

シクレスト舌下錠 5 mg
シクレスト舌下錠 10 mg
に関する資料

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 に帰属するものであり、当該情報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

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

アセナピン((3aRS,12bRS)-5-クロロ-2-メチル-2,3,3a,12b-テトラヒドロ-1H ジベンゾ[2,3:6,7]オキセピノ[4,5-c]ピロール)は、1990年代にオランダのオルガノン社(現 MSD 社)により見出された非定型抗精神病薬である。当初は経口剤として開発されたが、肝臓及び消化管での初回通過効果が大きくバイオアベイラビリティが低かったため、薬物送達学的な検討を行い、バイオアベイラビリティが約35%に改善した速崩性の舌下錠を見出した。1999年に統合失調症薬としての開発を再開し、さらに2002年には双極性障害に対する開発も開始した。2016年1月時点で、世界61ヶ国(統合失調症19ヶ国、双極1型障害61ヶ国)で承認されている。

アセナピンは、セロトニン(5-HT_{1A}、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、5-HT₆、5-HT₇)、ドパミン(D₁、D₂、D₃、D₄)、 α アドレナリン(α_1 、 α_2)及びヒスタミン(H₁、H₂)という多様な受容体に対して高い親和性を有する特徴に加えて、ムスカリン性アセチルコリン受容体に対する親和性は低いという、既存薬にはない特有のプロファイルを有している¹⁾。このような薬理学的特徴に基づき、アセナピンは陽性症状及び陰性症状のみならず認知機能や随伴症状の不安・うつ等に対して効果を示すとともに、体重増加、代謝性パラメータ及び血中プロラクチンに対する影響が少ないといった、安全性の観点でも優れた特徴を有する。

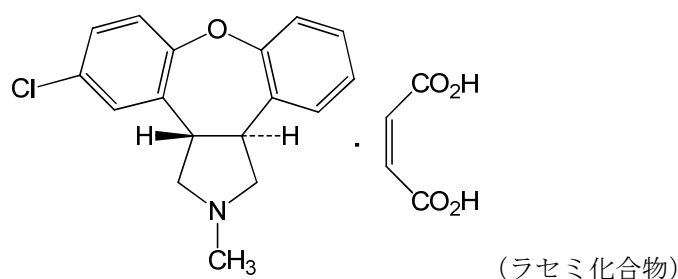


図 1.5-1 アセナピンマレイン酸塩の構造式

1.5.2 本剤の対象疾患及び臨床上の位置付け

1.5.2.1 対象疾患

統合失調症の生涯有病率は約0.3～0.7%と推定されるが、人種・民族・国によって異なると言われている(精神疾患の診断・統計マニュアル 第5版)。本邦での2011年時点での推定患者数は、71.3万人と報告されている(平成23年度患者調査の概況、厚生労働省 平成24年11月27日)。

統合失調症は、主に陽性症状(妄想、幻覚、まとまりのない発語、緊張症状等)と陰性症状(感情の平板化、意欲の欠如等)に大別される。また、陽性症状と陰性症状に加えて、患者の多くが様々な認知機能障害、うつ症状、不安症を訴える。

統合失調症の精神病性病像は、通常10代後半から30代半ばに出現する。発症は突然の場合も潜伏性の場合もあるが、大多数の患者には臨床的に意味のある多様な徴候や症状が緩徐かつ段階的に現れる²⁾。統合失調症は若年期に発症し、再発しやすく慢性的な経過をたどるため、患者の人生そのものに大きな影響を与える。

統合失調症の治療段階を大別すると、1) 急性期、2) 回復期、3) 安定期の3段階となる。各治療段階で状態が異なるため、統合失調症の治療には、以下のように段階に応じた適切な治療目標を立てることが必要である³⁾。

1) 急性期

幻聴、妄想、興奮などの激しい症状が顕在化し、家族、職場、社会集団内での対人関係の破綻が生じている状態であり、治療目標は「速やかに病的興奮や精神症状（主に陽性症状）を消失させ、その後の長期維持治療を成功に導く基礎を作ること」となる。

2) 回復期

急性期に続いて認知機能や情動機能の障害が顕在化している状態で、治療目標は「精神症状（幻覚、妄想、精神運動興奮といった陽性症状）の増悪を防ぐこと」、「陰性症状の改善又は悪化を防ぐこと」、「情動面の症状を緩和すること」、「社会復帰のための基本的生活習慣の回復をはかること」となる。

3) 安定期

社会参加や生活機能の回復、再燃防止が重要となり、治療目標は「服薬アドヒアランスの向上をはかり再発・再燃を防ぐこと」、「病前同等以上の社会的な生活機能や生活の質を維持すること」となる。

1.5.2.2 統合失調症に対する薬物治療の現状

統合失調症の薬物治療は、1950年代に発売されたクロルプロマジン、その約10年後に登場したハロペリドール等の定型抗精神病薬の有する強力なD₂受容体の拮抗作用により、急性期に特有な幻覚、妄想といった陽性症状や、興奮などの精神症状を軽減することに成功した。その一方、定型抗精神病薬では、錐体外路障害、高プロラクチン血症、便秘、傾眠といった副作用の発現、陰性症状や認知機能障害に対しては無効若しくは悪化させるといった問題点があった⁴⁾。

1990年代以降に登場したリスペリドン、オランザピン、クエチアピン、ペロスピロン等の非定型抗精神病薬は、D₂受容体に加えて5-HT_{2A}受容体の拮抗作用を中心に、その他の中枢神経系の受容体への結合特性を有する。これらの作用は、陽性症状、陰性症状及び認知機能障害を改善することから急性期及び回復期の治療に有効性を示し、定型抗精神病薬の副作用として問題であった錐体外路障害と高プロラクチン血症を軽減する。しかし、非定型抗精神病薬では、新たな副作用として体重増加、代謝系異常などが発現し、糖尿病や肥満のリスクが増大するため、長期投与時の問題点として指摘されている。したがって、これらの副作用の回避が統合失調症における薬物治療の課題である。

また、非定型抗精神病薬は、統合失調症の急性期、回復期及び安定期までの治療段階において単剤での治療が可能ため第一選択薬となっているが、実際は、効果の不発揮、非定型抗精神病薬の新たな問題となっている体重増加、代謝系異常の副作用の発現、その発現に伴う患者への使用制限、患者の自己中断により、治療継続が困難になる場合がある。これらを改善させることは、服薬アドヒアランスの向上につながり、長期服用を可能とさせ、再燃予防、二次性陰性症状の予防などの面で有用と考えられる。

1.5.2.3 本剤の臨床上の位置付け

アセナピンは、セロトニン受容体の幅広いサブタイプ（5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、5-HT₆、5-HT₇）に加えて、ドパミン受容体（D₁、D₂、D₃）、アドレナリン受容体（ α_{1A} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C} ）、ヒスタミン受容体（H₁、H₂）に対しても拮抗作用を示し、5-HT_{1A}受容体については、刺激作用を示す。一方、ムスカリン受容体には親和性を示さない特徴的な結合プロファイルを有する。アセナピンと各種受容体との結合に関連する有効性及び副作用について表 1.5-1に示す。

表 1.5-1 主な受容体に対するアセナピンの薬理作用と関連が推測される臨床症状

受容体	アセナピンの作用	有効性	副作用
D ₂	拮抗	陽性症状改善	錐体外路障害 血中プロラクチン上昇
5-HT _{1A}	間接的又は部分刺激	陰性症状改善、認知機能改善 うつ・不安症状改善	錐体外路障害抑制
5-HT _{2A}	拮抗	陰性症状改善	錐体外路障害抑制 血中プロラクチン低下
5-HT _{2C}	拮抗	不安症状改善	体重増加
5-HT ₆	拮抗	認知機能改善	NR
5-HT ₇	拮抗	認知機能改善	NR
α ₁	拮抗	NR	鎮静、血圧低下
H ₁	拮抗	NR	鎮静、傾眠、体重増加
H ₂	拮抗	NR	体重増加抑制
M _{1~4}	低親和性	NR	糖代謝への影響なし 抗コリン性副作用少ない

NR：報告なし

これら多様な受容体を介した薬理的な作用に基づくと考えられるアセナピンの臨床上の利点が、国内外の臨床試験において確認されている。

1) 急性期治療に有効である

アセナピンは、5 mg BID の用量で急性増悪期の統合失調症に対して有効であることが確認されている。さらに、初回投与から推奨用量である 5 mg BID での治療が可能であり、より早期に症状の安定が望まれる統合失調症の急性期の治療に有効な薬剤である。

2) 回復期及び安定期の治療に有効である

アセナピンは、陰性症状が優勢あるいは治療抵抗性の患者などに対しても有効なことが確認されている。また、長期投与による効果の持続及び再燃防止効果も確認されており、回復期・安定期の維持療法においても有用性の高い薬剤である。

3) 体重増加、代謝性パラメータ及び血中プロラクチンへの影響が少ない

アセナピンは、既存の非定型抗精神病薬で問題となっている体重増加、血中脂質及び血糖などの代謝性パラメータ並びに血中プロラクチンに対する影響が少ないことが確認されており、これらの影響により薬物治療を断念あるいは制限されている患者に対しても有用である。

また、アセナピンは薬物送達学的な工夫をしており、以下のような服薬アドヒアランスの向上につながる利点がある。

1) 水及び嚥下が不要なため、服薬が簡便である

アセナピンは速崩性の舌下錠であり口腔内から吸収させる設計のため、水なしで服薬でき嚥下の必要がない。場所を問わず服薬できる利点があるとともに、嚥下が困難な患者に対しても利便性が高い。

2) 医療従事者や家族等の服薬支援者による服薬の確認が容易である

アセナピンは舌下粘膜に吸着し、速やかに崩壊し吸収されることから、医療従事者や家族等の服薬支援者による、服薬の有無の確認が容易である。

以上のように、アセナピンは既存の非定型抗精神病薬とは異なる優れた受容体結合プロファイルにより発揮される有効性及び安全性上の特徴と、国内唯一の舌下錠という製剤の特徴から、統合失調症の様々な治療段階（急性期、回復期及び安定期）における第一選択薬として新たな治療選択肢となる。

1.5.3 開発の経緯

1.5.3.1 非臨床開発

1.5.3.1.1 品質に関する概略

1) 原薬

アセナピンマレイン酸塩はラセミ化合物であり、白色～灰白色の粉末である。アセナピンマレイン酸塩には、形と形の2種類の結晶形が存在したが、熱力学的に安定な形で管理し、製剤に用いることとした。また、アセナピンマレイン酸塩の原薬は、  している。

2) 製剤

アセナピンは経口剤として開発を開始したが、その後の薬物送達学的な検討により、バイオアベイラビリティを向上させた舌下製剤を開発した。アセナピンの舌下製剤はCatalent社との共同開発であり、ゼラチン及びD-マンニトールにアセナピンマレイン酸塩を加えた懸濁液から製造される速崩性の凍結乾燥錠剤（Zydis[®]錠）である。

1.5.3.1.2 薬理試験の概略

アセナピンの抗精神病薬としての特徴を明らかにするため、アセナピンとその鏡像異性体並びに主要代謝物について、*in vitro* 及び *in vivo* で種々の薬理評価を実施した。*in vitro* 試験では受容体結合と受容体への作用について検討し、*in vivo* 試験では神経伝達物質の遊離、脳内神経細胞の賦活化とともに行動薬理評価を行った。

受容体結合能は、セロトニン受容体（5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、5-HT_{5A}、5-HT₆、5-HT₇）、ドパミン受容体（D₁、D₂、D₃、D₄）、アドレナリン受容体（α_{1A}、α_{2A}、α_{2B}、α_{2C}）、ヒスタミン受容体（H₁、H₂）及びムスカリン受容体（M₁、M₂、M₃、M₄）を中心に検討した。受容体への作用についても、D₄、5-HT_{5A}及びムスカリン受容体を除く前記の受容体について評価した。その結果、アセナピンは、セロトニン受容体の幅広いサブタイプ（5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、5-HT₆、5-HT₇）に加えて、ドパミン受容体（D₁、D₂、D₃）、アドレナリン受容体（α_{1A}、α_{2A}、α_{2B}、α_{2C}）、ヒスタミン受容体（H₁、H₂）に対しても拮抗作用を有することが確認された。これら *in vitro* 試験で示されたアセナピンの受容体に対する結合能は、*in vivo* での様々な試験からも裏付けられた。一方、5-HT_{1A}受容体については、*in vivo* では受容体を刺激する可能性が示唆されている。アセナピンは、抗精神病効果を評価する行動薬理試験で強力な活性を示し、認知機能障害モデル及びアンヘドニアモデルでも有効性を示した。これらの試験結果は、アセナピンが統合失調症の治療薬として有効であるとともに、統合失調症に伴う認知機能障害や陰性症状、否定的な感情症状等にも改善効果を示す可能性を示唆している。

安全性薬理試験は、アセナピン及び主要代謝物を用いて、心血管系及び呼吸器系以外にも内分泌系、消化器系及び神経伝導に及ぼす影響について確認した。α₁拮抗作用に関連すると考えられる血圧低下（起立性低血圧を示唆する体位傾斜中の血圧低下を含む）及びアドレナリンの昇圧作用に対する抑制が認められた。その他、*in vitro* の系において神経伝導遮断作用が認められた以外は、アセナピンによる安全性薬理学的な影響は認められなかった。

1.5.3.1.3 薬物動態試験の概略

アセナピンの代謝・薬物動態について、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルを用いて検討を行った。アセナピンはヒトでは舌下錠として投与されるが、動物では舌下投与が困難であるため、投与経路は静脈内及び皮下を中心に検討した。イヌにおいては舌下投与も実施した。アセナピンの投与は、鏡像異性体間の比較試験を除いて、全ての試験でラセミ体を用いて実施した。また、*in vitro*での血漿タンパク結合及び赤血球分布の検討も行った。

アセナピンを単回舌下投与した時の薬物動態をイヌを用いて評価した結果、アセナピンは速やかに吸収され ($t_{\max}$: 0.15 時間)、速やかに消失した ($t_{1/2}$: 0.76 時間)。イヌの舌下投与時のバイオアベイラビリティは約 23%であった。複数の動物種を用い、舌下以外の複数の投与経路からアセナピンの薬物動態を検討したところ、アセナピンはクリアランスが高く、分布容積が大きく、半減期が短い特徴を有していた。また、アセナピンの動物での薬物動態に顕著な性差は認められなかった。経口投与で高用量を投与した場合を除き、アセナピンの血漿中濃度は投与量に対して用量相関性を示した。

アセナピンは脳及び脳脊髄液に容易に分布することが確認された。また、アセナピンはメラニンを含む組織からの消失が若干遅く、また、胎盤透過性及び乳汁移行性があることが確認された。アセナピンの血漿タンパク結合率は 90%以上であった。

アセナピンは広範に代謝され、多数の代謝物が動物及びヒトの血中、尿中及び糞中で認められた。アセナピンは、N-酸化、N-脱メチル化、N-脱メチル化後のカルバモイルグルクロン酸抱合又はN-ホルミル化、直接 N^+ -グルクロン酸抱合、モノ-ヒドロキシ化及びその後の抱合、ジヒドロキシ化及びその後の1つ又は2つのヒドロキシ基上の抱合、さらにこれらの経路の組合せと多岐にわたり代謝されると推定されたが、ヒトの主要代謝物は各動物種で認められた代謝物に網羅されていた。

アセナピンの排泄は、マウス、ラット及びイヌでは糞中への排泄が多く、ウサギでは尿中への排泄が多かった。ヒトでは尿中への放射能の排泄率が 49%、糞中へは 39%と尿中排泄がわずかに高かった。投与されたアセナピンの大部分はN-脱メチル体及びN-酸化体を含む多数の代謝物として排泄されることが考えられた。

1.5.3.1.4 毒性試験の概略

アセナピンの一般毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、幼若動物を用いた試験、局所刺激性試験を実施した。その他の毒性試験として、抗原性試験、光毒性試験並びに不純物の毒性試験を実施した。アセナピンはヒトでは舌下に投与されるが、動物では舌下投与が困難であるため、主な一般毒性試験、生殖発生毒性試験及びラット骨髄小核試験は経口投与により、がん原性試験及び幼若動物を用いた試験は皮下投与により実施した。さらに、一般毒性試験は皮下及び静脈内投与でも実施し、生殖発生毒性試験は静脈内投与でも実施した。ヒトで検出された代謝物 (N-脱メチル体及びN-酸化体) の非臨床安全性については、アセナピン投与によるラット及びイヌの一般毒性試験において、評価が可能であった。アセナピン原薬に含まれる XXXXXXXXXX (類縁物質A* 及び 類縁物質B*) 及び XXXXXXXXXX (類縁物質D* 及び 類縁物質E*) についても評価を行った。重要な試験は、全て GLP に準拠して実施した。

ラットを用いた 52 週間 (0.6、3.6 及び 21.6 mg/kg/日) 並びにイヌを用いた 4 週間 (20、40 及び 80 mg/kg/日) 及び 13 週間 (1.25、7.5 及び 20 mg/kg/日) の反復経口投与毒性試験の結果から、アセナピンの標的臓器は、肝臓及び腎臓と考えられた。マウス及びラットを用いたがん原性試験では発がん性を示唆する変化は認められなかった。生殖発生毒性試験では、ラットで生殖能の低下、胎児骨格の発達遅延、出生児数の減少、出生児の体重増加の遅れ及び離乳時生存率の低下がみられたが、催奇形性はラッ

ト及びウサギ共に認められなかった。実施したその他の試験においても、毒性所見は認められなかった。

1.5.3.2 臨床開発

アセナピンは、当初経口剤として開発を開始し、日本では、19■■年■■月から19■■年■■月にかけて、健康成人男性を対象とした臨床第Ⅰ相試験（CNS-9041 試験）と統合失調症患者を対象とした臨床第Ⅱ相試験（前期第Ⅱ相：CNS-9141 試験、後期第Ⅱ相：CNS-9241 試験）の3試験を実施した。しかし、バイオアベイラビリティが低かったことから経口剤の開発を中止し、薬物送達学的な検討を行った。その結果、バイオアベイラビリティが改善された速崩性の舌下錠を見出し、舌下錠としての開発を進めた。国内におけるアセナピン舌下錠の開発は、臨床第Ⅰ相試験において日本人と外国人の薬物動態が類似していること、並びに海外で統合失調症の開発が進められていたことから、開発当初はブリッジング戦略で開発することを計画し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構との治験相談（■■■■：20■■年■■月■■日【1.13.2-01】、■■■■：20■■年■■月■■日【1.13.2-02】、■■■■：20■■年■■月■■日【1.13.2-03】及び■■■■：20■■年■■月■■日【1.13.2-04】）での助言をもとに臨床試験を実施した。

1.5.3.2.1 第Ⅰ相試験の概略

日本人（EU 圏内在住、24 名）及び外国人（白人、24 名）健康成人を対象としたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施し、1、3 及び 5 mg 単回投与、並びに 3、5 及び 10 mg 1 日 2 回（BID）漸増法による 7～9 日間反復投与における薬物動態プロファイル及び安全性を検討した。アセナピン単回・反復投与時の C_{max} 及び AUC は、低用量では用量相関性を示す一方、臨床用量付近では用量の増加を下回る非線形性を示し、その傾向及び分布の範囲は日本人と外国人で類似していた。また、日本人及び外国人での N-脱メチル体の血漿中濃度推移は類似していた。これらのことより、日本人及び外国人での単回及び反復投与における薬物動態パラメータは、ほぼ同様であることが確認された。また、日本人健康成人におけるアセナピン 5 mg までの単回投与時、並びに 10 mg BID までの反復投与時の安全性及び忍容性が確認された。

1.5.3.2.2 海外臨床第Ⅱ相試験の概略

海外臨床第Ⅱ相試験は、急性増悪期の統合失調症患者を対象とし、固定用量、無作為化、二重盲検法で、041002 試験（プラセボ、アセナピン 0.2、0.4 及び 0.8 mg BID、リスペリドン 3 mg BID）、041013 試験（プラセボ、アセナピン 1.6 及び 2.4 mg BID）及び 041004 試験（プラセボ、アセナピン 5 mg BID、リスペリドン 3 mg BID）の 3 試験を実施した。そのうち、041004 試験では、アセナピンの 5 mg BID の 6 週間投与で、最終評価時点の陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS）合計スコアのベースラインからの変化量を主要評価項目とした有効性評価で、プラセボ群に対して統計学的に有意な改善が認められた。

1.5.3.2.3 海外臨床第Ⅲ相試験の概略

海外臨床第Ⅲ相試験は、急性増悪期の統合失調症患者を対象とし、固定用量、無作為化、二重盲検法で 041021 試験（プラセボ、アセナピン 5 及び 10 mg BID、オランザピン 15 mg 1 日 1 回（QD））並びに 041023 試験（プラセボ、アセナピン 5 及び 10 mg BID、ハロペリドール 4 mg BID）、及び可変用量、無作為化、二重盲検法で 041022 試験（プラセボ、アセナピン 5-10 mg BID、オランザピン

10-20 mg QD) の 3 試験を実施した。また、これらの試験から継続する長期投与試験として 041512 試験 (041021 試験及び 041022 試験からの継続試験) 及び 041513 試験 (041023 試験からの継続試験) を計画し、長期投与時の有効性及び安全性についても検討した。これらの試験で、統合失調症における本剤の急性期投与並びに長期投与における有効性、安全性及び用法用量に関する検討を行った。041021 試験は本剤のプラセボに対する有意差がみられなかった。041022 試験では本剤及び実薬対照ともにプラセボに対して有意差が認められなかったことから有効性の評価が不能とした。一方、041023 試験は、5 mg BID でプラセボに対する優越性が主要解析 (LOCF-ANCOVA) で検証され、10 mg BID でも主要解析では優越性は示されなかったものの、副次解析 (MMRM) において優越性が示された。

さらに、再燃防止を確認するための試験 (A7501012 試験)、陰性症状が優勢な統合失調症患者に対する有効性を確認するための試験 (25543 試験、25544 試験、A7501013 試験及び A7501014 試験)、オランザピンを対照とした長期投与時の有効性及び安全性を確認する試験 (25517 試験及び 25520 試験) を実施した。

1.5.3.2.4 国内第 III 相試験の概略

国内臨床第 III 相試験は、日本人を含むアジア人集団の急性増悪期の統合失調症患者を対象として固定用量のプラセボ対照無作為化二重盲検法で P06124 試験 (プラセボ、アセナピン 5 及び 10 mg BID) を実施した。

その他、P06124 試験から継続する長期投与試験 (P06125 試験)、及び P06124 試験では対象とならない統合失調症の残遺型、多剤併用あるいは多量投与の抗精神病薬投与、治療抵抗性、高齢者 (65 歳以上) 患者を対象とした長期投与試験 (P06238 試験) の 2 試験を実施した。

1.5.3.2.4.1 日本を含むアジア短期投与試験 (P06124 試験) の結果

急性増悪期の統合失調症患者を対象に、アセナピンの有効性及び安全性をプラセボと比較する多施設共同、無作為化、二重盲検、固定用量、6 週間の第 III 相試験 (アジア共同治験：日本、韓国及び台湾) を実施した。被験者をプラセボ投与群 (以下、プラセボ群)、アセナピン 5 mg BID 群又はアセナピン 10 mg BID 群に無作為に割り付けた。無作為割付被験者 532 名のうち、530 名が 1 回以上の治験薬の投与を受けた (All Subjects Treated 集団、以下、AST 集団)。そのうち有効性評価の対象集団 (Full Analysis Set 集団、以下、FAS 集団) は 525 名であった。

最終評価時点での PANSS 合計スコアのベースラインからの平均変化量は、アセナピン 5 mg BID 群で-12.24、10 mg BID 群で-14.17 を示し、ともにプラセボ群の-0.95 に対して統計学的に有意な差を示した ($p < 0.0001$)。

1.5.3.2.4.2 日本を含むアジア長期投与試験 (P06125 試験) の結果

先行する P06124 試験を終了した統合失調症患者を対象に、無作為化割り付けによるアセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の固定用量投与後に、アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量投与とし、非盲検、多施設共同、長期継続投与試験 (アジア共同治験：日本、韓国及び台湾) として実施した。P06124 試験を完了した被験者のうち、201 名が治験薬の投与を 1 回以上受けた (AST 集団)。そのうち、有効性評価の対象 (FAS 集団) は 197 名であった。

主要評価項目は、PANSS 合計スコアが P06124 試験ベースライン時から 30%以上減少した被験者を対象に、効果消失までの期間とし、Kaplan-Meier 法で算出した。効果消失までの期間の中央値（推定値）は、P06124 試験でアセナピンを投与されていた群（以下、アセナピン 5/10 mg BID 群）で 177 日、P06124 試験でプラセボを投与されていた群（以下、プラセボーアセナピン群）で 357 日であった。PANSS 合計スコア（平均値±標準誤差）は、アセナピン 5/10 mg BID 群では、P06124 試験ベースライン 91.77±1.39 から最終評価時点までの変化量は 21.63±1.71 であり、P06125 試験ベースライン 68.37±1.48 から最終評価時点までの変化量は 1.78±1.32 であった。プラセボーアセナピン群では、P06124 試験ベースライン 92.93±2.28 から最終評価時点までの変化量は 18.30±2.97 であり、P06125 試験ベースライン 73.14±2.67 から最終評価時点までの変化量は 1.50±2.21 であった。この結果は、本剤の継続投与が急性期症状の改善を維持することを示すものと考えられた。

1.5.3.2.4.3 日本人長期投与試験（P06238 試験）の結果

P06124 試験では対象外である残遺型統合失調症、抗精神病薬の多剤併用あるいは多量投与、治療抵抗性、又は高齢者の被験者を対象に長期投与試験を国内で実施した。全ての被験者に対しアセナピン 5 mg BID を投与し、1 週目（Week 1）の来院時より、10 mg BID に変更可とした。また治療期（52 週間）を通して反応及び忍容性に応じた用量の変更可とした。157 名が 1 回以上の治験薬の投与を受けた（AST 集団）。そのうち、有効性評価の対象集団（FAS 集団）は 153 名であった。

主要評価項目である PANSS 合計スコアはアセナピン反復投与によって減少し、最終評価時点でのベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）は、全体で-5.48±1.08、残遺型で-5.87±1.37、多剤併用で-7.17±2.36、多量投与で-7.13±1.61、治療抵抗性で-4.46±2.89、高齢者で-5.14±1.61 を示した。この結果より、アセナピンは、残遺型、多剤併用、多量投与、治療抵抗性又は 65 歳以上の統合失調症患者からなる被験者集団においても有効性を示すと考えられた。

1.5.3.2.4.4 承認申請に用いる臨床データパッケージ

国内における検証的試験の立案当時（20 年）は、国内第 III 相試験（P06124 試験；20 年 月～20 年 月）をブリッジング試験として実施し、海外データを外挿することにより承認申請に用いる臨床データパッケージを構築する計画であった。P06124 試験では、本剤 5 mg BID 群及び 10 mg BID 群のプラセボ群に対する優越性が検証されるとともに、対面助言（ ）で合意を得た 041023 試験とのブリッジング成立要件を満たす結果が得られた。一方、海外臨床第 III 相試験の 041021 試験及び 041022 試験ではプラセボに対する優越性を示す結果が得られず、ブリッジング対象試験である 041023 試験でも、5 mg BID はプラセボに対する優越性が検証されたものの、10 mg BID は主要解析（LOCF-ANCOVA）では優越性は示されず、副次解析（MMRM）においてのみ優越性が示される結果であった。また、国内における検証的試験立案当時とは異なり承認申請時では、米国をはじめ海外 61 ヶ国の製造販売後の臨床使用経験が蓄積されてきていた。これらを踏まえ、ブリッジングによる承認申請を見直し、臨床データパッケージを再考した結果、P06124 試験におけるプラセボに対する優越性と用量反応に関するエビデンスを主軸とし、海外臨床試験や海外の製造販売後の臨床使用経験等を利用して、他の抗精神病薬との比較を行うことで、本剤の日本人統合失調症患者に対する有効性、安全性についての評価が可能であると考えた。

以上のことから、国内における本剤の承認申請にあたり、P06124 試験を主要な臨床試験として位置付け、これに 25546 試験（日本人を対象とした臨床第 I 相試験）、P06125 試験及び P06238 試験を加えて 4 試験を評価対象資料とした。また、海外臨床第 II 相試験、海外臨床第 III 相試験、海外長期

投与試験及び臨床薬理試験（生物学的同等性、特別な集団における薬物動態、薬物間相互作用等）を参考資料とした。

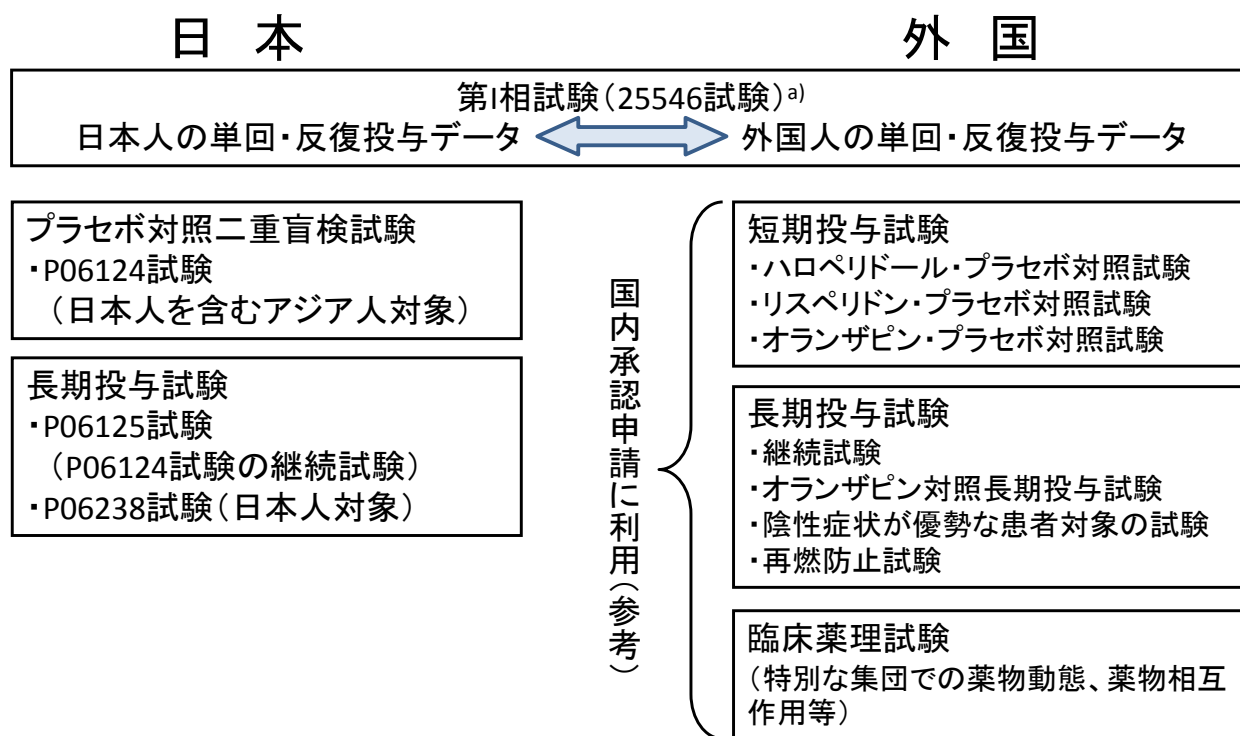


図 1.5-2 国内承認申請における臨床データパッケージ

a) 日本人及び外国人健康成人被験者を同時に対象とした安全性及び薬物動態を比較した試験

区分	試験項目		担当会社		資料
			Meiji	MSD	
品質	製剤				3.2.P
薬理	効力を裏付ける試験				4.2.1.1
	安全性薬理				4.2.1.3
薬物動態	吸収				4.2.2.2
	分布				4.2.2.3
	代謝				4.2.2.4
	排泄				4.2.2.5
	薬物動態学的薬物相互作用				4.2.2.6
毒性	単回投与毒性				4.2.3.1
	反復投与毒性				4.2.3.2
	遺伝毒性	<i>in vitro</i>			4.2.3.3.1
		<i>in vivo</i>			4.2.3.3.2
	がん原性	長期			4.2.3.4.1
	生殖発生毒性	初期胚発生			4.2.3.5.1
		胚・胎児発生			4.2.3.5.2
		出生前後の発生、母体の機能			4.2.3.5.3
		新生児			4.2.3.5.4
	局所刺激性				4.2.3.6
	その他	抗原性			4.2.3.7.1
		不純物			4.2.3.7.6
		その他			4.2.3.7.7

図 1.5-3 開発の経緯図（非臨床試験）

試験項目		担当会社		資料
		Meiji	MSD	
生物薬剤学	BA試験			5.3.1.1
	比較BA試験, BE試験			5.3.1.2
ヒト生体試料を用いた薬物動態	肝代謝, 薬物相互作用			5.3.2.2
	他のヒト生体試料を用いた試験			5.3.2.3
臨床薬物動態	健康被験者におけるPK, 初期忍容性			5.3.3.1
	患者におけるPK, 初期忍容性			5.3.3.2
	内因性要因を検討したPK試験	日本人試験 (25546試験)		5.3.3.3
		外国試験		
外因性要因を検討したPK試験		5.3.3.4		
臨床薬力学	健康被験者におけるPD試験, PK/PD試験			5.3.4.1
有効性及び安全性	比較試験	アジア試験 (P06124試験)	5.3.5.1	
		アジア試験 (P06125試験)		
		外国試験		
	非対照試験	国内試験 (P06238試験)	5.3.5.2	
		外国試験		
	その他の試験		5.3.5.4	

図 1.5-4 開発の経緯図（臨床試験）

1.5.4 参考文献

- 1) 【5.4-04】 Shahid M, Walker GB, Zorn SH, Wong EHF. Asenapine: a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature. *J Psychopharmacology* 2009;23(1):65-73.
- 2) 【5.4-05】 高橋三郎, 大野裕 監訳. DSM-5® 精神疾患の診断・統計マニュアル 第1版. 東京 医学書院 2014;99-105.
- 3) 【5.4-06】 佐藤光源, 丹羽真一, 井上新平 編集, 精神医学講座担当者会議 監修. 統合失調症治療ガイドライン 第2版. 東京 医学書院 2009;5. 47-120.
- 4) 【5.4-07】 Miyamoto S, Duncan GE, Goff DC et al. Therapeutics of schizophrenia. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, et al, editors. *Neuropsychopharmacology: The fifth Generation of Progress*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002 p.775-807.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認状況

本剤は、2009 年 8 月に米国において統合失調症及び双極 1 型障害（躁病エピソード又は混合性エピソード）の適応で初めて承認された。欧州連合（European Union、以下 EU）では、2010 年 9 月に双極 1 型障害（躁病エピソード）の適応で承認された。米国及び EU における承認状況を表 1.6.1-1 及び表 1.6.1-2 に示す。

2016 年 1 月現在、世界 61 ヶ国（統合失調症 19 ヶ国、双極 1 型障害 61 ヶ国）で承認されている。

表 1.6.1-1 米国における承認状況（2016 年 1 月現在）

国名又は地域	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能・効果	用法用量
米国	Saphris	2009.8.13	2.5mg 舌下錠ブラックチェリーフレーバー* 5 mg 舌下錠 5 mg 舌下錠ブラックチェリーフレーバー* 10mg 舌下錠 10mg 舌下錠ブラックチェリーフレーバー*	統合失調症	<急性期治療> 開始用量：5 mg を 1 日 2 回舌下投与。 推奨用量：5 mg を 1 日 2 回舌下投与。 最大用量：10 mg を 1 日 2 回舌下投与。 <維持療法> 開始用量：5 mg を 1 日 2 回舌下投与。 推奨用量：5-10mg を 1 日 2 回舌下投与。 最大用量：10 mg を 1 日 2 回舌下投与。
				双極 1 型障害（躁病エピソード又は混合性エピソード）	<単剤療法、成人> 開始用量：10 mg を 1 日 2 回舌下投与。 推奨用量：5-10 mg を 1 日 2 回舌下投与。 最大用量：10 mg を 1 日 2 回舌下投与。 <単剤療法、小児（10～17 歳）> 開始用量：2.5 mg を 1 日 2 回舌下投与。 推奨用量：2.5-10 mg を 1 日 2 回舌下投与。 最大用量：10 mg を 1 日 2 回舌下投与。 <リチウム又はバルプロ酸療法の補助療法> 開始用量：5 mg を 1 日 2 回舌下投与。 推奨用量：5-10 mg を 1 日 2 回舌下投与。 最大用量：10 mg を 1 日 2 回舌下投与。

*：ブラックチェリーフレーバー製剤は国内申請製剤ではない。

表 1.6.1-2 EU における承認状況（2016 年 1 月現在）

国名又は地域	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能・効果	用法用量
EU	Sycrest	2010.9.1	5 mg 舌下錠 10mg 舌下錠	双極 1 型障害（躁病エピソード）	<単剤療法> 推奨開始用量は 10 mg を 1 日 2 回舌下投与、朝晩服用。症状に応じ 5 mg を 1 日 2 回に減量可。 <併用療法> 推奨開始用量は 5 mg を 1 日 2 回舌下投与、朝晩服用。臨床効果及び忍容性に応じ、10 mg を 1 日 2 回に増量可。

1.6.2 外国の添付文書

1.6.2.1 米国の添付文書（原文）

本剤の外国における添付文書の代表例として、米国の添付文書の原文を以下に示す。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use SAPHRIS (asenapine) sublingual tablets safely and effectively. See full prescribing information for SAPHRIS.

SAPHRIS[®] (asenapine) sublingual tablets Initial U.S. Approval: 2009

**WARNING: INCREASED MORTALITY IN ELDERLY PATIENTS WITH
DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS**

See full prescribing information for complete boxed warning.

Elderly patients with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs are at an increased risk of death. SAPHRIS is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis. (5.1, 5.2)

-----**RECENT MAJOR CHANGES**-----

Boxed Warning	10/2014
Indications and Usage (1)	03/2015
Dosage and Administration (2)	03/2015
Contraindications (4)	03/2015
Warnings and Precautions (5)	03/2015

-----**INDICATIONS AND USAGE**-----

SAPHRIS is an atypical antipsychotic indicated for (1):

- Schizophrenia
- Acute treatment of manic or mixed episodes associated with Bipolar I Disorder as monotherapy or adjunctive treatment to lithium or valproate

-----**DOSAGE AND ADMINISTRATION**-----

	Starting Dose	Recommended Dose	Maximum Dose
Schizophrenia – acute treatment in adults (2.2)	5 mg sublingually twice daily	5 mg sublingually twice daily	10 mg sublingually twice daily
Schizophrenia – maintenance treatment in adults (2.2)	5 mg sublingually twice daily	5-10 mg sublingually twice daily	10 mg sublingually twice daily
Bipolar mania – adults: monotherapy (2.3)	10 mg sublingually twice daily	5-10 mg sublingually twice daily	10 mg sublingually twice daily
Bipolar mania – pediatric patients (10 to 17 years): monotherapy (2.3)	2.5 mg sublingually twice daily	2.5-10 mg sublingually twice daily	10 mg sublingually twice daily
Bipolar mania – adults: as an adjunct to lithium or valproate (2.3)	5 mg sublingually twice daily	5-10 mg sublingually twice daily	10 mg sublingually twice daily

- Do not swallow tablet. SAPHRIS sublingual tablets should be placed under the tongue and left to dissolve completely. The tablet will dissolve in saliva within seconds. Eating and drinking should be avoided for 10 minutes after administration. (2.1, 17)

-----DOSAGE FORMS AND STRENGTHS-----

Sublingual tablets, black cherry flavor: 2.5 mg, 5 mg and 10 mg (3)

-----CONTRAINDICATIONS-----

- Severe hepatic impairment (Child-Pugh C). (8.7, 12.3)
- Known hypersensitivity to SAPHRIS (asenapine), or to any components in the formulation. (4, 5.6, 17)

-----WARNINGS AND PRECAUTIONS-----

- *Cerebrovascular Adverse Events*: An increased incidence of cerebrovascular adverse events (e.g., stroke, transient ischemic attack) has been seen in elderly patients with dementia-related psychoses treated with atypical antipsychotic drugs. (5.2)
- *Neuroleptic Malignant Syndrome*: Manage with immediate discontinuation and close monitoring. (5.3)
- *Tardive Dyskinesia*: Discontinue if clinically appropriate. (5.4)
- *Metabolic Changes*: Atypical antipsychotic drugs have been associated with metabolic changes that may increase cardiovascular/cerebrovascular risk. These metabolic changes include hyperglycemia, dyslipidemia, and weight gain. (5.5)
 - *Hyperglycemia and Diabetes Mellitus*: Monitor patients for symptoms of hyperglycemia including polydipsia, polyuria, polyphagia, and weakness. Monitor glucose regularly in patients with, and at risk for diabetes. (5.5)
 - *Dyslipidemia*: Undesirable alterations have been observed in patients treated with atypical antipsychotics. (5.5)
 - *Weight Gain*: Patients should receive regular monitoring of weight. (5.5)
- *Hypersensitivity Reactions*: Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis and angioedema, have been observed. (5.6)
- *Orthostatic Hypotension, Syncope, and Other Hemodynamic Effects*: Dizziness, tachycardia or bradycardia, and syncope may occur, especially early in treatment. Use with caution in patients with known cardiovascular or cerebrovascular disease, and in antipsychotic-naïve patients. (5.7)
- *Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis* have been reported with antipsychotics. Patients with a pre-existing low white blood cell count (WBC) or a history of leukopenia/neutropenia should have their complete blood count (CBC) monitored frequently during the first few months of therapy and SAPHRIS should be discontinued at the first sign of a decline in WBC in the absence of other causative factors. (5.8)
- *QT Prolongation*: Increases in QT interval; avoid use with drugs that also increase the QT interval and in patients with risk factors for prolonged QT interval. (5.9)
- *Seizures*: Use cautiously in patients with a history of seizures or with conditions that lower the seizure threshold. (5.11)
- *Potential for Cognitive and Motor Impairment*: Use caution when operating machinery. (5.12)

- *Suicide*: The possibility of a suicide attempt is inherent in schizophrenia and bipolar disorder. Closely supervise high-risk patients. (5.14)

-----ADVERSE REACTIONS-----

Commonly observed adverse reactions (incidence $\geq 5\%$ and at least twice that for placebo) were (6.1):

- *Schizophrenia Adults*: akathisia, oral hypoesthesia, somnolence.
- *Bipolar Disorder Adults (Monotherapy)*: somnolence, dizziness, extrapyramidal symptoms other than akathisia, increased weight.
- *Bipolar Disorder Pediatric Patients (Monotherapy)*: somnolence, dizziness, dysgeusia, oral paresthesia, nausea, increased appetite, fatigue, increased weight.
- *Bipolar Disorder Adults (Adjunctive)*: somnolence, oral hypoesthesia

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Forest Laboratories, LLC. at 1-800-678-1605 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

-----DRUG INTERACTIONS-----

- Antihypertensive Drugs: SAPHRIS may cause hypotension. (5.7, 7.1, 12.3)
- Paroxetine (CYP2D6 substrate and inhibitor): Reduce paroxetine by half when used in combination with SAPHRIS. (7.1, 12.3)

-----USE IN SPECIFIC POPULATIONS-----

- *Pregnancy*: May cause extrapyramidal and/or withdrawal symptoms in neonates with third trimester exposure. (8.1)
- *Pediatric Use*: Safety and efficacy in the treatment of bipolar disorder in patients less than 10 years of age, and patients with schizophrenia ages less than 12 years have not been evaluated. (8.4)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: March 2015

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS***WARNING: INCREASED MORTALITY IN ELDERLY PATIENTS WITH DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS****1 INDICATIONS AND USAGE****2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

2.1 Administration Instructions

2.2 Schizophrenia

2.3 Bipolar Disorder

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**4 CONTRAINDICATIONS****5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

5.1 Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis

5.2 Cerebrovascular Adverse Events, Including Stroke, In Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis

5.3 Neuroleptic Malignant Syndrome

5.4 Tardive Dyskinesia

5.5 Metabolic Changes

5.6 Hypersensitivity Reactions

5.7 Orthostatic Hypotension, Syncope, and Other Hemodynamic Effects

5.8 Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis

5.9 QT Prolongation

5.10 Hyperprolactinemia

5.11 Seizures

5.12 Potential for Cognitive and Motor Impairment

5.13 Body Temperature Regulation

5.14 Suicide

5.15 Dysphagia

5.16 Use in Patients with Concomitant Illness

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Potential for Other Drugs to Affect SAPHRIS

7.2 Potential for SAPHRIS to Affect Other Drugs

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

8.2 Lactation

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

8.6 Renal Impairment

8.7 Hepatic Impairment

8.8 Other Specific Populations

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

9.2 Abuse

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Schizophrenia

14.2 Bipolar Disorder

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION**WARNING: INCREASED MORTALITY IN ELDERLY PATIENTS WITH
DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS**

Elderly patients with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs are at an increased risk of death. SAPHRIS® (asenapine) is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis [see Warnings and Precautions (5.1, 5.2)].

1 INDICATIONS AND USAGE

SAPHRIS is indicated for:

- Schizophrenia [see *Clinical Studies* (14.1)]
- Acute treatment of manic or mixed episodes associated with Bipolar I disorder as monotherapy or adjunctive treatment to lithium or valproate [see *Clinical Studies* (14.2)]

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**2.1 Administration Instructions**

SAPHRIS is a sublingual tablet. To ensure optimal absorption, patients should be instructed to place the tablet under the tongue and allow it to dissolve completely. The tablet will dissolve in saliva within seconds. SAPHRIS sublingual tablets should not be split, crushed, chewed, or swallowed [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. Patients should be instructed to not eat or drink for 10 minutes after administration [see *Clinical Pharmacology* (12.3) and *Patient Counseling Information* (17)].

2.2 Schizophrenia

The recommended dose of SAPHRIS is 5 mg given twice daily. In short term controlled trials, there was no suggestion of added benefit with a 10 mg twice daily dose, but there was a clear increase in certain adverse reactions. If tolerated, daily dosage can be increased to 10 mg twice daily after one week. The safety of doses above 10 mg twice daily has not been evaluated in clinical studies [see *Clinical Studies* (14.1)].

2.3 Bipolar Disorder***Acute Treatment of Manic or Mixed Episodes:***

Monotherapy in Adults: The recommended starting dose of SAPHRIS is 10 mg twice daily. The dose can be decreased to 5 mg twice daily if warranted by adverse effects. The safety of doses above 10 mg twice daily has not been evaluated in clinical trials [see *Clinical Studies* (14.2)].

Monotherapy in Pediatric Patients: The recommended dose of SAPHRIS is 2.5 mg to 10 mg twice daily in pediatric patients 10 to 17 years of age, and dose may be adjusted for individual response and tolerability. The starting dose of SAPHRIS is 2.5 mg twice daily. After 3 days, the dose can be increased to 5 mg twice daily, and from 5 mg to 10 mg twice daily after 3 additional days. Pediatric patients aged 10 to 17 years appear to be more sensitive to dystonia with initial dosing with SAPHRIS when the recommended escalation schedule is not followed [see *Use in Specific Populations* (8.4)]. The safety of doses greater than 10 mg twice daily has not been

evaluated in clinical trials [see *Use in Specific Populations (8.4)* and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

Adjunctive Therapy in Adults: The recommended starting dose of SAPHRIS is 5 mg twice daily when administered as adjunctive therapy with either lithium or valproate. Depending on the clinical response and tolerability in the individual patient, the dose can be increased to 10 mg twice daily. The safety of doses above 10 mg twice daily as adjunctive therapy with lithium or valproate has not been evaluated in clinical trials.

If SAPHRIS is used for extended periods in bipolar disorder, the health care provider should periodically re-evaluate the long-term risks and benefits of the drug for the individual patient.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- SAPHRIS 2.5 mg tablets, black cherry flavor, are round, white to off-white sublingual tablets, with a hexagon on one side.
- SAPHRIS 5 mg tablets, black cherry flavor, are round, white to off-white sublingual tablets, with “5” on one side within a circle.
- SAPHRIS 10 mg tablets, black cherry flavor, are round, white to off-white sublingual tablets, with “10” on one side within a circle.

4 CONTRAINDICATIONS

SAPHRIS is contraindicated in patients with:

- Severe hepatic impairment (Child-Pugh C) [see *Specific Populations (8.7)*, *Clinical Pharmacology (12.3)*].
- A history of hypersensitivity reactions to asenapine. Reactions have included anaphylaxis and angioedema [see *Warnings and Precautions (5.6)*, *Adverse Reactions (6)* and *Patient Counseling Information (17)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis

Elderly patients with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs are at an increased risk of death. Analyses of 17 placebo-controlled trials (modal duration of 10 weeks), largely in patients taking atypical antipsychotic drugs, revealed a risk of death in the drug-treated patients of between 1.6 to 1.7 times that seen in placebo-treated patients. Over the course of a typical 10-week controlled trial, the rate of death in drug-treated patients was about 4.5%, compared to a rate of about 2.6% in the placebo group. Although the causes of death were varied, most of the deaths appeared to be either cardiovascular (e.g., heart failure, sudden death) or infectious (e.g., pneumonia) in nature. Observational studies suggest that, similar to atypical antipsychotic drugs, treatment with conventional antipsychotic drugs may increase mortality. The extent to which the findings of increased mortality in observational studies may be attributed to the antipsychotic drug as opposed to some characteristic(s) of the patients is not clear. SAPHRIS is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis [see *Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.2)*].

5.2 Cerebrovascular Adverse Events, Including Stroke, In Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis

In placebo-controlled trials with risperidone, aripiprazole, and olanzapine in elderly subjects with dementia, there was a higher incidence of cerebrovascular adverse reactions (cerebrovascular accidents and transient ischemic attacks) including fatalities compared to placebo-treated subjects. SAPHRIS is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis [see also *Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)*].

5.3 Neuroleptic Malignant Syndrome

A potentially fatal symptom complex sometimes referred to as Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) has been reported in association with administration of antipsychotic drugs, including SAPHRIS. Clinical manifestations of NMS are hyperpyrexia, muscle rigidity, altered mental status, and evidence of autonomic instability (irregular pulse or blood pressure, tachycardia, diaphoresis, and cardiac dysrhythmia). Additional signs may include elevated creatine phosphokinase, myoglobinuria (rhabdomyolysis), and acute renal failure.

The diagnostic evaluation of patients with this syndrome is complicated. It is important to exclude cases where the clinical presentation includes both serious medical illness (e.g. pneumonia, systemic infection) and untreated or inadequately treated extrapyramidal signs and symptoms (EPS). Other important considerations in the differential diagnosis include central anticholinergic toxicity, heat stroke, drug fever, and primary central nervous system pathology.

The management of NMS should include: 1) immediate discontinuation of antipsychotic drugs and other drugs not essential to concurrent therapy; 2) intensive symptomatic treatment and medical monitoring; and 3) treatment of any concomitant serious medical problems for which specific treatments are available. There is no general agreement about specific pharmacological treatment regimens for NMS.

If a patient requires antipsychotic drug treatment after recovery from NMS, the potential reintroduction of drug therapy should be carefully considered. The patient should be carefully monitored, since recurrences of NMS have been reported.

5.4 Tardive Dyskinesia

A syndrome of potentially irreversible, involuntary, dyskinetic movements can develop in patients treated with antipsychotic drugs. Although the prevalence of the syndrome appears to be highest among the elderly, especially elderly women, it is impossible to rely upon prevalence estimates to predict, at the inception of antipsychotic treatment, which patients are likely to develop the syndrome. Whether antipsychotic drug products differ in their potential to cause Tardive Dyskinesia (TD) is unknown.

The risk of developing TD and the likelihood that it will become irreversible are believed to increase as the duration of treatment and the total cumulative dose of antipsychotic drugs administered to the patient increase. However, the syndrome can develop, although much less commonly, after relatively brief treatment periods at low doses.

There is no known treatment for established cases of TD, although the syndrome may remit, partially or completely, if antipsychotic treatment is withdrawn. Antipsychotic treatment, itself, however, may suppress (or partially suppress) the signs and symptoms of the syndrome and thereby may possibly mask the underlying process. The effect that symptomatic suppression has upon the long-term course of the syndrome is unknown.

Given these considerations, SAPHRIS should be prescribed in a manner that is most likely to minimize the occurrence of TD. Chronic antipsychotic treatment should generally be reserved for patients who suffer from a chronic illness that (1) is known to respond to antipsychotic drugs, and (2) for whom alternative, equally effective, but potentially less harmful treatments are not available or appropriate. In patients who do require chronic treatment, the smallest dose and the shortest duration of treatment producing a satisfactory clinical response should be sought. The need for continued treatment should be reassessed periodically.

If signs and symptoms of TD appear in a patient on SAPHRIS, drug discontinuation should be considered. However, some patients may require treatment with SAPHRIS despite the presence of the syndrome.

5.5 Metabolic Changes

Atypical antipsychotic drugs have been associated with metabolic changes that may increase cardiovascular/cerebrovascular risk. These metabolic changes include hyperglycemia, dyslipidemia, and body weight gain. While all of the drugs in the class have been shown to produce some metabolic changes, each drug has its own specific risk profile.

Hyperglycemia and Diabetes Mellitus

Hyperglycemia, in some cases extreme and associated with ketoacidosis or hyperosmolar coma or death, has been reported in patients treated with atypical antipsychotics. Assessment of the relationship between atypical antipsychotic use and glucose abnormalities is complicated by the possibility of an increased background risk of diabetes mellitus in patients with schizophrenia and the increasing incidence of diabetes mellitus in the general population. Given these confounders, the relationship between atypical antipsychotic use and hyperglycemia-related adverse reactions is not completely understood. However, epidemiological studies suggest an increased risk of treatment-emergent hyperglycemia-related adverse events in patients treated with the atypical antipsychotics included in these studies. Precise risk estimates for hyperglycemia-related adverse events in patients treated with atypical antipsychotics are not available.

Patients with an established diagnosis of diabetes mellitus who are started on atypical antipsychotics should be monitored regularly for worsening of glucose control. Patients with risk factors for diabetes mellitus (e.g., obesity, family history of diabetes) who are starting treatment with atypical antipsychotics should undergo fasting blood glucose testing at the beginning of treatment and periodically during treatment. Any patient treated with atypical antipsychotics should be monitored for symptoms of hyperglycemia including polydipsia, polyuria, polyphagia, and weakness. Patients who develop symptoms of hyperglycemia during treatment with atypical antipsychotics should undergo fasting blood glucose testing. In some cases, hyperglycemia has resolved when the atypical antipsychotic was discontinued; however, some patients required continuation of anti-diabetic treatment despite discontinuation of the antipsychotic drug.

Adult Patients: Pooled data from the short-term placebo-controlled schizophrenia and bipolar mania trials are presented in **Table 1**.

TABLE 1: Changes in Fasting Glucose in Adult Patients

	Schizophrenia (6-weeks)				Bipolar (3-weeks)	
	Placebo	SAPHRIS			Placebo	SAPHRIS
		5 mg twice daily	10 mg twice daily	5 or 10 mg twice daily [§]		5 or 10 mg twice daily [†]
Mean Change from Baseline in Fasting Glucose at Endpoint						
Change from Baseline (mg/dL) (N*)	-0.2 (232)	3.8 (158)	1.1 (153)	3.2 (377)	-0.6 (89)	-0.6 (156)
Proportion of Patients with Shifts from Baseline to Endpoint						
Normal to High <100 to ≥126 mg/dL (n/ N**)	4.1% (7/170)	4.5% (5/111)	4.5% (5/111)	5.0% (13/262)	3.3% (2/61)	2.7% (3/111)
Borderline to High ≥100 and <126 to ≥126 mg/dL (n/N**)	5.9% (3/51)	6.8% (3/44)	6.3% (2/32)	10.5% (10/95)	0.0% (0/23)	11.4% (4/35)

N* = Number of patients who had assessments at both Baseline and Endpoint.

N** = Number of patients at risk at Baseline with assessments at both Baseline and Endpoint.

[§] Includes patients treated with flexible dose of SAPHRIS 5 or 10 mg twice daily (N=90).

[†] SAPHRIS 5 mg or 10 mg twice daily with flexible dosing.

In a 52-week, double-blind, comparator-controlled trial that included primarily patients with schizophrenia, the mean increase from baseline of fasting glucose was 2.4 mg/dL.

Pediatric Patients: Data from the short-term, placebo-controlled trial in pediatric patients with bipolar I disorder are shown in **Table 2**.

TABLE 2: Changes in Fasting Glucose in Pediatric Subjects

	Bipolar I Disorder (3-weeks)			
	Placebo	SAPHRIS 2.5 mg twice daily	SAPHRIS 5 mg twice daily	SAPHRIS 10 mg twice daily
Mean Change from Baseline in Fasting Glucose at Endpoint				
Change from Baseline (mg/dL) (N*)	-2.24 (56)	1.43 (51)	-0.45 (57)	0.34 (52)
Proportion of Subjects with Shifts from Baseline to Endpoint				
Normal to High >45 & < 100 to ≥126 mg/dL (n/N*)	0% (0/56)	0% (0/51)	1.8% (1/57)	0% (0/52)

Dyslipidemia

Undesirable alterations in lipids have been observed in patients treated with atypical antipsychotics.

Adult Patients: Pooled data from the short-term, placebo-controlled schizophrenia and bipolar mania trials are presented in **Table 3**.

TABLE 3: Changes in Lipids in Adult Patients

	Schizophrenia (6-weeks)				Bipolar (3-weeks)	
	Placebo	SAPHRIS			Placebo	SAPHRIS 5 or 10 mg twice daily [†]
		5 mg twice daily	10 mg twice daily	5 or 10 mg twice daily [§]		
Mean Change from Baseline (mg/dL)						
Total cholesterol(N [*])	-2.2 (351)	-2.4 (258)	3.3 (199)	0.4 (539)	-1.5 (163)	1.1 (322)
LDL (N [*])	0.1 (285)	-0.2 (195)	2.6 (195)	1.3 (465)	1.9 (158)	1.6 (304)
HDL (N [*])	0.5 (290)	0.4 (199)	1.0 (199)	0.5 (480)	0.0 (163)	0.9 (322)
Fasting triglycerides (N [*])	-7.6 (233)	-1.9 (159)	0.1 (154)	3.8 (380)	-17.9 (129)	-3.5 (237)
Proportion of Patients with Shifts from Baseline to Endpoint						
Total cholesterol Normal to High <200 to ≥240 (mg/dL) (n/ N [*])	1.3% (3/225)	0.6% (1/161)	2.2% (3/134)	1.7% (6/343)	1.1% (1/95)	2.5% (5/204)
LDL Normal to High <100 to ≥160 (mg/dL) (n/ N [*])	1.7% (2/117)	0.0% (0/80)	1.2% (1/86)	1.0% (2/196)	1.9% (1/53)	0.0% (0/141)
HDL Normal to Low ≥40 to <40 (mg/dL) (n/N [*])	10.7% (21/196)	13.3% (18/135)	14.7% (20/136)	14.0% (45/322)	7.4% (9/122)	8.7% (21/242)
Fasting triglycerides Normal to High <150 to ≥200 (mg/dL) (n/N [*])	2.4% (4/167)	7.0% (8/115)	8.3% (9/108)	7.7% (20/260)	5.1% (4/78)	7.4% (11/148)

N^{*} = Number of subjects who had assessments at both Baseline and Endpoint.

[§] Includes subjects treated with flexible dose of SAPHRIS 5 or 10 mg twice daily (N=90).

[†] SAPHRIS 5 mg or 10 mg twice daily with flexible dosing.

In short-term schizophrenia trials, the proportion of patients with total cholesterol elevations ≥240 mg/dL (at Endpoint) was 8.3% for SAPHRIS-treated patients versus 7% for placebo-treated patients. The proportion of patients with elevations in triglycerides ≥200 mg/dL (at Endpoint) was 13.2% for SAPHRIS-treated patients versus 10.5% for placebo-treated patients. In short-term, placebo-controlled bipolar mania trials, the proportion of patients with total cholesterol elevations ≥240 mg/dL (at Endpoint) was 8.7% for SAPHRIS-treated patients versus 8.6% for placebo-treated patients. The proportion of patients with elevations in triglycerides ≥200 mg/dL (at Endpoint) was 15.2% for SAPHRIS-treated patients versus 11.4% for placebo-treated patients.

