

再審査報告書

平成 21 年 12 月 25 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	①セロクエル 25 mg 錠 ②セロクエル 100 mg 錠 ③セロクエル細粒 50 %
有効成分名*	クエチアピンプマル酸塩
申請者名	アステラス製薬株式会社
承認の 効能・効果*	統合失調症
承認の 用法・用量	通常、成人にはクエチアピンとして 1 回 25 mg、1 日 2 又は 3 回より投与を開始し、患者の状態に応じて徐々に増量する。通常、1 日投与量は 150～600 mg とし、2 又は 3 回に分けて経口投与する。なお、投与量は年齢・症状により適宜増減する。但し、1 日量として 750 mg を超えないこと。
承認年月日	①②平成 12 年 12 月 12 日 ③平成 16 年 2 月 27 日
再審査期間	①② 6 年 ③ ①②の残余期間（平成 16 年 2 月 27 日～平成 18 年 12 月 11 日）
備考	*製造販売承認事項軽微変更届書にて、平成 20 年 9 月 30 日付け、有効成分名が「フマル酸クエチアピン」から「クエチアピンプマル酸塩」に、効能・効果が「精神分裂病」から「統合失調症」に変更された。

調査の概要

1. 市販後調査全般について

特別調査として、1)使用実態における調査、2)血糖値に関する追跡調査、3)高齢者に対する調査、4)肝機能障害を有する患者に対する調査、5)切り替えに関する調査及び 6)外来維持に関する調査が実施され、市販後臨床試験として、陽性症状に関する検討試験が実施された。なお、使用成績調査は実施されていない。

1)使用実態における調査は、承認審査時における「白内障関連の有害事象について調査すること。」及び「併用薬がある場合の有効性・安全性について確認を行うこと。」との指摘事項に基づき、使用実態下におけるセロクエル 25 mg 錠、同 100 mg 錠及び同細粒 50 %（以下「本剤」という。なお、細粒剤の承認年月日は平成 16 年 2 月 27 日である。）の安全性及び有効性を確認することを目的に、目標症例数を 1,000 例とし、平成 13 年 2 月から平成 15 年 1 月までの期間に連続調査方式にて実施され、国内 188 施設から 1,214 例の症例が収集された。

また、本剤については、平成 14 年 11 月に緊急安全性情報が配布され、「糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者」に対する投与が禁忌とされた。そのため、本剤の適正使用を図る上で、本剤の血糖値に対する影響を確認することを目的として、2)使用実態における特別調査の症例を対象に血糖値に関する追跡調査が、平成 15 年 5 月から同年 9 月までの期間に実施され、国内 162 施設から 996 例の症例が収集された。

3)高齢者に対する特別調査は、承認審査時における「市販後調査において高齢者における安全性・有効性を重点的に調査する必要がある。」との指示事項に基づき、高齢者使用例における安全性及び有効性を確認することを目的に、目標症例数を 100 例とし、平成 13 年 2 月から平成 16 年 1 月までの期間に実施され、国内 24 施設から 115 例の症例が収集された。

4)肝機能障害を有する患者に対する調査は、承認審査時における照会事項に基づき、肝機能障害患者使用例における安全性及び有効性を確認することを目的に、目標症例数を 100 例とし、

平成 13 年 2 月から平成 16 年 1 月までの期間に中央登録方式にて実施され、国内 20 施設から 109 例の症例が収集された。

5)切り替えに関する調査は、他の抗精神病薬による治療で安全性に問題がありかつ効果が不十分な症例における本剤への切り替え時の有効性及び安全性について確認することを目的に、目標症例数を 35 例とし、平成 13 年 10 月から平成 15 年 9 月までの期間に中央登録方式にて実施され、国内 5 施設から 35 例の症例が収集された。

6)外来維持に関する調査は、統合失調症患者における本剤単剤の有効性、安全性及び外来維持率について確認することを目的に、目標症例数を 100 例とし、平成 13 年 10 月から平成 16 年 9 月までの期間に中央登録方式にて実施され、国内 24 施設から 148 例の症例が収集された。

市販後臨床試験は、承認審査時における「市販後調査で陽性症状、陰性症状それぞれへの効果を明らかにする必要がある。」との指示事項に基づき、統合失調症患者における陽性症状に対する本剤の有効性及び安全性を検討することを主目的に、目標症例数を 73 例とし、平成 14 年 10 月から平成 16 年 6 月までの期間に多施設共同オープン試験により実施され、国内 6 施設から 75 例の症例が組み入れられた。

2. 特別調査について

1) 使用実態における特別調査

(1) 安全性

① 副作用発現状況

収集された 1,214 例から、契約期間外症例 40 例、連続性が確認できない症例 9 例、初回投与以降来院なし症例 6 例及び重複症例 1 例の計 56 例が除外され、1,158 例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例における副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 26.7 % (309/1,158 例) であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 62.5 % (365/584 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。器官別大分類別における主な副作用の発現率及び内訳は、臨床検査 10.7 % (124 例、内訳：アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 23 件、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加 22 件、体重増加 15 件等)、神経系障害 7.5 % (87 例、内訳：傾眠 50 件、浮動性めまい 13 件等)、胃腸障害 3.4 % (39 例、内訳：便秘 22 件等) であり、承認時までの臨床試験と同様な傾向であった。なお、安全性解析対象症例から除外された症例において 19 例 40 件の副作用が認められた。主な副作用は肝機能異常 3 件、傾眠及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加各 2 件、その他はいずれも 1 件ずつであった。

② 安全性に影響を及ぼす背景因子

(i) 患者背景因子別副作用発現状況

性別、年齢、体重、受診区分（入院、外来）、使用理由（統合失調症、その他、両方）、病型（妄想型、破瓜型、緊張型、鑑別不能型、分裂病後抑うつ、残遺型、単純型、他の統合失調症、特定不能のもの、その他、妄想型+その他、鑑別不能型+その他、残遺型+その他）、発症回数（初回、2 回以上）、罹病期間（1 年未満、1 年以上 5 年未満、5 年以上）、合併症の有無、既往歴の有無、本剤投与開始時の肝機能障害（有無及び程度）、本剤投与開始時の腎機能障害（有無及び程度）及びアレルギー歴の有無について解析が行われた。その結果、体重、病型、既往歴の有無及びアレルギー歴の有無の項目で副作用発現率に有意差が認められた。

体重については、体重が「50 kg 以上 55 kg 未満」の症例において、副作用発現率が 42.4 % (25/59 例) と他の体重の症例と比較して高かったが、体重と副作用発現率に一定の傾向は認められず（例えば、体重「45 kg 未満」及び「75 kg 以上」の症例における副作用発現率は、それぞれ 20.0 % (11/55 例) 及び 35.0 % (14/40 例))、この要因については不明であった。

病型については、「特定不能のもの」の症例の副作用発現率が 47.8 % (11/23 例) と他の病型の症例と比較して高かったが、病型が特定できないものであり、これ以上の検討は不可能であった。

既往歴の有無については、既往歴「有」の症例における副作用発現率 33.7% (83/246 例) が、既往歴「無」の症例の 24.0% (207/861 例) と比較して高かった (既往歴不明 51 例除く)。既往歴「有」の症例で認められた主な副作用は、傾眠 16 件、便秘 8 件であったが重篤なものはない。既往歴別の副作用発現率について検討されたが、主な既往歴である胃潰瘍 17 例の副作用発現率 29.4% (5/17 例) 及び腸閉塞 (ヘルニアの記載のないもの) 16 例の副作用発現率 31.3% (5/16 例) は、既往歴を有する全症例の副作用発現率 33.7% (83/246 例) と差はなく、特定の既往歴で副作用発現率が高くなる傾向はなかった。

