目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2
1.5.1　起原又は発見の経緯 2
1.5.2　開発の経緯 3
1.5.3　海外における開発状況 9
1.5.4　有用性及び特徴 9
1.5.5　国内における本剤の臨床的位置付け 12
1.5.6　効能・効果（案），用法・用量（案） 13
1.5.7　参考文献 14

図

図 1.5- 1　開発の経緯図（1/2） 5

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

双極性障害は，気分あるいは感情の変化を基本的な障害とする精神疾患であり，躁状態，うつ状態を繰り返す。双極性障害の疾患の定義，概念，診断等が記載されている気分障害治療ガイドライン第 2 版[上島, 2010]では，双極性障害は，少なくとも 1 回以上の躁病ないし軽躁病エピソードからなる症候群とされている。躁病エピソードだけを経験する患者もいるが，ほとんどの患者はいずれか 1 回かそれ以上の大うつ病エピソードを経験する。交互の, あるいは周期的なエピソードを数多く繰り返す間に，約 1/3 の患者がうつ病の症状と躁病の症状を同時期に含む混合状態を呈する。双極性障害は，かつては躁病エピソードと大うつ病エピソードの両方を伴う精神病性気分障害（現在の双極 I 型障害）とされたが，最近の臨床研究により，完全な躁病エピソードの代わりに，より軽症で持続期間も少ない軽躁病エピソードと一時的な大うつ病エピソードが入れ替わる双極 II 型障害の存在が広く認知され始めている。双極性障害の大きなグループの中でこのような下位分類を設けることによって，双極性障害全体の範囲に注意が向けられることとなった。

クエチアピンフマル酸塩は，米国 Zeneca 社（現 : AstraZeneca 社）で合成，開発されたジベンゾチアゼピン系誘導体であり，5-HT_{2A} 受容体及び D_2 受容体並びにその他のセロトニン，ドパミン，ヒスタミン及びアドレナリン受容体サブタイプに対して高い親和性を有し，特に，5-HT_{2A} 受容体に対する親和性は D_2 受容体に比して高い。代謝物 M5（ノルクエチアピン）は 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用のみならず，5-HT_{1A} 受容体に対する部分活性化作用及びノルエピネフリン取り込み阻害作用も有する。クエチアピン即放錠（以下，クエチアピン IR 錠，製品名：セロクエル®）は，本邦では統合失調症（承認時においては精神分裂病）を適応症とする非定型抗精神病薬である。

AstraZeneca 社は，1 日 1 回の投与を目的とした徐放性製剤である FK949E 錠（以下，クエチアピン XR 錠又は本剤）を開発した。クエチアピン XR 錠は，[redacted]を徐放化基剤とする楕円形のマトリックス錠であり，クエチアピン IR 錠と同一の有効成分を含有しており，1 日 1 回の服用によるアドヒアランスの向上が期待されている。

海外では，クエチアピン IR 錠，クエチアピン XR 錠ともに統合失調症，双極性障害の躁状態，双極性障害のうつ状態，双極性障害の維持療法の適応で承認を取得している。加えて，クエチアピン XR 錠は大うつ病性障害，全般性不安障害の適応でも承認を取得している。

日本うつ病学会の気分障害の治療ガイドライン作成委員会により作成された双極性障害治療ガイドライン[日本うつ病学会 気分障害の治療ガイドライン作成委員会, 2012]では, 双極性障害の大うつ病エピソードの治療薬として推奨される薬剤として，クエチアピン，リチウム，オランザピン，ラモトリギンによる単独治療が挙げられている。クエチアピンは国内外のガイドラインにて双極性障害のうつ状態の治療薬として推奨される薬剤となっており，なかには第一選択薬として位置づけられているものもあるが，本邦では双極性障害に対する適応は取得していない。そのため，クエチアピンは 2010 年 11 月 10 日開催の「第 6 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外

薬検討会議」での検討の結果,「双極性障害におけるうつ状態」に対する医療上の必要性が高いと判断され，2010 年 12 月 13 日に厚生労働省から開発要請が発出された（平成 22 年 12 月 13 日 医政研発 1213 第 1 号，薬食審査発 1213 第 1 号)。そのため，本剤の双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象とした開発を着手した。

1.5.2 開発の経緯

本邦では，クエチアピン IR 錠（製品名：セロクエル）が統合失調症を適応症として承認されており，医療現場で使用されている。一方，海外では，クエチアピン IR 錠，クエチアピン XR 錠ともに統合失調症，双極性障害の躁状態，双極性障害のうつ状態，双極性障害の維持療法の適応で承認を取得している。加えて，クエチアピン XR 錠は大うつ病性障害，全般性不安障害の適応でも承認を取得している。

クエチアピン製剤で新たな適応症に対して開発を行う際の開発製剤の選択では，1 日 2 又は 3 回の投与が必要なクエチアピン IR 錠よりも，1 日 1 回の投与を目的として開発されたクエチアピン XR 錠の方が良好なアドヒアランスが期待されるため，クエチアピン XR 錠を選択する方が望ましいと考えられた。また，双極性障害のうつ状態の適応取得を目指した開発に先駆けて開始していた大うつ病性障害を対象とした開発では，上記のとおり，1 日 1 回の服用とすることでアドヒアランスの向上が期待されること，また，抗うつ薬の多くが 1 日 1 回の服用であることから，他剤からの切り替え又は併用が必要となった場合でも，服薬習慣を変更することなく，良好なアドヒアランスが維持されると期待されたことから，クエチアピン IR 錠ではなく，クエチアピン XR 錠での開発を選択した。加えて，クエチアピン XR 錠及び IR 錠の両製剤で開発を行い，同一適応症で承認を得た場合，同一投与量における 1 日あたりの投与回数が異なるため，医療現場における処方ミスに配慮しなければならないことから，クエチアピン IR 錠での開発は行わないこととした。

双極性障害の治療においては，大うつ病エピソードの治療開始時に，大うつ病性障害と双極性障害の大うつ病エピソードの鑑別が容易ではない場合もあり，実際の診療では，治療開始当初，大うつ病性障害と診断された患者において，治療継続中に双極性障害へ診断が変更されることもある。大うつ病性障害に対してクエチアピン XR 錠，双極性障害に対してクエチアピン IR 錠で適応を取得し，この様な患者で，大うつ病性障害に対する治療薬としてクエチアピン XR 錠が投与され，その後，双極性障害に診断が変更された場合，クエチアピン XR 錠からクエチアピン IR 錠への切り替えが必要となり医療現場での混乱が予想された。また，有効成分が同じであることを理由に，双極性障害に診断が変更された後も，適応外でクエチアピン XR 錠が継続投与されるなど，適正使用の観点で好ましくない状況も生じ得た。

以上のように，大うつ病性障害に対する開発も鑑み，大うつ病性障害と同じく気分障害である双極性障害の大うつ病エピソードに対する開発では，服薬の利便性に加え，診断が変更された場合でも処方変更を必要としないクエチアピン XR 錠を選択することが望ましいと考えた。なお,

本剤の大うつ病性障害を対象とした開発は，本剤の双極性障害のうつ状態に対する製造販売承認申請前に中止している。

本剤の開発の経緯を図 1.5- 1 に示す。

図 1.5- 1　開発の経緯図（1/2）

試験項目		実施会社		[redacted]
		アステラス製薬	AstraZeneca	
安定性	製　剤	○		
薬理	効力を裏付ける試験		○	
			○	
			○	
			○	
			○	
			○	
			○	
			○	
			○	
			○	
吸収 分布 代謝 排泄	動物		○	
			○	
	ヒ　ト	○		
		○		
		○		
			○	
			○	
臨床（海外）	第Ⅰ相試験・臨床薬理試験		○	
			○	
			○	
			○	
			○	
			○	
	第Ⅲ相試験		○	
臨床（国内）	第Ⅰ相試験・臨床薬理試験	○		
		○		
		○		
		○		
		○		
		○		
	第Ⅱ相試験	○		
	第Ⅱ/Ⅲ相試験	○		
	第Ⅲ相試験	○		
		○		

図 1.5-1　開発の経緯図（2/2）

試験項目		実施会社	
		アステラス製薬	AstraZeneca
安定性	製　剤	○	
薬理	効力を裏付ける試験		○
			○
			○
			○
			○
			○
			○
			○
			○
			○
吸収分布代謝排泄	動物		○
			○
	ヒ　ト	○	
		○	
		○	
			○
			○
臨床（海外）	第Ⅰ相試験・臨床薬理試験		○
			○
			○
			○
			○
			○
	第Ⅲ相試験		○
臨床（国内）	第Ⅰ相試験・臨床薬理試験	○	
		○	
		○	
		○	
		○	
		○	
	第Ⅱ相試験	○	
	第Ⅱ/Ⅲ相試験	○	
	第Ⅲ相試験	○	
		○	

[redacted]

1.5.2.1　非臨床試験の経緯

1.5.2.1.1　品質に関する試験

本剤は AstraZeneca 社が開発したクエチアピンの徐放性製剤であり，[redacted] 年代半ばより製剤設計及び製造工程の検討を開始した。製剤の安定性については，平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603001 号「安定性試験ガイドラインの改定について」及び平成 9 年 5 月 28 日付薬審第 422 号「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」に基づき，長期保存試験，加速試験及び苛酷試験（温度，湿度及び光照射）を [redacted] 年 [redacted] 月より開始した。2017 年 2 月現在，[redacted] 箇月までの試験結果が得られており，いずれの保存条件においても安定であった。なお，長期保存試験は 2017 年 2 月現在継続中である。

1.5.2.1.2　薬理試験

クエチアピンの効力薬理及び一般薬理試験成績はセロクエル錠の初回申請時概要に記載されている。今回，双極性障害におけるうつ症状の改善を適応症とした本申請にあたり，AstraZeneca 社で実施された以下の各種試験結果を参考資料として提示した。

[redacted] 年にヒト血漿中で同定された代謝物 M5 の各種受容体，トランスポーター及びイオンチャネルに対する親和性並びに酵素阻害作用，組織を用いた受容体機能に対する作用及びノルエピネフリン取り込み阻害作用について，各種 *in vitro* 薬理試験が実施された。また，クエチアピンについて，セロクエル錠の初回申請時に評価していなかった各種受容体，トランスポーター，酵素及びイオンチャネルに対する作用が検討された。なお，双極性障害のうつ状態の確立された動物モデルは存在しないことから，効力を裏付ける試験として新たな *in vivo* 薬理試験は実施していない。

1.5.2.1.3　吸収，分布，代謝，排泄の試験

クエチアピンフマル酸塩の非臨床薬物動態に関する *in vitro* 及び *in vivo* 試験の試験成績はセロクエル錠初回申請資料概要に記載されている。

セロクエル錠申請後に，非臨床薬物動態試験としてはラット血漿中におけるクエチアピン，代謝物 M1（*N*-脱アルキル-7-水酸化体），M2（7-水酸化体），M4（*S*-酸化体）及び M5（*N*-脱アルキル体）の測定法バリデーション，並びにラットにクエチアピンフマル酸塩を経口投与したときの未変化体及び代謝物の血漿中濃度測定が，[redacted] 年 [redacted] 月から実施された。

1.5.2.1.4　毒性試験

本申請に際し新たな試験は実施していない。

1.5.2.2　臨床試験の経緯

本製造販売承認申請において，評価資料と位置付けた臨床試験の概略を示す。

1.5.2.2.1　第 I 相試験及び臨床薬理試験

1.5.2.2.1.1　第 I 相試験［CL-0009］

非高齢の大うつ病性障害患者を対象に本剤 150 mg，300 mg 及び 600 mg を反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討した。

1.5.2.2.1.2　高齢者第 I 相試験［CL-0002］

高齢の大うつ病性障害患者を対象に本剤 300 mg を緩徐な漸増スケジュール又は非高齢者と同様の漸増スケジュールで反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討した。

1.5.2.2.1.3　食事の影響試験［CL-0003］

非高齢健康成人男性を対象に，本剤 50 mg 錠を空腹時又は食後（低脂肪食，高脂肪食）に単回経口投与したときの，クエチアピンの薬物動態に及ぼす食事の影響及び安全性を検討した。

1.5.2.2.1.4　フルボキサミンとの薬物相互作用試験［CL-0004］

非高齢健康成人男性を対象に，CYP3A4 の弱い阻害剤であるフルボキサミンを反復経口投与後本剤と併用したときの，フルボキサミンがクエチアピンの薬物動態に与える影響及び安全性について検討した。

1.5.2.2.1.5　製剤間の薬物動態比較試験［CL-0006］

大うつ病性障害患者を対象に，非盲検，無作為化 2 × 2 クロスオーバー法にて同一用量の本剤 50 mg 錠及び 150 mg 錠を服用したときの薬物動態及び安全性を検討した。

1.5.2.2.2　第 II 相及び第 III 相試験

1.5.2.2.2.1　第 II/III 相試験［CL-0021］

双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象とした試験であり，治療 I 期（プラセボ対照二重盲検群間比較試験）と治療 II 期（非盲検非対照継続投与試験）から構成される。治療 I 期では，本剤 300 mg/日又はプラセボを二重盲検下にて 8 週間経口投与し，MADRS 合計スコアの変化量に基づく本剤のプラセボに対する優越性を検討した。また，本剤の安全性及び薬物動態について検

討した。治療 II 期では，治療 I 期を完了した患者に対して，本剤を長期投与した場合の安全性，有効性及び薬物動態について検討した。

1.5.2.2.2.2　高齢者試験［CL-0022］

高齢の双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象に，本剤 150 mg/日又は本剤 300 mg/日を非盲検下にて長期投与した場合の安全性，有効性及び薬物動態を検討した。

1.5.2.2.2.3　製剤切替試験［CL-0023］

双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象に，無作為化 2 × 2 クロスオーバー法にて本剤 50 mg 錠及び本剤 150 mg 錠をそれぞれ非盲検下にて投与した場合の有効性，安全性及び薬物動態を検討した。

1.5.3　海外における開発状況

クエチアピン IR 錠は，英国において最初に承認され，2015 年 7 月 31 日時点で，統合失調症，双極性障害の躁状態，双極性障害のうつ状態，双極性障害の維持療法を含む様々な適応で，90 カ国以上において承認を取得している。

クエチアピン XR 錠は，米国において最初に承認され，2015 年 7 月 31 日時点で，統合失調症，双極性障害の躁状態，双極性障害のうつ状態，双極性障害の維持療法，大うつ病性障害，全般性不安障害を含む様々な適応で，90 カ国以上において承認を取得している。

1.5.4　有用性及び特徴

1.5.4.1　ベネフィット

1.　双極性障害におけるうつ状態に対する効果

第 II/III 相試験［CL-0021］の治療 I 期の結果より，主要評価項目である治療 I 期最終時における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量において，本剤 300 mg 群とプラセボ群との調整済み平均値の差（両側 95%信頼区間）は，本剤 300 mg 群において，プラセボ群と比べて統計的に有意な低下が認められた。また，副次評価項目である HAM-D_{17} 合計スコアでも，本剤 300 mg 群においてプラセボ群と比べて統計的に有意な低下がみられた。CGI-BP-S 及び CGI-BP-C においてもプラセボを上回る有効性が示唆された。

以上より，本剤は双極性障害におけるうつ状態を改善することが確認された。

2.　長期投与時の有効性と安全性（忍容性）

第 II/III 相試験［CL-0021］では，治療 I 期を完了し治療 II 期に移行した患者に本剤を 52 週間投与した。有効性について，治療 I 期で本剤 300 mg 群に割り付けられた患者における MADRS 合計スコアの平均値は，ベースラインから 8 週時まで低下し，その後も治療期最終時までスコア低下は維持された。ほかの有効性評価項目（HAM-D_{17} 合計スコア，CGI-BP-S，CGI-BP-C）でも，治療期最終時まで本剤の効果は維持された。安全性については，長期投与により有害事象の発現傾向に大きな変化はみられず，臨床検査やバイタルサイン等でも新たな問題は認められなかった。

以上より，本剤は長期投与時の有効性，安全性が確認され，長期にわたる投与が可能であると考えられた。

3.　1 日 1 回投与による効果発現

一般に双極性障害のうつ状態に対して，外来診療にて長期にわたる薬物治療を行う可能性がある。良好なアドヒアランスは重要であり，投与回数が少ないほどアドヒアランスが高くなると考えられる[上島, 2005]。本剤は徐放性製剤であり，第 II/III 相試験［CL-0021］では，本剤は 1 日 1 回就寝前投与にて双極性障害におけるうつ状態を改善することが確認された。したがって，本剤は 1 日 1 回就寝前投与とすることにより，アドヒアランスを向上し，双極性障害のうつ状態の治療に貢献できると考えられた。

4.　高齢者への投与経験

高齢者試験［CL-0022］では，65 歳以上の双極性障害の大うつ病エピソードと診断された患者に，本剤 150 mg/日又は本剤 300 mg/日を 52 週間投与した結果，MADRS 合計スコアの平均値は，治験薬投与開始後より徐々に低下し，治療期最終時までスコアの低下が維持された。患者ごとに有効性をみても，投与量によらず MADRS 合計スコアの明らかな低下がみられた。

安全性プロフィールは，クエチアピン IR 錠や海外の臨床試験でこれまでに確認されているものであり，新たな問題は認められなかった。

以上より，高齢患者に対する本剤の効果は治療期最終時まで持続し，安全性についても大きな問題はないと考えられた。

1.5.4.2　リスク

1.　傾眠の発現リスク

第 II/III 相試験［CL-0021］の治療 I 期で，本剤 300 mg 群で最も多く発現した有害事象及び治験薬との関連性が否定できない有害事象は傾眠であった。その発現率は，プラセボ群よりも高かった。

本剤による傾眠等の中枢神経系の有害事象の発現リスクを考慮し，患者の日常生活における自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事することについて留意する必要があると考えられた。そのため，添付文書では，使用上の注意の重要な基本的注意の項に「クエチアピンは主として中

枢神経系に作用するため，眠気，注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので，本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。」を記載することにより，注意喚起することとした。

2.　錐体外路症状

抗精神病薬の投与により，薬原性錐体外路症状がみられることが知られている。第 II/III 相試験［CL-0021］の治療 I 期において，錐体外路症状に関連する有害事象の発現率は，プラセボ群に比べ本剤 300 mg 群の発現率が高かった。錐体外路症状に関連する有害事象のうち，最も多く発現したのはアカシジアであった。治療 I 期と治療 II 期を併せた解析で，治療 I 期で本剤 300 mg 群に割り付けられた患者では，錐体外路症状に関連する有害事象のうち，最も多く発現したのはアカシジアであった。

クエチアピン IR 錠の統合失調症を対象とした国内臨床試験及び市販後の調査において，錐体外路症状が報告されており，クエチアピン IR 錠（製品名：セロクエル）の添付文書の使用上の注意では，副作用の重大な副作用の項で遅発性ジスキネジアについて，その他の副作用の項で錐体外路症状について記載している。そのため，クエチアピン IR 錠（製品名：セロクエル）の添付文書と同様に，使用上の注意の副作用の重大な副作用及びその他の副作用の項に注意喚起を記載することとした。

3.　血糖値及び HbA1c への影響

第 II/III 相試験［CL-0021］の治療 I 期において，血糖値及び HbA1c ともに，治療 I 期最終時のベースラインからの変化量に大きな変動はみられなかった。治療 I 期と治療 II 期を併せた解析でも，治療 I 期で本剤 300 mg 群に割り付けられた患者では，血糖値及び HbA1c ともに，治療期最終時のベースラインからの変化量に大きな変動はみられなかった。

一方，クエチアピン IR 錠（製品名：セロクエル）の添付文書では，血糖値及び HbA1c への影響に関連して，警告及び禁忌を設定し，使用上の注意の慎重投与，重要な基本的注意及び副作用の重大な副作用の項で注意喚起を記載している。第 II/III 相試験［CL-0021］では，血糖値及び HbA1c ともに大きな変動はみられなかったものの，本剤とクエチアピン IR 錠は同一の有効成分を含有していることから，本剤の添付文書でもクエチアピン IR 錠（製品名：セロクエル）の添付文書と同様に，血糖値及び HbA1c への影響に関連して警告及び禁忌を設定し，使用上の注意の慎重投与，重要な基本的注意及び副作用の重大な副作用の項で注意喚起を記載することとした。

4.　自殺・死亡関連

第 II/III 相試験［CL-0021］で治療 I 期における自殺に関連する有害事象の発現率は，プラセボ群と FK949E 300 mg 群で同程度あったものの，本剤投与例において自殺に関連する有害事象がみられた。高齢者試験［CL-0022］では，死亡例はみられなかったが，自殺に関連する有害事象の発

現がみられた。製剤切替試験［CL-0023］では，死亡例及び自殺に関連する有害事象の発現はみられなかった。

双極性障害患者は，自殺行動及び自殺念慮が発現するリスクが高いことが知られており，最悪の予後として自殺に至るケースもある[寺尾, 2010]。双極性障害患者の自殺既遂の生涯発症率は15%であり，双極性障害患者の25%～50%は少なくとも1回の自殺企図の経験がある[Jamison, 2000]。また，双極性障害患者の自殺関連行動（企図又は既遂）は年に6.1%との報告がある[Baldessarini, 2003]。自殺は躁病エピソードではほとんど生じず，主に大うつ病エピソードに生じることから[Isometsä, 1993]，自殺の危険性が高い大うつ病エピソードは双極性障害で特に問題である。そのため，添付文書では，自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者等に対して使用上の注意の慎重投与，重要な基本的注意及びその他の注意の項で注意喚起を記載し，更に患者の家族等にも説明を行う旨，重要な基本的注意の項で注意喚起を記載することとした。

1.5.5　国内における本剤の臨床的位置付け

双極性障害は，気分あるいは感情の変化を基本的な障害とする精神疾患であり，躁状態，うつ状態を繰り返す。クエチアピンは2010年11月10日開催の「第6回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」での検討の結果,「双極性障害におけるうつ状態」に対する医療上の必要性が高いと判断され，2010年12月13日に厚生労働省から開発要請が発出された（平成22年12月13日 医政研発1213第1号，薬食審査発1213第1号）。本剤の開発計画立案時は，双極性障害のうつ状態に対する適応を有する薬剤は存在していなかったが，本剤の開発中にオランザピンが「双極性障害におけるうつ症状の改善」の適応を取得した。なお，オランザピンは「双極性障害における躁症状の改善」についても適応を取得している。オランザピン以外で本邦において双極性障害に対する治療として適応を取得している抗精神病薬はアリピプラゾールであり,「双極性障害における躁症状の改善」として適応を取得しているが,「双極性障害におけるうつ症状の改善」の適応は取得していない。また，ラモトリギンは「双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制」の適応を取得しているが,「双極性障害におけるうつ症状の改善」の適応は取得していない。医療現場では，各種治療ガイドラインに挙げられているリチウム，バルプロ酸，カルバマゼピンといった気分安定薬が使用されているが，双極性障害における躁状態に対し適応を有するのみであり，双極性障害におけるうつ症状に対する適応は取得していない。

クエチアピンは国内外の各種治療ガイドラインにて上記の薬剤とともに双極性障害のうつ状態の治療薬として推奨される薬剤となっており，なかには第一選択薬として位置付けられているものもある。本邦では，クエチアピンは双極性障害のうつ状態の治療のため，適応外で使用されている。その一方で，処方を受ける一般患者層においては，自身が診断を受けた疾患とは異なる分類の薬剤が処方された場合に不安や混乱を生じることが少なくない[近藤, 2015]。各種治療ガイドラインにて推奨されているクエチアピンは，双極性障害のうつ状態に奏効する治療薬として医療

上の必要性が高く，適応外使用されている実態を解消するために，本剤が「双極性障害におけるうつ症状の改善」の適応を取得することが望まれる。

また，クエチアピンは海外において，統合失調症，双極性障害の躁状態，双極性障害のうつ状態，双極性障害の維持治療，大うつ病性障害，全般性不安障害を含む様々な適応に対し，90 カ国以上で承認を取得しており，長年にわたり臨床で使用されている。本邦においても，同一の有効成分を含有しているクエチアピン IR 錠（製品名：セロクエル）は，統合失調症を適応症として長期にわたる使用実績がある。

本剤は第 II/III 相試験［CL-0021］において，双極性障害におけるうつ状態を改善することが確認された。その効果は長期にわたり維持されることも確認された。安全性については，傾眠や口渇をはじめとする有害事象や各種検査の異常がみられたが，これらの安全性プロフィールは，クエチアピン IR 錠や海外の臨床試験でこれまでに確認されているものであり，新たな問題は認められなかった。

以上より，双極性障害のうつ状態に対し，クエチアピンが既に国内外の治療ガイドラインにて治療薬として推奨され，本邦では適応外使用されている状況において，本剤が「双極性障害におけるうつ症状の改善」を効能・効果として適応を取得することは，臨床的に意義があるものと考える。

1.5.6　効能・効果（案），用法・用量（案）

本剤の特徴及びベネフィットとリスクを勘案し，国内における本剤の効能・効果及び用法・用量を以下のように設定し，医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

効能・効果

双極性障害におけるうつ症状の改善

用法・用量

通常，成人にはクエチアピンとして 1 回 50 mg より投与を開始し，2 日以上の間隔をあけて 1 回 150 mg へ増量する。その後，さらに 2 日以上の間隔をあけて，推奨用量である 1 回 300 mg に増量する。 なお，いずれも 1 日 1 回就寝前とし，食後 2 時間以上あけて経口投与すること。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

(1) うつ症状が改善した場合には，本剤の投与継続の要否について検討し，本剤を漫然と投与しないよう注意すること。［双極性障害の維持療法における日本人での本剤の有効性及び安全性は確立していない。］

(2) 肝機能障害のある患者及び高齢者では，クリアランスが減少し血漿中濃度が上昇することがあるため，2 日以上の間隔をあけて患者の状態を観察しながら 1 日 50mg ずつ慎重に増

量すること。(「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)

1.5.7 参考文献

Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings. J Clin Psychiatry. 2003;64 Suppl 5:44-52.

Isometsä E. Course, outcome and suicide risk in bipolar disorder: a review. Psychiatria Fennica. 1993;24:113-24

Jamison KR. Suicide and bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2000;61 Suppl 9:47-51.

上島国利，尾鷲登志美，高橋太郎，中込和幸．薬物アドヒアランス．精神経誌．2005;107(7):696-703.

上島国利，樋口輝彦，野村総一郎，編．気分障害治療ガイドライン．第 2 版．東京：医学書院；2010. 247-52.

近藤毅．向精神薬による薬物療法の現状と課題．臨床精神薬理．2015;18(11):1375-81.

日本うつ病学会 気分障害の治療ガイドライン作成委員会．日本うつ病学会治療ガイドライン I. 双極性障害 2012．2012.

寺尾岳，和田明彦．双極性障害の診断・治療と気分安定薬の作用機序．東京：新興医学出版社；2010. 41-4.

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における承認状況

クエチアピン即放錠（IR 錠）は，1997 年 7 月に英国において最初に承認され，2015 年 7 月 31 日時点で，統合失調症，双極性障害の躁状態，双極性障害のうつ状態，双極性障害の維持療法を含む様々な適応で，90 カ国以上において承認を取得している。

クエチアピン徐放性製剤（XR 錠）は，2007 年 5 月に米国において最初に承認され，2015 年 7 月 31 日時点で，統合失調症，双極性障害の躁状態，双極性障害のうつ状態，双極性障害の維持療法，大うつ病性障害，全般性不安障害を含む様々な適応で，90 カ国以上において承認を取得している。

1.6.2　外国の添付文書

米国及び欧州におけるクエチアピン XR 錠の添付文書（PI 及び SmPC）の原文及び翻訳を以下に示す。

1.6.3　企業中核データシート

クエチアピン XR 錠の企業中核データシートを添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use SEROQUEL XR safely and effectively. See full prescribing information for SEROQUEL XR.
SEROQUEL XR® (quetiapine fumarate) extended-release tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 1997

WARNING: INCREASED MORTALITY IN ELDERLY PATIENTS WITH DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS; and SUICIDAL THOUGHTS AND BEHAVIORS
See full prescribing information for complete boxed warning.

Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis
- **Elderly patients with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs are at an increased risk of death. SEROQUEL XR is not approved for elderly patients with dementia-related psychosis. (5.1)**

Suicidal Thoughts and Behaviors
- **Increased risk of suicidal thoughts and behavior in children, adolescents and young adults taking antidepressants. (5.2)**
- **Monitor for worsening and emergence of suicidal thoughts and behaviors. (5.2)**

RECENT MAJOR CHANGES

Warnings and Precautions, Falls (5.8) 02/2017

INDICATIONS AND USAGE

SEROQUEL XR is an atypical antipsychotic indicated for the treatment of:
- Schizophrenia (1.1)
- Bipolar I disorder, manic or mixed episodes (1.2)
- Bipolar disorder, depressive episodes (1.2)
- Major depressive disorder, adjunctive therapy with antidepressants (1.3)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Swallow tablets whole and do not split, chew or crush (2.1)
- Take without food or with a light meal (approx. 300 calories) (2.1)
- Administer once daily, preferably in the evening (2.1)
- *Geriatric Use:* Consider a lower starting dose (50 mg/day), slower titration, and careful monitoring during the initial dosing period in the elderly. (2.3, 8.5)
- *Hepatic Impairment:* Lower starting dose (50 mg/day) and slower titration may be needed (2.4, 8.7, 12.3)

Indication	Initial Dose	Recommended Dose	Maximum Dose
Schizophrenia - Adults (2.2)	300 mg/day	400-800 mg/day	800 mg/day
Schizophrenia - Adolescents (13 to 17 years) (2.2)	50 mg/day	400-800 mg/day	800 mg/day
Bipolar I Disorder manic or mixed - Acute monotherapy or adjunct to lithium or divalproex - Adults (2.2)	300 mg/day	400-800 mg/day	800 mg/day
Bipolar I Disorder, manic Acute monotherapy - Children and Adolescents (10 to 17 years) (2.2)	50 mg/day	400-600 mg/day	600 mg/day
Bipolar Disorder, Depressive Episodes - Adults (2.2)	50 mg/day	300 mg/day	300 mg/day
Major Depressive Disorder, Adjunctive Therapy with Antidepressants - Adults (2.2)	50 mg/day	150-300 mg/day	300 mg/day

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Extended-Release Tablets: 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, and 400 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

Known hypersensitivity to SEROQUEL XR or any components in the formulation. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- *Cerebrovascular Adverse Reactions:* Increased incidence of cerebrovascular adverse events (e.g., stroke, transient ischemic attack) has been seen in elderly patients with dementia-related psychoses treated with atypical antipsychotic drugs (5.3)
- *Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS):* Manage with immediate discontinuation and close monitoring (5.4)
- *Metabolic Changes:* Atypical antipsychotics have been associated with metabolic changes. These metabolic changes include hyperglycemia, dyslipidemia, and weight gain (5.5)
  - *Hyperglycemia and Diabetes Mellitus:* Monitor patients for symptoms of hyperglycemia including polydipsia, polyuria, polyphagia, and weakness. Monitor glucose regularly in patients with diabetes or at risk for diabetes
  - *Dyslipidemia:* Undesirable alterations have been observed in patients treated with atypical antipsychotics. Appropriate clinical monitoring is recommended, including fasting blood lipid testing at the beginning of, and periodically, during treatment
  - *Weight Gain:* Gain in body weight has been observed; clinical monitoring of weight is recommended
- *Tardive Dyskinesia:* Discontinue if clinically appropriate (5.6)
- *Hypotension:* Use with caution in patients with known cardiovascular or cerebrovascular disease (5.7)
- *Increased Blood Pressure in Children and Adolescents:* Monitor blood pressure at the beginning of, and periodically during treatment in children and adolescents (5.9)
- *Leukopenia, Neutropenia and Agranulocytosis:* Monitor complete blood count frequently during the first few months of treatment in patients with a pre-existing low white cell count or a history of leukopenia/neutropenia and discontinue SEROQUEL XR at the first sign of a decline in WBC in absence of other causative factors (5.10)
- *Cataracts:* Lens changes have been observed in patients during long-term quetiapine treatment. Lens examination is recommended when starting treatment and at 6-month intervals during chronic treatment (5.11)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence ≥5% and twice placebo):
Adults: somnolence, dry mouth, constipation, dizziness, increased appetite, dyspepsia, weight gain, fatigue, dysarthria, and nasal congestion (6.1)
Children and Adolescents: somnolence, dizziness, fatigue, increased appetite, nausea, vomiting, dry mouth, tachycardia, weight increased (6.1)
To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact AstraZeneca at 1-800-236-9933 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- *Concomitant use of strong CYP3A4 inhibitors:* Reduce quetiapine dose to one sixth when coadministered with strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ketoconazole, ritonavir) (2.5, 7.1, 12.3)
- *Concomitant use of strong CYP3A4 inducers:* Increase quetiapine dose up to 5 fold when used in combination with a chronic treatment (more than 7-14 days) of potent CYP3A4 inducers (e.g., phenytoin, rifampin, St. John's wort) (2.6, 7.1, 12.3)
- *Discontinuation of strong CYP3A4 inducers:* Reduce quetiapine dose by 5 fold within 7-14 days of discontinuation of CYP3A4 inducers (2.6, 7.1, 12.3)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- *Pregnancy:* Limited human data. Based on animal data, may cause fetal harm. Quetiapine should be used only if the potential benefit justifies the potential risk (8.1)
- *Nursing Mothers:* Discontinue drug or nursing, taking into consideration importance of drug to mother's health (8.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide

Revised: 02/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Schizophrenia
1.2 Bipolar Disorder
1.3 Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder (MDD)
1.4 Special Considerations in Treating Pediatric Schizophrenia and Bipolar I Disorder
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Important Administration Instructions
2.2 Recommended Dosing
2.3 Dose Modifications in Elderly Patients
2.4 Dose Modifications in Hepatically Impaired Patients
2.5 Dose Modifications when used with CYP3A4 Inhibitors
2.6 Dose Modifications when used with CYP3A4 Inducers
2.7 Re-initiation of Treatment in Patients Previously Discontinued
2.8 Switching Patients from SEROQUEL Tablets to SEROQUEL XR Tablets
2.9 Switching from Antipsychotics
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis
5.2 Suicidal Thoughts and Behaviors in Adolescents and Young Adults
5.3 Cerebrovascular Adverse Reactions, Including Stroke, in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis
5.4 Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS)
5.5 Metabolic Changes
5.6 Tardive Dyskinesia
5.7 Hypotension
5.8 Falls
5.9 Increases in Blood Pressure (Children and Adolescents)
5.10 Leukopenia, Neutropenia and Agranulocytosis
5.11 Cataracts
5.12 QT Prolongation
5.13 Seizures
5.14 Hypothyroidism
5.15 Hyperprolactinemia
5.16 Potential for Cognitive and Motor Impairment
5.17 Body Temperature Regulation
5.18 Dysphagia
5.19 Discontinuation Syndrome
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Studies Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effect of Other Drugs on Quetiapine
7.2 Effect of Quetiapine on Other Drugs
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Labor and Delivery
8.3 Nursing Mothers
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE
9.1 Controlled Substance
9.2 Abuse
10 OVERDOSAGE
10.1 Human Experience
10.2 Management of Overdosage
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Schizophrenia
14.2 Bipolar Disorder
14.3 Major Depressive Disorder, Adjunctive Therapy to Antidepressants
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION
17.1 Information for Patients
MEDICATION GUIDE

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: INCREASED MORTALITY IN ELDERLY PATIENTS WITH DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS; and SUICIDAL THOUGHTS AND BEHAVIORS

Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis
Elderly patients with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs are at an increased risk of death *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. SEROQUEL XR is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
Suicidal Thoughts and Behavior
Antidepressants increased the risk of suicidal thoughts and behavior in children, adolescents, and young adults in short-term studies. These studies did not show an increase in the risk of suicidal thoughts and behavior with antidepressant use in patients over age 24; there was a reduction in risk with antidepressant use in patients aged 65 and older *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
In patients of all ages who are started on antidepressant therapy, monitor closely for worsening, and for emergence of suicidal thoughts and behaviors. Advise families and caregivers of the need for close observation and communication with the prescriber *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
SEROQUEL XR is not approved for use in pediatric patients under ten years of age *[see Use in Specific Populations (8.4)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Schizophrenia

SEROQUEL XR is indicated for the treatment of schizophrenia. The efficacy of SEROQUEL XR in schizophrenia was established in one 6-week and one maintenance trial in adults with schizophrenia. Efficacy was supported by three 6-week trials in adults with schizophrenia and one 6-week trial in adolescents with schizophrenia (13-17 years) treated with SEROQUEL *[see Clinical Studies (14.1)]*.

1.2 Bipolar Disorder

SEROQUEL XR is indicated for the acute treatment of manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder, both as monotherapy and as an adjunct to lithium or divalproex. The efficacy of SEROQUEL XR in manic or mixed episodes of bipolar I disorder was established in one 3-week trial in adults with manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder. Efficacy was supported by two 12-week monotherapy trials and one 3-week adjunctive trial in adults with manic episodes associated with bipolar I disorder as well as one 3-week monotherapy trial in children and adolescents (10 – 17 years) with manic episodes associated with bipolar I disorder treated with SEROQUEL *[see Clinical Studies (14.2)]*.

SEROQUEL XR is indicated for the acute treatment of depressive episodes associated with bipolar disorder. The efficacy of SEROQUEL XR was established in one 8-week trial in adults with bipolar I or II disorder and supported by two 8-week trials in adults with bipolar I or II disorder treated with SEROQUEL *[see Clinical Studies (14.2)]*.

SEROQUEL XR is indicated for the maintenance treatment of bipolar I disorder, as an adjunct to lithium or divalproex. Efficacy was extrapolated from two maintenance trials in adults with bipolar I disorder treated with SEROQUEL. The effectiveness of monotherapy for the maintenance treatment of bipolar I disorder has not been systematically evaluated in controlled clinical trials *[see Clinical Studies (14.2)]*.

1.3 Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder (MDD)

SEROQUEL XR is indicated for use as adjunctive therapy to antidepressants for the treatment of MDD. The efficacy of SEROQUEL XR as adjunctive therapy to antidepressants in MDD was established in two 6-week trials in adults with MDD who had an inadequate response to antidepressant treatment *[see Clinical Studies (14.3)]*.

1.4 Special Considerations in Treating Pediatric Schizophrenia and Bipolar I Disorder

Pediatric schizophrenia and bipolar I disorder are serious mental disorders, however, diagnosis can be challenging. For pediatric schizophrenia, symptom profiles can be variable, and for bipolar I disorder, patients may have variable patterns of periodicity of manic or mixed symptoms. It is recommended that medication therapy for pediatric schizophrenia and bipolar I disorder be initiated only after a thorough diagnostic evaluation has been performed and careful consideration given to the risks associated with medication treatment. Medication treatment for both pediatric schizophrenia and bipolar I disorder is indicated as part of a total treatment program that often includes psychological, educational and social interventions.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Administration Instructions

SEROQUEL XR tablets should be swallowed whole and not split, chewed or crushed.

It is recommended that SEROQUEL XR be taken without food or with a light meal (approximately 300 calories) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

SEROQUEL XR should be administered once daily, preferably in the evening.

2.2 Recommended Dosing

The recommended initial dose, titration, dose range and maximum SEROQUEL XR dose for each approved indication is displayed in Table 1 below. After initial dosing, adjustments can be made upwards or downwards, if necessary, depending upon the clinical response and tolerability of the patient *[see Clinical Studies (14.1, 14.2 and 14.3)]*.

Table 1: Recommended Dosing for SEROQUEL XR

Indication	Initial Dose and Titration	Recommended Dose	Maximum Dose
Schizophrenia - Adults	Day 1: 300 mg/day Dose increases can be made at intervals as short as 1 day and in increments of up to 300 mg/day	400-800 mg/day	800 mg/day
Schizophrenia - Adolescents (13 to 17 years)	Day 1: 50 mg/day Day 2: 100 mg/day Day 3: 200 mg/day Day 4: 300 mg/day Day 5: 400 mg/day	400-800 mg/day	800 mg/day
Schizophrenia Maintenance - Monotherapy - Adults	n/a	400-800 mg/day	800 mg/day
Bipolar I Disorder manic or mixed - Acute monotherapy or adjunct to lithium or divalproex - Adults	Day 1: 300 mg/day Day 2: 600 mg/day Day 3: between 400 and 800 mg/day	400-800 mg/day	800 mg/day
Bipolar I Disorder, manic - Acute monotherapy -	Day 1: 50 mg/day Day 2: 100 mg/day	400-600 mg/day	600 mg/day

Children and Adolescents (10 to 17 years)	Day 3: 200 mg/day Day 4: 300 mg/day Day 5: 400 mg/day		
Bipolar Disorder, Depressive Episodes - Adults	Day 1: 50 mg/day Day 2: 100 mg/day Day 3: 200 mg/day Day 4: 300 mg/day	300 mg/day	300 mg/day
Bipolar I Disorder Maintenance - Adjunct to lithium or divalproex - Adults	n/a	400-800 mg/day	800 mg/day
Major Depressive Disorder - Adjunctive Therapy with Antidepressants - Adults	Day 1: 50 mg/day Day 2: 50 mg/day Day 3: 150 mg/day	150-300 mg/day	300 mg/day

n/a - not applicable

Maintenance Treatment for Schizophrenia and Bipolar I Disorder

Maintenance Treatment—Patients should be periodically reassessed to determine the need for maintenance treatment and the appropriate dose for such treatment *[see Clinical Studies (14.1, 14.2)]*.

2.3 Dose Modifications in Elderly Patients

Consideration should be given to a slower rate of dose titration and a lower target dose in the elderly and in patients who are debilitated or who have a predisposition to hypotensive reactions *[see Use in Specific Populations (8.5, 8.7) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. When indicated, dose escalation should be performed with caution in these patients.

Elderly patients should be started on SEROQUEL XR 50 mg/day and the dose can be increased in increments of 50 mg/day depending on the clinical response and tolerability of the individual patient.

2.4 Dose Modifications in Hepatically Impaired Patients

Patients with hepatic impairment should be started on SEROQUEL XR 50 mg/day. The dose can be increased daily in increments of 50 mg/day to an effective dose, depending on the clinical response and tolerability of the patient.

2.5 Dose Modifications when used with CYP3A4 Inhibitors

SEROQUEL XR dose should be reduced to one sixth of original dose when co-medicated with a potent CYP3A4 inhibitor (e.g., ketoconazole, itraconazole, indinavir, ritonavir, nefazodone, etc.). When the CYP3A4 inhibitor is discontinued, the dose of SEROQUEL XR should be increased by 6 fold *[see Clinical Pharmacology (12.3) and Drug Interactions (7.1)]*.

2.6 Dose Modifications when used with CYP3A4 Inducers

SEROQUEL XR dose should be increased up to 5 fold of the original dose when used in combination with a chronic treatment (e.g., greater than 7-14 days) of a potent CYP3A4 inducer (e.g., phenytoin, carbamazepine, rifampin, avasimibe, St. John's wort etc.). The dose should be titrated based on the clinical response and tolerance of the individual patient. When the CYP3A4 inducer is discontinued, the dose of SEROQUEL XR should be reduced to the original level within 7-14 days *[see Clinical Pharmacology (12.3) and Drug Interactions (7.1)]*.

2.7 Re-initiation of Treatment in Patients Previously Discontinued

Although there are no data to specifically address re-initiation of treatment, it is recommended that when restarting therapy of patients who have been off SEROQUEL XR for more than one week, the initial dosing schedule should be

followed. When restarting patients who have been off SEROQUEL XR for less than one week, gradual dose escalation may not be required and the maintenance dose may be re-initiated.

2.8 Switching Patients from SEROQUEL Tablets to SEROQUEL XR Tablets

Patients who are currently being treated with SEROQUEL (immediate release formulation) may be switched to SEROQUEL XR at the equivalent total daily dose taken once daily. Individual dosage adjustments may be necessary.

2.9 Switching from Antipsychotics

There are no systematically collected data to specifically address switching patients from other antipsychotics to SEROQUEL XR, or concerning concomitant administration with other antipsychotics. While immediate discontinuation of the previous antipsychotic treatment may be acceptable for some patients, more gradual discontinuation may be most appropriate for others. In all cases, the period of overlapping antipsychotic administration should be minimized. When switching patients from depot antipsychotics, if medically appropriate, initiate SEROQUEL XR therapy in place of the next scheduled injection. The need for continuing existing extrapyramidal syndrome medication should be re-evaluated periodically.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- 50 mg extended-release tablets are peach, film coated, capsule-shaped, biconvex, intagliated tablet with “XR 50” on one side and plain on the other side
- 150 mg extended-release tablets are white, film-coated, capsule-shaped, biconvex, intagliated tablet with “XR 150” on one side and plain on the other side
- 200 mg extended-release tablets are yellow, film-coated, capsule-shaped, biconvex, intagliated tablet with “XR 200” on one side and plain on the other side
- 300 mg extended-release tablets are pale yellow, film-coated, capsule-shaped, biconvex, intagliated tablet with “XR 300” on one side and plain on the other side
- 400 mg extended-release tablets are white, film-coated, capsule-shaped, biconvex, intagliated tablet with “XR 400” on one side and plain on the other side

4 CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to quetiapine or to any excipients in the SEROQUEL XR formulation. Anaphylactic reactions have been reported in patients treated with SEROQUEL XR.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis

Elderly patients with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs are at an increased risk of death. Analysis of 17 placebo-controlled trials (modal duration of 10 weeks), largely in patients taking atypical antipsychotic drugs, revealed a risk of death in drug-treated patients of between 1.6 to 1.7 times the risk of death in placebo-treated patients. Over the course of a typical 10-week controlled trial, the rate of death in drug-treated patients was about 4.5%, compared to a rate of about 2.6% in the placebo group. Although the causes of death were varied, most of the deaths appeared to be either cardiovascular (e.g., heart failure, sudden death) or infectious (e.g., pneumonia) in nature. Observational studies suggest that, similar to atypical antipsychotic drugs, treatment with conventional antipsychotic drugs may increase mortality. The extent to which the findings of increased mortality in observational studies may be attributed to the antipsychotic drug as opposed to some characteristic(s) of the patients is not clear. SEROQUEL XR is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis *[see Boxed Warning]*.

5.2 Suicidal Thoughts and Behaviors in Adolescents and Young Adults

Patients with major depressive disorder (MDD), both adult and pediatric, may experience worsening of their depression and/or the emergence of suicidal ideation and behavior (suicidality) or unusual changes in behavior, whether or not they are taking antidepressant medications, and this risk may persist until significant remission occurs. Suicide is a known risk of depression and certain other psychiatric disorders, and these disorders themselves are the strongest predictors of suicide. There has been a long-standing concern, however, that antidepressants may have a role in inducing worsening of depression and the emergence of suicidality in certain patients during the early phases of treatment. Pooled analyses of short-term placebo-controlled trials of antidepressant drugs (SSRIs and others) showed that these drugs increase the risk of suicidal thinking and behavior (suicidality) in children, adolescents, and young adults (ages 18-24) with major depressive disorder (MDD) and other psychiatric disorders. Short-term studies did not show an increase in the risk of suicidality with antidepressants compared to placebo in adults beyond age 24; there was a reduction with antidepressants compared to placebo in adults aged 65 and older.

The pooled analyses of placebo-controlled trials in children and adolescents with MDD, obsessive compulsive disorder (OCD), or other psychiatric disorders included a total of 24 short-term trials of 9 antidepressant drugs in over 4400 patients. The pooled analyses of placebo-controlled trials in adults with MDD or other psychiatric disorders included a total of 295 short-term trials (median duration of 2 months) of 11 antidepressant drugs in over 77,000 patients. There was considerable variation in risk of suicidality among drugs, but a tendency toward an increase in the younger patients for almost all drugs studied. There were differences in absolute risk of suicidality across the different indications, with the highest incidence in MDD. The risk differences (drug vs. placebo), however, were relatively stable within age strata and across indications. These risk differences (drug-placebo difference in the number of cases of suicidality per 1000 patients treated) are provided in Table 2.

Table 2: Drug-Placebo Difference in Number of Cases of Suicidality per 1000 Patients Treated

Age Range	Drug-Placebo Difference in Number of Cases of Suicidality per 1000 Patients Treated
	Increases Compared to Placebo
<18	14 additional cases
18–24	5 additional cases
	Decreases Compared to Placebo
25–64	1 fewer case
≥65	6 fewer cases

No suicides occurred in any of the pediatric trials. There were suicides in the adult trials, but the number was not sufficient to reach any conclusion about drug effect on suicide.
It is unknown whether the suicidality risk extends to longer-term use, i.e., beyond several months. However, there is substantial evidence from placebo-controlled maintenance trials in adults with depression that the use of antidepressants can delay the recurrence of depression.
All patients being treated with antidepressants for any indication should be monitored appropriately and observed closely for clinical worsening, suicidality, and unusual changes in behavior, especially during the initial few months of a course of drug therapy, or at times of dose changes, either increases or decreases.
The following symptoms, anxiety, agitation, panic attacks, insomnia, irritability, hostility, aggressiveness, impulsivity, akathisia (psychomotor restlessness), hypomania, and mania, have been reported in adult and pediatric patients being treated with antidepressants for major depressive disorder as well as for other indications, both psychiatric and nonpsychiatric. Although a causal link between the emergence of such symptoms and either the worsening of depression and/or the emergence of suicidal impulses has not been established, there is concern that such symptoms may represent precursors to emerging suicidality.

Consideration should be given to changing the therapeutic regimen, including possibly discontinuing the medication, in patients whose depression is persistently worse, or who are experiencing emergent suicidality or symptoms that might be precursors to worsening depression or suicidality, especially if these symptoms are severe, abrupt in onset, or were not part of the patient's presenting symptoms.

Families and caregivers of patients being treated with antidepressants for major depressive disorder or other indications, both psychiatric and nonpsychiatric, should be alerted about the need to monitor patients for the emergence of agitation, irritability, unusual changes in behavior, and the other symptoms described above, as well as the emergence of suicidality, and to report such symptoms immediately to healthcare providers. Such monitoring should include daily observation by families and caregivers. Prescriptions for SEROQUEL XR should be written for the smallest quantity of tablets consistent with good patient management, in order to reduce the risk of overdose.

Screening Patients for Bipolar Disorder: A major depressive episode may be the initial presentation of bipolar disorder. It is generally believed (though not established in controlled trials) that treating such an episode with an antidepressant alone may increase the likelihood of precipitation of a mixed/manic episode in patients at risk for bipolar disorder. Whether any of the symptoms described above represent such a conversion is unknown. However, prior to initiating treatment with an antidepressant, including SEROQUEL XR, patients with depressive symptoms should be adequately screened to determine if they are at risk for bipolar disorder; such screening should include a detailed psychiatric history, including a family history of suicide, bipolar disorder, and depression.

5.3 Cerebrovascular Adverse Reactions, Including Stroke, in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis

In placebo-controlled trials with risperidone, aripiprazole, and olanzapine in elderly subjects with dementia, there was a higher incidence of cerebrovascular adverse reactions (cerebrovascular accidents and transient ischemic attacks), including fatalities, compared to placebo-treated subjects. SEROQUEL XR is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)]*.

5.4 Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS)

A potentially fatal symptom complex sometimes referred to as Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) has been reported in association with administration of antipsychotic drugs, including quetiapine. Rare cases of NMS have been reported with quetiapine. Clinical manifestations of NMS are hyperpyrexia, muscle rigidity, altered mental status, and evidence of autonomic instability (irregular pulse or blood pressure, tachycardia, diaphoresis, and cardiac dysrhythmia). Additional signs may include elevated creatine phosphokinase, myoglobinuria (rhabdomyolysis) and acute renal failure.

The diagnostic evaluation of patients with this syndrome is complicated. In arriving at a diagnosis, it is important to exclude cases where the clinical presentation includes both serious medical illness (e.g., pneumonia, systemic infection, etc.) and untreated or inadequately treated extrapyramidal signs and symptoms (EPS). Other important considerations in the differential diagnosis include central anticholinergic toxicity, heat stroke, drug fever and primary central nervous system (CNS) pathology.

The management of NMS should include: 1) immediate discontinuation of antipsychotic drugs and other drugs not essential to concurrent therapy; 2) intensive symptomatic treatment and medical monitoring; and 3) treatment of any concomitant serious medical problems for which specific treatments are available. There is no general agreement about specific pharmacological treatment regimens for NMS.

If a patient requires antipsychotic drug treatment after recovery from NMS, the potential reintroduction of drug therapy should be carefully considered. The patient should be carefully monitored since recurrences of NMS have been reported.

5.5 Metabolic Changes

Atypical antipsychotic drugs have been associated with metabolic changes that include hyperglycemia/diabetes mellitus, dyslipidemia, and body weight gain. While all of the drugs in the class have been shown to produce some metabolic changes, each drug has its own specific risk profile. In some patients, a worsening of more than one of the metabolic parameters of weight, blood glucose, and lipids was observed in clinical studies. Changes in these metabolic profiles should be managed as clinically appropriate.

Hyperglycemia and Diabetes Mellitus

Hyperglycemia, in some cases extreme and associated with ketoacidosis or hyperosmolar coma or death, has been reported in patients treated with atypical antipsychotics, including quetiapine. Assessment of the relationship between atypical antipsychotic use and glucose abnormalities is complicated by the possibility of an increased background risk of diabetes mellitus in patients with schizophrenia and the increasing incidence of diabetes mellitus in the general population. Given these confounders, the relationship between atypical antipsychotic use and hyperglycemia-related adverse reactions is not completely understood. However, epidemiological studies suggest an increased risk of treatment-emergent hyperglycemia-related adverse reactions in patients treated with the atypical antipsychotics. Precise risk estimates for hyperglycemia-related adverse reactions in patients treated with atypical antipsychotics are not available.

Patients with an established diagnosis of diabetes mellitus who are started on atypical antipsychotics should be monitored regularly for worsening of glucose control. Patients with risk factors for diabetes mellitus (e.g., obesity, family history of diabetes) who are starting treatment with atypical antipsychotics should undergo fasting blood glucose testing at the beginning of treatment and periodically during treatment. Any patient treated with atypical antipsychotics should be monitored for symptoms of hyperglycemia including polydipsia, polyuria, polyphagia, and weakness. Patients who develop symptoms of hyperglycemia during treatment with atypical antipsychotics should undergo fasting blood glucose testing. In some cases, hyperglycemia has resolved when the atypical antipsychotic was discontinued; however, some patients required continuation of anti-diabetic treatment despite discontinuation of the suspect drug.

Adults:

Table 3: Fasting Glucose-Proportion of Patients Shifting to ≥ 126 mg/dL in Short-Term (≤ 12 weeks) Placebo-Controlled Studies[1]

Laboratory Analyte	Category Change (At Least Once) from Baseline	Treatment Arm	N	Patients n (%)
Fasting Glucose	Normal to High (<100 mg/dL to ≥126 mg/dL)	Quetiapine	2907	71 (2.4%)
		Placebo	1346	19 (1.4%)
	Borderline to High (≥100 mg/dL and <126 mg/dL to ≥126 mg/dL)	Quetiapine	572	67 (11.7%)
		Placebo	279	33 (11.8%)

1. Includes SEROQUEL and SEROQUEL XR data.

In a 24-week trial (active-controlled, 115 patients treated with SEROQUEL) designed to evaluate glycemic status with oral glucose tolerance testing of all patients, at week 24 the incidence of a treatment-emergent post-glucose challenge glucose level ≥ 200 mg/dL was 1.7% and the incidence of a fasting treatment-emergent blood glucose level ≥ 126 mg/dL was 2.6%. The mean change in fasting glucose from baseline was 3.2 mg/dL and mean change in 2-hour glucose from baseline was -1.8 mg/dL for quetiapine.

In 2 long-term placebo-controlled randomized withdrawal clinical trials for bipolar I disorder maintenance, mean exposure of 213 days for SEROQUEL (646 patients) and 152 days for placebo (680 patients), the mean change in glucose from baseline was +5.0 mg/dL for quetiapine and –0.05 mg/dL for placebo. The exposure-adjusted rate of any increased blood glucose level (≥ 126 mg/dL) for patients more than 8 hours since a meal (however, some patients may not have been precluded from calorie intake from fluids during fasting period) was 18.0 per 100 patient years for SEROQUEL (10.7% of patients; n=556) and 9.5 for placebo per 100 patient years (4.6% of patients; n=581).

Table 4 shows the percentage of patients with shifts in blood glucose to ≥ 126 mg/dL from normal baseline in MDD adjunct therapy trials by dose.

Table 4: Percentage of Patients with Shifts from Normal Baseline in Blood Glucose to ≥ 126 mg/dL (assumed fasting) in MDD Adjunct Therapy Trials by Dose

Laboratory Analyte	Treatment Arm	N	Patients n (%)
Blood Glucose ≥ 126 mg/dL	SEROQUEL XR 150 mg	280	19 (7%)
	SEROQUEL XR 300 mg	269	32 (12%)
	Placebo	277	17 (6%)

Children and Adolescents: Safety and effectiveness of SEROQUEL XR is supported from studies of SEROQUEL in children and adolescent patients 10 to 17 years of age *[see Clinical Studies (14.2)]*. In a placebo-controlled SEROQUEL XR monotherapy study (8 weeks duration) of children and adolescent patients (10 – 17 years of age) with bipolar depression, in which efficacy was not established, the mean change in fasting glucose levels for SEROQUEL XR (n = 60) compared to placebo (n = 62) was 1.8 mg/dL versus 1.6 mg/dL. In this study, there were no patients in the SEROQUEL XR or placebo-treated groups with a baseline normal fasting glucose level (< 100 mg/dL) that had an increase in blood glucose level ≥ 126 mg/dL. There was one patient in the SEROQUEL XR group with a baseline borderline fasting glucose level (≥ 100 mg/dL and < 126 mg/dL) who had an increase in blood glucose level of > 126 mg/dL compared to zero patients in the placebo group.

In a placebo-controlled SEROQUEL monotherapy study of adolescent patients (13–17 years of age) with schizophrenia (6 weeks duration), the mean change in fasting glucose levels for SEROQUEL (n=138) compared to placebo (n=67) was –0.75 mg/dL versus –1.70 mg/dL. In a placebo-controlled SEROQUEL monotherapy study of children and adolescent patients (10–17 years of age) with bipolar mania (3 weeks duration), the mean change in fasting glucose level for SEROQUEL (n=170) compared to placebo (n=81) was 3.62 mg/dL versus –1.17 mg/dL. No patient in either study with a baseline normal fasting glucose level (<100 mg/dL) or a baseline borderline fasting glucose level (≥100 mg/dL and <126 mg/dL) had a treatment-emergent blood glucose level of ≥126 mg/dL.

Dyslipidemia

Adults:

Table 5 shows the percentage of patients with changes in cholesterol and triglycerides from baseline by indication in clinical trials with SEROQUEL XR.

Table 5: Percentage of Adult Patients with Shifts in Total Cholesterol, Triglycerides, LDL-Cholesterol and HDL-Cholesterol from Baseline to Clinically Significant Levels by Indication

Laboratory Analyte	Indication	Treatment Arm	N	Patients n (%)
Total Cholesterol ≥240 mg/dL	Schizophrenia[1]	SEROQUEL XR	718	67 (9%)
		Placebo	232	21 (9%)
	Bipolar Depression[2]	SEROQUEL XR	85	6 (7%)
		Placebo	106	3 (3%)
	Bipolar Mania[3]	SEROQUEL XR	128	9 (7%)
		Placebo	134	5 (4%)
	Major Depressive Disorder (Adjunct Therapy)[1]	SEROQUEL XR	420	67 (16%)
		Placebo	213	15 (7%)
Triglycerides ≥200 mg/dL	Schizophrenia[1]	SEROQUEL XR	659	118 (18%)
		Placebo	214	11 (5%)
	Bipolar Depression[2]	SEROQUEL XR	84	7 (8%)
		Placebo	93	7 (8%)
	Bipolar Mania[3]	SEROQUEL XR	102	15 (15%)
		Placebo	125	8 (6%)
	Major Depressive Disorder (Adjunct Therapy) [1]	SEROQUEL XR	458	75 (16%)
		Placebo	223	18 (8%)
LDL-Cholesterol ≥ 160 mg/dL	Schizophrenia[1]	SEROQUEL XR	691	47 (7%)
		Placebo	227	17 (8%)
	Bipolar Depression[2]	SEROQUEL XR	86	3 (4%)
		Placebo	104	2 (2%)
	Bipolar Mania[3]	SEROQUEL XR	125	5 (4%)
		Placebo	135	2 (2%)

	Major Depressive Disorder (Adjunct Therapy)[1]	SEROQUEL XR	457	51 (11%)
		Placebo	219	21 (10%)
HDL-Cholesterol ≤ 40 mg/dL	Schizophrenia[1]	SEROQUEL XR	600	87 (15%)
		Placebo	195	23 (12%)
	Bipolar Depression[2]	SEROQUEL XR	78	7 (9%)
		Placebo	83	6 (7%)
	Bipolar Mania[3]	SEROQUEL XR	100	19 (19%)
		Placebo	115	15 (13%)
	Major Depressive Disorder (Adjunct Therapy)[1]	SEROQUEL XR	470	34 (7%)
		Placebo	230	19 (8%)

1. 6 weeks duration
2. 8 weeks duration
3. 3 weeks duration

In SEROQUEL clinical trials for schizophrenia, the percentage of patients with shifts in cholesterol and triglycerides from baseline to clinically significant levels were 18% (placebo: 7%) and 22% (placebo: 16%). HDL-cholesterol and LDL-cholesterol parameters were not measured in these studies. In SEROQUEL clinical trials for bipolar depression, the following percentage of patients had shifts from baseline to clinically significant levels for the four lipid parameters measured: total cholesterol 9% (placebo: 6%); triglycerides 14% (placebo: 9%); LDL-cholesterol 6% (placebo: 5%) and HDL-cholesterol 14% (placebo: 14%). Lipid parameters were not measured in the bipolar mania studies.

Table 6 shows the percentage of patients in MDD adjunctive therapy trials with clinically significant shifts in total-cholesterol, triglycerides, LDL-cholesterol and HDL-cholesterol from baseline by dose.

Table 6: Percentage of Patients with Shifts in Total Cholesterol, Triglycerides, LDL-Cholesterol and HDL-Cholesterol from Baseline to Clinically Significant Levels in MDD Adjunctive Therapy Trials by Dose

Laboratory Analyte	Treatment Arm[1]	N	Patients n (%)
Cholesterol ≥ 240 mg/dL	SEROQUEL XR 150 mg	223	41 (18%)
	SEROQUEL XR 300 mg	197	26 (13%)
	Placebo	213	15 (7%)
Triglycerides ≥ 200 mg/dL	SEROQUEL XR 150 mg	232	36 (16%)
	SEROQUEL XR 300 mg	226	39 (17%)
	Placebo	223	18 (8%)
LDL-Cholesterol ≥ 160 mg/dL	SEROQUEL XR 150 mg	242	29 (12%)
	SEROQUEL XR 300 mg	215	22 (10%)
	Placebo	219	21 (10%)
HDL-Cholesterol ≤ 40 mg/dL	SEROQUEL XR 150 mg	238	14 (6%)
	SEROQUEL XR 300 mg	232	20 (9%)
	Placebo	230	19 (8%)

1. 6 weeks duration

Children and Adolescents:

Safety and effectiveness of SEROQUEL XR is supported by studies of SEROQUEL in children and adolescent patients 10 to 17 years of age *[see Clinical Studies (14.1 and 14.2)]*.

In a placebo-controlled SEROQUEL XR monotherapy study (8 weeks duration) of children and adolescent patients (10-17 years of age) with bipolar depression, in which efficacy was not established, the percentage of children and adolescents with shifts in total cholesterol (≥200 mg/dL), triglycerides (≥150 mg/dL), LDL-cholesterol (≥ 130 mg/dL) and HDL-cholesterol (≤40 mg/dL) from baseline to clinically significant levels were: total cholesterol 8% (7/83) for SEROQUEL XR vs. 6% (5/84) for placebo; triglycerides 28% (22/80) for SEROQUEL XR vs. 9% (7/82) for placebo; LDL-cholesterol 2% (2/86) for SEROQUEL XR vs. 4% (3/85) for placebo and HDL-cholesterol 20% (13/65) for SEROQUEL XR vs 15% (11/74) for placebo.

Table 7 shows the percentage of children and adolescents with shifts in total cholesterol, triglycerides, LDL-cholesterol and HDL-cholesterol from baseline to clinically significant levels by indication in clinical trials with SEROQUEL in adolescents (13–17 years) with schizophrenia and in children and adolescents (10–17 years) with bipolar mania.

Table 7: Percentage of Children and Adolescents with Shifts in Total Cholesterol, Triglycerides, LDL-Cholesterol and HDL-Cholesterol from Baseline to Clinically Significant Levels by Indication

Laboratory Analyte	Indication	Treatment Arm	N	Patients n (%)
Total Cholesterol ≥200 mg/dL	Schizophrenia[1]	SEROQUEL	107	13 (12%)
		Placebo	56	1 (2%)
	Bipolar Mania[2]	SEROQUEL	159	16 (10%)
		Placebo	66	2 (3%)
Triglycerides ≥150 mg/dL	Schizophrena[1]	SEROQUEL	103	17 (17%)
		Placebo	51	4 (8%)
	Bipolar Mania[2]	SEROQUEL	149	32 (22%)
		Placebo	60	8 (13%)
LDL-Cholesterol ≥ 130 mg/dL	Schizophrenia[1]	SEROQUEL	112	4 (4%)
		Placebo	60	1 (2%)
	Bipolar Mania[2]	SEROQUEL	169	13 (8%)
		Placebo	74	4 (5%)
HDL-Cholesterol ≤ 40 mg/dL	Schizophrenia[1]	SEROQUEL	104	16 (15%)
		Placebo	54	10 (19%)
	Bipolar Mania[2]	SEROQUEL	154	16 (10%)
		Placebo	61	4 (7%)

1. 13-17 years, 6 weeks duration
2. 10-17 years, 3 weeks duration

Weight Gain

Increases in weight have been observed in clinical trials. Patients receiving quetiapine should receive regular monitoring of weight.

Adults: Table 8 shows the percentage of adult patients with weight gain of ≥7% of body weight by indication.

Table 8: Percentage of Patients with Weight Gain ≥7% of Body Weight (Adults) by Indication

Vital sign	Indication	Treatment Arm	N	Patients n (%)
Weight gain	Schizophrenia[1]	SEROQUEL XR	907	90 (10%)

≥7% of body weight		Placebo	299	16 (5%)
	Bipolar Mania[2]	SEROQUEL XR	138	7 (5%)
		Placebo	150	0 (0%)
	Bipolar Depression[3]	SEROQUEL XR	110	9 (8%)
		Placebo	125	1 (1%)
	Major Depressive Disorder (Adjunctive Therapy)[1]	SEROQUEL XR	616	32 (5%)
		Placebo	302	5 (2%)

1. 6 weeks duration
2. 3 weeks duration
3. 8 weeks duration

In schizophrenia trials, the proportions of patients meeting a weight gain criterion of ≥7% of body weight were compared in a pool of four 3- to 6-week placebo-controlled clinical trials, revealing a statistically significant greater incidence of weight gain for SEROQUEL (23%) compared to placebo (6%).

Table 9 shows the percentage of adult patients with weight gain of ≥7% of body weight for MDD by dose.

Table 9: Percentage of Patients with Weight Gain ≥7% of Body Weight in MDD Adjunctive Therapy Trials by Dose (Adults)

Vital sign	Treatment Arm	N	Patients n (%)
Weight Gain ≥7% of Body Weight in MDD Adjunctive Therapy	SEROQUEL XR 150 mg	309	10 (3%)
	SEROQUEL XR 300 mg	307	22 (7%)
	Placebo	302	5 (2%)

Children and Adolescents: Safety and effectiveness of SEROQUEL XR is supported by studies of SEROQUEL in children and adolescent patients 10 to 17 years of age *[see Clinical Studies (14.1 and 14.2)]*. In a clinical trial for SEROQUEL XR in children and adolescents (10-17 years of age) with bipolar depression, in which efficacy was not established, the percentage of patients with weight gain ≥7% of body weight at any time was 15% (14/92) for SEROQUEL XR vs. 10% (10/100) for placebo. The mean change in body weight was 1.4 kg in the SEROQUEL XR group vs. 0.6 kg in the placebo group.

Weight gain was greater in patients 10-12 years of age compared to patients 13-17 years of age. The percentage of patients 10-12 years of age with weight gain ≥7% at any time was 28% (7/25) for SEROQUEL XR vs. 0% (0/28) for placebo. The percentage of patients 13-17 years of age with weight gain ≥7% at any time was 10.4% (7/67) for SEROQUEL XR vs. 13.9% (10/72) for placebo.

Table 10 shows the percentage of children and adolescents with weight gain ≥7% of body weight in clinical trials with SEROQUEL in adolescents (13 – 17 years) with schizophrenia and in children and adolescents (10 – 17 years) with bipolar mania.

Table 10: Percentage of Patients with Weight Gain ≥7% of Body Weight (Children and Adolescents)

Vital sign	Indication	Treatment Arm	N	Patients n (%)
Weight gain	Schizophrenia[1]	SEROQUEL	111	23 (21%)

≥7% of Body Weight		Placebo	44	3 (7%)
	Bipolar Mania[2]	SEROQUEL	157	18 (12%)
		Placebo	68	0 (0%)

1. 6 weeks duration
2. 3 weeks duration

The mean change in body weight in the schizophrenia trial was 2.0 kg in the SEROQUEL group and -0.4 kg in the placebo group and in the bipolar mania trial it was 1.7 kg in the SEROQUEL group and 0.4 kg in the placebo group.

In an open-label study that enrolled patients from the above two pediatric trials, 63% of patients (241/380) completed 26 weeks of therapy with SEROQUEL. After 26 weeks of treatment, the mean increase in body weight was 4.4 kg. Forty-five percent of the patients gained ≥ 7% of their body weight, not adjusted for normal growth. In order to adjust for normal growth over 26 weeks, an increase of at least 0.5 standard deviation from baseline in BMI was used as a measure of a clinically significant change; 18.3% of patients on SEROQUEL met this criterion after 26 weeks of treatment.

When treating pediatric patients with SEROQUEL for any indication, weight gain should be assessed against that expected for normal growth.

5.6 Tardive Dyskinesia

A syndrome of potentially irreversible, involuntary, dyskinetic movements may develop in patients treated with antipsychotic drugs including quetiapine. Although the prevalence of the syndrome appears to be highest among the elderly, especially elderly women, it is impossible to rely upon prevalence estimates to predict, at the inception of antipsychotic treatment, which patients are likely to develop the syndrome. Whether antipsychotic drug products differ in their potential to cause tardive dyskinesia is unknown.

The risk of developing tardive dyskinesia and the likelihood that it will become irreversible are believed to increase as the duration of treatment and the total cumulative dose of antipsychotic drugs administered to the patient increase. However, the syndrome can develop, although much less commonly, after relatively brief treatment periods at low doses or may even arise after discontinuation of treatment.

There is no known treatment for established cases of tardive dyskinesia, although the syndrome may remit, partially or completely, if antipsychotic treatment is withdrawn. Antipsychotic treatment, itself, however, may suppress (or partially suppress) the signs and symptoms of the syndrome and thereby may possibly mask the underlying process. The effect that symptomatic suppression has upon the long-term course of the syndrome is unknown.

Given these considerations, SEROQUEL XR should be prescribed in a manner that is most likely to minimize the occurrence of tardive dyskinesia. Chronic antipsychotic treatment should generally be reserved for patients who appear to suffer from a chronic illness that (1) is known to respond to antipsychotic drugs, and (2) for whom alternative, equally effective, but potentially less harmful treatments are not available or appropriate. In patients who do require chronic treatment, the smallest dose and the shortest duration of treatment producing a satisfactory clinical response should be sought. The need for continued treatment should be reassessed periodically.

If signs and symptoms of tardive dyskinesia appear in a patient on SEROQUEL XR, drug discontinuation should be considered. However, some patients may require treatment with quetiapine despite the presence of the syndrome.

5.7 Hypotension

Quetiapine may induce orthostatic hypotension associated with dizziness, tachycardia and, in some patients, syncope, especially during the initial dose-titration period, probably reflecting its ά1-adrenergic antagonist properties. Syncope was reported in 0.3% (5/1866) of the patients treated with SEROQUEL XR across all indications, compared with 0.2% (2/928)

on placebo. Syncope was reported in 1% (28/3265) of the patients treated with SEROQUEL, compared with 0.2% (2/954) on placebo. Orthostatic hypotension, dizziness, and syncope may lead to falls.

Quetiapine should be used with particular caution in patients with known cardiovascular disease (history of myocardial infarction or ischemic heart disease, heart failure or conduction abnormalities), cerebrovascular disease or conditions which would predispose patients to hypotension (dehydration, hypovolemia and treatment with antihypertensive medications). If hypotension occurs during titration to the target dose, a return to the previous dose in the titration schedule is appropriate.

5.8 Falls

Atypical antipsychotic drugs, including SEROQUEL XR, may cause somnolence, postural hypotension, motor and sensory instability, which may lead to falls and, consequently, fractures or other injuries. For patients with diseases, conditions, or medications that could exacerbate these effects, complete fall risk assessments when initiating antipsychotic treatment and recurrently for patients on long-term antipsychotic therapy.

5.9 Increases in Blood Pressure (Children and Adolescents)

Safety and effectiveness of SEROQUEL XR is supported by studies of SEROQUEL in children and adolescent patients 10 to 17 years of age *[see Clinical Studies (14.1 and 14.2)]*.

In a placebo-controlled SEROQUEL XR clinical trial (8 weeks duration) in children and adolescents (10-17 years of age) with bipolar depression, in which efficacy was not established, the incidence of increases at any time in systolic blood pressure (≥20 mmHg) was 6.5% (6/92) for SEROQUEL XR and 6.0% (6/100) for placebo; the incidence of increases at any time in diastolic blood pressure (≥10 mmHg) was 46.7% (43/92) for SEROQUEL XR and 36.0% (36/100) for placebo.

In placebo-controlled trials in children and adolescents with schizophrenia (13-17 years old, 6-week duration) or bipolar mania (10-17 years old, 3-week duration), the incidence of increases at any time in systolic blood pressure (≥20 mmHg) was 15.2% (51/335) for SEROQUEL and 5.5% (9/163) for placebo; the incidence of increases at any time in diastolic blood pressure (≥10 mmHg) was 40.6% (136/335) for SEROQUEL and 24.5% (40/163) for placebo. In the 26-week open-label clinical trial, one child with a reported history of hypertension experienced a hypertensive crisis. Blood pressure in children and adolescents should be measured at the beginning of, and periodically during treatment.

5.10 Leukopenia, Neutropenia and Agranulocytosis

In clinical trials and postmarketing experience, events of leukopenia/neutropenia have been reported temporally related to atypical antipsychotic agents, including quetiapine fumarate. Agranulocytosis (including fatal cases) has also been reported.

Possible risk factors for leukopenia/neutropenia include pre-existing low white cell count (WBC) and history of drug induced leukopenia/neutropenia. Patients with a pre-existing low WBC or a history of drug induced leukopenia/neutropenia should have their complete blood count (CBC) monitored frequently during the first few months of therapy and should discontinue SEROQUEL XR at the first sign of a decline in WBC in absence of other causative factors.

Patients with neutropenia should be carefully monitored for fever or other symptoms or signs of infection and treated promptly if such symptoms or signs occur. Patients with severe neutropenia (absolute neutrophil count <1000/mm^3) should discontinue SEROQUEL XR and have their WBC followed until recovery.

5.11 Cataracts

The development of cataracts was observed in association with quetiapine treatment in chronic dog studies *[see Nonclinical Toxicology (13.2)]*. Lens changes have also been observed in adults, children, and adolescents during long-term quetiapine treatment but a causal relationship to quetiapine use has not been established. Nevertheless, the possibility of lenticular changes cannot be excluded at this time. Therefore, examination of the lens by methods adequate to detect cataract formation, such as slit lamp exam or other appropriately sensitive methods, is recommended at initiation of treatment or shortly thereafter, and at 6-month intervals during chronic treatment.

5.12 QT Prolongation

In clinical trials quetiapine was not associated with a persistent increase in QT intervals. However, the QT effect was not systematically evaluated in a thorough QT study. In post marketing experience there were cases reported of QT prolongation in patients who overdosed on quetiapine *[see Overdosage (10.1)]*, in patients with concomitant illness, and in patients taking medicines known to cause electrolyte imbalance or increase QT interval.

The use of quetiapine should be avoided in combination with other drugs that are known to prolong QTc including Class 1A antiarrythmics (e.g., quinidine, procainamide) or Class III antiarrythmics (e.g., amiodarone, sotalol), antipsychotic medications (e.g., ziprasidone, chlorpromazine, thioridazine), antibiotics (e.g., gatifloxacin, moxifloxacin), or any other class of medications known to prolong the QTc interval (e.g., pentamidine, levomethadyl acetate, methadone).

Quetiapine should also be avoided in circumstances that may increase the risk of occurrence of torsade de pointes and/or sudden death including (1) a history of cardiac arrhythmias such as bradycardia; (2) hypokalemia or hypomagnesemia; (3) concomitant use of other drugs that prolong the QTc interval; and (4) presence of congenital prolongation of the QT interval.

Caution should also be exercised when quetiapine is prescribed in patients with increased risk of QT prolongation (e.g., cardiovascular disease, family history of QT prolongation, the elderly, congestive heart failure and heart hypertrophy).

5.13 Seizures

During short-term clinical trials with SEROQUEL XR, seizures occurred in 0.05% (1/1866) of patients treated with SEROQUEL XR across all indications compared to 0.3% (3/928) on placebo. During clinical trials with SEROQUEL, seizures occurred in 0.5% (20/3490) of patients treated with SEROQUEL compared to 0.2% (2/954) on placebo. As with other antipsychotics, quetiapine fumarate should be used cautiously in patients with a history of seizures or with conditions that potentially lower the seizure threshold, e.g., Alzheimer's dementia. Conditions that lower the seizure threshold may be more prevalent in a population of 65 years or older.

5.14 Hypothyroidism

Adults: Clinical trials with quetiapine demonstrated dose-related decreases in thyroid hormone levels. The reduction in total and free thyroxine (T_4) of approximately 20% at the higher end of the therapeutic dose range was maximal in the first six weeks of treatment and maintained without adaptation or progression during more chronic therapy. In nearly all cases, cessation of quetiapine treatment was associated with a reversal of the effects on total and free T_4, irrespective of the duration of treatment. The mechanism by which quetiapine effects the thyroid axis is unclear. If there is an effect on the hypothalamic-pituitary axis, measurement of TSH alone may not accurately reflect a patient's thyroid status. Therefore, both TSH and free T_4, in addition to clinical assessment, should be measured at baseline and at follow-up.

In SEROQUEL XR clinical trials across all indications 1.8% (24/1336) of patients on SEROQUEL XR versus 0.6% (3/530) on placebo experienced decreased free thyroxine (<0.8 LLN) and 1.6% (21/1346) on SEROQUEL XR versus 3.4% (18/534) on placebo experienced increased thyroid stimulating hormone (TSH). About 0.7% (26/3489) of

SEROQUEL patients did experience TSH increases in monotherapy studies. Some patients with TSH increases needed replacement thyroid treatment.

In all quetiapine trials, the incidence of shifts in thyroid hormones and TSH were[1]: decrease in free T4 (<0.8 LLN), 2.0% (357/17513); decrease in total T_4, 4.0% (75/1861); decrease in free T_3, 0.4% (53/13766); decrease in total T_3, 2.0% (26/1312), and increase in TSH, 4.9% (956/19412). In eight patients, where TBG was measured, levels of TBG were unchanged.

Table 11 shows the incidence of these shifts in short term placebo-controlled clinical trials.

Table 11: Incidence of Shifts in Thyroid Hormone Levels and TSH in Short Term Placebo-Controlled Clinical Trials[0,2]

Total T4		Free T4		Total T3		Free T3	
Quetiapine	Placebo	Quetiapine	Placebo	Quetiapine	Placebo	Quetiapine	Placebo
3.4% (37/1097)	0.6% (4/651)	0.7% (52/7218)	0.1% (4/3668)	0.5% (2/369)	0.0% (0/113)	0.2% (11/5673)	0.0% (1/2679)

TSH	
Quetiapine	Placebo
3.2% (240/7587)	2.7% (105/3912)

1. Based on shifts from normal baseline to potentially clinically important value at any time post-baseline. Shifts in total T_4, free T_4, total T_3 and free T_3 are defined as <0.8 x LLN (pmol/L) and shift in TSH is > 5 mIU/L at any time.
2. Includes SEROQUEL and SEROQUEL XR data.

In short-term placebo-controlled monotherapy trials, the incidence of reciprocal shifts in T_3 and TSH was 0.0 % for both quetiapine (1/4800) and placebo (0/2190) and for T_4 and TSH the shifts were 0.1% (7/6154) for quetiapine versus 0.0 % (1/3007) for placebo.