In a 52-week, double-blind, comparator-controlled trial that included primarily patients with schizophrenia, the mean decrease from baseline of total cholesterol was 6 mg/dL and the mean decrease from baseline of fasting triglycerides was 9.8 mg/dL.

Pediatric Patients: Data from the short-term, placebo-controlled bipolar mania trial are presented in **Table 4**.

TABLE 4: Changes in Fasting Lipids in Pediatric Subjects

	Bipolar I Disorder (3-weeks)			
	Placebo	SAPHRIS 2.5 mg twice daily	SAPHRIS 5 mg twice daily	SAPHRIS 10 mg twice daily
Mean Change from Baseline (mg/dL)				
Total fasting cholesterol (N*)	-2.3 (57)	3.7 (50)	7.2 (57)	9.3 (52)
Fasting LDL (N*)	-2.5 (57)	-0.2 (50)	3.0 (57)	4.9 (51)
Fasting HDL (N*)	1.6 (57)	2.3 (50)	1.5 (57)	1.7 (52)
Fasting triglycerides (N*)	-6.6 (57)	8.7 (50)	13.4 (57)	14.7 (52)
Proportion of Subjects with Shifts from Baseline to Endpoint				
Total fasting cholesterol Normal to High <170 to ≥200 (mg/dL) (n/N*)	1.8% (1/57)	0% (0/50)	1.8% (1/57)	0% (0/52)
Fasting LDL Normal to High <110 to ≥130 (n/N*)	1.8% (1/57)	2.0% (1/50)	1.8% (1/57)	0% (0/51)
Fasting HDL Normal to Low ≥40 to <40 (mg/dL) (n/N*)	3.5% (2/57)	6.0% (3/50)	3.5% (2/57)	9.6% (5/52)
Fasting triglycerides Normal to High <150 to ≥200 (mg/dL) (n/N*)	0% (0/57)	4.0% (2/50)	3.5% (2/57)	1.9% (1/52)

N* = Number of patients who had assessments at both Baseline and Endpoint

Weight Gain

Increases in weight have been observed in pre-marketing clinical trials with SAPHRIS. Patients receiving SAPHRIS should receive regular monitoring of weight [*see Patient Counseling Information (17)*].

Adult Patients: Pooled data on mean changes in body weight and the proportion of subjects meeting a weight gain criterion of ≥7% of body weight from the short-term, placebo-controlled schizophrenia and bipolar mania trials are presented in **Table 5**.

Table 5: Change in Body Weight in Adult Patients from Baseline

	Schizophrenia (6-weeks)				Bipolar (3-weeks)	
	Placebo	SAPHRIS			Placebo	SAPHRIS 5 or 10 mg twice daily†
		5 mg twice daily	10 mg twice daily	5 or 10 mg twice daily§		
Change from Baseline (kg) (N*)	0.0 (348)	1.0 (251)	0.9 (200)	1.1 (532)	0.2 (171)	1.3 (336)
Proportion of Patients with a $\geq 7\%$ Increase in Body Weight						
% with $\geq 7\%$ increase in body weight	1.6%	4.4%	4.8%	4.9%	0.5%	5.8%

N* = Number of subjects who had assessments at both Baseline and Endpoint.

§ Includes subjects treated with flexible dose of SAPHRIS 5 or 10 mg twice daily (N=90).

† SAPHRIS 5 mg or 10 mg twice daily with flexible dosing.

Adult Patients: In a 52-week, double-blind, comparator-controlled adult trial that included primarily patients with schizophrenia, the mean weight gain from baseline was 0.9 kg. The proportion of patients with a $\geq 7\%$ increase in body weight (at Endpoint) was 14.7%. **Table 5** provides the mean weight change from baseline and the proportion of patients with a weight gain of $\geq 7\%$ categorized by Body Mass Index (BMI) at baseline.

**Table 6: Weight Change Results Categorized by BMI at Baseline:
Comparator-Controlled 52-Week Study in Adults with Schizophrenia**

	BMI <23 SAPHRIS N=295	BMI 23 - $\leq$ 27 SAPHRIS N=290	BMI >27 SAPHRIS N=302
Mean change from Baseline (kg)	1.7	1	0
% with $\geq 7\%$ increase in body weight	22%	13%	9%

Pediatric Patients: Data on mean changes in body weight and the proportion of pediatric patients meeting a weight gain criterion of $\geq 7\%$ of body weight from the short-term, placebo-controlled bipolar mania trial are presented in **Table 7**. To adjust for normal growth, z-scores were derived (measured in standard deviations [SD]), which normalize for the natural growth of pediatric patients by comparisons to age-and sex-matched population standards.

The distance of a z-score from 0 represents the distance of a percentile from the median, measured in standard deviations (SD). After adjusting for age and sex, the mean change from baseline to endpoint in weight z-score for SAPHRIS 2.5 mg, 5 mg, and 10 mg twice daily, was 0.11, 0.08 and 0.09 SD versus 0.02 SD for placebo, respectively.

When treating pediatric patients, weight gain should be monitored and assessed against that expected for normal growth.

Table 7: Change in Body Weight in Pediatric Subjects from Baseline

	Bipolar I Disorder (3-weeks)			
	Placebo	SAPHRIS 2.5 mg twice daily	SAPHRIS 5 mg twice daily	SAPHRIS 10 mg twice daily
Change from Baseline (kg) (N*)	0.5 (89)	1.7 (92)	1.6 (90)	1.4 (87)
	Proportion of Subjects with a $\geq 7\%$ Increase in Body Weight			
% with $\geq 7\%$ increase in body weight	1.1%	12.0%	8.9%	8.0%

N* = Number of patients who had assessments at both Baseline and Endpoint

5.6 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions have been observed in patients treated with SAPHRIS. In several cases, these reactions occurred after the first dose. These hypersensitivity reactions included: anaphylaxis, angioedema, hypotension, tachycardia, swollen tongue, dyspnea, wheezing and rash.

5.7 Orthostatic Hypotension, Syncope, and Other Hemodynamic Effects

SAPHRIS may induce orthostatic hypotension and syncope in some patients, especially early in treatment, because of its α_1 -adrenergic antagonist activity. In short-term schizophrenia adult trials, syncope was reported in 0.2% (1/572) of patients treated with therapeutic doses (5 mg or 10 mg twice daily) of SAPHRIS, compared to 0.3% (1/378) of patients treated with placebo. In short-term bipolar mania adult trials, syncope was reported in 0.3% (1/379) of patients treated with therapeutic doses (5 mg or 10 mg twice daily) of SAPHRIS, compared to 0% (0/203) of patients treated with placebo. During adult pre-marketing clinical trials with SAPHRIS, including long-term trials without comparison to placebo, syncope was reported in 0.6% (11/1953) of patients treated with SAPHRIS. In a 3-week, bipolar mania pediatric trial, syncope was reported in 1% (1/104) of patients treated with SAPHRIS 2.5 mg twice daily, 1% (1/99) of patients treated with SAPHRIS 5 mg twice daily, and 0% (0/99) for patients treated with SAPHRIS 10 mg twice daily compared to 0% (0/101) for patients treated with placebo.

Patients should be instructed about non-pharmacologic interventions that help to reduce the occurrence of orthostatic hypotension (e.g., sitting on the edge of the bed for several minutes before attempting to stand in the morning and slowly rising from a seated position). SAPHRIS should be used with caution in (1) patients with known cardiovascular disease (history of myocardial infarction or ischemic heart disease, heart failure or conduction abnormalities), cerebrovascular disease, or conditions which would predispose patients to hypotension (dehydration, hypovolemia, and treatment with antihypertensive medications); and (2) in the elderly. SAPHRIS should be used cautiously when treating patients who receive treatment with other drugs that can induce hypotension, bradycardia, respiratory or central nervous system depression [see *Drug Interactions (7.1)*]. Monitoring of orthostatic vital signs should be considered in all such patients, and a dose reduction should be considered if hypotension occurs.

5.8 Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis

In clinical trial and postmarketing experience, leukopenia and neutropenia have been reported temporally related to antipsychotic agents, including SAPHRIS. Agranulocytosis (including fatal cases) has been reported with other agents in the class.

Possible risk factors for leukopenia/neutropenia include pre-existing low white blood cell count (WBC)/absolute neutrophil count (ANC) and history of drug induced leukopenia/neutropenia. In patients with a pre-existing low WBC/ANC or drug-induced leukopenia/neutropenia, perform a complete blood count (CBC) frequently during the first few months of therapy. In such patients, consider discontinuation of SAPHRIS at the first sign of a clinically significant decline in WBC in the absence of other causative factors.

Monitor patients with clinically significant neutropenia for fever or other symptoms or signs of infection and treat promptly if such symptoms or signs occur. Discontinue SAPHRIS in patients with severe neutropenia (absolute neutrophil count $<1000/\text{mm}^3$) and follow their WBC until recovery.

5.9 QT Prolongation

The effects of SAPHRIS on the QT/QTc interval were evaluated in a dedicated adult QT study. This trial involved SAPHRIS doses of 5 mg, 10 mg, 15 mg, and 20 mg twice daily, and placebo, and was conducted in 151 clinically stable patients with schizophrenia, with electrocardiographic assessments throughout the dosing interval at baseline and steady state. At these doses, SAPHRIS was associated with increases in QTc interval ranging from 2 to 5 msec compared to placebo. No patients treated with SAPHRIS experienced QTc increases ≥ 60 msec from baseline measurements, nor did any patient experience a QTc of ≥ 500 msec.

Electrocardiogram (ECG) measurements were taken at various time points during the SAPHRIS clinical trial program (5 mg or 10 mg twice daily doses). Post-baseline QT prolongations exceeding 500 msec were reported at comparable rates for SAPHRIS and placebo in these short-term trials. There were no reports of Torsade de Pointes or any other adverse reactions associated with delayed ventricular repolarization.

The use of SAPHRIS should be avoided in combination with other drugs known to prolong QTc including Class 1A antiarrhythmics (e.g., quinidine, procainamide) or Class 3 antiarrhythmics (e.g., amiodarone, sotalol), antipsychotic medications (e.g., ziprasidone, chlorpromazine, thioridazine), and antibiotics (e.g., gatifloxacin, moxifloxacin). SAPHRIS should also be avoided in patients with a history of cardiac arrhythmias and in other circumstances that may increase the risk of the occurrence of torsade de pointes and/or sudden death in association with the use of drugs that prolong the QTc interval, including bradycardia; hypokalemia or hypomagnesemia; and presence of congenital prolongation of the QT interval.

5.10 Hyperprolactinemia

Like other drugs that antagonize dopamine D₂ receptors, SAPHRIS can elevate prolactin levels, and the elevation can persist during chronic administration. Hyperprolactinemia may suppress hypothalamic GnRH, resulting in reduced pituitary gonadotropin secretion. This, in turn, may inhibit reproductive function by impairing gonadal steroidogenesis in both female and male patients. Galactorrhea, amenorrhea, gynecomastia, and impotence have been reported in patients receiving prolactin-elevating compounds. Long-standing hyperprolactinemia when associated

with hypogonadism may lead to decreased bone density in both female and male subjects. In SAPHRIS adult clinical trials, the incidences of adverse events related to abnormal prolactin levels were 0.4% versus 0% for placebo. In a 3-week, bipolar mania pediatric trial, the incidence of adverse events related to abnormal prolactin levels were 0% in the SAPHRIS 2.5 mg twice daily treatment group, 2% in the SAPHRIS 5 mg twice daily treatment group, and 1% in the SAPHRIS 10 mg twice daily treatment group versus to 1% for patients treated with placebo [see *Adverse Reactions (6.1)*].

Tissue culture experiments indicate that approximately one-third of human breast cancers are prolactin-dependent in vitro, a factor of potential importance if the prescription of these drugs is considered in a patient with previously-detected breast cancer. Neither clinical studies nor epidemiologic studies conducted to date have shown an association between chronic administration of this class of drugs and tumorigenesis in humans, but the available evidence is too limited to be conclusive.

5.11 Seizures

Seizures were reported in 0% and 0.3% (0/572, 1/379) of adult patients treated with doses of 5 mg and 10 mg twice daily of SAPHRIS, respectively, compared to 0% (0/503, 0/203) of patients treated with placebo in short-term schizophrenia and bipolar mania trials, respectively. During adult pre-marketing clinical trials with SAPHRIS, including long-term trials without comparison to placebo, seizures were reported in 0.3% (5/1953) of patients treated with SAPHRIS. There were no reports of seizures in pediatric patients treated with SAPHRIS in a 3-week-term, bipolar mania trial.

As with other antipsychotic drugs, SAPHRIS should be used with caution in patients with a history of seizures or with conditions that potentially lower the seizure threshold. Conditions that lower the seizure threshold may be more prevalent in patients 65 years or older.

5.12 Potential for Cognitive and Motor Impairment

Somnolence was reported in patients treated with SAPHRIS. It was usually transient with the highest incidence reported during the first week of treatment. In short-term, fixed-dose, placebo-controlled schizophrenia adult trials, somnolence was reported in 15% (41/274) of patients on SAPHRIS 5 mg twice daily and in 13% (26/208) of patients on SAPHRIS 10 mg twice daily compared to 7% (26/378) of placebo patients. In short-term, placebo-controlled bipolar mania adult trials of therapeutic doses (5-10 mg twice daily), somnolence was reported in 24% (90/379) of patients on SAPHRIS compared to 6% (13/203) of placebo patients. During adult pre-marketing clinical trials with SAPHRIS, including long-term trials without comparison to placebo, somnolence was reported in 18% (358/1953) of patients treated with SAPHRIS. Somnolence (including sedation) led to discontinuation in 0.6% (12/1953) of patients in short-term, placebo-controlled trials.

In a 3-week, placebo-controlled, bipolar I pediatric trial, the incidence of somnolence (including sedation and hypersomnia) for placebo, SAPHRIS 2.5 mg twice daily, 5 mg twice daily, and 10 mg twice daily, was 12% (12/101), 46% (48/104), 53% (52/99), and 49% (49/99), respectively. Somnolence led to discontinuation in 0%, 3%, 1%, and 2% of patients treated with placebo, and SAPHRIS 2.5 mg twice daily, 5 mg twice daily, and 10 mg twice daily, respectively.

Patients should be cautioned about performing activities requiring mental alertness, such as operating hazardous machinery or operating a motor vehicle, until they are reasonably certain that SAPHRIS therapy does not affect them adversely.

5.13 Body Temperature Regulation

Disruption of the body's ability to reduce core body temperature has been attributed to antipsychotic agents. In the short-term placebo-controlled trials for both schizophrenia and acute bipolar disorder, the incidence of adverse reactions suggestive of body temperature increases was low ($\leq 1\%$) and comparable to placebo (0%). During clinical trials with SAPHRIS, including long-term trials without comparison to placebo, the incidence of adverse reactions suggestive of body temperature increases (pyrexia and feeling hot) was $\leq 1\%$.

Appropriate care is advised when prescribing SAPHRIS for patients who will be experiencing conditions that may contribute to an elevation in core body temperature, e.g., exercising strenuously, exposure to extreme heat, receiving concomitant medication with anticholinergic activity, or being subject to dehydration.

5.14 Suicide

The possibility of a suicide attempt is inherent in psychotic illnesses and bipolar disorder, and close supervision of high-risk patients should accompany drug therapy. Prescriptions for SAPHRIS should be written for the smallest quantity of tablets consistent with good patient management in order to reduce the risk of overdose.

5.15 Dysphagia

Esophageal dysmotility and aspiration have been associated with antipsychotic drug use. Dysphagia was reported in 0.2% and 0% (1/572, 0/379) of patients treated with therapeutic doses (5-10 mg twice daily) of SAPHRIS as compared to 0% (0/378, 0/203) of patients treated with placebo in short-term schizophrenia and bipolar mania adult trials, respectively. During adult pre-marketing clinical trials with SAPHRIS, including long-term trials without comparison to placebo, dysphagia was reported in 0.1% (2/1953) of patients treated with SAPHRIS.

Aspiration pneumonia is a common cause of morbidity and mortality in elderly patients, in particular those with advanced Alzheimer's dementia. SAPHRIS is not indicated for the treatment of dementia-related psychosis, and should not be used in patients at risk for aspiration pneumonia [see also Warnings and Precautions (5.1)].

5.16 Use in Patients with Concomitant Illness

Clinical experience with SAPHRIS in patients with certain concomitant systemic illnesses is limited [see Clinical Pharmacology (12.3)].

SAPHRIS has not been evaluated in patients with a recent history of myocardial infarction or unstable heart disease. Patients with these diagnoses were excluded from pre-marketing clinical trials. Because of the risk of orthostatic hypotension with SAPHRIS, caution should be observed in cardiac patients [see Warnings and Precautions (5.7)].

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in more detail in other sections of the labeling:

- Use in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis [*see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1 and 5.2)*]
- Neuroleptic Malignant Syndrome [*see Warnings and Precautions (5.3)*]
- Tardive Dyskinesia [*see Warnings and Precautions (5.4)*]
- Metabolic Changes [*see Warnings and Precautions (5.5)*]
- Hypersensitivity Reactions [*see Contraindications, Warnings and Precautions (5.6) and Patient Counseling Information (17)*]
- Application site reactions including oral ulcers, blisters, peeling/sloughing and inflammation [*see Adverse Reactions (6.2)*]
- Orthostatic Hypotension, Syncope, and other Hemodynamic Effects [*see Warnings and Precautions (5.7)*]
- Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis [*see Warnings and Precautions (5.8)*]
- QT Interval Prolongation [*see Warnings and Precautions (5.9)*]
- Hyperprolactinemia [*see Warnings and Precautions (5.10)*]
- Seizures [*see Warnings and Precautions (5.11)*]
- Potential for Cognitive and Motor Impairment [*see Warnings and Precautions (5.12)*]
- Body Temperature Regulation [*see Warnings and Precautions (5.13)*]
- Suicide [*see Warnings and Precautions (5.14)*]
- Dysphagia [*see Warnings and Precautions (5.15)*]
- Use in Patients with Concomitant Illness [*see Warnings and Precautions (5.16)*]

The most common adverse reactions ($\geq 5\%$ and at least twice the rate of placebo) reported with acute treatment in adults with schizophrenia were akathisia, oral hypoesthesia, and somnolence. The safety profile of SAPHRIS in the maintenance treatment of schizophrenia in adults was similar to that seen with acute treatment.

The most common adverse reactions ($\geq 5\%$ and at least twice the rate of placebo) reported with acute monotherapy treatment of manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder in adults were somnolence, dizziness, extrapyramidal symptoms other than akathisia, and increased weight and during the adjunctive therapy trial in bipolar I disorder in adults were somnolence and oral hypoesthesia.

The adult information below is derived from a clinical trial database for SAPHRIS consisting of over 4565 patients and/or healthy subjects exposed to one or more sublingual doses of SAPHRIS. A total of 1314 SAPHRIS-treated patients were treated for at least 24 weeks and 785 SAPHRIS-treated patients had at least 52 weeks of exposure at therapeutic doses.

In a 3-week monotherapy trial, the most common adverse reactions ($\geq 5\%$ and at least twice the rate of placebo) reported in pediatric patients with bipolar I disorder treated with SAPHRIS were somnolence, dizziness, dysgeusia, oral paresthesia, nausea, increased appetite, fatigue, and increased weight. No new major safety findings were reported from a 50-week, open-label, uncontrolled safety trial.

A total of 651 pediatric patients were treated with SAPHRIS. Of these patients, 352 pediatric patients were treated with SAPHRIS for at least 180 days and 58 pediatric patients treated with

SAPHRIS had at least 1 year of exposure. The safety of SAPHRIS was evaluated in 403 pediatric patients with bipolar I disorder who participated in a 3-week, placebo-controlled, double-blind trial, of whom 302 patients received SAPHRIS at fixed doses ranging from 2.5 mg to 10 mg twice daily.

The stated frequencies of adverse reactions represent the proportion of individuals who experienced a treatment-emergent adverse event of the type listed. A reaction was considered treatment emergent if it occurred for the first time or worsened while receiving therapy following baseline evaluation.

6.1 Clinical Studies Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Adult Patients with Schizophrenia: The following findings are based on the short-term placebo-controlled pre-marketing trials for schizophrenia (a pool of three 6-week fixed-dose trials and one 6-week flexible-dose trial) in which sublingual SAPHRIS was administered in doses ranging from 5 to 10 mg twice daily.

Adverse Reactions Associated with Discontinuation of Treatment: A total of 9% of SAPHRIS-treated patients and 10% of placebo-treated patients discontinued due to adverse reactions. There were no drug-related adverse reactions associated with discontinuation in patients treated with SAPHRIS at the rate of at least 1% and at least twice the placebo rate.

Adverse Reactions Occurring at an Incidence of 2% or More in SAPHRIS-Treated Patients with Schizophrenia: Adverse reactions associated with the use of SAPHRIS (incidence of 2% or greater, rounded to the nearest percent, and SAPHRIS incidence greater than placebo) that occurred during acute therapy (up to 6-weeks in patients with schizophrenia) are shown in **Table 8**.

Table 8: Adverse Reactions Reported in 2% or More of Adult Patients in Any SAPHRIS Dose Group and Which Occurred at Greater Incidence Than in the Placebo Group in 6-Week Schizophrenia Trials

System Organ Class/ Preferred Term	Placebo N=378 %	SAPHRIS 5 mg twice daily N=274 %	SAPHRIS 10 mg twice daily N=208 %	All SAPHRIS [§] 5 mg or 10 mg twice daily N=572 %
Gastrointestinal disorders				
Constipation	6	7	4	5
Dry mouth	1	3	1	2
Oral hypoesthesia	1	6	7	5
Salivary hypersecretion	0	<1	4	2
Stomach discomfort	1	<1	3	2
Vomiting	5	4	7	5
General disorders				
Fatigue	3	4	3	3
Irritability	<1	2	1	2
Investigations				
Increased weight	<1	2	2	3
Metabolism disorders				
Increased appetite	<1	3	0	2
Nervous system disorders				
Akathisia*	3	4	11	6
Dizziness	4	7	3	5
Extrapyramidal symptoms (excluding akathisia) [†]	7	9	12	10
Somnolence [‡]	7	15	13	13
Psychiatric disorders				
Insomnia	13	16	15	15
Vascular disorders				
Hypertension [§]	2	2	3	2

* Akathisia includes: akathisia and hyperkinesia.

† Extrapyramidal symptoms included dystonia, oculogyration, dyskinesia, tardive dyskinesia, muscle rigidity, parkinsonism, tremor, and extrapyramidal disorder (excluding akathisia).

‡ Somnolence includes the following events: somnolence, sedation, and hypersomnia.

§ Also includes the Flexible-dose trial (N=90).

Dose-Related Adverse Reactions: In the short term schizophrenia trials the incidence of akathisia appeared to be dose-related (see **Table 8**).

Monotherapy in Adult Patients with Bipolar Mania: The following findings are based on the short-term placebo-controlled trials for bipolar mania (a pool of two 3-week flexible-dose trials) in which sublingual SAPHRIS was administered in doses of 5 mg or 10 mg twice daily.

Adverse Reactions Associated with Discontinuation of Treatment: Approximately 10% (38/379) of SAPHRIS-treated patients in short-term, placebo-controlled trials discontinued treatment due to an adverse reaction, compared with about 6% (12/203) on placebo. The most common adverse reactions associated with discontinuation in patients treated with SAPHRIS (rates at least 1% and at least twice the placebo rate) were anxiety (1.1%) and oral hypoesthesia (1.1%) compared to placebo (0%).

Adverse Reactions Occurring at an Incidence of 2% or More Among SAPHRIS-Treated (Monotherapy) patients with Bipolar I Disorder: Adverse reactions associated with the use of

SAPHRIS (incidence of 2% or greater, rounded to the nearest percent, and SAPHRIS incidence greater than placebo) that occurred during acute monotherapy (up to 3-weeks in patients with bipolar mania) are shown in **Table 9**.

Table 9: Adverse Reactions Reported in 2% or More of Adult Patients in Any SAPHRIS Dose Group and Which Occurred at Greater Incidence Than in the Placebo Group in 3-Week Bipolar Mania Trials

System Organ Class/Preferred Term	Placebo N=203 %	SAPHRIS 5 mg or 10 mg twice daily* N=379 %
Gastrointestinal disorders		
Dry mouth	1	3
Dyspepsia	2	4
Oral hypoesthesia	<1	4
Toothache	2	3
General disorders		
Fatigue	2	4
Investigations		
Increased weight	<1	5
Metabolism disorders		
Increased appetite	1	4
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Arthralgia	1	3
Pain in extremity	<1	2
Nervous system disorders		
Akathisia	2	4
Dizziness	3	11
Dysgeusia	<1	3
Headache	11	12
Other extrapyramidal symptoms (excluding akathisia) [†]	2	7
Somnolence [‡]	6	24
Psychiatric disorders		
Anxiety	2	4
Depression	1	2
Insomnia	5	6

* SAPHRIS 5 mg to 10 mg twice daily with flexible dosing.

[†] Extrapyramidal symptoms included: dystonia, blepharospasm, torticollis, dyskinesia, tardive dyskinesia, muscle rigidity, parkinsonism, gait disturbance, masked facies, and tremor (excluding akathisia).

[‡] Somnolence includes the following events: somnolence, sedation, and hypersomnia.

Monotherapy in Pediatric Patients with Bipolar Mania: The following findings are based on a 3-week, placebo-controlled trial for bipolar mania in which SAPHRIS was administered at doses of 2.5 mg, 5 mg, or 10 mg twice daily.

Adverse Reactions Leading to Discontinuation of Treatment: A total of 6.7% (7/104) of patients treated with SAPHRIS 2.5 mg twice daily, 5.1% (5/99) of patients treated with SAPHRIS 5 mg twice daily, and 5.1% (5/99) of patients treated with SAPHRIS 10 mg twice daily discontinued treatment due to adverse reactions compared to 4% (4/101) on placebo. The most common adverse reactions that led to discontinuation in pediatric patients treated with

SAPHRIS (rates at least 2% in any SAPHRIS arm and at least twice the placebo rate) were somnolence (3% in the 2.5mg twice daily group, 1% in the 5mg twice daily group, and 2% in the 10mg twice daily group), abdominal pain (2% in the 10mg twice daily group), and nausea (2% in the 10mg twice daily group) No placebo-treated patients dropped out for these events.

Adverse Reactions Occurring with SAPHRIS at an Incidence of 2% or More in SAPHRIS-treated Bipolar Patients: Adverse reactions associated with the use of SAPHRIS (incidence of $\geq 2\%$ in any SAPHRIS dose group and greater than placebo) that occurred during acute therapy are shown in **Table 10**.

Table 10: Adverse Reactions Reported in 2% or More of Pediatric Patients (Ages 10 to 17 Years) in Any SAPHRIS Dose Group and Which Occurred at Greater Incidence Than in the Placebo Group in a 3-Week Bipolar Mania Trial

System Organ Class/ AE Preferred Term	Placebo N=101 Placebo N=101 %	SAPHRIS 2.5 mg twice daily N=104 2.5mg N=104 %	SAPHRIS 5 mg twice daily N=99 5mg N=99 %	SAPHRIS 10 mg twice daily N=99 10mg N=99 %	All SAPHRIS 2.5, 5, and 10 mg N=302 %
Cardiac Disorders					
Tachycardia ¹	0	3	0	1	1
Gastrointestinal Disorders					
Oral paraesthesia ²	4	25	25	30	27
Nausea	3	6	6	6	6
Vomiting	3				
Abdominal pain ³	7	9	3	5	6
Glossodynia	0	0	2	0	1
General Disorders and Administrative Site Disorders					
Fatigue ⁴	5	4	8	14	9
irritability	1	1	1	2	1
Infury, Poisoning, and Procedural Complications					
Muscle strain	0	0	0	2	1
Investigations					
Increased weight	0	6	2	2	3
Hyperinsulinemia ⁵	0	1	3	1	2
ALT increased	0	0	0	2	1
AST increased	0	0	0	2	1
Metabolism and Nutrition Disorders					
Increased appetite	2	10	9	6	8
Dehydration	1	0	2	0	1
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders					
Myalgia	0	0	2	1	1

Nervous System Disorders					
Somnolence ⁶	12	46	53	49	49
Headache	6	8	11	9	9
Dizziness	3	6	10	5	7
Dysgeusia	2	4	5	9	6
Akathisia	0	2	2	1	2
Parkinsonism	0	1	0	2	1
Psychiatric Disorders					
Insomnia	3	3	4	3	3
Suicidal ideation	1	4	1	3	3
Anger	0	0	0	2	1
Reproductive System and Breast Disorders					
Dysmenorrhea	1	0	2	0	1
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders					
Oropharyngeal pain	2	0	3	1	1
Nasal congestion	1	0	2	0	1
Dyspnea	0	0	2	0	1
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders					
Rash	1	0	1	2	1

¹ Includes the preferred terms tachycardia and heart rate increased.

² Includes the preferred terms oral hypoesthesia, oral paresthesia, and oral dysesthesia.

³ Includes the preferred terms abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal pain lower, and abdominal discomfort.

⁴ Includes the preferred terms fatigue and lethargy.

⁵ Includes the preferred terms hyperinsulinemia and blood insulin increased.

⁶ Includes the preferred terms somnolence, sedation, and hypersomnia.

Dose-Related Adverse Reactions: In the short term pediatric bipolar trials the incidence of fatigue appeared to be dose-related (see **Table 10**)

Adjunctive Therapy in Adult Patients with Bipolar Mania: The following findings are based on a 12 week placebo-controlled trial (with a 3 week efficacy endpoint) in adult patients with bipolar mania in which sublingual SAPHRIS was administered in doses of 5 mg or 10 mg twice daily as adjunctive therapy with lithium or valproate.

Adverse Reactions Associated with Discontinuation of Treatment: Approximately 16% (25/158) of SAPHRIS-treated patients discontinued treatment due to an adverse reaction, compared with about 11% (18/166) on placebo. The most common adverse reactions associated with discontinuation in subjects treated with SAPHRIS (rates at least 1% and at least twice the placebo rate) were depression (2.5%), suicidal ideation (2.5%), bipolar I disorder (1.9%), insomnia (1.9%) and depressive symptoms (1.3%).

Adverse Reactions Occurring at an Incidence of 2% or More Among SAPHRIS-Treated (Adjunctive) Bipolar Patients: Adverse reactions associated with the use of SAPHRIS (incidence of 2% or greater, rounded to the nearest percent, and SAPHRIS incidence greater than placebo) that occurred during acute adjunctive therapy at 3 weeks, a time when most of the patients were still participating in the trial, are shown in **Table 11**.

Table 11: Adverse Reactions Reported in 2% or More of Adult Patients In Any SAPHRIS-Dose Group and Which Occurred at Greater Incidence Than in the Placebo Group at 3 Weeks in Adjunctive Bipolar Mania Trials

System Organ Class/Preferred Term	Placebo N=166 %	SAPHRIS 5 mg or 10 mg twice daily* N=158 %
Gastrointestinal disorders		
Dyspepsia	2	3
Oral hypoesthesia	0	5
General disorders		
Fatigue	2	4
Edema peripheral	<1	3
Investigations		
Increased weight	0	3
Nervous system disorders		
Dizziness	2	4
Other extrapyramidal symptoms (excluding akathisia) [†]	5	6
Somnolence [‡]	10	22
Psychiatric disorders		
Insomnia	8	10
Vascular disorders		
Hypertension	<1	3

* SAPHRIS 5 mg to 10 mg twice daily with flexible dosing.

† Extrapyramidal symptoms included: dystonia, parkinsonism, oculogyration, and tremor (excluding akathisia).

‡ Somnolence includes the following events: somnolence and sedation.

Dystonia: Symptoms of dystonia, prolonged abnormal contractions of muscle groups, may occur in susceptible individuals during the first few days of treatment. Dystonic symptoms include: spasm of the neck muscles, sometimes progressing to tightness of the throat, swallowing difficulty, difficulty breathing, and/or protrusion of the tongue. While these symptoms can occur at low doses, they occur more frequently and with greater severity with high potency and at higher doses of first generation antipsychotic drugs. An elevated risk of acute dystonia is observed in males and younger age groups [see *Dosage and Administration* (2.3), *Use in Specific Populations* (8.4), and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

Extrapyramidal Symptoms: In the short-term, placebo-controlled schizophrenia and bipolar mania adult trials, data was objectively collected on the Simpson Angus Rating Scale for extrapyramidal symptoms (EPS), the Barnes Akathisia Scale (for akathisia) and the Assessments of Involuntary Movement Scales (for dyskinesias). The mean change from baseline for the all-SAPHRIS 5 mg or 10 mg twice daily treated group was comparable to placebo in each of the rating scale scores.

In the short-term, placebo-controlled schizophrenia adult trials, the incidence of reported EPS-related events, excluding events related to akathisia, for SAPHRIS-treated patients was 10% versus 7% for placebo; and the incidence of akathisia-related events for SAPHRIS-treated patients was 6% versus 3% for placebo. In short-term placebo-controlled bipolar mania adult trials, the incidence of EPS-related events, excluding events related to akathisia, for

SAPHRIS-treated patients was 7% versus 2% for placebo; and the incidence of akathisia-related events for SAPHRIS-treated patients was 4% versus 2% for placebo.

In a 3-week, placebo-controlled pediatric trial with bipolar I disorder, the incidences of EPS-related events, excluding events related to akathisia, were 4%, 3%, and 5% for patients treated with SAPHRIS 2.5 mg, 5 mg, and 10 mg twice daily, respectively, as compared to 3% for placebo-treated patients. EPS-related events include: bradykinesia, dyskinesia, dystonia, oromandibular dystonia, muscle contractions involuntary, muscle twitching, musculoskeletal stiffness, parkinsonism, protrusion tongue, resting tremor, and tremor.

For events of akathisia, incidences were 2%, 2%, and 1% for patients treated with SAPHRIS 2.5 mg, 5 mg, and 10 mg twice daily, respectively, as compared to 0% for placebo-treated patients.

Other Findings: Oral hypoesthesia and/or oral paresthesia may occur directly after administration of SAPHRIS and usually resolves within 1 hour.

Laboratory Test Abnormalities:

Transaminases: Transient elevations in serum transaminases (primarily ALT) in the short-term schizophrenia and bipolar mania adult trials were more common in treated patients. In short-term, placebo-controlled schizophrenia adult trials, the mean increase in transaminase levels for SAPHRIS-treated patients was 1.6 units/L compared to a decrease of 0.4 units/L for placebo-treated patients. The proportion of patients with transaminase elevations ≥ 3 times ULN (at Endpoint) was 0.9% for SAPHRIS-treated patients versus 1.3% for placebo-treated patients. In short-term, placebo-controlled bipolar adult mania trials, the mean increase in transaminase levels for SAPHRIS-treated patients was 8.9 units/L compared to a decrease of 4.9 units/L in placebo-treated patients. The proportion of patients with transaminase elevations ≥ 3 times upper limit of normal (ULN) (at Endpoint) was 2.5% for SAPHRIS-treated patients versus 0.6% for placebo-treated patients.

In a 52-week, double-blind, comparator-controlled trial that included primarily adult patients with schizophrenia, the mean increase from baseline of ALT was 1.7 units/L.

In a 3-week, placebo-controlled pediatric trial with bipolar I disorder, transient elevations in serum transaminases (primarily ALT) were more common in treated patients. The proportion of pediatric patients with ALT elevations ≥ 3 times upper limit of normal (ULN) was 2.4% for patients treated with SAPHRIS 10 mg twice daily versus none for the other SAPHRIS dose groups and placebo-treated patients.

Prolactin: In short-term, placebo-controlled adult schizophrenia trials, the mean decreases in prolactin levels were 6.5 ng/mL for SAPHRIS-treated patients compared to 10.7 ng/mL for placebo-treated patients. The proportion of patients with prolactin elevations ≥ 4 times ULN (at Endpoint) were 2.6% for SAPHRIS-treated patients versus 0.6% for placebo-treated patients. In short-term, placebo-controlled bipolar mania adult trials, the mean increase in prolactin levels was 4.9 ng/mL for SAPHRIS-treated patients compared to a decrease of 0.2 ng/mL for placebo-treated patients. The proportion of patients with prolactin elevations ≥ 4 times ULN (at Endpoint) were 2.3% for SAPHRIS-treated patients versus 0.7% for placebo-treated patients.

In a long-term (52-week), double-blind, comparator-controlled adult trial that included primarily patients with schizophrenia, the mean decrease in prolactin from baseline for SAPHRIS-treated patients was 26.9 ng/mL.

In a 3-week, placebo-controlled pediatric trial with bipolar I disorder, the mean increases (at Endpoint) in prolactin levels were 3.2 ng/mL for patients treated with SAPHRIS 2.5 mg twice daily, 2.1 ng/mL for patients treated with SAPHRIS 5 mg twice daily, and 6.4 ng/mL for patients treated with SAPHRIS 10 mg twice daily compared to an increase of 2.5 ng/mL for placebo-treated patients. There were no reports of prolactin elevations ≥ 4 times ULN (at Endpoint) for patients treated with SAPHRIS or placebo. Galactorrhea or dysmenorrhea were reported in 0% of patients treated with SAPHRIS 2.5 mg twice daily, 2% of patients treated with SAPHRIS 5 mg twice daily, and 1% of patients treated with SAPHRIS 10 mg twice daily compared to 1% of placebo-treated patients. There were no reports of gynecomastia in this trial.

Creatine Kinase (CK): The proportion of adult patients with CK elevations >3 times ULN at any time were 6.4% and 11.1% for patients treated with SAPHRIS 5 mg twice daily and 10 mg twice daily, respectively, as compared to 6.7% for placebo-treated patients in short-term, fixed-dose trials in schizophrenia and bipolar mania. The clinical relevance of this finding is unknown. The proportion of patients with CK elevations ≥ 3 times ULN during a 3-week trial in pediatric bipolar I disorder at any time were 1%, 0%, and 1% for patients treated with SAPHRIS 2.5 mg, 5 mg, and 10 mg twice daily, respectively, versus 3% for placebo-treated patients.

Other Adverse Reactions Observed During the Premarketing Evaluation of SAPHRIS:

Following is a list of MedDRA terms that reflect adverse reactions reported by patients treated with sublingual SAPHRIS at multiple doses of ≥ 5 mg twice daily during any phase of a trial within the database of adult patients. The reactions listed are those that could be of clinical importance, as well as reactions that are plausibly drug-related on pharmacologic or other grounds. Reactions already listed for either adults or pediatric patients in other parts of *Adverse Reactions* (6), or those considered in *Contraindications* (4), *Warnings and Precautions* (5) or *Overdosage* (10) are not included. Reactions are further categorized by MedDRA system organ class and listed in order of decreasing frequency according to the following definitions: those occurring in at least 1/100 patients (frequent) (only those not already listed in the tabulated results from placebo-controlled trials appear in this listing); those occurring in 1/100 to 1/1000 patients (infrequent); and those occurring in fewer than 1/1000 patients (rare).

Blood and lymphatic disorders: infrequent: anemia; rare: thrombocytopenia

Cardiac disorders: infrequent: temporary bundle branch block

Eye disorders: infrequent: accommodation disorder

Gastrointestinal disorders: infrequent: swollen tongue

General disorders: rare: idiosyncratic drug reaction

Investigations: infrequent: hyponatremia

Nervous system disorders: infrequent: dysarthria

Following is a list of MedDRA terms not already listed either for adults or pediatric patients in other parts of *Adverse Reactions* (6), or those considered in *Contraindications* (4), *Warnings and Precautions* (5) or *Overdosage* (10) that reflect adverse reactions reported by pediatric patients

(Ages 10 to 17 years) treated with sublingual SAPHRIS at doses of 2.5 mg, 5 mg, or 10 mg twice daily during any phase of a trial within the database of pediatric patients.

Eye disorders: infrequent: diplopia, vision blurred

Gastrointestinal disorders: infrequent: gastroesophageal reflux disease

Injury, Poisoning, and Procedural Complications: infrequent: fall

Skin and subcutaneous tissue disorders: infrequent: photosensitivity reaction

Renal and urinary disorders: infrequent: enuresis

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of SAPHRIS. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to establish a causal relationship to drug exposure. In many cases, the occurrence of these adverse reactions led to discontinuation of therapy.

- Application site reactions, primarily in the sublingual area, have been reported. These application site reactions included oral ulcers, blisters, peeling/sloughing, and inflammation.
- Choking has been reported by patients, some of whom may have also experienced oropharyngeal muscular dysfunction or hypoesthesia.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Drugs Having Clinically Important Drug Interactions with SAPHRIS

Table 12: Clinically Important Drug Interactions with SAPHRIS

Concomitant Drug Name or Drug Class	Clinical Rationale	Clinical Recommendation
Antihypertensive Drugs	Because of its α_1 -adrenergic antagonism with potential for inducing hypotension, SAPHRIS may enhance the effects of certain antihypertensive agents [see <i>Warnings and Precautions (5.7)</i>].	Monitor blood pressure and adjust dosage of antihypertensive drug accordingly.
Strong CYP1A2 Inhibitors (e.g., Fluvoxamine)	SAPHRIS is metabolized by CYP1A2. Marginal increase of asenapine exposure was observed when SAPHRIS is used with fluvoxamine at 25 mg administered twice daily [see <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>]. However, the tested fluvoxamine dose was suboptimal. Full therapeutic dose of fluvoxamine is expected to cause a greater increase in asenapine exposure.	Dosage reduction for SAPHRIS based on clinical response maybe necessary.
CYP2D6 substrates and inhibitors (e.g., paroxetine)	SAPHRIS may enhance the inhibitory effects of paroxetine on its own metabolism. Concomitant use of paroxetine with SAPHRIS increased the paroxetine exposure by 2-fold as compared to use paroxetine alone [see <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>].	Reduce paroxetine dose by half when paroxetine is used in combination with SAPHRIS.

7.2 Drugs Having No Clinically Important Interactions with SAPHRIS

No dosage adjustment of SAPHRIS is necessary when administered concomitantly with paroxetine (see **Table 9** in Drug Interactions (7.1) for paroxetine dosage adjustment), imipramine, cimetidine, valproate, lithium, or a CYP3A4 inducer (e.g., carbamazepine, phenytoin, rifampin).

In addition, valproic acid and lithium pre-dose serum concentrations collected from an adjunctive therapy study were comparable between asenapine-treated patients and placebo-treated patients indicating a lack of effect of asenapine on valproic and lithium plasma levels.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to SAPHRIS during pregnancy. For more information contact the National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics at 1-866-9612388 or visit <http://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/>.

Risk Summary

Neonates exposed to antipsychotic drugs during the third trimester of pregnancy are at risk for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms. Studies have not been conducted with SAPHRIS in pregnant women. There are no available human data informing the drug-associated risk. The

background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations are unknown. However, the background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2-4% and of miscarriage is 15-20% of clinically recognized pregnancies. No teratogenicity was observed in animal reproduction studies with intravenous administration of asenapine to rats and rabbits during organogenesis at doses 0.7 and 0.4 times, respectively, the maximum recommended human dose (MRHD) of 10 mg sublingually twice daily. In a pre-and post-natal study in rats, intravenous administration of asenapine at doses up to 0.7 times the MRHD produced increases in post-implantation loss and early pup deaths, and decreases in subsequent pup survival and weight gain [see Data]. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Extrapyramidal and/or withdrawal symptoms, including agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress and feeding disorder have been reported in neonates who were exposed to antipsychotic drugs during the third trimester of pregnancy. These symptoms have varied in severity. Some neonates recovered within hours or days without specific treatment; others required prolonged hospitalization. Monitor neonates for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms and manage symptoms appropriately.

Data

Animal Data

In animal studies, asenapine increased post-implantation loss and decreased pup weight and survival at doses similar to or less than recommended clinical doses. In these studies there was no increase in the incidence of structural abnormalities caused by asenapine.

Asenapine was not teratogenic in reproduction studies in rats and rabbits at intravenous doses up to 1.5 mg/kg in rats and 0.44 mg/kg in rabbits administered during organogenesis. These doses are 0.7 and 0.4 times, respectively, the maximum recommended human dose (MRHD) of 10 mg twice daily given sublingually on a mg/m² basis. Plasma levels of asenapine were measured in the rabbit study, and the area under the curve (AUC) at the highest dose tested was 2 times that in humans receiving the MRHD.

In a study in which rats were treated from day 6 of gestation through day 21 postpartum with intravenous doses of asenapine of 0.3, 0.9, and 1.5 mg/kg/day (0.15, 0.4, and 0.7 times the MRHD of 10 mg twice daily given sublingually on a mg/m² basis), increases in post-implantation loss and early pup deaths were seen at all doses, and decreases in subsequent pup survival and weight gain were seen at the two higher doses. A cross-fostering study indicated that the decreases in pup survival were largely due to prenatal drug effects. Increases in post-implantation loss and decreases in pup weight and survival were also seen when pregnant rats were dosed orally with asenapine.

8.2 Lactation

Risk Summary

Lactation studies have not been conducted to assess the presence of asenapine in human milk, the effects of asenapine on the breastfed infant, or the effects of asenapine on milk production. Asenapine is excreted in rat milk. The development and health benefits of breastfeeding should

be considered along with the mother's clinical need for SAPHRIS and any potential adverse effects on the breastfed infant from SAPHRIS or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

Safety and efficacy of SAPHRIS in pediatric patients below the age of 10 years of age have not been evaluated.

Bipolar I Disorder

The safety and efficacy of SAPHRIS as monotherapy in the treatment of bipolar I disorder were established in a 3week, placebo-controlled, double-blind trial of 403 pediatric patients 10 to 17 years of age, of whom 302 patients received SAPHRIS at fixed doses ranging from 2.5 mg to 10 mg twice daily [see *Dosage and Administration* (2.3), *Adverse Reactions* (6.1), *Clinical Pharmacology* (12.3), and *Clinical Studies* (14.2)]. In a Phase 1 study, pediatric patients aged 10 to 17 years appeared to be more sensitive to dystonia with initial dosing with asenapine when the recommended dose escalation schedule was not followed. No new major safety findings were reported from a 50-week, open-label, uncontrolled safety trial in pediatric patients with bipolar disorder treated with SAPHRIS monotherapy. The safety and efficacy of SAPHRIS as adjunctive therapy in the treatment of bipolar I disorder have not been established in the pediatric population. In general, the pharmacokinetics of asenapine in pediatric patients (10 to 17 years) and adults are similar [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

Schizophrenia

Efficacy of SAPHRIS was not demonstrated in an 8-week, placebo-controlled, double-blind trial, in 306 adolescent patients aged 12 to 17 years with schizophrenia at doses of 2.5 and 5 mg twice daily. The most common adverse reactions (proportion of patients equal or greater than 5% and at least twice placebo) reported were somnolence, akathisia, dizziness, and oral hypoesthesia or paresthesia. The proportion of patients with an equal or greater than 7% increase in body weight at endpoint compared to baseline for placebo, SAPHRIS 2.5 mg twice daily, and SAPHRIS 5 mg twice daily was 3%, 10%, and 10%, respectively.

The clinically relevant adverse reactions identified in the pediatric schizophrenia trial were generally similar to those observed in the pediatric bipolar and adult bipolar and schizophrenia trials. No new major safety findings were reported from a 26-week, open-label, uncontrolled safety trial in pediatric patients with schizophrenia treated with SAPHRIS monotherapy.

Juvenile Animal Data

Subcutaneous administration of asenapine to juvenile rats for 56 days from day 14 of age to day 69 of age at 0.4, 1.2, and 3.2 mg/kg/day (0.2, 0.6 and 1.5 times the maximum recommended human dose of 10 mg twice daily given sublingually on a mg/m² basis) resulted in significant reduction in body weight gain in animals of both sexes at all dose levels from the start of dosing until weaning. Body weight gain remained reduced in males to the end of treatment, however, recovery was observed once treatment ended. Neurobehavioral assessment indicated increased motor activity in animals at all dose levels following the completion of treatment, with the evidence of recovery in males. There was no recovery after the end of treatment in female activity pattern as late as day 30 following the completion of treatment (last retesting). Therefore, a No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) for the juvenile animal toxicity of asenapine could not be determined. There were no treatment-related effects on the startle response,

learning/memory, organ weights, microscopic evaluations of the brain and, reproductive performance (except for minimally reduced conception rate and fertility index in males and females administered 1.2 and 3.2 mg/kg/day).

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of SAPHRIS in the treatment of schizophrenia and bipolar mania did not include sufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether or not they respond differently than younger patients. Of the approximately 2250 patients in pre-marketing clinical studies of SAPHRIS, 1.1% (25) were 65 years of age or over. Multiple factors that might increase the pharmacodynamic response to SAPHRIS, causing poorer tolerance or orthostasis, could be present in elderly patients, and these patients should be monitored carefully. Based on a pharmacokinetic study in elderly patients, dosage adjustments are not recommended based on age alone [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

Elderly patients with dementia-related psychosis treated with SAPHRIS are at an increased risk of death compared to placebo. SAPHRIS is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis [see *Boxed Warning*].

8.6 Renal Impairment

No dosage adjustment for SAPHRIS is required on the basis of a patient's renal function (mild to severe renal impairment, glomerular filtration rate between 15 and 90 mL/minute). The exposure of asenapine was similar among subjects with varying degrees of renal impairment and subjects with normal renal function [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. The effect of renal function on the excretion of other metabolites and the effect of dialysis on the pharmacokinetics of asenapine has not been studied.

8.7 Hepatic Impairment

SAPHRIS is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) because asenapine exposure is 7-fold higher in subjects with severe hepatic impairment than the exposure observed in subjects with normal hepatic function.

No dosage adjustment for SAPHRIS is required in patients with mild to moderate hepatic impairment (Child-Pugh A and B) because asenapine exposure is similar to that in subjects with normal hepatic function [see *Contraindications* (4) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.8 Other Specific Populations

No dosage adjustment for SAPHRIS is required on the basis of a patient's sex, race (Caucasian and Japanese), or smoking status [see *CLINICAL PHARMACOLOGY* (12.3)].

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

SAPHRIS is not a controlled substance.

9.2 Abuse

SAPHRIS has not been systematically studied in animals or humans for its abuse potential or its ability to induce tolerance or physical dependence. Thus, it is not possible to predict the extent to which a CNS-active drug will be misused, diverted and/or abused once it is marketed. Patients should be evaluated carefully for a history of drug abuse, and such patients should be

observed carefully for signs that they are misusing or abusing SAPHRIS (e.g., drug-seeking behavior, increases in dose).

10 OVERDOSAGE

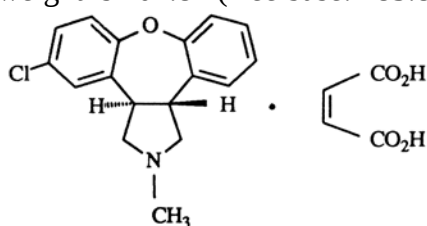
Human Experience: In adult pre-marketing clinical studies involving more than 3350 patients and/or healthy subjects, accidental or intentional acute overdose of SAPHRIS was identified in 3 patients. Among these few reported cases of overdose, the highest estimated ingestion of SAPHRIS was 400 mg. Reported adverse reactions at the highest dosage included agitation and confusion.

Management of Overdosage: There is no specific antidote to SAPHRIS. The possibility of multiple drug involvement should be considered. An electrocardiogram should be obtained and management of overdose should concentrate on supportive therapy, maintaining an adequate airway, oxygenation and ventilation, and management of symptoms. Consult with a Certified Poison Control Center for up-to-date guidance and advice on the management of overdose (1-800-222-1222.)

Hypotension and circulatory collapse should be treated with appropriate measures, such as intravenous fluids and/or sympathomimetic agents (epinephrine and dopamine should not be used, since beta stimulation may worsen hypotension in the setting of SAPHRIS-induced alpha blockade). In case of severe extrapyramidal symptoms, anticholinergic medication should be administered. Close medical supervision and monitoring should continue until the patient recovers.

11 DESCRIPTION

SAPHRIS contains asenapine maleate which is a psychotropic agent that is available for sublingual administration. Asenapine belongs to the class dibenzo-oxepino pyrroles. The chemical designation is (3a*RS*,12b*RS*)-5-Chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1*H*-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-*c*]pyrrole (2*Z*)-2-butenedioate (1:1). Its molecular formula is $C_{17}H_{16}ClNO \cdot C_4H_4O_4$ and its molecular weight is 401.84 (free base: 285.8). The chemical structure is:



Asenapine is a white to off-white powder.

SAPHRIS, black cherry flavor, is supplied for sublingual administration in tablets containing 2.5 mg, 5 mg or 10 mg asenapine; inactive ingredients include gelatin, mannitol, sucralose, and black cherry flavor.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The mechanism of action of asenapine, in schizophrenia and bipolar disorder, is unknown. It has been suggested that the efficacy of asenapine in schizophrenia could be mediated through a combination of antagonist activity at D₂ and 5-HT_{2A} receptors.

12.2 Pharmacodynamics

Asenapine exhibits high affinity for serotonin 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{5A}, 5-HT₆, and 5-HT₇ receptors (K_i values of 2.5, 2.7, 0.07, 0.18, 0.03, 1.6, 0.25, and 0.11 nM, respectively), dopamine D_{2A}, D_{2B}, D₃, D₄, and D₁ receptors (K_i values of 1.3, 1.4, 0.42, 1.1, and 1.4 nM, respectively), α_{1A} , α_{2A} , α_{2B} , and α_{2C} -adrenergic receptors (K_i values of 1.2, 1.2, 0.33 and 1.2 nM, respectively), and histamine H₁ receptors (K_i value 1.0 nM), and moderate affinity for H₂ receptors (K_i value of 6.2 nM). In *in vitro* assays asenapine acts as an antagonist at these receptors. Asenapine has no appreciable affinity for muscarinic cholinergic receptors (e.g., K_i value of 8128 nM for M₁).

12.3 Pharmacokinetics

Following a single 5 mg dose of SAPHRIS, the mean C_{max} was approximately 4 ng/mL and was observed at a mean t_{max} of 1 hour. Elimination of asenapine is primarily through direct glucuronidation by UGT1A4 and oxidative metabolism by cytochrome P450 isoenzymes (predominantly CYP1A2). Following an initial more rapid distribution phase, the mean terminal half-life is approximately 24 hrs. With multiple-dose twice-daily dosing, steady-state is attained within 3 days. Overall, steady-state asenapine pharmacokinetics are similar to single-dose pharmacokinetics.

Absorption: Following sublingual administration, asenapine is rapidly absorbed with peak plasma concentrations occurring within 0.5 to 1.5 hours. The absolute bioavailability of sublingual asenapine at 5 mg is 35%. Increasing the dose from 5 mg to 10 mg twice daily (a two-fold increase) results in less than linear (1.7 times) increases in both the extent of exposure and maximum concentration. The absolute bioavailability of asenapine when swallowed is low (<2% with an oral tablet formulation).

The intake of water several (2 or 5) minutes after asenapine administration resulted in decreased asenapine exposure. Therefore, eating and drinking should be avoided for 10 minutes after administration [*see Dosage and Administration (2.1)*].

Distribution: Asenapine is rapidly distributed and has a large volume of distribution (approximately 20 -25 L/kg), indicating extensive extravascular distribution. Asenapine is highly bound (95%) to plasma proteins, including albumin and α_1 -acid glycoprotein.

Metabolism and Elimination: Direct glucuronidation by UGT1A4 and oxidative metabolism by cytochrome P450 isoenzymes (predominantly CYP1A2) are the primary metabolic pathways for asenapine.

Asenapine is a high clearance drug with a clearance after intravenous administration of 52 L/h. In this circumstance, hepatic clearance is influenced primarily by changes in liver blood flow rather than by changes in the intrinsic clearance, i.e., the metabolizing enzymatic activity. Following an initial more rapid distribution phase, the terminal half-life of asenapine is approximately 24 hours. Steady-state concentrations of asenapine are reached within 3 days of twice daily dosing.

After administration of a single dose of [^{14}C]-labeled asenapine, about 90% of the dose was recovered; approximately 50% was recovered in urine, and 40% recovered in feces. About 50% of the circulating species in plasma have been identified. The predominant species was asenapine N $^{+}$ -glucuronide; others included N-desmethylassenapine, N-desmethylassenapine N-carbamoyl glucuronide, and unchanged asenapine in smaller amounts. SAPHRIS activity is primarily due to the parent drug.

In vitro studies indicate that asenapine is a substrate for UGT1A4, CYP1A2 and to a lesser extent CYP3A4 and CYP2D6. Asenapine is a weak inhibitor of CYP2D6. Asenapine does not cause induction of CYP1A2 or CYP3A4 activities in cultured human hepatocytes. Coadministration of asenapine with known inhibitors, inducers or substrates of these metabolic pathways has been studied in a number of drug-drug interaction studies [see *Drug Interactions (7.1)*].

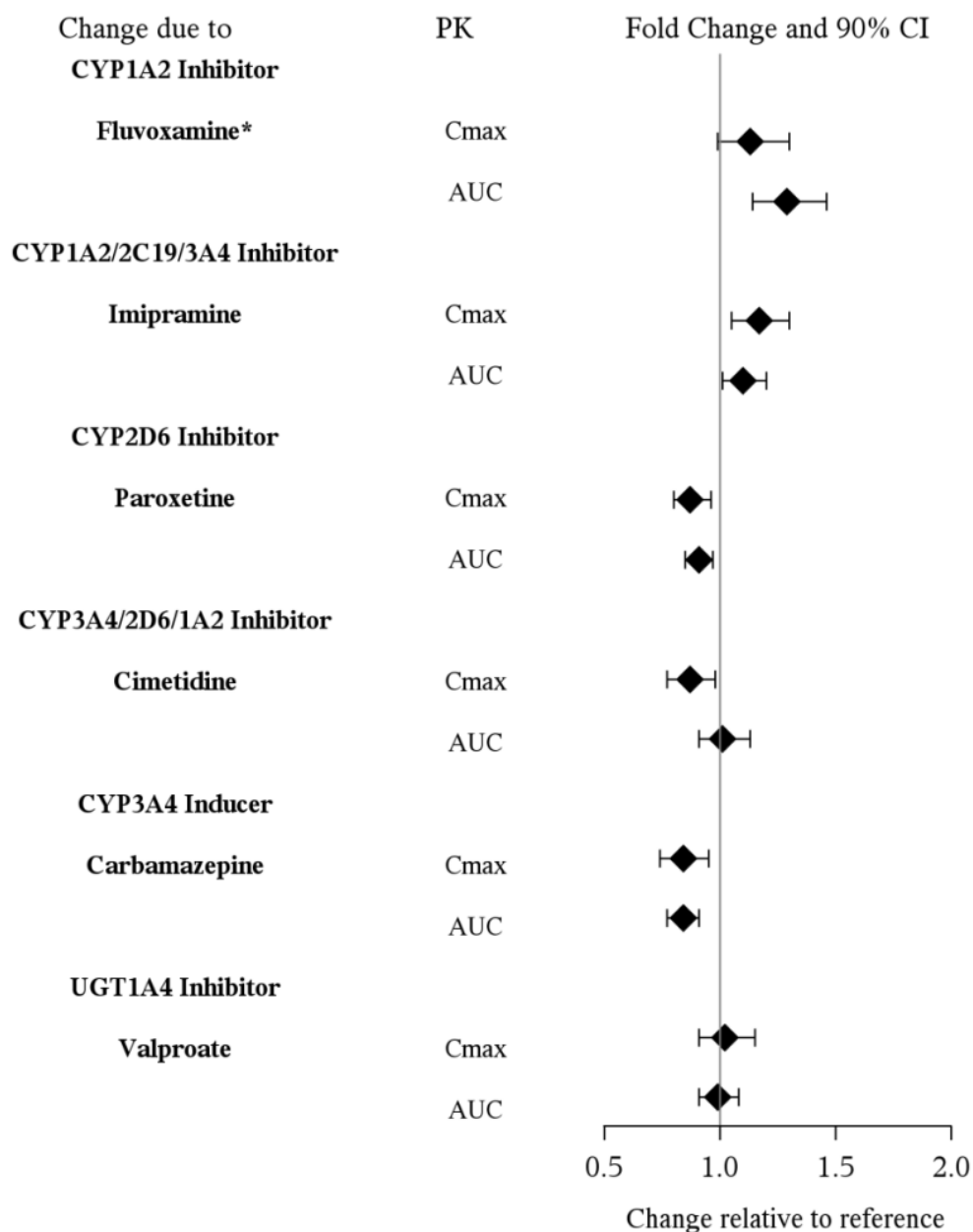
Food: A crossover study in 26 healthy adult male subjects was performed to evaluate the effect of food on the pharmacokinetics of a single 5 mg dose of asenapine. Consumption of food immediately prior to sublingual administration decreased asenapine exposure by 20%; consumption of food 4 hours after sublingual administration decreased asenapine exposure by about 10%. These effects are probably due to increased hepatic blood flow.

