神神経系の有害事象の頻度が比較的高かった。重篤な有害事象（副作用）として、GPT の上昇の報告があった。その詳細を表ト一 76 に示した。その他、副作用及び有害事象が発現した症例の詳細については、申請資料概要別冊の有害事象一覧表に記載した。

表ト一 76 重篤な有害事象発現例の詳細

No	有害事象名	対象	経過	治験担当医師のコメント																								
1	血清 GPT 上昇	症例番号： ・男、44歳、入院 ・ICD-10：妄想型 ・罹病期間：7年 ・合併症：なし ・併用薬(7日) 塩酸ビペリデン 6mg ニトラゼパム 10mg サカルテン 6tab 酸化マグネシウム 2g	本薬を 75mg/日より投与開始し、8 日目から 150mg/日に增量。15 日目から 225mg/日に增量を計画し、朝 75mg を投与した後、投与 2 週後の臨床検査結果でトランジケンの上昇が認められたため治験を中止。なお、トランジケンの上昇に伴う自覚症状はなかった。ガクボウ、プロペロフィリンナトリウム、ピタノリル、柴苓湯投与し、正常化。 GOT 及び GPT の推移 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>-1w</th> <th>0w</th> <th>1w</th> <th>2w</th> <th>中止 1w 後</th> <th>中止 6w 後</th> <th>中止 14w 後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GOT</td> <td>39*</td> <td>30</td> <td>55*</td> <td>397*</td> <td>88*</td> <td>19</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>GPT</td> <td>62*</td> <td>60*</td> <td>103*</td> <td>529*</td> <td>167*</td> <td>35*</td> <td>23</td> </tr> </tbody> </table> 正常値：GOT(5-35IU/L), GPT(0-30IU/L) *：異常値		-1w	0w	1w	2w	中止 1w 後	中止 6w 後	中止 14w 後	GOT	39*	30	55*	397*	88*	19	20	GPT	62*	60*	103*	529*	167*	35*	23	本薬投与前から肝機能検査値に軽度の上昇傾向が認められていたが、本薬投与により急激な上昇が誘発された可能性が考えられる。本薬との因果関係が強く疑われる。 なお、A, B 及び C 型肝炎ウィルス検査の結果は陰性。 (因果関係：関連あり)
	-1w	0w	1w	2w	中止 1w 後	中止 6w 後	中止 14w 後																					
GOT	39*	30	55*	397*	88*	19	20																					
GPT	62*	60*	103*	529*	167*	35*	23																					

副作用及び有害事象の発現時の用量別発現件数を表ト一 77 に示した。副作用の 66.4% (152/229 件) は 300mg/日未満の投与量で発現した。600mg/以上の投与量で発現した副作用は、傾眠、神経過敏、多幸感、不眠、起立性低血圧、心悸亢進、腹痛、便秘、口内乾燥、倦怠感及び無力症であった。

表ト一 77 副作用及び有害事象の発現時用量別頻度

		1 日投与量 (mg)				
		< 150	150～<300	300～<450	450～<600	600 ≤
安全性評価症例数		163	145	98	46	28
副作用 ^{a)}	発現例数	33	38	23	6	7
	発現率	20.2%	26.2%	23.5%	13.0%	25.0%
	発現件数	71	81	52	10	15
有害事象 ^{a)}	発現例数	57	58	36	10	11
	発現率	35.0%	40.0%	36.7%	21.7%	39.3%
	発現件数	136	157	84	15	23

a)：同一の副作用又は有害事象が同一の患者で複数回発現した場合は、初回発現時の用量で集計した。

副作用及び有害事象の発現時期別頻度を表ト-78に示した。副作用の48.7% (111/228件) は投与2週間以内に発現した。投与1週間以内に発現した主な副作用は傾眠、運動過多、倦怠感、食欲不振等であった。

表ト-78 副作用及び有害事象の発現時期別頻度

	投与期間								投与終了後
	1週目	2週目	3週目	4週目	5週目	6週目	7週目	8週目	
安全性評価症例数	163	160	149	139	133	128	127	126	163
副作用 ^{a)}	31	25	25	11	13	6	6	1	3
発現率	19.0%	15.6%	16.8%	7.9%	9.8%	4.7%	4.7%	0.8%	1.8%
発現件数	64	47	57	15	23	6	12	1	3
有害事象 ^{a)}	52	45	38	21	22	13	10	4	4
発現率	31.9%	28.1%	25.5%	15.1%	16.5%	10.2%	7.9%	3.2%	2.5%
発現件数	123	102	84	31	32	15	18	4	6

a): 同一の副作用又は有害事象が同一患者で発現した場合は、初回発現時の投与期間で集計した。

c) 臨床検査値

i) 臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動を表ト-79に示した。治験担当医師の判定で本薬との関連性が否定されなかつた異常変動の発現率は29.4% (48/163例) であった。関連性が否定されなかつた異常変動で発現率5%以上の検査値はプロラクチン(14.5%)、GOT(6.8%)及びGPT(6.8%)であった。臨床検査値異常変動中グレード2以上の異常値を示した検査値は計48件であった。白血球分画では異常変動の有無にかかわらず顆粒球についてグレード分類した。顆粒数、GOT、GPT及び甲状腺ホルモンの推移及び治験担当医師のコメントを表ト-80に示した。

臨床検査値異常変動を示した症例の詳細については、申請資料概要別冊の臨床検査異常変動一覧表に示した。

表ト-79 臨床検査値異常変動

	n	因果関係別発現頻度			グレード別発現頻度 ^{a)}	
		III, IV, V	I, II	計	グレード1以下	グレード2以上
安全性評価対象例数	-			163		163
因果関係	-	III, IV, V	I, II	計	グレード1以下	グレード2以上
異常変動発現例数	-	48	-	133	-	-
異常変動発現率 (%)	-	29.4	-	81.6	-	-
異常変動発現件数	-	96	437	533	415	48
血液学的検査						
赤血球数	161	3 (1.8)	17	20 (12.4)	20	0
白血球数	161	2 (1.2)	27	29 (18.0)	29	0
白中球	152	2 (1.3)	18	20 (13.2)		
好酸球	152	0 (0.0)	17	17 (11.2)	20 ^{b)}	5 ^{b)}
球	152	0 (0.0)	12	12 (7.9)		
好塩基球	152	1 (0.7)	27	28 (18.4)		
リジバ球	152	1 (0.7)	17	18 (11.8)		
单球	152	3 (1.8)	13	16 (9.9)	16	0
ヘモグロビン	161	2 (1.2)	18	20 (12.4)	20	0
ヘマトクリット	161	1 (0.6)	6	7 (4.3)	5	2
血小板数	161	1 (0.6)	13	27 (16.8)	26	1
血液生化学的検査						
総蛋白	161	1 (0.6)	26	5 (3.1)	5	0
総ビリルビン	160	0 (0.0)	5	28 (17.6)	26	2
総コレステロール	159	6 (3.8)	22	22 (13.7)	16	6
GOT	161	11 (6.8)	11	32 (19.9)	24	8
GPT	161	11 (6.8)	21	10 (6.4)	10	0
Al-p	157	5 (3.2)	5	12 (7.5)	10	2
γ -GTP	161	6 (3.7)	6	19 (11.8)	18	1
LDH	161	3 (1.9)	16	30 (20.0)	26	4
CPK	156	6 (3.8)	24	14 (8.7)	14	0
BUN	161	1 (0.6)	13	9 (5.6)	9	0
クレアチニン	160	0 (0.0)	9	13 (8.1)	13	0
尿酸	156	2 (1.3)	12	7 (4.3)	7	4
Na	161	0 (0.0)	13	1 (0.6)	1	0
K	161	1 (0.6)	6	14 (8.7)	14	0
Cl	161	1 (0.6)	13			
内分泌						
プロラクチン	131	19 (14.5)	20	39 (29.8)	39	0
TSH	134	3 (2.2)	11	14 (10.4)	6	8
T ₃	134	0 (0.0)	15	15 (11.2)	11	4
T ₄	134	2 (1.2)	6	8 (6.0)	7	1
尿検						
尿蛋白	156	3 (1.9)	6	9 (5.8)	8	1
尿糖	156	0 (0.0)	4	4 (2.6)	4	0
ウロビリノーゲン	156	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	1

I:関連なし、II:関連ないらしい、III:関連あるらしい、IV:関連あり、V:判定不能、n:検査実施例数、a):グレード分類は表ト-10参照、b):顆粒球

表ト- 80 グレード 2 以上を示した顆粒球数、GOT、GPT 及び甲状腺ホルモンの詳細

臨床検査値	症例番号	性別 (年齢)	正常値	臨床検査値の推移				因果関係	治験担当医師のコメント（要約）
				投与前	1週後	4週後	8週後		
顆粒球数 a)	男(3■)	-	1892	3025	1346*	2538	-	-	-
	男(2■)	-	2021	952**	2688	960**	3276	-	-
	男(5■)	-	1886	1760	1813	1368*	1886	-	-
	男(5■)	-	1514	2314	-	991**	-	-	-
	女(2■)	-	2678	1463*	3514	2886	-	-	-
GOT	女(5■)	5-35 IU/L	13	113*	25	43	30	あるらしい	上昇については経過からみて治験薬との因果関係はあると思われる。
	男(4■)	10-40 IU/L	30	55	397*	-	20	あり	休業後、改善しており因果関係あり。
	女(5■)	8-40 IU/L	17	14	(149*)	-	13	あるらしい	中等度上昇を認める。
	男(2■)	10-37 IU/L	20	38	104*	(84)	35	あるらしい	投与中止し、肝庇護剤の投与を行い改善へ向かった。カロブ・マジンとの併用であり断定はできないが、本剤との因果関係が疑われる。
	女(4■)	0-40 IU/L	21	30	116*	(59)	31	あるらしい	投与4週後に肝障害があり、中止後改善したため、関連が疑われた。
	女(3■)	6-40 IU/L	13	41	(103*)	-	16	あるらしい	臨床症状は認められなかつものの中等度上昇を認めた。
GPT	女(5■)	5-35 IU/L	9	105*	20	49	34	あるらしい	上昇については経過からみて、治験薬との因果関係はあると思われる。
	女(3■)	5-35 IU/L	10	12	152*	21	-	ないらしい	投与前より肝機能障害で治療あり。投与4週後の高値から5週5日目は117、6週4日目は45、7週は41と経過から関連はないらしいと判定。
	男(4■)	0-35 IU/L	30	30	64	96*	65	なし	投与2ヵ月前の検査では143の高値を示しており、本薬との関連性はない。
	男(4■)	5-45 IU/L	60	103*	529** (2週)	-	23	あり	休業後、改善しており因果関係ありとした。
	女(5■)	5-35 IU/L	19	13	(114*)	-	13	あるらしい	中等度上昇を認める。
	男(2■)	5-40 IU/L	46	59	309* (2週)	(269*)	74	あるらしい	投与中止し、肝庇護剤の投与を行い、改善へ向かった。カロブ・マジンとの併用であり断定はできないが、本剤との因果関係が疑われる。
	女(4■)	0-42 IU/L	18	31	151*	(90)	44	あるらしい	投与4週後に肝障害があり、本剤中止後改善したことより、本剤との関連が疑われた。
	女(3■)	4-35 IU/L	11	50	(206*)	-	25	あるらしい	臨床症状は認められなかつものの中等度上昇を認めた。
TSH	女(4■)	0.34-3.5 µU/mL	3.8	1.5	3.4	4.5*	-	なし	臨床上問題となる変動ではない。
	女(6■)	0.34-3.5 µU/mL	4.5*	4.8*	11**	18**	-	あるらしい	変動は投与後で、本薬による可能性。
	女(4■)	0.34-3.5 µU/mL	3.9	4.2*	(2.6)	-	-	なし	変動範囲で、問題となる変動ではない。
	女(4■)	0.34-3.5 µU/mL	7.3**	4.8*	5.2*	4.9*	5.8**	なし	投与後低下傾向で関連なし。
	男(3■)	0.30-4.0 µU/mL	3.72	5.91*	5.28*	2.99	-	なし	上昇についてはパセドウ病の既往歴との関連が疑われるが、終了時正常化。
	女(5■)	0.34-3.5 µU/mL	4.2*	6.5**	6.1**	3.2	-	ないらしい	以前からの上昇で、直接関連はない。
	男(6■)	0.34-3.5 µU/mL	1.7	2.7	3.6	4.7*	2.7	あるらしい	経過中軽度上昇。
	男(5■)	0.34-3.5 µU/mL	2.4	1.0	2.3	6.0**	-	判定不能	判断材料が乏しく、判定不能。
T ₃	女(4■)	0.8-1.8 ng/mL	0.8	0.6*	0.7	0.8	-	なし	臨床上問題となる変動ではない。
	女(5■)	0.8-1.8 ng/mL	0.8	0.8	0.6*	0.7	0.7	なし	臨床上問題となる変動ではない。
	男(4■)	0.7-2.1 ng/mL	2.3	2.0	(2.6*)	-	2.9*	なし	患者の通常の変動内と考える。
	男(5■)	0.8-1.8 ng/mL	0.8	0.6*	0.8	0.7	0.95	ないらしい	一時的な異常で、後正常化。
T ₄	女(5■)	4.6-12.6 µg/dL	6.1	5.5	4.0	3.5*	3.1*	なし	臨床上問題となる変動ではない。

a)：治験担当医師は各自血球分画について判定しているため、顆粒球についての因果関係の判定及びコメントはない。

*: グレード 2 の異常値、**: グレード 3 の異常値、()：中止時

ii) 臨床検査値の推移

臨床検査値の投与前後の推移を表ト－81、表ト－82及び表ト－83に示した。投与前後で有意な変動を示した検査項目は赤血球数（減少）、ヘモグロビン（減少）、ヘマトクリット（低下）、総蛋白（低下）及び血清Cl（上昇）であった。

表ト－81 臨床検査値の投与前後の推移（血液学的検査）

項目	例数	投与前	投与終了時 ^{a)}	Signed Rank Test
赤血球数 ($10^3/\text{mm}^3$)	161	452.2 ± 50.7	447.3 ± 49.0	p = 0.036
白血球数 ($/\text{mm}^3$)	161	6040.2 ± 1829.1	5898.6 ± 1855.5	p = 0.201
好中球 (%)	151	52.7 ± 11.1	54.3 ± 10.0	p = 0.108
好酸球 (%)	151	2.8 ± 2.4	2.9 ± 2.2	p = 0.439
好塩基球 (%)	151	0.7 ± 0.8	0.7 ± 1.2	p = 1.000
リンパ球 (%)	151	37.8 ± 10.7	36.6 ± 9.2	p = 0.190
単球 (%)	151	5.6 ± 2.7	5.3 ± 2.6	p = 0.108
ヘモグロビン (g/dL)	161	13.9 ± 1.5	13.7 ± 1.5	p = 0.001
ヘマトクリット (%)	161	41.6 ± 4.3	41.1 ± 4.2	p = 0.032
血小板数 ($10^3/\text{mm}^3$)	160	24.3 ± 6.3	24.7 ± 6.4	p = 0.083

a) : 投与 8 週後又は中止時

平均値 ± 標準偏差

表ト－82 臨床検査値の投与前後の推移（血液生化学的検査）

項目	例数	投与前	投与終了時 ^{a)}	Signed Rank Test
総蛋白 (g/dL)	160	7.1 ± 0.5	7.1 ± 0.5	p = 0.025
総ビリルビン (mg/dL)	160	0.5 ± 0.2	0.5 ± 0.2	p = 0.665
総コレステロール (mg/dL)	157	188.5 ± 40.7	192.2 ± 44.1	p = 0.257
GOT (IU/L)	161	20.0 ± 9.4	24.9 ± 34.6	p = 0.832
GPT (IU/L)	161	24.5 ± 18.3	29.9 ± 50.6	p = 0.255
Al-p (IU/L)	139	160.8 ± 66.7	164.5 ± 76.7	p = 0.797
Al-p (KA)	18	6.8 ± 1.3	6.6 ± 0.9	p = 0.316
γ -GTP (IU/L)	160	26.4 ± 27.1	25.4 ± 25.8	p = 0.464
LDH (IU/L)	161	284.5 ± 93.2	290.5 ± 97.5	p = 0.290
CPK (IU/L)	150	86.2 ± 98.8	114.6 ± 335.4	p = 0.461
BUN (mg/dL)	161	11.3 ± 3.5	11.3 ± 3.5	p = 0.726
クレアチニン (mg/dL)	160	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.2	p = 0.096
尿酸 (mg/dL)	154	4.7 ± 1.5	4.7 ± 1.3	p = 0.556
血清 Na (mEq/L)	160	141.2 ± 2.9	141.0 ± 3.4	p = 0.613
血清 K (mEq/L)	160	4.2 ± 0.5	4.2 ± 0.5	p = 0.934
血清 Cl (mEq/L)	158	103.5 ± 3.1	104.0 ± 3.5	p = 0.028

a) : 投与 8 週後又は中止時

平均値 ± 標準偏差

表ト－83 臨床検査値の投与前後の推移（尿検査）

項目	例数	投与前					投与終了時 ^{a)}					Signed Rank Test
		－	±	+	++	+++	－	±	+	++	+++	
尿蛋白	154	145	7	2	0	0	144	5	4	1	0	p = 0.421
尿糖	153	145	3	1	1	3	146	3	0	1	3	p = 0.687
ウロビリノーゲン	154	52	99	3	0	0	51	100	2	1	0	p = 1.000

a) : 投与 8 週後又は中止時

d) 内分泌学的検査

血漿プロラクチン及び甲状腺ホルモン濃度の推移を表ト－84に示した。血漿プロラクチン濃度は投与前の 29.5 ± 46.1 ng/mL から投与終了時の 10.2 ± 29.8 ng/mL と基準値近くに有意に低下した。 T_3 及び T_4 はわずかの変動ではあるが、有意な低下が認められた。TSH は有意な変動を示さなかった。

表ト－84 血漿プロラクチン、甲状腺ホルモン濃度の推移

		例数	投与前	投与終了時 ^{a)}	Signed rank test
プロラクチン (ng/mL)		129	29.5 ± 46.1	10.2 ± 29.8	p < 0.001
甲状腺 ホルモン	TSH ($\mu\text{U}/\text{mL}$)	133	1.87 ± 1.58	1.75 ± 1.85	p = 0.060
T_3 (ng/mL)		133	1.07 ± 0.23	1.01 ± 0.26	p < 0.001
T_4 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)		133	8.53 ± 2.07	7.12 ± 2.07	p < 0.001

a) : 投与 8 週後又は中止時

平均値 ± 標準偏差

e) その他の検査所見

i) 血圧、脈拍数、体温、体重

臥位脈拍数は、投与前の 78.7 ± 12.3 拍/分（平均値土標準偏差）から投与 8 週後（又は中止時）の 81.6 ± 11.8 拍/分と有意に増加した ($p=0.013$, $n=141$)。立位脈拍数も同様に有意な増加が認められた。体重は投与前の 59.9 ± 11.6 kg から投与 8 週後（又は中止時）の 60.5 ± 11.5 kg と有意に増加した ($p=0.013$, $n=151$)。なお、血圧及び体温は有意な変動は認められなかった。

ii) 心電図、脳波検査及び眼科検査

心電図の投与前後実施例 135 例中、異常変動と判定された症例は 5 例で、その詳細を表ト一 85 に示した。本薬との関連性が否定されなかつた異常変動は 2 例 (QTc 延長、ST 低下・平低 T 波) であった。

表ト一 85 心電図異常変動例

症例番号	性別	年齢(歳)	心電図所見				因果関係
			投与前	4 週後	8 週後	追跡調査	
5	女	50	正常	洞性頻脈	正常	-	なし
6	女	60	正常	頻脈傾向	頻脈傾向	頻脈傾向	ないらしい
4	女	40	正常	正常	QTc 延長 (0.480 msec)	QTc 延長	あるらしい
3	男	30	正常	洞性頻脈、左軸偏位	洞性頻脈、左脚前枝ブロック	-	ないらしい
2	女	20	正常	ST 低下、平低 T 波	-	-	判定不能

脳波検査、眼科検査では、それぞれ前後実施例 59 例及び 4 例で、異常変動は認められなかつた。なお、合併症として白内障があつた 2 例については、本薬投与後に細隙灯顕微鏡検査は実施されなかつたが、患者から視覚障害の訴えはなかつた。

⑧ 有用性

a) 有用度

有用度を表ト一 86 に示した。有用率（有用以上）は 47.2% (77/163 例) であった。

表ト一 86 有用度

極めて有用	有用	やや有用	有用とはいえない	やや好ましくない	好ましくない	極めて好ましくない	判定不能	計	有用率(有用以上)
18	59	32	21	9	19	4	1	163	47.2% (77/163)

b) 前治療薬との有用度比較

前治療薬があつた 152 例について前治療薬との有用度比較を表ト一 87 に示した。「前治療薬よりやや有用」以上と判定された症例は 87 例 (57.2%) であった。

表ト一 87 前治療薬との有用度比較

前治療薬より有用	前治療薬よりやや有用	前治療薬とほぼ同等	前治療薬がやや有用	前治療薬が有用	判定不能	計	前治療薬よりやや有用以上	前治療薬がやや有用以下
47	40	20	27	15	3	152	57.2% (87/152)	27.6% (42/152)

3) 結論

精神分裂病患者を対象にして、クエチアピン（75～750mg/日）の有効性、安全性及び至適用量（臨床推奨用量）について検討した。

有効性評価症例は 161 例で、最終全般改善度における改善率は 52.2% であった。投与回数別の改善率は 1 日 2 回投与で 44.8%、1 日 3 回投与で 53.8% であった。安全性評価例数は 163 例で、概括安全度における安全率は 62.0% であった。投与回数別の安全率は 1 日 2 回投与で 58.6%、1 日 3 回投与で 62.7% であった。BPRS 評価尺度において、総スコアは投与前に比し投与後に有意な減少が認められた。また、PANSS 評価尺度において、陽性尺度合計、陰性尺度合計及び総合精神病理評価尺度合計とともに有意な改善が認められた。至適用量が 75～600mg/日とされた症例は 96.4% であった。副作用発現率は 56.4% で、主な副作用は傾眠、不眠、神経過敏、倦怠感等であった。アカシジア、構音障害、振戦等の錐体外路症状の発現率は 16.6% であった。重篤な副作用として、血清 GPT の上昇（1 例）があった。なお、心電図、脳波検査等の検査において、特に臨床上問題となるような所見は認められなかった。有用率は 47.2% で、前治療薬との有用度比較では、「前治療薬よりやや有用」以上は 57.2% であった。

以上のことから、クエチアピン（1 日 2 又は 3 回投与）は精神分裂病患者に有用であり、本薬の至適用量（臨床推奨用量）は 75～600mg/日であると考えられた。

(4) 第Ⅲ相比較試験 (1) -ハロペリドールとの比較試験-

精神分裂病患者に対するクエチアピンの有効性、安全性及び有用性をハロペリドールを対照薬とし、二重盲検比較試験法によって検討した。

1) 治験方法

治験方法を表ト一 88に示した。

表ト一 88 第Ⅲ相比較試験（ハロペリドールとの比較）の方法(1)

項目	内 容
治 験 目 的	精神分裂病患者に対するクエチアピンの有効性、安全性及び有用性をハロペリドールを対照薬とした二重盲検比較試験法により検討する。
試 験 の 種 類	多施設共同二重盲検比較試験
対 象	ICD-10で精神分裂病と診断された患者
選 択 基 準 ^(注)	①年齢：18歳以上65歳未満 ②性別：男女を問わず ③入院・外来：入院患者が望ましいが、外来患者も可とする。 <small>(注)：BPRS 総スコア45ポイント以上の基準は、第Ⅲ相試験では実際の臨床使用に近い状態で実施することが重要と考え、選択基準には加えなかった。</small>
除 外 基 準	前期第Ⅱ相試験（表ト一 9）の除外基準に下記の基準を追加。 ・直前の治療で、18mg/日を超えるハロペリドールを使用しているもの ・ハロペリドールの禁忌又は慎重投与にあたるもの
目 標 症 例 数	200例（各群100例） <small>[症例数設定の根拠]</small> 二重盲検試験におけるハロペリドールの改善率は19～43%で、後期第Ⅱ相試験における本薬の改善率は52.2%であった。本薬及びハロペリドールの改善率をそれぞれ52%及び43%とするとき両薬剤の臨床的同等性を統計的に証明するためには1群約100例が必要。 $\Delta=0.1$ 、 $\alpha=0.05$ （片側）、 $\beta=0.2$ として1群85例必要]
使 用 薬 剤	1)クエチアピン 25mg、100mg錠及びそれぞれのプラセボ錠 2)ハロペリドール 0.75mg、3mg錠及びそれぞれのプラセボ錠
用 法・用 量	ダブルダミー法にて投与する。 1)初回投与量：クエチアピン 50mg/日（又はハロペリドール 1.5mg/日） 2)増量法：投与開始1週間以内に少なくともクエチアピンとして150mg/日（又はハロペリドールとして4.5mg/日）以上に增量する。以降、症状に応じて適宜増減する。 3)最高投与量：クエチアピンとして600mg/日（ハロペリドールとして18mg/日）を超えないものとする。 4)投与回数：1日2回（朝食後及び夕食後投与） 5)前治療薬有無と投与法 a)抗精神病薬による治療がない場合 治験薬の単独投与を行い、他の抗精神病薬の併用は行わない。 b)抗精神病薬による治療がある場合 抗精神病薬を中止し、治験薬に切り替え。ただし、前治療薬を必要最小用量、種類（ハロペリドール換算15mg/日以下）に調整後、治験薬に切り替え可。 c)持効型抗精神病薬の治療がある場合 2週間又は4週間持効型抗精神病薬の治療の場合は、それぞれ2又は4週間以上経過後切り替える。
併 用 薬	・向精神薬（抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬、抗うう薬）の併用は原則として行わない。 ・睡眠薬は可能な限り治験開始前に中止。不眠発現時のベンゾジアゼピン系睡眠薬の使用は可。 ・抗パーキンソン薬は治験開始時までに中止。錐体外路症状発現時は治験担当医師の判断で使用可。 ・効果判定に影響を与えないと考えられる薬剤（合併症治療薬等）は併用可。
投 与 期 間	治療期：8週間

表ト-88 第III相比較試験(ハロペリドールとの比較)の方法(2)

項目	内容											
			観察期	治療期								
観察・検査項目 及び時期	BPRS	0週	1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週*		
	PANSS	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
	全般改善度	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
	血圧、脈拍数、体温、体重	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
	心電図	○								○		
	臨床検査	○	○			○				○		
	随伴症状及び副作用	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
	薬原性錐体外路症状評価(DIEPSS)	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
	最終評価	・最終全般改善度 ・概括安全度 ・有用度 ・前治療薬との有用度比較								○		
	・最終評価									○		
(○:実施、(○:前治療薬がある場合、判定する。*:又は中止時)												
(注)内分認検査値については、盲検性保持のため開録まで盲検とし、異常変動の有無については判定しなかった。												
評価方法及び 評価基準	最終全般改善度、概括安全度、有用度及び前治療薬との有用度比較について、前期第II相試験と同じ評価基準(表ト-9)で判定する。 薬原性錐体外路症状評価(DIEPSS) ⁵⁾ は、歩行、動作緩慢、流涎、筋強剛、振戦、アシジア、ジストニア、ジヌメリアの各症状及び錐体外路症状の重症度(概括重症度)について、「0:なし、正常」、「1:ごく軽度、不確実」、「2:軽度」、「3:中等度」、「4:重度」の5段階で評価											
検定方法	主たる解析は同等性の検証で、改善率(中等度改善以上)の90%信頼区間を用いる。有効性について統計学的有意性を判定する際にはMann-WhitneyのU検定を用いる。背景因子に群間の偏り(有意水準0.15)が認められた場合は、必要によりMantel-Haenszel検定又はロジスティック回帰により調整を行う。その他の評価項目の検定については、群内ではWilcoxon 1標本検定又は符号検定等を、また群間比較ではMann-WhitneyのU検定等を用いる。検定の有意水準は両側0.05、推定の信頼係数は95%とする。 ・治験実施計画に記載されている解析：表ト-95、表ト-99、表ト-103、表ト-106、表ト-111、表ト-114、表ト-115、表ト-120、表ト-121、表ト-124、表ト-125、表ト-126、表ト-127、表ト-128、表ト-130、表ト-131 ・データ固定前に決定された解析：表ト-94、表ト-96、表ト-100、表ト-101、表ト-105、表ト-107、表ト-108、表ト-116 ・事後解析：表ト-97、表ト-104、表ト-109、表ト-117、表ト-132											
登録及び割付方法	登録：郵送登録、割付：ブロック無作為割付											
治験総括医師												
コントローラー												
代表施設、施設数	他、計47施設											
治験期間												

[対照薬の選定理由]

精神分裂病に対する本薬の有効性及び安全性を客観的に評価するために、二重盲検比較試験における対照薬として、精神分裂病の薬物療法において標準薬であり、臨床の場で広く使用されているハロペリドールを選定した。

[用法・用量の設定の根拠]

後期第Ⅱ相試験においてハロペリドール単剤からクエチアピンに切り替えた症例は18例で、治験担当医師が判定した臨床効果は幾何平均でクエチアピン：ハロペリドール=1:36.2であった。したがって、クエチアピン25mg錠及び100mg錠に対応するハロペリドール量はそれぞれ0.69mg及び2.76mgとなり、それぞれに対応する錠剤としてハロペリドール0.75mg錠及び3mg錠を設定した。

後期第Ⅱ相試験でクエチアピンは1日2ないし3回分割投与で有効性が認められ、また、ハロペリドールは臨床の場で1日2回分割投与もされていることから1日2回（朝食後及び夕食後）とした。初回投与量はクエチアピンを50mg/日、ハロペリドールを1.5mg/日とし、1週間以内にそれぞれ150mg/日及び4.5mg/日以上に增量することとした。外国で実施された本薬5用量（75、150、300、600、750mg/日）とプラセボ、ハロペリドール（12mg/日）との二重盲検比較試験⁷⁾で150～750mg/日の各用量群の有効性（BPRSスコア、CGIスコア）はプラセボ群に有意に優ったが、75mg/日群はプラセボと有意差が認められなかった。国内の後期第Ⅱ相試験成績においても、75mg/日で効果不十分で、短期間でさらに增量する必要な症例も多かったことを考慮して、投与開始1週間以内に150mg/日まで增量することとした。後期第Ⅱ相試験までの初回投与量はいずれも75mg/日で検討されており、50mg/日は検討外の用量であったが、初回投与量を75mg/日とすると、1日の2回の投与量が25mgと50mgと異なるため、処方及び服薬指導が複雑となり、治験実施計画書違反を生じることが危惧された。また、初回投与量を50mg/日とすることは、有効性の観点から考え、効果のない用量を患者に投与するとの懸念はあるものの、「投与開始1週間以内に少なくともクエチアピンとして150mg/日以上に增量する」との規定を治験実施計画書に加えたことにより、倫理的な問題はないと考えた。安全性の観点からは後期第Ⅱ相試験までに検討された用量より低用量であり、特に問題はないと考えられた。過去に実施された二重盲検比較試験におけるハロペリドールの1日最高用量は被験薬との効力比を考慮をして1日12mgから24mgと異なっている^{7), 8), 9)}。後期第Ⅱ相試験において中等度改善以上の83例中79例でクエチアピンの至適用量が600mg/日以下と判定されたことからクエチアピンの1日最高用量を600mg/日とし、効力比からハロペリドールの1日最高用量を18mg/日と規定した。

2) 治験成績

① 症例の内訳

本治験に組み入れられた症例は200例（クエチアピン群、以下QTP群：101例、ハロペリドール群、以下HPD群：99例）であった。うち、割付後、治験薬投与開始前に脱落し、治験薬の投与を受けなかつた症例は3例（QTP群：1例、HPD群：2例）であった。治験中に死亡した2例（表ト－119）について緊急キオーブンを行なつた。2例ともHPD群であった。

a) 選択基準違反例及び除外基準抵触例

症例の組み入れ時の選択基準違反及び除外基準抵触例は計4例4件（QTP群：2例2件、HPD群：2例2件）で、その違反内容と内訳を表ト－89に示した。なお、治験開始後の逸脱例を含めた治験実施計画書違反例・逸脱例の一覧を表ト－90に示した。治験組み入れ後の逸脱を含めた全治験実施計画書逸脱例は82例142件（QTP群43例72件、HPD群39例70件）であった。

表ト一 89 選択基準違反例と除外基準抵触例の内容と評価の採否

症例番号	選択基準違反及び除外基準抵触の内容	評価の採否		
		有効性	安全性	有用性
QTP 群	前治療で大量の抗精神病薬の使用(ハロペリドール換算 25.5mg)	×	○	×
	薬原性の起立性低血圧の既往	○	○	○
HPD 群	未成年(19歳)で法定代理人の同意なし	×	○	×
	前治療で大量の抗精神病薬の使用(ハロペリドール換算 27.0mg)	×	○	×

○：採用、×：不採用

表ト一 90 治験実施計画書違反例・逸脱例の一覧

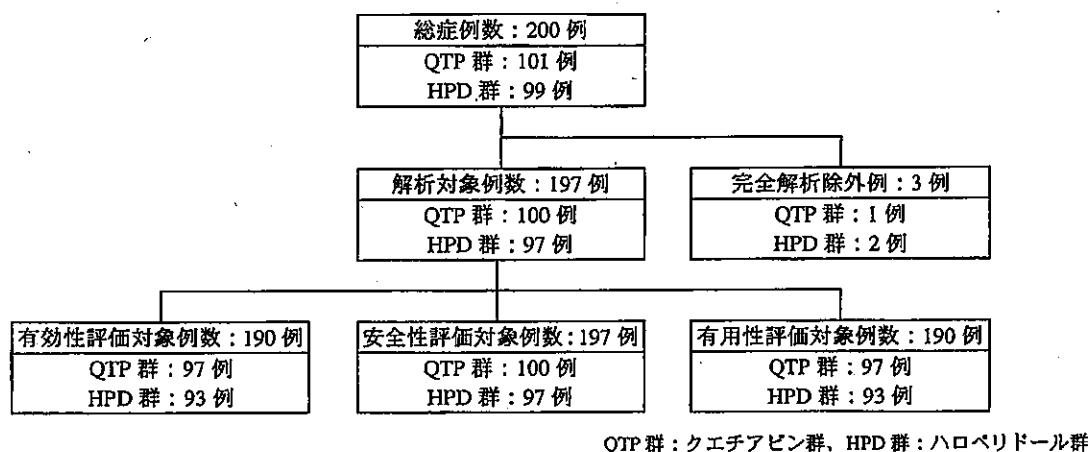
項目	不遵守例数	症例番号
症例組み入れ時の治験実施計画書の違反	同意取得方法	1 例 (QTP 0 例、HPD 1 例) HPD : QTP : HPD :
	除外基準	3 例 (QTP 2 例、HPD 1 例) QTP : HPD :
	小 計	4 例 4 件 [QTP 2 例 2 件、HPD 2 例 2 件]
症例組み入れ後の治験実施計画書の逸脱	増量方法	14 例 (QTP 7 例、HPD 7 例) QTP : HPD :
	最高投与量	1 例 (QTP 1 例、HPD 0 例) QTP : HPD : HPD :
	投与回数	4 例 (QTP 2 例、HPD 2 例) QTP : HPD : HPD :
	投与期間(超過)	6 例 (QTP 2 例、HPD 4 例) QTP : HPD : HPD :
	投与期間(不足)	2 例 (QTP 0 例、HPD 2 例) HPD : HPD :
	前治療で大量の抗精神病薬を使用	2 例 (QTP 1 例、HPD 1 例) QTP : HPD : HPD :
	前治療で多種類の抗精神病薬を使用	3 例 (QTP 2 例、HPD 1 例) QTP : HPD : HPD :
	前治療で持続性製剤使用	1 例 (QTP 1 例、HPD 0 例) QTP : HPD : HPD :
	併用薬(抗精神病薬)	8 例 (QTP 5 例、HPD 3 例) QTP : HPD : HPD :
	併用薬(睡眠薬)	15 例 (QTP 8 例、HPD 7 例) QTP : HPD : HPD :
	併用薬(抗ハーフィン薬)	9 例 (QTP 2 例、HPD 7 例) QTP : HPD : HPD :
	併用薬(その他の向精神薬)	8 例 (QTP 5 例、HPD 3 例) QTP : HPD : HPD :
	検査未測定(臥位血圧)	12 例 (QTP 6 例、HPD 6 例) QTP : HPD : HPD :
	検査未測定(立位血圧)	15 例 (QTP 11 例、HPD 4 例) QTP : HPD : HPD :
	検査未測定(臥位脈拍数)	12 例 (QTP 6 例、HPD 6 例) QTP : HPD : HPD :
	検査未測定(立位脈拍数)	17 例 (QTP 11 例、HPD 6 例) QTP : HPD : HPD :
	検査未測定(体温)	2 例 (QTP 0 例、HPD 2 例) HPD : HPD :
	検査未測定(心電図)	3 例 (QTP 0 例、HPD 3 例) HPD : HPD :
	内分泌結果開闢前入手	4 例 (QTP 0 例、HPD 4 例) HPD : HPD :
	小 計	81 例 138 件 [QTP 42 例 70 件、HPD 39 例 68 件] 82 例 142 件 [QTP 43 例 72 件、HPD 39 例 70 件]
	総 計	82 例 142 件 [QTP 43 例 72 件、HPD 39 例 70 件]

QTP : クエチアピン群、HPD : ハロペリドール群

b) 治験実施計画書逸脱例

治験組み入れ後の主な治験実施計画書逸脱例は、增量方法違反 14 例（QTP 群 7 例、HPD 群 7 例）、最高投与量違反 1 例（QTP 群 1 例、HPD 群 0 例）、投与回数違反 4 例（QTP 群 2 例、HPD 群 2 例）、併用禁止薬（抗精神病薬）併用例 8 例（QTP 群 5 例、HPD 群 3 例）、内分泌検査結果の開鍵前入手例 4 例（OTP 群 0 例、HPD 群 4 例）等であった。

以上の結果、3例が完全解析除外例となり、解析対象は197例で、有効性、安全性及び有用性の評価対象例はそれぞれ、190例、197例及び190例となった(図ト-4)。



図ト-4 症例の内訳

② 中止・脱落例

解析対象例数 197 例 (QTP 群 : 100 例、HPD 群 : 97 例) 中、中止・脱落例は 77 例 (QTP 群 : 34 例、HPD 群 : 43 例) で、中止・脱落理由を表ト- 91、中止・脱落例の採用結果を表ト- 92 (クエチアピン群) 及びを表ト- 93 (ハロペリドール群) に示した。また、中止・脱落理由及び観察期間ごとの完了例数及び中止・脱落例数を表ト- 94 に示した。

表ト- 91 中止・脱落例とその理由(1)

中止・脱落 理由	クエチアピン (QTP) 群			ハロペリドール (HPD) 群				
	例数	症例	内容	投与期間	例数	症例	内容	投与期間
症状悪化	21 例		精神症状の悪化	8 日	6 例		精神症状の悪化	29 日
			精神症状の悪化	12 日			精神症状の悪化	27 日
			精神症状の悪化	41 日			精神症状の悪化	8 日
			精神症状の悪化	44 日			精神症状の悪化	4 日
			精神症状の悪化	7 日			精神症状の悪化	17 日
			精神症状の悪化	9 日			精神症状の悪化	53 日
			精神症状の悪化	3 日				
			精神症状の悪化	9 日				
			精神症状の悪化	7 日				
			精神症状の悪化	7 日				
			精神症状の悪化	18 日				
			精神症状の悪化	15 日				
			精神症状の悪化	11 日				
			精神症状の悪化	18 日				
			精神症状の悪化	44 日				
			精神症状の悪化	44 日				
			精神症状の悪化	29 日				
			精神症状の悪化	9 日				
			精神症状の悪化	1 日				
			精神症状の悪化	15 日				
			精神症状の悪化	50 日				

表ト- 91 中止・脱落例とその理由(2)

中止・脱落 理由	クエチアピン (QTP) 群				ハロペリドール (HPD) 群			
	例数	症例	内容	投与期間	例数	症例	内容	投与期間
副作用	11 例		頻脈 悪性症候群不全型 眠気、頭重、脱力、倦怠、動悸 疲労重積状態、発熱、頻脈 眠気 不眠、不安、焦躁、興奮、易刺激性 錐体外路症状、脱力、ふらつき等 幻聴、頭重・頭痛、不安、焦躁 幻覚 幻聴、不眠、不安 発熱	4 日 12 日 5 日 7 日 1 日 9 日 7 日 35 日 5 日 8 日 37 日	26 例		悪性症候群 錐体外路症状(振戦等)の悪化 胃部不快感 アカシジア、流涎、焦躁感 アカシジア、頻脈、食欲不振、恶心 悪性症候群 歩行困難、動作緩慢、筋強剛等 不眠 口渴、流涎、めまい、ふらつき等 振戦、不眠、アカシジア、筋強剛、ジストニア 歩行障害、動作緩慢、筋強剛等 焦躁感、振戦、全身倦怠感、発熱等 不眠 眠気、興奮、易刺激性 悪性症候群 幻聴、焦躁、興奮、易刺激性 恶心、食欲不振 焦躁 嚥下障害、発汗 構音障害、頭痛、嚥下障害、恶心等 不安、焦躁、嚥下障害、アカシジア等 不安、排尿障害 不眠、不安、頭重 構音障害、嚥下障害、歩行異常等 出血性胃潰瘍等 ジストニア、錯乱状態、動作緩慢等	27 日 3 日 14 日 28 日 16 日 25 日 8 日 33 日 49 日 50 日 9 日 10 日 7 日 29 日 7 日 9 日 9 日 34 日 10 日 2 日 4 日 7 日 7 日 4 日 20 日 16 日
偶発症	0 例				1 例		偶発症(下肢脱力、発汗、振戦等)	1 日
同意撤回	0 例				5 例		患者が他の薬剤を希望 患者の申し出 患者の希望 患者から中止の申し出 患者の判断による中止の申し出	19 日 42 日 4 日 3 日 1 日
その他	2 例		併用禁止薬(コトミン、ルリム)の併用 悪性症候群に進展する可能性	6 日 12 日	5 例		離院 死亡(表ト- 119参照) 不來院 改善し、患者が通院を中断 無断離院	8 日 45 日 16 日 43 日 38 日

表ト- 92 中止・脱落例の採用結果(クエチアピン群)

症例 番号	最終全般改善度	概括安全度	有用度	前治療薬との有用度比較
A	軽度改善 著明悪化 軽度改善 (中等度悪化) 軽度悪化	安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にやや問題あり 安全性に問題あり	好ましくない 好ましくない 好ましくない (好ましくない) 好ましくない	前治療薬がやや有用 前治療薬が有用 前治療薬がやや有用 (-) 前治療薬がやや有用
B	判定不能 中等度悪化 判定不能 軽度悪化 著明悪化	安全性にかなり問題あり 安全性に問題なし 安全性にやや問題あり 安全性に問題あり 安全性にかなり問題あり	判定不能 好ましくない 判定不能 好ましくない 極めて好ましくない	判定不能 前治療薬がやや有用 判定不能 前治療薬がやや有用 前治療薬が有用
C	(中等度悪化) (不变) 著明悪化 著明悪化 著明悪化	安全性に問題なし 安全性にやや問題あり 安全性に問題あり 安全性にやや問題あり 安全性に問題あり	(好ましくない) (やや好ましくない) 極めて好ましくない 極めて好ましくない 好ましくない	(前治療薬が有用) (前治療薬とほぼ同等) 前治療薬が有用 前治療薬が有用 前治療薬が有用
	軽度悪化 著明悪化 中等度改善 中等度悪化 著明悪化	安全性に問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にやや問題あり	好ましくない 極めて好ましくない 好ましくない 極めて好ましくない 極めて好ましくない	前治療薬が有用 前治療薬が有用 前治療薬が有用 前治療薬が有用 前治療薬が有用
	著明悪化 著明悪化 著明悪化 中等度悪化 軽度悪化	安全性に問題あり 安全性に問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性に問題なし	極めて好ましくない 極めて好ましくない 極めて好ましくない 極めて好ましくない やや好ましくない	前治療薬が有用 前治療薬が有用 前治療薬が有用 前治療薬が有用 前治療薬が有用
	中等度悪化 著明悪化 著明悪化 著明悪化 軽度改善	安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性に問題なし 安全性に問題なし	好ましくない 極めて好ましくない 極めて好ましくない 好ましくない 有用とはいえない	前治療薬が有用 前治療薬が有用 前治療薬が有用 前治療薬が有用 前治療薬とほぼ同等
	著明改善 中等度悪化 著明悪化 中等度悪化	安全性にかなり問題あり 安全性に問題なし 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり	有用とはいえない 好ましくない 極めて好ましくない 極めて好ましくない	前治療薬が有用 前治療薬とほぼ同等 前治療薬が有用 前治療薬が有用

() : 評価不採用、- : 前治療薬なし

・評価不採用理由: A 服薬不十分(コンプライアンス不良)、B 前治療薬に高用量の抗精神病薬を使用、

C 前治療時からの抗精神病薬の継続併用

表ト一 93 中止・脱落例の採用結果（ハロペリドール群）

症例番号	最終全般改善度	概括安全度	有用度	前治療薬との有用度比較
	不变 軽度改善 軽度悪化 不变 著明悪化	安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性に問題あり 安全性に問題あり 安全性に問題なし	好ましくない 好ましくない 好ましくない やや好ましくない 好ましくない	前治療薬が有用 前治療薬が有用 前治療薬がやや有用 前治療薬がやや有用 前治療薬が有用
	不变 著明改善 不変 不变 中等度悪化 (軽度改善) 判定不能 不变 著明悪化 (軽度改善)	安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性に問題なし 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり	極めて好ましくない やや有用 有用とはいえない 極めて好ましくない 好ましくない	前治療薬がやや有用 前治療薬とほぼ同等 前治療薬が有用 判定不能 (一) 判定不能 前治療薬がやや有用 前治療薬が有用 (前治療薬がやや有用)
	軽度改善 不变 著明改善 中等度悪化 著明悪化	安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にやや問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり	好ましくない 好ましくない 有用 極めて好ましくない 好ましくない	前治療薬がやや有用 前治療薬が有用
	判定不能 (不变) 中等度悪化 軽度悪化 著明悪化	安全性に問題なし 安全性にかなり問題あり 安全性に問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり	判定不能 (好ましくない) 極めて好ましくない 好ましくない 好ましくない	判定不能 (前治療薬がやや有用) 前治療薬が有用 前治療薬が有用 前治療薬が有用
	中等度悪化 中等度悪化 不变 著明改善 (著明悪化)	安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性に問題あり	極めて好ましくない 好ましくない 好ましくない 有用とはいえない (好ましくない)	前治療薬が有用 前治療薬が有用 前治療薬が有用 前治療薬が有用 (前治療薬がやや有用)
	著明悪化 著明悪化 中等度悪化 軽度悪化 判定不能	安全性にやや問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性に問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり	極めて好ましくない 極めて好ましくない 好ましくない 極めて好ましくない 判定不能	前治療薬が有用 前治療薬が有用 前治療薬が有用 前治療薬が有用 判定不能
	中等度悪化 中等度悪化 判定不能 軽度悪化 著明悪化	安全性に問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性に問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり	極めて好ましくない 極めて好ましくない 判定不能 好ましくない 好ましくない	前治療薬が有用 前治療薬が有用 判定不能 前治療薬がやや有用 前治療薬が有用
	中等度悪化 中等度悪化 判定不能 軽度悪化 著明悪化 中等度改善 軽度悪化	安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性に問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり	極めて好ましくない 極めて好ましくない 判定不能 好ましくない 好ましくない 極めて好ましくない 極めて好ましくない	前治療薬が有用 前治療薬が有用 判定不能 前治療薬がやや有用 前治療薬が有用 前治療薬が有用 前治療薬が有用

() : 評価不採用、- : 前治療薬なし

・評価不採用理由: A 未成年の同意取得違反、B 開鑑前に内分泌学的検査結果が判明、C 前治療薬に高用量の抗精神病薬を使用

・「やや有用」以上の症例の中止理由: a 副作用が出現（流涎、アカシジア、構音障害等）、

b その他（幻覚妄想状態が改善し、患者が通院を自己中断したため）

表ト一 94 中止・脱落理由及び観察期間ごとの完了例数及び中止・脱落例数

	解析対象例数	QTP 群		HPD 群		計	検定
		例数	%	例数	%		
中止・脱落の有無	完了例	66	66.0	54	55.7	120	p=0.180 ($\chi^2=1.794$)
	中止・脱落例	34	34.0	43	44.3	77	
中止・脱落理由	精神症状の悪化	21	61.8	6	14.0	27	p<0.001 ($\chi^2=22.860$)
	副作用の出現	11	32.4	26	60.5	37	
	他の疾患の発現	0	0.0	1	2.3	1	
	同意の撤回	0	0.0	5	11.6	5	
	その他	2	5.9	5	11.6	7	
中止・脱落時期	1週（7日以内）	12	35.3	13	30.2	25	p=0.426 (z=0.795)
	2週（8~14日）	10	29.4	9	20.9	19	
	3週（15~21日）	4	11.8	6	14.0	10	
	4週（22~28日）	0	0.0	4	9.3	4	
	5週（29~35日）	2	5.9	4	9.3	6	
	6週（36~42日）	2	5.9	2	4.7	4	
	7週（43~49日）	3	8.8	3	7.0	6	
	8週（50~56日）	1	2.9	2	4.7	3	

QTP 群: クエチアピン群、HPD 群: ハロペリドール群

③ 人口統計学的特性及び基準値の特性

解析対象例 197 例 (QTP 群 : 100 例、HPD 群 : 97 例) の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表ト－95、また、治療因子を表ト－96に示した。人口統計学的特性及び他の基準値の特性において 2 群間に有意な偏りは認められなかった。治療因子では治験中の抗パーキンソン薬の使用状況に両群間で有意差が認められた。治験中の抗パーキンソン薬の併用率は QTP 群では HPD 群に比較し有意に低かった。

表ト－95 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

		QTP 群 (100 例)	HPD 群 (97 例)	検定
性別	男 女	68 32	61 36	p= 0.545 ^{a)} ($\chi^2 = 0.366$)
年齢(歳)	19～34 35～49 50～64 平均値±標準偏差	17 37 46 45.8 ± 12.4	24 34 39 44.1 ± 12.8	p= 0.241 ^{b)} (Z= -1.171)
入院・外来	入院 外来 入院↔外来	86 12 2	85 10 2	p= 0.931 ^{a)} ($\chi^2 = 0.142$)
病型(ICD-10)	妄想型 破瓜型 緊張型 鑑別不能型 残遺型 単純型 特定不能のもの	25 44 6 4 18 2 1	27 42 3 6 19 0 0	p= 0.609 ^{a)} ($\chi^2 = 4.506$)
開始時の主要状態像	興奮状態 幻覚・妄想が前景 妄想が前景 自発性欠如、感情鈍麻が前景 I 自発性欠如、感情鈍麻が前景 II 神経症状が前景 うつ状態が前景 その他	0 13 9 9 65 1 2 1	1 18 8 6 62 2 0 0	p= 0.560 ^{a)} ($\chi^2 = 5.825$)
罹病期間	1 年未満 1 年以上 5 年未満 5 年以上 10 年未満 10 年以上 不明	15 12 9 63 1	12 10 8 67 0	p= 0.799 ^{a)} ($\chi^2 = 1.652$)
	平均値 ± 標準偏差 ^{c)}	17.5 ± 13.6	16.9 ± 12.4	---
合併症	なし あり	62 38	64 33	p= 0.665 ^{a)} ($\chi^2 = 0.188$)
BPRS 総スコア	45 未満 45 以上 55 未満 55 以上 65 未満 65 以上	58 23 12 7	58 22 11 6	p= 0.771 ^{b)} (Z= -0.291)
	平均値 ± 標準偏差	43.2 ± 12.7	43.4 ± 14.2	---
PANSS 構成尺度	陽性症状優位 優位性なし 陰性症状優位	4 28 68	16 21 60	p= 0.154 ^{b)} (Z= -1.424)
	平均値 ± 標準偏差	-10.2 ± 7.9	-8.2 ± 9.5	---
前治療の切り替え方法	前治療なし Wash-out 後切り替え 調整後切り替え 中止後直ちに切り替え	5 0 2 93	9 1 2 85	p= 0.483 ^{a)} ($\chi^2 = 2.457$)

QTP 群 : クエチアピン群、HPD 群 : ハロペリドール群、a) : χ^2 検定、b) : U 検定、c) : 不明を除く

表ト一 96 治療因子

			QTP 群 (100 例)	HPD 群 (97 例)	検定
併用薬	抗精神病薬	なし あり	92 8	92 5	p=0.605 ($\chi^2=0.268$)
	抗パーキンソン薬	なし あり	70 30	42 55	p<0.001 ($\chi^2=13.243$)
	睡眠薬	なし あり	32 68	25 72	p=0.335 ($\chi^2=0.928$)
1 日最高投与量 ^{a)}	<150mg(4.5mg) 150mg(4.5mg) ≤ <300mg(9mg) 300mg(9mg) ≤ <450mg(13.5mg) 450mg(13.5mg) ≤ <600mg(18mg) 600mg(18mg) ≤	7 36 37 8 12	8 31 34 8 16	p=0.564 (z=-0.576)	
	平均値 ± 標準偏差 (mg)	315.3±182.0	9.6±5.1	---	
1 日平均投与量 ^{a)}	<150mg(4.5mg) 150mg(4.5mg) ≤ <300mg(9mg) 300mg(9mg) ≤ <450mg(13.5mg) 450mg(13.5mg) ≤ <600mg(18mg) 600mg(18mg) ≤	34 40 20 6 0	33 41 16 7 0	p=0.890 (z=-0.138)	
	平均値 ± 標準偏差 (mg)	226.3±122.2	6.7±3.6	---	

QTP 群：クエチアピン群、HPD 群：ハロペリドール群、a)：クエチアピンとハロペリドールの投与量。()はハロペリドールの投与量

前治療薬からの切り替え方法別の分布を表ト一 97 に示した。なお、前治療として持続性抗精神病薬を使用していた症例は 3 例 (QTP 群 1 例、HPD 群 2 例) と少数であるため、「前治療薬中止後切り替え」に含めた。

抗精神病薬の治験において、前治療薬を wash-out すると精神症状の急激な増悪をまねく可能性が高く、また、増悪した際には wash-out 前の状態に復するまでに長期間を要することから、組み入れられる症例は、「前治療薬のある場合」のうち、「Wash-out が困難な場合は、使用していた全ての抗精神病薬の投与を中止し、治験薬に切り替える」が大部分を占めると予測された。実際に、このような症例は、いずれの薬剤群においても 85% を超えていた。

表ト一 97 前治療薬の状況

薬剤	前治療薬 なし		前治療薬 Wash-out		前治療薬 中止後切り替え		前治療薬 調整後切り替え		合計		検定
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
QTP 群	5	5.0	0	0.0	93	93.0	2	2.0	100	100.0	p=0.483 ($\chi^2=2.457$)
HPD 群	9	9.3	1	1.0	85	87.6	2	2.1	97	100.0	

QTP 群：クエチアピン群、HPD 群：ハロペリドール群

④ 投与時期別服薬状況

投与時期別の服薬状況を表ト一 98 に示した。

表ト一 98 投与時期別の服薬状況

薬剤	服薬状況	1 週	2 週	3 週	4 週	5 週	6 週	7 週	8 週
QTP 群	記載なし	0	0	0	0	0	0	0	0
	きちんと服薬している	99	83	76	73	71	72	70	67
	時々服薬していない	0	4	2	1	2	0	0	0
	半分以上服薬していない	1 ^{a)}	0	0	0	0	0	0	0
	全く服薬していない	0	1 ^{b)}	0	0	1 ^{b)}	0	0	0
	計	100	88	78	74	74	72	70	67
HPD 群	記載なし	0	0	1	1	1	1	0	0
	きちんと服薬している	94	83	72	67	62	60	58	55
	時々服薬していない	3	1	2	1	2	0	1	0
	半分以上服薬していない	0	0	0	0	0	0	0	0
	全く服薬していない	0	0	0	0	0	0	0	0
	計	97	84	75	69	65	61	59	55

QTP 群：クエチアピン群、HPD 群：ハロペリドール群、a)：008-001、b)：040-002

⑤ 有効性

a) 最終全般改善度

有効性の主要評価項目である最終全般改善度を表ト－99に示した。改善率（中等度改善以上）は QTP 群で 38.1% (37/97 例)、HPD 群で 25.8% (24/93 例) で、改善率の差の 90% 信頼区間は 1.3～23.4% となり、クエチアピンは改善率でハロペリドールと同等であることが認められた。改善度において両群間に有意差は認められなかった。なお、有効性評価対象の特性において PANSS 構成尺度に群間で有意差 ($p<0.15$) が認められたため PANSS 構成尺度で調整を行なったところ改善率の差の 90% 信頼区間は 0.7～23.8% となり、未調整の場合と同様の結果であった。

表ト－99 最終全般改善度

	著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不变	軽度 悪化	中等度 悪化	著明 悪化	判定 不能	計	Wilcoxon の 2 標本検定	改善率 (中等度改善以上)	同等性検証
												改善率の差 (90% 信頼区間)
QTP 群	7	30	18	14	6	6	14	2	97	Z ₀ =0.882	38.1 %	12.3 %
HPD 群	7	17	21	18	8	10	8	4	93	p=0.378	25.8 %	(1.3～23.4 %)

QTP 群：クエチアピン群、HPD 群：ハロペリドール群

なお、参考として治験薬の投与を受けた総症例 197 例 (QTP 群 : 100 例、HPD 群 : 97 例) における最終全般改善度を表ト－100 に示した。本解析においてもクエチアピンは改善率でハロペリドールと同等であることが示された。

表ト－100 治験薬投与総症例における最終全般改善度

	著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不变	軽度 悪化	中等度 悪化	著明 悪化	判定 不能	計	Wilcoxon の 2 標本検定	改善率 (中等度改善以上)	同等性検証
												改善率の差 (90% 信頼区間)
QTP 群	7	30	18	15	6	8	14	2	100	Z ₀ =0.997	37.0 %	12.3 %
HPD 群	7	17	23	19	8	10	9	4	97	p=0.318	24.7 %	(1.5～23.0 %)

QTP 群：クエチアピン群、HPD 群：ハロペリドール群

b) 週別全般改善率

週別全般改善度を表ト－101 に示した。投与 1 週、2 週及び 4 週後の QTP 群の改善率はそれぞれ、20.6%、26.7% 及び 43.2% で、HPD 群のそれぞれ 9.7%、13.6% 及び 23.9% に比し高い改善率を示した。

表ト－101 週別全般改善度

	改善率（中等度改善以上）				
	1 週後	2 週後	4 週後	6 週後	8 週後
QTP 群	20.6% (20/97 例)	26.7% (23/86 例)	43.2% (32/74 例)	45.8% (33/72 例)	51.5% (34/66 例)
HPD 群	9.7% (9/93 例)	13.6% (11/81 例)	23.9% (16/67 例)	33.3% (20/60 例)	40.0% (22/55 例)
改善率の差 (95% 信頼区間)	10.9% (0.9～21.0%)	13.2% (1.2～25.1%)	19.4% (4.1～34.6%)	12.5% (-4.1～29.1%)	11.5% (-6.2～29.2%)

QTP 群：クエチアピン群、HPD 群：ハロペリドール群、

c) 1 日最高投与量と最終全般改善度

1 日最高投与量別の最終全般改善度を表ト－102 に示した。QTP の 1 日最高投与量が 150mg 以上 600mg までの症例 (1 日最高用量 600mg が 11 例) が 91.8% (89/97 例) を占め、その改善率は 40.4% (36/89 例) であった。1 日最高投与量として 1200mg 投与 (1 日間誤投与のため) された例が 1 例あったが、軽度改善であった。HPD 群の症例の分布は QTP 群とほぼ同様であった。

表ト- 102 1日最高投与量と最終全般改善度

	1日最高投与量 (mg/日)	著明改善	中等度改善	軽度改善	不变	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能	計	改善率 (中等度改善以上)
QTP群	<150	0	1	1	0	1	1	1	2	7	14.3%
	150≤<300	2	16	5	1	1	2	7	0	34	52.9%
	300≤<450	2	10	8	7	3	2	4	0	36	33.3%
	450≤<600	2	1	3	0	0	0	2	0	8	37.5%
	600≤ ^{a)}	1	2	1	6	1	1	0	0	12	25.0%
HPD群	<4.5	0	0	1	0	1	1	1	4	8	0.0%
	4.5≤<9.0	4	9	4	6	2	2	0	0	27	48.1%
	9.0≤<13.5	1	7	10	5	4	4	3	0	34	23.5%
	13.5≤<18.0	1	0	2	3	1	0	1	0	8	12.5%
	18.0=	1	1	4	4	0	3	3	0	16	12.5%

QTP群：クエチアピン群、HPD群：ハロペリドール群、a)：1200mg/日が投与された1例を含む。他の11例は600mg/日

d) BPRS(Brief Psychiatric Rating Scale)評価尺度

BPRSの総スコアの推移を表ト- 103に示した。QTP群では総スコアは投与前に比し投与1週後から8週後までの各評価時期で有意の減少が認められたが、HPD群では投与1週後及び2週後には有意な減少は認められず、投与4週後から有意の減少を示した。投与終了時(8週後又は中止時)では両群ともに有意な減少を示さなかった。なお、投与前と投与終了時の変化量で両群間に有意差はなかった。

表ト- 103 BPRS 総スコアの推移

	BPRS 総スコア(平均値±標準偏差)							投与終了時 群間比較 ^{b)}
	投与前	1週後	2週後	4週後	6週後	8週後	投与終了時 ^{a)}	
QTP群	43.1±12.6 (97)	41.4±12.1* (85)	39.7±13.0** (77)	37.7±12.0** (73)	37.5±12.4** (69)	36.0±12.6** (66)	41.9±15.9 (97)	p=0.888
HPD群	43.3±14.4 (93)	44.0±14.5 (81)	42.3±14.1 (71)	38.5±10.8** (62)	37.7±11.6** (56)	35.4±11.2** (53)	42.2±15.7 (92)	

QTP群：クエチアピン群、HPD群：ハロペリドール群、a)：投与8週後又は投与中止時、

b)：投与前と投与終了時の変化量のU検定、*p<0.05、**p<0.01 (Signed rank test、投与前値との比較) ()：例数

両群ともに投与終了時(8週後又は中止時)に有意な減少を示さなかった理由として投与前のBPRS総スコアの低い症例が多く組み込まれたことが考えられた。したがって、事後解析ではあるが前期及び後期第Ⅱ相試験において選択基準の一つとして規定した「BPRS総スコア45以上」で層別して総スコアの変動を検討した。層別結果を表ト- 104に示した。投与前のBPRS総スコア45以上の対象でQTP群で投与終了時のBPRS総スコアは投与前に比し有意に減少したが、HPD群では有意な変動は認められなかった。総スコア45未満の対象では両群とも有意な変動はみられなかった。なお、いずれの対象においても2群間には有意差はなかった。

表ト- 104 投与前BPRS 総スコアで層別した総スコアの推移

投与前BPRS 総スコア	薬剤	BPRS 総スコア(平均値±標準偏差)			U検定 ^{b)}
		投与前	投与8週後	投与終了時 ^{a)}	
45未満	QTP群	34.6±6.6(57)	30.7±7.6(38)	37.1±13.7(57)	p=0.665
	HPD群	34.5±6.6(56)	31.7±7.0(36)	35.2±8.8(56)	
45以上	QTP群	55.2±8.6(40)	43.2±14.4(28)	48.9±16.2*(40)	p=0.613
	HPD群	57.3±12.0(36)	43.2±14.4(17)	53.2±17.6(36)	

QTP群：クエチアピン群、HPD群：ハロペリドール群、()：例数、a)：投与8週後又は投与中止時

b)：投与前と投与終了時の変化量のU検定、*p<0.05 (Signed rank test、投与前値と投与終了時の比較)

BPRSにおける各項目別の改善度(1段階以上)及び悪化率(1段階以上)を表ト- 105に示した。改善率及び悪化率の群間差の95%信頼区間から、心気症及び情動の平板化ではQTP群で改善率が高く、心気症ではHPD群、緊張ではQTP群で悪化率が高かった。

