目次

2.7.4 臨床的安全性 ..... 7
2.7.4.1 医薬品への曝露 ..... 7
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 ..... 7
2.7.4.1.1.1 開発の背景 ..... 7
2.7.4.1.1.2 安全性の評価に用いた試験 ..... 7
2.7.4.1.1.2.1 統合失調症を対象とした短期投与試験 ..... 7
2.7.4.1.1.2.2 統合失調症を対象とした長期投与試験 ..... 8
2.7.4.1.1.2.3 双極 1 型障害を対象とした試験 ..... 10
2.7.4.1.1.2.4 臨床薬理試験 ..... 10
2.7.4.1.1.3 安全性の評価方法 ..... 11
2.7.4.1.1.3.1 解析対象集団 ..... 11
2.7.4.1.1.3.2 有害事象 ..... 14
2.7.4.1.1.3.3 死亡及びその他の重篤な有害事象 ..... 15
2.7.4.1.1.3.4 投与中止に至った有害事象 ..... 15
2.7.4.1.1.3.5 臨床検査値 ..... 15
2.7.4.1.1.3.6 バイタルサイン、身体的所見及び心電図 ..... 15
2.7.4.1.1.3.7 特に関心のある安全性評価項目 ..... 16
2.7.4.1.1.3.8 部分集団解析 ..... 18
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 ..... 19
2.7.4.1.2.1 統合失調症を対象とした短期投与試験 ..... 19
2.7.4.1.2.2 統合失調症を対象とした長期投与試験 ..... 20
2.7.4.1.2.3 海外コホート T ..... 21
2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 ..... 22
2.7.4.1.3.1 日本人を含むアジア短期投与試験（P06124 試験） ..... 22
2.7.4.1.3.2 海外コホート S ..... 23
2.7.4.1.3.3 日本人を含むアジア長期投与試験（P06125、P06238 試験） ..... 25
2.7.4.1.3.4 海外コホート L ..... 25
2.7.4.1.3.5 海外コホート T ..... 26
2.7.4.2 有害事象 ..... 28
2.7.4.2.1 有害事象の解析 ..... 28
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 ..... 28
2.7.4.2.1.1.1 日本人を含むアジア短期投与試験（P06124 試験） ..... 28
2.7.4.2.1.1.2 海外コホート S ..... 29
2.7.4.2.1.1.3 日本人を含むアジア長期投与試験（P06125、P06238 試験） ..... 31
2.7.4.2.1.1.4 海外コホート L ..... 33
2.7.4.2.1.1.5 海外コホート T ..... 35
2.7.4.2.1.1.6 その他の試験 ..... 36
2.7.4.2.1.2 有害事象の発現時期 ..... 36
2.7.4.2.1.2.1 日本人を含むアジア短期投与試験（P06124 試験） ..... 36
2.7.4.2.1.2.2 日本人を含むアジア長期投与試験（P06125、P06238 試験） ..... 37
2.7.4.2.1.3 死亡 ..... 40
2.7.4.2.1.3.1 国内及び日本人を含むアジア試験（P06124、P06125、P06238 試験） ..... 40
2.7.4.2.1.3.2 海外コホート S ..... 41
2.7.4.2.1.3.3 海外コホート L ..... 41
2.7.4.2.1.3.4 その他の統合失調症を対象とした海外試験 ..... 42

2.7.4.2.1.3.5 双極 1 型障害を対象とした海外短期投与試験 42
2.7.4.2.1.3.6 双極 1 型障害を対象とした海外長期投与試験 42
2.7.4.2.1.3.7 その他の試験 43
2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象 49
2.7.4.2.1.4.1 日本人を含むアジア短期投与試験（P06124 試験） 49
2.7.4.2.1.4.2 海外コホート S 50
2.7.4.2.1.4.3 日本人を含むアジア長期投与試験（P06125、P06238 試験） 50
2.7.4.2.1.4.4 海外コホート L 52
2.7.4.2.1.4.5 海外コホート T 53
2.7.4.2.1.4.6 臨床薬理試験 54
2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象 55
2.7.4.2.1.5.1 投与中止に至った有害事象 55
2.7.4.2.1.5.2 重度の有害事象 62
2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 67
2.7.4.2.1.6.1 器官分類別の有害事象 67
2.7.4.2.1.6.2 特に関心のある安全性評価項目 70
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 98
2.7.4.3 臨床検査値の評価 99
2.7.4.3.1 血液学的検査 99
2.7.4.3.1.1 日本人を含むアジア短期投与試験（P06124 試験） 99
2.7.4.3.1.2 海外コホート S 99
2.7.4.3.1.3 日本人を含むアジア長期投与試験（P06125、P06238 試験） 100
2.7.4.3.1.4 海外コホート L 101
2.7.4.3.2 血液生化学検査 102
2.7.4.3.2.1 日本人を含むアジア短期投与試験（P06124 試験） 102
2.7.4.3.2.2 海外コホート S 103
2.7.4.3.2.3 日本人を含むアジア長期投与試験（P06125、P06238 試験） 105
2.7.4.3.2.4 海外コホート L 106
2.7.4.3.3 特殊臨床検査 108
2.7.4.3.3.1 プロラクチン 108
2.7.4.3.3.1.1 日本人を含むアジア短期投与試験（P06124 試験） 108
2.7.4.3.3.1.2 海外コホート S 109
2.7.4.3.3.1.3 日本人を含むアジア長期投与試験（P06125、P06238 試験） 111
2.7.4.3.3.1.4 海外コホート L 111
2.7.4.3.3.2 HbA1c 112
2.7.4.3.3.2.1 日本人を含むアジア短期投与試験（P06124 試験） 112
2.7.4.3.3.2.2 海外コホート S 113
2.7.4.3.3.2.3 日本人を含むアジア長期投与試験（P06125、P06238 試験） 114
2.7.4.3.3.2.4 海外コホート L 115
2.7.4.3.3.3 インスリン 116
2.7.4.3.3.3.1 日本人を含むアジア短期投与試験（P06124 試験） 116
2.7.4.3.3.3.2 海外コホート S 117
2.7.4.3.3.3.3 日本人を含むアジア長期投与試験（P06125、P06238 試験） 117
2.7.4.3.3.3.4 海外コホート L 118
2.7.4.3.3.4 空腹時血糖 118
2.7.4.3.3.4.1 日本人を含むアジア短期投与試験（P06124 試験） 118
2.7.4.3.3.4.2 海外コホート S 119
2.7.4.3.3.4.3 日本人を含むアジア長期投与試験（P06125、P06238 試験） 120
2.7.4.3.3.4.4 海外コホート L 121
2.7.4.3.4 尿検査 121

2.7.4.3.4.1 日本人を含むアジア短期投与試験（P06124 試験） ..... 122
2.7.4.3.4.2 海外コホート S ..... 122
2.7.4.3.4.3 日本人を含むアジア長期投与試験（P06125、P06238 試験） ..... 122
2.7.4.3.4.4 海外コホート L ..... 122
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 ..... 123
2.7.4.4.1 心電図 ..... 123
2.7.4.4.1.1 QT 試験（A7501001 試験） ..... 123
2.7.4.4.1.2 日本人を含むアジア試験（P06124 試験） ..... 124
2.7.4.4.1.3 海外コホート S（041002、041004 及び 041013 試験） ..... 124
2.7.4.4.1.4 日本人を含むアジア長期投与試験（P06125、P06238 試験） ..... 126
2.7.4.4.1.5 海外コホート L ..... 126
2.7.4.4.2 脈拍及び血圧 ..... 127
2.7.4.4.2.1 日本人を含むアジア短期投与試験（P06124 試験） ..... 127
2.7.4.4.2.2 海外コホート S ..... 128
2.7.4.4.2.3 日本人を含むアジア長期投与試験（P06125、P06238 試験） ..... 128
2.7.4.4.2.4 海外コホート L ..... 128
2.7.4.4.3 体重、腹囲、Body Mass Index ..... 128
2.7.4.4.3.1 日本人を含むアジア短期投与試験（P06124 試験） ..... 128
2.7.4.4.3.2 海外コホート S ..... 129
2.7.4.4.3.3 日本人を含むアジア長期投与試験（P06125、P06238 試験） ..... 132
2.7.4.4.3.4 海外コホート L ..... 135
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 ..... 139
2.7.4.5.1 内因性要因 ..... 139
2.7.4.5.1.1 年齢 ..... 139
2.7.4.5.1.1.1 高齢者（65 歳以上） ..... 139
2.7.4.5.1.1.2 小児／青少年 ..... 141
2.7.4.5.1.2 性別 ..... 141
2.7.4.5.1.3 特定の母集団 ..... 147
2.7.4.5.1.3.1 肝機能障害が薬物動態に及ぼす効果 ..... 147
2.7.4.5.1.3.2 腎機能障害が薬物動態に及ぼす効果 ..... 148
2.7.4.5.1.4 民族差が及ぼす影響 ..... 148
2.7.4.5.1.5 人種差が及ぼす影響 ..... 152
2.7.4.5.2 外因性要因 ..... 154
2.7.4.5.3 薬物相互作用 ..... 155
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 ..... 157
2.7.4.5.4.1 動物生殖試験からの臨床的に重要な所見の要約 ..... 157
2.7.4.5.4.2 臨床データベースにおける妊娠の報告及び転帰 ..... 157
2.7.4.5.4.3 授乳中の母親、出産及び分娩 ..... 159
2.7.4.5.4.3.1 授乳中の母親 ..... 159
2.7.4.5.4.3.2 出産及び分娩 ..... 159
2.7.4.5.4.4 妊娠及び授乳の要約 ..... 159
2.7.4.5.5 過量投与 ..... 159
2.7.4.5.5.1 過量投与の管理 ..... 159
2.7.4.5.5.2 臨床試験で報告された過量投与 ..... 160
2.7.4.5.5.2.1 国内及び日本人を含むアジア試験（P06124、P06125、P06238 試験） ..... 160
2.7.4.5.5.2.2 海外試験 ..... 160
2.7.4.5.6 薬物乱用 ..... 162
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 ..... 162
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 ..... 163

2.7.4.6 市販後データ ..... 165
2.7.4.6.1 曝露 ..... 165
2.7.4.6.2 定期的安全性最新報告（PSUR） ..... 165
2.7.4.6.2.1 副作用 ..... 165
2.7.4.6.2.2 重篤な副作用 ..... 167

## 略語一覧

### 一般

| 略語 | 省略しない用語 | 説明又は定義 |
|---|---|---|
| Asn | asenapine | アセナピン |
| BID | *bis in die* (= twice a day) | 1 日 2 回 |
| BMI | Body Mass Index | 体格指数 |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| CT | computed tomography | コンピュータ断層撮影 |
| DIEPSS | Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale | 薬原性錐体外路症状評価尺度 |
| 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 |
| Hal | haloperidol | ハロペリドール |
| ICH | International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use | 日米 EU 医薬品規制調和国際会議 |
| IUD | intrauterine device | 子宮内避妊具 |
| Li | lithium | リチウム |
| LLN | lower limit of normal | 基準値下限 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | ICH 国際医薬用語集 |
| MedDRA/J | Medical Dictionary for Regulatory Activities/J | ICH 国際医薬用語集日本語版 |
| NA | not applicable | 該当なし |
| Olz | olanzapine | オランザピン |
| PANSS | Positive and Negative Syndrome Scale | 陽性・陰性症状評価尺度 |
| Plc | placebo | プラセボ |
| QD | *quaque die* (= once a day) | 1 日 1 回 |
| PSUR | Periodic Safety Update Report | 定期的安全性最新報告 |
| QTc | QT interval corrected for heart rate | 補正 QT |
| QTcF | QT interval corrected for heart rate (Fridericia) | Fridericia の補正式による補正 QT |
| Ris | risperidone | リスペリドン |
| SAE | serious adverse event | 重篤な有害事象 |
| SMQ | standardised MedDRA queries | MedDRA 標準検索式 |
| ULN | upper limit of normal | 基準値上限 |
| VPA | valproic acid | バルプロ酸 |
| WHO | World Health Organization | 世界保健機関 |
| WHO-ART | WHO Adverse Reaction Terminology | WHO 医薬品副作用用語集 |

## 臨床検査

| 略語 | 省略しない用語 | 説明又は定義 |
|---|---|---|
| ALB | albumin | アルブミン |
| ALP | alkaline phosphatase | アルカリホスファターゼ |
| ALT | alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| BUN | blood urea nitrogen | 尿素窒素 |
| Ca | calcium | カルシウム |
| CK (CPK) | creatine phosphokinase | クレアチンホスホキナーゼ |
| Cl | chloride | 塩素 |
| $CO_2$ | carbon dioxide | 二酸化炭素 |
| CRE | creatinine | クレアチニン |
| CRP | C-Reactive Protein | C 反応性蛋白 |
| Hb | hemoglobin | ヘモグロビン |
| HbA1c | glycosylated hemoglobin | ヘモグロビン A1c |
| HDL | high density lipoprotein | 高比重リポ蛋白 |
| HR | heart rate | 心拍数 |
| Ht | hematocrit | ヘマトクリット値 |
| K | potassium | カリウム |
| LDL | low density lipoprotein | 低比重リポ蛋白 |
| Na | sodium | ナトリウム |
| $O_2$ | oxygen | 酸素 |
| P | phosphorus | リン |
| PLT | platelet count | 血小板数 |
| RBC | red blood cell count | 赤血球数 |
| $SpO_2$ | oxygen saturation of peripheral artery | 末梢動脈血酸素飽和度 |
| T4 | thyroxin | 総チロキシン |
| TBIL | bilirubin, total | 総ビリルビン |
| TG | triglyceride | 中性脂肪 |
| THC | tetrahydrocannabinol | テトラヒドロカンナビノール |
| TP | protein, total | 総蛋白 |
| TSH | thyroid stimulating hormone | 甲状腺刺激ホルモン |
| WBC | white blood cell count | 白血球数 |
| γ-GTP | γ-glutamyl transferase | γ-グルタミルトランスフェラーゼ |

## 臨床薬理

| 略語 | 省略しない用語 | 説明又は定義 |
|---|---|---|
| $AUC_{0\text{-}tlast}$ | area under the plasma drug concentration-time curve from 0 hour to last time point with a measurable concentration | 0 時間から濃度測定可能であった最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ | 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 |
| $C_{max}$ | maximum plasma drug concentration | 最高血漿中濃度 |
| $t_{max}$ | maximum plasma concentration time | 最高血漿中濃度到達時間 |

## 2.7.4 臨床的安全性

### 2.7.4.1 医薬品への曝露

#### 2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

##### 2.7.4.1.1.1 開発の背景

アセナピンは、当初経口剤として統合失調症を対象に開発が進められた。日本では、19[redacted]年[redacted]月から19[redacted]年[redacted]月にかけて、健康成人男性を対象とした第I相試験（CNS-9041試験）と統合失調症患者を対象とした第II相試験（前期第II相：CNS-9141試験、後期第II相：CNS-9241試験）の3試験が実施された。しかし、バイオアベイラビリティが低いため、経口剤の開発は中止された。これらの試験の安全性は、2.7.6項に示した。

アセナピン舌下錠を用い臨床試験は、19[redacted]年[redacted]月から開始された（第I相：25509試験）。統合失調症患者を対象とした第III相試験では、アセナピンの用量は5 mg錠を1日2回（5 mg BID）又は10 mg錠を1日2回（10 mg BID）の固定あるいは可変用量が用いられたが、初期の第II相試験ではアセナピンの低用量（0.2～2.4 mg BID：<5 mg BID）が用いられた。また、統合失調症のほか、双極1型障害を対象に開発が行われ、2009年8月に米国で統合失調症及び双極1型障害を適応疾患として世界で初めて承認された。2014年8月現在、世界63ヶ国で統合失調症及び／又は双極1型障害を適応疾患として承認されている。

日本での舌下錠の開発は、日本、韓国及び台湾でP06124試験が実施された。また、長期投与試験として、P06124試験の継続試験であるP06125試験、及び国内でP06238試験が実施された。

##### 2.7.4.1.1.2 安全性の評価に用いた試験

###### 2.7.4.1.1.2.1 統合失調症を対象とした短期投与試験

統合失調症患者にアセナピンを短期（6週間）投与したときの安全性の評価は、日本、韓国及び台湾で実施された1試験（P06124試験）と海外で実施された6試験（041002、041004、041013、041021、041022及び041023試験）を主に用いた。この海外6試験には、アセナピンの低用量（<5 mg BID）及び実薬対照群（リスペリドン、オランザピン及びハロペリドール）が含まれる。これらの試験の概要を表 2.7.4-1に示した。海外の6試験の安全性データを併合し、海外コホートSとして提示した（2.7.4.1.1.3.1参照）。

表 2.7.4-1 統合失調症を対象とした短期投与試験の概要

| 試験番号／<br>試験の相／<br>添付資料番号 | 実施国；<br>実施期間 | 試験デザイン | 対象患者 | 投与群：安全性評価対象被験者数 | 安全性評価期間 |
|---|---|---|---|---|---|
| アジア短期投与試験 | | | | | |
| P06124／<br>第 III 相／<br>【5.3.5.1 -01】 | 日本、韓国、台湾；20[redacted]~<br>20[redacted] | 無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同 | 急性増悪期の統合失調症患者 | · Plc　：174 名<br>· Asn 5 mg BID（固定）　：175 名<br>· Asn 10 mg BID（固定）　：181 名 | 二重盲検投与期間（6 週間）+投与終了（中止）後 7 日間（SAE は 30 日間） |
| 海外短期投与試験（海外コホート S） | | | | | |
| 041002／<br>後期第 II 相／<br>【5.3.5.1 -04】 | 米国；<br>19[redacted]~20[redacted] | 無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同 | 急性増悪期の統合失調症患者 | · Plc　：61 名<br>· Asn 0.2 mg BID（固定）　：60 名<br>· Asn 0.4 mg BID（固定）　：59 名<br>· Asn 0.8 mg BID（固定）　：61 名<br>· Ris 3 mg BID（固定）　：61 名 | 二重盲検投与期間（6 週間）+投与終了（中止）後 7 日間（SAE は 30 日間） |
| 041004／<br>後期第 II 相／<br>【5.3.5.1 -05】 | 米国；<br>20[redacted]~20[redacted] | 無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同 | 急性増悪期の統合失調症患者 | · Plc　：62 名<br>· Asn 5 mg BID（固定）　：59 名<br>· Ris 3 mg BID（固定）　：59 名 | 二重盲検投与期間（6 週間）+投与終了（中止）後 7 日間（SAE は 30 日間） |
| 041013／<br>後期第 II 相／<br>【5.3.5.1 -03】 | 米国；<br>20[redacted]~20[redacted] | 無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同 | 急性増悪期の統合失調症患者 | · Plc　：64 名<br>· Asn 1.6 mg BID（固定）　：57 名<br>· Asn 2.4 mg BID（固定）　：61 名 | 二重盲検投与期間（6 週間）+投与終了（中止）後 7 日間（SAE は 30 日間） |
| 041021／<br>第 III 相／<br>【5.3.5.1 -06】 | 米国、ロシア、ウクライナ；<br>20[redacted]~20[redacted] | 無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同 | 急性増悪期の統合失調症患者 | · Plc　：100 名<br>· Asn 5 mg BID（固定）　：104 名<br>· Asn 10 mg BID（固定）　：102 名<br>· Olz 15 mg QD（固定）　：102 名 | 二重盲検投与期間（6 週間）+投与終了（中止）後 7 日間（SAE は 30 日間） |
| 041022／<br>第 III 相／<br>【5.3.5.1 -07】 | 米国、ロシア、ウクライナ；<br>20[redacted]~20[redacted] | 無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同 | 急性増悪期の統合失調症患者 | · Plc　：93 名<br>· Asn 5/10 mg BID（可変）　：90 名<br>· Olz 10/20 mg QD（可変）　：92 名 | 二重盲検投与期間（6 週間）+投与終了（中止）後 7 日間（SAE は 30 日間） |
| 041023／<br>第 III 相／<br>【5.3.5.1 -08】 | 米国、カナダ、インド、ロシア、ルーマニア；<br>20[redacted]~20[redacted] | 無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同 | 急性増悪期の統合失調症患者 | · Plc　：123 名<br>· Asn 5 mg BID（固定）　：111 名<br>· Asn 10 mg BID（固定）　：106 名<br>· Hal 4 mg BID（固定）　：115 名 | 二重盲検投与期間（6 週間）+投与終了（中止）後 7 日間（SAE は 30 日間） |
| その他の海外短期投与試験 | | | | | |
| P05896[a)]／<br>第 III 相／<br>【5.3.5.1 -21】 | 米国、他 12 ヶ国[b)]；<br>20[redacted]~20[redacted] | 無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同 | 青年期（12～17 歳）統合失調症患者 | · Plc　：102 名<br>· Asn 2.5 mg BID（固定）　：98 名<br>· Asn 5 mg BID（固定）　：106 名 | 8 週間+投与終了（中止）後 7 日間（SAE は 30 日間） |

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

a) ブラックチェリーフレーバー舌下錠使用

b) P05896 試験実施国：米国、インド、ロシア、ウクライナ、セルビア、コロンビア、ルーマニア、南アフリカ、ボスニア・ヘルツェゴビナ、クロアチア、フィリピン、メキシコ、韓国（計 13 ヶ国）

### 2.7.4.1.1.2.2 統合失調症を対象とした長期投与試験

日本人の統合失調症患者にアセナピンを長期投与した試験は、P06124 試験の継続試験である P06125 試験と国内の P06238 試験が実施されている。海外では、第 II 相又は第 III 相試験の継続試験試験と、独立に計画された長期投与試験が実施されている。アセナピンを長期投与したときの安全性の評価は、P06125 試験、P06238 試験並びに海外で実施されたうちの 7 試験を主に用いた。これらの試験の概要を表 2.7.4-2 に示した。なお、海外 7 試験の安全性データを海外コホート L として併合し、提示した（2.7.4.1.1.3.1 参照）。

## 表 2.7.4-2 統合失調症患者を対象とした長期投与試験の概要

| 試験番号／<br>試験の相／<br>添付資料番号 | 実施国；<br>実施期間 | 試験デザイン | 対象患者 | 投与群：安全性評価対象被験者数 | 安全性評価期間 |
|---|---|---|---|---|---|
| アジア長期投与試験 | | | | | |
| P06125／<br>第 III 相／<br>【5.3.5.1 -02】 | 日本、韓国、台湾；<br>20[redacted]～20[redacted] | 無作為化、非盲検、多施設共同、長期投与試験 | 急性増悪期の統合失調症患者（P06124 試験を完了した被験者） | · Plc-Asn 5/10 mg BID（可変）：44 名<br>· Asn 5/10 mg BID（可変）：157 名 | 治験薬投与期間（52 週間）+投与終了（中止）後 7 日間（SAE は 30 日間） |
| P06238／<br>第 III 相／<br>【5.3.5.2 -01】 | 日本；<br>20[redacted]～20[redacted] | 非盲検、多施設共同、長期投与試験 | 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 | · Asn 5/10 mg BID（可変）：157 名 | 治験薬投与期間（52 週間）+投与終了（中止）後 7 日間（SAE は 30 日間） |
| 海外長期投与試験（海外コホート L） | | | | | |
| 25517／<br>第 III 相／<br>【5.3.5.1 -15】 | オーストラリア、他 10 ヶ国 [a]；<br>20[redacted]～20[redacted] | 無作為化、二重盲検、用量変動、実薬対照、多施設共同 | 統合失調症又は統合失調感情障害患者 | · Asn 5/10 mg BID（可変）：908 名<br>· Olz 10/20 mg QD（可変）：311 名 | 二重盲検投与期（12 ヶ月）+投与終了（中止）後 7 日間（SAE は 30 日間） |
| 25520／<br>第 III 相／<br>【5.3.5.1 -16】 | オーストラリア、他 8 ヶ国 [b]；<br>20[redacted]～20[redacted] | 25517 試験の開鍵日まで二重盲検を維持し、開鍵後は単盲検 | 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） | · Asn 5/10 mg BID（可変）：290 名<br>· Olz 10/20 mg QD（可変）：150 名 | 治験薬投与期間（100 週間）+投与終了（中止）後 7 日間（SAE は 30 日間） |
| 041512／<br>第 III 相／<br>【5.3.5.1 -10】 | 米国、ロシア、ウクライナ；<br>20[redacted]～20[redacted] | 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 | 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） | · Plc-Asn 5/10 mg BID（可変）：57 名<br>· Asn 5/10 mg BID（可変）：86 名<br>· Olz 5/10/15/20 mg QD（可変）：62 名 | 投与期間（52 週間）+投与終了（中止）後 7 日間（SAE は 30 日間） |
| 041513／<br>第 III 相／<br>【5.3.5.1 -11】 | 米国、カナダ、インド、ロシア、ルーマニア；<br>20[redacted]～20[redacted] | 多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、長期継続試験 | 急性増悪期の統合失調症患者（041023 試験を完了した被験者） | · Plc-Asn 5/10 mg BID（可変）：50 名<br>· Asn 5/10 mg BID（可変）：92 名<br>· Hal 2/4/6/8 mg BID（可変）：43 名 | 投与期間（52 週間）+投与終了（中止）後 7 日間（SAE は 30 日間） |
| 25543／<br>第 III 相／<br>【5.3.5.1 -17】 | ドイツ、他 15 ヶ国 [c]；<br>20[redacted]～20[redacted] | 無作為化、実薬対照、二重盲検、多施設共同 | 陰性症状が優勢な統合失調症患者 | · Asn 5/10 mg BID（可変）：241 名<br>· Olz 5/10/15/20 mg QD（可変）：240 名 | 二重盲検投与期（26 週間）+投与終了（中止）後 7 日間（SAE は 30 日間） |
| 25544／<br>第 III 相／<br>【5.3.5.1 -18】 | ドイツ、他 14 ヶ国 [d]；<br>20[redacted]～20[redacted] | 多施設共同、無作為化、実薬対照、二重盲検比較試験 | 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） | · Asn 5/10 mg BID（可変）：134 名<br>· Olz 5/10/15/20 mg QD（可変）：172 名 | 二重盲検投与期（26 週間）+投与終了（中止）後 7 日間（SAE は 30 日間） |
| A7501012／<br>第 III 相／<br>【5.3.5.1 -14】 | クロアチア、インド、ラトビア、ロシア、米国、ウクライナ；<br>20[redacted]～20[redacted] | 多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化治療中止試験 | 統合失調症患者 | · 非割付群 [e]：314 名<br>· Plc [f]：192 名<br>· Asn 5/10 mg BID（可変）：194 名 | 非盲検投与期（26 週間）+二重盲検投与期（26 週間）+投与終了（中止）後 7 日間（SAE は 30 日間） |
| その他の海外長期投与試験 | | | | | |
| 041502／<br>後期第 II 相／<br>【5.3.5.1 -09】 | 米国；<br>20[redacted]～20[redacted] | 無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同 | 急性増悪期の統合失調症患者（041004 試験を完了した被験者） | · Plc：7 名<br>· Asn 5 mg BID（固定）：15 名<br>· Ris 3 mg BID（固定）：17 名 | 最後の被験者組入れから 365 日経過するまで（最長で約 108 週間）+投与終了（中止）後 14 日間（SAE は 30 日間） |
| 041500／<br>後期第 II 相／<br>【5.3.5.1 -12】 | 米国；<br>19[redacted]～20[redacted] | 無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同 | 急性増悪期の統合失調症患者（041002 試験を完了した被験者） | · Plc：8 名<br>· Asn 0.2 mg BID（固定）：8 名<br>· Asn 0.4 mg BID（固定）：6 名<br>· Asn 0.8 mg BID（固定）：14 名<br>· Ris 3 mg BID（固定）：13 名 | 全被験者が中止、又は最後の組入れ被験者が治験薬を 1 年間投与されるまで |

表 2.7.4-2 統合失調症患者を対象とした長期投与試験の概要（続き）

| 試験番号／<br>試験の相／<br>添付資料番号 | 実施国；<br>実施期間 | 試験デザイン | 対象患者 | 投与群：安全性評価対象被験者数 | 安全性評価期間 |
|---|---|---|---|---|---|
| その他の海外長期投与試験（続き） | | | | | |
| 041505／<br>後期第 II 相／<br>【5.3.5.1 -13】 | 米国；<br>20[redacted] ~ 20[redacted] | 無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同 | 急性増悪期の統合失調症患者（041013 試験を完了した被験者） | · Plc : 8 名<br>· Asn 1.6 mg BID（固定） : 10 名<br>· Asn 2.4 mg BID（固定） : 10 名 | 全被験者が中止、又は最後の組入れ被験者が治験薬を 1 年間投与されるまで |
| 041590／<br>後期第 II 相／<br>【5.3.5.2 -02】 | 米国；<br>20[redacted] ~ 20[redacted] | 非盲検、多施設共同 | 急性増悪期の統合失調症患者（041500 又は 041505 試験を完了した被験者） | · Asn 0.8 mg BID（固定） : 1 名<br>· Asn 1.6 mg BID（固定） : 3 名<br>· Asn 2.4 mg BID（固定） : 1 名 | 全被験者が中止、又は試験終了（20[redacted]）まで |
| A7501013／<br>第 III 相／<br>【5.3.5.1 -19】 | 米国、カナダ、チリ、ブラジル、メキシコ；<br>20[redacted] ~ 20[redacted] | 多施設共同、無作為化、実薬対照、二重盲検比較試験 | 陰性症状が優勢な統合失調症患者 | · Asn 5/10 mg BID（可変）：244 名<br>· Olz 5/10/15/20 mg QD（可変）<br>：224 名 | 二重盲検投与期（26 週間）+投与終了（中止）後 7 日間（SAE は 30 日間） |
| A7501014／<br>第 III 相／<br>【5.3.5.1 -20】 | 米国、カナダ、チリ、ブラジル、メキシコ；<br>20[redacted] ~ 20[redacted] | 多施設共同、無作為化、実薬対照、二重盲検比較試験 | 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） | · Asn 5/10 mg BID（可変） : 85 名<br>· Olz 5/10/15/20 mg QD（可変）<br>：110 名 | 二重盲検投与期（26 週間）+投与終了（中止）後 7 日間（SAE は 30 日間） |
| P05897／<br>第 III 相／<br>【5.3.5.1 -22】 | 米国、他 11 ヶ国[g]；<br>20[redacted] ~ 20[redacted] | 非盲検、可変用量、長期継続、多施設共同 | 青年期（12 ~ 17 歳）統合失調症患者（P05896 試験を完了した被験者） | · Plc-Asn 2.5/5 mg BID（可変）<br>: 62 名<br>· Asn 2.5/5 mg BID（可変）<br>：134 名 | 投与期間（26 週間）+投与終了（中止）後 7 日間（SAE は 14 日間） |

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

a) 25517 試験実施国：オーストラリア、ベルギー、チェコ、フランス、ドイツ、オランダ、ポーランド、ロシア、南アフリカ、スペイン、イギリス（計 11 ヶ国）

b) 25520 試験実施国：オーストラリア、ベルギー、チェコ、フランス、ドイツ、ポーランド、ロシア、南アフリカ、スペイン（計 9 ヶ国）

c) 25543 試験実施国：ドイツ、フランス、ハンガリー、ポーランド、オーストラリア、チェコ、デンマーク、スペイン、フィンランド、イギリス、イタリア、スウェーデン、南アフリカ、ノルウェー、ルーマニア、ロシア（計 16 ヶ国）

d) 25544 試験実施国：ドイツ、フランス、ハンガリー、ポーランド、スウェーデン、オーストラリア、チェコ、スペイン、フィンランド、イギリス、イタリア、スコットランド、南アフリカ、ルーマニア、ロシア（計 15 ヶ国）

e) 非盲検投与期でアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を投与されたが、二重盲検投与期に移行しなかった被験者群

f) 非盲検投与期でアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を投与された

g) P05897 試験実施国：米国、インド、ロシア、ウクライナ、セルビア、コロンビア、ルーマニア、南アフリカ、ボスニア・ヘルツェゴビナ、クロアチア、メキシコ、韓国（計 12 ヶ国）

### 2.7.4.1.1.2.3 双極 1 型障害を対象とした試験

海外で短期（3 週間）投与試験が 2 試験、長期投与試験が 4 試験実施されている。試験の概要を付録 表 2.7.4-174 に示した。なお、双極 1 型障害を対象とした海外試験及び統合失調症を対象とした海外試験の安全性データを併合（海外コホート T）し、提示した（2.7.4.1.1.3.1 参照）。

### 2.7.4.1.1.2.4 臨床薬理試験

試験ごとの安全性は 2.7.6 項に示した。本項では、高齢者、肝機能低下者、腎機能低下者などの特殊患者を対象とした試験及び臨床薬理試験で見られた重篤な有害事象について評価した。

### 2.7.4.1.1.3 安全性の評価方法

#### 2.7.4.1.1.3.1 解析対象集団

安全性の解析対象集団は、治験薬を 1 回以上された被験者とした。

海外試験データは、以下の試験群を併合した。

1) 統合失調症を対象とした海外短期投与試験（海外コホート S）

次の 6 試験を含む：

041002 試験、041004 試験、041013 試験、041021 試験、041022 試験、041023 試験

各投与群の被験者数を表 2.7.4-3 に示した。

2) 統合失調症を対象とした海外長期投与試験（海外コホート L）

次の 7 試験を含む：

25517 試験、25520 試験（25517 試験の継続）、041512 試験（041021 及び 041022 試験の継続）、041513 試験（041023 試験の継続）、25543 試験、25544 試験（25543 試験の継続）、A7501012 試験

各投与群の被験者数を表 2.7.4-4 に示した。

3) 統合失調症及び双極 1 型障害を対象とした試験（海外コホート T）

上記海外コホート S 及び L に加え、次の試験を含む：

041502 試験（041004 試験の継続）、041500 試験（041002 試験の継続）、041505 試験（041013 試験の継続）、041590 試験（041500 及び 041505 試験の継続）、A7501004 試験、A7501005 試験、A7501006 試験（A7501004 及び A7501005 試験の継続）、A7501007 試験（A7501006 試験の継続）、A7501008 試験、A7501009 試験（A7501008 試験の継続）

各投与群の被験者数を表 2.7.4-5 に示した。

**表 2.7.4-3 統合失調症を対象とした海外短期投与試験の被験者数（海外コホート S）**

| | プラセボ | アセナピン | | | | | | Ris | オランザピン | | | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <5 mg BID [a)] | 5 mg BID | 10 mg BID | 5/10 mg BID [b)] | 5-10 mg BID [c)] | <5-10 mg BID [d)] | 3 mg BID | 15 mg QD | 10/20 mg QD [e)] | 10-20 mg QD [f)] | 4 mg BID |
| 041002 試験 | 61 | 180 | - | - | - | - | 180 | 61 | - | - | - | - |
| 041004 試験 | 62 | - | 59 | - | - | 59 | 59 | 59 | - | - | - | - |
| 041013 試験 | 64 | 118 | - | - | - | - | 118 | - | - | - | - | - |
| 041021 試験 | 100 | - | 104 | 102 | - | 206 | 206 | - | 102 | - | 102 | - |
| 041022 試験 | 93 | - | - | - | 90 | 90 | 90 | - | - | 92 | 92 | - |
| 041023 試験 | 123 | - | 111 | 106 | - | 217 | 217 | - | - | - | - | 115 |
| 合計 | 503 | 298 | 274 | 208 | 90 | 572 | 870 | 120 | 102 | 92 | 194 | 115 |

Ris=リスペリドン、Hal=ハロペリドール、BID=1 日 2 回、QD=1 日 1 回

a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計

b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量

c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計

d) アセナピン<5 mg BID 及び 5-10 mg BID の合計

e) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD の可変用量

f) オランザピン 15 mg QD 及び 10-20 mg QD の合計

## 表 2.7.4-4 統合失調症を対象とした海外長期投与試験の被験者数（海外コホート L）

| | プラセボ | アセナピン | オランザピン | | | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 5/10 mg BID [a] | 10/20 mg QD [b] | 5/20 mg QD [c] | 5-20 mg QD [d] | 2-8 mg BID [e] |
| 25517 試験 | - | 908 | 311 | - | 311 | - |
| 25520 試験（25517 継続試験） | - | [290] | [150] | - | [150] | - |
| 25543 試験 | - | 241 | - | 240 | 240 | - |
| 25544 試験（25543 継続試験） | - | [134] | - | [172] | [172] | - |
| 041512 試験（041021／041022 継続試験） | - | 143 | - | 62 | 62 | - |
| 041513 試験（041023 継続試験） | - | 142 | - | - | - | 43 |
| A7501012 試験 [f] | 192 [g] | 700 [h] | - | - | - | - |
| 合計 [i] | 192 | 2134 | 311 | 302 | 613 | 43 |

Hal=ハロペリドール、BID=1 日 2 回、QD=1 日 1 回

a) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量

b) オランザピン 10 mg QD 又は 20 mg QD の可変用量

c) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD の可変用量

d) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

e) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

f) この試験では、被験者は 26 週間の非盲検期でアセナピン 5/10 mg BID を服用後、プラセボ群又はアセナピン継続投与群に割り付けられた

g) 非盲検期（26 週間）でアセナピン 5/10 mg BID を服用後、二重盲検期でプラセボを服用した被験者数

h) 二重盲検期に移行しなかった 314 名、二重盲検期でプラセボを服用した 192 名を含む

i) [ ]内に示した数字は合計に含まない

## 表 2.7.4-5 統合失調症及び双極 1 型障害を対象対象とした海外試験の被験者数（海外コホート T）

| | プラセボ | アセナピン | | | | | | Ris | オランザピン | | | | ハロペリドール | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <5 mg BID [a] | 5 mg BID | 10 mg BID | 5/10 mg BID [b] | 5-10 mg BID [c] | <5-10 mg BID [d] | 3 mg BID | 15 mg QD | 10/20 mg QD [e] | 5/20 mg QD [f] | 5-20 mg QD [g] | 4 mg BID | 2/8 mg BID [h] | 2-8 mg BID [i] |
| 統合失調症を対象とした試験 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 041002 試験 | 61 | 180 | - | - | - | - | 180 | 61 | - | - | - | - | - | - | - |
| 041500 試験（041002 継続試験） | [8] | [28] | - | - | - | - | [28] | [13] | - | - | - | - | - | - | - |
| 041013 試験 | 64 | 118 | - | - | - | - | 118 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 041505 試験（041013 継続試験） | [8] | [20] | - | - | - | - | [20] | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 041590 試験（041500/041505 継続試験） | - | [5] | - | - | - | - | [5] | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 041004 試験 | 62 | - | 59 | - | - | 59 | 59 | 59 | - | - | - | - | - | - | - |
| 041502 試験（041004 継続試験） | [7] | - | [15] | - | - | [15] | [15] | [17] | - | - | - | - | - | - | - |
| 041021 試験 | 100 | - | 104 | 102 | - | 206 | 206 | - | 102 | - | - | 102 | - | - | - |
| 041022 試験 | 93 | - | - | - | 90 | 90 | 90 | - | - | 92 | - | 92 | - | - | - |
| 041512 試験（041021/041022 継続試験） | - | - | - | - | [86]+57* | [86]+57* | [86]+57* | - | - | - | [62] | [62] | - | - | - |
| 041023 試験 | 123 | - | 111 | 106 | - | 217 | 217 | - | - | - | - | - | 115 | - | 115 |
| 041513 試験（041023 継続試験） | - | - | - | - | [92]+50* | [92]+50* | [92]+50* | - | - | - | - | - | - | [43] | [43] |
| 25517 試験 | - | - | - | - | 908 | 908 | 908 | - | - | 311 | - | 311 | - | - | - |
| 25520 試験（25517 継続試験） | - | - | - | - | [290] | [290] | [290] | - | - | [150]- | - | [150] | - | - | - |
| 25543 試験 | - | - | - | - | 241 | 241 | 241 | - | - | - | 240 | 240 | - | - | - |
| 25544 試験（25543 継続試験） | - | - | - | - | [134] | [134] | [134] | - | - | - | [172] | [172] | - | - | - |
| A7501012 試験 [j] | 192 [k] | - | - | - | 700 [l] | 700 [l] | 700 [l] | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 双極 1 型障害を対象とした試験 | | | | | | | | | | | | | | | |
| A7501004 試験 | 98 | - | - | - | 185 | 185 | 185 | - | - | - | 205 | 205 | - | - | - |
| A7501005 試験 | 105 | - | - | - | 194 | 194 | 194 | - | - | - | 189 | 189 | - | - | - |
| A7501006 試験（A7501004/A7501005 継続試験） | - | - | - | - | [181]+94* | [181]+94* | [181]+94* | - | - | - | [229] | [229] | - | - | - |
| A7501007 試験（A7501006 継続試験） | - | - | - | - | [79]+32* | [79]+32* | [79]+32* | - | - | - | [107] | [107] | - | - | - |
| A7501008 試験 | 166 | - | - | - | 158 | 158 | 158 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| A7501009 試験（A7501008 継続試験） | [36] | - | - | - | [41] | [41] | [41] | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 合計 [m] | 1064 | 298 | 274 | 208 | 2476 | 3159 | 3457 | 120 | 102 | 403 | 634 | 1139 | 115 | [43] | 115 |

Ris=リスペリドン、BID=1 日 2 回、QD=1 日 1 回

* 先行試験でプラセボを服用していた被験者

a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計

b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量

c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計

d) アセナピン<5 mg BID 及び 5-10 mg BID の合計

e) オランザピン 10 mg QD 又は 20 mg QD の可変用量

f) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD の可変用量

g) オランザピン 10/20 mg QD 及び 5/20 mg QD の合計

h) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID の可変用量

i) ハロペリドール 4 mg BID 及び 2/8 mg BID の合計

j) この試験では、被験者は 26 週間の非盲検期でアセナピン 5/10 mg BID を服用後、プラセボ群又はアセナピン継続投与群に割り付けられた

k) 非盲検期（26 週間）でアセナピン 5/10 mg BID を服用後、二重盲検期でプラセボを服用した被験者数

l) 二重盲検期に移行しなかった 314 名及び二重盲検期でプラセボを服用した 192 名を含む

m) [ ]内に示した数字は合計に含まない

### 2.7.4.1.1.3.2 有害事象

日本人を含むアジア短期投与試験（P06124 試験）の有害事象は、治験責任（分担）医師が報告した用語を MedDRA/J ver.17.0 の下層語に読み替え、基本語及び器官別大分類で集計された。本申請資料では、MedDRA/J ver.17.1 で読み替えて再集計した。

日本人を含むアジア長期投与試験（P06125 試験）及び国内長期投与試験（P06238 試験）で報告された有害事象は、治験責任（分担）医師が報告した用語を MedDRA/J ver.17.1 の下層語に読み替え、基本語及び器官別大分類で集計した。

海外で実施された試験では、治験責任（分担）医師から報告された有害事象用語を WHO-ART 又は当時の MedDRA のバージョンで集計した。本申請資料では、MedDRA/J ver.17.1 で読み替えて再集計し、海外安全性データの要約に用いた。

1) 有害事象の定義

治験薬との因果関係の有無を問わず、治験薬が投与された際に起きた、あらゆる好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値の異常など）、症状又は病気とした。

2) 程度

以下の基準に従い、治験責任（分担）医師の医学的判断に基づいて評価した。

- 軽　度：機能に支障をきたさない
- 中等度：機能に顕著な支障をきたさない
- 重　度：機能に顕著な支障をきたす

同一の被験者に程度の異なる複数の有害事象が発現した場合、最も重い程度のみを発現率の要約に用いた。

3) 治験薬との因果関係

治験責任（分担）医師は、有害事象（重篤な有害事象を含む）と治験薬との因果関係を、入手した情報に基づき以下の基準に従って判断した。

- 関連なし:治験薬の初回投与前に発現した事象又は事象の原因が治験薬以外にあることを明確に示す十分な情報がある事象
- おそらく関連なし:有害事象の原因として治験薬が除外できないが、治験薬の投与との間の時間的関連性が非典型的であり、原因としてより妥当な要因が他に存在する事象
- 関連の可能性あり:治験薬の投与との間に時間的関連性があり、治験薬によるものと疑われる既知又は予測可能な反応パターンを示すが、それと同様に他の数多くの要因もまた原因になりうると考えられる事象
- おそらく関連あり:治験薬の投与との間に時間的関連性があり、治験薬によるものと疑われる既知又は予測可能な反応パターンを示し、治験薬の投与中止又は減量により改善が確認され、予め知られている被験者の臨床的特徴からは合理的に説明できない事象
- 関連あり:治験薬の投与との間に時間的関連性があり、治験薬によるものと疑われる既知又は予測可能な反応パターンを示し、治験薬の投与中止又は減量により改善が確認され、治験薬の再曝露により症状が再発した事象

なお、「関連あり」、「おそらく関連あり」及び「関連の可能性あり」と判断された有害事象を副作用と定義した。

4) 収集及び集計方法

治験薬投与開始後から治験薬投与終了 7 日後までに発現又は悪化した有害事象を集計した。なお、重篤な有害事象は治験薬投与／治験終了 30 日後まで調査し、集計した。

P06125 試験の有害事象の集計には、P06124 試験で発現した事象を含めて解析した。ただし、P06124 試験でプラセボ群であった被験者の場合は、P06125 試験移行後に発現した有害事象のみを集計対象とした。

#### 2.7.4.1.1.3.3 死亡及びその他の重篤な有害事象

1) 重篤な有害事象の定義

その投与量にかかわらず以下のいずれかに該当する有害事象とした。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの（「生命を脅かす」とは、その事象が起こった際に被験者が死の危険にさらされていたという意味であり、その事象がもっと重症なものであったなら死に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない。）
- 治療のため入院、又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常を来すもの

また、即座に生命を脅かしたり死や入院には至らなくとも、被験者を危機にさらしたり、上記のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な事象も重篤とみなした。

2) 収集方法

投与／治験終了 30 日後までを情報収集期間とした。

#### 2.7.4.1.1.3.4 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を基本語別に要約して示した。

#### 2.7.4.1.1.3.5 臨床検査値

一般臨床検査の他、プロラクチン、インスリン、空腹時血糖、HbA1c を測定した。

いくつかの検査項目では、顕著な異常値を定義し、顕著な異常値を示した被験者の割合を算出した。顕著な異常値の判定基準は各表中に示した。

短期投与試験で変化量を算出する場合、治験薬投与開始前の値をベースラインとした。長期投与試験で変化量を算出する場合、実薬投与開始前の値をベースラインとした。

#### 2.7.4.1.1.3.6 バイタルサイン、身体的所見及び心電図

アセナピンの補正 QT（corrected QT interval; QTc）間隔に対する作用をプラセボと比較するため、海外で統合失調患者を対象に QT 試験（A7501001 試験）を実施した。この結果は 2.7.4.4.1.1 項に記載した。

短期投与試験で変化量を算出する場合、治験薬投与開始前の値をベースラインとした。長期投与試験で変化量を算出する場合、実薬投与開始前の値をベースラインとした。また、12 誘導心電図を測定し、異常所見の有無の割合を各投与群で比較した。

### 2.7.4.1.1.3.7 特に関心のある安全性評価項目

アセナピンの薬理プロファイル及び類薬から予想される症状／徴候に関連する有害事象として、以下のものを定義し、集計した。これらの結果は、2.7.4.2.1.6.2 項に記載した。

1) 錐体外路障害に関連する有害事象
次の基本語を含む：
アカシジア、歯車様固縮、ジスキネジア、ジストニア、錐体外路障害、運動過多、筋緊張亢進、仮面状顔貌、運動障害、パーキンソニズム、遅発性ジスキネジア、振戦、パーキンソン病安静時振戦、眉間反射異常、眼瞼痙攣、眼球回転発作、斜頚、歩行障害

2) 傾眠及び鎮静に関連する有害事象
次の基本語を含む：傾眠、鎮静

3) 体重増加に関連する有害事象
次の基本語を含む：
過食、食欲亢進、肥満、過体重、体重変動、食物渇望、食欲障害、体重増加

4) 口の感覚鈍麻に関連する有害事象
次の基本語を含む：口の感覚鈍麻、咽頭感覚鈍麻

5) 舌及び咽喉腫脹に関連する有害事象
次の基本語を含む：舌腫脹、咽頭浮腫

6) 肝トランスアミナーゼ及びγ-GTP 増加に関連する有害事象
次の基本語を含む：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ上昇、肝酵素上昇

7) 起立性低血圧に関連する有害事象
次の基本語を含む：浮動性めまい、徐脈、洞性徐脈、低血圧、起立性低血圧

8) アレルギー反応に関連する有害事象
次の基本語を含む：
アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様反応、薬物過敏症、過敏症、1 型過敏症、アレルギー性浮腫、アナフィラキシー様ショック、初回透析症候群、結膜浮腫、角膜浮腫、眼部腫脹、眼瞼浮腫、眼窩周囲浮腫、眼球浮腫、強膜浮腫、眼呼吸器症候群、輪部腫脹、コーニス症候群、循環虚脱、ショック、喉頭蓋浮腫、喉頭浮腫、喉頭気管浮腫、口腔咽頭腫脹、咽頭浮腫、気管浮腫、歯肉腫脹、口唇浮腫、口唇腫脹、口腔浮腫、舌腫脹、舌

浮腫、歯肉浮腫、小腸血管浮腫、口蓋浮腫、口蓋腫脹、血管浮腫、特発性蕁麻疹、顔面腫脹、蕁麻疹、コリン性蕁麻疹、丘疹状蕁麻疹、口周囲浮腫、慢性蕁麻疹、グライヒ症候群、特発性血管浮腫、遺伝性血管浮腫、顔面浮腫、アナフィラキシー性輸血反応

9) 悪性症候群に関連する有害事象
次の基本語を含む：悪性症候群

10) 痙攣に関連する有害事象
次の基本語を含む：痙攣、てんかん、全身性強直性間代性発作、側頭葉てんかん、部分発作

11) 高プロラクチン血症に関連する有害事象
次の基本語を含む：
高プロラクチン血症、リビドー減退、リビドー消失、男性型多毛症、無月経、乳房腫脹、乳汁漏出症、女性化乳房、過少月経、性機能不全、勃起不全、血中プロラクチン増加

12) 体重以外の代謝に関連する有害事象
次の基本語を含む：
糖尿病、コントロール不良の糖尿病、耐糖能障害、高コレステロール血症、高血糖、高トリグリセリド血症、代謝症候群、空腹時血中ブドウ糖不良、脂質異常症、高インスリン血症、高脂血症、1 型糖尿病、2 型糖尿病、血中コレステロール増加、血中ブドウ糖異常、血中ブドウ糖増加、血中インスリン減少、血中インスリン増加、血中トリグリセリド増加、グリコヘモグロビン増加、低比重リポ蛋白増加、血中ブドウ糖変動

13) 口腔粘膜病変に関連する有害事象
次の基本語を含む：
咽頭出血、咽頭潰瘍、喉頭蓋潰瘍、扁桃潰瘍、咽頭病変、咽喉病変、扁桃出血、咽頭びらん、扁桃の炎症、咽頭壊死、咽頭の炎症、口腔咽頭水疱形成、咽頭血腫、アフタ性口内炎、舌炎、口腔内出血、口腔内潰瘍形成、口腔粘膜水疱形成、口内炎、出血性口内炎、壊死性口内炎、舌水疱形成、舌血腫、舌潰瘍、舌出血、口蓋垂炎、口腔粘膜剥脱、舌粘膜剥脱、口腔粘膜びらん、舌壊死、適用部位壊死、適用部位潰瘍、適用部位小水疱、適用部位炎症、適用部位皮膚剥脱、適用部位びらん、適用部位血腫、適用部位出血、口腔内損傷、舌損傷、咽頭損傷

14) QT 延長に関連する有害事象
「トルサード　ド　ポアント／QT 延長（SMQ）」（狭域）（MedDRA/J ver.17.1）で定義し、次の基本語を含む
- 狭域：
  QT 延長症候群、トルサード　ド　ポアント、心室性頻脈、先天性 QT 延長症候群、心電図 QT 延長、心電図 QT 間隔異常

15) 自殺に関連する有害事象
「自殺／自傷（SMQ）」（MedDRA/J ver.17.1）で定義し、次の基本語を含む：自殺既遂、希死念慮を有するうつ病、故意の自傷行為、自殺念慮、自殺企図、自傷念慮、自傷行動、自殺行為、企図的過量投与、故意の中毒

16) 薬物乱用及び依存に関連する有害事象
「薬物乱用および依存（SMQ）」（狭域）（MedDRA/J ver.17.1）で定義し、次の基本語を含む
－ 狭域：
薬物乱用、薬物依存、「薬物依存、分娩前」、「薬物依存、分娩後」、多物質依存、母体の物質乱用による新生児合併症、物質乱用、ドーパミン調節障害症候群、企図的過量投与、企図的製品誤用、不正薬剤母体使用、薬物乱用者、物質乱用者

17) 横紋筋融解症
次の基本語を含む：横紋筋融解症

### 2.7.4.1.1.3.8 部分集団解析

以下の部分集団で安全性を検討した。

・年齢
高齢者に対する安全性を検討するため、P06238 試験を 65 歳未満と 65 歳以上の被験者で層別解析した。海外試験では 65 歳以上の統合失調症患者を対象に実施した臨床薬理試験の安全性データを検討した。検討結果は 2.7.4.5.1.1 項に記載した。

・性別
有害事象発現率を男女別に集計し、比較した。結果は 2.7.4.5.1.2 項に記載した。

・民族
アジア人種間の安全性プロファイルを比較するため、P06124 試験で発現した有害事象を地域別（日本、韓国及び台湾）で集計した。結果は 2.7.4.5.1.4 項に記載した。

・人種
日本人を含むアジア人と外国人の安全性プロファイルを比較するため、P06124 試験と 041023 試験の安全性データを比較した。結果は 2.7.4.5.1.5 項に記載した。

### 2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

#### 2.7.4.1.2.1 統合失調症を対象とした短期投与試験

日本人を含むアジア短期投与試験（P06124 試験）の投与期間を表 2.7.4-6 に、海外コホート S の投与期間を表 2.7.4-7 に示した。

プラセボ群は、P06124 試験と海外コホート S のいずれも半数の被験者で投与期間が 28 日以上であった。

アセナピン群は、海外コホート S の<5 mg BID（半数の被験者が 21 日以上）を除き、5 mg BID、10 mg BID、5/10 mg BID の半数の被験者が 35 日以上の投与期間であった。

海外コホート S の実薬対照では、リスペリドン群の半数の被験者が 21 日以上の投与期間で、オランザピン群とハロペリドール群は半数の被験者が 35 日以上の投与期間であった。

表 2.7.4-6 投与期間（P06124 試験）

| 投与期間 | P06124 試験 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | プラセボ | アセナピン | | |
| | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID [a] |
| | (N=174) | (N=175) | (N=181) | (N=356) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 1 日以上 | 174 (100) | 175 (100) | 181 (100) | 356 (100) |
| 4 日以上 | 163 (93.7) | 164 (93.7) | 170 (93.9) | 334 (93.8) |
| 7 日以上 | 150 (86.2) | 154 (88.0) | 155 (85.6) | 309 (86.8) |
| 14 日以上 | 126 (72.4) | 142 (81.1) | 135 (74.6) | 277 (77.8) |
| 21 日以上 | 100 (57.5) | 132 (75.4) | 124 (68.5) | 256 (71.9) |
| 28 日以上 | 90 (51.7) | 125 (71.4) | 120 (66.3) | 245 (68.8) |
| 35 日以上 | 84 (48.3) | 116 (66.3) | 113 (62.4) | 229 (64.3) |
| 42 日以上 | 69 (39.7) | 87 (49.7) | 90 (49.7) | 177 (49.7) |

Source: DE350ADD-CSR002_2.xls (1)
a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計

表 2.7.4-7 投与期間（海外コホート S）

| 投与期間 | プラセボ | アセナピン | | | | | | Ris | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <5 mg BID [a] | 5 mg BID | 10 mg BID | 5/10 mg BID [b] | 5-10 mg BID [c] | <5-10 mg BID [d] | 3 mg BID | 10-20 mg QD [e] | 4 mg BID |
| | (N=503) | (N=298) | (N=274) | (N=208) | (N=90) | (N=572) | (N=870) | (N=120) | (N=194) | (N=115) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 1 日以上 | 503 (100) | 298 (100) | 274 (100) | 208 (100) | 90 (100) | 572 (100) | 870 (100) | 120 (100) | 194 (100) | 115 (100) |
| 4 日以上 | 480 (95.4) | 281 (94.3) | 265 (96.7) | 196 (94.2) | 85 (94.4) | 546 (95.5) | 827 (95.1) | 112 (93.3) | 185 (95.4) | 109 (94.8) |
| 7 日以上 | 453 (90.1) | 258 (86.6) | 251 (91.6) | 186 (89.4) | 78 (86.7) | 515 (90.0) | 773 (88.9) | 106 (88.3) | 166 (85.6) | 104 (90.4) |
| 14 日以上 | 389 (77.3) | 224 (75.2) | 226 (82.5) | 174 (83.7) | 66 (73.3) | 466 (81.5) | 690 (79.3) | 95 (79.2) | 151 (77.8) | 95 (82.6) |
| 21 日以上 | 330 (65.6) | 175 (58.7) | 196 (71.5) | 152 (73.1) | 60 (66.7) | 408 (71.3) | 583 (67.0) | 81 (67.5) | 128 (66.0) | 81 (70.4) |
| 28 日以上 | 277 (55.1) | 111 (37.2) | 174 (63.5) | 136 (65.4) | 55 (61.1) | 365 (63.8) | 476 (54.7) | 58 (48.3) | 113 (58.2) | 75 (65.2) |
| 35 日以上 | 241 (47.9) | 97 (32.6) | 160 (58.4) | 127 (61.1) | 48 (53.3) | 335 (58.6) | 432 (49.7) | 55 (45.8) | 103 (53.1) | 68 (59.1) |
| 42 日以上 | 177 (35.2) | 76 (25.5) | 124 (45.3) | 89 (42.8) | 34 (37.8) | 247 (43.2) | 323 (37.1) | 43 (35.8) | 79 (40.7) | 51 (44.3) |

Source: Appendix Table 1.3.A.1
Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
d) アセナピン<5 mg BID 及び 5-10 mg BID の合計
e) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

### 2.7.4.1.2.2 統合失調症を対象とした長期投与試験

P06125 及び P06238 試験の投与期間を表 2.7.4-8 に示した。

P06125 試験の投与期間は、P06124 試験を含むアセナピンの総投与期間として集計した。従って、P06124 試験でアセナピン群の被験者（アセナピン-アセナピン 5/10 mg BID）157 名は、全て投与期間が 42 日以上であった。P06125 試験からアセナピンの投与を開始した被験者（プラセボーアセナピン 5/10 mg BID）を含めると、53.2%（107/201）の被験者が投与期間 8 ヶ月以上であった。

P06238 試験では、51.6%（81/157）の被験者が投与期間 10 ヶ月以上であった。

表 2.7.4-8 投与期間（P06125 及び P06238 試験）

| 投与期間 | P06125 試験 | | | P06238 試験 |
|---|---|---|---|---|
| | アセナピン | | | アセナピン |
| | Plc-5/10 mg BID [a)] (N=44) | Asn-5/10 mg BID [*,b)] (N=157) | 5-10 mg BID [*,c)] (N=201) | 5/10 mg BID (N=157) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 1 日以上 | 44 (100) | 157 (100) | 201 (100) | 157 (100) |
| 14 日以上 | 41 (93.2) | 157 (100) | 198 (98.5) | 141 (89.8) |
| 28 日以上 | 31 (70.5) | 157 (100) | 188 (93.5) | 130 (82.8) |
| 42 日以上 | 28 (63.6) | 157 (100) | 185 (92.0) | 119 (75.8) |
| 56 日以上 | 28 (63.6) | 144 (91.7) | 172 (85.6) | 118 (75.2) |
| 84 日以上 | 26 (59.1) | 136 (86.6) | 162 (80.6) | 113 (72.0) |
| 4 ヶ月以上 | 23 (52.3) | 120 (76.4) | 143 (71.1) | 104 (66.2) |
| 6 ヶ月以上 | 21 (47.7) | 104 (66.2) | 125 (62.2) | 94 (59.9) |
| 8 ヶ月以上 | 19 (43.2) | 88 (56.1) | 107(53.2) | 84 (53.5) |
| 10 ヶ月以上 | 17 (38.6) | 80 (51.0) | 97 (48.3) | 81 (51.6) |
| 1 年以上 | 12 (27.3) | 76 (48.4) | 88 (43.8) | 14 (8.9) |

Source: FDE351CTD274-007-1PRD_2.xls、DE352ADD-CSR002_2.xls (1)
Plc=プラセボ、Asn=アセナピン、5/10 mg BID : 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
* P06124 試験のアセナピン投与期間を含む
a) P06125 試験からアセナピンを投与（P06124 試験のプラセボ群）
b) P06124 試験からアセナピンを継続投与
c) Plc-5/10 mg BID 及び Asn-5/10 mg BID の合計

海外コホート L の投与期間を表 2.7.4-9 に示した。なお、短期投与試験から長期投与試験に移行した被験者の場合、短期投与試験の投与期間も含めている。例えば、ハロペリドール群は全て 041513 試験の被験者であり、041023 試験を終了しているため、投与期間が 42 日未満の被験者はいない。

プラセボ群は他の投与群と比較して投与期間が最も短く、半数の被験者の投与期間は 84 日以上であった。また、プラセボ群は全て A751012 試験の被験者であり、プラセボ投与前にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与された。投与期間が最も長いのはオランザピン群で、58.6%の被験者が 12 ヶ月以上であった。

表 2.7.4-9 投与期間（コホート L）

| 投与期間 [a] | プラセボ [b] (N=192) | アセナピン Plc-5/10 mg BID [c] (N=107) | アセナピン 5/10 mg BID [d] (N=2027) | アセナピン 5-10 mg BID [e] (N=2134) | オランザピン 5-20 mg QD (N=613) | Hal 2-8 mg BID (N=43) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 1 日以上 | 192 (100) | 107 (100) | 2027 (100) | 2134 (100) | 613 (100) | 43 (100) |
| 14 日以上 | 181 (94.3) | 96 (89.7) | 1904 (93.9) | 2000 (93.7) | 584 (95.3) | 43 (100) |
| 28 日以上 | 156 (81.3) | 93 (86.9) | 1781 (87.9) | 1874 (87.8) | 560 (91.4) | 43 (100) |
| 42 日以上 | 137 (71.4) | 84 (78.5) | 1683 (83.0) | 1767 (82.8) | 549 (89.6) | 43 (100) |
| 56 日以上 | 128 (66.7) | 79 (73.8) | 1572 (77.6) | 1651 (77.4) | 533 (86.9) | 41 (95.3) |
| 84 日以上 | 116 (60.4) | 68 (63.6) | 1420 (70.1) | 1488 (69.7) | 506 (82.5) | 39 (90.7) |
| 4 ヶ月以上 | 94 (49.0) | 62 (57.9) | 1291 (63.7) | 1353 (63.4) | 486 (79.3) | 33 (76.7) |
| 6 ヶ月以上 | 73 (38.0) | 47 (43.9) | 1128 (55.6) | 1175 (55.1) | 447 (72.9) | 28 (65.1) |
| 8 ヶ月以上 | 0 | 42 (39.3) | 793 (39.1) | 835 (39.1) | 393 (64.1) | 23 (53.5) |
| 10 ヶ月以上 | 0 | 40 (37.4) | 722 (35.6) | 762 (35.7) | 376 (61.3) | 18 (41.9) |
| 12 ヶ月以上 | 0 | 38 (35.5) | 659 (32.5) | 697 (32.7) | 359 (58.6) | 16 (37.2) |
| 13 ヶ月以上 | 0 | 0 | 68 (3.4) | 68 (3.2) | 32 (5.2) | 16 (37.2) |
| 14 ヶ月以上 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |

Source: Appendix Table 1.3.B.1
Plc=プラセボ、Hal=ハロペリドール
a) 先行試験から移行した被験者は、先行試験での実薬投与期間を含む
b) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）
c) 先行試験でプラセボを投与された被験者（長期試験からアセナピン投与開始）
d) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボに割り付けられた 192 名を含む）
e) アセナピン Plc-5/10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計

### 2.7.4.1.2.3 海外コホート T

このコホートには、双極 1 型障害を対象とした 3 週間の短期投与試験が含まれるため、投与群間で投与期間のばらつきが大きい。プラセボ群、アセナピン<5 mg BID 及びリスペリドン群では、半数の被験者が投与期間 21 日以上で、ハロペリドール群では 42 日以上、アセナピン 5-10 mg BID では 84 日以上、オランザピン群では 4 ヶ月以上であった。

表 2.7.4-10 投与期間（海外コホート T）

| 投与期間 | プラセボ [a] (N=1064) | アセナピン <5 mg BID [b] (N=298) | アセナピン 5-10 mg BID [c] (N=3159) | アセナピン <5-10 mg BID [d] (N=3457) | Ris 3 mg BID (N=120) | Olz 5-20 mg QD [e] (N=1139) | Hal 2-8 mg BID [f] (N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 1 日以上 | 1064 (100) | 298 (100) | 3159 (100) | 3457 (100) | 120 (100) | 1139 (100) | 115 (100) |
| 4 日以上 | 1020 (95.9) | 281 (94.3) | 3046 (96.4) | 3327 (96.2) | 112 (93.3) | 1113 (97.7) | 109 (94.8) |
| 7 日以上 | 974 (91.5) | 258 (86.6) | 2963 (93.8) | 3221 (93.2) | 106 (88.3) | 1072 (94.1) | 104 (90.4) |
| 14 日以上 | 830 (78.0) | 224 (75.2) | 2750 (87.1) | 2974 (86.0) | 95 (79.2) | 1002 (88.0) | 95 (82.6) |
| 21 日以上 | 680 (63.9) | 175 (58.7) | 2557 (80.9) | 2732 (79.0) | 81 (67.5) | 926 (81.3) | 81 (70.4) |
| 28 日以上 | 518 (48.7) | 111 (37.2) | 2387 (75.6) | 2498 (72.3) | 58 (48.3) | 826 (72.5) | 75 (65.2) |
| 42 日以上 | 386 (36.3) | 82 (27.5) | 2171 (68.7) | 2253 (65.2) | 47 (39.2) | 769 (67.5) | 66 (57.4) |
| 56 日以上 | 205 (19.3) | 44 (14.8) | 1911 (60.5) | 1955 (56.6) | 25 (20.8) | 704 (61.8) | 41 (35.7) |
| 84 日以上 | 177 (16.6) | 25 (8.4) | 1681 (53.2) | 1706 (49.3) | 20 (16.7) | 644 (56.5) | 39 (33.9) |
| 4 ヶ月以上 | 134 (12.6) | 20 (6.7) | 1503 (47.6) | 1523 (44.1) | 18 (15.0) | 585 (51.4) | 33 (28.7) |

表 2.7.4-10 投与期間（海外コホート T）（続き）

| 投与期間 | プラセボ [a] (N=1064) | アセナピン <5 mg BID [b] (N=298) | アセナピン 5-10 mg BID [c] (N=3159) | アセナピン <5-10 mg BID [d] (N=3457) | Ris 3 mg BID (N=120) | Olz 5-20 mg QD [e] (N=1139) | Hal 2-8 mg BID [f] (N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 6 ヶ月以上 | 101 (9.5) | 13 (4.4) | 1301 (41.2) | 1314 (38.0) | 12 (10.0) | 534 (46.9) | 28 (24.3) |
| 8 ヶ月以上 | 19 (1.8) | 8 (2.7) | 944 (29.9) | 952 (27.5) | 9 (7.5) | 470 (41.3) | 23 (20.0) |
| 10 ヶ月以上 | 16 (1.5) | 6 (2.0) | 860 (27.2) | 866 (25.1) | 6 (5.0) | 450 (39.5) | 18 (15.7) |
| 12 ヶ月以上 | 15 (1.4) | 6 (2.0) | 779 (24.7) | 785 (22.7) | 4 (3.3) | 428 (37.6) | 16 (13.9) |
| 13 ヶ月以上 | 0 | 5 (1.7) | 72 (2.3) | 77 (2.2) | 4 (3.3) | 32 (2.8) | 16 (13.9) |
| 14 ヶ月以上 | 0 | 3 (1.0) | 4 (0.1) | 7 (0.2) | 4 (3.3) | 1 (0.1) | 0 |
| 15 ヶ月以上 | 0 | 2 (0.7) | 0 | 2 (0.1) | 3 (2.5) | 0 | 0 |
| 16 ヶ月以上 | 0 | 2 (0.7) | 0 | 2 (0.1) | 2 (1.7) | 0 | 0 |
| 17 ヶ月以上 | 0 | 2 (0.7) | 0 | 2 (0.1) | 2 (1.7) | 0 | 0 |
| 18 ヶ月以上 | 0 | 2 (0.7) | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.8) | 0 | 0 |

Source: Appendix Table 1.3.E.1
Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
a) A7501012 試験でプラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与された 192 名を含む
b) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計
c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID、5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量の合計
d) アセナピン<5 mg BID 及び 5-10 mg BID の合計
e) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計
f) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

### 2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

#### 2.7.4.1.3.1 日本人を含むアジア短期投与試験（P06124 試験）

人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4-11 に示した。男性の割合は 42.9%（75/175）~ 54.7%（99/181）、平均年齢は 41.11 ~ 41.72 歳、平均体重は 62.51 ~ 64.28 kg であった。統合失調症の病型は妄想型が 76.2%（138/181）~ 79.4%（139/175）で最も多く、次いで鑑別不能型が 10.9%（19/175）~ 13.8%（25/181）で、緊張型は 1.7%（3/175）~ 2.3%（4/174）で最も少なかった。

表 2.7.4-11 人口統計学的特性及びその他の特性（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) | 全体 (N=530) |
|---|---|---|---|---|---|
| 性別、n (%) | 男性 | 81 (46.6) | 75 (42.9) | 99 (54.7) | 255 (48.1) |
| | 女性 | 93 (53.4) | 100 (57.1) | 82 (45.3) | 275 (51.9) |
| 人種、n (%) | アジア人 | 174 (100) | 175 (100) | 181 (100) | 530 (100) |
| 地域（日／韓／台）、n | | 91／33／50 | 96／30／49 | 87／37／57 | 274／100／156 |
| 年齢 | | | | | |
| カテゴリ、n (%) | 20 - 29 歳 | 37 (21.3) | 25 (14.3) | 27 (14.9) | 89 (16.8) |
| | 30 - 39 歳 | 46 (26.4) | 62 (35.4) | 54 (29.8) | 162 (30.6) |
| | 40 - 49 歳 | 44 (25.3) | 40 (22.9) | 58 (32.0) | 142 (26.8) |
| | 50 - 59 歳 | 30 (17.2) | 37 (21.1) | 29 (16.0) | 96 (18.1) |
| | 60 - 64 歳 | 17 (9.8) | 11 (6.3) | 12 (6.6) | 40 (7.5) |
| | 65 歳以上 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.2) |
| 要約統計量、歳 | 平均値 | 41.11 | 41.41 | 41.72 | 41.42 |
| | 標準偏差 | 12.27 | 11.00 | 11.10 | 11.45 |
| | 中央値 | 40.00 | 40.00 | 42.00 | 40.00 |
| | 範囲 | 20.00, 64.00 | 20.00, 64.00 | 20.00, 66.00 | 20.00, 66.00 |

表 2.7.4-11 人口統計学的特性及びその他の特性（P06124 試験）（続き）

| | | プラセボ | アセナピン | | 全体 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 5 mg BID | 10 mg BID | |
| | | (N=174) | (N=175) | (N=181) | (N=530) |
| 体重、kg | 平均値 | 62.58 | 62.51 | 64.28 | 63.14 |
| | 標準偏差 | 12.62 | 14.15 | 13.18 | 13.33 |
| | 中央値 | 61.10 | 59.40 | 63.00 | 61.25 |
| | 範囲 | 38.20, 98.00 | 38.60, 108.60 | 41.20, 110.00 | 38.20, 110.00 |
| BMI、$kg/m^2$ | 平均値 | 23.49 | 23.64 | 24.15 | 23.76 |
| | 標準偏差 | 3.88 | 4.05 | 4.42 | 4.13 |
| | 中央値 | 23.20 | 23.20 | 23.60 | 23.30 |
| | 範囲 | 16.00, 34.40 | 16.10, 35.50 | 16.10, 45.40 | 16.00, 45.40 |
| 統合失調症の病型、n (%) | 妄想型 | 137 (78.7) | 139 (79.4) | 138 (76.2) | 414 (78.1) |
| | 解体型 | 13 (7.5) | 14 (8.0) | 14 (7.7) | 41 (7.7) |
| | 緊張型 | 4 (2.3) | 3 (1.7) | 4 (2.2) | 11 (2.1) |
| | 鑑別不能型 | 20 (11.5) | 19 (10.9) | 25 (13.8) | 64 (12.1) |

Source: DE350SAP4-2_2.xls (1,2,3,4)

### 2.7.4.1.3.2 海外コホート S

人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4-12 に示した。男性の割合は 54.8%（63/115）~ 80.2%（239/298）、平均年齢は 38.97 ~ 43.97 歳、平均体重は 76.46 ~ 86.79 kg であった。人種は白人が 43.8%（85/194）~ 59.1%（68/115）、黒人が 30.4%（35/115）~ 46.4%（90/194）で、アジア人は 1.7%（5/298）~ 10.4%（12/115）であった。統合失調症の病型は妄想型が 80.2%（239/298）~ 93.3%（84/90）で最も多く、次いで鑑別不能型が 3.3%（3/90）~ 17.1%（51/298）で、緊張型は 0% ~ 0.9%（1/115）で最も少なかった。

