目次

2.7.3 臨床的有効性 5
2.7.3.1 背景及び概観 5
2.7.3.1.1 有効性評価試験のデザイン 8
2.7.3.1.1.1 短期投与試験 8
2.7.3.1.1.2 長期投与試験 10
2.7.3.1.1.2.1 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）の継続試験（P06125 試験） 10
2.7.3.1.1.2.2 日本人長期投与試験（P06238 試験） 11
2.7.3.1.1.3 海外実施試験 12
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.3.2.1 短期投与試験 13
2.7.3.2.1.1 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）【5.3.5.1-01】 13
2.7.3.2.2 長期投与試験 18
2.7.3.2.2.1 アジア長期投与試験（P06125 試験）:P06124 試験の継続試験【5.3.5.1-02】 18
2.7.3.2.2.2 日本人長期投与試験（P06238 試験）【5.3.5.2-01】 19
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 21
2.7.3.3.1 試験対象集団 21
2.7.3.3.1.1 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）及び海外第 III 相短期投与試験（041021 試験、041022 試験、04041023 試験）の試験対象集団 21
2.7.3.3.1.2 日本人を含むアジア人を対象とした長期投与試験（P06125 試験及び P06238 試験）の試験対象集団 30
2.7.3.3.1.3 海外実施試験の試験対象集団 32
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 33
2.7.3.3.2.1 外因性民族的要因の国内外比較 33
2.7.3.3.2.2 内因性民族的要因の国内外比較 35
2.7.3.3.2.3 P06124 試験と海外第 III 相短期投与試験（041021 試験、041022 試験、041023 試験）の比較 37
2.7.3.3.2.4 長期投与試験の結果の比較 40
2.7.3.3.2.4.1 日本人を含むアジア人の長期投与試験の結果 40
2.7.3.3.2.4.2 海外長期投与試験の結果 41
2.7.3.3.2.5 全有効性試験の結果比較の結論 43
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 45
2.7.3.3.3.1 日本人を含むアジア人の試験における部分集団解析結果 45
2.7.3.3.3.1.1 性別 45
2.7.3.3.3.1.2 年齢別 45
2.7.3.3.3.1.3 病型別 46
2.7.3.3.3.1.4 地域別 47
2.7.3.3.3.1.5 多剤併用、多量投与、治療抵抗性の患者 48
2.7.3.3.3.2 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）と海外第 III 相短期投与試験（041021 試験、041022 試験、041023 試験）の部分集団解析結果の比較 49
2.7.3.3.3.2.1 完了／中止が有効性に及ぼす影響 49
2.7.3.3.3.2.2 エピソード期間の有効性に及ぼす影響 51

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 56
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 60
2.7.3.6 付録 61

略語一覧

略語	省略しない用語	説明又は定義
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AST	All Subjects Treated	安全性解析対象集団
AUC	area under the plasma drug concentration time curve	薬物血中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	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
BID	*bis in die* (= twice a day)	1 日 2 回
CGI	Clinical Global Impressions	－
CGI-I	Clinical Global Impressions - global improvement	－
CGI-S	Clinical Global Impressions - severity of illness	－
C_{max}	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
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
ITT	intent-to-treat	－
MMRM	mixed model for repeated measures	繰り返し測定による混合効果モデル
NSA	Negative Symptom 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
QD	*quaque die* (= once a day)	1 日 1 回
QOL	quality of life	クオリティー･オブ・ライフ
$t_{1/2}$	half-life period	消失半減期
t_{max}	maximum plasma concentration time	最高血漿中濃度到達時間

定義一覧

有効性解析対象集団

・最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）
治験薬投与を 1 回以上（無作為化割付を実施した試験では無作為割付後に 1 回以上）受け、ベースライン及び 1 回以上の治験薬投与後に Positive and Negative Syndrome Scale（PANSS）を測定した全ての被験者を含めた集団を FAS 集団とする。

・Intent-to-Treat（ITT）集団
治験薬を 1 回以上服用し、投与後の PANSS（陰性症状が優勢な患者を対象とした試験では negative symptom assessment：NSA）の評価を 1 回以上実施した被験者の集団とする。

安全性解析対象集団（All Subjects Treated：AST）

治験薬投与を 1 回以上（無作為化割付を実施した試験では無作為割付後に 1 回以上）受けた全ての被験者を含めた集団を AST 集団とする。

繰り返し測定による混合効果モデル（Mixed-effect Model for Repeated Measures：MMRM）

反復測定値に混合効果モデルを想定し、最尤法でモデルのパラメータを推定する方法である。

陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale：PANSS）

統合失調症における陽性・陰性症状及び総合精神病理を評価する際に用いる。スケールは全部で 30 項目あり、各項目が 7 段階の臨床評価尺度である。

1：なし　2：ごく軽度　3：軽度　4：中等度　5：やや重度　6：重度
7：最重度

PANSS レスポンダー

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を PANSS レスポンダーとする。

Clinical Global Impressions - severity of illness（CGI-S）

症状の重症度を臨床評価する概括的な 7 段階の臨床評価尺度。治験責任（分担）医師が判定し、記録する。

1：正常　2：精神疾患の境界線上　3：軽度の精神疾患　4：中等度の精神疾患
5：顕著な精神疾患　6：重度の精神疾患　7：非常に重度の精神疾患

Clinical Global Impressions - global improvement（CGI-I）

病状の改善度を臨床評価する全般的な 7 段階の臨床評価尺度。治験責任（分担）医師が Day 1 以前の状態（ベースライン時）と比較して判定する。

1：著明改善　2：中等度改善　3：軽度改善　4：不変　5：軽度悪化
6：中等度悪化　7：著明悪化

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

アセナピンは、海外では統合失調症の治療のために、5 mg BID（10 mg BID まで増量可）が承認されており、既に海外で複数の臨床試験が実施されている。

本邦での申請にあたり、日本人を含むアジア人での統合失調症に対する有効性評価として第 III 相短期投与試験（P06124 試験）を実施し、アセナピン長期投与の有効性及び安全性評価として、国内で P06124 試験の 52 週間継続試験（P06125 試験）及び日本人の残遺型や治療抵抗性の統合失調症患者を対象とした長期投与試験（P06238 試験）を実施した。

本概要では、日本人を含むアジア人での試験成績に加え、アセナピンの有効性に関する、海外実施試験の成績も提示する。日本人を含むアジア人での有効性評価試験の一覧を表 2.7.3-1に示す。また、参考としてその他の海外実施試験の一覧を表 2.7.3-2に示す。

表 2.7.3-1 有効性評価での主要な臨床試験

試験番号 添付資料番号	施設数 地域	対象患者	アセナピン		デザイン	主要評価項目	資料
			投与量 （BID）	投与 期間			
短期投与試験							
P06124 【5.3.5.1-01】	112 施設 日本 韓国 台湾	急性増悪期の統合失調症患者	固定 5 mg 10 mg	6 週	無作為化 プラセボ対照 二重盲検	PANSS 合計スコア 変化量	評価
長期投与試験							
P06125 【5.3.5.1-02】	112 施設 日本 韓国 台湾	急性増悪期の統合失調症患者（P06124 試験を完了した被験者）	固定後の 可変 5/10 mg	52 週	無作為化 二重盲検後、非盲検	PANSS レスポンダーの効果消失までの期間	評価
P06238 【5.3.5.2-01】	34 施設 日本	残遺型、多剤併用、多量投与、治療抵抗性、高齢者の統合失調症患者	可変 5/10 mg	52 週	非盲検	PANSS 合計スコア 変化量	評価

施設数：割付被験者登録施設数
主要評価項目の PANSS 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

表 2.7.3-2 有効性評価で参考とする海外臨床試験

試験番号 添付資料番号	施設数 地域	対象患者	アセナピン		デザイン	主要評価項目	資料
			投与量（BID）	投与期間			
短期投与試験							
041004 【5.3.5.1-05】	21 施設 米国	急性増悪期の統合失調症患者	固定 5 mg	6 週	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 リスペリドン対照（3 mg BID）	PANSS 合計スコア変化量	参考
041021 【5.3.5.1-06】	45 施設 米国など 3 ヶ国	急性増悪期の統合失調症患者	固定 5 mg 10 mg	6 週	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 オランザピン対照（15 mg QD）	PANSS 合計スコア変化量	参考
041022 【5.3.5.1-07】	30 施設 米国など 3 ヶ国	急性増悪期の統合失調症患者	可変 5/10 mg	6 週	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 オランザピン対照（10/15/20 mg QD）	PANSS 合計スコア変化量	参考
041023 【5.3.5.1-08】	43 施設 米国など 5 ヶ国	急性増悪期の統合失調症患者	固定 5 mg 10 mg	6 週	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 ハロペリドール対照（4 mg BID）	PANSS 合計スコア変化量	参考
長期投与試験							
041512 【5.3.5.1-10】	56 施設 米国など 3 ヶ国	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 5/10 mg	52 週	無作為化 二重盲検 オランザピン対照（5/10/15/20 mg QD）	PANSS レスポンダーの効果消失までの期間	参考
041513 【5.3.5.1-11】	34 施設 米国など 5 ヶ国	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 5/10 mg	52 週	無作為化 二重盲検 ハロペリドール対照（2/4/6/8 mg BID）	PANSS レスポンダーの効果消失までの期間	参考
A7501012 【5.3.5.1-14】	61 施設 クロアチアなど 6 ヶ国	統合失調症患者（再燃防止試験）	可変 5/10 mg	52 週	無作為化 プラセボ対照 非盲検（26 週） 二重盲検（26 週）	再燃までの期間	参考
25543 【5.3.5.1-17】	72 施設 ドイツなど 16 ヶ国	陰性症状が優勢な統合失調症患者	可変 5/10 mg	26 週	無作為化 二重盲検 オランザピン対照（5/10/15/20 mg QD）	NSA 合計スコア変化量	参考
25544 【5.3.5.1-18】	62 施設 ドイツなど 15 ヶ国	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 5/10 mg	26 週	無作為化 二重盲検 オランザピン対照（5/10/15/20 mg QD）	NSA 合計スコア変化量	参考
A7501013 【5.3.5.1-19】	80 施設 米国など 5 ヶ国	陰性症状が優勢な統合失調症患者	可変 5/10 mg	26 週	無作為化 二重盲検 オランザピン対照（5/10/15/20 mg QD）	NSA 合計スコア変化量	参考
A7501014 【5.3.5.1-20】	56 施設 米国など 5 ヶ国	陰性症状が優勢な統合失調症患者（A7501013 試験を完了した被験者）	可変 5/10 mg	26 週	無作為化 二重盲検 オランザピン対照（5/10/15/20 mg QD）	NSA 合計スコア変化量	参考
25517 【5.3.5.1-15】	102 施設 オーストラリアなど 11 ヶ国	統合失調症又は統合失調感情障害患者	可変 5/10 mg	52 週	無作為化 二重盲検 オランザピン対照（10/20 mg QD）	PANSS 合計スコア変化量	参考
25520 【5.3.5.1-16】	72 施設 オーストラリアなど 9 ヶ国	統合失調症又は統合失調感情障害患者（25517 試験を完了した被験者）	可変 5/10 mg	52 週以上	二重盲検後、単盲検 オランザピン対照（10/20 mg QD）	PANSS 合計スコア変化量	参考

施設数：割付被験者登録施設数
アセナピンは舌下投与、実薬対照は経口投与
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

図 2.7.3-1に国内承認申請の臨床データパッケージの概要を示す。第 I 相試験では、日本人及び外国人健康成人被験者を対象としたアセナピン単回･反復投与の安全性及び薬物動態の比較データを示す。第 III 相検証試験での主たる有効性評価結果として、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）のデータを示し、長期投与試験結果として、日本人を含むアジア人を対象とした 2 試験（P06125 試験及び P06238 試験）のデータを示す。また、海外のその他の第 II／III 相試験、長期投与試験、臨床薬理試験の結果を参考として示す。

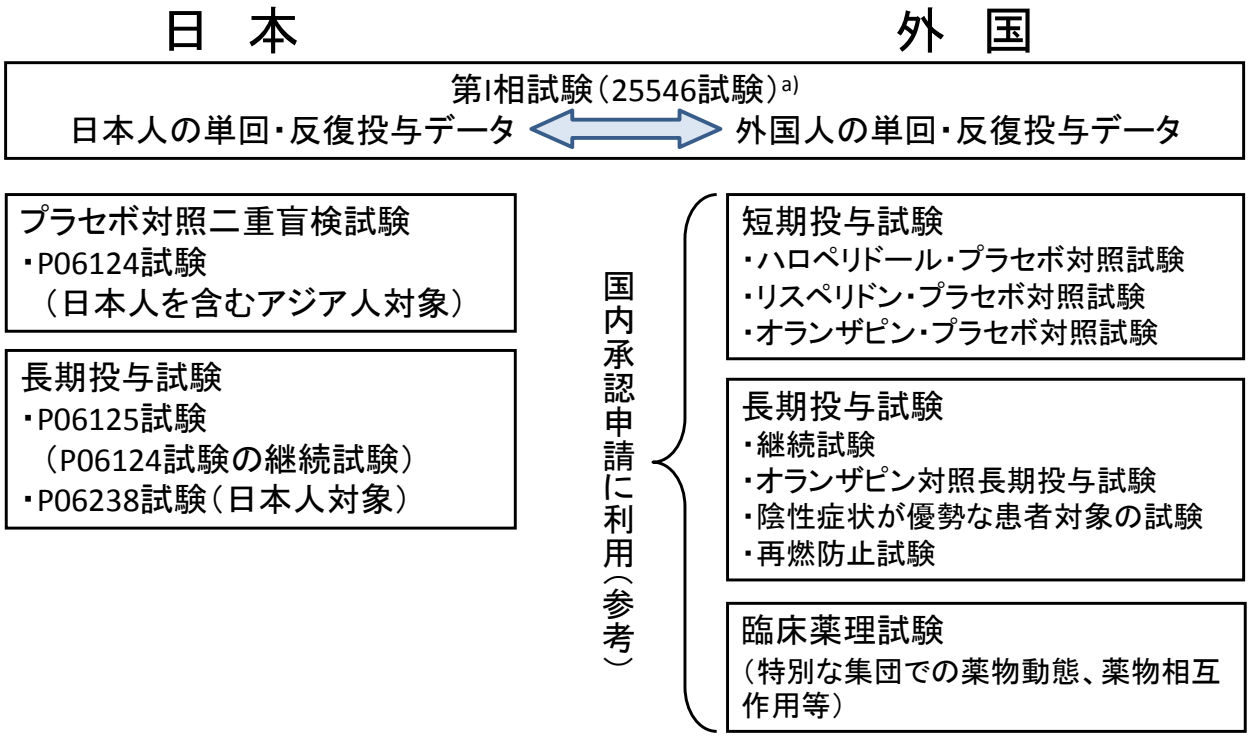


図 2.7.3-1 国内承認申請における臨床データパッケージ

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

2.7.3.1.1 有効性評価試験のデザイン

2.7.3.1.1.1 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）を実施した。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。

表 2.7.3-3に P06124 試験の主な選択基準、除外基準、用法・用量、併用薬、併用療法を示す。P06124 試験では、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）で妄想型、解体型、緊張型、鑑別不能型の急性増悪期統合失調症と診断された男性及び女性を被験者とした。スクリーニング検査及びベースラインでの陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale；PANSS）合計スコア 60 点以上、PANSS サブスケール陽性症状尺度スコア 5 項目のうち 2 項目以上で中等度以上、かつ Clinical Global Impressions - Severity of illness（CGI-S）スコアがベースラインで中等度以上の患者を選択した。年齢は P06124 試験では 20 歳以上 65 歳未満とした。海外第 II 相及び第 III 相短期投与試験結果（2.7.6.42～2.7.6.47 参照）を考慮し、現在のエピソード期間を 2 ヶ月（8 週間）以内と設定した。服用管理として、服用方法を記述及び図解で説明し、治験薬服用の記録の指導及び服用状況の確認を徹底した。プラセボ反応性が高い患者を除外するため、スクリーニング期間（3～7 日間）にプラセボ錠を投与し、スクリーニング時からベースライン時までの期間で PANSS 合計スコアが 20%以上減少した被験者は除外した。また、スクリーニング時から治療期の最初の 3 週間（21 日目）まで、被験者は入院管理とした。

表 2.7.3-3 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）の主な選択基準、除外基準、用法・用量、併用薬、併用療法

項目	P06124 試験
主な選択基準	
病型	妄想型（DSM-IV-TR 295.30）、解体型（DSM-IV-TR 295.10）、緊張型（DSM-IV-TR 295.20）又は鑑別不能型（DSM-IV-TR 295.90）
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で PANSS 合計スコアが 60 点以上
PANSS 陽性症状尺度	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
急性増悪の規定	以下をすべて満たす ・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 ・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 ・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
主な除外基準	
除外対象	スクリーニング時の妊娠検査が陽性、あるいは治験期間中に妊娠を希望
	スクリーニング直前 12 週間以内にクロザピンを服用している
	悪性症候群の既往
	閉塞隅角緑内障の既往歴又は合併症
	スクリーニング時からベースライン時までの期間で PANSS 合計スコアが 20%以上減少
Body Mass Index	< 16.0、> 35.0
治療抵抗性	2 種類以上の非定型抗精神病薬のクロルプロマジン換算 600 mg/日以上に相当量で 4 週間以上の治療を受け、有意な症状軽減がない
多剤併用、多量投与	ベースライン前 1 ヶ月以内に、抗精神病薬 3 剤以上の併用、又はクロルプロマジン換算 900 mg/日を超える投与量で治療
病型	残遺型（DSM-IV-TR 295.60）、統合失調症様障害（DSM-IV-TR 295.40）、統合失調感情障害（DSM-IV-TR 295.70）、又は持続的経緯が明らかな統合失調症、単一エピソード・部分寛解、単一エピソード・完全寛解の患者
用法・用量	
スクリーニング期（3～7 日間）	単盲検下でプラセボ錠を 1 日 2 回経口投与
治療期（6 週間）	二重盲検下で以下の 3 群を設定 ・アセナピン舌下錠 5 mg 1 日 2 回投与（アセナピン 5 mg BID 群） ・アセナピン舌下錠 10 mg 1 日 2 回投与（アセナピン 10 mg BID 群） ・アセナピンプラセボ舌下錠 1 日 2 回投与（プラセボ群）
併用禁止薬、併用禁止療法、併用可能薬	
併用禁止薬	抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬、抗てんかん薬、モノアミンオキシダーゼ阻害剤、セントジョーンズワート（セイヨウオトギリソウ）、ドパミン拮抗薬の制吐剤、精神症状の治療のための漢方薬
併用禁止療法	電気けいれん療法
併用可能薬	焦燥、不安、不眠又は睡眠障害に対するロラゼパム又は他の短時間作用型ベンゾジアゼピン系抗不安薬、錐体外路症状治療薬

Source：P06124 CSR Section 9.3、Section 9.4

P06124 試験の解析対象集団及び有効性評価項目を表 2.7.3-4に示す。主要評価項目は 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とし、PANSS サブスケール及び PANSS Marder 因子、CGI-S、Clinical Global Impressions - global improvement（CGI-I）のスコアを副次評価項目とした。

表 2.7.3-4 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）の対象集団及び有効性評価項目

項目	P06124 試験
国・地域	日本、韓国、台湾
解析対象集団	FAS 集団：ランダム割付け後 1 回以上の治験薬投与を受け、ベースライン及び治験薬投与後に少なくとも 1 回以上 PANSS を測定した全ての被験者を含めた集団
統計解析	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した共分散分析を実施し、各アセナピン群とプラセボ群を比較した
主要評価項目	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
副次評価項目及びその他の評価項目	PANSS 合計スコアの各評価時点でのベースラインからの変化量
	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）の各評価時点でのスコアのベースラインからの変化量
	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）の各評価時点でのスコアのベースラインからの変化量
	PANSS レスポンダー（各評価時点）
	CGI-S の各評価時点でのベースラインからの変化量
	CGI-I レスポンダー（各評価時点）

Source：P06124 CSR Section 2、Section 9.5

2.7.3.1.1.2 長期投与試験

2.7.3.1.1.2.1 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）の継続試験（P06125 試験）

日本人の急性増悪期統合失調症に対するアセナピンの長期的な有効性及び安全性を評価するため、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）を終了した被験者を対象に、第 III 相長期投与試験として 52 週間の継続試験を実施した。

1) 主な選択基準
   先行する P06124 試験で 6 週間の治療期を終了し、有効性が認められ（先行する P06124 試験の投与終了時評価で CGI-I が軽度改善以上）、安全性に大きな問題がなく、治験責任（分担）医師が適切と判断した患者
2) 主な除外基準
   先行する P06124 試験の Day 42 時の妊娠検査が陽性、又は治験期間中に妊娠を予定している患者
3) 用法・用量
   初めの 6 週間、二重盲検期として、先行試験で割り付けられた群と同じ治験薬を投与した。ただし先行試験でプラセボ群に割り付けられた被験者には、2 週間のプラセボ投与の後、アセナピン 5 mg BID を 4 週間二重盲検下で投与した（プラセボ－アセナピン群）。二重盲検期の後、全被験者をアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID 投与群に無作為割付し、46 週間、可変用量としてアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を非盲検下で投与した。
4) 対照薬の選択
   設定せず
5) 投与期間
   52 週間（二重盲検・固定用量期 6 週間、非盲検・可変用量期 46 週間）

6) 併用薬・併用療法

(1) 併用禁止薬

抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬、抗てんかん薬、モノアミンオキシダーゼ阻害剤、セントジョーンズワート（セイヨウオトギリソウ）、ドパミン拮抗薬の制吐剤、精神症状の治療のための漢方薬

(2) 併用禁止療法

電気けいれん療法

(3) 併用可能薬

焦燥、不安、不眠、睡眠障害及び錐体外路症状に対するロラゼパム又は他の短時間作用型ベンゾジアゼピン系抗不安薬、錐体外路症状治療のための抗パーキンソン病薬

(4) 併用可能療法

設定せず

7) 有効性評価項目

PANSS、CGI-S、中止理由及び統合失調症の悪化による有害事象を指標とした効果の持続を主要評価項目とした。

その他、PANSS 合計、PANSS サブスケール（陽性尺度、陰性尺度、総合精神病理尺度）、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）の各スコアのベースラインからの変化量、PANSS レスポンダー率、CGI-S 及び CGI-I を有効性の評価項目とした。

8) 統計手法

FAS 集団を解析対象とし、ベースラインからの効果消失が見られるまでの期間について、Kaplan-Meier（product-limit）法を用いて解析した。効果消失までの期間の中央値及びその 95%信頼区間を推定した。また、効果維持に失敗した被験者の割合（%）を算出した。

2.7.3.1.1.2.2 日本人長期投与試験（P06238 試験）

アセナピンの日本人統合失調症患者への長期的な有効性及び安全性を評価するべく、P06124 試験及びその継続試験では選択除外とした、残遺型統合失調症、抗精神病薬の多剤併用あるいは多量投与、治療抵抗性、又は高齢者の被験者を対象に実施した。

1) 対象

(1) 主な選択基準

- 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者
- 性別は問わない。ただし、女性の場合、現在妊娠の可能性のない患者、又は妊娠・授乳中ではなく、医学的に適切な避妊法を実施できる患者
- 統合失調症の病型が残遺型（DSM-IV-TR 295.60）、ベースラインの 1 ヶ月以上前から抗精神病薬 3 剤以上で併用治療、ハロペリドール換算 18 mg/日（クロルプロマジン換算 900 mg/日）を超える投与量で治療中、治療抵抗性、ベースラインで PANSS サブスケール陽性症状尺度の項目のいずれかで 3（軽度）以上の 65 歳以上の患者、のいずれか 1 つ以上に該当
- ベースラインで、CGI-S が 4 点（中等度）以上

(2) 主な除外基準

- スクリーニング時の妊娠検査が陽性、あるいは治験期間中に妊娠を希望する患者
- 閉塞隅角緑内障の既往歴又は合併症がある患者
- パーキンソン病の患者

- 統合失調感情障害（DSM-IV-TR 295.70）、統合失調症様障害（DSM-IV-TR 295.40）の患者
- 統合失調症以外に I 軸の精神疾患を有する患者で主診断が統合失調症以外の患者
- 境界性パーソナリティ障害の患者
- 精神遅滞又は脳器質障害の患者

2) 用法・用量
アセナピン 5 mg BID を投与し、1 週目（Week 1）の来院時以降は、5 ~ 10 mg BID の範囲で適宜増減した。

3) 対照薬の選択
設定せず

4) 投与期間
52 週間

5) 併用薬・併用療法
(1) 併用禁止薬
抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬、抗てんかん薬（てんかんに対するジアゼパム、ニトラゼパム使用を含む）、モノアミンオキシダーゼ阻害剤、セントジョーンズワート（セイヨウオトギリソウ）、ドパミン拮抗薬の制吐剤、ただしベースライン以前から使用していた薬剤は、承認用量範囲内で同用量又は減量での使用を可とした。
(2) 併用禁止療法
電気けいれん療法
(3) 併用可能薬
焦燥、不安、不眠、睡眠障害及び錐体外路症状に対する併用薬の使用は、承認用量範囲内で使用可とした。
(4) 併用可能療法
設定せず

