

## 目次

|                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.5 臨床に関する概括評価                                                           | 5  |
| 2.5.1 製品開発の根拠                                                            | 5  |
| 2.5.1.1 薬理学的分類                                                           | 5  |
| 2.5.1.2 統合失調症の疫学、症状及び治療の現状                                               | 6  |
| 2.5.1.3 統合失調症の薬物治療                                                       | 6  |
| 2.5.1.4 抗精神病薬として開発に至った科学的背景                                              | 7  |
| 2.5.1.5 臨床開発の経緯                                                          | 8  |
| 2.5.1.5.1 国内開発計画                                                         | 8  |
| 2.5.1.5.2 臨床第 I 相試験（25546 試験）                                            | 8  |
| 2.5.1.5.3 海外臨床第 II 相試験                                                   | 8  |
| 2.5.1.5.4 海外臨床第 III 相試験                                                  | 9  |
| 2.5.1.5.5 国内臨床第 III 相試験                                                  | 9  |
| 2.5.1.5.6 国内臨床データパッケージの構築                                                | 9  |
| 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価                                                      | 11 |
| 2.5.2.1 舌下錠                                                              | 11 |
| 2.5.2.2 飲水、喫煙及び食事の影響                                                     | 11 |
| 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価                                                       | 13 |
| 2.5.3.1 薬物動態                                                             | 13 |
| 2.5.3.1.1 吸収                                                             | 13 |
| 2.5.3.1.2 分布                                                             | 13 |
| 2.5.3.1.3 代謝                                                             | 13 |
| 2.5.3.1.4 排泄                                                             | 15 |
| 2.5.3.1.5 定常状態、用量相関性                                                     | 15 |
| 2.5.3.1.6 腎機能障害                                                          | 15 |
| 2.5.3.1.7 肝機能障害                                                          | 15 |
| 2.5.3.1.8 高齢者                                                            | 16 |
| 2.5.3.1.9 性別                                                             | 16 |
| 2.5.3.1.10 人種                                                            | 16 |
| 2.5.3.1.11 外因性要因                                                         | 16 |
| 2.5.3.1.12 薬物間相互作用試験                                                     | 17 |
| 2.5.3.1.13 ドパミン D <sub>2</sub> 受容体占有率                                    | 17 |
| 2.5.4 有効性の概括評価                                                           | 18 |
| 2.5.4.1 有効性評価の分析                                                         | 18 |
| 2.5.4.1.1 有効性を評価する臨床試験                                                   | 18 |
| 2.5.4.2 主要な臨床試験の有効性評価に関する考察                                              | 20 |
| 2.5.4.2.1 対象患者集団の特性                                                      | 20 |
| 2.5.4.2.2 臨床試験の概要                                                        | 20 |
| 2.5.4.2.2.1 日本人を含むアジア人を対象とした短期投与試験（P06124 試験）の対<br>象患者及び試験デザイン           | 20 |
| 2.5.4.2.2.2 日本人を含むアジア人を対象とした長期投与試験（P06125 試験、<br>P06238 試験）の対象患者及び試験デザイン | 21 |
| 2.5.4.2.2.3 評価項目                                                         | 21 |
| 2.5.4.2.2.4 用法・用量                                                        | 21 |
| 2.5.4.2.2.5 投与期間                                                         | 22 |
| 2.5.4.2.3 試験結果の概要                                                        | 22 |

|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| 2.5.4.2.3.1 日本人を含むアジア人を対象とした短期投与試験（P06124 試験）の結果の概要.....           | 22 |
| 2.5.4.2.3.2 日本人を含むアジア人を対象とした長期投与試験（P06125 試験、P06238 試験）の結果の概要..... | 24 |
| 2.5.4.2.3.2.1 P06125 試験の結果の概要.....                                 | 24 |
| 2.5.4.2.3.2.2 P06238 試験の結果の概要.....                                 | 24 |
| 2.5.4.2.3.3 部分集団における有効性.....                                       | 25 |
| 2.5.4.3 海外臨床試験の有効性評価に関する考察.....                                    | 25 |
| 2.5.4.3.1 海外臨床試験の概要.....                                           | 25 |
| 2.5.4.3.1.1 海外短期投与試験の対象患者及び試験デザイン.....                             | 25 |
| 2.5.4.3.1.2 海外長期投与試験の対象患者及び試験デザイン.....                             | 26 |
| 2.5.4.3.2 海外臨床試験結果の概要.....                                         | 26 |
| 2.5.4.3.2.1 海外短期投与試験の結果の概要.....                                    | 26 |
| 2.5.4.3.2.2 海外長期投与試験の結果の概要.....                                    | 27 |
| 2.5.4.4 日本人を含むアジア人を対象とした短期投与試験（P06124 試験）と海外短期投与試験の比較.....         | 28 |
| 2.5.4.4.1 試験デザインの比較.....                                           | 28 |
| 2.5.4.4.2 試験結果の比較.....                                             | 28 |
| 2.5.4.4.3 P06124 試験における実施計画の変更が有効性評価に及ぼした影響.....                   | 30 |
| 2.5.4.5 有効性評価に基づく用法・用量.....                                        | 30 |
| 2.5.4.5.1 薬物動態について.....                                            | 30 |
| 2.5.4.5.2 短期投与試験結果に基づく考察.....                                      | 30 |
| 2.5.4.5.3 長期投与試験結果に基づく考察.....                                      | 30 |
| 2.5.4.5.4 有効性に基づく推奨用法・用量の設定.....                                   | 31 |
| 2.5.4.6 有効性の総論.....                                                | 31 |
| 2.5.5 安全性の概括評価.....                                                | 33 |
| 2.5.5.1 有害事象を観察するための方法.....                                        | 36 |
| 2.5.5.2 被験者集団の特徴、曝露状況.....                                         | 37 |
| 2.5.5.2.1 人口統計学的特性及びその他の特性.....                                    | 38 |
| 2.5.5.3 有害事象の概要.....                                               | 38 |
| 2.5.5.3.1 比較的よく見られる有害事象.....                                       | 38 |
| 2.5.5.4 死亡.....                                                    | 39 |
| 2.5.5.5 その他の重篤な有害事象.....                                           | 40 |
| 2.5.5.6 重度の有害事象.....                                               | 41 |
| 2.5.5.7 投与中止に至った有害事象.....                                          | 42 |
| 2.5.5.8 特に関心のある安全性評価項目.....                                        | 43 |
| 2.5.5.8.1 錐体外路障害に関連する有害事象.....                                     | 43 |
| 2.5.5.8.2 傾眠及び鎮静に関連する有害事象.....                                     | 44 |
| 2.5.5.8.3 体重増加に関連する有害事象.....                                       | 44 |
| 2.5.5.8.4 口の感覚鈍麻に関連する有害事象.....                                     | 45 |
| 2.5.5.8.5 舌及び咽喉腫脹に関連する有害事象.....                                    | 46 |
| 2.5.5.8.6 肝トランスアミナーゼ及び $\gamma$ -GTP 増加に関連する有害事象.....              | 46 |
| 2.5.5.8.7 起立性低血圧に関連する有害事象.....                                     | 46 |
| 2.5.5.8.8 アレルギー反応に関連する有害事象.....                                    | 47 |
| 2.5.5.8.9 悪性症候群に関連する有害事象.....                                      | 47 |
| 2.5.5.8.10 痙攣に関連する有害事象.....                                        | 47 |
| 2.5.5.8.11 高プロラクチン血症に関連する有害事象.....                                 | 48 |
| 2.5.5.8.12 体重以外の代謝に関連する有害事象.....                                   | 48 |
| 2.5.5.8.13 口腔粘膜病変に関連する有害事象.....                                    | 50 |
| 2.5.5.8.14 その他の潜在的なリスク.....                                        | 50 |

|                                           |    |
|-------------------------------------------|----|
| 2.5.5.8.14.1 自殺に関連する有害事象 .....            | 51 |
| 2.5.5.8.14.2 QT 延長に関連する有害事象 .....         | 51 |
| 2.5.5.8.14.3 無顆粒球症及び好中球減少症 .....          | 52 |
| 2.5.5.8.14.4 横紋筋融解症 .....                 | 52 |
| 2.5.5.9 臨床検査及びバイタルサイン .....               | 52 |
| 2.5.5.10 薬物動態及び有害事象発現に関する内因性及び外因性要因 ..... | 52 |
| 2.5.5.10.1 高齢者 .....                      | 53 |
| 2.5.5.10.2 性別 .....                       | 53 |
| 2.5.5.10.3 肝機能障害 .....                    | 54 |
| 2.5.5.10.4 腎機能障害 .....                    | 54 |
| 2.5.5.10.5 人種（民族）による影響 .....              | 54 |
| 2.5.5.10.6 妊娠及び授乳時の要約 .....               | 55 |
| 2.5.5.10.7 外因性要因の検討 .....                 | 55 |
| 2.5.5.11 過量投与 .....                       | 56 |
| 2.5.5.12 乱用及び反跳現象を誘発する可能性 .....           | 56 |
| 2.5.5.13 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 ..... | 57 |
| 2.5.5.14 全世界における市販後の使用経験 .....            | 57 |
| 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 .....              | 58 |
| 2.5.7 参考文献 .....                          | 63 |

## 略語一覧

| 略語                     | 省略しない用語                                                                                                            | 説明又は定義                                 |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| AIMS                   | Abnormal Involuntary Movement Scale                                                                                | 異常不随意運動評価尺度                            |
| ANCOVA                 | analysis of covariance                                                                                             | 共分散分析                                  |
| AUC                    | area under the plasma drug concentration time curve                                                                | 薬物血中濃度－時間曲線下面積                         |
| AUC <sub>0-tlast</sub> | area under the plasma drug concentration-time curve from 0 hour to last time point with a measurable concentration | 0 時間から濃度測定可能であった最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| AUC <sub>0-∞</sub>     | area under the plasma drug concentration-time curve from 0 hour to infinity                                        | 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積            |
| BARS                   | Barnes-Akathisia Rating Scale                                                                                      | Barnes アカシジア評価尺度                       |
| BID                    | <i>bis in die</i> (= twice a day)                                                                                  | 1 日 2 回                                |
| BMI                    | Body Mass Index                                                                                                    | 体格指数                                   |
| CGI                    | Clinical Global Impressions                                                                                        | －                                      |
| CGI-I                  | Clinical Global Impressions - Global Improvement                                                                   | －                                      |
| CGI-S                  | Clinical Global Impressions - Severity of Illness                                                                  | －                                      |
| C <sub>max</sub>       | maximum plasma drug concentration                                                                                  | 最高血漿中濃度                                |
| DSM-IV                 | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition                                              | 精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版                   |
| DSM-IV-TR              | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision                               | 精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版テキスト改訂版            |
| CYP                    | cytochrome P450                                                                                                    | チトクロム P450                             |
| DIEPSS                 | Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale                                                                        | 薬原性錐体外路症状評価尺度                          |
| FAS                    | full analysis set                                                                                                  | 最大の解析対象集団                              |
| HbA1c                  | glycosylated hemoglobin                                                                                            | ヘモグロビン A1c                             |
| HDL                    | high density lipoprotein                                                                                           | 高比重リポ蛋白                                |
| ITT                    | Intent-to-treat                                                                                                    | －                                      |
| LDL                    | low density lipoprotein                                                                                            | 低比重リポ蛋白                                |
| MedDRA/J               | Medical Dictionary for Regulatory Activities/J                                                                     | ICH 国際医薬用語集日本語版                        |
| MMRM                   | mixed model for repeated measures                                                                                  | 繰り返し測定による混合効果モデル                       |
| NSA                    | Negative Symptoms Assessment                                                                                       | 陰性症状評価尺度                               |
| PANSS                  | Positive and Negative Syndrome Scale                                                                               | 陽性・陰性症状評価尺度                            |
| PET                    | positron emission tomography                                                                                       | 陽電子型放出断層撮影法                            |
| PSUR                   | Periodic Safety Update Report                                                                                      | 定期的安全性最新報告                             |
| SAS                    | Simpson-Angus Rating Scale                                                                                         | Simpson Angus EPS 評価尺度                 |
| QD                     | <i>quaque die</i> (= once a day)                                                                                   | 1 日 1 回                                |
| QTc                    | QT interval corrected for heart rate                                                                               | 補正 QT                                  |
| QTcF                   | QT interval corrected for heart rate (Fridericia)                                                                  | Fridericia の補正式による補正 QT                |
| t <sub>1/2</sub>       | half-life period                                                                                                   | 消失半減期                                  |
| UGT                    | uridine-5'-diphospho-glucuronosyltransferase                                                                       | ウリジン-5'-ジホスホ-グルクロノシルトランスフェラーゼ          |
| γ-GTP                  | γ-glutamyl transferase                                                                                             | γ-グルタミルトランスフェラーゼ                       |

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 2.5.1 製品開発の根拠

#### 2.5.1.1 薬理学的分類

アセナピンは、ドパミン  $D_2$  受容体及びセロトニン  $5-HT_{2A}$  受容体以外にも広範な受容体に対して結合親和性を示す特徴的な結合プロファイルにより、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、安全性の観点でも優れた特徴を有する非定型抗精神病薬である。

非定型抗精神病薬の基本的な特徴は、 $D_2$  受容体及び  $5-HT_{2A}$  受容体に対する拮抗作用により統合失調症の陽性症状及び陰性症状を改善するとともに、錐体外路障害及びプロラクチン分泌亢進といった  $D_2$  受容体拮抗作用に起因する副作用を  $5-HT_{2A}$  受容体拮抗作用により軽減する効果も有することである。非定型抗精神病薬は、受容体への結合プロファイルにより、以下のように分類される<sup>1)・3)</sup>。

- (1)  $D_2$  受容体とともに  $5-HT_{2A}$  受容体にも拮抗作用を有するタイプ、アドレナリン  $\alpha_1$  受容体拮抗作用を併せもつ場合が多い（リスペリドン、パリペリドン、ペロスピロン等）
- (2) (1)の3受容体に対する拮抗作用のほか、 $5-HT$  受容体の他のサブタイプへの作用やヒスタミン  $H_1$  受容体拮抗作用やムスカリン受容体拮抗作用も併せもつタイプ（オランザピン、クエチアピン、クロザピン）
- (3)  $D_2$  部分作動作用を特徴とするタイプ、 $5-HT_{1A}$  部分作動作用及び  $5-HT_{2A}$  拮抗作用を併せもつ（アリピプラゾール）

アセナピンは、上記 (2) に分類される非定型抗精神病薬と同様、 $D_2$  受容体及び  $5-HT_{2A}$  受容体以外にも、 $5-HT_{1A}$ 、 $5-HT_{2C}$ 、 $5-HT_6$ 、 $5-HT_7$  受容体や  $H_1$  及び  $H_2$  受容体並びに  $\alpha_1$  及び  $\alpha_2$  受容体といった多様な受容体と結合し多面的な作用を示すのに加え、ムスカリン受容体には結合作用を示さない特徴的な結合プロファイルを有することから、既存の非定型抗精神病薬とは異なる性質を有している<sup>4)</sup>。アセナピンの主な受容体結合プロファイルと期待される臨床的特徴を表 2.5.1-1に示した。

表 2.5.1-1 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<br>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<br>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<br>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                       |
| $\alpha_1$  | 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<br>抗コリン性副作用少ない |

NR：報告なし

### 2.5.1.2 統合失調症の疫学、症状及び治療の現状

#### 疫学

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）。

#### 統合失調症の症状と治療目標

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<sup>5)</sup>。統合失調症は、発症が若年期で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<sup>6)</sup>。

##### 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。

### 2.5.1.3 統合失調症の薬物治療

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などいわゆる定型抗精神病薬の有する強力な D<sub>2</sub> 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<sup>7)</sup>。

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、ペロスピロン等いわゆる非定型抗精神病薬は、D<sub>2</sub> 受容体に加えて 5-HT<sub>2A</sub> 受容体の拮抗作用を中心に、薬剤ごとにその他の受容体への結合特性を有することが特徴である。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する。これらの副作用により、糖尿病や肥満のリスクが増大するため、長期間の薬物治療が困難となる場合があることが問題となっている。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のため、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<sup>6), 20)</sup>。

#### 2.5.1.4 抗精神病薬として開発に至った科学的背景

アセナピンは、セロトニン (5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2B</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>6</sub>、5-HT<sub>7</sub>)、ドパミン (D<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、D<sub>4</sub>)、 $\alpha$  アドレナリン ( $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ ) 及びヒスタミン (H<sub>1</sub>、H<sub>2</sub>) 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<sup>4)</sup>。このような薬理学的特徴に基づき、アセナピンは、前述した D<sub>2</sub> 受容体及び 5-HT<sub>2A</sub> 受容体への作用を介する以外にも、統合失調症の治療において以下のように有益な効果を発揮することが期待できる。

5-HT<sub>1A</sub> 受容体刺激作用は、陰性症状、認知機能及びうつ・不安症状改善効果に加え、D<sub>2</sub> 受容体拮抗作用により引き起こされる錐体外路障害の軽減に寄与することが示唆されており、クロザピンやアリピプラゾール等の抗精神病薬も 5-HT<sub>1A</sub> 受容体に対する部分作動作用を有している<sup>3), 8)</sup>。5-HT<sub>2C</sub> 受容体拮抗作用は抗不安作用に寄与することが期待される<sup>9)</sup>。5-HT<sub>6</sub> 及び 5-HT<sub>7</sub> 受容体拮抗作用は認知機能改善効果をもたらす可能性が近年報告されている<sup>10)</sup>。一方、体重増加に対しては H<sub>1</sub> 受容体拮抗作用が促進的に、H<sub>2</sub> 受容体拮抗作用が抑制的に各々関与すると考えられており<sup>11)</sup>、アセナピンは H<sub>1</sub> 受容体のみならず H<sub>2</sub> 受容体に対しても拮抗作用を有することから、他の非定型抗精神病薬と比較して体重増加のリスクが低いことが期待される。また、M<sub>3</sub> 受容体拮抗作用は糖代謝を抑制しオランザピン等の非定型抗精神病薬による血糖値や体重の増加に関与すると推測されているが<sup>12)</sup>、アセナピンは M<sub>3</sub> 受容体に対して親和性が低いため、代謝性副作用の発現リスクは低いと考えられる。

精神病症状が明確になる急性期には、早期に効果を発現する治療が必要である。アセナピンは、副作用軽減のための漸増投与の必要がなく、投与開始時より有効用量での治療が可能であることから、早期の効果発現が期待できる。したがって、急性期治療に適した薬剤であると考えられる。

陰性症状の悪化や認知機能・情動機能の障害が顕在化する回復期には、統合失調症の多様な症状への治療が必要である。アセナピンは、薬理学的な特徴から陽性症状のみならず、陰性症状、認知機能及びうつ・不安症状といった症状への改善効果が期待できる。

さらに、回復期や安定期には、症状改善の持続、再発防止の観点から継続的な抗精神病薬の服用が重要とされる。アセナピンは、定型抗精神病薬に比べて錐体外路障害の発現が少なく、他の非定型抗精神病薬で問題となっている体重増加、代謝系異常、プロラクチン値等への影響が少ない<sup>13)</sup>ことから、長期の治療においてこれら副作用により治療が制限されるリスクが少ないため、回復期や安定期の治療に適している。また、長期治療における効果の持続のためには、服薬アドヒアランスの向上が必要となる。アセナピンは抗精神病薬として国内で初めての舌下錠であり、投与後速やかに舌下粘膜に吸

着し崩壊され、口腔粘膜から吸収される薬物送達学的工夫がなされている。そのため、服薬時に水を必要とせず、嚥下の必要もない。また、医療従事者や家族等による服薬の支援が必要な場合においても、アセナピンは舌下で速やかに崩壊し吸収されるため、服薬支援者による確認も容易になる<sup>14), 15)</sup>。したがって、アセナピンでは、服薬の簡便さ、確実性の面から患者の服薬アドヒアランスの向上が期待できる。

以上のことから、アセナピンが統合失調症のあらゆる治療段階（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ことを期待し、開発・申請に至った。

#### 2.5.1.5 臨床開発の経緯

アセナピンは、当初経口剤として開発が進められた。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試験が実施された。しかし、バイオアベイラビリティが低いことから経口剤の開発は中止された。その後、薬物送達学的な検討を行い、バイオアベイラビリティが改善された速崩性の舌下錠として開発することとした。

##### 2.5.1.5.1 国内開発計画

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、国内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。

##### 2.5.1.5.2 臨床第Ⅰ相試験（25546 試験）

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。

##### 2.5.1.5.3 海外臨床第Ⅱ相試験

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。

#### 2.5.1.5.4 海外臨床第 III 相試験

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不能とした。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）、統合失調症及び統合失調感情障害患者に対する長期投与時の有効性及び安全性をオランザピンを対照として確認する試験（25517 試験及び 25520 試験）を実施した。

#### 2.5.1.5.5 国内臨床第 III 相試験

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。

#### 2.5.1.5.6 国内臨床データパッケージの構築

本邦で検証的試験を立案当時（2006 年）、海外では、臨床第 II 相試験である 041004 試験で、本剤 5 mg BID 群がプラセボ群に対して有意な結果が示され、臨床第 III 相試験として（041021 試験、041022 試験及び 041023 試験）を開始する段階であった。そこで国内第 III 相試験をブリッジング試験として実施し、海外データの外挿することにより、用法用量の検討と検証を行うことを計画した。その後、041021 試験、041022 試験及び 041023 試験が完了し、2007 年に米国、2009 年に欧州でこれらのデータを基に承認申請が行われ、国内では、041023 試験をブリッジング対象試験として P06124 試験を日本、韓国および台湾の国際共同試験により開始することとした。

2009 年 8 月に、本剤は米国で 5 mg BID、10 mg BID を承認用量として、統合失調症と双極性障害の適応症で承認された。

20■年■月～20■年■月に P06124 試験が実施され、本剤 5 mg BID 群及び 10 mg BID 群はプラセボ群に対して有意な結果を示し対面助言（#■）で合意を得たブリッジング成立要件を満たしていた。一方、海外の 041021 試験及び 041022 試験ではプラセボに対する有効性が検証されず、041023 試験では、5 mg BID はプラセボに対する優越性が検証されたが、10 mg BID は主要解析

（LOCF-ANCOVA）と副次解析（MMRM）で異なる結果が得られていた。また、国内における検証的試験立案当時とは異なり、米国をはじめ海外 61 ケ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することとした。

本剤の薬物動態プロファイルは日本人と外国人で差異がなく、また、統合失調症の診断は国内と海外で統一化されており、他の抗精神病薬の添付文書やガイドラインに示された特徴に基づく使用方法は、国内外で大きな差異がないことが確認されている。本剤もこれらの抗精神病薬と同様に日本人及び外国人で反応性が類似していると考えられる。これらのことから、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を行うことが可能であると考えた。

以上のことから、本邦での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、25546 試験（日本人を対象とした臨床第 I 相試験）、P06125 試験、P06238 試験の 4 試験を評価対象資料、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、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。なお、本剤の承認申請における臨床データパッケージを図 2.5.1-1 に示した。