表 2.7.4-12 人口統計学的特性及びその他の特性（海外コホート S）

| | | プラセボ | アセナピン | | | | | Ris | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | <5 mg BID [a] | 5 mg BID | 10 mg BID | 5/10 mg BID [b] | 5-10 mg BID [c] | <5-10 mg BID [d] | 3 mg BID | 10-20 mg QD [e] | 4 mg BID |
| | | (N=503) | (N=298) | (N=274) | (N=208) | (N=90) | (N=572) | (N=870) | (N=120) | (N=194) | (N=115) |
| 性別、n (%) | 男性 | 345 (68.6) | 239 (80.2) | 198 (72.3) | 139 (66.8) | 67 (74.4) | 404 (70.6) | 643 (73.9) | 85 (70.8) | 152 (78.4) | 63 (54.8) |
| | 女性 | 158 (31.4) | 59 (19.8) | 76 (27.7) | 69 (33.2) | 23 (25.6) | 168 (29.4) | 227 (26.1) | 35 (29.2) | 42 (21.6) | 52 (45.2) |
| 人種、n (%) | 白人 | 250 (49.7) | 155 (52.0) | 146 (53.3) | 116 (55.8) | 45 (50.0) | 307 (53.7) | 462 (53.1) | 54 (45.0) | 85 (43.8) | 68 (59.1) |
| | 黒人 | 199 (39.6) | 113 (37.9) | 97 (35.4) | 73 (35.1) | 38 (42.2) | 208 (36.4) | 321 (36.9) | 49 (40.8) | 90 (46.4) | 35 (30.4) |
| | アジア人 | 12 (2.4) | 5 (1.7) | 14 (5.1) | 12 (5.8) | 2 (2.2) | 28 (4.9) | 33 (3.8) | 4 (3.3) | 4 (2.1) | 12 (10.4) |
| | その他 | 42 (8.3) | 25 (8.4) | 17 (6.2) | 7 (3.4) | 5 (5.6) | 29 (5.1) | 54 (6.2) | 13 (10.8) | 15 (7.7) | 0 |
| 年齢 | | | | | | | | | | | |
| カテゴリ、n (%) | 18 歳未満 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| | 18 － 64 歳 | 500 (99.4) | 297 (99.7) | 269 (98.2) | 206 (99.0) | 89 (98.9) | 564 (98.6) | 861 (99.0) | 119 (99.2) | 194 (100.0) | 114 (99.1) |
| | 65 歳以上 | 3 (0.6) | 0 | 5 (1.8) | 2 (1.0) | 1 (1.1) | 8 (1.4) | 8 (0.9) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.9) |
| 要約統計量、歳 | 平均値 | 40.51 | 39.78 | 38.99 | 39.13 | 43.97 | 39.83 | 39.81 | 41.43 | 40.59 | 38.97 |
| | 標準偏差 | 10.48 | 9.99 | 11.27 | 11.15 | 9.03 | 11.03 | 10.68 | 10.41 | 10.67 | 11.18 |
| | 中央値 | 41.00 | 40.00 | 40.00 | 40.00 | 45.00 | 41.00 | 41.00 | 42.00 | 42.00 | 40.00 |
| | 範囲 | 18.00, 70.00 | 17.00, 63.00 | 18.00, 70.00 | 18.00, 68.00 | 23.00, 67.00 | 18.00, 70.00 | 17.00, 70.00 | 19.00, 67.00 | 19.00, 63.00 | 18.00, 67.00 |
| 体重、kg | 評価可能被験者数 | 499 | 296 | 272 | 208 | 90 | 570 | 866 | 117 | 193 | 115 |
| | 平均値 | 83.19 | 85.14 | 81.59 | 80.78 | 85.50 | 81.92 | 83.02 | 86.79 | 85.04 | 76.46 |
| | 標準偏差 | 19.40 | 19.30 | 18.60 | 19.97 | 17.19 | 18.94 | 19.11 | 21.73 | 18.09 | 17.42 |
| | 中央値 | 80.40 | 82.19 | 78.92 | 78.01 | 84.61 | 79.34 | 80.45 | 85.50 | 83.46 | 75.50 |
| | 範囲 | 45.00, 150.00 | 39.10, 181.00 | 48.00, 155.00 | 39.20, 179.00 | 47.40, 132.00 | 39.20, 179.00 | 39.10, 181.00 | 45.40, 161.90 | 52.61, 159.00 | 42.00, 127.91 |
| BMI、$kg/m^2$ | 評価可能被験者数 | 499 | 294 | 271 | 208 | 90 | 569 | 863 | 115 | 193 | 115 |
| | 平均値 | 28.13 | 28.26 | 27.67 | 26.97 | 28.48 | 27.55 | 27.79 | 29.11 | 28.03 | 26.48 |
| | 標準偏差 | 5.95 | 6.87 | 5.80 | 5.56 | 5.31 | 5.65 | 6.10 | 7.53 | 5.35 | 5.20 |
| | 中央値 | 27.13 | 27.07 | 26.87 | 26.33 | 28.10 | 26.79 | 26.83 | 27.23 | 27.21 | 25.73 |
| | 範囲 | 17.30, 54.07 | 15.76, 72.05 | 17.79, 56.24 | 18.51, 50.65 | 19.11, 42.38 | 17.79, 56.24 | 15.76, 72.05 | 19.52, 63.24 | 16.89, 49.07 | 18.17, 41.64 |
| 統合失調症の病型、n (%) | 不明 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| | 妄想型 | 449 (89.3) | 239 (80.2) | 245 (89.4) | 187 (89.9) | 84 (93.3) | 516 (90.2) | 755 (86.8) | 104 (86.7) | 171 (88.1) | 103 (89.6) |
| | 解体型 | 5 (1.0) | 7 (2.3) | 4 (1.5) | 5 (2.4) | 3 (3.3) | 12 (2.1) | 19 (2.2) | 4 (3.3) | 5 (2.6) | 2 (1.7) |
| | 緊張型 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| | 鑑別不能型 | 48 (9.5) | 51 (17.1) | 25 (9.1) | 16 (7.7) | 3 (3.3) | 44 (7.7) | 95 (10.9) | 11 (9.2) | 18 (9.3) | 9 (7.8) |

Source: CTDJPN-CTD274-T0005-Demo-Table1-4-Table-CohortA1_20141218-172649.xls、Appendix Table 1.15.A.1

Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール

a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計、b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量

c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計、d) アセナピン<5 mg BID 及び 5-10 mg BID の合計

e) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

### 2.7.4.1.3.3 日本人を含むアジア長期投与試験（P06125、P06238 試験）

人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4-13 に示した。

P06125 試験では、男性の割合が 47.8%（96/201）、平均年齢が 41.97 歳、平均体重が 64.37 kg で、統合失調症の病型は P06124 試験と同様、妄想型が 77.6%（156/201）で最も多かった。

P06238 試験では、男性の割合が 51.6%（81/157）、平均年齢が 56.37 歳、平均体重が 59.45 kg で、統合失調症の病型は残遺型が 51.0%（80/157）で最も多かった。

**表 2.7.4-13 人口統計学的特性及びその他の特性（P06125、P06238 試験）**

| | | P06125 試験 | | | P06238 試験 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | アセナピン | | | アセナピン |
| | | Plc-5/10 mg BID [a] (N=44) | Asn-5/10 mg BID [b] (N=157) | 5-10 mg BID [c] (N=201) | 5/10 mg BID (N=157) |
| 性別、n (%) | 男性 | 18 (40.9) | 78 (49.7) | 96 (47.8) | 81 (51.6) |
| | 女性 | 26 (59.1) | 79 (50.3) | 105 (52.2) | 76 (48.4) |
| 人種、n (%) | アジア人 | 44 (100) | 157 (100) | 201 (100) | 157 (100) |
| 地域（日／韓／台）、n | | 25／8／11 | 84／26／47 | 109／34／58 | 157／-／- |
| 年齢 | | | | | |
| カテゴリ、n (%) | 20 - 29 歳 | 10 (22.7) | 22 (14.0) | 32 (15.9) | 4 (2.5) |
| | 30 - 39 歳 | 9 (20.5) | 56 (35.7) | 65 (32.3) | 16 (10.2) |
| | 40 - 49 歳 | 10 (22.7) | 35 (22.3) | 45 (22.4) | 36 (22.9) |
| | 50 - 59 歳 | 9 (20.5) | 31 (19.7) | 40 (19.9) | 32 (20.4) |
| | 60 - 64 歳 | 6 (13.6) | 13 (8.3) | 19 (9.5) | 16 (10.2) |
| | 65 歳以上 | 0 | 0 | 0 | 53 (33.8) |
| 要約統計量、歳 | 平均値 | 42.50 | 41.82 | 41.97 | 56.37 |
| | 標準偏差 | 13.39 | 11.44 | 11.86 | 14.17 |
| | 中央値 | 43.00 | 40.00 | 41.00 | 57.00 |
| | 範囲 | 22.00, 64.00 | 20.00, 64.00 | 20.00, 64.00 | 21.00, 85.00 |
| 体重、kg | 平均値 | 60.44 | 65.47 | 64.37 | 59.45 |
| | 標準偏差 | 11.38 | 13.88 | 13.51 | 13.76 |
| | 中央値 | 58.95 | 63.10 | 62.20 | 57.80 |
| | 範囲 | 37.20, 91.50 | 39.90, 109.00 | 37.20, 109.00 | 36.00, 105.20 |
| BMI、$kg/m^2$ | 平均値 | 22.97 | 24.63 | 24.27 | 23.04 |
| | 標準偏差 | 3.58 | 4.23 | 4.14 | 4.37 |
| | 中央値 | 22.80 | 23.90 | 23.60 | 22.50 |
| | 範囲 | 15.90, 33.80 | 17.30, 35.10 | 15.90, 35.10 | 15.30, 36.40 |
| 統合失調症の病型、n (%) | 妄想型 | 34 (77.3) | 122 (77.7) | 156 (77.6) | 46 (29.3) |
| | 解体型 | 3 (6.8) | 13 (8.3) | 16 (8.0) | 20 (12.7) |
| | 緊張型 | 2 (4.5) | 4 (2.5) | 6 (3.0) | 0 |
| | 鑑別不能型 | 5 (11.4) | 18 (11.5) | 23 (11.4) | 11 (7.0) |
| | 残遺型 | 0 | 0 | 0 | 80 (51.0) |

Source: DE351SAP4-2_2.xls (1, 2, 3, 4)、DE352SAP4-2_2.xls (1)
Plc=プラセボ、Asn=アセナピン、5/10 mg BID : 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
a) P06125 試験からアセナピンを投与（P06124 試験のプラセボ群）
b) P06124 試験からアセナピンを継続投与
c) Plc-5/10 mg BID 及び Asn-5/10 mg BID の合計

### 2.7.4.1.3.4 海外コホート L

人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4-14 に示した。男性の割合は 41.9%（18/43）~ 63.9%（392/613）、平均年齢は 38.13 ~ 39.88 歳、平均体重は 72.76 ~ 77.63 kg であった。人種は白人が 61.7%（66/107）~ 87.6%（537/613）、黒人が 9.4%（18/192）~ 28.0%（30/107）で、アジア人は 0.5%（3/613）~ 20.9%（9/43）であった。統合失調症の病型は妄想型が 73.6%（451/613）~ 91.6%（98/107）で最も

多く、次いで鑑別不能型が 6.5%（7/107）~ 13.5%（26/192）で、緊張型は 0% ~ 2.3%（1/43）で最も少なかった。

**表 2.7.4-14 人口統計学的特性及びその他の特性（海外コホート L）**

| | | プラセボ [a] (N=192) | アセナピン 5/10 mg BID [b] (N=2027) | アセナピン Plc-5/10 mg BID [c] (N=107) | アセナピン 5-10 mg BID [d] (N=2134) | Olz 5-20 mg QD [e] (N=613) | Hal 2-8 mg BID [f] (N=43) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別、n (%) | 男性 | 116 (60.4) | 1167 (57.6) | 64 (59.8) | 1231 (57.7) | 392 (63.9) | 18 (41.9) |
| | 女性 | 76 (39.6) | 860 (42.4) | 43 (40.2) | 903 (42.3) | 221 (36.1) | 25 (58.1) |
| 人種、n (%) | 白人 | 140 (72.9) | 1649 (81.4) | 66 (61.7) | 1715 (80.4) | 537 (87.6) | 27 (62.8) |
| | 黒人 | 18 (9.4) | 198 (9.8) | 30 (28.0) | 228 (10.7) | 63 (10.3) | 7 (16.3) |
| | アジア人 | 33 (17.2) | 145 (7.2) | 6 (5.6) | 151 (7.1) | 3 (0.5) | 9 (20.9) |
| | その他 | 1 (0.5) | 35 (1.7) | 5 (4.7) | 40 (1.9) | 10 (1.6) | 0 |
| 年齢 | | | | | | | |
| カテゴリ、n (%) | 18 歳未満 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| | 18 - 64 歳 | 188 (97.9) | 1993 (98.3) | 107 (100.0) | 2100 (98.4) | 603 (98.4) | 42 (97.7) |
| | 65 歳以上 | 4 (2.1) | 33 (1.6) | 0 | 33 (1.5) | 10 (1.6) | 1 (2.3) |
| 要約統計量、歳 | 平均値 | 38.71 | 38.27 | 39.43 | 38.33 | 38.13 | 39.88 |
| | 標準偏差 | 11.64 | 11.97 | 11.22 | 11.94 | 12.12 | 11.58 |
| | 中央値 | 38.00 | 37.00 | 41.00 | 38.00 | 37.00 | 40.00 |
| | 範囲 | 18.00, 78.00 | 16.00, 78.00 | 18.00, 63.00 | 16.00, 78.00 | 18.00, 81.00 | 19.00, 67.00 |
| 体重、kg | 評価可能被験者数 | 192 | 2021 | 107 | 2128 | 612 | 43 |
| | 平均値 | 76.41 | 76.54 | 77.63 | 76.60 | 76.87 | 72.76 |
| | 標準偏差 | 20.05 | 17.40 | 18.21 | 17.44 | 15.83 | 16.55 |
| | 中央値 | 73.20 | 74.60 | 76.20 | 74.75 | 76.00 | 72.70 |
| | 範囲 | 41.80, 178.72 | 36.00, 178.72 | 45.10, 133.40 | 36.00, 178.72 | 41.80, 141.06 | 42.00, 113.39 |
| BMI、$kg/m^2$ | 評価可能被験者数 | 192 | 2019 | 107 | 2126 | 611 | 43 |
| | 平均値 | 26.30 | 26.24 | 26.60 | 26.26 | 26.02 | 25.69 |
| | 標準偏差 | 6.68 | 5.47 | 5.38 | 5.46 | 4.81 | 4.69 |
| | 中央値 | 25.14 | 25.43 | 26.03 | 25.45 | 25.38 | 25.24 |
| | 範囲 | 17.75, 64.86 | 15.45, 64.86 | 19.42, 50.21 | 15.45, 64.86 | 15.62, 45.92 | 18.52, 38.44 |
| 統合失調症の病型、n (%) | | | | | | | |
| | 妄想型 | 156 (81.3) | 1606 (79.2) | 98 (91.6) | 1704 (79.8) | 451 (73.6) | 39 (90.7) |
| | 解体型 | 1 (0.5) | 53 (2.6) | 2 (1.9) | 55 (2.6) | 18 (2.9) | 0 |
| | 緊張型 | 1 (0.5) | 13 (0.6) | 0 | 13 (0.6) | 2 (0.3) | 1 (2.3) |
| | 鑑別不能型 | 26 (13.5) | 172 (8.5) | 7 (6.5) | 179 (8.4) | 66 (10.8) | 3 (7.0) |
| | 残遺型 | 8 (4.2) | 61 (3.0) | 0 | 61 (2.9) | 38 (6.2) | 0 |
| | 統合失調感情障害 | 0 | 123 (6.1) | 0 | 123 (5.8) | 38 (6.2) | 0 |

Source: CTDJPN-CTD274-T0005-Demo-Table1-4-Table-CohortB1_20141218-172749.xls (1)、Appendix Table 1.15.B.1
Plc=プラセボ、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボに割り付けられた 192 名を含む）
c) 先行試験でプラセボを投与された被験者（長期試験からアセナピン投与開始）
d) アセナピン Plc-5/10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
e) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計
f) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

### 2.7.4.1.3.5 海外コホート T

人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4-15 に示した。男性の割合は 54.8%（63/115）~ 80.2%（239/298）、平均年齢は 38.81 ~ 41.43 歳、平均体重は 76.46 ~ 86.79 kg であった。人種は白人が 45.0%（54/120）~ 72.1%（2278/3159）、黒人が 16.3%（514/3159）~ 40.8%（49/120）で、アジア人は 1.7%（5/298）~ 11.7%（124/1064）であった。

## 表 2.7.4-15 人口統計学的特性及びその他の特性（海外コホート T）

| | | プラセボ | アセナピン | | | Ris | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | < 5 mg BID [a] | 5-10 mg BID [b] | <5-10 mg BID [c] | 3 mg BID | 5-20 mg QD [d] | 2-8 mg BID [e] |
| | | (N=1064) | (N=298) | (N=3159) | (N=3457) | (N=120) | (N=1139) | (N=115) |
| 性別、n (%) | 男性 | 659 (61.9) | 239 (80.2) | 1864 (59.0) | 2103 (60.8) | 85 (70.8) | 728 (63.9) | 63 (54.8) |
| | 女性 | 405 (38.1) | 59 (19.8) | 1295 (41.0) | 1354 (39.2) | 35 (29.2) | 411 (36.1) | 52 (45.2) |
| 人種、n (%) | 白人 | 596 (56.0) | 155 (52.0) | 2278 (72.1) | 2433 (70.4) | 54 (45.0) | 811 (71.2) | 68 (59.1) |
| | 黒人 | 283 (26.6) | 113 (37.9) | 514 (16.3) | 627 (18.1) | 49 (40.8) | 198 (17.4) | 35 (30.4) |
| | アジア人 | 124 (11.7) | 5 (1.7) | 276 (8.7) | 281 (8.1) | 4 (3.3) | 84 (7.4) | 12 (10.4) |
| | その他 | 61 (5.7) | 25 (8.4) | 91 (2.9) | 116 (3.4) | 13 (10.8) | 46 (4.0) | 0 |
| 年齢 | | | | | | | | |
| カテゴリ、n (%) | 18 歳未満 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.0) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| | 18 － 64 歳 | 1051 (98.8) | 297 (99.7) | 3107 (98.4) | 3404 (98.5) | 119 (99.2) | 1124 (98.7) | 114 (99.1) |
| | 65 歳以上 | 13 (1.2) | 0 | 51 (1.6) | 51 (1.5) | 1 (0.8) | 15 (1.3) | 1 (0.9) |
| 要約統計量、歳 | 平均値 | 39.64 | 39.78 | 38.81 | 38.89 | 41.43 | 38.86 | 38.97 |
| | 標準偏差 | 11.29 | 9.99 | 11.89 | 11.74 | 10.41 | 11.62 | 11.18 |
| | 中央値 | 40.00 | 40.00 | 39.00 | 39.00 | 42.00 | 39.00 | 40.00 |
| | 範囲 | 18.00, 78.00 | 17.00, 63.00 | 16.00, 78.00 | 16.00, 78.00 | 19.00, 67.00 | 18.00, 81.00 | 18.00, 67.00 |
| 体重、kg | 評価可能被験者数 | 1060 | 296 | 3151 | 3447 | 117 | 1137 | 115 |
| | 平均値 | 80.52 | 85.14 | 77.97 | 78.58 | 86.79 | 78.76 | 76.46 |
| | 標準偏差 | 19.89 | 19.30 | 18.22 | 18.42 | 21.73 | 17.84 | 17.42 |
| | 中央値 | 78.47 | 82.19 | 76.00 | 76.66 | 85.50 | 78.00 | 75.50 |
| | 範囲 | 39.00, 180.53 | 39.10, 181.00 | 36.00, 179.00 | 36.00, 181.00 | 45.40, 161.90 | 32.50, 159.00 | 42.00, 127.91 |
| BMI、$kg/m^2$ | 評価可能被験者数 | 1059 | 294 | 3147 | 3441 | 115 | 1134 | 115 |
| | 平均値 | 27.51 | 28.26 | 26.67 | 26.81 | 29.11 | 26.72 | 26.48 |
| | 標準偏差 | 6.11 | 6.87 | 5.57 | 5.71 | 7.53 | 5.36 | 5.20 |
| | 中央値 | 26.30 | 27.07 | 25.91 | 25.97 | 27.23 | 26.01 | 25.73 |
| | 範囲 | 16.64, 64.86 | 15.76, 72.05 | 14.87, 64.86 | 14.87, 72.05 | 19.52, 63.24 | 15.25, 51.46 | 18.17, 41.64 |

Source: CTDJPN-CTD274-T0005-Demo-Table1-4-Table-CohortE1_20141218-172351.xls (1)

Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール

a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計

b) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量の合計

c) アセナピン<5 mg BID 及び 5-10 mg BID の合計

d) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

e) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

## 2.7.4.2 有害事象

### 2.7.4.2.1 有害事象の解析

#### 2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

##### 2.7.4.2.1.1.1 日本人を含むアジア短期投与試験（P06124 試験）

いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象を表 2.7.4-16 に示した。なお、全ての有害事象発現率を副作用発現率とともに付録 表 2.7.4-176 に示した。

有害事象はプラセボ群で 81.6%（142/174）、アセナピン 5 mg BID で 84.6%（148/175）、10 mg BID で 80.7%（146/181）、5 mg BID と 10 mg BID を合計したアセナピン 5-10 mg BID で 82.6%（294/356）に発現した。アセナピン 5-10 mg BID で最も発現率の高かった有害事象は統合失調症（14.3%：51/356）であったが、発現率はプラセボ群（28.2%：49/174）の方が高かった。

アセナピン 5-10 mg BID の発現率が 2%以上で、かつ、発現率がプラセボ群の 2 倍以上であった有害事象は、以下の通りであった。

- アカシジア（11.0%：39/356、プラセボ群 5.2%：9/174）
- 傾眠（11.0%：39/356、プラセボ群 1.7%：3/174）
- 口の感覚鈍麻（10.1%：36/356、プラセボ群 3.4%：6/174）
- 浮動性めまい（6.7%：24/356、プラセボ群 2.9%：5/174）
- 錐体外路障害（6.5%：23/356、プラセボ群 1.7%：3/174）
- 鎮静（3.7%：13/356、プラセボ群 1.1%：2/174）
- 味覚異常（3.1%：11/356、プラセボ群 0.6%：1/174）
- 体重増加（2.8%：10/356、プラセボ群 0.6%：1/174）
- 発疹（2.0%：7/356、プラセボ群 0.6%：1/174）
- 四肢痛（2.0%：7/356、プラセボ群 0%：0/174）

**表 2.7.4-16 いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象（P06124 試験）**

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ | アセナピン | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID [a] |
| | (N=174) | (N=175) | (N=181) | (N=356) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 全ての有害事象 | 142 (81.6) | 148 (84.6) | 146 (80.7) | 294 (82.6) |
| 感染症および寄生虫症 | | | | |
| 鼻咽頭炎 | 8 (4.6) | 13 (7.4) | 11 (6.1) | 24 (6.7) |
| 上気道感染 | 8 (4.6) | 3 (1.7) | 3 (1.7) | 6 (1.7) |
| 代謝および栄養障害 | | | | |
| 食欲減退 | 4 (2.3) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 精神障害 | | | | |
| 不安 | 2 (1.1) | 3 (1.7) | 4 (2.2) | 7 (2.0) |
| 不眠症 | 21 (12.1) | 17 (9.7) | 14 (7.7) | 31 (8.7) |
| 統合失調症 | 49 (28.2) | 23 (13.1) | 28 (15.5) | 51 (14.3) |
| 神経系障害 | | | | |
| アカシジア | 9 (5.2) | 20 (11.4) | 19 (10.5) | 39 (11.0) |
| 痙攣 | 4 (2.3) | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 3 (0.8) |
| 浮動性めまい | 5 (2.9) | 7 (4.0) | 17 (9.4) | 24 (6.7) |
| 味覚異常 | 1 (0.6) | 5 (2.9) | 6 (3.3) | 11 (3.1) |

表 2.7.4-16 いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象（P06124 試験）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N=174) | アセナピン<br>5 mg BID<br>(N=175) | <br>10 mg BID<br>(N=181) | <br>5-10 mg BID [a)]<br>(N=356) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *神経系障害（続き）* | | | | |
| 錐体外路障害 | 3 (1.7) | 9 (5.1) | 14 (7.7) | 23 (6.5) |
| 頭痛 | 11 (6.3) | 11 (6.3) | 10 (5.5) | 21 (5.9) |
| 鎮静 | 2 (1.1) | 4 (2.3) | 9 (5.0) | 13 (3.7) |
| 傾眠 | 3 (1.7) | 17 (9.7) | 22 (12.2) | 39 (11.0) |
| 振戦 | 2 (1.1) | 5 (2.9) | 2 (1.1) | 7 (2.0) |
| 胃腸障害 | | | | |
| 腹部不快感 | 7 (4.0) | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 3 (0.8) |
| 腹痛 | 4 (2.3) | 0 | 2 (1.1) | 2 (0.6) |
| 便秘 | 11 (6.3) | 10 (5.7) | 13 (7.2) | 23 (6.5) |
| 下痢 | 8 (4.6) | 6 (3.4) | 5 (2.8) | 11 (3.1) |
| 消化不良 | 3 (1.7) | 3 (1.7) | 5 (2.8) | 8 (2.2) |
| 悪心 | 8 (4.6) | 5 (2.9) | 3 (1.7) | 8 (2.2) |
| 流涎過多 | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 4 (2.2) | 6 (1.7) |
| 歯痛 | 3 (1.7) | 5 (2.9) | 5 (2.8) | 10 (2.8) |
| 嘔吐 | 6 (3.4) | 8 (4.6) | 9 (5.0) | 17 (4.8) |
| 口の感覚鈍麻 | 6 (3.4) | 19 (10.9) | 17 (9.4) | 36 (10.1) |
| 口の錯感覚 | 0 | 0 | 5 (2.8) | 5 (1.4) |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | |
| 湿疹 | 2 (1.1) | 6 (3.4) | 1 (0.6) | 7 (2.0) |
| 発疹 | 1 (0.6) | 3 (1.7) | 4 (2.2) | 7 (2.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | |
| 背部痛 | 2 (1.1) | 3 (1.7) | 4 (2.2) | 7 (2.0) |
| 四肢痛 | 0 | 3 (1.7) | 4 (2.2) | 7 (2.0) |
| 生殖系および乳房障害 | | | | |
| 月経困難症 | 7 (4.0) | 2 (1.1) | 0 | 2 (0.6) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | |
| 倦怠感 | 0 | 0 | 4 (2.2) | 4 (1.1) |
| 臨床検査 | | | | |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 4 (2.3) | 2 (1.1) | 6 (3.3) | 8 (2.2) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 4 (2.3) | 3 (1.7) | 12 (6.6) | 15 (4.2) |
| 血中インスリン増加 | 4 (2.3) | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 4 (1.1) |
| 体重増加 | 1 (0.6) | 5 (2.9) | 5 (2.8) | 10 (2.8) |

Source: DE350SAP4-4-1-2-1AE_2.xls (2)

a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計

### 2.7.4.2.1.1.2 海外コホート S

アセナピン 5-10 mg BID で発現率 2%以上の有害事象を表 2.7.4-17 に示した。なお、全ての有害事象発現率を付録 表 2.7.4-180 に示した。

投与群を問わず、大部分の被験者（67.5% ~ 86.7%）で有害事象が認められた。有害事象を発現した被験者の割合が最も低かったのはオランザピン群（67.5% : 131/194）であり、最も高かったのはリスペリドン群（86.7% : 104/120）であった。アセナピン 5-10 mg BID の有害事象発現率（72.2% : 413/572）は、プラセボ群（72.0% : 362/503）と同程度で、オランザピン群と類似していた。また、アセナピン 5 mg BID（71.5% : 196/274）と 10 mg BID（74.5% : 155/208）の有害事象発現率は同程度であった。

有害事象のうち不眠症、頭痛及び激越はアセナピン 5-10 mg BID でそれぞれ 14.7%（84/572）、12.2%（70/572）及び 8.4%（48/572）で報告されたが、これらの発現率はプラセボ群（13.1% : 66/503、16.5% : 83/503、11.1% : 56/503）と同程度か、あるいはそれよりも低かった。

アセナピン 5-10 mg BID の発現率が 2%以上、かつプラセボ群の 2 倍以上の有害事象は以下の通りであり、いずれも発現率は 10%未満であった。

・傾眠（7.2%：41/572、プラセボ群 2.2%：11/503）
・アカシジア（6.3%：36/572、プラセボ群 2.4%：12/503）
・口の感覚鈍麻（5.4%：31/572、プラセボ群 0.8%：4/503）
・体重増加（2.6%：15/572、プラセボ群 0.4%：2/503）
・ジストニア（2.4%：14/572、プラセボ群 0.4%：2/503）

アセナピン 5-10 mg BID のアカシジアの発現率（6.3%）は、ハロペリドール群（14.8%）よりも低く、リスペリドン群（4.2%）及びオランザピン群（4.6%）と同程度であった。

アセナピン 5-10 mg BID の体重増加（2.6%）及びジストニア（2.4%）の発現率は、プラセボ群（それぞれ、0.4%及び 0.4%）よりも高かったが、5%未満であり、アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID に用量相関性の傾向はみられなかった。アセナピン 5-10 mg BID の体重増加の発現率はオランザピン群（6.7%）よりも低く、リスペリドン群（3.3%）と同程度であった。同様に、アセナピン 5-10 mg BID の鎮静の発現率（6.1%）は、オランザピン群（12.9%）よりも低く、リスペリドン群（6.7%）と同程度であった。ジストニア及びパーキンソニズムの発現率（それぞれ、2.4%及び 3.0%）はハロペリドール群（それぞれ、9.6%及び 13.9%）よりも低かった。

他の実薬対照群と比較してアセナピン 5-10 mg BID で発現率が低いと報告されたその他の有害事象のうち、リスペリドン群より低かったのは浮動性めまい、消化不良及び疲労で、リスペリドン群及びオランザピン群より低かったのは口内乾燥及び腹部不快感であった。

**表 2.7.4-17 アセナピン 5-10 mg BID で発現率 2%以上の有害事象（海外コホート S）**

| 有害事象（基本語） | プラセボ (N=503) | アセナピン <5 mg BID [a] (N=298) | アセナピン 5 mg BID (N=274) | アセナピン 10 mg BID (N=208) | アセナピン 5/10 mg BID [b] (N=90) | アセナピン 5-10 mg BID [c] (N=572) | Ris 3 mg BID (N=120) | Olz 10-20 mg QD [d] (N=194) | Hal 4 mg BID (N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 全ての有害事象 | 362 (72.0) | 240 (80.5) | 196 (71.5) | 155 (74.5) | 62 (68.9) | 413 (72.2) | 104 (86.7) | 131 (67.5) | 87 (75.7) |
| 不眠症 | 66 (13.1) | 47 (15.8) | 43 (15.7) | 31 (14.9) | 10 (11.1) | 84 (14.7) | 25 (20.8) | 19 (9.8) | 16 (13.9) |
| 頭痛 | 83 (16.5) | 75 (25.2) | 32 (11.7) | 20 (9.6) | 18 (20.0) | 70 (12.2) | 25 (20.8) | 27 (13.9) | 5 (4.3) |
| 激越 | 56 (11.1) | 41 (13.8) | 26 (9.5) | 16 (7.7) | 6 (6.7) | 48 (8.4) | 15 (12.5) | 13 (6.7) | 9 (7.8) |
| 傾眠 | 11 (2.2) | 15 (5.0) | 25 (9.1) | 13 (6.3) | 3 (3.3) | 41 (7.2) | 5 (4.2) | 11 (5.7) | 2 (1.7) |
| 不安 | 45 (8.9) | 31 (10.4) | 19 (6.9) | 11 (5.3) | 10 (11.1) | 40 (7.0) | 16 (13.3) | 9 (4.6) | 7 (6.1) |
| アカシジア | 12 (2.4) | 2 (0.7) | 11 (4.0) | 22 (10.6) | 3 (3.3) | 36 (6.3) | 5 (4.2) | 9 (4.6) | 17 (14.8) |
| 悪心 | 47 (9.3) | 22 (7.4) | 18 (6.6) | 12 (5.8) | 6 (6.7) | 36 (6.3) | 10 (8.3) | 11 (5.7) | 3 (2.6) |
| 鎮静 | 23 (4.6) | 6 (2.0) | 17 (6.2) | 13 (6.3) | 5 (5.6) | 35 (6.1) | 8 (6.7) | 25 (12.9) | 4 (3.5) |
| 便秘 | 29 (5.8) | 19 (6.4) | 18 (6.6) | 8 (3.8) | 5 (5.6) | 31 (5.4) | 7 (5.8) | 15 (7.7) | 3 (2.6) |
| 口の感覚鈍麻 | 4 (0.8) | 6 (2.0) | 16 (5.8) | 14 (6.7) | 1 (1.1) | 31 (5.4) | 0 | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 25 (5.0) | 15 (5.0) | 10 (3.6) | 15 (7.2) | 4 (4.4) | 29 (5.1) | 8 (6.7) | 6 (3.1) | 2 (1.7) |
| 浮動性めまい | 25 (5.0) | 28 (9.4) | 18 (6.6) | 7 (3.4) | 1 (1.1) | 26 (4.5) | 14 (11.7) | 11 (5.7) | 2 (1.7) |
| 消化不良 | 25 (5.0) | 26 (8.7) | 12 (4.4) | 8 (3.8) | 5 (5.6) | 25 (4.4) | 13 (10.8) | 10 (5.2) | 4 (3.5) |
| 統合失調症 | 28 (5.6) | 29 (9.7) | 6 (2.2) | 13 (6.3) | 3 (3.3) | 22 (3.8) | 5 (4.2) | 2 (1.0) | 8 (7.0) |
| 疲労 | 13 (2.6) | 9 (3.0) | 12 (4.4) | 6 (2.9) | 2 (2.2) | 20 (3.5) | 10 (8.3) | 7 (3.6) | 0 |
| パーキンソニズム | 8 (1.6) | 0 | 9 (3.3) | 7 (3.4) | 1 (1.1) | 17 (3.0) | 0 | 1 (0.5) | 16 (13.9) |
| 振戦 | 7 (1.4) | 5 (1.7) | 5 (1.8) | 9 (4.3) | 1 (1.1) | 15 (2.6) | 0 | 5 (2.6) | 5 (4.3) |
| 体重増加 | 2 (0.4) | 0 | 6 (2.2) | 4 (1.9) | 5 (5.6) | 15 (2.6) | 4 (3.3) | 13 (6.7) | 1 (0.9) |

表 2.7.4-17 アセナピン 5-10 mg BID で発現率 2%以上の有害事象（海外コホート S）（続き）

| 有害事象（基本語） | プラセボ (N=503) | アセナピン <5 mg BID [a] (N=298) | アセナピン 5 mg BID (N=274) | アセナピン 10 mg BID (N=208) | アセナピン 5/10 mg BID [b] (N=90) | アセナピン 5-10 mg BID [c] (N=572) | Ris 3 mg BID (N=120) | Olz 10-20 mg QD [d] (N=194) | Hal 4 mg BID (N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 精神病性障害 | 12 (2.4) | 11 (3.7) | 8 (2.9) | 5 (2.4) | 2 (2.2) | 15 (2.6) | 5 (4.2) | 7 (3.6) | 1 (0.9) |
| 腹部不快感 | 14 (2.8) | 14 (4.7) | 3 (1.1) | 6 (2.9) | 5 (5.6) | 14 (2.4) | 8 (6.7) | 8 (4.1) | 1 (0.9) |
| ジストニア | 2 (0.4) | 1 (0.3) | 6 (2.2) | 4 (1.9) | 4 (4.4) | 14 (2.4) | 1 (0.8) | 0 | 11 (9.6) |
| 高血圧 | 6 (1.2) | 4 (1.3) | 6 (2.2) | 7 (3.4) | 0 | 13 (2.3) | 1 (0.8) | 1 (0.5) | 2 (1.7) |
| 咳嗽 | 14 (2.8) | 13 (4.4) | 6 (2.2) | 4 (1.9) | 2 (2.2) | 12 (2.1) | 4 (3.3) | 3 (1.5) | 1 (0.9) |
| 口内乾燥 | 9 (1.8) | 4 (1.3) | 8 (2.9) | 3 (1.4) | 1 (1.1) | 12 (2.1) | 5 (4.2) | 10 (5.2) | 2 (1.7) |

Source: DE971_table45_A1.xls
Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
e) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

### 2.7.4.2.1.1.3 日本人を含むアジア長期投与試験（P06125、P06238 試験）

アセナピン 5-10 mg BID（P06125 試験）又は 5/10 mg BID（P06238 試験）のいずれかで発現率 2%以上の有害事象を表 2.7.4-18 に示した。なお、全ての有害事象発現率を副作用発現率とともに付録 表 2.7.4-177 に示した。

P06125 試験の有害事象発現率は 97.0%（195/201）、P06238 試験は 87.9%（138/157）であった。

いずれの試験でも鼻咽頭炎の発現率が最も高く、P06125 試験では 25.4%（51/201）、P06238 試験では 21.0%（33/157）であった。この他に、P06125 試験と P06238 試験ともに発現率が 10%以上の有害事象は、統合失調症（P06125 : 23.4%、P06238 : 13.4%）、傾眠（P06125 : 21.9%、P06238 : 12.7%）、口の感覚鈍麻（P06125：12.4%、P06238：10.8%）、体重増加（P06125：16.9%、P06238：12.7%）であった。

表 2.7.4-18 アセナピン 5-10 mg BID 又は 5/10 mg BID のいずれかで発現率 2%以上の有害事象（P06125、P06238 試験）

| 器官別大分類<br>基本語 | P06125 試験 アセナピン Plc-5/10 mg BID [a] (N=44) | P06125 試験 アセナピン Asn-5/10 mg BID [*,b] (N=157) | P06125 試験 アセナピン 5-10 mg BID [*,c] (N=201) | P06238 試験 アセナピン 5/10 mg BID (N=157) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 全ての有害事象 | 40 (90.9) | 155 (98.7) | 195 (97.0) | 138 (87.9) |
| 感染症および寄生虫症 | | | | |
| 結膜炎 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 7 (4.5) |
| 鼻咽頭炎 | 6 (13.6) | 45 (28.7) | 51 (25.4) | 33 (21.0) |
| 肺炎 | 0 | 0 | 0 | 8 (5.1) |
| 足部白癬 | 0 | 5 (3.2) | 5 (2.5) | 3 (1.9) |
| 上気道感染 | 2 (4.5) | 8 (5.1) | 10 (5.0) | 0 |
| 内分泌障害 | | | | |
| 高プロラクチン血症 | 1 (2.3) | 6 (3.8) | 7 (3.5) | 6 (3.8) |
| 代謝および栄養障害 | | | | |
| 糖尿病 | 1 (2.3) | 5 (3.2) | 6 (3.0) | 1 (0.6) |
| 食欲減退 | 0 | 4 (2.5) | 4 (2.0) | 1 (0.6) |
| 高脂血症 | 3 (6.8) | 5 (3.2) | 8 (4.0) | 1 (0.6) |

表 2.7.4-18 アセナピン 5-10 mg BID 又は 5/10 mg BID のいずれかで発現率 2%以上の有害事象（P06125、P06238 試験）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | P06125 試験 | | | P06238 試験 |
|---|---|---|---|---|
| | アセナピン | | | アセナピン |
| | Plc-5/10 mg BID [a] (N=44) | Asn-5/10 mg BID [*,b] (N=157) | 5-10 mg BID [*,c] (N=201) | 5/10 mg BID (N=157) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 精神障害 | | | | |
| 激越 | 2 (4.5) | 5 (3.2) | 7 (3.5) | 0 |
| 不安 | 1 (2.3) | 5 (3.2) | 6 (3.0) | 2 (1.3) |
| 不眠症 | 2 (4.5) | 23 (14.6) | 25 (12.4) | 8 (5.1) |
| 落ち着きのなさ | 1 (2.3) | 3 (1.9) | 4 (2.0) | 3 (1.9) |
| 統合失調症 | 10 (22.7) | 37 (23.6) | 47 (23.4) | 21 (13.4) |
| 自殺念慮 | 0 | 4 (2.5) | 4 (2.0) | 0 |
| 神経系障害 | | | | |
| アカシジア | 2 (4.5) | 22 (14.0) | 24 (11.9) | 3 (1.9) |
| 浮動性めまい | 2 (4.5) | 21 (13.4) | 23 (11.4) | 5 (3.2) |
| 味覚異常 | 0 | 6 (3.8) | 6 (3.0) | 3 (1.9) |
| ジスキネジア | 2 (4.5) | 3 (1.9) | 5 (2.5) | 0 |
| 錐体外路障害 | 2 (4.5) | 14 (8.9) | 16 (8.0) | 10 (6.4) |
| 頭痛 | 9 (20.5) | 16 (10.2) | 25 (12.4) | 8 (5.1) |
| 鎮静 | 2 (4.5) | 8 (5.1) | 10 (5.0) | 1 (0.6) |
| 傾眠 | 5 (11.4) | 39 (24.8) | 44 (21.9) | 20 (12.7) |
| 振戦 | 4 (9.1) | 7 (4.5) | 11 (5.5) | 5 (3.2) |
| 眼障害 | | | | |
| 眼乾燥 | 1 (2.3) | 3 (1.9) | 4 (2.0) | 1 (0.6) |
| 心臓障害 | | | | |
| 動悸 | 3 (6.8) | 4 (2.5) | 7 (3.5) | 0 |
| 血管障害 | | | | |
| 高血圧 | 1 (2.3) | 4 (2.5) | 5 (2.5) | 1 (0.6) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | |
| 咳嗽 | 2 (4.5) | 5 (3.2) | 7 (3.5) | 2 (1.3) |
| 鼻出血 | 0 | 0 | 0 | 4 (2.5) |
| アレルギー性鼻炎 | 0 | 4 (2.5) | 4 (2.0) | 1 (0.6) |
| 鼻漏 | 0 | 4 (2.5) | 4 (2.0) | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 1 (2.3) | 3 (1.9) | 4 (2.0) | 0 |
| 胃腸障害 | | | | |
| 腹部不快感 | 1 (2.3) | 7 (4.5) | 8 (4.0) | 3 (1.9) |
| 腹痛 | 1 (2.3) | 5 (3.2) | 6 (3.0) | 0 |
| 上腹部痛 | 1 (2.3) | 6 (3.8) | 7 (3.5) | 1 (0.6) |
| 便秘 | 4 (9.1) | 23 (14.6) | 27 (13.4) | 10 (6.4) |
| 下痢 | 2 (4.5) | 10 (6.4) | 12 (6.0) | 6 (3.8) |
| 消化不良 | 1 (2.3) | 6 (3.8) | 7 (3.5) | 0 |
| 痔核 | 1 (2.3) | 2 (1.3) | 3 (1.5) | 4 (2.5) |
| 悪心 | 0 | 10 (6.4) | 10 (5.0) | 2 (1.3) |
| 流涎過多 | 1 (2.3) | 7 (4.5) | 8 (4.0) | 8 (5.1) |
| 口内炎 | 4 (9.1) | 2 (1.3) | 6 (3.0) | 2 (1.3) |
| 歯痛 | 0 | 11 (7.0) | 11 (5.5) | 4 (2.5) |
| 嘔吐 | 2 (4.5) | 8 (5.1) | 10 (5.0) | 9 (5.7) |
| 口の感覚鈍麻 | 4 (9.1) | 21 (13.4) | 25 (12.4) | 17 (10.8) |

表 2.7.4-18 アセナピン 5-10 mg BID 又は 5/10 mg BID のいずれかで発現率 2%以上の有害事象（P06125、P06238 試験）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | P06125 試験 | | | P06238 試験 |
|---|---|---|---|---|
| | アセナピン | | | アセナピン |
| | Plc-5/10 mg BID [a]<br>(N=44) | Asn-5/10 mg BID [*,b]<br>(N=157) | 5-10 mg BID [*,c]<br>(N=201) | 5/10 mg BID<br>(N=157) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 肝胆道系障害 | | | | |
| 肝機能異常 | 0 | 5 (3.2) | 5 (2.5) | 2 (1.3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | |
| 湿疹 | 3 (6.8) | 7 (4.5) | 10 (5.0) | 9 (5.7) |
| 過角化 | 1 (2.3) | 1 (0.6) | 2 (1.0) | 7 (4.5) |
| そう痒症 | 3 (6.8) | 5 (3.2) | 8 (4.0) | 2 (1.3) |
| 発疹 | 1 (2.3) | 5 (3.2) | 6 (3.0) | 1 (0.6) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | |
| 関節痛 | 0 | 4 (2.5) | 4 (2.0) | 6 (3.8) |
| 背部痛 | 0 | 11 (7.0) | 11 (5.5) | 11 (7.0) |
| 筋固縮 | 2 (4.5) | 2 (1.3) | 4 (2.0) | 0 |
| 筋肉痛 | 1 (2.3) | 4 (2.5) | 5 (2.5) | 2 (1.3) |
| 四肢痛 | 0 | 6 (3.8) | 6 (3.0) | 4 (2.5) |
| 筋骨格硬直 | 1 (2.3) | 3 (1.9) | 4 (2.0) | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | | | | |
| 月経困難症 | 3 (6.8) | 2 (1.3) | 5 (2.5) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | |
| 倦怠感 | 1 (2.3) | 2 (1.3) | 3 (1.5) | 6 (3.8) |
| 発熱 | 1 (2.3) | 2 (1.3) | 3 (1.5) | 14 (8.9) |
| 口渇 | 1 (2.3) | 4 (2.5) | 5 (2.5) | 3 (1.9) |
| 末梢腫脹 | 1 (2.3) | 3 (1.9) | 4 (2.0) | 1 (0.6) |
| 臨床検査 | | | | |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (6.8) | 13 (8.3) | 16 (8.0) | 8 (5.1) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (4.5) | 7 (4.5) | 9 (4.5) | 11 (7.0) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | 12 (7.6) | 12 (6.0) | 11 (7.0) |
| 血中インスリン増加 | 0 | 5 (3.2) | 5 (2.5) | 3 (1.9) |
| 血中プロラクチン増加 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 8 (5.1) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 2 (4.5) | 6 (3.8) | 8 (4.0) | 3 (1.9) |
| 尿中血陽性 | 0 | 4 (2.5) | 4 (2.0) | 2 (1.3) |
| 体重減少 | 1 (2.3) | 7 (4.5) | 8 (4.0) | 12 (7.6) |
| 体重増加 | 7 (15.9) | 27 (17.2) | 34 (16.9) | 20 (12.7) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | | | |
| 転倒 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 10 (6.4) |
| 裂傷 | 0 | 0 | 0 | 6 (3.8) |
| 挫傷 | 0 | 3 (1.9) | 3 (1.5) | 10 (6.4) |

Source: FDE351CTD274-002-1AE_2.xls、DE352SAP4-4-1-2-1AE_2.xls
Plc=プラセボ、Asn=アセナピン、5/10 mg BID : 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
* 集計には P06124 試験で発現した有害事象を含む
a) P06125 試験からアセナピンを投与（P06124 試験のプラセボ群）
b) P06124 試験からアセナピンを継続投与
c) Plc-5/10 mg BID 及び Asn-5/10 mg BID の合計

#### 2.7.4.2.1.1.4 海外コホート L

アセナピン 5-10 mg BID で発現率 2%以上の有害事象を表 2.7.4-19 に示した。なお、全ての有害事象発現率を付録 表 2.7.4-181 に示した。短期投与試験（6 週間）から継続試験に参加した被験者は、短期投与試験中に収集したデータを継続試験のデータに含めた。実薬投与群を含め、ほとんどの被験

者で有害事象が報告された。発現率はアセナピン群とオランザピン群との間で類似していた（アセナピン群 79.4%、オランザピン群 81.2%）。

アセナピン群で発現率が高かった主な有害事象は、不眠症（19.1%）、統合失調症（13.1%）、傾眠（12.5%）、不安（12.1%）、頭痛（10.9%）及び体重増加（10.1%）であった。

アセナピン群の傾眠の発現率（12.5%）は、オランザピン群（11.1%）と同程度であった。オランザピン群の体重増加の発現率（27.7%）はアセナピン群（10.1%）と比較して高かった。鎮静の発現率（オランザピン群 9.0%、アセナピン群 6.2%）も同様であった。アセナピン群のアカシジア及びパーキンソニズムの発現率（それぞれ 8.2%及び 4.5%）は、オランザピン群（それぞれ 3.8%及び 2.0%）よりも高かったが、ハロペリドール群（それぞれ 27.9%及び 27.9%）より低かった。

アセナピン群では振戦の発現率（2.4%）がオランザピン群（0.7%）と比較して高かったが、ハロペリドール群（11.6%）より低かった。アセナピン群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の発現率（2.0%）がオランザピン群（4.9%）と比較して低かった。長期投与試験でアセナピン群に認められた体重増加の発現率（10.1%）は、短期投与試験の発現率（2.6%）よりも高かったが、これはオランザピン群の場合も同様であった（長期試験で 27.7%、短期試験で 6.7%）。被験者数は少ないが、長期投与試験と短期投与試験のそれぞれの発現率を比較すると、体重増加はハロペリドール群でも類似の傾向（7.0%、0.9%）が認められた。

アセナピン群ではアカシジア（8.2%）、パーキンソニズム（4.5%）などの一部の錐体外路症状の発現率がオランザピン群（それぞれ、3.8%、2.0%）と比較してやや高いが、これらの値はハロペリドール群（それぞれ、27.9%、27.9%）と比較して低かった。安全性プロファイルはオランザピン群と類似しているが、体重増加、鎮静及び食欲亢進の発現率は低かった。

**表 2.7.4-19 アセナピン 5-10 mg BID で発現率 2%以上の有害事象（海外コホート L）**

| 有害事象（基本語） | プラセボ [a] (N=192) | アセナピン 5-10 mg BID [b] (N=2134) | オランザピン 5-20 mg QD [c] (N=613) | ハロペリドール 2-8 mg BID [d] (N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 全ての有害事象 | 106 (55.2) | 1695 (79.4) | 498 (81.2) | 37 (86.0) |
| 不眠症 | 26 (13.5) | 407 (19.1) | 94 (15.3) | 9 (20.9) |
| 統合失調症 | 31 (16.1) | 279 (13.1) | 71 (11.6) | 6 (14.0) |
| 傾眠 | 2 (1.0) | 267 (12.5) | 68 (11.1) | 2 (4.7) |
| 不安 | 21 (10.9) | 259 (12.1) | 64 (10.4) | 2 (4.7) |
| 頭痛 | 2 (1.0) | 232 (10.9) | 74 (12.1) | 8 (18.6) |
| 体重増加 | 7 (3.6) | 216 (10.1) | 170 (27.7) | 3 (7.0) |
| アカシジア | 3 (1.6) | 174 (8.2) | 23 (3.8) | 12 (27.9) |
| うつ病 | 5 (2.6) | 171 (8.0) | 45 (7.3) | 3 (7.0) |
| 激越 | 11 (5.7) | 143 (6.7) | 19 (3.1) | 6 (14.0) |
| 鎮静 | 2 (1.0) | 133 (6.2) | 55 (9.0) | 2 (4.7) |
| 悪心 | 3 (1.6) | 106 (5.0) | 28 (4.6) | 7 (16.3) |
| パーキンソニズム | 3 (1.6) | 96 (4.5) | 12 (2.0) | 12 (27.9) |
| 鼻咽頭炎 | 4 (2.1) | 88 (4.1) | 28 (4.6) | 3 (7.0) |
| 疲労 | 4 (2.1) | 87 (4.1) | 41 (6.7) | 2 (4.7) |
| 浮動性めまい | 0 | 80 (3.7) | 22 (3.6) | 2 (4.7) |
| 統合失調症、妄想型 | 7 (3.6) | 79 (3.7) | 20 (3.3) | 1 (2.3) |
| インフルエンザ | 3 (1.6) | 78 (3.7) | 28 (4.6) | 4 (9.3) |

表 2.7.4-19 アセナピン 5-10 mg BID で発現率 2%以上の有害事象（海外コホート L）（続き）

| 有害事象（基本語） | プラセボ [a)] (N=192) | アセナピン 5-10 mg BID [b)] (N=2134) | オランザピン 5-20 mg QD [c)] (N=613) | ハロペリドール 2-8 mg BID [d)] (N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 体重減少 | 16 (8.3) | 71 (3.3) | 15 (2.4) | 0 |
| 無力症 | 1 (0.5) | 66 (3.1) | 16 (2.6) | 6 (14.0) |
| 嘔吐 | 3 (1.6) | 65 (3.0) | 19 (3.1) | 4 (9.3) |
| 便秘 | 1 (0.5) | 63 (3.0) | 17 (2.8) | 3 (7.0) |
| 口の感覚鈍麻 | 0 | 62 (2.9) | 0 | 0 |
| 下痢 | 2 (1.0) | 53 (2.5) | 22 (3.6) | 2 (4.7) |
| 振戦 | 1 (0.5) | 52 (2.4) | 4 (0.7) | 5 (11.6) |
| 高血圧 | 1 (0.5) | 51 (2.4) | 14 (2.3) | 0 |
| 精神病性障害 | 1 (0.5) | 49 (2.3) | 10 (1.6) | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (1.0) | 43 (2.0) | 30 (4.9) | 2 (4.7) |
| 緊張 | 4 (2.1) | 43 (2.0) | 8 (1.3) | 0 |

Source: DE971_table48_B1.xls

a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）

b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボに割り付けられた 192 名及び長期試験からアセナピン投与を開始した被験者を含む）

c) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

d) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

### 2.7.4.2.1.1.5 海外コホート T

アセナピン<5-10 mg BID で発現率 2%以上の有害事象を表 2.7.4-20 に示した（全ての有害事象発現率は付録 表 2.7.4-182 を参照）。

投与群を問わず、大部分の被験者（66.5%～87.5%）で有害事象が認められた。有害事象を発現した被験者は、プラセボ群で 66.5%（708/1064）、アセナピン 5-10 mg BID で 78.6%（2484/3159）、リスペリドン群で 87.5%（105/120）、オランザピン群で 78.4%（893/1139）、ハロペリドール群で 83.5%（96/115）であった。

アセナピン 5-10 mg BID の主な有害事象は、不眠症（16.8%）、頭痛（11.6%）及び傾眠（11.5%）であった。これらの有害事象の発現率はオランザピン群と類似していた（それぞれ、12.8%、12.7%及び 10.4%）。

表 2.7.4-20 アセナピン<5-10 mg BID で発現率 2%以上の有害事象（海外コホート T）

| 有害事象（基本語） | プラセボ (N=1064) | アセナピン <5 mg BID [a)] (N=298) | アセナピン 5-10 mg BID [b)] (N=3159) | アセナピン <5-10 mg BID [c)] (N=3457) | Ris 3 mg BID (N=120) | Olz 5-20 mg QD [d)] (N=1139) | Hal 2-8 mg BID [e)] (N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 全ての有害事象 | 708 (66.5) | 246 (82.6) | 2484 (78.6) | 2730 (79.0) | 105 (87.5) | 893 (78.4) | 96 (83.5) |
| 不眠症 | 124 (11.7) | 52 (17.4) | 530 (16.8) | 582 (16.8) | 28 (23.3) | 146 (12.8) | 19 (16.5) |
| 頭痛 | 138 (13.0) | 78 (26.2) | 365 (11.6) | 443 (12.8) | 28 (23.3) | 145 (12.7) | 12 (10.4) |
| 傾眠 | 26 (2.4) | 16 (5.4) | 363 (11.5) | 379 (11.0) | 5 (4.2) | 118 (10.4) | 3 (2.6) |
| 不安 | 84 (7.9) | 36 (12.1) | 324 (10.3) | 360 (10.4) | 19 (15.8) | 81 (7.1) | 8 (7.0) |
| 統合失調症 | 61 (5.7) | 39 (13.1) | 302 (9.6) | 341 (9.9) | 7 (5.8) | 73 (6.4) | 13 (11.3) |
| 体重増加 | 11 (1.0) | 1 (0.3) | 266 (8.4) | 267 (7.7) | 6 (5.0) | 222 (19.5) | 3 (2.6) |
| 激越 | 88 (8.3) | 46 (15.4) | 217 (6.9) | 263 (7.6) | 16 (13.3) | 49 (4.3) | 12 (10.4) |
| 鎮静 | 43 (4.0) | 6 (2.0) | 252 (8.0) | 258 (7.5) | 8 (6.7) | 146 (12.8) | 6 (5.2) |
| アカシジア | 30 (2.8) | 2 (0.7) | 228 (7.2) | 230 (6.7) | 6 (5.0) | 52 (4.6) | 19 (16.5) |
| うつ病 | 20 (1.9) | 4 (1.3) | 217 (6.9) | 221 (6.4) | 4 (3.3) | 64 (5.6) | 3 (2.6) |
| 悪心 | 72 (6.8) | 25 (8.4) | 175 (5.5) | 200 (5.8) | 10 (8.3) | 48 (4.2) | 9 (7.8) |
| 浮動性めまい | 38 (3.6) | 29 (9.7) | 162 (5.1) | 191 (5.5) | 15 (12.5) | 61 (5.4) | 3 (2.6) |
| 便秘 | 48 (4.5) | 20 (6.7) | 114 (3.6) | 134 (3.9) | 8 (6.7) | 48 (4.2) | 6 (5.2) |

表 2.7.4-20 アセナピン<5-10 mg BID で発現率 2%以上の有害事象（海外コホート T）（続き）

| 有害事象（基本語） | プラセボ (N=1064) | アセナピン <5 mg BID [a] (N=298) | アセナピン 5-10 mg BID [b] (N=3159) | アセナピン <5-10 mg BID [c] (N=3457) | Ris 3 mg BID (N=120) | Olz 5-20 mg QD [d] (N=1139) | Hal 2-8 mg BID [e] (N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 疲労 | 27 (2.5) | 11 (3.7) | 123 (3.9) | 134 (3.9) | 10 (8.3) | 72 (6.3) | 2 (1.7) |
| 嘔吐 | 39 (3.7) | 17 (5.7) | 114 (3.6) | 131 (3.8) | 10 (8.3) | 29 (2.5) | 5 (4.3) |
| 鼻咽頭炎 | 23 (2.2) | 11 (3.7) | 109 (3.5) | 120 (3.5) | 6 (5.0) | 46 (4.0) | 4 (3.5) |
| パーキンソニズム | 14 (1.3) | 0 | 120 (3.8) | 120 (3.5) | 0 | 18 (1.6) | 19 (16.5) |
| 口の感覚鈍麻 | 7 (0.7) | 6 (2.0) | 108 (3.4) | 114 (3.3) | 0 | 3 (0.3) | 0 |
| 統合失調症､妄想型 | 20 (1.9) | 16 (5.4) | 92 (2.9) | 108 (3.1) | 8 (6.7) | 25 (2.2) | 4 (3.5) |
| 消化不良 | 35 (3.3) | 27 (9.1) | 77 (2.4) | 104 (3.0) | 14 (11.7) | 38 (3.3) | 5 (4.3) |
| 振戦 | 22 (2.1) | 5 (1.7) | 86 (2.7) | 91 (2.6) | 2 (1.7) | 22 (1.9) | 8 (7.0) |
| 下痢 | 40 (3.8) | 10 (3.4) | 76 (2.4) | 86 (2.5) | 9 (7.5) | 39 (3.4) | 2 (1.7) |
| インフルエンザ | 3 (0.3) | 1 (0.3) | 84 (2.7) | 85 (2.5) | 5 (4.2) | 33 (2.9) | 5 (4.3) |
| 高血圧 | 12 (1.1) | 6 (2.0) | 78 (2.5) | 84 (2.4) | 1 (0.8) | 21 (1.8) | 2 (1.7) |
| 体重減少 | 18 (1.7) | 2 (0.7) | 81 (2.6) | 83 (2.4) | 1 (0.8) | 15 (1.3) | 1 (0.9) |
| 精神病性障害 | 15 (1.4) | 13 (4.4) | 65 (2.1) | 78 (2.3) | 11 (9.2) | 17 (1.5) | 1 (0.9) |
| 背部痛 | 27 (2.5) | 15 (5.0) | 61 (1.9) | 76 (2.2) | 7 (5.8) | 31 (2.7) | 3 (2.6) |
| 歯痛 | 19 (1.8) | 10 (3.4) | 66 (2.1) | 76 (2.2) | 6 (5.0) | 18 (1.6) | 1 (0.9) |
| 咳嗽 | 22 (2.1) | 15 (5.0) | 58 (1.8) | 73 (2.1) | 8 (6.7) | 17 (1.5) | 2 (1.7) |
| 無力症 | 10 (0.9) | 0 | 71 (2.2) | 71 (2.1) | 0 | 21 (1.8) | 7 (6.1) |
| 口内乾燥 | 21 (2.0) | 6 (2.0) | 65 (2.1) | 71 (2.1) | 5 (4.2) | 60 (5.3) | 3 (2.6) |

Source：DE971_table42_E1.xls
Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID、2.4 mg BID の合計
b) アセナピン 5 mg BID（固定用量）、10 mg BID（固定用量）、5/10 mg BID（可変用量）の合計
c) アセナピン<5 mg BID 及び 5-10 mg BID の合計
d) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計
e) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

### 2.7.4.2.1.1.6 その他の試験

その他の海外短期投与試験（P05896 試験）

P05896 試験（2.7.6.60、5.3.5.1-21 参照）は、青年期の統合失調症患者を対象に実施された試験である。本試験で用いられたブラックチェリーフレーバー舌下錠は、生物学的同等性試験（041048 試験：2.7.6.78、5.3.5.4-15 参照）で国内申請製剤と $AUC_{0\text{-tlast}}$ の同等性が認められていない。

合計の有害事象発現率は､プラセボ群が 47.1%（48/102）､アセナピン 2.5 mg BID が 62.2%（61/98）､5 mg BID が 67.0%（71/106）であった。両アセナピン群で最も発現率が高かったのは傾眠で、プラセボ群が 6.9%（7/102）、アセナピン 2.5 mg BID が 20.4%（20/98）、5 mg BID が 17.0%（18/106）であった｡この他にいずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は鎮静のみで､プラセボ群が 2.0%（2/102）､アセナピン 2.5 mg BID が 4.1%（4/98）､5 mg BID が 11.3%（12/106）であった（表 2.7.6.60-11 参照）。

### 2.7.4.2.1.2 有害事象の発現時期

日本人を含む 3 試験で比較的よく見られる有害事象の初発時期を、アセナピン投与開始日を Day1 として集計した。

#### 2.7.4.2.1.2.1 日本人を含むアジア短期投与試験（P06124 試験）

アセナピン 5-10 mg BID で発現率 2%以上の有害事象（表 2.7.4-16）の初発時期を集計し､表 2.7.4-21 に示した。有害事象を最初に発現した時期は、Day 1 ~ Day 5 が 179 名で最も多かった。基本語別で最も多く発現した統合失調症は、Day 1 ~ Day 5 の発現が 15 名で最も多かったが、Day 6 以降に発現

した被験者も多かった。また、アセナピン群で発現率が高かったアカシジア、傾眠、口の感覚鈍麻及び鎮静は、投与開始 1 ~ 5 日目の発現が多かった。

**表 2.7.4-21 アセナピン 5-10 mg BID で発現率 2%以上の有害事象の発現時期（P06124 試験）**

| | アセナピン 5-10 mg BID [a] | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 合計 [b] (N=356) | D1-5 [c] (N=356) | D6-10 [c] (N=356) | D11-17 [c] (N=334) | D18-24 [c] (N=285) | D25-31 [c] (N=263) | D32-38 [c] (N=247) | D39-45 [c] (N=234) | D46- [c] (N=225) |
| | n (%) | n | n | n | n | n | n | n | n |
| 全ての有害事象 | 294 (82.6) | 179 | 45 | 28 | 11 | 10 | 9 | 10 | 1 |
| 統合失調症 | 51 (14.3) | 15 | 11 | 8 | 4 | 4 | 3 | 2 | - |
| アカシジア | 39 (11.0) | 17 | 6 | 3 | 4 | - | 5 | 3 | 1 |
| 傾眠 | 39 (11.0) | 32 | 2 | 4 | 1 | - | - | - | - |
| 口の感覚鈍麻 | 36 (10.1) | 28 | 2 | - | 1 | 1 | 2 | 2 | - |
| 不眠症 | 31 (8.7) | 11 | 6 | 5 | 4 | 4 | 1 | - | - |
| 鼻咽頭炎 | 24 (6.7) | 6 | 2 | 4 | 3 | 3 | 5 | 1 | - |
| 浮動性めまい | 24 (6.7) | 18 | 3 | 1 | 2 | - | - | - | - |
| 錐体外路障害 | 23 (6.5) | 12 | 1 | 4 | 5 | 1 | - | - | - |
| 便秘 | 23 (6.5) | 5 | 9 | 3 | 5 | 1 | - | - | - |
| 頭痛 | 21 (5.9) | 2 | 8 | 1 | 4 | 4 | 2 | - | - |
| 嘔吐 | 17 (4.8) | 11 | 2 | 1 | - | 1 | 1 | 1 | - |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 15 (4.2) | 2 | 1 | 9 | - | 2 | - | 1 | - |
| 鎮静 | 13 (3.7) | 8 | 1 | 1 | - | 1 | 2 | - | - |
| 味覚異常 | 11 (3.1) | 6 | - | 3 | 1 | 1 | - | - | - |
| 下痢 | 11 (3.1) | 6 | - | 3 | 1 | 1 | - | - | - |
| 歯痛 | 10 (2.8) | 2 | 2 | 2 | - | 3 | 1 | - | - |
| 体重増加 | 10 (2.8) | - | - | 1 | - | 3 | - | 6 | - |
| 消化不良 | 8 (2.2) | 3 | 1 | 2 | 2 | - | - | - | - |
| 悪心 | 8 (2.2) | 6 | - | 1 | - | 1 | - | - | - |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 8 (2.2) | - | - | 4 | - | 3 | - | 1 | - |
| 不安 | 7 (2.0) | 3 | 2 | 1 | 1 | - | - | - | - |
| 振戦 | 7 (2.0) | 2 | 1 | 3 | 1 | - | - | - | - |
| 湿疹 | 7 (2.0) | 1 | 2 | - | - | 4 | - | - | - |
| 発疹 | 7 (2.0) | 1 | 4 | - | 1 | 1 | - | - | - |
| 背部痛 | 7 (2.0) | 2 | 1 | 1 | - | 1 | - | 2 | - |
| 四肢痛 | 7 (2.0) | 2 | 1 | 1 | 2 | - | - | 1 | - |

Source: DE350CTD274-008-1AE_2.xls
アセナピン投与開始日を D1 とする（D=Day）
a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計
b) 合計には投与終了後 30 日以内に発現した重篤な有害事象を含む
c) 集計は投与終了後 7 日以内に発現した有害事象のみ

### 2.7.4.2.1.2.2 日本人を含むアジア長期投与試験（P06125、P06238 試験）

P06125 試験のアセナピン 5-10 mg BID で発現率 2%以上の有害事象の初発時期を表 2.7.4-22 に、P06238 試験で発現率 2%以上の有害事象の初発時期を表 2.7.4-23 にそれぞれ示した。なお、P06125 試験の集計には、P06124 試験でアセナピン群の被験者が P06124 試験で発現した有害事象を含めた。

P06125 試験では、アセナピン投与開始 2 週間以内に最初の有害事象を発現した被験者が多かった。基本語別の有害事象では、傾眠、不眠症、口の感覚鈍麻及び浮動性めまいが Day 14 までに多く発現した。

P06238 試験では、Day 1 ~ Day 7 に有害事象を最初に発現した被験者が 48 名で最も多かった。基本語別では傾眠と口の感覚鈍麻が Day 1 ~ Day 7 に多く発現した。

表 2.7.4-22 アセナピン 5-10 mg BID で発現率 2%以上の有害事象の発現時期（P06125 試験）

| | アセナピン 5-10 mg BID [a] | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 合計 [b] (N=201) | -D14 [c] (N=201) | D15-28 [c] (N=199) | D29-42 [c] (N=190) | D43-84 [c] (N=186) | D85 -140 [c] (N=163) | D141 -196 [c] (N=136) | D197 -252 [c] (N=122) | D253 -308 [c] (N=106) | D309 -365 [c] (N=97) | D366- [c] (N=91) |
| | n (%) | n | n | n | n | n | n | n | n | n | n |
| 全ての有害事象 | 195 (97.0) | 119 | 16 | 19 | 18 | 15 | 2 | 3 | - | - | 3 |
| 鼻咽頭炎 | 51 (25.4) | 6 | 7 | 6 | 9 | 11 | 4 | 3 | 2 | 1 | 2 |
| 統合失調症 | 47 (23.4) | 4 | 5 | - | 7 | 11 | 8 | 3 | 3 | 1 | 3 |
| 傾眠 | 44 (21.9) | 24 | 3 | - | 5 | 7 | 3 | 2 | - | - | - |
| 体重増加 | 34 (16.9) | - | 3 | 7 | 9 | 5 | 1 | 6 | 1 | 2 | - |
| 便秘 | 27 (13.4) | 9 | 3 | 1 | 7 | 2 | 2 | 2 | 1 | - | - |
| 不眠症 | 25 (12.4) | 10 | 3 | 1 | 5 | 2 | 2 | 1 | - | - | 1 |
| 頭痛 | 25 (12.4) | 3 | 8 | 2 | 3 | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 |
| 口の感覚鈍麻 | 25 (12.4) | 19 | 2 | 3 | 1 | - | - | - | - | - | - |
| アカシジア | 24 (11.9) | 7 | 3 | 6 | 3 | 4 | - | - | - | 1 | - |
| 浮動性めまい | 23 (11.4) | 13 | 2 | - | 4 | 2 | - | - | 2 | - | - |
| 錐体外路障害 | 16 (8.0) | 8 | 2 | - | 3 | 1 | 1 | - | - | - | 1 |
| ALT 増加 | 16 (8.0) | 3 | 1 | 2 | 2 | 5 | 1 | - | 2 | - | - |
| 下痢 | 12 (6.0) | 3 | - | 2 | 1 | 2 | 3 | - | - | 1 | - |
| 血中 CK 増加 | 12 (6.0) | 3 | 2 | - | 2 | 5 | - | - | - | - | - |
| 振戦 | 11 (5.5) | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | - | 2 | 1 | - |
| 歯痛 | 11 (5.5) | 2 | 1 | 2 | 3 | 1 | 1 | 1 | - | - | - |
| 背部痛 | 11 (5.5) | 1 | 1 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | - | - | - |
| 上気道感染 | 10 (5.0) | 2 | 1 | 1 | 4 | - | 1 | 1 | - | - | - |
| 鎮静 | 10 (5.0) | 3 | 1 | 1 | 1 | 3 | - | 1 | - | - | - |
| 悪心 | 10 (5.0) | 3 | - | - | 1 | 2 | - | 2 | 1 | - | 1 |
| 湿疹 | 10 (5.0) | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | - | 1 | - | - | 2 |
| 嘔吐 | 10 (5.0) | 3 | - | 2 | 1 | 2 | 1 | - | - | 1 | - |
| AST 増加 | 9 (4.5) | 1 | - | - | 2 | 4 | - | - | 2 | - | - |
| 高脂血症 | 8 (4.0) | 1 | - | 2 | - | 2 | 1 | 2 | - | - | - |
| 腹部不快感 | 8 (4.0) | 2 | 1 | - | - | 2 | 1 | 1 | 1 | - | - |
| 流涎過多 | 8 (4.0) | 1 | 1 | 1 | 4 | - | 1 | - | - | - | - |
| そう痒症 | 8 (4.0) | 1 | - | - | 4 | 1 | - | 1 | - | 1 | - |
| 体重減少 | 8 (4.0) | - | - | 2 | - | 2 | 1 | 1 | 1 | - | 1 |
| γ-GTP 増加 | 8 (4.0) | 2 | - | 1 | 2 | 1 | 1 | - | - | - | 1 |
| 高プロラクチン血症 | 7 (3.5) | - | 2 | 1 | 2 | 1 | - | - | 1 | - | - |
| 激越 | 7 (3.5) | 3 | - | 1 | 2 | 1 | - | - | - | - | - |
| 動悸 | 7 (3.5) | 2 | - | - | 4 | 1 | - | - | - | - | - |
| 咳嗽 | 7 (3.5) | 1 | - | 2 | 1 | - | 1 | 2 | - | - | - |
| 上腹部痛 | 7 (3.5) | - | 1 | 1 | 2 | 2 | - | - | 1 | - | - |
| 消化不良 | 7 (3.5) | 4 | 1 | - | 1 | - | - | 1 | - | - | - |
| 糖尿病 | 6 (3.0) | 1 | - | - | 1 | 1 | 2 | 1 | - | - | - |
| 不安 | 6 (3.0) | 1 | - | - | - | 1 | 1 | 1 | - | 2 | - |
| 味覚異常 | 6 (3.0) | 4 | 1 | - | - | 1 | - | - | - | - | - |
| 腹痛 | 6 (3.0) | - | - | 1 | 1 | - | 1 | 2 | - | 1 | - |
| 口内炎 | 6 (3.0) | - | - | 1 | 3 | - | 1 | 1 | - | - | - |
| 発疹 | 6 (3.0) | 3 | - | - | - | 1 | 1 | - | 1 | - | - |
| 四肢痛 | 6 (3.0) | 1 | - | 1 | 1 | 1 | 1 | - | 1 | - | - |
| 足部白癬 | 5 (2.5) | 1 | - | 1 | - | 1 | - | - | 1 | 1 | - |
| ジスキネジア | 5 (2.5) | - | 1 | - | - | 1 | - | - | 2 | 1 | - |
| 高血圧 | 5 (2.5) | 1 | - | - | - | - | 2 | 1 | 1 | - | - |
| 肝機能異常 | 5 (2.5) | 3 | - | 1 | 1 | - | - | - | - | - | - |
| 筋肉痛 | 5 (2.5) | 1 | - | 1 | - | 2 | - | 1 | - | - | - |
| 月経困難症 | 5 (2.5) | 2 | 1 | - | 1 | - | 1 | - | - | - | - |
| 口渇 | 5 (2.5) | 2 | - | 1 | 1 | - | - | 1 | - | - | - |
| 血中インスリン増加 | 5 (2.5) | - | - | 1 | 3 | - | - | - | 1 | - | - |
| 食欲減退 | 4 (2.0) | 1 | - | - | 2 | - | 1 | - | - | - | - |
| 落ち着きのなさ | 4 (2.0) | 1 | - | - | 1 | 1 | - | - | 1 | - | - |
| 自殺念慮 | 4 (2.0) | - | - | - | 2 | - | 1 | - | - | - | 1 |
| 眼乾燥 | 4 (2.0) | 1 | - | - | 1 | - | 1 | - | 1 | - | - |
| アレルギー性鼻炎 | 4 (2.0) | - | 1 | 1 | - | 1 | - | - | 1 | - | - |

ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ、CK=クレアチンホスホキナーゼ、AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、γ-GTP=γ-グルタミルトランスフェラーゼ

