2. 臨床試験成績のまとめ

本薬の有効性について精神分裂病患者を対象として実施した国内臨床試験 10 試験の成績を、また、安全性については外国で実施された長期投与試験を加えた 11 試験の成績をまとめた。

(1) 有効性のまとめ

精神分裂病患者を対象とした国内臨床試験 10 試験における試験別・人口統計学的特性別最終全般改善度を表ト－ 303に示した。

有効性評価対象例 555 例（後期第Ⅱ相試験からの継続投与試験　の 77 例の改善率は重複症例のため加えず）における改善率は 41.8%（232/555 例）であった。ハロペリドールとの第Ⅲ相比較試験　においてハロペリドールの改善率 25.8%に対して、本薬は 38.1%の改善率を示した。また、モサプラミンとの第Ⅲ相比較試験　において、改善率は本薬で 37.2%、モサプラミンで 28.8%であった。二つの第Ⅲ相比較試験で本薬はほぼ同じ改善率を示し、対照薬と同等の効果を示すことが確認された。

試験別の改善率をみると、高齢者薬物動態試験　を除く臨床試験における改善率は 34.2～52.2%であった。これは前期　及び後期第Ⅱ相試験　、一般臨床試験　と他の試験との対象選択基準が異なったこと、対象の患者背景が若干異なっていたことが一因であると考えられた。すなわち、前期及び後期第Ⅱ相試験、一般臨床試験においては、試験対象を BPRS 総スコアが 45 以上と規定したが、他の試験では投与前の BPRS 総スコアを規定しなかった。前期及び後期第Ⅱ相試験では、開始前主要状態が陽性症状の「幻覚・妄想が前景」又は「妄想が前景」の患者の割合が比較的高かった（約 40%）。これに対して、第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験でこれらの主要状態の患者の割合は 20%以下で、陰性症状の「自発性欠如、感情鈍麻が前景Ⅱ（慢性・固定状態）」の患者の割合が高かった。

1) 人口統計学的特性別最終全般改善度

年齢別では、34 歳以下、35～49 歳、50～64 歳の年齢層での改善率は 40.0～43.8%で、ほぼ同程度の改善率であった。65 歳以上の有効性評価対象例は 16 例と少数例であった。大多数の症例は入院患者であり、外来患者は 56 例であったが、外来治療においても入院治療と同程度の改善率であった。

病型では破瓜型、妄想型、残遺型、鑑別不能型が主であったが、これらの病型でほぼ同程度の改善率が得られた。 投与前の BPRS 総スコアが 45 以上の患者での改善率は 44.6%であり、45 未満の患者での改善率（37.1%）に比べやや高かった。

主要状態像では陽性症状の「幻覚・妄想が前景」の患者での改善率は 49.6%で、陰性症状の「自発性欠如、感情鈍麻が前景Ⅱ（慢性・固定状態）」の患者（39.8%）に比べやや高い改善率を示した。陽性症状及び陰性症状に対する本薬の効果を PANSS 構成尺度でみると、改善率は陽性症状優位の患者 45.8%、陰性症状優位の患者 42.1%であり、本薬は陽性優位の患者、陰性優位の患者ともに有効と考えられた。第Ⅲ相比較試験（ハロペリドールとの比較）における陰性症状優位の患者での本薬の改善率は 41.8%で、ハロペリドール（改善率 19.3%）に比較して高い値であった（表ト－ 108）。また、モサプラミンとの比較試験における陰性症状優位の患者での改善率は、本薬で 35.8%、モサプラミンで 28.1%であった（表ト－ 153）。

罹病期間では 10 年以上の症例が有効性評価症例の半数以上を占めた。10 年未満の症例における改善率は 10 年以上の症例に比しやや高い結果であった。合併症の「有無」ではほぼ同程度の改善率

であった。

以上の結果から本薬は精神分裂病のいずれの病型、陽性症状又は陰性症状が前景のいずれの患者にも有効であり、性別、年齢、罹病期間等の患者背景因子で特に留意すべき点は認められなかった。

表ト一 303　試験別・人口統計学的特性別最終全般改善度　(1)

人口統計学的特性及び基準値特性 ＼ 試験の区分 / 代表施設名及び施設数 / 症例数		前期第Ⅱ相試験 計 20 施設 他 評価対象例数	中等度改善以上	改善率(%)	後期第Ⅱ相試験 計 59 施設 他 評価対象例数	中等度改善以上	改善率(%)	第Ⅲ相比較試験(vs.ﾊﾛﾍﾟﾘﾄﾞｰﾙ) 計 47 施設 他 評価対象例数	中等度改善以上	改善率(%)	第Ⅲ相比較試験(vs.ﾓｻﾌﾟﾗﾐﾝ) 計 53 施設 他 評価対象例数	中等度改善以上	改善率(%)	一般臨床試験 計 10 施設 他 評価対象例数	中等度改善以上	改善率(%)
性別	男	35	14	40.0	86	41	47.7	65	24	36.9	56	23	41.1	10	3	30.0
	女	18	12	66.7	75	43	57.3	32	13	40.6	30	9	30.0	12	6	50.0
年齢(歳)	～34	23	10	43.3	53	20	37.7	17	6	35.3	23	8	34.8	3	2	66.7
	35～49	15	7	46.7	61	36	59.0	34	14	41.2	29	10	34.5	9	1	11.1
	50～64	15	9	60.0	45	27	60.0	46	17	37.0	34	14	41.2	7	5	71.4
	65～	0	0	-	2	1	50.0	0	0	-	0	0	-	3	1	33.3
入院・外来	入院	53	26	49.1	130	72	55.4	85	31	36.5	74	28	37.8	22	9	40.9
	外来	0	0	-	28	12	42.9	10	5	50.0	9	3	33.3	0	0	-
	入院⇔外来	0	0	-	3	0	0.0	2	1	50.0	3	1	33.3	0	0	-
病型(ICD-10)	妄想型	13	9	69.2	49	26	53.1	23	11	47.8	20	7	35.0	7	2	28.6
	破瓜型	22	9	40.9	44	24	54.5	43	13	30.2	24	8	33.3	7	3	42.9
	緊張型	2	0	0.0	5	5	100.0	6	4	66.7	2	2	100.0	1	1	100.0
	鑑別不能型	8	3	37.5	19	9	47.4	4	2	50.0	13	5	38.5	3	0	0.0
	分裂病後抑うつ	0	0	-	1	1	100.0	0	0	-	1	1	100.0	0	0	-
	残遺型	7	5	71.4	32	15	46.9	18	6	33.3	19	9	47.4	2	2	100.0
	単純型	1	0	0.0	3	0	0.0	2	1	50.0	5	0	0.0	0	0	-
	他の精神分裂病	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	-	1	1	100.0
	特定不能のもの	0	0	-	8	4	50.0	1	0	0	2	0	0.0	1	0	0.0
主要状態像	興奮状態	0	0	-	3	2	66.7	0	0	-	2	1	50.0	0	0	-
	昏迷状態	1	0	0.0	4	2	50.0	0	0	-	1	1	100.0	0	0	-
	幻覚・妄想が前景	19	13	68.4	46	19	41.3	12	7	58.3	14	9	64.3	3	1	33.3
	妄想が前景	4	3	75.0	17	9	52.9	8	1	12.5	3	0	0.0	4	2	50.0
	自発性欠如,感情鈍麻が前景Ⅰ	2	0	0.0	5	1	20.0	9	6	66.7	7	0	0.0	0	0	-
	自発性欠如,感情鈍麻が前景Ⅱ	25	10	40.0	77	45	58.4	64	21	32.8	54	19	35.2	15	6	40.0
	神経症状が前景	1	0	0.0	2	0	0.0	1	1	100.0	2	1	50.0	0	0	-
	うつ状態が前景	0	0	-	3	3	100.0	2	1	50.0	1	1	100.0	0	0	-
	その他	1	0	0.0	4	3	75.0	1	0	0.0	2	0	0.0	0	0	-
罹病期間	1年未満	3	3	100.0	14	9	64.3	14	9	64.3	14	5	35.7	0	0	-
	1年以上5年未満	6	3	50.0	38	17	44.7	11	3	27.3	11	5	45.5	0	0	-
	5年以上10年未満	13	7	53.8	32	15	46.9	9	6	66.7	15	5	33.3	0	0	-
	10年以上	30	13	43.3	76	42	55.3	62	18	29.0	45	17	37.8	22	9	40.9
	不明	1	0	0.0	1	1	100.0	1	1	100.0	1	0	0.0	0	0	-
合併症	なし	39	20	51.3	120	61	50.8	59	25	42.4	47	15	31.9	10	6	60.0
	あり	14	6	42.9	41	23	56.1	38	12	31.6	39	17	43.6	12	3	25.0
BPRS総スコア	45未満	7	2	28.6	39	22	56.4	57	23	40.4	37	9	24.3	---	---	---
	45以上55未満	21	11	52.4	56	25	44.6	22	9	40.9	25	8	32.0	4	1	25.0
	55以上65未満	13	2	15.4	39	17	43.6	11	2	18.2	10	8	80.0	8	3	37.5
	65以上	12	11	91.7	27	20	74.1	7	3	42.9	14	7	50.0	10	5	50.0
PANSS構成尺度	陽性症状優位	7	5	71.4	21	11	52.4	3	0	0.0	9	2	22.2	4	1	25.0
	優位性なし	16	9	56.3	55	25	45.5	27	9	33.3	24	11	45.8	7	2	28.6
	陰性症状優位	30	12	40.0	85	48	56.5	67	28	41.8	53	19	35.8	11	6	54.5
合計		53	26	49.1	161	84	52.2	97	37	38.1	86	32	37.2	22	9	40.9

表ト－ 303　試験別・人口統計学的特性別最終全般改善度　（2）

試験の区分 / 代表施設名及び施設数 / 症例数 / 人口統計学的特性及び基準値特性		高齢者薬物動態試験 他 計8施設 評価対象例数	中等度改善以上	改善率(%)	長期投与試験 他 計44施設 評価対象例数	中等度改善以上	改善率(%)	計 評価対象例数	中等度改善以上	改善率(%)	後期第Ⅱ相試験からの継続投与試験 他 計37施設 評価対象例数	中等度改善以上	改善率(%)
性別	男	22	5	22.7	76	29	38.2	350	139	39.7	40	28	70.0
	女	0	0	-	38	10	26.3	205	93	45.4	37	24	64.9
年齢(歳)	～34	6	2	33.3	25	12	48.0	150	60	40.0	16	10	62.5
	35～49	5	1	20.0	42	14	33.3	195	83	42.6	31	22	71.0
	50～64	0	0	-	47	13	27.7	194	85	43.8	28	19	67.9
	65～	11	2	18.2	0	0	-	16	4	25.0	2	1	50.0
入院・外来	入院	20	4	20.0	92	29	31.5	476	199	41.8	55	39	70.9
	外来	0	0	-	9	4	44.4	56	24	42.9	9	4	44.4
	入院⇔外来	2	1	50.0	13	6	46.2	23	9	39.1	13	9	69.2
病型(ICD-10)	妄想型	1	0	0.0	30	14	46.7	143	69	48.3	20	12	60.0
	破瓜型	14	4	28.6	35	12	34.3	189	73	38.6	21	14	66.7
	緊張型	2	0	0.0	3	0	0.0	21	12	57.1	5	5	100.0
	鑑別不能型	1	1	100.0	12	4	33.3	60	24	40.0	7	6	85.7
	分裂病後抑うつ	0	0	-	1	1	100.0	3	3	100.0	1	0	0.0
	残遺型	4	0	0.0	28	6	21.4	110	43	39.1	19	13	68.4
	単純型	0	0	-	2	0	0.0	13	1	7.7	0	0	-
	他の精神分裂病	0	0	-	2	1	50.0	3	2	66.7	0	0	-
	特定不能のもの	0	0	-	1	1	100.0	13	5	38.5	4	2	50.0
主要状態像	興奮状態	0	0	-	0	0	-	5	3	60.0	1	1	100.0
	昏迷状態	1	0	0.0	0	0	-	7	3	42.9	3	1	33.3
	幻覚・妄想が前景	1	0	0.0	18	7	38.9	113	56	49.6	17	11	64.7
	妄想が前景	1	0	0.0	4	1	25.0	41	16	39.0	5	4	80.0
	自発性欠如、感情鈍麻が前景Ⅰ	1	0	0.0	9	4	44.4	33	11	33.3	2	1	50.0
	自発性欠如、感情鈍麻が前景Ⅱ	18	5	27.8	76	25	32.9	329	131	39.8	43	29	67.4
	神経症状が前景	0	0	-	6	2	33.3	12	4	33.3	1	0	0.0
	うつ状態が前景	0	0	-	1	0	0.0	7	5	71.4	2	2	100.0
	その他	0	0	-	0	0	-	8	3	37.5	3	3	100.0
罹病期間	1年未満	2	1	50.0	8	1	12.5	55	28	50.9	6	6	100.0
	1年以上5年未満	2	0	0.0	14	10	71.4	82	38	46.3	13	10	76.9
	5年以上10年未満	1	1	100.0	18	8	44.4	88	42	47.7	16	11	68.8
	10年以上	17	3	17.6	73	20	27.4	325	122	37.5	41	24	58.5
	不明	0	0	-	1	0	0.0	5	2	40.0	1	1	100.0
合併症	なし	9	3	33.3	59	20	33.9	343	150	43.7	55	35	63.6
	あり	13	2	15.4	55	19	34.5	212	82	38.7	22	17	77.3
BPRS総スコア	45未満	14	2	14.3	51	18	35.3	205	76	37.1	26	14	53.8
	45以上55未満	5	1	20.0	39	9	23.1	172	64	37.2	19	12	63.2
	55以上65未満	1	1	100.0	19	11	57.9	101	44	43.6	12	9	75.0
	65以上	2	1	50.0	5	1	20.0	77	48	62.3	20	17	85.0
PANSS構成尺度	陽性症状優位	2	1	50.0	2	2	100.0	48	22	45.8	6	4	66.7
	優位性なし	4	0	0.0	37	12	32.4	170	68	40.0	22	15	68.2
	陰性症状優位	16	4	25.0	75	25	33.3	337	142	42.1	49	33	67.3
合計		22	5	22.7	114	39	34.2	555	232	41.8	77	52	67.5

2) 治療因子別最終全般改善度

国内臨床試験 10 試験における治療因子別最終全般改善度の改善率（中等度改善以上）を表トー304に示した。

1 日最高投与量として 150mg 以上 750mg 以下の症例が有効性評価対象(長期継続投与試験を除く)の 91.9%（510/555 例）を占めた。1 日 150mg 以上 300mg 未満、300mg 以上 450mg 未満、450mg 以上 600mg 以下の改善率は 41.7～46.4%で、各用量幅でほぼ同じ改善率であった。600mg を超え 750mg 以下の症例は 39 例でその改善率は 35.9%であった。

用法では 1 日 2 回及び 3 回投与の改善率はそれぞれ 38.3%、43.4%で、1 日 3 回投与の改善率がやや高かった。しかし、1 日 2 回投与で実施したハロペリドールとの第Ⅲ相比較試験での本薬の改善率は 38.1%で(表トー 99)、用法（1 日 3 回投与）以外、同様の試験方法であったモサプラミンとの第Ⅲ相比較試験での本薬の改善率（37.2%、表トー 144）と同程度であったことから、本薬は 1 日 2 回、3 回投与でともに同程度の有効性を示すものと考えられた。

抗精神病薬、抗パーキンソン薬又は睡眠薬との「併用の有無」別の改善率は、抗精神病薬併用の有無を除き、「なし」と「あり」で大きな差はなかった。抗精神病薬併用「あり」では「なし」に比べ改善率が低かったが、この結果は、治験途中で精神症状の悪化が認められた症例に対してに抗精神病薬が投与されたためと考えられる。また、投与期間別の改善率は、短期投与試験終了時が含まれる 4 週以上 12 週未満で 52.5%、長期投与試験終了時である 52 週以上で 58.1%と同程度であり、本薬は長期投与においても有効であった。

表トー 304　治療因子別最終全般改善度

試験の種類			短期投与試験			長期投与試験			計			長期継続投与試験		
		症例数	対象例数	改善例数	改善率(%)	対象例数	改善例数	改善率(%)	対象例数	改善例数	改善率(%)	対象例数	改善例数	改善率(%)
1日最高用量(mg)	申請用量	60≦ ＜150	37	13	35.1	6	0	0.0	43	13	30.2	7	4	57.1
		150≦ ＜300	138	61	44.2	27	8	29.6	165	69	41.8	19	10	52.6
		300≦ ＜450	140	65	46.4	39	18	46.2	179	83	46.4	23	18	78.3
		450≦ ≦600	98	42	42.9	29	11	37.9	127	53	41.7	18	13	72.2
		600＜ ≦750	26	12	46.2	13	2	15.4	39	14	35.9	10	7	70.0
	申請用量以上	750mg＜	2	0	0.0	0	0	-	2	0	0.0	0	0	-
用法	1日2回		154	58	37.7	21	9	42.9	175	67	38.3	13	10	76.9
	1日3回		287	135	47.0	93	30	32.3	380	165	43.4	64	42	65.6
併用薬	抗精神病薬	なし	392	175	44.6	51	20	39.2	443	195	44.0	71	47	66.2
		あり	49	18	36.7	63	19	30.2	112	37	33.0	6	5	83.3
	抗ﾊﾟｰｷﾝｿﾝ薬	なし	247	104	42.1	22	7	31.8	269	111	41.3	34	24	70.6
		あり	194	89	45.9	92	32	34.8	286	121	42.3	43	28	65.1
	睡眠薬	なし	126	46	36.5	25	11	44.0	151	57	37.7	22	12	54.5
		あり	315	147	46.7	89	28	31.5	404	175	43.3	55	40	72.7
投与期間	＜4週		88	3	3.4	12	0	0.0	100	3	3.0	0	0	-
	4週≦ ＜12週		353	190	53.8	11	1	9.1	364	191	52.5	3	0	0.0
	12週≦ ＜24週		0	0	-	12	4	33.3	12	4	33.3	9	4	44.4
	24週≦ ＜52週		0	0	-	36	9	25.0	36	9	25.0	40	27	67.5
	52週≦		0	0	-	43	25	58.1	43	25	58.1	25	21	84.0
計			441	193	43.8	114	39	34.2	555	232	41.8	77	52	67.5

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

前期第Ⅱ相試験　、後期第Ⅱ相試験　及び治療抵抗性精神分裂病を対象とした一般臨床試験　においては選択基準に「BPRS 総スコアが 45 以上」を規定した。これらの試験において、本薬投与終了時の BPRS 総スコアは投与前に比して有意に減少した。これに対して、特に選択基準に BPRS 総スコアを規定しなかった第Ⅲ相比較試験　　においては本薬及び対照薬（ハロペリドール、モサプラ

ミン）ともに投与終了時の減少は有意でなかった。そこで投与前の BPRS 総スコアが 45 未満と 45 以上に層別して検討したところ、第Ⅲ相比較試験の 2 試験でともに 45 以上の群では本薬投与終了時に BPRS 総スコアは投与前に比して有意に減少した（表トー 104、表トー 149）。なお、対照薬のハロペリドール、モサプラミンは層別においても有意水準に達しなかった。

以上の結果から本薬は BPRS 総スコアを有意に改善することが確認された。

4）陽性症状及び陰性症状に対する効果

陽性症状及び陰性症状に対する効果は PANSS（Positive and Negative Syndrome Scale）評価尺度を用いて検討した。

前期第Ⅱ相試験　、後期第Ⅱ相試験　及び治療抵抗性精神分裂病を対象とした一般臨床試験　において本薬投与終了時の陽性尺度合計及び陰性尺度合計は投与前と比較して有意に減少した。

第Ⅲ相比較試験では、陽性尺度合計は本薬群及び対照薬群（ハロペリドール又はモサプラミン）ともに有意な変化は認められなかった（表トー 106、表トー 151）。これは精神症状が比較的軽い（陽性症状が優位でない）患者が多く組み入れられたことが一因であると考えられた。 両試験ともに陰性症状が優位の患者が多く組み入れられており、陰性尺度合計は本薬及び対照薬群ともに有意に減少した。ハロペリドールとの比較試験において陰性症状優位の患者層で、本薬群の改善率はハロペリドールに優った（表トー 108）。症状別にみると陽性尺度では、本薬と対照薬で改善率に差がみられた症状はなかった。陰性尺度では、本薬はハロペリドールと比較して「情動の平板化」で、また、モサプラミンと比較して「抽象的思考の困難」及び「常同的思考」の改善率で優った（表トー 107、表トー 152）。

以上の結果から本薬は陽性症状、陰性症状に対して有効であると考えられた。

5）治療抵抗性精神分裂病に対する効果

本薬は新規の非定型抗精神病薬であるため、既存の薬物治療に反応不良な精神分裂病患者に対する本薬の有効性について検討した　。対象は過去 5 年間でハロペリドール換算で 21mg/日以上の薬物療法（抗精神病薬を 3 剤以上、かつ少なくとも 2 剤は異なる chemical class のもの）を 8 週間以上かつ 3 回以上実施し、それらに反応不良であった患者とした。

本薬投与により BPRS 総スコア、PANSS 評価尺度における陽性尺度合計、陰性尺度合計及び総合精神病理評価尺度合計ともに有意に低下し（表トー 186）、最終全般改善度における改善率は 40.9%であった（表トー 185）。

以上の結果から、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も有効であると考えられた。

6）長期投与における有効性

後期第Ⅱ相試験からの長期継続投与試験　における投与終了時の BPRS 総スコア、PANSS 評価尺度での陽性尺度合計、陰性尺度合計及び総合精神病理評価尺度合計は投与前に比し、有意な低下が認められた（表トー 242）。長期投与試験　　における投与終了時の PANSS 評価尺度での陰性尺度合計は投与前に比し、有意に低下した（表トー 270）。 また、投与期間が 4 週以上 12 週未満における改善度は 52.5%であったのに対して、52 週以上の症例での改善率は 58.1%であり、本薬は長期投与においても有効であった。

以上の結果から、本薬は長期投与においても精神分裂病の症状改善に有効であると考えられた。

(2) 安全性のまとめ

1) 有害事象及び副作用

① 有害事象及び副作用の発現頻度

国内臨床試験における基本語集計での試験別・有害事象及び副作用の種類別発現頻度一覧を表トー 305に示した。また、外国長期投与試験における有害事象及び副作用の種類別発現頻度は表トー299に示している。

国内臨床試験での計 584 例における副作用発現率は 62.5%で、発現件数は 1235 件であった。有害事象発現率は 83.2%で、発現件数は 2296 件であった。第Ⅲ相比較試験において、本薬の副作用発現率は対照薬のハロペリドール、モサプラミンに比し有意に低かった（表トー 114、表トー 159）。外国長期投与試験　　での 469 例における副作用発現率は 31.8%、有害事象発現率は 47.8%であった。国内臨床試験での副作用、有害事象の発現率は、外国長期投与試験と比較して高かった。これは外国長期投与試験の対象は、6 週間の二重盲検比較試験後の継続投与例であったため、長期投与試験期間に新たに発現した副作用、有害事象が少なくなったものと考えられた。国内で実施した後期第Ⅱ相試験からの長期継続投与試験　における副作用、有害事象発現率は、それぞれ 31.2%、48.1%であり、外国長期投与試験での発現率と一致している。

後期第Ⅱ相試験からの長期継続投与試験を除く、各試験の副作用発現率は一般臨床試験での 46.9%からハロペリドールとの第Ⅲ相比較試験での 67.0%の範囲であり、試験間に大きな差はなかった。また、有害事象発現率も同様であった。