表トー 105 BPRS 項目別の改善率及び悪化率（投与 8 週後又は投与中止時）

項目		例数 ^{a)}	改善率(%)	改善率の差 (95%信頼区間)	悪化率(%)	悪化率の差 (95%信頼区間)
心気症	QTP 群	49	51.0	33.2% * (15.9~50.4%)	10.2	-20.2% * (-34.9~-5.4%)
	HPD 群	56	17.9		30.4	
不安	QTP 群	66	33.3	0.0% (-15.7~15.7%)	28.8	-3.2% (-18.5~12.2%)
	HPD 群	72	33.3		31.9	
情動的引きこもり	QTP 群	90	40.0	4.7% (-9.6~19.0%)	6.7	-6.3% (-15.1~2.5%)
	HPD 群	85	35.3		12.9	
概念の統合障害	QTP 群	87	25.3	4.6% (-8.1~17.2%)	21.8	9.6% (-1.6~20.8%)
	HPD 群	82	20.7		12.2	
罪責感	QTP 群	34	47.1	4.2% (-20.6~29.1%)	14.7	-3.2% (-21.7~15.4%)
	HPD 群	28	42.9		17.9	
緊張	QTP 群	66	33.3	1.6% (-14.6~17.8%)	37.9	17.2% * (1.9~32.6%)
	HPD 群	63	31.7		20.6	
街奇症と不自然な姿勢	QTP 群	74	27.0	11.4% (-2.1~24.9%)	32.4	5.9% (-9.3~21.1%)
	HPD 群	64	15.6		26.6	
誇大症	QTP 群	22	22.7	-7.7% (-33.4~18.0%)	36.4	19.0% (-6.4~44.3%)
	HPD 群	23	30.4		17.4	
抑うつ気分	QTP 群	49	49.0	15.6% (-3.7~35.0%)	18.4	-15.0% (-32.2~2.2%)
	HPD 群	48	33.3		33.3	
敵意	QTP 群	32	18.8	-18.4% (-39.3~2.6%)	43.8	12.3% (-10.7~35.4%)
	HPD 群	35	37.1		31.4	
猜疑心	QTP 群	48	29.2	-3.3% (-22.7~16.1%)	27.1	9.6% (-7.6~26.8%)
	HPD 群	40	32.5		17.5	
幻覚による行動	QTP 群	52	32.7	1.8% (-15.9~19.4%)	32.7	5.4% (-11.9~22.8%)
	HPD 群	55	30.9		27.3	
運動減退	QTP 群	85	51.8	12.0% (-3.0~27.0%)	8.2	-7.4% (-17.2~2.3%)
	HPD 群	83	39.8		15.7	
非協調性	QTP 群	57	31.6	1.4% (-15.9~18.7%)	35.1	12.4% (-4.3~29.2%)
	HPD 群	53	30.2		22.6	
不自然な思考内容	QTP 群	75	21.3	1.9% (-11.3~15.2%)	22.7	-1.2% (-15.1~12.7%)
	HPD 群	67	19.4		23.9	
情動の平板化	QTP 群	91	46.2	17.3% * (3.4~31.1%)	5.5	2.2% (-3.8~8.1%)
	HPD 群	90	28.9		3.3	
興奮	QTP 群	35	25.7	1.9% (-17.5~21.3%)	57.1	11.9% (-10.4~34.2%)
	HPD 群	42	23.8		45.2	
失見当識	QTP 群	30	20.0	7.5% (-12.0~27.0%)	20.0	7.5% (-12.0~27.0%)
	HPD 群	24	12.5		12.5	

QTP 群：クエチアビン群、HPD 群：ハロペリドール群、a)：投与前症状なし、かつ、投与後症状なしは集計から除いた。

* : 95%信頼区間が 0 を跨がない項目

e) PANSS(Positive and Negative Syndrome Scale)評価尺度

PANSS 評価尺度における陽性尺度、陰性尺度、総合精神病理評価尺度及び総スコアの投与前後の推移を表トー 106 に示した。陰性尺度で QTP 群及び HPD 群ともに投与前に比して有意な減少が認められたが、陽性尺度、総合精神病理評価尺度及び総スコアでは両群ともに有意な変動は認められなかった。また、群間比較においても有意差は認められなかった。

表トー 106 PANSS 評価尺度の平均総スコアの推移

	例数	平均スコア(平均値±標準偏差)		群間比較 (U 検定)
		投与前	投与終了時	
陽性尺度合計	QTP 群	14.9 ± 6.1	15.9 ± 8.2	p= 0.802
	HPD 群	15.6 ± 7.0	15.5 ± 7.2	
陰性尺度合計	QTP 群	25.3 ± 7.6	23.0 ± 8.2**	p= 0.319
	HPD 群	24.2 ± 8.2	22.6 ± 7.8**	
総合精神病理評価尺度合計	QTP 群	40.4 ± 11.9	39.6 ± 14.2	p= 0.488
	HPD 群	41.0 ± 13.3	40.3 ± 14.7	
総スコア	QTP 群	80.5 ± 22.2	78.5 ± 26.5	p= 0.717
	HPD 群	80.8 ± 24.4	78.3 ± 25.7	

QTP 群：クエチアビン群、HPD 群：ハロペリドール群、**p < 0.01 (Signed rank test、投与前値との比較)

PANSS 評価尺度における項目別の改善率（1段階以上）及び悪化率（1段階以上）を表トー 107 に示した。

陽性尺度の各項目の改善率及び悪化率の 2 群間の差の 95%信頼区間からみると改善率、悪化率で両群間に違いがみられた項目はなかった。

陰性尺度では「情動の平板化」の改善率は QTP 群で 47.3%、HPD 群で 25.3%で、差の 95%信頼区間は 8.2~35.7%となり、QTP 群の改善率が高かった。悪化率では両群間に違いがみられた項目はな

かった。

総合精神病理評価尺度では「心気症」、「運動減退」における改善率は QTP 群でそれぞれ 43.1% 及び 52.9%、HPD 群でそれぞれ 20.8% 及び 35.8% であり、差の 95% 信頼区間はそれぞれ 4.9~39.8% 及び 2.3~32.0% となり、HPD 群に比し QTP 群の改善率が高かった。悪化率では「抑うつ」の差の 95% 信頼区間は -35.4~ -0.5% で HPD 群に比し QTP 群の悪化率が低かった。逆に、「衝動性の調節障害」では差の 95% 信頼区間は 6.5~39.5% で、QTP 群の悪化率が高かった。

表トー 107 PANSS 項目別の改善率と悪化率

			例数 ^{a)}	改善率(%)	改善率の差 (95%信頼区間)	悪化率(%)	悪化率の差 (95%信頼区間)
陽性尺度	妄想	QTP 群	72	23.6	1.7 % (-12.4~15.8%)	23.6	8.0 % (-5.3~21.2%)
		HPD 群	64	21.9		15.6	
	概念の統合障害	QTP 群	85	24.7	7.0 % (-5.5~19.4%)	20.0	6.1 % (-5.4~17.5%)
		HPD 群	79	17.7		13.9	
	幻覚による行動	QTP 群	58	29.3	3.4 % (-13.2~19.9%)	31.0	7.0 % (-9.5~23.4%)
		HPD 群	54	25.9		24.1	
	興奮	QTP 群	34	14.7	-7.2 % (-24.6~10.1%)	58.8	10.0 % (-12.5~32.6%)
陰性尺度	誇大性	QTP 群	23	17.4	-15.9 % (-41.4~9.5%)	30.4	11.4 % (-13.8~36.6%)
		HPD 群	21	33.3		19.0	
	猜疑心	QTP 群	52	25.0	-4.5 % (-22.4~13.4%)	26.9	4.2 % (-13.1~21.5%)
		HPD 群	44	29.5		22.7	
	敵意	QTP 群	35	17.1	-14.3 % (-34.1~5.5%)	37.1	11.4 % (-10.2~33.0%)
		HPD 群	35	31.4		25.7	
	情動の平板化	QTP 群	91	47.3	22.0 % * (8.2~35.7%)	4.4	-1.4 % (-7.8~5.1%)
総合精神病理評価尺度	情動的引き籠り	QTP 群	90	40.0	9.0 % (-5.1~23.2%)	6.7	-0.5 % (-8.0~7.1%)
		HPD 群	84	31.0		7.1	
	疎通性の障害	QTP 群	86	26.7	5.4 % (-7.8~18.6%)	16.3	6.9 % (-3.3~17.2%)
		HPD 群	75	21.3		9.3	
	受動性/意欲低下による社会的引きこもり	QTP 群	92	37.0	10.2 % (-3.4~23.8%)	4.3	-3.8 % (-10.9~3.3%)
		HPD 群	86	26.7		8.1	
	抽象的思考の困難	QTP 群	87	12.6	-2.0 % (-12.3~8.4%)	11.5	1.7 % (-7.5~11.0%)
	会話の自発性と流暢さの欠如	QTP 群	90	31.1	7.0 % (-6.3~20.3%)	7.8	0.5 % (-7.3~8.4%)
		HPD 群	83	24.1		7.2	
	常説的思考	QTP 群	80	26.3	5.7 % (-7.7~19.1%)	13.8	6.9 % (-2.6~16.4%)
		HPD 群	73	20.5		6.8	
	心気症	QTP 群	51	43.1	22.4 % * (4.9~39.8%)	15.7	-8.8 % (-24.1~6.4%)
		HPD 群	53	20.8		24.5	
	不安	QTP 群	68	33.8	0.0 % (-15.9~15.9%)	29.4	-1.5 % (-16.9~14.0%)
	罪責感	QTP 群	34	41.2	2.7 % (-22.3~27.7%)	20.6	5.2 % (-14.2~24.6%)
		HPD 群	26	38.5		15.4	
	緊張	QTP 群	67	35.8	6.8 % (-9.3~22.9%)	35.8	10.0 % (-5.8~25.8%)
		HPD 群	62	29.0		25.8	
	衝奇症と不自然な姿勢	QTP 群	75	26.7	9.5 % (-4.1~23.1%)	29.3	4.3 % (-10.5~19.1%)
		HPD 群	64	17.2		25.0	
	抑うつ	QTP 群	48	41.7	7.0 % (-12.3~26.3%)	18.8	-18.0 % * (-35.4~0.5%)
	運動減退	QTP 群	85	52.9	17.1 % * (2.3~32.0%)	9.4	-4.2 % (-13.9~5.5%)
		HPD 群	81	35.8		13.6	
	非協調性	QTP 群	60	25.0	-1.3 % (-17.2~14.5%)	33.3	14.0 % (-1.7~29.8%)
		HPD 群	57	26.3		19.3	
	不自然な思考内容	QTP 群	75	20.0	5.1 % (-7.4~17.5%)	21.3	1.9 % (-11.3~15.2%)
		HPD 群	67	14.9		19.4	
	失見当識	QTP 群	37	21.6	6.2 % (-13.0~25.4%)	18.9	7.4 % (-10.2~25.0%)
		HPD 群	26	15.4		11.5	
	注意の障害	QTP 群	76	23.7	1.9 % (-11.7~15.6%)	25.0	7.6 % (-5.6~20.8%)
		HPD 群	69	21.7		17.4	
	判断力と病識の欠如	QTP 群	96	22.9	9.3 % (-1.8~20.3%)	10.4	4.7 % (-3.1~12.5%)
		HPD 群	88	13.6		5.7	
	意志の障害	QTP 群	87	25.3	10.5 % (-1.5~22.4%)	11.5	1.6 % (-7.7~11.0%)
		HPD 群	81	14.8		9.9	
	衝動性の調節障害	QTP 群	49	14.3	-11.2 % (-26.7~4.3%)	36.7	23.0 % * (6.5~39.5%)
		HPD 群	51	25.5		13.7	
	没入性	QTP 群	64	12.5	-5.2 % (-17.7~7.3%)	17.2	10.7 % (-0.3~21.8%)
		HPD 群	62	17.7		6.5	
	自主的な社会回避	QTP 群	70	28.6	3.9 % (-10.6~18.4%)	12.9	3.3 % (-7.1~13.6%)
		HPD 群	73	24.7		9.6	

QTP 群：クエチアビン群、HPD 群：ハロベリドール群、a)：投与前症状なし、かつ、投与後症状なしは集計から除いた、* : 95% 信頼区間が 0 を跨がない項目

f) 全般改善度の層別解析

投与前 BPRS 総スコア、PANSS 構成尺度で層別した最終全般改善度における改善率と BPRS 総スコアの推移を表ト－108に示した。PANSS 構成尺度における陰性症状優位の症例において改善率は QTP 群で 41.8%、HPD 群で 19.3%で、QTP 群の改善率が高かった。陽性症状優位の症例は QTP 群で 3 例と少なく、いずれも改善がみられず、HPD 群の改善率が高い結果となった。BPRS 総スコアではいずれの層においても改善率の差は 0 をまたいでいた。

表ト－108 投与前 BPRS 総スコア、PANSS 構成尺度で層別した改善率及び BPRS 総スコア

			最終全般改善度における改善率				BPRS 総スコア		
			例数	中等度改善以上	改善率 (%)	改善率の差 (95%信頼区間)	投与前	投与終了時	群間比較 U 検定
BPRS 総スコア	45 未満	QTP 群 HPD 群	57 57	23 15	40.4 26.3	14.0% (-3.1 ~ 31.1%)	34.6±6.6 34.5±6.6	37.1±13.7 35.2±8.8	p=0.665
	45 以上 55 未満	QTP 群 HPD 群	22 20	9 5	40.9 25.0	15.9% (-12.1 ~ 43.9%)	48.7±2.3 49.8±3.3	42.6±13.6 53.3±17.9	p=0.117
	55 以上 65 未満	QTP 群 HPD 群	11 10	2 2	18.2 20.0	-1.5% (-35.5 ~ 31.9%)	58.7±2.5 59.5±3.5	54.0±11.1 49.0±15.2	p=0.378
	65 以上	QTP 群 HPD 群	7 6	3 2	42.9 33.3	9.5% (-43.1 ~ 61.2%)	70.0±4.4 78.7±12.9	60.6±22.6 59.7±21.5	p=0.774
PANSS 構成尺度	陽性症状優位	QTP 群 HPD 群	3 15	0 5	0.0 33.3	-33.3% (-57.2 ~ -9.5%)	41.7±10.1 51.3±17.6	52.3±16.4 45.4±17.4	p=0.191
	優位性なし	QTP 群 HPD 群	27 21	9 8	33.3 38.1	-4.8% (-32.1 ~ 22.6%)	46.2±15.2 44.0±17.4	44.3±17.1 40.0±17.3	p=0.631
	陰性症状優位	QTP 群 HPD 群	67 57	28 11	41.8 19.3	22.5% (6.9 ~ 38.1%)	41.9±11.5 41.1±11.5	40.5±15.3 42.2±14.6	p=0.215

QTP 群：クエチアピン群、HPD 群：ハロペリドール群

最終全般改善度を前治療からの切り替え方法及び前治療薬の評価で層別解析した結果を表ト－109及び表ト－110に示した。前治療からの切り替え方法による層別解析での改善率の差の 95%信頼区間は、「前治療薬なし」 25.0% (-29.8~79.8%)、「調整後切り替え」 -50.0% (-119.3~19.3%)、「中止後直ちに切り替え」 14.2% (0.7~27.7%) であった。前治療薬の評価別でのクエチアピン群の改善率は、前治療薬で十分に奏功していたと考えられる患者（前治療薬の評価が中等度改善以上）45.8% (11/24 例)、それ以外の患者 35.6% (26/73 例) であった。

表ト－109 前治療からの切り替え方法で層別した最終全般改善度

前治療からの 切り替え方法		著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不变	軽度 悪化	中等度 悪化	著明 悪化	判定 不能	計	改善率 ^{a)}	改善率 ^{a)} の差 (95%信頼区間)
前治療なし	QTP 群 HPD 群	0 2	3 2	0 2	1 0	0 0	0 1	0 0	0 1	4 8	75.0% 50.0%	25.0% (-29.8~79.8%)
wash-out 後 切り替え	QTP 群 HPD 群	0 0	0 0	0 1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 1	0 1	— 0.0%	— (—~—)
調整後 切り替え	QTP 群 HPD 群	0 0	0 1	0 0	0 1	0 0	0 0	1 0	0 0	2 2	0.0% 50.0%	-50.0% (-119.3~19.3%)
中止後直ちに 切り替え	QTP 群 HPD 群	7 5	27 14	18 18	13 17	5 8	6 9	13 8	2 3	91 82	37.4% 23.2%	14.2% (0.7~27.7%)

QTP 群：クエチアピン群、HPD 群：ハロペリドール群、a)：中等度改善以上

表ト－110 最終全般改善度の前治療薬の評価による層別結果

クエチアピン群 前治療薬 の評価	最終全般改善度評価								改善率 ^{a)}		
	著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不变	軽度 悪化	中等度 悪化	著明 悪化	判定 不能	合計		
著明改善	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	b)
中等度改善	3	8	1	2	3	2	5	0	24	45.8%(11/24 例)	45.8%(11/24 例)
軽度改善	2	12	8	0	1	0	4	1	28	50.0%(14/28 例)	
不变	2	7	9	11	2	4	4	1	40	22.5%(9/40 例)	
軽度悪化	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0.0%(0/1 例)	c)
中等度悪化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	
著明悪化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	
判定不能	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	
前治療なし	0	3	0	1	0	0	0	0	4	75.0%(3/4 例)	

a) : 著明改善又は中等度改善の症例、b) : 中等度改善以上の症例、c) : 軽度改善以下、判定不能及び前治療なしの症例

⑥ 安全性

a) 概括安全度

概括安全度を表ト－111に示した。概括安全度でQTP群はHPD群に有意に優った（p<0.001）。安全率（「安全性に問題なし」）はQTP群で30.0%（30/100例）、HPD群で14.4%（14/97例）で、QTP群の安全率がHPD群より高かった。概括安全度が「安全性にかなり問題あり」と判定されたQTP群の16例及びHPD群の28例の詳細をそれぞれ表ト－112、表ト－113に示した。

表ト－111 概括安全度

	安全性に問題なし	安全性にやや問題	安全性に問題あり	安全性にかなり問題	判定不能	計	Wilcoxonの2標本検定	安全率 ^{a)}	安全率の差(95%信頼区間)
QTP群	30	25	29	16	0	100	Z ₀ =3.636 p<0.001	30.0%	14.5%
HPD群	14	13	41	28	1	97		14.4%	(3.0～26.0%)

QTP群：クエチアピン群、HPD群：ハロペリドール群、a)：「安全性に問題なし」と判定された例数の割合

表ト－112 QTP群で概括安全度が「安全性にかなり問題あり」と判定された症例の詳細

症例番号	性別 年齢	副作用 種類	発現時期	投与量 ^{b)}	治験薬の処置	転帰	関連性	治験担当医師のコメント(要約)	
	女 2■	頻脈	4日	100mg	中止	消失	判定不能	副作用の頻脈のため中止。	
	男 4■	焦燥、易刺激性 眠気 悪性症候群(不全型)等 構音障害	8日 8日 12日 12日	200mg 200mg 200mg 200mg	継続 継続 中止 中止	消失 軽減 消失 軽減	あり あり あり あり	易刺激性、興奮等の副作用が出現し、悪性症候群不全型の重篤な副作用のため継続投与は不能となった。	
	男 4■	眠気、脱力、倦怠、動悸 頭重	2日 2日	50mg 50mg	中止 中止	消失 軽減	あり あり	いずれも高度のものではなかったが、強い不快感を表明し、治験続行は困難となった。	
	男 2■	強直発作、発熱、頻脈	7日	100mg	中止	消失	あり	薬剤誘発性と考えられるてんかん発作のため治験を中止した。	
	男 3■	不安、焦燥、興奮等 動作緩慢、筋強剛、振戦 歩行障害、アカシア ふらつき、流涎	3日 3日 3日 6日	50mg 50mg 50mg 150mg	中止 継続 継続 継続	消失 消失 消失 消失	あり あり あるらしい あるらしい	投与開始後、不安、焦燥、興奮、易刺激性、不眠が出現、増量後、症状が増悪し、他剤を併用でも改善せず、治験の中止が必要となつた。その他にも処置は必要なかったが、振戦等がみられたため「かなり問題あり」とした。	
	男 3■	構音障害、発熱、動悸等 不眠、不安、焦燥等	2日 4日	100mg 150mg	継続 中止	消失 消失	あるらしい あるらしい	賦活系の薬剤にみられる脱抑制的な副作用がみられ、鎮静系の薬剤を筋注、経口投与しなければならなくなつた。程度も著しく、隔離が必要となつた。	
	男 6■	歩行異常、アラジン症候群等	4日	150mg	中止	消失	あり	錐体外路症状が強く出現し、タスミン(4mg/日)投与したが、臥床傾向が強く、食事もどれなくなつた。	
	男 2■	不安 頭痛、頭重、恶心 昏睡状態 口渴 ふらつき 食思不振 焦燥 嘔気 背部不快感	1日 1日 1日 7日 7日 10日 12日 12日 15日 15日	50mg 50mg 150mg 150mg 150mg 150mg 150mg 200mg 200mg	継続 継続 継続 継続 継続 中止 継続 中止 継続 中止	軽減 消失 消失 消失 軽減 消失 消失 消失 消失 消失	あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい	治験薬の增量により食思不振及び嘔気が出現し、増悪して、体重が減少した。	
	男 2■	流涎、振戦、発熱、発汗 食欲不振、血圧上昇 恶心 頻脈 痙攣、意識消失、血圧低下	6日 7日 7日 12日 中止後	200mg 200mg 200mg 300mg -	継続 継続 継続 継続	消失 消失 消失 消失	あり あり あるらしい あり 判定不能	錐体外路症状が発現し、増悪、拒食となつた。投与中止1週後にけいれん、意識消失、血圧低下がみられた(表ト－118参照)。	
	男 5■	CPK上昇 興奮、易刺激性 頻脈、動悸	29日 39日 39日	150mg 150mg 150mg	継続 中止 継続	消失 消失 消失	判定不能 あり あり	興奮、易刺激性が出現し中止となり、「かなり問題あり」と判定した。	
	男 5■	幻聴 焦燥 頭痛、頭重 不安 不眠	2日 10日 20日 27日 30日	100mg 200mg 300mg 300mg 350mg	中止 中止 中止 中止 継続	消失 軽減 軽減 軽減 消失	あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あり	幻聴、頭痛、頭重、さらに不安、焦燥が出現し安全性に問題あり。	
	男 4■	幻覚	5日	300mg	中止	消失	あり	薬原性と思われる幻覚が重度となり、中止せざるを得ず、「かなり問題」と思われた。	
	男 4■	不眠 不安 幻聴 アカシア	1日 5日 6日 8日	50mg 150mg 150mg 200mg	中止 中止 中止 継続	消失 消失 消失 消失	あり あり あり あり	不眠、幻聴、不安が出現し、治験中止に至つた。安全性に大いに問題ある。	
	男 5■	喀痰排出困難 発熱 流涎 不眠	3日 5日 5日 35日	150mg 150mg 150mg 50mg	継続 中止 継続 継続	消失 消失 消失 軽減	あり あるらしい あるらしい あり	38℃の高熱(3回)の発現のため安全性に問題ありと考える。	
	女 5■	興奮 易刺激性	8日 15日	150mg 150mg	中止 中止	消失 消失	あるらしい あるらしい	興奮、易刺激性のため治験中止が必要であったため安全性に問題ありと考える。	
	女 3■	振戦 倦怠感 全身しびれ感 口渴	10日 24日 28日 29日	200mg 300mg 300mg 400mg	継続 継続 継続 継続	消失 消失 消失 消失	あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい	投与1週目より錐体外路症状が出現。抗ハーフンソウ素を追加せざるを得なかつた。	

QTP群：クエチアピン群、a)：発現時の1日投与量

表ト一 113 HPD 群で概括安全度が「安全性にかなり問題あり」と判定された症例の詳細 (1)

症例番号	性別年齢	副作用			治験薬の処置	軽帰	関連性	治験担当医師のコメント(要約)
		種類	発現時期	投与量 ^{a)}				
	女5■	嚥下障害 ふらつき、流涎 歩行障害、筋強剛等 悪性症候群、発熱等 倦怠感	15日 19日 19日 27日 27日	6mg 4.5mg 6mg 1.5mg 3.75mg	減量 継続 減量 中止 中止	消失 消失 消失 消失 消失	あり あり あり あり あり	治験開始2週目から錐体外路症状、27日目には悪性症候群が発現した。安全性に問題あると思われた(表ト一 119参照)。
	女5■	不眠 振戻、歩行困難等 不安、頭重、頭痛等	1日 2日 2日	1.5mg 1.5mg 1.5mg	継続 中止 継続	消失 消失 消失	あり あり あり	元々みられていた錐体外路症状が増悪。倦怠感等の症状が出現し、治験を中止。
	女6■	胃部不快感、 恶心、嘔吐、胃痛 下痢、食欲不振	3日 3日 3日	1.5mg 1.5mg 1.5mg	中止 継続 継続	消失 消失 消失	あり あり あるらしい	消化器症状が発現し、服薬を服用するも改善せず。患者の中出しもあって中止。
	女3■	焦燥感 アカシア 筋強剛、振戻、興奮 流涎 構音障害 易刺激性 食欲亢進 嚥下障害	9日 12日 15日 22日 22日 22日 22日 27日	4.5mg 4.5mg 4.5mg 4.5mg 4.5mg 4.5mg 4.5mg 4.5mg	中止 中止 継続 中止 継続 継続 継続 継続	消失 消失 消失 消失 消失 消失 軽減 消失	あり あり あり あり あり あるらしい あるらしい あり	錐体外路症状の副作用が出現した。一般的な対症療法で軽快せず、中止が必要であった。
	男4■	痙攣発作	46日	9mg	中止	死亡	あるらしい	重篤な有害事象が発現(表ト一 119参照)。
	男2■	流涎、動作緩慢 アカシア 振戻、歩行異常 恶心 筋強剛 食欲不振 不眠	5日 8日 8日 9日 9日 11日 12日	6mg 6mg 6mg 6mg 6mg 6mg 6mg	継続 中止 継続 中止 継続 中止 継続	消失 消失 消失 消失 軽減 消失 消失	あり あり あり あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい	投与1週目以降、錐体外路症状が目立ち始め特にアカシアは重度で抗コリン剤の投与でもわざかな軽快を認めるのみ。これに伴い不眠、不安も増大し、治験を中止。
	女4■	アカシア、口渴等 筋強剛 恶心、食欲不振 ふらつき、便秘、胃部不快感 脱力感 発熱、発汗、頻脈 悪性症候群	1日 1日 2日 6日 15日 26日 26日	1.5mg 1.5mg 3mg 6mg 15mg 12mg 12mg	継続 継続 継続 継続 継続 継続 中止	消失 軽減 消失 消失 消失 消失 消失	あり あり あり あり あり あるらしい あるらしい	種々の副作用が出現。悪性症候群再発で中止。
	男2■	アカシア 筋強剛 振戻、ジストニア、動作緩慢等	2日 3日 4日	9mg 18mg 18mg	中止 中止 中止	消失 消失 消失	あり あり あり	錐体外路症状が出現。
	女5■	不眠 筋強剛、振戻	3日 12日	3mg 4.5mg	継続	消失	あるらしい	高度の不眠出現し、錐体外路症状に若干の悪化が認められたため。
	男2■	口渴 流涎、めまい、ふらつき等	4日 47日	1.5mg 12mg	中止 中止	消失 消失	あり あり	副作用発現時には投与量が多すぎたのかもしれない。
	女3■	不眠 手指振戻 筋強剛 アカシア、ジストニア	15日 22日 29日 43日	7.5mg 12mg 12mg 18mg	中止 中止 中止 中止	軽減 消失 消失 消失	あり あり あり あり	振戻、不眠等が出現し、服薬継続が困難となつた。
	女5■	流涎、振戻、アカシア等 歩行障害、脱力感等	8日 9日	18mg 18mg	継続 中止	消失 消失	あり あり	流涎、振戻等の症状が出現、中止により消失。副作用及び本人の要求で投与を中止。
	男5■	不眠 焦燥感、振戻等 不安、興奮、易刺激性等 ジスキネジア、発熱	1日 8日 8日 10日	1.5mg 18mg 18mg 18mg	継続 中止 継続 中止	消失 消失 消失 消失	あり あり あり あり	治験薬投与により不安、興奮、焦燥感、振戻等の副作用が認められた。
	男4■	不眠 振戻	3日 5日	3mg 3mg	中止 継続	消失 消失	あり あり	副作用として不眠、振戻が出現し、中止せざるを得なかつた。
	女5■	眼気 興奮、易刺激性 頭重	14日 21日 21日	12mg 7.5mg 7.5mg	中止 継続 中止	消失 消失 消失	あり あり あり	興奮、眼気、易刺激性の副作用が出現し、中止。
	女5■	興奮 焦燥、不安、振戻、アカシア 妄想、易刺激性	7日 7日 8日	9mg 9mg 18mg	中止 継続 中止	消失 消失 消失	あり あり あり	投与により幻覚・妄想が活発となり、投与を中止せざるを得なかつた。
	男2■	発熱 悪性症候群、アカシア等 排尿困難	2日 3日 4日	6mg 6mg 6mg	中止 中止 中止	消失 消失 消失	あり あり あり	悪性症候群が出現し、中止(表ト一 119参照)。
	女2■	焦燥 幻聴 アカシア 興奮、易刺激性	8日 8日 8日 9日	4.5mg 4.5mg 4.5mg 4.5mg	中止 中止 継続 中止	消失 軽減 消失 消失	あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい	陽性症状(焦燥、興奮、易刺激性)悪化し、中止。他剤に変更せざるを得なかつた。
	女6■	倦怠感、ふらつき等 食欲不振、恶心	8日 9日	9mg 4.5mg	減量 中止	消失 消失	あるらしい あるらしい	投与8-9日目より倦怠感、ふらつき、食欲不振等の症状が出現し、治験続行不可能。
	男6■	口渴 手指振戻 不眠、胃部不快感、食欲不振 焦燥	3日 4日 4日 28日	3mg 3mg 3mg 7.5mg	継続 継続 継続 中止	消失 消失 消失 消失	あるらしい あり あるらしい あるらしい	治験開始後、口渴、不眠等の副作用が出現。28日目より出現した焦燥が処置によつても改善せず、中止に至つた。
	男4■	嚥下障害、発汗	10日	4.5mg	中止	消失	あるらしい	嚥下障害、発汗等の身体症状が出現した。安全性に問題ありと考える。
	男6■	嚥下障害、恶心、嘔吐等 構音障害、歩行異常、振戻	1日 1日	1.5mg 1.5mg	中止 中止	消失 軽減	あるらしい あるらしい	開始とともに錐体外路症状、恶心、嘔吐等が出現・悪化し、本人の申し出もあって中止。
	男4■	不眠 動作緩慢、筋強剛、アカシア 不安、焦燥 嚥下障害等	2日 3日 4日 4日	3mg 3mg 3mg 3mg	継続 中止 中止 中止	消失 消失 消失 消失	あり あり あり あるらしい	不安、焦燥感の増悪、新たな錐体外路症状の出現がみられた。安全性に明らかな問題があるものと判断する。

HPD 群 : ハロベリドール群、a) : 発現時の 1 日 投与量

表トー 113 HPD 群で概括安全度が「安全性にかなり問題あり」と判定された症例の詳細（2）

症例番号	性別	副作用			治験薬の処置	転帰	関連性	治験担当医師のコメント(要約)
		種類	発現時期	投与量 ^{a)}				
	男 5■	不安、排尿障害	6日	4.5mg	中止	消失	あるらしい	不安感、排尿障害が出現。治験薬中止で症状は速やかに消失。
	男 4■	不眠、不安、頭重	6日	4.5mg	中止	消失	あり	不眠が出現。二次的に不安感増大。頭重感等の心気的訴えの増強に拡大し、治験中止。
	男 4■	不眠 嚥下障害、歩行異常等 構音障害 発熱、食欲不振	2日 3日 3日 4日	3mg 3mg 3mg 4.5mg	継続 中止 中止 中止	消失 消失 軽減 消失	あり あり あり あり	高度な錐体外路症状が出現し、直ちに治験を中止。
	男 6■	出血性胃潰瘍	19日	6mg	中止	軽減	判定不能	出血性胃潰瘍を合併、治験中止となった。 (表トー 119参照)。
	男 3■	下肢脱力、歩行異常等 流涎、倦怠感 意識障害 錯乱状態、 アカシジア 動作緩慢、ふらつき	12日 12日 12日 13日 14日 15日	9mg 9mg 9mg 4.5mg 0mg 3mg	中止 減量 休薬 中止 中止 中止	消失 消失 消失 消失 消失 消失	あり あり あり あり あり あり	急激な状態悪化がみられ、ジストニア、錯乱状態等により中止した。

HPD 群：ハロペリドール群、a)：発現時の 1 日投与量

b) 副作用及び有害事象

副作用及び有害事象を基本語で表トー 114に示した。

副作用発現率は QTP 群で 67.0% (67/100 例) 、 HPD 群で 82.5% (80/97 例) であり、 QTP 群の副作用発現率が HPD 群に比し有意に低かった ($p=0.014$) 。副作用発現件数は QTP 群で 248 件、 HPD 群で 412 件であった。QTP 群で発現率が 10%以上の副作用は不眠、傾眠、倦怠感、神経過敏、振戦、不安、無力症であった。HPD 群では精神神経系で不眠等の 6 症状、錐体外路症状で振戦等の 8 症状、消化器症状の食欲不振等の 2 症状、その他の倦怠感等の 3 症状の計 19 症状の副作用の発現率が 10%以上であった。

循環器系の副作用は QTP 群で頻脈 (9.0%) 、心悸亢進 (5.0%) 等、計 18 件が認められたが、起立性低血圧は 2 件、低血圧は 1 件であった。HPD 群では頻脈 (6.2%) 、起立性低血圧 (3.1%) 等、16 件が認められた。月経異常は HPD 群で 2 例に認められたが、QTP 群では認められなかった。

錐体外路症状の発現例数及び慣用語での錐体外路症状の発現率を表トー 115に示した。錐体外路症状の副作用発現率は QTP 群で 29.0% (29/100 例) 、 HPD 群で 63.9% (62/97 例) であり、 HPD 群に比較して QTP 群の発現率が有意に低かった ($p < 0.001$) 。QTP 群と HPD 群での主な錐体外路症状の発現率は、それぞれアカシジアが 8.0%対 23.7%、嚥下障害が 3.0%対 13.4%、筋強剛が 7.0%対 22.7%、振戦が 8.0%対 30.9%、プラジキネジアが 5.0%対 23.7%、流涎が 9.0%対 20.6%であった。

表ト一 114 副作用及び有害事象

	副作用			有害事象		
	QTP群	HPD群	検定*	QTP群	HPD群	検定*
安全性評価症例数	100	97		100	97	
発現例数	67	80	p=0.014	87	90	p=0.238
発現率	67.0	82.5		87.0	92.8	
発現件数	248	412	-	405	554	-
精神神経系	傾眠	19 (19.0)	11 (11.3)		21 (21.0)	16 (16.5)
	不眠(症)	21 (21.0)	26 (26.8)		39 (39.0)	42 (43.3)
	神経過敏(症)	14 (14.0)	14 (14.4)		36 (36.0)	35 (36.1)
	不安	10 (10.0)	10 (10.3)		24 (24.0)	32 (33.0)
	めまい	9 (9.0)	16 (16.5)		14 (14.0)	22 (22.7)
	頭痛	7 (7.0)	12 (12.4)		9 (9.0)	14 (14.4)
	幻覚	4 (4.0)	1 (1.0)		6 (6.0)	4 (4.1)
	昏迷	2 (2.0)	1 (1.0)		2 (2.0)	1 (1.0)
	痙攣	2 (2.0)	2 (2.1)		2 (2.0)	2 (2.1)
	自殺企図	1 (1.0)	0 (0.0)		1 (1.0)	0 (0.0)
	失神	1 (1.0)	0 (0.0)		1 (1.0)	0 (0.0)
	妄想	0 (0.0)	1 (1.0)		2 (2.0)	2 (2.1)
	自動症	0 (0.0)	1 (1.0)		1 (1.0)	1 (1.0)
	錯乱	0 (0.0)	1 (1.0)		0 (0.0)	1 (1.0)
	精神病	0 (0.0)	1 (1.0)		0 (0.0)	1 (1.0)
	多幸症 ^{a)}	0 (0.0)	1 (1.0)		0 (0.0)	1 (1.0)
	その他 ^{b)}	0 (0.0)	0 (0.0)		4	1
錐体外路症状	運動過多	8 (8.0)	23 (23.7)		9 (9.0)	24 (24.7)
	振戦	12 (12.0)	37 (38.1)		13 (13.0)	39 (40.2)
	唾液増加	9 (9.0)	20 (20.6)		10 (10.0)	20 (20.6)
	言語障害	8 (8.0)	12 (12.4)		11 (11.0)	12 (12.4)
	緊張亢進	7 (7.0)	22 (22.7)		8 (8.0)	23 (23.7)
	歩行異常	7 (7.0)	18 (18.6)		8 (8.0)	19 (19.6)
	錐体外路障害	5 (5.0)	23 (23.7)		7 (7.0)	24 (24.7)
	嚥下障害	3 (3.0)	13 (13.4)		5 (5.0)	14 (14.4)
	ジストニア	2 (2.0)	8 (8.2)		2 (2.0)	8 (8.2)
	ジスキネジア	1 (1.0)	9 (9.3)		1 (1.0)	9 (9.3)
	注視発症	1 (1.0)	1 (1.0)		1 (1.0)	1 (1.0)
	眼瞼痙攣	0 (0.0)	1 (1.0)		0 (0.0)	1 (1.0)
悪性症候群	悪性症候群	1 (1.0)	3 (3.1)	-	1 (1.0)	3 (3.1)
	頻脈	9 (9.0)	6 (6.2)		17 (17.0)	10 (10.3)
循環器系	心悸亢進	5 (5.0)	2 (2.1)		5 (5.0)	2 (2.1)
	起立性低血圧	2 (2.0)	3 (3.1)		4 (4.0)	3 (3.1)
	高血圧	1 (1.0)	2 (2.1)		2 (2.0)	2 (2.1)
	低血圧	1 (1.0)	1 (1.0)		1 (1.0)	1 (1.0)
	徐脈	0 (0.0)	2 (2.1)		0 (0.0)	2 (2.1)
	アラート性動脈硬化	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	1 (1.0)
肝臓	LDH上昇	1 (1.0)	0 (0.0)		1 (1.0)	0 (0.0)
消化器系	便秘	9 (9.0)	6 (6.2)		10 (10.0)	8 (8.2)
	食欲不振	6 (6.0)	14 (14.4)		13 (13.0)	17 (17.5)
	嘔気	3 (3.0)	10 (10.3)		6 (6.0)	13 (13.4)
	腹痛	2 (2.0)	9 (9.3)		5 (5.0)	14 (14.4)
	食欲亢進	2 (2.0)	1 (1.0)		4 (4.0)	3 (3.1)
	嘔吐	1 (1.0)	5 (5.2)		3 (3.0)	8 (8.2)
	下痢	0 (0.0)	2 (2.1)		3 (3.0)	4 (4.1)
	出血性胃潰瘍	0 (0.0)	1 (1.0)		0 (0.0)	1 (1.0)
呼吸器系	去痰困難 ^{c)}	1 (1.0)	0 (0.0)	-	1 (1.0)	0 (0.0)
内分泌系	その他 ^{d)}	0 (0.0)	0 (0.0)	-	3	1
	月経異常	0 (0.0)	2 (5.6) ^{d)}	-	0 (0.0)	2 (5.6) ^{d)}
皮膚系	発疹	1 (1.0)	1 (1.0)	-	1 (1.0)	3 (3.1)
	そつ痒(症)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	3 (3.1)
泌尿器系	排尿障害	4 (4.0)	4 (4.1)		6 (6.0)	5 (5.2)
	排尿困難	0 (0.0)	1 (1.0)	-	0 (0.0)	2 (2.1)
	尿失禁	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	1 (1.0)
眼	瞳孔反射障害	0 (0.0)	0 (0.0)	-	1 (1.0)	0 (0.0)
その他	倦怠(感)	15 (15.0)	13 (13.4)		21 (21.0)	16 (16.5)
	無力症	10 (10.0)	12 (12.4)		13 (13.0)	15 (15.5)
	多汗	6 (6.0)	7 (7.2)		8 (8.0)	11 (11.3)
	発熱	5 (5.0)	5 (5.2)		19 (19.0)	9 (9.3)
	口内乾燥	4 (4.0)	12 (12.4)		6 (6.0)	13 (13.4)
	CPK上昇	2 (2.0)	0 (0.0)		2 (2.0)	0 (0.0)
	筋肉痛	1 (1.0)	0 (0.0)		2 (2.0)	0 (0.0)
	背部痛	1 (1.0)	0 (0.0)		2 (2.0)	0 (0.0)
	高カリウム血症	1 (1.0)	0 (0.0)		1 (1.0)	0 (0.0)
	知覚減退	1 (1.0)	0 (0.0)		1 (1.0)	0 (0.0)
	鼻炎	0 (0.0)	1 (1.0)		3 (3.0)	3 (3.1)
	体重減少	0 (0.0)	1 (1.0)		1 (1.0)	1 (1.0)
	ほてり ^{e)}	0 (0.0)	1 (1.0)		0 (0.0)	2 (2.1)
	その他 ^{f)}	0 (0.0)	0 (0.0)		2	5

QTP群：クエチアピニ群、HPD群：ハロペリドール群、*：Fisherの直接確率法、-：検定実施せず、()：%。

a)：うつ病、感情鈍麻、健忘症、集中力障害(QTP群)、輸液過多(HPD群)。b)：咽頭炎、咳、上気道感染(QTP群)、咽頭炎(HPD群)。

c)：歯痛、糖尿(QTP群)、歯痛、関節痛、頭蓋内出血、突然死、湿疹(HPD群)

d)：女性(36例)を分母として集計

表ト- 115 錐体外路症状（慣用語）

		副作用			有害事象		
		QTP群	HPD群	検定*	QTP群	HPD群	検定*
安全性評価例数		100	97		100	97	
錐体外路症状発現例数		29	62	p < 0.001	32	65	p < 0.001
錐体外路症状発現率 (%)		29.0	63.9		32.0	67.0	
錐体外路症状発現件数		63	188		75	196	
基本語	慣用語						
運動過多	アカシジア	8 (8.0)	23 (23.7)	-	9 (9.0)	24 (24.7)	-
ジスキネジア	ジスキネジア	1 (1.0)	8 (8.2)	-	1 (1.0)	8 (8.2)	-
	不随意運動	0 (0.0)	1 (1.0)	-	0 (0.0)	1 (1.0)	-
嚥下障害	嚥下障害	3 (3.0)	13 (13.4)	-	5 (5.0)	14 (14.4)	-
注視発症	眼球回転発作	1 (1.0)	1 (1.0)	-	1 (1.0)	1 (1.0)	-
ジストニア	ジストニア	2 (2.0)	8 (8.2)	-	2 (2.0)	8 (8.2)	-
緊張亢進	筋強剛	7 (7.0)	22 (22.7)	-	8 (8.0)	23 (23.7)	-
言語障害	構音障害	8 (8.0)	12 (12.4)	-	11 (11.0)	12 (12.4)	-
振戦	振戦	8 (8.0)	30 (30.9)	-	9 (9.0)	32 (33.0)	-
	四肢振戦	1 (1.0)	1 (1.0)	-	1 (1.0)	1 (1.0)	-
	手指振戦	3 (3.0)	7 (7.2)	-	3 (3.0)	7 (7.2)	-
錐体外路障害	プラジキネジア	5 (5.0)	23 (23.7)	-	7 (7.0)	24 (24.7)	-
唾液増加	流涎	9 (9.0)	20 (20.6)	-	10 (10.0)	20 (20.6)	-
歩行異常	歩行異常	6 (6.0)	10 (10.3)	-	7 (7.0)	11 (11.3)	-
	歩行困難	0 (0.0)	2 (2.1)	-	0 (0.0)	2 (2.1)	-
	歩行障害	1 (1.0)	6 (6.2)	-	1 (1.0)	6 (6.2)	-
眼瞼痙攣	眼瞼痙攣	0 (0.0)	1 (1.0)	-	0 (0.0)	1 (1.0)	-
遲発性ジスキネジア	遅発性ジスキネジア	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	1 (1.0)	-

*: Fisher の直接確率法、- : 検定実施せず

(): %

治験開始前に QTP 群の症例の 63.0%、HPD 群の症例の 71.1%で抗パーキンソン薬が併用されていた。本治験では治験薬投与開始時までに抗パーキンソン薬を中止することと規定したが、治験薬投与開始以後、錐体外路症状発現時に治験担当医師の判断で抗パーキンソン薬の併用を可とした。錐体外路症状の治療に使用される抗パーキンソン薬の併用率の推移を表ト- 116に示した。HPD 群の抗パーキンソン薬の併用率は 1 週目で 24.7%で、2 週以降 45.2~61.8%であった。これに対して QTP 群の抗パーキンソン薬の併用率は 1 週目で 19.0%で、2 週目以降 23.9~27.8%で、2 週目以降の併用率は HPD 群と比較して有意に低かった。

表ト- 116 抗パーキンソン薬の併用率の推移

	抗パーキンソン薬の併用率								
	投与前	1 週目	2 週目	3 週目	4 週目	5 週目	6 週目	7 週目	8 週目
QTP 群	63.0% (63/100)	19.0% (19/100)	23.9% (21/88)	25.6% (20/78)	27.0% (20/74)	27.0% (20/74)	27.8% (20/72)	27.1% (19/70)	25.4% (17/67)
HPD 群	71.1% (69/97)	24.7% (24/97)	45.2% (38/84)	53.3% (40/75)	55.1% (38/69)	55.4% (36/65)	55.7% (34/61)	55.9% (33/59)	61.8% (34/55)
群間比較 ^{a)}	p=0.230	p=0.389	p=0.003	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001	p=0.001	p=0.001	p < 0.001

a):Fisher の直接確率法

循環器系の副作用及び有害事象の比較結果を表ト- 117に示した。循環器系の副作用の発現率は QTP 群 12.0%、HPD 群 13.4%、有害事象の発現率は QTP 群 22.0%、HPD 群 18.6%であり、いずれの発現率にも両群間に有意差は認められなかった。

表ト- 117 循環器系の副作用及び有害事象（基本語による集計）

	循環器系の副作用			循環器系の有害事象		
	QTP 群	HPD 群	検定 ^{a)}	QTP 群	HPD 群	検定 ^{a)}
安全性評価例数	100	97	---	100	97	---
発現例数	12	13	p=0.832	22	18	p=0.597
発現率 (%)	12.0	13.4		22.0	18.6	
発現件数	18	16	-	29	21	-

QTP 群：クエチアピン群、HPD 群：ハロベリドール群、a): Fisher の直接確率

重篤な有害事象は QTP 群で 5 例（悪性症候群不全型、過量投与による有害事象、てんかん発作、自傷行為、痙攣・意識消失・血圧低下・頻脈）、HPD 群で 6 例（悪性症候群 2 例、突然死、痙攣発作、多飲・アカシジア、出血性胃潰瘍）にみられた。これら重篤な有害事象の詳細を表ト－118 及び表ト－119 に示した。

表ト－118 クエチアピン（QTP）群における重篤な有害事象発現例の詳細

No	有害事象名	対象	経過及び処置	治験担当医師のコメント
1	悪性症候群 不全型	症例番号： ・男、45歳、入院 ・ICD-10：破瓜型 ・罹病期間：16年 ・合併症：胃潰瘍、慢性肝炎、高脂血症、高血圧症 ・併用薬 アロマリン、ダントリム、リミカル、セバシン、リルデム	投与 12 日目(QTP 200mg/日)に悪性症候群不全型が出現し、中止。アロマリン、ダントリム、補液、リミカル、セバシンによる治療を実施。意識障害は治験中止 2 日後消失。興奮、発熱、錐体外路症状、自律神経症状は治験中止 15 日後に消失。	投与 2 週目に增量してから多弁、易刺激的、不穏となった。その後の朝、治験薬服用後眠りこみ、痛覚刺激に反応せず意識障害が疑われた。夕方から精神運動興奮となり、徘徊、飛び降りなど危険なため保護室に収容。夜から発熱、振戻、筋強剛が出現したため、悪性症候群を疑い、治療。 (因果関係：関連あり)
2	過量投与による 恶心、嘔吐、胃部不快感	症例番号： ・女、50歳、入院 ・ICD-10：妄想型 ・罹病期間：26年 ・合併症：糖尿病、慢性胃炎 ・併用薬 ダニカル、アセタリン	投与 4 日目に過量投与(QTP 1200mg/日)による恶心、嘔吐、胃部不快感(いずれも軽度)が出現。いずれの症状とも休業(その他の処置なし)により消失	過量投与により出現した恶心、嘔吐、胃部不快感は休業により改善したため治験薬との因果関係は「関連あるらしい」と判定した。なお、過量投与はナースが患者への服薬指導を誤ったために生じたと思われるが、詳細は不明である。
3	てんかん 発作	症例番号： ・男、20歳、外来 ・ICD-10：破瓜型 ・罹病期間：3年 ・合併症：神経因性膀胱 ・併用薬 なし	投与 7 日目(QTP 100mg/日)にてんかん発作が出現したため治験を中止。翌日、再度けいれん発作が出現し、臍靭状態になったため、入院。フェノバルタールジアゼパム等による全身管理を実施、速やかに回復し、治験中止 22 日後に退院。	従来みられなかった症状であり、増量後、発現したため治験薬との因果関係を「関連あり」と判定した。
4	自傷行為	症例番号： ・男、20歳、外来→入院 ・ICD-10：破瓜型 ・罹病期間：0.7年 ・合併症：なし ・併用薬 サイレース、ハルシオン、ユーロジン、ケフラール、ダーゼン、ポンタール	治験薬の少量投与から開始し、不安、焦燥感が増強、自殺念慮が出現して、投与 11 日目(QTP 100mg/日)に自傷行為を行ない入院。自傷部位治療の処置をし、入院管理で、その後自傷行為はみられなかつた。治験薬を継続投与し、治験は完了した。	治験薬の少量投与による賦活効果に由来するものと思われる。 (因果関係：関連あるらしい)
5	痙攣、 意識消失(発作) 血圧低下、頻脈	症例番号： ・男、20歳、入院 ・ICD-10：破瓜型 ・罹病期間：2年 ・合併症：高脂血症 ・併用薬 セドリーナ、カルスミン、シレスター、アダラート	治験開始 6 日後より錐体外路症状が出現し、多動、多弁となり、亜昏迷状態を呈した。CPK 上昇はないが、微熱、発汗、頻脈があり悪性症候群を否定できず、投与 12 日で治験中止。アロマリン点滴、コントロール投与したが、治験中止 7 日目に全身痙攣、意識障害、血圧低下、CPK の著明な上昇を認め、自律神経症状から悪性症候群と診断した。ダントリム点滴(1 週間)で症状は軽快した。	痙攣、意識消失、血圧低下は治験中止後の発現であるが、治験薬以外の要因は考えにくく、因果関係は否定できないため「判定不能」とした。 悪性症候群に関しては、治験中止後アロマリンの投与が行われており、治験薬によるものではないと判断した。

QTP：クエチアピン

表トー 119 ハロベリドール(HPD)群における重篤な有害事象発現例の詳細

No	有害事象名	対象	経過及び処置	治験担当医師のコメント
1	悪性症候群	症例番号： ・女、51歳、入院 ・ICD-10：破瓜型 ・罹病期間：40年 ・合併症：うつ血性心不全、低血圧症、骨粗鬆症、鉄欠乏性貧血 ・併用薬 タスマリン、ペントナ、ベンザリン、 ビアロール、トリジン、 ディカルファ、ノイキノン、ダイカ、 パンツシ、パンコール、ロード-ワイ	投与27日目(HPD 4.5mg/日)に悪性症候群発現し、治験中止。発熱、尿閉、発汗、筋強剛、嚥下障害、CPK上昇から悪性症候群と判断。タチウ静注、ワゴメガシ筋注、補液、アモクリブチンによる治療で、治験薬中止6日後に症状消失。	悪性症候群と治験薬との因果関係は「関連あり」と判断した。
2	痙攣発作(死亡)	症例番号： ・男、44歳、入院 ・ICD-10：残遺型 ・罹病期間：18年 ・合併症：なし ・併用薬 ベンザリン	投与46日目の朝、トイレで倒れていりところを見つめられた。既に死亡しており、硬膜下血腫が認められた。	以前水中毒を起こしたことがあり、治験開始後も多飲傾向が続いている。水中毒によるけいれん発作を起こし、転倒し、硬膜下血腫により死亡したと考えられる。治験薬とけいれん発作誘発は「関連あるらしい」と判断する。
3	多飲、アカシジア	症例番号： ・男、44歳、入院→外来 ・ICD-10：残遺型 ・罹病期間：13年 ・合併症：なし ・併用薬 セレネース、コントミン、テレスミン ヒペルケ、ダルメット、 アタラクスピ、センナド	投与17日目(HPD 6mg/日)に多飲及びアカシジアが出現。再入院し、アカシジアに対してヒペルケ筋注、アタラクスピで治療し、処置22日後消失。多飲についても処置19日目に症状は消失。なお、治験薬は継続投与され、治療は完了。	アカシジアが再入院の契機となつたが、投与開始時にもみられ必ずしも治験薬だけが原因とは考え難い。多飲については治験開始時に認められず、治験薬と因果関係は「関連あるらしい」と判断した。
4	悪性症候群	症例番号： ・男、20歳、入院 ・ICD-10：破瓜型 ・罹病期間：0年 ・合併症：なし ・併用薬 アキネン、アーテン、サイレース、 レントガミン、ハルシオン、 ダントリウム、ウブレチト	投与2日目から発熱、3日目から流涎、構音障害、嚥下障害、発汗、口渴、歩行障害、筋強剛、振戦、アカシジア等、4日目から排尿障害が出現した。投与7日目のCPKは404IU/Lであった。悪性症候群と判断して、治験を中止。ダントリウム点滴で処置し、投与中止20日後までに上記症状は全て消失。	悪性症候群の症状は治験薬投与後のものであり、治験薬と「関連あり」と考える。
5	突然死	症例番号： ・女、50歳、入院 ・ICD-10：残遺型 ・罹病期間：22年 ・合併症：肝機能障害、腰痛、便秘 ・併用薬 アロストーリ、ニフラン、リサモール、 ガスリコン、エバステル	投与開始日の朝、治験薬(HPD 0.75mg)と併用薬を服薬し、昼に併用薬を服薬。18:00に夕食摂取後、18:45に下肢脱力、発汗出現。20:00に発汗は消失したが、顔面紅潮、下肢振戦が出現。20:30の診察では肺聴診等で異常はなく、意識正常で「力が入らない」以外の訴えはなかったが、治験薬の服用は中止。同夜0:00に発汗、紅潮はみられたが、覚醒、意識正常。3:55心停止のところを発見、蘇生施行したが、4:20に死亡を確認。	突然死の原因は不明であるが、治験薬は前日朝の1単位のみの服薬であるため因果関係があるとは考えにくい。 (因果関係：関連ないらしい)
6	出血性胃潰瘍	症例番号： ・男、67歳、入院 ・ICD-10：残遺型 ・罹病期間：44年 ・合併症：便秘 ・併用薬 リラクト、アトナ、トランザミン、 ガスラー、フィジオゾン3号、 リゲーム	投与19日目の朝食後、コヒー残渣様嘔吐あり。点滴開始し、治験薬は維持。投与21日目に実施したGFSでstage A1及びS1の胃潰瘍を認め、血管露出もあり、出血(+)であった。投与21日目以降の治験薬は中止。ガスラー、トロピソ末、マロウス、ムコシ、ヒルシで治療。貧血に対してはMAP 6Uの輸血。中止56日後のGFSではS1、S2 stageとなり自覚症状もなく、軽快。	治験薬が直接の理由となる根拠はないものの、潰瘍の既往ではなく、また治験薬以外の内服薬はないため、治験薬の関与は否定できない。 (因果関係：判定不能)

HPD：ハロベリドール

c) 薬原性錐体外路症状評価尺度 (DIEPSS)

錐体外路症状の 8 症状からなる DIEPSS 総スコアの推移を表ト－ 120 に示した。投与終了時（投与 8 週後又は中止時）の総スコアは投与前と比較して QTP 群では有意の変動はみられなかったが、HPD 群では有意に増加し、群間比較で有意差が認められた。投与中の最悪時の総スコアは投与前と比較して QTP 群及び HPD 群ともに有意に増加したが、増加の程度は QTP 群で HPD 群に比して低く、群間比較で有意差が認められた。

表ト－ 120 DIEPSS 総スコアの推移

例数	総スコア			群間比較 ^{a)} (U 検定)	投与中最悪時	群間比較 ^{b)} (U 検定)
		投与前	投与終了時			
QTP 群 HPD 群	100 97	2.5 ± 3.4 2.0 ± 2.9	2.3 ± 3.6 4.3 ± 6.3**	p < 0.001	3.2 ± 4.3** 6.1 ± 6.6**	p < 0.001

QTP 群：クエチアピン群、HPD 群：ハロベリドール群、**p < 0.01 (Signed rank test)、平均値士標準偏差

a)：投与前と投与終了時の差の群間比較、b)：投与前と投与中最悪時の差の群間比較

DIEPSS における 8 症状及び概括重症度の推移を表ト－ 121 に示した。投与終了時の各症状のスコア及び概括重症度は HPD 群で投与前に比して有意に増加した。これに対して QTP 群では「動作緩慢」で投与前と比べ有意に減少し、他の 7 症状及び概括安全度は有意な変動はみられず、群間比較で「歩行」、「動作緩慢」、「流涎」、「筋強剛」及び「振戦」の 5 症状と概括重症度で有意差が認められた。投与中の最悪時では投与前に比し QTP 群で「歩行」、「動作緩慢」及び「ジスキネジア」を除いた 5 症状及び概括重症度、HPD 群で 8 症状すべて及び概括重症度が有意に増加し、群間比較で全ての項目で有意差が認められた。

表ト－ 121 DIEPSS における各症状及び概括重症度の推移

	群	例数	投与前	投与終了時	群間比較 ^{a)} (U 検定)	投与中最悪時	群間比較 ^{b)} (U 検定)
歩行	QTP	100	0.5 ± 0.9	0.4 ± 0.8	p = 0.001	0.6 ± 0.9	p < 0.001
	HPD	96	0.3 ± 0.7	0.7 ± 1.2**		0.9 ± 1.3**	
動作緩慢	QTP	100	0.9 ± 1.2	0.7 ± 1.0*	p = 0.005	0.9 ± 1.1	p = 0.006
	HPD	96	0.6 ± 1.0	0.9 ± 1.2*		1.1 ± 1.3**	
流涎	QTP	100	0.2 ± 0.6	0.2 ± 0.6	p = 0.014	0.3 ± 0.8*	p = 0.012
	HPD	96	0.2 ± 0.6	0.4 ± 0.9*		0.7 ± 1.2**	
筋強剛	QTP	100	0.2 ± 0.5	0.2 ± 0.6	p = 0.003	0.3 ± 0.7*	p = 0.001
	HPD	96	0.2 ± 0.5	0.5 ± 1.0**		0.7 ± 1.2**	
振戦	QTP	100	0.4 ± 0.7	0.4 ± 0.8	p = 0.001	0.6 ± 0.9**	p < 0.001
	HPD	97	0.4 ± 0.8	0.8 ± 1.3**		1.2 ± 1.3**	
アカシジア	QTP	100	0.2 ± 0.7	0.3 ± 0.7	p = 0.055	0.4 ± 0.9*	p = 0.011
	HPD	96	0.1 ± 0.4	0.5 ± 1.1**		0.8 ± 1.4**	
ジストニア	QTP	100	0.0 ± 0.2	0.1 ± 0.3	p = 0.078	0.1 ± 0.5*	p = 0.012
	HPD	96	0.0 ± 0.1	0.2 ± 0.8**		0.4 ± 0.9**	
ジスキネジア	QTP	100	0.0 ± 0.3	0.1 ± 0.3	p = 0.145	0.1 ± 0.4	p = 0.034
	HPD	96	0.1 ± 0.6	0.3 ± 0.9*		0.4 ± 1.0**	
概括重症度	QTP	100	0.7 ± 0.9	0.7 ± 0.9	p < 0.001	1.0 ± 1.1**	p < 0.001
	HPD	97	0.6 ± 0.8	1.2 ± 1.2**		1.7 ± 1.3**	

QTP 群：クエチアピン群、HPD 群：ハロベリドール群、*p < 0.05、**p < 0.01 (Signed rank test)

a)：投与前と投与終了時の差の群間比較、b)：投与前と投与中最悪時の差の群間比較

d) 臨床検査値

i) 臨床検査値異常変動

治験担当医師が判定した臨床検査値異常変動を因果関係別及びグレード別に表ト－122に示した。異常変動の発現率は QTP 群で 84.0% (84/100 例)、HPD 群で 80.4% (78/97 例) であった。治験薬との関連性が否定されなかった異常変動の発現率は QTP 群で 37.0% (37/100 例)、HPD 群で 39.2% (38/97 例) であった。関連性が否定されなかった異常変動臨床検査値で発現率 5%以上のものは、QTP 群及び HPD 群ともに白血球数 (QTP 群 5.1%、HPD 群 7.4%)、GOT (QTP 群 8.0%、HPD 群 8.4%)、GPT (QTP 群 10.0%、HPD 群 11.6%)、LDH (QTP 群 12.0%、HPD 群 8.4%) 及び CPK (QTP 群 12.2%、HPD 群 18.5%) であった。なお、因果関係の否定できない白血球数異常変動例の内訳は、白血球数減少例が QTP 群 2 例 (2.0%)、HPD 群 4 例 (4.2%)、白血球数増加例が QTP 群 3 例 (3.1%)、HPD 群 3 例 (3.2%) であった。

異常変動臨床検査値中、グレード 2 以上の異常値（表ト－10参照）は QTP 群で 43 件、HPD 群で 42 件認められた。なお、白血球分画では異常変動の有無にかかわらず顆粒球についてグレード分類した。

表ト－122 因果関係別・グレード別臨床検査異常変動

安全性評価対象例数 因果関係とグレード ^{a)}	クエチアピン(QTP)群						ハロペリドール(HPD)群						
	100						97						
	n	III,IV,V	I,II	計	≤グレード1	≥グレード2	n	III,IV,V	I,II	計	≤グレード1	≥グレード2	
異常変動発現例数	-	37	-	84	-	-	-	38	-	78	-	-	
異常変動発現率 (%)	-	37.0	-	84.0	-	-	-	39.2	-	80.4	-	-	
異常変動発現件数	-	79	250	329	262	43	-	88	225	313	244	42	
赤血球数	98	1 (1.0)	14	15 (15.3)	15	0	95	1 (1.1)	14	15 (15.8)	15	0	
白血球数	98	5 (5.1)	19	24 (24.5)	23	1	95	7 (7.4)	11	18 (18.9)	14	4	
血液学的検査	白好中球	94	1 (1.1)	11	12 (12.8)	-	94	2 (2.1)	6	8 (8.5)	-	-	
白好酸球	94	0 (0.0)	4	4 (4.3)	12 ^{b)}	7 ^{b)}	93	2 (2.2)	2	4 (4.3)	8 ^{b)}	8 ^{b)}	
白好塩基球	94	0 (0.0)	5	5 (5.3)	-	-	93	2 (2.2)	7	9 (9.7)	-	-	
リンパ球	94	1 (1.1)	12	13 (13.8)	-	-	94	1 (1.1)	12	13 (13.8)	-	-	
単球	94	3 (3.2)	6	9 (9.6)	-	-	94	1 (1.1)	5	6 (6.4)	-	-	
ヘモグロビン	98	1 (1.0)	13	14 (14.3)	13	1	95	2 (2.1)	14	16 (16.8)	15	1	
ヘマトクリット	98	2 (2.0)	12	14 (14.3)	14	0	95	2 (2.1)	11	13 (13.7)	13	0	
血小板数	97	3 (3.1)	6	9 (9.3)	9	0	95	1 (1.1)	10	11 (11.6)	9	2	
総蛋白	100	3 (3.0)	16	19 (19.0)	18	1	95	3 (3.2)	11	14 (14.7)	10	4	
血液生化検査	総ビリルビン	100	1 (1.0)	2	3 (3.0)	3	0	95	3 (3.2)	2	5 (5.3)	5	0
総コレステロール	99	1 (1.0)	19	20 (20.2)	18	2	94	4 (4.3)	17	21 (22.3)	19	1	
GOT	100	8 (8.0)	2	10 (10.0)	8	2	95	8 (8.4)	4	12 (12.6)	10	2	
GPT	100	10 (10.0)	5	15 (15.0)	13	2	95	11 (11.6)	8	19 (20.0)	18	1	
Al-p	99	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0	94	1 (1.1)	5	6 (6.4)	6	0	
γ -GTP	100	3 (3.0)	7	10 (10.0)	9	1	95	2 (2.1)	2	4 (4.2)	3	1	
LDH	100	12 (12.0)	15	27 (27.0)	26	1	95	8 (8.4)	10	18 (18.9)	18	0	
CPK	98	12 (12.2)	19	31 (31.6)	20	11	92	17 (18.5)	20	37 (40.2)	28	9	
BUN	100	4 (4.0)	7	11 (11.0)	8	3	94	1 (1.1)	6	7 (7.4)	6	1	
クレアチニン	100	2 (2.0)	3	5 (5.0)	5	0	95	0 (0.0)	3	3 (3.2)	3	0	
尿酸	99	1 (1.0)	10	11 (11.1)	9	2	94	2 (2.1)	7	9 (9.6)	9	0	
Na	100	0 (0.0)	3	3 (3.0)	3	0	95	1 (1.1)	6	7 (7.4)	7	0	
K	100	2 (2.0)	7	9 (9.0)	5	4	95	2 (2.1)	13	15 (15.8)	12	3	
Cl	100	1 (1.0)	10	11 (11.0)	11	0	95	1 (1.1)	9	10 (10.5)	8	2	
尿検査	尿蛋白	98	2 (2.0)	13	15 (15.3)	13	2	95	2 (2.1)	4	6 (6.3)	5	0
尿糖	98	0 (0.0)	9	9 (9.2)	6	3	95	0 (0.0)	3	3 (3.2)	1	2	
ウロビリノーゲン													
98 0 (0.0) 1 1 (1.0) 1 0 95 1 (1.1) 3 4 (4.2) 2 1													