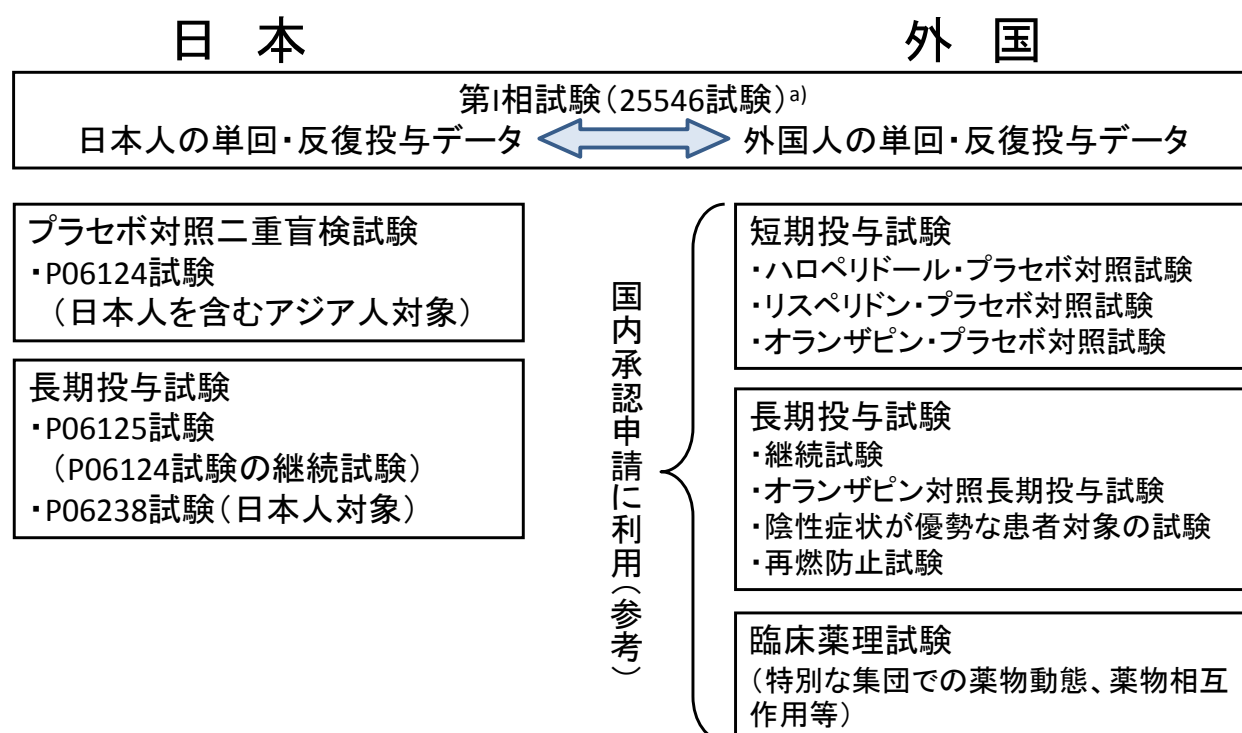


図 2.5.1-1 国内承認申請における臨床データパッケージ

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

## 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

アセナピンは当初、経口剤として開発していたが、バイオアベイラビリティが2%未満と低いことから経口剤での開発は中止された。アセナピンの経口剤でのバイオアベイラビリティが低かった原因は、肝臓あるいは消化管における初回通過効果が大きいのによるものと考えられた。その後、バイオアベイラビリティの改善のため薬物送達学的な検討を行った。その結果、舌下投与によりバイオアベイラビリティが約35%に改善されたため、速崩性の舌下錠として開発することとした。

### 2.5.2.1 舌下錠

アセナピン舌下錠は、Zydis<sup>®</sup>技術を用いて開発された速崩性の凍結乾燥製剤で、舌下に適用すると、粘膜に吸着し唾液によって速やかに崩壊する。そのため、飲み込むことも吐き出すことも困難なことから、良好なコンプライアンスが期待できる薬剤である。

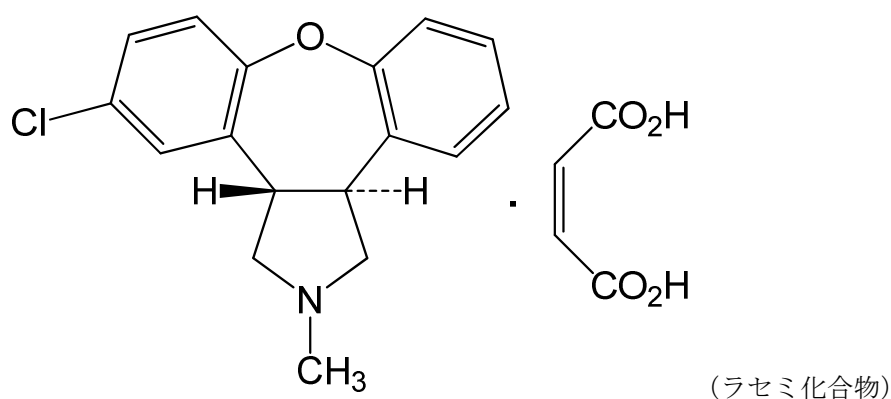


図 2.5.2-1 アセナピンマレイン塩酸の構造式

### 2.5.2.2 飲水、喫煙及び食事の影響

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、「使用上の注意」にその旨を記載した。

### 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

健康被験者、特定集団（例：腎機能低下患者又は肝機能低下患者）を対象に実施した試験（バイオアベイラビリティ／生物学的同等性、薬物動態、内因性要因、外因性要因、薬力学）、及び精神疾患被験者（患者）を対象に実施した試験（バイオアベイラビリティ／生物学的同等性、薬物動態、内因性要因、薬力学など）について評価を実施した。

#### 2.5.3.1 薬物動態

##### 2.5.3.1.1 吸収

アセナピンは舌下投与後、速やかに吸収された。健康成人反復投与 3 試験（25542、25546、25532 試験）の結果から、アセナピン 5 mg 及び 10 mg BID 投与の定常状態における  $t_{\max}$  の中央値はともに 1.0 時間、 $C_{\max}$  の平均値はそれぞれ 3.58 ng/mL 及び 7.00 ng/mL、 $AUC_{0-12}$  の平均値はそれぞれ 18.8 ng·h/mL 及び 33.6 ng·h/mL であった。アセナピン 5 mg 舌下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約 35% であった。

##### 2.5.3.1.2 分布

アセナピンは *in vitro* において高い血漿蛋白結合率（94.5～97.3%）を示し（SDGRR 2972 試験及び DM2005-005222-007 試験）、アルブミン及び  $\alpha_1$ -酸性糖蛋白質が結合に関与していると考えられた（DM2005-005222-007 試験）。代謝物の N-脱メチル体及び 11-水酸化硫酸抱合体の血漿蛋白結合率もアセナピンと同様であった（DM2005-005222-007 試験及び DM2006-005222-015 試験）。アセナピンの分布容積は大きく（1731 L）、広く血管外に分布するものと考えられた（報告書 INT00035825）。

##### 2.5.3.1.3 代謝

アセナピンは複数の代謝経路を介して多岐にわたる代謝を受けると考えられた。主要な初期の代謝経路は  $N^+$ -グルクロン酸抱合、N-脱メチル化及び水酸化であり、その後多岐にわたり抱合を含む代謝を受ける。血漿、尿及び糞便中の代謝物検索の結果から、健康成人におけるアセナピンの代謝経路は、 $N^+$ -グルクロン酸抱合、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体の生成、N-脱メチル化後の N-ホルミル化、11-水酸化とその後の抱合、10-水酸化とその後の抱合、N-酸化、及びその他の水酸化と考えられた（25532 試験）。血漿中における主要な存在形態はアセナピン及び  $N^+$ -グルクロン酸抱合体であり、本剤の薬理作用には主に未変化体のアセナピンが関与していると考えられた。アセナピンのヒトにおける推定代謝経路を図 2.5.3-1 に示す。

*in vitro* での検討から、アセナピンの第 I 相代謝には、cytochrome P450 (CYP) 1A2 の関与が最も高く、更に CYP3A4 及び CYP2D6 も関与していると考えられた（NL0010293 試験、NL0060848 試験及び INT00090995 試験）。 $N^+$ -グルクロン酸抱合体については、UDP グルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A4 により生成されることが考えられた（DM2006-005222-013 試験）。

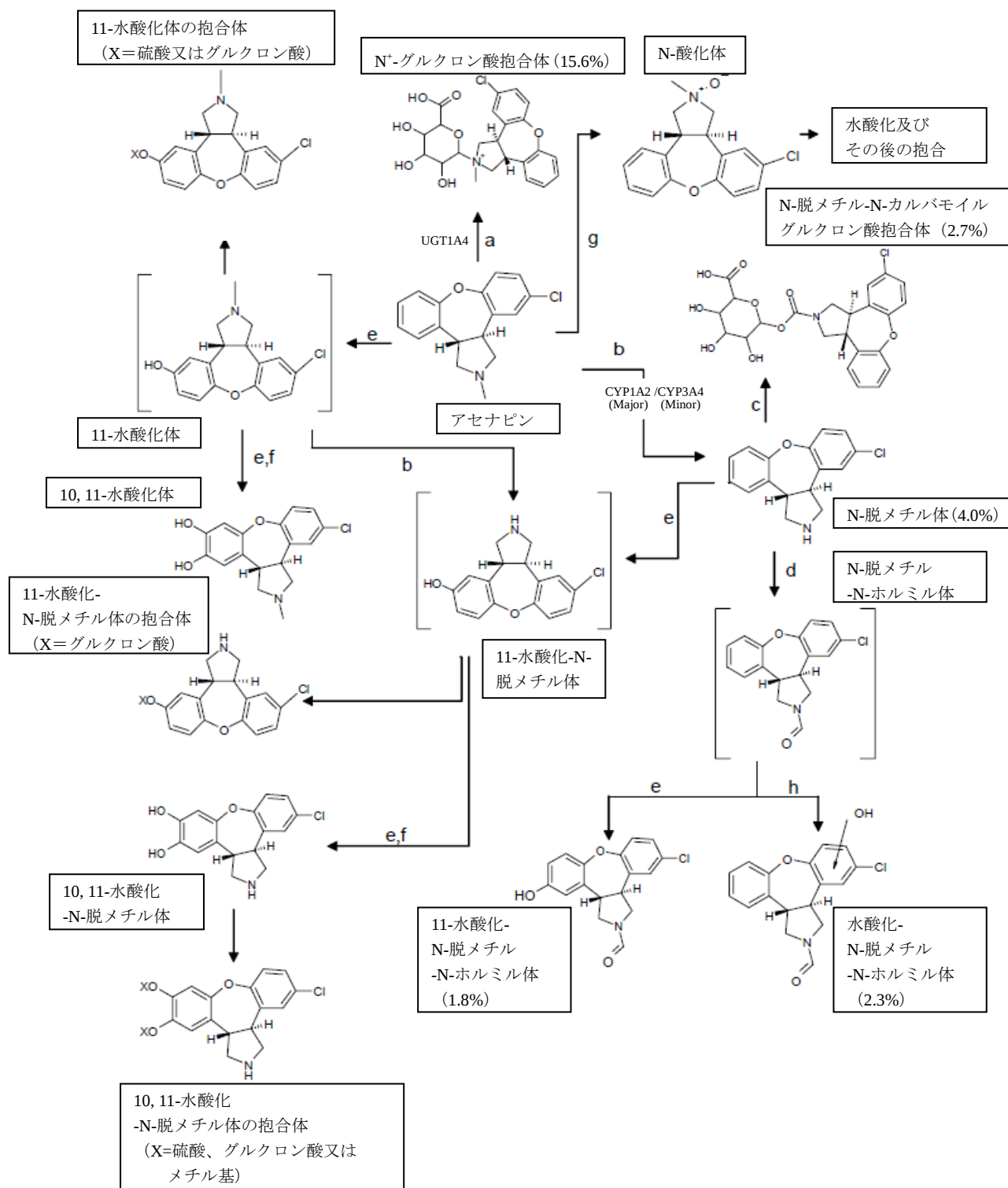


図 2.5.3-1 アセナピンのヒトにおける推定代謝経路

Source: INT00003211、Figure 10-11

a: N<sup>+</sup>-グルクロン酸抱合、b: N-脱メチル化、c: カルバモイルグルクロン酸抱合、d: N-ホルミル化、  
e: 11-水酸化及びその後の抱合、f: 10-水酸化及びその後の抱合、g: N-酸化、h: 水酸化 (推定)

[ ]内の代謝物は同定されていないが、中間代謝物として生成することが予想される。

代謝物名の後ろに記載したカッコ内の数値 (%) は、アセナピンの総投与量に対する該当代謝物の排泄割合

#### 2.5.3.1.4 排泄

アセナピンのクリアランスは大きく、静脈内投与後のクリアランスは約 52 L/h であった（報告書 INT00035825）。

[<sup>14</sup>C]-アセナピン投与後の放射能は尿及び糞中にそれぞれ約 49%及び約 39%が回収され、糞中の放射能は主にアセナピン由来（投与量の 5～16%）であり、その他は複数の代謝物として排泄された（25532 試験）。非標識アセナピンを投与したときのアセナピンの尿中排泄率は投与量の 0.1%未満とわずかであった（25546 試験）。

アセナピン 5 mg を単回舌下投与した 15 試験から算出したアセナピンの  $t_{1/2}$  は 23.1 時間であり、5 mg BID の反復舌下投与後（25.7 時間、1 試験の結果）、10 mg BID の反復舌下投与後（30.8 時間、2 試験からの結果）と同程度であった。

アセナピン単回舌下投与時の  $AUC_{0-\infty}$  と、1 日 2 回反復舌下投与時の 1 投与間隔の AUC ( $AUC_{0-12}$ ) は同程度であり、アセナピン反復投与による蓄積はないものと考えられた（25542 試験及び 25546 試験）。

#### 2.5.3.1.5 定常状態、用量相関性

アセナピン 5 mg、10 mg を 1 日 2 回投与した場合、血漿中アセナピン濃度は投与後 3 日以内で定常状態濃度に達した（25542 試験及び 25546 試験）。

アセナピン反復投与時の  $C_{max}$  及び AUC は、低用量では用量相関性を示すが、臨床用量付近の高用量では用量に比例した増加を下回る非線形性が認められ、5 mg BID から 10 mg BID 投与へ投与量が 2 倍になるのに対し、 $AUC_{0-12}$  及び  $C_{max}$  の増加は 1.7 倍にとどまると推定された。

#### 2.5.3.1.6 腎機能障害

軽度腎機能低下者にアセナピン 5 mg を単回舌下投与後のアセナピンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、腎機能正常者より約 30%高かった（A7501017 試験）。しかし、中等度又は重度腎機能低下者の  $AUC_{0-\infty}$  は、腎機能正常者と比較してほとんど差は認められなかった（ $AUC_{0-\infty}$  の増加はそれぞれ 3%及び 6%）ことから、腎機能低下はアセナピンの薬物動態に臨床的に意義のある影響は及ぼさないと考えられた。したがって、腎機能低下の程度に基づくアセナピンの用量調節の必要はない。

#### 2.5.3.1.7 肝機能障害

重度の肝機能低下者にアセナピン 5 mg を単回舌下投与後のアセナピン及び代謝物の  $AUC_{0-\infty}$  は、肝機能正常者に比べアセナピンは 5 倍以上、N-脱メチル体は 3 倍以上、N<sup>+</sup>-グルクロン酸抱合体は約 2 倍に増加した。中等度の肝機能低下者にアセナピン 5 mg を単回舌下投与したときにはアセナピンの及び代謝物の薬物動態に顕著な影響を及ぼさなかった（肝機能正常者に比べアセナピンの  $AUC_{0-\infty}$  の増加は 12%程度）が、低用量（0.3 mg）の投与ではアセナピンの  $AUC_{0-\infty}$  は肝機能正常者に比べ約 2 倍に増加したことから、アセナピンの薬物動態に影響を及ぼす可能性が示唆された。軽度の肝機能低下者にアセナピン 5 mg を単回舌下投与したときのアセナピン及び代謝物の薬物動態は肝機能正常者と類似していた。アセナピンの血漿蛋白結合率は肝機能の低下に伴い減少し、アセナピン 5 mg 単回舌下投与時の血漿蛋白非結合型の血漿中アセナピン濃度から算出した  $AUC_{0-\infty}$  の比較では、肝機能正常者に比べ、重度肝機能低下者では 7 倍以上に増加した。軽度及び中等度肝機能低下者でもわずかに高い傾向が認められたが、臨床的に意義のある変動ではないと考えられた。

以上のように、重度の肝機能低下はアセナピン及び代謝物の薬物動態に顕著な影響を及ぼすことから、重度の肝機能障害患者に対しては投与を避ける必要があると考えられた。また、中等度の肝機能低下者では、臨床用量（5 mg）投与時に確認された  $AUC_{0-\infty}$  の変動はわずかであったことから、用量調整の必要はないと考えられるものの、低用量（0.3 mg）では  $AUC_{0-\infty}$  が増加する傾向が認められていることも考慮すると、中等度の肝機能障害患者に対しては慎重な投与が必要と考えられた。軽度の肝機能低下はアセナピンの薬物動態に影響を及ぼさないことから、軽度の肝機能障害患者に対する用量調整の必要はない。

#### 2.5.3.1.8 高齢者

高齢精神疾患患者（65 歳以上）におけるアセナピン 5 mg 及び 10 mg BID 反復投与の薬物動態を検討した（A7501021 試験）。その結果、アセナピンの曝露量は高齢患者では成人患者と比べて高く、 $C_{max}$  及び AUC は平均して 23～52%高かった。高齢患者における N-脱メチル体の  $C_{max}$  及び AUC も成人患者より高く、最大で 92%高かった。母集団薬物動態解析（報告書 INT00079701）からも年齢の増加に伴いアセナピンのクリアランスがわずかに低下することが示唆された。これは加齢による肝機能の低下が関連しているものと考えられた。したがって、高齢者に対しては慎重な投与が必要である。

#### 2.5.3.1.9 性別

アセナピンの薬物動態における性別の影響を直接的に検討するための臨床薬理試験は実施しなかったが、母集団薬物動態解析（報告書 INT00036661 及び報告書 INT00079701）を用いて、クリアランスに対する性別の影響を検討した。その結果、男女間に統計学的に有意な差は認められなかった。また、血漿中蛋白結合についても性差は認められなかった（DM2005-005222-007 試験）。

#### 2.5.3.1.10 人種

日本人と外国人（白人）のアセナピン及び代謝物の薬物動態を同一試験内で比較した（25546 試験）。日本人と白人のアセナピンの薬物動態は類似しており、明確な人種差は認められなかった。また、代謝物（N-脱メチル体、N<sup>+</sup>-グルクロン酸抱合体及び 11-水酸化硫酸抱合体）の薬物動態にも明確な人種差は認められなかった。

P06124 試験で測定した Day 14 及び Day 21 での血漿中アセナピン及び N-脱メチル体の濃度（トラフ値）は、日本、韓国、台湾のいずれの地域においても全体集団と類似していた（表 2.7.3-18）。

また、統合失調症又は双極性障害の患者を対象とした臨床第 II 相及び第 III 相試験から得られたデータから構築した母集団薬物動態モデルにおける共変量の検討（報告書 INT00079701、人種の分布は白人 56%、黒人 34%、ヒスパニック 4%、アジア人 3%、その他 2%）の結果、人種の影響は認められなかった。

#### 2.5.3.1.11 外因性要因

喫煙、飲水及び食事の影響については、2.5.2.2に記載した。なお、健康成人及び患者から得られたデータの母集団解析から、喫煙はアセナピンのクリアランスに顕著な影響を及ぼさなかった。したがって、喫煙する患者での投与量の調節は不要である。

#### 2.5.3.1.12 薬物間相互作用試験

アセナピンは多代謝経路を有し、代謝には複数の代謝酵素（CYP1A2、CYP2D6、CYP3A4 及び UGT1A4 等）が関与していることから、特定の代謝酵素の阻害により臨床的に重要な薬物動態に対する薬物間相互作用は起こりにくいと考えられる。これを実際に確認するために、CYP3A4 の阻害（シメチジン；25529 試験、フルボキサミン；041033 試験）、CYP2D6 の阻害（パロキセチン；25525 試験、シメチジン）、CYP1A2 の阻害（フルボキサミン、シメチジン）、CYP2C19 の阻害（フルボキサミン）、UGT の阻害（バルプロ酸；25527 試験、及び CYP3A4 の誘導（カルバマゼピン；25528 試験）作用を有する複数の薬物間相互作用試験で検討した。

特に影響が認められたのが、CYP1A2 の阻害剤（フルボキサミン）及び CYP2D6 の阻害剤（パロキセチン）であり、以下に記述する。

#### CYP1A2 の阻害

フルボキサミンによる CYP1A2 の阻害により、アセナピンの AUC が 29%増加した。

#### CYP2D6 の阻害

アセナピン反復投与時にパロキセチンを単回投与で併用したところ、パロキセチン単独投与時と比べてパロキセチンの濃度が 80～90%上昇した（25525 試験）。これは、パロキセチンが CYP2D6 の基質であるとともに CYP2D6 を阻害する作用を有することから、アセナピンの弱い CYP2D6 阻害作用に、パロキセチンの自己代謝阻害作用が加わることで、大きな薬物間相互作用が生じたものと考えられた。

なお、パロキセチンの定常状態における血中濃度は、単回投与から予測される血中濃度の 5 倍を示すことから、定常状態では非常に強く CYP2D6 が阻害されているものと考えられる。したがって、パロキセチンでの治療中（パロキセチン反復投与時）にアセナピンを併用しても、アセナピンの弱い CYP2D6 阻害作用はほとんど影響を及ぼさないものと考えられる。一方、アセナピンでの治療中にパロキセチンを併用した場合、投与初期は上記のようにパロキセチンの血中濃度の上昇が認められると考えられるが、その後はパロキセチンの強い自己代謝阻害能により、アセナピンによる弱い CYP2D6 阻害の影響はほとんどなくなるものと考えられる。

これらの試験の結果、CYP1A2 を阻害する薬剤（フルボキサミン等）及び CYP2D6 の基質、かつ阻害剤となる薬剤（パロキセチン等）との併用には注意が必要と考える。

#### 2.5.3.1.13 ドパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率

統合失調症における抗精神病薬の活性を示す指標として、陽電子型放出断層撮影法（positron emission tomography; PET）を用い、ヒトでの脳内ドパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率を検討した（25510 試験、25516 試験及び 041007 試験）。アセナピンは 0.1～4.8 mg の用量範囲で、用量依存的な D<sub>2</sub> 受容体占有率を示し、また、D<sub>2</sub> 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。4.8 mg BID（041007 試験）では、投与後約 3～6 時間での平均占有率は 79%であり、投与後 8 時間では 66%、15 時間では 38%に減少した。PANSS スコアの変化量と D<sub>2</sub> 受容体占有率のモデル解析（報告書 INT00039258）の結果、約 5 mg BID 以上の用量で、統合失調症の治療におけるアセナピンの臨床的有効性が期待されると推定された。

## 2.5.4 有効性の概括評価

### 2.5.4.1 有効性評価の分析

#### 2.5.4.1.1 有効性を評価する臨床試験

本邦での統合失調症に対するアセナピンの有効性評価はプラセボに対する優越性と用量反応の検討を目的に、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二重盲検法にて P06124 試験（プラセボ、アセナピン 5 及び 10 mg BID）を実施した。統合失調症の診断基準には精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版テキスト改訂版（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision ; DSM-IV-TR）を用いた。

その他、P06124 試験から継続する長期投与試験（P06125 試験）及び日本人の「統合失調症、残遺型」（DSM-IV-TR ; 295.60）、治療抵抗性、多剤併用、多量投与及び高齢者の統合失調症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。

本邦申請に際しては、この 3 試験を有効性評価における主要な試験とした（表 2.5.4-1）。その他、海外で実施された統合失調症を対象としたプラセボ比較対照、長期投与、再燃防止を目的とした長期投与、陰性症状が優勢な患者、高齢者等を対象とした臨床試験を参考にした（表 2.5.4-2）。

表 2.5.4-1 有効性評価での主要な臨床試験

| 試験番号   | 施設数<br>地 域               | 対象患者                                     | アセナピン                 |          | デザイン                   | 主要評価項目                         |
|--------|--------------------------|------------------------------------------|-----------------------|----------|------------------------|--------------------------------|
|        |                          |                                          | 投与量<br>(BID)          | 投与<br>期間 |                        |                                |
| P06124 | 112 施設<br>日本<br>韓国<br>台湾 | 急性増悪期の統合失調症患者                            | 固定<br>5 mg<br>10 mg   | 6 週      | 無作為化<br>プラセボ対照<br>二重盲検 | PANSS 合計スコア<br>変化量             |
| P06125 | 112 施設<br>日本<br>韓国<br>台湾 | 急性増悪期の統合失調症患者<br>(P06124 試験を完了した被<br>験者) | 固定後の<br>可変<br>5/10 mg | 52 週     | 無作為化二重盲検<br>後、非盲検      | PANSS レスポン<br>ダーの効果消失ま<br>での期間 |
| P06238 | 34 施設<br>日本              | 残遺型、多剤併用、多量投与、<br>治療抵抗性、高齢者の統合失<br>調症患者  | 可変<br>5/10 mg         | 52 週     | 非盲検                    | PANSS 合計スコア<br>変化量             |