In clinical trials establishing the efficacy and safety of SAPHRIS, patients were instructed to avoid eating for 10 minutes following sublingual dosing. There were no other restrictions with regard to the timing of meals in these trials [see *Dosage and Administration (2.1)* and *Patient Counseling Information (17)*].

Water: In clinical trials establishing the efficacy and safety of SAPHRIS, patients were instructed to avoid drinking for 10 minutes following sublingual dosing. The effect of water administration following 10 mg sublingual SAPHRIS dosing was studied at different time points of 2, 5, 10, and 30 minutes in 15 healthy adult male subjects. The exposure of asenapine following administration of water 10 minutes after sublingual dosing was equivalent to that when water was administered 30 minutes after dosing. Reduced exposure to asenapine was observed following water administration at 2 minutes (19% decrease) and 5 minutes (10% decrease) [see *Dosage and Administration (2.1)* and *Patient Counseling Information (17)*].

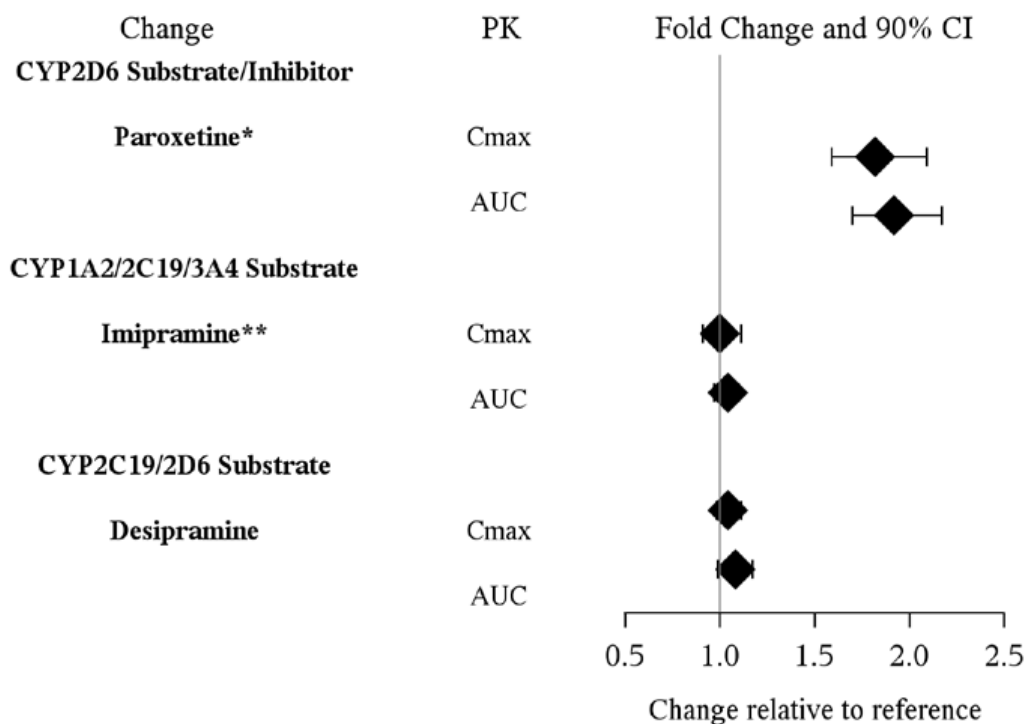
Drug Interaction Studies:

Effects of other drugs on the exposure of asenapine are summarized in **Figure 1**. In addition, a population pharmacokinetic analysis indicated that the concomitant administration of lithium had no effect on the pharmacokinetics of asenapine.

Figure 1: Effect of Other Drugs on Asenapine Pharmacokinetics

*: When a low dose of 25 mg twice daily fluvoxamine was co-administered with asenapine, a 29% increase in asenapine exposure was observed. Concomitant use of a therapeutic dose of fluvoxamine may cause greater increases in asenapine exposure.

The effects of asenapine on the pharmacokinetics of other co-administered drugs are summarized in **Figure 2**. Coadministration of paroxetine with SAPHRIS caused a two-fold increase in the maximum plasma concentrations and systemic exposure of paroxetine. Asenapine enhances the inhibitory effects of paroxetine on its own metabolism by CYP2D6.

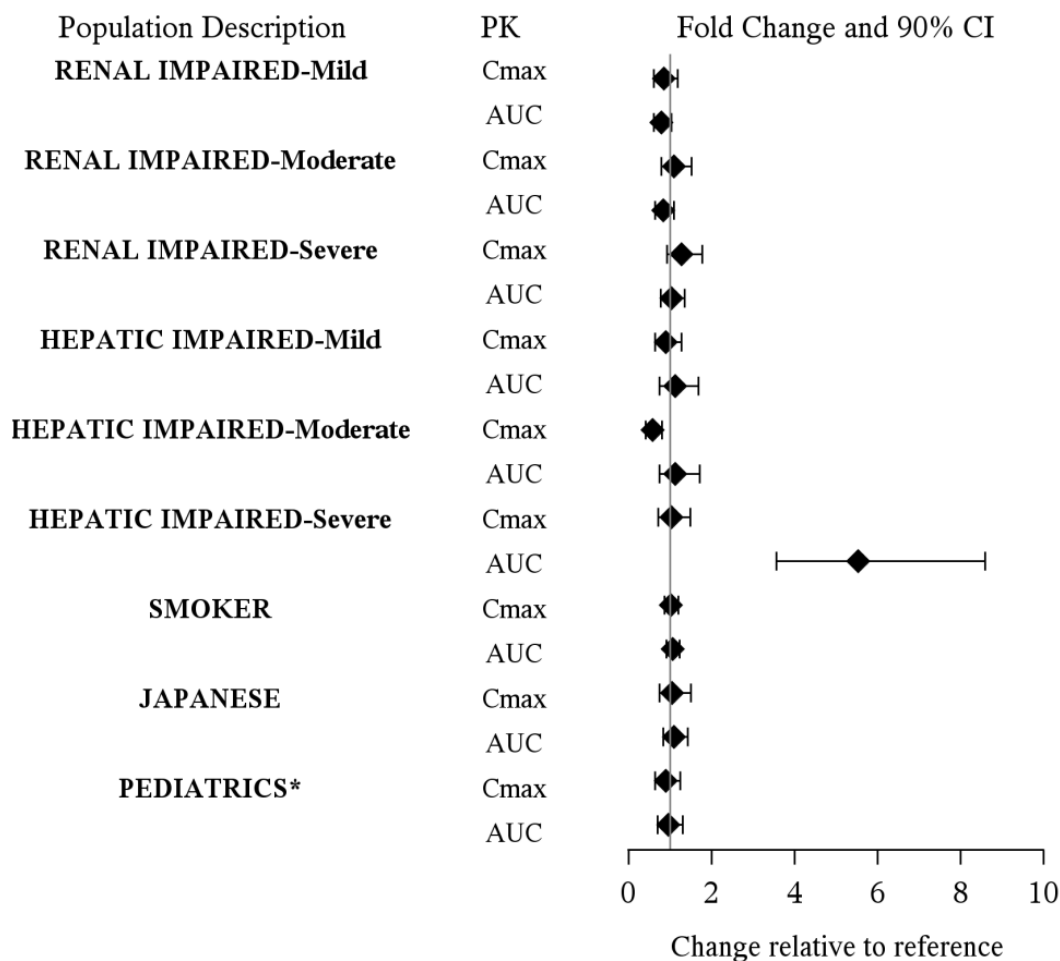
Figure 2: Effect of Asenapine on Other Drug Pharmacokinetics

*: Asenapine may enhance the inhibitory effects of paroxetine on its own metabolism.

**: In vivo, Asenapine appears to be at most a weak inhibitor of CYP2D6. Following coadministration of dextromethorphan and SAPHRIS in healthy subjects, the ratio of dextrophan/dextromethorphan (DX/DM) as a marker of CYP2D6 activity was measured. Indicative of CYP2D6 inhibition, treatment with SAPHRIS 5 mg twice daily decreased the DX/DM ratio to 0.43. In the same study, treatment with paroxetine 20 mg daily decreased the DX/DM ratio to 0.032. In a separate study, coadministration of a single 75 mg dose of imipramine with a single 5 mg dose of SAPHRIS did not affect the plasma concentrations of the metabolite desipramine (a CYP2D6 substrate).

Studies in Special Populations:

Exposures of asenapine in special populations are summarized in **Figure 3**. Additionally, based on population pharmacokinetic analysis, no effects of sex, race, BMI, and smoking status on asenapine exposure were observed. Exposure in elderly patients is 30-40% higher as compared to adults.

Figure 3: Effect of Intrinsic Factors on Asenapine Pharmacokinetics

*: Results are based on a cross-trial comparison.

The data shown for renal and hepatic impairment are relative to subjects with normal renal and hepatic function, respectively.

The data shown for smoker are relative to non-smoker.

The data shown for Japanese are relative to Caucasian.

The data shown for pediatrics are relative to adults.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis: In a lifetime carcinogenicity study in CD-1 mice asenapine was administered subcutaneously at doses up to those resulting in plasma levels (AUC) estimated to be 5 times those in humans receiving the MRHD of 10 mg twice daily. The incidence of malignant lymphomas was increased in female mice, with a no-effect dose resulting in plasma levels estimated to be 1.5 times those in humans receiving the MRHD. The mouse strain used has a high and variable incidence of malignant lymphomas, and the significance of these results to humans is unknown. There were no increases in other tumor types in female mice. In male mice, there were no increases in any tumor type.

In a lifetime carcinogenicity study in Sprague-Dawley rats, asenapine did not cause any increases in tumors when administered subcutaneously at doses up to those resulting in plasma levels (AUC) estimated to be 5 times those in humans receiving the MRHD.

Mutagenesis: No evidence for genotoxic potential of asenapine was found in the in vitro bacterial reverse mutation assay, the in vitro forward gene mutation assay in mouse lymphoma cells, the in vitro chromosomal aberration assays in human lymphocytes, the in vitro sister chromatid exchange assay in rabbit lymphocytes, or the in vivo micronucleus assay in rats.

Impairment of Fertility: Asenapine did not impair fertility in rats when tested at doses up to 11 mg/kg twice daily given orally. This dose is 10 times the maximum recommended human dose of 10 mg twice daily given sublingually on a mg/m² basis.

14 CLINICAL STUDIES

Efficacy of SAPHRIS was established in the following trials:

- Two fixed-dose, short-term trials and one flexible-dose, maintenance trial in adult patients with schizophrenia as monotherapy [see *Clinical Studies (14.1)*]
- Two flexible-dose, short-term trials in adult patients and one fixed-dose, short-term trial in children (10 to 17 years) with manic or mixed episode associated with bipolar I disorder as monotherapy [see *Clinical Studies (14.2)*]
- One flexible-dose, short-term trial in adult patients with manic or mixed episode associated with bipolar I disorder as adjunctive treatment to lithium or valproate [see *Clinical Studies (14.2)*]

14.1 Schizophrenia

The efficacy of SAPHRIS in the treatment of schizophrenia in adults was evaluated in three fixed-dose, short-term (6 week), randomized, double-blind, placebo-controlled, and active-controlled (haloperidol, risperidone, and olanzapine) trials of adult patients who met DSM-IV criteria for schizophrenia and were having an acute exacerbation of their schizophrenic illness. In two of the three trials SAPHRIS demonstrated superior efficacy to placebo. In a third trial, SAPHRIS could not be distinguished from placebo; however, an active control in that trial was superior to placebo.

In the two positive trials for SAPHRIS, the primary efficacy rating scale was the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). The PANSS is a 30 item scale that measures positive symptoms of schizophrenia (7 items), negative symptoms of schizophrenia (7 items), and general psychopathology (16 items), each rated on a scale of 1 (absent) to 7 (extreme); total PANSS scores range from 30 to 210. The primary endpoint was change from baseline to endpoint on the PANSS total score. The results of the SAPHRIS trials in schizophrenia follow:

In trial 1, a 6-week trial (n=174), comparing SAPHRIS (5 mg twice daily) to placebo, SAPHRIS 5 mg twice daily was statistically superior to placebo on the PANSS total score (Trial 1 in **Table 13**).

In trial 2, a 6-week trial (n=448), comparing two fixed doses of SAPHRIS (5 mg and 10 mg twice daily) to placebo, SAPHRIS 5 mg twice daily was statistically superior to placebo on the PANSS total score. SAPHRIS 10 mg twice daily showed no added benefit compared to 5 mg twice daily and was not significantly different from placebo (Trial 2 in **Table 14**).

An examination of population subgroups did not reveal any clear evidence of differential responsiveness on the basis of age, sex or race.

Table 13: Adult Schizophrenia Trials Establishing Efficacy

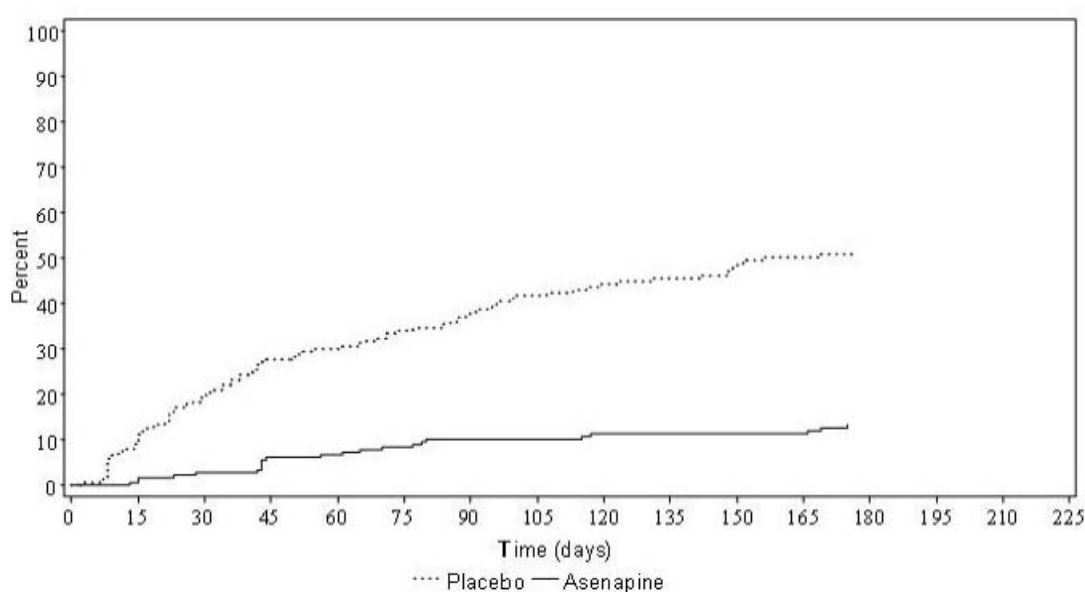
Trial Number	Treatment Group	Primary Efficacy Measure: PANSS Total Score		
		Mean Baseline Score (SD)	LS Mean Change from Baseline (SE)	Placebo-subtracted Difference ^a (95% CI)
Trial 1	SAPHRIS 5 mg* twice daily	96.5 (16.4)	-14.4 (2.6)	-9.7 (-17.6, -1.8)
	Placebo	92.4 (14.9)	-4.6 (2.5)	--
Trial 2	SAPHRIS 5 mg* twice daily	89.2 (12.0)	-16.2 (1.7)	-5.5 (-10.7, -0.2)
	SAPHRIS 10 mg twice daily	89.1 (12.9)	-14.9 (1.7)	-4.1 (-9.4, 1.2)
	Placebo	88.9 (11.7)	-10.7 (1.6)	--

SD: standard deviation; SE: standard error; LS Mean: least-squares mean; CI: confidence interval, not adjusted for multiple comparisons.

^a Difference (drug minus placebo) in least-squares mean change from baseline.

* Doses that are demonstrated to be effective.

Maintenance of efficacy has been demonstrated in a placebo-controlled, double-blind, multicenter, flexible dose (5 mg or 10 mg twice daily based on tolerability) clinical trial with a randomized withdrawal design (Study 3). All patients were initially administered 5 mg twice daily for 1 week and then titrated up to 10 mg twice daily. A total of 700 patients entered open-label treatment with SAPHRIS for a period of 26 weeks. Of these, a total of 386 patients who met pre-specified criteria for continued stability (mean length of stabilization was 22 weeks) were randomized to a double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal phase. SAPHRIS was statistically superior to placebo in time to relapse or impending relapse defined as increase in PANSS $\geq 20\%$ from baseline and a Clinical Global Impression–Severity of Illness (CGI-S) score ≥ 4 (at least 2 days within 1 week) or PANSS score ≥ 5 on “hostility” or “uncooperativeness” items and CGIS score ≥ 4 (≥ 2 days within a week), or PANSS score ≥ 5 on any two of the following items: “unusual thought content,” “conceptual disorganization,” or “hallucinatory behavior” items, and CGI-S score ≥ 4 (≥ 2 days within 1 week) or investigator judgment of worsening symptoms or increased risk of violence to self (including suicide) or other persons. The Kaplan-Meier curves of the time to relapse or impending relapse during the double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal phase of this trial for SAPHRIS and placebo are shown in Figure 4.

Figure 4: Kaplan-Meier Estimation of Percent Relapse/Impending Relapse for SAPHRIS and placebo

Time(days) represents the number of days from randomization to the first date of achieving relapse/impending relapse status. The product limit estimators are based on the Kaplan-Meier distribution with censoring at last double-blind dose date.

14.2 Bipolar Disorder

Monotherapy

Adults: The efficacy of SAPHRIS in the treatment of acute mania was established in two similarly designed 3-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, and active-controlled (olanzapine) trials of adult patients who met DSM-IV criteria for Bipolar I Disorder with an acute manic or mixed episode with or without psychotic features.

The primary rating instrument used for assessing manic symptoms in these trials was the Young Mania Rating Scale (YMRS), an 11-item clinician-rated scale traditionally used to assess the degree of manic symptomatology in a range from 0 (no manic features) to 60 (maximum score). Patients were also assessed on the Clinical Global Impression

- Bipolar (CGI-BP) scale. In both trials, all patients randomized to SAPHRIS were initially administered 10 mg twice daily, and the dose could be adjusted within the dose range of 5 to 10 mg twice daily from Day 2 onward based on efficacy and tolerability. Ninety percent of patients remained on the 10 mg twice daily dose. SAPHRIS was statistically superior to placebo on the YMRS total score and the CGI-BP Severity of Illness score (mania) in both studies (Trials 1 and 2 in **Table 14**).

An examination of subgroups did not reveal any clear evidence of differential responsiveness on the basis of age, sex, or race.

Pediatric patients: The efficacy of SAPHRIS in the treatment of acute mania was established in a single, 3-week, placebo-controlled, double-blind trial of 403 pediatric patients 10 to 17 years of age, of whom 302 patients received SAPHRIS at fixed doses of 2.5 mg, 5 mg and 10 mg twice daily. All patients were started on 2.5 mg twice daily. For those assigned to 5 mg twice daily, the dose was increased to 5 mg twice daily after 3 days. For those assigned to 10 mg twice days.

SAPHRIS was statistically superior to placebo in improving YMRS total score and the CGI-BP Severity of Illness score (overall) as measured by the change from baseline to week 3 (Trial 3 Pediatric in **Table 14**). An examination of subgroups did not reveal any clear evidence of differential responsiveness on the basis of age, sex, and race.

Adjunctive Therapy: The efficacy of SAPHRIS as an adjunctive therapy in acute mania was established in a 12week, placebo-controlled trial with a 3-week primary efficacy endpoint involving 326 adult patients with a manic or mixed episode of Bipolar I Disorder, with or without psychotic features, who were partially responsive to lithium or valproate monotherapy after at least 2 weeks of treatment. All patients randomized to SAPHRIS were initially administered 5 mg twice daily, and the dose could be adjusted within the dose range of 5 to 10 mg twice daily from Day 2 onward based on efficacy and tolerability. SAPHRIS was statistically superior to placebo in the reduction of manic symptoms (measured by the YMRS total score) as an adjunctive therapy to lithium or valproate monotherapy at Week 3 (Trial 4 Adjunctive in **Table 14**).

Table 14: Bipolar Trials

Study Number	Treatment Group	Primary Efficacy Measure: YMRS Total Score		
		Mean Baseline Score (SD)	LS Mean Change from Baseline (SE)	Placebo-subtracted Difference ^a (95% CI)
Trial 1	SAPHRIS 5-10 mg* twice daily	29.4 (6.7)	-11.5 (0.8)	-3.7 (-6.6, -0.7)
	Placebo	28.3 (6.3)	-7.8 (1.1)	--
Trial 2	SAPHRIS 5-10 mg* twice daily	28.3 (5.5)	-10.8 (0.8)	-5.3 (-8.0, -2.5)
	Placebo	29.0 (6.1)	-5.5 (1.0)	--
Trial 3 (Pediatric 10 to 17 years)	SAPHRIS 2.5 mg* twice daily	29.5 (5.7)	-12.8 (0.8)	-3.2 (-5.6, -0.8)
	SAPHRIS 5 mg* twice daily	30.4 (5.9)	-14.9 (0.8)	-5.3 (-7.7, -2.9)
	SAPHRIS 10 mg* twice daily	30.1 (5.7)	-15.8 (0.9)	-6.2 (-8.6, -3.8)
	Placebo	30.1 (5.7)	-9.6 (0.9)	--
Trial 4 (Adjunctive)	SAPHRIS 5-10 mg* twice daily + lithium/ Valproate	28.0 (5.6)	-10.3 (0.8)	-2.4 (-4.4, -0.3)
	Lithium/Valproate	28.2 (5.8)	-7.9 (0.8)	--

SD: standard deviation; SE: standard error; LS Mean: least-squares mean; CI: confidence interval, not adjusted for multiple comparisons.

^a Difference (drug minus placebo) in least-squares mean change from baseline.

* Doses that are demonstrated to be effective.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

SAPHRIS (asenapine) sublingual tablets are supplied as:

2.5 mg Tablets, black cherry flavor

Round, white to off-white sublingual tablets, with a hexagon on one side.

Child-resistant packaging

Box of 60 6 blisters with 10 tablets NDC 0456-2402-60

Hospital Unit Dose

Box of 100 10 blisters with 10 tablets NDC 0456-2402-63

5-mg Tablets, black cherry flavor

Round, white to off-white sublingual tablets, with “5” on one side within a circle.

Child-resistant packaging

Box of 60 6 blisters with 10 tablets NDC 0456-2405-60

Hospital Unit Dose

Box of 100 10 blisters with 10 tablets NDC 0456-2405-63

10-mg Tablets, black cherry flavor

Round, white to off-white sublingual tablets, with “10” on one side within a circle.

Child-resistant packaging

Box of 60 6 blisters with 10 tablets NDC 0456-2410-60

Hospital Unit Dose

Box of 100 10 blisters with 10 tablets NDC 0456-2410-63

Storage

Store at 15°-30°C (59°-86°F) [*see USP Controlled Room Temperature*].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**Dosage and Administration**

Counsel patients on proper sublingual administration of SAPHRIS and advise them to read the FDA-approved patient labeling (Instructions for Use). When initiating treatment with SAPHRIS, provide dosage escalation instructions [*see Dosage and Administration (2)*].

Hypersensitivity Reactions

Counsel patients on the signs and symptoms of a serious allergic reaction (e.g., difficulty breathing, itching, swelling of the face, tongue or throat, feeling lightheaded etc.) and to seek immediate emergency assistance if they develop any of these signs and symptoms [*see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.6) and Adverse Reactions (6)*].

Application Site Reactions

Inform patients that application site reactions, primarily in the sublingual area, including oral ulcers, blisters, peeling/sloughing and inflammation have been reported. Instruct patients to monitor for these reactions [*see Adverse Reactions (6.2)*]. Inform patients that numbness or tingling of the mouth or throat may occur directly after administration of SAPHRIS and usually resolves within 1 hour (*see Adverse reactions (6.1)*).

Neuroleptic Malignant Syndrome

Counsel patients about a potentially fatal symptom complex sometimes referred to as Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) that has been reported in association with administration of antipsychotic drugs. Patients should contact their health care provider or report to the emergency room if they experience the following signs and symptoms of NMS, including hyperpyrexia, muscle rigidity, altered mental status, and evidence of autonomic instability (irregular pulse or blood pressure, tachycardia, diaphoresis, and cardiac dysrhythmia) [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

Tardive Dyskinesia

Counsel patients on the signs and symptoms of tardive dyskinesia and to contact their health care provider if these abnormal movements occur [*see Warnings and Precautions (5.4)*].

Metabolic Changes (Hyperglycemia and Diabetes Mellitus, Dyslipidemia, and Weight Gain)

Educate patients about the risk of metabolic changes, how to recognize symptoms of hyperglycemia (high blood sugar) and diabetes mellitus, and the need for specific monitoring, including blood glucose, lipids, and weight [see *Warnings and Precautions* (5.5)].

Orthostatic Hypotension

Educate patients about the risk of orthostatic hypotension (symptoms include feeling dizzy or lightheaded upon standing) especially early in treatment, and also at times of re-initiating treatment or increases in dose [see *Warnings and Precautions* (5.7)].

Leukopenia/Neutropenia

Advise patients with a pre-existing low WBC or a history of drug induced leukopenia/neutropenia they should have their CBC monitored while taking SAPHRIS [see *Warnings and Precautions* (5.8)].

Interference with Cognitive and Motor Performance

Caution patients about performing activities requiring mental alertness, such as operating hazardous machinery or operating a motor vehicle, until they are reasonably certain that SAPHRIS therapy does not affect them adversely [see *Warnings and Precautions* (5.12)].

Heat Exposure and Dehydration

Counsel patients regarding appropriate care in avoiding overheating and dehydration [see *Warnings and Precautions* (5.13)].

Concomitant Medications

Advise patients to inform their health care provider if they are taking, or plan to take, any prescription or over-the-counter medications since there is a potential for interactions [see *Drug Interactions* (7.1)].

Pregnancy

Advise patients that SAPHRIS may cause fetal harm as well as extrapyramidal and/or withdrawal symptoms in a neonate. Advise patients to notify their healthcare provider with a known or suspected pregnancy [see *Use in Specific Populations* (8.1)].

Pregnancy Registry

Advise patients that there is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to SAPHRIS during pregnancy [see *Use in Specific Populations* (8.1)].

Manufactured by: Catalent UK Swindon Zydis Ltd., Blagrove, Swindon, Wiltshire, SN5 8RU, UK

Distributed by:

Forest Pharmaceuticals, Inc.

Subsidiary of Forest Laboratories, LLC

St. Louis, MO 63045, USA

U.S. Patent Nos. 5,763,476 and 7,741,358.

© 2013 Merck Sharp & Dohme B. V.; used by: Actavis, Inc. or its affiliates under license.

© 2015 Actavis. All rights reserved.

The trademark SAPHRIS is used by Actavis, Inc. or its affiliates under license from Merck Sharp & Dohme B.V.

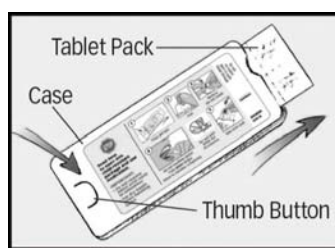
INSTRUCTIONS FOR USESAPHRIS[®] (asenapine)

sublingual tablets

Read these Instructions for Use before you start using SAPHRIS and each time you get a refill. There may be new information. This leaflet does not take the place of talking to your doctor about your medical condition or your treatment.

IMPORTANT:

- **For sublingual (under your tongue) use only**
- **Do not remove tablet until ready to administer.**
- **Use dry hands when handling tablet.**

Your SAPHRIS tablets**Directions for Taking your SAPHRIS Tablets:**

Step 1. Firmly press and hold thumb button, then pull out tablet pack (see **Figure A**). **Do not push tablet through the tablet pack. Do not cut or tear the tablet pack.**

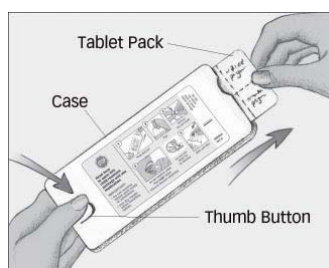


Figure A

Step 2. Peel back colored tab (see **Figure B**).

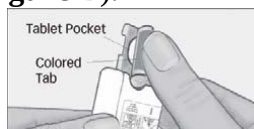


Figure B

Step 3. Gently remove tablet (see **Figure C**). **Do not split, cut or crush the tablet.**



Figure C

Step 4. Place the **whole** tablet **under** tongue and allow it to dissolve completely (see **Figure D**).



Figure D

Do not chew or swallow tablet.

Do not eat or drink for 10 minutes (see **Figure E**).



Figure E

Step 5. Slide tablet pack into case until it clicks (see **Figure F**).



Figure F

Storing SAPHRIS tablets:

Store SAPHRIS tablets at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).

These Instructions for Use have been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Manufactured by: Catalent UK Swindon Zydis Ltd., Blagrove, Swindon, Wiltshire, SN5 8RU, UK

Distributed by: Forest Pharmaceuticals, Inc., Subsidiary of Forest Laboratories, LLC, St. Louis, MO 63045, USA

U.S. Patent Nos. 5,763,476 and 7,741,358.

© 2013 Merck Sharp & Dohme B. V.; used by Actavis, Inc. or its affiliates under license.

© 2015 Actavis. All rights reserved.

The trademark SAPHRIS is used by Actavis, Inc. or its affiliates under license from Merck Sharp & Dohme B.V.

Revised: March 2015

Reference ID: 3715184

1.6.2.2 米国の添付文書（和訳の概要）

米国の添付文書の中で、国内における申請適応症である統合失調症に係る部分の和訳の概要を以下に示す。

添付文書情報のハイライト

以下のハイライトには、サフリス®（アセナピン）舌下錠を安全かつ有効に投与するために必要なすべての情報が含まれているわけではない。サフリスの添付文書に関する詳細な情報を参照すること。

サフリス®（アセナピン）舌下錠

米国での最初の承認年：2009 年

警告：認知症関連精神病の高齢患者における死亡率の上昇
完全な枠組み警告については、添付文書に関する詳細な情報を参照のこと。

抗精神病薬の投与を受ける認知症関連精神病の高齢患者は、死亡のリスクが高い。本剤は、認知症関連精神病患者の治療薬として承認されていない。（5.1、5.2 項）。

-----最近の主な変更点-----

枠組み警告	(2014 年 10 月に変更)
効能・効果 (1 項)	(2015 年 3 月に変更)
用法・用量 (2 項)	(2015 年 3 月に変更)
禁忌 (4 項)	(2015 年 3 月に変更)
警告及び使用上の注意 (5 項)	(2015 年 3 月に変更)

-----効能・効果-----

本剤は非定型抗精神病薬であり、以下の治療を適応とする (1)。

- ・ 統合失調症
- ・ 双極 1 型障害に伴う躁病又は混合性エピソードの急性期治療 (単剤療法又はリチウムあるいはバルプロ酸と併用する補助療法として)。

-----用法・用量-----

	開始用量	推奨用量	最高用量
統合失調症の成人患者に対する急性期治療 (2.2 項)	5 mg 1 日 2 回 (舌下投与)	5 mg 1 日 2 回 (舌下投与)	10 mg 1 日 2 回 (舌下投与)
統合失調症の成人患者に対する維持療法 (2.2 項)	5 mg 1 日 2 回 (舌下投与)	5~10 mg 1 日 2 回 (舌下投与)	10 mg 1 日 2 回 (舌下投与)
双極性躁病の成人患者に対する単剤療法 (2.3 項)	10 mg 1 日 2 回 (舌下投与)	5~10 mg を 1 日 2 回 (舌下投与)	10 mg 1 日 2 回 (舌下投与)
双極性躁病の小児患者 (10~17 歳) に対する単剤療法 (2.3 項)	2.5 mg 1 日 2 回 (舌下投与)	2.5~10 mg を 1 日 2 回 (舌下投与)	10 mg 1 日 2 回 (舌下投与)
双極性躁病の成人患者に対する補助療法 (リチウム又はバルプロ酸と併用する補助療法) (2.3 項)	5 mg 1 日 2 回 (舌下投与)	5~10 mg を 1 日 2 回 (舌下投与)	10 mg 1 日 2 回 (舌下投与)

- ・ 投与：本剤を飲み込まないこと。本剤を舌下に置き、そのままにして完全に溶解させること。本剤は、数秒以内に唾液に溶解する。投与後 10 分間は、飲食を避けること（2.1 項、17 項）

-----**剤形及び含量**-----

剤形：舌下錠（ブラックチェリー味）、含量：2.5 mg、5 mg 及び 10 mg（3 項）

-----**禁忌**-----

- ・ 重度の肝障害者（Child-Pugh C）（8.7、12.3 項）
- ・ 本剤又は本剤中のいずれかの成分に過敏症を有することが既知の患者（4 項、5.6 項、17 項）

-----**警告及び使用上の注意**-----

- ・ **脳血管性の有害事象**：非定型抗精神病薬の投与を受ける認知症関連精神病の高齢患者の脳血管性の有害事象（脳血管発作、一過性脳虚血発作など）の発現率は上昇することがわかっている（5.2 項）
- ・ **悪性症候群**：発現した場合には、直ちに本剤の投与を中止し、患者を注意深く観察して管理すること（5.3 項）
- ・ **遅発性ジスキネジア**：臨床時に適切であれば、本剤の投与を中止すること（5.4 項）
- ・ **代謝変化**：非定型抗精神病薬は、心血管リスク／脳血管リスクを増大させる可能性がある代謝変化と関連している。このような代謝変化には、高血糖、脂質異常症及び体重増加が含まれる（5.5 項）
 - ・ **高血糖及び糖尿病**：高血糖症状（多飲症、多尿、過食及び無力症など）について、患者を観察すること。糖尿病患者及び糖尿病のリスクがある患者については、定期的に血糖値をモニタリングすること（5.5 項）
 - ・ **脂質異常症**：非定型抗精神病薬の投与を受けた患者に望ましくない変化が観察されている（5.5 項）
 - ・ **体重増加**：患者の体重について定期的にモニタリングする必要がある（5.5 項）
- ・ **過敏症反応**：アナフィラキシー及び血管浮腫などの過敏症反応が観察されている（5.6 項）
- ・ **起立性低血圧、失神及び血行動態への他の影響**：特に治療初期に、浮動性めまい、頻脈又は徐脈及び失神が起きることがある。心血管疾患又は脳血管疾患が既知である患者、抗精神病薬の治療を受けたことがない患者に対しては、本剤を慎重に投与すること（5.7 項）
- ・ 抗精神病薬の投与による**白血球減少症、好中球減少症及び無顆粒球症**の発現が報告されている。すでに白血球数（WBC）が少ないか、白血球減少症／好中球減少症の既往がある患者には、治療を開始して最初の数カ月間は、全血球数（CBC）について頻繁にモニタリングを行い、WBC 減少の徴候が現れた時点で、その他の原因因子が認められない場合、本剤の投与を中止すべきである（5.8 項）
- ・ **心電図QT 延長**：心電図QT 間隔延長；QT 間隔を延長させる薬剤と本剤の併用、QT 間隔延長の危険因子を有する患者への本剤の投与を避けること（5.9 項）
- ・ **痙攣**：痙攣の既往があるか、発作閾値を低下させる疾患を有する患者には、本剤を慎重に投与すること（5.11 項）
- ・ **認知障害及び運動障害の可能性**：機械を操作する場合には注意すること（5.12 項）
- ・ **自殺既遂**：自殺企図の可能性は、統合失調症及び双極性障害に内在する。高リスク患者を綿密に管理すること（5.14 項）

-----副作用-----

多く観察されている副作用（発現率が 5%超かつプラセボ投与の場合の 2 倍以上であるもの）は以下のとおりである（6.1 項）：

- 統合失調症、成人患者：アカシジア、口の感覚鈍麻、傾眠
- 双極性障害、成人患者（単剤療法の場合）：傾眠、浮動性めまい、錐体外路障害（アカシジアを除く）、体重増加
- 双極性障害、小児患者（単剤療法の場合）：傾眠、浮動性めまい、味覚異常、口の錯感覚、悪心、食欲亢進、疲労、体重増加
- 双極性障害、成人患者（補助療法の場合）：傾眠、口の感覚鈍麻

疑われる副作用を報告する場合には、**Forest Laboratories, LLC（1-800-678-1605）** 又は **FDA（1-800-FDA-1088** もしくは **www.fda.gov/medwatch）** まで連絡すること。

-----薬物相互作用-----

- 降圧剤：アセナピンは低血圧を起こすおそれがある。（5.7 項、7.1 項、12.3 項）
- パロキセチン（CYP2D6 の基質及び阻害剤）：サフリスとの併用の際にはパロキセチンを半量に減らすこと。（7.1 項、12.3 項）

-----特殊な集団への投与-----

- 妊婦への投与：妊娠第三期に曝露を受けた新生児に、錐体外路障害及び又は離脱症状を起こすおそれがある。（8.1 項）
- 小児への投与：10 歳未満の双極性障害患者及び 12 歳未満の統合失調症患者への安全性及び有効性は評価されていない。（8.4 項）

患者カウンセリング情報については、17 項を参照のこと。

改訂：2015 年 3 月

添付文書に関する詳細な情報

警告：認知症関連精神病の高齢患者における死亡率の上昇

抗精神病薬の投与を受ける認知症関連精神病の高齢患者は、死亡のリスクが上昇する。サフリス®（アセナピン）は、認知症関連精神病患者の治療薬として承認されていない【警告及び使用上の注意（5.1 項、5.2 項）を参照】。

1 効能・効果

本剤は以下の治療を適応とする。

- ・ 統合失調症【臨床成績（14.1 項）を参照】
- ・ 双極 1 型障害に伴う躁病又は混合性エピソードの急性期治療（単剤療法又はリチウムあるいはバルプロ酸と併用する補助療法として）【臨床成績（14.2 項）を参照】

2 用法・用量**2.1 投与に関する注意事項**

本剤は舌下錠である。本剤が確実に最適に吸収されるように、患者には、本剤を舌下に置き、完全に溶解させるように指示すること。本剤は数秒以内に唾液に溶解する。本剤を割ったり押しつぶしたり噛んだり飲み込んだりしないこと【臨床薬理（12.3 項）を参照】。患者には、投与後 10 分間は、飲食をしないように指示すること【臨床薬理（12.3 項）及び患者カウンセリング情報（17 項）を参照】。

2.2 統合失調症

本剤の推奨用量は、5 mg 1 日 2 回である。短期の対照試験では、10 mg 1 日 2 回の投与により、さらに本剤の効果が高まることはなかったが、特定の副作用の発現率が明らかに上昇することが示唆された。忍容性がある場合、投与 1 週間後から 10mg 1 日 2 回に増量することができる。10 mg 1 日 2 回を超える用量で本剤を投与した場合の安全性については、臨床試験でこれまでに評価されていない。【臨床成績（14.1 項）を参照】

3 剤形及び含量

- ・ サフリス 2.5 mg 舌下錠（ブラックチェリー味）は、白～灰白色の丸型の舌下錠であり、片側に六角形が表示されている。
- ・ サフリス 5 mg 舌下錠（ブラックチェリー味）は、白～灰白色の丸型の舌下錠であり、片側の円形の表面に“5”の数字が表示されている。
- ・ サフリス 10 mg 錠（ブラックチェリー味）は、白～灰白色の丸型の舌下錠であり、片側の円形の表面に“10”の数字が表示されている。

4 禁忌

本剤は以下の患者に禁忌である。

- ・ 重度の肝障害患者（Child-Pugh C）【特殊な集団への投与（8.7 項）及び臨床薬理（12.3 項）を参照】

- ・ アセナピンに対し過敏症反応の既往歴のある患者。過敏症反応にはアナフィラキシー反応及び血管浮腫を含む〔警告及び使用上の注意（5.6 項）、副作用（6 項）及び患者カウンセリング情報（17 項）を参照〕。

5 警告及び使用上の注意

5.1 認知症関連精神病の高齢患者における死亡率の上昇

抗精神病薬の投与を受ける認知症関連精神病の高齢患者は、死亡のリスクが上昇する。大部分が非定型抗精神病薬の投与を受けている患者を対象とした 17 件のプラセボ対照試験（実施期間の最頻値：10 週間）の解析では、薬剤投与群の死亡リスクがプラセボ群と比べて 1.6～1.7 倍であることが明らかになった。主として 10 週間の対照試験の期間中、薬剤投与群の死亡率は約 4.5%であったのに対し、プラセボ群では約 2.6%であった。死因はさまざまであったが、死亡のほとんどは、心血管系（例えば、心不全、突然死）又は感染性の事象（例えば、肺炎）によるものであると考えられた。観察研究の結果から、非定型抗精神病薬と同様に、従来の抗精神病薬の投与により死亡率が上昇することが示唆されている。観察研究での死亡率の上昇が、いくつかの患者背景ではなく、抗精神病薬に起因する可能性があるという知見の程度については不明である。本剤は、認知症関連精神病患者の治療薬として承認されていない〔枠組み警告、警告及び使用上の注意（5.2）を参照〕。

5.2 認知症関連精神病の高齢患者にみられる脳血管性の有害事象（脳血管発作など）

認知症の高齢患者を対象としたリスペリドン、アリピプラゾール及びオランザピンのプラセボ対照試験では、死亡例を含む脳血管性の副作用（脳血管発作及び一過性脳虚血発作）の発現率は、薬剤投与群の方がプラセボ群よりも高かった。本剤は、認知症関連精神病患者の治療薬として承認されていない〔枠組み警告、警告及び使用上の注意（5.1 項）も参照のこと〕。

5.3 悪性症候群

本剤を含む抗精神病薬の投与に関連して、悪性症候群（NMS）と呼ばれる、時には死に至る可能性のある症状症候群の発現が報告されている。NMS の臨床症状は、異常高熱、筋固縮、精神状態の変化及び自律神経不安定の徴候（心拍数不整又は不規則な血圧、頻脈、多汗症及び不整脈）である。他の徴候としては、クレアチンホスホキナーゼ増加、ミオグロビン尿（横紋筋融解症）及び急性腎不全がみられることもある。

このような症候群のみられる患者の診断的評価は複雑である。重要なのは、臨床症状に重篤な内科的疾患（肺炎、全身感染症など）と未治療又は治療が不十分な錐体外路性の徴候及び錐体外路障害（EPS）の両方が含まれる症例を除外することである。鑑別診断において考慮すべきその他の重要な点には、抗コリン作用薬の中樞神経系に対する毒性、熱射病、薬物熱ならびに主要な中樞神経系の病理が含まれる。

NMS の管理には、以下を含めるべきである。1) 抗精神病薬及び併用療法に不可欠というわけではない他の薬剤の投与の即時中止、2) 集中的な対症療法及び医学的モニタリング、3) 同時に起こる医学上の深刻なあらゆる問題に対する治療（特定の治療が可能である場合）。NMS に対する特定の薬理学的治療レジメンに関して一般的な見解の一致は得られていない。

NMS から回復後に患者が抗精神病薬による治療を必要とする場合には、薬物療法の実施再開の可能性を注意深く検討すべきである。これまでに NMS の再発が報告されているため、患者を注意深く観察する必要がある。

5.4 遅発性ジスキネジア

抗精神病薬の投与を受ける患者には、不可逆性の不随意運動を引き起こす可能性のある症候群が発現しうる。当該症候群の有病率は、高齢者（特に高齢女性）において最も高いと考えられるが、抗精神病薬の投与開始の時点で、有病率の推定値に基づいて、どの患者が当該症候群を発症する可能性が高いかということ予測することは不可能である。抗精神病薬によって、遅発性ジスキネジア（TD）を引き起こす可能性が異なるかどうかは不明である。

投与期間が長くなり、患者への抗精神病薬の累積総投与量が増加するにつれて、TD の発現リスクと TD が不可逆性となる可能性は増すと考えられる。しかし、はるかにまれであるが、低用量で比較的短期間の投与後にも、TD は発症しうる。

抗精神病薬の投与を中止すれば、TD は部分的に又は完全に寛解することもあるが、TD の診断が確立された症例に対して、既知の治療法は存在しない。しかし、抗精神病薬の投与自体は、TD の徴候及び症状を抑制する（又は部分的に抑制する）可能性があるため、抗精神病薬により、この基礎疾患の経過が把握できなくなる可能性がある。TD の症状抑制が、TD の長期経過に及ぼす影響については不明である。

これらの点を考慮すると、TD の発現を最小限にする最も可能性の高い方法で、本剤を処方する必要がある。抗精神病薬の長期投与は、通常、以下の条件に該当する慢性疾患患者にのみ実施すべきである。（1）抗精神病薬に反応することがわかっている、（2）他にも同様に効果的でしかも害を及ぼす可能性がさらに低い治療法が存在しないか、あるいはその治療法の実施が適切ではない。抗精神病薬の長期投与を必要とする患者には、満足な臨床反応が得られる最低用量及び最短の投与期間を探索すべきである。抗精神病薬の投与を継続する必要性について、定期的に再評価すること。

本剤を投与中の患者に TD の徴候及び症状がみられる場合、投与中止を考慮すること。しかし、TD がみられても、一部の患者は本剤の投与を必要とすることがある。

5.5 代謝変化

非定型抗精神病薬は、心血管リスク／脳血管リスクを増大させる可能性がある代謝変化と関連している。このような代謝変化には、高血糖、脂質異常症及び体重増加が含まれる。本薬剤クラスの薬剤はすべて、多少の代謝変化を起こすことが明らかになっているが、薬剤はそれぞれ、特異的なリスクプロファイルを有する。

高血糖及び糖尿病

一部の極端な例であるが、非定型抗精神病薬の投与を受けた患者において、ケトアシドーシス、糖尿病性高浸透圧性昏睡又は死亡に関連する高血糖の発現が報告されている。統合失調症患者において糖尿病の背景リスクが増大する可能性があり、一般集団において糖尿病の発現率が増加しつつあることから、非定型抗精神病薬の投与と血糖異常との関連性の評価は複雑である。このような交絡因子があることを考えれば、非定型抗精神病薬の投与と高血糖関連の副作用との関連性は完全には解明されていないといえる。しかし、疫学的試験の結果からは、当該試験で非定型抗精神病薬の投与を受けた患者において、治療により発現する高血糖関連の有害事象のリスクが増大することが示唆される。非定型抗精神病薬の投与を受ける患者における高血糖関連の有害事象の発現リスクを正確に推定することはできない。

糖尿病の診断が確立している患者に非定型抗精神病薬の投与を開始する場合、当該患者の血糖コントロールの悪化について定期的に観察する必要がある。糖尿病の危険因子（肥満、糖尿病の家族歴など）を有する患者に非定型抗精神病薬の投与を開始する場合、当該患者は、投与開始時及び投与期間中は定期的に空腹時血糖検査を受けるべきである。非定型抗精神病薬の投与を受けるすべての患者の

高血糖症状（多飲症、多尿、過食及び無力症など）について観察する必要がある。非定型抗精神病薬の投与期間中に高血糖症状を発現する患者は、空腹時血糖検査を受けるべきである。非定型抗精神病薬の投与を中止したところ、高血糖が回復した場合もあったが、抗精神病薬の投与を中止したにもかかわらず、抗糖尿病薬の継続投与を必要とした患者もいた。

成人患者：統合失調症患者及び双極性躁病患者を対象とした短期プラセボ対照試験から得られた空腹時血糖の蓄積データを表 1 に示す。

表 1：成人患者における空腹時血糖の変化

	統合失調症患者を対象 (6 週間)				双極性躁病患者を対象 (3 週間)	
	プラセボ群	本剤群			プラセボ群	本剤群 5 mg 又は 10 mg の 1 日 2 回投与 [†]
		5 mg 1 日 2 回投与	10 mg 1 日 2 回投与	5 mg 又は 10 mg の 1 日 2 回投与 [§]		
試験終了時のベースライン値からの空腹時血糖の平均変化量						
ベースライン 値からの変化 量 (mg/dL) (N*)	-0.2 (232)	3.8 (158)	1.1 (153)	3.2 (377)	-0.6 (89)	-0.6 (156)
ベースライン時から試験終了時までの変化量の範囲について該当する患者の割合						
正常値 (100 mg/dL 未満) か ら高値 (126 mg/dL 以上) に 変化 (n/N**)	4.1% (7/170)	4.5% (5/111)	4.5% (5/111)	5.0% (13/262)	3.3% (2/61)	2.7% (3/111)
境界値 (100 mg/dL 以上 126 mg/dL 未満) か ら高値 (126 mg/dL 以上) に 変化 (n/N**)	5.9% (3/51)	6.8% (3/44)	6.3% (2/32)	10.5% (10/95)	0.0% (0/23)	11.4% (4/35)

N* = ベースライン時と試験終了時の両方で評価された患者数

N** = ベースライン時にリスクのあった患者のうちベースライン時と試験終了時の両方で評価された患者数

[§]可変用量 (5 mg 又は 10 mg 1 日 2 回) で、本剤が投与された患者数 (N=90) を含む。

[†]可変用量 (5 mg 又は 10 mg 1 日 2 回) で、本剤が投与された。

主に統合失調症患者を対象とした 52 週間の二重盲検実薬対照試験において、空腹時血糖のベースライン値からの平均増加量は 2.4 mg/dL であった。

脂質異常症

非定型抗精神病薬の投与を受けた患者で脂質の望ましくない変化が観察されている。

成人患者：統合失調症患者及び双極性躁病患者を対象とした短期プラセボ対照試験から得られた脂質値の蓄積データを表 3 に示す。

表 3：成人患者における脂質の変化

	統合失調症患者を対象 (6 週間)				双極性躁病患者を対象 (3 週間)	
	プラセボ群	本剤群			プラセボ群	本剤群 5 mg 又は 10 mg の 1 日 2 回投与 [†]
		5 mg 1 日 2 回投与	10 mg 1 日 2 回投与	5 mg 又は 10 mg の 1 日 2 回投与 [§]		
ベースライン値からの平均変化量 (mg/dL)						
総コレステロール (N*)	-2.2 (351)	-2.4 (258)	3.3 (199)	0.4 (539)	-1.5 (163)	1.1 (322)
LDL (N*)	0.1 (285)	-0.2 (195)	2.6 (195)	1.3 (465)	1.9 (158)	1.6 (304)
HDL (N*)	0.5 (290)	0.4 (199)	1.0 (199)	0.5 (480)	0.0 (163)	0.9 (322)
空腹時トリグリセリド (N*)	-7.6 (233)	-1.9 (159)	0.1 (154)	3.8 (380)	-17.9 (129)	-3.5 (237)
ベースライン時から試験終了時までの変化量の範囲について該当する患者の割合						
総コレステロール 正常値 (200 mg/dL 未満) か ら高値 (240 mg/dL 以上) に 変化 (n/ N*)	1.3% (3/225)	0.6% (1/161)	2.2% (3/134)	1.7% (6/343)	1.1% (1/95)	2.5% (5/204)
LDL 正常値 (100 mg/dL 未満) か ら高値 (160 mg/dL 以上) に 変化 (n/ N*)	1.7% (2/117)	0.0% (0/80)	1.2% (1/86)	1.0% (2/196)	1.9% (1/53)	0.0% (0/141)
HDL 正常値 (40 mg/dL 以上) か ら低値 (40 mg/dL 未満) に 変化 (n/ N*)	10.7% (21/196)	13.3% (18/135)	14.7% (20/136)	14.0% (45/322)	7.4% (9/122)	8.7% (21/242)
空腹時 トリグリセリド 正常値 (150 mg/dL 未満) か ら高値 (200 mg/dL 以上) に 変化 (n/ N*)	2.4% (4/167)	7.0% (8/115)	8.3% (9/108)	7.7% (20/260)	5.1% (4/78)	7.4% (11/148)

N* = ベースライン時と試験終了時の両方で評価された患者数

§可変用量 (5 mg 又は 10 mg 1 日 2 回) で、本剤が投与された患者数 (N=90) を含む。

†可変用量 (5 mg 又は 10 mg 1 日 2 回) で、本剤が投与された。

統合失調症患者を対象とした短期試験では、試験終了時に総コレステロールが 240 mg/dL 以上に上昇していた患者の割合は、本剤群では 8.3%であったのに対し、プラセボ群では 7%であった。試験終了時にトリグリセリドが 200 mg/dL 以上に上昇していた患者の割合は、本剤群では 13.2%であったの

に対し、プラセボ群では 10.5%であった。双極性躁病患者を対象とした短期プラセボ対照試験では、試験終了時に総コレステロールが 240 mg/dL 以上に上昇していた患者の割合は、本剤群では 8.7%であったのに対し、プラセボ群では 8.6%であった。試験終了時にトリグリセリドが 200 mg/dL 以上に上昇していた患者の割合は、本剤群では 15.2%であったのに対し、プラセボ群では 11.4%であった

主に統合失調症患者を対象とした 52 週間の二重盲検実薬対照試験において、総コレステロールのベースライン値からの平均低下量は 6 mg/dL、空腹時トリグリセリドのベースライン値からの平均低下量は 9.8 mg/dL であった。

体重増加

市販前の本剤を用いた臨床試験で、体重増加が観察されている。本剤の投与を受ける患者の体重を定期的にモニタリングする必要がある〔患者カウンセリング情報（17 項）を参照〕。

成人患者：統合失調症患者及び双極性躁病患者を対象とした短期プラセボ対照試験から得られた体重の平均変化量及び 7%以上の体重増加という基準を満たした患者の割合に関する蓄積データを表 5 に示す。

表 5：成人患者における体重のベースライン値からの変化

	統合失調症患者を対象 (6 週間)				双極性躁病患者を対象 (3 週間)	
	プラセボ群	本剤群			プラセボ群	本剤群
		5 mg 1 日 2 回投与	10 mg 1 日 2 回投与	5 mg 又は 10 mg の 1 日 2 回投与 [§]		5 mg 又は 10 mg の 1 日 2 回投与 [†]
ベースライン値からの変化量 (kg) (N*)	0.0 (348)	1.0 (251)	0.9 (200)	1.1 (532)	0.2 (171)	1.3 (336)
体重が 7%以上増加した患者の割合						
体重が 7%以上増加した患者の割合 (%)	1.6%	4.4%	4.8%	4.9%	0.5%	5.8%

N* = ベースライン時と試験終了時の両方で評価された患者数

[§]可変用量（5 mg 又は 10 mg 1 日 2 回）で、本剤が投与された患者数（N=90）を含む。

[†]可変用量（5 mg 又は 10 mg 1 日 2 回）で、本剤が投与された。

成人患者：主に統合失調症患者を対象とした 52 週間の二重盲検実薬対照試験 1 試験において、体重のベースライン値からの平均増加量は 0.9 kg であった。試験終了時に体重が 7%以上増加していた患者の割合は 14.7%であった。体重のベースライン値からの平均変化量及び体重が 7%以上増加していた患者の割合をベースライン時のボディ・マス・インデックス（BMI）別に表 6 に示す。

**表 6：ベースライン時の BMI 別に分類した体重変化の結果：統合失調症患者を対象とした 52 週間の
実薬対照試験**

	BMI：23 未満 本剤群 N=295	BMI：23 以上 27 以下 本剤群 N=290	BMI：27 超 本剤群 N=302
ベースライン値からの平均変化量 (kg)	1.7	1	0
体重が 7%以上増加した患者の割合 (%)	22%	13%	9%

5.6 過敏症反応

本剤の投与を受けた患者に、過敏症反応が観察されている。いくつかの例では、アセナピンの初回投与後にこのような過敏症反応が生じた。このような過敏症反応には、アナフィラキシー反応、血管浮腫、低血圧、頻脈、舌腫脹、呼吸困難、喘鳴及び発疹が含まれた。

5.7 起立性低血圧、失神及び血行動態への他の影響

本剤は α_1 -アドレナリン性の遮断作用を有するため、一部の患者において特に治療初期に、起立性低血圧及び失神を引き起こすことがある。統合失調症成人患者を対象とした短期試験では、プラセボの投与を受けた患者の 0.3% (378 例中 1 例) と比較して、治療用量 (5 mg 又は 10 mg の 1 日 2 回投与) で本剤の投与を受けた患者の 0.2% (572 例中 1 例) で失神が報告された。双極性躁病成人患者を対象とした短期の臨床試験では、治療用量 (5 mg 又は 10 mg の 1 日 2 回投与) で本剤の投与を受けた患者の 0.3% (379 例中 1 例) で失神が報告されたのに対し、プラセボの投与を受けた患者では報告されなかった (203 例中発現例なし)。長期臨床試験 (プラセボ群との比較なし) を含む本剤の成人患者を対象とした市販前臨床試験の期間中には、本剤の投与を受けた患者の 0.6% (1953 例中 11 例) で失神が報告された。

双極性躁病小児患者を対象とした 3 週間の臨床試験において、本剤 2.5 mg 1 日 2 回の投与を受けた患者の 1% (104 例中 1 例)、本剤 5 mg 1 日 2 回の投与を受けた患者の 1% (99 例中 1 例)、本剤 10 mg 1 日 2 回の投与を受けた患者の 0% (104 例中発現例なし) で失神が報告されたのに対し、プラセボの投与を受けた患者では報告されなかった (101 例中発現例なし)。

患者には、起立性低血圧の発現を減少させるのに有用な非薬理的介入 (朝、立ち上がろうとする前に数分間ベッドの端に座る、座った姿勢からゆっくりと立ち上がるなど) に関して指導をするべきである。(1) 心血管疾患 (心筋梗塞、心筋虚血、心不全又は伝導障害の既往がある患者)、脳血管疾患又は患者に低血圧をもたらすと考えられる状態 (脱水、血液量減少症及び降圧薬の投与) が既知である患者及び (2) 高齢患者には、本剤を慎重に投与すべきである。低血圧、徐脈、呼吸器系又は中枢神経系のうつ病を引き起こす可能性があるその他の薬剤の投与を受けている患者には、本剤を慎重に投与すべきである [薬物相互作用 (7 項) を参照]。このような患者についてはすべて、起立性バイタルサインのモニタリングを考慮し、低血圧が生じた場合には、用量の減量を検討すべきである。

5.8 白血球減少症、好中球減少症及び無顆粒球症

臨床試験及び市販後調査では、本剤を含む抗精神病薬に時間的に関連する白血球減少症及び好中球減少症の発現が報告されている。本薬剤クラスの他の薬剤の投与による無顆粒球症 (死亡例を含む) の発現が報告されている。

白血球減少症/好中球減少症のリスク因子とは、白血球数 (WBC) /絶対好中球数 (ANC) 低下、薬物誘発性の白血球減少症/好中球減少症の既往などである。すでに白血球数/絶対好中球数が少な

いか、薬物誘発性の白血球減少症／好中球減少症の既往がある患者には、治療を開始して最初の数カ月間は、全血球数（CBC）について頻繁にモニタリングを行うこと。それらの患者に対しては、臨床的重大な白血球数減少の徴候が現れた時点で、他の原因因子が認められない場合、本剤の投与中止を考慮すべきである。

