

劇薬、指定医薬品、要指示医薬品^(市)

抗精神病剤

セロクエル[®] 25mg錠

劇薬、指定医薬品、要指示医薬品^(市)

セロクエル[®] 100mg錠

フマル酸クエチアピン錠

Seroquel[®] 25mg Tablets・100mg Tablets

	25mg	100mg
承認番号	21200AMY00239	21200AMY00240
薬価収載	2001年2月	
販売開始	2001年2月	
国際誕生	1997年7月	

貯法：室温保存

使用期限：ケース等に表示（製造後3年）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1)昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕
- (2)バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制作用が増強される。〕
- (3)エピネフリンを投与中の患者（「相互作用」の項参照）
- (4)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

	成分・分量	添加物
セロクエル 25mg錠	1錠中フマル酸クエチアピン28.78mg (クエチアピンとして25mg)	マクロ ゴール 400
セロクエル 100mg錠	1錠中フマル酸クエチアピン115.13mg (クエチアピンとして100mg)	

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	
セロクエル 25mg錠	フィルム コート錠	うすい黄 みの赤色				SEROQUEL 25
			直径	厚さ	重量	
			約6.0mm	約3.5mm	約103mg	
セロクエル 100mg錠	フィルム コート錠	うすい黄 色				SEROQUEL 100
			直径	厚さ	重量	
			約8.5mm	約4.5mm	約256mg	

【効能・効果】

精神分裂病

【用法・用量】

通常、成人にはクエチアピンとして1回25mg、1日2又は3回より投与を開始し、患者の状態に応じて徐々に増量する。通常、1日投与量は150～600mgとし、2又は3回に分けて経口投与する。

なお、投与量は年齢・症状により適宜増減する。但し、1日量として750mgを超えないこと。

【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)肝障害のある患者〔本剤は主に肝臓により代謝されるため、クリアランスが減少し、血中濃度が上昇することがある。少量（例えば1回25mg 1日1

回）から投与を開始し、1日増量幅を25～50mgにするなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。（「薬物動態」の項参照）

- (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見られることがある。〕
- (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)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。〕
- (5)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤は、特に治療開始初期に起立性低血圧を起こすことがあるので、立ちくらみ、めまい等の低血圧症状があらわれた場合には減量等、適切な処置を行うこと。
- (2)本剤は主として中枢神経系に作用するため、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるため、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。
- (3)前治療薬からの切り替えの際、精神症状が悪化する可能性があるため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。

3. 相互作用

(1)併用禁忌（併用しないこと）

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

(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ため、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。	薬学的相互作用を起こすことがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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、本剤のクリアランスが増加することがある。外国人におけるフェニトイン併用投与例において、本剤の経口クリアランスが約5倍に増加し、Cmax及びAUCはそれぞれ66%及び80%低下した。
チオリダジン ^{注)}	本剤の作用が減弱することがある。	チオリダジン併用投与によって、外国人における本剤の経口クリアランスが1.7倍に増加した。また、Cmax及びAUCが40～50%低下した。
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 エリスロマイシン イトラコナゾール等	本剤の作用を増強するおそれがあるので、個々の患者の症状及び忍容性に注意し、慎重に投与すること。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を非競合的に阻害するため、クリアランスが減少する可能性がある。外国人におけるケトコナゾール併用例において、本剤の血漿中濃度が増加した。

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

(国内臨床試験)

副作用集計の対象となった国内症例584例中365例(62.5%)に副作用が認められ、主な副作用は不眠(19.3%)、神経過敏(17.8%)、傾眠(14.2%)、倦怠感(10.8%)、不安(10.6%)であった。また、臨床検査値の異常変動は、ALT(GPT)上昇(8.3%)、CK(CPK)上昇(7.4%)、T₁減少(7.1%)、AST(GOT)上昇(6.6%)、プロラクチン上昇(6.3%)、LDH上昇(5.5%)等であった。

(承認時：2000年12月)

(外国長期投与試験)

安全性が評価された総症例469例中149例(31.8%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められ、主な副作用は、傾眠(6.2%)、起立性低血圧(5.1%)等であった。

(1)重大な副作用

1) Syndrome malin (悪性症候群) (0.2%)

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それにひきつづき発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加やCK(CPK)の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能低下がみられることがある。

2) 遅発性ジスキネジア (0.9%)