Children and Adolescents: Safety and effectiveness of SEROQUEL XR is supported by studies of SEROQUEL in children and adolescent patients 10 to 17 years of age *[see Clinical Studies (14.1 and 14.2)]*.

In acute placebo-controlled trials in children and adolescent patients with schizophrenia (6-week duration) or bipolar mania (3-week duration), the incidence of shifts at any time for SEROQUEL treated patients and placebo-treated patients for elevated TSH was 2.9% (8/280) vs. 0.7% (1/138), respectively and for decreased total thyroxine was 2.8% (8/289) vs. 0% (0/145), respectively. Of the SEROQUEL treated patients with elevated TSH levels, 1 had simultaneous low free T_4 level at end of treatment.

5.15 Hyperprolactinemia

Adults: During clinical trials with quetiapine across all indications, the incidence of shifts in prolactin levels to a clinically significant value occurred in 3.6% (158/4416) of patients treated with quetiapine compared to 2.6% (51/1968) on placebo.

Children and Adolescents: Safety and effectiveness of SEROQUEL XR is supported by studies of SEROQUEL in children and adolescent patients 10 to 17 years of age *[see Clinical Studies (14.1 and 14.2)]*. In acute placebo-controlled trials in children and adolescent patients with bipolar mania (3-week duration) or schizophrenia (6-week duration), the incidence of shifts in prolactin levels to a value (>20 µg/L males; > 26 µg/L females at any time) was 13.4% (18/134) for

[1] Based on shifts from normal baseline to potentially clinically important value at anytime post-baseline. Shifts in total T_4, free T_4, total T_3 and free T_3 are defined as <0.8 x LLN (pmol/L) and shift in TSH is > 5 mIU/L at any time.

SEROQUEL compared to 4% (3/75) for placebo in males and 8.7% (9/104) for SEROQUEL compared to 0% (0/39) for placebo in females.

Like other drugs that antagonize dopamine D_2 receptors, SEROQUEL XR elevates prolactin levels in some patients and the elevation may persist during chronic administration. Hyperprolactinemia, regardless of etiology, may suppress hypothalamic GnRH, resulting in reduced pituitary gonadotrophin secretion. This, in turn, may inhibit reproductive function by impairing gonadal steroidogenesis in both female and male patients. Galactorrhea, amenorrhea, gynecomastia, and impotence have been reported in patients receiving prolactin-elevating compounds. Long-standing hyperprolactinemia when associated with hypogonadism may lead to decreased bone density in both female and male subjects.

Tissue culture experiments indicate that approximately one-third of human breast cancers are prolactin dependent *in vitro*, a factor of potential importance if the prescription of these drugs is considered in a patient with previously detected breast cancer. As is common with compounds which increase prolactin release, mammary gland, and pancreatic islet cell neoplasia (mammary adenocarcinomas, pituitary and pancreatic adenomas) was observed in carcinogenicity studies conducted in mice and rats. Neither clinical studies nor epidemiologic studies conducted to date have shown an association between chronic administration of this class of drugs and tumorigenesis in humans, but the available evidence is too limited to be conclusive *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

5.16 Potential for Cognitive and Motor Impairment

Somnolence was a commonly reported adverse reaction reported in patients treated with quetiapine especially during the 3-day period of initial dose titration. In schizophrenia trials, somnolence was reported in 24.7% (235/951) of patients on SEROQUEL XR compared to 10.3% (33/319) of placebo patients. In a bipolar depression clinical trial, somnolence was reported in 51.8% (71/137) of patients on SEROQUEL XR compared to 12.9% (18/140) of placebo patients. In a clinical trial for bipolar mania, somnolence was reported in 50.3% (76/151) of patients on SEROQUEL XR compared to 11.9% (19/160) of placebo patients. Since quetiapine has the potential to impair judgment, thinking, or motor skills, patients should be cautioned about performing activities requiring mental alertness, such as operating a motor vehicle (including automobiles) or operating hazardous machinery until they are reasonably certain that quetiapine therapy does not affect them adversely. Somnolence may lead to falls.

In short-term adjunctive therapy trials for MDD, somnolence was reported in 40% (252/627) of patients on SEROQUEL XR respectively compared to 9% (27/309) of placebo patients. Somnolence was dose-related in these trials (37% (117/315) and 43% (135/312) for the 150 mg and 300 mg groups, respectively).

5.17 Body Temperature Regulation

Disruption of the body's ability to reduce core body temperature has been attributed to antipsychotic agents. Appropriate care is advised when prescribing SEROQUEL XR for patients who will be experiencing conditions which may contribute to an elevation in core body temperature, e.g., exercising strenuously, exposure to extreme heat, receiving concomitant medication with anticholinergic activity, or being subject to dehydration.

5.18 Dysphagia

Esophageal dysmotility and aspiration have been associated with antipsychotic drug use. Aspiration pneumonia is a common cause of morbidity and mortality in elderly patients, in particular those with advanced Alzheimer's dementia. SEROQUEL XR and other antipsychotic drugs should be used cautiously in patients at risk for aspiration pneumonia.

5.19 Discontinuation Syndrome

Acute withdrawal symptoms, such as insomnia, nausea and vomiting have been described after abrupt cessation of atypical antipsychotic drugs, including quetiapine fumarate. In short-term placebo-controlled, monotherapy clinical trials

with SEROQUEL XR that included a discontinuation phase which evaluated discontinuation symptoms, the aggregated incidence of patients experiencing one or more discontinuation symptoms after abrupt cessation was 12.1% (241/1993) for SEROQUEL XR and 6.7% (71/1065) for placebo. The incidence of the individual adverse reactions (i.e., insomnia, nausea, headache, diarrhea, vomiting, dizziness and irritability) did not exceed 5.3% in any treatment group and usually resolved after 1 week post-discontinuation. Gradual dose reduction is advised.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in more detail in other sections of the labeling:

- Increased mortality in elderly patients with dementia-related psychosis *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Suicidal thoughts and behaviors in adolescents and young adults *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Cerebrovascular adverse reactions, including stroke in elderly patients with dementia-related psychosis *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Metabolic changes (hyperglycemia, dyslipidemia, weight gain) *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Tardive dyskinesia *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Hypotension *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Falls *[see Warnings and Precautions (5.8)]*
- Increases in blood pressure (children and adolescents) *[see Warnings and Precautions (5.9)]*
- Leukopenia, neutropenia and agranulocytosis *[see Warnings and Precautions (5.10)]*
- Cataracts *[see Warnings and Precautions (5.11)]*
- QT Prolongation *[see Warnings and Precautions (5.12)]*
- Seizures *[see Warnings and Precautions (5.13)]*
- Hypothyroidism *[see Warnings and Precautions (5.14)]*
- Hyperprolactinemia *[see Warnings and Precautions (5.15)]*
- Potential for cognitive and motor impairment *[see Warnings and Precautions (5.16)]*
- Body temperature regulation *[see Warnings and Precautions (5.17)]*
- Dysphagia *[see Warnings and Precautions (5.18)]*
- Discontinuation Syndrome *[see Warnings and Precautions (5.19)]*

6.1 Clinical Studies Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

Adults

The information below is derived from a clinical trial database for SEROQUEL XR consisting of approximately 3400 patients exposed to SEROQUEL XR for the treatment of Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Major Depressive Disorder in placebo-controlled trials. This experience corresponds to approximately 1020.1 patient-years. Adverse reactions were assessed by collecting adverse reactions, results of physical examinations, vital signs, body weights, laboratory analyses and ECG results.

The stated frequencies of adverse reactions represent the proportion of individuals who experienced, at least once, an adverse reaction of the type listed.

Adverse Reactions Associated with Discontinuation of Treatment in Short-Term, Placebo-Controlled Trials

Schizophrenia: There were no adverse reactions leading to discontinuation that occurred at an incidence of ≥ 2% for SEROQUEL XR in schizophrenia trials.

Bipolar I Disorder, Manic or Mixed Episodes:

There were no adverse reactions leading to discontinuation that occurred at an incidence of ≥ 2% for SEROQUEL XR in the bipolar mania trial.

Bipolar Disorder, Depressive Episode: In a single clinical trial in patients with bipolar depression, 14% (19/137) of patients on SEROQUEL XR discontinued due to an adverse reaction compared to 4% (5/140) on placebo. Somnolence[2] was the only adverse reaction leading to discontinuation that occurred at an incidence of ≥ 2% in SEROQUEL XR in the bipolar depression trial.

MDD, Adjunctive Therapy: In adjunctive therapy clinical trials in patients with MDD, 12.1% (76/627) of patients on SEROQUEL XR discontinued due to adverse reaction compared to 1.9% (6/309) on placebo. Somnolence[2] was the only adverse reaction leading to discontinuation that occurred at an incidence of ≥ 2% in SEROQUEL XR in MDD trials.

Commonly Observed Adverse Reactions in Short-Term, Placebo-Controlled Trials:

In short-term placebo-controlled studies for schizophrenia the most commonly observed adverse reactions associated with the use of SEROQUEL XR (incidence of 5% or greater) and observed at a rate on SEROQUEL XR at least twice that of placebo were somnolence (25%), dry mouth (12%), dizziness (10%), and dyspepsia (5%).

Adverse Reactions Occurring at an Incidence of 2% or More Among SEROQUEL XR Treated Patients in Short-Term, Placebo-Controlled Trials

Table 12 enumerates the incidence, rounded to the nearest percent, of adverse reactions that occurred during acute therapy of schizophrenia (up to 6 weeks) in 2% or more in patients treated with SEROQUEL XR (doses ranging from 300 to 800 mg/day) where the incidence in patients treated with SEROQUEL XR was greater than the incidence in placebo-treated patients.

Table 12: Adverse Reactions in 6-Week Placebo-Controlled Clinical Trials for the Treatment of Schizophrenia

Preferred Term	SEROQUEL XR (n=951)	Placebo (n=319)
Somnolence[1]	25%	10%
Dry Mouth	12%	1%
Dizziness	10%	4%
Extrapyramidal Symptoms[2]	8%	5%
Orthostatic Hypotension	7%	5%
Constipation	6%	5%
Dyspepsia	5%	2%
Heart Rate Increased	4%	1%
Tachycardia	3%	1%
Fatigue	3%	2%
Hypotension	3%	1%
Vision blurred	2%	1%
Toothache	2%	0%
Increased Appetite	2%	0%
Muscle Spasms	2%	1%

[2] Somnolence combines adverse reaction terms somnolence and sedation

Tremor	2%	1%
Akathisia	2%	1%
Anxiety	2%	1%
Schizophrenia	2%	1%
Restlessness	2%	1%

1. Somnolence combines adverse reaction terms somnolence and sedation.
2. Extrapyramidal symptoms include the terms: akathisia, cogwheel rigidity, drooling, dyskinesia dystonia, extrapyramidal disorder, hypertonia, movement disorder, muscle rigidity, oculogyration, parkinsonism, parkinsonian gait, psychomotor hyperactivity, tardive dyskinesia, restlessness and tremor.

In a 3-week, placebo-controlled study in bipolar mania the most commonly observed adverse reactions associated with the use of SEROQUEL XR (incidence of 5% or greater) and observed at a rate on SEROQUEL XR at least twice that of placebo were somnolence (50%), dry mouth (34%), dizziness (10%), constipation (10%), weight gain (7%), dysarthria (5%), and nasal congestion (5%).

Table 13 enumerates the incidence, rounded to the nearest percent, of adverse reactions that occurred during acute therapy of bipolar mania (up to 3 weeks) in 2% or more of patients treated with SEROQUEL XR (doses ranging from 400 to 800 mg/day) where the incidence in patients treated with SEROQUEL XR was greater than the incidence in placebo-treated patients.

Table 13: Adverse Reactions in a 3-Week Placebo-Controlled Clinical Trial for the Treatment of Bipolar Mania

Preferred Term	SEROQUEL XR (n=151)	Placebo (n=160)
Somnolence[1]	50%	12%
Dry Mouth	34%	7%
Dizziness	10%	4%
Constipation	10%	3%
Dyspepsia	7%	4%
Fatigue	7%	4%
Weight Gain	7%	1%
Extrapyramidal Symptoms[2]	7%	4%
Nasal Congestion	5%	1%
Dysarthria	5%	0%
Increased Appetite	4%	2%
Back Pain	3%	2%
Toothache	3%	1%
Heart Rate Increased	3%	0%
Abnormal Dreams	3%	0%
Orthostatic Hypotension	3%	0%
Tachycardia	2%	1%
Vision blurred	2%	1%
Sluggishness	2%	1%
Lethargy	2%	1%

1. Somnolence combines adverse reaction terms somnolence and sedation.
2. Extrapyramidal symptoms include the terms: muscle spasms, akathisia, cogwheel rigidity, dystonia, extrapyramidal disorder, restlessness and tremor.

In the 8-week placebo-controlled bipolar depression study in adults, the most commonly observed adverse reactions associated with the use of SEROQUEL XR (incidence of 5% or greater) and observed at a rate on SEROQUEL XR at least twice that of placebo were somnolence (52%), dry mouth (37%), increased appetite (12%), weight gain (7%), dyspepsia (7%), and fatigue (6%).

Table 14 enumerates the incidence, rounded to the nearest percent, of adverse reactions that occurred during acute therapy of bipolar depression (up to 8 weeks) in 2% or more of adult patients treated with SEROQUEL XR 300 mg/day where the incidence in patients treated with SEROQUEL XR was greater than the incidence in placebo-treated patients.

Table 14: Adverse Reactions in an 8-Week Placebo-Controlled Clinical Trial for the Treatment of Bipolar Depression

Preferred Term	SEROQUEL XR (n=137)	Placebo (n=140)
Somnolence[1]	52%	13%
Dry Mouth	37%	7%
Dizziness	13%	11%
Increased Appetite	12%	6%
Constipation	8%	6%
Dyspepsia	7%	1%
Weight Gain	7%	1%
Fatigue	6%	2%
Irritability	4%	3%
Viral Gastroenteritis	4%	1%
Arthralgia	4%	1%
Extrapyramidal Symptoms[2]	4%	1%
Paresthesia	3%	2%
Back Pain	3%	1%
Muscle Spasms	3%	1%
Toothache	3%	0%
Abnormal Dreams	3%	0%
Ear Pain	2%	1%
Seasonal Allergy	2%	1%
Sinusitis	2%	1%
Decreased Appetite	2%	1%
Myalgia	2%	1%
Disturbance in Attention	2%	1%
Migraine	2%	1%
Restless Legs Syndrome	2%	1%
Anxiety	2%	1%
Sinus Headache	2%	1%
Libido Decreased	2%	1%
Pollakiuria	2%	1%
Sinus Congestion	2%	1%
Hyperhidrosis	2%	1%
Orthostatic Hypotension	2%	1%
Urinary Tract Infection	2%	0%
Heart Rate Increased	2%	0%
Neck Pain	2%	0%
Dysarthria	2%	0%
Akathisia	2%	0%

Hypersomnia	2%	0%
Mental Impairment	2%	0%
Confusional State	2%	0%
Disorientation	2%	0%

1. Somnolence combines adverse reaction terms somnolence and sedation.
2. Extrapyramidal symptoms include the terms: muscle spasms, akathisia, dystonia, extrapyramidal disorder, hypertonia, and tremor.

In the 6-week placebo-controlled fixed dose adjunctive therapy clinical trials, for MDD, the most commonly observed adverse reactions associated with the use of SEROQUEL XR (incidence of 5% or greater and observed at a rate on SEROQUEL XR and at least twice that of placebo) were somnolence (150 mg: 37%; 300 mg: 43%), dry mouth (150 mg: 27%; 300 mg: 40%), fatigue (150 mg: 14%; 300 mg: 11%), constipation (300 mg only: 11%) and weight increased (300 mg only: 5%).

Table 15 enumerates the incidence, rounded to the nearest percent, of adverse reactions that occurred during short-term adjunctive therapy of MDD (up to 6 weeks) in 2% or more of patients treated with SEROQUEL XR (at doses of either 150 mg or 300 mg/day) where the incidence in patients treated with SEROQUEL XR was greater than the incidence in placebo-treated patients.

Table 15: Adverse Reactions in Placebo-Controlled Adjunctive Therapy Clinical Trials for the Treatment of MDD by Fixed Dose

Preferred Term	SEROQUEL XR 150 mg (n=315)	SEROQUEL XR 300 mg (n=312)	Placebo (n=309)
Somnolence[1]	37%	43%	9%
Dry Mouth	27%	40%	8%
Fatigue	14%	11%	4%
Dizziness	11%	12%	7%
Nausea	7%	8%	7%
Constipation	6%	11%	4%
Irritability	4%	2%	3%
Extrapyramidal Symptoms[2]	4%	6%	4%
Vomiting	3%	1%	1%
Upper Respiratory Tract Infection	3%	2%	2%
Weight Increased	3%	5%	0%
Increased Appetite	3%	5%	3%
Back pain	3%	3%	1%
Vertigo	2%	2%	1%
Vision Blurred	2%	1%	1%
Dyspepsia	2%	3%	2%
Influenza	2%	1%	0%
Fall	2%	0%	1%
Muscle Spasms	2%	1%	1%
Lethargy	2%	1%	1%
Akathisia	2%	2%	1%
Abnormal Dreams	2%	2%	1%
Anxiety	2%	2%	1%
Depression	2%	1%	1%

1. Somnolence combines the adverse reaction terms somnolence and sedation.
2. Extrapyramidal symptoms include the terms: muscle spasms, akathisia, cogwheel rigidity, drooling, dyskinesia, extrapyramidal disorder, hypertonia, hypokinesia, psychomotor hyperactivity, restlessness, and tremor.

Adverse Reactions in clinical trials with quetiapine and not listed elsewhere in the label:

Pyrexia, nightmares, peripheral edema, dyspnea, palpitations, rhinitis, eosinophilia, hypersensitivity, elevations in gamma-GT levels, and elevations in serum creatine phosphokinase (not associated with NMS), somnambulism (and other related events), hypothermia, decreased platelets, galactorrhea, bradycardia (which may occur at or near initiation of treatment and be associated with hypotension and/ or syncope), and priapism.

Extrapyramidal Symptoms (EPS):

Dystonia

Class Effect: Symptoms of dystonia, prolonged abnormal contractions of muscle groups, may occur in susceptible individuals during the first few days of treatment. Dystonic symptoms include: spasm of the neck muscles, sometimes progressing to tightness of the throat, swallowing difficulty, difficulty breathing, and/or protrusion of the tongue. While these symptoms can occur at low doses, they occur more frequently and with greater severity with high potency and at higher doses of first generation antipsychotic drugs. An elevated risk of acute dystonia is observed in males and younger age groups.

Four methods were used to measure EPS: (1) Simpson-Angus total score (mean change from baseline) which evaluates Parkinsonism and akathisia, (2) Barnes Akathisia Rating Scale (BARS) Global Assessment Score, (3) incidence of spontaneous complaints of EPS (akathisia, akinesia, cogwheel rigidity, extrapyramidal syndrome, hypertonia, hypokinesia, neck rigidity, and tremor), and (4) use of anticholinergic medications to treat emergent EPS.

Adults: In placebo-controlled clinical trials with quetiapine, utilizing doses up to 800 mg per day, the incidence of any adverse reactions related to EPS ranged from 8% to 11% for quetiapine and 4% to 11% for placebo.

In three-arm placebo-controlled clinical trials for the treatment of schizophrenia, utilizing doses between 300 mg and 800 mg of SEROQUEL XR, the incidence of any adverse reactions related to EPS was 8% for SEROQUEL XR and 8% for SEROQUEL (without evidence of being dose related), and 5% in the placebo group. In these studies, the incidence of the individual adverse reactions (akathisia, extrapyramidal disorder, tremor, dyskinesia, dystonia, restlessness, and muscle rigidity) was generally low and did not exceed 3% for any treatment group.

At the end of treatment, the mean change from baseline in SAS total score and BARS Global Assessment score was similar across the treatment groups. The use of concomitant anticholinergic medications was infrequent and similar across the treatment groups. The incidence of extrapyramidal symptoms was consistent with that seen with the profile of SEROQUEL in schizophrenia patients.

In Tables 16 – 19, dystonic event included nuchal rigidity, hypertonia, dystonia, muscle rigidity, oculogyration; parkinsonism included cogwheel rigidity, tremor, drooling, hypokinesia; akathisia included akathisia, psychomotor agitation; dyskinetic event included tardive dyskinesia, dyskinesia, choreoathetosis; and other extrapyramidal event included restlessness, extrapyramidal disorder, movement disorder.

Table 16: Adverse Reactions Associated with Extrapyramidal Symptoms in Placebo-Controlled Clinical Trials for Schizophrenia

Preferred term	**SEROQUEL XR 300 mg/day (N=91)**		**SEROQUEL XR 400 mg/day (N=227)**		**SEROQUEL XR 600 mg/day (N=310)**		**SEROQUEL XR 800 mg/day (N=323)**		**All Doses (N=951)**		**Placebo (N=319)**	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%

Dystonic event	3	3.3	0	0.0	4	1.3	1	0.3	8	0.8	0	0.0
Parkinsonism	1	1.1	3	1.3	11	3.6	7	2.2	22	2.3	4	1.3
Akathisia	0	0.0	3	1.3	7	2.3	7	2.2	17	1.8	4	1.3
Dyskinetic event	2	2.2	1	0.4	1	0.3	1	0.3	5	0.5	2	0.6
Other extrapyramidal event	3	3.3	4	1.8	7	2.3	12	3.7	26	2.7	7	2.2

In a placebo-controlled clinical trial for the treatment of bipolar mania, utilizing the dose range of 400-800 mg/day of SEROQUEL XR, the incidence of any adverse reactions related to EPS was 6.6% for SEROQUEL XR and 3.8% in the placebo group. In this study, the incidence of the individual adverse reactions (akathisia, extrapyramidal disorder, tremor, dystonia, restlessness, and cogwheel rigidity) did not exceed 2.0% for any adverse reaction.

Table 17: Adverse Reactions Associated with Extrapyramidal Symptoms in a Placebo-Controlled Clinical Trial for Bipolar Mania

Preferred term[1]	**SEROQUEL XR (N=151)**		**Placebo (N=160)**	
	n	**%**	**n**	**%**
Dystonic event	1	0.7	0	0.0
Parkinsonism	4	2.7	3	1.9
Akathisia	2	1.3	1	0.6
Other extrapyramidal event	3	2.0	2	1.3

1. There were no adverse experiences with the preferred term of dyskinetic event.

In a placebo-controlled clinical trial for the treatment of bipolar depression utilizing 300 mg of SEROQUEL XR, the incidence of any adverse reactions related to EPS was 4.4% for SEROQUEL XR and 0.7% in the placebo group. In this study, the incidence of the individual adverse reactions (akathisia, extrapyramidal disorder, tremor, dystonia, hypertonia) did not exceed 1.5% for any individual adverse reaction.

Table 18: Adverse Reactions Associated with Extrapyramidal Symptoms in a Placebo-Controlled Clinical Trial for Bipolar Depression

Preferred term[1]	**SEROQUEL XR (N=137)**		**Placebo (N=140)**	
	n	**%**	**n**	**%**
Dystonic event	2	1.5	0	0.0
Parkinsonism	1	0.7	1	0.7
Akathisia	2	1.5	0	0.0
Other extrapyramidal event	1	0.7	0	0.0

1. There were no adverse experiences with the preferred term of dyskinetic event.

In two placebo-controlled short-term adjunctive therapy clinical trials for the treatment of MDD utilizing between 150 mg and 300 mg of SEROQUEL XR, the incidence of any adverse reactions related to EPS was 5.1% for SEROQUEL XR and 4.2% for the placebo group.

Table 19 shows the percentage of patients experiencing adverse reactions associated with EPS in adjunct clinical trials for MDD by dose:

Table 19: Adverse Reactions Associated with EPS in MDD Trials by Dose, Adjunctive Therapy Clinical Trials (6 weeks duration)

Preferred term	SEROQUEL XR 150 mg/day (N=315)		SEROQUEL XR 300 mg/day (N=312)		All Doses (N=627)		Placebo (N=309)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Dystonic event	1	0.3	0	0.0	1	0.2	0	0.0
Parkinsonism	3	1.0	4	1.3	7	1.1	5	1.6
Akathisia	5	1.6	8	2.6	13	2.1	3	1.0
Dyskinetic event	0	0.0	1	0.3	1	0.2	0	0.0
Other extrapyramidal event	5	1.6	7	2.2	12	1.9	5	1.6

Children and Adolescents

The information below is derived from a clinical trial database for SEROQUEL consisting of over 1000 pediatric patients. This database includes 677 adolescents (13 – 17 years old) exposed to SEROQUEL for the treatment of schizophrenia and 393 children and adolescents (10 – 17 years old) exposed to SEROQUEL for the treatment of acute bipolar mania.

Adverse Reactions Associated with Discontinuation of Treatment in Short-Term, Placebo-Controlled Trials

Schizophrenia: The incidence of discontinuation due to adverse reactions for quetiapine-treated and placebo-treated patients was 8.2% and 2.7%, respectively. The adverse reaction leading to discontinuation in 2% or more of patients on quetiapine and at a greater incidence than placebo was somnolence (2.7% and 0% for placebo).

Bipolar I Mania: The incidence of discontinuation due to adverse reactions for quetiapine-treated and placebo-treated patients was 11.4% and 4.4%, respectively. The adverse reactions leading to discontinuation in 2% or more of patients on SEROQUEL and at a greater incidence than placebo were somnolence (4.1% vs. 1.1%) and fatigue (2.1% vs. 0).

Commonly Observed Adverse Reactions in Short-Term, Placebo-Controlled Trials:

In an acute (8-week) SEROQUEL XR trial in children and adolescents (10-17 years of age) with bipolar depression, in which efficacy was not established, the most commonly observed adverse reactions associated with the use of SEROQUEL XR (incidence of 5% or greater and at least twice that for placebo) were: dizziness 7%, diarrhea 5%, fatigue 5% and nausea 5%.

In therapy for schizophrenia (up to 6 weeks), the most commonly observed adverse reactions associated with the use of quetiapine in adolescents (incidence of 5% or greater and quetiapine incidence at least twice that for placebo) were somnolence (34%), dizziness (12%), dry mouth (7%), tachycardia (7%).

In bipolar mania therapy (up to 3 weeks) the most commonly observed adverse reactions associated with the use of quetiapine in children and adolescents (incidence of 5% or greater and quetiapine incidence at least twice that for placebo) were somnolence (53%), dizziness (18%), fatigue (11%), increased appetite (9%), nausea (8%), vomiting (8%), tachycardia (7%), dry mouth (7%), and weight increased (6%).

Adverse Reactions Occurring at an Incidence of ≥ 2% among Seroquel Treated Patients in Short-Term, Placebo-Controlled Trials

Schizophrenia (Adolescents, 13 – 17 years old)

The following findings were based on a 6-week placebo-controlled trial in which quetiapine was administered in either doses of 400 or 800 mg/day.

Table 20 enumerates the incidence, rounded to the nearest percent, of adverse reactions that occurred during therapy (up to 6 weeks) of schizophrenia in 2% or more of patients treated with SEROQUEL (doses of 400 or 800 mg/day) where the incidence in patients treated with SEROQUEL was greater than the incidence in placebo-treated patients.

Adverse reactions that were potentially dose-related with higher frequency in the 800 mg group compared to the 400 mg group included dizziness (8% vs. 15%), dry mouth (4% vs. 10%), and tachycardia (6% vs. 11%).

Table 20: Adverse Reactions in a 6-Week Placebo-Controlled Clinical Trial for the Treatment of Schizophrenia in Adolescent Patients

Preferred Term	SEROQUEL 400 mg (n=73)	SEROQUEL 800 mg (n=74)	Placebo (n=75)
Somnolence[1]	33%	35%	11%
Dizziness	8%	15%	5%
Dry Mouth	4%	10%	1%
Tachycardia[2]	6%	11%	0%
Irritability	3%	5%	0%
Arthralgia	1%	3%	0%
Asthenia	1%	3%	1%
Back Pain	1%	3%	0%
Dyspnea	0%	3%	0%
Abdominal Pain	3%	1%	0%
Anorexia	3%	1%	0%
Tooth Abscess	3%	1%	0%
Dyskinesia	3%	0%	0%
Epistaxis	3%	0%	1%
Muscle Rigidity	3%	0%	0%

1. Somnolence combines adverse reaction terms somnolence and sedation.
2. Tachycardia combines adverse reaction terms tachycardia and sinus tachycardia.

Bipolar I Mania (Children and Adolescents 10 to 17 years old)

The following findings were based on a 3-week placebo-controlled trial in which quetiapine was administered in either doses of 400 or 600 mg/day.

Table 21 enumerates the incidence, rounded to the nearest percent, of treatment-emergent adverse reactions that occurred during therapy (up to 3 weeks) of bipolar mania in 2% or more of patients treated with SEROQUEL (doses of 400 or 600 mg/day) where the incidence in patients treated with SEROQUEL was greater than the incidence in placebo-treated patients.

Adverse reactions that were potentially dose-related with higher frequency in the 600 mg group compared to the 400 mg group included somnolence (50% vs. 57%), nausea (6% vs. 10%) and tachycardia (6% vs. 9%).

Table 21: Adverse Reactions in a 3-Week Placebo-Controlled Clinical Trial for the Treatment of Bipolar Mania in Children and Adolescent Patients

Preferred Term	SEROQUEL 400 mg (n=95)	SEROQUEL 600 mg (n=98)	Placebo (n=90)
Somnolence[1]	50%	57%	14%

Dizziness	19%	17%	2%
Nausea	6%	10%	4%
Fatigue	14%	9%	4%
Increased Appetite	10%	9%	1%
Tachycardia[2]	6%	9%	0%
Dry Mouth	7%	7%	0%
Vomiting	8%	7%	3%
Nasal Congestion	3%	6%	2%
Weight Increased	6%	6%	0%
Irritability	3%	5%	1%
Pyrexia	1%	4%	1%
Aggression	1%	3%	0%
Musculoskeletal Stiffness	1%	3%	1%
Accidental Overdose	0%	2%	0%
Acne	3%	2%	0%
Arthralgia	4%	2%	1%
Lethargy	2%	2%	0%
Pallor	1%	2%	0%
Stomach Discomfort	4%	2%	1%
Syncope	2%	2%	0%
Vision Blurred	3%	2%	0%
Constipation	4%	2%	0%
Ear Pain	2%	0%	0%
Paresthesia	2%	0%	0%
Sinus Congestion	3%	0%	0%
Thirst	2%	0%	0%

1. Somnolence combines adverse reaction terms somnolence and sedation.
2. Tachycardia combines adverse reaction terms tachycardia and sinus tachycardia.

Extrapyramidal Symptoms:

Safety and effectiveness of SEROQUEL XR is supported by studies of SEROQUEL in children and adolescent patients 10- 17 years of age *[see Clinical Studies (14.1 and 14.2)]*.

In a short-term placebo-controlled SEROQUEL XR monotherapy trial in children and adolescent patients (10-17 years of age) with bipolar depression (8-week duration), in which efficacy was not established, the aggregated incidence of extrapyramidal symptoms was 1.1% (1/92) for SEROQUEL XR and 0% (0/100) for placebo.

In a short-term placebo-controlled SEROQUEL monotherapy trial in adolescent patients (13-17 years of age) with schizophrenia (6-week duration), the aggregated incidence of extrapyramidal symptoms was 12.9% (19/147) for SEROQUEL and 5.3% (4/75) for placebo, though the incidence of the individual adverse reactions (e.g., akathisia, tremor, extrapyramidal disorder, hypokinesia, restlessness, psychomotor hyperactivity, muscle rigidity, dyskinesia) did not exceed 4.1% in any treatment group. In a short-term placebo-controlled SEROQUEL monotherapy trial in children and adolescent patients (10-17 years of age) with bipolar mania (3-week duration), the aggregated incidence of extrapyramidal symptoms was 3.6% (7/193) for SEROQUEL and 1.1% (1/90) for placebo.

In Tables 22 and 23, dystonic events included nuchal rigidity, hypertonia, dystonia, and muscle rigidity; parkinsonism included cogwheel rigidity and tremor; akathisia included akathisia only; dyskinetic event included tardive dyskinesia, dyskinesia and choreoathetosis; and other extrapyramidal event included restlessness and extrapyramidal disorder.

Table 22 below presents a listing of patients with adverse reactions associated with EPS in the short-term placebo-controlled SEROQUEL monotherapy trial in adolescent patients with schizophrenia (6-week duration).

Table 22: Adverse Reactions Associated with Extrapyramidal Symptoms in the Placebo-controlled Trial in Adolescent Patients with Schizophrenia (6-week duration).

Preferred term	SEROQUEL 400 mg/day (N=73)		SEROQUEL 800 mg/day (N=74)		All SEROQUEL (N=147)		Placebo (N=75)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Dystonic event	2	2.7	0	0.0	2	1.4	0	0.0
Parkinsonism	4	5.5	4	5.4	8	5.4	2	2.7
Akathisia	3	4.1	4	5.4	7	4.8	3	4.0
Dyskinetic event	2	2.7	0	0.0	2	1.4	0	0.0
Other extrapyramidal event	2	2.7	2	2.7	4	2.7	0	0.0

Table 23 below presents a listing of patients with adverse reactions associated with EPS in a short-term placebo-controlled monotherapy trial in children and adolescent patients with bipolar mania (3-week duration).

Table 23: Adverse Reactions Associated with Extrapyramidal Symptoms in a Placebo-controlled Trial in Children and Adolescent Patients with Bipolar I Mania (3-week duration)

Preferred term[1]	SEROQUEL 400 mg/day (N=95)		SEROQUEL 600 mg/day (N=98)		All SEROQUEL (N=193)		Placebo (N=90)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Parkinsonism	2	2.1	1	1.0	3	1.6	1	1.1
Akathisia	1	1.0	1	1.0	2	1.0	0	0.0
Other extrapyramidal event	1	1.1	1	1.0	2	1.0	0	0.0

1. There were no adverse reactions with the preferred term of dystonic or dyskinetic events.

Laboratory, ECG and vital sign changes observed in clinical studies

Laboratory Changes:

Neutrophil Counts

Adults: In three-arm SEROQUEL XR placebo-controlled monotherapy clinical trials, among patients with a baseline neutrophil count ≥ 1.5 x 10^9/L, the incidence of at least one occurrence of neutrophil count <1.5 x 10^9/L was 1.5% in patients treated with SEROQUEL XR and 1.5% for SEROQUEL, compared to 0.8% in placebo-treated patients.

In placebo-controlled monotherapy clinical trials involving 3368 patients on quetiapine fumarate and 1515 on placebo, the incidence of at least one occurrence of neutrophil count <1.0 x 10^9/L among patients with a normal baseline neutrophil count and at least one available follow up laboratory measurement was 0.3% (10/2967) in patients treated with quetiapine, compared to 0.1% (2/1349) in patients treated with placebo *[see Warnings and Precautions (5.10)]*.

Transaminase Elevations

Adults: Asymptomatic, transient and reversible elevations in serum transaminases (primarily ALT) have been reported. The proportions of adult patients with transaminase elevations of >3 times the upper limits of the normal reference range in a pool of placebo-controlled trials ranged between 1% and 2% for SEROQUEL XR compared to 2% for placebo. In schizophrenia trials in adults, the proportions of patients with transaminase elevations of >3 times the upper limits of the normal reference range in a pool of 3- to 6-week placebo-controlled trials were approximately 6% (29/483) for SEROQUEL compared to 1% (3/194) for placebo. These hepatic enzyme elevations usually occurred within the first 3 weeks of drug treatment and promptly returned to pre-study levels with ongoing treatment with quetiapine.

Decreased Hemoglobin

Adults: In short-term placebo-controlled trials, decreases in hemoglobin to ≤ 13 g/dL males, ≤ 12 g/dL females on at least one occasion occurred in 8.3% (594/7155) of quetiapine-treated patients compared to 6.2% (219/3536) of patients treated with placebo. In a database of controlled and uncontrolled clinical trials, decreases in hemoglobin to ≤ 13 g/dL males, ≤ 12 g/dL females on at least one occasion occurred in 11% (2277/20729) of quetiapine-treated patients.

Interference with Urine Drug Screens

There have been literature reports suggesting false positive results in urine enzyme immunoassays for methadone and tricyclic antidepressants in patients who have taken quetiapine. Caution should be exercised in the interpretation of positive urine drug screen results for these drugs, and confirmation by alternative analytical technique (e.g., chromatographic methods) should be considered.

ECG Changes:

Adults: 2.5% of SEROQUEL XR patients, and 2.3% of placebo patients, had tachycardia (>120 bpm) at any time during the trials. SEROQUEL XR was associated with a mean increase in heart rate, assessed by ECG, of 6.3 beats per minute compared to a mean increase of 0.4 beats per minute for placebo. This is consistent with the rates for SEROQUEL. The incidence of adverse reactions of tachycardia was 1.9% for SEROQUEL XR compared to 0.5% for placebo. SEROQUEL use was associated with a mean increase in heart rate, assessed by ECG, of 7 beats per minute compared to a mean increase of 1 beat per minute among placebo patients. The slight tendency for tachycardia may be related to quetiapine's potential for inducing orthostatic changes *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Children and Adolescents: Safety and effectiveness of SEROQUEL XR is supported by studies of SEROQUEL in children and adolescent patients 10- 17 years of age *[see Clinical Studies (14.1 and 14.2)]*.

In an acute (8-week) SEROQUEL XR trial in children and adolescents (10-17 years of age) with bipolar depression, in which efficacy was not established, increases in heart rate (> 110 bpm 10-12 years and 13-17 years) occurred in 0% of patients receiving SEROQUEL XR and 1.2% of patients receiving placebo. Mean increases in heart rate were 3.4 bpm for SEROQUEL XR, compared to 0.3 bpm in the placebo group *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

In the acute (6-week) SEROQUEL schizophrenia trial in adolescents (13-17 years of age), increases in heart rate (> 110 bpm) occurred in 5.2% of patients receiving SEROQUEL 400 mg and 8.5% of patients receiving SEROQUEL 800 mg compared to 0% of patients receiving placebo. Mean increases in heart rate were 3.8 bpm and 11.2 bpm for SEROQUEL 400 mg and 800 mg groups, respectively, compared to a decrease of 3.3 bpm in the placebo group *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

In the acute (3-week) SEROQUEL bipolar mania trial in children and adolescents (10-17 years of age), increases in heart rate (> 110 bpm) occurred in 1.1% of patients receiving SEROQUEL 400 mg and 4.7% of patients receiving SEROQUEL 600 mg compared to 0% of patients receiving placebo. Mean increases in heart rate were 12.8 bpm and 13.4 bpm for SEROQUEL 400 mg and 600 mg groups, respectively, compared to a decrease of 1.7 bpm in the placebo group *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions were identified during post approval use of SEROQUEL. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Adverse reactions reported since market introduction which were temporally related to quetiapine therapy include anaphylactic reaction, cardiomyopathy, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), hyponatremia, myocarditis, nocturnal enuresis, pancreatitis, retrograde amnesia, rhabdomyolysis, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), Stevens-Johnson syndrome (SJS), and toxic epidermal necrolysis (TEN).

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on Quetiapine

The risks of using SEROQUEL XR in combination with other drugs have not been extensively evaluated in systematic studies. Given the primary CNS effects of SEROQUEL XR, caution should be used when it is taken in combination with other centrally acting drugs. Quetiapine potentiated the cognitive and motor effects of alcohol in a clinical trial in subjects with selected psychotic disorders, and alcoholic beverages should be limited while taking quetiapine.

Quetiapine exposure is increased by the prototype CYP3A4 inhibitors (e.g., ketoconazole, itraconazole, indinavir, ritonavir, nefazodone, etc.) and decreased by the prototype of CYP3A4 inducers (e.g., phenytoin, carbamazepine, rifampin, avasimibe, St. John's wort etc.). Dose adjustment of quetiapine will be necessary if it is co-administered with potent CYP3A4 inducers or inhibitors.

CYP3A4 inhibitors:

Coadministration of ketoconazole, a potent inhibitor of cytochrome CYP3A4, resulted in significant increase in quetiapine exposure. The dose should be reduced to one sixth of the original dose in patients coadministered with a strong CYP3A4 inhibitor *[see Dosage and Administration (2.5) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

CYP3A4 inducers:

Coadministration of quetiapine and phenytoin, a CYP3A4 inducer increased the mean oral clearance of quetiapine by 5-fold. Increased doses of SEROQUEL XR up to 5 fold may be required to maintain control of symptoms of schizophrenia in patients receiving quetiapine and phenytoin, or other known potent CYP3A4 inducers *[see Dosage and Administration (2.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. When the CYP3A4 inducer is discontinued, the dose of SEROQUEL XR should be reduced to the original level within 7-14 days *[see Dosage and Administration (2.6)]*.

The potential effects of several concomitant medications on quetiapine pharmacokinetics were studied.

7.2 Effect of Quetiapine on Other Drugs

Because of its potential for inducing hypotension, SEROQUEL XR may enhance the effects of certain antihypertensive agents.

SEROQUEL XR may antagonize the effects of levodopa and dopamine agonists.

There are no clinically relevant pharmacokinetic interactions of Seroquel on other drugs based on the CYP pathway. Seroquel and its metabolites are non-inhibitors of major metabolizing CYP's (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A4).

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C:

Risk Summary

There are no adequate and well-controlled studies of SEROQUEL XR use in pregnant women. In limited published literature, there were no major malformations associated with quetiapine exposure during pregnancy. In animal studies, embryo-fetal toxicity occurred. SEROQUEL XR should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Human Data

There are limited published data on the use of quetiapine for treatment of schizophrenia and other psychiatric disorders during pregnancy. In a prospective observational study, 21 women exposed to quetiapine and other psychoactive medications during pregnancy delivered infants with no major malformations. Among 42 other infants born to pregnant women who used quetiapine during pregnancy, there were no major malformations reported (one study of 36 women, 6 case reports). Due to the limited number of exposed pregnancies, these postmarketing data do not reliably estimate the frequency or absence of adverse outcomes. Neonates exposed to antipsychotic drugs (including SEROQUEL XR), during the third trimester of pregnancy are at risk for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms following delivery. There have been reports of agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress and feeding disorder in these neonates. These complications have varied in severity; while in some cases symptoms have been self-limited, in other cases neonates have required intensive care unit support and prolonged hospitalization.

Animal Data

When pregnant rats and rabbits were exposed to quetiapine during organogenesis, there was no teratogenic effect in fetuses at doses up to 2.4 times the maximum recommended human dose (MRHD), for schizophrenia of 800 mg/day based on mg/m^2 body surface area. However, there was evidence of embryo-fetal toxicity. These included delays in skeletal ossification occurred at approximately 1 and 2 times the MRHD of 800 mg/day and in both rats and rabbits and an increased incidence of carpal/tarsal flexure (minor soft tissue anomaly) in rabbit fetuses at approximately 2 times the MRHD. In addition, fetal weights were decreased in both species. Maternal toxicity observed as decreased body weights and/or death occurred at 2 times the MRHD in rats and at approximately 1-2 times the MRHD (all doses) in rabbits.

In a peri/postnatal reproductive study in rats, no drug-related effects were observed when pregnant dams were treated with quetiapine at doses 0.01, 0.1, and 0.2 times the MRHD of 800 mg/day on mg/m^2 body surface area. However, in a preliminary peri/postnatal study, there were increases in fetal and pup death, and decreases in mean litter weight at 3 times the MRHD.

8.2 Labor and Delivery

The effect of SEROQUEL XR on labor and delivery in humans is unknown.

8.3 Nursing Mothers

SEROQUEL XR was excreted into human milk. Because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from SEROQUEL XR, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother’s health.

In published case reports, the level of quetiapine in breast milk ranged from undetectable to 170 µg/L. The estimated infant dose ranged from 0.09% to 0.43% of the weight-adjusted maternal dose. Based on a limited number (N=8) of mother/infant pairs, calculated infant daily doses range from less than 0.01 mg/kg (at a maternal daily dose up to 100 mg quetiapine) to 0.1 mg/kg (at a maternal daily dose of 400 mg).

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of SEROQUEL XR is supported by studies of SEROQUEL for schizophrenia in adolescent patients 13 to 17 years of age and in bipolar mania in children and adolescent patients 10 to 17 years of age *[see Clinical Studies (14.1 and 14.2)]*.

In general, the adverse reactions observed in children and adolescents during the clinical trials with SEROQUEL were similar to those in the adult population with few exceptions. Increases in systolic and diastolic blood pressure occurred in children and adolescents and did not occur in adults. Orthostatic hypotension occurred more frequently in adults (4-7%) compared to children and adolescents (< 1%) *[see Warnings and Precautions (5.7) and Adverse Reactions (6.1)]*.

Bipolar Depression

The effectiveness of SEROQUEL XR for the treatment of bipolar depression in patients under the age of 18 years has not been established. One 8-week trial was conducted to evaluate the safety and efficacy of SEROQUEL XR in the treatment of bipolar depression in pediatric patients 10 to 17 years of age. The primary objective of the study was to evaluate whether SEROQUEL XR at a dose of 150 to 300 mg/day demonstrated superior efficacy (as measured by change in CDRS-R total score from baseline to end of 8 weeks) compared to placebo in children and adolescents 10 to 17 years of age with bipolar depression. A total of 193 patients with bipolar depression were randomized to placebo or SEROQUEL XR. The primary results of this study did not show a difference between SEROQUEL XR and placebo in decreasing depression symptoms in children and adolescents with bipolar disorder. In this study, patients treated with SEROQUEL XR exhibited metabolic changes, weight gain, increases in blood pressure and increases in heart rate *[see Warnings and Precautions (5.5, 5.9) and Adverse Reactions (6.1)]*.

Some differences in the pharmacokinetics of quetiapine were noted between children/adolescents (10 to 17 years of age) and adults. When adjusted for weight, the AUC and Cmax of quetiapine were 41% and 39% lower, respectively, in children and adolescents compared to adults. The pharmacokinetics of the active metabolite, norquetiapine, were similar between children/adolescents and adults after adjusting for weight *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Schizophrenia

The efficacy and safety of SEROQUEL XR in the treatment of schizophrenia in adolescents aged 13 to 17 years is supported by one 6-week, double-blind, placebo-controlled trial with SEROQUEL *[see Indications and Usage (1.1), Dosage and Administration (2.2), Adverse Reactions (6.1), and Clinical Studies (14.1)]*.

Safety and effectiveness of SEROQUEL XR in pediatric patients less than 13 years of age with schizophrenia have not been established.

The safety and effectiveness of SEROQUEL XR in the maintenance treatment of schizophrenia has not been established in patients less than 18 years of age.

Bipolar Mania

The efficacy and safety of SEROQUEL XR in the treatment of bipolar mania in children and adolescents ages 10 to 17 years is supported by one 3-week, double-blind, placebo controlled trial with SEROQUEL *[see Indications and Usage (1.2), Dosage and Administration (2.2), Adverse Reactions (6.1), and Clinical Studies (14.2)]*.

Safety and effectiveness of SEROQUEL XR in pediatric patients less than 10 years of age with bipolar mania have not been established.

The safety and effectiveness of SEROQUEL XR in the maintenance treatment of bipolar disorder has not been established in patients less than 18 years of age.

8.5 Geriatric Use

Sixty-eight patients in clinical studies with SEROQUEL XR were 65 years of age or over. In general, there was no indication of any different tolerability of SEROQUEL XR in the elderly compared to younger adults. Nevertheless, the presence of factors that might decrease pharmacokinetic clearance, increase the pharmacodynamic response to SEROQUEL XR, or cause poorer tolerance or orthostasis, should lead to consideration of a lower starting dose, slower titration, and careful monitoring during the initial dosing period in the elderly. The mean plasma clearance of quetiapine was reduced by 30% to 50% in elderly patients when compared to younger patients *[see Dosage and Administration (2.3) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.6 Renal Impairment

Clinical experience with SEROQUEL XR in patients with renal impairment is limited *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Hepatic Impairment

Since quetiapine is extensively metabolized by the liver, higher plasma levels are expected in patients with hepatic impairment. In this population, a low starting dose of 50 mg/day is recommended and the dose may be increased in increments of 50 mg/day *[see Dosage and Administration (2.4) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

SEROQUEL XR is not a controlled substance.

9.2 Abuse

SEROQUEL XR has not been systematically studied in animals or humans for its potential for abuse, tolerance or physical dependence. While the clinical trials did not reveal any tendency for any drug-seeking behavior, these observations were not systematic and it is not possible to predict on the basis of this limited experience the extent to which a CNS-active drug will be misused, diverted, and/or abused once marketed. Consequently, patients should be evaluated carefully for a history of drug abuse, and such patients should be observed closely for signs of misuse or abuse of SEROQUEL XR (e.g., development of tolerance, increases in dose, drug-seeking behavior).

10 OVERDOSAGE

10.1 Human Experience

In clinical trials, survival has been reported in acute overdoses of up to 30 grams of quetiapine. Most patients who overdosed experienced no adverse reactions or recovered fully from the reported events. Death has been reported in a clinical trial following an overdose of 13.6 grams of quetiapine alone. In general, reported signs and symptoms were those resulting from an exaggeration of the drug's known pharmacological effects, i.e., drowsiness and sedation, tachycardia and hypotension. Patients with pre-existing severe cardiovascular disease may be at an increased risk of the effects of overdose *[see Warnings and Precautions (5.12)]*. One case, involving an estimated overdose of 9600 mg, was associated with hypokalemia and first degree heart block. In post-marketing experience, there were cases reported of QT

prolongation with overdose. There were also very rare reports of overdose of SEROQUEL alone resulting in death or coma.

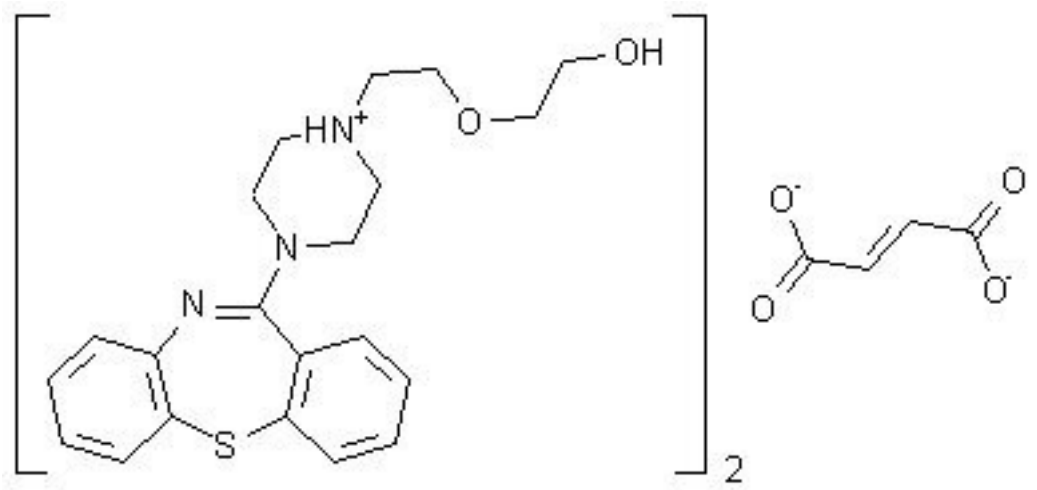
10.2 Management of Overdosage

In case of acute overdosage, establish and maintain an airway and ensure adequate oxygenation and ventilation. Gastric lavage (after intubation, if patient is unconscious) and administration of activated charcoal together with a laxative should be considered. The possibility of obtundation, seizure or dystonic reaction of the head and neck following overdose may create a risk of aspiration with induced emesis. Cardiovascular monitoring should commence immediately and should include continuous electrocardiographic monitoring to detect possible arrhythmias. If antiarrhythmic therapy is administered, disopyramide, procainamide and quinidine carry a theoretical hazard of additive QT-prolonging effects when administered in patients with acute overdosage of SEROQUEL XR. Similarly it is reasonable to expect that the α-adrenergic-blocking properties of bretylium might be additive to those of quetiapine, resulting in problematic hypotension.

There is no specific antidote to SEROQUEL XR. Therefore, appropriate supportive measures should be instituted. The possibility of multiple drug involvement should be considered. Hypotension and circulatory collapse should be treated with appropriate measures such as intravenous fluids and/or sympathomimetic agents (epinephrine and dopamine should not be used, since β stimulation may worsen hypotension in the setting of quetiapine-induced α blockade). In cases of severe extrapyramidal symptoms, anticholinergic medication should be administered. Close medical supervision and monitoring should continue until the patient recovers.

11 DESCRIPTION

SEROQUEL XR (quetiapine fumarate) is an atypical antipsychotic belonging to a chemical class, the dibenzothiazepine derivatives. The chemical designation is 2-[2-(4-dibenzo [*b*,*f*] [1,4] thiazepin-11-yl-1-piperazinyl)ethoxy]-ethanol fumarate (2:1) (salt). It is present in tablets as the fumarate salt. All doses and tablet strengths are expressed as milligrams of base, not as fumarate salt. Its molecular formula is $C_{42}H_{50}N_6O_4S_2 \bullet C_4H_4O_4$ and it has a molecular weight of 883.11 (fumarate salt). The structural formula is:



Quetiapine fumarate is a white to off-white crystalline powder which is moderately soluble in water.

SEROQUEL XR is supplied for oral administration as 50 mg (peach), 150 mg (white), 200 mg (yellow), 300 mg (pale yellow), and 400 mg (white). All tablets are capsule shaped and film coated.

Inactive ingredients for SEROQUEL XR are lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, sodium citrate, hypromellose, and magnesium stearate. The film coating for all SEROQUEL XR tablets contain hypromellose, polyethylene glycol 400 and titanium dioxide. In addition, yellow iron oxide (50, 200 and 300 mg tablets) and red iron oxide (50 mg tablets) are included in the film coating of specific strengths.

Each 50 mg tablet contains 58 mg of quetiapine fumarate equivalent to 50 mg quetiapine. Each 150 mg tablet contains 173 mg of quetiapine fumarate equivalent to 150 mg quetiapine. Each 200 mg tablet contains 230 mg of quetiapine fumarate equivalent to 200 mg quetiapine. Each 300 mg tablet contains 345 mg of quetiapine fumarate equivalent to 300 mg quetiapine. Each 400 mg tablet contains 461 mg of quetiapine fumarate equivalent to 400 mg quetiapine.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The mechanism of action of SEROQUEL XR in the treatment of schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder (MDD), is unknown. However, its efficacy in schizophrenia could be mediated through a combination of dopamine type 2 (D_2) and serotonin type 2A ($5HT_{2A}$) antagonism. The active metabolite, N-desalkyl quetiapine (norquetiapine), has similar activity at D_2, but greater activity at $5HT_{2A}$ receptors, than the parent drug (quetiapine). Quetiapine's efficacy in bipolar depression and MDD may partly be explained by the high affinity and potent inhibitory effects that norquetiapine exhibits for the norepinephrine transporter.

Antagonism at receptors other than dopamine and serotonin with similar or greater affinities may explain some of the other effects of quetiapine and norquetiapine: antagonism at histamine H_1 receptors may explain the somnolence, antagonism at adrenergic α_1b receptors may explain the orthostatic hypotension, and antagonism at muscarinic M_1 receptors may explain the anticholinergic effects.

12.2 Pharmacodynamics

Quetiapine and norquetiapine have affinity for multiple neurotransmitter receptors including dopamine D_1 and D_2, serotonin $5HT_{1A}$ and $5HT_{2A}$, histamine H_1, muscarinic M_1, and adrenergic α_1b and α_2 receptors. Quetiapine differs from norquetiapine in having no appreciable affinity for muscarinic M_1 receptors whereas norquetiapine has high affinity. Quetiapine and norquetiapine lack appreciable affinity for benzodiazepine receptors.

Table 24: Receptor Affinities (Ki, nM) for Quetiapine and Norquetiapine

Receptor	Quetiapine	Norquetiapine
Dopamine D_1	428	99.8
Dopamine D_2	626	489
Serotonin $5HT_{1A}$	1040	191
Serotonin $5HT_{2A}$	38	2.9
Norepinephrine transporter	>10000	34.8
Histamine H_1	4.41	1.15
Adrenergic α_1b	14.6	46.4
Adrenergic α_2	617	1290
Muscarinic M_1	1086	38.3
Benzodiazepine	>10000	> 10000

Effect on QT Interval

In clinical trials quetiapine was not associated with a persistent increase in QT intervals. However, the QT effect was not systematically evaluated in a thorough QT study. In post marketing experience there were cases reported of QT

prolongation in patients who overdosed on quetiapine *[see Overdosage (10.1)]*, in patients with concomitant illness, and in patients taking medicines known to cause electrolyte imbalance or increase QT interval.

12.3 Pharmacokinetics

Adults

Following multiple dosing of quetiapine up to a total daily dose of 800 mg, administered in divided doses, the plasma concentration of quetiapine and norquetiapine, the major active metabolite of quetiapine, were proportional to the total daily dose. Accumulation is predictable upon multiple dosing. Steady-state mean C_{max} and AUC of norquetiapine are about 21-27% and 46-56%, respectively of that observed for quetiapine. Elimination of quetiapine is mainly via hepatic metabolism. The mean-terminal half-life is approximately 7 hours for quetiapine and approximately 12 hours for norquetiapine within the clinical dose range. Steady-state concentrations are expected to be achieved within two days of dosing. SEROQUEL XR is unlikely to interfere with the metabolism of drugs metabolized by cytochrome P450 enzymes.

Children and Adolescents

At steady state, the pharmacokinetics of the parent compound, in children and adolescents (10-17 years of age), were similar to adults. However, when adjusted for dose and weight, AUC and C_{max} of the parent compound were 41% and 39% lower, respectively, in children and adolescents than in adults. For the active metabolite, norquetiapine, AUC and C_{max} were 45% and 31% higher, respectively, in children and adolescents than in adults. When adjusted for dose and weight, the pharmacokinetics of the metabolite, norquetiapine, was similar between children and adolescents and adults *[see Use in Specific Populations (8.4)]*.

Absorption

Quetiapine fumarate reaches peak plasma concentrations approximately 6 hours following administration. SEROQUEL XR dosed once daily at steady state has comparable bioavailability to an equivalent total daily dose of SEROQUEL administered in divided doses, twice daily. A high-fat meal (approximately 800 to 1000 calories) was found to produce statistically significant increases in the SEROQUEL XR C_{max} and AUC of 44% to 52% and 20% to 22%, respectively, for the 50 mg and 300 mg tablets. In comparison, a light meal (approximately 300 calories) had no significant effect on the C_{max} or AUC of quetiapine. It is recommended that SEROQUEL XR be taken without food or with a light meal *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

Distribution

Quetiapine is widely distributed throughout the body with an apparent volume of distribution of 10±4 L/kg. It is 83% bound to plasma proteins at therapeutic concentrations. *In vitro*, quetiapine did not affect the binding of warfarin or diazepam to human serum albumin. In turn, neither warfarin nor diazepam altered the binding of quetiapine.

Metabolism and Elimination

Following a single oral dose of ^{14}C-quetiapine, less than 1% of the administered dose was excreted as unchanged drug, indicating that quetiapine is highly metabolized. Approximately 73% and 20% of the dose was recovered in the urine and feces, respectively. The average dose fraction of free quetiapine and its major active metabolite is <5% excreted in the urine.

Quetiapine is extensively metabolized by the liver. The major metabolic pathways are sulfoxidation to the sulfoxide metabolite and oxidation to the parent acid metabolite; both metabolites are pharmacologically inactive. *In vitro* studies using human liver microsomes revealed that the cytochrome P450 3A4 isoenzyme is involved in the metabolism of quetiapine to its major, but inactive, sulfoxide metabolite and in the metabolism of its active metabolite norquetiapine.

Age

Oral clearance of quetiapine was reduced by 40% in elderly patients (≥ 65 years, n = 9) compared to young patients (n = 12), and dosing adjustment may be necessary *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Gender

There is no gender effect on the pharmacokinetics of quetiapine.

Race

There is no race effect on the pharmacokinetics of quetiapine.

Smoking

Smoking has no effect on the oral clearance of quetiapine.

Renal Insufficiency

Patients with severe renal impairment (CL_{cr}=10-30 mL/min/1.73m^2, n=8) had a 25% lower mean oral clearance than normal subjects (CL_{cr}>80 mL/min/1.73m^2, n=8), but plasma quetiapine concentrations in the subjects with renal insufficiency were within the range of concentrations seen in normal subjects receiving the same dose. Dosage adjustment is therefore not needed in these patients *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Hepatic Insufficiency

Hepatically impaired patients (n=8) had a 30% lower mean oral clearance of quetiapine than normal subjects. In 2 of the 8 hepatically impaired patients, AUC and C_{max} were 3 times higher than those observed typically in healthy subjects. Since quetiapine is extensively metabolized by the liver, higher plasma levels are expected in the hepatically impaired population, and dosage adjustment may be needed *[see Dosage and Administration (2.4) and Use in Specific Populations (8.7)]*.

Drug-Drug Interaction Studies

The *in vivo* assessments of effect of other drugs on the pharmacokinetics of quetiapine are summarized in Table 25 *[see Dosage and Administration (2.5 and 2.6) and Drug Interactions (7.1)]*.

Table 25: The Effect of Other Drugs on the PK of Quetiapine

Coadministered drug	Dose schedules		Effect on quetiapine pharmacokinetics
	Coadministered drug	Quetiapine	
Phenytoin	100 mg three times daily	250 mg three times daily	5 fold Increase in oral clearance
Divalproex	500 mg twice daily	150 mg twice daily	17% increase mean max plasma concentration at steady state. No effect on absorption or mean oral clearance
Thioridazine	200 mg twice daily	300 mg twice daily	65% increase in oral clearance
Cimetidine	400 mg three times daily for 4 days	150 mg three times daily	20% decrease in mean oral clearance
Ketoconazole (potent CYP	200 mg once daily for 4	25 mg single dose	84% decrease in oral

3A4 inhibitor)	days		clearance resulting in a 6.2 fold increase in AUC of quetiapine
Fluoxetine	60 mg once daily	300 mg twice daily	No change in steady state PK
Imipramine	75 mg twice daily	300 mg twice daily	No change in steady state PK
Haloperidol	7.5 mg twice daily	300 mg twice daily	No change in steady state PK
Risperidone	3 mg twice daily	300 mg twice daily	No change in steady state PK

In vitro enzyme inhibition data suggest that quetiapine and 9 of its metabolites would have little inhibitory effect on *in vivo* metabolism mediated by cytochromes CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A4. Quetiapine at doses of 750 mg/day did not affect the single dose pharmacokinetics of antipyrine, lithium or lorazepam (Table 26) *[see Drug Interactions (7.2)]*.

Table 26: The Effect of Quetiapine on the PK of Other Drugs

Coadministered drug	Dose schedules		Effect on other drugs pharmacokinetics
	Coadministered drug	Quetiapine	
Lorazepam	2 mg, single dose	250 mg three times daily	Oral clearance of lorazepam reduced by 20%
Divalproex	500 mg twice daily	150 mg twice daily	C_{max} and AUC of free valproic acid at steady-state was decreased by 10-12%
Lithium	Up to 2400 mg/day given in twice daily doses	250 mg three times daily	No effect on steady-state pharmacokinetics of lithium
Antipyrine	1 g, single dose	250 mg three times daily	No effect on clearance of antipyrine or urinary recovery of its metabolites

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Carcinogenicity studies were conducted in C57BL mice and Wistar rats. Quetiapine was administered in the diet to mice at doses of 20, 75, 250, and 750 mg/kg and to rats by gavage at doses of 25, 75, and 250 mg/kg for two years. These doses are equivalent to 0.1, 0.5, 1.5, and 4.5 times the maximum human dose (MRHD) of 800 mg/day based on mg/m^2 body surface area (mice) or 0.3, 1, and 3 times the MRHD based on mg/m^2 body surface area (rats). There were statistically significant increases in thyroid gland follicular adenomas in male mice at doses 1.5 and 4.5 times the MRHD on mg/m^2 body surface area and in male rats at a dose of 3 times the MRHD on mg/m^2 body surface area. Mammary gland adenocarcinomas were statistically significantly increased in female rats at all doses tested (0.3, 1, and 3 times the MRHD on mg/m^2 body surface area).

Thyroid follicular cell adenomas may have resulted from chronic stimulation of the thyroid gland by thyroid stimulating hormone (TSH) resulting from enhanced metabolism and clearance of thyroxine by rodent liver. Changes in TSH, thyroxine, and thyroxine clearance consistent with this mechanism were observed in subchronic toxicity studies in rat and

mouse and in a 1-year toxicity study in rat; however, the results of these studies were not definitive. The relevance of the increases in thyroid follicular cell adenomas to human risk, through whatever mechanism, is unknown.

Antipsychotic drugs have been shown to chronically elevate prolactin levels in rodents. Serum measurements in a 1-year toxicity study showed that quetiapine increased median serum prolactin levels a maximum of 32- and 13-fold in male and female rats, respectively. Increases in mammary neoplasms have been found in rodents after chronic administration of other antipsychotic drugs and are considered to be prolactin-mediated. The relevance of this increased incidence of prolactin-mediated mammary gland tumors in rats to human risk is unknown *[see Warnings and Precautions (5.15)]*.

Mutagenesis

The mutagenic potential of quetiapine was tested in the *in vitro* Ames bacterial gene mutation assay and in the *in vitro* mammalian gene mutation assay in Chinese Hamster Ovary cells. The clastogenic potential of quetiapine was tested in the *in vitro* chromosomal aberration assay in cultured human lymphocytes and in the *in vivo* bone marrow micronucleus assay in rats up to 500 mg/kg which is 6 times the maximum recommended human dose on mg/m^2 body surface area. Based on weight of evidence quetiapine was not mutagenic or clastogenic in these tests.

Impairment of Fertility

Quetiapine decreased mating and fertility in male Sprague-Dawley rats at oral doses of 50 and 150 mg/kg or approximately 1 and 3 times the maximum human dose (MRHD) of 800 mg/day on mg/m^2 body surface area. Drug-related effects included increases in interval to mate and in the number of matings required for successful impregnation. These effects continued to be observed at 3 times the MRHD even after a two-week period without treatment. The no-effect dose for impaired mating and fertility in male rats was 25 mg/kg, or 0.3 times the MRHD dose on mg/m^2 body surface area. Quetiapine adversely affected mating and fertility in female Sprague-Dawley rats at an oral dose approximately 1 times the MRHD of 800 mg/day on mg/m^2 body surface area. Drug-related effects included decreases in matings and in matings resulting in pregnancy, and an increase in the interval to mate. An increase in irregular estrus cycles was observed at doses of 10 and 50 mg/kg, or approximately 0.1 and 1 times the MRHD of 800 mg/day on mg/m^2 body surface area. The no-effect dose in female rats was 1 mg/kg, or 0.01 times the MRHD of 800 mg/day on mg/m^2 body surface area.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Quetiapine caused a dose-related increase in pigment deposition in thyroid gland in rat toxicity studies which were 4 weeks in duration or longer and in a mouse 2-year carcinogenicity study. Doses were 10 to 250 mg/kg in rats and 75 to 750 mg/kg in mice; these doses are 0.1-3, and 0.1-4.5 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 800 mg/day on mg/m^2 body surface area, respectively. Pigment deposition was shown to be irreversible in rats. The identity of the pigment could not be determined, but was found to be co-localized with quetiapine in thyroid gland follicular epithelial cells. The functional effects and the relevance of this finding to human risk are unknown.

In dogs receiving quetiapine for 6 or 12 months, but not for 1 month, focal triangular cataracts occurred at the junction of posterior sutures in the outer cortex of the lens at a dose of 100 mg/kg, or 4 times the MRHD of 800 mg/day on mg/m^2 body surface area. This finding may be due to inhibition of cholesterol biosynthesis by quetiapine. Quetiapine caused a dose-related reduction in plasma cholesterol levels in repeat-dose dog and monkey studies; however, there was no correlation between plasma cholesterol and the presence of cataracts in individual dogs. The appearance of delta 8 cholestanol in plasma is consistent with inhibition of a late stage in cholesterol biosynthesis in these species. There also was a 25% reduction in cholesterol content of the outer cortex of the lens observed in a special study in quetiapine treated female dogs. Drug-related cataracts have not been seen in any other species; however, in a 1-year study in monkeys, a striated appearance of the anterior lens surface was detected in 2/7 females at a dose of 225 mg/kg or 5.5 times the MRHD of 800 mg/day on mg/m^2 body surface area.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Schizophrenia

Short-term Trials – Adults

The efficacy of SEROQUEL XR in the treatment of schizophrenia was demonstrated in 1 short-term, 6-week, fixed-dose, placebo-controlled trial of inpatients and outpatients with schizophrenia (n=573) who met DSM-IV criteria for schizophrenia. SEROQUEL XR (once daily) was administered as 300 mg on Day 1, and the dose was increased to either 400 mg or 600 mg by Day 2, or 800 mg by Day 3. The primary endpoint was the change from baseline of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) total score at the end of treatment (Day 42). SEROQUEL XR doses of 400 mg, 600 mg and 800 mg once daily were superior to placebo in the PANSS total score at Day 42 (study 1 in Table 27).

Short-term Trials –Adolescents (ages 13-17)

The efficacy of SEROQUEL XR in the treatment of schizophrenia in adolescents (13-17 years of age) was supported by a 6-week, double-blind, placebo-controlled trial. Patients who met DSM-IV diagnostic criteria for schizophrenia were randomized into one of three treatment groups: SEROQUEL 400 mg/day (n = 73), SEROQUEL 800 mg/day (n = 74), or placebo (n = 75). Study medication was initiated at 50 mg/day and on day 2 increased to 100 mg/per day (divided and given two or three times per day). Subsequently, the dose was titrated to the target dose of 400 mg/day or 800 mg/day using increments of 100 mg/day, divided and given two or three times daily. The primary efficacy variable was the mean change from baseline in total Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). SEROQUEL at 400 mg/day and 800 mg/day was superior to placebo in the reduction of PANSS total score (study 2 in Table 27).

Table 27: Schizophrenia Short-Term Trials

Study Number	Treatment Group	Primary Efficacy Endpoint: PANSS Total		
		Mean Baseline Score (SD)	LS Mean Change from Baseline (SE)	Placebo-subtracted Difference[2] (95% CI)
Study 1	SEROQUEL XR (400 mg/day)[1]	95.8 (13.9)	-24.8 (2.5)	-6.1 (-11.5, -0.6)
	SEROQUEL XR (600 mg/day)[1]	96.8 (14.1)	-30.9 (2.5)	-12.1 (-17.6, -6.7)
	SEROQUEL XR (800 mg/day)[1]	97.3 (14.7)	-31.3 (2.5)	-12.5 (-17.9, -7.1)
	SEROQUEL (400 mg/day)[1,3]	96.5 (16.0)	-26.6 (2.4)	-7.8 (-13.1, -2.4)
	Placebo	96.2 (13.3)	-18.8 (2.5)	--
Study 2 (adolescents)	SEROQUEL (400 mg/day)[1]	96.2 (17.7)	-27.3 (2.6)	-8.2 (-16.1, -0.3)
	SEROQUEL (800 mg/day)[1]	96.9 (15.3)	-28.4 (1.8)	-9.3 (-16.2, -2.4)
	Placebo	96.2 (17.7)	-19.2 (3.0)	

SD: standard deviation; SE: standard error; LS Mean: least-squares mean; CI: unadjusted confidence interval.

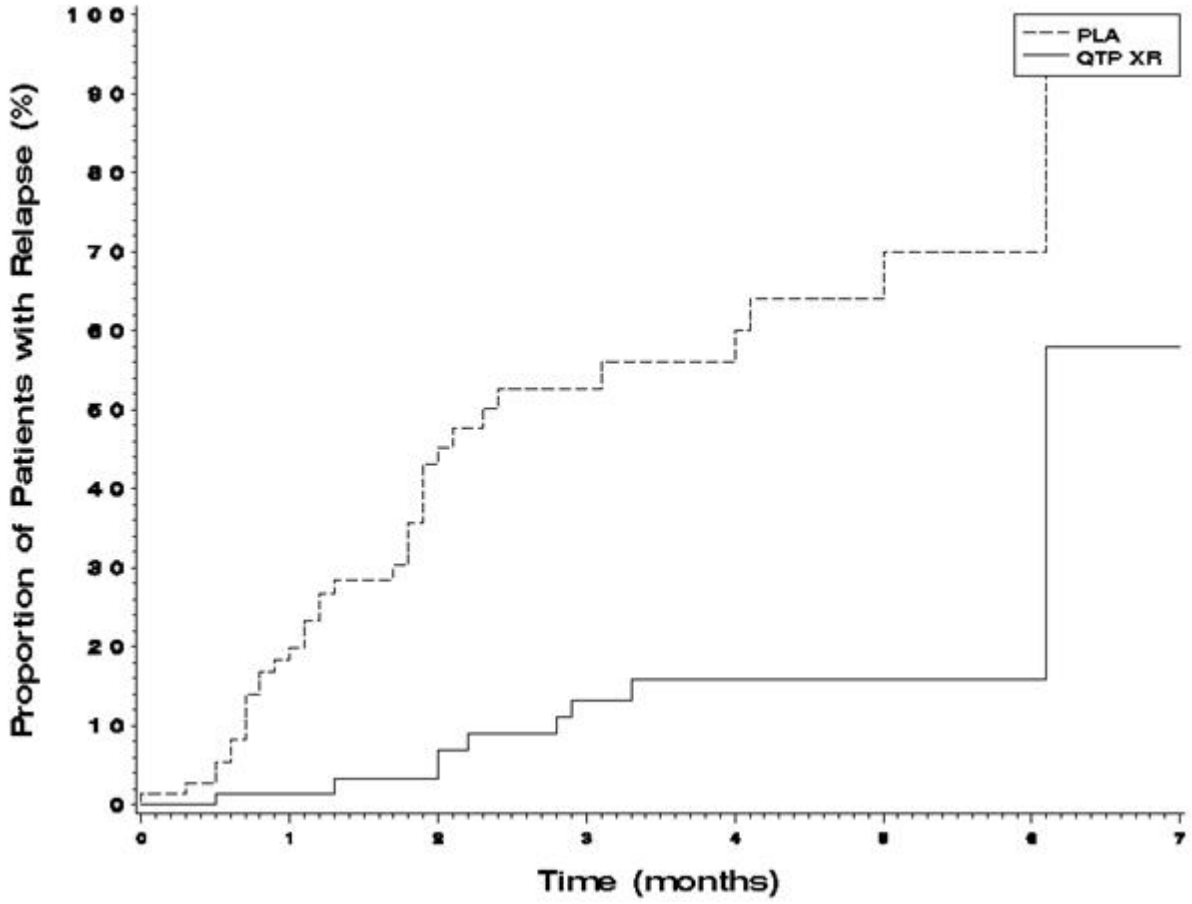
1. Doses that are statistically significantly superior to placebo.
2. Difference (drug minus placebo) in least-squares mean change from baseline.
3. Included in the trial for assay sensitivity.

Maintenance Trials

In a longer-term trial (study 3), clinically stable adult outpatients (n=171) meeting DSM-IV criteria for schizophrenia who remained stable following 16 weeks of open-label treatment with flexible doses of SEROQUEL XR (400 mg/day-800

mg/day) were randomized to placebo or to continue on their current SEROQUEL XR (400 mg/day-800 mg/day) for observation for possible relapse during the double-blind continuation (maintenance) phase. Stabilization during the open-label phase was defined as receiving a stable dose of SEROQUEL XR and having a CGI-S≤4 and a PANSS score ≤60 from beginning to end of this open-label phase (with no increase of ≥10 points in PANSS total score). Relapse during the double-blind phase was defined in terms of a ≥30% increase in the PANSS Total score, or CGI-Improvement score of ≥6, or hospitalization due to worsening of schizophrenia, or need for any other antipsychotic medication. Patients on SEROQUEL XR experienced a statistically significant longer time to relapse than did patients on placebo (Figure 1).

Figure 1 Kaplan-Meier Curves of Time to Schizophrenic Relapse (study 3)



PLA Placebo. QTP Quetiapine. XR Extended-release.

Note: Results are from the interim analysis.

14.2 Bipolar Disorder

Bipolar I Disorder, manic or mixed episodes

Adults

The efficacy of SEROQUEL XR in the acute treatment of manic episodes was established in one 3-week, placebo-controlled trial (Study 1 in Table 28) in patients who met DSM-IV criteria for bipolar I disorder with manic or mixed episodes with or without psychotic features (N=316). Patients were hospitalized for a minimum of 4 days at

randomization. Patients randomized to SEROQUEL XR received 300 mg on Day 1 and 600 mg on Day 2. Afterwards, the dose could be adjusted between 400 mg and 800 mg per day.

The primary rating instrument used for assessing manic symptoms in these trials was the Young Mania Rating Scale (YMRS), an 11-item clinician-rated scale traditionally used to assess the degree of manic symptoms in a range from 0 (no manic features) to 60 (maximum score). SEROQUEL XR was superior to placebo in the reduction of the YMRS total score at week 3.

The efficacy of SEROQUEL in the treatment of acute manic episodes was also established in 3 placebo-controlled trials in patients who met DSM-IV criteria for bipolar I disorder with manic episodes. These trials included patients with or without psychotic features and excluded patients with rapid cycling and mixed episodes. Of these trials, 2 were monotherapy (12 weeks) and 1 was adjunct therapy (3 weeks) to either lithium or divalproex. Key outcomes in these trials were change from baseline in the YMRS score at 3 and 12 weeks for monotherapy and at 3 weeks for adjunct therapy. Adjunct therapy is defined as the simultaneous initiation or subsequent administration of SEROQUEL with lithium or divalproex.

The results of the trials follow:

Monotherapy

In two 12-week trials (n=300, n=299) comparing SEROQUEL to placebo, SEROQUEL was superior to placebo in the reduction of the YMRS total score at weeks 3 and 12. The majority of patients in these trials taking SEROQUEL were dosed in a range between 400 mg/day and 800 mg/ day (Studies 2 and 3 in Table 28).

Adjunct Therapy

In a 3-week placebo-controlled trial, 170 patients with bipolar mania (YMRS ≥ 20) were randomized to receive SEROQUEL or placebo as adjunct treatment to lithium or divalproex. Patients may or may not have received an adequate treatment course of lithium or divalproex prior to randomization. SEROQUEL was superior to placebo when added to lithium or divalproex alone in the reduction of YMRS total score. The majority of patients in this trial taking SEROQUEL were dosed in a range between 400 mg/day and 800 mg/day (study 4 in Table 28).

Children and Adolescents (ages 10-17)

The efficacy of SEROQUEL XR in the acute treatment of manic episodes associated with bipolar I disorder in children and adolescents (10 to 17 years of age) was extrapolated from a 3-week, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Patients who met DSM-IV diagnostic criteria for a manic episode were randomized into one of three treatment groups: SEROQUEL 400 mg/day (n = 95), SEROQUEL 600 mg/day (n = 98), or placebo (n = 91). Study medication was initiated at 50 mg/day and on day 2 increased to 100 mg/day (divided doses given two or three times daily). Subsequently, the dose was titrated to a target dose of 400 mg/day or 600 mg/day using increments of 100 mg/day, given in divided doses two or three times daily. The primary efficacy variable was the mean change from baseline in total YMRS score. SEROQUEL 400 mg/day and 600 mg/day were superior to placebo in the reduction of YMRS total score (study 5 in Table 28).

Table 28: Mania Trials

Study Number	Treatment Group	Primary Efficacy Measure: YMRS Total		
		Mean Baseline Score (SD)[4]	LS Mean Change from Baseline (SE)	Placebo-subtracted Difference[2] (95% CI)

Study 1	SEROQUEL XR (400-800 mg/day)[1]	28.8 (5.4)	-14.3 (0.9)	-3.8 (-5.7, -2.0)
	Placebo	28.4 (5.1)	-10.5 (0.9)	--
Study 2	SEROQUEL (200-800 mg/day)[1]	34.0 (6.1)	-12.3 (1.3)	-4.0 (-7.0, -1.0)
	Haloperidol[1,3]	32.3 (6.0)	-15.7 (1.3)	-7.4 (-10.4, -4.4)
	Placebo	33.1 (6.6)	-8.3 (1.3)	--
Study 3	SEROQUEL (200-800 mg/day)[1]	32.7 (6.5)	-14.6 (1.5)	-7.9 (-10.9, -5.0)
	Lithium[1, 3]	33.3 (7.1)	-15.2 (1.6)	-8.5 (-11.5, -5.5)
	Placebo + mood stabilizer	34.0 (6.9)	-6.7 (1.6)	--
Study 4	SEROQUEL (200-800 mg/day)[1] + mood stabilizer	31.5 (5.8)	-13.8 (1.6)	-3.8 (-7.1, -0.6)
	Placebo + mood stabilizer	31.1 (5.5)	-10 (1.5)	--
Study 5 (children and adolescents)	SEROQUEL (400 mg/day)[1]	29.4 (5.9)	-14.3 (0.96)	-5.2 (-8.1, -2.3)
	SEROQUEL (600 mg/day)[1]	29.6 (6.4)	-15.6 (0.97)	-6.6 (-9.5, -3.7)
	Placebo	30.7 (5.9)	-9.0 (1.1)	--

Mood stabilizer: lithium or divalproex; SD: standard deviation; SE: standard error; LS Mean: least-squares mean; CI: unadjusted confidence interval.