副作用について症状・所見別に下記に記載した。

a) 精神神経系

国内臨床試験における主な副作用は、対象疾患の精神分裂病に関連すると考えられる不眠（19.3%）、不安（10.6%）、神経過敏（17.8%）であった。これらの副作用の発現率は第Ⅲ相比較試験における対照薬のハロペリドール及びモサプラミンでの発現率とほぼ同程度であった。傾眠（14.2%）も高い発現率の副作用の一つであった。これは本薬のヒスタミンH_1受容体遮断作用によるものと考えられた。傾眠は投与初期に発現することが多く、後期第Ⅱ相試験からの長期継続投与試験で、長期継続投与期に新たに傾眠が発現した例はなかった。その他、発現率が 5%以上の副作用はめまい（8.9%）、頭痛（5.1%）であった。外国長期投与試験における主な副作用は傾眠（6.2%）、めまい（4.1%）、不眠（2.6%）であった。

b) 錐体外路症状

本薬との関連性が否定されなかった錐体外路症状を慣用語で表トー 306に示した。国内臨床試験における錐体外路症状の副作用発現率は 21.2%であり、発現件数は 248 件であった。第Ⅲ相比較試験における本薬の錐体外路症状の副作用発現率は対照薬のハロペリドール、モサプラミンに比し有意に低く、1/2 以下であった（表トー 115、表トー 160）。

国内臨床試験における主な副作用（慣用語）はアカシジア（7.4%）、振戦（5.7%）、構音障害（5.0%）、筋強剛（3.6%）、流涎（3.8%）、ジスキネジア（3.3%）、嚥下障害（3.3%）であった。ハロペリドールとの第Ⅲ相比較試験において、本薬のアカシジア、振戦、構音障害の副作用発現率はいずれも 8.0%であったことに対して、ハロペリドールではそれぞれ、23.7%、30.9%、12.4%であった（表トー 115）。モサプラミンとの第Ⅲ相比較試験においてもほぼ同様の結果であった（表トー 160）。特に、自殺の原因ともなり得るアカシジアの発現率が既存薬と比べ低いことは重要な点であると考えられた。

表ト～ 305　試験別・副作用及び有害事象の種類別発現頻度一覧表（1）

試験の区分		前期第Ⅱ相試験		後期第Ⅱ相試験		第Ⅲ相比較試験 (vs ﾌﾛﾍﾟﾘﾄﾞｰﾙ)		第Ⅲ相比較試験 (vs ﾓｻﾌﾟﾗﾐﾝ)		一般臨床試験 (治療抵抗性分裂病)		高齢者薬物動態試験		長期投与試験		後期第Ⅱ相からの継続投与試験		計 (国内臨床試験)	
代表施設名及び施設数		他 計20施設		他 計59施設		他 計47施設		他 計53施設		他 計10施設		他 計8施設		他 計44施設		他 計37施設			
安全性評価症例数		53		163		100		90		32		24		122		77		584	
因果関係別		副作用	全有害事象	副作用	全有害事象	副作用	全有害事象	副作用	全有害事象	副作用	全有害事象	副作用	全有害事象	副作用	全有害事象	副作用	全有害事象	副作用	全有害事象
発現例数（%）		34(64.2)	44(83.0)	92(56.4)	121(74.2)	67(67.0)	87(87.0)	55(61.1)	74(82.2)	15(46.9)	23(71.9)	15(62.5)	19(79.2)	78(63.9)	109(89.3)	24(31.2)	37(48.1)	365(62.5)	486(83.2)
発現件数		95	207	229	415	248	405	239	384	44	103	38	85	296	609	46	88	1235	2296
精神神経系	傾眠	10(18.9)	13(24.5)	28(17.2)	34(20.9)	19(19.0)	21(21.0)	7(7.8)	15(16.7)	2(6.3)	5(15.6)	3(12.5)	4(16.7)	14(11.5)	26(21.3)			83(14.2)	118(20.2)
	不眠	9(17.0)	18(34.0)	16(9.8)	40(24.5)	21(21.0)	39(39.0)	19(21.0)	41(45.6)	8(25.0)	15(46.9)	5(20.8)	6(25.0)	32(26.2)	58(47.5)	3(3.9)	9(11.7)	113(19.3)	226(38.7)
	神経過敏(症)	7(13.2)	19(35.8)	13(8.0)	36(22.1)	14(14.0)	36(36.0)	22(24.4)	38(42.2)	7(21.9)	12(37.5)	4(16.7)	7(29.2)	27(22.1)	62(50.8)	10(13.0)	16(20.8)	104(17.8)	226(38.7)
	めまい	7(13.2)	10(18.9)	11(6.7)	17(10.4)	9(9.0)	14(14.0)	11(12.2)	15(16.7)	2(6.3)	4(12.5)	3(12.5)	4(16.7)	9(7.4)	18(14.8)		2(2.6)	52(8.9)	84(14.4)
	不安	4(7.5)	12(22.6)	7(4.3)	24(14.7)	10(10.0)	24(24.0)	17(18.9)	27(30.0)	5(15.6)	8(25.0)	3(12.5)	7(29.2)	13(10.7)	37(30.3)	3(3.9)	7(9.1)	62(10.6)	146(25.0)
	頭痛		5(9.4)	8(4.9)	17(10.4)	7(7.0)	9(9.0)	7(7.8)	13(14.4)	1(3.1)	5(15.6)	1(4.2)	4(16.7)	5(4.1)	14(11.5)	1(1.3)	5(6.5)	30(5.1)	72(12.3)
	幻覚					4(4.0)	6(6.0)		1(1.1)		1(3.1)			7(5.7)	10(8.2)	1(1.3)	1(1.3)	12(2.1)	19(3.3)
	痙攣				1(0.6)	2(2.0)	2(2.0)							2(1.6)	2(1.6)			4(0.7)	5(0.9)
	失神	1(1.9)	1(1.9)			1(1.0)	1(1.0)							1(0.8)	1(0.8)			3(0.5)	3(0.5)
	健忘（症）						1(1.0)									2(2.6)	2(2.6)	2(0.3)	3(0.5)
	攻撃的反応													2(1.6)	3(2.5)			2(0.3)	3(0.5)
	昏迷					2(2.0)	2(2.0)		1(1.1)						1(0.8)			2(0.3)	4(0.7)
	神経症													1(0.8)	1(0.8)	1(1.3)	1(1.3)	2(0.3)	2(0.3)
	妄想				2(1.2)		2(2.0)	1(1.1)	1(1.1)					1(0.8)	3(2.5)			2(0.3)	8(1.4)
	リビドー亢進							1(1.1)	1(1.1)					1(0.8)	1(0.8)			2(0.3)	2(0.3)
	感情不安定													1(0.8)	1(0.8)			1(0.2)	1(0.2)
	激越							1(1.1)	1(1.1)									1(0.2)	1(0.2)
	陰茎							1(1.1)	1(1.1)									1(0.2)	1(0.2)
	錯乱													1(0.8)	1(0.8)			1(0.2)	1(0.2)
	思考異常													1(0.8)	2(1.6)			1(0.2)	2(0.3)
	自殺企図		1(1.9)			1(1.0)	1(1.0)								2(1.6)			1(0.2)	4(0.7)
	人格障害													1(0.8)	1(0.8)			1(0.2)	1(0.2)
	躁病反応							1(1.1)	1(1.1)						1(0.8)			1(0.2)	2(0.3)
	多幸症			1(0.6)	1(0.6)										1(0.8)			1(0.2)	2(0.3)
	神経病ｱﾃﾄｰｼｽ			1(0.6)	1(0.6)													1(0.2)	1(0.2)
	偏頭痛							1(1.1)	1(1.1)									1(0.2)	1(0.2)
	躁状			1(0.6)	1(0.6)													1(0.2)	1(0.2)
	うつ病						1(1.0)		1(1.1)					1(0.8)	1(0.8)			1(0.2)	3(0.5)
	独語													1(0.8)	1(0.8)			1(0.2)	1(0.2)
	徘徊行為							1(1.1)	1(1.1)									1(0.2)	1(0.2)
	自動症						1(1.0)	1(1.1)	1(1.1)									1(0.2)	2(0.3)
	その他				1(0.6)[a]		2(2.0)[b]								1(0.8)[c]				4(0.7)
錐体外路症状	運動過多	2(3.8)	2(3.8)	11(6.7)	11(6.7)	8(8.0)	9(9.0)	11(12.2)	13(14.4)	2(6.3)	2(6.3)	1(4.2)	2(8.3)	9(7.4)	15(12.3)	2(2.6)	2(2.6)	46(7.9)	56(9.6)
	振戦	2(3.8)	4(7.5)	7(4.3)	8(4.9)	12(12.0)	13(13.0)	10(11.1)	10(11.1)	3(9.4)	5(15.6)			6(4.9)	8(6.6)		3(3.9)	40(6.8)	51(8.7)
	言語障害	2(3.8)	4(7.5)	8(4.9)	11(6.7)	8(8.0)	11(11.0)	3(3.3)	3(3.3)	1(3.1)	1(3.1)	1(4.2)	1(4.2)	6(4.9)	14(11.5)			29(5.0)	45(7.7)
	緊張亢進	1(1.9)	3(5.7)	4(2.5)	5(3.1)	7(7.0)	8(8.0)	3(3.3)	4(4.4)		1(3.1)		1(4.2)	6(4.9)	8(6.6)	1(1.3)	1(1.3)	22(3.8)	31(5.3)
	唾液増加		1(1.9)	5(3.1)	7(4.3)	9(9.0)	10(10.0)	1(1.1)	1(1.1)	2(6.3)	2(6.3)		1(4.2)	5(4.1)	7(5.7)			22(3.8)	29(5.0)
	錐体外路障害					5(5.0)	7(7.0)	6(6.7)	7(7.8)	1(3.1)	1(3.1)			6(4.9)	9(7.4)			18(3.1)	24(4.1)
	歩行異常					7(7.0)	8(8.0)	4(4.4)	4(4.4)					6(4.9)	9(7.4)			17(2.9)	21(3.6)
	ジスキネジア			1(0.6)	1(0.6)	1(1.0)	1(1.0)	7(7.8)	7(7.8)					10(8.2)	14(11.5)			19(3.3)	23(3.9)
	嚥下障害	2(3.8)	3(5.7)	6(3.7)	6(3.7)	3(3.0)	5(5.0)	2(2.2)	3(3.3)	1(3.1)	1(3.1)			6(4.9)	6(4.9)			20(3.4)	24(4.1)
	ｼﾞｽﾄﾆｱ			2(1.2)	3(1.8)	2(2.0)	2(2.0)	4(4.4)	5(5.6)					1(0.8)	2(1.6)			9(1.5)	12(2.1)
	遅発性ｼﾞｽｷﾈｼﾞｱ			4(2.5)	4(2.5)											1(1.3)	2(2.6)	5(0.9)	6(1.0)
	注視発症					1(1.0)	1(1.0)											1(0.2)	1(0.2)
	悪性症候群					1(1.0)	1(1.0)											1(0.2)	1(0.2)
循環器系	起立性低血圧	6(11.3)	7(13.2)	9(5.5)	12(7.4)	2(2.0)	4(4.0)	3(3.3)	6(6.7)	1(3.1)	1(3.1)	2(8.3)	5(20.8)	3(2.5)	5(4.1)			26(4.5)	40(6.8)
	動悸	5(9.4)	9(17.0)	6(3.7)	15(9.2)	9(9.0)	17(17.0)	6(6.7)	9(10.0)			2(8.3)	5(20.8)	6(4.9)	15(12.3)		2(2.6)	34(5.8)	72(12.3)
	心悸亢進	1(1.9)	2(3.8)	5(3.1)	14(8.6)	5(5.0)	5(5.0)	3(3.3)	4(4.4)		1(3.1)		1(4.2)	4(3.3)	6(4.9)			18(3.1)	33(5.7)
	低血圧			1(0.6)	1(0.6)	1(1.0)	1(1.0)					2(8.3)	2(8.3)					4(0.7)	4(0.7)
	高血圧					1(1.0)	2(2.0)							1(0.8)	3(2.5)			2(0.3)	5(0.9)
	周外収縮							1(1.1)	1(1.1)									1(0.2)	1(0.2)
	徐脈							1(1.1)	2(2.2)									1(0.2)	2(0.3)
	心筋梗塞													1(0.8)	1(0.8)			1(0.2)	1(0.2)
	不整脈			1(0.6)	1(0.6)													1(0.2)	1(0.2)

表ト－ 305 試験別・副作用及び有害事象の種類別発現頻度一覧表（2）

試験の区分		前期第II相試験		後期第II相試験		第III相比較試験 (vs ﾊﾛﾍﾟﾘﾄﾞｰﾙ)		第III相比較試験 (vs ﾓｻﾌﾟﾗﾐﾝ)		一般臨床試験 (治療抵抗性分裂病)		高齢者薬物動態試験		長期投与試験		後期第II相からの継続投与試験		計 (国内臨床試験)	
肝臓	血清 GOT 上昇	2(3.8)	2(3.8)	3(1.8)	3(1.8)			1(1.1)	1(1.1)					1(0.8)	1(0.8)	1(1.3)	1(1.3)	8(1.4)	8(1.4)
	血清 GPT 上昇	2(3.8)	2(3.8)	3(1.8)	3(1.8)			1(1.1)	1(1.1)					1(0.8)	1(0.8)	1(1.3)	1(1.3)	8(1.4)	8(1.4)
	Al-p 上昇	1(1.9)	1(1.9)	1(0.6)	1(0.6)													2(0.3)	2(0.3)
	γ-GTP 上昇	1(1.9)	1(1.9)	1(0.6)	1(0.6)			1(1.1)	1(1.1)					1(0.8)	1(0.8)			4(0.7)	4(0.7)
	LDH 上昇					1(1.0)	1(1.0)							2(1.6)	2(1.6)			3(0.5)	3(0.5)
	肝機能異常							1(1.1)	1(1.1)									1(0.2)	1(0.2)
	肝細胞性障害			1(0.6)	1(0.6)													1(0.2)	1(0.2)
	ビリルビン血症							1(1.1)	1(1.1)									1(0.2)	1(0.2)
呼吸器	去痰困難					1(1.0)	1(1.0)											1(0.2)	1(0.2)
	咽頭炎						1(1.0)								4(3.3)				5(0.9)
	上気道感染						1(1.0)						1(4.2)		6(4.9)				8(1.4)
	咳						1(1.0)								3(2.5)				4(0.7)
	肺炎												1(4.2)		2(1.6)				3(0.5)
	その他				1(0.6)[d]								3(12.5)[e]						4(0.7)
消化器系	便秘	5(9.4)	9(17.0)	10(6.1)	16(9.8)	9(9.0)	10(10.0)	8(8.9)	12(13.3)	2(6.3)	7(21.9)		2(8.3)	10(8.2)	23(18.9)	1(1.3)		45(7.7)	79(13.5)
	食欲不振	3(5.7)	10(18.9)	6(3.7)	15(9.2)	6(6.0)	13(13.0)	8(8.9)	15(16.7)		3(9.4)	2(8.3)	3(12.5)	13(10.7)	24(19.7)	3(3.9)	5(6.5)	41(7.0)	88(15.1)
	食欲亢進	2(3.8)	4(7.5)	2(1.2)	4(2.5)	2(2.0)	4(4.0)	2(2.2)	4(4.4)		1(3.1)			4(3.3)	4(3.3)	5(6.5)	7(9.1)	17(2.9)	28(4.8)
	嘔気	1(1.9)	11(20.8)	2(1.2)	6(3.7)	3(3.0)	6(6.0)	5(5.6)	10(11.1)		3(9.4)			4(3.3)	7(5.7)	1(1.3)	3(3.9)	16(2.7)	46(7.9)
	嘔吐		6(11.3)	2(1.2)	4(2.5)	1(1.0)	3(3.0)	2(2.2)	5(5.6)		2(6.3)			1(0.8)	5(4.1)		1(1.3)	6(1.0)	26(4.5)
	腹痛		7(13.2)	5(3.1)	9(5.5)	2(2.0)	5(5.0)	4(4.4)	7(7.8)	1(3.1)	4(12.5)		3(12.5)	3(2.5)	13(10.7)			15(2.6)	48(8.2)
	下痢		3(5.7)		7(4.3)		3(3.0)	1(1.1)	4(4.4)			1(4.2)	1(4.2)	1(0.8)	4(3.3)		2(2.6)	3(0.5)	24(4.1)
	イレウス													1(0.8)	1(0.8)			1(0.2)	1(0.2)
	消化不良													1(0.8)	1(0.8)			1(0.2)	1(0.2)
	出血性胃潰瘍	1(1.9)	1(1.9)															1(0.2)	1(0.2)
	痔核														2(1.6)				2(0.3)
	麻痺性イレウス										1(3.1)				1(0.8)				2(0.3)
	その他								1(1.1)[f]		1(3.1)[g]				5(4.1)[h]				7(1.2)
眼	瞳孔反射障害	1(1.9)	1(1.9)				1(1.0)											1(0.2)	2(0.3)
	その他														1(0.8)[i]				1(0.2)
内分泌系	月経異常	1(1.9)	1(1.9)															1(0.2)	1(0.2)
	T_4値の減少							3(3.3)	3(3.3)									3(0.5)	3(0.5)
	甲状腺機能低下(症)													1(0.8)	1(0.8)			1(0.2)	1(0.2)
	甲状腺疾患							1(1.1)	1(1.1)									1(0.2)	1(0.2)
	高プロラクチン血症													1(0.8)	1(0.8)			1(0.2)	1(0.2)
	その他																1(1.3)[j]		1(0.2)
皮膚	発疹					1(1.0)	1(1.0)							1(0.8)	5(4.1)			2(0.3)	6(1.0)
	その他								1(1.1)[k]						2(1.6)[l]				3(0.5)
泌尿器系	排尿障害	1(1.9)	2(3.8)	1(0.6)	1(0.6)	4(4.0)	6(6.0)	1(1.1)	2(2.2)	1(3.1)	1(3.1)	1(4.2)	1(4.2)	2(1.6)	2(1.6)			11(1.9)	15(2.6)
	排尿困難			1(0.6)	1(0.6)			1(1.1)	1(1.1)					2(1.6)	2(1.6)			4(0.7)	4(0.7)
	尿失禁											1(4.2)	1(4.2)	1(0.8)	1(0.8)			2(0.3)	2(0.3)
	尿閉												1(4.2)	1(0.8)	2(1.6)			1(0.2)	3(0.5)
血液	その他								2(2.2)[m]						1(0.8)[n]				3(0.5)
その他	倦怠感	7(13.2)	9(17.0)	13(8.0)	23(14.1)	15(15.0)	21(21.0)	10(11.1)	20(22.2)	2(6.3)	3(9.4)		1(4.2)	14(11.5)	22(18.0)	2(2.6)	3(3.9)	63(10.8)	102(17.5)
	口内乾燥	2(3.8)	7(13.2)	6(3.7)	7(4.3)	4(4.0)	6(6.0)	6(6.7)	10(11.1)		3(9.4)	2(8.3)	2(8.3)	7(5.7)	13(10.7)			27(4.6)	48(8.2)
	多汗	2(3.8)	5(9.4)	1(0.6)	4(2.5)	6(6.0)	8(8.0)	4(4.4)	6(6.7)	1(3.1)	3(9.4)			2(1.6)	7(5.7)		1(1.3)	16(2.7)	34(5.8)
	発熱	1(1.9)	6(11.3)	2(1.2)	8(4.9)	5(5.0)	19(19.0)	4(4.4)	12(13.3)		2(6.3)		3(12.5)	4(3.3)	20(16.4)		1(1.3)	16(2.7)	71(12.2)
	無力症	1(1.9)	2(3.8)	8(4.9)	16(9.8)	10(10.0)	13(13.0)	10(11.1)	13(14.4)	1(3.1)	3(9.4)	2(8.3)	3(12.5)	7(5.7)	12(9.8)	1(1.3)	2(2.6)	40(6.8)	64(11.0)
	鼻炎	1(1.9)	1(1.9)		3(1.8)		3(3.0)	3(3.3)	3(3.3)		1(3.1)			1(0.8)	5(4.1)			5(0.9)	16(2.7)
	体重増加	1(1.9)	1(1.9)	2(1.2)	2(1.2)				1(1.1)					4(3.3)	4(3.3)	4(5.2)	4(5.2)	11(1.9)	12(2.1)
	体重減少						1(1.0)	1(1.1)	1(1.1)			1(4.2)	2(8.3)	3(2.5)	6(4.9)	1(1.3)	1(1.3)	6(1.0)	11(1.9)
	胸痛		1(1.9)	1(0.6)	2(1.2)							1(4.2)	1(4.2)					2(0.3)	4(0.7)
	CPK 上昇					2(2.0)	2(2.0)	1(1.1)	1(1.1)					1(0.8)	1(0.8)			4(0.7)	4(0.7)
	筋（肉）痛					1(1.0)	2(2.0)						1(4.2)					1(0.2)	3(0.5)
	高カリウム血症					1(1.0)	1(1.0)											1(0.2)	1(0.2)
	高コレステロール血症							1(1.1)	1(1.1)									1(0.2)	1(0.2)
	高脂血症													1(0.8)	1(0.8)			1(0.2)	1(0.2)
	舌麻痺			1(0.6)	1(0.6)													1(0.2)	1(0.2)
	知覚減退					1(1.0)	1(1.0)											1(0.2)	1(0.2)
	背部痛					1(1.0)	2(2.0)		1(1.1)				1(4.2)		2(1.6)			1(0.2)	6(1.0)
	BUN 上昇													1(0.8)	1(0.8)			1(0.2)	1(0.2)
	肥満(症)															1(1.3)	1(1.3)	1(0.2)	1(0.2)
	浮腫			1(0.6)	1(0.6)				1(1.1)					1(0.8)	1(0.8)		1(1.3)	2(0.3)	4(0.7)
	ほてり				1(0.6)			1(1.1)	1(1.1)									1(0.2)	2(0.3)
	歯痛						1(1.0)	1(1.1)	1(1.1)									1(0.2)	2(0.3)
	死亡												1(4.2)	1(0.8)	1(0.8)			1(0.2)	2(0.3)
	上顎顔面洞膿瘍														2(1.6)				2(0.3)
	その他						1(1.0)[o]						3(12.5)[p]		12(9.8)[q]				16(2.7)

a)：麻痺 1 件、b)：感情鈍麻・集中力障害各 1 件、c)：一過性(脳)虚血発作 1 件、d)：過換気 1 件、e)：過換気・気管支炎・チアノーゼ各 1 件、f)：胃腸炎 1 件、g)：腹部膨満 1 件、h)：胃潰瘍・十二指腸潰瘍・唾液腺腫大・直腸癌・吐血各 1 件、i)：白内障 1 件、
j)：甲状腺機能亢進症 1 件、k)：そう痒(症) 1 件、l)：真菌性皮膚炎・接触(性)皮膚炎各 1 件、m)：白血球減少(症)・貧血各 1 件、n)：低色素性貧血 1 件、o)：頻尿 1 件、p)：筋炎・病的骨折・変形性脊椎症各 1 件、
q)：関節痛・顔面浮腫・高血糖・骨粗鬆症・低ナトリウム血症・疼痛・リウマチ様関節炎・女性乳房悪性腫瘍・小脳萎縮・腫瘤・歯周破壊・多飲症各 1 件

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本薬は、対照薬のハロペリドール及び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。

臨床上問題となる錐体外路症状のひとつとして遅発性ジスキネジアがある。遅発性ジスキネジアは抗精神病薬を長期服用している患者に発症する舞踏病様の錐体外路症状で、投与中の抗精神病薬を中止しても症状が消失しないことが多い。また、通常、抗パーキンソン薬の投与により症状は緩和することは少ない。国内臨床試験において遅発性ジスキネジアの報告が5例あった。うち、4例は後期第Ⅱ相試験　で報告されたものであるが、いずれも本薬投与直前までハロペリドール 20mg/日以上の投与を受けており、本薬投与早期（投与開始 5～49 日目）に出現し、軽度で抗パーキンソン薬の投与で消失した。治験開始直前にハロペリドールを中止したことにより遅発性ジスキネジアが発現した可能性がある。したがって、これらは本薬により発現した遅発性ジスキネジアではないと考えられた。他の1例の遅発性ジスキネジアは長期継続投与試験　の投与10週目に発現した。本症例では本薬投与は中止され、ハロペリドールの筋肉内投与後 1 日でジスキネジアは消失した。長期継続投与試験　及び長期投与試験　　で実施した遅発性ジスキネジア評価（AIMS）において長期投与での総スコアは投与前と比較して有意な変動は認められなかった。