I:関連なし、II:関連ないらしい、III:関連あるらしい、IV:関連あり、V:判定不能、n:検査実施例数、():%

a):グレード分類については表ト－10参照、b):顆粒球

注) 内分泌学的検査値 (プロラクチン、TSH,T₃,遊離型 T₄) については、首検性保持のため開鍵まで首検とし、異常変動の有無については判定しなかった。

グレード 2 以上の異常値を示した臨床検査値のうち白血球数、顆粒球数、GOT、GPT の推移及び治験担当医師のコメントを表ト－123に示した。

表トー 123 グレード 2 以上を示した白血球数、顆粒球数、GOT 及び GPT の詳細

	症例番号	性別 (年齢)	正常値		臨床検査値の推移				因果関係	治験担当医師のコメント (要約)
			投与前	1週後	4週後	8週後	追跡			
QTP 群	白血球数	女(6)	3500-9700/mm ³	4000	4000	4000	2800*	3800	あるらしい	終了時異常値で、その後正常のため因果関係はあるらしい
	顆粒球 ^{a)}	男(5)	-	2080	1681	1368*	1794	2484	-	-
		男(4)	-	5360	3416	1407*	5830	-	-	-
		男(6)	-	1628	1152*	1056*	2050	-	-	-
		男(6)	-	1925	2989	2346	(1376*)	-	-	-
		男(5)	-	1680	2400	2115	1404*	-	-	-
		男(6)	-	1748	-	1443*	2208	-	-	-
		男(4)	-	1140*	3185	912**	2318	4806	-	-
	GOT	男(5)	8-35 IU/L	86	110*	148*	97*	42	ないらしい	一過性に上昇。合併症の脂肪肝によると考える。
		男(5)	10-40 IU/L	-	20	(125*)	-	15	なし	精神運動興奮によるもの
HPD 群	GPT	男(5)	5-30 IU/L	71	80*	117*	74	43	ないらしい	一過性に上昇。合併症の脂肪肝によると考える。
		男(2)	5-40 IU/L	81	119*	(160*)	-	48	あり	投与後上昇で関連あり
	白血球数	男(6)	3300-9000 /mm ³	8600	2700*	8200	6400	-	判定不能	1週後の再検値は 6100。減少の原因は不明。
		男(4)	3900-9800 /mm ³	7200	6900	8200	2500*	2600*	あり	8週後は細胞崩壊のため。追跡値は治療薬による。臨床的に免疫機能低下の症状なし。
		女(4)	5000-8500 /mm ³	3100	3700	2900*	4000	3600	ないらしい	投与前から低値。影響はなし。
QTP 群 : クエチアピン群、HPD 群 : ハロペリドール群、a) : 頸粒球については治験担当医師は各白血球分画について判定しているため、因果関係の判定及びコメントはない。*: グレード 2 の異常値、**: グレード 3 の異常値、() : 中止時	白血球数	男(6)	3900-9800 /mm ³	4200	4500	3700	2400*	4300	あり	明らかな低下で関連あり。
	顆粒球 ^{a)}	男(3)	-	3332	3234	3723	560**	3240	-	-
		男(6)	-	4979	972**	6019	2816	-	-	好中球数の減少の原因不明
		女(2)	-	2982	1246*	2075	-	-	-	-
		女(5)	-	1530	(1408*)	-	-	1568	-	8週後は細胞崩壊のため。
		男(4)	-	3816	3450	6232	200**	1274*	-	-
		女(3)	-	2773	4002	1110*	1804	-	-	-
		男(6)	-	2226	2295	1998	936**	1750	-	-
	GOT	男(2)	0-30 IU/L	52	77*	28	22	20	あるらしい	1週後上昇。関連あるらしい。
		女(5)	10-40 IU/L	-	23	37	105*	31	あり	他の要因はなく、関連あり。
	GPT	女(5)	5-40 IU/L	24	34	205*	26	-	あり	他の要因はなく、関連あり。

QTP 群 : クエチアピン群、HPD 群 : ハロペリドール群、a) : 頸粒球については治験担当医師は各白血球分画について判定しているため、因果関係の判定及びコメントはない。*: グレード 2 の異常値、**: グレード 3 の異常値、() : 中止時

ii) 臨床検査値の推移

治験薬投与前後における臨床検査値の推移を表トー 124、表トー 125及び表トー 126に示した。

QTP 群では好中球、好酸球、GOT、LDH、CPK、尿酸及び尿蛋白に有意な変動が認められた。HPD 群では白血球数、好塩基球、ヘモグロビン、GOT、GPT、CPK、血清 Na 及び血清 Cl に有意な変動が認められた。QTP 群と HPD 群の比較で有意な差が認められた検査項目は LDH、血清 Na 及び血清 Cl であった。

表トー 124 臨床検査値の投与前後の推移（血液学的検査）

検査項目	薬剤	例数	投与前		投与終了時 ^{a)}		Signed Rank Test	U 検定	
			Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD		z 値	p 値
赤血球数 (10 ⁴ /mm ³)	QTP	87	454.0 ± 51.0	449.9 ± 47.3	-	-	p=0.469	1.535	0.124
	HPD	85	452.7 ± 49.5	458.0 ± 53.9	-	-	p=0.135	-	-
白血球数 (/mm ³)	QTP	87	6030.3 ± 2039.4	6462.1 ± 2295.4	-	-	p=0.082	-0.066	0.947
	HPD	85	5968.5 ± 1667.4	6354.9 ± 1825.2	-	-	p=0.049	-	-
好中球 (%)	QTP	81	54.5 ± 11.1	57.4 ± 11.3	-	-	p=0.039	0.273	0.784
	HPD	81	54.3 ± 11.1	55.6 ± 13.3	-	-	p=0.093	-	-
好酸球 (%)	QTP	81	2.7 ± 2.4	2.1 ± 1.8	-	-	p=0.016	1.488	0.136
	HPD	80	2.6 ± 2.3	2.8 ± 2.5	-	-	p=0.855	-	-
好塩基球 (%)	QTP	81	0.7 ± 0.8	0.7 ± 0.7	-	-	p=0.994	-1.937	0.052
	HPD	80	0.9 ± 0.9	0.6 ± 0.8	-	-	p=0.013	-	-
リンパ球 (%)	QTP	81	36.9 ± 11.2	35.0 ± 11.0	-	-	p=0.236	0.017	0.986
	HPD	81	37.1 ± 10.5	36.3 ± 13.3	-	-	p=0.153	-	-
単球 (%)	QTP	81	5.1 ± 2.7	4.7 ± 2.6	-	-	p=0.483	-0.062	0.950
	HPD	81	5.0 ± 2.7	4.7 ± 2.6	-	-	p=0.524	-	-
ヘモグロビン (g/dL)	QTP	87	13.7 ± 1.8	13.6 ± 1.8	-	-	p=0.677	1.675	0.093
	HPD	85	13.7 ± 1.7	13.9 ± 1.7	-	-	p=0.030	-	-
ヘマトクリット (%)	QTP	87	41.4 ± 4.9	41.2 ± 4.8	-	-	p=0.934	0.747	0.454
	HPD	85	41.2 ± 4.8	41.7 ± 4.9	-	-	p=0.296	-	-
血小板数 (10 ⁴ /mm ³)	QTP	86	23.3 ± 6.3	23.7 ± 6.4	-	-	p=0.344	0.224	0.822
	HPD	85	23.0 ± 5.7	23.5 ± 5.9	-	-	p=0.202	-	-

a) : 投与 8 週後又は中止時、QTP : クエチアピン、HPD : ハロペリドール

表トー 125 臨床検査値の投与前後の推移（血液生化学的検査）

検査項目	薬剤	例数	投与前		投与終了時 ^{a)}		Signed Rank Test	U 検定	
			Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD		z 値	p 値
総蛋白 (g/dL)	QTP	87	7.1 ± 0.5	7.1 ± 0.5			p=0.813	0.605	0.545
	HPD	84	7.0 ± 0.6	7.0 ± 0.5			p=0.500		
総ビリルビン (mg/dL)	QTP	86	0.5 ± 0.3	0.6 ± 0.3			p=0.079	-0.414	0.678
	HPD	84	0.6 ± 0.3	0.6 ± 0.3			p=0.312		
総コレステロール (mg/dL)	QTP	83	178.6 ± 36.4	180.9 ± 37.4			p=0.203	-1.260	0.207
	HPD	82	179.3 ± 33.5	177.7 ± 30.0			p=0.464		
GOT (IU/L)	QTP	87	20.4 ± 10.8	25.8 ± 19.4			p=0.001	-0.537	0.591
	HPD	84	20.1 ± 8.6	22.7 ± 11.2			p=0.007		
GPT (IU/L)	QTP	87	24.7 ± 21.6	24.6 ± 21.6			p=0.733	1.237	0.216
	HPD	84	20.2 ± 13.5	22.4 ± 12.9			p=0.024		
Al-p (KA)	QTP	1	6.0 ± ---	5.9 ± ---			p=1.000	-0.612	0.540
	HPD	2	4.3 ± 1.8	5.3 ± 2.8			p=0.500		
Al-p (IU/L)	QTP	85	162.6 ± 62.6	159.1 ± 57.3			p=0.801	0.784	0.432
	HPD	80	155.8 ± 55.8	158.9 ± 55.7			p=0.217		
γ-GTP (IU/L)	QTP	85	26.4 ± 27.5	25.3 ± 21.2			p=0.493	-0.248	0.804
	HPD	83	21.3 ± 13.6	20.4 ± 13.2			p=0.343		
LDH (IU/L)	QTP	87	273.1 ± 112.1	316.2 ± 163.0			p < 0.001	-2.084	0.037
	HPD	84	276.0 ± 93.9	293.9 ± 120.4			p=0.120		
CPK (IU/L)	QTP	85	101.8 ± 92.8	426.1 ± 1362.7			p < 0.001	-0.334	0.738
	HPD	81	154.5 ± 292.3	200.1 ± 289.1			p < 0.001		
BUN (mg/dL)	QTP	87	11.4 ± 3.4	12.2 ± 4.5			p=0.086	-1.748	0.080
	HPD	83	11.4 ± 4.1	11.2 ± 3.4			p=0.534		
クレアチニン (mg/dL)	QTP	87	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.2			p=0.105	0.413	0.679
	HPD	84	0.9 ± 0.2	0.8 ± 0.2			p=0.379		
尿酸 (mg/dL)	QTP	85	4.9 ± 1.4	4.8 ± 1.6			p=0.004	1.068	0.285
	HPD	82	5.0 ± 1.4	4.9 ± 1.2			p=0.203		
血清 Na (mEq/L)	QTP	87	141.0 ± 3.2	140.9 ± 3.8			p=0.537	-2.161	0.030
	HPD	84	141.6 ± 2.8	140.9 ± 2.9			p=0.010		
血清 K (mEq/L)	QTP	87	4.1 ± 0.3	4.1 ± 0.4			p=0.566	0.912	0.361
	HPD	84	4.1 ± 0.4	4.1 ± 0.5			p=0.466		
血清 CL (mEq/L)	QTP	87	103.5 ± 3.6	103.4 ± 3.8			p=0.847	-2.087	0.036
	HPD	84	103.9 ± 3.0	103.0 ± 3.6			p=0.006		

a) : 投与 8 週後又は中止時、 QTP : クエチアピン、 HPD : ハロペリドール

表トー 126 臨床検査値の投与前後の推移（尿検査）

項目	薬剤	例数	投与前						投与終了時 ^{a)}						Signed Rank Test	U 検定		
			-	±	+	++	+++	++++	-	±	+	++	+++	++++		z 値	p 値	
尿蛋白	QTP	97	94	2	1				87	4	4	2			p=0.039	-1.542	0.123	
	HPD	94	91	2	1				90	4					p=1.000			
尿糖	QTP	97	93	2	1				1	87	7	1	1	1		p=0.281	-0.970	0.332
	HPD	94	91		1	1			1	89	2	1		2		p=0.875		
ウロビリノーゲン	QTP	94	12	81	1				10	83	1				p=0.500	-1.315	0.188	
	HPD	91	9	79	3				9	80	1				p=1.000			

a) : 投与 8 週後又は中止時、 QTP : クエチアピン、 HPD : ハロペリドール

e) 内分泌学的検査

血漿プロラクチン及び甲状腺ホルモンの推移を表トー 127 に示した。投与前の平均血漿プロラクチン濃度は前治療薬の影響もあり約 22ng/mL (基準値 男 : 1.5~9.7 ng/mL、女 : 1.4~14.6 ng/mL) と高値を示していたが、QTP 群では投与終了時に 8.1 ± 8.5 ng/mL とほぼ基準値まで有意に低下した。HPD 群でも投与終了時に投与前値に比し有意に低下したが、依然、17.8 ± 18.8 ng/mL と高値を示しており、群間比較で有意差が認められた。甲状腺ホルモンは QTP 群で T₃ 及び遊離型 T₄ が有意に低下したが、TSH は有意な変動を示さなかった。これに対して、HPD 群では T₃ は有意な変動を示さなかったが、遊離型 T₄ が有意に上昇し、TSH は有意に低下した。

表ト- 127 血漿プロラクチン及び甲状腺ホルモンの推移

		例数	投与前	投与終了時 ^{a)}	U 検定
プロラクチン (ng/mL)	QTP 群	85	22.3 ± 22.3	8.1 ± 8.5**	p < 0.001
	HPD 群	82	22.1 ± 23.8	17.8 ± 18.8**	
甲状腺 ホルモン	TSH (μU/mL)	QTP 群	85	1.72 ± 0.93	1.84 ± 1.16
		HPD 群	82	1.97 ± 1.65	1.66 ± 1.08*
	T ₃ (ng/mL)	QTP 群	85	1.03 ± 0.16	0.98 ± 0.18**
		HPD 群	81	1.02 ± 0.18	1.03 ± 0.17
遊離型 T ₄ (ng/dL)		QTP 群	85	1.28 ± 0.22	1.14 ± 0.26**
		HPD 群	82	1.25 ± 0.23	1.33 ± 0.30**

QTP 群：クエチアピン群、HPD 群：ハロベリドール群、**p < 0.01 (Signed rank test, 投与前値との比較)、平均値 ± 標準偏差

a) 投与 8 週後又は投与中止時

f) その他の検査所見

i) 血圧、脈拍数、体温、体重

血圧、脈拍数、体温及び体重の投与前後の推移を表ト- 128 に示した。QTP 群で収縮期血圧（臥位及び立位）及び拡張期血圧（臥位）が投与前に比し有意に上昇したが、HPD 群では血圧は有意な変動を示さなかった。立位収縮期血圧及び臥位拡張期血圧の変動で 2 群間に有意差が認められた。脈拍数は QTP 群で臥位、立位ともに有意に増加したが、HPD 群では立位脈拍数が有意に減少し、群間比較では臥位及び立位ともに有意差が認められた。体重は QTP 群で有意な変動ではなく、HPD 群で有意に減少して群間比較で有意差が認められた。体温は QTP 群でわずかであるが、有意に上昇したが、群間比較では有意差はみられなかった。

表ト- 128 血圧、脈拍数、体温及び体重の推移

		QTP 群			HPD 群			群間比較 (U 検定)
		例数	投与前	投与終了時	例数	投与前	投与終了時	
収縮期血圧 (mmHg)	臥位	95	116.6 ± 16.0	120.4 ± 16.8*	89	119.5 ± 15.8	119.2 ± 16.0	p = 0.182
	立位	86	113.1 ± 15.3	119.0 ± 17.9**	88	113.9 ± 15.3	114.0 ± 14.7	
拡張期血圧 (mmHg)	臥位	95	71.9 ± 11.3	75.0 ± 11.9*	89	73.5 ± 12.5	71.9 ± 12.3	p = 0.020
	立位	86	73.4 ± 12.4	75.2 ± 13.2	88	72.9 ± 12.6	71.2 ± 10.9	
脈拍数 (拍/分)	臥位	95	78.5 ± 13.0	83.6 ± 14.2**	89	78.1 ± 11.6	75.8 ± 12.6	p < 0.001
	立位	83	81.9 ± 14.1	87.5 ± 15.0**	86	83.1 ± 12.2	80.3 ± 11.9*	
体温 (°C)		99	36.2 ± 0.5	36.3 ± 0.6*	92	36.2 ± 0.6	36.3 ± 0.6	p = 0.976
体重 (kg)		98	60.0 ± 11.7	60.5 ± 11.8	91	60.2 ± 13.1	59.6 ± 12.7**	p = 0.004

QTP 群：クエチアピン群、HPD 群：ハロベリドール群、*p < 0.05、**p < 0.01 (Signed rank test, 投与前値との比較)

ii) 心電図

心電図異常変動と判定された症例は、QTP 群で 96 例中 4 例 (4.2%)、HPD 群で 81 例中 5 例 (6.2%) であり、治験担当医師により因果関係が否定できないと判定された異常変動例は、それぞれ 3 例、4 例であった（表ト- 129）。

表ト- 129 心電図異常変動例

症例 番号	性別	年齢	心電図所見			因果関係
			投与前	投与終了時	追跡調査	
QTP 群 (4 例)	男	5	正常	洞性頻脈	正常	あり
	男	5	正常	非特異的 T 波異常	正常	あるらしい
	男	6	正常	非特異的 T 波異常	ST 低下	ないらしい
	女	5	正常	陰性 T 波	正常	あるらしい
HPD 群 (5 例)	男	3	洞性頻脈	QT 延長, ST 上昇, 早期再分極, 異常 T 波	ST 上昇, 早期再分極	あるらしい
	女	4	正常	洞性頻脈	正常	あるらしい
	男	2	正常	洞性頻脈	正常	ないらしい
	男	5	正常	頻脈	正常	あり
	男	4	正常	洞性頻脈, PR 短縮, QTc 短縮 非特異的 T 波異常	正常	あるらしい

QTP 群：クエチアピン群、HPD 群：ハロベリドール群

⑦ 有用性

a) 有用度

有用度を表ト－130に示した。有用度でQTP群はHPD群に有意に優った($p=0.031$)。有用率はQTP群で23.7% (23/97例)、HPD群で7.5% (7/93例)であり、QTP群の有用率はHPD群より高かった。

表ト－130 有用度

	極めて有用	有用	やや有用	有用とはいえない	やや好ましくない	好ましくない	極めて好ましくない	判定不能	計	Wilcoxonの2標本検定	有用率(有用以上)	有用率の差(95%信頼区間)
QTP群	4	19	18	19	9	13	13	2	97	$Z_0=2.162$	23.7	16.2%
HPD群	2	5	25	11	9	22	15	4	93	$p=0.031$	7.5	(6.2~26.2)

QTP群：クエチアピン群、HPD群：ハロペリドール群

b) 前治療薬との有用度比較

前治療薬との有用度比較を表ト－131に示した。前治療薬との有用度比較でQTP群はHPD群に有意に優った($p=0.034$)。

表ト－131 前治療薬との有用度比較

	前治療薬より		前治療薬と ほぼ同等		判定 不能	計	Wilcoxonの 2標本検定	前治療薬より		前治療薬が やや有用以上	前治療薬が やや有用以下
	有用	やや有用	やや有用	有用				やや有用以上	やや有用以下		
QTP群	14	22	20	13	22	2	93	$Z_0=2.117$	38.7%	37.6%	
HPD群	7	10	24	14	26	5	86	$p=0.034$	19.8%	46.5%	

QTP群：クエチアピン群、HPD群：ハロペリドール群

前治療で使用されていた抗精神病薬の主薬を「ブチロフェノン系」、「フェノチアジン系」、「その他」に大別し、前治療薬との有用度比較の成績を層別した結果を表ト－132に示した。「前治療薬よりやや有用以上」の差の95%信頼区間は、「ブチロフェノン系」及び「フェノチアジン系」では0を跨いでいたが、「その他」で8.8~55.5%とクエチアピン群で有用性が高い結果であった。また、Breslow-Day検定では治験薬と前治療薬に交互作用は認められなかった。

表ト－132 前治療薬との有用度比較の前治療薬での層別集計(1)

		前治療薬より		前治療薬と ほぼ同等		前治療薬が		判定 不能	計
		有用	やや有用	やや有用	有用	やや有用	有用		
ブチロフェノン系	QTP群	8	10	15	5	11	2	51	
	HPD群	2	8	13	7	11	2	43	
フェノチアジン系	QTP群	0	4	2	4	4	0	14	
	HPD群	1	1	1	4	6	1	14	
その他	QTP群	6	8	3	4	7	0	28	
	HPD群	4	1	10	3	9	1	28	
不明	QTP群	0	0	0	0	0	0	0	0
	HPD群	0	0	0	0	0	1	1	

QTP群：クエチアピン群、HPD群：ハロペリドール群

表ト－132 前治療薬との有用度比較の前治療薬での層別集計(2)

	前治療薬 より有用	前治療薬よりやや有用以上			前治療薬が やや有用以下
		%	差の95%信頼区間 ^{a)}	Breslow-Day 検定	
ブチロフェノン系	QTP群	15.7%	35.3%	12.0%	$p=0.827$
	HPD群	4.7%	23.3%	-6.2~30.2%	
フェノチアジン系	QTP群	0.0%	28.6%	14.3%	57.1%
	HPD群	7.1%	14.3%	-15.6~44.2%	
その他	QTP群	21.4%	50.0%	32.1%	39.3%
	HPD群	14.3%	17.9%	8.8~55.5%	
不明	QTP群	---	---	---	42.9%
	HPD群	0.0%	0.0%	---	

QTP群：クエチアピン群、HPD群：ハロペリドール群、a) 前治療薬よりやや有用以上の差(QTP群-HPD群)

3) 結論

精神分裂病患者に対するクエチアピンの有効性、安全性及び有用性をハロペリドールを対照薬とした二重盲検比較試験（1日2回、8週間投与）により検討した。なお、本治験の対象は陰性症状優位の患者が過半数を占めていたが、これは実際の臨床現場の状況を反映した結果と考えられる。

最終全般改善度における改善率はクエチアピン群で38.1%、ハロペリドール群で25.8%で、クエチアピンは有効性においてハロペリドールと同等であることが認められた。クエチアピンの1日最高投与量は150mg以上600mgまでの症例が91.8%を占め、その改善率は40.4%であった。投与終了時BPRS総スコアは投与前と比較して、両群とも有意な変動を示さなかつたが、投与前BPRS総スコア45以上の症例ではクエチアピンは有意に減少した。PANSS評価尺度における症状別の効果では、陰性尺度の「情動の平板化」、総合精神病理評価尺度の「心気症」、「運動減退」でハロペリドール群に比しクエチアピン群の改善率が高かった。概括安全度でクエチアピン群はハロペリドール群に有意に優つた。クエチアピン群の副作用発現率は67.0%で、ハロペリドール群の82.5%に比し有意に低かった。錐体外路症状（アカシジア、振戦、筋強剛等）の副作用発現率はクエチアピン群で29.0%、ハロペリドール群で63.9%で、クエチアピン群の発現率が有意に低かった。また、投与2週目以降のクエチアピン群の抗パーキンソン薬の併用率はハロペリドール群に比し低かった。薬原性錐体外路症状評価尺度（DIEPSS）における各症状及び概括重症度の推移からもクエチアピンはハロペリドールに比し錐体外路症状の発現作用は弱いことが確認された。投与前に前治療薬の影響と考えられる高値を示していた血漿プロラクチン濃度は両群とともに有意に低下したが、クエチアピン群ではほぼ基準値（男性1.5～9.7ng/mL、女性1.4～14.6ng/mL）まで低下して、群間に有意差がみられた。有用度及び前治療薬との有用度比較において、クエチアピン群はハロペリドール群に有意に優つた。

以上の結果から精神分裂病患者に対してクエチアピン（1日2回投与、初回用量：50mg/日、維持用量：150～600mg/日）はハロペリドール（初回用量：1.5mg/日、維持用量：4.5～18mg/日）と同等の効果を示し、安全性において優ることから、精神分裂病に対して有用な薬剤であると考えられた。

(5) 第III相比較試験(2) - 塩酸モサプラミンとの比較試験 -

精神分裂病患者に対するクエチアピンの有効性、安全性及び有用性を塩酸モサプラミンを対照薬とし、二重盲検比較試験法によって検討した。

1) 治験方法

治験方法を表ト-133に示した。

表ト-133 第III相比較試験(塩酸モサプラミンとの比較)の方法

項目	内容
治験目的	精神分裂病患者に対するクエチアピンの有効性、安全性を塩酸モサプラミンを対照薬とした二重盲検比較試験法により検討する。
試験の種類	多施設共同二重盲検比較試験
対象	ICD-10で精神分裂病と診断された患者
選択基準 ^{a)}	ハロペリドールを対照薬とした第III相比較試験(表ト-88)と同じ ^{a)} : BPRS 総スコア 45 ポイント以上の基準は、第III相試験では実際の臨床使用に近い状態で実施することが重要と考え、選択基準には加えなかった。
除外基準	前期第II相試験(表ト-9)の除外基準に下記の基準を追加。 ・直前の治療で、塩酸モサプラミンが使用されているもの ・塩酸モサプラミンの禁忌又は慎重投与にあたるもの
目標症例数	180例(各群90例) [症例数設定の根拠] 二重盲検試験における塩酸モサプラミンの改善率は33~42%で、後期第II相試験における本薬の改善率は52.2%であった。本薬及び塩酸モサプラミンの改善率をそれぞれ52%及び42%とするとき両薬剤の臨床的同等性を統計的に証明するためには1群約90例が必要。 $\Delta=0.1$ 、 $\alpha=0.05$ (片側)、 $\beta=0.2$ として1群77例必要]
使用薬剤	1)クエチアピン 25mg、100mg錠及びそれぞれのプラセボ錠 2)塩酸モサプラミン 15mg、50mg錠及びそれぞれのプラセボ錠
用法・用量	ダブルダミー法にて投与する。 1)初回投与量: クエチアピン 75mg/日(又は塩酸モサプラミン 45mg/日) 2)增量法: 投与開始1週間以内に少なくともクエチアピンとして150mg/日(又は塩酸モサプラミンとして90mg/日)以上に增量する。以降、症状に応じて適宜増減する。 3)最高投与量: クエチアピンとして600mg/日(塩酸モサプラミンとして300mg/日)を超えないものとする。 4)投与回数: 1日3回(毎食後) 5)前治療薬有無と投与法: ハロペリドールを対照薬とした第III相比較試験(表ト-88)と同じ
併用薬	ハロペリドールを対照薬とした第III相比較試験(表ト-88)と同じ
投与期間	治療期: 8週間
観察・検査項目及び時期	ハロペリドールを対照薬とした第III相比較試験(表ト-88)と同じ 血漿プロラクチン濃度については盲検性保持のため、開封まで盲検とし、異常変動の有無については判定しなかった。
評価方法及び評価基準	最終全般改善度、概括安全度、有用度、前治療薬との有用度比較及び薬原性錐体外路症候群評価(DIEPSS)について、前期第II相試験と同じ評価基準(表ト-9)で判定する。
検定方法	ハロペリドールを対照薬とした第III相比較試験(表ト-88)と同じ ・治験実施計画に記載されている解析: 表ト-140、表ト-144、表ト-148、表ト-151、表ト-156、表ト-159、表ト-160、表ト-164、表ト-165、表ト-168、表ト-169、表ト-170、表ト-171、表ト-172、表ト-174、表ト-175 ・データ固定前に決定された解析: 表ト-139、表ト-141、表ト-145、表ト-146、表ト-150、表ト-152、表ト-153、表ト-161 ・事後解析: 表ト-142、表ト-149、表ト-154、表ト-162、表ト-176
割付及び登録方法	登録: 郵送登録、割付: ブロック無作為割付
治験総括医師	
コントローラー	
代表施設、施設数	他、計53施設
治験期間	

[対照薬の選定理由]

精神分裂病に対する本薬の有効性及び安全性を客観的に評価するために、二重盲検比較試験における対照薬として、本薬と同様にドーパミン D₂ 及び 5HT₂ 受容体遮断作用を有し、臨床の場で広く使用されている塩酸モサプラミン

を選定した。

[用法・用量の設定の根拠]

後期第Ⅱ相試験において治験担当医師が判定した臨床力値は幾何平均でクエチアピン：ハロペリドール=1:36.2 であった。また、モサプラミンとハロペリドールの臨床力値は1:17と報告されている¹⁰⁾。したがって、クエチアピン 25mg 錠及び 100mg 錠に対応するモサプラミン量はそれぞれ 11.8mg 及び 47.1mg となり、それぞれに対応する錠剤としてモサプラミン 15mg 錠及び 50mg 錠を設定した。

投与法はモサプラミンの承認用法・用量に準じて 1 日 3 回投与とし、初回用量は本薬を 75mg/日、モサプラミンを 45mg/日とした。また、モサプラミンの 1 日最高用量は承認用法・用量に準じて 300mg/日とし、臨床効力比に準じて本薬の 1 日最高用量を 600mg/日と規定した。

2) 治験成績

① 症例の内訳

本治験に組み込まれた症例は 181 例（クエチアピン群、以下 QTP 群：91 例、モサプラミン群、以下 MPM 群：90 例）であった。うち、治験薬投与開始前に同意撤回のため、治験薬の投与を受けなかった症例が 1 例あった（QTP 群）。なお、治験中に悪性症候群が発現した 1 例（表ト－ 163）で、緊急キオーブンを行なった。本症例は MPM 群であった。

a) 選択基準違反例及び除外基準抵触例と症例の採否

治験薬の投与を受けた 180 例中、症例組み入れ時の選択基準違反（同意取得を含む）及び除外基準抵触例は計 8 例 8 件（QTP 群：2 例 2 件、MPM 群：6 例 6 件）で、その内容と評価の採否を表ト－ 134 に示した。なお、治験開始後の逸脱例を含めた治験実施計画書違反例・逸脱例の一覧を表ト－ 135 に示した。治験組み入れ後の逸脱を含めた全治験実施計画書逸脱例は 101 例 237 件（QTP 群 51 例 113 件、MPM 群 50 例 124 件）であった。

表ト－ 134 選択基準違反例と除外基準抵触例の内容と評価の採否

症例番号	選択基準違反及び除外基準抵触の内容	評価の採否		
		有効性	安全性	有用性
QTP 群	年齢：70 歳	×	○	×
	前治療薬(イゾロジン)の使用量が不明	○	○	○
MPM 群	本人は理解力があり、文書同意を取得せず、口頭同意のみの取得	×	○	×
	年齢：17 歳	×	○	×
	前治療で大量の抗精神病薬の使用(ハロペリドール換算 67.95mg)	×	○	×
	前治療で大量の抗精神病薬の使用(ハロペリドール換算 26.75mg)	×	○	×
	前治療で大量の抗精神病薬の使用(ハロペリドール換算 41.3mg)	×	○	×
	直前治療にモサプラミンを主薬として使用	×	○	×

○：採用、×：不採用

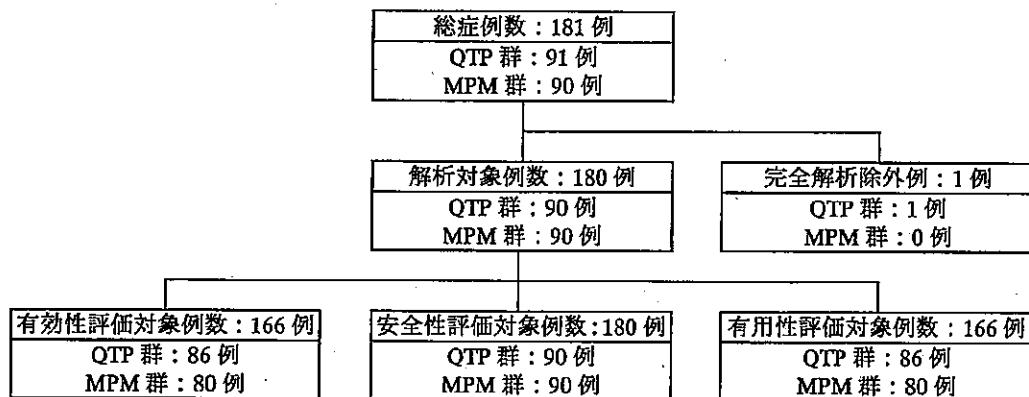
表トー 135 治験実施計画書違反例・逸脱例の一覧

項目	不遵守例数	症例番号
治験組み入れ時の治験実施計画書違反	同意取得方法 1例 (QTP群0例、MPM群1例)	MPM :
	年齢基準 2例 (QTP群1例、MPM群1例)	QTP : MPM :
	除外基準 5例 (QTP群1例、MPM群4例)	QTP : MPM :
	小計 8例 8件 (QTP群2例2件、MPM群6例6件)	
治験組み入れ後の治験実施計画書違反	初回投与量 1例 (QTP群1例、MPM群0例)	QTP :
	増量方法 26例 (QTP群12例、MPM群14例)	QTP : MPM :
	投与回数 3例 (QTP群2例、MPM群1例)	QTP : MPM :
	投与期間：超過 9例 (QTP群4例、MPM群5例)	QTP : MPM :
	投与期間：不足 1例 (QTP群1例、MPM群0例)	QTP :
	組番の異なる薬剤を使用 2例 (QTP群2例、MPM群0例)	QTP :
	前治療で高用量の抗精神病薬を使用 4例 (QTP群1例、MPM群3例)	QTP : MPM :
	前治療で多種類の抗精神病薬を使用 6例 (QTP群3例、MPM群3例)	QTP : MPM :
	併用薬： 抗精神病薬 8例 (QTP群4例、MPM群4例)	QTP : MPM :
	併用薬： その他の向精神薬 7例 (QTP群3例、MPM群4例)	QTP : MPM :
	併用薬：睡眠薬 5例 (QTP群1例、MPM群4例)	QTP : MPM :
	併用薬： 抗パーキンソン薬 5例 (QTP群1例、MPM群4例)	QTP : MPM :
	投与前検査を同意取得前に実施： バイタルサイン 7例 (QTP群3例、MPM群4例)	QTP : MPM :
	投与前検査を同意取得前に実施： 心電図 7例 (QTP群5例、MPM群2例)	QTP : MPM :
	検査未実施： 臥位血圧 28例 (QTP群14例、MPM群14例)	QTP : MPM :
	検査未実施： 立位血圧 23例 (QTP群12例、MPM群11例)	QTP : MPM :
	検査未実施： 臥位脈拍数 30例 (QTP群15例、MPM群15例)	QTP : MPM :
	検査未実施： 立位脈拍数 24例 (QTP群13例、MPM群11例)	QTP : MPM :
	検査未実施：体温 3例 (QTP群1例、MPM群2例)	QTP : MPM :
	検査未実施：体重 2例 (QTP群1例、MPM群1例)	QTP : MPM :
	検査未実施：心電図 3例 (QTP群1例、MPM群2例)	QTP : MPM :
	プロラクチン検査結果が開健前判明 4例 (QTP群2例、MPM群2例)	QTP : MPM :
小計	100例 229件 (QTP群51例 111件、MPM群49例 118件)	
総計	101例 237件 (QTP群51例 113件、MPM群50例 124件)	

QTP群：クエチアピン群、MPM群：塩酸モサプラミン群

b) 治験実施計画書逸脱例

治験組み入れ後の主な治験実施計画書逸脱例は、增量方法違反 26 例（QTP 群 12 例、MPM 群 14 例）、投与回数違反 3 例（QTP 群 2 例、MPM 群 1 例）、組番の異なる薬剤を使用 2 例（QTP 群 2 例、MPM 群 0 例）、併用禁止薬（抗精神病薬）併用例 8 例（QTP 群 4 例、MPM 群 4 例）、プロラクチン測定結果の開鍵前入手例 4 例（QTP 群 2 例、MPM 群 2 例）等であった。



QTP 群：クエチアピン群、MPM 群：モサプラミン群

図ト－5 症例の内訳

② 中止・脱落例

解析対象例数 180 例（QTP 群：90 例、MPM 群：90 例）中、中止・脱落例は 59 例（QTP 群：26 例、MPM 群：33 例）で、中止・脱落理由を表ト－136、中止・脱落例の採用結果を表ト－137（クエチアピン群）及び表ト－138（モサプラミン群）に示した。また、中止・脱落理由及び観察期間ごとの完了例数及び中止・脱落例数を表ト－139に示した。

表ト－136 中止・脱落例とその理由

中止・脱落 理由	クエチアピン (QTP) 群			モサプラミン (MPM) 群				
	例数	症例	内容	投与期間	例数	症例	内容	投与期間
症状悪化	6 例		精神症状の悪化	4 日	5 例		精神症状の悪化	12 日
			精神症状の悪化	10 日			精神症状の悪化	46 日
			精神症状の悪化	5 日			精神症状の悪化	4 日
			精神症状の悪化	34 日			精神症状の悪化	14 日
			精神症状の悪化	46 日			精神症状の悪化	8 日
			精神症状の悪化	7 日			精神症状の悪化	
副作用	15 例		吐下 - 亢進、興奮、焦燥等	39 日	20 例		悪性症候群	10 日
			不眠、不安、焦燥、易刺激性、頭痛	11 日			恶心、胃部不快感、食思不振	9 日
			焦燥、不安、興奮、不眠	2 日			眠気、脱力感	7 日
			不安、焦燥、興奮、嚥下障害等	3 日			嚥下障害	27 日
			食欲不振、倦怠感、CPK 上昇等	11 日			脱力感、全身倦怠感	7 日
			不眠、不安、興奮等	15 日			流涎、手指振戦	52 日
			不安、焦燥、興奮、易刺激性	17 日			食欲不振、拒食、不眠	18 日
			頭痛、歩行障害、不眠、振戦等	2 日			構音障害、嚥下障害、脱力感等	10 日
			不眠、不安、頭痛、脱力感等	10 日			ジヌリナ、振戦、カシジア	50 日
			不安、焦燥、興奮、易刺激性等	4 日			不眠、不安、頭重、脱力感、不安等	6 日
			不眠、頭重、脱力、倦怠感、頻脈等	43 日			カシジア、体重減少、不安、興奮等	12 日
			眠気、鼻閉	6 日			焦燥、嚥下障害、流涎	11 日
			焦燥、興奮、易刺激性	6 日			ジヌリナ	1 日
			眠気、倦怠感、ふらつき	22 日			構音障害、眠気、焦燥、恶心、嘔吐等	13 日
			高度の便秘、VPC 頻発、カシジア等	17 日			難体外路症状(歩行障害、筋強剛等)	2 日
							カシジア、構音障害、不安、焦燥等	12 日
							不安、焦燥感、興奮、易刺激性	14 日
							振戦	43 日
							ジヌリナ、カシジア、振戦、焦燥	45 日
							構音障害、不安、焦燥、倦怠感等	1 日
偶発症	1 例		感染性胃腸炎から貧血、白血球数減少症(ノンホリ)による	14 日	1 例		痙攣を伴う意識障害	22 日
同意撤回	3 例		母親が中止を申し出	17 日	5 例		患者の申し出	14 日
			患者の希望	35 日			患者の希望	3 日
			患者の申し出	21 日			薬物への不安による患者の希望	35 日
							患者の申し出	10 日
その他	1 例		投与開始直前の臨床検査で異常値(CPK 等)が認められたため	3 日	2 例		転院	4 日
							最終評価日が正月休診のため	49 日

表トー 137 中止・脱落例の採用結果（クエチアピン群）

症例番号	最終全般改善度	概括安全度	有用度	前治療薬との有用度比較
	軽度改善 著明悪化 著明悪化 軽度悪化 軽度悪化	安全性にかなり問題あり 安全性に問題あり 安全性にやや問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性に問題あり	やや好ましくない 極めて好ましくない 好ましくない 好ましくない 好ましくない	前治療薬よりやや有用 前治療薬が有用 前治療薬が有用 前治療薬が有用 前治療薬がやや有用
	中等度悪化 著明悪化 中等度悪化 著明悪化 著明悪化	安全性にかなり問題あり 安全性に問題なし 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり	好ましくない 極めて好ましくない 極めて好ましくない 極めて好ましくない 極めて好ましくない	前治療薬が有用 前治療薬が有用 前治療薬が有用 前治療薬が有用 前治療薬が有用
	著明悪化 中等度悪化 軽度改善 著明悪化 著明悪化	安全性にかなり問題あり 安全性にやや問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり	好ましくない 極めて好ましくない 好ましくない 極めて好ましくない 極めて好ましくない	前治療薬が有用 前治療薬とほぼ同等 前治療薬が有用 前治療薬が有用 前治療薬が有用
A	中等度悪化 軽度改善 中等度悪化 (不变) 中等度改善	安全性に問題あり 安全性に問題なし 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性に問題なし	極めて好ましくない 有用とはいえない 極めて好ましくない (好ましくない) 有用 ^a	前治療薬が有用 前治療薬とほぼ同等 前治療薬が有用 (前治療薬がやや有用)
	中等度悪化 不变 中等度悪化 不变 著明悪化 著明悪化	安全性にかなり問題あり 安全性に問題なし 安全性にかなり問題あり 安全性にやや問題あり 安全性に問題なし 安全性にかなり問題あり	好ましくない 有用とはいえない 極めて好ましくない 有用とはいえない 好ましくない 極めて好ましくない	前治療薬が有用 前治療薬とほぼ同等 前治療薬が有用 前治療薬とほぼ同等 前治療薬が有用 前治療薬が有用

() : 評価不採用、- : 前治療薬なし

・評価不採用理由 : A 服薬不十分 (コンプライアンス不良)

・「やや有用」以上の症例の中止理由 : a 中止の申し出 (患者本人の退院希望のため)

表トー 138 中止・脱落例の採用結果（モサプラミン群）

症例番号	最終全般改善度	概括安全度	有用度	前治療薬との有用度比較
A	中等度悪化 著明悪化 (軽度改善) 軽度改善 不变	安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にやや問題あり	好ましくない 極めて好ましくない (極めて好ましくない) やや好ましくない やや好ましくない	前治療薬が有用 前治療薬が有用 (前治療薬が有用) 前治療薬がやや有用 前治療薬がやや有用
B	軽度改善 (不变) 著明悪化 軽度改善 中等度改善	安全性に問題なし 安全性に問題なし 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性に問題なし	やや有用 ^b (有用とはいえない) 極めて好ましくない やや好ましくない 有用 ^b	前治療薬よりやや有用 (判定不能) 前治療薬が有用 前治療薬よりやや有用 前治療薬よりやや有用
	中等度悪化 不变 軽度悪化 軽度悪化 中等度悪化	安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり	極めて好ましくない 好ましくない 極めて好ましくない 好ましくない 好ましくない	前治療薬が有用 前治療薬とほぼ同等 前治療薬がやや有用 前治療薬が有用 前治療薬が有用
C	(軽度改善) 軽度悪化 軽度悪化 中等度悪化 (判定不能)	安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性に問題あり 安全性にかなり問題あり	(好ましくない) 好ましくない 好ましくない 好ましくない (好ましくない)	(前治療薬がやや有用) 前治療薬がやや有用 前治療薬がやや有用 前治療薬がやや有用 (前治療薬が有用)
E	軽度悪化 中等度悪化 中等度悪化 (中等度悪化) 軽度改善	安全性に問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にやや問題あり	好ましくない 極めて好ましくない 極めて好ましくない (極めて好ましくない) やや有用 ^c	前治療薬が有用 前治療薬が有用 前治療薬が有用 (前治療薬が有用)
E	不变 不变 中等度改善 (軽度悪化) 不变	安全性にかなり問題あり 安全性に問題なし 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり	好ましくない 有用とはいえない 有用とはいえない (好ましくない) 極めて好ましくない	前治療薬がやや有用 前治療薬とほぼ同等 前治療薬が有用 (前治療薬が有用) 前治療薬が有用
E	(不变) 軽度改善 軽度悪化	安全性に問題あり 安全性にやや問題あり 安全性にかなり問題あり	(好ましくない) 有用とはいえない 好ましくない	(前治療薬が有用) 前治療薬がやや有用 前治療薬が有用

() : 評価不採用、- : 前治療薬なし

・評価不採用理由 : A 服薬期間不十分、B 治験開始直前に塩酸モサプラミンを使用、C 開鑑前にプロラクチン検査結果が判明、

D 対象年齢違反、E 前治療薬に高用量の抗精神病薬を使用

・「やや有用」以上の症例の中止理由 : a 他疾患を併発 (けいれんを伴う意識障害 (多飲)) 、 b その他 (転院のため)

c その他 (8週時間が正月休診日にあたるため、7週で投与を中止し、評価を行った)

表ト一 139 中止・脱落理由及び観察期間ごとの完了例数及び中止・脱落例数

	QTP 群		MPM 群		計	検定
	例数	%	例数	%		
解析対象例数	90	—	90	—	180	—
中止・脱落の有無	なし あり	64 26	71.1 28.9	57 33	63.3 36.7	121 59
中止・脱落理由	精神症状の悪化 副作用の出現 他の疾患の発現 同意の撤回 その他	6 15 1 3 1	23.1 57.7 3.8 11.5 3.8	5 20 1 5 2	15.2 60.6 3.0 15.2 6.1	11 35 2 8 3
中止・脱落時期	1週(7日以内) 2週(8~14日) 3週(15~21日) 4週(22~28日) 5週(29~35日) 6週(36~42日) 7週(43~49日) 8週(50~56日)	10 5 5 1 2 1 2 0	38.5 19.2 19.2 3.8 7.7 3.8 7.7 0.0	10 13 1 2 1 0 4 2	30.3 39.4 3.0 6.1 3.0 0.0 12.1 6.1	20 18 6 3 3 1 6 2

a) : Fisher 直接確率法、QTP 群：クエチアピン群、MPM 群：塩酸モサプラミン群

③ 人口統計学的特性及び基準値の特性

解析対象例 180 例 (QTP 群: 90 例、MPM 群: 90 例) の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表ト一 140、また、治療因子を表ト一 141 に示した。BPRS 総スコアで群間に偏り ($p < 0.15$) が認められた。その他の特性には有意な偏りは認められなかった。治療因子では治験中の抗パーキンソン薬の併用状況に両群間で有意差が認められた。治験中の抗パーキンソン薬の併用率は QTP 群では MPM 群に比較し有意に低かった。

表ト一 140 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

	QTP 群 (90 例)	MPM 群 (90 例)	検定
性別	男 女	57 33	55 35
年齢(歳)	17~34 35~49 50~64 65~70	24 30 35 1	19 32 39 0
	平均値 ± 標準偏差	44.0 ± 13.4	45.6 ± 12.1
入院・外来	入院 外来 入院台外来	77 10 3	77 10 3
病型 (ICD-10)	妄想型 破瓜型 緊張型 鑑別不能型 分裂病後抑うつ 残遺型 單純型 特定不能のもの	20 27 2 13 1 20 5 2	23 30 5 8 2 21 0 1
開始時的主要状態像	興奮状態 昏睡状態 幻覚・妄想が前景 妄想が前景 自発性欠如・感情鈍麻が前景Ⅰ 自発性欠如・感情鈍麻が前景Ⅱ 神経症状が前景 うつ状態が前景 その他	2 1 15 3 8 56 2 1 2	0 1 20 3 6 55 4 1 0
罹病期間	1年未満 1年以上 5年未満 5年以上 10年未満 10年以上 不明	15 11 15 48 1	8 12 14 56 0
	平均値 ± 標準偏差 ^{a)}	14.9 ± 13.2	16.9 ± 13.1
合併症	なし あり	50 40	43 47
BPRS 総スコア	45 未満 45 以上 55 未満 55 以上 65 未満 65 以上	40 25 11 14	45 31 10 4
PANSS 構成尺度	陽性症状優位 優位性なし 陰性症状優位 平均値 ± 標準偏差	9 26 55 -8.3 ± 8.6	5 22 63 -9.9 ± 8.2
前治療の切り替え方法	前治療なし Wash-out 後切り替え 調整後切り替え 中止後直ちに切り替え	1 1 1 87	3 1 0 86

QTP 群：クエチアピン群、MPM 群：モサプラミン群、a) : Fisher 直接確率法、b) : U 検定、c) : χ^2 検定、d) : 不明を除く

表トー 141 治療因子

			QTP 群 (90 例)	MPM 群 (90 例)	検定
併用薬	抗精神病薬	なし あり	76 14	80 10	p=0.511 ^{b)}
	抗パーキンソン薬	なし あり	62 28	34 56	p=0.000 ^{b)}
	睡眠薬	なし あり	31 59	23 67	p=0.254 ^{b)}
1 日最高投与量 ^{a)}	<150mg(90mg)	8	10		
	150mg(90mg) ≤ <300mg(150mg)	38	40		
	300mg(150mg) ≤ <450mg(230mg)	24	30		
	450mg(230mg) ≤ <600mg(300mg)	5	1		
	600mg(300mg) ≤	15	9		
	平均値 ± 標準偏差 (mg)	287.2 ± 169.6	135.1 ± 70.0		
1 日平均投与量 ^{a)}	<150mg(90mg)	40	45		
	150mg(90mg) ≤ <300mg(150mg)	35	33		
	300mg(150mg) ≤ <450mg(230mg)	8	11		
	450mg(230mg) ≤ <600mg(300mg)	7	1		
	600mg(300mg) ≤	0	0		
	平均値 ± 標準偏差 (mg)	214.6 ± 120.0	103.3 ± 49.3		

QTP 群：クエチアピン群、MPM 群：モサプラミン群、

a)：クエチアピンとモサプラミンの投与量、()はモサプラミンの投与量、b)：Fisher 直接確率法

前治療薬からの切り替え方法別の分布を表トー 142に示した。なお、前治療として持続性抗精神病薬を使用していた症例はなかった。

抗精神病薬の治験において、前治療薬を wash-out すると精神症状の急激な増悪をまねく可能性が高く、また、増悪した際には wash-out 前の状態に復するまでに長期間を要することから、組み入れられる症例は、「前治療薬のある場合」のうち、「Wash-out が困難な場合は、使用していた全ての抗精神病薬の投与を中止し、治験薬に切り替える」が大部分を占めると予測された。実際に、このような症例は、いずれの薬剤群においても 95% を超えていた。

表トー 142 前治療薬の状況

薬剤	前治療薬 なし		前治療薬 Wash-out		前治療薬 中止後切り替え		前治療薬 調整後切り替え		合計		検定
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
QTP 群	1	1.1	1	1.1	87	96.7	1	1.1	90	100.0	
MPM 群	3	3.3	1	1.1	86	95.6	0	0.0	90	100.0	p=0.571 ($\chi^2=2.006$)

QTP 群：クエチアピン群、MPM 群：塩酸モサプラミン群

④ 投与時期別服薬状況

投与時期別の服薬状況を表トー 143に示した。

表トー 143 投与時期別の服薬状況

薬剤	服薬状況	1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週
QTP 群	きちんと服薬している	86	77	74	67	66	66	64	63
	時々服薬していない	3	3	1	3	3	1	2	1
	半分以上服薬していない	1 ^{a)}	0	0	0	0	0	0	0
	全く服薬していない	0	0	0	0	0	0	0	0
	計	90	80	75	70	69	67	66	64
MPM 群	きちんと服薬している	88	76	65	66	62	62	62	58
	時々服薬していない	2	2	0	0	1	1	1	1
	半分以上服薬していない	0	1 ^{b)}	1 ^{b)}	0	0	0	0	0
	全く服薬していない	0	0	0	0	1 ^{c)}	0	0	0
	担当医師の指示による休薬	0	1 ^{d)}	1 ^{d)}	0	0	0	0	0
	計	90	80	67	66	64	63	63	59

QTP 群：クエチアピン群、MPM 群：モサプラミン群、a) : 060-001、b) : 028-003、c) : 067-001、d) : 028-001

⑤ 有効性

a) 最終全般改善度

有効性の主要評価項目である最終全般改善度を表ト－144に示した。改善率（中等度改善以上）はQTP群で37.2%（32/86例）、MPM群で28.8%（23/80例）で、改善率の差の90%信頼区間は-3.5～20.4%となり、クエチアピンは改善率でモサプラミンと同等であることが認められた。改善度において両群間に有意差は認められなかった。なお、有効性評価対象例の特性においてBPRS総スコア及びPANSS構成尺度に群間で有意差（ $p<0.15$ ）が認められたためBPRS総スコア及びPANSS構成尺度で調整を行なったところ改善率の差の90%信頼区間は、それぞれ-7.5～16.1%及び-3.5～20.7%となり、未調整の場合と同様の結果であった。投与前BPRS総スコアとPANSS構成尺度の両群間の不均衡は、本治験の同等性検証の結論に影響を及ぼすものではなかった。

表ト－144 最終全般改善度

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不变	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能	計	Wilcoxonの2標本検定	改善率（中等度改善以上）	同等性検証
												改善率の差（90%信頼区間）
QTP群	9	23	21	9	7	7	10	0	86	Z=0.309	37.2%	8.5%
MPM群	4	19	25	14	9	7	2	0	80	p=0.757	28.8%	(-3.5～20.4%)

QTP群：クエチアピン群、MPM群：モサプラミン群

なお、参考として治験薬の投与を受けた総症例180例（QTP群：90例、MPM群：90例）における最終全般改善度を表ト－145に示した。本解析においてもクエチアピンは改善率でモサプラミンと同等であることが示された。

表ト－145 治験薬投与総症例における最終全般改善度

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不变	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能	計	Wilcoxonの2標本検定	改善率（中等度改善以上）	同等性検証
												改善率の差（90%信頼区間）
QTP群	10	23	21	12	7	7	10	0	90	Z=-0.689	36.7%	11.1%
MPM群	4	19	29	16	11	8	2	1	90	p=0.490	25.6%	(-0.2～22.4%)

QTP群：クエチアピン群、MPM群：モサプラミン群

b) 週別全般改善度

週別全般改善度を表ト－146に示した。QTP群の改善率は投与4週後に43.9%に達し、以後8週後の48.3%とほぼ同程度の改善率を示した。これに対してMPM群の改善率は投与4週後で29.5%で、投与8週後は40.0%であった。

表ト－146 週別全般改善度

	改善率（中等度改善以上）				
	1週後	2週後	4週後	6週後	8週後
QTP群	10.5% (9/86例)	22.1% (17/77例)	43.9% (29/66例)	45.2% (28/62例)	48.3% (28/58例)
MPM群	13.9% (11/79例)	17.1% (12/70例)	29.5% (18/61例)	35.1% (20/57例)	40.0% (22/55例)
改善率の差 (95%信頼区間)	-3.5% (-13.5～6.5%)	4.9% (-7.9～17.7%)	14.4% (-2.1～31.0%)	10.1% (-7.4～27.6)	8.3% (-10.0～26.5%)

QTP群：クエチアピン群、MPM群：モサプラミン群

c) 1日最高投与量と最終全般改善度

1日最高投与量別の最終全般改善度を表ト－147に示した。QTPの1日最高投与量が150mg以上600mgまでの症例が91.9%（79/86例）を占め、その改善率は40.5%（32/79例）であった。MPM群の1日最高投与量の症例の分布はQTP群とほぼ同様であった。

表ト- 147 1日最高投与量と最終全般改善度

	1日最高投与量	著明改善	中等度改善	軽度改善	不变	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能	計	改善率 (中等度改善以上)
QTP群	<150	0	0	2	0	0	2	3	0	7	0.0%
	150≤<300	3	11	10	3	4	2	4	0	37	37.8%
	300≤<450	2	7	6	3	1	3	1	0	23	39.1%
	450≤<600	1	2	0	0	0	0	1	0	4	75.0%
	600	3	3	3	3	2	0	1	0	15	40.0%
MPM群	<90	0	1	2	1	1	2	0	0	7	14.3%
	90≤<150	2	7	13	5	4	3	1	0	35	25.7%
	150≤<230	2	9	7	5	4	2	1	0	30	36.7%
	230≤<300	0	1	0	0	0	0	0	0	1	100.0%
	300	0	1	3	3	0	0	0	0	7	14.3%

QTP群：クエチアピン群、MPM群：モサプラミン群

d) BPRS(Brief Psychiatric Rating Scale)評価尺度

BPRSの総スコアの推移を表ト- 148に示した。QTP群及びMPM群ともに総スコアは投与前に比し投与2週後から8週後までの各評価時期で有意な減少が認められた。投与終了時(8週後又は中止時)では両群ともに有意な減少を示さなかった。なお、投与前と投与終了時の変化量で両群間に有意差はなかった。

表ト- 148 BPRS 総スコアの推移

	BPRS 総スコア(平均値±標準偏差)							投与終了時 群間比較 ^{b)}
	投与前	1週後	2週後	4週後	6週後	8週後	投与終了時 ^{a)}	
QTP群	48.4±13.0 (86)	49.2±13.8 (77)	47.9±13.8* (70)	43.2±9.6** (65)	42.2±10.3** (60)	41.8±10.7** (60)	47.7±17.5 (86)	p=0.508 [p=0.418] ^{c)}
MPM群	44.5±10.7 (80)	43.8±10.5 (71)	43.1±10.9* (61)	40.8±10.0** (58)	40.0±9.7** (56)	39.2±10.5** (54)	43.5±12.4 (80)	

QTP群：クエチアピン群、MPM群：モサプラミン群、a)：投与8週後又は投与中止時、

b)：投与前と投与終了時の変化量のU検定、*p<0.05、**p<0.01 (Signed rank test、投与前値との比較)、()：例数

c)：投与前値で補正した場合の投与終了時の群間比較結果

ハロペリドールとの第Ⅲ相比較試験成績と同様に事後解析ではあるが投与前BPRS総スコアで層別して総スコアの変動を検討した。層別結果を表ト- 149に示した。投与前のBPRS総スコア45以上の対象でQTP群で投与終了時のBPRS総スコアは投与前に比し有意に減少したが、MPM群では有意な変動は認められなかった。総スコア45未満の対象では両群とも有意な変動はみられなかった。なお、いずれの対象においても2群間には有意差はなかった。

表ト- 149 投与前BPRS総スコアで層別した総スコアの推移

投与前BPRS総スコア	薬剤	BPRS総スコア(平均値±標準偏差)			U検定 ^{b)}
		投与前	投与8週後	投与終了時 ^{a)}	
45未満	QTP群	36.8±5.4(37)	34.5±6.7(22)	41.8±15.5(37)	p=0.290
	MPM群	36.7±4.7(42)	33.7±6.1(32)	36.3±8.3(42)	
45以上	QTP群	57.1±9.9(49)	46.0±10.4(38)	52.2±17.7*(49)	p=0.143
	MPM群	53.1±8.8(38)	47.3±10.3(22)	51.3±11.5(38)	

QTP群：クエチアピン群、MPM群：モサプラミン群、()：例数、a)：投与8週後又は投与中止時

b)：投与前と投与終了時の変化量のU検定、*p<0.05 (Signed rank test、投与前値と投与終了時の比較)

BPRSにおける各項目別の改善率(1段階以上)及び悪化率(1段階以上)を表ト- 150に示した。改善率及び悪化率の群間差の95%信頼区間から、心気症及び猜疑心ではQTP群で改善率が高く、情動的引きこもりではQTP群で悪化率が高かった。

表トー 150 BPRS 項目別の改善率及び悪化率（投与 8 週後又は投与中止時）

項目		例数 ^{a)}	改善率(%)	改善率の差 (95%信頼区間)	悪化率(%)	悪化率の差の (95%信頼区間)
心気症	QTP 群	63	39.7	19.7 % * (3.3~36.1 %)	20.6	-1.4 %
	MPM 群	50	20.0		22.0	(-16.6~13.9 %)
不安	QTP 群	71	36.6	11.2 % (-4.6~27.0 %)	26.8	-3.7 %
	MPM 群	59	25.4		30.5	(-19.4~11.9 %)
情動的引きこもり	QTP 群	84	45.2	4.2 % (-11.0~19.5 %)	10.7	8.2 % *
	MPM 群	78	41.0		2.6	(0.7~15.6 %)
概念の統合障害	QTP 群	83	18.1	-1.4 % (-13.7~11.0 %)	19.3	9.6 %
	MPM 群	72	19.4		9.7	(-1.3~20.5 %)
罪責感	QTP 群	51	25.5	6.1 % (-12.2~24.5 %)	15.7	6.0 %
	MPM 群	31	19.4		9.7	(-8.4~20.4 %)
緊張	QTP 群	65	30.8	8.4 % (-7.2~23.9 %)	32.3	-2.2 %
	MPM 群	58	22.4		34.5	(-18.9~14.5 %)
衝奇症と不自然な姿勢	QTP 群	73	24.7	1.3 % (-13.2~15.9 %)	21.9	6.9 %
	MPM 群	60	23.3		15.0	(-6.2~20.0 %)
誇大症	QTP 群	33	21.2	1.2 % (-21.2~23.6 %)	18.2	3.2 %
	MPM 群	20	20.0		15.0	(-17.3~23.6 %)
抑うつ気分	QTP 群	55	45.5	11.4 % (-7.9~30.6 %)	14.5	-8.2 %
	MPM 群	44	34.1		22.7	(-23.7~7.3 %)
敵意	QTP 群	56	30.4	3.3 % (-15.4~22.0 %)	32.1	5.1 %
	MPM 群	37	27.0		27.0	(-13.7~23.9 %)
猜疑心	QTP 群	68	38.2	16.7 % * (0.5~32.8 %)	26.5	4.9 %
	MPM 群	51	21.6		21.6	(-10.5~20.3 %)
幻覚による行動	QTP 群	60	31.7	4.6 % (-12.6~21.8 %)	25.0	2.1 %
	MPM 群	48	27.1		22.9	(-14.1~18.3 %)
運動減退	QTP 群	81	44.4	7.3 % (-8.0~22.5 %)	11.1	0.9 %
	MPM 群	78	37.2		10.0	(-8.7~10.5 %)
非協調性	QTP 群	63	31.7	13.0 % (-2.9~28.9 %)	27.0	2.0 %
	MPM 群	48	18.8		25.0	(-14.5~18.4 %)
不自然な思考内容	QTP 群	79	25.3	1.1 % (-13.0~15.2 %)	20.3	6.6 %
	MPM 群	66	24.2		13.6	(-5.5~18.7 %)
情動の平板化	QTP 群	81	37.0	2.0 % (-12.8~16.9 %)	6.2	2.4 %
	MPM 群	80	35.0		3.8	(-4.3~9.1 %)
興奮	QTP 群	52	23.1	0.6 % (-16.7~17.9 %)	46.2	3.7 %
	MPM 群	40	22.5		42.5	(-16.8~24.1 %)
失見当識	QTP 群	22	9.1	-6.3 % (-29.3~16.7 %)	36.4	21.0 %
	MPM 群	13	15.4		15.4	(-7.1~49.1 %)

QTP 群：クエチアビン群、MPM 群：塩酸モサブラン群、a)：投与前症状なし、かつ、投与後症状なしは集計から除いた、

* : 95%信頼区間が 0 を跨がない項目

e) PANSS(Positive and Negative Syndrome Scale)評価尺度

PANSS 評価尺度における陽性尺度、陰性尺度、総合精神病理評価尺度及び総スコアの投与前後の推移を表トー 151に示した。陰性尺度でQTP 群及びMPM 群ともに投与前に比して有意な減少が認められたが、陽性尺度、総合精神病理評価尺度及び総スコアでは両群ともに有意な変動は認められなかった。また、群間比較においても有意差は認められなかった。

表トー 151 PANSS 評価尺度の平均スコアの推移

	例数	平均スコア(平均値±標準偏差)		群間比較 (U 検定)
		投与前	投与終了時	
陽性尺度合計	QTP 群	17.5±6.6	18.4±7.8	p=0.411
	MPM 群	15.8±5.7	15.9±6.1	[p=0.158] ^{a)}
陰性尺度合計	QTP 群	25.7±6.8	23.8±7.7**	p=0.587
	MPM 群	25.7±6.5	24.3±6.7**	[p=0.637] ^{a)}
総合精神病理評価尺度合計	QTP 群	44.1±12.7	44.1±15.3	p=0.495
	MPM 群	41.2±11.3	40.9±11.2	[p=0.477] ^{a)}
総スコア	QTP 群	87.3±21.9	86.4±27.2	p=0.765
	MPM 群	82.7±19.5	81.1±19.6	[p=0.480] ^{a)}

QTP 群：クエチアビン群、MPM 群：モサブラン群、**p <0.01 (Signed rank test, 投与前値との比較)、

^{a)}:投与前値で補正した場合の投与終了時の群間比較結果

PANSS 評価尺度における項目別の改善率（1段階以上）及び悪化率（1段階以上）を表トー 152に示した。

陽性尺度の各項目の改善率及び悪化率の2群間の差の95%信頼区間からみると改善率で2群に違いがみられた項目はなかった。悪化率では「妄想」及び「概念の統合障害」でQTP 群の悪化率が高かった。

陰性尺度では「抽象的思考の困難」、「常同的思考」における改善率はQTP群でそれぞれ13.5%及び22.1%、MPM群でそれぞれ2.9%及び9.5%であり、QTP群の改善率が高かった。悪化率では「情動的引きこもり」及び「疎通性の障害」においてQTP群の悪化率が高かった。

総合精神病理評価尺度ではQTP群の「心気症」、「罪責感」、「意志の障害」の改善率はそれぞれ30.6%、28.3%及び24.7%で、MPM群のそれぞれ13.7%、11.4%及び7.1%に比し高かった。「失見当識」、「判断力と病識の欠如」、「意志の障害」及び「没入性」における悪化率はQTP群がMPM群に比し高かった。