表 2.7.4-22 アセナピン 5-10 mg BID で発現率 2%以上の有害事象の発現時期（P06125 試験）（続き）

| | アセナピン 5-10 mg BID [a] | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 合計 [b] (N=201) | -D14 [c] (N=201) | D15-28 [c] (N=199) | D29-42 [c] (N=190) | D43-84 [c] (N=186) | D85 -140 [c] (N=163) | D141 -196 [c] (N=136) | D197 -252 [c] (N=122) | D253 -308 [c] (N=106) | D309 -365 [c] (N=97) | D366- [c] (N=91) |
| | n (%) | n | n | n | n | n | n | n | n | n | n |
| 鼻漏 | 4 (2.0) | - | - | 1 | 1 | - | 1 | 1 | - | - | - |
| 口腔咽頭痛 | 4 (2.0) | - | - | - | - | 1 | - | 1 | - | 2 | - |
| 関節痛 | 4 (2.0) | 2 | - | - | - | - | - | 1 | - | 1 | - |
| 筋固縮 | 4 (2.0) | 1 | - | 1 | - | 2 | - | - | - | - | - |
| 筋骨格硬直 | 4 (2.0) | - | 2 | - | - | - | 1 | 1 | - | - | - |
| 末梢腫脹 | 4 (2.0) | - | 1 | - | 2 | - | 1 | - | - | - | - |
| 尿中血陽性 | 4 (2.0) | - | 1 | - | 1 | 2 | - | - | - | - | - |

Source: FDE351CTD274-008-1AE_2.xls (2)

アセナピン投与開始日（P06124 試験でアセナピン群の被験者は、P06124 試験の投与開始日）を D1 とする（D=Day）

P06124 試験でアセナピン群の被験者は、P06124 試験で発現した有害事象を含む

a) P06125 試験からアセナピンを投与された被験者（P06124 試験のプラセボ群）と P06124 試験からアセナピンを継続投与された被験者の合計

b) 合計には投与終了後 30 日以内に発現した重篤な有害事象を含む

c) 集計は投与終了後 7 日以内に発現した有害事象のみ

表 2.7.4-23 発現率 2%以上の有害事象の発現時期（P06238 試験）

| | アセナピン 5/10 mg BID [a] | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 合計 [b] (N=157) | D1-7 [c] (N=157) | D8-14 [c] (N=157) | D15 -28 [c] (N=144) | D29 -42 [c] (N=134) | D43 -84 [c] (N=120) | D85 -140 [c] (N=114) | D141 -196 [c] (N=101) | D197 -252 [c] (N=93) | D253 -308 [c] (N=84) | D309 -365 [c] (N=81) | D366- [c] (N=77) |
| | n (%) | n | n | n | n | n | n | n | n | n | n | n |
| 全ての有害事象 | 138 (87.9) | 48 | 12 | 25 | 10 | 21 | 13 | 6 | 2 | 1 | - | - |
| 鼻咽頭炎 | 33 (21.0) | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 7 | 9 | 5 | 3 | 2 | - |
| 統合失調症 | 21 (13.4) | 1 | - | 1 | 3 | 1 | 2 | 3 | 5 | - | 4 | - |
| 傾眠 | 20 (12.7) | 11 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | - | - | 1 | - | - |
| 体重増加 | 20 (12.7) | - | 1 | 1 | - | 2 | 6 | 5 | - | 3 | 2 | - |
| 口の感覚鈍麻 | 17 (10.8) | 14 | 1 | 1 | - | - | - | - | - | 1 | - | - |
| 発熱 | 14 (8.9) | 1 | - | 1 | 3 | - | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | - |
| 体重減少 | 12 (7.6) | - | - | 1 | 1 | 1 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | - |
| 背部痛 | 11 (7.0) | - | 2 | - | - | 2 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | - |
| AST 増加 | 11 (7.0) | - | - | 1 | - | 2 | 4 | 1 | 2 | - | 1 | - |
| 血中 CK 増加 | 11 (7.0) | - | - | 3 | - | 3 | 2 | 1 | 1 | - | 1 | - |
| 錐体外路障害 | 10 (6.4) | 2 | 1 | 2 | 1 | - | 2 | 1 | - | - | 1 | - |
| 便秘 | 10 (6.4) | 2 | - | - | - | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | - |
| 転倒 | 10 (6.4) | 2 | - | 3 | 1 | 1 | 1 | - | - | 2 | - | - |
| 挫傷 | 10 (6.4) | - | - | - | 1 | 1 | - | 3 | 1 | 2 | 2 | - |
| 嘔吐 | 9 (5.7) | 2 | 2 | - | 1 | 1 | 3 | - | - | - | - | - |
| 湿疹 | 9 (5.7) | - | - | - | - | - | 2 | 5 | 1 | 1 | - | - |
| 肺炎 | 8 (5.1) | - | - | 2 | - | - | 1 | 3 | 1 | - | 1 | - |
| 不眠症 | 8 (5.1) | - | - | 1 | - | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | - |
| 頭痛 | 8 (5.1) | 4 | 1 | - | - | - | - | - | - | 1 | 2 | - |
| 流涎過多 | 8 (5.1) | 3 | - | - | 2 | 1 | - | - | 1 | - | 1 | - |
| ALT 増加 | 8 (5.1) | - | - | - | - | 2 | 3 | - | 1 | - | 2 | - |
| 血中プロラクチン増加 | 8 (5.1) | - | - | 2 | - | 2 | 1 | - | 3 | - | - | - |
| 結膜炎 | 7 (4.5) | - | - | - | - | - | 2 | 1 | - | 2 | 1 | 1 |
| 過角化 | 7 (4.5) | - | - | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | - | 2 | - | - |
| 高プロラクチン血症 | 6 (3.8) | - | - | 4 | 1 | - | - | - | 1 | - | - | - |
| 下痢 | 6 (3.8) | - | - | 1 | 1 | - | - | 1 | - | 2 | 1 | - |
| 関節痛 | 6 (3.8) | - | - | - | - | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | - | - |
| 倦怠感 | 6 (3.8) | 3 | - | - | - | 1 | - | - | - | 2 | - | - |
| 裂傷 | 6 (3.8) | 1 | - | - | - | - | 2 | - | 2 | - | 1 | - |
| 浮動性めまい | 5 (3.2) | 3 | - | - | - | - | - | 1 | 1 | - | - | - |
| 振戦 | 5 (3.2) | 1 | - | - | 2 | 1 | - | - | - | - | 1 | - |
| 鼻出血 | 4 (2.5) | 1 | - | - | - | 1 | 1 | - | - | 1 | - | - |
| 痔核 | 4 (2.5) | - | 1 | 1 | - | 1 | - | 1 | - | - | - | - |
| 歯痛 | 4 (2.5) | - | - | - | - | 1 | 2 | 1 | - | - | - | - |
| 四肢痛 | 4 (2.5) | - | - | 1 | 1 | 1 | - | - | - | - | - | 1 |

Source: DE352CTD274-008-1AE_2.xls
AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、CK=クレアチンホスホキナーゼ、ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ
アセナピン投与開始日を D1 とする（D=Day）
a) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
b) 合計には投与終了後 30 日以内に発現した重篤な有害事象を含む
c) 集計は投与終了後 7 日以内に発現した有害事象のみ

### 2.7.4.2.1.3 死亡

死亡した被験者のリストを表 2.7.4-24 に示した。また、国内及び日本人を含むアジア試験で死亡した被験者の叙述を表 2.7.4-25 ~ 表 2.7.4-30 に示した。

#### 2.7.4.2.1.3.1 国内及び日本人を含むアジア試験（P06124、P06125、P06238 試験）

P06124、P06125 及び P06238 試験でアセナピンを投与された被験者（N=557）のうち 6 名（1.1%）が死亡した。アセナピンを投与された 557 名のうち日本人は 365 名で、死亡した日本人は 5 名（1.4%）であった。

1) 短期投与試験（P06124 試験：【2.7.6.40】、【5.3.5.1-01】）
死亡した被験者はいなかった。なお、プラセボ群に割り付けられた被験者 1 名が、統合失調症の有害事象により治験を中止し、投与終了 93 日後に死亡（自殺既遂）したが、本事象は安全性情報収集期間外であったため、集計には含まれていない。
2) 長期投与試験（P06125 試験：【2.7.6.41】、【5.3.5.1-02】）
1 名（被験者識別番号：A213326、32 歳、男性）が自殺既遂により死亡した。治験責任医師は自殺既遂とアセナピンとの因果関係を関連の可能性ありと判断した。
3) 長期投与試験（P06238 試験：【2.7.6.62】、【5.3.5.2-01】）
腹部膿瘍（被験者識別番号：B07003、55 歳、女性）、死亡（被験者識別番号：B10008、70 歳、男性）、窒息（被験者識別番号：B12002、70 歳、男性）、蘇生後脳症及び誤嚥性肺炎（被験者識別番号：B14005、40 歳、男性）、自殺既遂（被験者識別番号：B15002、32 歳、女性）により計 5 名が死亡した。このうち、死亡は治験責任医師によりアセナピンとの因果関係を関連の可能性ありと判断された。

#### 2.7.4.2.1.3.2 海外コホート S

プラセボ群（N=503）で 1 名、アセナピン群（N=870）で 2 名（0.2%）、オランザピン群（N=194）で 1 名（0.5%）の計 4 名が死亡した。リスペリドン群（N=120）及びハロペリドール群（N=115）で死亡した被験者はいなかった。

1) 第 II 相短期投与試験（041013 試験：【2.7.6.42】、【5.3.5.1-03】）
アセナピン 1.6 mg BID の 2 名が死亡した。1 名（被験者識別番号：0028、49 歳、男性）は喉頭蓋炎、喉頭炎、呼吸困難及びジストニアにより死亡した。治験責任医師は、アセナピンとの因果関係を喉頭蓋炎及び呼吸困難は関連なし、喉頭炎及びジストニアはおそらく関連なしと判断した。もう 1 名（被験者識別番号：0048、57 歳、男性）は肺塞栓症、塞栓症及び高熱により死亡した。治験責任医師は、いずれの有害事象もアセナピンとの因果関係を関連なしと判断した。
2) 第 III 相短期投与試験（041021 試験：【2.7.6.45】、【5.3.5.1-06】）
オランザピン 15 mg QD 群で 1 名（被験者識別番号：125010、33 歳、男性）が過量投与により死亡した。治験責任医師はオランザピンとの因果関係をおそらく関連なしと判断した。
3) 第 III 相短期投与試験（041023 試験：【2.7.6.47】、【5.3.5.1-08】）
プラセボ群で 1 名（被験者識別番号：363015、42 歳、男性）が悪性胸腺腫により死亡した。

#### 2.7.4.2.1.3.3 海外コホート L

アセナピン群（N=2134）で 13 名（0.6%）、オランザピン群（N=613）で 2 名（0.3%）、ハロペリドール群（N=43）で 1 名（2.3%）の計 16 名が死亡した。プラセボ群（N=192）で死亡した被験者はいなかった。

1) 第 III 相長期投与試験（25517 試験：【2.7.6.54】、【5.3.5.1-15】）
アセナピン 5/10 mg BID で 7 名、オランザピン 10-20 mg QD 群で 1 名が死亡した。アセナピン群で死亡した 7 名のうち 5 名（被験者識別番号：115024、127004、130013、131010、248014）は自殺既遂で、他の 2 名はそれぞれ大葉性肺炎及び肺炎（被験者識別番号：186007）、急性心不全（被験者識別番号：242020）により死亡した。オランザピン群の 1 名（被験者識別番号：204011）は自殺既遂であった。治験責任医師は、いずれの有害事象も治験薬との因果関係を関連なし又はおそらく関連なしと判断した。

なお、治験薬投与終了 30 日以上経過後にアセナピン群の 1 名（被験者式番号：219008）が、誤嚥及びてんかんにより死亡した。

2) 第 III 相長期投与試験（25520 試験：【2.7.6.55】、【5.3.5.1-16】）
本試験は 25517 試験の継続試験である。アセナピン 5/10 mg BID で 3 名がそれぞれ死亡（被験者識別番号：132017）、肺塞栓症及び動脈硬化症（被験者識別番号：241041）、心不全（被験者識別番号：246021）により死亡した。治験責任医師は、いずれの有害事象も治験薬との因果関係を関連なし又はおそらく関連なしと判断した。

3) 第 III 相長期投与試験（041513 試験：【2.7.6.50】、【5.3.5.1-11】）
本試験は 041023 試験の継続試験である。アセナピン 5/10 mg BID で 1 名（被験者識別番号：368509）が自殺既遂により死亡し、ハロペリドール 2-8 mg BID で 1 名（被験者識別番号:315504）が痙攣及び呼吸不全により死亡した。治験責任医師は、いずれの有害事象も治験薬との因果関係をおそらく関連なしと判断した。

4) 第 III 相長期投与試験（25543 試験：【2.7.6.56】、【5.3.5.1-17】）
アセナピン 5/10 mg BID で 2 名、オランザピン 5-20 mg QD 群で 1 名が死亡した。アセナピン群の 1 名（被験者識別番号：125005）は自殺既遂、他の 1 名（被験者識別番号：143006）は遠隔転移を伴う肺癌、左脚ブロック及び QRS 軸異常で死亡した。オランザピン群の 1 名（被験者識別番号：125006）は自殺既遂であった。アセナピン群の自殺既遂は治験責任医師により関連の可能性ありと判断され、他の有害事象は関連なしと判断された。

### 2.7.4.2.1.3.4 その他の統合失調症を対象とした海外試験

A7501021 試験（【2.7.6.30】、【5.3.3.3-07】）で 1 名（被験者識別番号：10161002）がアセナピン 5/10 mg BID を 42 日間服用し、最終投与 29 日後に心肺停止で死亡した。治験責任医師は治験薬との因果関係を関連なしと判断した。

P05897 試験（【2.7.6.61】、【5.3.5.1-22】）で 1 名（被験者識別番号：100187）が、6 階の窓からの転落による多臓器不全で死亡した。被験者に治験開始前及び治験期間中に自殺念慮、自殺企図又は故意の自傷行為の既往歴がないことから、治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係をおそらく関連なしと判断した。

### 2.7.4.2.1.3.5 双極 1 型障害を対象とした海外短期投与試験

A7501004 試験（【2.7.6.79】、【5.3.5.4-16】）でアセナピン 5/10 mg BID の 1 名とオランザピン 5-20 mg QD 群の 1 名が死亡した。いずれの死亡も自殺既遂であった。アセナピン群の死亡は、治験責任医師により治験薬と関連の可能性ありと判断され、オランザピン群はおそらく関連なしと判断された。プラセボ群で死亡した被験者はいなかった。

### 2.7.4.2.1.3.6 双極 1 型障害を対象とした海外長期投与試験

A7501006（【2.7.6.81】、【5.3.5.4-18】）、A7501007（【2.7.6.82】、【5.3.5.4-19】）及び A7501009 試験（【2.7.6.84】、【5.3.5.4-21】）のアセナピン 5/10 mg BID で各 1 名が死亡した。A7501006 試験の 1 名は偶発的過量投与による死亡で、治験薬と関連なしと判断された。過量投与は治験薬の最終投与の 9 日後に発現した。A7501009 試験で死亡した 1 名は、うつ病を発症し自殺未遂を数回繰り返した被験者の企図的過量投与の結果であった。浴室の洗浄液の企図的過量投与は治験薬の最終投与後 30 日以上経過後に発現したが、治験責任医師により治験薬と関連の可能性ありと判断された。

A7501007 試験の 1 名は妊娠時に治験薬を投与し、早産した新生児が出生後 5 分以内に窒息が原因で死亡した。この死亡は治験責任医師により治験薬と関連の可能性ありと判断された。

また、A7501007 試験でオランザピン 5-20 mg QD 群の 1 名がうつ病を発症して自殺した。この死亡は治験責任医師により治験薬とおそらく関連なしと判断された。

### 2.7.4.2.1.3.7 その他の試験

1) 臨床薬理試験

臨床薬理試験で、治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した被験者はいなかった。A7501018 試験（肝障害の被験者を対象とした第 I 相試験、【2.7.6.26】、【5.3.3.3-03】）で、1 名（52 歳の白人男性）が臍ヘルニアの外科手術後に合併症を発症し、その合併症が原因で死亡した。外科手術は被験者が試験（アセナピン 5 mg 単回投与）を完了して 10 日後に実施されたが、2 ヵ月後（投与終了 30 日以上経過後）に死亡した。

2) 経口剤を用いた臨床試験

アセナピンの経口剤を投与中に死亡した被験者はいなかった。

**表 2.7.4-24 死亡した被験者リスト**

| 試験番号 | 被験者番号 | 投与群 | 年齢 | 性別 | 人種 | 基本語 | 開始日 [a)] | 終了日 [a)] | 処置 | 因果関係 | 程度 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 統合失調症を対象とした海外短期投与試験（海外コホート S） | | | | | | | | | | | |
| 041013 | 0028 | Asn 1.6 BID | 49 歳 | 男性 | 白人 | 喉頭蓋炎 | 5 | 5 | NA | なし | 重度 |
| | | | | | | 喉頭炎 | 5 | 5 | NA | おそらくなし | 重度 |
| | | | | | | 呼吸困難 | 5 | 5 | NA | なし | 中等度 |
| | | | | | | ジストニア | 5 | 5 | NA | おそらくなし | 重度 |
| | 0048 | Asn 1.6 BID | 57 歳 | 男性 | 白人 | 肺塞栓症 | 47 | 47 | NA | なし | 重度 |
| | | | | | | 塞栓症 | 47 | 47 | なし | なし | 重度 |
| | | | | | | 高熱 | 47 | 47 | なし | なし | 重度 |
| 041021 | 125010 | Olz 15 QD | 33 歳 | 男性 | その他 | 過量投与 | 37 | 37 | 中止 | おそらくなし | 重度 |
| 041023 | 363015 | プラセボ | 42 歳 | 男性 | 白人 | 悪性胸腺腫 | 7 | 24 | 中止 | なし | 重度 |
| 統合失調症を対象とした日本人を含むアジア長期投与試験 | | | | | | | | | | | |
| P06125 | A213326 | Plc-5/10 BID | 32 歳 | 男性 | アジア | 自殺既遂 | 281 | 281 | 中止 | 可能性あり | 重度 |
| P06238 | B07003 | Asn 5/10 BID | 55 歳 | 女性 | アジア* | 腹部膿瘍 | 29 | 30 | NA | なし | 重度 |
| | B10008 | Asn 5/10 BID | 70 歳 | 男性 | アジア* | 死亡 | 20 | 20 | 中止 | 可能性あり | 重度 |
| | B12002 | Asn 5/10 BID | 70 歳 | 男性 | アジア* | 窒息 | 267 | 267 | 中止 | おそらくなし | 重度 |
| | B14005 | Asn 5/10 BID | 40 歳 | 男性 | アジア* | 蘇生後脳症 | 9 | 33 | 中止 | なし | 重度 |
| | | | | | | 誤嚥性肺炎 | 9 | 33 | 中止 | なし | 重度 |
| | B15002 | Asn 5/10 BID | 32 歳 | 女性 | アジア* | 自殺既遂 | 135 | 135 | 中止 | おそらくなし | 重度 |
| 統合失調症を対象とした海外長期投与試験（海外コホート L） | | | | | | | | | | | |
| 25517 | 115024 | Asn 5/10 BID | 25 歳 | 男性 | 白人 | 自殺既遂 | 18 | 18 | なし | なし | 重度 |
| | | | | | | 統合失調症 | 18 | 18 | なし | なし | 重度 |
| | 127004 | Asn 5/10 BID | 32 歳 | 男性 | 白人 | 自殺既遂 | 152 | 152 | なし | なし | 重度 |
| | 130013 | Asn 5/10 BID | 31 歳 | 男性 | 白人 | 自殺既遂 | 257 | 257 | なし | おそらくなし | 重度 |
| | 131010 | Asn 5/10 BID | 25 歳 | 男性 | 白人 | 自殺既遂 | 33 | 33 | なし | おそらくなし | 重度 |
| | 186007 | Asn 5/10 BID | 52 歳 | 男性 | その他 | 大葉性肺炎 | 42 | 46 | なし | おそらくなし | 中等度 |
| | | | | | | 肺炎 | 40 | 46 | なし | なし | 重度 |
| | 242020 | Asn 5/10 BID | 50 歳 | 男性 | 白人 | 急性心不全 | 6 | 6 | なし | おそらくなし | 重度 |
| | 248014 | Asn 5/10 BID | 21 歳 | 男性 | 白人 | 自殺既遂 | 8 | 8 | なし | おそらくなし | 重度 |
| | | | | | | 統合失調症、妄想型 | 8 | 8 | なし | おそらくなし | 重度 |
| | 204011 | Olz 10-20 QD | 41 歳 | 男性 | 白人 | 自殺既遂 | 376 | 376 | なし | おそらくなし | 重度 |
| 25520 | 132017 | Asn 5/10 BID | 44 歳 | 女性 | 白人 | 死亡 | 491 | 521 | なし | なし | 重度 |
| | 241041 | Asn 5/10 BID | 57 歳 | 女性 | 白人 | 肺塞栓症 | 470 | 474 | 中止 | おそらくなし | 重度 |
| | | | | | | 動脈硬化症 | 470 | 474 | 中止 | おそらくなし | 重度 |
| | 246021 | Asn 5/10 BID | 57 歳 | 男性 | 白人 | 心不全 | 430 | 430 | なし | なし | 重度 |
| 041513 | 368509 | Asn 5/10 BID | 23 歳 | 男性 | 白人 | 自殺既遂 | 136 | 136 | NA | おそらくなし | 重度 |
| | 315004 | Hal 2-8 BID | 37 歳 | 男性 | 白人 | 痙攣 | 249 | 249 | NA | おそらくなし | 不明 |
| | | | | | | 呼吸不全 | 249 | 249 | NA | おそらくなし | 重度 |

## 表 2.7.4-24 死亡した被験者リスト（続き）

| 試験番号 | 被験者番号 | 投与群 | 年齢 | 性別 | 人種 | 基本語 | 開始日 a) | 終了日 a) | 処置 | 因果関係 | 程度 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *統合失調症を対象とした海外長期投与試験（海外コホートL）（続き）* | | | | | | | | | | | |
| 25543 | 125505 | Asn 5/10 BID | 64 歳 | 男性 | 白人 | 自殺既遂 | 31 | 31 | NA | 可能性あり | 重度 |
| | 143006 | Asn 5/10 BID | 67 歳 | 女性 | 白人 | 遠隔転移を伴う肺癌 | 4 | 11 b) | なし | なし | 軽度 |
| | | | | | | 左脚ブロック | 92 | 104 | 中止 | なし | 軽度 |
| | | | | | | QRS 軸異常 | 92 | 104 | 中止 | なし | 軽度 |
| | 125006 | Olz 5-20 QD | 51 歳 | 男性 | 白人 | 自殺既遂 | 191 | 191 | NA | なし | 重度 |
| | | | | | | 統合失調症、妄想型 | 191 | 191 | NA | なし | 重度 |
| その他の統合失調症を対象とした海外試験 | | | | | | | | | | | |
| A7501021 | 10161002 | Asn 5/10 BID | 76 歳 | 女性 | 黒人 | 心肺停止 | 70 | 70 | NA | なし | 重度 |
| P05897 | 100187 | Asn 2.5/5 BID | 15 歳 | 男性 | 白人 | 多臓器不全 | 131 | 134 | 中止 | おそらくなし | 不明 |
| 双極 1 型障害を対象とした海外短期投与試験 | | | | | | | | | | | |
| A7501004 | 40111002 | Asn 5/10 BID | 49 歳 | 男性 | 白人 | 自殺既遂 | 12 | 12 | NA | 可能性あり | 重度 |
| | 41331009 | Olz 5-20 QD | 40 歳 | 女性 | アジア | 自殺既遂 | 13 | 13 | 不明 | おそらくなし | 不明 |
| 双極 1 型障害を対象とした海外長期投与試験 | | | | | | | | | | | |
| A7501006 | 40031005 | Asn 5/10 BID | 32 歳 | 男性 | 白人 | 偶発的過量投与 | 53 | 53 | NA | なし | 不明 |
| A7501007 | 51241008 | Asn 5/10 BID | 37 歳 | 女性 | アジア | 新生児死亡 | 385 | 385 | NA | 可能性あり | 重度 |
| | | | | | | 妊娠時曝露 | 385 | 385 | NA | 可能性あり | 重度 |
| | 50281012 | Olz 5-20 QD | 24 歳 | 男性 | 白人 | 自殺既遂 | 178 | 178 | NA | おそらくなし | 重度 |
| | | | | | | うつ病 | 178 | 178 | NA | おそらくなし | 重度 |
| A7501009 | 11291003 c) | Asn 5/10 BID | 37 歳 | 男性 | アジア | 企図的過量投与 | 158 | 233 | 中止 | 可能性あり | 重度 |
| | | | | | | うつ病 | 158 | 233 | 中止 | 可能性あり | 重度 |
| | | | | | | 自殺企図 | 158 | 233 | 中止 | 可能性あり | 重度 |

翻訳辞書：MedDRA/J ver.17.1

Plc=プラセボ、Asn=アセナピン、Olz=オランザピン、NA=該当なし

* 日本人

a) 投与開始日を 1 日目とする

b) この有害事象は最初の診断で結核と考えられたが、その後の検査で遠隔転移を伴う肺がんと診断された。肺がんは被験者の死亡時まで継続した。被験者はアセナピンを 92 日間投与された。

c) アセナピン投与終了 42 日後に死亡

## 表 2.7.4-25 死亡した被験者の叙述（P06125 試験、被験者識別番号：A213326）

試験番号：P06125 試験
被験者識別番号：A213326（32 歳、男性）、診断：統合失調症、妄想型
投与開始日：20[redacted]（P06125 試験開始日）
重篤な有害事象名（基本語／医師記載名）：　抑うつ気分／depressed mood
睡眠障害／sleep state misperception
自殺既遂／suicide

【経過】
＜被験者は P06124 試験でプラセボ群に割り付けられたため、P06125 試験からアセナピンの投与を開始した。なお、P06124 試験では有害事象を発現していない。＞
治験責任医師によると、P06124 試験参加時点で、患者には幻聴や妄想などの何らかの陽性症状が顕著に認められていた。その後、統合失調症の症状の 1 つであるごく軽度の抑うつも認められるようになった。患者は、これらの陽性症状に継続的な改善がみられ、PANSS（陽性・陰性症状評価尺度）スコアも低下した（P06124 試験開始前：135、P06124 試験終了時：119）として、P06125 試験に参加した。

Day 1　P06125 試験開始、盲検下で前試験からのプラセボを継続投与。患者の陽性症状は継続。
Day 14　盲検下でアセナピン 5 mg BID 投与開始。
Day 42　非盲検下でアセナピン 10 mg BID 投与開始。併用療法として、ロラゼパム、Benztropine mesylate、水酸化マグネシウム（MAGMIL）、Doxylamine succinate が投与されていた。
Day 136　午前中の抑うつ気分（症状は午後には軽快）を訴え始めた。被験者が入院を希望したため入院。入院中、自殺念慮は確認されなかった。治験責任医師は、アセナピンと関連の可能性ありと判断した。
Day 168　PANSS の抑うつ（G6）スコアが 2（ごく軽度）から、3（軽度）に上昇したが、被験者は退院した。
Day 214　睡眠状態の誤認（睡眠障害）が発現。
Day 224　症状及び状態は悪化していなかったが、被験者が睡眠状態の誤認（睡眠障害）の入院治療を強く希望したため入院。
Day 253　退院。症状は改善しており、睡眠状態の誤認（睡眠障害）の転帰は回復中／軽快。
Day 280　規定来院（40 週目）。被験者の状態は 36 週目の来院時とほぼ同じ（介護者も被験者の状態や症状の変化に言及なし）。
Day 281　被験者は転落して死亡しているところを発見された。死因は自殺（転落）と報告された。剖検は未実施。被験者の家族の話では、被験者に以前と違う様子や、その他の気分変化はなかった。普段と違う特別な言葉や態度もなかった。

治験責任医師は、自殺とアセナピンとの因果関係を直接的には関連なしと報告したが、自殺の原因が抑うつ気分と考え、関連の可能性ありと判断した。

全ての有害事象

| 基本語 | 開始日 | 終了日 | 転帰 | 程度 | 重篤性 | 因果関係 | 処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 錐体外路障害 | Day 10 | Day 281 | 不明 | 軽度 | 非重篤 | おそらくあり | なし |
| 口内乾燥 | Day 56 | Day 281 | 不明 | 軽度 | 非重篤 | なし | なし |
| 抑うつ気分 | Day 136 | Day 281 | 不明 | 軽度 | 重篤 | 可能性あり | なし |
| 睡眠障害 | Day 214 | Day 281 | 不明 | 軽度 | 重篤 | おそらくなし | なし |
| 便秘 | Day 224 | Day 280 | 不明 | 軽度 | 非重篤 | おそらくなし | なし |
| 自殺既遂 | Day 281 | Day 281 | 死亡 | 重度 | 重篤 | 可能性あり | 中止 |

Source: CSR 14.3.3.2.1、付録 16.2.7-3
P06125 試験開始日を Day 1 として記載

## 表 2.7.4-26 死亡した被験者の叙述（P06238 試験、被験者識別番号：B07003）

試験番号：P06238 試験
被験者識別番号：B07003（55 歳、女性）、診断：統合失調症、解体型
投与開始日：20[redacted]
重篤な有害事象名（基本語／医師記載名）：　肺炎／Pneumonia
イレウス／Ileus
上部消化管出血／Upper gastrintestinal heamorrhage
腹部膿瘍／Intra-abdominal abscess

【経過】

Day 21　朝検温時に体温 38.8℃。体に力が入らない様子。診察にてコントミンを中止指示あり。

Day 22　院内検査施行 CRP：18.5、WBC：14000、尿潜血（±）、便潜血（-）。
朝検温体温 37.0℃、咳：（-）、痰：（-）、腹痛：（-）、下痢：（-）ただし軟便あり。軟便の為酸化 Mg を中止指示。
本日より 3 日間セフトリアキソン 1 g×2/日開始。

Day 23　下痢状態が続いている為本日昼より絶食。リチウムを中止。本日より補液 KN3 号（500）×3/日開始。
朝検温、体温 37.3℃。定期昼薬の服薬できず、治験薬・定期夕薬は内服。腹部にガスと思われる膨満あり。

Day 24　院内検査施行 CRP：28.8、WBC：20300、BUN：42.4 mg/dL、CRE：1.4 mg/dL。
診察にて精神薬すべて中止指示。ネオラミン 3B×1 静注施行。
朝検温、体温 37.9℃。定期薬服薬できず朝治験薬のみ内服。夕より治験薬も服薬できず。酸素吸入 1 時間施行。
内服薬全て中止指示

Day 25　治験中止の判断、治験中止時の各種検査・評価施行。
本日より KN3 号（500）×1 +（その日の様子を見て）ネオラミン 3B×1 を追加。朝検温、体温 37.3℃。
院内検査施行、尿潜血（±）。胸部 X 線：明らかな肺炎の所見はなし。夕より全粥きざみ食再開

Day 26　心エコー：所見なし。腹部エコー：脱水・腹水の貯留認める。
ネオラミン 3B×1 静注施行、アニルーメ 2T 内服。夕より絶食。
朝検温、体温 38.6℃。夕方黄色水様吐物あり。意識は鮮明。時折幻聴・幻視・幻覚の訴えあり。

Day 27　院内検査施行 CRP：25.3、WBC：17900、BUN：23.2 mg/dL、CRE：0.7 mg/dL。
胸部 CT：胸水貯留あり、左下肺野に肺炎像確認。腹部 CT：腹水貯留あり、イレウス所見あり。
朝検温、体温 38.1℃。下血はないが血液混入の胆汁様嘔吐物あり。経鼻マーゲンチューブ挿入、胆汁様血液混入液排出あり。
ネオラミン 3B×1、セフェピム×1、アルタット×1A 静注施行。これまでの検査結果に基づき、肺炎、腸閉塞、上部消化管出血を合併していると判断。夕にアニルーメ 2T 内服。アルタット×1、セフェピム×1、リントン×1/2 静注施行

Day 28　朝検温、体温 38.3℃。経鼻マーゲンチューブより緑黒い水様物、赤茶色水様物流出あり。
腹部膨満著明。独語・幻聴あり。昼にアルタット×1、セフェピム×1 施行。アニルーメ 2T 内服。
本日夕にリスパダール 2 mL×1、フルニトラゼパム（2）1T 内服。
夕体温 38.6℃、血圧 132/77、脈拍 84、酸素濃度 92-94%。アルタット×1、セフェピム×1 施行。
［21:00 頃］傾眠傾向。体温 39.3℃ であるがアニルーメ内服不可のため、アンヒバ（200）×1 使用。

Day 29　朝検温、体温 38.3℃。腹部膨満あり。セフェピム×1、KN3 号（500）×1、ネオラミン 3B×1 施行。
院内検査施行 CRP：23.3、WBC：36300（Neut：93.5%)、Hb：9.0 g/dL、AST：74 U/L、ALT：58 U/L。
腹部エコー：ダグラス窩に膿瘍あり（腹腔内膿瘍と判断）。
マーゲンチューブより胆汁様の排液あり。意識良好であるが、右手指の冷感あり。
夕体温 38.9℃、血圧 127/70、脈拍 73、酸素濃度 98%。アルタット×1、セフェピム×1 施行。

Day 30　朝検温、体温 38.3℃、脈拍 74、酸素濃度 96-98%。時折、咳嗽・嘔吐（コーヒー色の吐物）あり。
［9:30 頃］体温 39.0℃。両手に振戦あり。アルタット×1、セフェピム×1 施行。［10:30 頃］血圧 89/38、脈拍 l10-130、酸素濃度 83%。両下肢冷感あり、酸素吸引 1 L 施行。疎通は取れるが反応は鈍い。［13:20 頃］体温 40.5℃、血圧 121/86、脈拍 68、酸素濃度 81%。呼びかけに頷きあり。KN3 号（500）×1 +ネオラミン 3B×1。［14:00 頃］脈拍 120、血圧低下、酸素濃度低下。呼吸が荒くなってきている。［15:00 頃］呼吸数低下、血圧測定不能。［15:05］死亡確認。
（肺炎・イレウス及び上部消化管出血は直接の死因とは関連なく、腹腔内膿瘍が当該被験者の死因であると判断）

肺炎に関しては過去の胸部画像診断を確認したところ、肺炎の存在は不確定であったが、内科医の見解も含め考察した結果、過去の肺炎の残存、若しくは Day 20 に生じた嘔吐による誤嚥に起因する誤嚥性肺炎のどちらかが疑われる。但し、その後の経過から呼吸状態の悪化はみられなかった。

全ての有害事象

| 基本語 | 開始日 | 終了日 | 転帰 | 程度 | 重篤性 | 因果関係 | 処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 肺炎 | Day 21 | Day 30 | 不明 | 中等度 | 重篤 | なし | なし |
| イレウス | Day 23 | Day 30 | 不明 | 重度 | 重篤 | なし | なし |
| 腎機能障害 | Day 24 | Day 27 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | 可能性あり | 中止 |
| 上部消化管出血 | Day 27 | Day 30 | 不明 | 重度 | 重篤 | なし | 該当なし |
| 腹部膿瘍 | Day 29 | Day 30 | 死亡 | 重度 | 重篤 | なし | 該当なし |

Source: CSR 14.3.3.1、付録 16.2.7-3
投与開始日を Day 1 として記載

## 表 2.7.4-27 死亡した被験者の叙述（P06238 試験、被験者識別番号：B10008）

試験番号：P06238 試験
被験者識別番号：B10008（70 歳、男性）、診断：統合失調症、残遺型
投与開始日：20[redacted]
重篤な有害事象名（基本語／医師記載名）：　死亡／Death

【経過】
Day -8　P06238 試験文書同意。
Day -7　P06238 試験スクリーニング。
Day 1　アセナピン 5 mg 投与開始。
Day 14　（Week 2）特に変わった様子はなかった。心電図所見：非特異的 T 波異常、左室肥大（高い R による）。
Day 19　医師、看護師が被験者宅訪問するが、特に変わった様子はなかった。治験薬は全部服薬しており、同日朝までは服薬していることを被験者本人より確認。
Day 20　［午前 8 時頃］家族が食事提供のため自宅を訪問したところ、被験者とも会話し、特に変わった様子はなかった。［19:30］再度家族が自宅を訪問した際に、椅子に座ったまま死亡しているところを発見した。

その後、警察の確認が入るも死因については原因不明。なお剖検の予定はない。
治験薬未回収のため最終服薬日は不明。

全ての有害事象

| 基本語 | 開始日 | 終了日 | 転帰 | 程度 | 重篤性 | 因果関係 | 処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 死亡 | Day 20 | Day 20 | 死亡 | 重度 | 重篤 | 可能性あり | 中止 |

Source: CSR 14.3.3.1、付録 16.2.7-3
投与開始日を Day 1 として記載

## 表 2.7.4-28 死亡した被験者の叙述（P06238 試験、被験者識別番号：B12002）

試験番号：P06238 試験
被験者識別番号：B12002（70 歳、男性）、診断：統合失調症、解体型
投与開始日：20[redacted]
重篤な有害事象名（基本語／医師記載名）：　窒息／Asphyxia

【経過】
Day -27　同意取得。
Day 1　治験薬（5 mg BID）投与開始。
Day 16　治験薬（10 mg BID）投与開始。
Day 254　有害事象（脱抑制）のため治験薬を 5 mg BID に減量。
Day 267　［7:30］朝食時、自分の食事（粥食）を摂取後、他の患者の残したパンを盗食。パンをつまらせて倒れているところを発見。気管内残物を取り出し、心肺蘇生法を実施するが、回復せず。［7:53］心停止、呼吸停止、死亡確認。

治験開始前より嚥下障害あり。約3年前*に誤嚥あり、パン食は本人に禁止としていたが、面接毎にパン食への変更を希望していた。また、盗食行為について注意を受けていた。

全ての有害事象

| 基本語 | 開始日 | 終了日 | 転帰 | 程度 | 重篤性 | 因果関係 | 処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 表皮融解 | Day 28 | Day 37 | 回復 | 軽度 | 非重篤 | おそらくなし | なし |
| 湿疹 | Day 117 | Day 267 | 不明 | 中等度 | 非重篤 | おそらくなし | なし |
| 裂傷 | Day 121 | Day 138 | 回復 | 中等度 | 非重篤 | おそらくなし | なし |
| 皮膚嚢腫 | Day 173 | Day 267 | 不明 | 中等度 | 非重篤 | おそらくなし | なし |
| 脱抑制 | Day 210 | Day 267 | 不明 | 中等度 | 非重篤 | 可能性あり | 減量 |
| 窒息 | Day 267 | Day 267 | 死亡 | 重度 | 重篤 | おそらくなし | 中止 |

Source: CSR 14.3.3.1、付録 16.2.7-3
投与開始日を Day 1 として記載

## 表 2.7.4-29 死亡した被験者の叙述（P06238 試験、被験者識別番号：B14005）

試験番号：P06238 試験
被験者識別番号：B14005（40 歳、男性）、診断：統合失調症、鑑別不能型
投与開始日：20[redacted]
重篤な有害事象名（基本語／医師記載名）：　心肺停止／Cardio-respiratory arrest
蘇生後脳症／Postresuscitation encephalopathy
誤嚥性肺炎／Pneumonia aspiration

【経過】

Day 9　［6:00］体重 64 kg。［10:00］開放観察開始（14:00 までの予定）。［13:30］水道場にて茶色様嘔吐 1 回（食物残渣なし）［13:30］体重 75 kg（11 kg 増加）。意識レベルクリアだが軽度ポーっとしている様子。血圧：141/94、体温：35.4°C、末梢動脈血酸素飽和度（$SpO_2$）：95%程度。顔色不良。終日隔離の指示。採血オーダー。［14:30］Na：117.5、K：3.21、Cl：87.0 にて精神科 Dr.および内科 Dr.へ報告。ラウンド強化、様子観察の指示。［14:55］自室で腹臥位の状態でチアノーゼ+、いびき様呼吸（排気のみ）、嘔吐多量、意識 LVIII-300 の状態で発見される。［15:00］心臓マッサージ開始。［15:05］22G 左肘部よりルート確保。血圧、$SpO_2$：測定できず。生理食塩水 点滴静脈投与開始。［15:07］挿管試みるも嘔吐著明にて失敗、吸引施行。［15:11］アドレナリン 1A iv。［15:15］マーゲンチューブ挿入（16Fr）、挿管成功、24 cm 固定。［15:18］アドレナリン 1A iv。$SpO_2$：60%にて $O_2$ 10 L 全開。［15:20］アドレナリン 1A iv。バルーンカテーテル 16Fr 挿入。［15:24］アドレナリン 1A iv。$SpO_2$：80%。［15:24］生理食塩水 2 本目交換、アドレナリン 1A iv。$SpO_2$：93%。［16:12］$SpO_2$：92%、心拍数：60。［16:15］頸部脈触知。［16:19］アドレナリン 1A iv。［16:20］プレドパ 600 15 mL/h 開始、$SpO_2$：92%。［16:22］心臓マッサージ OFF、心拍数：98 回/分。［16:24］血圧：77/35、脈拍：88、$SpO_2$：75%。アンビュー継続。［16:30］血圧：60/32、脈拍：72、排尿：250 mL 流出あり。［16:37］血圧：57/34、脈拍：68、心拍数：60-70 回/分。［16:53］内科病棟へ転床、血圧：63/40、心拍数：90 台、SAT：98%。［17:30］人工呼吸器接続。［21:00］排尿：淡血尿あるも徐々に消失し清尿となる。［22:00］口腔内吸引にて血性混入痰引ける

Day 10　［内科病棟転床後～10:00］自発呼吸：なし、$SpO_2$：99 ~ 100%、瞳孔：左右 6.0 ~ 7.0 mm、意識レベル：III-300、睫毛反射：なし、対光反射：なし、排尿：良好（Total 9000 mL）、排便：2 回、チアノーゼ：なし、体温：34.4 ~ 36.3°C（徐々に回復）、脈拍：85 ~ 105 回、血圧：70/40 ~ 120/84

Day 11　［Day 10/10:00～本日 9:00］自発呼吸：なし（Day 10/10:00 台に一時的に自発呼吸あり）、$SpO_2$：98 ~ 100%、瞳孔：左右 6.5 ~ 7.0 mm、意識レベル：III-300、睫毛反射：なし、対光反射：なし、排尿：Total 5000 ml、排便：2 回、チアノーゼ：なし、体温：35.20 ~ 36.30°C、脈拍：90 ~ 100 回、血圧：95/65 ~ 128/86

Day 27　［Day 11/9:00 ~ 本日 9:00］自発呼吸：なし、意識レベル：III-300、睫毛反射：なし、対光反射：なし、著しい変化なし。

Day 33　昨日より状態悪化するも、家族希望にて延命処置せず。［8:20］チアノーゼ軽度あり、$SpO_2$：低下なし。［8:40］チアノーゼ著明、$SpO_2$：80 台、血圧：測定不可、心拍数：50 ~ 60 台。$O_2$ 濃度 100%にするが変化なし。［8:50］心拍数：20 ~ 30 台。［9:21］心停止、呼吸停止。［9:40］死亡確認。

＜コメント>
過飲水は治験開始前から認められ、これまでも 10 時から 16 時の隔離開放観察時間内で体重が 3-5 kg 増加することを繰り返していた。低ナトリウム血症を呈することはあったが、嘔吐、意識障害、痙攣発作などの症状は認めかった。そのため 10 時から 14 時の開放観察時間で経過をみていた。今回の過飲水は 10 時から 13 時半の 3 時間半の間に 11 kg の体重増加と、これまでにない飲水量と飲水速度であった。そのため、過飲水による低ナトリウム血症から、意識障害と嘔吐をきたし、その後、誤嚥、窒息を呈し、心肺停止に至ったと考える。一命はとりとめたが、瞳孔は散大し、自発呼吸は認めず、人工呼吸器の管理下である。意識レベルは Japan Coma Scale の 300 のままである。
Day 7 の PANSS、DIEPSS の評価時、悪化は認められていない。むしろ、疎通は少しよくなった印象もあった。
治験薬の薬理作用による直接的な関係、つまり、アセナピンが過飲水を引き起こした可能性は、否定できると考えるが、初めての急速な飲水量増加であった。
治験導入前の説明時に、患者は久しぶりに両親と面会し、その際強く退院を希望したが、それが叶わなかったこともあり、焦燥感が増悪し、飲水量の増加に影響した可能性もある。

全ての有害事象

| 基本語 | 開始日 | 終了日 | 転帰 | 程度 | 重篤性 | 因果関係 | 処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 心肺停止 | Day 9 | Day 9 | 回復 | 重度 | 重篤 | なし | 中止 |
| 多飲症 | Day 9 | Day 9 | 後遺症 | 重度 | 非重篤 | おそらくなし | なし |
| 低ナトリウム血症 | Day 9 | Day 11 | 回復 | 重度 | 非重篤 | なし | なし |
| 蘇生後脳症 | Day 9 | Day 33 | 死亡 | 重度 | 重篤 | なし | 中止 |
| 誤嚥性肺炎 | Day 9 | Day 33 | 死亡 | 重度 | 重篤 | なし | 中止 |

Source: CSR 14.3.3.1、付録 16.2.7-3
投与開始日を Day 1 として記載

表 2.7.4-30 死亡した被験者の叙述（P06238 試験、被験者識別番号：B15002）

試験番号：P06238 試験
被験者識別番号：B15002（32 歳、女性）、診断：統合失調症、鑑別不能型
投与開始日：20[redacted]
重篤な有害事象名（基本語／医師記載名）：　自殺既遂／Suicide

【経過】
Day 44　治験薬を 10 mg に増量。
Day 135　外来受診時イライラする、調子が悪いとの本人の訴え。頓服を処方し帰宅。
［14:00 頃］「死んでやる」と言い、家を飛び出し近所のマンションの 6 階から飛び降り、死亡。
［16:30 頃］警察より電話にて報告を得た。

アセナピンの投与開始前から精神症状の悪化を繰り返しており、原疾患の統合失調症の症状悪化により、希死念慮、自殺企図が発現したと考えられるため、治験薬との因果関係は否定できる。

| 全ての有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 基本語 | 開始日 | 終了日 | 転帰 | 程度 | 重篤性 | 因果関係 | 処置 |
| 自殺既遂 | Day 135 | Day 135 | 死亡 | 重度 | 重篤 | おそらくなし | 中止 |

Source: CSR 14.3.3.1、付録 16.2.7-3
投与開始日を Day 1 として記載

### 2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

#### 2.7.4.2.1.4.1 日本人を含むアジア短期投与試験（P06124 試験）

P06124 試験で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4-31 に示した。

合計の発現率が最も高かったのはプラセボ群の 7.5%（13/174）で、最も低かったのはアセナピン 10 mg BID の 2.8%（5/181）であった。

基本語別で最も多かったのは、いずれの投与群も統合失調症であり、発現率はプラセボ群が 4.6%（8/174）、アセナピン 5 mg BID が 4.6%（8/175）、10 mg BID が 2.2%（4/181）と、アセナピン 10 mg BID が最も低かった。統合失調症の他に 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.4-31 重篤な有害事象発現率（P06124 試験）

| 器官別大分類 | 基本語 | 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) | アセナピン 5-10 mg BID [a] (N=356) |
|---|---|---|---|---|---|
| | | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | | 13 (7.5) | 10 (5.7) | 5 (2.8) | 15 (4.2) |
| 代謝および栄養障害 | 高カリウム血症 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| | 低カリウム血症 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| | 小計 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 |
| 精神障害 | 激越 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| | 統合失調症 | 8 (4.6) | 8 (4.6) | 4 (2.2) | 12 (3.4) |
| | 統合失調症、妄想型 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| | 自殺企図 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| | 小計 | 10 (5.7) | 8 (4.6) | 4 (2.2) | 12 (3.4) |
| 神経系障害 | てんかん | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| | くも膜下出血 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| | 小計 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 心臓障害 | 洞性徐脈 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| | 小計 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 胃腸障害 | 嘔吐 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| | 小計 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 発疹 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| | 小計 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |

Source: DE350SAP4-4-1-3-1AE_2.xls
a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計

### 2.7.4.2.1.4.2 海外コホートS

アセナピン<5-10 mg BID で 2 名以上に発現した重篤な有害事象を表 2.7.4-32 に示した。

プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 及び実薬対照群の全ての重篤な有害事象発現率は、7.0%～9.2%であり、投与群間で差は認められなかった。

アセナピン 5-10 mg BID で最も多かった基本語別の重篤な有害事象は、統合失調症の 2.4%（14/572）であり、プラセボ群の 2.8%（14/503）、リスペリドン群の 2.5%（3/120）、ハロペリドール群の 3.5%（4/115）と同程度であった。統合失調症の他に発現した主な重篤な有害事象は、「統合失調症、妄想型」、精神病性障害、「統合失調症、鑑別不能型」、精神障害等であり、いずれも有効性の欠如に関連するものであった。

**表 2.7.4-32 アセナピン< 5-10 mg BID で 2 名以上に発現した重篤な有害事象（海外コホートS）**

| 有害事象（基本語） | プラセボ (N=503) | アセナピン <5 mg BID [a] (N=298) | 5 mg BID (N=274) | 10 mg BID (N=208) | 5/10 mg BID [b] (N=90) | 5-10 mg BID [c] (N=572) | <5-10 mg BID [d] (N=870) | Ris 3 mg BID (N=120) | Olz 10-20 mg QD [e] (N=194) | Hal 4 mg BID (N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 全ての重篤な有害事象 | 40 (8.0) | 35 (11.7) | 22 (8.0) | 16 (7.7) | 6 (6.7) | 44 (7.7) | 79 (9.1) | 11 (9.2) | 17 (8.8) | 8 (7.0) |
| 統合失調症 | 14 (2.8) | 12 (4.0) | 4 (1.5) | 7 (3.4) | 3 (3.3) | 14 (2.4) | 26 (3.0) | 3 (2.5) | 1 (0.5) | 4 (3.5) |
| 統合失調症、妄想型 | 10 (2.0) | 11 (3.7) | 8 (2.9) | 2 (1.0) | 1 (1.1) | 11 (1.9) | 22 (2.5) | 2 (1.7) | 5 (2.6) | 4 (3.5) |
| 精神病性障害 | 7 (1.4) | 4 (1.3) | 2 (0.7) | 2 (1.0) | 0 | 4 (0.7) | 8 (0.9) | 0 | 4 (2.1) | 0 |
| 統合失調症、鑑別不能型 | 1 (0.2) | 2 (0.7) | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 0 | 2 (0.3) | 4 (0.5) | 0 | 2 (1.0) | 0 |
| 精神障害 | 0 | 0 | 2 (0.7) | 1 (0.5) | 0 | 3 (0.5) | 3 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| ジストニア | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 結核 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 高血圧 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 自殺企図 | 1 (0.2) | 0 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 自殺念慮 | 1 (0.2) | 1 (0.3) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 0 | 0 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |

Source: DE971_table66_A1.xls
Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
d) アセナピン<5 mg BID 及び 5-10 mg BID の合計
e) オランザピン 10mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

### 2.7.4.2.1.4.3 日本人を含むアジア長期投与試験（P06125、P06238 試験）

P06125 試験（P06124 試験で発現した事象を含む）及び P06238 試験で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4-33 に示した。

合計の発現率は、P06125 試験が 18.4%（37/201）、P06238 試験が 8.9%（14/157）で、P06125 試験の発現率が高かった。

基本語別で最も多かったのは、いずれの試験も統合失調症であり、発現率は P06125 試験が 12.9%（26/201）、P06238 試験が 2.5%（4/157）であった。統合失調症の他に 2 名以上に発現した重篤な有害事象の発現率は、P06125 試験では自殺念慮 1.5%（3/201）、P06238 試験では肺炎及び誤嚥性肺炎いずれも 1.3%（2/157）であった。

表 2.7.4-33 重篤な有害事象発現率（P06125、P06238 試験）

| 器官別大分類<br>基本語 | P06125 試験 | | | P06238 試験 |
|---|---|---|---|---|
| | アセナピン | | | アセナピン |
| | Plc-5/10 mg BID [a] (N=44) | Asn-5/10 mg BID [*,b] (N=157) | 5-10 mg BID [*,c] (N=201) | 5/10 mg BID (N=157) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 5 (11.4) | 32 (20.4) | 37 (18.4) | 14 (8.9) |
| 感染症および寄生虫症 | | | | |
| 肺炎 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) |
| 腹部膿瘍 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 小計 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | | | | |
| 膀胱新生物 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 遠隔転移を伴う肺癌 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 小計 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) |
| 代謝および栄養障害 | | | | |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 多飲症 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 水中毒 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 小計 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 0 |
| 精神障害 | | | | |
| 不安 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 自殺既遂 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.6) |
| 抑うつ気分 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| うつ病 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 易刺激性 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| パニック発作 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 落ち着きのなさ | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 統合失調症 | 4 (9.1) | 22 (14.0) | 26 (12.9) | 4 (2.5) |
| 睡眠障害 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| ストレス | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 自殺念慮 | 0 | 3 (1.9) | 3 (1.5) | 0 |
| 異常行動 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 小計 | 5 (11.4) | 28 (17.8) | 33 (16.4) | 5 (3.2) |
| 神経系障害 | | | | |
| 悪性症候群 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 傾眠 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 蘇生後脳症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 小計 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 1 (0.6) |
| 心臓障害 | | | | |
| 心肺停止 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 小計 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 血管障害 | | | | |
| 低血圧 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 小計 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | |
| 窒息 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 息詰まり | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 誤嚥性肺炎 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) |
| 小計 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.9) |

表 2.7.4-33 重篤な有害事象発現率（P06125、P06238 試験）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | P06125 試験 | | | P06238 試験 |
|---|---|---|---|---|
| | アセナピン | | | アセナピン |
| | Plc-5/10 mg BID [a)] (N=44) | Asn-5/10 mg BID [*,b)] (N=157) | 5-10 mg BID [*,c)] (N=201) | 5/10 mg BID (N=157) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 胃腸障害 | | | | |
| 胃炎 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| イレウス | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 腸閉塞 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 上部消化管出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 小計 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 2 (1.3) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | |
| 筋固縮 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 小計 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | |
| 無力症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 小計 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) |
| 臨床検査 | | | | |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 小計 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |

Source: FDE351CTD274-003-1AE_2.xls (2)、DE352SAP4-4-1-3-1AE_2.xls
Plc=プラセボ、5/10 mg BID : 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
* 集計には P06124 試験で発現した重篤な有害事象を含む
a) P06125 試験からアセナピンを投与（P06124 試験のプラセボ群）
b) P06124 試験からアセナピンを継続投与
c) Plc-5/10 mg BID 及び Asn-5/10 mg BID の合計

### 2.7.4.2.1.4.4 海外コホート L

海外コホート L（短期投与試験で発現した事象を含む）でアセナピン 5-10 mg BID の 2 名以上に発現した重篤な有害事象を表 2.7.4-34 に示した。全ての重篤な有害事象発現率は、プラセボ群が 9.9%（19/192）、アセナピン群が 16.6%（354/2134）、オランザピン群が 12.4%（76/613）、ハロペリドール群が 14.0%（6/43）であった。いずれの投与群でも多かった重篤な有害事象は、統合失調症や「統合失調症、妄想型」等であり、いずれも効果不十分に起因すると考えられる事象であった。

表 2.7.4-34 アセナピン 5-10 mg BID で 2 名以上に発現した重篤な有害事象（海外コホート L）

| 有害事象（基本語） | プラセボ [a)] (N=192) | アセナピン 5-10 mg BID [*, b)] (N=2134) | オランザピン 5-20 mg QD [*, c)] (N=613) | ハロペリドール 2-8 mg BID [*, d)] (N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 全ての重篤な有害事象 | 19 (9.9) | 354 (16.6) | 76 (12.4) | 6 (14.0) |
| 統合失調症 | 9 (4.7) | 135 (6.3) | 26 (4.2) | 5 (11.6) |
| 統合失調症、妄想型 | 7 (3.6) | 79 (3.7) | 19 (3.1) | 1 (2.3) |
| 精神病性障害 | 0 | 15 (0.7) | 5 (0.8) | 0 |
| 統合失調感情障害 | 0 | 15 (0.7) | 2 (0.3) | 0 |
| 自殺念慮 | 0 | 14 (0.7) | 3 (0.5) | 0 |
| うつ病 | 0 | 13 (0.6) | 2 (0.3) | 0 |
| 自殺企図 | 0 | 10 (0.5) | 5 (0.8) | 1 (2.3) |

表 2.7.4-34 アセナピン 5-10 mg BID で 2 名以上に発現した重篤な有害事象（海外コホート L）（続き）

| 有害事象（基本語） | プラセボ [a)] (N=192) | アセナピン 5-10 mg BID [*, b)] (N=2134) | オランザピン 5-20 mg QD [*, c)] (N=613) | ハロペリドール 2-8 mg BID [*, d)] (N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 激越 | 0 | 9 (0.4) | 0 | 0 |
| 自殺既遂 | 0 | 7 (0.3) | 2 (0.3) | 0 |
| 不安 | 0 | 7 (0.3) | 1 (0.2) | 0 |
| 失神 | 0 | 6 (0.3) | 0 | 0 |
| 統合失調症、鑑別不能型 | 0 | 5 (0.2) | 1 (0.2) | 0 |
| 過量投与 | 0 | 3 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 交通事故 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 人工流産 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 1 (2.3) |
| 妊娠時曝露 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 非心臓性胸痛 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| てんかん | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| アルコール中毒 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 胃腸炎 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 横紋筋融解症 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 気管支炎 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 急性ストレス反応 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 傾眠 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 攻撃性 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 高血圧 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 心不全 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 虫垂炎 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 転倒 | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 肺炎 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 痙攣 | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.2) | 1 (2.3) |

Source: DE971_table68_B1.xls

* 集計には短期投与試験で発現した重篤な有害事象を含む

a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）

b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボに割り付けられた 192 名及び長期試験からアセナピン投与を開始した被験者を含む）

c) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

d) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

### 2.7.4.2.1.4.5 海外コホート T

アセナピン 5-10 mg BID の 2 名以上に発現した重篤な有害事象を表 2.7.4-35 に示した。海外コホート L と同様に、統合失調症等の発現率が高かった。その他、躁病や双極 1 型障害等の発現率も比較的多く、これは海外コホート T には双極 1 型障害を対象とした試験が含まれるためであった。統合失調症、双極 1 型障害等は、いずれも効果不十分に起因すると考えられた。

表 2.7.4-35 アセナピン 5-10 mg BID で 2 名以上に発現した重篤な有害事象（海外コホート T）

| 有害事象（基本語） | プラセボ (N=1064) | アセナピン < 5 mg BID [a] (N=298) | アセナピン 5-10 mg BID [b] (N=3159) | アセナピン <5-10 mg BID [c] (N=3457) | Ris 3 mg BID (N=120) | Olz 5-20 mg QD [d] (N=1139) | Hal 2-8 mg BID [e] (N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 全ての重篤な有害事象 | 107 (10.1) | 50 (16.8) | 491 (15.5) | 541 (15.6) | 21 (17.5) | 136 (11.9) | 13 (11.3) |
| 統合失調症 | 24 (2.3) | 19 (6.4) | 151 (4.8) | 170 (4.9) | 3 (2.5) | 27 (2.4) | 9 (7.8) |
| 統合失調症、妄想型 | 20 (1.9) | 16 (5.4) | 91 (2.9) | 107 (3.1) | 8 (6.7) | 24 (2.1) | 4 (3.5) |
| うつ病 | 5 (0.5) | 0 | 37 (1.2) | 37 (1.1) | 3 (2.5) | 12 (1.1) | 0 |
| 躁病 | 24 (2.3) | 0 | 32 (1.0) | 32 (0.9) | 0 | 15 (1.3) | 0 |
| 自殺念慮 | 2 (0.2) | 3 (1.0) | 25 (0.8) | 28 (0.8) | 1 (0.8) | 7 (0.6) | 0 |
| 精神病性障害 | 8 (0.8) | 4 (1.3) | 20 (0.6) | 24 (0.7) | 1 (0.8) | 9 (0.8) | 0 |
| 統合失調感情障害 | 0 | 0 | 16 (0.5) | 16 (0.5) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 自殺企図 | 2 (0.2) | 0 | 15 (0.5) | 15 (0.4) | 1 (0.8) | 8 (0.7) | 1 (0.9) |
| 双極 1 型障害 | 3 (0.3) | 0 | 12 (0.4) | 12 (0.3) | 0 | 5 (0.4) | 0 |
| 激越 | 0 | 0 | 9 (0.3) | 9 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 統合失調症、鑑別不能型 | 2 (0.2) | 2 (0.7) | 7 (0.2) | 9 (0.3) | 0 | 3 (0.3) | 0 |
| 自殺既遂 | 0 | 0 | 8 (0.3) | 8 (0.2) | 0 | 4 (0.4) | 0 |
| 不安 | 0 | 0 | 8 (0.3) | 8 (0.2) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 失神 | 0 | 0 | 7 (0.2) | 7 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| ジストニア | 0 | 1 (0.3) | 3 (0.1) | 4 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 過量投与 | 0 | 0 | 4 (0.1) | 4 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 交通事故 | 0 | 0 | 4 (0.1) | 4 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 高血圧 | 0 | 0 | 4 (0.1) | 4 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 人工流産 | 0 | 0 | 4 (0.1) | 4 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 精神障害 | 0 | 1 (0.3) | 3 (0.1) | 4 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 3 (0.1) | 4 (0.1) | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 妊娠時曝露 | 0 | 0 | 4 (0.1) | 4 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 抑うつ症状 | 0 | 0 | 4 (0.1) | 4 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| アルコール中毒 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 悪性症候群 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 横紋筋融解症 | 0 | 1 (0.3) | 2 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 各種物質毒性 | 1 (0.1) | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 攻撃性 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 転倒 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 1 (0.8) | 1 (0.1) | 0 |
| 肺炎 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 2 (0.1) | 3 (0.1) | 3 (2.5) | 0 | 0 |
| 非心臓性胸痛 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 0 |

Source: DE971_table65_E1.xls
Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計
b) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量の合計
c) アセナピン<5 mg BID 及び 5-10 mg BID の合計
d) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計
e) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

### 2.7.4.2.1.4.6 臨床薬理試験

本項では、アセナピン舌下錠投与時に発現した重篤な有害事象を記載した。

1) 健康成人を対象とした臨床薬理試験

該当するのは 29 試験（25509、25510、25511、25512、25514、25516、25521、25522、25525、25526、25527、25528、25529、25532、25533、25537、25540、25542、25545、25546、A7501015、A7501016、A7501017、A7501018、041026、041028、041029、041030、041033 試験）で、安全性解析対象は 844 名であった。

重篤な有害事象は 5 試験で 10 名に発現した。その内訳を表 2.7.4-36 に示した。

表 2.7.4-36 健康成人を対象とした臨床薬理試験で発現した重篤な有害事象

| 試験 | 発現被験者数 | 重篤な有害事象の内訳 |
|---|---|---|
| 041043 試験 | 計 3 名 | 胃食道逆流性疾患（1 名）、洞性徐脈（1 名）、肺塞栓症（1 名） |
| 25525 試験 | 計 1 名 | 心房細動* |
| 25537 試験 | 計 2 名 | 上腕骨骨折（1 名）、胸痛*（1 名） |
| 25542 試験 | 計 1 名 | 口腔咽頭痙攣* |
| A7501018 試験 | 計 3 名 | 臍ヘルニア（1 名）、失神（1 名）、肝硬変（1 名） |

* 因果関係が否定されなかった重篤な有害事象

2) 患者を対象とした臨床薬理試験

該当するのは 10 試験（041001、041007、041009、041012、041014、A7501001、A7501024、A7501022、P06522、A7501021 試験）で、安全性解析対象は 515 名であった。

重篤な有害事象は 5 試験で 19 名に発現した。その内訳を表 2.7.4-37 に示した。

表 2.7.4-37 患者を対象とした臨床薬理試験で発現した重篤な有害事象

| 試験 | 発現被験者数 | 重篤な有害事象の内訳 |
|---|---|---|
| 041001 試験 | 計 5 名 | 心室性頻脈（1 名）、自殺企図（1 名）、幻覚及び「統合失調症、妄想型」（1 名）、精神病性障害（1 名）、「統合失調症、妄想型」（1 名） |
| 041009 試験 | 計 1 名 | 統合失調症様障害 |
| A7501001 試験 | 計 1 名 | 心房細動* |
| A7501021 試験 | 計 9 名 | 心肺停止（1 名）、精神状態変化*及び高窒素血症*（1 名）、精神病性障害*（1 名）、転倒及び股関節部骨折（1 名）、胸膜転移（1 名）、錐体外路障害*（1 名）、躁病*（1 名）、心室性期外収縮*（1 名）、統合失調症*（1 名） |
| A7501024 試験 | 計 3 名 | 「統合失調症、妄想型」（2 名）、精神病性障害（1 名） |

* 因果関係が否定されなかった重篤な有害事象

### 2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

#### 2.7.4.2.1.5.1 投与中止に至った有害事象

1) 日本人を含むアジア短期投与試験（P06124 試験）

P06124 試験で投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-38 に示した。投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID（16.6%）よりもプラセボ群（23.0%）の方が高かった。アセナピン 5-10 mg BID で中止した割合が最も高かったのは統合失調症（9.0%）であったが、プラセボ群（19.0%）と比較して低かった。この他にアセナピン 5-10 mg BID で 1%以上の被験者が投与中止に至った有害事象は傾眠（1.1%）のみであった。

表 2.7.4-38 投与中止に至った有害事象（P06124 試験）

| 有害事象（基本語） | プラセボ (N=174) | アセナピン | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 5 mg BID (N=175) | 10 mg BID (N=181) | 5-10 mg BID [a] (N=356) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 40 (23.0) | 28 (16.0) | 31 (17.1) | 59 (16.6) |
| 統合失調症 | 33 (19.0) | 15 (8.6) | 17 (9.4) | 32 (9.0) |
| 傾眠 | 0 | 1 (0.6) | 3 (1.7) | 4 (1.1) |
| アカシジア | 0 | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 3 (0.8) |
| 口の感覚鈍麻 | 0 | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 3 (0.8) |
| 攻撃性 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) |
| 浮動性めまい | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) |
| 味覚異常 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 2 (0.6) |
| 錐体外路障害 | 1 (0.6) | 0 | 2 (1.1) | 2 (0.6) |
| 鎮静 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 2 (0.6) |
| 悪心 | 1 (0.6) | 0 | 2 (1.1) | 2 (0.6) |
| 口の錯感覚 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 2 (0.6) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) |
| 副腎機能不全 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 激越 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 不安 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 不眠症 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 落ち着きのなさ | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 洞性徐脈 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 呼吸困難 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 口唇炎 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 口腔内不快感 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 嘔吐 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 肝機能異常 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 薬疹 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| そう痒症 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 発疹 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 四肢痛 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 頻尿 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 無力症 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 疲労 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 倦怠感 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 体重減少 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 食欲減退 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| 痙攣 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| 眼瞼機能障害 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| 心筋虚血 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |

Source: DE350SAP4-4-1-3-1AE_2.xls
a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計

2) 海外コホート S

アセナピン<5-10 mg BID の 2 名以上で投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-39 に示した。

アセナピン 5-10 mg BID で中止した割合が高かった主な有害事象は、統合失調症（2.1%）、精神病性障害（1.7%）及び「統合失調症、妄想型」（1.0%）であった。しかし、各々の発現率はプラセボ群と類似していた。有害事象により中止した割合はプラセボ群と同程度であった。

表 2.7.4-39 アセナピン<5-10 mg BID の 2 名以上で投与中止に至った有害事象（海外コホート S）

| 有害事象（基本語） | プラセボ (N=503) | アセナピン <5 mg BID[a] (N=298) | アセナピン 5 mg BID (N=274) | アセナピン 10 mg BID (N=208) | アセナピン 5/10 mg BID[b] (N=90) | アセナピン 5-10 mg BID[c] (N=572) | アセナピン <5-10 mg BID[d] (N=870) | Ris 3 mg BID (N=120) | Olz 10-20 mg QD[e] (N=194) | Hal 4 mg BID (N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 51 (10.1) | 43 (14.4) | 21 (7.7) | 22 (10.6) | 8 (8.9) | 51 (8.9) | 94 (10.8) | 14 (11.7) | 21 (10.8) | 12 (10.4) |
| 統合失調症 | 18 (3.6) | 19 (6.4) | 5 (1.8) | 6 (2.9) | 1 (1.1) | 12 (2.1) | 31 (3.6) | 3 (2.5) | 0 | 5 (4.3) |
| 精神病性障害 | 7 (1.4) | 8 (2.7) | 4 (1.5) | 5 (2.4) | 1 (1.1) | 10 (1.7) | 18 (2.1) | 3 (2.5) | 4 (2.1) | 1 (0.9) |
| 統合失調症、妄想型 | 7 (1.4) | 2 (0.7) | 3 (1.1) | 2 (1.0) | 1 (1.1) | 6 (1.0) | 8 (0.9) | 1 (0.8) | 2 (1.0) | 1 (0.9) |
| 激越 | 3 (0.6) | 2 (0.7) | 5 (1.8) | 0 | 0 | 5 (0.9) | 7 (0.8) | 0 | 2 (1.0) | 0 |
| アカシジア | 0 | 0 | 1 (0.4) | 4 (1.9) | 0 | 5 (0.9) | 5 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 不安 | 0 | 2 (0.7) | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 0 | 2 (0.3) | 4 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 攻撃性 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 0 | 2 (0.3) | 3 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 1 (0.2) | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 1 (0.8) | 1 (0.5) | 0 |
| 振戦 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0) | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 発熱 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 不眠症 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 1 (0.8) | 1 (0.5) | 0 |
| ジストニア | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 1 (1.1) | 2 (0.3) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.9) |

Source: DE971_table72_A1.xls
Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID、2.4 mg BID の合計
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
d) アセナピン<5 mg BID 及び 5-10 mg BID の合計
e) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

3) 日本人を含むアジア長期投与試験（P06125、P06238 試験）

日本人を含む長期投与試験で発現した投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-40 に示した。

P06125 試験では、合計で 18.9%（38/201）が有害事象により投与を中止し、P06238 試験では 23.6%（37/157）が有害事象により投与を中止した。

P06125 試験で中止に至った主な有害事象は、統合失調症 10.9%（22/201）であった。

P06238 試験で中止に至った主な有害事象は、口の感覚鈍麻 3.2%（5/157）、統合失調症 1.9%（3/157）、錐体外路障害 1.9%（3/157）、傾眠 1.9%（3/157）であった。

表 2.7.4-40 投与中止に至った有害事象（P06125 及び P06238 試験）

| 器官別大分類<br>基本語 | P06125 試験 | | | P06238 試験 |
|---|---|---|---|---|
| | アセナピン | | | アセナピン |
| | Plc-5/10 mg BID [a] (N=44) | Asn-5/10 mg BID [b] (N=157) | 5-10 mg BID [c] (N=201) | 5/10 mg BID (N=157) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 9 (20.5) | 29 (18.5) | 38 (18.9) | 37 (23.6) |
| 感染症および寄生虫症 | | | | |
| 肺炎 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) |
| 小計 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | | | | |
| 膀胱新生物 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 小計 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 代謝および栄養障害 | | | | |
| 糖尿病 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 水中毒 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 小計 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 0 |
| 精神障害 | | | | |
| 自殺既遂 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.6) |
| 不眠症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 統合失調症 | 5 (11.4) | 17 (10.8) | 22 (10.9) | 3 (1.9) |
| 自殺念慮 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 抑うつ症状 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 小計 | 6 (13.6) | 17 (10.8) | 23 (11.4) | 6 (3.8) |
| 神経系障害 | | | | |
| アカシジア | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 痙攣 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 浮動性めまい | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 0 |
| 錐体外路障害 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 3 (1.9) |
| 頭痛 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) |
| 感覚鈍麻 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 悪性症候群 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 鎮静 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) |
| 傾眠 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.9) |
| 舌の麻痺 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 蘇生後脳症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 小計 | 1 (2.3) | 5 (3.2) | 6 (3.0) | 10 (6.4) |
| 耳および迷路障害 | | | | |
| 回転性めまい | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 小計 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 心臓障害 | | | | |
| 心肺停止 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 洞性徐脈 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 小計 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | |
| 窒息 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 誤嚥 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 呼吸困難 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 誤嚥性肺炎 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) |
| 小計 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 4 (2.5) |

表 2.7.4-40 投与中止に至った有害事象（P06125 及び P06238 試験）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | P06125 試験 | | | P06238 試験 |
|---|---|---|---|---|
| | アセナピン | | | アセナピン |
| | Plc-5/10 mg BID [a] (N=44) | Asn-5/10 mg BID [b] (N=157) | 5-10 mg BID [c] (N=201) | 5/10 mg BID (N=157) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 胃腸障害 | | | | |
| 嚥下障害 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) |
| 舌炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 舌痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| イレウス | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 流涎過多 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 舌腫脹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 舌潰瘍 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 嘔吐 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) |
| 口の感覚鈍麻 | 0 | 0 | 0 | 5 (3.2) |
| 口の錯感覚 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 小計 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 11 (7.0) |
| 肝胆道系障害 | | | | |
| 肝機能異常 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 0 |
| 小計 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | |
| 筋骨格不快感 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 小計 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 腎および尿路障害 | | | | |
| 腎機能障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 小計 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 倦怠感 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.6) |
| 小計 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 2 (1.3) |
| 臨床検査 | | | | |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 4 (2.5) | 4 (2.0) | 1 (0.6) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 1 (0.6) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 心電図 QT 延長 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) |
| グリコヘモグロビン増加 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 白血球数減少 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 小計 | 0 | 5 (3.2) | 5 (2.5) | 3 (1.9) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | | | |
| 妊娠時曝露 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 小計 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 |

Source: DE351SAP4-4-1-3-1AE_2.xls、DE352SAP4-4-1-3-1AE_2.xls
Plc=プラセボ、Asn=アセナピン、5/10 mg BID : 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
a) P06125 試験からアセナピンを投与（P06124 試験のプラセボ群）
b) P06124 試験からアセナピンを継続投与
c) Plc-5/10 mg BID 及び Asn-5/10 mg BID の合計

4) 海外コホート L

アセナピン 5-10 mg BID の 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-41 に示した。アセナピン 5-10 mg BID で発現率が 1%以上の投与中止に至った有害事象は、統合失調症（4.4%）、「統合失調症、妄想型」（1.5%）及びうつ病（1.0%）で、原疾患の悪化を示唆する

有害事象であったが、発現率はいずれも 5%未満であった。オランザピン群では、統合失調症（3.4%）、精神病性障害（1.3%）及び体重増加（1.3%）が多かった。アセナピン 5-10 mg BID でその他の有害事象により投与を中止した被験者は 1%未満であった。