1. Doses that are statistically significantly superior to placebo.
2. Difference (drug minus placebo) in least-squares mean change from baseline.
3. Included in the trial as an active comparator.
4. Adult data mean baseline score is based on patients included in the primary analysis; pediatric mean baseline score is based on all patients in the ITT population.

Bipolar Disorder, Depressive Episodes

Adults

The efficacy of SEROQUEL XR for the acute treatment of depressive episodes associated with bipolar disorder in patients who met DSM-IV criteria for bipolar disorder was established in one 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study (N=280 outpatients). This study included patients with bipolar I and II disorder, and those with and without a rapid cycling course. Patients randomized to SEROQUEL XR were administered 50 mg on Day 1, 100 mg on Day 2, 200 mg on Day 3, and 300 mg on Day 4 and after.

The primary rating instrument used to assess depressive symptoms was the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), a 10-item clinician-rated scale with scores ranging from 0 (no depressive features) to 60 (maximum score). The primary endpoint was the change from baseline in MADRS score at week 8. SEROQUEL XR was superior to placebo in reduction of MADRS score at week 8 (study 6 in Table 29).

The efficacy of SEROQUEL for the treatment of depressive episodes associated with bipolar disorder was established in 2 identical 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled studies (N=1045). These studies included patients with either bipolar I or II disorder and those with or without a rapid cycling course. Patients randomized to SEROQUEL were administered fixed doses of either 300 mg or 600 mg once daily.

The primary rating instrument used to assess depressive symptoms in these studies was the MADRS. The primary endpoint in both studies was the change from baseline in MADRS score at week 8. In both studies, SEROQUEL was superior to placebo in reduction of MADRS score at week 8 (Studies 7 and 8 in Table 29). In these studies, no additional

benefit was seen with the 600 mg dose. For the 300 mg dose group, statistically significant improvements over placebo were seen in overall quality of life and satisfaction related to various areas of functioning, as measured using the Q-LES-Q(SF).

Table 29: Depressive Episodes Associated with Bipolar Disorder

Study Number	Treatment Group	Primary Efficacy Measure: MADRS Total		
		Mean Baseline Score (SD)	LS Mean Change from Baseline (SE)	Placebo-subtracted Difference[2] (95% CI)
Study 6	SEROQUEL XR (300 mg/day)[1]	29.8 (5.2)	-17.4 (1.2)	-5.5 (-7.9, -3.2)
	Placebo	30.1 (5.5)	-11.9 (1.2)	--
Study 7	SEROQUEL (300 mg/day)[1]	30.3 (5.0)	-16.4 (0.9)	-6.1 (-8.3, -3.9)
	SEROQUEL (600 mg/day)[1]	30.3 (5.3)	-16.7 (0.9)	-6.5 (-8.7, -4.3)
	Placebo	30.6 (5.3)	-10.3 (0.9)	--
Study 8	SEROQUEL (300 mg/day)[1]	31.1 (5.7)	-16.9 (1.0)	-5.0 (-7.3, -2.7)
	SEROQUEL (600 mg/day)[1]	29.9 (5.6)	-16.0 (1.0)	-4.1 (-6.4, -1.8)
	Placebo	29.6 (5.4)	-11.9 (1.0)	--

SD: standard deviation; SE: standard error; LS Mean: least-squares mean; CI: unadjusted confidence interval.

1. Doses that are statistically significantly superior to placebo.
2. Difference (drug minus placebo) in least-squares mean change from baseline.

Maintenance Treatment as an Adjunct to Lithium or Divalproex

The efficacy of SEROQUEL in the maintenance treatment of bipolar I disorder was established in 2 placebo-controlled trials in patients (n=1326) who met DSM-IV criteria for bipolar I disorder (studies 9 and 10). The trials included patients whose most recent episode was manic, depressed, or mixed, with or without psychotic features. In the open-label phase, patients were required to be stable on SEROQUEL plus lithium or divalproex for at least 12 weeks in order to be randomized. On average, patients were stabilized for 15 weeks. In the randomization phase, patients continued treatment with lithium or divalproex and were randomized to receive either SEROQUEL (administered twice-daily totaling 400 mg/day to 800 mg/day) or placebo. Approximately 50% of the patients had discontinued from the SEROQUEL group by day 280 and 50% of the placebo group had discontinued by day 117 of double-blind treatment. The primary endpoint in these studies was time to recurrence of a mood event (manic, mixed or depressed episode). A mood event was defined as medication initiation or hospitalization for a mood episode; YMRS score ≥ 20 or MADRS score ≥ 20 at 2 consecutive assessments; or study discontinuation due to a mood event.

In both studies, SEROQUEL was superior to placebo in increasing the time to recurrence of any mood event (Figure 2 and Figure 3). The treatment effect was present for increasing time to recurrence of both manic and depressed episodes. The effect of SEROQUEL was independent of any specific subgroup (assigned mood stabilizer, sex, age, race, most recent bipolar episode, or rapid cycling course).

Figure 2 Kaplan-Meier Curves of Time to Recurrence of A Mood Event (Study 9)

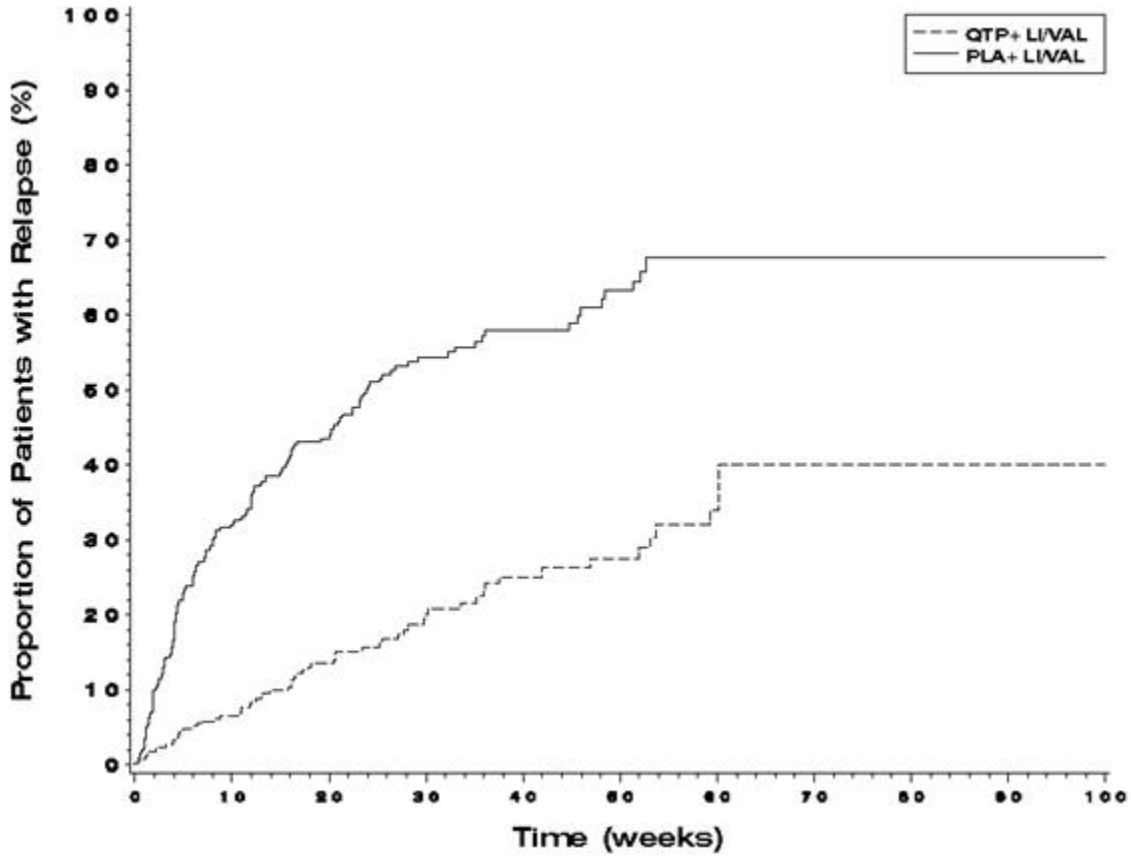
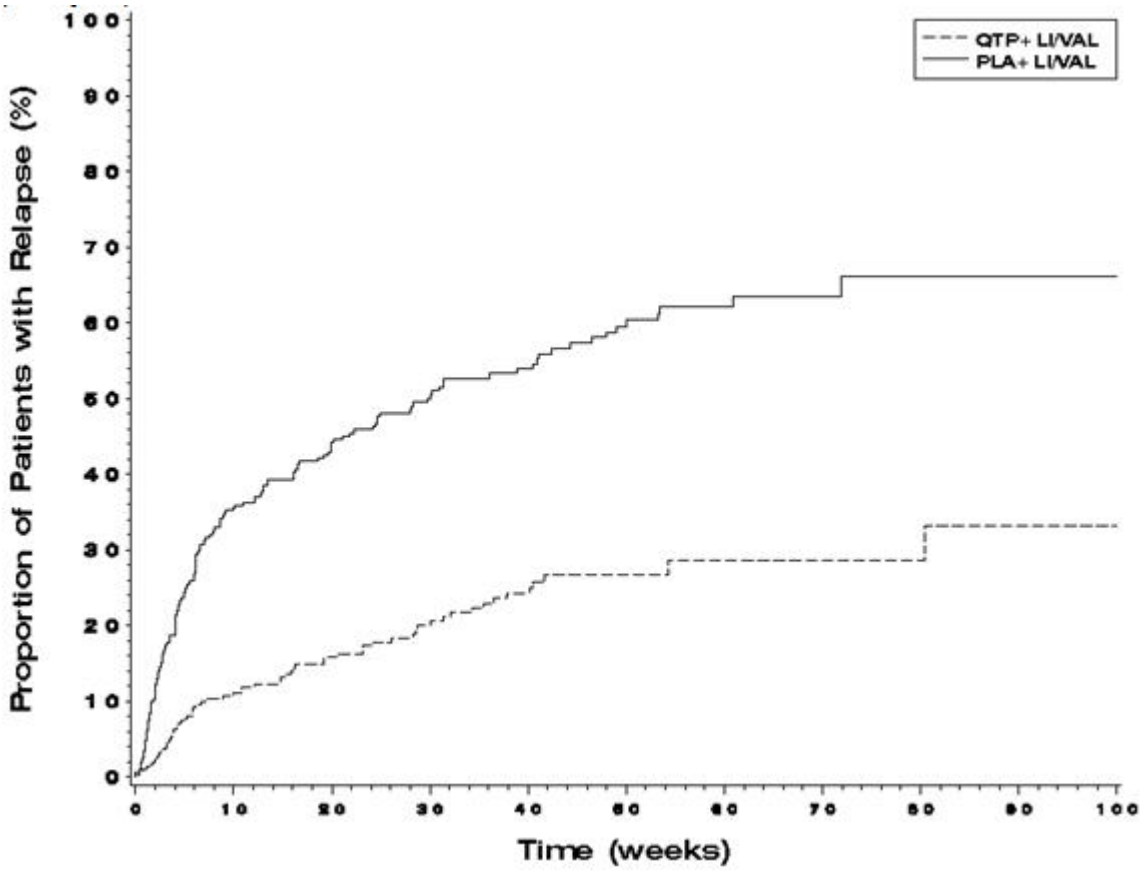


Figure 3 Kaplan-Meier Curves of Time to Recurrence of A Mood Event (Study 10)



14.3 Major Depressive Disorder, Adjunctive Therapy to Antidepressants

The efficacy of SEROQUEL XR as adjunctive therapy to antidepressants in the treatment of MDD was demonstrated in two 6-week placebo-controlled, fixed-dose trials (n=936). SEROQUEL XR 150 mg/day or 300 mg/day was given as adjunctive therapy to existing antidepressant therapy in patients who had previously shown an inadequate response to at least one antidepressant. SEROQUEL XR was administered as 50 mg/day on Days 1 and 2, and increased to 150 mg/day on Day 3 for both dose groups. On Day 5, the dose was increased to 300 mg/day in the 300 mg/day fixed-dose group. Inadequate response was defined as having continued depressive symptoms for the current episode [Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) total score of ≥ 20] despite using an antidepressant for 6 weeks at or above the minimally effective labelled dose. The mean HAM-D total score at entry was 24, and 17% of patients scored 28 or greater. Patients were on various antidepressants prior to study entry including SSRI's (paroxetine, fluoxetine, sertraline, escitalopram, or citalopram), SNRI's, (duloxetine and venlafaxine,) TCA (amitriptyline) and other (bupropion).

The primary endpoint in these trials was change from baseline to week 6 in the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS.), SEROQUEL XR 300 mg once daily as adjunctive treatment to other antidepressant therapy was superior to antidepressant alone in reduction of MADRS total score in both trials. SEROQUEL XR 150 mg once daily as adjunctive treatment was superior to antidepressant therapy alone in reduction of MADRS total score in one trial (studies 1 and 2 in Table 30).

Table 30: Major Depressive Disorder, Adjunctive Therapy to Antidepressants

Study Number	Treatment Group	Primary Efficacy Measure: MADRS Total		
		Mean Baseline Score (SD)	LS Mean Change from Baseline (SE)	Placebo-subtracted Difference[2] (95% CI)

Study 1	SEROQUEL XR (150 mg/day) + AD	27.2 (5.2)	-13.6 (0.8)	-1.9 (-3.9, 0.1)
	SEROQUEL XR (300 mg/day)[1] + AD	27.6 (5.0)	-14.7 (0.8)	-3.0 (-5.0, -1.0)
	Placebo + AD	27.6 (5.5)	-11.7 (0.8)	--
Study 2	SEROQUEL XR (150 mg/day) + AD	28.6 (5.4)	-15.3 (0.7)	-3.1 (-4.9, -1.2)
	SEROQUEL XR (300 mg/day) + AD	28.4 (5.5)	-14.9 (0.7)	-2.7 (-4.6, -0.8)
	Placebo	28.2 (5.6)	-12.2 (0.7)	--

AD: Antidepressant; SD: standard deviation; SE: standard error; LS Mean: least-squares mean; CI: unadjusted confidence interval.

1. Doses that are statistically significantly superior to placebo.
2. Difference (drug minus placebo) in least-squares mean change from baseline.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 50 mg Tablets (NDC 0310-0280) peach, film-coated, capsule-shaped, biconvex, intagliated tablet with “XR 50” on one side and plain on the other are supplied in bottles of 60 tablets and hospital unit dose packages of 100 tablets.
- 150 mg Tablets (NDC 0310-0281) white, film-coated, capsule-shaped, biconvex, intagliated tablet with ”XR 150” on one side and plain on the other are supplied in bottles of 60 tablets and hospital unit dose packages of 100 tablets.
- 200 mg Tablets (NDC 0310-0282) yellow, film-coated, capsule-shaped, biconvex, intagliated tablet with “XR 200” on one side and plain on the other are supplied in bottles of 60 tablets and hospital unit dose packages of 100 tablets.
- 300 mg Tablets (NDC 0310-0283) pale yellow, film-coated, capsule-shaped, biconvex, intagliated tablet with “XR 300” on one side and plain on the other are supplied in bottles of 60 tablets and hospital unit dose packages of 100 tablets.
- 400 mg Tablets (NDC 0310-0284) white, film-coated, capsule-shaped, biconvex, intagliated tablet with “XR 400” on one side and plain on the other are supplied in bottles of 60 tablets and hospital unit dose packages of 100 tablets.

Store SEROQUEL XR at 25ºC (77ºF); excursions permitted to 15-30ºC (59-86ºF) [See USP].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Medication Guide)

17.1 Information for Patients

Prescribers or other health professionals should inform patients, their families, and their caregivers about the benefits and risks associated with treatment with SEROQUEL XR and should counsel them in its appropriate use. A patient Medication Guide about “Antidepressant Medicines, Depression and other Serious Mental Illness, and Suicidal Thoughts or Actions” is available for SEROQUEL XR. The prescriber or health professional should instruct patients, their families, and their caregivers to read the Medication Guide and should assist them in understanding its contents. Patients should be given the opportunity to discuss the contents of the Medication Guide and to obtain answers to any questions they may have. The complete text of the Medication Guide is reprinted at the end of this document.

Patients should be advised of the following issues and asked to alert their prescriber if these occur while taking SEROQUEL XR.

Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis

Patients and caregivers should be advised that elderly patients with dementia-related psychoses treated with atypical antipsychotic drugs are at increased risk of death compared with placebo. SEROQUEL XR is not approved for elderly patients with dementia-related psychosis *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Suicidal Thoughts and Behaviors

Patients, their families, and their caregivers should be encouraged to be alert to the emergence of anxiety, agitation, panic attacks, insomnia, irritability, hostility, aggressiveness, impulsivity, akathisia (psychomotor restlessness), hypomania, mania, other unusual changes in behavior, worsening of depression, and suicidal ideation, especially early during antidepressant treatment and when the dose is adjusted up or down. Families and caregivers of patients should be advised to look for the emergence of such symptoms on a day-to-day basis, since changes may be abrupt. Such symptoms should be reported to the patient's prescriber or health professional, especially if they are severe, abrupt in onset, or were not part of the patient's presenting symptoms. Symptoms such as these may be associated with an increased risk for suicidal thinking and behavior and indicate a need for very close monitoring and possibly changes in the medication *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS)

Patients should be advised to report to their physician any signs or symptoms that may be related to NMS. These may include muscle stiffness and high fever *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Hyperglycemia and Diabetes Mellitus

Patients should be aware of the symptoms of hyperglycemia (high blood sugar) and diabetes mellitus. Patients who are diagnosed with diabetes, those with risk factors for diabetes, or those that develop these symptoms during treatment should have their blood glucose monitored at the beginning of and periodically during treatment *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Hyperlipidemia

Patients should be advised that elevations in total cholesterol, LDL-cholesterol and triglycerides and decreases in HDL-cholesterol may occur. Patients should have their lipid profile monitored at the beginning of and periodically during treatment *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Weight Gain

Patients should be advised that they may experience weight gain. Patients should have their weight monitored regularly *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Orthostatic Hypotension

Patients should be advised of the risk of orthostatic hypotension (symptoms include feeling dizzy or lightheaded upon standing, which may lead to falls) especially during the period of initial dose titration, and also at times of re-initiating treatment or increases in dose *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Increased Blood Pressure in Children and Adolescents

Children and adolescent patients should have their blood pressure measured at the beginning of, and periodically during, treatment *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

Leukopenia/Neutropenia

Patients with a pre-existing low WBC or a history of drug induced leukopenia/neutropenia should be advised that they should have their CBC monitored while taking SEROQUEL XR *[see Warnings and Precautions (5.10)]*.

Interference with Cognitive and Motor Performance

Patients should be advised of the risk of somnolence or sedation (which may lead to falls), especially during the period of initial dose titration. Patients should be cautioned about performing any activity requiring mental alertness, such as operating a motor vehicle (including automobiles) or operating machinery, until they are reasonably certain quetiapine therapy does not affect them adversely *[see Warnings and Precautions (5.16)]*.

Heat Exposure and Dehydration

Patients should be advised regarding appropriate care in avoiding overheating and dehydration *[see Warnings and Precautions (5.17)]*.

Concomitant Medication

As with other medications, patients should be advised to notify their physicians if they are taking, or plan to take, any prescription or over-the-counter drugs *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Pregnancy and Nursing

Patients should be advised to notify their physician if they become pregnant or intend to become pregnant during therapy with SEROQUEL XR *[see Use in Specific Populations (8.1 and 8.3)]*.

Need for Comprehensive Treatment Program

SEROQUEL XR is indicated as an integral part of a total treatment program for adolescents with schizophrenia and pediatric bipolar disorder that may include other measures (psychological, educational, and social). Effectiveness and safety of SEROQUEL XR have not been established in pediatric patients less than 13 years of age for schizophrenia or less than 10 years of age for bipolar mania. Appropriate educational placement is essential and psychosocial intervention is often helpful. The decision to prescribe atypical antipsychotic medication will depend upon the physician's assessment of the chronicity and severity of the patient's symptoms *[see Indications and Usage (1.4)]*.

MEDICATION GUIDE

SEROQUEL XR (SER-oh-kwell X-R)

(quetiapine fumarate)

Extended-Release Tablets

Read this Medication Guide before you start taking SEROQUEL XR and each time you get a refill. There may be new information. This Medication Guide does not take the place of talking to your healthcare provider about your medical condition or treatment.

What is the most important information I should know about SEROQUEL XR?

SEROQUEL XR may cause serious side effects, including:

1. **risk of death in the elderly with dementia:** Medicines like SEROQUEL XR can increase the risk of death in elderly people who have memory loss (dementia). SEROQUEL XR is not for treating psychosis in the elderly with dementia.

2. **risk of suicidal thoughts or actions (antidepressant medicines, depression and other serious mental illnesses, and suicidal thoughts or actions).**

Talk to your or your family member's, healthcare provider about:
- all risks and benefits of treatment with antidepressant medicines
- all treatment choices for depression or other serious mental illness

- **Antidepressant medicines may increase suicidal thoughts or actions in some children, teenagers, and young adults within the first few months of treatment.**

- **Depression and other serious mental illnesses are the most important causes of suicidal thoughts and actions. Some people may have a particularly high risk of having suicidal thoughts or actions.** These include people who have (or have a family history of) depression, bipolar illness (also called manic-depressive illness), or suicidal thoughts or actions.

- **How can I watch for and try to prevent suicidal thoughts and actions in myself or a family member?**

  - Pay close attention to any changes, especially sudden changes, in mood, behaviors, thoughts, or feelings. This is very important when an antidepressant medicine is started or when the dose is changed.
  - Call the healthcare provider right away to report new or sudden changes in mood, behavior, thoughts, or feelings.
  - Keep all follow-up visits with the healthcare provider as scheduled. Call the healthcare provider between visits as needed, especially if you have concerns about symptoms.

Call a healthcare provider right away if you or your family member has any of the following symptoms, especially if they are new, worse, or worry you:
- thoughts about suicide or dying
- attempts to commit suicide
- new or worse depression
- new or worse anxiety
- feeling very agitated or restless
- panic attacks

- trouble sleeping (insomnia)
- new or worse irritability
- acting aggressive, being angry, or violent
- acting on dangerous impulses
- an extreme increase in activity and talking (mania)
- other unusual changes in behavior or mood

What else do I need to know about antidepressant medicines?

- **Never stop an antidepressant medicine without first talking to your healthcare provider.** Stopping an antidepressant medicine suddenly can cause other symptoms.

- **Antidepressants are medicines used to treat depression and other illnesses.** It is important to discuss all the risks of treating depression and also the risks of not treating it. Patients and their families or other caregivers should discuss all treatment choices with the healthcare provider, not just the use of antidepressants.

- **Antidepressant medicines have other side effects.** Talk to the healthcare provider about the side effects of the medicine prescribed for you or your family member.

- **Antidepressant medicines can interact with other medicines.** Know all of the medicines that you or your family member take. Keep a list of all medicines to show the healthcare provider. Do not start new medicines without first checking with your healthcare provider.

- **Not all antidepressant medicines prescribed for children are FDA approved for use in children.** Talk to your child's healthcare provider for more information.

What is SEROQUEL XR?

SEROQUEL XR is a prescription medicine used to treat:

- schizophrenia in people 13 years of age or older

- bipolar disorder in adults, including:
    - depressive episodes associated with bipolar disorder
    - manic episodes associated with bipolar I disorder alone or with lithium or divalproex
    - long-term treatment of bipolar I disorder with lithium or divalproex

- manic episodes associated with bipolar I disorder in children ages 10 to 17 years old

- major depressive disorder as add-on treatment with antidepressant medicines when your healthcare provider determines that 1 antidepressant alone is not enough to treat your depression.

It is not known if SEROQUEL XR is safe and effective in children under 10 years of age.

Who should not take SEROQUEL XR?

Do not take SEROQUEL XR if you are allergic to quetiapine fumarate or any of the ingredients in SEROQUEL XR. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in SEROQUEL XR.

What should I tell my healthcare provider before taking SEROQUEL XR?

Before you take SEROQUEL XR, tell your healthcare provider if you have or have had:

- diabetes or high blood sugar in you or your family. Your healthcare provider should check your blood sugar before you start SEROQUEL XR and also during therapy.
- high levels of total cholesterol, triglycerides or LDL-cholesterol or low levels of HDL-cholesterol
- low or high blood pressure
- low white blood cell count
- cataracts
- seizures
- abnormal thyroid tests
- high prolactin levels
- heart problems
- liver problems
- any other medical condition
- pregnancy or plans to become pregnant. It is not known if SEROQUEL XR will harm your unborn baby
- breast-feeding or plans to breast-feed. SEROQUEL XR can pass into your breast milk. You and your healthcare provider should decide if you will take SEROQUEL XR or breast-feed. You should not do both.

Tell the healthcare provider about all the medicines that you take or recently have taken including prescription medicines, over-the-counter medicines, herbal supplements and vitamins.

SEROQUEL XR and other medicines may affect each other causing serious side effects. SEROQUEL XR may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how SEROQUEL XR works.

Tell your healthcare provider if you are having a urine drug screen because SEROQUEL XR may affect your test results. Tell those giving the test that you are taking SEROQUEL XR.

How should I take SEROQUEL XR?

- Take SEROQUEL XR exactly as your healthcare provider tells you to take it. Do not change the dose yourself.
- Take SEROQUEL XR by mouth, with a light meal or without food.
- SEROQUEL XR should be swallowed whole and not split, chewed or crushed.
- **If you feel you need to stop SEROQUEL XR, talk with your healthcare provider first.** If you suddenly stop taking SEROQUEL XR, you may have side effects such as trouble sleeping or trouble staying asleep (insomnia), nausea, and vomiting.
- If you miss a dose of SEROQUEL XR, take it as soon as you remember. If you are close to your next dose, skip the missed dose. Just take the next dose at your regular time. Do not take 2 doses at the same time unless your healthcare provider tells you to. If you are not sure about your dosing, call your healthcare provider.

What should I avoid while taking SEROQUEL XR?

- Do not drive, operate machinery, or do other dangerous activities until you know how SEROQUEL XR affects you. SEROQUEL XR may make you drowsy.
- Avoid getting overheated or dehydrated.
    - Do not over-exercise.
    - In hot weather, stay inside in a cool place if possible.
    - Stay out of the sun. Do not wear too much or heavy clothing.
    - Drink plenty of water.

- Do not drink alcohol while taking SEROQUEL XR. It may make some side effects of SEROQUEL XR worse.

What are possible side effects of SEROQUEL XR?

SEROQUEL XR can cause serious side effects, including:

See "What is the most important information I should know about SEROQUEL XR?"

- **stroke that can lead to death can happen in elderly people with dementia who take medicines like SEROQUEL XR**

- **neuroleptic malignant syndrome (NMS).** NMS is a rare but very serious condition that can happen in people who take antipsychotic medicines, including SEROQUEL XR. NMS can cause death and must be treated in a hospital. Call your healthcare provider right away if you become severely ill and have some or all of these symptoms:
  - high fever
  - excessive sweating
  - rigid muscles
  - confusion
  - changes in your breathing, heartbeat, and blood pressure

- **falls** can happen in some people who take SEROQUEL XR. These falls may cause serious injuries.

- **high blood sugar (hyperglycemia).** High blood sugar can happen if you have diabetes already or if you have never had diabetes. High blood sugar could lead to:
  - build up of acid in your blood due to ketones (ketoacidosis)
  - coma
  - death

Increases in blood sugar can happen in some people who take SEROQUEL XR. Extremely high blood sugar can lead to coma or death. If you have diabetes or risk factors for diabetes (such as being overweight or a family history of diabetes) your healthcare provider should check your blood sugar before you start SEROQUEL XR and during therapy.

Call your healthcare provider if you have any of these symptoms of high blood sugar (hyperglycemia) while taking SEROQUEL XR:

  - feel very thirsty
  - need to urinate more than usual
  - feel very hungry
  - feel weak or tired
  - feel sick to your stomach
  - feel confused, or your breath smells fruity

- **high fat levels in your blood (increased cholesterol and triglycerides).** High fat levels may happen in people treated with SEROQUEL XR. You may not have any symptoms, so your healthcare provider may decide to check your cholesterol and triglycerides during your treatment with SEROQUEL XR.

- **increase in weight (weight gain).** Weight gain is common in people who take SEROQUEL XR so you and your healthcare provider should check your weight regularly. Talk to your healthcare provider about ways to control weight gain, such as eating a healthy, balanced diet, and exercising.

- **movements you cannot control in your face, tongue, or other body parts (tardive dyskinesia).** These may be signs of a serious condition. Tardive dyskinesia may not go away, even if you stop taking SEROQUEL XR. Tardive dyskinesia may also start after you stop taking SEROQUEL XR.

- **decreased blood pressure (orthostatic hypotension),** including lightheadedness or fainting caused by a sudden change in heart rate and blood pressure when rising too quickly from a sitting or lying position.

- **increases in blood pressure in children and teenagers.** Your healthcare provider should check blood pressure in children and adolescents before starting SEROQUEL XR and during therapy. SEROQUEL XR is not approved for patients under 10 years of age.

- **low white blood cell count**

- **cataracts**

- **seizures**

- **abnormal thyroid tests:** Your healthcare provider may do blood tests to check your thyroid hormone level.

- **increases in prolactin levels:** Your healthcare provider may do blood tests to check your prolactin levels.

- **sleepiness, drowsiness, feeling tired, difficulty thinking and doing normal activities**

- **increased body temperature**

- **difficulty swallowing**

- **trouble sleeping or trouble staying asleep (insomnia), nausea, or vomiting if you suddenly stop taking SEROQUEL XR.** These symptoms usually get better 1 week after you start having them.

The most common side effects of SEROQUEL XR include:

- dry mouth
- constipation
- dizziness
- increased appetite
- upset stomach
- fatigue
- stuffy nose
- difficulty moving

These are not all the possible side effects of SEROQUEL XR. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store SEROQUEL XR?

- Store SEROQUEL XR at room temperature, between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).

- **Keep SEROQUEL XR and all medicines out of the reach of children.**

General information about the safe and effective use of SEROQUEL XR.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use SEROQUEL XR for a condition for which it was not prescribed. Do not give SEROQUEL XR to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

This Medication Guide summarizes the most important information about SEROQUEL XR. If you would like more information, talk with your healthcare provider. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about SEROQUEL XR that is written for health professionals.

For more information, go to www.SEROQUELXR.com, or call 1-800-236-9933.

What are the ingredients in SEROQUEL XR?

Active ingredient: quetiapine fumarate

Inactive ingredients: lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, sodium citrate, hypromellose, and magnesium stearate. The film coating for all SEROQUEL XR tablets contain hypromellose, polyethylene glycol 400 and titanium dioxide. In addition, yellow iron oxide (50, 200 and 300 mg tablets) and red iron oxide (50 mg tablets) are included in the film coating of specific strengths.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

SEROQUEL XR is a trademark of the AstraZeneca group of companies.
©AstraZeneca 2013
Distributed by:
AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Wilmington, DE 19850
Revised: 02/2017

処方情報の重要事項

以下の重要事項は，セロクエル XR の安全かつ有効な使用に必要な情報を網羅しているわけではない。セロクエル XR の完全処方情報を参照のこと。セロクエル XR®（クエチアピンフマル酸塩）徐放錠（経口用）

米国における初回承認：1997 年

警告：認知症に関連した精神病を有する高齢患者での死亡率上昇並びに自殺念慮及び自殺行為
完全な枠組み警告については，完全処方情報を参照のこと。

認知症に関連した精神病を有する高齢患者での死亡率上昇

- 認知症に関連した精神病を有する高齢患者への抗精神病薬の投与により，死亡リスクが上昇する。セロクエル XR は，認知症に関連した精神病を有する高齢患者では承認されていない。（5.1）

自殺念慮及び自殺行為

- 抗うつ薬を服用中の小児，青少年及び若年成人での自殺念慮及び自殺行為のリスク上昇。（5.2）
- 自殺念慮及び自殺行為の悪化及び発現の有無を観察すること。（5.2）

最近の大きな変更

警告及び使用上の注意，転倒・転落（5.8） 2017 年 2 月

効能・効果

セロクエル XR は，以下の治療に用いられる非定型抗精神病薬である。

- 統合失調症（1.1）
- 双極 I 型障害，躁病エピソード又は混合性エピソード（1.2）
- 双極性障害，うつ病エピソード（1.2）
- 大うつ病性障害，抗うつ薬との併用療法（1.3）

用法及び用量

- 錠剤はそのまま丸ごと飲み込み，分割，噛砕又は粉砕しないこと。（2.1）
- 空腹時に服用するか，軽食（約 300 カロリー）の摂取後に服用すること。（2.1）
- 1 日 1 回（夜が望ましい）服用すること。（2.1）
- *高齢者への投与：*高齢者においては，開始用量の減量（50 mg/日），緩徐な用量漸増，初期投与期間中の注意深い観察を考慮すること。（2.3，8.5）
- *肝機能障害：*開始用量を減量し（50 mg/日），徐々に投与量を増量する必要がある場合がある。（2.4，8.7，13）

効能・効果	開始用量	推奨用量	最高用量
統合失調症（成人）（2.2）	300 mg/日	400～800 mg/日	800 mg/日
統合失調症（青少年）（13～17 歳）（2.2）	50 mg/日	400～800 mg/日	800 mg/日
双極 I 型障害，躁病エピソード又は混合性エピソード 急性期の単剤療法又はリチウム若しくは divalproex との併用療法（成人）（2.2）	300 mg/日	400～800 mg/日	800 mg/日
双極 I 型障害，躁病エピソード 急性期の単剤療法（小児及び青少年）（10～17 歳）（2.2）	50 mg/日	400～600 mg/日	600 mg/日
双極性障害，うつ病エピソード（成人）（2.2）	50 mg/日	300 mg/日	300 mg/日
大うつ病性障害 抗うつ薬との併用療法（成人）（2.2）	50 mg/日	150～300 mg/日	300 mg/日

剤形・含量

徐放錠：50 mg，150 mg，200 mg，300 mg 及び 400 mg（3）

禁忌

セロクエル XR 又は本剤の成分に対する過敏症の既往歴。（4）

警告及び使用上の注意

- *脳血管系の副作用：*認知症に関連した精神病を有する高齢患者への非定型抗精神病薬の投与により，脳血管系の有害事象（脳卒中，一過性脳虚血発作など）の発現率上昇が認められている。（5.3）
- *悪性症候群（NMS）：*直ちに投与を中止し，観察を十分に行うことにより管理すること。（5.4）
- *代謝性変化：*非定型抗精神病薬は代謝性変化との関連が認められている。このような代謝性変化としては，高血糖，脂質異常症及び体重増加などがある。（5.5）
  - *高血糖及び糖尿病：*高血糖の症状（多飲症，多尿，過食及び脱力など）がないか患者の観察を行うこと。糖尿病患者又は糖尿病のおそれのある患者では定期的に血糖値の測定を行うこと。
  - *脂質異常症：*非定型抗精神病薬の投与を受けている患者では望ましくない変化が認められている。投与開始時及び投与中は定期的に空腹時血中脂質検査を行うなど，適切な臨床的観察を行うことが推奨される。
  - *体重増加：*体重増加が認められている。体重の臨床的観察を行うことが推奨される。
- *遅発性ジスキネジア：*臨床上の必要に応じて投与を中止すること。（5.6）

- *低血圧：*心血管疾患又は脳血管疾患を有することが確認されている患者では慎重に投与すること。（5.7）
- *小児及び青少年での血圧上昇：*小児及び青少年においては，投与開始時及び投与中は定期的に血圧の測定を行うこと。（5.9）
- *白血球減少症，好中球減少症及び無顆粒球症：*既存の白血球数低値又は白血球減少症／好中球減少症の既往のある患者では，投与開始後数カ月間は頻回に全血球数の測定を行い，WBC の減少を示す最初の徴候が認められた時点で，原因となるその他の要因がない場合にはセロクエル XR の投与を中止すること。（5.10）
- *白内障：*クエチアピンの長期投与中の患者において水晶体の変化が認められている。投与開始時及び長期投与中は 6 カ月ごとの水晶体検査が推奨される。（5.11）

副作用

主な副作用（発現率が 5%以上かつプラセボ投与群の 2 倍）：

成人：傾眠，口内乾燥，便秘，浮動性めまい，食欲亢進，消化不良，体重増加，疲労，構語障害及び鼻閉（6.1）

小児及び青少年：傾眠，浮動性めまい，疲労，食欲亢進，悪心，嘔吐，口内乾燥，頻脈，体重増加（6.1）

副作用が疑われる場合は，アストラゼネカ（1-800-236-9933），又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に連絡すること。

薬物相互作用

- *強力な CYP3A4 阻害剤の併用投与：*強力な CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール，リトナビルなど）と併用する場合はクエチアピンの投与量を 6 分の 1 に減量すること。（2.5，7.1，12.3）
- *強力な CYP3A4 誘導剤の併用：*強力な CYP3A4 誘導剤（フェニトイン，リファンピシン，セント・ジョーンズ・ワートなど）の長期投与（7～14 日超）と併用する場合は，クエチアピンの投与量を最大 5 倍まで増量すること。（2.6，7.1，12.3）
- *強力な CYP3A4 誘導剤の投与中止：*CYP3A4 誘導剤の投与中止から 7～14 日以内にクエチアピンの投与量を 5 分の 1 に減量すること。（2.6，7.1，12.3）

特別な集団への投与

- *妊婦：*ヒトでのデータは少ない。動物でのデータに基づくと，胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。クエチアピンは，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。（8.1）
- *授乳婦：*母親の健康にとっての本剤の重要性を考慮した上で投与又は授乳を中止すること。（8.3）

患者カウンセリングに関する情報及び患者向け説明文書は，17 を参照のこと。

改訂：2017 年 2 月

完全処方情報：目次*

1 効能・効果 8
1.1 統合失調症 8
1.2 双極性障害 8
1.3 大うつ病性障害（MDD）の併用療法 9
1.4 小児の統合失調症及び双極 I 型障害を治療する際に特別に考慮すべき事項 9
2 用法及び用量 9
2.1 投与に関する重要な指示事項 9
2.2 推奨投与法 9
2.3 高齢患者での用量変更 10
2.4 肝機能障害のある患者での用量変更 11
2.5 CYP3A4 阻害剤との併用時の用量変更 11
2.6 CYP3A4 誘導剤との併用時の用量変更 11
2.7 投与を中止した患者での投与再開 11
2.8 セロクエル錠からセロクエル XR 錠への切り替え 11
2.9 抗精神病薬からの切り替え 12
3 剤形・含量 12
4 禁忌 12
5 警告及び使用上の注意 12
5.1 認知症に関連した精神病を有する高齢患者での死亡率上昇 12
5.2 青少年及び若年成人での自殺念慮及び自殺行為 13
5.3 認知症に関連した精神病を有する高齢患者での脳血管系の副作用（脳卒中など） 15
5.4 悪性症候群（NMS） 15
5.5 代謝性変化 15
5.6 遅発性ジスキネジア 22

5.7 低血圧 23
5.8 転倒・転落 23
5.9 血圧の上昇（小児及び青少年） 23
5.10 白血球減少症，好中球減少症及び無顆粒球症 24
5.11 白内障 24
5.12 QT 延長 25
5.13 痙攣発作 25
5.14 甲状腺機能低下症 25
5.15 高プロラクチン血症 27
5.16 認知・運動障害の可能性 27
5.17 体温調節 28
5.18 嚥下障害 28
5.19 離脱症候群 28
6 副作用 28
6.1 臨床試験での使用経験 29
6.2 市販後に認められた事象 43
7 薬物相互作用 44
7.1 他剤がクエチアピンに及ぼす影響 44
7.2 クエチアピンが他剤に及ぼす影響 44
8 特別な集団への投与 45
8.1 妊婦 45
8.2 陣痛及び分娩 46
8.3 授乳婦 46
8.4 小児への投与 46
8.5 高齢者への投与 47
8.6 腎機能障害 48
8.7 肝機能障害 48

9 薬物乱用及び薬物依存 48
9.1 規制物質 48
9.2 乱用 48
10 過量投与 48
10.1 ヒトでの経験 48
10.2 過量投与の管理 49
11 性状 49
12 薬効薬理 50
12.1 作用機序 50
12.2 薬力学 51
12.3 薬物動態 52
13 非臨床毒性試験 55
13.1 がん原性，変異原性，受胎能の低下 55
13.2 動物での毒性試験，薬理試験 56
14 臨床成績 57
14.1 統合失調症 57
14.2 双極性障害 59
14.3 大うつ病性障害，抗うつ薬との併用療法 64
16 供給形態／貯法及び取り扱い 65
17 患者カウンセリングに関する情報 66
17.1 患者向け情報 66
患者向け説明文書 69

* 完全処方情報から省略した項目・下位項目は含まれていない。

完全処方情報

警告：認知症に関連した精神病を有する高齢患者での死亡率上昇，並びに自殺念慮及び自殺行為
認知症に関連した精神病を有する高齢患者での死亡率上昇
認知症に関連した精神病を有する高齢患者への抗精神病薬の投与により，死亡リスクが上昇する［警告及び使用上の注意（5.1）参照］。セロクエル XR は，認知症に関連した精神病を有する患者の治療薬としては承認されていない［警告及び使用上の注意（5.1）参照］。
自殺念慮及び自殺行為
短期試験において，抗うつ薬により小児，青少年及び若年成人の自殺念慮及び自殺行為のリスクが上昇した。これらの試験では，24 歳を超える患者での抗うつ薬投与に伴う自殺念慮及び自殺行為のリスクの上昇は示されなかった。65 歳以上の患者では，抗うつ薬投与に伴うリスクの低下が認められた［警告及び使用上の注意（5.2）参照］。
抗うつ療法を開始する患者では，年齢を問わず，自殺念慮及び自殺行為の悪化及び発現の有無の観察を十分に行うこと。家族及び介護者には，十分な観察及び処方医との連絡の必要性について説明すること［警告及び使用上の注意（5.2）参照］。
セロクエル XR は，10 歳未満の小児患者への投与は承認されていない［特別な集団への投与（8.4）参照］。

1　効能・効果

1.1　統合失調症

セロクエル XR は統合失調症の治療に用いられる。統合失調症におけるセロクエル XR の有効性は，成人の統合失調症患者を対象とした 6 週間試験 1 試験及び維持療法試験 1 試験で確立された。有効性は，セロクエルを投与した成人の統合失調症患者を対象とした 6 週間試験 3 試験及び青少年の統合失調症患者（13～17 歳）を対象とした 6 週間試験 1 試験で裏付けられた［臨床成績（14.1）参照］。

1.2　双極性障害

セロクエル XR は，双極 I 型障害による躁病エピソード又は混合性エピソードの急性期治療（単剤療法及びリチウム又は divalproex との併用療法として）に用いられる。双極 I 型障害の躁病エピソード又は混合性エピソードにおけるセロクエル XR の有効性は，双極 I 型障害による躁病エピソード又は混合性エピソードを有する成人患者を対象とした 3 週間試験 1 試験で確立された。有効性は，セロクエルを投与した双極 I 型障害による躁病エピソードを有する成人患者を対象とした 12 週間単剤療法試験 2 試験及び 3 週間併用療法試験 1 試験，双極 I 型障害による躁病エピソードを有する小児及び青少年患者（10～17 歳）を対象とした 3 週間単剤療法試験 1 試験で裏付けられた［臨床成績（14.2）参照］。

セロクエル XR は，双極性障害によるうつ病エピソードの急性期治療に用いられる。セロクエル XR の有効性は，セロクエルを投与した成人の双極 I 型又は II 型障害患者を対象とした 8 週間試験 1 試験で確立され，成人の双極 I 型又は II 型障害患者を対象とした 8 週間試験 2 試験で裏付けられた［臨床成績（14.2）参照］。

セロクエル XR は，リチウム又は divalproex との併用で双極 I 型障害の維持療法に用いられる。有効性は，セロクエルを投与した成人の双極 I 型障害患者を対象とした維持療法試験 2 試験から外挿した。双極 I 型障害の維持療法としての単剤療法の有効性については，比較対照臨床試験での系統的評価を実施していない［臨床成績（14.2）参照］。

1.3　大うつ病性障害（MDD）の併用療法

セロクエル XR は，MDD の治療を目的とした抗うつ薬との併用療法としての使用を適応とする。MDD における抗うつ薬との併用療法としてのセロクエル XR の有効性は，抗うつ薬投与の効果が不十分であった成人の MDD 患者を対象とした 6 週間試験 2 試験で確立された［臨床成績（14.3）参照］。

1.4　小児の統合失調症及び双極 I 型障害を治療する際に特別に考慮すべき事項

小児の統合失調症及び双極 I 型障害は重篤な精神障害であるが，診断が困難となる場合がある。小児の統合失調症は症状プロファイルにばらつきがみられる場合があり，双極 I 型障害は小児の躁病症状又は混合症状の周期性のパターンにばらつきがみられる場合がある。小児の統合失調症及び双極 I 型障害に対する薬物療法は，詳細な診断的評価を実施し，薬物療法に伴うリスクを慎重に考慮した上でのみ開始することが推奨される。小児の統合失調症及び双極 I 型障害に対する薬物療法はともに，しばしば心理学的，教育的及び社会的介入を含む総合的な治療計画の一部として用いられる。

2　用法及び用量

2.1　投与に関する重要な指示事項

セロクエル XR 錠はそのまま丸ごと飲み込み，分割，噛砕又は粉砕しないこと。

セロクエル XR は，空腹時に服用するか，軽食（約 300 カロリー）の摂取後に服用することが推奨される［薬効薬理（12.3）参照］。

セロクエル XR は 1 日 1 回（夜が望ましい）服用すること。

2.2　推奨投与法

承認されている各効能・効果で推奨されるセロクエル XR の開始用量，用量漸増法，用量範囲及び最高用量を以下の表 1 に示す。初回投与後は，患者の臨床効果及び忍容性に応じて，必要な場合に投与量を増減して調整できる［臨床成績（14.1，14.2 及び 14.3）参照］。

表 1　　セロクエル XR の推奨投与法

効能・効果	開始用量及び用量漸増法	推奨用量	最高用量
統合失調症―成人	1 日目：300 mg/日 最短 1 日間隔にて，最大 300 mg/日までの増量幅で増量できる	400～800 mg/日	800 mg/日
統合失調症―青少年（13～17 歳）	1 日目：50 mg/日 2 日目：100 mg/日 3 日目：200 mg/日 4 日目：300 mg/日 5 日目：400 mg/日	400～800 mg/日	800 mg/日
統合失調症 維持療法としての単剤療法―成人	該当なし	400～800 mg/日	800 mg/日
双極 I 型障害，躁病エピソード又は混合性エピソード 急性期の単剤療法又はリチウム若しくは divalproex との併用療法―成人	1 日目：300 mg/日 2 日目：600 mg/日 3 日目：400～800 mg/日	400～800 mg/日	800 mg/日
双極 I 型障害，躁病エピソード 急性期の単剤療法―小児及び青少年（10～17 歳）	1 日目：50 mg/日 2 日目：100 mg/日 3 日目：200 mg/日 4 日目：300 mg/日 5 日目：400 mg/日	400～600 mg/日	600 mg/日
双極性障害，うつ病エピソード―成人	1 日目：50 mg/日 2 日目：100 mg/日 3 日目：200 mg/日 4 日目：300 mg/日	300 mg/日	300 mg/日
双極 I 型障害 維持療法：リチウム又は divalproex との併用療法―成人	該当なし	400～800 mg/日	800 mg/日
大うつ病性障害 抗うつ薬との併用療法―成人	1 日目：50 mg/日 2 日目：50 mg/日 3 日目：150 mg/日	150～300 mg/日	300 mg/日

n/a：該当なし

統合失調症及び双極 I 型障害の維持療法

維持療法：患者を定期的に再評価し，維持療法の必要性及び維持療法のための適切な投与量を決定すること［臨床成績（14.1，14.2）参照］。

2.3　高齢患者での用量変更

高齢者と衰弱した患者又は降圧反応を起こす素因を有する患者では，用量漸増速度を緩徐にし，目標用量を低くすることを考慮すること［特別な集団への投与（8.5，8.7）及び薬効薬理（12.3）参照］。このような患者で増量が必要とされた場合は慎重に行うこと。

高齢患者にはセロクエル XR 50 mg/日から開始し，個々の患者の臨床効果及び忍容性に応じて，50 mg/日の増量幅で投与量を増量してもよい。

2.4　肝機能障害のある患者での用量変更

肝機能障害のある患者にはセロクエル XR 50 mg/日から開始すること。この投与量は，患者の臨床効果及び忍容性に応じて，1 日 1 回 50 mg/日の増量幅で，有効用量に達するまで増量できる。

2.5　CYP3A4 阻害剤との併用時の用量変更

強力な CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール，イトラコナゾール，インジナビル，リトナビル，nefazodone など）と併用する場合，セロクエル XR は元の投与量の 6 分の 1 まで減量すること。CYP3A4 阻害剤の投与を中止した場合，セロクエル XR の投与量は 6 倍に増量すること［薬効薬理（12.3）及び薬物相互作用（7.1）参照］。

2.6　CYP3A4 誘導剤との併用時の用量変更

強力な CYP3A4 誘導剤（フェニトイン，カルバマゼピン，リファンピシン，avasimibe，セント・ジョーンズ・ワートなど）の長期投与（7～14 日を超える投与など）と併用する場合，セロクエル XR は元の投与量の最大 5 倍まで増量すること。投与量は，個々の患者の臨床効果及び忍容性に応じて増減すること。CYP3A4 誘導剤の投与を中止した場合，セロクエル XR の投与量は 7～14 日間以内に元の投与量まで減量すること［薬効薬理（12.3）及び薬物相互作用（7.1）参照］。

2.7　投与を中止した患者での投与再開

投与再開に特別に対応したデータはないが，セロクエル XR を 1 週間超にわたって中止した患者に投与を再開する際は，初回投与スケジュールに従うことが推奨される。セロクエル XR の中止期間が 1 週間に満たない患者に投与を再開する際は，徐々に増量することが不要である場合があり，維持投与量で再開してもよい。

2.8　セロクエル錠からセロクエル XR 錠への切り替え

セロクエル（速放性製剤）を投与中の患者は，1 日量が等しいセロクエル XR の 1 日 1 回投与に切り替えることが可能である。患者ごとの用量調節が必要な場合がある。

2.9　抗精神病薬からの切り替え

他の抗精神病薬からセロクエル XR への切り替えに特別に対応したデータ又は他の抗精神病薬との併用投与に関するデータは系統的に収集されていない。前治療薬の抗精神病薬の投与を直ちに中止して問題ない患者もいるが，さらに緩徐な投与中止が最適である患者もいる。いずれの場合も，抗精神病薬の重複投与期間は最小限に抑えること。医学的に適切である場合に，抗精神病薬のデポ剤から切り替えを行う際は，予定されている次回の注射に替えてセロクエル XR の投与を開始すること。錐体外路症候群に対する既存の治療薬を継続する必要性については定期的に再評価すること。

3　剤形・含量

- 50 mg 徐放錠は，桃色，カプセル形，両凸のフィルムコーティング錠であり，片面に「XR 50」と刻印され，もう片面には刻印がない。
- 150 mg 徐放錠は，白色，カプセル形，両凸のフィルムコーティング錠であり，片面に「XR 150」と刻印され，もう片面には刻印がない。
- 200 mg 徐放錠は，黄色，カプセル形，両凸のフィルムコーティング錠であり，片面に「XR 200」と刻印され，もう片面には刻印がない。
- 300 mg 徐放錠は，淡黄色，カプセル形，両凸のフィルムコーティング錠であり，片面に「XR 300」と刻印され，もう片面には刻印がない。
- 400 mg 徐放錠は，白色，カプセル形，両凸のフィルムコーティング錠であり，片面に「XR 400」と刻印され，もう片面には刻印がない。

4　禁忌

クエチアピン又はセロクエル XR 製剤の添加物に対する過敏症。セロクエル XR の投与を受けた患者でアナフィラキシー反応が報告されている。

5　警告及び使用上の注意

5.1　認知症に関連した精神病を有する高齢患者での死亡率上昇

認知症に関連した精神病を有する高齢患者への抗精神病薬の投与により，死亡のリスクが上昇する。主に非定型抗精神病薬を服用中の患者を対象としたプラセボ対照試験 17 試験（最頻期間 10 週間）の解析において，実薬投与群の死亡リスクはプラセボ投与群の死亡リスクの 1.6～1.7 倍であることが明らかになった。典型的な 10 週間対照試験 1 試験の実施期間中の死亡率は，プラセボ投与群では約 2.6%であったのに対し，実薬投与群では約 4.5%であった。死因はさまざま

であったが，死亡の多くは心血管疾患関連（心不全，突然死など）又は感染症（肺炎など）によるものと考えられた。観察研究からは，非定型抗精神病薬と同様，定型抗精神病薬の投与によっても死亡率が上昇する可能性があることが示唆されている。観察研究での死亡率上昇の所見が，患者の一部の特性に比べて，抗精神病薬にどの程度起因する可能性があるかについては不明である。セロクエル XR は，認知症に関連した精神病を有する患者の治療薬としては承認されていない［枠組み警告参照］。

5.2　青少年及び若年成人での自殺念慮及び自殺行為

大うつ病性障害（MDD）患者は，成人と小児のいずれも，抗うつ薬を服用中か否かにかかわらず，うつ病の悪化，自殺念慮及び自殺行為（自殺傾向）又は行動の異常変化の発現を来たす可能性があり，このリスクは著明な寛解が得られるまで持続しうる。自殺はうつ病及びその他の特定の精神障害の既知のリスクであり，これらの障害自体が自殺の強力な予測因子である。しかし，抗うつ薬は特定の患者において，治療開始初期にうつ病の悪化及び自殺傾向の発現の誘発に関与している可能性があるという懸念が長年存在する。抗うつ薬（SSRI など）の短期プラセボ対照試験の併合解析により，これらの薬剤が，大うつ病性障害（MDD）及びその他の精神障害の小児，青少年及び若年成人患者（18～24 歳）の自殺念慮及び自殺行為（自殺傾向）のリスクを上昇させることが示された。短期試験では，24 歳を超える成人においてプラセボと比較して抗うつ薬に伴う自殺傾向のリスク上昇は示されなかったが，65 歳以上の成人においてプラセボと比較して抗うつ薬に伴うリスク低下が認められた。

MDD，強迫性障害（OCD）又はその他の精神障害の小児及び青少年患者を対象としたプラセボ対照試験の併合解析では，4,400 例超の患者を対象とした抗うつ薬 9 剤の短期試験合計 24 試験を対象に含めた。MDD 又はその他の精神障害の成人患者を対象としたプラセボ対照試験の併合解析では，77,000 例超の患者を対象とした抗うつ薬 11 剤の短期試験合計 295 試験（期間中央値 2 カ月）を対象に含めた。自殺傾向のリスクには薬剤間で大きなばらつきがみられたが，検討されたほぼすべての薬剤において若年患者で上昇する傾向が認められた。自殺傾向の絶対リスクには各種の適応症全体にわたって差が認められ，MDD の発現率が最も高かった。しかし，リスクの差（実薬とプラセボの比較）は，各年齢層内及び各適応症間で比較的一定であった。こうしたリスクの差（投与患者 1,000 例あたりの自殺傾向症例数の実薬とプラセボの差）を表 2 に示す。

表 2　　投与患者 1,000 例あたりの自殺傾向症例数の実薬とプラセボの差

年齢の範囲	投与患者 1,000 例あたりの自殺傾向症例数の実薬とプラセボの差
	プラセボと比較して増加
18 歳未満	14 例増加
18～24 歳	5 例増加
	プラセボと比較して減少
25～64 歳	1 例減少
65 歳以上	6 例減少

小児試験で自殺は認められなかった。成人試験では自殺が認められたが，その件数は，自殺に対する薬剤の影響に関していかなる結論に達するにも不十分であった。

自殺傾向のリスクが長期，すなわち数カ月間を超える使用にまで及ぶか否かについては不明である。しかし，成人のうつ病患者を対象としたプラセボ対照維持療法試験からは，抗うつ薬の使用によりうつ病の再発が遅延する可能性があることを示す十分なエビデンスが得られている。

適応症にかかわらず，抗うつ薬の投与を受けている患者はすべて，適切にモニタリングを行い，特に薬物療法の開始後数カ月間，又は増量若しくは減量の用量変更時には，臨床的悪化，自殺傾向及び行動の異常変化がないか観察を十分に行うこと。

大うつ病性障害及びその他の適応症（精神医学的及び非精神医学的の両方）のため抗うつ薬の投与を受けている成人及び小児患者では，不安，激越，パニック発作，不眠症，易刺激性，敵意，攻撃性，衝動性，アカシジア（精神運動不穏），軽躁及び躁病という症状が報告されている。このような症状の発現とうつ病の悪化，自殺衝動の発現との間に関連性は確立されていないが，このような症状は，自殺傾向の発現の前駆症状となる可能性があるという懸念が存在する。

うつ病が持続的に悪化しつつある患者や，自殺傾向又はうつ病悪化若しくは自殺傾向の前駆症状となる可能性のある症状の発現を来している患者では，特にこのような症状が重度であったり，突発的であったり，主症状の一部でなかったりする場合には，投薬中止の可能性も含め，治療レジメンの変更を検討すること。

大うつ病性障害又はその他の適応症（精神医学的及び非精神医学的の両方）のため抗うつ薬の投与を受けている患者の家族及び介護者には，激越，易刺激性，行動の異常変化及び上述したその他の症状の発現，自殺傾向の発現がないか患者の観察を行い，これらの症状が現れた場合は直ちに医療従事者に報告する必要があることについて知らせること。この際の観察には，家族及び介護者による毎日の観察を含めること。

セロクエル XR の処方箋では，過量投与のリスクを低減するため，良好な患者管理を行うことができる最小限の錠数を記載すること。

双極性障害に関する患者のスクリーニング：大うつ病エピソードは双極性障害の初発症状である場合がある。一般に，このようなエピソードを抗うつ薬のみで治療すると，双極性障害のリスクのある患者では混合性／躁病エピソードを誘発する確率を高める可能性があると考えられている（ただし対照試験では確立されていない）。上述した症状のいずれかがこうした転換を意味するか否かについては不明である。しかし，セロクエル XR などの抗うつ薬による治療を開始する

のに先立ち，うつ症状を有する患者は適切にスクリーニングし，双極性障害のリスクがあるかどうか判断すること。こうしたスクリーニングには，自殺，双極性障害及びうつ病の家族歴を含む精神疾患の詳細な病歴聴取を含めること。

5.3　認知症に関連した精神病を有する高齢患者での脳血管系の副作用（脳卒中など）

認知症の高齢患者を対象としたリスペリドン，アリピプラゾール及びオランザピンのプラセボ対照試験では，プラセボ投与群と比較して，死亡を含む脳血管系の副作用（脳血管発作及び一過性脳虚血発作）の発現率が高かった。セロクエル XR は，認知症に関連した精神病を有する患者の治療薬としては承認されていない［枠組み警告及び警告及び使用上の注意（5.1）］。

5.4　悪性症候群（NMS）

クエチアピンを含む抗精神病薬の投与に伴い，悪性症候群（NMS）と呼ばれる場合もある致死的となり得る症候群が報告されている。クエチアピンでも NMS 症例が報告されているが，まれである。NMS の臨床症状は，異常高熱，筋固縮，精神状態の変化，自律神経不安定の所見（脈拍不整又は血圧，頻脈，発汗及び不整脈）である。その他の徴候としては，クレアチンホスホキナーゼ上昇，ミオグロビン尿（横紋筋融解症）及び急性腎不全などが考えられる。

この症候群を有する患者の診断的評価は複雑である。診断に達するには，重篤な内科疾患（肺炎，全身性感染など）と未治療又は治療不十分な錐体外路徴候・症状（EPS）の両方が臨床症状に含まれる症例を除外することが重要である。鑑別診断におけるその他の重要な留意事項としては，抗コリン作用による中枢毒性，熱射病，薬剤性発熱及び原発性中枢神経系（CNS）疾患などが挙げられる。

NMS の管理には，1）併用療法にとって必須でない抗精神病薬及びその他の薬剤の即時の投与中止，2）集中的な対症療法及び医学的観察，3）特定の治療法が利用可能な併存する重篤な医学的問題の治療を含めること。NMS に対する特定の薬物療法に関して一般の合意は得られていない。

NMS からの回復後に抗精神病薬投与を必要とする患者では，薬物療法の再開の可能性については慎重に検討すること。NMS の再発が報告されていることから，患者の観察を注意深く行うこと。

5.5　代謝性変化

非定型抗精神病薬は，高血糖／糖尿病，脂質異常症及び体重増加などの代謝性変化との関連が認められている。本薬効群のすべての薬剤が代謝性変化を引き起こすことが示されているが，各薬剤がそれぞれ特定のリスクプロファイルを有する。臨床試験では，一部の患者において 2 つ以

上の代謝パラメータ（体重，血糖値及び脂質）の悪化が認められた。これらの代謝プロファイルの変化は，臨床上の必要に応じて管理すること。

高血糖及び糖尿病

クエチアピンを含む非定型抗精神病薬の投与を受けている患者において高血糖が報告されており，極端な場合にはケトアシドーシス又は高浸透圧性昏睡を伴い，死亡に至った症例も報告されている。非定型抗精神病薬の使用とブドウ糖異常との間の関連性の評価は，統合失調症患者において糖尿病の背景リスクが上昇している可能性があり，一般集団の糖尿病の発生率も上昇していることから困難である。これらの交絡因子があるため，非定型抗精神病薬の使用と高血糖関連副作用との間の関連性については十分に解明されていない。しかし，疫学研究により，非定型抗精神病薬の投与を受けている患者について，高血糖関連副作用が発現するリスクが上昇することが示唆されている。非定型抗精神病薬の投与を受けている患者での高血糖関連副作用の正確なリスク推定は得られていない。

糖尿病の診断が確定している患者に非定型抗精神病薬の投与を開始する場合は，血糖コントロールの悪化がないか定期的に患者の観察を行うこと。糖尿病の危険因子（肥満，糖尿病の家族歴など）を有する患者に非定型抗精神病薬の投与を開始する場合は，投与開始時及び投与中は定期的に空腹時血糖値の測定を行うこと。非定型抗精神病薬の投与を受けている患者はすべて，高血糖の症状（多飲症，多尿，過食及び筋力低下）がないか観察を行うこと。非定型抗精神病薬の投与中に高血糖の症状を発現した患者では，空腹時血糖値の測定を行うこと。非定型抗精神病薬を中止した時点で高血糖が回復した症例もあるが，被疑薬を投与中止しても糖尿病治療薬を継続する必要がある症例もある。

成人：

表 3　空腹時血糖値：短期（12 週間以内）プラセボ対照試験において 126 mg/dL 以上に変化した患者の割合 [1]

検査項目	ベースラインからのカテゴリー変化（1 回以上）	投与群	N	n（%）
空腹時血糖値	基準値から高値（100 mg/dL 未満から 126 mg/dL 以上）への変化	クエチアピン	2,907	71 (2.4%)
		プラセボ	1,346	19 (1.4%)
	境界値から高値（100 mg/dL 以上 126 mg/dL 未満から 126 mg/dL 以上）への変化	クエチアピン	572	67 (11.7%)
		プラセボ	279	33 (11.8%)

1. セロクエル及びセロクエル XR のデータを含む。

全患者の経口ブドウ糖負荷試験により血糖状態を評価するようデザインした 24 週間試験（実薬対照，セロクエル投与群 115 例）では，24 週時点で，治療下で発現した 200 mg/dL 以上のブドウ糖負荷後血糖値の発生率は 1.7%であり，治療下で発現した 126 mg/dL 以上の空腹時血糖値の

発生率は 2.6%であった。クエチアピン投与群の空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量は 3.2 mg/dL であり，2 時間値のベースラインからの平均変化量は−1.8 mg/dL であった。

平均投与期間がセロクエル投与群（646 例）213 日，プラセボ投与群（680 例）152 日であった双極 I 型障害の維持療法に関する長期プラセボ対照無作為化中止臨床試験 2 試験では，血糖値のベースラインからの平均変化量がクエチアピン投与群+5.0 mg/dL，プラセボ投与群が−0.05 mg/dL であった。食後 8 時間超が経過していた患者（ただし，一部の患者は絶食期間中に液体からのカロリー摂取を禁止されていなかった可能性がある）の血糖値上昇（126 mg/dL 以上）の投与期間調整後発生率は，セロクエル投与群が 100 患者年あたり 18.0（患者の 10.7%，556 例），プラセボ投与群が 100 患者年あたり 9.5（患者の 4.6%，581 例）であった。

表 4 に，MDD 併用療法試験において，基準範囲内のベースライン値から 126 mg/dL 以上への血糖値の変化が認められた患者の割合を投与群別に示す。

表 4　MDD 併用療法試験において基準範囲内のベースライン値から 126 mg/dL 以上への血糖値（空腹時とみなす）の変化が認められた投与群別の患者の割合

検査項目	投与群	N	n（%）
血中ブドウ糖 126 mg/dL 以上	セロクエル XR 150 mg	280	19 (7%)
	セロクエル XR 300 mg	269	32 (12%)
	プラセボ	277	17 (6%)

*小児及び青少年：*セロクエル XR の安全性及び有効性は，10～17 歳の小児及び青少年患者を対象としたセロクエルの試験により裏付けられている［臨床成績（14.2）参照］。

有効性は確立されなかったが，小児及び青少年の双極性うつ病患者（10～17 歳）を対象としたプラセボ対照セロクエル XR 単剤療法試験 1 試験（8 週間）において，空腹時血糖値の平均変化量は，セロクエル XR 投与群（60 例）が 1.8 mg/dL，プラセボ投与群（62 例）が 1.6 mg/dL であった。本試験のセロクエル XR 投与群又はプラセボ投与群には，基準範囲内のベースライン空腹時血糖値（100 mg/dL 未満）が 126 mg/dL 以上の血糖値に上昇した患者はいなかった。境界値であったベースライン空腹時血糖値（100 mg/dL 以上かつ 126 mg/dL 未満）が 126 mg/dL 超の血糖値に上昇した患者は，セロクエル XR 投与群が 1 例であったが，プラセボ群では認められなかった。

青少年の統合失調症患者（13～17 歳）を対象としたプラセボ対照セロクエル単剤療法試験 1 試験（6 週間）において，空腹時血糖値の平均変化量はセロクエル投与群（138 例）が −0.75 mg/dL，プラセボ投与群（67 例）が−1.70 mg/dL であった。小児及び青少年の双極性躁病患者（10～17 歳）を対象としたプラセボ対照セロクエル単剤療法試験 1 試験（3 週間）において，空腹時血糖値の平均変化量はセロクエル投与群（170 例）が 3.62 mg/dL，プラセボ投与群（81 例）が−1.17 mg/dL であった。いずれの試験においても，基準範囲内のベースライン空腹時血糖値（100 mg/dL 未満）又は境界値のベースライン空腹時血糖値（100 mg/dL 以上かつ 126 mg/dL 未満）を有していた患者では，治療下で発現した 126 mg/dL 以上の血糖値は認められなかった。

脂質異常症

成人：

表 5 に，セロクエル XR の臨床試験において，コレステロール及びトリグリセリドのベースラインからの変化が認められた患者の割合を適応症別に示す。

表 5　総コレステロール，トリグリセリド，LDL-コレステロール及び HDL-コレステロールに臨床的に重要な値へのベースラインからの変化が認められた適応症別の成人患者の割合

検査項目	適応症	投与群	N	n（%）
総コレステロール 240 mg/dL 以上	統合失調症 [1]	セロクエル XR	718	67 (9%)
		プラセボ	232	21 (9%)
	双極性うつ病 [2]	セロクエル XR	85	6 (7%)
		プラセボ	106	3 (3%)
	双極性躁病 [3]	セロクエル XR	128	9 (7%)
		プラセボ	134	5 (4%)
	大うつ病性障害（併用療法）[1]	セロクエル XR	420	67 (16%)
		プラセボ	213	15 (7%)
トリグリセリド 200 mg/dL 以上	統合失調症 [1]	セロクエル XR	659	118 (18%)
		プラセボ	214	11 (5%)
	双極性うつ病 [2]	セロクエル XR	84	7 (8%)
		プラセボ	93	7 (8%)
	双極性躁病 [3]	セロクエル XR	102	15 (15%)
		プラセボ	125	8 (6%)
	大うつ病性障害（併用療法）[1]	セロクエル XR	458	75 (16%)
		プラセボ	223	18 (8%)
LDL-コレステロール 160 mg/dL 以上	統合失調症 [1]	セロクエル XR	691	47 (7%)
		プラセボ	227	17 (8%)
	双極性うつ病 [2]	セロクエル XR	86	3 (4%)
		プラセボ	104	2 (2%)
	双極性躁病 [3]	セロクエル XR	125	5 (4%)
		プラセボ	135	2 (2%)
	大うつ病性障害（併用療法）[1]	セロクエル XR	457	51 (11%)
		プラセボ	219	21 (10%)
HDL-コレステロール 40 mg/dL 以下	統合失調症 [1]	セロクエル XR	600	87 (15%)
		プラセボ	195	23 (12%)
	双極性うつ病 [2]	セロクエル XR	78	7 (9%)
		プラセボ	83	6 (7%)
	双極性躁病 [3]	セロクエル XR	100	19 (19%)
		プラセボ	115	15 (13%)
	大うつ病性障害（併用療法）[1]	セロクエル XR	470	34 (7%)
		プラセボ	230	19 (8%)

1. 6 週間
2. 8 週間
3. 3 週間

統合失調症を対象としたセロクエルの臨床試験において，コレステロール及びトリグリセリドに臨床的に重要な値へのベースラインからの変化が認められた患者の割合は，それぞれ 18%（プラセボ投与群：7%）及び 22%（プラセボ投与群：16%）であった。これらの試験では，HDL-コレステロール及び LDL-コレステロールは測定しなかった。双極性うつ病を対象としたセロクエルの臨床試験において，測定した 4 つの脂質パラメータに臨床的に重要な値へのベースラインからの変化が認められた患者の割合は，以下のとおりであった：総コレステロール 9%（プラセボ投与群：6%），トリグリセリド 14%（プラセボ投与群：9%），LDL-コレステロール 6%（プラセボ投与群：5%），HDL-コレステロール 14%（プラセボ投与群：14%）。双極性躁病試験では，脂質パラメータは測定しなかった。

表 6 に，MDD 併用療法試験において，総コレステロール，トリグリセリド，LDL-コレステロール及び HDL-コレステロールにベースラインからの臨床的に重要な変化が認められた患者の割合を投与群別に示す。

表 6　MDD 併用療法試験における，総コレステロール，トリグリセリド，LDL-コレステロール及び HDL-コレステロールに臨床的に重要な値へのベースラインからの変化が認められた投与群別の患者の割合

検査項目	投与群 [1]	N	n（%）
コレステロール 240 mg/dL 以上	セロクエル XR 150 mg	223	41 (18%)
	セロクエル XR 300 mg	197	26 (13%)
	プラセボ	213	15 (7%)
トリグリセリド 200 mg/dL 以上	セロクエル XR 150 mg	232	36 (16%)
	セロクエル XR 300 mg	226	39 (17%)
	プラセボ	223	18 (8%)
LDL-コレステロール 160 mg/dL 以上	セロクエル XR 150 mg	242	29 (12%)
	セロクエル XR 300 mg	215	22 (10%)
	プラセボ	219	21 (10%)
HDL-コレステロール 40 mg/dL 以上	セロクエル XR 150 mg	238	14 (6%)
	セロクエル XR 300 mg	232	20 (9%)
	プラセボ	230	19 (8%)

1. 6 週間

小児及び青少年：

セロクエル XR の安全性及び有効性は，10～17 歳の小児及び青少年患者を対象としたセロクエルの試験により裏付けられている［臨床成績（14.1 及び 14.2）参照］。

有効性は確立されなかったが，小児及び青少年の双極性うつ病患者（10～17 歳）を対象としたプラセボ対照セロクエル XR 単剤療法試験 1 試験（8 週間）において，総コレステロール（200 mg/dL 以上），トリグリセリド（150 mg/dL 以上），LDL-コレステロール（130 mg/dL 以上）及び HDL-コレステロール（40 mg/dL 以下）に臨床的に重要な値へのベースラインからの変化が認められた小児及び青少年の割合は，総コレステロールがセロクエル XR 投与群 8%（7/83

例），プラセボ投与群 6%（5/84 例），トリグリセリドがセロクエル XR 投与群 28%（22/80 例），プラセボ投与群 9%（7/82 例），LDL-コレステロールがセロクエル XR 投与群 2%（2/86 例），プラセボ投与群 4%（3/85 例），HDL-コレステロールがセロクエル XR 投与群 20%（13/65 例），プラセボ投与群 15%（11/74 例）であった。

表 7 に，青少年の統合失調症患者（13～17 歳）並びに小児及び青少年の双極性躁病患者（10～17 歳）を対象としたセロクエルの臨床試験において，総コレステロール，トリグリセリド，LDL-コレステロール及び HDL-コレステロールに臨床的に重要な値へのベースラインからの変化が認められた小児及び青少年の割合を適応症別に示す。

表 7　総コレステロール，トリグリセリド，LDL-コレステロール及び HDL-コレステロールに臨床的に重要な値へのベースラインからの変化が認められた適応症別の小児及び青少年の割合

検査項目	適応症	投与群	N	n（%）
総コレステロール 200 mg/dL 以上	統合失調症 [1]	セロクエル	107	13 (12%)
		プラセボ	56	1 (2%)
	双極性躁病 [2]	セロクエル	159	16 (10%)
		プラセボ	66	2 (3%)
トリグリセリド 150 mg/dL 以上	統合失調症 [1]	セロクエル	103	17 (17%)
		プラセボ	51	4 (8%)
	双極性躁病 [2]	セロクエル	149	32 (22%)
		プラセボ	60	8 (13%)
LDL-コレステロール 130 mg/dL 以上	統合失調症 [1]	セロクエル	112	4 (4%)
		プラセボ	60	1 (2%)
	双極性躁病 [2]	セロクエル	169	13 (8%)
		プラセボ	74	4 (5%)
HDL-コレステロール 40 mg/dL 以下	統合失調症 [1]	セロクエル	104	16 (15%)
		プラセボ	54	10 (19%)
	双極性躁病 [2]	セロクエル	154	16 (10%)
		プラセボ	61	4 (7%)

1. 13～17 歳，6 週間
2. 10～17 歳，3 週間

体重増加

臨床試験において体重増加が認められている。クエチアピンを投与中の患者では，定期的に体重の観察を行うこと。

*成人：*表 8 に，体重の 7%以上の体重増加が認められた成人患者の割合を適応症別に示す。

表 8　　体重の 7%以上の体重増加が認められた適応症別の患者の割合（成人）

バイタルサイン	適応症	投与群	N	n（%）
体重の 7%以上の体重増加	統合失調症 [1]	セロクエル XR	907	90 (10%)
		プラセボ	299	16 (5%)
	双極性躁病 [2]	セロクエル XR	138	7 (5%)
		プラセボ	150	0 (0%)
	双極性うつ病 [3]	セロクエル XR	110	9 (8%)
		プラセボ	125	1 (1%)
	大うつ病性障害（併用療法）[1]	セロクエル XR	616	32 (5%)
		プラセボ	302	5 (2%)

1. 6 週間
2. 3 週間
3. 8 週間

統合失調症試験において，3～6 週間のプラセボ対照臨床試験 4 試験を併合し，体重の 7%以上の体重増加という基準に合致した患者の割合を比較した結果，体重増加の発現率はセロクエル投与群（23%）ではプラセボ投与群（6%）と比較して統計学的に有意に高かった。

表 9 に，MDD 試験において体重の 7%以上の体重増加が認められた成人患者の割合を投与群別に示す。

表 9　　MDD 併用療法試験において体重の 7%以上の体重増加が認められた投与群別の患者の割合（成人）

バイタルサイン	投与群	N	n（%）
MDD 併用療法試験における，体重の 7%以上の体重増加	セロクエル XR 150 mg	309	10 (3%)
	セロクエル XR 300 mg	307	22 (7%)
	プラセボ	302	5 (2%)

*小児及び青少年：*セロクエル XR の安全性及び有効性は，10～17 歳の小児及び青少年患者を対象としたセロクエルの試験により裏付けられている［臨床成績（14.1 及び 14.2）参照］。有効性は確立されなかったが，小児及び青少年の双極性うつ病患者（10～17 歳）を対象としたセロクエル XR の臨床試験 1 試験において，いずれかの時点で体重の 7%以上の体重増加が認められた患者の割合は，セロクエル XR 投与群が 15%（14/92 例），プラセボ投与群が 10%（10/100 例）であった。体重の平均変化量はセロクエル XR 投与群が 1.4 kg，プラセボ投与群が 0.6 kg であった。

体重増加量は，10～12 歳の患者の方が 13～17 歳の患者よりも大きかった。いずれかの時点で 7%以上の体重増加が認められた 10～12 歳の患者の割合は，セロクエル XR 投与群が 28%（7/25 例），プラセボ投与群が 0%（0/28 例）であった。いずれかの時点で 7%以上の体重増加が認められた 13～17 歳の患者の割合は，セロクエル XR 投与群が 10.4%（7/67 例），プラセボ投与群が 13.9%（10/72 例）であった。

表 10 に，青少年の統合失調症患者（13～17 歳）並びに小児及び青少年の双極性躁病患者（10～17 歳）を対象としたセロクエルの臨床試験で体重の 7%以上の体重増加が認められた小児及び青少年の割合を示す。

表 10　体重の 7%以上の体重増加が認められた適応症別の患者の割合（小児及び青少年）

バイタルサイン	適応症	投与群	N	n（%）
体重の 7%以上の体重増加	統合失調症 [1]	セロクエル	111	23 (21%)
		プラセボ	44	3 (7%)
	双極性躁病 [2]	セロクエル	157	18 (12%)
		プラセボ	68	0 (0%)

1. 6 週間
2. 3 週間

体重の平均変化量は，統合失調症試験ではセロクエル投与群が 2.0 kg，プラセボ投与群が −0.4 kg，双極性躁病試験ではセロクエル投与群が 1.7 kg，プラセボ投与群が 0.4 kg であった。

上述の小児試験 2 試験から患者を登録したオープン試験 1 試験では，患者の 63%（241/380 例）が 26 週間のセロクエル投与を完了した。26 週間の投与後の体重の平均変化量は 4.4 kg であった。患者の 45%に体重の 7%以上の体重増加が認められた（正常な成長で補正せず）。26 週間の正常な成長で補正するため，BMI のベースラインからの 0.5 標準偏差以上の増加を臨床的に重要な変化を示す指標として用いたところ，セロクエル投与群の 18.3%が 26 週間の投与後にこの基準に合致した。

いずれの適応症であれ小児患者にセロクエルを投与する際は，正常な成長からの予測値と照らして体重増加を評価すること。

5.6　遅発性ジスキネジア

クエチアピンを含む抗精神病薬の投与を受けている患者では，ジスキネジアによる不可逆的となりうる不随意運動の症候群が発現するおそれがある。この症候群の有病率は高齢者（特に高齢女性）で最も高いと考えられるが，抗精神病薬投与開始時に，有病率の推定を根拠としてこの症候群を発現する可能性が高い患者を予測するのは不可能である。遅発性ジスキネジアを引き起こす可能性が各抗精神病薬でそれぞれ異なるかどうかについては不明である。

遅発性ジスキネジアの発現リスク及びそれが不可逆的となる確率は，投与期間及び患者に投与される抗精神病薬の累積総投与量が増加するに従い上昇すると考えられている。しかし，それほど多くはないものの，低用量での比較的短期間の投与後又は投与中止後であってもこの症候群が発現する可能性がある。

遅発性ジスキネジアの確定症例に対する既知の治療法は存在しないが，この症候群は抗精神病薬投与を中止すると部分的又は完全に寛解する場合がある。しかし，抗精神病薬投与はそれ自体が，この症候群の徴候及び症状を抑制（又は部分的に抑制）しうることから，基礎にあるプロセ