6) 有効性評価項目
PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を有効性評価項目とした。その他、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）スコアのベースラインからの変化量、PANSS Marder 因子スコア（陽性症状、陰性症状、思考解体、敵意／興奮、不安／抑うつ）、PANSS レスポンダー率、CGI-S 及び CGI-I を有効性の評価項目とした。

7) 統計手法
FAS 集団を解析対象とし、評価時点ごとの PANSS 合計スコア及びベースラインからの変化量について、要約統計量を算出した。

2.7.3.1.1.3 海外実施試験

その他の有効性評価として、以下の海外試験を実施した（詳細は2.7.3.6及び 2.7.6 参照）。短期（6 週間）投与の有効性について、リスペリドン対照試験（041004 試験）、オランザピン対照試験（041021 試験及び 041022 試験）及びハロペリドール対照試験（041023 試験）で検討した。長期的有効性について、海外短期（6 週間）投与試験から継続した長期投与試験（041512 試験、041513 試験）及び新規登録患者での長期投与試験（25517 試験）及びその継続試験（25520 試験）にて検討した。再燃防止効果は A7501012 試験にて検討した。陰性症状が優勢な患者への効果は、25543 試験及びその継続試験（25544 試験）、A7501013 試験及びその継続試験（A7501014 試験）にて検討した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

主要な短期投与試験及び長期投与試験の結果を要約する。また、海外実施試験の結果を2.7.3.6に示す。

2.7.3.2.1 短期投与試験

2.7.3.2.1.1 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）【5.3.5.1-01】

1) 試験デザイン

急性増悪期の統合失調症患者を対象に、アセナピンの有効性及び安全性をプラセボと比較する多施設共同、無作為化、二重盲検、固定用量、6 週間の第 III 相試験を実施した。

2) 結果

日本 81 施設、韓国 16 施設、台湾 15 施設を含む、112 施設で実施した。被験者をプラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群に無作為に割り付けた。無作為割付被験者 532 名のうち、530 名が治験薬の投与を 1 回以上受けた All Subjects Treated（AST）集団（プラセボ群 174 名、アセナピン 5 mg BID 群 175 名、アセナピン 10 mg BID 群 181 名）だった。FAS 集団は 525 名（プラセボ群 174 名、アセナピン 5 mg BID 群 173 名、アセナピン 10 mg BID 群 178 名）だった。

AST 集団の被験者の人口統計学的特性、統合失調症歴及び疾患の程度は投与群間で類似していた。ただし、男性及び女性の割合は、プラセボ群で 46.6%及び 53.4%、アセナピン 5 mg BID 群で 42.9%及び 57.1%で女性が多く、アセナピン 10 mg BID 群では男性 54.7%及び女性 45.3%で男性が多かった。

・主要評価項目

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 2.7.3-5に示す。最終評価時点での PANSS 合計スコアのベースラインからの平均変化量は、アセナピン 5 mg BID 群で -12.24、10 mg BID 群で-14.17 を示し、ともにプラセボ群の-0.95 に対して統計学的に有意な差を示した（p<0.0001）。副次的解析として、MMRM による評価時点ごとにプラセボ群と比較した結果では、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 群では Day 7 以降、それぞれ Day 42 までの各評価時点でベースラインより減少し、その変化量はプラセボ群より有意に大きかった（図 2.7.3-2、2.7.3.3.2.3、表 2.7.3-21）。

表 2.7.3-5 PANSS 合計スコアの最終評価時点でのベースラインからの変化量（FAS 集団）（P06124 試験）

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

Source：P06124 CSR 表 11.4-1、表 14.2-1
ベースラインは算術平均、変化量の数値は最小二乗平均（括弧内は標準誤差）を示す
変化量は「最終評価時点でのベースラインからの変化量」を示す
p 値はプラセボ群との比較（ANCOVA）を示す
ANCOVA：PANSS 合計スコアの最終評価時点でのベースラインからの変化量を反応変数、投与群、地域を説明変数、ベースラインの PANSS 合計スコアを共変量とするモデルを用いた

・副次評価項目

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）の各スコアは、最終評価時点で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）。MMRM による評価時点ごとの解析結果では、いずれの PANSS サブスケールスコアについても、アセナピン 5 mg BID 群では Day 14 以降、また 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<0.05）（表 2.7.3-6）。PANSS 各 Marder 因子スコアの MMRM による評価時点ごとの解析結果として、アセナピン 5 mg BID 群は PANSS Marder 陽性症状因子では Day 21 以降、PANSS Marder 思考解体因子では Day 7 以降、また他の 3 つの PANSS Marder 因子（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<0.05）。アセナピン 10 mg BID 群は、PANSS Marder 不安／抑うつ因子では Day 14 以降、他の 4 つの PANSS Marder 因子（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<0.05）（表 2.7.3-7）。

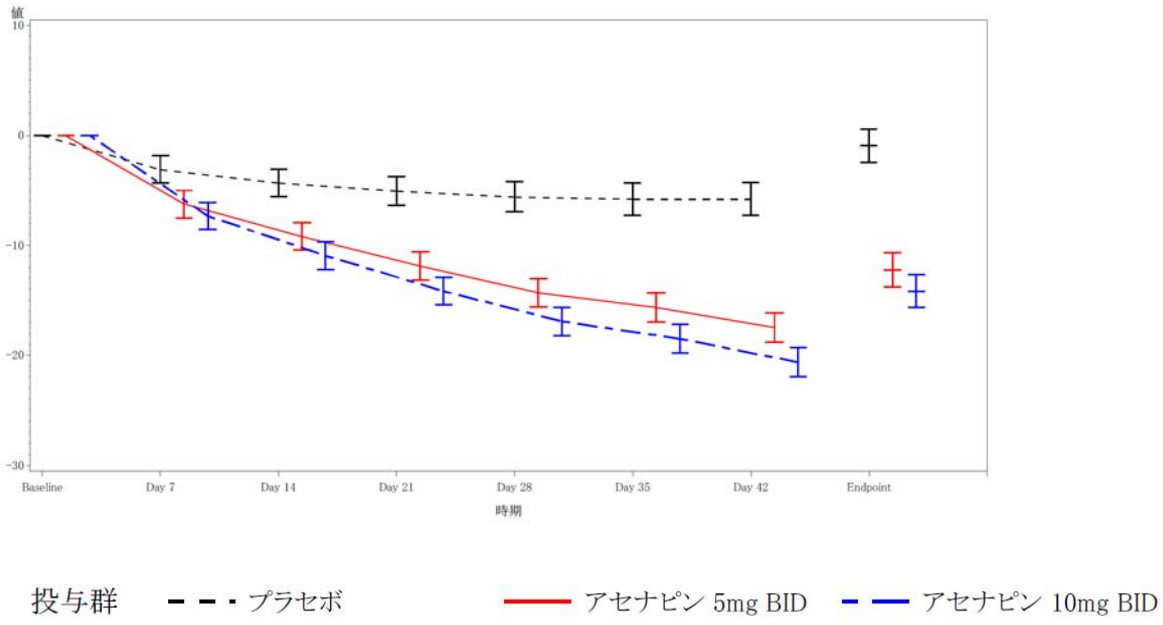


図 2.7.3-2 PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量の推移図（FAS 集団）（P06124 試験）

Source：P06124 CSR 図 11.4-1
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
MMRM：PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を反応変数、投与群、地域、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を説明変数、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
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

表 2.7.3-6 PANSS サブスケールスコアのベースラインから Day 42 までの変化量（FAS 集団）：
プラセボ対照 6 週間投与試験（P06124 試験）

	陽性症状			陰性症状		
	プラセボ	アセナピン		プラセボ	アセナピン	
		5 mg BID	10 mg BID		5 mg BID	10 mg BID
	N=174	N=173	N=178	N=174	N=173	N=178
BL	23.99 (0.37)	24.07 (0.40)	23.85 (0.37)	23.74 (0.48)	23.59 (0.45)	23.30 (0.47)
Day 7	-1.33 (0.40)	-2.33 (0.40)	-2.46 (0.39)	-0.43 (0.34)	-1.29 (0.34)	-1.58 (0.33)
	-	p=0.0692	p=0.0403	-	p=0.0658	p=0.0142
Day 14	-2.04 (0.41)	-3.32 (0.40)	-3.85 (0.40)	-0.58 (0.35)	-1.98 (0.34)	-2.41 (0.34)
	-	p=0.0219	p=0.0012	-	p=0.0033	p=0.0001
Day 21	-2.29 (0.42)	-4.22 (0.41)	-4.96 (0.41)	-0.82 (0.36)	-2.49 (0.35)	-3.06 (0.35)
	-	p=0.0009	p < 0.0001	-	p=0.0007	p < 0.0001
Day 28	-2.55 (0.45)	-5.04 (0.42)	-5.77 (0.42)	-1.30 (0.38)	-2.97 (0.36)	-3.86 (0.36)
	-	p < 0.0001	p < 0.0001	-	p=0.0011	p < 0.0001
Day 35	-2.66 (0.48)	-5.40 (0.43)	-6.15 (0.43)	-1.57 (0.40)	-3.38 (0.37)	-4.11 (0.37)
	-	p < 0.0001	p < 0.0001	-	p=0.0007	p < 0.0001
Day 42	-2.70 (0.50)	-6.20 (0.44)	-6.69 (0.44)	-1.55 (0.42)	-3.67 (0.37)	-4.66 (0.38)
	-	p < 0.0001	p < 0.0001	-	p=0.0001	p < 0.0001

	総合精神病理		
	プラセボ	アセナピン	
		5 mg BID	10 mg BID
	N=174	N=173	N=178
BL	46.78 (0.74)	46.57 (0.79)	45.67 (0.72)
Day 7	-1.29 (0.64)	-2.61 (0.64)	-3.34 (0.63)
	-	p=0.1360	p=0.0199
Day 14	-1.70 (0.65)	-3.90 (0.64)	-4.77 (0.64)
	-	p=0.0138	p=0.0006
Day 21	-2.00 (0.68)	-5.22 (0.65)	-6.26 (0.65)
	-	p=0.0005	p < 0.0001
Day 28	-1.93 (0.72)	-6.41 (0.67)	-7.43 (0.67)
	-	p < 0.0001	p < 0.0001
Day 35	-1.86 (0.75)	-7.04 (0.68)	-8.41 (0.69)
	-	p < 0.0001	p < 0.0001
Day 42	-1.90 (0.78)	-7.85 (0.70)	-9.49 (0.71)
	-	p < 0.0001	p < 0.0001

Source: P06124 CSR 表 11.4-6、表 11.4-8、表 11.4-10、表 14.2-5、表 14.2-10、表 14.2-15
ベースライン（BL）は各サブスケールスコアの算術平均（括弧内は標準誤差）、Day 7 ~ 42 はベースラインからの変化量の最小二乗平均（括弧内は標準誤差）を示す
p 値はプラセボ群との比較（MMRM）を示す
MMRM：PANSS サブスケールスコアのベースラインからの変化量を反応変数、投与群、地域、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を説明変数、ベースラインの PANSS サブスケールスコアを共変量とするモデルを用いた

表 2.7.3-7 PANSS Marder 因子スコアのベースラインから Day 42 までの変化量（FAS 集団）：
プラセボ対照 6 週間投与試験（P06124 試験）

	陽性症状因子			陰性症状因子		
	プラセボ	アセナピン		プラセボ	アセナピン	
		5 mg BID	10 mg BID		5 mg BID	10 mg BID
	N=174	N=173	N=178	N=174	N=173	N=178
BL	28.53 (0.38)	28.93 (0.43)	28.49 (0.40)	22.89 (0.51)	22.90 (0.47)	22.42 (0.51)
Day 7	-1.59 (0.39)	-2.24 (0.40)	-2.71 (0.39)	-0.63 (0.35)	-1.42 (0.36)	-1.78 (0.35)
	-	p=0.2333	p=0.0396	-	p=0.1059	p=0.0187
Day 14	-2.30 (0.40)	-3.31 (0.40)	-3.98 (0.40)	-0.91 (0.36)	-2.06 (0.36)	-2.69 (0.35)
	-	p=0.0680	p=0.0026	-	p=0.0215	p=0.0004
Day 21	-2.70 (0.42)	-4.32 (0.41)	-5.13 (0.40)	-1.07 (0.38)	-2.60 (0.36)	-3.08 (0.36)
	-	p=0.0046	p < 0.0001	-	p=0.0030	p < 0.0001
Day 28	-3.13 (0.45)	-5.26 (0.42)	-6.11 (0.42)	-1.43 (0.40)	-3.15 (0.37)	-3.76 (0.37)
	-	p=0.0004	p < 0.0001	-	p=0.0013	p < 0.0001
Day 35	-3.08 (0.47)	-5.79 (0.43)	-6.55 (0.43)	-1.56 (0.42)	-3.52 (0.38)	-4.03 (0.38)
	-	p < 0.0001	p < 0.0001	-	p=0.0004	p < 0.0001
Day 42	-3.21 (0.49)	-6.57 (0.43)	-7.25 (0.44)	-1.57 (0.44)	-3.81 (0.39)	-4.70 (0.39)
	-	p < 0.0001	p < 0.0001	-	p < 0.0001	p < 0.0001

	思考解体因子			敵意／興奮因子		
	プラセボ	アセナピン		プラセボ	アセナピン	
		5 mg BID	10 mg BID		5 mg BID	10 mg BID
	N=174	N=173	N=178	N=174	N=173	N=178
BL	21.53 (0.42)	21.49 (0.42)	21.18 (0.40)	10.27 (0.28)	9.89 (0.27)	10.13 (0.25)
Day 7	-0.25 (0.32)	-1.23 (0.32)	-1.31 (0.31)	-0.07 (0.23)	-0.59 (0.24)	-0.72 (0.23)
	-	p=0.0245	p=0.0152	-	p=0.1145	p=0.0464
Day 14	-0.33 (0.32)	-1.70 (0.32)	-1.85 (0.32)	-0.20 (0.24)	-0.94 (0.24)	-1.19 (0.24)
	-	p=0.0021	p=0.0006	-	p=0.0254	p=0.0029
Day 21	-0.51 (0.34)	-2.28 (0.32)	-2.80 (0.32)	-0.17 (0.26)	-1.12 (0.24)	-1.50 (0.24)
	-	p=0.0001	p < 0.0001	-	p=0.0064	p=0.0002
Day 28	-0.49 (0.35)	-2.77 (0.33)	-3.29 (0.33)	-0.17 (0.28)	-1.39 (0.25)	-1.89 (0.25)
	-	p < 0.0001	p < 0.0001	-	p=0.0009	p < 0.0001
Day 35	-0.67 (0.37)	-3.19 (0.34)	-3.78 (0.34)	-0.21 (0.29)	-1.49 (0.26)	-2.08 (0.26)
	-	p < 0.0001	p < 0.0001	-	p=0.0009	p < 0.0001
Day 42	-0.65 (0.39)	-3.51 (0.35)	-4.25 (0.35)	-0.04 (0.30)	-1.81 (0.26)	-2.35 (0.27)
	-	p < 0.0001	p < 0.0001	-	p < 0.0001	p < 0.0001

表 2.7.3-7 PANSS Marder 因子スコアのベースラインから Day 42 までの変化量（FAS 集団）：
プラセボ対照 6 週間投与試験（P06124 試験）（続き）

	不安／抑うつ因子		
	プラセボ	アセナピン	
		5 mg BID	10 mg BID
	N=174	N=173	N=178
BL	11.29 (0.29)	11.03 (0.26)	10.61 (0.23)
Day 7	-0.44 (0.20) -	-0.79 (0.20) p=0.1951	-0.92 (0.19) p=0.0772
Day 14	-0.54 (0.20) -	-1.26 (0.20) p=0.0099	-1.41 (0.20) p=0.0019
Day 21	-0.69 (0.21) -	-1.72 (0.20) p=0.0004	-1.91 (0.21) p < 0.0001
Day 28	-0.69 (0.23) -	-2.00 (0.21) p < 0.0001	-2.16 (0.21) p < 0.0001
Day 35	-0.79 (0.24) -	-2.05 (0.22) p < 0.0001	-2.40 (0.22) p < 0.0001
Day 42	-0.94 (0.25) -	-2.28 (0.22) p < 0.0001	-2.49 (0.23) p < 0.0001

Source: P06124 CSR 表 11.4-12、表 11.4-14、表 11.4-16、表 11.4-18、表 11.4-20、表 14.2-20、表 14.2-25、表 14.2-30、表 14.2-35、表 14.2-40
数値はベースライン（BL）の各サブスケールスコアの算術平均（括弧内は標準誤差）、Day 7 ~ 42 のベースラインからの変化量の最小二乗平均（括弧内は標準誤差）を示す
p 値はプラセボ群との比較（MMRM）を示す
MMRM：PANSS Marder 因子スコアのベースラインからの変化量を反応変数、投与群、地域、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を説明変数、ベースラインの PANSS Marder 因子スコアを共変量とするモデルを用いた

最終評価時点の PANSS レスポンダー率は、アセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 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（Cochran Mantel-Haenszel 検定、アセナピン 5 mg BID 群で p=0.0001、10 mg BID 群で p<0.0001）。レスポンスが表れるまでの期間は、アセナピン 5 mg BID 群及び 10 mg BID 群ともそれぞれプラセボ群より有意に短かった（ログランク検定；p=0.0005、Wilcoxon 検定；p=0.0019）（図 2.7.3-3）。

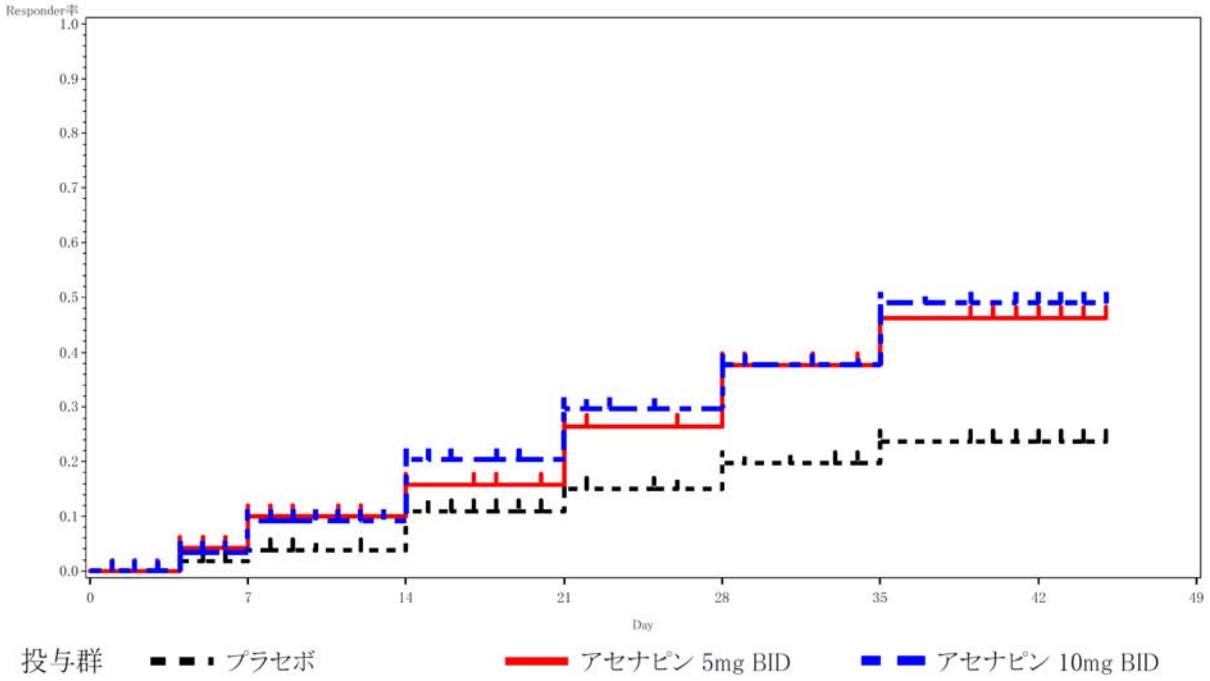


図 2.7.3-3 PANSS レスポンダー率（PANSS 合計スコアが 30%以上減少した被験者の割合）の推移（FAS 集団）（P06124 試験）

Source：P06124 CSR 図 11.4-2

CGI-S のベースラインのスコアは、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（ANCOVA、いずれも p<0.0001）。
CGI-I レスポンダーは、スコアが「1：著明改善」、「2：中等度改善」又は「3：軽度改善」に該当した被験者とした。最終評価時点での 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、プラセボ群より有意に高かった（Cochran–Mantel– Haenszel 検定；いずれも p<0.0001）。

P06124 試験では、日本人、韓国人、台湾人のそれぞれの被験者集団で、主要評価項目についてアセナピン 5 mg BID 群はプラセボ群と有意な差を示し、アセナピン 10 mg BID 群も 5 mg BID 群と同様の結果を示した（表 2.7.3-30）。これらのことから、P06124 試験を実施した 3 地域の被験者集団間で、アセナピンの有効性に差はないと考えられた。

2.7.3.2.2 長期投与試験

2.7.3.2.2.1 アジア長期投与試験（P06125 試験）：P06124 試験の継続試験【5.3.5.1-02】

1) 試験デザイン

P06125 試験は、先行する P06124 試験を終了した統合失調症患者を対象として、無作為化割り付けによるアセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の固定用量投与後に、アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量投与とし、非盲検、多施設共同、長期継続投与試験として実施した。

2) 結果

日本 81 施設、韓国 16 施設、台湾 15 施設を含む、112 施設で実施した。P06124 試験を完了した被験者のうち、201 名が治験薬の投与を 1 回以上受けた（AST 集団；プラセボーアセナピン群 44 名、アセナピン 5/10 mg BID 群 157 名）。FAS 集団は 197 名（プラセボーアセナピン群 44 名、アセナピン 5/10 mg BID 群 153 名）だった。

主要評価項目は、PANSS 合計スコアが P06124 試験ベースライン時から 30%以上減少した被験者を対象に、効果消失までの期間とし、Kaplan-Meier 法で算出した。効果消失までの期間の中央値（推定値）は、アセナピン 5/10 mg BID 群 177 日、プラセボーアセナピン群 357 日だった。

PANSS 合計スコア（平均値±標準誤差）は、アセナピン 5/10 mg BID 群では、P06124 試験ベースライン 91.77±1.39 から最終評価時点までの変化量は-21.63±1.71 であり、P06125 試験ベースライン 68.37±1.48 から最終評価時点までの変化量は 1.78±1.32 だった。プラセボーアセナピン群では、P06124 試験ベースライン 92.93±2.28 から最終評価時点までの変化量は-18.30±2.97 であり、P06125 試験ベースライン 73.14±2.67 から最終評価時点までの変化量は 1.50±2.21 だった。

PANSS サブスケールスコア及び PANSS Marder 因子スコアは PANSS 合計スコアと類似した推移を示し、P06124 試験のベースラインからの減少が、P06125 試験期間中も維持された。

PANSS レスポンダー率は、アセナピン 5/10 mg BID 群では P06125 試験ベースライン 66.0%、最終評価時点で 60.1%だった。プラセボーアセナピン群では P06125 試験ベースライン 56.8%、最終評価時点 50.0%だった。

CGI-S の平均値はアセナピン 5/10 mg BID 群では、P06124 試験ベースライン 4.63 から最終評価時点までの変化量は-1.08、P06125 試験ベースライン 3.35 から最終評価時点までの変化量は 0.20 だった。プラセボーアセナピン群では、P06124 試験ベースライン 4.77 から最終評価時点までの変化量は-1.14、P06125 試験ベースライン 3.48 から最終評価時点までの変化量は 0.16 だった。

CGI-I レスポンダー（軽度改善以上）率は、アセナピン 5/10 mg BID 群では P06125 試験ベースラインで 99.3%、最終評価時点で 48.4%だった（中等度改善以上はベースライン 55.6%、最終評価時点 28.1%）。プラセボーアセナピン群では P06125 試験ベースラインで 100%、最終評価時点で 52.3%だった（中等度改善以上はベースライン 47.7%、最終評価時点 27.3%）。

2.7.3.2.2.2 日本人長期投与試験（P06238 試験）【5.3.5.2-01】

1) 試験デザイン

アセナピンの日本人統合失調症患者への長期的な有効性及び安全性を評価するために、P06124 試験及びその継続試験では選択除外とした、残遺型統合失調症、抗精神病薬の多剤併用あるいは多量投与、治療抵抗性、又は高齢者の被験者を対象に実施した。

全ての被験者に対しアセナピン 5 mg BID を投与し、1 週目（Week 1）の来院時より、10 mg BID に変更可とした。また治療期（52 週間）を通して反応及び忍容性に応じた用量の変更可とした。

