

**シクレスト[®]舌下錠 5 mg
シクレスト[®]舌下錠 10 mg
に係る医薬品リスク管理計画書**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
Meiji Seika ファルマ株式会社にあります。当該資料を
適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

Meiji Seika ファルマ株式会社

**シクレスト®舌下錠 5mg , シクレスト®舌下錠 10mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要**

販売名	シクレスト®舌下錠5mg シクレスト®舌下錠10mg	有効成分	アセナピンマレイン酸塩
製造販売業者	Meiji Seika ファルマ株式会社	薬効分類	871179
提出年月		平成29年1月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
錐体外路症状 / 遅発性ジスキネシア	4	肝機能障害患者への投与	17	なし	
肺塞栓症、深部静脈血栓症	5	高コレステロール血症	18		
麻痺性イレウス	6	QT延長	19		
無顆粒球症、白血球減少	7				
高血糖、糖尿病性アシドーシス、糖尿病性昏睡	8				
舌及び咽喉の腫脹	9				
肝機能障害	10				
横紋筋融解症	11				
ショック、アナフィラキシー	12				
悪性症候群	13				
痙攣	14				
口腔粘膜病変	15				
低血糖	16				
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下における有効性					20

上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁
通常の医薬品安全性監視活動		21
追加の医薬品安全性監視活動		
使用成績調査		21
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
使用成績調査		22

上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要		頁
通常のリスク最小化活動		23
追加のリスク最小化活動		
該当なし		23

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

平成 29 年 1 月 27 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都中央区京橋二丁目 4 番 16 号

氏名：Meiji Seika ファルマ株式会社

代表取締役社長 小林 大吉郎

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2016 年 3 月 28 日	薬効分類	871179
再審査期間	8 年	承認番号	22800AMX00377000 22800AMX00378000
国際誕生日	2009 年 8 月 13 日		
販売名	シクレスト [®] 舌下錠 5 mg シクレスト [®] 舌下錠 10 mg		
有効成分	アセナピンマレイン酸塩		
含量及び剤型	シクレスト [®] 舌下錠 5 mg：アセナピンマレイン酸塩として 7.03 mg (アセナピンとして 5.00 mg) シクレスト [®] 舌下錠 10 mg：アセナピンマレイン酸塩として 14.06 mg (アセナピンとして 10.00 mg)		
用法及び用量	通常、成人にはアセナピンとして 1 回 5mg を 1 日 2 回舌下投与から投与を開始する。 なお、維持用量は 1 回 5mg を 1 日 2 回、最高用量は 1 回 10mg を 1 日 2 回までとする が、年齢、症状に応じ適宜増減すること。		
効能又は効果	統合失調症		
承認条件	・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考			

変更の履歴

前回提出日：平成 28 年 4 月 26 日

変更内容の概要：

- 1) 追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動から市販直後調査を削除した。
- 2) 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画の一覧の実施状況を更新した。

変更理由：

- 1) 市販直後調査が終了したため。
- 2) 市販直後調査が終了し、使用成績調査を開始したことから、提出日時点の状況に更新した。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
錐体外路症状/遅発性ジスキネジア	
<p>重要な特定されたリスクとした理由： 臨床試験において、アセナピン 5~10 mg BID を投与した被験者での錐体外路症状/遅発性ジスキネジア関連の有害事象の発現頻度は、プラセボと比べて高かった。</p> <p>国内及び日本を含むアジア試験： 短期投与試験（6週間）：アセナピン 22.5%（80/356 例）、プラセボ 12.6%（22/174 例） 長期投与試験（52 週間）：アセナピン 26.8%（96/358 例）</p> <p>海外臨床試験： 短期投与試験（6 週間）：アセナピン 18.4%（105/572 例）、プラセボ 11.3%（57/503 例） 長期投与試験（26 週間以上）：アセナピン 20.2%（431/2134 例）、プラセボ 5.2%（10/192 例）</p> <p>アセナピンは、ドパミン D2 受容体に対して拮抗作用を有する。ドパミン D2 受容体拮抗作用を有する薬剤は、錐体外路症状を惹起することが知られている。 遅発性ジスキネジアは、発現頻度が低いものの投与中止後も持続することがある。</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常の医薬品安全性監視活動・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下において収集された錐体外路症状/遅発性ジスキネジアの発現状況を検討するため。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し情報を提供し、適正使用に関する理解を促す必要があると考えるため。</p>	