表トー 152 PANSS項目別の改善率及び悪化率

			例数 ^{a)}	改善率(%)	改善率の差 (95%信頼区間)	悪化率(%)	悪化率の差 (95%信頼区間)
陽性尺度	妄想	QTP群 MPM群	70 65	18.6 13.8	4.7% (-7.7~17.1%)	22.9 7.7	15.2% * (3.4~26.9%)
	概念の統合障害	QTP群 MPM群	80 72	15.0 15.3	-0.3% (-11.7~11.1%)	21.3 5.6	15.7% * (5.3~26.1%)
	幻覚による行動	QTP群 MPM群	61 52	13.0 7.7	1.5% (-14.2~17.3%)	23.0 11.5	11.4% (-2.3~25.1%)
	興奮	QTP群 MPM群	52 40	23.1 17.5	5.6% (-10.8~22.0%)	46.2 37.5	8.7% (-11.6~28.9%)
	誇大性	QTP群 MPM群	34 24	11.8 12.5	-0.7% (-17.8~16.4%)	20.6 12.5	8.1% (-10.9~27.1%)
	猜疑心	QTP群 MPM群	66 52	31.8 17.3	14.5% (-0.7~29.7%)	28.8 17.3	11.5% (-3.5~26.5%)
	敵意	QTP群 MPM群	55 40	25.5 22.5	3.0% (-14.4~20.3%)	30.9 25.0	5.9% (-12.2~24.1%)
陰性尺度	情動の平板化	QTP群 MPM群	81 80	37.0 27.5	9.5% (-4.8~23.9%)	6.2 3.8	2.4% (-4.3~9.1%)
	情動的引きこもり	QTP群 MPM群	82 78	40.2 35.9	4.3% (-10.7~19.4%)	11.0 2.6	8.4% * (0.8~16.0%)
	疎通性の障害	QTP群 MPM群	79 75	29.1 29.3	-0.2% (-14.6~14.2%)	15.2 2.7	12.5% * (3.8~21.2%)
	受動性/意欲低下による社会的引きこもり	QTP群 MPM群	80 78	43.8 30.8	13.0% (-2.0~27.9%)	8.8 7.7	1.1% (-7.5~9.6%)
	抽象的思考の困難	QTP群 MPM群	74 70	13.5 2.9	10.7% * (1.9~19.4%)	12.2 4.3	7.9% (-1.0~16.7%)
	会話の自発性と流暢さの欠如	QTP群 MPM群	78 76	32.1 21.1	11.0% (-2.8~24.8%)	12.8 5.3	7.6% (-1.4~16.5%)
	常同的思考	QTP群 MPM群	77 74	22.1 9.5	12.6% * (1.2~24.0%)	15.6 9.5	6.1% (-4.4~16.6%)
総合精神病理評価尺度	心気症	QTP群 MPM群	62 51	30.6 13.7	16.9% * (2.1~31.8%)	19.4 21.6	-2.2% (-17.2~12.8%)
	不安	QTP群 MPM群	72 60	31.9 25.0	6.9% (-8.4~22.3%)	26.4 30.0	-3.6% (-19.0~11.8%)
	罪責感	QTP群 MPM群	53 35	28.3 11.4	16.9% * (0.8~32.9%)	13.2 5.7	7.5% (-4.4~19.4%)
	緊張	QTP群 MPM群	63 58	28.6 17.2	11.3% (-3.5~26.1%)	30.2 29.3	0.8% (-15.5~17.1%)
	街奇症と不自然な姿勢	QTP群 MPM群	71 60	23.9 18.3	5.6% (-8.3~19.6%)	21.1 15.0	6.1% (-7.0~19.2%)
	抑うつ	QTP群 MPM群	56 45	41.1 31.1	10.0% (-8.7~28.6%)	16.1 20.0	-3.9% (-19.1~11.2%)
	運動減退	QTP群 MPM群	81 78	43.2 30.8	12.4% (-2.4~27.3%)	11.1 10.3	0.9% (-8.7~10.5%)
	非協調性	QTP群 MPM群	66 51	30.3 15.7	14.6% (-0.3~29.5%)	27.3 23.5	3.7% (-12.1~19.6%)
	不自然な思考内容	QTP群 MPM群	77 68	22.1 20.6	1.5% (-11.9~14.8%)	19.5 11.8	7.7% (-4.0~19.4%)
	失見当識	QTP群 MPM群	25 19	12.0 21.1	-9.1% (-31.4~13.3%)	36.0 0.0	36.0% * (17.2~54.8%)
	注意の障害	QTP群 MPM群	68 59	19.1 10.2	8.9% (-3.2~21.1%)	19.1 13.6	5.6% (-7.2~18.4%)
	判断力と病識の欠如	QTP群 MPM群	82 76	17.1 10.5	6.5% (-4.1~17.2%)	11.0 2.6	8.3% * (0.7~16.0%)
	意志の障害	QTP群 MPM群	77 70	24.7 7.1	17.5% * (6.2~28.9%)	19.5 4.3	15.2% * (5.2~25.2%)
	衝動性の調節障害	QTP群 MPM群	58 50	17.2 14.0	3.2% (-10.4~16.9%)	29.3 24.0	5.3% * (-11.3~22.0%)
	没入性	QTP群 MPM群	68 60	20.6 11.7	8.9% (-3.7~21.5%)	20.6 8.3	12.3% * (0.4~24.1%)
	自主的な社会回避	QTP群 MPM群	68 63	26.5 28.6	-2.1% (-17.4~13.2%)	17.6 7.9	9.7% (-1.5~21.0%)

QTP群：クエチアピン群、MPM群：塩酸モサブラミン群、a)：投与前症状なし、かつ、投与後症状なしは集計から除いた。
*: 95%信頼区間が0を跨がない項目

f) 全般改善度の層別解析

投与前 BPRS 総スコア、PANSS 構成尺度で層別した最終全般改善度における改善率と BPRS 総スコアの推移を表ト－153に示した。BPRS 総スコアの 55 以上 65 未満の症例数は QTP 群が 10 例、MPM 群が 9 例と少なかったが、QTP 群の改善率が MPM 群に比し高い結果であった。PANSS 構成尺度ではいずれの層においても改善率の差は 0 をまたいでいた。

表ト－153 投与前 BPRS 総スコア、PANSS 構成尺度で層別した改善率及び BPRS 総スコア

			最終全般改善度における改善率				BPRS 総スコア		
			例数	中等度改善以上	改善率 (%)	改善率の差 (95%信頼区間)	投与前	投与終了時	群間比較 U 検定
BPRS 総スコア	45 未満	QTP 群	37	9	24.3	0.5% (-18.4 ~ 19.4%)	36.8±5.4	41.8±15.5	p=0.290
	45 以上 55 未満	QTP 群	25	8	32.0	-2.6% (-28.5 ~ -23.2%)	48.7±2.6	48.6±12.6	p=0.857
	55 以上 65 未満	QTP 群	10	8	80.0	57.8% (21.0 ~ 94.6%)	59.5±2.9	45.1±14.1*	p=0.015
	65 以上	QTP 群	14	7	50.0	-16.7% (-76.1 ~ -42.8%)	70.4±3.9	63.5±23.0	p=0.488
PANSS 構成尺度	陽性症状優位	QTP 群	9	2	22.2	-11.1% (-71.0 ~ -48.7%)	50.7±11.1	51.9±12.6	p=0.578
	優位性なし	QTP 群	24	11	45.8	15.8% (-12.5 ~ -44.1%)	51.6±14.9	47.7±15.2	p=0.257
	陰性症状優位	QTP 群	53	19	35.8	7.8% (-9.6 ~ -25.2%)	46.6±12.3	47.0±19.2	p=0.689
MPM 群			42	10	23.8	36.7±4.7 (36.3±8.3)			
MPM 群			26	9	34.6	49.2±3.0 (47.6±11.0)			
MPM 群			9	2	22.2	56.7±1.7 (59.2±8.8)			
MPM 群			3	2	66.7	76.7±14.2 (60.3±4.0)			

QTP 群：クエチアピン群、MPM 群：モサプラミン群、* : p < 0.05 (Signed rank test)

最終全般改善度を前治療からの切り替え方法及び前治療薬の評価で層別解析した結果を表ト－154及び表ト－155に示した。前治療からの切り替え方法による層別解析での改善率の差（95%信頼区間）は、「前治療薬なし」100.0%（100.0～100.0%）、「wash-out 後切り替え」0.0%（0.0～0.0%）、「中止後直ちに切り替え」7.1%（-7.6～21.7%）であった。前治療薬の評価別でのクエチアピン群の改善率は、前治療薬で十分に奏功していたと考えられる患者（前治療薬の評価が中等度改善以上）30.8%（4/13 例）、それ以外の患者 38.4%（28/73 例）であった。

表ト－154 前治療からの切り替え方法で層別した最終全般改善度

前治療からの切り替え方法		著明改善	中等度改善	軽度改善	不变	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能	計	改善率 ^{a)}	改善率 ^{a)} の差 (95%信頼区間)
前治療なし	QTP 群	0	1	0	0	0	0	0	0	1	100.0%	100.0% (100.0～100.0%)
	MPM 群	0	0	3	0	0	0	0	0	3	0.0%	
wash-out 後 切り替え	QTP 群	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0.0%	0.0% (0.0～0.0%)
	MPM 群	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.0%	
調整後 切り替え	QTP 群	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0.0%	--- (---～---)
	MPM 群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	---	
中止後直ちに 切り替え	QTP 群	9	22	21	8	7	7	9	0	83	37.3%	7.1% (-7.6～21.7%)
	MPM 群	4	19	22	14	9	6	2	0	76	30.3%	

QTP 群：クエチアピン群、MPM 群：モサプラミン群、a)：中等度改善以上

表ト－155 最終全般改善度の前治療薬の評価による層別結果

クエチアピン群 前治療薬 の評価	最終全般改善度評価								改善率 ^{a)}		
	著明改善	中等度改善	軽度改善	不变	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能	合計		
著明改善	0	0	0	0	0	0	0	0	0	---	30.8% (4/13 例) 30.8% (4/13 例) ^{b)}
中等度改善	1	3	3	0	2	1	3	0	13	30.8% (4/13 例)	
軽度改善	4	15	11	1	4	3	4	0	42	45.2% (19/42 例)	38.4% (28/73 例) ^{c)}
不变	2	3	7	8	1	2	2	0	25	20.0% (5/25 例)	
軽度悪化	1	0	0	0	0	0	1	0	2	50.0% (1/2 例)	
中等度悪化	1	0	0	0	0	1	0	0	2	50.0% (1/2 例)	
著明悪化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	---	
判定不能	0	1	0	0	0	0	0	0	1	100.0% (1/1 例)	
前治療なし	0	1	0	0	0	0	0	0	1	100.0% (1/1 例)	

a) : 著明改善又は中等度改善の症例、b) : 中等度改善以上の症例、c) : 軽度改善以下、判定不能及び前治療なしの症例

⑥ 安全性

a) 概括安全度

概括安全度を表ト-156に示した。概括安全度でQTP群はMPM群に有意に優った($p=0.004$)。安全率(「安全性に問題なし」)はQTP群で24.4%(22/90例)、MPM群で12.2%(11/90例)であった。概括安全度が「安全性にかなり問題あり」と判定されたQTP群の15例及びMPM群の23例の詳細をそれぞれ、表ト-157及び表ト-158に示した。

表ト-156 概括安全度

	安全性に問題なし	安全性にやや問題	安全性に問題あり	安全性にかなり問題	判定不能	計	Wilcoxonの2標本検定	安全率 ^{a)}	安全率の差(95%信頼区間)
QTP群	22	26	27	15	0	90	Z=-2.866 p=0.004	24.4% 12.2%	12.2% (1.1~23.4)
MPM群	11	17	39	23	0	90			

QTP群：クエチアピン群、MPM群：モサプラミン群、a)：「安全性に問題なし」と判定された例数の割合

表ト-157 QTP群で概括安全度が「安全性にかなり問題あり」と判定された症例の詳細(1)

症例番号	性別 年齢	副作用			投与量 ^{b)}	治療薬の処置	転帰	関連性	治験担当医師のコメント(要約)	
		種類	発現時期	投与量						
	男 53	不眠 夜間徘徊、食欲不振 性的逸脱行為 易刺激性 体重減少 精神運動興奮 自傷行為 焦躁、衝動行動 不安	2日 25日 27日 29日 29日 31日 33日 36日 40日	75mg 150mg 150mg 150mg 150mg 75mg 75mg 75mg	中止 中止 消失 消失 消失 消失 消失 消失 消失	消失 消失 あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい	あり あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい	試活作用のため陽性症状が頭在化し、各種粗暴行動が出現し、治験続行不可能となつた。(体重減少の転帰は軽減)		
	男 53	不安 焦躁、興奮、易刺激性等	5日 10日	75mg 150mg	中止 中止	消失 消失	消失 消失	あるらしい あるらしい	不安、焦躁、興奮等が生じ、治験続行不能のため「かなり問題あり」と判定した。	
	男 36	不眠 興奮、焦躁、不安	1日 2日	75mg 100mg	中止 中止	消失 消失	消失 消失	あり あり	不眠、不安、焦躁、興奮、筋強剛等が出現したことから「かなり問題あり」とした。	
	男 49	不眠 興奮、易刺激性、嚥下障害等	1日 3日	75mg 75mg	継続 中止	消失 消失	消失 消失	あり あり	本人が拒薬するようになった。副作用のため治験中止。中止後もなく消失した。	
	男 48	不眠 肝機能悪化 多動、多弁、躁状態 興奮、易刺激性 焦躁、不安 倦怠感、発汗、発熱等 CPK上昇	7日 8日 8日 8日 9日 11日 13日	150mg 300mg 300mg 300mg 500mg 600mg -	継続 継続 中止 継続 中止 継続 中止	軽減 消失 消失 消失 軽減 消失 消失	消失 消失 あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい	肝機能値の悪化やCPK上昇、微熱、発汗、倦怠感の出現は悪性症候群ではと懸念を引起させるもので「かなり問題」と思われた。		
	女 20	便秘、口渴 不眠 頭痛 食欲不振、発汗、発熱 頻脈 不安 嚥下障害、構音障害等 徐脈	1日 2日 6日 9日 12日 13日 14日 14日	75mg 75mg 150mg 175mg 175mg 175mg 50mg 50mg	中止 中止 中止 中止 中止 中止 中止 中止	消失 消失 消失 消失 消失 消失 消失 消失	消失 消失 消失 消失 消失 消失 消失 消失	あり あり あり あり あり あり あり あり	精神状態悪化のため安全性については消化器系症も考慮して判断した。便秘については高度で便秘薬を必要とした。	
	男 50	便秘 興奮、易刺激性 焦躁感、不安	3日 8日 8日	150mg 175mg 175mg	継続 中止 中止	消失 消失 軽減	消失 消失 消失	あるらしい あるらしい あるらしい	病的体験が試活され、不適状態となった。(焦躁感の転帰は軽減)	
	男 61	歩行障害、振戻等 起立性低血圧、頭痛等	2日 2日	125mg 125mg	中止 中止	消失 消失	消失 消失	あり あり	頭痛、歩行障害、不眠、振戻、動作緩慢等の症状、起立性低血圧の出現のため。	
	女 21	恶心、嘔吐、食欲不振等 不眠 下痢、便秘 不安 発汗、発熱 頭痛 倦怠感、脱力感 興奮、妄想	2日 4日 5日 6日 7日 8日 8日 9日	75mg 100mg 125mg 125mg 150mg 125mg 125mg 100mg	中止 中止 中止 中止 継続 中止 中止 中止	消失 消失 消失 消失 軽減 消失 消失 軽減	消失 消失 消失 消失 あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい	あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい	精神症状の悪化以外には重篤な副作用は認められなかつた。薬物服用による試活化が精神症状(妄想等)にみられ、不眠、不安等が生じ、治験の中止となつた。	
	女 21	不眠 頭重、倦怠感 脱力感 アカシア、興奮、易刺激性等 不安 便秘	1日 2日 2日 4日 4日 4日	75mg 75mg 75mg 75mg 75mg 75mg	中止 継続 継続 中止 中止 中止	消失 消失 消失 消失 軽減 消失	消失 消失 消失 消失 消失 消失	あり あり あり あり あり あり	精神症状の悪化、アカシア等を引き起こした。	
	男 37	鼻閉 不安 口渴 倦怠感、脱力感 不眠 頻脈、頭重、頭痛、恶心	8日 15日 23日 27日 29日 43日	150mg 150mg 150mg 300mg 300mg 300mg	継続 継続 継続 中止 中止 中止	消失 消失 消失 消失 消失 消失	消失 消失 消失 消失 消失 消失	あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい	治験薬を使用してから不眠、不安、頭重、頭痛、脱力、倦怠感、口渴、鼻閉等の副作用が出現してきた。	
	女 50	眠気、鼻閉	2日	75mg	中止	消失	消失	あるらしい	強い眠気を訴えて治験中止を申し出たことにより「かなり問題」と判断した。	
	女 39	不眠 歯痛 興奮、焦躁、易刺激性 アカシア、不安、顔面紅潮	2日 3日 4日 4日	75mg 75mg 150mg 150mg	継続 減量 中止 減量	消失 消失 消失 消失	消失 消失 消失 消失	あるらしい あるらしい あり あり	足をバタつかせるようなアカシア様の訴えあり、ビバラン筋注により治まる。焦躁、興奮、易刺激性の悪化がみられた。	

QTP群：クエチアピン群、a)：発現時の1日投与量

表トー 157 QTP 群で概括安全度が「安全性にかなり問題あり」と判定された症例の詳細（2）

症例番号	性別年齢	副作用			治験薬の処置	転帰	関連性	治験担当医師のコメント(要約)
		種類	発現時期	投与量 ^{a)}				
	女 3■	眼気 胃部不快感 不安 焦躁感 ふらつき、倦怠感 頭重感、頭痛、脱力感等 口渴	6日 9日 9日 13日 15日 15日 20日	150mg 75mg 100mg 125mg 150mg 150mg 100mg	中止 継続 継続 継続 中止 減量 継続	消失 消失 軽減 軽減 消失 消失 消失	あり あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい	多彩な随伴症状や副作用が出現したため「かなり問題」と判定した。患者からの中止の申し出あり。
	男 6■	焦躁 不安 興奮 易刺激性、振戦 頻脈 動悸 起立性低血圧 動作緩慢、歩行異常 ジヌビア ⁷⁾ アカシア ⁷⁾ 嘔吐 便祕 恶心、胃部不快感、食欲不振 筋強剛 心室性期外収縮	4日 4日 5日 5日 5日 6日 6日 8日 9日 9日 11日 11日 11日 12日 13日	200mg 200mg 200mg 200mg 200mg 200mg 200mg 300mg 300mg 300mg 300mg 300mg 300mg 300mg 300mg	中止 中止 中止 中止 中止 中止 中止 継続 中止 中止 継続 中止 中止 中止 中止	軽減 消失 消失 消失 消失 消失 消失 軽減 消失 消失 消失 消失 消失 消失 軽減	あり あり あり あり あり あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい	錐体外路症状、前立腺、心室性期外収縮等の副作用が強く現れた。

QTP 群：クエチアピン群、a)：発現時の 1 日投与量

表トー 158 MPM 群で概括安全度が「安全性にかなり問題あり」と判定された症例の詳細（1）

症例番号	性別年齢	副作用			治験薬の処置	転帰	関連性	治験担当医師のコメント(要約)
		種類	発現時期	投与量 ^{a)}				
	女 3■	不眠 振戦、発汗	7日 11日	90mg 180mg	継続 中止	消失 消失	あるらしい あるらしい	発汗、振戦の出現で、治験を中止。
	男 4■	動作緩慢、筋強剛、バーキンソン症候群等 高血圧、振戦、異常発汗等 悪性症候群、動悸等 構音障害、嚥下障害 食欲不振 恶心、嘔吐、胃部不快感	6日 7日 9日 10日 10日 10日 16日	90mg 90mg 45mg 15mg 15mg 15mg	継続 減量 継続 中止 中止 中止	消失 消失 消失 消失 軽減 消失	あり あり あり あり あり あるらしい	悪性症候群の発症
	男 5■	恶心、食欲不振等 嘔吐	2日 3日	45mg 45mg	中止 休業	- 消失	あるらしい あるらしい	副作用(恶心等)の発現と臨床検査値異常変動(総ビリルビン、遊離型 T _b 、BUN)により判定。
	男 5■	眠気 筋強剛、脱力感	1日 4日	45mg 45mg	中止 中止	消失 消失	あるらしい あるらしい	眠気、脱力感をきっかけに中止の申し出があった。
	女 3■	易刺激性 恶心、嘔吐、胃部不快感 不眠 食思不振 眠気 手指振戦 食思亢進 興奮、焦燥	8日 12日 12日 13日 21日 36日 37日 43日	90mg 90mg 90mg 90mg 120mg 135mg 135mg 180mg	中止 継続 中止 継続 中止 中止 中止 中止	消失 消失 消失 消失 消失 消失 消失 消失	あり あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あり	手指振戦、食思亢進、眠気、不眠、恶心、嘔吐が治験中に急性に出現し、「かなり問題」と判断した。
	女 5■	嚥下障害 流涎	5日 8日	45mg 60mg	中止 継続	軽減 消失	あるらしい あるらしい	以前からの嚥下障害が次第に増悪し、経口摂食が不可となり、鼻腔栄養となつた。
	男 2■	嚥下障害、構音障害等	4日	45mg	中止	消失	あるらしい	構音障害、嚥下障害、食欲不振、排尿障害等の副作用がみられたため。
	男 3■	倦怠感、脱力感	3日	45mg	中止	消失	あるらしい	脱力感、倦怠感を認め、安全性に問題があるものではないが、中止に至つたため。
	男 4■	流涎 手指振戦 興奮、易刺激性、嘔吐等 不安	29日 42日 51日 51日	90mg 90mg 90mg 90mg	中止 中止 中止 中止	消失 消失 消失 軽減	あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい	手指振戦と流涎の出現によって「かなり問題」と判断した。
	女 5■	食欲不振 拒食 不眠	5日 13日 15日	90mg 90mg 110mg	中止 中止 中止	消失 消失 軽減	あるらしい あるらしい あるらしい	食欲不振、拒食、不眠が出現したため。
	男 5■	口渴 アカシア ⁷⁾ 、嚥下障害、振戦等	6日 9日	75mg 90mg	継続 中止	消失 消失	あるらしい あるらしい	錐体外路症状が顕著で、歩行異常やふらつきが強く転倒することもあった。
	男 1■	不眠 ジヌビア ⁷⁾ 構音障害 立ちくらみ 恶心、嘔吐、胃部不快感等 排尿障害 めまい、口渴 嚥下障害、流涎 筋強剛 振戦 アカシア ⁷⁾ 発汗 ジヌビア ⁷⁾	1日 2日 3日 5日 7日 7日 8日 15日 23日 23日 31日 37日 45日	45mg 45mg 45mg 90mg 90mg 90mg 90mg 90mg 90mg 90mg 60mg 45mg	継続 継続 継続 継続 継続 継続 継続 継続 継続 中止 中止 中止 中止 中止 中止	消失 消失 消失 消失 消失 消失 消失 消失 消失 消失 消失 消失 消失 消失	あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい あり あり あり あり あり あり	開始直後より錐体外路症状が目立ち、治療薬の減量や他剤の併用による処置を行なつた。結局改善せず、中止が必要となつた。
	女 4■	食欲不振、胃部不快感 頭重、不安 ふらつき、倦怠感等 動作緩慢、歩行障害等	2日 3日 4日 6日	60mg 110mg 150mg 100mg	中止 中止 中止 中止	消失 消失 消失 消失	あるらしい あるらしい あるらしい あるらしい	不眠、頭重、脱力感、倦怠感、ふらつき等の身体面の副作用が広範囲に出現した。

MPM 群：モサプラミン群、a)：発現時の 1 日投与量

表ト一 158 MPM 群で概括安全度が「安全性にかなり問題あり」と判定された症例の詳細（2）

症例番号	性別年齢	副作用			治験薬の処置	転帰	関連性	治験担当医師のコメント(要約)
		種類	発現時期	投与量 ^{a)}				
	男 5■	アカシア 焦燥 ジスキネジア 興奮、易刺激性、体重減少 食欲不振 不安	4日 4日 8日 12日 12日 12日	90mg 90mg 120mg 150mg 150mg 150mg	中止 継続 中止 中止 中止 中止	消失 軽減 消失 消失 軽減 軽減	あり あり あるらしい あるらしい 判定不能 あるらしい	食欲不振、不安、焦燥、パーキンソン症候群等の副作用が出現したので治験中止とした。
	男 1■	ジストニア	1日	45mg	中止	消失	あり	服薬1日目にジストニアにより中止。
	女 4■	興奮、易刺激性、不安 構音障害、動作緩慢等 口渴	8日 11日 11日	80mg 150mg 150mg	継続 中止 中止	消失 消失 消失	あり あり あるらしい	構音障害、眠気、恶心、嘔吐、食欲不振等の副作用は治験薬を使用してから出現した。
	女 4■	嚥下障害、ジストニア等 振戦 焦燥、興奮、易刺激性等 不安	2日 2日 2日 2日	45mg 45mg 45mg 45mg	中止 中止 中止 中止	消失 軽減 消失 軽減	あり あり あるらしい あるらしい	頸部ジストニアは急激に発現し、投与継続で重度の障害を来すおそれもあって中止。
	女 5■	不安 不眠	6日 8日	90mg 90mg	継続 中止	消失 軽減	判定不能 判定不能	不眠、不安等副作用を疑わせる症状が出現した。
	男 3■	アカシア、構音障害、焦燥、不安等	7日 12日	90mg 90mg	中止	消失	あり	アカシア、構音障害等の副作用が前面に出て、抗精神病作用を生かせなかった。
	女 2■	焦燥、易刺激性、不安等 不眠、動悸	4日 4日	45mg 45mg	中止 継続	消失 消失	あるらしい あるらしい	不安、焦燥、易刺激性、動悸が出現し、中止となつた。
	女 4■	振戦 アカシア、筋強剛等 興奮	2日 2日 2日	45mg 45mg 45mg	中止 継続 継続	消失 消失 軽減	あり あり あり	振戦、アカシア、歩行障害等の錐体外路症状の出現で抗パーキンソン薬の投与が必要となつた。
	男 3■	アカシア、眼球回転発作等	3日	45mg	中止	消失	あり	アカシア、ジストニア、焦燥等が発現し、処置が必要となり、最終的に中止となつた。
	女 5■	構音障害、興奮、焦燥等 不安	2日 2日	-	中止 中止	消失 軽減	あるらしい あるらしい	「立っておられないとなった」、「自分が自分でない感じ」等の訴えがあつた。

MPM 群：モザブラン群、a)：発現時の1日投与量

b) 副作用及び有害事象

副作用及び有害事象を基本語で表ト一 159に示した。

副作用発現率は QTP 群で 61.1% (55/90 例)、MPM 群で 81.1% (73/90 例) であり、QTP 群の副作用発現率が MPM 群に比し有意に低かった ($p=0.004$)。副作用発現件数は QTP 群で 239 件、MPM 群で 351 件であった。QTP 群で発現率が 10%以上の副作用は神経過敏、不眠、不安、めまい、運動過多、振戦、倦怠感、無力症の計 8 症状であった。MPM 群では精神神経系で神経過敏等の 4 症状、錐体外路症状で振戦等の 8 症状、消化器症状の食欲不振等の 3 症状、その他の倦怠感等の 2 症状の計 17 症状の副作用の発現率が 10%以上であった。

循環器系の副作用は QTP 群で頻脈 (6.7%) 等、計 14 件が認められたが、起立性低血圧は 3 件 (3.3%) であった。MPM 群では起立性低血圧等、6 件が認められた。

消化器系で 5%以上の発現率を示した副作用は、QTP 群で食欲不振 (8.9%)、便秘 (8.9%) 及び嘔気 (5.6%) で、MPM 群では食欲不振 (18.9%)、嘔気 (12.2%)、腹痛 (11.1%)、嘔吐 (8.9%) 及び便秘 (5.6%) であった。

錐体外路症状の発現例数及び慣用語での錐体外路症状の発現率を表ト一 160に示した。錐体外路症状の副作用発現率は QTP 群で 30.0% (27/90 例)、MPM 群で 61.1% (55/90 例) であり、MPM 群に比較して QTP 群の発現率が有意に低かった ($p < 0.001$)。QTP 群と MPM 群での主な症状（いずれかの群で 10%以上の発現）の発現率は、それぞれアカシアの 10.0%対 21.1%、嚥下障害の 2.2% 対 10.0%、筋強剛の 3.3%対 21.1%、構音障害の 3.3%対 17.8%、振戦の 11.1%対 28.9%、ブラジキネジアの 6.7%対 23.3%、流涎の 1.1%対 25.6%及び歩行障害の 2.2%対 13.3%であった。

表トー 159 副作用及び有害事象

		副作用			有害事象		
		QTP群	MPM群	検定*	QTP群	MPM群	検定*
安全性評価症例数		90	90		90	90	
発現例数		55	73	p=0.004	74	85	p=0.018
発現率		61.1%	81.1%		82.2	94.4	
発現件数		239	351		384	504	
精神神経系	傾眠	7 (7.8)	9 (10.0)		15 (16.7)	13 (14.4)	
	不眠(症)	19 (21.1)	18 (20.0)		41 (45.6)	44 (48.9)	
	神経過敏(症)	22 (24.4)	22 (24.4)		38 (42.2)	33 (36.7)	
	めまい	11 (12.2)	6 (6.7)		15 (16.7)	11 (12.2)	
	眩暈	1 (1.1)	0 (0.0)		1 (1.1)	0 (0.0)	
	不安	17 (18.9)	11 (12.2)		27 (30.0)	21 (23.3)	
	頭痛	7 (7.8)	4 (4.4)		13 (14.4)	12 (13.3)	
	偏頭痛	1 (1.1)	0 (0.0)		1 (1.1)	0 (0.0)	
	激越	1 (1.1)	0 (0.0)		1 (1.1)	0 (0.0)	
	妄想	1 (1.1)	0 (0.0)		1 (1.1)	0 (0.0)	
	躁病反応	1 (1.1)	0 (0.0)		1 (1.1)	0 (0.0)	
	離人症	0 (0.0)	1 (1.1)		0 (0.0)	1 (1.1)	
	衝動行為	1 (1.1)	0 (0.0)		1 (1.1)	0 (0.0)	
	自動症	1 (1.1)	0 (0.0)		1 (1.1)	0 (0.0)	
	リビドー亢進	1 (1.1)	0 (0.0)		1 (1.1)	0 (0.0)	
	その他 ^{a)}	0 (0.0)	0 (0.0)		3	3	
錐体外路症状	運動過多	11 (12.2)	19 (21.1)		13 (14.4)	21 (23.3)	
	ジスキネジア	7 (7.8)	5 (5.6)		7 (7.8)	5 (5.6)	
	嚥下障害	2 (2.2)	9 (10.0)		3 (3.3)	9 (10.0)	
	注視差症	0 (0.0)	4 (4.4)		0 (0.0)	4 (4.4)	
	ジストニア	4 (4.4)	6 (6.7)		5 (5.6)	6 (6.7)	
	緊張亢進	3 (3.3)	19 (21.1)		4 (4.4)	19 (21.1)	
	言語障害	3 (3.3)	16 (17.8)		3 (3.3)	16 (17.8)	
	振戦	10 (11.1)	28 (31.1)		10 (11.1)	29 (32.2)	
	錐体外路障害	6 (6.7)	21 (23.3)		7 (7.8)	21 (23.3)	
	唾液増加	1 (1.1)	23 (25.6)		1 (1.1)	24 (26.7)	
悪性症候群	歩行異常	4 (4.4)	17 (18.9)		4 (4.4)	17 (18.9)	
	悪性症候群	0 (0.0)	1 (1.1)	-	0 (0.0)	1 (1.1)	-
血液	白血球減少等 ^{b)}	0 (0.0)	0 (0.0)	-	2	2	-
循環器系	頻脈	6 (6.7)	1 (1.1)		9 (10.0)	7 (7.8)	
	心悸亢進	3 (3.3)	2 (2.2)		4 (4.4)	4 (4.4)	
	起立性低血圧	3 (3.3)	2 (2.2)		6 (6.7)	3 (3.3)	
	高血圧	0 (0.0)	1 (1.1)		0 (0.0)	1 (1.1)	
	徐脈	1 (1.1)	0 (0.0)		2 (2.2)	0 (0.0)	
	期外収縮	1 (1.1)	0 (0.0)		1 (1.1)	0 (0.0)	
肝臓	肝機能異常	1 (1.1)	0 (0.0)		1 (1.1)	1 (1.1)	
	血清 GOT 上昇	1 (1.1)	0 (0.0)		1 (1.1)	0 (0.0)	
	血清 GPT 上昇	1 (1.1)	0 (0.0)		1 (1.1)	0 (0.0)	
	ビリルビン血症	1 (1.1)	0 (0.0)		1 (1.1)	0 (0.0)	
	γ-GTP 上昇	1 (1.1)	0 (0.0)		1 (1.1)	0 (0.0)	
消化器系	食欲亢進	2 (2.2)	2 (2.2)		4 (4.4)	2 (2.2)	
	食欲不振	8 (8.9)	17 (18.9)		15 (16.7)	25 (27.8)	
	便秘	8 (8.9)	5 (5.6)		12 (13.3)	13 (14.4)	
	嘔気	5 (5.6)	11 (12.2)		10 (11.1)	16 (17.8)	
	嘔吐	2 (2.2)	8 (8.9)		5 (5.6)	10 (11.1)	
	下痢	1 (1.1)	0 (0.0)		4 (4.4)	1 (1.1)	
	腹痛	4 (4.4)	10 (11.1)		7 (7.8)	17 (18.9)	
内分泌系	その他 ^{c)}	0 (0.0)	0 (0.0)		1 (1.1)	1 (1.1)	
	甲状腺疾患	1 (1.1)	0 (0.0)		1 (1.1)	0 (0.0)	
	T ₄ 値低下	3 (3.3)	0 (0.0)	-	3 (3.3)	0 (0.0)	-
皮膚	T ₄ 値上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	1 (1.1)	-
	発疹等	0 (0.0)	0 (0.0)	-	1	4	-
泌尿器系	排尿障害	1 (1.1)	3 (3.3)	-	2 (2.2)	3 (3.3)	-
	排尿困難	1 (1.1)	1 (1.1)	-	1 (1.1)	1 (1.1)	-
その他	倦怠(感)	10 (11.1)	16 (17.8)		20 (22.2)	21 (23.3)	
	無力症	10 (11.1)	12 (13.3)		13 (14.4)	16 (17.8)	
	口内乾燥	6 (6.7)	6 (6.7)		10 (11.1)	9 (10.0)	
	発熱	4 (4.4)	1 (1.1)		12 (13.3)	6 (6.7)	
	多汗	4 (4.4)	7 (7.8)		6 (6.7)	9 (10.0)	
	体重減少	1 (1.1)	3 (3.3)		1 (1.1)	3 (3.3)	
	ぼてり	1 (1.1)	0 (0.0)		1 (1.1)	0 (0.0)	
	鼻炎	3 (3.3)	0 (0.0)		3 (3.3)	1 (1.1)	
	鼻出血	0 (0.0)	1 (1.1)		0 (0.0)	1 (1.1)	
	耳痛	0 (0.0)	1 (1.1)		0 (0.0)	1 (1.1)	
	歯痛	1 (1.1)	0 (0.0)		1 (1.1)	0 (0.0)	
	CPK 上昇	1 (1.1)	0 (0.0)		1 (1.1)	1 (1.1)	
	高コレステロール血症	1 (1.1)	1 (1.1)		1 (1.1)	1 (1.1)	
	尿異常	0 (0.0)	1 (1.1)		0 (0.0)	1 (1.1)	
	その他 ^{d)}	0 (0.0)	0 (0.0)		3	9	

QTP群：クエチアピニ群、MPM群：モサブラミン群、*：Fisherの直接確率法、-：検定を実施せず

a)：幻覚、昏迷、うつ病(QTP群)、痙攣、昏迷、失神(MPM群)、b)：白血球減少、貧血(QTP群)、顆粒球減少、リンパ球增多(MPM群)、

c)：胃腸炎(QTP群)、胃炎(MPM群)、d)：搔痒(QTP群)、発疹、紅斑性発疹、搔痒、帯状疱疹(MPM群)、e)：体重増加、背部痛、浮腫(QTP群)、悪寒、関節痛、胸痛、体重増加、低コレステロール血症、浮腫、せつ、爪關炎、多飲症(MPM群)

表ト- 160 錐体外路症状（慣用語）

		副作用			有害事象		
		QTP 群	MPM 群	検定 ^{a)}	QTP 群	MPM 群	検定 ^{a)}
安全性評価例数		90	90		90	90	
錐体外路症状発現例数		27	55	p < 0.001	30	57	p < 0.001
錐体外路症状発現率 (%)		30.0	61.1		33.3	63.3	
錐体外路症状発現件数		51	168		57	172	
基本語	慣用語						
運動過多	アカシジア	9 (10.0)	19 (21.1)	-	11 (12.2)	21 (23.3)	-
	精神運動興奮	1 (1.1)	0 (0.0)	-	1 (1.1)	0 (0.0)	-
	多動	1 (1.1)	0 (0.0)	-	1 (1.1)	0 (0.0)	-
ジスキネジア	ジスキネジア	7 (7.8)	5 (5.6)		7 (7.8)	5 (5.6)	
嚥下障害	嚥下障害	2 (2.2)	9 (10.0)		3 (3.3)	9 (10.0)	
注視発症	眼球回転発作	0 (0.0)	4 (4.4)		0 (0.0)	4 (4.4)	
ジストニア	ジストニア	4 (4.4)	6 (6.7)		5 (5.6)	6 (6.7)	
緊張亢進	筋強剛	3 (3.3)	19 (21.1)		4 (4.4)	19 (21.1)	
言語障害	構音障害	3 (3.3)	16 (17.8)		3 (3.3)	16 (17.8)	
振戦	振戦	10 (11.1)	26 (28.9)		10 (11.1)	27 (30.0)	
	手指振戦	0 (0.0)	2 (2.2)		0 (0.0)	2 (2.2)	
錐体外路障害	プラジキネジア	6 (6.7)	21 (23.3)		7 (7.8)	21 (23.3)	
	パーキンソン症候群	0 (0.0)	1 (1.1)		0 (0.0)	1 (1.1)	
唾液増加	流涎	1 (1.1)	23 (25.6)		1 (1.1)	24 (26.7)	
歩行異常	歩行異常	2 (2.2)	5 (5.6)		2 (2.2)	5 (5.6)	
	歩行障害	2 (2.2)	12 (13.3)		2 (2.2)	12 (13.3)	

QTP 群：クエチアビン群、MPM 群：モサプラミン群、a) : Fisher の直接確率法、- : 検定を実施せず、() : %

治験開始前に QTP 群及び MPM 群とともに症例の 67.8%で抗パーキンソン薬が併用されていたが、本治験では治験薬投与開始時までに抗パーキンソン薬を中止することとした。治験薬投与開始以後、錐体外路症状発現時に治験担当医師の判断で抗パーキンソン薬の併用を可としたが、錐体外路症状の治療に使用された抗パーキンソン薬の併用率の推移を表ト- 161に示した。MPM 群の抗パーキンソン薬の併用率は 1 週目で 25.6%で、2 週目以降 41.3～65.1%であった。これに対して QTP 群の抗パーキンソン薬の併用率は 2 週目で 18.8%で、3 週目以降 22.4～24.3%であり、2 週目以降の併用率は MPM 群と比較して有意に低かった。

表ト- 161 抗パーキンソン薬の併用率の推移

	抗パーキンソン薬の併用率								
	投与前	1 週目	2 週目	3 週目	4 週目	5 週目	6 週目	7 週目	8 週目
QTP 群	67.8% (61/90)	18.9% (17/90)	18.8% (15/80)	24.0% (18/75)	24.3% (17/70)	23.2% (16/69)	22.4% (15/67)	22.7% (15/66)	23.4% (15/64)
MPM 群	67.8% (61/90)	25.6% (23/90)	41.3% (33/80)	49.3% (33/67)	54.5% (36/66)	56.3% (36/64)	58.7% (37/63)	65.1% (41/63)	61.0% (36/59)
群間比較 ^{a)}	p=1.000	p=0.370	p=0.003	p=0.002	p < 0.001				

a):Fisher の直接確率法

循環器系の副作用及び有害事象の比較結果を表ト- 162に示した。循環器系の副作用の発現率は QTP 群 10.0%、MPM 群 4.4%、有害事象の発現率は QTP 群 15.6%、MPM 群 14.4%であり、いずれの発現率にも両群間に有意差は認められなかった。

表ト- 162 循環器系の副作用及び有害事象（基本語による集計）

	循環器系の副作用			循環器系の有害事象		
	QTP 群	MPM 群	検定 ^{a)}	QTP 群	MPM 群	検定 ^{a)}
安全性評価例数	90	90	--	90	90	--
発現例数	9	4	p=0.248	14	13	p=1.000
発現率 (%)	10.0	4.4		15.6	14.4	
発現件数	14	6	--	22	15	--

QTP 群：クエチアビン群、MPM 群：モサプラミン群、a) : Fisher の直接確率

重篤な有害事象は MPM 群で 2 例（アカシジア・呼吸性ジスキネジア、悪性症候群）にみられた。これら重篤な有害事象の詳細を表ト- 163に示した。なお、QTP 群には重篤な有害事象はみられなかった。

表ト- 163 モサプラミン (MPM) 群における重篤な有害事象発現例の詳細

No	有害事象名	対象	経過及び処置	治験担当医師のコメント
1	アカシジア、呼吸性ジスキネジア	症例番号： ・男、3歳、入院 ・ICD-10：残遺型 ・罹病期間：9.3年 ・合併症：なし ・併用薬 ビタミン、十全大補湯、セレキシン、ビオフェルミン	投与2日目(MPM 45mg/日)にアカシジア、呼吸性ジスキネジア出現。抗P-キソツノ葉投与により、発現から16日後に呼吸性ジスキネジアが、59日後にアカシジアが消失。治験薬は継続投与され、治験は完了。	経過、薬剤に対する反応からアカシジア及び呼吸性ジスキネジアは治験薬による副作用とみなすことができる。 (因果関係：関連あり)
2	悪性症候群	症例番号： ・男、4歳、入院 ・ICD-10：残遺型 ・罹病期間：2.7年 ・合併症：虚血性心疾患 ・併用薬 ガリレン、レンドルミン、ニコト-VR ダントリウム、タナトリル	投与10日目(MPM 15mg/日)に悪性症候群が発現。治験薬の投与を中止し、グリコロレンNa投与及び輸液を実施。治験中止4日後に消失。	治験中止2日後の緊急モニタリングによりMPMと判ったが、悪性症候群の原因が前治療薬から治験薬への急激な置換(抗P-キソツノ葉の併用禁止)のためか、MPMそのものが原因かは判然としない。 (因果関係：関連あり)

MPM：モサプラミン

c) 薬原性錐体外路症状評価尺度 (DIEPSS)

錐体外路症状の8症状からなる DIEPSS 総スコアの推移を表ト- 164に示した。投与終了時（投与8週後又は中止時）の総スコアは投与前と比較して QTP 群では有意な変動はみられなかったが、MPM 群では有意に増加し、群間比較で有意差が認められた。投与中の最悪時の総スコアは投与前と比較して QTP 群及び MPM 群ともに有意に増加したが、増加の程度は QTP 群で MPM 群に比して低く、群間比較で有意差が認められた。

表ト- 164 DIEPSS 総スコアの推移

例数	総スコア		群間比較 ^{a)} (U検定)	投与中最悪時	群間比較 ^{b)} (U検定)
	投与前	投与終了時			
QTP 群 90	2.2±2.8	2.1±3.3	p<0.001	3.0±3.7*	p<0.001
MPM 群 90	1.9±2.8	3.4±4.5**		5.4±5.4**	

QTP 群：クエチアピン群、MPM 群：モサプラミン群、*p<0.05、**p<0.01 (Signed rank test)、平均値±標準偏差

a)：投与前と投与終了時の群間比較、b)：投与前と投与中の最悪時の群間比較

DIEPSS における8症状及び概括重症度の推移を表ト- 165に示した。MPM 群では投与終了時の流涎、筋強剛、振戦、アカシジア、ジストニアの症状及び概括重症度が投与前に比しいずれも有意に増加した。これに対して QTP 群では動作緩慢で投与前と比べ有意に減少し、他の 7 症状及び概括安全度は有意な変動はみられず、群間比較で歩行、流涎、筋強剛、振戦及びアカシジアの 5 症状と概括重症度で有意差が認められた。投与中の最悪時では投与前に比し QTP 群で歩行、動作緩慢及び流涎を除いた 5 症状及び概括重症度、MPM 群では 8 症状すべて及び概括重症度が有意に増加し、群間比較でジストニア及びジスキネジアを除いたすべての項目で有意差が認められた。

表ト- 165 DIEPSS における各症状及び概括重症度の推移

群	例数	投与前	投与終了時	群間比較 ^{a)} (U検定)	投与中最悪時	群間比較 ^{b)} (U検定)
歩行	QTP 90	0.5±0.8	0.4±0.8	p=0.015	0.5±0.8	p<0.001
	MPM 90	0.4±0.7	0.5±1.0		0.8±1.2**	
動作緩慢	QTP 90	0.8±1.0	0.6±0.9*	p=0.248	0.8±1.0	p=0.003
	MPM 90	0.8±0.9	0.8±1.1		1.2±1.2**	
流涎	QTP 90	0.1±0.3	0.0±0.2	p<0.001	0.1±0.3	p<0.001
	MPM 90	0.1±0.3	0.4±0.9**		0.7±1.2**	
筋強剛	QTP 90	0.2±0.5	0.2±0.6	p=0.004	0.3±0.7*	p<0.001
	MPM 90	0.1±0.4	0.3±0.8**		0.6±1.0**	
振戦	QTP 90	0.3±0.6	0.3±0.7	p=0.008	0.5±0.9**	p<0.001
	MPM 90	0.4±0.8	0.6±0.9**		1.0±1.2**	
アカシジア	QTP 90	0.2±0.6	0.3±0.8	p=0.035	0.4±0.9*	p=0.046
	MPM 90	0.2±0.5	0.4±0.8**		0.7±1.1**	
ジストニア	QTP 90	0.0±0.0	0.1±0.4	p=0.714	0.2±0.6**	p=0.245
	MPM 90	0.0±0.1	0.2±0.7*		0.3±0.8**	
ジスキネジア	QTP 90	0.1±0.4	0.1±0.6	p=0.286	0.2±0.8*	p=0.491
	MPM 90	0.1±0.3	0.2±0.5		0.2±0.7**	
概括重症度	QTP 90	0.6±0.7	0.6±0.9	p<0.001	0.8±1.0*	p<0.001
	MPM 90	0.6±0.8	1.1±1.1**		1.6±1.3**	

QTP 群：クエチアピン群、MPM 群：モサプラミン群、*p<0.05、**p<0.01 (Signed rank test)

a)：投与前と投与終了時の群間比較、b)：投与前と投与中の最悪時の群間比較

d) 臨床検査値

i) 臨床検査値異常変動

治験担当医師が判定した臨床検査値異常変動を因果関係別及びグレード別に表ト－166に示した。異常変動の発現率は QTP 群で 73.3% (66/90 例)、MPM 群で 64.4% (58/90 例) であった。治験薬との関連性が否定されなかつた異常変動の発現率は QTP 群で 37.8% (34/90 例)、MPM 群で 36.7% (33/90 例) であった。関連性が否定されなかつた異常変動臨床検査値で発現率 5%以上のものは、QTP 群で総コレステロール、GOT、GPT、CPK 及び遊離型 T₄ で、MPM 群では CPK、T₃ 及び遊離型 T₄ であった。

異常変動臨床検査値中、グレード 2 以上の異常値（表ト－166）は QTP 群で 32 件、MPM 群で 30 件認められた。なお、白血球分画では異常変動の有無にかかわらず顆粒球についてグレード分類した。

表ト－166 因果関係別・グレード別臨床検査異常変動

安全性評価対象例数	クエチアピン(QTP)群						モサプラミン(MPM)群						
	90						90						
因果関係とグレード ^{a)}	n	III,IV,V	I,II	計	≤グレード1	≥グレード2	n	III,IV,V	I,II	計	≤グレード1	≥グレード2	
異常変動発現例数	-	34	50	66	-	-	-	33	43	58	-	-	
異常変動発現率 (%)	-	37.8	55.6	73.3	-	-	-	36.7	47.8	64.4	-	-	
異常変動発現件数	-	69	163	232	176	32	-	61	133	194	142	30	
血液学的検査	赤血球数	89	1(1.1)	5	6 (6.7)	6	0	89	3 (3.4)	4	7 (7.9)	7	0
	白血球数	89	2 (2.2)	10	12 (13.5)	12	0	89	2 (2.2)	7	9 (10.1)	8	1
	白血球 好中球	87	1 (1.1)	8	9 (10.3)			87	1 (1.1)	6	7 (8.0)		
	白血球 好酸球	87	1 (1.1)	5	6 (6.9)	10 ^{b)}	1 ^{b)}	87	2 (2.3)	6	8 (9.2)	8 ^{b)}	2 ^{b)}
	白血球 好塩基球	87	0 (0.0)	8	8 (9.2)			87	0 (0.0)	1	1 (1.1)		
	白血球 リンパ球	87	1 (1.1)	8	9 (10.3)			87	3 (3.4)	8	11 (12.6)		
	白血球 单球	87	0 (0.0)	3	3 (3.4)			87	2 (2.3)	3	5 (5.7)		
	ヘモグロビン	89	1 (1.1)	7	8 (9.0)	8	0	89	1 (1.1)	8	9 (10.1)	9	0
	ヘマトクリット	89	2 (2.2)	6	8 (9.0)	8	0	89	1 (1.1)	5	6 (6.7)	6	0
	血小板数	88	0 (0.0)	1	1 (1.1)	1	0	89	1 (1.1)	2	3 (3.4)	3	0
血液生化学的検査	総蛋白	90	1 (1.1)	9	10 (11.1)	9	1	89	2 (2.2)	4	6 (6.7)	4	2
	総ビリルビン	89	1 (1.1)	0	1 (1.1)	1	0	88	1 (1.1)	2	3 (3.4)	3	0
	総コレステロール	89	8 (9.0)	12	20 (22.5)	19	1	89	4 (4.5)	7	11 (12.4)	11	0
	GOT	90	5 (5.6)	3	8 (8.9)	7	1	89	1 (1.1)	4	5 (5.6)	4	1
	GPT	90	7 (7.8)	3	10 (11.1)	6	4	89	3 (3.4)	7	10 (11.2)	8	2
	Al-p	90	4 (4.4)	3	7 (7.8)	7	0	85	0 (0.0)	2	2 (2.4)	2	0
	γ-GTP	89	3 (3.4)	1	4 (4.5)	4	0	89	2 (2.2)	4	6 (6.7)	6	0
	LDH	89	3 (3.4)	6	9 (10.1)	9	0	88	1 (1.1)	2	3 (3.4)	3	0
	CPK	88	8 (9.1)	15	23 (26.1)	19	4	84	12 (14.3)	7	19 (22.6)	13	6
	BUN	90	0 (0.0)	8	8 (8.9)	7	1	89	2 (2.2)	10	12 (13.5)	11	1
内分泌検査	クレアチニン	89	0 (0.0)	1	1 (1.1)	1	0	86	1 (1.2)	2	3 (3.5)	3	0
	尿酸	86	0 (0.0)	4	4 (4.7)	4	0	85	2 (2.4)	3	5 (5.9)	5	0
	Na	89	0 (0.0)	2	2 (2.2)	1	1	89	0 (0.0)	5	5 (5.6)	5	0
	K	89	1 (1.1)	5	6 (6.7)	4	2	89	0 (0.0)	3	3 (3.4)	1	2
	Cl	88	0 (0.0)	6	6 (6.8)	5	1	89	0 (0.0)	10	10 (11.2)	8	2
尿検査	TSH	82	1 (1.2)	5	6 (7.3)	4	2	80	1 (1.3)	1	2 (2.5)	2	0
	T ₃	81	2 (2.5)	2	4 (4.9)	3	1	80	4 (5.0)	1	5 (6.3)	1	4
	Free T ₄	81	14 (17.3)	6	20 (24.7)	13	7	80	7 (8.8)	3	10 (12.5)	7	3
	尿蛋白	88	1 (1.1)	6	7 (8.0)	6	1	84	1 (1.2)	3	4 (4.8)	3	1
	尿糖	88	1 (1.1)	5	6 (6.8)	2	4	84	0 (0.0)	2	2 (2.4)	0	2
	カリウリーゲン	88	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0	84	1 (1.2)	1	2 (2.4)	1	1

I: 関連なし、II: 関連ないらしい、III: 関連あるらしい、IV: 関連あり、V: 判定不能、n: 検査実施例数

a): グレード分類については表ト－10参照、b): 顆粒球

注) プロラクチンについては、盲検性保持のため開封まで盲検とし、異常変動の有無については判定しなかった。

グレード 2 以上の異常値を示した臨床検査値のうち白血球数、顆粒球数、GOT、GPT、甲状腺ホルモンの推移及び治験担当医師のコメントを表ト－ 167に示した。

表ト－ 167 グレード 2 以上を示した白血球数、顆粒球数、GOT、GPT 及び甲状腺ホルモンの詳細

	症例番号	性別 (年齢)	正常値	臨床検査値の推移					因果関係	治験担当医師のコメント (要約)
				投与前	1週後	4週後	8週後	追跡		
QTP 群	顆粒球数 ^{a)}	女(3)	-	2856	1728	1155*	1517	-	-	-
	GOT	男(4)	10-40 IU/L	35	43	(102*)	-	15	あり	中止後改善で明らかな関連。
	GPT	男(3)	5-40 IU/L	40	104*	(90)	-	61	あり	一過性の肝機能障害を反映。
		男(4)	5-40 IU/L	47	96	(134*)	-	39	あり	中止後改善で明らかな関連。
		男(2)	5-21 IU/L	26	22	32	99*	30	あり	治験薬服用による高値と思う
	TSH	女(4)	2-25 IU/L	41	30	18	70*	22	ないらしい	明白な時間関係認められず。
	TSH	男(2)	0.35-3.73 μU/mL	3.84	3.38	5.78*	2.43	-	なし	合併症の甲状腺低下症による一過性のものと考える。
		女(5)	0.34-3.5 μU/mL	8.3*	3.8	13*	3.9	5.8*	ないらしい	治験前から変動が多く、終了後にも上昇
	T ₃	女(6)	0.8-1.8 ng/mL	0.8	0.6*	0.6*	0.6*	1.0	あるらしい	投与中低値で、終了後正常化
	遊離型 T ₄	女(6)	0.97-1.79 ng/dL	1.06	-	0.76*	0.69*	0.85	あり	投与後、減少しており本薬による甲状腺機能低下と思う。
		女(7)	0.97-1.79 ng/dL	1.07	-	0.66*	0.53*	0.8	あるらしい	投与後正常値を下回り、終了後回復のため。
		男(4)	0.97-1.79 ng/dL	1.08	0.79	0.75*	0.75*	1.06	あり	投与中低値を示し、関連あり。
		女(4)	0.97-1.79 ng/dL	1.2	1.29	0.73*	1.76	-	判定不能	8週後は正常で、因果関係は不明だが、臨床的意義はない。
		女(6)	0.97-1.79 ng/dL	0.91	0.92	0.77*	0.78	1.32	あるらしい	投与中低値で、終了後正常化
		女(4)	0.97-1.79 ng/dL	1.58	0.93	0.83	0.74*	1.02	あるらしい	投与中低値で、終了後正常化
		男(6)	0.9-1.8 ng/dL	1.1	0.8	0.8	0.6*	1.4	あるらしい	投与中低値で、終了後正常化
MPM 群	白血球数	女(6)	3500-9000/mm ³	2400*	2200*	2700*	2500*	2500*	なし	元々低値で、個人変動による。
	顆粒球数 ^{a)}	女(6)	-	1320*	1122*	1755	1375*	-	-	-
	GOT	男(5)	-	-	1968	1209*	1200*	-	-	-
		女(6)	7-40 IU/L	116*	72	174*	58	24	なし	C型肝炎による以前からの変動の範囲
	GPT	女(6)	5-40 IU/L	151*	110*	223*	94	21	なし	C型肝炎による以前からの変動の範囲
		女(4)	5-40 IU/L	17	14	54	115*	39	あるらしい	増量とともに悪化。
	T ₃	女(3)	0.8-1.8 ng/mL	0.8	0.9	0.6*	0.6*	0.9	あるらしい	増量とともに低下。
		女(5)	0.8-1.8 ng/mL	0.7	0.7	-	0.6*	0.7	なし	生理的変動の範囲内と考える
		女(3)	0.8-1.8 ng/mL	0.9	0.9	0.8	0.6*	0.8	あるらしい	増量後さらに低下。
		女(5)	0.8-1.8 ng/mL	0.9	(0.6*)	-	-	0.8	判定不能	終了より長期間後の追跡調査
	遊離型 T ₄	男(5)	0.9-1.8 ng/dL	1.3	2.3*	(2.1)	-	1.4	あるらしい	中止後正常化のため。
		女(3)	0.97-1.79 ng/dL	1.48	1.11	0.75*	0.84	0.99	あるらしい	増量後さらに低下。
		女(5)	0.97-1.79 ng/dL	1.21	(2.43*)	-	-	1.11	あるらしい	正常値から中止時異常高値。

QTP 群：クエチアピン群、MPM 群：モサプラミン群。

a)：治験担当医師は各白血球分画について判定しているため、顆粒球についての因果関係の判定及びコメントはない。

*: グレード 2 の異常値、(): 中止時

ii) 臨床検査値の推移

臨床検査値の投与前後の推移を表ト－168、表ト－169及び表ト－170に示した。QTP群では血小板数、総コレステロール、GOT、LDH及びCPKに有意な変動が認められた。MPM群では白血球数、好中球、リンパ球、血小板数、Al-p (IU/L) 及び尿酸に有意な変動が認められた。

QTP群とMPM群で有意な差が認められた検査項目は、総コレステロール、GOT、Al-p (IU/L) 及び尿酸であった。

表ト－168 臨床検査値の投与前後の推移（血液学的検査）

検査項目	薬剤	例数	投与前	投与終了時 ^{a)}	Signed Rank Test	U検定	
			Mean ± SD	Mean ± SD		z 値	p 値
赤血球数 (10 ⁶ /mm ³)	QTP	88	449.8 ± 51.0	452.1 ± 50.8	p=0.295	-1.815	0.069
	MPM	87	450.9 ± 57.6	447.0 ± 57.9			
白血球数 (/mm ³)	QTP	88	6160.0 ± 1959.3	6189.8 ± 2031.1	p=0.728	1.476	0.139
	MPM	87	6063.3 ± 1609.2	6417.8 ± 1793.7			
好中球 (%)	QTP	85	55.7 ± 10.7	55.8 ± 10.5	p=0.879	1.759	0.078
	MPM	84	53.3 ± 10.5	56.3 ± 10.2			
好酸球 (%)	QTP	85	3.1 ± 1.9	3.2 ± 2.2	p=0.412	-1.202	0.229
	MPM	84	3.2 ± 2.4	3.0 ± 2.2			
好塩基球 (%)	QTP	85	0.7 ± 0.6	0.8 ± 0.8	p=0.787	-1.108	0.267
	MPM	84	0.7 ± 0.6	0.6 ± 0.6			
リンパ球 (%)	QTP	85	35.1 ± 10.0	34.7 ± 9.7	p=0.559	-1.686	0.091
	MPM	84	37.5 ± 10.5	34.3 ± 9.6			
単球 (%)	QTP	85	5.4 ± 2.0	5.4 ± 2.1	p=0.867	1.162	0.245
	MPM	84	5.2 ± 2.2	5.6 ± 2.8			
ヘモグロビン (g/dL)	QTP	88	13.7 ± 1.6	13.8 ± 1.5	p=0.826	-1.067	0.285
	MPM	87	13.5 ± 1.7	13.4 ± 1.6			
ヘマトクリット (%)	QTP	88	41.2 ± 4.4	41.5 ± 4.3	p=0.264	-1.564	0.117
	MPM	87	40.8 ± 4.8	40.5 ± 4.6			
血小板数 (10 ⁶ /mm ³)	QTP	87	23.7 ± 5.4	25.0 ± 4.6	p < 0.001	0.414	0.678
	MPM	87	22.8 ± 6.5	24.4 ± 6.8			

a) : 投与 8 週後又は中止時、QTP: クエチアピン、MPM: モサプラミン

表ト－169 臨床検査値の投与前後の推移（血液生化学的検査）

検査項目	薬剤	例数	投与前	投与終了時 ^{a)}	Signed Rank Test	U 検定	
			Mean ± SD	Mean ± SD		z 値	p 値
総蛋白 (g/dL)	QTP	90	7.1 ± 0.6	7.1 ± 0.5	p=0.641	-0.541	0.588
	MPM	86	7.2 ± 0.5	7.1 ± 0.5			
総ビリルビン (mg/dL)	QTP	89	0.5 ± 0.2	0.5 ± 0.2	p=0.134	-0.537	0.591
	MPM	86	0.6 ± 0.4	0.6 ± 0.4			
総コレステロール (mg/dL)	QTP	89	179.4 ± 32.6	190.9 ± 37.2	p < 0.001	-2.261	0.023
	MPM	86	183.2 ± 34.1	183.0 ± 35.9			
GOT (IU/L)	QTP	90	20.7 ± 16.1	22.8 ± 12.7	p=0.001	-3.030	0.002
	MPM	87	22.2 ± 15.9	20.1 ± 9.1			
GPT (IU/L)	QTP	90	22.3 ± 14.5	25.4 ± 21.6	p=0.360	-1.267	0.204
	MPM	87	24.6 ± 23.2	23.9 ± 21.1			
Al-p (KA)	QTP	8	9.2 ± 2.5	9.3 ± 2.0	p=0.875	0.620	0.535
	MPM	11	9.0 ± 4.0	7.7 ± 2.5			
Al-p (IU/L)	QTP	82	180.2 ± 75.7	182.8 ± 68.6	p=0.456	-2.671	0.007
	MPM	73	187.8 ± 93.6	172.3 ± 69.6			
γ-GTP (IU/L)	QTP	89	25.0 ± 23.1	23.2 ± 18.8	p=0.370	-0.362	0.717
	MPM	87	25.2 ± 29.9	21.1 ± 17.5			
LDH (IU/L)	QTP	88	291.1 ± 124.5	302.0 ± 93.5	p=0.008	-1.034	0.301
	MPM	85	279.5 ± 78.9	289.6 ± 85.1			
CPK (IU/L)	QTP	85	280.6 ± 1832.7	195.9 ± 509.0	p < 0.001	-1.609	0.107
	MPM	82	103.0 ± 100.1	122.3 ± 152.6			
BUN (mg/dL)	QTP	90	11.2 ± 2.9	11.9 ± 3.7	p=0.051	-1.677	0.093
	MPM	86	11.9 ± 4.5	11.6 ± 3.7			
クレアチニン (mg/dL)	QTP	88	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.2	p=0.166	-0.156	0.876
	MPM	85	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.3			
尿酸 (mg/dL)	QTP	83	4.8 ± 1.5	4.8 ± 1.3	p=0.585	1.993	0.046
	MPM	83	4.9 ± 1.5	4.7 ± 1.4			
血清 Na (mEq/L)	QTP	88	140.6 ± 3.0	141.0 ± 3.2	p=0.116	-0.569	0.569
	MPM	87	141.2 ± 2.6	141.3 ± 3.2			
血清 K (mEq/L)	QTP	88	4.1 ± 0.5	4.1 ± 0.5	p=0.165	-0.385	0.699
	MPM	87	4.1 ± 0.4	4.1 ± 0.4			
血清 Cl (mEq/L)	QTP	87	103.4 ± 3.3	103.5 ± 3.4	p=0.796	0.432	0.665
	MPM	87	103.4 ± 3.6	103.1 ± 4.0			

a) : 投与 8 週後又は中止時、QTP: クエチアピン、MPM: モサプラミン

表ト- 170 臨床検査値の投与前後の推移（尿検査）

項目	薬剤	例数	投与前					投与終了時 ^{a)}					Signed Rank Test	U 検定		
			-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++		z 値	p 値	
尿蛋白	QTP	87	83	3	1			80	5	1	1			p=0.312	-1.922	0.054
	MPM	83	77	5	1			80	2	1				p=0.453		
尿糖	QTP	87	81	3	2		1	79	5			2	1	p=0.304	-1.137	0.255
	MPM	83	80		2		1	80	1	1		1		p=1.000		
ウロビリノーゲン	QTP	87	19	68				18	68	1				p=0.500	-0.775	0.438
	MPM	83	16	65	2			16	65	1	1			p=1.000		

a) : 投与 8 週後又は中止時、QTP：クエチアピン、MPM：モサプラミン

e) 内分泌学的検査

血漿プロラクチン及び甲状腺ホルモンの推移を表ト- 171に示した。投与前の平均血漿プロラクチン濃度は前治療薬の影響もあり QTP 群で $20.3 \pm 17.3 \text{ ng/mL}$ 、MPM 群で $23.1 \pm 27.8 \text{ ng/mL}$ (基準値 男 : $1.5 \sim 9.7 \text{ ng/mL}$ 、女 : $1.4 \sim 14.6 \text{ ng/mL}$) と高値を示していたが、QTP 群では投与終了時に $7.5 \pm 7.5 \text{ ng/mL}$ とほぼ基準値まで有意に低下した。MPM 群では投与前の $23.1 \pm 27.8 \text{ ng/mL}$ から投与終了時の $37.5 \pm 30.9 \text{ ng/mL}$ と有意に上昇し、群間比較で有意差が認められた。甲状腺ホルモンは QTP 群で遊離型 T_4 が有意に低下したが、TSH は有意な変動を示さなかった。これに対して、MPM 群では T_3 及び遊離型 T_4 は有意な変動を示さなかったが、TSH が有意に低下した。