外国長期投与試験　　においても錐体外路症状の副作用発現頻度は低かった。

このように本薬による錐体外路症状の発現率は既存の抗精神病薬に比し低いため、抗パーキンソン薬の併用使用は少なくなると期待される。事実、第Ⅲ相比較試験における抗パーキンソン薬の併用率はハロペリドール、モサプラミンの半分以下で、有意に低かった（表トー 116、表トー 161）。

表トー 306　慣用語での本薬との関連性が否定されなかった錐体外路症状（副作用）

試験の種類		短期投与試験	長期投与試験	継続投与試験	計 (国内臨床試験)	外国長期投与試験
安全性評価例数		462	122	77	584	469
錐体外路症状発現例数 (%)		97 (21.0)	24 (19.7)	4 (5.2)	124 (21.2)	-
錐体外路症状発現件数		183	61	4	248	-
基本語	慣用語					
運動過多	アカシジア	33 (7.1)	9 (7.4)	1 (1.3)	43 (7.4)	10 (2.1)
	精神運動興奮	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (0.3)	0 (0.0)
	多動	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
振戦	振戦	28 (6.1)	5 (4.1)	0 (0.0)	33 (5.7)	3 (0.6)
	四肢振戦	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
	手指振戦	5 (1.1)	1 (0.8)	0 (0.0)	6 (1.0)	0 (0.0)
言語障害	構音障害	23 (5.0)	6 (4.9)	0 (0.0)	29 (5.0)	2 (0.4)
緊張亢進	筋強剛	15 (3.2)	5 (4.1)	1 (1.3)	21 (3.6)	0 (0.0)
	緊張亢進	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.6)
唾液増加	流涎	17 (3.8)	5 (4.1)	0 (0.0)	22 (3.8)	3 (0.6)
錐体外路障害	ﾌﾞﾗｼﾞｷﾈｼﾞｱ	12 (2.6)	6 (4.9)	0 (0.0)	18 (3.1)	5[a] (1.1)
歩行異常	歩行異常	8 (1.7)	4 (3.3)	0 (0.0)	12 (2.1)	0 (0.0)
	歩行障害	3 (0.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	5 (0.9)	0 (0.0)
ｼﾞｽｷﾈｼﾞｱ	ｼﾞｽｷﾈｼﾞｱ	9 (1.9)	10 (8.2)	0 (0.0)	19 (3.3)	1 (0.2)
嚥下障害	嚥下障害	14 (3.0)	5 (4.1)	0 (0.0)	19 (3.3)	0 (0.0)
	嚥下困難	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
ジストニア	ジストニア	8 (1.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	9 (1.5)	1 (0.2)
遅発性ｼﾞｽｷﾈｼﾞｱ	遅発性ｼﾞｽｷﾈｼﾞｱ	4 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.3)	5 (0.9)	0 (0.0)
注視発症	眼球回転発作	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)

a):錐体外路症状

c）循環器系

国内臨床試験における主な循環器系副作用は、頻脈（5.8%）、起立性低血圧（4.5%）、心悸亢進（3.1%）であった。これらの副作用は本薬のα_1受容体遮断作用によると考えられ、主に投与開始早期に発現した。第Ⅲ相比較試験において、本薬群で頻脈の発現率がモサプラミンと比較してやや高

かった（6.7%対 1.1%）他は、循環器系の副作用発現率はハロペリドール又はモサプラミンとほぼ同程度であった（表トー 114、表トー 159）。外国長期投与試験における主な副作用は起立性低血圧（5.1%）であった。

d）消化器系

国内臨床試験における主な消化器系副作用は、便秘（7.7%）、食欲不振（7.0%）、食欲亢進（2.9%）、嘔気（2.7%）、腹痛（2.6%）であった。便秘、嘔気は抗精神病薬一般にみられる抗コリン作用によると考えられた。なお、第Ⅲ相比較試験において、本薬は対照薬（ハロペリドール、モサプラミン）と比較して便秘を除いて、食欲不振、腹痛、嘔気の発現率はやや低かった。

外国長期投与試験における便秘、嘔気の発現率は、それぞれ 1.5%、1.3%であった。

e）その他の重要な副作用

国内臨床試験で副作用とされた白血球減少症はなかった。外国長期投与試験で 11 例（2.3%）の副作用報告があったが、無顆粒球症の報告はなかった。

悪性症候群は国内臨床試験で 1 例（0.2%）の報告があった。この 1 例は第Ⅲ相比較試験の例で、対照薬のハロペリドール群では 3 例に悪性症候群が発現した。なお、モサプラミンとの比較試験では本薬群では認められなかったが、モサプラミン群では 1 例に悪性症候群が認められた。

月経異常は女性計 216 例中 1 例に認められたのみであった。ハロペリドールとの第Ⅲ相比較試験において、月経異常は本薬群の女性 32 例中 1 例もみられなかったが、ハロペリドール群の女性 36 例中 2 例に認められた。これは、本薬はプロラクチン濃度にほとんど影響を与えないことによると考えられた。なお、前治療薬の作用で異常高値を示していた血漿プロラクチン濃度が本薬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）まで低下することが認められた。甲状腺機能低下症、甲状腺疾患の副作用はそれぞれ 1 例（各 0.2%）の報告があった。上記以外の副作用で、国内臨床試験で比較的発現率が高かった副作用（3%以上）は、倦怠感（10.8%）、無力症（6.8%）、口内乾燥（4.6%）であった。

なお、白血球数、顆粒球、肝機能検査値、甲状腺ホルモン、プロラクチンに対する影響については臨床検査値の項に記載した。また、眼科検査、心電図所見については別項で詳細に記載した。

② 人口統計学的特性別副作用発現頻度

国内臨床試験での安全性評価症例 584 例における人口統計学的副作用発現頻度（発現率 3.5%以上）を表トー 307に示した。安全性評価症例の内訳では、年齢では 64 歳以下が 95%以上、入院・外来では入院が 80%以上、病型では破瓜型、妄想型及び残遺型が主であり、罹病期間では 10 年以上が約 60%を占めた。性別、年齢、入院・外来別、病型、主要状態像、罹病期間、合併症の有無、投与前 BPRS 総スコア、PANSS 構成尺度において特に留意すべき副作用発現率の高い層はみられなかった。また、副作用発現率に関して 1 日投与回数、抗精神病薬、抗パーキンソン薬及び睡眠薬の併用の有無においても特に留意すべき点はみられなかった。副作用中止例の頻度においても人口統計学的特性に特に高い層は認められなかった。

外国長期投与試験での安全性評価症例 469 例における人口統計学的副作用発現頻度（発現率 2.0%以上）を表トー 308に示した。評価症例の内訳では、人種で 96%が白人、年齢では 64 歳以下が 99%以上、病型（DSM Ⅲ R 分類）では妄想型が主であり、罹病期間では 10 年以上が 48.4%であった。解体型に比して妄想型及び鑑別不能型の副作用発現率がやや高かったが、性別、年齢、罹病期間では国内臨床試験成績と同様に特に留意すべき副作用発現率の高い層はみられなかった。

表ト－ 307　国内臨床試験における人口統計学的副作用発現頻度一覧表

		安全性評価対象例数	副作用発現		中止	副作用の種類																	
						精神神経系						錐体外路症状					循環器系		消化器系		その他		
			例数 (%)	件数	例数 (%)	不眠	不安	神経過敏症	傾眠	めまい	頭痛	運動過多	振戦	言語障害	緊張亢進	唾液増加	頻脈	起立性低血圧	便秘	食欲不振	倦怠感	口内乾燥	無力症
性別	男	368	227(61.7)	761	42(11.4)	69	41	69	48	32	19	33	26	21	15	15	29	12	23	22	34	15	19
	女	216	138(63.9)	474	28(13.0)	44	21	35	35	20	11	13	14	8	7	7	5	14	22	19	29	12	21
年齢 (歳)	～34	155	100(64.5)	349	19(12.3)	30	14	28	23	17	10	14	11	5	4	4	14	9	14	11	20	8	14
	35～49	204	125(61.3)	429	21(10.3)	35	27	35	32	17	8	15	15	12	10	8	11	8	12	15	20	9	12
	50～64	204	129(63.2)	437	27(13.2)	44	21	40	24	16	12	16	14	11	8	10	9	8	19	15	23	9	13
	65～	21	11(52.4)	20	3(14.3)	4	0	1	4	2	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1
入院・外来	入院	490	303(61.8)	1045	62(12.7)	99	58	92	65	41	25	41	34	22	18	19	29	21	36	38	49	25	30
	外来	59	37(62.7)	121	7(11.9)	6	3	9	13	8	4	3	4	4	3	3	2	5	3	2	11	1	9
	入院⇔外来	35	25(71.4)	69	1(2.9)	8	1	3	5	3	1	2	2	3	1	0	3	0	6	1	3	1	1
病型 (ICD-10)	妄想型	153	95(62.1)	347	19(12.4)	19	13	22	27	14	6	18	13	10	8	13	2	10	18	6	18	7	13
	破瓜型	200	125(62.5)	423	25(12.5)	40	22	32	28	19	12	13	11	10	7	7	19	9	11	16	23	7	12
	緊張型	21	12(57.1)	26	1(4.8)	3	3	4	2	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
	鑑別不能型	62	39(62.9)	127	4(6.5)	12	7	15	5	4	4	3	7	4	2	1	3	1	5	6	6	5	3
	分裂病後抑うつ	3	3(100.0)	9	0(0.0)	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	残遺型	116	73(62.9)	247	18(15.5)	32	15	26	15	9	6	9	7	2	4	1	7	6	8	11	13	5	6
	単純型	13	9(69.2)	19	1(7.7)	1	1	0	3	3	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	1	1	1
	他の精神分裂病	3	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	特定不能のもの	13	9(69.2)	37	2(15.4)	4	1	3	3	1	1	2	1	2	1	0	1	0	2	1	1	1	2
主要状態像	興奮状態	5	4(80.0)	6	0(0.0)	0	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1
	昏迷状態	7	4(57.1)	7	1(14.3)	1	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	幻覚妄想が前景	119	70(58.8)	223	5(4.2)	17	6	15	26	12	4	11	7	5	3	5	0	7	11	6	16	6	6
	妄想が前景	42	29(69.0)	92	7(16.7)	5	3	5	6	2	3	4	1	4	1	4	0	1	4	5	5	0	5
	自発性欠如、感情鈍麻が前景 I	34	23(67.6)	121	5(14.7)	12	6	7	7	6	4	4	4	3	2	1	7	3	7	4	4	4	6
	自発性欠如、感情鈍麻が前景 II	349	214(61.3)	712	44(12.6)	71	45	69	37	29	18	23	26	16	14	12	26	14	18	23	35	16	19
	神経症様状態が前景	12	8(66.7)	29	4(33.3)	3	0	2	3	2	0	2	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1
	うつ状態が前景	7	5(71.4)	6	1(14.3)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
	その他	9	8(88.9)	39	3(33.3)	4	2	2	2	0	1	1	0	1	0	0	1	1	3	2	1	0	2
罹病期間	1年未満	58	37(63.8)	158	6(10.3)	13	8	10	16	9	7	4	3	2	1	0	1	2	10	5	12	5	9
	1年以上5年未満	84	50(59.5)	159	9(10.7)	12	5	11	8	8	5	10	8	1	4	3	10	3	4	3	8	2	8
	5年以上10年未満	90	54(60.0)	171	10(11.1)	12	8	8	11	7	2	5	7	6	6	4	5	6	5	6	7	3	6
	10年以上	347	220(63.4)	729	45(13.0)	76	40	73	48	27	15	27	21	18	10	13	18	15	26	27	36	17	17
	不明	5	4(80.0)	18	0(0.0)	0	1	2	0	1	1	0	1	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0
合併症	なし	361	213(59.0)	710	44(12.2)	62	39	58	51	28	19	30	30	13	13	13	20	17	25	21	39	18	22
	あり	223	152(68.2)	525	26(11.7)	51	23	46	32	24	11	16	10	16	9	9	14	9	20	20	24	9	18
BPRS 総スコア	<45	215	132(61.4)	464	32(14.9)	56	23	42	33	18	12	18	14	10	8	6	11	5	15	14	18	11	13
	45≦ <55	182	117(64.3)	446	24(13.2)	32	24	37	26	22	7	13	15	14	10	10	14	10	13	18	30	10	18
	55≦ <65	106	63(59.4)	175	8(7.5)	11	7	13	16	8	7	9	8	3	1	3	5	6	12	2	12	5	6
	65≦	81	53(65.4)	150	6(7.4)	14	8	12	8	4	4	6	3	2	3	3	4	5	5	7	3	1	3
PANSS 構成尺度	陽性症状優位	49	34(69.4)	89	4(8.2)	9	5	9	9	3	3	3	1	0	0	1	0	5	6	5	4	0	3
	優位性なし	179	116(64.8)	358	18(10.1)	30	14	29	32	15	8	15	11	11	5	6	9	9	11	13	19	10	11
	陰性症状優位	356	215(60.4)	788	48(13.5)	74	43	66	42	34	19	28	28	18	17	15	25	12	28	23	40	17	26
併用薬	抗精神病薬 なし	471	284(60.3)	939	53(11.3)	75	47	74	69	43	28	33	34	22	18	18	27	23	31	33	50	22	36
	抗精神病薬 あり	113	81(71.7)	296	17(15.0)	38	15	30	14	9	2	13	6	7	4	4	7	3	14	8	13	5	4
	抗パーキンソン薬 なし	281	147(52.3)	454	29(10.3)	41	24	39	39	25	15	8	7	9	5	1	20	12	20	17	25	12	19
	抗パーキンソン薬 あり	303	218(71.9)	781	41(13.5)	72	38	65	44	27	15	38	33	20	17	21	14	14	25	24	38	15	21
	睡眠薬 なし	163	90(55.2)	267	19(11.7)	13	8	18	26	10	10	4	7	8	5	5	10	8	8	10	16	8	9
	睡眠薬 あり	421	275(65.3)	968	51(12.1)	100	54	86	57	42	20	42	33	21	17	17	24	18	37	31	47	19	31
用法	1日2回	183	121(66.1)	412	24(13.1)	40	21	30	36	14	14	10	15	13	10	13	11	5	12	13	25	8	19
	1日3回	401	244(60.8)	823	46(11.5)	73	41	74	47	38	16	36	25	16	12	9	23	21	33	28	38	19	21

表ト－ 308　外国長期投与試験における人口統計学的特性別副作用発現頻度一覧表

		安全性評価対象例数	副作用発現		中止	副作用の種類																												
						精神神経系											血液	循環器系				消化器系					代謝・栄養系			全身系			
			例数(%)	件数	例数(%)	傾眠	めまい	不眠	激越	不安	アカシジア	振戦	錐体外路症状	緊張亢進	神経過敏(症)	思考異常	白血球減少(症)	起立性低血圧	頻脈	低血圧	心悸亢進	便秘	口内乾燥	悪心	消化不良	唾液増加	体重増加	S-GPT上昇	Alp上昇	無力症	頭痛	過量投与	その他
性別	男	305	98 (32.1)	182	12 (3.9)	22	11	8	5	3	4	2	2	2	1	2	4	17	4	3	1	3	4	2	4	3	5	2	1	5	6	0	56
	女	164	51 (31.3)	126	12 (7.3)	7	8	4	4	4	6	1	3	1	2	1	7	7	3	2	2	4	2	4	0	0	4	1	2	5	2	3	37
年齢(歳)	～34	239	68 (28.5)	122	7 (2.9)	11	9	5	3	5	1	2	1	0	0	1	6	10	4	2	0	2	3	4	1	1	5	2	0	3	2	2	37
	35～49	169	57 (33.7)	135	12 (7.1)	13	8	6	3	0	5	1	2	3	1	1	3	11	1	2	1	5	1	1	2	1	3	1	2	5	4	1	48
	50～64	58	22 (37.9)	49	4 (6.9)	5	2	1	3	2	3	0	2	0	2	1	1	3	2	1	2	0	2	1	1	1	1	0	1	2	2	0	8
	65～	3	2 (66.7)	2	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
人種	白人	450	142(31.6)	298	23(5.1)	27	19	11	7	7	10	3	5	3	3	3	11	24	7	5	3	7	6	6	3	3	9	3	3	10	7	3	90
	ヒスパニック	2	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	黒人	9	2(22.2)	4	1(11.1)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
	アジア人	3	3(100.0)	3	0(0.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	その他	2	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	不明	3	2(66.7)	3	0(0.0)	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
病型(DSM Ⅲ R)	解体型	73	14 (19.2)	31	4 (5.5)	4	3	0	1	1	2	0	0	1	0	0	3	1	3	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	9
	妄想型	299	96 (32.1)	193	13 (4.3)	16	9	8	6	5	7	2	4	2	3	2	5	12	2	3	2	5	4	6	2	3	6	1	2	10	7	2	57
	鑑別不能型	77	33 (42.9)	77	6 (7.8)	8	6	4	2	1	0	1	1	0	0	1	3	11	2	1	1	0	1	0	2	0	2	1	1	0	1	1	26
	残遺型	7	1 (14.3)	2	0 (0.0)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	13	5 (38.5)	5	1 (7.7)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
罹病期間	1年未満	24	9 (37.5)	22	0 (0.0)	1	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	4	0	1	0	1	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	8
	1年以上5年未満	99	28 (28.3)	50	4 (4.0)	6	1	2	1	2	0	2	1	2	0	1	3	3	2	0	0	0	0	3	1	0	2	1	0	0	2	1	14
	5年以上10年未満	117	37 (31.6)	69	6 (5.1)	5	8	2	2	2	1	1	1	0	0	0	2	7	1	0	0	1	3	1	0	0	2	1	0	3	2	2	22
	10年以上	227	75 (33.0)	167	14 (6.2)	17	8	7	6	2	9	0	3	1	3	2	6	10	4	4	3	5	2	2	3	3	3	1	3	7	4	0	49
	不明	2	0(0.0)	0	0 (0.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	計	469	149 (31.8)	308	24 (5.1)	29	19	12	9	7	10	3	5	3	3	3	11	24	7	5	3	7	6	6	4	3	9	3	3	10	8	3	93
副作用発現時投与量(/日)	<150mg	469	13(2.8)	20	—	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	14
	150mg≦<300mg	461	27(5.9)	37	—	7	2	1	1	0	2	1	2	0	0	1	0	2	0	0	1	0	0	1	0	2	0	2	0	2	1	0	9
	300mg≦<450mg	439	59(13.4)	96	—	7	4	4	2	4	2	1	0	1	0	0	6	9	4	0	1	2	3	3	0	0	8	1	2	3	1	2	26
	450mg≦<600mg	345	44(12.8)	61	—	8	6	2	1	1	3	0	0	1	3	2	1	4	2	0	0	1	1	0	2	1	0	0	0	5	2	1	14
	600mg≦≦750mg	262	36(13.7)	46	—	4	2	3	3	2	3	1	1	0	0	0	2	3	1	4	1	2	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	11
	750mg<	127	21(16.7)	48	—	2	5	1	2	0	0	0	1	1	0	0	1	5	0	1	0	2	1	1	2	0	1	0	1	0	2	0	19
副作用発現時期	< 12週	469	120 (25.6)	199	—	26	12	10	6	5	4	2	1	2	2	3	7	16	7	3	1	6	5	2	1	3	5	3	1	9	4	1	52
	12週≦ <24週	252	36 (14.3)	49	—	1	5	1	2	2	5	1	3	0	1	0	2	0	0	1	1	0	0	2	2	0	1	0	0	1	2	1	15
	24週≦ <52週	174	22 (12.6)	39	—	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	7	0	1	1	0	1	2	1	0	0	0	0	0	1	1	18
	52週≦	104	14 (13.5)	21	—	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	3	0	2	0	1	0	8

③副作用の発現時期用量別頻度

国内臨床試験における副作用の発現時用量別頻度を 表ト－ 309に示した。副作用の 70.0%（865/1235 件）が 300mg/日未満の投与量で発現した。 600mg/日以上で倦怠感が 5 件、便秘 4 件、傾眠及び食欲不振が各 3 件発現した。 このように本薬を300mg～750mg/日と増量しても錐体外路症状等の副作用の増加は認められなかった。

表ト－ 309　副作用の発現時期用量別頻度

		副作用発現時 1 日投与量（mg）						投与終了後	計
		<150	150≦ <300	300≦ <450	450≦ <600	600≦ ≦750	750 <		
安全性評価例数		584	537	367	185	119	1	584	584
副作用発現例数(%)		113 (19.3)	184 (34.3)	97 (26.4)	31 (16.8)	26 (21.8)	1 (100.0)	10 (1.7)	365 (62.5)
副作用発現件数		343	522	243	54	46	3	24	1235
主な副作用 a)	不眠（症）	38	54	18	1	2	0	0	113
	神経過敏（症）	28	51	20	3	2	0	0	104
	傾眠	30	30	13	7	3	0	0	83
	倦怠（感）	20	21	14	3	5	0	0	63
	不安	23	24	10	3	1	0	1	62
	めまい	10	21	14	6	1	0	0	52
	運動過多	11	22	9	4	0	0	0	46
	便秘	14	17	8	2	4	0	0	45
	食欲不振	11	19	8	0	3	0	0	41
	振戦	17	16	5	2	0	0	0	40
	無力症	13	17	8	1	1	0	0	40
	頻脈	6	17	7	3	1	0	0	34
	頭痛	11	12	6	1	0	0	0	30

a):発現率 5%以上の副作用

④副作用の発現時期別頻度

国内臨床試験における副作用の発現時期別頻度を表ト－ 310に示した。副作用の 72.2%（892/1235 件）が投与 4 週未満に発現し、投与 4 週未満での副作用発現率は 40.4%であった。投与 24 週以降に発現した主な副作用は神経過敏（4 件）、不安（2 件）で、長期投与で発現する危惧すべき新規の副作用はみられなかった。

表ト－ 310　副作用の発現時期別頻度

		副作用発現時期（週）					投与終了後	計
		<4	4≦ <12	12≦ <24	24≦ <52	52≦		
安全性評価例数		584	474	171	149	70	584	584
副作用発現例数(%)		236 (40.4)	109 (23.0)	32 (18.7)	19 (12.8)	1 (1.4)	14 (2.4)	365 (62.5)
副作用発現件数		892	222	62	27	1	31	1235
主な副作用 a)	不眠（症）	91	17	3	1	0	1	113
	神経過敏（症）	67	21	12	4	0	0	104
	傾眠	68	12	2	0	0	1	83
	倦怠（感）	49	14	0	0	0	0	63
	不安	49	8	2	2	0	1	62
	めまい	40	10	1	0	0	1	52
	運動過多	32	9	5	0	0	0	46
	便秘	36	5	2	2	0	0	45
	食欲不振	30	7	3	1	0	0	41
	振戦	31	8	0	0	0	1	40
	無力症	32	7	1	0	0	0	40
	頻脈	26	8	0	0	0	0	34
	頭痛	26	2	1	1	0	0	30

a):発現率 5%以上の副作用

⑤重篤な有害事象

a) 死亡例

高齢者薬物動態試験　及び国内長期投与試験　　において、計4例の死亡例があった（表トー222、表トー 277）。死因は肺炎2例、自殺及び原因不明の死亡各1例であり、自宅で死亡しているところを発見された原因不明の死亡を除き、本薬との因果関係は否定された。外国長期投与試験においては3例の死亡例があった（表トー 300）。それぞれの死因は、心肺停止、交通事故、卒中で、いずれも本薬との因果関係は否定された。

b) 死亡以外の重篤な有害事象

国内臨床試験において、死亡以外の重篤な有害事象が計15例（2.6%）に発現した（表トー 34、表トー 76、表トー 118、表トー 278）。うち、本薬との関連性が否定されなかった有害事象は9例(1.5%)にみられ、その内訳は出血性胃潰瘍、意識消失、血清GPT上昇、悪性症候群（不全型）、過量投与による悪心・嘔吐・胃部不快感、てんかん発作、自傷行為、痙攣・意識消失・血圧低下・頻脈、心筋梗塞であった。