施設数：割付被験者登録施設数

BID：1 日 2 回、PANSS：陽性・陰性症状評価尺度

主要評価項目の「PANSS 合計スコア変化量」は、それぞれ最終評価時点でのベースラインからの変化量を表す

表 2.5.4-2 有効性評価で参考とする海外臨床試験

| 試験番号     | 施設数<br>地 域                       | 対象患者                                       | アセナピン               |          | デザイン                                               | 主要評価項目                         |
|----------|----------------------------------|--------------------------------------------|---------------------|----------|----------------------------------------------------|--------------------------------|
|          |                                  |                                            | 投与量<br>(BID)        | 投与<br>期間 |                                                    |                                |
| 短期投与試験   |                                  |                                            |                     |          |                                                    |                                |
| 041004   | 21 施設<br>米国                      | 急性増悪期の統合失調症患者                              | 固定<br>5 mg          | 6 週      | 無作為化<br>プラセボ対照<br>二重盲検<br>リスベリドン対照（3 mg BID）       | PANSS 合計スコア<br>変化量             |
| 041021   | 45 施設<br>米国など<br>3 ケ国            | 急性増悪期の統合失調症患者                              | 固定<br>5 mg<br>10 mg | 6 週      | 無作為化<br>プラセボ対照<br>二重盲検<br>オランザピン対照（15 mg QD）       | PANSS 合計スコア<br>変化量             |
| 041022   | 30 施設<br>米国など<br>3 ケ国            | 急性増悪期の統合失調症患者                              | 可変<br>5/10 mg       | 6 週      | 無作為化<br>プラセボ対照<br>二重盲検<br>オランザピン対照（10/15/20 mg QD） | PANSS 合計スコア<br>変化量             |
| 041023   | 43 施設<br>米国など<br>5 ケ国            | 急性増悪期の統合失調症患者                              | 固定<br>5 mg<br>10 mg | 6 週      | 無作為化<br>プラセボ対照<br>二重盲検<br>ハロペリドール対照（4 mg BID）      | PANSS 合計スコア<br>変化量             |
| 長期投与試験   |                                  |                                            |                     |          |                                                    |                                |
| 041512   | 56 施設<br>米国など<br>3 ケ国            | 急性増悪期の統合失調症患者（041021 又は 041022 試験を完了した被験者） | 可変<br>5/10 mg       | 52 週     | 無作為化<br>二重盲検<br>オランザピン対照（5/10/15/20 mg QD）         | PANSS レスポン<br>ダーの効果消失ま<br>での期間 |
| 041513   | 34 施設<br>米国など<br>5 ケ国            | 急性増悪期の統合失調症患者（041023 試験を完了した被験者）           | 可変<br>5/10 mg       | 52 週     | 無作為化<br>二重盲検<br>ハロペリドール対照（2/4/6/8 mg BID）          | PANSS レスポン<br>ダーの効果消失ま<br>での期間 |
| A7501012 | 61 施設<br>クロアチアなど<br>5 ケ国         | 統合失調症患者<br>（再燃防止試験）                        | 可変<br>5/10 mg       | 52 週     | 無作為化<br>プラセボ対照<br>非盲検（26 週）<br>二重盲検（26 週）          | 再燃までの期間                        |
| 25543    | 72 施設<br>ドイツなど<br>16 ケ国          | 陰性症状が優勢な統合失調症患者                            | 可変<br>5/10 mg       | 26 週     | 無作為化<br>二重盲検<br>オランザピン対照（5/10/15/20 mg QD）         | NSA 合計スコア変<br>化量               |
| 25544    | 62 施設<br>ドイツなど<br>15 ケ国          | 陰性症状が優勢な統合失調症患者（25543 試験を完了した被験者）          | 可変<br>5/10 mg       | 26 週     | 無作為化<br>二重盲検<br>オランザピン対照（5/10/15/20 mg QD）         | NSA 合計スコア変<br>化量               |
| A7501013 | 80 施設<br>米国など<br>5 ケ国            | 陰性症状が優勢な統合失調症患者                            | 可変<br>5/10 mg       | 26 週     | 無作為化<br>二重盲検<br>オランザピン対照（5/10/15/20 mg QD）         | NSA 合計スコア変<br>化量               |
| A7501014 | 56 施設<br>米国など<br>5 ケ国            | 陰性症状が優勢な統合失調症患者<br>（A7501013 試験を完了した被験者）   | 可変<br>5/10 mg       | 26 週     | 無作為化<br>二重盲検<br>オランザピン対照（5/10/15/20 mg QD）         | NSA 合計スコア変<br>化量               |
| 25517    | 102 施設<br>オーストラリア<br>など<br>11 ケ国 | 統合失調症及び統合失調感情障害患者                          | 可変<br>5/10 mg       | 52 週     | 無作為化<br>二重盲検<br>オランザピン対照（10/20 mg QD）              | PANSS 合計スコア<br>変化量             |
| 25520    | 72 施設<br>オーストラリア<br>など<br>9 ケ国   | 統合失調症又は統合失調感情障害患者<br>（25517 試験を完了した被験者）    | 可変<br>5/10 mg       | 52 週以上   | 二重盲検後、単盲検<br>オランザピン対照（10/20 mg QD）                 | PANSS 合計スコア<br>変化量             |

施設数：割付被験者登録施設数

BID：1 日 2 回、QD：1 日 1 回、PANSS：陽性・陰性症状評価尺度、NSA：陰性症状評価尺度

アセナピンは舌下錠投与、実薬対照は経口剤投与試験

主要評価項目の PANSS あるいは NSA の「合計スコア変化量」は、それぞれ最終評価時点でのベースラインからの変化量を表す

## 2.5.4.2 主要な臨床試験の有効性評価に関する考察

### 2.5.4.2.1 対象患者集団の特性

有効性評価で主要な3試験はいずれもDSM-IV-TRに基づく統合失調症の診断基準を満たした患者を対象とした。なお、短期間（6週間）の試験であるP06124試験は、急性増悪期の患者を対象とした。

P06124試験の人口統計学的特性（表2.7.3-8及び表2.7.3-9参照）のうち、DSM-IV-TRに基づく統合失調症の診断分類では、妄想型が最も多く、約80%だった。性別は、両性の占める割合は同程度であり、年齢は約40歳であった。ベースラインでのPANSS合計スコアは、約90で、試験参加時のエピソードの持続期間は、1ヶ月未満の被験者約50%であった。

なお、P06125試験はP06124試験に組み入れた被験者を対象とした継続試験であり、人口統計学的な背景（統合失調症の診断分類、男女比、年齢等）は、P06124試験とおおむね同様であった。

一方、P06238試験ではP06124試験では対象とならない高齢者、治療抵抗性、DSM-IV-TR分類における残遺型等が対象であった。高齢者（65歳以上）が33.8%含まれていたため、平均年齢は56.4歳、DSM-IV-TRに基づく統合失調症診断分類では、残遺型が51.0%で最も多かった。

### 2.5.4.2.2 臨床試験の概要

#### 2.5.4.2.2.1 日本人を含むアジア人を対象とした短期投与試験（P06124試験）の対象患者及び試験デザイン

日本人を含むアジア人を対象とした臨床試験（P06124試験）の主な選択基準を表2.5.4-3に示した。対象は、スクリーニング検査時に現在のエピソード期間が2ヶ月以内であること、現在の症状が、現在のエピソード発現前の症状と比較して劇的及び本質的な変化が認められていること及び陽性症状が新たに発現、若しくは悪化のために治療の変更が必要であることを満たした急性増悪期の統合失調症患者とし、主要評価項目であるPANSSの合計スコアはスクリーニング又はベースライン時点で60点以上、かつPANSS陽性症状評価尺度を構成する、妄想、概念の統合障害、幻覚による行動、誇大性、猜疑心／迫害感の5項目のうち、2つ以上の項目で4点（中等度）以上とした。年齢は、20歳以上65歳未満とした。

試験デザインは、ランダム化、プラセボ対照、多施設共同、並行群間、二重盲検比較試験として実施した。本試験は、スクリーニング期（スクリーニング検査からベースラインまで3～7日間）、6週間の治療期（42日間）及びフォローアップ期で構成され、スクリーニング期には、被験者に対して単盲検下でプラセボ錠を1日2回経口投与した。また、スクリーニング時から、6週間の治療期（42日間）における最初の3週間（21日目）まで、被験者は入院管理とした。

また、試験期間中は治験薬の服用管理の徹底のため、服用方法が平易になるよう図解説明を施し、入院から外来への移行時には服用管理に関する文書同意を手交して、被験者、介護者等に対して適切な服用を喚起した。さらに医師、治験スタッフ等による定期的な服用状況確認を行った。

表 2.5.4-3 P06124 試験の主な選択基準

| 項目                     | P06124 試験                                                                                                         |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主な選択基準                 |                                                                                                                   |
| DSM-IV-TR に基づく統合失調症の病型 | 妄想型（295.30）、解体型（295.10）、緊張型（295.20）又は鑑別不能型（295.90）                                                                |
| 国・地域                   | 日本、韓国、台湾                                                                                                          |
| 性別                     | 男性及び女性（妊娠・授乳中でなく、適切に避妊を実施できる）                                                                                     |
| PANSS 合計スコア            | スクリーニング検査及びベースラインにおいて、PANSS 合計スコアが 60 点以上                                                                         |
| PANSS 陽性症状評価尺度         | 5 項目（妄想、概念の統合障害、幻覚による行動、誇大性、猜疑心／迫害感）のうち、2 つ以上の項目で 4 点（中等度）以上                                                      |
| 急性増悪期の規定               | 以下をすべて満たす<br>スクリーニング時に現在のエピソード期間が 2 ヶ月以内<br>現在のエピソード発現前の症状と比較して、現在の症状が劇的及び本質的に変化<br>陽性症状が新たに発現、もしくは悪化のために治療の変更が必要 |
| CGI-S                  | ベースライン時に 4 点（中等度）以上                                                                                               |
| 年齢                     | 20 歳以上 65 歳未満                                                                                                     |
| 既存薬への反応性               | 既存の抗精神病薬で効果が認められた                                                                                                 |

#### 2.5.4.2.2.2 日本人を含むアジア人を対象とした長期投与試験（P06125 試験、P06238 試験）の対象患者及び試験デザイン

P06125 試験は、先行する P06124 試験を完了し、かつ P06124 試験の最終評価時点の Clinical Global Impressions - Global Improvement (CGI-I) が軽度改善以上であった被験者を対象とし、アセナピンを 1 年間投与した長期投与試験である。試験デザインは、無作為化、固定用量後の可変用量、非盲検、多施設共同試験として実施した。

P06238 試験は、日本人の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、治療抵抗性又は高齢者（65 歳以上）の統合失調症患者を対象とし、アセナピンを 1 年間投与した長期投与試験である。試験デザインは、可変用量、非盲検、多施設共同試験として実施した。

#### 2.5.4.2.2.3 評価項目

P06124 試験及び P06238 試験は、最終評価時点の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量及び副次解析として PANSS 合計スコアの経時的推移を、P06125 試験では効果消失までの期間を主要な有効性評価として用いた。

その他、副次評価として、PANSS サブスケール（陽性症状、陰性症状、総合精神病理）、PANSS Marder 因子（陽性症状、陰性症状、思考解体、敵意／興奮、不安／抑うつ）<sup>16)</sup>、PANSS レスポンダー率（PANSS 合計スコアがベースラインから 30%以上減少した被験者の割合）、CGI-I、Clinical Global Impressions - Severity of Illness (CGI-S)、CGI レスポンダー率を有効性の評価に用いた。

有効性評価に使用した、PANSS は、統合失調症の陽性症状、陰性症状を主とした精神症状を全般的に評価する尺度である<sup>17)</sup>。国内外で広く汎用され、その信頼性及び妥当性が確認されている<sup>18)</sup>。

#### 2.5.4.2.2.4 用法・用量

いずれの試験においてもアセナピンの投与量は 5 mg BID 及び 10 mg BID とした。

P06124 試験では、被験者をアセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群又はプラセボ BID 群のいずれかに盲検下で割り付けた。なお、アセナピン 10 mg BID 群は、5 mgBID で開始し 1 日後に 10 mgBID に増量した。

P06125 試験は、52 週間投与で、投与初期（6 週間）は、固定用量、かつ盲検下、その後 46 週間は、可変用量、かつ非盲検下で実施した長期投与試験である。投与初期は、先行試験（P06124 試験）の割付と同じ投与量の治験薬を 6 週間盲検下投与（プラセボ群は 2 週間プラセボ投与後、アセナピン 5 mg BID を 4 週間）した。投与 6 週後に一旦、被験者をアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID のいずれかに無作為に割り付けた後、非盲検下で被験者の症状及び忍容性に応じて増減可とした（46 週間）。

P06238 試験は、非盲検試験であり、アセナピン 5 mg BID を開始用量とし、1 週目以降は、10 mg BID へ増量可とした。なお、治療期（52 週間）を通して被験者の症状及び忍容性に応じて増減可とした。

#### 2.5.4.2.2.5 投与期間

欧州医薬品庁による抗精神病薬の臨床評価ガイダンスでは、抗精神病薬の短期投与時の有効性は 6 週間等で評価することが推奨されていることから、短期投与試験（P06124 試験）の投与期間を 6 週間とした。

長期投与試験（P06125 試験、P06238 試験）は、長期投与試験のガイドライン（ICH E1 ガイドライン）を参考に、52 週間（1 年間）を投与期間とした。

#### 2.5.4.2.3 試験結果の概要

##### 2.5.4.2.3.1 日本人を含むアジア人を対象とした短期投与試験（P06124 試験）の結果の概要

###### 1) 主要有効性評価

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表 2.5.4-4 に示す。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（ $p < 0.0001$ ）。副次解析による PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量の推移を図 2.5.4-1 に示した。PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を、繰り返し測定による混合効果モデル（mixed model for repeated measures ; MMRM）による評価時点ごとにプラセボ群と比較した結果、アセナピン 5 mg BID 群では Day 14 以降、またアセナピン 10 mg BID 群は Day 7 以降、Day 42 までの各評価時点でプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を示した（それぞれ  $p < 0.05$ 、【表 2.7.3-21】参照）。

表 2.5.4-4 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）

| 評価尺度     |        | プラセボ<br>(N=174) | アセナピン 5 mg BID<br>(N=173) | アセナピン 10 mg BID<br>(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                   |

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

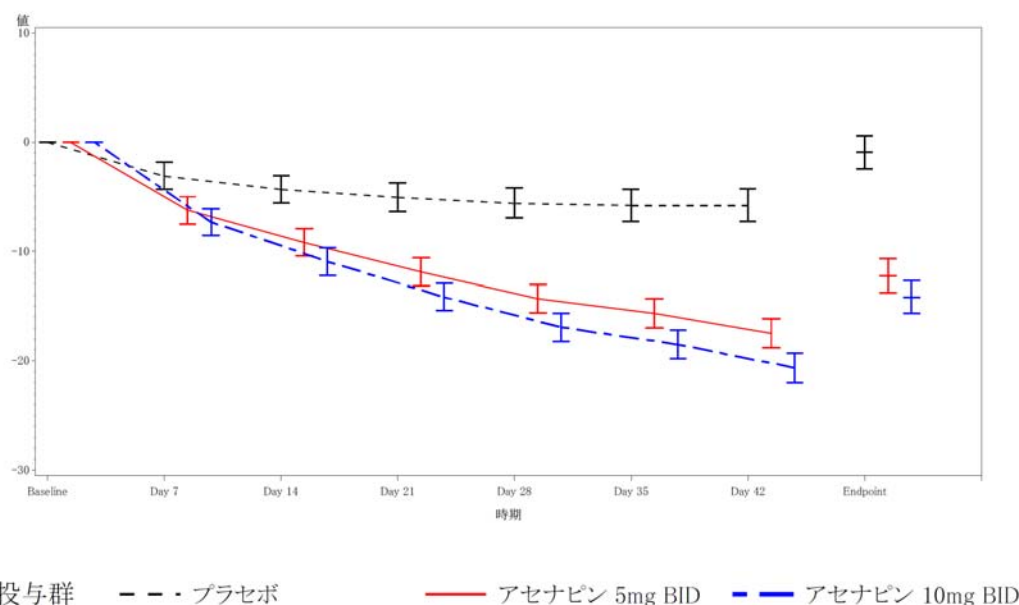


図 2.5.4-1 PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量の推移（FAS 集団）

折れ線は各評価時点（ベースライン、Day 7、Day 14、Day 21、Day 28、Day 35、Day 42）の MMRM による変化量の推定値を示し、最右側（Endpoint）は最終評価時点の ANCOVA による変化量の推定値を示す。それぞれのシンボルは最小二乗平均±標準誤差を示す

## 2) 副次有効性評価

### (1) PANSS サブスケール評価

副次有効性評価として PANSS サブスケール（陽性症状尺度、陰性症状尺度、総合精神病理尺度）及び PANSS Marder 因子（陽性症状、陰性症状、思考解体、敵意／興奮、不安／抑うつ）について検討を行った。

アセナピン 5 mg BID 群及び 10 mg BID 群では、PANSS サブスケール（陽性症状尺度、陰性症状尺度、総合精神病理尺度）及び PANSS Marder 因子（陽性症状、陰性症状、思考解体、敵意／興奮、不安／抑うつ）の最終評価時点での各スコアはベースラインより減少し、その変化量はプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（ $p<0.0001$ ）。

PANSS サブスケールスコアの MMRM による評価時点ごとのベースラインからの変化量は、いずれの PANSS サブスケールでも、アセナピン 5 mg BID 群では Day 14 以降、10 mg BID 群では Day 7 以降、それぞれ Day 42 までの各評価時点で、プラセボ群より統計学的に有意に大きかった（それぞれ、 $p<0.05$ 、【表 2.7.3-6】参照）。

PANSS Marder 因子スコアの MMRM による評価時点ごとのベースラインからの変化量は、アセナピン 5 mg BID 群は PANSS Marder 陽性症状因子スコアでは Day 21 以降、PANSS Marder 思考解体因子スコアでは Day 7 以降、また他の 3 つの PANSS Marder 因子スコア（陰性症状、敵意／興奮、不安／抑うつ）では Day 14 以降、それぞれ Day 42 までプラセボ群より統計学的に有意に大きかった（それぞれ、 $p<0.05$ 、表 2.7.3-7 参照）。アセナピン 10 mg BID 群は、PANSS Marder 不安／抑うつ因子スコアでは Day 14 以降、他の 4 つの PANSS Marder 因子スコア（陽性症状、陰性症状、思考解体、敵意／興奮）では Day 7 以降、それぞれ Day 42 までの各評価時点でプラセボ群より統計学的に有意に大きかった（それぞれ、 $p<0.05$ 、表 2.7.3-7 参照）。

以上の結果から、アセナピンは急性期の統合失調症患者において、陽性症状、陰性症状及びその他の精神症状を改善することが示された。

### (2) PANSS レスポンダー率

最終評価時点の PANSS レスポンダー率は、アセナピン 5 mg BID 群及び 10 mg BID 群のいずれでも、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（アセナピン 5 mg BID 群で  $p=0.0001$ 、10 mg BID 群で  $p<0.0001$ ；Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。レスポンスが現れるまでの期間は、アセナピン 5 mg BID 群及び 10 mg BID 群いずれもプラセボ群より統計学的に有意に短かった（ $p=0.0005$ ；ログランク検定、 $p=0.0019$ ；Wilcoxon 検定）。

### (3) CGI

最終評価時点の CGI-S のスコアは、アセナピン 5 mg BID 群及び 10 mg BID 群でそれぞれプラセボ群より統計学的に有意に大きい変化量で、ベースラインより低下した（いずれも  $p<0.0001$ ；ANCOVA）。最終評価時点の CGI-I レスポンダー率は、アセナピン 5 mg BID 群及び 10 mg BID 群とも、プラセボ群より統計学的に有意に高かった（いずれも  $p<0.0001$ ；Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

#### 2.5.4.2.3.2 日本人を含むアジア人を対象とした長期投与試験（P06125 試験、P06238 試験）の結果の概要

##### 2.5.4.2.3.2.1 P06125 試験の結果の概要

アセナピンの効果維持期間を検討するために用いた、Kaplan-Meier 法で算出した PANSS レスポンダーの効果消失までの期間の中央値は、先行する P06124 試験でアセナピン 5 mg BID 群又は 10 mg BID 群であった投与群（以下、アセナピン 5/10 mg BID 群）で 177 日、同様に、先行する P06124 試験でプラセボ群であった投与群（以下、プラセボ-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  $91.77\pm1.39$  から最終評価時点までの変化量は  $-21.63\pm1.71$  であり、P06125 試験ベースライン  $68.37\pm1.48$  から最終評価時点までの変化量は  $1.78\pm1.32$  だった。プラセボ-アセナピン群では、P06124 試験ベースライン  $92.93\pm2.28$  から最終評価時点までの変化量は  $-18.30\pm2.97$  であり、P06125 試験ベースライン  $73.14\pm2.67$  から最終評価時点までの変化量は  $1.50\pm2.21$  だった。この結果は、アセナピン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。

その他、副次評価項目である PANSS サブスケールスコア及び Marder 因子スコアの変化量、CGI-S の結果は、PANSS 合計スコア変化量の結果を支持するものであった。

##### 2.5.4.2.3.2.2 P06238 試験の結果の概要

有効性の主要評価項目である 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は、 $-5.48$  であった（ベースライン値 90.20）。副次評価項目である PANSS サブスケールスコア、PANSS Marder 因子及び CGI-S のいずれの項目においても、主要評価と同様にスコアが減少した。この結果より、アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の投与は、残遺型、多剤併用、多量投与、治療抵抗性又は高齢者（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。

#### 2.5.4.2.3.3 部分集団における有効性

日本人を含むアジア人の試験で、部分集団として、性別、年齢、統合失調症病型及びその他（他剤併用、多量投与及び治療抵抗性）における有効性を最終評価時点の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を用いて検討した。

##### 1) 性別

P06124 試験では、アセナピン 5 mg BID 群及び 10 mg BID 群の最終評価時点の PANSS 合計スコアは、男性集団及び女性集団のいずれでもベースラインから減少し、その変化量に性別の差は認められなかった。このことより、アセナピン投与による有効性に性別の差はないと考えられた（【2.7.3.3.3.1.1】参照）。

##### 2) 年齢別

P06124 試験では、アセナピン 5 mg BID 群及び 10 mg BID 群の最終評価時点の PANSS 合計スコアは、20 歳から 65 歳までのいずれの年齢層でも、ベースラインから減少した。さらに、P06238 試験では、65 歳以上の被験者集団と 65 歳未満の被験者集団で、最終評価時点の PANSS 合計スコアの変化量に差は認められなかった。以上のことから、20 歳以上の統合失調症患者へ投与したアセナピンの有効性に、年齢層による違いはないと考えられた（【2.7.3.3.3.1.2】参照）。

##### 3) 統合失調症の病型別

P06124 試験では、アセナピン 5 mg BID 群及び 10 mg BID 群の最終評価時点の PANSS 合計スコアは、妄想型、解体型、緊張型、鑑別不能型のいずれでも、プラセボ群より大きい変化量で、ベースラインから減少した。さらに、被験者全員がアセナピン 5/10 mg BID 投与を受けた P06238 試験では、残遺型の被験者集団とそれ以外の被験者集団の PANSS 合計スコアは、ベースラインから同程度の変化量で減少した。以上のことから、DSM-IV-TR で分類される統合失調症のあらゆる病型に対してアセナピン投与は有効であると考えられた（【2.7.3.3.3.1.3】参照）。

##### 4) 地域別

P06124 試験では、アセナピン 5 mg BID 群及び 10 mg BID 群の最終評価時点の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量は、日本、韓国および台湾の地域間で類似しており、アジア人種間で本剤の有効性に差はないと考えられた（【2.7.3.3.3.1.4】参照）。

##### 5) その他

P06238 試験では、多剤併用、多量投与及び治療抵抗性それぞれの要件を満たす、満たさないにかかわらず、最終評価時点での PANSS 合計スコアはベースラインより減少したことから、統合失調症患者の様々な症状、状態に対してアセナピンの投与は有効であると考えられた。

#### 2.5.4.3 海外臨床試験の有効性評価に関する考察

##### 2.5.4.3.1 海外臨床試験の概要

###### 2.5.4.3.1.1 海外短期投与試験の対象患者及び試験デザイン

短期投与試験（041004 試験、041021 試験、041022 試験及び 041023 試験）の被験者は、DSM-IV 又は DSM-IV-TR で統合失調症と診断された急性増悪期の患者を対象とした。いずれの試験も対照群には、プラセボ及び実薬対照（041004 試験ではリスペリドン、041021 試験及び 041022 試験ではオラ

ンザピン、041023 試験ではハロペリドール）が設定された。041004 試験、041021 試験及び 041023 試験は、アセナピンの固定用量（5 mg BID 又は 10 mg BID）、041022 試験は可変用量（5 mg BID 及び 10 mg BID）の 6 週間の無作為化二重盲検比較試験である。主要な有効性評価は、最終評価時点の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量とした。

#### 2.5.4.3.1.2 海外長期投与試験の対象患者及び試験デザイン

長期投与試験で対象となった被験者は、DSM-IV 又は DSM-IV-TR で統合失調症と診断された患者であった。長期投与試験は、先行する短期投与試験から継続した長期投与試験（041512 試験及び 041513 試験）、再燃防止を目的としたプラセボ対照比較試験（A7501012 試験）、陰性症状が優勢な統合失調症患者を対象とした長期投与試験（25543 試験、25544 試験、A7501013 試験及び A7501014 試験）、その他実薬対照（オランザピン）との安全性プロファイルの検討を目的とした長期投与試験（25517 試験とその継続試験である 25520 試験）である。