肺塞栓症、深部静脈血栓症

重要な特定されたリスクとした理由：

臨床試験において、肺塞栓症及び深部静脈血栓症関連の有害事象は、国内及び日本を含むアジア試験では認められなかったが、アセナピン 5~10mg BID を投与した海外長期投与試験では認められた。

国内及び日本を含むアジア試験：

短期投与試験（6週間）：アセナピン 0%（0/356例）、プラセボ 0%（0/174例）

長期投与試験（52週間）：アセナピン 0%（0/358例）

海外臨床試験：

短期投与試験（6週間）：アセナピン 0%（0/572例）、プラセボ 0%（0/503例）

長期投与試験（26週間以上）：アセナピン 0.2%（5/2134例）、プラセボ 0%（0/192例）

海外製造販売後において、重篤な肺塞栓症及び深部静脈血栓症関連の事象が集積されている。

肺塞栓症及び深部静脈血栓症は、抗精神病薬投与により発現することが知られている。

肺塞栓症及び深部静脈血栓症は、発現した場合に重大な転帰をたどる可能性がある。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

使用成績調査

【選択理由】

製造販売後の使用実態下において収集された肺塞栓症及び深部静脈血栓症の発現状況を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対し情報を提供し、適正使用に関する理解を促す必要があると考えるため。

麻痺性イレウス

重要な特定されたリスクとした理由：

臨床試験において、麻痺性イレウスは認められなかった。

国内及び日本を含むアジア試験：

短期投与試験（6週間）：アセナピン 0%（0/356 例）、プラセボ 0%（0/174 例）

長期投与試験（52週間）：アセナピン 0%（0/358 例）

海外臨床試験：

短期投与試験（6週間）：アセナピン 0%（0/572 例）、プラセボ 0%（0/503 例）

長期投与試験（26週間以上）：アセナピン 0%（0/2134 例）、プラセボ 0%（0/192 例）

麻痺性イレウスは、抗精神病薬投与により発現することが知られている。

麻痺性イレウスは、発現した場合に重大な転帰をたどる可能性がある。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
使用成績調査

【選択理由】

製造販売後の使用実態下において収集された麻痺性イレウスの発現状況を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対し情報を提供し、適正使用に関する理解を促す必要があると考えるため。

無顆粒球症、白血球減少

重要な特定されたリスクとした理由：

臨床試験において、無顆粒球症関連の有害事象は、国内及び日本を含むアジア試験では認められなかったが、アセナピン 5~10mg BID を投与した海外長期投与試験では認められた。

国内及び日本を含むアジア試験：

短期投与試験（6週間）：アセナピン 0%（0/356例）、プラセボ 0%（0/174例）

長期投与試験（52週間）：アセナピン 0%（0/358例）

海外臨床試験：

短期投与試験（6週間）：アセナピン 0%（0/572例）、プラセボ 0%（0/503例）

長期投与試験（26週間以上）：アセナピン 0.3%（7/2134例）、プラセボ 0%（0/192例）

臨床試験において、白血球減少関連の有害事象は、短期投与試験では認められなかったが、アセナピン 5~10 mg BID を投与した長期投与試験では認められた。

国内及び日本を含むアジア試験：

短期投与試験（6週間）：アセナピン 0%（0/356例）、プラセボ 0%（0/174例）

長期投与試験（52週間）：アセナピン 1.1%（4/358例）

海外臨床試験：

短期投与試験（6週間）：アセナピン 0%（0/572例）、プラセボ 0.2%（1/503例）

長期投与試験（26週間以上）：アセナピン 0.1%（3/2134例）、プラセボ 0.5%（1/192例）

海外製造販売後において、無顆粒球症及び白血球減少関連の事象が集積されている。

無顆粒球症及び白血球減少は、発現した場合に重大な転帰をたどる可能性がある。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
使用成績調査