表ト- 171 血漿プロラクチン及び甲状腺ホルモンの推移

		例数	投与前	投与終了時 ^{b)}	U 検定
プロラクチン (ng/mL)	QTP 群	70	20.3 ± 17.3	$7.5 \pm 7.5^{**}$	$p < 0.001$
	MPM 群	72	23.1 ± 27.8	$37.5 \pm 30.9^{**}$	
甲状腺 ホルモン	TSH (μU/mL)	82	1.66 ± 1.16	1.62 ± 0.99	$p = 0.065$
	MPM 群	79	1.96 ± 1.40	$1.57 \pm 0.98^{**}$	
	T_3 (ng/mL)	80	1.03 ± 0.18	1.00 ± 0.21	$p = 0.632$
遊離型 T_4 (ng/dL)	QTP 群	79	1.24 ± 0.22	$1.27 \pm 0.99^{**a)}$	$p = 0.007$
	MPM 群	78	1.27 ± 0.24	1.31 ± 0.30	

QTP 群 : クエチアピン群、MPM 群 : モサプラミン群、* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ (Signed rank test、投与前値との比較)

a) : Signed rank test で統計量は -418.5 で有意に低下、b) : 投与 8 週後又は投与中止時、平均値 ± 標準偏差

f) その他の検査所見

i) 血圧、脈拍数、体温、体重

血圧、脈拍数、体温及び体重の投与前後の推移を表ト- 172に示した。QTP 群で立位収縮期血圧が投与前に比し有意な上昇を、また、MPM 群で臥位収縮期血圧は有意な低下を示した。立位収縮期血圧及び臥位拡張期血圧の変動で 2 群間に有意差が認められた。脈拍数は QTP 群及び MPM 群とともに有意な変動は認められなかった。体温は両群ともに有意な変動を示さなかった。体重は QTP 群でわずかであるが、有意に上昇し、MPM 群でわずかであるが、有意に減少し、群間比較で有意差が認められた。

表ト- 172 血圧、脈拍数、体温及び体重の推移

		QTP 群			MPM 群			群間比較 (U 検定)
		例数	投与前	投与終了時	例数	投与前	投与終了時	
収縮期血圧 (mmHg)	臥位	72	117.2 ± 17.6	117.8 ± 15.7	71	114.0 ± 12.9	$110.0 \pm 14.3^*$	$p = 0.057$
	立位	77	115.7 ± 19.6	$118.7 \pm 17.7^*$	76	112.7 ± 17.3	109.1 ± 14.7	
拡張期血圧 (mmHg)	臥位	72	71.9 ± 11.4	71.9 ± 12.0	71	69.7 ± 12.6	68.0 ± 11.4	$p = 0.432$
	立位	77	74.6 ± 12.5	75.9 ± 14.5	75	72.5 ± 12.6	71.0 ± 11.3	
脈拍数 (拍/分)	臥位	71	79.0 ± 11.9	81.5 ± 11.2	70	77.4 ± 12.0	76.6 ± 11.7	$p = 0.124$
	立位	76	85.0 ± 13.6	85.1 ± 13.0	77	83.0 ± 12.5	80.7 ± 11.9	
体温 (°C)		87	36.2 ± 0.4	36.4 ± 0.5	85	36.2 ± 0.5	36.2 ± 0.5	$p = 0.201$
		86	58.9 ± 11.1	$59.5 \pm 11.4^*$	82	60.6 ± 12.2	$60.2 \pm 11.9^*$	

QTP 群 : クエチアピン群、MPM 群 : モサプラミン群、* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ (Signed rank test、投与前値との比較)

ii) 心電図

心電図異常変動と判定された症例は、QTP 群で 82 例中 6 例 (7.3%)、MPM 群で 78 例中 1 例 (1.3%) であり、治験担当医師により因果関係が否定できないと判定された異常変動例は、それぞれ 3 例、1 例であった（表ト－173）。

表下-173 心電図異常変動例

表ト一 173 心電図異常変動例					因果関係	
症例番号	性別	年齢(歳)	心電図所見			
			投与前	投与終了時	追跡調査	
QTP群 (6例)	男	5	正常	右軸偏位(軽度)	正常	ないらしい
	男	2	正常	洞性頻脈	正常	あるらしい
	女	28	正常	PR間隔延長(軽度)	正常	なし
	男	4	正常	洞性頻脈	洞性頻脈	ないらしい
	女	5	正常	心室性期外収縮	正常	あるらしい
	男	6	不完全右脚ノック(軽度)	心室性期外収縮(頻発)	心室性期外収縮(まれ)	あり
MPM群	男	5	正常	洞性頻脈	洞性頻脈	あるらしい

QTP 群：クエチアピン群、MPM 群：モサプラミン群

⑦ 有用性

a) 有用度

a) 有用度
有用度を表ト-174に示した。有用率は QTP 群で 30.2% (26/86 例)、MPM 群で 11.3% (9/80 例) であった。有用度で QTP 群と MPM 群に有意差はなかったが、有用率では QTP 群が高かった。

表ト- 174 有用度

	極めて有用	有用	やや有用	有用とはいえない	やや好ましくない	好ましくない	極めて好ましくない	判定不能	計	Wilcoxonの2標本検定	有用率(有用以上)	有用率の差(95%信頼区間)
QTP群	3	23	.17	13	8	10	12	0	86	$z=1.344$	30.2%	19.0%
MPM群	2	7	24	18	7	14	8	0	80	$p=0.178$	11.3%	(7.1~30.9)

OTP 群：クエチアピン群、MPM 群：モサプラミン群

b) 前治療薬との有用度比較

b) 前治療薬との有用度比較
前治療薬との有用度比較を表ト-175に示した。前治療薬との有用度比較で QTP 群と MPM 群に有意差はなかった。

表トニー 175 前治療薬との有用度比較

		前治療薬より 有用		前治療薬と ほぼ同等		前治療薬が やや有用		判定不能		計		Wilcoxon の 2 標本検定		前治療薬より やや有用以上		前治療薬が やや有用以下	
QTP 群	15	24	16	9	20	1	85					z=1.056		45.9%		34.1%	
MPM 群	7	17	23	16	14	0	77					p=0.291		31.2%		39.0%	

GTP 群：クエチアピン群、MPM 群：モサプラミン群

QTP 群：クエチアピン群、MPM 群、セリソノマイド群
 前治療で使用されていた抗精神病薬の主薬を「ブチロフェノン系」、「フェノチアジン系」、「その他」に大別し、前治療薬との有用度比較の成績を層別した結果を表ト-176に示した。「前治療の他」にやや有用以上」の差の 95% 信頼区間はいずれの前治療においても 0 を跨いでおり、また、Breslow-Day 検定でも治験薬と前治療薬に交互作用は認められなかった。

並治癌薬との有用度比較の前治療薬での層別集計（1）

		前治療薬より		前治療薬と ほぼ同等	前治療薬が		判定 不能	計
		有用	やや有用		やや有用	有用		
ブチロフェノン系	QTP 群	11	14	9	5	13	1	53
	MPM 群	5	7	14	7	9	0	42
フェノチアジン系	QTP 群	1	5	3	0	4	0	13
	MPM 群	1	5	6	3	1	0	16
その他	QTP 群	3	5	4	4	3	0	19
	MPM 群	1	5	3	6	4	0	19

OTP 群：クエチアピン群、MPM 群：モサプラミン群

表トー 176 前治療薬との有用度比較の前治療薬での層別集計（2）

		前治療薬より有用	前治療薬よりやや有用以上			前治療薬がやや有用以下
			%	差の95%信頼区間 ^{a)}	Breslow-Day 検定	
ブチロフェノン系	QTP群	20.8%	47.2%	18.6%	p=0.836	34.0%
	MPM群	11.9%	28.6%	-0.6～37.8%		38.1%
フェノチアジン系	QTP群	7.7%	46.2%	8.7%		30.8%
	MPM群	6.3%	37.5%	-27.4～44.7%		25.0%
その他	QTP群	15.8%	42.1%	10.5%		36.8%
	MPM群	5.3%	31.6%	-20.0～41.0%		52.6%

QTP群：クエチアピン群、MPM群：モサプラミン群、a) 前治療薬よりやや有用以上の差（QTP群-MPM群）

3) 結論

精神分裂病患者に対するクエチアピンの有効性、安全性及び有用性をモサプラミンを対照薬とした二重盲検比較試験（1日3回、8週間投与）により検討した。

最終全般改善度における改善率はクエチアピン群で37.2%、モサプラミン群で28.8%で、クエチアピンは有効性においてモサプラミンと同等であることが認められた。クエチアピンの1日最高投与量は150mg以上450mg未満の症例が69.8%を占めたが、本治験で投与量の上限とした600mg/日の投与例も15例（17.4%）あり、うち6例で中等度改善以上の効果が得られた。PANSS評価尺度における症状別の改善率では、陰性尺度の「抽象的思考の困難」及び「常軌の思考」で、総合精神病理評価尺度の「心気症」、「罪悪感」及び「意志の障害」でモサプラミン群に比しクエチアピン群の改善率が高かった。概括安全度でクエチアピン群はモサプラミン群に有意に優った。クエチアピン群の副作用発現率は61.1%で、モサプラミン群の81.1%に比し有意に低かった。錐体外路症状の副作用発現率はクエチアピン群で30.0%、モサプラミン群で61.1%で、クエチアピン群の発現率が有意に低かった。また、投与2週目以降のクエチアピン群の抗パーキンソン薬の併用率はモサプラミン群に比し低かった。薬原性錐体外路症状評価尺度（DEPSS）における各症状及び概括重症度の推移からもクエチアピンはモサプラミンに比し錐体外路症状の発現作用は弱いことが確認された。投与前に高値を示していた血漿プロラクチン濃度はクエチアピン群でほぼ基準値まで有意に低下したが、モサプラミン群では有意に上昇し、群間に有意差がみられた。有用度及び前治療薬との有用度比較において、クエチアピン群とモサプラミン群間に有意差はなかったが、有用率ではクエチアピン群が優った。

以上の結果から精神分裂病患者に対してクエチアピン（1日3回投与、初回用量：75mg/日、維持用量：150～600mg/日）はモサプラミン（初回用量：45mg/日、維持用量：90～300mg/日）と同等の効果を示し、安全性において優ることから、精神分裂病に対して有用な薬剤であると考えられた。

(6) 一般臨床試験

1) 治療抵抗性精神分裂病を対象とした一般臨床試験

治療抵抗性精神分裂病患者に対する本薬の有効性及び安全性について検討した。

① 治験方法

治験方法を表ト- 177に示した。

表ト- 177 治療抵抗性精神分裂病に対する臨床試験の方法

項目	内 容
治験目的	治療抵抗性精神分裂病患者に対するクエチアピンの有効性、安全性を検討する。
試験の種類	多施設共同オープン試験
対象	ICD-10で精神分裂病と診断された患者
選択基準	<p>①年齢、性別、入院・外来：20歳以上。男女を問わず。入院患者が望ましいが、外来も可。</p> <p>②治療歴：少なくとも過去5年間に寛解示さず、精神症状が持続しているもの</p> <p>③薬物治療に反応不良(以下のような薬物治療に反応しないもの)</p> <p>過去5年間に、ハロペリドール換算で21mg/日以上(クロルプロマジン換算700mg/日)を少なくとも8週間以上服薬する薬物療法を3回以上実施。使用した薬剤の種類は3剤以上で、かつ少なくとも2剤は異なるchemical class(ブチロフェノン系、フェノチアジン系等)に属するもの</p> <p>④ Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) の総スコアが45以上のもの</p>
除外基準	前期第II相試験(表ト- 9)の除外基準から下記の基準を削除。
目標症例数	30例 [症例数設定の根拠] およそその有効性及び安全性が推定される例数とした。
使用薬剤	クエチアピン 25mg, 100mg錠
用法・用量	<p>1)初回投与量：クエチアピン 75mg/日</p> <p>2)增量法：投与開始1週間以内に少なくとも150mg/日以上に增量する。</p> <p>3)最高投与量：750mg/日</p> <p>4)投与回数：1日2ないし3回(食後)</p> <p>5)持効型抗精神病薬の治療がある場合： 2週間、4週間持効型の場合、それぞれ最終投与から2週間、4週間以上経過後、本薬を投与する。</p>
併用薬	ハロペリドールを対照薬とした第III相比較試験(表ト- 88)と同じ
投与期間	治療期：8週間
観察・検査項目及び時期	ハロペリドールを対照薬とした第III相比較試験(表ト- 88)と同じ
評価方法及び評価基準	最終全般改善度、概括安全度、有用度及び前治療薬との有用度比較について、前期第II相試験と同じ評価基準(表ト- 9)で判定する。
検定方法	<p>前期第II相試験(表ト- 9)と同じ。</p> <p>・治験実施計画に記載されている解析：表ト- 186、表ト- 187、表ト- 188、表ト- 195、表ト- 196、表ト- 199、表ト- 200、表ト- 201、表ト- 202</p> <p>・データ固定前に決定された解析：なし</p> <p>・事後解析：表ト- 206</p>
登録及び割付方法	登録：なし、割付：なし
治験総括医師	
代表施設、施設数	他、計10施設
治験期間	

[治療抵抗性精神分裂病の定義及び対象選択基準]

Kane ら¹¹の治療抵抗性精神分裂病の定義「(1) 過去5年間にクロルプロマジン換算1000mg/日以上に相当する投与量の抗精神病薬（少なくとも2剤は異なるchemical classに属する）を、少なくとも6週間投与を3回以上を行い、いずれにおいても有意な症状の軽減がなく、(2)過去5年間に良好な期間がない」を参考にした。ただし、日本における抗精神病薬の処方は欧米諸国と比較して低用量で、多剤併用が多く、通常8週間投与で薬効評価が行われていることを考慮して上記の選択基準②及び③を設定した。

[用法・用量設定の根拠]

投与量は後期第Ⅱ相試験と同じ75mg/日を初回投与量とし、安全性においても特に問題が認められなかった750mg/日を最高投与量として、症状に応じて適宜増減することとした。また、用法は後期第Ⅱ相試験と同様に1日2回又は3回の分割投与とした。

② 治験成績

a) 症例の内訳と症例の採否

組み入れ症例は計32例であった。

i) 選択基準違反例及び除外基準抵触例と症例の採否

選択基準及び治験開始時の持効型抗精神病薬使用違反例は11例で、その理由と有効性評価の採否を表ト－178に示した。4週持効型抗精神病薬（デカン酸ハロペリドール）を本薬投与開始26日前に投与した例が1例あったが、本薬投与時点で持効型抗精神病薬の効果はほとんどないと判断し、本症例の有効性評価を採用とした。その他の違反例の10例の有効性評価は不採用とした。安全性評価は32例の全例を採用し、有用性は有効性評価採用の22例及び有効性不採用例のうち副作用が発現した3例の計25例を採用した。この結果、有効性、安全性及び有用性評価採用例は、それぞれ22例、32例及び25例となった。なお、治験開始後の逸脱例を含めた治験実施計画書違反例・逸脱例の一覧を表ト－179に示した。

表ト－178 選択基準違反例及び除外基準抵触例の内容と症例の採否

		治験実施計画書の規定	違反症例数	違反内容	有効性の採否
選択基準	薬物治療に反応不良	選択基準(表ト－177)の③	9	HPD換算21mg/日以上3回以上未実施等	×
	BPRS総スコア	45ポイント以上	1		×
用法量	持効型抗精神病薬の投与(治験前)	2、4週間持効型の場合、最終投与2、4週間以上の経過後、本薬を投与	1	4週間持効型抗精神病薬を26日前に投与	○
		計	11		－

HPD：ハロペリドール

○：採用、×：不採用

表ト－179 治験実施計画書違反例・逸脱例の一覧

項目	プロトコール規定		不遵守例数	症例番号
症例組み入れ時の治験実施計画書の違反	治療歴	少なくとも過去5年間精神症状が持続	1例	
	薬物治療に反応不良	ハロペリドール換算21mg/日以上で8週間以上の薬物治療を3回以上実施	9例	
	BPRS総スコア	45ポイント以上	1例	
	除外対象	過去に抗精神病薬で起立性低血圧を生じた既往	1例	
	前治療で持効性抗精神病薬使用	最終投与日から少なくとも4週間以上経過後に切り替え	1例	
小計			11例 13件	
症例組み入れ後の治験実施計画書の逸脱	併用薬	抗精神病薬、抗不安薬、抗てんかん薬は併用不可	1例	
	小計		1例 1件	
総計			11例 14件	

ii) 中止・脱落例

総症例の32例中、中止・脱落例は計8例で、中止・脱落例の理由を表ト－180、中止・脱落例の採用結果を表ト－181に示した。また、観察期間ごとの完了例数及び中止・脱落例数を表ト－182に示した。

表ト－180 中止・脱落例とその理由

脱落・中止理由	症例番号	内 容	投与期間
症状の悪化(3例)		精神症状の悪化	36日
		精神症状の悪化	16日
		精神症状の悪化	8日
副作用(3例)		眼気、不安、焦燥感、易刺激性、不眠	13日
		焦燥、興奮	11日
		興奮、易刺激性	24日
偶発症(1例)		麻痺性イレウスの併発	27日
同意撤回(1例)		患者の希望	13日

表ト－181 中止・脱落例の採用結果

症例番号	最終全般改善度	概括安全度	有用度	前治療薬との有用度比較
A	(著明悪化)	安全性に問題あり	好ましくない	前治療薬が有用
B	軽度改善 (著明悪化)	安全性に問題なし	やや有用 ^a	前治療薬よりやや有用 (前治療薬が有用)
B	軽度悪化	安全性に問題なし	好ましくない	前治療薬が有用
C	(軽度悪化) (軽度悪化)	安全性に問題あり	極めて好ましくない	前治療薬が有用
	著明悪化	安全性にかなり問題あり	好ましくない	前治療薬が有用
	著明悪化	安全性に問題なし	好ましくない	前治療薬が有用
		安全性にかなり問題あり	極めて好ましくない	前治療薬が有用

() : 評価不採用

・評価不採用理由: A 過去5年間に精神症状が持続していない、

B ハロペリドール換算21mg/日以上8週間以上の薬物療法を3回以上実施していない、

C 観察期BPRS総スコア45未満

・「やや有用」以上の症例の中止理由: a 他疾患を偶発(マヒ性イレウス)

表ト－182 観察期間ごとの完了例数及び中止・脱落例数

	1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週	計
完了例数	32	28	27	25	25	24	24	24	—
中止・脱落例数 (累積例数)	0 (0)	4 (4)	1 (5)	2 (7)	0 (7)	1 (8)	0 (8)	0 (8)	8 —
症状の悪化	0	1	1	0	0	1	0	0	3
副作用の出現	0	2	0	1	0	0	0	0	1
他疾患の偶発	0	0	0	1	0	0	0	0	1
同意の撤回	0	1	0	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0

b) 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

評価対象32例及び有効性評価対象22例の人口統計学的特性、他の基準値の特性及び治療因子を表ト－183に示した。主要状態像として「自発性欠如、感情鈍麻が前景II」が主であった。また、有効性評価対象例の過去5年間の抗精神病薬の投与量はハロペリドール換算で平均 30.0 ± 15.6 mg/日であった。

表トー 183 人口統計学的特性、他の基準値の特性及び治療因子

性別	男 女	15 (10) 17 (12)	過去5年間の抗精神病薬	種類	アチロフェン系 フェノチアジン系 その他	1.9 (2.0) 1.6 (1.7) 2.0 (2.3)	
年齢(歳)	33~34 35~49 50~64 65~71	5 (3) 11 (9) 12 (7) 4 (3)			計	5.3 (5.7)	
	平均値土標準偏差	48.3±11.7 (48.3±11.5)	HPD換算 ^{a)}		5年間の最大投与量(mg/日)	43.5±20.5 (48.0±20.5)	
					5年間の平均投与量(mg/日)	27.3±16.9 (30.0±15.6)	
ICD-10分類	妄想型 破瓜型 緊張型 鑑別不能型 残遺型 その他の精神分裂病 特定不能のもの	10 (7) 11 (7) 1 (1) 5 (3) 3 (2) 1 (1) 1 (1)	併用薬		抗精神病薬 抗パーキン森薬 睡眠薬	なし あり なし あり なし あり	31 (22) 1 (0) 8 (6) 24 (16) 9 (5) 23 (17)
主要状態像	幻覚・妄想が前景 妄想が前景 自発性欠如、感情鈍麻が前景 II	5 (3) 4 (4) 23 (15)	1日最高投与量		150mg≤ 300mg≤ 450mg≤ 600mg≤ 600mg≤	<300mg <450mg <600mg ≤750mg	6 (2) 12 (11) 6 (4) 8 (5)
罹病期間(年)	1年未満 1年以上5年未満 5年以上10年未満 10年以上 不明	1 (0) 0 (0) 1 (0) 30 (22) 0 (0)			平均値土標準偏差	408.6±171.1 (420.5±156.9)	
	平均値土標準偏差 ^{b)}	23.7±11.6 (23.9±11.6)	前治療薬の切り替え方法		調整後切り替え 中止後直ちに切り替え	31 (22) 1 (0)	

HPD: ハロペリドール、a): 平均値土標準偏差
b): 不明を除く、(): 有効性採用例

c) 投与期間別服薬状況

投与期間別の服薬状況を表トー 184に示した。

表トー 184 投与期間別の服薬状況

服薬状況	1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週
きちんと服薬している	32	32	28	27	25	25	24	24
時々服薬していない	0	0	0	0	0	0	0	0
半分以上服薬していない	0	0	0	0	0	0	0	0
全く服薬していない	0	0	0	0	0	0	0	0
計	32	32	28	27	25	25	24	24

d) 有効性

i) 最終全般改善度

有効性の主要評価項目である最終全般改善度を表トー 185に示した。改善率(中等度改善以上)は40.9% (9/22例)であった。なお、有効性評価不採用の10例の改善率は30.0% (3/10例)であった。

表トー 185 最終全般改善度

著明改善	中等度改善	軽度改善	不变	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能	計	改善率(中等度改善以上)	悪化率
3	6	7	3	1	0	2	0	22	40.9% (9/22)	13.6% (3/22)

ii) BPRS(Brief Psychiatric Rating Scale)及びPANSS(Positive and Negative Syndrome Scale)評価尺度

BPRS 評価尺度における総スコア、PANSS 評価尺度における陽性尺度合計、陰性尺度合計、総合精神病理評価尺度合計及び総スコアの投与前後の推移を表トー 186に示した。いずれの評価尺度及び総スコアともに投与前に比し有意に減少した。

表トー 186 BPRS 及び PANSS スコアの推移

BPRS	総スコア	例数	平均スコア(平均値土標準偏差)		Signed rank test
			投与前	投与終了時	
PANSS	陽性尺度合計	22	23.8±6.5	20.1±4.6	p = 0.002
	陰性尺度合計	22	30.4±4.8	25.9±4.1	p < 0.001
	総合精神病理評価尺度合計	22	55.6±10.0	49.2±7.2	p = 0.001
	総スコア	22	109.8±15.9	95.2±10.5	p < 0.001

平均値土標準偏差

BPRSにおける各項目別の改善率（1段階以上）及び悪化率（1段階以上）を表ト－187に示した。18項目中12項目（心気症、不安、情動的引きこもり、罪責感、衝奇症と不自然な姿勢、誇大性、敵意、猜疑心、幻覚による行動、運動減退、不自然な思考内容及び情動の平板化）で有意な改善が認められた。なお、有意な悪化が認められた項目はなかった。

表ト－187 BPRS項目別の改善率及び悪化率（投与8週後又は投与中止時）

項目	例数 ^{a)}	改善率（%）	悪化率（%）	Signed Rank Test ^{b)}
心気症	17	58.8	5.9	p = 0.013
不安	22	72.7	9.1	p = 0.001
情動的引きこもり	22	72.7	4.5	p = 0.001
概念の統合障害	22	40.9	4.5	p = 0.060
罪責感	17	47.1	0.0	p = 0.007
緊張	18	61.1	16.7	p = 0.148
衝奇症と不自然な姿勢	20	60.0	10.0	p = 0.016
誇大性	13	69.2	0.0	p = 0.003
抑うつ気分	15	46.7	6.7	p = 0.148
敵意	15	46.7	0.0	p = 0.015
猜疑心	18	66.7	16.7	p = 0.005
幻覚による行動	20	85.0	5.0	p < 0.001
運動減退	22	72.7	4.5	p < 0.001
非協調性	20	50.0	25.0	p = 0.182
不自然な思考内容	21	66.7	0.0	p < 0.001
情動の平板化	22	68.2	0.0	p < 0.001
興奮	17	58.8	23.5	p = 0.268
失見当識	12	33.3	8.3	p = 0.312

a)：投与前症状なし、かつ、投与後症状なしは集計から除いた、b)：投与前後のスコアの比較

PANSSにおける各項目別の改善率（1段階以上）及び悪化率（1段階以上）を表ト－188に示した。陽性尺度7項目中4項目（妄想、幻覚による行動、誇大性及び猜疑心）、陰性尺度7項目中4項目（情動の平板化、情動的引きこもり、受動性/意欲低下による社会的引きこもり及び常同的思考）、総合精神病理評価尺度16項目中7項目（心気症、不安、罪責感、運動減退、不自然な思考内容、没入性及び自主的な社会回避）において有意な改善が認められた。なお、有意な悪化が認められた項目はなかった。

表ト－188 PANSS項目別の改善率及び悪化率（投与8週後又は投与中止時）

	項目	例数 ^{a)}	改善率（%）	悪化率（%）	Signed Rank Test ^{b)}
陽性尺度	妄想	22	45.5	0.0	p = 0.001
	概念の統合障害	22	27.3	4.5	p = 0.265
	幻覚による行動	22	59.1	9.1	p = 0.004
	興奮	18	55.6	11.1	p = 0.193
	誇大性	14	64.3	7.1	p = 0.011
	猜疑心	20	55.0	5.0	p = 0.007
陰性尺度	敵意	15	46.7	6.7	p = 0.062
	情動の平板化	22	72.7	0.0	p < 0.001
	情動的引きこもり	22	77.3	4.5	p = 0.001
	疎通性の障害	21	42.9	9.5	p = 0.093
	受動性/意欲低下による社会的引きこもり	22	68.2	4.5	p = 0.004
	抽象的思考の困難	22	18.2	0.0	p = 0.125
総合精神病理評価尺度	会話の自発性と流暢さの欠如	21	28.6	9.5	p = 0.281
	常同的思考	21	28.6	0.0	p = 0.031
	心気症	16	56.3	12.5	p = 0.010
	不安	22	68.2	9.1	p = 0.007
	罪責感	16	43.8	6.3	p = 0.046
	緊張	18	44.4	16.7	p = 0.636
	衝奇症と不自然な姿勢	20	40.0	15.0	p = 0.237
	抑うつ	15	66.7	13.3	p = 0.078
	運動減退	22	68.2	4.5	p = 0.001
	非協調性	21	47.6	14.3	p = 0.061
	不自然な思考内容	21	42.9	4.8	p = 0.015
	失見当識	11	27.3	0.0	p = 0.250
	注意の障害	20	15.0	20.0	p = 0.656
	判断力と病識の欠如	22	22.7	0.0	p = 0.062
	意志の障害	21	38.1	9.5	p = 0.292
	衝動性の調節障害	19	36.8	10.5	p = 0.398
	没入性	20	35.0	0.0	p = 0.015
	自主的な社会回避	22	45.5	4.5	p = 0.046

a)：投与前症状なし、かつ、投与後症状なしは集計から除いた、b)：投与前後のスコアの比較

e) 安全性

i) 概括安全度

概括安全度を表ト－189に示した。安全率（「安全性に問題なし」）は53.1%（17/32例）であつた。「安全性にかなり問題あり」と判定された3例は、いずれも副作用による中止例（表ト－180）で、その詳細を表ト－190に示した。

表ト－189 概括安全度

安全性に問題なし	安全性にやや問題あり	安全性に問題あり	安全性にかなり問題あり	判定不能	計	安全率 ^{a)}
17	4	8	3	0	32	53.1% (17/32)

a):「安全性に問題なし」と判定された例数の割合

表ト－190 概括安全度が「安全性にかなり問題あり」と判定された症例の詳細

症例番号	性別 年齢	有害事象		治験薬の処置	転帰	関連性	治験担当医師のコメント(要約)
		種類	発現時期				
5■	女 5■	眠気、不眠 不安、焦燥、易刺激性	1日 2日	75mg 75mg	中止 中止	消失 消失	あるらしい あるらしい 消失。
		焦燥、興奮	7日	75mg	中止	消失	あるらしい 本薬の賦活作用によると考える。
3■	男 3■	不眠 興奮、易刺激性 ふらつき感、発汗 不安	1日 7日 7日 14日	75mg 300mg 300mg 400mg	継続 中止 継続 継続	消失 消失 消失 消失	あり あり あり あるらしい 本薬投与開始後、増悪した。

ii) 有害事象及び副作用

治験担当医師の判定で本薬との関連性が否定されなかつた有害事象（副作用）及び全有害事象を表ト－191に示した。副作用は32例中15例（46.9%）に認められ、発現件数は44件であった。主な副作用は不眠、神経過敏、不安、振戦であった。有害事象は23例（71.9%）に認められ、発現件数は103件であった。

錐体外路症状について慣用語でその発現頻度を表ト－192に示した。錐体外路症状の副作用6例（18.8%）に10件認められ、その主なものは振戦、アカシジア、流涎であった。

副作用及び有害事象の発現時用量を表ト－193に示した。副作用44件中41件は450mg/日未満で発現しており、450mg/日以上の投与（14例）で発現した副作用は1例3件（神経過敏、不安、起立性低血圧）であった。

副作用及び有害事象の発現時期別頻度を表ト－194に示した。副作用の52.3%（23/44件）は投与2週以内に発現した。投与開始1週間以内に発現した主な副作用は神経過敏（4件）、不眠（4件）、不安（2件）であった。

表トー 191 副作用及び有害事象

		副 作 用	全 有 害 事 象
安全性評価症例数		32	32
発現例数		15	23
発現率		46.9	71.9
発現件数		44	103
精神神経系	傾眠	2 (6.3)	5 (15.6)
	不眠(症)	8 (25.0)	15 (46.9)
	神経過敏(症)	7 (21.9)	12 (37.5)
	めまい	2 (6.3)	4 (12.5)
	不安	5 (15.6)	8 (25.0)
	頭痛	1 (3.1)	5 (15.6)
	幻覚	0 (0.0)	1 (3.1)
錐体外路 症状	運動過多	2 (6.3)	2 (6.3)
	言語障害	1 (3.1)	1 (3.1)
	嚥下障害	1 (3.1)	1 (3.1)
	振戦	3 (9.4)	5 (15.6)
	錐体外路障害	1 (3.1)	1 (3.1)
	緊張亢進	0 (0.0)	1 (3.1)
	唾液增加	2 (6.3)	2 (6.3)
循環器系	起立性低血圧	1 (3.1)	1 (3.1)
	心悸亢進	0 (0.0)	1 (3.1)
消化器系	便秘	2 (6.3)	7 (21.9)
	食欲不振	0 (0.0)	3 (9.4)
	食欲亢進	0 (0.0)	1 (3.1)
	嘔気	0 (0.0)	3 (9.4)
	嘔吐	0 (0.0)	2 (6.3)
	腹痛	1 (3.1)	4 (12.5)
	腹部腫脹	0 (0.0)	1 (3.1)
泌尿器系	麻痺性イレウス	0 (0.0)	1 (3.1)
	排尿障害	1 (3.1)	1 (3.1)
その他	倦怠感	2 (6.3)	3 (9.4)
	口内乾燥	0 (0.0)	3 (9.4)
	多汗	1 (3.1)	3 (9.4)
	発熱	0 (0.0)	2 (6.3)
	鼻炎	0 (0.0)	1 (3.1)
	無力症	1 (3.1)	3 (9.4)

表トー 192 錐体外路症状(慣用語)

		副 作 用	有 害 事 象
安全性評価症例		32	32
錐体外路症状発現例数		6	7
錐体外路症状発現率 (%)		18.8	21.9
錐体外路症状発現件数		10	13
基本語	慣用語	副 作 用	有 害 事 象
	運動過多	アカシシア	2 (6.3)
	嚥下障害	嚥下障害	1 (3.1)
	言語障害	構音障害	1 (3.1)
	振戦	振戦	3 (9.4)
	緊張亢進	筋強剛	0 (0.0)
	唾液増加	流涎	2 (6.3)
	錐体外路障害	プラジキネジア	1 (3.1)

表トー 193 副作用及び有害事象の発現時用量別頻度

		1日投与量 (mg/日)				
		75 ≤ < 150	150 ≤ < 300	300 ≤ < 450	450 ≤ < 600	600 ≤ ≤ 750
安全性評価例数		32	32	26	14	8
副作用 ^{a)}	発現例数	6	7	7	1	0
	発現率	18.8%	21.9%	26.9%	7.1%	0%
	発現件数	10	15	16	3	0
有害事象 ^{a)}	発現例数	12	11	11	4	2
	発現率	37.5%	34.4%	42.3%	28.6%	25.0%
	発現件数	19	27	39	8	10

a) : 同一の有害事象又は副作用が同一の患者で複数回発現した場合は、初回発現時の用量で集計した。

表トー 194 副作用及び有害事象の発現時期別頻度

	投与期間								投与終了後
	1週目	2週目	3週目	4週目	5週目	6週目	7週目	8週目	
安全性評価症例数	32	32	28	27	25	25	24	24	32
副作用 ^{a)}	発現例数	7	5	4	3	3	2	0	0
	発現率	21.9%	15.6%	14.3%	11.1%	12.0%	8.0%	0.0%	0.0%
	発現件数	15	8	4	7	5	5	0	0
有害事象 ^{b)}	発現例数	16	12	5	4	6	3	1	0
	発現率	50.0%	37.5%	17.9%	14.8%	24.0%	12.0%	4.2%	0.0%
	発現件数	29	34	5	17	11	6	1	0

a)：同一の副作用又は有害事象が同一患者で発現した場合は、初回発現時の投与期間で集計した。

iii)薬原性錐体外路症状評価尺度 (DIEPSS)

錐体外路症状の8項目（歩行、動作緩慢、流涎、筋強剛、振戻、アカシジア、ジストニア及びジスキネジア）からなるDIEPSS 総スコアの推移を表トー 195に示した。投与終了時（投与8週後又は中止時）のDIEPSS 総スコアは投与前と比較して有意に減少した。また、投与前と投与中の最悪時の比較では有意差は認められなかった。

表トー 195 DIEPSS 総スコアの推移

	投与前	投与終了時	検定 ^{a)}	投与中最悪時	検定 ^{a)}
DIEPSS 総スコア (n=32)	2.3±2.6	1.6±2.0	0.015	2.5±2.9	0.815

a):Signed rank test 平均値±標準偏差

DIEPSS における各項目別の改善率（1段階以上）及び悪化率（1段階以上）を表トー 196に示した。投与8週後（又は中止時）においては動作緩慢で有意な改善が認められた。一方、投与中の最悪時スコアにおいてはアカシジアで有意な悪化が認められた。なお、概括重症度では投与8週後（又は中止時）及び投与中の最悪時スコアともに有意な変動は認められなかった。

表トー 196 DIEPSS 項目別の改善率及び悪化率

項目	例数	投与8週後又は投与中止時			投与中の最悪時スコア		
		改善率(%)	悪化率(%)	Signed Rank Test ^{a)}	改善率(%)	悪化率(%)	Signed Rank Test ^{a)}
歩行	32	15.6	6.3	p = 0.250	12.5	9.4	p = 0.765
動作緩慢	32	40.6	9.4	p = 0.033	28.1	9.4	p = 0.192
流涎	32	9.4	3.1	p = 0.625	6.3	6.3	p = 1.000
筋強剛	32	12.5	3.1	p = 0.750	9.4	6.3	p = 0.625
振戻	32	15.6	6.3	p = 0.593	9.4	25.0	p = 0.209
アカシジア	32	6.3	6.3	p = 1.000	0.0	18.8	p = 0.031
ジストニア	32	0.0	6.3	p = 0.500	0.0	6.3	p = 0.500
ジスキネジア	32	0.0	0.0	—	0.0	0.0	—
概括重症度	32	31.3	6.3	p = 0.243	18.8	15.6	p = 0.540

a)：投与前後のスコアの比較

iv) 臨床検査値

(1) 臨床検査値異常変動

治験担当医師が判定した臨床検査値異常変動を因果関係別及びグレード別に表ト－197に示した。治験担当医師の判定で本薬との関連性が否定されなかった異常変動の発現率は34.4%（11/32例）であつた。主な異常変動検査値はCPK及び遊離型T₄（各3例）、GOT、GPT、LDH及び尿蛋白（各2例）であった。

異常変動臨床検査値のグレード2以上の検査値は11件であった。うち白血球数、顆粒球数及び甲状腺ホルモンの詳細を表ト－198に示した。なお、白血球分画では異常変動の有無にかかわらず顆粒球についてグレード分類した。投与4週後に白血球数が2900/mm³に、顆粒球数が1195/mm³に低下した例が1例（症例番号3-3）認められたが、8週後はそれぞれ、4100/mm³及び1644/mm³と正常化し、本薬と因果関係は「関連なし」の判定であった。

表ト－197 因果関係別・グレード別臨床検査異常変動

	n	因果関係別発現頻度			グレード別発現頻度	
		III、IV、V	I、II	計	グレード1以下	グレード2以上
安全性評価対象例数	-	32			32	
因果関係	-				-	-
異常変動発現例数	-	11	-	19	-	-
異常変動発現率（%）	-	34.4	-	59.4	-	-
異常変動発現件数	-	24	38	62	43	11
血液学的検査	赤血球数	32	0(0.0)	3	3(9.4)	3
	白血球数	32	1(3.1)	4	5(15.6)	4
	白血球 好中球	31	1(3.2)	3	4(12.9)	1 ^{b)}
	白血球 好酸球	31	1(3.2)	1	2(6.5)	-
	白血球 好塩基球	31	0(0.0)	1	1(3.2)	-
	白血球 リンパ球	31	1(3.2)	3	4(12.9)	-
	白血球 単球	31	1(3.2)	1	2(6.5)	-
	ヘモグロビン	32	0(0.0)	1	1(3.1)	0
	ヘマトクリット	32	0(0.0)	2	2(6.3)	0
	血小板数	32	1(3.1)	1	2(6.3)	0
血液生化学的検査	総蛋白	32	0(0.0)	2	2(6.3)	0
	総ビリルビン	32	0(0.0)	0	0(0.0)	0
	総コレステロール	32	0(0.0)	3	3(9.4)	0
	GOT	32	2(6.3)	1	3(9.4)	0
	GPT	32	2(6.3)	0	2(6.3)	0
	Al-p	32	1(3.1)	0	1(3.1)	0
	γ-GTP	32	0(0.0)	0	0(0.0)	0
	LDH	32	2(6.3)	1	3(9.4)	0
	CPK	32	3(9.4)	4	7(21.9)	2
	BUN	32	0(0.0)	0	0(0.0)	0
	クレアチニン	32	0(0.0)	0	0(0.0)	0
	尿酸	31	0(0.0)	1	1(3.2)	0
内分泌	Na	32	0(0.0)	1	1(3.1)	1
	K	32	0(0.0)	1	1(3.1)	0
	Cl	32	0(0.0)	1	1(3.1)	0
	プロラクチン	32	1(3.1)	1	2(6.3)	1
	TSH	32	1(3.1)	1	2(6.3)	0
尿検査	T ₃	32	0(0.0)	0	0(0.0)	0
	Free T ₄	32	3(9.4)	0	3(9.4)	2
	尿蛋白	32	2(6.3)	1	3(9.4)	1
尿検査	尿糖	32	1(3.1)	0	1(3.1)	1
	ウロビリノーゲン	32	0(0.0)	0	0(0.0)	0

I: 関連なし、II: 関連ないらしい、III: 関連あるらしい、IV: 関連あり、V: 判定不能、n: 検査実施例数、

a): グレード分類については表ト－10参照、b): 頸粒球

表ト－198 グレード2以上を示した白血球数、頸粒球数、甲状腺ホルモンの詳細

症例番号	性別	年齢	臨床検査値 (正常値)	臨床検査値の推移					因果関係	治験担当医師のコメント(要約)
				投与前	1週後	4週後	8週後	追跡		
3■	男	SH (0.35-3.73μU/mL)	4.34	3.75	1.85	5.84*	2.22		あり	服薬中の高値で本薬と関連あり
6■	男	白血球数 (4000-9000/mm ³)	10600	3800	2900*	4100	-		なし	減少が認められたが、本薬投与中に自然消失し、投与量との相関なし。
		顆粒球 (/mm ³)	9254	2295	1195*	1644	-			
3■	男	free T ₄ (0.97-1.79ng/dL)	1.05	0.77*	0.82	0.87	1.13		あり	投与中低値を示したため因果関係あり。
6■	女	free T ₄ (0.82-1.67ng/dL)	0.81	0.78	0.53*	0.67	0.9		あるらしい	低値で経過していたものが、終了後正常に戻ったため因果関係はある

*: グレード2以上の異常値

(ii) 臨床検査値の推移

臨床検査値の投与前後の推移を表ト－199、表ト－200及び表ト－201に示した。投与前後で有意な変動を示した検査項目は血小板数（増加）、 γ -GTP（低下）及びクレアチニン（低下）であった。

表ト－199 臨床検査値の投与前後の推移（血液学的検査）

項目	例数	投与前	投与終了時 ^{a)}	Signed Rank Test
赤血球数 ($10^6/\text{mm}^3$)	32	416.5 ± 48.2	420.1 ± 47.3	$p = 0.311$
白血球数 ($/\text{mm}^3$)	32	5702.2 ± 1806.4	6432.8 ± 3531.5	$p = 0.362$
好中球 (%)	30	57.5 ± 10.4	59.8 ± 11.1	$p = 0.353$
好酸球 (%)	30	2.8 ± 2.7	2.8 ± 2.6	$p = 0.899$
好塩基球 (%)	30	0.4 ± 0.6	0.3 ± 0.6	$p = 0.849$
リンパ球 (%)	30	34.4 ± 9.4	31.8 ± 9.9	$p = 0.160$
単球 (%)	30	4.7 ± 1.7	5.0 ± 2.6	$p = 0.526$
ヘモグロビン (g/dL)	32	13.0 ± 1.2	13.2 ± 1.2	$p = 0.120$
ヘマトクリット (%)	32	38.5 ± 3.8	39.3 ± 3.7	$p = 0.207$
血小板数 ($10^9/\text{mm}^3$)	32	23.2 ± 5.1	25.5 ± 6.2	$p < 0.001$

a) : 投与 8 週後又は中止時

平均値±標準偏差

表ト－200 臨床検査値の投与前後の推移（血液生化学的検査）

項目	例数	投与前	投与終了時 ^{a)}	Signed Rank Test
総蛋白 (g/dL)	32	6.8 ± 0.6	7.0 ± 0.5	$p = 0.100$
総ビリルビン (mg/dL)	32	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.2	$p = 0.371$
総コレステロール (mg/dL)	32	181.3 ± 32.7	186.4 ± 38.9	$p = 0.391$
GOT (IU/L)	32	19.1 ± 5.6	20.7 ± 7.8	$p = 0.099$
GPT (IU/L)	32	22.8 ± 12.5	22.3 ± 14.0	$p = 0.545$
Al-p (IU/L)	23	251.1 ± 78.9	234.1 ± 67.0	$p = 0.055$
Al-p (KA)	9	8.1 ± 1.1	8.5 ± 2.5	$p = 0.976$
γ -GTP (IU/L)	32	29.7 ± 21.9	22.6 ± 17.8	$p < 0.001$
LDH (IU/L)	32	328.3 ± 65.0	348.0 ± 80.1	$p = 0.058$
CPK (IU/L)	28	109.7 ± 93.4	151.7 ± 209.3	$p = 0.176$
BUN (mg/dL)	32	11.1 ± 4.2	11.2 ± 3.7	$p = 0.899$
クレアチニン (mg/dL)	32	1.0 ± 0.3	1.0 ± 0.2	$p = 0.032$
尿酸 (mg/dL)	31	3.6 ± 2.3	4.3 ± 1.4	$p = 0.064$
血清 Na (mEq/L)	32	139.6 ± 4.8	140.3 ± 3.8	$p = 0.184$
血清 K (mEq/L)	32	4.1 ± 0.4	4.0 ± 0.4	$p = 0.807$
血清 Cl (mEq/L)	32	101.8 ± 4.6	101.7 ± 3.4	$p = 0.777$

a) : 投与 8 週後又は中止時

平均値±標準偏差

表ト－201 臨床検査値の投与前後の推移（尿検査）

項目	例数	投与前					投与終了時 ^{a)}					Signed Rank Test
		－	±	+	++	+++	－	±	+	++	+++	
尿蛋白	32	31	1	0	0	0	28	2	1	1	0	$p = 0.125$
尿糖	32	30	0	1	1	0	31	0	0	1	0	$p = 1.000$
ウロビリノーゲン	32	6	26	0	0	0	6	26	0	0	0	$p = 1.000$

a) : 投与 8 週後又は中止時

v) 内分泌学的検査

血漿プロラクチン及び甲状腺ホルモン濃度の推移を表ト－202に示した。血漿プロラクチン濃度は投与前の 40.8 ± 27.5 ng/mLから投与終了時にはほぼ基準値である 8.8 ± 9.0 ng/mLに有意に低下した。T₃が投与前に比し投与後有意に上昇したが、TSH 及び遊離型 T₄は有意な変動を示さなかった。

表ト－202 血漿プロラクチン、甲状腺ホルモンの推移

	例数	投与前					投与終了時 ^{a)}					Signed rank test
		－	±	+	++	+++	－	±	+	++	+++	
プロラクチン (ng/mL)	32											$p < 0.001$
甲状腺 ホルモン	TSH ($\mu\text{U}/\text{mL}$)	31										$p = 0.232$
T ₃ (ng/mL)	32											$p = 0.045$
遊離型 T ₄ (ng/dL)	32											$p = 0.969$

a) : 投与 8 週後又は中止時

平均値±標準偏差

vi) その他の検査所見

(i) 血圧、脈拍数、体温、体重

血圧、脈拍数、体温及び体重ともに投与前と比較して投与 8 週後（又は中止時）で有意な変動は認められなかった。

(ii) 心電図

心電図の前後実施例 31 例中、異常変動と判定された症例は 2 例で、その詳細を表ト一 203 に示した。

表ト一 203 心電図異常変動例

症例番号	性別	年齢(歳)	心電図所見			因果関係
			投与前	中止時	追跡調査	
	女	4	正常	陰性 T 波(V1), Flat T 波 (V2, V3)	正常	ないらしい
	男	3	正常	左室肥大	正常	ないらしい

f) 有用性

i) 有用度

有用度を表ト一 204 に示した。有用率（有用以上）は 32.0% (8/25 例) であった。なお、本治験で規定した治療抵抗性精神分裂病の 22 例での有用率は 36.4% (8/22 例) であった。

表ト一 204 有用度

極めて有用	有用	やや有用	有用とはいえない	やや好ましくない	好ましくない	極めて好ましくない	判定不能	計	有用率(有用以上)
2	6	6	4	1	4	2	0	25	32.0% (8/25)

ii) 前治療薬との有用度比較

前治療薬との有用度比較を表ト一 205 に示した。25 例中「前治療薬よりやや有用」以上と判定された例は 16 例 (64.0%) であった。なお、本治験で規定した治療抵抗性精神分裂病に合致した 22 例では 72.7% (16/22 例) が「前治療薬よりやや有用」以上と判定された。

表ト一 205 前治療薬との有用度比較

前治療薬より有用	前治療薬よりやや有用	前治療薬とほぼ同等	前治療薬がやや有用	前治療薬が有用	判定不能	計	前治療薬よりやや有用以上	前治療薬がやや有用以下
7	9	3	0	6	0	25	64.0% (16/25)	24.0% (6/25)

前治療薬との有用度比較採用例 25 例を前治療で使用していた主薬の種類で層別した結果を表ト一 206 に示した。「前治療薬よりやや有用」以上と判定された症例は、前治療薬がブチロフェノン系の症例 55.0% (11/20 例) 、フェノチアジン系の症例 100.0% (2/2 例) 、その他 100.0% (3/3 例) であった。

表ト一 206 前治療薬との有用度比較の前治療薬の種類による層別集計

前治療での主薬の種類	前治療薬より有用	前治療薬よりやや有用	前治療薬とほぼ同等	前治療薬がやや有用	前治療薬が有用	計	前治療薬よりやや有用以上	前治療薬がやや有用以下	検定 ^{a)}
ブチロフェノン系	5	6	3	0	6	20	55.0% (11/20)	30.0% (6/20)	p=0.234
フェノチアジン系	0	2	0	0	0	2	100.0% (2/2)	0.0% (0/2)	$\chi^2=2.906$
その他	2	1	0	0	0	3	100.0% (3/3)	0.0% (0/3)	

a) : H 検定

③ 結論

治療抵抗性精神分裂病患者 22 例を対象にしてクエチアピン (75~750mg/日) の有効性について検討した。

最終全般改善度における改善率は 40.9%で、投与終了時の BPRS 総スコアは投与前に比し有意に減少した。PANSS 評価尺度における陽性尺度合計、陰性尺度合計及び総合精神病理評価尺度合計とともに有意に改善した。安全性は本薬が投与された 32 例で検討したが、副作用発現率は 46.9%で、副作用による中止例は 3 例であった。

以上の結果から、本薬は薬物治療に反応不良の精神分裂病患者に対しても有効であると考えられた。

(7) 臨床薬理試験

クエチアピンの臨床薬理試験として、脳内ドパミンD₂及びセロトニン5HT₂受容体に対する本薬の占有率と体内動態の比較検討試験（外国臨床試験）及び高齢精神分裂病患者での薬物動態試験を実施した。

1) PET(Positron Emission Tomography)試験

精神分裂病患者を対象として、PETにより算出した脳内ドパミンD₂及びセロトニン5HT₂受容体に対する本薬の占有率と体内動態とを比較検討した。

① 治験方法

治験方法を表ト－207に示した。

表ト－207 PET 試験の方法

項目	内容
治験の目的	精神分裂病患者を対象として、クエチアピンの脳内ドパミンD ₂ 及びセロトニン5HT ₂ 受容体に対する占有率と体内動態を比較検討する。
試験の種類	非無作為化オープン試験
対象	慢性又は亜慢性精神分裂病患者（成人男性）
主な選択基準	精神分裂病患者で下記の条件を満たすもの ① DSM-III R で亜慢性又は慢性精神分裂病（緊張型、解体型、妄想型、鑑別不能型）又は精神分裂様障害と診断された患者 ② CGI(Clinical Global Impression)における重症度が4以下（1:正常）から7:「最も重度」までの7段階における中等度以下）及びPANSSの総スコアが120以下の患者
主な除外基準	①過去1年間の治療で高度の放射線暴露（PETスキャン、RIスキャン等）を受けたもの ②重度の臨床障害、臨床検査異常又は心電図異常のあるもの ③過去2カ月に抗精神病薬のデボリゲーティングによる治療を受けたもの ④クロザビンの投与中のもの ⑤白血球数が基準値の下限未満のもの ⑥クロザビン誘発の無顆粒球症の既往のあるもの ⑦てんかん又は他の痙攣性疾患のあるもの
目標症例数	8例（各放射リガンド測定4例） [症例数設定の根拠] (i) D ₂ 及び5HT ₂ 受容体の占有率の推移が算出のためのデータが得られ、(ii) 経時的に血漿中濃度が測定でき、かつ(iii)可能な限り少數例であることに基づき設定した。
使用薬剤	クエチアピン25mg錠
投与方法及び試験方法	クエチアピンを投与開始7日間で150mg/日3回(450mg/日)まで漸増し、投与8日目から28日目まで維持する。投与29日目にクエチアピン150mgを単回投与後、[¹¹ C]-raclopride(RAC:ドパミンD ₂ 受容体リガンド)又は[¹¹ C]-N-methyl-speritone(NMS:セロトニンリガンド)を投与し、PETスキャンを実施する。
主な評価項目及び測定時期	① PETスキャン：投与29日目の最終投与より2、8、12及び26時間後に実施。 ② 血漿中濃度：投与29日目の最終投与直前、1、2、3、4、8、12及び26時間後に本薬及び代謝物を測定
治験総括医師	
治験実施施設	
治験期間	

② 治験成績

a) 症例の内訳と患者背景

組み入れ症例は11例で、全例が白人男性患者であった。平均年齢は33.9歳（20～43歳）で、平均体重は82.1kg（69.0～114.9kg）であった。

11例中、中止例が3例（効果不十分：2例、服薬不遵守：1例）で、8例が治験を完了した。D₂受容体占有率及びセロトニン5HT₂受容体占有率はそれぞれ4例で測定した。

b) PETスキャンの結果と血漿中濃度

クエチアピン150mg最終投与後の線状体（被殻、尾状核）における[¹¹C]-RCA結合、及び皮質（前頭皮質、側頭皮質）における[¹¹C]-NMS結合の経時的推移を表ト－208に示した。線状体ドパミン

D_2 受容体に対する $[^{11}C]$ -RCAの特異的結合率は $[^{11}C]$ -NMSの皮質セロトニン $5HT_2$ 受容体に対する結合率と比較し高かった。線状体に対する $[^{11}C]$ -RCAの特異的結合はクエチアピン投与後の時間経過とともに増加し、被殻における $[^{11}C]$ -RCA結合はクエチアピン投与26時間後には、抗精神病薬が投与されていない精神分裂病患者の上限値^{1,2)}になった。皮質に対する $[^{11}C]$ -NMSの特異的結合も同様に推移したが、クエチアピン投与26時間後の前頭皮質における $[^{11}C]$ -NMS結合は抗精神病薬が投与されていない精神分裂病患者^{1,3)}の約50%に達したのみであった。

表ト－208 クエチアピン150mg投与後の特異リガンド結合の推移

対象部位		クエチアピン150mg投与			
		2時間後	8時間後	12時間後	26時間後
$[^{11}C]$ -RCAリガンド結合 ^{a)}	例数	4	4	4	3 ^{b)}
	被殻	2.49±0.92	3.08±0.97	3.22±0.91	4.42±0.62
$[^{11}C]$ -NMSリガンド結合 ^{a)}	尾状核	2.14±0.75	2.58±0.88	2.67±0.86	3.59±0.58
	例数	4	4	4	4
	前頭皮質	0.22±0.09	0.27±0.09	0.33±0.07	0.39±0.13
	側頭皮質	0.32±0.08	0.36±0.07	0.42±0.04	0.49±0.12

a)：リガンド結合＝[対象部位での結合+非結合リガンド/小脳での非結合リガンド]-1

幾何平均±標準偏差

b)：投与12時間後に誤ってクエチアピン25mgを服用した1例を除外

表ト－208の結果から D_2 受容体についてはクエチアピン投与26時間後のクエチアピン又は代謝物の被殻 D_2 受容体への結合率を0%と仮定し、また、 $5HT_2$ 受容体については抗精神病薬が投与されていない精神分裂病患者の $[^{11}C]$ -NMS結合値である0.78^{1,3)}を用いてそれぞれの受容体に対するクエチアピンの占有率を計算して、クエチアピンの血漿中濃度とともに表ト－209に示した。

クエチアピン投与2時間後から12時間後にかけての D_2 受容体占有率の減少(44%から27%)は、血漿中濃度の減少(333.5から45.6ng/mL)に比較して少なく、また、 $5HT_2$ 受容体占有率の減少(72%から58%)は、血漿中濃度の減少(472.0から48.4ng/mL)に比し明らかに緩やかであった。

表ト－209 クエチアピンの受容体占有率と血漿中濃度

	クエチアピン150mg投与		
	2時間後	8時間後	12時間後
D_2 受容体占有率(被殻)	44%	30%	27%
クエチアピン平均血漿中濃度(ng/mL)	333.5	96.7	45.6
$5HT_2$ 受容体占有率(前頭皮質)	72%	65%	58%
クエチアピン平均血漿中濃度(ng/mL)	472.0	107.8	48.4

血漿中代謝物(M1及びM2)濃度は未変化体と比較して極めて低く、Cmaxは、それぞれ未変化体の約1/11及び1/30であった。なお、重篤な有害事象は認められなかった。

③ 結論

クエチアピン投与により被殻と尾状核における $[^{11}C]$ -RCA結合、前頭皮質と側頭皮質における $[^{11}C]$ -NMS結合の置換が認められ、それぞれの D_2 受容体又は $5HT_2$ 受容体をクエチアピン又は代謝物が占有することが示唆された。本薬の $5HT_2$ 受容体に対する占有率は D_2 受容体に対してよりも高く、また、本薬投与後の両受容体占有率の経時的な減少はクエチアピン血漿中濃度に比較して少なく、投与12時間後においても本薬は両受容体を占有していることが認められた。

以上の結果から、本薬の受容体占有率からみると本薬2回投与で臨床効果が得られる可能性が示唆された。

2) 高齢者薬物動態試験

高齢及び非高齢精神分裂病患者における本薬の薬物動態について比較検討した。

① 治験方法

治験方法を表ト一 210(1)及び(2)に示した。

表ト一 210 高齢及び非高齢精神分裂病患者における薬物動態試験の方法(1)

項目	内 容
治験目的	高齢及び非高齢精神分裂病患者におけるクエチアピンの薬物動態を検討する。
試験の種類	多施設共同オープン試験
対象	ICD-10で精神分裂病と診断された患者
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ①年齢：a)高齢者：65歳以上、75歳未満、b)非高齢者：20歳以上、40歳未満 ②性別：男 ③入院・外来：入院 ④体重：標準体重の±20%以内（標準体重＝身長(m)²×22） ⑤臨床症状：前期第II相試験の状態像（表ト一 9）と同じ ⑥治験薬投与前に実施するスクリーニング検査の結果、治験担当医師により治験への参加が妥当であると判断されたもの
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ①スクリーニング検査で肝機能及び腎機能を示す検査値が施設内基準を逸脱したもの ②重度な血液、消化器系及び心血管系疾患のあるもの ③重度な内分泌系疾患（特に甲状腺機能障害）のあるもの ④血圧の著しく低いもの、過去に抗精神病薬で起立性低血圧を生じた既往のあるもの ⑤チトクローム P4503A4誘導を引き起こす薬剤を継続して使用しているもの ⑥治験開始前3ヵ月以内に400mL以上の採血がされたもの ⑦治験開始前6ヵ月以内に臨床試験に参加し、治験薬の投与を受けたもの ⑧高度な昏迷状態のもの ⑨人格荒廃の著しいもの ⑩前治療において、大量の抗精神病薬を使用しているもの ⑪てんかん患者もしくは痙攣性疾患のあるもの ⑫パーキンソン病の患者 ⑬脳器質性疾患のあるもの ⑭白内障のあるもの ⑮アルコール乱用又は薬物乱用歴のあるもの ⑯薬物過敏症の既往歴又は重度のアレルギーのあるもの ⑰その他、治験担当医師が不適切と判断したもの
目標症例数	<p>高齢者：12例、非高齢者：12例</p> <p>[症例数設定の根拠]</p> <p>外国臨床試験で300mg/日反復投与(1日3回)における平均 AUC_{0-8h}は非高齢者及び高齢者でそれぞれ、1089及び2528ng·hr/mL*であり、差は約1400ng·hr/mL、標準偏差は約1200ng·hr/mLと推定された。α=0.05、β=0.2とし、推定される両群間の差を検出するには各群12例が必要。</p>
使用薬剤	クエチアピン 25mg、100mg錠
用法・用量	<p>1)初回投与量：クエチアピン 75mg/日（朝食後25mg及び夕食後50mg）</p> <p>2)増量法：投与2,3日目は100mg/日、4~7日目は200mg/日投与。8日目以降は適宜増減。</p> <p>3)最高投与量：600mg/日</p> <p>4)投与回数：1日2回（朝食後及び夕食後投与）</p> <p>5)前治療薬の有無と投与法</p> <p>第III相比較試験（表ト一 88）と同じ。ただし、高用量（ハロペリドール換算で25mg/日以上）、又は多種類（4種類以上）の抗精神病薬が投与されている患者は除外</p>
併用薬	<ul style="list-style-type: none"> ・抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬、抗そう薬との併用は行わない。 ・睡眠薬が投与されている場合はベンゾジアゼピン系睡眠薬のみ継続投与が可。不眠発現・増強時のベンゾジアゼピン系の睡眠薬の使用は可。 ・抗ヒ-キソソ薬を使用している場合は継続投与が可。治験開始後、錐体外路症状が発現・増強の際の追加併用は可。 ・チトクロームP450 3A4誘導を生じる薬剤は併用不可。 ・効果判定に影響しないと考えられる薬剤（合併症治療薬、ビタミン剤等）は併用可。
投与期間	治療期：8週間

*:本治験計画時、外国臨床試験において高齢者9例でのAUC_{0-8h}は2528±1348ng·hr/mL(平均値±標準偏差)であったが、その後1例で服薬違反が判明したためこの症例をAUC_{0-8h}の計算から除外した。8例でのAUC_{0-8h}は2132±243 ng·hr/mLとなり、この値に基づき計算したが、両群間の差を検出するために必要は症例数は計画時と同じ12例となつたため、治験実施計画書は変更しなかった。

表トー 210 高齢及び非高齢精神分裂病患者における薬物動態試験の方法 (2)

項目	内 容
観察・検査項目 及び時期	ハロペリドールを対照薬とした第Ⅲ相比較試験(表トー 88)と同じ。ただし、BPRS、全般改善度は投与開始時、投与4週後及び8週後に評価。薬物血中濃度は投与6日目夕食後服薬直前、投与7日目朝服薬直前、服薬30分、1, 2, 3, 4, 6, 8及び12時間後に測定する。
評価方法及び 評価基準	最終全般改善度、概括安全度、有用度及び前治療薬との有用度比較について、前期第Ⅱ相試験と同じ評価基準(表トー 9)で判定する。
薬物動態の解析	本概要へ、3.(2) 参照
検定方法	前期第Ⅱ相試験(表トー 9)と同じ。 ・治験実施計画に記載されている解析：表トー 220、表トー 224、表トー 227、表トー 228、表トー 229、表トー 230 ・データ固定前に決定された解析：なし ・事後解析：なし
登録及び割付方法	登録：電話登録、割付：高齢者と非高齢者の2群に割付
治験総括医師	
代表施設、施設数	他、計8施設
治験期間	

[用法・用量の設定の根拠]

- a)精神分裂病患者を対象とした後期第Ⅱ相試験において本薬75~750mg/日(1日2回又は3回)は精神症状の改善に有効で、平均至適用量は294.0±164.0mg/日であった。また、最高用量の750mg/日までの用量で安全性に大きな問題は認められなかった。
 - b)脳内ドバミンD₂及びセロトニン5HT₂受容体に対する本薬の占有率を検討した外国臨床薬理試験において、本薬の受容体占有率の経時推移からみると1日2回投与で臨床効果が得られる可能性が示唆された。
 - c)本薬の1日2回と1日3回投与を比較した外国での二重盲検比較試験において、有効性評価項目で2群間に有意差はなく、有害事象の発現頻度も両群でほぼ同程度であった。
 - d)本薬の薬物動態を検討した海外臨床試験で300mg/日(1日3回)反復経口投与での定常状態でのAUC_{0-8h}は、非高齢精神分裂病患者(平均年齢：31.3歳)で1089±87ng·h/mL(平均値±標準誤差、n=12)、高齢精神分裂病患者(平均年齢：71.8歳)で、2132±243ng·h/mL(n=8)であった。
- 以上のことから、初回投与量を75mg/日、最高用量を600mg/日として、1日2回に分割投与する用法・用量を設定した。

② 治験成績

a) 症例の内訳

組み入れ症例は高齢者 12 例及び非高齢者 12 例の計 24 例であった

i) 選択基準違反例と除外基準抵触例と症例の採否

24 例全例は選択基準を満たしたが、計 4 例が除外基準に抵触した(表トー 211)。うち、1 例はチトクローム P4503A4 誘導を引き起こす薬剤が継続投与されていたため、薬物動態検討から除外した。他の 3 例は肝機能検査値又は腎機能検査値が施設内基準値から逸脱していたが、いずれも基準値下限を下回っていたため、薬物濃度には影響しないと中央委員会で判断され、薬物動態検討に採用された。チトクローム P4503A4 誘導を引き起こす薬剤が継続投与されていた例 及び前治療で大量の抗精神病薬が使用されていた例 の計 2 例は有効性評価除外例とされた。本薬投与症例の全例を安全性評価対象とされた。なお、治験開始後の逸脱例を含めた治験実施計画書違反例・逸脱例の一覧を表トー 212 に示した。