外国長期投与試験　　では、469例中58例に重篤な有害事象がみられ、うち、31例での有害事象が治験担当医師により本薬に関連があると判定された（表トー 301）。

2) 臨床検査値

国内臨床試験においては治験担当医師により異常変動と判定された臨床検査値、本薬との関連性が否定されなかった検査値及びグレード分類（表ト－ 10）でグレード2以上を示した検査値について、それぞれの頻度を表ト－ 311に示した。本薬との関連性が否定されなかった異常変動で発現率5%以上の臨床検査値はプロラクチン（13.4%）、GPT（9.2%）、T_4又は遊離型 T_4（8.5%）、CPK（8.0%）、GOT（7.3%）及びLDH（6.2%）であった。なお、外国長期投与試験では臨床検査値について治験担当医師による「異常変動」の判定がなされていないため、異常値を示した検査値についてグレード1及び2以上に分類してその頻度を示した。

以下に本薬の安全性に関して重要と考えられる臨床検査値について記載した。

① 血液学的検査

国内臨床試験において血液学的検査値で異常変動がみられたが、治験担当医師により本薬との関連性が否定されなかった検査値及びグレード2以上の異常値の発現頻度は一般的に高くなかった。

顆粒球がグレード2以上（顆粒球数：1500/mm^3未満）を示した症例は553例中32例（5.8%）であったが、その多くは一過性で投与中又は投与後に改善した。無顆粒球症（好中球数：500/mm^3未満）はなかった。白血球数の異常変動発現率は 22.6%であったが、治験担当医師により本薬との関連性が否定されなかったものは3.3%であり、グレード2以上の異常値を示した症例は1.4%であった。第Ⅲ相比較試験における本薬との関連性が否定されなかった白血球数異常変動発現率は対照薬であるハロペリドール及びモサプラミンと同程度であった。

外国長期投与試験においては、グレード2以上を示した好中球数及び白血球数の発現率は、それぞれ4.5%及び2.6%であった。なお、無顆粒球症はなかった。

② 肝機能検査値

国内臨床試験において、本薬との関連性が否定されなかった異常変動発現率は、GPT 9.2%、GOT 7.3%、LDH 6.2%、Al-p 3.7%、γ-GTP 3.5%及び総ビリルビン 1.4%であった。第Ⅲ相比較試験におけるこれらの検査値で、本薬との関連性が否定されなかった異常変動発現率は対照薬であるハロペリドール及びモサプラミンと同程度であった。肝への影響の検討に感度が高いと考えられるGPTをみるとグレード2以上を示した頻度は4.0%であった。この発現率も第Ⅲ相比較試験における対照薬の頻度とほぼ同じであった。

海外長期投与試験において、グレード2以上のGPTは468例中25例（5.3%）に認められたが、1例を除き無症候性で、ほとんどは一過性の上昇であった。

③ クレアチニンフォスフォキナーゼ（CPK）

国内臨床試験において、本薬との関連性が否定されなかったCPKの異常変動発現率は 8.0%で、グレード2以上の値の発現率は7.1%であった。第Ⅲ相比較試験における本薬との関連性が否定されなかった CPK の異常変動発現率（12.2%　及び 9.1%　）は、それぞれ対照薬のハロペリドール（18.5%）及びモサプラミン（14.3%）と同程度であった。また、グレード2以上を示したCPKの頻度も対照薬とほぼ同じであった。

④ 血漿プロラクチン

国内臨床試験において、プロラクチンの異常変動率は 34.0%で、本薬との関連性が否定されなかった異常変動は 13.4%であった。これは本薬投与前の血漿プロラクチン濃度が前治療の抗精神病薬により異常高値となっていたことによると考えられた。例えば、ハロペリドールとの第Ⅲ相比較試験における投与前の血漿プロラクチン濃度は平均約22 ng/mLで、基準値（男：1.5～9.7 ng/mL、女：

1.4～14.6 ng/mL）よりかなり高値であった。本薬群では、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。これに対してハロペリドール群でも有意に低下したが、17.8±18.8 ng/mL と依然高値であった（低下度で 2 群間に有意差）。また、モサプラミンとの第Ⅲ相比較試験においても、同様に本薬群では異常高値（20.3±17.3 ng/mL）から投与終了時に 7.5±7.5 ng/mL とほぼ基準値まで有意に低下した。なお、モサプラミン群では投与前の 23.1±27.8 ng/mL からさらに高値の 37.5±30.9 ng/mL と有意に上昇した。このように本薬は通常用量で血漿プロラクチン濃度を持続的に上昇させることはなかった。

これらの結果は外国での臨床試験結果と一致しており、プロラクチン上昇により引き起こされる副作用の発現頻度が低いことを裏付けていると考えられた。

⑤ 甲状腺ホルモン

国内臨床試験において、本薬との関連性が否定されなかった TSH、T_3 及び T_4（又は遊離型 T_4）の異常変動発現率は、それぞれ 3.0%、2.5%及び 8.5%であった。またグレード 2 以上の異常値を示した症例は、それぞれ 7.4%、2.8%及び 6.5%であった。個々の症例をみると、遊離型 T_4 が正常域から低下し、かつ TSH が正常域から大幅に上昇した症例はなかった。したがって、これら甲状腺ホルモンの変化は甲状腺機能低下症を示すものではないと考えられた。なお、副作用として甲状腺機能低下、甲状腺疾患が各 1 例で認められたが、いずれも本薬が中止されることなく継続投与された。甲状腺機能低下の例（表トー 284、　　）は TSH（基準値：0.34～3.5μU/mL）が投与前の 3.5 μU/mL から投与 16 週後に 8.4 μU/mL に上昇したが、投与 24 週後に 5.3 μU/mL となった症例であった。なお、T_3 は投与前 0.9 ng/mL から投与 4 週後 0.6 ng/mL に低下したが、投与 8 週以降は 0.8 ng/mL とほぼ投与前値に復した。また、甲状腺疾患の例（表トー 167、　　）は T_3、T_4 が低下し、投与終了後正常化した例であった。しかし、TSH は投与中にいずれの検査時期（投与 1 週、4 週、8 週後）も正常値であった。

外国長期投与試験ではグレード 2 以上の異常値の発現率は TSH、遊離型 T_4 でそれぞれ 2.4%、8.1%であった。なお、甲状腺機能低下症の副作用の報告は 1 例あったが、重篤でなく、中止には至らなかった。

動物実験において、本薬投与によりラットで TSH の上昇が認められたが、これは甲状腺ホルモンの肝クリアランスが増したためであった。サルでは T_3 が低下したが、T_4 又は TSH は変動しなかった。

外国臨床試験で遊離型 T_4 のわずかな低下がみられた。この低下は本薬投与初期にみられ、長期投与においてさらに低下することはなかった。この変動はほとんどの例で TSH 濃度の変化と関連しなかった。甲状腺ホルモンに対するこのわずかな影響は甲状腺障害の危険性を増すものではないと考えられた。甲状腺機能低下症の自然発生率は約 1%であり[15]、本薬での発現率と同程度であった。

以上のことから、臨床試験において T_3 及び T_4 のわずかな低下がみられたが、TSH に変動は認められないことから、甲状腺機能低下を示唆するものではなく、臨床的に意義の少ない変化であると考えられた。

表ト－ 311 試験別臨床検査値異常変動一覧表 (1)

試験の区分		前期第Ⅱ相試験				後期第Ⅱ相試験				第Ⅲ相比較試験(vs ﾊﾛﾍﾟﾘﾄﾞｰﾙ)				第Ⅲ相比較試験(vs ﾓｻﾌﾟﾗﾐﾝ)				一般臨床試験			
代表施設名及び施設数		他 計 20 施設				他 計 59 施設				他 計 47 施設				他 計 53 施設				他 計 10 施設			
安全性評価対象例数		53				163				100				90				32			
臨床検査値		n	異常変動例	関連性あり	グレードⅡ以上	n	異常変動例	関連性あり	グレードⅡ以上	n	異常変動例	関連性あり	グレードⅡ以上	n	異常変動例	関連性あり	グレードⅡ以上	n	異常変動例	関連性あり	グレードⅡ以上
血液学的検査	赤血球数	52	10(19.2)	1(1.9)	0(0.0)	161	20(12.4)	3(1.9)	0(0.0)	98	15(15.3)	1(1.0)	0(0.0)	89	6(6.7)	1(1.1)	0(0.0)	32	3(9.4)	0(0.0)	0(0.0)
	白血球数	52	14(26.9)	1(1.9)	1(1.9)	161	29(18.0)	2(1.2)	0(0.0)	98	24(24.5)	5(5.1)	1(1.0)	89	12(13.5)	2(2.2)	0(0.0)	32	5(15.6)	1(3.1)	1(3.1)
	白血球分画 好中球	47	9(19.1)	1(2.1)		152	20(13.2)	2(1.3)		94	12(12.8)	1(1.1)		87	9(10.3)	1(1.1)		31	4(12.9)	1(3.2)	
	好酸球	47	6(12.8)	1(2.1)	2	152	17(11.2)	0(0.0)	5	94	4(4.3)	0(0.0)	7	87	6(6.9)	1(1.1)	1	31	2(6.5)	1(3.2)	1
	好塩基球	47	9(19.1)	1(2.1)		152	12(7.9)	0(0.0)		94	5(5.3)	0(0.0)		87	8(9.2)	0(0.0)		31	1(3.2)	0(0.0)	
	リンパ球	47	15(31.9)	1(2.1)	-	152	28(18.4)	1(0.6)	-	94	13(13.8)	1(1.1)	-	87	9(10.3)	1(1.1)	-	31	4(12.9)	1(3.2)	-
	単球	47	3(6.4)	0(0.0)	-	152	18(11.8)	1(0.6)	-	94	9(9.6)	3(3.2)	-	87	3(3.4)	0(0.0)	-	31	2(6.5)	1(3.2)	-
	ヘモグロビン	52	11(21.2)	0(0.0)	0(0.0)	161	16(9.9)	3(1.9)	0(0.0)	98	14(14.3)	1(1.0)	1(1.0)	89	8(9.0)	1(1.1)	0(0.0)	32	1(3.1)	0(0.0)	0(0.0)
	ヘマトクリット	52	14(26.9)	2(3.8)	0(0.0)	161	20(12.4)	2(1.2)	0(0.0)	98	14(14.3)	2(2.0)	0(0.0)	89	8(9.0)	2(2.2)	0(0.0)	32	2(6.3)	0(0.0)	0(0.0)
	血小板数	49	5(10.2)	1(2.0)	0(0.0)	161	7(4.3)	1(0.6)	2(1.2)	97	9(9.3)	3(3.1)	0(0.0)	88	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	32	2(6.3)	1(3.1)	0(0.0)
血液生化学的検査	総蛋白	52	14(26.9)	0(0.0)	2(3.8)	161	27(16.8)	1(0.6)	1(0.6)	100	19(19.0)	3(3.0)	1(1.0)	90	10(11.1)	1(1.1)	1(1.1)	32	2(6.3)	0(0.0)	0(0.0)
	総ビリルビン	52	5(9.6)	1(1.9)	0(0.0)	160	5(3.1)	0(0.0)	0(0.0)	100	3(3.0)	1(1.0)	0(0.0)	89	1(1.1)	1(1.1)	0(0.0)	32	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	総コレステロール	52	14(26.9)	0(0.0)	1(1.9)	159	28(17.6)	6(3.8)	2(1.3)	99	20(20.2)	1(1.0)	2(2.0)	89	20(22.5)	8(9.0)	1(1.1)	32	3(9.4)	0(0.0)	0(0.0)
	GOT	52	5(9.6)	3(5.8)	1(1.9)	161	22(13.7)	11(6.8)	6(3.7)	100	10(10.0)	8(8.0)	2(2.0)	90	8(8.9)	5(5.6)	1(1.1)	32	3(9.4)	2(6.3)	0(0.0)
	GPT	52	10(19.2)	3(5.8)	1(1.9)	161	32(19.9)	11(6.8)	8(5.0)	100	15(15.0)	10(10.0)	2(2.0)	90	10(11.1)	7(7.8)	4(4.4)	32	2(6.3)	2(6.3)	0(0.0)
	Al-p	52	7(13.5)	1(1.9)	0(0.0)	157	10(6.4)	5(3.2)	0(0.0)	99	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	90	7(7.8)	4(4.4)	0(0.0)	32	1(3.1)	1(3.1)	0(0.0)
	γ-GTP	52	7(13.5)	1(1.9)	1(1.9)	161	12(7.5)	6(3.7)	2(1.2)	100	10(10.0)	3(3.0)	1(1.0)	89	4(4.5)	3(3.4)	0(0.0)	32	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	LDH	52	9(17.3)	0(0.0)	0(0.0)	161	19(11.8)	3(1.9)	1(0.6)	100	27(27.0)	12(12.0)	1(1.0)	89	9(10.1)	3(3.4)	0(0.0)	32	3(9.4)	2(6.3)	0(0.0)
	CPK	51	19(37.3)	4(7.8)	4(7.8)	156	30(19.2)	6(3.8)	4(2.6)	98	31(31.6)	12(12.2)	11(11.2)	88	23(26.1)	8(9.1)	4(4.5)	32	7(21.9)	3(9.4)	2(6.3)
	BUN	52	9(17.3)	1(1.9)	1(1.9)	161	14(8.7)	1(0.6)	0(0.0)	100	11(11.0)	4(4.0)	3(3.0)	90	8(8.9)	0(0.0)	1(1.1)	32	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	クレアチニン	52	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	160	9(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	100	5(5.0)	2(2.0)	0(0.0)	89	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	32	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	尿酸	50	4(8.0)	0(0.0)	0(0.0)	156	14(9.0)	2(1.3)	0(0.0)	99	11(11.1)	1(1.0)	2(2.0)	86	4(4.7)	0(0.0)	0(0.0)	31	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
	Na	52	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	161	13(8.1)	0(0.0)	0(0.0)	100	3(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	89	2(2.2)	0(0.0)	1(1.1)	32	1(3.1)	0(0.0)	0(0.0)
	K	52	6(11.5)	0(0.0)	4(7.7)	161	7(4.3)	1(0.6)	4(2.5)	100	9(9.0)	2(2.0)	4(4.0)	89	6(6.7)	1(1.1)	2(2.2)	32	1(3.1)	0(0.0)	1(3.1)
	Cl	52	3(5.8)	0(0.0)	0(0.0)	161	14(8.7)	1(0.6)	0(0.0)	100	11(11.0)	1(1.0)	0(0.0)	88	6(6.8)	0(0.0)	1(1.1)	32	1(3.1)	0(0.0)	0(0.0)
内分泌学的	プロラクチン	48	15(31.3)	6(12.5)	0(0.0)	131	39(29.8)	19(14.5)	0(0.0)	-	-	-	-	-	-	-	-	32	2(6.3)	1(3.1)	0(0.0)
	TSH	47	11(23.4)	0(0.0)	3(6.4)	134	14(10.4)	3(2.2)	8(6.0)	-	-	-	-	82	6(7.3)	1(1.2)	2(2.4)	32	2(6.3)	1(3.1)	1(3.1)
	T_3	48	6(12.5)	2(4.2)	2(4.2)	134	15(11.2)	0(0.0)	4(3.0)	-	-	-	-	81	4(4.9)	2(2.5)	1(1.2)	32	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	T_4 又は遊離型 T_4	48	7(14.6)	4(8.3)	2(4.2)	134	8(6.0)	2(1.5)	1(0.7)	-	-	-	-	81	20(24.7)	14(17.3)	7(8.6)	32	3(9.4)	3(9.4)	2(6.3)
尿検査	尿蛋白	52	6(11.5)	0(0.0)	0(0.0)	156	9(5.8)	3(1.9)	1(0.6)	98	15(15.3)	2(2.0)	2(2.0)	88	7(8.0)	1(1.1)	1(1.1)	32	3(9.4)	2(6.3)	2(6.3)
	尿糖	52	2(3.8)	0(0.0)	0(0.0)	156	4(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	98	9(9.2)	0(0.0)	3(3.1)	88	6(6.8)	1(1.1)	4(4.5)	32	1(3.1)	1(3.1)	1(3.1)
	ウロビリノーゲン	52	2(3.8)	0(0.0)	1(1.9)	156	1(0.6)	0(0.0)	1(0.6)	98	1(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	88	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	32	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

注）：白血球分画については、顆粒球についてグレード２以上の頻度を示した。

表ト－ 311　試験別臨床検査値異常変動一覧表（2）

試験の区分		高齢者薬物動態試験				後期第Ⅱ相試験からの継続投与試験				長期投与試験				計（国内臨床試験）				外国長期投与試験(試験番号 0012)		
代表施設名及び施設数		他 計 8 施設				他 計 37 施設				他 計 44 施設								計 84 施設		
安全性評価対象例数		24				77				122				584				469		
臨床検査値		n	異常変動例	関連性あり	グレードⅡ以上	n	異常変動例	関連性あり	グレードⅡ以上	n	異常変動例	関連性あり	グレードⅡ以上	n	異常変動例	関連性あり	グレードⅡ以上	n	グレードⅠ	グレードⅡ以上
血液学的検査	赤血球数	24	4(16.7)	0(0.0)	0(0.0)	77	10(13.0)	0(0.0)	0(0.0)	120	25(20.8)	2(1.7)	0(0.0)	576	93(16.1)	8(1.4)	0(0.0)	-	-	-
	白血球数	24	6(25.0)	0(0.0)	1(4.2)	77	10(13.0)	1(1.3)	0(0.0)	120	30(25.0)	7(5.8)	4(3.3)	576	130(22.6)	19(3.3)	8(1.4)	468	43(9.2)	12(2.6)
	白血球分画 好中球	24	8(33.3)	0(0.0)		73	9(12.3)	1(1.4)		118	20(16.9)	4(3.4)		553	91(16.5)	11(2.0)		468	36(7.7)	21(4.5)
	白血球分画 好酸球	24	2(8.3)	0(0.0)	0	73	4(5.5)	2(2.7)	8	118	11(9.3)	2(1.7)	8	553	52(9.4)	7(1.3)	32(5.8)	-	-	-
	白血球分画 好塩基球	24	3(12.5)	0(0.0)		73	4(5.5)	1(1.4)		118	7(5.9)	0(0.0)		553	49(8.9)	2(0.4)		-	-	-
	白血球分画 リンパ球	24	7(29.2)	0(0.0)	0(0.0)	73	8(11.0)	1(1.4)	-	118	24(20.3)	4(3.4)	-	553	108(19.5)	10(1.8)	-	-	-	-
	白血球分画 単球	24	6(25.0)	0(0.0)	0(0.0)	73	6(8.2)	1(1.4)	-	118	15(12.7)	1(0.8)	-	553	62(11.2)	7(1.3)	-	-	-	-
	ヘモグロビン	24	3(12.5)	0(0.0)	0(0.0)	77	11(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	120	22(18.3)	3(2.5)	1(0.8)	576	86(14.9)	8(1.4)	2(0.3)	468	11(2.4)	1(0.2)
	ヘマトクリット	24	4(16.7)	0(0.0)	0(0.0)	77	8(10.4)	0(0.0)	0(0.0)	120	23(19.2)	3(2.5)	2(1.7)	576	93(16.1)	11(1.9)	2(0.3)	-	-	-
	血小板数	24	3(12.5)	0(0.0)	0(0.0)	77	3(3.9)	0(0.0)	1(1.3)	119	10(8.4)	1(0.8)	0(0.0)	570	40(7.0)	7(1.2)	3(0.5)	468	2(0.4)	3(0.6)
血液生化学的検査	総蛋白	24	3(12.5)	1(4.2)	1(4.2)	77	9(11.7)	3(3.9)	3(3.9)	119	23(19.3)	0(0.0)	1(0.8)	578	107(18.5)	9(1.6)	10(1.7)	-	-	-
	総ビリルビン	24	4(16.7)	2(8.3)	0(0.0)	76	4(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	118	7(5.9)	3(2.5)	1(0.8)	575	29(5.0)	8(1.4)	1(0.2)	468	10(2.1)	1(0.2)
	総コレステロール	24	3(12.5)	1(4.2)	0(0.0)	76	11(14.5)	0(0.0)	1(1.3)	118	27(22.9)	7(5.9)	2(1.7)	573	126(22.0)	23(4.0)	9(1.6)	-	-	-
	GOT	24	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	77	12(15.6)	5(6.5)	3(3.9)	120	18(15.0)	8(6.7)	3(2.5)	579	78(13.5)	42(7.3)	16(2.8)	468	23(4.9)	4(0.9)
	GPT	24	3(12.5)	1(4.2)	0(0.0)	77	12(15.6)	5(6.5)	5(6.5)	119	31(26.1)	14(11.8)	3(2.5)	578	115(19.9)	53(9.2)	23(4.0)	468	91(19.4)	25(5.3)
	Al-p	24	3(12.5)	1(4.2)	0(0.0)	74	5(6.8)	2(2.7)	0(0.0)	118	14(11.9)	7(5.9)	0(0.0)	572	47(8.2)	21(3.7)	0(0.0)	468	11(2.3)	1(0.2)
	γ-GTP	24	2(8.3)	0(0.0)	0(0.0)	77	11(14.3)	3(3.9)	4(5.2)	119	12(10.1)	4(3.4)	1(0.8)	577	58(10.1)	20(3.5)	9(1.6)	-	-	-
	LDH	24	4(16.7)	2(8.3)	0(0.0)	77	11(14.3)	4(5.2)	0(0.0)	120	28(23.3)	10(8.3)	1(0.8)	578	110(19.0)	36(6.2)	3(0.5)	-	-	-
	CPK	23	5(21.7)	1(4.3)	1(4.3)	77	14(18.2)	2(2.6)	3(3.9)	117	38(32.5)	9(7.7)	11(9.4)	565	167(29.6)	45(8.0)	40(7.1)	-	-	-
	BUN	24	4(16.7)	1(4.2)	1(4.2)	77	8(10.4)	1(1.3)	1(1.3)	119	14(11.8)	1(0.8)	1(0.8)	578	68(11.8)	9(1.6)	8(1.4)	-	-	-
	クレアチニン	24	1(4.2)	0(0.0)	0(0.0)	76	6(7.9)	0(0.0)	1(1.3)	119	6(5.0)	1(0.8)	0(0.0)	576	28(4.9)	3(0.5)	1(0.2)	-	-	-
	尿酸	23	3(13.0)	1(4.3)	0(0.0)	74	4(5.4)	0(0.0)	0(0.0)	117	15(12.8)	3(2.6)	1(0.9)	562	56(10.0)	7(1.2)	3(0.5)	-	-	-
	Na	24	2(8.3)	0(0.0)	0(0.0)	77	3(3.9)	1(1.3)	1(1.3)	120	13(10.8)	0(0.0)	1(0.8)	578	38(6.6)	1(0.2)	3(0.5)	-	-	-
	K	24	5(20.8)	0(0.0)	1(4.2)	77	7(9.1)	1(1.3)	3(3.9)	120	25(20.8)	1(0.8)	10(8.3)	578	66(11.4)	6(1.0)	29(5.0)	-	-	-
	Cl	24	2(8.3)	0(0.0)	0(0.0)	77	5(6.5)	1(1.3)	1(1.3)	120	11(9.2)	0(0.0)	1(0.8)	577	53(9.2)	3(0.5)	3(0.5)	-	-	-
内分泌	プロラクチン	23	10(43.5)	8(34.8)	0(0.0)	60	10(16.7)	4(6.7)	0(0.0)	116	43(37.1)	9(7.8)	0(0.0)	350	119(34.0)	47(13.4)	0(0.0)	-	-	-
	TSH	23	3(13.0)	1(4.3)	1(4.3)	63	10(15.9)	0(0.0)	5(7.9)	116	23(19.8)	7(6.0)	12(10.3)	434	69(15.9)	13(3.0)	32(7.4)	455	6(1.3)	11(2.4)
	T_3	22	7(31.8)	4(18.2)	1(4.5)	63	6(9.5)	1(1.6)	2(3.2)	116	6(5.2)	2(1.7)	2(1.7)	433	44(10.2)	11(2.5)	12(2.8)	-	-	-
	T_4 又は遊離型 T_4	22	6(27.3)	4(18.2)	0(0.0)	63	7(11.1)	0(0.0)	2(3.2)	117	29(24.8)	10(8.5)	14(12.0)	434	80(18.4)	37(8.5)	28(6.5)	455	107(23.5)	37(8.1)
尿検査	尿蛋白	24	1(4.2)	0(0.0)	0(0.0)	75	9(12.0)	1(1.3)	1(1.3)	119	11(9.2)	1(0.8)	1(0.8)	569	61(10.7)	10(1.8)	8(1.4)	-	-	-
	尿糖	24	4(16.7)	2(8.3)	3(12.5)	75	9(12.0)	0(0.0)	4(5.3)	119	12(10.1)	3(2.5)	5(4.2)	569	47(8.3)	7(1.2)	20(3.5)	-	-	-
	ウロビリノーゲン	24	2(8.3)	1(4.2)	1(4.2)	75	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	119	2(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	569	9(1.6)	1(0.2)	3(0.5)	-	-	-