スが分からなくなる可能性がある。症状抑制がこの症候群の長期経過に及ぼす影響は不明である。

以上の留意事項を踏まえ，セロクエル XR は，遅発性ジスキネジアの発現を最小限に抑える可能性が最も高い方法により処方すること。一般に，抗精神病薬の長期投与は，(1) 抗精神病薬が奏効することが知られている慢性疾患を有し，(2) 有効性が同等で，毒性がより少ない可能性のある別の治療が利用できない又は適切でない患者に限定すること。長期投与を必要とする患者では，良好な臨床効果が得られる最小限の投与量及び最短の投与期間を見い出すよう努めること。継続投与の必要性は定期的に再評価すること。

セロクエル XR の投与を受けている患者に遅発性ジスキネジアの徴候及び症状が現れた場合は，投与中止を検討すること。しかし，この症候群が現れた場合でもクエチアピンの投与を必要とする可能性がある患者もいる。

5.7　低血圧

クエチアピンは，特に初期の用量漸増期間に，α1-アドレナリン拮抗作用によるものと考えられる浮動性めまい，頻脈，一部の患者では失神と関連する起立性低血圧を誘発する可能性がある。失神は，適応症全体でセロクエル XR 投与例の 0.3%（5/1,866 例），プラセボ投与例の 0.2%（2/928 例）で報告された。失神は，セロクエル投与例の 1%（28/3,265 例），プラセボ投与例の 0.2%（2/954 例）で報告された。起立性低血圧，浮動性めまい及び失神は，転倒・転落につながるおそれがある。

クエチアピンは，心血管疾患（心筋梗塞若しくは虚血性心疾患，心不全又は伝導異常の既往），脳血管疾患又は低血圧を起こしやすい状態（脱水，血液量減少及び降圧薬投与）を有することが確認されている患者では，特に慎重に投与すること。目標用量への増量期間中に低血圧が発現した場合は，用量漸増スケジュールの前段階の用量に戻すことが適切である。

5.8　転倒・転落

セロクエル XR 等の非定型抗精神病薬は，転倒・転落，ひいては骨折や他の傷害につながるような傾眠や起立性低血圧，運動や感覚の不安定性を引き起こす可能性がある。こうした影響を悪化させるような疾病，疾患又は薬剤を使用している患者に対して，抗精神病薬を長期間投与する場合，投与開始時に転倒・転落のリスク評価を完了し，繰り返し評価を行う。

5.9　血圧の上昇（小児及び青少年）

セロクエル XR の安全性及び有効性は，10～17 歳の小児及び青少年患者を対象としたセロクエルの試験により裏付けられている［臨床成績（14.1 及び 14.2）参照］。

有効性は確立されなかったが，小児及び青少年の双極性うつ病患者（10～17 歳）を対象としたセロクエル XR のプラセボ対照臨床試験 1 試験（8 週間）において，いずれかの時点での収縮期血圧の上昇（20 mmHg 以上）の発現率は，セロクエル XR 投与群が 6.5%（6/92 例），プラセボ投与群が 6.0%（6/100 例）であった。いずれかの時点での拡張期血圧の上昇（10 mmHg 以上）の発現率は，セロクエル XR 投与群が 46.7%（43/92 例），プラセボ投与群が 36.0%（36/100 例）であった。

小児及び青少年の統合失調症（13～17 歳，6 週間）又は双極性躁病（10～17 歳，3 週間）患者を対象としたプラセボ対照試験において，いずれかの時点での収縮期血圧の上昇（20 mmHg 以上）の発現率は，セロクエル投与群が 15.2%（51/335 例），プラセボ投与群が 5.5%（9/163 例）であった。いずれかの時点での拡張期血圧の上昇（10 mmHg 以上）の発現率は，セロクエル投与群が 40.6%（136/335 例），プラセボ投与群が 24.5%（40/163 例）であった。26 週間オープン臨床試験では，高血圧の既往が報告されていた小児 1 例に高血圧クリーゼが発現した。小児及び青少年の血圧は，投与開始時及び投与中は定期的に測定すること。

5.10　白血球減少症，好中球減少症及び無顆粒球症

臨床試験及び市販後の使用経験では，クエチアピンフマル酸塩を含む非定型抗精神病薬と時間的に関連して，白血球減少症／好中球減少症の事象が報告されている。無顆粒球症（死亡例を含む）も報告されている。

白血球減少症／好中球減少症の潜在的な危険因子としては，既存の白血球数（WBC）低値，薬剤誘発性の白血球減少症／好中球減少症の既往などがある。既存の WBC 低値又は薬剤誘発性の白血球減少症／好中球減少症の既往のある患者では，投与開始後数カ月間は頻回に全血球数（CBC）の測定を行い，WBC の減少を示す最初の徴候が認められた時点で，原因となるその他の要因がない場合にはセロクエル XR の投与を中止すること。

好中球減少症のある患者は，発熱又は感染のその他の症状若しくは徴候がないか注意深く観察を行い，これらの症状又は徴候が発現した場合は直ちに治療すること。重度の好中球減少症（絶対好中球数 1,000/mm^3 未満）のある患者では，セロクエル XR の投与を中止し，回復するまで WBC の経過観察を行うこと。

5.11　白内障

イヌ長期投与試験では，クエチアピン投与に伴って白内障の発現が認められた［非臨床毒性試験（13.2）参照］。成人，小児及び青少年においてもクエチアピンの長期投与期間中に水晶体の変化が認められているが，クエチアピン投与との関連性は確立されていない。ただし，現時点では，水晶体の変化が生じる可能性は否定できない。したがって，投与開始時又は投与開始直後，また，長期投与期間中は 6 カ月ごとに，白内障の形成を検出するのに適切な方法による水晶体検査（細隙灯検査又は適切な感度を有するその他の方法など）を実施することが推奨される。

5.12　QT 延長

臨床試験では，クエチアピンと QT 間隔の持続的延長との関連は認められていない。しかし，QT 評価試験では QT への影響を系統的に評価しなかった。市販後の使用経験では，クエチアピンが過量投与された患者［過量投与（10.1）参照］，併存疾患を有する患者，電解質失調又は QT 間隔延長を生じさせることが知られている薬剤を服用中の患者において，QT 延長の症例が報告された。

クエチアピンの投与は，クラス 1A 抗不整脈薬（キニジン，プロカインアミドなど）又はクラス III 抗不整脈薬（アミオダロン，ソタロールなど）などの QTc を延長させることが知られている他の薬剤，抗精神病薬（ziprasidone，クロルプロマジン，thioridazine など），抗生物質（ガチフロキサシン，モキシフロキサシンなど）又は QTc 間隔を延長させることが知られている他の薬効群に属する薬剤（ペンタミジン，levomethadyl acetate，メサドンなど）との併用を避けること。

（1）徐脈などの心臓不整脈の既往，（2）低カリウム血症又は低マグネシウム血症，（3）QTc 間隔を延長させる他剤の併用，（4）QT 間隔の先天的延長の存在など，トルサード　ド　ポアント，突然死の発現リスクを上昇させうる状況でもクエチアピンの投与は避けること。

QT 延長のリスクが高い患者（心血管疾患，QT 延長の家族歴，高齢者，うっ血性心不全及び心肥大など）にクエチアピンを処方する際にも注意すること。

5.13　痙攣発作

セロクエル XR の短期臨床試験の実施期間中，痙攣発作は，適応症全体でセロクエル XR 投与例の 0.05%（1/1,866 例），プラセボ投与例の 0.3%（3/928 例）で発現した。セロクエルの臨床試験の実施期間中，痙攣発作は，セロクエル投与例の 0.5%（20/3,490 例），プラセボ投与例の 0.2%（2/954 例）で発現した。他の抗精神病薬と同様，痙攣発作の既往又は痙攣発作の閾値を低下させる可能性のある状態（アルツハイマー型認知症など）のある患者には，クエチアピンフマル酸塩は慎重に投与すること。痙攣発作の閾値を低下させる状態は，65 歳以上の集団でより多くみられる可能性がある。

5.14　甲状腺機能低下症

*成人：*クエチアピンの臨床試験では，甲状腺ホルモン濃度が用量依存的に低下した。治療量域上限での総及び遊離サイロキシン（T_4）の約 20%の低下は投与開始後 6 週間において最大となり，さらに長期の投与期間中に適応又は進行なく維持された。ほぼすべての症例において，クエチアピンの投与中止は，投与期間を問わずに総及び遊離 T_4 への影響の回復と関連していた。クエチアピンの甲状腺系への影響の機序については不明である。視床下部-下垂体系への影響が存

在する場合は，TSH の測定値のみでは，患者の甲状腺の状態が正確には反映されない可能性がある。したがって，臨床的評価に加えて，TSH と遊離 T_4 の両方をベースライン及び経過観察時に測定すること。

セロクエル XR の臨床試験では，適応症全体でセロクエル XR 投与例の 1.8%（24/1,336 例），プラセボ投与例の 0.6%（3/530 例）が遊離サイロキシンの低下（LLN の 0.8 倍未満）を発現し，セロクエル XR 投与例の 1.6%（21/1,346 例），プラセボ投与例の 3.4%（18/534 例）が甲状腺刺激ホルモン（TSH）上昇を発現した。セロクエル投与例の約 0.7%（26/3,489 例）が単剤療法試験で TSH 上昇を発現した。TSH 上昇が認められた患者の一部には，甲状腺の補充治療が必要となった。

クエチアピンの全試験では，甲状腺ホルモン及び TSH の変化が認められた割合は[1]，遊離 T_4 の低下（LLN の 0.8 倍未満）が 2.0%（357/17,513 例），総 T_4 の低下が 4.0%（75/1,861 例），遊離 T_3 の低下が 0.4%（53/13,766 例），総 T_3 の低下が 2.0%（26/1,312 例），TSH の上昇が 4.9%（956/19,412 例）であった。TBG を測定した 8 例では，TBG の値に変化は認められなかった。

表 11 に，短期プラセボ対照臨床試験におけるこれらの変化の発生率を示す。

表 11　短期プラセボ対照臨床試験における甲状腺ホルモン値及び TSH の変化の発生率[0,2]

総 T_4		遊離 T_4		総 T_3		遊離 T_3		TSH	
クエチアピン	プラセボ	クエチアピン	プラセボ	クエチアピン	プラセボ	クエチアピン	プラセボ	クエチアピン	プラセボ
3.4%	0.6%	0.7%	0.1%	0.5%	0.0%	0.2%	0.0%	3.2%	2.7%
(37/1,097)	(4/651)	(52/7,218)	(4/3,668)	(2/369)	(0/113)	(11/5,673)	(1/2,679)	(240/7,587)	(105/3,912)

1. ベースライン後のいずれかの時点において基準範囲内のベースライン値から臨床的に重要となる可能性のある値への変化に基づく。総 T_4，遊離 T_4，総 T_3 及び遊離 T_3 の変化は LLN（pmol/L）の 0.8 倍未満と定義し，TSH の変化はいずれかの時点での 5 mIU/L 超と定義する。
2. セロクエル及びセロクエル XR のデータを含む。

短期プラセボ対照単剤療法試験において，T_3 及び TSH に相反する変化が認められた割合はクエチアピン投与群（1/4,800 例）とプラセボ投与群（0/2,190 例）ともに 0.0%であり，T_4 及び TSH に相反する変化が認められた割合はクエチアピン投与群 0.1%（7/6,154 例），プラセボ投与群 0.0%（1/3,007 例）であった。

*小児及び青少年：*セロクエル XR の安全性及び有効性は，10～17 歳の小児及び青少年患者を対象としたセロクエルの試験により裏付けられている［臨床成績（14.1 及び 14.2）参照］。

小児及び青少年の統合失調症（6 週間）又は双極性躁病（3 週間）患者を対象とした急性期プラセボ対照試験において，いずれかの時点で変化が認められた割合は，TSH 上昇がセロクエル投与例 2.9%（8/280 例），プラセボ投与例 0.7%（1/138 例）であり，総サイロキシン低下がセロク

[1] ベースライン後のいずれかの時点における，基準範囲のベースライン値から臨床的に重要な可能性のある値への変化に基づく。総 T_4，遊離 T_4，総 T_3 及び遊離 T_3 の変化は LLN（pmol/L）の 0.8 倍未満と定義し，TSH の変化はいずれかの時点での 5 mIU/L 超と定義する。

エル投与例 2.8%（8/289 例），プラセボ投与例 0%（0/145 例）であった。TSH 値上昇が認められたセロクエル投与例のうち，1 例は投与終了時に遊離 T_4 低値が同時に認められた。

5.15　高プロラクチン血症

*成人：*クエチアピンの臨床試験の実施期間中，適応症全体でのプロラクチン値の臨床的に重要な値への変化が認められた割合は，クエチアピン投与例が 3.6%（158/4,416 例），プラセボ投与例が 2.6%（51/1,968 例）であった。

*小児及び青少年：*セロクエル XR の安全性及び有効性は，10～17 歳の小児及び青少年患者を対象としたセロクエルの試験により裏付けられている［臨床成績（14.1 及び 14.2）参照］。小児及び青少年の双極性躁病（3 週間）又は統合失調症（6 週間）患者を対象とした急性期プラセボ対照試験において，プロラクチン値の所定の値（いずれかの時点で，男性 20 μg/L 超，女性 26 μg/L 超）への変化が認められた割合は，男性ではセロクエル投与群が 13.4%（18/134 例），プラセボ投与群が 4%（3/75 例）であり，女性ではセロクエル投与群が 8.7%（9/104 例），プラセボ投与群が 0%（0/39 例）であった。

ドパミン D_2 受容体に拮抗する他の薬剤と同様，セロクエル XR は一部の患者でプロラクチン値を上昇させ，この上昇は長期投与中持続する可能性がある。高プロラクチン血症は，その病因を問わず，視床下部 GnRH を抑制して下垂体ゴナドトロピン分泌低下に至る可能性がある。これが次に，男女いずれの患者においても，性腺ステロイド生成を障害することで生殖機能を阻害する可能性がある。プロラクチンを上昇させる化合物の投与を受けている患者では，乳汁漏出症，無月経症，女性化乳房及びインポテンスが報告されている。性腺機能低下と関連する長期の高プロラクチン血症は，男女いずれにおいても骨密度の低下につながる可能性がある。

組織培養実験により，*in vitro* においてヒト乳癌の約 3 分の 1 はプロラクチン依存性であり，これは，過去に乳癌が検出されている患者に対してこのような薬剤の処方を検討する際に重要となる可能性のある要因であることが示されている。プロラクチン放出を増加させる化合物では一般的なことであるが，マウス及びラットを用いたがん原性試験では乳腺及び膵島の細胞腫（乳腺腺癌，下垂体腺腫及び膵腺腫）が認められた。これまでに実施された臨床試験，疫学研究のいずれにおいても本薬効群の薬剤の長期投与とヒトでの腫瘍形成との間に関連性は示されていないが，得られているエビデンスは少ないため確証となるものではない［非臨床毒性試験（13.1）参照］。

5.16　認知・運動障害の可能性

傾眠は，特に 3 日間の初期用量漸増期間中にクエチアピン投与例でよく報告された副作用であった。統合失調症試験において，傾眠はセロクエル XR 投与例の 24.7%（235/951 例），プラセボ投与例の 10.3%（33/319 例）で報告された。双極性うつ病臨床試験 1 試験において，傾眠はセロクエル XR 投与例の 51.8%（71/137 例），プラセボ投与例の 12.9%（18/140 例）で報告された。

双極性躁病臨床試験 1 試験において，傾眠はセロクエル XR 投与例の 50.3%（76/151 例），プラセボ投与例の 11.9%（19/160 例）で報告された。クエチアピンは判断，思考又は運動技能を低下させる可能性があるため，クエチアピン投与による患者への有害な影響がないと患者本人が合理的に確信するまでは，原動機付き車両（自動車など）の運転又は危険を伴う機械の操作など，精神的敏捷性を必要とする活動の実施について患者に注意すること。傾眠は転倒・転落につながるおそれがある。MDD 短期併用療法試験において，傾眠はセロクエル XR 投与例の 40%（252/627 例），プラセボ投与例の 9%（27/309 例）で報告された。これらの試験において，傾眠は用量依存的であった（150 mg 群 37%［117/315 例］，300 mg 群 43%［135/312 例］）。

5.17　体温調節

抗精神病薬により，深部体温を低下させる身体の能力の破綻が引き起こされると考えられている。深部体温上昇の要因となりうる状態（激しい運動，極度の高温への曝露，抗コリン作用を有する併用薬の投与又は脱水状態など）を経験することが見込まれる患者にセロクエル XR を処方する際には，適切なケアが推奨される。

5.18　嚥下障害

抗精神病薬の投与に伴って，食道運動障害及び誤嚥が認められている。誤嚥性肺炎は，高齢患者（特に，進行したアルツハイマー型認知症を有する高齢患者）の合併症及び死亡の一般的な原因である。セロクエル XR 及びその他の抗精神病薬は，誤嚥性肺炎のおそれのある患者では慎重に投与すること。

5.19　離脱症候群

クエチアピンフマル酸塩を含む非定型抗精神病薬の突然の投与中止後に，不眠症，悪心及び嘔吐などの急性離脱症状が報告されている。離脱症状を評価する投与中止期を設定したセロクエル XR の短期プラセボ対照単剤療法臨床試験において，突然の投与中止後に 1 つ以上の離脱症状を発現した患者の総割合は，セロクエル XR 投与群が 12.1%（241/1,993 例），プラセボ投与群が 6.7%（71/1,065 例）であった。個別の副作用（不眠症，悪心，頭痛，下痢，嘔吐，浮動性めまい及び易刺激性など）の発現率はいずれの投与群でも 5.3%以下であり，これらの副作用は通常，中止後 1 週間後には回復した。徐々に減量することが推奨される。

6　副作用

以下の副作用については本添付文書の他項で詳述している。

- 認知症に関連した精神病を有する高齢患者での死亡率上昇［警告及び使用上の注意（5.1）参照］
- 青少年及び若年成人での自殺念慮及び自殺行為［警告及び使用上の注意（5.2）参照］
- 認知症に関連した精神病を有する高齢患者での脳血管系の副作用（脳卒中など）［警告及び使用上の注意（5.3）参照］
- 悪性症候群（NMS）［警告及び使用上の注意（5.4）参照］
- 代謝性変化（高血糖，脂質異常症，体重増加）［警告及び使用上の注意（5.5）参照］
- 遅発性ジスキネジア［警告及び使用上の注意（5.6）参照］
- 低血圧［警告及び使用上の注意（5.7）参照］
- 転倒・転落［警告及び使用上の注意（5.8）参照］
- 血圧の上昇（小児及び青少年）［警告及び使用上の注意（5.9）参照］
- 白血球減少症，好中球減少症及び無顆粒球症［警告及び使用上の注意（5.10）参照］
- 白内障［警告及び使用上の注意（5.11）参照］
- QT 延長［警告及び使用上の注意（5.12）参照］
- 痙攣発作［警告及び使用上の注意（5.13）参照］
- 甲状腺機能低下症［警告及び使用上の注意（5.14）参照］
- 高プロラクチン血症［警告及び使用上の注意（5.15）参照］
- 認知・運動障害の可能性［警告及び使用上の注意（5.16）参照］
- 体温調節［警告及び使用上の注意（5.17）参照］
- 嚥下障害［警告及び使用上の注意（5.18）参照］
- 離脱症候群［警告及び使用上の注意（5.19）参照］

6.1　臨床試験での使用経験

臨床試験は多様な条件のもとで実施されるため，ある薬剤の臨床試験で認められる副作用の発現率は，別の薬剤の臨床試験での発現率とは直接比較できず，医療現場で認められる発現率を反映していない可能性もある。

成人

以下の情報は，プラセボ対照試験で統合失調症，双極性障害及び大うつ病性障害の治療ためセロクエル XR を投与された約 3,400 例の患者で構成されるセロクエル XR の臨床試験データベースから得ている。この使用経験は約 1,020.1 患者年に相当する。副作用は，副作用，身体的診察の結果，バイタルサイン，体重，臨床検査及び ECG 所見を収集することにより評価した。

表示した副作用の発現頻度は，記載した種類の副作用を 1 件以上発現した患者の割合を表している。

短期プラセボ対照試験における投与中止に至った副作用

*統合失調症：*統合失調症試験のセロクエル XR 投与群において発現率 2%以上の中止に至った副作用はなかった。

*双極 I 型障害，躁病エピソード又は混合エピソード：*双極性躁病試験のセロクエル XR 投与群において発現率 2%以上の中止に至った副作用はなかった。

*双極性障害，うつ病エピソード：*双極性うつ病患者を対象とした臨床試験 1 試験では，セロクエル XR 投与例の 14%（19/137 例），プラセボ投与例の 4%（5/140 例）が副作用のため中止した。双極性うつ病試験のセロクエル XR 投与群において発現率 2%以上の中止に至った副作用は，傾眠[2]のみであった。

*MDD，併用療法：*MDD 患者を対象とした併用療法臨床試験では，セロクエル XR 投与例の 12.1%（76/627 例），プラセボ投与例の 1.9%（6/309 例）が副作用のため中止した。MDD 試験のセロクエル XR 投与群において発現率 2%以上の中止に至った副作用は，傾眠[2]のみであった。

短期プラセボ対照試験でよくみられた副作用：

統合失調症を対象とした短期プラセボ対照試験において，セロクエル XR 投与に伴って発現し，セロクエル XR 投与群の発現率がプラセボ投与群の 2 倍以上であった主な副作用（発現率 5%以上）は，傾眠（25%），口内乾燥（12%），浮動性めまい（10%）及び消化不良（5%）であった。

短期プラセボ対照試験のセロクエル XR 投与群において発現率 2%以上であった副作用

表 12 に，統合失調症の急性期治療期間中（最長 6 週間）にセロクエル XR 投与例（用量範囲 300～800 mg/日）の 2%以上で発現し，セロクエル XR 投与群の発現率がプラセボ投与群よりも高かった副作用の発現率（整数に四捨五入したパーセンテージ）を記載する。

[2] 傾眠は，副作用用語の傾眠と鎮静を統合したもの。

表 12　　統合失調症の治療を対象とした 6 週間プラセボ対照臨床試験での副作用

基本語	セロクエル XR （951 例）	プラセボ （319 例）
傾眠 [1]	25%	10%
口内乾燥	12%	1%
浮動性めまい	10%	4%
錐体外路症状 [2]	8%	5%
起立性低血圧	7%	5%
便秘	6%	5%
消化不良	5%	2%
心拍数増加	4%	1%
頻脈	3%	1%
疲労	3%	2%
低血圧	3%	1%
霧視	2%	1%
歯痛	2%	0%
食欲亢進	2%	0%
筋痙縮	2%	1%
振戦	2%	1%
アカシジア	2%	1%
不安	2%	1%
統合失調症	2%	1%
落ち着きのなさ	2%	1%

1. 傾眠は，副作用用語の傾眠と鎮静を統合したもの。
2. 錐体外路症状は以下の用語を含む：アカシジア，歯車様固縮，よだれ，ジスキネジア ジストニア，錐体外路障害，筋緊張亢進，運動障害，筋固縮，眼球回転運動，パーキンソニズム，パーキンソン歩行，精神運動亢進，遅発性ジスキネジア，落ち着きのなさ及び振戦。

双極性躁病を対象とした 3 週間プラセボ対照試験において，セロクエル XR 投与に伴って発現し，セロクエル XR 投与群の発現率がプラセボ投与群の 2 倍以上であった主な副作用（発現率 5%以上）は，傾眠（50%），口内乾燥（34%），浮動性めまい（10%），便秘（10%），体重増加（7%），構語障害（5%）及び鼻閉（5%）であった。

表 13 に，双極性躁病の急性期治療期間中（最長 3 週間）にセロクエル XR 投与例（用量範囲 400～800 mg/日）の 2%以上で発現し，セロクエル XR 投与例での発現率がプラセボ投与例よりも高かった副作用の発現率（整数に四捨五入したパーセンテージ）を記載する。

表 13　双極性躁病の治療を対象とした 3 週間プラセボ対照臨床試験での副作用

基本語	セロクエル XR （151 例）	プラセボ （160 例）
傾眠 [1]	50%	12%
口内乾燥	34%	7%
浮動性めまい	10%	4%
便秘	10%	3%
消化不良	7%	4%
疲労	7%	4%
体重増加	7%	1%
錐体外路症状 [2]	7%	4%
鼻閉	5%	1%
構語障害	5%	0%
食欲亢進	4%	2%
背部痛	3%	2%
歯痛	3%	1%
心拍数増加	3%	0%
異常な夢	3%	0%
起立性低血圧	3%	0%
頻脈	2%	1%
霧視	2%	1%
不活発	2%	1%
嗜眠	2%	1%

1. 傾眠は，副作用用語の傾眠と鎮静を統合したもの。
2. 錐体外路症状は以下の用語を含む：筋痙縮，アカシジア，歯車様固縮，ジストニア，錐体外路障害，落ち着きのなさ及び振戦。

成人の双極性うつ病を対象とした 8 週間プラセボ対照試験において，セロクエル XR 投与に伴って発現し，セロクエル XR 投与群の発現率がプラセボ投与群の 2 倍以上であった主な副作用（発現率 5%以上）は，傾眠（52%），口内乾燥（37%），食欲亢進（12%），体重増加（7%），消化不良（7%），及び疲労（6%）であった。

表 14 に，成人の双極性うつ病の急性期治療期間中（最長 8 週間）にセロクエル XR 投与例（300 mg/日）の 2%以上で発現し，セロクエル XR 投与群の発現率がプラセボ投与群よりも高かった副作用の発現率（整数に四捨五入したパーセンテージ）を記載する。

表 14　双極性うつ病の治療を対象とした 8 週間プラセボ対照臨床試験での副作用

基本語	セロクエル XR （137 例）	プラセボ （140 例）
傾眠 [1]	52%	13%
口内乾燥	37%	7%
浮動性めまい	13%	11%
食欲亢進	12%	6%
便秘	8%	6%
消化不良	7%	1%
体重増加	7%	1%
疲労	6%	2%
易刺激性	4%	3%
ウイルス性胃腸炎	4%	1%
関節痛	4%	1%
錐体外路症状 [2]	4%	1%
錯感覚	3%	2%
背部痛	3%	1%
筋痙縮	3%	1%
歯痛	3%	0%
異常な夢	3%	0%
耳痛	2%	1%
季節性アレルギー	2%	1%
副鼻腔炎	2%	1%
食欲減退	2%	1%
筋肉痛	2%	1%
注意力障害	2%	1%
片頭痛	2%	1%
下肢静止不能症候群	2%	1%
不安	2%	1%
副鼻腔炎に伴う頭痛	2%	1%
リビドー減退	2%	1%
頻尿	2%	1%
副鼻腔うっ血	2%	1%
多汗症	2%	1%
起立性低血圧	2%	1%
尿路感染	2%	0%
心拍数増加	2%	0%
頚部痛	2%	0%
構語障害	2%	0%
アカシジア	2%	0%
過眠症	2%	0%
精神的機能障害	2%	0%
錯乱状態	2%	0%
失見当識	2%	0%

1. 傾眠は，副作用用語の傾眠と鎮静を統合したもの。
2. 錐体外路症状は以下の用語を含む：筋痙縮，アカシジア，ジストニア，錐体外路障害，筋緊張亢進及び振戦。

MDD を対象とした 6 週間固定用量プラセボ対照併用療法試験において，セロクエル XR 投与に伴って発現し，セロクエル XR 投与群の発現率がプラセボ投与群の 2 倍以上であった主な副作用（発現率 5%以上）は，傾眠（150 mg 群 37%，300 mg 群 43%），口内乾燥（150 mg 群 27%，300 mg 群 40%），疲労（150 mg 群 14%，300 mg 群 11%），便秘（300 mg 群のみ 11%）及び体重増加（300 mg 群のみ 5%）であった。

表 15 に，MDD の短期併用療法期間中（最長 6 週間）にセロクエル XR 投与例（150 mg/日又は 300 mg/日）の 2%以上で発現し，セロクエル XR 投与群の発現率がプラセボ投与群よりも高かった副作用の発現率（整数に四捨五入したパーセンテージ）を記載する。

表 15　MDD の治療を対象としたプラセボ対照併用療法臨床試験での副作用（固定用量別）

基本語	セロクエル XR 150 mg（315 例）	セロクエル XR 300 mg（312 例）	プラセボ（309 例）
傾眠 [1]	37%	43%	9%
口内乾燥	27%	40%	8%
疲労	14%	11%	4%
浮動性めまい	11%	12%	7%
悪心	7%	8%	7%
便秘	6%	11%	4%
易刺激性	4%	2%	3%
錐体外路症状 [2]	4%	6%	4%
嘔吐	3%	1%	1%
上気道感染	3%	2%	2%
体重増加	3%	5%	0%
食欲亢進	3%	5%	3%
背部痛	3%	3%	1%
回転性めまい	2%	2%	1%
霧視	2%	1%	1%
消化不良	2%	3%	2%
インフルエンザ	2%	1%	0%
転倒	2%	0%	1%
筋痙縮	2%	1%	1%
嗜眠	2%	1%	1%
アカシジア	2%	2%	1%
異常な夢	2%	2%	1%
不安	2%	2%	1%
うつ病	2%	1%	1%

1. 傾眠は，副作用用語の傾眠と鎮静を統合したもの。
2. 錐体外路症状は以下の用語を含む：筋痙縮，アカシジア，歯車様固縮，よだれ，ジスキネジア，錐体外路障害，筋緊張亢進，運動低下，精神運動亢進，落ち着きのなさ及び振戦。

クエチアピンの臨床試験での副作用のうち，本添付文書の他箇所に記載のないもの：

発熱，悪夢，末梢性浮腫，呼吸困難，動悸，鼻炎，好酸球増加症，過敏症，γ-GT 値上昇，血清クレアチンホスホキナーゼ上昇（NMS とは無関連），夢遊症（及びその他の関連事象），低体

温，血小板減少，乳汁漏出症，徐脈（投与開始時又は投与開始後早期に発現する場合があり，低血圧，失神と関連する）及び持続勃起症。

錐体外路症状（EPS）：

ジストニア

*薬効群共通の作用：*感受性のある患者では，投与開始後数日中にジストニアの症状（筋群の遷延性異常収縮）が発現する可能性がある。ジストニア症状には，頸筋の痙縮（ときに，咽頭の絞扼感に進展する），嚥下困難，呼吸困難，舌突出などがある。これらの症状は低用量でも発現する可能性があるものの，強力で高用量の第一世代抗精神病薬の方が高頻度に発現し，重症度も高い。男性及び若年層では，急性ジストニアのリスクが上昇する。

EPS の評価には以下の 4 つの方法を使用した：(1) パーキンソニズム及びアカシジアを評価する Simpson-Angus 評価尺度総スコア（ベースラインからの平均変化量），(2) Barnes Akathisia Rating Scale（BARS）総合評価スコア，(3) EPS（アカシジア，無動，歯車様固縮，錐体外路症候群，筋緊張亢進，運動低下，頚部強剛及び振戦）の自発報告発生率，(4) 発現した EPS を治療するための抗コリン作動薬の使用状況。

*成人：*最高 800 mg/日まで投与したクエチアピンのプラセボ対照臨床試験において，EPS に関連する副作用の発現率は，クエチアピン投与群が 8～11%，プラセボ投与群が 4～11%の範囲であった。

セロクエル XR を 300～800 mg の用量範囲で投与した統合失調症の治療を対象とした 3 群プラセボ対照臨床試験において，EPS に関連する副作用の発現率は，セロクエル XR 投与群及びセロクエル投与群がそれぞれ 8%（用量依存性を示す所見なし），プラセボ投与群が 5%であった。これらの試験において，個別の副作用（アカシジア，錐体外路障害，振戦，ジスキネジア，ジストニア，落ち着きのなさ及び筋固縮）の発現率は概ね低く，いずれの投与群でも 3%以下であった。

投与終了時の SAS 総スコア及び BARS 総合評価スコアのベースラインからの平均変化量は，投与群間で同程度であった。抗コリン作動薬の併用投与は低頻度であり，投与群間で同程度であった。錐体外路症状の発現率は，統合失調症患者におけるセロクエルのプロファイルに一致していた。

表 16～表 19 では，ジストニア事象には項部硬直，筋緊張亢進，ジストニア，筋固縮，眼球回転運動を含め，パーキンソニズムには歯車様固縮，振戦，よだれ，運動低下を含め，アカシジアにはアカシジア，精神運動性激越を含め，ジスキネジア事象には遅発性ジスキネジア，ジスキネジア，舞踏病アテトーゼを含め，その他の錐体外路事象には落ち着きのなさ，錐体外路障害，運動障害を含めた。

表 16　統合失調症を対象としたプラセボ対照臨床試験における錐体外路症状と関連する副作用

基本語	セロクエル XR 300 mg/日（91 例）		セロクエル XR 400 mg/日（227 例）		セロクエル XR 600 mg/日（310 例）		セロクエル XR 800 mg/日（323 例）		すべての用量（951 例）		プラセボ（319 例）	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ジストニア事象	3	3.3	0	0.0	4	1.3	1	0.3	8	0.8	0	0.0
パーキンソニズム	1	1.1	3	1.3	11	3.6	7	2.2	22	2.3	4	1.3
アカシジア	0	0.0	3	1.3	7	2.3	7	2.2	17	1.8	4	1.3
ジスキネジア事象	2	2.2	1	0.4	1	0.3	1	0.3	5	0.5	2	0.6
その他の錐体外路事象	3	3.3	4	1.8	7	2.3	12	3.7	26	2.7	7	2.2

セロクエル XR を 400～800 mg/日に用量範囲で投与した双極性躁病の治療を対象としたプラセボ対照臨床試験において，EPS と関連する副作用の発現率は，セロクエル XR 投与群が 6.6%，プラセボ投与群が 3.8%であった。これらの試験において，個別の副作用（アカシジア，錐体外路障害，振戦，ジストニア，落ち着きのなさ，及び歯車様固縮）の発現率はいずれの副作用でも 2.0%以下であった。

表 17　双極性躁病を対象としたプラセボ対照臨床試験における錐体外路症状と関連する副作用

基本語 [1]	セロクエル XR（151 例）		プラセボ（160 例）	
	n	%	n	%
ジストニア事象	1	0.7	0	0.0
パーキンソニズム	4	2.7	3	1.9
アカシジア	2	1.3	1	0.6
その他の錐体外路事象	3	2.0	2	1.3

1. ジスキネジア事象の基本語に該当する有害事象は認められなかった。

セロクエル XR を 300 mg の用量で投与した双極性うつ病の治療を対象としたプラセボ対照臨床試験において，EPS と関連する副作用の発現率は，セロクエル XR 投与群が 4.4%，プラセボ投与群が 0.7%であった。これらの試験において，個別の副作用（アカシジア，錐体外路障害，振戦，ジストニア，筋緊張亢進）の発現率はいずれの副作用でも 1.5%以下であった。

表 18　双極性うつ病を対象としたプラセボ対照臨床試験における錐体外路症状と関連する副作用

基本語 [1]	セロクエル XR（137 例）		プラセボ（140 例）	
	n	%	n	%
ジストニア事象	2	1.5	0	0.0
パーキンソニズム	1	0.7	1	0.7
アカシジア	2	1.5	0	0.0
その他の錐体外路事象	1	0.7	0	0.0

1. ジスキネジア事象の基本語に該当する有害事象は認められなかった。

セロクエル XR を 150～300 mg で投与した MDD の治療を対象とした短期プラセボ対照併用療法臨床試験 2 試験において，EPS に関連する副作用の発現率は，セロクエル XR 投与群が 5.1%，プラセボ投与群が 4.2%であった。

表 19 に，MDD 併用療法臨床試験において EPS に関連する副作用を発現した患者の割合を投与群別に示す。

表 19　MDD 試験における EPS に関連する投与群別の副作用，併用療法臨床試験（6 週間）

基本語	セロクエル XR 150 mg/日（315 例）		セロクエル XR 300 mg/日（312 例）		すべての用量（627 例）		プラセボ（309 例）	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ジストニア事象	1	0.3	0	0.0	1	0.2	0	0.0
パーキンソニズム	3	1.0	4	1.3	7	1.1	5	1.6
アカシジア	5	1.6	8	2.6	13	2.1	3	1.0
ジスキネジア事象	0	0.0	1	0.3	1	0.2	0	0.0
その他の錐体外路事象	5	1.6	7	2.2	12	1.9	5	1.6

小児及び青少年

以下の情報は，小児患者 1,000 例超で構成されるセロクエルの臨床試験データベースから得ている。本データベースには，統合失調症の治療のためセロクエルを投与された 677 例の青少年（13～17 歳）と急性双極性躁病の治療のためセロクエルを投与された 393 例の小児及び青少年（10～17 歳）が含まれる。

短期プラセボ対照試験における投与中止に至った副作用

統合失調症：副作用による中止率は，クエチアピン投与例が 8.2%，プラセボ投与例が 2.7%であった。クエチアピン投与例の 2%以上で中止に至り，プラセボ投与群よりも発現率が高かった副作用は，傾眠（プラセボ投与群 0%に対し，2.7%）であった。

双極 I 型躁病：副作用による中止率は，クエチアピン投与例が 11.4%，プラセボ投与例が 4.4%であった。セロクエル投与例の 2%以上で中止に至り，プラセボ投与群よりも発現率が高かった副作用は，傾眠（それぞれ 4.1%及び 1.1%）及び疲労（それぞれ 2.1%及び 0%）であった。

短期プラセボ対照試験でみられた主な副作用

有効性は確立されなかったが，小児及び青少年の双極性うつ病患者（10～17 歳）を対象としたセロクエル XR の急性期（8 週間）試験 1 試験において，セロクエル XR 投与に伴ってみられた主な副作用（発現率が 5%以上かつプラセボ投与群の 2 倍以上）は，浮動性めまい（7%），下痢（5%），疲労（5%）及び悪心（5%）であった。

統合失調症の治療中（最長 6 週間），青少年へのクエチアピン投与に伴ってみられた主な副作用（発現率が 5%以上かつクエチアピン投与群の発現率がプラセボ投与群の 2 倍以上）は，傾眠（34%），浮動性めまい（12%），口内乾燥（7%），頻脈（7%）であった。

双極性躁病の治療中（最長 3 週間），小児及び青少年へのクエチアピン投与に伴ってみられた主な副作用（発現率が 5%以上かつクエチアピン投与群の発現率がプラセボ投与群の 2 倍以上）は，傾眠（53%），浮動性めまい（18%），疲労（11%），食欲亢進（9%），悪心（8%），嘔吐（8%），頻脈（7%），口内乾燥（7%）及び体重増加（6%）であった。

短期プラセボ対照試験のセロクエル投与例における発現率 2%以上の副作用

統合失調症（青少年，13～17 歳）

以下の所見は，400 mg/日又は 800 mg/日の投与量でクエチアピンを投与した 6 週間プラセボ対照試験に基づいている。

表 20 に，統合失調症の治療期間中（最長 6 週間）にセロクエル投与例（投与量 400 mg／日又は 800 mg/日）の 2%以上で発現し，セロクエル投与群の発現率がプラセボ投与群よりも高かった副作用の発現率（整数に四捨五入したパーセンテージ）を記載する。

用量依存性の可能性があり，800 mg 群の方が 400 mg 群より高頻度であった副作用は，浮動性めまい（それぞれ 8%及び 15%），口内乾燥（それぞれ 4%及び 10%）及び頻脈（それぞれ 6%及び 11%）であった。

表 20　　青少年患者の統合失調症の治療を対象とした 6 週間プラセボ対照臨床試験での副作用

基本語	セロクエル 400 mg （73 例）	セロクエル 800 mg （74 例）	プラセボ （75 例）
傾眠 [1]	33%	35%	11%
浮動性めまい	8%	15%	5%
口内乾燥	4%	10%	1%
頻脈 [2]	6%	11%	0%
易刺激性	3%	5%	0%
関節痛	1%	3%	0%
無力症	1%	3%	1%
背部痛	1%	3%	0%
呼吸困難	0%	3%	0%
腹痛	3%	1%	0%
食欲不振	3%	1%	0%
歯膿瘍	3%	1%	0%
ジスキネジア	3%	0%	0%
鼻出血	3%	0%	1%
筋固縮	3%	0%	0%

1. 傾眠は，副作用用語の傾眠と鎮静を統合したもの。
2. 頻脈は，副作用用語の頻脈と洞性頻脈を統合したもの。

双極 I 型躁病（小児及び青少年，10～17 歳）

以下の所見は，クエチアピンを 400 mg/日又は 600 mg/日の用量で投与した 3 週間プラセボ対照試験に基づいている。

表 21 に，双極性躁病の治療期間中（最長 3 週間）にセロクエル投与例（投与量 400 mg/日又は 600 mg/日）の 2%以上で発現し，セロクエル投与群の発現率がプラセボ投与群よりも高かった試験治療下で発現した副作用の発現率（整数に四捨五入したパーセンテージ）を記載する。

用量依存性の可能性があり，800 mg 群の方が 400 mg 群より高頻度であった副作用は，傾眠（それぞれ 50%及び 57%），悪心（それぞれ 6%及び 10%）及び頻脈（それぞれ 6%及び 9%）であった。

表 21　小児及び青少年患者の双極性躁病治療を対象とした 3 週間プラセボ対照臨床試験での副作用

基本語	セロクエル 400 mg（95 例）	セロクエル 600 mg（98 例）	プラセボ（90 例）
傾眠 [1]	50%	57%	14%
浮動性めまい	19%	17%	2%
悪心	6%	10%	4%
疲労	14%	9%	4%
食欲亢進	10%	9%	1%
頻脈 [2]	6%	9%	0%
口内乾燥	7%	7%	0%
嘔吐	8%	7%	3%
鼻閉	3%	6%	2%
体重増加	6%	6%	0%
易刺激性	3%	5%	1%
発熱	1%	4%	1%
攻撃性	1%	3%	0%
筋骨格硬直	1%	3%	1%
偶発的過量投与	0%	2%	0%
ざ瘡	3%	2%	0%
関節痛	4%	2%	1%
嗜眠	2%	2%	0%
蒼白	1%	2%	0%
胃不快感	4%	2%	1%
失神	2%	2%	0%
霧視	3%	2%	0%
便秘	4%	2%	0%
耳痛	2%	0%	0%
錯感覚	2%	0%	0%
副鼻腔うっ血	3%	0%	0%
口渇	2%	0%	0%

1. 傾眠は，副作用用語の傾眠と鎮静を統合したもの。
2. 頻脈は，副作用用語の頻脈と洞性頻脈を統合したもの。

錐体外路症状：

セロクエル XR の安全性及び有効性は，10～17 歳の小児及び青少年患者を対象としたセロクエルの試験により裏付けられている［臨床成績（14.1 及び 14.2）参照］。

有効性は確立されなかったが，小児及び青少年の双極性うつ病患者（10～17 歳）を対象としたセロクエル XR の短期プラセボ対照単剤療法試験 1 試験（8 週間）において，錐体外路症状の総発現率は，セロクエル XR 投与群が 1.1%（1/92 例），プラセボ投与群が 0%（0/100 例）であった。

青少年の統合失調症患者（13～17 歳）を対象としたセロクエルの短期プラセボ対照単剤療法試験 1 試験（6 週間）において，錐体外路症状の総発現率は，セロクエル投与群が 12.9%

（19/147 例），プラセボ投与群が 5.3%（4/75 例）であった。ただし，個別の副作用（アカシジア，振戦，錐体外路障害，運動低下，落ち着きのなさ，精神運動亢進，筋固縮，ジスキネジアなど）の発現率はいずれの投与群でも 4.1%以下であった。小児及び青少年の双極性躁病患者（10～17 歳）を対象としたセロクエルの短期プラセボ対照単剤療法試験 1 試験（3 週間）において，錐体外路症状の総発現率は，セロクエル投与群が 3.6%（7/193 例），プラセボ投与群が 1.1%（1/90 例）であった。

表 22 及び表 23 では，ジストニア事象には項部硬直，筋緊張亢進，ジストニア及び筋固縮を含め，パーキンソニズムには歯車様固縮及び振戦を含め，アカシジアにはアカシジアのみを含め，ジスキネジア事象には遅発性ジスキネジア，ジスキネジア及び舞踏病アテトーゼを含め，その他の錐体外路事象には落ち着きのなさ及び錐体外路障害を含めた。

表 22 に，青少年の統合失調症患者を対象としたセロクエルの短期プラセボ対照単剤療法試験（6 週間）で EPS に関連する副作用が認められた患者の一覧を示す。

表 22　青少年の統合失調症患者を対象としたプラセボ対照試験（6 週間）での錐体外路症状に関連する副作用

基本語基本語	セロクエル 400 mg/日（73 例）		セロクエル 800 mg/日（74 例）		セロクエル投与群全体（147 例）		プラセボ（75 例）	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ジストニア事象	2	2.7	0	0.0	2	1.4	0	0.0
パーキンソニズム	4	5.5	4	5.4	8	5.4	2	2.7
アカシジア	3	4.1	4	5.4	7	4.8	3	4.0
ジスキネジア事象	2	2.7	0	0.0	2	1.4	0	0.0
その他の錐体外路事象	2	2.7	2	2.7	4	2.7	0	0.0

表 23 に，小児及び青少年の双極性躁病患者を対象とした短期プラセボ対照単剤療法試験（3 週間）で EPS に関連する副作用が認められた患者の一覧を示す。

表 23　小児及び青少年の双極 I 型躁病患者を対象としたプラセボ対照試験（3 週間）での錐体外路症状に関連する副作用

基本語 [1]	セロクエル 400 mg/日（95 例）		セロクエル 600 mg/日（98 例）		セロクエル投与群全体（193 例）		プラセボ（90 例）	
	n	%	n	%	n	%	n	%
パーキンソニズム	2	2.1	1	1.0	3	1.6	1	1.1
アカシジア	1	1.0	1	1.0	2	1.0	0	0.0
その他の錐体外路事象	1	1.1	1	1.0	2	1.0	0	0.0

1. ジストニア事象又はジスキネジア事象の基本語に該当する副作用は認められなかった。

臨床試験で認められた臨床検査値，心電図及びバイタルサインの変化

臨床検査値の変化：

好中球数

*成人：*セロクエル XR の 3 群プラセボ対照単剤療法臨床試験において，ベースライン時の好中球数が 1.5×10^9/L 以上であった患者のうち，1.5×10^9/L 未満の好中球数が 1 回以上認められた割合は，セロクエル XR 投与群及びセロクエル投与群ではそれぞれ 1.5%であったのに対し，プラセボ投与群では 0.8%であった。

3,368 例のクエチアピンフマル酸塩投与例及び 1,515 例のプラセボ投与例を対象としたプラセボ対照単剤療法臨床試験において，ベースライン時の好中球数が基準範囲内で追跡調査時の臨床検査値が 1 回以上得られた患者のうち，1.0×10^9/L 未満の好中球数が 1 回以上認められた割合は，クエチアピン投与群が 0.3%（10/2,967 例），プラセボ投与群が 0.1%（2/1,349 例）であった［警告及び使用上の注意（5.10）参照］。

トランスアミナーゼ上昇

*成人：*無症候性で一過性の可逆的な血清トランスアミナーゼ（主に ALT）上昇が報告されている。プラセボ対照試験を併合した場合，基準範囲上限の 3 倍を超えるトランスアミナーゼ上昇が認められた成人患者の割合は，セロクエル XR 投与群では 1～2%，プラセボ投与群では 2%であった。成人を対象とした統合失調症試験において，3～6 週間のプラセボ対照試験を併合した場合，基準範囲上限の 3 倍を超えるトランスアミナーゼ上昇が認められた患者の割合は，セロクエル投与群では約 6%（29/483 例），プラセボ投与群では 1%（3/194 例）であった。これらの肝酵素上昇は，概して薬剤投与開始後 3 週間以内に発現し，クエチアピン投与を継続しながら試験開始前値まで速やかに回復した。

ヘモグロビン減少

*成人：*短期プラセボ対照試験において，男性で 13 g/dL 以下，女性で 12 g/dL 以下へのヘモグロビン減少が 1 回以上認められた患者の割合は，クエチアピン投与群が 8.3%（594/7,155 例），プラセボ投与群が 6.2%（219/3,536 例）であった。対照及び非対照臨床試験のデータベースにおいて，男性で 13 g/dL 以下，女性で 12 g/dL 以下へのヘモグロビン減少が 1 回以上認められた患者の割合は，クエチアピン投与群が 11%（2,277/20,729 例）であった。

尿中薬物スクリーニングへの影響

クエチアピンを服用した患者において，メサドン及び三環系抗うつ薬の尿中酵素免疫測定で偽陽性結果が生じることを示唆した文献報告が存在する。これらの薬物の尿中薬物スクリーニングの陽性結果の判定は慎重に行い，別の分析法（クロマトグラフ法など）により確認することを考慮すること。

ECG 変化：

*成人：*試験実施期間中のいずれかの時点で，セロクエル XR 投与例の 2.5%，プラセボ投与例の 2.3%が頻脈（120 bpm 超）を発現した。ECG で評価した場合の心拍数の平均値の増加量は，セロクエル XR 投与群では 6.3 bpm であったのに対し，プラセボ投与群では 0.4 bpm であった。これはセロクエルでの心拍数増加量と一致している。副作用の頻脈の発現率は，セロクエル XR 投与群が 1.9%，プラセボ投与群が 0.5%であった。ECG で評価した場合の心拍数の平均値の増加量は，セロクエル投与群では 7 bpm であったのに対し，プラセボ投与群では 1 bpm であった。このようなわずかな頻脈傾向は，クエチアピンが起立性変化を誘発する可能性に関連したものであると考えられる［警告及び使用上の注意（5.7）参照］。

*小児及び青少年：*セロクエル XR の安全性及び有効性は，10～17 歳の小児及び青少年患者を対象としたセロクエルの試験により裏付けられている［臨床成績（14.1 及び 14.2）参照］。

有効性は確立されなかったが，小児及び青少年の双極性うつ病患者（10～17 歳）を対象としたセロクエル XR の急性期（8 週間）試験 1 試験において，心拍数増加（10～12 歳及び 13～17 歳で 110 bpm 超）は，セロクエル XR 投与例の 0%，プラセボ投与例の 1.2%で発現した。心拍数の平均値の増加量は，セロクエル XR 投与群では 3.4 bpm であったのに対し，プラセボ投与群では 0.3 bpm であった［警告及び使用上の注意（5.7）参照］。

青少年患者（13～17 歳）を対象としたセロクエルの急性期（6 週間）統合失調症試験において，心拍数増加（110 bpm 超）は，セロクエル 400 mg 投与例では 5.2%，セロクエル 800 mg 投与例では 8.5%で発現したのに対し，プラセボ投与例では 0%であった。心拍数の平均値は，セロクエル 400 mg 群及び 800 mg 群ではそれぞれ 3.8 bpm 及び 11.2 bpm 増加したのに対し，プラセボ投与群では 3.3 bpm 減少した［警告及び使用上の注意（5.7）参照］。

小児及び青少年患者（10～17 歳）を対象としたセロクエルの急性期（3 週間）双極性躁病試験において，心拍数増加（110 bpm 超）は，セロクエル 400 mg 投与例では 1.1%，セロクエル 600 mg 投与例では 4.7%で発現したのに対し，プラセボ投与例では 0%であった。心拍数の平均値は，セロクエル 400 mg 群及び 600 mg 群ではそれぞれ 12.8 bpm 及び 13.4 bpm 増加したのに対し，プラセボ投与群では 1.7 bpm 減少した［警告及び使用上の注意（5.7）参照］。

6.2　市販後に認められた事象

セロクエルの承認後の使用において以下の副作用が特定された。これらの副作用は症例数が不明の集団から自発的に報告されたものであるため，発現頻度を確実に推定したり，薬剤投与との関連性を確立したりすることは，必ずしも可能ではない。

販売開始以降に報告された副作用のうち，クエチアピン投与との時間的関連が認められたものは，アナフィラキシー反応，心筋症，好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS），低ナトリウム血症，心筋炎，夜尿，膵炎，逆行性健忘，横紋筋融解症，抗利尿ホルモン不適合分泌症候

群（SIADH），スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）及び中毒性表皮壊死融解症（TEN）である。

7　薬物相互作用

7.1　他剤がクエチアピンに及ぼす影響

セロクエル XR と他剤の併用投与のリスクについては，系統的試験において広範には検討されていない。セロクエル XR は主として中枢神経系に作用するため，他の中枢作用薬との併用は慎重に行うこと。特定の精神障害を有する被験者を対象とした臨床試験 1 試験において，クエチアピンはアルコールによる認知・運動への影響を増強したため，クエチアピンを服用中はアルコール飲料を制限すること。

クエチアピンの曝露量は，典型的な CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール，イトラコナゾール，インジナビル，リトナビル，nefazodone など）により増加し，典型的な CYP3A4 誘導剤（フェニトイン，カルバマゼピン，リファンピシン，avasimibe，セント・ジョーンズ・ワートなど）により減少する。強力な CYP3A4 の誘導剤又は阻害剤と併用投与する場合には，クエチアピンの用量調節が必要である。

CYP3A4 阻害剤：

チトクロム CYP3A4 の強力な阻害剤であるケトコナゾールを併用投与したとき，クエチアピンの曝露量は顕著に増加した。強力な CYP3A4 阻害剤と併用投与する場合，投与量は元の投与量の 6 分の 1 まで減量すること［用法及び用量（2.5）及び薬効薬理（12.3）参照］。

CYP3A4 誘導剤：

クエチアピンと CYP3A4 誘導剤であるフェニトインを併用投与したとき，クエチアピンの経口クリアランスの平均値は 5 倍増加した。クエチアピンとフェニトイン又はその他の既知の強力な CYP3A4 誘導剤の投与を受けている患者では，統合失調症の症状コントロールを維持するのに最大 5 倍までのセロクエル XR の増量が必要になる場合がある［用法及び用量（2.6）及び薬効薬理（12.3）参照］。CYP3A4 誘導剤の投与を中止した場合，セロクエル XR の投与量は 7～14 日以内に元の投与量まで減量すること［用法及び用量（2.6）参照］。

複数の併用薬がクエチアピンの薬物動態に及ぼす可能性のある影響を検討した。

7.2　クエチアピンが他剤に及ぼす影響

セロクエル XR は，低血圧を誘発する可能性があるため，特定の降圧薬の作用を増強するおそれがある。

セロクエル XR は，レボドパ及びドパミン作動薬の作用に拮抗する可能性がある。

CYP 経路に基づくと，セロクエルが他剤に及ぼす臨床的に問題となる薬物動態学的相互作用は存在しない。セロクエルとその代謝物は，代謝に関与する主要 CYP（1A2，2C9，2C19，2D6 及び 3A4）の阻害剤ではない。

8　特別な集団への投与

8.1　妊婦

胎児危険度分類 C：

リスクの要約

妊婦へのセロクエル XR の投与に関する，適切な対照を置き，よく管理された試験は行われていない。わずかな公表文献では，クエチアピンの妊娠時曝露に伴う重大な奇形は認められなかった。動物試験では胚・胎児毒性が認められた。妊婦へのセロクエル XR の投与は，治療上の有益性が胎児に対する危険性を上回ると判断される場合にのみ行うこと。

ヒトでのデータ

妊娠中の統合失調症及びその他の精神障害の治療のためのクエチアピン投与に関する公表データは少ない。前向き観察研究 1 件において，妊娠中にクエチアピン及び他の向精神薬を投与された女性 21 例は重大な奇形のない新生児を出産した。妊娠中にクエチアピンを投与された妊婦から出生したその他の 42 の新生児にも，重大な奇形は報告されなかった（女性 36 例を対象とした研究 1 件，症例報告 6 報）。妊娠時曝露の件数が不十分であったため，このような市販後データから，有害な転帰の発現頻度又は有害な転帰に至らないことを確実には推定できない。妊娠後期に抗精神病薬（セロクエル XR を含む）に曝露した新生児には，分娩後に錐体外路症状，離脱症状を生じるおそれがある。このような新生児では，激越，筋緊張亢進，筋緊張低下，振戦，傾眠，呼吸窮迫及び栄養補給障害の報告がある。これらの合併症の重症度はさまざまであり，症状は自己限定的である場合もあれば，新生児に集中治療室の支援及び長期入院が必要となる場合もある。

動物でのデータ

器官形成期の妊娠ラット及びウサギにクエチアピンを投与したとき，体表面積（mg/m^2）換算で統合失調症に対する最大推奨臨床用量（MRHD）800 mg/日の最大 2.4 倍に相当する用量まで催奇形性は認められなかった。しかし，胚・胎児毒性が認められた。このような所見には，MRHD（800 mg/日）の約 1 倍及び 2 倍の用量でラットとウサギの両方で生じた骨格形成の遅延，MRHD の約 2 倍の用量でウサギ胎児で生じた手根／足根弯曲（軟部組織の軽微異常）の発現率上昇などがあった。また，いずれの動物種でも胎児体重が低下した。ラットへの MRHD の 2 倍の用量の投与時，ウサギへの MRHD の約 1～2 倍の用量の投与時（すべての用量）に体重低下，死亡が生じたため，母動物毒性が認められた。

ラットを用いた周産期／出産後生殖試験 1 件において，体表面積（mg/m^2）換算で MRHD（800 mg/日）の 0.01，0.1 及び 0.2 倍に相当する用量のクエチアピンを妊娠母動物に投与したとき，本剤に関連した影響は認められなかった。しかし，予備的な周産期／出産後試験 1 件において，MRHD の 3 倍の用量で胎児及び出生児の死亡増加と同腹児の平均体重低下が認められた。

8.2　陣痛及び分娩

セロクエル XR がヒトの陣痛および分娩に及ぼす影響は不明である。

8.3　授乳婦

セロクエル XR はヒト乳汁中へ移行した。授乳中の乳児にはセロクエル XR による重篤な副作用が生じる可能性があるため，母親の健康にとっての本剤の重要性を考慮した上で，授乳又は本剤投与のいずれかの中止を決定すること。

公表されている症例報告において，母乳中のクエチアピン濃度は検出不能レベルから 170 μg/L までの範囲であった。推定される乳児への投与量は，体重で補正した母親の投与量の 0.09～0.43%の範囲である。限られた数（8 例）の母親／乳児ペアに基づくと，算出された乳児の 1 日投与量は，0.01 mg/kg 未満（クエチアピンの母親への最高 1 日投与量 100 mg）から 0.1 mg/kg（母親への 1 日投与量 400 mg）までの範囲である。

8.4　小児への投与

セロクエル XR の安全性及び有効性は，統合失調症については 13～17 歳の小児及び青少年患者，双極性躁病については 10～17 歳の小児及び青少年患者を対象としたセロクエルの試験により裏付けられている［臨床成績（14.1 及び 14.2）参照］。

全体として，セロクエルの臨床試験期間中に小児及び青少年で認められた副作用は，わずかな例外を除いて成人集団での副作用と同様であった。収縮期及び拡張期血圧の上昇は小児及び青少年では認められたが，成人では認められなかった。起立性低血圧は，成人（4～7%）で小児及び青少年（1%未満）よりも高頻度に発現した［警告及び使用上の注意（5.7）及び副作用（6.1）参照］。

双極性うつ病

18 歳未満の患者の双極性うつ病の治療のためのセロクエル XR の有効性は確立されていない。8 週間試験 1 試験を実施し，10～17 歳の小児患者の双極性うつ病の治療におけるセロクエル XR の安全性及び有効性を評価した。本試験の主要目的は，10～17 歳の小児及び青少年の双極性うつ病患者において，投与量 150～300 mg/日のセロクエル XR でプラセボよりも優れた有効性（CDRS-R 総スコアのベースラインから 8 週終了時までの変化量で測定）が示されるかどうかを

評価することであった。双極性うつ病患者合計 193 例をプラセボ又はセロクエル XR に無作為に割り付けた。本試験の主要結果からは，小児及び青少年の双極性障害患者のうつ症状の抑制において，セロクエル XR とプラセボで差は示されなかった。本試験において，セロクエル XR を投与された患者では代謝性変化，体重増加，血圧上昇及び心拍数上昇が認められた［警告及び使用上の注意（5.5，5.9）及び副作用（6.1）参照］。

小児／青少年（10～17 歳）と成人との間には，クエチアピンの薬物動態に差が認められた。体重で補正後，成人と比較して，クエチアピンの AUC 及び C_{max} は小児及び青少年ではそれぞれ 41%及び 39%減少した。また，体重で補正後，活性代謝物であるノルクエチアピンの薬物動態には小児／青少年と成人で差が認められなかった［薬効薬理（12.3）参照］。

統合失調症

13～17 歳の青少年患者の統合失調症の治療におけるセロクエル XR の有効性及び安全性は，セロクエルの 6 週間二重盲検プラセボ対照試験 1 試験により裏付けられている［効能・効果（1.1），用法及び用量（2.2），副作用（6.1）及び臨床成績（14.1）参照］。

13 歳未満の小児の統合失調症患者におけるセロクエル XR の安全性及び有効性は確立されていない。

18 歳未満の患者では，統合失調症の維持療法におけるセロクエル XR の安全性及び有効性は確立されていない。

双極性躁病

10～17 歳の小児及び青少年患者における双極性躁病の治療におけるセロクエル XR の有効性及び安全性は，セロクエルの 3 週間二重盲検プラセボ対照試験 1 試験により裏付けられている［効能・効果（1.2），用法及び用量（2.2），副作用（6.1）及び臨床成績（14.2）参照］。

10 歳未満の小児の双極性躁病患者におけるセロクエル XR の安全性及び有効性は確立されていない。

18 歳未満の患者では，双極性障害の維持療法におけるセロクエル XR の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5　高齢者への投与

セロクエル XR の臨床試験に参加した患者 68 例は 65 歳以上であった。全体として，若年成人と比較して，高齢者におけるセロクエル XR の忍容性に差は示されなかった。しかし，高齢者において，薬物動態学的クリアランスを低下させ，セロクエル XR に対する薬力学的反応を増強し，又は忍容性不良又は起立性低血圧を引き起こす可能性のある要因が存在する場合には，開始用量の減量，緩徐な用量漸増，また，初期投与期間中の注意深い観察を考慮すること。高齢患者

では，若年患者と比較してクエチアピンの平均血漿クリアランスが 30～50%低下した［用法及び用量（2.3）及び薬効薬理（12.3）参照］。

8.6　腎機能障害

腎機能障害のある患者に対するセロクエル XR の臨床使用経験は限られている［薬効薬理（12.3）参照］。

8.7　肝機能障害

クエチアピンは肝臓により広範に代謝されるため，肝機能障害のある患者では血漿中濃度が上昇することが予測される。この集団には低用量（50 mg/日）から開始することが推奨され，投与量を 50 mg/日ずつ増量してもよい［用法及び用量（2.4）及び薬効薬理（12.3）参照］。

9　薬物乱用及び薬物依存

9.1　規制物質

セロクエル XR は規制物質ではない。

9.2　乱用

セロクエル XR は，動物又はヒトを対象として乱用，耐性又は身体依存の可能性について系統的に検討されていない。臨床試験では薬物探索行動を示す傾向は示されなかったが，臨床試験での観察は系統的なものではなかったため，限られたこの経験を根拠として，CNS 作用薬が市販後にどの程度誤用，転売，乱用されるのかを予測するのは不可能である。したがって，薬物乱用の既往の有無について患者を注意深く評価し，該当する患者については，セロクエル XR の誤用又は乱用の徴候（耐性発現，用量増加，薬物探索行動など）がないか観察を十分に行うこと。

10　過量投与

10.1　ヒトでの経験

臨床試験では，最高 30 g までのクエチアピンの急性過量投与時の生存が報告されている。過量投与した患者の大半は，副作用を発現しなかったか，報告された事象から完全に回復した。臨床試験 1 試験において，単剤でのクエチアピン 13.6 g の過量投与後に死亡が報告されている。全体として，報告された徴候及び症状は，本剤の既知の薬理学的作用の増強に起因するもの（すなわち，眠気及び鎮静，頻脈及び低血圧）であった。重度心血管疾患を有することが確認されてい

る患者では，過量投与の影響によるリスクが増大する可能性がある［警告及び使用上の注意（5.12）参照］。9,600 mg の過量投与が推定された 1 例では，低カリウム血症及び第 1 度心ブロックが認められた。市販後の使用経験では，過量投与に伴う QT 延長の症例が報告された。単剤でのセロクエルの過量投与により死亡又は昏睡に至った症例も報告されているが，ごくまれである。

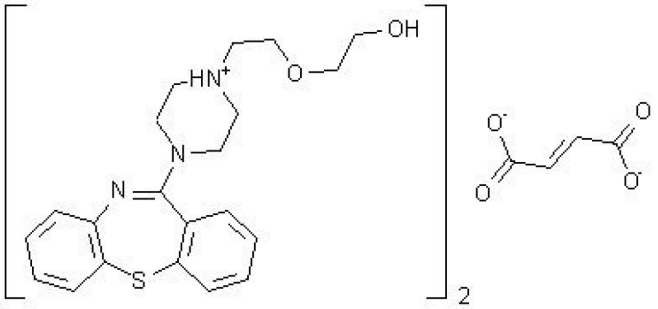
10.2　過量投与の管理

急性過量投与が生じた場合は，気道を確保及び維持し，適切な酸素投与及び換気を徹底すること。胃洗浄（患者が意識不明の場合，挿管後）及び活性炭と下剤の併用投与を考慮すること。過量投与後に生じる可能性のある鈍麻，痙攣発作又は頭頸部のジストニー反応により，誘発した嘔吐に伴って誤嚥が起こるリスクが生じるおそれがある。心血管系のモニタリングを直ちに開始すること。これには，起こりうる不整脈を検出するための継続的な心電図モニタリングを含めること。不整脈治療を実施した場合，セロクエル XR が急性過量投与された患者では，ジソピラミド，プロカインアミド及びキニジンが相加的な QT 延長作用をもたらす理論上の危険がある。同様に，bretylium の α アドレナリン遮断作用がクエチアピンの α アドレナリン遮断作用に相加的に作用し，問題のある低血圧に至ることが合理的に予測される。

セロクエル XR に対する特異的な解毒剤はない。したがって，適切な支持療法を開始すること。複数の薬剤を投与する可能性を考慮すること。低血圧及び循環虚脱は，静脈内輸液，交感神経作用薬（エピネフリン及びドパミンは，クエチアピン誘発性の α 遮断作用の存在下では β 刺激作用により低血圧を悪化させるおそれがあるため，使用しないこと）などの適切な処置により治療すること。重度の錐体外路症状の場合は，抗コリン作動薬を投与すること。患者が回復するまで慎重な医学的監視及びモニタリングを継続すること。

11　性状

セロクエル XR（クエチアピンフマル酸塩）は，ジベンゾチアゼピン系化合物に属する非定型抗精神病薬である。化学名は 2-[2-(4-dibenzo [*b,f*] [1,4] thiazepin-11-yl-1-piperazinyl)ethoxy]-ethanol fumarate (2:1) (salt)である。本剤はフマル酸塩の錠剤である。用量及び錠剤含量はすべて，フマル酸塩でなく遊離塩基（mg）として表示する。化学式は $C_{42}H_{50}N_6O_4S_2 \cdot C_4H_4O_4$，分子量は 883.11（フマル酸塩）である。構造式を以下に示す。



クエチアピンフマル酸塩は白色～類白色の結晶性粉末であり，水に溶けにくい。

セロクエル XR は含量 50 mg（桃色），150 mg（白色），200 mg（黄色），300 mg（淡黄色）及び 400 mg（白色）の経口用として供給される。いずれの錠剤もカプセル形のフィルムコーティング錠である。

セロクエル XR の添加物は，乳糖水和物，結晶セルロース，クエン酸ナトリウム，ヒプロメロース及びステアリン酸マグネシウムである。いずれのセロクエル XR 錠のフィルムコーティングも，ヒプロメロース，ポリエチレングリコール 400 及び酸化チタンを含有する。さらに，各含量の錠剤のフィルムコーティングは，黄酸化鉄（50，200 及び 300 mg 錠）及び赤酸化鉄（50 mg 錠）を含有する。

50 mg 錠は 1 錠中にクエチアピンフマル酸塩 58 mg（クエチアピンとして 50 mg）を含有する。150 mg 錠は 1 錠中にクエチアピンフマル酸塩 173 mg（クエチアピンとして 150 mg）を含有する。200 mg 錠は 1 錠中にクエチアピンフマル酸塩 230 mg（クエチアピンとして 200 mg）を含有する。300 mg 錠は 1 錠中にクエチアピンフマル酸塩 345 mg（クエチアピンとして 300 mg）を含有する。400 mg 錠は 1 錠中にクエチアピンフマル酸塩 461 mg（クエチアピンとして 400 mg）を含有する。

12　薬効薬理

12.1　作用機序

統合失調症，双極性障害及び大うつ病性障害（MDD）の治療におけるセロクエル XR の作用機序は不明である。しかし，統合失調症における有効性は，ドパミン 2 型（D_2）受容体及びセロトニン 2A 型（$5HT_{2A}$）受容体に対する拮抗作用を併せ持つことによると考えられる。活性代謝物であるクエチアピンの N-脱アルキル化体（ノルクエチアピン）は，D_2 受容体に対して未変化体（クエチアピン）と同程度の活性を示すが，$5HT_{2A}$ 受容体に対しては未変化体を上回る活性を示す。双極性うつ病及び MDD におけるクエチアピンの有効性は，ノルエピネフリントランスポーターに対するノルクエチアピンの高い親和性及び強力な阻害作用によりある程度は説明できると考えられる。

クエチアピン及びノルクエチアピンが示すその他の作用のいくつかは，ドパミン及びセロトニン以外の受容体に対して同程度以上の親和性で拮抗作用を示すことにより説明できると考えられる。すなわち，ヒスタミン H_1 受容体に対する拮抗作用により傾眠，アドレナリン α_1b 受容体に対する拮抗作用により起立性低血圧，ムスカリン M_1 受容体に対する拮抗作用により抗コリン作用が説明できると考えられる。

12.2　薬力学

クエチアピン及びノルクエチアピンは，多くの神経伝達物質受容体（ドパミン D_1 及び D_2，セロトニン $5HT_{1A}$ 及び $5HT_{2A}$，ヒスタミン H_1，ムスカリン M_1，アドレナリン α_1b 及び α_2 受容体など）に親和性を示す。クエチアピンとノルクエチアピンとの相違点は，クエチアピンがムスカリン M_1 受容体に対してほとんど親和性を示さない一方，ノルクエチアピンが高い親和性を示す点である。クエチアピン及びノルクエチアピンは，ベンゾジアゼピン受容体に対してほとんど親和性を示さない。

表 24　　クエチアピン及びノルクエチアピンの各種受容体への親和性（Ki，nM）

受容体	クエチアピン	ノルクエチアピン
ドパミン D_1	428	99.8
ドパミン D_2	626	489
セロトニン $5HT_{1A}$	1,040	191
セロトニン $5HT_{2A}$	38	2.9
ノルエピネフリントランスポーター	＞10,000	34.8
ヒスタミン H_1	4.41	1.15
アドレナリン α_1b	14.6	46.4
アドレナリン α_2	617	1,290
ムスカリン M_1	1,086	38.3
ベンゾジアゼピン	＞10,000	＞10,000

QT 間隔に対する影響

臨床試験では，クエチアピンによる持続的な QT 間隔延長は認められなかった。しかし，QT 間隔に対する影響は，Through QT 試験で系統的に評価されていない。市販後の使用経験では，クエチアピンを過量投与された患者［過量投与（10.1）参照］，併存疾患のある患者及び電解質失調又は QT 間隔延長を引き起こすことが知られている薬剤の使用患者で，QT 間隔延長の症例が報告された。

12.3　薬物動態

成人

800 mg までの 1 日量（分割投与）のクエチアピンを反復投与したとき，クエチアピン及びノルクエチアピン（クエチアピンの主要な活性代謝物）の血漿中濃度は，1 日量に比例した。反復投与時には蓄積が生じると予想される。定常状態におけるノルクエチアピンの C_{max} 及び AUC の平均値は，クエチアピンのそれぞれ約 21～27%及び 46～56%である。クエチアピンの大部分は肝代謝により消失する。臨床用量範囲のクエチアピンを投与したときの消失半減期の平均値は，クエチアピンが約 7 時間，ノルクエチアピンが約 12 時間であった。血漿中濃度は，投与開始後 2 日以内に定常状態に達すると予想される。セロクエル XR が，チトクロム P450 分子種により代謝される薬剤の代謝を阻害する可能性は低い。

小児及び青少年

小児及び青年（10～17 歳）では，定常状態における未変化体の薬物動態は，成人と同様であった。しかし，小児及び青年では，未変化体の AUC 及び C_{max} の用量及び体重による補正値が，成人と比較してそれぞれ 41%及び 39%低かった。活性代謝物ノルクエチアピンの AUC 及び C_{max} は，小児及び青年で成人と比較してそれぞれ 45%及び 31%高かった。代謝物ノルクエチアピンの薬物動態の用量及び体重による補正値は，小児及び青年と成人の間で同程度であった［特別な集団への投与（8.4）参照］。

吸収

クエチアピンフマル酸塩の最高血漿中濃度到達時間は投与後約 6 時間である。セロクエル XR の 1 日 1 回投与を 1 日量が等しいセロクエルの 1 日 2 回の分割投与と比較したとき，定常状態におけるバイオアベイラビリティは同程度である。高脂肪食（約 800～1,000 カロリー）摂取により，セロクエル XR 50 mg 錠及び 300 mg 錠の C_{max} 及び AUC が，統計学的に有意な上昇を示した（上昇率：それぞれ 44～52%及び 20～22%）。これに対し，軽食（約 300 カロリー）はクエチアピンの C_{max} 及び AUC に有意な影響を及ぼさなかった。セロクエル XR は空腹時又は軽食後に服用するのが望ましい［用法及び用量（2.1）参照］。

分布

クエチアピンは全身に広範に分布し，見かけの分布容積は 10 ± 4 L/kg である。治療濃度における血漿蛋白結合率は 83%である。*In vitro* 試験では，クエチアピンは，ヒト血清アルブミンに対するワルファリン及びジアゼパムの結合に影響を及ぼさなかった。また，ワルファリン及びジアゼパムもクエチアピンの結合に影響を及ぼさなかった。

代謝及び排泄

^{14}C-クエチアピンを単回経口投与したとき，未変化体として排泄されたのは投与量の 1%未満であり，クエチアピンが速やかに代謝されることが示された。尿中及び糞中排泄率は投与量のそれぞれ約 73%及び 20%であった。クエチアピンとその主要な活性代謝物が尿中排泄量に占める比率は，平均 5%未満である。

クエチアピンは肝臓で広範に代謝される。主要代謝経路は，スルホキシド代謝物の生成と，酸化代謝物の生成であり，両代謝物とも薬理学的活性を有さない。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では，薬理学的活性を有さない主要代謝物（スルホキシド代謝物）及び活性代謝物ノルクエチアピンへのクエチアピンの代謝には CYP3A4 が関与することが示された。

年齢

高齢患者（65 歳以上，9 例）では，クエチアピンの経口クリアランスが若年患者（12 例）と比較して 40%低かったため，用量調節が必要な場合がある［用法及び用量（2.3）参照］。

性別

クエチアピンの薬物動態に性別の影響はみられない。

人種

クエチアピンの薬物動態に人種の影響はみられない。

喫煙

喫煙はクエチアピンの経口クリアランスに影響を及ぼさない。

腎機能障害

重度の腎機能障害のある患者（CL_{cr} = 10～30 mL/min/1.73m^2，8 例）におけるクエチアピンの平均経口クリアランスは，正常な被験者（CL_{cr} > 80 mL/min/1.73m^2，8 例）と比較して 25%低かったが，腎機能障害のある被験者におけるクエチアピンの血漿中濃度は，正常な被験者に同量を投与したときの濃度範囲内であった。したがって，これらの患者で用量調節は不要である［特別な集団への投与（8.6）参照］。

肝機能障害

肝機能障害のある患者（8 例）におけるクエチアピンの平均経口クリアランスは正常な被験者と比較して 30%低かった。肝機能障害のある患者 8 例中 2 例では，AUC 及び C_{max} が健康被験者の典型的な値より 3 倍高かった。クエチアピンは肝臓で広範に代謝されるため，肝機能障害のある患者集団では血漿中濃度が高値になると予想されることから，用量調節が必要になる場合がある［用法及び用量（2.4）及び特別な集団への投与（8.7）参照］。

薬物間相互作用試験

クエチアピンの薬物動態に対する他剤の影響を評価した *in vivo* 試験の結果を，表 25 に要約する［用法及び用量（2.5 及び 2.6）及び薬物相互作用（7.1）参照］。

表 25　クエチアピンの PK に対する他剤の影響

併用薬	投与スケジュール		クエチアピンの薬物動態に対する影響
	併用薬	クエチアピン	
フェニトイン	100 mg 1 日 3 回	250 mg 1 日 3 回	経口クリアランスの 5 倍上昇
Divalproex	500 mg 1 日 2 回	150 mg 1 日 2 回	定常状態における平均最高血漿中濃度の 17%上昇。 吸収及び平均経口クリアランスへの影響なし。
Thioridazine	200 mg 1 日 2 回	300 mg 1 日 2 回	経口クリアランスの 65%増加
シメチジン	400 mg 1 日 3 回を 4 日間	150 mg 1 日 3 回	平均経口クリアランスの 20%低下
ケトコナゾール（強力な CYP3A4 阻害剤）	200 mg 1 日 1 回を 4 日間	25 mg 単回	経口クリアランスの 84%低下によるクエチアピンの AUC の 6.2 倍増加
Fluoxetine	60 mg 1 日 1 回	300 mg 1 日 2 回	定常状態における PK に変化なし
イミプラミン	75 mg 1 日 2 回	300 mg 1 日 2 回	定常状態における PK に変化なし
ハロペリドール	7.5 mg 1 日 2 回	300 mg 1 日 2 回	定常状態における PK に変化なし
リスペリドン	3 mg 1 日 2 回	300 mg 1 日 2 回	定常状態における PK に変化なし

In vitro 酵素阻害データから，クエチアピンとその代謝物のうち 9 種類は，CYP1A2，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4 を介する *in vivo* 代謝に対してほとんど阻害作用を示さないと考えられる。クエチアピンは 750 mg/日の用量で，アンチピリン，リチウム及びロラゼパムの単回時の投与薬物動態に影響を及ぼさなかった。（表 26）［薬物相互作用（7.2）参照］。

表 26　クエチアピンが他剤の PK に及ぼす影響

併用薬	投与スケジュール		他剤の薬物動態に対する影響
	併用薬	クエチアピン	
ロラゼパム	2 mg 単回	250 mg 1 日 3 回	ロラゼパムの経口クリアランスの 20%低下
Divalproex	500 mg 1 日 2 回	150 mg 1 日 2 回	遊離型バルプロ酸の定常状態における C_{max} 及び AUC の 10～12%低下
リチウム	最大 2,400 mg/日を 1 日 2 回	250 mg 1 日 3 回	リチウムの定常状態における薬物動態に影響なし
アンチピリン	1 g 単回	250 mg 1 日 3 回	アンチピリンのクリアランスとその代謝物の尿中回収率に影響なし

13　非臨床毒性試験

13.1　がん原性，変異原性，受胎能の低下

がん原性

C57BL マウス及び Wistar ラットを用いてがん原性試験を実施した。クエチアピンの投与期間は 2 年間とし，マウスには 20 mg/kg，75 mg/kg，250 mg/kg 及び 750 mg/kg を混餌投与し，ラットには 25 mg/kg，75 mg/kg 及び 250 mg/kg を強制経口投与した。これらの用量は，体表面積（mg/m^2）換算で最大推奨臨床用量（MRHD）のそれぞれ 0.1，0.5，1.5，4.5 倍（マウス）及び 0.3，1，3 倍（ラット）に相当する。雄マウスでは体表面積（mg/m^2）換算で MRHD の 1.5 倍及び 4.5 倍に相当する用量，雄ラットでは体表面積（mg/m^2）換算で MRHD の 3 倍に相当する用量で，甲状腺濾胞細胞腺腫の統計学的に有意な増加が認められた。雌ラットでは検討した全用量（体表面積［mg/m^2］換算で MRHD の 0.3，1，3 倍に相当）で，乳腺腺癌の統計学的に有意な増加が認められた。

甲状腺濾胞細胞腺腫の原因は，げっ歯類肝臓によるサイロキシンの代謝及びクリアランスが亢進したため，甲状腺刺激ホルモン（TSH）が甲状腺を慢性的に刺激したことによると考えられる。ラット及びマウスの亜慢性毒性試験並びにラットの 1 年間毒性試験では，この機序と一致する TSH 値，サイロキシン値及びサイロキシンのクリアランスの変化が認められた。しかし，これらの試験の結果は明確なものではなかった。発生機序にかかわらず，甲状腺濾胞細胞腺腫の増加がヒトでのリスクを意味するものか否かは不明である。