アレルギー歴の有無については、アレルギー歴「有」の症例における副作用発現率 41.8% (28/67 例) がアレルギー歴「無」の症例の 24.9% (263/1,055 例) と比較して高かった (アレルギー歴不明 36 例除く)。アレルギー歴「有」の症例で認められた主な副作用は傾眠 7 件であったが重篤なものはない。アレルギー歴別の副作用発現率が検討されたが、特定のアレルギー歴で副作用発現率が高くなる傾向はなかった。

(ii) 併用薬剤別副作用発現状況

併用薬の有無、併用療法の有無、他の抗精神病薬の有無、抗パーキンソン薬の有無及び睡眠薬の有無について解析が行われた結果、抗パーキンソン薬の有無及び睡眠薬の有無の項目で副作用発現率に有意差が認められた。

抗パーキンソン薬の有無については、抗パーキンソン薬併用症例及び非併用症例の副作用発現率は、それぞれ 24.6% (201/818 例) 及び 31.8% (108/340 例) であり、抗パーキンソン薬非併用症例において副作用発現率が高かった。この理由について特定することはできなかったが、発現した副作用の種類別では、非併用症例における傾眠の発現率 7.1% (24/340 例) が、併用症例における発現率 3.2% (26/818 例) より高かったものの、その他の副作用発現率には差は認められなかった。

睡眠薬の有無については、睡眠薬併用例及び非併用例の副作用発現率は、それぞれ 28.9% (245/848 例) 及び 20.6% (64/310 例) であり、睡眠薬併用例において副作用発現率が高かった。安全性解析対象症例において、主に併用された睡眠薬 (100 例以上) の副作用発現率は、フルニトラゼパム 27.9% (110/394 例)、プロチゾラム 25.0% (39/156 例)、ニトラゼパム 28.5% (41/144 例)、エチゾラム 31.5% (40/127 例) 及びベゲタミン-A 22.0% (24/109 例) であり、特に副作用発現率の高い睡眠薬はなかった。副作用の種類別では、併用症例における便秘の発現率 2.4% (20/848 例) が、非併用症例における 0.6% (2/310 例) より高く、次いで、浮動性めまい、倦怠感の副作用が併用例で多かったが、いずれも重篤なものは認められず、その他の副作用の発現率には差はなかった。睡眠薬の副作用として、めまい、ふらつき、倦怠感等の精神神経系の副作用に加え便秘等の消化器系の副作用が知られており、このことが副作用発現率に影響しているものと考えられた。

(iii) 本剤使用状況別副作用発現状況

1 日平均投与量、1 日平均投与回数、総投与量、総投与日数、累積投与期間、最大 1 日投与量 (全投与期間)、最大 1 日投与量 (投与開始 2 週間以内) 及び初回 1 日投与量について解析が行われた結果、1 日平均投与量、総投与量、総投与日数、最大 1 日投与量 (全投与期間) 及び最大 1 日投与量 (投与開始 2 週間以内) の項目で副作用発現率に有意差が認められた。

1 日平均投与量、最大 1 日投与量については、低用量ほど副作用発現率が高くなる傾向が認められた。これは、副作用発現例については、初発の副作用発現日までの投与量から「1 日平均投与量」、「最大 1 日投与量」が算出されていること、本剤は 50~75 mg から投与を開始し徐々に増量するよう「使用上の注意」の「用法・用量」に記載されていること、副作用が投与初期に多く認められた (後述) ことにより、増量途中の低用量段階までで「1 日平均投与量」、「最大 1 日投与量」が集計された結果であると考えられた。

また、総投与量が少ないほど、総投与日数が短いほど副作用発現率が高くなる傾向が認められた。これは、副作用発現症例については、初発の副作用発現日までの投与量を「総投与量」、初発の副作用発現日までの日数を「総投与日数」としていたことから、投与開始後早期に副作用が認められた症例ほど総投与量が少なく、総投与日数が短くなるが、本調査の副作用発現時

期を確認したところ、全副作用の 18.6 % (97/521 件) が投与開始 7 日以内に、43.2 % (225/521 件) が投与開始 21 日以内に発現しており、本解析の結果は、副作用が投与初期に多く認められたことを反映したものと考えられた。

以上、安全性について現時点で新たな対応が必要となるような特段の問題点は認められなかった。

(2) 有効性

① 有効性

安全性解析対象症例 1,158 例から、適応外使用症例 45 例 (「症状性を含む器質性精神障害」22 例、「精神作用物質使用による精神及び行動の障害」4 例等)、有効性評価に必要なデータが不足している症例 26 例 (2 例重複) の計 69 例を除外した 1,089 例が有効性解析対象症例とされた。

有効性は以下のとおり精神症状改善度及び全般改善度にて判定された。

精神症状改善度については、思考障害、引きこもりと減退、不安抑うつ、敵意と猜疑心、活動性亢進の各症状の改善度について、担当医師により、観察終了時又は投与中止時に本剤投与開始前と比較して 3 段階 [0.症状なし 1.改善 2.不変 3.悪化 (9.判定不能)] で判定され、全般改善度については、精神症状改善度を総合して、担当医師により、観察終了時又は投与中止時に本剤投与開始前と比較して 3 段階 [1.改善 2.不変 3.悪化 (9.判定不能)] で判定された。なお、精神症状改善度の改善率は、「1.改善」の症例割合とされ、全般改善度の改善率及び無効率は、それぞれ「1.改善」及び「2.不変」+「3.悪化」の症例割合とされた (ただし、「9.判定不能」例を除く)。

有効性解析対象症例 1,089 例における全般改善度の改善率は 61.5 % (670/1,089 例、無効率は 38.5 %) であり、精神症状改善度の各症状改善度の改善率は 39.2 % (381/973 例、思考障害) ~ 50.0 % (426/852 例、不安抑うつ) であった。承認時までの臨床試験における全般改善度の評価は 7 段階で行われており、評価基準や患者背景等が異なることから直接比較することは困難であるが、本調査の無効率 38.5 % (419/1,089 例) と、承認時まで二つの第Ⅲ相臨床試験における無効率 41.2 % (40/97 例) 及び 38.4 % (33/86 例) との間に有意差は認められなかった。

② 有効性に影響を及ぼす背景因子

患者背景因子別全般改善度の無効率及び併用薬剤別全般改善度の無効率に関して、安全性と同様な項目について解析された結果、性別、年齢、体重、病型、発症回数、罹病期間、併用薬剤別の抗精神病薬、抗パーキンソン薬及び睡眠薬の有無で有意差が認められた。

性別については、男女の無効率は、それぞれ 42.9 % (240/560 例) 及び 33.8 % (179/529 例) で、男性症例の無効率が高かったが、これは無効であった男性症例の抗精神病薬併用率 (87.9 %、211/240 例) が女性症例 (77.1 %、138/179 例) より高かったことが、全般改善度に影響したものと考えられた。抗精神病薬併用の症例は、一般に難治性の患者が多いため、改善率が悪くなると考えられ、本調査においても、抗精神病薬を併用している症例の無効率 40.3 % (349/865 例) が、非併用の症例の無効率 32.3 % (70/224 例) と比較して高かった。

睡眠薬併用の有無については、睡眠薬併用症例の無効率 36.4 % (290/796 例) が、非併用の症例の無効率 44.0 % (129/293 例) と比較して低く、承認時までの国内臨床試験においても、睡眠薬併用症例 (無効率 56.7 %、229/404 例) の方が、睡眠薬非併用症例 (無効率 62.3 %、94/151 例) より無効率が低かった。

