

平成14年11月7日

**抗精神病薬 セロクエル錠（フマル酸クエチアピン）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ついての
緊急安全性情報の発出について**

1. 製品の概要

一般名：フマル酸クエチアピン

販売名：セロクエル 25mg 錠、同 100mg 錠（平成 12 年 12 月 22 日承認、平成 13 年 2 月販売開始）

薬効分類：精神神経用剤（効能又は効果：精神分裂病）

製薬企業：製造元：アストラゼネカ株式会社、販売元：藤沢薬品工業株式会社

販売実績：約 110 億円（平成 14 年 9 月末現在）

推定使用患者数：約 13 万人（平成 14 年 9 月末現在）

2. 経緯

- (1) 「精神分裂病」を効能又は効果とするフマル酸クエチアピンは、我が国では、平成 13 年 2 月から販売されている。また、海外ではこれまでに米国等 78 カ国で販売されている。
- (2) フマル酸クエチアピン投与中に発現する高血糖等については、我が国の治験においては認められていなかったが、市販後に報告された副作用症例に基づき、本年 7 月に使用上の注意を改訂し、「その他の副作用」の項に「高血糖」を追記したところである。
- (3) しかしながら、その後、副作用報告が集積され、本剤との因果関係が否定できない高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡の症例が計 13 例（うち死亡例 1 例）報告されたことから、今般、改めて、使用

上の注意を改訂するとともに、「緊急安全性情報」を医療機関等へ配布し、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、糖尿病性昏睡について医療関係者の注意喚起を図ることとした。

3. 対応

(1) 厚生労働省

アストラゼネカ株式会社に対し、使用上の注意の改訂、「緊急安全性情報」の作成及び医療機関等への配布を指示した。

(2) アストラゼネカ株式会社

① 「緊急安全性情報」を配布し、以下の使用上の注意の改訂内容を医療機関等に対して、速やかに伝達する。

② 使用上の注意の改訂内容

ア) 糖尿病の患者及び糖尿病の既往歴のある患者には投与しないこと。（「禁忌」に追加。）

イ) 投与中は、血糖値の測定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等適切な処置を行うこと。（「警告」を新設他。）

ウ) 投与に際し、患者及びその家族に対し、当該副作用について十分に説明し、服用中の口渇、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、このような症状がみられた場合には、ただちに服用を中断し、医師の診察をうけるよう指導すること。（「警告」を新設他。）

③ 特別調査等において、引き続き有害事象の発現状況の把握（特に体重増加、糖尿病、高血糖等）に努める。

緊急安全性情報

抗精神病剤

セロクエル25mg錠、同100mg錠（フマル酸クエチアピン）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ついて

2001年2月の発売以降、これまでに本剤との関連性が否定できない高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡が13例（うち死亡例1例）報告されております（推定使用患者数：約13万人（2002年9月現在））。

高血糖については本年7月に「使用上の注意」に記載し注意を喚起しておりますが、その後重篤例が報告されたため、このたび「禁忌」、「使用上の注意」を改訂するとともに「警告」を追加することといたしました。

本剤の投与にあたっては下記の点に十分にご注意下さいますようお願い申し上げます。

これらの副作用が認められた場合には、販売元である藤沢薬品工業株式会社の医薬情報担当者にご連絡下さい。

製造元：アストラゼネカ株式会社、販売元：藤沢薬品工業株式会社

1. 糖尿病の患者あるいは糖尿病の既往歴のある患者には投与しないこと。

糖尿病の患者あるいは糖尿病の既往歴のある患者では、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りますので、これらの患者には本剤を投与しないでください。

2. 本剤投与中は血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。

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、糖尿病性昏睡等の重大な副作用が発現し、死亡に至る場合がありますので、本剤投与中は、血糖値の測定等の観察を十分に行ってください。

3. 患者及びその家族に対し、十分に説明すること。

本剤の投与に際しては、患者及びその家族に対し、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する可能性があることを十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿等の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、指導してください。

「警告」、「禁忌」及び「使用上の注意」を裏面の通り改訂致しましたのであわせてご連絡いたします。

お問い合わせ先 藤沢薬品工業株式会社 第一PMS部

〒532-8514 大阪市淀川区加島2丁目1番6号

TEL:06-6390-5266 FAX:06-6304-1319

[症例紹介]

