

**クロザリル特定使用成績調査
(CLEX123J1401, 治療抵抗性統合失調症) の
最終集計結果 (再審査終了)**

最新情報に基づき、薬剤を適正かつ安全にご使用いただくために、クロザリル特定使用成績調査 (CLEX123J1401, 治療抵抗性統合失調症) の最終集計結果 (再審査終了) を、ノバルティスファーマ株式会社 医療関係者向け情報サイト (DR's Net) に掲載致しました。

<留意点>

- 2009年7月～2017年5月までに収集された情報です
- 薬機法14条の4に定められる再審査は終了しています
- 再審査申請資料として評価された成績です

添付文書 2019年3月改訂 (第13版) ※ 抜粋

【効能又は効果】
治療抵抗性統合失調症

【用法及び用量】
通常、成人にはクロザピンとして初日は12.5mg (25mg錠の半分)、2日目は25mgを1日1回経口投与する。3日目以降は症状に応じて1日25mgずつ増量し、原則3週間かけて1日200mgまで増量するが、1日量が50mgを超える場合には2～3回に分けて経口投与する。維持量は1日200～400mgを2～3回に分けて経口投与することとし、症状に応じて適宜増減する。ただし、1回の増量は4日以上の間隔をあげ、増量幅としては1日100mgを超えないこととし、最高用量は1日600mgまでとする。

※本剤の使用に際しては、最新の添付文書をご参照ください。

ノバルティスファーマ株式会社

目 次	
目 次	2
表 一 覧	3
図 一 覧	5
1 調査の要約	6
2 略語一覧	7
3 結果	7
3.1 対象患者及び施設数	7
3.2 症例構成	8
3.3 人口統計学的特性, 疾患特性及びその他の特性	9
3.4 本剤の投与状況	18
3.4.1 観察期間及び本剤の投与状況	18
3.4.2 本剤の服薬状況	22
3.4.3 本剤を含む抗精神病薬の Chlorpromazine 換算値での曝露状況	22
3.4.4 本剤投与開始時の併用抗精神病薬の有無と本剤投与開始後の併用抗精神病薬投与期間	25
3.4.5 中止・脱落症例	25
3.5 各時点での入院と外来診療の症例構成区分	27
3.6 安全性	27
3.6.1 有害事象及び副作用発現状況	27
3.6.2 患者背景要因別安全性評価	82
3.6.3 重点調査事項	84
3.6.4 死亡例	108
3.6.5 その他の安全性	113
3.6.6 特別な背景を有する患者	116
3.7 有効性	117
3.7.1 CGI-C 評価	118
3.7.2 患者背景要因別有効性評価	120
3.7.3 BPRS スコア	123
3.7.4 特別な背景を有する患者	126
3.8 その他の解析	127
3.8.1 薬物相互作用の検討	127
4 考察	137
4.1 調査結果及び結論	137

4.1.1	安全性.....	138
4.1.2	有効性.....	139
4.2	調査方法等の限界.....	140
4.3	結果の解釈.....	140
4.4	一般化可能性.....	140
5	結論.....	140

表一覽

Table 3-1	設立主体別調査施設数と症例数.....	7
Table 3-2	人口統計学的特性, 疾患特性及びその他の特性 (安全性解析対象症例).....	10
Table 3-3	人口統計学的特性, 疾患特性及びその他の特性 (有効性解析対象症例).....	14
Table 3-4	観察期間及び本剤の投与状況 (安全性解析対象症例).....	19
Table 3-5	本剤の服薬状況 (新規投与開始症例).....	22
Table 3-6	各評価時点別の CP 換算値の症例構成 (本剤投与開始前後の他の抗精神病薬を含む) (新規投与開始症例).....	24
Table 3-7	本剤投与開始時の併用抗精神病薬の有無と本剤投与開始後の併用抗精神病薬投与期間 (新規投与開始症例).....	25
Table 3-8	投与中止例及び中止理由別の集計 (新規投与開始症例).....	26
Table 3-9	各時点での入院と外来診療の症例構成 (新規投与開始症例).....	27
Table 3-10	有害事象発現状況 (新規投与開始症例).....	28
Table 3-11	有害事象による中止症例での SOC, PT 別有害事象発現症例数と発現率 (新規投与開始症例).....	45
Table 3-12	副作用発現状況 (新規投与開始症例).....	51
Table 3-13	発現時期別の副作用発現状況 (新規投与開始症例).....	64
Table 3-14	患者背景要因別安全性評価 (新規投与開始症例).....	82
Table 3-15	重点調査事項の有害事象・副作用発現状況 (新規投与開始症例).....	85
Table 3-16	重点調査事項の有害事象発現, 転帰状況 (新規投与開始症例).....	87
Table 3-17	重点調査事項の副作用発現, 転帰状況 (新規投与開始症例).....	88
Table 3-18	血球減少の定義.....	90

Table 3-19	血液学的一般検査による『白血球減少症』, 『好中球減少症』及び『無顆粒球症』の発現と回復までの状況(投与開始日から104週後まで)(新規投与開始症例)	90
Table 3-20	血液学的一般検査による『白血球減少症』, 『好中球減少症』及び『無顆粒球症』の時期別発現状況(投与開始日から26週後までと26週後以降)(新規投与開始症例)	90
Table 3-21	血液学的一般検査による『白血球減少症』又は『好中球減少症』発現別症例での器官別大分類;感染症および寄生虫症の副作用の発現状況(新規投与開始症例)	92
Table 3-22	血液学的一般検査による『白血球減少症』又は『好中球減少症』の発現症例の血球減少・感染症治療又は予防に対する薬剤の使用状況(新規投与開始症例)	94
Table 3-23	患者背景要因別の『白血球減少症』及び『好中球減少症』発現状況(血液学的一般検査)(新規投与開始症例)	95
Table 3-24	血液学的一般検査による『白血球減少症』又は『好中球減少症』の発現後の抗精神病薬の投与状況(新規投与開始症例) ...	98
Table 3-25	観察時期ごとの高血糖の徴候及び症状の経時変化(新規投与開始症例)	100
Table 3-26	血糖モニタリング項目の推移(症例割合)(新規投与開始症例)	105
Table 3-27	血糖モニタリング項目の推移(シフトテーブル)(新規投与開始症例)	105
Table 3-28	既往歴/合併症有無別の前治療薬と併用薬使用状況(新規投与開始症例)	106
Table 3-29	死亡例一覧(新規投与開始症例と臨床試験・個人輸入からの移行症例)	109
Table 3-30	各評価時期におけるDIEPSS合計スコア及び本剤投与開始時(又は開始前)からの変化量の推移(流涎を除く)	114
Table 3-31	観察時期別の投与開始時から7%以上体重変化した症例数と割合	116
Table 3-32	各評価時期におけるCGI-C評価の推移	119
Table 3-33	患者背景要因別有効性評価(新規投与開始症例)	120
Table 3-34	簡易精神症状評価尺度(BPRS)評価(新規投与開始症例) ...	124
Table 3-35	各評価時期におけるBPRS合計スコア及び本剤投与開始時(又は開始前)からの変化量の推移(新規投与開始症例)	125
Table 3-36	併用薬別の重点調査事項発現状況-白血球減少症, 好中球減少症(無顆粒球症を含む)	128

Table 3-37	重点調査事項の発現症例における併用薬剤一覧-白血球減少症, 好中球減少症 (無顆粒球症を含む) -リチウム	129
Table 3-38	併用薬別の重点調査事項発現状況-血糖値上昇, 糖尿病増悪 ...	129
Table 3-39	重点調査事項の発現症例における併用薬剤一覧-血糖値上昇, 糖尿病増悪-NSAIDs.....	130
Table 3-40	併用薬別の重点調査事項発現状況-心疾患	131
Table 3-41	重点調査事項の発現症例における併用薬剤一覧-心疾患-CYP3A inhibitor	131
Table 3-42	重点調査事項の発現症例における併用薬剤一覧-心疾患-抗生剤.....	132
Table 3-43	重点調査事項の発現症例における併用薬剤一覧-心疾患-NSAIDs	133
Table 3-44	併用薬別の重点調査事項発現状況-性腺機能低下症	133
Table 3-45	重点調査事項の発現症例における併用薬剤一覧-性腺機能低下症-抗生剤	134
Table 3-46	重点調査事項の発現症例における併用薬剤一覧-性腺機能低下症-NSAIDs.....	134
Table 3-47	併用薬別の重点調査事項発現状況-自殺関連事象	135
Table 3-48	併用薬別の重点調査事項発現状況-痙攣発作	135
Table 3-49	重点調査事項の発現症例における併用薬剤一覧-痙攣発作-CYP1A2 inhibitor	136
Table 3-50	重点調査事項の発現症例における併用薬剤一覧-痙攣発作-CYP3A inhibitor	136
図 一 覧		
Figure 3-1	症例構成図.....	9
Figure 3-2	本剤投与量の推移 (新規投与開始症例, 投与開始から 43 日後まで)	21
Figure 3-3	本剤投与量の推移 (新規投与開始症例, 投与開始から 104 週後まで)	22
Figure 3-4	継続症例の推移 (新規投与開始症例)	26
Figure 3-5	各評価時期における本剤投与開始時 (又は開始前) からの DIEPSS 合計スコア変化量の推移図 (流涎を除く)	115
Figure 3-6	各評価時期における本剤投与開始時 (又は開始前) からの BPRS 合計スコア変化量の推移図	126

1 調査の要約

調査の標題	クロザリル錠 25 mg 100 mg 特定使用成績調査
キーワード	日本国, クロザリル錠, クロザピン, 治療抵抗性統合失調症, 非介入
根拠及び背景	クロザリル錠（以下、本剤）は本邦で、治療抵抗性統合失調症に対して2009年4月に製造販売承認を得ており、本剤の国内での治験症例が限られていたことから、承認条件として「全症例を対象とした一定期間の全例調査」が義務付けられたことにより、長期使用に関する特定使用成績調査を実施した。
調査の課題及び目的	治療抵抗性統合失調症を対象に、本剤を投与された患者における長期使用実態下での安全性並びに有効性情報を収集、評価することを目的とした調査を実施した。得られた調査結果は、厚生労働省へ提出する再審査申請のための資料とするとともに、適正使用推進の観点から、定期的に医療機関に情報提供する。
調査デザイン	調査方法は全例調査方式で、クロザリル患者モニタリングサービス（以下、CPMS-J）に登録され、本剤を投与開始したすべての症例を調査対象として開始した。2009年7月29日から2013年12月31日までに本剤を投与開始した症例に、1症例の観察期間を本剤投与開始から2年間とし、本剤投与開始3ヵ月後、6ヵ月後、1年後並びに2年後に調査担当医師により記載された調査票を収集した。
調査の要件	「クロザリル適正使用ガイドランス」にて規定される施設要件を満たし、CPMS-Jに登録され、本剤が納入されたすべての医療機関を対象とする。
対象患者	治療抵抗性統合失調症患者
調査項目及びデータ源	調査項目：医療機関の識別特性、患者背景、本剤投与開始前の全抗精神病薬、本剤投与開始前の抗精神病薬の漸減状況、本剤投与状況、併用薬剤の投与状況、併用療法の施行状況、体重及び身長、バイタル及び血液学的一般検査、高血糖の徴候及び症状、薬原性錐体外路症状評価尺度、有効性に関する項目、本剤の服薬状況、本剤投与開始後の入院・外来区分との本剤の投与継続状況、本剤投与開始以降の妊娠の有無、重点調査事項の有害事象の有無、有害事象、白血球減少症又は好中球減少症（無顆粒球症を含む）による投与中止後の追跡調査を行う事項等 データ源：実施医療機関の通常の診療記録又は調査票の記載
結果	本調査では登録症例1916例のうち調査票固定症例は1913例であり、そのうち安全性解析除外症例11例を除いた1902例を安全性解析対象症例（臨床試験・個人輸入からの移行症例含む）とした。有効性解析除外症例は4例であり、1898例を有効性解析対象症例（臨床試験・個人輸入からの移行症例含む）とした。 安全性解析対象症例のうち、新規投与開始症例1860例の平均観察期間（平均値±標準偏差、以下同様）は 597.6 ± 249.11 日、本剤実投与期間は 591.9 ± 249.65 日、本剤平均1日投与量は 322.19 ± 144.024 mgであった。 安全性解析対象症例のうち、新規投与開始症例1860例中1684例に7111件の有害事象が発現し、1600例に5458件の副作用が発現した。それぞれの発現率は、90.54%（1684/1860例）、86.02%（1600/1860例）であった。 有効性解析対象症例のうち、新規投与開始症例1856例の本剤使用理由別（反応性不良、耐容性不良）の合計集団にて、最終時点でのCGI-C評価を用いた「著明改善」及び「中等度改善」を合わせた改善率は57.87%（1074/1856例）であった。また、投与開始時から最終時点のBPRSスコア合計の変化量は、反応性不良、耐容性不良並びにその合計の集団のいずれでも有意な変化を示した。
考察	本剤を治療抵抗性統合失調症に対して長期使用したときの安全性は、承認申請時までに認められた有害事象等の発現や合併症の悪化等のリスクを上回る結果は認められず、継続的に安全性に対する注意喚起を行うことで問題ないと考えた。 また、本剤を治療抵抗性統合失調症に対して長期投与時の有効性は、本剤の使用理由（反応性不良又は耐用性不良）にかかわらず、臨床試験と同様の結果を示していると考えられた。
販売承認取得者	ノバルティスファーマ株式会社

2 略語一覧

略号	略していない語 (英)	略していない語 (日)
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale	簡易精神症状評価尺度
CGI-C	Clinical Global Impression of Change	-
CP	Chlorpromazine	クロルプロマジン
CPMS-J	Clozaril Patient Monitoring Service in Japan	クロザリル患者モニタリングサービス
DIEPSS	Drug-induced Extrapyrimalidal Symptoms Scale	薬原性錐体外路症状評価尺度
G-CSF	Granulocyte - Colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	非ステロイド性抗炎症薬
PT	Preferred term	基本語
SOC	System organ class	器官別大分類

3 結果

本調査は全例を対象とし、個々の症例の観察期間 2 年間にて本剤販売開始日の 2009 年 7 月 29 日から 2015 年 12 月 31 日まで実施した。本調査で調査票を回収し、固定したすべての調査票を用いて集計及び解析した結果並びに結果に基づく見解を記載する。

3.1 対象患者及び施設数

本剤の販売開始日の 2009 年 7 月 29 日から 2013 年 12 月 31 日までに投与が開始された 1916 例が登録され、1913 例の調査票が回収された。

調査票固定症例における設立主体別調査施設数と症例数を [Table 3-1](#) に示す。

Table 3-1 設立主体別調査施設数と症例数

設立主体分類	設立主体	調査施設数* (%)	症例数** (%)
A	国立・府県立・市立・私立大学病院	60 (29.41)	468 (24.46)
B	厚生労働省開設の国立病院	14 (6.86)	315 (16.47)
C	都道府県立・市町村立病院	44 (21.57)	469 (24.52)
D	A～C以外の公的病院	21 (10.29)	138 (7.21)
E	A～D以外の法人・個人等の開設病院	63 (30.88)	620 (32.41)
F	開業医・診療所	2 (0.98)	3 (0.16)
	計	204	1913

* 施設数でカウントし、診療科ごとにはカウントしなかった。

** 転院症例で転院前後で設立主体が異なる場合は、それぞれ 1 症例としてカウントした。

3.2 症例構成

承認条件に基づく全例調査にて、本剤の販売開始日（2009年7月29日）より、長期使用時の安全性及び有効性の確認を目的とした特定使用成績調査を実施した。対象患者は2013年12月31日までに本剤が投与された全例であり、その症例構成を [Figure 3-1](#) に示す。本調査の契約が締結された施設のうち205施設から1916例が登録された。1916例の内訳は、新規投与開始症例が1874例、臨床試験・個人輸入からの移行症例が42例であり、最終の調査票固定症例数は1913例であった。安全性解析対象症例は、調査票固定症例から有害事象不明症例の7例、クロザリル未投与の7例及び治療抵抗性の統合失調症患者でない症例の11例を除く1902例とした（除外理由は重複あり）。有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例1902例から有効性解析除外症例4例（有効性判定不能の4例）を除外した1898例とした。

臨床試験・個人輸入からの移行症例42例が安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例に含まれるが、本調査に登録された臨床試験・個人輸入からの移行症例では調査開始前に安全性並びに有効性が維持された症例が本調査に移行したと考えられた。そのため [3.1 対象患者及び施設数](#), [3.2 症例構成](#), [3.3 人口統計学的特性](#), [疾患特性及びその他の特性](#), [3.4.1 観察期間及び本剤の投与状況](#), [3.6.1.2 重篤な有害事象発現状況](#), [3.6.1.4 副作用発現状況](#), 及び [3.6.4 死亡例](#)以外の項目はこれら移行症例を除いた新規投与開始症例のみで検討することとした。

Figure 3-1 症例構成図



*：転院症例については転院前後を合わせて1例とカウントした。

調査票固定症例（転院症例紐付前）：2096例

※複数の除外理由を有する症例は、それぞれの除外理由でカウントした。

3.3 人口統計学的特性、疾患特性及びその他の特性

患者背景要因別の構成比を Table 3-2 及び Table 3-3 に示す。

安全性解析対象症例又は有効性解析対象症例のうち新規投与開始症例と臨床試験・個人輸入からの移行症例の間では診療区分（入院・外来）、発症・再燃回数、前治療薬（抗精神病薬）並びに前治療薬（クエチアピン又はオランザピン）が異なるもののその他の項目内のカテゴリーの分布状況に大きな違いは認められなかった。また、安全性解析対象症例と有効性解析対象症例の間で、各項目内のカテゴリーの分布状況に大きな違いは認められなかった。

Table 3-2 人口統計学的特性、疾患特性及びその他の特性（安全性解析対象症例）

項目	カテゴリ	合計	新規投与 開始症例	臨床試験・ 個人輸入から の移行症例
安全性解析対象症例		1902	1860	42
性別 -n(%)	男	996 (52.37)	971 (52.20)	25 (59.52)
	女	906 (47.63)	889 (47.80)	17 (40.48)
年齢 -n(%)	～<18 歳	29 (1.52)	29 (1.56)	0 (0.00)
	18 歳≤～<30 歳	350 (18.40)	347 (18.66)	3 (7.14)
	30 歳≤～<40 歳	585 (30.76)	568 (30.54)	17 (40.48)
	40 歳≤～<65 歳	869 (45.69)	848 (45.59)	21 (50.00)
	65 歳≤～	69 (3.63)	68 (3.66)	1 (2.38)
年齢 [歳]	平均値±標準偏差	40.3±12.25	40.3±12.32	41.6±8.80
	最小値	14	14	25
	中央値	39.0	39.0	41.0
	最大値	87	87	71
小児（日本） -n(%)	15 歳未満	3 (0.16)	3 (0.16)	0 (0.00)
	15 歳以上	1899 (99.84)	1857 (99.84)	42 (100.00)
小児（EU） -n(%)	18 歳未満	29 (1.52)	29 (1.56)	0 (0.00)
	18 歳以上	1873 (98.48)	1831 (98.44)	42 (100.00)
高齢者 -n(%)	65 歳未満	1833 (96.37)	1792 (96.34)	41 (97.62)
	65 歳以上	69 (3.63)	68 (3.66)	1 (2.38)
入院・外来 -n(%)	入院	1869 (98.26)	1860 (100.00)	9 (21.43)
	外来	33 (1.74)	0 (0.00)	33 (78.57)
今回の入院期間 -n(%) (分母は入院・外来で入院, 入外)	～<6 ヶ月	935 (50.03)	935 (50.27)	0 (0.00)
	6 ヶ月≤～<1 年	272 (14.55)	272 (14.62)	0 (0.00)
	1 年≤～<3 年	273 (14.61)	272 (14.62)	1 (11.11)
	3 年≤～	326 (17.44)	319 (17.15)	7 (77.78)
	不明・未記載	63 (3.37)	62 (3.33)	1 (11.11)
今回の入院回数 -n(%) (分母は入院・外来で入院, 入外)	1～5 回目	1061 (56.77)	1056 (56.77)	5 (55.56)
	6～10 回目	413 (22.10)	411 (22.10)	2 (22.22)
	11 回目以上	246 (13.16)	246 (13.23)	0 (0.00)
	不明・未記載	149 (7.97)	147 (7.90)	2 (22.22)
使用理由* -n(%)	反応性不良	1753 (92.17)	1716 (92.26)	37 (88.10)
	耐容性不良	81 (4.26)	78 (4.19)	3 (7.14)
	反応性不良+耐容性不良	68 (3.58)	66 (3.55)	2 (4.76)
GAF 評点 41 点以上 -n(%)	なし	1405 (73.87)	1384 (74.41)	21 (50.00)
	あり	351 (18.45)	338 (18.17)	13 (30.95)
	不明・未記載	146 (7.68)	138 (7.42)	8 (19.05)

項目	カテゴリ	合計	新規投与 開始症例	臨床試験・ 個人輸入から の移行症例
安全性解析対象症例		1902	1860	42
統合失調症の投与開始前重症度 -n(%) (投与開始前重症度)	正常	1 (0.05)	1 (0.05)	0 (0.00)
	精神疾患の境界線上	1 (0.05)	1 (0.05)	0 (0.00)
	軽度の精神疾患	3 (0.16)	2 (0.11)	1 (2.38)
	中等度の精神疾患	125 (6.57)	112 (6.02)	13 (30.95)
	顕著な精神疾患	391 (20.56)	386 (20.75)	5 (11.90)
	重度の精神疾患	1011 (53.15)	994 (53.44)	17 (40.48)
	非常に重度の精神疾患	361 (18.98)	355 (19.09)	6 (14.29)
	不明・未記載	9 (0.47)	9 (0.48)	0 (0.00)
罹病期間 -n(%)	～<5年	166 (8.73)	166 (8.92)	0 (0.00)
	5年≤～<10年	248 (13.04)	244 (13.12)	4 (9.52)
	10年≤～<20年	645 (33.91)	630 (33.87)	15 (35.71)
	20年≤～	723 (38.01)	705 (37.90)	18 (42.86)
	不明・未記載	120 (6.31)	115 (6.18)	5 (11.90)
発症・再燃回数 -n(%)	初発	171 (8.99)	165 (8.87)	6 (14.29)
	2～3回目	391 (20.56)	386 (20.75)	5 (11.90)
	4～5回目	359 (18.87)	354 (19.03)	5 (11.90)
	6～9回目	356 (18.72)	352 (18.92)	4 (9.52)
	10回目以上	120 (6.31)	118 (6.34)	2 (4.76)
	不明・未記載	505 (26.55)	485 (26.08)	20 (47.62)
統合失調症の病型 -n(%) (DSM-IV-TR 分類)	妄想型	1202 (63.20)	1178 (63.33)	24 (57.14)
	解体型	388 (20.40)	373 (20.05)	15 (35.71)
	緊張型	56 (2.94)	56 (3.01)	0 (0.00)
	鑑別不能型	221 (11.62)	218 (11.72)	3 (7.14)
	残遺型	28 (1.47)	28 (1.51)	0 (0.00)
	不明・未記載	7 (0.37)	7 (0.38)	0 (0.00)
喫煙歴 -n(%)	現在, 喫煙している	512 (26.92)	501 (26.94)	11 (26.19)
	過去に喫煙していた	313 (16.46)	304 (16.34)	9 (21.43)
	喫煙の経験なし	1053 (55.36)	1031 (55.43)	22 (52.38)
	不明・未記載	24 (1.26)	24 (1.29)	0 (0.00)
合併症 -n(%)	なし	588 (30.91)	582 (31.29)	6 (14.29)
	あり	1314 (69.09)	1278 (68.71)	36 (85.71)
合併症 (腎機能障害) -n(%)	なし	1879 (98.79)	1838 (98.82)	41 (97.62)
	あり	23 (1.21)	22 (1.18)	1 (2.38)
合併症 (肝機能障害) -n(%)	なし	1857 (97.63)	1817 (97.69)	40 (95.24)
	あり	45 (2.37)	43 (2.31)	2 (4.76)
合併症 (心疾患) -n(%)	なし	1861 (97.84)	1820 (97.85)	41 (97.62)
	あり	41 (2.16)	40 (2.15)	1 (2.38)

項目	カテゴリ	合計	新規投与 開始症例	臨床試験・ 個人輸入から の移行症例
安全性解析対象症例		1902	1860	42
合併症（痙攣性疾患）-n(%)	なし	1859 (97.74)	1817 (97.69)	42 (100.00)
	あり	43 (2.26)	43 (2.31)	0 (0.00)
合併症（糖尿病）-n(%)	なし	1791 (94.16)	1750 (94.09)	41 (97.62)
	あり	111 (5.84)	110 (5.91)	1 (2.38)
合併症（糖尿病:1型/2型） -n(%) (分母は合併症（糖尿病あり）)	1型	3 (2.70)	3 (2.73)	0 (0.00)
	2型	106 (95.50)	105 (95.45)	1 (100.00)
	不明・未記載	2 (1.80)	2 (1.82)	0 (0.00)
合併症（糖尿病:コントロール状態）-n(%) (分母は合併症（糖尿病あり）)	良好	87 (78.38)	86 (78.18)	1 (100.00)
	不良	16 (14.41)	16 (14.55)	0 (0.00)
	不明・未記載	8 (7.21)	8 (7.27)	0 (0.00)
合併症（糖尿病:治療の有無）-n(%) (分母は合併症（糖尿病あり）)	なし	16 (14.41)	15 (13.64)	1 (100.00)
	あり	91 (81.98)	91 (82.73)	0 (0.00)
	不明・未記載	4 (3.60)	4 (3.64)	0 (0.00)
合併症（糖尿病:治療の種類）-n(%) (分母は合併症（糖尿病あり）)	食事・運動療法	20 (18.02)	20 (18.18)	0 (0.00)
	薬物療法	18 (16.22)	18 (16.36)	0 (0.00)
	食事・運動療法+薬物療法	52 (46.85)	52 (47.27)	0 (0.00)
	不明・未記載	1 (0.90)	1 (0.91)	0 (0.00)
合併症（糖尿病:2親等以内の家族歴）-n(%) (分母は合併症（糖尿病あり）)	なし	26 (23.42)	25 (22.73)	1 (100.00)
	あり	19 (17.12)	19 (17.27)	0 (0.00)
	不明・未記載	66 (59.46)	66 (60.00)	0 (0.00)
合併症（その他）-n(%)	なし	630 (33.12)	623 (33.49)	7 (16.67)
	あり	1272 (66.88)	1237 (66.51)	35 (83.33)
投与開始時の体重-n(%)	~<60kg	707 (37.17)	695 (37.37)	12 (28.57)
	60kg≤~<80kg	783 (41.17)	769 (41.34)	14 (33.33)
	80kg≤~	217 (11.41)	211 (11.34)	6 (14.29)
	不明・未記載	195 (10.25)	185 (9.95)	10 (23.81)
投与開始時の体重[kg]	平均値±標準偏差	64.13±13.908	64.11±13.933	65.45±12.639
	最小値	31.3	31.3	41.1
	中央値	62.50	62.50	65.65
	最大値	134.0	134.0	92.4
投与開始時のBMI-n(%)	~<18.5kg/m ²	145 (7.62)	143 (7.69)	2 (4.76)
	18.5kg/m ² ≤~<25.0kg/m ²	838 (44.06)	823 (44.25)	15 (35.71)
	25.0kg/m ² ≤~<30.0kg/m ²	361 (18.98)	353 (18.98)	8 (19.05)
	30.0kg/m ² ≤~	166 (8.73)	165 (8.87)	1 (2.38)
	不明・未記載	392 (20.61)	376 (20.22)	16 (38.10)

項目	カテゴリ	合計	新規投与 開始症例	臨床試験・ 個人輸入から の移行症例
安全性解析対象症例		1902	1860	42
投与開始時の BMI[kg/m ²]	平均値±標準偏差	23.90±4.675	23.91±4.687	23.60±3.992
	最小値	13.4	13.4	16.5
	中央値	23.29	23.27	23.69
	最大値	47.5	47.5	32.4
投与開始時の血糖値及び HbA1c -n(%)	正常型	1717 (90.27)	1678 (90.22)	39 (92.86)
	境界型	126 (6.62)	124 (6.67)	2 (4.76)
	糖尿病・糖尿病を強く疑う	53 (2.79)	52 (2.80)	1 (2.38)
	不明・未記載	6 (0.32)	6 (0.32)	0 (0.00)
既往歴 -n(%)	なし	1643 (86.38)	1608 (86.45)	35 (83.33)
	あり	256 (13.46)	249 (13.39)	7 (16.67)
	不明・未記載	3 (0.16)	3 (0.16)	0 (0.00)
既往歴（糖尿病） -n(%)	なし	1878 (98.74)	1836 (98.71)	42 (100.00)
	あり	21 (1.10)	21 (1.13)	0 (0.00)
	不明・未記載	3 (0.16)	3 (0.16)	0 (0.00)
既往歴（その他） -n(%)	なし	1661 (87.33)	1626 (87.42)	35 (83.33)
	あり	238 (12.51)	231 (12.42)	7 (16.67)
	不明・未記載	3 (0.16)	3 (0.16)	0 (0.00)
過敏性素因 -n(%)	なし	1758 (92.43)	1727 (92.85)	31 (73.81)
	あり	89 (4.68)	85 (4.57)	4 (9.52)
	不明・未記載	55 (2.89)	48 (2.58)	7 (16.67)
過敏性素因（詳細） -n(%) （分母は過敏性素因あり）	薬物・食物	47 (52.81)	45 (52.94)	2 (50.00)
	アレルギー体質	28 (31.46)	26 (30.59)	2 (50.00)
	その他	10 (11.24)	10 (11.76)	0 (0.00)
	薬物・食物+アレルギー体質	1 (1.12)	1 (1.18)	0 (0.00)
	薬物・食物+その他	1 (1.12)	1 (1.18)	0 (0.00)
	アレルギー体質+その他	2 (2.25)	2 (2.35)	0 (0.00)
前治療薬（抗精神病薬） -n(%)	なし	39 (2.05)	0 (0.00)	39 (92.86)
	あり	1861 (97.84)	1858 (99.89)	3 (7.14)
	不明・未記載	2 (0.11)	2 (0.11)	0 (0.00)
前治療薬（クエチアピン又はオ ランザピン） -n(%)	なし	305 (16.04)	266 (14.30)	39 (92.86)
	あり	1595 (83.86)	1592 (85.59)	3 (7.14)
	不明・未記載	2 (0.11)	2 (0.11)	0 (0.00)

*：使用理由について、症例の取扱いは以下のとおりとした。

反応性不良：「反応性不良に該当する」かつ「耐受性不良に該当しない」症例

耐受性不良：「反応性不良に該当しない」かつ「耐受性不良に該当する」症例

反応性不良+耐受性不良：「反応性不良に該当する」かつ「耐受性不良に該当する」症例

Table 3-3 人口統計学的特性、疾患特性及びその特性（有効性解析対象症例）

項目	カテゴリ	合計	新規投与 開始症例	臨床試験・個人 輸入からの 移行症例
有効性解析対象症例		1898	1856	42
性別 -n(%)	男	994 (52.37)	969 (52.21)	25 (59.52)
	女	904 (47.63)	887 (47.79)	17 (40.48)
年齢 -n(%)	～<18 歳	29 (1.53)	29 (1.56)	0 (0.00)
	18 歳≤～<30 歳	349 (18.39)	346 (18.64)	3 (7.14)
	30 歳≤～<40 歳	584 (30.77)	567 (30.55)	17 (40.48)
	40 歳≤～<65 歳	867 (45.68)	846 (45.58)	21 (50.00)
	65 歳≤～	69 (3.64)	68 (3.66)	1 (2.38)
年齢[歳]	平均値±標準偏差	40.3±12.24	40.3±12.30	41.6±8.80
	最小値	14	14	25
	中央値	39.0	39.0	41.0
	最大値	87	87	71
小児（日本） -n(%)	15 歳未満	3 (0.16)	3 (0.16)	0 (0.00)
	15 歳以上	1895 (99.84)	1853 (99.84)	42 (100.00)
小児（EU） -n(%)	18 歳未満	29 (1.53)	29 (1.56)	0 (0.00)
	18 歳以上	1869 (98.47)	1827 (98.44)	42 (100.00)
高齢者 -n(%)	65 歳未満	1829 (96.36)	1788 (96.34)	41 (97.62)
	65 歳以上	69 (3.64)	68 (3.66)	1 (2.38)
入院・外来 -n(%)	入院	1865 (98.26)	1856 (100.00)	9 (21.43)
	外来	33 (1.74)	0 (0.00)	33 (78.57)
今回の入院期間 -n(%) (分母は入院・外来で入院, 入外)	～<6 ヶ月	933 (50.03)	933 (50.27)	0 (0.00)
	6 ヶ月≤～<1 年	271 (14.53)	271 (14.60)	0 (0.00)
	1 年≤～<3 年	272 (14.58)	271 (14.60)	1 (11.11)
	3 年≤～	326 (17.48)	319 (17.19)	7 (77.78)
	不明・未記載	63 (3.38)	62 (3.34)	1 (11.11)
今回の入院回数 -n(%) (分母は入院・外来で入院, 入外)	1～5 回目	1058 (56.73)	1053 (56.73)	5 (55.56)
	6～10 回目	413 (22.14)	411 (22.14)	2 (22.22)
	11 回目以上	246 (13.19)	246 (13.25)	0 (0.00)
	不明・未記載	148 (7.94)	146 (7.87)	2 (22.22)
使用理由* -n(%)	反応性不良	1749 (92.15)	1712 (92.24)	37 (88.10)
	耐容性不良	81 (4.27)	78 (4.20)	3 (7.14)
	反応性不良+耐容性不良	68 (3.58)	66 (3.56)	2 (4.76)
GAF 評点 41 点以上 -n(%)	なし	1403 (73.92)	1382 (74.46)	21 (50.00)
	あり	350 (18.44)	337 (18.16)	13 (30.95)
	不明・未記載	145 (7.64)	137 (7.38)	8 (19.05)

項目	カテゴリ	合計	新規投与 開始症例	臨床試験・個人 輸入からの 移行症例
有効性解析対象症例		1898	1856	42
統合失調症の投与開始前重症度 -n(%) (投与開始前重症度)	正常	1 (0.05)	1 (0.05)	0 (0.00)
	精神疾患の境界線上	1 (0.05)	1 (0.05)	0 (0.00)
	軽度の精神疾患	3 (0.16)	2 (0.11)	1 (2.38)
	中等度の精神疾患	125 (6.59)	112 (6.03)	13 (30.95)
	顕著な精神疾患	389 (20.50)	384 (20.69)	5 (11.90)
	重度の精神疾患	1010 (53.21)	993 (53.50)	17 (40.48)
	非常に重度の精神疾患	360 (18.97)	354 (19.07)	6 (14.29)
	不明・未記載	9 (0.47)	9 (0.48)	0 (0.00)
罹病期間 -n(%)	～<5年	165 (8.69)	165 (8.89)	0 (0.00)
	5年≤～<10年	248 (13.07)	244 (13.15)	4 (9.52)
	10年≤～<20年	644 (33.93)	629 (33.89)	15 (35.71)
	20年≤～	722 (38.04)	704 (37.93)	18 (42.86)
	不明・未記載	119 (6.27)	114 (6.14)	5 (11.90)
発症・再燃回数 -n(%)	初発	171 (9.01)	165 (8.89)	6 (14.29)
	2～3回目	389 (20.50)	384 (20.69)	5 (11.90)
	4～5回目	359 (18.91)	354 (19.07)	5 (11.90)
	6～9回目	356 (18.76)	352 (18.97)	4 (9.52)
	10回目以上	120 (6.32)	118 (6.36)	2 (4.76)
	不明・未記載	503 (26.50)	483 (26.02)	20 (47.62)
統合失調症の病型 -n(%) (DSM-IV-TR 分類)	妄想型	1201 (63.28)	1177 (63.42)	24 (57.14)
	解体型	387 (20.39)	372 (20.04)	15 (35.71)
	緊張型	55 (2.90)	55 (2.96)	0 (0.00)
	鑑別不能型	221 (11.64)	218 (11.75)	3 (7.14)
	残遺型	27 (1.42)	27 (1.45)	0 (0.00)
	不明・未記載	7 (0.37)	7 (0.38)	0 (0.00)
喫煙歴 -n(%)	現在, 喫煙している	512 (26.98)	501 (26.99)	11 (26.19)
	過去に喫煙していた	312 (16.44)	303 (16.33)	9 (21.43)
	喫煙の経験なし	1051 (55.37)	1029 (55.44)	22 (52.38)
	不明・未記載	23 (1.21)	23 (1.24)	0 (0.00)
合併症 -n(%)	なし	587 (30.93)	581 (31.30)	6 (14.29)
	あり	1311 (69.07)	1275 (68.70)	36 (85.71)
合併症 (腎機能障害) -n(%)	なし	1875 (98.79)	1834 (98.81)	41 (97.62)
	あり	23 (1.21)	22 (1.19)	1 (2.38)
合併症 (肝機能障害) -n(%)	なし	1853 (97.63)	1813 (97.68)	40 (95.24)
	あり	45 (2.37)	43 (2.32)	2 (4.76)
合併症 (心疾患) -n(%)	なし	1857 (97.84)	1816 (97.84)	41 (97.62)
	あり	41 (2.16)	40 (2.16)	1 (2.38)
合併症 (痙攣性疾患) -n(%)	なし	1855 (97.73)	1813 (97.68)	42 (100.00)
	あり	43 (2.27)	43 (2.32)	0 (0.00)

項目	カテゴリ	合計	新規投与開始症例	臨床試験・個人輸入からの移行症例
有効性解析対象症例		1898	1856	42
合併症（糖尿病）-n(%)	なし	1787 (94.15)	1746 (94.07)	41 (97.62)
	あり	111 (5.85)	110 (5.93)	1 (2.38)
合併症（糖尿病:1型/2型） -n(%) (分母は合併症（糖尿病あり）)	1型	3 (2.70)	3 (2.73)	0 (0.00)
	2型	106 (95.50)	105 (95.45)	1 (100.00)
	不明・未記載	2 (1.80)	2 (1.82)	0 (0.00)
合併症（糖尿病:コントロール状態）-n(%) (分母は合併症（糖尿病あり）)	良好	87 (78.38)	86 (78.18)	1 (100.00)
	不良	16 (14.41)	16 (14.55)	0 (0.00)
	不明・未記載	8 (7.21)	8 (7.27)	0 (0.00)
合併症（糖尿病:治療の有無）-n(%) (分母は合併症（糖尿病あり）)	なし	16 (14.41)	15 (13.64)	1 (100.00)
	あり	91 (81.98)	91 (82.73)	0 (0.00)
	不明・未記載	4 (3.60)	4 (3.64)	0 (0.00)
合併症（糖尿病:治療の種類）-n(%) (分母は合併症（糖尿病あり）)	食事・運動療法	20 (18.02)	20 (18.18)	0 (0.00)
	薬物療法	18 (16.22)	18 (16.36)	0 (0.00)
	食事・運動療法+薬物療法	52 (46.85)	52 (47.27)	0 (0.00)
	不明・未記載	1 (0.90)	1 (0.91)	0 (0.00)
合併症（糖尿病:2親等以内の家族歴）-n(%) (分母は合併症（糖尿病あり）)	なし	26 (23.42)	25 (22.73)	1 (100.00)
	あり	19 (17.12)	19 (17.27)	0 (0.00)
	不明・未記載	66 (59.46)	66 (60.00)	0 (0.00)
合併症（その他）-n(%)	なし	629 (33.14)	622 (33.51)	7 (16.67)
	あり	1269 (66.86)	1234 (66.49)	35 (83.33)
投与開始時の体重-n(%)	~<60kg	704 (37.09)	692 (37.28)	12 (28.57)
	60kg≤~<80kg	783 (41.25)	769 (41.43)	14 (33.33)
	80kg≤~	217 (11.43)	211 (11.37)	6 (14.29)
	不明・未記載	194 (10.22)	184 (9.91)	10 (23.81)
投与開始時の体重[kg]	平均値±標準偏差	64.16±13.903	64.13±13.928	65.45±12.639
	最小値	31.3	31.3	41.1
	中央値	62.50	62.50	65.65
	最大値	134.0	134.0	92.4
投与開始時のBMI-n(%)	~<18.5kg/m ²	144 (7.59)	142 (7.65)	2 (4.76)
	18.5kg/m ² ≤~<25.0kg/m ²	836 (44.05)	821 (44.23)	15 (35.71)
	25.0kg/m ² ≤~<30.0kg/m ²	361 (19.02)	353 (19.02)	8 (19.05)
	30.0kg/m ² ≤~	166 (8.75)	165 (8.89)	1 (2.38)
	不明・未記載	391 (20.60)	375 (20.20)	16 (38.10)
投与開始時のBMI[kg/m ²]	平均値±標準偏差	23.91±4.672	23.92±4.684	23.60±3.992
	最小値	13.4	13.4	16.5
	中央値	23.30	23.30	23.69
	最大値	47.5	47.5	32.4