2) 結果

日本の 34 施設で実施した。157 名が治験薬の投与を 1 回以上受けた（AST 集団）。FAS 集団は 153 名だった。主要評価項目である PANSS 合計スコアはアセナピン反復投与によって減少し、最終評価時点でのベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）は、全体で-5.48±1.08、残遺型で-5.87±1.37、多剤併用で-7.17±2.36、多量投与で-7.13±1.61、治療抵抗性で-4.46±2.89、高齢者で-5.14±1.61 を示した。PANSS サブスケール及び PANSS Marder 因子のいずれのスコアも、ベースラインより減少した。アセナピン反復投与によって CGI-S は減少し、ベースライン

からの変化量は、Week 52 で-0.43±0.09、最終評価時点で-0.23±0.06 だった。CGI-I のレスポンダー率はアセナピン反復投与によって増加し、Week 52 で 41 名/79 名（51.9%）最終評価時点で 53 名/153 名（34.6%）だった。これらの結果より、アセナピン 5 mg BID あるいは 10 mg BID の長期反復投与は、残遺型、多剤併用、多量投与、治療抵抗性あるいは 65 歳以上の統合失調症患者からなる被験者集団での、PANSS、CGI-S 及び CGI-I で評価される統合失調症の各種症状を、ベースラインより軽減させると考えられた。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、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）と海外第 III 相短期投与試験（041021 試験、041022 試験、041023 試験）を比較した。

また、長期的有効性を、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）及び海外長期投与試験の結果から考察した。

さらに、部分集団における結果の比較として、性別、年齢別、病型別、地域別、完了／中止、エピソード期間について考察した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 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）及び海外第 III 相短期投与試験（041021 試験、041022 試験、04041023 試験）の試験対象集団

1) ベースライン時の人口統計学的特性

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）と海外第 III 相短期投与試験（041021 試験、041022 試験、041023 試験）の、AST 集団の人口統計学的特性を表 2.7.3-8に示す。性別について、P06124 試験では全投与群を合わせて男性 48.1%、女性 51.9%であり、ほぼ 1：1 だった。各投与群の男性の割合は 42.9% ~ 54.7%だった。041021 試験では全投与群を合わせて男性 70.3%、女性 29.7%であり、各投与群の男性の割合は 58.0% ~ 78.4%だった。041022 試験では全投与群を合わせて男性 77.5%、女性 22.5%であり、各投与群の男性の割合は 74.4% ~ 79.6%だった。041023 試験では、全投与群を合わせて男性 59.1%、女性 40.9%であり、各投与群での男性の割合は 52.0% ~ 67.6%だった。年齢について、P06124 試験の被験者は投与群全体で平均 41.42 歳、各投与群の平均年齢は 41.11 ~ 41.72 歳の範囲にあった。041021 試験では被験者は投与群全体で平均 40.2 歳、各投与群の平均年齢は 39.5 ~ 41.2 歳の範囲にあった。041022 試験では被験者は投与群全体で平均 42.5 歳、各投与群の平均年齢は 41.6 ~ 44.0 歳の範囲にあった。041023 試験での投与群全体の平均年齢は 38.6 歳で、各投与群の平均年齢は 37.1 ~ 40.1 歳の範囲にあった。

表 2.7.3-8 ベースライン時の人口統計学的特性：第 III 相短期投与試験（P06124 試験、041021 試験、041022 試験、041023 試験）（AST 集団）

	P06124 試験				041021 試験				
	PL	アセナピン		計	PL	アセナピン		OLA	計
		5 mg BID	10 mg BID			5 mg BID	10 mg BID	15 mg QD	
	N=174	N=175	N=181	N=530	N=100	N=104	N=102	N=102	N=408
性別 (%)									
男性	81 (46.6)	75 (42.9)	99 (54.7)	255 (48.1)	58 (58.0)	77 (74.0)	72 (70.6)	80 (78.4)	287 (70.3)
女性	93 (53.4)	100 (57.1)	82 (45.3)	275 (51.9)	42 (42.0)	27 (26.0)	30 (29.4)	22 (21.6)	121 (29.7)
人種 (%)									
白人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	46 (46.0)	50 (48.1)	49 (48.0)	44 (43.1)	189 (46.3)
黒人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	45 (45.0)	47 (45.2)	44 (43.1)	47 (46.1)	183 (44.9)
アジア人	174 (100.0)	175 (100.0)	181 (100.0)	530 (100.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	2 (2.0)	2 (2.0)	7 (1.7)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (9.0)	4 (3.8)	7 (6.9)	9 (8.8)	29 (7.1)
年齢、歳									
18 – 64 (%)	174 (100.0)	175 (100.0)	180 (99.4)	529 (99.8)	100 (100.0)	103 (99.0)	102 (100.0)	102 (100.0)	407 (99.8)
≥ 65 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
平均値 (標準偏差)	41.11 (12.27)	41.41 (11.00)	41.72 (11.10)	41.42 (11.45)	39.5 (10.9)	40.4 (10.8)	41.2 (11.1)	39.7 (10.9)	40.2 (10.9)

	041022 試験				041023 試験				
	PL	アセナピン	OLA	計	PL	アセナピン		HAL	計
		5/10 mg BID	10-20 mg QD			5 mg BID	10 mg BID	4 mg BID	
	N=93	N=90	N=92	N=275	N=123	N=111	N=106	N=115	N=455
性別 (%)									
男性	74 (79.6)	67 (74.4)	72 (78.3)	213 (77.5)	64 (52.0)	75 (67.6)	67 (63.2)	63 (54.8)	269 (59.1)
女性	19 (20.4)	23 (25.6)	20 (21.7)	62 (22.5)	59 (48.0)	36 (32.4)	39 (36.8)	52 (45.2)	186 (40.9)
人種 (%)									
白人	42 (45.2)	45 (50.0)	41 (44.6)	128 (46.5)	76 (61.8)	71 (64.0)	67 (63.2)	68 (59.1)	282 (62.0)
黒人	43 (46.2)	38 (42.2)	43 (46.7)	124 (45.1)	31 (25.2)	22 (19.8)	29 (27.4)	35 (30.4)	117 (25.7)
アジア人	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (2.2)	4 (1.5)	11 (8.9)	11 (9.9)	10 (9.4)	12 (10.4)	44 (9.7)
その他	8 (8.6)	5 (5.6)	6 (6.5)	19 (6.9)	5 (4.1)	7 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (2.6)
年齢、歳									
18 – 64 (%)	93 (100.0)	89 (98.9)	92 (100.0)	274 (99.6)	122 (99.2)	108 (97.3)	104 (98.1)	114 (99.1)	448 (98.5)
≥ 65 (%)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.8)	3 (2.7)	2 (1.9)	1 (0.9)	7 (1.5)
平均値 (標準偏差)	41.9 (9.00)	44.0 (9.03)	41.6 (10.41)	42.5 (9.53)	40.1 (11.6)	38.0 (12.0)	37.1 (10.9)	39.0 (11.2)	38.6 (11.5)

Source：P06124 CSR 表 12.1-2、041021 CSR Table 10、041022 CSR Table 10、041023 CSR Table 10
PL：プラセボ、OLA：オランザピン、HAL：ハロペリドール
数値は被験者数を示し、括弧内の数値は、年齢の平均値については標準偏差、その他については各群の被験者数に対する割合（%）を示す

2) ベースライン時の疾患特性

ベースライン時の疾患特性の比較を表 2.7.3-9に示す。統合失調症の病型は、P06124 試験全体で、妄想型 78.1%、鑑別不能型 12.1%、解体型 7.7%、緊張型 2.1%だった。041021 試験では全体で、妄想型 88.5%、鑑別不能型 10.0%、解体型 1.5%、緊張型 0.0%だった。041022 試験では全体で、妄想型が 90.9%、鑑別不能型 5.8%、解体型 3.3%、緊張型 0.0%だった。041023 試験では全体で、妄想型が 90.5%、鑑別不能型 7.5%、解体型 1.8%、緊張型 0.2%だった。

P06124 試験では、治験参加時のエピソードの持続期間は 1 名を除き 2 ヶ月未満であり、そのうち 1 ヶ月未満だった被験者の割合は、全投与群中の 51.7%だった。041021 試験では治験参加時のエピソードの持続期間が 6 ヶ月以上の被験者の割合は 15.9%だった。また治験参加時のエピソードの持続期間が 1 ヶ月未満だった被験者の割合は、全ての投与群で 50.0% ~ 60.8%の範囲にあった。041022 試験では治験参加時のエピソードの持続期間が 6 ヶ月以上の被験者の割合は 14.5%だった。また治験参加時のエピソードの持続期間が 1 ヶ月未満だった被験者の割合は、全ての投与群で 46.7% ~ 56.5%の範囲にあった。041023 試験では、治験参加時のエピソードの持続期間が 6 ヶ月以上の被験者が 18.5%だった。また治験参加時のエピソードの持続期間が 1 ヶ月未満だった被験者の割合は、全ての投与群で 45.9% ~ 53.7%の範囲にあった。

表 2.7.3-9 ベースライン時の疾患特性：第 III 相短期投与試験（P06124 試験、041021 試験、041022 試験、041023 試験）（AST 集団）

	P06124 試験				041021 試験				
	PL	アセナピン		計	PL	アセナピン		OLA	計
		5 mg BID	10 mg BID			5 mg BID	10 mg BID	15 mg QD	
	N=174	N=175	N=181	N=530	N=100	N=104	N=102	N=102	N=408
統合失調症診断									
緊張型	4 (2.3)	3 (1.7)	4 (2.2)	11 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
解体型	13 (7.5)	14 (8.0)	14 (7.7)	41 (7.7)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	2 (2.0)	6 (1.5)
妄想型	137 (78.7)	139 (79.4)	138 (76.2)	414 (78.1)	87 (87.0)	93 (89.4)	92 (90.2)	89 (87.3)	361 (88.5)
鑑別不能型	20 (11.5)	19 (10.9)	25 (13.8)	64 (12.1)	12 (12.0)	10 (9.6)	8 (7.8)	11 (10.8)	41 (10.0)
エピソードの持続期間									
2 週間未満	47 (27.0)	34 (19.4)	32 (17.7)	113 (21.3)	14 (14.0)	21 (20.2)	21 (20.6)	25 (24.5)	81 (19.9)
2 週間以上 1 ヶ月未満	47 (27.0)	59 (33.7)	55 (30.4)	161 (30.4)	36 (36.0)	34 (32.7)	31 (30.4)	37 (36.3)	138 (33.8)
1 ヶ月以上 2 ヶ月未満	80 (46.0)	81 (46.3)	94 (51.9)	255 (48.1)	-	-	-	-	-
2 ヶ月以上	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	-	-	-	-	-
1 ヶ月以上 6 ヶ月未満	-	-	-	-	34 (34.0)	31 (29.8)	30 (29.4)	26 (25.5)	121 (29.7)
6 ヶ月以上 12 ヶ月以下	-	-	-	-	3 (3.0)	5 (4.8)	3 (2.9)	6 (5.9)	17 (4.2)
1 年を超える	-	-	-	-	12 (12.0)	12 (11.5)	17 (16.7)	7 (6.9)	48 (11.8)

	041022 試験				041023 試験				
	PL	アセナピン	OLA	計	PL	アセナピン		HAL	計
		5/10 mg BID	10-20 mg QD			5 mg BID	10 mg BID	4 mg BID	
	N=93	N=90	N=92	N=275	N=123	N=111	N=106	N=115	N=455
統合失調症診断									
緊張型	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.2)
解体型	3 (3.2)	3 (3.3)	3 (3.3)	9 (3.3)	1 (0.8)	2 (1.8)	3 (2.8)	2 (1.7)	8 (1.8)
妄想型	84 (90.3)	84 (93.3)	82 (89.1)	250 (90.9)	113 (91.9)	101 (91.0)	95 (89.6)	103 (89.6)	412 (90.5)
鑑別不能型	6 (6.5)	3 (3.3)	7 (7.6)	16 (5.8)	9 (7.3)	8 (7.2)	8 (7.5)	9 (7.8)	34 (7.5)
エピソードの持続期間									
2 週間未満	15 (16.1)	16 (17.8)	11 (12.0)	42 (15.3)	30 (24.4)	26 (23.4)	26 (24.5)	27 (23.5)	109 (24.0)
2 週間以上 1 ヶ月未満	36 (38.7)	26 (28.9)	41 (44.6)	103 (37.5)	36 (29.3)	25 (22.5)	26 (24.5)	26 (22.6)	113 (24.8)
1 ヶ月以上 2 ヶ月未満	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2 ヶ月以上	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1 ヶ月以上 6 ヶ月未満	30 (32.3)	33 (36.7)	27 (29.3)	90 (32.7)	35 (28.5)	40 (36.0)	37 (34.9)	37 (32.2)	149 (32.7)
6 ヶ月以上 12 ヶ月以下	3 (3.2)	5 (5.6)	4 (4.3)	12 (4.4)	12 (9.8)	9 (8.1)	9 (8.5)	7 (6.1)	37 (8.1)
1 年を超える	9 (9.7)	10 (11.1)	9 (9.8)	28 (10.2)	10 (8.1)	11 (9.9)	8 (7.5)	18 (15.7)	47 (10.3)

Source : P06124 CSR 表 12.1-2、041021 CSR Table 11、Table 12、041022 CSR Table 11、Table 12、041023 CSR Table 11、Table 12
PL：プラセボ、OLA：オランザピン、HAL：ハロペリドール
数値は被験者数を示し、括弧内は各群の被験者数に対する割合（%）を示す

3) スクリーニング期間の PANSS 合計スコアの変化量

P06124 試験ではスクリーニング期間を 3～7 日間に設定し、プラセボ経口錠を投与したのに対し、041021 試験、041022 試験、041023 試験ではスクリーニング期間（前治療薬の減量・中止のため）を 2 日間とし、プラセボ投与を設定しなかった。各試験のスクリーニング時及びベースライン時の PANSS 合計スコア及び変化量を表 2.7.3-10に示す。PANSS 合計スコア変化量の各群合計の平均値は、P06124 試験、041021 試験、041022 試験、041023 試験でそれぞれ-0.51、0.8、1.1、0.2 であり、試験間に大きな差異はなかった。

表 2.7.3-10 スクリーニング時及びベースライン時の PANSS 合計スコア及び変化量（P06124 試験、041021 試験、041022 試験、041023 試験）（AST 集団、OC）

P06124 試験	プラセボ (N=174)	アセナピン 5 mg BID (N=175)	アセナピン 10 mg BID (N=181)	計 (N=530)
スクリーニング時				
被験者数	171	173	174	518
平均値	95.21	94.03	93.32	94.18
標準偏差	17.32	17.06	17.20	17.18
標準誤差	1.32	1.30	1.30	0.75
中央値	94.00	93.00	92.50	93.00
25%点, 75%点	82.00, 105.00	83.00, 104.00	80.00, 105.00	82.00, 105.00
最小値, 最大値	64.00, 149.00	60.00, 151.00	63.00, 147.00	60.00, 151.00
ベースライン				
被験者数	174	175	180	529
平均値	94.51	94.15	92.74	93.79
標準偏差	17.26	17.97	17.34	17.51
標準誤差	1.31	1.36	1.29	0.76
中央値	93.00	92.00	91.00	92.00
25%点, 75%点	82.00, 104.00	81.00, 105.00	79.00, 102.00	81.00, 104.00
最小値, 最大値	62.00, 152.00	59.00, 151.00	62.00, 147.00	59.00, 152.00
ベースラインのスクリーニング時からの変化量				
被験者数	171	173	174	518
平均値	-0.75	-0.38	-0.40	-0.51
標準偏差	5.45	5.96	5.32	5.57
標準誤差	0.42	0.45	0.40	0.24
中央値	-1.00	0.00	0.00	0.00
25%点, 75%点	-3.00, 1.00	-3.00, 1.00	-3.00, 2.00	-3.00, 1.00
最小値, 最大値	-20.00, 24.00	-14.00, 33.00	-15.00, 20.00	-20.00, 33.00

表 2.7.3-10 スクリーニング時及びベースライン時の PANSS 合計スコア及び変化量（P06124 試験、041021 試験、041022 試験、041023 試験）（AST 集団、OC）（続き）

041021 試験	プラセボ (N=100)	アセナピン 5 mg BID (N=104)	アセナピン 10 mg BID (N=102)	オランザピン 15 mg QD (N=102)	計 (N=408)
スクリーニング時					
被験者数	92	100	98	96	386
平均値	91.4	89.8	92.4	91.5	91.3
標準偏差	10.0	13.6	13.0	11.7	12.2
標準誤差	1.0	1.4	1.3	1.2	0.6
中央値	91.0	89.5	92.0	92.0	91.0
25%点, 75%点	84.0, 98.0	80.0, 98.5	83.0, 101.0	83.0, 99.0	83.0, 99.0
最小値, 最大値	70.0, 116.0	63.0, 137.0	62.0, 122.0	65.0, 133.0	62.0, 137.0
ベースライン					
被験者数	100	104	102	102	408
平均値	93.9	91.4	93.7	93.5	93.1
標準偏差	12.6	15.5	13.6	12.9	13.7
標準誤差	1.3	1.5	1.4	1.3	0.7
中央値	93.0	90.0	93.0	92.0	92.0
25%点, 75%点	86.5, 100.5	80.0, 101.5	85.0, 103.0	84.0, 99.0	84.0, 102.0
最小値, 最大値	63.0, 132.0	61.0, 144.0	61.0, 130.0	69.0, 141.0	61.0, 144.0
ベースラインのスクリーニング時からの変化量					
被験者数	92	100	98	96	386
平均値	1.1	0.6	0.6	0.8	0.8
標準偏差	5.9	4.7	5.4	5.6	5.4
標準誤差	0.6	0.5	0.5	0.6	0.3
中央値	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0
25%点, 75%点	-2.0, 3.0	-2.0, 3.0	-2.0, 3.0	-2.0, 3.0	-2.0, 3.0
最小値, 最大値	-14.0, 29.0	-16.0, 15.0	-19.0, 15.0	-16.0, 23.0	-19.0, 29.0

表 2.7.3-10 スクリーニング時及びベースライン時の PANSS 合計スコア及び変化量（P06124 試験、041021 試験、041022 試験、041023 試験）（AST 集団、OC）（続き）

041022 試験	プラセボ (N=93)	アセナピン 5/10 mg BID (N=90)	オランザピン 10-20 mg QD (N=92)	計 (N=275)
スクリーニング時				
被験者数	91	89	92	272
平均値	85.0	85.2	85.8	85.4
標準偏差	10.6	11.3	11.5	11.1
標準誤差	1.1	1.2	1.2	0.7
中央値	85.0	84.0	84.5	84.5
25%点, 75%点	80.0, 92.0	78.0, 93.0	76.5, 93.0	78.0, 93.0
最小値, 最大値	60.0, 121.0	60.0, 134.0	63.0, 115.0	60.0, 134.0
ベースライン				
被験者数	93	90	92	275
平均値	86.1	86.8	86.5	86.4
標準偏差	11.2	11.9	12.0	11.7
標準誤差	1.2	1.3	1.3	0.7
中央値	87.0	87.5	85.0	86.0
25%点, 75%点	78.0, 93.0	78.0, 94.0	77.0, 94.0	78.0, 94.0
最小値, 最大値	60.0, 119.0	60.0, 133.0	62.0, 121.0	60.0, 133.0
ベースラインのスクリーニング時からの変化量				
被験者数	91	89	92	272
平均値	1.2	1.5	0.6	1.1
標準偏差	5.9	5.9	4.8	5.6
標準誤差	0.6	0.6	0.5	0.3
中央値	1.0	1.0	0.0	0.0
25%点, 75%点	-1.0, 4.0	-1.0, 3.0	-2.0, 3.0	-1.0, 3.0
最小値, 最大値	-15.0, 25.0	-18.0, 26.0	-12.0, 16.0	-18.0, 26.0

表 2.7.3-10 スクリーニング時及びベースライン時の PANSS 合計スコア及び変化量（P06124 試験、041021 試験、041022 試験、041023 試験）（AST 集団、OC）（続き）

041023 試験	プラセボ (N=123)	アセナピン 5mg BID (N=111)	アセナピン 10mg BID (N=106)	ハロペリドール 4mg BID (N=115)	計 (N=455)
スクリーニング時					
被験者数	121	110	106	115	452
平均値	88.8	88.4	89.3	88.2	88.7
標準偏差	11.9	11.5	12.4	12.5	12.0
標準誤差	1.1	1.1	1.2	1.2	0.6
中央値	87.0	88.0	90.0	88.0	88.0
25%点, 75%点	81.0, 97.0	79.0, 97.0	79.0, 97.0	79.0, 96.0	80.0, 97.0
最小値, 最大値	67.0, 121.0	64.0, 118.0	62.0, 117.0	64.0, 118.0	62.0, 121.0
ベースライン					
被験者数	123	111	106	115	455
平均値	88.8	89.2	89.0	88.5	88.9
標準偏差	11.7	11.9	12.8	12.0	12.0
標準誤差	1.1	1.1	1.2	1.1	0.6
中央値	87.0	89.0	88.5	88.0	88.0
25%点, 75%点	79.0, 98.0	80.0, 97.0	79.0, 96.0	80.0, 96.0	80.0, 97.0
最小値, 最大値	66.0, 120.0	64.0, 121.0	63.0, 122.0	65.0, 119.0	63.0, 122.0
ベースラインのスクリーニング時からの変化量					
被験者数	121	110	106	115	452
平均値	-0.1	0.9	-0.3	0.3	0.2
標準偏差	4.8	4.9	5.1	4.5	4.8
標準誤差	0.4	0.5	0.5	0.4	0.2
中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
25%点, 75%点	-2.0, 1.0	-1.0, 3.0	-3.0, 2.0	-1.0, 2.0	-2.0, 2.0
最小値, 最大値	-14.0, 28.0	-10.0, 23.0	-10.0, 32.0	-20.0, 17.0	-20.0, 32.0

Source: DE350Q150824-001-03-02_2.XLS Sheet1、PMDA-request-20150824-Q1-3-2-021_023_0.XLS Sheet 1-3
被験者数以外の数値は、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を示す

4) 被験者内訳

被験者内訳の比較を表 2.7.3-11に示す。P06124 試験の中止率は、アセナピン 5 mg BID 群で 34.9%、10 mg BID 群で 39.8%及びプラセボ群で 54.0%だった。P06124 試験の試験中止例の最も多い理由は各群とも「有害事象」であり、アセナピン 5 mg BID 群で 17.1%、10 mg BID 群で 17.7%及びプラセボ群で 24.7%だった。2 番目に多い理由は、各用量のアセナピン投与群では「同意の撤回」だったが、プラセボ群では「効果不十分」だった。P06124 試験では、アセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 10 mg BID 群のそれぞれ 7.4%及び 5.0%並びにプラセボ群の 15.5%が「効果不十分」のために試験を中止した。

041021 試験での中止率は、アセナピン 5 mg BID 群で 42.3%、10 mg BID 群で 50.0%、オランザピン 15 mg QD 群 43.1%及びプラセボ群で 50.0%だった。

041022 試験での中止率はアセナピン 5/10 mg BID 群で 53.3%、オランザピン 10-20 mg QD 群 53.3%及びプラセボ群で 48.4%だった。

041023 試験での中止率は、アセナピン 5 mg BID 群及び 10 mg BID 群のそれぞれ 36.9%及び 33.0%並びにプラセボ群の 43.1%だった。

表 2.7.3-11 被験者内訳：第 III 相短期投与試験（P06124 試験、041021 試験、041022 試験、041023 試験）

	P06124 試験				041021 試験				
	PL	アセナピン		計	PL	アセナピン		OLA	計
		5 mg BID	10 mg BID			5 mg BID	10 mg BID	15 mg QD	
無作為化	174	176	182	532	106	106	102	103	417
AST	174	175	181	530	100	104	102	102	408
FAS 又は ITT	174	173	178	525	93	102	96	95	386
完了	80 (46.0)	114 (65.1)	109 (60.2)	303 (57.2)	50 (50.0)	60 (57.7)	51 (50.0)	58 (56.9)	219 (53.7)
中止	94 (54.0)	61 (34.9)	72 (39.8)	227 (42.8)	50 (50.0)	44 (42.3)	51 (50.0)	44 (43.1)	189 (46.3)
有害事象	43 (24.7)	30 (17.1)	32 (17.7)	105 (19.8)	11 (11.0)	8 (7.7)	10 (9.8)	10 (9.8)	39 (9.6)
効果不十分	27 (15.5)	13 (7.4)	9 (5.0)	49 (9.2)	16 (16.0)	9 (8.7)	12 (11.8)	8 (7.8)	45 (11.0)
同意の撤回	19 (10.9)	14 (8.0)	24 (13.3)	57 (10.8)	15 (15.0)	13 (12.5)	17 (16.7)	11 (10.8)	56 (13.7)
追跡調査不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.0)	7 (6.7)	3 (2.9)	7 (6.9)	20 (4.9)
その他	5 (2.9)	4 (2.3)	7 (3.9)	16 (3.0)	5 (5.0)	7 (6.7)	9 (8.8)	8 (7.8)	29 (7.1)