病型では緊張型及び分裂病後抑うつの症例の無効率が 22.6 % (14/62 例) 及び 7.7 % (1/13 例) と他の病型と比較して低く、これは承認時までの臨床試験と同様な傾向であった。この理由について申請者は、緊張病性 (Ⅱ) 昏迷状態を呈した緊張型統合失調症患者 24 例に対して本剤を投与した結果、高い改善率を示したとの報告があり¹⁾、著者らによると、緊張型の病態の主な原因は、線条体・視床下部のドパミン神経系伝達の低下並びに中脳辺縁系のドパミン機能亢進

¹⁾ 吉村文太ら、臨床精神薬理 11 巻、2268-2276 (2008)

と考えられており、本剤の有効性については、中脳辺縁系では亢進しているドパミン機能を抑制する一方、線条体では遮断しにくいこと、さらに本剤が 5HT、 α 受容体をはじめとする多様な受容体拮抗作用を有することにより感情安定化作用を持つためではないかと推察されている。一方、分裂病後抑うつについては、本剤は前頭皮質における 5HT_{2A} 受容体拮抗作用、5HT₁ 受容体部分作動作用、 α_2 受容体拮抗作用等によりドパミンを遊離させることが推察されており、これらのドパミン活性の上昇（抗うつ薬と共通の作用）により本剤が抑うつ改善作用を示す可能性が考えられている²⁾。以上のことから、本剤は緊張型及び分裂病後抑うつに対して有効である可能性が考えられる旨を説明し、医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）はこれを了承した。

その他有意差が認められた項目についても検討されたが、有効性について現時点で新たな対応が必要となるような特段の問題点は認められなかった。

2) 使用実態における特別調査（血糖値に関する追跡調査）

(1) 安全性

① 血糖値に関する副作用発現状況

使用実態における特別調査の安全性解析対象症例 1,158 例中 42 例（3.6%）に 44 件の血糖に関する副作用が認められた。主な副作用は高血糖 17 件、血中ブドウ糖増加 14 件、糖尿病 5 件であった。これら血糖に関する副作用から、低血糖に関する副作用である「低血糖症」2 例と「グリコヘモグロビン減少」2 例の計 4 例 4 件を除いた高血糖に関する副作用は 38 例（3.3%）40 件であった。糖尿病を合併している症例と糖尿病を合併していない症例とは血糖値に関する病態が異なると考えられることから、両者を区別して解析が行われた。

安全性解析対象症例数 1,158 例中、糖尿病の合併症あるいは糖尿病の既往歴を有する又は糖尿病治療薬を併用している症例（以下「糖尿病合併例」という。）は 89 例であり、それ以外の症例（糖尿病の合併症及び糖尿病の既往歴がなくかつ糖尿病治療薬を併用していない症例：以下「糖尿病非合併例」という。）は 1,069 例であった。

糖尿病合併例及び糖尿病非合併例における血糖に関する副作用発現率は、それぞれ 18.0%（16/89 例）及び 2.4%（26/1,069 例）で、低血糖に関する副作用である「低血糖症」2 例と「グリコヘモグロビン減少」2 例の合計 4 例 4 件を除いた高血糖に関する副作用発現率は、それぞれ 18.0%（16/89 例）及び 2.1%（22/1,069 例）であった。糖尿病合併例において高血糖に関する副作用発現率が高かったが、発現した高血糖に関する副作用 18 件（高血糖 7 件、糖尿病及び血中ブドウ糖増加各 4 件、グリコヘモグロビン増加 3 件）はいずれも重篤ではなかった。

② 安全性に影響を及ぼす背景因子

使用実態における特別調査（血糖値に関する追跡調査）において収集された 996 例から、血糖値に関する追跡調査の対象外症例（血糖値又は HbA_{1c} 未測定あるいは測定回数が 1 回のみで、血糖値に関する有害事象が認められなかった症例）494 例と再調査不能症例 11 例の計 505 例を除いた 491 例に、血糖値の追跡調査契約不能症例のうち、使用実態における特別調査において血糖値に関する有害事象が認められた 1 例を加えた 492 例が血糖値に関する詳細解析対象症例とされた。

血糖値に関する詳細解析対象症例 492 例において、高血糖に関する副作用の発現状況について、糖尿病合併の有無、糖尿病の危険因子の有無及び内訳（肥満、多食、多飲、水中毒、活動性低下、その他）、糖尿病の家族歴の有無、有害事象での体重増加の有無、BMI 及び投与量が検討された。その結果、糖尿病合併の有無、糖尿病の危険因子の有無及び有害事象での体重増加の有無の項目で副作用発現率に有意差が認められた。

糖尿病合併例及び非合併例における高血糖に関する副作用発現率は、それぞれ 26.2%（16/61 例）及び 5.1%（22/431 例）であり、糖尿病合併例において、高血糖に関する副作用発現率が高かった。

²⁾ 竹内崇、西川徹、臨床精神薬理 11 巻、921-928（2008）

糖尿病の危険因子を有する症例及び糖尿病の危険因子を有しない症例における高血糖に関する副作用発現率は、それぞれ 16.0 % (30/187 例) 及び 2.6 % (7/268 例) であり、糖尿病の危険因子を有する症例の副作用発現率は危険因子を有しない症例の約 6 倍であった。糖尿病の危険因子の中で最も高血糖に関する副作用発現率が高かったのは、多食の 21.9 % (7/32 例) であり、次いで、肥満の 21.1 % (16/76 例)、活動性低下の 17.0 % (16/94 例) の順であった。

体重増加の有害事象が認められた症例及び認められなかった症例の高血糖に関する副作用発現率は、それぞれ 16.7 % (7/42 例) 及び 6.9 % (31/450 例) であり、体重増加の有害事象が認められた症例において高血糖に関する副作用発現率が高かった。

BMI については、有意差は認められていないものの、BMI (kg/m²) が「25.0 以上 30.0 未満」及び「30.0 以上」の症例で高血糖に関する副作用発現率が高い傾向であった。

なお、これら高血糖に関する副作用以外の副作用については、各サブグループ間において大きな差は認められなかった。

以上の検討結果について申請者は、これらについては、「禁忌」、「警告」、「使用上の注意」の「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項に既に記載して注意喚起しており、現時点において「使用上の注意」の変更等、新たな対応の必要性はないと考えるが、引き続き適正使用の推進に努める所存であることを説明した。

機構は、本調査において、緊急安全性情報発出以降の糖尿病合併例への本剤投与の有無について申請者に確認するとともに、当該症例が存在した場合は、その原因について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、緊急安全性情報発出以降、糖尿病合併例に対し本剤の継続投与が確認された症例が、使用実態における特別調査で 5 例、血糖値に関する追跡調査で 7 例に認められたと回答するとともに、緊急安全性情報として、平成 14 年 11 月 7 日より使用実態における特別調査の施設を含め、本剤納入施設に対して情報伝達を行い、使用実態における特別調査の調査票回収時に緊急安全性情報発出以降も本剤が継続投与されていることが確認された糖尿病合併例 5 例については、再度緊急安全性情報の内容の徹底を図るとともに、投与中止の有無及び継続投与されている場合にはその理由を確認するよう依頼した。しかし、これら 5 例のうち 2 例については投与中止の有無を最終確認できていなかった（その後、いずれの症例も本剤の投与が中止になっていることを確認した。）。