項目	カテゴリ	合計	新規投与 開始症例	臨床試験・個人 輸入からの 移行症例
有効性解析対象症例		1898	1856	42
投与開始時の血糖値及び HbA1c - n(%)	正常型	1714 (90.31)	1675 (90.25)	39 (92.86)
	境界型	125 (6.59)	123 (6.63)	2 (4.76)
	糖尿病・糖尿病を強く疑う	53 (2.79)	52 (2.80)	1 (2.38)
	不明・未記載	6 (0.32)	6 (0.32)	0 (0.00)
既往歴 -n(%)	なし	1641 (86.46)	1606 (86.53)	35 (83.33)
	あり	254 (13.38)	247 (13.31)	7 (16.67)
	不明・未記載	3 (0.16)	3 (0.16)	0 (0.00)
既往歴（糖尿病） -n(%)	なし	1875 (98.79)	1833 (98.76)	42 (100.00)
	あり	20 (1.05)	20 (1.08)	0 (0.00)
	不明・未記載	3 (0.16)	3 (0.16)	0 (0.00)
既往歴（その他） -n(%)	なし	1658 (87.36)	1623 (87.45)	35 (83.33)
	あり	237 (12.49)	230 (12.39)	7 (16.67)
	不明・未記載	3 (0.16)	3 (0.16)	0 (0.00)
過敏性素因 -n(%)	なし	1755 (92.47)	1724 (92.89)	31 (73.81)
	あり	89 (4.69)	85 (4.58)	4 (9.52)
	不明・未記載	54 (2.85)	47 (2.53)	7 (16.67)
過敏性素因（詳細） -n(%) （分母は過敏性素因あり）	薬物・食物	47 (52.81)	45 (52.94)	2 (50.00)
	アレルギー体質	28 (31.46)	26 (30.59)	2 (50.00)
	その他	10 (11.24)	10 (11.76)	0 (0.00)
	薬物・食物+アレルギー体質	1 (1.12)	1 (1.18)	0 (0.00)
	薬物・食物+その他	1 (1.12)	1 (1.18)	0 (0.00)
	アレルギー体質+その他	2 (2.25)	2 (2.35)	0 (0.00)
前治療薬（抗精神病薬） -n(%)	なし	39 (2.05)	0 (0.00)	39 (92.86)
	あり	1857 (97.84)	1854 (99.89)	3 (7.14)
	不明・未記載	2 (0.11)	2 (0.11)	0 (0.00)
前治療薬（クエチアピン又はオ ランザピン） -n(%)	なし	305 (16.07)	266 (14.33)	39 (92.86)
	あり	1591 (83.83)	1588 (85.56)	3 (7.14)
	不明・未記載	2 (0.11)	2 (0.11)	0 (0.00)

*：使用理由について、症例の取扱いは以下のとおりとした。

反応性不良：「反応性不良に該当する」かつ「耐受性不良に該当しない」症例

耐受性不良：「反応性不良に該当しない」かつ「耐受性不良に該当する」症例

反応性不良+耐受性不良：「反応性不良に該当する」かつ「耐受性不良に該当する」症例

3.4 本剤の投与状況

3.4.1 観察期間及び本剤の投与状況

安全性解析対象症例の観察期間及び本剤の投与状況を、新規投与開始症例、臨床試験・個人輸入からの移行症例にて分類し、Table 3-4 に示す。

新規投与開始症例

観察期間は 597.6 ± 249.11 日（平均値 \pm 標準偏差）であり、18 ヶ月超 24 ヶ月以下が 76.94%（1431/1860 例）と最も多く、次いで 3 ヶ月以下が、9.89%（184/1860 例）の順であった。

本剤実投与期間は、 591.9 ± 249.65 日（平均値 \pm 標準偏差）であり、そのカテゴリー別の内訳は 18 ヶ月超 24 ヶ月以下が 75.91%（1412/1860 例）と最も多く、次いで 3 ヶ月以下は 9.95%（185/1860 例）であった。本剤実投与期間の総和を 1 年（52 週：365 日）で割った総曝露は、3013.1 人年であった。

本剤平均 1 日投与量は、 322.19 ± 144.024 mg（平均値 \pm 標準偏差）であり、300 mg 超 400 mg 以下が 25.05%（466/1860 例）と最も多く分布していた。

維持用量に達するまでの推移を観察するために投与開始日から 43 日後までの本剤投与状況を Figure 3-2 に、投与開始日から 104 週後までの本剤投与状況を Figure 3-3 に示す。投与開始後 22 日頃に投与量の中央値が 200 mg 付近で一時的に維持され、本剤投与開始 180 日後頃までに投与量が 400 mg 付近に達し、以後、安定して推移した。

臨床試験・個人輸入からの移行症例

観察期間は 710.3 ± 83.04 日（平均値 \pm 標準偏差）であり、18 ヶ月超 24 ヶ月以下が 95.24%（40/42 例）と最も多く、その他は 6 ヶ月超 12 ヶ月以下及び 12 ヶ月超 18 ヶ月以下が各 2.38%（1/42 例）であった。

本剤実投与期間は、 709.7 ± 82.93 日（平均値 \pm 標準偏差）であり、そのカテゴリー別の内訳は 18 ヶ月超 24 ヶ月以下が 95.24%（40/42 例）と最も多く分布し、その他は 6 ヶ月超 12 ヶ月以下及び 12 ヶ月超 18 ヶ月以下が各 2.38%（1/42 例）であった。本剤実投与期間の総和を 1 年（52 週：365 日）で割った総曝露は、81.7 人年であった。

本剤平均 1 日投与量は、 386.23 ± 131.201 mg（平均値 \pm 標準偏差）であり、400 mg 超 500 mg 以下が 30.95%（13/42 例）と最も多く分布していた。

Table 3-4 観察期間及び本剤の投与状況（安全性解析対象症例）

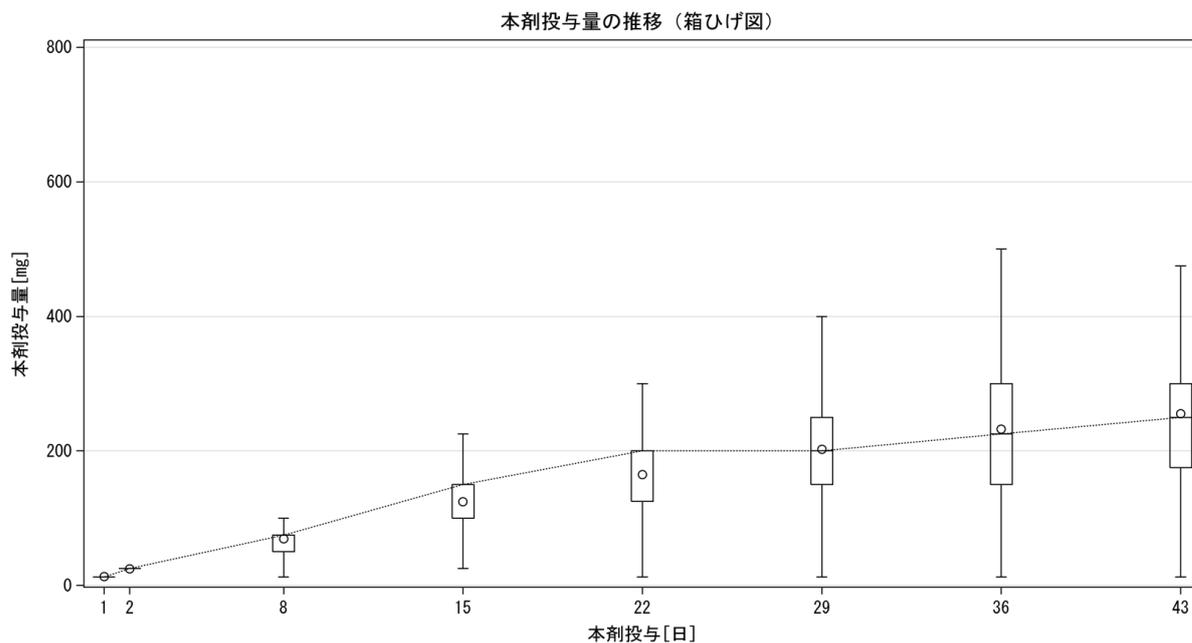
項目	カテゴリ	合計	新規投与 開始症例	臨床試験・個人 輸入からの移行 症例
安全性解析対象症例		1902	1860	42
観察期間 -n(%)	≤3 ヶ月	184 (9.67)	184 (9.89)	0 (0.00)
	3 ヶ月< ≤6 ヶ月	98 (5.15)	98 (5.27)	0 (0.00)
	6 ヶ月< ≤12 ヶ月	95 (4.99)	94 (5.05)	1 (2.38)
	12 ヶ月< ≤18 ヶ月	54 (2.84)	53 (2.85)	1 (2.38)
	18 ヶ月< ≤24 ヶ月	1471 (77.34)	1431 (76.94)	40 (95.24)
観察期間 [日]	平均値±標準偏差	600.1±247.20	597.6±249.11	710.3±83.04
	最小値	1	1	245
	中央値	731	731	731
	最大値	731	731	731
総観察期間 (人年)		3127.2	3045.5	81.7
本剤実投与期間 -n(%)	≤3 ヶ月	185 (9.73)	185 (9.95)	0 (0.00)
	3 ヶ月< ≤6 ヶ月	98 (5.15)	98 (5.27)	0 (0.00)
	6 ヶ月< ≤12 ヶ月	101 (5.31)	100 (5.38)	1 (2.38)
	12 ヶ月< ≤18 ヶ月	64 (3.36)	63 (3.39)	1 (2.38)
	18 ヶ月< ≤24 ヶ月	1452 (76.34)	1412 (75.91)	40 (95.24)
	不明・未記載	2 (0.11)	2 (0.11)	0 (0.00)
本剤実投与期間 [日]	平均値±標準偏差	594.5±247.78	591.9±249.65	709.7±82.93
	最小値	1	1	245
	中央値	731	731	731
	最大値	731	731	731
総曝露期間 (人年)		3094.8	3013.1	81.7
本剤平均1回投与量 -n(%)	≤50mg	161 (8.46)	158 (8.49)	3 (7.14)
	50mg< ≤100mg	353 (18.56)	348 (18.71)	5 (11.90)
	100mg< ≤200mg	1045 (54.94)	1017 (54.68)	28 (66.67)
	200mg<	340 (17.88)	334 (17.96)	6 (14.29)
	不明・未記載	3 (0.16)	3 (0.16)	0 (0.00)
本剤平均1回投与量 [mg]	平均値±標準偏差	145.26±69.925	145.14±69.924	150.65±70.611
	最小値	12.5	12.5	25.0
	中央値	139.10	138.88	142.23
	最大値	517.4	517.4	435.3
本剤平均1日投与量 -n(%)	≤100mg	138 (7.26)	137 (7.37)	1 (2.38)
	100mg< ≤200mg	300 (15.77)	298 (16.02)	2 (4.76)
	200mg< ≤300mg	378 (19.87)	370 (19.89)	8 (19.05)
	300mg< ≤400mg	477 (25.08)	466 (25.05)	11 (26.19)
	400mg< ≤500mg	378 (19.87)	365 (19.62)	13 (30.95)
	500mg< ≤600mg	229 (12.04)	222 (11.94)	7 (16.67)
	600mg<	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	不明・未記載	2 (0.11)	2 (0.11)	0 (0.00)

項目	カテゴリ	合計	新規投与 開始症例	臨床試験・個人 輸入からの移行 症例
安全性解析対象症例		1902	1860	42
本剤平均1日投与量 [mg]	平均値±標準偏差	323.60±144.029	322.19±144.024	386.23±131.201
	最小値	12.5	12.5	65.8
	中央値	333.98	332.90	398.67
	最大値	600.0	583.5	600.0
200mg までの増量状況 -n(%)	増量未完了	173 (9.10)	173 (9.30)	NA
	増量完了	1685 (88.59)	1685 (90.59)	NA
	不明・未記載	2 (0.11)	2 (0.11)	NA
200mg までの到達期間 [日] (200mg までの増量完了例のみ)	平均値±標準偏差	42.5±64.73	42.5±64.73	NA
	最小値	1	1	NA
	中央値	22.0	22.0	NA
	最大値	709	709	NA
本剤の最高投与量 -n(%)	≤100mg	80 (4.21)	79 (4.25)	1 (2.38)
	100mg< ≤200mg	210 (11.04)	208 (11.18)	2 (4.76)
	200mg< ≤300mg	270 (14.20)	265 (14.25)	5 (11.90)
	300mg< ≤400mg	342 (17.98)	334 (17.96)	8 (19.05)
	400mg< ≤500mg	334 (17.56)	317 (17.04)	17 (40.48)
	500mg< ≤600mg	663 (34.86)	654 (35.16)	9 (21.43)
	600mg<	1 (0.05)	1 (0.05)	0 (0.00)
	不明・未記載	2 (0.11)	2 (0.11)	0 (0.00)
本剤の最頻投与量 -n(%)	≤100mg	191 (10.04)	189 (10.16)	2 (4.76)
	100mg< ≤200mg	322 (16.93)	318 (17.10)	4 (9.52)
	200mg< ≤300mg	350 (18.40)	342 (18.39)	8 (19.05)
	300mg< ≤400mg	402 (21.14)	392 (21.08)	10 (23.81)
	400mg< ≤500mg	257 (13.51)	245 (13.17)	12 (28.57)
	500mg< ≤600mg	378 (19.87)	372 (20.00)	6 (14.29)
	600mg<	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	不明・未記載	2 (0.11)	2 (0.11)	0 (0.00)
クロザリル服薬状況 ¹⁾ -n(%)	75%以上	1849 (97.21)	1807 (97.15)	42 (100.00)
	75%未満	50 (2.63)	50 (2.69)	0 (0.00)
	不明・未記載	3 (0.16)	3 (0.16)	0 (0.00)
観察期間終了時の 投与継続状況 ²⁾ -n(%)	投与継続	1433 (75.34)	1395 (75.00)	38 (90.48)
	投与中止	469 (24.66)	465 (25.00)	4 (9.52)

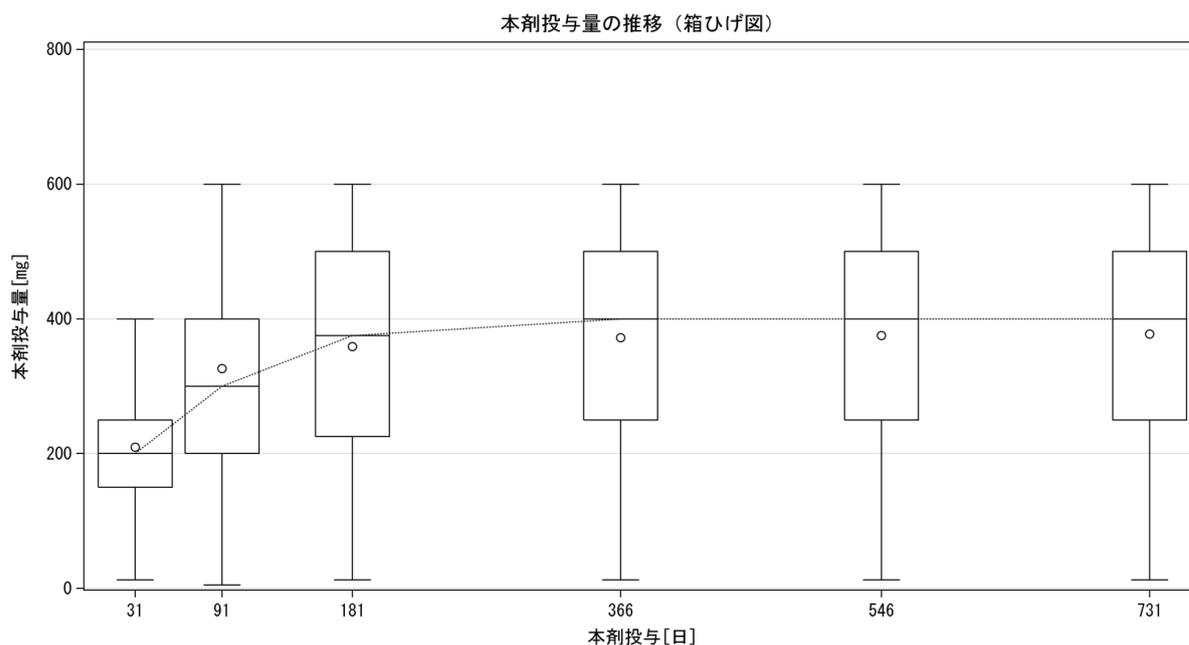
1) 調査期間中に1回でも服薬状況が75%未満を示した症例は「75%未満」として集計した。

2) 観察期間が終了していない症例については、最終の調査票回収時点の投与継続状況とした。

Figure 3-2 本剤投与量の推移（新規投与開始症例，投与開始から43日後まで）



本剤投与（日）	1日目	2日目	8日目	15日目	22日目	29日目	36日目	43日目
症例数	1860	1856	1833	1810	1760	1743	1724	1719

Figure 3-3 本剤投与量の推移（新規投与開始症例，投与開始から 104 週後まで）

本剤投与（日）	31 日目	91 日目	181 日目	366 日目	546 日目	731 日目
症例数	1743	1661	1560	1469	1422	1256

3.4.2 本剤の服薬状況

安全性解析対象症例のうち新規投与開始症例にて評価期間ごとの服薬状況を [Table 3-5](#) に示す。いずれの観察期間も服薬状況が 75% 以上であった患者が 9 割以上を占めた。

Table 3-5 本剤の服薬状況（新規投与開始症例）

服薬状況	評価期間				
	1~3 カ月	4~6 カ月	7~12 カ月	13~24 カ月	最終時点 ^{a)}
	症例数 (%)				
合計	1860	1662	1563	1483	1860
75%以上	1841 (98.98)	1651 (99.34)	1548 (99.04)	1469 (99.06)	1816 (97.63)
75%未満	18 (0.97)	10 (0.60)	14 (0.90)	14 (0.94)	41 (2.20)
不明・未記載	1 (0.05)	1 (0.06)	1 (0.06)	0 (0.00)	3 (0.16)

a) 最終の評価時点

各評価期間の分母は合計例数とした。

3.4.3 本剤を含む抗精神病薬の Chlorpromazine 換算値での曝露状況

安全性解析対象症例かつ新規投与開始症例のうち、前治療薬の投与量が明確な症例 1857 例について、本剤を含む抗精神病薬の曝露状況をクロルプロマジン換算値（以下、CP 換算値）を算出した。本剤投与開始前に投与されていた抗精神病薬として記録されていた薬剤の投与量の総和に基づき CP 換算値を算出し、本剤投与開始後はクロザリル及び併用抗精神病薬の CP 換算値の合計を算出して [Table 3-6](#) に示す。

本剤投与開始前の CP 換算値は、1200 mg 超の症例割合が最も高く 57.84% (1074/1857 例) であった。本剤の添付文書では、反応性不良の基準を十分量の抗精神病薬として CP 換算 600 mg/日以上と規定している。本調査では本剤使用理由が反応性不良ありの症例が 92.26% (1716/1860 例) であったことから、投与開始前に CP 換算で 600 mg 超の抗精神病薬を服用していた症例が多かったと考えられた。

本剤投与開始後は、開始前に比べ、いずれの評価時点でも 1200 mg 超の割合は低かった。

Table 3-6 各評価時点別の CP 換算値の症例構成（本剤投与開始前後の他の抗精神病薬を含む）（新規投与開始症例）

評価時期	本剤及び併用抗精神病薬投与量（CP 換算）																
	合計	0mg		0mg< ≤200mg		200mg< ≤400mg		400mg< ≤600mg		600mg< ≤800mg		800mg< ≤1000mg		1000mg< ≤1200mg		1200mg<	
	症例数	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)
本剤投与開始前 ^{a)}	1857	0	(0.00)	56	(3.02)	88	(4.74)	200	(10.77)	134	(7.22)	173	(9.32)	132	(7.11)	1074	(57.84)
1 ヶ月後 ^{b)}	1779	20	(1.12)	241	(13.55)	643	(36.14)	626	(35.19)	141	(7.93)	38	(2.14)	28	(1.57)	42	(2.36)
3 ヶ月後 ^{b)}	1678	15	(0.89)	130	(7.75)	327	(19.49)	390	(23.24)	380	(22.65)	208	(12.40)	207	(12.34)	21	(1.25)
6 ヶ月後 ^{b)}	1579	17	(1.08)	107	(6.78)	249	(15.77)	297	(18.81)	359	(22.74)	257	(16.28)	273	(17.29)	20	(1.27)
12 ヶ月後 ^{b)}	1486	14	(0.94)	91	(6.12)	202	(13.59)	285	(19.18)	328	(22.07)	244	(16.42)	292	(19.65)	30	(2.02)
18 ヶ月後 ^{b)}	1430	7	(0.49)	86	(6.01)	188	(13.15)	270	(18.88)	310	(21.68)	241	(16.85)	293	(20.49)	35	(2.45)
24 ヶ月後 ^{b)}	1256	0	(0.00)	72	(5.73)	164	(13.06)	241	(19.19)	270	(21.50)	203	(16.16)	269	(21.42)	37	(2.95)
最終時点 ^{c)}	1779	5	(0.28)	116	(6.52)	262	(14.73)	350	(19.67)	358	(20.12)	280	(15.74)	353	(19.84)	55	(3.09)

a) 本剤投与開始前の投与量（CP 換算）は、調査票各ページの抗精神病薬の記載に基づき算出した。

- ・投与開始前の抗精神病薬の漸減状況・併用薬剤の少なくとも一方に前治療としての記載がある場合は、それらの投与量の総和
- ・上記の記載がない場合は、投与開始前の全抗精神病薬に記載された抗精神病薬の投与量の総和

投与量不明のため CP 換算値が算出不能な 1 例は集計対象外とした。

b) 各評価時期まで投与継続していた症例を対象とした（休薬期間は継続とみなした）。

c) 最終の評価時点

3.4.4 本剤投与開始時の併用抗精神病薬の有無と本剤投与開始後の併用抗精神病薬投与期間

安全性解析対象症例のうち新規投与開始症例にて本剤投与開始時までの併用抗精神病薬の投与期間を [Table 3-7](#) に示す。

本剤投与開始時に抗精神病薬が併用されていた症例は 59.35% (1104/1860 例) で、抗精神病薬と本剤との併用期間は 22 日～28 日以内が 17.90% (333/1860 例) で最も多かった。併用期間が 28 日以内の症例は 47.15% (877/1860 例) , 29 日以上抗精神病薬を併用している症例は 12.20% (227/1860 例) であり、本剤開始時に抗精神病薬を併用していた多くの症例は、28 日以内に抗精神病薬を中止していた。

Table 3-7 本剤投与開始時の併用抗精神病薬の有無と本剤投与開始後の併用抗精神病薬投与期間 (新規投与開始症例)

投与期間	症例数 (%)
安全性解析対象症例	1860
投与開始時の抗精神病薬の併用無	754 (40.54)
投与開始時の抗精神病薬の併用有	1104 (59.35)
併用期間	
28 日以内	877 (47.15)
1 日	61 (3.28)
2 日～7 日以内	123 (6.61)
8 日～14 日以内	143 (7.69)
15 日～21 日以内	217 (11.67)
22 日～28 日以内	333 (17.90)
29 日以上	227 (12.20)

* 割合は安全性解析対象例数のうち新規投与開始症例数を分母として算出した。

投与開始時の抗精神病薬の併用不明：2 例

3.4.5 中止・脱落症例

安全性解析対象症例の新規投与開始症例のうち 2 年間の観察期間内に投与中止となった症例を [Table 3-8](#) に示す。観察期間内に中止となった症例は 25.00% (465/1860 例) であった。中止理由で最も多かったのは有害事象発現で 15.05% (280/1860 例) , 次いで効果不十分で 5.65% (105/1860 例) であった。

Table 3-8 投与中止例及び中止理由別の集計（新規投与開始症例）

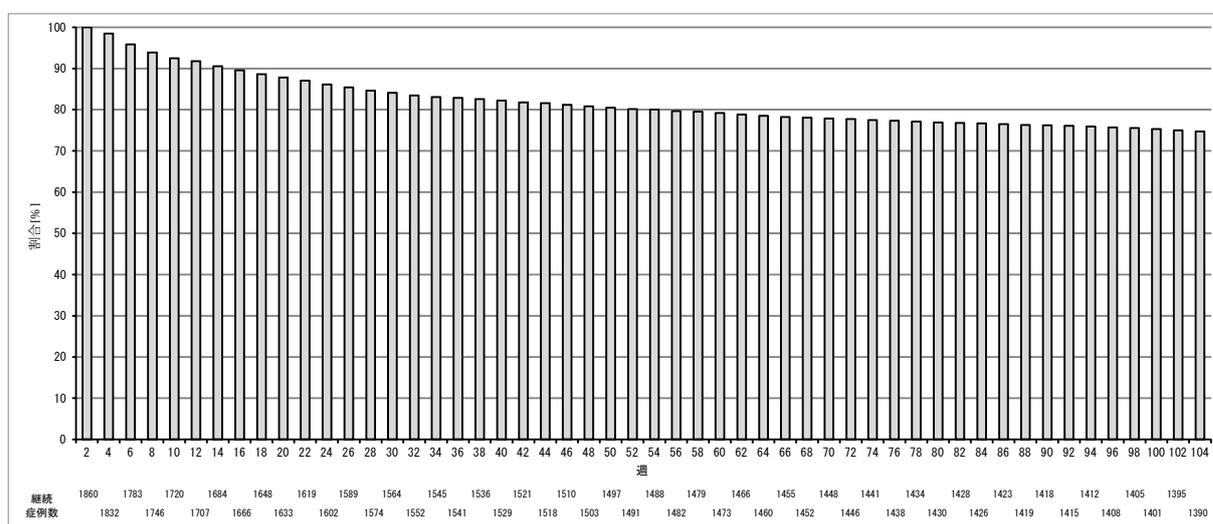
	症例数	中止率 (%) ²⁾
安全性解析対象症例	1860	-
中止例	465	(25.00)
中止理由内訳 ¹⁾		
有害事象発現	280	(15.05)
症状改善	4	(0.22)
効果不十分	105	(5.65)
退院後, 来院せず	7	(0.38)
転院・転科	52	(2.80)
その他	78	(4.19)

1) 中止理由を複数有していた症例は、それぞれの理由でカウントした。

2) 分母は安全性解析対象例数とした。

新規投与開始症例における継続症例の推移を **Figure 3-4** に示す。中止率は本剤投与開始から 16 週後までが約 10%, 52 週後までが約 20%, 104 週後までが約 25% であり、投与中止は投与開始 52 週後までに比較的多く認められた。

継続症例と中止例の合計症例数と、安全性解析対象症例数（新規投与開始症例）との差分は調査票分冊除外症例 3 例、情報未収集症例 1 例、投与観察が 104 週に満たなかった症例 1 例であり、経過観察情報がすべて得られていない症例であった。

Figure 3-4 継続症例の推移（新規投与開始症例）

3.5 各時点での入院と外来診療の症例構成区分

安全性解析対象症例のうち、新規投与開始症例における各評価時点での入院と外来診療の状況を Table 3-9 に示す。外来診療症例の割合は本剤投与開始3ヵ月後で11.83%、6ヵ月後で34.54%、12ヵ月後で51.89%、24ヵ月後で62.24%と投与期間とともに高くなった。

Table 3-9 各時点での入院と外来診療の症例構成（新規投与開始症例）

入院・外来 診療区分	評価期間					
	投与開始時	3ヵ月	6ヵ月	12ヵ月	24ヵ月	最終時点 ^{a)}
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
合計	1860	1860	1662	1563	1483	1860
入院	1860 (100.00)	1640 (88.17)	1088 (65.46)	752 (48.11)	560 (37.76)	872 (46.88)
外来	0 (0.00)	220 (11.83)	574 (34.54)	811 (51.89)	923 (62.24)	988 (53.12)

a) 最終の評価時点

各評価期間の分母は合計例数とする。

3.6 安全性

3.6.1 有害事象及び副作用発現状況

3.6.1.1 有害事象発現状況

安全性解析対象症例のうち新規投与開始症例では、有害事象が1684例7111件発現しており、発現率は90.54%（1684/1860例）であった [Table 3-10]。

SOC別では「胃腸障害」が57.31%（1066/1860例）と発現率が最も高く、次いで「臨床検査」が43.60%（811/1860例）、「神経系障害」が41.83%（778/1860例）であった。PT別では、流涎過多が39.52%（735件）と最も高く、次いで便秘が25.05%（466件）、傾眠が16.45%（306件）であり、これらの有害事象はいずれも既知の事象であった。

3.6.1.2 重篤な有害事象発現状況

安全性解析対象症例のうち新規投与開始症例では、重篤な有害事象が289例494件発現しており、発現率は15.54%（289/1860例）であった [Table 3-10]。

SOC別では「血液およびリンパ系障害」が2.85%（53/1860例）と発現率が最も高く、次いで「神経系障害」が2.80%（52/1860例）、「感染症および寄生虫症」が2.69%（50/1860例）であった。PT別では発熱が1.61%（30件）と最も高く、次いで白血球減少症が1.40%（26件）、好中球減少症が1.08%（20件）であった。

Table 3-10 有害事象発現状況（新規投与開始症例）

	有害事象	重篤な有害事象
安全性解析対象症例数	1860	--
有害事象の発現症例数	1684	289
有害事象の発現件数	7111	494
有害事象の発現率	90.54	15.54
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例（件数）率（%）	
感染症および寄生虫症	313 (16.83)	50 (2.69)
鼻咽頭炎	131 (7.04)	1 (0.05)
肺炎	38 (2.04)	15 (0.81)
尿路感染	27 (1.45)	5 (0.27)
インフルエンザ	22 (1.18)	-
虫垂炎	17 (0.91)	15 (0.81)
感染	17 (0.91)	-
咽頭炎	15 (0.81)	-
気管支炎	12 (0.65)	1 (0.05)
上気道感染	12 (0.65)	-
胃腸炎	9 (0.48)	-
白癬感染	7 (0.38)	-
足部白癬	6 (0.32)	-
結膜炎	4 (0.22)	-
歯肉炎	4 (0.22)	-
腎盂腎炎	4 (0.22)	2 (0.11)
鼻炎	4 (0.22)	-
気道感染	4 (0.22)	1 (0.05)
敗血症	3 (0.16)	3 (0.16)
副鼻腔炎	3 (0.16)	-
蜂巣炎	2 (0.11)	-
膀胱炎	2 (0.11)	-
毛包炎	2 (0.11)	-
帯状疱疹	2 (0.11)	-
腹膜炎	2 (0.11)	1 (0.05)
マイコプラズマ性肺炎	2 (0.11)	1 (0.05)
扁桃炎	2 (0.11)	-
感染性腸炎	2 (0.11)	-
細菌性肺炎	2 (0.11)	-
口角口唇炎	1 (0.05)	-
穿孔性虫垂炎	1 (0.05)	1 (0.05)
菌血症	1 (0.05)	1 (0.05)
慢性副鼻腔炎	1 (0.05)	-
クロストリジウム・ディフィシル大腸炎	1 (0.05)	-
憩室炎	1 (0.05)	-

	有害事象	重篤な有害事象
安全性解析対象症例数	1860	--
有害事象の発現症例数	1684	289
有害事象の発現件数	7111	494
有害事象の発現率	90.54	15.54
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例（件数）率（%）	
精巣上体炎	1 (0.05)	1 (0.05)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.05)	1 (0.05)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.05)	-
肺膿瘍	1 (0.05)	-
乳腺炎	1 (0.05)	-
骨髓炎	1 (0.05)	1 (0.05)
外耳炎	1 (0.05)	-
慢性中耳炎	1 (0.05)	-
肛門膿瘍	1 (0.05)	-
膿痂疹性湿疹	1 (0.05)	-
細菌性尿路感染	1 (0.05)	-
細菌性上気道感染	1 (0.05)	-
感染性小腸結腸炎	1 (0.05)	-
細菌感染	1 (0.05)	-
肺感染	1 (0.05)	1 (0.05)
シュードモナス感染	1 (0.05)	1 (0.05)
細菌性結膜炎	1 (0.05)	-
シュードモナス性尿路感染	1 (0.05)	1 (0.05)
ダニ皮膚炎	1 (0.05)	-
口腔ヘルペス	1 (0.05)	-
感染性胸水	1 (0.05)	1 (0.05)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	8 (0.43)	8 (0.43)
肺の悪性新生物	2 (0.11)	2 (0.11)
基底細胞癌	1 (0.05)	1 (0.05)
結腸癌	1 (0.05)	1 (0.05)
胃癌	1 (0.05)	1 (0.05)
肺癌第4期，細胞タイプ不明	1 (0.05)	1 (0.05)
子宮癌	1 (0.05)	1 (0.05)
子宮平滑筋腫	1 (0.05)	1 (0.05)
血液およびリンパ系障害	291 (15.65)	53 (2.85)
白血球減少症	107 (5.75)	26 (1.40)
好中球減少症	105 (5.65)	20 (1.08)
貧血	40 (2.15)	2 (0.11)
好酸球増加症	37 (1.99)	5 (0.27)
無顆粒球症	21 (1.13)	19 (1.02)

	有害事象	重篤な有害事象
安全性解析対象症例数	1860	--
有害事象の発現症例数	1684	289
有害事象の発現件数	7111	494
有害事象の発現率	90.54	15.54
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例（件数）率（%）	
鉄欠乏性貧血	18 (0.97)	-
白血球増加症	14 (0.75)	2 (0.11)
リンパ球減少症	12 (0.65)	-
顆粒球減少症	8 (0.43)	2 (0.11)
好塩基球増加症	7 (0.38)	-
好酸球減少症	6 (0.32)	-
単球減少症	3 (0.16)	-
好中球増加症	3 (0.16)	1 (0.05)
単球増加症	2 (0.11)	-
血球減少症	2 (0.11)	1 (0.05)
赤血球減少症	1 (0.05)	-
低色素性貧血	1 (0.05)	-
リンパ節炎	1 (0.05)	1 (0.05)
小球性貧血	1 (0.05)	-
正色素性正球性貧血	1 (0.05)	-
赤血球増加症	1 (0.05)	-
血小板減少症	1 (0.05)	-
白血球障害	1 (0.05)	-
骨髄機能不全	1 (0.05)	1 (0.05)
好塩基球減少症	1 (0.05)	-
免疫系障害	3 (0.16)	-
季節性アレルギー 過敏症	2 (0.11)	-
	1 (0.05)	-
内分泌障害	18 (0.97)	1 (0.05)
高プロラクチン血症	14 (0.75)	-
副腎障害	1 (0.05)	-
尿崩症	1 (0.05)	1 (0.05)
下垂体機能低下症	1 (0.05)	-
甲状腺嚢腫	1 (0.05)	-
代謝および栄養障害	262 (14.09)	13 (0.70)
高血糖	68 (3.66)	6 (0.32)
耐糖能障害	51 (2.74)	-
多飲症	35 (1.88)	-
食欲減退	35 (1.88)	1 (0.05)
糖尿病	33 (1.77)	2 (0.11)
高脂血症	17 (0.91)	-

	有害事象	重篤な有害事象
安全性解析対象症例数	1860	--
有害事象の発現症例数	1684	289
有害事象の発現件数	7111	494
有害事象の発現率	90.54	15.54
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例（件数）率（%）	
食欲亢進	9 (0.48)	-
脱水	7 (0.38)	2 (0.11)
低カリウム血症	7 (0.38)	-
高尿酸血症	6 (0.32)	-
ビタミン欠乏症	6 (0.32)	-
肥満	5 (0.27)	-
高トリグリセリド血症	4 (0.22)	-
過食	3 (0.16)	-
高コレステロール血症	2 (0.11)	-
低ナトリウム血症	2 (0.11)	-
水中毒	2 (0.11)	-
脂質異常症	2 (0.11)	-
葉酸欠乏	1 (0.05)	-
高アンモニア血症	1 (0.05)	-
高ナトリウム血症	1 (0.05)	-
体重変動	1 (0.05)	-
偽高カリウム血症	1 (0.05)	-
栄養障害	1 (0.05)	1 (0.05)
過小食	1 (0.05)	1 (0.05)
2型糖尿病	1 (0.05)	-
精神障害	205 (11.02)	36 (1.94)
不眠症	79 (4.25)	1 (0.05)
不安	28 (1.51)	2 (0.11)
自殺企図	15 (0.81)	6 (0.32)
幻聴	13 (0.70)	3 (0.16)
自殺念慮	13 (0.70)	7 (0.38)
うつ病	9 (0.48)	1 (0.05)
遺尿	9 (0.48)	-
統合失調症	9 (0.48)	3 (0.16)
妄想	8 (0.43)	2 (0.11)
幻覚	8 (0.43)	1 (0.05)
故意の自傷行為	8 (0.43)	-
易刺激性	8 (0.43)	1 (0.05)
強迫性障害	6 (0.32)	1 (0.05)
精神病性障害	6 (0.32)	1 (0.05)
激越	5 (0.27)	2 (0.11)

	有害事象	重篤な有害事象
安全性解析対象症例数	1860	--
有害事象の発現症例数	1684	289
有害事象の発現件数	7111	494
有害事象の発現率	90.54	15.54
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例（件数）率（%）	
落ち着きのなさ	4 (0.22)	1 (0.05)
睡眠障害	4 (0.22)	-
精神症状	4 (0.22)	1 (0.05)
自殺既遂	3 (0.16)	3 (0.16)
譫妄	3 (0.16)	2 (0.11)
抑うつ気分	3 (0.16)	-
衝動行為	3 (0.16)	-
躁病	3 (0.16)	1 (0.05)
妄想症	3 (0.16)	1 (0.05)
被害妄想	3 (0.16)	1 (0.05)
精神的機能代償不全	3 (0.16)	2 (0.11)
怒り	2 (0.11)	-
失見当識	2 (0.11)	-
摂食障害	2 (0.11)	-
気分動揺	2 (0.11)	-
強迫観念	2 (0.11)	-
体感幻覚	2 (0.11)	-
攻撃性	1 (0.05)	-
カタトニー	1 (0.05)	1 (0.05)
強迫行為	1 (0.05)	-
情動障害	1 (0.05)	1 (0.05)
多幸気分	1 (0.05)	-
幻視	1 (0.05)	-
関連念慮	1 (0.05)	-
初期不眠症	1 (0.05)	-
中期不眠症	1 (0.05)	-
緊張	1 (0.05)	-
自己誘発性嘔吐	1 (0.05)	-
感情的苦悩	1 (0.05)	-
精神緩慢	1 (0.05)	-
無為	1 (0.05)	-
抑うつ症状	1 (0.05)	1 (0.05)
ニコチン依存	1 (0.05)	-
精神障害	1 (0.05)	-

	有害事象	重篤な有害事象
安全性解析対象症例数	1860	--
有害事象の発現症例数	1684	289
有害事象の発現件数	7111	494
有害事象の発現率	90.54	15.54
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例（件数）率（%）	
神経系障害	778 (41.83)	52 (2.80)
傾眠	306 (16.45)	-
鎮静	143 (7.69)	4 (0.22)
振戦	114 (6.13)	1 (0.05)
運動緩慢	88 (4.73)	-
痙攣発作	86 (4.62)	19 (1.02)
アカシジア	71 (3.82)	2 (0.11)
浮動性めまい	43 (2.31)	-
錐体外路障害	38 (2.04)	1 (0.05)
ジストニア	32 (1.72)	2 (0.11)
パーキンソニズム	31 (1.67)	-
頭痛	27 (1.45)	-
全身性强直性間代性発作	22 (1.18)	9 (0.48)
ミオクローヌス	22 (1.18)	1 (0.05)
ジスキネジア	18 (0.97)	-
構語障害	16 (0.86)	-
てんかん	15 (0.81)	2 (0.11)
構音障害	8 (0.43)	-
ミオクロニーてんかん	8 (0.43)	2 (0.11)
健忘	7 (0.38)	-
意識変容状態	5 (0.27)	3 (0.16)
体位性めまい	5 (0.27)	-
意識消失	5 (0.27)	1 (0.05)
意識レベルの低下	4 (0.22)	3 (0.16)
悪性症候群	4 (0.22)	3 (0.16)
強直性痙攣	4 (0.22)	3 (0.16)
下肢静止不能症候群	4 (0.22)	-
脱力発作	3 (0.16)	-
パーキンソン歩行	3 (0.16)	-
認知障害	3 (0.16)	-
パーキンソン病	3 (0.16)	-
脳梗塞	2 (0.11)	1 (0.05)
複雑部分発作	2 (0.11)	1 (0.05)
よだれ	2 (0.11)	-
過眠症	2 (0.11)	-
感覚鈍麻	2 (0.11)	-

	有害事象	重篤な有害事象
安全性解析対象症例数	1860	--
有害事象の発現症例数	1684	289
有害事象の発現件数	7111	494
有害事象の発現率	90.54	15.54
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例（件数）率（%）	
小発作てんかん	2 (0.11)	-
遅発性ジスキネジア	2 (0.11)	-
間代性痙攣	2 (0.11)	-
運動失調	1 (0.05)	-
頸動脈狭窄	1 (0.05)	-
運動過多	1 (0.05)	1 (0.05)
運動低下	1 (0.05)	-
筋緊張低下	1 (0.05)	1 (0.05)
記憶障害	1 (0.05)	-
片頭痛	1 (0.05)	-
多発性硬化症	1 (0.05)	-
精神運動亢進	1 (0.05)	-
てんかん重積状態	1 (0.05)	1 (0.05)
失神	1 (0.05)	1 (0.05)
咬舌	1 (0.05)	-
睡眠の質低下	1 (0.05)	-
顔面痙攣	1 (0.05)	-
起立不耐性	1 (0.05)	-
書痙	1 (0.05)	-
自己免疫性脳炎	1 (0.05)	1 (0.05)
眼障害	16 (0.86)	-
眼運動障害	3 (0.16)	-
眼精疲労	2 (0.11)	-
アレルギー性結膜炎	2 (0.11)	-
眼の炎症	2 (0.11)	-
眼瞼痙攣	1 (0.05)	-
白内障	1 (0.05)	-
眼脂	1 (0.05)	-
眼瞼浮腫	1 (0.05)	-
結膜充血	1 (0.05)	-
注視麻痺	1 (0.05)	-
瞬目過多	1 (0.05)	-
耳および迷路障害	5 (0.27)	-
耳鳴	2 (0.11)	-
難聴	1 (0.05)	-
乗物酔い	1 (0.05)	-