	041022 試験				041023 試験				
	PL	アセナピン	OLA	計	PL	アセナピン		HAL	計
		5/10 mg BID	10-20 mg QD			5 mg BID	10 mg BID	4 mg BID	
無作為化	93	91	93	277	123	114	106	115	458
AST	93	90	92	275	123	111	106	115	455
FAS 又は ITT	89	85	85	259	122	109	105	112	448
完了	48 (51.6)	42 (46.7)	43 (46.7)	133 (48.4)	70 (56.9)	70 (63.1)	71 (67.0)	68 (59.1)	279 (61.3)
中止	45 (48.4)	48 (53.3)	49 (53.3)	142 (51.6)	53 (43.1)	41 (36.9)	35 (33.0)	47 (40.9)	176 (38.7)
有害事象	5 (5.4)	6 (6.7)	11 (12.0)	22 (8.0)	13 (10.6)	5 (4.5)	10 (9.4)	12 (10.4)	40 (8.8)
効果不十分	12 (12.9)	4 (4.4)	15 (16.3)	31 (11.3)	22 (17.9)	12 (10.8)	8 (7.5)	4 (3.5)	46 (10.1)
同意の撤回	12 (12.9)	26 (28.9)	17 (18.5)	55 (20.0)	13 (10.6)	21 (18.9)	11 (10.4)	26 (22.6)	71 (15.6)
追跡調査不能	9 (9.7)	8 (8.9)	4 (4.3)	21 (7.6)	2 (1.6)	3 (2.7)	2 (1.9)	4 (3.5)	11 (2.4)
その他	7 (7.5)	4 (4.4)	2 (2.2)	13 (4.7)	3 (2.4)	0 (0.0)	4 (3.8)	1 (0.9)	8 (1.8)

Source：P06124 CSR 表 10.1-1、図 11.1-1、表 12.1-1、041021 CSR Table 7、041022 CSR Table 7、041023 CSR Table 6
PL：プラセボ、OLA：オランザピン、HAL：ハロペリドール
数値は被験者数を示し、括弧内は各群（AST）の被験者数に対する割合（%）を示す

5) 曝露状況

曝露状況の比較を表 2.7.3-12に示す。P06124 試験では、42 日以上服用した被験者の割合は、プラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群で、それぞれ 39.7%、49.7%、49.7%だった。041021 試験では、42 日以上服用した被験者の割合は、プラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群、オランザピン 15 mg QD 群で、それぞれ 46.0%、45.2%、

34.3%、45.1%だった。041022 試験では 42 日以上服用した被験者の割合は、プラセボ群、アセナピン 5/10 mg BID 群、オランザピン 10-20 mg QD 群で、それぞれ 34.4%、37.8%、35.9%だった。041023 試験では、42 日間服用した被験者の割合は、プラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群、ハロペリドール 4 mg BID 群で、それぞれ 37.4%、47.7%、50.9%、44.3%だった。

表 2.7.3-12 曝露状況：第 III 相短期投与試験（P06124 試験、041021 試験、041022 試験、041023 試験）（AST 集団）

治験薬 投与期間	P06124 試験			041021 試験			
	プラセボ	アセナピン		プラセボ	アセナピン		オランザピン
	N=174	5 mg BID N=175	10 mg BID N=181	N=100	5 mg BID N=104	10 mg BID N=102	15 mg QD N=102
1 日以上	174 (100.0)	175 (100.0)	181 (100.0)	100 (100.0)	104 (100.0)	102 (100.0)	102 (100.0)
4 日以上	163 (93.7)	164 (93.7)	170 (93.9)	95 (95.0)	102 (98.1)	94 (92.2)	97 (95.1)
7 日以上	150 (86.2)	154 (88.0)	155 (85.6)	90 (90.0)	97 (93.3)	89 (87.3)	89 (87.3)
14 日以上	126 (72.4)	142 (81.1)	135 (74.6)	77 (77.0)	91 (87.5)	81 (79.4)	82 (80.4)
21 日以上	100 (57.5)	132 (75.4)	124 (68.5)	67 (67.0)	78 (75.0)	69 (67.6)	70 (68.6)
28 日以上	90 (51.7)	125 (71.4)	120 (66.3)	59 (59.0)	69 (66.3)	61 (59.8)	65 (63.7)
35 日以上	84 (48.3)	116 (66.3)	113 (62.4)	55 (55.0)	61 (58.7)	56 (54.9)	60 (58.8)
42 日以上	69 (39.7)	87 (49.7)	90 (49.7)	46 (46.0)	47 (45.2)	35 (34.3)	46 (45.1)

治験薬 投与期間	041022 試験			041023 試験			
	プラセボ	アセナピン	オランザピン	プラセボ	アセナピン		ハロペリドール
	N=93	5/10 mg BID N=90	10-20 mg QD N=92	N=123	5 mg BID N=111	10 mg BID N=106	4 mg BID N=115
1 日以上	93 (100.0)	90 (100.0)	92 (100.0)	123 (100.0)	111 (100.0)	106 (100.0)	115 (100.0)
4 日以上	89 (95.7)	85 (94.4)	88 (95.7)	121 (98.4)	106 (95.5)	102 (96.2)	109 (94.8)
7 日以上	86 (92.5)	78 (86.7)	77 (83.7)	114 (92.7)	101 (91.0)	97 (91.5)	104 (90.4)
14 日以上	74 (79.6)	66 (73.3)	69 (75.0)	101 (82.1)	90 (81.1)	93 (87.7)	95 (82.6)
21 日以上	64 (68.8)	60 (66.7)	58 (63.0)	95 (77.2)	79 (71.2)	83 (78.3)	81 (70.4)
28 日以上	56 (60.2)	55 (61.1)	48 (52.2)	86 (69.9)	74 (66.7)	75 (70.8)	75 (65.2)
35 日以上	51 (54.8)	48 (53.3)	43 (46.7)	73 (59.3)	71 (64.0)	71 (67.0)	68 (59.1)
42 日以上	32 (34.4)	34 (37.8)	33 (35.9)	46 (37.4)	53 (47.7)	54 (50.9)	51 (44.3)

Source：P06124 CSR 表 12.1-5、041021 CSR Table 11.3.1、041022 CSR Table 11.3.1、041023 CSR Table 11.3.1
数値は被験者数を示し、括弧内は各群の被験者数に対する割合（%）を示す

2.7.3.3.1.2 日本人を含むアジア人を対象とした長期投与試験（P06125 試験及び P06238 試験）の試験対象集団

1) ベースライン時の人口統計学的特性

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）の継続試験である P06125 試験と、日本人統合失調症患者を対象とした P06238 試験の、AST 集団の人口統計学的特性を表 2.7.3-13に示す。性別について、P06125 試験ではプラセボーアセナピン群で男性 40.9%、女性 59.1%、アセナピン 5/10 mg BID 群で男性 49.7%、女性 50.3%だった。P06238 試験では、男性 51.6%、女性 48.4%だった。被験者の年齢について、P06125 試験ではプラセボーアセナピン群で平均 42.5 歳、アセナピン 5/10 mg BID 群で平均 41.82 歳であり、65 歳以上の高齢者は選択対象外だった。P06238 試験では平均 56.37 歳で、33.8%の被験者が 65 歳以上だった。

表 2.7.3-13 ベースライン時の人口統計学的特性：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）（AST 集団）

	P06125 試験		P06238 試験
	プラセボ-アセナピン 5/10 mg BID N=44	アセナピン 5/10 mg BID N=157	アセナピン 5/10 mg BID N=157
性別 (%)			
男性	18 (40.9)	78 (49.7)	81 (51.6)
女性	26 (59.1)	79 (50.3)	76 (48.4)
年齢、歳			
20 - 64 (%)	44 (100.0)	157 (100.0)	104 (66.2)
≥ 65 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	53 (33.8)
平均値（標準偏差）	42.50 (13.39)	41.82 (11.44)	56.37 (14.17)

Source：P06125 CSR 表 12.1-1、P06238 CSR 表 12.1-1
数値は被験者数を示し、括弧内は各群の被験者数に対する割合（%）を示す
アセナピン 5/10 mg BID：アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を投与した被験者

2) ベースライン時の疾患特性

P06125 試験及び P06238 試験のベースライン時の疾患特性を表 2.7.3-14に示す。P06125 試験では、プラセボーアセナピン群及びアセナピン 5/10 mg BID 群でそれぞれ、妄想型 77.3%及び 77.7%、鑑別不能型 11.4%及び 11.5%、解体型 6.8%及び 8.3%、緊張型 4.5%及び 2.5%だった。治験参加時のエピソードの持続期間は、プラセボーアセナピン群及びアセナピン 5/10 mg BID 群とも、「1 ヶ月以上 2 ヶ月未満」の被験者が最も多く、それぞれ 43.2%及び 51.6%だった。P06238 試験では残遺型が最も多く 51.0%、妄想型 29.3%、鑑別不能型 7.0%、解体型 12.7%、緊張型 0%だった。治験参加時のエピソードの持続期間は、90.4%の被験者で「2 ヶ月以上」だった。

表 2.7.3-14 ベースライン時の疾患特性：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）（AST 集団）

	P06125 試験		P06238 試験
	プラセボ-アセナピン 5/10 mg BID N=44	アセナピン 5/10 mg BID N=157	アセナピン 5/10 mg BID N=157
統合失調症診断			
緊張型	2 (4.5)	4 (2.5)	0 (0.0)
解体型	3 (6.8)	13 (8.3)	20 (12.7)
妄想型	34 (77.3)	122 (77.7)	46 (29.3)
鑑別不能型	5 (11.4)	18 (11.5)	11 (7.0)
残遺型	0 (0.0)	0 (0.0)	80 (51.0)
エピソードの持続期間			
2 週間未満	13 (29.5)	19 (12.1)	5 (3.2)
2 週間以上 1 ヶ月未満	12 (27.3)	56 (35.7)	3 (1.9)
1 ヶ月以上 2 ヶ月未満	19 (43.2)	81 (51.6)	4 (2.5)
2 ヶ月以上	0 (0.0)	1 (0.6)	142 (90.4)

Source：P06125 CSR 表 12.1-1、P06238 CSR 表 12.1-1
数値は被験者数を示し、括弧内は各群の被験者数に対する割合（%）を示す
アセナピン 5/10 mg BID：アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を投与した被験者

3) 被験者内訳

P06125 試験及び P06238 試験の被験者内訳を表 2.7.3-15に示す。P06125 試験での中止率はプラセボーアセナピン群で 65.9%、アセナピン 5/10 mg BID 群で 54.8%だった。試験中止の理由は、

同意の撤回及び有害事象が多かった。P06238 試験の中止率は 49.7%で、最も多い理由は有害事象（23.6%）で同意の撤回（19.7%）がこれに次いだ。

表 2.7.3-15 被験者内訳：長期投与試験（P06125 試験及び P06238 試験）（AST 集団）

	P06125 試験		P06238 試験
	プラセボ-アセナピン 5/10 mg BID N=44	アセナピン 5/10 mg BID N=157	アセナピン 5/10 mg BID N=157
AST	44	157	157
FAS	44	153	153
完了	15 (34.1)	71 (45.2)	79 (50.3)
中止	29 (65.9)	86 (54.8)	78 (49.7)
有害事象	8 (18.2)	35 (22.3)	37 (23.6)
効果不十分	5 (11.4)	9 (5.7)	7 (4.5)
同意の撤回	9 (20.5)	35 (22.3)	31 (19.7)
追跡調査不能	2 (4.5)	3 (1.9)	2 (1.3)
その他	5 (11.4)	4 (2.5)	1 (0.6)

Source：P06125 CSR 表 10.1-1、図 11.1-1、P06238 CSR 表 10.1-1、図 11.1-1
数値は被験者数を示し、括弧内は各群の被験者数に対する割合（%）を示す
アセナピン 5/10 mg BID：アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を投与した被験者

4) 曝露状況

P06125 試験及び P06238 試験の曝露状況を表 2.7.3-16に示す。P06125 試験では、10 ヶ月以上アセナピンを服用した被験者の割合は、プラセボーアセナピン群で 38.6%、アセナピン 5/10 mg BID 群で 49.7%だった。

P06238 試験では、10 ヶ月以上アセナピンを服用した被験者の割合は 51.6%だった。

表 2.7.3-16 曝露状況：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）（AST 集団）

治験薬投与期間	P06125 試験		P06238 試験
	プラセボ-アセナピン 5/10 mg BID N=44	アセナピン 5/10 mg BID N=157	アセナピン 5/10 mg BID N=157
1 日以上	44 (100.0%)	157 (100.0%)	157 (100.0%)
2 週間（14 日）以上	41 (93.2%)	144 (91.7%)	141 (89.8%)
4 週間（28 日）以上	31 (70.5%)	137 (87.3%)	130 (82.8%)
6 週間（42 日）以上	28 (63.6%)	136 (86.6%)	119 (75.8%)
8 週間（56 日）以上	28 (63.6%)	133 (84.7%)	118 (75.2%)
12 週間（84 日）以上	26 (59.1%)	118 (75.2%)	113 (72.0%)
4 ヶ月（120 日）以上	23 (52.3%)	109 (69.4%)	104 (66.2%)
6 ヶ月（180 日）以上	21 (47.7%)	91 (58.0%)	94 (59.9%)
8 ヶ月（240 日）以上	19 (43.2%)	82 (52.2%)	84 (53.5%)
10 ヶ月（300 日）以上	17 (38.6%)	78 (49.7%)	81 (51.6%)
1 年（365 日）以上	12 (27.3%)	56 (35.7%)	14 (8.9%)

Source：P06125 CSR 表 12.1-4、P06238 CSR 表 12.1-5
数値は被験者数（括弧内は%）を示す

2.7.3.3.1.3 海外実施試験の試験対象集団

アセナピン 5 mg BID 以上を用いた海外実施有効性評価試験の対象集団は、表 2.7.3-2及び 2.7.6 に示した。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

有効性について、外因性民族的要因及び内因性民族的要因を考察した上で、日本人と外国人の試験結果を比較する。

2.7.3.3.2.1 外因性民族的要因の国内外比較

統合失調症における外因性民族的要因について、以下にその概略を示す。外因性民族的要因に関する日本と欧米との比較検討は、外国第 III 相試験の主な実施国である米国を対象とした。また、韓国、台湾の状況についてもまとめた。

日本と欧米との比較

1) 疾患の状況について（診断、疫学など）

・統合失調症の生涯発病危険率 0.72%とされており [1)]、発病危険率は、日本では 0.74%、米国では 0.53%である [2)]。生涯有病率は、日本で 0.19% ~ 1.79%、米国で 0.14% ~ 1.3%であり、年間発生率は、日本で 0.020%、米国で 0.016%である [3)]。発病危険率、生涯有病率及び発生率のいずれも、日本と米国で大きな違いはないと考えられる。

・疾患の定義及び診断基準は、米国では主に DSM-IV-TR が用いられ、日本では ICD-10、DSM-IV-TR が用いられている。アセナピンの統合失調症患者を対象とした全ての臨床試験は、DSM-IV 又は DSM-IV-TR の診断で分類されている。

・日本と米国で同じ診断基準が使用可能である。

・その他、病因、病型、病態の経過なども含め、疾患については日本と外国で大きな違いはないと考えられる。

2) 統合失調症の治療指針・治療薬

(1) 治療ガイドライン

日本、欧米とも国際的な治療アルゴリズム／ガイドラインである Texas Medication Algorithm Project (TMAP) Schizophrenia Treatment Algorithms[4)]、World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia[5), 6)]、The International Psychopharmacology Algorithm Project（IPAP）Schizophrenia Algorithms[7)]、米国精神医学会（APA）ガイドライン [8), 9)]や Expert consensus guideline[10)]が知られている。日本では統合失調症治療ガイドライン [3)]等が存在する。いずれもリスペリドン、オランザピン等の非定型（新世代型）抗精神病薬が第一選択薬である。なお、日本では、激越や攻撃性が強い場合には、定型（従来型）抗精神病薬も第一選択薬とされている [3)]。

(2) 薬物治療の実態

欧米では非定型抗精神病薬の単剤療法が多いが、日本では、定型抗精神病薬の使用頻度が高く、多剤併用療法が多かった [11)]。近年、日本でも非定型抗精神病薬による単剤治療が増えている [12)]。

(3) 使用可能な非定型抗精神病薬

日本でも汎用されている、非定型抗精神病薬（オランザピン、リスペリドン、アリピプラゾール、クエチアピン、クロザピン等）の多くは米国でも使用されており、承認用法・用量はほぼ同じである [3)]（表 2.7.3-17）。

表 2.7.3-17 非定型抗精神病薬の承認用量（初回用量～最大用量、成人）

薬剤名	日本	米国	欧州（UK）
リスペリドン	2-12 mg/日	2-16 mg/日	2-16 mg/日
オランザピン	5-20 mg/日	5-20 mg/日	5-20 mg/日
クエチアピン	50-750 mg/日	50-800 mg/日	50-750 mg/日
アリピプラゾール	6-30 mg/日	10-30 mg/日	10-30 mg/日
パリペリドン	6-12 mg/日	3-12 mg/日	3-12 mg/日

Source: リスパダール®錠インタビューフォーム（2015年3月改訂第13版）、ジプレキサ®錠インタビューフォーム（2015年11月改訂第19版）、セロクエル®錠インタビューフォーム（2014年4月改訂第24版）、エビリファイ®錠インタビューフォーム（2015年5月改訂第17版）、インヴェガ®錠インタビューフォーム（2015年12月改訂第5版）

(4) 治療環境

米国では精神科病床数が少なく、外来治療が主である。また、地域における福祉サービスが充実している[13)]。日本では精神科病床数が多く、入院による治療が多い。しかし、医療制度改革を背景に入院患者の二極化が顕在化しており、若い新入院患者の在院日数が短縮する一方で、長期入院患者では高齢化が進んでいる[14)]。精神病床の長期入院患者の退院促進や精神障害者の地域生活支援施策も進んでいる。

韓国、台湾の状況

1) 疾患の状況について（診断、疫学など）

統合失調症の生涯有病率は、日本では0.19%～1.79%であり[3)]、韓国及び台湾では、それぞれ0.31%～0.54%[15)]、0.334%～0.642%[16)]だった。また、年間発生率は、日本では0.020%[3)]、台湾では0.045%～0.095%[16)]である。

2) 統合失調症の治療指針・治療薬

(1) 治療ガイドライン

- 国際的に普及している治療アルゴリズム／ガイドラインであるTMAP（Texas Medication Algorithm Project）Antipsychotic Algorithm for Schizophrenia[4)]、IPAP Schizophrenia Algorithms[7)]、Expert consensus guideline（米国精神医学会）が日本、韓国、台湾ともに紹介されている。日本では統合失調症治療ガイドライン、精神科治療薬の処方ガイドライン等が存在し、韓国では、KMAP（Korean Medication Algorithm Project for Major Psychiatric Disorders）が使われている。台湾では主に米国精神医学会のExpert consensus guidelineが使われている。
- いずれのガイドライン／アルゴリズムでも薬物治療の主体は非定型抗精神病薬であり、オランザピン、リスペリドン、アリピプラゾール等が第一選択薬として紹介されている。

(2) 薬物治療の実態[17)]

統合失調症入院患者を対象に実施した抗精神病薬の処方調査によると、2004年調査の抗精神病薬の平均投与量（クロルプロマジン換算）は、日本758.42 mg/day、韓国636.85 mg/day、台湾478.65 mg/dayとなっている。また、多剤併用療法は日本46.7%、韓国15.8%、台湾11.4%である。

(3) 使用可能な非定型抗精神病薬[18), 19)]

韓国、台湾では、欧米で承認されているほぼ全ての非定型抗精神病薬が使用可能である。これらのうち、日本、韓国、台湾で広く使用されている非定型抗精神病薬は、ほぼ同様である。承認された各薬剤の臨床用量に日本、韓国、台湾の間で大きな違いはないと考えられる。

(4) 治療環境

(a) 韓国 [13)]

» 2006 年現在の精神科専門医は 2347 人、専攻医は 500 人以上、人口 10 万人当たりの精神科医師数は 3.5 人である。精神科病床が不足していたが、政府が精神科病床数を増やす方針を打ち出したことより、1984 年には全国で 14456 床であった精神科病床が 2006 年には 79131 床にまで増加した。精神科病床の内訳では開放病棟の割合が増えている。

» 韓国の精神保健法は 1995 年に制定された。同法は日本の精神保健福祉法を参考にしており、内容に大差はない。家族の同意による入院が認められていると同時に、本人の意思に反する入院に関しては短期間での解除が求められている。同法の制定を機に地域精神医療が発展してきている。

» 保険制度は、1989 年から国民皆保険となった。貧困者や障害者に対し、医療保護法による経済支援が開始された。1999 年に精神疾患を持つ人々の福祉援助を目的に、心身障害者福祉法が改正され、長期在院患者の社会復帰が進められている。

» 精神医療機関以外の地域精神保健機関として、精神療養施設、精神保健センター、社会復帰施設、アルコール相談センターがある。精神保健法制定を機に、ソウルに地域精神保健センターが設立され、地域中心の精神医療が広まった。京畿道では、京畿道精神保健企画評価チームが大規模な地域社会精神保健事業を進行させてきた。

(b) 台湾 [13)、20)]

» 精神科医は 2009 年現在 1315 人（専門医 1031 人）で、人口 10 万人あたりの精神科医は 5.7 人（専門医 4.5 人）である。病床数は 2008 年末現在で急性期 135000 床（精神科一般 6595 床、診療所 20000 床）、慢性期 18000 床（精神科 13661 床）である。

» 1990 年に精神衛生法が制定された。1995 年に国民皆保険制度が実施され、人口の 98%をカバーしている。1985 年より政府主導で地域精神医療発展計画が進められ、地域保健医療や患者の社会復帰に予算が割かれるようになった。

» 最近は患者を地域で見てゆこうとする動きが推進されており、退院後の患者の重症度区分に応じて自治体の保健所などが定期的にフォローする精神照護通報システムや自殺予防通報システムなどの安全システムの整備、症状増悪期の緊急移送サービスの整備が行政主導で進んでいる。

2.7.3.3.2.2 内因性民族的要因の国内外比較

以下に、本剤の薬物動態特性、日本人及び外国人健康被験者を対象とした第 I 相試験成績（詳細は 2.7.2 参照）及び日本人を含むアジア人を対象とした P06124 試験の薬物動態について示す。

1) 本剤の薬物動態特性

これまでに得られている薬物動態に関する非臨床試験及び臨床試験成績から、以下のアセナピンの薬物動態特性を ICH E5 ガイドラインの補遺 D に照らし合わせると、本剤は薬物動態に関して民族的要因の影響を受けやすいとされる特性（非線形性、高い蛋白結合率）と受けにくい特性（複数の経路で代謝されること）を併せ持っていると考えられる。

(1) 民族的要因の影響を受けやすい特性
アセナピン投与時の全身曝露は 0.1 ~ 5 mg BID の範囲で投与量にほぼ比例した増加を示したが、5 mg BID 以上では非線形性が認められた。in vitro ヒト血漿中での蛋白結合率は 94.5% ~ 97.3%であり、蛋白結合率が高い。

(2) 民族的要因の影響を受けにくい特性
チトクロム P450 分子種に関する in vitro 代謝試験の結果から、アセナピンの第 I 相代謝には、CYP1A2 の関与が最も高く、さらに CYP3A4 及び CYP2D6 も関与していることが示唆された。また、アセナピンは酸化代謝だけではなく N^+-グルクロン酸抱合体のような直接抱合を受ける代謝を含め、複数の代謝を受けることが示唆されている。

2) 日本人及び外国人健康成人被験者を対象とした第 I 相試験成績（25546 試験）
日本人健康成人被験者における薬物動態及び安全性の検討、及び日本人と外国人における薬物動態と安全性の直接比較を目的とした。アセナピン単回及び反復投与時の 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の増加を下回る非線形性が認められ、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。全例での用量で補正した C_{max} と AUC の分散分析の結果、日本人の C_{max} 及び AUC の外国人に対する幾何平均値の比は、単回投与時で 1.02 及び 1.10、反復投与時で 1.05 及び 1.09 であり、これらの薬物動態パラメータの平均値は民族間に差は認められなかった。本治験の成績より、日本人と外国人のアセナピンの薬物動態パラメータ及び安全性のプロファイルに大きな違いがないことが確認された。

3) 日本人を含むアジア人を対象とした P06124 試験の薬物動態
アセナピン投与期間中の Day 14 及び Day 21 での被験者の血漿中アセナピン未変化体及び N-脱メチル体の濃度（トラフ値）を表 2.7.3-18に示す。アセナピン未変化体及び N-脱メチル体のいずれの血漿中濃度も、日本、韓国、台湾の地域ごとの数値は全体集団と類似していた。

表 2.7.3-18 アジア地域（日本、韓国、台湾）別の Day 14 及び Day 21 での血漿中アセナピン未変化体及び N-脱メチル体濃度のトラフ値（P06124 試験）