また、使用実態における特別調査に登録された症例の血糖値に関する追跡調査を実施した際、調査票回収時に本剤が継続投与されていることが判明した糖尿病合併例 7 例についても、上記と同様な対応をしていたが、これら 7 例のうち 4 例については調査終了時の本剤の投与状況が確認できていなかった（その後、いずれの症例も本剤の投与が中止になっていることを確認した。）。

このように、緊急安全性情報発出以降も糖尿病合併例に対して本剤が継続投与されていた症例が存在した原因については、①使用実態における特別調査は連続調査方式にて実施していたため、調査票が回収されるまでどのような背景を有する患者が組入れられたかが把握できなかったこと、②血糖値に関する追跡調査を開始する際に、糖尿病合併例において、使用実態における特別調査以降も本剤が継続投与されていることを確認しなかったこと及び③調査票回収時に判明した投与継続例に対して、投与中止まで確実に確認していなかったこと、以上の三点が考えられると説明した。

機構は、患者のリスク・ベネフィットを勘案して本剤の投与が継続された可能性があること、調査方法が連続調査方式であったことが原因の一つであったと考えられるものの、申請者の適正使用に関する情報提供不足及び本剤投与継続に対する確認不足が要因であったと考えられることから、今後の方策について申請者に説明を求めた。申請者は、今後は、登録方式を用いる等可能な限り症例個々の投与状況をタイムリーにかつ的確に把握し、緊急安全性情報を発出した場合には、注意喚起を行うとともに確実に全症例の確認を完了するよう努める所存であると説明した。機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3) 高齢者に対する特別調査

(1) 安全性

① 副作用発現状況

収集された 115 例から、契約期間外症例 1 例を除いた安全性解析対象症例 114 例中 17 例 (14.9%) に 26 件の副作用が認められ、本調査の副作用発現率は承認時までの臨床試験における高齢者での副作用発現率 52.4% (11/21 例) と比較して高くはなかった。また、本調査で認められた副作用は全て 1 件ずつであり、高齢者で特に多く発現する副作用は認められなかった。なお、安全性解析対象症例から除外された 1 例に副作用は認められなかった。

重篤な副作用として、精神症状、向精神薬悪性症候群、血中カリウム減少、心不全、転倒及び骨折各 1 件の計 6 件が認められ、精神症状、向精神薬悪性症候群及び血中カリウム減少の転帰は回復又は軽快、心不全は死亡、また、同一症例に発現した転倒及び骨折の転帰は、治療のために他院へ転院したため不明であった。転帰死亡の心不全の症例は、腎不全、心不全、高コレステロール血症、高血圧症、胃潰瘍及び便秘症を有する 80 歳代の男性の脳血管性痴呆症 (適応外) に対して本剤が投与され、投与開始 34 日目に心不全が発症し、同日に死亡した症例で、心不全、腎不全等の合併症を有している高齢者であることから、本剤との因果関係を判断することは困難な症例であった。

② 安全性に影響を及ぼす背景因子

(i) 患者背景因子別副作用発現状況

使用実態における特別調査と同様な項目について解析が行われた結果、本剤投与時の腎機能障害の程度において副作用発現率に有意差が認められた。明確な要因は不明であったが、腎機能「正常」、「軽度異常」及び「中等度異常」の症例における副作用発現率は、それぞれ 15.7% (14/89 例)、0% (0/7 例) 及び 100% (1/1 例) であり、一定の傾向は認められなかった (「高度障害」の症例なし。腎機能障害の有無不明 17 例除く)。

(ii) 併用薬剤別副作用発現状況

使用実態における特別調査と同様な項目について解析が行われた結果、すべての項目において副作用発現率に有意差は認められなかった。

(iii) 本剤使用状況別副作用発現状況

使用実態における特別調査と同様な項目について解析が行われた結果、総投与日数及び初回 1 日投与量の項目で副作用発現率に有意差が認められた。

総投与日数が短いほど副作用発現率が高くなる傾向が認められ、これは、使用実態における特別調査と同様な理由によるものと考えられた。

初回 1 日投与量については、75 mg/日を超えて本剤投与を開始した症例における副作用発現率が高かった (例えば、「75 mg/日以下」及び「75 超 150 mg/日以下」の症例の副作用発現率は、それぞれ 10.5% (9/86 例) 及び 40.0% (6/15 例))。初回 1 日投与量 75 mg/日を超えて本剤投与を開始した症例で認められた副作用は 8 例 14 件であり、うち 2 例 3 件 (精神症状、向精神薬悪性症候群及び血中カリウム減少) は重篤であったが、転帰はいずれも回復又は軽快であった。副作用が認められた患者の年齢は、65 歳 3 例、66 歳 (軽度腎障害)、72 歳、73 歳、74 歳及び 76 歳各 1 例であった。

なお、高齢者への投与に関しては、既に「使用上の注意」において、「高齢者では少量 (例えば 1 回 25 mg 1 日 1 回) から投与を開始し、1 日増量幅を 25~50 mg にするなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。」と記載され注意が喚起されている。

(2) 有効性

① 有効性

安全性解析対象症例 114 例から、適応外使用症例 11 例、有効性評価に必要なデータが不足している症例 13 例 (10 例重複) の計 14 例を除外した 100 例が有効性解析対象症例とされた。

有効性は、使用実態における特別調査と同様、精神症状改善度及び全般改善度にて判定され

た。

有効性解析対象症例 100 例における全般改善度の改善率並びに精神症状改善度の各症状ごと（思考障害、引きこもりと減退、不安抑うつ、敵意と猜疑心、活動性亢進）の改善率はそれぞれ 43.0 %（43/100 例）並びに 25.0 %（23/92 例、思考障害）～37.3 %（28/75 例、敵意と猜疑心）であり、他の特別調査（使用実態における特別調査：61.5 %並びに 39.2～50.0%、肝機能障害を有する患者に対する特別調査：65.1 %並びに 44.8～58.3 %）と比較して低かった。この理由について申請者は、次の様に説明した。

本調査における本剤の 1 日平均投与量（平均値 ± 標準偏差、以下同様）142.5±117.6 mg/日が本剤の通常用量 150～600 mg/日より少なかったこと、高齢者は一般に薬剤に対する反応性が乏しい患者が多いこと等の影響が考えられた。また、各調査の患者背景別全般改善度の解析結果より、本調査は他の調査（使用実態における特別調査及び肝機能障害を有する患者に対する特別調査）と比較して罹病期間が長く、合併症を有している症例が多かった。これらの症例では難治性の患者が多く、改善率が低くなると考えられ、本結果はそれを反映するものと考えられた。機構は、申請者の説明を了承した。

② 有効性に影響を及ぼす背景因子

患者背景因子別全般改善度の無効率及び併用薬剤別全般改善度の無効率が検討された結果、入院患者及び抗精神病薬併用患者において無効率が有意に高かった。これは一般に入院患者や他の抗精神病薬併用患者は難治性の患者が多いという背景に起因しているものと推察された。

以上、高齢者における安全性及び有効性について、現時点で新たな対応が必要となるような特段の問題点は認められなかった。

4) 肝機能障害を有する患者に対する特別調査

(1) 安全性

① 副作用発現状況

収集された 109 例から、未登録症例 1 例、重複症例 1 例及び本剤投与前 3 ヶ月以内に臨床検査を行っていない症例 1 例（1 例重複）の 2 例を除いた安全性解析対象症例 107 例中 21 例（19.6 %）に 31 件の副作用が認められた。主な副作用は、傾眠及び体重増加各 3 件、便秘、肝機能異常、不規則月経及び血中トリグリセリド増加各 2 件であり、他の副作用は全て 1 件ずつであった。なお、安全性解析対象症例から除外された 2 例において、1 例 1 件の副作用（易刺激性、非重篤）が認められた。