【選択理由】

製造販売後の使用実態下において収集された無顆粒球症及び白血球減少の発現状況を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対し情報を提供し、適正使用に関する理解を促す必要があると考えるため。

高血糖、糖尿病性アシドーシス、糖尿病性昏睡

重要な特定されたリスクとした理由：

臨床試験において、高血糖、糖尿病性アシドーシス及び糖尿病性昏睡関連の有害事象の発現頻度は、国内及び日本を含むアジア短期投与試験ではプラセボと比べて大きな違いはなかったが、海外臨床試験ではプラセボと比べて高かった。

国内及び日本を含むアジア試験：

短期投与試験（6週間）：アセナピン 2.8%（10/356例）、プラセボ 2.3%（4/174例）

長期投与試験（52週間）：アセナピン 5.6%（20/358例）

海外臨床試験：

短期投与試験（6週間）：アセナピン 1.4%（8/572例）、プラセボ 0.2%（1/503例）

長期投与試験（26週間以上）：アセナピン 2.7%（57/2134例）、プラセボ 1.6%（3/192例）

海外製造販売後において、高血糖、糖尿病性アシドーシス及び糖尿病性昏睡関連の事象が集積されている。

高血糖、糖尿病性アシドーシス及び糖尿病性昏睡は、発現した場合に重大な転帰をたどる可能性がある。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

使用成績調査

【選択理由】

製造販売後の使用実態下において収集された高血糖、糖尿病性アシドーシス及び糖尿病性昏睡の発現状況を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対し情報を提供し、適正使用に関する理解を促す必要があると考えるため。

舌及び咽喉の腫脹

重要な特定されたリスクとした理由：

臨床試験において、舌及び咽喉の腫脹関連の有害事象は、プラセボでは認められなかったが、アセナピン 5~10 mg BID を投与した被験者では認められた。

国内及び日本を含むアジア試験：

短期投与試験（6週間）：アセナピン 0%（0/356 例）、プラセボ 0%（0/174 例）

長期投与試験（52週間）：アセナピン 0.3%（1/358 例）

海外臨床試験：

短期投与試験（6週間）：アセナピン 0%（0/572 例）、プラセボ 0%（0/503 例）

長期投与試験（26週間以上）：アセナピン 0.1%（3/2134 例）、プラセボ 0%（0/192 例）

海外製造販売後において、重篤な舌腫脹及び咽頭浮腫が集積されている。

舌及び咽喉の腫脹から、呼吸困難、嚥下障害に至る可能性があることから注意する必要がある。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
使用成績調査

【選択理由】

製造販売後の使用実態下において収集された舌及び咽喉の腫脹の発現状況を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対し情報を提供し、適正使用に関する理解を促す必要があると考えるため。

肝機能障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 臨床試験において、アセナピン 5~10 mg BID を投与した被験者での肝機能障害関連の有害事象の発現頻度は、短期投与試験ではプラセボと比べて大きな違いはなかったが、海外長期投与試験ではプラセボと比べて高かった。</p> <p>国内及び日本を含むアジア試験： 短期投与試験（6週間）：アセナピン 5.3%（19/356 例）、プラセボ 3.4%（6/174 例） 長期投与試験（52週間）：アセナピン 12.6%（45/358 例）</p> <p>海外臨床試験： 短期投与試験（6週間）：アセナピン 2.4%（14/572 例）、プラセボ 1.6%（8/503 例） 長期投与試験（26週間以上）：アセナピン 4.2%（90/2134 例）、プラセボ 1.0%（2/192 例）</p> <p>海外製造販売後において、重篤な肝機能障害関連の事象が報告されている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 使用成績調査</p> <p>【選択理由】 製造販売後の使用実態下において収集された肝機能障害の発現状況を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 医療従事者に対し情報を提供し、適正使用に関する理解を促す必要があると考えるため。</p>