	アセナピン未変化体		N-脱メチル体	
	アセナピン 5 mg BID	アセナピン 10 mg BID	アセナピン 5 mg BID	アセナピン 10 mg BID
Day 14				
全体	2.24 (0.28, 5.97) n=141	3.84 (0.20, 17.90) n=134	1.61 (0.46, 4.06) n=141	2.88 (0.27, 7.37) n=134
日本	2.51 (0.74, 5.01) n=75	4.59 (0.78, 17.90) n=68	1.79 (0.57, 4.06) n=75	3.05 (0.50, 7.37) n=68
韓国	1.97 (0.57, 3.98) n=29	3.27 (0.80, 5.13) n=24	1.41 (0.48, 3.60) n=29	2.65 (0.27, 4.70) n=24
台湾	1.91 (0.28, 5.97) n=37	2.97 (0.20, 6.77) n=42	1.40 (0.46, 3.23) n=37	2.73 (0.77, 5.70) n=42
Day 21				
全体	2.29 (0.26, 6.36) n=130	3.67 (0.29, 12.90) n=124	1.58 (0.44, 3.69) n=130	3.00 (0.18, 8.01) n=124
日本	2.60 (0.41, 6.36) n=71	4.42 (0.84, 12.90) n=62	1.70 (0.44, 3.20) n=71	3.32 (0.52, 8.01) n=62
韓国	2.13 (0.80, 3.94) n=26	2.88 (0.44, 6.78) n=23	1.50 (0.56, 3.69) n=26	2.44 (0.18, 5.46) n=23
台湾	1.74 (0.26, 4.24) n=33	2.93 (0.29, 6.93) n=39	1.38 (0.44, 3.63) n=33	2.81 (0.23, 6.86) n=39

Source: P06124 CSR 表 14.2-65、表 14.2-66
単位は ng/mL、データは平均値（括弧内は最小値及び最大値）を示す
n：被験者数

2.7.3.3.2.3 P06124 試験と海外第 III 相短期投与試験（041021 試験、041022 試験、041023 試験）の比較

海外第 III 相試験（041021、041022 及び 041023 試験）での結果が不均一であった要因を排除することを目的に、P06124 試験では、海外第 III 相短期試験では規定されていない、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
・スクリーニング期間は最低 3 日以上最長 7 日とすること
・スクリーニング期間は単盲検下でプラセボ投与すること

アセナピン短期投与試験での、主要有効性評価項目である 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を、表 2.7.3-19に示す。アジア短期投与試験（P06124 試験）では、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プラセボ群が-0.95 であるのに対し、アセナピン 5 mg BID 群で-12.24、10 mg BID 群で-14.17 であり、ともにプラセボ群に対して統計学的に有意な差を示した（いずれも p<0.0001）。041021 試験では、プラセボ群が-11.1 であるのに対し、アセナピン 5 mg BID 群で-14.5、10 mg BID 群で-13.4 となり、いずれの用量もプラセボ群と統計学的有意差を示さなかった。041022 試験では、プラセボ群が-9.9 であるのに対し、アセナピン 5/10 mg BID 群で-9.4 となり、プラセボ群と統計学的有意差を示さなかった。041023 試験では、プラセボ群が-10.7 であるのに対し、アセナピン 5 mg BID 群で-16.2、10 mg BID 群で-14.9 となり、5 mg BID 群がプラセボ群に対して統計学的有意差を示した（p=0.0290）。

アセナピン 5 mg BID の有効性を検討した第 II 相短期投与試験である 041004 試験の結果を表 2.7.3-20に示す。041004 試験では、プラセボ群が-5.27 であるのに対し、アセナピン 5 mg BID 群-15.86 となり、統計学的有意差を示した（p=0.0024）。

PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量について、MMRM による評価時点ごとの解析結果を表 2.7.3-21に示す。P06124 試験では、アセナピン 5 mg BID 群は Day 14（p=0.0049）、Day 21（p=0.0001）、Day 28（p<0.0001）、Day 35（p<0.0001）、Day 42（p<0.0001）で、10 mg BID 群は Day 7（p=0.0132）、Day 14（p=0.0001）、Day 21（p<0.0001）、Day 28（p<0.0001）、Day 35（p<0.0001）、Day 42（p<0.0001）で、それぞれ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、アセナピン 10 mg BID 群の Day 35 でのみ、プラセボ群より統計学的に有意に大きい変化量を示した（p=0.0312）。アセナピン 5 mg BID 群は、いずれの評価時点でも、プラセボ群と有意差を示さなかった。041022 試験では、アセナピン 5/10 mg BID 群は、いずれの評価時点でも、プラセボ群と有意差を示さなかった。041023 試験では、アセナピン 5 mg BID 群は Day 21（p=0.0138）、Day 28（p=0.0048）、Day 35（p=0.004）、Day 42（p=0.0043）で、10 mg BID 群は Day 35（p=0.0167）、Day 42（p=0.0035）で、それぞれ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。

アセナピン 5 mg BID の有効性を検討した第 II 相短期投与試験である 041004 試験の結果を表 2.7.3-22に示す。041004 試験では、アセナピン 5 mg BID 群は、Day 14（p=0.0463）、Day 21（p=0.0001）、Day 28（p=0.0019）、Day 35（p=0.0012）、Day 42（p=0.0149）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。

以上のことから、PANSS 合計スコアの変化量を指標とした第 III 相短期投与試験の有効性評価では、P06124 試験及び 041023 試験の 2 試験で、アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID 投与の有効性が示された。

表 2.7.3-19 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:第 III 相短期投与試験（P06124 試験、041021 試験、041022 試験、041023 試験）（FAS 集団及び ITT 集団）

	P06124 試験			041021 試験			
	プラセボ	アセナピン		プラセボ	アセナピン		オランザピン
		5 mg BID	10 mg BID		5 mg BID	10 mg BID	15 mg QD
	N=174	N=173	N=178	N=93	N=102	N=96	N=95
ベースライン	94.51 (1.31)	94.23 (1.37)	92.83 (1.31)	93.7 (1.06)	90.8 (1.02)	93.2 (1.06)	92.6 (1.07)
変化量	-0.95 (1.53)	-12.24 (1.55)	-14.17 (1.50)	-11.1 (1.64)	-14.5 (1.59)	-13.4 (1.63)	-16.5 (1.64)
p 値	-	< 0.0001	< 0.0001	-	0.2556 [a)]	0.3046 [a)]	0.0168

	041022 試験			041023 試験			
	プラセボ	アセナピン	オランザピン	プラセボ	アセナピン		ハロペリドール
		5/10 mg BID	10-20 mg QD		5 mg BID	10 mg BID	4 mg BID
	N=89	N=85	N=85	N=122	N=109	N=105	N=112
ベースライン	84.7 (1.14)	86.8 (1.14)	86.5 (1.13)	89.0 (0.92)	88.9 (0.97)	89.4 (0.99)	88.5 (0.96)
変化量	-9.9 (1.73)	-9.4 (1.73)	-11.5 (1.72)	-10.7 (1.57)	-16.2 (1.66)	-14.9 (1.69)	-15.4 (1.63)
p 値	-	0.8424	0.5044	-	0.0290 [a)]	0.0680 [a)]	0.0342

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

表 2.7.3-20 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 : 第 II 相短期投与試験（041004 試験、ITT 集団）

	041004 試験		
	プラセボ	アセナピン 5 mg BID	リスペリドン 3 mg BID
	N=60	N=58	N=56
ベースライン	92.43 (1.93)	96.48 (2.16)	92.18 (2.05)
変化量	-5.27 (2.30)	-15.86 (2.62)	-10.93 (2.67)
p 値	-	0.0024	0.1186

Source: 041004 CSR Table 16
ITT 集団の結果を示す
算術平均を示す（括弧内は標準誤差）
p 値はプラセボ群との比較（t-test）を示す

表 2.7.3-21 PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量の経時的解析:第 III 相短期投与試験（P06124 試験、041021 試験、041022 試験、041023 試験）（FAS 集団及び ITT 集団）

	P06124 試験			041021 試験			
	プラセボ	アセナピン		プラセボ	アセナピン		オランザピン
	N=174	5 mg BID N=173	10 mg BID N=178	N=93	5 mg BID N=102	10 mg BID N=96	15 mg QD N=95
BL	94.51 (1.31)	94.23 (1.37)	92.83 (1.31)	93.7 (1.06)	90.8 (1.02)	93.2 (1.06)	92.6 (1.07)
Day 4	- -	- -	- -	-4.1 (1.2) -	-4.3 (1.15) p=0.8981	-5.4 (1.19) p=0.4083	-3.4 (1.2) p=0.707
Day 7	-3.11 (1.23) -	-6.24 (1.24) p=0.0664	-7.33 (1.21) p=0.0132	-6.6 (1.2) -	-7.8 (1.16) p=0.4515	-8.8 (1.2) p=0.1762	-7.4 (1.2) p=0.6293
Day 14	-4.32 (1.25) -	-9.19 (1.24) p=0.0049	-10.95 (1.23) p=0.0001	-10.3 (1.23) -	-13.4 (1.18) p=0.0633	-12.2 (1.22) p=0.2624	-12.1 (1.23) p=0.2864
Day 21	-5.06 (1.30) -	-11.89 (1.26) p=0.0001	-14.17 (1.26) p < 0.0001	-11.7 (1.31) -	-13.6 (1.23) p=0.2741	-14.2 (1.3) p=0.1646	-14.4 (1.31) p=0.1369
Day 28	-5.60 (1.37) -	-14.30 (1.29) p < 0.0001	-16.92 (1.29) p < 0.0001	-12.9 (1.38) -	-15.7 (1.31) p=0.14	-15.2 (1.38) p=0.2298	-17.1 (1.37) p=0.0291
Day 35	-5.81 (1.44) -	-15.65 (1.32) p < 0.0001	-18.49 (1.32) p < 0.0001	-13.5 (1.46) -	-17.3 (1.38) p=0.052	-17.8 (1.46) p=0.0312	-19.2 (1.42) p=0.0043
Day 42	-5.78 (1.50) -	-17.49 (1.34) p < 0.0001	-20.63 (1.36) p < 0.0001	-16.1 (1.53) -	-17.7 (1.44) p=0.4575	-19.2 (1.52) p=0.1552	-20.6 (1.47) p=0.0343

	041022 試験			041023 試験			
	プラセボ	アセナピン	オランザピン	プラセボ	アセナピン		ハロペリドール
	N=89	5/10 mg BID N=85	10-20 mg QD N=85	N=122	5 mg BID N=109	10 mg BID N=105	4 mg BID N=112
BL	84.7 (1.14)	86.8 (1.14)	86.5 (1.13)	89.0 (0.92)	88.9 (0.97)	89.4 (0.99)	88.5 (0.96)
Day 4	-2.4 (1.22) -	-3.7 (1.23) p=0.4608	-3.4 (1.22) p=0.5571	-3.4 (1.09) -	-2.5 (1.16) p=0.6011	-4.5 (1.17) p=0.4825	-3.5 (1.13) p=0.9503
Day 7	-5 (1.23) -	-5 (1.25) p=0.9917	-5.4 (1.25) p=0.791	-6.2 (1.1) -	-6.9 (1.17) p=0.6695	-8.2 (1.19) p=0.2231	-7.8 (1.15) p=0.3041
Day 14	-8.2 (1.27) -	-10.1 (1.31) p= 0.2946	-10.6 (1.3) p= 0.1786	-9.5 (1.13) -	-11 (1.21) p=0.3462	-12.2 (1.21) p=0.0966	-12.4 (1.18) p=0.0724
Day 21	-12.5 (1.36) -	-12.4 (1.38) p= 0.9638	-12.2 (1.41) p= 0.8779	-11 (1.18) -	-15.3 (1.27) p=0.0138	-14.3 (1.24) p=0.051	-16.3 (1.23) p=0.0019
Day 28	-14.2 (1.46) -	-14.2 (1.51) p= 0.979	-14.4 (1.51) p= 0.9303	-12.3 (1.23) -	-17.5 (1.34) p=0.0048	-15.3 (1.28) p=0.0893	-17.3 (1.3) p=0.0054
Day 35	-15.6 (1.54) -	-15 (1.57) p= 0.8015	-16.2 (1.62) p= 0.7956	-14 (1.3) -	-19.5 (1.39) p=0.004	-18.5 (1.33) p=0.0167	-18.2 (1.35) p=0.0253
Day 42	-17.3 (1.61) -	-13.2 (1.68) p= 0.0695	-17.4 (1.69) p= 0.9757	-15.6 (1.36) -	-21.3 (1.43) p=0.0043	-21.3 (1.38) p=0.0035	-20.2 (1.41) p=0.0193

Source: P06124 CSR 表 14.2-1、表 11.4-3、041021 CSR Table 15、Table 11.5.1.1.5、041022 CSR Table 12、Table 16、EU CTD 2.7.3 Appendix A Table 41.3.S（ES 168）、041023 CSR Table 16, Table 11.5.1.1.5

P06124 試験は FAS 集団、他の試験は ITT 集団の結果を示す

MMRM のモデルは、投与群と施設（併合）を固定効果とし、ベースライン（BL）値を共変量とした

Day 4、7、14、21、28、35、42 の数値は、ベースライン（BL）スコアからの変化量（最小二乗平均；括弧内は標準誤差）及び p 値を示す

p 値はプラセボ群との比較（MMRM）を示す

MMRM：PANSS 合計スコア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）、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を説明変数、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

表 2.7.3-22 PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量の経時的解析：第 II 相短期投与試験（041004 試験、ITT 集団）

	041004 試験		
	プラセボ N=60	アセナピン 5 mg BID N=58	リスペリドン 3 mg BID N=56
BL	92.43 (1.93)	96.48 (2.16)	92.18 (2.05)
Day 4	- -	- -	- -
Day 7	-4.4 (1.95) -	-5.6 (2) p=0.6834	-5.8 (1.99) p=0.6212
Day 14	-6.1 (2.04) -	-11.9 (2.08) p=0.0463	-9.1 (2.05) p=0.3005
Day 21	-7.9 (2.15) -	-20 (2.19) p=0.0001	-13.5 (2.15) p=0.0592
Day 28	-11 (2.48) -	-21.7 (2.41) p=0.0019	-14 (2.42) p=0.3681
Day 35	-8.6 (2.73) -	-20.8 (2.58) p=0.0012	-16.4 (2.63) p=0.0377
Day 42	-11.7 (2.97) -	-21.4 (2.73) p=0.0149	-18.8 (2.81) p=0.0786

Source: 041004 CSR Table 16、041004 CSR Table 16、EU-CTD 2.7.3 Appendix A Table 41.1.S（ES-163）
ITT 集団の結果を示す
MMRM のモデルは、投与群と施設（併合）を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした
Day 4、7、14、21、28、35、42 の数値は、ベースライン（BL）スコアからの変化量（最小二乗平均；括弧内は標準誤差）及び p 値を示す
p 値はプラセボ群との比較（MMRM）を示す
MMRM：PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を反応変数、投与群、施設、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を説明変数、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

2.7.3.3.2.4 長期投与試験の結果の比較

2.7.3.3.2.4.1 日本人を含むアジア人の長期投与試験の結果

P06125 試験での主要評価項目は、効果消失までの期間であり、Kaplan-Meier 法で算出した効果消失までの期間の中央値は、プラセボ－アセナピン群 357 日、アセナピン 5/10 mg BID 群 177 日だった。日本人を含むアジア人を対象とした長期投与試験での PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3-23に示す。

P06125 試験では、アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の 52 週間投与（先行試験がプラセボ群の被験者は 50 週間投与）で、先行試験（P06124 試験）ベースラインから最終評価時点ではプラセボ－アセナピン群で-18.30、アセナピン 5/10 mg BID 群で-21.63 を示した。

P06238 試験では、全ての被験者でアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を可変用量で投与し、全体ではベースラインから最終評価時点までの変化量は-5.48 を示した。P06238 試験の部分集団解析結果を表 2.7.3-24に示す。各部分集団の最終評価時点のベースラインからの変化量として、残遺型で-5.87、多剤併用で-7.17、多量投与で-7.13、治療抵抗性で-4.46、高齢者で-5.14 を示した。

これら 2 試験の結果では、いずれもアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を長期投与した被験者群で、最終評価時点で PANSS 合計スコアがベースラインより減少した。

表 2.7.3-23 PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量：長期投与試験（P06125 試験及び P06238 試験）（FAS 集団）

		P06125 試験		P06238 試験
		プラセボ-アセナピン 5/10 mg BID N=44	アセナピン 5/10 mg BID N=153	アセナピン 5/10 mg BID N=153
ベースライン	スコア	92.93 (2.28)	91.77 (1.39)	90.20 (1.50)
Day 365（Week 52）	変化量	-30.87 (3.81)	-28.33 (2.28)	-11.08 (1.36)
最終評価時点	変化量	-18.30 (2.97)	-21.63 (1.71)	-5.48 (1.08)

Source: P06125 CSR 表 11.4-3、表 14.2-3、P06238 CSR 表 11.4-1、表 14.2-1
P06125 試験のベースラインは、先行試験（P06124 試験）のベースライン値を示す
アセナピン 5/10 mg BID：アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を投与した被験者
スコア及び変化量の数値は平均値（括弧内は標準誤差）を示す

表 2.7.3-24 PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量：長期投与試験（P06238 試験）（FAS 集団、部分集団）

		P06238 試験				
		アセナピン 5/10 mg BID				
		残遺型 N=78	多剤併用 N=35	多量投与 N=67	治療抵抗性 N=35	高齢者 N=49
ベースライン	スコア	86.33 (2.33)	93.83 (2.89)	95.64 (1.93)	96.26 (2.76)	88.47 (2.55)
最終評価時点	変化量	-5.87 (1.37)	-7.17 (2.36)	-7.13 (1.61)	-4.46 (2.89)	-5.14 (1.61)

Source: P06238 CSR 表 11.4-15、表 11.4-16、表 11.4-17、表 11.4-18、表 11.4-19、表 14.2-12
アセナピン 5/10 mg BID：アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
スコア及び変化量の数値は平均値（括弧内は標準誤差）を示す

PANSS レスポンダー率は、P06125 試験のベースライン（P06124 試験終了時）ではプラセボーアセナピン群で 56.8%（25 名/44 名）、アセナピン 5/10 mg BID 群で 66.0%（101 名/153 名）だった。アセナピンの長期投与後の評価では、52 週間投与（先行試験がプラセボ群の被験者は 50 週間投与）で、プラセボーアセナピン群で 80.0%（12 名/15 名）、アセナピン 5/10 mg BID 群で 72.9%（51 名 70 名）を示し、最終評価時点ではプラセボーアセナピン群で 50.0%（22 名/44 名）、アセナピン 5/10 mg BID 群で 60.1%（92 名/153 名）を示した。

P06238 試験の PANSS レスポンダー率は、52 週間投与で 30.4%（24 名/79 名）、最終評価時点では 18.3%（28 名/153 名）を示した。

2.7.3.3.2.4.2 海外長期投与試験の結果

短期投与試験の継続試験（041512 試験及び 041513 試験）

041021 試験と 041022 試験の継続試験である 041512 試験では、主要評価項目として PANSS 合計スコアがベースライン時から 30%以上減少した被験者の効果消失までの期間とした。効果消失までの期間の中央値は、プラセボーアセナピン 5/10 mg BID 群 42 日、アセナピン 5/10 mg BID 群 29 日、オランザピン 5-20 mg QD 群 29 日だった。Kaplan-Meier 法による効果消失期間曲線は、アセナピン 5/10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群で類似していた（5.3.5.1-10、2.7.6.49 参照）。

041023 試験の継続試験である 041513 試験の主要有効性評価では、PANSS 合計スコアが 041023 試験ベースライン時から 30%以上減少した被験者を対象とした。Kaplan-Meier 法による効果消失までの期間の中央値は、プラセボーアセナピン 5/10 mg BID 群 57.0 日、アセナピン 5/10 mg BID 群 31.0 日、ハロペリドール 2-8 mg BID 群で 85.0 日だった（5.3.5.1-11、2.7.6.50 参照）。

これらの結果より、長期投与試験でのアセナピンの有効性は、対照薬であるオランザピン及びハロペリドールと同程度だった。また、効果消失までの期間について、いずれの試験でもアセナピン群と対照薬群との間で類似していた。

オランザピンを対照とした長期投与試験（25517 試験）とその継続試験（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でも、52 週間の治療で改善が認められた（PANSS 合計スコアの平均変化量；アセナピン群で-21.0、オランザピン群で-27.5）。25517 試験で認めた改善は継続試験である 25520 試験期間中も持続した（ベースラインから 76 週目時点までの平均変化量はアセナピン群で-36.7、オランザピン群で-36.6）。アセナピンは 25517 試験期間中に全ての有効性評価項目を改善し、25520 試験でその改善を持続させた。

陰性症状が優勢な患者を対象とした 6 ヶ月試験（25543 試験及び A7501013 試験）

陰性症状が優勢な患者を対象とした 6 ヶ月試験（25543 試験及び A7501013 試験）の結果を表 2.7.3-25に示し、それらの試験の継続としての 6 ヶ月試験（25544 試験及び A7501014 試験）の結果を表 2.7.3-26に示す。

25543 試験では Day 182 のアセナピン 5/10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群の陰性症状評価（negative symptoms assessment ; NSA）合計スコアが、それぞれベースラインからの変化量として-12.2 及び-12.5 を示した。両群間に統計学的に有意な差は見られなかった（p=0.7869）。

A7501013 試験では、Day 182 のアセナピン 5/10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群の NSA 合計スコアが、それぞれベースラインからの変化量として-9.7 及び-9.2 を示した。両群間に統計学的に有意な差は見られなかった（p=0.7177）。

25544 試験（5.3.5.1-18 参照）では、Day 365 での NSA 合計スコアの 25543 試験ベースラインからの変化量の最小二乗平均は、アセナピン 5/10 mg BID 群では-16.9、オランザピン 5-20 mg QD 群では-15.4 であり、両群間に統計学的に有意な差は見られなかった（p=0.2344）。アセナピン 5/10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群の NSA 合計スコアのベースラインからの平均変化量の経時的推移は類似していた。

A7501014 試験（5.3.5.1-20 参照）では、Week 52 の NSA 合計スコアの A7501013 試験ベースラインからの変化量は、アセナピン 5/10 mg BID 群がオランザピン 5-20 mg QD 群に対して統計学的に有意に大きかった（p=0.0148）。また、主要評価項目では、陰性症状の持続期間が 2 年未満の被験者で、アセナピン 5/10 mg BID 群がオランザピン 5-20 mg QD 群に対して統計学的に有意に改善した。さらに、Week 8（p=0.0399）、Week 12（p=0.0258）、Week 16（p=0.0447）、Week 30（p=0.0285）、Week 34（p=0.0323）、Week 42（p=0.0321）、また、試験を通じて（p=0.0320）、アセナピン 5/10 mg BID 群がオランザピン 5-20 mg QD 群に対して統計学的に有意な改善を示した。

表 2.7.3-25 NSA 合計スコアのベースラインからの変化量（25543 試験及び A7501013 試験）（ITT 集団）

		25543 試験		A7501013 試験	
		アセナピン 5/10 mg BID N=216	オランザピン 5-20 mg QD N=217	アセナピン 5/10 mg BID N=234	オランザピン 5-20 mg QD N=218
ベースライン	スコア	60.3 (0.61)	60.3 (0.59)	60.1 (0.66)	61.1 (0.73)
Day 182（Week 26）	変化量	-12.2 (0.81)	-12.5 (0.76)	-9.7 (0.95)	-9.2 (0.89)
	p 値	0.7869	-	0.7177	-

Source：25543 CSR Table 11.5.1.1.1、Table 17、A7501013 CSR Section 11.5.1.1、Table 13
アセナピン 5/10 mg BID：アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を投与した被験者
オランザピン 5-20 mg QD：オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者
スコア及び変化量の数値は最小二乗平均（括弧内は標準誤差）を示す
p 値はオランザピン群との比較（MMRM）を示す
MMRM：NSA 合計スコアのベースラインからの変化量を反応変数、投与群、施設、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を説明変数、ベースラインの NSA 合計スコア、陰性症状の持続期間を共変量とするモデルを用いた

表 2.7.3-26 NSA 合計スコアのベースラインからの変化量（25544 試験及び A7501014 試験）（ITT 集団）

		25544 試験		A7501014 試験	
		アセナピン 5/10 mg BID N=122	オランザピン 5-20 mg QD N=157	アセナピン 5/10 mg BID N=83	オランザピン 5-20 mg QD N=110
ベースライン	スコア	61.7 (0.85)	60.4 (0.74)	62.3 (1.08)	61.0 (1.07)
Day 365（Week 52）	変化量	-16.9 (0.98)	-15.4 (0.85)	-15.8 (1.48)	-11.0 (1.27)
	p 値	0.2344	-	0.0148	-