本特別調査と承認時までの臨床試験 584 例中肝疾患合併例としていた 26 例を比較したところ、本特別調査での副作用発現率（19.6 %、21/107 例）は承認時までの臨床試験（61.5 %、16/26 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。なお、使用実態における特別調査での肝機能異常のない患者の副作用発現率 25.8 %（213/827 例）と比較しても差は認められなかった。

また、承認時までの臨床試験において認められず、本特別調査のみに認められた副作用について検討された。2 件以上発現していた副作用は、便秘、不規則月経及び血中トリグリセリド増加各 2 件であったが、これらの副作用はいずれも重篤なものではなかった。

なお、本特別調査において、重篤な副作用として幻聴、被害妄想、昏迷及びイレウス各 1 件の計 4 件が認められたが、これらの事象はいずれも本剤の投与を中止することにより回復又は軽快していた。

② 安全性に影響を及ぼす背景因子

(i) 患者背景因子別副作用発現状況

使用実態における特別調査と同様な項目について解析が行われた結果、体重、受診区分及び罹病期間の項目で副作用発現率に有意差が認められた。

体重については、体重「75 kg 以上」の症例において、副作用発現率が 38.1 %（8/21 例）と高かったが、一定の傾向は認められずこの要因については不明であった。

受診区分については、「外来」の症例において副作用発現率が 33.3 %（12/36 例）と「入院」

の症例の 12.7% (9/71 例) と比較して高かった。これは、入院患者においては抗精神病薬及び抗パーキンソン薬の併用症例率が、それぞれ 54.9%及び 57.7%であったのに対し、外来患者ではそれぞれ 80.6%及び 69.4%と入院患者より高かったことによる可能性が考えられた。後述するが、抗精神病薬及び抗パーキンソン薬を併用している症例は、非併用症例より副作用発現率が有意に高くなっていた。

罹病期間については、罹病期間「1 年未満」、「1 年以上 5 年未満」及び「5 年以上」の症例における副作用発現率は、それぞれ 0% (0/9 例)、12.5% (2/16 例) 及び 31.6% (18/57 例) であり、罹病期間の長い症例において副作用発現率が高かった (罹病期間不明 25 例除く)。これは、罹病期間が長い症例では難治性の患者が多く、抗精神病薬及び抗パーキンソン薬を併用している患者が多かったことによる可能性が考えられた。

なお、本調査の対象患者は、肝疾患を合併し、かつ本剤投与前 3 ヶ月以内に臨床検査を実施した肝機能障害を有する統合失調症患者であったことから、投与前の肝機能障害の重症度による副作用発現率が検討されたが、有意差は認められなかった。また、肝疾患別の副作用発現率が検討されたところ、薬物性肝炎において副作用発現率 (87.5%、7/8 例) が高かった。薬物性肝炎を合併している症例 8 例中 7 例に副作用が認められ、発現した副作用は、血中トリグリセリド増加及び体重増加各 2 件、胃不快感、眼球回転運動、振戦、末梢性浮腫、イレウス、血中クレアチニン増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加及び便秘各 1 件の計 12 件であった。そのうち、重篤な副作用はイレウスの 1 件であり (転帰：回復)、発現率の高い特定の副作用はなかった。なお、イレウスについては、既に「使用上の注意」の「副作用」の項に記載されている。

(ii) 併用薬剤別副作用発現状況

使用実態における特別調査と同様な項目について解析が行われた結果、他の抗精神病薬併用症例及び抗パーキンソン薬併用症例において副作用発現率が有意に高かった。また、有意ではないものの睡眠薬併用症例において副作用発現率が高かった。これらの結果の要因として、肝機能障害を有する患者では肝クリアランスが減少しており、肝代謝型の併用薬の血中濃度が上昇したことが考えられたが、特定の副作用の発現率が上昇する傾向は認められなかった。なお、肝障害のある患者については、「使用上の注意」の「慎重投与」の項に既に記載され注意が喚起されている。

(iii) 本剤使用状況別副作用発現状況

使用実態における特別調査と同様な項目について解析が行われた結果、1 日平均投与量、総投与量及び総投与日数及び初回 1 日投与量の項目で副作用発現率に有意差が認められたが、特段の問題点は認められなかった。

以上、肝機能障害を有する患者の安全性について、現時点で新たな対応が必要となるような特段の問題点は認められなかった。

(2) 有効性

① 有効性

安全性解析対象症例 107 例から、適応外使用症例 (中毒性精神病) 1 例を除外した 106 例が有効性解析対象症例とされた。

有効性は使用実態における特別調査と同様、全般改善度及び精神症状改善度にて判定された。有効性解析対象症例数 106 例における全般改善度の改善率は 65.1% (69/106 例) であり、精神症状改善度の各症状ごと (思考障害、引きこもりと減退、不安抑うつ、敵意と猜疑心、活動性亢進) の改善率は 44.8% (39/87 例、引きこもりと減退) ~58.3% (49/84 例、敵意と猜疑心) であった。

② 有効性に影響を及ぼす背景因子

患者背景因子別全般改善度の無効率及び併用薬剤別全般改善度の無効率が検討された結果、病型、罹病期間、肝疾患以外の合併症の有無、併用薬別の抗精神病薬及び抗パーキンソン薬の項目で有意差が認められた。

肝疾患以外の合併症を有する症例における無効率は 48.3 % (28/58 例) で、合併症を有さない症例の 17.0 % (8/47 例) と比べて高かったが、特定の疾患で無効率が高くなる傾向はなく、本剤の有効性に影響を与えた特定の合併症は認められなかった。その他、合併症を有する症例では他の薬剤を併用している場合が多く、併用薬等の要因が影響した可能性が考えられるが、症例数が少なく詳細に検討することは困難であると考えられた。

その他の有意差が認められた項目についても検討されたが、有効性について特段の問題点は認められなかった。

5) 切り替えに関する特別調査

(1) 安全性

安全性解析対象例 35 例中 14 例 (40.0 %) に 25 件の副作用が認められ、主な副作用は、傾眠 3 件、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、体重増加及び血中アルカリホスファターゼ増加各 2 件であり、他の副作用はすべて 1 件ずつであった。

重篤な副作用として、高血糖 NOS が 1 件認められたが、本剤の投与を中止することにより回復した。

(2) 有効性

安全性解析対象症例 35 例から、抗精神病薬の使用量がハロペリドール換算 30 mg/日を超える症例 1 例を除外した 34 例が有効性解析対象症例とされた。

有効性については、担当医師により簡易精神症状評価尺度 (以下「BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale」という。) 及び全般改善度が 7 段階 (1. 著明改善 2. 中等度改善 3. 軽度改善 4. 不変 5. 軽度悪化 6. 中等度悪化 7. 著明悪化、判定不能) にて判定された。

有効性解析対象例 34 例のうち、BPRS が評価された症例は、投与開始時が 34 例、切り替え終了 2 週間後が 7 例、投与 4 ヶ月後が 25 例、投与 6 ヶ月後が 22 例、投与中止時が 10 例であった。BPRS が投与開始時、投与 4 ヶ月後及び 6 ヶ月後のすべての時点で評価された 19 例の BPRS スコアの推移が検討されたところ、BPRS 総点と、「思考障害」を除くすべてのクラスターは投与 4 ヶ月後及び 6 ヶ月後ともに投与開始時と比較して有意に改善した (投与 6 ヶ月後の BPRS クラスター「思考障害」は投与開始時と比較して有意に改善した。)