抗精神病薬は，げっ歯類でプロラクチン濃度を慢性的に上昇させることが示されている。1 年間毒性試験で血清中濃度を測定したところ，クエチアピン投与により，雄及び雌ラットの血清中プロラクチン濃度の中央値が最大でそれぞれ 32 倍及び 13 倍上昇した。げっ歯類に他の抗精神病薬を長期投与したとき，乳腺新生物の増加が確認されており，プロラクチンが関与すると考えられる。プロラクチンが関与する乳腺腫瘍の発現率がラットでこのように上昇することが，ヒトでのリスクを意味するものか否かは不明である［警告及び使用上の注意（5.15）参照］。

変異原性

クエチアピンの変異原性は，細菌を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験（Ames 試験）及び哺乳類細胞（チャイニーズハムスター卵巣細胞）を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験にて検討した。クエチアピンの染色体異常誘発性は，培養ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びラットの *in vivo* 骨髄小核試験で検討した。骨髄小核試験では，500 mg/kg（体表面積［mg/m^2］換算で最大推奨臨床用量［MRHD］の 6 倍に相当）までの用量を検討した。科学的根拠の重要度に基づき，クエチアピンはこれらの試験で変異原性及び染色体異常誘発性を示さなかった。

受胎能の低下

雄性 Sprague-Dawley ラットでは，クエチアピン 50 mg/kg 及び 150 mg/kg（体表面積［mg/m^2］換算で最大推奨臨床用量（MRHD）［800 mg/日］のそれぞれ 1 倍及び 3 倍に相当）の経口投与により，交尾率及び受胎率が低下した。本剤に関連した影響として，交尾成立までの期間が延長し，精子進入に必要な交尾回数が増加した。MRHD の 3 倍量を投与した群では，2 週間休薬後もこれらの影響が引き続き認められた。雄ラットでの交尾率及び受胎率の低下に関する無作用量は 25 mg/kg（体表面積［mg/m^2］換算で MRHD の 0.3 倍量）であった。雌性 Sprague-Dawley ラットでは，体表面積（mg/m^2）換算で MRHD（800 mg/日）の約 1 倍量を経口投与したとき，交尾能及び受胎能に対する有害な影響が認められた。本剤に関連した影響として，交尾率及び受胎率が低下し，交尾成立までの期間が延長した。10 及び 50 mg/kg（体表面積［mg/m^2］換算で MRHD［800 mg/日］のそれぞれ約 0.1 倍及び 1 倍に相当）で，不規則な発情周期の増加が認められた。雌ラットでの無作用量は，1 mg/kg（体表面積［mg/m^2］換算で MRHD［800 mg/日］の 0.01 倍量）であった。

13.2　動物での毒性試験，薬理試験

4 週間以上のラット毒性試験及び 2 年間のマウスがん原性試験において，クエチアピン投与により，甲状腺色素沈着の用量依存的な増加が認められた。用量は，ラットで 10～250 mg/kg，マウスで 75～750 mg/kg であり，体表面積（mg/m^2）換算で最大推奨臨床用量（MRHD）（800 mg/日）のそれぞれ 0.1～3 倍及び 0.1～4.5 倍に相当した。ラットでの色素沈着は不可逆性を示した。色素は同定できなかったが，甲状腺濾胞上皮細胞内でクエチアピンとの共存が確認された。この所見が機能に及ぼす影響，また，ヒトでのリスクを意味するものか否かは不明である。

イヌでは，クエチアピンの 6 又は 12 カ月間の投与により，100 mg/kg 群（体表面積［mg/m^2］換算で MRHD［800 mg/日］の 4 倍に相当）で水晶体皮質（外層）の縫合線が合流する部分に限局性の三角状白内障が発生し，同所見は 1 カ月間の投与では発生しなかった。同所見は，クエチアピンによるコレステロール生合成阻害に起因すると考えられる。イヌ及びサルの反復投与試験では，クエチアピンによる用量依存的な血漿中コレステロール濃度の低下が認められたが，個々のイヌでは，血漿中コレステロール濃度と白内障の有無の間に相関はみられなかった。これらの動物種では，血漿中に Δ8-コレスタノールが検出され，コレステロール生合成の後期が阻害されたことと一致する。雌イヌにクエチアピンを投与した特殊試験でも，水晶体皮質（外層）のコレステロール量に 25%の減少が認められた。その他の動物種では，本剤に関連した白内障は認められていない。しかし，サルの 1 年間試験では，225 mg/kg（体表面積［mg/m^2］換算で MRHD［800 mg/日］の 5.5 倍量）群の雌 7 例中 2 例で水晶体前表面に線状の所見が認められた。

14　臨床成績

14.1　統合失調症

短期統合失調症試験 – 成人

統合失調症の治療におけるセロクエル XR の有効性は，統合失調症の DSM-IV 基準に該当した統合失調症の入院患者及び外来患者（573 例）を対象とした短期 6 週間固定用量プラセボ対照試験 1 試験で示された。セロクエル XR（1 日 1 回）を 1 日目に 300 mg 投与し，投与量を 2 日目までに 400 mg 又は 600 mg に増量するか，又は 3 日目までに 800 mg に増量した。主要評価項目は，投与終了時（42 日目）の陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）総スコアのベースラインからの変化量であった。セロクエル XR の 1 日 1 回 400 mg，600 mg 及び 800 mg 投与は，42 日目の PANSS 総スコアがプラセボよりも優れていた（表 27 の試験 1）。

短期統合失調症試験 – 青少年（13～17 歳）

青少年（13～17 歳）の統合失調症の治療におけるセロクエル XR の有効性は，6 週間二重盲検プラセボ対照試験 1 試験により裏付けられた。統合失調症の DSM-IV 診断基準に該当した患者を，以下の 3 つの投与群のいずれかに無作為に割り付けた：セロクエル 400 mg/日（73 例），セロクエル 800 mg/日（74 例）又はプラセボ（75 例）。治験薬は 50 mg/日で開始し，2 日目に 100 mg/日に増量した（分割し，1 日 2 回又は 3 回投与）。その後，投与量を目標用量の 400 mg/日又は 800 mg/日まで 100 mg/日ずつ増量した（分割し，1 日 2 回又は 3 回投与）。主要有効性評価項目は，陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）総スコアのベースラインからの平均変化量であった。セロクエル 400 mg/日及び 800 mg/日は，PANSS 総スコアの低下においてプラセボよりも優れていた（表 27 の試験 2）。

表 27　　短期統合失調症試験

試験番号	投与群	主要有効性評価項目：PANSS 総スコア		
		ベースライン時の平均スコア（SD）	ベースラインからの LS 平均変化量（SE）	プラセボ群から差し引いたときの差[2]（95% CI）
試験 1	セロクエル XR（400 mg/日）[1]	95.8 (13.9)	−24.8 (2.5)	−6.1 (−11.5, −0.6)
	セロクエル XR（600 mg/日）[1]	96.8 (14.1)	−30.9 (2.5)	−12.1 (−17.6, −6.7)
	セロクエル XR（800 mg/日）[1]	97.3 (14.7)	−31.3 (2.5)	−12.5 (−17.9, −7.1)
	セロクエル（400 mg/日）[1,3]	96.5 (16.0)	−26.6 (2.4)	−7.8 (−13.1, −2.4)
	プラセボ	96.2 (13.3)	−18.8 (2.5)	--
試験 2（青少年）	セロクエル（400 mg/日）[1]	96.2 (17.7)	−27.3 (2.6)	−8.2 (−16.1, −0.3)
	セロクエル（800 mg/日）[1]	96.9 (15.3)	−28.4 (1.8)	−9.3 (−16.2, −2.4)
	プラセボ	96.2 (17.7)	−19.2 (3.0)	

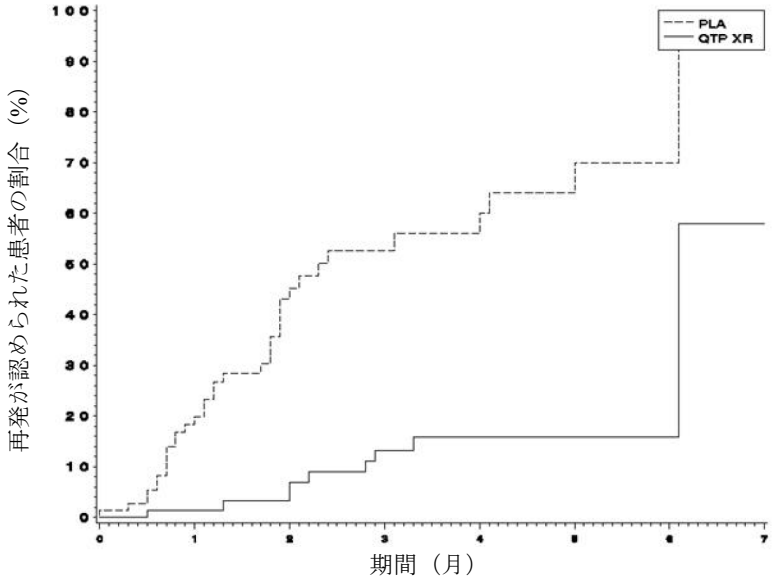
SD：標準偏差；SE：標準誤差；LS 平均：最小二乗平均；CI：未調整の信頼区間

1. プラセボよりも統計学的に有意に優れている投与量。
2. ベースラインからの最小二乗平均変化量の差（実薬 − プラセボ）。
3. 分析感度目的で試験に組み入れた。

維持療法試験

長期試験 1 試験（試験 3）において，統合失調症の DSM-IV 基準に該当し，セロクエル XR の固定用量（400 ～800 mg/日）の 16 週間非盲検投与により安定状態が維持されていた臨床的に安定している成人外来患者（171 例）をプラセボ又は最終用量のセロクエル XR（400 mg/日～800 mg/日）の継続投与に無作為に割り付け，二重盲検継続（維持）投与期中に起こりうる再発の有無を観察した。非盲検投与期中において，安定した用量のセロクエル XR が投与されており，本非盲検投与期の開始時から終了時まで CGI-S が 4 以下，PANSS スコアが 60 以下である状態（また，PANSS 総スコアに 10 ポイント以上の増加がない状態）を安定状態と定義した。二重盲検投与期中において，PANSS 総スコアの 30%以上の増加，又は CGI 改善スコア 6 以上，又は統合失調症の悪化による入院，又は他の抗精神病薬の必要性のいずれかを再発と定義した。セロクエル XR 投与群では，プラセボ投与群に比して再発までの期間が統計学的に有意に長かった（図 1）。

図 1　　統合失調症再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 3）



PLA：プラセボ；QTP：クエチアピン；XR：徐放錠
注：結果は中間解析に基づく。

14.2　双極性障害

双極 I 型障害，躁病エピソード又は混合性エピソード

成人

躁病エピソードの急性期治療におけるセロクエル XR の有効性は，精神病性の特徴の有無を問わない躁病エピソード又は混合性エピソードを伴う双極 I 型障害の DSM-IV 基準に該当した患者（316 例）を対象とした 3 週間プラセボ対照試験 1 試験（表 28 の試験 1）で確立された。無作為割付時の患者の入院期間は 4 日間以上であった。セロクエル XR に無作為に割り付けた患者には 1 日目に 300 mg を投与し，2 日目に 600 mg を投与した。それ以降は，投与量を 400～800 mg/日の範囲で調節可能とした。

これらの試験で躁病症状を評価するのに使用した主要評価手法は，躁病症状の程度を 0（躁病性の特徴なし）～60（最大スコア）の範囲で評価するのに従来用いられる，11 項目の医師評価による評価尺度である，ヤング躁病評価尺度（YMRS）であった。セロクエル XR は，3 週目の YMRS 総スコアの低下においてプラセボよりも優れていた。

急性期躁病エピソードの治療におけるセロクエルの有効性は，躁病エピソードを伴う双極 I 型障害の DSM-IV 基準に該当した患者を対象としたプラセボ対照試験 3 試験でも確立された。これらの試験では，精神病性の特徴の有無を問わず患者を組み入れ，急速交代型及び混合性エピソードを有する患者は除外した。これらの試験のうち，2 試験は単剤療法試験（12 週間），1 試験はリチウム又は divalproex との併用療法試験（3 週間）であった。これらの試験の重要な評価項目

は，単剤療法については 3 週目及び 12 週目，併用療法について 3 週目の YMRS スコアのベースラインからの変化量であった。併用療法とは，セロクエルをリチウム又は divalproex と同時に開始すること又はそれらに続いて投与することと定義する。

これらの試験の結果は以下のとおりである。

単剤療法

セロクエルをプラセボと比較した 12 週間試験 2 試験（300 例，299 例）において，セロクエルは，3 週目及び 12 週目の YMRS 総スコアの低下においてプラセボよりも優れていた。これらの試験でセロクエルを服用していた患者の大多数は，400～800 mg/日の範囲で投与を受けていた（表 28 の試験 2 及び試験 3）。

併用療法

3 週間プラセボ対照試験 1 試験において，双極性躁病患者 170 例（YMRS 20 以上）をリチウム又は divalproex との併用療法としてセロクエル又はプラセボを投与する群に無作為に割り付けた。無作為割付に先立ち，患者は十分な治療コースのリチウム又は divalproex の投与を受けていた可能性もあれば，受けていなかった可能性もある。セロクエルは，リチウム又は divalproex の単剤投与に追加した場合，YMRS 総スコアの低下においてプラセボよりも優れていた。本試験でセロクエルを服用していた患者の大多数は，400～800 mg/日の範囲で投与を受けていた（表 28 の試験 4）。

小児及び青少年（10～17 歳）

小児及び青少年（10～17 歳）の双極 I 型障害に伴う躁病エピソードの急性期治療におけるセロクエル XR の有効性は，3 週間二重盲検プラセボ対照多施設共同試験 1 試験から外挿した。躁病エピソードの DSM-IV 診断基準に該当した患者を以下の 3 つの投与群のいずれかに無作為に割り付けた：セロクエル 400 mg/日（95 例），セロクエル 600 mg/日（98 例）又はプラセボ（91 例）。治験薬は 50 mg/日で開始し，2 日目に 100 mg/日に増量した（分割し，1 日 2 回又は 3 回投与）。その後，投与量を目標用量の 400 mg/日又は 600 mg/日まで 100 mg/日ずつ増量した（分割し，1 日 2 回又は 3 回投与）。主要有効性評価項目は，YMRS 総スコアのベースラインからの平均変化量であった。セロクエル 400 mg/日及び 600 mg/日は，YMRS 総スコアの低下においてプラセボよりも優れていた（表 28 の試験 5）。

表 28　躁病試験

試験番号	投与群	主要有効性評価項目：YMRS 総スコア		
		ベースライン時の平均スコア（SD）[4]	ベースラインからの LS 平均変化量（SE）	プラセボ群から差し引いたときの差[2]（95% CI）
試験 1	セロクエル XR（400～800 mg/日）[1]	28.8 (5.4)	−14.3 (0.9)	−3.8 (−5.7, −2.0)
	プラセボ	28.4 (5.1)	−10.5 (0.9)	--
試験 2	セロクエル（200～800 mg/日）[1]	34.0 (6.1)	−12.3 (1.3)	−4.0 (−7.0, −1.0)
	ハロペリドール[1,3]	32.3 (6.0)	−15.7 (1.3)	−7.4 (−10.4, −4.4)
	プラセボ	33.1 (6.6)	−8.3 (1.3)	--
試験 3	セロクエル（200～800 mg/日）[1]	32.7 (6.5)	−14.6 (1.5)	−7.9 (−10.9, −5.0)
	リチウム[1,3]	33.3 (7.1)	−15.2 (1.6)	−8.5 (−11.5, −5.5)
	プラセボ ＋ 気分安定薬	34.0 (6.9)	−6.7 (1.6)	--
試験 4	セロクエル（200～800 mg/日）[1]＋ 気分安定薬	31.5 (5.8)	−13.8 (1.6)	−3.8 (−7.1, −0.6)
	プラセボ ＋ 気分安定薬	31.1 (5.5)	−10 (1.5)	--
試験 5（小児及び青少年）	セロクエル（400 mg/日）[1]	29.4 (5.9)	−14.3 (0.96)	−5.2 (−8.1, −2.3)
	セロクエル（600 mg/日）[1]	29.6 (6.4)	−15.6 (0.97)	−6.6 (−9.5, −3.7)
	プラセボ	30.7 (5.9)	−9.0 (1.1)	--

気分安定薬：リチウム又は divalproex；SD：標準偏差；SE：標準誤差；LS 平均：最小二乗平均；CI：未調整の信頼区間

1. プラセボよりも統計学的に有意に優れている投与量。
2. ベースラインからの最小二乗平均変化量の差（実薬 − プラセボ）。
3. 実対照薬として試験で設定した。
4. 成人データのベースライン時の平均スコアは，主要解析の対象に含めた患者に基づく。小児のベースライン時の平均スコアは，ITT 解析対象集団に含めた全患者に基づく。

双極性障害，うつ病エピソード

成人

双極性障害の DSM-IV 基準に該当した患者の双極性障害に伴ううつ病エピソードの急性期治療におけるセロクエル XR の有効性は，8 週間無作為化二重盲検プラセボ対照試験 1 試験（280 例，外来患者）で確立された。本試験では，急速交代期の有無を問わない双極 I 型及び II 型障害患者を組み入れた。セロクエル XR に無作為に割り付けた患者には，1 日目に 50 mg，2 日目に 100 mg，3 日目に 200 mg，4 日目以降は 300 mg を投与した。

うつ症状を評価するのに使用した主要評価手法は，スコア範囲が 0（うつの特徴なし）～60（最大スコア）の 10 項目の医師評価による評価尺度である，Montgomery-Asberg Depression Rating Scale（MADRS）であった。主要評価項目は，8 週目の MADRS スコアのベースラインからの変化量であった。セロクエル XR は，8 週目の MADRS スコアの低下においてプラセボよりも優れていた（表 29 の試験 6）。

双極性障害に伴ううつ病エピソードの治療におけるセロクエルの有効性は，同一デザインの 8 週間無作為化二重盲検プラセボ対照試験 2 試験（1,045 例）で確立された。これらの試験では，急速交代期の有無を問わない双極 I 型又は II 型障害患者を組み入れた。セロクエルに無作為に割り付けた患者には，固定用量の 300 mg 又は 600 mg を 1 日 1 回投与した。

これらの試験でうつ症状を評価するのに使用した主要評価手法は MADRS であった。主要評価項目は，両試験とも 8 週目の MADRS スコアのベースラインからの変化量であった。いずれの試験においても，セロクエルは，8 週目の MADRS スコアの低下においてプラセボよりも優れていた（表 29 の試験 7 及び試験 8）。これらの試験では，600 mg 投与による効果の増大は認められなかった。300 mg 群では，Q-LES-Q（SF）を用いて測定した場合，総合的な生活の質及び各種機能領域に関連する満足度において，プラセボを上回る統計学的に有意な改善が認められた。

表 29　　双極性障害に伴ううつ病エピソード

試験番号	投与群	主要有効性評価項目：MADRS 総スコア		
		ベースライン時の平均スコア（SD）	ベースラインからの LS 平均変化量（SE）	プラセボ群から差し引いたときの差[2]（95% CI）
試験 6	セロクエル XR（300 mg/日）[1]	29.8 (5.2)	−17.4 (1.2)	−5.5 (−7.9, −3.2)
	プラセボ	30.1 (5.5)	−11.9 (1.2)	--
試験 7	セロクエル（300 mg/日）[1]	30.3 (5.0)	−16.4 (0.9)	−6.1 (−8.3, −3.9)
	セロクエル（600 mg/日）[1]	30.3 (5.3)	−16.7 (0.9)	−6.5 (−8.7, −4.3)
	プラセボ	30.6 (5.3)	−10.3 (0.9)	--
試験 8	セロクエル（300 mg/日）[1]	31.1 (5.7)	−16.9 (1.0)	−5.0 (−7.3, −2.7)
	セロクエル（600 mg/日）[1]	29.9 (5.6)	−16.0 (1.0)	−4.1 (−6.4, −1.8)
	プラセボ	29.6 (5.4)	−11.9 (1.0)	--

SD：標準偏差；SE：標準誤差；LS 平均：最小二乗平均；CI：未調整の信頼区間

1. プラセボよりも統計学的に有意に優れている投与量。
2. ベースラインからの最小二乗平均変化量の差（実薬 − プラセボ）。

リチウム又は divalproex との併用療法としての維持療法

双極 I 型障害の維持療法におけるセロクエルの有効性は，双極 I 型障害の DSM-IV 基準に該当した患者（1,326 例）を対象としたプラセボ対照試験 2 試験で確立された（試験 9 及び試験 10）。これらの試験では，精神病性の特徴の有無を問わず，直近のエピソードが躁病，うつ病又は混合性エピソードであった患者を組み入れた。無作為割付の条件として，患者は非盲検期中にセロクエルとリチウム又は divalproex の併用により 12 週間以上安定している必要があった。患者は平均 15 週間安定していた。無作為化期中，患者はリチウム又は divalproex の投与を継続し，セロクエル（合計 400～800 mg/日）又はプラセボの 1 日 2 回投与に無作為に割り付けた。二重盲検投与期の 280 日目までにセロクエル投与群の患者の約 50%が中止し，117 日目までにプラセボ投与群の 50%が中止した。これらの試験の主要評価項目は，気分関連事象（躁病エピソード，混合性エピソード又はうつ病エピソード）の再発までの期間であった。気分関連事象とは，

気分エピソードによる投薬開始若しくは入院，連続 2 回の評価時点の YMRS スコア 20 以上若しくは MADRS スコア 20 以上又は気分関連事象による治験中止と定義した。

いずれの試験においても，セロクエルは，気分関連事象の再発までの期間の延長においてプラセボよりも優れていた（図 2 及び図 3）。躁病エピソードとうつ病エピソードいずれの再発までの期間の延長にも治療効果が認められた。セロクエルの効果は，特定の部分集団（割り当てられた気分安定薬，性別，年齢，人種，直近の双極性エピソード又は急速交代期）とは無関係であった。

図 2　　気分関連事象の再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 9）

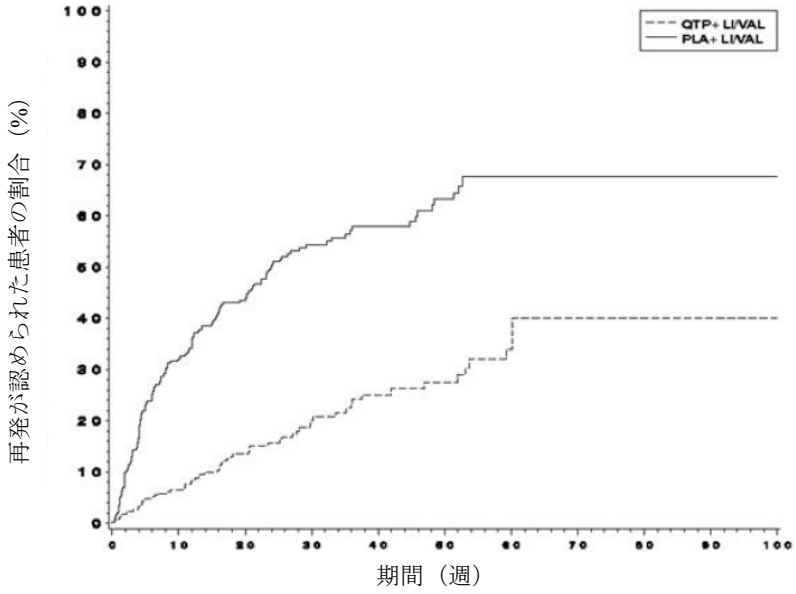
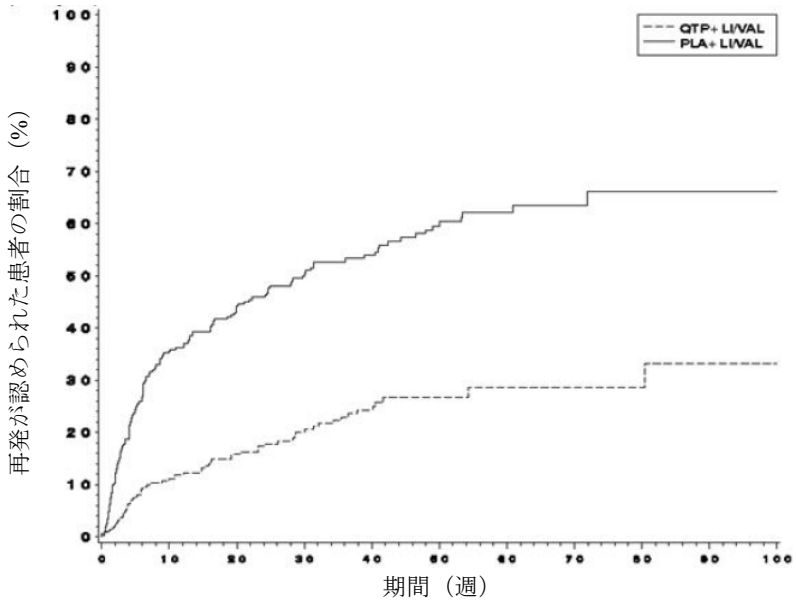


図 3　　気分関連事象の再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 10）



14.3　大うつ病性障害，抗うつ薬との併用療法

抗うつ薬との併用療法としてのセロクエル XR の MDD の治療における有効性は，6 週間プラセボ対照固定用量試験 2 試験（936 例）で示された。過去に 1 剤以上の抗うつ薬が効果不十分であった患者に対し，セロクエル XR 150 mg/日又は 300 mg/日を既存の抗うつ療法との併用療法として投与した。いずれの投与群でも，セロクエル XR は 1 日目及び 2 日目には 50 mg/日で投与し，3 日目に 150 mg/日に増量した。5 日目の時点で，300 mg/日固定用量群では投与量を 300 mg/日に増量した。効果不十分とは，表示された最小有効量以上で抗うつ薬を 6 週間使用したにもかかわらず，最新のエピソードでうつ症状が持続している状態［ハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）総スコア 20 以上］と定義した。試験開始時の HAM-D 総スコアの平均値は 24 であり，患者の 17%のスコアが 28 以上であった。患者は試験開始前に，SSRI（パロキセチン，fluoxetine，セルトラリン，エスシタロプラム又はシタロプラム），SNRI（デュロキセチン及びベンラファキシン），TCA（アミトリプチリン）及びその他の薬剤（bupropion）を含め，さまざまな抗うつ薬を投与されていた。

これらの試験の主要評価項目は，6 週目の Montgomery-Asberg Depression Rating Scale（MADRS）のベースラインからの変化量であった。他の抗うつ療法との併用療法としてのセロクエル XR 300 mg の 1 日 1 回投与は，いずれの試験でも，MADRS 総スコアの低下において単剤での抗うつ薬投与よりも優れていた。併用療法としてのセロクエル XR 150 mg の 1 日 1 回投与は，一方の試験において，MADRS 総スコアの低下において単剤での抗うつ薬投与よりも優れていた（表 30 の試験 1 及び試験 2）。

表 30　大うつ病性障害，抗うつ薬との併用療法

試験番号	投与群	主要有効性評価項目：MADRS 総スコア		
		ベースライン時の平均スコア（SD）	ベースラインからの LS 平均変化量（SE）	プラセボ群から差し引いたときの差[2]（95% CI）
試験 1	セロクエル XR（150 mg/日）＋AD	27.2 (5.2)	−13.6 (0.8)	−1.9 (−3.9, 0.1)
	セロクエル XR（300 mg/日）[1]＋AD	27.6 (5.0)	−14.7 (0.8)	−3.0 (−5.0, −1.0)
	プラセボ ＋AD	27.6 (5.5)	−11.7 (0.8)	--
試験 2	セロクエル XR（150 mg/日）＋AD	28.6 (5.4)	−15.3 (0.7)	−3.1 (−4.9, −1.2)
	セロクエル XR（300 mg/日）＋AD	28.4 (5.5)	−14.9 (0.7)	−2.7 (−4.6, −0.8)
	プラセボ	28.2 (5.6)	−12.2 (0.7)	--

AD：抗うつ薬；SD：標準偏差；SE：標準誤差；LS 平均：最小二乗平均；CI：未調整の信頼区間

1. プラセボよりも統計学的に有意に優れている投与量。
2. ベースラインからの最小二乗平均変化量の差（実薬 − プラセボ）。

16　供給形態／貯法及び取り扱い

- 50 mg 錠（NDC 0310-0280）は，桃色，カプセル形，両凸のフィルムコーティング錠であり，片面に「XR 50」と刻印され，もう片面には刻印がなく，60 錠入りのボトル及び 100 錠の病院用 1 回分包装として供給される。
- 150 mg 錠（NDC 0310-0281）は，白色，カプセル形，両凸のフィルムコーティング錠であり，片面に「XR 150」が刻印され，もう片面には刻印がなく，60 錠入りのボトル及び 100 錠の病院用 1 回分包装として供給される。
- 200 mg 錠（NDC 0310-0282）は，黄色，カプセル形，両凸のフィルムコーティング錠であり，片面に「XR 200」が刻印され，もう片面には刻印がなく，60 錠入りのボトル及び 100 錠の病院用 1 回分包装として供給される。
- 300 mg 錠（NDC 0310-0283）は，淡黄色，カプセル形，両凸のフィルムコーティング錠であり，片面に「XR 300」が刻印され，もう片面には刻印がなく，60 錠入りのボトル及び 100 錠の病院用 1 回分包装として供給される。
- 400 mg 錠（NDC 0310-0284）は，白色，カプセル形，両凸のフィルムコーティング錠であり，片面に「XR 400」が刻印され，もう片面には刻印がなく，60 錠入りのボトル及び 100 錠の病院用 1 回分包装として供給される。

セロクエル XR は 25°C（77°F）で保管すること。15～30°C（59～86°F）の変動は許容する［USP 参照］。

17　患者カウンセリングに関する情報

FDA が承認した患者向け添付文書（服薬ガイド）を参照のこと。

17.1　患者向け情報

処方医又はその他の医療従事者は，患者，家族及び介護者に対してセロクエル XR 投与に伴う有益性及び危険性を説明し，適切な使用法について助言すること。セロクエル XR には，「抗うつ薬，うつ病及びその他の重篤な精神疾患，並びに自殺念慮又は作用」に関する患者向けの服薬ガイドがある。処方医又は医療従事者は，患者，家族及び介護者に対して服薬ガイドを通読するよう指示し，その内容の理解を助けること。患者に対し，服薬ガイドの内容についての相談，疑問点に対する回答を得るための機会を与えること。服薬ガイドの完全な文章を本書巻末に転載している。

患者には以下の問題について助言し，セロクエル XR を服用中にこれらが生じた場合には処方医に知らせるよう指導すること。

認知症に関連した精神病を有する高齢患者での死亡率上昇

患者及び介護者に対しては，認知症に関連した精神病を有する高齢患者への非定型抗精神病薬の投与により，プラセボに比して死亡リスクが上昇することを知らせること。セロクエル XR は，認知症に関連した精神病を有する高齢患者に対しては承認されていない［警告及び使用上の注意（5.1）参照］。

自殺念慮及び自殺行為

患者，家族及び介護者に対しては，特に抗うつ薬の投与開始初期及び投与量の増減時，不安，激越，パニック発作，不眠症，易刺激性，敵意，攻撃性，衝動性，アカシジア（精神運動不穏），軽躁，躁病，他の行動の異常変化，うつ病の悪化及び自殺念慮の発現について注意するよう促すこと。変化は突然起こる場合があるため，上記症状の発現の有無を日常的に確認するよう患者の家族及び介護者を指導すること。これらの症状は，特に重度であったり，突発的であったり，主症状の一部でなかったりする場合には，患者の処方医又は担当の医療従事者に報告すること。これらの症状は，自殺念慮及び自殺行為のリスク上昇に関連し，十分な観察及び場合によっては治療薬の変更が必要であることを示している可能性がある［警告及び使用上の注意（5.2）参照］。

悪性症候群（NMS）

NMS による可能性のある徴候又は症状があればすべて担当医に報告するよう患者に指導すること。これらには，筋硬直及び高熱などが考えられる［警告及び使用上の注意（5.4）参照］。

高血糖及び糖尿病

高血糖（血中ブドウ糖高値）及び糖尿病の症状について患者に注意喚起すること。糖尿病と診断されている患者，糖尿病の危険因子を有する患者又は投与中にこのような症状を発現した患者では，投与開始時及び投与中は定期的に血糖値の測定を行うこと［警告及び使用上の注意（5.5）参照］。

高脂血症

総コレステロール，LDL-コレステロール及びトリグリセリドの上昇並びにHDL-コレステロールの低下が発現する可能性について患者に説明すること。投与開始時及び投与中は定期的に患者の脂質プロファイルの測定を行うこと［警告及び使用上の注意（5.5）参照］。

体重増加

体重増加が発現する可能性について患者に説明すること。患者の体重の観察を定期的に行うこと［警告及び使用上の注意（5.5）参照］。

起立性低血圧

特に初期用量漸増期間中及び投与再開又は増量時に，起立性低血圧（症状には起立時のめまい感又は頭部ふらふら感などがあり，これらは転倒・転落につながるおそれがある）が生じるリスクについて患者に説明すること［警告及び使用上の注意（5.7）参照］。

小児及び青少年での血圧上昇

小児及び青少年患者では，投与開始時及び投与中は定期的に血圧の測定を行うこと［警告及び使用上の注意（5.9）参照］。

白血球減少症／好中球減少症

既存のWBC低値又は薬剤誘発性の白血球減少症／好中球減少症の既往のある患者に対しては，セロクエルXRを服用中はCBCの測定を行う必要があることについて説明すること［警告及び使用上の注意（5.10）参照］。

認知・運動能力への障害

特に初期用量漸増期間中に傾眠又は鎮静（これらは転倒・転落につながるおそれがある）が生じるリスクについて患者に説明すること。クエチアピン投与による患者への有害な影響がないと患者本人が合理的に確信するまでは，原動機付き車両（自動車など）の運転又は機械の操作など，精神的敏捷性を必要とする活動の実施について患者に注意すること［警告及び使用上の注意（5.16）参照］。

高温曝露及び脱水

高温及び脱水を避けるための適切なケアについて患者に説明すること［警告及び使用上の注意（5.17）参照］。

併用薬

他の薬剤と同様，処方薬又は一般用医薬品を服用中であったり，服用する予定があったりする場合は，担当医に知らせるよう患者に指導すること［薬物相互作用（7.1）参照］。

妊娠及び授乳

セロクエル XR の投与中に妊娠したり，妊娠する計画があったりする場合は，担当医に知らせるよう患者に指導すること［特別な集団への投与（8.1 及び 8.3）参照］。

総合的な治療計画の必要性

セロクエル XR は，青少年の統合失調症及び小児双極性障害患者に対して，その他の措置（心理学的，教育的及び社会的措置）を含む場合のある総合的な治療計画に不可欠な要素である。セロクエル XR の有効性及び安全性は，統合失調症については 13 歳未満，双極性躁病については 10 歳未満の小児患者では確立されていない。適切な教育的措置は不可欠であり，心理社会的介入はしばしば有用である。非定型抗精神病薬を処方する決定は，当該患者の症状の慢性度及び重症度に対する医師の評価に基づいて行う［効能・効果（1.4）参照］。

患者向け説明文書

セロクエル XR（SER-oh-kwell X-R）
（クエチアピンフマル酸塩）
徐放錠

セロクエル XR の服用を開始する前及び処方を受けるたびに，この患者向け説明文書をお読みください。新しい情報が記載されていることがあります。この患者向け説明文書は，あなたの医学的な状態や治療について担当医師に相談することに代わるものではありません。

セロクエル XR について知っておくべき最も重要な情報は何ですか?
セロクエル XR は以下のような重篤な副作用を起こすことがあります。

1. **認知症を有する高齢者における死亡リスク**：物忘れ（認知症）がある高齢者では，セロクエル XR のような薬は死亡リスクを上昇させる可能性があります。セロクエル XR は認知症を有する高齢者の精神病の治療には用いません。
2. **自殺念慮又は自殺行為のリスク（抗うつ薬，うつ病及びその他の重篤な精神疾患，自殺念慮又は自殺行為）。**

以下について，あなたの（又はあなたのご家族の）担当医師に相談してください：

- ○ 抗うつ薬の使用に伴うすべての危険性と有益性
- ○ うつ病又はその他の重篤な精神疾患のすべての治療選択肢

- **一部の小児，十代の青少年及び若い成人では，抗うつ薬の服用開始後数カ月間は，自殺念慮又は自殺行為が増加する可能性があります。**
- **うつ病及びその他の重篤な精神疾患は自殺念慮及び自殺行為の最も重要な原因となります。一部の人々では，自殺念慮や自殺行為のリスクが特に高い可能性があります。**これらの人々には，うつ病，双極性障害（躁うつ病とも言います）又は自殺念慮や自殺行為のある人（又はこれらの家族歴がある人）が含まれます。
- **自分自身又は家族の自殺念慮や自殺行為を監視して防ぐためにはどうすればよいですか?**
  - ○ 気分，行動，思考又は感情の変化，特に突然の変化には十分注意を払ってください。このことは，抗うつ薬の服用を開始したときや，抗うつ薬の用量を変更したときは非常に重要です。
  - ○ 気分，行動，思考又は感情の新たな変化や突然の変化がみられた場合は，直ちに担当医師に連絡してください。
  - ○ 決められたスケジュールどおりにすべての経過観察を受けるために担当医師を受診してください。受診日から受診日までの間は，必要に応じて（特に症状に不安がある場合は），担当医師に連絡してください。

あなた（又はあなたのご家族）に以下のような症状がみられる場合，特にそれらの症状が新たに現れた場合や悪化した場合，あるいは心配な場合は，直ちに医師に連絡してください。

- 自殺や死ぬことについて考える
- 自殺をしようとする
- うつ病の発現又は悪化
- 不安の発現又は悪化
- 気持ちが激しく動揺する又は落ち着かない
- パニック発作
- 睡眠障害（不眠症）
- 易刺激性の発現又は悪化
- 攻撃的な行動，怒っている又は暴力的
- 危険な衝動による行動
- 活動及び会話の極端な増加（躁病）
- その他の行動や気分の異常な変化

抗うつ薬について他に何を知っておく必要がありますか?

- **絶対に，担当医師に相談せずに抗うつ薬の服用を中止しないでください。**抗うつ薬を突然中止すると，他の症状が現れることがあります。
- **抗うつ薬はうつ病やその他の病気を治療するために用いられる薬です。**うつ病を治療する場合のすべての危険性と治療しない場合のすべての危険性について検討することが大切です。患者さん及びそのご家族（又はその他の介護者の方）は，抗うつ薬の使用についてだけでなく，すべての治療選択肢について担当医師と相談してください。
- **抗うつ薬には他の副作用もあります。**あなた（又はあなたのご家族）に処方された抗うつ薬の副作用については，担当医師に相談してください。
- **抗うつ薬は他の薬と相互作用する可能性があります。**あなた（又はあなたのご家族）が服用しているすべての薬を把握しておいてください。服用している薬をすべて記載したリストを保管し，担当医師に見せてください。担当医師に確認せずに，新しい薬の服用を始めないでください。
- **小児に処方された抗うつ薬のすべてが，FDA から小児に対する使用を承認されているわけではありません。**詳細については，お子様の担当医師にお聞きください。

セロクエル XR とは何ですか?

セロクエル XR は以下を治療するために用いられる処方せん医薬品です。

- 13 歳以上の患者における統合失調症
- 以下を含む，成人の双極性障害：
  - 双極性障害におけるうつ病エピソード

- ○ 双極 I 型障害における躁病エピソード（単剤あるいはリチウム又は divalproex との併用）
- ○ 双極 I 型障害の長期治療（リチウム又は divalproex との併用）
- 小児（10～17 歳）の双極 I 型障害における躁病エピソード
- 大うつ病性障害（抗うつ薬単剤ではうつ病を治療するのに十分ではないと担当医師が判断した場合に，抗うつ薬との併用療法として）。

10 歳未満の小児におけるセロクエル XR の安全性と有効性についてはわかっていません。

セロクエル XR を服用してはいけないのはどのような人ですか?

クエチアピンフマル酸塩又はセロクエル XR の成分のいずれかに対してアレルギーのある人は，セロクエル XR を服用しないでください。セロクエル XR の成分一覧については，本冊子の巻末をご覧ください。

セロクエル XR を服用する前に担当医師に伝えておくべきことは何ですか?

以下（又は以下の既往歴）がある場合は，セロクエル XR を服用する前に担当医師に伝えてください。

- あなた又はご家族が糖尿病又は高血糖を罹患している。セロクエル XR の服用を開始する前及び服用中は，担当医師があなたの血糖値を確認する必要があります。
- 総コレステロール高値，トリグリセリド高値，LDL コレステロール高値又は HDL コレステロール低値
- 低血圧又は高血圧
- 白血球数減少
- 白内障
- 痙攣発作
- 甲状腺検査異常
- プロラクチン高値
- 心臓障害
- 肝障害
- その他の医学的状態
- 妊娠中又は妊娠を予定している。セロクエル XR が胎児に悪影響を及ぼすかどうかはわかっていません。
- 授乳中又は授乳する予定がある。セロクエル XR は母乳中に移行する可能性があります。あなたと担当医師で，セロクエル XR を服用するか授乳するかを決めなければなりません。両方を行うことはできません。

処方薬，市販薬，ハーブサプリメント，ビタミン剤など，あなたが服用している又は最近服用したすべての薬について担当医師に伝えてください。

セロクエル XR と他の薬が互いに影響しあって重篤な副作用を引き起こすことがあります。セロクエル XR が他の薬の作用に影響を及ぼす場合もあれば，他の薬がセロクエル XR の作用に影響を及ぼす場合もあります。

尿中薬物スクリーニング検査を受ける場合は，セロクエル XR が検査結果に影響を及ぼす可能性があるため，担当医師に伝えてください。セロクエル XR を服用中であることを検査担当者に伝えてください。

セロクエル XR はどのように服用すべきですか?

- セロクエル XR は，担当医師から指示されたとおりに服用してください。服用量を勝手に変更しないでください。
- セロクエル XR は，軽食を摂った後又は空腹時に，口から服用してください。
- セロクエル XR は割ったり，噛んだり，砕いたりせずに，そのまま飲み込んでください。
- **セロクエル XR の服用を中止する必要があると感じた場合は，まず担当医師に相談してください。**セロクエル XR の服用を急に中止すると，睡眠障害や睡眠維持障害（不眠症），吐き気及び嘔吐などの副作用が生じる可能性があります。
- セロクエル XR を飲み忘れた場合は，思い出したらすぐに服用してください。次の服用時間が近い場合は，飲み忘れた分は服用せず，決められた時間に次の分を服用してください。担当医師から指示されない限り，一度に 2 回分を服用しないでください。どうすればよいのかご自分で判断できない場合は，担当医師に電話してください。

セロクエル XR を服用中に避けるべきことは何ですか?

- セロクエル XR を服用するとあなたにどのような影響が現れるのかわかるまで，車の運転や機械の操作，その他の危険な活動は行わないでください。セロクエル XR を服用すると眠くなる可能性があります。
- 過熱状態や脱水状態にならないようにしてください。
  - 過度の運動はしないでください。
  - 暑いときは，できれば涼しい場所で過ごしてください。
  - 直射日光を避けてください。服の着すぎや重い服の着用は避けてください。
  - 水分を多く摂ってください。
- セロクエル XR を服用中は飲酒を避けてください。セロクエル XR の一部の副作用が悪化する可能性があります。

セロクエル XR では，どのような副作用が起こる可能性がありますか?

セロクエル XR では，以下のような重篤な副作用が起こる可能性があります。

- **「セロクエル XR について知っておくべき最も重要な情報は何ですか?」の項をお読みください。**

- **セロクエル XR のような薬を服用している認知症の高齢者では，死亡に至る可能性のある脳卒中が起こる可能性があります。**
- **悪性症候群（NMS）。**NMS は，抗精神病薬（セロクエル XR を含む）を服用している人に起こる可能性のある，稀ですが非常に重篤な疾患です。NMS によって死亡することもあり，病院で治療する必要があります。体調が非常に悪くなり，以下の症状の一部又はすべてがみられる場合は，直ちに担当医師に連絡してください。
  - 高熱
  - 過剰な発汗
  - 筋肉のこわばり
  - 混乱
  - 呼吸，心拍及び血圧の変化
- **セロクエル XR を服用している一部の人には，転倒・転落が起こる可能性があります。こうした転倒・転落は，重篤な傷害を引き起こす可能性があります。**
- **血糖値の上昇（高血糖）。**すでに糖尿病がある人でも，糖尿病になったことがない人でも，血糖値の上昇が起こる可能性があります。血糖値が上昇すると以下に至る可能性があります。
  - ケトン体による血液中の酸の増加（ケトアシドーシス）
  - 昏睡
  - 死亡

セロクエル XR を服用している一部の人では，血糖値の上昇が起こる可能性があります。著しい血糖値の上昇は昏睡や死亡に至る可能性があります。糖尿病又は糖尿病の危険因子（肥満，糖尿病の家族歴など）がある患者さんでは，セロクエル XR の服用を開始する前及び服用中は，担当医師が血糖値を確認する必要があります。

セロクエル XR を服用中に，以下のような血糖値上昇（高血糖）の症状のいずれかが現れた場合は担当医師に連絡してください。

- 激しいのどの渇き
- 通常よりも排尿回数が多い
- 激しい空腹感
- 脱力感／疲労感
- 吐き気
- 頭がぼうっとする，息が果物の匂いがする

- **血中脂質値の上昇（コレステロール及びトリグリセリドの増加）。**セロクエル XR を服用している人では，血中脂質値の上昇が起こることがあります。症状が何も現れない場合もあるため，セロクエル XR による治療中は，担当医師の判断でコレステロール値とトリグリセリド値の測定が行われる場合があります。

- **体重の増加（体重増加）。**セロクエル XR を服用している人では，体重の増加はよくみられます。定期的に体重を測定してください（また担当医師による定期的な体重の確認も必要です）。体重の増加をコントロールする方法（健康的でバランスの取れた食事，運動など）について担当医師に相談してください。
- **顔面，舌又は他の身体部位のコントロールできない動き（遅発性ジスキネジア）。**これらは，重篤な疾患の徴候である可能性があります。遅発性ジスキネジアはセロクエル XR の服用を中止しても消失しないことがあります。遅発性ジスキネジアはセロクエル XR の服用中止後に現れることもあります。
- **血圧低下（起立性低血圧）**（座っている状態や寝ている状態から急に立ち上がったときに心拍数及び血圧が急に変化することによって起こるめまいや失神を含みます）。
- **小児及び十代の青少年における血圧上昇。**小児及び青少年の患者さんでは，セロクエル XR の服用を開始する前及び服用中は，担当医師が血圧を確認する必要があります。セロクエル XR は 10 歳未満の患者さんに対しては承認されていません。
- **白血球数減少**
- **白内障**
- **痙攣発作**
- **甲状腺検査異常**：担当医師は甲状腺ホルモン値を確認するために血液検査を行う場合があります。
- **プロラクチン値の上昇**：担当医師はプロラクチン値を確認するために血液検査を行う場合があります。
- **眠気，うとうと状態，疲労感，思考及び通常の活動が困難**
- **体温上昇**
- **嚥下困難**
- **睡眠障害又は睡眠維持障害（不眠症），吐き気又は嘔吐（セロクエル XR の服用を急に中止した場合）。**これらの症状は，通常は，症状出現後 1 週間で快方に向かいます。

セロクエル XR で最もよくみられる副作用は以下のとおりです。

- 口内乾燥
- 便秘
- 浮動性めまい
- 食欲亢進
- 胃のむかつき
- 疲労
- 鼻づまり
- 運動障害

これらがセロクエル XR で起こる可能性のある副作用のすべてではありません。さらに詳しい情報については，担当医師又は薬剤師にお尋ねください。

副作用に関する医学的助言が必要な場合は担当医師に電話してください。副作用について FDA（1-800-FDA-1088）に報告していただいてもかまいません。

セロクエル XR はどのように保管すべきですか?

- セロクエル XR は 68～77°F（20～25°C）の室温で保管してください。
- **セロクエル XR を含めすべての薬を，子供の手の届かないところに保管してください。**

セロクエル XR の安全かつ有効な使用に関する一般的情報

薬は患者向け説明文書に記載されている以外の目的で処方されることがあります。セロクエル XR を，処方された目的とは異なる症状のために使用しないでください。他の人には，たとえその人の症状があなたと同じであったとしてもセロクエル XR をあげないでください。その人の害になるおそれがあります。

この患者向け説明文書は，セロクエル XR に関する最も重要な情報を要約したものです。さらに詳しい情報を知りたい場合は，担当医師に相談してください。医療従事者向けに作成されたセロクエル XR の情報を，薬剤師又は担当医師に頼んで入手することができます。

さらに多くの情報を希望される場合は，www.SEROQUELXR.com をご覧いただくか，1-800-236-9933 にお電話ください。

セロクエル XR の成分は何ですか?

有効成分：クエチアピンフマル酸塩

添加物：乳糖水和物，結晶セルロース，クエン酸ナトリウム，ヒプロメロース及びステアリン酸マグネシウム。すべてのセロクエル XR 錠のフィルムコーティングに，ヒプロメロース，ポリエチレングリコール 400 及び酸化チタンを含有しています。さらに，各含量の錠剤のフィルムコーティングには，黄酸化鉄（50 mg 錠，200 mg 錠，300 mg 錠）と赤酸化鉄（50 mg 錠）を含有しています。

この患者向け説明文書は米国食品医薬品局の承認を得ています。

セロクエル XR はアストラゼネカ・グループの登録商標です。
©AstraZeneca 2013
Distributed by: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE 19850
Revised: 02/2017

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets
Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets
Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets
Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets
Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Seroquel XR 50 mg contains 50 mg quetiapine (as quetiapine fumarate)
Seroquel XR 150 mg contains 150 mg quetiapine (as quetiapine fumarate)
Seroquel XR 200 mg contains 200 mg quetiapine (as quetiapine fumarate)
Seroquel XR 300 mg contains 300 mg quetiapine (as quetiapine fumarate)
Seroquel XR 400 mg contains 400 mg quetiapine (as quetiapine fumarate)

Excipients with known effect:

Seroquel XR 50 mg contains 119 mg lactose (anhydrous) per tablet
Seroquel XR 150 mg contains 71 mg lactose (anhydrous) per tablet
Seroquel XR 200 mg contains 50 mg lactose (anhydrous) per tablet
Seroquel XR 300 mg contains 47 mg lactose (anhydrous) per tablet
Seroquel XR 400 mg contains 15 mg lactose (anhydrous) per tablet

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Prolonged-release tablet
Seroquel XR 50 mg tablets are peach-coloured and engraved with “XR 50” on one side
Seroquel XR 150 mg tablets are white and engraved with “XR 150” on one side
Seroquel XR 200 mg tablets are yellow and engraved with “XR 200” on one side
Seroquel XR 300 mg tablets are pale yellow and engraved with “XR 300” on one side
Seroquel XR 400 mg tablets are white and engraved with “XR 400” on one side

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Seroquel XR is indicated for:

- treatment of schizophrenia

- treatment of bipolar disorder:
  - For the treatment of moderate to severe manic episodes in bipolar disorder
  - For the treatment of major depressive episodes in bipolar disorder
  - For the prevention of recurrence of manic or depressed episodes in patients with bipolar disorder who previously responded to quetiapine treatment.

- add-on treatment of major depressive episodes in patients with Major Depressive Disorder (MDD) who have had sub-optimal response to antidepressant monotherapy (see section 5.1). Prior to initiating treatment, clinicians should consider the safety profile of Seroquel XR (see section 4.4).

4.2 Posology and method of administration

Different dosing schedules exist for each indication. It must therefore be ensured that patients receive clear information on the appropriate dosage for their condition.

Seroquel XR should be administered once daily, without food. The tablets should be swallowed whole and not split, chewed or crushed.

Adults
For the treatment of schizophrenia and moderate to severe manic episodes in bipolar disorder
Seroquel XR should be administrated at least one hour before a meal. The daily dose at the start of therapy is 300 mg on Day 1 and 600 mg on Day 2. The recommended daily dose is 600 mg, however if clinically justified the dose may be increased to 800 mg daily. The dose should be adjusted within the effective dose range of 400 mg to 800 mg per day, depending on the clinical response and tolerability of the patient. For maintenance therapy in schizophrenia no dosage adjustment is necessary.

For the treatment of major depressive episodes in bipolar disorder
Seroquel XR should be administered at bedtime. The total daily dose for the first four days of therapy is 50 mg (Day 1), 100 mg (Day 2), 200 mg (Day 3) and 300 mg (Day 4). The recommended daily dose is 300 mg. In clinical trials, no additional benefit was seen in the 600 mg group compared to the 300 mg group (see section 5.1). Individual patients may benefit from a 600 mg dose. Doses greater than 300 mg should be initiated by physicians experienced in treating bipolar disorder. In individual patients, in the event of tolerance concerns, clinical trials have indicated that dose reduction to a minimum of 200 mg could be considered.

For preventing recurrence in bipolar disorder
For preventing recurrence of manic, mixed or depressive episodes in bipolar disorder, patients who have responded to Seroquel XR for acute treatment of bipolar disorder should continue on Seroquel XR at the same dose administered at bedtime. Seroquel XR dose can be adjusted depending on clinical response and tolerability of the individual patient within the dose range of 300 mg to 800 mg/day. It is important that the lowest effective dose is used for maintenance therapy.

For add-on treatment of major depressive episodes in MDD
Seroquel XR should be administered prior to bedtime. The daily dose at the start of therapy is 50 mg on Day 1 and 2, and 150 mg on Day 3 and 4. Antidepressant effect was seen at 150 and 300 mg/day in short-term trials as add-on therapy (with amitriptyline, bupropion, citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline and venlafaxine - see section 5.1) and at 50 mg/day in short-term monotherapy trials. There is an increased risk of adverse events at higher doses. Clinicians should therefore ensure that the lowest effective dose, starting with 50 mg/day, is used for treatment. The need to increase the dose from 150 to 300 mg/day should be based on individual patient evaluation.

Switching from Seroquel immediate-release tablets
For more convenient dosing, patients who are currently being treated with divided doses of immediate release Seroquel tablets may be switched to Seroquel XR at the equivalent total daily dose taken once daily. Individual dosage adjustments may be necessary.

Elderly
As with other antipsychotics and antidepressants, Seroquel XR should be used with caution in the elderly, especially during the initial dosing period. The rate of dose titration of Seroquel XR may need to be slower, and the daily therapeutic dose lower, than that used in younger patients. The mean plasma clearance of quetiapine was reduced by 30% to 50% in elderly patients when compared to younger patients. Elderly patients should be started on 50 mg/day. The dose can be increased in

increments of 50 mg/day to an effective dose, depending on the clinical response and tolerability of the individual patient.

In elderly patients with major depressive episodes in MDD, dosing should begin with 50 mg/day on Days 1-3, increasing to 100 mg/day on Day 4 and 150 mg/day on Day 8. The lowest effective dose, starting from 50 mg/day should be used. Based on individual patient evaluation, if dose increase to 300 mg/day is required this should not be prior to Day 22 of treatment.

Efficacy and safety has not been evaluated in patients over 65 years with depressive episodes in the framework of bipolar disorder.

Paediatric population
Seroquel XR is not recommended for use in children and adolescents below 18 years of age, due to a lack of data to support use in this age group. The available evidence from placebo-controlled clinical trials is presented in section 4.4, 4.8, 5.1 and 5.2.

Renal impairment
Dosage adjustment is not necessary in patients with renal impairment.

Hepatic impairment
Quetiapine is extensively metabolized by the liver. Therefore, Seroquel XR should be used with caution in patients with known hepatic impairment, especially during the initial dosing period. Patients with hepatic impairment should be started on 50 mg/day. The dose can be increased in increments of 50 mg/day to an effective dose, depending on the clinical response and tolerability of the individual patient.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients of this product.

Concomitant administration of cytochrome P450 3A4 inhibitors, such as HIV-protease inhibitors, azole-antifungal agents, erythromycin, clarithromycin and nefazodone, is contraindicated (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

As Seroquel XR has several indications, the safety profile should be considered with respect to the individual patient's diagnosis and the dose being administered.

Long-term efficacy and safety in patients with MDD has not been evaluated as add-on therapy, however long-term efficacy and safety has been evaluated in adult patients as monotherapy (see section 5.1).

Paediatric population
Quetiapine is not recommended for use in children and adolescents below 18 years of age, due to a lack of data to support use in this age group. Clinical trials with quetiapine have shown that in addition to the known safety profile identified in adults (see section 4.8), certain adverse events occurred at a higher frequency in children and adolescents compared to adults (increased appetite, elevations in serum prolactin, vomiting, rhinitis and syncope), or may have different implications for children and adolescents (extrapyramidal symptoms and irritability) and one was identified that has not been previously seen in adult studies (increases in blood pressure). Changes in thyroid function tests have also been observed in children and adolescents.

Furthermore, the long-term safety implications of treatment with quetiapine on growth and maturation have not been studied beyond 26 weeks. Long-term implications for cognitive and behavioural development are not known.

In placebo-controlled clinical trials with children and adolescent patients, quetiapine was associated with an increased incidence of extrapyramidal symptoms (EPS) compared to placebo in patients treated for schizophrenia, bipolar mania, and bipolar depression (see section 4.8).

Suicide/suicidal thoughts or clinical worsening
Depression is associated with an increased risk of suicidal thoughts, self-harm and suicide (suicide-related events). This risk persists until significant remission occurs. As improvement may not occur during the first few weeks or more of treatment, patients should be closely monitored until such improvement occurs. It is general clinical experience that the risk of suicide may increase in the early stages of recovery.

In addition, physicians should consider the potential risk of suicide-related events after abrupt cessation of quetiapine treatment, due to the known risk factors for the disease being treated.

Other psychiatric conditions for which quetiapine is prescribed can also be associated with an increased risk of suicide related events. In addition, these conditions may be co-morbid with major depressive episodes. The same precautions observed when treating patients with major depressive episodes should therefore be observed when treating patients with other psychiatric disorders.

Patients with a history of suicide related events, or those exhibiting a significant degree of suicidal ideation prior to commencement of treatment are known to be at greater risk of suicidal thoughts or suicide attempts, and should receive careful monitoring during treatment. A meta analysis of placebo controlled clinical trials of antidepressant drugs in adult patients with psychiatric disorders showed an increased risk of suicidal behaviour with antidepressants compared to placebo in patients less than 25 years old.

Close supervision of patients and in particular those at high risk should accompany drug therapy especially in early treatment and following dose changes. Patients (and caregivers of patients) should be alerted about the need to monitor for any clinical worsening, suicidal behaviour or thoughts and unusual changes in behaviour and to seek medical advice immediately if these symptoms present.

In shorter-term placebo controlled clinical studies of patients with major depressive episodes in bipolar disorder an increased risk of suicide-related events was observed in young adults patients (younger than 25 years of age) who were treated with quetiapine as compared to those treated with placebo (3.0% vs. 0%, respectively). In clinical studies of patients with MDD the incidence of suicide-related events observed in young adult patients (younger than 25 years of age) was 2.1% (3/144) for quetiapine and 1.3% (1/75) for placebo.

Metabolic risk
Given the observed risk for worsening of their metabolic profile, including changes in weight, blood glucose (see hyperglycemia) and lipids, which was seen in clinical studies, patient's metabolic parameters should be assessed at the time of treatment initiation and changes in these parameters should be regularly controlled for during the course of treatment. Worsening in these parameters should be managed as clinically appropriate (see section 4.8).

Extrapyramidal symptoms
In placebo controlled clinical trials of adult patients quetiapine was associated with an increased incidence of extrapyramidal symptoms (EPS) compared to placebo in patients treated for major depressive episodes in bipolar disorder and major depressive disorder (see section 4.8 and 5.1).

The use of quetiapine has been associated with the development of akathisia, characterised by a subjectively unpleasant or distressing restlessness and need to move often accompanied by an inability to sit or stand still. This is most likely to occur within the first few weeks of treatment. In patients who develop these symptoms, increasing the dose may be detrimental.

Tardive dyskinesia
If signs and symptoms of tardive dyskinesia appear, dose reduction or discontinuation of quetiapine should be considered. The symptoms of tardive dyskinesia can worsen or even arise after discontinuation of treatment (see section 4.8).

Somnolence and dizziness
Quetiapine treatment has been associated with somnolence and related symptoms, such as sedation (see section 4.8). In clinical trials for treatment of patients with bipolar depression and major depressive disorder, onset was usually within the first 3 days of treatment and was predominantly of mild to moderate intensity. Patients experiencing somnolence of severe intensity may require more frequent contact for a minimum of 2 weeks from onset of somnolence, or until symptoms improve and treatment discontinuation may need to be considered.

Orthostatic hypotension
Quetiapine treatment has been associated with orthostatic hypotension and related dizziness (see section 4.8) which, like somnolence has onset usually during the initial dose-titration period. This could increase the occurrence of accidental injury (fall), especially in the elderly population. Therefore, patients should be advised to exercise caution until they are familiar with the potential effects of the medication.

Quetiapine should be used with caution in patients with known cardiovascular disease, cerebrovascular disease, or other conditions predisposing to hypotension. Dose reduction or more gradual titration should be considered if orthostatic hypotension occurs, especially in patients with underlying cardiovascular disease.

Sleep apnoea syndrome
Sleep apnoea syndrome has been reported in patients using quetiapine. In patients receiving concomitant central nervous system depressants and who have a history of or are at risk for sleep apnoea, such as those who are overweight/obese or are male, quetiapine should be used with caution.

Seizures
In controlled clinical trials there was no difference in the incidence of seizures in patients treated with quetiapine or placebo. No data is available about the incidence of seizures in patients with a history of seizure disorder. As with other antipsychotics, caution is recommended when treating patients with a history of seizures (see section 4.8).

Neuroleptic malignant syndrome
Neuroleptic malignant syndrome has been associated with antipsychotic treatment, including quetiapine (see section 4.8). Clinical manifestations include hyperthermia, altered mental status, muscular rigidity, autonomic instability, and increased creatine phosphokinase. In such an event, quetiapine should be discontinued and appropriate medical treatment given.

Severe neutropenia and agranulocytosis
Severe neutropenia (neutrophil count <0.5 x 10^9/L) has been reported in quetiapine clinical trials. Most cases of severe neutropenia have occurred within a couple of months of starting therapy with quetiapine. There was no apparent dose relationship. During post-marketing experience, some cases were fatal. Possible risk factors for neutropenia include pre-existing low white blood cell count (WBC) and history of drug induced neutropenia. However, some cases occurred in patients without pre-existing risk factors. Quetiapine should be discontinued in patients with a neutrophil count <1.0 x

10^9/L. Patients should be observed for signs and symptoms of infection and neutrophil counts followed (until they exceed 1.5 x 10^9/L) (see section 5.1).

Neutropenia should be considered in patients presenting with infection or fever, particularly in the absence of obvious predisposing factor(s), and should be managed as clinically appropriate.

Patients should be advised to immediately report the appearance of signs/symptoms consistent with agranulocytosis or infection (e.g. fever, weakness, lethargy, or sore throat) at any time during Seroquel therapy. Such patients should have a WBC count and an absolute neutrophil count (ANC) performed promptly, especially in the absence of predisposing factors.

Anti-cholinergic (muscarinic) effects
Norquetiapine, an active metabolite of quetiapine, has moderate to strong affinity for several muscarinic receptor subtypes. This contributes to ADRs reflecting anti-cholinergic effects when quetiapine is used at recommended doses, when used concomitantly with other medications having anti-cholinergic effects, and in the setting of overdose. Quetiapine should be used with caution in patients receiving medications having anti-cholinergic (muscarinic) effects. Quetiapine should be used with caution in patients with a current diagnosis or prior history of urinary retention, clinically significant prostatic hypertrophy, intestinal obstruction or related conditions, increased intraocular pressure or narrow angle glaucoma (see section 4.5, 4.8, 5.1, and 4.9).

Interactions
See section 4.5.
Concomitant use of quetiapine with a strong hepatic enzyme inducer such as carbamazepine or phenytoin substantially decreases quetiapine plasma concentrations, which could affect the efficacy of quetiapine therapy. In patients receiving a hepatic enzyme inducer, initiation of quetiapine treatment should only occur if the physician considers that the benefits of quetiapine outweigh the risks of removing the hepatic enzyme inducer. It is important that any change in the inducer is gradual, and if required, replaced with a non-inducer (e.g. sodium valproate).

Weight
Weight gain has been reported in patients who have been treated with quetiapine, and should be monitored and managed as clinically appropriate as in accordance with utilized antipsychotic guidelines (see section 4.8 and 5.1).

Hyperglycaemia
Hyperglycaemia and/ or development or exacerbation of diabetes occasionally associated with ketoacidosis or coma has been reported rarely, including some fatal cases (see section 4.8). In some cases, a prior increase in body weight has been reported which may be a predisposing factor. Appropriate clinical monitoring is advisable in accordance with utilised antipsychotic guidelines. Patients treated with any antipsychotic agent including quetiapine, should be observed for signs and symptoms of hyperglycaemia, (such as polydipsia, polyuria, polyphagia and weakness) and patients with diabetes mellitus or with risk factors for diabetes mellitus should be monitored regularly for worsening of glucose control. Weight should be monitored regularly.

Lipids
Increases in triglycerides, LDL and total cholesterol, and decreases in HDL cholesterol have been observed in clinical trials with quetiapine (see section 4.8). Lipid changes should be managed as clinically appropriate.

QT prolongation
In clinical trials and use in accordance with the SPC, quetiapine was not associated with a persistent increase in absolute QT intervals. In post marketing, QT prolongation was reported with quetiapine at the therapeutic doses (see section 4.8) and in overdose (see section 4.9). As with other antipsychotics, caution should be exercised when quetiapine is prescribed in patients with cardiovascular disease or

family history of QT prolongation. Also, caution should be exercised when quetiapine is prescribed either with medicines known to increase QT interval, or with concomitant neuroleptics, especially in the elderly, in patients with congenital long QT syndrome, congestive heart failure, heart hypertrophy, hypokalaemia or hypomagnesaemia (see section 4.5).

Cardiomyopathy and myocarditis
Cardiomyopathy and myocarditis have been reported in clinical trials and during the post-marketing experience, however, a causal relationship to quetiapine has not been established. Treatment with quetiapine should be reassessed in patients with suspected cardiomyopathy or myocarditis.

Withdrawal
Acute withdrawal symptoms such as insomnia, nausea, headache, diarrhoea, vomiting, dizziness, and irritability have been described after abrupt cessation of quetiapine. Gradual withdrawal over a period of at least one to two weeks is advisable (see section 4.8).

Elderly patients with dementia-related psychosis
Quetiapine is not approved for the treatment of dementia-related psychosis.

An approximately 3-fold increased risk of cerebrovascular adverse events has been seen in randomised placebo controlled trials in the dementia population with some atypical antipsychotics. The mechanism for this increased risk is not known. An increased risk cannot be excluded for other antipsychotics or other patient populations. Quetiapine should be used with caution in patients with risk factors for stroke.

In a meta-analysis of atypical antipsychotics, it has been reported that elderly patients with dementia-related psychosis are at an increased risk of death compared to placebo. In two 10-week placebo-controlled quetiapine studies in the same patient population (n=710; mean age: 83 years; range: 56-99 years) the incidence of mortality in quetiapine treated patients was 5.5% versus 3.2% in the placebo group. The patients in these trials died from a variety of causes that were consistent with expectations for this population.

Dysphagia
Dysphagia (see section 4.8) has been reported with quetiapine. Quetiapine should be used with caution in patients at risk for aspiration pneumonia.

Constipation and intestinal obstruction
Constipation represents a risk factor for intestinal obstruction. Constipation and intestinal obstruction have been reported with quetiapine (see section 4.8). This includes fatal reports in patients who are at higher risk of intestinal obstruction, including those that are receiving multiple concomitant medications that decrease intestinal motility and/or may not report symptoms of constipation. Patients with intestinal obstruction/ileus should be managed with close monitoring and urgent care.

Venous thromboembolism (VTE)
Cases of venous thromboembolism (VTE) have been reported with antipsychotic drugs. Since patients treated with antipsychotics often present with acquired risk factors for VTE, all possible risk factors for VTE should be identified before and during treatment with quetiapine and preventive measures undertaken.

Pancreatitis
Pancreatitis has been reported in clinical trials and during post marketing experience. Among post marketing reports, while not all cases were confounded by risk factors, many patients had factors which are known to be associated with pancreatitis such as increased triglycerides (see section 4.4), gallstones, and alcohol consumption.

Additional information
Quetiapine data in combination with divalproex or lithium in acute moderate to severe manic episodes is limited; however, combination therapy was well tolerated (see section 4.8 and 5.1). The data showed an additive effect at week 3.

Lactose
Seroquel XR tablets contain lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency, or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

Misuse and abuse
Cases of misuse and abuse have been reported. Caution may be needed when prescribing quetiapine to patients with a history of alcohol or drug abuse.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Given the primary central nervous system effects of quetiapine, quetiapine should be used with caution in combination with other centrally acting medicinal products and alcohol.

Caution should be exercised treating patients receiving other medications having anti-cholinergic (muscarinic) effects (see section 4.4).

Cytochrome P450 (CYP) 3A4 is the enzyme that is primarily responsible for the cytochrome P450 mediated metabolism of quetiapine. In an interaction study in healthy volunteers, concomitant administration of quetiapine (dosage of 25 mg) with ketoconazole, a CYP3A4 inhibitor, caused a 5-to 8-fold increase in the AUC of quetiapine. On the basis of this, concomitant use of quetiapine with CYP3A4 inhibitors is contraindicated. It is also not recommended to consume grapefruit juice while on quetiapine therapy.

In a multiple-dose trial in patients to assess the pharmacokinetics of quetiapine given before and during treatment with carbamazepine (a known hepatic enzyme inducer), co-administration of carbamazepine significantly increased the clearance of quetiapine. This increase in clearance reduced systemic quetiapine exposure (as measured by AUC) to an average of 13% of the exposure during administration of quetiapine alone; although a greater effect was seen in some patients. As a consequence of this interaction, lower plasma concentrations can occur, which could affect the efficacy of quetiapine therapy. Co-administration of quetiapine and phenytoin (another microsomal enzyme inducer) caused a greatly increased clearance of quetiapine by approx. 450%. In patients receiving a hepatic enzyme inducer, initiation of quetiapine treatment should only occur if the physician considers that the benefits of quetiapine outweigh the risks of removing the hepatic enzyme inducer. It is important that any change in the inducer is gradual, and if required, replaced with a non-inducer (e.g. sodium valproate) (see section 4.4).

The pharmacokinetics of quetiapine were not significantly altered by co-administration of the antidepressants imipramine (a known CYP 2D6 inhibitor) or fluoxetine (a known CYP 3A4 and CYP 2D6 inhibitor).

The pharmacokinetics of quetiapine were not significantly altered by co-administration of the antipsychotics risperidone or haloperidol. Concomitant use of quetiapine and thioridazine caused an increased clearance of quetiapine with approx. 70%.

The pharmacokinetics of quetiapine were not altered following co-administration with cimetidine.

The pharmacokinetics of lithium were not altered when co-administered with quetiapine.

In a 6-week, randomised, study of lithium and Seroquel XR versus placebo and Seroquel XR in adult patients with acute mania, a higher incidence of extrapyramidal related events (in particular tremor),

somnolence, and weight gain were observed in the lithium add-on group compared to the placebo add-on group (see section 5.1).

The pharmacokinetics of sodium valproate and quetiapine were not altered to a clinically relevant extent when co-administered. A retrospective study of children and adolescents who received valproate, quetiapine, or both, found a higher incidence of leucopenia and neutropenia in the combination group versus the monotherapy groups.

Formal interaction studies with commonly used cardiovascular medicinal products have not been performed.

Caution should be exercised when quetiapine is used concomitantly with medicinal products known to cause electrolyte imbalance or to increase QT interval.

There have been reports of false positive results in enzyme immunoassays for methadone and tricyclic antidepressants in patients who have taken quetiapine. Confirmation of questionable immunoassay screening results by an appropriate chromatographic technique is recommended.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

First trimester

The moderate amount of published data from exposed pregnancies (i.e. between 300-1000 pregnancy outcomes), including individual reports and some observational studies do not suggest an increased risk of malformations due to treatment. However, based on all available data, a definite conclusion cannot be drawn. Animal studies have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Therefore, quetiapine should only be used during pregnancy if the benefits justify the potential risks.

Third trimester

Neonates exposed to antipsychotics (including quetiapine) during the third trimester of pregnancy are at risk of adverse reactions including extrapyramidal and/or withdrawal symptoms that may vary in severity and duration following delivery. There have been reports of agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress, or feeding disorder. Consequently, newborns should be monitored carefully.

Breast-feeding

Based on very limited data from published reports on quetiapine excretion into human breast milk, excretion of quetiapine at therapeutic doses appears to be inconsistent. Due to lack of robust data, a decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue Seroquel XR therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

The effects of quetiapine on human fertility have not been assessed. Effects related to elevated prolactin levels were seen in rats, although these are not directly relevant to humans (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Given its primary central nervous system effects, quetiapine may interfere with activities requiring mental alertness. Therefore, patients should be advised not to drive or operate machinery, until individual susceptibility to this is known.

4.8 Undesirable effects

The most commonly reported Adverse Drug Reactions (ADRs) with quetiapine (≥10%) are somnolence, dizziness, headache, dry mouth, withdrawal (discontinuation) symptoms, elevations in serum triglyceride levels, elevations in total cholesterol (predominantly LDL cholesterol), decreases in HDL cholesterol, weight gain, decreased haemoglobin and extrapyramidal symptoms.

The incidences of ADRs associated with quetiapine therapy, are tabulated below (Table 1) according to the format recommended by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group; 1995).

Table 1 ADRs associated with quetiapine therapy

The frequencies of adverse events are ranked according to the following: Very common (≥1/10), common (≥1/100, <1/10), uncommon (≥1/1000, <1/100, rare (≥1/10,000, <1/1000), very rare (<1/10,000), and not known (cannot be estimated from the available data).

SOC	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare	Not known
Blood and lymphatic system disorders	Decreased haemoglobin[22]	Leucopenia[1, 28], decreased neutrophil count, eosinophils increased[27]	Neutropenia[1] Thrombocyto-penia, Anaemia, platelet count decreased[13]	Agranulocytosis[26]		
Immune system disorders			Hypersensitivity (including allergic skin reactions)		Anaphylactic reaction[5]	
Endocrine disorders		Hyperprolactinaemia [15], decreases in total T_4 [24], decreases in free T_4 [24], decreases in total T_3 [24], increases in TSH[24]	Decreases in free T_3 [24], Hypothyroidism[21]		Inappropriate antidiuretic hormone secretion	
Metabolism and nutritional disorders	Elevations in serum triglyceride levels[10,30] Elevations in total cholesterol (predominantly LDL cholesterol)[11,30] Decreases in HDL cholesterol[17,30], Weight gain[8,30]	Increased appetite, blood glucose increased to hyperglycaemic levels[6, 30]	Hyponatraemia[19] Diabetes Mellitus[1,5] Exacerbation of pre-existing diabetes	Metabolic syndrome[29]		
Psychiatric disorders		Abnormal dreams and nightmares, Suicidal ideation and suicidal behaviour[20]		Somnambulism and related reactions such as sleep talking and sleep related eating disorder		

SOC	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare	Not known
Nervous system disorders	Dizziness[4, 16], somnolence[2,16], headache, Extrapyramidal symptoms[1, 21]	Dysarthria	Seizure[1], Restless legs syndrome, Tardive dyskinesia[1, 5], Syncope[4,16]			
Cardiac disorders		Tachycardia[4], Palpitations[23]	QT prolongation[1,12, 18] Bradycardia[32]			
Eye disorders		Vision blurred				
Vascular disorders		Orthostatic hypotension[4,16]		Venous thromboembolism [1]		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorder		Dyspnoea[23]	Rhinitis			
Gastrointestinal disorders	Dry mouth	Constipation, dyspepsia, vomiting[25]	Dysphagia[7]	Pancreatitis[1], Intestinal obstruction/ Ileus		
Hepato-biliary disorders		Elevations in serum alanine aminotransferase (ALT)[3], Elevations in gamma-GT levels[3]	Elevations in serum aspartate aminotransferase (AST)[3]	Jaundice[5] Hepatitis		
Skin and subcutaneous tissue disorders					Angioedema[5], Stevens-Johnson syndrome[5]	Toxic Epidermal Necrolysis, Erythema Multiforme
Musculoskeletal and connective tissue disorders					Rhabdomyolysis	
Renal and urinary disorders			Urinary retention			
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions						Drug withdrawal syndrome neonatal[31]
Reproductive system and breast disorders			Sexual dysfunction	Priapism, galactorrhoea, breast swelling, menstrual disorder		
General disorders and administration site conditions	Withdrawal (dis continuation) symptoms[1,9]	Mild asthenia, peripheral oedema, irritability, pyrexia		Neuroleptic malignant syndrome[1], hypothermia		
Investigations				Elevations in blood creatine phosphokinase[14]		

(1) See section 4.4.
(2) Somnolence may occur, usually during the first two weeks of treatment and generally resolves with the continued administration of quetiapine.

(3) Asymptomatic elevations (shift from normal to >3 x ULN at any time) in serum transaminase (ALT, AST) or gamma-GT-levels have been observed in some patients administered quetiapine. These elevations were usually reversible on continued quetiapine treatment.
(4) As with other antipsychotics with alpha1 adrenergic blocking activity, quetiapine may commonly induce orthostatic hypotension, associated with dizziness, tachycardia and, in some patients, syncope, especially during the initial dose-titration period (see section 4.4).
(5) Calculation of Frequency for these ADR's have only been taken from postmarketing data with the immediate release formulation of quetiapine.
(6) Fasting blood glucose ≥126 mg/dL (≥7.0 mmol/L) or a non-fasting blood glucose ≥200 mg/dL (≥11.1 mmol/L) on at least one occasion.
(7) An increase in the rate of dysphagia with quetiapine vs. placebo was only observed in the clinical trials in bipolar depression.
(8) Based on >7% increase in body weight from baseline. Occurs predominantly during the early weeks of treatment in adults.
(9) The following withdrawal symptoms have been observed most frequently in acute placebo-controlled, monotherapy clinical trials, which evaluated discontinuation symptoms: insomnia, nausea, headache, diarrhoea, vomiting, dizziness, and irritability. The incidence of these reactions had decreased significantly after 1 week post-discontinuation.
(10) Triglycerides ≥200 mg/dL (≥2.258 mmol/L) (patients ≥18 years of age) or ≥150 mg/dL (≥1.694 mmol/L) (patients <18 years of age) on at least one occasion
(11) Cholesterol ≥240 mg/dL (≥6.2064 mmol/L) (patients ≥18 years of age) or ≥200 mg/dL (≥5.172 mmol/L) (patients <18 years of age) on at least one occasion. An increase in LDL cholesterol of ≥30 mg/dL (≥0.769 mmol/L) has been very commonly observed. Mean change among patients who had this increase was 41.7 mg/dL (≥1.07 mmol/L).
(12) See text below
(13) Platelets ≤100 x 10^9/L on at least one occasion
(14) Based on clinical trial adverse event reports of blood creatine phosphokinase increase not associated with neuroleptic malignant syndrome
(15) Prolactin levels (patients >18 years of age): >20 µg/L (>869.56 pmol/L) males; >30 µg/L (>1304.34 pmol/L) females at any time.
(16) May lead to falls.
(17) HDL cholesterol: <40 mg/dL (1.025 mmol/L) males; <50 mg/dL (1.282 mmol/L) females at any time.
(18) Incidence of patients who have a QTc shift from <450 msec to ≥450 msec with a ≥30 msec increase. In placebo-controlled trials with quetiapine the mean change and the incidence of patients who have a shift to a clinically significant level is similar between quetiapine and placebo.
(19) Shift from >132 mmol/L to ≤132 mmol/L on at least one occasion.
(20) Cases of suicidal ideation and suicidal behaviours have been reported during quetiapine therapy or early after treatment discontinuation (see section 4.4 and 5.1).
(21) See section 5.1
(22) Decreased haemoglobin to ≤13 g/dL (8.07 mmol/L) males, ≤12 g/dL (7.45 mmol/L) females on at least one occasion occurred in 11% of quetiapine patients in all trials including open label extensions. For these patients, the mean maximum decrease in hemoglobin at any time was -1.50 g/dL.
(23) These reports often occurred in the setting of tachycardia, dizziness, orthostatic hypotension, and/or underlying cardiac/respiratory disease.
(24) Based on shifts from normal baseline to potentially clinically important value at anytime post-baseline in all trials. Shifts in total T_4, free T_4, total T_3 and free T_3 are defined as <0.8 x LLN (pmol/L) and shift in TSH is >5 mIU/L at any time.
(25) Based upon the increased rate of vomiting in elderly patients (≥65 years of age).
(26) Based on shift in neutrophils from >=1.5 x 10^9/L at baseline to <0.5 x 10^9/L at any time during treatment and based on patients with severe neutropenia (<0.5 x 10^9/L) and infection during all quetiapine clinical trials (see section 4.4).
(27) Based on shifts from normal baseline to potentially clinically important value at anytime post-baseline in all trials. Shifts in eosinophils are defined as >1 x 10^9 cells/L at any time.
(28) Based on shifts from normal baseline to potentially clinically important value at anytime post-baseline in all trials. Shifts in WBCs are defined as ≤ 3 x10^9 cells/L at any time.
(29) Based on adverse event reports of metabolic syndrome from all clinical trials with quetiapine.
(30) In some patients, a worsening of more than one of the metabolic factors of weight, blood glucose and lipids was observed in clinical studies (see section 4.4).
(31) See section 4.6.