横紋筋融解症

重要な特定されたリスクとした理由：

臨床試験において、横紋筋融解症は、プラセボでは認められなかったが、アセナピン 5~10mg BID を投与した被験者では認められた。

国内及び日本を含むアジア試験：

短期投与試験（6週間）：アセナピン 0%（0/356 例）、プラセボ 0%（0/174 例）

長期投与試験（52週間）：アセナピン 0%（0/358 例）

海外臨床試験：

短期投与試験（6週間）：アセナピン 0%（0/572 例）、プラセボ 0%（0/503 例）

長期投与試験（26週間以上）：アセナピン 0.1%（2/2134 例）、プラセボ 0%（0/192 例）

海外製造販売後において、重篤な横紋筋融解症が集積されている。

横紋筋融解症は、発現した場合に重大な転帰をたどる可能性がある。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
使用成績調査

【選択理由】

製造販売後の使用実態下において収集された横紋筋融解症の発現状況を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対し情報を提供し、適正使用に関する理解を促す必要があると考えるため。

ショック、アナフィラキシー

重要な特定されたリスクとした理由：

臨床試験において、アセナピン 5~10 mg BID を投与した被験者でのショック及びアナフィラキシー関連の有害事象の発現頻度は、プラセボと比べて大きな違いはなかった。

国内及び日本を含むアジア試験：

短期投与試験（6週間）：アセナピン 0.6%（2/356 例）、プラセボ 0.6%（1/174 例）

長期投与試験（52週間）：アセナピン 2.0%（7/358 例）

海外臨床試験：

短期投与試験（6週間）：アセナピン 0.3%（2/572 例）、プラセボ 0.2%（1/503 例）

長期投与試験（26週間以上）：アセナピン 0.4%（9/2134 例）、プラセボ 0%（0/192 例）

海外製造販売後において、重篤なショック及びアナフィラキシー関連の事象が集積されている。また、アナフィラキシーが発現した患者において「舌及び咽喉の腫脹」を伴い、呼吸困難、嚥下障害に至った症例が報告されている。

本剤の成分に対する過敏性を有する患者に本剤が投与された場合、重大な転帰をたどる可能性がある。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

使用成績調査

【選択理由】

製造販売後の使用実態下において収集されたショック及びアナフィラキシーの発現状況を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対し情報を提供し、適正使用に関する理解を促す必要があると考えるため。

悪性症候群

重要な特定されたリスクとした理由：

臨床試験において、悪性症候群は、プラセボでは認められなかったが、アセナピン 5~10mg BID を投与した被験者では認められた。

国内及び日本を含むアジア試験：

短期投与試験（6週間）：アセナピン 0%（0/356 例）、プラセボ 0%（0/174 例）

長期投与試験（52週間）：アセナピン 0.3%（1/358 例）

海外臨床試験：

短期投与試験（6週間）：アセナピン 0.2%（1/572 例）、プラセボ 0%（0/503 例）

長期投与試験（26週間以上）：アセナピン 0.0%（1/2134 例）、プラセボ 0%（0/192 例）

明確な発現機序は不明であるが、悪性症候群は、抗精神病薬投与により発現することが知られている。

悪性症候群は、発現した場合に重大な転帰をたどる可能性がある。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

使用成績調査

【選択理由】

製造販売後の使用実態下において収集された悪性症候群の発現状況を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対し情報を提供し、適正使用に関する理解を促す必要があると考えるため。

痙攣

重要な特定されたリスクとした理由：

臨床試験において、アセナピン 5~10 mg BID を投与した被験者での痙攣関連の有害事象の発現頻度は、海外臨床試験ではプラセボと比べて大きな違いはなかったが、国内及び日本を含むアジア短期投与試験ではプラセボと比べて低かった。

国内及び日本を含むアジア試験：

短期投与試験（6週間）：アセナピン 0.8%（3/356 例）、プラセボ 2.9%（5/174 例）
長期投与試験（52週間）：アセナピン 1.1%（4/358 例）

海外臨床試験：

短期投与試験（6週間）：アセナピン 0%（0/572 例）、プラセボ 0%（0/503 例）
長期投与試験（26週間以上）：アセナピン 0.2%（5/2134 例）、プラセボ 0%（0/192 例）