臨床的重大な好中球減少症患者については、発熱又は感染症のその他の症状もしくは徴候を観察し、このような症状又は徴候がみられた場合には、速やかに治療すべきである。重度の好中球減少症患者（絶対好中球数が $1000/\text{mm}^3$ 未満）については、本剤の投与を中止し、回復するまで白血球数を追跡すること。

5.9 心電図 QT 延長

成人を対象とした QT 試験で、QT/QTc 間隔に対する本剤の影響が評価された。当該試験では、臨床的に安定した統合失調症患者 151 例を、本剤のいずれかの用量群（5 mg、10 mg、15 mg 及び 20 mg 1 日 2 回）又はプラセボ群に割り付けて、投与間隔の間中、ベースライン時及び定常状態において心電図を評価した。上記の用量で本剤を投与したところ、プラセボ群と比較して 2～5 msec の QTc 間隔延長が認められた。本剤の投与を受けた患者に、ベースライン測定値から 60 msec 以上の QTc 延長は認められず、500 msec 以上の QTc が認められた患者もいなかった。

本剤の治験プログラム（5 mg 又は 10 mg を 1 日 2 回投与）中、さまざまな時点で心電図（ECG）を測定した。これらの短期の臨床試験では、ベースライン後に 500 msec を超える QT 延長が報告された患者の割合は、本剤群とプラセボ群とで同程度であった。トルサード・ド・ポアント又は心室再分極遅延に関連する他のいかなる副作用も報告されなかった。

本剤と QTc を延長させることが既知である他の薬剤〔クラス 1A の抗不整脈薬（キニジン、プロカイナムイドなど）又はクラス 3 の抗不整脈薬（アミオダロン、ソタロールなど）、抗精神病薬（ジプラシドン、クロルプロマジン、チオリダジンなど）及び抗生物質（ガチフロキサシン、モキシフロキサシンなど）〕との併用は避けるべきである。心不整脈の既往がある患者に対して、また QTc 間隔延長を生じる薬剤の投与に関連してトルサード・ド・ポアント及び又は突然死の発現リスクを増大させる可能性があるその他の状況（徐脈、低カリウム血症又は低マグネシウム血症、先天性の QT 間隔延長が認められるなど）においても、本剤の使用を避けるべきである。

5.10 高プロラクチン血症

ドパミン D₂ 受容体に拮抗する他の薬剤と同じように、本剤はプロラクチン値を上昇させる可能性があり、プロラクチンの上昇は本剤の長期投与中、持続する可能性がある。高プロラクチン血症は、視床下部の性腺刺激ホルモン放出ホルモン（Gonadotropin releasing hormone : GnRH）を抑制し、その結果、下垂体ゴナドトロピン分泌が減少する可能性がある。そしてこのことは、女性患者と男性患者の両方において、性腺でのステロイド産生の障害により生殖機能を阻害する可能性がある。プロラクチン値を上昇させる化合物の投与を受けた患者で、乳汁漏出症、無月経、女性化乳房及び勃起不全が報告されている。長期にわたる高プロラクチン血症は、性腺機能低下を伴う場合、女性患者と男性患者の両方において、骨密度の低下を引き起こす可能性がある。本剤の成人患者を対象とした臨床試験では、プロラクチン値の異常に関連する有害事象の発現率は、本剤群では 0.4%であったのに対し、プラセボ群では 0%であった。双極性躁病小児患者を対象とした 3 週間の臨床試験では、プロラクチン値の異常に関連する有害事象の発現率は、本剤 2.5 mg 1 日 2 回投与群において 0%、本剤 5 mg 1 日 2 回投与群において 2%、本剤 10 mg 1 日 2 回投与群において 1%であったのに対し、プラセボ群では 1%であった。〔副作用 (6.1) を参照〕。

組織培養による実験結果から、*in vitro* で検討した場合に、乳癌の約 1/3 の要因がプロラクチン依存性のものであり、以前に乳癌が見つかった患者に本剤の処方を検討する場合には、プロラクチンが潜在的に重要な因子の 1 つであることが示されている。これまでに実施された臨床試験からも疫学研究からも、本薬剤クラスの薬剤の長期投与とヒトにおける腫瘍発生との関連性は示されていないが、入手可能な証拠があまりにも限られていて、結論を出すことはできない。

5.11 痙攣

統合失調症成人患者を対象とした短期の臨床試験では、本剤群全体（5 mg 及び 10 mg 1 日 2 回投与）〔0%（572 例中 0 例）〕、プラセボ群〔0%（503 例中 0 例）〕ともに痙攣は報告されなかった。双極性躁病成人患者を対象とした短期の臨床試験では、本剤群全体（5 mg 及び 10 mg 1 日 2 回投与）の 0.3%（379 例中 1 例）で痙攣が報告されたのに対して、プラセボ群〔0%（203 例中 0 例）〕では報告されなかった。長期臨床試験（プラセボ群との比較なし）を含む本剤の成人を対象とした市販前臨床試験の期間中には、本剤の投与を受けた患者の 0.3%（1953 例中 5 例）で、痙攣が報告された。小児患者を対象とした双極性躁病の 3 週間の臨床試験では、痙攣は報告されなかった。その他の抗精神病薬と同様に、痙攣の既往があるか発作閾値を低下させる可能性がある疾患を有する患者には、本剤を慎重に投与すべきである。発作閾値を低下させる疾患は、65 歳以上の患者に多くみられる可能性がある。

5.12 認知障害及び運動障害の可能性

本剤の投与を受けた患者で傾眠が報告された。傾眠は、通常一過性のものであり、投与第 1 週目の発現率が最も高かった。統合失調症成人患者を対象とした短期の固定用量プラセボ対照試験では、プラセボ群の 7%（378 例中 26 例）と比較して、本剤の 5 mg 1 日 2 回投与群の 15%（274 例中 41 例）、本剤の 10 mg 1 日 2 回投与群の 13%（208 例中 26 例）で傾眠が報告された。双極性躁病成人患者を対象とした短期プラセボ対照試験（治療用量：5～10 mg 1 日 2 回）では、プラセボ群の 6%（203 例中 13 例）と比較して、本剤群全体の 24%（379 例中 90 例）で傾眠が報告された。長期臨床試験（プラセボ群との比較なし）を含む本剤の成人を対象とした市販前臨床試験の期間中には、本剤の投与を受けた患者の 18%（1953 例中 358 例）で傾眠が報告された。短期プラセボ対照試験では、患者の 0.6%（12/1953）が、傾眠（鎮静を含む）の発現により試験中止に至った。

プラセボ対照の双極 1 型障害小児患者に対する 3 週間の臨床試験では、傾眠（鎮静及び過眠症を含む）の発現率はプラセボ、本剤 2.5 mg 1 日 2 回、本剤 5 mg 1 日 2 回及び本剤 10 mg 1 日 2 回投与群において、それぞれ 12%（101 例中 12 例）、46%（104 例中、48 例）、53%（99 例中 52 例）及び 49%（99 例中 49 例）であった。傾眠により試験中止に至ったのはプラセボ、本剤 2.5 mg 1 日 2 回、本剤 5 mg 1 日 2 回及び本剤 10 mg 1 日 2 回投与群において、それぞれ 0%、3%、1%及び 2%であった。

精神的な覚醒状態を要する活動（危険な機械の操作又は自動車の運転など）を行うにあたり、本剤による治療がこれらの活動に悪影響を与えないというかなり確かな推定が得られるまでは、患者は注意する必要がある。

5.13 体温調節

深部体温を低下させる人体の能力の障害は、抗精神病薬に起因している。統合失調症患者と急性双極性障害患者の両方を対象とした短期プラセボ対照試験では、本剤群の体温上昇を示唆する副作用の発現率は低く（1%以下）、プラセボ群（0%）と同程度であった。長期臨床試験（プラセボ群との比較なし）を含む本剤の臨床試験の期間中には、体温上昇を示唆する副作用（発熱及び熱感）の発現率は 1%以下であった。深部体温の上昇の一因となる状態（激しい運動、極度の高温への曝露、抗コリ

ン作動性を有する併用薬の投与又は脱水症状にあるなど)に陥ると思われる患者に本剤を処方する場合には、適切なケアが推奨される。

5.14 自殺既遂

自殺企図の可能性は、精神病性疾患及び双極性障害に内在する。したがって、薬物療法と並行して、高リスク患者を綿密に管理すべきである。本剤の処方箋を書く際には、過量投与のリスクを低下させるために、適切な患者管理と整合する最少量の錠剤を処方すること。

5.15 嚥下障害

食道運動障害及び誤嚥は、抗精神病薬の投与と関連している。統合失調症成人患者を対象とした短期の臨床試験では、治療用量（5～10 mg の 1 日 2 回投与）で本剤の投与を受けた患者の 0.2%（572 例中 1 例）で嚥下障害が報告されたのに対して、プラセボの投与を受けた患者では嚥下障害は報告されなかった [0%（378 例中 0 例）]。双極性躁病成人患者を対象とした短期の臨床試験では、治療用量（5～10 mg の 1 日 2 回投与）で本剤の投与を受けた患者 [0%（379 例中 0 例）]、プラセボの投与を受けた患者 [0%（203 例中 0 例）] ではともに、嚥下障害は報告されなかった。長期臨床試験（プラセボ群との比較なし）を含む本剤の成人を対象とした市販前臨床試験の期間中には、本剤の投与を受けた患者の 0.1%（1953 例中 2 例）で、嚥下障害が報告された。

誤嚥性肺炎は、高齢患者、特に進行性アルツハイマー型認知症患者における罹病及び死亡の一般的な原因である。本剤は、認知症関連精神病の治療を適応とせず、誤嚥性肺炎のリスクがある患者に投与してはならない [警告及び使用上の注意 (5.1) も参照のこと]。

5.16 合併症患者への投与

特定の全身性合併症患者への本剤投与の臨床的経験は限られている [臨床薬理 (12.3 項) を参照]。

心筋梗塞又は不安定心疾患の最近の病歴がある患者に対して、これまでに本剤は評価されていない。これらの疾患の診断を受けた患者は、市販前臨床試験から除外された。本剤による起立性低血圧発現のリスクがあるため、心疾患患者に本剤を投与する場合には注意が必要である [警告及び使用上の注意 (5.7) を参照]。

6 副作用

以下の副作用については、医薬品の表示（ラベリング）のその他の項目で、より詳細に考察されている。

- ・ 認知症関連精神病の高齢患者への投与 [枠組み警告、警告及び使用上の注意参照 (5.1 及び 5.2)]
- ・ 悪性症候群 [警告及び使用上の注意参照 (5.3)]
- ・ 遅発性ジスキネジア [警告及び使用上の注意参照 (5.4)]
- ・ 代謝変化 [警告及び使用上の注意参照 (5.5)]
- ・ 過敏症反応 [禁忌、警告及び使用上の注意 (5.6) ならびに患者カウンセリング情報 (17) 参照]
- ・ 適用部位反応（口腔潰瘍、水疱、皮膚剥脱及び炎症など） [副作用参照 (6.2)]
- ・ 起立性低血圧、失神及び血行動態への他の影響 [警告及び使用上の注意参照 (5.7)]
- ・ 白血球減少症、好中球減少症及び無顆粒球症 [警告及び使用上の注意参照 (5.8)]
- ・ 心電図 QT 間隔延長 [警告及び使用上の注意参照 (5.9)]
- ・ 高プロラクチン血症 [警告及び使用上の注意参照 (5.10)]
- ・ 痙攣 [警告及び使用上の注意参照 (5.11)]

- ・ 認知障害及び運動障害の可能性 [警告及び使用上の注意参照 (5.12)]
- ・ 体温調節 [警告及び使用上の注意参照 (5.13)]
- ・ 自殺既遂 [警告及び使用上の注意参照 (5.14)]
- ・ 嚥下障害 [警告及び使用上の注意参照 (5.15)]
- ・ 合併症のある患者への投与 [警告及び使用上の注意 (5.16)]

統合失調症成人患者の急性期治療について報告された最も一般的な副作用（発現率が 5%以上かつプラセボ群の 2 倍以上である）は、アカシジア、口の感覚鈍麻及び傾眠であった。統合失調症成人患者の維持治療における本剤の安全性プロファイルは、急性期治療におけるものと同様であった。

成人における双極 1 型障害に伴う躁病又は混合エピソードに対する単剤による急性期治療について報告された最も一般的な副作用（発現率が 5%以上かつプラセボ群の 2 倍以上である）は、傾眠、浮動性めまい、錐体外路障害（アカシジアを除く）及び体重増加であり、成人双極性障害患者を対象とした補助療法試験中についてみると、傾眠及び口の感覚鈍麻であった。

以下に示す情報は、本剤の舌下投与を 1 回以上受けた患者及び又は健康被験者 4565 例からなる本剤の臨床試験のデータベースから得られたものである。計 1314 例が、24 週間以上本剤の投与を受け、785 例が治療用量で 52 週間以上本剤の投与を受けた。

3 週間単剤投与臨床試験において、本剤投与を受けた双極 1 型障害小児患者で報告された最も一般的な副作用（発現率が 5%以上かつプラセボ群の 2 倍以上）は、傾眠、浮動性めまい、味覚異常、口の錯感覚、悪心、食欲亢進、疲労及び体重増加であった。50 週間非盲検非対照安全性臨床試験では新たな主要な安全性所見は報告されなかった。

小児患者全 651 例が本剤投与を受けた。この小児患者のうち 352 例が 180 日以上の本剤投与を受け、58 例が 1 年以上の本剤投与を受けた。3 週間プラセボ対照二重盲検試験に参加した双極 1 型障害小児患者 403 例中 302 例が 2.5 mg から 10 mg の 1 日 2 回の固定用量での本剤投与を受け、本剤の安全性が評価された。

副作用の発現率は、表に示したタイプ別の有害事象（TEAE）を発現した個々の被験者の割合を示す。ベースライン時の評価後、本剤による治療中に初発又は悪化した副作用については、治療により発現したものとみなした。

6.1 臨床試験における経験

臨床試験は様々な広範な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を別の薬剤の臨床試験で得た発現率と直接比較することはできない。また、臨床現場で認められる発現率を直接反映するとは思われない。

成人統合失調症患者：以下の所見は、本剤 5 mg から 10 mg 1 日 2 回舌下投与を実施する、統合失調症患者を対象とした短期プラセボ対照市販前試験に基づいている（3 件の 6 週間固定用量投与試験及び 1 件の 6 週間可変用量投与試験の蓄積）。

投与中止関連の副作用：本剤投与患者の 9%及びプラセボ投与患者の 10%が副作用のため投与を中止した。本剤投与患者では 1%以上、プラセボ投与患者の 2 倍以上で、投与中止を伴う薬剤関連の副作用は認められなかった。

本剤投与を受けた統合失調症患者で 2%以上の発現率を認めた副作用：急性期治療中に（統合失調症患者で 6 週間まで）生じた本剤投与関連の副作用（直近のパーセンテージを四捨五入して 2%以上の発現率、プラセボ群での発現率より高い本剤投与での発現率）を表 8 に示す。

表 8：6 週間統合失調症試験において、本剤用量群のいずれかで成人患者の 2%以上に認められ、プラセボ群より発現率が高かった副作用

器官別大分類/基本語	プラセボ N=378 %	本剤 5 mg 1 日 2 回 N=274 %	本剤 10 mg 1 日 2 回 N=208 %	いずれも本剤 [§] 5 mg 又は 10 mg 1 日 2 回 N=572 %
胃腸障害				
便秘	6	7	4	5
口内乾燥	1	3	1	2
口の錯感覚	1	6	7	5
流涎過多	0	<1	4	2
腹部不快感	1	<1	3	2
嘔吐	5	4	7	5
全身性障害				
疲労	3	4	3	3
易刺激性	<1	2	1	2
臨床検査				
体重増加	<1	2	2	3
代謝障害				
食欲亢進	<1	3	0	2
神経系障害				
アカシジア*	3	4	11	6
浮動性めまい	4	7	3	5
錐体外路障害 (アカシジアを除く)*	7	9	12	10
傾眠 [†]	7	15	13	13
精神障害				
不眠症	13	16	15	15
血管障害				
高血圧	2	2	3	2

* アカシジア：アカシジア及び運動過多

† 錐体外路障害には、ジストニア、眼球回転発作、ジスキネジー、遅発性ジスキネジア、筋固縮、パーキンソン病、振戦及び錐体外路障害（アカシジアを除く）が含まれる。

‡ 傾眠には下記事象が含まれる：傾眠、鎮静及び過眠症

§ 可変用量投与試験が含まれる（N=90）。

用量関連の副作用：短期統合失調症臨床試験では、アカシジアの発現率に用量相関性があると思われた（表 8 参照）。

ジストニア：ジストニアの症状すなわち、長時間の筋群の異常収縮が、投与直後の数日間に脆弱な患者に認められる可能性がある。ジストニアの症状には、頸筋のけいれん（時に喉の緊張へと進行）、嚥下障害、呼吸困難及び又は舌突出などがある。低用量で上記の症状が生じる可能性がある一方、強力な第一世代抗精神病薬の高用量投与で、より重度の症状が高頻度に生じる。男性及び若年群で、急性ジストニアのリスク上昇が認められる〔用法・用量（2.3）、特定集団への使用（8.4）及び臨床薬理（12.3）参照〕。

錐体外路障害：統合失調症及び双極性躁病成人患者対象の短期プラセボ対照試験において、シンプソン・アンガス評価尺度（EPS）、バーンズアカシジア尺度（アカシジア）及び不随意運動尺度評価

(ジスキネジー) を用いてデータを客観的に収集した。各評価尺度スコアについて、全本剤 5 mg 又は 10 mg 1 日 2 回投与群とプラセボ群のベースラインからの平均変化を比較した。

統合失調症成人患者対象の短期プラセボ対照臨床試験では、アカシジア関連の事象を除き、本剤投与患者の EPS 関連事象の発現率はプラセボの 7% に対し 10%、本剤投与患者のアカシジア関連の事象の発現率はプラセボの 3% に対し 6% であった。双極性躁病成人患者対象の短期プラセボ対照臨床試験では、アカシジア関連の事象を除き、本剤投与患者の EPS 関連事象の発現率はプラセボの 2% に対し 7%、本剤投与患者のアカシジア関連の事象の発現率はプラセボの 2% に対し 4% であった。

双極 1 型障害小児患者対象の 3 週間プラセボ対照臨床試験では、アカシジア関連の事象を除き、本剤 2.5 mg、5 mg 及び 10 mg 1 日 2 回投与患者の EPS 関連の事象の発現率はプラセボの 3% に対し各々、4%、3% 及び 5% であった。EPS 関連の事象には、運動緩慢、ジスキネジー、ジストニア、口下顎ジストニア、不随意性筋収縮、筋攣縮、筋骨格硬直、パーキンソン病、舌突出、安静時振戦及び振戦が含まれた。

アカシジアの事象発現率は、本剤 2.5 mg、5 mg 及び 10 mg 1 日 2 回投与患者でプラセボ投与患者の 0% に対し、各々 2%、2% 及び 1% であった。

その他の所見：口の感覚鈍麻及び又は口の錯感覚が本剤投与直後に生じる可能性があり、通常 1 時間以内に緩解する。

生化学検査異常：

トランスアミナーゼ：統合失調症及び双極性躁病成人患者対象の短期臨床試験では、投与患者で血清トランスアミナーゼの一過性上昇がより一般的に認められた。統合失調症成人患者対象の短期プラセボ対照臨床試験では、本剤投与患者のトランスアミナーゼ平均増加量は 1.6 単位/L であったが、プラセボ投与患者では 0.4 単位/L の減少を認めた。トランスアミナーゼ増加が ULN (エンドポイント時) の 3 倍以上だった患者の割合は、プラセボ投与患者の 1.3% に対し、本剤投与患者で 0.9% であった。双極性躁病成人患者対象の短期プラセボ対照臨床試験では、本剤投与患者のトランスアミナーゼ平均増加量は 8.9 単位/L であったが、プラセボ投与患者で 4.9 単位/L の減少を認めた。トランスアミナーゼ増加が正常値上限 (ULN) (エンドポイント時) の 3 倍以上であった患者の割合はプラセボ投与患者の 0.6% に対し、本剤投与患者で 2.5% であった。

主に統合失調症成人患者を対象とする 52 週間二重盲検比較対照臨床試験では、ALT のベースラインからの平均増加量は 1.7 単位/L であった。

双極 1 型障害小児患者対象の 3 週間プラセボ対照臨床試験では、投与患者の血清トランスアミナーゼ (主に ALT) の一過性上昇はより一般的であった。ALT 上昇が正常値上限 (ULN) の 3 倍以上であった小児患者の割合は本剤 10 mg 1 日 2 回投与患者で 2.4%、その他の本剤投与群及びプラセボ投与群では該当例はなかった。

プロラクチン：統合失調症成人患者を対象とする短期プラセボ対照臨床試験では、本剤投与患者のプロラクチンの平均減少量はプラセボ投与患者の 10.7 ng/mL に対し 6.5 ng/mL であった。プロラクチン増加が ULN (エンドポイント時) の 4 倍以上であった患者の割合は、プラセボ投与患者群の 0.6% に対し、本剤投与患者で 2.6% であった。双極性躁病成人患者対象の短期プラセボ対象試験では、本剤投与患者プロラクチン平均増加量はプラセボ投与患者の 0.2 ng/mL に対し 4.9 ng/mL であった。プロラクチン増加が ULN (エンドポイント時) の 4 倍以上だった患者の割合は、プラセボ投与患者の 0.7% に対し、本剤投与患者で 2.3% であった。

主に統合失調症患者を対象とする長期 (52 週) 二重盲検比較群対照試験で、本剤投与患者のプロラクチンのベースラインからの平均減少量は 26.9 ng/mL であった。

双極 1 型障害小児患者を対象とする 3 週間プラセボ対照臨床試験で、本剤 2.5 mg 1 日 2 回投与患者、5 mg 1 日 2 回投与患者及び 10 mg 1 日 2 回投与患者のプロラクチン平均増加量（エンドポイント時）はプラセボ投与患者の 2.5 ng/mL 増加に対し、各々、3.2 ng/mL、2.1 ng/mL 及び 6.4 ng/mL であった。本剤投与又はプラセボ投与患者で ULN（エンドポイント時）の 4 倍以上のプロラクチン増加は認められなかった。本剤 2.5 mg 1 日 2 回投与、5 mg 1 日 2 回投与及び 10 mg 1 日 2 回投与患者からの乳汁漏出症又は月経困難症の報告はプラセボ投与患者からの報告の 1% に対し、各々、0%、2% 及び 1% であった。本臨床試験で女性化乳房の報告はなかった。

クレアチニンキナーゼ (CK) : 統合失調症及び双極性躁病患者対象の短期固定用量投与臨床試験で、いずれの時点でも CK 増加（エンドポイント時）が ULN の 3 倍以上であった成人患者の割合は、プラセボ投与患者の 6.7% に対し、本剤 5 mg 1 日 2 回投与及び 10 mg 1 日 2 回投与で各々、6.4% 及び 11.1% であった。上記所見の臨床的関連性は不明である。双極 1 型障害小児患者対象の 3 週間臨床試験で、いずれの時点でも CK 増加（エンドポイント時）が ULN の 3 倍以上だった患者の割合はプラセボ投与患者の 3% に対し、本剤 2.5 mg、5 mg 及び 10 mg 1 日 2 回投与で各々、1%、0% 及び 1% であった。

市販前本剤評価期間中に認められたその他の副作用: 成人患者のデータベース内の 1 臨床試験のいずれかの時期に本剤の ≥ 5 mg 用量の複数回の舌下投与を受けた患者から報告された副作用を反映する MedDRA 用語一覧は下記の通りである。下記反応は、薬理学的又はその他に見地から薬剤関連と思われる反応及び臨床的に重要と思われる反応である。「副作用 (6)」又は「禁忌 (4)」、「警告及び使用上の注意 (5)」又は「過量投与 (10)」の別のパートに既述の成人患者又は小児患者の反応は含まれない。さらに副作用を MedDRA 器官別大分類によりカテゴリー化し、下記の定義により高頻度順に記載する。すなわち、1/100 例以上（高頻度）（プラセボ対照臨床試験で集計された結果にまだ挙げられていない副作用のみ本リストに記載）、1/100 例から 1/1000 例（低頻度）及び 1/1000 例未満（まれ）に分類する。

血液及びリンパ管の疾患: 低頻度：貧血、まれ：血小板減少

心疾患: 低頻度：一時的な脚ブロック

眼障害: 低頻度：調節障害

胃腸障害: 低頻度：舌腫脹

全身性障害: まれ：特異的な薬剤反応

臨床検査: 低頻度：低ナトリウム血症

神経系障害: 低頻度：構語障害

小児患者データベース内の 1 臨床試験のいずれかのフェーズで本剤 2.5 mg、5 mg 又は 10 mg 1 日 2 回舌下投与を受けた小児患者（10-17 歳）から報告された副作用を反映する、「副作用 (6)」の他のパートに既述の成人患者又は小児患者あるいは「禁忌 (4)」、「警告及び使用上の注意 (5)」又は「過量投与 (10)」で論じた成人患者又は小児患者のいずれかで挙げられた以外の MedDRA 用語のリストは下記の通りである。

眼障害: 低頻度：複視、霧視

胃腸障害: 低頻度：胃食道逆流性疾患

傷害、中毒及び処置合併症: 低頻度：転倒

皮膚及び皮下組織傷害: 低頻度：光線過敏性反応

腎及び尿路障害: 低頻度：遺尿

6.2 市販後使用経験

本剤承認後の使用中に下記副作用が認められている。上記副作用は、不確定な大きさの集団から任意で報告されているため、必ずしも薬剤曝露との因果関係を確立できない。多くの場合、上記副作用の発現により投与が中止された。

- ・ 主に舌下部位など適用部位反応が報告されている。適用部位反応には、口腔潰瘍、水疱、皮膚剥脱及び炎症が含まれた。
- ・ 息苦しさを報告した患者の一部は口腔咽頭筋肉の機能不全又は感覚鈍麻も経験した。

7 薬物相互作用

7.1 本剤との間に臨床的に重要な相互作用のある薬剤

表 12：本剤との間の臨床的に重要な相互作用

併用薬名又は 薬剤クラス	臨床的根拠	臨床的推奨
降圧剤	本剤はその α_1 -アドレナリン拮抗性のため低血圧誘発の可能性があるため、一定の降圧剤の効果を強化する可能性がある〔警告及び使用上の注意参照 (5.7) 〕。	従って、血圧をモニタリングし降圧剤の用量を調整すること。
強力な CYP1A2 阻害薬 (フルボキサミンなど)	本剤は CYP1A2 により代謝される。本剤をフルボキサミン 25 mg 1 日 2 回投与と併用時、アセナピン曝露量のわずかな増加が認められた〔臨床薬理参照 (12.3) 〕。しかし、検討されたフルボキサミン用量は準最適な量であった。フルボキサミンの全治療量投与では、アセナピン曝露量はさらに増加するものと予測される。	臨床効果に基づく本剤の減量が必要と思われる。
CYP2D6 基質及び阻害薬 (パロキセチンなど)	本剤は、それ自体の代謝によりパロキセチンの阻害作用を強化するものと思われる。パロキセチンと SARPHIS の併用により、パロキセチン曝露量はパロキセチン単独使用の 2 倍に増加した〔臨床薬理参照 (12.3) 〕。	パロキセチンを本剤併用する場合、パロキセチン用量を半分に減量すること。

7.2 本剤との間に臨床的に重要な相互作用のない薬剤

パロキセチン（パロキセチン用量調整について薬物相互作用（7.1）の表 9 参照）、イミプラミン、シメチジン、バルプロ酸、リチウム又は CYP3A4 誘導剤（カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピン）との併用で、本剤の用量調整は不要である。

さらに、補助療法試験で採取した投与前の血清中バルプロ酸及びリチウム濃度は、アセナピン投与患者とプラセボ患者で同等な値を示し、血清中バルプロ酸及びリチウム濃度に対するアセナピンの作用がないことが示唆された。

8 特定集団への使用

8.1 妊婦への投与

妊娠曝露レジストリー

妊娠中に本剤に曝露した女性の妊娠結果をモニタリングする、妊娠曝露レジストリーがある。詳細は、National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics（非定型抗精神病薬全国妊娠レジストリー）に電話するか（1-866-9612388）

<http://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/>を閲覧すること。

リスク概要

妊娠第3期に抗精神病薬に曝露した新生児で錐体外路障害及び又は離脱症状のリスクが生じる。妊婦に対する本剤投与の試験は実施されていない。薬剤関連のリスクを提供する入手可能なヒト対象データは存在しない。対象とされた集団の主な出生異常及び流産の背景リスクについては不明である。しかし、米国における主な出生異常の一般集団の背景リスクは2-4%で、臨床的に認められた妊娠の15-20%が流産している。ラット及びウサギへの器官形成期に、ヒト最大推奨用量（MRHD）である舌下投与 10 mg 1日2回の各々0.7倍及び0.4倍の用量での静脈内投与を行う動物生殖試験で、催奇形性は認められなかった。ラットの出生前及び出生後試験で、MRHDの0.7倍までのアセナピン静脈内投与により、着床後死亡及び早期出生仔死亡の増加ならびに、その後の出生仔生存率及び体重増加の減少が認められた〔データ参照〕。胎児に対するリスク可能性のあることを妊娠女性患者に助言すること。

臨床的検討

胎児/新生児の副作用

興奮、筋緊張亢進、低血圧、振戦、傾眠、呼吸困難及び気分障害など錐体外路障害及び又は離脱症状が妊娠第3期に抗精神病薬に曝露した新生児に認められている。上記症状の重症度には変動がある。新生児の一部は特定の治療なしに数時間後又は数日後に回復し、それ以外の新生児は長期入院を要した。錐体外路障害及び又は離脱症状について新生児のモニタリングを行い、適切に症状を管理すること。

データ

動物データ

動物試験で、推奨臨床用量と同量又はそれ未満の用量のアセナピン投与により着床後死亡が増加し、新生仔の体重及び生存率の減少が認められた。上記試験では、アセナピンによる構造的異常発生率の増加はなかった。

ラット及びウサギの器官形成期における各々1.5 mg/kg 及び 0.44 mg/kg までの静脈内投与を行う生殖試験で、アセナピンは催奇性を認めなかった。上記用量は各々、ヒト最大推奨用量（MRHD）10 mg 1日2回舌下投与（mg/m²）の0.7倍及び0.4倍である。ウサギ対象の試験で、アセナピン血漿中濃度を測定し、最大用量での曲線下面積（AUC）はMRHD投与を受けたヒトの2倍であった。

ラットへの妊娠第6日から分娩後第21日までのアセナピン0.3 mg/kg/日、0.9 mg/kg/日及び1.5 mg/kg/日投与（各々、MRHDである10 mg 1日2回投与の0.15倍、0.4倍及び0.7倍）により、全用量で着床後死亡及び早期新生仔死亡の増加が認められ、2種の高用量でその後の新生仔の生存率及び体重増加減少が認められた。乳仔交換試験により、新生仔生存率低下が主に出生前の薬物効果によるものであることが示唆された。着床後死亡の増加及び新生仔体重及び生存率の低下は妊娠ラットのアセナピン経口投与でも認められた。

8.2 授乳婦への投与

リスク概要

ヒト乳汁中のアセナピンの存否、母乳で育てられた乳児に対するアセナピンの作用及び乳汁産生に対するアセナピンの作用を評価する授乳試験は実施されていない。アセナピンはラット乳汁に排泄さ

れる。発達及び健康に対する母乳摂取のベネフィットは、母親の本剤投与の臨床的必要性及び、本剤投与又は母親の基礎症状から母乳を摂取する乳児が受ける有害作用の可能性に従って考慮すべきである。

8.4 小児への投与

10 歳以下の小児患者への本剤投与の安全性及び有効性の評価の報告はない。

双極 1 型障害

双極 1 型障害の治療における本剤単剤療法の安全性及び有効性を確定した、10-17 歳の小児患者 403 例を対象とする 3 週間プラセボ対照二重盲検臨床試験では、上記患者 302 例が本剤 2.5 mg から 10 mg の固定用量 1 日 2 回投与を受けた [用法・用量 (2.3)、副作用 (6.1)、臨床薬理 (12.3) 及び臨床試験 (14.2) 参照]。第 I 相試験で、10-17 歳の小児患者は推奨増量計画に従わなかった場合、アセナピンの初回投与でジストニアに対し、より感受性が高いように思われた。双極性障害小児患者に本剤単剤療法を実施する 50 週間非盲検非対照安全性臨床試験で、新規の主な安全性所見は報告されなかった。双極 1 型障害治療における補助療法としての本剤投与の安全性及び有効性は、小児患者集団において確立されていない。一般に、小児患者 (10-17 歳) び成人におけるアセナピンの薬物動態に差は認められない [臨床薬理参照 (12.3)]。

統合失調症

12-17 歳の思春期統合失調症患者 306 例を対象とする 8 週間プラセボ対照二重盲検試験では、2.5 mg 及び 5 mg 1 日 2 回投与で本剤の有効性は証明されなかった。報告された最も一般的な副作用 (患者の割合が 5%以上でプラセボ群での割合の 2 倍以上) は、傾眠、アカシジア、めまい及び口の感覚鈍麻又は口の錯感覚であった。プラセボ、本剤 2.5 mg 1 日 2 回投与及び本剤 5 mg 1 日 2 回投与において、ベースライン値からのエンドポイントにおける体重増加が 7%以上の患者の割合は各々、3%、10% 及び 10%であった。

小児統合失調症患者で認められた臨床関連の副作用は、一般に双極性小児患者ならびに双極性及び統合失調症成人患者で認められた副作用と差はなかった。小児統合失調症患者に対し本剤 単剤療法を行った 26 週間非盲検非対照安全性臨床試験で、新規の主な安全性所見の報告はなかった。

幼若動物データ

生後 14 日から 69 日までの 56 日間、幼若ラットにアセナピン 0.4 mg/kg/日、1.2 mg/kg/日又は及び 3.2 mg/kg/日 (各々、ヒトへの舌下投与の最大推奨用量である 10 mg 1 日 2 回投与の 0.2 倍、0.6 倍及び 1.5 倍) を皮下投与したところ、投与開始から離乳期まで、全用量で雌雄動物に有意な体重増加抑制を認めた。但し、雄動物の体重増加抑制は投与終了まで継続し、投与終了後に初めて回復を認めた。神経行動学的評価により、投与終了後、全用量で動物に運動活性増加が示され、雄動物に回復のエビデンスが認められた。雌動物の活動パターンの回復は、投与終了第 30 日 (最終再検査時) まで認められなかった。従って幼若動物におけるアセナピン毒性の無毒性量 (NOAEL) は決定できなかった。驚愕反応、学習/記憶、臓器重量、脳の顕微鏡的評価及び生殖能力に対する投与関連の作用は認められなかった (1.2 mg/kg/日及び 3.2 mg/kg/日投与の雌雄動物の受胎率及び生殖能指数を除く)。

8.5 高齢者への投与

統合失調症及び双極性躁病治療における本剤投与に関する臨床試験には、若年患者とは異なる反応があるかどうかを判定するのに十分な数の 65 歳以上の患者が含まれなかった。市販前本剤臨床試験の対象となった患者約 2,250 例の 1.1% (25 例) が 65 歳以上であった。SAHPRIS 投与に対する薬力学的反応性の増加の原因となる複数因子が高齢患者に存在し、忍容性の低下又は起立効果不良をもた

らす可能性があるため、上記患者は慎重にモニタリングする必要がある。高齢者対象の薬物動態試験に基づき、年齢単独に基づく用量調整は推奨されない〔臨床薬理参照 (12.3) 〕。

認知症関連の精神病で本剤投与を受ける高齢患者はプラセボと比較し死亡リスクが高くなる。本剤は、認知症関連の精神病患者の治療薬として承認されていない〔枠組み警告参照〕。

8.6 腎機能障害

患者の腎機能（軽度から重度の腎障害、糸球体ろ過率 15 mL/分から 90 mL/分）に基づく本剤の用量調整は不要である。アセナピン曝露量は、各重症度の腎障害の被験者と腎機能正常被験者との間に差はなかった〔臨床薬理参照 (12.3) 〕。その他の代謝物排泄に対する腎機能の作用及び、アセナピンの薬物動態に対する透析効果についての研究はされていない。

8.7 肝機能障害

アセナピン曝露量は重度肝障害被験者で肝機能正常被験者の 7 倍高くなるため、重度肝障害患者に対する本剤投与は禁忌である（Child-Pugh C）。

軽度から中等度（Child-Pugh A 及び B）の肝障害患者のアセナピン曝露量は肝機能正常な被験者と変わらないため、上記患者で本剤の用量調整は不要である。〔禁忌 (4) 及び臨床薬理 (12.3) 参照〕。

8.8 その他の特定集団への使用

患者の性別、人種（白色人種及び日本人）又は喫煙状態に基づく、本剤の用量調整は不要である〔臨床薬理参照 (12.3) 〕。

9 薬物乱用及び薬物依存

9.1 規制薬物

本剤は規制薬物ではない。

9.2 乱用

動物又はヒトにおいて、本剤の乱用の可能性又は薬物耐性もしくは身体依存を引き起こす可能性は系統的に検討されていない。したがって、中枢神経作用薬（本剤）が市販後に、誤用、転用及び又は乱用される程度を予測することは不可能である。薬物乱用の既往について、患者を注意深く評価する必要がある。本剤を誤用又は乱用する徴候（薬物を求める行為、薬物の増量など）について、このような患者を注意深く観察する必要がある。

10 過量投与

臨床使用経験：3350 例を超える患者及び又は健康被験者が参加した本剤の成人を対象とした市販前臨床試験では、3 例で本剤の偶発的又は意図的な急性過量投与が確認された。このような数件の過量投与の報告例において、本剤の最高摂取量は推定で 400 mg であった。この最高用量を投与したときに報告された副作用は、激越及び錯乱であった。

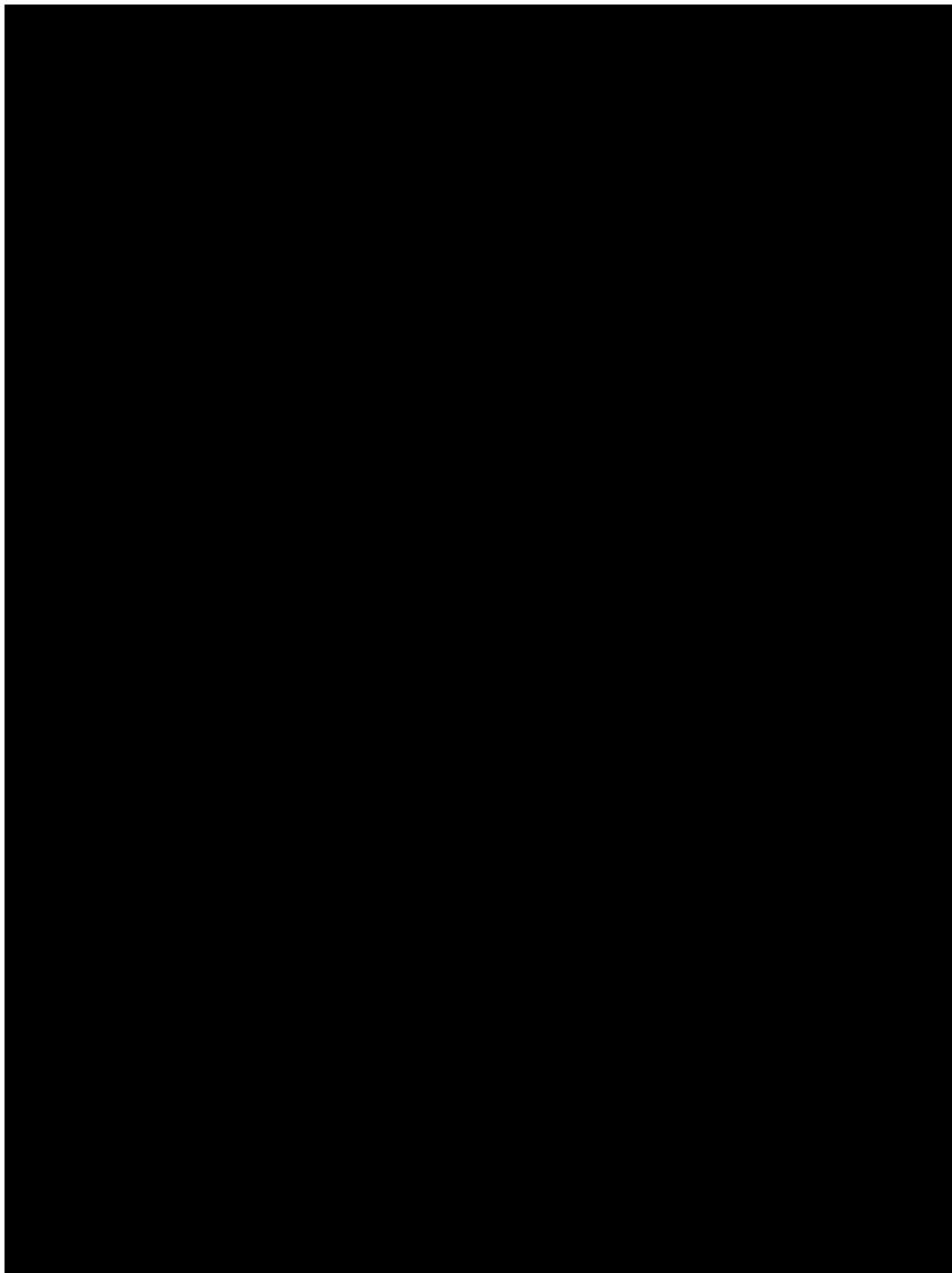
過量投与の治療：本剤の特異的解毒剤はない。本剤により生じる複数の合併症の可能性を考慮する必要がある。心電図を得る必要があり、過量投与の治療は、支持療法、気道への十分な酸素供給及び換気の維持ならびに症状の管理に注力すべきである。

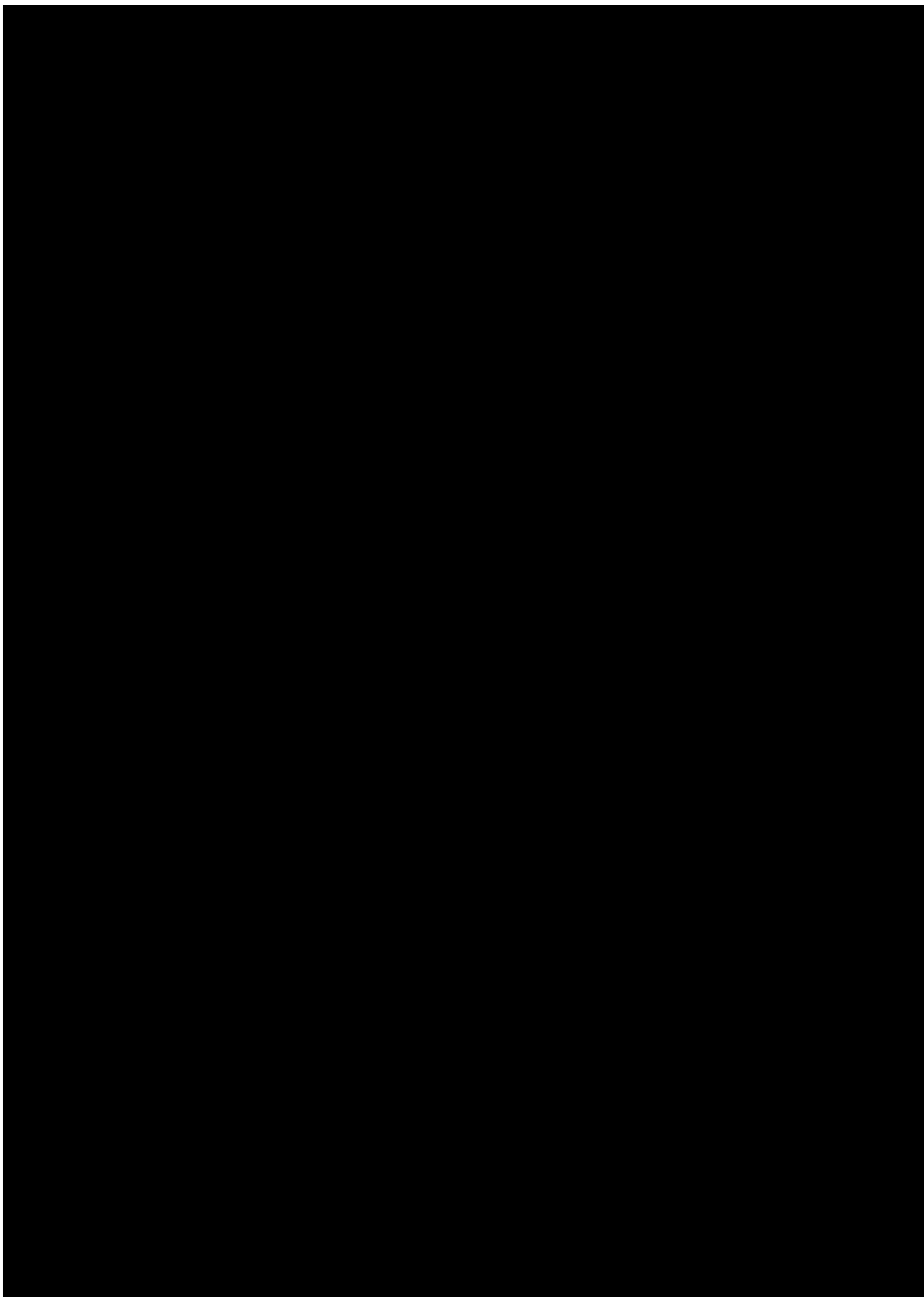
点滴及び又は交感神経作動薬（本剤により α 遮断が誘発されている場合には、 β アドレナリン作動性刺激により低血圧が悪化するおそれがあるため、エピネフリン及びドパミンは使用しないこと）などの適切な処置により低血圧及び循環虚脱の治療を行うこと。重度の錐体外路障害がみられる場合には、抗コリン薬を投与する必要がある。患者が回復するまで、十分な医学的管理とモニタリングを継

続して実施すること。コントロールセンターの認定者に、過量投与の管理に関する最新のガイダンスとアドバイスについて相談すること（1-800-222-1222）

1.6.3 企業中核データシート（CCDS）

本剤の企業中核データシートの原文を示す。



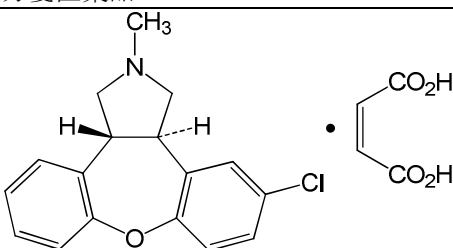


1.7 同種同効品一覧表

本剤の同種同効品として、臨床試験で対照薬としたオランザピン、リスペリドン、ハロペリドール、及び化学構造が類似しているクロザピン、クエチアピンフマル酸塩の効能・効果、用法・用量、使用上の注意等をアセナピンマレイン酸塩と対比して表 1.7-1～表 1.7-6に示す。

最新の添付文書を参照すること

表 1.7-1 同種同効品一覧表 1

一般的名称	アセナピンマレイン酸塩
販売名	シクレスト舌下錠 5mg／シクレスト舌下錠 10mg
会社名	Meiji Seika ファルマ株式会社
承認年月日	—
再評価年月 再審査年月	—
規制区分	指定医薬品、処方箋医薬品
構造式	 及び鏡像異性体
剤型・含量	5 mg／舌下錠、10 mg／舌下錠
効能・効果	統合失調症
効能・効果に関連する使用上の注意	—
用法・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。
用法・用量に関連する使用上の注意	本剤の舌下投与後 10 分間は飲食を避けること〔バイオアベイラビリティが低下する可能性がある〕。
警告	—
禁忌（次の患者には投与しないこと）	(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕 (3) バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。〕 (4) アドレナリンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照 (5) 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者〔血中濃度が上昇することがある。（【薬物動態】の項参照）〕
原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）	—
使用上の注意	(1) 慎重投与 （次の患者には慎重に投与すること） ① 心・血管疾患、脳血管障害、低血圧又はこれらの既往歴のある患者〔本剤の投与

一般的名称	アセナピンマレイン酸塩
	により血圧降下があらわれることがある。] 2) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者 [本剤の投与により痙攣閾値を低下させるおそれがある。] 3) 不整脈の既往歴のある患者、先天性 QT 延長症候群の患者又は QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者 [本剤の投与により QT 延長があらわれるおそれがある。] 4) 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者 [本剤の投与により自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。] 5) 高齢者 [「高齢者への投与」、【薬物動態】の項参照] 6) 中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B) のある患者 [血中濃度が上昇するおそれがある。(【薬物動態】の項参照)] 7) 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者 [「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照] 8) パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者 [悪性症候群 (Syndrome malin) が起こりやすくなる。また、錐体外路症状の悪化に加えて、錯乱、意識レベルの低下、転倒を伴う体位不安定等の症状が発現するおそれがある。] (2) 重要な基本的注意 1) 投与初期、再投与時、増量時に α 交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧があらわれることがあるので、患者の状態を慎重に観察し、低血圧症状があらわれた場合は減量する等、適切な処置を行うこと。 2) 本剤の投与により、高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者では、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。 [「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照] 3) 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。 [「重大な副作用」の項参照] 4) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記 2) 及び 3) の副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状 (口渇、多飲、多尿、頻尿等)、低血糖症状 (脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等) に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう指導すること。 [「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照] 5) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 6) 本剤の投与により、体重の変動 (増加、減少) を来すことがあるので、本剤投与中は体重の推移を注意深く観察し、体重変動が認められた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと。 7) 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。 [「重大な副作用」の項参照] (3) 相互作用 本剤は肝薬物代謝酵素 CYP1A2 の基質である。また、本剤は CYP2D6 を軽度 to 阻害する。

一般的名称	アセナピンマレイン酸塩		
	1) 〔併用禁忌〕（併用しないこと）		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	アドレナリン （ボスミン）	アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。
	2) 〔併用注意〕（併用に注意すること）		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	中枢神経抑制剤 （バルビツール酸誘導体等） アルコール	中枢神経抑制作用があるので、減量するなど注意すること。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。
	ドパミン作動薬	相互に作用を減弱することがある。	本剤はドパミン遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において作用が拮抗する可能性がある。
	降圧剤	降圧作用が増強するおそれがある。	本剤の α 受容体遮断作用により降圧剤の作用を増強する可能性がある。
	抗コリン作用を有する薬剤	抗コリン作用を増強させるおそれがある。	併用により抗コリン作用が強くあらわれる可能性がある。
	CYP1A2 を阻害する薬剤 （フルボキサミン等）	本剤の血中濃度が増加し、作用を増強するおそれがある。	これらの薬剤は CYP1A2 を阻害することから本剤の代謝が阻害される可能性がある。
パロキセチン	本剤投与中に、パロキセチンを単回投与した際に、パロキセチンの C_{max} 及び AUC がそれぞれ 82% 及び 92% 増加したとの報告がある。 本剤投与中に、パロキセチンの投与を開始する場合には、パロキセチンの投与開始量を適宜減量するなど慎重に投与し、観察を十分に行うこと。	パロキセチンは CYP2D6 で代謝され、CYP2D6 阻害作用を有する。本剤はパロキセチンの CYP2D6 阻害作用を増強する可能性がある。	
(4) 副作用			
承認時までに実施されたプラセボ対照比較試験（国際共同第Ⅲ相試験）及び長期投与試験（国際共同長期継続投与試験、国内長期投与試験）における安全性評価対象例 557 例中（日本人患者 365 例を含む）、副作用（臨床検査値異常含む）が 369 例（66.2%）に認められた。主な副作用は、傾眠 72 例（12.9%）、口の感覚鈍麻 56 例（10.1%）、アカシジア 47 例（8.4%）、錐体外路障害 35 例（6.3%）、体重増加 35 例（6.3%）、浮動性めまい 29 例（5.2%）であった。			
1) 重大な副作用			
①悪性症候群（Syndrome malin）（1%未満）			

一般的名称	アセナピンマレイン酸塩				
	悪性症候群があらわれることがあるので、発熱、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、白血球数増加、血清 CK（CPK）上昇等の異常が認められた場合には、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理と共に適切な処置を行うこと。また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられ、急性腎不全に至ることがあるので注意すること。 ②遅発性ジスキネジア（1%未満） 口周部等の不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。 ③肝機能障害（頻度不明）^{注2)} AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-P の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 ④ショック、アナフィラキシー（頻度不明）^{注2)} ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 ⑤舌腫脹（1%未満）、咽頭浮腫（頻度不明）^{注2)} 舌腫脹、咽頭浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、嚥下障害、呼吸困難等を伴うことがあるので注意すること。 ⑥高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡（頻度不明）^{注2)} 高血糖や糖尿病の悪化があらわれた場合、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、血糖値の測定や、口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。 ⑦低血糖（頻度不明）^{注2)} 低血糖があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。 ⑧横紋筋融解症（頻度不明）^{注2)} 横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。 ⑨無顆粒球症（頻度不明）^{注2)}、白血球減少（1%未満） 無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 ⑩肺塞栓症、深部静脈血栓症（頻度不明）^{注2)} 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 ⑪痙攣（1%未満） 痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 ⑫麻痺性イレウス（頻度不明）^{注2)} 腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 2) その他の副作用 下記副作用があらわれることがあるので、このような異常が認められた場合には、症状に応じ、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。				
	種類\頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注2)}
	血液及びリンパ系障害	—	—	—	好中球減少症

一般的名称	アセナピンマレイン酸塩					
	内分泌障害	—	高プロラクチン血症	—	—	
	代謝及び栄養障害	—	—	食欲亢進、脂質異常症、食欲減退、高脂血症	体液貯留	
	精神障害	—	激越、不眠症	攻撃性、不安、易刺激性、気分動揺、パニック発作、落ち着きのなさ、睡眠障害、自殺念慮	錯乱状態、精神病性障害、悪夢、躁病、うつ病	
	神経系障害	アカシジア、浮動性めまい、錐体外路障害、傾眠	味覚異常、頭痛、パーキンソニズム、鎮静、振戦	運動緩慢、痙攣、構語障害、ジスキネジア、ジストニア、感覚鈍麻、失神、舌の麻痺、口下顎ジストニア	下肢静止不能症候群	
	眼障害	—	—	調節障害、眼痛、眼球回転発作、霧視	—	
	心臓障害	—	—	動悸、洞性徐脈、頻脈	洞性頻脈、脚ブロック	
	血管障害	—	—	高血圧、低血圧	起立性低血圧	
	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	—	—	呼吸困難	咽喉絞扼感、咽頭感覚鈍麻	
	胃腸障害	口の感覚鈍麻	便秘、悪心、口腔内不快感、流涎過多、嘔吐、口の錯感覚	口腔内潰瘍形成、腹部不快感、嚥下障害、舌痛	変色菌、口内炎、口腔粘膜水疱形成	
	肝胆道系障害	—	肝機能異常	—	—	
	皮膚及び皮下組織障害	—	—	異汗性湿疹、そう痒症、小水疱性湿疹、多汗症、発疹、脱毛症	顔面腫脹、蕁麻疹、血管浮腫、全身性皮疹	
	筋骨格系及び結合組織障害	—	—	筋固縮、筋緊張、筋骨格硬直、四肢痛、筋肉痛、関節痛	筋痙縮、筋攣縮、関節腫脹、筋力低下	
	腎及び尿路障害	—	—	—	遺尿、尿失禁	
	生殖系及び乳房障害	—	—	不規則月経	乳汁漏出症、無月経	
	免疫系障害	—	—	—	過敏症	

一般的名称		アセナピンマレイン酸塩			
	一般・全身障害及び投与部位の状態	—	口渇、倦怠感	無力症、胸部不快感、疲労、歩行障害、末梢性浮腫、浮腫	異常感、局所腫脹
	臨床検査	体重増加	ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、血中CPK増加、血中プロラクチン増加、 γ -GTP増加、体重減少	血中コレステロール増加、血中ブドウ糖増加、血中インスリン増加、血中トリグリセリド増加、心電図QT延長、好酸球数増加、グリコヘモグロビン増加、低比重リポ蛋白増加、尿中蛋白陽性、血中ALP増加	心拍数増加、血圧上昇
	その他	—	—	転倒	—

注 2) 国際共同第Ⅲ相試験及び国際共同長期継続投与試験以外の外国の臨床試験又は市販後において認められた副作用のため頻度不明

(5) 高齢者への投与
高齢者の薬物動態試験で曝露量の増加が認められているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔【薬物動態】の項参照〕

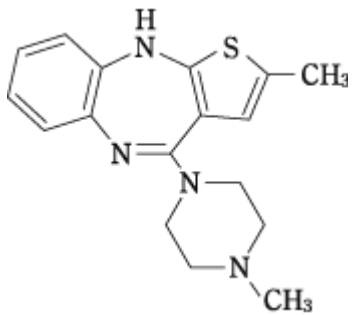
(6) 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。動物実験（ウサギ、ラット）では、生殖発生毒性試験において催奇形性は認められなかったが、着床後胚損失率・出生児死亡数の増加（ラット）、胎児・出生児の体重増加抑制（ウサギ、ラット）、出生児の身体・機能発達への影響（ラット）が認められた。〕
2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕

(7) 小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔国内での使用経験がない。〕

(8) 過量投与
症状：過量投与に関する情報は少ないが、臨床症状として激越、錯乱状態、アカシジア、口腔顔面ジストニア、鎮静の症状及び無症候性心電図所見（徐脈、上室性波形及び心室内伝導遅延）が報告されている。
過量投与の管理：特異的解毒剤は知られていない。本剤を過量に服用した場合は、補助療法、気道確保、酸素吸入、換気及び症状管理に集中すること。直ちに心機能のモニターを開始し、心電図で不整脈の発現を継続的にモニターしながら患者が回復するまで十分に観察すること。なお、他剤服用の可能性が考えられる場合はその影響にも留意すること。
低血圧及び循環虚脱の場合には、静脈内注入剤や交感神経作動薬などを用いて、適

一般的名称	アセナピンマレイン酸塩
	切な方法で治療する。アドレナリン、ドパミンあるいは他の β 刺激薬は低血圧を更に悪化させる可能性があるため、使用すべきではない。重度の錐体外路症状の場合は、抗コリン薬を投与する。患者が回復するまで、綿密な医学的監視とモニタリングを継続する。 (9) 適用上の注意 以下の点について、患者等に指導すること。 1) ブリスターシートから取り出して舌下投与すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 2) ブリスターシートから取り出す際には、裏面のシートを剥がした後、錠剤をゆっくりつまんで取り出すこと。錠剤をつぶさないこと。欠けや割れが生じた場合は全量を舌下に入れること。〔本剤は通常の錠剤に比べてやわらかいため、シートを剥がさずに押し出そうとしたり、シートを切ったり、破ったりすると割れることがある。〕 3) 吸湿性であるため、使用直前に乾いた手でブリスターシートから取り出し、直ちに舌下に入れること。 4) 本剤は舌下の口腔粘膜より吸収されて効果を発現するため、飲み込まないこと。 5) 水なしで投与し、舌下投与後 10 分間は飲食を避けること。 (10) その他の注意 1) 本剤による治療中、原因不明の死亡が報告されている。 2) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした 17 の臨床試験において、類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が 1.6～1.7 倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。
添付文書の作成年月	—
備考	