投与期間は、A7501013 試験、A7501014 試験、25543 試験及び 25544 試験では 26 週間、その他の長期投与試験では 52 週間（25520 試験は 52 週間以上）であった。主要な有効性評価には PANSS を用いることが多かったが、陰性症状が顕著な統合失調症患者を対象とした長期投与試験では陰性症状評価尺度（Negative symptom assessment; NSA）を主要な有効性評価として用いた（表 2.5.4-5 参照）。

表 2.5.4-5 臨床試験で使用した有効性評価項目

| 主要有効性評価項目                           | 試験番号                                                                                       |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 最終評価時点の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量    | 041004、041021、041022、041023、25517、25520                                                    |
| 効果消失までの期間                           | 041512、041513                                                                              |
| 治験責任医師の判定に基づく再燃までの期間                | A7501012                                                                                   |
| 最終評価時点の NSA 合計点のベースラインからの変化量        | A751013、A751014、25543、25544                                                                |
| 主な副次有効性評価項目                         |                                                                                            |
| PANSS 合計点のベースラインから各 PANSS 評価時までの変化量 | 041004、041021、041022、041023、A7501012、25517、25520、041512、041513                             |
| PANSS サブスケール得点、CGI-S スコア            | 041004、041021、041022、041023、A7501012、A751013、A751014、25517、25520、041512、041513、25543、25544 |
| PANSS Marder 因子スコア                  | 041021、041022、041023、A7501012、A751013、A751014、25517、25520、041513、041512、25543、25544        |
| PANSS レスポンダー                        | 041004、041021、041022、041023、A7501012、A751013、A751014、041512、041513、25543、25544             |
| CGI レスポンダー（試験ごとに規定）                 | 041021、041022、041023、A7501012、041512、A751013、A751014、041513、25543、25544                    |
| NSA 合計点、全般陰性症状得点及び因子得点              | A751013、A751014、25543、25544                                                                |

NSA：陰性症状評価尺度、PANSS：陽性・陰性症状評価尺度

#### 2.5.4.3.2 海外臨床試験結果の概要

##### 2.5.4.3.2.1 海外短期投与試験の結果の概要

041004 試験では、PANSS 合計スコアの最終評価時点のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）は、アセナピン 5 mg BID 群で-15.86±2.62、プラセボ群で-5.27±2.30 であり、プラセボ群に対してアセナピン 5 mg BID 群は統計学的に有意な減少を示した（ $p=0.0024$ ）。なお、実薬対照であるリスペリドン群は-10.93±2.67 でプラセボ群に対する統計学的に有意な差はなかった（ $p=0.1186$ ）。

なお、アセナピン 5 mg BID 群は、Day 14 ( $p=0.0463$ ) から Day 42 ( $p=0.0149$ ) の各評価時点で、プラセボ群と比較して統計学的に有意に大きい変化量を示した。

041021 試験では、PANSS 合計スコアの最終評価時点のベースラインからの変化量は、アセナピン 5 mg BID 群及び 10 mg BID 群いずれもプラセボ群よりもスコアの減少は大きかったものの、統計学的に有意な差はなかった。なお、実薬対照であるオランザピン 15 mg QD 群は、最終評価時点の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量にプラセボ群との統計学的に有意な差を示した ( $p=0.0168$ )。

041022 試験では、アセナピン 5/10 mg BID 群、実薬対照のオランザピン 10-20 mg QD 群のいずれも最終評価時点の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量で、プラセボ群に対する優越性を示すことができなかった。

041023 試験では、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（平均値±標準誤差）は、アセナピン 5 mg BID 群で $-16.2\pm 1.66$ であり、プラセボ群 ( $-10.7\pm 1.57$ ) に比べて統計学的に有意な減少を示した ( $p=0.0290$ )。なお、実薬対照群として設定したハロペリドール 4 mg BID 群 ( $-15.4\pm 1.63$ ) も同様であった ( $p=0.0342$ )。アセナピン 10 mg BID 群 ( $-14.9\pm 1.69$ ) とプラセボ群の比較では、主要解析 (LOCF-ANCOVA) では、最終評価時点の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量には統計学的有意差は認められなかったが、副次的な解析 (MMRM による評価時点ごとの解析) では、Day 42 の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量ではプラセボ群に対して統計学的に有意な減少を示した ( $p=0.0035$ )。

#### 2.5.4.3.2.2 海外長期投与試験の結果の概要

##### 1) 短期投与試験の継続試験 (041512 試験及び 041513 試験)

041512 試験及び 041513 試験の 2 試験は、短期臨床第 III 相試験 (各々 041021/041022 試験及び 041023 試験) からの継続試験で、投与期間は 52 週間、投与量はアセナピンは 5 mg BID 又は 10 mg BID、オランザピンは 5 ~ 20 mg QD、ハロペリドールは 2 ~ 8 mg QD の可変用量であった。主要有効性評価項目である PANSS レスポンダーの効果消失までの期間は、アセナピン群と実薬対照群 (オランザピン群又はハロペリドール群) で同程度であった。したがって、アセナピンの長期投与によって、類薬と同程度に有効性を維持すると考えられる。

##### 2) オランザピンを対照群とした長期試験 (25517 試験及びその継続試験 25520 試験)

25517 試験では、アセナピン群及びオランザピン群のいずれも、最初の 52 週間投与で PANSS 合計スコアの変化量は同程度の減少を示した (アセナピン 5/10 mg BID 群で $-21.0$ 点、オランザピン 10/20 mg BID 群で $-27.5$ 点)。このスコア減少は 25520 試験 (ベースラインから 76 週時点及び 124 週時点) でも維持されたため、アセナピンの長期投与による有効性はオランザピンと同程度であると考えられる。

##### 3) 再燃防止試験 (A7501012 試験)

アセナピン 5/10 mg BID 投与で 26 週間治療し、症状が安定している統合失調症患者を対象として、二重盲検下でアセナピン 5/10 mg BID 又はプラセボを 26 週間投与した結果、アセナピン群の再燃までの期間は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に長かった ( $p<0.0001$ ; ログランク検定)。Day 182 で再燃がみられた被験者の割合の Kaplan-Meier 推定値 (95%信頼区間) は、

プラセボ群 51.5% (44.0 ~ 59.1) と比較してアセナピン 5/10 mg BID 群 13.2% (8.2 ~ 18.2) が低かった。これらのことから、アセナピンは統合失調症の再燃防止効果を示すと考えられる。

4) 陰性症状が優勢な統合失調症患者を対象とした長期投与試験 (25543 試験、25544 試験、A7501013 試験及び A7501014 試験)

25543 試験及び A7501013 試験は、陰性症状が優勢な統合失調症患者に対してアセナピン 5/10 mg BID 又はオランザピン 5-20 mg QD を 26 週間投与し、有効性を評価した。25544 試験及び A7501014 試験はそれぞれ先行する試験 (25543 試験及び A7501013 試験) を完了した被験者を対象に、さらに 26 週間投与し合計 52 週間投与とした。

25543 試験及び A7501013 試験では、主要評価項目である最終評価時点の NSA 合計スコアのベースラインからの変化量は、アセナピン 5/10 mg BID 群で -12.2、-9.7、オランザピン 5-20 mg QD 群で -12.5、-9.2 で、ともに同程度にスコアを減少させ、両群間に統計学的に有意な差はなかった。

25544 試験及び A7501014 試験でもアセナピン 5/10 mg BID 群 (-16.9、-15.8)、オランザピン 5-20 mg QD 群 (-15.4、-11.0) とともに NSA スコアの減少は持続された。ただし、A7501014 試験では、投与 52 週時点の NSA 合計スコアの A7501013 試験のベースラインからの変化量は、アセナピンの 5/10 mg BID 群は、オランザピン 5-20 mg QD 群よりも統計学的に有意に上回っていた ( $p=0.0148$ )。そのため、陰性症状が優勢な統合失調症患者に対する 26 週間以上の投与によって、アセナピンはオランザピンと同程度以上の有効性が期待できる。

#### 2.5.4.4 日本人を含むアジア人を対象とした短期投与試験 (P06124 試験) と海外短期投与試験の比較

##### 2.5.4.4.1 試験デザインの比較

海外短期投与試験 (041004、041021、041022 及び 041023 試験) での結果が不均一であったため、P06124 試験では、以下の内容を実施計画書に明記した。

- ・ 対象患者となる急性増悪に関する規定 (現在のエピソード期間が 2 ヶ月以内等)
- ・ 治験薬の服用管理の徹底
- ・ スクリーニング期は 3 日以上最長 7 日とすること
- ・ スクリーニング期は単盲検下でプラセボ投与すること

##### 2.5.4.4.2 試験結果の比較

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の比較として、P06124 試験及び海外短期投与試験 (041004、041021、041022 及び 041023 試験) の結果を表 2.5.4-6 に示す。

P06124 試験は、アセナピン 5 mg BID 群及び 10 mg BID 群ともに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。

海外短期投与試験では、041004 試験において、アセナピン 5 mg BID 群が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。041023 試験では、5 mg BID 群がプラセボ群に対して統計学的に有意な改善を認め、10 mg BID 群は主要解析 (ANCOVA) では、プラセボ群に対する統計学的な有意差は認められなかったが、副次的な解析 (MMRM) では、アセナピン 5 mg BID、10 mg BID の両群と

もプラセボ群に対して統計学的に有意な改善を示したため、アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 投与のいずれも有効性を示したと考えた。

以上の 3 試験から、アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID 投与が有効であることが示された。なお、海外臨床試験のうち、041021 試験及びでは、アセナピン投与群は有効性を示さなかった。041022 試験では、アセナピン投与群、オランザピン群とも有効性を示さなかった。

表 2.5.4-6 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：プラセボ対照 6 週間投与試験（P06124 試験、041023 試験、041004 試験、041021 試験及び 041022 試験）（FAS 集団及び ITT 集団）

|        | P06124 試験       |                   |                    | 041023 試験       |                     |                     |                                  |
|--------|-----------------|-------------------|--------------------|-----------------|---------------------|---------------------|----------------------------------|
|        | プラセボ<br>N=174   | アセナピン             |                    | プラセボ<br>N=122   | アセナピン               |                     | ハロペリ<br>ドール<br>4 mg BID<br>N=112 |
|        |                 | 5 mg BID<br>N=173 | 10 mg BID<br>N=178 |                 | 5 mg BID<br>N=109   | 10 mg BID<br>N=105  |                                  |
| ベースライン | 94.51<br>(1.31) | 94.23<br>(1.37)   | 92.83<br>(1.31)    | 89.0<br>(0.92)  | 88.9<br>(0.97)      | 89.4<br>(0.99)      | 88.5<br>(0.96)                   |
| 変化量    | -0.95<br>(1.53) | -12.24<br>(1.55)  | -14.17<br>(1.50)   | -10.7<br>(1.57) | -16.2<br>(1.66)     | -14.9<br>(1.69)     | -15.4<br>(1.63)                  |
| p 値    | -               | < 0.0001          | < 0.0001           | -               | 0.029 <sup>a)</sup> | 0.068 <sup>a)</sup> | 0.0342                           |

|        | 041004 試験       |                           |                                | 041021 試験       |                      |                      |                                |
|--------|-----------------|---------------------------|--------------------------------|-----------------|----------------------|----------------------|--------------------------------|
|        | プラセボ<br>N=60    | アセナピン<br>5 mg BID<br>N=58 | リスペリ<br>ドン<br>3 mg BID<br>N=56 | プラセボ<br>N=93    | アセナピン                |                      | オランザピ<br>ン<br>15 mg QD<br>N=95 |
|        |                 |                           |                                |                 | 5 mg BID<br>N=102    | 10 mg BID<br>N=96    |                                |
| ベースライン | 92.43<br>(1.93) | 96.48<br>(2.16)           | 92.18<br>(2.05)                | 93.7<br>(1.06)  | 90.8<br>(1.02)       | 93.2<br>(1.06)       | 92.6<br>(1.07)                 |
| 変化量    | -5.27<br>(2.30) | -15.86<br>(2.62)          | -10.93<br>(2.67)               | -11.1<br>(1.64) | -14.5<br>(1.59)      | -13.4<br>(1.63)      | -16.5<br>(1.64)                |
| p 値    | -               | 0.0024                    | 0.1186                         | -               | 0.2556 <sup>a)</sup> | 0.3046 <sup>a)</sup> | 0.0168                         |

|        | 041022 試験      |                                 |                                      |
|--------|----------------|---------------------------------|--------------------------------------|
|        | プラセボ<br>N=89   | アセナピン<br>5/10 mg<br>BID<br>N=85 | オランザピ<br>ン<br>10-20 mg<br>QD<br>N=85 |
|        |                |                                 |                                      |
| ベースライン | 84.7<br>(1.14) | 86.8<br>(1.14)                  | 86.5<br>(1.13)                       |
| 変化量    | -9.9<br>(1.73) | -9.4<br>(1.73)                  | -11.5<br>(1.72)                      |
| p 値    | -              | 0.8424                          | 0.5044                               |

Source: P06124 CSR 表 14.2-1、表 11.4-1、041023 CSR Table 16、041004 CSR、Table 16、041021 CSR Table 15、041022 CSR Table 16

P06124 試験は FAS 集団、他の試験では ITT 集団の結果を示す

P06124 試験のベースラインは算術平均、変化量は最小二乗平均を示す（括弧内は標準誤差）

041004 試験は算術平均、041021 試験及び 041023 試験は最小二乗平均を示す（括弧内は標準誤差）

p 値はプラセボ群との比較（041004 試験は t-test、その他の試験は ANCOVA）を示す

a) アセナピン投与群は Hochberg 法による多重性の調整済み p 値を示す

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、施設（P06124 試験は地域）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

#### 2.5.4.4.3 P06124 試験における実施計画の変更が有効性評価に及ぼした影響

P06124 試験では、アセナピン 5 mg BID 群及び 10 mg BID 群ともにプラセボ群に対する優越性が検証された。P06124 試験では、海外短期投与試験と比較して、プラセボ群の反応性は小さかった。

P06124 試験の試験デザインにおいて、対象患者（現在のエピソード期間の規定）、服用管理及びスクリーニング期間と単盲検下プラセボ投与について規定した。これらの規定が複合的に有効性評価に影響を及ぼし、試験結果に反映された可能性が高いと考えられた。

#### 2.5.4.5 有効性評価に基づく用法・用量

##### 2.5.4.5.1 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（2.5.3.1.10参照）。

###### 2) PET 試験に基づく用量

PET 試験において、アセナピンは用量依存的なドパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率を示し（用量範囲：0.1～4.8 mg）、D<sub>2</sub> 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 D<sub>2</sub> 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の有効性が期待できる D<sub>2</sub> 占有率が得られることが推察された（2.5.3.1.13参照）。

以上のことから、薬物動態学的には、アセナピンは 5 mg の 1 日 2 回投与で臨床的有效性が得られると考えられる。

##### 2.5.4.5.2 短期投与試験結果に基づく考察

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）の試験であった。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。

##### 2.5.4.5.3 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 試験の最終服用量の平均値は、プラセボーアセナピン群で 15.18 mg/日、アセナピン 5/10 mg BID 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）の最終服用量の平均値は、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。

#### 2.5.4.5.4 有効性に基づく推奨用法・用量の設定

本邦における統合失調症患者に対するアセナピンの用法・用量は「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。」と設定した。

#### 2.5.4.6 有効性の総論

##### 1) 急性増悪期の統合失調症に対する効果

日本人を含むアジア人を対象とした P06124 試験から、アセナピン 5 mg 及び 10 mg BID 投与によりプラセボに対する優越性が検証され、プラセボとの比較からアセナピン投与による症状改善は治療初期から発現することが確認された。

海外短期投与試験では、041023 試験及び 041004 試験でアセナピン 5 mg BID のプラセボに対する優越性が検証された。

##### 2) 効果の持続

日本人を含むアジア人を対象とした P06124 試験から継続する長期投与試験（P06125 試験）では、アセナピン 5～10 mg BID 投与により、長期間（アセナピン 5/10 mg BID 群；177 日、プラセボアセナピン群；357 日）効果を維持することが示された。同様のデザインの海外長期投与試験（041512 試験及び 041513 試験）では、実薬対照群としたオランザピン及びハロペリドールと同程度の効果を示した。オランザピンを対照とした長期投与試験（25517 試験；52 週間、25520 試験；124 週間）から、アセナピン 5～10 mg BID の 1～2 年間の投与でオランザピン 10～20 mg QD 投与と同程度の症状改善を持続した。

さらに、再燃防止試験（A7501012 試験）から、アセナピン 5～10 mg BID 投与により、再燃リスクを低減させることが示された。

##### 3) 陰性症状に対する効果

陰性症状が優勢な統合失調症患者に対する 26 週間のアセナピン 5～10 mg BID 投与により、陰性症状の指標である NSA 合計スコアの減少がオランザピン 5～20 mg QD 投与と同程度示された（25543 試験、A7501013 試験）。さらに 52 週間まで継続投与することでオランザピンと同程度以上の改善効果が示された（25544 試験及び A7501014 試験）。

#### 4) その他の患者層に対する効果

日本人を対象とした P06238 試験では、P06124 試験では対象とならない患者層（統合失調症の残遺型、多剤併用、多量投与、治療抵抗性及び高齢者）に対するアセナピン 5～10 mg BID の 52 週間投与により、症状の改善、安定化させることが確認された。

以上、国内外の臨床試験結果から、アセナピン 5 mg BID を初回及び推奨の維持用量とし、10 mg BID まで増量可能とすることで、急性症状に対する速やかな効果発現、長期にわたる安定した効果の維持、陰性症状に対する効果、並びに統合失調症の残遺型、多剤併用、多量投与、治療抵抗性及び高齢者の患者に対する症状改善効果が期待できる。

### 2.5.5 安全性の概括評価

安全性評価に用いた統合失調症患者を対象とした短期投与試験の概要を表 2.5.5-1、長期投与試験の概要を表 2.5.5-2に示した。これらの試験のうち、本項の評価では以下の試験を用いた。また、主にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID 投与のデータを使用した。

日本人を含むアジア人を対象とした国内短期投与試験のデータとして、日本、韓国及び台湾で実施された、急性増悪期の統合失調症患者を対象として固定用量プラセボ対照二重盲検で実施した P06124 試験を用いた。

海外短期投与試験のデータとして、海外で実施された 6 試験（海外コホート S）を主に用いた。この海外 6 試験には、アセナピンの低用量（<5 mg BID）及び実薬対照群（リスペリドン、オランザピン及びハロペリドール）が含まれる。

日本人を含むアジア人を対象とした長期投与試験のデータとして、日本、韓国及び台湾で実施した P06124 試験の継続試験である P06125 試験と、「統合失調症、残遺型」、治療抵抗性、多剤併用、多量投与又は高齢者を含む日本人の統合失調症患者を対象とした長期投与試験である P06238 試験を用いた。

海外長期投与試験として、海外の臨床第 II 相又は第 III 相試験の継続試験試験と、独立に計画された長期投与試験のうち 7 試験（海外コホート L）の結果を主に用いた。

なお、長期投与試験のうち短期投与試験の継続試験として実施した試験のデータには、短期投与試験の安全性データを含めて集計している。

表 2.5.5-1 統合失調症を対象とした短期投与試験の概要

| 試験番号／<br>試験の相／<br>添付資料番号      | 実施国；<br>実施期間                      | 試験デザイン                 | 対象患者               | 投与群：安全性評価対象被験者数      | 安全性評価期間 |                                      |
|-------------------------------|-----------------------------------|------------------------|--------------------|----------------------|---------|--------------------------------------|
| アジア短期投与試験                     |                                   |                        |                    |                      |         |                                      |
| P06124／<br>第Ⅲ相                | 日本、韓国、台湾；20■■～20■■                | 無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同 | 急性増悪期の統合失調症患者      | Plc                  | ：174名   | 二重盲検投与期間（6週間）+投与終了（中止）後7日間（SAEは30日間） |
|                               |                                   |                        |                    | Asn 5 mg BID（固定）     | ：175名   |                                      |
|                               |                                   |                        |                    | Asn 10 mg BID（固定）    | ：181名   |                                      |
| 海外短期投与試験（海外コホートS）             |                                   |                        |                    |                      |         |                                      |
| 041002／<br>後期第Ⅱ相              | 米国；19■■～20■■                      | 無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同 | 急性増悪期の統合失調症患者      | ・Plc                 | ：61名    | 二重盲検投与期間（6週間）+投与終了（中止）後7日間（SAEは30日間） |
|                               |                                   |                        |                    | ・Asn 0.2 mg BID（固定）  | ：60名    |                                      |
|                               |                                   |                        |                    | ・Asn 0.4 mg BID（固定）  | ：59名    |                                      |
|                               |                                   |                        |                    | ・Asn 0.8 mg BID（固定）  | ：61名    |                                      |
|                               |                                   |                        |                    | ・Ris 3 mg BID（固定）    | ：61名    |                                      |
| 041004／<br>後期第Ⅱ相              | 米国；20■■～20■■                      | 無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同 | 急性増悪期の統合失調症患者      | ・Plc                 | ：62名    | 二重盲検投与期間（6週間）+投与終了（中止）後7日間（SAEは30日間） |
|                               |                                   |                        |                    | ・Asn 5 mg BID（固定）    | ：59名    |                                      |
|                               |                                   |                        |                    | ・Ris 3 mg BID（固定）    | ：59名    |                                      |
| 041013／<br>後期第Ⅱ相              | 米国；20■■～20■■                      | 無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同 | 急性増悪期の統合失調症患者      | ・Plc                 | ：64名    | 二重盲検投与期間（6週間）+投与終了（中止）後7日間（SAEは30日間） |
|                               |                                   |                        |                    | ・Asn 1.6 mg BID（固定）  | ：57名    |                                      |
|                               |                                   |                        |                    | ・Asn 2.4 mg BID（固定）  | ：61名    |                                      |
| 041021／<br>第Ⅲ相                | 米国、ロシア、ウクライナ；20■■～20■■            | 無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同 | 急性増悪期の統合失調症患者      | ・Plc                 | ：100名   | 二重盲検投与期間（6週間）+投与終了（中止）後7日間（SAEは30日間） |
|                               |                                   |                        |                    | ・Asn 5 mg BID（固定）    | ：104名   |                                      |
|                               |                                   |                        |                    | ・Asn 10 mg BID（固定）   | ：102名   |                                      |
|                               |                                   |                        |                    | ・Olz 15 mg QD（固定）    | ：102名   |                                      |
| 041022／<br>第Ⅲ相                | 米国、ロシア、ウクライナ；20■■～20■■            | 無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同 | 急性増悪期の統合失調症患者      | ・Plc                 | ：93名    | 二重盲検投与期間（6週間）+投与終了（中止）後7日間（SAEは30日間） |
|                               |                                   |                        |                    | ・Asn 5/10 mg BID（可変） | ：90名    |                                      |
|                               |                                   |                        |                    | ・Olz 10/20 mg QD（可変） | ：92名    |                                      |
| 041023／<br>第Ⅲ相                | 米国、カナダ、インド、ロシア、ルーマニア；20■■～20■■    | 無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同 | 急性増悪期の統合失調症患者      | ・Plc                 | ：123名   | 二重盲検投与期間（6週間）+投与終了（中止）後7日間（SAEは30日間） |
|                               |                                   |                        |                    | ・Asn 5 mg BID（固定）    | ：111名   |                                      |
|                               |                                   |                        |                    | ・Asn 10 mg BID（固定）   | ：106名   |                                      |
|                               |                                   |                        |                    | ・Hal 4 mg BID（固定）    | ：115名   |                                      |
| その他の海外短期投与試験                  |                                   |                        |                    |                      |         |                                      |
| P05896 <sup>a)</sup> ／<br>第Ⅲ相 | 米国、他12ヶ国 <sup>b)</sup> ；20■■～20■■ | 無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同 | 青年期（12～17歳）統合失調症患者 | ・Plc                 | ：102名   | 8週間+投与終了（中止）後7日間（SAEは30日間）           |
|                               |                                   |                        |                    | ・Asn 2.5 mg BID（固定）  | ：98名    |                                      |
|                               |                                   |                        |                    | ・Asn 5 mg BID（固定）    | ：106名   |                                      |

Asn=アセナピン、Hal=ハロペリドール、Olz=オランザピン、Plc=プラセボ、Ris=リスベリドン、BID=1 日 2 回、QD=1 日 1 回、SAE=重篤な有害事象

a) ブラックチェリーフレーバー舌下錠使用

b) P05896 試験実施国：米国、インド、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（計 13 ヶ国）