**表 2.7.4-41 アセナピン 5-10 mg BID で 2 名以上が投与中止に至った有害事象（海外コホート L）**

| 有害事象（基本語） | プラセボ [a)] (N=192) | アセナピン 5-10 mg BID [b)] (N=2134) | オランザピン 5-20 mg QD [c)] (N=613) | ハロペリドール 2-8 mg BID [d)] (N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 全ての有害事象 | 53 (27.6) | 372 (17.4) | 76 (12.4) | 4 (9.3) |
| 統合失調症 | 30 (15.6) | 93 (4.4) | 21 (3.4) | 1 (2.3) |
| 統合失調症、妄想型 | 6 (3.1) | 32 (1.5) | 3 (0.5) | 0 |
| うつ病 | 3 (1.6) | 22 (1.0) | 2 (0.3) | 0 |
| 不安 | 7 (3.6) | 19 (0.9) | 2 (0.3) | 0 |
| 精神病性障害 | 1 (0.5) | 17 (0.8) | 8 (1.3) | 0 |
| 不眠症 | 5 (2.6) | 17 (0.8) | 0 | 0 |
| 妄想症 | 1 (0.5) | 15 (0.7) | 0 | 0 |
| アカシジア | 0 | 15 (0.7) | 0 | 1 (2.3) |
| 妄想 | 9 (4.7) | 14 (0.7) | 1 (0.2) | 0 |
| 激越 | 7 (3.6) | 13 (0.6) | 1 (0.2) | 0 |
| 傾眠 | 0 | 11 (0.5) | 1 (0.2) | 0 |
| 自殺企図 | 0 | 9 (0.4) | 4 (0.7) | 1 (2.3) |
| 悪心 | 0 | 9 (0.4) | 2 (0.3) | 0 |
| 幻聴 | 5 (2.6) | 9 (0.4) | 0 | 0 |
| 自殺念慮 | 1 (0.5) | 8 (0.4) | 1 (0.2) | 0 |
| 鎮静 | 0 | 8 (0.4) | 1 (0.2) | 0 |
| 幻覚 | 9 (4.7) | 7 (0.3) | 2 (0.3) | 0 |
| 浮動性めまい | 0 | 6 (0.3) | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 0 | 5 (0.2) | 1 (0.2) | 0 |
| 統合失調感情障害 | 0 | 5 (0.2) | 0 | 0 |
| 落ち着きのなさ | 0 | 5 (0.2) | 0 | 0 |
| 無力症 | 0 | 5 (0.2) | 1 (0.2) | 0 |
| 高血圧 | 0 | 4 (0.2) | 0 | 0 |
| 疲労 | 0 | 4 (0.2) | 2 (0.3) | 0 |
| 口の感覚鈍麻 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 統合失調症、鑑別不能型 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 体重増加 | 0 | 3 (0.1) | 8 (1.3) | 0 |
| 霧視 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 緊張 | 3 (1.6) | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 睡眠障害 | 2 (1.0) | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 筋力低下 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 易刺激性 | 6 (3.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |

表 2.7.4-41 アセナピン 5-10 mg BID で 2 名以上が投与中止に至った有害事象（海外コホート L）（続き）

| 有害事象（基本語） | プラセボ [a] (N=192) | アセナピン 5-10 mg BID [b] (N=2134) | オランザピン 5-20 mg QD [c] (N=613) | ハロペリドール 2-8 mg BID [d] (N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 頭痛 | 0 | 3 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 抑うつ気分 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 攻撃性 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 妊娠時曝露 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 2 型糖尿病 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 勃起不全 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 食欲減退 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 異常行動 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| QRS 軸異常 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 抑うつ症状 | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.2) | 1 (2.3) |
| 思考異常 | 1 (0.5) | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 失神 | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 横紋筋融解症 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 肺炎 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| パーキンソニズム | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 過量投与 | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 筋固縮 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 気分変化 | 3 (1.6) | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 躁病 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| インフルエンザ | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 軽躁 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 多汗症 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 敵意 | 2 (1.0) | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 胃炎 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| てんかん | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 呼吸困難 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| ジスキネジア | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 味覚異常 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 下痢 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 錯乱状態 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| カタトニー | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 徐脈 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| アルコール中毒 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 人工流産 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 腹痛 | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |

Source: DE971_table73_B1.xls

a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）

b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボ割り付けられた 192 名及び長期試験からアセナピン投与を開始した被験者を含む）

c) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

d) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

### 2.7.4.2.1.5.2 重度の有害事象

1) 日本人を含むアジア短期投与試験（P06124 試験）

P06124 試験で発現した重度の有害事象発現率を表 2.7.4-42 に示した。また、程度別の有害事象発現率を付録 表 2.7.4-179 に示した。

重度の有害事象はプラセボ群の発現率が高く、合計の発現率はプラセボ群が 14.9%（26/174）、アセナピン 5-10 mg BID が 5.6%（20/356）であった。重度の有害事象のほとんどは器官別大分類の「精神障害」で、プラセボ群が 14.4%（25/174）、アセナピン 5-10 mg BID が 4.5%（16/356）であった。基本語別では統合失調症の発現率が最も高く、プラセボ群が 12.1%（21/174）、アセナピン 5-10 mg BID が 4.2%（15/356）であり、効果不十分に起因すると考えられる事象が多かった。また、アセナピン群では、アカシジアと錐体外路障害がそれぞれ 1 名に発現した。

**表 2.7.4-42 重度の有害事象発現率（P06124 試験）**

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ | アセナピン | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID [a)] |
| | (N=174) | (N=175) | (N=181) | (N=356) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 26 (14.9) | 13 (7.4) | 7 (3.9) | 20 (5.6) |
| 代謝および栄養障害 | | | | |
| 高カリウム血症 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| 精神障害 | | | | |
| 不安 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 錯乱状態 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| 不眠症 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 統合失調症 | 21 (12.1) | 10 (5.7) | 5 (2.8) | 15 (4.2) |
| 自殺企図 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| 抑うつ症状 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 25 (14.4) | 11 (6.3) | 5 (2.8) | 16 (4.5) |
| 神経系障害 | | | | |
| アカシジア | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 錐体外路障害 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| くも膜下出血 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 小計 | 0 | 3 (1.7) | 0 | 3 (0.8) |
| 心臓障害 | | | | |
| 洞性徐脈 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 小計 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 胃腸障害 | | | | |
| 便秘 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 小計 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | | | |
| 引っかき傷 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 小計 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |

Source: DE350SAP4-4-1-3-1AE_2.xls

a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計

2) 海外コホート S

海外コホート S で発現した重度の有害事象発現率を表 2.7.4-43 に示した。

アセナピン 5-10 mg BID で発現率が 1%以上の重度の有害事象は、統合失調症の 1.4%（8/572）のみであり、プラセボ群の 1.4%（7/503）、リスペリドン群の 2.5%（3/120）、ハロペリドール群の 1.7%（2/115）と比較して同程度であった。オランザピン群では、統合失調症の発現率は

0%であったが、「統合失調症、妄想型」（2.1%）、精神病性障害（1.5%）及び「統合失調症、鑑別不能型」（1.0%）の発現率は 1%以上であった。

表 2.7.4-43 重度の有害事象発現率（海外コホート S）

| 有害事象（基本語） | プラセボ (N=503) | アセナピン <5 mg BID[a] (N=298) | アセナピン 5 mg BID (N=274) | アセナピン 10 mg BID (N=208) | アセナピン 5/10 mg BID[b] (N=90) | アセナピン 5-10 mg BID[c] (N=572) | アセナピン <5-10 mg BID[d] (N=870) | Ris 3 mg BID (N=120) | Olz 10-20 mg QD[e] (N=194) | Hal 4 mg BID (N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 30 (6.0) | 45 (15.1) | 25 (9.1) | 10 (4.8) | 4 (4.4) | 39 (6.8) | 84 (9.7) | 13 (10.8) | 17 (8.8) | 7 (6.1) |
| 統合失調症 | 7 (1.4) | 14 (4.7) | 1 (0.4) | 5 (2.4) | 2 (2.2) | 8 (1.4) | 22 (2.5) | 3 (2.5) | 0 | 2 (1.7) |
| 激越 | 2 (0.4) | 9 (3.0) | 2 (0.7) | 1 (0.5) | 0 | 3 (0.5) | 12 (1.4) | 2 (1.7) | 1 (0.5) | 0 |
| 精神病性障害 | 4 (0.8) | 5 (1.7) | 4 (1.5) | 0 | 0 | 4 (0.7) | 9 (1.0) | 1 (0.8) | 3 (1.5) | 0 |
| 統合失調症、妄想型 | 6 (1.2) | 4 (1.3) | 3 (1.1) | 1 (0.5) | 0 | 4 (0.7) | 8 (0.9) | 0 | 4 (2.1) | 2 (1.7) |
| 頭痛 | 1 (0.2) | 5 (1.7) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.3) | 7 (0.8) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 不安 | 1 (0.2) | 4 (1.3) | 3 (1.1) | 0 | 0 | 3 (0.5) | 7 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 不眠症 | 1 (0.2) | 3 (1.0) | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 0 | 2 (0.3) | 5 (0.6) | 1 (0.8) | 1 (0.5) | 0 |
| ジストニア | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.4) | 0 | 2 (2.2) | 3 (0.5) | 4 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| アカシジア | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 攻撃性 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 自殺企図 | 0 | 0 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 自殺念慮 | 2 (0.4) | 1 (0.3) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| よだれ | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 2 (1.7) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 悪心 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 悪性症候群 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 異常行動 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 横紋筋融解症 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 肝酵素上昇 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 顔面損傷 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 筋固縮 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 2 (1.7) |
| 筋骨格硬直 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 傾眠 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 幻覚 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 喉頭炎 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 喉頭蓋炎 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 好中球数増加 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 高熱 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 挫傷 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 塞栓症 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 歯痛 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 自傷念慮 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 食欲減退 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 振戦 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 足骨折 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 大腿骨骨折 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 爪の障害 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 低酸素症 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 敵意 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 転倒 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 統合失調症、鑑別不能型 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 2 (1.0) | 0 |
| 肺塞栓症 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 疲労 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 妄想 | 2 (0.4) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 裂傷 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |

表 2.7.4-43 重度の有害事象発現率（海外コホート S）（続き）

| 有害事象（基本語） | プラセボ (N=503) | アセナピン <5 mg BID[a] (N=298) | アセナピン 5 mg BID (N=274) | アセナピン 10 mg BID (N=208) | アセナピン 5/10 mg BID[b] (N=90) | アセナピン 5-10 mg BID[c] (N=572) | アセナピン <5-10 mg BID[d] (N=870) | Ris 3 mg BID (N=120) | Olz 10-20 mg QD[e] (N=194) | Hal 4 mg BID (N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 嘔吐 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| そう痒症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| パーキンソニズム | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 悪性胸腺腫 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 過量投与 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 感情不安定 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 希死念慮を有するうつ病 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 気分動揺 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胸痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.7) | 0 | 0 |
| 頚部痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 結膜炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 故意の自傷行為 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 混合性幻覚 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 錯乱状態 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 子宮痙攣 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 思考異常 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 処置による疼痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 食欲亢進 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 側頭葉てんかん | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 低血圧 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 肉離れ | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 放屁 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 無力症 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 妄想症 | 2 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 喘息 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |

Source: DE971_重度の有害事象_A1.xls
Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
d) アセナピン<5 mg BID 及び 5-10 mg BID の合計
e) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

3) 日本人を含むアジア長期投与試験（P06125 及び P06238 試験）

P06125 試験及び P06238 試験で発現した重度の有害事象を表 2.7.4-44 に示した。合計の発現率は、P06125 試験が 11.4%（23/201）、P06238 試験が 6.4%（10/157）であった。

P06125 試験（P06124 試験を含む）で最も発現率が高い重度の有害事象は統合失調症の 5.5%（11/201）で、一方、P06238 試験では 0.6%（1/157）であった。P06125 試験では、他に基本語で 2 名以上に発現した重度の有害事象は自殺念慮の 1.0%（2/201）のみであった。P06238 試験で 2 名以上に発現した重度の有害事象は、誤嚥性肺炎の 1.3%（2/157）のみであった。

表 2.7.4-44 重度の有害事象発現率（P06125 及び P06238 試験）

| 器官別大分類<br>基本語 | P06125 試験 | | | P06238 試験 |
|---|---|---|---|---|
| | アセナピン | | | アセナピン |
| | Plc-5/10 mg BID [a] (N=44) | Asn-5/10 mg BID [*,b] (N=157) | 5-10 mg BID [*,c] (N=201) | 5/10 mg BID (N=157) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 5 (11.4) | 18 (11.5) | 23 (11.4) | 10 (6.4) |
| 感染症および寄生虫症 | | | | |
| 腹部膿瘍 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 小計 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | | | | |
| 膀胱新生物 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 遠隔転移を伴う肺癌 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 小計 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) |
| 代謝および栄養障害 | | | | |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 多飲症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 水中毒 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 小計 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) |
| 精神障害 | | | | |
| 自殺既遂 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.6) |
| うつ病 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| パニック発作 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 統合失調症 | 2 (4.5) | 9 (5.7) | 11 (5.5) | 1 (0.6) |
| 自殺念慮 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 0 |
| 小計 | 3 (6.8) | 12 (7.6) | 15 (7.5) | 2 (1.3) |
| 神経系障害 | | | | |
| 錐体外路障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 頭痛 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 悪性症候群 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 傾眠 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 蘇生後脳症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 小計 | 1 (2.3) | 2 (1.3) | 3 (1.5) | 2 (1.3) |
| 心臓障害 | | | | |
| 心肺停止 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 小計 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | |
| 窒息 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 誤嚥性肺炎 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) |
| 小計 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.9) |
| 胃腸障害 | | | | |
| 便秘 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| イレウス | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 流涎過多 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 上部消化管出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 小計 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 2 (1.3) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | |
| 変形性脊椎症 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 小計 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 小計 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |

表 2.7.4-44 重度の有害事象発現率（P06125 及び P06238 試験）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | P06125 試験 | | | P06238 試験 |
|---|---|---|---|---|
| | アセナピン | | | アセナピン |
| | Plc-5/10 mg BID [a] (N=44) | Asn-5/10 mg BID [*,b] (N=157) | 5-10 mg BID [*,c] (N=201) | 5/10 mg BID (N=157) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 臨床検査 | | | | |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 小計 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | | | |
| 妊娠時曝露 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 小計 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 |

Source: FDE351CTD274-003-1AE_2.xls (1)、DE352SAP4-4-1-3-1AE_2.xls
Plc=プラセボ、Asn=アセナピン、5/10 mg BID : 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
* 集計には P06124 試験で発現した有害事象を含む
a) P06125 試験からアセナピンを投与（P06124 試験のプラセボ群）
b) P06124 試験からアセナピンを継続投与
c) Plc-5/10 mg BID 及び Asn-5/10 mg BID の合計

4) 海外コホート L

海外コホート L でアセナピン 5-10 mg BID の 0.2%以上に発現した重度の有害事象を表 2.7.4-45 に示した。アセナピン 5-10 mg BID の発現率は 14.3%で、プラセボ群（6.3%）及びハロペリドール群（7.0%）より高く、オランザピン群（14.0%）と同程度であった。

表 2.7.4-45 アセナピン 5-10 mg BID で発現率 0.2%以上の重度の有害事象（海外コホート L）

| 有害事象（基本語） | プラセボ [a] (N=192) | アセナピン 5-10 mg BID [*, b] (N=2134) | Olz 5-20 mg QD [*, c] (N=613) | Hal 2-8 mg BID [*, d] (N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 12 (6.3) | 305 (14.3) | 86 (14.0) | 3 (7.0) |
| 統合失調症 | 6 (3.1) | 76 (3.6) | 17 (2.8) | 1 (2.3) |
| 不安 | 1 (0.5) | 26 (1.2) | 6 (1.0) | 0 |
| 不眠症 | 2 (1.0) | 24 (1.1) | 2 (0.3) | 0 |
| 統合失調症、妄想型 | 2 (1.0) | 21 (1.0) | 2 (0.3) | 0 |
| うつ病 | 0 | 18 (0.8) | 1 (0.2) | 0 |
| 精神病性障害 | 1 (0.5) | 18 (0.8) | 4 (0.7) | 0 |
| 激越 | 1 (0.5) | 15 (0.7) | 7 (1.1) | 0 |
| アカシジア | 0 | 12 (0.6) | 0 | 1 (2.3) |
| 傾眠 | 0 | 11 (0.5) | 3 (0.5) | 0 |
| 幻聴 | 2 (1.0) | 9 (0.4) | 0 | 0 |
| 鎮静 | 0 | 9 (0.4) | 0 | 0 |
| 自殺念慮 | 0 | 8 (0.4) | 0 | 0 |
| 自殺既遂 | 0 | 7 (0.3) | 2 (0.3) | 0 |
| 妄想 | 2 (1.0) | 6 (0.3) | 1 (0.2) | 0 |
| 悪心 | 0 | 5 (0.2) | 0 | 0 |

表 2.7.4-45 アセナピン 5-10 mg BID で発現率 0.2%以上の重度の有害事象（海外コホート L）（続き）

| 有害事象（基本語） | プラセボ [a)] (N=192) | アセナピン 5-10 mg BID [*, b)] (N=2134) | Olz 5-20 mg QD [*, c)] (N=613) | Hal 2-8 mg BID [*, d)] (N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | 5 (0.2) | 1 (0.2) | 0 |
| 自殺企図 | 0 | 5 (0.2) | 3 (0.5) | 0 |
| 統合失調感情障害 | 0 | 5 (0.2) | 1 (0.2) | 0 |
| 頭痛 | 0 | 4 (0.2) | 3 (0.5) | 0 |
| 無力症 | 0 | 4 (0.2) | 0 | 0 |
| 妄想症 | 1 (0.5) | 4 (0.2) | 1 (0.2) | 1 (2.3) |

Source: DE971_重度の有害事象_B1.xls
Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
* 集計には短期投与試験で発現した事象を含む
a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボ割り付けられた 192 名及び長期試験からアセナピン投与を開始した被験者を含む）
c) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計
d) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

### 2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

#### 2.7.4.2.1.6.1 器官分類別の有害事象

1) 日本人を含むアジア短期投与試験（P06124 試験）

器官分類別の有害事象発現率を表 2.7.4-46 に示した。

アセナピン群で最も発現率の高かったのは「神経系障害」で、プラセボ群の 24.1%（42/174）に対して、アセナピン 5-10 mg BID は 41.3%（147/356）と高かった。プラセボ群と比較してアセナピン群で特に発現率の高かった「神経系障害」の有害事象（基本語）は、アカシジア、傾眠、浮動性めまい、錐体外路障害、鎮静、味覚異常であった。

プラセボ群で最も発現率の高かったのは「精神障害」で、アセナピン 5-10 mg BID の 25.3%（90/356）に対して、プラセボ群は 39.7%（69/174）と高かった。プラセボ群では、アセナピン群と比較して、特に統合失調症の発現率が高かった。

「胃腸障害」はプラセボ群、アセナピン群のいずれでも発現率が高かったが、基本語別では口の感覚鈍麻の有害事象発現率がアセナピン群で特に高かった。

「臨床検査」の発現率は、アセナピン 5-10 mg BID が 14.6%（52/356）で、プラセボ群の 9.8%（17/174）と比較してやや高かった。この他に器官別大分類でアセナピン 5-10 mg BID の 10%以上に発現した有害事象は、「感染症および寄生虫症」と「皮膚および皮下組織障害」であったが、プラセボ群と同程度であった。

表 2.7.4-46 いずれかの投与群で発現率 10%以上の器官分類別有害事象（P06124 試験）

| 器官別大分類 | 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) | アセナピン 5-10 mg BID [a] (N=356) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 感染症および寄生虫症 | 22 (12.6) | 28 (16.0) | 19 (10.5) | 47 (13.2) |
| 精神障害 | 69 (39.7) | 46 (26.3) | 44 (24.3) | 90 (25.3) |
| 神経系障害 | 42 (24.1) | 74 (42.3) | 73 (40.3) | 147 (41.3) |
| 胃腸障害 | 56 (32.2) | 58 (33.1) | 69 (38.1) | 127 (35.7) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 19 (10.9) | 23 (13.1) | 14 (7.7) | 37 (10.4) |
| 臨床検査 | 17 (9.8) | 22 (12.6) | 30 (16.6) | 52 (14.6) |

Source: DE350SAP4-4-1-2-1AE_2.xls
a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計

2) 海外コホート S

器官別大分類で発現率 10%以上の有害事象を表 2.7.4-47 に示した。

アセナピン 5-10 mg BID の器官別大分類の有害事象発現率は、いずれもプラセボ群と同程度であった。また、いずれの投与群でも、発現率の高かった器官分類別の有害事象は、P06124 試験と同様、「神経系障害」、「精神障害」及び「胃腸障害」であった。

アセナピン 5-10 mg BID の「神経系障害」の発現率（35.0%）は、プラセボ群（32.0%）及びオランザピン群（37.6%）と同程度であり、リスペリドン群（45.0%）及びハロペリドール群（48.7%）よりも低かった。

アセナピン 5-10 mg BID の「精神障害」の発現率（32.0%）は、オランザピン群（25.3%）とハロペリドール群（27.8%）よりやや高いが、プラセボ群（35.4%）と同程度で、リスペリドン群（42.5%）よりも低かった。

アセナピン 5-10 mg BID の「胃腸障害」の発現率（28.5%）は、ハロペリドール群（20.0%）よりやや高いが、プラセボ群（26.2%）及びオランザピン群（27.3%）と同程度で、リスペリドン群（36.7%）よりも低かった。

表 2.7.4-47 いずれかの投与群で発現率 10%以上の器官分類別有害事象（海外コホート S）

| 器官別大分類 | プラセボ (N=503) | アセナピン <5 mg BID [a] (N=298) | アセナピン 5 mg BID (N=274) | アセナピン 10 mg BID (N=208) | アセナピン 5/10 mg BID [b] (N=90) | アセナピン 5-10 mg BID [c] (N=572) | アセナピン <5-10 mg BID [d] (N=870) | Ris 3 mg BID (N=120) | Olz 10-20 mg QD [e] (N=194) | Hal 4 mg BID (N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 神経系障害 | 161 (32.0) | 117 (39.3) | 92 (33.6) | 75 (36.1) | 33 (36.7) | 200 (35.0) | 317 (36.4) | 54 (45.0) | 73 (37.6) | 56 (48.7) |
| 精神障害 | 178 (35.4) | 126 (42.3) | 91 (33.2) | 69 (33.2) | 23 (25.6) | 183 (32.0) | 309 (35.5) | 51 (42.5) | 49 (25.3) | 32 (27.8) |
| 胃腸障害 | 132 (26.2) | 103 (34.6) | 75 (27.4) | 63 (30.3) | 25 (27.8) | 163 (28.5) | 266 (30.6) | 44 (36.7) | 53 (27.3) | 23 (20.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 56 (11.1) | 40 (13.4) | 36 (13.1) | 19 (9.1) | 8 (8.9) | 63 (11.0) | 103 (11.8) | 28 (23.3) | 16 (8.2) | 14 (12.2) |
| 臨床検査 | 34 (6.8) | 20 (6.7) | 26 (9.5) | 21 (10.1) | 8 (8.9) | 55 (9.6) | 75 (8.6) | 13 (10.8) | 22 (11.3) | 6 (5.2) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 50 (9.9) | 35 (11.7) | 28 (10.2) | 17 (8.2) | 8 (8.9) | 53 (9.3) | 88 (10.1) | 22 (18.3) | 22 (11.3) | 17 (14.8) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 44 (8.7) | 37 (12.4) | 23 (8.4) | 10 (4.8) | 6 (6.7) | 39 (6.8) | 76 (8.7) | 25 (20.8) | 16 (8.2) | 2 (1.7) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 41 (8.2) | 42 (14.1) | 19 (6.9) | 12 (5.8) | 6 (6.7) | 37 (6.5) | 79 (9.1) | 16 (13.3) | 7 (3.6) | 5 (4.3) |

Source: DE971_table44_A1.xls
Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID、2.4 mg BID の合計
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
d) アセナピン<5 mg BID 及び 5-10 mg BID の合計
e) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

3) 日本人を含むアジア長期投与試験（P06125 及び P06238 試験）

いずれかのアセナピン 5/10 mg BID で発現率 10%以上の器官分類別有害事象を表 2.7.4-48 に示した。いずれの試験でも発現率が 20%以上であった器官別大分類の有害事象は、「感染症および寄生虫症」（P06125：34.3%、P06238：36.9%）、「精神障害」（P06125：44.3%、P06238：25.5%）、「神経系障害」（P06125：57.2%、P06238：32.5%）、「胃腸障害」（P06125：50.7%、P06238：41.4%）、「皮膚および皮下組織障害」（P06125：20.4%、P06238：22.3%）、「臨床検査」（P06125：36.8%、P06238：36.9%）であった。この他に、「筋骨格系および結合組織障害」（P06125：21.4%、P06238：16.6%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（P06125：13.4%、P06238：19.7%）及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（P06125：12.4%、P06238：12.1%）も両試験で発現率が高かった。

**表 2.7.4-48 いずれかのアセナピン 5/10 mg BID で発現率 10%以上の器官分類別有害事象（P06125 及び P06238 試験）**

| 器官別大分類 | P06125 試験 | | | P06238 試験 |
|---|---|---|---|---|
| | アセナピン | | | アセナピン |
| | Plc-5/10 mg BID [a)] (N=44) | Asn-5/10 mg BID [*,b)] (N=157) | 5-10 mg BID [*,c)] (N=201) | 5/10 mg BID (N=157) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 感染症および寄生虫症 | 8 (18.2) | 61 (38.9) | 69 (34.3) | 58 (36.9) |
| 代謝および栄養障害 | 5 (11.4) | 27 (17.2) | 32 (15.9) | 8 (5.1) |
| 精神障害 | 16 (36.4) | 73 (46.5) | 89 (44.3) | 40 (25.5) |
| 神経系障害 | 20 (45.5) | 95 (60.5) | 115 (57.2) | 51 (32.5) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 3 (6.8) | 22 (14.0) | 25 (12.4) | 19 (12.1) |
| 胃腸障害 | 18 (40.9) | 84 (53.5) | 102 (50.7) | 65 (41.4) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 7 (15.9) | 34 (21.7) | 41 (20.4) | 35 (22.3) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 5 (11.4) | 38 (24.2) | 43 (21.4) | 26 (16.6) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 5 (11.4) | 22 (14.0) | 27 (13.4) | 31 (19.7) |
| 臨床検査 | 9 (20.5) | 65 (41.4) | 74 (36.8) | 58 (36.9) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (2.3) | 14 (8.9) | 15 (7.5) | 29 (18.5) |

Source: FDE351CTD274-002-1AE_2.xls、DE352SAP4-4-1-2-1AE_2.xls
Plc=プラセボ、Asn=アセナピン、5/10 mg BID : 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
* 集計には P06124 試験で発現した有害事象を含む
a) P06125 試験からアセナピンを投与（P06124 試験のプラセボ群）
b) P06124 試験からアセナピンを継続投与
c) Plc-5/10 mg BID 及び Asn-5/10 mg BID の合計

4) 海外コホート L

いずれかの投与群で発現率 10%以上の器官分類別有害事象を表 2.7.4-49 に示した。アセナピン群では「精神障害」が 48.7%（1039/2134）で最も発現率が高かったが、他の投与群と同程度であった。次にアセナピン群で発現率が高かったのは「神経系障害」の 40.6%（866/2134）で、プラセボ群（10.9% : 21/192）よりも高く、オランザピン群（35.4% : 217/613）と同程度であり、ハロペリドール群（69.8% : 30/43）よりも低かった。また、「臨床検査」はオランザピン群（39.6% : 243/613）の発現率が最も高かった。

表 2.7.4-49 いずれかの投与群で発現率 10%以上の器官分類別有害事象（海外コホート L）

| 器官別大分類 | プラセボ [a)] (N=192) | アセナピン 5-10 mg BID [*, b)] (N=2134) | Olz 5-20 mg QD [*, c)] (N=613) | Hal 2-8 mg BID [*, d)] (N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 精神障害 | 81 (42.2) | 1039 (48.7) | 258 (42.1) | 22 (51.2) |
| 神経系障害 | 21 (10.9) | 866 (40.6) | 217 (35.4) | 30 (69.8) |
| 臨床検査 | 30 (15.6) | 460 (21.6) | 243 (39.6) | 7 (16.3) |
| 胃腸障害 | 12 (6.3) | 441 (20.7) | 110 (17.9) | 15 (34.9) |
| 感染症および寄生虫症 | 16 (8.3) | 361 (16.9) | 138 (22.5) | 11 (25.6) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 7 (3.6) | 215 (10.1) | 78 (12.7) | 9 (20.9) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 (1.6) | 171 (8.0) | 76 (12.4) | 6 (14.0) |

Source: DE971_table44_allae_B1.xls
Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
* 集計には短期投与試験で発現した事象を含む
a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボ割り付けられた 192 名及び長期試験からアセナピン投与を開始した被験者を含む）
c) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計
d) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

### 2.7.4.2.1.6.2 特に関心のある安全性評価項目

1) 錐体外路障害

P06124 試験で発現した錐体外路障害に関連する有害事象を表 2.7.4-50 に示した。

合計の発現率は、アセナピン 5 mg BID で 21.1%（37/175）、アセナピン 10 mg BID で 19.3%（35/181）、アセナピン 5-10 mg BID で 20.2%（72/356）、プラセボ群で 10.3%（18/174）であった。

基本語別ではアカシジアの発現率が最も高く、アセナピン 5 mg BID で 11.4%（20/175）、アセナピン 10 mg BID で 10.5%（19/181）、アセナピン 5-10 mg BID で 11.0%（39/356）であったが、プラセボ群でも 5.2%（9/174 例）であった。アカシジアに次いで発現率が高い有害事象は錐体外路障害で、アセナピン 5 mg BID が 5.1%（9/175）、アセナピン 10 mg BID が 7.7%（14/181）、アセナピン 5-10 mg BID が 6.5%（23/356）、プラセボ群が 1.7%（3/174）であった。この他にアセナピン群のいずれか又は合計で発現率 5%以上の錐体外路障害に関連する有害事象はなかった。アセナピン群ではジスキネジアは発現せず、歩行障害はアセナピン 5 mg BID で 0.6%（1/175）にのみ発現した。

錐体外路障害に関連する有害事象で治験を中止した被験者は、プラセボ群で 1 名（錐体外路障害）、アセナピン 5 mg BID で 1 名（アカシジア）、アセナピン 10 mg BID で 4 名（錐体外路障害 2 名、アカシジア 2 名）であった。

重度な有害事象はアセナピン 5 mg BID の 2 名（錐体外路障害 1 名、アカシジア 1 名）に発現した。重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.4-50 錐体外路障害に関連する有害事象（P06124 試験）

| 有害事象（基本語） | 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) | アセナピン 5-10 mg BID [a] (N=356) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 18 (10.3) | 37 (21.1) | 35 (19.3) | 72 (20.2) |
| アカシジア | 9 (5.2) | 20 (11.4) | 19 (10.5) | 39 (11.0) |
| ジスキネジア | 3 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| ジストニア | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 4 (1.1) |
| 錐体外路障害 | 3 (1.7) | 9 (5.1) | 14 (7.7) | 23 (6.5) |
| パーキンソニズム | 0 | 3 (1.7) | 2 (1.1) | 5 (1.4) |
| 振戦 | 2 (1.1) | 5 (2.9) | 2 (1.1) | 7 (2.0) |
| 歩行障害 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |

Source: DE350CTD274-001-1AE_2.xls
a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計

海外コホート S で発現した錐体外路障害に関連する有害事象を表 2.7.4-51 に示した。
合計の発現率は、アセナピン 5-10 mg BID で 13.6%（78/572）、アセナピン 5 mg BID で 10.9%（30/274）、アセナピン 10 mg BID で 18.3%（38/208）、アセナピン 5/10 mg BID で 11.1%（10/90）、プラセボ群では 7.8%（39/503）、リスペリドン群で 7.5%（9/120）、オランザピン群で 8.8%（17/194）、ハロペリドール群で 39.1%（45/115）であった。合計の発現率は、アセナピン群では 5 mg BID よりも 10 mg BID が高かった。
基本語別ではアカシジアの発現率が最も高く、アセナピン 5-10 mg BID で 6.3%（36/572）、アセナピン 5 mg BID で 4.0%（11/274）、アセナピン 10 mg BID で 10.6%（22/208）、アセナピン 5/10 mg BID で 3.3%（3/90）、プラセボ群で 2.4%（12/503）、リスペリドン群で 4.2%（5/120）、オランザピン群で 4.6%（9/194）、ハロペリドール群で 14.8%（17/115）であった。アセナピン群では、アカシジアの発現率は、5 mg BID と比較して 10 mg BID が高かった。実薬対照群では、ハロペリドール群（14.8%）がアセナピン並びに他の 2 剤と比較してアカシジアの発現率が高かった。アセナピン 5-10 mg BID（6.3%）のアカシジアの発現率は、リスペリドン群（4.2%）、オランザピン群（4.6%）と比較して大きな差はないと考えられる。

表 2.7.4-51 錐体外路障害に関連する有害事象（海外コホート S）

| 有害事象（基本語） | プラセボ (N=503) | アセナピン <5 mg BID[a] (N=298) | アセナピン 5 mg BID (N=274) | アセナピン 10 mg BID (N=208) | アセナピン 5/10 mg BID[b] (N=90) | アセナピン 5-10 mg BID[c] (N=572) | アセナピン <5-10 mg BID[d] (N=870) | Ris 3 mg BID (N=120) | Olz 10-20 mg QD[e] (N=194) | Hal 4 mg BID (N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 39 (7.8) | 19 (6.4) | 30 (10.9) | 38 (18.3) | 10 (11.1) | 78 (13.6) | 97 (11.1) | 9 (7.5) | 17 (8.8) | 45 (39.1) |
| アカシジア | 12 (2.4) | 2 (0.7) | 11 (4.0) | 22 (10.6) | 3 (3.3) | 36 (6.3) | 38 (4.4) | 5 (4.2) | 9 (4.6) | 17 (14.8) |
| 歯車様固縮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| ジスキネジア | 4 (0.8) | 2 (0.7) | 1 (0.4) | 2 (1.0) | 1 (1.1) | 4 (0.7) | 6 (0.7) | 1 (0.8) | 0 | 3 (2.6) |
| ジストニア | 2 (0.4) | 1 (0.3) | 6 (2.2) | 4 (1.9) | 4 (4.4) | 14 (2.4) | 15 (1.7) | 1 (0.8) | 0 | 11 (9.6) |
| 錐体外路障害 | 7 (1.4) | 6 (2.0) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.3) | 8 (0.9) | 3 (2.5) | 1 (0.5) | 0 |
| 運動過多 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋緊張亢進 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 運動障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| パーキンソニズム | 8 (1.6) | 0 | 9 (3.3) | 7 (3.4) | 1 (1.1) | 17 (3.0) | 17 (2.0) | 0 | 1 (0.5) | 16 (13.9) |
| 遅発性ジスキネジア | 1 (0.2) | 2 (0.7) | 0 | 2 (1.0) | 0 | 2 (0.3) | 4 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 振戦 | 7 (1.4) | 5 (1.7) | 5 (1.8) | 9 (4.3) | 1 (1.1) | 15 (2.6) | 20 (2.3) | 0 | 5 (2.6) | 5 (4.3) |
| 眼瞼痙攣 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 2 (1.0) | 0 |
| 眼球回転発作 | 2 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 斜頸 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |

Source: DE971_RMP 定義_A1.xls
Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
d) アセナピン<5 mg BID 及び 5-10 mg BID の合計
e) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

P06125 試験及び P06238 試験で発現した錐体外路障害に関連する有害事象を表 2.7.4-52 に示した。

P06125 試験では、先行試験も含めて合計で 26.9%（54/201）の被験者に発現した。基本語別で最も発現率が高かった有害事象はアカシジアの 11.9%（24/201）で、この他に発現率が 5%以上の有害事象は錐体外路障害の 8.0%（16/201）と振戦の 5.5%（11/201）であった。

P06238 試験では、合計で 13.4%（21/157）の被験者に発現した。基本語別で最も発現率が高かったのは錐体外路障害の 6.4%（10/157）で、アカシジアは 1.9%（3/157）と低かった。振戦は 3.2%（5/157）で発現率は 5%未満であった。

表 2.7.4-52 錐体外路障害に関連する有害事象（P06125、P06238 試験）

| 有害事象（基本語） | P06125 試験 | | | P06238 試験 |
|---|---|---|---|---|
| | アセナピン | | | アセナピン |
| | Plc-5/10 mg BID [a] (N=44) | Asn-5/10 mg BID [*,b] (N=157) | 5-10 mg BID [*,c] (N=201) | 5/10 mg BID (N=157) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 8 (18.2) | 46 (29.3) | 54 (26.9) | 21 (13.4) |
| アカシジア | 2 (4.5) | 22 (14.0) | 24 (11.9) | 3 (1.9) |
| ジスキネジア | 2 (4.5) | 3 (1.9) | 5 (2.5) | 0 |
| ジストニア | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 2 (1.3) |
| 錐体外路障害 | 2 (4.5) | 14 (8.9) | 16 (8.0) | 10 (6.4) |
| パーキンソニズム | 0 | 3 (1.9) | 3 (1.5) | 1 (0.6) |
| 遅発性ジスキネジア | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 振戦 | 4 (9.1) | 7 (4.5) | 11 (5.5) | 5 (3.2) |
| 眼瞼痙攣 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 眼球回転発作 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 2 (1.3) |
| 歩行障害 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) |

Source: FDE351CTD274-001-1AE-Add06124_2.xls、DE352CTD274-001-1AE_2.xls
Plc=プラセボ、Asn=アセナピン、5/10 mg BID : 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
* 集計には P06124 試験で発現した有害事象を含む
a) P06125 試験からアセナピンを投与（P06124 試験のプラセボ群）
b) P06124 試験からアセナピンを継続投与
c) Plc-5/10 mg BID 及び Asn-5/10 mg BID の合計

海外コホート L で発現した錐体外路障害に関連する有害事象を表 2.7.4-53 に示した。
合計の発現率が最も高かったのはハロペリドール群（60.5%）で、プラセボ群（5.2%）が最も低かった。また、オランザピン群（7.7%）はプラセボ群と同程度で、アセナピン群（16.2%）はこれより高かった。
アセナピン群ではアカシジアの発現率が 8.2%で最も高かったが、ハロペリドール群（27.9%）より低かった。ハロペリドール群は、他の投与群と比較して、パーキンソニズムと振戦の発現率が高かった。

表 2.7.4-53 錐体外路障害に関連する有害事象（海外コホート L）

| 有害事象（基本語） | プラセボ [a] (N=192) | アセナピン 5-10 mg BID [b] (N=2134) | オランザピン 5-20 mg QD [c] (N=613) | ハロペリドール 2-8 mg BID [d] (N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 10 (5.2) | 345 (16.2) | 47 (7.7) | 26 (60.5) |
| アカシジア | 3 (1.6) | 174 (8.2) | 23 (3.8) | 12 (27.9) |
| 歯車様固縮 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 1 (2.3) |
| ジスキネジア | 3 (1.6) | 25 (1.2) | 5 (0.8) | 2 (4.7) |
| ジストニア | 0 | 25 (1.2) | 3 (0.5) | 3 (7.0) |
| 錐体外路障害 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.3) | 0 |
| 運動過多 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 筋緊張亢進 | 0 | 15 (0.7) | 7 (1.1) | 0 |
| 仮面状顔貌 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 運動障害 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| パーキンソニズム | 3 (1.6) | 96 (4.5) | 12 (2.0) | 12 (27.9) |
| 遅発性ジスキネジア | 1 (0.5) | 6 (0.3) | 0 | 1 (2.3) |
| 振戦 | 1 (0.5) | 52 (2.4) | 4 (0.7) | 5 (11.6) |
| パーキンソン病安静時振戦 | 0 | 3 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 眉間反射異常 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 眼球回転発作 | 0 | 5 (0.2) | 1 (0.2) | 0 |
| 斜頸 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 1 (2.3) |
| 歩行障害 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |

Source: DE971_RMP 定義_B1.xls

a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）

b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボに割り付けられた 192 名及び長期試験からアセナピン投与を開始した被験者を含む）

c) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

d) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

2) 傾眠及び鎮静

P06124 試験で発現した傾眠及び鎮静の発現率を表 2.7.4-54 に示した。

アセナピン群の傾眠の発現率（5 mg BID：9.7%、10 mg BID：12.2%）は、プラセボ群（1.7%）と比較して高かった。アセナピン 5 mg BID と 10 mg BID の各 3 名が傾眠又は鎮静の有害事象により治験を中止した。程度が重度なものはなく、重篤な有害事象もなかった。

表 2.7.4-54 傾眠及び鎮静（P06124 試験）

| 有害事象（基本語） | プラセボ (N=174) | アセナピン | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 5 mg BID (N=175) | 10 mg BID (N=181) | 5-10 mg BID [a] (N=356) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 5 (2.9) | 21 (12.0) | 28 (15.5) | 49 (13.8) |
| 傾眠 | 3 (1.7) | 17 (9.7) | 22 (12.2) | 39 (11.0) |
| 鎮静 | 2 (1.1) | 4 (2.3) | 9 (5.0) | 13 (3.7) |

Source: DE350CTD274-001-1AE_2.xls

a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計

海外コホート S で発現した傾眠及び鎮静の発現率を表 2.7.4-55 に示した。

アセナピン群の傾眠の発現率（5 mg BID：9.1%、10 mg BID：6.3%）は、プラセボ群（2.2%）と比較して高かった。実薬対照の傾眠の発現率は、ハロペリドール群（1.7%）がプラセボ群と同程度で、リスペリドン群（4.2%）とオランザピン群（5.7%）はアセナピン 5-10 mg BID（7.2%）と同程度であった。

表 2.7.4-55 傾眠及び鎮静（海外コホート S）

| 有害事象（基本語） | プラセボ (N=503) | アセナピン <5 mg BID [a] (N=298) | 5 mg BID (N=274) | 10 mg BID (N=208) | 5/10 mg BID [b] (N=90) | 5-10 mg BID [c] (N=572) | <5-10 mg BID [d] (N=870) | Ris 3 mg BID (N=120) | Olz 10-20 mg QD [e] (N=194) | Hal 4 mg BID (N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 33 (6.6) | 20 (6.7) | 41 (15.0) | 26 (12.5) | 8 (8.9) | 75 (13.1) | 95 (10.9) | 12 (10.0) | 36 (18.6) | 6 (5.2) |
| 傾眠 | 11 (2.2) | 15 (5.0) | 25 (9.1) | 13 (6.3) | 3 (3.3) | 41 (7.2) | 56 (6.4) | 5 (4.2) | 11 (5.7) | 2 (1.7) |
| 鎮静 | 23 (4.6) | 6 (2.0) | 17 (6.2) | 13 (6.3) | 5 (5.6) | 35 (6.1) | 41 (4.7) | 8 (6.7) | 25 (12.9) | 4 (3.5) |

Source: DE971_RMP 定義_A1.xls
Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
d) アセナピン<5 mg BID 及び 5-10 mg BID の合計
e) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

P06125 試験及び P06238 試験で発現した傾眠及び鎮静の発現率を表 2.7.4-56 に示した。
いずれの試験も傾眠の発現率が高く、P06125 試験では 21.9%（44/201）、P06238 試験では 12.7%（20/157）であった。

表 2.7.4-56 傾眠及び鎮静（P06125、P06238 試験）

| 有害事象（基本語） | P06125 試験 アセナピン Plc-5/10 mg BID [a] (N=44) | Asn-5/10 mg BID [*,b] (N=157) | 5-10 mg BID [*,c] (N=201) | P06238 試験 アセナピン 5/10 mg BID (N=157) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 7 (15.9) | 45 (28.7) | 52 (25.9) | 21 (13.4) |
| 傾眠 | 5 (11.4) | 39 (24.8) | 44 (21.9) | 20 (12.7) |
| 鎮静 | 2 (4.5) | 8 (5.1) | 10 (5.0) | 1 (0.6) |

Source: FDE351CTD274-001-1AE-Add06124_2.xls、DE352CTD274-001-1AE_2.xls
Plc=プラセボ、Asn=アセナピン、5/10 mg BID : 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
* 集計には P06124 試験で発現した有害事象を含む
a) P06125 試験からアセナピンを投与（P06124 試験のプラセボ群）
b) P06124 試験からアセナピンを継続投与
c) Plc-5/10 mg BID 及び Asn-5/10 mg BID の合計

海外コホート L で発現した傾眠及び鎮静の発現率を表 2.7.4-57 に示した。
合計の発現率は、アセナピン群（18.4%）、オランザピン群（19.1%）及びハロペリドール群（9.3%）のいずれもプラセボ群（2.1%）より高かった。傾眠の発現率は、アセナピン群（12.5%）とオランザピン群（11.1%）が同程度で、ハロペリドール群（4.7%）より高かった。アセナピン群の鎮静の発現率（6.2%）は、オランザピン群（9.0%）及びハロペリドール群（4.7%）の発現率の 2 倍未満であり、大きな違いはなかった。

表 2.7.4-57 傾眠及び鎮静（海外コホート L）

| 有害事象（基本語） | プラセボ [a)] (N=192) | アセナピン 5-10 mg BID [b)] (N=2134) | オランザピン 5-20 mg QD [c)] (N=613) | ハロペリドール 2-8 mg BID [d)] (N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 4 (2.1) | 393 (18.4) | 117 (19.1) | 4 (9.3) |
| 傾眠 | 2 (1.0) | 267 (12.5) | 68 (11.1) | 2 (4.7) |
| 鎮静 | 2 (1.0) | 133 (6.2) | 55 (9.0) | 2 (4.7) |

Source: DE971_RMP 定義_B1.xls

a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）

b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボに割り付けられた 192 名及び長期試験からアセナピン投与を開始した被験者を含む）

c) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

d) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

3) 体重増加

P06124 試験で発現した体重に関連する有害事象を表 2.7.4-58 に示した。

食欲亢進の発現率はプラセボ群（0.6%）とアセナピン 5-10 mg BID（0.6%）で同程度であったが、体重増加はプラセボ群（0.6%）と比較してアセナピン 5-10 mg BID（2.8%）が高かった。体重増加に関連する有害事象で重度なものはなく、治験を中止した被験者もいなかった。

表 2.7.4-58 体重増加に関連する有害事象（P06124 試験）

| 有害事象（基本語） | プラセボ (N=174) | アセナピン | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 5 mg BID (N=175) | 10 mg BID (N=181) | 5-10 mg BID [a)] (N=356) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 1 (0.6) | 5 (2.9) | 5 (2.8) | 10 (2.8) |
| 食欲亢進 | 1 (0.6) | 0 | 2 (1.1) | 2 (0.6) |
| 体重増加 | 1 (0.6) | 5 (2.9) | 5 (2.8) | 10 (2.8) |

Source: DE350CTD274-001-1AE_2.xls

a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計

海外コホート S で発現した体重に関連する有害事象を表 2.7.4-59 に示した。

合計の発現率が最も高かったのはオランザピン群（8.8%）で、アセナピン 5-10 mg BID（3.8%）とリスペリドン群（3.1%）は同程度であった。一方、ハロペリドール群（0.9%）はプラセボ群（1.0%）と同程度であった。

表 2.7.4-59 体重増加に関連する有害事象（海外コホート S）

| 有害事象（基本語） | プラセボ (N=503) | アセナピン <5 mg BID [a)] (N=298) | アセナピン 5 mg BID (N=274) | アセナピン 10 mg BID (N=208) | アセナピン 5/10 mg BID [b)] (N=90) | アセナピン 5-10 mg BID [c)] (N=572) | アセナピン <5-10 mg BID [d)] (N=870) | Ris 3 mg BID (N=120) | Olz 10-20 mg QD [e)] (N=194) | Hal 4 mg BID (N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 5 (1.0) | 5 (1.7) | 11 (4.0) | 4 (1.9) | 7 (7.8) | 22 (3.8) | 27 (3.1) | 4 (3.3) | 17 (8.8) | 1 (0.9) |
| 食欲亢進 | 3 (0.6) | 5 (1.7) | 7 (2.6) | 0 | 2 (2.2) | 9 (1.6) | 14 (1.6) | 0 | 4 (2.1) | 0 |
| 体重増加 | 2 (0.4) | 0 | 6 (2.2) | 4 (1.9) | 5 (5.6) | 15 (2.6) | 15 (1.7) | 4 (3.3) | 13 (6.7) | 1 (0.9) |

Source: DE971_RMP 定義_A1.xls

Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール

a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計

b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量

c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計

d) アセナピン<5 mg BID 及び 5-10 mg BID の合計

e) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

P06125 試験及び P06238 試験で発現した体重に関連する有害事象を表 2.7.4-60 に示した。
体重増加の発現率は、いずれも 10%以上であり、P06124 試験（2.8%）よりも高かった。

表 2.7.4-60 体重増加に関連する有害事象（P06125、P06238 試験）

| 有害事象（基本語） | P06125 試験 | | | P06238 試験 |
|---|---|---|---|---|
| | アセナピン | | | アセナピン |
| | Plc-5/10 mg BID [a)] (N=44) | Asn-5/10 mg BID [*,b)] (N=157) | 5-10 mg BID [*,c)] (N=201) | 5/10 mg BID (N=157) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 7 (15.9) | 27 (17.2) | 34 (16.9) | 20 (12.7) |
| 過食 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 食欲亢進 | 0 | 3 (1.9) | 3 (1.5) | 1 (0.6) |
| 体重増加 | 7 (15.9) | 27 (17.2) | 34 (16.9) | 20 (12.7) |

Source: FDE351CTD274-001-1AE-Add06124_2.xls、DE352CTD274-001-1AE_2.xls
Plc=プラセボ、Asn=アセナピン、5/10 mg BID : 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
* 集計には P06124 試験で発現した有害事象を含む
a) P06125 試験からアセナピンを投与（P06124 試験のプラセボ群）
b) P06124 試験からアセナピンを継続投与
c) Plc-5/10 mg BID 及び Asn-5/10 mg BID の合計

海外コホート L で発現した体重に関連する有害事象を表 2.7.4-61 に示した。
合計の発現率は、いずれの投与群も海外コホート S と比較して高かった。海外コホート S と同様に、最も発現率が高かったのはオランザピン群（29.7%）で、次いでアセナピン群（11.2%）が高く、ハロペリドール群（7.0%）はプラセボ群（4.2%）と同程度であった。

表 2.7.4-61 体重増加に関連する有害事象（海外コホート L）

| 有害事象（基本語） | プラセボ [a)] (N=192) | アセナピン 5-10 mg BID [b)] (N=2134) | オランザピン 5-20 mg QD [c)] (N=613) | ハロペリドール 2-8 mg BID [d)] (N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 8 (4.2) | 240 (11.2) | 182 (29.7) | 3 (7.0) |
| 過食 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 食欲亢進 | 1 (0.5) | 29 (1.4) | 19 (3.1) | 0 |
| 肥満 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 過体重 | 0 | 2 (0.1) | 3 (0.5) | 0 |
| 体重変動 | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 体重増加 | 7 (3.6) | 216 (10.1) | 170 (27.7) | 3 (7.0) |

Source: DE971_RMP 定義_B1.xls
a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボに割り付けられた 192 名及び長期試験からアセナピン投与を開始した被験者を含む）
c) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計
d) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

4) 口の感覚鈍麻

P06124 試験で発現した口の感覚鈍麻に関連する有害事象を表 2.7.4-62 に示した。
発現した有害事象は口の感覚鈍麻のみで、発現率とアセナピンとの用量相関は認められないが、アセナピン 5-10 mg BID の発現率（10.1%）は、プラセボ群（3.4%）より高かった。アセナピン 5 mg BID の 1 名と 10 mg BID の 2 名が有害事象により治験を中止した。

表 2.7.4-62 口の感覚鈍麻に関連する有害事象（P06124 試験）

| 有害事象（基本語） | プラセボ (N=174) | アセナピン | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 5 mg BID (N=175) | 10 mg BID (N=181) | 5-10 mg BID [a] (N=356) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 6 (3.4) | 19 (10.9) | 17 (9.4) | 36 (10.1) |
| 口の感覚鈍麻 | 6 (3.4) | 19 (10.9) | 17 (9.4) | 36 (10.1) |

Source: DE350CTD274-001-1AE_2.xls
a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計

海外コホート S で発現した口の感覚鈍麻に関連する有害事象を表 2.7.4-63 に示した。
アセナピン 5-10 mg BID の発現率は 5.6%であった。また、発現率にアセナピンとの用量相関が認められた（プラセボ：0.8%、<5 mg BID：2.0%、5 mg BID：5.8%、10 mg BID：7.2%）。一方、リスペリドン群、オランザピン群及びハロペリドール群では、いずれも発現率が 0%であった。

表 2.7.4-63 口の感覚鈍麻に関連する有害事象（海外コホート S）

| 有害事象（基本語） | プラセボ (N=503) | アセナピン | | | | | | Ris 3 mg BID (N=120) | Olz 10-20 mg QD [e] (N=194) | Hal 4 mg BID (N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <5 mg BID [a] (N=298) | 5 mg BID (N=274) | 10 mg BID (N=208) | 5/10 mg BID [b] (N=90) | 5-10 mg BID [c] (N=572) | <5-10 mg BID [d] (N=870) | | | |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 4 (0.8) | 6 (2.0) | 16 (5.8) | 15 (7.2) | 1 (1.1) | 32 (5.6) | 38 (4.4) | 0 | 0 | 0 |
| 口の感覚鈍麻 | 4 (0.8) | 6 (2.0) | 16 (5.8) | 14 (6.7) | 1 (1.1) | 31 (5.4) | 37 (4.3) | 0 | 0 | 0 |
| 咽頭感覚鈍麻 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |

Source: DE971_RMP 定義_A1.xls
Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
d) アセナピン<5 mg BID 及び 5-10 mg BID の合計
e) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

P06125 試験及び P06238 試験で発現した口の感覚鈍麻に関連する有害事象を表 2.7.4-64 に示した。いずれも発現率は P06124 試験と同程度（約 10%）であり、長期投与による発現率の増加は認められなかった。

表 2.7.4-64 口の感覚鈍麻に関連する有害事象（P06125、P06238 試験）

| 有害事象（基本語） | P06125 試験 | | | P06238 試験 |
|---|---|---|---|---|
| | アセナピン | | | アセナピン |
| | Plc-5/10 mg BID [a] (N=44) | Asn-5/10 mg BID [*,b] (N=157) | 5-10 mg BID [*,c] (N=201) | 5/10 mg BID (N=157) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 4 (9.1) | 21 (13.4) | 25 (12.4) | 17 (10.8) |
| 口の感覚鈍麻 | 4 (9.1) | 21 (13.4) | 25 (12.4) | 17 (10.8) |

Source: FDE351CTD274-001-1AE-Add06124_2.xls、DE352CTD274-001-1AE_2.xls
Plc=プラセボ、Asn=アセナピン、5/10 mg BID : 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
* 集計には P06124 試験で発現した有害事象を含む
a) P06125 試験からアセナピンを投与（P06124 試験のプラセボ群）
b) P06124 試験からアセナピンを継続投与
c) Plc-5/10 mg BID 及び Asn-5/10 mg BID の合計

海外コホート L で発現した口の感覚鈍麻に関連する有害事象を表 2.7.4-65 に示した。
アセナピン群の発現率は 2.9%であり、海外コホート S（5.6%）と比較して発現率は増加していない。また、海外コホート S と同様、オランザピン群及びハロペリドール群ではいずれも発現率が 0%であった。

**表 2.7.4-65 口の感覚鈍麻に関連する有害事象（海外コホート L）**

| 有害事象（基本語） | プラセボ [a] (N=192) | アセナピン 5-10 mg BID [b] (N=2134) | オランザピン 5-20 mg QD [c] (N=613) | ハロペリドール 2-8 mg BID [d] (N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 0 | 62 (2.9) | 0 | 0 |
| 口の感覚鈍麻 | 0 | 62 (2.9) | 0 | 0 |

Source: DE971_RMP 定義_B1.xls
a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボに割り付けられた 192 名及び長期試験からアセナピン投与を開始した被験者を含む）
c) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計
d) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

5) 舌及び咽喉腫脹

P06124 試験では、舌及び咽喉腫脹に関連する有害事象は報告されていない。

海外コホート S、P06125 試験及び P06238 試験、海外コホート L で発現した舌及び咽喉腫脹に関連する有害事象を表 2.7.4-66 ~ 表 2.7.4-68 に示した。
発現率はいずれも 1%未満であった。また、長期投与による発現率の増加も認められなかった。

**表 2.7.4-66 舌及び咽喉腫脹に関連する有害事象（海外コホート S）**

| 有害事象（基本語） | プラセボ (N=503) | アセナピン <5 mg BID [a] (N=298) | アセナピン 5 mg BID (N=274) | アセナピン 10 mg BID (N=208) | アセナピン 5/10 mg BID [b] (N=90) | アセナピン 5-10 mg BID [c] (N=572) | アセナピン <5-10 mg BID [d] (N=870) | Ris 3 mg BID (N=120) | Olz 10-20 mg QD [e] (N=194) | Hal 4 mg BID (N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 0 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 舌腫脹 | 0 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2) | 1 (0.8) | 0 | 0 |

Source: DE971_RMP 定義_A1.xls
Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
d) アセナピン<5 mg BID 及び 5-10 mg BID の合計
e) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

表 2.7.4-67 舌及び咽喉腫脹に関連する有害事象（P06125、P06238 試験）

| 有害事象（基本語） | P06125 試験 | | | P06238 試験 |
|---|---|---|---|---|
| | アセナピン | | | アセナピン |
| | Plc-5/10 mg BID [a)] (N=44) | Asn-5/10 mg BID [*,b)] (N=157) | 5-10 mg BID [*,c)] (N=201) | 5/10 mg BID (N=157) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 舌腫脹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |

Source: FDE351CTD274-001-1AE-Add06124_2.xls、DE352CTD274-001-1AE_2.xls
Plc=プラセボ、Asn=アセナピン、5/10 mg BID : 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
* 集計には P06124 試験で発現した有害事象を含む
a) P06125 試験からアセナピンを投与（P06124 試験のプラセボ群）
b) P06124 試験からアセナピンを継続投与
c) Plc-5/10 mg BID 及び Asn-5/10 mg BID の合計

表 2.7.4-68 舌及び咽喉腫脹に関連する有害事象（海外コホート L）

| 有害事象（基本語） | プラセボ [a)] (N=192) | アセナピン 5-10 mg BID [b)] (N=2134) | オランザピン 5-20 mg QD [c)] (N=613) | ハロペリドール 2-8 mg BID [d)] (N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 舌腫脹 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |

Source: DE971_RMP 定義_B1.xls
a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボに割り付けられた 192 名及び長期試験からアセナピン投与を開始した被験者を含む）
c) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計
d) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

6) 肝トランスアミナーゼ及びγ-GTP 増加

P06124 試験では、いずれのアセナピン群の発現率もプラセボ群と大きな違いはなかった（表 2.7.4-69）。肝トランスアミナーゼ及びγ-GTP 増加に関連する有害事象で程度が重度なものはなく、治験を中止した被験者もいなかった。

海外コホート S では、いずれのアセナピン群の発現率もプラセボ群及び実薬対照群と大きな違いはなかった（表 2.7.4-70）。

P06125 試験及び P06238 試験では、肝トランスアミナーゼ及びγ-GTP 増加に関連する有害事象は 9.5%（19/201）及び 8.3%（13/157）であり、P06124 試験と比較して高かった（表 2.7.4-71）。

海外コホート L では、アセナピン群の発現率は 3.6%（77/2134）でプラセボ群の 1.0%（2/192）と比較してやや高いが、オランザピン群の 7.2%（44/613）より低かった。

## 表 2.7.4-69 肝トランスアミナーゼ及び γ-GTP 増加に関連する有害事象（P06124 試験）

| 有害事象（基本語） | 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) | アセナピン 5-10 mg BID [a] (N=356) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 4 (2.3) | 3 (1.7) | 6 (3.3) | 9 (2.5) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 4 (2.3) | 2 (1.1) | 6 (3.3) | 8 (2.2) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (1.7) | 1 (0.6) | 3 (1.7) | 4 (1.1) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 4 (1.1) |

Source: DE350CTD274-001-1AE_2.xls

a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計

## 表 2.7.4-70 肝トランスアミナーゼ及び γ-GTP 増加に関連する有害事象（海外コホート S）

| 有害事象（基本語） | プラセボ (N=503) | アセナピン <5 mg BID [a] (N=298) | アセナピン 5 mg BID (N=274) | アセナピン 10 mg BID (N=208) | アセナピン 5/10 mg BID [b] (N=90) | アセナピン 5-10 mg BID [c] (N=572) | アセナピン <5-10 mg BID [d] (N=870) | Ris 3 mg BID (N=120) | Olz 10-20 mg QD [e] (N=194) | Hal 4 mg BID (N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 8 (1.6) | 7 (2.3) | 7 (2.6) | 5 (2.4) | 0 | 12 (2.1) | 19 (2.2) | 2 (1.7) | 6 (3.1) | 2 (1.7) |
| ALT 増加 | 2 (0.4) | 1 (0.3) | 5 (1.8) | 3 (1.4) | 0 | 8 (1.4) | 9 (1.0) | 0 | 3 (1.5) | 1 (0.9) |
| AST 増加 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 0 | 2 (0.3) | 3 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| γ-GTP 増加 | 0 | 2 (0.7) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 3 (0.3) | 0 | 2 (1.0) | 1 (0.9) |
| 肝機能検査異常 | 2 (0.4) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.2) | 2 (1.7) | 2 (1.0) | 1 (0.9) |
| 肝酵素上昇 | 4 (0.8) | 3 (1.0) | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 0 | 2 (0.3) | 5 (0.6) | 0 | 0 | 0 |

Source: DE971_RMP 定義_A1.xls

Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール、ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、γ-GTP=γ-グルタミルトランスフェラーゼ

a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計

b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量

c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計

d) アセナピン<5 mg BID 及び 5-10 mg BID の合計

e) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

## 表 2.7.4-71 肝トランスアミナーゼ及び γ-GTP 増加に関連する有害事象（P06125、P06238 試験）

| 有害事象（基本語） | P06125 試験 アセナピン Plc-5/10 mg BID [a] (N=44) | P06125 試験 アセナピン Asn-5/10 mg BID [*,b] (N=157) | P06125 試験 アセナピン 5-10 mg BID [*,c] (N=201) | P06238 試験 アセナピン 5/10 mg BID (N=157) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 3 (6.8) | 16 (10.2) | 19 (9.5) | 13 (8.3) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (6.8) | 13 (8.3) | 16 (8.0) | 8 (5.1) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (4.5) | 7 (4.5) | 9 (4.5) | 11 (7.0) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 2 (4.5) | 6 (3.8) | 8 (4.0) | 3 (1.9) |

Source: FDE351CTD274-001-1AE-Add06124_2.xls、DE352CTD274-001-1AE_2.xls

Plc=プラセボ、Asn=アセナピン、5/10 mg BID : 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量

* 集計には P06124 試験で発現した有害事象を含む

a) P06125 試験からアセナピンを投与（P06124 試験のプラセボ群）

b) P06124 試験からアセナピンを継続投与

c) Plc-5/10 mg BID 及び Asn-5/10 mg BID の合計

表 2.7.4-72 肝トランスアミナーゼ及び γ-GTP 増加に関連する有害事象（海外コホート L）

| 有害事象（基本語） | プラセボ [a] (N=192) | アセナピン 5-10 mg BID [b] (N=2134) | Olz 5-20 mg QD [c] (N=613) | Hal 2-8 mg BID [d] (N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 2 (1.0) | 77 (3.6) | 44 (7.2) | 2 (4.7) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (1.0) | 43 (2.0) | 30 (4.9) | 2 (4.7) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.5) | 25 (1.2) | 14 (2.3) | 1 (2.3) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | 21 (1.0) | 10 (1.6) | 1 (2.3) |
| 肝機能検査異常 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.3) | 0 |
| トランスアミナーゼ上昇 | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 肝酵素上昇 | 0 | 13 (0.6) | 6 (1.0) | 0 |

Source: DE971_RMP 定義_B1.xls
Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボに割り付けられた 192 名及び長期試験からアセナピン投与を開始した被験者を含む）
c) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計
d) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

7) 起立性低血圧

P06124 試験で発現した起立性低血圧に関連する有害事象を表 2.7.4-73 に示した。
起立性低血圧に関連する有害事象で最も多かったのは、いずれの投与群でも浮動性めまいで、プラセボ群が 2.9%（5/174）、アセナピン 5 mg BID が 4.0%（7/175）、10 mg BID が 9.4%（17/181）であった。アセナピン 10 mg BID に発現した洞性徐脈は程度が重度かつ重篤な有害事象で、アセナピンとの因果関係は、治験責任医師によりおそらく関連ありと判断され、治験を中止した。また、アセナピン 5 mg BID と 10 mg BID の各 1 名が浮動性めまいにより治験を中止した。洞性徐脈の他に重度な有害事象はなかった。

表 2.7.4-73 起立性低血圧に関連する有害事象（P06124 試験）

| 有害事象（基本語） | 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) | アセナピン 5-10 mg BID [a] (N=356) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 7 (4.0) | 10 (5.7) | 18 (9.9) | 28 (7.9) |
| 浮動性めまい | 5 (2.9) | 7 (4.0) | 17 (9.4) | 24 (6.7) |
| 徐脈 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 洞性徐脈 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 低血圧 | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 3 (0.8) |

Source: DE350CTD274-001-1AE_2.xls
a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計

海外コホート S で発現した起立性低血圧に関連する有害事象を表 2.7.4-74 に示した。アセナピン 5-10 mg BID の発現率は 5.6%（32/572）で、プラセボ群の 5.4%（27/503）及びオランザピン群の 5.7%（11/194）と同程度であり、リスペリドン群の 13.3%（16/120）より低かった。

表 2.7.4-74 起立性低血圧に関連する有害事象（海外コホート S）

| 有害事象（基本語） | プラセボ (N=503) | アセナピン <5 mg BID [a] (N=298) | アセナピン 5 mg BID (N=274) | アセナピン 10 mg BID (N=208) | アセナピン 5/10 mg BID [b] (N=90) | アセナピン 5-10 mg BID [c] (N=572) | アセナピン <5-10 mg BID [d] (N=870) | Ris 3 mg BID (N=120) | Olz 10-20 mg QD [e] (N=194) | Hal 4 mg BID (N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 27 (5.4) | 32 (10.7) | 22 (8.0) | 9 (4.3) | 1 (1.1) | 32 (5.6) | 64 (7.4) | 16 (13.3) | 11 (5.7) | 4 (3.5) |
| 浮動性めまい | 25 (5.0) | 28 (9.4) | 18 (6.6) | 7 (3.4) | 1 (1.1) | 26 (4.5) | 54 (6.2) | 14 (11.7) | 11 (5.7) | 2 (1.7) |
| 徐脈 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 洞性徐脈 | 0 | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 1 (0.5) | 0 | 3 (0.5) | 4 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 低血圧 | 2 (0.4) | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.3) | 3 (0.3) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 起立性低血圧 | 0 | 2 (0.7) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 3 (0.3) | 1 (0.8) | 1 (0.5) | 1 (0.9) |

Source: DE971_RMP 定義_A1.xls
Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
d) アセナピン<5 mg BID 及び 5-10 mg BID の合計
e) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

P06125 試験及び P06238 試験で発現した起立性低血圧に関連する有害事象を表 2.7.4-75 に示した。P06125 試験の合計の発現率は 12.9%（26/201）であり、P06124 試験（7.9%）と比較して高かったが、P06238 試験の発現率は 5.1%（8/157）であった。

表 2.7.4-75 起立性低血圧に関連する有害事象（P06125、P06238 試験）

| 有害事象（基本語） | P06125 試験 アセナピン Plc-5/10 mg BID [a] (N=44) | P06125 試験 アセナピン Asn-5/10 mg BID [*,b] (N=157) | P06125 試験 アセナピン 5-10 mg BID [*,c] (N=201) | P06238 試験 アセナピン 5/10 mg BID (N=157) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 4 (9.1) | 22 (14.0) | 26 (12.9) | 8 (5.1) |
| 浮動性めまい | 2 (4.5) | 21 (13.4) | 23 (11.4) | 5 (3.2) |
| 徐脈 | 1 (2.3) | 1 (0.6) | 2 (1.0) | 0 |
| 洞性徐脈 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) |
| 低血圧 | 1 (2.3) | 1 (0.6) | 2 (1.0) | 1 (0.6) |

Source: FDE351CTD274-001-1AE-Add06124_2.xls、DE352CTD274-001-1AE_2.xls
Plc=プラセボ、Asn=アセナピン、5/10 mg BID : 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
* 集計には P06124 試験で発現した有害事象を含む
a) P06125 試験からアセナピンを投与（P06124 試験のプラセボ群）
b) P06124 試験からアセナピンを継続投与
c) Plc-5/10 mg BID 及び Asn-5/10 mg BID の合計

海外コホート L で発現した起立性低血圧に関連する有害事象を表 2.7.4-76 に示した。アセナピン群の発現率は 5.8%（123/2134）で、オランザピン群の 5.7%（35/613）と同程度であった。

表 2.7.4-76 起立性低血圧に関連する有害事象（海外コホート L）

| 有害事象（基本語） | プラセボ [a)] (N=192) | アセナピン 5-10 mg BID [b)] (N=2134) | オランザピン 5-20 mg QD [c)] (N=613) | ハロペリドール 2-8 mg BID [d)] (N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 0 | 123 (5.8) | 35 (5.7) | 3 (7.0) |
| 浮動性めまい | 0 | 80 (3.7) | 22 (3.6) | 2 (4.7) |
| 徐脈 | 0 | 10 (0.5) | 4 (0.7) | 0 |
| 洞性徐脈 | 0 | 13 (0.6) | 2 (0.3) | 0 |
| 起立性低血圧 | 0 | 9 (0.4) | 4 (0.7) | 1 (2.3) |

Source: DE971_RMP 定義_B1.xls

a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）

b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボに割り付けられた 192 名及び長期試験からアセナピン投与を開始した被験者を含む）

c) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

d) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

8) アレルギー反応

P06124 試験で発現したアレルギー反応に関連する有害事象発現率は、いずれの投与群も 0.6%であり、複数の被験者に発現した事象はなかった（表 2.7.4-77）。また、有害事象は全て軽度であり、治験を中止した被験者もいなかった（表 2.7.4-38、表 2.7.4-179 参照）。

海外コホート S の合計の発現率は、プラセボ群が 0.2%（1/503）、アセナピン 5-10 mg BID が 0.3%（2/572）、リスペリドン群が 2.5%（3/120）、オランザピン群が 0%（0/194）、ハロペリドール群が 0.9%（1/115）であり、リスペリドン群で発現率がやや高かったが、その他の投与群ではプラセボ群と同程度であった（表 2.7.4-78）。アセナピン<5-10 mg BID で 2 名以上に発現した基本語別の有害事象は、口唇腫脹と舌腫脹で、それぞれ 2 名に発現した。

P06125 試験（P06124 試験で発現した事象を含む）及び P06238 試験の合計の発現率は、1.5%（3/201）及び 2.5%（4/157）であった（表 2.7.4-79）。いずれかの試験で複数の被験者に発現した有害事象は、P06125 試験の蕁麻疹（2 名）のみで、P06238 試験では 1 名に発現した。この他に両方の試験で共通して発現した有害事象は、顔面腫脹（各試験で 1 名）のみであった。

海外コホート L の合計の発現率はプラセボ群が 0%（0/192）、アセナピン群が 0.4%（9/2134）オランザピン群が 0%（0/613）、ハロペリドール群が 2.3%（1/43）であった（表 2.7.4-80）。複数の被験者に発現した事象は、アセナピン群の顔面浮腫（3 名）と舌腫脹（3 名）であった。

表 2.7.4-77 アレルギー反応に関連する有害事象（P06124 試験）

| 有害事象（基本語） | プラセボ (N=174) | アセナピン | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 5 mg BID (N=175) | 10 mg BID (N=181) | 5-10 mg BID [a)] (N=356) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) |
| 蕁麻疹 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 顔面浮腫 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |

Source: DE350CTD274-001-1AE_2.xls

a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計

## 表 2.7.4-78 アレルギー反応に関連する有害事象（海外コホート S）

| 有害事象（基本語） | プラセボ (N=503) | アセナピン <5 mg BID [a)] (N=298) | アセナピン 5 mg BID (N=274) | アセナピン 10 mg BID (N=208) | アセナピン 5/10 mg BID [b)] (N=90) | アセナピン 5-10 mg BID [c)] (N=572) | アセナピン <5-10 mg BID [d)] (N=870) | Ris 3 mg BID (N=120) | Olz 10-20 mg QD [e)] (N=194) | Hal 4 mg BID (N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 1 (0.2) | 4 (1.3) | 0 | 2 (1.0) | 0 | 2 (0.3) | 6 (0.7) | 3 (2.5) | 0 | 1 (0.9) |
| 薬物過敏症 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 過敏症 | 1 (0.2) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 口唇腫脹 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0) | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 舌腫脹 | 0 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 顔面腫脹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.9) |

Source: DE971_RMP 定義_A1.xls

Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール

a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計

b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量

c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計

d) アセナピン<5 mg BID 及び 5-10 mg BID の合計

e) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

## 表 2.7.4-79 アレルギー反応に関連する有害事象（P06125、P06238 試験）

| 有害事象（基本語 | P06125 試験 アセナピン Plc-5/10 mg BID [a)] (N=44) | P06125 試験 アセナピン Asn-5/10 mg BID [*,b)] (N=157) | P06125 試験 アセナピン 5-10 mg BID [*,c)] (N=201) | P06238 試験 アセナピン 5/10 mg BID (N=157) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 0 | 3 (1.9) | 3 (1.5) | 4 (2.5) |
| 眼瞼浮腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 舌腫脹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 顔面腫脹 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) |
| 蕁麻疹 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 1 (0.6) |
| 顔面浮腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |

Source: FDE351CTD274-001-1AE-Add06124_2.xls、DE352CTD274-001-1AE_2.xls

Plc=プラセボ、Asn=アセナピン、5/10 mg BID : 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量