表 1.7-2 同種同効品一覧表 2

一般的名称	オランザピン
販売名	ジプレキサ錠 2.5mg／ジプレキサ錠 5mg／ジプレキサ錠 10mg
会社名	日本イーライリリー株式会社
承認年月日	2000 年 12 月 22 日
再評価年月 再審査年月	再審査結果通知年月日：統合失調症 2010 年 3 月 24 日
規制区分	劇薬 処方せん医薬品 (注意－医師等の処方せんにより使用すること)
構造式	
剤型・含量	2.5mg／フィルムコート錠、5mg／フィルムコート錠、10mg／フィルムコート錠
効能・効果	統合失調症 双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善
効能・効果に関 連する使用上 の注意	－
用法・用量	統合失調症：通常、成人にはオランザピンとして 5～10mg を 1 日 1 回経口投与により開始する。維持量として 1 日 1 回 10mg 経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 日量は 20mg を超えないこと。 双極性障害における躁症状の改善：通常、成人にはオランザピンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与により開始する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 20mg を超えないこと。 双極性障害におけるうつ症状の改善：通常、成人にはオランザピンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与により開始し、その後 1 日 1 回 10mg に増量する。なお、いずれも就寝前に投与することとし、年齢、症状に応じ適宜増減するが、1 日量は 20mg を超えないこと。
用法・用量に関 連する使用上 の注意	双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善の場合 躁症状及びうつ症状が改善した場合には、本剤の投与継続の可否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。〔双極性障害の維持療法における日本人での本剤の有効性及び安全性は確立していない。〕
警告	- 著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重大な副作用が発現し、死亡に至る場合があるので、本剤投与中は、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。 - 投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
禁忌（次の患者 には投与しな いこと）	- 昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕 - バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制作用が増強される。〕 - 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 - アドレナリンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

一般的名称	オランザピン
	5. 糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者
原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）	—
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 糖尿病の家族歴、高血糖あるいは肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕 (2) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者〔自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。〕 (3) 脳の器質的障害のある患者〔他の抗うつ剤で精神症状の悪化が認められたとの報告がある。〕 (4) 衝動性が高い併存障害を有する患者〔他の抗うつ剤で精神症状の悪化が認められたとの報告がある。〕 (5) 尿閉、麻痺性イレウス、閉塞隅角緑内障のある患者〔抗コリン作用により症状を悪化させることがある。〕 (6) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣閾値を低下させることがある。〕 (7) 肝障害のある患者又は肝毒性のある薬剤による治療を受けている患者〔肝障害を悪化させることがある。〕 (8) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (9) 本剤のクリアランスを低下させる要因（非喫煙者、女性、高齢者）を併せ持つ患者〔本剤の血漿中濃度が増加することがある。〕 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の投与により、著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の致命的な経過をたどることがあるので、本剤投与中は、血糖値の測定や口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行うこと。特に、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者では、血糖値が上昇し、代謝状態を急激に悪化させるおそれがある。 (2) 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。 (3) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記（1）及び（2）の副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状（口渇、多飲、多尿、頻尿等）、低血糖症状（脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等）に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。 (4) 双極性障害におけるうつ症状を有する患者に本剤を投与する場合、以下の点に注意すること。 1) 大うつ病性障害等の精神疾患（双極性障害におけるうつ症状を含む）を有する患者への抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。〔「その他の注意」の項参照〕 2) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。 3) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、

一般的名称	オランザピン																			
	アカシジア/精神運動不穏等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。 4) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。 5) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。 (5) 本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。 (6) 治療初期に、めまい、頻脈、起立性低血圧等があらわれることがある。心・血管疾患（心筋梗塞あるいは心筋虚血の既往、心不全、伝導異常等）、脳血管疾患及び低血圧が起こりやすい状態（脱水、血液量減少、血圧降下剤投与による治療等）が認められる場合には注意すること。 (7) 本剤は制吐作用を有するため、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕在化することがあるので注意すること。 (8) 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。 (9) 傾眠、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には高所での作業あるいは自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。 3. 相互作用 本剤の代謝には肝薬物代謝酵素 CYP1A2 が関与している。また、CYP2D6 も関与していると考えられている。[「薬物動態」の項参照] (1) 併用禁忌（併用しないこと） <table border="1"> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> <tr> <td>アドレナリン ボスミン</td><td>アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。</td><td>アドレナリンはアドレナリン作動性 α、β-受容体の刺激剤であり、本剤の α-受容体遮断作用により β-受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。</td></tr> </table> (2) 併用注意（併用に注意すること） <table border="1"> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> <tr> <td>中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体等</td><td>中枢神経抑制作用があるので、減量するなど注意すること。</td><td>本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。</td></tr> <tr> <td>アルコール</td><td>相互に作用を増強することがある。</td><td>アルコールは中枢神経抑制作用を有する。</td></tr> <tr> <td>抗コリン作用を有する薬剤 抗コリン性抗パーキンソン剤 フェノチアジン系化合物 三環系抗うつ剤等</td><td>腸管麻痺等の重篤な抗コリン性の毒性が強くあらわれることがある。</td><td>本剤及びこれらの薬剤は抗コリン作用を有する。</td></tr> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アドレナリン ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β -受容体の刺激剤であり、本剤の α -受容体遮断作用により β -受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体等	中枢神経抑制作用があるので、減量するなど注意すること。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。	アルコール	相互に作用を増強することがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。	抗コリン作用を有する薬剤 抗コリン性抗パーキンソン剤 フェノチアジン系化合物 三環系抗うつ剤等	腸管麻痺等の重篤な抗コリン性の毒性が強くあらわれることがある。	本剤及びこれらの薬剤は抗コリン作用を有する。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																		
アドレナリン ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β -受容体の刺激剤であり、本剤の α -受容体遮断作用により β -受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。																		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																		
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体等	中枢神経抑制作用があるので、減量するなど注意すること。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。																		
アルコール	相互に作用を増強することがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。																		
抗コリン作用を有する薬剤 抗コリン性抗パーキンソン剤 フェノチアジン系化合物 三環系抗うつ剤等	腸管麻痺等の重篤な抗コリン性の毒性が強くあらわれることがある。	本剤及びこれらの薬剤は抗コリン作用を有する。																		

一般的名称	オランザピン		
	ドパミン作動薬 レボドパ製剤	これらの薬剤のドパミン作動性の作用が減弱することがある。	ドパミン作動性神経において、本剤がこれらの薬剤の作用に拮抗することによる。
	フルボキサミン	本剤の血漿中濃度を増加させるので、本剤を減量するなど注意すること。	これらの薬剤は肝薬物代謝酵素（CYP1A2）阻害作用を有するため本剤のクリアランスを低下させる。
	シプロフロキサシン塩酸塩	本剤の血漿中濃度を増加させる可能性がある。	
	カルバマゼピン	本剤の血漿中濃度を低下させる。	これらの薬剤は肝薬物代謝酵素（CYP1A2）を誘導するため本剤のクリアランスを増加させる。
	オメプラゾール リファンピシン	本剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。	
	喫煙	本剤の血漿中濃度を低下させる。	喫煙は肝薬物代謝酵素（CYP1A2）を誘導するため本剤のクリアランスを増加させる。

4. 副作用

統合失調症：

承認時（オランザピン錠：普通錠）までの国内臨床試験において 580 例中、副作用が 377 例（65.0%）に認められた。承認時及び製造販売後調査における総症例数 7403 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は 2555 例（34.51%）で 5612 件認められた。主な副作用は体重増加（7.71%）、傾眠（4.01%）、不眠（3.47%）、便秘（3.21%）、アカシジア（3.13%）、食欲亢進（2.63%）、トリグリセリド上昇（2.19%）であった。（再審査期間終了時）

双極性障害における躁症状の改善：

承認時までの国内臨床試験において 186 例中、副作用が 125 例（67.2%）に認められた。主な副作用は傾眠（26.9%）、体重増加（14.0%）、口渇（11.8%）、トリグリセリド上昇（8.1%）、便秘（7.5%）、倦怠感（6.5%）、食欲亢進（5.9%）であった。

双極性障害におけるうつ症状の改善：

承認時までの臨床試験において総症例 485 例中（日本人患者 165 例を含む）、副作用が 302 例（62.3%）に認められた。主な副作用は体重増加（26.4%）、傾眠（15.1%）、食欲亢進（13.2%）、鎮静（5.4%）、過眠症（5.2%）であった。

(1) 重大な副作用

- 1) **高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡**：高血糖があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡から死亡に至るなどの致命的な経過をたどることがあるので、血糖値の測定や、口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。
- 2) **低血糖**：低血糖があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 3) **悪性症候群（Syndromemalin）**：無動緘黙、強度の筋強剛、脈拍及び血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、水分補給、体冷却等の全身管理とともに、適切な処置を行うこと。本症発症時には、血清 CK（CPK）の上昇や白血球の増加がみられることが多い。また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下に注意すること。
なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡した例が報告されている。
- 4) **肝機能障害、黄疸**：AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、Al-P の上昇等を伴う

一般的名称	オランザピン				
	肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5) 痙攣：痙攣（強直間代性、部分発作、ミオクロヌス発作等）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 6) 遅発性ジスキネジア：長期投与により、不随意運動（特に口周部）があらわれ、投与中止後も持続することがある。 7) 横紋筋融解症：横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。 8) 麻痺性イレウス：腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 9) 無顆粒球症、白血球減少：無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 10) 肺塞栓症、深部静脈血栓症：抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用 副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。				
	副作用分類	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
	精神神経系	興奮、傾眠、不眠、不安、めまい・ふらつき	頭痛・頭重、抑うつ状態、易刺激性、自殺企図、幻覚、妄想、脱抑制、構音障害、性欲亢進、躁状態、立ちくらみ、感覚鈍麻	独語、記憶障害、知覚過敏、違和感、意識喪失、空笑、会話障害、もうろう状態、健忘	焦燥、しびれ感
	錐体外路症状	アカシジア（静坐不能）、振戦	筋強剛、流涎、ジストニア、パーキンソン病徴候、ジスキネジア、歩行異常、嚥下障害、眼球挙上、ブラジキネジア（動作緩慢）、下肢不安症	舌の運動障害、運動減少	
	循環器		血圧低下、動悸、起立性低血圧、血圧上昇、頻脈	徐脈、心室性期外収縮、心房細動、心電図QT延長	血栓

一般的名称	オランザピン				
	消化器	便秘、食欲亢進、口渇	嘔気、胃不快感、食欲不振、嘔吐、下痢、胃炎	腹痛、胃潰瘍、口角炎、黒色便、痔出血、腹部膨満	膵炎
	血液		白血球減少、白血球増多、貧血、リンパ球減少、好酸球増多、赤血球減少、好中球増多、血小板減少、ヘモグロビン減少、血小板増多、好中球減少	好酸球減少、赤血球増多、単球減少、単球増多、ヘマトクリット値減少	
	内分泌		プロラクチン上昇、月経異常	プロラクチン低下、乳汁分泌、乳房肥大、甲状腺機能亢進症	
	肝臓	ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇	γ-GTP 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇	総ビリルビン上昇、ウロビリノーゲン陽性、総ビリルビン低下、肝炎	
	腎臓		BUN 低下	蛋白尿、尿沈渣異常、腎盂炎、クレアチニン低下、BUN 上昇	
	泌尿器		排尿障害、尿閉	頻尿、尿失禁	
	過敏症		発疹	そう痒症、顔面浮腫、蕁麻疹、小丘疹	光線過敏症、血管浮腫
	代謝異常	トリグリセリド上昇、コレステロール上昇、高脂血症	尿糖、糖尿病、高尿酸血症、カリウム低下、カリウム上昇、ナトリウム低下、総蛋白低下、水中毒	ナトリウム上昇、クロール上昇、トリグリセリド低下、脱水症、クロール低下	
	呼吸器		鼻閉	嚥下性肺炎	鼻出血

一般的名称	オランザピン				
	その他	体重増加、倦怠感	脱力感、体重減少、発熱、発汗、浮腫、ほてり、CK (CPK) 上昇、転倒	胸痛、骨折、腰痛、死亡、アルブミン低下、低体温、眼のチカチカ、A/G 比異常、肩こり、グロブリン上昇、霧視感、脱毛症、関節痛	持続勃起、離脱反応（発汗、嘔気、嘔吐）

5. 高齢者への投与
 高齢者は一般的に生理機能が低下しており、また、本剤のクリアランスを低下させる要因であるので、慎重に投与すること。本剤のクリアランスを低下させる他の要因（非喫煙者、女性等）を併せ持つ高齢者では、2.5～5mg の少量から投与を開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔本剤のクリアランスを低下させる他の要因を併せ持つ高齢者では本剤のクリアランスが低下していることがある。〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。〕
 (2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。〔ヒト母乳中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与
 小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

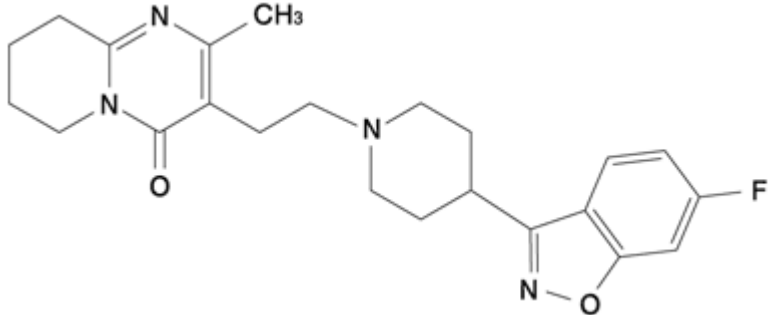
8. 過量投与
徴候、症状：本剤の過量投与時に、頻脈、激越/攻撃性、構語障害、種々の錐体外路症状、及び鎮静から昏睡に至る意識障害が一般的な症状（頻度 10%以上）としてあらわれることが報告されている。また他の重大な症状として、譫妄、痙攣、悪性症候群様症状、呼吸抑制、吸引、高血圧あるいは低血圧、不整脈（頻度 2%以下）及び心肺停止があらわれることがある。450mg 程度の急性過量投与による死亡例の報告があるが、2g の急性過量投与での生存例も報告されている。
処置：特異的解毒剤は知られていない。催吐は行わないこと。本剤を過量に服用した場合は、胃洗浄あるいは活性炭の投与を行う。本剤は活性炭との併用時に生物学的利用率が 50～60%低下する。心機能や呼吸機能等のモニターを行いながら、低血圧、循環虚脱及び呼吸機能低下に対し、適切な対症療法を行うこと。アドレナリン、ドパミン、あるいは他の β -受容体アゴニスト活性を有する薬剤は低血圧を更に悪化させる可能性があるので使用してはならない。

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

10. その他の注意
 (1) 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。
 (2) 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患（双極性障害のうつ症状を含む）を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24 歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25 歳以上の患者における自

一般的名称	オランザピン
	殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65 歳以上においてはそのリスクが減少した。 (3) がん原性試験において、雌マウス（8mg/kg/日以上、21 ヶ月）及び雌ラット（2.5/4mg/kg/日以上、21 ヶ月、投与 211 日に増量）で乳腺腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。これらの所見は、プロラクチンに関連した変化として、げっ歯類ではよく知られている。臨床試験及び疫学的調査において、ヒトにおける本剤あるいは類薬の長期投与と腫瘍発生との間に明確な関係は示唆されていない。 (4) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした 17 の臨床試験において、本剤を含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が 1.6～1.7 倍高かったとの報告がある。なお、本剤の 5 試験では、死亡及び脳血管障害（脳卒中、一過性脳虚血発作等）の発現頻度がプラセボと比較して高く、その死亡の危険因子として、年齢（80 歳以上）、鎮静状態、ベンゾジアゼピン系薬物の併用、呼吸器疾患が報告されている。脳血管障害を発現した患者においては、脳血管障害・一過性脳虚血発作・高血圧の既往又は合併、喫煙等の危険因子を有していたことが報告されている。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。
添付文書の作成年月	2013 年 3 月改訂（第 19 版）
備考	041021 試験及び 041022 試験対照薬

表 1.7-3 同種同効品一覧表 3

一般的名称	リスペリドン
販売名	リスパダール錠 1mg／リスパダール錠 2mg／リスパダール錠 3mg
会社名	ヤンセンファーマ株式会社
承認年月日	リスパダール錠 1mg／リスパダール錠 2mg：1996 年 4 月 16 日 リスパダール錠 3mg：2002 年 12 月 16 日
再評価年月 再審査年月	再審査結果公表年月日：2008 年 2 月 26 日
規制区分	劇薬 処方せん医薬品＊ ＊注意－医師等の処方せんにより使用すること
構造式	
剤型・含量	1mg／フィルムコーティング錠、2mg／フィルムコーティング錠、3mg／フィルムコーティング錠
効能・効果	統合失調症
効能・効果に関連する使用上の注意	－
用法・用量	通常、成人にはリスペリドンとして 1 回 1mg 1 日 2 回より始め、徐々に増量する。維持量は通常 1 日 2～6mg を原則として 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、1 日量は 12mg をこえないこと。
用法・用量に関連する使用上の注意	本剤の活性代謝物はパリペリドンであり、パリペリドンとの併用により作用が増強するおそれがあるため、本剤とパリペリドンを含む経口製剤との併用は、避けること。
警告	－
禁忌（次の患者には投与しないこと）	1) 昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕 2) バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制作用が増強されることがある。〕 3) アドレナリンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 4) 本剤の成分及びパリペリドンに対し過敏症の既往歴のある患者
原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）	－
使用上の注意	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) 心・血管系疾患、低血圧、又はそれらの疑いのある患者〔一過性の血圧降下があることがある。〕 2) 不整脈の既往歴のある患者、先天性 QT 延長症候群の患者又は QT 延長を起こす

一般的名称	リスペリドン
	ことが知られている薬剤を投与中の患者〔本剤の投与により QT が延長する可能性がある。〕 3) パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者〔悪性症候群 (Syndrome malin) が起こりやすくなる。また、錐体外路症状の悪化に加えて、錯乱、意識レベルの低下、転倒を伴う体位不安定等の症状が発現するおそれがある。〕 4) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣閾値を低下させるおそれがある。〕 5) 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 6) 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕 7) 腎障害のある患者〔本剤の半減期の延長及び AUC が増大することがある（「薬物動態」の項参照）。〕 8) 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者〔血糖値が上昇することがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。〕 9) 高齢者〔「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕 10) 小児〔「小児等への投与」の項参照〕 11) 薬物過敏症の患者 12) 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者〔悪性症候群が起こりやすい。〕 2.重要な基本的注意 1) 投与初期、再投与時、増量時に α 交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧があらわれることがあるので、少量から徐々に増量し、低血圧があらわれた場合は減量等、適切な処置を行うこと。 2) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。 3) 興奮、誇大性、敵意等の陽性症状を悪化させる可能性があるので観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。 4) 本剤の投与により、高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕 5) 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕 6) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記 4) 及び 5) の副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状（口渇、多飲、多尿、頻尿等）、低血糖症状（脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等）に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう指導すること。〔「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕 7) 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕 3.相互作用 本剤は主として肝代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。また、一部 CYP3A4 の関与も示唆される。

一般的名称	リスペリドン		
	1) 併用禁忌（併用しないこと）		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	アドレナリン ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。
	2) 併用注意（併用に注意すること）		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	中枢神経抑制剤（バルビツール酸誘導体等）	相互に作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。
	ドパミン作動薬	相互に作用を減弱することがある。	本剤はドパミン遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において作用が拮抗する可能性がある。
	降圧薬	降圧作用が増強することがある。	本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による。
	アルコール	相互に作用を増強することがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。
	CYP2D6 を阻害する薬剤（パロキセチン等）	本剤及び活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。	これらの薬剤の薬物代謝酵素阻害作用による。
	CYP3A4 を誘導する薬剤（カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、フェノバルビタール）	本剤及び活性代謝物の血中濃度が低下することがある。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤の CYP3A4 誘導作用による。
	CYP3A4 を阻害する薬剤（イトラコナゾール等）	本剤及び活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤の CYP3A4 阻害作用による。
4.副作用			
承認時及び再審査終了時における総症例 4,625 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は 1,445 例（31.24%）3,675 件に認められた。その主なものはアカシジア 229 例（4.95%）、不眠症 190 例（4.11%）、振戦 142 例（3.07%）、便秘 138 例（2.98%）、易刺激性 138 例（2.98%）、傾眠 118 例（2.55%）、流涎過多 117 例（2.53%）、不安 110 例（2.38%）、倦怠感 106 例（2.29%）、筋固縮 93 例（2.01%）であった。			
1) 重大な副作用			
(1) 悪性症候群（Syndrome malin）（0.15%）：無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡することがある。			
(2) 遅発性ジスキネジア（0.15%）：長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。			
(3) 麻痺性イレウス（0.06%）：腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）を来し、麻痺性イレ			

一般的名称	リスペリドン								
	ウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤は動物実験（イヌ）で制吐作用を有することから、悪心・嘔吐を不顕性化する可能性があるので注意すること。 (4) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）^{注1）}：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがある。 (5) 肝機能障害（0.97%）、黄疸（頻度不明）^{注1）}：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (6) 横紋筋融解症（0.02%）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。 (7) 不整脈（0.35%）：心房細動、心室性期外収縮等があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 (8) 脳血管障害(0.04%)：脳血管障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 (9) 高血糖（0.04%）、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡（頻度不明）^{注1）}：高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照〕 (10) 低血糖（頻度不明）^{注1）}：低血糖があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕 (11) 無顆粒球症（頻度不明）^{注1）}、白血球減少（0.56%）：無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (12) 肺塞栓症、深部静脈血栓症（頻度不明）^{注1）}：抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕 (13) 持続勃起症（頻度不明）^{注1）}：α交感神経遮断作用に基づく持続勃起症があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。 2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、適切な処置を行うこと。 <table><tr><td></td><td>1%以上</td><td>1%未満</td><td>頻度不明^{注1)}</td></tr><tr><td>感染症および寄生虫症</td><td></td><td>気管支炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、肺炎</td><td>胃腸炎、感染、膀胱炎、耳感染、インフルエンザ、限局性感染、気道感染、鼻炎、副鼻腔炎、皮下組織膿瘍、尿路感染、ウイルス感染、蜂巣炎、扁桃炎、眼感染、中耳炎、爪真菌症、ダニ皮膚炎</td></tr></table>		1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注1)}	感染症および寄生虫症		気管支炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、肺炎	胃腸炎、感染、膀胱炎、耳感染、インフルエンザ、限局性感染、気道感染、鼻炎、副鼻腔炎、皮下組織膿瘍、尿路感染、ウイルス感染、蜂巣炎、扁桃炎、眼感染、中耳炎、爪真菌症、ダニ皮膚炎
	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注1)}						
感染症および寄生虫症		気管支炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、肺炎	胃腸炎、感染、膀胱炎、耳感染、インフルエンザ、限局性感染、気道感染、鼻炎、副鼻腔炎、皮下組織膿瘍、尿路感染、ウイルス感染、蜂巣炎、扁桃炎、眼感染、中耳炎、爪真菌症、ダニ皮膚炎						

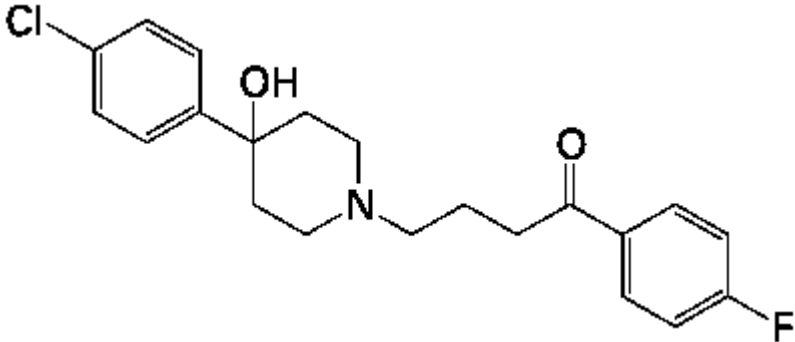
一般的名称	リスペリドン			
	血液およびリンパ系障害		貧血、血小板減少症	好中球減少症
	免疫系障害 ^{注2)}			アナフィラキシー反応、過敏症
	内分泌障害		高プロラクチン血症	
	代謝および栄養障害		食欲不振、高脂血症、食欲亢進、多飲症、食欲減退	高尿酸血症、水中毒
	精神障害	不眠症、不安、激越	妄想、うつ病、幻覚、抑うつ症状、躁病、被害妄想、精神症状、睡眠障害、緊張、自殺企図、錯乱状態、リビドー亢進、徘徊	リビドー減退、神経過敏、気力低下、情動鈍麻、無オルガズム症、悪夢
	神経系障害 ^{注3)}	アカシジア、振戦、傾眠、構音障害、ふらつき、頭痛、ジストニー	鎮静、めまい、立ちくらみ、運動低下、ジスキネジア、パーキンソニズム、錐体外路障害、精神運動亢進、無動、痙攣、注意力障害、構語障害、しびれ感、よだれ、仮面状顔貌、頭部不快感、嗜眠、錯感覚、意識レベルの低下、会話障害（舌のもつれ等）、味覚異常、記憶障害、てんかん	末梢性ニューロパチー、協調運動異常、過眠症、弓なり緊張、失神、平衡障害、刺激無反応、運動障害、意識消失
	眼障害		調節障害、眼球回転発作、眼瞼痙攣、視力低下	眼脂、結膜炎、網膜動脈閉塞、霧視、眼充血、眼瞼縁痂皮、眼乾燥、流涙増加、羞明、緑内障、術中虹彩緊張低下症候群
	耳および迷路障害			耳痛、回転性めまい、耳鳴
	心臓障害 ^{注4)}		頻脈、洞性頻脈、動悸、心室性期外収縮、房室ブロック、右脚ブロック、上室性期外収縮、不整脈	徐脈、左脚ブロック、洞性徐脈
	血管障害 ^{注5)}		起立性低血圧、低血圧、高血圧、末梢冷感、潮紅	末梢循環不全

一般的名称	リスペリドン				
	呼吸器、胸郭および縦隔障害		鼻閉	呼吸困難、咳嗽、鼻漏、副鼻腔うっ血、睡眠時無呼吸症候群、口腔咽頭痛、鼻出血、肺うっ血、喘鳴、嚥下性肺炎、発声障害、気道うっ血、ラ音、呼吸障害、過換気	
	胃腸障害	便秘、流涎過多、悪心	嘔吐、嚥下障害、口内乾燥、胃不快感、下痢、胃炎、腹部膨満、腹痛、消化不良、上腹部痛、唾液欠乏	腸閉塞、膵炎、歯痛、糞塊充塞、便失禁、口唇炎、舌腫脹	
	肝胆道系障害 ^{注2)}		肝機能異常		
	皮膚および皮下組織障害		多汗症、発疹、そう痒症、湿疹、過角化、紅斑	ざ瘡、脱毛症、血管浮腫、皮膚乾燥、頭部秕糠疹、脂漏性皮膚炎、皮膚変色、皮膚病変、蕁麻疹、水疱	
	筋骨格系および結合組織障害	筋固縮	筋肉痛、斜頸、筋攣縮、関節硬直、筋力低下	背部痛、四肢痛、関節痛、姿勢異常、筋骨格痛、頸部痛、筋骨格系胸痛、筋痙縮	
	腎および尿路障害 ^{注6)}		排尿困難、尿閉、頻尿、尿失禁		
	生殖系および乳房障害	月経障害	無月経、乳汁漏出症、不規則月経、射精障害	女性化乳房、性機能不全、乳房不快感、勃起不全、月経遅延、希発月経、膣分泌物異常、乳房腫大、乳房分泌	
	全身障害および投与局所様態	易刺激性、倦怠感	口渇、無力症、疲労、歩行障害、発熱、気分不良、胸部不快感、胸痛、顔面浮腫、末梢性浮腫、疼痛、不活発	浮腫、低体温、インフルエンザ様疾患、悪寒、薬剤離脱症候群	

一般的名称	リスペリドン			
	臨床検査	ALT (GPT) 増加、 CK (CPK) 増加	AST (GOT) 増加、 血中クレアチニン 増加、血中ブドウ 糖増加、LDH 増加、 血圧低下、血中プ ロラクチン増加、 血中ナトリウム減 少、血中トリグリ セリド増加、血中 尿素増加、心電図 異常 ^{注4)} 、心電図 QT 延長 ^{注4)} 、好酸 球数増加、γ-GTP 増加、グリコヘモ グロビン増加、血 小板数減少、総蛋 白減少、体重減少、 体重増加、白血球 数減少、白血球数 増加、尿中蛋白陽 性、Al-P 増加、ヘ マトクリット減少	心電図 T 波逆転 ^{注 4)} 、血中尿酸増加、 尿中血陽性、肝酵 素上昇、尿糖陽性
	傷害、中毒および 処置合併症		転倒・転落	引っかき傷、処置 による疼痛
注 1) 本剤の国内臨床試験又は使用成績調査では認められなかったが、外国臨床試験又は市販後において認められた副作用、並びにリスペリドン持効性懸濁注射液で認められ、国内でも発生が予測される副作用を頻度不明とした。 注 2) 異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注 3) 症状があらわれた場合には必要に応じて減量又は抗パーキンソン薬の投与等、適切な処置を行うこと。 注 4) 心電図に異常があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注 5) 増量は徐々に行うなど慎重に投与すること。 注 6) 異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 5.高齢者への投与 高齢者では錐体外路症状等の副作用があらわれやすく、また、腎機能障害を有する患者では最高血漿中濃度が上昇し、半減期が延長することがあるので、少量（1 回 0.5mg）から投与するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。〕 2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。〔ヒトで乳汁移行が認められている。〕 7.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 8.過量投与 徴候、症状：				

一般的名称	リスペリドン
	一般に報告されている徴候、症状は、本剤の作用が過剰に発現したものであり、傾眠、鎮静、頻脈、低血圧、QT 延長、錐体外路症状等である。 処置： 特別な解毒剤はないので、症状に対して一般的な対症療法を行うこと。必要に応じて、気道を確保し、酸素の供給及び換気を十分に行うこと。胃洗浄、活性炭及び緩下剤の投与等の実施を検討し、不整脈検出のための継続的な心・血管系のモニタリングを速やかに開始すること。 9.適用上の注意 薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] 10.その他の注意 1) 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。 2) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした 17 の臨床試験において、本剤を含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が 1.6～1.7 倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。 3) 本剤を含む $\alpha 1$ アドレナリン拮抗作用のある薬剤を投与された患者において、白内障手術中に術中虹彩緊張低下症候群が報告されている。術中・術後に、眼合併症を生じる可能性があるため、術前に眼科医に本剤投与歴について伝えるよう指導すること。 4) 本剤は動物実験（イヌ）で制吐作用を有することから、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化する可能性がある。 5) げっ歯類（マウス、ラット）に臨床常用量の 4.7～75 倍（0.63～10mg/kg/日）を 18～25 ヶ月間経口投与したがん原性試験において、0.63mg/kg/日以上で乳腺腫瘍（マウス、ラット）、2.5mg/kg/日以上で下垂体腫瘍（マウス）及び膵臓内分泌部腫瘍（ラット）の発生頻度の上昇が報告されている。これらの所見は、プロラクチンに関連した変化として、げっ歯類ではよく知られている。
添付文書の作成年月	2015 年 3 月改訂（第 24 版）
備考	041004 試験対照薬

表 1.7-4 同種同効品一覧表 4

一般的名称	ハロペリドール
販売名	セレネース錠 0.75mg／セレネース錠 1mg／セレネース錠 1.5mg／セレネース錠 3mg
会社名	大日本住友製薬株式会社
承認年月日	セレネース錠 0.75mg／セレネース錠 1.5mg：1964 年 10 月 24 日 セレネース錠 1mg／セレネース錠 3mg：1977 年 9 月 29 日
再評価年月 再審査年月	再評価結果通知年月：1977 年 7 月
規制区分	劇薬 処方箋医薬品 ^{注)} 注)注意－医師等の処方箋により使用すること
構造式	
剤型・含量	0.75mg／素錠、1mg／フィルムコーティング錠、1.5mg／素錠、3mg／フィルムコーティング錠
効能・効果	統合失調症，躁病
効能・効果に関連する使用上の注意	－
用法・用量	ハロペリドールとして，通常成人 1 日 0.75～2.25mg から始め，徐々に増量する．維持量として 1 日 3～6mg を経口投与する． なお，年齢，症状により適宜増減する．
用法・用量に関連する使用上の注意	本剤を増量する場合は慎重に行うこと．〔本剤の急激な増量により悪性症候群 (Syndrome malin) が起こることがある．〕
警告	－
禁忌（次の患者には投与しないこと）	1. 昏睡状態の患者〔昏睡状態が悪化するおそれがある．〕 2. バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制作用が増強される．〕 3. 重症の心不全患者〔心筋に対する障害作用や血圧降下が報告されている．〕 4. パーキンソン病の患者〔錐体外路症状が悪化するおそれがある．〕 5. 本剤の成分またはブチロフェノン系化合物に対し過敏症の患者 6. アドレナリンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 7. 妊婦または妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照〕
原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）	－

一般的名称	ハロペリ ドール		
使用上の注意	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)		
	(1)肝障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある. 〕		
	(2)心・血管疾患, 低血圧, またはこれらの疑いのある患者〔一過性の血圧降下がある. 〕		
	(3)QT 延長を起こしやすい患者〔QT 延長が発現するおそれがある. 〕		
	1)QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者		
	2)低カリウム血症のある患者 等		
	(4)てんかん等の痙れん性疾患, またはこれらの既往歴のある患者〔痙れん閾値を低下させることがある. 〕		
	(5)甲状腺機能亢進状態にある患者〔錐体外路症状が起こりやすい. 〕		
	(6)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕		
	(7)小児〔「小児等への投与」の項参照〕		
2. 重要な基本的注意			
	(1)眠気, 注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので, 本剤投与中の患者には 自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう 注意すること.		
	(2)本剤は制吐作用を有するため, 他の薬剤に基づく中毒, 腸閉塞, 脳腫瘍等による 嘔吐症状を不顕性化 することがあるので, 注意すること.		
	(3)抗精神病薬において, 肺塞栓症, 静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので, 不動状態, 長期臥床, 肥満, 脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること.		
	3. 相互作用		
	本剤は, 主として薬物代謝酵素 CYP2D6 および CYP3A4 で代謝される. 〔「薬物動態」の項参照〕		
	(1)併用禁忌 (併用しないこと)		
	薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	アドレナリン ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ, 重篤な血圧降下を起こすことがある.	アドレナリンはアドレナリン作動性 α , β -受容体の刺激剤であり, 本剤の α -受容体遮断作用により, β -受容体刺激作用が優位となり, 血圧降下作用が増強される.
	(2)併用注意 (併用に注意すること)		
	薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体等	中枢神経抑制作用が増強することがあるので, 減量するなど注意すること.	本剤およびこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による.	
アルコール	相互に作用を増強することがある.	アルコールは中枢神経抑制作用を有する.	

一般的名称	ハロペリ ドール		
	リチウム	心電図変化、重症の錐体外路症状、持続性のジスキネジア、突発性の悪性症候群 (Syndrome malin)、非可逆性の脳障害を起こすとの報告があるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。	機序は不明であるが、併用による抗ドパミン作用の増強等が考えられている。
	抗コリン作用を有する薬剤 抗コリン作動性抗パーキンソン剤 フェノチアジン系化合物 三環系抗うつ剤等	腸管麻痺等の抗コリン系の副作用が強くあらわれることがある。また、精神症状が悪化したとの報告がある。	併用により抗コリン作用が強くあらわれる。
	抗ドパミン作用を有する薬剤 ベンザミド系薬剤 メトクロプラミド スルピリド チアプリド等 ドンペリドン等	内分泌機能異常、錐体外路症状が発現することがある。	併用により抗ドパミン作用が強くあらわれる。
	タンドスピロン	錐体外路症状を増強するおそれがある。	タンドスピロンは弱い抗ドパミン(D2)作用を有する。
	ドパミン作動薬 レボドパ製剤 ブロモクリプチン等	これらの薬剤のドパミン作動薬としての作用が減弱することがある。	ドパミン作動性神経において、作用が拮抗することによる。
	薬物代謝酵素(主にCYP3A4)を誘導する薬剤 カルバマゼピン リファンピシン等	本剤の作用が減弱することがある。	薬物代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度が低下する。
	CYP3A4 を阻害する薬剤 イトラコナゾール等	本剤の作用が増強し、副作用が発現するおそれがある。	薬物代謝酵素阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する。
	CYP2D6 を阻害する薬剤 キニジンプロメタジン クロルプロマジン等		

4. 副作用

本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、国内文献を参考に集計した。577 例中 288 例 (49.9%) に副作用が認められた。主なものは振戦、パーキンソン症状、筋強剛、アカシジア等の錐体外路症状、不眠、焦燥感等の精神神経系症状であった。

(1) 重大な副作用

1) 悪性症候群 (Syndrome malin)

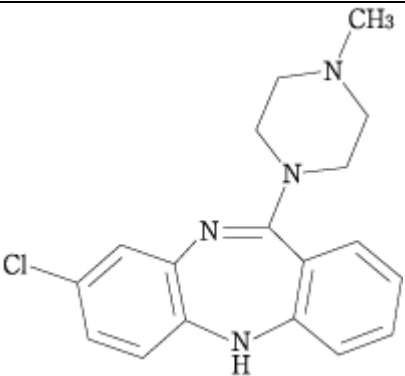
無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それにひきつづき発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK(CPK) の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下や、筋強剛を伴う嚥下困難から嚥下性肺炎が発現することがある。

一般的名称	ハロペリ ドール														
	なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡した例が報告されている。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、 「慎重投与」の項参照〕 2)心室細動、心室頻拍 心室細動、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）、QT 延長があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量または投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 3)麻痺性イレウス 腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩および腸内容物のうっ滞等の症状）をきたし、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止すること。なお、この悪心・嘔吐は、本剤の制吐作用により不顕性化することもあるので注意すること。 4)遅発性ジスキネジア 長期投与により、遅発性ジスキネジア（口周囲の不随意運動、四肢の不随意運動等を伴うことがある。）があらわれ、投与中止後も持続することがある。抗パーキンソン剤を投与しても、症状が軽減しない場合があるので、このような症状があらわれた場合には、本剤の投与継続の必要性を、他の抗精神病薬への変更も考慮して慎重に判断すること。 5)抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH） 低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、水分摂取の制限など適切な処置を行うこと。 6)無顆粒球症、白血球減少、血小板減少 無顆粒球症、白血球減少（初期症状として発熱、咽頭痛、全身倦怠等）、血小板減少（初期症状として皮下・粘膜下出血等）があらわれることがあるので、異常があらわれた場合には、血液検査を行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 7)横紋筋融解症 横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中および尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。 8)肺塞栓症、深部静脈血栓症 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 9)肝機能障害、黄疸 AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ALP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (2)その他の副作用 <table border="1"> <thead> <tr> <th>分類</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>循環器 (注 1)</td><td></td><td>血圧降下、起立性低血圧</td><td>心電図異常（QT 間隔の延長、T 波の変化等）、頻脈</td></tr> <tr> <td>肝臓 (注 2)</td><td></td><td>肝機能異常</td><td></td></tr> </tbody> </table>			分類	5%以上	5%未満	頻度不明	循環器 (注 1)		血圧降下、起立性低血圧	心電図異常（QT 間隔の延長、T 波の変化等）、頻脈	肝臓 (注 2)		肝機能異常	
分類	5%以上	5%未満	頻度不明												
循環器 (注 1)		血圧降下、起立性低血圧	心電図異常（QT 間隔の延長、T 波の変化等）、頻脈												
肝臓 (注 2)		肝機能異常													

一般的名称	ハロペリ ドール				
	錐体外路症状 (注 3)	パーキンソン症候群（振戦，筋強剛，流涎，寡動，歩行障害，仮面様顔貌，嚥下障害等），アカシジア（静坐不能）	ジスキネジア（口周部，四肢等の不随意運動等），ジストニア（痙れん性斜頸，顔面・喉頭・頸部のれん縮，後弓反張，眼球上転発作等）		
	眼		眼の調節障害	長期または大量投与による角膜・水晶体の混濁，角膜等の色素沈着	
	過敏症 (注 2)			発疹，蕁麻疹，そう痒感，光線過敏症	
	血液			貧血，白血球減少	
	消化器		食欲不振，悪心・嘔吐，便秘，下痢，口渇		
	内分泌		月経異常，体重増加	女性型乳房，乳汁分泌，高プロラクチン血症，インポテンス，持続勃起	
	呼吸器 (注 2)		呼吸困難	喉頭れん縮	
	精神神経系	不眠，焦燥感，神経過敏	眠気，眩暈，頭痛・頭重，不安，幻覚，興奮，痙れん，性欲異常	過鎮静，抑うつ，知覚変容発作	
	その他		脱力感・倦怠感・疲労感，発熱，発汗，潮紅，鼻閉	浮腫，排尿困難，体温調節障害	
注 1：観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量または中止するなど適切な処置を行うこと。 注 2：観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。 注 3：異常が認められた場合には，必要に応じて抗パーキンソン剤投与など適切な処置を行うこと。					
5. 高齢者への投与					
高齢者では，少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔錐体外路症状等の副作用があらわれやすい。〕					
6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与					
(1)妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔催奇形性を疑う症例がある。動物実験で口蓋裂（マウス），脳奇形（ハムスター）等の催奇形性および着床数の減少，胎児吸収の増加（マウス），流産率の上昇（ラット）等の胎児毒性が報告されている。また，妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合，新生児に哺乳障害，傾眠，呼吸障害，振戦，筋緊張低下，易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。〕					
(2)授乳中の婦人に投与する場合には，授乳を中止させること。〔ヒト母乳中への移行が報告されている。〕					
7. 小児等への投与					

一般的名称	ハロペリ ドール
	小児等には慎重に投与すること。〔小児に抗精神病薬を投与した場合、錐体外路症状、特にジスキネジアが起りやすいとの報告がある。〕 8. 過量投与 症状 主な症状は、低血圧、過度の鎮静、重症の錐体外路症状（筋強剛、振戦、ジストニア症状）等である。また、呼吸抑制および低血圧を伴う昏睡状態や心電図異常（Torsades de pointes を含む）があらわれることがある。小児では血圧上昇があらわれたとの報告もある。 処置 特異的な解毒剤はないので、維持療法を行う。呼吸抑制があらわれた場合には、気道の確保、人工呼吸等の適切な処置を行う。低血圧や循環虚脱があらわれた場合には、輸液、血漿製剤、アルブミン製剤、ノルアドレナリン等の昇圧剤（アドレナリンは禁忌）等の投与により血圧の確保等の処置を行う。また、QT 延長、不整脈等の心電図異常に注意すること。重症の錐体外路症状に対しては、抗パーキンソン剤を投与する。 9. 適用上の注意 薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 10. その他の注意 (1)本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。 (2)雌マウスに長期間経口投与した試験において、臨床最大通常用量の 10 倍（1.25mg/kg/日）以上で乳腺腫瘍の発生頻度が、また、40 倍（5mg/kg/日）以上で下垂体腫瘍の発生頻度が、対照群に比し高いとの報告がある。 (3)外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした 17 の臨床試験において、非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が 1.6～1.7 倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。
添付文書の作成年月	2014 年 12 月改訂（第 18 版）
備考	041023 試験対照薬

表 1.7-5 同種同効品一覧表 5

一般的名称	クロザピン
販売名	クロザリル錠 25mg／クロザリル錠 100mg
会社名	ノバルティス ファーマ株式会社
承認年月日	2009 年 4 月 22 日
再評価年月 再審査年月	—
規制区分	劇薬、処方せん医薬品 (注意－医師等の処方せんにより使用すること)
構造式	
剤型・含量	25mg／素錠、100mg／素錠
効能・効果	治療抵抗性統合失調症
効能・効果に関連する使用上の注意	本剤は、他の抗精神病薬治療に抵抗性を示す統合失調症の患者（下記の反応性不良又は耐容性不良の基準を満たす場合）にのみ投与すること。 ＜反応性不良の基準＞ 忍容性に問題がない限り、2 種類以上の十分量の抗精神病薬^{a) b)}（クロルプロマジン換算 600mg/日以上で、1 種類以上の非定型抗精神病薬（リスペリドン、ペロスピロン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール等）を含む）を十分な期間（4 週間以上）投与しても反応がみられなかった^{c)} 患者。なお、服薬コンプライアンスは十分確認すること。 a) 非定型抗精神病薬が併用されている場合は、クロルプロマジン換算で最も投与量が多い薬剤を対象とする。 b) 定型抗精神病薬については、1 年以上の治療歴があること。 c) 治療に反応がみられない：GAF（Global Assessment of Functioning）評点が 41 以上に相当する状態になったことがないこと。 ＜耐容性不良の基準＞ リスペリドン、ペロスピロン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール等の非定型抗精神病薬のうち、2 種類以上による単剤治療を試みたが、以下のいずれかの理由により十分に増量できず、十分な治療効果が得られなかった患者。 ・中等度以上の遅発性ジスキネジア^{a)}、遅発性ジストニア^{b)}、あるいはその他の遅発性錐体外路症状の出現、または悪化 ・コントロール不良のパーキンソン症状^{c)}、アカシジア^{d)}、あるいは急性ジストニア^{e)}の出現 a) DIEPSS（Drug-Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale）の「ジスキネジア」の評点が 3 点以上の状態。 b) DIEPSS の「ジストニア」の評点が 3 点以上の遅発性錐体外路症状がみられる状態。 c) 常用量上限の抗パーキンソン薬投与を行ったにもかかわらず、DIEPSS の「歩行」、「動作緩慢」、「筋強剛」、「振戦」の 4 項目のうち、3 点以上が 1 項目、あるいは 2 点以上が 2 項目以上存在する状態。 d) 常用量上限の抗パーキンソン薬投与を含む様々な治療を行ったにもかかわらず、DIEPSS の「アカシジア」が 3 点以上である状態。

一般的名称	クロザピン
	e) 常用量上限の抗パーキンソン薬投与を含む様々な治療を行ったにもかかわらず、DIEPSS の「ジストニア」の評点が3点に相当する急性ジストニアが頻発し、患者自身の苦痛が大きいこと。
用法・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日以上の間隔をあけ、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。
用法・用量に関連する使用上の注意	(1) 投与初期に血圧低下、痙攣発作等の副作用の発現が多く報告されているので、患者の状態を十分観察しながら慎重に用量の漸増を行うこと。 (2) 十分な臨床効果が得られた後は、本剤の投与量が必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に漸減して維持量を設定すること。 (3) 本剤は原則として単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこと。 (4) 他の抗精神病薬を投与されている患者では、原則として他の抗精神病薬を漸減し、投与を中止した後に本剤の投与を行うこと。なお、他の抗精神病薬を漸減中に本剤を投与する場合は、4週間以内に他の抗精神病薬の投与を中止すること。 (5) 2日以上休薬後に治療を再開する場合には、治療開始時と同様に低用量から漸増し、用量設定を行うこと。 (6) 本剤の投与を終了する際には、2週間以上かけて用量を漸減することが望ましい。副作用の発現等により直ちに投与を中止する場合には、精神症状の再燃や発汗、頭痛、悪心、嘔吐、下痢等のコリン作動性の離脱症状に注意すること。
警告	1. 本剤の投与は、統合失調症の診断、治療に精通し、無顆粒球症、心筋炎、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重篤な副作用に十分に対応でき、かつクロザリル患者モニタリングサービス（Clozaril Patient Monitoring Service：CPMS）[※]に登録された医師・薬剤師のいる登録医療機関・薬局において、登録患者に対して、血液検査等のCPMSに定められた基準がすべて満たされた場合にのみ行うこと。また、基準を満たしていない場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を講じること。（【禁忌】、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照） 2. 本剤の投与に際しては、治療上の有益性が危険性を上回っていることを常に検討し、投与の継続が適切であるかどうか定期的に判断すること。 3. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることのある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中はCPMSに準拠して定期的に血糖値等の測定を行うこと。また、臨床症状の観察を十分に行い、高血糖の徴候・症状に注意するとともに、糖尿病治療に関する十分な知識と経験を有する医師と連携して適切な対応を行うこと。特に、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。なお、糖尿病性ケトアシドーシス又は糖尿病性昏睡の徴候が認められた場合には投与を中止し、インスリン製剤を投与するなど適切な処置を行うこと。（【原則禁忌】、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照） 4. 本剤の投与にあたっては、患者又は代諾者に本剤の有効性及び危険性を文書によって説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。また、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の耐糖能異常に関しては、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意し、異常が認められた場合には、直ちに医師の診察を受けるよう指導すること。（【原則禁忌】、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照） 5. 無顆粒球症等の血液障害は投与初期に発現する例が多いので、原則として投与開始後18週間は入院管理下で投与を行い、無顆粒球症等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

一般的名称	クロザピン
	注) 定期的な血液モニタリング等を実施し、無顆粒球症等の早期発見を目的として規定された手順
禁忌（次の患者には投与しないこと）	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. CPMS への患者登録前（4 週間以内）の血液検査で、白血球数が $4,000/\text{mm}^3$ 未満又は好中球数が $2,000/\text{mm}^3$ 未満の患者 3. CPMS の規定を遵守できない患者（【警告】、「2. 重要な基本的注意」の項参照） 4. CPMS で定められた血液検査の中止基準により、本剤の投与を中止したことのある患者〔無顆粒球症が発現するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照） 5. 無顆粒球症又は重度の好中球減少症の既往歴のある患者〔無顆粒球症が発現するおそれがある。〕 6. 骨髄機能障害のある患者〔骨髄機能が悪化し、無顆粒球症が発現するおそれがある。〕 7. 骨髄抑制を起こす可能性のある薬剤を投与中の患者又は放射線療法、化学療法等の骨髄抑制を起こす可能性のある治療を行っている患者（「3. 相互作用」の項参照） 8. 持効性抗精神病剤（ハロペリドールデカン酸エステル注射液、フルフェナジンデカン酸エステル注射液、リスペリドン持効性懸濁注射液、パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液、アリピプラゾール水和物持続性注射液）を投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照） 9. 重度の痙攣性疾患又は治療により十分な管理がされていないてんかん患者〔症状が悪化するおそれがある。〕 10. アルコール又は薬物による急性中毒、昏睡状態の患者〔これらの状態を悪化させるおそれがある。〕 11. 循環虚脱状態の患者又は中枢神経抑制状態の患者〔これらの状態を悪化させるおそれがある。〕 12. 重度の心疾患（心筋炎等）のある患者〔心疾患が悪化するおそれがある。〕 13. 重度の腎機能障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕 14. 重度の肝機能障害のある患者〔肝機能が悪化するおそれがある。〕 15. 麻痺性イレウスの患者〔抗コリン作用により症状が悪化するおそれがある。〕 16. アドレナリン作動薬（アドレナリン、ノルアドレナリン）を投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）
原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）	糖尿病又は糖尿病の既往歴のある患者〔血糖値が上昇するおそれがある。〕（【警告】、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 軽度から中等度の好中球減少症の既往歴のある患者〔血液障害が発現するおそれがある。〕（【警告】、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照） (2) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣閾値を低下させるおそれがある。〕 (3) 心・血管疾患、低血圧又はそれらの疑いのある患者〔心・血管疾患の悪化及び一過性の血圧低下があらわれるおそれがある。〕 (4) QT 延長の家族歴のある患者、QT を延長させる又は電解質異常を引き起こすことが知られている薬剤を投与中の患者〔QT 延長が起こるおそれがある。〕 (5) 軽度から中等度の腎機能障害のある患者〔腎機能障害が悪化するおそれがある。〕

一般的名称	クロザピン
	(6) 軽度から中等度の肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。〕 (7) 前立腺肥大又は閉塞隅角緑内障のある患者〔抗コリン作用により、症状が悪化するおそれがある。〕 (8) 糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者〔血糖値が上昇するおそれがある。〕（【警告】、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用(1) 重大な副作用」の項参照） (9) アルコール又は薬物の依存・乱用又はその既往歴のある患者〔これらの状態を悪化させるおそれがある。〕 (10) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照） 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の投与にあたっては、無顆粒球症、心筋炎、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重篤な副作用が発現するおそれがあることから、CPMSに登録された医療機関・薬局において、登録医師・薬剤師によって、登録患者に対しCPMSの規定を遵守し、本剤の投与の可否を判断した後に投与すること。（【警告】の項参照） (2) 本剤の投与にあたっては、以下の基準に基づき適切な頻度で血液検査を行うとともに、好中球減少症等の血液障害が発現した場合には、適切な処置を行うこと。 1) 投与前（10日以内）に血液検査を行い、白血球数が$4,000/\text{mm}^3$以上かつ好中球数が$2,000/\text{mm}^3$以上（下表①の範囲）であることを確認すること。 2) 投与開始から最初の26週間は血液検査を週1回行うこと。 3) 白血球数が$3,000/\text{mm}^3$以上$4,000/\text{mm}^3$未満又は好中球数が$1,500/\text{mm}^3$以上$2,000/\text{mm}^3$未満を示した場合（下表②の範囲）は、下表①の範囲に回復するまで、その後の血液検査を週2回以上行うこと。また、著しい減少傾向（直近の過去3週間以内の白血球数が最も高い値より$3,000/\text{mm}^3$以上減少した場合）を示した場合は、再検査を行うなど減少傾向の確認を考慮すること。 4) 白血球数が$3,000/\text{mm}^3$未満又は好中球数が$1,500/\text{mm}^3$未満を示した場合（下表③の範囲）は、直ちに本剤の投与を中止した上で血液内科医に連絡し、下表①の範囲に回復するまで血液検査を毎日行い、少なくとも回復後4週間までは血液検査を週1回以上行うとともに感染の徴候（発熱、咽頭痛等の感冒様症状等）を注意深く観察し、感染予防をするなど適切な処置を行うこと。 5) 白血球数及び好中球数が下表③の範囲に減少することにより本剤の投与を中止した場合には、投与中止後に回復しても本剤を再投与してはならない。〔本剤の再投与後、短期間で白血球減少症、好中球減少症が再発したとの報告がある。〕（【禁忌】の項参照） 6) 下表③の基準以外により本剤の投与を中止又は終了した場合には、投与終了後4週間はそれまでと同じ頻度で血液検査を行うこと。 7) 最初の26週間の白血球数及び好中球数が下記のいずれかであり、かつ血液障害以外の理由による中断が1週間未満の場合には、その後の血液検査は2週間に1回の頻度で行うことができる。ただし、1週間以上の投与中断があった場合には、投与再開より26週間は血液検査を週1回行うこと。 ・ 下表①の範囲を維持 ・ 白血球数が$4,000/\text{mm}^3$未満$3,500/\text{mm}^3$以上かつ好中球数が$2,000/\text{mm}^3$以上となったが下表①の範囲に回復

一般的名称	クロザピン		
表) 本剤投与開始基準及び本剤投与中の検査頻度と中止基準			
	白血球数 (/mm ³)	好中球数 (/mm ³)	処置
①	4,000 以上かつ 2,000 以上		投与開始可能。 投与継続可能。 投与開始から最初の 26 週間は血液検査を週 1 回行うこと。なお、26 週間以降は、条件を満たした場合に 2 週に 1 回の血液検査とすることができる。ただし、2 週に 1 回の血液検査に移行した後、4 週間以上の投与中断があった場合には、再投与開始から 26 週間は週 1 回の血液検査を行うこと。
②	3,000 以上 4,000 未満 又は 1,500 以上 2,000 未満		①の範囲に回復するまで血液検査を週 2 回以上行い、注意しながら投与継続可能。
③	3,000 未満又は 1,500 未満		直ちに投与を中止し、①の範囲に回復するまで血液検査を毎日行い、十分な感染症対策を行う。回復後も再投与は行わない。なお、少なくとも回復後 4 週間までは血液検査を週 1 回以上行うこと。
(3) 感染症又は感染の徴候（発熱、咽頭痛等の感冒様症状）が発現した場合には、速やかに医師に連絡するよう、患者又は代諾者に注意を促すこと。また、感染症の症状又は徴候を認めた場合には、直ちに血液検査を行うこと。 (4) 心筋炎、心筋症、心膜炎、心嚢液貯留があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、安静時の持続性頻脈、動悸、不整脈、胸痛や心不全の症状又は徴候（原因不明の疲労、呼吸困難、頻呼吸等）がみられた場合には循環器内科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（【警告】、「4. 副作用(1) 重大な副作用」の項参照） (5) 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることのある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は CPMS に準拠して定期的に血糖値等の測定を行うこと。また、臨床症状の観察を十分に行い、高血糖の徴候・症状に注意するとともに、糖尿病治療に関する十分な知識と経験を有する医師と連携して適切な対応を行うこと。特に、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。なお、糖尿病性ケトアシドーシス又は糖尿病性昏睡の徴候が認められた場合には投与を中止し、インスリン製剤を投与するなど適切な処置を行うこと。（【警告】、【原則禁忌】、「1. 慎重投与」、「4. 副作用(1) 重大な副作用」の項参照） (6) 本剤の投与にあたっては、患者又は代諾者に本剤の有効性及び危険性を文書によって説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。また、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の耐糖能異常に関しては、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意し、異常が認められた場合には、直ちに医師の診察を受けるよう指導すること。（【警告】、【原則禁忌】、「1. 慎重投与」、「4. 副作用(1) 重大な副作用」の項参照） (7) 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。 (8) 体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合には、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。			

一般的名称	クロザピン						
	(9) 肝機能障害のある患者に投与する場合には、定期的に肝機能検査を行うこと。治療中に悪心、嘔吐、食欲不振等の肝機能障害を疑わせる症状があらわれた場合には、直ちに肝機能検査を行い、臨床上重要な検査値の上昇や黄疸が認められた場合には投与を中止し、肝機能検査値が正常に回復するまで投与を再開しないこと。投与再開後は肝機能検査値の変動に十分注意すること。 (10) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。 (11) 本剤は、原則として投与開始後 18 週間は入院管理下で投与を行うが、本剤の有効性及び安全性が十分に確認され、以下の基準をすべて満たした場合には必要に応じて外来での治療に移行することができる。（【警告】の項参照） ・投与後 3 週間を経過し、かつ至適用量設定後 1 週間以上経過した場合。 ・患者と同居して患者の症状を確認し、規定量の服薬及び CPMS の規定どおりの通院を支援できる者がいる場合。 ただし、感染症の徴候等血液障害に関連すると思われる症状がみられた場合には、直ちに主治医に相談するよう、退院の際に患者又は代諾者に十分説明すること。 (12) 好酸球増多症の報告があるので、好酸球数が 3,000/mm³ 以上を示した場合には投与を中止することが望ましい。異常が認められた場合には、血液内科医に相談するなど、適切な処置を行うこと。なお、投与再開は好酸球数が 1,000/mm³ 未満に回復した場合にのみ行うこと。 (13) 血小板減少症の報告があるので、血小板数が 50,000/mm³ 未満を示した場合は投与を中止することが望ましい。異常が認められた場合には、血液内科医に相談するなど、適切な処置を行うこと。 3. 相互作用 多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意すること。特に、本剤は主に代謝酵素チトクローム P450（CYP 1A2、3A4）で代謝されるので、本酵素の活性に影響する薬剤と併用する場合には、用量に留意して慎重に投与すること。 (1) 併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>骨髄抑制を起こす可能性のある薬剤 放射線療法 化学療法</td><td>無顆粒球症の発現が増加するおそれがある。</td><td>血液障害の副作用が相互に増強される可能性がある。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	骨髄抑制を起こす可能性のある薬剤 放射線療法 化学療法	無顆粒球症の発現が増加するおそれがある。	血液障害の副作用が相互に増強される可能性がある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
骨髄抑制を起こす可能性のある薬剤 放射線療法 化学療法	無顆粒球症の発現が増加するおそれがある。	血液障害の副作用が相互に増強される可能性がある。					

一般的名称	クロザピン		
	持効性抗精神病剤 ハロペリドールデカン酸エステル注射液 （ハロマンس、ネオペリドール） フルフェナジンデカン酸エステル注射液 （フルデカシン） リスペリドン持効性懸濁注射液 （リスパダール コンスタ） パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液 （ゼプリオン） アリピプラゾール水和物持続性注射剤 （エビリファイ持続性水懸筋注用）	副作用発現に対し速やかに対応できないため、血中から薬剤が消失するまで本剤を投与しないこと。	血中から消失するまでに時間を要する。
	アドレナリン作動薬 アドレナリン （ボスミン） ノルアドレナリン （ノルアドレナリン）	アドレナリンの作用を反転させ、重篤な血圧低下を起こすおそれがある。	本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧上昇作用が減弱し、アドレナリンの昇圧作用が反転するおそれがある。
(2) 併用注意（併用に注意すること）			
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	アルコール MAO 阻害剤 中枢神経抑制剤 抗ヒスタミン剤 ベンゾジアゼピン系薬剤 麻薬系鎮痛剤等	鎮静、傾眠等の中枢神経抑制作用が強くあらわれるおそれがある。	相互に中枢神経抑制作用が増強される可能性が考えられる。
	ベンゾジアゼピン系薬剤	循環虚脱を発現する危険性が高まり、重度の循環虚脱から心停止、呼吸停止に至るおそれがある。	心循環系の副作用が相互に増強されると考えられる。
	抗コリン作用を有する薬剤	抗コリン作用を増強するおそれがある。	共に抗コリン作用を有する。
	降圧剤	血圧低下、起立性低血圧があらわれるおそれがある。	本剤の α 受容体遮断作用により降圧剤の作用を増強する可能性が考えられる。
	呼吸抑制作用を有する薬剤	呼吸抑制作用を増強するおそれがある。	共に呼吸抑制作用を有する。
	リチウム製剤	悪性症候群発現の危険性が増加するとの報告がある。	機序は不明である。