明確な発現機序は不明であるが、痙攣は、抗精神病薬投与により発現することが知られている。海外製造販売後において、重篤な痙攣関連の事象が集積されている。

痙攣は、発現した場合に重大な転帰をたどる可能性がある。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

使用成績調査

【選択理由】

製造販売後の使用実態下において収集された痙攣の発現状況を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対し情報を提供し、適正使用に関する理解を促す必要があると考えるため。

口腔粘膜病変	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 臨床試験において、アセナピン 5~10 mg BID を投与した被験者での口腔粘膜病変関連の有害事象の発現頻度は、プラセボと比べて大きな違いはなかった。</p> <p>国内及び日本を含むアジア試験： 短期投与試験（6週間）：アセナピン 1.4%（5/356 例）、プラセボ 2.3%（4/174 例） 長期投与試験（52 週間）：アセナピン 4.7%（17/358 例）</p> <p>海外臨床試験： 短期投与試験（6 週間）：アセナピン 0.2%（1/572 例）、プラセボ 0.4%（2/503 例） 長期投与試験（26 週間以上）：アセナピン 0.1%（2/2134 例）、プラセボ 0%（0/192 例）</p> <p>海外製造販売後において、重篤な口腔粘膜病変関連の事象が集積されている。 本剤は、舌下投与されることから、適用部位での有害事象発現には注意する必要がある。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 使用成績調査 <p>【選択理由】 製造販売後の使用実態下において収集された口腔粘膜病変の発現状況を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】 医療従事者に対し情報を提供し、適正使用に関する理解を促す必要があると考えるため。</p>

低血糖

重要な特定されたリスクとした理由：

臨床試験において、アセナピン 5~10 mg BID を投与した被験者での低血糖関連の有害事象の発現頻度は、プラセボと比べて大きな違いはなかった。

国内及び日本を含むアジア試験：

短期投与試験（6週間）：アセナピン 0%（0/356 例）、プラセボ 0.6%（1/174 例）

長期投与試験（52週間）：アセナピン 0%（0/358 例）

海外臨床試験：

短期投与試験（6週間）：アセナピン 0.2%（1/572 例）、プラセボ 0%（0/503 例）

長期投与試験（26週間以上）：アセナピン 0.1%（3/2134 例）、プラセボ 0.5%（1/192 例）

海外製造販売後において、低血糖関連の事象が集積されている。

低血糖は、抗精神病薬投与により発現することが知られている。

低血糖は、発現した場合に重大な転帰をたどる可能性がある。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

使用成績調査

【選択理由】

製造販売後の使用実態下において収集された低血糖の発現状況を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対し情報を提供し、適正使用に関する理解を促す必要があると考えるため。

重要な潜在的リスク

肝機能障害患者への投与

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤を 5 mg 単回舌下投与時の薬物動態は、肝機能が正常な被験者と軽度及び中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類の Class A 及び B）を有する被験者では類似していた。一方、重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類の Class C）を有する被験者では、肝機能が正常な被験者と比べ、アセナピンの $AUC_{0-\infty}$ は 5.5 倍増加した。

また、本剤を 0.3 mg 単回舌下投与時の薬物動態は、肝機能が正常な被験者と軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類の Class A）を有する被験者では類似していた。一方、中等度及び重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類の Class B 及び C）を有する被験者では、肝機能が正常な被験者と比べ、アセナピンの $AUC_{0-\infty}$ は、それぞれ 2.2 倍及び 2.1 倍増加した。

肝機能障害を有する患者に本剤が投与された場合、本剤の曝露量が増加する可能性がある。

*本剤の承認 1 回用量は、アセナピンとして 5 mg 又は 10 mg である。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

使用成績調査

【選択理由】

製造販売後の使用実態下において収集された肝機能障害を有する患者での安全性を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」「慎重投与」「薬物動態」の項に、重度肝機能障害患者においては禁忌であること、肝機能障害患者では血中濃度が上昇するおそれがあることを記載して注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対し情報を提供し、適正使用に関する理解を促す必要があると考えるため。