Source：25544 CSR Table 11.5.1.2.1、Table 16、A7501014 CSR Table 11.5.1.1、Table 12
ベースラインはそれぞれの先行試験（25543 及び A7501013）のものを示す
アセナピン 5/10 mg BID：アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を投与した被験者
オランザピン 5-20 mg QD：オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者
スコア及び変化量の数値は最小二乗平均（括弧内は標準誤差）を示す
p 値はオランザピン群との比較（MMRM）を示す
MMRM：NSA 合計スコアのベースラインからの変化量を反応変数、投与群、施設、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を説明変数、ベースラインの NSA 合計スコア、陰性症状の持続期間を共変量とするモデルを用いた

再燃防止試験（A7501012 試験）

アセナピンで 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 での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た。

2.7.3.3.2.5 全有効性試験の結果比較の結論

急性増悪期に対する有効性

アセナピン 5 mg BID は、P06124 試験、041023 試験、041004 試験で、主要評価項目でそれぞれプラセボ群と比較して有意な改善効果を示し、急性増悪期統合失調症の症状を改善することが確認され

た。アセナピン 10 mg BID は、P06124 試験の主解析結果及び 041023 試験の MMRM による解析結果より、急性増悪期統合失調症の症状を改善することが確認された。経時的推移の中でアセナピン 5 mg BID 群で、プラセボ群との差を認めた時期は、Day 14（P06124 試験及び 041004 試験）又は Day 21（041023 試験）以降であった。アセナピン 10 mg BID 群は、P06124 試験では Day 7 から Day 42 まで、041023 試験では、Day 35 及び Day 42 で、プラセボ群との差を認めた。6 週間投与試験で用いた対照薬では、ハロペリドールは Day 21 以降、またオランザピンは Day 28 以降にプラセボとの差を示したことより、アセナピンの効果発現時期はこれらの既存薬と同様の時期と考えられる。

効果の持続（長期、再燃防止）

長期投与試験について、主要評価項目として効果消失までの期間を評価し、日本人を含むアジア人を対象とした P06125 試験では、効果消失までの期間の中央値は、プラセボ－アセナピン群で 357 日、アセナピン 5/10 mg BID 群で 177 日だった。海外短期第 III 相試験の継続長期投与試験での効果消失までの期間の中央値は、041512 試験ではプラセボ－アセナピン 5/10 mg BID 群で 42 日、アセナピン 5/10 mg BID 群で 29 日、オランザピン 5-20 mg QD 群 29 日であり、041513 試験ではプラセボ－アセナピン 5/10 mg BID 群で 57.0 日、アセナピン 5/10 mg BID 群で 31.0 日、ハロペリドール 2-8 mg BID 群で 85.0 日だった。これらの結果より、アセナピンは、実薬対照として用いたオランザピン群及びハロペリドール群と同程度の持続的な長期効果を示すと考えられた。

日本人でアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量非盲検試験として実施した P06238 試験では、残遺型や治療抵抗性統合失調症でも、長期的投与により、PANSS、CGI-S、CGI-I にて評価される統合失調症の症状がベースラインより軽減した。統合失調症及び統合失調感情障害患者を対象とした長期投与試験では、アセナピンは 52 週間投与でオランザピンと同程度の症状改善をもたらし、検討した全ての有効性評価項目で改善を示した（25517 試験）。その継続試験の期間中もアセナピンの症状改善効果は持続した（25520 試験）。

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では、再燃と判定された被験者の割合、及び再燃までの期間について統計学的有意差を認めた。また、アセナピン投与群ではプラセボ投与群よりも再燃リスク及び再燃率が低かった（A7501012 試験）。

これらの結果より、統合失調症患者に対するアセナピンの投与は、症状改善を長期間維持し、再燃リスクを低減させると考えられた。

陰性症状改善

海外で実施された、陰性症状が優勢な患者に対するアセナピンの有効性を検討した試験の結果より、アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID 26 週間投与は、オランザピン 5-20 mg QD と同程度の有効性を示した（25543 試験、A7501013 試験）。これらの試験の継続試験 2 試験（25544 試験、A7501014 試験）では、52 週間投与後の NSA 合計スコアのベースラインからの変化量は、いずれの試験でもアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID 群の方がオランザピン投与群より大きく、うち 1 試験（A7501014 試験）では統計学的に有意な差を示した。これらのことから、アセナピンは陰性症状が優勢な患者への長期投与で持続的な改善をもたらすこと、また、この作用はオランザピンの長期投与と同程度以上であることが考えられた。

治療抵抗性

日本人を対象とした長期投与試験 P06238 試験では、選択基準で規定した治療抵抗性（クロルプロマジン換算 600 mg/日以上に相当する量の 2 種類以上の非定型抗精神病薬で 4 週間以上治療を受けても症状の軽減がない、若しくはベースライン前 12 週間以内にクロザピンを服用した）に該当する被験者に対し、アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の最長 52 週間投与で、最終評価時点での PANSS 合計スコアがベースラインより減少した（治療抵抗性患者での平均変化量-4.46）。このことより、アセナピンは治療抵抗性の統合失調症患者の症状を安定させ､悪化させない効果を示すと考えられた。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

日本人を含むアジア人の試験結果の人口統計学的特性（性別及び年齢）及び病型について、部分集団での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。

2.7.3.3.3.1 日本人を含むアジア人の試験における部分集団解析結果

2.7.3.3.3.1.1 性別

P06124 試験の性別の有効性解析結果を表 2.7.3-27に示す。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、両性ともベースラインから減少し、その変化量に性別による差は認められなかった。このことより、アセナピンの有効性に性別の差はないと考えられた。

表 2.7.3-27 性別での最終評価時点の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量（P06124 試験）（FAS 集団）

性別		P06124 試験		
		プラセボ	アセナピン 5 mg BID	アセナピン 10 mg BID
男性	被験者数	n=81	n=75	n=97
	変化量	1.56 (2.04)	-12.19 (2.03)	-14.27 (2.15)
女性	被験者数	n=93	n=98	n=81
	変化量	-3.46 (2.07)	-12.55 (2.02)	-14.19 (2.19)

Source：P06124 CSR 表 14.2-57
変化量の数値は平均値（括弧内は標準誤差）を示す

2.7.3.3.3.1.2 年齢別

P06124 試験の年齢別の解析結果を表 2.7.3-28に示す。アセナピンの各投与群では、20 歳～30 歳未満、30 歳～40 歳未満、40 歳～50 歳未満、50 歳～60 歳未満、のいずれの年齢層でも、PANSS 合計スコアはベースラインより減少した。プラセボ投与群では、各年齢層とも PANSS 合計スコアはベースラインからほとんど変化しなかった。

表 2.7.3-28 年齢別での最終評価時点の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量（P06124 試験）（FAS 集団）

年齢		P06124 試験		
		プラセボ	アセナピン 5 mg BID	アセナピン 10 mg BID
20 歳 ~30 歳未満	被験者数	n=37	n=25	n=26
	変化量	-4.73 (2.99)	-10.56 (3.43)	-14.81 (4.33)
30 歳 ~40 歳未満	被験者数	n=46	n=60	n=53
	変化量	0.00 (3.12)	-13.60 (2.71)	-17.04 (2.53)
40 歳 ~50 歳未満	被験者数	n=44	n=40	n=58
	変化量	0.50 (2.68)	-10.38 (2.85)	-6.34 (2.71)
50 歳 ~60 歳未満	被験者数	n=30	n=37	n=28
	変化量	-1.40 (3.57)	-13.76 (2.98)	-22.39 (3.58)
60 歳 ~65 歳未満	被験者数	n=17	n=11	n=12
	変化量	-0.06 (5.21)	-12.73 (5.80)	-19.58 (5.54)
65 歳以上	被験者数	n=0	n=0	n=1
	変化量	-	-	-15.00 (-)

Source：P06124 CSR 表 14.2-58
変化量の数値は平均値（括弧内は標準誤差）を示す

日本人対象長期投与試験 P06238 試験の結果では、高齢者部分集団について検討した。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（平均値±標準誤差）は、65 歳以上の被験者で-5.14±1.61、65 歳未満の被験者で-5.63±1.40 であり、高齢者、非高齢者で同程度だった。

これらのことより、アセナピンは 20 歳以上 65 歳未満の各年代の統合失調症患者で有効性を示し、65 歳以上の高齢統合失調症患者でも、長期投与により症状改善をもたらすと考えられた。

2.7.3.3.3.1.3 病型別

P06124 試験の病型別の解析結果を表 2.7.3-29に示す。妄想型、解体型、緊張型、鑑別不能型のいずれでも、アセナピン 5 mg BID 群及び 10 mg BID 群の PANSS 合計スコアは、プラセボより大きい変化量で、ベースラインから減少した。

表 2.7.3-29 病型別での最終評価時点の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量（P06124 試験）（FAS 集団）

病型		P06124 試験		
		プラセボ	アセナピン 5 mg BID	アセナピン 10 mg BID
妄想型	被験者数	n=137	n=138	n=136
	変化量	-1.04 (1.72)	-13.74 (1.57)	-13.93 (1.71)
解体型	被験者数	n=13	n=13	n=14
	変化量	-2.46 (3.73)	-8.08 (6.04)	-8.57 (5.17)
緊張型	被験者数	n=4	n=3	n=4
	変化量	-9.75 (12.87)	-13.00 (15.50)	-34.50 (10.94)
鑑別不能型	被験者数	n=20	n=19	n=24
	変化量	0.90 (3.58)	-5.47 (4.26)	-15.83 (4.64)

Source：P06124 CSR 表 14.2-60
変化量の数値は平均値（括弧内は標準誤差）を示す

日本人対象長期投与試験 P06238 試験では、残遺型被験者の部分集団について解析し、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、残遺型の被験者で-5.87±1.37、残遺型でない被験者で-5.07±1.68 だった。

これらのことより、PANSS 合計スコアで評価される統合失調症の症状について、アセナピンは統合失調症の妄想型、解体型、緊張型、鑑別不能型では 6 週間投与で症状軽減をもたらし、残遺型についても、長期投与によりベースラインからの症状改善をもたらすと考えられた。

2.7.3.3.3.1.4 地域別

P06124 試験の最終評価時点の PANSS 合計スコアの変化量を、日本、韓国、台湾の地域ごとに共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を反応変数とし、投与群、地域（アジア人種）及び投与群と地域の交互作用を説明変数、ベースラインの値を共変量とし、投与群及び地域別の変化量の最小二乗平均及びその 95%信頼区間を算出した。また、地域別に、アセナピン 5 mg BID、アセナピン 10 mg BID とプラセボとの間のそれぞれの差及びその 95%信頼区間を算出した。

日本、韓国、台湾の地域別に算出した、投与群別の変化量の最小二乗平均とその信頼区間をグラフに表し、アジア人種間で効果に類似性が認められるかを評価した。また、投与群間の差についても同様に比較して、類似性を評価した。

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ついて、結果を表 2.7.3-30及び図 2.7.3-4に示す。PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均［95%信頼区間］は、プラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群でそれぞれ、日本では-0.16 [-4.20, 3.89]、-11.36 [-15.33, -7.38]、-15.12 [-19.25, -10.99]、韓国では 1.47 [-5.35, 8.28]、-14.60 [-21.64, -7.56]、-9.40 [-15.93, -2.87]、台湾では-4.36 [-9.93, 1.20]、-12.92 [-18.59, -7.25]、-16.21 [-21.46, -10.96]を示したことから、アジア人種間で類似した結果だった。

表 2.7.3-30 P06124 試験 アジア地域（日本、韓国、台湾）別の最終評価時点の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量

		プラセボ	アセナピン 5 mg BID	アセナピン 10 mg BID
日本	被験者数	n=91	n=95	n=87
	最小二乗平均（標準誤差）	-0.16 (2.06)	-11.36 (2.02)	-15.12 (2.10)
	95%信頼区間	-4.20, 3.89	-15.33, -7.38	-19.25, -10.99
	p 値	-	p=0.0001	p < 0.0001
韓国	被験者数	n=33	n=30	n=35
	最小二乗平均（標準誤差）	1.47 (3.47)	-14.60 (3.59)	-9.40 (3.32)
	95%信頼区間	-5.35, 8.28	-21.64, -7.56	-15.93, -2.87
	p 値	-	p=0.0013	p=0.0230
台湾	被験者数	n=50	n=48	n=56
	最小二乗平均（標準誤差）	-4.36 (2.83)	-12.92 (2.89)	-16.21 (2.67)
	95%信頼区間	-9.93, 1.20	-18.59, -7.25	-21.46, -10.96
	p 値	-	p=0.0311	p=0.0020

Source: ブリッジング統計解析報告書 第 1 版 表 1、P06124 CSR 表 14.1-1、表 14.1-2、表 14.1-3
最小二乗平均（括弧内は標準誤差）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、地域及び投与群と地域の交互作用を説明変数、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

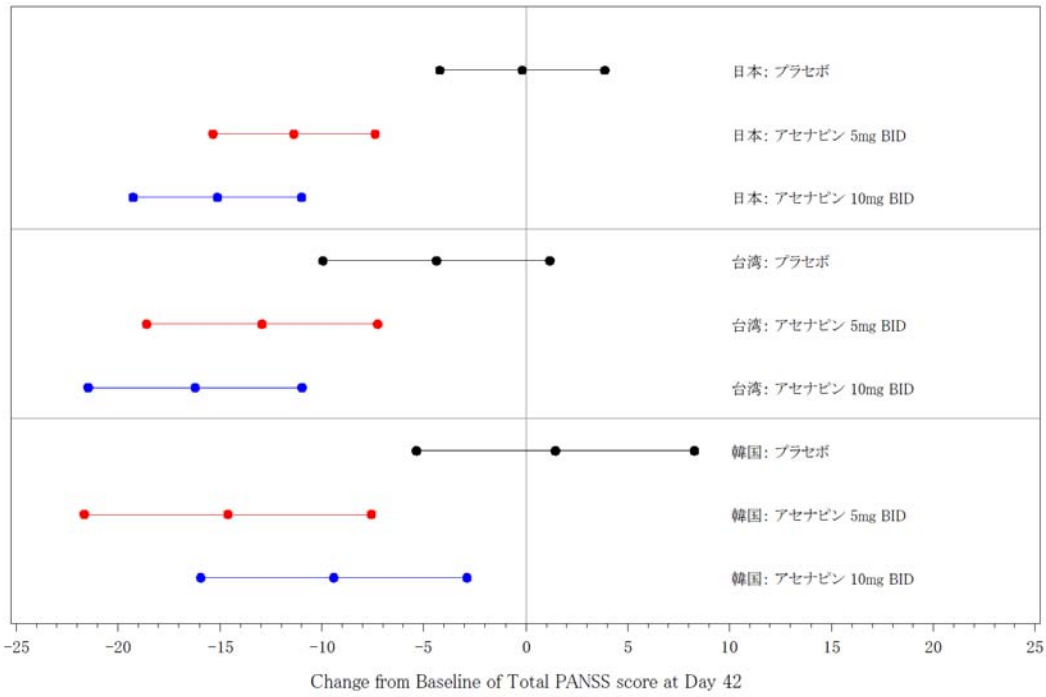


図 2.7.3-4 アジア地域（日本、韓国、台湾）別、各投与群における PANSS 合計スコアの変化量の最小二乗平均と 95%信頼区間

Source：ブリッジング統計解析報告書 第 1 版 図 1
横軸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を示す

2.7.3.3.3.1.5 多剤併用、多量投与、治療抵抗性の患者

P06238 試験では、多剤併用、多量投与、治療抵抗性の各被験者部分集団について解析した。多剤併用を、3 種類以上の抗精神病薬を服用していた被験者と定義した解析では、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、多剤併用被験者で-7.17±2.36、多剤併用のない被験者で-4.97±1.21 だった。多量投与を、ハロペリドール 18 mg/日あるいはクロルプロマジン 900 mg/日を超える量に相当する用量の薬剤を、ベースラインの 1 ヶ月以上前から服用していた被験者と定義した解析では、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、多量投与の被験者で-7.13±1.61、多量投与でない被験者で-4.19±1.45 だった。治療抵抗性を、2 種類以上の非定型抗精神病薬のクロルプロマジン換算 600 mg/日（ハロペリドール換算 12 mg/日）以上に相当する投与量で 4 週間以上治療を受け、症状軽減がない場合又はベースライン前 12 週間以内のクロザピン服用例と定義した解析では、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、治療抵抗性の被験者では-4.46±2.89、治療抵抗性ではない被験者では-5.78±1.11 だった。

これらの結果より、アセナピン 5 mg BID あるいは 10 mg BID の長期間投与は、多剤併用、多量投与、治療抵抗性の統合失調症患者でも、統合失調症の症状軽減をもたらすと考えられた。

2.7.3.3.3.2 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）と海外第 III 相短期投与試験（041021 試験、041022 試験、041023 試験）の部分集団解析結果の比較

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）と海外第 III 相短期投与試験（041021 試験、041022 試験、041023 試験）の、PANSS 合計スコアに基づくアセナピンの有効性評価の部分集団解析結果を比較する。

2.7.3.3.3.2.1 完了／中止が有効性に及ぼす影響

完了例及び中止例ごとの、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の部分集団解析結果を表 2.7.3-31に示す。P06124 試験の完了例では、アセナピン 5 mg BID 群、10 mg BID 群及びプラセボ群のいずれでも PANSS 合計スコアはベースラインより減少し、その減少量はアセナピン 5 mg BID 群及び 10 mg BID 群でプラセボ群より大きかった。P06124 試験の中止例では、アセナピン 5 mg BID 群及びプラセボ群で PANSS 合計スコアがベースラインより増加し、増加量はプラセボ群で大きかった。P06124 試験では、海外第 III 相短期投与試験と比較してアセナピン群に対するプラセボ群の中止率が高かった。また、プラセボ群において P06124 試験では海外第 III 相短期投与試験と比較して、中止例で PANSS 合計スコアの変化量が増加し、完了例で PANSS 合計スコアの変化量の減少が小さかった。

表 2.7.3-31 完了／中止例ごとの最終評価時点の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量の部分集団解析結果（P06124 試験、041021 試験、041022 試験、041023 試験）（FAS 集団及び ITT 集団）

P06124 試験		プラセボ	アセナピン 5 mg BID	アセナピン 10 mg BID
完了例				
被験者数		80	114	109
平均値		-12.89	-20.53	-23.28
標準偏差		17.45	14.68	18.55
標準誤差		1.95	1.37	1.78
95%信頼区間		-16.77, -9.00	-23.25, -17.80	-26.81, -19.76
プラセボ群との差	平均値	-	-7.64	-10.40
	標準誤差	-	2.46	2.49
	95%信頼区間	-	-12.49, -2.79	-15.29, -5.50
中止例				
被験者数		94	59	69
中止率 (%)		54.0	34.1	38.8
平均値		8.88	3.32	0.07
標準偏差		14.76	16.16	14.24
標準誤差		1.52	2.10	1.71
95%信頼区間		5.86, 11.91	-0.89, 7.53	-3.35, 3.49
プラセボ群との差	平均値	-	-5.56	-8.81
	標準誤差	-	2.49	2.38
	95%信頼区間	-	-10.47, -0.65	-13.49, -4.13

041021 試験		プラセボ	アセナピン 5 mg BID	アセナピン 10 mg BID	オランザピン 15 mg QD
完了例					
被験者数		50	60	51	58
平均値		-19.20	-17.95	-20.80	-20.57
標準偏差		14.65	15.05	16.00	14.38
標準誤差		2.07	1.94	2.24	1.89
95%信頼区間		-23.36, -15.04	-21.84, -14.06	-25.30, -16.30	-24.35, -16.79
プラセボ群との差	平均値	-	1.25	-1.60	-1.37
	標準誤差	-	2.88	2.99	2.90
	95%信頼区間	-	-4.42, 6.92	-7.49, 4.29	-7.08, 4.34
中止例					
被験者数		43	42	45	37
中止率 (%)		46.2	41.2	46.9	38.9
平均値		-0.91	-7.52	-4.38	-8.03
標準偏差		14.10	18.47	17.34	15.96
標準誤差		2.15	2.85	2.59	2.62
95%信頼区間		-5.25, 3.43	-13.28, -1.77	-9.59, 0.83	-13.35, -2.71
プラセボ群との差	平均値	-	-6.62	-3.47	-7.12
	標準誤差	-	3.59	3.53	3.71
	95%信頼区間	-	-13.71, 0.48	-10.45, 3.51	-14.46, 0.22

表 2.7.3-31 完了／中止例ごとの最終評価時点の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量の部分集団解析結果（P06124 試験、041021 試験、041022 試験、041023 試験）（FAS 集団及び ITT 集団）（続き）

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
完了例				
被験者数		48	41	42
平均値		-19.06	-16.17	-21.93
標準偏差		15.57	14.55	11.64
標準誤差		2.25	2.27	1.80
95%信頼区間		-23.58, -14.54	-20.76, -11.58	-25.56, -18.30
プラセボ群との差	平均値	-	2.89	-2.87
	標準誤差	-	3.00	2.98
	95%信頼区間	-	-3.04, 8.82	-8.76, 3.02
中止例				
被験者数		41	44	43
中止率 (%)		46.1	51.8	50.6
平均値		-2.71	-5.73	-2.53
標準偏差		15.16	15.29	13.90
標準誤差		2.37	2.31	2.12
95%信頼区間		-7.49, 2.08	-10.38, -1.08	-6.81, 1.74
プラセボ群との差	平均値	-	-3.02	0.17
	標準誤差	-	3.21	3.23
	95%信頼区間	-	-9.38, 3.34	-6.22, 6.56

041023 試験		プラセボ	アセナピン 5 mg BID	アセナピン 10 mg BID	ハロペリドール 4 mg BID
完了例					
被験者数		70	70	70	68
平均値		-18.36	-23.09	-23.09	-21.56
標準偏差		16.12	12.37	14.93	13.01
標準誤差		1.93	1.48	1.78	1.58
95%信頼区間		-22.20, -14.51	-26.04, -20.14	-26.64, -19.53	-24.71, -18.41
プラセボ群との差	平均値	-	-4.73	-4.73	-3.20
	標準誤差	-	2.40	2.40	2.42
	95%信頼区間	-	-9.45, -0.01	-9.45, -0.01	-7.96, 1.56
中止例					
被験者数		52	39	35	44
中止率 (%)		42.6	35.8	33.3	39.3
平均値		0.23	-2.92	2.23	-5.11
標準偏差		14.80	18.53	15.76	15.90
標準誤差		2.05	2.97	2.66	2.40
95%信頼区間		-3.89, 4.35	-8.93, 3.08	-3.18, 7.64	-9.95, -0.28
プラセボ群との差	平均値	-	-3.15	2.00	-5.34
	標準誤差	-	3.43	3.54	3.32
	95%信頼区間	-	-9.93, 3.62	-4.99, 8.99	-11.89, 1.21

Source: DE350Q151008-021_3.XLS Sheet 1、PMDA-request-20151008-Q21-021_023_0.XLS Sheet 1-3
被験者数及び中止率以外の数値は、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を示す

2.7.3.3.3.2.2 エピソード期間の有効性に及ぼす影響

P06124 試験では、エピソード期間 2 ヶ月以内の患者を選択したのに対し、041021 試験、041022 試験、041023 試験ではエピソード期間に上限を設けなかった。最終評価時点の PANSS 合計スコア及び変化量についてのエピソード期間の部分集団解析結果を表 2.7.3-32に示す。P06124 試験では、「2 週

間未満」、「2 週間以上 1 ヶ月未満」、「1 ヶ月以上 2 ヶ月未満」の各層でアセナピン投与群はプラセボ群より大きい変化量を示した。041021 試験及び 041023 試験では、「2 週間以上 1 ヶ月未満」の層で、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群並びに実薬対照群（オランザピン投与群）はプラセボ群より大きい変化量を示した。041022 試験では、アセナピン群及び実薬対照群とも、プラセボ群との差に PANSS 合計スコア及び変化量の明確な差を示さなった。

表 2.7.3-32 最終評価時点の PANSS 合計スコア及び変化量についてのエピソード期間の部分集団解析結果（P06124 試験、041021 試験、041022 試験、041023 試験）

P06124 試験		プラセボ	アセナピン 5 mg BID	アセナピン 10 mg BID
2 週間未満				
被験者数		47	34	32
平均値		-3.36	-9.62	-12.09
標準偏差		21.60	18.09	22.97
標準誤差		3.15	3.10	4.06
95%信頼区間		-9.70, 2.98	-15.93, -3.31	-20.37, -3.81
プラセボ群との差	平均値	-	-6.26	-8.73
	標準誤差	-	4.73	4.82
	95%信頼区間	-	-15.64, 3.12	-18.28, 0.82
2 週間以上 1 ヶ月未満				
被験者数		47	59	54
平均値		0.36	-13.34	-12.54
標準偏差		20.05	21.14	18.00
標準誤差		2.92	2.75	2.45
95%信頼区間		-5.52, 6.25	-18.85, -7.83	-17.45, -7.62
プラセボ群との差	平均値	-	-13.70	-12.90
	標準誤差	-	3.87	3.95
	95%信頼区間	-	-21.35, -6.05	-20.70, -5.10
1 ヶ月以上 2 ヶ月未満				
被験者数		80	79	92
平均値		-0.69	-12.81	-15.97
標準偏差		17.61	17.74	20.94
標準誤差		1.97	2.00	2.18
95%信頼区間		-4.61, 3.23	-16.78, -8.84	-20.30, -11.63
プラセボ群との差	平均値	-	-12.12	-15.28
	標準誤差	-	3.00	2.90
	95%信頼区間	-	-18.04, -6.21	-20.98, -9.58