	有害事象	重篤な有害事象
安全性解析対象症例数	1860	--
有害事象の発現症例数	1684	289
有害事象の発現件数	7111	494
有害事象の発現率	90.54	15.54
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例（件数）率（%）	
耳そう痒症	1 (0.05)	-
心臓障害	207 (11.13)	17 (0.91)
頻脈	139 (7.47)	1 (0.05)
洞性頻脈	35 (1.88)	-
動悸	10 (0.54)	-
心嚢液貯留	3 (0.16)	2 (0.11)
不整脈	2 (0.11)	-
心不全	2 (0.11)	1 (0.05)
急性心不全	2 (0.11)	2 (0.11)
心肺停止	2 (0.11)	2 (0.11)
心筋症	2 (0.11)	1 (0.05)
心筋梗塞	2 (0.11)	2 (0.11)
心筋炎	2 (0.11)	2 (0.11)
上室性頻脈	2 (0.11)	-
狭心症	1 (0.05)	-
心房細動	1 (0.05)	-
徐脈	1 (0.05)	1 (0.05)
右脚ブロック	1 (0.05)	-
心停止	1 (0.05)	1 (0.05)
期外収縮	1 (0.05)	-
QT延長症候群	1 (0.05)	-
心筋虚血	1 (0.05)	1 (0.05)
心膜炎	1 (0.05)	1 (0.05)
心室性期外収縮	1 (0.05)	-
頻脈性不整脈	1 (0.05)	-
血管障害	107 (5.75)	4 (0.22)
起立性低血圧	46 (2.47)	1 (0.05)
高血圧	39 (2.10)	-
低血圧	18 (0.97)	-
末梢血管障害	2 (0.11)	-
深部静脈血栓症	2 (0.11)	1 (0.05)
血圧変動	1 (0.05)	-
循環虚脱	1 (0.05)	1 (0.05)
末梢冷感	1 (0.05)	-
静脈炎	1 (0.05)	-
ショック	1 (0.05)	1 (0.05)

	有害事象	重篤な有害事象
安全性解析対象症例数	1860	--
有害事象の発現症例数	1684	289
有害事象の発現件数	7111	494
有害事象の発現率	90.54	15.54
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例（件数）率（%）	
呼吸器，胸郭および縦隔障害	123 (6.61)	28 (1.51)
上気道の炎症	42 (2.26)	-
誤嚥性肺炎	31 (1.67)	17 (0.91)
アレルギー性鼻炎	16 (0.86)	-
口腔咽頭痛	8 (0.43)	-
咳嗽	6 (0.32)	-
胸水	5 (0.27)	3 (0.16)
喘息	4 (0.22)	1 (0.05)
誤嚥	3 (0.16)	2 (0.11)
呼吸困難	3 (0.16)	1 (0.05)
湿性咳嗽	3 (0.16)	-
窒息	2 (0.11)	2 (0.11)
喀痰増加	2 (0.11)	1 (0.05)
慢性気管支炎	1 (0.05)	-
息詰まり	1 (0.05)	1 (0.05)
しゃっくり	1 (0.05)	-
喉頭痛	1 (0.05)	-
鼻閉	1 (0.05)	-
鼻茸	1 (0.05)	-
胸膜炎	1 (0.05)	1 (0.05)
肺塞栓症	1 (0.05)	1 (0.05)
呼吸不全	1 (0.05)	1 (0.05)
鼻漏	1 (0.05)	-
夜間呼吸困難	1 (0.05)	-
高粘稠性気管支分泌物	1 (0.05)	-
口腔咽頭不快感	1 (0.05)	-
胃腸障害	1066 (57.31)	42 (2.26)
流涎過多	735 (39.52)	2 (0.11)
便秘	466 (25.05)	7 (0.38)
悪心	143 (7.69)	-
下痢	46 (2.47)	2 (0.11)
胃炎	36 (1.94)	-
嘔吐	32 (1.72)	4 (0.22)
イレウス	29 (1.56)	6 (0.32)
腹部不快感	28 (1.51)	-
胃食道逆流性疾患	15 (0.81)	-

	有害事象	重篤な有害事象
安全性解析対象症例数	1860	--
有害事象の発現症例数	1684	289
有害事象の発現件数	7111	494
有害事象の発現率	90.54	15.54
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例（件数）率（%）	
麻痺性イレウス	13 (0.70)	7 (0.38)
嚥下障害	12 (0.65)	1 (0.05)
亜イレウス	10 (0.54)	2 (0.11)
腹部膨満	9 (0.48)	-
上腹部痛	8 (0.43)	-
腸炎	8 (0.43)	5 (0.27)
腹痛	7 (0.38)	-
慢性胃炎	4 (0.22)	-
胃腸障害	4 (0.22)	-
痔核	4 (0.22)	-
腸閉塞	4 (0.22)	3 (0.16)
歯痛	4 (0.22)	-
齲歯	3 (0.16)	-
十二指腸潰瘍	3 (0.16)	-
胃潰瘍	3 (0.16)	-
口内炎	3 (0.16)	-
消化不良	2 (0.11)	-
鼓腸	2 (0.11)	-
胃腸出血	2 (0.11)	2 (0.11)
大腸穿孔	2 (0.11)	2 (0.11)
急性膵炎	2 (0.11)	2 (0.11)
耳下腺腫大	2 (0.11)	-
直腸脱	2 (0.11)	1 (0.05)
軟便	2 (0.11)	-
急性腹症	1 (0.05)	1 (0.05)
口唇炎	1 (0.05)	-
硬便	1 (0.05)	-
巨大結腸	1 (0.05)	1 (0.05)
膵炎	1 (0.05)	1 (0.05)
舌の運動障害	1 (0.05)	-
口唇びらん	1 (0.05)	-
消化管運動低下	1 (0.05)	-
根尖肉芽腫	1 (0.05)	-
消化管運動障害	1 (0.05)	-
筋線維便	1 (0.05)	-
肛門失禁	1 (0.05)	-

	有害事象	重篤な有害事象
安全性解析対象症例数	1860	--
有害事象の発現症例数	1684	289
有害事象の発現件数	7111	494
有害事象の発現率	90.54	15.54
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例（件数）率（%）	
肝胆道系障害	105 (5.65)	15 (0.81)
肝機能異常	75 (4.03)	8 (0.43)
肝障害	22 (1.18)	2 (0.11)
薬物性肝障害	5 (0.27)	2 (0.11)
胆嚢炎	3 (0.16)	3 (0.16)
胆管結石	1 (0.05)	1 (0.05)
胆石症	1 (0.05)	-
肝炎	1 (0.05)	-
皮膚および皮下組織障害	60 (3.23)	1 (0.05)
湿疹	13 (0.70)	-
薬疹	9 (0.48)	1 (0.05)
発疹	8 (0.43)	-
そう痒症	6 (0.32)	-
脱毛症	5 (0.27)	-
多汗症	5 (0.27)	-
皮膚炎	3 (0.16)	-
ざ瘡	2 (0.11)	-
接触皮膚炎	2 (0.11)	-
冷汗	1 (0.05)	-
アレルギー性皮膚炎	1 (0.05)	-
紅斑	1 (0.05)	-
過角化	1 (0.05)	-
汗疹	1 (0.05)	-
寝汗	1 (0.05)	-
掌蹠角皮症	1 (0.05)	-
膿疱性乾癬	1 (0.05)	-
そう痒性皮疹	1 (0.05)	-
皮膚剥脱	1 (0.05)	-
皮膚刺激	1 (0.05)	-
日光皮膚炎	1 (0.05)	-
皮膚粘膜発疹	1 (0.05)	-
皮脂欠乏症	1 (0.05)	-
筋骨格系および結合組織障害	43 (2.31)	5 (0.27)
筋固縮	19 (1.02)	1 (0.05)
背部痛	7 (0.38)	-
筋力低下	3 (0.16)	1 (0.05)

	有害事象	重篤な有害事象
安全性解析対象症例数	1860	--
有害事象の発現症例数	1684	289
有害事象の発現件数	7111	494
有害事象の発現率	90.54	15.54
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例（件数）率（%）	
骨粗鬆症	3 (0.16)	-
関節痛	2 (0.11)	-
筋痙縮	2 (0.11)	-
筋骨格痛	2 (0.11)	-
筋肉痛	2 (0.11)	-
横紋筋融解症	2 (0.11)	2 (0.11)
滑液包炎	1 (0.05)	-
筋攣縮	1 (0.05)	-
姿勢異常	1 (0.05)	-
斜頸	1 (0.05)	-
高クレアチン血症	1 (0.05)	1 (0.05)
腎および尿路障害	102 (5.48)	10 (0.54)
頻尿	30 (1.61)	-
尿失禁	25 (1.34)	-
多尿	17 (0.91)	-
排尿困難	16 (0.86)	-
腎機能障害	5 (0.27)	1 (0.05)
失禁	4 (0.22)	-
急性腎障害	4 (0.22)	4 (0.22)
緊張性膀胱	3 (0.16)	-
尿意切迫	3 (0.16)	-
尿閉	3 (0.16)	-
糖尿	1 (0.05)	-
水腎症	1 (0.05)	-
腎炎	1 (0.05)	1 (0.05)
夜間頻尿	1 (0.05)	-
腎障害	1 (0.05)	1 (0.05)
腎不全	1 (0.05)	1 (0.05)
尿細管間質性腎炎	1 (0.05)	1 (0.05)
腎腫大	1 (0.05)	1 (0.05)
生殖系および乳房障害	16 (0.86)	1 (0.05)
月経困難症	3 (0.16)	-
不規則月経	3 (0.16)	-
無月経	1 (0.05)	-
良性前立腺肥大症	1 (0.05)	-
射精障害	1 (0.05)	-

	有害事象	重篤な有害事象
安全性解析対象症例数	1860	--
有害事象の発現症例数	1684	289
有害事象の発現件数	7111	494
有害事象の発現率	90.54	15.54
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例（件数）率（%）	
乳汁漏出症	1 (0.05)	-
不正子宮出血	1 (0.05)	-
前立腺炎	1 (0.05)	-
性機能不全	1 (0.05)	-
子宮ポリープ	1 (0.05)	1 (0.05)
乳汁分泌障害	1 (0.05)	-
勃起不全	1 (0.05)	-
一般・全身障害および投与部位の状態	469 (25.22)	38 (2.04)
発熱	209 (11.24)	30 (1.61)
倦怠感	165 (8.87)	-
口渇	42 (2.26)	-
歩行障害	34 (1.83)	1 (0.05)
薬効不十分	13 (0.70)	-
疲労	10 (0.54)	-
無力症	9 (0.48)	-
薬効欠如	8 (0.43)	-
胸痛	5 (0.27)	2 (0.11)
状態悪化	5 (0.27)	1 (0.05)
顔面浮腫	3 (0.16)	-
低体温	3 (0.16)	-
末梢性浮腫	3 (0.16)	-
悪寒	2 (0.11)	-
活動性低下	2 (0.11)	-
異常感	2 (0.11)	-
高熱	2 (0.11)	1 (0.05)
多臓器機能不全症候群	2 (0.11)	2 (0.11)
随伴疾患悪化	1 (0.05)	-
嚢胞	1 (0.05)	-
空腹	1 (0.05)	-
悪性高熱	1 (0.05)	-
浮腫	1 (0.05)	-
突然死	1 (0.05)	1 (0.05)
炎症	1 (0.05)	-
疾患再発	1 (0.05)	-

	有害事象	重篤な有害事象
安全性解析対象症例数	1860	--
有害事象の発現症例数	1684	289
有害事象の発現件数	7111	494
有害事象の発現率	90.54	15.54
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例（件数）率（%）	
臨床検査	811 (43.60)	33 (1.77)
白血球数減少	192 (10.32)	8 (0.43)
血中ブドウ糖増加	160 (8.60)	2 (0.11)
体重増加	151 (8.12)	-
白血球数増加	139 (7.47)	5 (0.27)
体重減少	110 (5.91)	1 (0.05)
好中球数減少	99 (5.32)	2 (0.11)
好酸球数増加	69 (3.71)	3 (0.16)
脳波異常	60 (3.23)	1 (0.05)
グリコヘモグロビン増加	42 (2.26)	3 (0.16)
リンパ球数減少	37 (1.99)	-
好酸球百分率増加	36 (1.94)	-
好中球数増加	29 (1.56)	2 (0.11)
好中球百分率減少	24 (1.29)	2 (0.11)
好酸球数減少	22 (1.18)	-
ヘモグロビン減少	22 (1.18)	-
ヘマトクリット減少	20 (1.08)	-
血小板数増加	18 (0.97)	-
好中球百分率増加	17 (0.91)	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	15 (0.81)	3 (0.16)
C-反応性蛋白増加	15 (0.81)	4 (0.22)
血圧上昇	13 (0.70)	-
血小板数減少	11 (0.59)	1 (0.05)
リンパ球百分率減少	10 (0.54)	-
単球数減少	9 (0.48)	-
単球数増加	9 (0.48)	-
赤血球数減少	9 (0.48)	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (0.43)	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (0.43)	-
血圧低下	8 (0.43)	1 (0.05)
顆粒球数減少	8 (0.43)	1 (0.05)
好塩基球数増加	7 (0.38)	1 (0.05)
心電図 QT 延長	7 (0.38)	-
赤血球数増加	7 (0.38)	-
リンパ球百分率増加	5 (0.27)	-
肝酵素上昇	5 (0.27)	2 (0.11)

	有害事象	重篤な有害事象
安全性解析対象症例数	1860	--
有害事象の発現症例数	1684	289
有害事象の発現件数	7111	494
有害事象の発現率	90.54	15.54
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例（件数）率（%）	
好塩基球数減少	4 (0.22)	-
血中トリグリセリド増加	4 (0.22)	-
心拍数増加	4 (0.22)	-
好塩基球百分率増加	4 (0.22)	-
好酸球百分率減少	4 (0.22)	-
単球百分率増加	4 (0.22)	-
拡張期血圧上昇	3 (0.16)	-
心電図異常	3 (0.16)	1 (0.05)
肝機能検査値上昇	3 (0.16)	-
アンモニア増加	2 (0.11)	-
アミラーゼ増加	2 (0.11)	-
血中インスリン増加	2 (0.11)	-
血中プロラクチン増加	2 (0.11)	-
体温上昇	2 (0.11)	-
尿中ブドウ糖陽性	2 (0.11)	-
ヘマトクリット増加	2 (0.11)	-
ヘモグロビン異常	2 (0.11)	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	1 (0.05)	-
血中アルブミン減少	1 (0.05)	-
血中クレアチニン増加	1 (0.05)	-
血中ブドウ糖異常	1 (0.05)	-
血中铁減少	1 (0.05)	-
拡張期血圧低下	1 (0.05)	-
収縮期血圧上昇	1 (0.05)	-
心電図 ST 部分上昇	1 (0.05)	1 (0.05)
フィブリン D ダイマー増加	1 (0.05)	-
尿中ブドウ糖	1 (0.05)	-
ヘモグロビン増加	1 (0.05)	-
白血球数異常	1 (0.05)	-
単球百分率減少	1 (0.05)	-
ニコチンアミド減少	1 (0.05)	-
尿量減少	1 (0.05)	-
心電図 ST-T 変化	1 (0.05)	-
血小板凝集	1 (0.05)	-
栄養状態異常	1 (0.05)	-
ノロウイルス検査陽性	1 (0.05)	-

	有害事象	重篤な有害事象
安全性解析対象症例数	1860	--
有害事象の発現症例数	1684	289
有害事象の発現件数	7111	494
有害事象の発現率	90.54	15.54
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例（件数）率（%）	
傷害，中毒および処置合併症	36 (1.94)	10 (0.54)
転倒	10 (0.54)	2 (0.11)
眼の脱臼	5 (0.27)	-
大腿骨頸部骨折	2 (0.11)	2 (0.11)
損傷	2 (0.11)	-
挫傷	2 (0.11)	-
各種物質毒性	2 (0.11)	-
事故	1 (0.05)	1 (0.05)
節足動物刺傷	1 (0.05)	-
鎖骨骨折	1 (0.05)	1 (0.05)
骨折	1 (0.05)	1 (0.05)
頭部損傷	1 (0.05)	-
上腕骨骨折	1 (0.05)	1 (0.05)
顎の骨折	1 (0.05)	1 (0.05)
関節脱臼	1 (0.05)	-
裂傷	1 (0.05)	-
過量投与	1 (0.05)	-
頸椎部脊髓損傷	1 (0.05)	1 (0.05)
皮下血腫	1 (0.05)	-
硬膜下血腫	1 (0.05)	1 (0.05)
脛骨骨折	1 (0.05)	-
擦過傷	1 (0.05)	-
顔面損傷	1 (0.05)	-
骨盤骨折	1 (0.05)	1 (0.05)
下肢骨折	1 (0.05)	1 (0.05)
四肢圧挫損傷	1 (0.05)	-
投薬欠落	1 (0.05)	-
眼瞼損傷	1 (0.05)	-
眼挫傷	1 (0.05)	-
社会環境	2 (0.11)	-
患者による治療拒否	2 (0.11)	-

MedDRA/J version (19.1)

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合は1件とカウントした。

重篤な有害事象について、重篤度が不明な1件は集計に含めなかった。

重篤な有害事象の発現状況

安全性解析対象症例では、重篤な有害事象が 15.30% (291/1902 例) に認められた。SOC 別では「血液およびリンパ系障害」が 2.79% (53/1902 例) と発現率が最も高く、次いで「神経系障害」が 2.73% (52/1902 例)、「感染症および寄生虫症」が 2.63% (50/1902 例) であった。PT 別では、白血球減少症が 1.37% (26 件) と最も多く、次いで発熱が 1.26% (24 件)、好中球減少症が 1.05% (20 件) であった。

新規投与開始症例並びに臨床試験・個人輸入からの移行症例に認められた重篤な有害事象にて以下に記載する。

新規投与開始症例

安全性解析対象症例のうち新規投与開始症例では重篤な有害事象が 15.54% (289/1860 例) に認められた。SOC 別では「血液およびリンパ系障害」が 2.85% (53/1,860 例) と発現率が最も高く、次いで「神経系障害」が 2.80% (52/1,860 例)、「感染症および寄生虫症」が 2.69% (50/1,860 例) であった。PT 別では白血球減少症が 1.40% (26 件) と最も多く、次いで発熱が 1.29% (24 件)、好中球減少症が 1.08% (20 件) であった。

臨床試験・個人輸入からの移行症例

安全性解析対象症例のうち臨床試験・個人輸入からの移行症例では重篤な有害事象が 4.76% (2/42 例) に認められた。PT 別では精神症状が 2.38% (1 件)、亜イレウスが 2.38% (1 件) であった。

3.6.1.3 有害事象による中止症例での有害事象発現状況

安全性解析対象症例のうち新規投与開始症例では、2 年間の観察期間の中で有害事象発現を理由に本剤の投与を中止した症例は 280 例 (15.05%) であった。投与中止時に継続していた有害事象を [Table 3-11](#) に示す。

SOC 別でよくみられた事象は「胃腸障害」で 48.93% (137/280 例)、「臨床検査」で 46.43% (130/280 例) 及び「血液およびリンパ系障害」45.36% (127/280 例) であった。PT 別で最も多かったのは流涎過多で 30.00% (84 件)、次いで好中球減少症 26.79% (75 件) 及び白血球減少症 24.64 (69 件) であった。

なお、承認申請時までに行われた国内臨床試験 (1301, 1201, 1202, 1203 試験) では、有害事象により本剤の投与を中止した症例は 77 例中 20 例 (26.0%) であった。

Table 3-11 有害事象による中止症例での SOC, PT 別有害事象発現症例数と発現率（新規投与開始症例）

安全性解析対象症例のうち中止理由に有害事象発現を有する症例	280
感染症および寄生虫症	58 (20.71)
肺炎	18 (6.43)
鼻咽頭炎	13 (4.64)
尿路感染	6 (2.14)
気管支炎	3 (1.07)
インフルエンザ	3 (1.07)
咽頭炎	3 (1.07)
上気道感染	3 (1.07)
感染	2 (0.71)
敗血症	2 (0.71)
虫垂炎	1 (0.36)
穿孔性虫垂炎	1 (0.36)
菌血症	1 (0.36)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.36)
精巣上体炎	1 (0.36)
胃腸炎	1 (0.36)
帯状疱疹	1 (0.36)
骨髄炎	1 (0.36)
足部白癬	1 (0.36)
感染性小腸結腸炎	1 (0.36)
細菌性肺炎	1 (0.36)
シュードモナス性尿路感染	1 (0.36)
気道感染	1 (0.36)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.71)
胃癌	1 (0.36)
肺癌第 4 期，細胞タイプ不明	1 (0.36)
血液およびリンパ系障害	127 (45.36)
好中球減少症	75 (26.79)
白血球減少症	69 (24.64)
無顆粒球症	21 (7.50)
貧血	9 (3.21)
好酸球増加症	8 (2.86)
顆粒球減少症	5 (1.79)
白血球増加症	2 (0.71)
鉄欠乏性貧血	1 (0.36)
好中球増加症	1 (0.36)
血球減少症	1 (0.36)
内分泌障害	3 (1.07)
高プロラクチン血症	2 (0.71)
尿崩症	1 (0.36)

安全性解析対象症例のうち中止理由に有害事象発現を有する症例	280
代謝および栄養障害	28 (10.00)
高血糖	9 (3.21)
食欲減退	6 (2.14)
脱水	3 (1.07)
耐糖能障害	3 (1.07)
糖尿病	2 (0.71)
低カリウム血症	2 (0.71)
多飲症	2 (0.71)
高脂血症	2 (0.71)
高ナトリウム血症	1 (0.36)
栄養障害	1 (0.36)
精神障害	26 (9.29)
自殺既遂	2 (0.71)
譫妄	2 (0.71)
うつ病	2 (0.71)
摂食障害	2 (0.71)
幻聴	2 (0.71)
不眠症	2 (0.71)
躁病	2 (0.71)
睡眠障害	2 (0.71)
精神症状	2 (0.71)
精神的機能代償不全	2 (0.71)
怒り	1 (0.36)
不安	1 (0.36)
カタトニー	1 (0.36)
幻視	1 (0.36)
衝動行為	1 (0.36)
故意の自傷行為	1 (0.36)
妄想症	1 (0.36)
被害妄想	1 (0.36)
落ち着きのなさ	1 (0.36)
自殺企図	1 (0.36)
精神緩慢	1 (0.36)
神経系障害	82 (29.29)
傾眠	17 (6.07)
鎮静	16 (5.71)
運動緩慢	13 (4.64)
振戦	12 (4.29)
痙攣発作	10 (3.57)
アカシジア	7 (2.50)
ミオクローヌス	6 (2.14)
パーキンソニズム	6 (2.14)

安全性解析対象症例のうち中止理由に有害事象発現を有する症例	280
ジスキネジア	4 (1.43)
浮動性めまい	3 (1.07)
構語障害	3 (1.07)
悪性症候群	3 (1.07)
構音障害	2 (0.71)
錐体外路障害	2 (0.71)
全身性強直性間代性発作	2 (0.71)
意識消失	2 (0.71)
パーキンソン歩行	2 (0.71)
認知障害	2 (0.71)
意識変容状態	1 (0.36)
運動失調	1 (0.36)
意識レベルの低下	1 (0.36)
ジストニア	1 (0.36)
てんかん	1 (0.36)
頭痛	1 (0.36)
運動過多	1 (0.36)
筋緊張低下	1 (0.36)
てんかん重積状態	1 (0.36)
強直性痙攣	1 (0.36)
下肢静止不能症候群	1 (0.36)
自己免疫性脳炎	1 (0.36)
心臓障害	27 (9.64)
頻脈	11 (3.93)
急性心不全	2 (0.71)
心肺停止	2 (0.71)
心筋症	2 (0.71)
心筋炎	2 (0.71)
心嚢液貯留	2 (0.71)
洞性頻脈	2 (0.71)
心房細動	1 (0.36)
徐脈	1 (0.36)
心停止	1 (0.36)
心筋梗塞	1 (0.36)
心膜炎	1 (0.36)
血管障害	12 (4.29)
起立性低血圧	7 (2.50)
高血圧	2 (0.71)
循環虚脱	1 (0.36)
低血圧	1 (0.36)
ショック	1 (0.36)
深部静脈血栓症	1 (0.36)

安全性解析対象症例のうち中止理由に有害事象発現を有する症例	280
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	28 (10.00)
誤嚥性肺炎	14 (5.00)
胸水	3 (1.07)
窒息	2 (0.71)
喀痰増加	2 (0.71)
上気道の炎症	2 (0.71)
口腔咽頭痛	2 (0.71)
誤嚥	1 (0.36)
喘息	1 (0.36)
息詰まり	1 (0.36)
呼吸困難	1 (0.36)
胸膜炎	1 (0.36)
肺塞栓症	1 (0.36)
アレルギー性鼻炎	1 (0.36)
夜間呼吸困難	1 (0.36)
胃腸障害	137 (48.93)
流涎過多	84 (30.00)
便秘	54 (19.29)
悪心	16 (5.71)
嘔吐	12 (4.29)
下痢	8 (2.86)
イレウス	6 (2.14)
腸炎	5 (1.79)
麻痺性イレウス	4 (1.43)
嚥下障害	3 (1.07)
胃炎	3 (1.07)
胃食道逆流性疾患	3 (1.07)
胃腸出血	2 (0.71)
腸閉塞	2 (0.71)
急性膵炎	2 (0.71)
腹部不快感	1 (0.36)
腹部膨満	1 (0.36)
十二指腸潰瘍	1 (0.36)
胃潰瘍	1 (0.36)
巨大結腸	1 (0.36)
膵炎	1 (0.36)
直腸脱	1 (0.36)
根尖肉芽腫	1 (0.36)
消化管運動障害	1 (0.36)
肝胆道系障害	38 (13.57)
肝機能異常	24 (8.57)
肝障害	8 (2.86)

安全性解析対象症例のうち中止理由に有害事象発現を有する症例	280
薬物性肝障害 胆嚢炎 胆石症	4 (1.43) 3 (1.07) 1 (0.36)
皮膚および皮下組織障害	13 (4.64)
薬疹 冷汗 接触皮膚炎 湿疹 発疹 皮膚剥脱	8 (2.86) 1 (0.36) 1 (0.36) 1 (0.36) 1 (0.36) 1 (0.36)
筋骨格系および結合組織障害	11 (3.93)
筋固縮 関節痛 背部痛 筋痙縮 筋肉痛	7 (2.50) 1 (0.36) 1 (0.36) 1 (0.36) 1 (0.36)
腎および尿路障害	15 (5.36)
急性腎障害 排尿困難 尿失禁 腎炎 頻尿 多尿 腎障害 腎不全 尿閉 尿細管間質性腎炎 腎腫大	3 (1.07) 2 (0.71) 2 (0.71) 1 (0.36) 1 (0.36)
生殖系および乳房障害	1 (0.36)
良性前立腺肥大症	1 (0.36)
一般・全身障害および投与部位の状態	75 (26.79)
発熱 倦怠感 口渇 歩行障害 状態悪化 多臓器機能不全症候群 無力症 胸痛 悪寒 薬効不十分 疲労	51 (18.21) 10 (3.57) 7 (2.50) 5 (1.79) 2 (0.71) 2 (0.71) 1 (0.36) 1 (0.36) 1 (0.36) 1 (0.36) 1 (0.36)

安全性解析対象症例のうち中止理由に有害事象発現を有する症例	280
高熱	1 (0.36)
末梢性浮腫	1 (0.36)
疾患再発	1 (0.36)
臨床検査	130 (46.43)
白血球数減少	46 (16.43)
好中球数減少	23 (8.21)
体重減少	19 (6.79)
好酸球数増加	17 (6.07)
白血球数増加	16 (5.71)
血中ブドウ糖増加	11 (3.93)
好中球百分率減少	9 (3.21)
脳波異常	8 (2.86)
C-反応性蛋白増加	6 (2.14)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (1.79)
グリコヘモグロビン増加	5 (1.79)
体重増加	5 (1.79)
顆粒球数減少	4 (1.43)
好中球数増加	4 (1.43)
好酸球百分率増加	4 (1.43)
ヘモグロビン減少	3 (1.07)
リンパ球数減少	3 (1.07)
血小板数減少	3 (1.07)
血小板数増加	3 (1.07)
血圧低下	2 (0.71)
心電図異常	2 (0.71)
ヘマトクリット減少	2 (0.71)
単球数増加	2 (0.71)
肝機能検査値上昇	2 (0.71)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.36)
アンモニア増加	1 (0.36)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.36)
好塩基球数減少	1 (0.36)
好塩基球数増加	1 (0.36)
血中アルブミン減少	1 (0.36)
収縮期血圧上昇	1 (0.36)
心電図 ST 部分上昇	1 (0.36)
好酸球数減少	1 (0.36)
心拍数増加	1 (0.36)
単球数減少	1 (0.36)
赤血球数減少	1 (0.36)
好中球百分率増加	1 (0.36)
単球百分率増加	1 (0.36)
リンパ球百分率減少	1 (0.36)

安全性解析対象症例のうち中止理由に有害事象発現を有する症例	280
リンパ球百分率増加	1 (0.36)
肝酵素上昇	1 (0.36)
心電図 ST-T 変化	1 (0.36)
栄養状態異常	1 (0.36)
傷害, 中毒および処置合併症	6 (2.14)
転倒	3 (1.07)
節足動物刺傷	1 (0.36)
鎖骨骨折	1 (0.36)
皮下血腫	1 (0.36)
脛骨骨折	1 (0.36)
各種物質毒性	1 (0.36)

MedDRA/J version (19.1)

3.6.1.4 副作用発現状況

安全性解析対象症例のうち新規投与開始症例では、副作用が 1600 例 5458 件発現しており、発現率は 86.02% (1600/1860 例) であった [Table 3-12]。

SOC 別では「胃腸障害」が 54.62% (1016/1860 例) と発現率が最も高く、次いで「神経系障害」が 39.19% (729/1860 例), 「臨床検査」が 37.42% (696/1860 例) であった。PT 別では、流涎過多が 38.98% (725 件) と最も多く、次いで便秘が 23.66% (440 件) 及び傾眠が 15.97% (297 件) であった。

重篤な副作用の発現率は 11.29% (210/1860 例) であり、SOC 別でよくみられた事象は「血液およびリンパ系障害」が 2.58% (48 件), 「神経系障害」が 2.53% (47 件) 及び「胃腸障害」が 1.94% (36 件) であった。PT 別でよくみられた事象は発熱が 1.51% (28 件), 白血球減少症が 1.34% (25 件) 及び好中球減少症 1.08% (20 件) であった。

主な未知の副作用は運動緩慢が 4.35% (81/1860 例), 不眠症が 1.83% (34/1860 例), 錐体外路障害が 1.61% (30/1860 例) であった。このうち不眠症及び錐体外路障害各 1 件が重篤と判断された。

Table 3-12 副作用発現状況 (新規投与開始症例)

	副作用	重篤な副作用
安全性解析対象症例数	1860	--
副作用の発現症例数	1600	210
副作用の発現件数	5458	368
副作用の発現率	86.02	11.29
副作用の種類	副作用の種類別発現症例 (件数) 率 (%)	
感染症および寄生虫症	65 (3.49)	25 (1.34)
肺炎	20 (1.08)	9 (0.48)
鼻咽頭炎	13 (0.70)	-

	副作用	重篤な副作用
安全性解析対象症例数	1860	--
副作用の発現症例数	1600	210
副作用の発現件数	5458	368
副作用の発現率	86.02	11.29
副作用の種類	副作用の種類別発現症例 (件数) 率 (%)	
虫垂炎	7 (0.38)	7 (0.38)
気管支炎	3 (0.16)	1 (0.05)
腎盂腎炎	3 (0.16)	1 (0.05)
感染	2 (0.11)	-
咽頭炎	2 (0.11)	-
敗血症	2 (0.11)	2 (0.11)
尿路感染	2 (0.11)	1 (0.05)
気道感染	2 (0.11)	-
菌血症	1 (0.05)	1 (0.05)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.05)	-
精巣上体炎	1 (0.05)	1 (0.05)
肺膿瘍	1 (0.05)	-
乳腺炎	1 (0.05)	-
骨髄炎	1 (0.05)	1 (0.05)
腹膜炎	1 (0.05)	1 (0.05)
鼻炎	1 (0.05)	-
足部白癬	1 (0.05)	-
膿痂疹性湿疹	1 (0.05)	-
感染性小腸結腸炎	1 (0.05)	-
白癬感染	1 (0.05)	-
細菌性肺炎	1 (0.05)	-
シュードモナス性尿路感染	1 (0.05)	1 (0.05)
感染性胸水	1 (0.05)	1 (0.05)
血液およびリンパ系障害	230 (12.37)	48 (2.58)
白血球減少症	100 (5.38)	25 (1.34)
好中球減少症	100 (5.38)	20 (1.08)
好酸球増加症	31 (1.67)	5 (0.27)
無顆粒球症	21 (1.13)	19 (1.02)
貧血	14 (0.75)	1 (0.05)
リンパ球減少症	10 (0.54)	-
顆粒球減少症	7 (0.38)	2 (0.11)
白血球増加症	7 (0.38)	1 (0.05)
好塩基球増加症	6 (0.32)	-
好酸球減少症	6 (0.32)	-
鉄欠乏性貧血	5 (0.27)	-
単球減少症	2 (0.11)	-

	副作用	重篤な副作用
安全性解析対象症例数	1860	--
副作用の発現症例数	1600	210
副作用の発現件数	5458	368
副作用の発現率	86.02	11.29
副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（%）	
血球減少症	2 (0.11)	1 (0.05)
小球性貧血	1 (0.05)	-
正色素性正球性貧血	1 (0.05)	-
好塩基球減少症	1 (0.05)	-
内分泌障害	16 (0.86)	1 (0.05)
高プロラクチン血症	12 (0.65)	-
副腎障害	1 (0.05)	-
尿崩症	1 (0.05)	1 (0.05)
下垂体機能低下症	1 (0.05)	-
甲状腺嚢腫	1 (0.05)	-
代謝および栄養障害	187 (10.05)	12 (0.65)
高血糖	49 (2.63)	6 (0.32)
耐糖能障害	35 (1.88)	-
糖尿病	28 (1.51)	2 (0.11)
食欲減退	25 (1.34)	1 (0.05)
多飲症	24 (1.29)	-
高脂血症	12 (0.65)	-
食欲亢進	9 (0.48)	-
高トリグリセリド血症	4 (0.22)	-
高尿酸血症	4 (0.22)	-
肥満	4 (0.22)	-
脱水	3 (0.16)	1 (0.05)
過食	3 (0.16)	-
高コレステロール血症	2 (0.11)	-
低カリウム血症	2 (0.11)	-
高ナトリウム血症	1 (0.05)	-
ビタミン欠乏症	1 (0.05)	-
水中毒	1 (0.05)	-
体重変動	1 (0.05)	-
偽高カリウム血症	1 (0.05)	-
脂質異常症	1 (0.05)	-
栄養障害	1 (0.05)	1 (0.05)
過小食	1 (0.05)	1 (0.05)
2型糖尿病	1 (0.05)	-

	副作用	重篤な副作用
安全性解析対象症例数	1860	--
副作用の発現症例数	1600	210
副作用の発現件数	5458	368
副作用の発現率	86.02	11.29
副作用の種類	副作用の種類別発現症例 (件数) 率 (%)	
精神障害	92 (4.95)	16 (0.86)
不眠症	34 (1.83)	1 (0.05)
遺尿	8 (0.43)	-
不安	7 (0.38)	-
妄想	6 (0.32)	-
統合失調症	5 (0.27)	2 (0.11)
激越	4 (0.22)	2 (0.11)
幻覚	4 (0.22)	-
精神病性障害	4 (0.22)	1 (0.05)
譫妄	3 (0.16)	2 (0.11)
うつ病	3 (0.16)	-
幻聴	3 (0.16)	-
易刺激性	3 (0.16)	1 (0.05)
強迫性障害	3 (0.16)	1 (0.05)
衝動行為	2 (0.11)	-
落ち着きのなさ	2 (0.11)	1 (0.05)
自殺念慮	2 (0.11)	1 (0.05)
自殺企図	2 (0.11)	2 (0.11)
精神的機能代償不全	2 (0.11)	1 (0.05)
怒り	1 (0.05)	-
カタトニー	1 (0.05)	1 (0.05)
自殺既遂	1 (0.05)	1 (0.05)
強迫行為	1 (0.05)	-
抑うつ気分	1 (0.05)	-
失見当識	1 (0.05)	-
摂食障害	1 (0.05)	-
幻視	1 (0.05)	-
関連念慮	1 (0.05)	-
故意の自傷行為	1 (0.05)	-
躁病	1 (0.05)	-
中期不眠症	1 (0.05)	-
強迫観念	1 (0.05)	-
睡眠障害	1 (0.05)	-
自己誘発性嘔吐	1 (0.05)	-
精神緩慢	1 (0.05)	-
無為	1 (0.05)	-

	副作用	重篤な副作用
安全性解析対象症例数	1860	--
副作用の発現症例数	1600	210
副作用の発現件数	5458	368
副作用の発現率	86.02	11.29
副作用の種類	副作用の種類別発現症例 (件数) 率 (%)	
精神症状	1 (0.05)	1 (0.05)
体感幻覚	1 (0.05)	-
神経系障害	729 (39.19)	47 (2.53)
傾眠	297 (15.97)	-
鎮静	137 (7.37)	3 (0.16)
振戦	101 (5.43)	1 (0.05)
運動緩慢	81 (4.35)	-
痙攣発作	79 (4.25)	17 (0.91)
アカシジア	63 (3.39)	2 (0.11)
浮動性めまい	37 (1.99)	-
錐体外路障害	30 (1.61)	1 (0.05)
ジストニア	28 (1.51)	2 (0.11)
ミオクローヌス	22 (1.18)	1 (0.05)
パーキンソニズム	21 (1.13)	-
全身性強直性間代性発作	20 (1.08)	9 (0.48)
構語障害	16 (0.86)	-
ジスキネジア	16 (0.86)	-
てんかん	13 (0.70)	2 (0.11)
頭痛	12 (0.65)	-
構音障害	8 (0.43)	-
ミオクローニーてんかん	8 (0.43)	2 (0.11)
意識変容状態	5 (0.27)	3 (0.16)
健忘	5 (0.27)	-
体位性めまい	5 (0.27)	-
意識消失	5 (0.27)	1 (0.05)
悪性症候群	4 (0.22)	3 (0.16)
下肢静止不能症候群	4 (0.22)	-
脱力発作	3 (0.16)	-
強直性痙攣	3 (0.16)	2 (0.11)
パーキンソン歩行	3 (0.16)	-
認知障害	3 (0.16)	-
パーキンソン病	3 (0.16)	-
複雑部分発作	2 (0.11)	1 (0.05)
意識レベルの低下	2 (0.11)	2 (0.11)
よだれ	2 (0.11)	-
過眠症	2 (0.11)	-

	副作用	重篤な副作用
安全性解析対象症例数	1860	--
副作用の発現症例数	1600	210
副作用の発現件数	5458	368
副作用の発現率	86.02	11.29
副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（%）	
感覚鈍麻	2 (0.11)	-
小発作てんかん	2 (0.11)	-
遅発性ジスキネジア	2 (0.11)	-
運動失調	1 (0.05)	-
筋緊張低下	1 (0.05)	1 (0.05)
記憶障害	1 (0.05)	-
てんかん重積状態	1 (0.05)	1 (0.05)
失神	1 (0.05)	1 (0.05)
間代性痙攣	1 (0.05)	-
顔面痙攣	1 (0.05)	-
起立不耐性	1 (0.05)	-
書痙	1 (0.05)	-
自己免疫性脳炎	1 (0.05)	1 (0.05)
眼障害	8 (0.43)	-
眼運動障害	3 (0.16)	-
眼の炎症	2 (0.11)	-
眼瞼痙攣	1 (0.05)	-
眼瞼浮腫	1 (0.05)	-
注視麻痺	1 (0.05)	-
耳および迷路障害	2 (0.11)	-
難聴	1 (0.05)	-
耳鳴	1 (0.05)	-
心臓障害	177 (9.52)	13 (0.70)
頻脈	119 (6.40)	1 (0.05)
洞性頻脈	33 (1.77)	-
動悸	10 (0.54)	-
心嚢液貯留	3 (0.16)	2 (0.11)
急性心不全	2 (0.11)	2 (0.11)
心筋症	2 (0.11)	1 (0.05)
心筋炎	2 (0.11)	2 (0.11)
心房細動	1 (0.05)	-
徐脈	1 (0.05)	1 (0.05)
右脚ブロック	1 (0.05)	-
心停止	1 (0.05)	1 (0.05)
QT 延長症候群	1 (0.05)	-
心筋梗塞	1 (0.05)	1 (0.05)

	副作用	重篤な副作用
安全性解析対象症例数	1860	--
副作用の発現症例数	1600	210
副作用の発現件数	5458	368
副作用の発現率	86.02	11.29
副作用の種類	副作用の種類別発現症例 (件数) 率 (%)	
心筋虚血	1 (0.05)	1 (0.05)
心膜炎	1 (0.05)	1 (0.05)
上室性頻脈	1 (0.05)	-
心室性期外収縮	1 (0.05)	-
血管障害	86 (4.62)	4 (0.22)
起立性低血圧	43 (2.31)	1 (0.05)
高血圧	27 (1.45)	-
低血圧	14 (0.75)	-
末梢血管障害	2 (0.11)	-
深部静脈血栓症	2 (0.11)	1 (0.05)
血圧変動	1 (0.05)	-
循環虚脱	1 (0.05)	1 (0.05)
ショック	1 (0.05)	1 (0.05)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	47 (2.53)	24 (1.29)
誤嚥性肺炎	28 (1.51)	16 (0.86)
胸水	5 (0.27)	3 (0.16)
口腔咽頭痛	4 (0.22)	-
喘息	2 (0.11)	1 (0.05)
咳嗽	2 (0.11)	-
呼吸困難	2 (0.11)	1 (0.05)
湿性咳嗽	2 (0.11)	-
喀痰増加	2 (0.11)	1 (0.05)
慢性気管支炎	1 (0.05)	-
しゃっくり	1 (0.05)	-
喉頭痛	1 (0.05)	-
胸膜炎	1 (0.05)	1 (0.05)
肺塞栓症	1 (0.05)	1 (0.05)
鼻漏	1 (0.05)	-
夜間呼吸困難	1 (0.05)	-
胃腸障害	1016 (54.62)	36 (1.94)
流涎過多	725 (38.98)	2 (0.11)
便秘	440 (23.66)	6 (0.32)
悪心	124 (6.67)	-
イレウス	26 (1.40)	6 (0.32)
嘔吐	24 (1.29)	2 (0.11)
下痢	19 (1.02)	2 (0.11)