* 集計には P06124 試験で発現した有害事象を含む

a) P06125 試験からアセナピンを投与（P06124 試験のプラセボ群）

b) P06124 試験からアセナピンを継続投与

c) Plc-5/10 mg BID 及び Asn-5/10 mg BID の合計

## 表 2.7.4-80 アレルギー反応に関連する有害事象（海外コホート L）

| 有害事象（基本語） | プラセボ [a)] (N=192) | アセナピン 5-10 mg BID [b)] (N=2134) | オランザピン 5-20 mg QD [c)] (N=613) | ハロペリドール 2-8 mg BID [d)] (N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 0 | 9 (0.4) | 0 | 1 (2.3) |
| 過敏症 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.3) |
| 眼部腫脹 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 眼瞼浮腫 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 舌腫脹 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 蕁麻疹 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 顔面浮腫 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |

Source: DE971_RMP 定義_B1.xls

a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）

b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボに割り付けられた 192 名及び長期試験からアセナピン投与を開始した被験者を含む）

c) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

d) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

9) 悪性症候群

P06124 試験及び P06238 試験では報告されていない。

P06125 試験で 1 名に発現した（表 2.7.4-177）。

海外コホート S では、041023 試験でアセナピン 5 mg BID の 1 名に発現した（表 2.7.4-180）。

海外コホート L では、25517 試験でアセナピン 5/10 mg BID の 1 名に発現した（表 2.7.4-181）。

海外コホート T では、コホート S とコホート L の各 1 名の他に、双極 1 型障害患者を対象とした A7501006 試験で、アセナピン 5/10 mg BID の 1 名に発現した（表 2.7.4-182）。

10) 痙攣

P06124 試験の痙攣に関連する有害事象発現率は、プラセボ群の方が高かった（表 2.7.4-81）。プラセボ群で 3 名（いずれも痙攣）が治験を中止した。

海外コホート S では、アセナピン<5 mg BID（全身性強直性間代性発作）とオランザピン群（側頭葉てんかん）の各 1 名に発現したのみであり、いずれの投与群も差は認められなかった（表 2.7.4-82）。

P06125 試験と P06238 試験では、それぞれ 1.5%（3/201）と 0.6%（1/157）に痙攣が発現したが、P06124 試験と比較して発現率が増加することはなかった（表 2.7.4-83）。

海外コホート L の痙攣に関連する有害事象発現率は低く、いずれの投与群もプラセボ群と大きな違いはなかった（表 2.7.4-84）。

以上より、アセナピンの投与によって痙攣に関連する有害事象を発現するリスクは、プラセボ群と大きな違いはない。

**表 2.7.4-81 痙攣に関連する有害事象（P06124 試験）**

| 有害事象（基本語） | プラセボ (N=174) | アセナピン | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 5 mg BID (N=175) | 10 mg BID (N=181) | 5-10 mg BID [a] (N=356) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 5 (2.9) | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 3 (0.8) |
| 痙攣 | 4 (2.3) | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 3 (0.8) |
| てんかん | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |

Source: DE350CTD274-001-1AE_2.xls

a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計

### 表 2.7.4-82 痙攣に関連する有害事象（海外コホート S）

| 有害事象（基本語） | プラセボ (N=503) | アセナピン <5 mg BID [a)] (N=298) | アセナピン 5 mg BID (N=274) | アセナピン 10 mg BID (N=208) | アセナピン 5/10 mg BID [b)] (N=90) | アセナピン 5-10 mg BID [c)] (N=572) | アセナピン <5-10 mg BID [d)] (N=870) | Ris 3 mg BID (N=120) | Olz 10-20 mg QD [e)] (N=194) | Hal 4 mg BID (N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 全身性強直性間代性発作 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 側頭葉てんかん | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 |

Source: DE971_RMP 定義_A1.xls
Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
d) アセナピン<5 mg BID 及び 5-10 mg BID の合計
e) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

### 表 2.7.4-83 痙攣に関連する有害事象（P06125、P06238 試験）

| 有害事象（基本語） | P06125 試験 アセナピン Plc-5/10 mg BID [a)] (N=44) | P06125 試験 アセナピン Asn-5/10 mg BID [*,b)] (N=157) | P06125 試験 アセナピン 5-10 mg BID [*,c)] (N=201) | P06238 試験 アセナピン 5/10 mg BID (N=157) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 1 (2.3) | 2 (1.3) | 3 (1.5) | 1 (0.6) |
| 痙攣 | 1 (2.3) | 2 (1.3) | 3 (1.5) | 1 (0.6) |

Source: FDE351CTD274-001-1AE-Add06124_2.xls、DE352CTD274-001-1AE_2.xls
Plc=プラセボ、Asn=アセナピン、5/10 mg BID : 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
* 集計には P06124 試験で発現した有害事象を含む
a) P06125 試験からアセナピンを投与（P06124 試験のプラセボ群）
b) P06124 試験からアセナピンを継続投与
c) Plc-5/10 mg BID 及び Asn-5/10 mg BID の合計

### 表 2.7.4-84 痙攣に関連する有害事象（海外コホート L）

| 有害事象（基本語） | プラセボ [a)] (N=192) | アセナピン 5-10 mg BID [b)] (N=2134) | オランザピン 5-20 mg QD [c)] (N=613) | ハロペリドール 2-8 mg BID [d)] (N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 0 | 5 (0.2) | 1 (0.2) | 1 (2.3) |
| 痙攣 | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.2) | 1 (2.3) |
| てんかん | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 部分発作 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |

Source: DE971_RMP 定義_B1.xls
a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボに割り付けられた 192 名及び長期試験からアセナピン投与を開始した被験者を含む）
c) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計
d) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

11) 高プロラクチン血症

P06124 試験の合計の発現率は、アセナピン 5 mg BID が他の群よりやや高いものの、基本語別で複数の被験者に発現したものはなかった（表 2.7.4-85）。重篤又は程度が重度なものはなく、治験を中止した被験者もいなかった。

海外コホートSでは、アセナピン5-10 mg BIDの合計の発現率は1.4%（8/572）でリスペリドン群の1.7%（2/120）と同程度であったが、プラセボ群の0%（0/503）と比較して特に発現率が高いことはなかった（表 2.7.4-86）。

P06125試験とP06238試験では、合計でそれぞれ4.5%（9/201）と8.9%（14/157）に発現し、P06124試験と比較して発現率が高かった（表 2.7.4-87）。

海外コホートLの高プロラクチン血症に関連する有害事象発現率は海外コホートSと同程度で、いずれの投与群もプラセボ群と大きな違いはなかった（表 2.7.4-88）。

**表 2.7.4-85 高プロラクチン血症に関連する有害事象（P06124試験）**

| 有害事象（基本語） | プラセボ (N=174) | アセナピン | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 5 mg BID (N=175) | 10 mg BID (N=181) | 5-10 mg BID [a] (N=356) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 1 (0.6) | 3 (1.7) | 1 (0.6) | 4 (1.1) |
| 高プロラクチン血症 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) |
| 無月経 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 血中プロラクチン増加 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |

Source: DE350CTD274-001-1AE_2.xls
a) アセナピン5 mg BIDおよび10 mg BIDの合計

**表 2.7.4-86 高プロラクチン血症に関連する有害事象（海外コホートS）**

| 有害事象（基本語） | プラセボ (N=503) | アセナピン | | | | | | Ris 3 mg BID (N=120) | Olz 10-20 mg QD [e] (N=194) | Hal 4 mg BID (N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <5 mg BID [a] (N=298) | 5 mg BID (N=274) | 10 mg BID (N=208) | 5/10 mg BID [b] (N=90) | 5-10 mg BID [c] (N=572) | <5-10 mg BID [d] (N=870) | | | |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 0 | 0 | 2 (0.7) | 5 (2.4) | 1 (1.1) | 8 (1.4) | 8 (0.9) | 2 (1.7) | 1 (0.5) | 0 |
| リビドー減退 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 無月経 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 乳房腫脹 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 女性化乳房 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 性機能不全 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0) | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 勃起不全 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0) | 1 (1.1) | 3 (0.5) | 3 (0.3) | 1 (0.8) | 1 (0.5) | 0 |

Source: DE971_RMP 定義_A1.xls
Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
a) アセナピン0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BIDおよび2.4 mg BIDの合計
b) アセナピン5 mg BIDまたは10 mg BIDの可変用量
c) アセナピン5 mg BID、10 mg BIDおよび5/10 mg BIDの合計
d) アセナピン<5 mg BIDおよび5-10 mg BIDの合計
e) オランザピン10 mg QD、15 mg QDまたは20 mg QDを投与した被験者の合計

表 2.7.4-87 高プロラクチン血症に関連する有害事象（P06125、P06238 試験）

| 有害事象（基本語） | P06125 試験 | | | P06238 試験 |
|---|---|---|---|---|
| | アセナピン | | | アセナピン |
| | Plc-5/10 mg BID [a)] (N=44) | Asn-5/10 mg BID [*,b)] (N=157) | 5-10 mg BID [*,c)] (N=201) | 5/10 mg BID (N=157) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 1 (2.3) | 8 (5.1) | 9 (4.5) | 14 (8.9) |
| 高プロラクチン血症 | 1 (2.3) | 6 (3.8) | 7 (3.5) | 6 (3.8) |
| 血中プロラクチン増加 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 8 (5.1) |

Source: FDE351CTD274-001-1AE-Add06124_2.xls、DE352CTD274-001-1AE_2.xls
Plc=プラセボ、Asn=アセナピン、5/10 mg BID : 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
* 集計には P06124 試験で発現した有害事象を含む
a) P06125 試験からアセナピンを投与（P06124 試験のプラセボ群）
b) P06124 試験からアセナピンを継続投与
c) Plc-5/10 mg BID 及び Asn-5/10 mg BID の合計

表 2.7.4-88 高プロラクチン血症に関連する有害事象（海外コホート L）

| 有害事象（基本語） | プラセボ [a)] (N=192) | アセナピン 5-10 mg BID [b)] (N=2134) | オランザピン 5-20 mg QD [c)] (N=613) | ハロペリドール 2-8 mg BID [d)] (N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 0 | 29 (1.4) | 11 (1.8) | 1 (2.3) |
| リビドー減退 | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.2) | 1 (2.3) |
| リビドー消失 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.3) | 0 |
| 無月経 | 0 | 6 (0.3) | 1 (0.2) | 0 |
| 乳汁漏出症 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 女性化乳房 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 過少月経 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 性機能不全 | 0 | 4 (0.2) | 3 (0.5) | 0 |
| 勃起不全 | 0 | 12 (0.6) | 3 (0.5) | 0 |

Source: DE971_RMP 定義_B1.xls
a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボに割り付けられた 192 名及び長期試験からアセナピン投与を開始した被験者を含む）
c) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計
d) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

12) 体重以外の代謝関連有害事象

P06124 試験で発現した体重以外の代謝関連有害事象を表 2.7.4-89 に示した。

プラセボ群とアセナピン群の合計の発現率は同程度であり、基本語別の有害事象でアセナピン群に多く発現したものもなかった。程度は全て軽度で、治験を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.4-89 体重以外の代謝関連有害事象（P06124 試験）

| 有害事象（基本語） | 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) | アセナピン 5-10 mg BID [a] (N=356) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 8 (4.6) | 10 (5.7) | 9 (5.0) | 19 (5.3) |
| 糖尿病 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 高コレステロール血症 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 高トリグリセリド血症 | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 3 (0.8) |
| 脂質異常症 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 高インスリン血症 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 2 (0.6) |
| 高脂血症 | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 3 (0.8) |
| 血中コレステロール増加 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| 血中ブドウ糖増加 | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 3 (0.8) |
| 血中インスリン減少 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) |
| 血中インスリン増加 | 4 (2.3) | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 4 (1.1) |
| 血中トリグリセリド増加 | 0 | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 3 (0.8) |
| 低比重リポ蛋白増加 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |

Source: DE350CTD274-001-1AE_2.xls
a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計

海外コホート S で発現した体重以外の代謝関連有害事象を表 2.7.4-90 に示した。合計の発現率は投与群間で違いはなく、また、アセナピン群で特に発現率の高い有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-90 体重以外の代謝関連有害事象（海外コホート S）

| 有害事象（基本語） | プラセボ (N=503) | アセナピン <5 mg BID [a] (N=298) | アセナピン 5 mg BID (N=274) | アセナピン 10 mg BID (N=208) | アセナピン 5/10 mg BID [b] (N=90) | アセナピン 5-10 mg BID [c] (N=572) | アセナピン <5-10 mg BID [d] (N=870) | Ris 3 mg BID (N=120) | Olz 10-20 mg QD [e] (N=194) | Hal 4 mg BID (N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 3 (0.6) | 3 (1.0) | 1 (0.4) | 3 (1.4) | 3 (3.3) | 7 (1.2) | 10 (1.1) | 1 (0.8) | 3 (1.5) | 3 (2.6) |
| 糖尿病 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 耐糖能障害 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 高血糖 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 高インスリン血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 高脂血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 血中コレステロール増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.4) | 3 (1.4) | 1 (1.1) | 5 (0.9) | 6 (0.7) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 血中トリグリセリド増加 | 2 (0.4) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 1 (0.8) | 1 (0.5) | 1 (0.9) |

Source: DE971_RMP 定義_A1.xls
Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
d) アセナピン<5 mg BID 及び 5-10 mg BID の合計
e) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

P06125 試験及び P06238 試験で発現した体重以外の代謝関連有害事象を表 2.7.4-91 に示した。P06125 試験の合計の発現率は 11.4%（23/201）であり、P06124 試験（5.3%）と比較して高かったが、P06238 試験では 5.7%（9/157）であった。

表 2.7.4-91 体重以外の代謝関連有害事象（P06125、P06238 試験）

| 有害事象（基本語） | P06125 試験 | | | P06238 試験 |
|---|---|---|---|---|
| | アセナピン | | | アセナピン |
| | Plc-5/10 mg BID [a] (N=44) | Asn-5/10 mg BID [*,b] (N=157) | 5-10 mg BID [*,c] (N=201) | 5/10 mg BID (N=157) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 5 (11.4) | 18 (11.5) | 23 (11.4) | 9 (5.7) |
| 糖尿病 | 1 (2.3) | 5 (3.2) | 6 (3.0) | 1 (0.6) |
| 高トリグリセリド血症 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) |
| 脂質異常症 | 0 | 3 (1.9) | 3 (1.5) | 0 |
| 高脂血症 | 3 (6.8) | 5 (3.2) | 8 (4.0) | 1 (0.6) |
| 2 型糖尿病 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 血中コレステロール増加 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 2 (1.3) |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 2 (1.3) |
| 血中インスリン増加 | 0 | 5 (3.2) | 5 (2.5) | 3 (1.9) |
| 血中トリグリセリド増加 | 1 (2.3) | 2 (1.3) | 3 (1.5) | 1 (0.6) |
| グリコヘモグロビン増加 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 3 (1.9) |
| 低比重リポ蛋白増加 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.6) |

Source: FDE351CTD274-001-1AE-Add06124_2.xls、DE352CTD274-001-1AE_2.xls
Plc=プラセボ、Asn=アセナピン、5/10 mg BID : 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
* 集計には P06124 試験で発現した有害事象を含む
a) P06125 試験からアセナピンを投与（P06124 試験のプラセボ群）
b) P06124 試験からアセナピンを継続投与
c) Plc-5/10 mg BID 及び Asn-5/10 mg BID の合計

海外コホート L で発現した体重以外の代謝関連有害事象を表 2.7.4-92 に示した。アセナピン群の合計の発現率は、4.6%（98/2134）でプラセボ群の 2.1%（4/192）よりやや高かったが、オランザピン群の 8.6%（53/613）より低かった。

表 2.7.4-92 体重以外の代謝関連有害事象（海外コホート L）

| 有害事象（基本語） | プラセボ [a] (N=192) | アセナピン 5-10 mg BID [b] (N=2134) | オランザピン 5-20 mg QD [c] (N=613) | ハロペリドール 2-8 mg BID [d] (N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 4 (2.1) | 98 (4.6) | 53 (8.6) | 2 (4.7) |
| 糖尿病 | 0 | 8 (0.4) | 2 (0.3) | 0 |
| コントロール不良の糖尿病 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 耐糖能障害 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 高コレステロール血症 | 1 (0.5) | 14 (0.7) | 6 (1.0) | 0 |
| 高血糖 | 2 (1.0) | 13 (0.6) | 6 (1.0) | 0 |
| 高トリグリセリド血症 | 1 (0.5) | 5 (0.2) | 3 (0.5) | 0 |
| 代謝症候群 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 脂質異常症 | 0 | 5 (0.2) | 1 (0.2) | 0 |
| 高脂血症 | 0 | 0 | 3 (0.5) | 0 |
| 1 型糖尿病 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 2 型糖尿病 | 1 (0.5) | 3 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 血中コレステロール増加 | 0 | 11 (0.5) | 11 (1.8) | 1 (2.3) |
| 血中ブドウ糖異常 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 | 24 (1.1) | 13 (2.1) | 1 (2.3) |
| 血中インスリン減少 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 血中インスリン増加 | 0 | 15 (0.7) | 14 (2.3) | 0 |
| 血中トリグリセリド増加 | 1 (0.5) | 19 (0.9) | 11 (1.8) | 1 (2.3) |
| グリコヘモグロビン増加 | 1 (0.5) | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 低比重リポ蛋白増加 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |

Source: DE971_RMP 定義_B1.xls

a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）

b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボに割り付けられた 192 名及び長期試験からアセナピン投与を開始した被験者を含む）

c) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

d) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

13) 口腔粘膜病変

P06124 試験の合計の発現率は、プラセボ群が 2.3%（4/174）、アセナピン 5-10 mg BID が 1.4%（5/356）であり、同程度であった（表 2.7.4-93）。口腔内潰瘍形成はアセナピン 5 mg BID のみに発現し、10 mg BID では発現していない。他に基本語別でアセナピン群に多く発現した有害事象はなかった。程度は全て軽度で、治験を中止した被験者はいなかった。

海外コホート S では、プラセボ群とアセナピン群にのみ発現し、実薬対照群で発現した被験者はいなかったが、プラセボ群とアセナピン 5-10 mg BID の発現率はそれぞれ 0.4%（2/503）と 0.2%（1/572）で、いずれも低かった（表 2.7.4-94）。

P06125 試験の合計の発現率は 6.0%（12/201）で、P06124 試験（1.4%）より高かった。また、P06238 試験の発現率は 3.2%（5/157）であった（表 2.7.4-95）。

海外コホート L ではアセナピン群のみ発現したが、合計の発現率は 0.1%（2/2134）と低かった。

## 表 2.7.4-93 口腔粘膜病変に関連する有害事象（P06124 試験）

| 有害事象（基本語） | 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) | アセナピン 5-10 mg BID [a] (N=356) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 4 (2.3) | 3 (1.7) | 2 (1.1) | 5 (1.4) |
| 口腔内潰瘍形成 | 0 | 3 (1.7) | 0 | 3 (0.8) |
| 口内炎 | 3 (1.7) | 0 | 2 (1.1) | 2 (0.6) |
| 口腔内損傷 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |

Source: DE350CTD274-001-1AE_2.xls

a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計

## 表 2.7.4-94 口腔粘膜病変に関連する有害事象（海外コホート S）

| 有害事象（基本語） | プラセボ (N=503) | アセナピン <5 mg BID [a] (N=298) | アセナピン 5 mg BID (N=274) | アセナピン 10 mg BID (N=208) | アセナピン 5/10 mg BID [b] (N=90) | アセナピン 5-10 mg BID [c] (N=572) | アセナピン <5-10 mg BID [d] (N=870) | Ris 3 mg BID (N=120) | Olz 10-20 mg QD [e] (N=194) | Hal 4 mg BID (N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 2 (0.4) | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| アフタ性口内炎 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 口腔内潰瘍形成 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔粘膜水疱形成 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口内炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |

Source: DE971_RMP 定義_A1.xls

Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール

a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計

b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量

c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計

d) アセナピン<5 mg BID 及び 5-10 mg BID の合計

e) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

## 表 2.7.4-95 口腔粘膜病変に関連する有害事象（P06125、P06238 試験）

| 有害事象（基本語） | P06125 試験 アセナピン Plc-5/10 mg BID [a] (N=44) | P06125 試験 アセナピン Asn-5/10 mg BID [*,b] (N=157) | P06125 試験 アセナピン 5-10 mg BID [*,c] (N=201) | P06238 試験 アセナピン 5/10 mg BID (N=157) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 5 (11.4) | 7 (4.5) | 12 (6.0) | 5 (3.2) |
| 舌炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 口腔内潰瘍形成 | 0 | 3 (1.9) | 3 (1.5) | 0 |
| 口内炎 | 4 (9.1) | 2 (1.3) | 6 (3.0) | 2 (1.3) |
| 舌血腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 舌潰瘍 | 1 (2.3) | 1 (0.6) | 2 (1.0) | 0 |
| 口腔内損傷 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 咽頭損傷 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |

Source: FDE351CTD274-001-1AE-Add06124_2.xls、DE352CTD274-001-1AE_2.xls

Plc=プラセボ、Asn=アセナピン、5/10 mg BID : 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量

* 集計には P06124 試験で発現した有害事象を含む

a) P06125 試験からアセナピンを投与（P06124 試験のプラセボ群）

b) P06124 試験からアセナピンを継続投与

c) Plc-5/10 mg BID 及び Asn-5/10 mg BID の合計

表 2.7.4-96 口腔粘膜病変に関連する有害事象（海外コホート L）

| 有害事象（基本語） | プラセボ [a)] (N=192) | アセナピン 5-10 mg BID [b)] (N=2134) | オランザピン 5-20 mg QD [c)] (N=613) | ハロペリドール 2-8 mg BID [d)] (N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 口腔内潰瘍形成 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 口内炎 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |

Source: DE971_RMP 定義_B1.xls

a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）

b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボに割り付けられた 192 名及び長期試験からアセナピン投与を開始した被験者を含む）

c) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

d) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

14) QT 延長に関連する有害事象

P06124 試験では QT 延長に関連する有害事象は発現していない。

海外コホート S では、合計でプラセボ群の 0.6%（3/503）、アセナピン 5-10 mg BID の 0.7%（4/572）に発現し、リスペリドン群、オランザピン群及びハロペリドール群では発現しなかった（表 2.7.4-97）。アセナピン群に発現した事象は全て心電図 QT 延長であったが、発現率はプラセボ群と同程度であった。

P06125 試験では QT 延長に関連する有害事象は発現していない。P06238 試験では心電図 QT 延長が 0.6%（1/157）に発現した（表 2.7.4-98）。この有害事象は中等度で非重篤であったが、投与を中止した（表 2.7.4-40）。

海外コホート L では、心電図 QT 延長がアセナピン群で 1.0%（21/2134）、オランザピン群で 1.1%（7/613）に発現した（表 2.7.4-99）。海外コホート S と比較してアセナピン群で発現率の増加は認められていない。

表 2.7.4-97 QT 延長に関連する有害事象（海外コホート S）

| 有害事象（基本語） | プラセボ (N=503) | アセナピン <5 mg BID [a)] (N=298) | アセナピン 5 mg BID (N=274) | アセナピン 10 mg BID (N=208) | アセナピン 5/10 mg BID [b)] (N=90) | アセナピン 5-10 mg BID [c)] (N=572) | アセナピン <5-10 mg BID [d)] (N=870) | Ris 3 mg BID (N=120) | Olz 10-20 mg QD [e)] (N=194) | Hal 4 mg BID (N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 3 (0.6) | 0 | 1 (0.4) | 3 (1.4) | 0 | 4 (0.7) | 4 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 心室性頻脈 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心電図 QT 延長 | 2 (0.4) | 0 | 1 (0.4) | 3 (1.4) | 0 | 4 (0.7) | 4 (0.5) | 0 | 0 | 0 |

Source: DE971_SMQ_torsade_A1.xls

Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール

a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計

b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量

c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計

d) アセナピン<5 mg BID 及び 5-10 mg BID の合計

e) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

表 2.7.4-98 QT 延長に関連する有害事象（P06125、P06238 試験）

| 有害事象（基本語） | P06125 試験 | | | P06238 試験 |
|---|---|---|---|---|
| | アセナピン | | | アセナピン |
| | Plc-5/10 mg BID [a] (N=44) | Asn-5/10 mg BID [*,b] (N=157) | 5-10 mg BID [*,c] (N=201) | 5/10 mg BID (N=157) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 心電図 QT 延長 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |

Source: FDE351CTD274-004-1AE_2.xls、DE352CTD274-004-1AE_2.xls
Plc=プラセボ、Asn=アセナピン、5/10 mg BID : 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
* 集計には P06124 試験で発現した有害事象を含む
a) P06125 試験からアセナピンを投与（P06124 試験のプラセボ群）
b) P06124 試験からアセナピンを継続投与
c) Plc-5/10 mg BID 及び Asn-5/10 mg BID の合計

表 2.7.4-99 QT 延長に関連する有害事象（海外コホート L）

| 有害事象（基本語） | プラセボ [a] (N=192) | アセナピン 5-10 mg BID [*, b] (N=2134) | オランザピン 5-20 mg QD [*, c] (N=613) | ハロペリドール 2-8 mg BID [*, d] (N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 0 | 21 (1.0) | 7 (1.1) | 0 |
| 心電図 QT 延長 | 0 | 21 (1.0) | 7 (1.1) | 0 |

Source: DE971_SMQ_torsade_B1.xls
* 集計には短期投与試験で発現した事象を含む
a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボに割り付けられた 192 名及び長期試験からアセナピン投与を開始した被験者を含む）
c) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計
d) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

15) 自殺に関連する有害事象

P06124 試験では、プラセボ群で自殺企図が 0.6%（1/174）に発現したのみで、アセナピン群では発現していない（表 2.7.4-100）。

海外コホート S では、プラセボ群で 1.2%（6/503）、アセナピン 5-10 mg BID で 0.5%（3/572）、リスペリドン群で 0.8%（1/120）、オランザピン群で 0.5%（1/194）に発現し、ハロペリドール群では 0%（0/115）であった（表 2.7.4-101）。アセナピン群の自殺のリスクはプラセボ群及び実薬対照と比較して同程度である。

P06125 試験では 2.5%（5/201）、P06238 試験では 1.3%（2/157）に発現した。P06125 試験と P06238 試験では 1 名が自殺既遂で死亡した（表 2.7.4-102）。また、P06125 試験で自殺念慮を発現した 4 名のうち 1 名が治験を中止した（表 2.7.4-40）。P06238 試験の自傷行動は軽度かつ非重篤で、治験を継続した。

海外コホート L の合計の発現率は、プラセボ群が 0.5%（1/192）、アセナピン群が 2.0%（42/2134）、オランザピン群が 2.3%（14/613）、ハロペリドール群が 2.3%（1/43）であった（表 2.7.4-103）。プラセボ群の発現率が実薬投与群より低いが、プラセボ群では投与期間が短いことに留意する必要がある（表 2.7.4-9）。

## 表 2.7.4-100 自殺に関連する有害事象（P06124 試験）

| 有害事象（基本語） | プラセボ (N=174) | アセナピン | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 5 mg BID (N=175) | 10 mg BID (N=181) | 5-10 mg BID [a] (N=356) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| 自殺企図 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |

Source: DE350CTD274-001-1AE_2.xls

a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計

## 表 2.7.4-101 自殺に関連する有害事象（海外コホート S）

| 有害事象（基本語） | プラセボ (N=503) | アセナピン | | | | | | Ris 3 mg BID (N=120) | Olz 10-20 mg QD [e] (N=194) | Hal 4 mg BID (N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <5 mg BID [a] (N=298) | 5 mg BID (N=274) | 10 mg BID (N=208) | 5/10 mg BID [b] (N=90) | 5-10 mg BID [c] (N=572) | <5-10 mg BID [d] (N=870) | | | |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 6 (1.2) | 5 (1.7) | 2 (0.7) | 1 (0.5) | 0 | 3 (0.5) | 8 (0.9) | 1 (0.8) | 1 (0.5) | 0 |
| 希死念慮を有するうつ病 | 1 (0.2) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 故意の自傷行為 | 1 (0.2) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 自殺念慮 | 4 (0.8) | 4 (1.3) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 5 (0.6) | 1 (0.8) | 1 (0.5) | 0 |
| 自殺企図 | 1 (0.2) | 0 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 自傷念慮 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |

Source: DE971_SMQ_suicide_A1.xls

Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール

a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計

b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量

c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計

d) アセナピン<5 mg BID 及び 5-10 mg BID の合計

e) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

## 表 2.7.4-102 自殺に関連する有害事象（P06125、P06238 試験）

| 有害事象（基本語） | P06125 試験 | | | P06238 試験 |
|---|---|---|---|---|
| | アセナピン | | | アセナピン |
| | Plc-5/10 mg BID [a] (N=44) | Asn-5/10 mg BID [*,b] (N=157) | 5-10 mg BID [*,c] (N=201) | 5/10 mg BID (N=157) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 1 (2.3) | 4 (2.5) | 5 (2.5) | 2 (1.3) |
| 自殺既遂 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.6) |
| 自殺念慮 | 0 | 4 (2.5) | 4 (2.0) | 0 |
| 自傷行動 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |

Source: FDE351CTD274-004-1AE_2.xls、DE352CTD274-004-1AE_2.xls

Plc=プラセボ、Asn=アセナピン、5/10 mg BID : 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量

* 集計には P06124 試験で発現した有害事象を含む

a) P06125 試験からアセナピンを投与（P06124 試験のプラセボ群）

b) P06124 試験からアセナピンを継続投与

c) Plc-5/10 mg BID 及び Asn-5/10 mg BID の合計

表 2.7.4-103 自殺に関連する有害事象（海外コホート L）

| 有害事象（基本語） | プラセボ [a)] (N=192) | アセナピン 5-10 mg BID [*, b)] (N=2134) | オランザピン 5-20 mg QD [*, c)] (N=613) | ハロペリドール 2-8 mg BID [*, d)] (N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 1 (0.5) | 42 (2.0) | 14 (2.3) | 1 (2.3) |
| 自殺既遂 | 0 | 7 (0.3) | 2 (0.3) | 0 |
| 故意の自傷行為 | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 自殺念慮 | 1 (0.5) | 24 (1.1) | 5 (0.8) | 0 |
| 自殺企図 | 0 | 11 (0.5) | 5 (0.8) | 1 (2.3) |
| 自殺行為 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 企図的過量投与 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |

Source: DE971_SMQ_suicide_B1.xls

* 集計には短期投与試験で発現した事象を含む

a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）

b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボに割り付けられた 192 名及び長期試験からアセナピン投与を開始した被験者を含む）

c) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

d) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

16) 薬物乱用及び依存に関連する有害事象

P06124 試験では薬物乱用及び依存に関連する有害事象は発現していない。

海外コホート S では、プラセボ群で 0.6%（3/503）、アセナピン 5-10 mg BID で 0%（0/572）、リスペリドン群で 0%（0/120）、オランザピン群で 0.5%（1/194）に発現した（表 2.7.4-104）。

P06125 試験及び P06238 試験のいずれも薬物乱用及び依存に関連する有害事象は発現していない。

海外コホート L では、アセナピン群で 0.1%（3/2134）、オランザピン群で 0.2%（1/613）に発現したが、いずれも発現率は低かった（表 2.7.4-105）。

表 2.7.4-104 薬物乱用及び依存に関連する有害事象（海外コホート S）

| 有害事象（基本語） | プラセボ (N=503) | アセナピン <5 mg BID [a)] (N=298) | アセナピン 5 mg BID (N=274) | アセナピン 10 mg BID (N=208) | アセナピン 5/10 mg BID [b)] (N=90) | アセナピン 5-10 mg BID [c)] (N=572) | アセナピン <5-10 mg BID [d)] (N=870) | Ris 3 mg BID (N=120) | Olz 10-20 mg QD [e)] (N=194) | Hal 4 mg BID (N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 3 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 薬物乱用 | 2 (0.4) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 物質乱用 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 |

Source: DE971_SMQ_abuse_A1.xls

Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール

a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計

b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量

c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計

d) アセナピン<5 mg BID 及び 5-10 mg BID の合計

e) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

表 2.7.4-105 薬物乱用及び依存に関連する有害事象（海外コホート L）

| 有害事象（基本語） | プラセボ [a)] (N=192) | アセナピン 5-10 mg BID [*, b)] (N=2134) | オランザピン 5-20 mg QD [*, c)] (N=613) | ハロペリドール 2-8 mg BID [*, d)] (N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 0 | 3 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 薬物乱用 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 薬物依存 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 企図的過量投与 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |

Source: DE971_SMQ_abuse_B1.xls

* 集計には短期投与試験で発現した事象を含む

a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）

b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボに割り付けられた 192 名及び長期試験からアセナピン投与を開始した被験者を含む）

c) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

d) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

17) 横紋筋融解症

P06124 試験、P06125 試験及び P06238 試験では報告されていない。

海外コホート S では、041002 試験でアセナピン 0.8 mg BID の 1 名に発現した（表 2.7.4-180）。
海外コホート L では、25517 試験でアセナピン 5/10 mg BID の 2 名に発現した（表 2.7.4-181）。
海外コホート T では、コホート S の 1 名とコホート L の 2 名の他に、双極 1 型障害患者を対象とした A7501004 試験で、オランザピン群の 1 名に発現した（表 2.7.4-182）。

### 2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

データカットオフ時点（2014 年 9 月 30 日）までに国内及び海外試験で報告された、アセナピン投与時の死亡及びその他の重篤な有害事象（統合失調症の悪化を除く）の被験者ごとの叙述を 2.7.6 項に記載した。

### 2.7.4.3 臨床検査値の評価

#### 2.7.4.3.1 血液学的検査

##### 2.7.4.3.1.1 日本人を含むアジア短期投与試験（P06124 試験）

各評価時点での各血液学的検査項目の変化量の平均値及び中央値を付録 表 2.7.4-183 に示した。プラセボ群と比較して、変化量の平均値及び中央値がアセナピン群で大きく変化した検査項目はなかった。

試験期間中に顕著な異常値を示した被験者の割合を表 2.7.4-106 に示した。アセナピン群で顕著な異常値を示した項目はヘモグロビン（減少）、白血球（減少）及び血小板（減少）であったが、その割合は 1%未満であった。

表 2.7.4-106 試験期間中に血液学的検査で顕著な異常値を示した被験者の割合（P06124 試験）

| 検査項目 | 基準 | | プラセボ | アセナピン | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID [a)] |
| | | | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| ヘモグロビン | 女性 | | (N*=93) | (N*=100) | (N*=79) | (N*=179) |
| | < 80 g/L | 減少 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 1 (0.6) |
| | 男性 | | (N*=76) | (N*=73) | (N*=97) | (N*=170) |
| | < 100 g/L | 減少 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 1 (0.6) |
| 白血球 | | | (N*=169) | (N*=173) | (N*=176) | (N*=349) |
| | > $16 \times 10^9$/L | 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | < $2.0 \times 10^9$/L | 減少 | 2 (1.2) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 好中球 | | | (N*=169) | (N*=173) | (N*=176) | (N*=349) |
| | < $1.5 \times 10^9$/L | 減少 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| リンパ球 | | | (N*=169) | (N*=173) | (N*=176) | (N*=349) |
| | < $0.5 \times 10^9$/L | 減少 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血小板 | | | (N*=169) | (N*=172) | (N*=175) | (N*=347) |
| | > $700 \times 10^9$/L | 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | < $50 \times 10^9$/L | 減少 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |

Source: DE350CTD274-006-1LABABN_2.xls
a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計
%=n/N*×100（N*：評価可能被験者数）

##### 2.7.4.3.1.2 海外コホート S

最終評価時点での各血液学的検査項目の変化量の平均値及び中央値を付録 表 2.7.4-184 に示した。プラセボ群と比較して、変化量の平均値及び中央値がアセナピン群で大きく変化した検査項目はなかった。

試験期間中に顕著な異常変動を示した被験者の割合を表 2.7.4-107 に示した。顕著な異常値を示した被験者の割合は、プラセボ又は実薬対照群と比較して大きなものではなかった。

表 2.7.4-107 試験期間中に血液学的検査で顕著な異常値を示した被験者の割合（海外コホート S）

| 検査項目 | 基準 | | プラセボ | アセナピン | | | | | Ris 3 mg BID | Olz 10-20 mg QD [d] | Hal 4 mg BID |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | <5 mg BID [a] | 5 mg BID | 10 mg BID | 5/10 mg BID [b] | 5-10 mg BID [c] | | | |
| | | | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| ヘモグロビン | 女性 | | (N*=146) | (N*=56) | (N*=74) | (N*=63) | (N*=19) | (N*=156) | (N*=34) | (N*=41) | (N*=49) |
| | < 80 g/L | 減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 男性 | | (N*=323) | (N*=228) | (N*=185) | (N*=133) | (N*=61) | (N*=379) | (N*=83) | (N*=140) | (N*=56) |
| | < 100 g/L | 減少 | 1 (0.3) | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 2 (1.5) | 1 (1.6) | 4 (1.1) | 1 (1.2) | 1 (0.7) | 0 |
| 白血球 | | | (N*=469) | (N*=284) | (N*=259) | (N*=196) | (N*=80) | (N*=535) | (N*=117) | (N*=181) | (N*=105) |
| | > $16 \times 10^9$/L | 増加 | 7 (1.5) | 6 (2.1) | 3 (1.2) | 2 (1.0) | 0 | 5 (0.9) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| | < $2.0 \times 10^9$/L | 減少 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 好中球 | | | (N*=469) | (N*=284) | (N*=259) | (N*=196) | (N*=80) | (N*=535) | (N*=117) | (N*=181) | (N*=105) |
| | < $1.5 \times 10^9$/L | 減少 | 4 (0.9) | 7 (2.5) | 4 (1.5) | 2 (1.0) | 2 (2.5) | 8 (1.5) | 4 (3.4) | 7 (3.9) | 2 (1.9) |
| | < $1.0 \times 10^9$/L | 減少 | 1 (0.2) | 2 (0.7) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.9) | 1 (0.6) | 0 |
| | < $0.5 \times 10^9$/L | 減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| リンパ球 | | | (N*=469) | (N*=284) | (N*=259) | (N*=196) | (N*=80) | (N*=535) | (N*=117) | (N*=181) | (N*=105) |
| | < $0.5 \times 10^9$/L | 減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) |
| 血小板 | | | (N*=463) | (N*=283) | (N*=256) | (N*=195) | (N*=80) | (N*=531) | (N*=117) | (N*=180) | (N*=102) |
| | > $700 \times 10^9$/L | 増加 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| | < $50 \times 10^9$/L | 減少 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 |

Source: CTDJPN-CTD274-T0012-Labo-Markedly-Abnormal-Table-CohortA1_20141222-202944.xls
Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
d) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計
%=n/N*×100（N*：評価可能被験者数）

### 2.7.4.3.1.3 日本人を含むアジア長期投与試験（P06125、P06238 試験）

各評価時点での各血液学的検査項目の変化量の平均値及び中央値を付録 表 2.7.4-185 に示した。プラセボ群と比較して、変化量の平均値及び中央値がアセナピン群で大きく変化した検査項目はなかった。

試験期間中に顕著な異常変動を示した被験者の割合を表 2.7.4-108 に示した。P06125 試験のアセナピン群で顕著な異常値を示した項目は白血球（増加及び減少）及び血小板（減少）であったが、その割合は 1%未満であった。P06238 試験ではヘモグロビンの顕著な減少が男女合わせて 5 名に認められたが、有害事象として報告されていない。

表 2.7.4-108 試験期間中に血液学的検査で顕著な異常値を示した被験者の割合（P06125、P06238 試験）

| 検査項目 | 基準 | | P06125 アセナピン Plc-5/10 mg BID [a)] n (%) | P06125 アセナピン Asn-5/10 mg BID [b)] n (%) | P06125 アセナピン 5-10 mg BID [c)] n (%) | P06238 アセナピン 5/10 mg BID n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ヘモグロビン | 女性 | | (N*=26) | (N*=79) | (N*=105) | (N*=75) |
| | < 80 g/L | 減少 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) |
| | 男性 | | (N*=18) | (N*=78) | (N*=96) | (N*=79) |
| | < 100 g/L | 減少 | 0 | 0 | 0 | 4 (5.1) |
| 白血球 | | | (N*=44) | (N*=157) | (N*=201) | (N*=154) |
| | > 16 × $10^9$/L | 増加 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) |
| | < 2.0 × $10^9$/L | 減少 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 好中球 | | | (N*=44) | (N*=157) | (N*=201) | (N*=154) |
| | <1.5 × $10^9$/L | 減少 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| リンパ球 | | | (N*=44) | (N*=157) | (N*=201) | (N*=154) |
| | <0.5 × $10^9$/L | 減少 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血小板 | | | (N*=44) | (N*=156) | (N*=200) | (N*=151) |
| | > 700 × $10^9$/L | 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | < 50 × $10^9$/L | 減少 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |

Source: FDE351CTD274-006-1LABABN_2.xls、DE352CTD274-006-1LABABN_2.xls
Plc=プラセボ、Asn=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
a) 先行試験でプラセボ群であった集団
b) 先行試験でアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID であった集団
c) Plc-5/10 mg BID 及び Asn-5/10 mg BID の合計
%=n/N*×100（N*：評価可能被験者数）

### 2.7.4.3.1.4 海外コホート L

最終評価時点での各血液学的検査項目の変化量の平均値及び中央値を付録 表 2.7.4-186 に示した。プラセボ群と比較して、変化量の平均値及び中央値がアセナピン群で大きく変化した検査項目はなかった。

試験期間中に顕著な異常値を示した被験者の割合を表 2.7.4-109 に示した。いずれもプラセボ群又はオランザピン群と同程度であり、重要な変化は認められなかった。

表 2.7.4-109 試験期間中に血液学的検査で顕著な異常値を示した被験者の割合（海外コホート L）

| 検査項目 | 基準 | | プラセボ [a] | アセナピン | | | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Plc-5/10 mg BID [b] | 5/10 mg BID [c] | 5-10 mg BID [d] | 5-20 mg QD [e] | 2-8 mg BID [f] |
| | | | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| ヘモグロビン | 女性 | | (N*=64) | (N*=36) | (N*=807) | (N*=843) | (N*=212) | (N*=25) |
| | < 80 g/L | 減少 | 0 | 0 | 3 (0.4) | 3 (0.4) | 0 | 0 |
| | 男性 | | (N*=102) | (N*=51) | (N*=1093) | (N*=1144) | (N*=379) | (N*=18) |
| | <100 g/L | 減少 | 1 (1.0) | 0 | 5 (0.5) | 5 (0.4) | 5 (1.3) | 0 |
| 白血球 | | | (N*=166) | (N*=87) | (N*=1900) | (N*=1987) | (N*=591) | (N*=43) |
| | > $16 \times 10^9$/L | 増加 | 1 (0.6) | 1 (1.1) | 32 (1.7) | 33 (1.7) | 10 (1.7) | 0 |
| | < $2.0 \times 10^9$/L | 減少 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 1 (0.2) | 1 (2.3) |
| 好中球 | | | (N*=163) | (N*=87) | (N*=1896) | (N*=1983) | (N*=591) | (N*=43) |
| | < $1.5 \times 10^9$/L | 減少 | 1 (0.6) | 5 (5.7) | 59 (3.1) | 64 (3.2) | 33 (5.6) | 5 (11.6) |
| | < $1.0 \times 10^9$/L | 減少 | 0 | 1 (1.1) | 17 (0.9) | 18 (0.9) | 6 (1.0) | 1 (2.3) |
| | < $0.5 \times 10^9$/L | 減少 | 0 | 0 | 4 (0.2) | 4 (0.2) | 2 (0.3) | 0 |
| リンパ球 | | | (N*=163) | (N*=87) | (N*=1896) | (N*=1983) | (N*=591) | (N*=43) |
| | < $0.5 \times 10^9$/L | 減少 | 0 | 0 | 5 (0.3) | 5 (0.3) | 0 | 0 |
| 血小板 | | | (N*=166) | (N*=87) | (N*=1900) | (N*=1987) | (N*=591) | (N*=43) |
| | > $700 \times 10^9$/L | 増加 | 1 (0.6) | 0 | 3 (0.2) | 3 (0.2) | 0 | 0 |
| | < $50 \times 10^9$/L | 減少 | 0 | 0 | 4 (0.2) | 4 (0.2) | 1 (0.2) | 0 |

Source: CTDJPN-CTD274-T0012-Labo-Markedly-Abnormal-Table-CohortNEW1_B1_20150412-111720.xls
Plc=プラセボ、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）
b) 先行試験でプラセボを投与された被験者（長期試験からアセナピン投与開始）
c) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボに割り付けられた 192 名を含む）
d) アセナピン Plc-5/10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
e) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計
f) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計
%=n/N*×100（N*：評価可能被験者数）

### 2.7.4.3.2 血液生化学検査

#### 2.7.4.3.2.1 日本人を含むアジア短期投与試験（P06124 試験）

各評価時点での各血液生化学検査項目の変化量の平均値及び中央値を付録 表 2.7.4-187 に示した。プラセボ群と比較して、変化量の平均値及び中央値がアセナピン群で大きく変化した検査項目はなかった。

試験期間中に顕著な異常値を示した被験者の割合を表 2.7.4-110 に示した。いずれもプラセボ群と同程度であり、重要な変化は認められなかった。

表 2.7.4-110 試験期間中に血液生化学検査で顕著な異常値を示した被験者の割合（P06124 試験）

| 検査項目 | 基準 | | プラセボ | アセナピン | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID [a] |
| | | | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Na | | | (N*=169) | (N*=173) | (N*=176) | (N*=349) |
| | > 10% above ULN | 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | < 10% below LLN | 減少 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| K | | | (N*=169) | (N*=173) | (N*=176) | (N*=349) |
| | > 20% above ULN | 増加 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| | < 20% below LLN | 減少 | 2 (1.2) | 2 (1.2) | 0 | 2 (0.6) |

表 2.7.4-110 試験期間中に血液生化学検査で顕著な異常値を示した被験者の割合（P06124 試験）（続き）

| 検査項目 | 基準 | | プラセボ | アセナピン | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID [a)] |
| | | | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Cl | | | (N*=169) | (N*=173) | (N*=176) | (N*=349) |
| | > 20% above ULN | 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | < 20% below LLN | 減少 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ca | | | (N*=169) | (N*=173) | (N*=176) | (N*=349) |
| | > 20% above ULN | 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | < 20% below LLN | 減少 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| CK | | | (N*=169) | (N*=173) | (N*=176) | (N*=349) |
| | >5 × ULN | 増加 | 3 (1.8) | 2 (1.2) | 6 (3.4) | 8 (2.3) |
| BUN | | | (N*=169) | (N*=173 | (N*=176) | (N*=349) |
| | > 3 × ULN | 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| CRE | | | (N*=169) | (N*=173) | (N*=176) | (N*=349) |
| | > 1.5 × ULN | 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 総蛋白 | | | (N*=169) | (N*=173) | (N*=176) | (N*=349) |
| | > 40% below LLN | 減少 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ALB | | | (N*=169) | (N*=173) | (N*=176) | (N*=349) |
| | > 40% below LLN | 減少 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 総ビリルビン | | | (N*=169) | (N*=173) | (N*=176) | (N*=349) |
| | > 1.5 × ULN | 増加 | 4 (2.4) | 1 (0.6) | 3 (1.7) | 4 (1.1) |
| | > 2 × ULN | 増加 | 2 (1.2) | 0 | 2 (1.1) | 2 (0.6) |
| AST | | | (N*=169) | (N*=173) | (N*=176) | (N*=349) |
| | > 3 × ULN | 増加 | 2 (1.2) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) |
| | > 5 × ULN | 増加 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| | > 10 × ULN | 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | > 20 × ULN | 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ALT | | | (N*=169) | (N*=173) | (N*=176) | (N*=349) |
| | > 3 × ULN | 増加 | 5 (3.0) | 3 (1.7) | 5 (2.8) | 8 (2.3) |
| | > 5 × ULN | 増加 | 2 (1.2) | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 3 (0.9) |
| | > 10 × ULN | 増加 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| | > 20 × ULN | 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| γ-GTP | | | (N*=169) | (N*=173) | (N*=176) | (N*=349) |
| | > 10 × ULN | 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ALP | | | (N*=169) | (N*=173) | (N*=176) | (N*=349) |
| | > 1.5 × ULN | 増加 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 2 (0.6) |
| | > 10 × ULN | 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 甲状腺刺激ホルモン（TSH） | | | (N*=3) | (N*=2) | (N*=3) | (N*=5) |
| | > 1 × ULN | 増加 | 0 (0/3) | 1 (1/2) | 0 (0/3) | 1 (1/5) |
| 総コレステロール | | | (N*=169) | (N*=173) | (N*=176) | (N*=349) |
| | > 50% above ULN | 増加 | 1 (0.6) | 3 (1.7) | 1 (0.6) | 4 (1.1) |
| LDL-コレステロール | | | (N*=169) | (N*=173) | (N*=176) | (N*=349) |
| | > 50% above ULN | 増加 | 3 (1.8) | 6 (3.5) | 3 (1.7) | 9 (2.6) |

Source: DE350CTD274-006-1LABABN_2.xls
a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計
ULN=基準値上限、LLN=基準値下限
%=n/N*×100（N*：評価可能被験者数）

### 2.7.4.3.2.2 海外コホート S

最終評価時点での各血液生化学検査項目の変化量の平均値及び中央値を付録 表 2.7.4-188 に示した。プラセボ群と比較して、変化量の平均値及び中央値がアセナピン群で大きく変化した検査項目はなかった。

試験期間中に顕著な異常値を示した被験者の割合を表 2.7.4-111 に示した。いずれもプラセボ群又は実薬対照群と同程度であり、重要な変化は認められなかった。

## 表 2.7.4-111 試験期間中に血液生化学検査で顕著な異常値を示した被験者の割合（海外コホート S）

| 検査項目 | 基準 | プラセボ | アセナピン | | | | | Ris | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | <5 mg BID [a] | 5 mg BID | 10 mg BID | 5/10 mg BID [b] | 5-10 mg BID [c] | 3 mg BID | 10-20 mg QD [d] | 4 mg BID |
| | | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Na | | (N*=470) | (N*=285) | (N*=261) | (N*=199) | (N*=82) | (N*=542) | (N*=117) | (N*=183) | (N*=106) |
| | > 10% above ULN 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| | < 10% below LLN 減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| K | | (N*=470) | (N*=285) | (N*=261) | (N*=199) | (N*=82) | (N*=542) | (N*=117) | (N*=183) | (N*=106) |
| | > 20% above ULN 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.7) | 1 (0.5) | 1 (0.9) |
| | < 20% below LLN 減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Cl | | (N*=470) | (N*=285) | (N*=261) | (N*=199) | (N*=82) | (N*=542) | (N*=116) | (N*=183) | (N*=106) |
| | > 20% above ULN 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | < 20% below LLN 減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ca | | (N*=470) | (N*=285) | (N*=261) | (N*=199) | (N*=82) | (N*=542) | (N*=117) | (N*=183) | (N*=106) |
| | > 20% above ULN 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | < 20% below LLN 減少 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| CK | | (N*=285) | (N*=1) | (N*=202) | (N*=198) | (N*=76) | (N*=476) | (N*=0) | (N*=178) | (N*=106) |
| | > 5 × ULN 増加 | 10 (3.5) | 0 | 6 (3.0) | 8 (4.0) | 1 (1.3) | 15 (3.2) | - | 5 (2.8) | 2 (1.9) |
| BUN | | (N*=470) | (N*=285) | (N*=261) | (N*=199) | (N*=82) | (N*=542) | (N*=116) | (N*=183) | (N*=106) |
| | > 3 × ULN 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| CRE | | (N*=470) | (N*=285) | (N*=261) | (N*=199) | (N*=82) | (N*=542) | (N*=117) | (N*=183) | (N*=106) |
| | > 1.5 × ULN 増加 | 0 | 2 (0.7) | 0 | 1 (0.5) | 1 (1.2) | 2 (0.4) | 0 | 0 | 0 |
| 総蛋白 | | (N*=470) | (N*=285) | (N*=261) | (N*=199) | (N*=82) | (N*=542) | (N*=116) | (N*=183) | (N*=106) |
| | > 40% below LLN 減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ALB | | (N*=469) | (N*=285) | (N*=261) | (N*=198) | (N*=81) | (N*=540) | (N*=116) | (N*=182) | (N*=106) |
| | > 40% below LLN 減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 総ビリルビン | | (N*=465) | (N*=285) | (N*=254) | (N*=197) | (N*=79) | (N*=530) | (N*=114) | (N*=174) | (N*=100) |
| | > 1.5 × ULN 増加 | 3 (0.6) | 3 (1.1) | 1 (0.4) | 2 (1.0) | 0 | 3 (0.6) | 0 | 0 | 1 (1.0) |
| | > 2 × ULN 増加 | 1 (0.2) | 2 (0.7) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (1.0) |
| AST | | (N*=466) | (N*=285) | (N*=260) | (N*=197) | (N*=81) | (N*=538) | (N*=116) | (N*=181) | (N*=106) |
| | > 3 × ULN 増加 | 5 (1.1) | 8 (2.8) | 2 (0.8) | 3 (1.5) | 1 (1.2) | 6 (1.1) | 2 (1.7) | 0 | 0 |
| | > 5 × ULN 増加 | 2 (0.4) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| | > 10 × ULN 増加 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| | > 20 × ULN 増加 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| ALT | | (N*=469) | (N*=285) | (N*=261) | (N*=197) | (N*=81) | (N*=539) | (N*=116) | (N*=182) | (N*=106) |
| | > 3 × ULN 増加 | 9 (1.9) | 15 (5.3) | 10 (3.8) | 7 (3.6) | 1 (1.2) | 18 (3.3) | 5 (4.3) | 11 (6.0) | 1 (0.9) |
| | > 5 × ULN 増加 | 3 (0.6) | 4 (1.4) | 5 (1.9) | 1 (0.5) | 0 | 6 (1.1) | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.9) |
| | > 10 × ULN 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| γ-GTP | | (N*=470) | (N*=285) | (N*=261) | (N*=199) | (N*=82) | (N*=542) | (N*=116) | (N*=183) | (N*=106) |
| | >10 × ULN 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| ALP | | (N*=470) | (N*=285) | (N*=260) | (N*=199) | (N*=82) | (N*=541) | (N*=116) | (N*=183) | (N*=106) |
| | > 1.5 × ULN 増加 | 2 (0.4) | 2 (0.7) | 4 (1.5) | 2 (1.0) | 0 | 6 (1.1) | 0 | 2 (1.1) | 0 |
| | > 10 × ULN 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 甲状腺刺激ホルモン（TSH） | | (N*=5) | (N*=0) | (N*=6) | (N*=3) | (N*=0) | (N*=9) | (N*=0) | (N*=5) | (N*=1) |
| | > 1 × ULN 増加 | 0 | - | 0 | 0 | - | 0 | - | 0 | 0 |
| 総コレステロール | | (N*=470) | (N*=285) | (N*=260) | (N*=199) | (N*=82) | (N*=541) | (N*=116) | (N*=182) | (N*=106) |
| | > 50% above ULN 増加 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| LDL-コレステロール | | (N*=288) | (N*=0) | (N*=197) | (N*=195) | (N*=76) | (N*=468) | (N*=0) | (N*=174) | (N*=105) |
| | > 50% above ULN 増加 | 0 | - | 0 | 2 (1.0) | 0 | 2 (0.4) | - | 1 (0.6) | 0 |
| トリグリセリド、空腹時 | | (N*=302) | (N*=111) | (N*=167) | (N*=166) | (N*=67) | (N*=400) | (N*=0) | (N*=148) | (N*=89) |
| | > 5.65 mmol/L [e] 増加 | 5 (1.7) | 8 (7.2) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 6 (9.0) | 8 (2.0) | - | 7 (4.7) | 1 (1.1) |

Source: CTDJPN-CTD274-T0012-Labo-Markedly-Abnormal-Table-CohortA1_20141222-202944.xls

Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール、ULN=基準値上限、LLN=基準値下限

a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計

b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量

c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計

d) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

e) 空腹時

%=n/N*×100（N*：評価可能被験者数）

### 2.7.4.3.2.3 日本人を含むアジア長期投与試験（P06125、P06238 試験）

各評価時点での各血液生化学検査項目の変化量の平均値及び中央値を付録 表 2.7.4-189 に示した。プラセボ群と比較して、変化量の平均値及び中央値がアセナピン群で大きく変化した検査項目はなかった。

試験期間中に顕著な異常値を示した被験者の割合を表 2.7.4-112 に示した。P06125 試験では、ALT（増加）で顕著な異常値を示した割合がアセナピン 5-10 mg BID で 7.5%（15/201）と高かったが、P06238 試験では 1.9%（3/154）であった。一方、P06238 試験で高かったのは CK（増加）の 5.2%（8/154）であったが、P06125 試験では 2.0%（4/201）であった。

表 2.7.4-112 試験期間中に血液生化学検査で顕著な異常値を示した被験者の割合（P06125、P06238 試験）

| 検査項目 | 基準 | | P06125 アセナピン Plc-5/10 mg BID [a] n (%) | P06125 アセナピン Asn-5/10 mg BID [*,b] n (%) | P06125 アセナピン 5-10 mg BID [*,c] n (%) | P06238 アセナピン 5/10 mg BID n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Na | | | (N*=44) | (N*=157) | (N*=201) | (N*=154) |
| | > 10% above ULN | 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | < 10% below LLN | 減少 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 1 (0.6) |
| K | | | (N*=44) | (N*=157) | (N*=201) | (N*=154) |
| | > 20% above ULN | 増加 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| | < 20% below LLN | 減少 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Cl | | | (N*=44) | (N*=157) | (N*=201) | (N*=154) |
| | > 20% above ULN | 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | < 20% below LLN | 減少 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| Ca | | | (N*=44) | (N*=157) | (N*=201) | (N*=154) |
| | > 20% above ULN | 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | < 20% below LLN | 減少 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| CK | | | (N*=44) | (N*=157) | (N*=201) | (N*=154) |
| | > 5 × ULN | 増加 | 0 | 4 (2.5) | 4 (2.0) | 8 (5.2) |
| BUN | | | (N*=44) | (N*=157) | (N*=201) | (N*=154) |
| | > 3 × ULN | 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| CRE | | | (N*=44) | (N*=157) | (N*=201) | (N*=154) |
| | > 1.5 × ULN | 増加 | 1 (2.3) | 1 (0.6) | 2 (1.0) | 2 (1.3) |
| 総蛋白 | | | (N*=44) | (N*=157) | (N*=201) | (N*=154) |
| | > 40% below LLN | 減少 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ALB | | | (N*=44) | (N*=157) | (N*=201) | (N*=154) |
| | > 40% below LLN | 減少 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 総ビリルビン | | | (N*=44) | (N*=157) | (N*=201) | (N*=154) |
| | > 1.5 × ULN | 増加 | 2 (4.5) | 2 (1.3) | 4 (2.0) | 3 (1.9) |
| | > 2 × ULN | 増加 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) |
| AST | | | (N*=44) | (N*=157) | (N*=201) | (N*=154) |
| | > 3 × ULN | 増加 | 1 (2.3) | 5 (3.2) | 6 (3.0) | 2 (1.3) |
| | > 5 × ULN | 増加 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) |
| | > 10 × ULN | 増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| | > 20 × ULN | 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ALT | | | (N*=44) | (N*=157) | (N*=201) | (N*=154) |
| | > 3 × ULN | 増加 | 2 (4.5) | 13 (8.3) | 15 (7.5) | 3 (1.9) |
| | > 5 × ULN | 増加 | 1 (2.3) | 5 (3.2) | 6 (3.0) | 0 |
| | > 10 × ULN | 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | > 20 × ULN | 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| γ-GTP | | | (N*=44) | (N*=157) | (N*=201) | (N*=154) |
| | > 10 × ULN | 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 |

表 2.7.4-112 試験期間中に血液生化学検査で顕著な異常値を示した被験者の割合（P06125、P06238 試験）（続き）

| 検査項目 | 基準 | | P06125 アセナピン Plc-5/10 mg BID [a] | P06125 アセナピン Asn-5/10 mg BID [*,b] | P06125 アセナピン 5-10 mg BID [*,c] | P06238 アセナピン 5/10 mg BID |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| ALP | | | (N*=44) | (N*=157) | (N*=201) | (N*=154) |
| | > 1.5 × ULN | 増加 | 0 | 4 (2.5) | 4 (2.0) | 4 (2.6) |
| | > 10 × ULN | 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 甲状腺刺激ホルモン（TSH） | | | (N*=0) | (N*=2) | (N*=2) | (N*=8) |
| | > 1 × ULN | 増加 | - | 0 (0/2) | 0 (0/2) | 1 (12.5) |
| 総コレステロール | | | (N*=44) | (N*=157) | (N*=201) | (N*=154) |
| | > 50% above ULN | 増加 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 1 (0.6) |
| LDL-コレステロール | | | (N*=44) | (N*=157) | (N*=201) | (N*=154) |
| | > 50% above ULN | 増加 | 0 | 6 (3.8) | 6 (3.0) | 1 (0.6) |

Source: FDE351CTD274-006-1LABABN_2.xls、DE352CTD274-006-1LABABN_2.xls
Plc=プラセボ、Asn=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
ULN=基準値上限、LLN=基準値下限
* 集計には P06124 試験の臨床検査値を含む
a) P06125 試験からアセナピンを投与（P06124 試験のプラセボ群）
b) P06124 試験からアセナピンを継続投与
c) Plc-5/10 mg BID 及び Asn-5/10 mg BID の合計
%=n/N*×100（N*：評価可能被験者数）

### 2.7.4.3.2.4 海外コホートL

最終評価時点での各血液生化学検査項目の変化量の平均値及び中央値を付録 表 2.7.4-190 に示した。プラセボ群と比較して、変化量の平均値及び中央値がアセナピン群で大きく変化した検査項目はなかった。ALT と γ-GTP のベースラインから最終評価時にかけての平均変化量にアセナピン 5-10 mg BID とオランザピン群の間でわずかな差が認められた。

・ALT：アセナピン 5-10 mg BID 1.1 U/L、オランザピン群 3.1 U/L
・γ-GTP：アセナピン 5-10 mg BID 0.9 U/L、オランザピン群 4.6 U/L

試験期間中に顕著な異常値を示した被験者の割合を表 2.7.4-113 に示した。いずれもプラセボ群又は実薬対照群と同程度であり、重要な変化は認められなかった。

表 2.7.4-113 試験期間中に血液生化学検査で顕著な異常値を示した被験者の割合（海外コホートL）

| 検査項目 | 基準 | | プラセボ [a] | アセナピン Plc-5/10 mg BID [b] | アセナピン 5/10 mg BID [c] | アセナピン 5-10 mg BID [d] | Olz 5-20 mg QD [e] | Hal 2-8 mg BID [f] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Na | | | (N*=167) | (N*=87) | (N*=1906) | (N*=1993) | (N*=594) | (N*=43) |
| | > 10% above ULN | 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| | < 10% below LLN | 減少 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| K | | | (N*=167) | (N*=87) | (N*=1906) | (N*=1993) | (N*=594) | (N*=43) |
| | > 20% above ULN | 増加 | 0 | 0 | 7 (0.4) | 7 (0.4) | 4 (0.7) | 0 |
| | < 20% below LLN | 減少 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| Cl | | | (N*=166) | (N*=87) | (N*=1903) | (N*=1990) | (N*=594) | (N*=43) |
| | > 20% above ULN | 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | < 20% below LLN | 減少 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 | 0 |

表 2.7.4-113 試験期間中に血液生化学検査で顕著な異常値を示した被験者の割合（海外コホート L）（続き）

| 検査項目 | 基準 | | プラセボ [a] | アセナピン | | | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Plc-5/10 mg BID [b] | 5/10 mg BID [c] | 5-10 mg BID [d] | 5-20 mg QD [e] | 2-8 mg BID [f] |
| | | | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Ca | | | (N*=167) | (N*=87) | (N*=1906) | (N*=1993) | (N*=594) | (N*=43) |
| | > 20% above ULN | 増加 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 1 (0.1) | 2 (0.3) | 0 |
| | < 20% below LLN | 減少 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| CK | | | (N*=168) | (N*=87) | (N*=1018) | (N*=1105) | (N*=290) | (N*=43) |
| | > 5 × ULN | 増加 | 1 (0.6) | 3 (3.4) | 18 (1.8) | 21 (1.9) | 7 (2.4) | 0 |
| BUN | | | (N*=166) | (N*=87) | (N*=1304) | (N*=1391) | (N*=440) | (N*=43) |
| | > 3 × ULN | 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| CRE | | | (N*=162) | (N*=87) | (N*=1893) | (N*=1980) | (N*=594) | (N*=43) |
| | > 1.5 × ULN | 増加 | 0 | 0 | 6 (0.3) | 6 (0.3) | 3 (0.5) | 0 |
| 総蛋白 | | | (N*=167) | (N*=87) | (N*=1906) | (N*=1993) | (N*=594) | (N*=43) |
| | > 40% below LLN | 減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ALB | | | (N*=167) | (N*=87) | (N*=1906) | (N*=1993) | (N*=594) | (N*=43) |
| | > 40% below LLN | 減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 総ビリルビン | | | (N*=168) | (N*=86) | (N*=1902) | (N*=1988) | (N*=593) | (N*=42) |
| | > 1.5 × ULN | 増加 | 5 (3.0) | 0 | 25 (1.3) | 25 (1.3) | 14 (2.4) | 0 |
| | > 2 × ULN | 増加 | 1 (0.6) | 0 | 4 (0.2) | 4 (0.2) | 8 (1.3) | 0 |
| AST | | | (N*=168) | (N*=86) | (N*=1904) | (N*=1990) | (N*=594) | (N*=43) |
| | > 3 × ULN | 増加 | 1 (0.6) | 0 | 25 (1.3) | 25 (1.3) | 12 (2.0) | 0 |
| | > 5 × ULN | 増加 | 0 | 0 | 9 (0.5) | 9 (0.5) | 4 (0.7) | 0 |
| | > 10 × ULN | 増加 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| | > 20 × ULN | 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ALT | | | (N*=167) | (N*=87) | (N*=1904) | (N*=1991) | (N*=594) | (N*=43) |
| | > 3 × ULN | 増加 | 1 (0.6) | 0 | 69 (3.6) | 69 (3.5) | 52 (8.8) | 1 (2.3) |
| | > 5 × ULN | 増加 | 1 (0.6) | 0 | 24 (1.3) | 24 (1.2) | 15 (2.5) | 1 (2.3) |
| | > 10 × ULN | 増加 | 0 | 0 | 4 (0.2) | 4 (0.2) | 3 (0.5) | 0 |
| | > 20 × ULN | 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| γ-GTP | | | (N*=167) | (N*=87) | (N*=1904) | (N*=1991) | (N*=594) | (N*=43) |
| | > 10 × ULN | 増加 | 0 | 0 | 4 (0.2) | 4 (0.2) | 2 (0.3) | 0 |
| ALP | | | (N*=167) | (N*=87) | (N*=1905) | (N*=1992) | (N*=594) | (N*=43) |
| | > 1.5 × ULN | 増加 | 0 | 0 | 29 (1.5) | 29 (1.5) | 12 (2.0) | 0 |
| | > 10 × ULN | 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 甲状腺刺激ホルモン（TSH） | | | (N*=16) | (N*=0) | (N*=80) | (N*=80) | (N*=13) | (N*=1) |
| | > 1 × ULN | 増加 | 3 (18.8) | - | 5 (6.3) | 5 (6.3) | 0 | 0 |
| 総コレステロール | | | (N*=167) | (N*=87) | (N*=1906) | (N*=1993) | (N*=594) | (N*=43) |
| | > 50% above ULN | 増加 | 0 | 0 | 18 (0.9) | 18 (0.9) | 9 (1.5) | 0 |
| LDL-コレステロール | | | (N*=167) | (N*=84) | (N*=1016) | (N*=1100) | (N*=289) | (N*=43) |
| | > 50% above ULN | 増加 | 0 | 0 | 2 (0.2) | 2 (0.2) | 2 (0.7) | 0 |
| トリグリセリド、空腹時 | | | (N*=124) | (N*=79) | (N*=1156) | (N*=1235) | (N*=264) | (N*=40) |
| | > 5.65 mM（空腹時） | 増加 | 1 (0.8) | 2 (2.5) | 29 (2.5) | 31 (2.5) | 10 (3.8) | 1 (2.5) |

Source: CTDJPN-CTD274-T0012-Labo-Markedly-Abnormal-Table-CohortNEW1_B1_20150412-111720.xls

Plc=プラセボ、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール、ULN=基準値上限、LLN=基準値下限

a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）

b) 先行試験でプラセボを投与された被験者（長期試験からアセナピン投与開始）

c) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボに割り付けられた 192 名を含む）

d) アセナピン Plc-5/10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計

e) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

f) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

%=n/N*×100（N*：評価可能被験者数）

### 2.7.4.3.3 特殊臨床検査

#### 2.7.4.3.3.1 プロラクチン

##### 2.7.4.3.3.1.1 日本人を含むアジア短期投与試験（P06124 試験）

試験期間中のいずれかの時点で、プロラクチン値がベースラインの低値又は基準範囲内から高値に変動（Low/Normal→High）した被験者の割合を表 2.7.4-114 に、プロラクチンが顕著な異常値を示した被験者の割合を表 2.7.4-115 に示した。また、各評価時点でのプロラクチン値のベースラインからの変化量を表 2.7.4-116 に示した。

プロラクチンが Low/Normal→High に変動した被験者の割合は、プラセボ群が 21.5%（17/79）、アセナピン 5 mg BID が 43.8%（35/80）、アセナピン 10 mg BID が 44.3%（35/79）で、いずれのアセナピン群もプラセボ群より高かった。また、顕著な異常値（>1×ULN）を示した被験者の割合は、プラセボ群が 14.8%（25/169）、アセナピン 5 mg BID が 29.5%（51/173）、アセナピン 10 mg BID が 30.7%（54/176）で、アセナピンとの用量相関は認められないものの、いずれのアセナピン群もプラセボ群より高かった。しかし、両アセナピン群のプロラクチンのベースラインからの変化量は、平均値及び中央値ともにいずれの時点でもベースラインから減少した。

表 2.7.4-114 試験期間中にプロラクチンが高値に変動した被験者の割合（P06124 試験）

| | プラセボ | アセナピン | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID [a)] |
| | (N*=79) | (N*=80) | (N*=79) | (N*=159) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Low/Normal→High | 17 (21.5) | 35 (43.8) | 35 (44.3) | 70 (44.0) |

Source: DE350CTD274-009-1PROLAC_2.xls
a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計
N*：ベースラインでプロラクチンが低値又は基準範囲内（Low/Normal）であった被験者数
n：ベースラインでプロラクチンが Low/Normal であった被験者が、試験期間中に高値（High）に変動した被験者数
%=n/N*×100

表 2.7.4-115 試験期間中にプロラクチンが顕著な異常値を示した被験者の割合（P06124 試験）

| 基準 | | プラセボ | アセナピン | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID [a)] |
| | | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 評価可能被験者数 | | 169 | 173 | 176 | 349 |
| > 1 × ULN | 増加 | 25 (14.8) | 51 (29.5) | 54 (30.7) | 105 (30.1) |
| > 2 × ULN | 増加 | 11 (6.5) | 25 (14.5) | 26 (14.8) | 51 (14.6) |
| > 4 × ULN | 増加 | 2 (1.2) | 6 (3.5) | 9 (5.1) | 15 (4.3) |

Source: DE350CTD274-006-1LABABN_2.xls
a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計
ULN=基準値上限
%=n/N*×100（N*：評価可能被験者数）

表 2.7.4-116 各評価時点でのプロラクチン値のベースラインからの変化量（P06124 試験）

| プロラクチン、μg/L | | | プラセボ | アセナピン | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID [a)] |
| 測定値 | ベースライン | N* | 174 | 175 | 181 | 356 |
| | | 平均値 | 43.99 | 39.93 | 41.01 | 40.48 |
| | | 中央値 | 21.57 | 24.36 | 21.79 | 22.62 |
| ベースラインからの変化量 | Day 14 | N* | 169 | 173 | 176 | 349 |
| | | 平均値 | -29.98 | -20.05 | -18.02 | -19.03 |
| | | 中央値 | -9.70 | -8.06 | -4.39 | -5.47 |
| | Day 28 | N* | 97 | 131 | 123 | 254 |
| | | 平均値 | -28.00 | -15.97 | -14.61 | -15.31 |
| | | 中央値 | -8.73 | -5.62 | -4.54 | -5.57 |
| | Day 42 | N* | 83 | 116 | 109 | 225 |
| | | 平均値 | -27.79 | -17.92 | -13.27 | -15.67 |
| | | 中央値 | -8.66 | -5.52 | -3.56 | -4.83 |

Source: DE350SAP4-4-2-1_2.xls (3,6)
a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計
N*：評価可能被験者数

### 2.7.4.3.3.1.2 海外コホート S

試験期間中のいずれかの時点で、プロラクチン値がベースラインの低値又は基準範囲内から高値に変動（Low/Normal→High）した被験者の割合を表 2.7.4-117 に、プロラクチンが顕著な異常値を示した被験者の割合を表 2.7.4-118 に示した。また、各評価時点でのプロラクチン値のベースラインからの変化量を表 2.7.4-119 に示した。

プロラクチンが Low/Normal→High に変動した被験者の割合は、プラセボ群が 21.4%（62/290）、アセナピン 5 mg BID が 42.4%（67/158）、アセナピン 10 mg BID が 47.0%（55/117）で、いずれのアセナピン群もプラセボ群より高かった。また、顕著な異常値（>1×ULN）を示した被験者の割合は、プラセボ群が 20.0%（94/469）、アセナピン 5 mg BID が 38.5%（100/260）、アセナピン 10 mg BID が 39.6%（78/197）で、アセナピンとの用量相関は認められないものの、いずれのアセナピン群もプラセボ群より高かった。しかし、アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID のプロラクチンのベースラインからの変化量は、平均値及び中央値ともにベースラインから減少した。

アセナピン群と実薬対照群を比較すると、プロラクチンが Low/Normal→High に変動した被験者の割合は、リスペリドン群が 97.2%（70/72）で最も高く、次いでハロペリドール群が 71.7%（33/46）で、アセナピン 5-10 mg BID の 42.7%（141/330）はオランザピン群の 38.0%（43/121）と同程度であり、顕著な異常値を示した被験者の割合も同様であった。また、リスペリドン群は、ベースラインからの変化量でも平均値及び中央値ともに最も大きな増加を示した。