| No. | 患者 | | | 経過及び処置 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-------------|-----------------------------|--|---|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------------|-----|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----------|-----|--|--|--|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 性・年齢 | 使用理由 [合併症] | 1日投与量 × 投与期間 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 男・50歳代 | 精神分裂病 | 200mg × 7日 300mg × 約9ヶ月 | <p>投与42日前：当院入院。尿糖(-)、体重54.5kg。 本剤200mgの投与開始。 投与31日目：体重57.5kg。 投与60日目：体重61kg。 投与68日目：退院。外来通院を開始。 投与110日目：血液検査にて軽度の貧血、中性脂肪がやや高値であるが、随時血糖123、HbA1c 4.8と異常なし。体重71kgと増加。 投与約8ヶ月目：1.5Lの清涼飲料を毎日数本飲むようになる。 投与278日目：不眠を訴え、ニトラゼパムを増量。 投与293日目：意識障害を呈し、19:10他院に入院。本剤投与中止。血糖1179。血液ガス BE:-25.2、pH:7.055。生理食塩水、炭酸水素ナトリウム注射液、インスリン投与。 投与中止1日目：血糖233と改善するも、昏睡状態。 血圧<80のショックとなり、ドパミン投与するも反応みられず。 投与中止2日目：2:22am 死亡(死因：循環不全)。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1" style="width:100%; text-align:center;"> <tr> <td></td> <td>投与 12日目</td> <td>投与 42日目</td> <td>投与 110日目</td> <td>投与 293日目</td> <td>投与中止 1日目</td> </tr> <tr> <td>血糖(mg/dL)</td> <td></td> <td></td> <td>123</td> <td>1179</td> <td>233</td> </tr> <tr> <td>HbA1c(%)</td> <td></td> <td></td> <td>4.8</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>尿糖</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> | | | | | | 投与 12日目 | 投与 42日目 | 投与 110日目 | 投与 293日目 | 投与中止 1日目 | 血糖(mg/dL) | | | 123 | 1179 | 233 | HbA1c(%) | | | 4.8 | | | 尿糖 | - | - | | | | | | | | | |
| | 投与 12日目 | 投与 42日目 | 投与 110日目 | 投与 293日目 | 投与中止 1日目 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血糖(mg/dL) | | | 123 | 1179 | 233 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HbA1c(%) | | | 4.8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 尿糖 | - | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 併用薬：リスペリドン、ニトラゼパム、ロフラゼパ酸エチル | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | 男・60歳代 | 精神分裂病 [インスリン 非依存性糖尿病] | 125mg × 46日 100mg × 14日 | <p>投与約6ヶ月前：FBS 218、HbA1c 6.7 本剤125mgの投与開始。 投与11日目(副作用発現日)：FBS 300に上昇。 投与39日目：FBS 205、HbA1c 8.6。 投与47日目：本剤100mgに減量。 投与53日目：FBS 220。 グリベンクラミド、アカルボースを増量するもFBS 242~260で推移。 投与60日目：本剤投与中止。 中止後もFBS 226~254で推移。グリクラジド、グリベンクラミド、アカルボースの投与量を調節しながら治療するが、FBSは191~340で推移。 中止約1年2ヶ月目：FBSは146に低下、HbA1cは7.4。 現在、生合成ヒトイソフェンインスリン水性懸濁注射液にて治療中。 患者の食生活の状況は精神疾患の状態に左右される。しかし、本剤投与により精神症状は好転し、食生活は規則正しかったと判断する。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1" style="width:100%; text-align:center;"> <tr> <td></td> <td>投与約 6ヶ月前</td> <td>投与約 12日前</td> <td>投与 11日目</td> <td>投与 25日目</td> <td>投与 39日目</td> <td>中止約 1ヶ月目</td> <td>中止約 2ヶ月目</td> <td>中止後 約8ヶ月</td> <td>中止後 約1.2年</td> </tr> <tr> <td>空腹時血糖値 (mg/dL)</td> <td>218</td> <td>179</td> <td>300</td> <td>234</td> <td>205</td> <td>293</td> <td>191</td> <td>278</td> <td>146</td> </tr> <tr> <td>HbA1c(%)</td> <td>6.7</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>8.6</td> <td>9.0</td> <td>8.0</td> <td>9.8</td> <td>7.4</td> </tr> </table> | | | | | | 投与約 6ヶ月前 | 投与約 12日前 | 投与 11日目 | 投与 25日目 | 投与 39日目 | 中止約 1ヶ月目 | 中止約 2ヶ月目 | 中止後 約8ヶ月 | 中止後 約1.2年 | 空腹時血糖値 (mg/dL) | 218 | 179 | 300 | 234 | 205 | 293 | 191 | 278 | 146 | HbA1c(%) | 6.7 | | | | 8.6 | 9.0 | 8.0 | 9.8 | 7.4 |
| | 投与約 6ヶ月前 | 投与約 12日前 | 投与 11日目 | 投与 25日目 | 投与 39日目 | 中止約 1ヶ月目 | 中止約 2ヶ月目 | 中止後 約8ヶ月 | 中止後 約1.2年 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 空腹時血糖値 (mg/dL) | 218 | 179 | 300 | 234 | 205 | 293 | 191 | 278 | 146 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HbA1c(%) | 6.7 | | | | 8.6 | 9.0 | 8.0 | 9.8 | 7.4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 併用薬：グリベンクラミド、アカルボース、ピコスルファートナトリウム、塩酸ピペリデン、カルバマゼピン、アトルバスタチンカルシウム、プロチゾラム、フルニトラゼパム、酸化マグネシウム | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| No. | 患者 | | 経過及び処置 | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------|-----------|---------------|--|--|-----------|-----------|-----------|-----------|------|--|--|----------|--|------|--|----|----|--|----|
| | 性・年齢 | 使用理由 [合併症] | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | 男性・30歳代 | 精神分裂病 | <p>1日投与量 × 投与期間</p> <p>600mg ×96日</p> <p>300mg ×不明</p> <p>本人は受診せず、母親が来院して処方薬を家で服用させており、体重は自閉生活の中で徐々に増加し、入院時は100kg超であった。 過食は特にはないが、最近口渴の訴え多く、もともと存在したジュース多飲が更に悪化、5L/日という状態に至っていた。糖尿病の家族歴なし。 本剤600mgの投与開始。 投与93日目：舌のもつれ、四肢の脱力を訴える。 投与95日目：構語障害、四肢脱力が出現。 入院1日目：コップを持ってなくなったため救急搬送。JCS I-1。深部反射の軽度亢進を認めるが、病的反射(-)、血圧 138/86、脈拍 100/分前後、体温 37.9℃。頭部CT異常なし。血糖 1280。 入院時、脱水状態。GCS 4-3-5、血圧 108/68、脈拍 128、pH 7.270、pCO₂ 22.3、pO₂ 155、HCO₃ 9.9、BE 15.3、Na 147、K 5.5、Cl 103、Ca 1.35、sOsm 436、uOsm 740、尿中ケトン体 3+、本剤投与中止。 入院2日目：血糖 160~200台まで低下。Na 高値、K 低値。 入院3日目：向精神薬再開。本剤は外来投与量の半分にあたる 300mg/日に減量して再投与。 入院4日目：Na 144、K 3.9にて安定。継続加療のため転院。 転院後、連絡はなく、現在の治療状況は不明。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>入院 1日目</th> <th>入院 2日目</th> <th>入院 4日目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血糖(mg/dL)</td> <td>1280</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>HbA1c(%)</td> <td></td> <td>15.6</td> <td></td> </tr> <tr> <td>尿糖</td> <td>4+</td> <td></td> <td>4+</td> </tr> </tbody> </table> | | 入院 1日目 | 入院 2日目 | 入院 4日目 | 血糖(mg/dL) | 1280 | | | HbA1c(%) | | 15.6 | | 尿糖 | 4+ | | 4+ |
| | 入院 1日目 | 入院 2日目 | 入院 4日目 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血糖(mg/dL) | 1280 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HbA1c(%) | | 15.6 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 尿糖 | 4+ | | 4+ | | | | | | | | | | | | | | | | |