高コレステロール血症

重要な潜在的リスクとした理由：

臨床試験において、アセナピン 5~10 mg BID を投与した被験者での高コレステロール血症関連の有害事象の発現頻度は、プラセボと比べてやや高かった。

国内及び日本を含むアジア試験：

短期投与試験（6週間）：アセナピン 4.2%（15/356 例）、プラセボ 2.3%（4/174 例）

長期投与試験（52週間）：アセナピン 7.0%（25/358 例）

海外臨床試験：

短期投与試験（6週間）：アセナピン 0.2%（1/572 例）、プラセボ 0.6%（3/503 例）

長期投与試験（26週間以上）：アセナピン 2.4%（51/2134 例）、プラセボ 1.0%（2/192 例）

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

使用成績調査

【選択理由】

製造販売後の使用実態下において収集された高コレステロール血症の発現状況を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対し情報を提供し、適正使用に関する理解を促す必要があると考えるため。

QT 延長	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 統合失調症患者に本剤 5~20 mg BID を反復投与し、本剤の QTc 間隔に対する影響を評価した結果、本剤は軽度（2~5 msec）の QTc 間隔延長作用を有すると考えられた。 臨床試験において、QT 延長関連の有害事象は、国内及び日本を含むアジア短期投与試験では認められなかったが、アセナピン 5~10 mg BID を投与した国内及び日本を含むアジア長期投与試験及び海外臨床試験では認められた。</p> <p>国内及び日本を含むアジア試験： 短期投与試験（6 週間）：アセナピン 0%（0/356 例）、プラセボ 0.6%（1/174 例） 長期投与試験（52 週間）：アセナピン 0.6%（2/358 例）</p> <p>海外臨床試験： 短期投与試験（6 週間）：アセナピン 0.7%（4/572 例）、プラセボ 0.8%（4/503 例） 長期投与試験（26 週間以上）：アセナピン 1.7%（36/2134 例）、プラセボ 0%（0/192 例）</p> <p>海外製造販売後において、QT 延長関連の事象が集積されている。 QT 延長は、発現した場合に重大な転帰をたどる可能性がある。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 使用成績調査</p> <p>【選択理由】 製造販売後の使用実態下において収集された QT 延長の発現状況を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 医療従事者に対し情報を提供し、適正使用に関する理解を促す必要があると考えるため。</p>

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 製造販売後の使用実態下における有効性に関する情報を収集するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 2. 医薬品安全性監視計画の概要「追加の医薬品安全性監視活動」の使用成績調査の項を参照。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報、外国措置情報、製造販売後調査等より報告される有害事象症例の収集及び評価	
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 錐体外路症状/遅発性ジスキネジア、肺塞栓症、深部静脈血栓症、麻痺性イレウス、無顆粒球症、白血球減少、高血糖、糖尿病性アシドーシス、糖尿病性昏睡、舌及び咽喉の腫脹、肝機能障害、横紋筋融解症、ショック、アナフィラキシー、悪性症候群、痙攣、口腔粘膜病変、低血糖、肝機能障害患者への投与、高コレステロール血症、QT延長</p> <p>【目的】 使用実態下における安全性及び有効性の確認。</p> <p>【実施計画案】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 調査期間 : 3年 ・ 登録期間 : 2年 ・ 調査方法 : 中央登録方式 ・ 目標症例数 : 6週投与症例として3,000症例 ・ 観察期間 : 最長52週 <p>【実施計画の根拠】 0.1%以上の頻度で発現する有害事象を95%の信頼度で少なくとも1例検出するためには3,000症例が必要であるため。なお、3,000例の収集により、52週投与症例として300症例以上を確保することができると想定され、1%以上の頻度で発現する有害事象を95%の信頼度で少なくとも1例検出することが可能である。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時及び再審査申請時。安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。 ・ 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書による情報提供
追加のリスク最小化活動
<u>該当なし</u>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会報告、外国措置報告及び製造販売後調査等より報告される有害事象症例の収集及び評価				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 / 目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始後 6 ヶ月間	終了	作成済み (2017年1月提出)
使用成績調査	3000 例	安全性定期報告時、再審査申請時	2017年1月より実施中	再審査申請時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 / 目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
使用成績調査	3000 例	安全性定期報告時、再審査申請時	2017年1月より実施中	再審査申請時

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始後 6 ヶ月間	終了