表トー 211 除外基準抵触例

対象	症例番号	除外基準抵触の内容	評価の採否			
			有効性	安全性	有用性	薬物濃度
高齢者		肝機能を示す検査値が施設内基準値を逸脱 [γ -GTP 8.4IU/L (施設内基準値 11~50IU/L)]	○	○	○	○
		チトクローム P4503A4 誘導を引き起こす薬剤(リファンビシン)を継続して使用	×	○	×	×
非高齢者		前治療で大量の抗精神病薬の使用(ハベリド-メ換算 25.0mg/日) 腎機能を示す検査値が施設内基準値を逸脱 [BUN 4mg/dL (施設内基準値 8~23mg/dL) 及び、クレアチニン 0.7mg/dL (施設内基準値 0.8~1.3mg/dL)]	×	○	×	○
		腎機能を示す検査値が施設内基準値を逸脱 [クレアチニン 0.7mg/dL (施設内基準値 0.8~1.3mg/dL)]	○	○	○	○

○：採用、×：不採用

表トー 212 治験実施計画書違反例・逸脱例の一覧

項目	不遵守例数 (H* ⁴ , L* ⁵)	症例番号 (H* ⁴ , L* ⁵)
症例組み入れ時の 治験実施計画書の 違反	除外基準(1)* ¹ 除外基準(2)* ² 除外基準(3)* ³	1例 (H 1例) 3例 (H 1例、L 2例) 1例 (H 1例)
		L: H: L:
	小 計	4例5件 (H: 2例2件、L: 2例3件)
症例組み入れ後の 治験実施計画書の 逸脱	大量の抗精神病薬を使用 併用薬(その他の向精神薬)	1例 (L 1例) 1例 (L 1例)
	血中濃度(治験薬服薬後に採血を 実施)	7例 (H 4例、L 3例)
	小 計	8例 9件 (H: 4例4件、L: 4例5件)
	総 計	9例14件 (H: 5例6件、L: 4例8件)

*1: 前治療で大量の抗精神病薬を使用していたもの

*2: スクリーニング検査で肝機能及び腎機能を示す検査値が施設内基準値を逸脱したもの

*3: チトクローム P 4503A4 誘導を起こす薬剤を継続して使用しているもの

*4: 高齢者群、*5: 非高齢者群

ii) 中止・脱落例

中止・脱落例は計9例で、中止・脱落理由を表ト－213、中止・脱落例の採用結果を表ト－214（高齢者群）及び表ト－215（非高齢者群）に示した。また、観察期間ごとの完了例数及び中止・脱落例数を表ト－216に示した。

表ト－213 中止・脱落例とその理由

	中止・脱落理由	例数	症例番号	内容	投与期間
高齢者	副作用	3		低血圧 興奮 失禁、ふらつき	46日 29日 7日
	同意撤回	1		患者の申し出	7日
非高齢者	症状悪化	4		精神症状の悪化 精神症状の悪化 精神症状の悪化 精神症状の悪化	28日 11日 7日 20日
	副作用	1		口渴、胸内苦悶	13日

表ト－214 中止・脱落例の採用結果（高齢者群）

症例番号	最終全般改善度	概括安全度	有用度	前治療薬との有用度比較
	軽度改善	安全性にかなり問題あり	好ましくない	前治療薬が有用
	中等度悪化	安全性にかなり問題あり	極めて好ましくない	前治療薬が有用
	中等度悪化	安全性にかなり問題あり	極めて好ましくない	前治療薬が有用
	中等度改善	安全性に問題なし	有用とはいえない	前治療薬とほぼ同等

注) 該当症例の評価はすべて採用

表ト－215 中止・脱落例の採用結果（非高齢者群）

症例番号	最終全般改善度	概括安全度	有用度	前治療薬との有用度比較
	著明悪化	安全性にやや問題あり	極めて好ましくない	前治療薬が有用
	中等度悪化	安全性にやや問題あり	極めて好ましくない	前治療薬が有用
	著明悪化	安全性に問題なし	極めて好ましくない	前治療薬が有用
	中等度悪化	安全性に問題あり	好ましくない	前治療薬がやや有用
	軽度改善	安全性にかなり問題あり	やや好ましくない	前治療薬が有用

注) 該当症例の評価はすべて採用

表ト－216 観察期間ごとの完了例数及び中止・脱落例数

	1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週	計
完了例数	21	19	18	17	16	16	15	15	—
高齢者	10	10	10	10	9	9	8	8	—
非高齢者	11	9	8	7	7	7	7	7	—
中止・脱落例数	3	2	1	1	1	0	1	0	9
高齢者	2	0	0	0	1	0	1	0	4
非高齢者	1	2	1	1	0	0	0	0	5

b) 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

解析対象例 24 例（高齢者群 12 例、非高齢者群 12 例）の人口統計学的特性、他の基準値の特性及び治療因子を表ト－ 217 に示した。

表ト－ 217 人口統計学的特性、他の基準値の特性及び治療因子

		高齢者群 (12 例)	非高齢者群 (12 例)
性別	男 女	12 0	12 0
年齢(歳)	平均値±標準偏差 最小—最大	68.7±2.7 65—74	31.1±6.9 20—39
病型 (ICD-10)	妄想型 破瓜型 緊張型 鑑別不能型 残遺型	1 8 0 0 3	0 7 2 1 2
主要状態像	昏迷状態 幻覚・妄想が前景 妄想が前景 自発性欠如、感情鈍麻が前景 I 自発性欠如、感情鈍麻が前景 II	0 0 0 0 12	1 1 1 1 8
罹病期間	1 年未満 1 年以上 5 年未満 5 年以上 10 年未満 10 年以上	0 0 0 12	2 2 1 7
	平均値±標準偏差	31.7±12.7	8.6±6.6
合併症	なし あり	1 11	9 3
併用薬	抗精神病薬 なし あり	12 0	12 0
	抗パーキンソン薬 なし あり	10 2	8 4
	睡眠薬 なし あり	3 9	4 8
前治療薬の 切り替え方法	前治療薬なし 中止後直ちに切り替え	0 12	1 11
1 日最高投与量	75mg≤<150mg 150mg≤<300mg 300mg≤<450mg 450mg≤<600mg 600mg	0 8 3 1 0	0 3 4 1 4
	平均値±標準偏差	258.3±99.6	412.5±170.7

c) 投与時期別服薬状況

投与時期別の服薬状況を表ト－ 218 に示した。

表ト－ 218 投与時期別の服薬状況

	服薬状況	1 週	2 週	3 週	4 週	5 週	6 週	7 週	8 週
高齢者	きちんと服薬している	12	9	9	10	10	9	9	8
	時々服薬していない	0	1 ^回	1 ^回	0	0	0	0	0
	半分以上服薬していない	0	0	0	0	0	0	0	0
	全く服薬していない	0	0	0	0	0	0	0	0
	計	12	10	10	10	10	9	9	8
非高齢者	きちんと服薬している	12	11	9	8	7	7	7	7
	時々服薬していない	0	0	0	0	0	0	0	0
	半分以上服薬していない	0	0	0	0	0	0	0	0
	全く服薬していない	0	0	0	0	0	0	0	0
	計	12	11	9	8	7	7	7	7

a) 00H-002

d) 有効性

i) 最終全般改善度

有効性の主要評価項目である最終全般改善度を表ト－219に示した。改善率（中等度改善以上）は高齢者群で18.2%（2/11例）、非高齢者群27.3%（3/11例）であった。悪化率（軽度悪化以下）は高齢者群で36.4%（4/11例）、非高齢者群で45.5%（5/11例）であった。

表ト－219 最終全般改善度

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不变	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能	計	改善率 (中等度改善以上)	悪化率
高齢者	0	2	5	0	1	2	1	0	11	18.2%(2/11)	36.4%(4/11)
非高齢者	0	3	3	0	0	3	2	0	11	27.3%(3/11)	45.5%(5/11)
計	0	5	8	0	1	5	3	0	22	22.7%(5/22)	40.9%(9/22)

ii) BPRS(Brief Psychiatric Rating Scale)及びPANSS(Positive and Negative Syndrome Scale)評価尺度

BPRS評価尺度における総スコア、PANSS評価尺度における陽性尺度合計、陰性尺度合計、総合精神病理評価尺度合計及び総スコアの投与前後の推移を表ト－220に示した。高齢者群、非高齢者群とともにBPRS及びPANSS総スコア、各尺度合計スコアは投与前後で有意な変動を示さなかった。

表ト－220 BPRS及びPANSSスコアの推移

BPRS	PANSS	平均スコア（平均値±標準偏差）			
		高齢者（11例）		非高齢者（11例）	
		投与前	投与終了時 ^{a)}	投与前	投与終了時 ^{a)}
	総スコア	35.1±8.6	38.2±12.8	49.2±15.1	51.0±18.2
	陽性尺度合計	10.5±3.1	12.6±9.1	18.2±6.9	19.7±8.8
	陰性尺度合計	26.5±7.1	26.8±6.8	24.3±7.7	25.5±8.1
	総合精神病理評価尺度合計	33.4±10.4	35.7±12.0	44.5±12.9	47.0±14.6
	総スコア	70.3±18.6	75.2±23.8	87.0±25.4	92.2±28.2

a)：投与8週後又は中止時

平均値±標準偏差

e) 安全性

i) 概括安全度

概括安全度を表ト－221に示した。安全率（「安全性に問題なし」）は高齢者群で41.7%（5/12例）、非高齢者群で33.3%（4/12例）であった。「安全性にかなり問題あり」と判定された症例4例の詳細を表ト－222に示した。

表ト－221 概括安全度

	安全性に問題なし	安全性にやや問題あり	安全性に問題あり	安全性にかなり問題あり	判定不能	計	安全率 ^{a)}
高齢者	5	1	3	3	0	12	41.7%(5/12)
非高齢者	4	3	4	1	0	12	33.3%(4/12)
計	9	4	7	4	0	24	37.5%(9/24)

a)：「安全性に問題なし」と判定された例数の割合

表ト－222 概括安全度が「安全性にかなり問題あり」と判定された症例の詳細

症例番号	性別 年齢	有害事象			治験薬の処置	転帰	関連性	治験担当医師のコメント(要約)
		種類	発現時期	投与量(/日)				
	男 6■	血圧低下	46日 22日	400mg 200mg	中止	その他 (死亡)	あるらしい	上気道炎の悪化から全身状態が悪化し、肺炎などに至り死亡した。同時期に治験薬と因果関係の否定できない血圧低下を認めており、血圧低下が全身症状の悪化に何らかの影響を及ぼしたことは否定できない。
	男 6■	興奮 血圧低下	27日 22日	200mg 200mg	中止 継続	消失 軽減	あり あり	精神症状として興奮及び血圧低下が生じた。安全性には大いに問題がある。
	男 6■	失禁、ふらつき 下痢	4日 5日	200mg 200mg	中止 継続	消失 消失	あり あるらしい	ふらつき、失禁が出現している。 治験中止にて速やかに症状は消失した。
	男 3■	不眠、不安、焦燥、興奮 頭重 口渴、胸内苦悶	3日 6日 9日	100mg 200mg 300mg	継続 継続 中止	消失 消失 消失	あり あり あり	口渴、胸内苦悶の副作用が発現し、治験の継続が不可能と判断したため中止した。

ii) 副作用及び有害事象

副作用及び有害事象を基本語で表ト－223に示した。副作用発現率は高齢者群で58.3%(7/12例)、非高齢者群で66.7%(8/12例)であった。副作用発現件数は高齢者群で15件、非高齢者群で23件であった。主な副作用は高齢者群で傾眠、不眠、めまい、低血圧であった。非高齢者群では、神經過敏、不安、不眠、頻脈、食欲不振であった。

なお、副作用及び有害事象発現症例の詳細は別冊の有害事象一覧表に記載した。

表ト－223 副作用及び有害事象

		副作用			有害事象		
		高齢者群	非高齢者群	計	高齢者群	非高齢者群	計
安全性評価症例数		12	12	24	12	12	24
発現例数		7	8	15	9	10	19
発現率		58.3%	66.7%	62.5%	75.0%	83.3%	79.2%
発現件数		15	23	38	50	35	85
精神神経系	傾眠	3(25.0)	0(0.0)	3(12.5)	4(33.3)	0(0.0)	4(16.7)
	神經過敏(症)	1(8.3)	3(25.0)	4(16.7)	3(25.3)	4(33.3)	7(29.2)
	頭痛	0(0.0)	1(8.3)	1(4.2)	2(16.7)	2(16.7)	4(16.7)
	不安	0(0.0)	3(25.0)	3(12.5)	3(25.0)	4(33.3)	7(29.2)
	不眠	2(16.7)	3(25.0)	5(20.8)	2(16.7)	4(33.3)	6(25.0)
	めまい	2(16.7)	1(8.3)	3(12.5)	3(25.0)	1(8.3)	4(16.7)
錐体外路 症状	運動過多	0(0.0)	1(8.3)	1(4.2)	1(8.3)	1(8.3)	2(8.3)
	緊張亢進	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(8.3)	0(0.0)	1(4.2)
	言語障害	0(0.0)	1(8.3)	1(4.2)	0(0.0)	1(8.3)	1(4.2)
	唾液増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(8.3)	0(0.0)	1(4.2)
循環器系	起立性低血圧	1(8.3)	1(8.3)	2(8.3)	2(16.7)	3(25.0)	5(20.8)
	心悸亢進	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(8.3)	0(0.0)	1(4.2)
	低血圧	2(16.7)	0(0.0)	2(8.3)	2(16.7)	0(0.0)	2(8.3)
	頻脈	0(0.0)	2(16.7)	2(8.3)	2(16.7)	3(25.0)	5(20.8)
呼吸器系	過換気	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(8.3)	0(0.0)	1(4.2)
	気管支炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(8.3)	0(0.0)	1(4.2)
	上気道感染	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(8.3)	0(0.0)	1(4.2)
	打球-ゼ	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(8.3)	0(0.0)	1(4.2)
	肺炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(8.3)	0(0.0)	1(4.2)
消化器系	下痢	1(8.3)	0(0.0)	1(4.2)	1(8.3)	0(0.0)	1(4.2)
	食欲不振	0(0.0)	2(16.7)	2(8.3)	0(0.0)	3(25.0)	3(12.5)
	腹痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(16.7)	1(8.3)	3(12.5)
	便秘	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(16.7)	0(0.0)	2(8.3)
泌尿器系	尿失禁	1(8.3)	0(0.0)	1(4.2)	1(8.3)	0(0.0)	1(4.2)
	尿閉	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(8.3)	0(0.0)	1(4.2)
	排尿障害	0(0.0)	1(8.3)	1(4.2)	0(0.0)	1(8.3)	1(4.2)
その他	胸痛	0(0.0)	1(8.3)	1(4.2)	0(0.0)	1(8.3)	1(4.2)
	筋炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(8.3)	1(8.3)	1(4.2)
	筋(肉)痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.2)
	口内乾燥	1(8.3)	1(8.3)	2(8.3)	1(8.3)	1(8.3)	2(8.3)
	死亡	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(8.3)	0(0.0)	1(4.2)
	体重減少	0(0.0)	1(8.3)	1(4.2)	0(0.0)	2(16.7)	2(8.3)
	背(部)痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(8.3)	0(0.0)	1(4.2)
	発熱	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(16.7)	1(8.3)	3(12.5)
	病的骨折	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(8.3)	0(0.0)	1(4.2)
	倦怠(感)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(8.3)	0(0.0)	1(4.2)
	無力症	1(8.3)	1(8.3)	2(8.3)	2(16.7)	1(8.3)	3(12.5)
	変形性脊椎症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(8.3)	0(0.0)	1(4.2)

() : %

iii) 薬原性錐体外路症状評価尺度 (DIEPSS)

錐体外路症状の8症状からなるDIEPSS総スコアの推移を表ト－224に示した。投与終了後(投与8週後又は中止時)の総スコアは投与前と比較して、高齢者群、非高齢者群ともに有意な差は見られなかった。投与中の最悪時の総スコアは投与前と比較して、高齢者群、非高齢者群ともに有意な差はみられなかった。

表ト－224 DIEPSS 総スコアの推移

DIEPSS 総スコア	投与前			投与終了時	投与中最悪時
	高齢者 (n=12)	1.2±2.12	0.8±1.64	1.7±3.26	
	非高齢者(n=12)	0.8±1.40	0.8±1.36	1.0±1.48	平均値±標準偏差

iv) 臨床検査値

(i) 臨床検査値異常変動

治験担当医師が判定した臨床検査異常変動を因果関係別及びグレード別に表ト－225に示した。異常変動の発現率は、高齢者群で100.0%(12/12例)、非高齢者群で83.3%(10/12)であった。治験薬との関連性が否定されなかつた異常変動の発現率は、高齢者群で83.3%(10/12)、非高齢者群で33.3%(4/12)であった。主な関連性が否定されなかつた異常変動臨床検査値は高齢者群で、プロラクチン、T₃、遊離型T₄であった。非高齢者群では、プロラクチン、総ビリルビンであった。

異常変動臨床検査値中、グレード2以上の異常値は高齢者群で9件、非高齢者群で2件認められた。なお、白血球分画では異常変動の有無にかかわらず顆粒球についてグレード分類した。

表ト－225 因果関係別・グレード別臨床検査異常変動

安全性評価対象例数	高齢者群					非高齢者群								
	12		計 (I, IIを含む)	グレード1 以下		グレード2 以上		12		計 (I, IIを含む)	グレード1 以下		グレード2 以上	
因果関係とグレード ^{a)}	n	III, IV, V		グレード1 以下	グレード2 以上	n	III, IV, V	グレード1 以下	グレード1 以下		グレード2 以上	グレード1 以下	グレード2 以上	
異常変動発現例数	---	10	12	—	—	—	4	10	—	—	—	—	—	—
異常変動発現率(%)	—	83.3	100.0	—	—	—	33.3	83.3	—	—	—	—	—	—
異常変動発現件数	—	21	71	51	9	—	10	52	39	2	—	—	—	—
血液学的検査	赤血球数	12	0(0.0)	2(16.7)	0	12	0(0.0)	2(16.7)	2	0	2	0	—	—
	白血球数	12	0(0.0)	3(25.0)	2	1	12	0(0.0)	3(25.0)	3	0	0	—	—
	白血球	12	0(0.0)	6(50.0)	—	—	12	0(0.0)	2(16.7)	0 ^{b)}	0 ^{b)}	0 ^{b)}	—	—
	好酸球	12	0(0.0)	0(0.0)	4 ^{b)}	0 ^{b)}	12	0(0.0)	2(16.7)	—	—	—	—	—
	好塩基球	12	0(0.0)	2(16.7)	—	—	12	0(0.0)	1(8.3)	—	—	—	—	—
	リンパ球	12	0(0.0)	4(33.3)	—	—	12	0(0.0)	3(25.0)	—	—	—	—	—
	単球	12	0(0.0)	3(25.0)	—	—	12	0(0.0)	3(25.0)	—	—	—	—	—
	ヘモグロビン	12	0(0.0)	2(16.7)	2	0	12	0(0.0)	1(8.3)	1	0	0	—	—
	ヘマトクリット	12	0(0.0)	2(16.7)	2	0	12	0(0.0)	2(16.7)	2	0	0	—	—
	血小板数	12	0(0.0)	1(8.3)	1	0	12	0(0.0)	2(16.7)	2	0	0	—	—
	総蛋白	12	1(8.3)	3(25.0)	2	1	12	0(0.0)	0(0.0)	0	0	0	0	0
	総ビリルビン	12	0(0.0)	1(8.3)	1	0	12	2(16.7)	3(25.0)	3	0	0	0	0
血液生化学的検査	総コレステロール	12	0(0.0)	1(8.3)	1	0	12	1(8.3)	2(16.7)	2	0	0	0	0
	GOT	12	0(0.0)	0(0.0)	0	0	12	0(0.0)	0(0.0)	0	0	0	0	0
	GPT	12	0(0.0)	0(0.0)	0	0	12	1(8.3)	3(25.0)	3	0	0	0	0
	AI-p	12	1(8.3)	3(25.0)	3	0	12	0(0.0)	0(0.0)	0	0	0	0	0
	γ-GTP	12	0(0.0)	1(8.3)	1	0	12	0(0.0)	1(8.3)	1	0	0	0	0
	LDH	12	1(8.3)	2(16.7)	2	0	12	1(8.3)	2(16.7)	2	0	0	0	0
	CPK	11	0(0.0)	0(0.0)	0	0	12	1(8.3)	5(41.7)	4	1	1	0	0
	BUN	12	1(8.3)	4(33.3)	3	1	12	0(0.0)	0(0.0)	0	0	0	0	0
	クレアチニン	12	0(0.0)	1(8.3)	1	0	12	0(0.0)	0(0.0)	0	0	0	0	0
	尿酸	11	1(9.1)	2(18.2)	2	0	12	0(0.0)	1(8.3)	1	0	0	0	0
	Na	12	0(0.0)	1(8.3)	1	0	12	0(0.0)	1(8.3)	1	0	0	0	0
	K	12	0(0.0)	2(16.7)	1	1	12	0(0.0)	3(25.0)	3	0	0	0	0
	Cl	12	0(0.0)	1(8.3)	1	0	12	0(0.0)	1(8.3)	1	0	0	0	0
内分泌	プロラクチン	12	5(41.7)	6(50.0)	6	0	11	3(27.3)	4(36.4)	4	0	0	0	0
	TSH	12	0(0.0)	1(8.3)	1	0	11	1(9.1)	2(18.2)	1	1	1	0	0
	T ₃	12	4(33.3)	6(50.0)	5	1	10	0(0.0)	1(10.0)	1	0	0	0	0
	Free T ₄	11	4(36.4)	5(45.5)	5	0	11	0(0.0)	1(9.1)	1	0	0	0	0
尿検査	尿蛋白	12	0(0.0)	1(8.3)	1	0	12	0(0.0)	0(0.0)	0	0	0	0	0
	尿糖	12	2(16.7)	4(33.3)	1	3	12	0(0.0)	0(0.0)	0	0	0	0	0
	ウロビリノーゲン	12	1(8.3)	1(8.3)	0	1	12	0(0.0)	1(8.3)	1	0	0	0	0

I:関連なし、II:関連ないらしい、III:関連あるらしい、IV:関連あり、V:判定不能、n:検査実施例数

a):グレード分類については表ト－10参照。b): 頸粒球

グレード2以上の異常値を示した臨床検査値のうち白血球数、顆粒球数、GOT、GPT、甲状腺ホルモンの推移及び治験担当医師のコメントを表ト－226に示した。

表ト－226 グレード2以上の臨床検査値(白血球数、顆粒球数、GOT、GPT、甲状腺ホルモン)を示した症例の詳細

症例番号	性別 年齢	臨床検査値 (正常値)	臨床検査値の推移						治験担当医師のコメント(要約)
			投与前	1週後	4週後	8週後	中止時	追跡	
男 6 [■]	T ₃ (0.8-1.8ng/ml)	0.8	0.6*	-	-	0.6*	0.7	-	異常変動については、治験薬以外の要因は考えにくく「関連あるらしい」と判断する。追跡検査値は正常範囲下限ぎりぎりである。
男 7 [■]	白血球数(4000-8000/mm ³)	3200	4100	4800	2900*	-	3900	-	異常変動を認めたが、本試験以外にも認め、治験薬とは関係ないと考えられた
男 3 [■]	TSH (0.3-4μU/ml)	5.34*	3.38	-	-	5.68*	3.86	-	生理的変動内で関連なし

*: グレード2

(ii) 臨床検査値の推移

臨床検査値の投与前後の推移を表ト－227、表ト－228、表ト－229及び表ト－230に示した。

投与前後で有意な変動を示した検査項目は、高齢者群で Al-p (KA) (低下)、プロラクチン (低下)、T₃ (低下) 及び遊離型 T₄ (低下)、非高齢者群で総ビリルビン (上昇)、プロラクチン (低下) 及び T₃ (低下) であった。

表ト－227 臨床検査値の投与前後の推移 (血液学的検査)

項目	例数	投与前	投与終了時 ^{a)}	Signed Rank Test
赤血球数 (10 ⁶ /mm ³)	高齢者	11	425.0 ± 39.5	p = 0.625
	非高齢者	11	468.4 ± 51.6	p = 0.984
白血球数 (/mm ³)	高齢者	11	5645.5 ± 1590.2	p = 0.213
	非高齢者	11	6863.6 ± 1283.2	p = 0.147
好中球 (%)	高齢者	11	55.8 ± 12.0	p = 0.331
	非高齢者	11	58.0 ± 9.2	p = 0.622
好酸球 (%)	高齢者	11	1.6 ± 1.1	p = 0.335
	非高齢者	11	4.6 ± 2.1	p = 0.050
好塩基球 (%)	高齢者	11	0.6 ± 0.8	p = 0.898
	非高齢者	11	0.7 ± 0.6	p = 0.203
リンパ球 (%)	高齢者	11	37.5 ± 11.8	p = 0.320
	非高齢者	11	31.4 ± 8.6	p = 0.965
单球 (%)	高齢者	11	4.5 ± 3.0	p = 0.292
	非高齢者	11	5.3 ± 3.0	p = 0.607
ヘモグロビン (g/dL)	高齢者	11	13.1 ± 1.1	p = 0.353
	非高齢者	11	14.9 ± 1.2	p = 0.941
ヘマトクリット (%)	高齢者	11	39.7 ± 3.5	p = 0.637
	非高齢者	11	43.6 ± 3.1	p = 0.715
血小板数 (10 ⁶ /mm ³)	高齢者	11	18.4 ± 3.7	p = 0.413
	非高齢者	11	22.5 ± 5.6	p = 0.519

a) : 投与 8 週後又は中止時

平均値±標準偏差

表ト－228 臨床検査値の投与前後の推移 (血液生化学的検査)

項目	例数	投与前	投与終了時 ^{a)}	Signed Rank Test
総蛋白 (g/dL)	高齢者	11	7.1 ± 0.6	p = 0.554
	非高齢者	11	7.1 ± 0.6	p = 0.195
総ビリルビン (mg/dL)	高齢者	11	0.4 ± 0.1	p = 0.214
	非高齢者	11	0.5 ± 0.2	p = 0.029
総コレステロール (mg/dL)	高齢者	11	173.1 ± 44.5	p = 0.946
	非高齢者	11	183.5 ± 30.3	p = 0.946
GOT (IU/L)	高齢者	11	18.4 ± 5.8	p = 0.589
	非高齢者	11	18.1 ± 3.3	p = 0.700
GPT (IU/L)	高齢者	11	16.2 ± 7.6	p = 0.236
	非高齢者	11	23.1 ± 8.8	p = 0.218
Al-p (IU/L)	高齢者	5	172.8 ± 78.4	p = 0.500
	非高齢者	7	195.1 ± 40.4	p = 0.937
Al-p (KA)	高齢者	6	7.5 ± 2.8	p = 0.031
	非高齢者	4	7.1 ± 3.6	p = 0.250
γ -GTP (IU/L)	高齢者	11	17.9 ± 7.3	p = 0.539
	非高齢者	11	22.6 ± 13.6	p = 0.607
LDH (IU/L)	高齢者	11	310.9 ± 90.1	p = 0.413
	非高齢者	11	272.7 ± 68.4	p = 0.695
CPK (IU/L)	高齢者	10	88.0 ± 89.0	p = 0.386
	非高齢者	11	117.0 ± 133.0	p = 0.831
BUN (mg/dL)	高齢者	11	14.6 ± 2.4	p = 0.182
	非高齢者	11	11.3 ± 4.3	p = 0.352
クレアチニン (mg/dL)	高齢者	11	1.0 ± 0.2	p = 0.449
	非高齢者	11	0.9 ± 0.2	p = 0.500
尿酸 (mg/dL)	高齢者	10	5.0 ± 1.2	p = 0.476
	非高齢者	11	5.6 ± 1.3	p = 0.216
血清 Na (mEq/L)	高齢者	11	140.1 ± 4.5	p = 0.910
	非高齢者	11	141.5 ± 2.2	p = 0.585
血清 K (mEq/L)	高齢者	11	4.2 ± 0.3	p = 0.618
	非高齢者	11	4.1 ± 0.4	p = 0.758
血清 Cl (mEq/L)	高齢者	11	101.1 ± 3.5	p = 0.166
	非高齢者	11	102.0 ± 1.9	p = 0.445

a) : 投与 8 週後又は中止時

平均値±標準偏差

表ト一 229 臨床検査値の投与前後の推移（内分泌学的検査）

項目	例数	投与前	投与終了時 ^{a)}	Signed Rank Test
プロラクチン (ng/mL)	高齢者 11	16.2 ± 10.8	4.3 ± 4.3	p = 0.002
	非高齢者 9	22.4 ± 30.1	6.0 ± 6.5	p = 0.011
TSH (μU/mL)	高齢者 11	2.4 ± 2.3	1.6 ± 0.8	p = 0.174
	非高齢者 10	2.3 ± 2.2	2.0 ± 1.5	p = 0.943
T ₃ (ng/mL)	高齢者 11	0.9 ± 0.2	0.8 ± 0.2	p = 0.015
	非高齢者 9	1.1 ± 0.2	1.0 ± 0.1	p = 0.031
遊離型 T ₄ (ng/dL)	高齢者 10	1.3 ± 0.3	1.1 ± 0.2	p = 0.007
	非高齢者 10	1.2 ± 0.2	1.2 ± 0.2	p = 0.898

a) : 投与 8 週後又は中止時

平均値 ± 標準偏差

表ト一 230 臨床検査値の投与前後の推移（尿検査）

項目	例数	投与前					投与終了時 ^{a)}					Signed Rank Test
		-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	
尿蛋白	高齢者 12	12	12				10	2				p = 0.500
	非高齢者 12	12	12				12					
尿糖	高齢者 12	10	2				8	2	1	1		p = 0.312
	非高齢者 12	12	12				12					
ウロビリノーゲン	高齢者 12	12	12				11		1			p = 1.000
	非高齢者 12	11	1				12					p = 1.000

a) : 投与 8 週後又は中止時

f) 有用性

i) 有用度

有用度を表ト一 231に示した。有用率（有用以上）は高齢者群で 9.1% (1/11 例)、非高齢者群で 27.3% (3/11 例) であった。

表ト一 231 有用度

	極めて有用	有用	やや有用	有用とはいえない	やや好ましくない	好ましくない	極めて好ましくない	判定不能	計	有用率(有用以上)
高齢者	0	1	1	4	0	2	3	0	11	9.1%(1/11)
非高齢者	0	3	1	1	1	2	3	0	11	27.3%(3/11)
計	0	4	2	5	1	4	6	0	22	18.2%(4/22)

ii) 前治療薬との有用度比較

前治療薬との有用度比較を表ト一 232に示した。「前治療薬よりやや有用」以上と判定された症例は高齢者群で 9.1% (1/11 例)、非高齢者群で 30.0% (3/10 例) であった。

表ト一 232 前治療薬との有用度比較

	前治療薬より		前治療薬とほぼ同等		前治療薬が		判定不能	計	前治療薬よりやや有用以上	前治療薬がやや有用以下
	有用	やや有用	やや有用	有用	やや有用	有用				
高齢者	1	0	4	2	4	0	11	11	9.1%(1/11)	54.5%(6/11)
非高齢者	2	1	1	1	5	0	10	10	30.0%(3/10)	60.0%(6/10)
計	3	1	5	3	9	0	21	21	19.0%(4/21)	57.1%(12/21)

g) 体内動態

本薬 1 日 75~100mg/日（1 日 2 回投与）を 3 日間投与した後、100mg を 1 日 2 回（12 時間毎）で 7 回反復投与後の本薬の体内動態を検討した。非高齢者と比較して、高齢者群で消失相の開始に遅れが認められ、 AUC_{0-12h} は非高齢者群の 1.5 倍を示した。本試験における体内動態の詳細については、本資料 | ^. 3. (2) に示した。

③ 結論

高齢及び非高齢精神分裂病患者を対象にして本薬の薬物動態について比較検討した。高齢者群の AUC_{0-12h} は非高齢者群の 1.5 倍を示し、高齢者では本薬の肝クリアランスが低下する可能性が考えられた。

最終全般改善度における改善率は高齢者群で 18.2%、非高齢者群で 27.3% であった。副作用発現率は高齢者群、非高齢者群で、それぞれ 58.3% 及び 66.7% であった。

(8) 長期投与試験

本薬の体内動態は日本人と欧米人で差がないことが認められている(本資料へ、3.(7))。欧米における精神分裂病患者に対する承認用法・用量は1日2回又は3回投与で初回用量が1日50mgないし75mg、維持用量が150mgから750mgであり、日本での臨床試験における用法・用量とほぼ同じである。したがって、長期投与における本薬の安全性の評価に日本人での長期投与試験成績とともに外国長期投与試験成績を加え、より多数例で検討することは妥当であると判断された。

精神分裂病患者に対するクエチアピンの長期投与における安全性と有効性を日本での4つの長期投与試験及び外国での1つの長期投与試験の計5試験で検討した。

1) 後期第II相試験からの継続投与試験

後期第II相試験での対象患者で効果が認められ、安全性にも特に問題がないと判断され、長期投与の同意が得られた症例を対象として、長期投与における本薬の安全性と有効性について検討した。

① 治験方法

治験方法を表ト一233に示した。

表ト一233 後期第II相試験からの継続投与試験の方法(1)

項目	内容										
治験目的	精神分裂病患者に対するクエチアピンの長期投与時の有効性、安全性を検討する。										
試験の種類	多施設共同オープン試験										
対象	後期第II相試験で対象とされた精神分裂病患者のうち、クエチアピンにより十分な効果が認められ、安全性の面からも特に問題がないと判断され、かつ長期投与移行の同意が得られた患者										
選択基準	後期第II相試験(表ト一46)と同じ										
除外基準	後期第II相試験(表ト一46)と同じ										
目標症例数	50例 [症例数設定の根拠] およそその有効性及び安全性が推定される例数とした。										
使用薬剤	クエチアピン 25mg, 100mg錠										
用法・用量	1)投与量: 原則として、後期第II相試験時における投与量を継続投与し、以後は適宜増減。 2)最高投与量: 750mg/日 3)投与回数: 1日2~3回食後投与。なお、原則として、1日投与回数は治験中変更しない。										
併用薬	前期第II相試験(表ト一9)と同じ										
投与期間	後期第II相試験期間を含め6ヵ月以上。可能なものは12ヵ月。										
観察・検査項目 及び時期			投与前	後期第II相終了時	長期継続投与期						
					3ヵ月	4ヵ月	5ヵ月	6ヵ月	8ヵ月	10ヵ月	12ヵ月*
	精神症状評価 BPRS PANSS	○ ○	○ ○		○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○
	全般改善度 血圧、脈拍数、体温、体重	◎ ○		○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○
	心電図 脳波検査、眼科検査	○ (○)		○ (○)	○ ○	○ ○	○ ○	○ (○)	○ ○	○ ○	○ (○)
	臨床検査 随伴症状及び副作用	○ △		○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○
	遲発性ジヌメリア評価(AIMS)			○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○
	最終全般改善度			○ ○							○ ○
	最終概括安全度			○ ○							○ ○
	有用度評価 併用			○ ○							○ ○
	前治療薬との有用度比較			○ ○							○ ○
○: 実施、(○): 可能な限り、○: 前治療薬のある場合、判定。 △: 前治療で遅発性ジヌメリアを発症している症例のみ実施、*: 又は中止時。											
評価方法及び評価基準		最終全般改善度、概括安全度、有用度及び前治療薬との有用度比較について、前期第II相試験と同じ評価基準(表ト一9)で判定する。 遅発性ジヌメリア評価については、「顔面及び口の運動」4項目、「四肢の運動」2項目、「軀幹の運動」1項目について「0:なし」から「4:高度」の5段階評価及び総合判定(「異常運動の重症度」、「異常運動による能力の減退」、「患者が異常運動を意識している程度」について5段階評価)並びに歯の状態から遅発性ジヌメリアの不随意運動を評価する Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) ¹⁴ (慶應義塾大学精神神経科臨床精神薬理研究班訳)を用いた。									

表トー 233 後期第Ⅱ相試験からの継続投与試験の方法(2)

項目	内 容
検定方法	前期第Ⅱ相試験(表トー 9)と同じ。 ・治験実施計画に記載されている解析:なし ・データ固定前に決定された解析:表トー 242、表トー 243、表トー 244、表トー 248、表トー 249、表トー 252、表トー 253、表トー 254、表トー 255 ・事後解析:なし
登録及び割付方法	登録:郵送登録、割付:なし
治験総括医師	
代表施設、施設数	他、計 37 施設
治験期間	

[投与期間設定の根拠]

抗精神病薬は精神分裂病患者に対して長期間にわたり投与されることが多く、遅発性ジスキネジア等の有害事象が問題となることがあり、長期間の安全性、有効性を検討する必要がある。また、投与開始後 6 カ月以上経って初めて発現する重篤な有害事象もあることから、投与期間を 6 カ月以上、可能なものについては 12 カ月と設定した。

② 治験成績

a) 症例の内訳

組み入れ症例 77 例であった。後期第Ⅱ相試験から本治験への移行時の治験実施計画書違反例(対象、選択基準及び除外基準)の 6 例の違反内容と内訳を表トー 234 に示した。後期第Ⅱ相試験で十分な効果が得られなかった症例(最終全般改善度が不变)が 2 例、年齢違反が 2 例及び除外基準の白内障を合併していたものが 1 例あった(1 例は、その後の調査で判明、表トー 234 の脚注参照)。これら 5 例の違反内容を中央委員会で検討した結果、組み入れ基準に抵触しているが、いずれも有効性、安全性及び有用性の評価は可能と判断され、採用となった。なお、治験開始後の逸脱例を含めた治験実施計画書違反例・逸脱例の一覧を表トー 235 に示した。

表トー 234 治験実施計画書違反例(対象、選択基準及び除外基準)

	治験実施計画書の規定	違反例数	違反内容	評価の採否
対象	後期第Ⅱ相試験で十分な効果が認められたもの	2	最終全般改善度:不变	○
選択基準:年齢	20 歳以上 65 歳未満	2	66、69 歳	○
除外基準	白内障のあるもの	2 ^{a)}	合併症として白内障	○
	計	6		-

a): 治験終了時に入手した症例報告書では合併症として「白内障」は 1 例であったが、その後実施した調査で本薬投与前の所見で「白内障」が他に 1 例にみられたため、計 2 例となった。

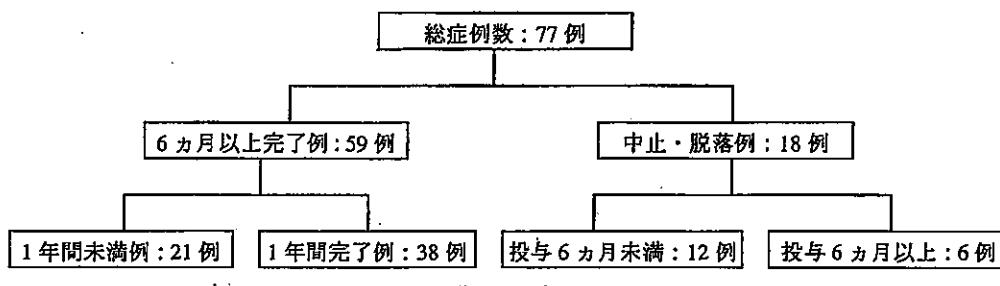
○: 採用

表トー 235 治験実施計画書違反例・逸脱例の一覧

項目	プロトコール規定	不遵守例数	症例番号
症例組み入れ時の治験実施計画書の違反	効 果 後期第Ⅱ相試験で十分な効果が認められたもの 年 齢 20 歳以上 65 歳未満のもの 除外基準 白内障のあるもの	2 例 2 例 1 例	
	小 計	5 例 5 件	
症例組み入れ後の治験実施計画書の逸脱	増 量 幅 1 週間に 1 日用量として 150mg 以下 併 用 薬 抗精神病薬 併用不可 抗不安薬 併用不可 睡眠薬 不眠発現の際の睡眠薬の使用は可とするが、その場合はベンゾジアゼピン系睡眠薬を使用する	5 例 9 例 1 例 6 例	
	小 計	13 例 21 件	
	総 計	16 例 26 件	

b) 中止・脱落例

投与期間による症例数の推移を図ト－6に示した。総症例77例中、投与期間6カ月以上の完了例は59例で、うち38例は投与期間が1年の完了例であった。中止・脱落例は計18例で、うち、投与6カ月未満の中止・脱落例は12例であった。投与期間が6カ月以上の症例は65例、1年の症例は38例であった。



図ト－6 投与期間と症例数

中止・脱落した18例の中止・脱落理由を表ト－236、中止・脱落例の採用結果を表ト－237に示した。また、観察期間ごとの完了例数及び中止・脱落例数を表ト－238に示した。

表ト－236 中止・脱落例とその理由

理由	症例番号	内容	投与期間	理由	症例番号	内容	投与期間
症状悪化 (6例)		精神症状の悪化	136日	同意撤回 (4例)		治験に対する不安で中止を希望	232日
		精神症状の悪化	110日			患者が前薬への切り替えを希望	107日
		精神症状の悪化	84日			患者の判断により中止	70日
		精神症状の悪化	131日			同意の撤回（詳細理由なし）	260日
		精神症状の悪化	176日	その他 (5例)		環境変化で服薬低下し、	218日
		精神症状の悪化	146日			症状悪化して通院なし	
副作用 (3例)		肝障害	101日			本人が調子良好で通院中断	217日
		遅発性ジヌメリア	75日			退院後、来院なし	135日
		アカシジア	182日			不來院	66日
						転院	105日

表ト－237 中止・脱落例の採用結果

症例番号	最終全般改善度	概括安全度	有用度	前治療薬との有用度比較
	軽度改善	安全性にやや問題あり	やや有用 ^a	前治療薬よりやや有用
	軽度悪化	安全性にやや問題あり	有用とはいえない	前治療薬とほぼ同等
	中等度改善	安全性にやや問題あり	やや有用 ^b	前治療薬より有用
	中等度悪化	安全性に問題なし	好ましくない	前治療薬より有用
	中等度改善	安全性に問題なし	有用 ^c	前治療薬より有用
	軽度悪化	安全性にやや問題あり	やや好ましくない	前治療薬がやや有用
	不变	安全性に問題なし	やや有用 ^d	前治療薬よりやや有用
	軽度悪化	安全性に問題あり	やや好ましくない	前治療薬がやや有用
	著明改善	安全性に問題なし	極めて有用 ^e	—
	著明悪化	安全性に問題なし	好ましくない	前治療薬よりやや有用
	軽度改善	安全性に問題なし	やや有用 ^f	—
	著明改善	安全性に問題なし	極めて有用 ^g	前治療薬とほぼ同等
	軽度改善	安全性にやや問題あり	やや有用 ^h	前治療薬が有用
	著明悪化	安全性に問題あり	極めて好ましくない	判定不能
	判定不能	判定不能	判定不能	判定不能
	中等度改善	安全性にやや問題あり	有用 ⁱ	前治療薬より有用
	中等度悪化	安全性にやや問題あり	やや好ましくない	前治療薬がやや有用
	中等度改善	安全性に問題なし	有用 ^j	前治療薬とほぼ同等

—：前治療薬なし、注：該当症例の評価はすべて採用

• 「やや有用」以上の症例の中止理由：a 中止の申し出（：家族との衝突による、：他の患者とのトラブルによる、：患者の自己判断による怠薬、：詳細不明）、

b 副作用が出現（肝障害）、

c その他（服薬コンプライアンス悪化し精神症状の悪化、通院しなくなった）、

d その他（本人が調子が良いということもあり通院を中断）、

e その他（退院後、来院せず）、f 副作用が出現（アカシジア）、g その他（転院のため）

表ト- 238 観察期間ごとの完了例数及び中止・脱落例数

	解析症例	完了例	中止・脱落例					完了例 + 中止・脱落例
			症状の悪化	副作用の出現	偶発症の出現	同意の撤回	その他	
8週以上 16週未満	77	0	2	2	0	2	2	8
16週以上 24週未満	69	0	3	0	0	0	1	4
24週以上 32週未満	65	15	1	1	0	0	2	19
32週以上 40週未満	46	1	0	0	0	2	0	3
40週以上 48週未満	43	5	0	0	0	0	0	5
48週以上	38	38	0	0	0	0	0	38

c) 人口統計学的特性及び基準値の特性

解析対象の 77 例の人口統計学的特性、他の基準値の特性及び治療因子を表ト- 239に示した。

表ト- 239 人口統計学的特性、他の基準値の特性及び治療因子

人口統計学的特性及び基準値の特性		症例数	人口統計学的特性及び基準値の特性		症例数	
性別	男 女	40 37				
年齢(歳)	21~34 35~49 50~64 65~69	16 31 28 2	罹病期間	1年未満 1年以上 5年未満 5年以上 10年未満 10年以上 不明	6 13 16 41 1	
	平均値土標準偏差	45.1±11.5		平均値土標準偏差 ^{a)}	13.9±11.8	
入院・外来	入院 外来 入院△外来	55 9 13	合併症	なし あり	55 22	
ICD 10 分類	妄想型 破瓜型 緊張型 鑑別不能型 分裂病後抑うつ 残遺型 特定不能のもの	20 21 5 7 1 19 4	併用薬	抗精神病薬 抗パーキンソン薬 睡眠薬	なし なし あり なし あり	64 30 47 20 13
主要状態像	興奮状態 昏迷状態 幻覚・妄想が前景 妄想が前景 自発性欠如、感情鈍麻が前景 I 自発性欠如、感情鈍麻が前景 II 神経症様状態が前景 うつ状態が前景 その他	1 3 17 5 2 43 1 2 3	1日最高投与量	75mg≤ 150mg≤ 300mg≤ 450mg≤ 600mg≤ 平均 1日投与量(mg) ^{b)}	<150mg <300mg <450mg <600mg ≥750mg 371.1±204.8	7 19 23 8 20
			平均 1日投与回数	2回 3回	13 64	

a) 不明を除く、b) 平均値土標準偏差

d) 投与時期別服薬状況

投与時期別の服薬状況を 表ト- 240に示した。

表ト- 240 投与時期別の服薬状況

服薬状況	8週	3カ月	4カ月	5カ月	6カ月	8カ月	10カ月	12カ月
きちんと服薬している	75	71	69	66	63	47	44	40
時々服薬していない	1	2	0	0	2	2	0	0
半分以上服薬していない	1 ^{a)}	1 ^{a)}	0	0	0	0	0	1 ^{b)}
全く服薬していない	0	0	0	0	0	0	0	0
計	77	74	69	66	65	49	44	41

a) : 059-001、b) : 043-002

a) 有効性

i) 最終全般改善度と期間別全般改善度

有効性の主要評価項目である最終全般改善度と期間別全般改善度を表ト－241に示した。最終全般改善度における改善率（中等度改善以上）は67.5%（52/77例）であった。投与6カ月及び12カ月時点での改善率は、それぞれ73.8%（48/65例）及び82.5%（33/40例）であった。

表ト－241 最終全般改善度と期間別全般改善度

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不变	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能	計	改善率 (中等度改善以上)	悪化率
後期第II相終了時	19	43	12	2	0	0	0	0	76	81.6% (62/76)	0% (0/76)
4カ月(16週) ^{a)}	18	35	11	3	1	1	0	0	69	76.8% (53/69)	2.9% (2/69)
6カ月(24週) ^{a)}	17	31	13	1	2	1	0	0	65	73.8% (48/65)	4.6% (3/65)
12カ月(52週) ^{a)}	11	22	6	1	0	0	0	0	40	82.5% (33/40)	0% (0/76)
最終全般改善度	16	36	15	2	3	2	2	1	77	67.5% (52/77)	9.1% (7/77)

a):図ト－6の症例数との差違は、期間別全般改善度の集計では該当投与期間の±30日の評価を採用したことによる。

ii) BPRS(Brief Psychiatric Rating Scale)及びPANSS(Positive and Negative Syndrome Scale)評価尺度

BPRS評価尺度における総スコア、PANSS評価尺度における陽性尺度合計、陰性尺度合計、総合精神病理評価尺度合計及び総スコアの推移を表ト－242に示した。投与8週後（後期第II相試験終了時）に減少していたいずれの評価尺度及び総スコアは長期投与においても維持され、投与終了時（中止・脱落例を含む）の評価尺度及び総スコアは投与前に比して有意に減少した。

表ト－242 BPRS及びPANSSスコアの推移

		平均スコア（平均値±標準偏差）				
		投与前	8週	4カ月(16週)	6カ月(24週)	1年(52週) ^{a)}
例数		76	76	68	65	45 ^{a)}
BPRS	総スコア	53.6±16.5	34.8±12.2	38.0±12.4	37.4±13.0	38.2±14.7
PANSS	陽性尺度合計	19.6±8.5	15.3±6.1	-	15.0±6.6	15.3±7.6
	陰性尺度合計	28.6±7.6	22.2±6.6	-	21.3±6.5	20.8±6.7
	総合精神病理評価尺度合計	49.4±14.2	38.6±11.5	-	37.9±12.3	37.8±13.2
	総スコア	97.6±27.5	76.0±22.3	-	74.2±23.7	74.0±26.4

a):BPRSは投与48週後の値(n=43) b):投与完了時又は投与中止時

**: p < 0.001, Signed rank test

BPRSにおける各項目の改善率（1段階以上）及び悪化率（1段階以上）を表ト－243に示した。

18項目中16項目（心気的訴え、不安、感情的引きこもり、思考解体、罪業感、緊張、衝奇的な行動や姿勢、誇大性、抑うつ気分、疑惑、幻覚、運動減退、非協調性、思考内容の異常、情動鈍麻及び見当識障害）で有意な改善が認められた。なお、有意な悪化が認められた項目はなかった。

表ト－243 BPRS項目別の改善率及び悪化率（投与52週後又は投与中止時）

項目	例数 ^{a)}	改善率 (%)	悪化率 (%)	Signed Rank Test ^{b)}
心気的訴え	53	66.0	11.3	p < 0.001
不安	64	70.3	7.8	p < 0.001
感情的引きこもり	76	75.0	5.3	p < 0.001
思考解体	68	57.4	10.3	p < 0.001
罪業感	33	66.7	6.1	p < 0.001
緊張	65	64.6	10.8	p < 0.001
衝奇的な行動や姿勢	63	58.7	14.3	p < 0.001
誇大性	26	57.7	23.1	p = 0.031
抑うつ気分	57	78.9	8.8	p < 0.001
敵意	47	53.2	31.9	p = 0.058
疑惑	62	71.0	16.1	p < 0.001
幻覚	54	66.7	16.7	p < 0.001
運動減退	70	70.0	5.7	p < 0.001
非協調性	58	58.6	20.7	p = 0.002
思考内容の異常	66	57.6	9.1	p < 0.001
情動鈍麻	74	74.3	5.4	p < 0.001
興奮	41	58.5	26.8	p = 0.176
見当識障害	23	60.9	13.0	p = 0.022

a):投与前症状なし、かつ、投与後症状なしは集計から除いた、b):投与前後のスコアの比較

PANSSにおける各項目別の改善率（1段階以上）及び悪化率（1段階以上）を表ト－244に示した。陽性尺度7項目中4項目（妄想、概念の統合障害、幻覚による行動及び猜疑心）、陰性尺度7項目中7項目（情動の平板化、情動的引きこもり、疎通性の障害、受動性/意欲低下による社会的引きこもり、抽象的思考の困難、会話の自発性と流暢さの欠如及び常同思考）、総合精神病理評価尺度16項目中14項目（心気症、不安、罪責感、緊張、衝奇症と不自然な姿勢、抑うつ、運動減退、非協調性、不自然な思考内容、注意の障害、判断力と病識の欠如、意志の障害、没入性及び自主的な社会回避）において有意な改善が認められた。なお、有意な悪化が認められた項目はなかった。

表ト－244 PANSS項目別の改善率及び悪化率（投与52週後又は投与中止時）

	項目	例数 ^{a)}	改善率（%）	悪化率（%）	Signed Rank Test ^{b)}
陽性尺度	妄想	65	64.6	9.2	p < 0.001
	概念の統合障害	71	53.5	12.7	p < 0.001
	幻覚による行動	60	63.3	11.7	p < 0.001
	興奮	41	51.2	31.7	p = 0.442
	誇大性	30	46.7	26.7	p = 0.123
	猜疑心	61	67.2	14.8	p < 0.001
	敵意	46	54.3	30.4	p = 0.056
陰性尺度	情動の平板化	74	67.6	8.1	p < 0.001
	情動的引きこもり	76	67.1	6.6	p < 0.001
	疎通性の障害	70	62.9	11.4	p < 0.001
	受動性/意欲低下による社会的引きこもり	73	72.6	6.8	p < 0.001
	抽象的思考の困難	68	48.5	5.9	p < 0.001
	会話の自発性と流暢さの欠如	73	60.3	6.8	p < 0.001
	常同思考	70	45.7	10.0	p < 0.001
総合精神病理評価尺度	心気症	53	62.3	7.5	p < 0.001
	不安	65	67.7	6.2	p < 0.001
	罪責感	39	59.0	10.3	p < 0.001
	緊張	65	53.8	10.8	p < 0.001
	衝奇症と不自然な姿勢	62	54.8	11.3	p < 0.001
	抑うつ	55	76.4	7.3	p < 0.001
	運動減退	72	65.3	4.2	p < 0.001
	非協調性	61	47.5	21.3	p = 0.011
	不自然な思考内容	68	52.9	8.8	p < 0.001
	失見当識	31	45.2	12.9	p = 0.079
	注意の障害	61	50.8	13.1	p < 0.001
	判断力と病識の欠如	75	48.0	8.0	p < 0.001
	意志の障害	71	46.5	5.6	p < 0.001
	衝動性の調節障害	57	52.6	28.1	p = 0.138
	没入性	67	50.7	7.5	p < 0.001
	自主的な社会回避	69	60.9	10.1	p < 0.001

a)：投与前症状なし、かつ、投与後症状なしは集計から除いた、b)：投与前後のスコアの比較

f) 安全性

i) 概括安全度

概括安全度を表ト－245に示した。長期投与試験における安全率（「安全性に問題なし」）は70.1%（54/77例）であった。長期投与に移行して4例が「安全性に問題あり」と判定された。

表ト－245 概括安全度

	安全性に問題なし	安全性にやや問題あり	安全性に問題あり	安全性にかなり問題あり	判定不能	計	安全率 ^{a)}
長期投与移行時	58	19	0	0	0	77	75.3% (58/77)
長期投与試験	54	18	4	0	1	77	70.1% (54/77)

a)：「安全性に問題なし」と判定された例数の割合

ii) 副作用及び有害事象

副作用及び有害事象を基本語で表ト－246に示した。長期継続投与期間中の新たな副作用として77例中24例(発現率31.2%)に46件が認められた。うち、主な副作用は神経過敏(13.0%)、食欲亢進(6.5%)、体重増加(5.2%)であった。投与24週後で、新たに神経過敏が4件、不安が2件発現した。全投与期間(後期第Ⅱ相試験及び長期継続投与時)での発現頻度と比較するとこれらの副作用は長期投与で発現する傾向があると考えられた。これに対して、傾眠、不眠の発現頻度は、それぞれ0.0%、3.9%で、これらは投与初期に発現する副作用であると考えられた。また、同様に、長期投与で新たに発現する錐体外路症状も頻度は低かった。有害事象は37例(発現率48.1%)に88件認められたが、個々の有害事象の発現時期は副作用と同様の傾向であった。

長期継続投与試験で新たに発現した錐体外路症状を慣用語で表ト－247に示した。長期継続投与中に新たに発現した錐体外路症状の副作用は4例(5.2%)、4件であった。

表ト－246 副作用及び有害事象

		長期継続投与試験で新たに発現							
		77		24週未満		24週以上		計	
因果関係		副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象
発現例数		45	57	20	34	11	13	24	37
発現率		58.4%	74.0%	26.0%	44.2%	16.9%	20.0%	31.2%	48.1%
発現件数		129	233	31	64	15	22	46	88 ^{a)}
精神 神経系	傾眠	13 (16.9)	16 (20.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	神経過敏(症)	12 (15.6)	21 (27.3)	6 (7.8)	11 (14.3)	4 (6.2)	5 (7.7)	10 (13.0)	16 (20.8)
	不眠(症)	10 (13.0)	23 (29.9)	2 (2.6)	8 (10.4)	1 (1.5)	1 (1.5)	3 (3.9)	9 (11.7)
	不安	3 (3.9)	11 (14.3)	1 (1.3)	4 (5.2)	2 (3.1)	3 (4.6)	3 (3.9)	7 (9.1)
	めまい	2 (2.6)	8 (10.4)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
	健忘症	2 (2.6)	2 (2.6)	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (2.6)
	頭痛	1 (1.3)	11 (14.3)	0 (0.0)	4 (5.2)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.3)	5 (6.5)
	幻覚	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.3)	1 (1.3)
	神経症	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	魔夢	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錐体外路 症状	運動性ジンコネジア	5 (6.5)	6 (7.8)	1 (1.3)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (2.6)
	言語障害	5 (6.5)	5 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	運動過多	5 (6.5)	5 (6.5)	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (2.6)
	嚥下障害	4 (5.2)	4 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	振戦	3 (3.9)	6 (7.8)	0 (0.0)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.9)
	緊張亢進	3 (3.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.3)	1 (1.3)
	唾液増加	3 (3.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ジスキネジア	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ジストニア	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝臓	血清 GOT 上昇	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.3)	1 (1.3)
	血清 GPT 上昇	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	肝細胞性障害	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
循環器系	頻脈	2 (2.6)	7 (9.1)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
	心悸亢進	2 (2.6)	5 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	起立性低血压	1 (1.3)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低血压	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不整脈	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化器系	食欲亢進	6 (7.8)	8 (10.4)	4 (5.2)	6 (7.8)	1 (1.5)	1 (1.5)	5 (6.5)	7 (9.1)
	便秘	4 (5.2)	6 (7.8)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	食欲不振	3 (3.9)	9 (11.7)	2 (2.6)	3 (3.9)	1 (1.5)	1 (1.5)	3 (3.9)	5 (6.5)
	嘔気	2 (2.6)	5 (6.5)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.5)	2 (3.1)	1 (1.3)	3 (3.9)
	腹痛	2 (2.6)	4 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嘔吐	1 (1.3)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
	下痢	0 (0.0)	5 (6.5)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
呼吸器系	過換気	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	内分泌系	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
その他	倦怠感	8 (10.4)	13 (16.9)	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (3.9)
	体重増加	6 (7.8)	6 (7.8)	3 (3.9)	3 (3.9)	1 (1.5)	1 (1.5)	4 (5.2)	4 (5.2)
	無力症	4 (5.2)	9 (11.7)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (2.6)
	口内乾燥	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発熱	1 (1.3)	4 (5.2)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
	多汗	1 (1.3)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
	体重減少	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	肥満症	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	舌麻痺	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	浮腫	1 (1.3)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
	鼻炎	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

a) : 投与終了後発現した2件を含む。

() : %

表ト－247 長期継続投与試験で新たに発現した錐体外路症状（慣用語）

		副作用	有害事象
安全性評価症例		77	77
錐体外路症状発現例数		4	7
錐体外路症状発現率 (%)		5.2	9.1
錐体外路症状発現件数		4	8
基本語	慣用語		
運動過多	アカシジア 精神運動興奮	1 (1.3) 1 (1.3)	1 (1.3) 1 (1.3)
遅発性ジスキネジア	遅発性ジスキネジア	1 (1.3)	2 (2.6)
振戦	振戦	0 (0.0)	3 (3.9)
緊張亢進	筋強剛	1 (1.3)	1 (1.3)

iii) 遅発性ジスキネジア評価 (AIMS)

遅発性ジスキネジアの不隨運動の評価については、「顔面及び口の運動」の4項目、「四肢の運動」の2項目、「軀幹の運動」の1項目について評価された「0：なし」から「4：高度」の総スコアの推移を表ト－248に示した。総スコアは投与前と投与終了時で有意な変動は認められなかった。また、AIMS 総合判定（異常運動の重症度、異常運動による能力の減退、患者が異常運動を意識している程度）の別スコアの推移を表ト－249に示した。長期投与によっても AIMS 総合判定スコアが悪化する傾向は認められなかった。

表ト－248 遅発性ジスキネジア評価 (AIMS) 総スコアの推移

	投与前	2カ月	3カ月	4カ月	5カ月	6カ月	8カ月	10カ月	12カ月	終了時 ^{a)}	検定 ^{b)}
例数	45	40	35	33	31	31	21	20	15	45	
AIMS	1.18	0.65	0.71	0.58	0.68	0.32	0.24	0.25	0.13	0.78	p=0.062
総スコア	±2.37	±1.85	±1.98	±1.98	±2.09	±0.83	±0.70	±0.72	±0.35	±2.09	

a) : Signed rank test、投与前と投与終了時（12カ月後又は中止時）の比較

平均値±標準偏差

表ト－249 AIMS 総合判定別スコアの推移（投与52週後又は投与中止時）

項目	例数	投与前	投与終了時 ^{a)}	Signed Rank Test ^{b)}
異常運動の重症度	45	0.27±0.69	0.18±0.49	p=0.500
異常運動による能力の減退	45	0.09±0.47	0.02±0.15	p=0.750
患者が異常運動を意識している程度	45	0.16±0.64	0.09±0.29	p=1.000

a) : 投与52週後又は投与中止時、b) : 投与前後のスコアを比較、平均値±標準偏差

iv) 臨床検査値異常変動

長期継続投与試験で新たに発現した臨床検査値異常変動（治験担当医師の判定）及び長期継続投与期間中に認められた異常値をグレード別に表ト－250に示した。

本薬との関連性が否定されなかった異常変動の発現率は26.0%（20/77例）であった。異常変動を示した主な臨床検査値は、プロラクチン（11.7%）、GOT（6.5%）、GPT（6.5%）、LDH（6.5%）であった。

長期継続投与期間中にグレード2以上示した検査値は59件であった。なお、白血球分画では顆粒球についてグレード分類した。白血球数、プロラクチンでグレード2以上の異常値を示したものはない。グレード2以上の異常値を示した顆粒球数（8例）、GOT（3例）、GPT（7例）、TSH（5例）、 T_3 （2例）及び T_4 （3例）の推移を表ト－251に示した。

表ト－250 因果関係別・グレード別臨床検査異常変動

		n	因果関係別発現頻度			グレード別発現頻度	
安全性評価対象例数		-	77			77	
因果関係とグレード ^{a)}		-	III, IV, V	I, II	計	≤グレード1	≥グレード2
異常変動発現例数		-	20	-	61	-	-
異常変動発現率（%）		-	26.0%	-	79.2%	-	-
異常変動発現件数		-	46	201	247	264	59
血液学的検査	赤血球数	77	0 (0.0)	10	10 (13.0)	13	0
	白血球数	77	1 (1.3)	9	10 (13.0)	15	0
	白血球分画	好中球	73	1 (1.4)	8	9 (12.3)	-
		好酸球	73	2 (2.7)	2	4 (5.5)	17 ^{b)}
		好塩基球	73	1 (1.4)	3	4 (5.5)	8 ^{b)}
		リンパ球	73	1 (1.4)	7	8 (11.0)	-
		単球	73	1 (1.4)	5	6 (8.2)	-
	ヘモグロビン	77	0 (0.0)	11	11 (14.3)	13	0
	ヘマトクリット	77	0 (0.0)	8	8 (10.4)	14	0
	血小板数	77	0 (0.0)	3	3 (3.9)	2	1
血液生化学的検査	総蛋白	77	3 (3.9)	6	9 (11.7)	11	3
	総ビリルビン	76	0 (0.0)	4	4 (5.3)	5	0
	総コレステロール	76	0 (0.0)	11	11 (14.5)	14	3
	GOT	77	5 (6.5)	7	12 (15.6)	16	3
	GPT	77	5 (6.5)	7	12 (15.6)	14	7
	Al-p	74	2 (2.7)	3	5 (6.8)	8	0
	γ -GTP	77	3 (3.9)	8	11 (14.3)	8	5
	LDH	77	5 (6.5)	6	11 (14.3)	13	0
	CPK	77	2 (2.6)	12	14 (18.2)	14	3
	BUN	77	1 (1.3)	7	8 (10.4)	10	1
	クレアチニン	76	0 (0.0)	6	6 (7.9)	6	1
	尿酸	74	0 (0.0)	4	4 (5.4)	8	1
内分泌	Na	77	1 (1.3)	2	3 (3.9)	4	1
	K	77	1 (1.3)	6	7 (9.1)	4	3
	Cl	77	1 (1.3)	4	5 (6.5)	6	1
	プロラクチン	60	7 (11.7)	3	10 (16.7)	19	0
尿検査	TSH	63	0 (0.0)	10	10 (15.9)	5	5
	T_3	63	1 (1.6)	5	6 (9.5)	5	2
	T_4	63	1 (1.6)	6	7 (11.1)	6	3
	尿蛋白	75	1 (1.3)	8	9 (12.0)	8	2
	尿糖	75	0 (0.0)	9	9 (12.0)	5	6
	ウロビリノーゲン	75	0 (0.0)	1	1 (1.3)	1	0