表 2.7.3-32 最終評価時点の PANSS 合計スコア及び変化量についてのエピソード期間の部分集団解析結果（P06124 試験、041021 試験、041022 試験、041023 試験）（続き）

041021 試験		プラセボ	アセナピン 5 mg BID	アセナピン 10 mg BID	オランザピン 15 mg QD
2 週間未満					
被験者数		14	20	20	24
平均値		-15.71	-11.90	-16.50	-19.67
標準偏差		26.86	22.18	26.43	23.17
標準誤差		7.18	4.96	5.91	4.73
95%信頼区間		-31.22, -0.21	-22.28, -1.52	-28.87, -4.13	-29.45, -9.88
プラセボ群との差	平均値	-	3.81	-0.79	-3.95
	標準誤差	-	8.53	8.53	8.23
	95%信頼区間	-	-13.18, 20.81	-17.78, 16.21	-20.36, 12.45
2 週間以上 1 ヶ月未満					
被験者数		32	34	30	37
平均値		-6.25	-15.26	-10.90	-15.30
標準偏差		13.39	15.71	15.84	11.65
標準誤差		2.37	2.69	2.89	1.92
95%信頼区間		-11.08, -1.42	-20.75, -9.78	-16.82, -4.98	-19.18, -11.41
プラセボ群との差	平均値	-	-9.01	-4.65	-9.05
	標準誤差	-	3.49	3.60	3.42
	95%信頼区間	-	-15.92, -2.11	-11.77, 2.47	-15.81, -2.28
1 ヶ月以上 6 ヶ月未満					
被験者数		31	31	28	22
平均値		-12.19	-10.77	-13.93	-12.05
標準偏差		15.03	17.31	16.87	13.12
標準誤差		2.70	3.11	3.19	2.80
95%信頼区間		-17.70, -6.68	-17.12, -4.43	-20.47, -7.39	-17.86, -6.23
プラセボ群との差	平均値	-	1.42	-1.74	0.15
	標準誤差	-	4.02	4.13	4.41
	95%信頼区間	-	-6.55, 9.39	-9.92, 6.44	-8.60, 8.89
6 ヶ月以上 12 ヶ月未満					
被験者数		3	5	2	5
平均値		-14.67	-19.60	-21.00	-14.40
標準偏差		25.58	14.74	1.41	13.32
標準誤差		14.77	6.59	1.00	5.95
95%信頼区間		-78.21, 48.88	-37.90, -1.30	-33.71, -8.29	-30.93, 2.13
プラセボ群との差	平均値	-	-4.93	-6.33	0.27
	標準誤差	-	11.84	14.79	11.84
	95%信頼区間	-	-30.98, 21.12	-38.90, 26.23	-25.78, 26.32
12 ヶ月を超える					
被験者数		12	11	16	6
平均値		-13.00	-15.91	-10.56	-13.33
標準偏差		14.52	13.46	15.54	19.26
標準誤差		4.19	4.06	3.88	7.86
95%信頼区間		-22.23, -3.77	-24.95, -6.87	-18.84, -2.28	-33.55, 6.88
プラセボ群との差	平均値	-	-2.91	2.44	-0.33
	標準誤差	-	6.39	5.85	7.65
	95%信頼区間	-	-15.81, 10.00	-9.37, 14.24	-15.79, 15.12

表 2.7.3-32 最終評価時点の PANSS 合計スコア及び変化量についてのエピソード期間の部分集団解析結果（P06124 試験、041021 試験、041022 試験、041023 試験）（続き）

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
2 週間未満				
被験者数		14	15	10
平均値		-16.64	-20.80	-14.80
標準偏差		16.52	12.21	15.41
標準誤差		4.42	3.15	4.87
95%信頼区間		-26.18, -7.10	-27.56, -14.04	-25.82, -3.78
プラセボ群との差	平均値	-	-4.16	1.84
	標準誤差	-	5.46	6.08
	95%信頼区間	-	-15.23, 6.92	-10.50, 14.18
2 週間以上 1 ヶ月未満				
被験者数		36	26	39
平均値		-11.69	-7.69	-13.21
標準偏差		18.44	15.53	15.97
標準誤差		3.07	3.05	2.56
95%信頼区間		-17.93, -5.45	-13.96, -1.42	-18.38, -8.03
プラセボ群との差	平均値	-	4.00	-1.51
	標準誤差	-	4.32	3.88
	95%信頼区間	-	-4.57, 12.58	-9.21, 6.19
1 ヶ月以上 6 ヶ月未満				
被験者数		28	32	23
平均値		-10.54	-9.88	-11.96
標準偏差		18.12	16.19	17.25
標準誤差		3.42	2.86	3.60
95%信頼区間		-17.56, -3.51	-15.71, -4.04	-19.42, -4.50
プラセボ群との差	平均値	-	0.66	-1.42
	標準誤差	-	4.44	4.83
	95%信頼区間	-	-8.17, 9.49	-11.02, 8.18
6 ヶ月以上 12 ヶ月未満				
被験者数		2	5	4
平均値		-16.00	-5.60	-20.00
標準偏差		2.83	22.96	10.86
標準誤差		2.00	10.27	5.43
95%信頼区間		-41.41, 9.41	-34.11, 22.91	-37.29, -2.71
プラセボ群との差	平均値	-	10.40	-4.00
	標準誤差	-	14.70	15.22
	95%信頼区間	-	-23.51, 44.31	-39.10, 31.10
12 ヶ月を超える				
被験者数		9	7	9
平均値		-5.00	-8.43	-1.33
標準偏差		13.04	9.47	13.80
標準誤差		4.35	3.58	4.60
95%信頼区間		-15.02, 5.02	-17.18, 0.33	-11.94, 9.28
プラセボ群との差	平均値	-	-3.43	3.67
	標準誤差	-	6.28	5.88
	95%信頼区間	-	-16.46, 9.61	-8.53, 15.86

表 2.7.3-32 最終評価時点の PANSS 合計スコア及び変化量についてのエピソード期間の部分集団解析結果（P06124 試験、041021 試験、041022 試験、041023 試験）（続き）

041023 試験		プラセボ	アセナピン 5 mg BID	アセナピン 10 mg BID	ハロペリドール 4 mg BID
2 週間未満					
被験者数		30	26	26	27
平均値		-12.87	-19.19	-13.85	-14.30
標準偏差		16.77	12.64	18.99	18.14
標準誤差		3.06	2.48	3.73	3.49
95%信頼区間		-19.13, -6.60	-24.30, -14.09	-21.52, -6.17	-21.47, -7.12
プラセボ群との差	平均値	-	-6.33	-0.98	-1.43
	標準誤差	-	4.51	4.51	4.46
	95%信頼区間	-	-15.27, 2.61	-9.92, 7.96	-10.28, 7.42
2 週間以上 1 ヶ月未満					
被験者数		36	24	25	26
平均値		-8.36	-13.83	-21.28	-20.12
標準偏差		16.03	18.94	17.56	16.84
標準誤差		2.67	3.87	3.51	3.30
95%信頼区間		-13.79, -2.94	-21.83, -5.84	-28.53, -14.03	-26.92, -13.31
プラセボ群との差	平均値	-	-5.47	-12.92	-11.75
	標準誤差	-	4.54	4.48	4.43
	95%信頼区間	-	-14.47, 3.52	-21.81, -4.03	-20.54, -2.97
1 週間以上 6 ヶ月未満					
被験者数		34	39	37	35
平均値		-9.00	-15.97	-11.22	-13.91
標準偏差		20.10	18.40	21.52	15.16
標準誤差		3.45	2.95	3.54	2.56
95%信頼区間		-16.01, -1.99	-21.94, -10.01	-18.39, -4.04	-19.12, -8.71
プラセボ群との差	平均値	-	-6.97	-2.22	-4.91
	標準誤差	-	4.45	4.50	4.57
	95%信頼区間	-	-15.77, 1.82	-11.12, 6.69	-13.94, 4.11
6 ヶ月以上 12 ヶ月未満					
被験者数		12	9	9	7
平均値		-10.58	-21.44	-13.33	-18.86
標準偏差		21.60	15.83	13.87	17.32
標準誤差		6.23	5.28	4.62	6.55
95%信頼区間		-24.31, 3.14	-33.61, -9.28	-24.00, -2.67	-34.88, -2.83
プラセボ群との差	平均値	-	-10.86	-2.75	-8.27
	標準誤差	-	7.86	7.86	8.47
	95%信頼区間	-	-26.85, 5.12	-18.73, 13.23	-25.51, 8.97
12 ヶ月を超える					
被験者数		10	11	8	17
平均値		-15.30	-7.55	-13.88	-9.59
標準偏差		18.73	22.93	19.15	13.32
標準誤差		5.92	6.91	6.77	3.23
95%信頼区間		-28.70, -1.90	-22.95, 7.86	-29.88, 2.13	-16.44, -2.74
プラセボ群との差	平均値	-	7.75	1.42	5.71
	標準誤差	-	7.93	8.60	7.23
	95%信頼区間	-	-8.24, 23.75	-15.94, 18.79	-8.88, 20.30

Source: DE350Q150824-010_3.XLS Sheet 1、PMDA-request-20150824-Q10-041023_0.XLS Sheet 1-3
被験者数以外の数値は、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を示す
P06124 試験結果では表記載内容以外にアセナピン 5 mg BID 群にエピソード期間が 2 ヶ月を超える 1 例が存在した（ベースラインからの変化量-18.00）
041021 試験では表記載内容以外に、プラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群、オランザピン 15 mg QD 群にデータなしが各 1 名存在した

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

用法

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（25546 試験）。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 日以内に定常状態濃度に達した（25542 試験及び 25546 試験）。

日本人健康成人男性にアセナピン 5 mg を単回舌下投与した試験の結果を表 2.7.3-33に示す。アセナピンの $t_{1/2}$ は 17.1 時間（平均値）であった。

これらのことから、1 日 2 回投与が妥当であると考えた。

表 2.7.3-33 日本人健康成人における単回舌下投与時のアセナピンの薬物動態学的パラメータ（25546 試験）

用量 (mg)	n	t_{max} a) (hr)	C_{max} b) (ng/mL)	$t_{1/2}$ b) (hr)	$AUC_{0-\infty}$ b) (ng·hr/mL)
5	6	1.25 (0.50-4.03)	3.31 (51.7)	17.1 (35.7)	26.4 (30.1)

Source：25546 CSR Table 15

n：被験者数、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、C_{max}：最高血漿中濃度、$t_{1/2}$：消失半減期

$AUC_{0-\infty}$：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

a) 中央値（最小値-最大値）、b) 平均値（変動係数%）

短期投与での用量

固定用量で実施された P06124 試験及び 041023 試験では、開始用量は 5 mg BID だった。これらの試験で、アセナピン 5 mg BID 群の PANSS 合計スコアは、最終評価時点でベースラインから減少し、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。P06124 試験では、5 mg BID 群と同様に 10 mg BID 群でも、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は、プラセボ群に比較して有意に大きかった。アセナピン 5 mg BID 群及び 10 mg BID 群のプラセボ群との PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均（括弧内 95%信頼区間）は-11.29（-15.42, -7.16）、及び-13.22（-17.33, -9.12）であり、アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の効果は同程度と考えた。したがって、急性期の治療では、5 mg BID を開始用量及び維持用量として選択することが適切であると考えた。

長期投与での用量

国内外の有効性評価の検証試験でのアセナピンの用量は、5 mg BID 及び 10 mg BID の固定用量、あるいは可変用量として 5 mg BID 又は 10 mg BID の選択とした。日本人を含むアジア人を対象とした可変用量長期投与試験のアセナピン用量のデータを表 2.7.3-34に示す。

P06125 試験では、アセナピン 5/10 mg BID 群及びプラセボ－アセナピン群で、最頻服用量が 10 mg BID だった被験者はそれぞれ 58.8%及び 57.1%、最終服用量が 10 mg BID だった被験者はそれぞれ 58.8%及び 57.1%だった。P06238 試験では、最頻服用量が 10 mg BID だった被験者は 14.6%、最終服用量が 10 mg BID だった被験者は 26.1%だった。P06238 試験の部分集団での最頻服用量別及び最終服用量別の被験者数を表 2.7.3-35に示す。全体解析結果及び各部分集団（残遺型、多剤併用、多量投与、治療抵抗性、高齢者）の解析結果のいずれでも、最頻服用量及び最終服用量は 5 mg BID の方が多かったが、10 mg BID が選択される患者も、最頻服用量として 7.5%～25.7%、最終服用量として 18.8%～40.0%存在した。

表 2.7.3-34 投与用量：長期投与試験（P06125 試験及び P06238 試験）（AST 集団）

			P06125 試験		P06238 試験
			プラセボ-アセナピン 5/10 mg BID (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=157)	アセナピン 5/10 mg BID (N=157)
可変用量期被験者数			28	136	157
投与用量（mg/日）	平均値（標準偏差）		15.18 (4.66)	15.31 (4.46)	11.36 (3.32)
	中央値		17.48	17.54	9.99
	範囲		9.50-20.00	8.75-20.89	5.00-19.79
被験者数	最頻服用量	5 mg BID	12 (42.9)	56 (41.2)	134 (85.4)
		10 mg BID	16 (57.1)	80 (58.8)	23 (14.6)
	最終服用量	5 mg BID	12 (42.9)	56 (41.2)	116 (73.9)
		10 mg BID	16 (57.1)	80 (58.8)	41 (26.1)

Source：P06125 CSR 表 12.1-6、表 12.1-7、P06238 CSR 表 12.1-7、表 12.1-8
アセナピン 5/10 mg BID：アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を投与した被験者
被験者数は最頻服用量あるいは最終服用量でアセナピン各用量を服用した被験者数を示し、括弧内は可変用量期被験者数あたりの割合（%）を示す

表 2.7.3-35 最終服用量別及び最頻服用量別の被験者数：P06238 試験（AST 集団、部分集団）

		P06238 試験				
		残遺型 N=80	多剤併用 N=36	多量投与 N=69	治療抵抗性 N=35	高齢者 N=53
最頻服用量	5 mg BID	74 (92.5)	31 (86.1)	53 (76.8)	26 (74.3)	46 (86.8)
	10 mg BID	6 (7.5)	5 (13.9)	16 (23.2)	9 (25.7)	7 (13.2)
最終服用量	5 mg BID	65 (81.3)	27 (75.0)	43 (62.3)	21 (60.0)	40 (75.5)
	10 mg BID	15 (18.8)	9 (25.0)	26 (37.7)	14 (40.0)	13 (24.5)

Source：P06238 CSR 表 12.1-10
数値は最頻用量あるいは最終用量でアセナピン各用量を服用した被験者数を示し、括弧内は可変用量期被験者数あたりの割合（%）を示す

海外のアセナピン可変用量での長期投与試験の 1 日服用量を表 2.7.3-36に示した。

急性増悪期の統合失調症患者を対象とした短期投与試験の継続試験（041512 試験、041513 試験）では、アセナピン 5/10 mg BID 群の 1 日服用量の中央値は 17.9 mg 及び 15.7 mg で、10 mg BID を選択する被験者も存在した。オランザピンを対照とした長期投与試験（25517 試験及び 25520 試験を合わせた集計）では、1 日服用量の中央値は 10.9 mg で、5 mg BID が投与された被験者が多かった。再燃防止試験（A7501012 試験）では 1 日服用量の中央値は 19.8 mg で、10 mg BID が投与された被験者が多く存在した。陰性症状が優勢な患者を対象とした試験の 1 日用量の中央値は、25543 試験と 25544 試験を合わせた集計結果では 18.7 mg、A7501013 試験と A7501014 試験を合わせた集計結果では 20 mg であり、いずれも 10 mg BID が投与された被験者が多く存在した。

以上のことから、統合失調症に対するアセナピンの長期投与では、維持用量として 5 mg BID が推奨されるが、患者の症状によっては 10 mg BID まで増量することが有効である場合もあると考えられた。

表 2.7.3-36 1 日服用量：海外アセナピン可変用量長期投与試験（25543 試験、25544 試験、A7501013 試験、A7501014 試験、25517 試験、25520 試験、041513 試験、041512 試験）（AST 集団）

試験の分類	試験	1 日服用量（mg/日）		
		平均値（標準偏差）	中央値	範囲
短期投与試験からの継続試験	041512	P/A 12.5 (4.7) A/A 15.9 (4.2)	P/A 10.6 A/A 17.9	P/A 5.0-19.6 A/A 0.0-20.0
	041513	P/A 12.1 (4.3) A/A 14.4 (4.6)	P/A 10.0 A/A 15.7	P/A 6-19 A/A 5-20
オランザピンを対照とした長期投与試験とその継続試験	25517 + 25520	13.4 (4.05)	10.9	9-20
再燃防止試験	A7501012	17.6(4.17)	19.8	9-26
陰性症状が優勢な患者を対象とした試験とその継続試験	25543 + 25544	15.9 (4.66)	20	10-21
	A7501013 + A7501014	16.0 (4.26)	18.7	8-21

Source: 25543 CSR Table 14、25544 CSR Table 12、A7501013 CSR Table 11、A7501014 CSR Table 10、A7501012 Section 11.3.4、25517 CSR Table 22、25520 CSR Table 21、041513 CSR Table 15、041512 CSR Table 15
いずれの試験も二重盲検下での用量選択結果を示す（A7501012 試験は二重盲検期の数値）
P/A：プラセボ／アセナピン群、A/A：アセナピン 5/10 mg BID 群

投与時期（飲水、食事の影響）（2.7.1.3.3 参照）

アセナピンの薬物動態に及ぼす飲水の影響として、アセナピン 10 mg を反復投与した健康成人での定常状態の血中アセナピン濃度について検討したところ、アセナピン投与後 5 分又は 2 分時点で水を摂取したときには、アセナピンの AUC がそれぞれ約 10%及び 20%減少した（25537 試験）。アセナピンの薬物動態に及ぼす食事の影響について、健康成人で、アセナピン 5 mg の舌下投与前又は投与後 4 時間の時点で高脂肪食を摂取したとき、アセナピン曝露量が約 10% ~ 20%減少した（041029 試験）。

飲食がアセナピンの生物学的利用率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、特に投与直後の飲食は避けるべきと考えた。有効性及び安全性を検討した臨床試験では、患者は服用後少なくとも 10 分間は水分及び食事の摂取を避けるよう指導された。以上のことから、使用上の注意に「本剤の舌下投与後 10 分間は飲食しないこと」を設定することが適切であると考えた。

投与中止及び減量（2.7.4.5.7 参照）

再燃防止効果を検討した A7501012 試験では、アセナピン反復投与後にプラセボ対照二重盲検を実施した。この際、アセナピン投与からプラセボ投与に切り替えた群で、アセナピン治療の中止後に発現した有害事象（基本語）の発現率は全て 20%未満であり、治療後の重篤な有害事象発現率は全て 5%未満であった。

腎機能障害患者（2.7.2.3.8.1 参照）

軽度腎機能低下者にアセナピン 5 mg を単回舌下投与した後のアセナピンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、腎機能正常者より約 30%高かったが、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。これらのことから、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、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と考えた。

肝機能障害患者（2.7.2.3.8.2 参照）

重度の肝機能低下者ではアセナピン 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ことから、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。中等度の肝機能低下者では、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 倍に増加したため、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ず、軽度の肝機能障害患者に対する用量調整の必要はない。

年齢（2.7.2.3.8.3 参照）

高齢精神疾患患者（65 歳以上）におけるアセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の薬物動態を検討した結果、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。また、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（A7501021 試験）。このことから、高齢者への投与にあたっては、慎重な投与が必要である。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

日本人を対象とした 2 つのアセナピン長期投与試験は、いずれも可変用量・非盲検試験として実施した比較対照試験終了後の継続試験（P06125 試験）と、選択・除外基準の異なる非盲検試験（P06238 試験）だった。日本人を対象とした長期比較対照試験は実施していない。

P06125 試験では、Kaplan-Meier 法による効果消失までの期間の中央値は、アセナピン 5/10 mg BID 群 177 日、プラセボーアセナピン群 357 日だった。海外短期第 III 相試験の継続長期投与試験での効果消失までの期間の中央値は、041512 試験ではアセナピン 5/10 mg BID 群 29 日（プラセボーアセナピン BID 群 42 日）、オランザピン 5-20 mg QD 群 29 日であり、041513 試験ではアセナピン 5/10 mg BID 群 31.0 日（プラセボーアセナピン BID 群 57.0 日）、ハロペリドール 2-8 mg BID 群 85.0 日だった。これらのことよりアセナピンは他の抗精神病薬と同程度の期間、効果が持続すると考えられる。

また、日本人を対象とした長期投与試験 P06238 試験の結果では、残遺型、多剤併用、多量投与、治療抵抗性あるいは 65 歳以上の統合失調症患者からなる被験者集団への最長 1 年間投与の結果、主要評価項目である PANSS 合計スコアは経時的に減少し、ベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）は、Week 52 で-11.08±1.36、最終評価時点で-5.48±1.08 だった。

以上のことから、アセナピンは、統合失調症のいずれの病型についても、長期投与で有効性は持続し、耐薬性を生じにくいと考えられた。

2.7.3.6 付録

有効性評価試験の一覧表

日本人を含むアジア人を対象とした有効性評価試験、及び海外実施試験の結果の一覧表を以下に示す。

表 2.7.3-37 日本人を含むアジア人を対象とした有効性評価試験の結果の一覧表

短期投与試験

試験番号 添付資料番号	投与群	解析対象例数	PANSS 合計スコア ベースライン	主要評価項目 a)		p 値 b) （プラセボとの対比較）
				最小二乗平均 b	標準誤差	
P06124 【5.3.5.1-01】	アセナピン 5 mg BID	173	94.23	-12.24	1.55	< 0.0001
	アセナピン 10 mg BID	178	92.83	-14.17	1.50	< 0.0001
	プラセボ	174	94.51	-0.95	1.53	-

長期投与試験

試験番号 添付資料番号	投与群	解析対象例数	主要評価項目 c)	
			中央値	95%信頼区間
P06125 d) 【5.3.5.1-02】	プラセボ-アセナピン 5/10 mg BID	25	357 日	18, -
		19	53 日	14, -
	アセナピン 5/10 mg BID	101	177 日	91, -
		52	368 日	229, -

試験番号 添付資料番号	投与群	解析対象例数	評価項目：PANSS 合計スコア		
			ベースライン	変化量	標準誤差
P06238 【5.3.5.2-01】	アセナピン 5/10 mg BID	153	90.2	-5.48	1.08

Source : P06124 CSR 表 11.4-1、表 14.2-1、P06125 CSR 図 11.1-1、表 11.4-1、表 11.4-2、P06238 CSR 表 11.4-1、表 14.2-1

a) 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

b) ANCOVA による解析結果

c)PANSS レスポンダーの効果消失までの期間（日数）（Kaplan-Meier）

d)上段は短期投与試験終了時レスポンダー（ベースラインより PANSS 合計スコア減少が 30%以上）、
下段は短期投与試験終了時ノンレスポンダー（ベースラインからの PANSS 合計スコア減少が 30%未満）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

表 2.7.3-38 海外短期投与試験

試験番号 添付資料番号	投与群	解析対象例数	PANSS 合計スコア ベースライン	主要評価項目 a)		p 値 b) （プラセボとの対比較）
				最小二乗平均 b)	標準誤差	
041004 【5.3.5.1-05】	アセナピン 5 mg BID	58	96.48	-15.86	2.62	0.0024
	リスペリドン 3 mg BID	56	92.18	-10.93	2.67	0.1186
	プラセボ	60	92.43	-5.27	2.30	-
041021 【5.3.5.1-06】	アセナピン 5 mg BID	102	90.8	-14.5	1.59	0.2556 c)
	アセナピン 10 mg BID	96	93.2	-13.4	1.63	0.3046 c)
	オランザピン 15 mg QD	95	92.6	-16.5	1.64	0.0168
	プラセボ	93	93.7	-11.1	1.64	-
041022 【5.3.5.1-07】	アセナピン 5/10 mg BID	85	86.8	-9.4	1.73	0.8424
	オランザピン 10-20 mg QD	85	86.5	-11.5	1.72	0.5044
	プラセボ	89	84.7	-9.9	1.73	-
041023 【5.3.5.1-08】	アセナピン 5 mg BID	109	88.9	-16.2	1.66	0.0290 c)
	アセナピン 10 mg BID	105	89.4	-14.9	1.69	0.0680 c)
	ハロペリドール 4 mg BID	112	88.5	-15.4	1.63	0.0342
	プラセボ	122	89.0	-10.7	1.57	-