一般的名称	クロザピン		
	バルプロ酸	てんかん発作、せん妄があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。
	CYP3A4 を誘導する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン等	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱されるおそれがある。 なお、喫煙については、喫煙の中止により本剤の血中濃度が増加する可能性がある。	これらの薬剤は CYP3A4 を誘導することから本剤の代謝が促進されることが考えられる。
	CYP1A2 を誘導する薬剤 オメプラゾール ニコチン（喫煙）等		これらの薬剤は CYP1A2 を誘導することから本剤の代謝が促進されることが考えられる。 なお、喫煙については、喫煙の中止により CYP1A2 活性が低下し、本剤の代謝が低下する可能性がある。
	CYP1A2 を阻害する薬剤 フルボキサミン シプロフロキサシン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、併用する場合は用量に注意すること。	これらの薬剤は CYP1A2 を阻害することから本剤の代謝が阻害されることが考えられる。
	カフェイン	カフェインの摂取により本剤の血中濃度が上昇し、5 日間カフェインの摂取を中止すると、本剤の血中濃度が 50%減少したとの報告がある。	
	CYP3A4 を阻害する薬剤 エリスロマイシン シメチジン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール ポリコナゾール等 HIV プロテアーゼ阻害剤	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、併用する場合は用量に注意すること。	これらの薬剤は CYP3A4 を阻害することから本剤の代謝が阻害されることが考えられる。
	セルトラリン		CYP3A4 の競合により、本剤の代謝が阻害されることが考えられる。
	パロキセチン	併用中の患者において、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されることが考えられる。

4. 副作用

国内臨床試験において安全性解析の対象となった 77 例中、臨床検査値異常を含む副作用が 76 例（98.7%）に認められた。主な自他覚症状は、傾眠 49 例（63.6%）、悪心・嘔吐 37 例（48.1%）、流涎過多 36 例（46.8%）、便秘 26 例（33.8%）、頻脈（洞性頻脈を含む）20 例（26.0%）、振戦 15 例（19.5%）及び体重増加 14 例（18.2%）等であった。また、主な臨床検査値異常は、白血球数増加 26 例（33.8%）、ALT（GPT）増加 26 例（33.8%）、白血球数減少 12 例（15.6%）、AST（GOT）増加 12 例（15.6%）、 γ -GTP 増加 12 例（15.6%）、トリグリセリド増加 11 例（14.3%）及び ALP 増加 11 例（14.3%）等であった。なお、特に注意すべき重大な副作用である血球障害は、好中球減少症 6 例（7.8%）、無顆粒球症 2 例（2.6%）、白血球減少症 2 例（2.6%）であった。（承認時までの集計）

一般的名称	クロザピン				
	(1) 重大な副作用 1) 無顆粒球症、白血球減少症（いずれも 5%未満）、好中球減少症（5%以上）：無顆粒球症、白血球減少症、好中球減少症があらわれることがある。通常、投与中止により回復するが、致死的な転帰をたどる可能性もあるため、本剤の投与開始前より定期的な血液検査（白血球数、好中球数等）を行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。（【警告】、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」の項参照） 2) 心筋炎、心筋症（いずれも頻度不明）、心膜炎（5%未満）、心嚢液貯留（5%以上）：心筋炎、心筋症、心膜炎、心嚢液貯留があらわれることがあり、死亡例も報告されている。安静時の持続性頻脈、動悸、不整脈、胸痛や心不全の症状又は徴候（原因不明の疲労、呼吸困難、頻呼吸等）が認められた場合には循環器内科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、投与初期により多く報告されているので、投与初期及び増量時には患者の状態を注意深く観察すること。（【警告】、「2. 重要な基本的注意」の項参照） 3) 高血糖（5%以上）、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡（いずれも頻度不明）：高血糖があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡から死亡に至った例も報告されているので、本剤の投与中は CPMS に準拠して定期的に血糖値等を測定するとともに、臨床症状の観察を十分に行い、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意し、異常が認められた場合には速やかに糖尿病治療に関する十分な知識と経験を有する医師と連携して適切な対応を行うこと。また、糖尿病性ケトアシドーシス又は糖尿病性昏睡の徴候が認められた場合には投与を中止し、インスリン製剤を投与するなど適切な処置を行うこと。（【警告】、【原則禁忌】、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」の項参照） 4) 悪性症候群（5%未満）：無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合には投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡した例が報告されている。 5) てんかん発作、痙攣、ミオクローヌス発作（いずれも 5%未満）：てんかん発作、痙攣、ミオクローヌス発作等があらわれることがある。本剤は用量依存的に痙攣閾値低下をもたらし、脳波変化を生じ、痙攣発作を引き起こすおそれがある。特にてんかんの既往歴のある患者では注意深く観察を行い、本剤の急激な増量を行わないこと。このような場合には減量又は中止し、抗痙攣剤を投与するなど適切な処置を行うこと。 6) 起立性低血圧（5%以上）、失神、循環虚脱（いずれも頻度不明）：起立性低血圧、失神があらわれることがあり、循環虚脱から心停止、呼吸停止に至ることもある。投与初期の漸増を行う時期に急激に増量した場合により多くみられるため、注意深く観察すること。 7) 肺塞栓症、深部静脈血栓症（いずれも頻度不明）：肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 8) 劇症肝炎、肝炎、胆汁うっ滞性黄疸（いずれも頻度不明）：劇症肝炎、肝炎、胆汁うっ滞性黄疸が報告されているので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 9) 腸閉塞（5%以上）、麻痺性イレウス（頻度不明）：本剤の抗コリン作用により腸閉塞、麻痺性イレウスがあらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用 <table><tr><td></td><td>頻度不明</td><td>5%以上</td><td>5%未満</td></tr></table>		頻度不明	5%以上	5%未満
	頻度不明	5%以上	5%未満		

一般的名称	クロザピン			
	血液及びリンパ系障害	—	白血球増加、好酸球増加	血小板減少、血小板増加、貧血
	代謝及び栄養障害	—	口渇、体重増加、体重減少、高トリグリセリド血症	高コレステロール血症
	精神神経系障害	錯乱、せん妄、落ち着きのなさ、不安・焦燥・興奮、強迫症状、吃音、コリン作動性薬物離脱症候群（発汗、頭痛、悪心、嘔吐、下痢等）	傾眠、めまい、頭痛	鎮静
	錐体外路症状	ジストニア（側反弓）	振戦、アカシジア、構語障害、遅発性ジスキネジア	筋固縮
	眼障害	霧視	—	—
	心障害	不整脈	頻脈、心電図変化	—
	血管障害	—	血圧低下	高血圧
	呼吸器系障害	誤嚥、嚥下性肺炎、呼吸抑制、呼吸停止、下気道感染	—	肺炎
	消化器系障害	口内乾燥	流涎過多、便秘、悪心、嘔吐、消化不良	嚥下障害、耳下腺腫大、下痢
	肝臓・胆管系障害	膵炎	肝機能検査値上昇（ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、γ-GTP 増加等）	—
	皮膚・皮下組織障害	血管性浮腫	—	発疹
	腎臓・泌尿器系障害	間質性腎炎	尿失禁	尿閉
	生殖器系障害	持続勃起症、逆行性射精	—	—
	全身障害	筋力低下、筋肉痛	疲労・けん怠感、発熱、発汗・体温調節障害	—
	臨床検査	—	CK（CPK）増加、ALP 増加、LDH 増加、プロラクチン増加、TSH 低下	脳波異常

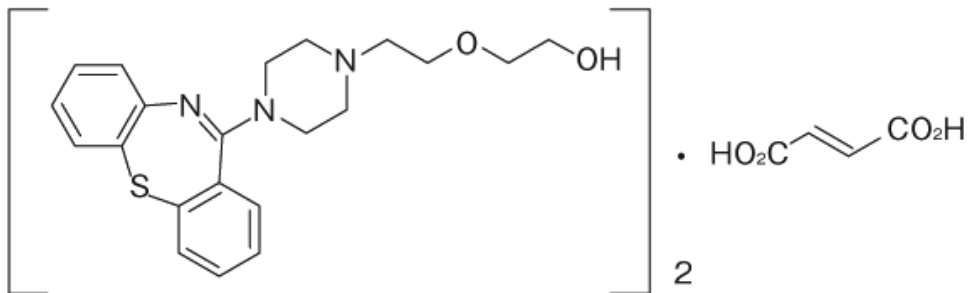
注）承認時までの国内臨床試験で認められなかった副作用は頻度不明とした。

5. 高齢者への投与
 高齢者では、抗コリン作用による尿閉・便秘等があらわれやすく、また特に循環器機能が低下している高齢者では起立性低血圧や頻脈があらわれやすいとの報告があるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立し

一般的名称	クロザピン
	ていない。動物を用いた生殖発生毒性試験において、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。プロラクチン濃度の増加に伴う二次的な影響と考えられる性周期の乱れ、交配所要日数の延長、着床前死亡数の増加及び受胎動物数の減少（ラット、20あるいは40mg/kg/日、経口）が、母動物の体重減少に伴う二次的な影響と考えられる胎児の発育遅延（ラット及びウサギ、40mg/kg/日、経口）及び流産（ウサギ、40mg/kg/日、経口）が報告されている。また、妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。] (2) 授乳中の婦人に投与する場合は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）において、乳汁中への移行が報告されている。〕 7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない（国内での使用経験はない）。 8. 過量投与 徴候、症状： 中枢神経系： 傾眠、嗜眠、無反射、昏睡、錯乱、幻覚、激越、せん妄、錐体外路症状、反射亢進、痙攣 自律神経系： 流涎過多、散瞳、霧視、体温調節異常 循環器系： 低血圧、虚脱、頻脈、不整脈 呼吸器系： 嚥下性肺炎、呼吸困難、呼吸抑制、呼吸不全 処置：服用後短時間であれば催吐、活性炭投与、胃洗浄が有効である。心機能、呼吸器機能、電解質・酸塩基バランスを継続的に観察し、少なくとも5日間は遅発性作用に対応するために注意深い観察が必要である。なお、低血圧の治療にはアドレナリンの投与は避けるべきである。〔アドレナリン反転によって悪化する可能性がある。〕 9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。） 10. その他の注意 (1) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。 (2) 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。
添付文書の作成年月	2015年9月改訂（第9版）
備考	

表 1.7-6 同種同効品一覧表 6

一般的名称	クエチアピンプマル酸塩
販売名	セロクエル 25mg 錠／セロクエル 100mg 錠／セロクエル 200mg 錠
会社名	アステラス製薬株式会社
承認年月日	セロクエル 25mg 錠／セロクエル 100mg 錠：2000 年 12 月 12 日 セロクエル 200mg 錠：2009 年 7 月 13 日
再評価年月 再審査年月	再審査結果公表年月日：2010 年 3 月 24 日
規制区分	劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
構造式	
剤型・含量	25mg／フィルムコーティング錠、100mg／フィルムコーティング錠、200mg／フィルムコーティング錠
効能・効果	統合失調症
効能・効果に関連する使用上の注意	－
用法・用量	通常、成人にはクエチアピンとして 1 回 25mg、1 日 2 又は 3 回より投与を開始し、患者の状態に応じて徐々に増量する。通常、1 日投与量は 150～600mg とし、2 又は 3 回に分けて経口投与する。 なお、投与量は年齢・症状により適宜増減する。ただし、1 日量として 750mg を超えないこと。
用法・用量に関連する使用上の注意	－
警告	- 著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重大な副作用が発現し、死亡に至る場合があるので、本剤投与中は、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。 - 投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。（「重要な基本的注意」の項参照）
禁忌（次の患者には投与しないこと）	- 昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕 - バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制作用が増強される。〕 - アドレナリンを投与中の患者（「相互作用」の項参照） - 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 - 糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者
原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とす	－

一般的名称	クエチアピンプマル酸塩
る場合には慎重に投与すること)	
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)肝障害のある患者〔本剤は主に肝臓により代謝されるため、クリアランスが減少し、血中濃度が上昇することがある。少量（例えば1回 25mg 1日1回）から投与を開始し、1日増量幅を25～50mgにするなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。（「薬物動態」の項参照）〕 (2)心・血管疾患、脳血管障害、低血圧又はそれらの疑いのある患者〔投与初期に一過性の血圧降下があらわれることがある。〕 (3)てんかん等の痙攣性疾患、又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣閾値を低下させるおそれがある。〕 (4)自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 (5)高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (6)糖尿病の家族歴、高血糖あるいは肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者（「重要な基本的注意」の項参照） 2. 重要な基本的注意 (1)本剤の投与により、著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の致命的な経過をたどることがあるので、本剤投与中は、血糖値の測定や口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行うこと。特に、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者では、血糖値が上昇し、代謝状態を急激に悪化させるおそれがある。 (2)低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。 (3)本剤の投与に際し、あらかじめ上記(1)及び(2)の副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状（口渇、多飲、多尿、頻尿等）、低血糖症状（脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等）に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。 (4)本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。 (5)本剤は、特に治療開始初期に起立性低血圧を起こすことがあるので、立ちくらみ、めまい等の低血圧症状があらわれた場合には減量等、適切な処置を行うこと。 (6)本剤は主として中枢神経系に作用するため、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。 (7)前治療薬からの切り替えの際、精神症状が悪化する可能性があるため観察を十分行いながら前治療薬の用量を減らしつつ、本薬を徐々に増量することが望ましい。また、症状の悪化が認められた場合には、他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。 (8)抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。 3. 相互作用 本剤は複数の経路で広範に代謝される。本剤の代謝に関与する主な P450 酵素は CYP3A4 である。

一般的名称	クエチアピنفマル酸塩		
	(1)併用禁忌（併用しないこと）		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	アドレナリン (ボスミン)	アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β -受容体の刺激剤であり、本剤の α -受容体遮断作用により β -受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。
	(2)併用注意（併用に注意すること）		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	中枢神経抑制剤 アルコール	中枢神経抑制作用が増強することがあるので、個々の患者の症状及び忍容性に注意し、慎重に投与すること。	薬力学的相互作用を起こすことがある。
	CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 ^{注)} フェニトイン カルバマゼピン バルビツール酸誘導體 リファンピシン 等	本剤の作用が減弱することがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 の誘導により、本剤のクリアランスが増加することがある。外国人におけるフェニトイン併用投与例において、本剤の経ロクリアランスが約 5 倍に増加し、C _{max} 及び AUC はそれぞれ 66%及び 80%低下した。
	CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 エリスロマイシン イトラコナゾール 等	本剤の作用を増強するおそれがあるので、個々の患者の症状及び忍容性に注意し、慎重に投与すること。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を非競合的に阻害するため、クリアランスが減少する可能性がある。外国人におけるケトコナゾール併用例において、本剤の血漿中濃度が増加した。
注) これらの薬剤を投与中止する場合には、本剤の減量を要することがある。			
4. 副作用			
承認時までの臨床試験では、錠剤投与症例 584 例中 365 例（62.5%）に副作用が認められ、主な副作用は不眠（19.3%）、神経過敏（17.8%）、傾眠（14.2%）、倦怠感（10.8%）、不安（10.6%）であった。また、臨床検査値の異常変動は、ALT（GPT）上昇（8.3%）、CK（CPK）上昇（7.4%）、T4 減少（7.1%）、AST（GOT）上昇（6.6%）、プロラクチン上昇（6.3%）、LDH 上昇（5.5%）等であった。			
市販後の調査では、1,158 例中 309 例（26.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。主な副作用は傾眠（4.3%）、高血糖（3.3%）、便秘（1.9%）、肝機能障害（1.6%）、倦怠感（1.3%）であった。また、臨床検査値異常は、ALT（GPT）上昇（2.0%）、CK（CPK）上昇（1.9%）、体重増加（1.3%）、コレステロール増加（1.1%）、 γ -GTP 上昇（1.0%）等であった。			
（再審査結果通知：2010 年 3 月）			
以下の副作用は、上記の試験・調査あるいは自発報告等で認められたものである。			
(1)重大な副作用			
1) 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡：高血糖（1～5%未満）が			

一般的名称	クエチアピソマル酸塩
	あらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡（いずれも頻度不明^注）から死亡に至るなどの致命的な経過をたどることがあるので、血糖値の測定や、口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。 2) 低血糖：低血糖（頻度不明^注）があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。 3) 悪性症候群（Syndrome malin）：悪性症候群（1%未満）があらわれることがあるので、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それにひきつづき発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加やCK（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡した例が報告されている。 4) 横紋筋融解症：横紋筋融解症（頻度不明^注）があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。 5) 痙攣：痙攣（1%未満）があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 6) 無顆粒球症、白血球減少：無顆粒球症（頻度不明^注）、白血球減少（1～5%未満）があらわれることがあるので、血液検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 7) 肝機能障害、黄疸：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害（1～5%未満）、黄疸（頻度不明^注）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 8) 麻痺性イレウス：腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）を来し、麻痺性イレウス（1%未満）に移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 9) 遅発性ジスキネジア：口周部等の不随意運動（1%未満）があらわれ、投与中止後も持続することがある。 10) 肺塞栓症、深部静脈血栓症：抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症（いずれも頻度不明^注）等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注）国内自発報告の副作用のため頻度不明。

一般的名称	クエチアピンプマル酸塩				
	(2)その他の副作用				
		5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}
	精神神経系	不眠、易刺激性、傾眠	不安、頭痛、めまい	焦躁感、鎮静、幻覚の顕在化、健忘、攻撃的反応、意識レベルの低下、昏迷、神経症、妄想の顕在化、リビドー亢進、感情不安定、激越、錯乱、思考異常、自殺企図、人格障害、躁病反応、多幸症、舞踏病様アテトーシス、片頭痛、悪夢、うつ病、独語、衝動行為、自動症、せん妄、敵意	統合失調性反応、協調不能、レストレスレッグス症候群
	錐体外路症状		アカシジア、振戦、構音障害、筋強剛、流涎、ブラジキネジア（動作緩慢）、歩行異常、ジスキネジア、嚥下障害	ジストニア、眼球回転発作、パーキンソン症候群	
	血液			顆粒球減少、好酸球増加症、貧血、血小板減少	
	循環器系		頻脈、起立性低血圧、心悸亢進、心電図異常	低血圧、高血圧、徐脈、不整脈、失神	血管拡張
	肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇、γ-GTP 上昇	ビリルビン血症	
	呼吸器系			去痰困難、鼻炎	咳増加

一般的名称	クエチアピソフマル酸塩					
	消化器系		便秘、食欲不振、嘔気	食欲亢進、嘔吐、腹痛、下痢、消化不良、胃炎、胃不快感	鼓腸放屁、消化管障害、吐血、直腸障害	
	眼			瞳孔反射障害	弱視、結膜炎	
	代謝・内分泌		高プロラクチン血症、T ₄ 減少、高コレステロール血症	T ₃ 減少、月経異常、甲状腺疾患、高脂血症、高カリウム血症、肥満症	痛風、低ナトリウム血症、水中毒、多飲症	
	過敏症			発疹	血管浮腫、そう痒	
	泌尿器系			排尿障害、排尿困難、尿失禁、尿閉、BUN上昇	持続勃起、射精異常、インポテンズ、頻尿	
	その他		倦怠感、無力症、CK (CPK) 上昇、口内乾燥、体重増加	意欲低下、多汗、発熱、体重減少、胸痛、筋痛、舌麻痺、しびれ感、背部痛、浮腫、末梢浮腫、ほてり、歯痛、関節痛	顔面浮腫、頸部硬直、腫瘍、過量投与、骨盤痛、歯牙障害、関節症、滑液包炎、筋無力症、痙攣、悪化反応、偶発外傷、耳の障害、味覚倒錯、ざ瘡、脱毛症	

注) 外国の副作用及び国内自発報告の副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験 (ラット及びウサギ) で胎児への移行が報告されている。また、妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。〕

(2) 授乳婦：授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

8. 過量投与

症状：主な症状は傾眠、鎮静、頻脈、低血圧等である。まれに昏睡、死亡に至る

一般的名称	クエチアピンプマル酸塩
	症例が報告されている。 処置：本剤に特異的な解毒剤はないため維持療法を行うこと。早期の胃洗浄は有効である。呼吸抑制があらわれた場合には気道の確保、人工呼吸等の適切な処置を行うこと。低血圧があらわれた場合には輸液、交感神経作動薬の投与等の適切な処置を行うこと。ただし、アドレナリン、ドパミンは、本剤のα-受容体遮断作用により低血圧を悪化させる可能性があるので投与しないこと。 9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 10. その他の注意 (1)本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。 (2)国内臨床試験において、本剤と因果関係が不明の心筋梗塞、出血性胃潰瘍が報告されている。また、申請時に用いた外国長期投与試験において、急性腎不全が報告されている。 (3)外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした 17 の臨床試験において、本剤を含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が 1.6～1.7 倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。 (4)イヌで長期大量（100mg/kg/日を 6 及び 12 カ月間）経口投与により、コレステロール合成阻害によると考えられる三角状後白内障が認められた。しかし、カンクイザル（最大 225mg/kg/日を 56 週間）及びげっ歯類に投与しても白内障は認められなかった。また、臨床試験においても、本剤と関連した角膜混濁は認められなかった。 (5)ラットに 24 カ月間経口投与したがん原性試験において、20mg/kg/日以上での雌の投与群で乳腺腫瘍の発現頻度の上昇が報告されている。これらの腫瘍の所見は、げっ歯類においてプロラクチンと関連した所見として報告されているが、ヒトではプロラクチン濃度の上昇と腫瘍形成の関連性は明確にされていない。
添付文書の作成年月	2014 年 4 月改訂（第 25 版）
備考	

2016 年〇月作成（第〇版）

添付文書（案）

日本標準商品分類番号
871179

貯 法	室温保存、吸湿注意 （「取扱い上の注意」 の項参照）
使用期限	外箱に最終年月表示
注 意	自動分包機には適さない（通常の錠剤に比べてやわらかい）

抗精神病剤
処方箋医薬品^{注1)}

シクレスト®舌下錠 5mg
シクレスト®舌下錠 10mg
SYCREST® SUBLINGUAL TABLETS 5mg・10mg
アセナピンマレイン酸塩舌下錠

承認番号	5mg : 10mg :
薬価収載	年 月
販売開始	年 月

禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕
- (3) バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。〕
- (4) アドレナリンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- (5) 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者〔血中濃度が上昇することがある。〕（【薬物動態】の項参照）

【組成・性状】**(1) 組成**

1 錠中にそれぞれ下記の成分を含有する。

販売名	有効成分	添加物
シクレスト舌下錠 5mg	アセナピンマレイン酸塩 7.03mg （アセナピンとして 5.00mg）	ゼラチン、 D-マンニトール
シクレスト舌下錠 10mg	アセナピンマレイン酸塩 14.06mg （アセナピンとして 10.00mg）	

(2) 製剤の性状

販売名	性状	外形		
		表	裏	側面
シクレスト舌下錠 5mg	白色～灰白色の円形錠（凍結乾燥品）			
		直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
		約 12	約 3	約 25
シクレスト舌下錠 10mg	白色～灰白色の円形錠（凍結乾燥品）			
		直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
		約 12	約 3	約 31

【効能・効果】

統合失調症

【用法・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。

用法・用量に関連する使用上の注意

本剤の舌下投与後 10 分間は飲食を避けること〔バイオアベイラビリティが低下する可能性がある〕。

【使用上の注意】**(1) 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

- 1) 心・血管疾患、脳血管障害、低血圧又はこれらの既往歴のある患者〔本剤の投与により血圧降下が見られることがある。〕
- 2) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔本剤の投与により痙攣閾値を低下させるおそれがある。〕
- 3) 不整脈の既往歴のある患者、先天性 QT 延長症候群の患者又は QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者〔本剤の投与により QT 延長が見られるおそれがある。〕
- 4) 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者〔本剤の投与により自殺念慮、自殺企図が見られることがある。〕
- 5) 高齢者〔「高齢者への投与」、【薬物動態】の項参照〕
- 6) 中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕（【薬物動態】の項参照）
- 7) 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕
- 8) パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者〔悪性症候群（Syndrome malin）が起こりやすくなる。また、錐体外路症状の悪化に加えて、錯乱、意識レベルの低下、転倒を伴う体位不安定等の症状が発現するおそれがある。〕

(2) 重要な基本的注意

- 1) 投与初期、再投与時、増量時に α 交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧が見られることがあるので、患者の状態を慎重に観察し、低血圧症状が見られた場合は減量する等、適切な処置を行うこと。
- 2) 本剤の投与により、高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者では、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕
- 3) 低血糖が見られることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- 4) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記 2) 及び 3) の副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状（口渇、多飲、多尿、頻尿等）、低血糖症状（脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等）に注意し、このような症状が見られた場合に

注 1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

は、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう指導すること。〔「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕

5) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

6) 本剤の投与により、体重の変動（増加、減少）を来すことがあるので、本剤投与中は体重の推移を注意深く観察し、体重の変動が認められた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと。

7) 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕

(3) 相互作用

本剤は肝薬物代謝酵素 CYP1A2 の基質である。また、本剤は CYP2D6 を軽度阻害する。

1) 【併用禁忌】（併用しないこと）

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

2) 【併用注意】（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤（バルビツール酸誘導体等） アルコール	中枢神経抑制作用があるので、減量するなど注意すること。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。
ドパミン作動薬	相互に作用を減弱することがある。	本剤はドパミン遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において作用が拮抗する可能性がある。
降圧剤	降圧作用が増強するおそれがある。	本剤の α 受容体遮断作用により降圧剤の作用を増強する可能性がある。
抗コリン作用を有する薬剤	抗コリン作用を増強させるおそれがある。	併用により抗コリン作用が強くなる可能性がある。
CYP1A2 を阻害する薬剤（フルボキサミン等）	本剤の血中濃度が増加し、作用を増強するおそれがある。	これらの薬剤は CYP1A2 を阻害することから本剤の代謝が阻害される可能性がある。
パロキセチン	本剤投与中に、パロキセチンを単回投与した際に、パロキセチンの C_{max} 及び AUC がそれぞれ 82% 及び 92% 増加したとの報告がある。本剤投与中に、パロキセチンの投与を開始する場合には、パロキセチンの投与開始量を適宜減量するなど慎重に投与し、観察を十分に行うこと。	パロキセチンは CYP2D6 で代謝され、CYP2D6 阻害作用を有する。本剤はパロキセチンの CYP2D6 阻害作用を増強する可能性がある。

(4) 副作用

承認時まで実施されたプラセボ対照比較試験（国際共同第Ⅲ相試験）及び長期投与試験（国際共同長期継続投与試験、国内長期投与試験）における安全性評価対象例 557 例中（日本人患者 365 例を含む）、副作用（臨床検査値異常含む）が 369 例（66.2%）に認められた。主な

副作用は、傾眠 72 例（12.9%）、口の感覚鈍麻 56 例（10.1%）、アカシジア 47 例（8.4%）、錐体外路障害 35 例（6.3%）、体重増加 35 例（6.3%）、浮動性めまい 29 例（5.2%）であった。

1) 重大な副作用

① 悪性症候群（Syndrome malin）（1%未満）

悪性症候群があらわれることがあるので、発熱、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、白血球数増加、血清 CK（CPK）上昇等の異常が認められた場合には、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理と共に適切な処置を行うこと。また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられ、急性腎不全に至ることがあるので注意すること。

② 遅発性ジスキネジア（1%未満）

口周部等の不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。

③ 肝機能障害（頻度不明）^{注2)}

AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、AI-P の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

④ ショック、アナフィラキシー（頻度不明）^{注2)}

ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑤ 舌腫脹（1%未満）、咽頭浮腫（頻度不明）^{注2)}

舌腫脹、咽頭浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、嚥下障害、呼吸困難等を伴うことがあるので注意すること。

⑥ 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡（頻度不明）^{注2)}

高血糖や糖尿病の悪化があらわれた場合、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、血糖値の測定や、口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。

⑦ 低血糖（頻度不明）^{注2)}

低血糖があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

⑧ 横紋筋融解症（頻度不明）^{注2)}

横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

⑨ 無顆粒球症（頻度不明）^{注2)}、白血球減少（1%未満）

無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

⑩ 肺塞栓症、深部静脈血栓症（頻度不明）^{注2)}

抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

⑪ 痙攣（1%未満）

痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

⑫ 麻痺性イレウス（頻度不明）^{注2)}

腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

下記副作用があらわれることがあるので、このような異常が認められた場合には、症状に応じ、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

種類・頻度	5%以上	1-5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注2)}
血液及びリンパ系障害	—	—	—	好中球減少症
内分泌障害	—	高プロラクチン血症	—	—
代謝及び栄養障害	—	—	食欲亢進、脂質異常症、食欲減退、高脂血症	体液貯留
精神障害	—	激越、不眠症	攻撃性、不安、易刺激性、気分動揺、パニック発作、落ち着きのなさ、睡眠障害、自殺念慮	錯乱状態、精神病性障害、悪夢、躁病、うつ病
神経系障害	アカシジア、浮動性めまい、錐体外路障害、傾眠	味覚異常、頭痛、パーキンソンズム、鎮静、振戦	運動緩慢、構語障害、ジスキネジア、ジストニア、感覚鈍麻、失神、舌の麻痺、口下顎ジストニア	下肢静止不能症候群
眼障害	—	—	調節障害、眼痛、眼球回転発作、霧視	—
心臓障害	—	—	動悸、洞性徐脈、頻脈	洞性頻脈、脚ブロック
血管障害	—	—	高血圧、低血圧	起立性低血圧
呼吸器、胸部及び縦隔障害	—	—	呼吸困難	咽喉絞扼感、咽頭感覚鈍麻
胃腸障害	口の感覚鈍麻	便秘、悪心、口腔内不快感、流涎過多、嘔吐、口の錯感覚	口腔内潰瘍形成、腹部不快感、嚥下障害、舌痛	変色歯、口内炎、口腔粘膜水疱形成
肝胆道系障害	—	肝機能異常	—	—
皮膚及び皮下組織障害	—	—	異汗性湿疹、そう痒症、小水疱性湿疹、多汗症、発疹、脱毛症	顔面腫脹、蕁麻疹、血管浮腫、全身性皮疹
筋骨格系及び結合組織障害	—	—	筋固縮、筋緊張、筋骨格硬直、四肢痛、筋肉痛、関節痛	筋痙縮、筋攣縮、関節腫脹、筋力低下
腎及び尿路障害	—	—	—	遺尿、尿失禁
生殖系及び乳房障害	—	—	不規則月経	乳汁漏出症、無月経
免疫系障害	—	—	—	過敏症

一般・全身障害及び投与部位の状態	—	口渇、倦怠感	無力症、胸部不快感、疲労、歩行障害、末梢性浮腫、浮腫	異常感、局所腫脹
臨床検査	体重増加	ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、血中CPK 増加、血中プロラクチン増加、γ-GTP 増加、体重減少	血中コレステロール増加、血中ブドウ糖増加、血中インスリン増加、血中トリグリセリド増加、心電図QT延長、好酸球数増加、グリコヘモグロビン増加、低比重リボ蛋白増加、尿中蛋白陽性、血中ALP増加	心拍数増加、血圧上昇
その他	—	—	転倒	—

注2) 国際共同第Ⅲ相試験及び国際共同長期継続投与試験以外の外国の臨床試験又は市販後において認められた副作用のため頻度不明

(5) 高齢者への投与

高齢者の薬物動態試験で曝露量の増加が認められているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

〔【薬物動態】の項参照〕

(6) 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。動物実験（ウサギ、ラット）では、生殖発生毒性試験において催奇形性は認められなかったが、着床後胚損失率・出生児死亡数の増加（ラット）、胎児・出生児の体重増加抑制（ウサギ、ラット）、出生児の身体・機能発達への影響（ラット）が認められた¹⁾。〕
- 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている²⁾。〕

(7) 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔国内での使用経験がない。〕

(8) 過量投与

症状：過量投与に関する情報は少ないが、臨床症状として激越、錯乱状態、アカシジア、口腔顔面ジストニア、鎮静の症状及び無症候性心電図所見（徐脈、上室性波形及び心室内伝導遅延）が報告されている。

過量投与の管理：特異的解毒剤は知られていない。本剤を過量に服用した場合は、補助療法、気道確保、酸素吸入、換気及び症状管理に集中すること。直ちに心機能のモニターを開始し、心電図で不整脈の発現を継続的にモニターしながら患者が回復するまで十分に観察すること。なお、他剤服用の可能性が考えられる場合はその影響にも留意すること。

低血圧及び循環虚脱の場合には、静脈内注入剤や交感神経作動薬などを用いて、適切な方法で治療する。アドレ

ナリン、ドパミンあるいは他のβ刺激薬は低血圧を更に悪化させる可能性があるため、使用すべきではない。重度の錐体外路症状の場合は、抗コリン薬を投与する。患者が回復するまで、綿密な医学的監視とモニタリングを継続する。

(9) 適用上の注意

以下の点について、患者等に指導すること。

- 1) ブリスターシートから取り出して舌下投与すること。
[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
- 2) ブリスターシートから取り出す際には、裏面のシートを剥がした後、錠剤をゆっくりつまんで取り出すこと。錠剤をつぶさないこと。欠けや割れが生じた場合は全量を舌下に入れること。[本剤は通常の錠剤に比べてやわらかいため、シートを剥がさずに押し出そうとしたり、シートを切ったり、破ったりすると割れることがある。]
- 3) 吸湿性であるため、使用直前に乾いた手でブリスターシートから取り出し、直ちに舌下に入れること。
- 4) 本剤は舌下の口腔粘膜より吸収されて効果を発現するため、飲み込まないこと。
- 5) 水なしで投与し、舌下投与後 10 分間は飲食を避けること。

(10) その他の注意

- 1) 本剤による治療中、原因不明の死亡が報告されている。
- 2) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした 17 の臨床試験において、類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が 1.6～1.7 倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

【薬物動態】

(1) 血漿中濃度³⁾

1) 単回投与

日本人健康成人にアセナピン 5mg を単回舌下投与したときの薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。

表 1 日本人健康成人における単回舌下投与時のアセナピンの薬物動態学的パラメータ

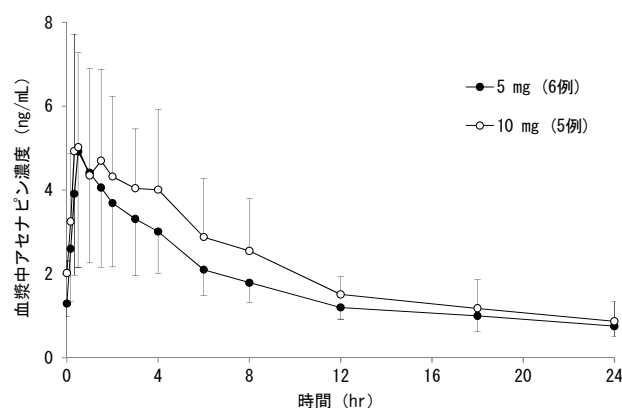
用量 (mg)	評価 例数	T _{max} ^{a)} (hr)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
5	6	1.25 (0.50~4.03)	3.31 ± 1.71	17.1 ± 6.1	26.4 ± 8.0

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値(最小値~最大値)

2) 反復投与

日本人健康成人にアセナピン 5mg 及び 10mg を 1 日 2 回 6 日間反復舌下投与したとき、最終投与後の血漿中アセナピン濃度推移及びその際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。10mg を 1 日 2 回反復舌下投与したとき、3 日以内に定常状態に到達した。



平均値 ± 標準偏差

図 1 日本人健康成人における反復舌下投与時の定常状態における血漿中アセナピン濃度推移（最終投与後）

表 2 日本人健康成人における反復舌下投与時のアセナピンの薬物動態学的パラメータ（最終投与後）

用量 (mg)	評価 例数	T _{max} ^{a)} (hr)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-12hr} (ng·hr/mL)
5	6	0.50 (0.50~1.50)	5.05 ± 2.58	35.5 ± 20.2	29.4 ± 10.3
10	5	1.00 (0.33~1.50)	5.39 ± 2.49	27.8 ± 7.9	37.5 ± 16.6

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値(最小値~最大値)

(2) 蛋白結合（外国人データ）⁴⁾

in vitro 試験において、本剤はヒト血漿蛋白への結合率が高く、1～500 ng/mL の濃度範囲で平均 97.3%であった。

(3) 食事及び飲水の影響（外国人データ）^{5), 6)}

健康成人にアセナピン 5mg を絶食時及び高脂肪朝食摂取直後に単回舌下投与したとき、絶食時に比べ高脂肪食摂取直後のアセナピンの AUC_{0-∞} は 21%減少した。また、投与 4 時間後に食事を摂取したところ、アセナピンの AUC_{0-∞} は 13%減少した。

健康成人にアセナピン 10mg を 1 日 1 回舌下投与したとき、10 分経過後に水を摂取しても薬物動態に影響を及ぼさなかった。一方、投与後 5 分又は 2 分時点で水を摂取したとき、アセナピンの AUC_{0-24hr} がそれぞれ 10%及び 19%低下した。

(4) 代謝・排泄（外国人データ）^{7), 8)}

健康成人に¹⁴Cで標識したアセナピン 10mg を舌下投与したとき、投与後 11 日以内に投与した放射能の 88%が尿及び糞中に排泄された（尿中に 49%、糞中に 39%）。アセナピンは広範に代謝され、血漿中の主要代謝物は N⁺-グルクロン酸抱合体であり、他に N-脱メチル体、N-脱メチル-N-カルバモイル体のグルクロン酸抱合体、未変化体が少量確認されている。尿中では、N⁺-グルクロン酸抱合体が主要代謝物であり（投与量の 10～21%）、糞中には未変化体が最も多く排泄された（投与量の 5～16%）。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では、本剤は UGT1A4 を介したグルクロン酸抱合及び CYP1A2 を介した酸化代謝を受け、一部は CYP2D6 及び CYP3A4 によっても代謝されることが示唆された。

(5) 肝機能障害時の血漿中濃度（外国人データ）⁹⁾

肝機能障害者（Child-Pugh 分類 A～C）にアセナピン 5mg を単回舌下投与したとき、重度の肝機能障害者群

（Child-Pugh 分類 C）では肝機能正常者群に比べてアセナピンの AUC_{0-∞} が 5.5 倍大きかったが、軽度もしくは中

等度の肝機能障害者群（Child-Pugh 分類 A、B）では、肝機能正常者群と同様であった。血漿蛋白非結合形の $AUC_{0-\infty}$ は重度の肝機能障害者群では肝機能正常者群に比べて 7.7 倍大きかったが、軽度もしくは中等度の肝機能障害者群では、肝機能正常者群と同様であった。種々の程度の肝機能障害者（Child-Pugh 分類 A～C）にアセナピン 0.3mg を単回舌下投与したとき、中等度もしくは重度の肝機能障害者群（Child-Pugh 分類 B、C）では肝機能正常者群に比べてアセナピンの $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ 2.2 倍及び 2.1 倍大きかった。一方、軽度の肝機能障害者群（Child-Pugh 分類 A）では、肝機能正常者群と同様であった。血漿蛋白非結合形の $AUC_{0-\infty}$ は中等度もしくは重度の肝機能障害者群では肝機能正常者群に比べてそれぞれ 2.89 倍及び 2.72 倍大きかったが、軽度の肝機能障害者群では、肝機能正常者群と同様であった。

※本剤の承認された 1 回用量はアセナピンとして 5mg 又は 10mg である。

(6) 腎機能障害時の血漿中濃度（外国人データ）¹⁰⁾

種々の程度の腎機能障害者（非透析者）にアセナピン 5mg を単回舌下投与したとき、腎機能障害者では腎機能正常者に比べてアセナピンの $AUC_{0-\infty}$ は 1.03～1.31 倍であった。

(7) 高齢者の血漿中濃度（外国人データ）¹¹⁾

精神疾患を有する高齢の患者にアセナピン 10mg を 1 日 2 回舌下投与したとき、アセナピンの C_{max} 及び AUC_{0-12hr} の平均値はそれぞれ 10.3ng/mL 及び 70.3ng・hr/mL であった。

(8) 薬物相互作用

1) フルボキサミン（外国人データ）¹²⁾

健康成人にアセナピン（5mg、単回舌下）と CYP1A2 阻害作用を有するフルボキサミン（25mg、1 日 2 回反復経口）を併用投与したとき、アセナピンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はアセナピン単独投与時と比べそれぞれ 13%及び 29%増加した。

2) パロキセチン（外国人データ）¹³⁾

健康成人に CYP2D6 阻害作用を有するパロキセチン（20mg、1 日 1 回経口）を反復投与下、アセナピン（5mg、舌下）を単回併用投与したとき、アセナピンの C_{max} はアセナピン単独投与時と比べ 13%減少した。また、アセナピン（5mg、1 日 2 回舌下）反復投与下、パロキセチン（20mg、経口）を単回併用投与したとき、パロキセチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はパロキセチン単独投与時と比べそれぞれ 82%及び 92%増加した。

3) イミプラミン（外国人データ）¹⁴⁾

健康成人にアセナピン（5mg、単回舌下）と CYP1A2、CYP2D6、CYP2C19 及び CYP3A4 の基質であるイミプラミン（75mg、単回経口）を併用投与したとき、アセナピンの C_{max} はアセナピン単独投与時と比べ 17%増加した。一方、イミプラミンの薬物動態パラメータはアセナピン併用により影響を受けなかった。

4) シメチジン（外国人データ）¹⁵⁾

健康成人にアセナピン（5mg、単回舌下）と CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4 阻害作用を有するシメチジン（800mg、1 日 2 回）を併用投与したとき、アセナピンの C_{max} はアセナピン単独投与時と比べ 13%減少した。

5) カルバマゼピン（外国人データ）¹⁶⁾

健康成人にアセナピン（5mg、単回舌下）と CYP3A4 誘導作用を有するカルバマゼピン（400mg、1 日 2

回経口）を併用投与したとき、アセナピンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はアセナピン単独投与時と比べともに 16%低下した。

6) バルプロ酸（外国人データ）¹⁷⁾

健康成人にアセナピン（5mg、単回舌下）と UGT 阻害作用を有するバルプロ酸（500mg、1 日 2 回経口）を併用投与したとき、アセナピンの薬物動態に影響は認められなかった。

【臨床成績】

(1) 国際共同第Ⅲ相試験¹⁸⁾

急性増悪期の統合失調症患者（525 例、日本人患者 273 例を含む）を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤 5mg 又は 10mg を 1 日 2 回 6 週間舌下投与したとき、最終評価時における Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) 合計スコア及びベースラインからの変化量は次のとおりであった。本剤 5mg 投与群及び 10mg 投与群のいずれの群でも、PANSS 合計スコアはベースラインから減少し、その変化量はプラセボ投与群と比較して有意に大きかった。

表 3 PANSS 合計スコアの最終評価時点でのベースラインからの変化量

投与群 (評価例数)	PANSS 合計スコア		ベースライン からの変化量	プラセボ群との比較 ^{a)}	
	ベースライン	最終評価時		変化量の 群間差 ^{b)}	p 値
プラセボ (174 例)	94.51 ± 17.26	93.38 ± 25.30	-1.13 ± 19.36		
本剤 5mg (173 例)	94.23 ± 18.06	81.84 ± 26.10	-12.39 ± 18.39	-11.29 [-15.42, -7.16]	< 0.0001
本剤 10mg (178 例)	92.83 ± 17.42	78.60 ± 25.01	-14.23 ± 20.45	-13.22 [-17.33, -9.12]	< 0.0001

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群及び地域を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく

b) 本剤群－プラセボ群 [95%信頼区間]

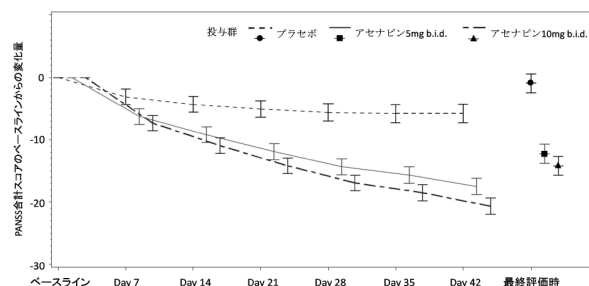


図 2 PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量の推移図（経時推移は繰り返し測定による混合効果モデル、最終評価時は共分散分析モデルによる最小二乗平均±標準誤差）

(2) 長期投与試験

1) 国際共同長期継続投与試験¹⁹⁾

国際共同第Ⅲ相試験（先行試験）を終了した患者（197 例、日本人患者 108 例を含む）を対象に継続して実施した非盲検長期継続投与試験において、本剤（5mg～10mg）を 1 日 2 回 52 週間（先行試験がプラセボ投与群の患者は投与 1～2 週はプラセボを投与）舌下投与したとき、PANSS 合計スコアの推移は次のとおりであった。

表4 PANSS 合計スコアの推移

	先行試験プラセボ投与群 ^{a)}			先行試験本剤投与群 ^{b)}		
	評価例数	合計スコア	変化量 ^{c)}	評価例数	合計スコア	変化量 ^{c)}
ベースライン	44	73.14 ± 17.72		153	68.37 ± 18.37	
4週時	31	71.00 ± 21.53	-1.90 ± 8.87	138	67.36 ± 19.19	-1.56 ± 10.44
8週時	28	67.86 ± 18.26	-4.46 ± 8.35	131	66.41 ± 19.59	-2.91 ± 11.87
12週時	26	71.73 ± 18.70	-1.08 ± 14.26	118	63.91 ± 18.53	-4.58 ± 11.39
24週時	21	68.10 ± 19.69	-3.81 ± 11.29	94	64.60 ± 19.72	-4.48 ± 13.30
40週時	18	69.00 ± 20.68	-1.72 ± 12.81	76	63.21 ± 19.16	-5.53 ± 13.29
50週時	15	63.40 ± 14.53	-4.07 ± 16.35	70	64.37 ± 19.26	-5.10 ± 13.03
最終評価時	44	74.64 ± 20.08	1.50 ± 14.67	153	70.14 ± 20.88	1.78 ± 16.27

平均値 ± 標準偏差

a) 先行試験でプラセボ群に割付けられ、長期投与試験では本剤を投与された集団

b) 先行試験で本剤 10 mg/日群又は本剤 20 mg/日群に割付けられ、長期投与試験で引き続き本剤を投与された集団

c) 長期投与試験ベースラインからの変化量

2) 国内長期投与試験²⁰⁾

残遺型統合失調症、抗精神病薬の多剤あるいは多量投与、治療抵抗性、高齢者の患者（153例）を対象に実施した非盲検長期投与試験において、本剤（5mg～10mg）を1日2回52週間舌下投与したとき、最終評価時におけるPANSS合計スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は次のとおりであり、ベースラインより減少した。

表5 PANSS 合計スコアの最終評価時点でのベースラインからの変化量

投与群 (評価例数)	PANSS 合計スコア		ベースラインからの 変化量
	ベースライン	最終評価時点	
本剤投与群 (153例)	90.20 ± 18.50	84.72 ± 21.66	-5.48 ± 13.34

平均値 ± 標準偏差

【薬効薬理】

(1) 薬理作用

1) 行動薬理^{21), 22)}

アセナピンは、ラットにおいて条件回避反応と d-アンフェタミンが誘発する運動亢進を抑制し、アポモルヒネが誘発するブレパルス抑制障害を改善した。アセナピンのラットにおけるカタレプシー誘発作用は弱かった。また、アセナピンはラットとサルの各種認知障害を改善し、ストレス負荷によるラットのアンヘドニアを改善した。

2) 神経伝達物質遊離²¹⁾

アセナピンは、内側前頭前皮質と海馬においてドパミン、ノルアドレナリン並びにアセチルコリンの遊離を促進した。

(2) 作用機序²¹⁾

アセナピンは、*in vitro* 受容体結合試験においてセロトニン受容体の幅広いサブタイプ（5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、5-HT₆、5-HT₇）に加え、ドパミン受容体（D₁、D₂、D₃）、アドレナリン受容体（α_{1A}、α_{2A}、α_{2B}、α_{2C}）及びヒスタミン受容体（H₁、H₂）に対して高い親和性を示す。一方で、ムスカリン受容体及びβ受容体への親和性は低い。アセナピンはこれらの受容体に対して *in vitro* で拮抗作用を示したが、*in vivo* では5-HT_{1A}受容体に対して刺激作用を有することが示唆された。これらの受容体に対する作用が、アセナピンの主要な作用機序と考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

性状：アセナピンマレイン酸塩は白色の粉末である。

溶解性：本品はエタノールにやや溶けにくく、水に溶けにくい。

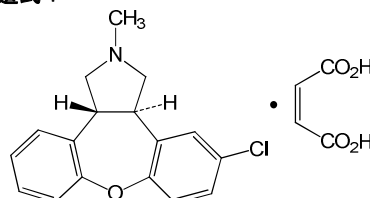
一般名：アセナピンマレイン酸塩 Asenapine Maleate

化学名：(3a*RS*,12b*RS*)-5-Chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1*H*-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-*c*]pyrrole monomaleate

分子式：C₁₇H₁₆ClNO・C₄H₄O₄

分子量：401.84

構造式：



及び鏡像異性体

融点：139.9°C

分配係数：（1-オクタノール/水系）

LogP=4.9（中性）

LogP=1.4（酸性）

【取扱い上の注意】

凍結乾燥製剤であり吸湿性を有するのでブリスター包装のまま保存すること。

【包装】

シクレスト舌下錠 5mg

ブリスター包装 100錠（10錠×10シート）、300錠（10錠×30シート）

シクレスト舌下錠 10mg

ブリスター包装 100錠（10錠×10シート）、300錠（10錠×30シート）

【主要文献】

- 1) 生殖発生毒性試験（社内資料）
- 2) 乳汁移行試験（社内資料）
- 3) 健康成人における薬物動態試験（社内資料）
- 4) *in vitro* 血漿蛋白結合率試験（社内資料）
- 5) 食事の影響試験（社内資料）
- 6) 飲水の影響試験（社内資料）
- 7) 健康成人におけるマズバランス試験（社内資料）
- 8) *in vitro* 代謝試験（社内資料）
- 9) 肝機能障害者における薬物動態試験（社内資料）
- 10) 腎機能障害者における薬物動態試験（社内資料）
- 11) 精神疾患を有する高齢の患者における薬物動態試験（社内資料）
- 12) 薬物相互作用試験（フルボキサミン）（社内資料）
- 13) 薬物相互作用試験（パロキセチン）（社内資料）
- 14) 薬物相互作用試験（イミプラミン）（社内資料）
- 15) 薬物相互作用試験（シメチジン）（社内資料）
- 16) 薬物相互作用試験（カルバマゼピン）（社内資料）
- 17) 薬物相互作用試験（バルプロ酸）（社内資料）
- 18) 国際共同第Ⅲ相試験（社内資料）
- 19) 国際共同長期継続投与試験（社内資料）
- 20) 国内長期投与試験（社内資料）
- 21) 薬効薬理試験（社内資料）

22) Franberg O., *et al.* : Psychopharmacology, 196 : 417, 2008

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室
〒104-8002 東京都中央区京橋 2-4-16
フリーダイヤル (0120) 093-396 電話 (03) 3273-3539
FAX (03) 3272-2438

1.8.2 効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果の案

統合失調症

1.8.2.2 効能・効果の案の設定根拠

統合失調症の患者を対象とした以下の3試験における結果に基づき、本剤の効能・効果を統合失調症と設定した。

1) 国際共同第Ⅲ相試験の結果（P06124 試験）

急性増悪期の統合失調症患者を対象に、アセナピンの有効性及び安全性をプラセボと比較する多施設共同、無作為化、二重盲検、固定用量、6週間の第Ⅲ相試験（国際共同治験：日本、韓国及び台湾）を実施した。被験者をプラセボ投与群（以下、プラセボ群）、アセナピン 5 mg 1 日 2 回舌下投与群（以下、アセナピン 5 mg BID 群）又はアセナピン 10 mg 1 日 2 回舌下投与群（以下、アセナピン 10 mg BID 群）に無作為に割り付けた。無作為割付被験者 532 名のうち、530 名が 1 回以上の治験薬の投与を受けた（All Subjects Treated 集団、以下、AST 集団）。そのうち有効性評価の対象集団（Full Analysis Set 集団、以下、FAS 集団）は 525 名であった。

最終評価時点での Positive and Negative Syndrome Scale（以下、PANSS）合計スコアのベースラインからの変化量を表 1.8.2-1 に示す。最終評価時点での PANSS 合計スコアのベースラインからの平均変化量は、アセナピン 5 mg BID 群で -12.24、10 mg BID 群で -14.17 を示し、ともにプラセボ群の -0.95 に対して統計学的に有意な差を示した（ $p < 0.0001$ ）。

表 1.8.2-1 PANSS 合計スコアの最終評価時点でのベースラインからの変化量（FAS 集団）
（P06124 試験）

評価尺度		プラセボ (N=174)	アセナピン 5 mg BID (N=173)	アセナピン 10 mg BID (N=178)
PANSS 合計	ベースライン	94.51 (1.31)	94.23 (1.37)	92.83 (1.31)
	変化量	-0.95 (1.53)	-12.24 (1.55)	-14.17 (1.50)
	p 値	-	< 0.0001	< 0.0001

Source : P06124 CSR 表 11.4-1、表 14.2-1

ベースラインは算術平均、変化量の数値は最小二乗平均（括弧内は標準誤差）を示す

変化量は「最終評価時点でのベースラインからの変化量」を示す

p 値はプラセボ群との比較（ANCOVA）を示す

ANCOVA : PANSS 合計スコアの最終評価時点でのベースラインからの変化量を反応変数、投与群、地域を説明変数、ベースラインの PANSS 合計スコアを共変量とするモデルを用いた

2) 国際共同長期継続投与試験の結果（P06125 試験）

先行する P06124 試験を終了した統合失調症患者を対象に、無作為化割り付けによるアセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の固定用量投与後に、アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量投与とし、非盲検、多施設共同、長期継続投与試験（国際共同治験：日本、韓国及び台湾）として実施した。P06124 試験を完了した被験者のうち、201 名が治験薬の投与を 1 回以上受けた（AST 集団）。そのうち、有効性評価の対象（FAS 集団）は 197 名であった。

主要評価項目は、PANSS 合計スコアが P06124 試験ベースライン時から 30%以上減少した被験者を対象に、効果消失までの期間とし、Kaplan-Meier 法で算出した。効果消失までの期間の中央値（推定値）は、P06124 試験でアセナピンを投与されていた群（以下、P06124 試験アセナピン投与群）で 177 日、P06124 試験でプラセボを投与されていた群（以下、P06124 試験プラセボ投与群）で 357 日であった。PANSS 合計スコア（平均値±標準誤差）は、P06124 試験アセナピン投与群では、P06124 試験ベースライン 91.77 ± 1.39 から最終評価時点までの変化量は -21.63 ± 1.71 であり、P06125 試験ベースライン 68.37 ± 1.48 から最終評価時点までの変化量は 1.78 ± 1.32 であった。P06124 試験プラセボ投与群では、P06124 試験ベースライン 92.93 ± 2.28 から最終評価時点までの変化量は -18.30 ± 2.97 であり、P06125 試験ベースライン 73.14 ± 2.67 から最終評価時点までの変化量は 1.50 ± 2.21 であった。この結果は、本剤の継続投与が急性期症状の改善を維持することを示すものと考えられた。

3) 国内長期投与試験の結果（P06238 試験）

P06124 試験及び P06125 試験では選択除外とした、残遺型統合失調症、抗精神病薬の多剤併用あるいは多量投与、治療抵抗性、又は高齢者の被験者を対象に長期投与試験を国内で実施した。全ての被験者に対しアセナピン 5 mg BID を投与し、1 週目（Week 1）の来院時より、10 mg BID に変更可とした。また治療期（52 週間）を通して反応及び忍容性に応じた用量の変更可とした。157 名が 1 回以上の治験薬の投与を受けた（AST 集団）。そのうち、有効性評価の対象集団（FAS 集団）は 153 名であった。

主要評価項目である PANSS 合計スコアはアセナピン反復投与によって減少し、最終評価時点でのベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）は、全体で -5.48 ± 1.08 、残遺型で -5.87 ± 1.37 、多剤併用で -7.17 ± 2.36 、多量投与で -7.13 ± 1.61 、治療抵抗性で -4.46 ± 2.89 、高齢者で -5.14 ± 1.61 を示した。この結果より、アセナピンは、残遺型、多剤併用、多量投与、治療抵抗性又は 65 歳以上の統合失調症患者からなる被験者集団においても有効性を示すと考えられた。

1.8.2.3 用法・用量の案

通常、成人にはアセナピンとして1回5 mg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5 mgを1日2回、最高用量は1回10 mg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。

1.8.2.4 用法・用量の案の設定根拠

1.8.2.4.1 薬物動態について

1) 薬物動態に対する人種の影響

日本人及び外国人の健康被験者において、アセナピンと代謝物の薬物動態に差は認められなかった。

2) 陽電子型放出断層撮影法（positron emission tomography、以下 PET）試験に基づく用量

PET 試験（25510 試験、25516 試験及び 041007 試験）において、アセナピンは用量依存的なドパミン D₂ 受容体占有率を示し（用量範囲：0.1～4.8 mg）、D₂ 受容体占有率とアセナピン血漿中濃度との相関も認められた。アセナピン 4.8 mg を1日2回舌下投与時の投与後約3～6時間の D₂ 占有率は79%であり、5 mg BID 投与で統合失調症の治療に対する臨床的有効性が期待できる D₂ 占有率が得られることが推察された。

以上のことから、薬物動態学的には、アセナピンは5 mg BID 投与で臨床的有効性が得られると考えられる。

1.8.2.4.2 短期投与試験結果に基づく考察

国内外で実施されたアセナピンの短期投与試験は、急性増悪期の統合失調症患者を対象とした6週間の固定用量（041022 試験のみ可変用量）の試験であり、各試験とも最終評価時点での PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を主要評価項目として、プラセボを対照群として比較した。その結果、日本人を含むアジア人を対象とした P06124 試験では、アセナピン 5 mg BID 群及び 10 mg BID 群いずれもプラセボ群に対して統計学的に有意な効果が示され、海外短期投与試験の 041023 試験及び 041004 試験では、アセナピン 5 mg BID 群でプラセボ群に対して統計学的に有意な効果が示された。

以上の結果から、急性増悪期の統合失調症患者に対しては、アセナピン 5 mg BID が、開始用量かつ維持用量として適切であると考えられる。

1.8.2.4.3 長期投与試験結果に基づく考察

国内外で実施されたアセナピンの長期投与試験は、主にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID 可変用量で実施された。

日本人を含むアジア人を対象とした P06125 試験の服薬用量の平均値は、P06124 試験プラセボ投与群で 15.18 mg/日、P06124 試験アセナピン投与群で 15.31 mg/日であり、5 mg BID 投与と 10 mg BID 投与は同程度に選択されることが示された。一方、P06238 試験では 11.36 mg/日であり、5 mg BID が選択される傾向を示していた。

海外長期投与試験では、短期投与試験の継続試験（041512 試験及び 041513 試験）の服薬用量の平均値は、12.1～15.9 mg/日で、P06125 試験と同様と考えられた。陰性症状が優勢な統合失調症患者を

対象とした試験では 15.9 mg/日（25543 試験及び 25544 試験の合算集計）及び 16.0 mg/日（A7501013 試験及び A7501014 試験の合算集計）であり、5 mg BID 投与と 10 mg BID 投与は同程度に選択されることが示された。