また、本試験における全般改善度が「中等度改善」以上の割合 (改善率) は、投与 4 ヶ月後及び 6 ヶ月後で、それぞれ 32.1 % (9/28 例) 及び 40.9 % (9/22 例) であった。

6) 外来維持に関する特別調査

(1) 安全性

収集された 148 例から、観察開始日以降来院なし症例 1 例、安全性に関する再調査不能症例 1 例及び本剤使用せず 1 例の計 3 例を除いた安全性解析対象症例 145 例中 29 例 (20.0 %) に 53 件の副作用が認められた。主な副作用は、便秘 4 件、食欲不振、アカシジア及び傾眠各 3 件、高プロラクチン血症、不眠症、振戦、排尿困難、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、体重増加、遊離サイロキシン減少及び血中アルカリホスファターゼ増加各 2 件であり、他の副作用はすべて 1 件ずつであった。

重篤な副作用として、食欲不振 2 件、脱水、うつ病、不眠症、言葉もれ、落ち着きのなさ、自殺企図、昏迷、急性腎不全及び治療薬毒性各 1 件が認められた。これらの事象については、他院へ転院したため、転帰不明のうつ病以外は、いずれも本剤の投与を中止することにより回復又は軽快していた。

(2) 有効性

統合失調症患者における本剤単剤の維持治療効果を検討するために、「外来通院 1 ヶ月以上経過した時点」かつ「本剤単剤治療が 2 ヶ月以上経過した時点」を維持治療開始とし、以降 1 年間の外来継続率について検討された。有効性は BPRS 及び本調査の主目的である本剤単剤外来

継続率について評価が行われた。

有効性解析対象症例（維持観察開始症例）は、安全性解析対象症例 145 例から維持観察に至らなかった 39 例を除外した 106 例とされ、106 例における BPRS 総スコアの推移が検討されたところ、維持観察開始時は急性期の治療が終了した時点であることから、維持観察開始時の BPRS 総スコア（平均値±標準偏差）は 36.4 ± 11.9 点と低かったが、維持観察開始 3 ヶ月後、6 ヶ月後、9 ヶ月後及び 12 ヶ月後の総スコアは、それぞれ 35.8 ± 11.3 、 34.3 ± 11.2 、 32.2 ± 9.9 及び 30.8 ± 9.8 であり、いずれも維持観察開始時と比較して有意に低下した。

維持観察開始症例における本剤単剤による外来治療の継続状況をみたところ、維持観察開始症例 106 例のうち、10 例が治療効果とは無関係な理由により追跡不能となり、6 例が安全性や有効性に無関係な理由により投与を中止した。また、7 例が他の抗精神病薬に切り替えられ、14 例が症状悪化により入院し、18 例が他の抗精神病薬が併用された。従って、本剤単剤で 1 年間外来治療を継続できた症例は 51 例であった。

脱落 39 例（他の抗精神病薬に切り替えられた症例 7 例、症状悪化により入院した症例 14 例及び他の抗精神病薬が併用された症例 18 例）をイベントとして Kaplan-Meier 法による単剤外来継続率が検討されたところ、維持観察開始 12 ヶ月後の推定単剤外来継続率は 59.5 %であった。

7) 特別な背景を有する患者

(1) 小児

いずれの特別調査においても、小児（15 歳未満）への使用例はなかった。

(2) 高齢者

高齢者については、高齢者に対する特別調査として実施された（詳細は「3）高齢者に対する特別調査」の項参照）。

(3) 妊産婦

使用実態における特別調査において、1 例の妊婦への使用例があったが、副作用は認められなかった。分娩及び新生児に対する影響についての追跡調査については、担当医師退職のため実施されなかった。また、授乳婦への使用例はなかった。

以下に妊婦症例 1 例の有効性評価を示した。なお、担当医師のコメントは、「遅発性ジストニアの出現及び悪化のため、定型抗精神病薬より本剤に変更したが、産褥期に精神症状の悪化をみた。しかし、以前の病相期ほど激越ではない。」であった。

<全般改善度> : 悪化

<精神症状別の有効性>

思考障害 : 悪化

引きこもりと減退 : 不変

不安と抑うつ : 悪化

敵意と猜疑心 : 悪化

活動性亢進 : 不変

(4) 腎機能障害を有する患者

使用実態における特別調査において、安全性解析対象症例として腎機能障害患者 38 例が収集された。腎機能障害患者における副作用発現率は 23.7 % (9/38 例) であり、腎機能正常患者における副作用発現率 27.2 % (238/874 例) との間に有意差は認められなかった。発現した副作用は 14 件（いずれも 1 件ずつ）で、腎機能障害を有する患者において特定の副作用の発現症例率が上昇する傾向はなかった。また、重篤な副作用は状態悪化（1 件）であったが、転帰は軽快であった。

一方、有効性解析対象症例として 34 例が収集され、腎機能障害患者における無効率は 44.1 % (15/34 例) であり、腎機能正常患者における無効率 35.5 % (295/832 例) との間に有意差は認められなかった。

なお、腎機能障害を有する患者については、高齢者に対する特別調査において 8 例（安全性

解析対象症例) 収集されたが、腎機能正常患者との間に副作用発現率に差は認められず、また、肝機能障害を有する患者に対する特別調査において4例(安全性解析対象症例)収集されたが、副作用は発現していなかった。

(5) 肝機能障害を有する患者

肝機能障害を有する患者については、肝機能障害を有する患者に対する特別調査として実施された(詳細は「4) 肝機能障害を有する患者に対する特別調査」の項参照)。

(6) 長期使用患者

使用実態における特別調査(血糖値に関する追跡調査を含まない)において、本剤が長期投与(12ヶ月以上)された症例が10例認められた。それらの症例のうち本剤投与開始12ヶ月以上経過してから副作用発現が認められた症例及び発現件数は、血中トリグリセリド増加の1例1件であった。当該副作用は軽微であり、転帰は、副作用発現時以降に臨床検査が実施されていなかったため不明であった。一方、有効性については、これら10例中9例が改善、1例が不変であった。

また、外来維持に関する特別調査において、本剤が長期(12ヶ月以上)投与された患者が79例認められた。それらの症例のうち本剤投与開始12ヶ月以上経過してから副作用発現が認められた症例数及び発現件数は4例5件であった。内訳は食欲不振、肝機能異常、血中甲状腺刺激ホルモン増加、高プロラクチン血症及び血中尿酸減少各1件であり、重篤なものは食欲不振1件であった。食欲不振については、既に「使用上の注意」の「副作用」の項に記載され注意喚起されている。その他の特別調査では、本剤が12ヶ月以上使用された症例はなかった。

以上、特別な背景を有する患者(高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用患者)について、安全性及び有効性に特段の問題点は認められなかった。

3. 市販後臨床試験について

本市販後臨床試験では、陽性・陰性症状評価尺度(以下「PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale」という。)の陽性尺度項目で4点(中等度)以上の項目が3つ以上存在する日本人統合失調症患者で、年齢が20歳以上、65歳未満である患者が被験者とされた。

1) 安全性

組入れ症例75例から登録基準の合致しない1例が除かれ74症例の調査票が収集され、さらに同意の撤回(本剤未投与)1例を除外した73例が安全性解析対象症例とされた。

本試験中に認められた有害事象の発現数は、安全性解析対象症例73例中33例(45.2%)に63件であり、死亡に至った症例が1例(自殺)認められた。当該症例については、精神病症状の悪化によるものと判断され本剤との因果関係は否定されている。また、本試験中に認められた副作用の発現数は、安全性解析対象症例73例中18例(24.7%)に33件であった。発現した主な副作用は、便秘7件、浮動性めまい、傾眠、振戦、疲労及び血中ブドウ糖増加各2件であった。重篤な副作用は1件(精神運動亢進、担当医は因果関係「なし」としたが、企業判断は「可能性有」)のみであり、転帰未回復の2件(便秘2件)以外はいずれも回復であった。