併用薬：ハロペリドール、塩酸ピペリデン、塩酸クロルプロマジン、マレイン酸レボメプロマジン、塩酸クロルプロマジン・塩酸プロメタジン・フェノバルビタール

| | | | |
|---|--------|-------------------------|---|
| 4 | 女・60歳代 | 精神分裂病 [インスリン非依存型糖尿病] | <p>200mg × 14ヶ月</p> <p>投与3日前：FBS 169、食後2時間血糖値 142、HbA1c 5.8 本剤200mgの投与開始。 投与242日目：血糖は経口薬によりコントロール良好。 投与273日目：血糖食前値 149、HbA1c 7.4と以前に比べて高値を示すが、自覚症状は特になし。 投与約13ヶ月目：食後2時間血糖値 308、HbA1c 9.8と著明に上昇。自覚症状として体のだるさが出現。 投与約14ヶ月目：食前血糖値 384、食後2時間血糖値 538、HbA1c 12.3とさらに上昇。体のだるさをしきりに訴える。本剤の投与を中止。 投与中止16日目：速攻インスリンによるインスリン療法を開始。 投与中止後、血糖 200台程度（食前値）と高めである。 患者は管理のゆきとどいた閉鎖病棟で間食はほとんどしていない。</p> |
|---|--------|-------------------------|---|

| | 投与 3日前 | 投与 30日目 | 投与 273日目 | 投与 302日目 | 投与 330日目 | 投与 358日目 | 投与 13ヶ月目 | 投与 14ヶ月目 | 中止 1日目 | 中止 11日目 | 中止 21日目 | 中止約 1ヶ月目 |
|----------------|-----------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-----------|------------|------------|-------------|
| 空腹時血糖値(mg/dL) | 169 | 167 | 149 | | | | | 384 | 408 | 453 | 275 | 274 |
| 食後2時間血糖(mg/dL) | 142 | 181 | 186 | 149 | 251 | 246 | 308 | 538 | 455 | 461 | | |
| HbA1c(%) | 5.8 | 6.0 | 7.4 | 7.6 | 7.8 | 8.2 | 9.8 | 12.3 | | | | |

併用薬：プロペリシアジン、塩酸トリヘキシフェニジル、ジメチコン、アカルボース、グリベンクラミド、大黃甘草湯、リスペリドン、イトラコナゾール、クロルプロマジン・プロメタジン・フェノバルビタール

緊急安全性情報

「警告」、「禁忌」及び「使用上の注意」

「警告」、「禁忌」及び「使用上の注意」を下記の通り改訂致しました。なお、改訂理由は、市販後の高血糖の発現例に基づくものです。[下線部：改訂箇所]

【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可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。（「重要な基本的注意」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (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）

- (6) 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) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。
- (3) 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。

4. 副作用

(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（頻度不明）

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を行い、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。

（改訂箇所のみ掲載しております。）