(32) May occur at or near initiation of treatment and be associated with hypotension and/or syncope. Frequency based on adverse event reports of bradycardia and related events in all clinical trials with quetiapine.

Cases of QT prolongation, ventricular arrhythmia, sudden unexplained death, cardiac arrest and torsades de pointes have been reported with the use of neuroleptics and are considered class effects.

Paediatric population
The same ADRs described above for adults should be considered for children and adolescents. The following table summarises ADRs that occur in a higher frequency category in children and adolescents patients (10-17 years of age) than in the adult population or ADRs that have not been identified in the adult population.

Table 2 ADRs in children and adolescents associated with quetiapine therapy that occur in a higher frequency than adults, or not identified in the adult population

The frequencies of adverse events are ranked according to the following: Very common (>1/10), common (>1/100, <1/10), uncommon (>1/1000, <1/100), rare (>1/10,000, <1/1000) and very rare (<1/10,000).

SOC	Very Common	Common
Endocrine disorders	Elevations in prolactin[1]	
Metabolism and nutritional disorders	Increased appetite	
Nervous system disorders	Extrapyramidal symptoms[3, 4]	Syncope
Vascular disorders	Increases in blood pressure[2]	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Rhinitis
Gastrointestinal disorders	Vomiting	
General disorders and administration site conditions		Irritability[3]

1. Prolactin levels (patients <18 years of age): >20 µg/L (>869.56 pmol/L) males; >26 µg/L (>1130.428 pmol/L) females at any time. Less than 1% of patients had an increase to a prolactin level >100 µg/L.
2. Based on shifts above clinically significant thresholds (adapted from the National Institutes of Health criteria) or increases >20 mmHg for systolic or >10 mmHg for diastolic blood pressure at any time in two acute (3-6 weeks) placebo-controlled trials in children and adolescents.
3. Note: The frequency is consistent to that observed in adults, but might be associated with different clinical implications in children and adolescents as compared to adults.
4. See section 5.1.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Symptoms
In general, reported signs and symptoms were those resulting from an exaggeration of the active substance's known pharmacological effects, i.e. drowsiness and sedation, tachycardia, hypotension and anti-cholinergic effects. Overdose could lead to QT-prolongation, seizures, status epilepticus,

rhabdomyolysis, respiratory depression, urinary retention, confusion, delirium and/or agitation, coma and death. Patients with pre-existing severe cardiovascular disease may be at an increased risk of the effects of overdose (see section 4.4, Orthostatic hypotension).

Management of overdose
There is no specific antidote to quetiapine. In cases of severe signs, the possibility of multiple drug involvement should be considered, and intensive care procedures are recommended, including establishing and maintaining a patent airway, ensuring adequate oxygenation and ventilation, and monitoring and support of the cardiovascular system.

Based on public literature, patients with delirium and agitation and a clear anti-cholinergic syndrome may be treated with physostigmine, 1-2 mg (under continuous ECG monitoring). This is not recommended as standard treatment, because of potential negative effect of physostigmine on cardiac conductance. Physostigmine may be used if there are no ECG aberrations. Do not use physostigmine in case of dysrhythmias, any degree of heart block or QRS-widening.

Whilst the prevention of absorption in overdose has not been investigated, gastric lavage can be indicated in severe poisonings and if possible to perform within one hour of ingestion. The administration of activated charcoal should be considered.

In cases of quetiapine overdose, refractory hypotension should be treated with appropriate measures such as intravenous fluids and/or sympathomimetic agents. Epinephrine and dopamine should be avoided, since beta stimulation may worsen hypotension in the setting of quetiapine-induced alpha blockade.

Close medical supervision and monitoring should be continued until the patient recovers.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antipsychotics; Diazepines, oxazepines and thiazepines
ATC code: N05A H04

Mechanism of action
Quetiapine is an atypical antipsychotic agent. Quetiapine and the active human plasma metabolite, norquetiapine interact with a broad range of neurotransmitter receptors. Quetiapine and norquetiapine exhibit affinity for brain serotonin ($5HT_2$) and dopamine D_1- and D_2- receptors. It is this combination of receptor antagonism with a higher selectivity for $5HT_2$ relative to D_2- receptors, which is believed to contribute to the clinical antipsychotic properties and low extrapyramidal side effect (EPS) liability of Seroquel compared to typical antispychotics. Quetiapine and norquetiapine have no appreciable affinity at benzodiazepine receptors but high affinity at histaminergic and adrenergic alpha1 receptors and moderate affinity at adrenergic alpha2 receptors. Quetiapine also has low or no affinity for muscarinic receptors, while norquetiapine has moderate to high affinity at several muscarinic receptors, which may explain anti-cholinergic (muscarinic) effects. Inhibition of NET and partial agonist action at 5HT1A sites by norquetiapine may contribute to Seroquel XR's therapeutic efficacy as an antidepressant.

Pharmacodynamic effects
Quetiapine is active in tests for antipsychotic activity, such as conditioned avoidance. It also blocks the action of dopamine agonists, measured either behaviourally or electrophysiologically, and elevates dopamine metabolite concentrations, a neurochemical index of D_2-receptor blockade.

In pre-clinical tests predictive of EPS, quetiapine is unlike typical antipsychotics and has an atypical profile. Quetiapine does not produce dopamine D_2-receptor supersensitivity after chronic administration. Quetiapine produces only weak catalepsy at effective dopamine D_2-receptor blocking doses. Quetiapine demonstrates selectivity for the limbic system by producing depolarisation blockade of the mesolimbic but not the nigrostriatal dopamine-containing neurones following chronic administration. Quetiapine exhibits minimal dystonic liability in haloperidol-sensitised or drug-naive Cebus monkeys after acute and chronic administration (see section 4.8).

Clinical efficacy

Schizophrenia

The efficacy of Seroquel XR in the treatment of schizophrenia was demonstrated in one 6-week placebo-controlled trial in patients who met DSM-IV criteria for schizophrenia, and one active-controlled Seroquel immediate release-to-Seroquel XR switching study in clinically stable outpatients with schizophrenia.

The primary outcome variable in the placebo-controlled trial was change from baseline to final assessment in the PANSS total score. Seroquel XR 400 mg/day, 600 mg/day and 800 mg/day were associated with statistically significant improvements in psychotic symptoms compared to placebo. The effect size of the 600 mg and 800 mg doses was greater than that of the 400 mg dose.

In the 6-week active-controlled switching study the primary outcome variable was the proportion of patients who showed lack of efficacy, i.e. who discontinued study treatment due to lack of efficacy or whose PANSS total score increased 20% or more from randomization to any visit. In patients stabilised on Seroquel immediate release 400 mg to 800 mg, efficacy was maintained when patients were switched to an equivalent daily dose of Seroquel XR given once daily.

In a long-term study in stable schizophrenic patients who had been maintained on Seroquel XR for 16 weeks, Seroquel XR was more effective than placebo in preventing relapse. The estimated risks of relapse after 6 months treatments was 14.3% for the Seroquel XR treatment group compared to 68.2% for placebo. The average dose was 669 mg. There were no additional safety findings associated with treatment with Seroquel XR for up to 9 months (median 7 months). In particular, reports of adverse events related to EPS and weight gain did not increase with longer-term treatment with Seroquel XR.

Bipolar disorder

In the treatment of moderate to severe manic episodes, Seroquel demonstrated superior efficacy to placebo in reduction of manic symptoms at 3 and 12 weeks, in two monotherapy trials. The efficacy of Seroquel XR was further demonstrated with significance versus placebo in an additional 3-week study. Seroquel XR was dosed in the range of 400 to 800 mg/day and the mean dose was approximately 600 mg/day. Seroquel data in combination with divalproex or lithium in acute moderate to severe manic episodes at 3 and 6 weeks is limited; however, combination therapy was well tolerated. The data showed an additive effect at week 3. A second study did not demonstrate an additive effect at week 6.

In a clinical trial, in patients with depressive episodes in bipolar I or bipolar II disorder, 300 mg/day Seroquel XR showed superior efficacy to placebo in reduction of MADRS total score.

In 4 additional clinical trials with quetiapine, with a duration of 8 weeks in patients with moderate to severe depressive episodes in bipolar I or bipolar II disorder, Seroquel IR 300 mg and 600 mg was significantly superior to placebo treated patients for the relevant outcome measures: mean improvement on the MADRS and for response defined as at least a 50% improvement in MADRS total score from baseline. There was no difference in magnitude of effect between the patients who received 300 mg Seroquel IR and those who received 600 mg dose.

In the continuation phase in two of these studies, it was demonstrated that long-term treatment, of patients who responded on Seroquel IR 300 or 600 mg, was efficacious compared to placebo treatment with respect to depressive symptoms, but not with regard to manic symptoms.

In two recurrence prevention studies evaluating quetiapine in combination with mood stabilizers, in patients with manic, depressed or mixed mood episodes, the combination with quetiapine was superior to mood stabilizers monotherapy in increasing the time to recurrence of any mood event (manic, mixed or depressed). Quetiapine was administered twice-daily totalling 400 mg to 800 mg a day as combination therapy to lithium or valproate.

In a 6-week, randomised, study of lithium and Seroquel XR versus placebo and Seroquel XR in adult patients with acute mania, the difference in YMRS mean improvement between the lithium add-on group and the placebo add-on group was 2.8 points and the difference in % responders (defined as 50% improvement from baseline on the YMRS) was 11% (79% in the lithium add-on group vs. 68% in the placebo add-on group).

In one long-term study (up to 2 years treatment) evaluating recurrence prevention in patients with manic, depressed or mixed mood episodes quetiapine was superior to placebo in increasing the time to recurrence of any mood event (manic, mixed or depressed), in patients with bipolar I disorder. The number of patients with a mood event was 91 (22.5%) in the quetiapine group, 208 (51.5%) in the placebo group and 95 (26.1%) in the lithium treatment groups respectively. In patients who responded to quetiapine, when comparing continued treatment with quetiapine to switching to lithium, the results indicated that a switch to lithium treatment does not appear to be associated with an increased time to recurrence of a mood event.

Major depressive episodes in MDD
Two short-term (6-week) studies enrolled patients who had shown an inadequate response to at least one antidepressant. Seroquel XR 150 mg and 300 mg/day, given as add-on treatment to ongoing antidepressant therapy (amitriptyline, bupropion, citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline or venlafaxine) demonstrated superiority over antidepressant therapy alone in reducing depressive symptoms as measured by improvement in MADRS total score (LS mean change vs. placebo of 2-3.3 points).

Long-term efficacy and safety in patients with MDD has not been evaluated as add-on therapy, however long-term efficacy and safety has been evaluated in adult patients as monotherapy (see below).

The following studies were conducted with Seroquel XR as monotherapy treatment, however Seroquel XR is only indicated for use as add-on therapy:

In three out of four short term (up to 8-weeks) monotherapy studies, in patients with major depressive disorder, Seroquel XR 50 mg, 150 mg and 300 mg/day demonstrated superior efficacy to placebo in reducing depressive symptoms as measured by improvement in the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) total score (LS mean change vs. placebo of 2-4 points).

In a monotherapy relapse prevention study, patients with depressive episodes stabilised on open-label Seroquel XR treatment for at least 12 weeks were randomised to either Seroquel XR once daily or placebo for up to 52 weeks. The mean dose of Seroquel XR during the randomised phase was 177 mg/day. The incidence of relapse was 14.2% for Seroquel XR treated patients and 34.4% for placebo-treated patients.

In a short-term (9 week) study non-demented elderly patients (aged 66 to 89 years) with major depressive disorder, Seroquel XR dosed flexibly in the range of 50 mg to 300 mg/day demonstrated superior efficacy to placebo in reducing depressive symptoms as measured by improvement in MADRS total score (LS mean change vs placebo -7.54). In this study patients randomised to Seroquel

XR received 50 mg/day on Days 1-3, the dose could be increased to 100 mg/day on Day 4, 150 mg/day on Day 8 and up to 300 mg/day depending on clinical response and tolerability. The mean dose of Seroquel XR was 160 mg/day. Other than the incidence of extrapyramidal symptoms (see section 4.8 and 'Clinical safety' below) the tolerability of Seroquel XR once daily in elderly patients was comparable to that seen in adults (aged 18-65 years). The proportion of randomized patients over 75 years of age was 19%.

Clinical safety

In short-term, placebo-controlled clinical trials in schizophrenia and bipolar mania the aggregated incidence of extrapyramidal symptoms was similar to placebo (schizophrenia: 7.8% for quetiapine and 8.0% for placebo; bipolar mania: 11.2% for quetiapine and 11.4% for placebo). Higher rates of extrapyramidal symptoms were seen in quetiapine treated patients compared to those treated with placebo in short-term, placebo-controlled clinical trials in MDD and bipolar depression. In short-term, placebo-controlled bipolar depression trials the aggregated incidence of extrapyramidal symptoms was 8.9% for quetiapine compared to 3.8% for placebo. In short-term, placebo-controlled monotherapy clinical trials in major depressive disorder the aggregated incidence of extrapyramidal symptoms was 5.4% for Seroquel XR and 3.2% for placebo. In a short-term placebo-controlled monotherapy trial in elderly patients with major depressive disorder, the aggregated incidence of extrapyramidal symptoms was 9.0% for Seroquel XR and 2.3% for placebo. In both bipolar depression and MDD, the incidence of the individual adverse events (e.g. akathisia, extrapyramidal disorder, tremor, dyskinesia, dystonia, restlessness, muscle contractions involuntary, psychomotor hyperactivity and muscle rigidity) did not exceed 4% in any treatment group.

In short-term, fixed-dose (50mg/d to 800 mg/d), placebo-controlled studies (ranging from 3 to 8 weeks), the mean weight gain for quetiapine-treated patients ranged from 0.8 kg for the 50 mg daily dose to 1.4 kg for the 600 mg daily dose (with lower gain for the 800 mg daily dose), compared to 0.2 kg for the placebo treated patients. The percentage of quetiapine treated patients who gained ≥7% of body weight ranged from 5.3% for the 50 mg daily dose to 15.5% for the 400 mg daily dose (with lower gain for the 600 and 800 mg daily doses), compared to 3.7% for placebo treated patients.

A 6-week, randomised, study of lithium and Seroquel XR versus placebo and Seroquel XR in adult patients with acute mania indicated that the combination of Seroquel XR with lithium leads to more adverse events (63% versus 48% in Seroquel XR in combination with placebo). The safety results showed a higher incidence of extrapyramidal symptoms reported in 16.8% of patients in the lithium add-on group and 6.6% in the placebo add-on group, the majority of which consisted of tremor, reported in 15.6% of the patients in the lithium add-on group and 4.9% in the placebo add-on group. The incidence of somnolence was higher in the Seroquel XR with lithium add-on group (12.7%) compared to the Seroquel XR with the placebo add-on group (5.5%). In addition, a higher percentage of patients treated in the lithium add-on group (8.0%) had weight gain (≥7%) at the end of treatment compared to patients in the placebo add-on group (4.7%).

Longer term relapse prevention trials had an open label period (ranging from 4 to 36 weeks) during which patients were treated with quetiapine, followed by a randomized withdrawal period during which patients were randomized to quetiapine or placebo. For patients who were randomized to quetiapine, the mean weight gain during the open label period was 2.56 kg, and by week 48 of the randomized period, the mean weight gain was 3.22 kg, compared to open label baseline. For patients who were randomized to placebo, the mean weight gain during the open label period was 2.39 kg, and by week 48 of the randomized period the mean weight gain was 0.89 kg, compared to open label baseline.

In placebo-controlled studies in elderly patients with dementia-related psychosis, the incidence of cerebrovascular adverse events per 100 patient years was not higher in quetiapine-treated patients than in placebo-treated patients.

In all short-term placebo-controlled monotherapy trials in patients with a baseline neutrophil count ≥1.5 x 10^9/L, the incidence of at least one occurrence of a shift to neutrophil count <1.5 x 10^9/L, was 1.9% in patients treated with quetiapine compared to 1.5% in placebo-treated patients. The incidence of shifts to >0.5-<1.0 x 10^9/L was the same (0.2%) in patients treated with quetiapine as with placebo-treated patients. In all clinical trials (placebo-controlled, open-label, active comparator) in patients with a baseline neutrophil count ≥1.5 x 10^9/L, the incidence of at least one occurrence of a shift to neutrophil count <1.5 x 10^9/L was 2.9% and to <0.5 x 10^9/L was 0.21% in patients treated with quetiapine.

Quetiapine treatment was associated with dose-related decreases in thyroid hormone levels. The incidences of shifts in TSH was 3.2 % for quetiapine versus 2.7 % for placebo. The incidence of reciprocal, potentially clinically significant shifts of both T3 or T4 and TSH in these trials were rare, and the observed changes in thyroid hormone levels were not associated with clinically symptomatic hypothyroidism. The reduction in total and free T_4 was maximal within the first six weeks of quetiapine treatment, with no further reduction during long-term treatment. For about 2/3 of all cases, cessation of quetiapine treatment was associated with a reversal of the effects on total and free T4, irrespective of the duration of treatment.

Cataracts/lens opacities
In a clinical trial to evaluate the cataractogenic potential of Seroquel (200-800 mg/ day) versus risperidone (2-8 mg/day) in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder, the percentage of patients with increased lens opacity grade was not higher in Seroquel (4%) compared with risperidone (10%), for patients with at least 21 months of exposure.

Paediatric population

Clinical efficacy
The efficacy and safety of Seroquel was studied in a 3-week placebo controlled study for the treatment of mania (n= 284 patients from the US, aged 10-17). About 45% of the patient population had an additional diagnosis of ADHD. In addition, a 6-week placebo controlled study for the treatment of schizophrenia (n=222 patients, aged 13-17) was performed. In both studies, patients with known lack of response to Seroquel were excluded. Treatment with Seroquel was initiated at 50 mg/day and on day 2 increased to 100 mg/day; subsequently the dose was titrated to a target dose (mania 400-600 mg/day; schizophrenia 400-800 mg/day) using increments of 100 mg/day given two or three times daily.

In the mania study, the difference in LS mean change from baseline in YMRS total score (active minus placebo) was -5.21 for Seroquel 400 mg/day and -6.56 for Seroquel 600 mg/day. Responder rates (YMRS improvement ≥50%) were 64% for Seroquel 400 mg/day, 58% for 600 mg/day and 37% in the placebo arm.

In the schizophrenia study, the difference in LS mean change from baseline in PANSS total score (active minus placebo) was -8.16 for Seroquel 400 mg/day and -9.29 for Seroquel 800 mg/day. Neither low dose (400 mg/day) nor high dose regimen (800 mg/day) quetiapine was superior to placebo with respect to the percentage of patients achieving response, defined as ≥30% reduction from baseline in PANSS total score. Both in mania and schizophrenia higher doses resulted in numerically lower response rates.

In a third short-term placebo-controlled monotherapy trial with Seroquel XR in children and adolescent patients (10-17 years of age) with bipolar depression, efficacy was not demonstrated.

No data are available on maintenance of effect or recurrence prevention in this age group.

Clinical safety
In the short-term paediatric trials with quetiapine described above, the rates of EPS in the active arm vs. placebo were 12.9% vs. 5.3% in the schizophrenia trial, 3.6% vs. 1.1% in the bipolar mania trial, and 1.1% vs. 0% in the bipolar depression trial. The rates of weight gain ≥7% of baseline body weight in the active arm vs. placebo were 17% vs. 2.5% in the schizophrenia and bipolar mania trials, and 13.7% vs. 6.8% in the bipolar depression trial. The rates of suicide related events in the active arm vs. placebo were 1.4% vs. 1.3% in the schizophrenia trial, 1.0% vs. 0% in the bipolar mania trial, and 1.1% vs. 0% in the bipolar depression trial. During an extended post-treatment follow-up phase of the bipolar depression trial, there were two additional suicide related events in two patients; one of these patients was on quetiapine at the time of the event.

Long-term safety
A 26-week open-label extension to the acute trials (n=380 patients), with Seroquel flexibly dosed at 400-800 mg/day, provided additional safety data. Increases in blood pressure were reported in children and adolescents and increased appetite, extrapyramidal symptoms and elevations in serum prolactin were reported with higher frequency in children and adolescents than in adult patients (see section 4.4 and 4.8). With respect to weight gain, when adjusting for normal growth over the longer term, an increase of at least 0.5 standard deviation from baseline in Body Mass Index (BMI) was used as a measure of a clinically significant change; 18.3% of patients who were treated with quetiapine for at least 26 weeks met this criterion.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption
Quetiapine is well absorbed following oral administration. Seroquel XR achieves peak quetiapine and norquetiapine plasma concentrations at approximately 6 hours after administration (T_{max}). Steady-state peak molar concentrations of the active metabolite norquetiapine are 35% of that observed for quetiapine.

The pharmacokinetics of quetiapine and norquetiapine are linear and dose-proportional for doses up to 800 mg administered once daily. When Seroquel XR administered once daily is compared to the same total daily dose of immediate-release quetiapine fumarate (Seroquel immediate release) administered twice daily, the area under the plasma concentration-time curve (AUC) is equivalent, but the maximum plasma concentration (C_{max}) is 13% lower at steady state. When Seroquel XR is compared to Seroquel immediate release, the norquetiapine metabolite AUC is 18% lower.

In a study examining the effects of food on the bioavailability of quetiapine, a high-fat meal was found to produce statistically significant increases in the Seroquel XR C_{max} and AUC of approximately 50% and 20% respectively. It cannot be excluded that the effect of a high fat meal on the formulation may be larger. In comparison, a light meal had no significant effect on the C_{max} or AUC of quetiapine. It is recommended that Seroquel XR is taken once daily without food.

Distribution
Quetiapine is approximately 83% bound to plasma proteins.

Biotransformation
Quetiapine is extensively metabolised by the liver, with parent compound accounting for less than 5% of unchanged drug-related material in the urine or faeces, following the administration of radiolabelled quetiapine.

In vitro investigations established that CYP3A4 is the primary enzyme responsible for cytochrome P450 mediated metabolism of quetiapine. Norquetiapine is primarily formed and eliminated via CYP3A4.

Quetiapine and several of its metabolites (including norquetiapine) were found to be weak inhibitors of human cytochrome P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A4 activities in vitro. In vitro CYP inhibition is observed only at concentrations approximately 5 to 50 fold higher than those observed at a dose range of 300 to 800 mg/day in humans. Based on these in vitro results, it is unlikely that co-administration of quetiapine with other drugs will result in clinically significant drug inhibition of cytochrome P450 mediated metabolism of the other drug. From animal studies it appears that quetiapine can induce cytochrome P450 enzymes. In a specific interaction study in psychotic patients, however, no increase in the cytochrome P450 activity was found after administration of quetiapine.

Elimination
The elimination half lives of quetiapine and norquetiapine are approximately 7 and 12 hours, respectively. Approximately 73% of a radiolabelled drug was excreted in the urine and 21% in the faeces with less than 5% of the total radioactivity representing unchanged drug-related material. The average molar dose fraction of free quetiapine and the active human plasma metabolite norquetiapine is <5% excreted in the urine.

Special populations

Gender
The pharmacokinetics of quetiapine does not differ between men and women.

Elderly
The mean clearance of quetiapine in the elderly is approximately 30 to 50% lower than that seen in adults aged 18 to 65 years.

Renal impairment
The mean plasma clearance of quetiapine was reduced by approximately 25% in subjects with severe renal impairment (creatinine clearance less than 30 ml/min/1.73 m^2), but the individual clearance values are within the range for normal subjects.

Hepatic impairment
The mean quetiapine plasma clearance decreases with approximately 25% in persons with known hepatic impairment (stable alcohol cirrhosis). As quetiapine is extensively metabolised by the liver, elevated plasma levels are expected in the population with hepatic impairment. Dose adjustments may be necessary in these patients (see section 4.2).

Paediatric population
Pharmacokinetic data were sampled in 9 children aged 10-12 years old and 12 adolescents, who were on steady-state treatment with 400 mg quetiapine (Seroquel) twice daily. At steady-state, the dose-normalized plasma levels of the parent compound, quetiapine, in children and adolescents (10-17 years of age) were in general similar to adults, though C_{max} in children was at the higher end of the range observed in adults. The AUC and C_{max} for the active metabolite, norquetiapine, were higher, approximately 62% and 49% in children (10-12 years), respectively and 28% and 14% in adolescents (13-17 years), respectively, compared to adults.

No information is available for Seroquel XR in children and adolescents.

5.3 Preclinical safety data

There was no evidence of genotoxicity in a series of *in vitro* and *in vivo* genotoxicity studies. In laboratory animals at a clinically relevant exposure level the following deviations were seen, which as yet have not been confirmed in long-term clinical research:
In rats, pigment deposition in the thyroid gland has been observed; in cynomolgus monkeys thyroid follicular cell hypertrophy, a lowering in plasma T_3 levels, decreased haemoglobin concentration and a

decrease of red and white blood cell count have been observed; and in dogs lens opacity and cataracts. (For cataracts/lens opacities see section 5.1.)

In an embryofoetal toxicity study in rabbits the foetal incidence of carpal/tarsal flexure was increased. This effect occurred in the presence of overt maternal effects such as reduced body weight gain. These effects were apparent at maternal exposure levels similar or slightly above those in humans at the maximal therapeutic dose. The relevance of this finding for humans is unknown.

In a fertility study in rats, marginal reduction in male fertility and pseudopregnancy, protracted periods of diestrus, increased precoital interval and reduced pregnancy rate were seen. These effects are related to elevated prolactin levels and not directly relevant to humans because of species differences in hormonal control of reproduction.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Core
Cellulose, microcrystalline
Sodium citrate
Lactose monohydrate
Magnesium stearate
Hypromellose 2208

Coating
Hypromellose 2910
Macrogol 400
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide, yellow (E172) (50, 200 and 300 mg tablets)
Iron oxide, red (E172) (50 mg tablets)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Polychlorotrifluoroethylene and polyvinylchloride with aluminium blister

Tablet Strength	*Carton (pack) contents*	*Blisters*
50 mg, 150 mg 200 mg, 300 mg and 400 mg tablets	*10 tablets*	*1 blister of 10 tablets*
	30 tablets	*3 blisters of 10 tablets*
	50 tablets	*10 blisters of 5 tablets*
	50 tablets	*5 blisters of 10 tablets*
	60 tablets	*6 blisters of 10 tablets*
	100 tablets	*10 blisters of 10 tablets*
	100 tablets	*100 blisters of 1 tablet*

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 21 August 2007
Date of latest renewal: 23 November 2015

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

製品概要

1　医薬品名

セロクエル XR 50 mg 徐放錠
セロクエル XR 150 mg 徐放錠
セロクエル XR 200 mg 徐放錠
セロクエル XR 300 mg 徐放錠
セロクエル XR 400 mg 徐放錠

2　定性的及び定量的組成

セロクエル XR 50 mg は，1 錠中にクエチアピン 50 mg（クエチアピンフマル酸塩として）を含有する。
セロクエル XR 150 mg は，1 錠中にクエチアピン 150 mg（クエチアピンフマル酸塩として）を含有する。
セロクエル XR 200 mg は，1 錠中にクエチアピン 200 mg（クエチアピンフマル酸塩として）を含有する。
セロクエル XR 300 mg は，1 錠中にクエチアピン 300 mg（クエチアピンフマル酸塩として）を含有する。
セロクエル XR 400 mg は，1 錠中にクエチアピン 400 mg（クエチアピンフマル酸塩として）を含有する。

効果が知られている添加物：
セロクエル XR 50 mg は，1 錠中に無水乳糖 119 mg を含有する。
セロクエル XR 150 mg は，1 錠中に無水乳糖 71 mg を含有する。
セロクエル XR 200 mg は，1 錠中に無水乳糖 50 mg を含有する。
セロクエル XR 300 mg は，1 錠中に無水乳糖 47 mg を含有する。
セロクエル XR 400 mg は，1 錠中に無水乳糖 15 mg を含有する。

全添加物の一覧については，第 6.1 項を参照のこと。

3　剤型

徐放錠
セロクエル XR 50 mg 錠は桃色をしており，片面に「XR 50」と刻印されている。
セロクエル XR 150 mg 錠は白色をしており，片面に「XR 150」と刻印されている。
セロクエル XR 200 mg 錠は黄色をしており，片面に「XR 200」と刻印されている。
セロクエル XR 300 mg 錠は淡黄色をしており，片面に「XR 300」と刻印されている。

セロクエル XR 400 mg 錠は白色をしており，片面に「XR 400」と刻印されている。

4　臨床に関する項目

4.1　効能・効果

セロクエル XR の効能・効果は以下の通りである。

- 統合失調症の治療
- 双極性障害の治療
  - 双極性障害による中等度ないし重度の躁病エピソードの治療
  - 双極性障害による大うつ病エピソードの治療
  - クエチアピンによる治療に反応した双極性障害患者における躁病又はうつ病エピソードの再発予防
- 抗うつ薬単剤療法に反応不良であった大うつ病性障害（MDD）患者における大うつ病エピソードの抗うつ薬との併用療法（第 5.1 項参照）。投与開始前に，セロクエル XR の安全性プロファイルを考慮すること（第 4.4 項参照）。

4.2　用法・用量

投与スケジュールは，効能・効果ごとに異なる。したがって，患者の状態に応じた適正な用法･用量について，患者に明確な情報を提供しなければならない。

セロクエル XR は空腹時に 1 日 1 回投与する。セロクエル XR 錠はそのまま丸ごと飲み込み，分割，噛砕又は粉砕しないこと。

成人

統合失調症及び双極性障害による中等度ないし重度の躁病エピソードの治療

セロクエル XR は，食事の 1 時間以上前に投与する。治療開始後 2 日間の 1 日量は，1 日目は 300 mg，2 日目は 600 mg とする。推奨 1 日量は 600 mg であるが，臨床的に妥当と判断される場合には 1 日 800 mg まで増量してもよい。患者の臨床効果及び忍容性に応じて，有効用量の範囲内（1 日 400～800 mg）で用量を調節する。統合失調症の維持療法として使用する際には，用量調節は不要である。

双極性障害による大うつ病エピソードの治療

セロクエル XR は就寝時に投与する。治療開始後 4 日間の 1 日量は，1 日目は 50 mg，2 日目は 100 mg，3 日目は 200 mg，4 日目は 300 mg とする。推奨 1 日量は 300 mg である。臨床試験では，600 mg 群で 300 mg 群を上回る効果はみられなかった（第 5.1 項参照）が，患者によっては 600 mg で効果が得られる場合もある。300 mg を超える用量の投与開始は，双極性障害の治療経

験が豊富な医師が行うこと。忍容性に懸念が生じた患者では，少なくとも 200 mg への減量を検討してもよいことが臨床試験により示されている。

双極性障害の再発予防

セロクエル XR による急性期治療に反応した双極性障害患者に対し，躁病，混合性又はうつ病エピソードの再発予防を目的として使用する際には，急性期治療と同用量を就寝時に投与する。セロクエル XR の用量は，個々の患者の臨床効果及び忍容性を考慮して，300～800 mg/日の用量範囲内で調節してもよい。維持療法には，最小有効量を使用することが重要である。

MDD 患者における大うつ病エピソードの併用療法

セロクエル XR は就寝前に投与する。治療開始後 4 日間の 1 日量は，1 日目及び 2 日目は 50 mg，3 日目及び 4 日目は 150 mg とする。併用療法（併用薬：アミトリプチリン，bupropion，シタロプラム，デュロキセチン，エスシタロプラム，fluoxetine，パロキセチン，セルトラリン及びベンラファキシン‐5.1 項参照）を検討した短期試験では 150 mg/日及び 300 mg/日，単剤療法を検討した短期試験では 50 mg/日で抗うつ作用が認められた。高用量域では，有害事象のリスクが上昇するため，50 mg/日から投与を開始し，必ず最小有効量を使用すること。150 mg/日から 300 mg/日への増量の必要性は，個々の患者の評価に基づき判断すること。

セロクエル速放錠からの切り替え

セロクエル速放錠を 1 日複数回に分けて投与されている患者では，投与の利便性向上を目的として，1 日量が等しいセロクエル XR の 1 日 1 回投与に切り替えることが可能である。患者ごとの用量調整が必要な場合がある。

高齢者

高齢患者では，他の抗精神病薬及び抗うつ薬と同様，特に投与開始初期には慎重に投与する必要がある。非高齢患者での使用時と比較して，漸増速度を遅く，1 日投与量を低くする必要がある場合がある。高齢患者では，クエチアピンの平均血漿クリアランスが非高齢患者と比較して 30～50%低かった。高齢患者への投与は 50 mg/日から開始すること。個々の患者の臨床効果及び忍容性に応じて，50 mg/日ずつ有効用量に達するまで増量してもよい。

MDD による大うつ病エピソードを呈する高齢患者では，治療 1～3 日目に 50 mg/日で投与を開始し，4 日目に 100 mg/日，8 日目に 150 mg/日まで増量すること。50 mg/日から投与を開始し最小有効量を使用すること。評価に基づき 300 mg/日までの増量が必要と判断された患者でも，投与 22 日目になるまでは 300 mg/日に増量しないこと。

双極性障害によるうつ病エピソードを呈する 65 歳超の患者では，有効性及び安全性が評価されていない。

小児患者

18 歳未満の小児及び青少年への投与は，使用の根拠となるデータが得られていないため，推奨されない。プラセボ対照臨床試験でのエビデンスを第 4.4 項，第 4.8 項，第 5.1 項及び第 5.2 項に示す。

腎機能障害

腎機能障害のある患者で用量を調節する必要はない。

肝機能障害

クエチアピンは肝臓により広範に代謝される。したがって，肝機能障害のある患者では，特に投与開始初期に慎重に投与すること。肝機能障害のある患者への投与は 50 mg/日から開始すること。臨床効果及び各患者の忍容性に応じて，50 mg/日の増量幅で，有効用量に達するまで増量してもよい。

4.3　禁忌

本剤の有効成分又は添加物のいずれかに対して過敏症のある患者。

チトクロム P450（CYP）3A4 阻害作用を有する薬剤（HIV プロテアーゼ阻害薬，アゾール系抗真菌薬，エリスロマイシン，クラリスロマイシン，nefazodone など）の併用は禁忌とする（第 4.5 項参照）。

4.4　警告及び使用上の注意

セロクエル XR には複数の効能・効果があるため，各患者の診断及び投与量について安全性プロファイルを検討すること。

MDD 患者での併用療法としての長期有効性及び安全性は評価されていないが，成人患者での単剤療法としての長期有効性及び安全性は評価されている（第 5.1 項参照）。

小児患者

18 歳未満の小児及び青少年への投与は，使用の根拠となるデータが得られていないため，推奨されない。クエチアピンの臨床試験では，成人で確認されている安全性プロファイル（第 4.8 項参照）以外に，小児及び青少年での発現頻度が成人と比較して高い有害事象（食欲亢進，血清中プロラクチン濃度の上昇，嘔吐，鼻炎及び失神），小児及び青少年に成人とは異なる影響を及ぼしうる有害事象（錐体外路症状及び易刺激性）のほか，成人試験で確認されていない有害事象（血圧上昇）が認められている。小児及び青少年では，甲状腺機能検査値の変化も認められている。

発育及び成熟に対するクエチアピン投与の長期的影響（安全性）は，26 週間以上検討されていない。認知発達及び行動発達に対する長期的影響は不明である。

小児及び青少年患者を対象としたプラセボ対照臨床試験では，統合失調症，双極性躁病及び双極性うつ病に対するクエチアピン投与群で，錐体外路症状（EPS）の発現率がプラセボ投与群より高かった（第 4.8 項参照）。

自殺／自殺念慮又は臨床的悪化

うつ病では，自殺念慮，自傷行為及び自殺（自殺関連事象）のリスクが高まる。このリスクは，著明な寛解が得られるまで持続する。改善がみられるまでに投与開始後数週間以上を要する可能性があるため，改善がみられるまで患者の観察を十分に行うこと。臨床経験上，回復の初期には一般に，自殺のリスクが上昇する可能性がある。

また，治療対象疾患の既知の危険因子のため，クエチアピン投与を急に中止すると自殺関連事象が発現するおそれがあることを考慮する必要がある。

クエチアピンが処方されるその他の精神障害のなかにも，自殺関連事象のリスクが高いものがある。さらに，このような疾患は大うつ病エピソードを合併する場合がある。したがって，その他の精神障害の患者に投与する際にも，大うつ病エピソードを呈する患者への使用上の注意と同一の注意事項を順守すること。

自殺関連事象の既往歴のある患者又は投与開始前に強い自殺念慮を呈する患者は，自殺念慮又は自殺企図のリスクが高いことが知られているため，投与期間中は注意深く患者の観察を行うこと。精神障害の成人患者を対象とした抗うつ薬のプラセボ対照臨床試験のメタアナリシスでは，25 歳未満の患者における自殺行為のリスクが，抗うつ薬投与群でプラセボ投与群より高いことが示されている。

薬物療法中（特に治療開始初期及び用量変更後）には，患者，特に高リスクの患者を厳重に監視すること。患者（及び介護者）には，臨床的悪化，自殺行為又は自殺念慮や行動の異常変化の有無を観察し，これらの症状が現れた場合には，直ちに医師の診察を受けるよう注意喚起すること。

大うつ病エピソードを呈する双極性障害患者を対象とした短期間のプラセボ対照臨床試験では，若年成人患者（25 歳未満）における自殺関連事象のリスクが，クエチアピン投与群でプラセボ投与群と比較して高かった（それぞれ 3.0%及び 0%）。MDD 患者を対象とした臨床試験では，若年成人患者（25 歳未満）における自殺関連事象の発現率は，クエチアピン投与群で 2.1%（144 例中 3 例），プラセボ投与群で 1.3%（75 例中 1 例）であった。

代謝リスク

臨床試験において，本剤による代謝プロファイル悪化（体重，血中ブドウ糖［「高血糖」の項参照］，脂質の変化など）のリスクが認められていることから，投与開始時に代謝パラメータを評価するとともに，投与期間中にこれらのパラメータの変化を定期的に確認する必要がある。こ

れらのパラメータに悪化がみられた場合には，臨床上の必要に応じて治療すること（第 4.8 項参照）。

錐体外路症状

成人患者を対象としたプラセボ対照臨床試験では，双極性障害及び大うつ病性障害による大うつ病エピソードに対するクエチアピン投与により，錐体外路症状（EPS）の発現率がプラセボ投与群と比較して上昇した（第 4.8 項及び第 5.1 項参照）。

クエチアピン投与に伴いアカシジアの発現が認められている。アカシジアは，不快又は苦痛を伴う落ち着きのなさと，じっとしていられず，しばしば座位又は立位を保っていることができないという主観的訴えを特徴とする。アカシジアの好発時期は投与開始後数週間以内である。これらの症状を発現した患者での増量は悪影響を及ぼす可能性がある。

遅発性ジスキネジア

遅発性ジスキネジアの徴候及び症状が現れた場合は，クエチアピンの減量又は投与中止を検討すること。遅発性ジスキネジアの症状は，投与中止後であっても悪化又は出現する可能性がある（第 4.8 項参照）。

傾眠及び浮動性めまい

クエチアピン投与に伴い，傾眠とその関連症状（鎮静など）が認められている（第 4.8 項参照）。双極性うつ病及び大うつ病性障害の患者を対象とした臨床試験では，傾眠は通常，投与開始後 3 日以内に発現し，大多数は軽度ないし中等度であった。重度の傾眠が発現した患者では，傾眠発現から 2 週間以上又は症状が改善するまで，受診頻度を増やす必要があるとともに，投与中止の検討が必要になる場合がある。

起立性低血圧

クエチアピン投与により起立性低血圧とそれに伴う浮動性めまいが認められており（第 4.8 項参照），傾眠と同様，増量期間の初期に発現することが多い。特に高齢者では，傾眠により事故による外傷（転倒）が発生しやすくなる。したがって，本剤により生じうる影響に慣れるまでは注意するよう患者に指導すること。

クエチアピンは，既知の心血管疾患，脳血管疾患又はその他低血圧を来たしやすくなる状態を有する患者では，慎重に投与すること。特に心血管系の基礎疾患のある患者で起立性低血圧が発現した場合には，減量又はより緩徐な増量を検討する必要がある。

睡眠時無呼吸症候群

クエチアピンの使用患者では，睡眠時無呼吸症候群が報告されている。中枢神経系抑制薬を併用している患者や，睡眠時無呼吸の既往歴又はリスク（過体重／肥満，男性など）のある患者では，クエチアピンを慎重に投与すること。

痙攣発作

比較対照臨床試験では，クエチアピン投与群とプラセボ投与群の間で痙攣発作の発現率に差は認められなかった。痙攣性疾患の既往歴のある患者での痙攣発作の発現率については，データが得られていない。その他の抗精神病薬と同様，痙攣発作の既往歴のある患者に投与する際には注意すること（第 4.8 項参照）。

悪性症候群

クエチアピンを含む抗精神病薬の投与により，悪性症候群が認められている（第 4.8 項参照）。悪性症候群の臨床症状は，高熱，精神状態の変化，筋固縮，自律神経不安定，クレアチンホスホキナーゼ増加の所見である。悪性症候群が発現した場合には，クエチアピン投与を中止し，適切な治療を行う必要がある。

重度の好中球減少症及び無顆粒球症

クエチアピンの臨床試験では，重度の好中球減少症（好中球数：0.5×10^9/L 未満）が報告されている。重度の好中球減少症のほとんどは，クエチアピンによる治療開始後 2～3 ヵ月以内に発現した。明らかな用量依存性はみられなかった。市販後の使用経験では，数例が死に至った。好中球減少症の危険因子として考えられる要因は，既存の白血球数（WBC）低値のほか，薬剤誘発性の好中球減少症の既往などがある。しかし，危険因子を有していなかった患者でも数件の発現が認められた。好中球数が 1.0×10^9/L 未満となった患者では，クエチアピンの投与を中止すること。感染の徴候及び症状の有無とともに，好中球数の経過観察を行うこと（1.5×10^9/L を超えるまで）（第 5.1 項参照）。

特に明らかな素因がない患者で感染又は発熱が現れた場合には，好中球減少症を疑い，臨床上の必要に応じて治療すること。

セロクエルによる治療期間中に無顆粒球症又は感染と一致する徴候／症状（発熱，脱力，嗜眠又は咽喉痛など）が現れた場合には，直ちに報告するよう患者に指導する必要がある。このような患者，特に素因を有していない患者では，白血球数及び好中球絶対数（ANC）を速やかに検査すること。

抗コリン（ムスカリン）作用

クエチアピンの活性代謝物であるノルクエチアピンは，複数のムスカリン受容体サブタイプに中程度ないし強い親和性を有する。この性質は，クエチアピンの推奨用量での使用時，抗コリン

作用のある他の薬剤との併用時，及び過量投与時に，抗コリン作用による副作用が発現する一因である。抗コリン（ムスカリン）作用のある薬剤の使用患者には，クエチアピンを慎重に投与すること。尿閉，臨床的に重要な前立腺肥大，腸閉塞又は関連疾患，眼圧上昇又は狭隅角緑内障又はその既往歴のある患者では，クエチアピンを慎重に投与すること（第 4.5 項，第 4.8 項，第 5.1 項及び第 4.9 項参照）。

相互作用

第 4.5 項を参照のこと。

クエチアピンと強力な肝酵素誘導作用のある薬剤（カルバマゼピン，フェニトインなど）を併用すると，クエチアピンの血漿中濃度が大幅に低下し，クエチアピンによる治療効果が減弱する可能性がある。肝酵素誘導作用のある薬剤を使用している患者では，クエチアピンの有益性が肝酵素誘導作用のある薬剤の投与中止による危険性を上回ると医師が判断する場合にのみ，クエチアピン投与を開始すること。肝酵素誘導作用のある薬剤の用法・用量の変更は緩徐に行い，必要に応じて，肝酵素誘導作用のない薬剤（バルプロ酸ナトリウムなど）に切り替えることが重要である。

体重

クエチアピン投与患者で体重増加が報告されている。このため，体重の観察を行い，使用する抗精神病薬のガイドラインに従って，臨床上の必要に応じて治療すること（第 4.8 項及び第 5.1 項参照）。

高血糖

高血糖及び／又は糖尿病の発症又は増悪がまれに報告され，ケトアシドーシス又は昏睡を伴うこともあり，死亡に至った症例も報告されている（第 4.8 項参照）。一部の症例では，素因と考えられる発現前の体重増加が報告されている。使用する抗精神病薬のガイドラインに従って，適切な臨床的観察を行うことが望ましい。クエチアピンを含む抗精神病薬の投与患者では，高血糖の徴候及び症状（多飲症，多尿，過食及び脱力など）の有無を観察し，糖尿病患者又は糖尿病の危険因子を有する患者では，血糖コントロールの悪化の有無，体重を定期的に観察すること。

脂質

クエチアピンの臨床試験では，トリグリセリド，LDL 及び総コレステロールの上昇，並びに HDL コレステロールの低下が認められている（第 4.8 項参照）。臨床的判断に基づいて，脂質値の変化を管理すること。

QT 延長

臨床試験時及び製品概要（SPC）に沿った使用時には，クエチアピンと QT 間隔の絶対値の持続的延長との関連性は認められていない。市販後に，クエチアピンの治療用量（第 4.8 項参照）又は過量投与（第 4.9 項参照）により QT 延長が報告された。他の抗精神病薬と同様，心血管系疾患のある患者又は QT 延長の家族歴のある患者にクエチアピンを処方する際には，注意が必要である。特に高齢者や，先天性 QT 延長症候群，うっ血性心不全，心肥大，低カリウム血症又は低マグネシウム血症のある患者では，QT 間隔を延長させることが知られている薬剤又は神経遮断薬とともにクエチアピンを処方する際にも注意が必要である（第 4.5 項参照）。

心筋症及び心筋炎

臨床試験及び市販後の使用経験では，心筋症及び心筋炎が報告されているが，クエチアピンとの関連性は確認されていない。心筋症又は心筋炎が疑われる患者では，クエチアピンの投与を再検討する必要がある。

離脱

クエチアピンの突然の投与中止後に，不眠症，悪心，頭痛，下痢，嘔吐，浮動性めまい及び易刺激性などの急性離脱症状が報告されている。1～2 週間以上かけて緩徐に中止するのが望ましい（第 4.8 項参照）。

認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者

クエチアピンは，認知症に関連した精神病症状の治療薬として承認されていない。

認知症患者集団を対象とする無作為化プラセボ対照試験では，一部の非定型抗精神病薬の投与により，脳血管系有害事象のリスクが約 3 倍に上昇した。このリスク上昇の機序は不明である。他の抗精神病薬又は他の患者集団でも，リスク上昇の可能性は否定できない。脳卒中の危険因子を有する患者では，クエチアピンを慎重に投与すること。

非定型抗精神病薬のメタアナリシスでは，認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者で，プラセボ投与群と比較して死亡リスクの上昇が報告されている。同様の患者集団を対象としたクエチアピンの 2 つの 10 週間プラセボ対照試験（710 例，平均年齢：83 歳［範囲：56～99 歳］）では，クエチアピン投与群の死亡率が 5.5%に対し，プラセボ投与群の死亡率が 3.2%であった。これら 2 試験の患者は，この患者集団で予測される死因に一致する各種死因により死亡した。

嚥下障害

クエチアピン投与により嚥下障害（第 4.8 項参照）が報告されており，誤嚥性肺炎のおそれのある患者では，クエチアピンを慎重に投与すること。

便秘及び腸閉塞

便秘は腸閉塞の危険因子の一つである。クエチアピン投与により便秘及び腸閉塞が報告されている（第 4.8 項参照）。これらの報告例には，腸閉塞のリスクが高い患者（腸管運動を低下させる薬剤を複数併用する患者及び／又は便秘症状を訴えない患者など）で死亡に至った症例が含まれている。腸閉塞／イレウスを来した患者は，十分な観察及び迅速な治療により管理すること。

静脈血栓塞栓症（VTE）

抗精神病薬の使用により，静脈血栓塞栓症（VTE）が報告されている。抗精神病薬の投与患者は，VTE の後天的危険因子を有することが少なくないため，クエチアピンの投与開始前及び投与期間中には，VTE の危険因子と考えられる要因をすべて確認し，予防手段を講じること。

膵炎

臨床試験及び市販後の使用経験において，膵炎が報告されている。市販後報告では，すべての症例に危険因子が交絡していたわけではなかったが，多くの患者が，膵炎との関連が確認されている要因（トリグリセリド増加［第 4.4 項参照］，胆石，飲酒など）を有していた。

その他の情報

中等度ないし重度の躁病エピソード急性期に対するクエチアピンと divalproex 又はリチウムの併用に関しては，十分なデータが得られていない。しかし，併用療法の忍容性は良好であった（第 4.8 項及び第 5.1 項参照）。投与開始後 3 週目に相加効果を示すデータが得られている。

乳糖

セロクエル XR 錠は乳糖を含有する。まれな遺伝子疾患であるガラクトース不耐症，Lapp ラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症のある患者には，本剤を投与しないこと。

誤用・乱用

誤用や乱用の症例が報告されている。アルコールや薬剤の乱用の既往がある患者には，クエチアピンを処方する際に注意が必要である。

4.5　他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用

クエチアピンは主として中枢神経系に作用するため，他の中枢作用薬及びアルコールとの併用は慎重に行うこと。

抗コリン（ムスカリン）作用のある他の薬剤の使用患者に投与する際には，注意が必要である（第 4.4 項参照）。

CYP によるクエチアピンの代謝に関与する主な分子種は CYP3A4 である。健康被験者を対象とした相互作用試験では，クエチアピン（25 mg）をケトコナゾール（CYP3A4 阻害作用を有する薬剤）と併用投与したとき，クエチアピンの AUC が 5～8 倍増加した。この結果に基づき，クエチアピンと CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用は禁忌とする。クエチアピンによる治療中には，グレープフルーツジュースの摂取も避けること。

患者を対象として，カルバマゼピン（肝酵素誘導作用を有する薬剤）併用前及び併用期間中のクエチアピンの薬物動態を評価した反復投与試験では，カルバマゼピンの併用投与により，クエチアピンのクリアランスが著しく上昇した。このクリアランス上昇により，クエチアピンの全身曝露量（AUC を指標）がクエチアピン単独投与時の曝露量の 13%（平均値）まで減少したが，一部の患者ではこれより大きい影響が認められた。この相互作用によって血漿中濃度が低下し，クエチアピンの治療効果が減弱する可能性がある。クエチアピンをフェニトイン（ミクロソーム酵素誘導作用のある別の薬剤）と併用投与したとき，クエチアピンのクリアランスに大幅な上昇（約 450%の増加）が生じた。肝酵素誘導作用のある薬剤を使用している患者では，クエチアピンの有益性が肝酵素誘導作用のある薬剤の投与中止による危険性を上回ると医師が判断する場合にのみ，クエチアピン投与を開始すること。肝酵素誘導作用のある薬剤の用法・用量の変更は緩徐に行い，必要に応じて，肝酵素誘導作用のない薬剤（バルプロ酸ナトリウムなど）に切り替えることが重要である（第 4.4 項参照）。

抗うつ薬であるイミプラミン（CYP2D6 阻害作用を有する薬剤）又は fluoxetine（CYP3A4 及び CYP2D6 阻害作用を有する薬剤）との併用投与により，クエチアピンの薬物動態に明らかな変化はみられなかった。

抗精神病薬であるリスペリドン又はハロペリドールとの併用投与により，クエチアピンの薬物動態は有意に変化しなかった。Thioridazine との併用投与により，クエチアピンのクリアランスが約 70%上昇した。

シメチジンとの併用投与により，クエチアピンの薬物動態に変化はみられなかった。

クエチアピンとの併用投与により，リチウムの薬物動態に変化はみられなかった。

急性期躁病の成人患者を対象としてリチウムとセロクエル XR の併用投与をプラセボとセロクエル XR の併用投与と比較した 6 週間の無作為化試験では，リチウム併用群における錐体外路系有害事象（特に振戦），傾眠及び体重増加の発現率が，プラセボ併用群と比較して高かった（第 5.1 項参照）。

バルプロ酸ナトリウムとクエチアピンの併用投与により，両剤の薬物動態に臨床的に問題となる変化はみられなかった。バルプロ酸，クエチアピン又は両剤を投与された小児及び青少年の後ろ向き研究では，併用療法群における白血球減少症及び好中球減少症の発現率が，単剤療法群と比較して高いことが確認された。

一般的に使用される循環器治療薬との正式な相互作用試験は実施していない。

電解質失調又は QT 間隔延長を引き起こすことが知られている薬剤と併用する際には，注意が必要である。

クエチアピン投与歴のある患者では，メサドン及び三環系抗うつ薬の酵素免疫測定法の結果が偽陽性となるとの報告がある。免疫測定法によるスクリーニングで疑わしい結果が得られた場合には，適切なクロマトグラフィー法による確定検査が推奨される。

4.6　受胎能，妊娠及び授乳

妊娠

妊娠初期

妊娠中の曝露に関して得られている公表データ（個別報告を含む）はそれほど多くない（300～1,000 件の妊娠転帰）。また，複数の観察研究では，投与による奇形のリスク増大は示唆されていない。しかし，これまでに得られている全データに基づき，明確な結論には至っていない。動物を用いた試験では，生殖毒性が認められている（第 5.3 項参照）。したがって，妊娠中の女性に対しては，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

妊娠後期

妊娠後期に抗精神病薬（クエチアピンを含む）が投与されている場合，新生児に錐体外路症状及び／又は離脱症状などの副作用が現れるおそれがあり，出生後の症状の重症度及び持続期間には個人差がある。激越，筋緊張亢進，筋緊張低下，振戦，傾眠，呼吸窮迫，哺乳障害が現れたとの報告がある。したがって，注意深く新生児の観察を行う必要がある。

授乳

クエチアピンのヒト母乳中への移行性について報告されている公表データはわずかにすぎず，治療用量でのクエチアピンの移行性について一貫した結果は得られていない。頑健なデータが得られていないため，授乳の有益性と授乳中の女性への治療の有益性を考慮し，授乳，セロクエル XR 投与のいずれを中止するかを決定しなければならない。

受胎能

ヒトの受胎能に対するクエチアピンの影響は評価されていない。ラットでは，プロラクチン濃度上昇に関連する影響が認められたが，これらの影響はヒトには直接関連しないものである（第 5.3 項参照）。

4.7　自動車の運転及び機械操作に対する影響

クエチアピンは主として中枢神経系に作用するため，精神的敏捷性を要する活動に支障を来たす可能性がある。したがって，本剤に対する各患者の感受性が確認されるまでは，自動車の運転や機械の操作に従事させないように注意すること。

4.8 副作用

クエチアピンの主な副作用（10%以上）は，傾眠，浮動性めまい，頭痛，口内乾燥，離脱（中断）症状，血清中トリグリセリド増加，総コレステロール（主に LDL コレステロール）増加，HDL コレステロール減少，体重増加，ヘモグロビン減少及び錐体外路症状である。

クエチアピンによる治療の副作用の発現率を，国際医学団体協議会の推奨様式（CIOMS ワーキンググループ III；1995）に従って下表（表 1）に示す。

表 1　クエチアピンによる治療の副作用

有害事象の頻度は，以下のように分類する：非常によくみられる（1/10 以上），よくみられる（1/100 以上，1/10 未満），ときにみられる（1/1,000 以上，1/100 未満），まれ（1/10,000 以上，1/1,000 未満），非常にまれ（1/10,000 未満），不明（入手データからの推定不可）。

SOC	非常によくみられる	よくみられる	ときにみられる	まれ	非常にまれ	不明
血液およびリンパ系障害	ヘモグロビン減少 [22]	白血球減少症 [1,28]，好中球数減少，好酸球増加 [27]	好中球減少症 [1] 血小板減少症，貧血，血小板数減少 [13]	無顆粒球症 [26]		
免疫系障害			過敏症（アレルギー性皮膚反応を含む）		アナフィラキシー反応 [5]	
内分泌障害		高プロラクチン血症 [15]，総 T_4 減少 [24]，遊離 T_4 減少 [24]，総 T_3 減少 [24]，TSH 増加 [24]	遊離 T_3 減少 [24]，甲状腺機能低下症 [21]		抗利尿ホルモン不適合分泌	
代謝および栄養障害	血清トリグリセリド増加 [10,30] 総コレステロール増加（主に LDL コレステロール）[11,30] HDL コレステロール減少 [17,30]，体重増加 [8,30]	食欲亢進，高血糖の基準に該当する血中ブドウ糖増加 [6,30]	低ナトリウム血症 [19] 糖尿病 [1,5] 既存の糖尿病の増悪	代謝症候群 [29]		
精神障害		異常な夢及び悪夢，自殺念慮及び自殺行為 [20]		夢遊症及び関連反応（ねごと，睡眠関連摂食障害など）		
神経系障害	浮動性めまい [4,16]，傾眠 [2,16]，頭痛，錐体外路症状 [1,21]	構語障害	痙攣発作 [1]，下肢静止不能症候群，遅発性ジスキネジア [1,5]，失神 [4,16]			
心臓障害		頻脈 [4]，動悸 [23]	QT 延長 [1,12,18] 徐脈 [32]			
眼障害		霧視				

SOC	非常によくみられる	よくみられる	ときにみられる	まれ	非常にまれ	不明
血管障害		起立性低血圧[4,16]		静脈血栓塞栓症[1]		
呼吸器，胸郭および縦隔障害		呼吸困難[23]	鼻炎			
胃腸障害	口内乾燥	便秘，消化不良，嘔吐[25]	嚥下障害[7]	膵炎[1]，腸閉塞／イレウス		
肝胆道系障害		血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加[3]，γ-GT 値増加[3]	血清中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加[3]	黄疸[5] 肝炎		
皮膚および皮下組織障害					血管浮腫[5]，スティーブンス・ジョンソン症候群[5]	中毒性表皮壊死融解症，多形紅斑
筋骨格系および結合組織障害					横紋筋融解症	
腎および尿路障害			尿閉			
妊娠，産褥および周産期の状態						新生児薬物離脱症候群[31]
生殖系および乳房障害			性機能不全	持続勃起症，乳汁漏出症，乳房腫脹，月経障害		
一般・全身障害および投与部位の状態	離脱（中断）症状[1,9]	軽度無力症，末梢性浮腫，易刺激性，発熱		悪性症候群[1]，低体温		
臨床検査				血中クレアチンホスホキナーゼ増加[14]		

(1) 第 4.4 項参照のこと。

(2) 傾眠は通常，投与開始後 2 週間以内に発現し，多くの場合，クエチアピンの投与継続により回復する。

(3) 一部のクエチアピン投与患者で，無症候性の血清中トランスアミナーゼ（ALT，AST）又は γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GT）の上昇（いずれかの時点で正常値から正常範囲上限［ULN］の 3 倍超までのシフト）が認められている。これらの上昇は多くの場合，クエチアピンの投与継続により回復した。

(4) アドレナリン α1 受容体遮断作用のある他の抗精神病薬と同様，クエチアピン投与により浮動性めまいを伴う起立性低血圧，頻脈が高頻度に発生するほか，特に投与開始初期の増量期間中に一部の患者で失神が発生する可能性がある（第 4.4 項参照）。

(5) これらの副作用の発現頻度は，クエチアピン速放性製剤の市販後データのみから算出している。

(6) 126 mg/dL 以上（7.0 mmol/L 以上）の空腹時血中ブドウ糖又は 200 mg/dL 以上（11.1 mmol/L 以上）の非空腹時血中ブドウ糖が 1 回以上認められた場合。

(7) 嚥下障害の発現率がクエチアピン投与群でプラセボ投与群より高かったのは，双極性うつ病患者を対象とした臨床試験のみであった。

(8) ベースラインからの 7%を超える体重増加を基準とする。成人では，主として投与開始後数週間以内に発現する。

(9) 中止時の症状を評価した急性期単剤療法のプラセボ対照臨床試験で認められた主な離脱症状は，不眠症，悪心，頭痛，下痢，嘔吐，浮動性めまい及び易刺激性であった。これらの反応の発現率は，投与中止 1 週間後までに大幅に低下した。

(10) 200 mg/dL 以上（2.258 mmol/L 以上）（18 歳以上の患者）又は 150 mg/dL 以上（1.694 mmol/L 以上）（18 歳未満の患者）のトリグリセリドが 1 回以上認められた場合。

(11) 240 mg/dL 以上（6.2064 mmol/L 以上）（18 歳以上の患者）又は 200 mg/dL 以上（5.172 mmol/L 以上）（18 歳未満の患者）のコレステロールが 1 回以上認められた場合。30 mg/dL 以上（0.769 mmol/L 以上）の LDL コレステロール増加は，非常によくみられる副作用である。LDL コレステロール増加がみられた患者における平均変化量は 41.7 mg/dL（1.07 mmol/L 以上）であった。

(12) 下記の本文を参照。

(13) 100×10^9/L 以下の血小板が 1 回以上認められた場合。

(14) 臨床試験で有害事象として報告された血中クレアチンホスホキナーゼ増加（悪性症候群を伴わないもの）の件数に基づく。

(15) 男性で 20 μg/L 超（869.56 pmol/L 超），女性で 30 μg/L 超（1,304.34 pmol/L 超）のプロラクチン値がいずれかの時点で認められた場合（18 歳以上の患者）。

(16) 転倒に至る場合がある。

(17) 男性で 40 mg/dL 未満（1.025 mmol/L），女性で 50 mg/dL 未満（1.282 mmol/L）の HDL コレステロール値がいずれかの時点で認められた場合。

(18) QTc 間隔が 450 msec 未満から 30 msec 以上延長し，450 msec 以上となった患者の割合。クエチアピンのプラセボ対照試験では，QTc 間隔の平均変化量及び臨床的に重要な QTc 間隔へのシフトがみられた患者の割合に，クエチアピン投与群とプラセボ投与群の間で差が認められていない。

(19) 132 mmol/L 超から 132 mmol/L 以下へのシフトが 1 回以上認められた場合。

(20) クエチアピンによる治療中又は治療中止後早期に自殺念慮又は自殺行為が報告されている（第 4.4 項及び第 5.1 項参照）。

(21) 第 5.1 項を参照のこと。

(22) オープン延長試験を含むすべての試験において，男性で 13 g/dL（8.07 mmol/L）以下，女性で 12 g/dL（7.45 mmol/L）以下へのヘモグロビン減少が 1 回以上発現した患者の割合は 11%であった。これらの患者のいずれかの時点でのヘモグロビンの最大減少量（平均値）は−1.50 g/dL であった。

(23) 動悸や呼吸困難は，頻脈，浮動性めまい，起立性低血圧の発生時及び／又は心臓／呼吸器に基礎疾患のある患者で報告される場合が多かった。

(24) すべての試験において，投与後のいずれかの時点における，基準範囲内のベースライン値から臨床的に重要な可能性のある値へのシフトに基づく。総 T_4，遊離 T_4，総 T_3 及び遊離 T_3 のシフトは LLN（pmol/L）の 0.8 倍未満と定義し，TSH のシフトはいずれかの時点での 5 mIU/L 超と定義する。

(25) 高齢患者（65 歳以上）における嘔吐の発現率上昇に基づく。

(26) クエチアピンのすべての臨床試験で認められた好中球数の 1.5×10^9/L 以上（ベースライン値）から 0.5×10^9/L 未満（投与期間中）へのシフト，並びに重度の好中球減少症（0.5×10^9/L 未満）及び感染を発現した患者数に基づく（第 4.4 項参照）。

(27) すべての試験において，投与後のいずれかの時点における，基準範囲内のベースライン値から臨床的に重要な可能性のある値へのシフトに基づく。好酸球数のシフトとは，1×10^9/L 超の値がいずれかの時点で得られる場合と定義する。

(28) すべての試験において，投与後のいずれかの時点における，基準範囲内のベースライン値から臨床的に重要な可能性のある値へのシフトに基づく。白血球数のシフトとは，3×10^9/L 以下の値がいずれかの時点で得られる場合と定義する。

(29) クエチアピンのすべての臨床試験で有害事象として報告された代謝症候群の件数に基づく。

(30) 臨床試験の一部の患者では，複数の代謝性因子（体重，血中ブドウ糖及び脂質）の悪化が認められた（第 4.4 項参照）。

(31) 第 4.6 項を参照のこと。

(32) 投与開始時又は投与開始付近で発現し，低血圧及び／又は失神を伴う場合がある。クエチアピンのすべての臨床試験で有害事象として報告された徐脈及び関連事象に基づく発現頻度。

神経遮断薬の使用により，QT 延長，心室性不整脈，原因不明の突然死，心停止及びトルサード　ド　ポアントが報告されており，薬効群共通の作用と判断される。

小児患者

小児及び青少年についても，成人で報告されている上記の副作用を考慮する必要がある。下表に，小児及び青少年患者（10～17 歳）で成人集団より高頻度に分類される副作用，又は成人集団で確認されていない副作用を要約する。

表 2　　小児及び青少年患者でのクエチアピンによる治療の副作用：成人集団より高頻度に分類される副作用又は成人集団で確認されていない副作用

有害事象の頻度は，以下のように分類する：非常によくみられる（1/10 超），よくみられる（1/100 超 1/10 未満），ときにみられる（1/1,000 超 1/100 未満），まれ（1/10,000 超 1/1,000 未満），非常にまれ（1/10,000 未満）。

SOC	非常によくみられる	よくみられる
内分泌障害	プロラクチン上昇 [1]	
代謝および栄養障害	食欲亢進	
神経系障害	錐体外路症状 [3,4]	失神
血管障害	血圧上昇 [2]	
呼吸器，胸郭および縦隔障害		鼻炎
胃腸障害	嘔吐	
一般・全身障害および投与部位の状態		易刺激性 [3]

1. 男性で 20 μg/L 超（869.56 pmol/L 超），女性で 26 μg/L 超（1,130.428 pmol/L 超）のプロラクチン値がいずれかの時点で認められた場合（18 歳未満の患者）。プロラクチン値が 100 μg/L 超まで上昇した患者の割合は 1%未満であった。
2. 小児及び青少年を対象とした急性期治療（3～6 週間）に関する 2 件のプラセボ対照試験で，臨床的に重要な閾値を上回るシフト（米国国立衛生研究所の基準を基に設定），又は 20 mmHg を超える収縮期血圧上昇又は 10 mmHg を超える拡張期血圧上昇がいずれかの時点で認められた場合。
3. 注：成人での発現頻度と一致するが，小児及び青少年では成人とは異なる臨床的影響を及ぼす可能性がある。
4. 第 5.1 項を参照のこと。

副作用が疑われる事象の報告

本剤承認後の副作用が疑われる事象の報告は重要である。これによって本剤のベネフィット／リスクバランスを継続してモニタリングすることが可能となる。医療従事者は，付録 V に一覧を示した各国の報告システムを通じて，副作用が疑われるすべての事象を報告すること。

4.9　過量投与

症状

全体として，報告された徴候及び症状は，有効成分の既知の薬理学的作用の増強に起因するもの（すなわち，傾眠状態及び鎮静，頻脈，低血圧及び抗コリン作用）であった過量投与により，QT 延長，痙攣発作，てんかん重積状態，横紋筋融解症，呼吸抑制，尿閉，錯乱，譫妄及び／又は激越，昏睡，死亡に至る可能性がある。重度の心血管系疾患の既往歴のある患者は，過量投与の影響が生じるリスクが高いと考えられる（第 4.4「起立性低血圧」の項参照）。

過量投与の管理

クエチアピンに特異的な解毒剤はない。重度の徴候が現れた場合には，複数の薬剤が関与している可能性を考慮すべきであるとともに，気道の確保・維持，十分な酸素吸入及び換気，心血管系のモニタリング及び補助といった集中治療が推奨される。

公表文献に基づき，譫妄及び激越と明らかな抗コリン作動性症候群を呈する患者には，（心電図を継続的にモニタリングしながら）physostigmine 1～2 mg を投与してもよい。Physostigmine は心伝導系に悪影響を及ぼす可能性があるため，この投与は標準的治療としては推奨されない。Physostigmine を使用できるのは心電図異常がみられない場合である。律動異常や，程度にかかわらず心ブロック又は QRS 群延長がみられる患者には，physostigmine を使用してはならない。

過量投与時の処置として吸収阻止は検討されていないが，重度の中毒症例では胃洗浄の適応があり，可能であれば服用後 1 時間以内に施行する。活性炭の投与も検討すること。

クエチアピンの過量投与時に治療抵抗性の低血圧が現れた場合には，輸液及び／又は交感神経作動薬の投与などの適切な方法により治療する必要がある。ただし，エピネフリン及びドパミンはクエチアピンの α-受容体遮断作用により低血圧を悪化させる可能性があるので投与しないこと。

患者が回復するまで慎重な医学的監視及びモニタリングを継続すること。

5　薬理学的特性

5.1　薬力学的特性

薬効分類：抗精神病薬；Diazepine，oxazepine 及び thioridazine，ATC コード：N05A H04

作用機序

クエチアピンは非定型抗精神病薬である。クエチアピン及びヒト血漿中の活性代謝物であるノルクエチアピンは，広範な神経伝達物質受容体と相互作用を示す。クエチアピン及びノルクエチアピンは，脳内セロトニン（$5HT_2$），ドパミン D_1 及び D_2 受容体に親和性を示す。本剤はこれら複数の受容体に拮抗作用を示し，D_2 受容体よりも $5HT_2$ 受容体に対する選択性が高い。この特徴

は，セロクエルの臨床における抗精神病作用とともに，錐体外路系副作用（EPS）の誘発能が定型抗精神病薬と比較して弱いことに寄与すると考えられる。クエチアピン及びノルクエチアピンは，ベンゾジアゼピン受容体に対してほとんど親和性を示さないが，ヒスタミン受容体及びアドレナリン α1 受容体に高い親和性を示し，アドレナリン α2 受容体に中程度の親和性を示す。クエチアピンはムスカリン受容体に対して低い親和性を示すか全く親和性を示さない一方，ノルクエチアピンは複数のムスカリン受容体に中程度ないし高い親和性を示し，本剤が抗コリン（ムスカリン）作用を示す理由と考えられる。ノルクエチアピンによるノルエピネフリントランスポーター（NET）阻害作用及び $5HT_{1A}$ 受容体部分アゴニスト作用は，セロクエル XR の抗うつ薬としての治療効果に寄与すると考えられる。

薬力学的作用

クエチアピンは，抗精神病作用を評価する試験（条件回避試験など）で活性を示す。また，行動学的試験又は電気生理学的試験においても，ドパミン作動薬の作用を阻害し，D_2 受容体遮断作用の神経化学的指標であるドパミン代謝物濃度を上昇させる。

EPS を予測する非臨床試験では，クエチアピンは定型抗精神病薬でないと判断され，非定型抗精神病薬としての特性を示す。クエチアピンは長期投与後に D_2 受容体の過感受性を引き起こさない。ドパミン D_2 受容体遮断作用を示す用量でのカタレプシー惹起作用は弱い。クエチアピンは長期投与後，黒質線条体でなく中脳辺縁系のドパミン含有ニューロンに脱分極性遮断を起こすことにより，辺縁系に選択性を示す。ハロペリドール感作又は未感作オマキザルにクエチアピンを短期及び長期投与したとき，軽微なジストニア惹起作用がみられる（第 4.8 項参照）。

臨床的有効性

統合失調症

統合失調症の治療におけるセロクエル XR の有効性は，統合失調症の DSM-IV 基準に該当した統合失調症を有する患者を対象とした 1 つの 6 週間のプラセボ対照試験及び臨床的に安定している統合失調症の外来患者を対象としたセロクエル速放性製剤からセロクエル XR への切り替えを検討する 1 つの実薬対照試験で示された。

プラセボ対照試験の主要評価項目は，PANSS 合計点のベースラインから最終観察時点までの変化量とした。セロクエル XR の 400 mg/日，600 mg/日及び 800 mg/日群では，精神病症状がプラセボ投与群と比較して統計学的に有意に改善した。600 mg/日及び 800 mg/日の効果の大きさは，400 mg/日と比較して大きかった。

6 週間の実薬対照切り替え試験の主要評価項目は，効果不十分であった患者（すなわち効果不十分により治験薬投与を中止したか，1 回以上の来院時に PANSS 合計点が無作為化時点より 20%以上上昇した患者）の割合とした。400～800 mg のセロクエル速放性製剤で病状が安定していた患者では，1 日量が等しいセロクエル XR の 1 日 1 回投与に切り替えたところ，有効性が維持された。

セロクエル XR を 16 週間投与された安定期の統合失調症患者を対象とした長期試験では，セロクエル XR の再発予防効果はプラセボより高かった。6 ヵ月投与後の再発の推定リスクは，セロクエル XR 投与群で 14.3%に対し，プラセボ投与群で 68.2%であった。平均投与量は 669 mg であった。セロクエル XR の最長 9 ヵ月（中央値：7 ヵ月）の投与により，新たな安全性の所見はみられなかった。特に，セロクエル XR の長期投与により，EPS に関連する有害事象及び体重増加の報告件数は増加しなかった。

双極性障害

中等度ないし重度の躁病エピソードに対する治療効果を検討した 2 件の単剤療法試験では，セロクエルは投与開始後 3 及び 12 週目に躁症状に対してプラセボを上回る抑制効果を示した。別の 3 週間試験では，セロクエル XR はプラセボを有意に上回る有効性を示した。セロクエル XR の投与量は 400～800 mg/日の範囲で，平均投与量は約 600 mg/日であった。中等度ないし重度の躁病エピソード急性期に対するクエチアピンと divalproex 又はリチウムの併用投与を検討した試験では，投与開始後 3 及び 6 週目にわずかなデータが得られているにすぎない。しかし，併用療法の忍容性は良好であった。投与開始後 3 週目に相加効果を示すデータが得られている。2 件目の試験では，投与開始後 6 週目に相加効果は認められなかった。

双極 I 型障害又は双極 II 型障害によるうつ病エピソードを呈する患者を対象とした臨床試験では，300 mg/日のセロクエル XR は，MADRS 合計点に対しプラセボを上回る低下効果を示した。

クエチアピンのその他 4 件の臨床試験では，双極 I 型障害又は双極 II 型障害による中等度ないし重度のうつ病エピソードを呈する患者を対象とする評価を 8 週間実施したところ，セロクエル IR の 300 mg 群及び 600 mg 群では，関連する評価項目（MADRS の平均改善率及び反応［MADRS 合計点のベースラインからの 50%以上改善と定義］）に対し，プラセボ投与群を有意に上回る効果が認められた。セロクエル IR の 300 mg 群と 600 mg 群の間で，効果の大きさに差はみられなかった。

これら 4 試験中 2 試験では，300 mg 又は 600 mg のセロクエル IR に反応した患者への投与継続期間を設けたところ，長期投与はうつ症状に対してプラセボ投与を上回る効果を示したが，躁症状に対してはプラセボ投与を上回る効果を示さなかった。

躁病，うつ病又は混合性エピソードを呈する患者を対象として，クエチアピンと気分安定薬の併用投与を評価した 2 件の再発予防試験では，クエチアピンと気分安定薬の併用療法は，気分エピソード（躁病，混合性又はうつ病）の再発までの期間を，気分安定薬による単剤療法に比べて延長させた。クエチアピンは，1 日量 400～800 mg を 1 日 2 回に分けて，リチウム又はバルプロ酸と併用投与した。

急性期躁病エピソードを呈する成人患者を対象として，リチウムとセロクエル XR の併用投与とプラセボとセロクエル XR の併用投与を比較した 6 週間の無作為化試験では，YMRS の平均改善率に関するリチウム併用群とプラセボ併用群の差は 2.8 点であり，反応例の割合（YMRS が

ベースラインから 50%以上改善した患者の割合と定義）の差は 11%であった（リチウム併用群 79%に対し，プラセボ併用群 68%）。

躁病，うつ病又は混合性を呈する双極 I 型障害患者を対象として，再発予防効果を評価した 1 件の長期試験（最長 2 年の投与）では，クエチアピンは気分（躁病，混合性又はうつ病）エピソードの再発までの期間をプラセボに比べて延長させた。気分エピソードを呈した患者数は，クエチアピン投与群で 91 例（22.5%），プラセボ投与群で 208 例（51.5%），リチウム群で 95 例（26.1%）であった。クエチアピン反応例を対象として，クエチアピン継続投与とリチウムへの切り替えを比較した結果，リチウム投与への切り替えにより，気分エピソード再発までの期間は延長しないと判断された。

MDD 患者における大うつ病エピソード

2 件の短期（6 週間）試験には，1 種類以上の抗うつ薬に反応不良であった患者を組み入れた。継続中の抗うつ薬（アミトリプチリン，bupropion，シタロプラム，デュロキセチン，エスシタロプラム，fluoxetine，パロキセチン，セルトラリン及びベンラファキシン）療法に 150 mg/日及び 300 mg/日のセロクエル XR を追加したところ，抗うつ薬単剤療法を上回るうつ症状抑制効果がみられることが，MADRS 合計スコアの改善により確認された（最小二乗平均値のプラセボ群との差：2～3.3 点）。

MDD 患者での併用療法としての長期有効性及び安全性は評価されていないが，成人患者での単剤療法としての長期有効性及び安全性は評価されている（下記参照）。

以下の試験にはセロクエル XR を単剤療法として用いたが，セロクエル XR は併用療法としての使用のみに適応がある。

大うつ病性障害患者を対象とした 4 件の短期（最長 8 週間）単剤療法試験のうち 3 試験では，セロクエル XR を 50 mg/日，150 mg/日及び 300 mg/日で投与したところ，プラセボを上回るうつ症状抑制効果がみられることが，Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale（MADRS）合計スコアの改善により確認された（最小二乗平均値のプラセボ群との差：2～4 点）。

単剤療法による再発予防試験では，セロクエル XR の 12 週間以上のオープン投与期間にうつ病エピソードが安定していた患者をセロクエル XR 又はプラセボの 1 日 1 回投与群に無作為に割り付け，最長 52 週間の投与を行った。無作為化試験期間中のセロクエル XR の平均用量は 177 mg/日であった。再発率は，セロクエル XR 投与群で 14.2%，プラセボ投与群で 34.4%であった。

認知症に罹患していない大うつ病性障害の高齢患者（66～89 歳）を対象とする短期（9 週間）試験では，セロクエル XR を 50～300 mg/日の可変用量で投与したところ，プラセボを上回るうつ症状抑制効果がみられることが，MADRS 合計スコアの改善により確認された（最小二乗平均値のプラセボ群との差：−7.54 点）。この試験では，セロクエル XR 投与群に無作為に割り付けた患者に対し，1～3 日目に 50 mg/日を投与した後，4 日目に 100 mg/日，8 日目に 150 mg/日，その後は臨床効果及び忍容性に応じて 300 mg/日まで増量可とした。セロクエル XR の平均投与量は

160 mg/日であった。錐体外路症状の発現率（第 4.8 項及び下記の「臨床的安全性」の項参照）を除き，高齢患者にセロクエル XR を 1 日 1 回投与したときの忍容性は成人（18～65 歳）での忍容性と同様であった。無作為割付け例に占める 75 歳超の割合は 19%であった。

臨床的安全性

統合失調症及び双極性躁病患者を対象とした短期間のプラセボ対照臨床試験では，錐体外路症状の総発現率がプラセボ群と同程度であった（統合失調症：クエチアピン投与群 7.8%及びプラセボ投与群 8.0%；双極性躁病：クエチアピン投与群 11.2%及びプラセボ投与群 11.4%）。MDD 患者及び双極性うつ病患者を対象とした短期間のプラセボ対照臨床試験では，錐体外路症状の発現率がクエチアピン投与群でプラセボ投与群と比較して高かった。双極性うつ病患者を対象とした短期間のプラセボ対照試験では，錐体外路症状の総発現率がクエチアピン投与群で 8.9%に対し，プラセボ投与群で 3.8%であった。MDD 患者を対象とした短期間のプラセボ対照単剤療法試験では，錐体外路症状の総発現率がセロクエル XR 投与群で 5.4%に対し，プラセボ投与群で 3.2%であった。大うつ病性障害の高齢患者を対象とした短期間のプラセボ対照単剤療法試験では，錐体外路症状の総発現率がセロクエル XR 投与群で 9.0%に対し，プラセボ投与群で 2.3%であった。双極性うつ病患者，MDD 患者のいずれにおいても，個々の有害事象（アカシジア，錐体外路障害，振戦，ジスキネジア，ジストニア，落ち着きのなさ，不随意性筋収縮，精神運動亢進及び筋固縮など）の発現率は，いずれの群でも 4%以下であった。