2) 有効性

有効性評価は30項目からなるPANSSが用いられた。担当医師により、スクリーニング検査時(投与前)及び投与12週間後(又は中止時)に、PANSSの各項目について下記の7段階評価でスコアが求められ、それらのスコアに基づいて被験者の精神症状が評価された。

1. なし
2. ごく軽度
3. 軽度
4. 中等度
5. やや重度
6. 重度
7. 最重度

評価項目の算出において、PANSSによる陽性尺度スコア、陰性尺度スコア及び総合精神病理評価尺度スコアは、それぞれ7項目、7項目及び16項目のスコアを合計して算出され、PANSS総スコアは、これらすべての項目、すなわち30項目のスコアを合計して算出された。

主要評価項目であるPANSS陽性尺度スコアの投与前値からの変化量は、投与12週間後又は

中止時の陽性尺度スコアから投与前のスコアを差し引いて算出された。したがって、同スコアが有意に減少した場合、陽性症状の改善が得られたと判断された。

各副次的評価項目、すなわち、PANSS 陰性尺度スコア、PANSS 総合精神病理評価尺度スコア及び PANSS 総スコアについても、同様の算出方法が適用された。本臨床試験における有効性解析対象集団 (FAS : Full Analysis Set) について投与前に評価された PANSS 陽性及び陰性尺度スコア (平均値±標準偏差) は、それぞれ 25.7±5.1 点 (陽性スコア) 及び 24.1±6.0 点 (陰性スコア) であり、陽性尺度スコアと陰性尺度スコアの平均値に有意差はなかった。

本臨床試験の主要評価項目である PANSS 陽性尺度スコアの平均値は、投与 12 週間後 (又は中止時) には、19.7±9.1 点に減少し、投与前値からの変化量は-6.1 点 (95 %信頼区間 [以下「CI」という。]: -8.1 点~-4.0 点) で、1 標本 t 検定に基づく p 値は 0.0001 未満であり、PANSS 陽性尺度スコアに改善がみられた。本臨床試験の副次的評価項目、すなわち、PANSS 陰性尺度スコア、PANSS 総合精神病理評価尺度スコア及び PANSS 総スコアに関しては、各評価項目の投与前値からの変化量はそれぞれ-5.5 点 (95 %CI: -7.4 点~-3.6 点、p<0.0001)、-10.3 点 (95 %CI: -14.1 点~-6.4 点、p<0.0001) 及び-21.9 点 (95 %CI: -29.3 点~-14.4 点、p<0.0001) であり、いずれのスコアについても改善が認められた。

4. 副作用及び感染症について

1) 重篤な副作用

再審査期間中に収集された副作用のうち、重篤な副作用は 401 例 548 件であった。情報源別では、特別調査から 41 例 61 件、市販後臨床試験から 1 例 1 件、自発報告から 359 例 486 件 (文献・学会報告 22 例 30 件を含む) であった。発現件数の多かった副作用は向精神薬悪性症候群 58 件、高血糖 35 件、痙攣 33 件、糖尿病 16 件、肝機能異常 13 件、糖尿病性ケトアシドーシス及び肝障害各 10 件等であった。なお、自殺目的で本剤を過量服用し、その後、重篤な副作用が発現した症例が 10 例 15 件収集された。これらの内訳は、意識レベル低下、向精神薬悪性症候群、昏睡及び薬物毒性各 2 件、痙攣、高ビリルビン血症、横紋筋融解、死亡、発熱、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び白血球数増加各 1 件であった。

既知重篤な副作用のうち転帰死亡症例は、向精神薬悪性症候群 5 例、高血糖関連副作用 4 例 (糖尿病性ケトアシドーシス 2 例、ケトアシドーシス及び高血糖各 1 例)、自殺既遂 2 例、肝炎、顆粒球減少症・白血球減少症、ジスキネジー、下痢・悪心・嘔吐・発熱・呼吸困難*・多飲症*、死亡、血圧低下・心停止*各 1 例の計 17 例であった。これらの死亡症例を含め既知重篤な副作用に関して申請者は、これら既知の副作用については、緊急安全性情報の配布、「使用上の注意」への記載等十分な注意喚起を行っており、また、転帰死亡症例については、本剤以外の要因と考えられる症例や情報が不足しており本剤との関連性を判断することが困難な症例であることから、現時点において新たな対応は不要と考えるが、今後とも同様の報告に注視していく旨を説明し、機構はこれを了承した。

* : 同時に報告された「使用上の注意」から予測できない副作用

2) 未知の副作用

再審査申請時における「使用上の注意」の記載から予測できない (未知の) 副作用が 180 種類 360 件収集された。重篤度別では重篤 161 件、非重篤 186 件、評価不能 13 件であった。主な副作用は、突然死 (突然死 13 件、死亡 7 件、また、経過から突然死・死亡と類似すると考えられる症例として心停止 2 件、急性心不全 2 件及び心肺停止 1 件の計 25 件)、低蛋白血症 (低蛋白血症 6 件及び総蛋白減少 7 件の計 13 件)、低血糖症 (低血糖症 8 件、低血糖昏睡 1 件及びグリコヘモグロビン減少 2 件の計 11 件)、ショック (ショック 8 件及び経過からショックに類似すると考えられる血圧低下 3 件の計 11 件)、水中毒 (水中毒 5 件及び多飲症 5 件の計 10 件)、低ナトリウム血症 (低ナトリウム血症 6 件及び血中ナトリウム減少 3 件の計 9 件)、横紋筋融解 (9 件)、血中尿素減少 (8 件)、低クロール血症 (低クロール血症 3 件及び血中クロール減少 5 件の計 8 件)、肺炎 (肺炎 5 件、好酸球性肺炎 1 件及び嚥下性肺炎 1 件の計 7 件)、低カリウム

血症（低カリウム血症 4 件及び血中カリウム減少 3 件の計 7 件）、低体温（7 件）、呼吸困難（呼吸困難 4 件、急性呼吸不全 1 件、呼吸抑制 1 件及び呼吸不全 1 件の計 7 件）、白血球数増加（7 件）、転倒（転倒及び転倒から骨折に至った症例が 7 件）、深部静脈血栓症（深部静脈血栓症 3 件、四肢静脈血栓症 1 件、肺塞栓症 1 件及び肺梗塞 1 件の計 6 件）、低尿酸血症（低尿酸血症 1 件及び血中尿酸減少 4 件の計 5 件）、腎機能障害（急性腎不全 2 件、慢性腎不全、腎障害及び腎機能障害各 1 件の計 5 件）及び乳汁漏出症（5 件）等であった。

未知重篤な副作用 161 件の転帰は、回復 64 件、軽快 31 件、未回復 5 件、後遺症 3 件、死亡 48 件及び不明 10 件であった。転帰死亡例のうち、突然死及び死亡、経過から突然死・死亡と類似すると考えられる副作用が 25 件（突然死 13 件、死亡 7 件、心停止 2 件、急性心不全 2 件、及び心肺停止 1 件）報告されているが、いずれも死亡に至る経過、心電図所見、死因等の情報が不足しており、本剤との関連性は評価困難な症例であった。なお、突然死については、「使用上の注意」の「その他の注意」の項に、「本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている」旨が記載されている。また、再審査期間終了後の平成 21 年 1 月に「重大な副作用」の項に横紋筋融解症及び麻痺性イレウスが追記されている。