## 表 2.7.4-117 試験期間中にプロラクチンが高値に変動した被験者の割合（海外コホート S）

| | プラセボ (N*=290) | アセナピン <5 mg BID a) (N*=161) | アセナピン 5 mg BID (N*=158) | アセナピン 10 mg BID (N*=117) | アセナピン 5/10 mg BID b) (N*=55) | アセナピン 5-10 mg BID c) (N*=330) | Ris 3 mg BID (N*=72) | Olz 10-20 mg QD d) (N*=121) | Hal 4 mg BID (N*=46) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Low/Normal→High | 62 (21.4) | 35 (21.7) | 67 (42.4) | 55 (47.0) | 19 (34.6) | 141 (42.7) | 70 (97.2) | 46 (38.0) | 33 (71.7) |

Source: Appendix Table 3.18.A.1
Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
d) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計
N*：ベースラインでプロラクチンが低値又は基準範囲内（Low/Normal）であった被験者数
n：ベースラインでプロラクチンが Low/Normal であった被験者が、試験期間中に高値（High）に変動した被験者数
%=n/N*×100

## 表 2.7.4-118 試験期間中にプロラクチンが顕著な異常値を示した被験者の割合（海外コホート S）

| 基準 | プラセボ | アセナピン <5 mg BID a) | アセナピン 5 mg BID | アセナピン 10 mg BID | アセナピン 5/10 mg BID b) | アセナピン 5-10 mg BID c) | Ris 3 mg BID | Olz 10-20 mg QD d) | Hal 4 mg BID |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 評価可能被験者数 | 469 | 285 | 260 | 197 | 80 | 537 | 116 | 181 | 106 |
| > 1 × ULN　増加 | 94 (20.0) | 47 (16.5) | 100 (38.5) | 78 (39.6) | 30 (37.5) | 208 (38.7) | 109 (94.0) | 70 (38.7) | 55 (51.9) |
| > 2 × ULN　増加 | 24 (5.1) | 13 (4.6) | 38 (14.6) | 35 (17.8) | 12 (15.0) | 85 (15.8) | 83 (71.6) | 25 (13.8) | 37 (34.9) |
| > 4 × ULN　増加 | 5 (1.1) | 1 (0.4) | 12 (4.6) | 8 (4.1) | 4 (5.0) | 24 (4.5) | 31 (26.7) | 2 (1.1) | 11 (10.4) |

Source: CTDJPN-CTD274-T0012-Labo-Markedly-Abnormal-Table-CohortA1_20141222-202944.xls
Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール、ULN=基準値上限
a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
d) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計
%=n/N*×100（N*：評価可能被験者数）

## 表 2.7.4-119 プロラクチンの最終評価時点のベースラインからの変化量（海外コホート S）

| プロラクチン、μg/L | | プラセボ | アセナピン <5 mg BID a) | アセナピン 5 mg BID | アセナピン 10 mg BID | アセナピン 5/10 mg BID b) | アセナピン 5-10 mg BID c) | Ris 3 mg BID | Olz 10-20 mg QD d) | Hal 4 mg BID |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価可能被験者数 | | 465 | 283 | 258 | 197 | 80 | 535 | 116 | 180 | 106 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 25.4 | 25 | 30.7 | 31.1 | 18.3 | 29 | 22.9 | 21.3 | 43.3 |
| | 中央値 | 14.3 | 16.4 | 15.8 | 17 | 13.4 | 15.8 | 12.8 | 13.3 | 25.3 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 14.7 | 12.2 | 22.8 | 22.4 | 21.7 | 22.5 | 62.4 | 18.8 | 46.1 |
| | 中央値 | 10 | 9.5 | 13.9 | 13 | 11.9 | 13.5 | 42.4 | 15 | 32.4 |
| ベースラインからの変化量 | 平均値 | -10.6 | -12.7 | -7.9 | -8.7 | 3.5 | -6.5 | 39.5 | -2.5 | 2.8 |
| | 中央値 | -3.38 | -6.23 | -2.265 | -2.23 | -0.615 | -2.23 | 26 | 0.4 | 2.5 |

Source: Appendix Table 3.17.A.1
Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
d) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

### 2.7.4.3.3.1.3 日本人を含むアジア長期投与試験（P06125、P06238 試験）

試験期間中のいずれかの時点で、プロラクチン値がベースラインの低値又は基準範囲内から高値に変動（Low/Normal→High）した被験者の割合を表 2.7.4-120 に、プロラクチンが顕著な異常値を示した被験者の割合を表 2.7.4-121 に示した。

P06125 試験（P06124 を含む）のアセナピン 5-10 mg BID で、Low/Normal→High に変動した被験者の割合は 70.7%（70/99）で、P06124 試験（44.0%）より増加した。一方、P06238 試験で Low/Normal →High に変動した被験者の割合は 46.5%（20/43）であった。顕著な異常値（>1×ULN）を示した被験者の割合は、P06125 試験（P06124 を含む）のアセナピン 5-10 mg BID が 46.8%（94/201）で、P06124 試験（30.1%）より高かった。また、P06238 試験は 66.9%（103/154）であった。

**表 2.7.4-120 試験期間中にプロラクチンが高値に変動した被験者の割合（P06125、P06238 試験）**

| | P06125 | | | P06238 |
|---|---|---|---|---|
| | アセナピン | | | アセナピン |
| | Plc-5/10 mg BID [a),*] (N*=19) | Asn-5/10 mg BID [b),*] (N*=80) | 5-10 mg BID [c)] (N*=99) | 5/10 mg BID (N*=43) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Low/Normal→High | 13 (68.4) | 57 (71.3) | 70 (70.7) | 20 (46.5) |

Source: FDE351CTD274-009-1PROLAC_2.xls (1), DE352CTD274-009-1PROLAC_2.xls (1)
Plc=プラセボ、Asn=アセナピン
* 集計には P06124 試験の臨床検査値を含む
a) P06125 試験からアセナピンを投与（P06124 試験のプラセボ群）
b) P06124 試験からアセナピンを継続投与
c) Plc-5/10 mg BID と Asn-5/10 mg BID の合計
N*：ベースラインでプロラクチンが低値又は基準範囲内（Low/Normal）であった被験者数
n：ベースラインでプロラクチンが Low/Normal であった被験者が、試験期間中に高値（High）に変動した被験者数
%=n/N*×100

**表 2.7.4-121 試験期間中にプロラクチンが顕著な異常値を示した被験者の割合（P06125、P06238 試験）**

| 基準 | | P06125 | | | P06238 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | アセナピン | | | アセナピン |
| | | Plc-5/10 mg BID [a)] | Asn-5/10 mg BID [*,b)] | 5-10 mg BID [*,c)] | 5/10 mg BID |
| | | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 評価可能被験者数 | | 44 | 157 | 201 | 154 |
| > 1 × ULN | 増加 | 17 (38.6) | 77 (49.0) | 94 (46.8) | 103 (66.9) |
| > 2 × ULN | 増加 | 9 (20.5) | 45 (28.7) | 54 (26.9) | 74 (48.1) |
| > 4 × ULN | 増加 | 4 (9.1) | 13 (8.3) | 17 (8.5) | 36 (23.4) |

Source: FDE351CTD274-006-1LABABN_2.xls、DE352CTD274-006-1LABABN_2.xls
Plc=プラセボ、Asn=アセナピン、ULN=基準値上限
* 集計には P06124 試験の臨床検査値を含む
a) P06125 試験からアセナピンを投与（P06124 試験のプラセボ群）
b) P06124 試験からアセナピンを継続投与
c) Plc-5/10 mg BID 及び Asn-5/10 mg BID の合計
%=n/N*×100（N*：評価可能被験者数）

### 2.7.4.3.3.1.4 海外コホート L

試験期間中のいずれかの時点で、プロラクチン値がベースラインの低値又は基準範囲内から高値に変動（Low/Normal→High）した被験者の割合を表 2.7.4-122 に、プロラクチンが顕著な異常値を示した被験者の割合を表 2.7.4-123 に示した。

プロラクチンが Low/Normal→High に変動した被験者の割合は、プラセボ群が 18.7%（25/134）、アセナピン 5-10 mg BID が 48.4%（468/967）、オランザピン群が 53.6%（149/278）、ハロペリドール群が 93.3%（14/15）であり、ハロペリドール群が最も高く、アセナピン群はオランザピン群と同程度か低かった。顕著な異常値（>1×ULN）を示した被験者の割合は、プラセボ群が 17.4%（29/167）、アセナピン 5-10 mg BID が 41.2%（815/1980）、オランザピン群が 43.9%（261/594）、ハロペリドール群が 55.8%（24/43）であり、ハロペリドール群が最も高く、アセナピン群はオランザピン群と同程度であった。

**表 2.7.4-122 試験期間中にプロラクチンが高値に変動した被験者の割合（海外コホート L）**

| | プラセボ | アセナピン | | | オランザピン | ハロペリドール |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Plc-5/10 mg BID | 5/10 mg BID | 5-10 mg BID | 5-20 mg QD | 2-8 mg BID |
| | (N*=134) | (N*=59) | (N*=908) | (N*=967) | (N*=278) | (N*=15) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Low/Normal→High | 25 (18.7) | 30 (50.8) | 438 (48.2) | 468 (48.4) | 149 (53.6) | 14 (93.3) |

Source: CTDJPN-CTD274-T0011-Labo-Shift-Anytime-Table-Prolactin-Del25517A7501012-CohortB1_20150412-104637.xls, study25517-25520_prolactin_for_J-CTD.pdf, studyA7501012_prolactin_for_J-CTD.pdf, diff_between-EUCTD-CSR_prolactin_subjectlist.pdf

継続試験では、短期投与試験のベースラインを用い、短期投与試験での変動を含めて集計した

N*：ベースラインでプロラクチンが低値又は基準範囲内（Low/Normal）であった被験者数

n：ベースラインでプロラクチンが Low/Normal であった被験者が、試験期間中に高値（High）に変動した被験者数

%=n/N*×100

**表 2.7.4-123 試験期間中にプロラクチンが顕著な異常値を示した被験者の割合（海外コホート L）**

| 基準 | プラセボ a) | アセナピン | | | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Plc-5/10 mg BID b) | 5/10 mg BID c) | 5-10 mg BID d) | 5-20 mg QD e) | 2-8 mg BID f) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 評価可能被験者数 | 167 | 81 | 1899 | 1980 | 594 | 43 |
| >1 × ULN 増加 | 29 (17.4) | 41 (50.6) | 774 (40.8) | 815 (41.2) | 261 (43.9) | 24 (55.8) |
| >2 × ULN 増加 | 18 (10.8) | 19 (23.5) | 437 (23.0) | 456 (23.0) | 119 (20.0) | 20 (46.5) |
| >4 × ULN 増加 | 7 (4.2) | 8 (9.9) | 158 (8.3) | 166 (8.4) | 36 (6.1) | 5 (11.6) |

Source: CTDJPN-CTD274-T0012-Labo-Markedly-Abnormal-Table-Prolactin-Del25517A7501012-CohortB1_20150412-105049.xls, study25517-25520_prolactin_for_J-CTD.pdf, studyA7501012_prolactin_for_J-CTD.pdf, diff_between-EUCTD-CSR_prolactin_subjectlist.pdf

Plc=プラセボ、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール、ULN=基準値上限

a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）

b) 先行試験でプラセボを投与された被験者（長期試験からアセナピン投与開始）

c) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボに割り付けられた 192 名を含む）

d) アセナピン Plc-5/10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計

e) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

f) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

%=n/N*×100（N*：評価可能被験者数）

### 2.7.4.3.3.2 HbA1c

#### 2.7.4.3.3.2.1 日本人を含むアジア短期投与試験（P06124 試験）

各評価時点でのベースラインからの変化量を表 2.7.4-124 に、いずれかの時点で HbA1c が顕著な異常値を示した被験者の割合を表 2.7.4-125 に示した。

いずれの投与群もベースラインからの変化量の平均値及び中央値に大きな変動はなかった。>7%増加した被験者の割合は、プラセボ群（2.4%：4/169）とアセナピン群（2.9%：10/349）で同程度であり、>10%増加した被験者はアセナピン 5 mg BID の 1 名のみで、10 mg BID ではいなかった。

表 2.7.4-124 各評価時点での HbA1c のベースラインからの変化量（P06124 試験）

| | | | プラセボ | アセナピン | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID [a)] |
| HbA1c、% | Day 14 | N* | 169 | 173 | 174 | 347 |
| | | 平均値 | -0.01 | 0.01 | -0.01 | 0.00 |
| | | 中央値 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| | Day 28 | N* | 97 | 131 | 121 | 252 |
| | | 平均値 | -0.05 | 0.00 | -0.03 | -0.02 |
| | | 中央値 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| | Day 42 | N* | 82 | 116 | 109 | 225 |
| | | 平均値 | -0.04 | -0.01 | -0.01 | -0.01 |
| | | 中央値 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |

Source: DE350SAP4-4-2-1_2.xls
a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計
N*：評価可能被験者数

表 2.7.4-125 試験期間中に HbA1c が顕著な異常値を示した被験者の割合（P06124 試験）

| 基準 | | プラセボ | アセナピン | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID [a)] |
| | | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 評価可能被験者数 | | 169 | 173 | 176 | 349 |
| > 7.0% | 増加 | 4 (2.4) | 4 (2.3) | 6 (3.4) | 10 (2.9) |
| > 10.0% | 増加 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |

Source: DE350CTD274-006-1LABABN_2.xls
a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計
%=n/N*×100（N*：評価可能被験者数）

### 2.7.4.3.3.2.2 海外コホート S

最終評価時点でのベースラインからの変化量を表 2.7.4-126 に、いずれかの時点で顕著な異常値を示した被験者の割合を表 2.7.4-127 に示した。

いずれの投与群も最終評価時点の平均値及び中央値はベースラインから変動しなかった。

>7%増加した被験者の割合は、アセナピン群（3.3%：15/461）及びオランザピン群（4.4%：8/180）ともにプラセボ群（1.8%：5/281）と同程度であった。

表 2.7.4-126 HbA1c の最終評価時点の変化量（海外コホート S）

| HbA1c、% | | プラセボ | アセナピン | | | | | Ris | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | <5 mg BID [a)] | 5 mg BID | 10 mg BID | 5/10 mg BID [b)] | 5-10 mg BID [c)] | 3 mg BID | 10-20 mg QD [d)] | 4 mg BID |
| 評価可能被験者数 | | 276 | 0 | 189 | 184 | 80 | 453 | 0 | 180 | 95 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 5.5 | - | 5.5 | 5.5 | 5.7 | 5.5 | - | 5.6 | 5.6 |
| | 中央値 | 5.5 | - | 5.5 | 5.5 | 5.6 | 5.5 | - | 5.5 | 5.5 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 5.5 | - | 5.5 | 5.5 | 5.8 | 5.5 | - | 5.7 | 5.5 |
| | 中央値 | 5.4 | - | 5.5 | 5.4 | 5.7 | 5.5 | - | 5.5 | 5.5 |
| ベースラインからの変化量 | 平均値 | 0 | - | 0 | 0 | 0 | 0 | - | 0 | -0.1 |
| | 中央値 | 0 | - | 0 | 0 | 0 | 0 | - | 0 | -0.1 |

Source: Appendix Table 3.23.A.1
Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
d) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

表 2.7.4-127 試験期間中に HbA1c が顕著な異常値を示した被験者の割合（海外コホート S）

| 基準 | | プラセボ | アセナピン | | | | | Ris | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | <5 mg BID [a)] | 5 mg BID | 10 mg BID | 5/10 mg BID [b)] | 5-10 mg BID [c)] | 3 mg BID | 10-20 mg QD [d)] | 4 mg BID |
| | | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 評価可能被験者数 | | 281 | 0 | 193 | 187 | 81 | 461 | 0 | 180 | 98 |
| >7.0% | 増加 | 5 (1.8) | - | 5 (2.6) | 6 (3.2) | 4 (4.9) | 15 (3.3) | - | 8 (4.4) | 1 (1.0) |
| >10.0% | 増加 | 0 | - | 0 | 0 | 0 | 0 | - | 2 (1.1) | 0 |

Source: CTDJPN-CTD274-T0012-Labo-Markedly-Abnormal-Table-CohortA1_20141222-202944.xls
a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
d) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計
%=n/N*×100（N*：評価可能被験者数）

### 2.7.4.3.3.2.3 日本人を含むアジア長期投与試験（P06125、P06238 試験）

各評価時点でのベースラインからの変化量を表 2.7.4-128 に、いずれかの時点で HbA1c が顕著な異常値を示した被験者の割合を表 2.7.4-129 に示した。

アセナピン投与前のベースラインからの変化量は、平均値と中央値ともにいずれの時点でも小さく、HbA1c の増加又は減少に一定の傾向は認められなかった。

顕著な異常値（>7.0%）を示した被験者の割合は、P06125 試験で 7.5%（15/201）、P06238 試験では 1.3%（2/154）であった。

表 2.7.4-128 各評価時点での HbA1c のベースラインからの変化量（P06125、P06238 試験）

| HbA1c、% | | P06125 * | | P06238 |
|---|---|---|---|---|
| | | アセナピン | | アセナピン |
| | | Plc-5/10 mg BID [a)] | Asn-5/10 mg BID [b)] | 5/10 mg BID |
| Week 4 | N* | 30 | 135 | 132 |
| | 平均値 | -0.09 | -0.03 | 0.01 |
| | 中央値 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Week 8 | N* | 28 | 133 | 118 |
| | 平均値 | -0.04 | -0.01 | 0.01 |
| | 中央値 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Week 16 | N* | 23 | 111 | 107 |
| | 平均値 | -0.04 | 0.03 | 0.03 |
| | 中央値 | 0.00 | 0.10 | 0.00 |
| Week 32 | N* | 20 | 83 | 86 |
| | 平均値 | 0.00 | -0.05 | 0.02 |
| | 中央値 | 0.00 | 0.10 | 0.00 |
| Week 52 | N* | 15 | 68 | 79 |
| | 平均値 | -0.09 | -0.02 | 0.00 |
| | 中央値 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |

Source: DE351SAP4-4-2-1_2_2.xls (6)、DE352SAP4-4-2-1_2.xls (6)
Plc=プラセボ、Asn=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
* P06125 試験は P06124 試験のベースラインからの変化量
a) P06125 試験からアセナピンを投与（P06124 試験のプラセボ群）
b) P06124 試験からアセナピンを継続投与
N*：評価可能被験者数

表 2.7.4-129 試験期間中に HbA1c が顕著な異常値を示した被験者の割合（P06125、P06238 試験）

| 基準 | | P06125 | | | P06238 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | アセナピン | | | アセナピン |
| | | Plc-5/10 mg BID [a)] | Asn-5/10 mg BID [*,b)] | 5-10 mg BID [*,c)] | 5/10 mg BID |
| | | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 評価可能被験者数 | | 44 | 157 | 201 | 154 |
| > 7.0% | 増加 | 2 (4.5) | 13 (8.3) | 15 (7.5) | 2 (1.3) |
| > 10.0% | 増加 | 0 | 5 (3.2) | 5 (2.5) | 0 |

Source: FDE351CTD274-006-1LABABN_2.xls、DE352CTD274-006-1LABABN_2.xls
Plc=プラセボ、Asn=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
* 集計には P06124 試験の臨床検査値を含む
a) P06125 試験からアセナピンを投与（P06124 試験のプラセボ群）
b) P06124 試験からアセナピンを継続投与
c) Plc-5/10 mg BID 及び Asn-5/10 mg BID の合計
%=n/N*×100（N*：評価可能被験者数）

### 2.7.4.3.3.2.4 海外コホート L

最終評価時点でのベースラインからの変化量を表 2.7.4-130 に、いずれかの時点で HbA1c が顕著な異常値を示した被験者の割合を表 2.7.4-131 に示した。

いずれの投与群もベースラインからの変化量は平均値及び中央値ともに違いは認められなかった。

顕著な異常値を示した被験者の割合は、いずれの投与群もプラセボ群と同程度であった。

表 2.7.4-130 HbA1c の最終評価時点の変化量（海外コホート L）

| HbA1c、% | | プラセボ [a)] | アセナピン | | | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Plc-5/10 mg BID [b)] | 5/10 mg BID [c)] | 5-10 mg BID [d)] | 5-20 mg QD [e)] | 2-8 mg BID [f)] |
| 評価可能被験者数 | | 167 | 78 | 1000 | 1078 | 287 | 36 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 5.6 | 5.3 | 5.5 | 5.5 | 5.5 | 5.4 |
| | 中央値 | 5.5 | 5.4 | 5.4 | 5.4 | 5.4 | 5.3 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 5.6 | 5.4 | 5.6 | 5.6 | 5.6 | 5.5 |
| | 中央値 | 5.5 | 5.4 | 5.5 | 5.5 | 5.5 | 5.4 |
| ベースラインからの変化量 | 平均値 | -0.0 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.2 | 0.1 |
| | 中央値 | 0.0 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.0 |

Source: CTDJPN-CTD274-T0002-Labo-Sum-BasEndDif-Table-CohortNEW1_B1_20150412-111218.xls
Plc=プラセボ、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）
b) 先行試験でプラセボを投与された被験者（長期試験からアセナピン投与開始）
c) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボに割り付けられた 192 名を含む）
d) アセナピン Plc-5/10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
e) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計
f) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

表 2.7.4-131 試験期間中に HbA1c が顕著な異常値を示した被験者の割合（海外コホート L）

| 基準 | プラセボ [a] | アセナピン | | | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Plc-5/10 mg BID [b] | 5/10 mg BID [c] | 5-10 mg BID [d] | 5-20 mg QD [e] | 2-8 mg BID [f] |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 評価可能被験者数 | 167 | 86 | 1014 | 1100 | 288 | 41 |
| > 7.0% 増加 | 4 (2.4) | 1 (1.2) | 37 (3.6) | 38 (3.5) | 13 (4.5) | 1 (2.4) |
| > 10.0% 増加 | 1 (0.6) | 0 | 7 (0.7) | 7 (0.6) | 4 (1.4) | 0 |

Source: CTDJPN-CTD274-T0012-Labo-Markedly-Abnormal-Table-CohortNEW1_B1_20150412-111720.xls
Plc=プラセボ、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）
b) 先行試験でプラセボを投与された被験者（長期試験からアセナピン投与開始）
c) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボ割り付けられた 192 名を含む）
d) アセナピン Plc-5/10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
e) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計
f) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計
%=n/N*×100（N*：評価可能被験者数）

### 2.7.4.3.3.3 インスリン

#### 2.7.4.3.3.3.1 日本人を含むアジア短期投与試験（P06124 試験）

各評価時点でのベースラインからの変化量を表 2.7.4-132 に示した。アセナピン 5-10 mg BID のベースラインからの変化量は、平均値ではアセナピン群の増加量が大きかったが、中央値ではプラセボ群と同程度であった。

表 2.7.4-132 各評価時点でのインスリンのベースラインからの変化量（P06124 試験）

| | | | プラセボ | アセナピン | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID [a] |
| インスリン、μIU/mL | Day 14 | N* | 168 | 173 | 176 | 349 |
| | | 平均値 | 1.20 | 1.36 | 2.29 | 1.83 |
| | | 中央値 | 0.48 | 0.15 | 0.99 | 0.59 |
| | Day 28 | N* | 97 | 130 | 122 | 252 |
| | | 平均値 | -1.55 | 1.22 | 1.91 | 1.55 |
| | | 中央値 | 0.14 | 0.05 | 0.15 | 0.08 |
| | Day 42 | N* | 82 | 116 | 109 | 225 |
| | | 平均値 | 0.22 | 2.37 | 2.24 | 2.31 |
| | | 中央値 | 0.48 | 0.16 | 0.43 | 0.31 |

Source: DE350SAP4-4-2-1_2.xls
a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計
N*：評価可能被験者数

### 2.7.4.3.3.3.2 海外コホートS

最終評価時点でのベースラインからの変化量を表 2.7.4-133 に示した。アセナピン群では平均値及び中央値ともに大きな変動はなく、ハロペリドール群と同程度であった。

**表 2.7.4-133 インスリンの最終評価時点の変化量（海外コホートS）**

| インスリン、pmol/L | | プラセボ | アセナピン | | | | | Ris | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | <5 mg BID [a] | 5 mg BID | 10 mg BID | 5/10 mg BID [b] | 5-10 mg BID [c] | 3 mg BID | 10-20 mg QD [d] | 4 mg BID |
| 評価可能被験者数 | | 232 | 0 | 157 | 149 | 66 | 372 | 0 | 136 | 84 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 104 | - | 88.7 | 93.7 | 107.5 | 94.1 | - | 104.4 | 80.3 |
| | 中央値 | 49.2 | - | 47.5 | 49.4 | 57.2 | 50.4 | - | 64.3 | 47.3 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 79.3 | - | 88.6 | 90.1 | 111.1 | 93.2 | - | 124.3 | 82.4 |
| | 中央値 | 48.3 | - | 56.9 | 47.9 | 67.4 | 54.6 | - | 68.1 | 48.1 |
| ベースラインからの変化量 | 平均値 | -24.7 | - | -0.1 | -3.6 | 3.6 | -0.9 | - | 20 | 2.1 |
| | 中央値 | -4.618 | - | 7.1 | 1.6 | -7.119 | 3.5 | - | -0.764 | 4.6 |

Source: Appendix Table 3.23.A.1
Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
d) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計
N*：評価可能被験者数

### 2.7.4.3.3.3.3 日本人を含むアジア長期投与試験（P06125、P06238 試験）

各評価時点でのベースラインからの変化量を表 2.7.4-134 に示した。変化量の平均値は、P06125 試験のプラセボーアセナピン群の Week 4 及び Week 16 を除き増加したが、中央値では大きな変動は認められなかった。

**表 2.7.4-134 インスリン変化量（P06125、P06238 試験）**

| インスリン、μIU/mL | | P06125 * | | P06238 |
|---|---|---|---|---|
| | | アセナピン | | アセナピン |
| | | Plc-5/10 mg BID [a] | Asn-5/10 mg BID [b] | 5/10 mg BID |
| Week 4 | N* | 30 | 136 | 131 |
| | 平均値 | -1.76 | 6.60 | 3.99 |
| | 中央値 | 0.00 | 0.91 | 0.26 |
| Week 8 | N* | 28 | 134 | 118 |
| | 平均値 | 8.23 | 5.14 | 0.82 |
| | 中央値 | 0.34 | 0.79 | -0.18 |
| Week 16 | N* | 22 | 112 | 107 |
| | 平均値 | -0.24 | 5.04 | 0.70 |
| | 中央値 | 0.10 | 0.86 | 0.42 |
| Week 32 | N* | 20 | 83 | 86 |
| | 平均値 | 2.94 | 3.68 | 2.59 |
| | 中央値 | 1.02 | 1.31 | 0.18 |
| Week 52 | N* | 14 | 69 | 79 |
| | 平均値 | 4.06 | 2.24 | 2.31 |
| | 中央値 | 0.93 | 1.36 | -0.22 |

Source: DE351SAP4-4-2-1_2_2.xls (6)、DE352SAP4-4-2-1_2.xls (6)
Plc=プラセボ、Asn=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
* P06125 試験のベースラインは P06124 試験の値
a) P06125 試験からアセナピンを投与（P06124 試験のプラセボ群）
b) P06124 試験からアセナピンを継続投与
N*：評価可能被験者数

#### 2.7.4.3.3.3.4 海外コホート L

最終評価時点でのベースラインからの変化量を表 2.7.4-135 に示した。アセナピン群では平均値はプラセボ群より大きかったものの、中央値では変動はなかった。一方、オランザピン群及びハロペリドール群は、平均値と中央値ともに増加した。

**表 2.7.4-135 インスリンの最終評価時点の変化量（海外コホート L）**

| インスリン（空腹時）、pmol/L | | プラセボ [a] | アセナピン | | | Olz 5-20 mg QD [e] | Hal 2-8 mg BID [f] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Plc-5/10 mg BID [b] | 5/10 mg BID [c] | 5-10 mg BID [d] | | |
| 評価可能被験者数 | | 161 | 0 | 579 | 579 | 18 | 12 |
| ベースライン（測定値） | 平均 | 88.3 | – | 89.3 | 89.3 | 77.8 | 40.6 |
| | 中央値 | 54.0 | – | 62.0 | 62.0 | 64.5 | 37.1 |
| 最終評価時（測定値） | 平均 | 97.8 | – | 114.9 | 114.9 | 100.5 | 94.8 |
| | 中央値 | 54.0 | – | 67.0 | 67.0 | 74.2 | 48.6 |
| ベースラインからの変化量 | 平均 | 9.5 | – | 25.5 | 25.5 | 22.7 | 54.2 |
| | 中央値 | -1.0 | – | 2.0 | 2.0 | 13.4 | 20.8 |

Source: CTDJPN-CTD274-T0002-Labo-Sum-BasEndDif-Table-CohortNEW1_B1_20150412-111218.xls
Plc=プラセボ、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）
b) 先行試験でプラセボを投与された被験者（長期試験からアセナピン投与開始）
c) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボに割り付けられた 192 名を含む）
d) アセナピン Plc-5/10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
e) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計
f) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

#### 2.7.4.3.3.4 空腹時血糖

##### 2.7.4.3.3.4.1 日本人を含むアジア短期投与試験（P06124 試験）

各評価時点でのベースラインからの変化量を表 2.7.4-136 に、いずれかの時点で顕著な異常値を示した被験者の割合を表 2.7.4-137 に示した。

プラセボ群とアセナピン群で変化量に差はなく、顕著に増加した被験者の割合もプラセボ群とアセナピン群で同程度であった。

**表 2.7.4-136 各評価時点での空腹時血糖値のベースラインからの変化量（P06124 試験）**

| | | | プラセボ | アセナピン | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID [a] |
| 空腹時血糖、mmol/L | Day 14 | N* | 138 | 164 | 158 | 322 |
| | | 平均値 | 0.09 | -0.03 | 0.12 | 0.04 |
| | | 中央値 | 0.00 | -0.06 | 0.08 | 0.00 |
| | Day 28 | N* | 91 | 120 | 114 | 234 |
| | | 平均値 | -0.01 | 0.01 | 0.15 | 0.08 |
| | | 中央値 | -0.06 | -0.08 | 0.08 | 0.00 |
| | Day 42 | N* | 76 | 106 | 104 | 210 |
| | | 平均値 | 0.18 | -0.03 | 0.11 | 0.04 |
| | | 中央値 | 0.03 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |

Source: DE350SAP4-4-2-1_2.xls
a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計
N*：評価可能被験者数

表 2.7.4-137 試験期間中に空腹時血糖が顕著な異常値を示した被験者の割合（P06124 試験）

| 基準 | | プラセボ | アセナピン | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID [a] |
| | | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 評価可能被験者数 | | 144 | 168 | 162 | 330 |
| > 50% above ULN | 増加 | 4 (2.8) | 4 (2.4) | 4 (2.5) | 8 (2.4) |
| < 50% below LLN | 減少 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Source: DE350CTD274-006-1LABABN_2.xls
a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計
ULN=基準値上限、LLN=基準値下限
%=n/N*×100（N*：評価可能被験者数）

### 2.7.4.3.3.4.2 海外コホート S

最終評価時点でのベースラインからの変化量を表 2.7.4-138 に、いずれかの時点で顕著な異常値を示した被験者の割合を表 2.7.4-139 に示した。

ベースラインからの変化量の平均値及び中央値は、いずれの群も違いは認められなかった。

顕著に増加した被験者の割合は、アセナピン 5/10 mg BID で 10.6%（7/66）と高かったが、5-10 mg BID は 3.3%（13/397）であり、プラセボ群及び実薬対照群と同程度であった。

表 2.7.4-138 空腹時血糖の最終評価時点の変化量（海外コホート S）

| 空腹時血糖、mmol/L | | プラセボ | アセナピン | | | | | Ris | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | <5 mg BID [a] | 5 mg BID | 10 mg BID | 5/10 mg BID [b] | 5-10 mg BID [c] | 3 mg BID | 10-20 mg QD [d] | 4 mg BID |
| 評価可能被験者数 | | 350 | 284 | 158 | 153 | 66 | 377 | 60 | 138 | 87 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 5.5 | 5.9 | 5.2 | 5.4 | 5.5 | 5.3 | 5.9 | 5.5 | 5.4 |
| | 中央値 | 5.2 | 5.4 | 5.2 | 5.1 | 5.3 | 5.2 | 5.4 | 5.2 | 5.3 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 5.4 | 5.9 | 5.4 | 5.4 | 5.9 | 5.5 | 5.8 | 5.7 | 5.5 |
| | 中央値 | 5.1 | 5.3 | 5.3 | 5.1 | 5.3 | 5.2 | 5.4 | 5.2 | 5.3 |
| ベースラインからの変化量 | 平均値 | -0.1 | 0 | 0.2 | 0.1 | 0.4 | 0.2 | 0 | 0.2 | 0.1 |
| | 中央値 | -0.1 | 0 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.2 | 0.1 | 0 |

Source: CTDJPN-CTD274-T0002-Labo-Sum-BasEndDif-Table-CohortA1_20141218-211441.xls
Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
d) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

表 2.7.4-139 試験期間中に空腹時血糖が顕著な異常値を示した被験者の割合（海外コホート S）

| 基準 | | プラセボ | アセナピン | | | | | Ris | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | <5 mg BID [a] | 5 mg BID | 10 mg BID | 5/10 mg BID [b] | 5-10 mg BID [c] | 3 mg BID | 10-20 mg QD [d] | 4 mg BID |
| | | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 評価可能被験者数 | | 357 | 285 | 166 | 165 | 66 | 397 | 60 | 148 | 89 |
| > 50% above ULN | 増加 | 10 (2.8) | 21 (7.4) | 4 (2.4) | 2 (1.2) | 7 (10.6) | 13 (3.3) | 2 (3.3) | 6 (4.1) | 3 (3.4) |
| < 50% below LLN | 減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Source: CTDJPN-CTD274-T0012-Labo-Markedly-Abnormal-Table-CohortA1_20141222-202944.xls
Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール、ULN=基準値上限、LLN=基準値下限
a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
d) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計
%=n/N*×100（N*：評価可能被験者数）

### 2.7.4.3.3.4.3 日本人を含むアジア長期投与試験（P06125、P06238 試験）

各評価時点でのベースラインからの変化量を表 2.7.4-140 に、いずれかの時点で空腹時血糖が顕著な異常値を示した被験者の割合を表 2.7.4-141 に示した。

アセナピン投与前のベースラインからの変化量は、平均値と中央値ともにいずれの時点でも増加していたが、変化量は小さかった。

顕著な増加を示した被験者の割合は、P06125 試験の 8.1%（16/197）に対し、P06238 試験では 2.7%（4/150）であった。

**表 2.7.4-140 各評価時点での空腹時血糖のベースラインからの変化量（P06125、P06238 試験）**

| 空腹時血糖、mmol/L | | P06125* | | P06238 |
|---|---|---|---|---|
| | | アセナピン | | アセナピン |
| | | Plc-5/10 mg BID [a)] | Asn-5/10 mg BID [b)] | 5/10 mg BID |
| Week 4 | N* | 25 | 120 | 129 |
| | 平均値 | -0.14 | 0.33 | 0.21 |
| | 中央値 | -0.06 | 0.11 | 0.11 |
| Week 8 | N* | 23 | 119 | 115 |
| | 平均値 | 0.83 | 0.35 | 0.11 |
| | 中央値 | 0.11 | 0.17 | 0.11 |
| Week 16 | N* | 19 | 96 | 102 |
| | 平均値 | 0.18 | 0.37 | 0.15 |
| | 中央値 | 0.00 | 0.03 | 0.11 |
| Week 32 | N* | 18 | 72 | 81 |
| | 平均値 | 0.30 | 0.12 | 0.21 |
| | 中央値 | 0.33 | 0.06 | 0.11 |
| Week 52 | N* | 14 | 64 | 75 |
| | 平均値 | 0.37 | 0.28 | 0.11 |
| | 中央値 | 0.08 | 0.11 | 0.11 |

Source: DE351SAP4-4-2-1_2_2.xls (6)、DE352SAP4-4-2-1_2.xls
Plc=プラセボ、Asn=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
* P06125 試験のベースラインは P06124 試験の値
a) P06125 試験からアセナピンを投与（P06124 試験のプラセボ群）
b) P06124 試験からアセナピンを継続投与
N*：評価可能被験者数

**表 2.7.4-141 試験期間中に空腹時血糖が顕著な異常値を示した被験者の割合（P06125、P06238 試験）**

| 基準 | | P06125 | | | P06238 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | アセナピン | | | アセナピン |
| | | Plc-5/10 mg BID [a)] | Asn-5/10 mg BID [b)] | 5-10 mg BID [c)] | 5/10 mg BID |
| | | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 評価可能被験者数 | | 40 | 157 | 197 | 150 |
| > 50% above ULN | 増加 | 2 (5.0) | 14 (8.9) | 16 (8.1) | 4 (2.7) |
| < 50% below LLN | 減少 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Source: FDE351CTD274-006-1LABABN_2.xls、DE352CTD274-006-1LABABN_2.xls
Plc=プラセボ、Asn=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
ULN=基準値上限、LLN=基準値下限
a) P06125 試験からアセナピンを投与（P06124 試験のプラセボ群）
b) P06124 試験からアセナピンを継続投与
c) Plc-5/10 mg BID 及び Asn-5/10 mg BID の合計
%=n/N*×100（N*：評価可能被験者数）

### 2.7.4.3.3.4.4 海外コホートL

最終評価時点でのベースラインからの変化量を表 2.7.4-142 に、いずれかの時点で顕著な異常値を示した被験者を表 2.7.4-143 に示した。

変化量は、平均値及び中央値ともに投与群間で大きな差は認められず、ベースラインからの変動は小さかった。

顕著な異常値を示した被験者の割合は、いずれの投与群もプラセボ群と同程度であった。

**表 2.7.4-142 空腹時血糖の最終評価時点の変化量（海外コホートL）**

| 空腹時血糖、mmol/L | | プラセボ [a] | アセナピン | | | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Plc-5/10 mg BID [b] | 5/10 mg BID [c] | 5-10 mg BID [d] | 5-20 mg QD [e] | 2-8 mg BID [f] |
| 評価可能被験者数 | | 154 | 68 | 1236 | 1304 | 244 | 33 |
| ベースライン（測定値） | 平均 | 5.4 | 5.2 | 5.1 | 5.1 | 5.0 | 5.0 |
| | 中央値 | 5.1 | 5.1 | 5.0 | 5.0 | 4.9 | 4.9 |
| 最終評価時（測定値） | 平均 | 5.4 | 5.3 | 5.3 | 5.3 | 5.3 | 5.3 |
| | 中央値 | 5.3 | 5.2 | 5.2 | 5.2 | 4.9 | 5.4 |
| ベースラインからの変化量 | 平均 | -0.1 | 0.1 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.4 |
| | 中央値 | -0.0 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.3 |

Source: CTDJPN-CTD274-T0002-Labo-Sum-BasEndDif-Table-CohortNEW1_B1_20150412-111218.xls
Plc=プラセボ、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）
b) 先行試験でプラセボを投与された被験者（長期試験からアセナピン投与開始）
c) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボに割り付けられた 192 名を含む）
d) アセナピン Plc-5/10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
e) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計
f) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

**表 2.7.4-143 試験期間中に空腹時血糖が顕著な異常値を示した被験者の割合（海外コホートL）**

| 基準 | プラセボ [a] | アセナピン | | | オランザピン | ハロペリドール |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Plc-5/10 mg BID [b] | 5/10 mg BID [c] | 5-10 mg BID [d] | 5-20 mg QD [e] | 2-8 mg BID [f] |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 評価可能被験者数 | 154 | 79 | 1292 | 1371 | 264 | 40 |
| > 50% above ULN 増加 | 4 (2.6) | 3 (3.8) | 42 (3.3) | 45 (3.3) | 4 (1.5) | 1 (2.5) |
| < 50% below LLN 減少 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.1) | 0 | 0 |

Source: CTDJPN-CTD274-T0012-Labo-Markedly-Abnormal-Table-CohortNEW1_B1_20150412-111720.xls
Plc=プラセボ、ULN=基準値上限、LLN=基準値下限
a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）
b) 先行試験でプラセボを投与された被験者（長期試験からアセナピン投与開始）
c) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボ割り付けられた 192 名を含む）
d) アセナピン Plc-5/10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
e) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計
f) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計
%=n/N*×100（N*：評価可能被験者数）

### 2.7.4.3.4 尿検査

日本人を含むアジア試験（P06124、P06125 及び P06238 試験）では、尿潜血、ビリルビン、尿糖及び尿蛋白の定性試験を実施した。一方、海外では一部の試験で pH 及び比重の検査を実施したのみである。

#### 2.7.4.3.4.1 日本人を含むアジア短期投与試験（P06124 試験）

各時点で尿検査が異常変動した被験者の割合を付録 表 2.7.4-193 に示した。ベースライン時に尿検査が陰性であった被験者が陽性に変動した被験者の割合は、いずれの時点でもプラセボ群とアセナピン群で同程度であった。

#### 2.7.4.3.4.2 海外コホート S

いずれかの時点で尿検査（pH、比重）が異常変動した被験者の割合を付録 表 2.7.4-194 に示した。pH 及び尿比重ともにプラセボ群と比較して異常変動した被験者の割合はアセナピン群でやや高かったが、高値又は低値への変動に一定の傾向は認められなかった。

#### 2.7.4.3.4.3 日本人を含むアジア長期投与試験（P06125、P06238 試験）

各時点で尿検査が異常変動した被験者の割合を付録 表 2.7.4-195 に示した。P06124 試験から継続してアセナピンを投与されている被験者では、尿糖が陽性に変動した被験者の割合がやや高かった。一方、P06125 試験からアセナピンの投与を開始した被験者及び P06238 試験では、経時的な尿糖の変動の増加は認められなかった。

#### 2.7.4.3.4.4 海外コホート L

海外コホート L では、アセナピン 5/10 mg BID とオランザピン群のみが評価可能である。

いずれかの時点で尿検査が異常変動した被験者の割合を付録 表 2.7.4-196 に示した。尿検査（pH、比重）が異常変動した被験者の割合は、アセナピン群とオランザピン群で差は認められなかった。

## 2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

### 2.7.4.4.1 心電図

#### 2.7.4.4.1.1 QT 試験（A7501001 試験）

アセナピンの QTc 間隔に対する作用を評価するため、A7501001 試験（2.7.6.39、5.3.4.1-03）を実施した。統合失調症患者をプラセボ群（35 名）、アセナピン 5/10 mg BID（38 名）、アセナピン 15/20 mg BID（38 名）又はクエチアピン 375 mg BID（37 名）に割り付けた。アセナピン群では、アセナピン 5 mg BID（Day 1 ~ 10）を投与した 38 名のうち 30 名で 10 mg BID（Day 11 ~ 16）の投与を継続し、アセナピン 15 mg BID（Day 1 ~ 10）を投与した 38 名のうち 33 名で 20 mg BID（Day 11 ~ 16）の投与を継続した。Day 1、10 及び 16 の朝の治験薬投与時に、投与前並びに投与 1、2、3、4、6、8 及び 12 時間後の心電図を測定した。本試験では Fridericia の補正が最も適切と判断し、Fridericia の補正式を用いた QTc（QT interval corrected for heart rate (Fridericia); QTcF）を採用した。主要評価項目を用いた解析（同時刻の QTcF のベースライン値からの変化量）及び曝露－反応モデルによる解析（定常状態平均血漿中アセナピン $C_{max}$ での QTcF の延長の推定値）の結果を表 2.7.4-144 に示した。

主要評価項目を用いた解析では、$t_{max}$ における同時刻の QTcF 間隔のベースライン値からの変化量でプラセボ群との差が有意であったのは、アセナピン 10 mg BID 及びクエチアピン群であった。しかしながら、アセナピンの用量と QTcF 間隔に用量反応関係は認められなかった。

一方、曝露－反応モデルによる解析では、アセナピン及びクエチアピンとも、QTcF 間隔と血中濃度の間に正の相関関係が認められた。アセナピンの全用量群で、点推定値は 5 msec 未満であり、95% CI の上限も 8 msec 未満であった。これらの値はクエチアピン群より低かった。

カテゴリカル解析では、アセナピン群はいずれの用量でも、ベースライン値から≥ 60 msec の QTcF 間隔延長が認められた被験者はいなかったが、クエチアピン群の 1 名及びプラセボ群の 4 名で ≥60 msec の延長が認められた（表 2.7.6.39-6 参照）。いずれの投与群も、QTcF 間隔が≥480 msec となった被験者はいなかった。

以上より、曝露－反応モデルによる解析では、アセナピン群の QTcF 間隔の変化は、平均で 5 msec 未満であり、クエチアピン群（7 ~ 8 msec）より小さかった。また、カテゴリカル解析でも、アセナピン群で QTcF 間隔がベースライン値から 60 msec 以上延長した被験者及び 480 msec 以上になった被験者は認められなかった。したがって、アセナピンの QTc 延長作用は軽度で、クエチアピンの作用より小さいと考えられた。

**表 2.7.4-144 QTcF 延長の平均推定値の要約（主要解析及び曝露－反応解析）**

| 投与群 | 日 | 主要解析 | | 曝露－反応解析 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | $t_{max}$ における同時刻の QTcF のベースラインからの変化量のプラセボ群との差 | | 平均 $C_{max}$ における QTcF の延長の推定値 | | |
| | | 平均値（msec） | 95%信頼区間 | 平均 $C_{max}$（ng/mL） | 平均値（msec） | 95%信頼区間 |
| アセナピン 5 mg BID | 10 | 2.6 | -4.5, 9.7 | 4.23 | 1.78 | 0.605, 2.96 |
| アセナピン 10 mg BID | 16 | 10.5 | 2.6, 18.3 | 6.56 | 2.76 | 0.938, 4.59 |
| アセナピン 15 mg BID | 10 | 6.4 | -0.5, 13.4 | 8.00 | 3.37 | 1.14, 5.59 |
| アセナピン 20 mg BID | 16 | 5.2 | -2.5, 12.9 | 10.7 | 4.50 | 1.53, 7.48 |
| クエチアピン 375 mg BID | 10 | 6.7 | -0.4, 13.8 | 1180 | 7.88 | 4.6, 11.2 |
| クエチアピン 375 mg BID | 16 | 9.9 | 2.1, 17.8 | 1070 | 7.15 | 4.17, 10.1 |

Source: A7501001 CSR Table 23, Table 24, 754-006 Table 10
QTcF：Fridericia の補正式を用いた補正 QT 間隔

### 2.7.4.4.1.2 日本人を含むアジア試験（P06124 試験）

心電図で異常所見が認められた被験者数の推移を表 2.7.4-145 に示した。プラセボ群、アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID ともに、異常所見が認められた被験者の割合の推移に大きな変化はなく、3 群間で差は認められなかった。

心電図の異常所見として 6 名に有害事象が報告された。各事象の発現率は、徐脈がプラセボ群で 0.6%（1/174）、アセナピン 5 mg BID で 0.6%（1/175）、期外収縮がプラセボ群で 0.6%（1/174）、洞性不整脈がアセナピン 10 mg BID で 0.6%（1/181）、洞性徐脈がアセナピン 10 mg BID で 0.6%（1/181）、頻脈がアセナピン 5 mg BID で 0.6%（1/175）であった（付録 表 2.7.4-176）。このうち、アセナピン 10 mg BID の 1 名に発現した洞性徐脈は、重篤な有害事象と判断され、治験薬の投与を中止した。この事象と治験薬との因果関係は、「おそらく関連あり」と判断された。

この洞性徐脈以外の有害事象は、程度が軽度と判断され、中止した被験者はいなかった。

**表 2.7.4-145 心電図に異常所見が認められた被験者の割合の推移（P06124 試験）**

| | | プラセボ | アセナピン | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID [a)] |
| ベースライン | 評価可能被験者数 | 165 | 172 | 174 | 346 |
| | 異常所見あり、n (%) | 55 (33.3) | 48 (27.9) | 46 (26.4) | 94 (27.2) |
| Day 14 | 評価可能被験者数 | 168 | 170 | 177 | 347 |
| | 異常所見あり、n (%) | 50 (29.8) | 49 (28.8) | 47 (26.6) | 96 (27.7) |
| Day 28 | 評価可能被験者数 | 97 | 126 | 121 | 247 |
| | 異常所見あり、n (%) | 30 (30.9) | 36 (28.6) | 32 (26.4) | 68 (27.5) |
| Day 42 | 評価可能被験者数 | 80 | 115 | 110 | 225 |
| | 異常所見あり、n (%) | 26 (32.5) | 28 (24.3) | 29 (26.4) | 57 (25.3) |

Source: DE350SAP4-4-3-2_2.xls
%=n/N*×100（N*：評価可能被験者数）
a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計

### 2.7.4.4.1.3 海外コホート S（041002、041004 及び 041013 試験）

統合失調症を対象とした海外第 II 相試験（041002、041004 及び 041013 試験）の各時点でのベースラインからの心電図パラメータの変化量を付録 表 2.7.4-197 に示した。プラセボ群、アセナピン< 5 mg BID、5 mg BID 及びリスペリドン群が評価可能である。

各投与群の事前に規定した心電図間隔基準に該当した被験者の割合を表 2.7.4-146 に示した。プラセボ群、アセナピン群又はリスペリドン群で、治療中に心電図間隔異常を示した被験者は少数であった。洞性頻脈（110 拍/分を超える及びベースライン値から 15 拍/分以上の上昇）を示した被験者の割合は、プラセボ群が 1.7%、アセナピン<5 mg BID が 3.2%、アセナピン 5 mg BID が 7.0%、リスペリドン群が 2.6%であった。アセナピン 5 mg BID の洞性徐脈の発現率は 0%で、アセナピン<5 mg BID（1.1%）はプラセボ群（1.2%）と同程度であった。

リスペリドン群の 1 名（0.9%）で、心電図 QT 間隔が 500 msec 以上に延長した。QTc 間隔は 500 msec 以上の被験者はいなかった。プラセボ群の 1 名（0.6%）、アセナピン<5 mg BID の 4 名（1.4%）及びリスペリドン群の 2 名（1.7%）で、心電図 QT 間隔がベースラインより 60 msec を超えて延長したが、アセナピン 5 mg BID ではいなかった。QTcF 間隔がベースラインより 60 msec を超えて延長した被験者の割合はアセナピン<5 mg BID（0.7%）及びリスペリドン群（0.9%）で低下し、プラセボ群（0.6%）と同程度であった。

表 2.7.4-146 顕著な心電図異常の要約（海外コホート S : 041002、041004 及び 041013 試験）

| 心電図パラメータ | プラセボ | アセナピン <5 mg BID [a)] | アセナピン 5 mg BID | リスペリドン 3 mg BID |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 心拍数 | (N*=173) | (N*=283) | (N*=57) | (N*=117) |
| 洞性頻脈 [b)] | 3 (1.7) | 9 (3.2) | 4 (7.0) | 3 (2.6) |
| 洞性徐脈 [c)] | 2 (1.2) | 3 (1.1) | 0 | 0 |
| PR 間隔 | (N*=173) | (N*=282) | (N*=57) | (N*=116) |
| 200 msec 以上かつ 30 msec 以上の増加 | 1 (0.6) | 4 (1.4) | 1 (1.8) | 5 (4.3) |
| QRS 間隔 | (N*=173) | (N*=283) | (N*=57) | (N*=117) |
| 120 msec 以上かつ 20 msec 以上の増加 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| 心電図 QTc 間隔 | (N*=173) | (N*=283) | (N*=57) | (N*=117) |
| 500 msec 以上 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 60 msec を超える増加 | 1 (0.6) | 4 (1.4) | 0 | 2 (1.7) |
| QTcF 間隔 | (N*=173) | (N*=283) | (N*=57) | (N*=117) |
| 500 msec 以上 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 60 msec を超える増加 | 1 (0.6) | 2 (0.7) | 0 | 1 (0.9) |

Source: Appendix Table 4.7.A.1.
a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計
b) 110 拍/分を超えるかつベースラインから 15 拍/分以上の上昇。
c) 50 拍/分未満かつベースラインから 15 拍/分以上の低下。
%=n/N*×100（N*：評価可能被験者数）

海外コホート S で収集した心電図所見のレビュー（表 2.7.4-147）では、何名かの被験者で QT 延長の所見が同定され、これはプラセボ群と同程度であったことが示された。QT 延長を示した被験者は、プラセボ群で 1.7%（8/461）、アセナピン<5 mg BID で 3.9%（11/283）、アセナピン 5 mg BID で 2.3%（6/260）、アセナピン 10 mg BID で 1.0%（2/197）、アセナピン 5/10 mg BID で 1.3%（1/78）、リスペリドン群で 6.0%（7/117）及びオランザピン群で 0.6%（1/181）であった。ハロペリドール群では、QT 延長の発現はなかった。アセナピン 5-10 mg BID の発現率は 1.7%（9/535）であった。

プラセボ群の 2 名（0.4%）、アセナピン<5 mg BID の 0 名、アセナピン 5 mg BID の 1 名（0.4%）、アセナピン 10 mg BID の 3 名（1.4%）が心電図 QT 延長の有害事象を報告し、実薬対照群ではその報告はなかった。アセナピン 5-10 mg BID の全体的発現率は 0.7%であった（付録 表 2.7.4-180）。

表 2.7.4-147 心電図所見での異常所見の有無（海外コホート S）

| | プラセボ | アセナピン | | | | | | Ris 3 mg BID | Olz 10-20 mg QD | Hal 4 mg BID |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <5 mg BID [a)] | 5 mg BID | 10 mg BID | 5/10 mg BID [b)] | 5-10 mg BID [c)] | <5-10 mg BID [d)] | | | |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 評価可能被験者数 | 461 | 283 | 260 | 197 | 78 | 535 | 818 | 117 | 181 | 104 |
| 異常所見なし | 129 (28.0) | 0 | 96 (36.9) | 92 (46.7) | 36(46.2) | 224 (41.9) | 224 (27.4) | 0 | 76 (42.0) | 57 (54.8) |
| 異常所見あり [e)] | 332 (72.0) | 283 (100) | 164 (63.1) | 105 (53.3) | 42(53.8) | 311 (58.1) | 594 (72.6) | 117 (100) | 105 (58.0) | 47 (45.2) |
| QT 延長 | 8 (1.7) | 11 (3.9) | 6 (2.3) | 2 (1.0) | 1 (1.3) | 9 (1.7) | 20 (2.4) | 7 (6.0) | 1 (0.6) | 0 |
| 重要な異常所見あり [f)] | 4 (0.9) | 0 | 4 (1.5) | 5 (2.5) | 0 | 9 (1.7) | 9 (1.1) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| QT 延長 | 2 (0.4) | 0 | 0 | 2 (1.0) | 0 | 2 (0.4) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |

Source: Appendix Table 4.11.1.A.1
症例報告書及びコメントから集計
Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
d) アセナピン<5 mg BID 及び 5-10 mg BID の合計
e) 治験責任医師により何らかの心電図異常ありと判定された被験者
f) 何らかの心電図異常が認められたうち、臨床上重要と判定された被験者
%=n/N*×100（N*：評価可能被験者数）

### 2.7.4.4.1.4 日本人を含むアジア長期投与試験（P06125、P06238 試験）

心電図で異常所見が認められた被験者の割合の推移を付録 表 2.7.4-198 に示した。所見なし／ありの被験者の割合の推移に大きな変化はなかった。

P06125 試験では心電図の異常所見として不整脈 1.0%（2/201）、徐脈 1.0%（2/201）が有害事象として報告された（P06124 試験で発現した有害事象を含む）。いずれも程度は軽度であった。また、P06238 試験では心電図の異常所見として洞性徐脈の有害事象が 1.3%（2/157）の被験者に発現し、このうち 1 名は治験薬の投与を中止した。

### 2.7.4.4.1.5 海外コホート L

25517 試験（2.7.6.54、5.3.5.1-15）で QT に対する効果は、アセナピン群とオランザピン群で同程度であった。いずれの投与群にも、QTcF が 500 msec 以上の被験者はいなかった。アセナピン群の 0.3%（3/860）、オランザピン群の 0.3%（1/293）で QTcF がベースラインより>60 msec 増加した（表 2.7.6.54-35 参照）。

収集した心電図所見のレビュー（表 2.7.4-148）では、実薬投与群間で QT 延長の所見が同程度であった。アセナピン 5-10 mg BID で 5.3%（101/1912）、オランザピン群で 8.2%（48/583）の被験者が QT 延長の異常所見を示し、このうち、アセナピン 5-10 mg BID の 4.1%（78/1912）、オランザピン群の 5.7%（33/583）で、臨床的に重要な異常所見とされた。

発現率は低かったが、アセナピン群の 1.0%（21/2134）及びオランザピン群の 1.1%（7/613）が心電図 QT 延長を有害事象として報告した（付録 表 2.7.4-181）。重篤な有害事象はなかった。アセナピン群の被験者 1 名（0.0%）及びオランザピン群の被験者 1 名（0.2%）が、心電図 QT 延長が原因で試験を中止した。

**表 2.7.4-148 試験期間中に QT 延長が認められた被験者の割合（海外コホート L）**

| | プラセボ [a] | アセナピン | | | オランザピン | ハロペリドール |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Plc-5/10 mg BID [b] | 5/10 mg BID [c] | 5-10 mg BID [d] | 5-20 mg QD [e] | 2-8 mg BID [f] |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 評価可能被験者数 | 159 | 98 | 1814 | 1912 | 583 | 43 |
| 異常所見なし | 88 (55.3) | 49 (50.0) | 710 (39.1) | 759 (39.7) | 188 (32.2) | 22 (51.2) |
| 異常所見あり [g] | 71 (44.7) | 49 (50.0) | 1103 (60.8) | 1152 (60.3) | 395 (67.8) | 21 (48.8) |
| QT 延長 | 1 (0.6) | 3 (3.1) | 12 (0.7) | 15 (0.8) | 12 (2.1) | 0 |
| QT 延長（コメント） | 0 | 0 | 86 (4.7) | 86 (4.5) | 36 (6.2) | 0 |
| 計 | 1 (0.6) | 3 (3.1) | 98 (5.4) | 101 (5.3) | 48 (8.2) | 0 |
| 重要な異常所見あり [h] | 2 (1.3) | 3 (3.1) | 285 (15.7) | 288 (15.1) | 93 (16.0) | 0 |
| QT 延長 | 0 | 1 (1.0) | 1 (0.1) | 2 (0.1) | 2 (0.3) | 0 |
| QT 延長（コメント） | 0 | 0 | 76 (4.2) | 76 (4.0) | 31 (5.3) | 0 |
| 計 | 0 | 1 (1.0) | 77 (4.2) | 78 (4.1) | 33 (5.7) | 0 |

Source: Appendix Table 4.11.1.B.1
症例報告書及びコメントから集計
a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）
b) 先行試験でプラセボを投与された被験者（長期試験からアセナピン投与開始）
c) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボに割り付けられた 192 名を含む）
d) アセナピン Plc-5/10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
e) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計
f) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計
g) 治験責任医師により何らかの心電図異常所見ありと判定された被験者
h) 何らかの心電図異常所見が認められたうち、臨床上重要と判定された被験者
%=n/N*×100（N*：評価可能被験者数）

### 2.7.4.4.2 脈拍及び血圧

#### 2.7.4.4.2.1 日本人を含むアジア短期投与試験（P06124 試験）

P06124 試験の各評価時点での脈拍、収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量を表 2.7.4-149 に示した。脈拍、収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量は、平均値及び中央値ともにプラセボ群とアセナピン群で大きな違いは認められなかった。

血圧に関連する有害事象として、発現率は 2%未満であるが、血圧上昇、高血圧、低血圧及び血圧変動が報告されている（付録 表 2.7.4-176）。血圧上昇はプラセボ群のみ 0.6%（1/174）の被験者に発現した。高血圧はプラセボ群で 0.6%（1/174）、アセナピン 5 mg BID で 1.1%（2/175）、10 mg BID で 1.7%（3/181）の被験者に発現した。一方、低血圧はプラセボ群で 1.1%（2/174）、アセナピン 5 mg BID で 1.1%（2/175）、10 mg BID で 0.6%（1/181）の被験者に発現した。また、血圧変動がアセナピン 10 mg BID で 0.6%（1/181）の被験者に発現した。いずれも程度は軽度から中等度で、重篤なものはなく、治験中止に至ったものもなかった。

**表 2.7.4-149 脈拍、収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量（P06124 試験）**

| | | | プラセボ | アセナピン | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID [a)] |
| 脈拍数、bpm | Day 14 | N* | 172 | 171 | 179 | 350 |
| | | 平均値 | -0.20 | -1.50 | 0.80 | -0.32 |
| | | 中央値 | 0.00 | -1.00 | 0.00 | 0.00 |
| | Day 21 | N* | 111 | 135 | 129 | 264 |
| | | 平均値 | -2.08 | -1.48 | 2.84 | 0.63 |
| | | 中央値 | -1.00 | 0.00 | 2.00 | 1.00 |
| | Day 28 | N* | 93 | 126 | 121 | 247 |
| | | 平均値 | -1.57 | -0.44 | 2.05 | 0.78 |
| | | 中央値 | -1.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| | Day 42 | N* | 83 | 116 | 109 | 225 |
| | | 平均値 | -0.77 | -0.24 | 1.54 | 0.62 |
| | | 中央値 | -2.00 | -1.00 | 2.00 | 1.00 |
| 収縮期血圧、mmHg | Day 14 | N* | 172 | 171 | 179 | 350 |
| | | 平均値 | 0.69 | 0.43 | 3.37 | 1.93 |
| | | 中央値 | 0.00 | 0.00 | 2.00 | 1.00 |
| | Day 21 | N* | 111 | 135 | 129 | 264 |
| | | 平均値 | -0.13 | -0.13 | 3.27 | 1.53 |
| | | 中央値 | 0.00 | 0.00 | 4.00 | 2.00 |
| | Day 28 | N* | 93 | 126 | 121 | 247 |
| | | 平均値 | 1.59 | 1.29 | 3.98 | 2.60 |
| | | 中央値 | 0.00 | 1.00 | 5.00 | 2.00 |
| | Day 42 | N* | 83 | 116 | 109 | 225 |
| | | 平均値 | 2.93 | -1.27 | 3.87 | 1.22 |
| | | 中央値 | 2.00 | 0.00 | 2.00 | 2.00 |
| 拡張期血圧、mmHg | Day 14 | N* | 172 | 171 | 179 | 350 |
| | | 平均値 | 0.40 | -0.16 | 1.85 | 0.87 |
| | | 中央値 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| | Day 21 | N* | 111 | 135 | 129 | 264 |
| | | 平均値 | -0.34 | -1.00 | 2.17 | 0.55 |
| | | 中央値 | 0.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 |
| | Day 28 | N* | 93 | 126 | 121 | 247 |
| | | 平均値 | 0.48 | 1.09 | 1.98 | 1.53 |
| | | 中央値 | 0.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 |

表 2.7.4-149 脈拍、収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量（P06124 試験）（続き）

| | | | プラセボ | アセナピン | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID [a] |
| *拡張期血圧、mmHg（続き）* | Day 42 | N* | 83 | 116 | 109 | 225 |
| | | 平均値 | 0.29 | -0.48 | 2.35 | 0.89 |
| | | 中央値 | 0.00 | 0.00 | 3.00 | 1.00 |

Source: DE350SAP4-4-3-1_2.xls
a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計
N*：評価可能被験者数

### 2.7.4.4.2.2 海外コホート S

最終評価時のベースラインからの変化量を付録 表 2.7.4-199 に示した。プラセボ群（-1.4 bpm）、アセナピン<5 mg BID（-0.3 bpm）及びハロペリドール群（-1.9 bpm）で座位脈拍数の平均低下を認めた一方、リスペリドン群（1.6 bpm）、オランザピン群（1.5 bpm）及びアセナピン 5-10 mg BID（0.7 bpm）では平均座位脈拍数が上昇した。座位脈拍数の平均変化に関して、アセナピン 5 mg BID（0.8 bpm）と 10 mg BID（0.9 bpm）との間に用量関係を認めなかった。平均血圧変化に傾向は認めなかった。

顕著に異常な血圧及び脈拍数を示した被験者の要約を付録 表 2.7.4-200 に示した。顕著に異常な脈拍数及び血圧の上昇又は低下を示した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID とプラセボ群で同程度であった。顕著に異常な脈拍数及び血圧の上昇又は低下を示した被験者の割合は、アセナピン <5 mg BID がプラセボ群と比較して大きかった。

脈拍数又は血圧変化に関係する有害事象発現率にプラセボ群と差を認めなかった。アセナピン 5-10 mg BID で高血圧の 2 名（0.3%）及び徐脈の 1 名（0.2%）が重篤な有害事象であった。アセナピン群の被験者 1 名が徐脈が原因で試験中止に至った。

短期統合失調症試験において、積極的な治療群では平均座位脈拍数がプラセボ群と比較して高かったが、アセナピン固定用量群で用量関係は認められなかった。平均の血圧変化量に傾向は認められなかった。

### 2.7.4.4.2.3 日本人を含むアジア長期投与試験（P06125、P06238 試験）

各測定時期でのベースラインからの変化量を付録 表 2.7.4-201 に示した。脈拍、拡張期血圧及び収縮期血圧の推移に大きな変化はなかった。

### 2.7.4.4.2.4 海外コホート L

最終評価時のベースラインからの変化量を付録 表 2.7.4-202 に示した。最終評価時の脈拍、拡張期血圧及び収縮期血圧は、いずれの投与群もベースラインからの変動はなかった。

アセナピン群の 0.4%及びオランザピン群の 0.7%が起立性低血圧を有害事象として報告した（付録 表 2.7.4-181）。起立性低血圧は重篤な有害事象ではなく、試験中止に至ることもなかった。

### 2.7.4.4.3 体重、腹囲、Body Mass Index

### 2.7.4.4.3.1 日本人を含むアジア短期投与試験（P06124 試験）

P06124 試験の Day 42 でのベースラインからの変化量並びに最終評価時点で体重が 7%以上増減した被験者の割合を表 2.7.4-150 に示した。Day 42 の体重の平均変化量は、プラセボ群が 1.76 kg の減少、アセナピン 5 mg BID が 0.42 kg の増加、10 mg BID が 0.81 kg の増加であった。腹囲及び BMI は

いずれのアセナピン群もベースラインから増加したが、その平均変化量は腹囲が 0.14 ~ 0.64 cm、BMI が 0.16 ~ 0.32 kg/m$^2$ の範囲であった。また、最終評価時点の体重がベースライン時より 7%以上増加した被験者の割合は、プラセボ群が 0%（0/171）、アセナピン 5 mg BID が 4.7%（8/172）、10 mg BID が 7.3%（13/178）であった。

**表 2.7.4-150 体重、腹囲及び BMI のベースラインからの変化量（P06124 試験）**

| | プラセボ | アセナピン | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID [a)] |
| 体重、kg | | | | |
| ベースラインからの変化量 | | | | |
| Day 42　評価可能被験者数 | 82 | 116 | 109 | 225 |
| 平均値（標準偏差） | -1.76 (2.45) | 0.42 (2.65) | 0.81 (2.89) | 0.61 (2.77) |
| 中央値（範囲） | -1.45 (-8.60, 3.20) | 0.60 (-6.40, 9.00) | 0.80 (-9.50, 8.00) | 0.70 (-9.50, 9.00) |
| 腹囲、cm | | | | |
| ベースラインからの変化量 | | | | |
| Day 42　評価可能被験者数 | 83 | 116 | 109 | 225 |
| 平均値（標準偏差） | -2.05 (4.61) | 0.14 (4.58) | 0.64 (5.09) | 0.38 (4.83) |
| 中央値（範囲） | -1.50 (-16.00, 11.50) | 0.50 (-14.00, 17.00) | 0.50 (-15.00, 16.30) | 0.50 (-15.00, 17.00) |
| BMI、kg/m$^2$ | | | | |
| ベースラインからの変化量 | | | | |
| Day 42　評価可能被験者数 | 82 | 116 | 109 | 225 |
| 平均値（標準偏差） | -0.66 (0.91) | 0.16 (1.03) | 0.32 (1.09) | 0.24 (1.06) |
| 中央値（範囲） | -0.60 (-3.20, 1.30) | 0.25 (-2.50, 3.90) | 0.30 (-3.30, 3.30) | 0.30 (-3.30, 3.90) |
| 最終評価時点で体重が増減した被験者、n (%) | | | | |
| 評価可能被験者数 | 171 | 172 | 178 | 350 |
| 7%以上の増加 | 0 | 8 (4.7) | 13 (7.3) | 21 (6.0) |
| ±7%未満の変動 | 155 (90.6) | 158 (91.9) | 159 (89.3) | 317 (90.6) |
| 7%以上の減少 | 16 (9.4) | 6 (3.5) | 6 (3.4) | 12 (3.4) |

Source: DE350SAP4-4-3-1_2.xls、DE350ADD-CSR005-2EP_2.xls
a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計
%=n/N*×100（N*：評価可能被験者数）

### 2.7.4.4.3.2 海外コホート S

海外コホート S の Week 6 及び最終評価時点の体重変化量、並びにベースラインと比較して最終評価時点の体重が 7%以上増減した被験者の割合を表 2.7.4-151 に、腹囲の変化量を表 2.7.4-152 に示した。最終評価時点では、全ての投与群がプラセボ群（0.1 kg）と比較して平均体重の増加を示した。増加が最も大きかったのはオランザピン群（2.4 kg）、続いてリスペリドン群（2.0 kg）、更にアセナピン 5-10 mg BID（1.1 kg）が続き、ハロペリドール群の平均増加は 0.3 kg であった。アセナピンの用量と体重変化に相関は認められなかった。体重が 7%以上増加した被験者の割合も同様の傾向を認め、プラセボ群（2.3%）、ハロペリドール群（4.7%）、アセナピン 5-10 mg BID（5.3%）、リスペリドン群（12.4%）及びオランザピン群（15.4%）であった。全体として、体重減少が 7%以上の被験者は 0%（最小はハロペリドール群）から 2.6%（最大はアセナピン< 5 mg BID）の範囲であった。

腹囲も体重と同様の傾向を示し、最終評価時点の腹囲の平均変化量は、プラセボ群が-0.4 cm、ハロペリドール群が 0.5 cm、アセナピン 5-10 mg BID が 0.8 cm 及びオランザピン群が 1.8 cm であった（リスペリドン比較対照試験では腹囲を測定しなかった）。

海外コホート S の BMI 分類区分のシフトテーブルを表 2.7.4-153 に示した。BMI の分類区分は、BMI（kg/m$^2$）が 18.5 未満を低体重、18.5 以上 25 未満を正常、25 以上 30 未満を過体重、30 以上 35 未満を肥満度 I、35 以上 40 未満を肥満度 II、40 以上を肥満度 III とした。最終評価時点で BMI が高い区分にシフトした被験者の割合は、プラセボ群（21/435、4.8%）とハロペリドール群（5/107、4.7%）が同程度であり、次いでリスペリドン群（6/88、6.8%）、更にアセナピン 5-10 mg BID（53/531、10.0%）

が続き、オランザピン群（23/182、12.6%）が最も大きかった。BMI が低い区分に変化した被験者の割合は、2.2%（最小はオランザピン群）から 5.6%（最大はハロペリドール群）の範囲であった。

### 表 2.7.4-151 ベースラインからの体重の変化量及び体重が 7%以上変動した被験者の割合（海外コホート S）

| | プラセボ | アセナピン | | | | | | Ris | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <5 mg BID [a] | 5 mg BID | 10 mg BID | 5/10 mg BID [b] | 5-10 mg BID [c] | <5-10 mg BID [d] | 3 mg BID | 10-20 mg QD [e] | 4 mg BID |
| ベースラインからの変化量、kg | | | | | | | | | | |
| Week 6 | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | 180 | 7 | 134 | 130 | 45 | 309 | 316 | 3 | 106 | 72 |
| 平均値 | 0.3 | 0.1 | 1.2 | 0.9 | 1.8 | 1.2 | 1.1 | 2.1 | 2.9 | 0.2 |
| 中央値 | 0 | 0 | 0.9 | 0.9 | 0.8 | 0.9 | 0.9 | 0 | 2.5 | 0 |
| 最終評価時点 | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | 435 | 234 | 251 | 200 | 81 | 532 | 766 | 89 | 182 | 107 |
| 平均値 | 0.1 | 1.1 | 1 | 0.9 | 1.6 | 1.1 | 1.1 | 2 | 2.4 | 0.3 |
| 中央値 | 0 | 0.5 | 0.6 | 0.7 | 0.9 | 0.7 | 0.6 | 1.4 | 1.8 | 0 |
| 最終評価時点で体重が増減した被験者、n (%) | | | | | | | | | | |
| 7%以上の増加 | 10 (2.3) | 22 (9.4) | 12 (4.8) | 10 (5.0) | 6 (7.4) | 28 (5.3) | 50 (6.5) | 11 (12.4) | 28 (15.4) | 5 (4.7) |
| 7%以上の減少 | 10 (2.3) | 6 (2.6) | 2 (0.8) | 3 (1.5) | 0 | 5 (0.9) | 11 (1.4) | 2 (2.2) | 1 (0.5) | 0 |

Source: Appendix Table 4.4.A.1
Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
d) アセナピン<5 mg BID 及び 5-10 mg BID の合計
e) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計
%=n/N*×100（N*：最終評価時点の評価可能被験者数）

### 表 2.7.4-152 ベースラインからの腹囲の変化量（海外コホート S）

| | プラセボ | アセナピン | | | | | | Ris | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <5 mg BID [a] | 5 mg BID | 10 mg BID | 5/10 mg BID [b] | 5-10 mg BID [c] | <5-10 mg BID [d] | 3 mg BID | 10-20 mg QD [e] | 4 mg BID |
| ベースラインからの変化量、kg | | | | | | | | | | |
| Week 6 | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | 175 | 0 | 134 | 130 | 45 | 309 | 309 | 0 | 105 | 71 |
| 平均値 | -0.2 | - | 0.9 | 0.7 | 1.1 | 0.8 | 0.8 | - | 2 | 0.7 |
| 中央値 | 0 | - | 0 | 0.2 | 0 | 0 | 0 | - | 1 | 0 |
| 最終評価時点 | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | 297 | 0 | 205 | 200 | 80 | 485 | 485 | 0 | 181 | 106 |
| 平均値 | -0.4 | - | 0.9 | 0.6 | 1 | 0.8 | 0.8 | - | 1.8 | 0.5 |
| 中央値 | 0 | - | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | 0 | 0 |

Source: Appendix Table 4.6.A.1
Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
d) アセナピン<5 mg BID 及び 5-10 mg BID の合計
e) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