Source：041004 CSR Table 16、041021 CSR Table 15、041022 CSR Table 16、041023 CSR Table 16
a) 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
b) 041004 は算術平均及び t-test による p 値、041021 及び 041022 は ANCOVA による解析結果
c) 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
アセナピン 5/10 mg BID：アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を投与した被験者
オランザピン 10-20 mg BID：オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者
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

表 2.7.3-39 海外短期投与試験の継続試験

試験番号 添付資料番号	投与群	解析対象例数	主要評価項目 a)	
			中央値	95%信頼区間
041512 【5.3.5.1-10】	プラセボ-アセナピン 5/10 mg BID	24	42 日	16.0, 169.0
	アセナピン 5/10 mg BID	46	29 日	13.0, 85.0
	オランザピン 5-20 mg QD	36	29 日	9.0, 87.0
041513 【5.3.5.1-11】	プラセボ-アセナピン 5/10 mg BID	30	57.0 日	15.0, 111.0
	アセナピン 5/10 mg BID	65	31.0 日	28.0, 140.0
	ハロペリドール 2-8 mg BID	29	85.0 日	15.0, 118.0

Source：041512 CSR Table 11.5.1.2、041513 CSR Table 11.5.1.2
a) PANSS レスポンダーの効果消失までの期間（日数）（Kaplan-Meier）
アセナピン 5/10 mg BID：アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を投与した被験者
オランザピン 5-20 mg QD：オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者
ハロペリドール 2-8 mg BID：ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者

表 2.7.3-40 海外再燃防止試験

試験番号 添付資料番号	投与群	解析対象例数	主要評価項目 a)		p 値 （プラセボとの対比較）
			中央値	95%信頼区間	
A7501012 【5.3.5.1-14】	アセナピン 5/10 mg BID	191	-	-	< 0.0001
	プラセボ	191	156 日	113, -	-

Source：A7501012 CSR Section 11.5.1.1、Section 11.5.1.2
a) PANSS 合計スコアの二重盲検期の再燃までの期間（日数）（Kaplan-Meier）

表 2.7.3-41 陰性症状が優勢な患者を対象とした海外長期投与試験

試験番号	投与群	解析対象例数	NSA 合計スコア ベースライン	主要評価項目 a)		p 値 b) （プラセボとの対比較）
				最小二乗平均 b)	標準誤差	
25543	アセナピン 5/10 mg BID	216	59.9	-12.2	0.81	0.7869
	オランザピン 5-20 mg QD	217	60.2	-12.5	0.76	-
25544	アセナピン 5/10 mg BID	122	61.7	-16.9	0.98	0.2344
	オランザピン 5-20 mg QD	157	60.4	-15.4	0.85	-
A7501013	アセナピン 5/10 mg BID	234	60.1	-9.7	0.95	0.7177
	オランザピン 5-20 mg QD	218	61.1	-9.2	0.89	-
A7501014	アセナピン 5/10 mg BID	83	62.3	-15.8	1.48	0.0148
	オランザピン 5-20 mg QD	110	61.0	-11.0	1.27	-

Source：25543 CSR Table 17、Table 11.5.1.1.4、25544 CSR Table 16、Table 11.5.1.2.1、A7501013 CSR Table 13、Section 11.5.1.1、A7501014 CSR Table 12、Section 11.5.1.3

a) NSA 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

b) MMRM による解析結果

ベースライン：25543 試験及び A7501013 試験では、被験薬投与前の最終評価時点のスコアをベースラインとし、継続試験である 25544 試験及び A7501014 試験では、それぞれの先行試験である 25543 試験及び A7501013 試験の被験薬投与前の最終評価時点のスコアをベースラインとした

アセナピン 5/10 mg BID：アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を投与した被験者

オランザピン 5-20 mg BID：オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者

MMRM：NSA 合計スコアのベースラインからの変化量を反応変数、投与群、施設、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を説明変数、ベースラインの NSA 合計スコア、陰性症状の持続期間を共変量とするモデルを用いた

表 2.7.3-42 オランザピンを対照とした長期投与試験

試験番号	投与群	解析対象例数	主要評価項目：PANSS 合計スコア		
			ベースライン	変化量 平均値	標準偏差
25517	アセナピン 5/10 mg BID	869	92.1	-21.0	22.78
	オランザピン 10-20 mg QD	297	92.1	-27.5	21.96
25520	アセナピン 5/10 mg BID	267	90.6	-35.4	17.40
	オランザピン 10-20 mg QD	147	90.5	-36.1	16.55

Source: 25517 CSR Table 28、25520 CSR Table 27

ベースライン:25517 試験は、被験薬投与前の最終評価時点のスコアをベースラインとし、継続試験である 25520 試験は、先行試験である 25517 試験の被験薬投与前の最終評価時点のスコアをベースラインとした

アセナピン 5/10 mg BID：アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を投与した被験者

オランザピン 10-20 mg BID：オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者

海外実施試験の要約

1) 041002 試験【5.3.5.1-04】
・表題：アセナピン舌下錠の急性期統合失調症患者での二重盲検、5 群、固定用量、実薬対照、プラセボ対照、用量設定試験
・目的：PANSS の合計スコアで評価した統合失調症症状の治療に対する、アセナピンの 3 用量の有効性をプラセボと比較する。
・デザイン：実薬及びプラセボ対照二重盲検比較、5 群、固定用量、6 週間投与、用量設定試験
・主要組入れ基準：DSM-IV により統合失調症と診断され、急性増悪が認められた被験者
・計画被験者数：二重盲検投与期割付：300 名（各群 60 名）
・用法・用量：アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID 又はプラセボ舌下錠、及びリスペリドン 3 mg BID カプセル又はプラセボカプセルを投与した。アセナピンは用量漸増期（1～5 日）に 1 日量として 0.2～0.4 mg ずつ増量した。
・投与期間：6 週間
・結果：最終評価時点での PANSS 合計スコアのベースラインからの平均変化量は、アセナピン 0.2 mg BID 群、0.4 mg BID 群及び 0.8 mg BID 群のいずれもプラセボ群と同程度であった。実薬対照のリスペリドン（3 mg）群では、PANSS 合計スコアは最終評価時点でベースラインから減少し、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。

2) 041013 試験【5.3.5.1-03】
・表題：アセナピン舌下錠の急性期統合失調症患者での二重盲検、3 群、固定用量、プラセボ対照、用量設定試験
・目的：統合失調症の治療で、2 用量のアセナピンを投与したときの有効性を PANSS 合計スコアで評価し、プラセボと比較する。
・デザイン：二重盲検、3 群、固定用量、プラセボ対照、用量設定試験
・主要組入れ基準：統合失調症の急性増悪が認められた被験者
・計画被験者数：180 名（各群 60 名）
・用法・用量：アセナピン 1.6 mg BID、2.4 mg BID 又はプラセボを投与した。アセナピンは用量漸増期（1～6 日）に 1 日量として 0.4～1.6 mg ずつ増量した。
・投与期間：6 週間
・結果：最終評価時点での PANSS 合計スコアのベースラインからの平均変化量は、アセナピン 1.6 mg BID 群及び 2.4 mg BID 群共にプラセボ群に対して統計学的に有意な差を示さなかった。

3) 041004 試験【5.3.5.1-05】
・表題：アセナピン舌下錠の急性増悪期統合失調症患者でのリスペリドン及びプラセボ対照、無作為化、二重盲検、固定用量、6 週間投与による有効性及び安全性評価試験
・目的：アセナピン 5 mg BID の有効性を、PANSS 合計スコアで評価し、リスペリドン 3 mg BID 及びプラセボと比較する。
・デザイン：無作為化、二重盲検、固定用量、プラセボ及び実薬対照
・主要組入れ基準：DSM-IV により統合失調症と診断され、急性増悪が認められた被験者
・計画被験者数：180 名（各群 60 名）

・用法・用量：アセナピン 5 mg BID 群では、5 日間をかけて最終用量まで漸増した。リスペリドン投与群では、3 日間をかけて最終用量まで漸増した。
・投与期間：6 週間
・結果：アセナピン 5 mg BID 群では、PANSS 合計スコアは、Visit 2 以降でベースラインから減少し、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。リスペリドン 3 mg BID 群では、プラセボ群と比較していずれの Visit でも PANSS 合計スコアの減少量は大きかったが、統計学的に有意な差は示さなかった。

4) 041021 試験【5.3.5.1-06】
・表題：アセナピンの急性増悪期統合失調症患者での多施設共同、無作為化、二重盲検、固定用量、6 週間投与、プラセボ及びオランザピン対照、有効性及び安全性評価試験
・目的：統合失調症治療におけるアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の有効性を PANSS 合計スコアで評価し、プラセボと比較する。
・デザイン：無作為化、二重盲検、固定用量、プラセボ及び実薬対照、多施設共同、有効性試験
・主要組入れ基準：統合失調症の急性増悪が認められた被験者
・計画被験者数：404 名（各群 101 名）
・用法・用量：朝に 4 錠（オランザピン錠若しくはオランザピンプラセボ：3 錠、アセナピン若しくはアセナピンプラセボ：1 錠）、夜に 1 錠（アセナピン又はアセナピンプラセボ）の治験薬を投与した。アセナピン 10 mg BID で 1 日、オランザピン 15 mg QD で 7 日間の漸増期間を設けた。
・投与期間：6 週間試験
・結果：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ついて、アセナピン 5 mg BID 群及び 10 mg BID 群は、いずれもプラセボ群との間に統計学的に有意な差を示さなかった。これに対し、オランザピン実薬対照群は、最終評価時点で PANSS 合計スコアのベースラインから最終評価時点までの平均変化量にプラセボ群と統計学的に有意な差を示した。

5) 041022 試験【5.3.5.1-07】
・表題：アセナピンの急性増悪期統合失調症患者での多施設共同、無作為化、二重盲検、可変用量、6 週間投与、プラセボ及びオランザピン対照、有効性及び安全性評価試験
・目的：統合失調症治療におけるアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の有効性を PANSS 合計スコアで評価し、プラセボと比較する。
・デザイン：無作為化、二重盲検、可変用量、プラセボ及び実薬対照、多施設共同、有効性試験
・主要組入れ基準：統合失調症の急性増悪が認められた被験者
・計画被験者数：258 名（各群 86 名）
・用法・用量：被験者には、最初の 7 日間はプラセボ、アセナピン 5 mg BID 又はオランザピン 10 mg QD を投与し、8 日目以降は忍容性と効果に応じて、アセナピン 5 ~ 10 mg BID、オランザピン 10/20 mg QD の用量範囲で調整できることとした。
・投与期間：6 週間
・結果：最終評価時点の PANSS 合計スコアのベースラインから変化量について、アセナピン 5/10 mg BID 群及びオランザピン 10/20 mg QD 実薬対照群のいずれも、プラセボ群との間に、統計学的に有意な差は示さなかった。

6) 041023 試験【5.3.5.1-08】

・表題：アセナピンの急性増悪期統合失調症患者での多施設共同、無作為化、二重盲検、固定用量、6 週間投与、プラセボ及びハロペリドール対照、有効性及び安全性評価試験
・目的：統合失調症治療におけるアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の有効性を PANSS 合計スコアで評価し、プラセボと比較する。
・デザイン：無作為化、二重盲検、可変用量、プラセボ及び実薬対照、多施設共同、有効性試験
・主要組入れ基準：統合失調症の急性増悪が認められた被験者
・計画被験者数：404 名（各群 101 名）
・用法・用量：ハロペリドール又はハロペリドールプラセボを 1 カプセル、アセナピン又はアセナピンプラセボを 1 錠、朝夜の 1 日 2 回投与した。
・投与期間：6 週間
・結果：最終評価時点での PANSS 合計スコアは、アセナピン 5 mg BID 群でベースラインより減少し、その変化量はプラセボ群より統計学的に有意に大きく（p=0.0290）、副次解析（MMRM）の結果では、Day 21 から Day 42 まで一貫してプラセボ群との間の統計学的有意差を認めた。アセナピン 10 mg BID 群では最終評価時点での PANSS 合計スコアは減少したが主解析結果ではプラセボ群と統計学的有意差を示さなかった。副次解析（MMRM）の結果では、アセナピン 10 mg BID 群でも、Day 42 の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群に比べて統計学的に有意に大きかった（p=0.0035)。

7) 041512 試験【5.3.5.1-10】

・表題:アセナピンの 041021 試験及び 041022 試験を完了した被験者での多施設共同､二重盲検、可変用量、オランザピン対照による安全性及び有効性維持の評価のための長期継続試験
・目的：アセナピンの長期安全性及び効果の持続性をオランザピンと比較する。アセナピンの quality of life（QOL）及び被験者の機能アウトカムに及ぼす影響をオランザピンと比較する。
・デザイン：多施設共同、無作為化、二重盲検、可変用量、実薬対照、長期継続試験
・主要組入れ基準：6 週間の短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）を完了した被験者
・計画被験者数：本治験は検出力の設定が必要ではないため、被験者数を設定しなかった。短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）を完了し、アセナピン又はオランザピンの投与が有効であった被験者 205 名を 041512 試験に組み入れた（プラセボーアセナピン 5/10 mg BID 群 57 名、アセナピン 5/10 mg BID 群 86 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 62 名）。
・用法･用量:アセナピン 5/10 mg BID 群は､最初の 7 日間は短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）と同じ投与内容・投与量を、それ以降はアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID（可変用量）を投与し、オランザピンプラセボを 1 日 1 回朝服用した。オランザピン 5-20 mg QD 群は、最初の 7 日間は短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）と同じ投与内容・投与量を、それ以降はアセナピンプラセボを 1 日 2 回朝夕服用し、オランザピン 5-20 mg（可変用量）を 1 日 1 回朝服用した。
・投与期間：52 週間
・結果：主要評価項目は、PANSS 合計スコアが短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）のベースライン時から 30%以上減少した被験者の、効果消失までの時間とした。効果消失までの時間の中央値は、アセナピン 5-10 mg BID 群 29 日、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 42 日、オランザピン 5-20 mg QD 群 29 日であった。

8) 041513 試験【5.3.5.1-11】

・表題：アセナピンの 041023 試験を完了した被験者での多施設共同、二重盲検、可変用量、ハロペリドール対照による安全性及び有効性維持の評価のための長期継続試験
・目的：アセナピンの長期安全性及び効果の持続性を、ハロペリドールとの比較で評価する。アセナピンが QOL 及び被験者の機能アウトカムに及ぼす影響を、ハロペリドールとの比較で評価する。
・デザイン：多施設共同、無作為化、二重盲検、可変用量、実薬対照、長期継続試験
・主要組入れ基準：6 週間の短期投与試験（041023 試験）を完了した被験者
・計画被験者数：本治験は検出力の設定が必要ではないため、被験者数を設定しなかった。041023 試験を完了し、アセナピン又はハロペリドールの投与が有効であった被験者 187 名を組み入れた（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 51 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 93 名、ハロペリドール 2-8 mg BID 群 43 名）。
・用法・用量：アセナピン 5/10 mg BID 群は、041023 試験と同じアセナピン投与量とハロペリドールプラセボを 1 日 2 回朝夕服用し、第 2 週以降はアセナピン 5 mg 又は 10 mg とハロペリドールプラセボを 1 日 2 回朝夕投与した。プラセボーアセナピン群は、最初の 7 日間は、アセナピン 5 mg とハロペリドールプラセボを 1 日 2 回朝夕投与し、その後の投与期間はアセナピン 5 mg 又は 10 mg 及びハロペリドールプラセボを 1 日 2 回朝夕投与した。ハロペリドール 2-8 mg BID 群は、041023 試験と同じハロペリドール投与量とアセナピンプラセボを 1 日 2 回朝夕服用し、その後の投与期間はハロペリドール 2-8 mg とアセナピンプラセボを 1 日 2 回朝夕服用した。
・投与期間：52 週間
・結果：Kaplan-Meier 法による効果消失時間の中央値は、アセナピン 5-10 mg BID 群、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、ハロペリドール 2-8 mg BID 群の順で 31.0 日、57.0 日、85.0 日であった。

9) 25517 試験【5.3.5.1-15】

・表題：アセナピンの統合失調症及び統合失調感情障害患者での第 III 相、二重盲検、無作為化、実薬対照、2 群、多施設共同、有効性及び安全性評価試験
・目的：統合失調症又は統合失調感情障害治療におけるアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の有効性及び安全性を評価する。
・デザイン：無作為化、二重盲検、可変用量、実薬対照、多施設共同、有効性及び安全性試験
・主要組入れ基準：統合失調症又は統合失調感情障害と診断された被験者
・計画被験者数：1200 名（アセナピン 5/10 mg BID 群 900 名、オランザピン 10/20 mg QD 群 300 名）
・用法・用量：アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID、オランザピン 10 mg QD 又は 20 mg QD。被験者はアセナピン 5 mg BID 若しくはオランザピン 10 mg QD で治療を開始し、治療開始 7 日以降、反応性及び忍容性に応じて、アセナピン 10 mg BID 若しくはオランザピン 20 mg QD に増量した。
・投与期間：52 週間
・結果：アセナピンは統合失調症又は統合失調感情障害の被験者に有効であり、主要評価項目（PANSS 合計スコア）及び副次評価項目（PANSS サブスケール、PANSS Marder 因子、CGI-S 及び CGI-I）で、ベースラインからの改善が認められた。オランザピンも同様にベースラインからの改善を示した。

10) 25520 試験【5.3.5.1-16】

・表題：アセナピン（1 日量 10 ~ 20 mg）の統合失調症及び統合失調感情障害患者でのオランザピン（1 日量 10 ~ 20 mg）対照、多施設共同、長期安全性及び有効性評価試験
・目的：25517 試験を完了し、その後も治験薬による治療を継続する患者を対象に、アセナピン長期投与の安全性及び有効性を評価する。オランザピンを実薬対照として使用する。
・デザイン：多施設共同、オランザピン対照、長期安全性試験
・主要組入れ基準：25517 試験を完了し、その後も治験薬による治療を継続する被験者
・計画被験者数：25517 試験を完了し、その後も治験薬による治療の継続を望む患者：527 名（アセナピン 5/10 mg BID 群 350 名、オランザピン 10/20 mg QD 群 177 名）
・用法・用量：25517 試験と同じ投与群で継続した。
・投与期間：52 週間以上
・結果：アセナピンは全ての有効性評価項目に関して、25517 試験での改善が 25520 試験でも持続した。このことから、アセナピンの長期有効性が示された。これはオランザピンでも同様だった。

11) A7501012 試験【5.3.5.1-14】

・表題：アセナピンの統合失調症での長期治療後の再燃防止についての無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験
・目的：アセナピンによる治療が 26 週間行われた統合失調症の被験者を対象に、プラセボと比べたアセナピンの有効性を、再燃までの期間で評価する。
・デザイン：多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験
・主要組入れ基準：統合失調症の治療でアセナピンが非盲検で 26 週間投与された被験者
・計画被験者数：800 名。二重盲検期に割り付けられた被験者 386 名（プラセボ群 192 名、アセナピン 5/10 mg BID 群 194 名）
・用法・用量：非盲検期にアセナピン（5 mg BID 又は 10 mg BID）及びプラセボ各 1 錠投与した。二重盲検期にアセナピン（5 mg BID 又は 10 mg BID）又はプラセボ各 1 錠投与した。
・投与期間：52 週間（非盲検期及び二重盲検期各 26 週）
・結果：主要評価項目である再燃までの期間について、アセナピン 5/10 mg BID 群はプラセボ群と比較して、統計学的に有意な延長を示した。副次評価項目である、PANSS 合計スコア、PANSS Marder スコア、CGI-S、カルガリー統合失調症用抑うつ症状評価尺度（Calgary Depression Scale for Schizophrenia）合計スコア、Global Cognitive Function Scale スコア及び中枢神経系バイタルサインによる神経認知機能評価（attention/vigilance）の二重盲検期のベースラインから最終評価時点までの変化量でも、アセナピン 5/10 mg BID 群はプラセボ群に対して、統計学的に有意な差を示した。

12) 25543 試験【5.3.5.1-17】

・表題：アセナピンの陰性症状が優勢な統合失調症患者での多施設共同、二重盲検、可変用量、6 ヶ月、オランザピン対照による有効性及び安全性比較試験
・目的：陰性症状が優勢な統合失調症患者を対象としてアセナピン 5/10 mg BID の有効性をオランザピン 5-20 mg QD と比較する。
・デザイン：無作為化、二重盲検、多施設共同
・主要組入れ基準：陰性症状が優勢な統合失調症患者

・計画被験者数：444 名（各群 222 名）
・用法・用量：アセナピン 5/10 mg BID、オランザピン 5-20 mg QD。前治療薬からの切替えは 14 日以内を推奨（最大 28 日間）
・投与期間：26 週間
・結果：主要評価項目である二重盲検投与期 26 週後（中止）の NSA 合計スコアのベースラインからの変化量では、アセナピン 5/10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群で統計学的に有意な差は示されなかった。アセナピンとオランザピンは、NSA 合計スコア及び副次評価項目（NSA 全般スコア、PANSS サブスケール陰性症状尺度スコア、PANSS Marder 因子スコア、CGI など）の改善を示したことから、陰性症状に対して臨床的に意味のある治療効果を持つ可能性が示唆された。

13) 25544 試験【5.3.5.1-18】
・表題：アセナピンの 25543 試験を完了した被験者での多施設共同、二重盲検、可変用量、オランザピン対照、6 ヶ月継続試験
・目的：陰性症状が優勢な統合失調症患者への長期間のアセナピン投与の有効性と安全性をオランザピン QD と比較する。
・デザイン：可変用量、多施設共同、無作為化、実薬対照、二重盲検比較継続試験
・主要組入れ基準：26 週間の 25543 試験を完了した被験者
・計画被験者数：25543 試験を完了し治療が有効だった被験者 306 名（アセナピン 5/10 mg BID 群 134 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 172 名）
・用法・用量：25543 試験の二重盲検投与期の投与終了時（25543 試験の Day 182 時点）と同様の治療薬及び用量（アセナピン 5/10 mg BID、オランザピン 5-20 mg QD）の服用を継続した。
・投与期間：26 週間
・結果：主要評価項目である 1 年間（25543 試験及び 25544 試験）の NSA 合計スコアの 25543 試験ベースラインからの変化量は、アセナピン 5/10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群で統計学的に有意な差は示されなかった。アセナピンとオランザピンは、NSA 合計スコア及び副次評価項目（NSA 全般スコア、PANSS サブスケール陰性症状尺度スコア、PANSS Marder 陰性症状因子スコア、CGI など）の改善を示したことから、陰性症状に対して臨床的に意味のある治療効果を持つ可能性が示唆された。

14) A7501013 試験【5.3.5.1-19】
・表題：陰性症状が優勢で持続的な統合失調症患者を対象とした多施設共同、二重盲検、6 ヶ月、オランザピン対照、安全性、有効性比較試験
・目的：陰性症状が優勢な統合失調症の治療を対象としてアセナピンの有効性をオランザピンと比較する。
・デザイン：多施設共同二重盲検、無作為化、オランザピン対照、可変用量試験
・主要組入れ基準：陰性症状が優勢な統合失調症患者
・計画被験者数：444 名（各群 222 名）
・用法・用量：アセナピン 5/10 mg BID、オランザピン 5-20 mg QD
・投与期間：26 週間

・結果:主要評価項目である Day 182 の NSA 合計スコアのベースラインからの変化量について、アセナピン 5/10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群の NSA 合計スコアのベースラインからの変化量で統計学的に有意な差は示されなかった（p=0.7177）。

15) A7501014 試験【5.3.5.1-20】

・表題：A07501013 試験を完了した陰性症状が優勢で持続的な統合失調症患者を対象とした多施設共同、二重盲検、可変用量、オランザピン対照、長期安全性，有効性比較試験
・目的：陰性症状が優勢な統合失調症患者を対象とし、オランザピンを対照としてアセナピンの長期有効性と安全性を評価する。
・デザイン：多施設共同、継続、二重盲検、無作為化、オランザピン対照、可変用量試験
・主要組入れ基準：6 ヵ月間の A7501013 試験を完了した被験者
・計画被験者数：A7501013 試験を完了し、治療が有益だった適格な被験者 196 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 86 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 110 名）
・用法・用量：アセナピン 5/10 mg BID、オランザピン 5-20 mg QD を継続した。
・投与期間：26 週間
・結果:主要評価項目である NSA 合計スコアの A7501013 試験ベースラインから Week 52 の変化量について、アセナピン 5-10 mg BID 群はオランザピン 5-20 mg QD 群に対して統計学的に有意に改善した（p=0.0148）。さらに、Week 8（p=0.0399）、Week 12（p=0.0258）、Week 16（p=0.0447）、Week 30（p=0.0285）、Week 34（p=0.0323）、Week 42（p=0.0321）の評価時点、及び治験期間全体（p=0.0320）で、アセナピン 5/10 mg BID 群はオランザピン 5-20 mg QD 群に対して統計学的に有意に改善した。