注）：白血球分画については、顆粒球についてグレード 2 以上の頻度を示した。

3) その他、検査所見

① 心電図所見

精神分裂病患者を対象とした国内臨床試験 10 試験において投与前、投与中及び投与終了時に心電図検査を実施した。投与前後で心電図検査実施例は 526 例で、異常変動例は 45 例（8.6%）であった。うち、本薬との関連性が否定されないと判定された異常変動例は 14 例（2.7%）であった。なお、QTc 又は QT 延長がみられた症例は 4 例であった（表ト－ 85、 表ト－ 256、表ト－ 290）。

プラセボ比較海外臨床試験において、QTc は本薬群で平均 0.002 秒（n= 393）のわずかな増加が認められた。また、海外臨床第Ⅱ相及びⅢ試験での本薬投与例で心電図検査が実施された 954 例中、QTc が>0.500 秒延長した症例は 12 例（1.3%）であった。なお、海外第Ⅲ相比較試験における対照薬のクロルプロマジン投与例 86 例中、QTc が>0.500 秒延長した症例は 3 例（3.5%）であった。トルサード・デ・ポワン（Torsade de poites）のような心室性不整脈が認められた例はなかった。

② 血圧・脈拍数

国内各臨床試験において、本薬投与前後の血圧の変動は必ずしも一致していなかった。前期　及び後期　第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験　の計 4 つの短期投与試験においては、投与前と比較して投与終了時臥位又は立位収縮期血圧は 2 試験で、臥位又は立位拡張期血圧は 1 試験でわずかであるが有意な上昇が認められた。後期第Ⅱ相試験からの継続投与試験　では、臥位収縮期血圧が、また、長期投与試験　　では、臥位拡張期血圧がわずかであるが有意に上昇した。脈拍数の変動も血圧と同様に、短期投与試験では上記の 4 試験中 2 試験で有意に増加した。また、長期投与試験　では、臥位脈拍数が有意に増加したが、後期第Ⅱ相試験からの継続投与試験　では、脈拍数は有意の変動を示さなかった。

③ 体重

国内臨床試験において、本薬は体重に大きな影響を示さなかった。ハロペリドールとの比較試験においては、投与前後の比較で本薬群では変動がみられなかったが、ハロペリドール群ではわずかに減少し、群間比較で有意差が認められた（表ト－ 128）。また、モサプラミンとの比較試験においては、本薬群でわずかに増加し、モサプラミン群ではわずかに減少して、群間比較で有意差が認められた（表ト－ 172）。また、後期第Ⅱ相試験からの継続投与試験　及び長期投与試験　　において、体重の本薬投与前と投与終了時での比較で有意な変動は認められなかった。

④ 眼科検査

イヌにおける慢性毒性試験における重要な所見は三角状後白内障であった　　。この所見は本薬による水晶体でのコレステロール生合成阻害に起因するものと考えられた。この所見はマウス、ラット、サルでは認められなかった。特にサルでは、本薬及び主要代謝物をイヌで認められた暴露量まで投与してもこの所見は認められなかった。毒性試験において一般に血漿中コレステロール濃度の低下がみられない場合は、水晶体の病理変化は認められなかった。臨床試験においては、クエチアピンは血漿中コレステロール濃度を低下させず、むしろわずかに上昇させ、水晶体混濁の発現頻度に影響しなかった。したがって、この白内障発現機序は臨床的には関連ないと考えられた。

イヌで三角状後白内障所見が認められた以降、欧米での幾つかの臨床試験で患者の水晶体についてモニターを実施した。外国での第Ⅱ及びⅢ相試験における本薬投与患者での白内障発現率は 0.3%（9/2953 例）であり、対照薬のハロペリドール投与患者における発現率も 0.3%（1/320 例）であった。また、1998 年 1 月までの市販後調査において本薬の投与を受けた推定 30,000 人で、視力障害又は白内障の報告はない。このように本薬と白内障の因果関係は証明されていない。

細隙灯顕微鏡検査が実施された外国での第Ⅱ及びⅢ相試験における異常発現率は2.8%(14/500例)で、プラセボでの2.5%（3/122例）、ハロペリドールの3.8%（1/26例）と同程度であった。これらの異常の程度は軽微で、このため中止された例はなかった。本薬投与例において水晶体の正常から異常への変化に用量依存性はみられず、また、異常発現時期と投与期間に関連性はみられなかった。

国内臨床試験においては対象の除外基準に「白内障のあるもの」又は「過去に白内障と診断されたもの」を規定し、治験を実施した。安全性評価症例584例において、白内障に関連した因果関係の否定できない所見の発現はなかった。また、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ため、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に対して、治験担当医師により眼の観察又は眼科医による細隙灯顕微鏡等を用いた検査を実施した。その結果、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例であり、これらのうち2例で白内障に関連する所見が確認されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された（表ト－ 291）。なお、後期第Ⅱ相試験において合併症として白内障があった患者が2例組み込まれて（表ト－ 47）、本薬に奏効し安全性にも問題がなかったため長期継続投与試験に移行した。この例で特に視力障害等の訴えはなかった。

以上のように本薬は白内障発現又は他の眼科的異常に関連するという結果は認められなかった。

4) 高齢者における安全性

高齢及び非高齢精神分裂病患者を対象とした高齢者薬物動態試験　において、本薬1日2回100mg（200mg/日）反復投与における定常状態での高齢者のCmax及び$AUC_{0\text{-}12h}$は非高齢者に比し、有意差はないが、やや高い値を示した。したがって、本薬の高齢者に対する安全性について検討した。

高齢者薬物動態試験　を除き、国内臨床試験において治験対象の年齢の上限を65歳未満と規定したため、高齢者の安全性評価対象例は21例であった。副作用発現率は52.4%（11/21例）で、主な副作用は不眠（19.0%）、傾眠（19.0%）及びめまい（9.5%）であった（表ト－ 307）。高齢者における副作用発現率及び主な副作用の発現率とも非高齢者と同程度であった。

外国臨床試験における高齢者での有害事象の発現率は89.4%（177/198例）で、非高齢者の発現率は71.6%（1973/2755例）であった（表ト－ 319）。また、有害事象の種類は高齢者と非高齢者とで大きな差はみられなかった。

以上のことから本薬は50mg又は75mg/日を初回用量として、個々の患者の症状及び安全性に注意して増量すれば、高齢者に対して安全性に特に問題はないと考えられた。

5) 肝機能異常患者における安全性

本薬は主に肝臓において代謝されるため、肝機能低下患者では肝機能正常患者に比し、本薬の血中濃度が高くなることが考えられる。したがって、合併症として肝疾患を有している患者及び肝機能検査値異常患者での本薬の安全性について検討した。

国内臨床試験においては、対象の除外基準に「重篤な肝疾患のある患者」を規定していたため、重度の肝疾患のある患者は組み入れられなかった。安全性評価対象584例中、肝疾患の合併していた症例は26例（肝機能障害10例、脂肪肝5例、慢性肝炎4例、肝障害4例、肝炎、B型肝炎及びC型肝炎各1例）であり、また、投与前の血清GPT値が異常値と判定された症例は79例であった。これらの症例における副作用発現率を表ト－ 312に示した（ただし、後期第Ⅱ相からの継続投与試験は症例が重複しているため除いた）。肝疾患を合併していた症例での副作用発現率は肝疾患を合

併していなかった症例とほぼ同じであった。また、投与前の血清 GPT が異常値であった症例の副作用発現率は正常であった症例と同程度であった。

表トー 312　肝疾患を合併した症例及び投与前 GPT 異常値の症例における副作用発現率

		例数	副作用発現例数	副作用発現率	副作用発現件数
肝疾患（合併症）	あり	26	16	61.5%	67
	なし	558	349	62.5%	1168
投与前の血清 GPT	異常	79	47	59.5%	168
	正常	505	318	63.0%	1067
計		584	365	63.9%	1235

以上の結果から、肝機能障害患者（重度を除く）に対して、本薬は安全性に特に問題はないと考えられた。しかし、本薬は主に肝臓で代謝されるため、クリアランスが減少し、血中濃度が上昇する可能性が考えられるので、低用量から投与を開始し、個々の患者の症状、忍容性に応じて徐々に増量することが安全性の観点から望ましいと考えられた。

6) 薬物相互作用

① 抗精神病薬との相互作用

本薬とハロペリドール、リスペリドンと併用投与しても、血漿中クエチアピン濃度に顕著な変化はみられないことが確認されている　。しかし、本薬は抗精神病薬と併用されることも多いと考えられたので、併用投与時の安全性について検討した。国内臨床試験における安全性評価例 584 例中、抗精神病薬との併用例は 113 例であった。併用例における副作用発現率は 71.7%（81/113 例）、副作用中止例は 15.0%（17/113 例）であった（表トー 307）。非併用例の副作用発現率 60.3%）及び副作用中止率（11.3%）に比べ、いずれもやや高い率を示したが、大きな差とは考えられず、安全性に特に問題ないと考えられた。

なお、本薬はチオリダジンとの併用投与時、血漿中クエチアピン濃度の明らかな低下が認められた　。したがって、チオリダジンと併用する場合は、本薬の投与量を増量するなどの調整が必要であると考えられた。

② 睡眠薬との相互作用

不眠は対象疾患の精神分裂病に関連する症状であり、また、国内臨床試験におけるその副作用発現頻度は高かった（19.3%）。したがって、本薬は睡眠薬と併用投与されることが多いと考えられたので、併用投与時の安全性について検討した。国内臨床試験における安全性評価例 584 例中、睡眠薬との併用例は 421 例であった。併用例における副作用発現率は 65.3%（275/421 例）であり、非併用例の副作用発現率（55.2%）に比べ、やや高い率であった（表トー 307）。これは国内臨床試験では、本薬の薬効判定のため本薬の投与開始前に可能な限り中止することとし、不眠発現時にベンゾジアゼピン系睡眠薬の使用を可としたことにより、結果的に睡眠薬併用例での副作用発現率が高くなったものと考えられた。これは不眠の副作用発現率が睡眠薬併用例で 23.8%、非併用例で 8.0%であったことからも裏付けられた。したがって、睡眠薬との併用は安全性に特に問題はないと考えられた。

3. 外国試験成績の要約

(1) 安全性に関する外国成績

外国におけるクエチアピンの安全性情報として、1997年12月31日までに臨床試験から得られた安全性データの要約を以下に示す。また、1999年7月31日までにゼネカ社に自発報告された重篤な有害事象（定期安全性報告書[PSUR]に含まれる）及び継続中の臨床試験から1998年3月31日までに得られた安全性データ（継続中試験報告書[OTR]に含まれる）についても記載した。

1) 臨床試験のデータ

① 集積例

本安全性データに集計された臨床試験数及び症例数を表ト－ 313に示した。第I相及び第II/III相臨床試験でクエチアピンの投与を受けた症例数は計3393例であった。

表ト－ 313　クエチアピンの投与を受けた症例数

	試験数	症例数
第I相試験	26	553 (精神病442例)
第II/III相比較試験	11	2185
第II/III相比較及びオープン試験合計	15及び17(OLE)[b]	2953[a]
計	-	3393

a)：第I相試験の113例を含むが、この113例は症例数の計3393には加算されていない。
b)：長期継続オープン試験（Open label extension trials）

上記の臨床試験で対照薬の投与を受けた症例数は、ハロペリドールが320例、クロルプロマジンが230例、リスペリドンが208例、プラセボが206例であった。

継続中試験報告書(OTR)はクエチアピンの投与を受けた2168例及び進行中の二重盲検試験の1409例の安全性データを含んでいる。

② 人口統計学的特性

上記治験に含まれた大部分の患者は、白人の男性で40歳以下であった(表ト－ 314)。

表ト－ 314　クエチアピン及び対照薬の投与を受けた患者の人口統計学的特徴

人口統計学的特性		第I相試験	第II/III相比較対照試験					C/O試験[a]
		ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ	ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ	ﾊﾛﾍﾟﾘﾄﾞｰﾙ	ｸﾛﾙﾌﾟﾛﾏｼﾞﾝ	ﾘｽﾍﾟﾘﾄﾞﾝ	ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ
症例数		553	2185	206	320	230	208	2953
年齢(歳)	平均値±標準偏差	38.1±11.0	36.8±10.2	37.0±8.8	36.9±11.2	37.8±10.4	37.2±11.3	39.4±13.9
	範囲	18-85	17-70	21-63	18-82	18-65	18-66	17-94
	≤64歳	543 (98.2)	2173 (99.5)	206 (100)	316 (98.8)	229 (99.6)	207 (99.5)	2755 (93.3)
	≥65歳	10 (1.8)	12 (0.5)	0	4 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.5)	198 (6.7)
性別	男性	500 (90.4)	1546 (70.8)	159 (77.2)	224 (70.0)	169 (73.5)	127 (61.1)	2063 (69.9)
	女性	53 (9.6)	639 (29.2)	47 (22.8)	96 (30.0)	61 (26.5)	81 (38.9)	890 (30.1)
人種	白人	374 (67.6)	1782 (81.6)	143 (69.4)	275 (85.9)	163 (70.9)	181 (87.0)	2347 (79.5)
	黒人	115 (20.8)	255 (11.7)	47 (22.8)	25 (7.8)	38 (16.5)	16 (7.7)	320 (10.8)
	アジア・東洋	12 (2.2)	33 (1.5)	4 (1.9)	3 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.5)	39 (1.3)
	スペイン系	37 (6.7)	64 (2.9)	5 (2.4)	4 (1.3)	17 (7.4)	0	89 (3.0)
	その他	15 (2.7)	51 (2.3)	7 (3.4)	13 (4.1)	10 (4.3)	10 (4.8)	158 (5.4)
病型(DSM-IIIR, IV)	緊張型	1 (0.2)	38 (1.7)	2 (1.0)	2 (0.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	48 (1.6)
	解体型	3 (0.5)	238 (10.9)	19 (9.2)	41 (12.8)	22 (9.6)	29 (13.9)	294 (10.0)
	妄想型	232 (42.0)	1328 (60.8)	106 (51.5)	188 (58.8)	129 (56.1)	147 (70.7)	1605 (54.4)
	残遺型	8 (1.5)	34 (1.6)	4 (1.9)	1 (0.3)	5 (2.2)	0 (0.0)	46 (1.6)
	鑑別不能型	43 (7.8)	541 (24.8)	75 (36.4)	88 (27.5)	70 (30.4)	32 (15.4)	695 (23.5)
	精神分裂病以外	266 (48.1)	6 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	265 (9.0)

a): 第II相/III相比較試験とオープン試験の合計、　　( ) : %

③ 用量及び治療期間

臨床試験におけるクエチアピンの 1 日平均投与量を 表ト－ 315に示した。ほとんどの症例のクエチアピン 1 日平均投与量は 150 から 750mg の範囲内であった。

表ト－ 315 臨床試験での 1 日当たりの平均用量としてのクエチアピン暴露量

1日当たりの平均用量	症例数(%)[a]		
	第I相試験 (n = 549)	第II/III相比較試験 (n = 2183)	第II/III相比較及び非対照試験 (n = 2891)
≤75 mg	121 (22.0)	234 (10.7)	322 (11.1)
76～149 mg	12 (2.2)	250 (11.5)	245 (8.5)
150～299 mg	143 (26.0)	565 (25.9)	657 (22.7)
300～450 mg	106 (19.3)	607 (27.8)	697 (24.1)
451～750 mg	154 (28.1)	525 (24.0)	935 (32.3)
>750 mg	13 (2.4)	2 (0.1)	35 (1.2)

a)：第 I 相試験の 4 例、第 II/III 相比較試験の 2 例、第 II/III 相比較試験及びオープン試験の 62 例で、用量のデータが欠損

第 II/III 相比較試験で用法・用量の情報があった 1609 例の大部分で、クエチアピンの投与法は 1 日 2 回又は 3 回であった(それぞれ 759 例 [47.2%]及び 772 例[48.0%])。

臨床試験にけるクエチアピンの投与期間を 表ト－ 316に示した。クエチアピン総暴露量は第 II/III 相比較試験で 256 患者年で、第 II/III 相比較及びオープン試験の計では 1147 患者年であった。

表ト－ 316 臨床試験におけるクエチアピンの投与期間

投与期間	症例数 (%)[a]		
	第I相試験 (n = 549)	第II/III相比較対照試験 (n = 2183)	第II/III相比較及びｵｰﾌﾟﾝ試験 (n = 2743)
1日～28日	441 (80.3)	895 (41.0)	797 (29.1)
>1～≤6ヵ月	108 (19.7)	1218 (55.8)	1265 (46.1)
>6～≤12ヵ月	0	31 (1.4)	273 (10.0)
>12～≤24ヵ月	0	39 (1.8)	242 (8.8)
>24ヵ月	0	0	166 (6.1)

a)：投与期間の無記録又は投与期間が 0 日と記録されていた第 I 相試験の症例 4 例、第 II/III 相比較試験の 2 例、第 II/III 相比較試験及び非比較試験の 210 例は含まれていない。

対照薬の総暴露量の合計は、ハロペリドールで 42.5 患者年、クロルプロマジンで 29.0 患者年、リスペリドンで 32.4 患者年、プラセボで 14.6 患者年であった。

④ 有害事象

第 II/III 相比較試験及びオープン試験でクエチアピンの投与を受けた症例における発現率 2%以上の有害事象を対照薬での発現率とともに表ト－ 317、錐体外路症状の発現頻度を表ト－ 318に示した。

クエチアピンで最も高い発現率を示した有害事象は傾眠（21.9%）であった。これに対して、対照薬ではプラセボで激越、ハロペリドール及びリスペリドンでアカシジア、クロルプロマジンで起立性低血圧の発現率が最も高かった。傾眠はクエチアピン投与例の 2953 例中 646 例（21.9%)に 868 件発現した。これら 868 件中の 96%は投与中止に至らない程度の有害事象であった。傾眠の発現時期の中央値は 8 日で、発現時のクエチアピンの投与量の中央値は 200mg/日であった。

なお、治験担当医師によりクエチアピンとの関連性があると考えられた有害事象の発現率は 2953 例中 50.1%であった。

クエチアピンにおける錐体外路症状発現頻度はプラセボとほぼ同様であり、ハロペリドール及びリスペリドンより低率であった。

表ト－ 317　第Ⅱ/Ⅲ相比較試験及びオープン試験におけるクエチアピン投与例での発現率 2% 以上の有害事象

		第Ⅱ相及び第Ⅲ相比較試験					C/O 試験 a)
		ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ	ﾊﾛﾍﾟﾘﾄﾞｰﾙ	ｸﾛﾙﾌﾟﾛﾏｼﾞﾝ	ﾘｽﾍﾟﾘﾄﾞﾝ	ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ
症例数		2185	206	320	230	208	2953
有害事象発現例数		1480	155	253	189	153	2150
有害事象発現率		67.7%	75.2%	79.1%	82.2%	73.6%	72.8%
全身	腹痛	48 (2.2)	1 (0.5)	4 (1.3)	12 (5.2)	4 (1.9)	87 (2.9)
	偶発的外傷	36 (1.6)	7 (3.4)	2 (0.6)	3 (1.3)	3 (1.4)	100 (3.4)
	無力症	110 (5.0)	6 (2.9)	10 (3.1)	8 (3.5)	8 (3.8)	184 (6.2)
	背(部)痛	24 (1.1)	1 (0.5)	3 (0.9)	6 (2.6)	3 (1.4)	67 (2.3)
	発熱	24 (1.1)	2 (1.0)	3 (0.9)	5 (2.2)	2 (1.0)	60 (2.0)
	感冒様症状	24 (1.1)	0 (0.0)	5 (1.6)	6 (2.6)	8 (3.8)	60 (2.0)
	頭痛	242 (11.1)	36 (17.5)	46 (14.4)	26 (11.3)	22 (10.6)	395 (13.4)
	感染	55 (2.5)	14 (6.8)	12 (3.8)	7 (3.0)	3 (1.4)	143 (4.8)
	疼痛	73 (3.3)	11 (5.3)	12 (3.8)	14 (6.1)	6 (2.9)	161 (5.5)
循環器系	低血圧	42 (1.9)	3 (1.5)	3 (0.9)	15 (6.5)	1 (0.5)	68 (2.3)
	起立性低血圧	126 (5.8)	5 (2.4)	14 (4.4)	55 (23.9)	3 (1.4)	214 (7.2)
	頻脈	87 (4.0)	10 (4.9)	6 (1.9)	22 (9.6)	0 (0.0)	158 (5.4)
消化器系	便秘	124 (5.7)	10 (4.9)	10 (3.1)	35 (15.2)	6 (2.9)	214 (7.2)
	下痢	38 (1.7)	4 (1.9)	7 (2.2)	11 (4.8)	3 (1.4)	87 (2.9)
	口渇	170 (7.8)	6 (2.9)	9 (2.8)	33 (14.3)	3 (1.4)	237 (8.0)
	消化不良	69 (3.2)	5 (2.4)	9 (2.8)	25 (10.9)	1 (0.5)	125 (4.2)
	嘔気	67 (3.1)	10 (4.9)	10 (3.1)	13 (5.7)	6 (2.9)	136 (4.6)
	嘔吐	56 (2.6)	11 (5.3)	17 (5.3)	24 (10.4)	7 (3.4)	127 (4.3)
血液･ﾘﾝﾊﾟ	白血球減少症	33 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	7 (3.4)	60 (2.0)
代謝栄養	血清 GPT 上昇	49 (2.2)	3 (1.5)	0 (0.0)	3 (1.3)	4 (1.9)	68 (2.3)
	体重増加	36 (1.6)	0 (0.0)	3 (0.9)	2 (0.9)	3 (1.4)	81 (2.7)
精神神経系	激越	225 (10.3)	44 (21.4)	19 (5.9)	27 (11.7)	8 (3.8)	382 (12.9)
	アカシジア	69 (3.2)	5 (2.4)	64 (20.0)	8 (3.5)	32 (15.4)	104 (3.5)
	不安	107 (4.9)	6 (2.9)	25 (7.8)	11 (4.8)	25 (12.0)	177 (6.0)
	うつ病	23 (1.1)	5 (2.4)	8 (2.5)	0 (0.0)	7 (3.4)	68 (2.3)
	めまい	159 (7.3)	9 (4.4)	15 (4.7)	35 (15.2)	5 (2.4)	291 (9.9)
	緊張亢進	49 (2.2)	6 (2.9)	41 (12.8)	4 (1.7)	22 (10.6)	71 (2.4)
	不眠	242 (11.1)	33 (16.0)	49 (15.3)	24 (10.4)	23 (11.1)	428 (14.5)
	神経過敏	47 (2.2)	7 (3.4)	20 (6.3)	7 (3.0)	8 (3.8)	105. (3.6)
	傾眠	422 (19.3)	22 (10.7)	36 (11.3)	41 (17.8)	17 (8.2)	646 (21.9)
	振戦	41 (1.9)	8 (3.9)	35 (10.9)	8 (3.5)	18 (8.7)	75 (2.5)
呼吸器系	咽頭炎	52 (2.4)	6 (2.9)	6 (1.9)	14 (6.1)	6 (2.9)	121 (4.1)
	鼻炎	38 (1.7)	1 (0.5)	6 (1.9)	12 (5.2)	9 (4.3)	72 (2.4)
皮膚	発疹	49 (2.2)	6 (2.9)	7 (2.2)	11 (4.8)	2 (1.0)	86 (2.9)

a)：第Ⅱ/Ⅲ相比較試験とオープン試験の合計　　(　)：%

表ト－ 318　海外第Ⅱ/Ⅲ臨床試験における錐体外路症状に関連する有害事象の発現頻度

	第Ⅱ相及び第Ⅲ相比較試験					C/O 試験 a)
	ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ	ﾊﾛﾍﾟﾘﾄﾞｰﾙ	ｸﾛﾙﾌﾟﾛﾏｼﾞﾝ	ﾘｽﾍﾟﾘﾄﾞﾝ	ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ
症例数	2185	206	320	230	208	2953
錐体外路症状発現例数	193	24	138	28	63	326
錐体外路症状発現率	8.8%	11.7%	43.1%	12.2%	30.3%	11.0%
頸部硬直	7 (0.3)	4 (1.9)	3 (0.9)	1 (0.4)	2 (1.0)	12 (0.4)
ｱｶｼｼﾞｱ	69 (3.2)	5 (2.4)	64 (20.0)	8 (3.5)	32 (15.4)	104 (3.5)
頬舌症候群	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
歯車様硬直	7 (0.3)	3 (1.5)	6 (1.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	12 (0.4)
ｼﾞｽｷﾈｼﾞｱ	11 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.9)	3 (1.3)	3 (1.4)	25 (0.8)
ｼﾞｽﾄﾆｱ	6 (0.3)	2 (1.0)	16 (5.0)	2 (0.9)	6 (2.9)	7 (0.2)
錐体外路症状	23 (1.1)	1 (0.5)	29 (9.1)	3 (1.3)	4 (1.9)	41 (1.4)
多動	6 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	10 (0.3)
緊張亢進	49 (2.2)	6 (2.9)	41 (12.8)	4 (1.7)	22 (10.6)	71 (2.4)
寡動	3 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (1.3)	1 (0.5)	8 (0.3)
注視発症	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.9)	0 (0.0)	2 (1.0)	4 (0.1)
遅発性ｼﾞｽｷﾈｼﾞｱ	9 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.5)	19 (0.6)
振戦	41 (1.9)	8 (3.9)	35 (10.9)	8 (3.5)	18 (8.7)	75 (2.5)

a)：第Ⅱ/Ⅲ相比較試験とオープン試験の合計　　（　）：%

⑤ 高齢者における有害事象

第Ⅱ相及び第Ⅲ相比較試験及びオープン試験における高齢者での有害事象（発現率 5%以上）を表ト－ 319に示した。

高齢者でクエチアピンの薬理作用に対する感受性が高いことを反映して、有害事象の発現率が非高齢者に比し高かったが、非高齢者で多く認められた有害事象（傾眠、激越、めまい、便秘及び起立性低血圧）と同様のものが高齢者でもみられた。高齢者での偶発的外傷は患者の精神状態を反映する傾向がみられ、激越、痙攣、自殺企図又は自傷の増加と関連していた。