その他の未知の副作用に関して申請者は、これらの副作用に関しては情報が不足しており本剤との関連性が評価困難な症例、患者素因による影響が考えられる症例、併用薬等の本剤以外の要因が考えられる症例、原疾患による影響が考えられる症例、本剤継続中に回復している症例などが多く、現時点においては特に対応する必要性はないと考えられる旨を説明した。また、薬剤離脱症候群（薬剤離脱症候群 2 件、薬物離脱性頭痛 1 件及び離脱症状とされたパーキンソンニズム、嘔吐各 1 件の計 5 件）が報告され、離脱症状については CCDS(Company Core Data Sheet) の Special warnings and Special precautions for use の項に「本剤を含む抗精神病薬を突然中止した場合、急性離脱症状（悪心、嘔吐、不眠症等）がごく稀にみられることがある。漸減中止することが望ましい。」旨が追記されていること、上記薬物離脱性頭痛、嘔吐の 1 例が本剤による離脱症状の可能性が否定できないと思われることから、「使用上の注意」の「重要な基本的注意」に本剤を含む抗精神病薬全体の注意として“離脱症状”に関する記載を追記することを考慮したが、当時機構とも相談した結果、薬効群での対応の必要性は認められないとの見解が示されたこと、本剤単独で対応するには「使用上の注意」改訂の根拠となる症例が少ないことなどから現時点での対応は行わず、類似症例の発現に注視し、新たな根拠症例が発現した時点で再度検討することとする旨を説明した。

機構は、以上の申請者の説明を概ね了承するものの、再審査期間終了後の副作用症例の集積状況等も踏まえ、「使用上の注意」の「重大な副作用」及び「重要な基本的注意」の項に低血糖について記載し、注意喚起することが適切であると判断し、添付文書の改訂を申請者に指示し、添付文書が改訂されることとされた。

なお、再審査期間中に、本剤による感染症の報告はなかった。

5.相互作用

再審査期間中に、本剤と他の薬剤との相互作用が疑われる副作用症例として 3 例が収集された。これらは、カルバマゼピンとの相互作用により精神運動興奮及び振戦が認められたとされる症例、ワルファリンカリウムとの相互作用で PT-INR が延長したとされる症例及びマレイン酸フルボキサミンとの相互作用により向精神薬悪性症候群が発現したとされる症例であった。これら報告に関して申請者は、各薬剤の血中濃度が測定されておらず相互作用についての評価が困難であること、内容の異なる相互作用の報告が 1 例ずつ集積されている状況であること等から、現時点では使用上の注意の改訂等の対応は必要ないとする旨を説明し、機構はこれを了承した。

6.重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 19 年 2 月時点でイギリス、アメリカ、カナダ、オーストラリア、ギリシャ、ドイツ、スペインのほか、86 の国と地域において統合失調症、双極性障害に関連する躁病エピソードなどの効能で承認されている。国内では、血糖値上昇による糖尿病性ケトアシドーシス及び糖尿病性昏睡について平成 14 年 11 月に緊急安全性情報の配布が行われ、添付文書に「警告」欄が新設された。その他には回収、出荷停止等の措置は行われなかった。

また、再審査期間中に、海外における 3 件の措置報告がなされた。

措置報告 1 は、本剤を含む非定型抗精神病薬を製造販売する企業に対して、認知症を有する高齢者の行動傷害への使用時の死亡率増加（1.6～1.7 倍）のリスクを添付文書の **Box Warning** 及び警告欄に記載するよう要請する内容の FDA Talk Paper が米国 FDA より、また、同内容のものが **Health Canada** より発出されたという内容である。

措置報告 2 は、上記 FDA Talk Paper を受け、米国において本剤の承認を有する米国アストラゼネカ社が添付文書の改訂を行い、**Dear Health Care Professional Letter** を発行したという内容である。

措置報告 3 は、米国において、本剤の添付文書の効能・効果に「双極性障害（うつ病エピソード）」が追加されるとともに、**Box Warning**、**Warning** の項に「抗うつ薬は児童及び青少年における自殺念慮及び自殺企図発現のリスクを増大させる。」、「児童及び青少年に対し、**SEROQUEL** 及び抗うつ薬を使用する際にはリスクとベネフィットを考慮し、投与の際には注意深く観察を行うべきである。」旨が追記されたという内容である。

措置報告 1 及び 2 を受けて、本邦においては平成 17 年 4 月より医療関係者に対し、FDA Talk Paper の内容の連絡及び認知症は本邦では適応外使用である旨が改めて注意喚起され、同年 7 月には、「使用上の注意」の「その他の注意」の項に、認知症に関連した精神病症状を有する高齢者の死亡リスクに関する情報が追記された。また、措置報告 3 については、本邦においては「双極性障害（うつ病エピソード）」に対する適応は有していないこと、「使用上の注意」の「慎重投与」の項及び「その他の副作用」の項には「自殺企図」について既に記載されていることから、新たな対応は必要ないと考えられた。

なお、再審査期間終了後の平成 20 年 6 月 16 日に米国 FDA が **ALERT** を発出したという措置報告がなされ、これは認知症を有する高齢者の死亡率上昇に定型、非定型の抗精神病薬のいずれも関与するとの内容であった。本邦では平成 21 年 1 月に「その他の注意」の項に「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。」が追加記載された。

7. 研究報告について

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された研究報告は安全性に関する 3 件であった。

研究報告 1 は、定型抗精神病薬投与患者と非定型抗精神病薬投与患者における糖尿病の有病率を比較したところ、非定型抗精神病薬投与患者において糖尿病の有病率が高かったとの報告である。

研究報告 2 は、定型抗精神病薬と比較して非定型抗精神病薬は糖尿病発症のリスク増大に関与していたとの報告である。

研究報告 3 は、認知症を有する高齢者への本剤使用時の死亡率増加のリスクに関するもので、プラセボと比較して本剤のリスクが 1.3～1.9 倍増加するとの報告である。

研究報告 1 及び 2 の高血糖に関する副作用については、平成 14 年 7 月に「使用上の注意」の「その他の副作用」の項に追記され、さらに同年 11 月には、「警告」、「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項が改訂され、本剤投与中の血糖値上昇による糖尿病性ケトアシドーシス及び糖尿病性昏睡に関する緊急安全性情報が配布され注意喚起が行われた。

研究報告 3 の非定型抗精神病薬投与による死亡率上昇に関する対応については、既に前述のとおりされており、新たな対応をとる必要はないと考えられた（「6. 重大な措置、海外からの

情報について」の項参照)。

なお、再審査期間終了後の平成 21 年 1 月に、安全性に関する研究報告が提出された。本件は、米国テネシー州のメディケイド加入者のデータベースを用いた定型抗精神病薬及び非定型抗精神病薬使用と心突然死との関連性を後ろ向きコホート研究において、抗精神病薬非使用者と比較して、本剤を含む非定型抗精神病薬あるいは定型抗精神病薬使用者では心突然死のリスクの有意な上昇と用量依存的な関係が認められたとの内容であった。機構は、非定型抗精神病薬投与による死亡率上昇に関する対応については、既に前述のとおりされており（「6. 重大な措置、海外からの情報について」の項参照）、また、「その他の注意」の項に、「本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。」との記載がされていること等から、今後も同様な報告に留意する必要はあるものの、現時点において新たな対応は必要ないと判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ－1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上