表 2.5.5-2 統合失調症を対象とした長期投与試験の概要

| 試験番号／<br>試験の相／<br>添付資料番号 | 実施国；<br>実施期間                                          | 試験デザイン                                       | 対象患者                                                            | 投与群：安全性評価対象被験者数                                                                                                                         | 安全性評価期間                                                                              |
|--------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| アジア長期投与試験                |                                                       |                                              |                                                                 |                                                                                                                                         |                                                                                      |
| P06125／<br>第Ⅲ相           | 日本、韓国、台湾；<br>20●●～20●●                                | 無作為化、非盲検、<br>多施設共同、長期投<br>与試験                | 急性増悪期の<br>統合失調症患者<br>(P06124 試<br>験を完了した<br>被験者)                | ・ Plc-Asn 5/10 mg BID (可変)<br>： 44 名<br>・ Asn 5/10 mg BID (可変) : 157 名                                                                  | 治験薬投与期間 (52 週<br>間) +投与終了 (中止)<br>後 7 日間 (SAE は 30 日<br>間)                           |
| P06238／<br>第Ⅲ相           | 日本；<br>20●●～20●●                                      | 非盲検、多施設共<br>同、長期投与試験                         | 残遺型、多剤併<br>用、多量投与、<br>治療抵抗性、高<br>齢者の統合失<br>調症患者                 | ・ Asn 5/10 mg BID (可変) : 157 名                                                                                                          | 治験薬投与期間 (52 週<br>間) +投与終了 (中止)<br>後 7 日間 (SAE は 30 日<br>間)                           |
| 海外長期投与試験 (海外コホート L)      |                                                       |                                              |                                                                 |                                                                                                                                         |                                                                                      |
| 25517／<br>第Ⅲ相            | オーストラリア、<br>他 10 ケ国 <sup>a)</sup> ；<br>20●●～20●●      | 無作為化、二重盲<br>検、用量変動、実薬<br>対照、多施設共同            | 統合失調症又<br>は統合失調感<br>情障害患者                                       | ・ Asn 5/10 mg BID (可変) : 908 名<br>・ Olz 10/20 mg QD (可変) : 311 名                                                                        | 二重盲検投与期 (12 ケ<br>月) +投与終了 (中止)<br>後 7 日間 (SAE は 30 日<br>間)                           |
| 25520／<br>第Ⅲ相            | オーストラリア、<br>他 8 ケ国 <sup>b)</sup> ；<br>20●●～20●●       | 25517 試験の開鍵<br>日まで二重盲検を<br>維持し、開鍵後は単<br>盲検   | 統合失調症又<br>は統合失調感<br>情障害患者<br>(25517 試験を<br>完了した被験<br>者)         | ・ Asn 5/10 mg BID (可変) : 290 名<br>・ Olz 10/20 mg QD (可変) : 150 名                                                                        | 治験薬投与期間 (100 週<br>間) +投与終了 (中止)<br>後 7 日間 (SAE は 30 日<br>間)                          |
| 041512／<br>第Ⅲ相           | 米国、ロシア、ウ<br>クライナ；<br>20●●～20●●                        | 多施設共同、無作為<br>化、二重盲検、可変<br>用量、実薬対照、長<br>期継続試験 | 急性増悪期の<br>統合失調症患<br>者 (041021 又<br>は 041022 試験<br>を完了した被<br>験者) | ・ Plc-Asn 5/10 mg BID (可変)<br>： 57 名<br>・ Asn 5/10 mg BID (可変) : 86 名<br>・ Olz 5/10/15/20 mg QD (可変)<br>： 62 名                          | 投与期間 (52 週間) +<br>投与終了 (中止) 後 7<br>日間 (SAE は 30 日間)                                  |
| 041513／<br>第Ⅲ相           | 米国、カナダ、イ<br>ンド、ロシア、<br>ルーマニア；<br>20●●～20●●            | 多施設共同、無作為<br>化、二重盲検、実薬<br>対照、長期継続試験          | 急性増悪期の<br>統合失調症患<br>者 (041023 試<br>験を完了した<br>被験者)               | ・ Plc-Asn 5/10 mg BID (可変)<br>： 50 名<br>・ Asn 5/10 mg BID (可変) : 92 名<br>・ Hal 2/4/6/8 mg BID (可変)<br>： 43 名                            | 投与期間 (52 週間) +<br>投与終了 (中止) 後 7<br>日間 (SAE は 30 日間)                                  |
| 25543／<br>第Ⅲ相            | ドイツ、他 15 ケ<br>国 <sup>c)</sup> ；<br>20●●～20●●          | 無作為化、実薬対<br>照、二重盲検、多施<br>設共同                 | 陰性症状が優<br>勢な統合失調<br>症患者                                         | ・ Asn 5/10 mg BID (可変) : 241 名<br>・ Olz 5/10/15/20 mg QD (可変)<br>： 240 名                                                                | 二重盲検投与期 (26 週<br>間) +投与終了 (中止)<br>後 7 日間 (SAE は 30 日<br>間)                           |
| 25544／<br>第Ⅲ相            | ドイツ、他 14 ケ<br>国 <sup>d)</sup> ；<br>20●●～20●●          | 多施設共同、無作為<br>化、実薬対照、二重<br>盲検比較試験             | 陰性症状が優<br>勢な統合失調<br>症患者 (25543<br>試験を完了し<br>た被験者)               | ・ Asn 5/10 mg BID (可変) : 134 名<br>・ Olz 5/10/15/20 mg QD (可変)<br>： 172 名                                                                | 二重盲検投与期 (26 週<br>間) +投与終了 (中止)<br>後 7 日間 (SAE は 30 日<br>間)                           |
| A7501012／<br>第Ⅲ相         | クロアチア、イン<br>ド、ラトビア、ロ<br>シア、米国、ウク<br>ライナ；<br>20●●～20●● | 多施設共同、二重盲<br>検、プラセボ対照、<br>ランダム化治療中<br>止試験    | 統合失調症患<br>者                                                     | ・ 非割付群 <sup>e)</sup> : 314 名<br>・ Plc <sup>f)</sup> : 192 名<br>・ Asn 5/10 mg BID (可変) : 194 名                                           | 非盲検投与期 (26 週間)<br>+二重盲検投与期 (26 週<br>間) +投与終了 (中止)<br>後 7 日間 (SAE は 30 日<br>間)        |
| その他の海外長期投与試験             |                                                       |                                              |                                                                 |                                                                                                                                         |                                                                                      |
| 041502／<br>後期第Ⅱ相         | 米国；<br>20●●～20●●                                      | 無作為化、プラセボ<br>対照、二重盲検、多<br>施設共同               | 急性増悪期の<br>統合失調症患<br>者 (041004 試<br>験を完了した<br>被験者)               | ・ Plc : 7 名<br>・ Asn 5 mg BID (固定) : 15 名<br>・ Ris 3 mg BID (固定) : 17 名                                                                 | 最後の被験者組入れか<br>ら 365 日経過するまで<br>(最長で約 108 週間) +<br>投与終了 (中止) 後 14<br>日間 (SAE は 30 日間) |
| 041500／<br>後期第Ⅱ相         | 米国；<br>19●●～20●●                                      | 無作為化、プラセボ<br>対照、二重盲検、多<br>施設共同               | 急性増悪期の<br>統合失調症患<br>者 (041002 試<br>験を完了した<br>被験者)               | ・ Plc : 8 名<br>・ Asn 0.2 mg BID (固定) : 8 名<br>・ Asn 0.4 mg BID (固定) : 6 名<br>・ Asn 0.8 mg BID (固定) : 14 名<br>・ Ris 3 mg BID (固定) : 13 名 | 全被験者が中止、又は<br>最後の組入れ被験者が<br>治験薬を 1 年間投与さ<br>れるまで                                     |

表 2.5.5-2 統合失調症を対象とした長期投与試験の概要（続き）

| 試験番号／<br>試験の相／<br>添付資料番号 | 実施国；<br>実施期間                               | 試験デザイン                           | 対象患者                                                           | 投与群：安全性評価対象被験者数                                                                        | 安全性評価期間                                                |
|--------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| その他の海外長期投与試験（続き）         |                                            |                                  |                                                                |                                                                                        |                                                        |
| 041505／<br>後期第Ⅱ相         | 米国；<br>20●●～20●●                           | 無作為化、プラセボ<br>対照、二重盲検、多<br>施設共同   | 急性増悪期の<br>統合失調症患者<br>（041013 試<br>験を完了した<br>被験者）               | ・ Plc : 8 名<br>・ Asn 1.6 mg BID（固定） : 10 名<br>・ Asn 2.4 mg BID（固定） : 10 名              | 全被験者が中止、又は<br>最後の組入れ被験者が<br>治験薬を1年間投与さ<br>れるまで         |
| 041590／<br>後期第Ⅱ相         | 米国；<br>20●●～20●●                           | 非盲検、多施設共同                        | 急性増悪期の<br>統合失調症患者<br>（041500 又<br>は 041505 試<br>験を完了した被<br>験者） | ・ Asn 0.8 mg BID（固定） : 1 名<br>・ Asn 1.6 mg BID（固定） : 3 名<br>・ Asn 2.4 mg BID（固定） : 1 名 | 全被験者が中止、又は<br>試験終了（20●●）まで                             |
| A7501013／<br>第Ⅲ相         | 米国、カナダ、チ<br>リ、ブラジル、メ<br>キシコ；<br>20●●～20●●  | 多施設共同、無作為<br>化、実薬対照、二重<br>盲検比較試験 | 陰性症状が優<br>勢な統合失調<br>症患者                                        | ・ Asn 5/10 mg BID（可変） : 244 名<br>・ Olz 5/10/15/20 mg QD（可変） : 224 名                    | 二重盲検投与期（26 週<br>間）+投与終了（中止）<br>後 7 日間（SAE は 30 日<br>間） |
| A7501014／<br>第Ⅲ相         | 米国、カナダ、チ<br>リ、ブラジル、メ<br>キシコ；<br>20●●～20●●  | 多施設共同、無作為<br>化、実薬対照、二重<br>盲検比較試験 | 陰性症状が優<br>勢な統合失調<br>症患者<br>（A7501013 試<br>験を完了した被<br>験者）       | ・ Asn 5/10 mg BID（可変） : 85 名<br>・ Olz 5/10/15/20 mg QD（可変） : 110 名                     | 二重盲検投与期（26 週<br>間）+投与終了（中止）<br>後 7 日間（SAE は 30 日<br>間） |
| P05897／<br>第Ⅲ相           | 米国、他 11 ヶ国<br><sup>a)</sup> ；<br>20●●～20●● | 非盲検、可変用量、<br>長期継続、多施設共<br>同      | 青年期（12～17<br>歳）統合失調症<br>患者（P05896<br>試験を完了し<br>た被験者）           | ・ Plc-Asn 2.5/5 mg BID（可変） : 62 名<br>・ Asn 2.5/5 mg BID（可変） : 134 名                    | 投与期間（26 週間）+<br>投与終了（中止）後 7<br>日間（SAE は 14 日間）         |

Asn=アセナピン、Hal=ハロペリドール、Olz=オランザピン、Plc=プラセボ、Plc-Asn=先行試験でプラセボ群、Ris=リスペリドン、BID=1日2回、QD=1日1回、SAE=重篤な有害事象

- a) 25517 試験実施国：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（計 11 ヶ国）  
b) 25520 試験実施国：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（計 9 ヶ国）  
c) 25543 試験実施国：ドイツ、フランス、ハンガリー、ポーランド、オーストラリア、チェコ、デンマーク、スペイン、フィンランド、イギリス、イタリア、スウェーデン、南アフリカ、ノルウェー、ルーマニア、ロシア（計 16 ヶ国）  
d) 25544 試験実施国：ドイツ、フランス、ハンガリー、ポーランド、スウェーデン、オーストラリア、チェコ、スペイン、フィンランド、イギリス、イタリア、スコットランド、南アフリカ、ルーマニア、ロシア（計 15 ヶ国）  
e) 非盲検投与期でアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を投与されたが、二重盲検投与期に移行しなかった被験者群  
f) 非盲検投与期でアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を投与された  
g) P05897 試験実施国：米国、インド、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、メキシコ、韓国（計 12 ヶ国）

### 2.5.5.1 有害事象を観察するための方法

国内外の臨床試験において、治験薬が投与された全ての被験者に生じたあらゆる好ましくない又は意図しない事象を有害事象として収集した。国内外の臨床試験間で収集方法に大きな差異はなく、同様に比較可能である。なお、国内外の臨床試験で有害事象を観察するために用いた検査、評価等の主な方法を表 2.5.5-3に示す。

表 2.5.5-3 有害事象を観察するために用いた主な方法

| 留意項目                                 | P06124/P06125/P06238 試験           | 海外臨床試験                                                                        |
|--------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 錐体外路障害                               | 薬原性錐体外路症状評価尺度 (DIEPSS)            | Simpson Angus EPS 評価尺度 (SAS)<br>Barnes アカシジア評価尺度 (BARS)<br>異常不随意運動評価尺度 (AIMS) |
| 肝トランスアミナーゼ、<br>血中プロラクチンに関連<br>する有害事象 | 臨床検査                              | 臨床検査                                                                          |
| 心血管系関連<br>(起立性低血圧等)                  | 12 誘導心電図検査<br>脈拍数、血圧測定            | 12 誘導心電図検査 (中央判定、心電図パラ<br>メータの解析含む)<br>脈拍数、血圧測定                               |
| 体重増加及び代謝異常関<br>連事象                   | 体重、BMI、臨床検査 (血糖、HbA1c、<br>インスリン等) | 体重、BMI、臨床検査 (血糖、HbA1c、イ<br>ンスリン等)                                             |

### 2.5.5.2 被験者集団の特徴、曝露状況

日本及びアジア人の統合失調症患者を対象とした臨床試験 (P06124 試験、P06125 試験、P06238 試験) では、アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID のいずれかの用量が用いられた。海外の統合失調症患者を対象とした臨床試験では、5 mg BID 未満の用量を用いた試験があるものの、実施された多くの臨床試験でアセナピンは 5-10 mg BID 投与が選択されている。

#### 1) 短期投与試験

日本人を含むアジア人を対象とした短期投与試験 (P06124 試験) は固定用量で実施され、アセナピン 5 mg BID 群又は 10 mg BID 群の被験者数はそれぞれ 175 名、181 名で合計 356 名であった。

P06124 試験では、42 日以上服用した被験者の割合はアセナピン 5 mg BID 群及び 10 mg BID 群のいずれも 49.7%であり、プラセボ群の 39.7%より高かった。

海外短期投与試験で、アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID 投与を受けた被験者数は 572 名であった。そのうち 42 日以上服用した被験者の割合は 43.2%であり、プラセボ群では 35.2%であった。

以上のように、国内外問わずプラセボ群よりもアセナピン群の方が服用の割合が高いことが示され、短期投与試験での曝露状況はおおむね類似していると考えられる。

#### 2) 長期投与試験

日本及びアジア人を対象とした長期投与の 2 試験では、合計 358 名 (P06125 試験で 201 名、P06238 試験で 157 名) の被験者にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID のいずれかが投与された。

この 2 試験で、アセナピンを 6 ヶ月以上服用した被験者の割合は、P06125 試験 (P06124 試験のアセナピン投与期間を含む) で 62.2%、P06238 試験で 59.9%であり、10 ヶ月以上 (1 年未満) 服用した被験者の割合は 48.3%及び 51.6%であった。

海外長期投与試験で、アセナピン 5-10 mg BID の範囲で投与を受けた被験者数は 2134 名であった。このうち 6 ヶ月以上服用した被験者数の割合は 55.1%であり、10 ヶ月以上服用した被験者の割合は 35.7%であった。

長期投与試験では、国内外で 6 ヶ月以上服用した被験者の割合は同程度であり、海外臨床試験では、10 ヶ月以上服用した被験者の割合が日本人を含むアジア人を対象とした臨床試験よりも低い長期投与時の曝露状況は、おおむね類似していると考えられる。

### 2.5.5.2.1 人口統計学的特性及びその他の特性

国内外短期投与試験はいずれの試験も急性増悪期の統合失調症を対象としたものであり、平均年齢、統合失調症の病型において類似した特性を示していた。

国内外長期投与試験では、高齢者を対象とした臨床試験を除くと対象被験者の年齢はほとんど 18 歳以上で、平均年齢は約 40 歳であり、男女比は同程度であった。その他、日本人を対象とした P06238 試験（残遺型、多剤併用等）や海外で実施された陰性症状が優勢な患者を対象とした試験では、統合失調症の病型、症状等が限定的であるものの、その他の人口統計学的特性及びベースライン特性に関して大きな差異を認めることはなかった。

### 2.5.5.3 有害事象の概要

全ての事象名は MedDRA/J（Ver. 17.1）を用いて再集計し、基本語で示した。

#### 2.5.5.3.1 比較的によく見られる有害事象

日本人を含むアジア人を対象とした短期投与試験（P06124 試験）及び海外短期投与試験のアセナピン投与群の合計（アセナピン 5-10 mg BID 群）で、発現率が 2%以上の有害事象を表 2.5.5-4に示した。また、日本人を含むアジア人を対象とした長期投与試験（P06125 試験及び P06238 試験）及び海外長期投与試験のアセナピン 5-10 mg BID 群で、発現率が 2%以上の有害事象を表 2.5.5-5に示した。

国内外短期投与試験（P06124 試験及び海外短期投与試験）のいずれかで発現率が 10%以上であった有害事象（「統合失調症」、「アカシジア」、「傾眠」、「口の感覚鈍麻」、「不眠症」及び「頭痛」）は、国内外長期投与試験（P06125 試験、P06238 試験及び海外長期投与試験）でも同様に発現率が高かった。なお、「統合失調症」の発現率は、短期投与試験、長期投与試験にかかわらず、国内外ともにプラセボ群の方がアセナピン 5-10 mg BID 群よりも高かった。

「体重増加」の発現率は、短期投与試験で国内外ともに 5%未満であったが、長期投与試験ではいずれも 10%以上であった。

表 2.5.5-4 国内外短期投与試験のアセナピン 5-10 mg BID 投与で発現率 2%以上の有害事象  
（P06124 試験、海外短期投与試験）

| 発現率区分          | P06124 試験（N=356）                                                                      | 海外短期投与試験（N=572）                                                      |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| 10%以上          | 統合失調症、アカシジア、傾眠、口の感覚鈍麻                                                                 | 不眠症、頭痛                                                               |
| 5%以上、<br>10%未満 | 不眠症、鼻咽頭炎、浮動性めまい、錐体外路障害、便秘、頭痛                                                          | 激越、傾眠、不安、アカシジア、悪心、鎮静、便秘、口の感覚鈍麻、嘔吐                                    |
| 2%以上、<br>5%未満  | 嘔吐、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、鎮静、味覚異常、下痢、歯痛、体重増加、消化不良、悪心、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、不安、振戦、湿疹、発疹、背部痛、四肢痛 | 浮動性めまい、消化不良、統合失調症、疲労、パーキンソニズム、振戦、体重増加、精神病的障害、腹部不快感、ジストニア、高血圧、咳嗽、口内乾燥 |

Source: 【表 2.7.4-16】，【表 2.7.4-17】

表 2.5.5-5 国内外長期投与試験のアセナピン 5-10 mg BID 投与で発現率 2%以上の有害事象  
(P06125 試験、P06238 試験、海外長期投与試験)

| 発現率区分          | P06125 試験 (N=201) 、P06238 試験 (N=157)                                                                                                                                                                                                   | 海外長期投与試験 (N=2134)                                                                                        |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10%以上          | 鼻咽頭炎、統合失調症、傾眠、体重増加、便秘、不眠症、頭痛、口の感覚鈍麻、アカシジア、浮動性めまい                                                                                                                                                                                       | 不眠症、統合失調症、傾眠、不安、頭痛、体重増加                                                                                  |
| 5%以上、<br>10%未満 | 発熱、錐体外路障害、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、体重減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、背部痛、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、挫傷、転倒、下痢、湿疹、嘔吐、振戦、歯痛、流涎過多、血中プロラクチン増加、肺炎、上気道感染、鎮静、悪心                                                                                                       | アカシジア、うつ病、激越、鎮静、悪心                                                                                       |
| 2%以上、<br>5%未満  | 過角化、結膜炎、高脂血症、腹部不快感、そう痒症、高プロラクチン血症、関節痛、倦怠感、裂傷、激越、動悸、咳嗽、上腹部痛、消化不良、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、糖尿病、不安、味覚異常、腹痛、口内炎、発疹、四肢痛、痔核、鼻出血、足部白癬、ジスキネジア、高血圧、肝機能異常、筋肉痛、月経困難症、口渇、血中インスリン増加、食欲減退、落ち着きのなさ、自殺念慮、眼乾燥、アレルギー性鼻炎、鼻漏、口腔咽頭痛、筋固縮、筋骨格硬直、末梢腫脹、尿中血陽性 | パーキンソニズム、鼻咽頭炎、疲労、浮動性めまい、「統合失調症、妄想型」、インフルエンザ、体重減少、無力症、嘔吐、便秘、口の感覚鈍麻、下痢、振戦、高血圧、精神病性障害、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、緊張 |

Source: 【表 2.7.4-18】，【表 2.7.4-19】

P06125 試験及び P06238 試験のいずれかで発現率区分に該当する有害事象を示した。なお、両試験で発現率区分が異なる有害事象は、発現率が高い方で示した

## 投与量と有害事象

固定用量で実施した国内外短期投与試験を対象に、アセナピンの投与量 (5 mg BID 及び 10 mg BID) と有害事象の関係を検討した。

日本人を含むアジア人を対象とした短期投与試験 (P06124 試験) の有害事象の発現率は、アセナピン 5 mg BID 群 84.6% 及び 10 mg BID 群 80.7% であった。海外短期投与試験では、アセナピン 5 mg BID 群 71.5% 及び 10 mg BID 群 72.2% であった。国内外の短期投与試験で投与量によって有害事象発現率に違いはなかった。

個々の有害事象の評価は、アセナピン 5-10 mg BID 群で発現率が 5% 以上の有害事象のうち、アセナピン 10 mg BID 群の発現率がアセナピン 5 mg BID 群に対して 2 倍以上となる有害事象を検討した結果、国内外短期臨床試験で、投与量により発現率が明らかに異なる事象はないと考えられた。

## 短期投与時と長期投与時の安全性の比較

国内外の臨床試験結果から、アセナピンの投与期間によって発現率が増加する有害事象は「体重増加」であった。体重増加に関連する有害事象は 2.5.5.8.3 項で詳述した。

## 2.5.5.4 死亡

本項では、統合失調症患者を対象とした臨床試験でアセナピン投与によって認められた死亡について記述した。

## 日本人を含むアジア人臨床試験

P06124 試験ではアセナピン投与により死亡した被験者はおらず、プラセボ群で1名のみ死亡した。P06125 試験では1名、P06238 試験では5名、合計6名のアセナピン投与による死亡報告があった（表 2.5.5-6）。このうち4名の死亡はアセナピン投与との因果関係は「なし」又は「おそらくなし」であったが、2名の死亡（有害事象名：「自殺既遂」、「死亡」）は、因果関係を否定できなかった。

表 2.5.5-6 死亡被験者の一覧（日本人を含むアジア人臨床試験）

| 試験番号   | 被験者<br>識別番号          | 投与群          | 年齢   | 性別 | 有害事象名 | 発現日 | 転帰日 | 治験薬の処置 | 因果関係   | 程度 |
|--------|----------------------|--------------|------|----|-------|-----|-----|--------|--------|----|
| P06125 | A213326              | Plc-5/10 BID | 32 歳 | 男性 | 自殺既遂  | 281 | 281 | 中止     | 可能性あり  | 重度 |
| P06238 | B07003 <sup>a)</sup> | Asn 5/10 BID | 55 歳 | 女性 | 腹部膿瘍  | 29  | 30  | 中止後の発現 | なし     | 重度 |
|        | B10008 <sup>a)</sup> | Asn 5/10 BID | 70 歳 | 男性 | 死亡    | 20  | 20  | 中止     | 可能性あり  | 重度 |
|        | B12002 <sup>a)</sup> | Asn 5/10 BID | 70 歳 | 男性 | 窒息    | 267 | 267 | 中止     | おそらくなし | 重度 |
|        | B14005 <sup>a)</sup> | Asn 5/10 BID | 40 歳 | 男性 | 蘇生後脳症 | 9   | 33  | 中止     | なし     | 重度 |
|        | B15002 <sup>a)</sup> | Asn 5/10 BID | 32 歳 | 女性 | 誤嚥性肺炎 | 9   | 33  | 中止     | なし     | 重度 |
|        | B15002 <sup>a)</sup> | Asn 5/10 BID | 32 歳 | 女性 | 自殺既遂  | 135 | 135 | 中止     | おそらくなし | 重度 |