なお、オランザピンを対照とした長期投与試験（25517 試験及び 25520 試験の合算集計）では、13.4 mg/日で、5 mg BID が投与された被験者の割合が多かったことを示している。

一方、再燃防止試験（A7501012 試験）では 17.6 mg/日で、10 mg BID が投与された被験者の割合が多かったことを示している。

以上のことから、アセナピンは長期にわたる治療が必要な場合でも、5 mg BID が推奨されるが、症状安定化や病態に応じて、10 mg BID が必要となることも示唆された。

1.8.2.5 用法・用量に関連する使用上の注意の案

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

本剤の舌下投与後 10 分間は飲食を避けること [バイオアベイラビリティが低下する可能性がある]。

1.8.2.6 用法・用量に関連する使用上の注意の案の設定根拠

舌下投与されたアセナピンは主に口腔粘膜から吸収されるため、飲水の影響（25537 試験）と喫煙の影響（25545 試験）について、臨床試験を実施し検討した。さらに、舌下投与され崩壊したアセナピンが口腔粘膜で吸収されずに飲み込まれて胃腸管に入ることを想定し、アセナピンの薬物動態に対する食事の影響も検討した（041029 試験）。

検討の結果、投与中の喫煙は舌下投与のアセナピン薬物動態にほとんど影響を及ぼさないことが示された。アセナピン舌下投与後 10 分未満の飲水は薬物動態に影響を与え、投与 30 分後に飲水した被験者のアセナピンの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} と比べて、投与 5 分後に飲水した被験者の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} は、それぞれ 12%及び 10%、投与 2 分後の飲水では 21%及び 19%低くなった。一方、アセナピン投与 10 分後の飲水は薬物動態にほとんど影響しなかった。アセナピン舌下投与直前に高脂肪食を摂取することにより、絶食条件（投与前 10 時間から投与後 8 時間）条件下に比べて曝露量（AUC）が約 20%減少することが示された。また、アセナピン投与後 4 時間に高脂肪食を摂取した条件では、食事を摂取した時点から血漿中濃度の低下がみられ、当該条件では絶食条件に比べ曝露量（AUC）が 13%減少することが示された。摂食による曝露量（AUC）減少の一因として、食事摂取後の肝血流量の増加に伴うアセナピンのクリアランスの上昇が考えられた。

以上、飲食がアセナピンの薬物動態に与える影響は個体間のばらつきと比較しそれほど大きくないものの、その影響を考慮し投与直後の飲食は避けた方がアセナピンの舌下投与時に適切と考えた。そのため、有効性及び安全性を検討した臨床試験では、患者は投与後少なくとも 10 分間は水分及び食事の摂取を避けることとした。

したがって、投与後 10 分までの飲食は控えるべきであり、用法・用量に関連する使用上の注意に「本剤の舌下投与後 10 分間は飲食を避けること [バイオアベイラビリティが低下する可能性がある]。」を設定することとした。

1.8.2.7 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の非臨床試験及び臨床試験の成績を基に、企業中核データシート（CCDS）及び類薬の添付文書を参考とし、平成9年4月25日薬発第606号薬務局長通知、平成9年4月25日薬安第59号薬務局安全課長通知並びに平成9年4月25日薬発第607号薬務局長通知に準拠して、次のように使用上の注意（案）を設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
禁忌 （次の患者には投与しないこと） (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	外国市販後データにおいて本剤の投与に伴う重篤な過敏症反応が報告されていることから設定した。
(2) 昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕	副作用のリスクを最小限にするため、類薬の添付文書を参考に設定した。
(3) バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。〕	副作用のリスクを最小限にするため、類薬の添付文書を参考に設定した。
(4) アドレナリンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕	副作用のリスクを最小限にするため、類薬の添付文書を参考に設定した。
(5) 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者〔血中濃度が上昇することがある。（【薬物動態】の項参照）〕	外国臨床薬理試験（A7501018 試験）において、重度の肝機能障害者（Child-Pugh 分類 C）では肝機能正常者より本剤の曝露量が 5.5 倍高くなることが示されたため設定した。
【使用上の注意】	
(1) 慎重投与 （次の患者には慎重に投与すること） 1) 心・血管疾患、脳血管障害、低血圧又はこれらの既往歴のある患者〔本剤の投与により血圧降下があらわれることがある。〕	本剤はアドレナリン α_1 受容体遮断作用を持つこと、また国内外臨床試験の成績に基づき、類薬の添付文書を参考に設定した。
2) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔本剤の投与により痙攣閾値を低下させるおそれがある。〕	国内外臨床試験成績及び外国市販後データに基づき、類薬の添付文書を参考に設定した。
3) 不整脈の既往歴のある患者、先天性 QT 延長症候群の患者又は QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者〔本剤の投与により QT 延長があらわれるおそれがある。〕	外国臨床薬理試験（A7501001）において、本剤は QT 間隔に対して軽度の正の作用を及ぼすことが示された

使用上の注意（案）	設定根拠
	め、CCDS を参考に設定した。
4) 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者〔本剤の投与により自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。〕	CCDS 及び類薬の添付文書を参考に設定した。
5) 高齢者〔「高齢者への投与」、【薬物動態】の項参照〕	外国臨床試験（A7501021）において高齢患者では成人患者より本剤の曝露量が 23～52% 高くなることが示されたため設定した。
6) 中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。（【薬物動態】の項参照）〕	外国臨床薬理試験（25522 試験）において、本剤を低用量（0.3 mg）投与した時に、中等度の肝機能障害者（Child-Pugh 分類 B）では肝機能正常者より本剤の曝露量が 2.2 倍高くなることが示されたため設定した。
7) 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕	国内外臨床試験成績及び外国市販後データに基づき、類薬の添付文書を参考に設定した。
8) パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者〔悪性症候群（Syndrome malin）が起こりやすくなる。また、錐体外路症状の悪化に加えて、錯乱、意識レベルの低下、転倒を伴う体位不安定等の症状が発現するおそれがある。〕	本剤はドパミン受容体遮断作用を持つことから、副作用のリスクを最小限にするため、類薬の添付文書を参考に設定した。
(2) 重要な基本的注意 1) 投与初期、再投与時、増量時に α 交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧があらわれることがあるので、患者の状態を慎重に観察し、低血圧症状があらわれた場合は減量する等、適切な処置を行うこと。	本剤はアドレナリン α_1 受容体遮断作用を持つこと、また国内外臨床試験の成績に基づき、類薬の添付文書を参考に設定した。
2) 本剤の投与により、高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者では、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕	国内外臨床試験成績及び外国市販後データに基づき、類薬の添付文書を参考に設定した。
3) 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕	外国臨床試験成績及び外国市販後データに基づき、類薬の添付文書を参考に設定した。
4) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記 2) 及び 3) の副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状（口渇、多飲、多尿、頻尿等）、低血糖症状（脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等）に	国内外臨床試験成績及び外国市販後データに基づき、類薬の添付文

使用上の注意（案）			設定根拠
注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう指導すること。〔「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕			書を参考に設定した。
5) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。			国内外臨床試験成績に基づき、類薬の添付文書を参考に設定した。
6) 本剤の投与により、体重の変動（増加、減少）を来すことがあるので、本剤投与中は体重の推移を注意深く観察し、体重の変動が認められた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと。			国内外臨床試験成績に基づき、類薬の添付文書を参考に設定した。
7) 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕			副作用のリスクを最小限にするため、類薬の添付文書を参考に設定した。
(3) 相互作用 本剤は肝薬物代謝酵素 CYP1A2 の基質である。また、本剤は CYP2D6 を軽度			非臨床試験及び外国臨床薬理試験成績に基づき、CCDS を参考に設定した。
(1) 〔併用禁忌〕（併用しないこと）			本剤は α_1 受容体遮断作用を持つため、類薬の添付文書を参考に設定した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
アドレナリン （ボスミン）	アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。	
(2) 〔併用注意〕（併用に注意すること）			本剤は中枢神経抑制作用を持つため、類薬の添付文書を参考に設定した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
中枢神経抑制剤 （バルビツール酸誘導体等） アルコール	中枢神経抑制作用があるので、減量するなど注意すること。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。	
ドパミン作動薬	相互に作用を減弱することがある。	本剤はドパミン遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において作用が拮抗する可能性がある。	本剤はドパミン受容体遮断作用を持つため、類薬の添付文書を参考に設定した。
降圧剤	降圧作用が増強するおそれがある。	本剤の α 受容体遮断作用により降圧剤の作用を増強する可能性がある。	本剤は α_1 受容体遮断作用を持つため、CCDS 及び類薬の添付文書を参考に設定した。
抗コリン作用を有する薬剤	抗コリン作用を増強させるおそれがある。	併用により抗コリン作用が強くなる可能性がある。	併用により抗コリン作用が強くなる可能性があるため、類薬の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）			設定根拠
CYP1A2 を阻害する薬剤 （フルボキサミン等）	本剤の血中濃度が増加し、作用を増強するおそれがある。	これらの薬剤は CYP1A2 を阻害することから本剤の代謝が阻害される可能性がある。	<i>in vitro</i> 試験で本剤は CYP1A2 により代謝されることが示されており、また外国臨床薬理試験（041033 試験）において CYP1A2 阻害薬であるフルボキサミンと本剤を併用投与した時、本剤の血漿中濃度が上昇することが認められたため設定した。
パロキセチン	本剤投与中に、パロキセチンを単回投与した際に、パロキセチンの C_{max} 及び AUC がそれぞれ 82% 及び 92% 増加したとの報告がある。 本剤投与中に、パロキセチンの投与を開始する場合には、パロキセチンの投与開始量を適宜減量するなど慎重に投与し、観察を十分に行うこと。	パロキセチンは CYP2D6 で代謝され、CYP2D6 阻害作用を有する。本剤はパロキセチンの CYP2D6 阻害作用を増強する可能性がある。	<i>in vitro</i> 試験で弱くはあるが本剤は CYP2D6 の基質となることが示され、また外国臨床薬理試験（25525 試験）において CYP2D6 で代謝され CYP2D6 を阻害する薬剤であるパロキセチンと本剤を併用投与した時、パロキセチンの血漿中濃度が上昇することが示されたため設定した。
(4) 副作用 承認時まで実施されたプラセボ対照比較試験（国際共同第Ⅲ相試験）及び長期投与試験（国際共同長期継続投与試験、国内長期投与試験）における安全性評価対象例 557 例中（日本人患者 365 例を含む）、副作用（臨床検査値異常含む）が 369 例（66.2%）に認められた。主な副作用は、傾眠 72 例（12.9%）、口の感覚鈍麻 56 例（10.1%）、アカシジア 47 例（8.4%）、錐体外路障害 35 例（6.3%）、体重増加 35 例（6.3%）、浮動性めまい 29 例（5.2%）であった。			日本を含む国際共同試験（第Ⅲ相試験及び長期継続投与試験）及び国内長期投与試験の成績に基づき設定した。
1) 重大な副作用 ① 悪性症候群（Syndrome malin）（1%未満） 悪性症候群があらわれることがあるので、発熱、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、白血球数増加、血清 CK（CPK）上昇等の異常が認められた場合には、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理と共に適切な処置を行うこと。また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられ、急性腎不全に至ることがあるので注意すること。			日本を含む国際共同試験（第Ⅲ相試験及び長期継続投与試験）及び国内長期投与試験の成績に基づき設定した。
② 遅発性ジスキネジア（1%未満） 口周部等の不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。			日本を含む国際共同試験（第Ⅲ相試験及び長期継続投与試験）及び国内長期投与試験の成績に基づき設定した。
③ 肝機能障害（頻度不明）^{注2)} AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、ALP の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。			外国臨床試験成績及び外国市販後データに基づき、類薬の添付文書を参考に設定した。
④ ショック、アナフィラキシー（頻度不明）^{注2)} ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。			外国臨床試験成績及び外国市販後データに基づき設定した。

使用上の注意（案）					設定根拠
⑤ 舌腫脹（1%未満）、咽頭浮腫（頻度不明） ^{注2)} 舌腫脹、咽頭浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、嚥下障害、呼吸困難等を伴うことがあるので注意すること。					国内外臨床試験成績及び外国市販後データに基づき設定した。
⑥ 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡（頻度不明） ^{注2)} 高血糖や糖尿病の悪化があらわれた場合、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、血糖値の測定や、口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。					外国臨床試験成績及び外国市販後データに基づき、類薬の添付文書を参考に設定した。
⑦ 低血糖（頻度不明） ^{注2)} 低血糖があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。					外国臨床試験成績及び外国市販後データに基づき、類薬の添付文書を参考に設定した。
⑧ 横紋筋融解症（頻度不明） ^{注2)} 横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。					外国臨床試験成績及び外国市販後データに基づき、類薬の添付文書を参考に設定した。
⑨ 無顆粒球症（頻度不明） ^{注2)} 、白血球減少（1%未満） 無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。					国内外臨床試験成績及び外国市販後データに基づき、類薬の添付文書を参考に設定した。
⑩ 肺塞栓症、深部静脈血栓症（頻度不明） ^{注2)} 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。					副作用のリスクを最小限にするため、類薬の添付文書を参考に設定した。
⑪ 痙攣（1%未満） 痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。					日本を含む国際共同試験（第Ⅲ相試験及び長期継続投与試験）、国内長期投与試験の成績及び外国市販後データに基づき、類薬の添付文書を参考に設定した。
⑫ 麻痺性イレウス（頻度不明） ^{注2)} 腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。					副作用のリスクを最小限にするため、類薬の添付文書を参考に設定した。
2) その他の副作用 下記副作用があらわれることがあるので、このような異常が認められた場合には、症状に応じ、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。					国内外臨床試験成績、外国市販後データ及びCCDSに基づき設定した。
種類\頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注2)}	
血液及びリンパ系障害	—	—	—	好中球減少症	
内分泌障害	—	高プロラクチン血症	—	—	
代謝及び栄養障害	—	—	食欲亢進、脂質異常症、食欲減退、高脂血症	体液貯留	

使用上の注意（案）					設定根拠
精神障害	—	激越、不眠症	攻撃性、不安、易刺激性、気分動揺、パニック発作、落ち着きのなさ、睡眠障害、自殺念慮	錯乱状態、精神病的障害、悪夢、躁病、うつ病	
神経系障害	アカシジア、浮動性めまい、錐体外路障害、傾眠	味覚異常、頭痛、パーキンソニズム、鎮静、振戦	運動緩慢、痙攣、構語障害、ジスキネジア、ジストニア、感覚鈍麻、失神、舌の麻痺、口下顎ジストニア	下肢静止不能症候群	
眼障害	—	—	調節障害、眼痛、眼球回転発作、霧視	—	
心臓障害	—	—	動悸、洞性徐脈、頻脈	洞性頻脈、脚ブロック	
血管障害	—	—	高血圧、低血圧	起立性低血圧	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	—	—	呼吸困難	咽喉絞扼感、咽頭感覚鈍麻	
胃腸障害	口の感覚鈍麻	便秘、悪心、口腔内不快感、流涎過多、嘔吐、口の錯感覚	口腔内潰瘍形成、腹部不快感、嚥下障害、舌痛	変色歯、口内炎、口腔粘膜水疱形成	
肝胆道系障害	—	肝機能異常	—	—	
皮膚及び皮下組織障害	—	—	異汗性湿疹、そう痒症、小水疱性湿疹、多汗症、発疹、脱毛症	顔面腫脹、蕁麻疹、血管浮腫、全身性皮疹	
筋骨格系及び結合組織障害	—	—	筋固縮、筋緊張、筋骨格硬直、四肢痛、筋肉痛、関節痛	筋痙縮、筋攣縮、関節腫脹、筋力低下	
腎及び尿路障害	—	—	—	遺尿、尿失禁	
生殖系及び乳房障害	—	—	不規則月経	乳汁漏出症、無月経	
免疫系障害	—	—	—	過敏症	
一般・全身障害及び投与部位の状態	—	口渇、倦怠感	無力症、胸部不快感、疲労、歩行障害、末梢性浮腫、浮腫	異常感、局所腫脹	
臨床検査	体重増加	ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、血中CPK増加、血中プロラクチン増加、γ-GTP増加、体重減少	血中コレステロール増加、血中ブドウ糖増加、血中インスリン増加、血中トリグリセリド増加、心電図QT延長、好酸球数増加、グリコヘモグロビン増加、低比重リポ蛋白増加、尿中蛋白陽性、血中ALP増加	心拍数増加、血圧上昇	

使用上の注意（案）					設定根拠
その他	—	—	転倒	—	
注 2) 国際共同第Ⅲ相試験及び国際共同長期継続投与試験以外の外国の臨床試験又は市販後において認められた副作用のため頻度不明					
(5) 高齢者への投与 高齢者の薬物動態試験で曝露量の増加が認められているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔【薬物動態】の項参照〕					外国臨床試験（A7501021）において高齢患者では成人患者より本剤の曝露量が 23～52%高くなることが示されたため設定した。
(6) 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。動物実験（ウサギ、ラット）では、生殖発生毒性試験において催奇形性は認められなかったが、着床後胚損失率・出生児死亡数の増加（ラット）、胎児・出生児の体重増加抑制（ウサギ、ラット）、出生児の身体・機能発達への影響（ラット）が認められた。〕					国内臨床試験において妊娠中の婦人への使用経験がないため、非臨床試験成績及び類薬の添付文書を参考に設定した。
2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕					非臨床試験成績（INT00002409）に基づき設定した。
(7) 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔国内での使用経験がない。〕					国内において小児への使用経験がないため、類薬の添付文書を参考に設定した。
(8) 過量投与 症状： 過量投与に関する情報は少ないが、臨床症状として激越、錯乱状態、アカシジア、口腔顔面ジストニア、鎮静の症状及び無症候性心電図所見（徐脈、上室性波形及び心室内伝導遅延）が報告されている。 過量投与の管理： 特異的解毒剤は知られていない。本剤を過量に服用した場合は、補助療法、気道確保、酸素吸入、換気及び症状管理に集中すること。直ちに心機能のモニターを開始し、心電図で不整脈の発現を継続的にモニターしながら患者が回復するまで十分に観察すること。なお、他剤服用の可能性が考えられる場合はその影響にも留意すること。 低血圧及び循環虚脱の場合には、静脈内注入剤や交感神経作動薬などを用いて、適切な方法で治療する。アドレナリン、ドパミンあるいは他のβ刺激薬は低血圧を更に悪化させる可能性があるため、使用すべきではない。重度の錐体外路症状の場合は、抗コリン薬を投与する。患者が回復するまで、綿密な医学的監視とモニタリングを継続する。					国内外臨床試験成績及び本剤の薬理作用に基づき、CCDS を参考に設定した。
(9) 適用上の注意 以下の点について、患者等に指導すること。 1) ブリスターシートから取り出して舌下投与すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕					本剤と製剤原理（ザイデイス錠）が同じ他剤の添付文書及び日薬連発 240 号（平成 8 年）を参考に設定した。
2) ブリスターシートから取り出す際には、裏面のシートを剥がした後、錠剤をゆっくりつまんで取り出すこと。錠剤をつぶさないこと。欠けや割れが生じた場合は全量を舌下に入れること。〔本剤は通常の錠剤に比べてやわらかいため、シートを剥がさずに押し出そうとしたり、シートを切ったり、破ったりすると割れることがある。〕					本剤と製剤原理（ザイデイス錠）が同じ他剤の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
3) 吸湿性であるため、使用直前に乾いた手でブリストアシートから取り出し、直ちに舌下に入れること。	本剤と製剤原理（ザイデイス錠）が同じ他剤の添付文書を参考に設定した。
4) 本剤は舌下の口腔粘膜より吸収されて効果を発現するため、飲み込まないこと。	本剤は舌下の口腔粘膜から吸収される薬剤であるため設定した。
5) 水なしで投与し、舌下投与後 10 分間は飲食を避けること。	外国臨床薬理試験（25537 試験）において、本剤は投与直後、飲水の影響を受けることが示されたため、設定した。
(10) その他の注意 1) 本剤による治療中、原因不明の死亡が報告されている。	国内臨床試験成績に基づき、類薬の添付文書を参考に設定した。
2) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした 17 の臨床試験において、類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が 1.6～1.7 倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。	副作用のリスクを最小限にするため、類薬の添付文書を参考に設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

本薬の一般名称（JAN）は、平成 26 年 7 月 15 日に申請し、平成 27 年 5 月 18 日付薬食審査発 0518 第 5 号通知のとおり決定された。

－ 一般名

日本名 アセナピンマレイン酸塩

英 名 Asenapine Maleate

－ 化学名

日本名 (3a*RS*,12b*RS*)-5-クロロ-2-メチル-2,3,3a,12b-テトラヒドロ-1*H*-ジベンゾ[2,3:6,7]
オキセピノ[4,5-*c*]ピロール 一マレイン酸塩

英 名 (3a*RS*,12b*RS*)-5-Chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1*H*-dibenzo[2,3:6,7]oxepino
[4,5-*c*]pyrrole monomaleate

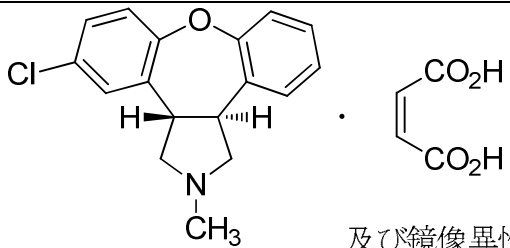
1.9.2 INN

INN は WHO Drug Information, Vol.17, No.2, 2003, r-INN: List 49 に以下のように収載されている。

INN : Asenapine

化学名 : (3a*RS*,12b*RS*)-5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1*H*-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-*c*]pyrrole

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(3aRS,12bRS)-5-クロロ-2-メチル-2,3,3a,12b-テトラヒドロ-1 <i>H</i> -ジベンゾ[2,3:6,7]オキセピノ[4,5- <i>c</i>]ピロール（別名：アセナピン）、その塩類及びその製剤																																																			
構造式	 及び鏡像異性体																																																			
効能・効果	統合失調症																																																			
用法・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。																																																			
劇薬等の指定																																																				
市販名及び有効成分・分量	原体：アセナピンマレイン酸塩 製剤：シクレスト舌下錠5mg（1錠中アセナピンマレイン酸塩7.03mg（アセナピンとして5.00mg）含有） シクレスト舌下錠10mg（1錠中アセナピンマレイン酸塩14.06mg（アセナピンとして10.00mg）含有）																																																			
毒性	<単回投与毒性> <table><tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>性</th><th>LD₅₀ (mg/kg)^a</th></tr><tr><td>ラット</td><td>経口</td><td>♂♀</td><td>♂ 150, ♀ 110</td></tr><tr><td>ラット</td><td>静脈内</td><td>♂♀</td><td>♂, ♀ >21</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>経口</td><td>♂</td><td>♂ >200</td></tr></table> ^aアセナピンマレイン酸塩としての用量 <反復投与毒性> <table><tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>性</th><th>投与量^a (mg/kg/日)</th><th>無毒性量^a (mg/kg/日)</th><th>主な毒性所見</th></tr><tr><td>ラット</td><td>52週間</td><td>経口</td><td>♂♀</td><td>0.6, 3.6, 21.6 (0.3, 1.8, 10.8 BID^b)</td><td>0.6</td><td>全身状態の悪化</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>4週間</td><td>経口</td><td>♂♀</td><td>20, 40, 80</td><td><20</td><td>肝毒性</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>13週間</td><td>経口</td><td>♂♀</td><td>1.25, 7.5, 20</td><td>1.25</td><td>肝毒性</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>39週間</td><td>静脈内</td><td>♂♀</td><td>0.1, 0.4, 1.6</td><td>1.6</td><td>なし</td></tr></table> ^aアセナピンマレイン酸塩としての用量 ^b1日2回投与	動物種	投与経路	性	LD ₅₀ (mg/kg) ^a	ラット	経口	♂♀	♂ 150, ♀ 110	ラット	静脈内	♂♀	♂, ♀ >21	イヌ	経口	♂	♂ >200	動物種	投与期間	投与経路	性	投与量 ^a (mg/kg/日)	無毒性量 ^a (mg/kg/日)	主な毒性所見	ラット	52週間	経口	♂♀	0.6, 3.6, 21.6 (0.3, 1.8, 10.8 BID ^b)	0.6	全身状態の悪化	イヌ	4週間	経口	♂♀	20, 40, 80	<20	肝毒性	イヌ	13週間	経口	♂♀	1.25, 7.5, 20	1.25	肝毒性	イヌ	39週間	静脈内	♂♀	0.1, 0.4, 1.6	1.6	なし
動物種	投与経路	性	LD ₅₀ (mg/kg) ^a																																																	
ラット	経口	♂♀	♂ 150, ♀ 110																																																	
ラット	静脈内	♂♀	♂, ♀ >21																																																	
イヌ	経口	♂	♂ >200																																																	
動物種	投与期間	投与経路	性	投与量 ^a (mg/kg/日)	無毒性量 ^a (mg/kg/日)	主な毒性所見																																														
ラット	52週間	経口	♂♀	0.6, 3.6, 21.6 (0.3, 1.8, 10.8 BID ^b)	0.6	全身状態の悪化																																														
イヌ	4週間	経口	♂♀	20, 40, 80	<20	肝毒性																																														
イヌ	13週間	経口	♂♀	1.25, 7.5, 20	1.25	肝毒性																																														
イヌ	39週間	静脈内	♂♀	0.1, 0.4, 1.6	1.6	なし																																														

副作用	副作用発現率：369 例/557 例=66.2%	
	副作用の種類	例数/評価例数（発現率） ^a
	傾眠	72/557（12.9%）
	口の感覚鈍麻	56/557（10.1%）
	アカシジア	47/557（8.4%）
	錐体外路障害	35/557（6.3%）
	体重増加	35/557（6.3%）
	浮動性めまい	29/557（5.2%）
	便秘	18/557（3.2%）
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18/557（3.2%）
	鎮静	17/557（3.1%）
会社	Meiji Seika ファルマ株式会社 製剤：輸入	

CTD添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.1-5mg	Asenapine 5 mg Tablets (fast dissolving); Description and Composition of the Drug Product	■■■■■ et al.	20■■.■	—	海外	—	評価
3.2.P.2-01	Asenapine Tablets (fast dissolving); Pharmaceutical development: drug substance	■■■■■ et al.	20■■.■	—	海外	—	評価
3.2.P.2-02	Asenapine Tablets (fast dissolving); Pharmaceutical development: excipients	■■■■■	20■■.■	—	海外	—	評価
3.2.P.2-03	Asenapine Tablets (fast dissolving); Pharmaceutical development: formulation development	■■■■■	20■■.■■	—	海外	—	評価
3.2.P.2-04	Asenapine Tablets (fast dissolving); Pharmaceutical development: Overages	■■■■■ et al.	20■■.■	—	海外	—	評価
3.2.P.2-05	Asenapine Tablets (fast dissolving); Pharmaceutical development: physicochemical and biological properties	■■■■■ et al.	20■■.■■	—	海外	—	評価
3.2.P.2-06	Asenapine Tablets (fast dissolving); Pharmaceutical Development: Manufacturing process development	■■■■■ et al.	20■■.■	—	海外	—	評価
3.2.P.2-07	Asenapine tablets (fast-dissolving); Pharmaceutical Development: Container Closure System	■■■■■ et al.	20■■.■	—	海外	—	評価

CTD添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.2-08	Asenapine Tablets (fast dissolving); Pharmaceutical Development: Microbiological Attributes	■■■■■ et al.	20■■.■■	—	海外	—	評価
3.2.P.2-09	Asenapine Tablets (fast dissolving); Pharmaceutical Development: Compatibility	■■■■■	20■■.■■	—	海外	—	評価
3.2.P.2-10	S20973: アセナピンマレイン酸塩舌下錠 生物学的同等性試験に関する溶出試験	■■■■■	20■■.■■ - ■■	Meiji Seika ファルマ CMC 研究所	国内	—	評価
3.2.P.3.1	製造業者(シクレスト舌下錠 5 mg/10 mg、舌下錠)	Meiji Seika ファルマ	20■■.■■	—	国内	—	評価
3.2.P.3.2-5mg	Asenapine 5 mg Tablets (fast dissolving); Batch Formula	■■■■■	20■■.■■	—	海外	—	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール(シクレスト舌下錠 5 mg/10 mg、舌下錠)	Meiji Seika ファルマ	20■■.■■	—	国内	—	評価
3.2.P.3.4	Asenapine Tablets (fast dissolving); Controls of Critical Steps and Intermediates	■■■■■ et al.	20■■.■■	—	海外	—	評価
3.2.P.3.5	Asenapine Tablets (fast dissolving); Process Validation and/or Evaluation: process validation report (■■■■■)	■■■■■	20■■.■■	—	海外	—	評価

CTD添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.4.1	Asenapine Tablets (fast dissolving); Quality of excipients	■■■■■	20■■.■	—	海外	—	評価
3.2.P.5.1-5mg	Asenapine 5 mg tablets (fast dissolving); Specification(s)	■■■■■ et al.	20■■.■■	—	海外	—	評価
3.2.P.5.2-01	Drug Product: General analytical method; Appearance by Visual Examination	■■■■■	20■■.■■	—	海外	—	評価
3.2.P.5.2-02	Drug Product: General analytical method; Color by Visual Examination	■■■■■	20■■.■	—	海外	—	評価
3.2.P.5.2-03	Asenapine (Org 5222) Tablets 5 mg and 10 mg fast dissolving; Assay and identification of asenapine and determination of degradation products by high performance liquid chromatography	■■■■■	20■■.■■	—	海外	—	評価
3.2.P.5.2-04	Asenapine (Org 5222) tablets 1 mg to 20 mg (fast dissolving); Water Content Determination by Coulometric Means	■■■■■	20■■.■■	—	海外	—	評価
3.2.P.5.2-05	Asenapine (Org 5222) Tablets 1 to 15 mg (fast dissolving); Uniformity of Content by high performance liquid chromatography	■■■■■	20■■.■	—	海外	—	評価
3.2.P.5.2-06	Asenapine (Org 5222) tablets 1 mg to 20 mg (fast dissolving); Disintegration Test	■■■■■	20■■.■■	—	海外	—	評価

CTD添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.5.3-01	Asenapine (Org 5222) tablets 0.5 mg to 20 mg fast dissolving; Validation of the assay and identification of asenapine and determination of degradation products by high performance liquid chromatography	■■■■ et al.	20■■.■■	—	海外	—	評価
3.2.P.5.3-02	Asenapine (Org 5222) tablets 2.5 mg - 15 mg (fast dissolving); Validation of the single tablet assay of asenapine by high performance liquid chromatography	■■■■	20■■.■■	—	海外	—	評価
3.2.P.5.4-01-5mg	Asenapine 5 mg Tablets (fast dissolving); Batch Analysis	■■■■■■	20■■.■■	—	海外	—	評価
3.2.P.5.4-02-5mg	ロット分析(シクレスト舌下錠 5mg、舌下錠)	Meiji Seika ファルマ	20■■.■■	—	国内	—	評価
3.2.P.5.5-01	Asenapine Tablets (fast dissolving); Characterization of Impurities	■■■■	20■■.■■	—	海外	—	評価
3.2.P.5.5-02	Asenapine maleate (Org 5222); Elucidation of structure of 類縁物質 C*	■■■■■■ et al.	20■■.■■	—	海外	—	評価
3.2.P.5.5-03	Asenapine maleate (Org 5222); Elucidation of structure of 類縁物質 F*	■■■■■■ et al.	20■■.■■	—	海外	—	評価
3.2.P.5.5-04	Asenapine maleate (Org 5222); Elucidation of structure of 類縁物質 D*	■■■■■■ et al.	20■■.■■	—	海外	—	評価

* 新薬情報提供時に置換えた

CTD添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.5.5-05	Asenapine maleate (Org 5222); Elucidation of structure of 類縁物質 E*	■■■■■ et al.	20■■.■	—	海外	—	評価
3.2.P.5.6-5mg	Asenapine 5 mg Tablets (fast dissolving); Justification of specification(s)	■■■■■ et al.	20■■.■■	—	海外	—	評価
3.2.P.6-01	Asenapine maleate (Org 5222); Impurity reference standard 類縁物質 D*	■■■■■ et al.	20■■.■	—	海外	—	評価
3.2.P.6-02	Asenapine maleate (Org 5222); Impurity reference standard 類縁物質 E*	■■■■■ et al.	20■■.■	—	海外	—	評価
3.2.P.7-01	Asenapine tablets (fast-dissolving); Container closure system, general description	■■■■■	20■■.■	—	海外	—	評価
3.2.P.7-02	Container Closure System - Forming Foil	MSD	20■■.■	—	海外	—	評価
3.2.P.7-03	Container Closure System - Lidding Foil	MSD	20■■.■	—	海外	—	評価
3.2.P.8.1-5mg	Asenapine 5 mg Tablets (fast dissolving); Stability Summary and Conclusions	■■■■■	20■■.■	—	海外	—	評価

CTD添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.8.3-01-5mg	Asenapine 5 mg Tablets (fast dissolving); Stability report for the long term and accelerated stability study of the primary stability batches [REDACTED], [REDACTED] and [REDACTED] after 36 months of storage	[REDACTED]	20[REDACTED].[REDACTED]	—	海外	—	評価
3.2.P.8.3-02-5mg	Asenapine 5 mg Tablets (fast dissolving); Stability report of the confirmatory photostability study of registration batch [REDACTED]	[REDACTED] et al.	20[REDACTED].[REDACTED]	—	海外	—	評価
3.2.P.8.3-03-5mg	Asenapine Sublingual Tablets (Org 5222) 5mg (fast dissolving); Stability report for the long term and accelerated stability study of the validation of Asenapine sublingual tablets unflavored full scale batches [REDACTED], [REDACTED] up to Actual End of shelf life [REDACTED])	[REDACTED]	20[REDACTED].[REDACTED]	—	海外	—	評価
3.2.P.8.3-04-5mg	Asenapine Sublingual Tablets (Org 5222) 5mg (fast dissolving); Stability report for the long term and accelerated stability study of the validation of Asenapine sublingual tablets unflavored full scale batches [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] up to 36 months ([REDACTED])	[REDACTED]	20[REDACTED].[REDACTED]	—	海外	—	評価
3.2.P.1-10mg	Asenapine 10 mg Tablets (fast dissolving); Description and Composition of the Drug Product	[REDACTED] et al.	20[REDACTED].[REDACTED]	—	海外	—	評価
3.2.P.3.2-10mg	Asenapine 10 mg Tablets (fast dissolving); Batch Formula	[REDACTED]	20[REDACTED].[REDACTED]	—	海外	—	評価
3.2.P.5.1-10mg	Asenapine 10 mg tablets (fast dissolving); Specification(s)	[REDACTED] et al.	20[REDACTED].[REDACTED]	—	海外	—	評価
3.2.P.5.4-01-10mg	Asenapine 10 mg Tablets (fast dissolving); Batch Analysis	[REDACTED]	20[REDACTED].[REDACTED]	—	海外	—	評価

CTD添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.5.4-02-10mg	ロット分析（シクレスト舌下錠 10mg、舌下錠）	Meiji Seika ファルマ	20■■.■	—	国内	—	評価
3.2.P.5.6-10mg	Asenapine 10 mg Tablets (fast dissolving); Justification of specification(s)	■■■■■ et al.	20■■.■■	—	海外	—	評価
3.2.P.8.1-10mg	Asenapine 10 mg Tablets (fast dissolving); Stability Summary and Conclusions	■■■■■	20■■.■	—	海外	—	評価
3.2.P.8.3-01-10mg	Asenapine 10 mg Tablets (fast dissolving); Stability report for the long term and accelerated stability study of the primary stability batches ■■■■, ■■■■ and ■■■■ after 36 months of storage	■■■■■	20■■.■	—	海外	—	評価
3.2.P.8.3-02-10mg	Asenapine 10 mg Tablets (fast dissolving); Stability report of the confirmatory photostability study of registration batch ■■■■	■■■■■ et al.	20■■.■	—	海外	—	評価
3.2.P.8.3-03-10mg	Asenapine Sublingual Tablets (Org 5222) 10mg (fast dissolving); Stability report for the long term and accelerated stability study of the validation of Asenapine sublingual tablets full scale batches ■■■■, ■■■■, ■■■■ up to Actual End of shelf life (■■■■)	■■■■■	20■■.■	—	海外	—	評価
3.2.P.8.3-04-10mg	Asenapine Sublingual Tablets (Org 5222) 10mg (fast dissolving); Stability report for the long term and accelerated stability study of the validation of Asenapine sublingual tablets full scale batches ■■■■, ■■■■, ■■■■ up to 36 months (■■■■)	■■■■■	20■■.■	—	海外	—	評価
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluaion	MSD, Meiji Seika ファルマ	20■■.■■	—	海外	—	評価

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.1-01	R&DRR INT00002643: Comparison of the human receptor binding properties of asenapine with its enantiomers, n-desmethyl & n-oxide metabolites and seven antipsychotic drugs	■■■■ et al.	20■■.■■.■■ 20■■.■■.■■	■■■■ (オランダ, イギリス) ■■■■ (アメリカ) ■■■■ (イギリス) ■■■■ (アメリカ) ■■■■ (台湾) ■■■■ (フランス)	海外	—	参考
4.2.1.1-02	SDGRR 2420: CNS-pharmacological data	■■■■	19■■.■■.■■ 19■■.■■.■■	■■■■ (オランダ)	海外	—	参考
4.2.1.1-03	SDGRR 4393: Pharmacological data on Org 5222: Supplement to two previous pharmacological basic data reports on Org 5222 (SDG Release Report Nos. 2420 and 2868)	■■■■ et al.	19■■.■■.■■ 19■■.■■.■■	■■■■ (オランダ)	海外	—	参考
4.2.1.1-04	R&DRR INT00013348: Effects in human receptor functional assays	■■■■ et al.	20■■.■■.■■ 20■■.■■.■■	■■■■ (オランダ, イギリス) ■■■■ (アメリカ)	海外	—	評価
4.2.1.1-05	RR 810-00111: Functional characterization of asenapine and its desmethyl metabolite at the human 5-HT _{2B} receptor using FLIPR	■■■■ et al.	20■■.■■.■■	■■■■ (アメリカ)	海外	—	評価
4.2.1.1-06	Asenapine, a novel psychopharmacologic agent: preclinical evidence for clinical effects in schizophrenia	Franberg O et al.	—	Karolinska Institutet (スウェーデン)	海外	Psychopharmacology 2008	参考
4.2.1.1-07	RR 740-03738: Functional characterization of asenapine (Org 5222) and its human metabolites at metabotropic glutamate receptors using FLIPR	■■■■ et al.	20■■.■■.■■ 20■■.■■.■■	■■■■ (アメリカ)	海外	—	評価

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.1-08	Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding	Schotte A et al.	—	Janssen Research Foundation (ベルギー)	海外	Psycho pharma cology 1996	参考
4.2.1.1-09	RR 810-00187: In vivo D _{2/3} and 5-HT _{2A} receptor occupancy in rat brain: comparison of asenapine, a novel psychopharmacologic agent, with risperidone and olanzapine	■■■■ et al.	20■■■■ 20■■■■	■■■■ (アメリカ)	海外	—	評価
4.2.1.1-10	R&DRR INT00096944: Electrophysiological characterisation of the effects at 5-HT _{1A} , 5-HT _{2A} , A ₂ -adrenergic and D ₂ receptors in the rat brain	■■■■	20■■■■ 20■■■■	■■■■ (カナダ)	海外	—	参考
4.2.1.1-11	R&DRR INT00004834: Acute and chronic effects of asenapine in rat brain - a microdialysis study	■■■■	20■■■■ 20■■■■	■■■■ (アメリカ)	海外	—	参考
4.2.1.1-12	R&DRR INT00004848: Autoradiographic evaluation of ³ H-asenapine binding and the effect of acute asenapine administration on c-fos mRNA expression in rat brain	■■■■ et al.	20■■■■ 20■■■■	■■■■ (イギリス)	海外	—	参考
4.2.1.1-13	R&DRR NL0050575: Additional behavioural pharmacology of Org 5222: supplement to pharmacological basic data reports (SDG Release Report Nos. 2420, 2868 and 4393)	■■■■ et al.	不明- 19■■■■	■■■■ (イギリス)	海外	—	評価
4.2.1.1-14	RR 810-00054: Effects of the novel psychopharmacological agent asenapine on amphetamine-stimulated and spontaneous locomotor activity in the rat	■■■■ et al.	20■■■■ 20■■■■	■■■■ (アメリカ)	海外	—	評価
4.2.1.1-15	RR 810-00065: Effects of asenapine on the acoustic startle response and prepulse inhibition in apomorphine-treated rats	■■■■ et al.	20■■■■ 20■■■■	■■■■ (アメリカ)	海外	—	参考

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.1-16	R&DRR INT00094508: Report on the beneficial effect of asenapine on attentional set-shifting in male lister hooded rats with lesions of the medial prefrontal cortex	■■■■ et al.	20■■- 20■■	■■■■ (イギリス)	海外	—	評価
4.2.1.1-17	R&DRR INT00097295: Effects of asenapine on psychotomimetic-induced cued reversal learning deficit in the rat	■■■■	20■■- 20■■	■■■■ (イギリス)	海外	—	参考
4.2.1.1-18	R&DRR INT00006292: Effects of asenapine on cognitive function in a non-human primate model of cognitive dysfunction	■■■■	20■■- 20■■	■■■■ (アメリカ)	海外	—	評価
4.2.1.1-19	R&DRR INT00004830: Antidepressant-like effect of asenapine in a chronic mild stress model of depression	■■■■	20■■- 20■■	■■■■ (ポーランド)	海外	—	参考
4.2.1.1-20	R&DRR NL0017668: The behavioural effects of Org 5222 (i.m.) in cebus nonhuman primates	■■■■	不明- 19■■	■■■■ (アメリカ)	海外	—	参考
4.2.1.1-21	R&DRR INT00003062: In Vivo (acute behavioural models)	■■■■ et al.	20■■- 20■■	■■■■ (イギリス) ■■■■ (アメリカ)	海外	—	評価
4.2.1.1-22	SDGRR 2868: CNS-pharmacological data on the enantiomers and a metabolite of Org 5222	■■■■ et al.	19■■- 19■■	■■■■ (オランダ)	海外	—	参考
4.2.1.1-23	R&DRR INT00003223: Determination of human receptor binding profile for asenapine and selected metabolites	■■■■ et al.	20■■- 20■■	■■■■ (イギリス)	海外	—	評価

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.3-01	SDGRR 3695: The effects of Org 5222 and its demethyl derivative - 類縁物質 G* in the isolated carotid sinus preparations of anaesthetised dogs, on KCl induced contractions of rabbit aorta and on guinea-pig ventricular papillary muscle	■■■■■ et al.	19■■■■ 19■■■■	■■■■■ (オランダ)	海外	—	参考
4.2.1.3-02	SDGRR 4297: Comparative cardiovascular effects of Org 5222 and its metabolite 類縁物質 H* in vivo (conscious dog and anaesthetised rat) and in vitro (isolated rabbit atrial and ventricular tissue).	■■■■■ et al.	不明- 19■■■■	■■■■■ (オランダ)	海外	—	参考
4.2.1.3-03	R&DRR NL0047838: Org 5222 - evaluation of effect on cardiac action potential in isolated canine Purkinje fibres.	■■■■■ et al.	20■■■■ 20■■■■	■■■■■ (フランス)	海外	—	評価
4.2.1.3-04	R&DRR NL0050226: 類縁物質 G* - Evaluation of effect on cardiac action potential in isolated canine Purkinje fibres.	■■■■■ et al.	20■■■■ 20■■■■	■■■■■ (フランス)	海外	—	評価
4.2.1.3-05	RR 745-04051: Safety pharmacology - in vitro hERG Patch Clamp Assay of asenapine (Org 5222), 類縁物質 G* (Desmethyl-Asenapine), and 類縁物質 I* -0 (Asenapine N ⁺ -Glucuronide)	■■■■■	20■■■■ 20■■■■	■■■■■ (アメリカ)	海外	—	参考
4.2.1.3-06	SDGRR 2820: Effects on the gastro-intestinal system and local anaesthetic effects in animals	■■■■■	不明- 19■■■■	■■■■■ (オランダ)	海外	—	参考
4.2.1.3-07	SDGRR 4705: Effects of Org 5222 and its demethyl metabolite (類縁物質 G*) on sympathetic responses in the pithed rat	■■■■■ et al.	不明- 19■■■■	■■■■■ (オランダ)	海外	—	参考
4.2.1.3-08	R&DRR NL0047654: A subcutaneous single dose respiratory study with Org 5222 in conscious Wistar rats	■■■■■	20■■■■ 20■■■■	■■■■■ (フランス)	海外	—	評価

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.3-09	SDGRR 2749: The endocrinological profile of Org 5222	██████████	19██.██- 19██.██	██████████ (オランダ)	海外	—	参考
4.2.1.3-10	SDGRR 2750: Cardiovascular and haemodynamic effects of Org 5222 in cats, rabbits and dogs.	██████████ et al.	19██.██- 19██.██	██████████ (オランダ)	海外	—	参考
4.2.1.3-11	SDGRR 4130: Comparative haemodynamics, electrocardiography, orthostatic hypotension, and pharmacokinetics of oral and sublingual Org 5222 in the conscious Beagle dog	██████████ et al.	不明- 19██.██	██████████ (オランダ)	海外	—	参考
4.2.1.3-12	R&DRR INT00002533: A statistical analysis of a cardiovascular safety pharmacology study with male Beagle dogs to investigate the influence of asenapine on the QT interval corrected for changes in heart rate according to Bazett, Fridericia and Van de Water	██████████ et al.	不明- 20██.██	██████████ (国不明)	海外	—	参考
4.2.1.3-13	R&DRR NL0001234: Comparative hemodynamics, electrocardiography, orthostatic hypotension, and pharmacokinetics of the Org 5222 enantiomers (鏡像異性体A* and 鏡像異性体B*) in the conscious Beagle dog following oral and sublingual single dose administration	██████████ et al.	不明- 19██.██	██████████ (オランダ)	海外	—	参考
4.2.1.3-14	SDGRR 3325: Cardiovascular effects of Org 5222 in the α -chloralose anaesthetised dog	██████████ et al.	不明- 19██.██	██████████ (オランダ)	海外	—	参考
4.2.1.3-15	SDGRR 3697: Cardiovascular effects of 類縁物質G* in the α -chloraloe anaesthetised dog	██████████ et al.	不明- 19██.██	██████████ (オランダ)	海外	—	参考
4.2.2.1-01	R&DRR NL0013293: Validation of the liquid chromatographic/mass spectrometric detection assay for the determination of Org 5222 in mouse plasma	██████████	19██.██- 19██.██	██████████ (フランス)	海外	—	評価

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.1-02	R&DRR INT00012139: Validation of an LC-MS assay for the determination of the asenapine (Org 5222) enantiomers 鏡像異性体A* and 鏡像異性体B* and the presence of the metabolite 類縁物質G* in mouse plasma	■■■■■	20■■.■■.■■ - 20■■.■■.■■	■■■■■■■■■■ (オランダ)	海外	—	評価
4.2.2.1-03	R&DRR NL0012574: Validation of the liquid chromatographic/mass spectrometric detection assay for the determination of Org 5222 in rat plasma	■■■■■	19■■.■■.■■ - 19■■.■■.■■	■■■■■■■■■■ (フランス)	海外	—	評価
4.2.2.1-04	R&DRR INT00031115: Validation of a method for the determination of asenapine and desmethylenapine in rat EDTA plasma samples by LC-MS/MS	■■■■■	20■■.■■.■■ - 20■■.■■.■■	■■■■■■■■■■ (オランダ)	海外	—	評価
4.2.2.1-05	DM2004-005222-003: Assay characterization for asenapine (Org 5222) and the N-desmethyl metabolite (類縁物質G*) using HPLC with MS/MS detection in rat plasma and cross characterization in rat brain homogenate	■■■■■ et al.	不明 - 20■■.■■.■■	■■■■■■■■■■ (アメリカ)	海外	—	参考
4.2.2.1-06	R&DRR INT00010458: Validation of an LC-MS assay for the determination of the asenapine (Org 5222) enantiomers 鏡像異性体A* and 鏡像異性体B* and the presence of the metabolite 類縁物質G* in rat plasma	■■■■■	20■■.■■.■■ - 20■■.■■.■■	■■■■■■■■■■ (オランダ)	海外	—	評価
4.2.2.1-07	SDGRR 4345: Validation of a gaschromatographic assay with nitrogen-phosphorous detection for the determination of Org 5222 in rabbit plasma	■■■■■ et al.	19■■.■■.■■ - 19■■.■■.■■	■■■■■■■■■■ (オランダ)	海外	—	評価
4.2.2.1-08	R&DRR INT00010120: Validation of an LC-MS assay for the determination of the asenapine (Org 5222) enantiomers 鏡像異性体A* and 鏡像異性体B* and the presence of the metabolite 類縁物質G* in rabbit plasma	■■■■■	20■■.■■.■■ - 20■■.■■.■■	■■■■■■■■■■ (オランダ)	海外	—	評価
4.2.2.1-09	SDGRR 3258: Validation of the gas chromatographic assay for the determination of Org 5222 in dog plasma	■■■■■	不明 - 19■■.■■.■■	■■■■■■■■■■ (オランダ)	海外	—	評価

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.1-10	R&DRR NL0012926: Re-Validation of the GC-NPD assay for the determination of Org 5222 in dog plasma	■■■■ et al.	19■■.■■- 19■■.■■	■■■■■■■■■■ (ドイツ)	海外	—	評価
4.2.2.1-11	R&DRR NL0049991: A validation of the liquid chromatography tandem mass spectrometry assay for the determination of Org 5222 and its metabolite 類縁物質 G* in dog plasma.	■■■■	20■■.■■- 20■■.■■	■■■■■■■■■■ (フラン ス)	海外	—	評価
4.2.2.1-12	R&DRR INT00013967: Validation of an lc-ms assay for the determination of the asenapine (Org 5222) enantiomers 鏡像異性体 A* and 鏡像異性体 B* and the presence of the metabolites 類縁物質 G*, 類縁物質 J* and 類縁物質 I* in dog plasma	■■■■■■■■■■	20■■.■■- 20■■.■■	■■■■■■■■■■ (オラ ンダ)	海外	—	評価
4.2.2.1-13	DM2004-005222-001: Assay characterization for asenapine (Org-5222) and the N-desmethyl metabolite (類縁物質 G*) using HPLC with MS/MS detection in monkey plasma	■■■■ et al.	不明- 20■■.■■	■■■■■■■■■■ (アメリカ)	海外	—	参考
4.2.2.1-14	DM2005-005222-006: Assay characterization for asenapine (org-5222) and the n-desmethyl metabolite (類縁物質 G*) using HPLC with MS/MS detection in monkey plasma (0.05 ng/mL – 25 ng/mL)	■■■■ et al.	不明- 20■■.■■	■■■■■■■■■■ (アメリカ)	海外	—	参考
4.2.2.2-01	R&DRR INT00008175: Comparison of the kinetic profile of the individual enantiomers of Org 5222 (asenapine) after single subcutaneous dosing in female CD-1 mice	■■■■	20■■.■■- 20■■.■■	■■■■■■■■■■ (オラ ンダ)	海外	—	評価
4.2.2.2-02	R&DRR NL0057933: An intravenous single dose and multiple dose toxicokinetic study with asenapine (Org 5222) in male and female Sprague Dawley rats	■■■■ et al.	20■■.■■- 20■■.■■	■■■■■■■■■■ (スイス)	海外	—	評価
4.2.2.2-03	R&DRR INT00039620: An intravenous single dose and multiple dose toxicokinetic study with asenapine (Org 5222) in female Sprague Dawley rats	■■■■	20■■.■■- 20■■.■■	■■■■■■■■■■ (オランダ)	海外	—	評価

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.2-04	DM2006-005222-012: Pharmacokinetics of 11-hydroxyasenapine sulfate (類縁物質J*) in Sprague Dawley rats following an intravenous administration at 0.5 mg/kg	■■■■ et al.	不明 - 20■■.■■	■■■■ (アメリカ)	海外	—	参考
4.2.2.2-05	R&DRR INT00005908: Comparison of the kinetic profile of the individual enantiomers of Org 5222 (asenapine) after single, subcutaneous dosing in male and female Wistar rats	■■■■	20■■.■■ - 20■■.■■	■■■■ (オランダ)	海外	—	評価
4.2.2.2-06	R&DRR INT00005022: Comparison of the kinetic profile of the individual enantiomers of Org 5222 (asenapine) after single, intravenous dosing in female NZW rabbits	■■■■	20■■.■■ - 20■■.■■	■■■■ (オランダ)	海外	—	評価
4.2.2.2-07	R&DRR NL0057840: A sublingual toxicokinetic study with asenapine (Org 5222) in female Beagle dogs	■■■■	20■■.■■ - 20■■.■■	■■■■ (フランス) ■■■■ (オランダ)	海外	—	評価
4.2.2.2-08	R&DRR INT00004015: Comparison of the kinetic profile of the individual enantiomers of Org 5222 (asenapine) after single, intravenous dosing in male and female Beagle dogs	■■■■	20■■.■■ - 20■■.■■	■■■■ (オランダ)	海外	—	評価
4.2.2.2-09	DM2004-005222-002: Pharmacokinetics of asenapine (Org 5222) and the N-desmethyl metabolite (類縁物質G*) in male and female Cynomolgus monkeys following single subcutaneous administration	■■■■ et al.	不明 - 20■■.■■	■■■■ (アメリカ)	海外	—	参考
4.2.2.2-10	DM2005-005222-005: Pharmacokinetics of asenapine (Org 5222) and the N-desmethyl metabolite (類縁物質G*) in male Vervet monkeys following subcutaneous administration of asenapine	■■■■ et al.	不明 - 20■■.■■	■■■■ (アメリカ)	海外	—	参考
4.2.2.3-01	SDGRR 2933: Whole body autoradiography of male and female rats treated with a single oral dose of [³ H]-Org 5222	■■■■ et al.	19■■.■■ - 19■■.■■	■■■■ (オランダ)	海外	—	参考

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.3-02	SDGRR 3218: Bioanalysis of : 1. plasma concentrations and brain concentrations of Org 5222 and its N(2)-demethyl (類縁物質 G*) and N(2)-oxide metabolites in rats treated with a single oral dose of Org 5222; 2. plasma concentrations and brain concentrations of 類縁物質 G* in rats treated with a single oral dose of 類縁物質 G*	■■■■■ et al.	不明 - 19■■.■■	■■■■■ (オランダ)	海外	—	参考
4.2.2.3-03	DM2004-005222-004: In vivo brain penetration study of asenapine (Org 5222) and N-desmethyl asenapine (類縁物質 G*) in Sprague Dawley rats following subcutaneous administration at 1 mg/kg	■■■■■ et al.	不明 - 20■■.■■	■■■■■ (アメリカ)	海外	—	参考
4.2.2.3-04	R&DRR NL0052811: An excretion balance and metabolite profiling study including tissue distribution after a sublingual dose of Org 5222 to male and female Beagle dogs	■■■■■	20■■.■■ - 20■■.■■	■■■■■ (オランダ)	海外	—	評価
4.2.2.3-05	DM2005-005222-011: In vivo brain penetration study of asenapine (Org 5222) and N-desmethyl asenapine (類縁物質 G*) in Vervet monkeys following subcutaneous administration at 50, 100 and 150 µg/kg	■■■■■	不明 - 20■■.■■	■■■■■ (アメリカ)	海外	—	参考
4.2.2.3-06	SDGRR 2972: In vitro binding of [³ H]-Org 5222 to male rat, dog and human plasma proteins and in vivo plasma protein binding of radioactivity after a single oral dose of [³ H]-Org 5222 to male rats	■■■■■ et al.	19■■.■■ - 19■■.■■	■■■■■ (オランダ)	海外	—	参考
4.2.2.3-07	R&DRR NL0029221: In vitro binding of Org 5222 to mouse and rabbit plasma proteins	■■■■■	20■■.■■ - 20■■.■■	■■■■■ (オランダ)	海外	—	評価
4.2.2.3-08	DM2005-005222-007: Plasma protein binding of asenapine (Org 5222) and N-desmethyl asenapine (類縁物質 G*) in human, rat, dog, monkey, rabbit, and mouse plasma, human α1-acid glycoprotein and human serum albumin	■■■■■ et al.	不明 - 20■■.■■	■■■■■ (アメリカ)	海外	—	参考
4.2.2.3-09	DM2006-005222-015: Plasma protein binding of 11-hydroxyasenapine sulfate (類縁物質 J*) in human, rat and rabbit plasma	■■■■■ et al.	不明 - 20■■.■■	■■■■■ (アメリカ)	海外	—	参考

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.3-10	R&DRR NL0029630: An in vitro binding study with Org 5222 by mouse, rat, rabbit , dog and human erythrocytes	[REDACTED]	2019.11-2020.11	[REDACTED] (オランダ)	海外	—	評価
4.2.2.3-11	R&DRR INT00002409: [¹⁴ C]-asenapine: a placental transfer and milk secretion study after intravenous administration of [¹⁴ C]-asenapine (Org 5222) to Sprague Dawley rats	[REDACTED]	2019.11-2020.11	[REDACTED] (イギリス)	海外	—	評価
4.2.2.3-12	R&DRR INT00001997: [¹⁴ C]-asenapine: a placental transfer study in pregnant New Zealand White rabbits after intravenous administration of [¹⁴ C]-asenapine (Org 5222)	[REDACTED]	2019.11-2020.11	[REDACTED] (イギリス)	海外	—	評価
4.2.2.3-13	SDGRR 2874: In vitro metabolism of Org 5222 by rat, dog and human hepatic microsomes	[REDACTED] et al.	不明 - 1999.11	[REDACTED] (オランダ)	海外	—	参考
4.2.2.3-14	R&DRR INT00003054: An in vitro metabolism study with asenapine (Org 5222) by male mouse, rat, rabbit, dog, and human liver microsomes	[REDACTED]	2019.11-2020.11	[REDACTED] (オランダ)	海外	—	評価
4.2.2.3-15	SDGRR 5067: In vitro metabolism of Org 5222 by rat and human hepatocytes	[REDACTED] et al.	1999.11-1999.11	[REDACTED] (オランダ)	海外	—	参考
4.2.2.3-16	R&DRR NL0060905: An in vitro metabolism study with asenapine (Org 5222) by male mouse, rat, dog and human and female rabbit hepatocytes	[REDACTED]	2019.11-2020.11	[REDACTED] (オランダ)	海外	—	評価
4.2.2.4-01	R&DRR INT00008145: Isolation and identification of metabolites of asenapine (Org 5222) in various types of samples	[REDACTED]	2019.11-2020.11	NMR and MS: [REDACTED] Other: [REDACTED] (オランダ)	海外	—	評価

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.4-02	SDGRR 2355: The biotransformation of Org 5222 in Wistar rats	■■■■ et al.	不明 - 19■■	■■■■ (オランダ)	海外	—	参考
4.2.2.5-01	R&DRR INT00003103: An excretion balance and metabolite profiling study after a single subcutaneous dose of asenapine (Org 5222) to male and female CD-1 mice	■■■■	20■■ - 20■■	■■■■ (オランダ)	海外	—	評価
4.2.2.5-02	DM2006-005222-014: Mass balance, excretion, and identification of metabolites of asenapine in urine, feces, bile, and plasma in rats after subcutaneous administration of [¹⁴ C]asenapine	■■■■ et al.	不明 - 20■■	■■■■ (アメリカ)	海外	—	参考
4.2.2.5-03	R&DRR INT00006333: An excretion balance and metabolite profiling study after an intravenous dose of asenapine (Org 5222) to male and female NZW rabbits	■■■■	20■■ - 20■■	■■■■ (オランダ)	海外	—	評価
4.2.2.5-04	R&DRR NL0052811: An excretion balance and metabolite profiling study including tissue distribution after a sublingual dose of Org 5222 to male and female Beagle dogs	■■■■	20■■ - 20■■	■■■■ (オランダ)	海外	—	評価
4.2.2.5-05	SDGRR 3214: Excretion and metabolic profiles after a single intravenous or single oral dose of [³ H]-Org 5222 to male and female Beagle dogs	■■■■ et al.	19■■ - 19■■	■■■■ (オランダ)	海外	—	参考
4.2.2.5-06	R&DRR NL0053297: An excretion balance and metabolite profiling study after a single intravenous dose of Org 5222 to male and female Beagle dogs	■■■■	20■■ - 20■■	■■■■ (オランダ)	海外	—	評価
4.2.2.5-07	R&DRR INT00003211: Profiling of a metabolism study with [¹⁴ C]-labelled asenapine in healthy volunteers (additional to clinical trial protocol 25532)	■■■■	20■■ - 20■■	NMR and MS: ■■■■ Other: ■■■■ (オランダ)	海外	—	評価