I:関連なし、II:関連ないらしい、III:関連あるらしい、IV:関連あり、V:判定不能、n:投与前後実施例数

a):グレード分類については表ト－10参照、 b):顆粒球

表トー 251 グレード 2 以上を示した顆粒球数、GOT、GPT 及び甲状腺ホルモンの推移

臨床検査値	症例番号	性別 (年齢)	正常値	臨床検査値の推移									
				投与前	8週後	3カ月	4カ月	5カ月	6カ月	8カ月	10カ月	12カ月	追跡
顆粒球	男(3)	男(3)	-	1892	2538	1725	1358*	1421*	1696	-	-	-	2484
		女(2)	-	4416	3864	1961	1839	1825	1360*	1702	3101	2029	4536
		男(5)	-	1660	1523	1720	1539	1558	1527	1291*	1304*	1465*	-
		男(5)	-	2091	3380	-	3021	1394*	3060	2200	3726	3519	-
		男(5)	-	1886	1368*	1804	1935	2064	1428*	1892	1560	1806	-
		女(6)	-	1496*	1715	5698	1380*	2183	1924	1908	1728	1178*	-
		女(3)	-	2150	3294	-	-	2352	-	-	1443*	2050	-
		男(5)	-	2601	2304	1800	1665	1680	1440*	-	-	-	-
GOT	女(4)	女(4)	5-35 (IU/L)	22	17	22	23	20	94*	42	91*	-	19
		女(4)	10-40 (IU/L)	15	15	15	23	38	37	49	41	160*	52
		女(5)	10-28 (IU/L)	11	15	14	14	14	25	72*	133*	146*	24
GPT	女(4)	女(4)	3-40 (IU/L)	23	16	27	24	25	170*	56	118*	-	26
		女(5)	5-35 (IU/L)	9	49	62	93*	-	-	-	-	-	66
		男(4)	0-35 (IU/L)	30	96*	101*	65	43	30	30	70	26	-
		女(4)	5-45 (IU/L)	21	17	16	33	31	30	48	42	230*	65
		男(3)	5-35 (IU/L)	67	75	90*	81	61	53	-	-	-	-
		男(4)	0-40 (IU/L)	22	17	-	22	42	54	83	101*	75	38
		女(5)	3-26 (IU/L)	18	26	20	22	25	51	159*	218*	217*	52
		女(5)	0.34-3.5 (μ U/mL)	1.6	1.6	4.6*	0.78	-	-	-	-	-	-
TSH	女(4)	女(4)	0.3-4.0 (μ U/mL)	1.63	2.49	2.92	4.18	4.98*	3.28	2.52	-	-	-
		男(5)	0.3-4.0 (μ U/mL)	2.02	1.87	1.62	1.26	1.37	2.99	2.71	5.98*	6.61**	3.36
		女(4)	0.34-3.5 (μ U/mL)	1.9	1.8	4.5*	1.6	-	1.5	3.0	2.87	3.0	-
		女(3)	0.34-3.5 (μ U/mL)	1.4	2.0	-	-	2.4	1.9	2.8	2.5	5.3**	-
T ₃	女(4)	女(4)	0.8-1.8 (ng/mL)	1.0	0.8	1.1	1.2	2.2*	2.3*	2.0	2.7**	-	1.29
		女(4)	0.8-1.8 (ng/mL)	1.2	1.2	1.3	1.8	2.2*	2.4*	-	-	-	4.1
T ₄	女(4)	女(4)	4.6-12.6 (μ g/dL)	8.5	4.6	8.3	8.1	17.0*	8.7	9.7	13.4	-	7.13
		女(5)	4.6-12.6 (μ g/dL)	6.1	3.5*	-	3.1*	-	-	-	-	-	-
		女(4)	4.6-12.6 (μ g/dL)	8.5	8.7	8.3	14.2	18.1*	21.6**	-	-	-	1.5

*: グレード 2 の異常値、**: グレード 3 の異常値。

v) 臨床検査値の推移

治験開始前と長期投与終了時の臨床検査値の推移を表トー 252、表トー 253及び表トー 254に示した。GOT、LDH 及び CPK で有意な変動が認められた。

表トー 252 臨床検査値の投与前後の推移（血液学的検査）

項目	例数	投与前	長期投与終了時 ^{a)}	Signed Rank Test
赤血球数 ($10^6/\text{mm}^3$)	77	446.4 ± 53.7	451.5 ± 46.5	p=0.227
白血球数 (/mm ³)	77	5967.8 ± 2115.2	6200.4 ± 2089.8	p=0.248
好中球 (%)	71	52.2 ± 11.7	52.9 ± 11.8	p=0.852
好酸球 (%)	71	3.0 ± 2.2	3.1 ± 2.2	p=0.622
好塩基球 (%)	71	0.7 ± 0.7	0.9 ± 1.5	p=0.427
リンパ球 (%)	71	38.3 ± 11.4	37.7 ± 11.3	p=0.821
单球 (%)	71	5.7 ± 2.6	5.3 ± 2.4	p=0.097
ヘモグロビン (g/dL)	77	13.8 ± 1.5	13.6 ± 1.5	p=0.179
ヘマトクリット (%)	77	41.1 ± 4.3	41.1 ± 4.0	p=0.820
血小板数 ($10^9/\text{mm}^3$)	76	24.8 ± 6.1	25.0 ± 6.4	p=0.769

a) : 投与 24 週以上投与終了時又は中止時

平均値±標準偏差

表トー 253 臨床検査値の投与前後の推移（血液生化学的検査）

項目	例数	投与前	長期投与終了時 ^{a)}	Signed Rank Test
総蛋白 (g/dL)	77	7.1 ± 0.5	7.2 ± 0.5	p=0.152
総ビリルビン (mg/dL)	75	0.5 ± 0.3	0.5 ± 0.2	p=0.487
総コレステロール (mg/dL)	75	187.2 ± 41.8	193.4 ± 39.0	p=0.051
GOT (IU/L)	77	19.4 ± 7.7	27.6 ± 26.4	p=0.033
GPT (IU/L)	77	23.2 ± 17.8	30.1 ± 38.4	p=0.931
Al-p (KA)	9	7.1 ± 1.6	7.4 ± 2.0	p=0.734
Al-p (IU/L)	63	174.0 ± 69.4	176.2 ± 72.3	p=0.584
γ-GTP (IU/L)	76	28.4 ± 23.9	31.4 ± 37.2	p=0.909
LDH (IU/L)	77	284.3 ± 93.0	301.0 ± 109.3	p=0.010
CPK (IU/L)	74	75.5 ± 56.1	88.1 ± 54.3	p=0.003
BUN (mg/dL)	77	11.3 ± 3.7	11.5 ± 3.7	p=0.323
クレアチニン (mg/dL)	75	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.2	p=0.326
尿酸 (mg/dL)	73	4.4 ± 1.5	4.6 ± 1.5	p=0.330
血清 Na (mEq/L)	77	141.2 ± 3.0	141.0 ± 2.8	p=0.411
血清 K (mEq/L)	77	4.3 ± 0.4	4.2 ± 0.4	p=0.312
血清 Cl (mEq/L)	75	103.5 ± 3.1	103.5 ± 3.1	p=0.979

a) : 投与 24 週以上投与終了時又は中止時

平均値±標準偏差

表ト一 254 臨床検査値の投与前後の推移（尿検査）

項目	例数	投与前				長期投与終了時 ^{a)}				Signed Rank Test		
		-	±	+	++	+++	-	±	+			
尿蛋白	76	72	3	1	0	0	72	3	1	0	0	p=1.000
尿糖	76	74	0	1	0	1	70	0	0	0	3	p=0.062
ウロビリノーゲン	76	33	43	0	0	0	33	42	1	0	0	p=1.000

a)：投与 24 週以上投与終了時又は中止時

平均値±標準偏差

vi) 内分泌学的検査

血漿プロラクチン及び甲状腺ホルモン濃度の推移を表ト一 255に示した。血漿プロラクチン濃度は投与前の $29.2 \pm 40.2 \text{ ng/mL}$ から投与終了時の $11.3 \pm 20.4 \text{ ng/mL}$ と有意に低下した。T₄は投与前に比しわずかであるが、有意に低下した。TSH 及び T₃は有意な変動を示さなかった。

表ト一 255 血漿プロラクチン、甲状腺ホルモン濃度の推移

	例数	平均値 ± 標準偏差		Signed rank test	
		投与前	投与終了時 ^{a)}		
プロラクチン (ng/mL)	59	29.2 ± 40.2	11.3 ± 20.4	p < 0.001	
甲状腺ホルモン	TSH ($\mu\text{U}/\text{mL}$)	62	1.8 ± 1.7	2.2 ± 2.7	p = 0.432
	T ₃ (ng/mL)	62	1.0 ± 0.2	1.1 ± 0.3	p = 0.293
	T ₄ ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	62	8.1 ± 2.0	7.5 ± 2.8	p = 0.040

a)：投与完了時又は投与中止時

vii) バイタルサイン

臥位収縮期血圧が投与前の $118.2 \pm 16.4 \text{ mmHg}$ から投与終了時の $122.4 \pm 17.6 \text{ mmHg}$ (70 例) とわずかであるが有意に上昇した (p=0.039、Signed rank test)。臥位拡張期血圧、立位収縮期及び拡張期血圧、脈拍数（臥位、立位）、体温及び体重に投与前及び投与終了時で有意な変動は認められなかった。

viii) 心電図、脳波検査、眼科検査

長期継続投与期に新たに発現した心電図異常変動は投与前後実施例 66 例中 10 例で、その詳細を表ト一 256に示した。うち、治験担当医師により本薬との関連性が否定出来ないと判定された異常変動は 1 例であった。

表ト一 256 心電図異常変動例

症例番号	性別	年齢(歳)	心電図所見		因果関係
			投与前	長期継続投与期	
59	女	正常	洞性頻脈 (4 カ月後、5 カ月後、終了時)		なし
41	女	正常	V1～V4 の T 陰性化 (12 カ月後)		ないらしい
50	男	正常	心電図計の over read (6 カ月後、8 カ月後)		なし
49	男	正常	心電図計の over read (12 カ月後)		なし
51	男	正常	単発性の心室性期外収縮 (10 カ月後)		ないらしい
48	男	正常	右軸偏位 (5 カ月後)		なし
51	男	正常	QT 延長、洞性頻脈 (3 カ月後、4 カ月後、10 カ月後、12 カ月後)		判定不能
49	女	正常	頻脈 (5 カ月後、中止時)		なし
41	女	正常	非特異性 ST-T 変化 (8 カ月後)		なし
31	女	正常	洞性頻脈 (3 カ月後、6 カ月後、終了時)、P-R 延長 (終了時)		なし
21	女	正常			なし

脳波検査では、投与前後実施例 32 例中、治験担当医師により本薬との関連性が否定出来ないと判定された異常変動はなかった。なお、長期継続投与期間中では眼科検査が実施された例はなかった。

g) 有用性

i) 有用度

有用度を表ト－257に示した。長期継続投与試験における有用率（有用以上）は63.6%（49/77例）であった。

表ト－257 有用度

	極めて 有用	有用	やや 有用	有用とは いえない	やや好ま しくない	好ましく ない	極めて好ま しくない	判定 不能	計	有用率 (有用以上)
後期第II相終了時	18	42	16	0	1	0	0	0	77	77.9% (60/77)
長期継続投与試験	14	35	18	3	3	2	1	1	77	63.6% (49/77)

ii) 前治療薬との有用度比較

本薬投与開始時（後期第II相試験）に前治療薬があった71例について前治療薬との有用度比較を表ト－258に示した。「前治療薬よりやや有用」以上と判定された症例は57例（80.3%）であった。

表ト－258 前治療薬との有用度比較

	前治療薬より		前治療薬と		前治療薬が		判定 不能	計	前治療薬より やや有用以上	前治療薬が やや有用以下
	有用	やや有用	ほぼ同等	やや有用	有用					
後期第II相終了時	40	23	7	1	0	0	0	71	88.7% (63/71)	1.4% (1/71)
長期継続投与試験	34	23	8	4	1	1	1	71	80.3% (57/71)	7.0% (5/71)

③ 結論

後期第II相試験の対象とした精神分裂病患者で効果が認められ、安全性に特に問題ないと判断された症例を対象として、長期投与における本薬（75～750mg/日）の安全性と有効性について検討した。

本治験に組み込まれた77例中、投与期間6ヵ月以上の投与例は65例で、1年間の投与例は38例であった。脱落・中止例は18例で、脱落・中止理由は症状悪化が6例、副作用が3例、同意の撤回が4例、その他が5例であった。最終全般改善度における改善率は67.5%であった。長期継続投与期間中に新たな副作用が77例中24例に46件発現した。うち、主な副作用は神経過敏、食欲亢進、体重増加であった。後期第II相試験の投与8週間に比べ、傾眠、不眠、錐体外路症状の発現頻度は低かった。遅発性ジスキネジアは新たに1件認められたが、長期間投与で初めて発現した重篤な有害事象は認めなかった。以上の結果から、クエチアピンは長期投与においても精神分裂病患者に対して有効で、安全性にも特に問題はないと考えられた。

2) 長期投与試験

精神分裂病患者を対象にして、クエチアピンの長期投与における安全性と有効性を 3 つの長期投与試験で検討した。

① 治験方法

3 つの長期投与試験(1) (2) 及び(3) の治験方法を表ト－ 259 に示した。

表ト－ 259 長期投与試験(1)、(2)及び(3)の方法 -1-

項目	内 容																																																															
治験目的	精神分裂病患者に対するクエチアピンの長期投与時の有効性、安全性を検討する。																																																															
試験の種類	多施設共同オープン試験																																																															
対象	ICD-10 で精神分裂病と診断された患者																																																															
選択基準	①年齢：18 歳以上 65 歳未満 ②性別：男女を問わず ③入院・外来：入院、外来は問わず ④臨床症状：前期第Ⅱ相試験（表ト－ 9）と同じ																																																															
除外基準	前期第Ⅱ相試験の除外基準（表ト－ 9）に下記の基準を追加 ・長期投与試験(1)及び(3) ・治験開始前 8 週(2 カ月)以内に臨床試験に参加し、投与を受けたもの 長期投与試験(2) ・前治療薬で安定した寛解状態が維持されているもの ・治験開始前 8 週(2 カ月)以内に臨床試験に参加し、投与を受けたもの なお、本試験では白内障に関して、「過去に白内障と診断されたもの」を除外基準とした																																																															
目標症例数	長期投与試験(1)：30 例（6 カ月以上投与例数として 20 例） 長期投与試験(2)：25 例（6 カ月以上投与例数として 10 例） 長期投与試験(3)：65 例（6 カ月以上投与例数として 30 例）																																																															
使用薬剤	クエチアピン 25mg, 100mg錠																																																															
用法・用量	1)投与量：初回投与量 75mg/日から開始し、1 週間以内に 150mg/日以上に增量。以後適宜増減。 2)最高投与量：750mg/日 3)投与回数：1 日 2~3 回食後投与。																																																															
併用薬	・抗精神病薬：治験開始時に投与を打ち切る。治験中に症状悪化の場合は下記の薬剤の併用可。 試験(1)、(3)：ブロフェン系薬剤を単剤でのみ併用可(ハペリドール換算で 10mg/日以下) 試験(2)：ハペリドール(10mg/日以下)又はレバメタゾン(100mg/日以下)単剤でのみ併用可 ・抗うつ薬、抗不安薬、抗そう薬：併用禁止 ・睡眠薬：睡眠薬が併用されている場合、ベンゾジアゼピン系睡眠薬のみ併用可。不眠発現・増強時、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の併用は可 ・抗パーキンソン薬：治験開始前から使用している場合は継続併用可。治験開始時から新たな投与は不可 試験(1)、(3)：錐体外路症状の発現・増強の際の追加併用は可 試験(2)：原則として投与 1 週後に減量を試み、2 週後に DREPSS の評価を参考にして中止することとする。ただし、錐体外路症状発現・増強の際の追加併用は可。 ・その他の薬剤：合併症治療薬等の効果判定に影響しないと判断される薬剤は併用可																																																															
投与期間	24 週間(6 カ月)以上。可能な限り 52 週間(12 カ月)。																																																															
観察・検査項目 及び時期	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">観察期</th> <th colspan="10">治療期(週)</th> <th rowspan="2">中止時</th> </tr> <tr> <th>0 週</th> <th>2</th> <th>4</th> <th>8</th> <th>12</th> <th>16</th> <th>20</th> <th>24</th> <th>32</th> <th>40</th> <th>48</th> <th>52</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神症状 評価 ・BPRS ・PANSS</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>全般改善度 パーキンソン、体重 心電図 臨床検査 随伴症状、副作用 薬原性錐体外路症状(DREPSS) 遅発性ジヌードル評価(AIMS)</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>最終全般改善度 概括安全度 有用度 前治療薬との有用度比較 精神症状のコントロール状況 眼科検査</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>○：実施、△：前治療薬のある症例のみ実施する。 △：平成 9 年 11 月 25 日現在投薬中の患者に対して可能な限り早期、24 週、52 週（又は中止時）に実施する</p>	観察期	治療期(週)										中止時	0 週	2	4	8	12	16	20	24	32	40	48	52	精神症状 評価 ・BPRS ・PANSS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	全般改善度 パーキンソン、体重 心電図 臨床検査 随伴症状、副作用 薬原性錐体外路症状(DREPSS) 遅発性ジヌードル評価(AIMS)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	最終全般改善度 概括安全度 有用度 前治療薬との有用度比較 精神症状のコントロール状況 眼科検査												
観察期	治療期(週)										中止時																																																					
	0 週	2	4	8	12	16	20	24	32	40		48	52																																																			
精神症状 評価 ・BPRS ・PANSS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																				
全般改善度 パーキンソン、体重 心電図 臨床検査 随伴症状、副作用 薬原性錐体外路症状(DREPSS) 遅発性ジヌードル評価(AIMS)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																				
最終全般改善度 概括安全度 有用度 前治療薬との有用度比較 精神症状のコントロール状況 眼科検査																																																																

表ト- 259 長期投与試験(1)、(2)及び(3)の方法 -2-

項目	内 容
評価方法及び評価基準	最終全般改善度、概括安全度、有用度及び前治療薬との有用度比較について、前期第Ⅱ相試験と同じ評価基準(表ト- 9)で判定する。 薬原性錐体外路症状評価(DIEPSS)については、第Ⅲ相比較試験(ハベリドールとの比較、表ト- 88)、遅発性ジスキネジア評価(AIMS)については、後期第Ⅱ相試験からの継続投与試験(表ト- 233)と同様に行う。また、平成9年11月25日現在投薬中の患者に対しては可能な限り早期に、眼の観察を行い白内障の有無を調査する。その後は24週目及び52週目(又は中止時)にも眼の観察を行う。なお、治験担当医師による眼の観察において異常が認められた場合、治験担当医師が必要と判断した場合および患者が希望した場合には、眼科医に依頼し、細隙灯顕微鏡検査等の方法での検査を実施する。 精神症状のコントロール状況については下記の3段階で判定する。 ①良好(治験薬の投与量の増減はあったが、精神症状はコントロールできた) ②ほぼ良好(治験薬の投与量の増減及び他の抗精神病薬の追加はあったが、精神症状はコントロールできた) ③不良(治験薬の投与量の増減及び他の抗精神病薬の追加によっても精神症状はコントロールできなかつた) ④判定不能
検定方法	・DIEPSS、AIMS、精神症状等の経時的変動については signed rank test を用いて解析した。 ・検定の有意水準は両側 0.05 とする。なお、計量値は平均値±標準偏差で示す。 ・治験実施計画に記載されている解析：表ト- 270、表ト- 271、表ト- 272、表ト- 279、 表ト- 280、表ト- 281、表ト- 282、表ト- 285、 表ト- 286、表ト- 287、表ト- 288、表ト- 289 ・データ固定前に決定された解析：なし ・事後解析：なし
登録及び割付方法	登録：郵送登録、割付：なし
治験総括医師	長期投与試験(1)： 長期投与試験(2)： 長期投与試験(3)：
代表施設、施設数	長期投与試験(1)： 他 計 14 施設 長期投与試験(2)： 他 計 8 施設 長期投与試験(3)： 他 計 22 施設
治験期間	長期投与試験(1)： 長期投与試験(2)： 長期投与試験(3)：

[用法・用量の設定の根拠]

初回投与量を 75mg/日とし、以後症状に応じて適宜増減(ただし、1 日最高用量は 750mg/日)することとした後期第Ⅱ相試験において、有効性が認められた症例(最終全般改善度が中等度改善以上の症例)での平均至適用量は 294.0 ± 164.0 mg/日であり、至適用量が 75mg~600mg/日と判定された症例は 96.4% を占めた。しかし、少数例ではあるが、600mg/日を超える用量が至適用量であると判定された症例もあり、また、1 日最高用量である 750mg/日まで增量しても副作用が増加する傾向はみられなかった。したがって、本長期投与試験においては、初回投与量を 75mg/日、1 日最高用量を 750mg/日とし、症状に応じて適宜増減することとした。また、投与回数は後期第Ⅱ相試験と同様に1日2回又は3回分割投与とした。

[投与期間設定の根拠]

臨床評価ガイドライン「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」に従い、投与期間を 24 週間(6 カ月)以上、可能な限り 52 週間(12 カ月)とした。

② 治験成績

a) 症例の内訳

組み入れ症例は3試験合計で122例(長期投与試験[1] 30例、長期投与試験[2] 25例、長期投与試験[3] 67例)であった。これらの症例のうち、本薬投与開始時において治験実施計画書に違反していた症例(選択及び除外基準、前治療薬の用量)は8例であり、中央委員会でそれらの採否が検討された。その結果、安全性の評価は全例採用となつたが、有効性及び有用性の評価は全例不採用となり(表ト- 260)、安全性採用例は122例、有効性及び有用性採用例は114例、前治療薬との有用

度比較は有用性採用例 114 例から前治療薬のなかった 4 例を除いた 110 例が評価対象となった（図ト－7）。長期投与試験(2) の症例は、投与前のヘモグロビン値が 6.9 g/dL であったが、投与 24 週時点での症例検討では有効性及び有用性評価が採用された。しかし、投与 52 週時点での症例検討で再考され、ヘモグロビン値 6.9 g/dL は重度な血液疾患に該当すると判断され、有効性及び有用性評価は不採用となった。なお、治験開始後の逸脱例を含めた治験実施計画書違反例・逸脱例の一覧を表ト－261に示した。

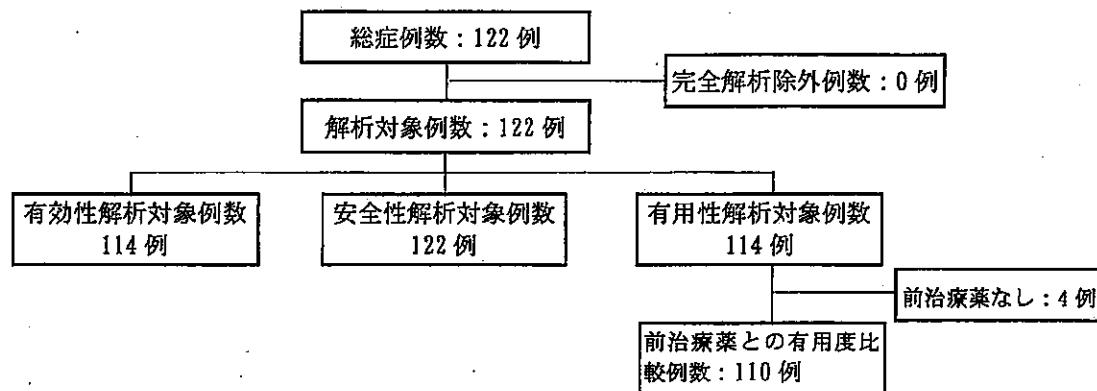
表ト－260 選択基準違反例及び除外基準抵触例の内容と評価の採否

試験名	症例番号	選択基準違反及び除外基準抵触の内容	評価の採否		
			有効性	安全性	有用性
長期投与試験 (1)		薬原性起立性低血圧の既往あり	×	○	×
		年齢：68 歳	×	○	×
		白内障の既往より生じた緑内障を合併	×	○	×
長期投与試験 (2)		血圧の著しく低いもの（臥位血圧 76/50 mmHg、立位血圧 70/52 mmHg）	×	○	×
	a)	重度な血液疾患のあるもの（ヘモグロビン：6.9 g/dL）	×	○	×
長期投与試験 (3)		年齢：66 歳	×	○	×
		前治療で大量の抗精神病薬の使用（ルバパリトル換算 30.0mg/日）	×	○	×
		前治療で大量の抗精神病薬の使用（ルバパリトル換算 26.5mg/日）	×	○	×

a) : 52 週時点の中央委員会にて有効性及び有用性評価が除外された、○：採用、×：不採用

表ト－261 治験実施計画書違反例・逸脱例の一覧

治験名	項目	不遵守例数	症例番号
長期投与試験(1)	症例組み入れ時の治験実施計画書違反	対象基準 除外基準	1例 2例
		小計	3例 3件
	症例組み入れ後の治験実施計画書逸脱	増量方法 投与回数 投与期間 前治療で多種類の抗精神病薬を使用 併用薬（抗精神病薬） 併用薬（その他の向精神薬） 併用薬（睡眠薬） 検査未実施	2例 1例 1例 1例 2例 2例 2例 2例
		小計	10例 13件
		総計	12例 16件
	症例組み入れ時の治験実施計画書違反	除外基準	2例
		小計	2 例 2 件
	症例組み入れ後の治験実施計画書逸脱	初回投与量 増量方法 投与回数 併用薬（抗バ剤）	3例 5例 1例 3例
		小計	9 例 12 件
		総計	11 例 14 件
長期投与試験(2)	症例組み入れ時の治験実施計画書違反	対象基準 除外基準	1例 2例
		小計	3例 3件
	症例組み入れ後の治験実施計画書逸脱	増量方法 投与回数 投与期間 前治療で大量の抗精神病薬を使用 前治療で多種類の抗精神病薬を使用 併用薬（抗精神病薬） 併用薬（睡眠薬） 併用薬（その他の向精神薬） 検査未実施	8例 4例 5例 2例 4例 7例 1例 9例 11例
		小計	31 例 51 件
		総計	32 例 54 件
	症例組み入れ時の治験実施計画書違反	対象基準 除外基準	1例 2例
		小計	3例 3件
	症例組み入れ後の治験実施計画書逸脱	増量方法 投与回数 投与期間 前治療で大量の抗精神病薬を使用 前治療で多種類の抗精神病薬を使用 併用薬（抗精神病薬） 併用薬（睡眠薬） 併用薬（その他の向精神薬） 検査未実施	8例 4例 5例 2例 4例 7例 1例 9例 11例
		小計	31 例 51 件
		総計	32 例 54 件



図ト-7 症例の内訳

b) 中止・脱落例

解析対象 122 例中、中止・脱落例は 59 例で、その内訳は 6 カ月未満 37 例、6 カ月以上 1 年未満 22 例であった。6 カ月（24 週）以上投与例は 85 例、1 年間（52 週）投与例は 45 例であった。なお、中止・脱落理由を表ト-262、中止・脱落例の採用結果を表ト-263、表ト-264及び表ト-265 に示した。また、観察期間ごとの完了例数及び中止・脱落例数を表ト-266に示した。

表ト-262 中止・脱落例とその理由 (1)

中止・脱落 理由	試験名	例数	症例 番号	内 容	投与 期間
症状悪化	長期投与試験(1)	3 例		症状悪化 症状悪化 症状悪化	97 日 29 日 125 日
	長期投与試験(2)	4 例		症状悪化 症状悪化 症状悪化 症状悪化	190 日 2 日 11 日 182 日
	長期投与試験(3)	9 例		症状悪化 症状悪化 症状悪化 症状悪化 症状悪化 症状悪化 症状悪化 症状悪化 症状悪化	222 日 196 日 209 日 5 日 155 日 5 日 65 日 221 日 126 日
副作用	長期投与試験(1)	3 例		暴力行為 不安、焦燥、けいれん発作、意識消失、血圧上昇等 食欲不振、不安、興奮、幻覚、妄想	89 日 5 日 139 日
	長期投与試験(2)	5 例		イレウス 不眠 眼気、倦怠感、頭重感、頭痛、易刺激性、食欲不振等 けいれん発作 不安	97 日 50 日 9 日 82 日 92 日
	長期投与試験(3)	15 例		不眠 不眠 頭重、独語、抑うつ感、不安、心気症、敵意、焦燥等 興奮、不眠 興奮 倦怠感、不安 ジスキネジア、不眠、嚥下障害、食欲不振、易刺激性等 倦怠感、脱力感 不眠、不安、焦燥、易刺激性、食欲不振 発熱、頻脈 手指振戦 心筋梗塞、嚥下障害、脱力感、倦怠感、発汗、動悸等 倦怠感、脱力感 眼気、立ちくらみ、動悸 頭のふらつき、めまい	214 日 318 日 2 日 83 日 351 日 128 日 64 日 43 日 9 日 42 日 138 日 31 日 1 日 14 日 7 日

表ト一 262 中止・脱落例とその理由 (2)

中止・脱落 理由	試験名	例数	症例 番号	内 容	投与 期間
偶発症	長期投与試験(1)	3 例		一過性（脳）虚血発作に起因する意識障害 肺炎による死亡 女性乳房悪性腫瘍	337 日 250 日 67 日
	長期投与試験(3)	3 例		上顎頸面洞腫瘍 多発性胃・十二指腸潰瘍 麻痺性イレウス	237 日 3 日 31 日
同意撤回	長期投与試験(1)	1 例		治験薬剤への不安の訴え	150 日
その他	長期投与試験(1)	3 例		治験開始前より認められていた低 Na 血症を考慮したため プロトコール違反（年齢違反）が判明したため 合併症である緑内障が白内障からの悪化によるものであることが判明し、かつ経時に進行したため	273 日 12 日 197 日
	長期投与試験(2)	2 例		白内障に関する情報の提供により担当医師が中止を判断 効果不十分のため	291 日 273 日
	長期投与試験(3)	8 例		自宅で死亡しているところを発見される（原因不明） プロトコール違反（年齢違反）が判明したため 遠方へ転居のため 胆石症の手術のため 効果不十分のため 効果不十分のため 白内障に関する情報の提供により本人の同意を得ることが困難と担当医師が判断 白内障の情報により中止が好ましいと担当医師が判断	220 日 3 日 256 日 217 日 265 日 243 日 357 日 159 日

表ト一 263 中止・脱落例の採用結果（長期投与試験 [1] ）

症例番号	最終全般改善度	概括安全度	有用度	前治療薬との有用度比較
A	軽度悪化 著明悪化 著明悪化 軽度悪化 中等度悪化 中等度改善 不变 中等度悪化 (中等度改善) 中等度改善 軽度改善 (軽度改善) 中等度悪化	安全性に問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性に問題なし 安全性にやや問題あり 安全性に問題あり 安全性にやや問題あり 安全性に問題あり 安全性に問題あり 安全性にかなり問題あり	好ましくない 好ましくない 好ましくない 極めて好ましくない 好ましくない 有用 ^a 有用とはいえない 極めて好ましくない (やや有用) ^b やや有用 やや有用 (有用とはいえない) 好ましくない	前治療薬がやや有用 前治療薬が有用 前治療薬が有用 前治療薬が有用 前治療薬がやや有用 前治療薬とほぼ同等 前治療薬とほぼ同等 前治療薬が有用 (前治療薬とほぼ同等) 前治療薬よりやや有用 前治療薬よりやや有用 (前治療薬とほぼ同等) 前治療薬がやや有用

() : 評価不採用

・評価不採用理由：A 対象年齢違反

・「やや有用」以上の症例の中止理由：a 中止の申し出（退院の準備中に治験薬への不安の訴えがあった）、
b その他（プロトコール違反（年齢違反）が判明したため）、c 他疾患を偶発（乳頭腫（悪性））

表ト一 264 中止・脱落例の採用結果（長期投与試験 [2] ）

症例番号	最終全般改善度	概括安全度	有用度	前治療薬との有用度比較
A	軽度悪化 軽度悪化 中等度改善 著明悪化 (中等度改善) 軽度悪化 軽度悪化 軽度改善 不变 中等度改善 軽度悪化	安全性に問題あり 安全性に問題なし 安全性に問題あり 安全性に問題なし 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性に問題なし 安全性にかなり問題あり 安全性に問題あり 安全性にかなり問題あり	好ましくない やや好ましくない やや有用 好ましくない (やや好ましくない) 好ましくない 極めて好ましくない やや有用 好ましくない 有用とはいえない 好ましくない	前治療薬とほぼ同等 前治療薬がやや有用 前治療薬よりやや有用 前治療薬が有用 (前治療薬よりやや有用) 前治療薬が有用 前治療薬が有用 前治療薬よりやや有用 前治療薬がやや有用 前治療薬とほぼ同等 前治療薬がやや有用

() : 評価不採用

・評価不採用理由：A 觀察期の血圧が著しく低い

表トー 265 中止・脱落例の採用結果（長期投与試験 [3]）

症例番号	最終全般改善度	概括安全度	有用度	前治療薬との有用度比較
	中等度悪化 軽度改善 中等度改善 軽度改善 軽度悪化 軽度改善 不变 軽度悪化 軽度改善 中等度改善 中等度悪化 不变 判定不能 軽度悪化 著明悪化 軽度悪化 中等度悪化 中等度悪化 不变 (不变) 中等度改善 著明悪化 軽度悪化 軽度悪化 中等度改善 不变 中等度改善 不变 軽度改善 不变 中等度悪化 中等度改善 不变 著明改善 軽度悪化	安全性に問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にやや問題あり 安全性に問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にやや問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性に問題なし 安全性にかなり問題あり 安全性に問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性に問題なし 安全性にかなり問題あり 安全性に問題あり 安全性に問題なし 安全性に問題なし 安全性に問題なし 安全性に問題あり 安全性に問題あり 安全性に問題あり 安全性にかなり問題あり 安全性に問題あり 安全性に問題あり	極めて好ましくない やや好ましくない 有用 有用とはいえない 好ましくない 有用とはいえない 極めて好ましくない やや好ましくない 極めて好ましくない 有用とはいえない 極めて好ましくない 好ましくない 判定不能 有用とはいえない 極めて好ましくない 好ましくない 極めて好ましくない 極めて好ましくない 好ましくない (やや有用) 有用とはいえない 極めて好ましくない 好ましくない 極めて好ましくない 有用 好ましくない 有用とはいえない やや有用 有用とはいえない やや有用 判定不能 やや有用 好ましくない 有用 好ましくない	前治療薬が有用 前治療薬よりやや有用 前治療薬よりやや有用 前治療薬とほぼ同等 前治療薬がやや有用 前治療薬とほぼ同等 前治療薬が有用 前治療薬がやや有用 前治療薬よりやや有用 前治療薬がやや有用 前治療薬がやや有用 判定不能 前治療薬がやや有用 前治療薬が有用 前治療薬が有用 前治療薬が有用 前治療薬が有用 前治療薬が有用 前治療薬とほぼ同等 前治療薬がやや有用 前治療薬が有用 前治療薬が有用 前治療薬が有用 前治療薬が有用 前治療薬より有用 前治療薬より有用 前治療薬が有用

() : 評価不採用、- : 前治療薬なし

・評価不採用理由: A 対象年齢違反

・「やや有用」以上の症例の中止理由: a その他 (年齢オーバーのため)

b その他 (白内障誘発との情報により中止が好ましいと判断した)

表トー 266 観察期間ごとの完了例数及び中止・脱落例数

		4週	8週	12週	16週	20週	24週	32週	40週	48週	52週	計
長期投与試験(1)	完了例数 (24週完了例)	28	27	26	24	22	21 (6)	14	12	12	11	- (6)
	中止・脱落例数 (累積例数)	2	1	1	2	2	1	1	2	1	1	13
	症状の悪化	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	3
	副作用の出現	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	3
	他疾患の偶発	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	3
	同意の撤回	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	その他	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	3
長期投与試験(2)	完了例数 (24週完了例)	22	21	20	18	18	18 (1)	15	14	13	13	- (1)
	中止・脱落例数 (累積例数)	3	1	1	2	0	0	2	1	1	0	11
	症状の悪化	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0	4
	副作用の出現	1	1	1	2	0	0	0	0	0	0	5
	他疾患の偶発	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	同意の撤回	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2
長期投与試験(3)	完了例数 (24週完了例)	58	54	51	51	48	46 ^a (11 ^b)	28	24	23	21	- (11 ^a)
	中止・脱落例数 (累積例数)	9	4	3	0	3	2	7	4	1	2	35
	症状の悪化	2	0	1	0	1	1	4	0	0	0	9
	副作用の出現	5	3	2	0	2	0	1	0	1	1	15
	他疾患の偶発	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	3
	同意の撤回	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	1	0	0	0	0	1	2	3	0	1	8
合 計	完了例数 (24週完了例)	108	102	97	93	88	85 ^a (18 ^b)	57	50	48	45	- (18 ^a)
	中止・脱落例数 (累積例数)	14	6	5	4	5	3	10	7	2	3	59
	症状の悪化	4	1	1	1	2	1	6	0	0	0	16
	副作用の出現	7	4	3	3	3	0	1	0	1	1	23
	他疾患の偶発	1	1	1	0	0	0	0	2	0	0	6
	同意の撤回	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	その他	2	0	0	0	0	1	3	5	1	1	13

a: 外来通院の都合で24週に1日足りず試験を完了した症例を含む

c) 人口統計学的特性及び基準値の特性

3つの長期投与試験における人口統計学的特性、他の基準値の特性及び治療因子を表ト－267に示した。

表ト－267 人口統計学的特性、他の基準値の特性及び治療因子

		長期投与試験(1) (n = 30)	長期投与試験(2) (n = 25)	長期投与試験(3) (n = 67)	計 (n = 122)
性別	男 女	17 13	13 12	51 16	81 41
年齢(歳)	20～34 35～49 50～64 65～68	2 12 15 1	6 7 12 0	17 25 24 1	25 44 51 2
	平均値±標準偏差	51.5 ± 11.0	46.2 ± 12.6	44.6 ± 12.5	46.6 ± 12.4
入院	入院 外来 入院⇒外来	29 0 1	22 2 1	49 7 11	100 9 13
分類 ICD-10	妄想型 破瓜型 緊張型 鑑別不能型 分裂病後抑うつ 残遺型 単純型 他の精神分裂病 特定不能のもの	6 7 2 3 0 11 0 1 0	7 4 0 2 0 12 0 0 0	21 25 1 7 1 8 2 1 1	34 36 3 12 1 31 2 2 1
主要 状態像	幻覚・妄想が前景 妄想が前景 自発性欠如、感情鈍麻が前景Ⅰ 自発性欠如、感情鈍麻が前景Ⅱ 神経症様状態が前景 うつ状態が前景	5 0 1 24 0 0	2 0 4 18 0 1	12 4 4 41 6 0	19 4 9 83 6 1
罹病期間	1年未満 1年以上 5年未満 5年以上 10年未満 10年以上 不明	0 4 4 22 0	3 2 1 19 0	5 8 13 40 1	8 14 18 81 1
	平均値±標準偏差 ^{a)}	23.3 ± 15.4	20.5 ± 13.1	16.9 ± 13.2	19.2 ± 13.9
合併症	なし あり	17 13	10 15	35 32	62 60
併用薬	抗精神病薬 抗パーキンソン薬 睡眠薬	なし あり	なし あり	なし あり	なし あり
	抗精神病薬 抗パーキンソン薬 睡眠薬	15 15 6 24 7 23	11 14 2 23 8 17	29 38 15 52 13 54	55 67 23 99 28 94
前治療薬	なし あり	1 29	0 25	3 64	4 118
前治療薬の 切り替え方法	前治療薬なし 中止後直ちに切り替え	1 29	0 25	3 64	4 118
1日最高 投与量	50mg ≤ <150mg 150mg ≤ <300mg 300mg ≤ <450mg 450mg ≤ <600mg 600mg ≤ <750mg	1 2 13 8 6	1 6 8 6 4	5 20 21 4 17	7 28 42 18 27
	平均最高投与量(mg)	415.0 ± 161.8	365.0 ± 157.8	361.9 ± 214.2	375.6 ± 191.7

a) : 不明を除く

d) 投与時期別服薬状況

投与時期別の服薬状況を表ト－268に示した。

表ト－268 投与時期別の服薬状況

服薬状況	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	32週	40週	48週	52週
きちんと服薬している	122	107	107	101	96	92	87	76	57	49	47
時々服薬していない	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0
半分以上服薬していない	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全く服薬していない	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ^{a)}
計	122	108	108	102	97	93	88	77	57	50	48

a)：長期投与試験（3）025-001

e) 有効性

i) 最終全般改善度及び期間別全般改善度

有効性の主要評価項目である最終全般改善度と期間別全般改善度を表ト－269に示した。最終全般改善度における改善率（中等度改善以上）は34.2%（39/114例）であった。時期別全般改善度における改善率は投与6カ月時点49.4%（39/79例）、投与12カ月時点54.8%（23/42例）であった。

表ト－269 最終全般改善度及び期間別全般改善度

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不变	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能	計	改善率 (中等度改善以上)	悪化率 (軽度悪化以下)
8週	6	31	34	15	5	2	2	0	95	38.9% (37/95)	9.5% (9/95)
4カ月(16週)	7	29	30	12	3	3	1	0	85	42.4% (36/85)	8.2% (7/85)
6カ月(24週)	8	31	22	11	6	1	0	0	79	49.4% (39/79)	8.9% (7/79)
8カ月(32週)	8	25	10	9	3	0	0	0	55	60.0% (33/55)	5.5% (3/55)
10カ月(40週)	8	18	13	6	2	1	0	0	48	54.2% (26/48)	6.3% (3/48)
12カ月(52週)	7	16	12	4	2	0	0	1	42	54.8% (23/42)	4.8% (2/42)
最終全般改善度	10	29	26	15	19	9	5	1	114	34.2% (39/114)	28.9% (33/114)

ii) BPRS(Brief Psychiatric Rating Scale)及びPANSS(Positive and Negative Syndrome Scale)評価尺度

BPRS評価尺度における総スコア、PANSS評価尺度における陽性尺度合計、陰性尺度合計、総合精神病理評価尺度合計及び総スコアの推移を表ト－270に示した。BPRS総スコア及びPANSS総スコアは投与8週後から52週までの各評価時期で有意な減少が認められたが、投与終了時（中止・脱落例を含む）においては有意な減少を示さなかった。なお、PANSS評価尺度における陰性尺度合計スコアは投与終了時においても有意な減少を示したが、陽性尺度合計スコア及び総合精神病理評価尺度合計スコアでは投与終了時に有意な変動は認められなかった。

表ト－270 BPRS及びPANSSスコアの推移

	平均スコア（平均値±標準偏差）					投与終了時 ^{a)}
	投与前	8週	4カ月(16週)	6カ月(24週)	12カ月(52週)	
例数	114	95	86	78	43	113 ^{b)}
BPRS 総スコア	45.4±11.0	41.6±11.5**	40.7±11.4**	39.9±11.5**	38.0±14.6**	44.2±14.7
PANSS 陽性尺度合計	15.7±5.6	15.0±5.2*	---	15.4±5.4	15.4±8.1*	16.6±6.9
陰性尺度合計	26.2±6.4	24.3±6.9**	---	22.9±6.5**	21.2±6.7**	23.5±7.0**
総合精神病理評価尺度合計	42.2±10.5	40.2±10.5**	---	39.0±10.5**	37.2±13.1**	42.0±13.1
総スコア	84.1±18.9	79.4±20.2**	---	77.3±19.9**	73.9±23.9**	82.0±23.2

a)：投与完了時又は投与中止時、b)：BPRS：n=113、PANSS：n=114、**：p<0.01、*：p<0.05、Signed rank test

BPRSにおける各項目別の改善率（1段階以上）及び悪化率（1段階以上）を表ト－271に示した。18項目中5項目（情動的引きこもり、罪責感、抑うつ気分、運動減退、情動の平板化）で有意な改善が認められ、3項目（誇大性、敵意、興奮）で有意な悪化が認められた。

表トー 271 BPRS 項目別の改善率及び悪化率（投与 52 週後又は投与中止時）

項目	例数 ^{a)}	改善率 (%)	悪化率 (%)	Signed Rank Test ^{b)}
心気症	77	41.6	23.4	p = 0.129
不安	90	40.0	28.9	p = 0.886
情動的引きこもり	112	48.2	7.1	p < 0.001
概念の統合障害	99	22.2	16.2	p = 0.649
罪責感	49	44.9	12.2	p = 0.014
緊張	93	28.0	33.3	p = 0.273
街奇症と不自然な姿勢	86	25.6	22.1	p = 0.633
誇大性	26	11.5	42.3	p = 0.011
抑うつ気分	70	55.7	18.6	p = 0.003
敵意	64	18.8	42.2	p = 0.005
猜疑心	72	37.5	23.6	p = 0.721
幻覚による行動	70	42.9	24.3	p = 0.343
運動減退	108	50.0	9.3	p < 0.001
非協調性	81	30.9	30.9	p = 0.138
不自然な思考内容	94	25.5	20.2	p = 0.676
情動の平板化	112	47.3	8.9	p < 0.001
興奮	63	19.0	46.0	p = 0.001
失見当識	31	19.4	16.1	p = 0.945

a)：投与前症状なし、かつ、投与後症状なしは集計から除いた、b)：投与前後のスコアの比較

PANSS における各項目別の改善率（1段階以上）及び悪化率（1段階以上）を表トー 272に示した。陽性尺度で有意な改善が認められた項目はなく、陰性尺度 7 項目中 5 項目（情動の平板化、情動的引きこもり、疎通性の障害、受動性/意欲低下による社会的引きこもり、会話の自発性と流暢さの欠如）、総合精神病理評価尺度 16 項目中 2 項目（抑うつ、運動減退）において有意な改善が認められた。一方、陽性尺度の 3 項目（興奮、誇大性、敵意）において有意な悪化が認められた。

表トー 272 PANSS 項目別の改善率及び悪化率（投与 52 週後又は投与中止時）

項目	例数 ^{a)}	改善率 (%)	悪化率 (%)	Signed Rank Test ^{b)}
陽性尺度	妄想	96	25.0	p = 0.986
	概念の統合障害	100	24.0	p = 0.615
	幻覚による行動	72	36.1	p = 0.752
	興奮	62	21.0	p < 0.001
	誇大性	27	7.4	p = 0.006
	猜疑心	75	36.0	p = 0.597
	敵意	67	19.4	p = 0.008
陰性尺度	情動の平板化	113	44.2	p < 0.001
	情動的引きこもり	114	43.9	p < 0.001
	疎通性の障害	104	37.5	p = 0.001
	受動性/意欲低下による社会的引きこもり	111	45.9	p < 0.001
	抽象的思考の困難	102	14.7	p = 0.227
	会話の自発性と流暢さの欠如	110	34.5	p < 0.001
	常徴的思考	104	18.3	p = 0.519
総合精神病理評価尺度	心気症	81	33.3	p = 0.447
	不安	92	30.4	p = 0.385
	罪責感	50	40.0	p = 0.145
	緊張	93	25.8	p = 0.087
	街奇症と不自然な姿勢	87	23.0	p = 0.677
	抑うつ	72	44.4	p = 0.010
	運動減退	109	46.8	p < 0.001
	非協調性	86	27.9	p = 0.077
	不自然な思考内容	95	22.1	p = 0.469
	失見当識	36	19.4	p = 0.897
	注意の障害	90	17.8	p = 0.081
	判断力と病識の欠如	110	16.4	p = 1.000
	意志の障害	106	17.0	p = 0.501
	衝動性の調節障害	75	17.3	p = 0.445
	没入性	85	14.1	p = 0.417
	自主的な社会回避	98	23.5	p = 0.117

a)：投与前症状なし、かつ、投与後症状なしは集計から除いた、b)：投与前後のスコアの比較

i) 安全性

i) 概括安全度

概括安全度を表ト－273に示した。安全率(安全性に問題なし)は投与24週時までの評価で31.1% (38/122例)、投与52週時までの評価で27.9% (34/122例)であった。投与52週時までの評価において「安全性にかなり問題あり」と判定された症例26例の詳細を表ト－274に示した。

表ト－273 概括安全度

	安全性に問題なし	安全性にやや問題あり	安全性に問題あり	安全性にかなり問題あり	判定不能	計	安全率 ^{a)}
24週時の評価	38	20	41	22	1	122	31.1% (38/122)
52週時の評価	34	20	41	26	1	122	27.9% (34/122)

a) : 「安全性に問題なし」と判定された例数の割合

表ト－274 投与52週までの評価で概括安全度が「安全性にかなり問題あり」と判定された症例の詳細^{b)}

試験名 番号	症例 年齢	性別	副 作 用			治験薬 の処置	転帰	関連性	治験担当医師のコメント(要約)
			種類	発現時期	投与量(日)				
長期 投与 試験 (1)	女 4■	女 4■	γ-GTP の異常 不眠 発熱 行動異常、拒食症、尿閉等 焦燥、嚥下障害 GOT, GPT, CPK 等異常	85日 93日 94日 96日 97日 99日	300mg 225mg 225mg 225mg 150mg —	中止 中止 中止 中止 中止 —	消失 消失 消失 消失 消失 消失	あるいは あるいは あるいは あるいは あるいは あるいは	悪性症候群様の状態となった。
			不眠 食欲不振 緊張亢進、排尿困難、幻覚 頻脈 攻撃的言動(興奮) 奇声、便秘 拒否拒絶、焦燥 易刺激性 暴力行為 嚥下困難	7日 9日 10日 29日 73日 79日 85日 87日 88日 89日	150mg 150mg 150mg 225mg 300mg 300mg 275mg 225mg 225mg 150mg	継続 継続 継続 継続 減量 減量 減量 継続 中止 継続	消失 消失 消失 消失 消失 消失 消失 消失 消失 消失	あるいは あるいは あるいは あるいは あるいは あるいは あるいは あるいは あるいは あるいは	排尿困難、嚥下困難等が認められた。
			不安、頻脈、焦燥 痙攣発作、意識消失等	5日 5日	100mg 100mg	中止 中止	軽減 消失	判定不能 判定不能	けいれん発作、意識消失、血圧上昇、発熱、頻脈が出現した。
			構音障害 不眠、不安、嚥下障害 興奮、易刺激性 動作緩慢、アカシア等 流涎、筋強剛、振戦	5日 8日 8日 12日 29日	75mg 150mg 150mg 225mg 450mg	継続 継続 中止 継続 継続	消失 消失 消失 消失 消失	あるいは あるいは あるいは あるいは 判定不能	小刻み歩行、動作緩慢、アカシア、構音障害、嚥下障害等の薬剤性パーキンソン病と思われる症状が出現したため。 なお、中止理由としては興奮、易刺激性の亢進であった。
			食欲不振、不安、興奮 幻覚、妄想	138日 138日	400mg 400mg	中止 中止	消失 軽減	あり あり	身体的には自覚症状は認められないが、幻覚・妄想の悪化がみられた。
	男 5■	男 5■	イレウス	97日	500mg	中止	消失	あるいは	イレウスの発現が認められ、中止せざるを得なかった。
			不眠	13日	225mg	中止	消失	あるいは	不眠が出現し持続した。不眠のため患者から治験中止の申し出があった。
			興奮、眠気 倦怠感、頭重感等	3日 3日	150mg 150mg	中止 中止	軽減 消失	あり あり	強い眠気と倦怠感を訴え、減量するも続くため、中止を余儀なくされた。
			痙攣発作	81日	225mg	中止	消失	あるいは	けいれん発作が起こったため、治験薬を中止した。
			口部ジスキネジア 振戦 不安	29日 29日 29日	500mg 500mg 500mg	減量 維持 中止	消失 軽減	あり あり あるいは	口部ジスキネジアが出現したが、アセチルトリルの追加投与で軽快した。不安は中止に至る病状悪化。
長期 投与 試験 (2)	女 6■	女 6■							

表ト一 274 投与 52 週までの評価で概括安全度が「安全性にかなり問題あり」と判定された症例の詳細)

試験名 番号	症例 年齢	副 作 用			治験薬 の処置	転帰	関連性	治験担当医師のコメント(要約)
		種類	発現時期	投与量(/日)				
長期 投与 試験 (3)	男 3■	不眠 喉気 食欲不振 焦燥、倦怠感 頭重	15 日 15 日 29 日 36 日 154 日	150mg 150mg 300mg 300mg 300mg	中止 継続 継続 継続 継続	消失 消失 消失 消失 消失	あり あり あり あり あり	不眠のため中止せざるをえなかった。
	男 4■	不眠 口渴	17 日 169 日	150mg 600mg	中止 継続	消失 消失	あるいは あるいは	不眠が続き、眠剤を追加したが、改善せず、中止せざるを得なかった。
	男 6■	独語、抑うつ感等 頭重	1 日 1 日	75mg 75mg	中止 中止	消失 消失	判定不能 あり	独語、抑うつ感、頭重等により中止せざるを得なかった。
	男 3■	不眠 原因不明の死亡	10 日 221 日	150mg ---	継続	軽減 --	あり 判定不能	原因不明の死亡が生じ、治験薬との関連が完全に否定できないため。
	男 2■	不眠 興奮	4 日 83 日	75mg 300mg	中止 中止	軽減 軽減	あるいは あるいは	不眠、興奮が出現し、治験を中止せざるを得なかった。
	男 5■	流涎、構音障害 歩行異常、動作緩慢 口周ジスキネジア 興奮 易刺激性	5 日 5 日 57 日 85 日 85 日	150mg 150mg 100mg 100mg 100mg	減量 減量 継続 中止 減量	軽減 軽減 あるいは あるいは 消失	あるいは あるいは あるいは あるいは あり	流涎、口周ジスキネジアに処置が必要だった。また、興奮により中止せざるを得なかった。
	男 5■	倦怠感 焦燥 不安 ジスキネジア	6 日 14 日 28 日 29 日	150mg 75mg 50mg 50mg	中止 減量 中止 減量	軽減 消失 軽減 消失	あり あり あるいは あり	ジスキネジア、不安、焦燥、倦怠感が出現し、治験薬の増減、併用薬の追加等を行なったが、結果的に中止に至った。
	男 5■	不眠 焦燥 ジスキネジア 構音障害 嚥下障害 食欲不振 アカシジア 易刺激性、興奮	7 日 8 日 29 日 29 日 43 日 50 日 51 日 57 日	150mg 150mg 375mg 375mg 300mg 300mg 300mg 300mg	中止 継続 中止 継続 中止 中止 継続 中止	消失 軽減 消失 消失 消失 消失 消失 消失	あり あり あり あり あり あり あり あり	高度のジスキネジア及び不眠、焦燥のため、中止せざるを得なかった。
	男 4■	LDH 上昇	7 日	--	中止	消失	判定不能	LDH 上昇は判定不能であるが、治験薬を中止したため、かなり問題ありとした。
	男 5■	頭重感、焦燥、不安 食欲不振、口渴 脱力感 ふらつき 倦怠感	8 日 15 日 22 日 22 日 22 日	300mg 300mg 300mg 300mg 300mg	継続 継続 中止 継続 中止	消失 消失 消失 消失 軽減	あるいは あるいは あるいは あるいは あり	倦怠感、脱力感の症状は本人によると“夏バテ”と表現するが、念のため治験薬の投与を中止したところ、速やかに症状が消失したため、治験薬の副作用と考えた。
	女 5■	不眠、食欲不振 不安、焦燥、易刺激性	3 日 5 日	75mg 150mg	中止 中止	消失 消失	あり あり	不眠、不安、焦燥、易刺激性、食欲不振を認めたため、中止となった。また、CPK の上昇もみられた。
	男 2■	頻脈 発熱 立ちくらみ	7 日 10 日 15 日	150mg 150mg 150mg	中止 中止 継続	消失 消失 あるいは	あるいは あるいは あるいは	元来、頻脈、微熱の傾向は存在したが、治験開始後ますますその傾向が強くなった。
	男 2■	手指振戦	75 日	150mg	中止	消失	あるいは	書字が困難な程の手指振戦がみられたことから判定した。
	女 6■	心筋梗塞 喉気、アカシジア 倦怠感、動作緩慢 嚥下障害、脱力感等 口周ジスキネジア	26 日 29 日 29 日 29 日 30 日	150mg 150mg 150mg 150mg 150mg	中止 継続 中止 中止 継続	消失 消失 軽減 消失 消失	判定不能 あり あり あり あり	心筋梗塞が起こってきたため、中止せざるを得なかった。
	女 5■	脱力感、倦怠感	1 日	75mg	中止	消失	あるいは	非常に神経質な患者で治験薬のためか、前薬を中止のためか判別し難い。
	女 3■	喉気、立ちくらみ、動悸	15 日	75mg	中止	消失	あるいは	喉気の増強、立ちくらみ、動悸のため中止。しかし、いずれも処置なく消退した。

ii) 副作用及び有害事象

副作用及び有害事象を基本語で表ト－275に示した。副作用は122例中78例(63.9%)に認められ、発現件数は296件であった。発現率10%以上の副作用は、不眠、神経過敏、傾眠、倦怠感、不安、食欲不振であった。

投与期間別の副作用発現頻度は、投与12週未満52.5%、投与12週～24週21.6%、投与24週～52週9.5%であり、本薬の長期投与によって副作用の発現頻度が増加することはなかった。なお、24週以降に発現した副作用は8例13件であり、その内訳は心悸亢進、便秘及び排尿障害が各2例、幻覚、嚥下障害、唾液増加、嘔気、口内乾燥、体重増加及び浮腫が各1例であった。

表ト－275 副作用及び有害事象(1)

発現時期	12週未満		12週～24週		24週～52週		投与終了(中止)後		計	
	安全評価症例数	122	97	84	84	78	122	122	122	122
因果関係	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象
発現症例数	64	92	21	40	8	35	5	9	78	109
発現率(%)	52.5	75.4	21.6	41.2	9.5	41.7	4.1	7.4	63.9	89.3
発現件数	223	399	49	93	13	89	11	27	296	609 ^a
精神 神経系	感情不安定	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
	傾眠	11 (9.0)	19 (15.6)	2 (2.1)	3 (3.1)	0 (0.0)	2 (2.4)	1 (0.8)	2 (1.6)	14 (11.5)
	痙攣	2 (1.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)
	幻覚	4 (3.3)	6 (4.9)	2 (2.1)	3 (3.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (5.7)
	攻撃的反応	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	3 (2.5)
	昏迷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	錯乱	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
	思考異常	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.6)
	自殺企図	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
	失神	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
	人格障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
	神経過敏(症)	18 (14.8)	41 (33.6)	9 (9.3)	14 (14.4)	0 (0.0)	6 (7.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	27 (22.1)
	神経症	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
	頭痛	4 (3.3)	8 (6.6)	1 (1.0)	3 (3.1)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	5 (4.1)
	躁病反応	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	多幸症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	不安	11 (9.0)	29 (23.8)	2 (2.1)	5 (5.2)	0 (0.0)	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (10.7)
	不眠(症)	29 (23.8)	48 (39.3)	3 (3.1)	6 (6.2)	0 (0.0)	4 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	32 (26.2)
	めまい	7 (5.7)	13 (10.7)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (3.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	9 (7.4)
	妄想	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	うつ病	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
	リビドー亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
	独語	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
	一過性(脳)虚血発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
錐体 外路 症状	運動過多	6 (4.9)	10 (8.2)	3 (3.1)	5 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (7.4)	15 (12.3)
	ジスキネジア	8 (6.6)	10 (8.2)	2 (2.1)	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (8.2)
	嚥下障害	3 (2.5)	3 (2.5)	2 (2.1)	2 (2.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	6 (4.9)	6 (4.9)
	ジストニア	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.6)
	緊張亢進	6 (4.9)	8 (6.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (4.9)	8 (6.6)
	言語障害	5 (4.1)	9 (7.4)	1 (1.0)	4 (4.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	6 (4.9)	14 (11.5)
	振戦	6 (4.9)	7 (5.7)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (4.9)	8 (6.6)
	錐体外路障害	6 (4.9)	7 (5.7)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	6 (4.9)	9 (7.4)
肝臓	唾液増加	4 (3.3)	4 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.1)
	歩行異常	5 (4.1)	6 (4.9)	1 (1.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	6 (4.9)	9 (7.4)
	LDH上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)	2 (1.6)	2 (1.6)
	血清GOT上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
	血清GPT上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
循環器系	γ -GTP上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
	起立性低血圧	2 (1.6)	4 (3.3)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.5)	5 (4.1)
	高血圧	1 (0.8)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (2.5)
	心悸亢進	1 (0.8)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (3.3)
	心筋梗塞	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
	頻脈	6 (4.9)	12 (9.8)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.8)	6 (4.9)
^a : 52週以降に発現した1例を含む										

表ト- 275 副作用及び有害事象(2)

発現時期	12週未満		12週～24週		24週～52週		投与終了(中止)後		計	
	122		97		84		122		122	
因果関係	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象
消化器系	胃潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
	イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
	嘔気	3 (2.5)	3 (2.5)	0 (0.0)	2 (2.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.8)	4 (3.3)
	嘔吐	1 (0.8)	2 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.8)	5 (4.1)
	下痢	1 (0.8)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.8)	4 (3.3)
	痔核	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
	十二指腸潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	消化不良	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
	食欲亢進	4 (3.3)	4 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.3)	4 (3.3)
	食欲不振	11 (9.0)	17 (13.9)	2 (2.1)	6 (6.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (10.7)
	唾液腺腫大	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (19.7)
	直腸癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	吐血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
	腹痛	3 (2.5)	9 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (2.5)
	便秘	6 (4.9)	17 (13.9)	2 (2.1)	3 (3.1)	2 (2.4)	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (8.2)
	麻痺性イレウス	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
呼吸器系	咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.3)
	上気道感染	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (4.9)
	咳	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.5)
	肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
内分泌系	甲状腺機能低下症	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
	高プロラクチン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
泌尿器系	尿失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
	尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	排尿困難	2 (1.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)
	排尿障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)
血液	低色素性貧血	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
眼	白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
皮膚	真菌性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	接触(性)皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	発疹	1 (0.8)	5 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	5 (4.1)
その他	関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	顔面浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	CPK上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
	高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	高脂血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
	口内乾燥	6 (4.9)	11 (9.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (5.7)
	骨粗鬆症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
	体重減少	2 (1.6)	3 (2.5)	1 (1.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.5)
	体重増加	3 (2.5)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.3)
	低Na血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
	多汗	1 (0.8)	3 (2.5)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (5.7)
	発熱	3 (2.5)	9 (7.4)	1 (1.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	6 (7.1)	0 (0.0)	2 (1.6)	4 (3.3)
	BUN上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
	鼻炎	1 (0.8)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.1)
	倦怠(感)	14 (11.5)	19 (15.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (11.5)
	浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
	無力症	6 (4.9)	9 (7.4)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (5.7)
	リウマチ様関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	女性乳房悪性腫瘍	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	小脳萎縮	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	上顎頸面洞腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
	歯周破壊	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	多飲症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

a: 52週以降に発現した1例を含む

また、錐体外路症状のみを慣用語で集計した結果を表トー 276に示した。因果関係の否定できない錐体外路症状発現例は122例中24例（発現率19.7%）あった。主な発現症状は、ジスキネジア10例、アカシジア9例、構音障害6例、プラジキネジア6例、嚥下障害5例、筋強剛5例、振戦5例、流涎5例などであり、これらのうち投与24週以降に発現したものは嚥下障害及び流涎各1件のみであった。

表トー 276 錐体外路症状（慣用語）

		副作用	有害事象
安全性評価症例		122	122
錐体外路症状発現例数		24	41
錐体外路症状発現率 (%)		19.7	33.6
錐体外路症状発現件数		61	92
基本語		慣用語	
運動過多	アカシジア	9 (7.4)	14 (11.5)
	多動	0 (0.0)	1 (0.8)
ジスキネジア	ジスキネジア	10 (8.2)	14 (11.5)
	嚥下障害	5 (4.1)	5 (4.1)
嚥下困難	嚥下困難	1 (0.8)	1 (0.8)
	ジストニア	1 (0.8)	2 (1.6)
緊張亢進	緊張亢進	1 (0.8)	1 (0.8)
	筋強剛	5 (4.1)	6 (4.9)
言語障害	手指のこわばり	0 (0.0)	1 (0.8)
	構音障害	6 (4.9)	14 (11.5)
振戦	振戦	5 (4.1)	7 (5.7)
	手指振戦	1 (0.8)	1 (0.8)
錐体外路障害	プラジキネジア	6 (4.9)	9 (7.4)
	流涎	5 (4.1)	7 (5.7)
歩行異常	歩行異常	4 (3.3)	4 (3.3)
	歩行困難	0 (0.0)	1 (0.8)
	歩行障害	2 (1.6)	4 (3.3)

本試験において3例の死亡例があり、その死原因是肺炎、自殺（本治験中止9日後）及び原因不明の死亡であった。死亡例の詳細を表トー 277に示した。肺炎及び自殺と本薬の因果関係は治験担当医師により否定されたが、原因不明の死亡と本薬の因果関係は判定不能とされた。

表トー 277 死亡例の詳細(1)

No	死亡原因	対象	経過及び処置	治験担当医師のコメント
1	肺炎	症例番号： [長期投与試験(1)] ・男、60歳、入院 ・ICD-10：残遺型 ・罹病期間：40.4年 ・合併症： 糖尿病、高血圧 ・併用薬 ビレヂア、アキネン、ア-テン アモ'ン、ペルジビン オカ'ロソ、リサモ'ム、 マズ'レンS、アルセニド、PL、 クラビ'ット、セネガ'シロップ、 濃厚ブ'チシコデイン、 ガロン坐薬、IP'テック坐薬、 ファーストシ	投与244日目に発汗、発熱、咳嗽、脱力感、倦怠感が出現。治療薬の投与は継続し、投与245日目から249日目まで、PL 3g、クラビ'ット300mg、セネガ'シロップ10mL、濃厚ブ'チシコデイン液6mLを投与した。治療薬投与245日目夜間には咳嗽は軽快するも39.4℃の発熱を認め、ガロン坐薬で37.1℃まで下熱した。しかし、投与247、248日目にも39℃以上の発熱を認め、ガロン坐薬、IP'テック坐薬を処方した。投与249日目に胸部レントゲン撮影を施行。右上肺野、左中～下肺野まで肺炎像を認め、夕方からファーストシの点滴静注を行いうも、翌日の投与250日目の午前10:20頃ガ'ロ'セ'が発現、症状が急変し、午前10:45死亡を確認した。	副作用としてアカシジアは認められたが、精神症状は陰性症状に改善が認められ落ちていた。しかしながら、原因については詳細不明だが、おそらくインフルエンザによると考えられる肺炎を併発し、処置の結果一時は落ちついたが、症状が急変し死亡に至った。 (因果関係：関連なし)