	副作用	重篤な副作用
安全性解析対象症例数	1860	--
副作用の発現症例数	1600	210
副作用の発現件数	5458	368
副作用の発現率	86.02	11.29
副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（%）	
胃炎	18 (0.97)	-
腹部不快感	15 (0.81)	-
麻痺性イレウス	13 (0.70)	7 (0.38)
嚥下障害	12 (0.65)	1 (0.05)
亜イレウス	10 (0.54)	2 (0.11)
腹部膨満	7 (0.38)	-
上腹部痛	6 (0.32)	-
胃食道逆流性疾患	6 (0.32)	-
腸炎	5 (0.27)	3 (0.16)
胃腸障害	4 (0.22)	-
腸閉塞	4 (0.22)	3 (0.16)
腹痛	3 (0.16)	-
痔核	3 (0.16)	-
慢性胃炎	2 (0.11)	-
消化不良	2 (0.11)	-
大腸穿孔	2 (0.11)	2 (0.11)
急性膵炎	2 (0.11)	2 (0.11)
耳下腺腫大	2 (0.11)	-
硬便	1 (0.05)	-
鼓腸	1 (0.05)	-
胃潰瘍	1 (0.05)	-
巨大結腸	1 (0.05)	1 (0.05)
膵炎	1 (0.05)	1 (0.05)
舌の運動障害	1 (0.05)	-
消化管運動低下	1 (0.05)	-
消化管運動障害	1 (0.05)	-
筋線維便	1 (0.05)	-
軟便	1 (0.05)	-
肝胆道系障害	93 (5.00)	13 (0.70)
肝機能異常	68 (3.66)	8 (0.43)
肝障害	21 (1.13)	2 (0.11)
薬物性肝障害	5 (0.27)	2 (0.11)
胆嚢炎	2 (0.11)	2 (0.11)
皮膚および皮下組織障害	31 (1.67)	-
薬疹	7 (0.38)	-
多汗症	5 (0.27)	-

	副作用	重篤な副作用
安全性解析対象症例数	1860	--
副作用の発現症例数	1600	210
副作用の発現件数	5458	368
副作用の発現率	86.02	11.29
副作用の種類	副作用の種類別発現症例 (件数) 率 (%)	
脱毛症	4 (0.22)	-
湿疹	4 (0.22)	-
そう痒症	3 (0.16)	-
発疹	3 (0.16)	-
冷汗	1 (0.05)	-
皮膚炎	1 (0.05)	-
アレルギー性皮膚炎	1 (0.05)	-
紅斑	1 (0.05)	-
寝汗	1 (0.05)	-
筋骨格系および結合組織障害	28 (1.51)	3 (0.16)
筋固縮	18 (0.97)	1 (0.05)
筋力低下	3 (0.16)	1 (0.05)
背部痛	1 (0.05)	-
筋痙縮	1 (0.05)	-
筋攣縮	1 (0.05)	-
筋骨格痛	1 (0.05)	-
筋肉痛	1 (0.05)	-
姿勢異常	1 (0.05)	-
横紋筋融解症	1 (0.05)	1 (0.05)
斜頸	1 (0.05)	-
腎および尿路障害	78 (4.19)	10 (0.54)
尿失禁	21 (1.13)	-
頻尿	19 (1.02)	-
多尿	12 (0.65)	-
排尿困難	11 (0.59)	-
腎機能障害	5 (0.27)	1 (0.05)
失禁	4 (0.22)	-
急性腎障害	4 (0.22)	4 (0.22)
緊張性膀胱	3 (0.16)	-
尿意切迫	2 (0.11)	-
尿閉	2 (0.11)	-
糖尿	1 (0.05)	-
水腎症	1 (0.05)	-
腎炎	1 (0.05)	1 (0.05)
夜間頻尿	1 (0.05)	-
腎障害	1 (0.05)	1 (0.05)

	副作用	重篤な副作用
安全性解析対象症例数	1860	--
副作用の発現症例数	1600	210
副作用の発現件数	5458	368
副作用の発現率	86.02	11.29
副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（%）	
腎不全	1 (0.05)	1 (0.05)
尿細管間質性腎炎	1 (0.05)	1 (0.05)
腎腫大	1 (0.05)	1 (0.05)
生殖系および乳房障害	8 (0.43)	-
不規則月経	3 (0.16)	-
無月経	1 (0.05)	-
射精障害	1 (0.05)	-
乳汁漏出症	1 (0.05)	-
乳汁分泌障害	1 (0.05)	-
勃起不全	1 (0.05)	-
一般・全身障害および投与部位の状態	408 (21.94)	34 (1.83)
発熱	167 (8.98)	28 (1.51)
倦怠感	158 (8.49)	-
口渇	36 (1.94)	-
歩行障害	29 (1.56)	1 (0.05)
薬効不十分	12 (0.65)	-
無力症	9 (0.48)	-
薬効欠如	7 (0.38)	-
胸痛	5 (0.27)	2 (0.11)
疲労	5 (0.27)	-
悪寒	2 (0.11)	-
状態悪化	2 (0.11)	-
活動性低下	2 (0.11)	-
顔面浮腫	2 (0.11)	-
高熱	2 (0.11)	1 (0.05)
多臓器機能不全症候群	2 (0.11)	2 (0.11)
嚢胞	1 (0.05)	-
異常感	1 (0.05)	-
空腹	1 (0.05)	-
低体温	1 (0.05)	-
浮腫	1 (0.05)	-
炎症	1 (0.05)	-
疾患再発	1 (0.05)	-
臨床検査	696 (37.42)	28 (1.51)
白血球数減少	169 (9.09)	8 (0.43)
体重増加	140 (7.53)	-

	副作用	重篤な副作用
安全性解析対象症例数	1860	--
副作用の発現症例数	1600	210
副作用の発現件数	5458	368
副作用の発現率	86.02	11.29
副作用の種類	副作用の種類別発現症例 (件数) 率 (%)	
血中ブドウ糖増加	124 (6.67)	1 (0.05)
白血球数増加	95 (5.11)	3 (0.16)
好中球数減少	90 (4.84)	2 (0.11)
体重減少	79 (4.25)	-
脳波異常	60 (3.23)	1 (0.05)
好酸球数増加	54 (2.90)	3 (0.16)
グリコヘモグロビン増加	33 (1.77)	2 (0.11)
好酸球百分率増加	29 (1.56)	-
リンパ球数減少	23 (1.24)	-
好中球百分率減少	22 (1.18)	2 (0.11)
好酸球数減少	15 (0.81)	-
好中球数増加	14 (0.75)	-
C-反応性蛋白増加	12 (0.65)	3 (0.16)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	11 (0.59)	3 (0.16)
好中球百分率増加	11 (0.59)	-
ヘマトクリット減少	10 (0.54)	-
ヘモグロビン減少	10 (0.54)	-
血圧上昇	9 (0.48)	-
血小板数増加	9 (0.48)	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (0.43)	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (0.43)	-
血小板数減少	8 (0.43)	1 (0.05)
心電図 QT 延長	7 (0.38)	-
単球数増加	7 (0.38)	-
好塩基球数増加	6 (0.32)	1 (0.05)
血圧低下	5 (0.27)	1 (0.05)
顆粒球数減少	5 (0.27)	1 (0.05)
単球数減少	5 (0.27)	-
赤血球数減少	5 (0.27)	-
肝酵素上昇	5 (0.27)	2 (0.11)
赤血球数増加	4 (0.22)	-
リンパ球百分率減少	4 (0.22)	-
好塩基球数減少	3 (0.16)	-
血中トリグリセリド増加	3 (0.16)	-
好塩基球百分率増加	3 (0.16)	-
好酸球百分率減少	3 (0.16)	-

	副作用	重篤な副作用
安全性解析対象症例数	1860	--
副作用の発現症例数	1600	210
副作用の発現件数	5458	368
副作用の発現率	86.02	11.29
副作用の種類	副作用の種類別発現症例 (件数) 率 (%)	
リンパ球百分率増加	3 (0.16)	-
アミラーゼ増加	2 (0.11)	-
血中インスリン増加	2 (0.11)	-
血中プロラクチン増加	2 (0.11)	-
心電図異常	2 (0.11)	1 (0.05)
心拍数増加	2 (0.11)	-
単球百分率増加	2 (0.11)	-
肝機能検査値上昇	2 (0.11)	-
アンモニア増加	1 (0.05)	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	1 (0.05)	-
血中アルブミン減少	1 (0.05)	-
血中ブドウ糖異常	1 (0.05)	-
血中鉄減少	1 (0.05)	-
拡張期血圧低下	1 (0.05)	-
拡張期血圧上昇	1 (0.05)	-
心電図 ST 部分上昇	1 (0.05)	1 (0.05)
ヘマトクリット増加	1 (0.05)	-
ヘモグロビン異常	1 (0.05)	-
ヘモグロビン増加	1 (0.05)	-
白血球数異常	1 (0.05)	-
心電図 ST-T 変化	1 (0.05)	-
傷害, 中毒および処置合併症	9 (0.48)	1 (0.05)
眼の脱臼	5 (0.27)	-
転倒	4 (0.22)	1 (0.05)
鎖骨骨折	1 (0.05)	1 (0.05)
眼瞼損傷	1 (0.05)	-
社会環境	1 (0.05)	-
患者による治療拒否	1 (0.05)	-

MedDRA/J version (19.1)

同一症例に同一事象(PT)が複数回発現した場合は 1 件とカウントした。
重篤な副作用について、重篤度が不明な 1 件は集計に含めていない。

副作用の発現状況

安全性解析対象症例のうち副作用は 1621 例 5511 件で報告され、副作用発現率は 85.23% (1621/1902 例) であった。SOC 別では「胃腸障害」が 54.00% (1027/1902 例) と発現率が最も高く、次いで「神経系障害」が 38.70% (736/1902 例) , 「臨床検査」が 37.17% (707/1902 例) であった。PT 別では、流涎過多が 38.43% (731 件) と最も多く、次いで便秘が 23.29% (443 件) , 傾眠が 15.72% (299 件) であった。

以下に新規投与開始症例と臨床試験・個人輸入からの移行症例別の副作用発現状況を示す。

新規投与開始症例

安全性解析対象症例のうち、新規投与開始症例 1860 例では、副作用が 1600 例 5462 件発現しており、発現率は 86.02% であった。SOC 別では「胃腸障害」が 54.62% (1016/1860 例) と発現率が最も高く、次いで「神経系障害」が 39.19% (729/1860 例) , 「臨床検査」が 37.42% (696/1860 例) であった。副作用の PT 別では、流涎過多が 38.98% (725 件) と最も多く、次いで便秘が 23.66% (440 件) , 傾眠が 15.97% (297 件) であった。

臨床試験・個人輸入からの移行症例

安全性解析対象症例のうち、臨床試験または個人輸入からの移行症例 42 例では、副作用が 21 例 49 件発現しており、発現率は 50.00% であった。SOC 別では「胃腸障害」並びに「臨床検査」がそれぞれ 26.19% (11/42 例) と発現率が最も高く、次いで「神経系障害」が 16.67% (7/42 例) であった。副作用の PT 別では、流涎過多が 14.29% (6 件) と最も多く、次いで便秘、好酸球数減少、白血球数減少、並びに白血球数増加がそれぞれ 7.14% (3 件) であった。

3.6.1.5 発現時期別の副作用発現状況

安全性解析対象症例のうち、新規投与開始症例の発現時期別の副作用発現状況を [Table 3-13](#) に示す。副作用発現状況の期間区分が 24 週以前とその後で異なることを勘案すると、投与開始後 0-4 週の副作用発現率が最も高いと考えられた。投与開始後 0-4 週に発現率が高かった副作用は流涎過多 17.63% (328 例) であり、次いで便秘 8.39% (156 例) , 発熱 7.20% (134 例) であった。一方、52 週以降で発現率が高かった副作用は、便秘 2.87% (43 例) , 傾眠 2.34% (35 例) , 血中ブドウ糖増加 2.34% (35 例) であった。

Table 3-13 発現時期別の副作用発現状況（新規投与開始症例）

	発現時期（週）									
	0-4	>4-8	>8-12	>12-16	>16-20	>20-24	>24-52	>52	不明	全体
症例数 ^{※1}	1860	1860	1790	1722	1689	1649	1623	1497	1860	1860
副作用の例数	846	554	346	333	218	173	509	429	123	1600
副作用の発現率（%）	45.48	29.78	19.33	19.34	12.91	10.49	31.36	28.66	6.61	86.02
感染症および寄生虫症	26 (1.40)	5 (0.27)	5 (0.28)	3 (0.17)	4 (0.24)	1 (0.06)	11 (0.68)	13 (0.87)	-	65 (3.49)
肺炎	11 (0.59)	3 (0.16)	3 (0.17)	1 (0.06)	1 (0.06)	-	1 (0.06)	-	-	20 (1.08)
鼻咽頭炎	4 (0.22)	1 (0.05)	-	-	1 (0.06)	-	2 (0.12)	5 (0.33)	-	13 (0.70)
虫垂炎	-	-	1 (0.06)	-	-	-	3 (0.18)	3 (0.20)	-	7 (0.38)
気管支炎	2 (0.11)	-	1 (0.06)	-	-	-	-	-	-	3 (0.16)
腎盂腎炎	1 (0.05)	-	-	-	1 (0.06)	-	-	1 (0.07)	-	3 (0.16)
感染	1 (0.05)	-	-	-	-	1 (0.06)	-	-	-	2 (0.11)
咽頭炎	2 (0.11)	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (0.11)
敗血症	1 (0.05)	-	-	1 (0.06)	-	-	-	-	-	2 (0.11)
尿路感染	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	1 (0.07)	-	2 (0.11)
気道感染	1 (0.05)	-	-	-	-	-	1 (0.06)	-	-	2 (0.11)
菌血症	-	-	-	-	-	-	1 (0.06)	-	-	1 (0.05)
クロストリジウム・ディフィシレ	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
大腸炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
精巣上体炎	-	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
肺膿瘍	-	-	-	-	-	-	1 (0.06)	-	-	1 (0.05)
乳腺炎	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.07)	-	1 (0.05)
骨髄炎	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.07)	-	1 (0.05)
腹膜炎	-	-	-	-	-	-	1 (0.06)	-	-	1 (0.05)
鼻炎	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.07)	-	1 (0.05)
足部白癬	-	-	-	-	1 (0.06)	-	-	-	-	1 (0.05)
膿痂疹性湿疹	-	-	-	1 (0.06)	-	-	-	-	-	1 (0.05)

	発現時期 (週)									
	0-4	>4-8	>8-12	>12-16	>16-20	>20-24	>24-52	>52	不明	全体
症例数 ^{*1}	1860	1860	1790	1722	1689	1649	1623	1497	1860	1860
副作用の例数	846	554	346	333	218	173	509	429	123	1600
副作用の発現率 (%)	45.48	29.78	19.33	19.34	12.91	10.49	31.36	28.66	6.61	86.02
感染性小腸結腸炎	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
白癬感染	-	-	-	-	-	-	1 (0.06)	-	-	1 (0.05)
細菌性肺炎	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
シェードモナス性尿路感染	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
感染性胸水	-	-	-	-	-	-	1 (0.06)	-	-	1 (0.05)
血液およびリンパ系障害	50 (2.69)	46 (2.47)	25 (1.40)	26 (1.51)	16 (0.95)	13 (0.79)	33 (2.03)	36 (2.40)	2 (0.11)	230 (12.37)
白血球減少症	14 (0.75)	15 (0.81)	11 (0.61)	15 (0.87)	7 (0.41)	5 (0.30)	11 (0.68)	21 (1.40)	1 (0.05)	100 (5.38)
好中球減少症	14 (0.75)	20 (1.08)	10 (0.56)	16 (0.93)	5 (0.30)	7 (0.42)	16 (0.99)	12 (0.80)	-	100 (5.38)
好酸球増加症	18 (0.97)	8 (0.43)	-	-	-	-	2 (0.12)	3 (0.20)	-	31 (1.67)
無顆粒球症	-	7 (0.38)	5 (0.28)	3 (0.17)	3 (0.18)	1 (0.06)	2 (0.12)	-	-	21 (1.13)
貧血	3 (0.16)	2 (0.11)	2 (0.11)	-	-	1 (0.06)	2 (0.12)	3 (0.20)	1 (0.05)	14 (0.75)
リンパ球減少症	4 (0.22)	1 (0.05)	-	-	2 (0.12)	-	1 (0.06)	2 (0.13)	-	10 (0.54)
顆粒球減少症	2 (0.11)	2 (0.11)	2 (0.11)	-	-	1 (0.06)	-	-	-	7 (0.38)
白血球増加症	1 (0.05)	3 (0.16)	-	1 (0.06)	-	2 (0.12)	-	-	-	7 (0.38)
好塩基球増加症	1 (0.05)	1 (0.05)	-	-	1 (0.06)	-	2 (0.12)	1 (0.07)	-	6 (0.32)
好酸球減少症	2 (0.11)	-	1 (0.06)	-	-	-	1 (0.06)	2 (0.13)	-	6 (0.32)
鉄欠乏性貧血	-	-	-	1 (0.06)	-	-	2 (0.12)	2 (0.13)	-	5 (0.27)
単球減少症	-	1 (0.05)	-	-	-	-	1 (0.06)	-	-	2 (0.11)
血球減少症	1 (0.05)	-	1 (0.06)	-	-	-	-	-	-	2 (0.11)
小球性貧血	-	-	-	-	-	-	1 (0.06)	-	-	1 (0.05)
正色素性正球形貧血	-	-	1 (0.06)	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
好塩基球減少症	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.07)	-	1 (0.05)

	発現時期 (週)									
	0-4	>4-8	>8-12	>12-16	>16-20	>20-24	>24-52	>52	不明	全体
症例数 ^{*1}	1860	1860	1790	1722	1689	1649	1623	1497	1860	1860
副作用の例数	846	554	346	333	218	173	509	429	123	1600
副作用の発現率 (%)	45.48	29.78	19.33	19.34	12.91	10.49	31.36	28.66	6.61	86.02
内分泌障害	3 (0.16)	-	-	4 (0.23)	1 (0.06)	1 (0.06)	1 (0.06)	5 (0.33)	1 (0.05)	16 (0.86)
高プロラクチン血症	1 (0.05)	-	-	4 (0.23)	1 (0.06)	1 (0.06)	1 (0.06)	4 (0.27)	-	12 (0.65)
副腎障害	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)	1 (0.05)
尿崩症	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
下垂体機能低下症	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
甲状腺嚢腫	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.07)	-	1 (0.05)
代謝および栄養障害	36 (1.94)	20 (1.08)	27 (1.51)	22 (1.28)	6 (0.36)	12 (0.73)	42 (2.59)	31 (2.07)	5 (0.27)	187 (10.05)
高血糖	10 (0.54)	2 (0.11)	7 (0.39)	4 (0.23)	2 (0.12)	5 (0.30)	10 (0.62)	9 (0.60)	-	49 (2.63)
耐糖能障害	4 (0.22)	3 (0.16)	7 (0.39)	7 (0.41)	-	2 (0.12)	6 (0.37)	6 (0.40)	-	35 (1.88)
糖尿病	5 (0.27)	4 (0.22)	6 (0.34)	2 (0.12)	-	2 (0.12)	7 (0.43)	2 (0.13)	-	28 (1.51)
食欲減退	5 (0.27)	5 (0.27)	3 (0.17)	2 (0.12)	-	2 (0.12)	4 (0.25)	2 (0.13)	2 (0.11)	25 (1.34)
多飲症	4 (0.22)	3 (0.16)	2 (0.11)	5 (0.29)	2 (0.12)	-	3 (0.18)	3 (0.20)	2 (0.11)	24 (1.29)
高脂血症	1 (0.05)	-	3 (0.17)	-	-	-	3 (0.18)	5 (0.33)	-	12 (0.65)
食欲亢進	2 (0.11)	3 (0.16)	-	-	2 (0.12)	-	1 (0.06)	1 (0.07)	-	9 (0.48)
高トリグリセリド血症	-	-	-	-	-	-	2 (0.12)	2 (0.13)	-	4 (0.22)
高尿酸血症	1 (0.05)	-	-	-	-	-	2 (0.12)	1 (0.07)	-	4 (0.22)
肥満	-	-	-	1 (0.06)	-	-	1 (0.06)	1 (0.07)	1 (0.05)	4 (0.22)
脱水	2 (0.11)	-	-	-	-	-	1 (0.06)	-	-	3 (0.16)
過食	1 (0.05)	-	-	-	-	1 (0.06)	1 (0.06)	-	-	3 (0.16)
高コレステロール血症	-	-	1 (0.06)	-	-	-	1 (0.06)	-	-	2 (0.11)
低カリウム血症	2 (0.11)	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (0.11)
高ナトリウム血症	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
ビタミン欠乏症	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.07)	-	1 (0.05)

	発現時期 (週)									
	0-4	>4-8	>8-12	>12-16	>16-20	>20-24	>24-52	>52	不明	全体
症例数 ^{*1}	1860	1860	1790	1722	1689	1649	1623	1497	1860	1860
副作用の例数	846	554	346	333	218	173	509	429	123	1600
副作用の発現率 (%)	45.48	29.78	19.33	19.34	12.91	10.49	31.36	28.66	6.61	86.02
水中毒	-	-	-	1 (0.06)	-	-	-	-	-	1 (0.05)
体重変動	-	-	-	-	-	-	1 (0.06)	-	-	1 (0.05)
偽高カリウム血症	-	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
脂質異常症	-	-	1 (0.06)	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
栄養障害	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.07)	-	1 (0.05)
過小食	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
2型糖尿病	-	-	-	-	-	-	1 (0.06)	-	-	1 (0.05)
精神障害	16 (0.86)	11 (0.59)	7 (0.39)	8 (0.46)	3 (0.18)	9 (0.55)	18 (1.11)	24 (1.60)	6 (0.32)	92 (4.95)
不眠症	10 (0.54)	3 (0.16)	2 (0.11)	1 (0.06)	-	2 (0.12)	6 (0.37)	9 (0.60)	1 (0.05)	34 (1.83)
遺尿	1 (0.05)	-	-	2 (0.12)	-	1 (0.06)	1 (0.06)	3 (0.20)	-	8 (0.43)
不安	-	2 (0.11)	-	-	1 (0.06)	-	2 (0.12)	2 (0.13)	-	7 (0.38)
妄想	-	-	-	-	1 (0.06)	-	-	5 (0.33)	-	6 (0.32)
統合失調症	-	1 (0.05)	-	-	-	-	1 (0.06)	2 (0.13)	1 (0.05)	5 (0.27)
激越	-	1 (0.05)	-	-	-	-	1 (0.06)	-	2 (0.11)	4 (0.22)
幻覚	-	-	-	-	1 (0.06)	1 (0.06)	-	2 (0.13)	-	4 (0.22)
精神病性障害	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	3 (0.20)	-	4 (0.22)
譫妄	1 (0.05)	1 (0.05)	-	-	-	1 (0.06)	-	-	-	3 (0.16)
うつ病	-	-	-	1 (0.06)	-	1 (0.06)	1 (0.06)	-	-	3 (0.16)
幻聴	-	-	-	1 (0.06)	-	1 (0.06)	1 (0.06)	-	-	3 (0.16)
易刺激性	-	-	-	-	-	-	-	2 (0.13)	1 (0.05)	3 (0.16)
強迫性障害	-	-	-	1 (0.06)	-	1 (0.06)	-	-	1 (0.05)	3 (0.16)
衝動行為	-	-	-	1 (0.06)	-	-	1 (0.06)	-	-	2 (0.11)
落ち着きのなさ	1 (0.05)	-	-	-	-	-	1 (0.06)	-	-	2 (0.11)

	発現時期 (週)									
	0-4	>4-8	>8-12	>12-16	>16-20	>20-24	>24-52	>52	不明	全体
症例数 ^{*1}	1860	1860	1790	1722	1689	1649	1623	1497	1860	1860
副作用の例数	846	554	346	333	218	173	509	429	123	1600
副作用の発現率 (%)	45.48	29.78	19.33	19.34	12.91	10.49	31.36	28.66	6.61	86.02
自殺念慮	-	1 (0.05)	1 (0.06)	-	-	-	-	-	-	2 (0.11)
自殺企図	-	-	1 (0.06)	-	-	-	1 (0.06)	-	-	2 (0.11)
精神的機能代償不全	-	-	-	-	-	-	1 (0.06)	1 (0.07)	-	2 (0.11)
怒り	-	-	-	1 (0.06)	-	-	-	-	-	1 (0.05)
カタトニー	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
自殺既遂	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
強迫行為	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)	1 (0.05)
抑うつ気分	-	-	1 (0.06)	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
失見当識	-	-	-	-	1 (0.06)	-	-	-	-	1 (0.05)
摂食障害	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
幻視	-	-	1 (0.06)	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
関連念慮	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.07)	-	1 (0.05)
故意の自傷行為	-	-	1 (0.06)	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
躁病	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.07)	-	1 (0.05)
中期不眠症	-	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
強迫観念	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)	1 (0.05)
睡眠障害	-	-	-	-	-	1 (0.06)	-	-	-	1 (0.05)
自己誘発性嘔吐	-	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
精神緩慢	-	-	1 (0.06)	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
無為	-	-	-	-	-	-	1 (0.06)	-	-	1 (0.05)
精神症状	-	-	-	-	-	-	1 (0.06)	-	-	1 (0.05)
体感幻覚	-	-	-	1 (0.06)	-	-	-	-	-	1 (0.05)

	発現時期 (週)									
	0-4	>4-8	>8-12	>12-16	>16-20	>20-24	>24-52	>52	不明	全体
症例数 ^{※1}	1860	1860	1790	1722	1689	1649	1623	1497	1860	1860
副作用の例数	846	554	346	333	218	173	509	429	123	1600
副作用の発現率 (%)	45.48	29.78	19.33	19.34	12.91	10.49	31.36	28.66	6.61	86.02
神経系障害	165 (8.87)	145 (7.80)	88 (4.92)	104 (6.04)	64 (3.79)	40 (2.43)	159 (9.80)	112 (7.48)	44 (2.37)	729 (39.19)
傾眠	68 (3.66)	42 (2.26)	23 (1.28)	31 (1.80)	18 (1.07)	17 (1.03)	58 (3.57)	35 (2.34)	5 (0.27)	297 (15.97)
鎮静	27 (1.45)	26 (1.40)	18 (1.01)	12 (0.70)	7 (0.41)	4 (0.24)	23 (1.42)	17 (1.14)	3 (0.16)	137 (7.37)
振戦	12 (0.65)	19 (1.02)	9 (0.50)	13 (0.75)	11 (0.65)	2 (0.12)	16 (0.99)	11 (0.73)	8 (0.43)	101 (5.43)
運動緩慢	21 (1.13)	20 (1.08)	8 (0.45)	4 (0.23)	4 (0.24)	2 (0.12)	7 (0.43)	4 (0.27)	11 (0.59)	81 (4.35)
痙攣発作	3 (0.16)	5 (0.27)	12 (0.67)	14 (0.81)	8 (0.47)	5 (0.30)	20 (1.23)	11 (0.73)	1 (0.05)	79 (4.25)
アカンジア	9 (0.48)	8 (0.43)	3 (0.17)	7 (0.41)	2 (0.12)	5 (0.30)	14 (0.86)	10 (0.67)	5 (0.27)	63 (3.39)
浮動性めまい	8 (0.43)	4 (0.22)	3 (0.17)	3 (0.17)	4 (0.24)	1 (0.06)	5 (0.31)	8 (0.53)	1 (0.05)	37 (1.99)
錐体外路障害	6 (0.32)	10 (0.54)	2 (0.11)	2 (0.12)	1 (0.06)	1 (0.06)	3 (0.18)	2 (0.13)	3 (0.16)	30 (1.61)
ジストニア	7 (0.38)	2 (0.11)	1 (0.06)	3 (0.17)	1 (0.06)	1 (0.06)	8 (0.49)	3 (0.20)	2 (0.11)	28 (1.51)
ミオクロヌス	3 (0.16)	4 (0.22)	5 (0.28)	5 (0.29)	2 (0.12)	1 (0.06)	1 (0.06)	1 (0.07)	-	22 (1.18)
パーキンソニズム	3 (0.16)	3 (0.16)	-	2 (0.12)	2 (0.12)	1 (0.06)	4 (0.25)	4 (0.27)	2 (0.11)	21 (1.13)
全身性强直性間代性発作	-	1 (0.05)	3 (0.17)	5 (0.29)	1 (0.06)	1 (0.06)	7 (0.43)	2 (0.13)	-	20 (1.08)
構語障害	6 (0.32)	6 (0.32)	1 (0.06)	2 (0.12)	1 (0.06)	-	-	-	-	16 (0.86)
ジスキネジア	3 (0.16)	-	2 (0.11)	2 (0.12)	-	1 (0.06)	1 (0.06)	3 (0.20)	4 (0.22)	16 (0.86)
てんかん	1 (0.05)	4 (0.22)	-	2 (0.12)	2 (0.12)	-	3 (0.18)	1 (0.07)	-	13 (0.70)
頭痛	4 (0.22)	2 (0.11)	-	1 (0.06)	-	1 (0.06)	1 (0.06)	1 (0.07)	2 (0.11)	12 (0.65)
構音障害	1 (0.05)	2 (0.11)	-	1 (0.06)	1 (0.06)	-	2 (0.12)	1 (0.07)	-	8 (0.43)
ミオクロニーてんかん	2 (0.11)	2 (0.11)	1 (0.06)	1 (0.06)	1 (0.06)	-	1 (0.06)	-	-	8 (0.43)
意識変容状態	1 (0.05)	-	-	-	-	1 (0.06)	1 (0.06)	2 (0.13)	-	5 (0.27)
健忘	-	1 (0.05)	-	2 (0.12)	-	-	1 (0.06)	-	1 (0.05)	5 (0.27)
体位性めまい	1 (0.05)	1 (0.05)	2 (0.11)	-	-	-	1 (0.06)	-	-	5 (0.27)
意識消失	-	-	-	1 (0.06)	-	-	-	3 (0.20)	1 (0.05)	5 (0.27)

	発現時期 (週)									
	0-4	>4-8	>8-12	>12-16	>16-20	>20-24	>24-52	>52	不明	全体
症例数 ^{*1}	1860	1860	1790	1722	1689	1649	1623	1497	1860	1860
副作用の例数	846	554	346	333	218	173	509	429	123	1600
副作用の発現率 (%)	45.48	29.78	19.33	19.34	12.91	10.49	31.36	28.66	6.61	86.02
自己免疫性脳炎	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
眼障害	1 (0.05)	1 (0.05)	1 (0.06)	-	-	-	3 (0.18)	1 (0.07)	1 (0.05)	8 (0.43)
眼運動障害	-	1 (0.05)	-	-	-	-	-	1 (0.07)	1 (0.05)	3 (0.16)
眼の炎症	-	-	-	-	-	-	2 (0.12)	-	-	2 (0.11)
眼瞼痙攣	-	-	1 (0.06)	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
眼瞼浮腫	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
注視麻痺	-	-	-	-	-	-	1 (0.06)	-	-	1 (0.05)
耳および迷路障害	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	1 (0.07)	-	2 (0.11)
難聴	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.07)	-	1 (0.05)
耳鳴	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
心臓障害	40 (2.15)	19 (1.02)	8 (0.45)	16 (0.93)	10 (0.59)	6 (0.36)	32 (1.97)	44 (2.94)	5 (0.27)	177 (9.52)
頻脈	20 (1.08)	10 (0.54)	8 (0.45)	10 (0.58)	7 (0.41)	6 (0.36)	24 (1.48)	31 (2.07)	3 (0.16)	119 (6.40)
洞性頻脈	9 (0.48)	5 (0.27)	-	5 (0.29)	2 (0.12)	-	3 (0.18)	8 (0.53)	1 (0.05)	33 (1.77)
動悸	2 (0.11)	1 (0.05)	-	1 (0.06)	-	-	2 (0.12)	4 (0.27)	-	10 (0.54)
心嚢液貯留	1 (0.05)	2 (0.11)	-	-	-	-	-	-	-	3 (0.16)
急性心不全	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	1 (0.07)	-	2 (0.11)
心筋症	1 (0.05)	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	2 (0.11)
心筋炎	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)	2 (0.11)
心房細動	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
徐脈	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
右脚ブロック	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
心停止	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
QT延長症候群	-	-	-	-	-	-	1 (0.06)	-	-	1 (0.05)

	発現時期 (週)									
	0-4	>4-8	>8-12	>12-16	>16-20	>20-24	>24-52	>52	不明	全体
症例数 ^{*1}	1860	1860	1790	1722	1689	1649	1623	1497	1860	1860
副作用の例数	846	554	346	333	218	173	509	429	123	1600
副作用の発現率 (%)	45.48	29.78	19.33	19.34	12.91	10.49	31.36	28.66	6.61	86.02
慢性気管支炎	-	-	-	1 (0.06)	-	-	-	-	-	1 (0.05)
しゃっくり	-	-	-	1 (0.06)	-	-	-	-	-	1 (0.05)
喉頭痛	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.07)	-	1 (0.05)
胸膜炎	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
肺塞栓症	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
鼻漏	-	-	-	1 (0.06)	-	-	-	-	-	1 (0.05)
夜間呼吸困難	-	-	-	1 (0.06)	-	-	-	-	-	1 (0.05)
胃腸障害	481 (25.86)	256 (13.76)	116 (6.48)	93 (5.40)	42 (2.49)	32 (1.94)	136 (8.38)	98 (6.55)	56 (3.01)	1016 (54.62)
流涎過多	328 (17.63)	175 (9.41)	64 (3.58)	39 (2.26)	15 (0.89)	7 (0.42)	35 (2.16)	19 (1.27)	43 (2.31)	725 (38.98)
便秘	156 (8.39)	76 (4.09)	28 (1.56)	38 (2.21)	17 (1.01)	13 (0.79)	56 (3.45)	43 (2.87)	13 (0.70)	440 (23.66)
悪心	39 (2.10)	24 (1.29)	16 (0.89)	11 (0.64)	-	7 (0.42)	10 (0.62)	14 (0.94)	3 (0.16)	124 (6.67)
イレウス	5 (0.27)	2 (0.11)	5 (0.28)	-	-	1 (0.06)	6 (0.37)	7 (0.47)	-	26 (1.40)
嘔吐	9 (0.48)	2 (0.11)	3 (0.17)	1 (0.06)	1 (0.06)	-	4 (0.25)	4 (0.27)	-	24 (1.29)
下痢	9 (0.48)	1 (0.05)	2 (0.11)	1 (0.06)	1 (0.06)	-	3 (0.18)	2 (0.13)	-	19 (1.02)
胃炎	2 (0.11)	1 (0.05)	2 (0.11)	-	3 (0.18)	-	5 (0.31)	5 (0.33)	-	18 (0.97)
腹部不快感	4 (0.22)	1 (0.05)	1 (0.06)	2 (0.12)	1 (0.06)	-	3 (0.18)	2 (0.13)	1 (0.05)	15 (0.81)
麻痺性イレウス	3 (0.16)	1 (0.05)	-	1 (0.06)	-	1 (0.06)	5 (0.31)	2 (0.13)	-	13 (0.70)
嚥下障害	1 (0.05)	3 (0.16)	1 (0.06)	-	-	2 (0.12)	1 (0.06)	3 (0.20)	1 (0.05)	12 (0.65)
亜イレウス	2 (0.11)	1 (0.05)	1 (0.06)	-	1 (0.06)	-	3 (0.18)	2 (0.13)	-	10 (0.54)
腹部膨満	1 (0.05)	1 (0.05)	1 (0.06)	-	-	-	3 (0.18)	1 (0.07)	-	7 (0.38)
上腹部痛	1 (0.05)	-	-	1 (0.06)	-	-	3 (0.18)	1 (0.07)	-	6 (0.32)
胃食道逆流性疾患	1 (0.05)	1 (0.05)	-	1 (0.06)	2 (0.12)	-	-	1 (0.07)	-	6 (0.32)
腸炎	4 (0.22)	-	-	-	1 (0.06)	-	-	-	-	5 (0.27)

	発現時期 (週)									
	0-4	>4-8	>8-12	>12-16	>16-20	>20-24	>24-52	>52	不明	全体
症例数 ^{*1}	1860	1860	1790	1722	1689	1649	1623	1497	1860	1860
副作用の例数	846	554	346	333	218	173	509	429	123	1600
副作用の発現率 (%)	45.48	29.78	19.33	19.34	12.91	10.49	31.36	28.66	6.61	86.02
胃腸障害	1 (0.05)	-	-	1 (0.06)	-	-	1 (0.06)	-	1 (0.05)	4 (0.22)
腸閉塞	-	-	1 (0.06)	-	-	1 (0.06)	1 (0.06)	1 (0.07)	-	4 (0.22)
腹痛	-	-	1 (0.06)	-	-	1 (0.06)	1 (0.06)	-	-	3 (0.16)
痔核	-	1 (0.05)	-	-	-	1 (0.06)	1 (0.06)	-	-	3 (0.16)
慢性胃炎	-	-	-	1 (0.06)	-	-	-	1 (0.07)	-	2 (0.11)
消化不良	-	-	-	-	-	-	2 (0.12)	-	-	2 (0.11)
大腸穿孔	-	-	-	1 (0.06)	-	-	-	1 (0.07)	-	2 (0.11)
急性膵炎	1 (0.05)	-	-	-	-	1 (0.06)	-	-	-	2 (0.11)
耳下腺腫大	1 (0.05)	-	-	-	-	-	1 (0.06)	-	-	2 (0.11)
硬便	-	-	1 (0.06)	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
鼓腸	-	-	-	1 (0.06)	-	-	-	-	-	1 (0.05)
胃潰瘍	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)	1 (0.05)
巨大結腸	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
膵炎	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
舌の運動障害	-	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
消化管運動低下	-	-	-	-	-	-	1 (0.06)	-	-	1 (0.05)
消化管運動障害	-	-	-	-	-	-	1 (0.06)	-	-	1 (0.05)
筋線維便	-	-	-	1 (0.06)	-	-	-	-	-	1 (0.05)
軟便	-	-	-	-	1 (0.06)	-	-	-	-	1 (0.05)
肝胆道系障害	35 (1.88)	22 (1.18)	7 (0.39)	5 (0.29)	7 (0.41)	5 (0.30)	7 (0.43)	6 (0.40)	-	93 (5.00)
肝機能異常	28 (1.51)	13 (0.70)	5 (0.28)	4 (0.23)	6 (0.36)	4 (0.24)	4 (0.25)	4 (0.27)	-	68 (3.66)
肝障害	6 (0.32)	6 (0.32)	1 (0.06)	1 (0.06)	1 (0.06)	1 (0.06)	4 (0.25)	1 (0.07)	-	21 (1.13)
薬物性肝障害	1 (0.05)	3 (0.16)	-	-	-	-	-	1 (0.07)	-	5 (0.27)

	発現時期 (週)									
	0-4	>4-8	>8-12	>12-16	>16-20	>20-24	>24-52	>52	不明	全体
症例数 ^{*1}	1860	1860	1790	1722	1689	1649	1623	1497	1860	1860
副作用の例数	846	554	346	333	218	173	509	429	123	1600
副作用の発現率 (%)	45.48	29.78	19.33	19.34	12.91	10.49	31.36	28.66	6.61	86.02
胆嚢炎	1 (0.05)	-	1 (0.06)	-	-	-	-	-	-	2 (0.11)
皮膚および皮下組織障害	9 (0.48)	2 (0.11)	5 (0.28)	2 (0.12)	1 (0.06)	2 (0.12)	5 (0.31)	4 (0.27)	1 (0.05)	31 (1.67)
薬疹	4 (0.22)	1 (0.05)	2 (0.11)	-	-	-	-	-	-	7 (0.38)
多汗症	1 (0.05)	-	1 (0.06)	2 (0.12)	-	-	1 (0.06)	-	-	5 (0.27)
脱毛症	-	-	1 (0.06)	-	-	-	1 (0.06)	1 (0.07)	1 (0.05)	4 (0.22)
湿疹	-	-	-	-	1 (0.06)	1 (0.06)	1 (0.06)	1 (0.07)	-	4 (0.22)
そう痒症	-	-	-	-	-	1 (0.06)	1 (0.06)	1 (0.07)	-	3 (0.16)
発疹	2 (0.11)	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	3 (0.16)
冷汗	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
皮膚炎	-	-	-	-	-	-	1 (0.06)	-	-	1 (0.05)
アレルギー性皮膚炎	-	-	1 (0.06)	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
紅斑	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.07)	-	1 (0.05)
寝汗	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.16)	7 (0.38)	2 (0.11)	3 (0.17)	-	4 (0.24)	5 (0.31)	3 (0.20)	2 (0.11)	28 (1.51)
筋固縮	1 (0.05)	4 (0.22)	1 (0.06)	2 (0.12)	-	3 (0.18)	4 (0.25)	2 (0.13)	1 (0.05)	18 (0.97)
筋力低下	1 (0.05)	-	1 (0.06)	1 (0.06)	-	-	-	-	-	3 (0.16)
背部痛	-	-	-	-	-	1 (0.06)	-	-	-	1 (0.05)
筋痙縮	-	-	-	-	-	-	1 (0.06)	-	-	1 (0.05)
筋攣縮	-	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
筋骨格痛	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
筋肉痛	-	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
姿勢異常	-	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
横紋筋融解症	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.07)	-	1 (0.05)