Plc: プラセボ、Asn: アセナピン

a) 日本人

## 海外臨床試験

海外短期投与試験ではアセナピン群で2名、プラセボ群で1名、オランザピン群で1名の死亡が報告された。アセナピン群の2名は、「喉頭蓋炎、喉頭炎、呼吸困難及びジストニア」及び「肺塞栓症、塞栓症及び高熱」がそれぞれ原因であり、いずれもアセナピン 1.6 mg BID 投与であった。

海外長期投与試験ではアセナピン群で13名、オランザピン群で2名、ハロペリドール群で1名に死亡が報告された。アセナピン群で最も多かった死亡原因は「自殺既遂」であった（7/13）。オランザピン群はいずれも「自殺既遂」、ハロペリドール群は「痙攣」及び「呼吸不全」が死亡原因であった。

国内外臨床試験でのアセナピン投与による死亡は、主に長期投与試験で認められた。日本人を対象とした P06238 試験では、3.2%（5/157）であったが、P06125 試験では 0.5%（1/201）であり、海外長期投与試験と同程度であった。なお、海外長期投与試験の死亡発現率は、アセナピン群で 0.6%

（13/2134）、オランザピン群で 0.3%（2/613）、ハロペリドール群で 2.3%（1/43）であり、類薬と同程度であると考えられる。

国内外臨床試験で最も多く認められた「自殺既遂」は、被験者の原疾患（統合失調症）の悪化、精神症状の不安定化等が要因であると考えられる。

## 2.5.5.5 その他の重篤な有害事象

## 短期投与試験

日本人を含むアジア人を対象とした短期投与試験（P06124 試験）で発現した重篤な有害事象発現率は、アセナピン 5-10 mg BID 群では 4.2%（15/356）であった。最も発現率の高かった有害事象は「統合失調症」の 3.4%（12/356）で、その他の事象は全て1名のみの報告であった。プラセボ群でも同様であり、発現率が最も高かった事象は「統合失調症」で、その発現率は 4.6%（8/174）とアセナピン 5-10 mg BID 群と比較すると高かった。

海外短期投与試験でもアセナピン 5-10 mg BID 投与時に発現した重篤な有害事象は、「統合失調症」(2.4%) が最も多く、続いて「統合失調症、妄想型」(1.9%) であった。その他にも「精神病性障害」、「統合失調症、識別不能型」など、重篤な有害事象の多くは原疾患である統合失調症の悪化であった。プラセボ群、実薬対照群（リスペリドン群、オランザピン群及びハロペリドール群）でも同様であった。

### 長期投与試験

日本人を含むアジア人を対象とした長期投与試験で報告された重篤な有害事象発現率は、P06125 試験でアセナピン 5-10 mg BID 群で 18.4% (37/201)、P06238 試験で 8.9% (14/157) であった。いずれの試験でも最も発現率の高かった重篤な有害事象は「統合失調症」(12.9%及び 2.5%) であった。

海外長期投与試験でも同様であり、アセナピン 5-10 mg BID 群で最も発現率の高かった重篤な有害事象は「統合失調症」(6.3%) で、続いて「統合失調症、妄想型」(3.7%) であった。その他にも「精神病性障害」、「統合失調症、識別不能型」など、原疾患である統合失調症の悪化が多かった。プラセボ群、実薬対照群（オランザピン群及びハロペリドール群）でも同様であった。

### 2.5.5.6 重度の有害事象

#### 短期投与試験

日本人を含むアジア人を対象とした P06124 試験で重度の有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群が 14.9% (26/174) で、アセナピン 5-10 mg BID 群が 5.6% (20/356) であった。最も発現率が高い重度の有害事象は、いずれの投与群でも「統合失調症」であったが、プラセボ群 (12.1%) の方がアセナピン 5-10 mg BID 群 (4.2%) よりも高かった。

海外短期投与試験で重度の有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群が 6.0% (30/503)、アセナピン 5-10 mg BID 群が 6.8% (39/572)、リスペリドン群が 10.8% (13/120)、オランザピン群が 8.8% (17/194)、ハロペリドール群が 6.1% (7/115) であった。アセナピン 5-10 mg BID 群で発現率が 1%以上の重度の有害事象は、「統合失調症」(1.4%) のみであり、プラセボ群 (1.4%)、リスペリドン群 (2.5%)、ハロペリドール群 (1.7%) と同程度であった。オランザピン群では、「統合失調症」の発現率は 0%であったが、「統合失調症、妄想型」(2.1%)、「精神病性障害」(1.5%) 及び「統合失調症、鑑別不能型」(1.0%) の発現率は 1%以上であった。

#### 長期投与試験

日本人を含むアジア人を対象とした P06125 試験で、重度の有害事象を発現した被験者の割合は 11.4% (23/201) であり、P06238 試験では 6.4% (10/157) であった。P06125 試験で最も発現率の高かった重度の有害事象は、「統合失調症」(5.5%) であったが、P06238 試験では 1 名 (0.6%) のみであった。P06125 試験で「統合失調症」のほかに 2 名以上に発現した重度の有害事象は、2 名 (1.0%) に発現した「自殺念慮」のみであった。一方、P06238 試験で 2 名以上の被験者に発現した重度の有害事象は、2 名 (1.3%) に発現した「誤嚥性肺炎」のみで、このうち 1 名ではアセナピンとの因果関係が否定され、他の 1 名は一過性 (2 日間) で回復した。

海外長期投与試験で重度の有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群が 6.3% (12/192)、アセナピン 5-10 mg BID 群が 14.3% (305/2134)、オランザピン群が 14.0% (86/613)、ハロペリドール群が 7.0% (3/43) であった。アセナピン 5-10 mg BID 群で最も発現率の高かった重度の有害事象は、「統合失調症」(3.6%) で、プラセボ群 (3.1%)、オランザピン群 (2.8%) 及びハロペリドール群

(2.3%)と同程度であった。アセナピン 5-10 mg BID 群で「統合失調症」のほかに、発現率が1%以上の重度の有害事象は、「不安」(1.2%)、「不眠症」(1.1%)及び「統合失調症、妄想型」(1.0%)であった。

国内外の短期及び長期投与試験で発現した重度の有害事象の多くは、「統合失調症」、「不安」、「不眠症」など、原疾患である統合失調症の悪化に起因するものであり、アセナピンの安全性や忍容性に問題があるものではないと考えられる。

#### 2.5.5.7 投与中止に至った有害事象

##### 短期投与試験

日本人を含むアジア人を対象とした P06124 試験で有害事象により投与を中止した被験者の割合は、プラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 10 mg BID 群で、それぞれ 23.0% (40/174)、16.0% (28/175) 及び 17.1% (31/181) であった。有害事象により中止した被験者の割合は、アセナピン 5 mg BID 群と 10 mg BID 群では同程度で、いずれもプラセボ群より低かった。アセナピン 5-10 mg BID 群で中止に至った主な有害事象は「統合失調症」(9.0%)であったが、プラセボ群(19.0%)と比較して低かった。

海外短期投与試験で有害事象により投与を中止した被験者の割合は、プラセボ群(10.1%)、リスペリドン群(11.7%)、オランザピン群(10.8%)、ハロペリドール群(10.4%)と比較して、アセナピン 5-10 mg BID 群(8.9%)が低い傾向であった。アセナピン 5-10 mg BID 群で中止に至った主な有害事象は、「統合失調症」(2.1%)、「精神病性障害」(1.7%)及び「統合失調症、妄想型」(1.0%)で、原疾患又は精神症状の悪化を示す事象であり、プラセボ群及び他の実薬対照群も同様であった。

P06124 試験と海外短期投与試験では、有害事象で中止した被験者の割合は異なるものの、いずれもアセナピン群はプラセボ群と比較して低い傾向があった。また、海外短期投与試験では、アセナピン群はリスペリドン群、オランザピン群、ハロペリドール群と比較して有害事象で中止した被験者の割合が低いことが示された。アセナピンの投与を中止した有害事象が多かったのは、国内外臨床試験ともに原疾患の悪化に関連した事象であり、プラセボ群及び実薬対照群でも同様であった。

##### 長期投与試験

日本人を含むアジア人を対象とした P06125 試験で、有害事象により試験を中止した被験者の割合は 18.9% (38/201) であり、日本人を対象とした P06238 試験では 23.6% (37/157) であった。P06125 試験で中止に至った主な有害事象は「統合失調症」(10.9%)で、P06238 試験では「口の感覚鈍麻」(3.2%)、「統合失調症」(1.9%)、「錐体外路障害」(1.9%)、「傾眠」(1.9%)であった。

海外長期投与試験で有害事象により試験を中止した被験者の割合は、プラセボ群で 27.6% (53/192)、アセナピン 5-10 mg BID 群で 17.4% (372/2134)、オランザピン群で 12.4% (76/613)、ハロペリドール群で 9.3% (4/43) であった。アセナピン 5-10 mg BID 群で中止に至った主な有害事象は、「統合失調症」(4.4%)、「統合失調症、妄想型」(1.5%)、「うつ病」(1.0%)などの原疾患の悪化や精神症状の不安定化が原因と示唆される事象が多かった。プラセボ群ではアセナピン 5-10 mg BID 群よりも「統合失調症」で中止した割合が高かった(15.6%)。オランザピン群では、「統合失調症」(3.4%)、「精神病性障害」(1.3%)及び「体重増加」(1.3%)で中止した割合が高かった。ハロペリドール群では、43 名中 4 名(9.3%)が有害事象(「統合失調症」、「アカシジア」、「自殺企図」及び「抑うつ症状」)で試験を中止した。

国内外、短期投与、長期投与にかかわらず、投与中止に至った主な原因は統合失調症又は精神症状の悪化が多く、アセナピンの安全性や忍容性に問題があるものではないと考えられる。

#### 2.5.5.8 特に関心のある安全性評価項目

本剤の有する神経伝達物質受容体への作用に起因する有害作用、剤型に由来する有害作用、抗精神病薬として一般的と考えられる有害事象等を本剤投与による重要な有害事象として考え、以下の症状／徴候に関連する有害事象を集計し評価した（定義は【2.7.4.1.1.3.7】を参照）。

##### 2.5.5.8.1 錐体外路障害に関連する有害事象

###### 短期投与試験

錐体外路障害に関連する有害事象発現率は、日本人を含むアジア人を対象とした P06124 試験で、アセナピン 5-10 mg BID 群で 20.2% (72/356)、プラセボ群で 10.3% (18/174) であった。アセナピン 5-10 mg BID 群で 5%以上の発現率を示した事象は、「アカシジア」及び「錐体外路障害」であった。「アカシジア」は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 11.0%、プラセボ群で 5.2%であった。続いて、「錐体外路障害」がアセナピン 5-10 mg BID 群 6.5%、プラセボ群 1.7%であった。その他、「振戦」(2.0%)、「パーキンソニズム」(1.4%)、「ジストニア」(1.1%)及び「歩行障害」(0.3%)が発現したが、「ジスキネジア」の発現は認められなかった。なお、全般的にアセナピンの投与量による発現率の違いはみられなかった。

海外短期投与試験では、アセナピン 5-10 mg BID 群で 13.6% (78/572)、リスペリドン群で 7.5% (9/120)、オランザピン群で 8.8% (17/194)、ハロペリドール 4 mg BID 群で 39.1% (45/115)、プラセボ群で 7.8% (39/503) であった。アセナピン 5-10 mg BID 群で最も発現率が高かった錐体外路症状に関連する有害事象は「アカシジア」(6.3%)で、続いて「パーキンソニズム」(3.0%)、「振戦」(2.6%)、「ジストニア」(2.4%)であった。

アセナピンの短期投与による錐体外路障害に関連する有害事象の発現率は、オランザピン及びリスペリドンと同程度であり、ハロペリドールと比較すると低かった。

###### 長期投与試験

錐体外路障害に関連する有害事象発現率は、日本人を含むアジア人の長期投与試験では、P06125 試験で 26.9% (54/201)、P06238 試験で 13.4% (21/157) であった。P06125 試験で最も発現率が高かった事象は「アカシジア」(11.9%)であり、次いで「錐体外路障害」(8.0%)であった。一方、P06238 試験で最も発現率が高かった事象は「錐体外路障害」(6.4%)で、「アカシジア」(1.9%)は低かった。

海外長期投与試験では、プラセボ群で 5.2%(10/192)、アセナピン 5-10 mg BID 群で 16.2%(345/2134)、オランザピン群で 7.7% (47/613)、ハロペリドール群で 60.5% (26/43) であった。アセナピン 5-10 mg BID 群で最も発現率の高かった錐体外路障害に関連する有害事象は「アカシジア」(8.2%)で、続いて「パーキンソニズム」(4.5%)、「振戦」(2.4%)、「ジストニア」(1.2%)、「ジスキネジア」(1.2%)であった。ハロペリドール群では、「アカシジア」(27.9%)、「パーキンソニズム」(27.9%)、「振戦」(11.6%)、「ジストニア」(7.0%)、「ジスキネジア」(4.7%)であった。

アセナピンの長期投与による錐体外路障害に関連する有害事象の発現率は、オランザピンより高いが、ハロペリドールより低かった。

#### 2.5.5.8.2 傾眠及び鎮静に関連する有害事象

傾眠及び鎮静に関連する有害事象発現率は、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 5-10 mg BID 群で 13.8% (49/356) はプラセボ群の 2.9% (5/174) よりも高かった。

海外短期投与試験も同様に、アセナピン 5-10 mg BID 群 13.1% (75/572) はプラセボ群 6.6% (33/503) より発現率が高かった。なお、ハロペリドール群は 5.2% (6/115)、リスペリドン群は 10.0% (12/120)、オランザピン群は 18.6% (36/194) であった。

日本を含むアジア人の長期投与試験では、P06125 試験で 25.9% (52/201)、P06238 試験で 13.4% (21/157) であった。

海外長期投与試験では、プラセボ群が 2.1% (4/192)、アセナピン 5-10 mg BID 群が 18.4% (393/2134) であった。なお、オランザピン群は 19.1% (117/613)、ハロペリドール群は 9.3% (4/43) であった。

国内外の短期及び長期投与試験の結果から、アセナピンの傾眠及び鎮静に関連する有害事象発現率は、プラセボ及びハロペリドールより高く、リスペリドンやオランザピンと同程度であることが示唆された。

以上のことから、アセナピン服用中は、自動車の運転や危険を伴う機械の操作に従事させないように、注意を喚起する必要があると考える。

#### 2.5.5.8.3 体重増加に関連する有害事象

体重増加に関連する有害事象発現率は、日本人を含むアジア人を対象とした P06124 試験では、プラセボ群が 0.6% (1/174)、アセナピン 5-10 mg BID 群が 2.8% (10/356) であった。

海外短期投与試験では、プラセボ群で 1.0% (5/503)、アセナピン 5-10 mg BID 群で 3.8% (22/572)、リスペリドン群で 3.3% (4/120)、オランザピン群で 8.8% (17/194) 及びハロペリドール群で 0.9% (1/115) であった。

日本人を含むアジア人を対象とした長期投与試験では、P06125 試験は 16.9% (34/201)、P06238 試験は 12.7% (20/157) であった。

海外長期投与試験では、プラセボ群で 4.2% (8/192)、アセナピン 5-10 mg BID 群で 11.2% (240/2134) オランザピン群で 29.7% (182/613) 及びハロペリドール群で 7.0% (3/43) であった。

#### 体重の平均変化

日本人を含むアジア人を対象とした P06124 試験では、ベースラインから投与終了時 (Day 42) までの平均体重の変化量は、プラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 10 mg BID 群でそれぞれ、-1.76 kg、0.42 kg 及び 0.81 kg であった。

海外短期投与試験では、ベースラインから最終評価時点までの平均体重の変化量は、プラセボ群で 0.1 kg、アセナピン 5-10 mg BID 群で 1.1 kg、リスペリドン群で 2.0 kg、オランザピン群で 2.4 kg 及びハロペリドール群で 0.3 kg であった。

日本人を含むアジア人を対象とした長期投与試験では、P06125 試験で、先行する P06124 試験のベースラインから投与終了時 (52 週間後) までの平均体重の変化量は、プラセボ-アセナピン群で -0.25 kg、アセナピン 5/10 mg BID 群で 2.54 kg、P06238 試験では 0.25 kg であった。

海外長期投与試験では、ベースラインから最終評価時点までの平均体重の変化量は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 0.6 kg、プラセボ群で -1.2 kg、オランザピン群で 3.7 kg 及びハロペリドール群 -0.4 kg であった。

### 体重の 7%以上増加

最終評価時点の体重がベースライン時より 7%以上増加した被験者の割合は、日本人を含むアジア人を対象とした短期投与試験 (P06124 試験) ではプラセボ群が 0%、アセナピン 5-10 mg BID 群が 6.0%であった。

海外短期投与試験では、プラセボ群で 2.3%、アセナピン 5-10 mg BID 群で 5.3%、リスペリドン群で 12.4%、オランザピン群で 15.4%及びハロペリドール群で 4.7%であった。

日本人を含むアジア人を対象とした長期投与試験では、P06125 試験で、先行する P06124 試験のベースラインから最終評価時点の体重が 7%以上増加した被験者の割合は、プラセボ-アセナピン群で 12.9%、アセナピン 5/10 mg 群で 26.8%、P06238 試験では 12.8%であった。

海外長期投与試験では、プラセボ群で 0.5%、アセナピン 5-10 mg BID 群で 12.1%、オランザピン群で 33.2%及びハロペリドール群で 14.0%であった。

### 体重の 7%以上減少

最終評価時点の体重がベースライン時より 7%以上減少した被験者の割合は、日本人を含むアジア人を対象とした短期投与試験 (P06124 試験) ではプラセボ群が 9.4%、アセナピン 5-10 mg BID 群が 3.4%であった。

海外短期投与試験では、プラセボ群で 2.3%、アセナピン 5-10 mg BID 群で 0.9%、リスペリドン群で 2.2%、オランザピン群で 0.5%及びハロペリドール群で 0%であった。

日本人を含むアジア人を対象とした長期投与試験では、P06125 試験で、先行する P06124 試験のベースラインから最終評価時点の体重が 7%以上減少した被験者の割合は、プラセボ-アセナピン群で 22.6%、アセナピン 5/10 mg 群で 11.6%、P06238 試験では 16.5%であった。

海外長期投与試験では、プラセボ群で 9.6%、アセナピン 5-10 mg BID 群で 7.1%、オランザピン群で 5.5%及びハロペリドール群で 11.6%であった。

以上より、アセナピン投与による体重増加の有害事象がみられていること、一方で、長期投与により体重が減少した被験者もみられることから、本剤服用の際は体重の変化 (増加、減少) について注意喚起が必要と考える。ただし、アセナピンの体重増加の発現率及びその変化量は、リスペリドンやオランザピンと比較して小さかった。

#### 2.5.5.8.4 口の感覚鈍麻に関連する有害事象

口の感覚鈍麻に関連する有害事象発現率は、日本人を含むアジア人を対象とした P06124 試験のアセナピン 5-10 mg BID 群が 10.1% (36/356) とプラセボ群が 3.4% (6/174) より高かった。

海外短期投与試験でもこの結果は類似しており、アセナピン 5-10 mg BID 群 5.6% (32/572) はプラセボ群 0.8% (4/503) より発現率が高かった。

日本人を含むアジア人を対象とした長期投与試験では、P06125 試験の発現率は 12.4% (25/201) 、P06238 試験で 10.8% (17/157) であった。

海外長期投与試験では、アセナピン 5-10 mg BID 群で 2.9% (62/2134) 、プラセボ群で発現はなかった。

アセナピンは、非臨床試験で神経伝達遮断作用を有することが示されており (2.4.2.2.5 参照) 、この作用が口の感覚鈍麻に関連する有害事象の発現の一因と考えられた。

#### 2.5.5.8.5 舌及び咽喉腫脹に関連する有害事象

舌及び咽喉腫脹に関連する有害事象は、日本人を含むアジア人を対象とした 3 試験 (P06124 試験、P06125 試験、P06238 試験) のうち、P06238 試験で 1 名 (0.6%) のみに発現した。

海外短期投与試験では、アセナピン<5 mg BID 群で 2 名 (0.7%) に発現したが、アセナピン 5-10 mg BID 群では認められず、海外長期投与試験ではアセナピン 5-10 mg BID 群で 3 名 (0.1%) に発現した。

国内外、短期投与、長期投与にかかわらず、舌及び咽喉腫脹に関連する有害事象の発現は低かった。しかしながら、海外市販後で因果関係を否定できない、「舌腫脹」及び「咽頭浮腫」が報告されているため、注意喚起する必要があると考える。

#### 2.5.5.8.6 肝トランスアミナーゼ及び $\gamma$ -GTP 増加に関連する有害事象

肝トランスアミナーゼ及び  $\gamma$ -GTP 増加に関連する有害事象は、日本人を含むアジア人を対象とした P06124 試験で、アセナピン 5-10 mg BID 群で 2.5% (9/356)、プラセボ群で 2.3% (4/174) と発現率は同程度であった。

海外短期投与試験では、アセナピン 5-10 mg BID 群で 2.1% (12/572)、プラセボ群で 1.6% (8/503) であり、リスペリドン群 1.7% (2/120)、オランザピン群 3.1% (6/194)、ハロペリドール群 1.7% (2/115) も同程度であった。

日本人を含むアジア人を対象とした長期投与試験では、P06125 試験が 9.5% (19/201)、P06238 試験が 8.3% (13/157) で、いずれの試験も P06124 試験と比較して高かった。

海外長期投与試験では、アセナピン 5-10 mg BID 群が 3.6% (77/2134)、プラセボ群が 1.0% (2/192)、オランザピン群が 7.2% (44/613)、ハロペリドール群が 4.7% (2/43) であり、アセナピンの方が低かった。

国内外の短期及び長期試験において、アセナピンが肝機能に与える影響は少ないと考える。しかしながら、海外市販後で重篤な AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、ALP の上昇等を伴う肝機能障害が報告されていることから、注意喚起する必要があると考える。

#### 2.5.5.8.7 起立性低血圧に関連する有害事象

起立性低血圧に関連する有害事象発現率は、日本人を含むアジア人を対象とした P06124 試験で、アセナピン 5-10 mg BID 群が 7.9% (28/356)、プラセボ群が 4.0% (7/174) であり、アセナピン 5-10 mg BID 群がプラセボ群の約 2 倍の発現率であった。

海外短期投与試験では、アセナピン 5-10 mg BID 群 5.6% (32/572) とプラセボ群 5.4% (27/503) は同程度で、オランザピン群 5.7% (11/194) 及びハロペリドール群 3.5% (4/115) も同様であったが、リスペリドン群は 13.3% (16/120) とアセナピン群よりも高い発現率であった。

日本人を含むアジア人を対象とした長期投与試験では P06125 試験で 12.9% (26/201)、P06238 試験で 5.1% (8/157) であった。

海外長期投与試験では、プラセボ群の 0%に対してアセナピン 5-10 mg BID 群は 5.8% (123/2134) と高かったが、オランザピン群 5.7% (35/613) 及びハロペリドール群 7.0% (3/43) と同程度であった。

アセナピン投与による起立性低血圧に関連する有害事象の発現率は、オランザピンやハロペリドールと同程度であるが、プラセボ群より高いこと、アセナピンはアドレナリン  $\alpha_1$  受容体拮抗作用を有する (2.4.2.2.1 参照) ことから、浮動性めまい、徐脈、低血圧症等が発現する可能性は否定できない。

ため、アセナピン服用中は、起立性低血圧に関連する有害事象の発現に対する注意喚起が必要であると考ええる。

#### 2.5.5.8.8 アレルギー反応に関連する有害事象

アレルギー反応に関連する有害事象発現率は、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 5-10 mg BID 群で 0.6% (2/356)、プラセボ群で 0.6% (1/174) であった。

海外短期投与試験では、アセナピン 5-10 mg BID 群で 0.3% (2/572)、プラセボ群で 0.2% (1/503) であり、プラセボ群と比較してほとんど差がなく発現率も低かった。実薬対照群では、リスペリドン群 2.5% (3/120)、ハロペリドール群 0.9% (1/115) の発現率が低いもののアレルギー反応に関連する有害事象を認めている。オランザピン群では発現しなかった。

日本人を含むアジア人を対象とした長期投与試験では、P06125 試験が 1.5% (3/201)、P06238 試験が 2.5% (4/157) であった。

海外長期投与試験では、アセナピン 5-10 mg BID 群が 0.4% (9/2134)、ハロペリドール群が 2.3% (1/43) で、プラセボ群及びオランザピン群では発現しなかった。

国内外の短期及び長期臨床試験において、アレルギー反応に関連する有害事象の発現率は低かったが、海外市販後で因果関係を否定できない重篤な「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシーショック」及び「薬物過敏症」が集積されている。アナフィラキシーショックなどが発現した場合に重大な転帰をたどる可能性があることから、注意喚起が必要であると考ええる。