表ト－ 319　第Ⅱ/Ⅲ相比較試験及びオープン試験における高齢者での有害事象（発現率 5%以上）

		第Ⅱ相/Ⅲ相比較試験及びオープン試験（2953 例）	
		非高齢者（64 歳以下）	高齢者（65 歳以上）
症例数		2755	198
有害事象発現例数		1973	177
有害事象発現率		71.6%	89.4%
全身	偶発的外傷	65 (2.4)	35 (17.7)
	背(部)痛	57 (2.1)	10 (5.1)
	感染	129 (4.7)	14 (7.1)
	疼痛	148 (5.4)	13 (6.6)
循環器系	心電図異常	13 (0.5)	16 (8.1)
	低血圧	56 (2.0)	12 (6.1)
	起立性低血圧	185 (6.7)	29 (14.6)
消化器系	食欲不振	25 (0.9)	11 (5.6)
	便秘	189 (6.9)	25 (12.6)
	下痢	71 (2.6)	16 (8.1)
	嘔吐	109 (4.0)	18 (9.1)
代謝･栄養系	末梢浮腫	29 (1.1)	14 (7.1)
精神神経系	激越	353 (12.8)	29 (14.6)
	めまい	264 (9.6)	27 (13.6)
	傾眠	588 (21.3)	58 (29.3)
呼吸器系	咽頭炎	107 (3.9)	14 (7.1)
	肺炎	15 (0.5)	13 (6.6)
泌尿･生殖系	尿路感染	39 (1.4)	18 (9.1)

(　)：%

⑥ 重篤な有害事象

a) 死亡例

第Ⅱ相及び第Ⅲ相比較試験及びオープン試験でクエチアピン投与を受けた症例での死亡例の 12 例の詳細を表ト－ 320に示した。他に、第Ⅰ相試験でクエチアピン投与終了 27 日後に銃傷により死亡した例が 1 例あった。

死因、投与期間、投与量と死亡との間に関連性は特にみられなかった。試験 0048 において肺炎の死因が多かったのは、クエチアピンの影響ではなく、これらの高齢の患者が衰弱していたことと関連していた。死亡例で、治験担当医師がクエチアピンと関連があるとした例はなかった。

表ト－ 320　第Ⅱ/Ⅲ相試験でクエチアピン投与中又は終了後 30 日以内に死亡した症例

試験/施設/患者番号	年齢(歳)	性別	用量(mg/日)[a]	治療期間（日）	死因とコメント
0012/	4■	女	50	11	自殺
0012/	5■	男	50	5	脳動脈硬化
0012(OLE)	5■	男	500	51[b]	心肺停止
0012(OLE)	3■	男	700	155[b]	交通事故
0012(OLE)	6■	女	100	440[b]	脳血管障害
0031	5■	男	675	56	溺死
0048	7■	男	500	292	膵炎、心筋梗塞、肺炎及び代謝障害
0048	9■	男	150	191	うっ血性心不全
0048	8■	男	75	72	肺炎
0048	6■	男	100	258	誤嚥性肺炎
0048	6■	女	175	339	肺炎、敗血症
0048	8■	女	100	189	心停止

a)：死亡時又は中止時の 1 日当たりの用量、　b)：二重盲検試験及び長期継続投与試験の投与期間を含む

海外の継続中の臨床試験で新たに報告された死亡例 26 例（OTR に記載）の詳細を表トー 321に示した。

表トー 321　OTR に報告されているクエチアピン投与中又は終了後 30 日以内に死亡した症例

試験/施設/患者番号	年齢(歳)	性別	用量(mg/日)[a]	治療期間（日）	死因
0013	4■	男	700	816	慢性閉塞性肺疾患
0013	4■	男	800	1332	原因不明
0015	6■	男	500	1091	転移性膵臓癌
0015	6■	女	75	1233	脳血管障害
0015	4■	男	300	1037	心停止
0017	7■	男	300	569	肺塞栓症
0048	8■	女	50	596	死因不明
0048	8■	男	150	738	心筋梗塞
0048	7■	女	300	592	肺炎
0048	7■	男	425	896	死（自然死）
0048	7■	男	200	中止後 22 日	誤嚥性肺炎、嚥下障害、痴呆
0048	7■	女	125	710	肺炎
0048	9■	男	75	571	気管支肺炎
0048	7■	男	25	535	心筋梗塞
0048	7■	男	150	533	事故死
0048	7■	女	不明	846	呼吸不全
0048	7■	女	675	988	肺塞栓症
0048	7■	男	300	884	心不全
0049	8■	男	50	中止後 11 日	肺炎
0049	8■	男	50	中止後 12 日	腸梗塞
0051	5■	男	不明	中止後 19 日	肝癌
0056	2■	男	700	166	自殺
US0004	3■	男	50	2	判定不明
US0004	6■	男	300	16	心停止
US0004	3■	男	600	96	死因不明
US0004	8■	男	50	110	脳血管障害

a)：死亡時又は中止時の 1 日当たりの用量

b）死亡以外の重篤な有害事象

第Ⅱ相及び第Ⅲ相比較試験及びオープン試験でクエチアピンの投与を受けた症例において、3 例以上で認められた重篤な有害事象を表トー 322に示した。最も多く報告された重篤な有害事象は失神であった。重篤な有害事象で過量投与、自殺企図、激越、不安及びうつ病は背景にある精神疾患に関連する可能性が高いと考えられた。

試験 0048 において高齢者の重篤な有害事象の発現率（27.3％）は非高齢者より高かったが、これは高齢者の合併疾患を反映していると考えられた。高齢者では、最も一般的な重篤な有害事象は肺炎（4.9％）であった。その他、失神（3.8％）、骨折（3.3％）もみられた。

表ト－ 322　第Ⅱ相/第Ⅲ相比較試験及びオープン試験のクエチアピン投与例で3例以上で認められた重篤な有害事象

		第Ⅱ相及び第Ⅲ相比較試験					C/O 試験 a)
		ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ	ﾊﾛﾍﾟﾘﾄﾞｰﾙ	ｸﾛﾙﾌﾟﾛﾏｼﾞﾝ	ﾘｽﾍﾟﾘﾄﾝ	ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ
症例数		2185	206	320	230	208	2953
重篤な有害事象発現例数		71	2	16	14	11	224
重篤な有害事象の発現率		3.2%	1.0%	5.0%	6.1%	5.3%	7.6%
全身	腹痛	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
	偶発的外傷	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.2)
	胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	4 (0.1)
	発熱	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (0.1)
	敵意	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.2)
	感染	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.0)
	過量投与	3 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (1.0)	20 (0.7)
	敗血症	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
	自殺企図	7 (0.3)	1 (0.5)	4 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.5)	10 (0.3)
循環器系	脳血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)
	深在性血栓性静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)
	低血圧	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
	失神	13 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (1.3)	0 (0.0)	30 (1.0)
消化器系	嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	4 (0.1)
血液･ﾘﾝﾊﾟ	白血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (0.1)
代謝栄養	ｱﾙｺｰﾙ不耐性	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)
	脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
	高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)
筋骨格系	病的骨折	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	11 (0.4)
精神神経系	激越	4 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (0.5)
	不安	4 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.3)
	痙攣	4 (0.2)	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.9)	0 (0.0)	14 (0.5)
	うつ病	4 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)	17 (0.6)
	片麻痺	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)
	躁病反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)
	分裂病反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)
	傾眠	5 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.3)
呼吸器系	肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	13 (0.4)

a)：第Ⅱ/Ⅲ相比較試験とオープン試験の合計　　(　)：%

⑦ 有害事象による中止例

第Ⅱ相/第Ⅲ相比較試験及びオープン試験のクエチアピン投与例で中止の原因となった有害事象（5例以上）を表ト－ 323に示した。中止の原因のうち最も多かった有害事象は傾眠であった。

表ト－ 323　第Ⅱ相/第Ⅲ相比較試験及びオープン試験のクエチアピン投与例で中止の原因となった有害事象（5例以上）

		第Ⅱ相及び第Ⅲ相比較試験					C/O 試験 a)
		ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ	ﾊﾛﾍﾟﾘﾄﾞｰﾙ	ｸﾛﾙﾌﾟﾛﾏｼﾞﾝ	ﾘｽﾍﾟﾘﾄﾝ	ｸｴﾁｱﾋﾟﾝ
症例数		2185	206	320	230	208	2953
有害事象による中止例数		119	6	36	28	24	222
有害事象による中止率		5.4%	2.9%	11.3%	12.2%	11.5%	7.5%
全身	敵意	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.2)
	過量投与	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	9 (0.3)
	自殺企図	3 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.2)
循環器系	低血圧	6 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)	0 (0.0)	8 (0.3)
	起立性低血圧	7 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (3.5)	0 (0.0)	12 (0.4)
	頻脈	4 (0.2)	1 (0.5)	0 (0.0)	5 (2.2)	0 (0.0)	8 (0.3)
消化器系	嘔吐	3 (0.1)	1 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.5)	6 (0.2)
血液･ﾘﾝﾊﾟ	白血球減少症	5 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	15 (0.5)
代謝栄養	Al-p 上昇	4 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.2)
	血清 GPT 上昇	5 (0.2)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.2)
	血清 GOT 上昇	6 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	10 (0.3)
精神神経系	激越	9 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.4)	3 (1.4)	14 (0.5)
	うつ病	7 (0.3)	0 (0.0)	4 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.5)	11 (0.4)
	めまい	7 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	9 (0.3)
	傾眠	30 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.6)	3 (1.3)	1 (0.5)	34 (1.2)

a)：第Ⅱ/Ⅲ相比較試験とオープン試験の合計　　(　)：%

⑧ 重要な検査所見

a) 血液学的検査

クエチアピンの投与を受けた症例で一過性の好中球減少症又は白血球減少症がみられたが、その危険率は2%未満であった。無顆粒球症（好中球数 500/mm^3 未満）が1例みられたが、クエチアピン投与継続中に血球数が回復した。白血球数に変化が起こるまでの期間にはかなり変動があり、用量と関連性はなかった。通常、白血球減少症又は好中球減少症はクエチアピン投与を中止しなくてもすぐに解消した。したがって、クエチアピンは臨床的に危険な血液疾患を起こすとされているクロザピン(clozapin)とは異なると考えられた。

b) 肝臓機能、甲状腺機能、コレステロール、トリグリセライド及びプロラクチンへの影響

約3%から4%の症例でクエチアピンによりALT（GPT）が正常域上限の3倍以上に急激に上昇したが、この上昇は投与初期にみられ、通常、無症候性であった。第Ⅱ相/第Ⅲ相比較試験及びオープン試験での2390例について検討したところ本薬投与期間中にALT（GPT）が正常域上限の3倍以上示した症例は4.2%（100/2390例）であったが、投与終了時では1.4%（33/2390例）であった。

治療前にALT（GPT）が高値であってもそれ以上に上昇する傾向はなく、クエチアピンの用量とも関連性はなかった。ごく一部の患者を除いて肝機能検査値異常は症状を伴なわず、ほとんど全ての症例で薬剤を中止しなくても改善した。後遺症として肝障害は起こらなかった。

非空腹時時の血清トリグリセライド値及び総コレステロール値のわずかな一過性上昇が一部患者でみられたが、症状を伴なうことはほとんどなく、臨床的意義はなかった。

甲状腺ホルモン濃度はクエチアピンによりわずかに低下した。この低下は用量と相関がみられた。低下はクエチアピン投与開始後数週間で最大となり、長期投与しても、それ以上の変化はなかった。数例を除いて、これらの変化はいずれもTSH濃度の変化と関連しなかった。クエチアピンを中止すると、ほとんど甲状腺機能への影響は消失した。これらのわずかな影響は甲状腺機能障害の危険性を示すものではないと考えられた。

血清プロラクチン濃度はクエチアピンの投与を受けた患者では減少した。

c) 心臓血管系への影響

クエチアピンはQTc間隔のわずかな延長(0.002秒)を伴なったが、0.500秒以上の延長がみられたのは心電図検査を受けた症例954例のうち12例（1.3%）のみであった。トルサード・デ・ポワン（Torsades de pointes）のような心室性不整脈はみられなかった。用量-反応相関性も認められなかった。また、限られたデータではあるが、クエチアピンは他の薬剤の心臓への影響を増強しないことが示唆された。

d) 眼科学的影響

クエチアピン投与を受けた症例の計500例で細隙灯顕微鏡検査を実施し、このうち14例（2.8%）で異常が認められた。プラセボ投与の症例では122例中3例（2.5%）で異常が認められた。この異常のために中止となった症例はなく、異常の程度は小さかった。記録された変化の発現率と程度は、クロルプロマジンのようなフェノチアジン系薬剤による変化と比較して、かなり小さいと考えられた。

長期投与例で眼科検査が推奨されている米国における市販後調査では、市販後27ヶ月経過後の1999年12月31日時点でおよそ43万5千人に投与が行われており(IMSを参考とした)、その内白内障の自発報告症例数は17例0.004%であった。また、期間を1998年12月および1999年6月の時点で再集計した際の白内障の自発報告の頻度はそれぞれ、0.004%（投与例約11万2千人）、0.005%（投

与例約30万人）と本薬での暴露期間が延長しているにも拘らずその自発報告の頻度は増加していない。あわせて、この1999年12月31日時点での推定投与患者数のうち、6ヵ月以上本薬の投与された患者数を推定した結果、約21万2千人となり長期投与例で考えた場合でも白内障の自発報告の頻度は0.008％（17/212000人）であった。

なお、白内障自発報告症例では詳細な患者背景、既往歴等が調査され、眼科専門医（第三者レビュー）が薬剤との因果関係を検討した。なお、白内障報告症例の因果関係の検討にあたっては、イヌで認められた様な白内障がヒトにおいて新たに発現するのであれば、通常発現時期は本薬投与3ヵ月以降、発現部位は両眼、リスクファクターの有無に関係なく、暴露期間または暴露量に関係し新たに発現するであろうと考えられたため、これに基づき検討した。その結果、白内障自発報告例17例のうち3例が両眼の白内障を新たに生じ、かつ3ヵ月を超える本薬の投与を受けていた。この3例について詳細に背景因子等を検討したところ、合併症としてそれぞれ、糖尿病、高血圧、拒食症・喫煙と白内障発現のリスクファクターを有する患者であった。他の14例に関しても薬剤との因果関係を検討したが、因果関係は否定された。

市販後調査での白内障の自発報告例の多くは、白内障発現のリスクファクターの保有者であり、暴露量または暴露期間依存的な白内障の発現が認められないことより、市販後調査で認められた白内障は、本薬投与により誘起されたものではないと考えられた。

2) 市販後でのクエチアピンの安全性自発報告

1999年7月31日までの市販後の自発報告を検討した。なお、この期間のクエチアピンの暴露量は75,570～113,355患者年と推定された。これらの有害事象は主要臨床試験で報告されたものと類似していた。なお、報告のあった23例の死亡例の詳細を表トー 324に示した。

表トー 324　PSURに報告されているクエチアピン治療中又は治療後30日以内に死亡した患者

ゼネカ社内参照番号	年齢（歳）	性別	用量（mg/日）a)	治療期間	死因
	2■	男	50	6日	心臓発作
b)	5■	女	500	不明	突然死（これ以上の情報なし）
	7■	女	50	1ヵ月未満	心停止後誤飲性肺炎
	5■	女	300	不明	肺梗塞症
	5■	男	300	不明	食物で窒息
	2■	男	600	2ヵ月	左室不全
	3■	男	50	2日	情報なし
b)	5■	女	不明	2～3週	検死確定せず
	4■	女	350	15日	突然死（原因不明）
	9■	女	200	3日	原因不明（家族が剖検を拒否）
	8■	女	50	19日	肺塞栓症
	7■	男	200	10日	気管支肺炎、心筋層の瘢跡、虚血性心疾患
c)	2■	男	600	2ヵ月	左室不全
	3■	男	50	1日	胃内容物の誤飲
	3■	女	100	33日	重度の好中球減少によるｸﾞﾗﾑ陰性敗血症
	5■	女	300	2～3ヵ月	肺塞栓症
	6■	女	25	11日	心不全及び出血性大腸炎
	5■	男	800	不明	糖尿病性アシドーシス
	2■	男	100	6日	コカイン及びアヘン中毒
	4■	男	300	4～5週	原因不明の死亡
	7■	男	100	不明（5週未満）	誤飲性肺炎
	4■	女	200	11日	心筋梗塞
	6■	男	600	5ヵ月	うっ血性心不全及び虚血性心疾患
	6■	女	400	約6ヵ月	自殺
	2■	男	不明	不明	糖尿病の合併

a)：死亡時又は中止時の1日当たりの用量 、b)：後に同一の患者であること判明、c)：同一患者

3) クエチアピン安全性の結論

臨床試験で3400症例がクエチアピンの投与を受け、市販後のクエチアピン服用患者数は急激に増加している。鎮静及び体重増加が主な問題となるが、これは用量を慎重に調節することと、食事指導で最小限に押さえることができる。他の副作用は、他の多くの抗精神病薬でみられる起立性低血圧及び抗コリン性副作用である。錐体外路症状の発現率及びその程度は低く、プラセボとほとんど差がなく、プロラクチン濃度も変化しなかった。甲状腺機能検査値は臨床的意義が確かではない程度の最小限の低下しか示さなかった。肝機能検査値が上昇した例もあったが、無症候性で、ほとんどの症例で投与継続中に改善した。白血球数は一時的に低下することがあるが、無顆粒球症は起こらなかった。したがって、推奨用量での安全性は少なくとも、新しい抗精神病薬を含め、他の抗精神病薬と同程度であるといえる。

(2) 有効性に関する外国成績

海外において実施された臨床試験から有効性に関する成績を以下に示した。対象とした臨床試験は二重盲検法で実施された 10 試験（プラセボ対照 5 試験、実薬対照 5 試験）である。海外で実施された臨床試験の試験方法及び症例数の概略を表トー 325に示した。対象患者は試験 0015 及び 0052 を除き急性増悪期の慢性または亜慢性精神分裂病患者とした。試験 0015 では安定期の慢性または亜慢性精神分裂病患者、試験 0052 では既存の抗精神病薬に部分的な効果を示す患者（partial responder）を対象とし、その基準はフルフェナジンの投与により PANSS 総スコアの減少が 30%未満、かつ、PANSS 陽性尺度合計スコアが 15 ポイント以上のものとした。

表トー 325　海外臨床試験のおける試験方法及び症例数(1)

試験番号	投与期間	症例数	クエチアピンの用法・用量（ /日）	対照薬及び投与量（mg/日）
プラセボ対照試験				
0004	3 週	12 例	250mg まで（漸増法）	プラセボ
0006	6 週	109 例	750mg まで（漸増法）[a]	プラセボ
204636/0008	6 週	286 例	250mg と 750mg まで（漸増法）	プラセボ
0012	6 週	618 例	450mg（225mg bid or 150mg tid）	QTP 50mg (25mg bid)[b]
0013	6 週	361 例	75mg, 150mg, 300mg, 600mg, 750mg	HPD 12mg,プラセボ
実薬対照試験				
204636/0007	6 週	201 例	750mg まで（漸増法）	CPZ 750mg まで（漸増法）
0014	6 週	448 例	800mg まで（漸増法）	HPD 16mg まで（漸増法）
0015	52 週	301 例	75mg, 300mg, 600mg	HPD 12mg
0052	8 週	288 例	600mg	HPD 20mg
0053	10 週	408 例	300mg or 600mg	RIS 6mg , 10mg

HPD：ハロペリドール、QTP：クエチアピン、CPZ：クロルプロマジン、RIS：リスペリドン、bid：1 日 2 回投与、tid：1 日 3 回投与、a):500mg を超える用量の投与は 14 日未満に規定、b）:0012 では 25mg bid をプラセボとした

表トー 325　海外臨床試験のおける試験方法及び症例数(2)