	発現時期 (週)									
	0-4	>4-8	>8-12	>12-16	>16-20	>20-24	>24-52	>52	不明	全体
症例数 ^{*1}	1860	1860	1790	1722	1689	1649	1623	1497	1860	1860
副作用の例数	846	554	346	333	218	173	509	429	123	1600
副作用の発現率 (%)	45.48	29.78	19.33	19.34	12.91	10.49	31.36	28.66	6.61	86.02
斜頸	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)	1 (0.05)
腎および尿路障害	13 (0.70)	12 (0.65)	4 (0.22)	11 (0.64)	5 (0.30)	1 (0.06)	13 (0.80)	17 (1.14)	4 (0.22)	78 (4.19)
尿失禁	1 (0.05)	6 (0.32)	2 (0.11)	3 (0.17)	1 (0.06)	-	7 (0.43)	1 (0.07)	-	21 (1.13)
頻尿	3 (0.16)	-	1 (0.06)	2 (0.12)	1 (0.06)	-	3 (0.18)	8 (0.53)	1 (0.05)	19 (1.02)
多尿	1 (0.05)	-	1 (0.06)	4 (0.23)	-	-	1 (0.06)	2 (0.13)	3 (0.16)	12 (0.65)
排尿困難	2 (0.11)	-	-	3 (0.17)	1 (0.06)	-	1 (0.06)	4 (0.27)	-	11 (0.59)
腎機能障害	1 (0.05)	2 (0.11)	-	1 (0.06)	-	-	-	1 (0.07)	-	5 (0.27)
失禁	-	1 (0.05)	-	-	-	1 (0.06)	-	2 (0.13)	-	4 (0.22)
急性腎障害	4 (0.22)	-	-	-	-	-	-	-	-	4 (0.22)
緊張性膀胱	-	-	-	-	-	-	-	3 (0.20)	-	3 (0.16)
尿意切迫	-	-	-	-	1 (0.06)	-	-	1 (0.07)	-	2 (0.11)
尿閉	1 (0.05)	-	-	-	1 (0.06)	-	-	-	-	2 (0.11)
糖尿	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)	1 (0.05)
水腎症	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.07)	-	1 (0.05)
腎炎	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
夜間頻尿	-	-	-	-	-	-	1 (0.06)	-	-	1 (0.05)
腎障害	-	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
腎不全	-	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
尿細管間質性腎炎	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
腎腫大	-	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
生殖系および乳房障害	-	-	-	2 (0.12)	1 (0.06)	2 (0.12)	1 (0.06)	1 (0.07)	1 (0.05)	8 (0.43)
不規則月経	-	-	-	1 (0.06)	-	1 (0.06)	-	1 (0.07)	-	3 (0.16)
無月経	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)	1 (0.05)

	発現時期 (週)									
	0-4	>4-8	>8-12	>12-16	>16-20	>20-24	>24-52	>52	不明	全体
症例数 ^{*1}	1860	1860	1790	1722	1689	1649	1623	1497	1860	1860
副作用の例数	846	554	346	333	218	173	509	429	123	1600
副作用の発現率 (%)	45.48	29.78	19.33	19.34	12.91	10.49	31.36	28.66	6.61	86.02
低体温	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
浮腫	-	-	-	1 (0.06)	-	-	-	-	-	1 (0.05)
炎症	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
疾患再発	-	1 (0.05)	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
臨床検査	212 (11.40)	117 (6.29)	83 (4.64)	61 (3.54)	62 (3.67)	57 (3.46)	171 (10.54)	149 (9.95)	27 (1.45)	696 (37.42)
白血球数減少	37 (1.99)	30 (1.61)	24 (1.34)	12 (0.70)	11 (0.65)	5 (0.30)	26 (1.60)	24 (1.60)	-	169 (9.09)
体重増加	11 (0.59)	13 (0.70)	7 (0.39)	11 (0.64)	9 (0.53)	9 (0.55)	39 (2.40)	28 (1.87)	13 (0.70)	140 (7.53)
血中ブドウ糖増加	24 (1.29)	5 (0.27)	8 (0.45)	1 (0.06)	4 (0.24)	17 (1.03)	30 (1.85)	35 (2.34)	-	124 (6.67)
白血球数増加	39 (2.10)	16 (0.86)	7 (0.39)	7 (0.41)	3 (0.18)	4 (0.24)	10 (0.62)	8 (0.53)	1 (0.05)	95 (5.11)
好中球数減少	19 (1.02)	15 (0.81)	7 (0.39)	7 (0.41)	7 (0.41)	9 (0.55)	12 (0.74)	14 (0.94)	-	90 (4.84)
体重減少	8 (0.43)	8 (0.43)	4 (0.22)	5 (0.29)	6 (0.36)	4 (0.24)	20 (1.23)	13 (0.87)	11 (0.59)	79 (4.25)
脳波異常	6 (0.32)	8 (0.43)	8 (0.45)	8 (0.46)	5 (0.30)	5 (0.30)	12 (0.74)	7 (0.47)	1 (0.05)	60 (3.23)
好酸球数増加	32 (1.72)	13 (0.70)	-	1 (0.06)	1 (0.06)	1 (0.06)	4 (0.25)	2 (0.13)	-	54 (2.90)
グリコヘモグロビン増加	10 (0.54)	1 (0.05)	3 (0.17)	1 (0.06)	1 (0.06)	3 (0.18)	8 (0.49)	5 (0.33)	1 (0.05)	33 (1.77)
好酸球百分率増加	16 (0.86)	4 (0.22)	3 (0.17)	-	1 (0.06)	1 (0.06)	1 (0.06)	2 (0.13)	1 (0.05)	29 (1.56)
リンパ球数減少	2 (0.11)	2 (0.11)	2 (0.11)	3 (0.17)	-	1 (0.06)	6 (0.37)	7 (0.47)	-	23 (1.24)
好中球百分率減少	6 (0.32)	2 (0.11)	1 (0.06)	2 (0.12)	4 (0.24)	-	1 (0.06)	6 (0.40)	-	22 (1.18)
好酸球数減少	1 (0.05)	-	2 (0.11)	-	2 (0.12)	-	6 (0.37)	4 (0.27)	-	15 (0.81)
好中球数増加	4 (0.22)	-	-	2 (0.12)	4 (0.24)	-	2 (0.12)	2 (0.13)	-	14 (0.75)
C-反応性蛋白増加	10 (0.54)	2 (0.11)	-	-	-	-	-	-	-	12 (0.65)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (0.38)	-	-	1 (0.06)	-	-	2 (0.12)	1 (0.07)	-	11 (0.59)
好中球百分率増加	2 (0.11)	3 (0.16)	-	1 (0.06)	-	-	3 (0.18)	2 (0.13)	-	11 (0.59)

	発現時期 (週)									
	0-4	>4-8	>8-12	>12-16	>16-20	>20-24	>24-52	>52	不明	全体
症例数 ^{*1}	1860	1860	1790	1722	1689	1649	1623	1497	1860	1860
副作用の例数	846	554	346	333	218	173	509	429	123	1600
副作用の発現率 (%)	45.48	29.78	19.33	19.34	12.91	10.49	31.36	28.66	6.61	86.02
ヘマトクリット減少	2 (0.11)	1 (0.05)	-	1 (0.06)	2 (0.12)	1 (0.06)	2 (0.12)	1 (0.07)	-	10 (0.54)
ヘモグロビン減少	3 (0.16)	2 (0.11)	1 (0.06)	-	-	2 (0.12)	1 (0.06)	1 (0.07)	-	10 (0.54)
血圧上昇	-	1 (0.05)	1 (0.06)	1 (0.06)	-	-	1 (0.06)	4 (0.27)	1 (0.05)	9 (0.48)
血小板数増加	6 (0.32)	1 (0.05)	-	-	-	-	1 (0.06)	1 (0.07)	-	9 (0.48)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.22)	2 (0.11)	-	-	1 (0.06)	-	1 (0.06)	-	-	8 (0.43)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.16)	2 (0.11)	-	-	1 (0.06)	-	1 (0.06)	1 (0.07)	-	8 (0.43)
血小板数減少	3 (0.16)	-	-	1 (0.06)	-	1 (0.06)	2 (0.12)	1 (0.07)	-	8 (0.43)
心電図 QT 延長	1 (0.05)	-	2 (0.11)	-	-	-	1 (0.06)	3 (0.20)	-	7 (0.38)
単球数増加	-	-	2 (0.11)	1 (0.06)	-	-	4 (0.25)	-	-	7 (0.38)
好塩基球数増加	1 (0.05)	-	1 (0.06)	1 (0.06)	-	-	2 (0.12)	1 (0.07)	-	6 (0.32)
血圧低下	2 (0.11)	-	2 (0.11)	-	-	-	-	1 (0.07)	-	5 (0.27)
顆粒球数減少	2 (0.11)	1 (0.05)	-	-	1 (0.06)	-	-	1 (0.07)	-	5 (0.27)
単球数減少	-	-	-	-	1 (0.06)	-	3 (0.18)	1 (0.07)	-	5 (0.27)
赤血球数減少	1 (0.05)	1 (0.05)	-	-	3 (0.18)	-	-	-	-	5 (0.27)
肝酵素上昇	2 (0.11)	1 (0.05)	1 (0.06)	-	-	-	-	1 (0.07)	-	5 (0.27)
赤血球数増加	-	-	-	-	-	-	2 (0.12)	2 (0.13)	-	4 (0.22)
リンパ球百分率減少	1 (0.05)	-	-	1 (0.06)	-	-	-	2 (0.13)	-	4 (0.22)
好塩基球数減少	-	-	-	-	-	-	1 (0.06)	2 (0.13)	-	3 (0.16)
血中トリグリセリド増加	1 (0.05)	-	-	-	1 (0.06)	-	-	1 (0.07)	-	3 (0.16)
好塩基球百分率増加	3 (0.16)	-	-	-	-	-	-	-	-	3 (0.16)
好酸球百分率減少	-	-	1 (0.06)	-	1 (0.06)	-	-	1 (0.07)	-	3 (0.16)
リンパ球百分率増加	-	-	-	-	1 (0.06)	-	2 (0.12)	-	-	3 (0.16)

	発現時期 (週)									
	0-4	>4-8	>8-12	>12-16	>16-20	>20-24	>24-52	>52	不明	全体
症例数 ^{※1}	1860	1860	1790	1722	1689	1649	1623	1497	1860	1860
副作用の例数	846	554	346	333	218	173	509	429	123	1600
副作用の発現率 (%)	45.48	29.78	19.33	19.34	12.91	10.49	31.36	28.66	6.61	86.02
傷害, 中毒および処置合併症	1 (0.05)	1 (0.05)	-	1 (0.06)	-	-	1 (0.06)	5 (0.33)	-	9 (0.48)
眼の脱臼	1 (0.05)	-	-	-	-	-	1 (0.06)	3 (0.20)	-	5 (0.27)
転倒	-	1 (0.05)	-	1 (0.06)	-	-	-	2 (0.13)	-	4 (0.22)
鎖骨骨折	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.07)	-	1 (0.05)
眼瞼損傷	-	-	-	1 (0.06)	-	-	-	-	-	1 (0.05)
社会環境	-	-	1 (0.06)	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
患者による治療拒否	-	-	1 (0.06)	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)

MedDRA/J version (19.1)

SOC 及び PT は、発現時期別の症例数と発現率を算出した。

PT については同一症例に同一の副作用が異なる時期に発現した場合、初発発現時期にカウントした。

※1 該当期間が安全性解析期間内の症例数とした。

3.6.2 患者背景要因別安全性評価

安全性解析対象症例のうち、新規投与開始症例の患者背景要因別副作用発現状況を Table 3-14 に示す。患者背景要因は、性別、年齢、使用理由、統合失調症の投与開始前重症度、罹病期間、発症・再燃回数、統合失調症の病型（DSM-IV-TR 分類）、喫煙歴、合併症（腎機能障害、肝機能障害、心疾患、痙攣性疾患、糖尿病）、投与開始時の体重、投与開始時の BMI、投与開始時の血糖値及び HbA1c、既往歴（糖尿病）、前治療薬（クエチアピン又はオランザピン）の 18 要因について検定を行った。なお、検定は Mann-Whitney 検定あるいは Fisher 直接確率計算法を用い、有意水準はいずれも両側 5%とした。

有意水準を 5%としたとき、有意差が認められた患者背景要因は、罹病期間の 1 要因であり、副作用発現に対する影響が示唆された。

Table 3-14 患者背景要因別安全性評価（新規投与開始症例）

項目	カテゴリ	調査症例数 (%)	副作用 発現 症例数	副作用 発現 件数	副作用 発現率 (%)	検定結果**	
						Fisher	Mann-Whitney
	計	1860 (100.00)	1600	5458	(86.02)	-	-
性別	男	971 (52.20)	826	2845	(85.07)	p= 0.2285	-
	女	889 (47.80)	774	2613	(87.06)		
年齢	～<18 歳	29 (1.56)	26	97	(89.66)	-	p= 0.7917
	18 歳≤～<30 歳	347 (18.66)	304	1072	(87.61)		
	30 歳≤～<40 歳	568 (30.54)	480	1652	(84.51)		
	40 歳≤～<65 歳	848 (45.59)	732	2436	(86.32)		
	65 歳≤～	68 (3.66)	58	201	(85.29)		
小児（日本）	15 歳未満	3 (0.16)	3	13	(100.00)	-	-
	15 歳以上	1857 (99.84)	1597	5445	(86.00)		
高齢者	65 歳未満	1792 (96.34)	1542	5257	(86.05)	-	-
	65 歳以上	68 (3.66)	58	201	(85.29)		
使用理由*	反応性不良	1716 (92.26)	1474	5045	(85.90)	p= 0.5016	-
	耐容性不良	78 (4.19)	66	200	(84.62)		
	反応性不良+耐容性不良	66 (3.55)	60	213	(90.91)		
統合失調症の投与開始前重症度（投与開始前重症度）	正常	1 (0.05)	0	0	(0.00)	-	p= 0.2937
	精神疾患の境界線上	1 (0.05)	0	0	(0.00)		
	軽度の精神疾患	2 (0.11)	2	6	(100.00)		
	中等度の精神疾患	112 (6.02)	98	286	(87.50)		
	顕著な精神疾患	386 (20.75)	334	1177	(86.53)		
	重度の精神疾患	994 (53.44)	865	2920	(87.02)		
	非常に重度の精神疾患	355 (19.09)	296	1058	(83.38)		
	不明・未記載	9 (0.48)	5	11	(55.56)		
罹病期間	～<5 年	166 (8.92)	152	558	(91.57)	-	p= 0.0212
	5 年≤～<10 年	244 (13.12)	213	716	(87.30)		
	10 年≤～<20 年	630 (33.87)	549	1866	(87.14)		
	20 年≤～	705 (37.90)	596	2075	(84.54)		
	不明・未記載	115 (6.18)	90	243	(78.26)		

項目	カテゴリ	調査症例数 (%)	副作用 発現 症例数	副作用 発現 件数	副作用 発現率 (%)	検定結果**	
						Fisher	Mann-Whitney
計		1860 (100.00)	1600	5458	(86.02)	-	-
発症・再燃回数	初発	165 (8.87)	149	487	(90.30)	-	p= 0.8722
	2～3回目	386 (20.75)	331	1185	(85.75)		
	4～5回目	354 (19.03)	308	1016	(87.01)		
	6～9回目	352 (18.92)	304	1027	(86.36)		
	10回目以上	118 (6.34)	108	404	(91.53)		
	不明・未記載	485 (26.08)	400	1339	(82.47)		
統合失調症の病型 (DSM-IV-TR分類)	妄想型	1178 (63.33)	1016	3557	(86.25)	p= 0.0732	-
	解体型	373 (20.05)	329	1047	(88.20)		
	緊張型	56 (3.01)	52	203	(92.86)		
	鑑別不能型	218 (11.72)	178	583	(81.65)		
	残遺型	28 (1.51)	22	64	(78.57)		
	不明・未記載	7 (0.38)	3	4	(42.86)		
喫煙歴	現在、喫煙している	501 (26.94)	423	1282	(84.43)	p= 0.0949	-
	過去に喫煙していた	304 (16.34)	273	954	(89.80)		
	喫煙の経験なし	1031 (55.43)	888	3166	(86.13)		
	不明・未記載	24 (1.29)	16	56	(66.67)		
合併症 (腎機能障害)	なし	1838 (98.82)	1583	5382	(86.13)	p= 0.2193	-
	あり	22 (1.18)	17	76	(77.27)		
合併症 (肝機能障害)	なし	1817 (97.69)	1565	5331	(86.13)	p= 0.3724	-
	あり	43 (2.31)	35	127	(81.40)		
合併症 (心疾患)	なし	1820 (97.85)	1562	5278	(85.82)	p= 0.1091	-
	あり	40 (2.15)	38	180	(95.00)		
合併症 (痙攣性疾患)	なし	1817 (97.69)	1562	5330	(85.97)	p= 0.8249	-
	あり	43 (2.31)	38	128	(88.37)		
合併症 (糖尿病)	なし	1750 (94.09)	1499	5105	(85.66)	p= 0.0874	-
	あり	110 (5.91)	101	353	(91.82)		
投与開始時の体重	～<60kg	695 (37.37)	605	2106	(87.05)	-	p= 0.9853
	60kg≤～<80kg	769 (41.34)	671	2358	(87.26)		
	80kg≤～	211 (11.34)	183	574	(86.73)		
	不明・未記載	185 (9.95)	141	420	(76.22)		
投与開始時のBMI	～<18.5kg/m ²	143 (7.69)	131	459	(91.61)	-	p= 0.2117
	18.5kg/m ² ≤～<25.0kg/m ²	823 (44.25)	704	2469	(85.54)		
	25.0kg/m ² ≤～<30.0kg/m ²	353 (18.98)	322	1107	(91.22)		
	30.0kg/m ² ≤～	165 (8.87)	147	492	(89.09)		
	不明・未記載	376 (20.22)	296	931	(78.72)		
投与開始時の血糖値及び HbA1c	正常型	1678 (90.22)	1440	4871	(85.82)	-	p= 0.5060
	境界型	124 (6.67)	106	388	(85.48)		
	糖尿病・糖尿病を強く疑う	52 (2.80)	48	173	(92.31)		
	不明・未記載	6 (0.32)	6	26	(100.00)		
既往歴 (糖尿病)	なし	1836 (98.71)	1580	5392	(86.06)	p= 0.5221	-
	あり	21 (1.13)	17	57	(80.95)		
	不明・未記載	3 (0.16)	3	9	(100.00)		
前治療薬 (クエチアピン又はオランザピン)	なし	266 (14.30)	225	801	(84.59)	p= 0.5037	-
	あり	1592 (85.59)	1373	4653	(86.24)		
	不明・未記載	2 (0.11)	2	4	(100.00)		

*: 使用理由について、症例の取扱いは以下のとおりとした。

反応性不良：「反応性不良に該当する」かつ「耐受性不良に該当しない」症例
耐受性不良：「反応性不良に該当しない」かつ「耐受性不良に該当する」症例
反応性不良+耐受性不良：「反応性不良に該当する」かつ「耐受性不良に該当する」症例

**：「不明・未記載」は検定に含めなかった。

罹病期間

安全性解析対象症例かつ新規投与開始症例のうち、罹病期間別副作用発現率は、5年未満で91.57%（152/166例）、5年以上10年未満で87.30%（213/244例）、10年以上20年未満で87.14%（549/630例）、20年以上で84.54%（596/705例）であり、罹病期間が短いほど副作用発現率が高かった。新規投与開始された全症例での副作用発現率は86.02%（1600/1860例）であり、罹病期間5年未満の部分集団との発現率の差は5%程度であった。

罹病期間別の副作用発現状況で最も高頻度に発現した副作用はいずれの罹病期間においても流涎過多、便秘、次いで傾眠であった。

罹病期間による副作用発現への影響は統計学的に否定することはできなかったものの、罹病期間5年未満での副作用発現率の差は、全症例での発現率に比べ5%程度であること、多くみられた副作用の種類に大きな違いがないことから、罹病期間ごとの副作用発現に対する特別な注意喚起は不要と考えた。

3.6.3 重点調査事項

安全性解析対象症例のうち新規投与開始症例1860例について、設定した重点調査事項の有害事象と副作用の発現状況を [Table 3-15](#)、有害事象の詳細を [Table 3-16](#)、副作用の詳細を [Table 3-17](#)、その概要を [3.6.3.1](#)～[3.6.3.6](#) 項に示す。

Table 3-15 重点調査事項の有害事象・副作用発現状況（新規投与開始症例）

	有害事象	副作用
安全性解析対象症例	1860	1860
重点調査事項の有害事象の発現症例	887	760
重点調査事項の有害事象の発現件数	1347	1120
重点調査事項の有害事象の発現率	47.69	40.86
重点調査事項の有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例（件数）率（%）	
白血球減少症・好中球減少症（無顆粒球症を含む）	404 (21.72)	363 (19.52)
白血球数減少	192 (10.32)	169 (9.09)
白血球減少症	107 (5.75)	100 (5.38)
好中球減少症	105 (5.65)	100 (5.38)
好中球数減少	99 (5.32)	90 (4.84)
好酸球数減少	22 (1.18)	15 (0.81)
無顆粒球症	21 (1.13)	21 (1.13)
単球数減少	9 (0.48)	5 (0.27)
顆粒球数減少	8 (0.43)	5 (0.27)
顆粒球減少症	8 (0.43)	7 (0.38)
好酸球減少症	6 (0.32)	6 (0.32)
好塩基球数減少	4 (0.22)	3 (0.16)
単球減少症	3 (0.16)	2 (0.11)
好塩基球減少症	1 (0.05)	1 (0.05)
血糖値上昇・糖尿病増悪	317 (17.04)	242 (13.01)
血中ブドウ糖増加	160 (8.60)	124 (6.67)
高血糖	68 (3.66)	49 (2.63)
耐糖能障害	51 (2.74)	35 (1.88)
グリコヘモグロビン増加	42 (2.26)	33 (1.77)
糖尿病	33 (1.77)	28 (1.51)
尿中ブドウ糖陽性	2 (0.11)	0 (0.00)
糖尿	1 (0.05)	1 (0.05)
2型糖尿病	1 (0.05)	1 (0.05)
心疾患（心筋炎、心筋症を含む）	207 (11.13)	177 (9.52)
頻脈	139 (7.47)	119 (6.40)
洞性頻脈	35 (1.88)	33 (1.77)
動悸	10 (0.54)	10 (0.54)
心嚢液貯留	3 (0.16)	3 (0.16)
不整脈	2 (0.11)	0 (0.00)
心不全	2 (0.11)	0 (0.00)
急性心不全	2 (0.11)	2 (0.11)
心肺停止	2 (0.11)	0 (0.00)
心筋症	2 (0.11)	2 (0.11)
心筋梗塞	2 (0.11)	1 (0.05)
心筋炎	2 (0.11)	2 (0.11)

	有害事象	副作用
安全性解析対象症例	1860	1860
重点調査事項の有害事象の発現症例	887	760
重点調査事項の有害事象の発現件数	1347	1120
重点調査事項の有害事象の発現率	47.69	40.86
重点調査事項の有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例 (件数) 率 (%)	
上室性頻脈	2 (0.11)	1 (0.05)
狭心症	1 (0.05)	0 (0.00)
心房細動	1 (0.05)	1 (0.05)
徐脈	1 (0.05)	1 (0.05)
右脚ブロック	1 (0.05)	1 (0.05)
心停止	1 (0.05)	1 (0.05)
期外収縮	1 (0.05)	0 (0.00)
QT 延長症候群	1 (0.05)	1 (0.05)
心筋虚血	1 (0.05)	1 (0.05)
心膜炎	1 (0.05)	1 (0.05)
心室性期外収縮	1 (0.05)	1 (0.05)
頻脈性不整脈	1 (0.05)	0 (0.00)
性腺機能低下症 (月経異常, 乳汁漏出症等を含む)	6 (0.32)	6 (0.32)
不規則月経	3 (0.16)	3 (0.16)
無月経	1 (0.05)	1 (0.05)
乳腺炎	1 (0.05)	1 (0.05)
乳汁分泌障害	1 (0.05)	1 (0.05)
自殺関連事象 (自殺企図・自殺念慮等)	34 (1.83)	5 (0.27)
自殺企図	15 (0.81)	2 (0.11)
自殺念慮	13 (0.70)	2 (0.11)
故意の自傷行為	8 (0.43)	1 (0.05)
自殺既遂	3 (0.16)	1 (0.05)
痙攣発作	133 (7.15)	120 (6.45)
痙攣発作	86 (4.62)	79 (4.25)
全身性強直性間代性発作	22 (1.18)	20 (1.08)
てんかん	15 (0.81)	13 (0.70)
ミオクロニーてんかん	8 (0.43)	8 (0.43)
強直性痙攣	4 (0.22)	3 (0.16)
脱力発作	3 (0.16)	3 (0.16)
複雑部分発作	2 (0.11)	2 (0.11)
小発作てんかん	2 (0.11)	2 (0.11)
間代性痙攣	2 (0.11)	1 (0.05)
てんかん重積状態	1 (0.05)	1 (0.05)

MedDRA/J version (19.1)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合は 1 件とカウントした。

Table 3-16 重点調査事項の有害事象発現，転帰状況（新規投与開始症例）

重点調査事項	安全性解析対象症例数	発現症例数	発現率 (%) ^{a)}	発現までの日数 (日) ^{b)}		転帰 (回復又は軽快) までの日数 (日) ^{c)}		転帰症例数 (%) ^{d)}				
				症例数*	中央値 [最小～最大]	症例数*	中央値 [最小～最大]	回復又は軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
白血球減少症 好中球減少症 (無顆粒球症を含む)	1860	404	(21.72)	403	85.0 [4～728]	380	8.0 [1～718]	382 (94.55)	19 (4.70)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.50)
血糖値上昇 糖尿病増悪	1860	317	(17.04)	314	141.5 [1～738]	224	36.0 [1～676]	225 (70.98)	86 (27.13)	0 (0.00)	1 (0.32)	2 (0.63)
心疾患 (心筋炎，心筋症を含む)	1860	207	(11.13)	200	119.0 [1～725]	113	46.0 [1～1658]	114 (55.07)	77 (37.20)	0 (0.00)	5 (2.42)	4 (1.93)
性腺機能低下症 (月経異常，乳汁漏出症等を含む)	1860	6	(0.32)	5	161.0 [102～708]	4	33.5 [29～75]	4 (66.67)	1 (16.67)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
自殺関連事象 (自殺企図・自殺念慮等)	1860	34	(1.83)	32	172.5 [1～628]	24	16.0 [1～331]	24 (70.59)	5 (14.71)	0 (0.00)	3 (8.82)	0 (0.00)
痙攣発作	1860	133	(7.15)	131	112.0 [3～719]	123	2.0 [1～504]	124 (93.23)	7 (5.26)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

a) 発現率は，安全性解析対象症例数を分母として算出した。

b) 本剤初回投与日から初回発現までの日数（発現日～本剤初回投与日 + 1）

c) 初回発現の事象が回復又は軽快に至るまでの日数（回復又は軽快に至った転帰日～発現日 + 1）

d) 初回発現の事象の転帰別の症例数及びその割合（分母は各項目の発現症例数）

*発現までの日数並びに転帰までの日数の算出には症例数は発現日若しくは転帰日の年月日までの記載のある症例のみを対象とした。

Table 3-17 重点調査事項の副作用発現，転帰状況（新規投与開始症例）

重点調査事項	安全性 解析対象 症例数	発現症 例数	発現率 (%) ^{a)}	発現までの日数 (日) ^{b)}		転帰 (回復又は軽快) までの日数 (日) ^{c)}		転帰症例数 (%) ^{d)}				
				症例数*	中央値 [最小～最大]	症例数*	中央値 [最小～最大]	回復 又は軽快	未回復	後遺症 あり	死亡	不明
白血球減少症 好中球減少症 (無顆粒球症を含む)	1860	363	(19.52)	362	82.0 [4 ~ 727]	344	8.0 [1 ~ 718]	344 (94.77)	17 (4.68)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.28)
血糖値上昇 糖尿病増悪	1860	242	(13.01)	240	160.0 [1 ~ 738]	161	43.0 [1 ~ 641]	162 (66.94)	75 (30.99)	0 (0.00)	1 (0.41)	2 (0.83)
心疾患 (心筋炎，心筋症を含む)	1860	177	(9.52)	172	121.0 [1 ~ 725]	91	65.0 [1 ~ 1658]	92 (51.98)	73 (41.24)	0 (0.00)	3 (1.69)	4 (2.26)
性腺機能低下症 (月経異常，乳汁漏出症等 を含む)	1860	6	(0.32)	5	161.0 [102 ~ 708]	4	33.5 [29 ~ 75]	4 (66.67)	1 (16.67)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
自殺関連事象 (自殺企図・自殺念慮等)	1860	5	(0.27)	5	71.0 [25 ~ 295]	4	22.0 [8 ~ 72]	4 (80.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (20.00)	0 (0.00)
痙攣発作	1860	120	(6.45)	119	112.0 [6 ~ 719]	112	3.5 [1 ~ 504]	113 (94.17)	6 (5.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

a) 発現率は，安全性解析対象症例数を分母として算出した。

b) 本剤初回投与日から初回発現までの日数（発現日～本剤初回投与日 + 1）

c) 初回発現の事象が回復又は軽快に至るまでの日数（回復又は軽快に至った転帰日～発現日 + 1）

d) 初回発現の事象の転帰別の症例数及びその割合（分母は各項目の発現症例数）

*発現までの日数並びに転帰までの日数の算出には症例数は発現日若しくは転帰日の年月日まで記載がある症例のみを対象とした。

3.6.3.1 白血球減少症・好中球減少症（無顆粒球症を含む）

白血球減少症・好中球減少症（無顆粒球症を含む）は、有害事象報告を基にした解析結果と血液学的一般検査データを基にした解析結果の2つを示す。

3.6.3.1.1 有害事象として報告された白血球減少症，好中球減少症（無顆粒球症を含む）の発現状況

白血球減少症・好中球減少症（無顆粒球症を含む）の有害事象発現率は21.72%（404/1860例）[\[Table 3-16\]](#)，副作用発現率は19.52%（363/1860例）であった[\[Table 3-17\]](#)。

副作用発現までの日数は中央値82.0日（最小で4日，最大で727日）で，発現症例のうち回復又は軽快に至った症例は94.77%（344/363例），未回復で経過観察終了となった症例は4.68%（17/363例）であった。報告された副作用により後遺症ありとなった症例及び死亡に至った症例はなかった。回復又は軽快に至るまでの日数は中央値8.0日であった。

発現率が高頻度であったPT別の副作用発現率は白血球数減少が9.09%（169件），白血球減少症及び好中球減少症が各5.38%（100件），好中球数減少が4.84%（90件），無顆粒球症が1.13%（21件）であった[\[Table 3-15\]](#)。重篤な副作用の発現率は，白血球減少症で1.34%（25件），好中球減少症で1.08%（20件）であった[\[Table 3-12\]](#)。

また，発現時期別の副作用発現状況（[3.6.1.5](#)項）から，白血球減少症は投与開始24週後までに約60%以上（67/100例）が発現し，24週以上52週未満で11例，52週以降で21例であり，投与開始52週以降でも少なくなかった。同様に好中球減少症は，投与開始24週後までに約70%以上（72/100例）が発現し，24週以上52週未満で16例，52週以降で12例であり，投与開始52週以降でも少なくなかった。

国内臨床試験（1301，1201，1202，1203試験）での有害事象の発現状況は白血球数減少が19.5%（15/77例），好中球数減少が7.8%（6/77例），好中球減少症が10.4%（8/77例），白血球減少症が3.9%（3/77例）であり，調査での発現率は承認申請時までには得られたデータを上回らなかった。

また，調査で入手した白血球数並びに好中球数から血球減少の発現率を算出し，承認申請時までには得られた結果と比較した。

3.6.3.1.2 血液学的一般検査から判断した『白血球減少症』，『好中球減少症』及び『無顆粒球症』の発現状況

血液学的一般検査から判断した『白血球減少症』，『好中球減少症』並びに『無顆粒球症』は有害事象として報告された事象と区別するため『（括弧）』を付与することとした。『白血球減少症』，『好中球減少症』及び『無顆粒球症』を[Table 3-18](#)に示す基準で定義したとき，『白血球減少症』又は『好中球減少症』に該当する症例数並びに『無顆粒球症』に該当する症例数を[Table 3-19](#)に，時期別の発現状況を[Table 3-20](#)に示す。

Table 3-18 血球減少の定義

『白血球減少症』	白血球数 3000/mm ³ 未満
『好中球減少症』	好中球数 1500/mm ³ 未満
『無顆粒球症』	好中球数 500/mm ³ 未満

『白血球減少症』又は『好中球減少症』に該当する症例は7.47%（139/1860例）で、うち23例（1.24%）は『無顆粒球症』に該当した。国内臨床試験（1301, 1201, 1202, 1203 試験）では『白血球減少症』又は『好中球減少症』が15.6%（12/77例）、うち2例（2.6%）に『無顆粒球症』が発現しており、調査での血球減少の発現率は承認申請時までには得られた発現率を上回らなかった。

発現時期別の解析から、26週後までに『白血球減少症』又は『好中球減少症』に該当した症例は5.38%（100/1859例）であり、これらの事象に該当した症例全体の70%以上を占めていた。本調査で認められたこれらの事象の発現率や発現時期の傾向は、承認申請時までに行われた国内臨床試験（1301, 1201, 1202, 1203 試験）並びに海外30試験で得られていた有害事象14件の、発現時期の中央値（最小値～最大値）98日（16～1493日）と同様であった。

Table 3-19 血液学的一般検査による『白血球減少症』、『好中球減少症』及び『無顆粒球症』の発現と回復までの状況（投与開始日から104週後まで）（新規投与開始症例）

安全性解析対象症例 （新規投与開始症例） N=1860	症例数（%）	『無顆粒球症』 となった 症例*1	追跡不能 症例数	白血球数 \geq 4000/mm ³ かつ好中球数 \geq 2000/mm ³ に回復するまでの期間（日）			
				症例数	中央値	最小値	最大値
『白血球減少症』又は 『好中球減少症』となった 症例	139（7.47）	23	18	121	4.0	2	33

*1 血液学的一般検査による『白血球減少症』又は『好中球減少症』となった症例には、安全性解析期間内に『無顆粒球症』になった症例が含まれる

Table 3-20 血液学的一般検査による『白血球減少症』、『好中球減少症』及び『無顆粒球症』の時期別発現状況（投与開始日から26週後までと26週後以降）（新規投与開始症例）

時期	\leq 26週	$>$ 26週
	N=1859 症例数（%）	N=1569 症例数（%）
白血球数が4000/mm ³ 以上かつ好中球数が2000/mm ³ 以上	1340（72.08）	1263（80.50）
白血球数が3000以上4000/mm ³ 未満又は好中球数が1500/mm ³ 以上2000/mm ³ 未満	419（22.54）	267（17.02）
『白血球減少症』又は『好中球減少症』	100（5.38）	39（2.49）
『白血球減少症』	53（2.85）	19（1.21）
『好中球減少症』	83（4.46）	29（1.85）
『無顆粒球症』	8（0.43）	2（0.13）

各時期の症例数（N）は、該当期間に『白血球/好中球減少症』判定結果があった症例数とし、各時期の症例率の分母とした。

血液学的一般検査により『白血球減少症』又は『好中球減少症』とされた時点より後の血液学的一般検査データは集計に含めなかった。

個々の症例の初回投与開始日から『白血球減少症』又は『好中球減少症』と確認された期間を算出に用い、本剤の未投与期間も発現までの期間に含めて算出した。

集計に用いられ各時点の値として採用されたデータのうち、最低値を取った時点の評価

さらに、血球減少を認めた症例での「感染症および寄生虫症」のSOCの発現率は5.04%（7/139例）であり、血球減少非発現症例での発現率3.37%（58/1720例）と比べ、有意な上昇を認めなかった [Table 3-21]。

これらの事象に対する治療又は予防を行った症例の割合は33.81%（47/139例）であり、主な内訳は抗生剤28.78%（40/139例）、G-CSF製剤17.99%（25/139例）、抗真菌剤2.88%（4/139例）であった [Table 3-22]。また、個室管理となった症例は血球減少を発現した症例の約4割（52/139例）であった。

これらの事象の回復（白血球数 $\geq 4000/\text{mm}^3$ かつ好中球数 $\geq 2000/\text{mm}^3$ ）までの期間（中央値）は4.0日と短期間であった。

なお、これらの症例のうち死亡に至ったのは1例であり、本剤との因果関係は否定されなかった。詳細は3.6.4死亡例に示す。

Table 3-21 血液学的一般検査による『白血球減少症』又は『好中球減少症』発現別症例での器官別大分類；感染症および寄生虫の副作用の発現状況（新規投与開始症例）

SOC PT	血液学的一般検査による『白血球/好中球減少症』																			オッズ比（95%漸近信頼区間）
	あり									なし										
	N=139	重篤度		転帰						N=1720	重篤度		転帰							
		重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症有	死亡	不明		重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症有	死亡	不明		
発現症例数（%）									発現症例数（%）											
感染症および寄生虫症	7 (5.04)	3	4	3	2	1	-	1	-	58 (3.37)	22	37	43	9	3	-	1	2	1.52 [0.68 - 3.40]	
肺炎	3 (2.16)	1	2	1	2	-	-	-	-	17 (0.99)	8	9	12	2	1	-	1	1		
菌血症	1 (0.72)	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
敗血症	1 (0.72)	1	-	1	-	-	-	-	-	1 (0.06)	1	-	-	1	-	-	-	-		
足部白癬	1 (0.72)	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
感染性小腸結腸炎	1 (0.72)	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
虫垂炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7 (0.41)	7	-	6	1	-	-	-	-		
気管支炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3 (0.17)	1	2	3	-	-	-	-	-		
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.06)	-	1	1	-	-	-	-	-		
精巣上体炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.06)	1	-	-	-	-	-	-	1		
感染	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (0.12)	-	2	2	-	-	-	-	-		
肺膿瘍	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.06)	-	1	1	-	-	-	-	-		
乳腺炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.06)	-	1	1	-	-	-	-	-		
鼻咽頭炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13 (0.76)	-	13	11	2	-	-	-	-		
骨髄炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.06)	1	-	-	-	1	-	-	-		
腹膜炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.06)	1	-	1	-	-	-	-	-		
咽頭炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (0.12)	-	2	1	1	-	-	-	-		
腎盂腎炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3 (0.17)	1	2	3	-	-	-	-	-		
鼻炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.06)	-	1	-	-	1	-	-	-		

SOC PT	血液学的一般検査による『白血球/好中球減少症』																		オッズ比 (95%漸近信頼区間)
	あり									なし									
	N=139	重篤度		転帰						N=1720	重篤度		転帰						
		重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症有	死亡	不明		重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症有	死亡	不明	
発現症例数 (%)									発現症例数 (%)										
尿路感染	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (0.12)	1	1	-	2	-	-	-	-	
膿痂疹性湿疹	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.06)	-	1	1	-	-	-	-	-	
白癬感染	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.06)	-	1	1	-	-	-	-	-	
細菌性肺炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.06)	-	1	1	-	-	-	-	-	
シュードモナス性尿路感染	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.06)	1	-	-	1	-	-	-	-	
気道感染	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (0.12)	-	2	2	-	-	-	-	-	
感染性胸水	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.06)	1	-	1	-	-	-	-	-	

MedDRA/J version 19.1

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 1例としてカウントした。

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 重篤度は重い方 (重篤 > 不明 > 非重篤), 転帰は最も重い転帰 (死亡 > 後遺症有 > 未回復 > 不明 > 軽快 > 回復の優先度) でカウントした。

血液学的一般検査による『白血球/好中球減少症』の有無が不明の場合は集計に含めなかった。

Table 3-22 血液学的一般検査による『白血球減少症』又は『好中球減少症』の発現症例の血球減少・感染症治療又は予防に対する薬剤の使用状況（新規投与開始症例）

安全性解析対象症例 （新規投与 開始症例） N=1860	症例数 （%）	個室 管理有 症例数 （%）	血球減少・感染症治療又は予防に対する薬剤の使用状況*					
			使用あり症例数（%）				使用なし 症例数 （%）	使用不明 症例数 （%）
			全体	G-CSF 製剤	抗生剤	抗真菌剤		
『白血球減少症』又は『好中球減少症』となった症例	139（7.47）	52（2.80）	47（33.81）	25（17.99）	40（28.78）	4（2.88）	82（58.99）	10（7.19）

*分母は本剤投与後に血液学的一般検査による『白血球減少症』又は『好中球減少症』となった症例数（139例）

患者背景要因別の『白血球減少症』及び『好中球減少症』の発現状況（血液学的一般検査）

『白血球減少症』及び『好中球減少症』発現に影響を及ぼす要因解析として、性別、年齢、使用理由、統合失調症の投与開始前重症度、罹病期間、発症・再燃回数、統合失調症の病型（DSM-IV-TR 分類）、喫煙歴、合併症（腎機能障害、肝機能障害、心疾患、痙攣性疾患、糖尿病）、投与開始時の体重、投与開始時の BMI、投与開始時の血糖値及び HbA1c、既往歴（糖尿病）、前治療薬（クエチアピン又はオランザピン）の 18 要因について検討した。なお、検定は Mann-Whitney 検定あるいは Fisher 直接確率計算法を用い、有意水準はいずれも両側 5%とした。

有意差が認められた要因は、さらに他の患者背景要因で調整解析（Mantel-Haenszel test）を行った（共分散行列が特異になっている場合、統計量は計算していない）。調整した解析でも有意差が認められた要因について検討を行った。

患者背景要因別の『白血球減少症』及び『好中球減少症』発現状況を Table 3-23 に示す。

有意水準を 5%として有意差が認められた要因は、統合失調症の投与開始前重症度（投与開始前重症度）、罹病期間及び前治療薬（クエチアピン又はオランザピン）の 3 要因であった。また、これら 3 つの要因に関して調整解析した結果で有意差が認められた背景要因は、罹病期間及び前治療薬（クエチアピン又はオランザピン）の 2 要因であり、その詳細を以下に記載した。