#### 2.5.5.8.9 悪性症候群に関連する有害事象

日本人を含むアジア人を対象とした 3 試験 (P06124 試験、P06125 試験及び P06238 試験) のうち、P06125 試験で 1 名に「悪性症候群」が発現した。本事象は重篤かつ重度であった。アセナピンとの因果関係は関連ありと判断され、アセナピンの投与を中止し、投与中止後 21 日目に回復した。

海外臨床試験では、アセナピン 5-10 mg BID 群で、「悪性症候群」が 2 名に報告されている (1 名は軽度、1 名は重度)。これら 2 名は全て治験薬投与に関連ありと判断されたが、2 名とも回復した。なお、海外の双極 1 型障害患者を対象とした臨床試験 (A7501016 試験) では、アセナピン 5/10 mg BID の 1 名で「悪性症候群」が報告されている。

国内外臨床試験結果から、アセナピン投与による悪性症候群の発現リスクは低いと考えられるが、本事象は他の抗精神病薬でも発現することが知られており、発現した場合に重大な転帰をたどる可能性があることから、注意喚起する必要があると考ええる。

#### 2.5.5.8.10 痙攣に関連する有害事象

痙攣に関連する有害事象発現率は、日本人を含むアジア人を対象とした P06124 試験で、アセナピン 5-10 mg BID 群が 0.8% (3/356)、プラセボ群が 2.9% (5/174) であり、発現率はプラセボ群と比較して低かった。

海外短期投与試験では、アセナピン 5-10 mg BID 群で発現はなかったが、アセナピン <5 mg BID 群で 1 名に発現した。プラセボ群での発現はなく、実薬対照群では、オランザピン群で 0.5% (1/194) にのみ発現した。

日本人を含むアジア人を対象とした長期投与試験では、P06125 試験が 1.5% (3/201)、P06238 試験が 0.6% (1/157) であった。

海外長期投与試験では、プラセボ群で発現がなく、アセナピン 5-10 mg BID 群が 0.2% (5/2134)、オランザピン群が 0.2% (1/613)、ハロペリドール群が 2.3% (1/43) であった。

以上のことから、アセナピンの投与による痙攣に関連する有害事象の発現リスクは低いと考えられるが、本事象は他の抗精神病薬でも発現することが知られており、発現した場合に重大な転帰をたどる可能性があることから、注意喚起する必要があると考える。

#### 2.5.5.8.11 高プロラクチン血症に関連する有害事象

高プロラクチン血症に関連する有害事象発現率は、日本人を含むアジア人を対象とした P06124 試験で、アセナピン 5-10 mg BID 群が 1.1% (4/356)、プラセボ群が 0.6% (1/174) であった。

海外短期投与試験では、アセナピン 5-10 mg BID 群で 1.4% (8/572)、プラセボ群での発現はなく、実薬対照群では、リスペリドン群で 1.7% (2/120)、オランザピン群で 0.5% (1/194)、ハロペリドール群で発現はなかった。

日本人を含むアジア人を対象とした長期投与試験では、P06125 試験が 4.5% (9/201)、P06238 試験が 8.9% (14/157) であった。

海外長期投与試験ではアセナピン 5-10 mg BID 群が 1.4% (29/2134)、オランザピン群が 1.8% (11/613)、ハロペリドール群が 2.3% (1/43) で同程度であった。なお、プラセボ群での発現はなかった。

#### 血中プロラクチン値

血中プロラクチン値がベースライン時に基準範囲内又は低値であり試験期間中に一度でも高値に異常変動した被験者の割合は、日本人を含むアジア人を対象とした短期投与試験 (P06124 試験) では、アセナピン 5-10 mg BID 群が 44.0% (70/159)、プラセボ群が 21.5% (17/79) であった。

海外短期投与試験では、アセナピン 5-10 mg BID 群で 42.7% (141/330)、プラセボ群で 21.4% (62/290)、リスペリドン群で 97.2% (70/72)、オランザピン群で 38.0% (46/121)、ハロペリドール群で 71.7% (33/46) であった。

日本人を含むアジア人を対象とした長期投与試験では、P06125 試験では、アセナピン 5/10 mg BID 群で 71.3% (57/80)、プラセボアセナピン群で 68.4% (13/19)、P06238 試験では 46.5% (20/43) であった。

海外長期投与試験では、アセナピン 5-10 mg BID 群で 48.4% (468/967)、プラセボ群は 18.7% (25/134)、オランザピン群で 53.6% (149/278)、ハロペリドール群で 93.3% (14/15) であった。

国内外臨床試験結果から、アセナピン投与による高プロラクチン血症に関連する有害事象の発現リスクは低いと考えられた。また、血中プロラクチン値に対して与える影響はハロペリドールやリスペリドンと比較して低いと考えられた。

#### 2.5.5.8.12 体重以外の代謝に関連する有害事象

体重以外の代謝に関連する有害事象発現率は、日本人を含むアジア人を対象とした P06124 試験で、アセナピン 5-10 mg BID 群が 5.3% (19/356)、プラセボ群が 4.6% (8/174) であり、同程度であった。

海外短期投与試験では、アセナピン 5-10 mg BID 群が 1.2% (7/572)、プラセボ群が 0.6% (3/503) で、アセナピン群の方が高い傾向を示したが、リスペリドン群 0.8% (1/120)、オランザピン群 1.5% (3/194)、ハロペリドール群 2.6% (3/115) も含め、同程度の発現と考えられる。

日本人を含むアジア人を対象とした長期投与試験では、P06125 試験が 11.4% (23/201)、P06238 試験が 5.7% (9/157) であり、P06125 試験は P06124 試験と比較して発現率が約 2 倍であった。

海外長期投与試験では、アセナピン 5-10 mg BID 群 4.6% (98/2134) は、プラセボ群 2.1% (4/192) より発現率が高く、短期投与試験と比較して発現率が上昇した。実薬対照群との比較では、アセナピン群とハロペリドール群 4.7% (2/43) の発現率は同程度で、オランザピン群 8.6% (53/613) は、アセナピンの約 2 倍の発現率であった。

体重以外の代謝に関連する有害事象の発現率は、アセナピンの長期的な服用によって高くなることが示唆された。

さらに、糖代謝に関連する臨床検査として HbA1c、空腹時血糖及びインスリン、脂質代謝に関連する臨床検査として総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール及びトリグリセリドの変動を指標として代謝への影響を検討したところ、アセナピン投与による影響はほとんどないか、少ないと考えられた。以下に各項目の臨床検査に基づく評価を記述する。

#### HbA1c

アセナピン 5-10 mg BID 群で、HbA1c の最終評価時点でのベースラインからの平均変化量は、P06124 試験 -0.01%、海外短期投与試験 0.0%、国内外長期投与試験で 0.00% (P06238 試験) ~ 0.1% (海外長期投与試験) であり、アセナピン投与による変動はほとんどなかった。

#### 空腹時血糖

アセナピン 5-10 mg BID 群で、空腹時血糖の最終評価時点でのベースラインからの平均変化量は、P06124 試験で 0.02 mmol/L、海外短期投与試験で 0.2 mmol/L、国内外長期投与試験で 0.09 mmol/L (P06238 試験) ~ 0.34 mmol/L (P06125 試験 アセナピンーアセナピン群) であり、アセナピン投与による変動はほとんどなかった。

#### インスリン

アセナピン 5-10 mg BID 群で、インスリン値の最終評価時点でのベースラインからの平均変化量は、P06124 試験で 3.01  $\mu$ IU/mL、海外短期投与試験 -0.9 pmol/L、国内外長期投与試験で 1.22  $\mu$ IU/mL (P06125 試験 プラセボーアセナピン群) ~ 3.99  $\mu$ IU/mL (P06125 試験 アセナピンーアセナピン群) 及び 25.5 -pmol/L (海外長期投与試験) であった。海外長期投与試験で高値を示したものの、実薬対照群であるオランザピン群 22.7 pmol/L、ハロペリドール群 54.2 pmol/L と比較すると同程度かアセナピンが低値を示した。

#### 総コレステロール

アセナピン 5-10 mg BID 群で、総コレステロールの最終評価時点でのベースラインからの平均変化量は、P06124 試験で 0.11 mmol/L、海外短期投与試験で 0.0 mmol/L、国内外長期投与試験で -0.1 mmol/L (海外長期投与試験) ~ 0.30 mmol/L (P06125 試験 アセナピンーアセナピン群) であり、アセナピン投与による変動はほとんどなかった。

### HDL コレステロール

アセナピン 5-10 mg BID 群で、HDL コレステロールの最終評価時点でのベースラインからの平均変化量は、P06124 試験で 0.06 mmol/L、海外短期投与試験で 0.0 mmol/L、国内外長期投与試験で 0.0 mmol/L（海外長期投与試験）～0.10 mmol/L（P06125 試験 プラセボーアセナピン群）であり、アセナピン投与による変動はほとんどなかった。

### LDL コレステロール

アセナピン 5-10 mg BID 群で、LDL コレステロールのベースラインから最終評価時点での平均変化量は、P06124 試験で 0.07 mmol/L、海外短期投与試験で 0.0 mmol/L、国内外長期投与試験で -0.11 mmol/L（P06125 試験 プラセボーアセナピン群）～0.22 mmol/L（P06125 試験 アセナピンーアセナピン群）であり、アセナピン投与による変動はほとんどなかった。

### トリグリセリド

アセナピン 5-10 mg BID 群で、トリグリセリドの最終評価時点でのベースラインからの平均変化量は、P06124 試験で 0.04 mmol/L、海外短期投与試験で -0.2 mmol/L、国内外長期投与試験で 0.12 mmol/L（P06125 試験 プラセボーアセナピン群）～0.12 mmol/L（P06125 試験 アセナピンーアセナピン群）であり、アセナピン投与による変動はほとんどなかった。

以上より、アセナピン投与によって、体重以外の代謝に関連する有害事象の発現リスクは低く、糖代謝及び脂質代謝に関連する臨床検査値に対する影響もほとんどないと考えられるが、高血糖や糖尿病の悪化が認められた場合、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至るなど、重症化につながる恐れがあるため、糖尿病又はその既往歴のある患者は、血糖値の測定等の観察を十分に行う必要があると考える。

#### 2.5.5.8.13 口腔粘膜病変に関連する有害事象

口腔粘膜病変に関連する有害事象発現率は、日本人を含むアジア人を対象とした P06124 試験で、アセナピン 5-10 mg BID 群が 1.4%（5/356）、プラセボ群が 2.3%（4/174）であり同程度であった。

日本人を含むアジア人を対象とした長期投与試験では、P06125 試験が 6.0%（12/201）、P06238 試験が 3.2%（5/157）で、長期投与により発現率が高くなることが示唆された。なお、P06125 試験及び P06238 試験で口腔粘膜病変に関連する有害事象を発現した 17 名のうち、約半数の 8 名が「口内炎」であった。

一方、海外では、短期投与試験のアセナピン 5-10 mg BID 群 0.2%（1/572）とプラセボ群 0.4%（2/503）、長期投与試験のアセナピン 5-10 mg BID 群 0.1%（2/2134）でほとんど発現していなかった。

アセナピンの投与部位が舌下であり、口腔内の有害事象が発現することがあるため、留意が必要と考える。

#### 2.5.5.8.14 その他の潜在的なリスク

その他の潜在的なリスクについて以下のとおり検討を行った。

#### 2.5.5.8.14.1 自殺に関連する有害事象

日本人を含むアジア人を対象とした短期投与試験（P06124 試験）では、アセナピン群に自殺に関連する有害事象の発現はなかった。

海外短期投与試験では、アセナピン 5-10 mg BID 投与群の発現率は 0.5% (3/572) で、プラセボ群 1.2% (6/503)、リスペリドン群 0.8% (1/120) 及びオランザピン群 0.5% (1/194) と同程度であった。

日本人を含むアジア人を対象とした長期投与試験では、P06125 試験で自殺に関連する有害事象の発現率は 2.5% (5/201) であり、そのうち「自殺既遂」は 1 名であった。日本人を対象とした P06238 試験で自殺に関連する有害事象の発現率は 1.3% (2/157) であり、そのうち「自殺既遂」は 1 名であった。

海外長期投与試験では、アセナピン 5-10 mg BID 群で 2.0% (42/2134) であり、プラセボ群 0.5% (1/192)、オランザピン群 2.3% (14/613)、ハロペリドール群 2.3% (1/43) と同程度であった。

国内外臨床試験結果から、アセナピンの 5-10 mg BID 投与による自殺に関連する有害事象の発現率は、プラセボ投与と同程度であり、アセナピン投与による自殺リスクの増大はないと考えられるが、自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者に対しては、慎重に投与すべきである。

#### 2.5.5.8.14.2 QT 延長に関連する有害事象

QT 延長に関連する有害事象は、日本人を含むアジア人を対象とした短期投与試験（P06124 試験）で発現がなかった。

海外短期投与試験のアセナピン 5-10 mg BID 群で「心電図 QT 延長」が 0.7% (4/572) に発現したが、プラセボ群の発現率 0.6% (3/503) と同程度であった。

日本人を含むアジア人を対象とした長期投与試験では、P06125 試験で QT 延長に関連する有害事象の発現はなく、P06238 試験で「心電図 QT 延長」が 0.6% (1/157) に確認された。

海外長期投与試験では、「心電図 QT 延長」が 1.0% (21/2134) に認められたが、オランザピン群 1.1% (7/613) と同程度であった。

国内外臨床試験結果から、アセナピンの 5-10 mg BID 群で、QT 延長に関連する有害事象として認められた事象は「心電図 QT 延長」のみであり、「トルサード ド ポアント」及び「心室性頻脈」は認められなかった。

#### QTc 間隔について

日本人を含むアジア人を対象とした試験（P06124 試験、P06125 試験及び P06238 試験）では QT 間隔の測定は実施していない。

海外では、アセナピンの QT 間隔延長への影響を評価する臨床試験（A7501001 試験）が実施されている。その結果、アセナピンの曝露量と QTc 間隔には正の相関関係が認められたが、定常状態の血漿中平均アセナピン  $C_{max}$  値での QTcF 延長の点推定値は、検討した全投与量 (5 mg BID、10 mg BID、15 mg BID 及び 20 mg BID) で 5 msec 未満であり、クエチアピン (7~8 msec) よりも低かった。また、この試験のアセナピン群のいずれの投与量でも、ベースラインから 60 msec 以上 QTc 間隔の延長した被験者及び 480 msec 以上になった被験者はみられなかった。以上のことから、アセナピンは QTc 間隔に対して軽度の延長作用を有することが示されたが、クエチアピンの作用を上回るものではなかった。

国内外臨床試験結果から、アセナピン投与が QT 間隔に及ぼす影響は小さいと考えられた。ただし、軽度（5 msec 未満）ではあるが、QTc 間隔延長作用が認められたため、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には、注意喚起する必要があると考える。

#### 2.5.5.8.14.3 無顆粒球症及び好中球減少症

無顆粒球症は、国内外の臨床試験において報告はなかったが、海外市販後に 3 件報告されている。

好中球減少症は、日本人を含むアジア人を対象とした 3 試験（P06124 試験、P06125 試験、P06238 試験）及び海外短期投与試験では報告がなかったが、海外長期投与試験で 2 名（2134 名中）、海外市販後に 5 件報告されている。

無顆粒球症や好中球減少症の発現リスクは低いものの、発現した場合に重大な転帰をたどる可能性があることから、注意喚起する必要があると考える。

#### 2.5.5.8.14.4 横紋筋融解症

日本人を含むアジア人を対象とした 3 試験（P06124 試験、P06125 試験、P06238 試験）では、「横紋筋融解症」の発現は認められなかった。

海外臨床試験では、「横紋筋融解症」が、海外長期投与試験のアセナピン 5-10 mg BID 群で 2 名に認められた。この 2 名は、横紋筋融解症を発症するリスク要因（多飲症、低ナトリウム血症、発作など）が確認されている。

海外市販後で因果関係を否定できない重篤な「横紋筋融解症」が報告されている。

横紋筋融解症の発現リスクは低いものの、発現した場合に重大な転帰をたどる可能性があることから、注意喚起が必要であると考ええる。

#### 2.5.5.9 臨床検査及びバイタルサイン

##### 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）

国内外臨床試験で、血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの変化量は、平均値及び中央値ともに、尿検査ではベースラインと比較して顕著な異常変動はなく、臨床上問題となる変化は認められなかった。そのため、アセナピンの投与が臨床検査値に与える影響は少ないと考えられた。

##### バイタルサイン

国内外臨床試験で、血圧（拡張期及び収縮期）及び脈拍数のベースラインからの変化量は、平均値及び中央値ともに、大きな変化はなかった。そのため、アセナピンの投与がバイタルサインに与える影響は少ないと考える。

#### 2.5.5.10 薬物動態及び有害事象発現に関する内因性及び外因性要因

内因性要因は、年齢、性別、人種（P06124 試験と 041023 試験の比較）及び民族（P06124 試験及び P06125 試験の日韓台比較）に関する部分集団で、薬物動態並びに安全性を検討した。

### 2.5.5.10.1 高齢者

本項では、国内外で実施された臨床試験に基づき高齢者（65 歳以上）における安全性を考察する（【2.7.4.5.1.1.1】参照）。

#### 1) 高齢者（65 歳以上）を含む国内臨床試験（P06238 試験）

日本人の統合失調症を対象とした P06238 試験には高齢者（65 歳以上）が 33.8%（53/157）含まれていた。有害事象発現率は、高齢者と非高齢者の間で同程度であり、ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。発現する有害事象の種類も高齢者、非高齢者で違いはなかった。非高齢者より高齢者に発現が高かった事象は、「転倒」（15.1%）、「発熱」（13.2%）、「肺炎」（9.4%）、「浮動性めまい」（7.5%）であったが、このうちアセナピン投与との因果関係が否定できない事象は、「肺炎」及び「発熱」が 1.9%（1/157）、「転倒」が 3.8%（2/157）であった。

高齢者に該当する被験者 2 名が死亡した。1 名（70 歳、男性）は、治験薬服用開始 20 日目に「死亡」し、治験薬と関連の可能性ありと判断された。もう 1 名（70 歳、男性）は、治験薬投与開始 267 日目に「窒息」により死亡し、治験薬とは「おそらく関連なし」と判断された。

#### 2) 高齢者（65 歳以上）を含む海外臨床試験（A7501021 試験）

高齢（65 歳以上）及び成人の統合失調症患者を対象とした A7501021 試験の有害事象発現率は 72.1%（88/122）で、ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であったが、重度の有害事象も被験者の 10.7%に発現している。重篤な有害事象による治験中止は、被験者の 17.2%でみられた。内訳は、「血圧上昇」、「精神病性障害」及び「統合失調症」が各 2 名（1.6%）であった。被験者 1 名（76 歳、女性）が、治験薬最終投与の 29 日後に「心肺停止」となり死亡した。治験薬とは関連なしと判断されている。

発現率が 5%以上の有害事象は、「高血圧」（8.2%）、「頭痛」（6.6%）、「傾眠」（6.6%）であった。その他、「無力症」、「浮動性めまい」、「不眠症」、「パーキンソンズム」、「鎮静」がいずれも 4.9%であった。

国内外の臨床試験の結果からは、高齢者で特有に発現する有害事象はないものと考えられるが、アセナピンの曝露量は非高齢者よりも高くなることが示されているため（2.5.3.1.8参照）、高齢者に対しては慎重な投与が必要と考える。

### 2.5.5.10.2 性別

日本人を含むアジア人を対象とした短期試験（P06124 試験）では、全体の有害事象発現率は、プラセボ群を含めた全ての投与群で女性が男性よりも高かった。有害事象別では、アセナピン 5-10 mg BID 群の発現率が性別間で 5%以上の差がある有害事象は「錐体外路障害」のみであり、男性の 3.4%（6/174）に対して女性が 9.3%（17/182）で高かった（【表 2.7.4-159】）。

海外短期投与試験では、アセナピン投与による有害事象全体の発現率に男女差はなく、発現率が性別間で 5%以上の差がある有害事象は認められなかった（【表 2.7.4-160】）。

日本人を含むアジア人を対象とした長期投与試験では、P06125 試験及び P06238 試験いずれも有害事象全体の発現率に男女差は認められなかった。有害事象別では、男性の発現率が女性より 10%以上高い有害事象は、「体重増加」（P06125 試験；男性 21.9%、女性 12.4%）であった。また、女性の発現率が男性より 10%以上高い有害事象は、「頭痛」（P06125 試験；女性 18.1%、男性 6.3%）、「口

の感覚鈍麻」(P06238 試験; 女性 17.1%、男性 4.9%)、「背部痛」(P06238 試験; 女性 13.2%、男性 1.2%)であった(【表 2.7.4-161】)。

海外長期投与試験では、有害事象全体の発現率に男女差はなく、発現率が性別間で 5%以上の差がある有害事象も認められなかった(【表 2.7.4-162】)。

アセナピン投与によって男女で発現率の異なる有害事象があるものの、特段の注意は必要ないと考えられた。

#### 2.5.5.10.3 肝機能障害

A7501018 試験では軽度、中等度及び重度の肝機能低下者でのアセナピン 5 mg 単回舌下投与時の薬物動態を検討した(各群 8 名)(2.5.3.1.7 参照)。

重度の肝機能低下者(Child-Pugh Class C)ではアセナピン 5 mg 単回舌下投与後、アセナピン及び代謝物の  $AUC_{0-\infty}$  が肝機能正常者に比べて増加した。中等度の肝機能低下者(Child-Pugh Class B)では、アセナピン 5 mg 単回舌下投与はアセナピンの薬物動態に顕著な影響を及ぼさなかったが、低用量(0.3 mg)投与でアセナピンの  $AUC_{0-\infty}$  が肝機能正常者の約 2 倍に増加した。軽度の肝機能低下(Child-Pugh Class A)はアセナピンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

したがって、重度の肝機能障害患者への投与を避ける必要があると考えられた。また、中等度の肝機能障害患者に対しては慎重な投与が必要と考えられた。軽度の肝機能低下者に対して投与量の調整は必要ない。

#### 2.5.5.10.4 腎機能障害

A7501017 試験では軽度、中等度及び重度の腎機能低下者でのアセナピン 5 mg 単回舌下投与時の薬物動態を相応する対照群と比較した(4 群で 33 名)(2.5.3.1.6 参照)。アセナピン 5 mg 単回投与後のアセナピンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、軽度腎機能低下者で腎機能正常者より約 30%高かった。しかし、中等度又は重度腎機能低下者の  $AUC_{0-\infty}$  は、腎機能正常者と比較してほとんど差は認められなかった( $AUC_{0-\infty}$  の増加はそれぞれ 3%及び 6%)ことから、腎機能低下はアセナピンの薬物動態に臨床的に意義のある影響は及ぼさないと考えられた。さらに有害事象の発現内容(事象の種類や程度)は、腎機能正常者と腎機能低下者では類似していたため、アセナピンは腎障害の程度による投与量の調節が必要ないとする。

#### 2.5.5.10.5 人種(民族)による影響

日本人を含むアジア人を対象に実施した P06124 試験と、海外短期投与試験の有害事象発現状況を比較すると、アセナピン 5-10 mg BID 群、プラセボ群の有害事象発現率はいずれの試験でも同程度であった。

いずれの試験でもアセナピン投与によって死亡した被験者はなく、その他の重篤な有害事象発現率もプラセボ群とアセナピン 5-10 mg BID 群は同程度であった。重篤な有害事象で最も発現率の高い事象は、「統合失調症」又は「統合失調症、妄想型」といった原疾患である統合失調症の悪化に関連する事象であった。その他、両試験間で発現した有害事象はおおむね類似していた。

アセナピンの薬物動態には人種差が認められていないこと（2.5.3.1.10）、また、有害事象の発現内容に国内外臨床試験結果で大きな差が認められないことから、人種による影響はないものと考えられた。

#### 2.5.5.10.6 妊娠及び授乳時の要約

妊婦とその乳児にアセナピン使用が可能かの情報は限定されている。

アセナピンがヒトの生殖と発達に与える影響を評価する試験は実施していない。日本人を含むアジア人を対象とした臨床試験では、P06125 試験で 1 名の女性被験者（被験者識別番号 206319）が妊娠（有害事象名「妊娠時曝露」）した。当該被験者は、アセナピンの投与を中止し人工妊娠中絶した。

海外臨床試験（舌下投与と経口投与）では、アセナピン投与の女性被験者 7 名に妊娠が確認されている。これら 7 名の妊婦のうち、4 名は早期に人工妊娠中絶し、1 名は早期新生児死亡（女児は分娩後 5 分に「窒息死」）、2 名は正期産で健康な新生児を出産した。なお、いずれにおいても先天性異常は報告されなかった。

ヒトの母乳中へのアセナピンの移行は不明であるが、ラットでは乳汁への移行が確認された。

したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性へのアセナピンの投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとすることとした。また、授乳中の女性に投与する場合には、授乳を避けさせることとした。