試験番号	治験組入れ基準	有効性評価項目
プラセボ対照試験		
0004	BPRS 総スコア[b] 30≦、CGI 重症度 3≦	BPRS, CGI
0006	BPRS 総スコア[b] 45≦、CGI 重症度 4≦	BPRS, CGI, SANS
204636/0008	BPRS 総スコア[c] 27≦、CGI 重症度 4≦	BPRS, CGI, SANS, PANSS(N)
0012	BPRS 総スコア[c] 27≦、CGI 重症度 4≦	BPRS, CGI, SANS
0013	BPRS 総スコア[c] 27≦、CGI 重症度 4≦	BPRS, CGI, SANS
実薬対照試験		
204636/0007	BPRS 総スコア[c] 27≦、CGI 重症度 4≦	BPRS, CGI, PANSS(N)
0014	PANSS 総スコア 60≦、CGI 重症度 4≦	CGI, PANSS
0015	BPRS 陽性ｸﾗｽﾀ 3≦の項目あり[c]、CGI 重症度 4≦	BPRS, CGI, SANS
0052	PANSS 陽性尺度 15≦、CGI 重症度 3≦	CGI, PANSS
0053	PANSS 総スコア 60≦、CGI 重症度 4≦	CGI, PANSS

b）：1～7 のスコアリング、c）：0～6 のスコアリング、PANSS(N): PANSS negative subscale のみ

1) 精神症状全般に対する効果

治験完了率、改善率及びBPRS総スコアまたはPANSS総スコアの変化を表ー326に示した。

表ー326　治験完了率、改善率及びBPRS総スコアまたはPANSS総スコアの変化

試験番号	薬剤名	症例数	治験完了率	改善率	評価尺度	BPRSまたはPANSS総スコアの投与後の変化量（検定結果）
0004	QTP	8	100%	---	BPRS	-21.0 (p=0.04 : QTP>P)
	プラセボ	4	75%	---		-4.6
0006	QTP	54	52%	21%[a)]	BPRS	-8.1 (NS: QTP-P)
	プラセボ	55	40%	13%[a)]		-2.1
204636/0008	QTP（高用量）	96	50%	36%[a)]	BPRS	-8.7 (p<0.001 : QTP>P)
	QTP（低用量）	94	43%	24%[a)]		-4.2 (NS: QTP-P)
	プラセボ	96	41%	20%[a)]		-1.0
0012	QTP(225mg bid)	200	51%	37%[a)]	BPRS	-10.0 (p=0.006 : 225mg bid > 25mg)
	QTP(150mg tid)	209	54%	32%[a)]		-8.6 (p=0.05 : 150mg tid > 25mg)
	QTP(25mg bid)	209	43%	28%[a)]		-5.4
0013	QTP（ 75mg)	53	32%	19%[a)]	BPRS	-2.2 (NS: QTP vs P) (NS: QTP-HPD)
	QTP（150mg)	48	44%	29%[a)]		-8.7 (p=0.002: QTP>P)(NS: QTP-HPD)
	QTP（300mg)	52	46%	26%[a)]		-8.6 (p=0.002: QTP>P)(NS: QTP-HPD)
	QTP（600mg)	51	53%	27%[a)]		-7.7 (p=0.006: QTP>P)(NS: QTP-HPD)
	QTP（750mg)	54	48%	25%[a)]		-6.3 (p=0.02: QTP>P)(NS: QTP-HPD)
	プラセボ	51	31%	6%[a)]		+1.7
	HPD（12mg)	52	35%	20%[a)]		-7.6 (p=0.002 : HPD>P)
204636/0007	QTP	101	69%	56%[a)]	BPRS	-18.4 (NS: QTP vs CPZ)
	CPZ	100	64%	58%[a)]		-18.0
0014	QTP	221	69%	21%[b)]	PANSS	-18.7 (NS: QTP vs HPD)
	HPD	227	65%	22%[b)]		-22.1
0015	QTP（ 75mg)	85	8%	---		56日（中止・脱落までの日数［中央値］）
	QTP（300mg)	88	13%	---		55日（中止・脱落までの日数［中央値］）
	QTP（600mg)	87	16%	---		84日（中止・脱落までの日数［中央値］）
	HPD（ 12mg)	41	32%	---		63日（中止・脱落までの日数［中央値］）
0052	QTP（600mg)	143	78%	36%-52%[c)]	PANSS	-12 (NS: QTP-HPD)
	HPD（ 20mg)	145	81%	24%-38%[c)]		-9
0053	QTP	200	60%	30%[b)]	PANSS	-20.3 (差の90%信頼区間)
	RIS	208	67%	32%[b)]		-25.0 0.71-8.67

P:プラセボ、HPD:ハロペリドール、QTP:クエチアピン、CPZ:クロルプロマジン、RIS:リスペリドン、
NS: Not Significant、---:データなし、a): BPRS総スコアが40%以上減少、b): PANSS総スコアが40%以上減少または18ポイント以下、c): PANSS総スコア20%以上減少かつCGI重症度3以下、PANSS総スコア20%以上減少及びCGI重症度3以下の3種類の改善率を算出、bid：1日2回投与、tid：1日3回投与

① プラセボ対照試験

対象例数の少なかった試験0004を除くプラセボ対照試験における治験完了率は、クエチアピンでは32%～54%であったのに対して、プラセボでは31%～41%であった。BPRS総スコアの減少率から算出した改善率は、クエチアピン19%～37%、プラセボ6%～20%であり、クエチアピンで高い傾向がうかがわれた。BPRS総スコアの変化量を比較すると、クエチアピンはプラセボに比較しほぼ一貫して有意な減少を示しており、精神症状全般に対する効果はプラセボと比較し優れていた。なお、試験0012（投与回数検討試験）の結果から、クエチアピンの1日2回と3回投与の有効性に違いのないことが、試験0013（用量反応試験）の結果から、クエチアピンの有効投与量は150～750mg/日であることが確認された。

② 実薬対照試験

クロルプロマジンを対照とした試験（試験204636/007）において、クエチアピンはクロルプロマジンと同程度の有効性を示した。BPRS総スコアの減少には両群間で有意な違いは認められなかった。

ハロペリドールを対照とした4試験（試験0013、0014、0015、0052）のうち、試験0013ではBPRS総スコアの変化量にはクエチアピンとハロペリドールで有意差は認められなかったものの、クエチアピン150～750mg/日でハロペリドールより完了率及び改善率が高い傾向がみられた。試験0014と

0052 における治験完了率はクエチアピンで 69%及び 78%、ハロペリドールで 65%及び 81%とほぼ類似の比率を示していた。改善率は試験 0014 ではクエチアピン 21%、ハロペリドール 22%とほぼ類似の比率を示していたが、試験 0052 ではクエチアピン 36～52%、ハロペリドール 24～38%であり、特に PANSS 総スコア 20%以上減少例を改善例とした場合の改善率（クエチアピン 52%、ハロペリドール 38%）は両群間で有意差が認められた（p=0.04）。

リスペリドンを対照とした試験（試験 0053）は、PANSS 総スコアを指標として同等性を検証（差の信頼区間が+9～-9 を同等と設定）することを有効性の主要評価項目としたが、差の 90%信頼区間は 0.71～8.67 であり、同等であることが検証された。また、改善率もクエチアピン 30%、リスペリドン 32%とほぼ同様の結果であった。

試験 0015 はハロペリドールを対照として再発予防効果の検討を目的とした試験である。主要評価項目に設定した中止・脱落までの日数はクエチアピンのいずれの投与量もハロペリドールと有意な差は認められなかったが、治験完了率はハロペリドールで高い傾向が伺われた。ただし、本試験ではハロペリドールを含めて脱落率が非常に高く、この現象は前治療で使用されていた抗精神病薬を直ちに治験薬に切り替えたことが強く影響していると考えられる。また、前治療ではハロペリドール投与で安定した状態を維持していた患者も多く含まれていたことより、クエチアピンに不利な試験デザインであったことも結果の解釈に考慮すべきであると考える。

2) **陽性症状に対する効果**

BPRS 陽性クラスタースコアまたは PANSS 陽性尺度合計スコアの変化を表ト－ 327に示した。

表ト－ 327　BPRS 陽性クラスタースコアまたは PANSS 陽性尺度合計スコアの変化

試験番号	薬剤名	症例数	評価尺度	BPRS 陽性症状ｸﾗｽﾀｰｽｺｱまたは PANSS 陽性尺度合計ｽｺｱ 投与後の変化量（検定結果）
0004	QTP	8	BPRS	--- ---
	プラセボ	4		--- ---
0006	QTP	54	BPRS	-0.9 (NS: QTP-P)
	プラセボ	55		-0.3
204636/0008	QTP（高用量）	96	BPRS	-0.9 (p=0.003: QTP>P)
	QTP（低用量）	94		-0.6 (NS: QTP-P)
	プラセボ	96		-0.4
0012	QTP (225mg bid)	200	BPRS	-1.0 (p≤0.05: 225mg bid>25mg bid)
	QTP（150mg tid)	209		-0.9 (NS: 150mg tid-25mg bid)
	QTP (25mg bid)	209		-0.6
0013	QTP (75mg)	53	BPRS	-0.4 (NS: QTP-P) (NS vs HPD)
	QTP（150mg)	48		-0.7 (p=0.006: QTP>P) (NS vs HPD)
	QTP（300mg)	52		-0.9 (p<0.001: QTP>P) (NS vs HPD)
	QTP（600mg)	51		-0.7 (p=0.006: QTP>P) (NS vs HPD)
	QTP（750mg)	54		-0.6 (p=0.04: QTP>P) (NS vs HPD)
	プラセボ	51		+0.1
	HPD（12mg)	52		-0.7 (p=0.001: HPD>P)
204636/0007	QTP	101	BPRS	-1.7 (NS: QTP-CPZ)
	CPZ	100		-1.6
0014	QTP	221	PANSS	-5.7 (p=0.006: QTP<HPD)
	HPD	227		-7.6
0015	QTP (75mg)	85	BPRS	+0.8 (p<0.001: QTP<HPD)
	QTP（300mg)	88		+0.7 (p=0.002: QTP<HPD)
	QTP（600mg)	87		+0.5 (p=0.011: QTP<HPD)
	HPD (12mg)	41		-0.1
0052	QTP（600mg)	143	PANSS	-3.4 (NS: QTP-HPD)
	HPD (20mg)	145		-2.9
0053	QTP	200	PANSS	-5.8 (p=0.002: QTP<RIS)
	RIS	208		-7.9

P:プラセボ、HPD:ハロペリドール、QTP:クエチアピン、CPZ:クロルプロマジン、RIS:リスペリドン、
NS: Not Significant、---:データなし、bid：1 日 2 回投与、tid：1 日 3 回投与

① プラセボ対照試験

BPRS 陽性クラスタースコアに両群間で有意差が認められたプラセボ対照試験は試験 204636/0008、0012 及び 0013 であった。これらのうち、陽性症状に対する効果とクエチアピンの投与量が検索できる試験は 0013 であり、試験 0013 ではプラセボと比較してクエチアピン 150mg/日～750mg/日で BPRS 陽性症状クラスタースコアの有意な減少が認められ、陽性症状に対するクエチアピンの有効投与量は 150mg/日～750mg/日であることが示唆された。

② 実薬対照試験

クロルプロマジンを対照とした試験（試験 204636/0007）及びハロペリドールを対照とした試験（試験 0013 及び 0052）においては、BPRS 陽性クラスタースコアまたは PANSS 陽性尺度合計スコアの変化は両群でほぼ同様であり、有意差は認められなかった。

ハロペリドールを対照とした試験のうち、試験 0014 及び 0015 では BPRS 陽性クラスタースコアまたは PANSS 陽性尺度合計スコアの変化に両群間で有意差が認められた。試験 0014 では PANSS 陽性尺度合計スコアの変化がクエチアピン-5.7 ポイント、ハロペリドール-7.6 ポイントであり、その減少はハロペリドールで有意に大きかった。PANSS 陽性尺度合計スコアの減少はハロペリドールで有意に大きかったものの、表 37－2 に示した改善率は、クエチアピン 21%、ハロペリドール 22%とほぼ同様であり、精神症状の改善の観点からは本試験においてもクエチアピンとハロペリドールはほぼ同等の有効性を有していると考えられる。試験 0015 では BPRS 陽性クラスタースコアでクエチアピン 75mg/日、300mg/日及び 600mg/日とハロペリドールに有意差が認められた。前述した如く、試験 0015 は再発予防効果を検討することを主要評価項目とした試験であり、ハロペリドールを含めて脱落率が非常に高く、また、前治療ではハロペリドール投与で安定した状態を維持していた患者が多く含まれていたことより、クエチアピンに不利な試験デザインであった。本試験で陽性症状に対する効果にクエチアピンとハロペリドールで差がみられたことは、これらの要因がその一因となっていると考えられる。

リスペリドンを対照とした試験（試験 0053）では、PANSS 陽性尺度合計スコアの変化がクエチアピン-5.8 ポイント、リスペリドン-7.9 ポイントであり、その減少はリスペリドンで有意に大きかった。PANSS 陽性尺度合計スコアを指標とすると陽性症状に対する効果はリスペリドンが優れていたが、表ト－ 326に示した通り、臨床的には同等であることは検証されている。

3) 陰性症状に対する効果

SANS サマリースコアまたは PANSS 陰性尺度合計スコアの変化を表トー 328に示した。

表トー 328　SANS サマリースコアまたは PANSS 陰性尺度合計スコアの変化

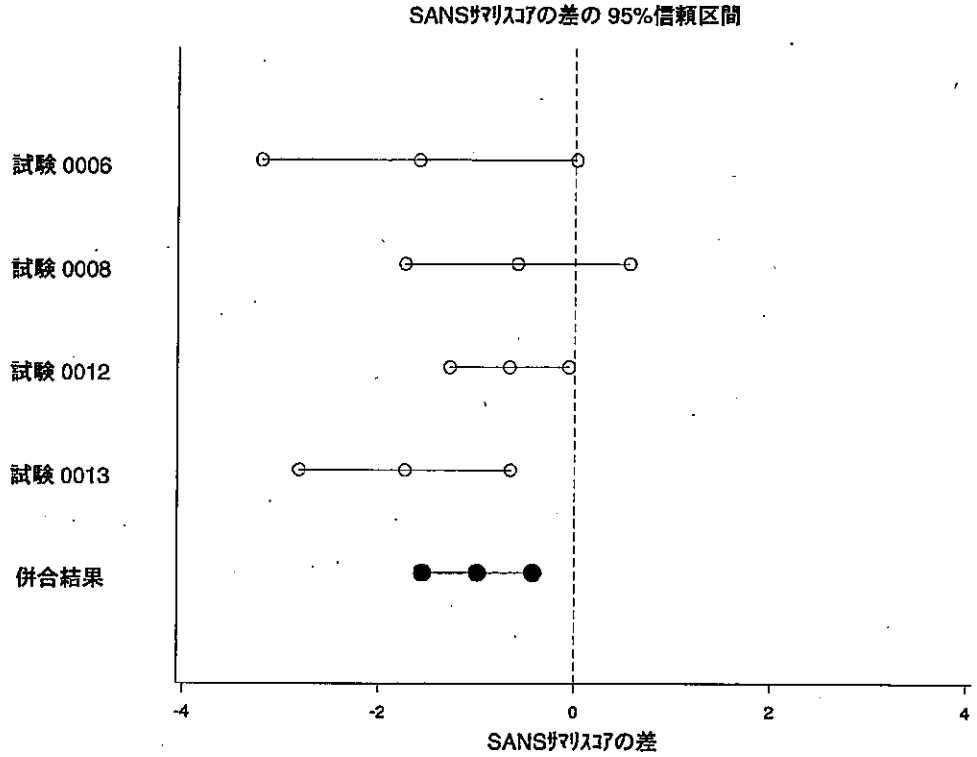
試験番号	薬剤名	症例数	評価尺度	SANS ｻﾏﾘｰｽｺｱまたは PANSS 陰性尺度合計ｽｺｱ 投与後の変化量（検定結果）		
0004	QTP	8	---	---		---
	プラセボ	4		---		---
0006	QTP	54	SANS	-1.0	(NS: QTP-P)	
	プラセボ	55		+0.6		
204636/0008	QTP（高用量）	96	SANS	-1.7[-4.4]	(p=0.02: QTP>P)	
	QTP（低用量）	94	[PANSS]	+0.3 [-2.9]	(NS: QTP-P)	
	プラセボ	96		-0.1 [-1.9]		
0012	QTP (225mg bid)	200	SANS	-1.7	(p=0.02: 225mg bid>25mg tid)	
	QTP（150mg tid)	209		-1.4	(NS:150mg tid>25mg tid)	
	QTP (25mg bid)	209		-0.9		
0013	QTP (75mg)	53	SANS	-0.6	(NS: QTP-P)	(NS: QTP-HPD)
	QTP（150mg)	48		-0.8	(NS: QTP-P)	(NS: QTP-HPD)
	QTP（300mg)	52		-1.6	(p=0.006: QTP>P)	(NS: QTP-HPD)
	QTP（600mg)	51		-1.0	(NS: QTP-P)	(NS: QTP-HPD)
	QTP（750mg)	54		-0.5	(NS: QTP-P)	(NS: QTP-HPD)
	プラセボ	51		+0.8		
	HPD（12mg)	52		-1.8		
204636/0007	QTP	101	PANSS	-6.6	(NS: QTP-CPZ)	
	CPZ	100		-6.0		
0014	QTP	221	PANSS	-5.0	(NS: QTP-HPD)	
	HPD	227		-5.4		
0015	QTP (75mg)	85	SANS	+1.3	(p=0.001: QTP<HPD)	
	QTP（300mg)	88		+0.3	(NS: QTP-HPD)	
	QTP（600mg)	87		+0.2	(NS: QTP-HPD)	
	HPD (12mg)	41		-0.2		
0052	QTP（600mg)	143	PANSS	-3.0	(NS: QTP-HPD)	
	HPD (20mg)	145		-2.4		
0053	QTP	200	PANSS	-4.9	(NS: QTP-RIS)	
	RIS	208		-5.6		

P:プラセボ、HPD:ハロペリドール、QTP:クエチアピン、CPZ:クロルプロマジン、RIS:リスペリドン、
NS: Not Significant、---:データなし、bid：1 日 2 回投与、tid：1 日 3 回投与

① プラセボ対照試験

プラセボ対照試験においてクエチアピンはプラセボに比較しほぼ一貫して SANS サマリースコアの有意な減少を示した。試験 0013 ではクエチアピンの投与量と陰性症状に対する効果が検討可能であるが、プラセボと比較してクエチアピンで SANS サマリースコアの有意な減少が認められた投与量は 300mg/日のみであった。

なお、プラセボを対照とした試験 0006、204636/0008、0013 及び 0012 の結果から集計した SANS サマリースコアをメタアナリシスした結果を図トー 8に示した。4 試験を合算した SANS サマリースコアのクエチアピンとプラセボの差の 95%信頼区間は 0 を跨いでおらず、クエチアピンの陰性症状に対する有効性が確認された。



図トー 8　メタアナリシスの結果（試験 0006、204636/0008、0013 及び 0012）

② 実薬対照試験

試験 0015 では SANS サマリースコアでクエチアピン 75mg/日とハロペリドールに有意差が認められたが、クエチアピン 300mg/日及び 600mg/日とハロペリドールには有意差は認められず、臨床投与量を考慮すると特に問題となるものではないと考えられる。他の実薬対照試験では SANS サマリースコアまたは PANSS 陰性尺度合計スコアの変化にはクエチアピンと対照薬で有意差は認められていない。海外においては精神分裂病の急性増悪期の患者を対象としたものが多く、これらの対象は陰性症状評価よりも陽性症状評価に適していると考えられる。実薬対照試験において対照薬に設定したハロペリドール、クロルプロマジン及びリスペリドンとクエチアピンとに陰性症状評価項目に有意な差が認められなかったことは、対象とした患者群が影響している可能性も考えられる。

4) 海外臨床試験における有効性の結論

海外で実施された二重盲検法による 10 試験（プラセボ対照 5 試験、実薬対照 5 試験）の結果からクエチアピンの有効性を検討した。プラセボを対照とした試験において、クエチアピンはプラセボより優れた有効性を示し、その効果は陽性症状のみならず陰性症状でもプラセボより優れた効果を有することが示された。実薬対照試験においてはハロペリドール、クロルプロマジン及びリスペリドンを対照薬とした試験が実施された。クエチアピンはこれらの実薬対照とほぼ類似の有効性を有することが示唆されたが、一部の陽性症状評価項目では対照薬で有効性が高かった。しかし、それらの試験においても臨床的な意義の高いと考えられる改善率はほぼ同様であり、臨床的にクエチアピンはハロペリドール、クロルプロマジン及びリスペリドンとほぼ同等の有効性を有すると考えられる。また、投与回数は 1 日 2 回または 3 回のいずれにおいても有効性はほぼ同様であり、有効投与量は 300mg/日と推測されたが、患者によってその投与量は異なり、有効投与量幅は 150mg/日～750mg/日であると考えられた。

引用文献

[1] Study No ICI 204,636/0001
[2] Study No ICI 204,636/0002
[3] Study No ICI 204,636/0003
[4] Hedlund JL & Vieweg BW, The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS): a comprehensive review. J Operat Psychiatry **11**: 48-65, 1980
[5] Kay SR, Fiszbein A & Opler LA, The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophrenia Bulletin **13**: 261-276, 1987
[6] Inada T & Yagi G, Current topics in tardive dyskinesia in Japan. Psychiatry and Clinical Neuroscience **49**: 239-244, 1995
[7] 森 温理、風祭 元、金野 滋ほか、精神分裂病に対する新しい benzamide 系抗精神病薬 YM-09151 とハロペリドールの二重盲検群間比較試験、臨床評価 **17**: 349-377, 1989
[8] 工藤 義雄、西村 健、斎藤 正己ほか、精神分裂病に対する Y-516 と haloperidol 二重盲検法による薬効比較、医学のあゆみ **152**: 529-543, 1990
[9] 村崎 光邦、山下 格、町山 幸輝ほか、精神分裂病に対する新規抗精神病薬 Risperidone の臨床評価－Haloperidol を対照薬とした第 III 相試験、臨床評価 **21**: 221-259, 1993
[10] 田中 清一、西村 健、工藤 義雄ほか、新しい抗精神病薬 Y-516 の精神分裂病に対する使用経験、臨床医薬、5: 1717-1733, 1989
[11] Kane J, Honigfeld G, Singer J & the Clozaril Collaborative Study Group, Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. **45**: 789-796, 1988
[12] Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA et al, Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine : relation to extrapyramidal side effects. Archives of General Psychiatry **49**: 538-544, 1992
[13] Nordstrom AL, Farde L & Halldin C, High 5HT2 receptor occupancy in clozapine treated patients demonstrated by PET. Psychopharmacology **110**: 365-367, 1993
[14] Guy W. ECDEU Assessment Manual for psychopharmacology, revised edition. US Department of Health, Education &Welfare, Washington DC
[15] Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, The Epidemiology of Thyroid Diseases. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. The Thyroid. Philadelphia: Lippncott-Raven, 1996: 474-482

◎ 効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠 569
(1) 効能・効果及びその設定根拠 569
1）効能・効果 569
2）設定根拠 569
3）使用上の注意（案）及びその設定根拠 572

◎ 効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

(1)効能・効果及びその設定根拠

1)効能・効果

精神分裂病

2)設定根拠

クエチアピンの精神分裂病に対する有効性について、国内で実施した 10 の臨床試験成績、また、安全性については外国で実施された長期投与試験を加えた計 11 の臨床試験成績に基き、本薬の臨床効果及び安全性について検討した。

国内臨床試験における有効性評価症例 555 例における改善率（中等度改善以上）は 41.8%であった。

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及びドパミン・セロトニン受容体遮断薬であるモサプラミンを対照薬とした 2 つの第Ⅲ相比較試験を実施して、本薬の精神分裂病患者に対する有用性を検討した。それぞれの試験における本薬の最終全般改善度での改善率は 38.1%、37.2%であり、ハロペリドール（改善率 25.8%）及びモサプラミン（同 28.8%）と同等であることが認められた（表ト－99、表ト－144）。本薬及び対照薬ともに投与前と投与終了時の BPRS 総スコアの推移では有意な減少が認められなかった。しかし、投与前の BPRS 総スコアが 45 以上の患者では両試験とも本薬群で有意に減少したが、ハロペリドール群及びモサプラミン群ともに有意な減少は認められなかった（表ト－104、表ト－149）。PANSS 評価尺度では、陰性尺度合計で本薬、ハロペリドール及びモサプラミン群とも有意に減少した。PANSS 構成尺度の陰性症状優位の患者で本薬群の改善率はハロペリドール群に優った（表ト－108）。概括安全度で本薬群はハロペリドール群、モサプラミン群に有意に優った（表ト－111、表ト－156）。また、それぞれの試験における副作用発現率は 67.0%、61.1%で、ハロペリドール群（発現率 82.5%）及びモサプラミン群（同 81.1%）に比し有意に低かった（表ト－114、表ト－159）。特に錐体外路症状の副作用発現率の差は顕著で、ハロペリドール群の 63.9%、モサプラミン群の 61.1%に対して、本薬群の発現率はそれぞれ 29.0%、30.0%であり、有意に低かった（表ト－115、表ト－160）。本薬群の抗パーキンソン薬の併用率はハロペリドール群及びモサプラミン群に比較して有意に低かった。投与前の異常高値を示していた平均血漿プロラクチン濃度は、本薬群でほぼ基準値に有意に低下した。本薬群はハロペリドール群に有用度及び有用率で、またモサプラミン群に有用率で優った。