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.6-01	R&DRR NL0017615: An induction of cytochrome P450 with Org 5222 in rats	et al.	1999.11-1999.12	(オランダ)	海外	—	評価
4.2.3.1-01	SDGRR 2723: An acute oral toxicity study with Org 5222 in Wistar rats	et al.	1999.11-1999.12	(オランダ)	海外	—	参考
4.2.3.1-02	SDGRR 3005: An oral single dose toxicity study with Org 5222 in rats	et al.	1999.11-1999.12	(フランス)	海外	—	評価
4.2.3.1-03	SDGRR 3006: An intravenous single dose toxicity study with Org 5222 in rats	et al.	1999.11-1999.12	(フランス)	海外	—	評価
4.2.3.1-04	SDGRR 3002: An oral single dose toxicity study with Org 5222 in Beagle dogs	et al.	1999.11-1999.12	(オランダ)	海外	—	評価
4.2.3.2-01	SDGRR 2940: 4-Week oral pilot toxicity study with Org 5222 in NMRI mice	et al.	1999.11-1999.12	(オランダ)	海外	—	参考
4.2.3.2-02	SDGRR 7013: Subcutaneous pre-pilot oncogenicity study with Org 5222 in mouse	et al.	1999.11-1999.12	(オランダ)	海外	—	参考
4.2.3.2-03	SDGRR 7026: A 13-week s.c. toxicity and toxicokinetic study with Org 5222 in CD-1 mice	et al.	不明-1999.12	(オランダ)	海外	—	参考

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.2-04	R&DRR NL0017870: Org 5222: 13 week subcutaneous administration range-finding study in the mouse	■■■■■	19■■■■- 20■■■■	■■■■■ (フランス)	海外	—	評価
4.2.3.2-05	SDGRR 2724: A two-week oral toxicity study with Org 5222 in Wistar rats	■■■■■ et al.	19■■■■- 19■■■■	■■■■■ (オランダ)	海外	—	参考
4.2.3.2-06	SDGRR 2664: A four-week toxicity study with Org 5222 in Wistar rats using the oral route	■■■■■	19■■■■- 19■■■■	■■■■■ (オランダ)	海外	—	参考
4.2.3.2-07	SDGRR 7014: Subcutaneous pre-pilot oncogenicity study with Org 5222 in rat	■■■■■ et al.	19■■■■- 19■■■■	■■■■■ (オランダ)	海外	—	参考
4.2.3.2-08	SDGRR 2320: A thirteen-week oral toxicity study with Org 5222 in Wistar rats	■■■■■ et al.	19■■■■- 19■■■■	■■■■■ (オランダ)	海外	—	評価
4.2.3.2-09	SDGRR 3210: A fifty-two week oral toxicity study with Org 5222 in Wistar rats	■■■■■ et al.	19■■■■- 19■■■■	■■■■■ (オランダ)	海外	—	評価
4.2.3.2-10	SDGRR 2979: A toxicokinetic study on Org 5222 and its N(2)-demethyl and N(2)-oxide metabolites after single intravenous administration, single oral administration and multiple oral administration to Wistar rats	■■■■■ et al.	不明- 19■■■■	■■■■■ (オランダ)	海外	—	参考
4.2.3.2-11	SDGRR 7025: A 13-week s.c. toxicity and toxicokinetic study with Org 5222 in Wistar rats	■■■■■ et al.	19■■■■- 19■■■■	■■■■■ (オランダ)	海外	—	評価

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.2-12	R&DRR NL0017877: Org 5222: 13 week subcutaneous administration range-finding study in the rat	■■■■■	19■■■■ 20■■■■	■■■■■ (フランス)	海外	—	評価
4.2.3.2-13	SDGRR 2798: A two-week intravenous toxicity study with Org 5222 in Wistar rats	■■■■■ et al.	19■■■■ 19■■■■	■■■■■ (オランダ)	海外	—	評価
4.2.3.2-14	SDGRR 2502: An oral maximum tolerated dose study with Org 5222 in Beagle dogs	■■■■■ et al.	19■■■■ 19■■■■	■■■■■ (オランダ)	海外	—	参考
4.2.3.2-15	SDGRR 2663: A four-week toxicity study with Org 5222 in Beagle dogs using the oral route	■■■■■ et al.	19■■■■ 19■■■■	■■■■■ (オランダ)	海外	—	参考
4.2.3.2-16	SDGRR NL0001154: An oral, escalating-dose study (ED), followed by a four-week, repeated-dose, toxicity and toxicokinetic study with Org 5222 in dogs	■■■■■ et al.	19■■■■ 19■■■■	■■■■■ (フランス)	海外	—	評価
4.2.3.2-17	SDGRR 2285: A thirteen-week oral toxicity study with Org 5222 in Beagle dogs	■■■■■ et al.	19■■■■ 19■■■■	■■■■■ (オランダ)	海外	—	評価
4.2.3.2-18	SDGRR 3209: A fifty-two week oral toxicity study with Org 5222 in Beagle dogs	■■■■■ et al.	19■■■■ 19■■■■	■■■■■ (オランダ)	海外	—	評価
4.2.3.2-19	SDGRR 3034: A toxicokinetic study on Org 5222 and its N(2)-demethyl and N(2)-oxide metabolites after single intravenous administration, single oral administration and multiple oral administration of Org 5222 to Beagle dogs	■■■■■ et al.	不明- 19■■■■	■■■■■ (オランダ)	海外	—	参考

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.2-20	SDGRR 2799: A two-week intravenous toxicity study with Org 5222 in Beagle dogs	██████████ et al.	19███- 19███	██████████ (オランダ)	海外	—	評価
4.2.3.2-21	SDGRR 4417: A 13-week, repeated dose, intravenous toxicity study including toxicokinetics with Org 5222 in Beagle dogs	██████████ et al.	19███- 19███	██████████ (オランダ)	海外	—	評価
4.2.3.2-22	R&DRR NL0012511: A 39-week, intravenous toxicity and toxicokinetic study with Org 5222 in Beagle dogs	██████████ et al.	19███- 19███	██████████ (フランス)	海外	—	評価
4.2.3.2-23	SDGRR 3290: Extended investigation of liver histopathology in Beagle dogs following oral treatment with Org 5222 for 1, 2, 4, 13 and 52 weeks	██████████	19███- 19███	██████████ (オランダ)	海外	—	評価
4.2.3.3.1-01	SDGRR 2283: A Salmonella microsome mutagenicity test (Ames test) with Org 5222	██████████	19███- 19███	██████████ (オランダ)	海外	—	評価
4.2.3.3.1-02	SDGRR 5097: A mammalian/micrsome mutagenicity test (Ames test) with Org 5222 in Salmonella typhimurium and Escherichia coli	██████████ et al.	19███- 19███	██████████ (オランダ)	海外	—	評価
4.2.3.3.1-03	SDGRR 2963: Reverse mutation test in Escherichia coli of Org 5222	██████████	19███- 19███	██████████ (イタリア)	海外	—	評価
4.2.3.3.1-04	SDGRR 4361: A gene mutation test in mouse lymphoma L5178y TK +/- cells in vitro with Org 5222	██████████ et al.	19███- 19███	██████████ (イギリス)	海外	—	評価

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.3.1-05	SDGRR 2317: A sister chromatid exchange test in rabbit lymphocytes in vitro with Org 5222	■■■■■	19■■■■ 19■■■■	■■■■ (オランダ)	海外	—	評価
4.2.3.3.1-06	SDGRR 4413: A chromosome aberration test in peripheral human lymphocytes in vitro with Org 5222	■■■■■ et al.	19■■■■ 19■■■■	■■■■ (イギリス)	海外	—	評価
4.2.3.3.2-01	SDGRR 2323: A micronucleus test in rats with Org 5222	■■■■■ et al.	19■■■■ 19■■■■	■■■■ (オランダ)	海外	—	評価
4.2.3.4.1-01	R&DRR INT0050405: Org 5222 104 week subcutaneous administration oncogenicity study in the mouse	■■■■■	20■■■■ 20■■■■	■■■■ (イギリス)	海外	—	評価
4.2.3.4.1-02	R&DRR INT00090305: Org 5222: Additional histopathology evaluation of tissues taken on Covance study 0082/075	■■■■■	20■■■■ 20■■■■	■■■■ (イギリス)	海外	—	評価
4.2.3.4.1-03	R&DRR INT00039803: Org 5222: 104 week subcutaneous administration oncogenicity study with Org 5222 in the rat	■■■■■	20■■■■ 20■■■■	■■■■ (イギリス)	海外	—	評価
4.2.3.4.1-04	R&DRR INT00090308: Org 5222: Additional histopathology evaluation of tissues taken on Covance study 0082/074	■■■■■	20■■■■ 20■■■■	■■■■ (イギリス)	海外	—	評価
4.2.3.5.1-01	SDGRR 2315: A pilot fertility study with Org 5222 in male and female rats	■■■■■	19■■■■ 19■■■■	■■■■ (オランダ)	海外	—	参考

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.5.1-02	SDGRR 3115: An oral fertility and general reproductive (Segment I) study with Org 5222 in rats administered twice daily	■■■■ et al.	19■■- 19■■	■■■■■■■■■■ (スイス)	海外	—	評価
4.2.3.5.2-01	SDGRR 2316: A pilot embryotoxicity study with Org 5222 in rats	■■■■ et al.	19■■- 19■■	■■■■ (オランダ)	海外	—	参考
4.2.3.5.2-02	SDGRR 2328: A pilot embryotoxicity study with Org 5222 in Dutch rabbits	■■■■ et al.	19■■- 19■■	■■■■ (オランダ)	海外	—	参考
4.2.3.5.2-03	SDGRR 2961: Embryotoxicity study (including teratogenicity) with Org 5222 in the rat	■■■■	19■■- 19■■	■■■■■■■■■■ (スイス)	海外	—	評価
4.2.3.5.2-04	R&DRR INT00002826: An intravenous embryo-fetal development study with asenapine in Sprague Dawley rats	■■■■	20■■- 20■■	■■■■■■■■■■ (スイス)	海外	—	評価
4.2.3.5.2-05	SDGRR 2914: An oral embryotoxicity study with Org 5222 in rabbits administered twice daily	■■■■ et al.	19■■- 19■■	■■■■■■■■■■ (スイス)	海外	—	評価
4.2.3.5.2-06	SDGRR 4428: A parenteral embryotoxicity study, including toxicokinetics, with Org 5222 in the rabbit	■■■■ et al.	19■■- 19■■	■■■■ (フランス)	海外	—	評価
4.2.3.5.3-01	SDGRR 4299: A pilot segment III study (including fostering) with Org 5222	■■■■ et al.	19■■- 19■■	■■■■ (オランダ)	海外	—	参考

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.5.3-02	R&DRR NL0012545: An intravenous pilot segment III study with Org 5222 in Sprague Dawley rats	██████████	19███- 19███	██████ (オランダ)	海外	—	参考
4.2.3.5.3-03	R&DRR NL0048584: A second intravenous pilot pre- and postnatal development study with Org 5222 in Sprague Dawley rats	██████████	20███- 20███	██████ (オランダ)	海外	—	参考
4.2.3.5.3-04	R&DRR NL0052638: An intravenous pre- and postnatal development study with Org 5222 (asenapine) in Sprague Dawley rats	██████████	20███- 20███	██████████ (スイス)	海外	—	評価
4.2.3.5.3-05	R&DRR INT00000051: A second modified intravenous pre- and postnatal development study with asenapine in Sprague Dawley rats	██████████	20███- 20███	██████████ (スイス)	海外	—	評価
4.2.3.5.4-01	R&DRR INT00018058: Dose range finding toxicity study in the juvenile rat by subcutaneous administration	██████████	20███- 20███	██████████ (イギリス)	海外	—	評価
4.2.3.5.4-02	R&DRR INT00020003: A subcutaneous single dose and multiple dose kinetic study with Org 5222 in juvenile Sprague Dawley rats	██████████	20███- 20███	██████████ (イギリス)	海外	—	評価
4.2.3.5.4-03	R&DRR INT00033485: Org 5222 toxicity study in the juvenile rat by subcutaneous administration	██████████	20███- 20███	██████████ (イギリス)	海外	—	評価
4.2.3.6-01	SDGRR 4452: A study of local tolerance after repeated sublingual administration of Org 5222 in Beagle dogs	██████ et al.	19███- 19███	██████ (フランス)	海外	—	評価

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.6-02	R&DRR NL0052735: A seven days sublingual local tolerance study with Org 5222 in female Beagle dogs	■■■■■	20■■.■■- 20■■.■■	■■■■■ (オランダ)	海外	—	評価
4.2.3.7.1-01	SDGRR 3292: Assessment of the antigenicity of Org 5222 after oral and subcutaneous administration to the Guinea-pig	■■■■■ et al.	19■■.■■- 19■■.■■	■■■■■ (イギリス)	海外	—	評価
4.2.3.7.6-01	R&DRR NL0056094: An intravenous two-week toxicity study with 類縁物質A* in Wistar rats	■■■■■	20■■.■■- 20■■.■■	■■■■■ (オランダ)	海外	—	評価
4.2.3.7.6-02	79R-01139: A Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test (Ames test) with 類縁物質A*	■■■■■	不明- 19■■.■■	■■■■■ (オランダ)	海外	—	参考
4.2.3.7.6-03	80R-00172: An additional salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test (Ames test) with 類縁物質A*	■■■■■ et al.	不明- 19■■.■■	■■■■■ (オランダ)	海外	—	参考
4.2.3.7.6-04	SDG NL0005854: A mammalian/microsome mutagenicity test (Ames test) with 類縁物質A* in Salmonella typhimurium and Escherichia coli	■■■■■ et al.	19■■.■■- 19■■.■■	■■■■■ (オランダ)	海外	—	評価
4.2.3.7.6-05	R&DRR NL0053577: Evaluation of the ability of 類縁物質A* to induce chromosome aberrations in cultured peripheral human lymphocytes (with repeat experiment)	■■■■■	20■■.■■- 20■■.■■	■■■■■ (オランダ)	海外	—	評価
4.2.3.7.6-06	82R-01801: A four weeks toxicity study with 類縁物質B* in Wistar rats using the oral route	■■■■■ et al.	不明- 19■■.■■	■■■■■ (オランダ)	海外	—	参考

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.7.6-07	83R-00086: A four weeks toxicity study with 類縁物質B* in Beagle dogs using the oral route	■■■■■ et al.	不明- 19■■■	■■■■■ (オランダ)	海外	—	参考
4.2.3.7.6-08	79R-00021: A Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test (Ames test) with 類縁物質B*	■■■■■	不明- 19■■■	■■■■■ (オランダ)	海外	—	参考
4.2.3.7.6-09	79R-01140: A Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test (Ames test) with 類縁物質B*	■■■■■	不明- 19■■■	■■■■■ (オランダ)	海外	—	参考
4.2.3.7.6-10	SDG NL0006414: A mammalian/microsome mutagenicity test (Ames test) with 類縁物質B* in Salmonella typhimurium and Escherichia coli	■■■■■ et al.	19■■■- 19■■■	■■■■■ (オランダ)	海外	—	評価
4.2.3.7.6-11	R&DRR NL0052683: Evaluation of the mutagenic activity of 類縁物質B* in the salmonella typhimurium reverse mutation assay and the escherichia coli reverse mutation assay (with independent repeat)	■■■■■	20■■■- 20■■■	■■■■■ (オランダ)	海外	—	評価
4.2.3.7.6-12	82R-01562: Report on a gene (HGPRT) mutation test in mammalian cells (CHO) in vitro with 類縁物質B*	■■■■■ et al.	不明- 19■■■	■■■■■ (オランダ)	海外	—	参考
4.2.3.7.6-13	R&DRR NL0053636: Evaluation of the mutagenic activity of 類縁物質B* in an in vitro mammalian cell gene mutation test with l5178y lymphoma cells (with independent repeat)	■■■■■	20■■■- 20■■■	■■■■■ (オランダ)	海外	—	評価
4.2.3.7.6-14	79R-01058: Micronucleus test with 類縁物質B* in rats	■■■■■	不明- 19■■■	■■■■■ (オランダ)	海外	—	参考

* 新薬情報提供時に置換えた

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.7.6-15	80R-00224: Pilot embryotoxicity study with 類縁物質 B* and 類縁物質 K* in rabbits	■■■■ et al.	不明- 19■■■■	■■■■ (オランダ)	海外	—	参考
4.2.3.7.6-16	R&DRR INT00009333: 類縁物質 D*: reverse mutation in five histidine-requiring strains of Salmonella typhimurium	■■■■	20■■■■- 20■■■■	■■■■ (イギリス)	海外	—	評価
4.2.3.7.6-17	R&DRR INT00010354: 類縁物質 D*: a chromosome aberration test in cultured human peripheral blood lymphocytes	■■■■■■■■	20■■■■- 20■■■■	■■■■ (イギリス)	海外	—	評価
4.2.3.7.6-18	R&DRR INT00022602: 類縁物質 D*: detection of DNA damage in liver, stomach and duodenum of treated rats using the Comet assay	■■■■	20■■■■- 20■■■■	■■■■ (イギリス)	海外	—	評価
4.2.3.7.6-19	R&DRR INT00012699: 類縁物質 D*: Induction of micronuclei in the bone marrow of treated rats	■■■■	20■■■■- 20■■■■	■■■■ (イギリス)	海外	—	評価
4.2.3.7.6-20	R&DRR INT00009335: 類縁物質 E*: reverse mutation in five histidine-requiring strains of salmonella typhimurium	■■■■	20■■■■- 20■■■■	■■■■ (イギリス)	海外	—	評価
4.2.3.7.6-21	R&DRR INT00010385: 類縁物質 E*: a chromosome aberration test in cultured human peripheral blood lymphocytes	■■■■■■■■	20■■■■- 20■■■■	■■■■ (イギリス)	海外	—	評価
4.2.3.7.6-22	R&DRR INT00022157: 類縁物質 E*: detection of dna damage in liver, stomach and duodenum of treated rats using the comet assay	■■■■	20■■■■- 20■■■■	■■■■ (イギリス)	海外	—	評価

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.7.6-23	R&DRR INT00021012: 類縁物質 E*: induction of micronuclei in the bone marrow of treated rats	■■■■■	20■■■■ 20■■■■	■■■■■ (イギリス)	海外	—	評価
4.2.3.7.7-01	04230: Determination of phototoxic potential of asenapine in the 3T3 neutral red uptake (NRU) phototoxicity assay	■■■■■	20■■■■ 20■■■■	■■■■■ (フランス)	海外	—	参考
4.2.3.7.7-02	R&DRR INT00040168: Org 5222: 4-week investigative toxicity study in the rat to assess prolactin levels and locomotor activity using risperidone (■■■■■) as comparator	■■■■■	20■■■■ 20■■■■	■■■■■ (イギリス)	海外	—	評価
4.2.3.7.7-03	R&DRR INT00060363: Asenapine: 4-week investigative toxicity study in the rat to assess prolactin levels using risperidone (■■■■■) as comparator	■■■■■	20■■■■ 20■■■■	■■■■■ (イギリス)	海外	—	評価

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.3-01	The importance of 5-HT1A receptor agonism in antipsychotic drug action: Rationale and perspectives.	Newman-Tancredi A	—	—	—	Curr Opin Investig Drugs 2010;11 (7):802-12.	参考
4.3-02	Serotonin 5-HT2C receptors as a target for the treatment of depressive and anxious states: focus on novel therapeutic strategies.	Millan MJ	—	—	—	Therapie 2006; 60: 441-60.	参考
4.3-03	Serotonergic mechanisms as targets for existing and novel antipsychotics.	Meltzer HY	—	—	—	Handb Exp Pharmacol. 2012; 212:87-124.	参考
4.3-04	Nizatidine for prevention of weight gain with olanzapine: a double-blind placebo-controlled trial.	Cavazzoni P et al.	—	—	—	Eur Neuropsychopharmacol. 2003; 13:81-5.	参考
4.3-05	Research on adverse drug events. I. Muscarinic M3 receptor binding affinity could predict the risk of antipsychotics to induce type2 diabetes.	Silvestre JS et al.	—	—	—	Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2005; 27 (5):289-304	参考
4.3-06	Historical control data on prenatal developmental toxicity studies in rabbits.	Ema M et al.	—	—	—	Congenit Anom. 2012;52(3):155-61.	参考

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.1.1-01	25533 : An absolute bioavailability study with sublingually and intravenously administered asenapine in healthy male subjects	Organon	2019.11. - 2020.03.	オランダ	海外	—	参考
5.3.1.1-02	041036 : A single dose two-way crossover study to assess the absolute bioavailability of sublingually administered asenapine in healthy male subjects	Organon	2019.11. - 2020.03.	オランダ	海外	—	参考
5.3.1.1-03	25537 : An open label, randomized, relative bioavailability trial in healthy volunteers to study the effect of water administration at different time points after dosing on the pharmacokinetics of sublingually administered asenapine	Organon	2019.11. - 2020.03.	ドイツ	海外	—	参考
5.3.1.1-04	041029 : An open-label, randomized, 3 way cross-over study to investigate the effect of food on the pharmacokinetics of single sublingual doses of 5 mg asenapine in healthy male subjects	Organon	2019.11. - 2020.03.	ベルギー	海外	—	参考
5.3.1.1-05	25545 : An open label, randomized, two-way cross-over, bioequivalence trial in healthy, smoking volunteers to assess the effect of smoking during sublingual asenapine dosing on the absorption of asenapine	Organon	2019.11. - 2020.03.	ベルギー	海外	—	参考
5.3.1.1-06	25506 : An open, pilot, pharmacokinetic study concerning the intravenous administration of Org 5222 at four different doses each dose administered to two healthy male volunteers followed by a pilot bioavailability study of oral 30 mg Org 5222 in the two healthy volunteers receiving the highest tolerated intravenous dose	Organon	1999.01. - 1999.03.	イギリス	海外	—	参考
5.3.1.1-07	R&DRR INT00035825 : PK evaluation of data from trials 041036 and 25506 to estimate absolute bioavailability of asenapine	Organon	Completed	NA	海外	—	参考

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.1.2-01	041009 : A single center, 2-way crossover relative bioavailability and safety study with differing formulated tablets of sublingually administered Org 5222 in subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder	Organon	2020.11.1 - 2020.11.1	アメリカ	海外	—	参考
5.3.1.2-02	25512 : Phase I, 3-way cross-over bioequivalence study with sublingually, supralingually and buccally administered 200 ug Org 5222 in healthy male volunteers	Organon	1999.11.1 - 1999.11.1	イギリス	海外	—	参考
5.3.1.2-03	041014 : A single-center, open-label, 2-way crossover relative bioavailability and safety trial with two differing strength tablets (3 x 5 mg vs. 1 x 15 mg) of sublingually administered Org 5222 in subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder	Organon	2020.11.1 - 2020.11.1	アメリカ	海外	—	参考
5.3.1.2-04	A7501015 : A Bioequivalence Study of Sublingual Asenapine Tablets (5 mg) in Healthy Volunteers	■■■■, Organon	2020.11.1 - 2020.11.1	アメリカ	海外	—	参考
5.3.1.2-05	A7501016 : A phase 1, open label, single-dose, bioequivalence study of the ■■■■ of ■■■■ and ■■■■ asenapine tablets (5mg) in healthy volunteers	■■■■, Organon	2020.11.1 - 2020.11.1	アメリカ	海外	—	参考
5.3.1.2-06	041030 : A single dose, open label, randomized, three period, three-way cross-over bioequivalence study with sublingually, supralingually and buccally administered asenapine in healthy male subjects	Organon	2020.11.1 - 2020.11.1	ベルギー	海外	—	参考
5.3.1.4-01	SDGRR 3569: Validation of the gas chromatographic mass spectrometric assay for the determination of Org 5222 in human plasma	■■■■ 他 (Organon)	1999.11.1 - 1999.11.1	■■■■ (オランダ)	海外	—	参考
5.3.1.4-02	SDGRR 3570: Validation of the gas chromatographic assay for the determination of 類縁物質 G* in human plasma	■■■■ 他 (Organon)	1999.11.1 - 1999.11.1	■■■■ (オランダ)	海外	—	参考

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.1.4-03	R&DRR NL0012937: Method transfer validation of the GC-MS assay for the determinaiton of Org 5222 in human plasma	他 (Organon)	不明- 19	(ドイツ)	海外	—	参考
5.3.1.4-04	R&DRR NL0039449: Re-validation of the GC-MS assay for the determination of Org 5222 in human plasma	他 (Organon)	20 20	(ドイツ)	海外	—	参考
5.3.1.4-05	R&DRR NL0054255: Validation of the LC-MS-MS assay for the determination of asenapine (Org 5222), 類縁物質 G* and 類縁物質 C* in human plasma	他 (Organon)	20 20	(ドイツ)	海外	—	参考
5.3.1.4-06	R&DRR NL0058575: Re-validation of the LC-MS-MS assay for the determination of Asenapine (Org 5222), 類縁物質 G* and 類縁物質 C* in human plasma	他 (Organon)	20 20	(ドイツ)	海外	—	参考
5.3.1.4-07	R&DRR NL0046846: Cross-validation of the LC-MS-MS assay for the determination of Org 5222 and 類縁物質 G* in human plasma	他 (Organon)	20 20	(ドイツ)	海外	—	参考
5.3.1.4-08	R&DRR INT00003244: Validation of a method for the determination of asenapine-glucuronide (類縁物質 I* -0) in human Li-heparin plasma samples by LC-MS/MS	(Organon)	20 20	(オランダ)	海外	—	参考
5.3.1.4-09	R&DRR INT00003248: Validatin of a method for the determination of asenapine-glucuronide (類縁物質 I* -0) in human urine samples by LC-MS/MS	(Organon)	20 20	(オランダ)	海外	—	参考
5.3.1.4-10	R&DRR INT00006666: Validation of a method for the determination of Org 5222 and 類縁物質 G* in human urine samples by LC-MS/MS	(Organon)	20 20	(オランダ)	海外	—	参考

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.1.4-11	R&DRR INT00005948: Validation of the LC-MS-MS assay for the determination of asenapine, 類縁物質 G* and 類縁物質 J* in human plasma	他 (Organon)	2011.11- 2012.11	(ドイツ)	海外	—	参考
5.3.2.2-01	SDGRR NL0010293: Characterization of human cytochrome P450 enzymes involved in the in vitro metabolism of Org 5222	他 (Organon)	1999.11- 1999.11	(オランダ)	海外	—	評価
5.3.2.2-02	R&DRR NL0060848: A second characterization of the human cytochrome P450 enzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4 involved in the in vitro metabolism of asenapine (Org 5222)	(Organon)	2011.11- 2012.11	(オランダ)	海外	—	評価
5.3.2.2-03	R&DRR INT00090995: A third characterization of human cytochrome p450 enzymes 2C8 and 3A5 involved in the in vitro metabolism of asenapine (org 5222)	(Organon)	2011.11- 2012.11	(オランダ)	海外	—	評価
5.3.2.2-04	DM2006-005222-013: Determination of the enzyme kinetics and UGT involved in the metabolism of asenapine to the N ⁺ -glucoronide conjugate of asenapine	()	不明- 2011.11	(アメリカ)	海外	—	参考
5.3.2.2-05	R&DRR NL0017588: The inhibition of the human cytochrome p450 enzymes CYP1A2 and CYP2D6 by Org 5222 (in vitro)	(Organon)	1999.11- 1999.11	(オランダ)	海外	—	評価
5.3.2.2-06	R&DRR NL0048836: The assessment of inhibition of the human cytochrome P450 enzyme CYP2D6 with Org 5222 and its mtabolites 類縁物質 G* and 類縁物質 C* in vitro	(Organon)	2011.11- 2012.11	(オランダ)	海外	—	評価
5.3.2.2-07	R&DRR NL0050059: The assessment of inhibition of the human cytochrome P450 enzymes with asenapine (Org 5222) and its metabolites 類縁物質 G* and 類縁物質 C* in vitro	(Organon)	2011.11- 2012.11	(オランダ)	海外	—	評価

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.2.2-08	R&DRR NL0013163: The inhibition of the human cytochrome P450 enzymes CYP2C19 and CYP3A4 by Org 5222 (in vitro)	他 (Organon)	1999.11-1999.12	(オランダ)	海外	—	評価
5.3.2.2-09	R&DRR NL0050307: The assessment of inhibition of the human cytochrome P450 enzyme CYP2D6 with 鏡像異性体A* and 鏡像異性体B* (both enantiomers of asenapine (Org 5222) in vitro	(Organon)	2000.11-2000.12	(オランダ)	海外	—	評価
5.3.2.2-10	DM-2005-005222-009: Effect of asenapine on human drug metabolizing enzymes in vitro	()	不明-2000.11	(アメリカ)	海外	—	参考
5.3.2.2-11	RR 764-04914: Induction potential of asenapine (Org 5222) on cytochrome P450 1A2 and 3A4 in human hepatocytes	他 ()	2000.11-2000.12	(アメリカ)	海外	—	参考
5.3.2.3-01	DM-2005-005222-008: In vitro transport study of asenapine (Org 5222) and N-desmethyl asenapine (類縁物質G*) in MDCK and MDR1 cells	()	不明-2000.11	(アメリカ)	海外	—	参考
5.3.3.1-01	25509: Phase I, double-blind, placebo crossover, single rising dose study with Org 5222 (Org SL94) in healthy male volunteers to assess its safety and tolerance	Organon	1999.11-1999.12	イギリス	海外	—	参考
5.3.3.1-02	25511: Phase I, double-blind, placebo-controlled, parallel groups, multiple, sublingual dose study with Org 5222 in healthy male volunteers to assess its tolerability as well as its pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics	Organon	1999.11-1999.12	イギリス	海外	—	参考
5.3.3.1-03	25514: Phase I, double-blind, placebo-controlled, parallel groups, multiple, sublingual titrating dose study of 200 to 300 ug Org 5222 in healthy male volunteers to assess its tolerability as well as its pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics	Organon	1999.11-1999.12	イギリス	海外	—	参考

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.3.1-04	25542 : A multiple dose, double blinded, randomized, placebo controlled, parallel group, safety and tolerability study with asenapine in healthy male volunteers	Organon	2019.11. - 2020.11.	オランダ	海外	—	参考
5.3.3.1-05	041028 : Single dose, open label trial to investigate the pharmacokinetics of the enantiomers of asenapine in healthy male subjects	Organon	2019.11. - 2020.11.	オランダ	海外	—	参考
5.3.3.1-06	25532 : Open, non-randomized, single center trial to determine the excretion balance, metabolic profile and pharmacokinetics of asenapine after a sub-lingual dose of [¹⁴ C]-labeled asenapine	Organon	2019.11. - 2020.11.	オランダ	海外	—	参考
5.3.3.1-07	25540 : An open label, randomized, single dose, explorative study in healthy volunteers to investigate the pharmacokinetics of sublingual and oral administered asenapine with and without charcoal to prevent gastro-intestinal absorption	Organon	2019.11. - 2020.11.	ベルギー	海外	—	参考
5.3.3.2-01	041001 : A double-blind, placebo-controlled, titration study with sublingual Org 5222 to establish the maximum tolerated dose in subjects with schizophrenia and schizoaffective disorder	Organon	1999.11. - 1999.11.	アメリカ	海外	—	参考
5.3.3.2-02	041007 : A single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, titration trial with sublingual Org 5222 to establish the maximum tolerated dose up to 4800 µg twice daily in subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder. A positron emission tomography (PET) substudy in selected subjects on Org 5222, healthy volunteers, and subjects on marketed antipsychotics	Organon	1999.11. - 2000.11.	アメリカ	海外	—	参考
5.3.3.2-03	041012 : A single-center randomized, double-blind, placebo-controlled, titration study to evaluate the tolerability of sublingual Org 5222 up to 20 mg twice daily in subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder	Organon	2019.11. - 2020.11.	アメリカ	海外	—	参考

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.3.2-04	P06522 : A sequential groups, open label, rising multiple dose study to assess the pharmacokinetics, safety, and tolerability of sublingual asenapine in a pediatric population with schizophrenia or bipolar I disorder	Merck Sharp & Dohme Corp	2020.11.1 - 2020.11.1	アメリカ	海外	—	参考
5.3.3.3-01	25546 : A placebo controlled, double blind, randomised, parallel groups, single and multiple dose study with asenapine in healthy Japanese and Caucasian subjects, to evaluate safety and pharmacokinetic parameters in a Japanese population in comparison to a Caucasian population	■■■■, Organon	2020.11.1 - 2020.11.1	イギリス	海外	—	評価
5.3.3.3-02	25522 : Open label, single dose study with Org 5222 to assess the effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of Org 5222 and its metabolite demethyl-Org 5222	Organon	2020.11.1 - 2020.11.1	ウクライナ	海外	—	参考
5.3.3.3-03	A7501018 : A phase 1, open-label, parallel group, single-dose study to evaluate the pharmacokinetics, safety, and tolerability of asenapine in subjects with various degrees of hepatic function	■■■■	2020.11.1 - 2020.11.1	アメリカ	海外	—	参考
5.3.3.3-04	25521 : Open label, single dose study with Org 5222 to assess the effect of renal impairment on the pharmacokinetics of Org 5222 and its metabolite demethyl-Org 5222	Organon	2020.11.1 - 2020.11.1	ポーランド	海外	—	参考
5.3.3.3-05	A7501017 : A phase 1, open-label, parallel group, single-dose study to evaluate the pharmacokinetics, safety, and tolerability of asenapine in subjects with various degrees of renal function	■■■■	2020.11.1 - 2020.11.1	アメリカ	海外	—	参考
5.3.3.3-06	A7501022 : A placebo-controlled, double-blind, randomized, parallel group, multiple-dose study with asenapine in adolescent subjects with a psychotic disorder to evaluate safety, tolerability, and pharmacokinetic parameters	■■■■	2020.11.1 - 2020.11.1	アメリカ	海外	—	参考
5.3.3.3-07	A7501021 : A randomized, parallel group, multiple dose, 6-week study to evaluate safety, tolerability, and pharmacokinetics of asenapine in elderly subjects with psychosis	Organon	2020.11.1 - 2020.11.1	チェコ、フィリピン、ロシア、ウクライナ、アメリカ	海外	—	参考

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.3.4-01	25525 : An open-label, randomized, two parallel group, multiple dose, interaction trial between asenapine, paroxetine and dextromethorphan in healthy male volunteers	Organon	2020.11.1 - 2020.11.1	オランダ	海外	—	参考
5.3.3.4-02	25526 : An open-label, randomized, three-period crossover study to assess the pharmacokinetic interaction between imipramine and asenapine in healthy male subjects	Organon	2020.11.1 - 2020.11.1	オランダ	海外	—	参考
5.3.3.4-03	25527 : An open-label, randomized, two-way crossover interaction study to investigate the effect of steady state valproate on the single dose pharmacokinetics of 5 mg asenapine in healthy male subjects	Organon	2020.11.1 - 2020.11.1	オランダ	海外	—	参考
5.3.3.4-04	25528 : An open-label, interaction study to investigate the effect of steady state carbamazepine on the single dose pharmacokinetics of 5 mg asenapine in healthy male subjects	Organon	2020.11.1 - 2020.11.1	ドイツ	海外	—	参考
5.3.3.4-05	25529 : An open-label, randomized, two-way cross-over study to investigate the effect of steady state cimetidine on the single dose pharmacokinetics of 5 mg asenapine in healthy male subjects	Organon	2020.11.1 - 2020.11.1	ドイツ	海外	—	参考
5.3.3.4-06	041033 : An open-label, randomized, two-period crossover study to assess the pharmacokinetic interaction between fluvoxamine and asenapine in healthy male subjects	Organon	2020.11.1 - 2020.11.1	オランダ	海外	—	参考
5.3.3.5-01	INT00036661 : Asenapine population pharmacokinetics in healthy volunteers and patients with schizophrenia based on data from Phase 1 and Phase 2 trials	Organon	Completed	NA	海外	—	参考
5.3.3.5-02	INT00036719 : Population pharmacokinetic analysis using Phase 2/3 asenapine concentration data from patients with schizophrenia or bipolar disorder	Organon	Completed	NA	海外	—	参考

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.3.5-03	INT00079701 : Evaluation of covariate relationships in population PK model of asenapine based on Phase 2 and 3 data	Organon	Completed	NA	海外	—	参考
5.3.3.5-04	INT00039258 : Org 5222 for the management of schizophrenia – dose-finding strategy	■■■■ / Organon	Completed	NA	海外	—	参考
5.3.4.1-01	25510 : PET study on central D ₂ dopamine and 5-HT ₂ serotonin receptor binding after sublingual administration of 100 ug Org 5222 to healthy male volunteers	Organon	19■■■■ 19■■■■	スウェーデン	海外	—	参考
5.3.4.1-02	25516 : PET study on the time course of central D ₂ -dopamine receptor binding after sublingual administration of 300 µg Org 5222 to six healthy male volunteers	Organon	19■■■■ 19■■■■	スウェーデン	海外	—	参考
5.3.4.1-03	A7501001 : A double-blind, parallel, multicenter study to assess the effect of asenapine, quetiapine (Seroquel®), and placebo on the QTc interval in patients with schizophrenia	■■■■, Organon	20■■■■ 20■■■■	南アフリカ、アメリカ	海外	—	参考
5.3.5.1-01	P06124 : A multicenter, randomized, double-blind, fixed-dose, 6-week trial of the efficacy and safety of asenapine compared with placebo in subjects with an acute exacerbation of schizophrenia (Phase 3 ; Protocol No. P06124) 邦題：急性増悪期統合失調症患者を対象としたアセナピン舌下錠を6週間投与した際の有効性及び安全性を評価する多施設共同、ランダム化、二重盲検比較、固定用量、プラセボ対照試験（第Ⅲ相；Protocol No.P06124）	Merck Sharp & Dohme Corp. Meiji Seika ファ ルマ	20■■■■ 20■■■■	日本、韓国、台湾	国際共 同	—	評価

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.1-02	P06125 : Long-term extension trial of asenapine in subjects with schizophrenia (Phase 3 ; Protocol No. P06125) 邦題 : 統合失調症患者を対象としたアセナピン舌下錠の長期延長投与試験 (第Ⅲ相 ; Protocol No. P06125)	Merck Sharp & Dohme Corp. Meiji Seika ファルマ	2019.10. - 2020.10.	日本、韓国、台湾	国際共同	—	評価
5.3.5.1-03	041013 : A double-blind, three-armed, fixed-dose, placebo-controlled, dose-finding study with sublingual Org 5222 in subjects with acute phase schizophrenia	Organon	2019.10. - 2020.10.	アメリカ	海外	—	参考
5.3.5.1-04	041002 : A double-blind, five-armed, fixed-dose, active- and placebo-controlled dose-finding study with sublingual Org 5222 in subjects with acute phase schizophrenia	Organon	2019.10. - 2020.10.	アメリカ	海外	—	参考
5.3.5.1-05	041004 : An assessment of the efficacy and safety of a sublingual dose of Org 5222 in subjects with schizophrenia (in an acutely exacerbated state) compared to risperidone and placebo in a randomized double blind, fixed-dose 6-week trial	Organon	2019.10. - 2020.10.	アメリカ	海外	—	参考
5.3.5.1-06	041021 : Multicenter, randomized, double-blind, fixed-dose, 6-week trial of the efficacy and safety of asenapine compared with placebo using olanzapine positive control in subjects with an acute exacerbation of schizophrenia	■■■■, Organon	2019.10. - 2020.10.	ロシア、ウクライナ、アメリカ	海外	—	参考
5.3.5.1-07	041022 : A multicenter, randomized, double-blind, flexible-dose, 6-week trial of the efficacy and safety of asenapine compared with placebo using olanzapine positive control in subjects with an acute exacerbation of schizophrenia	■■■■, Organon	2019.10. - 2020.10.	ロシア、ウクライナ、アメリカ	海外	—	参考
5.3.5.1-08	041023 : A multicenter, randomized, double-blind, fixed-dose, 6-week trial of the efficacy and safety of asenapine compared with placebo using haloperidol positive control in subjects with an acute exacerbation of schizophrenia	Organon	2019.10. - 2020.10.	カナダ、ロシア、インド、ルーマニア、アメリカ	海外	—	参考

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.1-09	041502 : An assessment of the long-term efficacy and safety of Org 5222, risperidone and placebo in subjects with schizophrenia	Organon	20███- 20███-	アメリカ	海外	—	参考
5.3.5.1-10	041512 : A multicenter, double-blind, flexible-dose, long-term extension trial of the safety and maintenance of effect of asenapine using olanzapine positive control in subjects who complete protocols 041021/041022	Organon	20███- 20███-	ロシア、ウクライナ、 アメリカ	海外	—	参考
5.3.5.1-11	041513 : A multicenter, double-blind, flexible-dose, long-term extension trial of the safety and maintenance of effect of asenapine using a haloperidol positive control in subjects who complete protocol 041023	███, Organon	20███- 20███-	カナダ、ロシア、イン ド、ルーマニア、アメ リカ	海外	—	参考
5.3.5.1-12	041500 : Org 5222 long-term extension to Protocol 041002	Organon	19███- 20███-	アメリカ	海外	—	参考
5.3.5.1-13	041505 : Long-term maintenance of subjects with schizophrenia with Org 5222	Organon	20███- 20███-	アメリカ	海外	—	参考
5.3.5.1-14	A7501012 : A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of asenapine in the prevention of relapse after long-term treatment of schizophrenia	███, Organon	20███- 20███-	クロアチア、インド、 ラトビア、ロシア、ウ クライナ、アメリカ	海外	—	参考
5.3.5.1-15	25517 : A phase III, double-Blind, randomized, active-controlled, two-armed, multicenter, efficacy and safety assessment (ACTAMESA) of Org 5222 and olanzapine in the treatment of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder	███, Organon	20███- 20███-	オーストラリア、ベル ギー、チェコ、フラン ス、ドイツ、オラン ダ、ポーランド、ロシ ア、南アフリカ、スペ イン、イギリス	海外	—	参考

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.1-16	25520 : Long-term efficacy and safety evaluation of asenapine (10-20 mg/day) in subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder, in a multicenter trial using olanzapine (10-20 mg/day) as a control	Organon	2011.10 - 2012.10	オーストラリア、ベルギー、チェコ、フランス、ドイツ、ポーランド、ロシア、南アフリカ、スペイン	海外	—	参考
5.3.5.1-17	25543 : A multicenter, double-blind, flexible-dose, 6-month trial comparing the efficacy and safety of asenapine with olanzapine in stable subjects with predominant, persistent negative symptoms of schizophrenia	Organon	2011.10 - 2012.10	オーストラリア、チェコ、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、ノルウェー、ポーランド、ルーマニア、ロシア、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、イギリス	海外	—	参考
5.3.5.1-18	25544 : A multicenter, double-blind, flexible-dose, 6-month extension trial comparing the safety and efficacy of asenapine With olanzapine in subjects who completed protocol 25543	Organon	2011.10 - 2012.10	ドイツ、ハンガリー、イタリア、ポーランド、ルーマニア、ロシア、南アフリカ、スペイン、スコットランド、スウェーデン、イギリス	海外	—	参考
5.3.5.1-19	A7501013 : A multicenter, double-Blind, flexible-dose, 6-month trial comparing the efficacy and safety of asenapine with olanzapine in stable subjects with predominant, persistent negative symptoms of schizophrenia	Organon	2011.10 - 2012.10	ブラジル、カナダ、チリ、メキシコ、アメリカ	海外	—	参考
5.3.5.1-20	A7501014 : A multicenter, double-blind, flexible-dose, 6-month extension trial comparing the safety and efficacy of asenapine with olanzapine in subjects who completed protocol A7501013	Organon	2011.10 - 2012.10	ブラジル、カナダ、チリ、メキシコ、アメリカ	海外	—	参考

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.1-21	P05896 : An 8-wk, Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized, Fixed-Dose Efficacy and Safety Trial of Asenapine in Adolescent Subjects With Schizophrenia	Merck Sharp & Dohme Corp	20██.██- 20██.██	インド、アメリカ、ロシア、ウクライナ、セルビア、コロンビア、ルーマニア、南アフリカ、ボスニア・ヘルツェゴビナ、クロアチア、フィリピン、メキシコ、韓国	海外	—	参考
5.3.5.1-22	P05897 : A 26-Week, Multi-Center, Open-Label, Flexible Dose, Long-Term Safety Trial of Asenapine in Adolescent Subjects With Schizophrenia	Organon	20██.██- 20██.██	アメリカ、ボスニア・ヘルツェゴビナ、コロンビア、クロアチア、インド、メキシコ、ルーマニア、ロシア、セルビア、南アフリカ、韓国、ウクライナ	海外	—	参考
5.3.5.2-01	P06238 : 残遺型、多剤併用、多量投与、治療抵抗性統合失調症患者を対象としたアセナピン舌下錠の長期投与試験（第III相）	Merck Sharp & Dohme Corp. Meiji Seika ファルマ	20██.██- 20██.██	日本	日本	—	評価
5.3.5.2-02	041590 : A multi-center, open-label, humanitarian study with sublingual Org 5222	Organon	20██.██- 20██.██	アメリカ	海外	—	参考
5.3.5.4-01	85029 : Phase I, double-blind, placebo controlled, single rising oral dose study with Org 5222 in healthy male volunteers to assess tolerance and safety	Organon	19██.██- 19██.██	イギリス	海外	—	参考
5.3.5.4-02	85136 : Phase I, double-blind, placebo controlled, sub-chronic study with increasing doses of Org 5222 up to 30 mg daily in healthy male volunteers	Organon	19██.██- 19██.██	イギリス	海外	—	参考

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.4-03	CNS-9041 : Org 5222 phase I study in Japanese healthy male volunteers	Organon	1999.11.19 - 1999.11.19	日本	海外	—	参考
5.3.5.4-04	25501 : A Pharmacokinetic study in 12 young, healthy, male volunteers, using Org 5222 both after a single oral dose (30 mg) and at steady state (5 days, 15 mg twice daily orally)	Organon	1999.11.19 - 1999.11.19	イギリス	海外	—	参考
5.3.5.4-05	25507 : An open pilot pharmacokinetic study in two healthy volunteers, using a single oral dose of 30 mg Org 5222	Organon	1999.11.19 - 1999.11.19	オランダ	海外	—	参考
5.3.5.4-06	25504 : A multi-country, multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized group comparative study to evaluate the effects of 6 weeks of oral treatment with 4 different fixed doses of Org 5222 (0.2 mg bid, 0.5 mg bid, 1.0 mg bid, 2.0 mg bid) administered to (sub)chronic schizophrenic patients	Organon	1999.11.19 - 1999.11.19	フィンランド、ノルウェー	海外	—	参考
5.3.5.4-07	87039 : A double-blind, active-controlled, fixed dose, pilot efficacy and safety study with Org 5222 and haloperidol administered orally for a period of six weeks to patients with (sub)chronic schizophrena	Organon	1999.11.19 - 1999.11.19	ベルギー	海外	—	参考
5.3.5.4-08	25505 : A multicentre, double-blind, randomized, group comparative study to evaluate the effects of six weeks of oral treatment with Org 5222 (0.5-2.0 mg b.i.d.), haloperidol (2-8 mg b.i.d.) and placebo, adminnistered to (sub)chronic schizophrenic patients	Organon	1999.11.19 - 1999.11.19	フィンランド	海外	—	参考
5.3.5.4-09	CNS-9141 : Multi-center open study to evaluate the efficacy, safety and approximate optimal dosage of Org 5222 in schizophrenic patients	Organon	1999.11.19 - 1999.11.19	日本	海外	—	参考
5.3.5.4-10	CNS-9241 : Multi-center open study to evaluate the efficacy, safety and optimal dosage of Org 5222 in schizophrenic patients	Organon	1999.11.19 - 1999.11.19	日本	海外	—	参考

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.4-11	86033 : PET-determination of central D ₂ -dopamine receptor occupancy after oral administration of Org 5222 to two healthy male volunteers	Organon	19■■.■■	スウェーデン	海外	—	参考
5.3.5.4-12	25503 : PET determination of central D ₁ -dopamine receptor occupancy after oral administration of Org 5222 to two healthy male volunteers	Organon	19■■.■■	スウェーデン	海外	—	参考
5.3.5.4-13	041026 : An open label, randomized, two-way cross-over trial to assess the relative bioavailability of asenapine tablets made via ■■■■■■■■ versus freeze dried techniques	Organon	20■■.■■ 20■■.■■	オランダ	海外	—	参考
5.3.5.4-14	A7501024 : A randomized, crossover study evaluating the acceptability of unflavored asenapine and ■■■■■■■■ flavored asenapine in stable subjects with a psychotic disorder	■■■■■, Organon	20■■.■■ 20■■.■■	アメリカ	海外	—	参考
5.3.5.4-15	041048 : A single-dose, open label, randomized, two-way cross-over study to assess the bioequivalence of asenapine 5 mg in cherry-flavored tablets and unflavored tablets, in healthy male subjects	Organon	20■■.■■ 20■■.■■	ドイツ	海外	—	参考
5.3.5.4-16	A7501004 : A phase III, randomized, placebo-controlled, double-blind trial evaluating the safety and efficacy of sublingual asenapine vs. olanzapine and placebo in in-patients with an acute manic episode	■■■■■, Organon	20■■.■■ 20■■.■■	ブルガリア、インド、 韓国、マレーシア、 フィリピン、ルーマニ ア、ロシア、ウクライ ナ、アメリカ	海外	—	参考
5.3.5.4-17	A7501005 : A phase III, randomized, placebo-controlled, double-blind trial evaluating the safety and efficacy of sublingual asenapine vs. olanzapine and placebo in in-patients with an acute manic episode	■■■■■, Organon	20■■.■■ 20■■.■■	ブルガリア、インド、 韓国、マレーシア、 フィリピン、ルーマニ ア、ロシア、トルコ、 ウクライナ、アメリカ	海外	—	参考

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.4-18	A7501006 : A double-blind, 9-week extension study evaluating the safety and maintenance of effect of asenapine versus olanzapine in the treatment of subjects with acute mania	■■■■, Organon	20■■.■■- 20■■.■■	ブルガリア、インド、韓国、マレーシア、フィリピン、ルーマニア、ロシア、トルコ、ウクライナ、アメリカ	海外	—	参考
5.3.5.4-19	A7501007 : A double-blind, 40-week continuation study evaluating the safety of asenapine and olanzapine in the treatment of subjects with acute mania	■■■■, Organon	20■■.■■- 20■■.■■	ブルガリア、インド、韓国、マレーシア、フィリピン、ルーマニア、ロシア、トルコ、ウクライナ、アメリカ	海外	—	参考
5.3.5.4-20	A7501008 : A phase 3, randomized, placebo-controlled, double-blinded trial evaluating the safety and efficacy of asenapine in subjects continuing lithium or valproic acid/divalproex sodium for the treatment of an acute manic or mixed episode	■■■■, Organon	20■■.■■- 20■■.■■	オーストラリア、チェコ、インド、韓国、ロシア、台湾、タイ、アメリカ	海外	—	参考
5.3.5.4-21	A7501009 : A phase 3, placebo-controlled, double-blinded continuation trial evaluating the safety and efficacy of asenapine in subjects completing trial A7501008 and continuing lithium or valproic acid/divalproex sodium for the treatment of an acute manic or mixed episode	■■■■, Organon	20■■.■■- 20■■.■■	オーストラリア、チェコ、インド、韓国、ロシア、台湾、タイ、アメリカ	海外	—	参考

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4-01	精神疾患の薬物療法ガイド	稲田俊也 編集	—	—	—	東京 星和書店 2008;21-8.	参考
5.4-02	精神科薬物療法のプリンシプル	仙波純一	—	—	—	東京 中山書店 2012;174-7.	参考
5.4-03	ストール精神薬理学エッセンシャルズ 神経科学的基礎と応用 第4版	スティーブン M. ストール	—	—	—	東京 メディカル・サイエンス・イ ンターナショナル 2015;157- 211.	参考
5.4-04	Asenapine: a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature.	Shahid M et al.	—	—	—	J Psychopharmacology 2009;23(1):65-73.	参考
5.4-05	DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル 第1版	高橋三郎 他 監訳	—	—	—	東京 医学書院 2014;99-105.	参考
5.4-06	精神医学講座担当者会議 監修. 統合失調症治療ガイドライン 第2版	佐藤光源 他 編集	—	—	—	東京 医学書院 2009;5. 47-120.	参考
5.4-07	Therapeutics of schizophrenia. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, et al, Editors. Neuropsychopharmacology: The fifth Generation of Progress.	Miyamoto S et al.	—	—	—	Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2002;775- 807.	参考
5.4-08	The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: Combined results of the North American trials.	Marder SR et al.	—	—	—	J Clin Psychiatry 1997 Dec;58(12):538-46.	参考

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4-09	The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia.	Kay SR et al.	—	—	—	Schizophr Bull 1987;13(2):261-76.	参考
5.4-10	Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics.	Kay SR et al.	—	—	—	Psychiatry Res 1988;23:99-110.	参考
5.4-11	A single-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sublingual asenapine for acute agitation.	Pratts M et al.	—	—	—	Acta Psychiatr Scand 2014;130:61-8.	参考
5.4-12	Low daily 10-mg and 20-mg doses of fluvoxamine inhibit the metabolism of both caffeine (cytochrome P4501A2) and omeprazole (cytochrome P4502C19).	Christensen M et al.	—	—	—	Clin Pharmacol Ther 2002;71(3):141-52.	参考
5.4-13	Fluvoxamine drastically increases concentrations and effects of tizanidine: A potentially hazardous interaction.	Granfors MT et al.	—	—	—	Clin Pharmacol Ther 2004;75(4):331-41.	参考
5.4-14	Rofecoxib is a potent inhibitor of cytochrome P450 1A2: studies with tizanidine and caffeine in healthy subjects.	Backman JT et al.	—	—	—	Br J Clin Pharmacol 2006;62(3):345-57.	参考
5.4-15	Ciprofloxacin greatly increases concentrations and hypotensive effect of tizanidine by inhibiting its cytochrome P450 1A2-mediated presystemic metabolism.	Granfors MT et al.	—	—	—	Clin Pharmacol Ther 2004;76(6):598-606.	参考
5.4-16	Oral contraceptives containing ethinyl estradiol and gestodene markedly increase plasma concentrations and effects of tizanidine by inhibiting cytochrome P450 1A2.	Granfors MT et al.	—	—	—	Clin Pharmacol Ther 2005;78(4):400-11.	参考

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4-17	In vitro-in vivo extrapolation of CYP2D6 inactivation by paroxetine: prediction of nonstationary pharmacokinetics and drug interaction magnitude.	Venkatakrishna n K et al.	—	—	—	Drug Metabolism and Disposition 2005;33:845-52.	参考
5.4-18	Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality.	McGrath J et al.	—	—	—	Epidemiol Rev. 2008;30:67-76	参考
5.4-19	統合失調症(精神分裂病)の疫学,経過.	菊池美紀 他	—	—	—	Pharma Medica 2002;20:13-7.	参考
5.4-20	精神医学講座担当者会議 監修. 統合失調症治療ガイド ライン第2版	佐藤光源 他 編集	—	—	—	東京:医学書院;2008:7-16, 145-202	参考
5.4-21	Texas Medication Algorithm Project Procedural manual: Schizophrenia Treatment Algorithms.	Argo TR et al.	—	—	—	Texas Department of State Health Services, 2008.	参考
5.4-22	World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. WFSBP Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance.	Hasan A et al.	—	—	—	World J Biol Psychiatry. 2012 Jul;13(5):318-78.	参考
5.4-23	World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. WFSBP Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects.	Hasan A et al.	—	—	—	World J Biol Psychiatry. 2013 Feb;14(1):2-44.	参考

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4-24	The International Psychopharmacology Algorithm Project.		—	—	—	IPAP Schizophrenia Algorithm. 2006	参考
5.4-25	American Psychiatric Association. Practice guidance for the treatment of patients with schizophrenia Second edition.	Lehman AF et al.	—	—	—	APA, Washington DC. 2004.	参考
5.4-26	Guideline Watch (September 2009): Practice Guideline for The Treatment of Patients with Schizophrenia.	Dixon L et al.	—	—	—	American Psychiatric Association, 2009	参考
5.4-27	The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders.	Kane JM et al.	—	—	—	J Clin Psychiatry. 2003;64 Suppl 12:2-97.	参考
5.4-28	抗精神病薬の多剤大量投与の妥当性	稲垣中	—	—	—	Schizophrenia Frontier 2005;6:134-8.	参考
5.4-29	抗精神病薬の多剤併用大量処方の実態;精神科臨床薬学研究会(PCP 研究会)処方実態調査から	吉尾隆	—	—	—	精神神経学雑誌 2012; 114:690-5	参考
5.4-30	世界の精神保健医療 現状理解と今後の展望 改訂第2版	新福尚隆 他 編集	—	—	—	東京:へるす出版;2009:131-56	参考
5.4-31	わが国における入院中の統合失調症患者に対する薬物療法の特徴, 海外諸国との比較から	藤井千太 他	—	—	—	臨床精神薬理 2004;17:3-14.	参考

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4-32	Psychiatric epidemiology in Korea. Part II: Urban and rural differences.	Lee CK et al.	—	—	—	J Nerv Ment Dis. 1990 Apr;178(4):247-52.	参考
5.4-33	Prevalence and incidence of schizophrenia among national health insurance enrollees in Taiwan, 1996-2001.	Chien IC et al.	—	—	—	Psychiatry Clin Neurosci. 2004 Dec;58(6):611-8.	参考
5.4-34	Pharmacotherapy for schizophrenic inpatients in East Asia--changes and challenges.	Shinfuku N et al.	—	—	—	Int Rev Psychiatry. 2008 Oct;20(5):460-8.	参考
5.4-35	Patterns of antipsychotic prescription to patients with schizophrenia in Korea: results from the health insurance review and assessment service-national patient sample.	Park SC et al.	—	—	—	J Korean Med Sci. 2014 May;29(5):719-28.	参考
5.4-36	The use of psychiatric drugs and worsening body mass index among inpatients with schizophrenia.	Wang PS et al.	—	—	—	Int Clin Psychopharmacol. 2014 Jul;29(4):235-8.	参考
5.4-37	台湾の医療保険制度	鄭文輝 他	—	—	—	医療と社会. 2008;18:143-88.	参考
5.4-38	Caco-2 permeability, P-glycoprotein transport ratios and brain penetration of heterocyclic drugs.	Faassen F et al.	—	—	—	Int J Pharm. 2003;263(1-2):113-22.	参考
5.4-39	Asenapine: a clinical review of a second-generation antipsychotic.	Stoner SC et al.	—	—	—	Clin Therapeutic 2012;34:1034-40	参考

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4-40	Asenapine review, part I: chemistry, receptor affinity profile, pharmacokinetics and metabolism.	Citrome L	—	—	—	Expert Opin Drug Metab Toxicol 2014;10:893-903.	参考
5.4-41	Asenapine review, part II: clinical efficacy, safety and toelerability.	Citrome L	—	—	—	Expert Opin Drug Saf 2014;13:803-30.	参考
5.4-42	精神医学講座担当者会議 監修, 統合失調症治療ガイドライン 第2版	佐藤光源 他 編集	—	—	—	東京 医学書院 2009;5. 161-87.	参考