Table 3-23 患者背景要因別の『白血球減少症』及び『好中球減少症』発現状況（血液学的一般検査）（新規投与開始症例）

項目	カテゴリ	調査 症例数	(%)	発現 症例数	発現率 (%)	検定結果**	
						Fisher	Mann- Whitney
計		1859	(100.00)	139	(7.48)	-	-
性別	男	970	(52.18)	70	(7.22)	p= 0.6601	-
	女	889	(47.82)	69	(7.76)		
年齢	～<18歳	29	(1.56)	0	(0.00)	-	p= 0.2129
	18歳≤～<30歳	347	(18.67)	20	(5.76)		
	30歳≤～<40歳	568	(30.55)	47	(8.27)		
	40歳≤～<65歳	847	(45.56)	66	(7.79)		
	65歳≤～	68	(3.66)	6	(8.82)		
小児（日本）	15歳未満	3	(0.16)	0	(0.00)	-	-
	15歳以上	1856	(99.84)	139	(7.49)		
高齢者	65歳未満	1791	(96.34)	133	(7.43)	-	-
	65歳以上	68	(3.66)	6	(8.82)		
使用理由*	反応性不良	1716	(92.31)	128	(7.46)	p= 0.9040	-
	耐容性不良	78	(4.20)	6	(7.69)		
	反応性不良+耐容性不良	65	(3.50)	5	(7.69)		
統合失調症の投与開始前重症度（投与開始前重症度）	正常	1	(0.05)	0	(0.00)	-	p= 0.0118
	精神疾患の境界線上	1	(0.05)	0	(0.00)		
	軽度の精神疾患	2	(0.11)	0	(0.00)		
	中等度の精神疾患	112	(6.02)	8	(7.14)		
	顕著な精神疾患	386	(20.76)	18	(4.66)		
	重度の精神疾患	993	(53.42)	78	(7.85)		
	非常に重度の精神疾患	355	(19.10)	35	(9.86)		
	不明・未記載	9	(0.48)	0	(0.00)		
罹病期間	～<5年	166	(8.93)	10	(6.02)	-	p= 0.0155
	5年≤～<10年	244	(13.13)	8	(3.28)		
	10年≤～<20年	630	(33.89)	51	(8.10)		
	20年≤～	705	(37.92)	63	(8.94)		
	不明・未記載	114	(6.13)	7	(6.14)		
発症・再燃回数	初発	165	(8.88)	15	(9.09)	-	p= 0.8789
	2～3回目	386	(20.76)	23	(5.96)		
	4～5回目	354	(19.04)	25	(7.06)		
	6～9回目	352	(18.93)	22	(6.25)		
	10回目以上	118	(6.35)	12	(10.17)		
	不明・未記載	484	(26.04)	42	(8.68)		
統合失調症の病型（DSM-IV-TR分類）	妄想型	1177	(63.31)	81	(6.88)	p= 0.1199	-
	解体型	373	(20.06)	37	(9.92)		
	緊張型	56	(3.01)	1	(1.79)		
	鑑別不能型	218	(11.73)	19	(8.72)		
	残遺型	28	(1.51)	1	(3.57)		
	不明・未記載	7	(0.38)	0	(0.00)		
喫煙歴	現在、喫煙している	501	(26.95)	46	(9.18)	p= 0.1872	-
	過去に喫煙していた	304	(16.35)	19	(6.25)		
	喫煙の経験なし	1030	(55.41)	70	(6.80)		
	不明・未記載	24	(1.29)	4	(16.67)		

項目	カテゴリ	調査 症例数	(%)	発現 症例数	発現率 (%)	検定結果**	
						Fisher	Mann- Whitney
計		1859	(100.00)	139	(7.48)	-	-
合併症 (腎機能障害)	なし	1837	(98.82)	139	(7.57)	p= 0.4029	-
	あり	22	(1.18)	0	(0.00)		
合併症 (肝機能障害)	なし	1816	(97.69)	137	(7.54)	p= 0.7671	-
	あり	43	(2.31)	2	(4.65)		
合併症 (心疾患)	なし	1819	(97.85)	137	(7.53)	p= 0.7645	-
	あり	40	(2.15)	2	(5.00)		
合併症 (痙攣性疾患)	なし	1816	(97.69)	135	(7.43)	p= 0.5581	-
	あり	43	(2.31)	4	(9.30)		
合併症 (糖尿病)	なし	1749	(94.08)	131	(7.49)	p= 1.0000	-
	あり	110	(5.92)	8	(7.27)		
投与開始時の体重	～<60kg	695	(37.39)	53	(7.63)	-	p= 0.1954
	60kg≤～<80kg	769	(41.37)	64	(8.32)		
	80kg≤～	211	(11.35)	6	(2.84)		
	不明・未記載	184	(9.90)	16	(8.70)		
投与開始時の BMI	～<18.5kg/m ²	143	(7.69)	16	(11.19)	-	p= 0.1903
	18.5kg/m ² ≤～<25.0kg/m ²	823	(44.27)	57	(6.93)		
	25.0kg/m ² ≤～<30.0kg/m ²	353	(18.99)	26	(7.37)		
	30.0kg/m ² ≤～	165	(8.88)	9	(5.45)		
	不明・未記載	375	(20.17)	31	(8.27)		
投与開始時の血糖値及び HbA1c	正常型	1677	(90.21)	128	(7.63)	-	p= 0.5038
	境界型	124	(6.67)	8	(6.45)		
	糖尿病・糖尿病を強く疑う	52	(2.80)	3	(5.77)		
	不明・未記載	6	(0.32)	0	(0.00)		
既往歴 (糖尿病)	なし	1835	(98.71)	138	(7.52)	p= 0.3970	-
	あり	21	(1.13)	0	(0.00)		
	不明・未記載	3	(0.16)	1	(33.33)		
前治療薬 (クエチアピン又はオラン ザピン)	なし	266	(14.31)	11	(4.14)	p= 0.0232	-
	あり	1591	(85.58)	128	(8.05)		
	不明・未記載	2	(0.11)	0	(0.00)		

*：使用理由について、症例の取扱いは以下のとおりとした。

反応性不良：「反応性不良に該当する」かつ「耐受性不良に該当しない」症例

耐受性不良：「反応性不良に該当しない」かつ「耐受性不良に該当する」症例

反応性不良 + 耐受性不良：「反応性不良に該当する」かつ「耐受性不良に該当する」症例

**：「不明・未記載」は検定に含めなかった。

本剤投与 2 日目以降かつ安全性解析期間終了日以前に白血球数 < 3000/mm³ 又は好中球数 < 1500/mm³ になった場合発現ありとし、それ以外を発現なしとした。ただし、本剤投与開始日及び本剤投与終了日が不明の場合、又は白血球数及び好中球数のデータがない場合、発現不明とし、集計には含めないこととした。

罹病期間（血液学的一般検査）

罹病期間が10年以上20年未満の症例での『白血球減少症』又は『好中球減少症』の発現率は8.10%で、20年以上の症例では8.94%であったが、全症例での発現率7.48%（139/1859例）と1%前後と明らかな差は認められなかった。また、5年未満の症例での発現率（6.02%）よりも5年以上10年未満での発現率（3.28%）が低く、罹病期間が長い程発現率が高くなる等の一定の傾向も認められなかった。

なお、本調査での発現率は、承認申請時までには得られた国内臨床試験（1301, 1201, 1202, 1203 試験）での白血球減少症若しくは好中球減少症発現率の15.6%を上回る発現率でもなかった。

前治療薬（クエチアピン又はオランザピン）（血液学的一般検査）

『白血球数減少症』又は『好中球減少症』の発現率は、クエチアピン又はオランザピンを前治療薬として服用していなかった患者（4.14%）に比べ、服用していた患者（8.05%）で有意に高かった。しかしながら、多くの症例がこれらの薬剤を服用していたため、全体での発現率（7.48%）との大きな違いは認められなかった。

また、クエチアピン及びオランザピンの添付文書には、重大な副作用として無顆粒球症、白血球減少が記載されている。しかしながら、これらの薬剤を前治療薬として使用していた患者の本調査前の詳細（血液学的検査の結果、副作用発現等）が不明であり、『白血球減少症』又は『好中球減少症』の発現が本剤又はこれらの前治療薬によるものであるか、本調査では明らかにすることはできなかった。

なお、これらの前治療薬を服用していた患者での発現率も、承認申請時までには得られた国内臨床試験（1301, 1201, 1202, 1203 試験）での発現率（15.6%）より低かった。

血液学的一般検査による『白血球減少症』又は『好中球減少症』の発現後の抗精神病薬の投与状況

安全性解析対象期間内に、新規投与開始症例で『白血球減少症』又は『好中球減少症』を発現した症例に対する抗精神病薬の使用状況を [Table 3-24](#) に示す。

安全性解析対象期間内に『白血球減少症』又は『好中球減少症』を発現した症例139例について、抗精神病薬の使用があった症例は121例（87.05%）であり、うちオランザピンを使用した症例は40例（28.78%）で、リスペリドンでは39例（28.06%）、クエチアピンでは25例（17.99%）であった。また、併用薬の併用薬剤数で4剤以上の症例は2例（1.44%）で、単剤の症例は83例（59.71%）であった。

Table 3-24 血液学的一般検査による『白血球減少症』又は『好中球減少症』の発現後の抗精神病薬の投与状況（新規投与開始症例）

安全性解析対象症例 (新規投与開始症例) N=1860	症例数 (%)	抗精神病薬投与あり症例数 (%) *							
		クロル プロマ ジン	リスベ リドン	ペロス ピロン	オラン ザピン	クエチ アピン	アリピ プラゾー ル	ブロナン セリン	その他
『白血球減少症』又は『好中球減少症』となった症例	139 (7.47)	6 (4.32)	39 (28.06)	3 (2.16)	40 (28.78)	25 (17.99)	19 (13.67)	17 (12.23)	49 (35.25)

*分母は本剤投与後に血液学的一般検査による『白血球減少症』又は『好中球減少症』となった症例数

3.6.3.2 血糖値上昇・糖尿病増悪

3.6.3.2.1 有害事象として報告された血糖値上昇・糖尿病増悪の発現状況

有害事象として報告された血糖値上昇・糖尿病増悪の有害事象発現率は17.04%（317/1860例）、副作用発現率は13.01%（242/1860例）であった [Table 3-16, Table 3-17]。

副作用発現までの日数は中央値で160.0日で、発現症例のうち回復又は軽快に至った症例は副作用発現症例の66.94%（162/242例）、未回復で経過観察終了となった症例は30.99%（75/242例）、後遺症ありとなった症例はなく、死亡に至った症例は1例であった（3.6.4 死亡例_参照）。回復又は軽快の転帰までの日数は中央値43.0日であった。なお、副作用発現時の投与量については不明であるが、Figure 3-3に示すとおり、本剤投与量の推移は91日目以降に中央値300 mg/日、181日目に400 mg/日と推移しており、副作用発現時の投与量は400 mg/日程度であると推測された。

発現率が高頻度であったPT別の副作用発現率は血中ブドウ糖増加が6.67%（124件）、高血糖が2.63%（49件）、耐糖能障害が1.88%（35件）、グリコヘモグロビン増加が1.77%（33件）、糖尿病が1.51%（28件）であった [Table 3-15]。

発現時期別の副作用発現状況（3.6.1.5項）より、高血糖は24週までに約60%以上（30/49例）が発現し、24週以上52週未満で10例、52週以降で9例であった。同様に、糖尿病は24週までに約70%（19/28例）が発現し、24週以上52週未満で7例、52週以降では2例のみであった。血中ブドウ糖増加は、投与開始24週までに約50%（59/124例）が発現し、24週以上52週未満で30例、52週以降も35例であった。グリコヘモグロビン増加は投与開始24週までに約60%（19/33例）が発現し、24週以上52週未満で8例、52週以降も5例であった。このように、糖尿病として報告された副作用の多くは投与開始24週までに認められたが、それ以外の副作用（高血糖、血中ブドウ糖増加及びグリコヘモグロビン増加）は24週以降にも一定程度認められた。

承認申請時までに行われた国内臨床試験（1301, 1201, 1202, 1203 試験）では、有害事象として、77 例中、耐糖能障害が 2 例、高血糖が 1 例、血中ブドウ糖増加が 5 例、尿中ブドウ糖陽性が 1 例発現し、発現までの期間の中央値は 154.5 日、発現時投与量の中央値は 325 mg/日であった。

3.6.3.2.2 高血糖の徴候及び症状

観察時期ごとに高血糖の徴候及び症状（口渇、多飲、多尿、頻尿、ソフトドリンク摂取）が得られた症例における本剤投与開始時からの高血糖の徴候及び症状の推移を [Table 3-25](#) に示す。

高血糖の徴候及び症状の指標にて、本剤投与開始時から観察時期ごとの指標の経時変化を観察すると、悪化を示す症例があるものの、評価対象症例全体では改善傾向を示し、高血糖の徴候及び症状のすべての指標とすべての観察時期で有意に徴候及び症状の改善傾向を示した。

Table 3-25 観察時期ごとの高血糖の徴候及び症状の経時変化（新規投与開始症例）

項目名	本剤投与開始時 (又は開始前)	測定時期																			
		1ヵ月後				2ヵ月後				3ヵ月後				4ヵ月後				5ヵ月後			
		-	+	2+	3+	-	+	2+	3+	-	+	2+	3+	-	+	2+	3+	-	+	2+	3+
口渇	-	1273	25	2	0	1227	21	2	0	1325	20	1	0	1138	24	2	0	1105	23	2	0
	+	47	137	4	0	62	120	3	0	75	117	3	0	98	78	3	1	98	72	5	1
	2+	10	15	28	1	16	11	24	0	18	15	22	1	27	9	9	0	28	9	8	0
	3+	1	3	7	6	4	6	5	2	7	9	3	3	8	5	3	2	7	4	3	2
	測定症例数	n=1559				n=1503				n=1619				n=1407				n=1367			
Wilcoxon1 標本検定	p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				
多飲	-	1278	6	2	0	1229	12	1	0	1323	9	0	0	1132	21	2	1	1096	25	2	0
	+	40	119	3	0	51	101	2	0	62	102	4	0	85	64	2	0	85	61	2	0
	2+	12	26	38	0	23	25	25	0	33	26	20	0	36	18	13	1	34	19	12	2
	3+	2	5	14	14	5	11	12	6	10	16	8	6	11	10	8	3	10	9	8	3
	測定症例数	n=1559				n=1503				n=1619				n=1407				n=1368			
Wilcoxon1 標本検定	p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				
多尿	-	1384	9	0	0	1330	12	1	0	1434	7	0	0	1235	16	1	1	1201	16	2	0
	+	28	67	2	0	32	61	1	0	41	60	1	0	55	35	1	0	52	34	2	0
	2+	10	13	20	0	14	12	15	0	19	15	12	0	23	8	5	1	24	7	5	1
	3+	2	2	9	10	3	8	5	6	8	11	2	6	8	10	3	3	7	9	3	3
	測定症例数	n=1556				n=1500				n=1616				n=1405				n=1366			
Wilcoxon1 標本検定	p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				
頻尿	-	1409	5	2	0	1358	6	1	0	1458	5	1	0	1259	12	3	1	1221	15	3	1
	+	29	62	1	0	31	57	1	0	41	59	0	0	54	29	3	0	52	26	6	0
	2+	3	6	21	0	4	11	14	0	6	14	11	0	12	9	4	1	12	9	4	1
	3+	2	1	7	7	3	5	4	4	5	9	1	5	8	6	1	3	7	5	1	3
	測定症例数	n=1555				n=1499				n=1615				n=1405				n=1366			
Wilcoxon1 標本検定	p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				
ソフトドリンク摂取	-	1301	5	1	0	1257	6	1	0	1351	7	0	0	1144	26	4	0	1109	28	3	0
	+	20	170	2	0	32	149	2	0	46	150	3	0	79	96	5	0	76	97	3	0
	2+	2	10	30	1	5	12	22	1	8	14	21	1	13	15	7	2	14	14	7	2
	3+	1	1	4	5	4	2	4	1	5	4	2	2	3	4	1	2	3	3	1	2
	測定症例数	n=1553				n=1498				n=1614				n=1401				n=1362			
Wilcoxon1 標本検定	p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				

項目名	本剤投与開始時 (又は開始前)	測定時期																			
		6ヵ月後				7ヵ月後				8ヵ月後				9ヵ月後				10ヵ月後			
		-	+	2+	3+	-	+	2+	3+	-	+	2+	3+	-	+	2+	3+	-	+	2+	3+
口渇	-	1152	25	2	0	971	26	0	0	950	21	2	0	938	22	1	0	935	24	1	0
	+	106	71	3	1	118	49	3	1	116	46	5	1	116	46	4	1	116	47	3	1
	2+	29	9	10	0	27	9	3	1	24	11	3	0	25	9	4	0	23	12	3	0
	3+	10	6	4	1	13	6	0	0	12	5	0	0	11	6	0	0	11	6	0	0
	測定症例数	n=1429				n=1227				n=1196				n=1183				n=1182			
Wilcoxon1 標本検定	p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				
多飲	-	1146	22	1	0	967	19	4	0	948	20	2	0	935	19	3	0	932	20	3	0
	+	90	61	3	0	100	42	2	0	95	42	2	0	94	42	3	0	98	37	4	0
	2+	36	20	13	2	36	14	8	2	33	16	8	0	36	17	5	0	35	18	5	0
	3+	15	10	9	2	20	8	2	3	16	10	1	3	16	10	1	3	17	10	0	3
	測定症例数	n=1430				n=1227				n=1196				n=1184				n=1182			
Wilcoxon1 標本検定	p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				
多尿	-	1250	15	1	0	1061	14	2	0	1036	13	2	0	1026	10	2	0	1021	12	3	0
	+	57	35	1	0	58	26	1	1	57	27	0	1	57	27	0	1	58	26	1	1
	2+	27	9	5	1	27	8	2	1	25	8	3	0	26	8	2	0	25	8	2	0
	3+	10	10	4	2	12	10	0	2	9	11	0	2	11	9	0	2	11	9	0	2
	測定症例数	n=1427				n=1225				n=1194				n=1181				n=1179			
Wilcoxon1 標本検定	p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				
頻尿	-	1270	14	3	1	1079	14	3	0	1054	13	2	0	1042	11	3	0	1037	15	2	0
	+	59	28	5	0	63	18	4	1	60	19	3	1	61	19	2	1	60	20	3	1
	2+	11	11	4	1	13	8	3	0	13	8	3	0	14	8	2	0	13	8	2	0
	3+	9	7	1	2	9	6	0	2	8	6	0	2	10	4	0	2	10	4	0	2
	測定症例数	n=1426				n=1223				n=1192				n=1179				n=1177			
Wilcoxon1 標本検定	p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				
ソフトドリンク摂取	-	1162	28	3	0	983	26	2	0	957	25	1	0	943	26	1	0	940	25	1	0
	+	79	99	3	0	89	70	5	1	87	71	3	1	88	68	5	1	89	69	4	1
	2+	14	14	8	2	19	10	3	1	19	10	2	2	20	12	1	1	21	11	1	1
	3+	5	5	1	1	4	5	1	0	4	6	0	0	4	6	0	0	4	6	0	0
	測定症例数	n=1424				n=1219				n=1188				n=1176				n=1173			
Wilcoxon1 標本検定	p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				

項目名	本剤投与開始時 (又は開始前)	測定時期																			
		11ヵ月後				12ヵ月後				13ヵ月後				14ヵ月後				15ヵ月後			
		-	+	2+	3+	-	+	2+	3+	-	+	2+	3+	-	+	2+	3+	-	+	2+	3+
口渇	-	930	24	2	0	984	27	2	0	827	17	2	0	821	20	2	0	815	16	3	0
	+	116	47	3	1	123	44	6	1	119	34	3	0	117	32	4	0	114	32	4	0
	2+	23	12	3	0	28	12	4	0	27	8	4	0	26	7	3	0	25	8	3	0
	3+	11	6	0	0	15	6	0	0	11	6	0	2	10	6	0	2	9	5	1	2
	測定症例数	n=1178				n=1252				n=1060				n=1050				n=1037			
Wilcoxon1 標本検定	p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				
多飲	-	929	21	1	0	980	21	2	0	822	18	1	0	817	20	1	0	805	20	3	0
	+	97	38	4	0	105	39	2	0	98	29	3	0	95	29	3	0	95	30	1	0
	2+	35	19	4	0	41	18	8	0	40	12	5	0	37	13	4	0	37	12	5	0
	3+	17	10	0	3	22	10	0	3	18	9	2	3	17	10	1	3	15	10	1	3
	測定症例数	n=1178				n=1251				n=1060				n=1050				n=1037			
Wilcoxon1 標本検定	p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				
多尿	-	1019	13	1	0	1076	13	3	0	901	15	1	0	896	15	2	0	886	15	2	0
	+	58	27	0	1	62	27	1	1	60	21	1	0	58	20	2	0	56	21	1	0
	2+	25	8	2	0	29	10	1	0	28	7	3	0	26	8	1	0	25	8	2	0
	3+	11	9	0	2	15	9	0	2	14	7	1	2	13	8	0	2	11	9	0	2
	測定症例数	n=1176				n=1249				n=1061				n=1051				n=1038			
Wilcoxon1 標本検定	p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				
頻尿	-	1036	14	2	0	1095	15	3	0	922	13	1	0	918	11	2	0	906	13	1	0
	+	60	19	3	1	65	19	4	1	61	17	2	0	59	17	2	0	58	17	2	0
	2+	13	8	2	0	14	9	2	0	15	7	3	0	15	7	2	0	14	8	2	0
	3+	10	4	0	2	13	4	0	2	11	4	0	3	10	4	0	3	9	4	0	3
	測定症例数	n=1174				n=1246				n=1059				n=1050				n=1037			
Wilcoxon1 標本検定	p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				
ソフトドリンク摂取	-	935	26	1	0	995	29	1	0	827	28	2	0	823	27	2	0	813	26	3	0
	+	91	68	3	1	99	67	3	1	108	44	1	0	105	44	2	0	103	45	0	0
	2+	21	10	2	1	21	12	2	1	21	7	4	1	21	7	3	1	21	9	1	1
	3+	4	6	0	0	6	6	0	0	4	7	0	1	3	7	0	1	2	7	0	1
	測定症例数	n=1169				n=1243				n=1055				n=1046				n=1032			
Wilcoxon1 標本検定	p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				

項目名	本剤投与開始時 (又は開始前)	測定時期																			
		16ヵ月後				17ヵ月後				18ヵ月後				19ヵ月後				20ヵ月後			
		-	+	2+	3+	-	+	2+	3+	-	+	2+	3+	-	+	2+	3+	-	+	2+	3+
口渇	-	815	16	2	0	809	21	1	0	806	20	2	0	807	18	1	0	804	16	1	0
	+	114	35	2	0	113	33	4	0	116	31	3	0	114	31	3	0	114	30	4	0
	2+	26	6	4	0	25	8	2	0	25	7	2	1	25	8	2	0	25	7	3	0
	3+	9	5	1	2	9	5	1	2	9	5	1	2	9	6	0	2	9	6	0	2
	測定症例数	n=1037				n=1033				n=1030				n=1026				n=1021			
Wilcoxon1 標本検定	p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				
多飲	-	804	20	3	0	802	21	3	0	800	21	2	0	798	22	1	0	796	19	1	0
	+	94	30	2	0	95	27	3	0	95	26	3	0	94	28	1	0	94	27	1	0
	2+	37	12	5	0	37	13	3	0	37	11	4	1	36	12	4	0	37	13	3	0
	3+	16	9	2	3	16	8	3	3	15	9	3	3	16	10	1	3	16	10	1	3
	測定症例数	n=1037				n=1034				n=1030				n=1026				n=1021			
Wilcoxon1 標本検定	p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				
多尿	-	886	13	3	0	881	17	2	0	880	15	2	0	881	13	1	0	873	14	1	0
	+	56	22	1	0	57	20	1	0	57	20	1	0	56	18	2	0	57	19	1	0
	2+	25	9	1	0	25	8	1	0	25	7	1	1	26	7	1	0	26	7	1	0
	3+	12	8	0	2	12	7	1	2	11	8	1	2	12	8	0	2	12	8	0	2
	測定症例数	n=1038				n=1034				n=1031				n=1027				n=1021			
Wilcoxon1 標本検定	p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				
頻尿	-	903	15	1	0	900	15	2	0	897	14	2	0	897	12	2	0	891	12	2	0
	+	58	16	4	0	59	14	3	0	59	13	3	1	59	11	5	0	59	12	4	0
	2+	15	7	2	0	15	7	2	0	15	7	2	0	15	6	2	0	14	8	2	0
	3+	9	4	0	3	9	4	0	3	9	4	0	3	9	4	0	3	9	4	0	3
	測定症例数	n=1037				n=1033				n=1029				n=1025				n=1020			
Wilcoxon1 標本検定	p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				
ソフトドリンク摂取	-	811	25	4	0	808	26	4	0	805	27	3	0	803	25	3	0	800	25	3	0
	+	103	46	0	0	106	42	0	0	106	40	1	0	107	39	1	0	107	39	0	0
	2+	21	9	1	1	21	9	1	1	21	7	3	1	21	9	1	1	21	8	2	1
	3+	2	7	0	1	2	7	0	1	2	7	0	1	2	7	1	0	2	7	1	0
	測定症例数	n=1031				n=1028				n=1024				n=1020				n=1016			
Wilcoxon1 標本検定	p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				

項目名	本剤投与開始時 (又は開始前)	測定時期																			
		21ヵ月後				22ヵ月後				23ヵ月後				24ヵ月後				最終時点 ^{a)}			
		-	+	2+	3+	-	+	2+	3+	-	+	2+	3+	-	+	2+	3+	-	+	2+	3+
口渇	-	792	22	2	0	796	17	1	0	797	18	1	0	874	21	6	0	1327	32	7	0
	+	113	32	3	0	115	31	2	0	116	29	3	0	124	31	5	0	145	48	5	0
	2+	25	8	2	0	25	7	3	0	27	6	2	0	31	6	5	0	38	9	8	1
	3+	9	5	1	2	9	7	0	2	9	7	0	2	12	7	0	2	12	7	1	2
	測定症例数	n=1016				n=1015				n=1017				n=1124				n=1642			
Wilcoxon1 標本検定	p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				
多飲	-	788	22	1	0	786	22	1	0	792	19	1	0	870	22	4	1	1317	28	4	1
	+	93	27	2	0	96	24	2	0	96	23	2	0	102	26	3	0	123	47	3	0
	2+	37	13	3	0	38	11	4	0	38	12	3	0	43	14	7	0	53	16	10	0
	3+	15	9	3	3	16	11	1	3	15	12	1	3	18	10	1	3	21	13	3	3
	測定症例数	n=1016				n=1015				n=1017				n=1124				n=1642			
Wilcoxon1 標本検定	p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				
多尿	-	868	15	1	0	868	13	1	0	871	12	1	0	956	14	4	0	1438	17	4	0
	+	57	18	2	0	58	17	2	0	58	18	1	0	63	19	3	0	74	27	4	0
	2+	26	7	1	0	25	8	1	0	26	7	1	0	29	9	2	0	32	12	4	0
	3+	11	8	1	2	12	9	0	2	11	10	0	2	14	8	0	2	15	9	1	2
	測定症例数	n=1017				n=1016				n=1018				n=1123				n=1639			
Wilcoxon1 標本検定	p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				
頻尿	-	885	13	2	0	882	14	2	0	881	17	2	0	967	19	5	0	1457	22	6	0
	+	59	13	3	0	60	13	2	0	60	12	3	0	65	16	2	0	75	25	2	0
	2+	15	7	2	0	15	7	2	0	15	7	2	0	15	9	3	0	16	11	4	0
	3+	9	4	0	3	10	4	0	3	10	4	0	3	12	4	1	2	12	4	2	2
	測定症例数	n=1015				n=1014				n=1016				n=1120				n=1638			
Wilcoxon1 標本検定	p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				
ソフトドリンク摂取	-	794	25	3	0	790	27	3	0	794	25	3	0	879	31	2	0	1336	39	2	0
	+	105	41	0	0	106	40	0	0	106	40	0	0	118	40	0	0	134	68	0	0
	2+	21	8	2	1	21	9	1	1	22	9	0	1	23	10	2	1	26	10	7	1
	3+	2	7	1	0	3	7	1	0	3	7	1	0	4	7	1	0	5	7	1	0
	測定症例数	n=1010				n=1009				n=1011				n=1118				n=1636			
Wilcoxon1 標本検定	p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				p<0.0001				

a) 最終の評価時点

3.6.3.2.3 糖尿病合併なしの症例での血糖モニタリング項目の推移

糖尿病を合併していない症例 1682 例において空腹時血糖値、随時血糖値及び HbA1c の測定値に関して、投与開始時（又は開始前）と投与開始後（すべての測定値を含む）の最悪値を CPMS-J 基準で分類し、その推移を検討した [Table 3-26, Table 3-27]。

本剤投与開始から不変であった患者は、糖尿病合併なし症例のうち 54.64%、1 段階悪化は 35.43%、2 段階悪化は 9.93%であった [Table 3-26]。不変であった症例の中止率は正常型では 29.02%、境界型では 27.78%、糖尿病・糖尿病を強く疑うでは 20.00%であった。1 段階悪化した症例の中止率は正常型から境界型では 16.87%、境界型から糖尿病・糖尿病を強く疑う症例では 21.21%であり、正常型から糖尿病・糖尿病を強く疑うに 2 段階悪化した症例では 14.37%であった [Table 3-27]。

このように、1 段階悪化又は 2 段階悪化と本剤の中止率との間に明らかな相関は認められなかった。

Table 3-26 血糖モニタリング項目の推移（症例割合）（新規投与開始症例）

推移	症例数 (%)
評価対象	1682
不変	919 (54.64)
1 段階悪化	596 (35.43)
2 段階悪化	167 (9.93)

分母は、評価対象（不変+1 段階悪化+2 段階悪化）の症例数とした。

不変：正常型（プロトコール A）又は境界型（プロトコール B）から変化なし

1 段階悪化：正常型（プロトコール A）から境界型（プロトコール B）又は境界型（プロトコール B）から糖尿病・糖尿病を強く疑う（プロトコール C）

2 段階悪化：正常型（プロトコール A）から糖尿病・糖尿病を強く疑う（プロトコール C）

Table 3-27 血糖モニタリング項目の推移（シフトテーブル）（新規投与開始症例）

		投与開始後（最高値）			
		正常型	境界型	糖尿病・糖尿病を強く疑う	合計
本剤投与開始時 （又は開始前）	正常型	865(51.27) [251(29.02)]	563(33.37) [95(16.87)]	167(9.90) [24(14.37)]	1595(94.55)
	境界型		54(3.20) [15(27.78)]	33(1.96) [7(21.21)]	87(5.16)
	糖尿病・糖尿病を強く疑う			5(0.30) [1(20.00)]	5(0.30)
	合計	865(51.27) [251(29.02)]	617(36.57) [110(17.83)]	205(12.15) [32(15.61)]	1687

本剤投与開始時（又は開始前）と投与開始後の時点の 2 時点を有する症例を対象とした（各セル上段を分母とした）。

[]：各セル上段の症例数を分母とした、104 週まで投与が継続していない症例数及び割合

本剤投与開始時（又は開始前）の測定値がない症例：6 例（本集計の対象外）

3.6.3.2.4 糖尿病の既往歴／合併症有無の症例における前治療薬並びに併用薬の使用状況と糖尿病合併症と死亡の発現状況

クエチアピン並びにオランザピンは、糖尿病の既往歴／合併症のある患者には禁忌とされている。糖尿病既往歴／合併症の有無別でクエチアピン又はオランザピンの使用状況を [Table 3-28](#) に示す。

糖尿病の既往歴／合併症のある症例では 39.37% (50/127 例) , 既往歴／合併症のない症例では 88.98% (1542/1733 例) でこれらの薬剤が使用されており, 糖尿病の既往歴／合併症のある症例でのクエチアピン又はオランザピン使用頻度は低かったことが示された。

また, 糖尿病既往歴／合併症の有無別の併用薬使用状況は, 糖尿病既往歴／合併症のある症例で血糖降下剤が 63.78% (81/127 例) , インスリン製剤が 8.66% (11/127 例) , 脂質異常症治療薬が 24.41% (31/127 例) であり, 糖尿病既往歴／合併症のない症例で血糖降下剤が 1.15% (20/1733 例) , インスリン製剤が 0.00% (0/1733 例) , 脂質異常症治療薬が 6.52% (113/1733 例) であった。

Table 3-28 既往歴/合併症有無別の前治療薬と併用薬使用状況（新規投与開始症例）

既往歴／合併症 (糖尿病)	該当症例数 (%) ¹⁾	前治療薬 ²⁾	併用薬 ²⁾		
		クエチアピン 又は オランザピン	血糖降下剤	インスリン製剤	脂質異常症治療薬
なし	1733 (93.17)	1542 (88.98)	20 (1.15)	0 (0.00)	113 (6.52)
あり	127 (6.83)	50 (39.37)	81 (63.78)	11 (8.66)	31 (24.41)

既往歴／合併症（糖尿病）が不明・未記載の症例は除外した。

1) 安全性解析対象症例（新規投与開始症例）を分母とした。

2) 該当症例数を分母とした。

転帰死亡となった血糖値上昇を認めた症例の経過は [3.6.4 項死亡例](#) に記述する。なお, 糖尿病性ケトアシドーシス, 糖尿病性昏睡等の糖尿病合併症を発現した症例は認められなかった。

3.6.3.3 心疾患（心筋炎, 心筋症を含む）

心疾患（心筋炎, 心筋症を含む）の有害事象発現率は 11.13% (207/1860 例) , 副作用発現率は 9.52% (177/1860 例) であった [[Table 3-16](#), [Table 3-17](#)] 。

副作用の発現までの日数は中央値 121.0 日で, 発現症例のうち回復又は軽快に至った症例は副作用発現症例の 51.98% (92/177 例) , 未回復で経過観察終了となった症例は 41.24% (73/177 例) で, 後遺症ありとなった症例はなく, 死亡に至った症例は 3 例 (1.69%) であった ([3.6.4 項死亡例](#) 参照)。回復又は軽快の転帰までの日数は, 中央値 65.0 日であった。

発現率が高頻度であった PT 別の副作用発現率は頻脈が 6.40% (119/1860 例) で, 次いで洞性頻脈が 1.77% (33/1860 例) であった [[Table 3-15](#)] 。

発現時期別の副作用発現状況 (3.6.1.5 項) より、「心臓障害」の SOC は投与開始 24 週までに約 50%以上 (99/177 例) が発現したが、24 週以上 52 週未満に 32 例、52 週以降も 44 例と 52 週以降にも認められた。

承認申請時までに行われた国内臨床試験 (1301, 1201, 1202, 1203 試験) で 2 例以上に認められた心臓系の有害事象は頻脈が 19.5% (15/77 例)、洞性頻脈が 6.5% (5/77 例)、心電図 T 波逆転が 5.2% (4/77 例)、心嚢液貯留が 5.2% (4/77 例)、拡張機能障害が 3.9% (3/77 例)、脳性ナトリウム利尿ペプチド上昇 2.6% (2/77 例) であり、心筋症、心筋炎は認められなかったものの、1 例に心膜炎 NOS 並びに心膜疾患 NOS が認められた。

本調査では承認申請時に得られた結果から想定されたリスクと比べて新たな心疾患のリスク又はその悪化を示唆するような結果は本調査で得られなかった。

3.6.3.4 性腺機能低下症 (月経異常、乳汁漏出症等を含む)

性腺機能低下症 (月経異常、乳汁漏出症等を含む) の有害事象発現率は 0.32% (6/1860 例)、副作用発現率は 0.32% (6/1860 例) であった [Table 3-16, Table 3-17]。

副作用の発現までの日数は中央値 161.0 日で、発現症例のうち回復又は軽快に至った症例は副作用発現症例の 66.67% (4/6 例)、未回復で経過観察終了となった症例は 16.67% (1/6 例) で、後遺症ありとなった症例並びに死亡に至った症例はなかった。回復又は軽快の転帰までの日数は、中央値 33.5 日であった。

PT 別の副作用発現率は、不規則月経が 0.16% (3/1860 例) で、無月経、乳腺炎及び乳汁分泌障害が各 0.05% (1/1860 例) であった [Table 3-15]。

承認申請時までに行われた国内臨床試験 (1301, 1201, 1202, 1203 試験) で SOC 「生殖系および乳房障害」にて 2.6% (2/77 例)、PT 別では月経困難症、子宮内膜増殖症、閉経期症状の 1.3% (1/77 例) であった。

いずれも発現例数が少なく、承認時に想定されたリスクと比べ、新たな性腺機能低下症のリスク又はその悪化を示唆するような結果は、本調査で得られなかった。

3.6.3.5 自殺関連事象 (自殺企図・自殺念慮等を含む)

自殺関連事象 (自殺企図、自殺念慮等を含む) の有害事象発現率は 1.83% (34/1860 例)、副作用発現率は 0.27% (5/1860 例) であった [Table 3-16, Table 3-17]。

副作用の発現までの日数は中央値 71.0 日で、発現症例のうち回復又は軽快に至った症例は副作用発現症例の 80.00% (4/5 例)、未回復で経過観察終了となった症例並びに後遺症ありとなった症例はなく、死亡に至った症例は 1 例であった (3.6.4 項参照)。回復又は軽快の転帰までの日数は、中央値 22.0 日であった。

PT 別の副作用発現率は、自殺企図及び自殺念慮が各 0.11% (2/1860 例) で、故意の自傷行為及び自殺既遂が各 0.05% (1/1860 例) であった [Table 3-15]。

いずれも発現例数が少なく、承認時に想定されたリスクと比べ、新たな自殺関連事象のリスク又はその悪化を示唆するような結果は、本調査で得られなかった。

3.6.3.6 痙攣発作

痙攣発作の有害事象発現率は 7.15% (133/1860 例)、副作用発現率は 6.45% (120/1860 例) であった [Table 3-16, Table 3-17]。

痙攣発作の副作用の発現までの日数は中央値 112.0 日で、発現症例のうち回復又は軽快に至った症例は副作用発現症例の 94.17% (113/120 例)、未回復で経過観察終了となった症例は 5.00% (6/120 例) で、後遺症あり若しくは死亡に至った症例はなかった。なお、回復又は軽快の転帰までの日数は中央値 3.5 日であった。

PT 別の副作用発現率は痙攣発作が 4.25% (79/1860 例)、次いで全身性強直性間代性発作が 1.08% (20/1860 例)、てんかんが 0.70% (13/1860 例)、ミオクロニーてんかんが 0.43% (8/1860 例) であった [Table 3-15]。

承認申請時までに行われた国内臨床試験 (1301, 1201, 1202, 1203 試験) では、痙攣関連の有害事象発現率は 3.9% (3/77 例) であり、発現率の頻度は臨床試験結果と比較して高かったものの、回復又は軽快に至った症例が 9 割、かつ転帰までの中央値が 2 日間と短期間であることから、継続的に現行の痙攣に対する注意喚起を行うことで問題ないと考えた。

3.6.4 死亡例

安全性解析対象症例 1902 例のうち、有害事象により死亡に至った症例は 18 例 29 件報告された。死亡に至った有害事象の一覧を Table 3-29 に示す。

また、血液学的一般検査による白血球減少症を認めた死亡症例並びに血糖値上昇から転帰死亡に至った症例、心疾患関連の副作用により転帰が死亡に至った症例、自殺関連事象の副作用により転帰が死亡となった症例の詳細を示す。

Table 3-29 死亡例一覧（新規投与開始症例と臨床試験・個人輸入からの移行症例）

調査開始前のクロザリル投与状況	性別	年齢	事象 (MedDRA PT)	有害事象名 (医師記載)	発現時本剤 投与量 (mg/日)	発現までの 日数 (日)	転帰までの 日数 (日)	転帰	重篤度 詳細 ¹⁾	本剤との 因果関係 ²⁾	血液学的一般検査による白血球減少症 又は好中球減少症			
											白血球減少症 又は好中球減 少症有無 ³⁾	無顆粒球症 ⁴⁾ 有無	白血球減少症 又は好中球減 少症 までの期間 (日) ⁵⁾	回復 ⁶⁾ する までの期間 (日) ⁷⁾
新規投与開始症例	男	65	肺の悪性新生物	肺癌	250	663	283	死亡	1	関連なし	なし			
新規投与開始症例	女	45	突然死	原因不明の突然死	600	230	1	死亡	1	関連なし	なし			
新規投与開始症例	男	62	多臓器機能不全症候群	多臓器不全	0	400	2	死亡	1	関連あり	なし			
新規投与開始症例	男	53	肺癌第4期，細胞タイプ不明	肺癌	200	143	19	死亡	1	関連なし	なし			
新規投与開始症例	男	55	血中ブドウ糖増加	血糖値上昇	350	318	113	死亡	7	関連あり	なし			
新規投与開始症例	男	55	心筋梗塞	心筋梗塞	0	430	1	死亡	1	関連なし	なし			
新規投与開始症例	男	24	事故	転落死	450	203	1	死亡	1	関連なし	なし			
新規投与開始症例	女	35	自殺既遂	自殺	100	25	2	死亡	1	関連なし	なし			
新規投与開始症例	女	61	心肺停止	窒息	450	398	1	死亡	1	関連なし	なし			
新規投与開始症例	女	61	窒息	窒息	450	398	1	死亡	1	関連なし	なし			
新規投与開始症例	女	61	誤嚥	誤嚥	450	398	1	死亡	1	関連なし	なし			

調査開始前の クロザリル投 与状況	性別	年齢	事象 (MedDRA PT)	有害事象名 (医師記載)	発現時本剤 投与量 (mg/日)	発現までの 日数 (日)	転帰までの 日数 (日)	転帰	重篤度 詳細 ¹⁾	本剤との 因果関係 ²⁾	血液学的一般検査による白血球減少症 又は好中球減少症			
											白血球減少症 又は好中球減 少症有無 ³⁾	無顆粒球症 ⁴⁾ 有無	白血球減少症 又は好中球減 少症 までの期間 (日) ⁵⁾	回復 ⁶⁾ する までの期間 (日) ⁷⁾
新規投与 開始症例	女	61	嘔吐	嘔吐	450	398	1	死亡	1	関連なし	なし			
新規投与 開始症例	男	52	窒息	窒息	600	260	1	死亡	1	関連なし	なし			
新規投与 開始症例	男	52	息詰まり	誤嚥	600	260	1	死亡	1	関連なし	なし			
新規投与 開始症例	女	43	心筋虚血	急性虚血性心疾 患の疑い	0	10	1	死亡	1	関連あり	なし			
新規投与 開始症例	男	63	菌血症	菌血症	350	345	26	死亡	1	関連あり	1	なし	346	2
新規投与 開始症例	男	63	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	350	345	26	死亡	1	関連あり	1	なし	346	2
新規投与 開始症例	男	42	心筋梗塞	死亡	0	242	1	死亡	1	関連あり	なし			
新規投与 開始症例	男	36	鎮静	昏迷ないし過鎮 静	-	-	-	死亡	2	関連なし	なし			
新規投与 開始症例	男	36	体重減少	拒食による体重 減少	-	-	-	死亡	2	関連なし	なし			
新規投与 開始症例	男	36	栄養障害	栄養失調に起因 する意識障害, 多臓器不全	0	547	7	死亡	1	関連あり	なし			
新規投与 開始症例	男	36	意識変容状態	栄養失調に起因 する意識障害, 多臓器不全	0	547	7	死亡	1	関連あり	なし			