口周部等の不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。

(2) その他の副作用

1) 国内臨床試験

	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満
精神神経系	不眠、不安、神経過敏、傾眠、頭痛、めまい	幻覚の顕在化、痙攣、健忘、攻撃的反応、昏迷、神経症、妄想の顕在化、リビドー亢進、感情不安定、激越、錯乱、思考異常、自殺企図、人格障害、躁病反応、多幸症、舞踏病様アテトーシス、片頭痛、悪夢、うつ病、独語、衝動行為、自動症

	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満
錐体外路症状 ^{注)}	アカシジア、振戦、構音障害	筋強剛、流涎、プラジキネジア、歩行異常、ジスキネジア、嚥下障害、ジストニア、眼球回転発作
血液		顆粒球減少
循環器系	頻脈	起立性低血圧、心悸亢進、低血圧、高血圧、徐脈、不整脈、失神、心電図異常
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇	AI-P上昇、γ-GTP上昇、ビリルビン血症
呼吸器系		去痰困難、鼻炎
消化器系	便秘、食欲不振	食欲亢進、嘔気、嘔吐、腹痛、下痢、イレウス、消化不良
眼		瞳孔反射障害
※※※ 内分泌系	高プロラクチン血症、T ₁ 減少、高血糖 ^{注)}	月経異常、甲状腺疾患、高コレステロール血症、高脂血症
※ 過敏症		発疹
※※※ 泌尿器系		排尿障害、排尿困難、尿失禁、尿閉、BUN上昇
※※※ その他	倦怠感、無力症、CK(CPK)上昇	口内乾燥、多汗、発熱、体重増加、体重減少、胸痛、筋痛、高カリウム血症、舌麻痺、知覚減退、背部痛、肥満症、浮腫、はてり、歯痛

※※※注1) 国内臨床試験発現副作用に含まれていない国内国際報告の副作用のため頻度不明。

注2) 慣用語で記載。

2) 外国長期投与試験 (469例)

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

※※※注1) 外国長期投与試験発現副作用に含まれていない国際添付文書記載の副作用のため頻度不明。

注2) 慣用語で記載。

5. 高齢者への投与

高齢者では少量（例えば1回25mg 1日1回）から投与を開始し、1日増量幅を25~50mgにするなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[高齢者では非高齢者に比べてクエチアピンの経口クリアランスが30~50%低く、AUCは約1.5倍であり、高い血中濃度が持続する傾向が認められている（「薬物動態」の項参照）。また、海外臨床試験において非高齢者と比較し、起立性低血圧の発現頻度が増加する傾向が認められている。]

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。また、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。]

(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。[動物実験（ラット）で乳汁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。（使用経験がない。）

8. 過量投与

徴候、症状：主な症状は傾眠、鎮静、頻脈、低血圧等である。

処置：本剤に特異的な解毒剤はないため維持療法を行うこと。早期の胃洗浄は有効である。呼吸抑制が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。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

10. その他の注意

- (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)国内臨床試験において、本剤と因果関係が不明の心筋梗塞、出血性胃潰瘍が報告されている。また、申請時に用いた外国長期投与試験において、急性腎不全が報告されている。
- (3)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。
- (4)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/日以上で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²⁾、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. 血中濃度

(1)精神分裂病患者に本剤を1回用量25~100mgの範囲で漸増して1日2回反復経口投与した。100mgの用量で7回反復

投与した後の血漿中クエチアピン濃度推移及び薬物動態パラメータは図1及び表1のとおりである²⁾。

非高齢者では、投与約2.6時間後に最高血漿中濃度（平均397ng/mL）に達した。血漿中からのクエチアピンの消失は速やかであり、半減期は3.5時間であった。また、高齢者における血漿中濃度は非高齢者よりも高く推移し、高齢者のAUC_{0-12h}（平均2.59μg・h/mL）は非高齢者（平均1.69μg・h/mL）の約1.5倍であった。