表トー 277 死亡例の詳細(2)

No	死亡原因	対象	経過及び処置	治験担当医師のコメント
2	原因不明の死亡	症例番号： 【長期投与試験(3)】 ・男、30歳、入院→外来 ・ICD-10：破瓜型 ・罹病期間：0.7年 ・合併症：なし ・併用薬 ハロベリドール、タスマリン、 サイレース、ハルシオン	治験薬投与32週目の外来日に来院せず、その5日後に自宅で死亡しているところを発見される。警察の検死では死後10日程で、死因は事故死(他殺、自殺)ではないが、原因不明とされた。	妻、兄弟からも見捨てられ單身孤独な生活で、食生活等も不規則であった。1日40本のタバコを吸っていた。血清K値は5.2mEq/Lが3.3mEq/Lに低下し、ECGで心肥大、I度の房室ブロック等が以前からあり、大量喫煙者であることから急性心筋梗塞が可能性として考えられる。しかし、治験薬との関係については、使用開始後6カ月以上経ており、関連性は極めて乏しいが、完全には否定は出来ない。また、状況から自殺も考えられる患者ではあったが、感情鈍麻しており、その判断力もなかったと思われ、検死からも否定された。なお、死体発見時、既に死後10日を経た腐敗状態であり、剖検等されず、原因は検索できなかった。 (因果関係：判定不能)
3	自殺	症例番号： 【長期投与試験(3)】 ・男、29歳、入院 ・ICD-10：残遺型 ・罹病期間：7年 ・合併症：なし ・併用薬 アキトラン、ハルシオン、AM 敷	投与3日目夕に無断離院。その2日後の早朝に帰院し、吐血を認めた。多発性胃・十二指腸潰瘍と診断され、また、本人も希望したため、投与期間3日間で治験を中止した。中止9日後の午後に、患者は再び離院し近くのマンションより飛び降り自殺した。 (最終服薬時用量：50mg/日)	治験中止9日後の午後再び離院し近くのマンションより飛び降りて自殺を企てた(死亡)。これまで幾度か離院、自殺企図のあった患者であるが、切迫した状況ではなかった。周りの人から圧迫を感じるという被害的妄想と退院要求したが母より断られたことが原因と考えられる。 (因果関係：関連なし)

死亡例以外の重篤な有害事象が6例（一過性（脳）虚血発作に起因する意識障害、女性乳房悪性腫瘍、上頸顎面洞腫瘍、直腸癌、麻痺性イレウス、心筋梗塞）にみられた。その詳細を表トー 278に示した。これらのうち、本薬との因果関係が判定不能とされた心筋梗塞を除いて、いずれも治験担当医師により本薬との因果関係は否定された。

表トー 278 重篤な有害事象(1)

No	有害事象名	対象	経過及び処置	治験担当医師のコメント
1	一過性（脳）虚血発作に起因する意識障害	症例番号： 【長期投与試験(1)】 ・女、50歳、入院 ・ICD-10：妄想型 ・罹病期間：34年 ・合併症：高脂血症 ・併用薬 アスピラーゼ、セネース、クリミン、 リントン注、アキトラン、 タスマリン注、ビレチア、 ヒプロノール、コエンザイムQ、 コレコ、チスタニン、ヨシコール、 ハゼット、パンチチ、ケーワン	治験薬投与337日目に一過性（脳）虚血発作(TIA)に起因する意識障害が出現したため、治験を中止した。患者は昼食のため食堂の椅子に座ったときに意識を消失し、呼名反応なし。カトリック1000mL、酸素投与、モニタ装置、パルソナ-ル留置の処置を行った。脈拍はやや微弱であったがその他のパラメータは普段と変らず。約10分後に呼名反応あり。しかし、1時間後にも意識レベルの低下が持続するため、他院へ転院した。	以前より高コレステロール血症を認めるとともに、転院先で施行した頭部MRIにて陳旧性の間隙(lacunae)が認められたことよりTIA等を偶発した可能性もある。今回の意識障害を治験薬の副作用とするか否かの判断は困難であるが、副作用の可能性を完全には否定できない。ただし、その可能性は極めて低いためTIAにより誘発された意識障害と考える。TIAに対する治験薬の因果関係はほとんどないと考える。なお、治験中止330日後の患者の健在は確認されている。 (因果関係：関連ないらしい)

表ト一 278 重篤な有害事象(2)

No	有害事象名	対象	経過及び処置	治験担当医師のコメント
2	女性乳房悪性腫瘍	症例番号： [長期投与試験(1)] ・女、51歳、入院 ・ICD-10：残遺型 ・罹病期間：34年 ・合併症：なし ・併用薬 塩酸ビペリデン フルニトゼパム、ブチリウム、 ベンゾン、 マジレンS、リモール	以前より胸にしこりが認められていたが、被験者の訴えにより投与40日目(300mg/日)に他院を受診したところ、乳腺腫と診断された。摘出手術のため、投与67日目にて治験を中止し、転院した。乳腺腫は治験中止11日後に摘出され、治験中止23日後に無事退院した。治験中止後はリバペリデン6mgが投与され、精神症状も落ち着いている。	他院で診察された際、乳腺腫と診断された。摘出手術にあたり治験を中止することとなった。 (因果関係：関連なし)
3	上顎顔面洞腫瘍	症例番号： [長期投与試験(3)] ・男、31歳、入院 ・ICD-10：破瓜型 ・罹病期間：17年 ・合併症：慢性便秘症 ・併用薬 セネス注、アキトン、 アキトン注、サイレス、 スルチミン	治験薬投与120日目に左鼻腔内に腫瘍を確認。耳鼻科にて同部位の腫瘍と診断。手術適応のため精査必要とされたが、患者者がこれを拒否、また、受診の際には激しい興奮を示した。その後腫瘍増大のため鼻の変形が出現。耳鼻科的治療が必要を考え、治験担当医師の判断で治験を中止した。治験中止141日後に切除手術を行い、組織生検の結果良性であった。	上顎顔面洞腫瘍の経過は治験薬とは何の関係もない他疾患の偶発と考える。 (因果関係：関連なし)
4	直腸癌	症例番号： [長期投与試験(3)] ・男、41歳、入院 ・ICD-10：残遺型 ・罹病期間：20年 ・合併症：糖尿病、高脂血症、鉄欠乏性貧血 ・併用薬 ベンザリン、グリチロン2号、 リブクリン、グリミクロン、 フェロミア	入院当初の検査より鉄欠乏性貧血はみられたが、自覚症状もなく、糖尿病のコントロールに重点を置いていたので、経過をみていくうちに貧血が進行した。近医に精査を求めるが、胃の検査では異常なしとのこと。どうしても腸が気になり、別の近医に依頼し精査の結果、投与166日目に大腸癌がみつかった。	貧血の精査の結果発見。一般的知識より治験薬との関係はない判断。入院時検査で貧血みられ、入院前よりあったのではないかと考える。癌の進行状況と治験期間との関係、抗精神病薬の使用経験、薬剤の発癌性に関する知識、本剤の遅原性試験の結果等から総合的に判断して、本剤との関係ないと結論した。 (因果関係：関連なし)
5	麻痺性イレウス	症例番号： [長期投与試験(3)] ・女、31歳、入院 ・ICD-10：緊張型 ・罹病期間：16年 ・合併症：なし ・併用薬 ヒブノール、酸化マグネシウム、 ガスコン、プロスタルモンF	投与22日目(225mg/日)麻痺性イレウスが出現。プロスタルモンF、生食を1日2回点滴投与し、投与31日目で治験を中止した。症状は中止25日後に軽減したが、軽快、増悪をくり返している。	治験薬としての副作用は全く認めなかったが、麻痺性イレウス発現のため中止せざるを得なかった。 (因果関係：関連ないらしい)
6	心筋梗塞	症例番号： [長期投与試験(3)] ・女、60歳、入院 ・ICD-10：破瓜型 ・罹病期間：39年 ・合併症：気管支喘息 ・併用薬 ヒブノール、テオドール、 酸化マグネシウム、SM散、 エバステル	嚥下障害、脱力感、倦怠感、発汗、動悸、恶心、食欲不振、口渴、動作緩慢、筋強剛出現のため投与31日目に治験を中止した。また、中止後の心電図検査で治験薬投与中に心筋梗塞を生じていたことが判明した。ラシックス、アルダクトンAによる治療で心電図異常は中止173日後に消失した。なお、脱力感、発汗、動悸、恶心、口渴は中止30日後に消失。嚥下障害、食欲不振、筋強剛は中止45日後に消失。倦怠感、動作緩慢は中止30日後に軽減。	CPK高値を示したため悪性症候群を疑い投与中止とした。しかし、投与中止後の心電図検査で投与中に心筋梗塞を生じていた。治験薬の性質上因果関係はうすいと考えた。 (因果関係：判定不能)

iii) 薬原性錐体外路症状 (DIEPSS)

錐体外路症状の8項目（歩行、動作緩慢、流涎、筋強剛、振戦、アカシジア、ジストニア及びジスキネジア）からなるDIEPSS総スコアの推移を表ト－279に示した。投与終了時（投与52週後又は中止時）のDIEPSS総スコアは投与前と比較し有意に減少した。しかしながら、投与前と投与中の最悪時の比較では有意差は認められなかった。

表ト－279 DIEPSS 総スコアの推移

	投与前	8週後	16週後	24週後	52週後	投与終了時 ^{a)}	投与中最悪時
例数	122	101	90	83	45	122	122
DIEPSS 総スコア	2.9 ± 3.5	2.1 ± 2.6**	1.6 ± 2.1**	1.6 ± 2.3**	1.1 ± 1.7**	2.2 ± 3.3**	3.3 ± 3.6

a)：投与52週後又は中止時、** : p<0.01 (Signed rank test)

平均値±標準偏差

DIEPSSにおける各項目別の改善率（1段階以上）及び悪化率（1段階以上）を表ト－280に示した。投与52週後（又は中止時）においては歩行、動作緩慢及び振戦では有意な改善が認められた。一方、投与中の最悪時スコアにおいてはアカシジア及びジスキネジアで有意な悪化が認められた。概括重症度では投与52週後（又は中止時）で有意な改善が認められた。

表ト－280 DIEPSS 項目別の改善率及び悪化率

項目	例数	投与52週後又は投与中止時			投与中の最悪時スコア		
		改善率（%）	悪化率（%）	Signed Rank Test ^{a)}	改善率（%）	悪化率（%）	Signed Rank Test ^{a)}
歩行	122	15.6	5.7	p = 0.041	9.0	10.7	p = 0.315
動作緩慢	122	23.8	4.1	p < 0.001	9.8	9.8	p = 0.861
流涎	122	4.1	4.9	p = 0.747	3.3	9.0	p = 0.071
筋強剛	122	7.4	4.1	p = 0.248	4.9	9.0	p = 0.121
振戻	122	18.9	6.6	p = 0.014	10.7	11.5	p = 0.518
アカシジア	122	10.7	5.7	p = 0.413	6.6	13.1	p = 0.010
ジストニア	122	3.3	1.6	p = 0.343	2.5	3.3	p = 1.000
ジスキネジア	122	8.2	4.1	p = 0.389	2.5	12.3	p = 0.006
概括重症度	122	27.9	9.0	p = 0.001	13.9	18.9	p = 0.176

a)：投与前後のスコアの比較

iv) 遅発性ジスキネジア評価 (AIMS)

遅発性ジスキネジアの不随意運動の評価として、AIMS総スコアの推移を表ト－281に示した。総スコアは投与前と投与終了時（投与52週後又は中止時）で有意な変動は認められなかった。また、AIMS総合判定（異常運動の重症度、異常運動による能力の減退、患者が異常運動を意識している程度）の改善率及び悪化率を表ト－282に示した。長期投与によってもAIMS総合判定が悪化する傾向は認められなかった。

表ト－281 AIMS 総スコアの推移

	投与前	8週後	16週後	24週後	52週	投与終了時 ^{a)}
例数	87	43	35	38	23	68
AIMS 総スコア	0.8 ± 1.6	0.6 ± 1.4	0.6 ± 1.7	0.5 ± 1.3	0.8 ± 1.7	1.1 ± 3.5

a)：投与52週後又は中止時

平均値±標準偏差

表ト－282 AIMS 総合判定別の改善率及び悪化率（投与52週後又は投与中止時）

項目	例数 ^{a)}	改善率（%）	悪化率（%）	Signed Rank Test ^{b)}
異常運動の重症度	68	4.4	8.8	p = 0.531
異常運動による能力の減退	68	1.5	4.4	p = 0.375
患者が異常運動を意識している程度	68	2.9	4.4	p = 0.812

a)：抗パーキンソン薬併用時のデータは集計から除いた、b)：投与前後のスコアの比較

v) 臨床検査値

i) 臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動を表ト－283に示した。本薬との関連性が否定できなかった異常変動の発現率は40.2%（49/122例）であった。異常変動発現例で本薬との因果関係が否定できない主な検査項目はGPT（11.8%）、遊離型T₄（8.5%）、LDH（8.3%）、プロラクチン（7.8%）、CPK（7.7%）、GOT（6.7%）、TSH（6.0%）、Al-p（5.9%）、総コレステロール（5.9%）、白血球数（5.8%）であった。

異常変動を示した臨床検査値をグレード別にみると453件がグレード1で、グレード2以上を示した検査値は86件であった。なお、白血球分画は異常変動の有無にかかわらず本薬投与中の顆粒球数についてグレード分類した。

グレード2以上を示した臨床検査異常値のうち白血球数、顆粒球数、GOT、GPT、TSH、T₃及び遊離型T₄の推移を表ト－284に示した。

表ト－283 因果関係別・グレード別臨床検査異常変動

安全性評価対象例数	n	因果関係別発現頻度			グレード別発現頻度	
		III, IV, V	I, II	計 ^{a)}	グレード1	グレード2以上
因果関係とグレード ^{a)}	-	49	97	105	---	---
異常変動発現例数	-	40.2	79.5	86.1	---	---
異常変動発現率(%)	-	127	468	595	453	86
血液学的検査	赤血球数	120	2(1.7)	23	25(20.8)	25
	白血球数	120	7(5.8)	23	30(25.0)	26
	白好中球	118	4(3.4)	16	20(16.9)	13 ^{b)}
	白好酸球	118	2(1.7)	9	11(9.3)	8 ^{b)}
	白好塩基球	118	0(0.0)	7	7(5.9)	-
	白リンパ球	118	4(3.4)	20	24(20.3)	-
	白单球	118	1(0.8)	14	15(12.7)	-
	ヘモグロビン	120	3(2.5)	19	22(18.3)	21
	ヘマトクリット	120	3(2.5)	20	23(19.2)	21
	血小板数	119	1(0.8)	9	10(8.4)	10
血液生化学的検査	総蛋白	119	0(0.0)	23	23(19.3)	22
	総ビリルビン	118	3(2.5)	4	7(5.9)	6
	総コレステロール	118	7(5.9)	20	27(22.9)	25
	GOT	120	8(6.7)	10	18(15.0)	15
	GPT	119	14(11.8)	17	31(26.1)	28
	Al-p	118	7(5.9)	7	14(11.9)	14
	γ-GTP	119	4(3.4)	8	12(10.1)	11
	LDH	120	10(8.3)	18	28(23.3)	27
	CPK	117	9(7.7)	29	38(32.5)	27
	BUN	119	1(0.8)	13	14(11.8)	13
	クレアチニン	119	1(0.8)	5	6(5.0)	6
	尿酸	117	3(2.6)	12	15(12.8)	14
	Na	120	0(0.0)	13	13(10.8)	12
	K	120	1(0.8)	24	25(20.8)	15
	Cl	120	0(0.0)	11	11(9.2)	10
内分泌	プロラクチン	116	9(7.8)	34	43(37.1)	43
	TSH	116	7(6.0)	16	23(19.8)	11
	T ₃	116	2(1.7)	4	6(5.2)	4
	遊離型T ₄	117	10(8.5)	19	29(24.8)	15
尿検査	尿蛋白	119	1(0.8)	10	11(9.2)	10
	尿糖	119	3(2.5)	9	12(10.1)	7
	ウロビリノーゲン	119	0(0.0)	2	2(1.7)	2

I:関連なし、II:関連ないらしい、III:関連あるらしい、IV:関連あり、V:判定不能、n:検査実施例数

a):グレード分類については表ト－10参照。 b):顆粒球数

表トー 284 グレード2以上の臨床検査異常値を示した症例の詳細

試験名	検査項目	症例番号	性別(年齢)	正常値	臨床検査値の推移										
					投与前	2週	4週	8週	16週	24週	32週	40週	52週	中山時	追跡
長期投与試験(1)	白血球数	女(5)	3300-9000/mm ³	3600	2800*	3000	2600*	—	—	—	—	—	—	—	—
	顆粒球数	男(5)	—	2508	1767	2025	1824	3392	1050*	—	—	—	—	—	—
		女(5)	—	1908	1204*	1320*	962**	—	—	—	—	—	—	—	—
		女(6)	—	2165	2419	2256	1344*	2640	1661	1980	3360	2322	—	—	—
	GOT	女(4)	7-40 IU/L	19	19	16	18	—	—	—	—	—	—	201*	20
	GPT	男(3)	5-33 IU/L	33	34	29	29	44	51	80	70	146*	—	—	—
	TSH	女(4)	0.34-3.50μU/mL	2.19	2.0	3.1	2.4	3.8	1.2	2.8	6.2**	3.1	—	—	—
		男(3)	0.34-3.5μU/mL	2.4	1.3	1.9	1.6	4.8*	2.2	—	—	—	—	—	—
		女(6)	0.4-4.7μU/mL	3.7	2.1	1.6	3.6	5.5	4.0	5.8*	5.7*	4.0	—	—	—
		女(6)	0.4-4.7μU/mL	4.2	2.6	3.2	3.6	2.5	5.1	7.4**	4.5	5.8*	—	2.6	—
長期投与試験(2)	男(6)	0.34-3.5μU/mL	3.5	4.1	2.7	4.4*	8.4**	5.3**	2.5	5.1*	5.6**	—	2.1	—	—
	T ₃	男(6)	0.8-1.8ng/mL	0.9	0.9	0.6*	0.8	0.8	0.8	0.7	0.8	0.8	—	0.9	—
	遊離型T ₄	女(5)	1-1.8ng/dL	1.3	0.7*	0.8	0.8	—	—	—	—	—	—	—	—
		女(6)	1-1.8ng/dL	1.3	0.8	1.0	0.8	0.5*	1.1	0.9	1.0	0.9	—	1.2	—
		女(4)	0.9-1.8ng/dL	1.2	0.8	0.8	0.9	0.8	0.7*	—	—	—	—	1.3	—
	白血球数	女(5)	3500-9100/mm ³	4800	4700	4200	3100	3400	3100	2900*	3400	4400	—	—	—
	顆粒球数	女(2)	—	2352	3904	3240	792**	3245	4290	—	—	—	2250	—	—
	GOT	男(5)	10-40IU/L	14	16	117*	26	—	—	—	—	—	26	—	—
		男(6)	10-40IU/L	28	19	22	32	—	—	—	—	—	190*	20	—
	GPT	男(5)	5-45IU/L	13	18	120*	32	—	—	—	—	—	27	—	—
長期投与試験(3)	TSH	男(5)	0.40-3.70μU/mL	6.7**	2.3	2.7	2.7	—	—	—	—	—	9.3**	9.7**	—
		女(5)	0.34-3.50μU/mL	2.44	3.00	2.58	2.78	4.68*	3.28	3.21	3.76	4.55*	—	3.68	—
		女(3)	0.34-3.50μU/mL	3.2	5.5**	4.6*	1.9	2.1	—	—	—	—	3.3	—	—
	遊離型T ₄	女(2)	0.97-1.79ng/dL	1.10	1.15	1.03	1.32	1.26	0.69*	—	—	—	1.05	—	—
		女(5)	0.97-1.79ng/dL	0.98	0.98	1.07	0.96	0.91	0.82	0.86	0.71*	0.89	—	0.91	—
		女(5)	0.97-1.79ng/dL	0.84	0.82	0.77*	0.67*	0.79	0.63*	0.52*	0.48**	0.57*	—	0.84	—
		男(5)	0.90-1.80ng/dL	1.10	0.90	0.70*	0.70*	1.00	0.80	0.90	0.90	1.10	—	—	—
		女(3)	0.97-1.79ng/dL	0.86	0.90	0.76*	1.02	1.00	—	—	—	—	1.49	—	—
	白血球数	男(4)	3500-9800/mm ³	4100	3700	—	—	—	—	3600	2900*	2900*	—	4700	—
		女(6)	3500-9100/mm ³	4200	4000	4600	4400	3600	3100	2900*	4400	2800*	—	—	—
長期投与試験(3)	顆粒球数	男(4)	—	2091	1961	—	—	—	—	1836	—	986**	—	—	—
		男(2)	—	2162	2912	1440*	2288	—	—	—	—	—	—	—	—
		女(6)	—	2268	2320	3082	3212	2016	1519	1392*	2244	1428*	—	—	—
		女(5)	—	1920	1430*	1230*	1404*	1127	2242	—	—	—	—	—	—
	GPT	男(3)	5-40IU/L	28	—	109*	20	40	67	53	—	—	55	26	—
	TSH	男(4)	0.34-3.50μU/mL	40**	19**	19**	28**	30**	40**	40**	40**	40**	—	40**	—
		男(3)	0.34-3.50μU/mL	4.3*	3.4	4.1	2.6	6.9**	4.4*	3.0	4.4*	3.8	—	3.9	—
		女(6)	0.35-3.73μU/mL	3.62	—	1.65	3.90	4.60*	3.38	3.43	3.75	2.40	—	—	—
		女(6)	0.35-3.73μU/mL	4.89*	5.99**	2.42	2.60	3.92	3.99	3.57	4.57*	—	4.76*	3.21	—
	T ₃	男(4)	0.8-1.8ng/mL	1.1	1.2	1.1	1.4	1.1	1.0	0.6*	0.9	—	1.0	—	—
遊離型T ₄	女(3)	0.9-1.79ng/dL	1.07	0.82	0.68*	0.62*	—	—	0.87	0.80	0.64*	—	1.02	—	—
	男(3)	0.97-1.79ng/dL	0.92	0.79	0.76*	0.84	0.79	0.86	0.81	0.84	0.91	—	0.94	—	—
	男(5)	0.97-1.79ng/dL	1.37	1.52	1.45	1.44	1.26	—	—	—	—	2.18*	1.80	—	—
	男(4)	0.97-1.79ng/dL	6.9**	0.74*	0.71*	0.82	1.38	—	—	—	—	1.2	—	1.09	—
	男(4)	0.82-1.67ng/dL	—	—	2.61*	—	—	—	—	—	—	—	1.13	—	—

*: グレード2の異常値、**: グレード3の異常値

ii) 臨床検査値の推移

臨床検査値の投与前後の推移を表ト－285、表ト－286及び表ト－287に示した。投与前後で有意な変動を示した検査項目は単球分画（減少）、Al-p (KA)（低下）、LDH（上昇）、CPK（上昇）、BUN（上昇）、クレアチニン（低下）及び血清K（低下）であった。これらのうちCPKでは投与前 109.6 ± 92.9 IU/Lから投与終了時 454.6 ± 2228.8 IU/Lと推移した。CPK上昇には精神症状悪化症例での興奮、焦燥に伴う運動亢進が関連していると考えられる。

表ト－285 臨床検査値の投与前後の推移（血液学的検査）

項目	例数	投与前	投与終了時 ^{a)}	Signed Rank Test
赤血球数 ($10^9/\text{mm}^3$)	119	447.4 ± 50.4	451.3 ± 51.7	$p = 0.252$
白血球数 ($/\text{mm}^3$)	119	6208.9 ± 1794.0	6515.7 ± 2511.3	$p = 0.329$
好中球 (%)	106	54.4 ± 9.9	56.4 ± 11.7	$p = 0.099$
好酸球 (%)	106	3.0 ± 2.4	3.1 ± 2.6	$p = 0.678$
好塩基球 (%)	106	0.4 ± 0.5	0.5 ± 0.6	$p = 0.549$
リンパ球 (%)	106	36.8 ± 9.7	35.2 ± 11.0	$p = 0.132$
単球 (%)	106	5.2 ± 2.1	4.7 ± 2.1	$p = 0.012$
ヘモグロビン (g/dL)	119	13.7 ± 1.6	13.8 ± 1.6	$p = 0.440$
ヘマトクリット (%)	119	41.11 ± 4.41	41.62 ± 4.49	$p = 0.161$
血小板数 ($10^9/\text{mm}^3$)	118	23.20 ± 5.93	23.25 ± 5.91	$p = 0.873$

a) : 投与 52 週後又は中止時

平均値±標準偏差

表ト－286 臨床検査値の投与前後の推移（血液生化学的検査）

項目	例数	投与前	投与終了時 ^{a)}	Signed Rank Test
総蛋白 (g/dL)	118	6.99 ± 0.45	7.07 ± 0.46	$p = 0.162$
総ビリルビン (mg/dL)	117	0.49 ± 0.28	0.51 ± 0.36	$p = 0.944$
総コレステロール (mg/dL)	117	180.9 ± 31.1	184.0 ± 37.6	$p = 0.509$
GOT (IU/L)	119	19.4 ± 7.0	24.2 ± 25.0	$p = 0.164$
GPT (IU/L)	118	22.4 ± 14.8	23.0 ± 17.8	$p = 0.700$
Al-p (IU/L)	107	192.9 ± 88.2	195.7 ± 76.0	$p = 0.599$
Al-p (KA)	9	7.7 ± 2.3	6.8 ± 2.1	$p = 0.027$
γ -GTP (IU/L)	118	24.7 ± 17.8	23.0 ± 20.6	$p = 0.073$
LDH (IU/L)	119	309.8 ± 86.2	352.2 ± 183.6	$p = 0.002$
CPK (IU/L)	116	109.6 ± 92.9	454.6 ± 2228.8	$p < 0.001$
BUN (mg/dL)	118	10.63 ± 3.23	11.37 ± 4.39	$p = 0.039$
クレアチニン (mg/dL)	118	0.94 ± 0.20	0.92 ± 0.21	$p = 0.007$
尿酸 (mg/dL)	112	4.83 ± 1.58	4.74 ± 1.52	$p = 0.056$
血清 Na (mEq/L)	119	140.6 ± 4.0	141.0 ± 3.1	$p = 0.258$
血清 K (mEq/L)	119	4.31 ± 0.55	4.18 ± 0.51	$p = 0.031$
血清 Cl (mEq/L)	119	102.9 ± 3.5	103.1 ± 3.2	$p = 0.529$

a) : 投与 52 週後又は中止時

平均値±標準偏差

表ト－287 臨床検査値の投与前後の推移（尿検査）

項目	例数	投与前					投与終了時 ^{a)}					Signed Rank Test
		－	±	+	++	+++	－	±	+	++	+++	
尿蛋白	119	114	5				108	8	2	1		$p = 0.064$
尿糖	119	110	7		1	1	111	5	1	1	1	$p = 0.965$
ワロビリノーゲン	119	19	100				19	100				$p = 1.000$

a) : 投与 52 週後又は中止時

vi) 内分泌検査

血漿プロラクチン及び甲状腺ホルモン濃度の推移を表ト－288に示した。血漿プロラクチン濃度は投与前の 26.5 ± 25.9 ng/mLから投与 52 週後（又は中止時） 10.2 ± 10.5 ng/mLとほぼ基準値に有意に低下した。また、T₃は投与前の 1.08 ± 0.22 ng/mLから投与 52 週後（又は中止時）に 1.00 ± 0.18 ng/mLと有意に低下した。なお、TSH 及び遊離型 T₄は有意な変動を示さなかった。

表ト－288 血漿プロラクチン及び甲状腺ホルモン濃度の推移

項目	例数	投与前	投与終了時 ^{a)}	Signed rank test	
プロラクチン (ng/mL)	111	26.5 ± 25.9	10.2 ± 10.5	$p < 0.001$	
甲状腺 ホルモン	TSH ($\mu\text{U}/\text{mL}$)	113	2.59 ± 3.88	2.47 ± 3.82	$p = 0.522$
T ₃ (ng/mL)	112	1.08 ± 0.22	1.00 ± 0.18	$p < 0.001$	
遊離型 T ₄ (ng/dL)	113	1.27 ± 0.62	1.24 ± 0.70	$p = 0.157$	

a) : 投与 52 週後又は中止時

平均値±標準偏差

vii) バイタルサイン

血圧、脈拍数、体温及び体重の長期投与前後の推移を表ト－289に示した。臥位拡張期血圧は投与前の 70.8 ± 13.4 mmHg から投与 52 週（又は中止時）の 74.7 ± 14.3 mmHg と有意に上昇した。臥位脈拍数の投与前の 77.4 ± 13.1 拍/分から投与 52 週（又は中止時）の 81.2 ± 15.3 拍/分と有意に增加了した。なお、臥位及び立位収縮期血圧、立位拡張期血圧、立位脈拍数、体温、体重には有意な変動は認められなかった。

表ト－289 血圧、脈拍数、体温及び体重の推移

	例数	投与前	投与終了時 ^{a)}	Signed rank test
収縮期血圧 (mmHg)	臥位	116.8 ± 18.8	119.7 ± 21.4	$p = 0.105$
	立位	114.0 ± 20.9	113.5 ± 17.6	$p = 0.856$
拡張期血圧 (mmHg)	臥位	70.8 ± 13.4	74.7 ± 14.3	$p = 0.006$
	立位	71.7 ± 14.3	73.4 ± 13.0	$p = 0.112$
脈拍数 (拍/分)	臥位	77.4 ± 13.1	81.2 ± 15.3	$p = 0.021$
	立位	85.9 ± 15.5	85.4 ± 13.0	$p = 0.743$
体温 (°C)	120	36.1 ± 0.5	36.2 ± 0.6	$p = 0.085$
体重 (kg)	118	60.3 ± 11.0	60.2 ± 11.1	$p = 0.353$

a) : 投与 52 週後（又は中止時）

平均値±標準偏差

viii) 心電図検査

心電図の投与前後実施例 117 例中、異常変動ありと判定された症例は 14 例で、その詳細を表ト－290 に示した。本薬との因果関係が否定されなかった異常変動例は 4 例であり、異常所見は左房負荷の疑い・QTc 延長、不完全右脚ブロック、心室性期外収縮・洞性頻脈、ST 低下・陰性 T 波であった。

表ト－290 心電図異常所見

試験名	症例番号	性別	年齢(歳)	心電図所見		因果関係
				投与前	長期投与期	
長期投与試験(1)	5■	女	5■	境界、非特異的 T 波異常、左房負荷の疑い	境界 (8 週後)、左房負荷の疑い (8 週後、24 週後)、QTc 延長 (24 週後、追跡調査)	あるらしい
		男	5■	左脚前枝ブロック	左脚前枝ブロック (8 週後、24 週後、追跡調査)	なし
	6■	男	6■	完全右脚ブロック、P-R 延長、平低下	心室性期外収縮 (中止時)	ないらしい
	6■	女	6■	境界域、低電位	完全右脚ブロック (中止時、追跡調査)、境界域 (28 週後)、軽度 ST-T 異常 (24 週後)、心室性期外収縮 (8 週後、52 週後、追跡調査)、低電位 (8 週後、24 週後、28 週後、52 週後、追跡調査)	なし
長期投与試験(2)	5■	男	5■	正常	II、III、V ₄ 、V ₅ で軽度 ST-T 異常 (8 週後)	ないらしい
	4■	女	4■	正常	洞調律 (24 週後、52 週後)、左房負荷 (24 週後)、非特異的心室内伝導障害 (24 週後)、QTc 短縮 (24 週後)、上室性期外収縮 (52 週後)	なし
	6■	女	6■	I 度房室ブロック	心房調律 (中止時)	なし
長期投与試験(3)	2■	男	2■	正常	RSR パターン (52 週後)、軽度 ST-T 異常 (52 週後)、左房肥大 (52 週後)	なし
	5■	男	5■	正常	不完全右脚ブロック (8 週後、24 週後)	あり
	5■	男	5■	正常	心室性期外収縮 (8 週後)、洞性頻脈 (8 週後、中止時)	あるらしい
	6■	男	6■	QTc 延長、QRS 幅やや広い	左室内伝導障害 (8 週後)、III の異常 Q (8 週後)、QTc 延長 (24 週後)、I 度 AV ブロック (24 週後、追跡調査)	なし
	6■	女	6■	正常	II、III、V ₄ で ST 低下 (中止時)、V ₄ 、V ₅ で陰性 T 波 (中止時)	判定不能
	3■	男	3■	洞性頻脈、反時計回転	心室性期外収縮 (8 週後)、反時計回転 (8 週後、24 週後)	なし
	5■	男	5■	正常	洞性頻脈 (24 週後)	なし

ix) 眼科検査

本薬の米国での承認に際して、添付文書中に「治験開始時または開始直後と長期投与では6ヵ月毎に、細隙灯顕微鏡検査やその他の妥当な検査方法など、白内障形成の検出にふさわしい方法を用いてレンズ検査を行うことを推奨する」との記載が付記された。この事実を平成9年10月7日に入手したため、医薬品医療機器審査センター及び各治験総括医師と協議した結果、平成9年11月25日現在投薬中の患者に対しては可能な限り早期に眼の観察を行い、白内障の有無を調査することとした。また、その後は52週後又は中止時にも眼の観察を行うこととした。

平成9年11月25日の時点で本薬の長期投与を受けていた症例は51例であった。それらのうち治験担当医師により眼の観察が行われた症例は48例、更に細隙灯顕微鏡等を用いた眼科医による検査が実施された症例は3例であった。その結果、異常所見が認められた症例は2例であった。その詳細を表トー291に示したが、確認された異常所見は白内障・水晶体亜脱臼・緑内障及び白内障であった。

は治験組み入れ時点において合併症として緑内障を有する患者であったが、治験中止時の眼科医による検査の結果、緑内障は白内障の悪化によることが判明し、白内障も合併していた症例であった。本症例における白内障の悪化は経時的变化に伴うものと判断された。また、

では治験終了時の眼科医の検査においてごく軽度の白内障が確認されたが、加齢によるものと判断された。したがって、異常所見が認められた2症例は、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。なお、平成9年11月25日の時点で本薬の投与を受けていた症例のうちの3例については治験継続に関する同意を再度取得できなかったため、眼の観察は実施されなかった。

表トー291 眼科検査で異常所見が認められた症例の詳細

試験名	症例番号	性別 年齢	検査時期	治験薬の投与量	検査担当者	検査方法	判定及び所見	治験担当医師のコメント
(1)	男 60歳	投与 24週 投与 28週 (中止時)	600mg/日	治験担当医師	—	—	異常：右眼緑内障 異常：右眼白内障 水晶体亜脱臼 緑内障	投与中止時の眼科医診断にて、白内障は経時的变化により悪化が認められていたため中止とした。治験薬との因果関係は経時的变化とのことで「ない」と判断した。追跡調査においても症状に変化なく、特に問題はない。
			600mg/日	眼科医	視力及び眼圧	—	異常：右眼白内障 水晶体亜脱臼 右続発緑内障	なお、中止時の眼科医の検査により、緑内障は白内障の悪化によることが判明した。
		終了 43週後	—	治験担当医師	—	—	異常：右眼白内障 水晶体亜脱臼	
		終了 43週後	—	眼科医	視力及び眼圧	—	異常：右眼白内障 水晶体亜脱臼	
(2)	男 60歳	投与 50週	225mg/日	治験担当医師	—	—	正常	眼科医によると、白内障の程度はごく軽度であるため、治験薬による影響とは考えにくく、加齢によるものと推測した。また、追跡調査において所見に変化のない事が確認されている。
		投与 52週	—	治験担当医師	—	—	正常	
		投与 52週	—	眼科医	細隙灯顕微鏡検査	—	異常：白内障	
		終了 27週後	—	眼科医	細隙灯顕微鏡検査	—	異常：白内障	

g) 有用性

i) 有用度

有用度を表ト－292に示した。有用率（有用以上）は22.8%（26/114例）であった。

表ト－292 有用度

極めて有用	有用	やや有用	有用とはいえない	やや好ましくない	好ましくない	極めて好ましくない	判定不能	計	有用率（有用以上）
5	21	27	16	9	22	12	2	114	22.8% (26/114)

ii) 前治療薬との有用度比較

前治療薬があった110例について前治療薬との有用度比較を表ト－293に示した。「前治療薬よりやや有用」以上と判定された症例は47例（42.7%）であった。

表ト－293 前治療薬との有用度比較

前治療薬より		前治療薬と ほぼ同等	前治療薬が		判定 不能	計	前治療薬より やや有用以上	前治療薬が やや有用以下
有用	やや有用		やや有用	有用				
21	26	22	17	23	1	110	42.7% (47/110)	36.4% (40/110)

h) 精神症状のコントロール状況

精神症状のコントロール状況を表ト－294に示した。「良好」にコントロールされたと判定された症例は30.7%（35/114例）、「ほぼ良好」にコントロールされたと判定された症例は31.6%（36/114例）であった。また、コントロールが「不良」と判定された症例は35.1%（40/114例）であった。

表ト－294 精神症状のコントロール状況

良好	ほぼ良好	不良	判定不能	計	良好率（良好）
35	36	40	3	114	30.7% (35/114)

③ 結論

精神分裂病患者に対するクエチアピンの長期投与時の有効性及び安全性を3つの長期投与試験（最大52週間投与）で検討した。

組み入れ症例数は3試験合計で122例であり、それらのうち、6ヵ月（24週）以上投与例は85例、1年間（52週）の投与を完了した症例は45例であった。中止・脱落例は59例であり、中止・脱落理由は症状悪化が16例、副作用が23例、偶発症6例、同意撤回1例、その他13例であった。最終全般改善度における改善率は34.2%であり、精神症状のコントロール状況において良好にコントロールされたと判定された症例は30.7%であった。副作用は122例中78例に認められた。発現率10%以上の副作用は不眠、神経過敏、傾眠、倦怠感、不安、食欲不振であった。24週以降に発現した副作用は心悸亢進、便秘及び排尿障害が各2例、幻覚、嚥下障害、唾液増加、嘔気、口内乾燥、体重増加及び浮腫が各1例であり、長期投与によって副作用の発現頻度が増加することはなかった。肺炎、自殺（本治験終了9日後）及び原因不明による死亡例が各1例あり、原因不明による死亡例以外は本薬との因果関係が否定された。死亡例以外の重篤な有害事象は6例で認められ、その内容は一過性（脳）虚血性発作に起因する意識障害、女性乳房悪性腫瘍、上顎顔面洞腫瘍、直腸癌、麻痺性イレウス、心筋梗塞であったが、心筋梗塞を除いては本薬との因果関係は否定された。

以上の結果から、クエチアピンは長期投与においても精神分裂病患者に対して有効で、安全性に特に問題はないと考えられた。

3) 外国長期投与試験

本外国長期投与試験では、本薬の精神分裂病患者に対する用法・用量を検討した二重盲検試験の完了後、引き続き本薬の継続投与を行ない、本薬の長期投与における安全性について検討された。

① 治験方法

治験方法を表ト一 295に示した。

表ト一 295 外国長期投与試験の方法

項目	内 容																																																																																																																																																														
治験目的	精神分裂病患者に対するクエチアピンの長期継続投与時の安全性を検討する。																																																																																																																																																														
試験の種類	多施設共同オープン試験																																																																																																																																																														
対象	クエチアピン 50mg/日(分2)、450mg/日(分2及び分3)の用法・用量の二重盲検比較試験(6週間)で対象とされた精神分裂病患者のうち、試験を完了(又は投与2週以上で、有効性がみられず投与中止)し、長期投与の同意が得られた患者。																																																																																																																																																														
主な選択基準 (先行の二重盲検比較試験)	① 18歳以上65歳以下の男女 ② DSM-III Rで亜慢性又は慢性精神分裂病(緊張型、解体型、妄想型、鑑別不能型)と診断された患者 ③ CGI (Clinical Global Impression)における重症度が4以上(中等度)の患者 ④ 0から6のスコアのBPRSで、総スコアが27以上の患者																																																																																																																																																														
主な除外基準 (先行の二重盲検比較試験)	① 妊娠又は授乳中の女性 ② 本薬投与の4週前以後に他の治験薬の投与を受けた患者 ③ 過去にクエチアピンの治療に参画した患者 ④ 治験担当医師が治験に不適切と判断する臨床障害、臨床検査異常又は心電図異常のある患者 ⑤ 白血球数が基準値の下限未満の患者 ⑥ クエチアピン誘発の無粒球症の既往のある患者 ⑦ てんかん又は他の痙攣性疾患のある患者																																																																																																																																																														
使用薬剤	クエチアピン 25mg, 100mg錠																																																																																																																																																														
用法・用量	1)投与量: 患者の耐容性と有効性に基き用量を調整する。 2)最高投与量: 800mg/日 3)投与回数: 1日2回投与。																																																																																																																																																														
併用薬	通常の治療に準じて、併用薬の使用可。ただし、抗精神病薬の併用は禁止。																																																																																																																																																														
投与期間	6週間の二重盲検比較試験後、継続投与(オープン)。																																																																																																																																																														
観察・検査項目 及び時期	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="18">継続投与期間(週)</th> </tr> <tr> <th>1</th><th>2</th><th>4</th><th>8</th><th>12</th><th>16</th><th>20</th><th>24</th><th>28</th><th>32</th><th>36</th><th>40</th><th>44</th><th>48</th><th>52</th><th>64</th><th>76</th><th>88</th><th>104</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液学/肝機能検査</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr> <tr> <td>甲状腺機能検査</td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr> <tr> <td>HCG^a</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr> <tr> <td>バイタルサイン</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr> <tr> <td>体重</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr> <tr> <td>有害事象報告</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr> </tbody> </table> <p>○:実施、a):Human chorionic gonadotrophin, b):Scale for the Assessment of Negative Symptoms c):Abnormal Involuntary Movement Scale</p>		継続投与期間(週)																		1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	64	76	88	104	血液学/肝機能検査	○	○	○	○	○	○	○	○		○					○	○	○	○	○	甲状腺機能検査			○		○			○							○	○	○	○	○	HCG ^a					○										○	○	○	○	○	バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	体重					○			○		○					○	○	○	○	○	有害事象報告	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	継続投与期間(週)																																																																																																																																																														
	1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	64	76	88	104																																																																																																																																												
血液学/肝機能検査	○	○	○	○	○	○	○	○		○					○	○	○	○	○																																																																																																																																												
甲状腺機能検査			○		○			○							○	○	○	○	○																																																																																																																																												
HCG ^a					○										○	○	○	○	○																																																																																																																																												
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																												
体重					○			○		○					○	○	○	○	○																																																																																																																																												
有害事象報告	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																												
治験総括医師																																																																																																																																																															
代表施設、施設数	:他、計84施設																																																																																																																																																														
治験期間																																																																																																																																																															

外国において4つの臨床試験及び7つの臨床薬理試験の計11試験の症例を対象にして本薬が継続投与され、計1564例において長期投与における本薬の安全性が検討された。しかし、継続投与試験に入る前の試験は、試験毎に治験実施計画書の規定が異なり、長期投与における評価が困難であると考えられた。したがって、適切な評価が可能と考えられた本試験(試験番号 55077IL/0012)を長期投与での安全性検討のための参考資料とした。

本試験を参考資料とし、本項に記載した理由を下記に示す。

a)本試験の対象は全例が精神分裂病患者である(臨床薬理試験からの継続例は主に分裂情動性障害 schizoaffective disorder であった)。

b)継続投与試験に入る前の試験で全例に本薬が投与されている試験は本試験のみである(他の試

験では本薬の継続例と対照薬のハロペリドール、プラセボ等からの本薬に移行した症例が混在しており、投与期間別の安全性評価が困難であると判断した)。

c) 本試験の症例数は外国長期継続試験の全症例数の30%を占め、有害事象の種類及び頻度は全症例での集計とほぼ同様であった。

② 治験成績

a) 症例の内訳

本長期投与試験に組み込まれた症例は二重盲検比較試験(計618例)からの429例、本試験に直接組み込まれた40例の計469例であった。

b) 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を表ト-296に示した。追跡不能となった1例を除いた468例での平均投与期間は225.8日(範囲1~1042日間)、1日平均最高投与量は570.7mg(範囲50~1100mg)であった。

表ト-296 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

人口統計学的特性及び基準値の特性		症例数	人口統計学的特性及び基準値の特性		症例数
性 別	男	305	病 型 (DSM III R)	妄想型	299
	女	164		鑑別不能型	77
年齢(歳)	18~34	239		解体型	73
	35~49	169		残遺型	7
	50~64	58		その他	13
	65~69	3		1年未満	24
人 種	白人	450	罹病期間	1年以上5年未満	99
	黒人	9		5年以上10年未満	117
	東洋人	3		10年以上	227
	ヒスパニック系	2		不明	2
	その他	2		投与日数(平均値±標準偏差)	225.8±276.7日
	特定できず	3		1日最高投与量(平均値±標準偏差)	570.7±191.3mg
				投与最終日投与量(平均値±標準偏差)	469.3±220.1mg

c) 中止・脱落例

中止・脱落例とその理由を表ト-297に示した。1996年11月7日のデータ締め切り時点で、中止・脱落例は計398例で、6カ月以上及び1年以上の投与例はそれぞれ174例及び106例であった。

表ト-297 中止・脱落例とその理由

中止・脱落理由	投与期間(週)					計
	<12週	12≤<24週	24≤<36週	36≤<52週	52週≤	
効果なし	133	43	18	11	14	219
投与継続拒否 ^{a)}	51	26	17	12	12	118
有害事象、併発症	21	5	6	1	4	37
プロトコール不遵守	12	4	2	1	5	24
計	217	78	43	25	35	398

a) 不来院を含む

d) 副作用及び有害事象

長期投与試験及び本治験に先行した二重盲検比較試験における有害事象(発現率3%以上)を表ト-298に示した。長期投与試験での有害事象発現率は47.8%(224/469例)で、二重盲検比較試験での発現率48.5%(300/618例)とほぼ同程度であった。また、国内で実施された後期第II相試験からの継続投与における長期投与試験での有害事象発現率は48.1%(37/77例)であり、本治験の結果とほぼ同程度であった。二重盲検比較試験で頻度の高かった有害事象は傾眠、不眠で、長期投与試

験においても同様であった。しかし、長期投与試験での傾眠の発現率は二重盲検比較試験の450mg/日群のほぼ1/2であった。

表トー 298 二重盲検比較試験又は長期投与試験で発現率3%以上の有害事象

		二重盲検比較試験			長期投与試験
		450mg/日(1日2回投与)	450mg/日(1日3回投与)	50mg/日(1日2回投与)	
安全性評価例数		200	209	209	469
有害事象発現例数(%)		101 (50.5)	107 (51.2)	92 (44.0)	224 (47.8)
精神神経系	傾眠	27 (13.5)	29 (13.9)	17 (8.1)	34 (7.2)
	不眠	20 (10.0)	16 (7.7)	19 (9.1)	35 (7.5)
	めまい	11 (5.5)	16 (7.7)	4 (1.9)	19 (4.1)
	不安	8 (4.0)	14 (6.7)	8 (3.8)	17 (3.6)
	激越	6 (3.0)	8 (3.8)	11 (5.3)	19 (4.1)
循環器	起立性低血圧	8 (4.0)	11 (5.3)	11 (5.3)	27 (5.8)
	低血圧	3 (1.5)	6 (2.9)	7 (3.3)	6 (1.3)
	頻脈	4 (2.0)	9 (4.3)	2 (1.0)	7 (1.5)
消化器	便秘	6 (3.0)	3 (1.4)	3 (1.4)	12 (2.6)
	下痢	5 (2.5)	2 (1.0)	3 (1.4)	14 (3.0)
	口渴	16 (8.0)	10 (4.8)	6 (2.9)	9 (1.9)
	恶心	5 (2.5)	6 (2.9)	1 (0.5)	17 (3.6)
呼吸器系	咽頭炎	3 (1.5)	3 (1.4)	4 (1.9)	17 (3.6)
全身系	無力症	9 (4.5)	7 (3.3)	4 (1.9)	14 (3.0)
	頭痛	5 (2.5)	10 (4.8)	10 (4.8)	25 (5.3)

発現時期別の副作用及び有害事象を表トー 299に示した。本薬との関連性が「明らかに関連あり」、「関連あるらしい」又は「判定不能」とされたものを副作用と定義した。有害事象の発現率は47.8%（224/469例）で、発現時期別にみると12週未満の発現率が41.2%で、12週以降の期間に比べ高かった。特に傾眠は12週未満での発現率は6.2%で、それ以降は12週以上24週未満、24週以上52週未満及び52週以上でそれぞれ0.8%、1.1%及び1.0%と低くなった。体重増加の有害事象は11例にみられたが、うち3例は52週以上で発現した。神経学的有害事象及び白血球減少（症）は長期間投与で増加することは認められなかった。

副作用の発現率は31.8%（149/469例）で、その発現時期は有害事象と同様の傾向であった。

表ト-299 発現時期別副作用（発現率0.4%以上）及び有害事象

		発現時期別副作用・有害事象								計
		12週未満	12週以上24週未満	24週以上52週未満	52週未満	52週以上				
安全性評価症例数		469	252	174		104				469
因果関係	副作用 ^{a)}	有害事象	副作用 ^{a)}	有害事象	副作用 ^{a)}	有害事象	副作用 ^{a)}	有害事象	副作用 ^{a)}	有害事象
発現例数 ^{a)}	120	193	36	66	22	52	14	33	149	224
発現率	25.6%	41.2%	14.3%	26.2%	12.6%	29.9%	13.5%	31.7%	31.8%	47.8%
発現件数	199	370	49	105	39	105	21	73	308	653
精神神経系	傾眠	26(5.5)	29(6.2)	1(0.4)	2(0.8)	1(0.6)	2(1.1)	1(1.0)	29(6.2)	34(7.2)
	めまい	12(2.6)	12(2.6)	5(2.0)	5(2.0)	1(0.6)	1(1.0)	1(1.0)	19(4.1)	19(4.1)
	不眠	10(2.1)	23(4.9)	1(0.4)	5(2.0)	0(0.0)	2(1.1)	1(1.0)	5(4.8)	12(2.6)
	アカシジア	4(0.9)	5(1.1)	5(2.0)	6(2.4)	0(0.0)	1(0.6)	1(1.0)	1(1.0)	10(2.1)
	激越	6(1.3)	12(2.6)	2(0.8)	3(1.2)	0(0.0)	3(1.7)	1(1.0)	1(1.0)	19(4.1)
	不安	5(1.1)	12(2.6)	2(0.8)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	3(2.9)	7(1.5)
	錐体外路症状	1(0.2)	1(0.2)	3(1.2)	3(1.2)	1(0.6)	1(0.6)	0(0.0)	5(1.1)	5(1.1)
	振戦	2(0.4)	3(0.6)	1(0.4)	2(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(0.6)	5(1.1)
	緊張亢進	2(0.4)	2(0.4)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.6)	1(0.6)	0(0.0)	2(1.9)	3(0.6)
	神経過敏（症）	2(0.4)	3(0.6)	1(0.4)	3(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(0.6)	6(1.3)
	思考異常	3(0.6)	3(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(0.6)	3(0.6)
	構音障害	1(0.2)	1(0.2)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	2(0.4)
	痙攣	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	2(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.0)	2(0.4)	3(0.6)
	うつ病	1(0.2)	5(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	2(1.1)	0(0.0)	2(0.4)	7(1.5)
	躁病反応	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	2(1.9)	2(0.4)	3(0.6)
	眩うん	1(0.2)	2(0.4)	1(0.4)	2(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	4(0.9)
	異夢	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.0)	2(0.4)	2(0.4)
	その他	7	14	1	1	2	3	0	10 ^{b)}	18
血液	白血球減少(症)	7(1.5)	7(1.5)	2(0.8)	3(1.2)	2(1.1)	2(1.1)	0(0.0)	11(2.3)	12(2.6)
	その他	0	2	0	0	1	1	0	1 ^{c)}	4
循環器系	起立性低血圧	16(3.4)	20(4.3)	0(0.0)	0(0.0)	7(4.0)	6(3.4)	1(1.0)	24(5.1)	27(5.8)
	頻脈	7(1.5)	7(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	7(1.5)	7(1.5)
	低血圧	3(0.6)	3(0.6)	1(0.4)	3(1.2)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	5(1.1)	6(1.3)
	心悸亢進	1(0.2)	1(0.2)	1(0.4)	1(0.4)	1(0.6)	2(1.1)	0(0.0)	3(0.6)	4(0.9)
呼吸器	呼吸器系事象	0	15	1	5	0	10	0	3 ^{d)}	33
消化器系	便秘	6(1.3)	10(2.1)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.0)	7(1.5)	12(2.6)
	口渴	5(1.1)	8(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.6)	0(0.0)	6(1.3)	9(1.9)
	嘔気	2(0.4)	6(1.3)	2(0.8)	4(1.6)	2(1.1)	5(2.9)	0(0.0)	6(1.3)	17(3.6)
	消化不良	1(0.2)	1(0.2)	2(0.8)	3(1.2)	1(0.6)	3(1.7)	0(0.0)	4(0.9)	8(1.7)
	唾液增加	3(0.6)	3(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(0.6)	3(0.6)
	下痢	1(0.2)	9(1.9)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	2(1.1)	0(0.0)	2(1.9)	2(0.4)
	嘔吐	1(0.2)	4(0.9)	0(0.0)	2(0.8)	2(1.1)	2(1.1)	0(0.0)	1(1.0)	3(0.6)
代謝栄養系	その他	2	11	3	8	2	6	1	4	29
内分泌	体重増加	5(1.1)	5(1.1)	1(0.4)	2(0.8)	0(0.0)	1(0.6)	3(2.9)	3(2.9)	9(1.9)
	S-GPT上昇	3(0.6)	3(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(0.6)	3(0.6)
	AI-p上昇	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.9)	3(0.6)	3(0.6)
	体温減少	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	2(0.8)	1(0.6)	1(0.6)	1(1.0)	3(0.6)	4(0.9)
	末梢浮腫	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	1(0.6)	4(2.3)	0(0.0)	1(1.0)	2(0.4)
筋骨格系	その他	2	4	0	0	1	1	0	3 ^{e)}	5
皮膚系	搔痒	2(0.4)	3(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	3(0.6)
	発汗	2(0.4)	3(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.9)	2(0.4)	5(1.1)
	発疹	2(0.4)	6(1.3)	0(0.0)	2(0.8)	0(0.0)	2(1.1)	0(0.0)	2(0.4)	12(2.6)
	その他	2	4	0	1	0	4	0	2 ^{f)}	9
特殊感覚	特殊感覚系事象	3	9	0	2	1	1	0	2	14
泌尿・生殖系	インボテンス	2(0.4)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	2(0.4)
	その他	3	7	1	1	1	3	0	5 ^{g)}	15
全身系	無力症	9(1.9)	12(2.6)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	10(2.1)	14(3.0)
	頭痛	4(0.9)	13(2.8)	2(0.8)	4(1.6)	1(0.6)	4(2.3)	1(1.0)	4(3.8)	8(1.7)
	過量投与	1(0.2)	2(0.4)	1(0.4)	1(0.4)	1(0.6)	2(1.1)	0(0.0)	3(0.6)	5(1.1)
	敵意	2(0.4)	3(0.6)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(0.6)	4(0.9)
	腹痛	1(0.2)	5(1.1)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	2(1.1)	1(1.0)	2(0.4)	9(1.9)
	悪化反応	1(0.2)	2(0.4)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	2(0.4)	4(0.9)
	その他	7	36	0	14	3	11	0	10 ^{h)}	72

a) 本業との関連性が「明らかに関連あり」、「関連あるらしい」又は「判定不能」とされた有害事象

b) 健忘症、ジストニア、ジヌメリジ、協調不能、注視発症、錯乱、健忘、運動障害、言語障害、精神分裂病反応、c) 黄疸、d) 洞性徐脈、血管拡張、高血圧、e) 咳增加、f) 胃炎、鼓膜放屁、消化管障害、食欲亢進、直腸障害、消化性潰瘍、歯牙障害、吐血、g) S-GOT 上昇、CPK 上昇、痛風、h) 甲状腺機能低下症、甲状腺疾患、i) 関節の痛、筋(肉)の痛、筋無力症、痙攣、滑液包炎、j) さ瘡、湿疹、k) 弱視、結膜炎、耳の障害、味覚倒錯、l) 射精異常、腎不全、月経過多、不正出血、排尿障害、m) 偶発障害、背部痛、胸痛、顔面浮腫、発熱、頸部硬直、腰痛、疼痛、骨盤痛、自殺企図

e) 重篤な有害事象

i) 死亡例

死亡に至った有害事象が 3 例に認められた。死亡例の詳細を表ト－ 300 に示した。なお、3 例ともクエチアピンとの関連性は治験担当医師により否定された。

表ト－ 300 死亡例の詳細

No	対 象	経 緯	担当医師のコメント
1	患者番号： 性別：男 年齢：57歳 人種：白人 診断名：慢性妄想型 合併症：軽症高血圧	[死因：心肺停止] 本治験組み入れ時、ニフェジピン(40mg/日)及び硝酸イソルビド服用。 ニフェジピンを 5 日目に 20mg/日に減量、7 日目に中止。1 日目(QTP: 100mg/日)、4 日目(QTP: 250mg/日)、6 日目(QTP: 350mg/日)に軽度の胸痛、8 日目(QTP: 450mg/日)に中等度の胸痛が発現し、硝酸イソルビドを投与。9 日目に治験中止。10 日目(QTP: 500mg/日)に心肺停止のため死亡。胸痛発現時に ECG を実施したが、投与前の所見と変化なし。剖検は実施されず。	治験中の胸痛は本薬と関連なし。心停止と本薬と多分関連なし。
2	患者番号： 性別：男 年齢：37歳 人種：白人 診断名：慢性妄想型 合併症：甲状腺機能低下、 鼻炎、振戦 (loxapac による 2 次的なもの)、 アセトアミノフェンアレギー	[死因：偶発障害（交通事故）] レバクロキサンナトリウム、アスピリン、クロゼバム併用。QTP が奏効していたが、家庭での争い、警察沙汰により精神分裂病症状悪化のため入院。投与 141 日目に治療を拒否し、退院。当日、両親の要望で他院に入院し、隔離。病院から抜け出し、自動車を窃盗。その後、交通事故に巻き込まれて死亡。剖検は実施されず。	死亡は治験との関連性は多分なしと考える。
3	患者番号： 性別：女 年齢：67歳 人種：白人 診断名：妄想型 合併症：重症高血圧	[死因：卒中] 治験 13 カ月(QTP: 500mg/日)に脳卒中発現し、3 日後死亡。脳卒中発現時、フルセミド、ニフェジピン、エナラブリル、アミノフィリン及び sodium succinate を併用。	脳卒中は高血圧によるもので、本薬との関連性はないと考える。

QTP：クエチアピン

ii) その他の重篤な有害事象

計 58 例に重篤な有害事象がみられ、うち治験担当医師の判定で本薬に関連があるとされた 31 例を表ト－ 301 に示した。

表ト－ 301 本薬に関連ありとされた重篤な有害事象

No	患者番号	性別	年齢(歳)	発現時用量 (mg)	投与期間	有害事象
1		男	2■	800 800 -	358 日 360 日 中止 6 日後	体重減少 貧血、嘔吐 消化性潰瘍
2		女	3■	800	368 369	激越 躁病反応
3		女	4■	300	579	躁病反応
4		女	2■	-	中止 2 日後	白血球減少症 ($2700/\text{mm}^3$)
5		女	2■	800	116 128	痙攣 敵意
6		男	5■	300	138	洞性徐脈
7		男	3■	700 700 -	168 日、223 日 223 日 中止 13 日後	嘔吐 腎不全 吐血
8		女	2■	400	13 日	激越
9		女	4■	250	227 日	うつ病
10		男	3■	400	10 日	頻脈
11		女	2■	400	48 日	過量投与 ^{a)}
12		女	5■	700 -	533 日 中止 2 日後	痙攣 痙攣
13		男	6■	300	57 日	白血球減少症 ($2800/\text{mm}^3$)
14		女	3■	400	58 日	白血球減少症 ($2900/\text{mm}^3$)
15		女	6■	600	17 日	不安
16		男	5■	500	111 日	神経過敏
17		女	4■	25	168 日	錐体外路症状
18		男	2■	700	40 日	自殺企図
19		男	3■	400	78 日	起立性低血圧
20		男	4■	500	41 日	偶發外傷
21		女	5■	600	173 日	心悸亢進
22		男	4■	300	6 日	精神分裂病反応
23		男	3■	300	1 日	白血球減少症 ($3100/\text{mm}^3$)
24		男	3■	700	140 日	白血球減少症 ($3700/\text{mm}^3$)
25		女	2■	500	481 日	めまい
26		女	4■	350	12 日	Al-p、血清 GOT、血清 GPT 上昇
27		男	4■	300	95 日	激越
28		男	2■	250	6 日	血清 GPT 上昇
29		女	3■	400	184 日	過量投与 ^{b)}
30		男	2■	200	38 日	血清 GPT 上昇
31		女	1■	400	15 日	白血球減少症 ($3200/\text{mm}^3$)

a): クエチアピッソン 2000mg を服用 (処方量 400mg/日) し、処置を受ける。CPK 上昇、下背部痛等発現。

b): クエチアピッソン 6400mg を服用 (処方量 400mg/日) し、昏睡となり、人工換気の処置を受ける。

f) 臨床検査値

臨床検査異常値の頻度をグレード別に表ト－302に示した。

i) 血液学的検査

白血球数及び好中球数ではそれぞれ55例、57例でグレード1以上の異常値がみられた。うち、6例が本薬との関連がある重篤な有害事象であった（表ト－301）。無顆粒球症は認められなかった。

ii) 肝機能検査

GPT異常値を示した症例のほとんどは一過性の上昇で、クエチアピンは継続投与され、中止には至らなかった。また、GPT異常値を示した症例のうち1例を除き、検査値上昇とともに症状の発現はなかった。症状が発現した1例（表ト－301）は、長期投与1週後（二重盲検試験6週間終了）にGPTが258U/Lに上昇し、腹痛及び嘔吐がみられた。計3症例が本薬との関連がある重篤な有害事象と報告された（表ト－301）。

iii) 甲状腺機能検査

遊離型T₄の異常値発現率はグレード1が23.5%、グレード2が6.8%、グレード3が1.3%であったが、TSHのグレード1以上の異常値の発現率は3.7%（17/455例）に過ぎなかった。甲状腺機能低下症の副作用の報告が1例あったが、重篤でなく、また本薬の中止には至らなかった。

表ト－302 臨床検査異常値

安全性評価症例数 (n=469)	n	グレード1 ^{a)}	グレード2 ^{a)}	グレード3 ^{a)}
血液学的検査	白血球数	468	43 (9.2)	12 (2.6)
	好中球数	468	36 (7.7)	15 (3.2)
	ヘモグロビン	468	11 (2.4)	0 (0.0)
	血小板数	468	2 (0.4)	1 (0.2)
血液生化学的検査	総ビリルビン	468	10 (2.1)	1 (0.2)
	S-GOT	468	23 (4.9)	4 (0.9)
	S-GPT	468	91 (19.4)	25 (5.3)
	Al-p	468	11 (2.4)	0 (0.0)
内分泌学的検査	TSH	455	6 (1.3)	3 (0.7)
	遊離型T ₄	455	107 (23.5)	31 (6.8)

a): グレード分類については表ト－10参照。好中球数については表ト－10の顆粒球数の基準を適用した。なお、いずれも正常値上限又は下限の倍数から算出した。

③ 結論

クエチアピン長期継続投与における有害事象の発現率（47.8%）は先行した6週間投与の二重盲検投与期（48.5%）とほぼ同程度であった。頻度の高かった有害事象は両試験とも傾眠と不眠であった。傾眠の発現率は二重盲検試験の約1/2倍であったが、これは長期投与で本薬の鎮静作用に忍容性が増したことによると考えられた。副作用は有害事象の約45%を占めた。中止例の半数以上は無効のため投与12週以内に中止となった症例であった。平均投与期間は225.8日で、投与期間が28～30日の二重盲検投与期の結果から予期できない安全性の問題点は特にみられなかった。クエチアピンとの因果関係があると判定された死亡例はなかった。臨床検査値に影響がみられた頻度は低く、臨床的に一過性であった。甲状腺機能の変化が投与初期にみられた例もあったが、甲状腺機能低下症の発現とあまり関係はなかった。

クエチアピンは1年以上の長期投与において全般的に忍容性は良かった。本薬の短期投与と比較して長期投与で有害事象の増加、臨床検査値に対する影響及び有害事象の種類の変化は認めず、長期投与で特に問題となる点はみられなかった。