調査開始前の クロザリル投 与状況	性別	年齢	事象 (MedDRA PT)	有害事象名 (医師記載)	発現時本剤 投与量 (mg/日)	発現までの 日数 (日)	転帰までの 日数 (日)	転帰	重篤度 詳細 ¹⁾	本剤との 因果関係 ²⁾	血液学的一般検査による白血球減少症 又は好中球減少症			
											白血球減少症 又は好中球減 少症有無 ³⁾	無顆粒球症 ⁴⁾ 有無	白血球減少症 又は好中球減 少症 までの期間 (日) ⁵⁾	回復 ⁶⁾ する までの期間 (日) ⁷⁾
新規投与 開始症例	男	36	多臓器機能不全 症候群	栄養失調に起因 する意識障害、 多臓器不全	0	547	7	死亡	1	関連あり	なし			
新規投与 開始症例	女	62	誤嚥	誤嚥	100	18	1	未回復	1	関連なし	なし			
新規投与 開始症例	男	40	急性心不全	心不全	600	418	1	死亡	1	関連あり	なし			
新規投与 開始症例	女	29	自殺既遂	自殺	600	166	1	死亡	1	関連なし	なし			
新規投与 開始症例	男	39	肺炎	急性肺炎	50	7	5	死亡	1	関連あり	なし			
新規投与 開始症例	男	39	循環虚脱	急性循環不全	0	11	1	死亡	1	関連あり	なし			
新規投与 開始症例	女	34	自殺既遂	自殺	0	25	1	死亡	1	関連あり	なし			

1) 1.死亡, 2.死亡につながる恐れ, 3.障害, 4.入院, 5.1-4 に準じて重篤, 6.先天異常, 7.未記載, - 非該当

2) 医師記載の判定で本剤との因果関係が否定されていない場合は, 「関連あり」と表示した。

3) 血液学的一般検査による白血球減少症又は好中球減少症

1:安全性解析期間内に発現

2:安全性解析期間(本剤投与中止日+30日)超に発現(中止症例)

3:安全性解析期間(2年観察完了日+30日超)超に発現(2年観察完了症例)

4) 好中球数 500/mm³未満

5) 白血球減少症又は好中球減少症判定日 - 本剤投与開始日 + 1

6) 白血球数 ≥ 4000/mm³かつ好中球数 ≥ 2000/mm³

7) 回復した日 - 白血球減少症又は好中球減少症判定日 + 1

血液学的一般検査による『白血球減少症』又は『好中球減少症』から転帰死亡に至った症例

本剤を維持用量 350 mg/日で投与されていた 63 歳男性に、投与開始から 345 日目に菌血症と誤嚥性肺炎が認められ、同日から抗生剤のタゾバクタム、ピペラシリンの投与が開始された。346 日目に白血球数 2100/mm³、好中球数 1932/mm³となり、白血球減少症及び好中球減少症を認め、本剤の投与を中止したところ、翌日に白血球数 7600/mm³、好中球数 7220/mm³へと回復した。誤嚥性肺炎の治療を継続したが全身状態は改善せず、菌血症及び誤嚥性肺炎発症から 26 日目に死亡となった。

医師は「(患者は)もともと白血球数が低く、栄養状態も悪かった。肺気腫の合併があり呼吸能は低く、肺炎に対する加療が奏効せず重症化した。クロザピンによる白血球低下が誘因となっている可能性は否定できない。」と報告しており、死亡と本剤との因果関係は否定されなかった。当該患者の本剤投与前の白血球数は 5200/mm³、好中球数は 3328/mm³であった。

血糖値上昇から転帰死亡に至った症例

糖尿病の合併症がない 55 歳男性に、本剤投与開始 92 日目に口渇の症状が認められたが、発現から 115 日目に回復した。維持用量 350 mg/日で本剤の投与は継続されたが、本剤投与開始 318 日目に血糖値上昇が認められた(随時血糖値: 189 mg/dL, HbA1c (NGSP 値) 5.3%)

その後、本剤投与開始 430 日目に心筋梗塞を併発し、死亡となった。本剤投与は投与開始から 429 日目で終了となった。医師により、血糖値上昇は因果関係あり、心筋梗塞は因果関係なしと判定された。なお、当該症例は本剤投与開始から高血圧を合併しており、本剤投与開始よりバルサルタン、アムロジピン、ニトラゼパムを服用しており、本剤投与開始 99 日目にプロプラノロールを追加し血圧コントロールされていた。

心筋虚血により転帰死亡に至った症例

軽度の肺炎、低ナトリウム血症、尿路感染症を合併する 43 歳女性は本剤投与開始から 10 日目に心筋虚血を発症し、発現した当日に転帰死亡となった。本剤投与は投与開始から 9 日目に終了した。医師は「呼吸状態については入院時から SpO₂: 96-99% でほぼ経過していた。呼吸苦もなかった。本剤投与 2 日目に一過性に SpO₂: 91% まで低下し、息苦しいと訴えたが、5 分後には SpO₂: 95% 以上に回復した。その後も息苦しいと時に訴えることがあったが、SpO₂: 95-99% で推移した。死亡時画像診断 (AI) 施行されたが、脳浮腫、脳卒中を含め明らかな死因となる異常所見なく、心臓の状態についても明らかな異常所見は認めなかった。」と報告した。医師は心筋虚血と本剤との因果関係を不明を判断した。他の有害事象では故意の自傷行為並びに血中クレアチンホスホキナーゼ増加(医師は事象による CK 上昇と判断)が本剤との因果関係は否定され、転帰は未回復となった。

心筋梗塞により転帰死亡に至った症例

脂肪肝並びに高血圧を合併する 42 歳男性は本剤投与開始から 242 日目に心筋梗塞を発症し、発症と同日に転帰死亡となった。本剤投与は投与開始から 234 日目に中止した。

医師は心筋梗塞と本剤との因果関係を不明と判断した。他の有害事象では脳波異常、振戦が本剤との因果関係は否定されず、転帰は未回復となった。

急性心不全により転帰死亡に至った症例

高血圧を合併する 40 歳男性は本剤投与開始から 418 日目に急性心不全を発症し、発症と同日に転帰死亡となった。本剤投与は投与開始から 418 日目に終了した。

医師は急性心不全と本剤との因果関係はありと判断した。他の有害事象は強直性痙攣が死亡につながる恐れのある重篤な有害事象で本剤との因果関係を否定されなかったが、死因とは判断されず、転帰は未回復となった。流涎過多は本剤との因果関係は否定されず、転帰は未回復となった。

自殺既遂により転帰死亡に至った症例

下痢を合併する 34 歳女性は投与開始から 25 日目に自殺既遂を認め転帰死亡となった。本剤投与は 22 日目に副作用の不明熱により中止した。

医師は自殺既遂と本剤との因果関係は不明と判断した。他の有害事象では発熱が本剤との因果関係は否定されず、転帰は未回復となった。

3.6.5 その他の安全性

3.6.5.1 Drug-induced Extrapyramidal Symptoms Scale (DIEPSS) 評価

安全性解析対象症例のうち、本剤投与前後の薬原性錐体外路症状評価尺度 (Drug-induced Extrapyramidal Symptoms Scale, 以下 DIEPSS) の評価が得られた新規投与開始症例 1613 例における、DIEPSS 合計スコア (流涎を除く) の変化量の推移を [Table 3-30](#), [Figure 3-5](#) に示す。

反応性不良、耐容性不良並びにその合計の集団のいずれでも投与開始前と比較して DIEPSS 合計スコアは低下し、薬原性錐体外路症状の発現は低減傾向を示した。

Table 3-30 各評価時期における DIEPSS 合計スコア及び本剤投与開始時（又は開始前）からの変化量の推移（流涎を除く）

反応性不良 /耐容性不良	評価時期	評価 症例数	DIEPSS 合計スコア 平均値±標準偏差	本剤投与開始時（又は開始前）からの DIEPSS 合計スコアの変化量 ^o		p 値 paired t-test
				平均値±標準偏差	平均値の 95%信頼区間	
合計 ^{b)}	本剤投与開始時 （又は開始前）	1613	2.4 ± 3.47	-	-	-
	1 ヶ月後	1506	1.7 ± 2.57	-0.6 ± 2.06	[-0.72 - -0.51]	p<0.0001
	3 ヶ月後	1594	1.5 ± 2.42	-0.8 ± 2.44	[-0.97 - -0.73]	p<0.0001
	6 ヶ月後	1403	1.3 ± 2.32	-1.1 ± 2.89	[-1.21 - -0.91]	p<0.0001
	12 ヶ月後	1265	1.2 ± 2.26	-1.2 ± 3.04	[-1.41 - -1.08]	p<0.0001
	18 ヶ月後	1086	1.1 ± 2.21	-1.3 ± 3.06	[-1.51 - -1.14]	p<0.0001
	24 ヶ月後	1147	1.1 ± 2.18	-1.4 ± 3.21	[-1.60 - -1.23]	p<0.0001
	最終時点 ^{a)}	1613	1.2 ± 2.32	-1.2 ± 3.09	[-1.31 - -1.01]	p<0.0001
反応性不良	本剤投与開始時 （又は開始前）	1554	2.2 ± 3.21	-	-	-
	1 ヶ月後	1449	1.6 ± 2.39	-0.6 ± 1.98	[-0.66 - -0.46]	p<0.0001
	3 ヶ月後	1537	1.4 ± 2.26	-0.8 ± 2.34	[-0.90 - -0.66]	p<0.0001
	6 ヶ月後	1353	1.3 ± 2.23	-1.0 ± 2.74	[-1.10 - -0.81]	p<0.0001
	12 ヶ月後	1220	1.1 ± 2.17	-1.1 ± 2.84	[-1.28 - -0.96]	p<0.0001
	18 ヶ月後	1049	1.0 ± 2.07	-1.2 ± 2.94	[-1.43 - -1.07]	p<0.0001
	24 ヶ月後	1106	1.0 ± 2.06	-1.3 ± 3.03	[-1.49 - -1.13]	p<0.0001
	最終時点 ^{a)}	1554	1.1 ± 2.20	-1.1 ± 2.92	[-1.20 - -0.91]	p<0.0001
耐容性不良	本剤投与開始時 （又は開始前）	114	6.1 ± 5.74	-	-	-
	1 ヶ月後	109	3.9 ± 4.13	-1.9 ± 3.17	[-2.55 - -1.34]	p<0.0001
	3 ヶ月後	111	3.4 ± 3.95	-2.7 ± 3.99	[-3.44 - -1.94]	p<0.0001
	6 ヶ月後	96	2.7 ± 3.31	-3.4 ± 4.53	[-4.30 - -2.47]	p<0.0001
	12 ヶ月後	81	2.5 ± 3.17	-4.1 ± 5.15	[-5.25 - -2.97]	p<0.0001
	18 ヶ月後	68	2.5 ± 3.51	-3.7 ± 4.98	[-4.90 - -2.49]	p<0.0001
	24 ヶ月後	73	2.4 ± 3.40	-4.2 ± 5.47	[-5.51 - -2.96]	p<0.0001
	最終時点 ^{a)}	114	2.6 ± 3.53	-3.5 ± 5.00	[-4.45 - -2.59]	p<0.0001

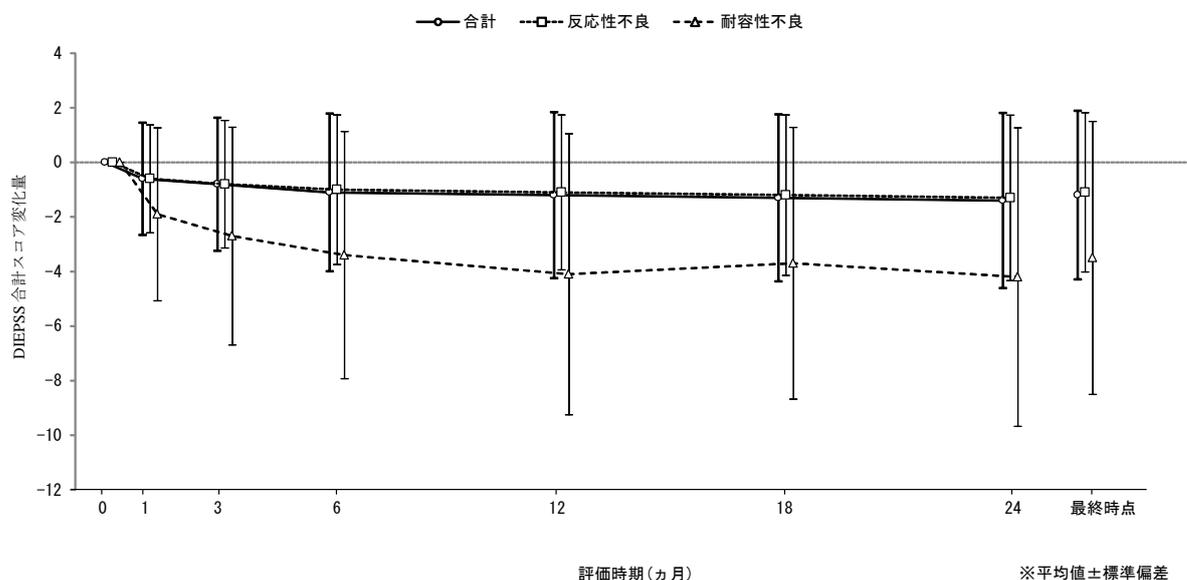
a) 最終の評価時点

b) 反応性不良及び耐容性不良の両方に該当した症例は1例と取り扱った。不明については合計には含めないとした。

c) 投与開始後値-本剤投与開始時（又は開始前）値

DIEPSS 合計スコア：歩行・動作緩慢・筋強剛・振戦・アカシジア・ジストニア・ジスキネジアの7項目の合計値

Figure 3-5 各評価時期における本剤投与開始時（又は開始前）からの DIEPSS 合計スコア変化量の推移図（流涎を除く）



DIEPSS 合計スコア：歩行・動作緩慢・筋強剛・振戦・アカシジア・ジストニア・ジスキネジアの7項目の合計値

3.6.5.2 体重の変化

安全性解析対象症例のうち、体重が測定された新規投与開始症例 1602 例で、本剤投与開始時からの体重変化が 7% を超える患者割合を観察時期ごとに観察した [Table 3-31]。

本剤の投与開始時より体重が 7% 以上減少した被験者の割合は、投与 1 ヶ月後に 5.44% (76/1396 例) であり、その後 19 ヶ月後 (35.01%) まで徐々に増加し、その後 24 ヶ月後 (36.20%) まではほぼ一定で推移した。発現時期別の副作用発現状況 (3.6.1.5 項) からも、体重減少の副作用の 40% 以上 (35 例) は投与 6 ヶ月後 (24 週目) までに認められたが、6~12 ヶ月 (24 週以上 52 週未満) で 1.23% (20 例)，12 ヶ月以降 (52 週以降) でも 0.87% (13 例) 認められている。

一方、本剤の投与開始時より体重が 7% 以上増加した被験者の割合は、投与 1 ヶ月後に 2.44% であり、その後 17 ヶ月後 (25.81%) まで徐々に増加し、その後 24 ヶ月後 (26.51%) まではほぼ一定で推移した。発現時期別の副作用発現状況からも、体重増加の副作用の 40% 以上 (60 例) は投与 6 ヶ月後 (24 週目) までに認められたが、6~12 ヶ月 (24 週以上 52 週未満) で 2.40% (39 例)，12 ヶ月以降 (52 週以降) でも 1.87% (28 例) 認められている。

このように本剤投与開始後の体重変化の約 40% は投与開始 24 週までに認めることが多いものの、52 週以降認めることも多い。しかしながら、重篤な有害事象は体重減少の 1 件のみであり、本剤投与中に特別な検査は不要であるが、定期的な体重管理が重要と考えられた。

Table 3-31 観察時期別の投与開始時から 7%以上体重変化した症例数と割合

観察時期	合計	本剤投与開始時（又は開始前） より体重が 7%以上減少		本剤投与開始時（又は開始前） より体重が 7%以上増加	
		症例数	(%)	症例数	(%)
1 ヶ月後	1396	76	(5.44)	34	(2.44)
2 ヶ月後	1345	156	(11.60)	74	(5.50)
3 ヶ月後	1372	219	(15.96)	120	(8.75)
4 ヶ月後	1158	228	(19.69)	137	(11.83)
5 ヶ月後	1100	265	(24.09)	164	(14.91)
6 ヶ月後	1098	278	(25.32)	174	(15.85)
7 ヶ月後	954	266	(27.88)	171	(17.92)
8 ヶ月後	930	269	(28.92)	174	(18.71)
9 ヶ月後	933	288	(30.87)	194	(20.79)
10 ヶ月後	923	291	(31.53)	198	(21.45)
11 ヶ月後	901	279	(30.97)	208	(23.09)
12 ヶ月後	943	305	(32.34)	206	(21.85)
13 ヶ月後	779	259	(33.25)	181	(23.23)
14 ヶ月後	767	252	(32.86)	179	(23.34)
15 ヶ月後	759	249	(32.81)	183	(24.11)
16 ヶ月後	759	254	(33.47)	181	(23.85)
17 ヶ月後	744	251	(33.74)	192	(25.81)
18 ヶ月後	767	251	(32.72)	198	(25.81)
19 ヶ月後	754	264	(35.01)	190	(25.20)
20 ヶ月後	743	256	(34.45)	197	(26.51)
21 ヶ月後	758	270	(35.62)	193	(25.46)
22 ヶ月後	739	256	(34.64)	193	(26.12)
23 ヶ月後	737	252	(34.19)	190	(25.78)
24 ヶ月後	826	299	(36.20)	219	(26.51)
最終時点 ^{a)}	1602	497	(31.02)	327	(20.41)

a) 最終の評価時点

3.6.6 特別な背景を有する患者

安全性解析対象症例かつ新規投与開始症例には、小児並びに妊産婦症例がそれぞれ 3 例と 1 例含まれ、有害事象並びに副作用はすべての症例に認められたが、特筆すべき事象は認められなかった。また、高齢者、腎機能障害を有する症例並びに肝機能障害を有する症例の有害事象発現率及び副作用発現率も新規投与開始症例全体の各発現率を大幅に上回るものではなかった。

特別な背景を有する患者に対する特筆すべきリスクは確認されなかったが、その概要を 3.6.6.1 ~3.6.6.5 に示す。

3.6.6.1 小児

小児（15 歳未満）3 例にて、有害事象は 3 例 15 件認められ、有害事象発現率は 100.00%（3/3 例）であった。PT 別の有害事象は、悪心及び振戦が各 2 件、構語障害、流涎過多、体重減少、便秘、鉄欠乏性貧血、筋固縮、脳波異常、痙攣発作、咳嗽、発熱及びリンパ球数減少が各 1 件であ

った。副作用は3例13件認められ、副作用発現率は100.00%（3/3例）であった。PT別の副作用は、悪心及び振戦が各2件、構語障害、流涎過多、体重減少、便秘、筋固縮、脳波異常、痙攣発作、発熱及びリンパ球数減少が各1件であった。

3.6.6.2 高齢者

高齢者（65歳以上）68例にて、有害事象は63例287件認められ、有害事象発現率は92.65%（63/68例）であった。PT別の有害事象は流涎過多の24件が最も多く、次いで便秘が17件、鎮静が15件、傾眠が13件、白血球数減少が11件の順であった。副作用は58例201件認められ、副作用発現率は85.29%（58/68例）であった。PT別の副作用は流涎過多の23件が最も多く、次いで便秘が16件、鎮静が15件、傾眠が13件、血中ブドウ糖増加及び白血球数減少が各7件の順であった。

3.6.6.3 妊産婦

妊産婦1例にて、既知非重篤の倦怠感が認められた。転帰は回復であった。また、同症例において、未知重篤の精神的機能代償不全が報告されたが、本剤との因果関係は否定された。転帰は軽快であった。

3.6.6.4 腎機能障害を有する患者

合併症（腎機能障害）を有する患者22例にて、有害事象は19例95件認められ、有害事象発現率は86.36%（19/22例）であった。PT別の有害事象は流涎過多の9件が最も多く、次いで倦怠感及び便秘の各4件、血中ブドウ糖増加及び好中球数減少の各3件の順であった。副作用は17例76件認められ、副作用発現率は77.27%（17/22例）であった。PT別の副作用は流涎過多の9件が最も多く、次いで倦怠感及び便秘の各4件、好中球数減少の3件の順であった。

3.6.6.5 肝機能障害を有する患者

合併症（肝機能障害）を有する患者43例において、有害事象は37例167件認められ、有害事象発現率は86.05%（37/43例）であった。PT別の有害事象は流涎過多の19件が最も多く、次いで便秘の14件、悪心の7件、傾眠の6件の順であった。副作用は35例127件認められ、副作用発現率は81.40%（35/43例）であった。PT別の副作用は流涎過多の19件が最も多く、次いで便秘の14件、悪心の6件、肝機能異常、傾眠及び倦怠感の各5件の順であった。

3.7 有効性

本調査では有効性評価として CGI-C 評価と BPRS スコアを採用し、2つの有効性指標での相関性を確認した。

承認申請時までに行われた国内臨床試験では反応性不良により投与された症例は1301試験で43例、1201試験で22例であり、耐容性不良により投与された症例は1201試験で8例であった。

国内臨床試験では、本剤使用理由の別によらず有効性が認められていることから、本調査においても反応性不良又は耐容性不良の症例に分類し、有効性を検討した。

3.7.1 CGI-C 評価

有効性解析対象症例のうち、新規投与開始症例 1856 例の評価時期別の CGI-C 評価の推移を Table 3-32 に示す。反応性不良及び耐容性不良合計の集団での最終時点の評価は、「中等度改善」が 34.48% (640/1856 例) で最も高く、「著明改善」及び「中等度改善」をあわせた改善率は 57.87% (1074/1856 例) であった。反応性不良及び耐容性不良合計の集団での改善率の推移は、3 ヶ月後が 48.79% (905/1855 例) で低く、12 ヶ月後が 63.12% (984/1559 例) を示し、その後は 24 ヶ月まで 60%以上を維持した。

また、反応性不良及び耐容性不良それぞれの集団における最終時点での評価、並びに「著明改善」及び「中等度改善」をあわせた改善率の推移は、合計の集団と同様の傾向を示した。

Table 3-32 各評価時期における CGI-C 評価の推移

反応性不良 /耐容性不良	評価時期	Clinical Global Impression of Change (CGI-C)									
		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変 (又は 症状維持)	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能	合計	有効 ^{b)}
		症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数	症例数 (%)
合計 ^{c)}	3ヵ月後	323 (17.41)	582 (31.37)	626 (33.75)	258 (13.91)	22 (1.19)	8 (0.43)	1 (0.05)	35 (1.89)	1855	905 (48.79)
	6ヵ月後	361 (21.77)	624 (37.64)	464 (27.99)	166 (10.01)	17 (1.03)	11 (0.66)	1 (0.06)	14 (0.84)	1658	985 (59.41)
	12ヵ月後	394 (25.27)	590 (37.84)	378 (24.25)	154 (9.88)	19 (1.22)	6 (0.38)	2 (0.13)	16 (1.03)	1559	984 (63.12)
	18ヵ月後	367 (25.47)	566 (39.28)	332 (23.04)	134 (9.30)	11 (0.76)	4 (0.28)	2 (0.14)	25 (1.73)	1441	933 (64.75)
	24ヵ月後	397 (26.92)	573 (38.85)	320 (21.69)	140 (9.49)	12 (0.81)	6 (0.41)	1 (0.07)	26 (1.76)	1475	970 (65.76)
	最終時点 ^{a)}	434 (23.38)	640 (34.48)	415 (22.36)	264 (14.22)	29 (1.56)	16 (0.86)	1 (0.05)	57 (3.07)	1856	1074 (57.87)
反応性不良	3ヵ月後	309 (17.39)	560 (31.51)	599 (33.71)	247 (13.90)	22 (1.24)	8 (0.45)	1 (0.06)	31 (1.74)	1777	869 (48.90)
	6ヵ月後	347 (21.80)	598 (37.56)	448 (28.14)	157 (9.86)	17 (1.07)	11 (0.69)	1 (0.06)	13 (0.82)	1592	945 (59.36)
	12ヵ月後	379 (25.32)	565 (37.74)	364 (24.32)	148 (9.89)	18 (1.20)	6 (0.40)	2 (0.13)	15 (1.00)	1497	944 (63.06)
	18ヵ月後	355 (25.63)	543 (39.21)	319 (23.03)	127 (9.17)	10 (0.72)	4 (0.29)	2 (0.14)	25 (1.81)	1385	898 (64.84)
	24ヵ月後	383 (27.07)	548 (38.73)	308 (21.77)	133 (9.40)	10 (0.71)	6 (0.42)	1 (0.07)	26 (1.84)	1415	931 (65.80)
	最終時点 ^{a)}	417 (23.45)	611 (34.36)	401 (22.55)	253 (14.23)	27 (1.52)	16 (0.90)	1 (0.06)	52 (2.92)	1778	1028 (57.82)
耐容性不良	3ヵ月後	29 (20.14)	44 (30.56)	47 (32.64)	17 (11.81)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	7 (4.86)	144	73 (50.69)
	6ヵ月後	27 (22.13)	50 (40.98)	30 (24.59)	13 (10.66)	1 (0.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.82)	122	77 (63.11)
	12ヵ月後	26 (23.01)	46 (40.71)	25 (22.12)	9 (7.96)	5 (4.42)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.77)	113	72 (63.72)
	18ヵ月後	25 (24.27)	41 (39.81)	26 (25.24)	9 (8.74)	1 (0.97)	1 (0.97)	0 (0.00)	0 (0.00)	103	66 (64.08)
	24ヵ月後	26 (24.07)	47 (43.52)	24 (22.22)	9 (8.33)	2 (1.85)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	108	73 (67.59)
	最終時点 ^{a)}	30 (20.83)	55 (38.19)	31 (21.53)	17 (11.81)	3 (2.08)	0 (0.00)	0 (0.00)	8 (5.56)	144	85 (59.03)

a) 最終の評価時点

b) CGI-C の「中等度改善」以上を有効とした。

c) 反応性不良及び耐容性不良の両方に該当した症例は1例と取り扱った。

3.7.2 患者背景要因別有効性評価

有効性解析対象症例のうち、新規投与開始症例 1856 例の患者背景要因別有効性評価を Table 3-33 に示す。最終評価時点における CGI-C 評価の「著明改善」及び「中等度改善」を有効として有効率を算出した。

患者背景要因は、性別、年齢、使用理由、統合失調症の投与開始前重症度、罹病期間、発症・再燃回数、統合失調症の病型（DSM-IV-TR 分類）、喫煙歴、合併症（腎機能障害、肝機能障害、心疾患、痙攣性疾患、糖尿病）、投与開始時の体重、投与開始時の BMI、投与開始時の血糖値及び HbA1c、既往歴（糖尿病）、前治療薬（クエチアピン又はオランザピン）の 18 要因について検定を行った。また、有効性解析対象症例の詳細の層別では、特別な背景を有する要因（小児、高齢者）について集計を行った。なお、検定は Mann-Whitney-U 検定あるいは 2×2 は Fisher's 直接確率計算法を用い、有意水準はいずれも両側 5%とした。

有意水準を 5%として有意差が認められた要因は、年齢、発症・再燃回数、喫煙歴、合併症（糖尿病）、投与開始時の体重、投与開始時の BMI 並びに投与開始時の血糖値及び HbA1c の 7 要因であった。これらの患者背景要因について、それぞれ他の患者背景要因で調整解析（Cochran-Mantel-Haenszel test）を行った（共分散行列が特異になっている場合、統計量は計算していない）。その結果、投与開始時の体重及び投与開始時の BMI は調整した解析では有意差が認められなかったことから、これらの患者背景要因で有意差が認められたのは交絡の存在が疑われた。年齢、発症・再燃回数、喫煙歴、合併症（糖尿病）並びに投与開始時の血糖値及び HbA1c は調整した解析でも有意差が認められたことから、これらの患者背景要因の有効性に対する影響は統計学的に否定できなかった。

Table 3-33 患者背景要因別有効性評価（新規投与開始症例）

項目	カテゴリ	調査症例数	有効	無効	有効率 (%)	検定結果**	
						Fisher	Mann-Whitney
計		1856	1074	782	(57.87)	-	-
性別	男	969	566	403	(58.41)	p= 0.6380	-
	女	887	508	379	(57.27)		
年齢	～<18 歳	29	19	10	(65.52)	-	p= 0.0055
	18 歳≤～<30 歳	346	223	123	(64.45)		
	30 歳≤～<40 歳	567	324	243	(57.14)		
	40 歳≤～<65 歳	846	475	371	(56.15)		
	65 歳≤～	68	33	35	(48.53)		
小児（日本）	15 歳未満	3	1	2	(33.33)	-	-
	15 歳以上	1853	1073	780	(57.91)		
高齢者	65 歳未満	1788	1041	747	(58.22)	-	-
	65 歳以上	68	33	35	(48.53)		

項目	カテゴリ	調査 症例数	有効	無効	有効率 (%)	検定結果**	
						Fisher	Mann- Whitney
	計	1856	1074	782	(57.87)	-	-
使用理由*	反応性不良	1712	989	723	(57.77)	p= 0.9722	-
	耐容性不良	78	46	32	(58.97)		
	反応性不良+耐容性不良	66	39	27	(59.09)		
統合失調症の投与開始前重 症度 (投与開始前重症度)	正常	1	1	0	(100.00)	-	p= 0.2266
	精神疾患の境界線上	1	0	1	(0.00)		
	軽度の精神疾患	2	0	2	(0.00)		
	中等度の精神疾患	112	54	58	(48.21)		
	顕著な精神疾患	384	216	168	(56.25)		
	重度の精神疾患	993	598	395	(60.22)		
	非常に重度の精神疾患	354	200	154	(56.50)		
不明・未記載	9	5	4	(55.56)			
罹病期間	～<5年	165	97	68	(58.79)	-	p= 0.0863
	5年≤～<10年	244	146	98	(59.84)		
	10年≤～<20年	629	375	254	(59.62)		
	20年≤～	704	386	318	(54.83)		
	不明・未記載	114	70	44	(61.40)		
発症・再燃回数	初発	165	78	87	(47.27)	-	p= 0.0055
	2～3回目	384	219	165	(57.03)		
	4～5回目	354	226	128	(63.84)		
	6～9回目	352	214	138	(60.80)		
	10回目以上	118	73	45	(61.86)		
	不明・未記載	483	264	219	(54.66)		
統合失調症の病型 (DSM-IV-TR分類)	妄想型	1177	687	490	(58.37)	p= 0.5977	-
	解体型	372	210	162	(56.45)		
	緊張型	55	34	21	(61.82)		
	鑑別不能型	218	127	91	(58.26)		
	残遺型	27	12	15	(44.44)		
	不明・未記載	7	4	3	(57.14)		
喫煙歴	現在, 喫煙している	501	331	170	(66.07)	p< 0.0001	-
	過去に喫煙していた	303	169	134	(55.78)		
	喫煙の経験なし	1029	561	468	(54.52)		
	不明・未記載	23	13	10	(56.52)		
合併症 (腎機能障害)	なし	1834	1062	772	(57.91)	p= 0.8292	-
	あり	22	12	10	(54.55)		
合併症 (肝機能障害)	なし	1813	1047	766	(57.75)	p= 0.5364	-
	あり	43	27	16	(62.79)		
合併症 (心疾患)	なし	1816	1052	764	(57.93)	p= 0.7475	-
	あり	40	22	18	(55.00)		
合併症 (痙攣性疾患)	なし	1813	1052	761	(58.03)	p= 0.4350	-
	あり	43	22	21	(51.16)		
合併症 (糖尿病)	なし	1746	995	751	(56.99)	p= 0.0020	-
	あり	110	79	31	(71.82)		

項目	カテゴリ	調査 症例数	有効	無効	有効率 (%)	検定結果**	
						Fisher	Mann- Whitney
計		1856	1074	782	(57.87)	-	-
投与開始時の体重	～<60kg	692	377	315	(54.48)	-	p= 0.0290
	60kg≤～<80kg	769	460	309	(59.82)		
	80kg≤～	211	128	83	(60.66)		
	不明・未記載	184	109	75	(59.24)		
投与開始時の BMI	～<18.5kg/m ²	142	64	78	(45.07)	-	p= 0.0272
	18.5kg/m ² ≤～<25.0kg/m ²	821	481	340	(58.59)		
	25.0kg/m ² ≤～<30.0kg/m ²	353	213	140	(60.34)		
	30.0kg/m ² ≤～	165	98	67	(59.39)		
	不明・未記載	375	218	157	(58.13)		
投与開始時の血糖値及び HbA1c	正常型	1675	955	720	(57.01)	-	p= 0.0230
	境界型	123	77	46	(62.60)		
	糖尿病・糖尿病を強く疑う	52	38	14	(73.08)		
	不明・未記載	6	4	2	(66.67)		
既往歴（糖尿病）	なし	1833	1057	776	(57.67)	p= 0.1708	-
	あり	20	15	5	(75.00)		
	不明・未記載	3	2	1	(66.67)		
前治療薬 （ケチアピン又はオラン ザピン）	なし	266	160	106	(60.15)	p= 0.4218	-
	あり	1588	913	675	(57.49)		
	不明・未記載	2	1	1	(50.00)		

*：使用理由について、症例の取扱いは以下のとおりとした。

反応性不良：反応性不良に該当し、かつ耐容性不良に該当しない症例

耐容性不良：反応性不良に該当せず、かつ耐容性不良に該当する症例

反応性不良 + 耐容性不良：反応性不良に該当し、かつ耐容性不良に該当する症例

**：不明・未記載は、検定に含めなかった。

3.7.2.1 年齢，発症・再燃回数，喫煙歴，合併症（糖尿病），投与開始時の血糖値及び HbA1c

いずれの症例集団においても、全症例での有効率の約 5 割と同様の有効性を示したことから、年齢，発症・再燃回数，喫煙歴，合併症（糖尿病），投与開始時の血糖値及び HbA1c が有効性に与える影響に対する注意喚起等は特に必要ないと考えた。

年齢

年齢別の有効率は、18 歳未満で 65.52%（19/29 例），18 歳以上 30 歳未満で 64.45%（223/346 例），30 歳以上 40 歳未満で 57.14%（324/567 例），40 歳以上 65 歳未満で 56.15%（475/846 例），65 歳以上で 48.53%（33/68 例）と年齢が低い症例で有効率が高くなる傾向であった。

年齢が低い症例で薬剤の感受性が高くなる傾向と推察されたが、いずれの年齢群においても約 5 割又はそれ以上の症例で有効であることが確認された。

発症・再燃回数

発症・再燃回数別の有効率は、初発で 47.27% (78/165 例) , 2~3 回目で 57.03% (219/384 例) , 4~5 回目で 63.84% (226/354 例) , 6~9 回目で 60.80% (214/352 例) , 10 回目以上で 61.86% (73/118 例) と発症・再燃回数が多いほど有効率が高くなる傾向であった。

有効性評価は CGI-C で投与開始前の症状からの改善と悪化を評価することから、本剤投与前の病勢が強い症例では改善を得やすい傾向にあると推測された。

いずれの発症・再燃回数群においても約 5 割又はそれ以上の症例で有効であることが確認された。

喫煙歴

喫煙歴別の有効率は、現在喫煙している症例で 66.07% (331/501 例) , 過去に喫煙していた症例で 55.78% (169/303 例) , 喫煙の経験がない症例で 54.52% (561/1029 例) と喫煙症例で有効率が高い傾向であった。

喫煙による本剤の有効性への影響は現在得られている情報では解明することはできなかったものの、いずれの喫煙歴群においても約 5 割又はそれ以上の症例で有効であることが確認された。

合併症（糖尿病）並びに投与開始時の血糖値及び HbA1c

合併症（糖尿病）有無別の有効率は、合併症ありで 71.82% (79/110 例) , 合併症なしで 56.99% (995/1746 例) であった。投与開始時の血糖値及び HbA1c 別の有効率は正常型で 57.01% (955/1675 例) , 境界型で 62.60% (77/123 例) , 糖尿病・糖尿病を強く疑うで 73.08% (38/52 例) であった。糖尿病を合併する症例で有効率が高くなる傾向であった。

糖尿病による本剤との有効性は前治療に糖尿病患者への使用を禁忌とするクエチアピン又はオランザピンを使用されていることが影響すると想定され、患者背景要因に前治療（クエチアピン又はオランザピン）を追加した。また Table 3-28 より、糖尿病を既往歴又は合併症として有する症例での前治療薬クエチアピン又はオランザピンの使用頻度は約 4 割と糖尿病なしの症例と比較して使用頻度は低かった。しかしながら前治療薬（クエチアピン又はオランザピン）による有効性への影響は認められなかった。

糖尿病による本剤の有効性への影響は現在得られている情報では解明することはできなかったものの、約 5 割又はそれ以上の症例で有効であることが確認された。

3.7.3 BPRS スコア

有効性解析対象症例のうち、本剤投与前後で簡易精神症状評価尺度 BPRS の投与開始時（又は開始前）から最終時点までの変化量を評価した新規投与開始症例 1539 例（細項目ごとでは 1531 例から 1539 例）を解析対象症例とし、BPRS スコアを評価した。BPRS スコアの投与開始前及び最終評価時の平均値及び変化量の平均値を Table 3-34 に示す。

症状別の BPRS スコアは、本剤投与開始時（又は開始前）で陽性症状が 38.5 ± 10.95 （平均値 \pm 標準偏差、以下同様）、陰性症状が 13.9 ± 4.55 、神経症様症状が 10.9 ± 4.68 であり、最終時

点のスコアの変化量はそれぞれ、 -14.0 ± 11.52 、 -3.4 ± 4.10 、 -2.9 ± 3.90 であった。最終時点のスコアは、合計及び各症状のいずれも投与開始前と比較して減少（改善傾向）が認められた。

また、本剤使用理由別の投与開始時（又は開始前）及び投与開始後の時期ごとの BPRS 合計スコアの変化量を Table 3-35, Figure 3-6 に示す。投与開始 1 ヶ月後以降、BPRS 合計スコアは反応性不良、耐容性不良並びにその合計の集団のいずれにおいても投与開始時（又は開始前）から有意に低下した。

Table 3-34 簡易精神症状評価尺度（BPRS）評価（新規投与開始症例）

項目	本剤投与開始時 (又は開始前)		最終時点 ^{a)}			p 値 paired t-test
	評価 症例数	スコア	評価 症例数	スコア	変化量 ^{b)}	
		平均値 ±標準偏差		平均値 ±標準偏差	平均値 ±標準偏差	
有効性解析対象症例数 ^{c)}	1539	-	1539	-	-	-
BPRS 合計スコア	1527	63.3 ± 15.46	1527	43.1 ± 14.75	-20.2 ± 16.72	p<0.0001
陽性症状	1530	38.5 ± 10.95	1530	24.5 ± 9.42	-14.0 ± 11.52	p<0.0001
思考障害	1534	17.2 ± 4.43	1534	11.5 ± 4.34	-5.8 ± 4.82	p<0.0001
概念の統合障害	1537	4.7 ± 1.44	1537	3.3 ± 1.32	-1.3 ± 1.41	p<0.0001
誇大性	1536	2.8 ± 1.71	1536	1.9 ± 1.19	-0.9 ± 1.42	p<0.0001
幻覚による行動	1536	4.9 ± 1.44	1536	3.0 ± 1.45	-1.9 ± 1.61	p<0.0001
不自然な思考内容	1537	4.9 ± 1.37	1537	3.3 ± 1.39	-1.6 ± 1.49	p<0.0001
興奮	1535	10.5 ± 3.92	1535	6.5 ± 2.99	-4.0 ± 3.83	p<0.0001
緊張	1538	3.6 ± 1.53	1538	2.3 ± 1.15	-1.3 ± 1.48	p<0.0001
佻奇と不自然な姿勢	1539	3.4 ± 1.69	1539	2.2 ± 1.25	-1.2 ± 1.47	p<0.0001
興奮	1536	3.5 ± 1.69	1536	1.9 ± 1.15	-1.5 ± 1.64	p<0.0001
敵意・疑惑	1537	10.7 ± 4.37	1537	6.6 ± 3.19	-4.2 ± 4.19	p<0.0001
敵意	1538	3.2 ± 1.70	1538	1.9 ± 1.11	-1.3 ± 1.60	p<0.0001
猜疑心	1538	3.9 ± 1.64	1538	2.4 ± 1.26	-1.5 ± 1.59	p<0.0001
非協調性	1538	3.6 ± 1.69	1538	2.3 ± 1.26	-1.3 ± 1.57	p<0.0001
陰性症状	1531	13.9 ± 4.55	1531	10.6 ± 4.12	-3.4 ± 4.10	p<0.0001
欲動性低下	1531	13.9 ± 4.55	1531	10.6 ± 4.12	-3.4 ± 4.10	p<0.0001
情動的引きこもり	1539	4.1 ± 1.42	1539	3.1 ± 1.29	-1.1 ± 1.36	p<0.0001
運動減退	1538	3.7 ± 1.47	1538	2.8 ± 1.28	-0.9 ± 1.36	p<0.0001
情動の平板化	1539	4.0 ± 1.44	1539	3.0 ± 1.30	-1.0 ± 1.29	p<0.0001
見当識障害	1531	2.1 ± 1.48	1531	1.7 ± 1.10	-0.5 ± 1.19	p<0.0001