短期間の固定用量（50～800 mg/日）プラセボ対照試験（3～8 週間）では，クエチアピン投与群の平均体重増加量が 0.8 kg（50 mg/日群）～1.4 kg（600 mg/日群）の範囲（800 mg/日群の増加量は 600 mg/日群の増加量より低値）であったのに対し，プラセボ投与群では 0.2 kg であった。体重増加率が 7%以上であった患者の割合は，クエチアピン投与群で 5.3%（50 mg/日群）～15.5%（400 mg/日群）の範囲（600 mg/日群及び 800 mg/日群の増加量は 400 mg/日群の増加量より低値）であったのに対し，プラセボ投与群では 3.7%であった。

急性期躁病の成人患者を対象としてリチウムとセロクエル XR の併用投与とプラセボとセロクエル XR の併用投与を比較した 6 週間の無作為化試験では，リチウムとセロクエル XR の併用投与群における有害事象発現率（63%）は，プラセボ併用群（48%）と比較して高かった。安全性の結果から，錐体外路症状の発現率がリチウム併用群で相対的に高かったことが示された（リチウム併用群 16.8%，プラセボ併用群 6.6%）。錐体外路症状の大多数は振戦であり，振戦の発現率はリチウム併用群で 15.6%，プラセボ併用群で 4.9%であった。傾眠の発現率は，リチウムとセロクエル XR の併用群（12.7%）でプラセボとセロクエル XR の併用群（5.5%）と比較して高かった。さらに，体重増加率が 7%以上であった患者の割合は，リチウム併用群（8.0%）でプラセボ併用群（4.7%）と比較して高かった。

さらに長期間の再発予防試験では，オープン期間（4～36 週間）にクエチアピンを投与後，無作為化中止期間を設け，患者をクエチアピン投与群又はプラセボ投与群に無作為に割り付けた。クエチアピン投与群の平均体重増加量（オープン期間のベースライン値との比較）は，オープン

期間中が 2.56 kg，無作為化期間の 48 週目までが 3.22 kg であった。プラセボ投与群の平均体重増加量（オープン期間のベースライン値との比較）は，オープン期間中が 2.39 kg，無作為化期間の 48 週目までが 0.89 kg であった。

認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者を対象としたプラセボ対照試験では，心血管系有害事象の 100 患者年あたりの発現率が，クエチアピン投与群でプラセボ投与群を上回らなかった。

好中球数のベースライン値が 1.5×10^9/L 以上であった患者を対象として，すべての短期プラセボ対照単剤療法試験の結果を集計したところ，好中球数が 1.5×10^9/L 未満に 1 回以上シフトした患者の割合は，クエチアピン投与群 1.9%に対しプラセボ投与群 1.5%であった。0.5×10^9/L 超 1.0×10^9/L 未満にシフトした患者の割合は，クエチアピン投与群とプラセボ投与群で等しかった（0.2%）。好中球数のベースライン値が 1.5×10^9/L 以上であった患者を対象として，すべての臨床試験（プラセボ対照試験，オープン試験，実薬対照試験）の結果を集計したところ，クエチアピン投与群で好中球数が 1.5×10^9/L 未満及び 0.5×10^9/L 未満に 1 回以上シフトした患者の割合は，それぞれ 2.9%及び 0.21%であった。

クエチアピン投与に伴い，甲状腺ホルモン濃度が用量依存的に低下した。甲状腺刺激ホルモン（TSH）にシフトがみられた患者の割合は，クエチアピン投与群 3.2%に対しプラセボ投与群 2.7%であった。これらの試験では，トリヨードサイロニン（T_3）又はテトラヨードサイロニン（T_4）と TSH の両方に臨床的に重要と考えられる相反するシフトがみられた患者の割合はきわめて低く，甲状腺ホルモン濃度の変化に随伴して，臨床症状を伴う甲状腺機能低下症は認められなかった。総 T_4 及び遊離 T_4 の低下はクエチアピン投与開始後 6 週間以内に最大に達し，長期投与中にさらなる低下はみられなかった。全発現例の約 2/3 では，クエチアピン投与中止により，投与期間の長さにかかわらず，総 T_4 及び遊離 T_4 に対する影響が消失した。

白内障／水晶体混濁

統合失調症又は統合失調感情障害患者を対象として，セロクエル（200～800 mg/日）とリスペリドン（2～8 mg/日）の白内障誘発性を評価した臨床試験では，投与期間が 21 ヵ月以上であった患者のうち水晶体混濁のグレードが上昇した患者の割合は，セロクエル投与群（4%）でリスペリドン投与群（10%）を上回らなかった。

小児患者

臨床的有効性

躁病患者（米国の 10～17 歳の患者 284 例）を対象とした 3 週間のプラセボ対照試験において，セロクエルの有効性及び安全性を検討した。患者集団の約 45%は ADHD の診断も受けていた。さらに，統合失調症患者（13～17 歳の患者 222 例）を対象とした 6 週間のプラセボ対照試験も実施した。両試験ともに，セロクエルに対する反応不良が確認されている患者を除外した。セロクエルの投与は 50 mg/日から開始し，2 日目に 100 mg/日に増量した後，100 mg/日ずつ目標

用量（躁病 400～600 mg/日；統合失調症 400～800 mg/日）まで漸増した（1 日 2 回又は 3 回分割投与）。

躁病患者を対象とした試験では，YMRS 合計点のベースラインからの変化量の最小二乗平均の群間差（実薬群−プラセボ群）は，セロクエル 400 mg/日群で−5.21，セロクエル 600 mg/日群で−6.56 であった。反応率（YMRS が 50%以上改善した患者の割合）は，セロクエル 400 mg/日群で 64%，セロクエル 600 mg/日群で 58%，プラセボ投与群で 37%であった。

統合失調症患者を対象とした試験では，PANSS 合計点のベースラインからの変化量の最小二乗平均の群間差（実薬群−プラセボ群）は，セロクエル 400 mg/日群で−8.16，セロクエル 800 mg/日群で−9.29 であった。反応率（PANSS 合計点がベースラインから 30%以上低下した患者の割合と定義）は，クエチアピン低用量群（400 mg/日），高用量群（800 mg/日）ともにプラセボ投与群を上回らなかった。躁病患者及び統合失調症患者では，高用量群の反応率の方が数値的に低かった。

双極性うつ病の小児及び青少年患者（10～17 歳）を対象としたセロクエル XR のもう 1 件の短期プラセボ対照単剤療法試験では，有効性は認められなかった。

この年齢層では，効果の持続及び再発予防に関するデータは得られていない。

臨床的安全性

小児患者を対象としたクエチアピンの上記の短期試験では，実薬投与群とプラセボ投与群における EPS の発現率が，統合失調症患者を対象とした試験でそれぞれ 12.9%と 5.3%，双極性躁病患者を対象とした試験で 3.6%と 1.1%，双極性うつ病患者を対象とした試験で 1.1%と 0%であった。実薬群とプラセボ群におけるベースラインからの 7%以上の体重増加率が，統合失調症患者及び双極性躁病患者を対象とした試験で 17%と 2.5%，双極性うつ病患者を対象とした試験で 13.7%と 6.8%であった。実薬群とプラセボ群における自殺関連事象の発現率が，統合失調症患者を対象とした試験で 1.4%と 1.3%，双極性躁病患者を対象とした試験で 1.0%と 0%，双極性うつ病患者を対象とした試験で 1.1%と 0%であった。双極性うつ病を対象とした試験の長期にわたる後観察期間では，新たに 2 件の自殺関連事象が患者 2 例に認められ，このうち 1 例は事象発現時にクエチアピンを使用していた。

長期安全性

セロクエル 400～800 mg/日の可変用量で投与した急性期試験の 26 週間オープン延長期間（患者 380 例）でも，さらなる安全性データが得られた。小児及び青少年患者では，血圧上昇が報告されたほか，食欲亢進，錐体外路症状及び血清中プロラクチン増加の発現頻度が成人患者と比較して高かった（第 4.4 項及び第 4.8 項参照）。長期にわたる通常の成長パターンで体重増加量を補正し，ボディ・マス・インデックス（BMI）の標準偏差の 0.5 倍以上の増加（ベースライン値との比較）を臨床的に重要な変化の指標としたところ，クエチアピンを 26 週間以上投与された患者の 18.3%が同基準に該当した。

5.2　薬物動態学的特性

吸収

クエチアピンは経口投与後，良好に吸収される。セロクエル XR 投与後のクエチアピン及びノルクエチアピンの最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は約 6 時間である。定常状態における活性代謝物の最高モル濃度はクエチアピンの 35%である。

800 mg 1 日 1 回までの用量で，クエチアピン及びノルクエチアピンは用量に比例した線形性の薬物動態を示す。セロクエル XR の 1 日 1 回投与を，1 日量が等しいクエチアピンフマル酸塩の速放性製剤（セロクエル速放性製剤）1 日 2 回投与と比較したとき，定常状態における血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）は同程度であるが，最高血漿中濃度（C_{max}）は 13%低い。セロクエル XR をセロクエル速放性製剤と比較したとき，代謝物ノルクエチアピンの AUC は 18%低い。

クエチアピンのバイオアベイラビリティに対する食事の影響を検討した試験では，高脂肪食摂取により，セロクエル XR の C_{max} 及び AUC が統計学的に有意な上昇を示した（上昇率：それぞれ約 50%及び 20%）。本剤に対する高脂肪食摂取の影響が速放性製剤に対する影響より大きい可能性は否定できない。これに対し，軽食はクエチアピンの C_{max} 及び AUC に有意な影響を及ぼさなかった。セロクエル XR は空腹時に 1 日 1 回投与するのが望ましい。

分布

クエチアピンの血漿蛋白結合率は約 83%である。

代謝

クエチアピンは肝臓で広範に代謝され，放射能標識クエチアピンを投与したとき，薬物関連物質の尿又は糞中に未変化体が占める比率は 5%未満である。

In vitro 試験では，CYP によるクエチアピンの代謝に関与する主な分子種は CYP3A4 であることが確認された。ノルクエチアピンの生成には，主に CYP3A4 が関与する。

クエチアピンとその一部の代謝物（ノルクエチアピンなど）は，ヒト CYP1A2，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4 活性に対して弱い *in vitro* 阻害能を示した。CYP に対する *in vitro* 阻害能は，ヒトで用量範囲 300～800 mg/日の投与後にみられる血漿中濃度より約 5～50 倍高い濃度でのみ認められる。これらの *in vitro* 試験の結果から，クエチアピンと他の薬剤を併用投与したとき，他の薬剤の CYP を介する代謝に，臨床的に重要な阻害が生じる可能性は低いと判断される。動物を用いた試験から，クエチアピンは CYP 分子種を誘導する可能性があると考えられる。しかし，精神疾患のある患者を対象とした個別の相互作用試験では，クエチアピン投与後に CYP 活性の増大は確認されなかった。

排泄

クエチアピン及びノルクエチアピンの消失半減期はそれぞれ約 7 時間及び 12 時間である。放射能標識体の尿中及び糞中排泄率は，それぞれ約 73%及び 21%であり，尿中及び糞中総放射能に未変化体が占める比率は 5%未満であった。クエチアピン及びヒト血漿中の活性代謝物ノルクエチアピンが尿中排泄量に占める平均モル分率は 5%未満であった。

特別な患者集団

性別

クエチアピンの薬物動態に性差はみられない。

高齢者

高齢者におけるクエチアピンの平均クリアランスは，18～65 歳の成人と比較して約 30～50%低い。

腎機能障害

重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min/1.73 m^2 未満）のある被験者では，クエチアピンの平均血漿クリアランスが約 25%低かったが，個々の被験者のクリアランス値は正常被験者のクリアランス値の範囲内である。

肝機能障害

肝機能障害のある患者（安定したアルコール性肝硬変患者）では，クエチアピンの平均血漿クリアランスが約 25%低値である。クエチアピンは肝臓により広範に代謝されるため，肝機能障害を有する患者集団では，血漿中濃度が高値になると予想される。肝機能障害のある患者では，用量調節が必要になる場合がある（第 4.2 項参照）。

小児患者

小児（10～12 歳）9 例及び青少年 12 例にクエチアピン（セロクエル）400 mg を 1 日 2 回投与したときの定常状態における薬物動態データが得られている。小児及び青少年（10～17 歳）では，定常状態におけるクエチアピン未変化体の血漿中濃度の用量補正値は，成人と概ね同程度であったが，小児における C_{max} は，成人で認められた C_{max} 範囲内の最高値であった。活性代謝物ノルクエチアピンの AUC 及び C_{max} は，成人と比較して，小児（10～12 歳）でそれぞれ約 62%及び 49%高く，青少年（13～17 歳）でそれぞれ 28%及び 14%高かった。

小児及び青少年では，セロクエル XR に関する情報は得られていない。

5.3　非臨床安全性データ

一連の *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験では，遺伝毒性は認められなかった。実験動物では，臨床的に意味のある曝露量で下記の逸脱が認められたが，長期間の臨床研究では確認されていない。

ラットでは甲状腺色素沈着が認められ，カニクイザルでは甲状腺濾胞細胞の肥大，血漿中 T_3 濃度の低下，ヘモグロビン濃度の低下，並びに赤血球及び白血球数の減少が認められている。イヌでは，水晶体混濁及び白内障が認められている（白内障／水晶体混濁は第 5.1 項参照）。

ウサギの胚・胎児毒性試験では，胎児における手根骨／足根骨彎曲の発現率が上昇した。この影響は，母動物に明らかな影響（体重増加量の減少など）が認められた用量で発現した。これらの影響は，母動物での曝露量がヒトに最大治療用量を投与したときの曝露量と同程度又はわずかに高値に達した際に認められた。この所見のヒトとの関連性は不明である。

ラット受胎能試験では，雄受胎能のわずかな低下及び偽妊娠，発情休止期の延長，交配前期間の延長，妊娠率の低下が認められた。これらの影響はプロラクチン濃度の上昇に関連するもので，ホルモンによる生殖制御機構には種差があるため，ヒトには直接関連しない。

6　製剤に関する項目

6.1　添加物一覧

裸錠

結晶セルロース
クエン酸ナトリウム
乳糖水和物
ステアリン酸マグネシウム
ヒプロメロース 2208

コーティング

ヒプロメロース 2910
マクロゴール 400
酸化チタン（E171）
黄酸化鉄（E172）（50 mg 錠，200 mg 錠及び 300 mg 錠）
赤酸化鉄（E172）（50 mg 錠）

6.2　配合禁忌

該当せず。

6.3　有効期間

3 年

6.4　貯法上の注意

特別な条件を規定しない。

6.5　容器の性質及び内容

上面がポリクロロトリフルオロエチレンとポリ塩化ビニルフィルム，底面がアルミ箔のブリスター包装

含量	*1 箱（包装）あたりの内容量*	*ブリスターパック*
50 mg 錠，150 mg 錠，200 mg 錠，300 mg 及び 400 mg 錠	*10 錠*	*10 錠 × 1 シート*
	30 錠	*10 錠 × 3 シート*
	50 錠	*5 錠 × 10 シート*
	50 錠	*10 錠 × 5 シート*
	60 錠	*10 錠 × 6 シート*
	100 錠	*10 錠 × 10 シート*
	100 錠	*1 錠 × 100 シート*

一部の包装単位が市販されていない場合がある。

6.6　廃棄上の特別な注意

特になし。

7　医薬品市販承認取得者

8　医薬品市販承認番号

9　初回承認日／承認更新日

初回承認日：2007 年 8 月 21 日
承認更新日：2015 年 11 月 23 日

10　本文改訂日

[redacted]

CDS

Drug Substance Quetiapine

[redacted]

Core Data Sheet

[redacted]

※2頁以降削除

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

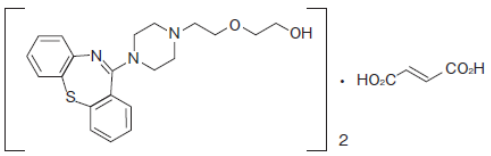
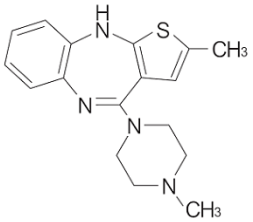
[redacted]

[redacted]

1.7　同種同効品一覧表

申請する薬剤及び同種同効品として，双極性障害におけるうつ症状の改善を効能・効果とするオランザピンを表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1　同種同効品一覧

一般的名称	クエチアピンフマル酸塩 (Quetiapine Fumarate)	オランザピン (Olanzapine)
販売名	ビプレッソ®徐放錠 50 mg，150 mg	①　ジプレキサ®錠 2.5 mg，5 mg，10 mg ②　ジプレキサ®細粒 1% ③　ジプレキサ®ザイディス®錠 2.5 mg，5 mg，10 mg
会社名	アステラス製薬株式会社	日本イーライリリー株式会社
承認年月日		①　ジプレキサ®錠 2.5 mg，5 mg，10 mg：2000 年 12 月 22 日 ②　ジプレキサ®細粒 1%：2001 年 11 月 29 日 ③　ジプレキサ®ザイディス®錠 2.5 mg，5 mg，10 mg：2005 年 3 月 22 日（5 mg，10 mg），2015 年 9 月 18 日（2.5 mg）
再審査年月日 再評価年月日		統合失調症 再審査結果：2010 年 3 月 24 日 双極性障害における躁症状の改善 再審査期間：2010 年 10 月 27 日～2014 年 10 月 26 日 双極性障害におけるうつ症状の改善 再審査期間：2012 年 2 月 22 日～2016 年 2 月 21 日
規制区分	劇薬，処方箋医薬品	劇薬，処方箋医薬品
化学構造式		
剤形・含量	錠（徐放錠）：50 mg，150 mg	①　錠 錠 2.5 mg：1 錠中オランザピンとして 2.5 mg 錠 5 mg：1 錠中オランザピンとして 5 mg 錠 10 mg：1 錠中オランザピンとして 10 mg ②　細粒 細粒 1%：1 g 中オランザピンとして 10 mg ③　口腔内崩壊錠 錠 2.5 mg：1 錠中オランザピンとして 2.5 mg 錠 5 mg：1 錠中オランザピンとして 5 mg 錠 10 mg：1 錠中オランザピンとして 10 mg
効能・効果	双極性障害におけるうつ症状の改善	統合失調症 双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善
用法・用量	通常，成人にはクエチアピンとして1回50 mgより投与を開始し，2日以上の間隔をあけて1回150 mgへ増量する。その後，さらに2日以上の	統合失調症：通常，成人にはオランザピンとして5～10 mgを1日1回経口投与により開始する。維持量として1日1回10 mg経口投与する。なお，

	間隔をあけて，推奨用量である1回300 mgに増量する。 なお，いずれも1日1回就寝前とし，食後2時間以上あけて経口投与すること。 〈用法･用量に関連する使用上の注意〉 （1）うつ症状が改善した場合には，本剤の投与継続の要否について検討し，本剤を漫然と投与しないよう注意すること。［双極性障害の維持療法における日本人での本剤の有効性及び安全性は確立していない。］ （2）肝機能障害のある患者及び高齢者では，クリアランスが減少し血漿中濃度が上昇することがあるため，2日以上の間隔をあけて患者の状態を観察しながら1日50mgずつ慎重に増量すること。（「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）	年齢，症状により適宜増減する。ただし，1日量は20 mgを超えないこと。 双極性障害における躁症状の改善：通常，成人にはオランザピンとして10 mgを1日1回経口投与により開始する。なお，年齢，症状により適宜増減するが，1日量は20 mgを超えないこと。 双極性障害におけるうつ症状の改善：通常，成人にはオランザピンとして5 mgを1日1回経口投与により開始し，その後1日1回10 mgに増量する。なお，いずれも就寝前に投与することとし，年齢，症状に応じ適宜増減するが，1日量は20 mgを超えないこと。 〈用法･用量に関連する使用上の注意〉 ③のみ 本剤は口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ（水なし）でも服用可能であるが，口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため，崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。 ①②③共通 双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善の場合 躁症状及びうつ症状が改善した場合には，本剤の投与継続の要否について検討し，本剤を漫然と投与しないよう注意すること。［双極性障害の維持療法における日本人での本剤の有効性及び安全性は確立していない。］
警告	（1）著しい血糖値の上昇から，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡等の重大な副作用が発現し，死亡に至る場合があるので，本剤投与中は，血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。 （2）投与にあたっては，あらかじめ上記副作用が発現する場合があることを，患者及びその家族に十分に説明し，口渇，多飲，多尿，頻尿等の異常に注意し，このような症状があらわれた場合には，直ちに投与を中断し，医師の診察を受けるよう，指導すること。（「重要な基本的注意」の項参照）	1．著しい血糖値の上昇から，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡等の重大な副作用が発現し，死亡に至る場合があるので，本剤投与中は，血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。 2．投与にあたっては，あらかじめ上記副作用が発現する場合があることを，患者及びその家族に十分に説明し，口渇，多飲，多尿，頻尿等の異常に注意し，このような症状があらわれた場合には，直ちに投与を中断し，医師の診察を受けるよう，指導すること。［「重要な基本的注意」の項参照］
禁忌	（次の患者には投与しないこと） （1）昏睡状態の患者［昏睡状態を悪化させるおそれがある。］ （2）バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者［中枢神経抑制作用が増強される。］ （3）アドレナリンを投与中の患者（「相互作用」の項参照） （4）本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 （5）糖尿病の患者，糖尿病の既往歴のある患者	（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．本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 4．アドレナリンを投与中の患者［「相互作用」の項参照］ 5．糖尿病の患者，糖尿病の既往歴のある患者

使用上の注意	1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）肝機能障害のある患者（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉及び「薬物動態」の項参照） （2）心・血管疾患，脳血管障害，低血圧又はそれらの疑いのある患者［投与初期に一過性の血圧降下があらわれることがある。］ （3）てんかん等の痙攣性疾患，又はこれらの既往歴のある患者［痙攣閾値を低下させるおそれがある。］ （4）不整脈又はその既往歴のある患者，先天性QT延長症候群の患者，又はQT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者［本剤の投与によりQT間隔が延長する可能性がある。］ （5）自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者［症状を悪化させるおそれがある。］ （6）脳の器質的障害のある患者［他の抗うつ剤で精神症状の悪化が認められたとの報告がある。］ （7）衝動性が高い併存障害を有する患者［他の抗うつ剤で精神症状の悪化が認められたとの報告がある。］ （8）高齢者（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉及び「高齢者への投与」の項参照） （9）糖尿病の家族歴，高血糖あるいは肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者（「重要な基本的注意」の項参照） 2．重要な基本的注意 （1）本剤の投与により，著しい血糖値の上昇から，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡等の致命的な経過をたどることがあるので，本剤投与中は，血糖値の測定や口渇，多飲，多尿，頻尿等の観察を十分に行うこと。特に，高血糖，肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者では，血糖値が上昇し，代謝状態を急激に悪化させるおそれがある。 （2）本剤の投与により，低血糖があらわれることがあるので，本剤投与中は，脱力感，倦怠感，冷汗，振戦，傾眠，意識障害等の低血糖症状に注意するとともに，血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。 （3）本剤の投与に際し，あらかじめ上記（1）及び（2）の副作用が発現する場合があることを，患者及びその家族に十分に説明し，高血糖症状（口渇，多飲，多尿，頻尿等），低血糖症状（脱力感，倦怠感，冷汗，振戦，傾眠，意識障害等）に注意し，この	1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）糖尿病の家族歴，高血糖あるいは肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者［「重要な基本的注意」の項参照］ （2）自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者，自殺念慮のある患者［自殺念慮，自殺企図があらわれることがある。］ （3）脳の器質的障害のある患者［他の抗うつ剤で精神症状の悪化が認められたとの報告がある。］ （4）衝動性が高い併存障害を有する患者［他の抗うつ剤で精神症状の悪化が認められたとの報告がある。］ （5）尿閉，麻痺性イレウス，閉塞隅角緑内障のある患者［抗コリン作用により症状を悪化させることがある。］ （6）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ことがある。］ （7）肝障害のある患者又は肝毒性のある薬剤による治療を受けている患者［肝障害を悪化させることがある。］ （8）高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ （9）本剤のクリアランスを低下させる要因（非喫煙者，女性，高齢者）を併せ持つ患者［本剤の血漿中濃度が増加することがある。］ 2．重要な基本的注意 （1）本剤の投与により，著しい血糖値の上昇から，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡等の致命的な経過をたどることがあるので，本剤投与中は，血糖値の測定や口渇，多飲，多尿，頻尿等の観察を十分に行うこと。特に，高血糖，肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者では，血糖値が上昇し，代謝状態を急激に悪化させるおそれがある。 （2）低血糖があらわれることがあるので，本剤投与中は，脱力感，倦怠感，冷汗，振戦，傾眠，意識障害等の低血糖症状に注意するとともに，血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。 （3）本剤の投与に際し，あらかじめ上記（1）及び（2）の副作用が発現する場合があることを，患者及びその家族に十分に説明し，高血糖症状（口渇，多飲，多尿，頻尿等），低血糖症状（脱力感，倦怠感，冷汗，振戦，傾眠，意識障害等）に注意

	ような症状があらわれた場合には，直ちに投与を中断し，医師の診察を受けるよう，指導すること。 (4) 大うつ病性障害等の精神疾患（双極性障害におけるうつ症状を含む）を有する患者への抗うつ剤の投与により，24歳以下の患者で，自殺念慮，自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため，本剤の投与にあたっては，リスクとベネフィットを考慮すること。（「その他の注意」の項参照） (5) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり，自殺企図のおそれがあるので，このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。 (6) 不安，焦燥，興奮，パニック発作，不眠，易刺激性，敵意，攻撃性，衝動性，アカシジア／精神運動不穏，軽躁，躁病等があらわれることが報告されている。また，因果関係は明らかではないが，これらの症状・行動を来した症例において，基礎疾患の悪化又は自殺念慮，自殺企図，他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに，これらの症状の増悪が観察された場合には，服薬量を増量せず，徐々に減量し，中止するなど適切な処置を行うこと。 (7) 自殺目的での過量服用を防ぐため，自殺傾向が認められる患者に処方する場合には，1回分の処方日数を最小限にとどめること。 (8) 家族等に自殺念慮や自殺企図，興奮，攻撃性，易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い，医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。 (9) 本剤の投与により体重増加を来すことがあるので，肥満に注意し，肥満の徴候があらわれた場合は，食事療法，運動療法等の適切な処置を行うこと。 (10) 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。 (11) 本剤は主として中枢神経系に作用するため，眠気，注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので，本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。 (12) 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	し，このような症状があらわれた場合には，直ちに投与を中断し，医師の診察を受けるよう，指導すること。 (4) 双極性障害におけるうつ症状を有する患者に本剤を投与する場合，以下の点に注意すること。 1) 大うつ病性障害等の精神疾患（双極性障害におけるうつ症状を含む）を有する患者への抗うつ剤の投与により，24歳以下の患者で，自殺念慮，自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため，本剤の投与にあたっては，リスクとベネフィットを考慮すること。［「その他の注意」の項参照］ 2) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり，自殺企図のおそれがあるので，このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。 3) 不安，焦燥，興奮，パニック発作，不眠，易刺激性，敵意，攻撃性，衝動性，アカシジア／精神運動不穏等があらわれることが報告されている。また，因果関係は明らかではないが，これらの症状・行動を来した症例において，基礎疾患の悪化又は自殺念慮，自殺企図，他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに，これらの症状の増悪が観察された場合には，服薬量を増量せず，徐々に減量し，中止するなど適切な処置を行うこと。 4) 自殺目的での過量服用を防ぐため，自殺傾向が認められる患者に処方する場合には，1回分の処方日数を最小限にとどめること。 5) 家族等に自殺念慮や自殺企図，興奮，攻撃性，易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い，医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。 (5) 本剤の投与により体重増加を来すことがあるので，肥満に注意し，肥満の徴候があらわれた場合は，食事療法，運動療法等の適切な処置を行うこと。 (6) 治療初期に，めまい，頻脈，起立性低血圧等があらわれることがある。心・血管疾患（心筋梗塞あるいは心筋虚血の既往，心不全，伝導異常等），脳血管疾患及び低血圧が起こりやすい状態（脱水，血液量減少，血圧降下剤投与による治療等）が認められる場合には注意すること。 (7) 本剤は制吐作用を有するため，他の薬剤に基づく中毒，腸閉塞，脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕在化することがあるので

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。

（13）投与量の急激な減少ないし投与の中止により，不眠，悪心，頭痛，下痢，嘔吐等の離脱症状があらわれることがある。投与を中止する場合には，徐々に減量するなど慎重に行うこと。

（14）抗精神病薬において，肺塞栓症，静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので，不動状態，長期臥床，肥満，脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。

3．相互作用

クエチアピンは複数の経路で広範に代謝される。クエチアピンの代謝に関与する主なP450酵素はCYP3A4である。

（1）併用禁忌（併用しないこと）

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

（2）併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 アルコール	中枢神経抑制作用が増強することがあるので，個々の患者の症状及び忍容性に注意し，慎重に投与すること。	薬力学的相互作用を起こすことがある。
CYP3A4誘導作用を有する薬剤[注)] フェニトイン カルバマゼピン バルビツール酸誘導体 リファンピシン 等	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，クリアランスが増加することがある。外国人にフェニトインを併用投与したとき，クエチアピンの経口クリアランスが約5倍に増加し，C_{max}及びAUCはそれぞれ66%及び80%低下した。
強いCYP3A4阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール 等	本剤の作用を増強するおそれがあるので，個々の患者の症状及び忍容性に注意し，本剤を減量するなどして慎重に投与すること。併用により本剤の血漿中濃度が高値となり，QT間隔が延長するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を強く阻害するため，血漿中濃度が上昇する可能性がある。外国人に強いCYP3A4阻害剤であるケトコナゾール（経口剤：国内未発売）を併用投与したとき，クエチアピンのC_{max}及びAUCはそれぞれ単独投与の3.35倍及び6.22倍であった。

注意すること。

（8）抗精神病薬において，肺塞栓症，静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので，不動状態，長期臥床，肥満，脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。

（9）傾眠，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高所での作業あるい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．相互作用

本剤の代謝には肝薬物代謝酵素 CYP1A2 が関与している。また，CYP2D6 も関与していると考えられている。［「薬物動態」の項参照］

（1）併用禁忌（併用しないこと）

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

（2）併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体等	中枢神経抑制作用があるので，減量するなど注意すること。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。
アルコール	相互に作用を増強することがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。
抗コリン作用を有する薬剤 抗コリン性抗パーキンソン剤 フェノチアジン系化合物 三環系抗うつ剤 等	腸管麻痺等の重篤な抗コリン性の毒性が強くあらわれることがある。	本剤及びこれらの薬剤は抗コリン作用を有する。
ドパミン作動薬 レボドパ製剤	これらの薬剤のドパミン作動性の作用が減弱することがある。	ドパミン作動性神経において，本剤がこれらの薬剤の作用に拮抗することによる。
フルボキサミン	本剤の血漿中濃度を増加させるので，本剤を減量するなど注意すること。	これらの薬剤は肝薬物代謝酵素（CYP1A2）阻害作用を有するため本剤のクリアランスを低下させる。
シプロフロキサシン塩酸塩	本剤の血漿中濃度を増加させる可能性がある。	
カルバマゼピン	本剤の血漿中濃度を低下させる。	これらの薬剤は肝薬物代謝酵素（CYP1A2）を誘導するため本剤のクリアランスを増加させる。
オメプラゾール リファンピシン	本剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。	
喫煙	本剤の血漿中濃度を低下させる。	喫煙は肝薬物代謝酵素（CYP1A2）を誘導するため本剤のクリアランスを増加させる。

CYP3A4阻害作用を有する薬剤 エリスロマイシン 等	本剤の作用を増強するおそれがあるので，個々の患者の症状及び忍容性に注意し，慎重に投与すること。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を阻害するため，血漿中濃度が上昇する可能性がある。

注）これらの薬剤を投与中止する場合には，本剤の減量を要することがある。

4．副作用
承認時までの国内の臨床試験では，341例中287例（84.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は，傾眠（50.7%），口渇（23.5%），倦怠感（10.9%），体重増加（10.9%），アカシジア（9.1%），便秘（8.8%），血中プロラクチン増加（8.2%）であった。
（承認時：●年●月）

（1）重大な副作用
1）高血糖，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡：高血糖（1%未満）があらわれ，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡（いずれも頻度不明[注)]）から死亡に至るなどの致命的な経過をたどることがあるので，血糖値の測定や，口渇，多飲，多尿，頻尿等の観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止し，インスリン製剤の投与を行うなど，適切な処置を行うこと。
2）低血糖：低血糖（頻度不明[注)]）があらわれることがあるので，脱力感，倦怠感，冷汗，振戦，傾眠，意識障害等の低血糖症状が認められた場合には，投与を中止し適切な処置を行うこと。
3）悪性症候群（Syndrome malin）：悪性症候群（頻度不明[注)]）があらわれることがあるので，無動緘黙，強度の筋強剛，嚥下困難，頻脈，血圧の変動，発汗等が発現し，それにひきつづき発熱がみられる場合は，投与を中止し，体冷却，水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には，白血球の増加やCK（CPK）の上昇がみられることが多く，また，ミオグロビン尿を伴う腎機能低下がみられることがある。
なお，高熱が持続し，意識障害，呼吸困難，循環虚脱，脱水症状，急性腎障害へへと移行し，死亡した例が報告されている。
4）横紋筋融解症：横紋筋融解症（頻度不明[注)]）があらわれることがあるので，筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。また，横紋筋融解症による急性腎障害の

4．副作用
統合失調症：
承認時（オランザピン錠：普通錠）までの国内臨床試験において580例中，副作用が377例（65.0%）に認められた。承認時及び製造販売後調査における総症例数7403例中，副作用（臨床検査値異常を含む）は2555例（34.51%）で5612件認められた。主な副作用は体重増加（7.71%），傾眠（4.01%），不眠（3.47%），便秘（3.21%），アカシジア（3.13%），食欲亢進（2.63%），トリグリセリド上昇（2.19%）であった。（再審査期間終了時）
双極性障害における躁症状の改善：
承認時までの国内臨床試験において186例中，副作用が125例（67.2%）に認められた。主な副作用は傾眠（26.9%），体重増加（14.0%），口渇（11.8%），トリグリセリド上昇（8.1%），便秘（7.5%），倦怠感（6.5%），食欲亢進（5.9%）であった。
再審査終了時における特定使用成績調査の結果、安全性評価対象例609例中、副作用が119例（19.5%）に認められた。主な副作用は、体重増加（5.4%）、傾眠（4.6%）であった。
双極性障害におけるうつ症状の改善：
承認時までの臨床試験において総症例485例中（日本人患者165例を含む），副作用が302例（62.3%）に認められた。主な副作用は体重増加（26.4%），傾眠（15.1%），食欲亢進（13.2%），鎮静（5.4%），過眠症（5.2%）であった。
（1）重大な副作用
1）高血糖，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡：高血糖があらわれ，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡から死亡に至るなどの致命的な経過をたどることがあるので，血糖値の測定や，口渇，多飲，多尿，頻尿等の観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止し，インスリン製剤の投与を行うなど，適切な処置を行うこと。
2）低血糖：低血糖があらわれることがあるので，脱力感，倦怠感，冷汗，振戦，傾眠，意識障害等の低血糖症状が認められた場合には，投与を中止し適切な処置を行うこと。
3）悪性症候群（Syndrome malin）：無動緘黙，強度の筋強剛，脈拍及び血圧の変動，発汗等が発現し，それに引き続き発熱がみ

	発症に注意すること。 5）痙攣：痙攣（頻度不明注））があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 6）無顆粒球症，白血球減少：無顆粒球症（頻度不明注）），白血球減少（1%未満）があらわれることがあるので，血液検査を行うなど，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 7）肝機能障害，黄疸：AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP，Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害（1%未満），黄疸（頻度不明注））があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 8）麻痺性イレウス：腸管麻痺（食欲不振，悪心・嘔吐，著しい便秘，腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）を来し，麻痺性イレウス（頻度不明注））に移行することがあるので，腸管麻痺があらわれた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 9）遅発性ジスキネジア：口周部等の不随意運動（頻度不明注））があらわれ，投与中止後も持続することがある。 10）肺塞栓症，深部静脈血栓症：抗精神病薬において，肺塞栓症，静脈血栓症（いずれも頻度不明注））等の血栓塞栓症が報告されているので，観察を十分に行い，息切れ，胸痛，四肢の疼痛，浮腫等が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注）同一有効成分含有の「セロクエル」及び外国の副作用のため頻度不明。	られる場合は，投与を中止し，水分補給，体冷却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，血清CK（CPK）の上昇や白血球の増加がみられることが多い。また，ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下に注意すること。なお，高熱が持続し，意識障害，呼吸困難，循環虚脱，脱水症状，急性腎不全へと移行し，死亡した例が報告されている。 4）肝機能障害，黄疸：AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP，Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5）痙攣：痙攣（強直間代性，部分発作，ミオクロヌス発作等）があらわれることがあるので，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 6）遅発性ジスキネジア：長期投与により，不随意運動（特に口周部）があらわれ，投与中止後も持続することがある。 7）横紋筋融解症：横紋筋融解症があらわれることがあるので，筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。また，横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。 8）麻痺性イレウス：腸管麻痺（食欲不振，悪心・嘔吐，著しい便秘，腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）を来し，麻痺性イレウスに移行することがあるので，腸管麻痺があらわれた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 9）無顆粒球症，白血球減少：無顆粒球症，白血球減少があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 10）肺塞栓症，深部静脈血栓症：抗精神病薬において，肺塞栓症，静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので，観察を十分に行い，息切れ，胸痛，四肢の疼痛，浮腫等が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11）薬剤性過敏症症候群：初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状

（2）その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明注）
精神神経系	めまい，頭痛，傾眠	鎮静，うつ病，軽躁，不眠症	注意力障害，過眠症，片頭痛，せん妄，易刺激性，躁病，自殺念慮，自殺企図，自傷行動	不安，幻覚の顕在化，健忘，攻撃的反応，意識レベルの低下，昏迷，神経症，妄想の顕在化，リビドー亢進，感情不安定，激越，錯乱，思考異常，人格障害，多幸症，舞踏病様アテトーシス，悪夢，独語，衝動行為，自動症，敵意，統合失調性反応，協調不能，レストレスレッグス症候群
錐体外路症状	アカシジア	運動緩慢，構語障害，ジストニア	流涎過多，歩行障害，筋痙縮，筋骨格硬直，ジスキネジア，構音障害，錐体外路障害，振戦	筋強剛，嚥下障害，眼球回転発作，パーキンソン症候群
血液			白血球数増加	顆粒球減少，好酸球増加症，貧血，血小板減少
循環器系		頻脈，低血圧，高血圧，起立性低血圧	動悸，不整脈，心電図QT延長	心悸亢進，心電図異常，徐脈，失神，血管拡張
肝臓		ALT（GPT）上昇，AST（GOT）上昇，γ-GTP上昇	LDH上昇，肝機能検査異常	Al-P上昇，ビリルビン血症
呼吸器系			鼻閉	去痰困難，鼻炎，咳増加
消化器系	便秘，食欲亢進	腹部不快感，腹痛，下痢，悪心，嘔吐，過食	腹部膨満，消化不良，胃炎，胃食道逆流性疾患，食欲減退	鼓腸放屁，消化管障害，吐血，直腸障害，膵炎
眼				瞳孔反射障害，弱視，結膜炎

があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

（2）その他の副作用
副作用が認められた場合には，必要に応じ，減量，投与中止等の適切な処置を行うこと。

副作用分類	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	興奮，傾眠，不眠，不安，めまい・ふらつき	頭痛・頭重，抑うつ状態，易刺激性，自殺企図，幻覚，妄想，脱抑制，構音障害，性欲亢進，躁状態，立ちくらみ，感覚鈍麻，下肢静止不能症候群	独語，記憶障害，知覚過敏，違和感，意識喪失，空笑，会話障害，もうろう状態，健忘	焦燥，しびれ感
錐体外路症状	アカシジア（静坐不能），振戦	筋強剛，流涎，ジストニア，パーキンソン病徴候，ジスキネジア，歩行異常，嚥下障害，眼球挙上，ブラジキネジア（動作緩慢），下肢不安症	舌の運動障害，運動減少	
循環器		血圧低下，動悸，起立性低血圧，血圧上昇，頻脈	徐脈，心室性期外収縮，心房細動，心電図QT延長	血栓
消化器	便秘，食欲亢進，口渇	嘔気，胃不快感，食欲不振，嘔吐，下痢，胃炎	腹痛，胃潰瘍，口角炎，黒色便，痔出血，腹部膨満	膵炎
血液		白血球減少，白血球増多，貧血，リンパ球減少，好酸球増多，赤血球減少，好中球増多，血小板減少，ヘモグロビン減少，血小板増多，好中球減少	好酸球減少，赤血球増多，単球減少，単球増多，ヘマトクリット値減少	
内分泌		プロラクチン上昇，月経異常	プロラクチン低下，乳汁分泌，乳房肥大，甲状腺機能亢進症	
肝臓	ALT（GPT）上昇，AST（GOT）上昇	γ-GTP上昇，Al-P上昇，LDH上昇	総ビリルビン上昇，ウロビリノーゲン陽性，総ビリルビン低下，肝炎	

代謝・内分泌	高プロラクチン血症	TSH上昇，高トリグリセリド血症	甲状腺疾患，高カリウム血症，TSH減少，高尿酸血症，高脂血症，尿糖陽性，FT_4減少，乳汁漏出症	T_4減少，高コレステロール血症，T_3減少，月経異常，肥満症，痛風，低ナトリウム血症，水中毒，多飲症
過敏症			湿疹	発疹，血管浮腫，そう痒
泌尿器系			膀胱炎，尿蛋白陽性，排尿困難	尿失禁，尿閉，BUN上昇，持続勃起，射精異常，インポテンス，頻尿
その他	口渇・口内乾燥，倦怠感，体重増加	薬剤離脱症候群（不眠，悪心，頭痛，下痢，嘔吐），CK（CPK）上昇，感覚鈍麻	回転性めまい，歯痛，無力症，悪寒，末梢性浮腫，靭帯捻挫，体重減少，関節痛，背部痛，筋肉痛，味覚異常，脱毛症，多汗症	意欲低下，発熱，胸痛，舌麻痺，浮腫，ほてり，顔面浮腫，腫瘤，過量投与，骨盤痛，歯牙障害，関節症，滑液包炎，筋無力症，悪化反応，偶発外傷，耳の障害，ざ瘡

注）同一有効成分含有の「セロクエル」及び外国の副作用のため頻度不明。

腎臓		BUN低下	蛋白尿，尿沈渣異常，腎盂炎，クレアチニン低下，BUN上昇	
泌尿器		排尿障害，尿閉	頻尿，尿失禁	
過敏症		発疹	そう痒症，顔面浮腫，蕁麻疹，小丘疹	光線過敏症，血管浮腫
代謝異常	トリグリセリド上昇，コレステロール上昇，高脂血症	尿糖，糖尿病，高尿酸血症，カリウム低下，カリウム上昇，ナトリウム低下，総蛋白低下，水中毒	ナトリウム上昇，クロール上昇，トリグリセリド低下，脱水症，クロール低下	
呼吸器		鼻閉	嚥下性肺炎	鼻出血
その他	体重増加，倦怠感	脱力感，体重減少，発熱，発汗，浮腫，ほてり，CK（CPK）上昇，転倒	胸痛，骨折，腰痛，死亡，アルブミン低下，低体温，眼のチカチカ，A/G比異常，肩こり，グロブリン上昇，霧視感，脱毛症，関節痛	持続勃起，離脱反応（発汗，嘔気，嘔吐）

5．高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5．高齢者への投与
高齢者は一般的に生理機能が低下しており，また，本剤のクリアランスを低下させる要因であるので，慎重に投与すること。本剤のクリアランスを低下させる他の要因（非喫煙者，女性等）を併せ持つ高齢者では，2.5～5 mgの少量から投与を開始するなど，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。［本剤のクリアランスを低下させる他の要因を併せ持つ高齢者では本剤のクリアランスが低下していることがある。］

6．妊婦，産婦，授乳婦等への投与
（1）妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット及びウサギ）で胎児への移行が報告されている。また，妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合，新生児に哺乳障害，傾眠，呼吸障害，振戦，筋緊張低下，易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。］
（2）授乳婦：授乳中の婦人に投与する場合には，授乳を中止させること。［母乳中へ移行することが報告されている。］

6．妊婦，産婦，授乳婦等への投与
（1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合，新生児に哺乳障害，傾眠，呼吸障害，振戦，筋緊張低下，易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。］
（2）授乳中の婦人に投与する場合には，授乳を中止させること。［ヒト母乳中への移行が報告されている。］

	7．小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。（国内での使用経験がない。） 8．過量投与 症状：主な症状は傾眠，鎮静，頻脈，低血圧等である。まれに昏睡，死亡に至る症例が報告されている。 処置：本剤に特異的な解毒剤はないため維持療法を行うこと。早期の胃洗浄は有効である。呼吸抑制があらわれた場合には気道の確保，人工呼吸等の適切な処置を行うこと。低血圧があらわれた場合には輸液，交感神経作動薬の投与等の適切な処置を行うこと。ただし，アドレナリン，ドパミンは，クエチアピンのα-受容体遮断作用により低血圧を悪化させる可能性があるので投与しないこと。 9．適用上の注意 （1）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。］ （2）服用時：本剤は徐放性製剤であるため，割ったり，砕いたり，すりつぶしたりしないで，そのままかまずに服用するよう指導すること。［割ったり，砕いたり，すりつぶしたりして服用すると，本剤の徐放性が失われ，薬物動態が変わるおそれがある。］	7．小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］ 8．過量投与 徴候，症状：本剤の過量投与時に，頻脈，激越／攻撃性，構語障害，種々の錐体外路症状，及び鎮静から昏睡に至る意識障害が一般的な症状（頻度10%以上）としてあらわれることが報告されている。また他の重大な症状として，譫妄，痙攣，悪性症候群様症状，呼吸抑制，吸引，高血圧あるいは低血圧，不整脈（頻度2%以下）及び心肺停止があらわれることがある。450 mg程度の急性過量投与による死亡例の報告があるが，2 gの急性過量投与での生存例も報告されている。 処置：特異的解毒剤は知られていない。催吐は行わないこと。本剤を過量に服用した場合は，胃洗浄あるいは活性炭の投与を行う。本剤は活性炭との併用時に生物学的利用率が50～60%低下する。心機能や呼吸機能等のモニターを行いながら，低血圧，循環虚脱及び呼吸機能低下に対し，適切な対症療法を行うこと。アドレナリン，ドパミン，あるいは他のβ-受容体アゴニスト活性を有する薬剤は低血圧を更に悪化させる可能性があるので使用してはならない。 9．適用上の注意 ①のみ 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。］ ③のみ 薬剤交付時 以下の点に注意するよう指導すること。 （1）ブリスターシートから取り出して服用すること。［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。］ （2）ブリスターシートから取り出す際には，裏面のシートを剥がした後，ゆっくりと指の腹で押し出すこと。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。［錠剤に比べてやわらかいため，シートを剥がさずに押し出そうとすると割れることがある。］ （3）吸湿性であるため，使用直前に乾いた手でブリスターシートから取り出し，直ちに口中に入れること。 （4）寝たままの状態では，水なしで服用しないこと。

	10．その他の注意 （1）本剤による治療中，原因不明の突然死が報告されている。 （2）本剤と同一有効成分を含有するセロクエルの国内臨床試験において，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，セロクエルの申請時に用いた外国長期投与試験において，急性腎障害が報告されている。 （3）外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において，クエチアピンを含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。また，外国での疫学調査において，定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。 （4）海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患（双極性障害のうつ症状を含む）を有する患者を対象とした，複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において，24歳以下の患者では，自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお，25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず，65歳以上においてはそのリスクが減少した。 （5）イヌで長期大量（100 mg/kg/日を6及び12カ月間）経口投与により，コレステロール合成阻害によると考えられる三角状後白内障が認められた。しかし，カニクイザル（最大225 mg/kg/日を56週間）及びげっ歯類に投与しても白内障は認められなかった。また，臨床試験においても，本剤と関連した角膜混濁は認められなかった。 （6）ラットに24カ月間経口投与したがん原性試験において，20 mg/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。	10．その他の注意 （1）本剤による治療中，原因不明の突然死が報告されている。 （2）海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患（双極性障害のうつ症状を含む）を有する患者を対象とした，複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において，24歳以下の患者では，自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお，25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず，65歳以上においてはそのリスクが減少した。 （3）がん原性試験において，雌マウス（8 mg/kg/日以上，21ヵ月）及び雌ラット（2.5/4 mg/kg/日以上，21ヵ月，投与211日に増量）で乳腺腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。これらの所見は，プロラクチンに関連した変化として，げっ歯類ではよく知られている。臨床試験及び疫学的調査において，ヒトにおける本剤あるいは類薬の長期投与と腫瘍発生との間に明確な関係は示唆されていない。 （4）外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において，本剤を含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。なお，本剤の5試験では，死亡及び脳血管障害（脳卒中，一過性脳虚血発作等）の発現頻度がプラセボと比較して高く，その死亡の危険因子として，年齢（80歳以上），鎮静状態，ベンゾジアゼピン系薬物の併用，呼吸器疾患が報告されている。脳血管障害を発現した患者においては，脳血管障害・一過性脳虚血発作・高血圧の既往又は合併，喫煙等の危険因子を有していたことが報告されている。また，外国での疫学調査において，定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。
添付文書の作成日	—	① 2017年3月改訂（第21版） ② 2017年3月改訂（第15版） ③ 2017年3月改訂（第14版）
備考	—	各々の剤形のみの記載については，以下のとおり記載した。 ① ジプレキサ錠のみの記載 ② ジプレキサ細粒のみの記載 ③ ジプレキサザイディス錠のみの記載

目次

1.8　添付文書（案）.....2
1.8.1　添付文書（案）.....2
1.8.2　効能・効果，用法・用量及びその設定根拠.....10
1.8.3　使用上の注意及びその設定根拠.....18
1.8.4　参考文献.....36

1.8　添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

次頁以降に添付文書（案）を示す。

astellas

規制区分：劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号
●●

	徐放錠 50mg	徐放錠 150mg
承認番号	●●	●●
薬価収載	年　月	
販売開始	年　月	
国際誕生	年　月	

双極性障害のうつ症状治療薬

ビプレッソ®徐放錠 50mg
ビプレッソ®徐放錠 150mg

クエチアピンフマル酸塩徐放錠

Bipresso® Extended Release Tablets 50mg・150mg

貯　　法：室温保存
〔開封後は湿気を避けて保存すること。〕
使用期限：ケース等に表示（製造後30箇月）
〔使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。〕
注　　意：【取扱い上の注意】の項参照

【警　告】

(1) 著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重大な副作用が発現し、死亡に至る場合があるので、本剤投与中は、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。

(2) 投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。（「重要な基本的注意」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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

【組成・性状】

1. 組成

	有効成分	添加物
ビプレッソ徐放錠 50mg	1錠中 日局 クエチアピンフマル酸塩 57.56mg （クエチアピンとして 50mg）	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒプロメロース、クエン酸ナトリウム水和物、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄
ビプレッソ徐放錠 150mg	1錠中 日局 クエチアピンフマル酸塩 172.69mg （クエチアピンとして 150mg）	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒプロメロース、クエン酸ナトリウム水和物、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール、酸化チタン

2. 製剤の性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
			表	裏	側面	
ビプレッソ徐放錠 50mg	フィルムコーティング錠（徐放錠）	うすい黄みの赤色	XR 50			XR50
			直径	厚さ	重量	
			長径 約 16.3mm 短径 約 6.6mm	約 5.1mm	約 513mg	
ビプレッソ徐放錠 150mg	フィルムコーティング錠（徐放錠）	白色	表	裏	側面	XR150
			XR 150			
			直径	厚さ	重量	
			長径 約 17.3mm 短径 約 6.8mm	約 5.5mm	約 589mg	

【効能・効果】

双極性障害におけるうつ症状の改善

【用法・用量】

通常、成人にはクエチアピンとして1回50mgより投与を開始し、2日以上の間隔をあけて1回150mgへ増量する。その後、さらに2日以上の間隔をあけて、推奨用量である1回300mgに増量する。
なお、いずれも1日1回就寝前とし、食後2時間以上あけて経口投与すること。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

(1) うつ症状が改善した場合には、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。［双極性障害の維持療法における日本人での本剤の有効性及び安全性は確立していない。］
(2) 肝機能障害のある患者及び高齢者では、クリアランスが減少し血漿中濃度が上昇することがあるため、2日以上の間隔をあけて患者の状態を観察しながら1日50mgずつ慎重に増量すること。（「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 肝機能障害のある患者（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉及び「薬物動態」の項参照）
(2) 心・血管疾患、脳血管障害、低血圧又はそれらの疑いのある患者［投与初期に一過性の血圧降下があらわれることがある。］

(3) てんかん等の痙攣性疾患、又はこれらの既往歴のある患者［痙攣閾値を低下させるおそれがある。］
(4) 不整脈又はその既往歴のある患者、先天性QT延長症候群の患者、又はQT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者［本剤の投与によりQT間隔が延長する可能性がある。］
(5) 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者［症状を悪化させるおそれがある。］
(6) 脳の器質的障害のある患者［他の抗うつ剤で精神症状の悪化が認められたとの報告がある[1)]。］
(7) 衝動性が高い併存障害を有する患者［他の抗うつ剤で精神症状の悪化が認められたとの報告がある[1)]。］
(8) 高齢者（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉及び「高齢者への投与」の項参照）
(9) 糖尿病の家族歴、高血糖あるいは肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者(「重要な基本的注意」の項参照)

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤の投与により、著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の致命的な経過をたどることがあるので、本剤投与中は、血糖値の測定や口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行うこと。特に、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者では、血糖値が上昇し、代謝状態を急激に悪化させるおそれがある。
(2) 本剤の投与により、低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。
(3) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記（1）及び（2）の副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状（口渇、多飲、多尿、頻尿等）、低血糖症状（脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等）に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。
(4) 大うつ病性障害等の精神疾患（双極性障害におけるうつ症状を含む）を有する患者への抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。(「その他の注意」の項参照)
(5) **うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがある**ので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
(6) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。
(7) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。
(8) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。
(9) 本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。
(10) 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。
(11) 本剤は主として中枢神経系に作用するため、**眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下**が起こることがあるので、本剤投与中の患者には**自動車の運転等危険を伴う機械の操作**に従事させないように注意すること。
(12) 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。
(13) 投与量の急激な減少ないし投与の中止により、不眠、悪心、頭痛、下痢、嘔吐等の離脱症状があらわれることがある。投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。
(14) 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。

3. 相互作用

クエチアピンは複数の経路で広範に代謝される。クエチアピンの代謝に関与する主なP450酵素はCYP3A4である。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

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

（2）併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 アルコール	中枢神経抑制作用が増強することがあるので、個々の患者の症状及び忍容性に注意し、慎重に投与すること。	薬力学的相互作用を起こすことがある。
CYP3A4 誘導作用を有する薬剤[注)] フェニトイン カルバマゼピン バルビツール酸誘導体 リファンピシン 等	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、クリアランスが増加することがある。外国人にフェニトインを併用投与したとき、クエチアピンの経口クリアランスが約 5 倍に増加し、C_{max} 及び AUC はそれぞれ 66%及び 80%低下した[2)]。
強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール 等	本剤の作用を増強するおそれがあるので、個々の患者の症状及び忍容性に注意し、本剤を減量するなどして慎重に投与すること。 併用により本剤の血漿中濃度が高値となり、QT 間隔が延長するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を強く阻害するため、血漿中濃度が上昇する可能性がある。 外国人に強い CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール（経口剤：国内未発売）を併用投与したとき、クエチアピンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ単独投与の 3.35 倍及び 6.22 倍であった[2)]。
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 エリスロマイシン 等	本剤の作用を増強するおそれがあるので、個々の患者の症状及び忍容性に注意し、慎重に投与すること。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため、血漿中濃度が上昇する可能性がある。

注）これらの薬剤を投与中止する場合には、本剤の減量を要することがある。

4. 副作用

承認時までの国内の臨床試験では、341例中287例(84.2%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、傾眠（50.7%）、口渇（23.5%）、倦怠感（10.9%）、体重増加（10.9%）、アカシジア（9.1%）、便秘（8.8%）、血中プロラクチン増加（8.2%）であった。

（承認時：●年●月）

（1）重大な副作用

1）**高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡**：高血糖（1%未満）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡（いずれも頻度不明[注)]）から死亡に至るなどの致命的な経過をたどることがあるので、血糖値の測定や、口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。

2）**低血糖**：低血糖（頻度不明[注)]）があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

3）**悪性症候群（Syndrome malin）**：悪性症候群（頻度不明[注)]）があらわれることがあるので、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それにひきつづき発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加やCK（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能低下がみられることがある。
なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡した例が報告されている。

4）**横紋筋融解症**：横紋筋融解症（頻度不明[注)]）があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

5）**痙攣**：痙攣（頻度不明[注)]）があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6）**無顆粒球症、白血球減少**：無顆粒球症（頻度不明[注)]）、白血球減少（1%未満）があらわれることがあるので、血液検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

7）**肝機能障害、黄疸**：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害（1%未満）、黄疸（頻度不明[注)]）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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

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

10）**肺塞栓症、深部静脈血栓症**：抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症（いずれも頻度不明[注)]）等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注）同一有効成分含有のセロクエル及び外国の副作用のため頻度不明。

（2）その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明注)
精神神経系	めまい、頭痛、傾眠	鎮静、うつ病、軽躁、不眠症	注意力障害、過眠症、片頭痛、せん妄、易刺激性、躁病、自殺念慮、自殺企図、自傷行動	不安、幻覚の顕在化、健忘、攻撃的反応、意識レベルの低下、昏迷、神経症、妄想の顕在化、リビドー亢進、感情不安定、激越、錯乱、思考異常、人格障害、多幸症、舞踏病様アテトーシス、悪夢、独語、衝動行為、自動症、敵意、統合失調性反応、協調不能、レストレスレッグス症候群
錐体外路症状	アカシジア	運動緩慢、構語障害、ジストニア	流涎過多、歩行障害、筋痙縮、筋骨格硬直、ジスキネジア、構音障害、錐体外路障害、振戦	筋強剛、嚥下障害、眼球回転発作、パーキンソン症候群
血液			白血球数増加	顆粒球減少、好酸球増加症、貧血、血小板減少
循環器系		頻脈、低血圧、高血圧、起立性低血圧	動悸、不整脈、心電図QT延長	心悸亢進、心電図異常、徐脈、失神、血管拡張
肝臓		ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、γ-GTP上昇	LDH上昇、肝機能検査異常	Al-P上昇、ビリルビン血症
呼吸器系			鼻閉	去痰困難、鼻炎、咳増加
消化器系	便秘、食欲亢進	腹部不快感、腹痛、下痢、悪心、嘔吐、過食	腹部膨満、消化不良、胃炎、胃食道逆流性疾患、食欲減退	鼓腸放屁、消化管障害、吐血、直腸障害、膵炎
眼				瞳孔反射障害、弱視、結膜炎
代謝・内分泌	高プロラクチン血症	TSH上昇、高トリグリセリド血症	甲状腺疾患、高カリウム血症、TSH減少、高尿酸血症、高脂血症、尿糖陽性、FT_4減少、乳汁漏出症	T_4減少、高コレステロール血症、T_3減少、月経異常、肥満症、痛風、低ナトリウム血症、水中毒、多飲症
過敏症			湿疹	発疹、血管浮腫、そう痒
泌尿器系			膀胱炎、尿蛋白陽性、排尿困難	尿失禁、尿閉、BUN上昇、持続勃起、射精異常、インポテンス、頻尿
その他	口渇・口内乾燥、倦怠感、体重増加	薬剤離脱症候群（不眠、悪心、頭痛、下痢、嘔吐）、CK（CPK）上昇、感覚鈍麻	回転性めまい、歯痛、無力症、悪寒、末梢性浮腫、靭帯捻挫、体重減少、関節痛、背部痛、筋肉痛、味覚異常、脱毛症、多汗症	意欲低下、発熱、胸痛、舌麻痺、浮腫、ほてり、顔面浮腫、腫瘤、過量投与、骨盤痛、歯牙障害、関節症、滑液包炎、筋無力症、悪化反応、偶発外傷、耳の障害、ざ瘡

注）同一有効成分含有のセロクエル及び外国の副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

（1）**妊婦等**：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット及びウサギ）で胎児への移行が報告されている。また、妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。］

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

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。（国内での使用経験がない。）

8. 過量投与

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

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

9. 適用上の注意

（1）**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。］

（2）**服用時**：本剤は徐放性製剤であるため、割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまずに服用するよう指導すること。［割ったり、砕いたり、すりつぶしたりして服用すると、本剤の徐放性が失われ、薬物動態が変わるおそれがある。］

10. その他の注意

（1）本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

（2）本剤と同一有効成分を含有するセロクエルの国内臨床試験において、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、セロクエルの申請時に用いた外国長期投与試験において、

急性腎障害が報告されている。

(3) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、クエチアピンを含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

(4) 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患（双極性障害のうつ症状を含む）を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した[3]。

(5) イヌで長期大量（100mg/kg/日を6及び12カ月間）経口投与により、コレステロール合成阻害によると考えられる三角状後白内障が認められた。しかし、カニクイザル（最大225mg/kg/日を56週間）及びげっ歯類に投与しても白内障は認められなかった。また、臨床試験においても、本剤と関連した角膜混濁は認められなかった。

(6) ラットに24カ月間経口投与したがん原性試験において、20mg/kg/日以上の雌の投与群で乳腺腫瘍の発現頻度の上昇が報告されている。これらの腫瘍の所見は、げっ歯類においてプロラクチンと関連した所見として報告されているが[4]、ヒトではプロラクチン濃度の上昇と腫瘍形成の関連性は明確にされていない。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 非高齢健康成人男性に本剤50mgを空腹時単回経口投与したときのクエチアピンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[5]。

本剤50mgを単回投与したときのクエチアピンの薬物動態パラメータ（健康成人男性）

投与量（mg）	n	C_{max}（ng/mL）	T_{max}（h）	AUC_{last}（μg·h/mL）	$t_{1/2}$（h）
50	24 a)	33.0 ±17.7	7.0 b) (1.0－24.0)	0.424 ±0.283	6.8 ±1.7

a) $t_{1/2}$はn=22、b) 中央値（範囲）　（平均値 ± 標準偏差）

(2) 非高齢大うつ病性障害患者[注)] に本剤を初回投与量として1日1回50mgから開始し、3日目に1日1回150mgに増量した。5日目に1日1回300mgまで増量し7日間空腹時反復経口投与したときの、定常状態の血漿中クエチアピン及び代謝物ノルクエチアピンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[6]。

注）本剤は大うつ病性障害への適応を取得していない。

本剤300mgを反復投与したときのクエチアピン及びノルクエチアピンの薬物動態パラメータ（非高齢者）

対象	投与量（mg）	n	C_{max}（ng/mL）	T_{max} a)（h）	AUC_{24h}（μg·h/mL）	$t_{1/2}$ b)（h）
クエチアピン	300	9	314 ±151	6.0 (4.0－12.0)	3.73 ±2.16	6.5 ±2.9
ノルクエチアピン	300	9	131 ±46.8	4.0 (4.0－10.0)	2.06 ±0.609	26.6 ±17.3

（平均値 ± 標準偏差）

a) 中央値（範囲）、b) n=7、投与後24時間までの採血点から算出

(3) 高齢大うつ病性障害患者[注)] に本剤を初回投与量として1日1回50mgから開始し、3日目に1日1回150mgに増量した後、5日目に1日1回300mgまで増量し7日間空腹時反復経口投与したときの、定常状態の血漿中クエチアピンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[7]。

注）本剤は大うつ病性障害への適応を取得していない。

本剤300mgを反復投与したときのクエチアピンの薬物動態パラメータ（高齢者）

投与量（mg）	n	C_{max}（ng/mL）	T_{max} a)（h）	AUC_{24h}（μg·h/mL）	$t_{1/2}$ b)（h）
300	8	434 ±184	4.0 (3.9－10.0)	4.91 ±2.00	7.9 ±2.3

（平均値 ± 標準偏差）

a) 中央値（範囲）、b) n=6、投与後24時間までの採血点から算出

(4) 大うつ病性障害患者[注)] 16例を対象に、2群2期クロスオーバー法により、本剤50mg錠3錠と150mg錠1錠を切り替えて反復経口投与したときのクエチアピンの平均血漿中濃度プロファイルは類似していた。本剤50mg錠3錠投与に対する150mg錠1錠投与時の定常状態のC_{max}及びAUC_{24h}の幾何平均比（90%信頼区間）は以下のとおりであった[8]。

注）本剤は大うつ病性障害への適応を取得していない。

本剤50mg錠と150mg錠の定常状態における薬物動態の比較

比較	パラメータ	C_{max}（ng/mL）	AUC_{24h}（μg·h/mL）
本剤150mg錠1錠／本剤50mg錠3錠	幾何平均比	1.22	1.05
	90%信頼区間（上限-下限）	1.03-1.44	0.95-1.15

また、双極性障害の大うつ病エピソードと診断された患者に、2群2期クロスオーバー法で本剤50mg錠と150mg錠を切り替えて投与した試験における有効性と安全性に大きな違いはなかった（「臨床成績」の項参照）。

2. 肝機能障害の影響（外国人データ）

肝機能障害患者（アルコール性肝硬変）に本剤と同一有効成分を含有するセロクエル錠25mgを単回経口投与したところ、クエチアピンのC_{max}及びAUC_{inf}は健康成人よりも高く（約1.5倍）、$t_{1/2}$は健康成人よりも長かった（約1.8倍）[9]。

外国人肝機能障害患者にセロクエル錠25mgを単回投与したときの薬物動態パラメータ

被験者	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} a) (h)	AUC_{inf} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
肝機能障害患者	8	78.5 ±14.4	1.0 (0.5−1.5)	0.386 ±0.077	5.5 ±1.0	79.4 ±10.7
健康成人	8	53.0 ±3.5	1.25 (0.6−3.0)	0.248 ±0.020	3.1 ±0.2	105 ±8

a) 中央値（範囲）　　（平均値 ± 標準誤差）

3. 吸収及び食事の影響

健康成人男性（24例）に本剤50mgを経口投与したときのC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均比（90%信頼区間）は、空腹時投与と比較して高脂肪食では2.14（1.88～2.43）及び1.18（1.04～1.34）、低脂肪食では1.82（1.60～2.07）及び1.06（0.94～1.20）であった[5]。

4. 蛋白結合率

ヒト血漿中におけるクエチアピンの蛋白結合率は83.0%であった[10]。

5. 代謝[11) 12)]

（1）クエチアピンは複数の経路で広範囲に代謝され、クエチアピンの代謝に関与する主なP450酵素はCYP3A4であった。代謝物ノルクエチアピンは主にCYP3A4により生成された。

（2）*In vitro*試験において、クエチアピン及びノルクエチアピンを含む代謝物はCYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4活性に対して弱い阻害作用を示したが、臨床用量のヒトでの血漿中濃度の約15倍以上の濃度でみられる作用であり、薬物相互作用の惹起を示唆するものではないと考えられた。

6. 排泄

（1）健康成人男子に本剤と同一有効成分を含有するセロクエル錠20mgを単回経口投与したところ、尿中への未変化体の排泄率は投与量の1%未満であった[13]。

（2）外国人統合失調症患者に^{14}C標識クエチアピンを経口投与したところ、尿及び糞中への放射能排泄率はそれぞれ投与量の72.8%及び20.2%であった。また、尿糞中放射能に占める未変化体の割合は1%未満であった[14]。

【臨床成績】

1. 二重盲検比較試験[15]

双極性障害の大うつ病エピソードと診断された患者を対象に、本剤300mg又はプラセボを1日1回就寝前に8週間投与した。MADRS（Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale）合計スコアの治療期開始時からの変化量の平均値はプラセボ群で−10.1、本剤300mg群で−12.6であり、調整済み平均値の差とその両側95%信頼区間は−2.4［−4.7，−0.2］と、本剤300mg群においてプラセボ群と比較して統計的に有意な差が認められた（P=0.034、共分散分析）。

MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（最終評価時）

投与群	例数	MADRS 合計スコア		プラセボ群との群間差 b) (両側 95% 信頼区間 c))	P 値 c)
		ベースライン a)	ベースラインからの変化量 a)		
プラセボ群	177	30.8±6.4	−10.1±10.9	−	−
本剤 300mg 群	179	30.9±6.9	−12.6±11.4	−2.4±1.2 (−4.7, −0.2)	0.034

a) 平均値±標準偏差、b) 平均値±標準誤差、c) 投与前値を共変量、投与群及び双極性障害診断（I 型／II 型）を固定効果とするモデルを用いた共分散分析

2. 非盲検継続投与試験[15]

上記の二重盲検比較試験に引き続き、本剤300mg又は150mg[注] を1日1回就寝前に44週間（合計52週間）投与した。二重盲検比較試験で本剤300mg群であった患者のMADRS合計スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、−15.2±12.2であった。

注）本剤の承認用量は、1日300mgである。

3. 高齢者対象試験[16]

高齢の双極性障害の大うつ病エピソードと診断された患者20例を対象に、本剤300mg又は150mg[注] を1日1回就寝前に52週間投与した。MADRS合計スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、−13.1±11.0であった。

注）本剤の承認用量は、1日300mgである。

4. 製剤切替試験[17]

双極性障害の大うつ病エピソードと診断された患者を対象に、2群2期クロスオーバー法にて本剤50mg錠及び150mg錠をそれぞれ非盲検下で切り替えて投与した結果、有効性と安全性に大きな違いはなかった。

MADRS合計スコアの製剤間の差

投与製剤	MADRS 合計スコアの平均値 a)		投与製剤別の調整済平均値 d)		調整済み平均値の製剤間の差 (50 mg 錠投与−150 mg 錠投与) d)	
	切替前	切替後	最小二乗平均	両側 95% 信頼区間	最小二乗平均	両側 95% 信頼区間
50mg 錠投与	9.2±6.9 b)	5.9±5.6 c)	7.4	4.4, 10.4	−0.5	−3.4, 2.3
150mg 錠投与	9.1±7.2 c)	6.8±5.4 b)	7.9	5.0, 10.9		

a) 平均値±標準偏差、b) 50 mg錠先行投与群（n=9）、c) 150 mg錠先行投与群（切替前：n=11、切替後：n=10）、d) 切替前及び切替後のデータを用いた、先行群、時期及び製剤を固定効果、被験者を変量効果とした分散分析

副作用の要約（投与製剤別）

項目	切替前 a)				切替後 b)			
	50 mg 錠投与 (n=9)		150 mg 錠投与 (n=11)		150 mg 錠投与 (n=9)		50 mg 錠投与 (n=11)	
	例数 c)	件数	例数 c)	件数	例数 c)	件数	例数 c)	件数
副作用	0	0	1 (9.1%)	4	2 (22.2%)	2	0	0

a) 50 mg錠先行投与群では50 mg錠投与、150 mg錠先行投与群では150 mg錠投与、b) 50 mg錠先行投与群では150 mg錠投与、150 mg錠先行投与群では50 mg錠投与、c) 発現例数（発現率）

【薬効薬理】

1. 薬理作用

（1）受容体親和性

ラット脳組織を用いた *in vitro* 試験で、ドパミン D_1 及び D_2 受容体、セロトニン $5HT_1$ 及び $5HT_2$ 受容体、ヒスタミン H_1 受容体、アドレナリン α_1 及び α_2 受容体に対して親和性を示したが、ムスカリン受容体及びベンゾジアゼピン受容体に対してはほとんど親和性を示さなかった。また、ドパミン D_2 受容体に比して、セロトニン $5HT_2$ 受容体に対する親和性は高かった[18]。

（2）ドパミン及びセロトニン受容体拮抗作用

ドパミン作動薬のアポモルヒネにより誘発した行動（リスザルの瞬目反応、マウスのよじ登り運動及び遊泳障害）[18] 並びにセロトニン作動薬のキパジンで誘発した行動（ラット首振り運動）[19] を、用量依存的に抑制した。

（3）錐体外路系に対する作用

サルにおけるジストニア惹起作用及びラットにおけるカタレプシー惹起作用は、ハロペリドールに比べて弱かった。ラットでの電気生理学的試験では辺縁系に対し選択的な作用を示し、錐体外路症状との関連が深いとされる黒質線条体系に対しては作用を示さなかった[18]。

（4）血漿中プロラクチンに対する作用

ラットにおいて、血漿中プロラクチン濃度推移はハロペリドールと異なり、持続的な上昇を示さなかった[18]。

（5）代謝物ノルクエチアピンの $5\text{-}HT_{1A}$ 受容体及びノルエピネフリントランスポーターに対する作用

ヒト $5\text{-}HT_{1A}$ 受容体及びノルエピネフリントランスポーター発現細胞を用いた *in vitro* 試験で、ノルクエチアピンは、$5\text{-}HT_{1A}$ 受容体部分活性化作用及びノルエピネフリン取り込み阻害作用を示した[20]。

2. 作用機序

本薬の薬理学的特徴はセロトニン $5\text{-}HT_{2A}$ 受容体、ドパミン D_2 受容体、その他のセロトニン、ドパミン、ヒスタミン及びアドレナリン受容体サブタイプに親和性があり、ドパミン D_2 受容体に比してセロトニン $5\text{-}HT_{2A}$ 受容体に対する親和性が高いことである[18]。代謝物ノルクエチアピンは $5\text{-}HT_{1A}$ 受容体部分活性化作用及びノルエピネフリン取り込み阻害作用を持つ[20]。

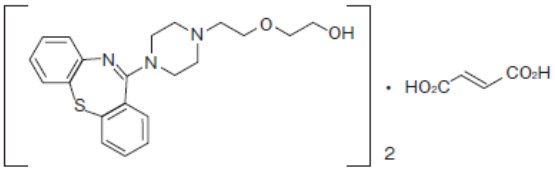
【有効成分に関する理化学的知見】

一 般 名：クエチアピンフマル酸塩（Quetiapine Fumarate）

化 学 名：

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

構 造 式：



分 子 式：$(C_{21}H_{25}N_3O_2S)_2 \cdot C_4H_4O_4$

分 子 量：883.09

融　　点：約174℃（分解）

分配係数：（1-オクタノール／水系）

pH3.0　0.35
pH5.0　30.85
pH7.0　389.70

性　　状：クエチアピンフマル酸塩は白色の粉末である。メタノールにやや溶けにくく，水又はエタノール（99.5）に溶けにくい。

【取扱い上の注意】

注　意：PTP品はアルミ袋により品質保持をはかっているので，アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること。

【包装】

徐放錠 50mg：100 錠（10 錠×10），100 錠（バラ）
徐放錠 150mg：100 錠（10 錠×10），100 錠（バラ）

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

1）厚生労働省医薬食品局：医薬品・医療機器等安全性情報: No.258, 2009
2）アストラゼネカ㈱社内資料（薬物相互作用）
3）Stone, M. et al.：B.M.J. 339: b2880, 2009
4）Vonderhaar, B.K.：Pharmacol. Ther. 79（2）：169, 1998
5）社内報告書（健康成人・薬物動態）
6）社内報告書（大うつ病性障害患者・薬物動態）
7）社内報告書（高齢大うつ病性障害患者・薬物動態）
8）社内報告書（大うつ病性障害患者・薬物動態比較）
9）アストラゼネカ㈱社内資料（海外肝障害患者・薬物動態）
10）アストラゼネカ㈱社内資料（ヒト血漿・蛋白結合）
11）アストラゼネカ㈱社内資料（ヒト肝ミクロソーム・代謝）
12）社内報告書（代謝物ノルクエチアピン・代謝）
13）村崎光邦 他：臨床評価 27（1）：101, 1999
14）アストラゼネカ㈱社内資料（海外統合失調症患者・排泄）
15）社内報告書（双極性障害患者・第II/III相二重盲検比較試験）
16）社内報告書（高齢双極性障害患者・長期投与試験）
17）社内報告書（双極性障害患者・製剤切替試験）
18）Goldstein, J.M.：Schizophrenia, Breaking Down Barriers（Wiley）177, 1996
19）アストラゼネカ㈱社内資料（ラット・薬理作用）
20）Jensen, N.H. et al.：Neuropsychopharmacology 33（10）：2303, 2008

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
0120-189-371

1.8.2　効能・効果，用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1　効能・効果及び用法・用量

効能・効果

双極性障害におけるうつ症状の改善

用法・用量

通常，成人にはクエチアピンとして 1 回 50mg より投与を開始し，2 日以上の間隔をあけて 1 回 150mg へ増量する。その後，さらに 2 日以上の間隔をあけて，推奨用量である 1 回 300mg に増量する。 なお，いずれも 1 日 1 回就寝前とし，食後 2 時間以上あけて経口投与すること。

〈用法･用量に関連する使用上の注意〉

（1）うつ症状が改善した場合には，本剤の投与継続の要否について検討し，本剤を漫然と投与しないよう注意すること。［双極性障害の維持療法における日本人での本剤の有効性及び安全性は確立していない。］

（2）肝機能障害のある患者及び高齢者では，クリアランスが減少し血漿中濃度が上昇することがあるため，2 日以上の間隔をあけて患者の状態を観察しながら 1 日 50mg ずつ慎重に増量すること。（「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）

1.8.2.2　効能・効果及び用法・用量の設定根拠

1.　効能・効果の設定根拠

双極性障害は，気分あるいは感情の変化を基本的な障害とする精神疾患であり，躁状態及びうつ状態を繰り返す。かつては躁病エピソードと大うつ病エピソードの両方を伴う精神病性気分障害（現在の双極 I 型障害）とされたが，最近の臨床研究により，完全な躁病エピソードの代わりに，より軽症で持続期間も少ない軽躁病エピソードと一時的な大うつ病エピソードが入れ替わる双極 II 型障害の存在が広く認知され始めている。本剤の開発計画立案時，双極性障害の診断には米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版（解説改訂）（DSM-IV-TR）（2000 年）が用いられていたが，2013 年 5 月に DSM-5 に改訂された。DSM-5 に改訂後も，DSM-IV-TR で気分障害としてまとめられていたうつ病性障害及び双極性障害の診断基準においては基本的に大きな変更はない。日本うつ病学会の気分障害の治療ガイドライン作成委員会により作成された双極性障害治療ガイドラインでは，双極性障害の大うつ病エピソードの治療薬として推奨される薬剤の一つとして，クエチアピンによる単独治療が挙げられている。

クエチアピンフマル酸塩はジベンゾチアゼピン系誘導体であり，5-HT_{2A} 受容体及びドパミン D_2 受容体並びにその他のセロトニン，ドパミン，ヒスタミン及びアドレナリン受容体サブタイプに対して高い親和性を有し，特に，5-HT_{2A} 受容体に対する親和性はドパミン D_2 受容体に比して高い。

また，代謝物 M5（ノルクエチアピン）は 5-HT_{2A}受容体拮抗作用のみならず，5-HT_{1A}受容体に対する部分活性化及びノルエピネフリン取り込み阻害作用も有する。FK949E 錠（以下，本剤）は，クエチアピンを活性本体とし，[redacted]を徐放化基剤としたマトリックス錠である。クエチアピン即放錠（以下，クエチアピン IR 錠，製品名：セロクエル®）と同一の有効成分を含有し，1 日 1 回の服用によるアドヒアランスの向上が期待されている。本剤は海外において，統合失調症，双極性障害の躁状態，双極性障害のうつ状態，双極性障害の維持治療，大うつ病性障害，全般性不安障害の適応に対し，承認を取得している。なお，セロクエルは，本邦において統合失調症を適応症として承認を取得しているが，双極性障害のうつ状態を含むほかの適応症については承認を取得していない。

本剤の双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象とした国内臨床試験には，第 II/III 相試験［CL-0021］，高齢者試験［CL-0022］及び製剤切替試験［CL-0023］がある。各試験の概略を表 1.8-1 に示す。