## 表 2.7.4-153 BMI のシフトテーブル（海外コホート S）

| プラセボ[N*=435] | BMI 分類区分、最終評価時 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| BMI 分類区分、ベースライン時 | 低体重 | 正常 | 過体重 | 肥満度 I | 肥満度 II | 肥満度 III |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 低体重 | 3 (0.7) | 3 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 正常 | 0 | 138 (31.7) | 7 (1.6) | 0 | 0 | 0 |
| 過体重 | 0 | 7 (1.6) | 132 (30.3) | 6 (1.4) | 0 | 0 |
| 肥満度 I | 1 (0.2) | 0 | 5 (1.1) | 75 (17.2) | 3 (0.7) | 0 |
| 肥満度 II | 0 | 0 | 0 | 9 (2.1) | 32 (7.4) | 2 (0.5) |
| 肥満度 III | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 11 (2.5) |
| アセナピン<5 mg BID [a] [N*=233] | BMI 分類区分、最終評価時 | | | | | |
| BMI 分類区分、ベースライン時 | 低体重 | 正常 | 過体重 | 肥満度 I | 肥満度 II | 肥満度 III |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 低体重 | 4 (1.7) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 正常 | 1 (0.4) | 60 (25.8) | 13 (5.6) | 0 | 0 | 0 |
| 過体重 | 0 | 2 (0.9) | 75 (32.2) | 3 (1.3) | 0 | 0 |
| 肥満度 I | 0 | 0 | 2 (0.9) | 37 (15.9) | 9 (3.9) | 0 |
| 肥満度 II | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 14 (6.0) | 1 (0.4) |
| 肥満度 III | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 (3.9) |
| アセナピン 5 mg BID [N*=250] | BMI 分類区分、最終評価時 | | | | | |
| BMI 分類区分、ベースライン時 | 低体重 | 正常 | 過体重 | 肥満度 I | 肥満度 II | 肥満度 III |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 低体重 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 正常 | 0 | 82 (32.8) | 12 (4.8) | 0 | 0 | 0 |
| 過体重 | 0 | 5 (2.0) | 66 (26.4) | 6 (2.4) | 0 | 0 |
| 肥満度 I | 0 | 0 | 2 (0.8) | 47 (18.8) | 6 (2.4) | 0 |
| 肥満度 II | 0 | 0 | 0 | 0 | 15 (6.0) | 0 |
| 肥満度 III | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 7 (2.8) |
| アセナピン 10 mg BID [N*=200] | BMI 分類区分、最終評価時 | | | | | |
| BMI 分類区分、ベースライン時 | 低体重 | 正常 | 過体重 | 肥満度 I | 肥満度 II | 肥満度 III |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 低体重 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 正常 | 0 | 77 (38.5) | 9 (4.5) | 0 | 0 | 0 |
| 過体重 | 0 | 3 (1.5) | 56 (28.0) | 8 (4.0) | 0 | 0 |
| 肥満度 I | 0 | 0 | 1 (0.5) | 28 (14.0) | 2 (1.0) | 0 |
| 肥満度 II | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0) | 8 (4.0) | 1 (0.5) |
| 肥満度 III | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 4 (2.0) |
| アセナピン 5/10 mg BID [b] [N*=81] | BMI 分類区分、最終評価時 | | | | | |
| BMI 分類区分、ベースライン時 | 低体重 | 正常 | 過体重 | 肥満度 I | 肥満度 II | 肥満度 III |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 低体重 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 正常 | 0 | 16 (19.8) | 5 (6.2) | 0 | 0 | 0 |
| 過体重 | 0 | 0 | 29 (35.8) | 2 (2.5) | 0 | 0 |
| 肥満度 I | 0 | 0 | 1 (1.2) | 20 (24.7) | 2 (2.5) | 0 |
| 肥満度 II | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (4.9) | 0 |
| 肥満度 III | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (1.2) |
| アセナピン 5-10 mg BID [c] [N*=531] | BMI 分類区分、最終評価時 | | | | | |
| BMI 分類区分、ベースライン時 | 低体重 | 正常 | 過体重 | 肥満度 I | 肥満度 II | 肥満度 III |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 低体重 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 正常 | 0 | 175 (33.0) | 26 (4.9) | 0 | 0 | 0 |
| 過体重 | 0 | 8 (1.5) | 151 (28.4) | 16 (3.0) | 0 | 0 |
| 肥満度 I | 0 | 0 | 4 (0.8) | 95 (17.9) | 10 (1.9) | 0 |
| 肥満度 II | 0 | 0 | 0 | 2 (0.4) | 27 (5.1) | 1 (0.2) |
| 肥満度 III | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.6) | 12 (2.3) |
| アセナピン<5-10 mg BID [d] [N*=764] | BMI 分類区分、最終評価時 | | | | | |
| BMI 分類区分、ベースライン時 | 低体重 | 正常 | 過体重 | 肥満度 I | 肥満度 II | 肥満度 III |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 低体重 | 5 (0.7) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 正常 | 1 (0.1) | 235 (30.8) | 39 (5.1) | 0 | 0 | 0 |
| 過体重 | 0 | 10 (1.3) | 226 (29.6) | 19 (2.5) | 0 | 0 |
| 肥満度 I | 0 | 0 | 6 (0.8) | 132 (17.3) | 19 (2.5) | 0 |
| 肥満度 II | 0 | 0 | 0 | 4 (0.5) | 41 (5.4) | 2 (0.3) |
| 肥満度 III | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.4) | 21 (2.7) |

表 2.7.4-153 BMI のシフトテーブル（海外コホート S）（続き）

| リスペリドン 3 mg BID [N*=88] | BMI 分類区分、最終評価時 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| BMI 分類区分、ベースライン時 | 低体重 | 正常 | 過体重 | 肥満度 I | 肥満度 II | 肥満度 III |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 低体重 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 正常 | 0 | 30 (34.1) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| 過体重 | 0 | 1 (1.1) | 22 (25.0) | 2 (2.3) | 0 | 0 |
| 肥満度 I | 0 | 0 | 1 (1.1) | 12 (13.6) | 1 (1.1) | 0 |
| 肥満度 II | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 (9.1) | 1 (1.1) |
| 肥満度 III | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 (9.1) |
| オランザピン 10-20 mg QD e) [N*=182] | BMI 分類区分、最終評価時 | | | | | |
| BMI 分類区分、ベースライン時 | 低体重 | 正常 | 過体重 | 肥満度 I | 肥満度 II | 肥満度 III |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 低体重 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 正常 | 0 | 44 (24.2) | 8 (4.4) | 0 | 0 | 0 |
| 過体重 | 0 | 1 (0.5) | 62 (34.1) | 8 (4.4) | 0 | 0 |
| 肥満度 I | 0 | 0 | 2 (1.1) | 35 (19.2) | 5 (2.7) | 0 |
| 肥満度 II | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 9 (4.9) | 2 (1.1) |
| 肥満度 III | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (2.2) |
| ハロペリドール 4 mg BID [N*=107] | BMI 分類区分、最終評価時 | | | | | |
| BMI 区分、ベースライン時 | 低体重 | 正常 | 過体重 | 肥満度 I | 肥満度 II | 肥満度 III |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 低体重 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 正常 | 0 | 40 (37.4) | 3 (2.8) | 0 | 0 | 0 |
| 過体重 | 0 | 4 (3.7) | 34 (31.8) | 2 (1.9) | 0 | 0 |
| 肥満度 I | 0 | 0 | 2 (1.9) | 13 (12.1) | 0 | 0 |
| 肥満度 II | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 (6.5) | 0 |
| 肥満度 III | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |

Source: Appendix Table 4.5.A.1
a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
d) アセナピン<5 mg BID 及び 5-10 mg BID の合計
e) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計
BMI 分類区分：低体重；<18.5 kg/m$^2$、正常；18.5 - <25 kg/m$^2$、過体重；25 - <30 kg/m$^2$、肥満度 I；30 - <35 kg/m$^2$、肥満度 II；35 - <40 kg/m$^2$、肥満度 III；≥40 kg/m$^2$
%=n/N*×100（N*：評価可能被験者数）

### 2.7.4.4.3.3 日本人を含むアジア長期投与試験（P06125、P06238 試験）

P06125 及び P06238 試験の各時点でのベースラインからの変化量並びに最終評価時点で体重が 7%以上増減した被験者の割合を表 2.7.4-154 に示した。

P06125 試験で先行の P06124 試験からアセナピンの投与を受けていた被験者では、体重の平均変化量は経時的に増加し、Week 52 の時点ではアセナピンの投与開始前と比較して平均 2.54 kg 増加した。一方、P06125 試験からアセナピンの投与を開始した被験者では、平均の体重変化量（増加）は最大でも 0.73 kg（Week 40）であった。P06238 試験の体重の平均変化量は、最大で 0.71 kg（Week 24）であった。また、最終評価時点の体重がベースライン時と比較して 7%以上増加した被験者の割合は、P06124 試験からの継続投与集団が 26.8%で、P06125 試験から投与開始した被験者集団（12.9%）及び P06238 試験の被験者集団（12.8%）よりも高かった。なお、いずれの試験でも体重増加の有害事象で治験を中止した被験者はいなかった。

腹囲及び BMI の推移も体重と同様で、P06124 試験から継続してアセナピンの投与を受けている被験者集団の平均変化量は、他の被験者集団と比較して大きかった。

表 2.7.4-154 体重、腹囲及び BMI のベースラインからの変化量（P06125、P06238 試験）

| | | P06125 試験 | | P06238 試験 |
|---|---|---|---|---|
| | | アセナピン | | アセナピン |
| | | Plc-5/10 mg BID [a)] | Asn-5/10 mg BID [b)] | 5/10 mg BID |
| 体重、kg | | | | |
| ベースライン*測定値 | | | | |
| | 評価可能被験者数 | 44 | 157 | 157 |
| | 平均値（標準偏差） | 62.15 (11.62) | 64.57 (13.90) | 59.45 (13.76) |
| | 中央値（範囲） | 62.65 (38.20, 91.00) | 62.00 (40.10, 110.00) | 57.80 (36.00, 105.20) |
| ベースライン*からの変化量 | | | | |
| Week 4 | 評価可能被験者数 | 31 | 137 | 133 |
| | 平均値（標準偏差） | -1.47 (3.10) | 1.09 (3.40) | 0.16 (1.54) |
| | 中央値（範囲） | -1.00 (-10.20, 4.70) | 1.10 (-8.50, 8.20) | 0.00 (-5.40, 6.30) |
| Week 8 | 評価可能被験者数 | 28 | 133 | 118 |
| | 平均値（標準偏差） | -0.54 (3.76) | 1.62 (4.42) | 0.35 (2.11) |
| | 中央値（範囲） | -0.40 (-13.40, 5.30) | 1.40 (-10.50, 20.90) | 0.15 (-4.70, 9.00) |
| Week 12 | 評価可能被験者数 | 26 | 118 | 113 |
| | 平均値（標準偏差） | -0.20 (3.64) | 1.79 (4.93) | 0.56 (2.38) |
| | 中央値（範囲） | 0.50 (-12.00, 6.50) | 1.80 (-10.50, 15.40) | 0.30 (-4.10, 9.00) |
| Week 16 | 評価可能被験者数 | 23 | 112 | 108 |
| | 平均値（標準偏差） | -0.31 (4.35) | 1.90 (5.38) | 0.37 (2.92) |
| | 中央値（範囲） | -0.40 (-12.40, 5.50) | 1.55 (-9.40, 16.00) | -0.05 (-6.50, 9.50) |
| Week 24 | 評価可能被験者数 | 21 | 95 | 96 |
| | 平均値（標準偏差） | 0.00 (4.55) | 2.23 (6.60) | 0.71 (3.33) |
| | 中央値（範囲） | 0.20 (-11.00, 7.90) | 2.40 (-14.00, 25.00) | 0.60 (-10.00, 9.30) |
| Week 32 | 評価可能被験者数 | 20 | 84 | 86 |
| | 平均値（標準偏差） | 0.39 (5.07) | 2.26 (7.18) | 0.18 (4.06) |
| | 中央値（範囲） | 0.80 (-12.40, 11.40) | 1.95 (-15.90, 23.00) | 0.20 (-11.00, 9.50) |
| Week 40 | 評価可能被験者数 | 18 | 77 | 83 |
| | 平均値（標準偏差） | 0.73 (5.87) | 2.99 (7.16) | 0.70 (4.24) |
| | 中央値（範囲） | 1.55 (-11.60, 15.00) | 2.50 (-14.00, 22.20) | 0.80 (-12.00, 10.40) |
| Week 52 | 評価可能被験者数 | 15 | 70 | 79 |
| | 平均値（標準偏差） | -0.25 (7.65) | 2.54 (7.42) | 0.25 (5.23) |
| | 中央値（範囲） | 0.10 (-13.80, 15.50) | 2.35 (-15.40, 24.00) | 0.50 (-17.00, 14.40) |
| 腹囲、cm | | | | |
| ベースライン*測定値 | | | | |
| | 評価可能被験者数 | 44 | 157 | 157 |
| | 平均値（標準偏差） | 83.20 (10.50) | 85.46 (12.08) | 84.55 (12.05) |
| | 中央値（範囲） | 82.50 (67.00, 116.00) | 83.00 (60.00, 133.00) | 84.00 (61.00, 125.00) |
| ベースライン*からの変化量 | | | | |
| Week 4 | 評価可能被験者数 | 31 | 137 | 132 |
| | 平均値（標準偏差） | -1.74 (5.00) | 0.82 (6.15) | 0.65 (4.79) |
| | 中央値（範囲） | -1.20 (-12.00, 13.00) | 1.00 (-17.00, 17.50) | 0.40 (-19.50, 16.10) |
| Week 8 | 評価可能被験者数 | 28 | 133 | 118 |
| | 平均値（標準偏差） | 0.25 (5.72) | 1.44 (6.45) | 0.87 (5.08) |
| | 中央値（範囲） | 0.25 (-12.50, 13.50) | 1.50 (-15.00, 18.00) | 0.50 (-31.00, 13.50) |
| Week 12 | 評価可能被験者数 | 26 | 118 | 113 |
| | 平均値（標準偏差） | -0.58 (5.50) | 1.95 (7.16) | 1.13 (4.61) |
| | 中央値（範囲） | -0.75 (-11.50, 13.50) | 1.25 (-17.00, 20.50) | 1.00 (-18.00, 13.50) |
| Week 16 | 評価可能被験者数 | 23 | 112 | 108 |
| | 平均値（標準偏差） | -1.03 (6.04) | 2.03 (6.95) | 1.00 (5.01) |
| | 中央値（範囲） | -1.50 (-12.50, 12.00) | 2.00 (-15.50, 19.00) | 0.50 (-10.10, 15.00) |
| Week 24 | 評価可能被験者数 | 21 | 95 | 96 |
| | 平均値（標準偏差） | 0.91 (7.62) | 2.40 (8.69) | 1.43 (5.59) |
| | 中央値（範囲） | 0.00 (-11.50, 15.50) | 2.50 (-15.00, 30.00) | 1.00 (-13.00, 16.50) |

表 2.7.4-154 体重、腹囲及び BMI のベースラインからの変化量（P06125、P06238 試験）（続き）

| | | P06125 試験 | | P06238 試験 |
|---|---|---|---|---|
| | | アセナピン | | アセナピン |
| | | Plc-5/10 mg BID | Asn-5/10 mg BID | 5/10 mg BID |
| *腹囲、cm* | | | | |
| *ベースライン*からの変化量（続き）* | | | | |
| Week 32 | 評価可能被験者数 | 20 | 84 | 86 |
| | 平均値（標準偏差） | 0.75 (7.97) | 2.99 (9.19) | 1.07 (6.22) |
| | 中央値（範囲） | -1.00 (-12.30, 15.50) | 3.50 (-21.50, 27.00) | 1.00 (-17.00, 17.00) |
| Week 40 | 評価可能被験者数 | 18 | 77 | 83 |
| | 平均値（標準偏差） | 0.63 (8.02) | 2.85 (9.12) | 1.82 (6.54) |
| | 中央値（範囲） | -1.00 (-12.00, 16.00) | 3.00 (-15.00, 23.00) | 2.40 (-12.00, 19.00) |
| Week 52 | 評価可能被験者数 | 15 | 70 | 79 |
| | 平均値（標準偏差） | 0.03 (9.15) | 2.28 (9.18) | 0.67 (7.00) |
| | 中央値（範囲） | -1.00 (-14.50, 17.00) | 1.75 (-17.50, 26.00) | 0.50 (-15.00, 17.00) |
| BMI、$kg/m^2$ | | | | |
| ベースライン*測定値 | | | | |
| | 評価可能被験者数 | 44 | 157 | 157 |
| | 平均値（標準偏差） | 23.61 (3.60) | 24.29 (4.21) | 23.04 (4.37) |
| | 中央値（範囲） | 23.30 (16.30, 33.80) | 23.40 (16.10, 35.50) | 22.50 (15.30, 36.40) |
| ベースライン*からの変化量 | | | | |
| Week 4 | 評価可能被験者数 | 31 | 137 | 133 |
| | 平均値（標準偏差） | -0.57 (1.15) | 0.40 (1.28) | 0.06 (0.59) |
| | 中央値（範囲） | -0.40 (-3.50, 1.70) | 0.50 (-3.00, 3.40) | 0.00 (-2.20, 2.20) |
| Week 8 | 評価可能被験者数 | 28 | 133 | 118 |
| | 平均値（標準偏差） | -0.21 (1.38) | 0.58 (1.64) | 0.13 (0.79) |
| | 中央値（範囲） | -0.20 (-4.60, 1.80) | 0.60 (-3.70, 7.60) | 0.10 (-1.90, 3.20) |
| Week 12 | 評価可能被験者数 | 26 | 118 | 113 |
| | 平均値（標準偏差） | -0.06 (1.36) | 0.63 (1.82) | 0.21 (0.89) |
| | 中央値（範囲） | 0.15 (-4.10, 2.40) | 0.60 (-3.70, 5.50) | 0.10 (-1.50, 3.20) |
| Week 16 | 評価可能被験者数 | 23 | 112 | 108 |
| | 平均値（標準偏差） | -0.11 (1.67) | 0.67 (1.98) | 0.13 (1.10) |
| | 中央値（範囲） | -0.20 (-4.30, 2.40) | 0.60 (-4.30, 5.80) | 0.00 (-2.40, 3.40) |
| Week 24 | 評価可能被験者数 | 21 | 95 | 96 |
| | 平均値（標準偏差） | 0.03 (1.73) | 0.76 (2.42) | 0.28 (1.29) |
| | 中央値（範囲） | 0.00 (-3.80, 2.80) | 0.80 (-6.40, 7.90) | 0.20 (-3.70, 3.90) |
| Week 32 | 評価可能被験者数 | 20 | 84 | 86 |
| | 平均値（標準偏差） | 0.17 (1.91) | 0.77 (2.67) | 0.09 (1.55) |
| | 中央値（範囲） | 0.25 (-4.30, 4.10) | 0.75 (-7.20, 7.20) | 0.10 (-4.10, 3.90) |
| Week 40 | 評価可能被験者数 | 18 | 77 | 83 |
| | 平均値（標準偏差） | 0.32 (2.19) | 1.08 (2.60) | 0.27 (1.60) |
| | 中央値（範囲） | 0.55 (-4.00, 5.40) | 0.90 (-5.90, 7.00) | 0.30 (-4.50, 4.10) |
| Week 52 | 評価可能被験者数 | 15 | 70 | 79 |
| | 平均値（標準偏差） | -0.04 (2.83) | 0.91 (2.74) | 0.07 (1.93) |
| | 中央値（範囲） | 0.00 (-5.10, 5.60) | 0.90 (-5.70, 8.60) | 0.20 (-5.90, 5.10) |
| 最終評価時点で体重が増減した被験者、n (%) | | | | |
| | 評価可能被験者数 | N*=31 | N*=138 | N*=133 |
| | 7%以上の増加 | 4 (12.9) | 37 (26.8) | 17 (12.8) |
| | ±7%以内の変動 | 20 (64.5) | 85 (61.6) | 94 (70.7) |
| | 7%以上の減少 | 7 (22.6) | 16 (11.6) | 22 (16.5) |

Source: DE351SAP4-4-3-1_2_2.xls (1,3)、DE352SAP4-4-3-1_2.xls、DE351ADD-CSR005_2_2.xls (1)、DE352ADD-CSR005_2.xls
Plc=プラセボ、Asn=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
* P06125 試験の被験者のベースラインは、P06124 試験のベースライン時の値を用いた
a) P06125 試験からアセナピンを投与（P06124 試験のプラセボ群）
b) P06124 試験からアセナピンを継続投与
%=n/N*×100（N*：評価可能被験者数）

### 2.7.4.4.3.4 海外コホートL

海外コホートLの最終評価時点の体重及び腹囲の変化量、並びにベースラインと比較して最終評価時点の体重が7%以上増減した被験者の割合を表 2.7.4-155に示した。

最終評価時点の平均体重変化量は、オランザピン群（3.7 kg）が最も多く増加した。アセナピン5-10 mg BIDの体重増加は0.6 kgであり、ハロペリドール群は平均体重が減少した（-0.4 kg）。体重増加が7%以上の被験者の割合も同様の傾向を示し、アセナピン5-10 mg BIDは12.5%、ハロペリドール群は14.0%、オランザピン群は33.2%であった。全体として、体重減少が7%以上の被験者は5.5%（最小はオランザピン群）から11.6%（最大はハロペリドール群）の範囲であった。

腹囲の平均変化も体重と同様の傾向を示し、アセナピン5-10 mg BIDが0.3 cm、オランザピン群が2.2 cm及びハロペリドール群が0.5 cmの増加であった。

海外コホートLのBMI分類区分のシフトテーブルを表 2.7.4-156に示した。最終評価時点でBMIが高い区分にシフトした被験者の割合は、ハロペリドール群（1/43、2.3%）が最も低く、次いでアセナピン5-10 mg BID（229/2060、11.1%）、最大はオランザピン群（148/603、24.5%）であった。全投与群で、BMIが低い区分にシフトした被験者の割合は6～9%であった（最小はオランザピン群の5.8%、最大はハロペリドール群の9.3%）。

体重増加の有害事象発現率は、プラセボ群が3.6%、アセナピン5-10 mg BIDが10.1%、オランザピン群が27.7%及びハロペリドール群が7.0%であった。重篤な有害事象の報告はなかった。アセナピン群の被験者1名は過体重が原因で試験中止に至り、3名は体重増加で試験中止に至った（合計して0.2%）。一方、オランザピン群では、体重増加が原因で試験を中止した被験者は8名（1.3%）であった。

海外コホートLの体重増加の発現率は、オランザピン群がアセナピン群と比較して高く、体重の平均増加量はアセナピン群が0.6 kgであったのに対して、オランザピン群では3.7 kgであった。

## 表 2.7.4-155 ベースラインからの体重及び腹囲の変化量、体重が 7%以上変動した被験者の割合（海外コホート L）

| | プラセボ [a] | アセナピン | | | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 5/10 mg BID [b] | Plc-5/10 mg BID [c] | 5-10 mg BID [d] | 5-20 mg QD [e] | 2-8 mg BID [f] |
| 体重 | | | | | | |
| ベースライン測定値、kg | | | | | | |
| N* | 188 | 1963 | 99 | 2062 | 603 | 43 |
| 平均値 | 77.6 | 76.5 | 77.5 | 76.5 | 76.8 | 72.8 |
| 標準偏差 | 20.61 | 17.35 | 18.18 | 17.39 | 15.86 | 16.55 |
| 中央値 | 74.7 | 74.5 | 75.8 | 74.5 | 75.9 | 72.7 |
| 範囲 | 45.0, 176.9 | 38.3, 179.2 | 45.1, 133.4 | 38.3, 179.2 | 41.8, 141.1 | 42.0, 113.4 |
| ベースラインからの変化量、kg | | | | | | |
| 最終評価時点 N* | 188 | 1963 | 99 | 2062 | 603 | 43 |
| 平均値 | -1.2 | 0.5 | 0.7 | 0.6 | 3.7 | -0.4 |
| 標準偏差 | 3.96 | 4.91 | 5.84 | 4.96 | 7.56 | 4.19 |
| 中央値 | 0.0 | 0.1 | 0.5 | 0.2 | 2.5 | -0.2 |
| 範囲 | -21.0, 9.0 | -28.2, 34.1 | -19.1, 19.0 | -28.2, 34.1 | -34.0, 41.0 | -9.4, 11.6 |
| 腹囲 | | | | | | |
| ベースライン測定値、cm | | | | | | |
| N* | 188 | 1074 | 99 | 1173 | 296 | 42 |
| 平均値 | 91.6 | 91.9 | 90.2 | 91.7 | 93.6 | 88.4 |
| 標準偏差 | 17.21 | 15.26 | 14.53 | 15.2 | 14.18 | 13.16 |
| 中央値 | 89.8 | 91.0 | 88.9 | 90.8 | 93.3 | 88.5 |
| 範囲 | 58.0, 178.0 | 50.0, 165.0 | 62.0, 136.0 | 50.0, 165.0 | 60.0, 142.0 | 50.0, 124.5 |
| ベースラインからの変化量、cm | | | | | | |
| 最終評価時点 N* | 188 | 1074 | 99 | 1173 | 296 | 42 |
| 平均値 | -1.1 | 0.2 | 1.6 | 0.3 | 2.2 | 0.5 |
| 標準偏差 | 4.26 | 7.13 | 6.7 | 7.11 | 7.26 | 5.96 |
| 中央値 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 2.0 | 0.1 |
| 範囲 | -16.0, 17.8 | -22.0, 168.8 | -12.4, 26.5 | -22.0, 168.8 | -25.4, 24.0 | -20.3, 21.6 |
| 最終評価時点で体重が増減した被験者、n (%) | | | | | | |
| 7%以上の増加 | 1 (0.5) | 232 (11.8) | 17 (17.2) | 249 (12.1) | 200 (33.2) | 6 (14.0) |
| 7%以上の減少 | 18 (9.6) | 139 (7.1) | 8 (8.1) | 147 (7.1) | 33 (5.5) | 5 (11.6) |

Source: CTDJPN-CTD274-T0004-Vital-Table4-4-Sum-Weight-Table-CohortB1_20141224-105134.xls、CTDJPN-CTD274-T0007-Vital-Table4-4-Weight-CutOff7-Table-CohortB1_20141222-182219.xls

Plc=プラセボ、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール

a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）

b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボに割り付けられた 192 名を含む）

c) 先行試験でプラセボを投与された被験者（長期試験からアセナピン投与開始）

d) アセナピン Plc-5/10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計

e) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

f) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

表 2.7.4-156 BMI のシフトテーブル（海外コホート L）

| プラセボ [a] [N*=188] | BMI 分類区分、最終評価時 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| BMI 分類区分、ベースライン時 | 低体重 | 正常 | 過体重 | 肥満度 I | 肥満度 II | 肥満度 III |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 低体重 | 3 (1.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 正常 | 3 (1.6) | 81 (43.1) | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 |
| 過体重 | 0 | 11 (5.9) | 46 (24.5) | 0 | 0 | 0 |
| 肥満度 I | 0 | 0 | 3 (1.6) | 21 (11.2) | 3 (1.6) | 0 |
| 肥満度 II | 0 | 0 | 0 | 3 (1.6) | 4 (2.1) | 0 |
| 肥満度 III | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.6) | 5 (2.7) |
| アセナピン 5/10 mg BID [b] [N*=1961] | BMI 分類区分、最終評価時 | | | | | |
| BMI 分類区分、ベースライン時 | 低体重 | 正常 | 過体重 | 肥満度 I | 肥満度 II | 肥満度 III |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 低体重 | 25 (1.3) | 23 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 正常 | 16 (0.8) | 745 (38.0) | 103 (5.3) | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 過体重 | 0 | 66 (3.4) | 512 (26.1) | 62 (3.2) | 1 (0.1) | 0 |
| 肥満度 I | 0 | 3 (0.2) | 44 (2.2) | 226 (11.5) | 21 (1.1) | 1 (0.1) |
| 肥満度 II | 0 | 0 | 1 (0.1) | 10 (0.5) | 57 (2.9) | 6 (0.3) |
| 肥満度 III | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (0.3) | 32 (1.6) |
| アセナピン Plc-5/10 mg BID [c] [N*=99] | BMI 分類区分、最終評価時 | | | | | |
| BMI 分類区分、ベースライン時 | 低体重 | 正常 | 過体重 | 肥満度 I | 肥満度 II | 肥満度 III |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 低体重 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 正常 | 0 | 40 (40.4) | 6 (6.1) | 0 | 0 | 0 |
| 過体重 | 0 | 3 (3.0) | 26 (26.3) | 2 (2.0) | 0 | 0 |
| 肥満度 I | 0 | 0 | 2 (2.0) | 11 (11.1) | 2 (2.0) | 0 |
| 肥満度 II | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (5.1) | 0 |
| 肥満度 III | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (2.0) |
| アセナピン 5-10 mg BID [d] [N*=2060] | BMI 分類区分、最終評価時 | | | | | |
| BMI 分類区分、ベースライン時 | 低体重 | 正常 | 過体重 | 肥満度 I | 肥満度 II | 肥満度 III |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 低体重 | 25 (1.2) | 23 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 正常 | 16 (0.8) | 785 (38.1) | 109 (5.3) | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 過体重 | 0 | 69 (3.3) | 538 (26.1) | 64 (3.1) | 1 (0.0) | 0 |
| 肥満度 I | 0 | 3 (0.1) | 46 (2.2) | 237 (11.5) | 23 (1.1) | 1 (0.0) |
| 肥満度 II | 0 | 0 | 1 (0.0) | 10 (0.5) | 62 (3.0) | 6 (0.3) |
| 肥満度 III | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (0.2) | 34 (1.7) |
| オランザピン 5-20 mg QD [e] [N*=603] | BMI 分類区分、最終評価時 | | | | | |
| BMI 分類区分、ベースライン時 | 低体重 | 正常 | 過体重 | 肥満度 I | 肥満度 II | 肥満度 III |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 低体重 | 3 (0.5) | 9 (1.5) | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 正常 | 3 (0.5) | 179 (29.7) | 68 (11.3) | 4 (0.7) | 1 (0.2) | 0 |
| 過体重 | 0 | 19 (3.2) | 163 (27.0) | 37 (6.1) | 4 (0.7) | 0 |
| 肥満度 I | 0 | 1 (0.2) | 8 (1.3) | 61 (10.1) | 17 (2.8) | 2 (0.3) |
| 肥満度 II | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 8 (1.3) | 5 (0.8) |
| 肥満度 III | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.2) | 6 (1.0) |

表 2.7.4-156 BMI のシフトテーブル（海外コホート L）（続き）

| ハロペリドール 2-8 mg BID[f] [N*=43] | BMI 分類区分、最終評価時 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| BMI 分類区分、ベースライン時 | 低体重 | 正常 | 過体重 | 肥満度 I | 肥満度 II | 肥満度 III |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 低体重 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 正常 | 0 | 20 (46.5) | 1 (2.3) | 0 | 0 | 0 |
| 過体重 | 0 | 3 (7.0) | 12 (27.9) | 0 | 0 | 0 |
| 肥満度 I | 0 | 0 | 1 (2.3) | 3 (7.0) | 0 | 0 |
| 肥満度 II | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (7.0) | 0 |
| 肥満度 III | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Source: Appendix Table 4.5.B.1

Plc=プラセボ

a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）

b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボ割り付けられた 192 名を含む）

c) 先行試験でプラセボを投与された被験者（長期試験からアセナピン投与開始）

d) アセナピン Plc-5/10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計

e) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

f) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

BMI 分類区分：低体重；<18.5 $kg/m^2$、正常；18.5 - <25 $kg/m^2$、過体重；25 - <30 $kg/m^2$、肥満度 I；30 - <35 $kg/m^2$、肥満度 II；35 - <40 $kg/m^2$、肥満度 III；≥40 $kg/m^2$

%=n/N*×100（N*：評価可能被験者数）

## 2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

### 2.7.4.5.1 内因性要因

#### 2.7.4.5.1.1 年齢

##### 2.7.4.5.1.1.1 高齢者（65 歳以上）

国内で実施した P06238 試験の安全性解析対象 157 名のうち、53 名が 65 歳以上の高齢患者であった。65 歳以上の高齢者及び非高齢者に発現した器官分類別の有害事象を表 2.7.4-157 に、高齢者で 2%以上に発現した基本語別の有害事象を表 2.7.4-158 に示した。器官別大分類で高齢者の 10%以上（すなわち、53 名中 6 名以上）に発現し、かつ発現率が非高齢者の 2 倍以上であったのは、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（高齢者 20.8%：11/53、非高齢者 7.7%：8/104）と「傷害、中毒および処置合併症」（高齢者 32.1%：17/53、非高齢者 11.5%：12/104）であった。「呼吸器、胸郭および縦隔障害」で 2 名以上の高齢者に発現した基本語別の有害事象は、誤嚥と鼻出血（いずれも 3.8%：2/53）で、非高齢者（誤嚥 0%、鼻出血 1.9%：2/104）と大きな違いはなく、この他に 2 名以上に発現した有害事象はなかった。「傷害、中毒および処置合併症」では、転倒が高齢者で最も多く、発現率は 15.1%（8/53）であり、非高齢者の 1.9%（2/104）より多かった。この他に、血中プロラクチン増加並びに高プロラクチン血症の発現率が高齢者で比較的高いが、高齢の被験者数が非高齢者と比較して少なく、年齢との関連は不明である。この試験では 5 名が死亡し、このうち 2 名が高齢者（いずれも 70 歳の男性）であった（表 2.7.4-27、表 2.7.4-28 参照）。

日本を含むアジアで実施した P06124 試験は 65 歳未満の患者を対象とした試験であった。また、海外試験の被験者のほとんどが 18～64 歳であった。海外コホート T の 65 歳以上の被験者は、アセナピン 5-10 mg BID で 1.6%（51/3159）、プラセボ群で 1.2%（13/1064）、オランザピン群で 1.3%（15/1139）、更にリスペリドン群（0.8%）及びハロペリドール群（0.9%）では各 1 名で、年齢で層別解析を行うには被験者数が少なかった（表 2.7.4-15 参照）。

海外で実施された A7501021 試験（2.7.6.30、5.3.3.3-07 参照）は、65 歳以上の精神病性障害患者を対象とした臨床薬理試験であり、122 名に最高 10 mg BID のアセナピンを 6 週間投与した。全体の有害事象発現率は 72.1%（88/122）で、発現率 5%以上の有害事象は、高血圧 8.2%（10/122）、頭痛 6.6%（8/122）及び傾眠 6.6%（8/122）であった。この試験では 1 名（被験者識別番号 10161002、76 歳、女性）が死亡した。この被験者は、治験薬を 42 日間服用し、最終投与 29 日後に心肺停止で死亡したが、治験責任医師は治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

**表 2.7.4-157 高齢者（65 歳以上）で 2%以上に発現した器官分類別の有害事象（P06238 試験）**

| 器官別大分類 | P06238 試験 | |
|---|---|---|
| | アセナピン 5/10 mg BID | |
| | 高齢者* (N=53) | 非高齢者* (N=104) |
| | n (%) | n (%) |
| 全ての有害事象 | 46 (86.8) | 92 (88.5) |
| 感染症および寄生虫症 | 20 (37.7) | 38 (36.5) |
| 内分泌障害 | 3 (5.7) | 3 (2.9) |
| 代謝および栄養障害 | 2 (3.8) | 6 (5.8) |
| 精神障害 | 13 (24.5) | 27 (26.0) |
| 神経系障害 | 16 (30.2) | 35 (33.7) |

表 2.7.4-157 高齢者（65 歳以上）で 2%以上に発現した器官分類別の有害事象（P06238 試験）（続き）

| 器官別大分類 | P06238 試験 アセナピン 5/10 mg BID 高齢者* (N=53) n (%) | P06238 試験 アセナピン 5/10 mg BID 非高齢者* (N=104) n (%) |
|---|---|---|
| 眼障害 | 4 (7.5) | 3 (2.9) |
| 耳および迷路障害 | 2 (3.8) | 1 (1.0) |
| 血管障害 | 2 (3.8) | 2 (1.9) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 11 (20.8) | 8 (7.7) |
| 胃腸障害 | 21 (39.6) | 44 (42.3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 14 (26.4) | 21 (20.2) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 7 (13.2) | 19 (18.3) |
| 腎および尿路障害 | 3 (5.7) | 1 (1.0) |
| 生殖系および乳房障害 | 2 (3.8) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 13 (24.5) | 18 (17.3) |
| 臨床検査 | 17 (32.1) | 41 (39.4) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 17 (32.1) | 12 (11.5) |

Source: DE352SAP4-4-1-5-1AE_2.xls
5/10 mg BID : アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
* 高齢者：65 歳以上、非高齢者：65 歳未満

表 2.7.4-158 高齢者（65 歳以上）で 2%以上に発現した有害事象（P06238 試験）

| 器官別大分類 | 基本語 | P06238 試験 アセナピン 5/10 mg BID 高齢者* (N=53) n (%) | P06238 試験 アセナピン 5/10 mg BID 非高齢者* (N=104) n (%) |
|---|---|---|---|
| 全ての有害事象 | | 46 (86.8) | 92 (88.5) |
| 感染症および寄生虫症 | 結膜炎 | 4 (7.5) | 3 (2.9) |
| | 鼻咽頭炎 | 8 (15.1) | 25 (24.0) |
| | 肺炎 | 5 (9.4) | 3 (2.9) |
| 内分泌障害 | 高プロラクチン血症 | 3 (5.7) | 3 (2.9) |
| 精神障害 | 不眠症 | 3 (5.7) | 5 (4.8) |
| | 統合失調症 | 6 (11.3) | 15 (14.4) |
| 神経系障害 | 浮動性めまい | 4 (7.5) | 1 (1.0) |
| | 錐体外路障害 | 5 (9.4) | 5 (4.8) |
| | 頭痛 | 3 (5.7) | 5 (4.8) |
| | 傾眠 | 6 (11.3) | 14 (13.5) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 誤嚥 | 2 (3.8) | 0 |
| | 鼻出血 | 2 (3.8) | 2 (1.9) |
| 胃腸障害 | 腹部不快感 | 2 (3.8) | 1 (1.0) |
| | 便秘 | 5 (9.4) | 5 (4.8) |
| | 流涎過多 | 3 (5.7) | 5 (4.8) |
| | 口内炎 | 2 (3.8) | 0 |
| | 嘔吐 | 3 (5.7) | 6 (5.8) |
| | 口の感覚鈍麻 | 6 (11.3) | 11 (10.6) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 褥瘡性潰瘍 | 3 (5.7) | 0 |
| | 皮膚炎 | 2 (3.8) | 0 |
| | 接触性皮膚炎 | 2 (3.8) | 1 (1.0) |
| | 湿疹 | 4 (7.5) | 5 (4.8) |
| | 過角化 | 3 (5.7) | 4 (3.8) |

表 2.7.4-158 高齢者（65 歳以上）で 2%以上に発現した有害事象（P06238 試験）（続き）

| 器官別大分類 | 基本語 | P06238 試験 | |
|---|---|---|---|
| | | アセナピン 5/10 mg BID | |
| | | 高齢者* (N=53) | 非高齢者* (N=104) |
| | | n (%) | n (%) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 背部痛 | 3 (5.7) | 8 (7.7) |
| | 四肢痛 | 3 (5.7) | 1 (1.0) |
| 腎および尿路障害 | 尿失禁 | 2 (3.8) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 倦怠感 | 2 (3.8) | 4 (3.8) |
| | 末梢性浮腫 | 3 (5.7) | 0 |
| | 発熱 | 7 (13.2) | 7 (6.7) |
| 臨床検査 | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (3.8) | 6 (5.8) |
| | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 4 (7.5) | 7 (6.7) |
| | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 4 (7.5) | 7 (6.7) |
| | 血中プロラクチン増加 | 5 (9.4) | 3 (2.9) |
| | 尿中血陽性 | 2 (3.8) | 0 |
| | 体重減少 | 4 (7.5) | 8 (7.7) |
| | 体重増加 | 5 (9.4) | 15 (14.4) |
| | 血中アルカリホスファターゼ増加 | 2 (3.8) | 1 (1.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 転倒 | 8 (15.1) | 2 (1.9) |
| | 裂傷 | 3 (5.7) | 3 (2.9) |
| | 挫傷 | 5 (9.4) | 5 (4.8) |

Source: DE352SAP4-4-1-5-1AE_2.xls
5/10 mg BID : アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
* 高齢者：65 歳以上、非高齢者：65 歳未満

### 2.7.4.5.1.1.2 小児／青少年

20 歳未満の日本人患者を対象とした試験は実施されていない。また、海外試験も 18 歳以上の患者を対象としていた。なお、海外では 12 ~ 17 歳の精神病性障害の患者を対象とした臨床薬理試験（A7501022 試験：2.7.6.29、5.3.3.3-06 参照）が実施されたが、この試験では国内申請製剤と生物学的同等性が認められていないブラックチェリーフレーバー舌下錠が使用されていた。従って、国内申請製剤の小児／青少年患者に対する安全性は確立されていない。

### 2.7.4.5.1.2 性別

P06124 試験で男女いずれかのアセナピン 5-10 mg BID で発現率 2%以上、かつプラセボと比較して発現率が 2 倍以上の有害事象を表 2.7.4-159 に示した。

全体の有害事象発現率は、プラセボを含めた全ての投与群で女性が男性よりも高かった。

アセナピン 5-10 mg BID の錐体外路障害の発現率は、男性の 3.4%（6/174）と比較して女性が 9.3%（17/182）で高かったが、アカシジアの発現率は男性（10.9%）と女性（11.0%）で差はなかった。

アセナピン 5-10 mg BID で男性のみに発現し、かつ発現率 2%以上は激越（男性 3.4%、女性 0%）のみで、その発現率は 5%未満であった。一方、アセナピン 5-10 mg BID で女性のみに発現した有害事象は、振戦（男性 0%、女性 3.8%）、発疹（男性 0%、女性 3.8%）、四肢痛（男性 0%、女性 3.8%）、口渇（男性 0%、女性 2.2%）であったが、いずれも発現率は 5%未満であった。

海外コホート S で男女いずれかのアセナピン 5-10 mg BID で発現率 2%以上、かつプラセボと比較して発現率が 2 倍以上の有害事象を表 2.7.4-160 に示した。全体の有害事象発現率に男女差はなく、基本語別の有害事象発現率でもアセナピン 5-10 mg BID で男女差は認められなかった。

**表 2.7.4-159 男女いずれかのアセナピン 5-10 mg BID で発現率 2%以上かつプラセボと比較して発現率が 2 倍以上の有害事象（P06124 試験）**

| 有害事象（基本語） | 男性 | | | | 女性 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ | アセナピン | | | プラセボ | アセナピン | | |
| | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID[a)] | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID[a)] |
| | (N=81) | (N=75) | (N=99) | (N=174) | (N=93) | (N=100) | (N=82) | (N=182) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 全ての有害事象 | 63 (77.8) | 60 (80.0) | 76 (76.8) | 136 (78.2) | 79 (84.9) | 88 (88.0) | 70 (85.4) | 158 (86.8) |
| 激越 | 1 (1.2) | 3 (4.0) | 3 (3.0) | 6 (3.4) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 |
| 不安 | 2 (2.5) | 0 | 2 (2.0) | 2 (1.1) | 0 | 3 (3.0) | 2 (2.4) | 5 (2.7) |
| アカシジア | 4 (4.9) | 8 (10.7) | 11 (11.1) | 19 (10.9) | 5 (5.4) | 12 (12.0) | 8 (9.8) | 20 (11.0) |
| 浮動性めまい | 2 (2.5) | 3 (4.0) | 8 (8.1) | 11 (6.3) | 3 (3.2) | 4 (4.0) | 9 (11.0) | 13 (7.1) |
| 味覚異常 | 0 | 1 (1.3) | 2 (2.0) | 3 (1.7) | 1 (1.1) | 4 (4.0) | 4 (4.9) | 8 (4.4) |
| 錐体外路障害 | 0 | 1 (1.3) | 5 (5.1) | 6 (3.4) | 3 (3.2) | 8 (8.0) | 9 (11.0) | 17 (9.3) |
| パーキンソニズム | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 (0.6) | 0 | 3 (3.0) | 1 (1.2) | 4 (2.2) |
| 鎮静 | 0 | 0 | 5 (5.1) | 5 (2.9) | 2 (2.2) | 4 (4.0) | 4 (4.9) | 8 (4.4) |
| 傾眠 | 2 (2.5) | 5 (6.7) | 12 (12.1) | 17 (9.8) | 1 (1.1) | 12 (12.0) | 10 (12.2) | 22 (12.1) |
| 振戦 | 2 (2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (5.0) | 2 (2.4) | 7 (3.8) |
| 便秘 | 1 (1.2) | 4 (5.3) | 7 (7.1) | 11 (6.3) | 10 (10.8) | 6 (6.0) | 6 (7.3) | 12 (6.6) |
| 歯痛 | 1 (1.2) | 2 (2.7) | 3 (3.0) | 5 (2.9) | 2 (2.2) | 3 (3.0) | 2 (2.4) | 5 (2.7) |
| 嘔吐 | 0 | 3 (4.0) | 4 (4.0) | 7 (4.0) | 6 (6.5) | 5 (5.0) | 5 (6.1) | 10 (5.5) |
| 口の感覚鈍麻 | 0 | 8 (10.7) | 7 (7.1) | 15 (8.6) | 6 (6.5) | 11 (11.0) | 10 (12.2) | 21 (11.5) |
| 口の錯感覚 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 4 (4.9) | 4 (2.2) |
| 肝機能異常 | 1 (1.2) | 0 | 2 (2.0) | 2 (1.1) | 1 (1.1) | 3 (3.0) | 1 (1.2) | 4 (2.2) |
| 発疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 3 (3.0) | 4 (4.9) | 7 (3.8) |
| 背部痛 | 1 (1.2) | 0 | 2 (2.0) | 2 (1.1) | 1 (1.1) | 3 (3.0) | 2 (2.4) | 5 (2.7) |
| 筋骨格痛 | 0 | 1 (1.3) | 0 | 1 (0.6) | 1 (1.1) | 2 (2.0) | 2 (2.4) | 4 (2.2) |
| 四肢痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (3.0) | 4 (4.9) | 7 (3.8) |
| 口渇 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 3 (3.7) | 4 (2.2) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 3 (3.7) | 1 (1.3) | 8 (8.1) | 9 (5.2) | 1 (1.1) | 2 (2.0) | 4 (4.9) | 6 (3.3) |
| 体重増加 | 1 (1.2) | 2 (2.7) | 3 (3.0) | 5 (2.9) | 0 | 3 (3.0) | 2 (2.4) | 5 (2.7) |

Source: DE350CTD274-005-1AE_2.xls

a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計

表 2.7.4-160 男女いずれかのアセナピン5-10 mg BIDで発現率2%以上かつプラセボと比較して発現率が2倍以上の有害事象（海外コホートS）

| 有害事象（基本語） | 男性 | | | | | 女性 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ (N=345) | Asn 5-10 mg BID [a] (N=404) | Ris 3 mg BID (N=85) | Olz 10-20 mg QD [b] (N=152) | Hal 4 mg BID (N=63) | プラセボ (N=158) | Asn 5-10 mg BID [a] (N=168) | Ris 3 mg BID (N=35) | Olz 10-20 mg QD [b] (N=42) | Hal 4 mg BID (N=52) |
| 全ての有害事象 | 246 (71.3) | 292 (72.3) | 71 (83.5) | 103 (67.8) | 45 (71.4) | 116 (73.4) | 121 (72.0) | 33 (94.3) | 28 (66.7) | 42 (80.8) |
| 易刺激性 | 2 (0.6) | 5 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 5 (3.0) | 2 (5.7) | 1 (2.4) | 0 |
| アカシジア | 4 (1.2) | 24 (5.9) | 1 (1.2) | 6 (3.9) | 8 (12.7) | 8 (5.1) | 12 (7.1) | 4 (11.4) | 3 (7.1) | 9 (17.3) |
| ジストニア | 1 (0.3) | 8 (2.0) | 0 | 0 | 7 (11.1) | 1 (0.6) | 6 (3.6) | 1 (2.9) | 0 | 4 (7.7) |
| パーキンソニズム | 6 (1.7) | 12 (3.0) | 0 | 0 | 8 (12.7) | 2 (1.3) | 5 (3.0) | 0 | 1 (2.4) | 8 (15.4) |
| 傾眠 | 5 (1.4) | 30 (7.4) | 3 (3.5) | 10 (6.6) | 1 (1.6) | 6 (3.8) | 11 (6.5) | 2 (5.7) | 1 (2.4) | 1 (1.9) |
| 振戦 | 5 (1.4) | 10 (2.5) | 0 | 3 (2.0) | 3 (4.8) | 2 (1.3) | 5 (3.0) | 0 | 2 (4.8) | 2 (3.8) |
| 高血圧 | 3 (0.9) | 10 (2.5) | 1 (1.2) | 0 | 2 (3.2) | 3 (1.9) | 3 (1.8) | 0 | 1 (2.4) | 0 |
| 流涎過多 | 0 | 8 (2.0) | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 2 (1.2) | 0 | 0 | 2 (3.8) |
| 口の感覚鈍麻 | 4 (1.2) | 21 (5.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 (6.0) | 0 | 0 | 0 |
| 筋固縮 | 0 | 9 (2.2) | 0 | 0 | 6 (9.5) | 0 | 0 | 1 (2.9) | 0 | 2 (3.8) |
| 体重増加 | 2 (0.6) | 13 (3.2) | 3 (3.5) | 12 (7.9) | 0 | 0 | 2 (1.2) | 1 (2.9) | 1 (2.4) | 1 (1.9) |

Source: DE971_table117_allae_A1.xls、Appendix Table 2.0.A.1
Asn=アセナピン、Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
a) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
b) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

P06125 及び P06238 試験のいずれかの男女で発現率 2%以上の有害事象を表 2.7.4-161 に示した。

全体の有害事象発現率は、P06125 試験で男性 96.9%（93/96）と女性 97.1%（102/105）、P06238 試験で男性 87.7%（71/81）と女性 88.2%（67/76）であり、いずれの試験も男女差は認められなかった。

多飲症と咳嗽はいずれの試験でも男性の発現率が女性の 2 倍以上であった。多飲症は両方の試験で男性のみに発現したが、発現率は 5%未満であった（P06125：2.1%、P06238：2.5%）。一方、咳嗽の発現率は P06125 試験が 5.2%で、P06238 試験が 2.5%であった。この他、体重増加は P06125 試験（男性 21.9%、女性 12.4%）と P06238 試験（男性 17.3%、女性 7.9%）のいずれも男性の発現率が高かった。

いずれの試験でも女性の発現率が男性の 2 倍以上の有害事象は、足部白癬、四肢痛及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加であった。足部白癬は両試験ともに女性のみに発現したが、発現率は 5%未満であった（P06125：4.8%、P06238：3.9%）。一方、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の発現率 P06125 試験が 5.7%、P06238 試験が 2.6%、四肢痛の発現率は P06125 試験が 4.8%、P06238 試験が 5.3%であった。

P06125 試験では、アカシジアの発現率（男性 15.6%、女性 8.6%）が男性で高いが、錐体外路障害（男性 5.2%、女性 10.5%）と振戦（男性 2.1%、女性 8.6%）は女性が高かった。一方、これらの有害事象は、P06238 試験では男女差が認められなかった。また、P06125 試験では浮動性めまい（男性 8.3%、女性 14.3%）、頭痛（男性 6.3%、女性 18.1%）、鎮静（男性 3.1%、女性 6.7%）、傾眠（男性 17.7%、女性 25.7%）等の発現率が女性で高かったが、P06238 試験でこれらの有害事象に男女差は認められなかった。

P06238 試験で特に女性の発現率が高かった有害事象は、口の感覚鈍麻（男性 4.9%、女性 17.1%）、関節痛（男性 1.2%、女性 6.6%）、背部痛（男性 1.2%、女性 13.2%）、倦怠感（男性 1.2%、女性 6.6%）、発熱（男性 6.2%、女性 11.8%）であったが、P06125 試験ではこれらの発現率に男女差は認められなかった。

海外コホート L で男女のいずれかのアセナピン 5-10 mg BID で発現率 2%以上の有害事象を表 2.7.4-162 に示した。全体の有害事象発現率に男女差はなく、基本語別の有害事象発現率でもアセナピン 5-10 mg BID で男女差は認められなかった。

表 2.7.4-161 いずれかの試験の男女で発現率 2%以上の有害事象（P06125、P06238 試験）

| 有害事象（基本語） | P06125* | | P06238 | |
|---|---|---|---|---|
| | アセナピン 5-10 mg BID [a)] | | アセナピン 5/10 mg BID | |
| | 男性 (N=96) | 女性 (N=105) | 男性 (N=81) | 女性 (N=76) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 全ての有害事象 | 93 (96.9) | 102 (97.1) | 71 (87.7) | 67 (88.2) |
| 気管支炎 | 0 | 1 (1.0) | 2 (2.5) | 0 |
| 蜂巣炎 | 1 (1.0) | 0 | 2 (2.5) | 0 |
| 結膜炎 | 1 (1.0) | 0 | 2 (2.5) | 5 (6.6) |
| 鼻咽頭炎 | 20 (20.8) | 31 (29.5) | 17 (21.0) | 16 (21.1) |
| 歯周炎 | 1 (1.0) | 0 | 2 (2.5) | 1 (1.3) |
| 咽頭炎 | 0 | 2 (1.9) | 2 (2.5) | 0 |
| 肺炎 | 0 | 0 | 5 (6.2) | 3 (3.9) |
| 足部白癬 | 0 | 5 (4.8) | 0 | 3 (3.9) |
| 上気道感染 | 4 (4.2) | 6 (5.7) | 0 | 0 |
| 白癬感染 | 0 | 0 | 3 (3.7) | 0 |
| 高プロラクチン血症 | 2 (2.1) | 5 (4.8) | 3 (3.7) | 3 (3.9) |
| 糖尿病 | 3 (3.1) | 3 (2.9) | 1 (1.2) | 0 |
| 多飲症 | 2 (2.1) | 0 | 2 (2.5) | 0 |
| 代謝障害 | 2 (2.1) | 0 | 0 | 0 |
| 脂質異常症 | 3 (3.1) | 0 | 0 | 0 |
| 食欲減退 | 2 (2.1) | 2 (1.9) | 0 | 1 (1.3) |
| 高脂血症 | 3 (3.1) | 5 (4.8) | 1 (1.2) | 0 |
| 激越 | 4 (4.2) | 3 (2.9) | 0 | 0 |
| 不安 | 3 (3.1) | 3 (2.9) | 1 (1.2) | 1 (1.3) |
| 抑うつ気分 | 2 (2.1) | 0 | 0 | 0 |
| 不眠症 | 14 (14.6) | 11 (10.5) | 3 (3.7) | 5 (6.6) |
| パニック発作 | 0 | 3 (2.9) | 0 | 0 |
| 落ち着きのなさ | 0 | 4 (3.8) | 2 (2.5) | 1 (1.3) |
| 統合失調症 | 24 (25.0) | 23 (21.9) | 10 (12.3) | 11 (14.5) |
| 自殺念慮 | 4 (4.2) | 0 | 0 | 0 |
| アカシジア | 15 (15.6) | 9 (8.6) | 2 (2.5) | 1 (1.3) |
| 意識変容状態 | 2 (2.1) | 0 | 0 | 0 |
| 運動緩慢 | 2 (2.1) | 1 (1.0) | 0 | 0 |
| 痙攣 | 2 (2.1) | 1 (1.0) | 1 (1.2) | 0 |
| 浮動性めまい | 8 (8.3) | 15 (14.3) | 2 (2.5) | 3 (3.9) |
| 構語障害 | 3 (3.1) | 0 | 0 | 1 (1.3) |
| 味覚異常 | 2 (2.1) | 4 (3.8) | 1 (1.2) | 2 (2.6) |
| ジスキネジア | 4 (4.2) | 1 (1.0) | 0 | 0 |
| ジストニア | 2 (2.1) | 0 | 0 | 2 (2.6) |
| 錐体外路障害 | 5 (5.2) | 11 (10.5) | 5 (6.2) | 5 (6.6) |
| 頭痛 | 6 (6.3) | 19 (18.1) | 4 (4.9) | 4 (5.3) |
| パーキンソニズム | 2 (2.1) | 1 (1.0) | 1 (1.2) | 0 |
| 鎮静 | 3 (3.1) | 7 (6.7) | 1 (1.2) | 0 |
| 傾眠 | 17 (17.7) | 27 (25.7) | 9 (11.1) | 11 (14.5) |
| 舌の麻痺 | 1 (1.0) | 1 (1.0) | 2 (2.5) | 0 |
| 振戦 | 2 (2.1) | 9 (8.6) | 2 (2.5) | 3 (3.9) |
| 眼精疲労 | 0 | 1 (1.0) | 2 (2.5) | 0 |
| 眼乾燥 | 3 (3.1) | 1 (1.0) | 1 (1.2) | 0 |
| 眼そう痒症 | 0 | 3 (2.9) | 0 | 0 |
| 耳鳴 | 2 (2.1) | 0 | 0 | 0 |
| 動悸 | 2 (2.1) | 5 (4.8) | 0 | 0 |
| 高血圧 | 3 (3.1) | 2 (1.9) | 0 | 1 (1.3) |
| 咳嗽 | 5 (5.2) | 2 (1.9) | 2 (2.5) | 0 |
| 鼻出血 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 3 (3.9) |
| 誤嚥性肺炎 | 0 | 0 | 2 (2.5) | 0 |

表 2.7.4-161 いずれかの試験の男女で発現率 2%以上の有害事象（P06125、P06238 試験）（続き）

| 有害事象（基本語） | P06125* | | P06238 | |
|---|---|---|---|---|
| | アセナピン 5-10 mg BID a) | | アセナピン 5/10 mg BID | |
| | 男性 (N=96) | 女性 (N=105) | 男性 (N=81) | 女性 (N=76) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| アレルギー性鼻炎 | 0 | 4 (3.8) | 1 (1.2) | 0 |
| 鼻漏 | 1 (1.0) | 3 (2.9) | 0 | 0 |
| 上気道の炎症 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 2 (2.6) |
| 口腔咽頭痛 | 2 (2.1) | 2 (1.9) | 0 | 0 |
| 腹部不快感 | 3 (3.1) | 5 (4.8) | 1 (1.2) | 2 (2.6) |
| 腹痛 | 3 (3.1) | 3 (2.9) | 0 | 0 |
| 上腹部痛 | 1 (1.0) | 6 (5.7) | 1 (1.2) | 0 |
| 便秘 | 15 (15.6) | 12 (11.4) | 6 (7.4) | 4 (5.3) |
| 齲歯 | 1 (1.0) | 2 (1.9) | 3 (3.7) | 0 |
| 下痢 | 4 (4.2) | 8 (7.6) | 4 (4.9) | 2 (2.6) |
| 口内乾燥 | 2 (2.1) | 0 | 0 | 0 |
| 消化不良 | 1 (1.0) | 6 (5.7) | 0 | 0 |
| 嚥下障害 | 0 | 0 | 2 (2.5) | 1 (1.3) |
| 胃炎 | 2 (2.1) | 1 (1.0) | 0 | 0 |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | 2 (1.9) | 0 | 2 (2.6) |
| 舌痛 | 0 | 3 (2.9) | 1 (1.2) | 1 (1.3) |
| 痔核 | 0 | 3 (2.9) | 3 (3.7) | 1 (1.3) |
| 悪心 | 3 (3.1) | 7 (6.7) | 1 (1.2) | 1 (1.3) |
| 流涎過多 | 4 (4.2) | 4 (3.8) | 3 (3.7) | 5 (6.6) |
| 口内炎 | 2 (2.1) | 4 (3.8) | 0 | 2 (2.6) |
| 舌潰瘍 | 2 (2.1) | 0 | 0 | 0 |
| 歯痛 | 3 (3.1) | 8 (7.6) | 2 (2.5) | 2 (2.6) |
| 嘔吐 | 5 (5.2) | 5 (4.8) | 4 (4.9) | 5 (6.6) |
| 口の感覚鈍麻 | 10 (10.4) | 15 (14.3) | 4 (4.9) | 13 (17.1) |
| 肝機能異常 | 3 (3.1) | 2 (1.9) | 1 (1.2) | 1 (1.3) |
| 脂肪肝 | 2 (2.1) | 1 (1.0) | 0 | 0 |
| 褥瘡性潰瘍 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 2 (2.6) |
| 皮膚炎 | 1 (1.0) | 1 (1.0) | 0 | 2 (2.6) |
| 接触性皮膚炎 | 0 | 2 (1.9) | 0 | 3 (3.9) |
| 皮膚乾燥 | 2 (2.1) | 0 | 1 (1.2) | 2 (2.6) |
| 湿疹 | 4 (4.2) | 6 (5.7) | 6 (7.4) | 3 (3.9) |
| 紅斑 | 2 (2.1) | 0 | 1 (1.2) | 1 (1.3) |
| 過角化 | 1 (1.0) | 1 (1.0) | 4 (4.9) | 3 (3.9) |
| そう痒症 | 2 (2.1) | 6 (5.7) | 1 (1.2) | 1 (1.3) |
| 発疹 | 2 (2.1) | 4 (3.8) | 1 (1.2) | 0 |
| 関節痛 | 2 (2.1) | 2 (1.9) | 1 (1.2) | 5 (6.6) |
| 背部痛 | 5 (5.2) | 6 (5.7) | 1 (1.2) | 10 (13.2) |
| 筋固縮 | 1 (1.0) | 3 (2.9) | 0 | 0 |
| 筋骨格痛 | 0 | 3 (2.9) | 1 (1.2) | 0 |
| 筋肉痛 | 4 (4.2) | 1 (1.0) | 1 (1.2) | 1 (1.3) |
| 四肢痛 | 1 (1.0) | 5 (4.8) | 0 | 4 (5.3) |
| 筋骨格硬直 | 3 (3.1) | 1 (1.0) | 0 | 0 |
| 月経困難症 | 0 | 5 (4.8) | 0 | 0 |
| 表皮融解 | 0 | 0 | 2 (2.5) | 0 |
| 胸部不快感 | 3 (3.1) | 0 | 1 (1.2) | 2 (2.6) |
| 胸痛 | 0 | 3 (2.9) | 1 (1.2) | 0 |
| 倦怠感 | 2 (2.1) | 1 (1.0) | 1 (1.2) | 5 (6.6) |
| 末梢性浮腫 | 2 (2.1) | 1 (1.0) | 1 (1.2) | 2 (2.6) |
| 発熱 | 1 (1.0) | 2 (1.9) | 5 (6.2) | 9 (11.8) |

表 2.7.4-161 いずれかの試験の男女で発現率 2%以上の有害事象（P06125、P06238 試験）（続き）

| 有害事象（基本語） | P06125* | | P06238 | |
|---|---|---|---|---|
| | アセナピン 5-10 mg BID a) | | アセナピン 5/10 mg BID | |
| | 男性 (N=96) | 女性 (N=105) | 男性 (N=81) | 女性 (N=76) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 口渇 | 0 | 5 (4.8) | 2 (2.5) | 1 (1.3) |
| 末梢腫脹 | 2 (2.1) | 2 (1.9) | 1 (1.2) | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 7 (7.3) | 9 (8.6) | 5 (6.2) | 3 (3.9) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 4 (4.2) | 5 (4.8) | 6 (7.4) | 5 (6.6) |
| 血中コレステロール増加 | 1 (1.0) | 0 | 2 (2.5) | 0 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 5 (5.2) | 7 (6.7) | 7 (8.6) | 4 (5.3) |
| 血中インスリン増加 | 4 (4.2) | 1 (1.0) | 2 (2.5) | 1 (1.3) |
| 血中プロラクチン増加 | 1 (1.0) | 1 (1.0) | 4 (4.9) | 4 (5.3) |
| 血中トリグリセリド増加 | 3 (3.1) | 0 | 1 (1.2) | 0 |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 2 (2.1) | 6 (5.7) | 1 (1.2) | 2 (2.6) |
| グリコヘモグロビン増加 | 1 (1.0) | 0 | 2 (2.5) | 1 (1.3) |
| 尿中血陽性 | 1 (1.0) | 3 (2.9) | 1 (1.2) | 1 (1.3) |
| 体重減少 | 4 (4.2) | 4 (3.8) | 8 (9.9) | 4 (5.3) |
| 体重増加 | 21 (21.9) | 13 (12.4) | 14 (17.3) | 6 (7.9) |
| 白血球数減少 | 1 (1.0) | 0 | 0 | 3 (3.9) |
| 白血球数増加 | 1 (1.0) | 1 (1.0) | 2 (2.5) | 0 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 (1.0) | 2 (1.9) | 1 (1.2) | 2 (2.6) |
| 転倒 | 1 (1.0) | 0 | 3 (3.7) | 7 (9.2) |
| 裂傷 | 0 | 0 | 4 (4.9) | 2 (2.6) |
| 挫傷 | 2 (2.1) | 1 (1.0) | 4 (4.9) | 6 (7.9) |

Source: FDE351CTD274-005-1AE_2.xls、DE352CTD274-005-1AE_2.xls

5/10 mg BID : アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量

* P06125 試験の集計には、先行試験で実薬投与期間中に発現した有害事象を含む

a) P06125 試験からアセナピンを投与された被験者（P06124 試験のプラセボ群）と P06124 試験からアセナピンを継続投与された被験者の合計

表 2.7.4-162 男女いずれかのアセナピン 5-10 mg BID で発現率 2%以上の有害事象（海外コホート L）

| 有害事象（基本語） | 男性 | | | | 女性 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ [a] (N=116) | Asn 5-10 mg BID [b] (N=1231) | Olz 5-20 mg QD [c] (N=392) | Hal 2-8 mg BID [d] (N=18) | プラセボ [a] (N=76) | Asn 5-10 mg BID [b] (N=903) | Olz 5-20 mg QD [c] (N=221) | Hal 2-8 mg BID [d] (N=25) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 全ての有害事象 | 58 (50.0) | 970 (78.8) | 313 (79.8) | 15 (83.3) | 48 (63.2) | 725 (80.3) | 185 (83.7) | 22 (88.0) |
| インフルエンザ | 1 (0.9) | 41 (3.3) | 19 (4.8) | 3 (16.7) | 2 (2.6) | 37 (4.1) | 9 (4.1) | 1 (4.0) |
| 鼻咽頭炎 | 2 (1.7) | 53 (4.3) | 17 (4.3) | 0 | 2 (2.6) | 35 (3.9) | 11 (5.0) | 3 (12.0) |
| 鼻炎 | 0 | 12 (1.0) | 4 (1.0) | 0 | 1 (1.3) | 18 (2.0) | 6 (2.7) | 1 (4.0) |
| 食欲減退 | 2 (1.7) | 28 (2.3) | 8 (2.0) | 1 (5.6) | 2 (2.6) | 10 (1.1) | 3 (1.4) | 1 (4.0) |
| 激越 | 4 (3.4) | 87 (7.1) | 10 (2.6) | 4 (22.2) | 7 (9.2) | 56 (6.2) | 9 (4.1) | 2 (8.0) |
| 不安 | 11 (9.5) | 145 (11.8) | 39 (9.9) | 2 (11.1) | 10 (13.2) | 114 (12.6) | 25 (11.3) | 0 |
| うつ病 | 3 (2.6) | 90 (7.3) | 26 (6.6) | 1 (5.6) | 2 (2.6) | 81 (9.0) | 19 (8.6) | 2 (8.0) |
| 不眠症 | 15 (12.9) | 235 (19.1) | 60 (15.3) | 5 (27.8) | 11 (14.5) | 172 (19.0) | 34 (15.4) | 4 (16.0) |
| 統合失調症 | 14 (12.1) | 144 (11.7) | 47 (12.0) | 0 | 17 (22.4) | 135 (15.0) | 24 (10.9) | 6 (24.0) |
| 統合失調症、妄想型 | 4 (3.4) | 47 (3.8) | 16 (4.1) | 0 | 3 (3.9) | 32 (3.5) | 4 (1.8) | 1 (4.0) |
| 緊張 | 2 (1.7) | 25 (2.0) | 6 (1.5) | 0 | 2 (2.6) | 18 (2.0) | 2 (0.9) | 0 |
| 精神病性障害 | 0 | 25 (2.0) | 3 (0.8) | 0 | 1 (1.3) | 24 (2.7) | 7 (3.2) | 0 |
| アカシジア | 1 (0.9) | 97 (7.9) | 12 (3.1) | 5 (27.8) | 2 (2.6) | 77 (8.5) | 11 (5.0) | 7 (28.0) |
| 浮動性めまい | 0 | 46 (3.7) | 10 (2.6) | 1 (5.6) | 0 | 34 (3.8) | 12 (5.4) | 1 (4.0) |
| 頭痛 | 1 (0.9) | 139 (11.3) | 45 (11.5) | 3 (16.7) | 1 (1.3) | 93 (10.3) | 29 (13.1) | 5 (20.0) |
| パーキンソニズム | 2 (1.7) | 62 (5.0) | 6 (1.5) | 6 (33.3) | 1 (1.3) | 34 (3.8) | 6 (2.7) | 6 (24.0) |
| 鎮静 | 1 (0.9) | 76 (6.2) | 36 (9.2) | 0 | 1 (1.3) | 57 (6.3) | 19 (8.6) | 2 (8.0) |
| 傾眠 | 1 (0.9) | 160 (13.0) | 42 (10.7) | 2 (11.1) | 1 (1.3) | 107 (11.8) | 26 (11.8) | 0 |
| 振戦 | 1 (0.9) | 23 (1.9) | 1 (0.3) | 3 (16.7) | 0 | 29 (3.2) | 3 (1.4) | 2 (8.0) |
| 高血圧 | 0 | 24 (1.9) | 7 (1.8) | 0 | 1 (1.3) | 27 (3.0) | 7 (3.2) | 0 |
| 便秘 | 1 (0.9) | 26 (2.1) | 7 (1.8) | 0 | 0 | 37 (4.1) | 10 (4.5) | 3 (12.0) |
| 下痢 | 1 (0.9) | 32 (2.6) | 15 (3.8) | 1 (5.6) | 1 (1.3) | 21 (2.3) | 7 (3.2) | 1 (4.0) |
| 悪心 | 0 | 56 (4.5) | 17 (4.3) | 4 (22.2) | 3 (3.9) | 50 (5.5) | 11 (5.0) | 3 (12.0) |
| 嘔吐 | 1 (0.9) | 31 (2.5) | 13 (3.3) | 2 (11.1) | 2 (2.6) | 34 (3.8) | 6 (2.7) | 2 (8.0) |
| 口の感覚鈍麻 | 0 | 37 (3.0) | 0 | 0 | 0 | 25 (2.8) | 0 | 0 |
| 背部痛 | 0 | 20 (1.6) | 9 (2.3) | 0 | 0 | 20 (2.2) | 7 (3.2) | 1 (4.0) |
| 無力症 | 0 | 32 (2.6) | 8 (2.0) | 3 (16.7) | 1 (1.3) | 34 (3.8) | 8 (3.6) | 3 (12.0) |
| 疲労 | 3 (2.6) | 50 (4.1) | 32 (8.2) | 0 | 1 (1.3) | 37 (4.1) | 9 (4.1) | 2 (8.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.9) | 29 (2.4) | 22 (5.6) | 0 | 1 (1.3) | 14 (1.6) | 8 (3.6) | 2 (8.0) |
| 体重減少 | 12 (10.3) | 40 (3.2) | 12 (3.1) | 0 | 4 (5.3) | 31 (3.4) | 3 (1.4) | 0 |
| 体重増加 | 5 (4.3) | 111 (9.0) | 110 (28.1) | 1 (5.6) | 2 (2.6) | 105 (11.6) | 60 (27.1) | 2 (8.0) |

Source: DE971_table117_allae_B1.xls、Appendix Table 2.0.B.1
集計には先行試験の実薬投与期間中に発現した有害事象を含む
Asn=アセナピン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボに割り付けられた 192 名及び長期試験からアセナピン投与を開始した被験者を含む）
c) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計
d) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

### 2.7.4.5.1.3 特定の母集団

#### 2.7.4.5.1.3.1 肝機能障害が薬物動態に及ぼす効果

A7501018 試験で軽度（Child-Pugh class A、N=8）、中等度（Child-Pugh class B、N=8）及び重度（Child-Pugh class C、N=6）の肝機能低下者を対象に、アセナピン（5 mg 舌下）の単回投与薬物動態を、年齢・性別が一致した対照群（N=8）と比較した。軽度又は中等度肝機能低下者のアセナピン及びその代謝物（N-脱メチル体及び $N^+$-グルクロン酸抱合体）の薬物動態は、対応する対照被験者と同程度であり、軽度から中等度の肝機能低下者では、用量調節は必要ないと考えられた。

一方、重度肝機能低下者では、曝露の実質的な増加を認めた。すなわち、アセナピンの曝露は 5 倍以上、N-脱メチル体は 3 倍以上及び $N^+$-グルクロン酸抱合体は約 2 倍に増加した。これらの所見に基づき、重度肝機能低下者ではアセナピンを慎重に投与する必要がある。

被験者 2 名に重篤な有害事象（重度の失神及び重度の肝硬変）が発現し、いずれも回復した。中等度の肝機能低下を示し以前に失神エピソードを経験していた 55 歳男性被験者（被験者識別番号：10011004）は、アセナピン 5 mg の単回舌下投与を受けた。約 40 時間後、この被験者は失神の後に浴室の床に倒れているのが見つかった。約 30 分後の血圧は 150/90 mmHg 及び心拍数は 96 拍/分であった。被験者の評価では失神の明白な原因は明らかにならなかったが、この被験者は完全に回復した。この事象の翌日、この患者の薬物スクリーニングの結果、ベンゾジアゼピン及び血中カンナビノイド陽性であった。治験責任医師は、この重篤な有害事象をアセナピンとおそらく関連なしと判断した。重度肝機能低下の 52 歳白人男性被験者（被験者識別番号：10021006）は、治験終了から 46 日後に、臍ヘルニアの外科手術後の合併症が原因で死亡した。この死亡は試験治療とは関連なしと判断された（2.7.4.2.1.3.7 参照）。

最も頻度の高かった有害事象は、傾眠、浮動性めまい、味覚異常及び口の感覚鈍麻であった。有害事象の発現に治療群をまたがる明確なパターンはなかった。肝機能低下者の臨床検査値変化は、診断と一致していた。その他の臨床検査値の逸脱は散発的であり、臨床的に重要とは認められなかった。被験者 5 名（肝機能正常者 2 名、軽度肝機能低下 2 名及び中等度肝機能低下 1 名）が 20 mmHg 超の収縮期血圧の低下及び／又は 10 mmHg 超の拡張期血圧の低下を示し、血圧変化と肝機能障害の程度との間に明確な関係は認められなかった。被験者 3 名で血圧の低下が有害事象と関連した（浮動性めまい 2 名及び重度の失神 1 名）。失神を除き、心拍数は一般的に正常限界内を維持した。臨床的に重要な身体的診察又は心電図所見はなかった。