項目	本剤投与開始時 (又は開始前)		最終時点 ^{a)}			p 値 paired t-test
	評価 症例数	スコア	評価 症例数	スコア	変化量 ^{b)}	
		平均値 ±標準偏差		平均値 ±標準偏差	平均値 ±標準偏差	
神経症様症状	1537	10.9 ± 4.68	1537	8.0 ± 3.60	-2.9 ± 3.90	p<0.0001
不安・抑うつ	1537	10.9 ± 4.68	1537	8.0 ± 3.60	-2.9 ± 3.90	p<0.0001
心気症	1537	2.7 ± 1.59	1537	2.0 ± 1.16	-0.7 ± 1.35	p<0.0001
不安	1538	3.5 ± 1.53	1538	2.5 ± 1.23	-1.0 ± 1.38	p<0.0001
罪責感	1537	2.2 ± 1.49	1537	1.6 ± 1.01	-0.6 ± 1.21	p<0.0001
抑うつ気分	1537	2.4 ± 1.40	1537	1.8 ± 1.04	-0.6 ± 1.17	p<0.0001

a) 最終の評価時点

b) 最終時点の本剤投与開始時（又は開始前）からの変化量 [投与開始後値 - 本剤投与開始時（又は開始前）値]

c) 有効性解析対象症例のうち、本剤投与前後で BPRS の評価が得られた症例

Table 3-35 各評価時期における BPRS 合計スコア及び本剤投与開始時（又は開始前）からの変化量の推移（新規投与開始症例）

反応性不良 /耐容性不良	評価時期	評価 症例数	BPRS 合計スコア	本剤投与開始時（又は開始前）からの BPRS 合計スコアの変化量 ^{c)}		p 値 paired t-test
			平均値 ±標準偏差	平均値 ±標準偏差	平均値の 95%信頼区間	
合計 ^{b)}	本剤投与開始時 (又は開始前)	1527	63.3 ± 15.46	-	-	-
	1 ヶ月後	1367	54.8 ± 14.83	-8.6 ± 9.42	[-9.07 - -8.07]	p<0.0001
	3 ヶ月後	1492	48.7 ± 14.56	-14.6 ± 12.94	[-15.25 - -13.94]	p<0.0001
	6 ヶ月後	1317	45.2 ± 14.47	-18.5 ± 14.81	[-19.33 - -17.73]	p<0.0001
	12 ヶ月後	1184	42.9 ± 14.19	-20.9 ± 15.63	[-21.82 - -20.04]	p<0.0001
	18 ヶ月後	981	41.7 ± 14.15	-22.5 ± 16.31	[-23.53 - -21.49]	p<0.0001
	24 ヶ月後	1055	40.9 ± 13.86	-23.4 ± 16.53	[-24.35 - -22.36]	p<0.0001
	最終時点 ^{a)}	1527	43.1 ± 14.75	-20.2 ± 16.72	[-21.07 - -19.39]	p<0.0001
反応性不良	本剤投与開始時 (又は開始前)	1472	63.4 ± 15.40	-	-	-
	1 ヶ月後	1316	54.9 ± 14.80	-8.6 ± 9.39	[-9.08 - -8.07]	p<0.0001
	3 ヶ月後	1440	48.8 ± 14.56	-14.6 ± 12.96	[-15.31 - -13.97]	p<0.0001
	6 ヶ月後	1272	45.3 ± 14.47	-18.5 ± 14.83	[-19.34 - -17.71]	p<0.0001
	12 ヶ月後	1143	43.0 ± 14.19	-20.9 ± 15.58	[-21.82 - -20.01]	p<0.0001
	18 ヶ月後	949	41.8 ± 14.11	-22.5 ± 16.24	[-23.57 - -21.50]	p<0.0001
	24 ヶ月後	1019	40.9 ± 13.84	-23.4 ± 16.45	[-24.40 - -22.37]	p<0.0001
	最終時点 ^{a)}	1472	43.2 ± 14.77	-20.3 ± 16.70	[-21.12 - -19.41]	p<0.0001

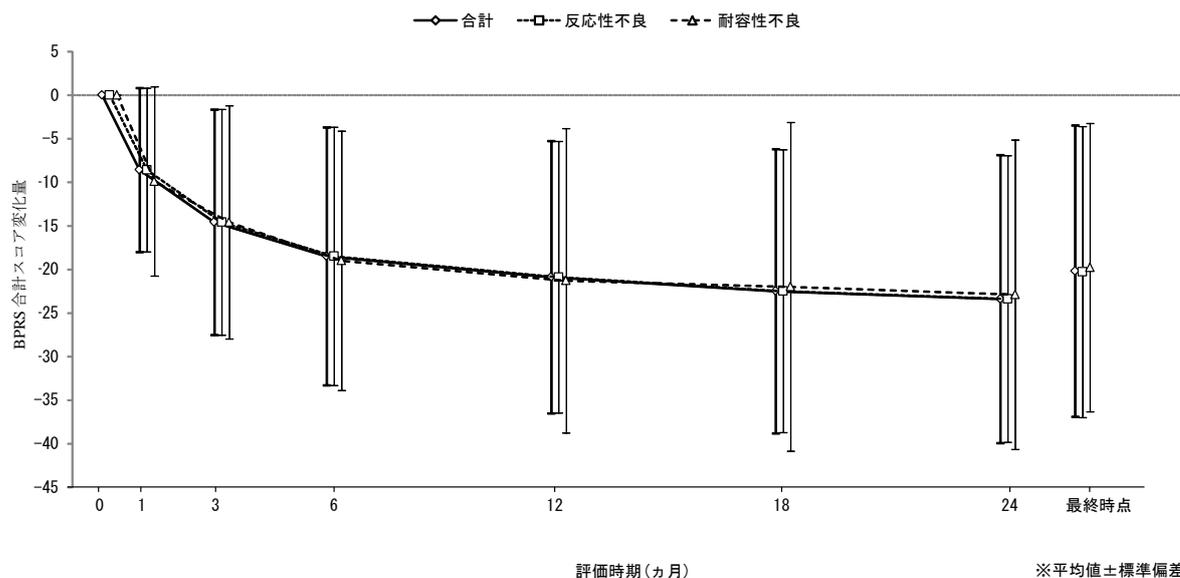
反応性不良 /耐容性不良	評価時期	評価 症例数	BPRS 合計スコア	本剤投与開始時（又は開始前）からの BPRS 合計スコアの変化量 ^{o)}		p 値 paired t-test
			平均値 ±標準偏差	平均値 ±標準偏差	平均値の 95%信頼区間	
耐容性不良	本剤投与開始時 (又は開始前)	104	60.7 ± 16.89	-	-	-
	1ヵ月後	99	51.4 ± 15.03	-9.9 ± 10.86	[-12.08 - -7.74]	p<0.0001
	3ヵ月後	101	46.3 ± 14.87	-14.6 ± 13.38	[-17.28 - -11.99]	p<0.0001
	6ヵ月後	88	42.5 ± 14.92	-19.0 ± 14.88	[-22.16 - -15.86]	p<0.0001
	12ヵ月後	78	40.0 ± 14.30	-21.3 ± 17.47	[-25.27 - -17.39]	p<0.0001
	18ヵ月後	63	40.0 ± 16.25	-22.0 ± 18.86	[-26.72 - -17.22]	p<0.0001
	24ヵ月後	67	38.7 ± 14.08	-22.9 ± 17.75	[-27.19 - -18.54]	p<0.0001
	最終時点 ^{a)}	104	40.9 ± 14.16	-19.8 ± 16.55	[-23.02 - -16.58]	p<0.0001

a) 最終の評価時点

b) 反応性不良及び耐容性不良の両方に該当した症例は1例と取り扱った。

c) 投与開始後値 - 本剤投与開始時（又は開始前）値

Figure 3-6 各評価時期における本剤投与開始時（又は開始前）からの BPRS 合計スコア変化量の推移図



3.7.4 特別な背景を有する患者

有効性解析対象症例かつ新規投与開始症例には、小児並びに妊産婦がそれぞれ3例と1例含まれ、有効（「著明改善」又は「中等度改善」）と判定された症例は各1例であった。また、高齢者、腎機能障害を有する症例並びに肝機能障害を有する症例での有効率は各症例群とも約5割又はそれ以上を示した。

特別な背景を有する患者では、特段の有効性の欠如は認められなかったが、その概要を 3.7.4.1～3.7.4.5 に示す。

3.7.4.1 小児

小児（15歳未満）は3例で、CGI-C評価の「著明改善」及び「中等度改善」を有効とした有効率は33.33%（1/3例）であった。

3.7.4.2 高齢者

高齢者（65歳以上）は68例で、CGI-C評価の「著明改善」及び「中等度改善」を有効とした有効率は48.53%（33/68例）であった。

3.7.4.3 妊産婦

妊産婦1例のCGI-C評価は最終時点で「中等度改善」であった。

3.7.4.4 腎機能障害を有する患者

合併症（腎機能障害）を有する患者22例で、CGI-C評価の「著明改善」及び「中等度改善」を有効とした有効率は54.55%（12/22例）であった。

3.7.4.5 肝機能障害を有する患者

合併症（肝機能障害）を有する患者43例で、CGI-C評価の「著明改善」及び「中等度改善」を有効とした有効率は62.79%（27/43例）であった。

3.8 その他の解析

3.8.1 薬物相互作用の検討

薬物相互作用の評価項目及び解析方法

安全性解析対象症例のうちの新規投与開始症例において、非ステロイド性消炎鎮痛薬（以下、NSAIDs）、抗生剤、代謝酵素チトクローム P450（CYP1A2, 3A）で代謝される併用薬との薬物相互作用を重点評価事項とした事象の発現状況を基に検討した。なお、NSAIDs並びに抗生剤は顆粒球減少症や無顆粒球症を引き起こす可能性があることが知られおり、CYP1A2 inhibitor並びにCYP3A inhibitorは本剤の副作用を増強する可能性があることから特定の薬剤での相互作用を検討することにした。

以下の3.8.1.1項から3.8.1.6項に示す表のうち、併用薬別の重点調査事項発現状況（Table 3-36, 38, 40, 44, 47, 48）では各併用薬を1度でも投薬された症例を併用「あり」とし、併用有無別の重点調査事項の発現率を比較しリスク比を算出した。“併用薬別の重点調査事項発現状況”でリスク比の両側95%信頼区間が1を挟まなかった併用薬を特定した後、重点調査事項の発現時期に併用薬の使用の有無並びに併用されている場合は薬剤名を“重点調査事項の発現症例における併用薬一覧”（Table 3-37, 39, 41, 42, 43, 45, 46, 49, 50）に示した。併用薬の消失半減期や事象発現時期の薬剤併用状況を必ずしも反映したデータとはならないものの、重点調査事項とした事象の発現状況により併用薬が本剤の副作用発現に及ぼす影響を検討した。

薬物相互作用の検討結果の概要

“併用薬別の重点調査事項発現状況”での解析結果ではリチウムとの併用により「白血球減少症、好中球減少症（無顆粒球症を含む）」、NSAIDs との併用により「血糖値上昇、糖尿病増悪」、 「心疾患」及び「性腺機能低下症」、CYP1A2 inhibitor との併用により「痙攣発作」、CYP3A inhibitor との併用により「心疾患」及び「痙攣発作」、並びに抗生剤との併用により「心疾患」及び「性腺機能低下症」の発現が高くなる傾向が示唆された。

“重点調査事項の発現症例における併用薬剤一覧”にて重点調査事項の発現時の薬剤併用状況を確認したところ、リチウムとの併用での「白血球減少症、好中球減少症（無顆粒球症を含む）」、NSAIDs との併用での「血糖値上昇、糖尿病増悪」及び「心疾患」、CYP1A2 inhibitor との併用での「痙攣発作」、CYP3A inhibitor との併用での「心疾患」及び「痙攣発作」、抗生剤との併用での「心疾患」及び「性腺機能低下症」については、有害事象が発現した際には薬剤が併用されていなかった場合が多く、必ずしも薬剤併用により重点調査事項の発現に影響があるとは考えられなかった。NSAIDs との併用により「性腺機能低下症」の発現が増加する結果を示したが、承認申請時に想定されたリスクと比べ、新たな性腺機能低下症のリスク又はその悪化を示唆するような結果ではなかったと考察した。

3.8.1.1 併用薬別の重点評価事項発現状況-医師による有害事象として報告された白血球減少症、好中球減少症（無顆粒球症を含む）

併用薬別の白血球減少症、好中球減少症（無顆粒球症を含む）の発現状況を Table 3-36 に示す。リチウムを併用した症例において、白血球減少症、好中球減少症（無顆粒球症を含む）が増加する傾向が認められた。

Table 3-36 併用薬別の重点調査事項発現状況-白血球減少症、好中球減少症（無顆粒球症を含む）

併用薬*	症例数	白血球減少症・好中球減少症（無顆粒球症を含む）				
		発現症例数	(%)	リスク比	リスク比の 両側 95%漸近信頼区間	
CYP1A2 inhibitor	なし	1802	391	(21.70)	1.00	--
	あり	56	13	(23.21)	1.07	[0.66 - 1.74]
CYP3A inhibitor	なし	1767	387	(21.90)	1.00	--
	あり	91	17	(18.68)	0.85	[0.55 - 1.32]
抗生剤	なし	1558	327	(20.99)	1.00	--
	あり	300	77	(25.67)	1.22	[0.99 - 1.52]
NSAIDs	なし	1688	371	(21.98)	1.00	--
	あり	170	33	(19.41)	0.88	[0.64 - 1.22]
リチウム	なし	1032	171	(16.57)	1.00	--
	あり	826	233	(28.21)	1.70	[1.43 - 2.03]

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、1例としてカウントした。

* 本剤投与期間中に1度でも併用した症例は併用薬ありとした。

各併用薬の有無が不明、又は重点調査事項（有害事象）の有無が不明の症例は除いた。

リチウム併用症例で白血球減少症，好中球減少症を発現した症例 233 例のうち特定の薬剤ごとの白血球減少症，好中球減少症（無顆粒球症を含む）の発現件数を Table 3-37 に示す。リチウムとの併用時に発現した白血球減少症，好中球減少症（無顆粒球症を含む）は 292 件で，209 件はリチウムとの併用がなく発現した。

Table 3-37 重点調査事項の発現症例における併用薬剤一覧-白血球減少症，好中球減少症（無顆粒球症を含む）-リチウム

併用薬*		発現件数 (%)
薬効分類／一般名	薬剤コード	
重点調査事項有害事象	--	501 --
重点調査事項有害事象発現時に併用なし	--	209 (41.72)
中枢神経系用薬	11	292 (58.28)
精神神経用剤	117	292 (58.28)
その他の精神神経用剤	1179	292 (58.28)
炭酸リチウム	1179017	292 (58.28)

* 重点調査事項有害事象発現時に併用していた薬剤

1 継続事象で 1 件とカウントした。

件数の割合 (%) の分母は重点調査事項有害事象の発現件数とした。

有害事象発現日が不完全記載又は不明な 1 件は集計に含めなかった。

リチウム併用症例での白血球減少症，好中球減少症の発現への影響が考えられたが，リチウム併用時，並びに非併用時にも発現していることから，必ずしもリチウム併用により白血球減少症，好中球減少症の発現を増加するとは考えられなかった。

3.8.1.2 併用薬別の重点調査事項発現状況-血糖値上昇，糖尿病増悪

併用薬別の血糖値上昇，糖尿病増悪の発現状況を Table 3-38 に示す。NSAIDs を併用した症例において，血糖値上昇，糖尿病増悪の発現が増加する傾向が認められた。

Table 3-38 併用薬別の重点調査事項発現状況-血糖値上昇，糖尿病増悪

併用薬*		症例数	血糖値上昇・糖尿病増悪		
			発現症例数 (%)	リスク比	リスク比の 両側 95%漸近信頼区間
CYP1A2 inhibitor	なし	1802	303 (16.81)	1.00	--
	あり	56	14 (25.00)	1.49	[0.93 - 2.37]
CYP3A inhibitor	なし	1767	300 (16.98)	1.00	--
	あり	91	17 (18.68)	1.10	[0.71 - 1.71]
抗生剤	なし	1558	262 (16.82)	1.00	--
	あり	300	55 (18.33)	1.09	[0.84 - 1.42]
NSAIDs	なし	1688	277 (16.41)	1.00	--
	あり	170	40 (23.53)	1.43	[1.07 - 1.92]

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、1例としてカウントした。

* 本剤投与期間中に1度でも併用した症例は併用薬ありとした。

各併用薬の有無が不明、又は重点調査事項（有害事象）の有無が不明の症例は除いた。

NSAIDs 併用症例で血糖値上昇、糖尿病増悪を発現した症例 40 例のうち特定の薬剤ごとの血糖値上昇、糖尿病増悪の発現件数を [Table 3-39](#) に示す。血糖値上昇、糖尿病増悪の発現時の併用状況では併用なしが 79.25%（42/53 件）で併用薬剤ではロキソプロフェンナトリウム水和物が 9.43%（5/53 件）で最も多かった。

Table 3-39 重点調査事項の発現症例における併用薬剤一覧-血糖値上昇、糖尿病増悪-NSAIDs

併用薬*		発現件数 (%)
薬効分類/一般名	薬剤コード	
重点調査事項有害事象	--	53 --
重点調査事項有害事象発現時に併用なし	--	42 (79.25)
中枢神経系用薬	11	11 (20.75)
解熱鎮痛消炎剤	114	11 (20.75)
アニリン系製剤	1141	3 (5.66)
アセトアミノフェン	1141007	3 (5.66)
サリチル酸系製剤	1143	1 (1.89)
アスピリン	1143002	1 (1.89)
その他の解熱鎮痛消炎剤	1149	8 (15.09)
ロキソプロフェンナトリウム水和物	1149019	5 (9.43)
ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液	1149023	1 (1.89)
セレコキシブ	1149037	2 (3.77)

* 重点調査事項有害事象発現時に併用していた薬剤

1 継続事象で 1 件とカウントした。

件数の割合 (%) の分母は重点調査事項有害事象の発現件数とした。

NSAIDs 併用による血糖値上昇、糖尿病増悪の発現への影響が考えられたが、これらの有害事象の約 80% は NSAIDs を併用していなかった。

血糖値上昇、糖尿病増悪の発現時期に NSAIDs は併用されていないことが多かったことから、必ずしも NSAIDs の併用により血糖値上昇、糖尿病増悪の発現が増加するとは考えられなかった。

3.8.1.3 併用薬別の重点調査事項発現状況-心疾患

併用薬別の心疾患の発現状況を [Table 3-40](#) に示す。CYP3A inhibitor、抗生剤及び NSAIDs を併用した症例において、心疾患の発現が増加する傾向が認められた。

Table 3-40 併用薬別の重点調査事項発現状況-心疾患

併用薬*		症例数	心疾患（心筋炎，心筋症を含む）			
			発現症例数	(%)	リスク比	リスク比の 両側 95%漸近信頼区間
CYP1A2 inhibitor	なし	1802	202	(11.21)	1.00	--
	あり	56	4	(7.14)	0.64	[0.25 - 1.65]
CYP3A inhibitor	なし	1767	182	(10.30)	1.00	--
	あり	91	24	(26.37)	2.56	[1.77 - 3.71]
抗生剤	なし	1558	160	(10.27)	1.00	--
	あり	300	46	(15.33)	1.49	[1.10 - 2.02]
NSAIDs	なし	1688	177	(10.49)	1.00	--
	あり	170	29	(17.06)	1.63	[1.14 - 2.33]

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合，1例としてカウントした。

* 本剤投与期間中に1度でも併用した症例は併用薬ありとした。

各併用薬の有無が不明，又は重点調査事項（有害事象）の有無が不明の症例は除いた。

CYP3A inhibitor，抗生剤及び NSAIDs のうち特定の薬剤ごとの心疾患の発現件数をそれぞれ Table 3-41，Table 3-42 及び Table 3-43 に示す。CYP3A inhibitor では，併用されていない場合が 54.84%（17/31 件）と多く，薬剤ではベラパミル塩酸塩の併用が 29.03%（9/31 件）と多かった。抗生剤及び NSAIDs は，心疾患の発現時に併用されていない場合が多く [それぞれ 86.54%（45/52 件），83.78%（31/37 件）]，薬剤別で特に心疾患の発現件数が多いものはなかった。

Table 3-41 重点調査事項の発現症例における併用薬剤一覧-心疾患-CYP3A inhibitor

併用薬*		発現件数 (%)
薬効分類/一般名	薬剤コード	
重点調査事項有害事象	--	31 --
重点調査事項有害事象発現時に併用なし	--	17 (54.84)
Strong	--	0 (0.00)
Moderate	--	12 (38.71)
Weak	--	2 (6.45)
中枢神経系用薬	11	2 (6.45)
催眠鎮静剤，抗不安剤	112	1 (3.23)
ベンゾジアゼピン系製剤	1124	1 (3.23)
トフィソパム	1124026	1 (3.23)
精神神経用剤	117	1 (3.23)
その他の精神神経用剤	1179	1 (3.23)
フルボキサミンマレイン酸塩	1179039	1 (3.23)

併用薬*		発現件数 (%)
薬効分類/一般名	薬剤コード	
循環器官用薬	21	11 (35.48)
血管拡張剤	217	11 (35.48)
冠血管拡張剤	2171	11 (35.48)
ジルチアゼム塩酸塩	2171006	2 (6.45)
ベラパミル塩酸塩	2171008	9 (29.03)
血液・体液用薬	33	1 (3.23)
その他の血液・体液用薬	339	1 (3.23)
他に分類されない血液・体液用薬	3399	1 (3.23)
シロスタゾール	3399002	1 (3.23)

* 重点調査事項有害事象発現時に併用していた薬剤

1 継続事象で 1 件とカウントした。

件数の割合 (%) の分母は重点調査事項有害事象の発現件数とした。

Table 3-42 重点調査事項の発現症例における併用薬剤一覧-心疾患-抗生剤

併用薬*		発現件数 (%)
薬効分類/一般名	薬剤コード	
重点調査事項有害事象	--	52 --
重点調査事項有害事象発現時に併用なし	--	45 (86.54)
抗生物質製剤	61	6 (11.54)
主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの	613	5 (9.62)
セフェム系抗生物質製剤	6132	5 (9.62)
セファクロル	6132005	1 (1.92)
セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物	6132016	2 (3.85)
セフトリアキソンナトリウム水和物	6132419	2 (3.85)
主としてグラム陽性菌, マイコプラズマに作用するもの	614	1 (1.92)
その他の主としてグラム陽性菌, マイコプラズマに作用するもの	6149	1 (1.92)
アジスロマイシン水和物	6149004	1 (1.92)
化学療法剤	62	1 (1.92)
合成抗菌剤	624	1 (1.92)
ピリドンカルボン酸系製剤	6241	1 (1.92)
レボフロキサシン水和物	6241013	1 (1.92)

* 重点調査事項有害事象発現時に併用していた薬剤

1 継続事象で 1 件とカウントした。

件数の割合 (%) の分母は重点調査事項有害事象の発現件数とした。

有害事象発現日が不完全記載または不明な 2 件は集計に含めなかった。

Table 3-43 重点調査事項の発現症例における併用薬剤一覧-心疾患-NSAIDs

併用薬*		発現件数 (%)
薬効分類/一般名	薬剤コード	
重点調査事項有害事象		37 --
重点調査事項有害事象発現時に併用なし		31 (83.78)
中枢神経系用薬		11
解熱鎮痛消炎剤	114	6 (16.22)
アニリン系製剤	1141	2 (5.41)
アセトアミノフェン	1141007	2 (5.41)
その他の解熱鎮痛消炎剤	1149	4 (10.81)
ロキソプロフェンナトリウム水和物	1149019	4 (10.81)

* 重点調査事項有害事象発現時に併用していた薬剤

1 継続事象で 1 件とカウントした。

件数の割合 (%) の分母は重点調査事項有害事象の発現件数とした。

有害事象発現日が不完全記載または不明な 1 件は集計に含めていない。

CYP3A inhibitor, 抗生剤, 又は NSAIDs 併用による心疾患の発現への影響が考えられたが, これらの有害事象の発現時にはそれぞれの薬剤を併用していないことが多かった。

心疾患の発現時期にそれぞれの薬剤は併用されていないことが多かったことから, 必ずしもこれらの薬剤の併用により心疾患の発現が増加するとは考えられなかった。

3.8.1.4 併用薬別の重点調査事項発現状況-性腺機能低下症

併用薬別の性腺機能低下症の発現状況を Table 3-44 に示す。抗生剤及び NSAIDs を併用した症例において, 性腺機能低下症の発現が増加する傾向が認められた。

Table 3-44 併用薬別の重点調査事項発現状況-性腺機能低下症

併用薬*		症例数	性腺機能低下症 (月経異常, 乳汁漏出症等を含む)			
			発現症例数	(%)	リスク比	リスク比の 両側 95%漸近信頼区間
CYP1A2 inhibitor	なし	1802	6	(0.33)	1.00	--
	あり	56	0	(0.00)	NE	[NE - NE]
CYP3A inhibitor	なし	1767	5	(0.28)	1.00	--
	あり	91	1	(1.10)	3.88	[0.46 - 32.90]
抗生剤	なし	1558	3	(0.19)	1.00	--
	あり	300	3	(1.00)	5.19	[1.05 - 25.61]
NSAIDs	なし	1688	2	(0.12)	1.00	--
	あり	170	4	(2.35)	19.86	[3.66 - 107.63]

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 1 例としてカウントした。

* 本剤投与期間中に 1 度でも併用した症例は併用薬ありとした。

各併用薬の有無が不明, 又は重点調査事項 (有害事象) の有無が不明の症例は除いた。

NE : not estimable

抗生剤及びNSAIDsのうち特定の薬剤ごとの性腺機能低下症の発現件数を Table 3-45 及び Table 3-46 に示す。性腺機能低下症の発現時に、抗生剤は併用されていなかった。また、NSAIDs で特に性腺機能低下症の発現件数が多い併用薬はなかった。

Table 3-45 重点調査事項の発現症例における併用薬剤一覧-性腺機能低下症-抗生剤

併用薬*		発現件数 (%)
薬効分類/一般名	薬剤コード	
重点調査事項有害事象	--	2 --
重点調査事項有害事象発現時に併用なし	--	2 (100.00)

* 重点調査事項有害事象発現時に併用していた薬剤

1 継続事象で 1 件とカウントした。

件数の割合 (%) の分母は重点調査事項有害事象の発現件数とした。

有害事象発現日が不完全記載又は不明な 1 件は集計に含めなかった。

Table 3-46 重点調査事項の発現症例における併用薬剤一覧-性腺機能低下症-NSAIDs

併用薬*		発現件数 (%)
薬効分類/一般名	薬剤コード	
重点調査事項有害事象	--	3 --
重点調査事項有害事象発現時に併用なし	--	0 (0.00)
中枢神経系用薬	11	3 (100.00)
解熱鎮痛消炎剤	114	3 (100.00)
アニリン系製剤	1141	2 (66.67)
アセトアミノフェン	1141007	2 (66.67)
その他の解熱鎮痛消炎剤	1149	1 (33.33)
ロキソプロフェンナトリウム水和物	1149019	1 (33.33)

* 重点調査事項有害事象発現時に併用していた薬剤

1 継続事象で 1 件とカウントした。

件数の割合 (%) の分母は重点調査事項有害事象の発現件数とした。

有害事象発現日が不完全記載又は不明な 1 件は集計に含めなかった。

抗生剤併用による性腺機能低下症では抗生剤が併用されていないときに発現していることから、必ずしも性腺機能低下症の発現を増加するとは考えられなかった。

また、NSAIDs 併用による性腺機能低下症では NSAIDs が併用されているときに発現していることから、NSAIDs 併用により性腺機能低下症の発現が増加する可能性を示した。NSAIDs を併用した症例での性腺機能低下症の発現率は 2.35% (4/170 例) であり、調査全体での発現率 0.32% (6/1860 例) を大幅に増加させる結果を得たものの、回復又は軽快に至った割合は 66.67% (4/6 例)、未回復で経過観察終了となった症例 16.67% (1/6 例) で後遺症若しくは死亡に至った症例はなかった。6 例に性腺機能低下症関連の有害事象を認め、いずれも非重篤と判断された (3.6.3.4 項)。

承認申請時までに行われた国内臨床試験（1301, 1201, 1202, 1203 試験）でSOC「生殖系および乳房障害」にて2.6%（2/77例）であった。

承認申請時に想定されたリスクと比べ、新たな性腺機能低下症のリスク又はその悪化を示唆するような結果が得られなかったと考察した。このことから特に注意喚起等はないと判断した。

3.8.1.5 併用薬別の重点調査事項発現状況-自殺関連事象

併用薬別の自殺関連事象の発現状況を Table 3-47 に示す。いずれの併用薬でも、自殺関連事象の発現が増加する傾向は認められなかった。

Table 3-47 併用薬別の重点調査事項発現状況-自殺関連事象

併用薬*		症例数	自殺関連事象（自殺企図・自殺念慮等）			
			発現症例数	(%)	リスク比	リスク比の 両側 95%漸近信頼区間
CYP1A2 inhibitor	なし	1802	34	(1.89)	1.00	--
	あり	56	0	(0.00)	NE	[NE - NE]
CYP3A inhibitor	なし	1767	32	(1.81)	1.00	--
	あり	91	2	(2.20)	1.21	[0.30 - 4.99]
抗生剤	なし	1558	25	(1.60)	1.00	--
	あり	300	9	(3.00)	1.87	[0.88 - 3.97]
NSAIDs	なし	1688	32	(1.90)	1.00	--
	あり	170	2	(1.18)	0.62	[0.15 - 2.57]

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、1例としてカウントした。

* 本剤投与期間中に1度でも併用した症例は併用薬ありとした。

各併用薬の有無が不明、又は重点調査事項（有害事象）の有無が不明の症例は除いた。

NE : not estimable

3.8.1.6 併用薬別の重点調査事項発現状況-痙攣発作

併用薬別の痙攣発作の発現状況を Table 3-48 に示す。CYP1A2 inhibitor 及び CYP3A inhibitor を併用した症例において、痙攣発作の発現が増加する傾向が認められた。

Table 3-48 併用薬別の重点調査事項発現状況-痙攣発作

併用薬*		症例数	痙攣発作			
			発現症例数	(%)	リスク比	リスク比の 両側 95%漸近信頼区間
CYP1A2 inhibitor	なし	1802	125	(6.94)	1.00	--
	あり	56	8	(14.29)	2.06	[1.06 - 4.00]
CYP3A inhibitor	なし	1767	121	(6.85)	1.00	--
	あり	91	12	(13.19)	1.93	[1.11 - 3.35]
抗生剤	なし	1558	104	(6.68)	1.00	--
	あり	300	29	(9.67)	1.45	[0.98 - 2.14]

併用薬*	症例数	痙攣発作				
		発現症例数	(%)	リスク比	リスク比の 両側 95%漸近信頼区間	
NSAIDs	なし	1688	121	(7.17)	1.00	--
	あり	170	12	(7.06)	0.98	[0.56 - 1.74]

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1例としてカウント

* 本剤投与期間中に1度でも併用した症例は併用薬ありとした。

各併用薬の有無が不明、又は重点調査事項 (有害事象) の有無が不明の症例は除いた。

CYP1A2 inhibitor 及び CYP3A inhibitor のうち特定の薬剤ごとの痙攣発作の発現件数をそれぞれ Table 3-49 及び Table 3-50 に示す。CYP1A2 inhibitor 及び CYP3A inhibitor は、痙攣発作の発現時に併用されていない場合が多く [それぞれ 87.50% (7/8 件) , 75.00% (9/12 件)] , 薬剤別で特に痙攣発作の発現件数が多いものはなかった。

Table 3-49 重点調査事項の発現症例における併用薬剤一覧-痙攣発作-CYP1A2 inhibitor

併用薬*		発現件数 (%)
薬効分類/一般名	薬剤コード	
重点調査事項有害事象	--	8 --
重点調査事項有害事象発現時に併用なし	--	7 (87.50)
Strong	--	0 (0.00)
Moderate	--	0 (0.00)
Weak	--	1 (12.50)
その他の代謝性医薬品	39	1 (12.50)
痛風治療剤	394	1 (12.50)
アロプリノール製剤	3943	1 (12.50)
アロプリノール	3943001	1 (12.50)

* 重点調査事項有害事象発現時に併用していた薬剤

1 継続事象で1件とカウントした。

件数の割合 (%) の分母は重点調査事項有害事象の発現件数とした。

Table 3-50 重点調査事項の発現症例における併用薬剤一覧-痙攣発作-CYP3A inhibitor

併用薬*		発現件数 (%)
薬効分類/一般名	薬剤コード	
重点調査事項有害事象	--	12 --
重点調査事項有害事象発現時に併用なし	--	9 (75.00)
Strong	--	1 (8.33)
Moderate	--	2 (16.67)
Weak	--	0 (0.00)
循環器官用薬	21	2 (16.67)
血管拡張剤	217	2 (16.67)

併用薬*		発現件数 (%)
薬効分類/一般名	薬剤コード	
冠血管拡張剤	2171	2 (16.67)
ジルチアゼム塩酸塩	2171006	1 (8.33)
ベラパミル塩酸塩	2171008	1 (8.33)
抗生物質製剤	61	1 (8.33)
主としてグラム陽性菌, マイコプラズマに作用するもの	614	1 (8.33)
その他の主としてグラム陽性菌, マイコプラズマに作用するもの	6149	1 (8.33)
クラリスロマイシン	6149003	1 (8.33)

* 重点調査事項有害事象発現時に併用していた薬剤

1 継続事象で 1 件とカウントした。

件数の割合 (%) の分母は重点調査事項有害事象の発現件数とした。

CYP1A2 inhibitor 又は CYP3A inhibitor の併用による痙攣発作の発現への影響が考えられたが、痙攣発作が発現した際に併用されていないことが多かったことから、必ずしも CYP1A2 inhibitor 又は CYP3A inhibitor 併用により痙攣発作の発現が増加するとは考えられなかった。

4 考察

4.1 調査結果及び結論

調査登録症例 1916 例のうち調査票固定症例は 1913 例であり、そのうち安全性解析除外症例 11 例を除き 1902 例を安全性解析対象症例とした。一方、有効性解析対象症例は、有効性解析除外症例 4 例を除いた 1898 例とした。臨床試験・個人輸入からの移行症例 42 例が安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例に含まれるが、安全性と有効性が維持されていることが想定され、3.1 対象患者及び施設数、3.2 症例構成、3.3 人口統計学的特性、疾患特性及びその他の特性、3.4.1 観察期間及び本剤の投与状況、3.6.4 死亡例、及び 3.7 臨床試験・個人輸入からの移行症例の副作用と重篤な有害事象の項を除き、本剤の安全性と有効性は新規投与開始症例 1860 例のみで検討することとした。

安全性解析対象症例のうち新規投与開始症例 1860 例において、性別の割合は男性が約 52% を占め、平均年齢 (\pm 標準偏差) は 40.3 ± 12.32 歳であった。安全性解析対象症例と有効性解析対象症例の間、並びに有効性解析対象症例のうち新規投与開始症例と臨床試験・個人輸入からの移行症例の間、それぞれで人口統計学的特性や疾患特性等に大きな違いは認められなかった。

安全性解析対象症例のうち、新規投与開始症例 1860 例の平均観察期間 (平均値 \pm 標準偏差, 以下同様) は 597.6 ± 249.11 日、本剤実投与期間は 591.9 ± 249.65 日、本剤平均 1 日投与量は 322.19 ± 144.024 mg であった。

4.1.1 安全性

- 有害事象は 1684 例 7111 件発現しており、有害事象発現率は 90.54% (1684/1860 例) であった。承認申請時までに行われた国内臨床試験 (1301, 1201, 1202, 1203 試験) ではすべての症例で有害事象を認めたことから、本調査での有害事象発現率は臨床試験の結果より低かった。
- 重篤な有害事象発現率は 15.54% (289/1860 例) であり、承認申請時までに行われた国内臨床試験 (1301, 1201, 1202, 1203 試験) における重篤な有害事象発現率 23.38% (18/77 例) を上回らなかった。
- 副作用発現率は 86.02% (1600/1860 例) であり、承認申請時までに行われた国内臨床試験 (1301 試験, 1201, 1202, 1203 試験) における副作用発現率 98.7% (76/77 例) より低かった。
- SOC 別の有害事象は「胃腸障害」が 57.31% (1066/1860 例) で発現率が最も高く、次いで「臨床検査」が 43.60% (811/1860 例), 「神経系障害」が 41.83% (778/1860 例) であった。これは承認申請時までに行われた国内臨床試験 (1301, 1201, 1202, 1203 試験) における SOC 別の有害事象発現状況と同様であった。
- PT 別の有害事象は、流涎過多が 39.52% と最も多く、次いで便秘が 25.05%, 傾眠が 16.45% であった。承認申請時までに行われた国内臨床試験 (1301 試験) での発現状況で最も多く認められたのは傾眠が 74.4% で、次いで流涎過多並びに便秘が各 41.9% であり、本調査の発現状況と類似した傾向であった。なお、PT 別の主な未知の副作用は、運動緩慢が 4.35% (81/1860 例), 不眠症が 1.83% (34/1860 例), 錐体外路障害が 1.61% (30/1860 例) であり、このうち不眠症及び錐体外路障害各 1 件が重篤と判断された。
- 重点調査事項において、有害事象及び副作用の発現リスクが増大するような結果は認められなかった。
 - 本剤投与により、無顆粒球症が生じるリスクがあるため、重点調査事項として詳細に検討した [3.6.3.1 白血球減少症・好中球減少症 (無顆粒球症を含む)]。その結果、白血球減少症を認めた 1 例が菌血症と誤嚥性肺炎を併発し死亡に至ったものの、調査全体では血球減少を呈した症例では適切な処置が施され、回復までの期間の中央値が 4 日間と短いことが示された。本調査では『白血球減少症』若しくは『好中球減少症』を発現した症例で、非発現症例に比べて感染症および寄生虫症の副作用発現リスクが高まることはなかった。
 - また、血糖値上昇・糖尿病の悪化も本剤投与によってリスクが増大すると考えられるため、詳細に検討した [3.6.3.2 血糖値上昇・糖尿病増悪]。その結果、血糖値上昇による転帰死亡の症例が 1 例認められたものの、糖尿病性ケトアシドーシスや糖尿病性昏睡等の致命的な事象を認めなかった。

- 上記の2つ以外にも重点調査事項として心疾患、性腺機能低下症、自殺関連事象、痙攣発作について詳細に検討したが、国内臨床試験よりもリスクが増大するような事象、これらのリスクを増大させるような要因は特定されなかった。
- 安全性解析対象期間に認められた死亡例は18例で、9例が本剤との因果関係を否定されなかった。
- 特別な背景を有する患者に対する特記すべきリスクは認められなかった。
- 薬原性錐体外路症状は本剤の使用理由が反応性不良、耐受性不良の集団及びその合計の集団で低減傾向を示した。
- 併用薬による重点調査事項の発現への影響を検討するも、併用薬剤が併用されていないときに発現している重点調査事項の有害事象もあり、必ずしも薬剤併用により重点調査事項の発現に影響があるとは考えられなかった。NSAIDsとの併用により「性腺機能低下症」の発現が増加する結果を示したが、承認申請時に想定されたリスクと比べ、新たな性腺機能低下症のリスク又はその悪化を示唆するような結果ではなかったと考察した。

このように、本剤の安全性について、開発時の国内承認申請時のデータから推定されていた日本人における副作用発現リスクが、製造販売後の使用実態下でも大きな差がないことが確認された。致死的な転帰に繋がるような新たなリスク要因は認められず、現行の安全性対策は本剤投与患者の安全性確保として一定の機能を果たしていると考えた。

4.1.2 有効性

- 本剤使用理由別（反応性不良、耐受性不良）の合計集団において、最終時点での CGI-C 評価は、中等度改善が 34.48%（640/1856 例）で最も高く、「著明改善」及び「中等度改善」をあわせた改善率は 57.87%（1074/1856 例）であった。承認申請時までに行われた国内臨床試験（1301 試験）における看護師による CGI-C 評価では、投与 12 週後で中等度以上の改善を認めた症例は 44.7% であり、臨床試験と同様の結果を示していると考えられた。
- 症状別の BPRS スコアは、本剤投与開始時（又は開始前）で陽性症状が 38.5 ± 10.95 （平均値 \pm 標準偏差、以下同様）、陰性症状が 13.9 ± 4.55 、神経症様症状が 10.9 ± 4.68 であり、最終時点のスコアの変化量はそれぞれ、 -14.0 ± 11.52 、 -3.4 ± 4.10 、 -2.9 ± 3.90 であった。最終時点のスコアは、合計及び各症状のいずれも投与開始前と比較して減少（改善傾向）が認められた。承認申請時までに行われた国内臨床試験 1301、1201 試験における BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量はそれぞれ -17.2 ± 13.78 、 -14.2 ± 10.76 であり、臨床試験と同様の結果を占めていると考えられた。
- 特別な背景を有する患者において、特段の有効性の欠如は認められなかった。

本剤を治療抵抗性統合失調症に対して長期投与した際の有効性は、本剤の使用理由（反応性不良又は耐受性不良）にかかわらず、臨床試験と同様の結果を示していると考えた。

4.2 調査方法等の限界

一般診療下の調査のため、併用薬や併用療法、本剤の投与量、臨床検査値の測定方法等が異なることの影響を一定にすることはできない。また、対照群との比較試験ではないため、本剤の有効性や安全性を比較検証できない。

4.3 結果の解釈

本調査は長期の使用実態下での安全性及び有効性を確認することを目的としている。

4.2 項に記載したとおり調査方法等に限界はあるが、いずれも使用実態下の調査では発生し得る内容であり、本調査の結果は使用実態下での本剤の安全性及び有効性を反映していると考えた。

4.4 一般化可能性

本調査は本剤を使用する全症例を対象とした調査であることから、国内における治療抵抗性統合失調症に対する本剤の安全性及び有効性を一般的に反映していると考えた。

5 結論

本調査の結果より、本剤を治療抵抗性統合失調症患者に長期投与した際の安全性及び有効性に関して、現時点で新たな安全対策は不要と考えた。

今後とも継続的に情報を収集し、新たな問題点が認められた場合には適切な対策を講じていきたい。