#### 2.5.5.10.7 外因性要因の検討

薬物間相互作用の検討結果から、CYP1A2 阻害剤（フルボキサミン）併用時にアセナピンの曝露量に影響がみられた（AUC の 29%増加）ため、CYP1A2 併用時には注意が必要と考えた。また、アセナピン投与中に CYP2D6 の基質かつ阻害剤となるパロキセチンを併用した場合、パロキセチンの血中濃度の上昇が認められるため、注意が必要と考える。

健康成人男子にアセナピン 5 mg を単独又はフルボキサミン 25 mg BID 反復投与下で併用した（041033 試験）。アセナピン単独投与時と比較してフルボキサミン併用投与で発現率が高かったのは（アセナピン単独投与、フルボキサミン併用投与）、浮動性めまい（3.8% : 1/26、30.8% : 8/26）、頭痛（7.7% : 2/26、19.2% : 5/26）及び胃食道逆流性疾患（0% : 0/26、11.5% : 3/26）であった。アセナピンとフルボキサミンの併用投与で 3 名の被験者に重篤な有害事象（胃食道逆流性疾患、洞性徐脈、肺塞栓症）が発現した。胃食道逆流性疾患を発現した被験者は、同時に吐血を発現したため治験を中止した。また、心電図の遠隔モニタリング中、アセナピンとフルボキサミンの併用投与下で 7 名に徐脈が認められた。一方、アセナピン単独投与中で徐脈が認められたのは 1 名であった。

健康成人男性を対象にアセナピンとパロキセチンの薬物間相互作用を検討した（25525 試験）。パロキセチン 20 mg を単独又はアセナピン 5 mg BID 反復投与下で併用投与したとき、有害事象の発現に、臨床的に重要な差は認められなかった。一方、アセナピン 5 mg を単独又はパロキセチン 20 mg QD 反復投与下で単回併用投与したとき、アセナピン単独投与と比較して、パロキセチン反復投与下で併用した場合に発現率が高かった有害事象（単独、併用下の順）は、浮動性めまい（10.7% : 3/28、22.2% : 6/27）、徐脈（14.3% : 4/28、29.6% : 8/27）、蒼白（0% : 0/28、14.8% : 4/27）であった。被験者 1 名がパロキセチン反復投与下でアセナピン投与後に重篤な有害事象（心房細動）を発現し、治験を中止した。

### 2.5.5.11 過量投与

過量投与は、臨床試験期間中にアセナピン 1 日 20 mg を超えて服用した被験者とした。

日本人を含むアジア人を対象とした臨床試験では、P06124 試験では過量投与は認められなかった。P06125 試験では 2 名、P06238 試験では 1 名で過量投与を認めたが、服用量はいずれも 30 mg/日であり、アセナピン過量服用による発現と疑われる有害事象は認めなかった。

海外臨床試験では、被験者 4 名で過失あるいは故意によるアセナピンを過量投与が認められている。アセナピン過量服用時の投与量は、それぞれ 25～30 mg、50 mg、100 mg、300～400 mg であった。過量投与に起因するアセナピンとの関連性が否定されなかった有害事象は、400 mg 服用時の「激越」及び「錯乱状態」、50 mg 服用時の「アカシジア」、「ジストニア」及び「鎮静」、25～30 mg 服用時の「鎮静」（言語刺激に対する無反応）であった。

国内外で過量服用を認めたが、死亡に至った報告はない。日本人を含むアジア人を対象とした臨床試験期間で認められた過量服用事例は、一過性（1 日又は 2 日間）であり、アセナピン投与に関連した事象の発現もなかった。海外では、過量服用時にアセナピン投与との関連があると判断された事象は、アセナピンを含む抗精神病薬服用時に発現する錐体外路障害に関連した事象、精神症状の悪化、鎮静等であり、これらはアセナピンの過量服用時に発現する可能性が高い事象として留意しておく必要がある。

### 2.5.5.12 乱用及び反跳現象を誘発する可能性

#### 乱用

日本人を含むアジア人を対象とした 3 試験（P06124 試験、P06125 試験及び P06238 試験）において、乱用に関連する有害事象の発現は確認されなかった。

海外短期投与試験では、アセナピン 5-10 mg BID 群では発現はなく、プラセボ群で 0.6%、オランザピン群で 0.5%に発現が確認された。

海外長期投与試験では、アセナピン 5-10 mg BID 群で 0.1%、オランザピン群で 0.2%に確認された。なお、リスペリドン群、ハロペリドール群での発現は短期、長期いずれも確認されていない。

非臨床試験でもアセナピンは薬物依存を生じないことが示唆されており（2.4.2.1.3 参照）、アセナピン投与によって、薬物乱用（及び依存）を引き起こす可能性は非常に低いと考えられる。

#### 反跳現象

再燃防止試験（A7501012 試験）を参考に、反跳現象を調査した。A7501012 試験は被験者 386 名を対象として、非盲検期に 26 週間にわたりアセナピン 5 mg 又は 10 mg BID 投与し、その後プラセボ群又はアセナピン群のいずれかに無作為割付した試験であり、プラセボ群に無作為割付した後の有害事象は、アセナピン投与の中止後に発現した有害事象（治療後有害事象）と考えられる。

A7501012 試験で治療後（非盲検アセナピン投与後、二重盲検治療期中）プラセボ群で最も発現率が高かった有害事象は「統合失調症」（16.1%）であった。無作為化後発現したその他の有害事象のうちプラセボ群の発現率がアセナピン群の 2 倍以上であった有害事象は、「不眠症」（13.5%）、「体重減少」（8.3%）、「幻覚」（6.8%）、「激越」（5.7%）、「妄想」（5.7%）、「易刺激性」（3.6%）、「統合失調症、妄想型」（3.6%）及び「幻聴」（3.6%）であった。

なお、重篤な有害事象のうちプラセボ群で発現率が高かった事象は、「統合失調症」（4.7%）及び「統合失調症、妄想型」（3.6%）であり、その発現率はアセナピン投与継続群（各 1.0%）と比較

して高かった。アセナピン投与を中止することによって、主に統合失調症の悪化又は精神症状の悪化が発現しやすいことが示された。ただし、当該試験では、統合失調症患者の状態が十分に寛解又は回復していないうちにアセナピンを中断することによって再燃リスクが高まることも示している。

#### 2.5.5.13 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に該当する有害事象を「傾眠」及び「鎮静」とし、その危険性について以下のように検討した。

傾眠及び鎮静に関連する有害事象の発現率は、日本人を含むアジア人を対象とした短期投与試験（P06124 試験）では、アセナピン 5-10 mg BID 群 13.8% (49/356) の発現率はプラセボ群 2.9% (5/174) よりも高かった。ただし、アセナピン 5 mg BID 群 12.0% (21/175)、10 mg BID 群 15.5% (28/181) と、投与量による発現率の違いは認められなかった。

日本人を含むアジア人の長期投与試験では、P06125 試験 25.9% (52/201)、P06238 試験 13.4% (21/157) であり、海外長期投与試験 18.4% (393/2134) での発現率とも類似していた。

以上のようにアセナピン投与によって、鎮静及び傾眠に関連する有害事象の発現が示されたため、アセナピン服用中は自動車の運転や危険な機械操作など集中力を必要とする活動を行う際には、注意を喚起する必要がある。

#### 2.5.5.14 全世界における市販後の使用経験

アセナピン舌下錠は、統合失調症と双極 1 型障害の躁病・混合エピソードを適応疾患として、2009 年 8 月 13 日に世界で初めて米国で承認された。2016 年 1 月現在、61 ヶ国で承認されている。承認された用法用量は、いずれの適応疾患も 5 mg BID 又は 10 mg BID の舌下投与である。販売されている舌下錠には、アセナピンとして 5 mg を含有する製剤と、10 mg を含有する製剤の 2 つの規格がある。2009 年 10 月に米国で最初に販売され、販売開始から 2014 年 8 月 12 日までの期間に、計 [REDACTED] 錠のアセナピン錠（5 mg、10 mg 合計）が出荷されている。この期間にアセナピンが投与された患者数は、累積出荷数量から 139,638 人年と推定された。

定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report ; PSUR）（2009 年 8 月 13 日から 2014 年 8 月 12 日まで）に基づく海外市販後安全性情報では、副作用は 16,166 件報告されている。そのうち、重篤な副作用は 3,070 件であった。報告された副作用プロファイルは、臨床試験で確認された安全性プロファイルと全般的に同様であったが、国内外臨床試験では顕著でなかった重篤な副作用として、過敏症、血管浮腫、舌部又は咽喉部の腫脹（咽頭浮腫）、アナフィラキシー反応／アナフィラキシー様反応が報告されている（【2.7.4.6】参照）。

### 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

非定型抗精神病薬は統合失調症の治療において定型抗精神病薬の課題を克服し、薬物治療の多様化に貢献しており、国内においても既にいくつかの非定型抗精神病薬が承認され発売されている。しかしながら、これらの多くの薬剤は副作用の軽減を目的として治療開始時には低用量又は最低の維持用量から投与する必要があるため、治療の早い段階から十分な効果が期待できないこと、代謝性の副作用のために十分な治療が施せないケースが存在するなど、まだ取り組むべき課題があり、これら医療上のニーズに応える薬剤が必要とされる。このような統合失調症の治療の現状において、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をもつ新規の抗精神病薬であるアセナピンのベネフィットとリスクについて臨床的知見を踏まえて以下に記述する。

#### ベネフィット

##### 1. 急性増悪期に対する効果（急性期治療）

急性増悪期の統合失調症に対する有効性を検証するためにプラセボ対照で実施した日本人を含むアジア人を対象とした短期試験（P06124 試験）で、アセナピンの 5 mg BID 及び 10 mg BID の投与により、最終評価時点の PANSS 合計スコアはベースラインから統計学的に有意に減少した。また、その変化量はそれぞれ投与 14 日及び投与 7 日目からプラセボに対して統計学的に有意に大きいことが示された。また、有害事象により投与中止に至った被験者の割合はプラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 10 mg BID 群で、それぞれ 23.0% (40/174) 、16.0% (28/175) 及び 17.1% (31/181) であり、両アセナピン群ともプラセボ群より低かった。

海外短期投与試験（041023 試験及び 041004 試験）においても、同様のアセナピン投与による結果が示されている。また、リスペリドン 3 mg BID を実薬対照とした海外短期臨床試験（041004 試験）の結果では、アセナピン 5 mg BID の有効性はリスペリドン 3 mg BID と比較し、同程度以上の効果が示されている。

これらの結果から、アセナピンは 5 mg BID の舌下投与から有効であることが示された。さらに、漸増投与を要せずに初回投与から有効用量である 5 mg BID 投与が可能なことから、投与初期から治療効果が望まれる急性増悪期に対する治療に適した薬剤であることが示された。

##### 2. 持続的な効果（回復期治療）

日本人を含むアジア人を対象とした P06124 試験の継続試験として実施した長期試験（P06125 試験）において、症状を改善し維持することが確認された。同様に、海外短期試験の継続による長期試験でも、実薬対照としたオランザピン及びハロペリドールと同程度の持続的な効果が認められている

（041512 試験及び 041513 試験）。さらに、統合失調症及び統合失調感情障害患者を対象とした新規登録被験者での長期試験（52 週間）において、アセナピンはオランザピンと同程度の症状改善効果を示し（25517 試験）、その継続試験（52 週間）においても効果は持続していた。

これらの結果より、アセナピンにより改善された効果は、長期投与により持続することが示唆されることから、回復期の維持療法にも適した薬剤と考えられる。

### 3. 再燃防止効果（安定期治療）

アセナピンの統合失調症の再燃防止効果を検討した試験（A7501012 試験）で、再燃までの期間は、アセナピン 5/10 mg BID 群の方がプラセボ群より統計学的に有意に長く、かつ再燃がみられた被験者の割合もプラセボ群と比較して低いことが示された。

この結果より、再燃防止を期待できる安定期の治療に適した薬剤と考えられる。

### 4. 陰性症状が優勢な患者及び治療抵抗性の患者に対する効果

陰性症状が優勢な統合失調症患者におけるアセナピンの有効性と安全性を評価する臨床試験（25543 試験及び A7501013 試験）及びこれらの試験の 6 ヶ月間の継続試験（25544 試験及び A7501014 試験）において、アセナピンとオランザピンはともに、陰性症状の主要評価項目である NSA 合計スコアを減少させた。また、日本人の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、治療抵抗性又は高齢者を対象とした 52 週間投与試験（P06238 試験）でも、アセナピンの長期投与により治療抵抗性患者の症状を改善することが示唆された。

これらの結果から、アセナピンは陰性症状が優勢な患者及び治療抵抗性の患者に対しても効果を有するとともに、その効果は長期にわたり持続することが示された。

### 5. 国内で唯一の舌下投与

アセナピンは国内で初めての舌下投与の抗精神病薬である。本剤は Zydis<sup>®</sup> という特殊な技術を用いて、舌下投与後、粘膜に吸着し唾液によって速やかに崩壊し吸収される薬物送達学的工夫がなされた薬剤であり、水及び嚥下の必要のない薬剤である。また、アセナピン 5 mg 舌下投与時の吸収は速く、 $t_{\max}$  は約 1 時間である。したがって、アセナピンは、水なしで簡便に服用できることから人前での服用に抵抗を感じる患者に対しては、場所を問わず服薬できる利点があり、また舌下で崩壊させ口腔から吸収させる設計のため、嚥下が困難な患者にとっても利便性が高い。さらに、医療従事者や家族等による服薬の支援が必要な場合においても、アセナピンは舌下で速やかに崩壊し吸収されるため、服薬支援者による確認も容易になる<sup>14), 15)</sup>。したがって、アセナピンでは、服薬の簡便さ、確実性の面から患者の服薬アドヒアランスの向上が期待できる。

## リスク

### 1. 錐体外路障害発現のリスク

アセナピン投与による錐体外路障害に関連する有害事象の発現率は、日本人を含むアジア人を対象とした短期及び長期試験では約 20%、海外の短期及び長期試験では約 15%であった。錐体外路障害に関連する有害事象のうち、最も発現率の高かった事象は、国内外、短期投与、長期投与問わずアカシジアであった。他剤との比較では、ハロペリドールのような定型抗精神病薬よりも良好であり、オランザピン（非定型抗精神病薬）とは同程度であると考えられた。

### 2. 傾眠及び鎮静発現のリスク

アセナピン投与による傾眠及び鎮静の発現率は、国内外短期試験のアセナピン群で 13.1 ~ 13.8%、ハロペリドール群の 5.2%より高く、リスペリドン群の 10.0%、オランザピン群の 18.6%と同程度であった。また、国内外長期試験のアセナピン群では 13.4 ~ 25.9%で、ハロペリドール群の 9.3%より高く、オランザピン群の 19.1%と同程度であった。

アセナピンによる傾眠及び鎮静の発現リスクは、定型抗精神病薬のハロペリドールよりは高いものの、非定型抗精神病薬のオランザピンと同程度と考えられた。

以上のことから、自動車の運転等危険を伴う機械を操作に従事しないよう、注意を喚起する必要があると考え、「使用上の注意」に記載した。

### 3. 体重増加リスク

アセナピン投与による体重増加に関連する有害事象の発現率は、国内外短期試験の 5 mg BID 又は 10 mg BID 投与された被験者群では 5%未満であったのに対して、国内外長期試験では約 11～17%と高かった。長期試験でのアセナピン投与によるベースラインからの平均体重の変化量は、国内試験（P06125、P06238 試験）が -0.25～2.54 kg（Week 52 時点）、海外試験が 0.6 kg（最終評価時点）で、最終評価時点の体重がベースライン時より 7%以上増加した被験者の割合は、約 12～26%であった。なお、海外長期試験での最終評価時点のベースラインからの平均体重の変化量は、アセナピン群で 0.6 kg、実薬対照群として設定したオランザピン群で 3.7 kg 及びハロペリドール群で -0.4 kg であった。また、最終評価時点の体重がベースライン時より 7%以上増加した被験者の割合は、アセナピン群で 12.1%、オランザピン群 33.2%及びハロペリドール群で 14.0%であった。

以上のことから、アセナピン投与によって体重は増加傾向を示すが、一方で、体重が減少した被験者もみられることから、本剤服用の際は体重の変化（増加、減少）について注意喚起が必要と考え、「使用上の注意」に記載した。ただし、アセナピンの体重増加の発現率及びその変化量は、リスペリドンやオランザピンと比較して小さかった。

### 4. 体重以外の代謝に関連する有害事象発現のリスク

アセナピン投与による体重以外の糖代謝又は脂質代謝に関連する有害事象発現率は、日本人を含むアジア人を対象とした短期試験（P06124 試験）ではアセナピン群は 5.3%でプラセボの 4.6%と同程度であった。国内長期試験では、P06124 試験の継続試験として実施した長期投与試験（P06125 試験）で 11.4%及び日本人の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、治療抵抗性又は高齢者を対象とした長期投与試験（P06238 試験）で 5.7%であった。海外長期試験の体重以外の代謝関連有害事象の発現率は、アセナピン群で 4.6%、実薬対照群として設定したオランザピン群で 8.6%及びハロペリドール群で 4.7%であった。

以上のことから、アセナピン投与による体重以外の糖代謝又は脂質代謝関連の有害事象発現リスクは、定型抗精神病薬のハロペリドールと同程度であり、非定型抗精神病薬のオランザピンと比較するとリスクは低いものと考えられた。

### 5. プロラクチン上昇リスク

アセナピン投与による高プロラクチン血症に関する有害事象発現率は、日本人を含むアジア人の短期試験で 1.1%、海外短期試験での 1.4%と発現率は低かった。日本人を含むアジア人の長期試験では 4.5～8.9%であった。海外長期投与試験では 1.4%であり、オランザピン群が 1.8%、ハロペリドール群が 2.3%と同程度であった。

アセナピン投与によりプロラクチン値が高値に変動した被験者は、日本人を含むアジア人の短期試験で 44.0%にみられた。海外短期試験で、プロラクチン値が高値に変動した割合はアセナピン群で 42.7%、プラセボ群で 21.4%、オランザピン群で 38.0%、ハロペリドール群で 71.7%、リスペリドン群で 97.2%であった。

アセナピン投与によりプロラクチン値が高値に変動した被験者は、日本人を含むアジア人の長期試験で、アセナピン 5/10 mg 群で 71.3%、プラセボアセナピン群で 68.4%、P06238 試験では 46.5%であった。海外長期投与試験では、アセナピン群で 48.4%、プラセボ群で 18.7%、オランザピン群で 53.6%、ハロペリドール群で 93.3%であった。

アセナピン投与により、高プロラクチン血症に関連する有害事象の発現リスクは低いと考えられた。また、血中プロラクチン値に対して与える影響はオランザピンと同程度であり、ハロペリドールやリスペリドンと比較して低いと考えられた。

## 6. 舌下投与による口腔内への影響

アセナピンの舌下投与により、投与部位となる口腔内にアセナピンの神経伝達遮断作用による感覚鈍麻並びに局所的な刺激による口内炎や舌腫脹など口腔内に有害事象が発現することから、留意が必要である。

## 7. 薬剤性アレルギー発現のリスク

国内外の短期及び長期臨床試験において、アレルギー反応に関連する有害事象の発現率は低かったが、海外市販後で因果関係を否定できない重篤なアナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック及び薬物過敏症が集積されている。

したがって、本剤の服用においては、アレルギー反応の発現に留意する必要があると考え、「使用上の注意」に記載した。

## 8. 薬物間相互作用

フルボキサミンなどの強力な CYP1A2 阻害剤との併用投与は、アセナピンの血漿中濃度を上昇させる可能性がある。パロキセチンなどの CYP2D6 の基質かつ阻害剤となる薬剤とアセナピンとの併用投与では、併用した薬剤や物質の血漿中濃度の上昇をもたらす可能性が考えられる。

したがって、CYP1A2 を阻害する薬剤（フルボキサミン等）及び CYP2D6 の基質、かつ阻害剤となる薬剤（パロキセチン等）との併用には注意が必要である。

## 9. その他の有害事象の発現リスク

アセナピンの投与によりアドレナリン  $\alpha_1$  受容体拮抗作用による起立性低血圧症及びそれに関連する事象として浮動性めまい等が発現する可能性がある。また、肝トランスアミナーゼに関連する有害事象の発現頻度は他の非定型抗精神病薬と同程度であった。一方、他の抗精神病薬において有害事象として知られている、発作、自殺願望あるいは嚥下障害に関しては、発現増加のリスクは認められなかった。さらに、アセナピンによる悪性症候群又は横紋筋融解症のリスクは低いと考えた。

## ベネフィット及びリスクに対する考察

アセナピンは、初回投与から推奨用量である 5 mg BID の治療を可能とし、副作用軽減のための漸増投与が不要であることから、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。最近の海外の論文報告では、急性的な激越症状発現に対して有効であることも報告されている<sup>19)</sup>。また、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であることが確認されているとともに、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いる。さらに、長期投

与試験において、体重増加及び血中脂質や血糖などの代謝性パラメータ関連有害事象の発現リスクが低く、血中プロラクチンに対する影響も少ないことが確認されており、長期間の投与における安全性も優れている。これらのことから、アセナピンは回復期・安定期の維持療法においても有用性の高い薬剤である。また、体重増加、代謝性パラメータ、血中プロラクチンに対する影響が少ないことは、前治療薬でこれらの副作用が発現したために薬物治療が制限されている患者に対しても有用である。

アセナピン製剤は、薬物送達学的な工夫をした速崩性の舌下錠である。これにより、水なしで服薬でき嚥下の必要もないため、人前での服薬に対して抵抗がある患者や嚥下が困難な患者に対する利便性が高い。また、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による服薬の支援が必要な場合においても、服薬支援者による確認が容易である。これらのことから、アセナピンは良好な服薬アドヒアランスを得ることが可能な薬剤であると考えられる。

以上のことから、アセナピンの統合失調症の薬物治療におけるベネフィットはリスクを上回っていると考えられる。アセナピンは既に国内で市販されている他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。

## 2.5.7 参考文献

- 1) 【5.4-01】稲田俊也 編集, 稲田俊也, 稲垣中, 伊豫雅臣, 尾崎紀夫 監修. 精神疾患の薬物療法ガイド. 東京 星和書店 2008;21-8.
- 2) 【5.4-02】仙波純一. 精神科薬物療法のプリンシプル. 東京 中山書店 2012;174-7.
- 3) 【5.4-03】スティーブン M. ストール 著, 仙波純一, 松浦雅人, 太田克也 監訳. 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. 東京 メディカル・サイエンス・インターナショナル 2015;157-211.
- 4) 【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.
- 5) 【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.
- 6) 【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.
- 7) 【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.
- 8) 【4.3-01】Newman-Tancredi A. The importance of 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonism in antipsychotic drug action: Rationale and perspectives. *Curr Opin Investig Drugs* 2010;11:802-12.
- 9) 【4.3-02】Millan MJ. Serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptors as a target for the treatment of depressive and anxious states: focus on novel therapeutic strategies. *Therapie* 2005; 60: 441-60.
- 10) 【4.3-03】Meltzer HY. Serotonergic mechanisms as targets for existing and novel antipsychotics. *Handb Exp Pharmacol*. 2012; 212:87-124.
- 11) 【4.3-04】Cavazzoni P, Tanaka Y, Roychowdhury SM, Breier A, Allison DB. Nizatidine for prevention of weight gain with olanzapine: a double-blind placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2003; 13:81-5.
- 12) 【4.3-05】Silvestre JS, Prous J. Research on adverse drug events. I. Muscarinic M<sub>3</sub> receptor binding affinity could predict the risk of antipsychotics to induce type2 diabetes. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2005; 27 (5):289-304.
- 13) 【5.4-39】Stoner SC, Pace HA. Asenapine: A Clinical Review of a Second-Generation Antipsychotic. *Clin Therapeutic* 2012;34:1023-40.
- 14) 【5.4-40】Citrome L. Asenapine review, part I: chemistry, receptor affinity profile, pharmacokinetics and metabolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014;10:893-903.
- 15) 【5.4-41】Citrome L. Asenapine review, part II: clinical efficacy, safety and tolerability. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:803-30.
- 16) 【5.4-08】Marder SR, Davis JM, Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: Combined results of the North American trials. *J Clin Psychiatry* 1997;58(12):538-46.
- 17) 【5.4-09】Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-76.
- 18) 【5.4-10】Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP. Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. *Psychiatry Res*. 1988;23:99-110.

- 19) 【5.4-11】 Pratts M, Citrome L, Grant W, Leso L, Opler LA. A single-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sublingual asenapine for acute agitation. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:61-8.
- 20) 【5.4-42】 佐藤光源, 丹羽真一, 井上新平 編集, 精神医学講座担当学会議 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. 161-87.