図1 精神分裂病患者にクエチアピン（100mg）を1日2回反復投与時の血漿中クエチアピン濃度推移

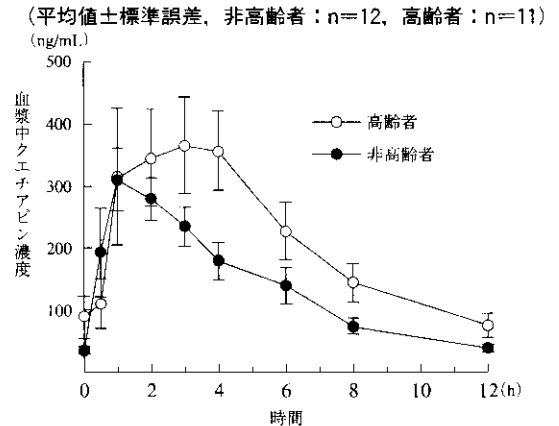


表1 精神分裂病患者にクエチアピン（100mg）を1日2回反復投与時の薬物動態パラメータ（平均値±標準誤差）

群	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-12h} (μg・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/f (L/h)
非高齢者	12	397±57	2.6±0.7	1.69±0.19	3.5±0.2	67.1±7.1
高齢者	11	483±96	2.9±0.3	2.59±0.54	3.6±0.3	50.9±6.7

(2)外国人精神分裂病患者に本剤を1回用量25~250mgの範囲で漸増して1日3回反復経口投与した。1回用量を75mg、150mg及び250mgとしたときの定常状態における薬物動態パラメータは表2のとおりである。血漿中クエチアピン濃度は用量に比例して増加し、男女差は認められなかった。

表2 外国人精神分裂病患者にクエチアピンを1日3回反復投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ（平均値±標準誤差, n=11~13）

用量	性	Cmax (ng/mL)	Tmax (h) ^{a)}	AUC _{0-8h} (μg・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/f (L/h)
75mg tid	男	277±54	1.0(0.5-3.0)	1.07±0.19	2.7±0.1 ^{b)}	89±12
	女	294±41	1.0(0.5-3.0)	1.20±0.17	3.4±0.3 ^{b)}	86±16
150mg tid	男	625±121	1.0(0.5-4.0)	2.30±0.33	3.0±0.3 ^{b)}	78±10
	女	572±63	1.5(0.5-4.0)	2.41±0.34	4.4±0.8 ^{b)}	73±8
250mg tid	男	778±108	1.5(0.5-4.0)	3.38±0.46	5.8±0.3 ^{c)}	87±10
	女	879±72	1.5(1.0-3.0)	4.08±0.53	6.6±0.8 ^{c)}	72±9

a)中央値（範囲）、b)投与後3~8時間の半減期、c)終末相の半減期

2. 肝障害の影響（外国人でのデータ）

肝障害患者（アルコール性肝硬変）に本剤25mgを単回経口投与したところ、クエチアピンのCmax及びAUC_{0-∞}は健常人よりも高く（約1.5倍）、t_{1/2}は健常人よりも長かった（約1.8倍）²⁾。

表3 外国人肝障害患者にクエチアピン25mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準誤差, n=8）

被験者	Cmax (ng/mL)	Tmax (h) ^{a)}	AUC _{0-∞} (μg・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/f (L/h)
肝障害患者	78.5±14.4	1.0(0.5-1.5)	0.386±0.077	5.5±1.0	79.4±10.7
健常人	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）

3. 吸収及び食事の影響

本剤の経口吸収性は良好であり、クエチアピンのCmax及びAUCに及ぼす食事の影響は認められなかった。

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⁴⁾。

5. 代謝⁵⁾

- (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。
- (2)ヒト血漿中の主要代謝物は有意な薬理活性を示さなかった。

(3) *in vitro* 試験において、未変化体及び代謝物はCYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6及びCYP3A4活性に対して弱い阻害作用を示したが、ヒトでの血漿中濃度の約10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20mgを単回経口投与したところ、尿中の未変化体の排泄率は投与量の1%未満であった⁶⁾。
- (2) 外国人精神分裂病患者に¹⁴C標識クエチアピンを投与したところ、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⁷⁾。

【臨床成績】

二重盲検比較試験(2試験)を含む、国内で実施された総計553例における臨床試験において、最終全般改善度の改善率から、本剤は精神分裂病の治療に有効であることが証明された。結果は以下のとおりである。

1. 精神分裂病553例に対する中等度以上の改善率は42% (232/553)であった。また、二重盲検比較試験の2試験において、精神分裂病に対する本剤の有用性が認められた⁸⁾⁹⁾。
2. 治療抵抗性患者を対象としたオープン試験で、本剤は中等度以上の改善率40.9% (9/22)を示し、この群の患者に有効であることが示唆された¹⁰⁾。