有効性評価対象例 555 例において、主要状態像が陽性症状の「幻覚・妄想が前景」の患者での改善率は陰性症状の「自発性欠如、感情鈍麻が前景（慢性・固定状態）」の患者より高かった。また、PANSS 構成尺度で陽性症状優位及び陰性症状優位の患者の改善率はほぼ同様（45.8%、42.1%）で、本薬は陽性症状及び陰性症状に有効であると考えられた。その他、性別、年齢、入院・外来、精神分裂病の病型、罹病期間の患者背景で本薬の有効性に関して特に留意すべき点はみられなかった。

長期投与試験　　において、投与 12 ヵ月後の BPRS 総スコア、PANSS 評価尺度での、陽性尺度、陰性尺度及び総合精神病理評価尺度合計は、投与前に比し有意に減少した。また、後期第Ⅱ相試験からの長期継続投与試験　においても、投与終了時の各評価尺度は投与前と比較して有意に減少した。したがって、本薬は長期投与においても有効であると判断された。

一般臨床試験　において、既存の薬物治療に反応不良な精神分裂病患者に対して本薬は 40.9%の

改善率を示した。また、BPRS 総スコア、PANSS 評価尺度における陽性尺度計、陰性尺度計及び総合精神病理評価尺度合計の有意な減少が認められた。

このように本薬は精神分裂病の陽性症状（幻覚、妄想等）及び陰性症状（情動の平板化、感情的及び社会的引き籠り等）、反応不良な精神分裂病等に広く有効であることが認められた。

国内臨床臨床試験での安全性評価対象例 584 例における副作用発現率は 62.5%で、錐体外路症状の副作用は 21.2%であった。特に、自殺の原因ともなり得るアカシジアの発現率が 7.4%と既存の抗精神病薬と比較して低いことは本薬の重要な有用性の一つであると考えられた（表ト－306）。このように既存の抗精神病薬と比べ錐体外路症状の発現が少ないことから、抗パーキンソン薬の併用が少なくなることが期待される。1 日 50～750mg の用量範囲で増量により錐体外路症状を含めた副作用が増加することはなかった。また、長期投与における安全性を検討した国内及び外国長期投与試験において副作用発現率が増加することもなく、特に留意すべき新規の副作用は認められなかった。その他、臨床検査所見、心電図所見、眼科所見等について検討したが、本薬は安全性で危惧する点は認められなかった。

このように本薬は短期投与及び長期投与おける忍容性は良く、ハロペリドール、モサプラミンと比較して、安全性で優れていることが認められた。

以上の臨床試験成績に基き、クエチアピンは精神分裂病に有効であり、安全性の面からも特に問題となる点はみられず、臨床上有用な薬剤であると判断されたため、上記の効能・効果を設定した。

(2)用法・用量及びその設定の根拠

1）用法・用量

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

2）設定根拠

健常成人男子を対象とした第Ⅰ相試験において、20mg 空腹時単回投与における本薬の血中消失半減期（3.3±0.2 時間）を考慮して、投与回数は 1 日 3 回で前期第Ⅱ相試験を実施した。しかし、外国で実施された PET（Positron Emission Tomography）試験で、本薬投与 12 時間後においても本薬は脳内ドパミン D2 及びセロトニン 5HT2 受容体を占有していることが認められた。したがって、後期第Ⅱ相試験以降、1 日 2 回ないし 3 回投与で、本薬の有効性と安全性について検討した。なお、服薬時期については、第Ⅰ相単回投与試験において食後投与での本薬の Cmax 及び AUC が空腹時投与より増加したが、臨床的には問題ない差と判断した。

抗精神病薬の用量に対する精神分裂病患者の反応は個人差が大きい。したがって、本薬の臨床試験は個々の患者の反応及び忍容性に応じて、低用量から増量する用法で実施した。この方法は抗精神病薬で通常用いられている用法である。

国内臨床試験における有効性評価症例 555 例（長期継続投与試験を除く）の 91.9%（510/555 例）の 1 日最高用量は 150～750mg であった。維持用量と考えられた 150mg/日以上 600mg/日以下での改

善率（中等度改善以上）は43.5%（205/471例）であった。また、1日最高用量が150mg以上300mg/日未満、300mg以上450mg/日未満及び450mg以上600mg/日までの改善率は、それぞれ41.8%、46.4%及び41.7%で、同程度の改善率であった（表ト－304）。さらに、この用量幅で錐体外路症状、プロラクチンに関連した事象等の副作用の発現に用量依存性は認められなかった。したがって、この用量幅で、患者の症状に応じて本薬の用量を増量しても安全性には問題ないと考えられた。

用法では有効性評価症例555例における1日2回投与及び3回投与での改善率は、それぞれ38.3%及び43.4%であった（表ト－304）。1日2回投与で実施したハロペリドールとの第Ⅲ相比較試験における本薬の改善率（38.1%）は、1日投与回数（1日3回投与）以外、同じ試験法であった。モサプラミンとの第Ⅲ相比較試験　での本薬の改善率（37.2%）とほぼ同じであった（表ト－99、表ト－144）。したがって、本薬は1日2回又は3回投与で同様の効果を示すと判断された。なお、長期投与試験においても1日2回又は3回投与で同程度の改善率が得られた。

なお、国内臨床試験においては、第Ⅲ相比較試験及び高齢者薬物動態試験を除いて、1日最高用量を750mgとした。1日最高用量が600mgを超え750mgまでの症例での改善率は37.9%（長期継続投与試験を除く）、長期継続投与試験では70.0%であった（表ト－304）。また、1日用量を600～750mgと増量しても副作用の増加はみられなかった（表ト－309）。外国長期投与試験においても800mg/日までの投与量で安全性に特に問題はみられなかった。

以上、国内臨床試験及び外国長期投与試験における本薬の有効性及び安全性から判断して、精神分裂病患者に対して、上記の用法・用量を設定した。

3）使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) 昏睡状態の患者[昏睡状態を悪化させるおそれがある] (2) バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者[中枢神経抑制作用が増強される] (3) エピネフリンを投与中の患者[相互作用の項参照] (4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	「【禁忌（次の患者には投与しないこと）】」の項 (1) 本剤は中枢抑制作用が強いため昏睡状態の患者の症状を悪化させる可能性があることから、同種同効薬の添付文書の記載に基づき設定した。 (2) 本剤はバルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者において中枢抑制作用が増強される可能性があることから、同種同効薬の添付文書の記載に基づき設定した。 (3) 本剤はアドレナリンα1受容体拮抗作用を有しており、エピネフリンのβ受容体刺激作用が有意となり血圧降下が増強される可能性が考えられることから、同種同効薬の添付文書の記載に基づき設定した。
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肝障害のある患者［本剤は主に肝臓により代謝されるため、クリアランスが減少し、血中濃度が上昇することがある。少量（例えば1回25mg1日1回）から投与を開始し、1日増量幅を25～50mgにするなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。（「薬物動態」の項参照）］	「1. 慎重投与」の項 (1) 本剤は主に肝臓で代謝を受け、外国臨床試験で肝障害患者において、平均クリアランスが25%低下し、最大血中濃度及び血中濃度時間曲線下面積が増加したとの報告があることより、設定した。
(2) 心・血管疾患、脳血管障害、低血圧又はそれらの疑いのある患者［投与初期に一過性の血圧降下があらわれることがある。］	(2) 本剤はα1交感神経遮断作用を有しており国内及び外国臨床試験において、特に投与初期に、一過性の血圧低下が認められることがあることより設定した。
(3) てんかん等の痙攣性疾患、又はこれらの既往歴のある患者［痙攣閾値を低下させるおそれがある。］	(3) 一般に抗精神病薬がてんかん閾値を低下させるとの報告があるため、同種同効薬の添付文書の記載に基づき設定した。
(4) 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者［症状を悪化させるおそれがある。］	(4) 一般に精神分裂病患者において注意すべき事象であり、死亡に至る可能性があることより設定した。
(5) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］	

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤は、特に治療開始初期に起立性低血圧を起こすことがあるので、立ちくらみ、めまい等の低血圧症状があらわれた場合には減量等、適切な処置を行うこと。

(2) 本剤は主として中枢神経系に作用するため、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

(3) 前治療薬からの切り替えの際、精神症状が悪化する可能性があるので観察を十分行いながら前治療薬の用量を減らしつつ、本薬を徐々に増量することが望ましい。また、症状の悪化が認められた場合には、他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。

「2. 重要な基本的注意」の項

(1) 本剤はα$_1$交感神経遮断作用を有しており国内、外国臨床試験において起立性低血圧が特に投与初期に認められたことより設定した。

(2) 本剤はヒスタミンH_1受容体遮断作用を有しており、国内及び外国臨床試験において、傾眠の発現が高頻度で認められたことより設定した。

(3) 一般に抗精神病薬で前治療薬からの切り替え時に、急激な精神症状の悪化をきたすことがあることにより設定した。

3. 相互作用

(1) [併用禁忌] (併用しないこと)

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

*:これらの薬剤を投与中止する場合には、本剤の減量を要することがある。

(2) [併用注意] (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤、アルコール	中枢神経抑制作用が増強することがあるので、個々の患者の症状及び忍容性に注意し、慎重に投与すること。	薬力学的相互作用をおこすことがある。
CYP3A4 誘導作用を有する薬剤* フェニトイン、カルバマゼピン、バルビツール酸誘導体あるいはリファンピシン等	本剤の作用が減弱することがある。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4の誘導により、本剤のクリアランスが増加することがある。外国人におけるフェニトイン併用投与例において、本剤の経口クリアランスが約5倍に増加し、Cmax及びAUCはそれぞれ66%及び80%低下した。
チオリダジン*	本剤の作用が減弱することがある。	チオリダジン併用投与によって、外国人における本剤の経口クリアランスが1.7倍に増加した。また、Cmax及びAUCが40-50%低下した。
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 エリスロマイシン、イトラコナゾール等	本剤の作用を増強するおそれがあるので、個々の患者の症状及び忍容性に注意し、慎重に投与すること。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を非競合的に阻害するため、クリアランスが減少する可能性がある。外国人におけるケトコナゾール併用例において、本剤の血漿中濃度が増加した。

*:これらの薬剤を投与中止する場合には、本剤の減量を要することがある。

「3. 相互作用の項」

(1) [併用禁忌] (併用しないこと)

薬剤名等	設定根拠
エピネフリン ボスミン	本剤はアドレナリンα 1 受容体拮抗作用を有しており、エピネフリンのβ受容体刺激作用が有意となり血圧降下が増強される可能性が考えられることから、同種同効薬の添付文書の記載に基づき設定した。

(2) [併用注意] (併用に注意すること)

薬剤名等	設定根拠
中枢神経抑制剤、アルコール	本剤の中枢神経抑制作用により、一般に中枢神経抑制剤、アルコールと併用すると薬力学的相互作用をおこす可能性が考えられるため設定した。
CYP3A4 誘導作用を有する薬剤* フェニトイン、カルバマゼピン、バルビツール酸誘導体あるいはリファンピシン等	外国臨床試験において CYP3A4 誘導剤であるフェニトイン併用投与によって本剤のクリアランスが約 5 倍増加したため CYP3A4 誘導剤に対し設定した。
チオリダジン	外国臨床試験において抗精神病薬チオリダジン併用投与によって、明らかな血中濃度の低下とクリアランスの増加が認められたため設定した。
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 エリスロマイシン、イトラコナゾール等	外国臨床試験において CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール併用投与によって本剤の経口クリアランスが 84%低下したため CYP3A4 阻害剤に対し設定した。なお、本邦においてケトコナゾール経口剤は発売されていないため薬剤名として記載しなかった。

4. 副作用 <国内臨床試験> 副作用集計の対象となった国内症例 584 例中 365 例（62.5%）に副作用が認められ、主な副作用は不眠（19.3%）、神経過敏（17.8%）、傾眠（14.2%）、倦怠感（10.8%）、不安（10.6%）であった。また、臨床検査値の異常変動は、ALT(GPT)上昇（8.3%）、CK(CPK)上昇（7.4%）、T4 減少（7.1%）、AST(GOT)上昇（6.6%）、プロラクチン上昇（6.3%）、LDH 上昇（5.5%）等であった。 <外国長期投与試験> 安全性が評価された総症例 469 例中 149 例（31.8%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められ、主な副作用は、傾眠（6.2%）、起立性低血圧（5.1%）等であった。	「4. 副作用」の項 国内臨床試験、申請時に用いた外国長期投与試験における副作用発現頻度（表ト-305）、外国の添付文書記載事項及び国際添付文書を参考に設定した。
(1)重大な副作用 1) Syndrome malin（悪性症候群）（0.2%） 無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それにひきつづき発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や CK(CPK)の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能低下がみられることがある。	1) 国内及び外国臨床試験において、Syndrome malin（悪性症候群）と診断された症例がある。本症候は、死にいたることもある重大な副作用であるため設定した。
2) 遅発性ジスキネジア（0.9%） 口周部等の不随意運動が現れ、投与中止後も持続することがある。	2) 国内及び外国臨床試験において、遅発性ジスキネジアが報告され、本疾患は難治性であり、重大な副作用であるため設定した。

(2)その他の副作用

1) 国内臨床試験

	5%以上	0.1～5%未満
精神神経系	不眠、不安、神経過敏、傾眠、頭痛、めまい	幻覚の顕在化、痙攣、健忘、攻撃的反応、昏迷、神経症、妄想の顕在化、リビドー亢進、感情不安定、激越、錯乱、思考異常、自殺企図、人格障害、躁病反応、多幸症、舞踏病様アテトーシス、片頭痛、悪夢、うつ病、独語、衝動行為、自動症
錐体外路症状 注1)	アカシジア、振戦、構音障害	筋強剛、流涎、ブラジキネジア、歩行異常、ジスキネジア、嚥下障害、ジストニア、眼球回転発作
血液		顆粒球減少
循環器系	頻脈	起立性低血圧、心悸亢進、低血圧、高血圧、徐脈、不整脈、失神、心電図異常
肝臓	AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇、LDH 上昇	Al-p 上昇、γ-GTP 上昇、ビリルビン血症
呼吸器系		去痰困難、鼻炎
消化器系	便秘、食欲不振	食欲亢進、嘔気、嘔吐、腹痛、下痢、イレウス、消化不良
眼		瞳孔反射障害
内分泌系	高プロラクチン血症、T4 減少	月経異常、甲状腺疾患、高コレステロール血症、高脂血症
皮膚		発疹
泌尿器系		排尿障害、排尿困難、尿失禁、尿閉、BUN 上昇
その他	倦怠感、無力症、CK(CPK) 上昇	口内乾燥、多汗、発熱、体重増加、体重減少、胸痛、筋痛、高カリウム血症、舌麻痺、知覚減退、背部痛、肥満症、浮腫、ほてり、歯痛

注1)：慣用語で記載。

2) 外国長期投与試験(469 例)注2)

	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満
精神神経系	傾眠	不眠、神経過敏、不安、頭痛、痙攣、健忘、激越、めまい、錯乱、思考異常、自殺企図、躁病反応、悪夢、うつ病、精神分裂病反応、協調不能、躁妄、敵意
錐体外路症状 注1)		アカシジア、振戦、筋強剛、構音障害、ジストニア、ジスキネジア、眼球回転発作、動作緩慢、流涎
血液	好酸球増加症	白血球減少、貧血
循環器系	起立性低血圧	頻脈、心悸亢進、低血圧、高血圧、徐脈、血管拡張
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-p 上昇
呼吸器系		咳増加
消化器系		便秘、食欲亢進、嘔気、嘔吐、下痢、消化不良、腹張放屁、胃炎、消化管障害、吐血、直腸障害、腹痛
眼		弱視、結膜炎
内分泌系		甲状腺疾患、月経異常、T3 減少
皮膚		発疹、ぞう痒、ざ瘡
泌尿器系	持続勃起	射精異常、インポテンス、排尿障害
その他		口内乾燥、多汗、無力症、体重増加、体重減少、胸痛、CK(CPK)上昇、筋痛、背部痛、顔面浮腫、頸部硬直、末梢浮腫、腫瘤、過量投与、骨盤痛、歯牙障害、痛風、関節痛、関節症、滑液包炎、筋無力症、痙攣、悪化反応、偶発外傷、耳の障害、味覚倒錯、発熱

注2)：国内臨床試験及び外国長期投与試験発現副作用に含まれていない国際添付文書記載の副作用を含む。

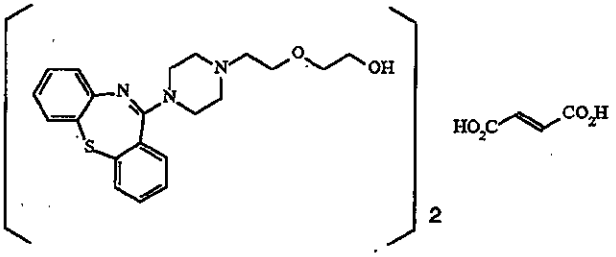
国内臨床試験、申請時に用いた外国長期投与試験における副作用発現頻度（表ト-305）、外国の添付文書記載事項及び国際添付文書を参考に設定した。

5. 高齢者への投与 高齢者では少量（例えば1回25mg1日1回）から投与を開始し、1日増量幅を25～50mgにするなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[高齢者では非高齢者に比べてクエチアピンの経口クリアランスが30～50％低く、AUCは約1.5倍であり、高い血中濃度が持続する傾向が認められている（「薬物動態」の項参照）。また、海外臨床試験において非高齢者と比較し、起立性低血圧の発現頻度が増加する傾向が認められている。]	「5. 高齢者への投与」の項 国内及び外国臨床試験の高齢者薬物動態試験で、高齢者では、投与後2時間以降の本薬の薬物血中濃度は非高齢者よりも高く推移し、高齢者の血中濃度時間曲線下面積は非高齢者の約1.5倍であり、また、クリアランスが低下することが認められていることから設定した。なお海外臨床試験において高齢者に比較し、起立性低血圧の有害事象頻度が増加する傾向がみられることから起立性低血圧に関する注意を設定した。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] (2) 授乳婦等：授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で乳汁移行が報告されている。]	「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項 (1) 妊娠中の女性に対する使用経験はない。動物試験（ラット）において、母体毒性（体重増加抑制）の発現及びこれに起因すると考えられる骨化遅延が認められたので設定した。 (2) 本剤が授乳中ラットの乳汁へ移行することが報告されているため設定した。
7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	「7. 小児等への投与」の項 小児に対する使用経験がないため設定した。
8. 過量投与 兆候と症状：主な症状は傾眠、鎮静、低血圧等である。 処置：本剤に特異的な解毒剤はないため維持療法を行うこと。早期の胃洗浄は有効である。呼吸抑制が現れた場合には気道の確保、人工呼吸等の適切な処置を行うこと。	
9. 適用上の注意 薬剤交付時： PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]	

10. その他の注意	「10. その他の注意」の項
(1) 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。	(1) 国内臨床試験において、原因不明の突然死が一例報告されていることより、その他の注意として設定した。
(2) 国内臨床試験において、本剤と因果関係が不明の心筋梗塞、出血性胃潰瘍が報告されている。また、申請時に用いた外国長期投与試験において、急性腎不全が報告されている。	(2) 国内臨床試験または申請時に用いた外国長期投与試験において、薬剤との因果関係が不明な心筋梗塞、出血性胃潰瘍及び因果関係が否定できない急性腎不全が副作用として各 1 例認められている。本剤の薬理作用及び副作用の発現頻度等から考え重大な副作用には該当しないものの、疾患の重篤性を考慮し、その他の注意として設定した。
(3) イヌで長期大量(100mg/kg/日を 6 及び 12 ヶ月間) 経口投与により、コレステロール合成阻害によると考えられる三角状後白内障が認められた。しかし、カニクイザル(最大 225mg/kg/日を 56 週間) 及びげっ歯類に投与しても白内障は認められなかった。また、臨床試験において、本剤と関連した角膜混濁は認められなかった。	(3) 水晶体縫合線部における三角状後白内障はイヌの長期大量(100mg/kg/日を6及び12ヶ月間)経口投与のみで認められた。この変化はコレステロール合成阻害によるものと考えられ、マウス、ラット、サルにおいて認められなかった。また、臨床試験において、本剤と関連した角膜混濁の所見及び血漿コレステロール濃度の低下も認められなかった。従って、イヌに特異的な変化と考え、その他の注意として設定した。
(4) ラットに24ヵ月間経口投与したがん原性試験において、20mg/kg/日以上の雌の投与群で乳腺腫瘍の発現頻度の上昇が報告されている。これらの腫瘍の所見は、げっ歯類においてプロラクチンと関連した所見として報告されているが、ヒトではプロラクチン濃度の上昇と腫瘍形成の関連性は明確にされていない。	(4) ラット 24 ヵ月間のがん原性試験において、20mg/kg/日以上の雌で本剤のドパミン D_2 受容体拮抗作用に基づく高プロラクチン血症よる乳腺腫瘍の発現頻度の上昇が認められた。しかし、ヒトにおいては国内臨床試験でのプロラクチン濃度の上昇は顕著でなく、高プロラクチン血症に伴う副作用所見もほとんど認められなかった。また、ヒトにおけるプロラクチン濃度の上昇と腫瘍形成の関連性は明確にされていないことからも、乳腺腫瘍の発現頻度の上昇はラットに特異的な変化と考え、その他の注意として設定した。

◎毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	bis{2-[2-(4-dibenzo[*b,f*][1,4]thiazepin-11-yl-1-piperazinyl)ethoxy]ethanol}monofumarate （別名：フマル酸クエチアピン）の製剤
構造式	
効能・効果	精神分裂病
用法・用量	通常、成人にはクエチアピンとして１回 25mg、１日２又は３回より投与を開始し、患者の状態に応じて徐々に増量する。通常、１日投与量は 150～600mgとし、2又は3回に分けて経口投与する。 なお、投与量は年齢・症状により適宜増減する。但し、１日量として 750mg を超えないこと。
劇薬等の指定	劇薬、指定医薬品、要指示医薬品
市販名及び有効成分・分量	製剤：セロクエル 25mg 錠（１錠中、クエチアピン 25mg 含有） セロクエル 100mg 錠（１錠中、クエチアピン 100mg 含有）
毒 性	急 性　動物種　概略の致死量（mg/kg） マウス♂♀　経口　250　腹腔内　＞100 ラット♂♀　経口　500　腹腔内　＞100 イ ヌ♂　経口　＞600 亜急性　動物種　投与期間　投与経路　投与量（mg/kg/日）　無毒性量（mg/kg/日）　主な所見 ラット　4 週間　経口　0, 25, 50, 150　50　体重増加抑制 イ ヌ　4 週間　経口　0, 25, 50, 100　100　特になし 慢 性　動物種　投与期間　投与経路　投与量（mg/kg/日）　無毒性量（mg/kg/日）　主な所見 ラット　6 ヵ月　経口　0, 25, 50, 150　25　体重増加抑制 甲状腺濾胞細胞の過形成 イ ヌ　6 ヵ月　経口　0, 25, 50, 100　25　体重抑制、白内障 ラット　12 ヵ月　経口　0, 10, 25, 75, 250　25　体重増加抑制、 甲状腺濾胞細胞の過形成 イ ヌ　12 ヵ月　経口　0, 10, 25, 50, 100　50　白内障 サ ル　56 週間　経口　0, 25, 100, 225　25　ヘモグロビン，赤血球及び平均赤血球容積の減少
副作用	副作用の発現率[注1]（365/584）=62.5%　臨床検査異常発現率[注1]（243/584）=41.6% 副作用の種類　件数　臨床検査異常の種類　件数 不眠　113　プロラクチン　47 神経過敏　104　GPT　53 傾眠　83　T4（遊離型 T4）　37 倦怠感　63　CPK　45 不安　62　等　GOT　42　等 [注1]国内試験の発現率　[注1]国内試験の発現率
会社	アストラゼネカ株式会社　製剤：輸入