表 1.8- 1　臨床試験の概略

試験	デザイン	用量	投与期間	投与例数
第 II/III 相試験 ［CL-0021］	プラセボ対照 二重盲検無作為化 並行群間比較	〈治療 I 期〉 本剤 300 mg/日 [a]，プラセボ 〈治療 II 期〉 本剤 150～300 mg/日	〈治療 I 期〉 8 週 〈治療 II 期〉 44 週	430 例 [a]
高齢者試験 ［CL-0022］	非盲検	本剤 150～300 mg/日	52 週	20 例
製剤切替試験 ［CL-0023］	非盲検 無作為化クロスオーバー	本剤 150～300 mg/日	20 週	22 例

a：治験開始時は，プラセボ群 200 例，本剤 150 mg 群 200 例，本剤 300 mg 群 200 例の合計 600 例が目標症例数であったが，治験実施計画の変更により本剤 150 mg 群への割付中止を行い，プラセボ群 170 例，本剤 300 mg 群 170 例の合計 340 例を目標症例数とした。投与例数は，治験実施計画変更前に組み入れられた症例も含め，治療 I 期用治験薬を投与した症例数の合計（プラセボ群 177 例，本剤 150 mg 群 74 例，本剤 300 mg 群 179 例）を記載した。

第 II/III 相試験［CL-0021］及び高齢者試験［CL-0022］の有効性及び安全性の成績を以下に示す。なお，製剤切替試験［CL-0023］については，同一用量で本剤 50 mg 錠及び 150 mg 錠を切り替えて投与した場合の有効性，安全性及び薬物動態への影響を検討することを目的とした試験であることから，本項では記載しない。

（1）第 II/III 相試験［CL-0021］

20 歳以上 65 歳未満の双極性障害の大うつ病エピソードと診断された患者を対象として，プラセボ対照二重盲検群間比較試験を行い，MADRS 合計スコアの変化量に基づく本剤のプラセボに対する優越性を検討した。併せて，本剤の安全性及び薬物動態を検討した。また，本剤を長期投与した場合の安全性，有効性及び薬物動態についても検討した。

第 II/III 相試験［CL-0021］は，前観察期，治療 I 期，治療 II 期，漸減期及び後観察期からなる。治療 I 期（8 週間，二重盲検期）では，プラセボ，本剤 150 mg/日及び本剤 300 mg/日の 3 群を設定した。治療 II 期は，治療 I 期からの移行期（4 週間，二重盲検期），用量調整期（1 週間，二重盲検期及び単盲検期）及び継続投与期（39 週間，非盲検期）を設定した。継続投与期では，増量／減量規定を設定し，本剤 150 mg/日又は本剤 300 mg/日を投与した。なお，治験実施中に，治療 I 期の投与群をプラセボ群，本剤 150 mg 群及び本剤 300 mg 群の 3 群から，プラセボ群及び本剤 300 mg 群の 2 群に変更した。

治療 I 期では，430 例（プラセボ群：177 例，本剤 150 mg 群：74 例，本剤 300 mg 群：179 例）に治療 I 期用治験薬が投与された。治療 I 期と治療 II 期を併せた解析では，治療 I 期でプラセボ群，本剤 150 mg 群及び本剤 300 mg 群に割り付けられた患者のうち，それぞれ 120 例，74 例及び 179 例に本剤が投与された。

主要評価項目である治療 I 期最終時における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（FAS，LOCF）の平均値（SD）は，プラセボ群で−10.1（10.9），本剤 300 mg 群で−12.6（11.4）であった。本剤 300 mg 群とプラセボ群のベースラインからの変化量の調整済み平均値の差（両側 95%信頼区間）は−2.4（−4.7, −0.2）であり，本剤 300 mg 群において，プラセボ群と比べて統計的に有意な低下が認められた（P=0.034，共分散分析）。副次評価項目である HAM-D_{17} 合計スコアでも本剤 300 mg 群のプラセボに対する統計的に有意な低下が認められ，CGI-BP-S 及び CGI-BP-C においてもプラセボを上回る有効性が示唆された。

治療 I 期と治療 II 期を併せた解析では，治療 I 期で本剤 300 mg 群に割り付けられた患者における MADRS 合計スコアの平均値（SD）は，ベースラインの 30.9（6.9）から治療 I 期終了（8 週）時に 18.2（11.2）まで低下し，治療期最終時では 15.7（12.0）と，治療期最終時まで MADRS 合計スコアの低下は維持された。ほかの有効性評価項目（HAM-D_{17} 合計スコア，CGI-BP-S 及び CGI-BP-C）でも，治療期最終時まで本剤の効果は維持された。

安全性については，治療 I 期に発現した有害事象の発現率はプラセボ群 45.8%（81/177 例），本剤 300 mg 群 83.2%（149/179 例），治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現率はプラセボ群 29.4%（52/177 例），本剤 300 mg 群 74.3%（133/179 例）であり，プラセボ群と比べて本剤 300 mg 群での発現率が高かった。有害事象及び治験薬との関連性が否定できない有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。本剤 300 mg 群で最も多く発現した有害事象は傾眠（44.7%）であり，次いで口渇（27.9%）であった。これらの有害事象の発現率はプラセボ群の発現率（傾眠 2.3%及び口渇 2.8%）よりも高かった。このほかに，本剤 300 mg 群で発現率が 10%以上の有害事象は鼻咽頭炎（14.5%）であった。また，本剤 300 mg 群で最も多く発現した治験薬との関連性が否定できない有害事象は傾眠（44.7%），次いで口渇（27.9%）であった。これらの治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現率は，プラセボ群の発現率（傾眠 2.3%及び口渇 2.8%）よりも高かった。

治療 I 期と治療 II 期を併せた解析では，治療 I 期で本剤 300 mg 群に割り付けられた患者における有害事象の発現率は 95.5%（171/179 例），治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現率は 88.8%（159/179 例）であった。有害事象及び治験薬との関連性が否定できない有害事象のほと

んどは軽度又は中等度であった。治療 I 期で本剤 300 mg 群に割り付けられた患者で最も多く発現した有害事象は傾眠（54.2%）であり，次いで鼻咽頭炎（32.4%），口渇（28.5%）であった。このほかに，発現率が 10%以上の有害事象は，倦怠感（12.3%），便秘（11.7%），血中プロラクチン増加（11.7%），アカシジア（11.7%），体重増加（10.6%）であった。最も多く発現した治験薬との関連性が否定できない有害事象は，傾眠（54.2%）であり，次いで口渇（28.5%）であった。長期投与により，有害事象の発現傾向に大きな変化はみられず，臨床検査やバイタルサイン等でも新たな問題は認められなかった。

これらの安全性プロフィールは，クエチアピン IR 錠や海外の臨床試験でこれまでに確認されているものであり，新たな問題は認められなかった。

以上の結果から，20 歳以上 65 歳未満の双極性障害患者の大うつ病エピソードに対する本剤の有用性が示された。

（2）高齢者試験［CL-0022］

65 歳以上の双極性障害の大うつ病エピソードと診断された患者を対象として，本剤 150 mg/日又は 300 mg/日を非盲検下にて長期投与した場合の安全性，有効性及び薬物動態を検討した。

高齢者試験［CL-0022］は，前観察期，治療期，漸減期，後観察期からなる。治療期（52 週間）では，増量／減量規定を設定し，本剤 150 mg/日又は 300 mg/日を投与した。本試験では，20 例に治験薬が投与された。本剤 150 mg/日又は 300 mg/日を 52 週間投与した結果，MADRS 合計スコアの平均値（SD）は治療期開始時 25.1（6.4），治療期最終時 12.1（11.0）と，治験薬投与開始後より徐々に低下し，治療期最終時までスコアの低下が維持された。また，患者ごとの有効性をみると，治療期開始時にクエチアピンを服用していた患者及び 4 週までの早期中止例を除き，治験薬投与量が 150 mg/日及び 300 mg/日の患者のいずれにおいても，治療期最終時まで MADRS 合計スコアの明らかな低下がみられた。

安全性については，有害事象及び治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現率はともに，90.0%（18/20 例）であった。重度の有害事象はみられなかった。本剤投与開始後，最も発現率が高かった有害事象及び治験薬との関連性が否定できない有害事象は傾眠（いずれも 55.0%）であり，次いで口渇（いずれも 35.0%）であった。患者ごとの安全性をみると，クエチアピンに特徴的な有害事象が認められたものの，早期中止例を除く治験薬投与量が 150 mg/日及び 300 mg/日の患者のいずれでも，半数以上の患者が 52 週時まで投与継続可能であった。

以上より，65 歳以上の双極性障害の大うつ病エピソードと診断された患者に対する本剤の効果は 52 週終了時まで持続し，安全性についても臨床上大きな問題はないと考えられた。

以上，第 II/III 相試験［CL-0021］及び高齢者試験［CL-0022］の結果より，双極性障害の大うつ病エピソードと診断された患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから，本剤の効能・効果は，類薬と同様に「双極性障害におけるうつ症状の改善」とした。

2.　用法・用量の設定根拠

（1）用法の設定根拠

本剤の薬理作用由来の起立性低血圧，傾眠等の発現による日中活動への影響，催眠作用を考慮し，1 日 1 回就寝前に投与することとした。

また，食事の影響試験［CL-0003］の結果，高脂肪食及び低脂肪食摂取後に本剤を投与したときのクエチアピンの C_{max} は空腹時投与と比較して約 2 倍程度に上昇し，AUC も約 1.2 倍に上昇した。海外第 I 相・食事の影響試験［5077IL/0086，5077IL/0118］においても C_{max} は空腹時投与と比較して高脂肪食摂取時で約 1.3～1.5 倍，AUC は同程度あるいは約 1.2 倍に上昇した一方，300 kcal 程度の軽食摂取では曝露量への影響は認められなかった（海外食事の影響試験［D1444C00003］）。以上のことから，本剤の曝露量は食後投与で上昇する傾向があると考えられたため，国内臨床試験の投与状況を踏まえて，食後 2 時間以上空けて経口投与することとした。

更に，第 II/III 相試験［CL-0021］及び高齢者試験［CL-0022］の投与開始時では，第 I 相試験［CL-0009］及び高齢者第 I 相試験［CL-0002］にて安全性が確認された 2 日間ごとの漸増法（50 mg/日を 2 日間，3 日目から 150 mg/日を 2 日間，5 日目から 300 mg/日）を採用し，安全性上大きな問題は認められなかった。本剤投与開始後，急激な漸増を行うと副作用発現等のリスクが高くなることが懸念されるため，投与開始においては，50mg/日より投与を開始し，2 日以上の間隔をあけて 150 mg/日及び 300 mg/日へ増量する漸増法を設定した。

（2）用量の設定根拠

国内外における本剤とクエチアピン IR 錠の薬物動態の比較，本剤及びクエチアピン IR 錠における統合失調症と双極性障害のうつ状態に対する推奨用量の類似性から，本剤の本邦における双極性障害のうつ状態に対する推奨用量を検討した。

<u>国内外における本剤とクエチアピン IR 錠の薬物動態の比較</u>

- 本剤とクエチアピン IR 錠の同一用量投与時の AUC は同程度と考えられた。
  統合失調症（統合失調感情障害，双極性障害を含む）患者を対象とした海外薬物動態比較試験［5077IL/0097］の結果より，本剤（300 mg，1 日 1 回）とクエチアピン IR 錠（150 mg，1 日 2 回）の AUC は同程度であった。
- クエチアピンの薬物動態は民族間差の影響を受けないと考えられた。
  健康成人及び統合失調症患者にクエチアピン IR 錠を投与したときのクエチアピンの薬物動態は，日本人と外国人で類似していた。また，本剤の第 I 相試験［CL-0009］と海外第 I 相・食事の影響試験［5077IL/0086，5077IL/0118］及び海外食事の影響試験［D1444C00003］の比較より，定常状態におけるクエチアピンの薬物動態は個体間差が大きいものの，日本人及び外国人で明確な差異はないと考えられた。

国内外の本剤とクエチアピン IR 錠における統合失調症と双極性障害のうつ状態に対する推奨用量の類似性

- 海外（米国及び英国）の本剤及びクエチアピン IR 錠の添付文書における統合失調症と双極性障害のうつ状態に対する推奨用量は，各々の適応症において両剤でほぼ同じである。
- 国内と海外（米国及び英国）のクエチアピン IR 錠の添付文書において，統合失調症に対する推奨用量はほぼ同じである。

以上のことから，本剤の本邦における双極性障害のうつ状態に対する推奨用量は，海外における本剤の双極性障害のうつ状態に対する推奨用量から類推することが可能であると考えられた。そのため，以下を参考に，本邦における本剤の双極性障害のうつ状態に対する推奨用量は 300 mg/日であると想定した。

- 双極性障害のうつ状態に対して，海外で実施されたクエチアピン IR 錠の試験では，クエチアピン 300 mg/日及び 600 mg/日の用量で検討が行われたが，600 mg/日において 300 mg/日を上回るベネフィットはみられなかった。そのため，海外で実施された本剤の海外第 III 相試験［D144CC00002］では 300 mg/日の用量で検討が行われたこと。
- 海外における双極性障害のうつ状態に対する推奨用量は，クエチアピン IR 錠及び本剤のいずれも 300 mg/日であること。
- 双極性障害のうつ状態に対して，国内の双極性障害の治療ガイドラインではクエチアピンを 300 mg/日まで増量を行うとされていること。

以上のことから，双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象とした第 II/III 相試験［CL-0021］では，海外と同様に 300 mg/日を推奨用量として設定することが妥当と考え，本剤 300 mg/日での有効性及び安全性を検討した。

第 II/III 相試験［CL-0021］で主要評価項目とした治療 I 期最終時における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について，本剤 300 mg 群とプラセボ群のベースラインからの変化量の調整済み平均値の差（両側 95%信頼区間）は−2.4（−4.7, −0.2）であり，本剤 300 mg 群において，プラセボ群と比べて統計的に有意な低下が認められた（P=0.034，共分散分析）。更に，治療 II 期において本剤 150 mg/日又は 300 mg/日を 44 週間（合計 52 週間）投与した結果，治療 I 期で本剤 300 mg 群に割り付けられた患者における MADRS 合計スコアの平均値（SD）は，ベースライン 30.9（6.9），治療 I 期終了（8 週）時 18.2（11.2），治療期最終時 15.7（12.0）であり，治療期最終時まで MADRS 合計スコアの低下が維持された。安全性については，本剤投与後に認められた安全性プロフィールは，クエチアピン IR 錠や本剤の海外臨床試験でこれまでに確認されているものであり，新たな問題は認められなかった。本試験結果より，本剤を 1 日 1 回 300 mg 投与することは，有効性及び安全性の観点より適切であると判断した。

また，高齢者試験［CL-0022］において，高齢双極性障害患者に本剤 150 mg/日又は 300 mg/日を投与した結果，MADRS 合計スコアの低下が認められた。安全性については，高齢者特有の有害事象は認められず，第 II/III 相試験［CL-0021］で確認された非高齢者の安全性プロフィールと大きな違いはなかった。有効性及び安全性を患者ごとにみても，有効性では，治療期開始時にクエチアピンを服用していた患者及び 4 週までの早期中止例を除き，治験薬投与量が 150 mg/日及び 300 mg/日の患者のいずれでも，治療期最終時まで MADRS 合計スコアの明らかな低下がみられた。安全性では，4 週までの早期中止例も認められたが，それ以外の患者では治験薬投与量が 150 mg/日及び 300 mg/日のいずれでも，半数以上の患者が 52 週時まで投与継続可能であった。早期中止となった患者についても，中止理由は傾眠等のクエチアピンに特徴的な有害事象又は対象疾患の悪化であった。本試験結果より，高齢者においても，非高齢者と同様の用法・用量を設定することは可能であると考えられた。

以上より，双極性障害患者のうつ状態に対する本剤の推奨用量は 300 mg/日とし，用法・用量（案）を以下のとおり設定した。

「通常，成人にはクエチアピンとして 1 回 50mg より投与を開始し，2 日以上の間隔をあけて 1 回 150mg へ増量する。その後，さらに 2 日以上の間隔をあけて，推奨用量である 1 回 300mg に増量する。なお，いずれも 1 日 1 回就寝前とし，食後 2 時間以上あけて経口投与すること。」

3.　用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

本剤及びクエチアピン IR 錠は，海外において，双極性障害の急性期治療に加えて維持療法に対する適応が認められている。国内では，双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象とした第 II/III 相試験［CL-0021］の治療 I 期において本剤のプラセボに対する優越性が示された。また，第 II/III 相試験［CL-0021］及び高齢者試験［CL-0022］において本剤長期投与時の有効性及び安全性について検討した結果，治療期最終時まで有効性が維持され，安全性についても大きな問題はないことを確認した。しかしながら，双極性障害の維持期の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

以上のとおり，国内においては，本剤の 52 週間の長期投与データがあるものの，双極性障害の維持期の患者に対する有効性及び安全性は確立していないことから，双極性障害のうつ症状が十分に改善した後に本剤を漫然と投与することは適切ではないと考える。したがって，適正使用を進めるため，用法・用量に関連する使用上の注意を以下のとおり設定した。

「(1) うつ症状が改善した場合には，本剤の投与継続の要否について検討し，本剤を漫然と投与しないよう注意すること。［双極性障害の維持療法における日本人での本剤の有効性及び安全性は確立していない。］」

クエチアピンは主に肝で代謝されることから，肝機能障害患者及び一般に生理機能が低下している高齢者ではクエチアピンの曝露量が増大する可能性がある。

実際に，外国人肝機能障害（アルコール性肝硬変）患者にクエチアピン IR 錠を投与した試験で，健康成人と比較して平均血漿クリアランスが約 25%低下し，C_{max} 及び AUC_{inf} が約 1.5 倍高く，$t_{1/2}$ は約 1.8 倍長くなったことが報告されている。そのため本剤を肝機能障害患者に投与したときも，肝機能正常者と比較してクエチアピンの曝露量が増大する可能性がある。

また，高齢の大うつ病性障害患者を対象とした高齢者第 I 相試験［CL-0002］及び第 I 相試験［CL-0009］において，高齢者と非高齢者に本剤を投与したときの血漿中クエチアピン濃度推移を比較したところ，高齢者は非高齢者よりも高く推移した。

以上より，肝機能障害患者及び高齢者に対しては，クエチアピンの曝露量が増大する可能性を鑑み，用法・用量に関連する使用上の注意を以下のとおり設定した。

「(2) 肝機能障害のある患者及び高齢者では，クリアランスが減少し血漿中濃度が上昇することがあるため，2 日以上の間隔をあけて患者の状態を観察しながら 1 日 50mg ずつ慎重に増量すること。(「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)」

1.8.3　使用上の注意及びその設定根拠

1.8.3.1　使用上の注意

【警告】

（1）著しい血糖値の上昇から，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡等の重大な副作用が発現し，死亡に至る場合があるので，本剤投与中は，血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。

（2）投与にあたっては，あらかじめ上記副作用が発現する場合があることを，患者及びその家族に十分に説明し，口渇，多飲，多尿，頻尿等の異常に注意し，このような症状があらわれた場合には，直ちに投与を中断し，医師の診察を受けるよう，指導すること。（「重要な基本的注意」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

（1）昏睡状態の患者［昏睡状態を悪化させるおそれがある。］

（2）バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者［中枢神経抑制作用が増強される。］

（3）アドレナリンを投与中の患者（「相互作用」の項参照）

（4）本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（5）糖尿病の患者，糖尿病の既往歴のある患者

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

（1）肝機能障害のある患者（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉及び「薬物動態」の項参照）

（2）心・血管疾患，脳血管障害，低血圧又はそれらの疑いのある患者［投与初期に一過性の血圧降下があらわれることがある。］

（3）てんかん等の痙攣性疾患，又はこれらの既往歴のある患者［痙攣閾値を低下させるおそれがある。］

（4）不整脈又はその既往歴のある患者，先天性 QT 延長症候群の患者，又は QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者［本剤の投与により QT 間隔が延長する可能性がある。］

（5）自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者［症状を悪化させるおそれがある。］

（6）脳の器質的障害のある患者［他の抗うつ剤で精神症状の悪化が認められたとの報告がある[1)]。］

（7）衝動性が高い併存障害を有する患者［他の抗うつ剤で精神症状の悪化が認められたとの報告がある[1)]。］

（8）高齢者（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉及び「高齢者への投与」の項参照）

（9）糖尿病の家族歴，高血糖あるいは肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者（「重要な基本的注意」の項参照）

2. 重要な基本的注意

（1）本剤の投与により，著しい血糖値の上昇から，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡等の致命的な経過をたどることがあるので，本剤投与中は，血糖値の測定や口渇，多飲，多尿，頻尿等の観察を十分に行うこと。特に，高血糖，肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者では，血糖値が上昇し，代謝状態を急激に悪化させるおそれがある。

（2）本剤の投与により，低血糖があらわれることがあるので，本剤投与中は，脱力感，倦怠感，冷汗，振戦，傾眠，意識障害等の低血糖症状に注意するとともに，血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。

（3）本剤の投与に際し，あらかじめ上記（1）及び（2）の副作用が発現する場合があることを，患者及びその家族に十分に説明し，高血糖症状（口渇，多飲，多尿，頻尿等），低血糖症状（脱力感，倦怠感，冷汗，振戦，傾眠，意識障害等）に注意し，このような症状があらわれた場合には，直ちに投与を中断し，医師の診察を受けるよう，指導すること。

（4）大うつ病性障害等の精神疾患（双極性障害におけるうつ症状を含む）を有する患者への抗うつ剤の投与により，24 歳以下の患者で，自殺念慮，自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため，本剤の投与にあたっては，リスクとベネフィットを考慮すること。（「その他の注意」の項参照）

（5）**うつ症状を呈する患者は希死念慮があり，自殺企図のおそれがある**ので，このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。

（6）不安，焦燥，興奮，パニック発作，不眠，易刺激性，敵意，攻撃性，衝動性，アカシジア／精神運動不穏，軽躁，躁病等があらわれることが報告されている。また，因果関係は明らかではないが，これらの症状・行動を来した症例において，基礎疾患の悪化又は自殺念慮，自殺企図，他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに，これらの症状の増悪が観察された場合には，服薬量を増量せず，徐々に減量し，中止するなど適切な処置を行うこと。

（7）自殺目的での過量服用を防ぐため，自殺傾向が認められる患者に処方する場合には，1 回分の処方日数を最小限にとどめること。

（8）家族等に自殺念慮や自殺企図，興奮，攻撃性，易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い，医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

（9）本剤の投与により体重増加を来すことがあるので，肥満に注意し，肥満の徴候があらわれた場合は，食事療法，運動療法等の適切な処置を行うこと。

（10）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。

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

（12）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。

（13）投与量の急激な減少ないし投与の中止により，不眠，悪心，頭痛，下痢，嘔吐等の離脱症状があらわれることがある。投与を中止する場合には，徐々に減量するなど慎重に行うこと。

（14）抗精神病薬において，肺塞栓症，静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので，不動状態，長期臥床，肥満，脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。

3. 相互作用

クエチアピンは複数の経路で広範に代謝される。クエチアピンの代謝に関与する主な P450 酵素は CYP3A4 である。

（1）併用禁忌（併用しないこと）

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

（2）併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 アルコール	中枢神経抑制作用が増強することがあるので，個々の患者の症状及び忍容性に注意し，慎重に投与すること。	薬力学的相互作用を起こすことがある。
CYP3A4 誘導作用を有する薬剤[注)] フェニトイン カルバマゼピン バルビツール酸誘導体 リファンピシン 等	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，クリアランスが増加することがある。外国人にフェニトインを併用投与したとき，クエチアピンの経口クリアランスが約 5 倍に増加し，C_{max} 及び AUC はそれぞれ 66%及び 80%低下した[2)]。
強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール 等	本剤の作用を増強するおそれがあるので，個々の患者の症状及び忍容性に注意し，本剤を減量するなどして慎重に投与すること。 併用により本剤の血漿中濃度が高値となり，QT 間隔が延長するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を強く阻害するため，血漿中濃度が上昇する可能性がある。 外国人に強い CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール（経口剤：国内未発売）を併用投与したとき，クエチアピンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ単独投与の 3.35 倍及び 6.22 倍であった[2)]。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 エリスロマイシン 等	本剤の作用を増強する恐れがあるので，個々の患者の症状及び忍容性に注意し，慎重に投与すること。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため，血漿中濃度が上昇する可能性がある。

注）これらの薬剤を投与中止する場合には，本剤の減量を要することがある。

4．副作用

承認時までの国内の臨床試験では，341 例中 287 例（84.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は，傾眠（50.7%），口渇（23.5%），倦怠感（10.9%），体重増加（10.9%），アカシジア（9.1%），便秘（8.8%），血中プロラクチン増加（8.2%）であった。

（承認時：●年●月）

（1）重大な副作用

1）**高血糖，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡**：高血糖（1%未満）があらわれ，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡（いずれも頻度不明[注)]）から死亡に至るなどの致命的な経過をたどることがあるので，血糖値の測定や，口渇，多飲，多尿，頻尿等の観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止し，インスリン製剤の投与を行うなど，適切な処置を行うこと。

2）**低血糖**：低血糖（頻度不明[注)]）があらわれることがあるので，脱力感，倦怠感，冷汗，振戦，傾眠，意識障害等の低血糖症状が認められた場合には，投与を中止し適切な処置を行うこと。

3）**悪性症候群（Syndrome malin）**： 悪性症候群（頻度不明[注)]）があらわれることがあるので，無動緘黙，強度の筋強剛，嚥下困難，頻脈，血圧の変動，発汗等が発現し，それにひきつづき発熱がみられる場合は，投与を中止し，体冷却，水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には，白血球の増加や CK（CPK）の上昇がみられることが多く，また，ミオグロビン尿を伴う腎機能低下がみられることがある。
なお，高熱が持続し，意識障害，呼吸困難，循環虚脱，脱水症状，急性腎障害へと移行し，死亡した例が報告されている。

4）**横紋筋融解症**：横紋筋融解症（頻度不明[注)]）があらわれることがあるので，筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。また，横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

5）**痙攣**：痙攣（頻度不明[注)]）があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6）**無顆粒球症，白血球減少**：無顆粒球症（頻度不明[注)]），白血球減少（1%未満）があらわれることがあるので，血液検査を行うなど，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

7）**肝機能障害，黄疸**：AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP，Al-P の上昇等を伴う肝機能障害（1%未満），黄疸（頻度不明[注)]）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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

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

10）**肺塞栓症，深部静脈血栓症**：抗精神病薬において，肺塞栓症，静脈血栓症（いずれも頻度不明注)）等の血栓塞栓症が報告されているので，観察を十分に行い，息切れ，胸痛，四肢の疼痛，浮腫等が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注）同一有効成分含有のセロクエル及び外国の副作用のため頻度不明。

（2）その他の副作用

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

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明注)
肝臓		ALT（GPT）上昇，AST（GOT）上昇，γ-GTP 上昇	LDH 上昇，肝機能検査異常	Al-P 上昇，ビリルビン血症
呼吸器系			鼻閉	去痰困難，鼻炎，咳増加
消化器系	便秘，食欲亢進	腹部不快感，腹痛，下痢，悪心，嘔吐，過食	腹部膨満，消化不良，胃炎，胃食道逆流性疾患，食欲減退	鼓腸放屁，消化管障害，吐血，直腸障害，膵炎
眼				瞳孔反射障害，弱視，結膜炎
代謝・内分泌	高プロラクチン血症	TSH 上昇，高トリグリセリド血症	甲状腺疾患，高カリウム血症，TSH 減少，高尿酸血症，高脂血症，尿糖陽性，FT_4 減少，乳汁漏出症	T_4 減少，高コレステロール血症，T_3 減少，月経異常，肥満症，痛風，低ナトリウム血症，水中毒，多飲症
過敏症			湿疹	発疹，血管浮腫，そう痒
泌尿器系			膀胱炎，尿蛋白陽性，排尿困難	尿失禁，尿閉，BUN 上昇，持続勃起，射精異常，インポテンス，頻尿
その他	口渇・口内乾燥，倦怠感，体重増加	薬剤離脱症候群（不眠，悪心，頭痛，下痢，嘔吐），CK（CPK）上昇，感覚鈍麻	回転性めまい，歯痛，無力症，悪寒，末梢性浮腫，靭帯捻挫，体重減少，関節痛，背部痛，筋肉痛，味覚異常，脱毛症，多汗症	意欲低下，発熱，胸痛，舌麻痺，浮腫，ほてり，顔面浮腫，腫瘤，過量投与，骨盤痛，歯牙障害，関節症，滑液包炎，筋無力症，悪化反応，偶発外傷，耳の障害，ざ瘡

注）同一有効成分含有のセロクエル及び外国の副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

（1）**妊婦等**：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット及びウサギ）で胎児への移行が報告されている。また，妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合，新生児に哺乳障害，傾眠，呼吸障害，振戦，筋緊張低下，易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。］

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

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。（国内での使用経験がない。）

8. 過量投与

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

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

9. 適用上の注意

（1）**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。］

（2）**服用時**　：本剤は徐放性製剤であるため，割ったり，砕いたり，すりつぶしたりしないで，そのままかまずに服用するよう指導すること。［割ったり，砕いたり，すりつぶしたりして服用すると，本剤の徐放性が失われ，薬物動態が変わるおそれがある。］

10. その他の注意

（1）本剤による治療中，原因不明の突然死が報告されている。

（2）本剤と同一有効成分を含有するセロクエルの国内臨床試験において，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，セロクエルの申請時に用いた外国長期投与試験において，急性腎障害が報告されている。

（3）外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした 17 の臨床試験において，クエチアピンを含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が 1.6～1.7 倍高かったとの報告がある。また，外国での疫学調査に

おいて，定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

（4）海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患（双極性障害のうつ症状を含む）を有する患者を対象とした，複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において，24 歳以下の患者では，自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお，25 歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず，65 歳以上においてはそのリスクが減少した[3)]。

（5）イヌで長期大量（100mg/kg/日を 6 及び 12 カ月間）経口投与により，コレステロール合成阻害によると考えられる三角状後白内障が認められた。しかし，カニクイザル（最大 225mg/kg/日を 56 週間）及びげっ歯類に投与しても白内障は認められなかった。また，臨床試験においても，本剤と関連した角膜混濁は認められなかった。

（6）ラットに 24 カ月間経口投与したがん原性試験において，20mg/kg/日以上の雌の投与群で乳腺腫瘍の発現頻度の上昇が報告されている。これらの腫瘍の所見は，げっ歯類においてプロラクチンと関連した所見として報告されているが[4)]，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。

1.8.3.2　使用上の注意の設定根拠

警告

クエチアピン IR 錠において，市販後に糖尿病性ケトアシドーシスを来し死亡した症例や重篤な高血糖関連副作用症例が報告され，2002 年 11 月に緊急安全性情報を発出している。そのため，クエチアピン投与中には血糖値の測定等の観察を十分に行う必要がある。また，糖尿病性ケトアシドーシスは，発症後に急激な経過をたどることが多いため，特に外来患者において自宅での早期発見が重要である。一般に本剤の適応症である双極性障害の患者は外来患者が多いことから，高血糖の典型的な症状である口渇，多飲，多尿，頻尿などがあらわれた場合には直ちに投与を中断し，医師の診察を受けるように患者本人や家族に説明しておく必要がある。本剤の臨床試験では，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡等は認められていないが，クエチアピン IR 錠の添付文書と同様に設定した。

禁忌（次の患者には投与しないこと）

（1）について

クエチアピンは中枢神経抑制作用があり，昏睡状態の患者に投与した場合，昏睡状態を悪化させるおそれがあるため，クエチアピン IR 錠の添付文書と同様に設定した。

（2）について

クエチアピンは中枢神経抑制作用があり，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投与した場合，更に中枢神経抑制作用が増強されるおそれがあるため，クエチアピン IR 錠の添付文書と同様に設定した。

（3）について

クエチアピンはアドレナリン α-受容体遮断作用を有している。アドレナリン α，β-受容体刺激剤であるアドレナリンと併用した場合，アドレナリンの β-受容体刺激作用が優位となり，血圧降下作用が増強されるおそれがあるため，クエチアピン IR 錠の添付文書と同様に設定した。

（4）について

本剤の投与で何らかの過敏症状を起こした既往のある患者に本剤を再投与した場合，重篤な過敏症状が発現するおそれがあるため，クエチアピン IR 錠の添付文書と同様に設定した。

（5）について

クエチアピン IR 錠において，糖尿病を合併している患者における糖尿病性ケトアシドーシス，高血糖等の副作用が市販後に報告されたことから，クエチアピン IR 錠の添付文書と同様に設定した。

1. 慎重投与

（1）について

「1.8.2.2 効能・効果及び用法・用量の設定根拠　3. 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠」に記載のとおり，肝機能障害患者ではクエチアピンの曝露量が増大する可能性があることから，慎重投与に設定した。

（2）について

クエチアピンは α_1-受容体遮断作用を有している。クエチアピン IR 錠の国内臨床試験及び市販後の調査において，起立性低血圧 27 例（1.6%），低血圧 7 例（0.4%）が報告されている。本剤の臨床試験では，起立性低血圧 8 例（2.3%），低血圧 2 例（0.6%），血圧低下 2 例（0.6%）の発現が認められた。心筋梗塞や虚血性心疾患，刺激伝導障害等の心・血管疾患，脳血管障害，低血圧のある患者では症状を悪化させるおそれがあるため，特に投与開始初期には慎重に投与する必要があることより，クエチアピン IR 錠の添付文書と同様に設定した。

（3）について

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。クエチアピン IR 錠の国内臨床試験において痙攣 4 例（0.7%）の発現が認められており，クエチアピン IR 錠の添付文書と同様に設定した。

（4）について

クエチアピンの国内外の臨床試験や市販後において，心電図 QT 延長等が報告されている。不整脈又はその既往歴のある患者, 先天性 QT 延長症候群の患者又は QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者では，本剤の投与により QT 間隔が延長する可能性があることから，慎重投与に設定した。なお，本剤の臨床試験において，心電図 QT 延長が 2 例（0.6%）報告されている。

（5）について

うつ状態の患者では希死念慮があり，自殺企図に至ることがある。クエチアピン IR 錠の国内臨床試験において自殺企図 1 例（0.2%）が認められた。また，本剤の臨床試験では，自殺企図が 1 例（0.3%），自殺念慮が 2 例（0.6%）で認められており，クエチアピン IR 錠の添付文書と同様に設定した。

（6）について

うつ状態の患者において，脳の器質的障害の素因がある患者に選択的セロトニン再取り込み阻害剤（Selective Serotonin Reuptake Inhibitor，以下，SSRI）及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitor，以下，SNRI）等の抗うつ剤を投与すると，精神症状が増悪し，他害行為に至る疑いがあることが報告されている。本剤は SSRI 及び

SNRI 等の抗うつ剤ではないが，うつ状態の患者に投与されることから，抗うつ剤及び類薬の添付文書と同様に設定した。

（7）について
双極性障害患者や統合失調症患者のうつ状態，アルコール依存症やパーソナリティー障害といった衝動性が高い併存障害を有する患者に SSRI 及び SNRI 等の抗うつ剤を投与すると，精神症状が増悪し，他害行為に至る疑いがあることが報告されている。本剤は SSRI 及び SNRI 等の抗うつ剤ではないが，うつ状態の患者に投与されることから，抗うつ剤及び類薬の添付文書と同様に設定した。

（8）について
「1.8.2.2 効能・効果及び用法・用量の設定根拠　3. 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠」に記載のとおり，高齢者ではクエチアピンの曝露量が増大する可能性があることから，慎重投与に設定した。

（9）について
糖尿病の家族歴，高血糖，肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者には本剤を慎重に投与する必要があるため，クエチアピン IR 錠の添付文書と同様に設定した。

2. 重要な基本的注意

（1）について
クエチアピン IR 錠では，市販後に糖尿病性ケトアシドーシスを来し死亡した症例が報告されており，その他にも重篤な症例が報告されているため，投与中には血糖値の測定等の観察を十分に行うこととしている。本剤の臨床試験において糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡等は認められていないが，クエチアピン IR 錠の添付文書と同様に設定した。

（2）について
クエチアピン IR 錠では，市販後に低血糖の発現症例が集積されたことから，低血糖症状に関する注意喚起及び患者とその家族への低血糖症状の説明と対処方法に関する指導について添付文書に記載している。本剤においても，クエチアピン IR 錠の添付文書と同様に設定した。

（3）について
一般に，クエチアピン IR 錠の適応症である統合失調症の患者は外来患者が多いことから，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡，低血糖等の副作用を早期に発見するため，これらの副作用が発現する場合があることを患者及びその家族に十分説明し，口渇，多飲，多尿，頻尿等の高血糖の前駆症状，脱力感，倦怠感，冷汗，振戦，傾眠，意識障害等の低血糖の前駆症状に注意す

るよう指導する必要がある旨，クエチアピン IR 錠の添付文書に記載している。双極性障害の患者も外来患者が多いことから，クエチアピン IR 錠の添付文書と同様に設定した。

（4）について

本注意喚起は，米国食品医薬品局（以下，FDA）措置情報を受けて，厚生労働省の事務連絡（平成 19 年 10 月 31 日付）が発出され，国内の抗うつ剤の添付文書に記載されている。本剤は抗うつ剤ではないが，うつ状態の患者に投与されることから，抗うつ剤及び類薬の添付文書と同様に設定した。

（5）について

うつ状態の患者では希死念慮があり，自殺企図が起こることがあるため，本剤投与開始早期や投与量を変更する際には，患者の状態及び病態の変化を注意深く観察する必要がある。そのため，抗うつ剤及び類薬の添付文書と同様に設定した。

（6）について

うつ状態の患者に SSRI 及び SNRI 等の抗うつ剤を投与した場合，不安，焦燥，興奮，パニック発作，不眠，易刺激性，敵意，攻撃性，衝動性，アカシジア／精神運動不穏，軽躁，躁病等があらわれることが報告されている。また，因果関係は明らかではないが，SSRI 又は SNRI 服用後にこれらの症状・行動を来した症例において，基礎疾患の悪化又は自殺念慮，自殺企図，他害行為が報告されている。本剤は SSRI 及び SNRI 等の抗うつ剤ではないが，うつ状態の患者に投与されることから，抗うつ剤及び類薬の添付文書と同様に設定した。

（7）について

うつ状態の患者が薬剤を用いて自殺を図る場合，処方された薬剤を過量服用することがある。そのため，抗うつ剤及び類薬の添付文書と同様に設定した。

（8）について

うつ状態の患者では，自殺念慮や自殺企図，興奮，攻撃性，易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患の悪化があらわれるリスク等について，家族に十分に説明を行い，医師と緊密に連絡を取り合うよう指導する必要がある。そのため，抗うつ剤及び類薬の添付文書と同様に設定した。

（9）について

クエチアピン IR 錠の国内臨床試験及び市販後の調査において，体重増加が報告されている。肥満は糖尿病の危険因子であり，肥満の患者において糖尿病性ケトアシドーシス等の副作用が報告されていることから，肥満の徴候があらわれた場合は，食事療法，運動療法等の適切な処置を行う必要がある。本剤の臨床試験でも体重増加が認められていることから，クエチアピン IR 錠の添付文書と同様に設定した。

（10）について

クエチアピンは α_1-受容体遮断作用によると考えられる起立性低血圧を起こす可能性がある。クエチアピン IR 錠の国内臨床試験及び市販後の調査において，起立性低血圧 27 例（1.6%），低血圧 7 例（0.4%）等の副作用が報告されている。本剤の臨床試験でも，起立性低血圧 8 例（2.3%），低血圧 2 例（0.6%）及び血圧低下 2 例（0.6%）が認められている。本剤投与開始初期は観察を十分行い，立ちくらみ，めまいなどの低血圧症状が認められた場合には減量するなど，慎重に投与する必要があるため，クエチアピン IR 錠の添付文書と同様に設定した。

（11）について

クエチアピンは H_1 受容体遮断作用により，眠気，注意力・集中力・反射運動能力等の低下を起こす可能性がある。クエチアピン IR 錠の国内臨床試験及び市販後の調査では 133 例（7.6%），本剤の臨床試験では 173 例（50.7%）に傾眠が認められている。本剤投与中は自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意する必要があることから，クエチアピン IR 錠の添付文書と同様に設定した。

（12）について

抗精神病薬を使用する際，薬剤切り替え時に前治療薬を中止した場合，脳内ドパミン D_2 受容体等からの抗精神病薬の離脱が一度に起こり，急激な精神症状の悪化を来す場合や副作用が新たに発現する場合があると一般に言われている。急激な精神症状の悪化等を避けるため，患者の状態を観察しながら前治療薬を徐々に減量すると同時に，本剤を徐々に増量することが望ましいと考えられる。また，本剤への切り替え後に症状の悪化が認められた場合には，前治療薬に戻すなど，適切な処置を行う必要があることから，クエチアピン IR 錠の添付文書と同様に設定した。

（13）について

クエチアピンは，5-HT_{2A} 受容体及びドパミン D_2 受容体並びにその他のセロトニン，ドパミン，ヒスタミン及びアドレナリン受容体サブタイプに対して親和性を有しており，本剤の投与を中止した場合，これらの受容体への強力な遮断効果が急激に解除されることにより，離脱症状を引き起こす可能性がある。本剤の臨床試験でも，薬剤離脱症候群 3 例（0.9%）及び離脱症候群 4 例（1.2%）が認められており，本剤の投与を中止する場合は徐々に減量することが望ましいと考えられるため，本注意喚起を設定した。

（14）について

欧州各国において抗精神病薬使用患者での血栓塞栓症のリスクについて注意喚起がなされた。これを踏まえ，国内においても厚生労働省の課長通知（平成 22 年 3 月 23 日付）にて，抗精神病薬全般において注意喚起の指示がなされ，クエチアピン IR 錠の添付文書では血栓塞栓症の危険因

子について注意喚起を行っている。本剤においてもクエチアピン IR 錠の添付文書と同様に設定した。

3. 相互作用

本剤はクエチアピンの徐放性製剤であるため，クエチアピン IR 錠の添付文書を参考に記載した。更に，本剤を用いた相互作用試験の結果を追加で記載した。

（1）について

クエチアピンはアドレナリン α-受容体遮断作用を有しているため，アドレナリン α，β-受容体刺激剤であるアドレナリンと併用した場合，アドレナリン β-受容体刺激作用が優先となり，血圧降下作用が増強される可能性がある。

（2）について

- 中枢作用抑制剤，アルコール

クエチアピンは中枢神経抑制作用があるため，ほかの中枢作用抑制剤と併用する場合には作用が増強される可能性が考えられる。また，クエチアピン IR 錠を用いた臨床試験において，クエチアピンがアルコールの認識及び運動に対する作用を高めた。

- CYP3A4 誘導作用を有する薬剤

クエチアピンの代謝に関与する主な P450 酵素は CYP3A4 である。クエチアピン IR 錠と CYP3A4 の誘導剤であるフェニトインやカルバマゼピンを併用した場合，クエチアピンの曝露量が減少した。また，フェニトインやカルバマゼピンと同様に CYP3A4 誘導作用を有するバルビツール酸誘導体，リファンピシンと併用する際にもクエチアピンの曝露量が減少する可能性が考えられる。

- CYP3A4 阻害作用を有する薬剤

クエチアピンの代謝に関与する主な P450 酵素は CYP3A4 である。クエチアピン IR 錠と CYP3A4 の強い阻害剤であるケトコナゾールを併用した場合，クエチアピンの C_{max} が 3.35 倍，AUC が 6.22 倍まで上昇した。本剤についても，強い CYP3A4 阻害剤と併用する場合クエチアピンの曝露量が増大する可能性が考えられる。また，クエチアピンの平均 C_{max} 値が 1200 ng/mL 程度のとき，QTcF 間隔のベースラインからの推定変化量が 7～8 msec 程度，95%信頼区間の上限が 10 msec を超えたとの報告がある（IR 錠 375 mg 1 日 2 回を陽性対照として使用した QT/QTc 評価試験［Chapel, 2009］）ことから，本剤 300 mg と強い CYP3A4 阻害剤の併用時もクエチアピンの血漿中濃度が高値となり，QT 間隔の 95%信頼区間の上限が 10 msec を超える可能性が推察される。そのため強い CYP3A4 阻害剤を併用する際には本剤を減量するなどの措置方法を記載し，併せて QT 間隔延長の可能性について注意喚起を行うこととした。

強い CYP3A4 阻害剤を除く CYP3A4 阻害剤との併用時においては，クエチアピンの曝露量の上昇は予想されるものの，その程度は大きくないと予想された。実際に本剤と弱い CYP3A4 阻害剤であるフルボキサミンとの薬物相互作用試験［CL-0004］において，非高齢健康成人男性に本剤

50 mg（50 mg，1 日 1 回）とフルボキサミン 100 mg（50 mg，1 日 2 回）を併用投与した結果，単独投与時に対する併用投与時のクエチアピンの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均比（90%信頼区間）は 1.324（1.154～1.519）及び 1.341（1.174～1.532）であった。

4. 副作用

本剤の双極性障害を対象とした国内臨床試験［CL-0021，CL-0022，CL-0023］の結果及び本剤と同一有効成分を含有するクエチアピン IR 錠の副作用情報に基づいて設定した。ただし，第 II/III 相試験［CL-0021］は治験実施計画の変更により本剤 150 mg 群への割付中止を行ったため，本剤 150 mg 群の副作用情報は集計に含めなかった。なお，本剤の臨床試験の結果は MedDRA の基本語を用いて集計し，医療機関において理解し易い用語及び分類に改めた。

（1）について

本剤と同一有効性成分を含有するクエチアピン IR 錠の重大な副作用を参考に設定した。

1）クエチアピン IR 錠において，高血糖，糖尿病性ケトアシドーシス，及び糖尿病性昏睡が報告されている。本剤の臨床試験では，糖尿病性ケトアシドーシス及び糖尿病性昏睡は認められていないが，血中ブドウ糖増加が 1 例（0.3%），グリコヘモグロビン増加が 1 例（0.3%）報告されており，クエチアピン IR 錠の添付文書と同様に設定した。

2）クエチアピン IR 錠において，市販後に低血糖の発現症例が集積されていることから，クエチアピン IR 錠の添付文書と同様に設定した。

3）クエチアピン IR 錠の国内臨床試験及び市販後の調査において，悪性症候群と診断された症例が報告されている。また，クエチアピン IR 錠の市販後に悪性症候群による死亡例が報告されており，死に至ることもある重大な副作用であるため，クエチアピン IR 錠の添付文書と同様に設定した。

4) クエチアピン IR 錠において, 市販後に横紋筋融解症の発現症例が報告されていることから, クエチアピン IR 錠の添付文書と同様に設定した。

5）クエチアピン IR 錠において，痙攣重積発作や全身性痙攣などの重篤な痙攣が報告されていることから，クエチアピン IR 錠の添付文書と同様に設定した。

6）クエチアピン IR 錠において，白血球数が 2000/mm^3 未満に低下するような重篤な白血球減少症が報告され, その中には顆粒球数が 500/mm^3 未満に低下する無顆粒球症も含まれていたこ

とから，クエチアピン IR 錠の添付文書と同様に設定した。なお，本剤の臨床試験において，白血球数減少が 3 例（0.9%）報告されている。

7）クエチアピン IR 錠において，重篤な肝機能障害，肝炎などの発現症例が報告されており，ビリルビンが高値を示し黄疸がみられた例も報告されていることから，クエチアピン IR 錠の添付文書と同様に設定した。なお，本剤の臨床試験において，肝機能異常が 1 例（0.3%）報告されている。

8）クエチアピン IR 錠において，重篤な麻痺性イレウスが発現した症例が報告されていることから，クエチアピン IR 錠の添付文書と同様に設定した。

9）クエチアピン IR 錠の国内臨床試験及び市販後の調査において，遅発性ジスキネジアが報告されている。遅発性ジスキネジアは難治性であり，重大な副作用であるため，クエチアピン IR 錠の添付文書と同様に設定した。

10）欧州各国において，抗精神病薬使用患者での血栓塞栓症のリスクについて注意喚起がなされた。これを踏まえ，国内においても厚生労働省の課長通知（平成 22 年 3 月 23 日付）にて，抗精神病薬全般において注意喚起の指示がなされ，クエチアピン IR 錠の添付文書では血栓塞栓症関連の注意喚起を記載した。そのため，クエチアピン IR 錠の添付文書と同様に設定した。

（2）について

以下の副作用のうち，重大な副作用の項に記載していない副作用を記載した。下記 1 及び 2 については，本剤の双極性障害を対象とした国内臨床試験［CL-0021，CL-0022，CL-0023］（第 II/III 相試験［CL-0021］本剤 150 mg 群の副作用情報は除く）におけるデータに基づき発現頻度を算出した。下記 3 については，頻度不明として記載した。

1. 本剤の国内臨床試験で 2 例（0.6%）以上に発現した副作用
2. 本剤の国内臨床試験で 1 例（0.3%）に発現した副作用のうち，クエチアピン IR 錠の添付文書において，その他の副作用として記載している副作用
3. 本剤の国内臨床試験では発現していないが，クエチアピン IR 錠の添付文書において，その他の副作用として記載している副作用

5. 高齢者への投与

「1.8.2.2 効能・効果及び用法・用量の設定根拠　3. 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠」に記載のとおり，一般に生理機能が低下している高齢者ではクエチアピンの曝露量が増大する可能性があることから，設定した。

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

（1）について

ウサギ及びラットを用いた生殖発生毒性試験において胎盤通過性が認められ，ラット及びウサギ胎児中クエチアピン濃度は母獣血漿中クエチアピン濃度のそれぞれ2倍, 0.9倍であった。また，2010年12月にFDAより，抗精神病薬を妊娠後期に使用した際の新生児における離脱症状や錐体外路症状の発現リスクについて注意喚起がなされ，これを踏まえ，国内においても厚生労働省の事務連絡（平成23年3月22日付）にて抗精神病薬全般での注意喚起の指示がなされた。妊娠中の女性に対する安全性は確立していないため，クエチアピンIR錠の添付文書と同様に設定した。

（2）について

クエチアピンは授乳中ラットの乳汁へ移行することが報告されている。また，海外においてヒトでも乳汁中への移行が報告されているため設定した。

7. 小児等への投与

本邦では本剤の小児を対象とした試験を実施しておらず，小児等における安全性は確立していないことから設定した。

8. 過量投与

クエチアピンIR錠の添付文書と同様に設定した。

9. 適用上の注意

（1）について

平成8年3月27日付日薬連発第240号に従い設定した。

（2）について

本剤は徐放性製剤であるため設定した。

10. その他の注意

（1）について

クエチアピン IR 錠の国内臨床試験において，原因不明の突然死が 1 例報告されている。また，本剤についても，海外市販後に原因不明の突然死の報告があることから，クエチアピン IR 錠の添付文書と同様に設定した。

（2）について

クエチアピン IR 錠の国内臨床試験及びクエチアピン IR 錠の申請時に用いた外国長期投与試験において，クエチアピン IR 錠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各 1 例認められた。クエチアピンの薬理作用及び発現頻度等を考慮し，重大な副作用には該当しないものの，重篤な事象であることから，クエチアピン IR 錠の添付文書と同様に設定した。

（3）について

FDA が認知症を有する高齢者に非定型抗精神病薬を投与した臨床試験を解析した結果，プラセボ投与群と比較して非定型抗精神病薬投与群における死亡率が 1.6～1.7 倍高いとの結果が得られた。この結果に基づき，2005 年 4 月に FDA は，「認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者への非定型抗精神病薬の使用による死亡リスクの上昇」に関して注意喚起を行うとともに，非定型抗精神病薬の添付文書等にこれらの情報を記載するように指示をした。FDA の対応を受け，国内においても，クエチアピン IR 錠を含む非定型抗精神病薬の添付文書にこれらの注意喚起が記載された。

その後，2007 年に同患者群における死亡リスクの上昇に関して新たに 2 つの疫学調査報告が発表された。FDA においてこれらの調査報告が検討された結果，2008 年 6 月にすべての抗精神病薬の添付文書等へのこのリスクに関する情報の記載を指示した。この FDA の措置を受け，国内においても厚生労働省の事務連絡（平成 21 年 1 月 9 日付）が発出され，疫学調査報告の情報として「定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与する」旨の注意喚起が追記された。

本剤は認知症に対する適応を有していないが，クエチアピン IR 錠の添付文書と同様に設定した。

（4）について

FDA が大うつ病性障害等の精神疾患（双極性障害のうつ症状を含む）を有する患者を対象とした複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験を解析した結果，抗うつ剤の投与により，24 歳以下の患者において自殺念慮や自殺企図の発現リスクが増加するとの結果が得られた。25 歳から 64 歳までの患者ではそのリスクの増加は認められず，65 歳以上ではそのリスクが減少した。本結果を受け，2007 年 5 月に FDA は，抗うつ剤において「24 歳以下の患者における自殺念慮や自殺企図の発現リスクの上昇」について注意喚起するよう措置情報を発出した。FDA 措置情報を受けて，

厚生労働省の事務連絡（平成 19 年 10 月 31 日付）が発出され，国内の抗うつ剤の添付文書に本注意喚起が記載されている。

本剤は抗うつ剤ではないが，うつ状態の患者に投与されることから，抗うつ剤及び類薬の添付文書と同様に設定した。

（5）について

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（100 mg/kg/日を 6 及び 12 カ月間）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。ヒトにおいては，本剤の国内臨床試験において，角膜混濁の有害事象及び血中コレステロール濃度の明らかな変動は認められていない。したがって，イヌに特異的な変化と考えられるものの，クエチアピン IR 錠の添付文書と同様に設定した。

（6）について

ラット 24 カ月間のがん原性試験において，20 mg/kg/日以上の雌でクエチアピンのドパミン D_2 受容体拮抗作用に基づく高プロラクチン血症による乳腺腫瘍の発現頻度の上昇が認められた。ヒトにおいては，本剤の国内臨床試験での血中プロラクチン濃度に明らかな変動はみられておらず，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も明確にされていない。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られるものの，クエチアピン IR 錠の添付文書と同様に設定した。

1.8.4　参考文献

Chapel S, Hutmacher MM, Haig G, Bockbrader H, de Greef R, Preskorn SH, et al. Exposure-response analysis in patients with schizophrenia to assess the effect of asenapine on QTc prolongation. J Clin Pharmacol. 2009;49(11):1297-308.

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　JAN

平成 10 年 1 月 9 日付医薬審第 10 号「医薬品の一般的名称について」により通知された。

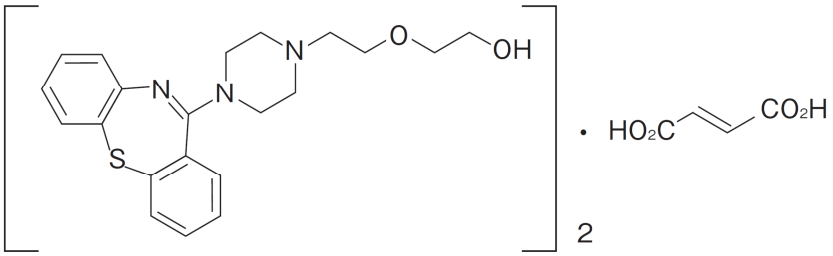
その後，平成 19 年 8 月 6 日付薬食審査発第 0806001 号「我が国における医薬品の一般的名称の変更について（その 1)」により変更された。

JAN：

（日本名）クエチアピンフマル酸塩

（英　名）Quetiapine Fumarate

図 1.9- 1　構造式

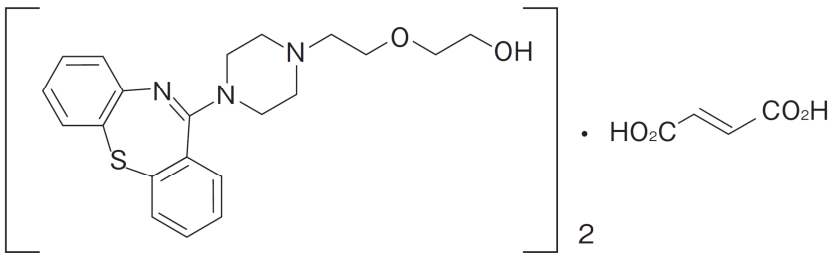


1.9.2　INN

quetiapine が推奨国際一般名（r-INN）として 1996 年 WHO Drug Information 誌 10(3)で公表された。

INN：quetiapine

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>2-[2-(4-Dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-ylpiperazin-1-yl)ethoxy]ethanol hemifumarate
（別名：クエチアピンフマル酸塩）及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>  </td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>双極性障害におけるうつ症状の改善</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常，成人にはクエチアピンとして 1 回 50 mg より投与を開始し，2 日以上の間隔をあけて 1 回 150 mg へ増量する。その後，さらに 2 日以上の間隔をあけて，推奨用量である 1 回 300 mg に増量する。
なお，いずれも 1 日 1 回就寝前とし，食後 2 時間以上あけて経口投与すること。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>原体及び製剤：劇薬</td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>原体：　クエチアピンフマル酸塩
製剤：　ビプレッソ徐放錠 50 mg（1 錠中クエチアピンとして 50 mg 含有）
　　ビプレッソ徐放錠 150 mg（1 錠中クエチアピンとして 150 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性
<table>
<tr><th>動物種</th><th colspan="2">概略の致死量（mg/kg）</th></tr>
<tr><td>マウス♂♀</td><td>経口：250</td><td>腹腔内：>100</td></tr>
<tr><td>ラット♂♀</td><td>経口：500</td><td>腹腔内：>100</td></tr>
<tr><td>イヌ♂</td><td>経口：>600</td><td></td></tr>
</table>
亜急性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与
期間</th><th>投与
経路</th><th>投与量
(mg/kg/日)</th><th>無毒性量
(mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>4 週間</td><td>経口</td><td>0, 25, 50, 150</td><td>25</td><td>体重増加抑制
脱落膜腫</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>4 週間</td><td>経口</td><td>0, 25, 50, 100</td><td>100</td><td>特になし</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>毒性</td><td>
慢性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg/日)</th><th>無毒性量 (mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>6 カ月</td><td>経口</td><td>0, 25, 50, 150</td><td><25</td><td>体重増加抑制，甲状腺濾胞細胞の色素沈着あるいは肥大，乳腺の肥大及び過形成</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>6 カ月</td><td>経口</td><td>0, 25, 50, 100</td><td>25</td><td>体重増加抑制，白内障</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>12 カ月</td><td>経口</td><td>0, 10, 25, 75, 250</td><td><10</td><td>体重増加抑制，甲状腺濾胞上皮細胞の色素沈着あるいは過形成，乳腺過形成</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>12 カ月</td><td>経口</td><td>0, 10, 25, 50, 100</td><td>50</td><td>白内障</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>56 週間</td><td>経口</td><td>0, 25, 100, 225</td><td>25</td><td>ヘモグロビン，赤血球及び平均赤血球容積の減少，甲状腺濾胞上皮細胞の肥大，乳腺過形成</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>
国内臨床試験副作用発現率（臨床検査値異常を含む）287 例/341 例（84.2%）

自他覚症状の種類　　発現例数（発現率）
傾眠　173 例（50.7%）
口渇　80 例（23.5%）
倦怠感　37 例（10.9%）
アカシジア　31 例（9.1%）
便秘　30 例（8.8%）
等

臨床検査値異常の種類　　発現例数（発現率）
体重増加　37 例（10.9%）
血中プロラクチン増加　28 例（8.2%）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加　13 例（3.8%）
血中トリグリセリド増加　10 例（2.9%）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加　8 例（2.3%）
血中甲状腺刺激ホルモン増加　8 例（2.3%）
等
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>アステラス製薬株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>

クエチアピンフマル酸塩

添付資料一覧

アステラス製薬株式会社

第3部　品質に関する文書
3.2　データ又は報告書
3.2.P　製剤

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.P.1	－	FK949E錠50 mg　FK949E錠150 mg 製剤及び処方	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.2.1	－	FK949E錠50 mg　FK949E錠150 mg 製剤開発の経緯 製剤成分	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.2.2	－	FK949E錠50 mg　FK949E錠150 mg 製剤開発の経緯 製剤	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted] 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.2.3	－	FK949E錠50 mg　FK949E錠150 mg 製剤開発の経緯 製造工程の開発の経緯	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.2.4	－	FK949E錠50 mg　FK949E錠150 mg 製剤開発の経緯 容器及び施栓系	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.2.5	－	FK949E錠50 mg　FK949E錠150 mg 製剤開発の経緯 微生物学的観点からみた特徴	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.2.6	－	FK949E錠50 mg　FK949E錠150 mg 製剤開発の経緯 溶解液や使用時の容器／用具との適合性	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料

3.2.P.3.1	－	FK949E錠50 mg　FK949E錠150 mg 製造 製造者	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.3.2	－	FK949E錠50 mg　FK949E錠150 mg 製造 製造処方	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.3.3	－	FK949E錠50 mg　FK949E錠150 mg 製造 製造工程及びプロセス・コントロール	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.3.4	－	FK949E錠50 mg　FK949E錠150 mg 製造 重要工程及び重要中間体の管理	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.3.5	－	FK949E錠50 mg　FK949E錠150 mg 製造 プロセス・バリデーション／プロセス評価	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.4.1	－	FK949E錠50 mg　FK949E錠150 mg 添加剤の管理 規格及び試験方法	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.4.2	－	FK949E錠50 mg　FK949E錠150 mg 添加剤の管理 試験方法（分析方法）	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.4.3	－	FK949E錠50 mg　FK949E錠150 mg 添加剤の管理 試験方法（分析方法）のバリデーション	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.4.4	－	FK949E錠50 mg　FK949E錠150 mg 添加剤の管理 規格及び試験方法の妥当性	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料

3.2.P.4.5	－	FK949E錠50 mg　FK949E錠150 mg 添加剤の管理 ヒト又は動物起源の添加剤	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.4.6	－	FK949E錠50 mg　FK949E錠150 mg 添加剤の管理 新規添加剤	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.1	－	FK949E錠50 mg　FK949E錠150 mg 製剤の管理 規格及び試験方法	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.2	－	FK949E錠50 mg　FK949E錠150 mg 製剤の管理 試験方法（分析方法）	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.3	－	FK949E錠50 mg　FK949E錠150 mg 製剤の管理 試験方法（分析方法）のバリデーション	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.4	－	FK949E錠50 mg　FK949E錠150 mg 製剤の管理 ロット分析	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.5	－	FK949E錠50 mg　FK949E錠150 mg 製剤の管理 不純物の特性	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.6	－	FK949E錠50 mg　FK949E錠150 mg 製剤の管理 規格及び試験方法の妥当性	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.6	－	FK949E錠50 mg　FK949E錠150 mg 標準品又は標準物質	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.7	－	FK949E錠50 mg　FK949E錠150 mg 容器及び施栓系	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料

3.2.P.8.1	－	FK949E錠50 mg　FK949E錠150 mg 安定性 安定性のまとめ及び結論	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.8.2	－	FK949E錠50 mg　FK949E錠150 mg 安定性 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3-1	－	FK949E錠50 mg　FK949E錠150 mg 安定性 安定性データ	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3-2-1	ARA160421	FK949E錠50 mgの申請用安定性試験 （長期保存試験）12箇月	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3-2-1.1	ARA170059	FK949E錠50 mgの申請用安定性試験 （長期保存試験）18箇月	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3-2-2	ARA160422	FK949E錠150 mgの申請用安定性試験 （長期保存試験）12箇月	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3-2-2.1	ARA170060	FK949E錠150 mgの申請用安定性試験 （長期保存試験）18箇月	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3-3-1	ARA160328	FK949E錠50 mgの申請用安定性試験 （加速試験）	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3-3-2	ARA160329	FK949E錠150 mgの申請用安定性試験 （加速試験）	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3-4-1	ARA160330	FK949E錠50 mgの申請用安定性試験 （苛酷試験）	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3-4-2	ARA160331	FK949E錠150 mgの申請用安定性試験 （苛酷試験）	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料

3.2.A　その他

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.A.2	－	FK949E錠50 mg　FK949E錠150 mg 外来性感染性物質の安全性評価	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料

3.3　参考文献

著者，文献名，発行年，巻，頁
[redacted]
[redacted]

第4部　非臨床試験報告書
4.2.1　薬理試験
4.2.1.1　効力を裏付ける試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.1-1	1-1012473-0	To evaluate, in Radioligand Binding assays, the activity of test compound ZEN-305	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted] (Sponser: AstraZeneca Pharmaceuticals)	海外	－	参考資料
4.2.1.1-2	1-1013411-0	To evaluate, in Radioligand Binding, Cellular assays, the activity of test compound ZEN-305	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted] (Sponser: AstraZeneca Pharmaceuticals)	海外	－	参考資料
4.2.1.1-3	1-1013451-0	To evaluate, in Radioligand Binding assays, the activity of test compound ZNC-183	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted] (Sponser: AstraZeneca Pharmaceuticals)	海外	－	参考資料
4.2.1.1-4	1-1013412-0	To evaluate, in Tissue assays, the activity of test compound ZEN-305	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted] (Sponser: AstraZeneca Pharmaceuticals)	海外	－	参考資料
4.2.1.1-5	1-1019528-0	To evaluate, in Enzyme, Radioligand Binding assays, the activity of test compound ZNC-312	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted] (Sponser: AstraZeneca Pharmaceuticals)	海外	－	参考資料
4.2.1.1-6	1-1019532-0	To evaluate, in Enzyme, Radioligand Binding assays, the activity of test compound Quetiapine	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted] (Sponser: AstraZeneca Pharmaceuticals)	海外	－	参考資料
4.2.1.1-7	1-1020675-0 1066812	To evaluate, in Enzyme, Radioligand Binding assays, the activity of test compound ZNC-312	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted] (Sponser: AstraZeneca Pharmaceuticals)	海外	－	参考資料
4.2.1.1-8	1-1020675-0 1066817	To evaluate, in Enzyme, Radioligand Binding assays, the activity of test compound Quetiapine	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted] (Sponser: AstraZeneca Pharmaceuticals)	海外	－	参考資料

4.2.1.1-9	1-1021063-0	To evaluate, in cellular assays, the activity of test compound ZNC-312	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted] (Sponser: AstraZeneca Pharmaceuticals)	海外	－	参考資料
4.2.1.1-10	1-1028667-0	Quetiapine: Selectivity Screening in Radioligand Binding Assays in vitro	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted] (Sponser: AstraZeneca Pharmaceuticals)	海外	－	参考資料

4.2.2　薬物動態試験

4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.1-1	5077DBQ83	Validation of a LC/MS/MS Method for Quantitative Determination of Quetiapine and Four Metabolites in Rat Plasma ([redacted] (Lot: 001))	AstraZeneca Pharmaceuticals LP [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	AstraZeneca Pharmaceuticals LP [redacted]	海外	－	参考資料

4.2.2.4　代謝

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.4-1	5077DMR87	Bioanalysis of Quetiapine and 4 Metabolites in Rat Plasma by LC/MS/MS (Bioanalysis of [redacted] Study Number [redacted] (AstraZeneca Reference No. 5077DMR86))	AstraZeneca Pharmaceuticals LP [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	AstraZeneca Pharmaceuticals LP [redacted]	海外	－	参考資料

4.3 参考文献

著者，文献名，発行年，巻，頁
Blier P, Szabo ST. Potential mechanisms of action of atypical antipsychotic medications in treatment-resistant depression and anxiety. J. Clin. Psychiatry 2005;66(Suppl.8):30-40.
Cosgrove VE, Kelsoe JR, Suppes T. Toward a valid animal model of bipolar disorder: How the research domain criteria help bridge the clinical-basic science divide. Biological Psychiatry 2016;79:62-70.
Enkhuizen J, Geyer MA, Minassian A, Perry W, Henry BL, Young JW. Investigating the underlying mechanisms of aberrant behaviors in bipolar disorder from patients to models rodent and human studies. Neurosci Biobehav Rev. 2015;58:4-18.
Goldstein JM. Preclinical profile of seroquel (quetiapine): an atypical antipsychotic with clozapine-like pharmacology. Schizophrenia, Breaking Down Barriers (Wiley) 1996;177-208.
Ichikawa J, Li Z, Dai J, Meltzer HY. Atypical antipsychotic drugs, quetiapine, iloperidone, and melperone, preferentially increase dopamine and acetylcholine release in rat medial prefrontal cortex: role of 5-HT_{1A} receptor agonism. Brain Res. 2002;956:349-57.
Jensen NH, Rodriguiz RM, Caron MG, Wetsel WC, Rothman RB, Roth BL. N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT_{1A} agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity. Neuropsychopharmacology 2008;33:2303-12.
Kato T, Kubota M, Kasahara T. Animal models of bipolar disorder. Neurosci Biobehav Rev. 2007;31:832-42.
Mclntyre RS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Alsuwaidan M, Konarski JZ. A preclinical and clinical rationale for quetiapine in mood syndromes. Expert Opin. Pharmacother. 2007;8:1211-19.
Pira L, Mongeau R, Pani L. The atypical antipsychotic quetiapine increases both noradrenaline and dopamine release in the rat prefrontal cortex. Eur. J. Pharmacol. 2004;504:61-4.
Yatham LN, Goldstein JM, Vieta E, Bowden CL, Grunze H, Post RM et la. Atypical antipsychotics in bipolar depression: potential mechanisms of action. J.Clin.Psychiatry. 2005;66(Suppl.5):40-8.

第5部　臨床試験報告書

5.2　全臨床試験一覧表

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.2	－	全臨床試験一覧表	－	－	－	－	－	評価資料

5.3　臨床試験報告書

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.1.1-1	6949-CL-0003	FK949E臨床薬物動態試験－FK949Eの薬物動態に及ぼす食事の影響の検討－	アステラス製薬株式会社	2009年6月～2009年8月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
5.3.1.1-2	D1444C00001	A Phase I, Randomized, Open-label, 5-Treatment, 5-Period, 4-Sequence Crossover Study to Compare the Pharmacokinetics of 4 Sustained release Formulations and the Immediate release Formulation of Quetiapine Fumarate (SEROQUEL™) in Adults with Schizophrenia, Schizoaffective Disorder, or Bipolar Disorder	AstraZeneca社	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	AstraZeneca社	海外	－	参考資料
5.3.1.1-3	D1444C00003	A Study to Compare the Pharmacokinetics of 50 mg and 300 mg Quetiapine Fumarate Sustained-Release (SR) Tablets Administered Following a Light Meal and in the Fasted State in Adult Volunteers and Adults with Schizophrenia, Schizoaffective Disorder or Bipolar Disorder	AstraZeneca社	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	AstraZeneca社	海外	－	参考資料

5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.1.2-1	ARR150632	FK949E錠50 mg及び150 mg 含量間の溶出挙動の同等性評価報告書	アステラス製薬株式会社	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	アステラス分析科学研究所株式会社	国内	－	評価資料
5.3.1.2-2	ARR150301	FK949E錠50 mg及び150 mg [redacted]間[redacted]の溶出挙動の同等性評価報告書	アステラス製薬株式会社	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	アステラス分析科学研究所株式会社	国内	－	評価資料
5.3.1.2-3	6949-CL-0006	FK949E第I相試験－大うつ病性障害患者を対象としたFK949E錠50 mgとFK949E錠150 mgの薬物動態の比較－	アステラス製薬株式会社	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
5.3.1.2-4	5077IL/0097	A Trial to Compare the Steady-state Pharmacokinetics of Quetiapine in Men and Women with Selected Psychotic Disorders Following the Administration of Sustained-release (SR) Quetiapine Fumarate (SEROQUEL™) or Immediate-release (IR) Quetiapine Fumarate (SEROQUEL™)	AstraZeneca社	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	AstraZeneca社	海外	－	参考資料

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.1.4-1	6949-ME-0001	ヒト血漿中クエチアピンの定量法バリデーション	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	参考資料
5.3.1.4-2	6949-ME-0003	Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of Quetiapine and Its Four Metabolites (M1, M2, M4, and M5) in Human Plasma Containing Heparin	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
5.3.1.4-3	PAA110603	FK949E錠50 mg及びFK949E錠150 mg 溶出同等性試験における分析法バリデーション	アステラス分析科学研究所株式会社	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	アステラス分析科学研究所株式会社	国内	－	評価資料
5.3.1.4-4	PAA110604	FK949E錠50 mg及びFK949E錠150 mg 溶出同等性試験（試験液：水）におけるサンプリングポイントの設定及び分析法バリデーション	アステラス分析科学研究所株式会社	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	アステラス分析科学研究所株式会社	国内	－	評価資料

5.3.1.4-5	GB11048D	「FK949E第II/III相試験－双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較及び非盲検非対照継続投与試験－」におけるヒト血漿中クエチアピン未変化体及び代謝物（M1，M2，M4及びM5）濃度測定	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.2.2-1	DMX85	Determination of the Human Cytochrome P450 Enzymes Involved in N-desalkyl Quetiapine Elimination	AstraZeneca Pharmaceuticals LP [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	AstraZeneca Pharmaceuticals LP	海外	－	評価資料
5.3.2.2-2	AZ_1909-14	Cytochrome P450 Inhibition by AZ10081909 in Human Liver Microsomes	AstraZeneca Pharmaceuticals LP [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	AstraZeneca Pharmaceuticals LP	海外	－	評価資料

5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.3.2-1	6949-CL-0009	FK949E第I相試験－大うつ病性障害患者を対象とした第I相反復経口投与試験－	アステラス製薬株式会社	2010年11月～2011年5月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
5.3.3.2-2	6949-PK-0001	大うつ病性障害患者を対象とした第Ｉ相反復経口投与試験（6949-CL-0009）の代謝物に関する解析	アステラス製薬株式会社	－	－	国内	－	評価資料
5.3.3.2-3	6949-CL-0001	FK949E第I相試験－うつ病患者を対象とした第I相反復経口投与試験－	アステラス製薬株式会社	2009年5月～2010年3月	アステラス製薬株式会社	国内	－	参考資料
5.3.3.2-4	5077IL/0086	Multiple-dose Pharmacokinetics and the Effect of Food on Sustained-release (SR) Quetiapine Fumarate (SEROQUEL™)	AstraZeneca社	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	AstraZeneca社	海外	－	参考資料

5.3.3.2-5	5077IL/0118	Steady State, Dose Unit Proportionality, and Food Effect Study Using Commercial Scale Sustained Release (SR) Quetiapine Fumarate (SEROQUEL™)	AstraZeneca社	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	AstraZeneca社	海外	－	参考資料

5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.3.3-1	6949-CL-0002	FK949E第I相試験－高齢うつ病患者を対象とした第I相反復経口投与試験－	アステラス製薬株式会社	2010年2月～2011年9月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
5.3.3.3-2	6949-PK-0002	高齢うつ病患者を対象とした第I相反復経口投与試験（6949-CL-0002）の代謝物に関する解析	アステラス製薬株式会社	－	－	国内	－	評価資料
5.3.3.3-3	5077IL/0093	An Open-label, Multiple-dose Clinical Trial to Assess the Effect of Quetiapine Fumarate on the QTc Interval in Psychiatric Subjects	AstraZeneca社	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	AstraZeneca社	海外	－	参考資料

5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.3.4-1	6949-CL-0004	FK949E第I相試験－健康成人男性を対象としたFK949Eとフルボキサミンの薬物相互作用試験－	アステラス製薬株式会社	2011年7月～2011年8月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料

5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.3.5-1	6949-PK-0005	FK949E第II/III相試験 母集団薬物動態／薬力学解析報告書	アステラス製薬株式会社	－	－	国内	－	評価資料

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5.1-1	6949-CL-0021	FK949E第II/III相試験（28週時）－双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較及び非盲検非対照継続投与試験－	アステラス製薬株式会社	2012年2月～2016年1月[a]	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
5.3.5.1-1.1	6949-CL-0021	FK949E第II/III相試験（治験終了時）－双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較及び非盲検非対照継続投与試験－	アステラス製薬株式会社	2012年2月～2016年7月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
5.3.5.1-2	D144CC00002	A Multicenter, Double-blind, Randomized, Parallel-group, Placebocontrolled, Phase III Study of the Efficacy and Safety of Quetiapine Fumarate (SEROQUEL®) Sustained-Release as Monotherapy in Adult Patients With Acute Bipolar Depression	AstraZeneca社	2006年12月～2007年6月	AstraZeneca社	海外	－	参考資料

a：治療期28週の最終評価日

5.3.5.2　非対照試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5.2-1	6949-CL-0022	FK949E高齢者対象長期投与試験（28週時）－高齢双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象とした長期投与試験－	アステラス製薬株式会社	2012年10月～2016年1月[a]	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
5.3.5.2-1.1	6949-CL-0022	FK949E高齢者対象長期投与試験（治験終了時）－高齢双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象とした長期投与試験－	アステラス製薬株式会社	2012年10月～2016年6月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
5.3.5.2-2	6949-CL-0023	FK949E第III相試験－双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象とした製剤切り替え時の影響検討試験－	アステラス製薬株式会社	2015年2月～2016年2月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料

a：治療期28週の最終評価日

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5.3-1	－	CTD解析報告書	アステラス製薬株式会社	－	－	国内	－	評価資料
5.3.5.3-2	－	CTD解析報告書（追加解析1）	アステラス製薬株式会社	－	－	国内	－	評価資料
5.3.5.3-3	6949-PK-0006	CTD用解析 薬物動態解析報告書	アステラス製薬株式会社	－	－	国内	－	評価資料

5.3.5.4　その他の臨床試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5.4-1	6949-CL-0005	FK949E第II相試験－既存の抗うつ薬で効果不十分な大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験－	アステラス製薬株式会社	2011年12月～2013年8月	アステラス製薬株式会社	国内	－	参考資料

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.6-1	－	SEROQUEL/SEROQUEL XR ™ (quetiapine fumarate) Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	AstraZeneca社	－	－	海外	－	参考資料

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.7-1	－	患者データ一覧表及び症例記録	アステラス製薬株式会社	－	－	国内	－	評価資料

5.4　参考文献

著者，文献名，発行年，巻，頁
Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings. J Clin Psychiatry. 2003;64 Suppl 5:44-52.
Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. Am J Psychiatry. 2005;162(7):1351-60.
Chapel S, Hutmacher MM, Haig G, Bockbrader H, de Greef R, Preskorn SH, et al. Exposure-response analysis in patients with schizophrenia to assess the effect of asenapine on QTc prolongation. J Clin Pharmacol. 2009;49(11):1297-308.
Eichelbaum M, Burk O. CYP3A genetics in drug metabolism. Nat Med. 2001;7(3):285-7.
Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes T, Cipriani A, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol. 2016;30(6):495-553.
Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. World J Biol Psychiatry. 2010;11(2):81-109.
Isometsä E. Course, outcome and suicide risk in bipolar disorder. A review. Psychiatria Fennica. 1993;24:113-124.
Jamison KR. Suicide and bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2000;61 Suppl 9:47-51.
上島国利，樋口輝彦，野村総一郎，編．気分障害治療ガイドライン．第2版．東京：医学書院；2010. 247-52.
上島国利，樋口輝彦，野村総一郎，編．気分障害治療ガイドライン．第2版．東京：医学書院；2010. 276-7.
上島国利，尾鷲登志美，高橋太郎，中込和幸．薬物アドヒアランス．精神経誌．2005;107(7):696-703.
川上憲人．うつ病の疫学と国際比較．日本臨床．2007;65(9):1578-84.
川嵜弘詔．DSM-5を迎えて気分障害はどう変わっていくか，そして薬物療法はどうあるべきか．臨床精神薬理．2013;16(9):1271-86.
近藤毅．向精神薬による薬物療法の現状と課題．臨床精神薬理．2015;18(11):1375-81.
Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A, Bauer M.Bipolar disorder.Lancet. 2002;359(9302):241-7.
Myrand SP, Sekiguchi K, Man MZ, Lin X, Tzeng RY, Teng CH, et al. Pharmacokinetics/genotype associations for major cytochrome P450 enzymes in native and first- and third-generation japanese populations: comparison with Korean, Chinese, and Caucasian populations. Clin Pharmacol Ther. 2008;84(3):347-61.

日本うつ病学会 気分障害の治療ガイドライン作成委員会．日本うつ病学会治療ガイドライン　I. 双極性障害 2012．2012．
Nyberg S, Jucaite A, Takano A, Kågedal M, Cselényi Z, Halldin C, et al. Norepinephrine transporter occupancy in the human brain after oral administration of quetiapine XR. Int J Neuropsychopharmacol. 2013;16(10):2235-44.
寺尾岳，和田明彦．双極性障害の診断・治療と気分安定薬の作用機序．東京：新興医学出版社；2010.41-4.
Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). J Clin Psychopharmacol. 2006;26(6):600-9.
山田和男，神庭重信．エビデンスに基づいた双極性うつ病急性期の薬物治療ガイドライン．臨床精神医学．2008;37(4):397-404.
Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. Bipolar Disord. 2013;15(1):1-44.

添付すべき資料がない項目リスト
第3部　品質に関する文書
3.2.A.1　製造施設及び設備
3.2.A.3　新規添加剤
3.2.R　各局の要求資料

第4部　非臨床試験報告書
4.2.1.2　副次的薬理試験
4.2.1.3　安全性薬理試験
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.2　吸収
4.2.2.3　分布
4.2.2.5　排泄
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用試験（非臨床）
4.2.2.7　その他の薬物動態試験

第5部　臨床試験報告書
5.3.1.3　*In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書