また、海外における二重盲検比較試験により、本剤は1日2回投与でも有効であることが示された。これは、精神分裂病患者を対象に、海外で実施されたポジトロン放出型断層撮影(PET)試験で、作用発現に重要な5HT₂受容体及びD₂受容体に対するクエチアピンの占有が、最大12時間持続したことからも証明される¹¹⁾。

【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D₁及びD₂受容体、セロトニン5HT₁及び5HT₂受容体、ヒスタミンH₁受容体、アドレナリンα₁及びα₂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D₂受容体に対して、セロトニン5HT₂受容体に対する親和性は高かった¹²⁾。

(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)¹²⁾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)¹³⁾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ト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¹²⁾。

また、精神分裂病患者を対象とした海外のプラセボ対照二重盲検比較試験において、錐体外路障害の発現頻度には、プラセボ投与群との間に有意な差を認めなかった。

(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¹²⁾。また、精神分裂病患者を対象とした海外のプラセボ対照二重盲検比較試験において、プロラクチン濃度には、プラセボ投与群

との間に有意な差を認めなかった。

2. 作用機序¹²⁾

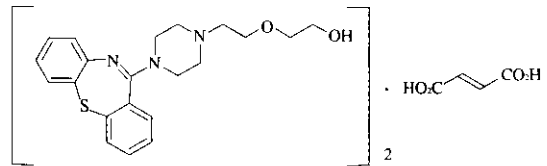
本薬の薬理学的特徴はドパミンD₂受容体に比してセロトニン5HT₂受容体に対する親和性が高いこと、及び種々の受容体に対して親和性があることであり、これらが臨床における作用に寄与しているものと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フマル酸クエチアピン quetiapine fumarate (JAN)
(WHO recommended INN: quetiapine)

化学名：bis [2-[2-(4-dibenzo[*b,f*][1,4]thiazepin-11-yl-1-piperazinyl)ethoxy]ethanol]monofumarate

構造式：



分子式：C₂₂H₂₆N₆O₄S₂ · C₄H₂O₄ 分子量：883.10

融点：約174℃(分解)

分配係数：0.35 (pH3.0, 1-オクタノール/緩衝液)

30.85 (pH5.0, 1-オクタノール/緩衝液)

389.70 (pH7.0, 1-オクタノール/緩衝液)

性状：フマル酸クエチアピンは白色の粉末である。ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)、水に溶けにくく、アセトニトリル、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。

【包装】

セロクエル25mg錠：100錠(10錠×10)、
500錠(10錠×50)、1,000錠(バラ)

セロクエル100mg錠：100錠(10錠×10)、
500錠(10錠×50)、1,000錠(バラ)

【主要文献】

- 1) Vonderhaar, B.K.: *Pharmacol. Ther.* **79** (2) 169, 1998 [R03226]
- 2) アストラゼネカ(株)社内資料 (DIR000065)
- 3) アストラゼネカ(株)社内資料 (DIR000049)
- 4) アストラゼネカ(株)社内資料 (DIR000050)
- 5) アストラゼネカ(株)社内資料 (DIR000054)
- 6) 村崎光邦ほか：臨床評価 **27** (1) 101, 1999 [SEQ00080]
- 7) アストラゼネカ(株)社内資料 (DIR000051)
- ※ 8) 村崎光邦ほか：臨床精神薬理 **4** (1) 127, 2001 [SEQ00200]
- ※ 9) 工藤義雄ほか：臨床医薬 **16** (12) 1807, 2000 [SEQ00210]
- 10) 前田久雄ほか：臨床精神薬理 **2** (6) 653, 1999 [SEQ00044]
- 11) Gefvert, O. et al.: *Psychopharmacology* **135** (2) 119, 1998 [SEQ00003]
- 12) Goldstein, J.M.: *Schizophrenia, Breaking Down Barriers* (Wiley), p.177-208, 1996 [SEQ00079]
- 13) アストラゼネカ(株)社内資料 (DIR000047)

【文献請求先】

藤沢薬品工業株式会社 第一PMS部 セロクエル担当
〒532-8514 大阪市淀川区加島2丁目1番6号
TEL(06)6201-4312

®: アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2001

AstraZeneca

販売
藤沢薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町3丁目4番7号

製造
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大淀中1丁目1番88号