#### 2.7.4.5.1.3.2 腎機能障害が薬物動態に及ぼす効果

A7501017 試験で軽度、中等度及び重度腎機能低下者を対象に、アセナピン（5 mg 舌下）の単回投与薬物動態を、腎機能正常者と比較した（4 群、各群 N=8）。軽度腎機能低下者の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は、腎機能正常者より約 30%高かった。しかし、中等度又は重度腎機能低下者の $AUC_{0-\infty}$は、腎機能正常者と比較してほとんど差がなかった（それぞれ $AUC_{0-\infty}$が 3%及び 6%増加）ことから、腎機能障害の程度に基づく用量補正は必要ないと考えられた（2.7.2.3.4.1 参照）。

この試験中に死亡、重篤な有害事象又は有害事象を原因とする試験中止はなかった。また、全ての有害事象は軽度又は中等度であった。

#### 2.7.4.5.1.4 民族差が及ぼす影響

本項では、日本、韓国及び台湾で実施した P06124 試験の 3 地域間での安全性を比較する。

P06124 試験のいずれかの地域のアセナピン 5-10 mg BID で発現率が 2%以上の有害事象を表 2.7.4-163 に、いずれかの地域のアセナピン 5-10 mg BID で 2 名以上に発現した副作用を表 2.7.4-164 に示した。

全体の有害事象発現率は、韓国で全ての投与群で高かったものの、いずれの地域も投与群間の発現率に大きな違いは認められなかった。また、全体の副作用発現率はいずれの地域でもプラセボ群よりアセナピン群の方が高く、地域間で大きな傾向の違いはなかった。

個別の有害事象発現率を比較すると、日本では鼻咽頭炎の発現率が高く、台湾では上気道感染の発現率が高かったが、いずれの事象もアセナピンとの因果関係は否定されている（表 2.7.4-176）。ま

た、日本では傾眠の発現率が比較的高かったが、韓国と台湾で比較的多かった鎮静は、日本ではプラセボ群の 1 名のみであった。韓国では統合失調症と不眠症の発現率が高かったが、アセナピン群はプラセボ群と比較して発現率が低く、副作用発現率では日本と大きな違いはなかった。

地域別の重篤な有害事象発現率を表 2.7.4-165 に示した。各地域のアセナピン 5-10 mg BID の重篤な有害事象発現率は 3.8% ~ 4.7%の範囲であり、地域間で違いはなかった。いずれの地域でも最も多かった重篤な有害事象は統合失調症であり、他に 2 名以上に発現した事象はなかった。

**表 2.7.4-163 いずれかの地域のアセナピン 5-10 mg BID で発現率 2%以上の有害事象（P06124 試験）**

| 器官別大分類<br>基本語 | 日本 | | | | 韓国 | | | | 台湾 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ | アセナピン | | | プラセボ | アセナピン | | | プラセボ | アセナピン | | |
| | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID [a)] | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID [a)] | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID [a)] |
| | (N=91) | (N=96) | (N=87) | (N=183) | (N=33) | (N=30) | (N=37) | (N=67) | (N=50) | (N=49) | (N=57) | (N=106) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 全ての有害事象 | 74 (81.3) | 78 (81.3) | 68 (78.2) | 146 (79.8) | 31 (93.9) | 29 (96.7) | 33 (89.2) | 62 (92.5) | 37 (74.0) | 41 (83.7) | 45 (78.9) | 86 (81.1) |
| 感染症および寄生虫症 | | | | | | | | | | | | |
| 鼻咽頭炎 | 6 (6.6) | 11 (11.5) | 9 (10.3) | 20 (10.9) | 1 (3.0) | 1 (3.3) | 2 (5.4) | 3 (4.5) | 1 (2.0) | 1 (2.0) | 0 | 1 (0.9) |
| 上気道感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (6.1) | 0 | 0 | 0 | 6 (12.0) | 3 (6.1) | 3 (5.3) | 6 (5.7) |
| 精神障害 | | | | | | | | | | | | |
| 攻撃性 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.3) | 1 (2.7) | 2 (3.0) | 1 (2.0) | 2 (4.1) | 0 | 2 (1.9) |
| 激越 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (6.7) | 1 (2.7) | 3 (4.5) | 2 (4.0) | 1 (2.0) | 2 (3.5) | 3 (2.8) |
| 不安 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (6.1) | 3 (10.0) | 3 (8.1) | 6 (9.0) | 0 | 0 | 1 (1.8) | 1 (0.9) |
| 不眠症 | 3 (3.3) | 4 (4.2) | 2 (2.3) | 6 (3.3) | 14 (42.4) | 8 (26.7) | 6 (16.2) | 14 (20.9) | 4 (8.0) | 5 (10.2) | 6 (10.5) | 11 (10.4) |
| 統合失調症 | 25 (27.5) | 13 (13.5) | 13 (14.9) | 26 (14.2) | 20 (60.6) | 7 (23.3) | 10 (27.0) | 17 (25.4) | 4 (8.0) | 3 (6.1) | 5 (8.8) | 8 (7.5) |
| 睡眠障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (6.1) | 2 (6.7) | 3 (8.1) | 5 (7.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | | | | | | | | | | | | |
| アカシジア | 3 (3.3) | 8 (8.3) | 9 (10.3) | 17 (9.3) | 3 (9.1) | 8 (26.7) | 6 (16.2) | 14 (20.9) | 3 (6.0) | 4 (8.2) | 4 (7.0) | 8 (7.5) |
| 浮動性めまい | 0 | 2 (2.1) | 6 (6.9) | 8 (4.4) | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.7) | 1 (1.5) | 4 (8.0) | 5 (10.2) | 10 (17.5) | 15 (14.2) |
| 味覚異常 | 0 | 2 (2.1) | 6 (6.9) | 8 (4.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.0) | 3 (6.1) | 0 | 3 (2.8) |
| ジストニア | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.5) | 2 (6.1) | 1 (3.3) | 1 (2.7) | 2 (3.0) | 0 | 0 | 1 (1.8) | 1 (0.9) |
| 錐体外路障害 | 3 (3.3) | 6 (6.3) | 6 (6.9) | 12 (6.6) | 0 | 2 (6.7) | 7 (18.9) | 9 (13.4) | 0 | 1 (2.0) | 1 (1.8) | 2 (1.9) |
| 頭痛 | 5 (5.5) | 3 (3.1) | 2 (2.3) | 5 (2.7) | 3 (9.1) | 3 (10.0) | 2 (5.4) | 5 (7.5) | 3 (6.0) | 5 (10.2) | 6 (10.5) | 11 (10.4) |
| パーキンソニズム | 0 | 3 (3.1) | 1 (1.1) | 4 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.8) | 1 (0.9) |
| 鎮静 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (6.7) | 5 (13.5) | 7 (10.4) | 1 (2.0) | 2 (4.1) | 4 (7.0) | 6 (5.7) |
| 傾眠 | 1 (1.1) | 13 (13.5) | 15 (17.2) | 28 (15.3) | 0 | 2 (6.7) | 4 (10.8) | 6 (9.0) | 2 (4.0) | 2 (4.1) | 3 (5.3) | 5 (4.7) |
| 振戦 | 1 (1.1) | 2 (2.1) | 0 | 2 (1.1) | 1 (3.0) | 2 (6.7) | 1 (2.7) | 3 (4.5) | 0 | 1 (2.0) | 1 (1.8) | 2 (1.9) |
| 眼障害 | | | | | | | | | | | | |
| 霧視 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.3) | 1 (2.7) | 2 (3.0) | 0 | 1 (2.0) | 0 | 1 (0.9) |
| 心臓障害 | | | | | | | | | | | | |
| 動悸 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.0) | 3 (6.1) | 0 | 3 (2.8) |
| 高血圧 | 0 | 1 (1.0) | 1 (1.1) | 2 (1.1) | 1 (3.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.0) | 2 (3.5) | 3 (2.8) |
| 低血圧 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.5) | 0 | 2 (6.7) | 0 | 2 (3.0) | 2 (4.0) | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | | | | | | | | | | | | |
| 腹部不快感 | 5 (5.5) | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.5) | 1 (3.0) | 1 (3.3) | 1 (2.7) | 2 (3.0) | 1 (2.0) | 0 | 0 | 0 |
| 便秘 | 3 (3.3) | 3 (3.1) | 3 (3.4) | 6 (3.3) | 5 (15.2) | 1 (3.3) | 5 (13.5) | 6 (9.0) | 3 (6.0) | 6 (12.2) | 5 (8.8) | 11 (10.4) |
| 下痢 | 3 (3.3) | 5 (5.2) | 1 (1.1) | 6 (3.3) | 2 (6.1) | 0 | 1 (2.7) | 1 (1.5) | 3 (6.0) | 1 (2.0) | 3 (5.3) | 4 (3.8) |
| 消化不良 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (9.1) | 3 (10.0) | 5 (13.5) | 8 (11.9) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 痔核 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.3) | 1 (2.7) | 2 (3.0) | 1 (2.0) | 0 | 0 | 0 |
| 口腔内潰瘍形成 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (6.1) | 0 | 3 (2.8) |
| 悪心 | 4 (4.4) | 1 (1.0) | 3 (3.4) | 4 (2.2) | 1 (3.0) | 2 (6.7) | 0 | 2 (3.0) | 3 (6.0) | 2 (4.1) | 0 | 2 (1.9) |
| 口腔内不快感 | 1 (1.1) | 2 (2.1) | 3 (3.4) | 5 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 流涎過多 | 0 | 1 (1.0) | 1 (1.1) | 2 (1.1) | 2 (6.1) | 0 | 1 (2.7) | 1 (1.5) | 0 | 1 (2.0) | 2 (3.5) | 3 (2.8) |
| 歯痛 | 2 (2.2) | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.5) | 1 (3.0) | 2 (6.7) | 0 | 2 (3.0) | 0 | 3 (6.1) | 4 (7.0) | 7 (6.6) |
| 嘔吐 | 4 (4.4) | 6 (6.3) | 4 (4.6) | 10 (5.5) | 0 | 1 (3.3) | 1 (2.7) | 2 (3.0) | 2 (4.0) | 1 (2.0) | 4 (7.0) | 5 (4.7) |
| 口の感覚鈍麻 | 2 (2.2) | 13 (13.5) | 12 (13.8) | 25 (13.7) | 0 | 1 (3.3) | 0 | 1 (1.5) | 4 (8.0) | 5 (10.2) | 5 (8.8) | 10 (9.4) |
| 口の錯感覚 | 0 | 0 | 4 (4.6) | 4 (2.2) | 0 | 0 | 1 (2.7) | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | | | | | | | | | | | | |
| 肝機能異常 | 1 (1.1) | 0 | 2 (2.3) | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.0) | 3 (6.1) | 1 (1.8) | 4 (3.8) |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | | | | | | | |
| 湿疹 | 2 (2.2) | 4 (4.2) | 0 | 4 (2.2) | 0 | 0 | 1 (2.7) | 1 (1.5) | 0 | 2 (4.1) | 0 | 2 (1.9) |
| 発疹 | 0 | 1 (1.0) | 3 (3.4) | 4 (2.2) | 0 | 1 (3.3) | 0 | 1 (1.5) | 1 (2.0) | 1 (2.0) | 1 (1.8) | 2 (1.9) |

## 表 2.7.4-163 いずれかの地域のアセナピン5-10 mg BIDで発現率2%以上の有害事象（P06124試験）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | 日本 | | | | 韓国 | | | | 台湾 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | アセナピン | | | | アセナピン | | | | アセナピン | | |
| | プラセボ | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID [a)] | プラセボ | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID [a)] | プラセボ | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID [a)] |
| | (N=91) | (N=96) | (N=87) | (N=183) | (N=33) | (N=30) | (N=37) | (N=67) | (N=50) | (N=49) | (N=57) | (N=106) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | | | | | | | |
| 湿疹 | 2 (2.2) | 4 (4.2) | 0 | 4 (2.2) | 0 | 0 | 1 (2.7) | 1 (1.5) | 0 | 2 (4.1) | 0 | 2 (1.9) |
| 発疹 | 0 | 1 (1.0) | 3 (3.4) | 4 (2.2) | 0 | 1 (3.3) | 0 | 1 (1.5) | 1 (2.0) | 1 (2.0) | 1 (1.8) | 2 (1.9) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | | | | | | | | | |
| 背部痛 | 0 | 2 (2.1) | 1 (1.1) | 3 (1.6) | 0 | 1 (3.3) | 2 (5.4) | 3 (4.5) | 2 (4.0) | 0 | 1 (1.8) | 1 (0.9) |
| 筋骨格痛 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.5) | 1 (3.0) | 1 (3.3) | 1 (2.7) | 2 (3.0) | 0 | 1 (2.0) | 1 (1.8) | 2 (1.9) |
| 四肢痛 | 0 | 0 | 2 (2.3) | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (6.1) | 2 (3.5) | 5 (4.7) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | | | | | | | | |
| 倦怠感 | 0 | 0 | 4 (4.6) | 4 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | | | | | | | | | | | | |
| ALT 増加 | 4 (4.4) | 1 (1.0) | 3 (3.4) | 4 (2.2) | 0 | 0 | 2 (5.4) | 2 (3.0) | 0 | 1 (2.0) | 1 (1.8) | 2 (1.9) |
| 血中 CK 増加 | 4 (4.4) | 2 (2.1) | 8 (9.2) | 10 (5.5) | 0 | 1 (3.3) | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 4 (7.0) | 4 (3.8) |
| 体重増加 | 1 (1.1) | 2 (2.1) | 3 (3.4) | 5 (2.7) | 0 | 2 (6.7) | 1 (2.7) | 3 (4.5) | 0 | 1 (2.0) | 1 (1.8) | 2 (1.9) |

Source: DE350SAP4-4-1-5-1AE_2.xls

a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計

ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ、CK=クレアチンホスホキナーゼ

## 表 2.7.4-164 いずれかの地域のアセナピン5-10 mg BIDで2名以上に発現した副作用（P06124試験）

| 器官別大分類<br>基本語 | 日本 | | | | 韓国 | | | | 台湾 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | アセナピン | | | | アセナピン | | | | アセナピン | | |
| | プラセボ | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID [a)] | プラセボ | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID [a)] | プラセボ | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID [a)] |
| | (N=91) | (N=96) | (N=87) | (N=183) | (N=33) | (N=30) | (N=37) | (N=67) | (N=50) | (N=49) | (N=57) | (N=106) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 全ての副作用 | 44 (48.4) | 59 (61.5) | 53 (60.9) | 112 (61.2) | 19 (57.6) | 20 (66.7) | 23 (62.2) | 43 (64.2) | 19 (38.0) | 26 (53.1) | 30 (52.6) | 56 (52.8) |
| 精神障害 | | | | | | | | | | | | |
| 攻撃性 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.3) | 1 (2.7) | 2 (3.0) | 1 (2.0) | 1 (2.0) | 0 | 1 (0.9) |
| 激越 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.0) | 1 (2.0) | 1 (1.8) | 2 (1.9) |
| 不安 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.0) | 1 (3.3) | 1 (2.7) | 2 (3.0) | 0 | 0 | 1 (1.8) | 1 (0.9) |
| 不眠症 | 1 (1.1) | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.5) | 5 (15.2) | 4 (13.3) | 3 (8.1) | 7 (10.4) | 2 (4.0) | 1 (2.0) | 3 (5.3) | 4 (3.8) |
| 統合失調症 | 21 (23.1) | 11 (11.5) | 9 (10.3) | 20 (10.9) | 12 (36.4) | 5 (16.7) | 6 (16.2) | 11 (16.4) | 3 (6.0) | 3 (6.1) | 4 (7.0) | 7 (6.6) |
| 睡眠障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.3) | 1 (2.7) | 2 (3.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | | | | | | | | | | | | |
| アカシジア | 1 (1.1) | 7 (7.3) | 9 (10.3) | 16 (8.7) | 3 (9.1) | 7 (23.3) | 6 (16.2) | 13 (19.4) | 3 (6.0) | 3 (6.1) | 3 (5.3) | 6 (5.7) |
| 運動緩慢 | 0 | 2 (2.1) | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.0) | 1 (1.8) | 2 (1.9) |
| 痙攣 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.0) | 2 (4.1) | 0 | 2 (1.9) |
| 浮動性めまい | 0 | 2 (2.1) | 5 (5.7) | 7 (3.8) | 0 | 0 | 1 (2.7) | 1 (1.5) | 2 (4.0) | 5 (10.2) | 6 (10.5) | 11 (10.4) |
| 味覚異常 | 0 | 2 (2.1) | 5 (5.7) | 7 (3.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.0) | 2 (4.1) | 0 | 2 (1.9) |
| 錐体外路障害 | 2 (2.2) | 6 (6.3) | 6 (6.9) | 12 (6.6) | 0 | 1 (3.3) | 5 (13.5) | 6 (9.0) | 0 | 0 | 1 (1.8) | 1 (0.9) |
| パーキンソニズム | 0 | 3 (3.1) | 1 (1.1) | 4 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.8) | 1 (0.9) |
| 鎮静 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (6.7) | 5 (13.5) | 7 (10.4) | 0 | 1 (2.0) | 4 (7.0) | 5 (4.7) |
| 傾眠 | 0 | 12 (12.5) | 15 (17.2) | 27 (14.8) | 0 | 2 (6.7) | 3 (8.1) | 5 (7.5) | 1 (2.0) | 1 (2.0) | 2 (3.5) | 3 (2.8) |
| 舌の麻痺 | 0 | 0 | 3 (3.4) | 3 (1.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 振戦 | 1 (1.1) | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.5) | 1 (3.0) | 2 (6.7) | 1 (2.7) | 3 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.8) | 1 (0.9) |
| 心臓障害 | | | | | | | | | | | | |
| 高血圧 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.5) | 1 (3.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.0) | 1 (1.8) | 2 (1.9) |
| 胃腸障害 | | | | | | | | | | | | |
| 腹部不快感 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.3) | 1 (2.7) | 2 (3.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 便秘 | 2 (2.2) | 2 (2.1) | 2 (2.3) | 4 (2.2) | 1 (3.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.0) | 1 (2.0) | 3 (5.3) | 4 (3.8) |
| 悪心 | 3 (3.3) | 1 (1.0) | 3 (3.4) | 4 (2.2) | 1 (3.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.0) | 1 (2.0) | 0 | 1 (0.9) |
| 口腔内不快感 | 1 (1.1) | 2 (2.1) | 3 (3.4) | 5 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 流涎過多 | 0 | 1 (1.0) | 1 (1.1) | 2 (1.1) | 1 (3.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.0) | 1 (1.8) | 2 (1.9) |
| 嘔吐 | 1 (1.1) | 2 (2.1) | 1 (1.1) | 3 (1.6) | 0 | 0 | 1 (2.7) | 1 (1.5) | 1 (2.0) | 0 | 0 | 0 |
| 口の感覚鈍麻 | 2 (2.2) | 13 (13.5) | 12 (13.8) | 25 (13.7) | 0 | 1 (3.3) | 0 | 1 (1.5) | 4 (8.0) | 5 (10.2) | 5 (8.8) | 10 (9.4) |
| 口の錯感覚 | 0 | 0 | 4 (4.6) | 4 (2.2) | 0 | 0 | 1 (2.7) | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | | | | | | | | | | | | |
| 肝機能異常 | 1 (1.1) | 0 | 2 (2.3) | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.0) | 1 (2.0) | 1 (1.8) | 2 (1.9) |

## 表 2.7.4-164 いずれかの地域のアセナピン5-10 mg BIDで2名以上に発現した副作用(P06124試験)(続き)

| 器官別大分類<br>基本語 | 日本 | | | | 韓国 | | | | 台湾 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ | アセナピン | | | プラセボ | アセナピン | | | プラセボ | アセナピン | | |
| | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID[a] | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID[a] | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID[a] |
| | (N=91) | (N=96) | (N=87) | (N=183) | (N=33) | (N=30) | (N=37) | (N=67) | (N=50) | (N=49) | (N=57) | (N=106) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | | | | | | | |
| 異汗性湿疹 | 0 | 2 (2.1) | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | | | | | | | | |
| 疲労 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (4.0) | 0 | 2 (3.5) | 2 (1.9) |
| 倦怠感 | 0 | 0 | 4 (4.6) | 4 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口渇 | 1 (1.1) | 0 | 2 (2.3) | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | | | | | | | | | | | | |
| ALT 増加 | 2 (2.2) | 1 (1.0) | 3 (3.4) | 4 (2.2) | 0 | 0 | 1 (2.7) | 1 (1.5) | 0 | 1 (2.0) | 1 (1.8) | 2 (1.9) |
| AST 増加 | 2 (2.2) | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (2.7) | 1 (1.5) | 0 | 1 (2.0) | 1 (1.8) | 2 (1.9) |
| 血中 CK 増加 | 2 (2.2) | 0 | 4 (4.6) | 4 (2.2) | 0 | 1 (3.3) | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 3 (5.3) | 3 (2.8) |
| 血中 TG 増加 | 0 | 1 (1.0) | 2 (2.3) | 3 (1.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| γ-GTP 増加 | 1 (1.1) | 1 (1.0) | 2 (2.3) | 3 (1.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.0) | 0 | 1 (0.9) |
| 体重減少 | 1 (1.1) | 2 (2.1) | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 体重増加 | 1 (1.1) | 2 (2.1) | 1 (1.1) | 3 (1.6) | 0 | 1 (3.3) | 1 (2.7) | 2 (3.0) | 0 | 1 (2.0) | 1 (1.8) | 2 (1.9) |

Source: DE350SAP4-4-1-5-2ADR_2.xls

a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計

ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、CK=クレアチンホスホキナーゼ、TG=トリグリセリド、γ-GTP=γ-グルタミルトランスフェラーゼ

## 表 2.7.4-165 地域別の重篤な有害事象発現率（P06124 試験）

| 器官別大分類<br>基本語 | 日本 | | | | 韓国 | | | | 台湾 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ | アセナピン | | | プラセボ | アセナピン | | | プラセボ | アセナピン | | |
| | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID[a] | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID[a] | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID[a] |
| | (N=91) | (N=96) | (N=87) | (N=183) | (N=33) | (N=30) | (N=37) | (N=67) | (N=50) | (N=49) | (N=57) | (N=106) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 7 (7.7) | 4 (4.2) | 3 (3.4) | 7 (3.8) | 1 (3.0) | 3 (10.0) | 0 | 3 (4.5) | 5 (10.0) | 3 (6.1) | 2 (3.5) | 5 (4.7) |
| 代謝および栄養障害 | | | | | | | | | | | | |
| 高カリウム血症 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低カリウム血症 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 精神障害 | | | | | | | | | | | | |
| 激越 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.0) | 0 | 0 | 0 |
| 統合失調症 | 4 (4.4) | 3 (3.1) | 2 (2.3) | 5 (2.7) | 1 (3.0) | 3 (10.0) | 0 | 3 (4.5) | 3 (6.0) | 2 (4.1) | 2 (3.5) | 4 (3.8) |
| 統合失調症、妄想型 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.0) | 0 | 0 | 0 |
| 自殺企図 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.0) | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 4 (4.4) | 3 (3.1) | 2 (2.3) | 5 (2.7) | 1 (3.0) | 3 (10.0) | 0 | 3 (4.5) | 5 (10.0) | 2 (4.1) | 2 (3.5) | 4 (3.8) |
| 神経系障害 | | | | | | | | | | | | |
| てんかん | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| くも膜下出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.0) | 0 | 1 (0.9) |
| 小計 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.0) | 0 | 1 (0.9) |
| 心臓障害 | | | | | | | | | | | | |
| 洞性徐脈 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | | | | | | | | | | | | |
| 嘔吐 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | | | | | | | |
| 発疹 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Source: DE350BRD6-2-2-1-1AE-1JP_2.xls、DE350BRD6-2-2-1-1AE-3KR_2.xls、DE350BRD6-2-2-1-1AE-2TW_2.xls

a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計

### 2.7.4.5.1.5 人種差が及ぼす影響

日本、韓国及び台湾で実施した P06124 試験（6 週間投与）と、P06124 試験と同一の用法・用量で実施された 041023 試験（6 週間投与）を比較検討した。

有害事象発現状況の概要を表 2.7.4-166 に示した。P06124 試験の有害事象発現率は、プラセボ群（81.6%：142/174）とアセナピン 5-10 mg BID（82.6%：294/356）で同程度であった。また、041023 試験でもプラセボ群（72.4%：89/123）とアセナピン 5-10 mg BID（70.0%：152/217）で同程度であった。いずれの試験もアセナピン群で死亡した被験者はなく、その他の重篤な有害事象発現率もプラセボ群とアセナピン 5-10 mg BID は同程度であった。

**表 2.7.4-166 有害事象発現状況の概要（P06124 試験及び 041023 試験）**

| | P06124 試験 | | | | 041023 試験 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ | アセナピン | | | プラセボ | アセナピン | | | Hal |
| | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID[a)] | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID[a)] | 4 mg BID |
| | (N=174) | (N=175) | (N=181) | (N=356) | (N=123) | (N=111) | (N=106) | (N=217) | (N=115) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 有害事象 | 142 (81.6) | 148 (84.6) | 146 (80.7) | 294 (82.6) | 89 (72.4) | 72 (64.9) | 80 (75.5) | 152 (70.0) | 87 (75.7) |
| 副作用 | 82 (47.1) | 105 (60.0) | 106 (58.6) | 211 (59.3) | 50 (40.7) | 49 (44.1) | 55 (51.9) | 104 (47.9) | 65 (56.5) |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| その他の重篤な有害事象 | 13 (7.5) | 10 (5.7) | 5 (2.8) | 15 (4.2) | 9 (7.3) | 7 (6.3) | 9 (8.5) | 16 (7.4) | 8 (7.0) |
| 投与中止に至った有害事象 | 40 (23.0) | 28 (16.0) | 31 (17.1) | 59 (16.6) | 12 (9.8) | 5 (4.5) | 10 (9.4) | 15 (6.9) | 12 (10.4) |
| 重度の有害事象 | 26 (14.9) | 13 (7.4) | 7 (3.9) | 20 (5.6) | 6 (4.9) | 10 (9.0) | 5 (4.7) | 15 (6.9) | 7 (6.1) |

Source: P06124 CSR 表 12.2-1、041023 CSR Table 30、DE971-6222-041023-AE-treatstop.xls
Hal=ハロペリドール
a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計

いずれかの試験のアセナピン 5-10 mg BID で発現率が 2%以上の有害事象を表 2.7.4-167 に示した。P06124 試験では、041023 試験と比較して統合失調症の発現率が高かったが、いずれの試験でもプラセボ群と比較してアセナピン群の発現率が低いか同程度であった。錐体外路障害は、041023 試験では発現していないが、錐体外路障害に関連するパーキンソニズムの発現率は 041023 試験で高く、アカシジア、ジストニア及び振戦の発現率は両試験で同程度であった。

表 2.7.4-167 いずれかの試験のアセナピン 5-10 mg BID で発現率が 2%以上の有害事象
（P06124 試験及び 041023 試験）

| 有害事象 | P06124 試験 | | | | 041023 試験 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | アセナピン | | | | アセナピン | | | Hal |
| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N=174) | 5 mg BID<br>(N=175) | 10 mg BID<br>(N=181) | 5-10 mg BID[a)]<br>(N=356) | プラセボ<br>(N=123) | 5 mg BID<br>(N=111) | 10 mg BID<br>(N=106) | 5-10 mg BID[a)]<br>(N=217) | 4 mg BID<br>(N=115) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 感染症および寄生虫症 | | | | | | | | | |
| 鼻咽頭炎 | 8 (4.6) | 13 (7.4) | 11 (6.1) | 24 (6.7) | 2 (1.6) | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.5) | 3 (2.6) |
| 精神障害 | | | | | | | | | |
| 激越 | 2 (1.1) | 3 (1.7) | 3 (1.7) | 6 (1.7) | 11 (8.9) | 11 (9.9) | 7 (6.6) | 18 (8.3) | 9 (7.8) |
| 不安 | 2 (1.1) | 3 (1.7) | 4 (2.2) | 7 (2.0) | 5 (4.1) | 5 (4.5) | 7 (6.6) | 12 (5.5) | 7 (6.1) |
| 不眠症 | 21 (12.1) | 17 (9.7) | 14 (7.7) | 31 (8.7) | 18 (14.6) | 22 (19.8) | 19 (17.9) | 41 (18.9) | 16 (13.9) |
| 統合失調症 | 49 (28.2) | 23 (13.1) | 28 (15.5) | 51 (14.3) | 10 (8.1) | 3 (2.7) | 9 (8.5) | 12 (5.5) | 8 (7.0) |
| 神経系障害 | | | | | | | | | |
| アカシジア | 9 (5.2) | 20 (11.4) | 19 (10.5) | 39 (11.0) | 4 (3.3) | 6 (5.4) | 13 (12.3) | 19 (8.8) | 17 (14.8) |
| 浮動性めまい | 5 (2.9) | 7 (4.0) | 17 (9.4) | 24 (6.7) | 2 (1.6) | 4 (3.6) | 2 (1.9) | 6 (2.8) | 2 (1.7) |
| 味覚異常 | 1 (0.6) | 5 (2.9) | 6 (3.3) | 11 (3.1) | 2 (1.6) | 2 (1.8) | 0 | 2 (0.9) | 1 (0.9) |
| ジストニア | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 4 (1.1) | 0 | 4 (3.6) | 2 (1.9) | 6 (2.8) | 11 (9.6) |
| 錐体外路障害 | 3 (1.7) | 9 (5.1) | 14 (7.7) | 23 (6.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頭痛 | 11 (6.3) | 11 (6.3) | 10 (5.5) | 21 (5.9) | 12 (9.8) | 9 (8.1) | 6 (5.7) | 15 (6.9) | 5 (4.3) |
| パーキンソニズム | 0 | 3 (1.7) | 2 (1.1) | 5 (1.4) | 6 (4.9) | 9 (8.1) | 7 (6.6) | 16 (7.4) | 16 (13.9) |
| 鎮静 | 2 (1.1) | 4 (2.3) | 9 (5.0) | 13 (3.7) | 5 (4.1) | 7 (6.3) | 6 (5.7) | 13 (6.0) | 4 (3.5) |
| 傾眠 | 3 (1.7) | 17 (9.7) | 22 (12.2) | 39 (11.0) | 1 (0.8) | 10 (9.0) | 8 (7.5) | 18 (8.3) | 2 (1.7) |
| 振戦 | 2 (1.1) | 5 (2.9) | 2 (1.1) | 7 (2.0) | 3 (2.4) | 3 (2.7) | 5 (4.7) | 8 (3.7) | 5 (4.3) |
| 胃腸障害 | | | | | | | | | |
| 腹部不快感 | 7 (4.0) | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 3 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.9) | 4 (3.8) | 5 (2.3) | 1 (0.9) |
| 便秘 | 11 (6.3) | 10 (5.7) | 13 (7.2) | 23 (6.5) | 5 (4.1) | 6 (5.4) | 2 (1.9) | 8 (3.7) | 3 (2.6) |
| 下痢 | 8 (4.6) | 6 (3.4) | 5 (2.8) | 11 (3.1) | 4 (3.3) | 0 | 2 (1.9) | 2 (0.9) | 2 (1.7) |
| 口内乾燥 | 2 (1.1) | 0 | 2 (1.1) | 2 (0.6) | 0 | 3 (2.7) | 3 (2.8) | 6 (2.8) | 2 (1.7) |
| 消化不良 | 3 (1.7) | 3 (1.7) | 5 (2.8) | 8 (2.2) | 5 (4.1) | 0 | 3 (2.8) | 3 (1.4) | 4 (3.5) |
| 悪心 | 8 (4.6) | 5 (2.9) | 3 (1.7) | 8 (2.2) | 6 (4.9) | 3 (2.7) | 5 (4.7) | 8 (3.7) | 3 (2.6) |
| 流涎過多 | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 4 (2.2) | 6 (1.7) | 0 | 1 (0.9) | 5 (4.7) | 6 (2.8) | 3 (2.6) |
| 歯痛 | 3 (1.7) | 5 (2.9) | 5 (2.8) | 10 (2.8) | 2 (1.6) | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.9) |
| 嘔吐 | 6 (3.4) | 8 (4.6) | 9 (5.0) | 17 (4.8) | 3 (2.4) | 1 (0.9) | 7 (6.6) | 8 (3.7) | 2 (1.7) |
| 口の感覚鈍麻 | 6 (3.4) | 19 (10.9) | 17 (9.4) | 36 (10.1) | 3 (2.4) | 12 (10.8) | 10 (9.4) | 22 (10.1) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | | | | |
| 湿疹 | 2 (1.1) | 6 (3.4) | 1 (0.6) | 7 (2.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 発疹 | 1 (0.6) | 3 (1.7) | 4 (2.2) | 7 (2.0) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.7) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | | | | | | |
| 背部痛 | 2 (1.1) | 3 (1.7) | 4 (2.2) | 7 (2.0) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.9) | 1 (0.5) | 3 (2.6) |
| 筋固縮 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 2 (0.6) | 0 | 3 (2.7) | 4 (3.8) | 7 (3.2) | 8 (7.0) |
| 四肢痛 | 0 | 3 (1.7) | 4 (2.2) | 7 (2.0) | 2 (1.6) | 2 (1.8) | 1 (0.9) | 3 (1.4) | 0 |
| 筋骨格硬直 | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 3 (0.8) | 2 (1.6) | 3 (2.7) | 4 (3.8) | 7 (3.2) | 2 (1.7) |
| 臨床検査 | | | | | | | | | |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 4 (2.3) | 2 (1.1) | 6 (3.3) | 8 (2.2) | 0 | 2 (1.8) | 2 (1.9) | 4 (1.8) | 1 (0.9) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 4 (2.3) | 3 (1.7) | 12 (6.6) | 15 (4.2) | 2 (1.6) | 1 (0.9) | 2 (1.9) | 3 (1.4) | 1 (0.9) |
| 体重増加 | 1 (0.6) | 5 (2.9) | 5 (2.8) | 10 (2.8) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.9) | 1 (0.5) | 1 (0.9) |

Source: DE350SAP4-4-1-2-1AE_2.xls、DE971-6222-041023-AE.xls
Hal=ハロペリドール
a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計

P06124 試験及び 041023 試験で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4-168 に示した。統合失調症は両試験のアセナピン 5-10 mg BID で 2 名以上に発現し、発現率は P06124 試験で 3.4%（12/356）、041023 試験で 2.8%（6/217）と、同程度であった。この他に 2 名以上に発現した重篤な有害事象は、041023 試験の「統合失調症、妄想型」1.8%（4/217）のみであった。

表 2.7.4-168 重篤な有害事象（P06124 試験及び 041023 試験）

| 有害事象 | P06124 | | | | 041023 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | アセナピン | | | | アセナピン | | | Hal |
| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N=174) | 5 mg BID<br>(N=175) | 10 mg BID<br>(N=181) | 5-10 mg BID[a)]<br>(N=356) | プラセボ<br>(N=123) | 5 mg BID<br>(N=111) | 10 mg BID<br>(N=106) | 5-10 mg BID[a)]<br>(N=217) | 4 mg BID<br>(N=115) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 13 (7.5) | 10 (5.7) | 5 (2.8) | 15 (4.2) | 9 (7.3) | 7 (6.3) | 9 (8.5) | 16 (7.4) | 8 (7.0) |
| 感染症および寄生虫症 | | | | | | | | | |
| 皮下組織膿瘍 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 結核 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 1 (0.5) | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | | | | | | | | | |
| 悪性胸腺腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | | | | | | | | | |
| 高カリウム血症 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低カリウム血症 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 精神障害 | | | | | | | | | |
| 激越 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 統合失調症 | 8 (4.6) | 8 (4.6) | 4 (2.2) | 12 (3.4) | 4 (3.3) | 1 (0.9) | 5 (4.7) | 6 (2.8) | 4 (3.5) |
| 統合失調症、妄想型 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 2 (1.8) | 2 (1.9) | 4 (1.8) | 4 (3.5) |
| 自殺企図 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 自傷念慮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 1 (0.5) | 0 |
| 統合失調症、鑑別不能型 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.9) | 1 (0.5) | 0 |
| 神経系障害 | | | | | | | | | |
| てんかん | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 悪性症候群 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| くも膜下出血 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心臓障害 | | | | | | | | | |
| 洞性徐脈 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | | | | | | |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 胃腸障害 | | | | | | | | | |
| 嘔吐 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | | | | |
| 発疹 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | | | | | | | | |
| 転倒 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 大腿骨骨折 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 顔面損傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.5) | 0 |

Source: DE350SAP4-4-1-3-1AE_2.xls、DE971-6222-041023-SAE.xls
Hal=ハロペリドール
a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計

### 2.7.4.5.2 外因性要因

アセナピンはおもに口腔粘膜から吸収されるため、健康成人を対象として、喫煙の影響（25545 試験）と飲水の影響（25537 試験）について検討した。また、食事の影響（041029 試験）も検討した（2.7.1.3.3 参照）。アセナピンの舌下投与から 10 分経過後に水を摂取しても、アセナピンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。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。アセナピン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、絶食条件下と比較してアセナピン曝露量が約 10% ~ 20%減少した。したがって、アセナピン投与後 10 分間は飲食を避けるべきである。

なお、喫煙はアセナピンの舌下投与時の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

### 2.7.4.5.3 薬物相互作用

1) 25525 試験（2.7.6.31、5.3.3.4-01）：パロキセチン（CYP2D6 阻害）との薬物相互作用（非盲検、並行群間試験）

(1) 健康成人男性に、パロキセチン 20 mg を単独又はアセナピン 5 mg BID 反復投与下で併用投与した。アセナピン反復投与下でパロキセチンを併用投与すると、パロキセチンの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$は、パロキセチン単独投与と比較して約 2 倍に増加した（2.7.2.2.2.4.1）。
傾眠の有害事象発現率は、パロキセチン単独投与（11.8%：2/17）と比較してアセナピン併用下（53.3%：8/15）で増加した。一方、下痢の発現率はパロキセチン単独投与（70.6%：12/17）の方がアセナピン併用下（20.0%：3/15）よりも高かった。結論として、パロキセチンを単独で単回投与した場合とアセナピン併用下で単回投与した場合で臨床的に重要な差は認められなかった。

(2) 健康成人男性に、アセナピン 5 mg を単独又はパロキセチン 20 mg QD 反復投与下で単回併用投与した。パロキセチン反復投与下でアセナピンを単回投与したときの薬物動態は、アセナピン単独投与時と同様であった（2.7.2.2.2.4.1）。
アセナピン単独投与と比較して、パロキセチン反復投与下で併用した場合に発現率が高かった有害事象（単独、併用下の順）は、浮動性めまい（10.7%：3/28、22.2%：6/27）、徐脈（14.3%：4/28、29.6%：8/27）、蒼白（0%：0/28、14.8%：4/27）であった。被験者 1 名がパロキセチン反復投与下でアセナピン投与後に重篤な有害事象（心房細動）を発現し、治験を中止した。

2) 25526 試験（2.7.6.32、5.3.3.4-02）：イミプラミン（CYP1A2/2C19/3A4 阻害）との薬物相互作用（非盲検、3 期クロスオーバー試験）
健康成人男性にアセナピン 5 mg、イミプラミン 75 mg をそれぞれ単独及び併用でいずれも単回投与した。アセナピンとイミプラミンの併用投与は、アセナピンの $C_{max}$ が 17%増加したものの、アセナピンとその代謝物（N-脱メチル体）、イミプラミンとその代謝物（デシプラミン）のいずれの薬物動態パラメータにも影響しなかった（2.7.2.2.2.4.2）。
アカシジアの副作用発現率がアセナピン単独（8%：2/24）と比較してイミプラミンとの併用投与（24%：6/25）で高かったことを除き、他の副作用発現率はアセナピン単独とイミプラミン併用で同程度であった。重篤な有害事象はなかった。結論として、アセナピン単独投与とアセナピン及びイミプラミン併用投与の間に安全性及び忍容性に関して、重要な差は認められなかった。

3) 25528 試験（2.7.6.34、5.3.3.4-04）：カルバマゼピン（CYP3A4 誘導）との薬物相互作用（非盲検試験）
健康成人男性にアセナピン 5 mg を単独又はカルバマゼピン 400 mg BID 反復投与下で併用投与した。カルバマゼピンとの併用投与で、アセナピン、N-脱メチル体及び $N^+$-グルクロン酸抱合体の $AUC_{0-\infty}$が、それぞれ 16%、30%及び 16%低下した（2.7.2.2.2.4.3）。
口の錯感覚の有害事象発現率がアセナピン単独投与後（81.5%：22/27）に比較してカルバマゼピン併用下（29.2%：7/24）で低かったことを除き、安全性及び忍容性で、アセナピンを単独投与した場合とカルバマゼピン反復投与下で併用投与した場合で臨床的に重要な差は認められなかった。

4) 25529 試験（2.7.6.35、5.3.3.4-05）：シメチジン（CYP3A4/2D6/1A2 阻害）との薬物相互作用（非盲検、2 期クロスオーバー試験）

健康成人男性にアセナピン 5 mg を単独又はシメチジン 800 mg BID 反復投与下で併用投与した。シメチジンとの併用投与で、アセナピンの薬物動態に影響は認められなかったが、N-脱メチル体の $AUC_{0-\infty}$が 2.2 倍、$C_{max}$ が 1.5 倍、$N^+$-グルクロン酸抱合体の $AUC_{0-\infty}$が 1.2 倍に増加した（2.7.2.2.2.4.4）。

口の錯感覚の有害事象発現率は、アセナピン単独（4%：1/25）と比較してシメチジン併用下（29%：7/24）で高かったが、口の感覚鈍麻はそれぞれ 32%（8/25）と 38%（9/24）で同程度であった。また、浮動性めまいの有害事象発現率は、アセナピン単独 4%（1/25）に対してシメチジン併用下では 21%（5/24）であった。重度の有害事象（疲労）はアセナピンとシメチジンの併用投与でのみ報告された。結論として、アセナピンを単独で単回投与した場合とシメチジン併用下で単回投与した場合で臨床的に重要な差は認められなかった。

5) 041033 試験（2.7.6.36、5.3.3.4-06）：フルボキサミン（CYP1A2 阻害）との薬物相互作用（非盲検、2 期クロスオーバー試験）

健康成人男性に、アセナピン 5 mg を単独又はフルボキサミン 25 mg BID 反復投与下で併用投与した。アセナピンとフルボキサミンの併用投与で、アセナピンの AUC が 29%、$C_{max}$ が 13%増加した。また、N-脱メチル体の AUC が約 2 倍に増加したが、$C_{max}$ に影響は認められなかった。フルボキサミンとの併用投与により、アセナピン単独投与と比較して、11-水酸化硫酸抱合体の AUC が 29%低下し、11-水酸化硫酸抱合体の $C_{max}$ が 60%低下した（2.7.2.2.2.4.5）。

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

6) 25527 試験（2.7.6.33、5.3.3.4-03）：バルプロ酸（グルクロニルトランスフェラーゼ阻害）との薬物相互作用（非盲検、2 期クロスオーバー試験）

健康成人男性に、アセナピン 5 mg を単独又はバルプロ酸 500 mg BID 反復投与下で併用投与した。バルプロ酸との併用投与で、アセナピンの薬物動態パラメータに影響はなく、N-脱メチル体の $AUC_{0-\infty}$は 30%低下、$N^+$-グルクロン酸抱合体の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$はともに約 85%低下した（2.7.2.2.2.4.6）。

アセナピン単独投与と比較してバルプロ酸併用下で有害事象発現率が高かったのは（アセナピン単独投与、フルボキサミン併用投与）、味覚異常（23%：6/26、37%：10/27）及び疲労（8%：2/26、22%：6/27）であった。また、傾眠の有害事象発現率は、アセナピン単独投与及びバルプロ酸併用下で同程度（77%：20/26、74%：20/27）であったが、傾眠の平均持続時間はそれぞれ 5.4 時間及び 18 時間であり、バルプロ酸併用下の方が長かった。

### 2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

#### 2.7.4.5.4.1 動物生殖試験からの臨床的に重要な所見の要約

妊娠ラットの器官形成期にアセナピンを 1 日 2 回反復経口投与した（1、5 及び 30 mg/kg/日）結果、1 及び 5 mg/kg/日では胚・胎児への影響はみられず、30 mg/kg/日で着床後胚損失率の低下及び胎児体重の減少がみられたが、催奇形性は認められなかった。妊娠ウサギの器官形成期にアセナピンを 1 日 2 回経口投与した（1、5 及び 30 mg/kg/日）ところ、1 及び 5 mg/kg/日では胚・胎児への影響はみられず、30 mg/kg/日では母動物の死亡及び胎児体重の減少がみられたが、催奇形性は認められなかった。妊娠ラット（0.3、0.9 及び 1.5 mg/kg/日、活性本体として）及び妊娠ウサギ（0.025、0.125 及び 0.625 mg/kg/日）の器官形成期にアセナピンを 1 日 1 回静脈内投与した結果、ラットでは 0.3 mg/kg/日以上、ウサギでは 0.125 mg/kg/日において一般状態変化がみられたが、催奇形性は認められなかった。

ラットに器官形成期から分娩後の授乳期を通じてアセナピンを 1 日 1 回静脈内投与した（0.3、0.9 及び 1.5 mg/kg/日、活性本体として）結果、0.3 mg/kg/日以上で自発運動の減少等がみられ、0.9 mg/kg/日以上で出生 4 日後の出生児生存率が低下した。また、0.9 mg/kg/日以上で出生児の低体重及び外生殖器の発達の遅れ、1.5 mg/kg/日で光回避性の軽度な低下がみられた。交叉哺育試験を行った結果、アセナピンによる出生児死亡の増加は、母動物の哺育行動の変化によるものではなく、胎児期にアセナピンの曝露を受けたことによる出生児への影響によるものと考えられた。

#### 2.7.4.5.4.2 臨床データベースにおける妊娠の報告及び転帰

試験に参加する生殖能のある被験者には、医学的に受入れ可能な避妊法の使用を求めた。これらの避妊法にもかかわらず、女性被験者 8 名がアセナピン投与中に妊娠した。更に、アセナピン投与中に配偶者が妊娠した男性被験者が 2 名あった。これらの全被験者を表 2.7.4-169 に示した。

アセナピンに曝露された妊娠女性被験者 8 名のうち、被験者 5 名は早期に人工流産を決断し、1 名は早産で新生児が死亡し（女児が窒息により生後 5 分以内に死亡）、2 名は正期産で健康な新生児を出産した。これらの症例のうち、先天異常の報告はなかった。

アセナピン投与中に配偶者が妊娠した男性被験者 2 名のうち、1 名は薬物相互作用試験に参加し、1 名は双極性躁病試験（A7501005 試験）に参加した。これらの被験者に関する既知の情報を表 2.7.4-169 に要約した。

情報が入手可能な症例のアセナピンに対する推定胎児曝露期間は 3 ~ 29 週間であった。

試験に登録した男性被験者の女性配偶者 2 名に関する入手可能な他の情報はない。

## 表 2.7.4-169 アセナピン試験中の妊娠及び転帰

| 治験実施計画書<br>参照番号 | 国/被験者番号<br>人口動態 | 治療群<br>治験薬投与開始日~終了日 | 推定胎児曝露 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|
| P06125 | 韓国<br>A206319<br>28 歳女性 | アセナピン 5/10 mg BID<br>20[redacted]~投与184日後* | 5 週間 | 人工流産 |
| 投与182日後* に妊娠検査（尿）で陽性となった。被験者は産婦人科を受診し、超音波検査で妊娠が確認された（最終月経： 投与133日後* 、推定受精日： 投与147日後* ）。 投与184日後* 、被験者は治験を中止し、投与188日後* に人工流産した。 | | | | |
| A7501006<br>20[redacted]-130331-NL | 米国<br>50341004<br>28 歳女性 | アセナピン 10 mg BID<br>20[redacted]~投与33日後* | 4 週間 | 人工流産 |
| 投与30日後* に被験者の血清妊娠反応が陽性になり、 投与33日後* に治験薬投与を中止した。被験者は投与51日後* に人工流産した。 | | | | |
| 041-513<br>20[redacted]-143850-NL | ルーマニア<br>376503<br>20 歳女性 | アセナピン 5/10 mg BID<br>20[redacted]~投与155日後* | 8 週間 | 人工流産 |
| 投与153日後* の visit 7 中に妊娠反応陽性になった。 投与155日後* に治験薬投与を中止し、被験者は試験を中止した。婦人科検査で妊娠 8 週を確認した。被験者は人工流産を決意した（ 投与166日後* に実施し、問題はなかった）。 | | | | |
| 041-513<br>20[redacted]-136196-NL | ロシア<br>361500<br>36 歳女性 | アセナピン 5/10 mg BID<br>20[redacted]~投与46日後* | 3 ~ 4 週間 | 人工流産 |
| 投与47日後* に、婦人科医が、被験者が妊娠 3 ~ 4 週であることを明らかにした。 投与46日後* に治験薬投与を中止した。 投与77日後* に外科的人工流産を実施した。合併症はなく、被験者は 投与77日後* に回復した。 | | | | |
| A7501007<br>20[redacted]-146125-NL | インド<br>51241008<br>女性 | アセナピン 5/10 mg BID<br>20[redacted]~投与362日後* | 29 週間、受胎推定日<br>投与6ヶ月後* | 早産新生児死亡 |
| 被験者は IUD 及びバリア法を使用していたが、投与1ヶ月後* に IUD を除去した。試験終了来院時（ 投与363日後* ）に妊娠反応が陽性であった。被験者は婦人科医の診察を受け、妊娠 26 週と確認された。 投与367日後* に超音波検査を実施し、妊娠 29 週と 2 日であることが明らかになった。被験者は 投与384日後* に 31.5 週で女児を出産した。この女児は分娩後 5 分に窒息死した。先天異常は報告されなかった。母親は 4 回の妊娠歴があった。1 回は胎児仮死が原因で妊娠 34 週に帝王切開を実施し生産、3 回は自然流産であった（1 回目は妊娠 14 週、2 回目は妊娠 12 週及び 3 回目は妊娠 20 週）。 | | | | |
| A7501007<br>20[redacted]-152052-NL | インド<br>51231013<br>25 歳女性 | アセナピン 5/10 mg BID<br>20[redacted]~投与223日後* | 24.5 週、出産予定日<br>投与330日後* | 投与317日後* に妊娠 38 週で健康な新生児を出産 |
| 避妊法はバリア法を併用した禁欲だった。しかし、バリア法の使用の失敗を報告した。 投与222日後* 、被験者は妊娠に気づいた。 投与223日後* に超音波検査で妊娠 24 週と 5 日であることが確認された。血清妊娠反応からも妊娠が確認された。治験薬の投与を中止し、被験者は試験を中止した。その後被験者は正常分娩で男児を出産した。出生身長は 48 cm 及び出生体重は 2.5 kg であった。アプガールスコアは出生後 1 分が 8、5 分では 9 であった。先天異常又はその他の異常は認めなかった。 | | | | |
| 25520<br>20[redacted]-146124-NL | ロシア<br>242008<br>30 歳女性 | アセナピン 5/10 mg BID<br>20[redacted]~投与678日後* | 3 週間 | 人工流産 |
| 被験者は避妊法を使用せず、試験責任医師に妊娠を伝えなかった。この被験者は妊娠 3 週（ 投与675日後* ）に人工流産を受けた。 投与678日後* 、試験依頼者の決定により治験薬投与を恒久的に中止した。 | | | | |

表 2.7.4-169 アセナピン試験中の妊娠及び転帰（続き）

| 治験実施計画書<br>参照番号 | 国/被験者番号<br>人口動態 | 治療群<br>治験薬投与開始日~終了日 | 推定胎児曝露 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|
| A7501012<br>20[redacted]-156789 | ラトビア<br>10251003<br>32 歳女性 | アセナピン 5/10 mg BID<br>20[redacted]/[redacted]/[redacted] ~投与310日後* | 4 週間 | 投与559日後 * に妊娠 41 週で健康な新生児を出産 |
| 投与309日後 * に家庭用妊娠検査で陽性結果を得た。 投与310日後 * 、中央検査室が妊娠を確認し、治験薬を恒久的に中止した。この被験者の最終月経期間は 投与273日後 * から投与277日後*までであった。 投与559日後 * （40 週と 6 日）に被験者は正常分娩で女児を出産した。出生身長は 56 cm 及び出生体重は 3.93 kg であった。アプガールスコアは出生後 1 分が 8 ~ 9、5 分では 8 ~ 9 であった。先天異常又はその他の異常は認めなかった。 | | | | |
| A7501005<br>20[redacted]-149151-NL | 米国<br>50251002 | アセナピン 5/10 mg BID<br>20[redacted]/[redacted]/[redacted] ~投与174日後* | 妊娠前及び妊娠中に父親を介して治験薬曝露 | 不明、追跡調査できず |
| （体液を介した曝露） | | | | |
| 25529<br>20[redacted]-149264-NL | ドイツ<br>014 | アセナピン及びシメチジン<br>20[redacted]/[redacted]/[redacted] ~投与17日後* | 父親を介して 2 日間、受胎推定日<br>投与3ヶ月前* | 不明、情報提供を拒否 |
| （体液を介した曝露）男性被験者は 投与4日前 * ～投与2日後 * の期間にシメチジンも摂取した。 投与28日後 * 、最後の情報を得た来院時に、この被験者は機械的な避妊具の使用にもかかわらず妻が妊娠したことを報告した。 | | | | |

5/10 mg BID : アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量

### 2.7.4.5.4.3 授乳中の母親、出産及び分娩

#### 2.7.4.5.4.3.1 授乳中の母親

アセナピンはラットの乳汁中に移行した。アセナピン又はその代謝物がヒト乳汁中に移行するかどうかは明らかにされていない。

#### 2.7.4.5.4.3.2 出産及び分娩

アセナピンがヒトの出産及び分娩に及ぼす影響は明らかにされていない。

### 2.7.4.5.4.4 妊娠及び授乳の要約

ラット及びウサギを対象に実施した催奇形性試験において、アセナピンは催奇形性を示さなかった。高用量では着床後胚損失率の低下及び胎児体重の減少がみられた。

アセナピンがヒトの生殖及び発達に及ぼす影響を評価する試験は実施されていない。

アセナピンの舌下及び経口投与臨床試験において、アセナピン投与を受けた女性被験者 8 名が妊娠した。アセナピンに曝露された妊娠女性被験者 8 名のうち、5 名が早期に人工流産を決断し、1 名は早産で新生児が死亡し（女児が窒息により生後 5 分以内に死亡）、2 名が正期産で健康な新生児を出産した。いずれの症例からも先天異常の報告はなかった。

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すべきである。授乳中の婦人にアセナピンを投与する場合には、授乳を中止させること。

### 2.7.4.5.5 過量投与

#### 2.7.4.5.5.1 過量投与の管理

アセナピンの特異的解毒剤は知られていない。アセナピンを過量に服用した場合は、補助療法、気道確保、酸素吸入、換気及び症状管理に集中すること。直ちに心機能のモニターを開始し、心電図で

不整脈の発現を継続的にモニターしながら患者が回復するまで十分に観察すること。なお、他剤服用の可能性が考えられる場合はその影響にも留意すること。

低血圧及び循環虚脱の場合には、静脈内注入剤や交感神経作動薬などを用いて、適切な方法で治療すること。アセナピンはα遮断を誘発するので、β刺激薬は低血圧を悪化させるおそれがあるため、エピネフリンやドパミンは使用すべきではない。重度の錐体外路症状の場合は、抗コリン作動薬を投与すること。また患者が回復するまで、綿密な医学的監視とモニタリングを継続すること。

### 2.7.4.5.5.2 臨床試験で報告された過量投与

#### 2.7.4.5.5.2.1 国内及び日本人を含むアジア試験（P06124、P06125、P06238 試験）

P06124 試験で過量投与は報告されていない。P06125 試験で 2 名 [a)]、P06238 試験で 1 名に一過性（1 日又は 2 日）の過量投与が報告されたが、用量は 15 ~ 30 mg/日の範囲であった。以下に概説する。

a) この他、1 名にプラセボ錠（4 錠/日を 1 回）の過量投与が報告されている。

- 長期統合失調症試験（P06125 試験）で、45 歳女性（被験者識別番号：A102070）が 投与137日後* と 投与210日後* に 30 mg/日を服薬した。この被験者に自殺念慮は報告されていない。また、最初の過量投与以降に新たに発現した有害事象は報告されていない。
- 長期統合失調症試験（P06125 試験）で、50 歳男性（被験者識別番号 : A209159）が 2 度にわたって過量服薬した。いずれも過量投与日は特定されていないが、1 度目は 投与28日後*~投与42日後*の間に 15 mg/日を 1 回、2 度目は 投与43日後*~投与51日後*の間に 30 mg/日を 1 回服用した。この被験者には 投与25日後*~投与31日後*にかけて自殺念慮（中等度、非重篤）の有害事象が報告されているが、自殺念慮と過量投与との関係は不明である。投与28日後* に不眠症（中等度、非重篤）の有害事象が発現しているが、投与169日後* まで継続していたことから過量投与による影響は考え難い。また、投与49日後* に交通事故（軽度、非重篤、同日に回復）が発現しているが、詳細は不明である。治験責任医師は、いずれの事象も治験薬との因果関係を関連なしと判断した。
- 長期統合失調症試験（P06238 試験）で、38 歳男性（被験者識別番号：B15004）が 投与300日後* に 30 mg/日を服薬した。この被験者に自殺念慮は報告されていない。また、過量投与日以降に新たに発現した有害事象は報告されていない。

#### 2.7.4.5.5.2.2 海外試験

完了したアセナピン試験で、偶発的又は意図的なアセナピン急性過量投与の報告が 6 件あった。これらの報告は舌下製剤の過量投与（用量は 15 ~ 400 mg の範囲）によるものであった。6 件中 1 件は、症状を認めなかったため重篤とはみなさなかった。以下に概説する。

- 短期統合失調症試験（041021 試験）でアセナピン 5 mg BID の 45 歳黒人男性（被験者識別番号 : 121014）が、Day 29 にアセナピンの過量投与による自殺を試みた。被験者はアセナピン（5 mg）20 錠（計 100 mg）及びプラセボ 30 錠（ダブルダミー包装から）をコカイン及びアルコールとともに摂取した。被験者は翌日入院し、検査の結果、コカイン陽性を示した。入院中に報告された有害事象は、血中カリウムの減少及び軽度の貧血であった。不安も報告され、ロラゼパム及びクエチアピンで治療を受けた。被験者は回復し、7 日後に退院した。被験者が錠剤を舌下に維持したか否かは不明である。治験責任医師は、この事象をアセナピンと関連なしと判断した。

- 短期統合失調症試験（041021 試験）でアセナピン 5 mg BID の 32 歳黒人男性（被験者識別番号：138010）が、Day 42 の規定来院中に、心電図に顕著な徐脈、上室性波形及び心室内伝導遅延を示した。被験者の血圧は 128/83 mmHg で、心拍数は 47 拍/分であった。徐脈及び脚ブロックの重篤な有害事象が記録されたが、被験者は、症状はないと報告した。浮動性めまい、呼吸困難又は胸痛の症状を否定した。観察のため、被験者は入院し、治験薬の投与を中止した。被験者は、心電図異常を示した日に治験薬を 2 錠多く（計 15 mg）摂取したと報告した。被験者は 5 日後に回復し、その後退院した。被験者が錠剤を舌下に維持したか否かは不明である。治験責任医師は、この事象をアセナピンと関連の可能性ありと判断した。
- 長期統合失調症試験（25517 試験）でアセナピン 5/10 mg BID の 19 歳白人男性（被験者識別番号：111005）が、Day 73 にアセナピンの過量投与により自殺を試みた。アセナピン 10 mg 錠を 30 ~ 40 錠（計 300 ~ 400 mg）摂取した。被験者は激越及び錯乱状態の症状を示した。被験者は入院し、胃を空にした。被験者は回復し、同日に退院した。3 日後に実施した臨床検査では、異常を認めなかった。被験者が錠剤を舌下に維持したか否かは不明である。治験責任医師は、この事象をアセナピンと関連の可能性ありと判断した。
- 短期双極 1 型障害試験（A7501004 試験）でアセナピン 5/10 mg BID の 29 歳白人女性（被験者識別番号：41271007）が、Week 2 中にアセナピン 10 mg 錠を 5 錠多く（計 50 mg）摂取した。この過量投与で有害事象は報告されなかった。この被験者が錠剤を舌下に維持したか否かは不明である。この症例は重篤な有害事象として報告されなかった。
- 長期統合失調症試験（A7501012 試験）でアセナピン 5/10 mg BID の 64 歳黒人男性（被験者識別番号：11341027）が、偏執的で妄想性で激越性の行動を開始した。救急医療隊員の到着時に被験者は言語刺激に反応しなかったが、疼痛刺激には反応を示した。被験者は病院に搬送された。被験者は、摂取し忘れていた治験薬を数日分まとめて摂取したと報告した。一度にアセナピン 5 mg 錠を約 5 ~ 6 錠（計 25 ~ 30 mg）摂取した。治験薬の投与を中止した。被験者は回復し、翌日に退院した。治験責任医師は、この被験者は錠剤を舌下に維持していなかったと報告した。この症例は間違いなくアセナピンと関連ありと判断された。行動の変化が基礎疾患の悪化に関係するのか過量投与の症状とみなされるのかは不明である。
- 長期統合失調症試験（A7501012 試験）でアセナピン 5/10 mg BID の 31 歳アジア系男性（被験者識別番号：10201004）が、口及び舌の周囲の異常な不随意顔面運動を示した。この被験者には「ボーッとした状態で、歩行が非常に遅く、硬直した姿勢」も認められた。被験者は 1 ヵ所にじっと座っていることもできなかった。治験責任医師は、暫定的に顔面ジストニアと診断した。治験薬は継続投与した。治療として、ロラゼパム及びプロプラノロールを投与し、同日に回復した。後に、頭部コンピュータ断層撮影スキャンで大脳基底核の両側性石灰化を認めたが、臨床的に重要とはみなされなかった。ビデオ脳波検査は正常範囲内であった。1 週間後、被験者は治験責任医師に空のブリスター包装を返却した。予備の治験薬がなくなっていることが報告された。被験者は、父親及び医師に対して腹を立てたため、5 日分のアセナピン（50 mg）を衝動的に摂取したことを打ち明けた。被験者は治験責任医師に、錠剤は舌下投与したと述べた。治験責任医師は、観察されたアカシジア、口腔顔面ジストニア及び鎮静を過量投与の症状とみなした。

要約すると、アセナピンの過量投与は 15 mg、25 ~ 30 mg、50 mg、100 mg 及び 300 ~ 400 mg であり、用量は試験で使用される最大耐量（20 mg BID）の 20 倍以下であった。治験責任医師が少なくともアセナピンと関連あるかもしれないとみなした症状は、激越及び錯乱状態（400 mg）、アカシジア、口腔顔面ジストニア及び鎮静（50 mg）、無症候性心電図所見（徐脈、上室性波形及び心室内伝導遅

延、15 mg）であった。1 名で言語刺激に対する無反応が報告され、これはおそらくある程度の鎮静を示していると考えられる（25 ~ 30 mg）。

ほとんどの症例で、錠剤を舌下に維持したか否かが不明である。錠剤を舌下投与した場合のバイオアベイラビリティが 35%であるのと比較して、経口バイオアベイラビリティは、肝臓での初回通過効果が原因で 2%未満である。用量比例性の検討から、治療用量範囲内（5 ~ 10 mg BID）で、AUC 及び $C_{max}$ の増加は用量比例を下回ることが示された。治療用量を上回る用量範囲（10 mg BID 超）では、用量効果曲線は更に平らになり、AUC 及び $C_{max}$ の増加は用量比例よりかなり低いことを意味している。$C_{max}$ 及び AUC の増加が用量比例より低いことは、舌下投与後の口腔粘膜の吸収能に限界があることが原因と考えられる。結果として、高い舌下用量では服用量の大部分が飲み込まれると考えられる（このことは N-脱メチル体／アセナピンの代謝比の上昇により確認される）。更に、企図的過量投与の症例では錠剤が直接飲み込まれ、その結果アセナピン曝露が相対的に低くなると考えられる。

### 2.7.4.5.6 薬物乱用

動物又はヒトを対象にアセナピンの乱用可能性や耐性又は身体的依存の誘発能を系統的に検討する試験は実施されていない。ラットの脳内自己刺激試験において、アセナピンでは薬物依存を生じないことが示唆された。動物で耐性又は依存の可能性を系統的に検討する試験は実施されていない。

統合失調症を対象とした試験では、薬物乱用及び依存に関連する有害事象発現率は低かった（2.7.4.2.1.6.2-16)参照）。双極 1 型障害を対象とした試験を含む海外コホート T で乱用に関連する有害事象を集計し、表 2.7.4-170 に示した。アセナピン 5-10 mg BID の発現率は 0.6%で、プラセボ群（0.6%）及びオランザピン 5-20 mg QD 群（0.6%）と同程度であり、乱用の可能性は低い。

**表 2.7.4-170 乱用に関連する有害事象（海外コホート T）**

| 有害事象（基本語）* | プラセボ (N=1064) | アセナピン <5 mg BID a) (N=298) | アセナピン 5-10 mg BID b) (N=3159) | アセナピン <5-10 mg BID c) (N=3457) | Ris 3 mg BID (N=120) | Olz 5-20 mg QD d) (N=1139) | Hal 2-8 mg BID e) (N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 6 (0.6) | 2 (0.7) | 19 (0.6) | 21 (0.6) | 0 | 7 (0.6) | 0 |
| 薬物乱用 | 2 (0.2) | 1 (0.3) | 4 (0.1) | 5 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 過量投与 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 4 (0.1) | 5 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 偶発的過量投与 | 2 (0.2) | 0 | 4 (0.1) | 4 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 企図的過量投与 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 各種物質毒性 | 1 (0.1) | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 薬物依存 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 物質乱用 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 薬物スクリーニング陽性 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 薬物の解毒 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |

Source：DE971_SMQ_abuse_E1.xls

* 「薬物乱用および依存（SMQ）」（広域）（MedDRA/J ver.17.1）で集計

a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計

b) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量の合計

c) アセナピン<5 mg BID 及び 5-10 mg BID の合計

d) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

e) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

### 2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

A7501012 試験は被験者 386 名を対象として、非盲検期にアセナピンを 26 週間投与し、その後プラセボ群又はアセナピン群のいずれかに無作為割付した。プラセボ群に無作為割付した後の有害事象は、アセナピン治療の中止後に発現した有害事象（治療後有害事象）と考えられる。

A7501012 試験で治療後（非盲検アセナピン投与後、二重盲検治療期中）に被験者の 2%以上で発現した有害事象を表 2.7.4-171 に要約した。プラセボ群の治療後有害事象（基本語）の発現率は全て 20%未満であった。治療後発現率が最も高かった有害事象は統合失調症（16.1%）であった。治療後に発現したその他の有害事象（プラセボ群の発現率がアセナピン治療継続群の 2 倍以上）は、不眠症（13.5%）、体重減少（8.3%）、幻覚（6.8%）、激越（5.7%）、妄想（5.7%）、易刺激性（3.6%）、「統合失調症、妄想型」（3.6%）及び幻聴（3.6%）であった。

A7501012 試験で重篤な治療後有害事象を報告した被験者は 10%未満であった。プラセボ群では、治療後の重篤な有害事象発現率は全て 5%未満であった。治療後発現率が最も高かった重篤な有害事象は統合失調症（4.7%）及び「統合失調症、妄想型」（3.6%）であり、その発現率はアセナピン治療継続群（各 1.0%）と比較して高かった。

**表 2.7.4-171 比較的よく見られる治療後有害事象（A7501012 試験）**

| 治療後有害事象 [a]（基本語） | Asn-プラセボ [b] (N=192) | Asn-アセナピン 5/10 mg BID [c] (N=194) |
|---|---|---|
| | n (%) | n (%) |
| 全ての治療後有害事象 | 106 (55.2) | 89 (45.9) |
| 不安 | 21 (10.9) | 16 (8.2) |
| 体重増加 | 7 (3.6) | 13 (6.7) |
| 不眠症 | 26 (13.5) | 12 (6.2) |
| 統合失調症 | 31 (16.1) | 9 (4.6) |
| 体重減少 | 16 (8.3) | 7 (3.6) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (1.0) | 6 (3.1) |
| 頭痛 | 2 (1.0) | 6 (3.1) |
| うつ病 | 5 (2.6) | 5 (2.6) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.5) | 5 (2.6) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | 5 (2.6) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | 5 (2.6) |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 | 5 (2.6) |
| アカシジア | 3 (1.6) | 4 (2.1) |
| 激越 | 11 (5.7) | 4 (2.1) |
| 背部痛 | 0 | 4 (2.1) |
| 緊張 | 4 (2.1) | 3 (1.5) |
| 易刺激性 | 7 (3.6) | 2 (1.0) |
| 統合失調症、妄想型 | 7 (3.6) | 2 (1.0) |
| 鼻咽頭炎 | 4 (2.1) | 2 (1.0) |
| 妄想 | 11 (5.7) | 2 (1.0) |
| 幻覚 | 13 (6.8) | 1 (0.5) |
| 幻聴 | 7 (3.6) | 1 (0.5) |
| 食欲減退 | 4 (2.1) | 1 (0.5) |
| 気分変化 | 4 (2.1) | 0 |
| 疑い深さ | 4 (2.1) | 0 |
| 疲労 | 4 (2.1) | 0 |

Source：DE971_table127_E1(A7501012).xls

a) 治療後有害事象：非盲検期のアセナピン最終投与日後、二重盲検治療期中に最初に発現又は悪化した有害事象

b) 非盲検下でアセナピン 5 又は 10 mg BID（可変用量）を 26 週間投与後、二重盲検期でプラセボ群に割り付けられた群

c) 非盲検下でアセナピン 5 又は 10 mg BID（可変用量）を 26 週間投与後、二重盲検期でアセナピン群に割り付けられた群

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

P06124 試験でアセナピン群の傾眠の発現率（5 mg BID：9.7%、10 mg BID：12.2%）は、プラセボ群（1.7%）と比較して高く、また、鎮静の発現率（5 mg BID：2.3%、10 mg BID：5.0%）も、プラセ

ボ群（1.1%）と比較して高かった。程度が重度なものはなく、重篤な有害事象もなかったが、アセナピン5 mg BIDと10 mg BIDの各3名が傾眠又は鎮静の有害事象により治験を中止した。海外コホートでも同様で、アセナピン5-10 mg BIDでは、傾眠及び鎮静の発現率がプラセボ群と比較して高かった（2.7.4.2.1.6.2 2)参照）。

アセナピン投与を受けた患者が自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には、十分に注意すべきである。

### 2.7.4.6 市販後データ

アセナピンマレイン酸塩舌下錠は、統合失調症と双極 1 型障害の躁病・混合エピソードを適応疾患として、2009 年 8 月 13 日に世界で初めて米国で承認された。2014 年 8 月 12 日現在、63 ヶ国で承認されている。承認された用法用量は、いずれの適応疾患も 5 mg BID 又は 10 mg BID の舌下投与である。アセナピンには、以下の 4 つの規格が存在する。

・5 mg 舌下錠
・5 mg 舌下錠ブラックチェリーフレーバー
・10 mg 舌下錠
・10 mg 舌下錠ブラックチェリーフレーバー

本項は、最新（調査期間 : 2013 年 8 月 13 日~ 2014 年 8 月 12 日）の定期的安全性最新報告（PSUR）の情報に基づき記載した。適応疾患別のデータは不明なため、本項の記載は統合失調症と双極 1 型障害の躁病・混合エピソードを区別していない。また、国内申請製剤ではないブラックチェリーフレーバー製剤の情報も含まれている。

#### 2.7.4.6.1 曝露

2009 年 8 月 13 日から 2014 年 8 月 12 日までの累積出荷数量及び推定曝露人年を表 2.7.4-172 に示した。この期間にアセナピンが投与された患者数は、累積出荷数量から 139638 人年と推定された。

**表 2.7.4-172 アセナピンマレイン酸塩舌下錠の累積出荷数量及び推定曝露人年**

| 製剤規格 | 累積出荷数量 | 推定曝露人年 |
|---|---|---|
| 5 mg 舌下錠<br>10 mg 舌下錠 | [redacted] 錠<br>[redacted] 錠 | [redacted] |
| 合計 | [redacted] 錠 | 139,638 |

Source: PSUR (2013/8/13-2014/8/12) Table 5.2.1

#### 2.7.4.6.2 定期的安全性最新報告（PSUR）

これまでに得られた市販後成績は、全般的に臨床試験で確認された安全性プロファイルを裏付けるものである。報告された副作用プロファイルは、臨床試験で確認された安全性プロファイルと全般的に同様であったが、国内外臨床試験では顕著でなかった重篤な副作用として、過敏症、血管浮腫、舌部又は咽喉部の腫脹（咽頭浮腫）、アナフィラキシー反応／アナフィラキシー様反応が報告されている。

2009 年 8 月 13 日から 2014 年 8 月 12 日までに報告された副作用を表 2.7.4-173 に示した。

##### 2.7.4.6.2.1 副作用

副作用は合計で 16166 件報告されている。
以下、合計の報告数が 100 件以上の器官別大分類ごとに主に報告された副作用を示す。

1) 「神経系障害」：合計 3644 件
100 件以上報告された副作用は、味覚異常（491 件）、鎮静（356 件）、アカシジア（331 件）、傾眠（319 件）、浮動性めまい（273 件）、振戦（139 件）、錐体外路障害（137 件）、感覚鈍

麻（136 件）、ジストニア（112 件）、頭痛（111 件）、下肢静止不能症候群（102 件）であった。この他に、痙攣（93 件）、ジスキネジア（93 件）、遅発性ジスキネジア（70 件）、構語障害（59 件）、失神（57 件）等が報告されている。

2) 「傷害、中毒および処置合併症」：合計 2492 件
100 件以上報告された副作用は、不適切な投与計画での薬剤の使用（892 件）、過少量投与（625 件）、誤った投与経路（331 件）、薬剤使用過程における誤った技法（114 件）であった。なお、不適切な投与計画での薬剤の使用は最も多く報告された副作用である。この他に、過量投与（67 件）、不適切な年齢の患者への薬剤投与（51 件）、転倒（50 件）、処方に基づく過量投与（45 件）等が報告されている。

3) 「胃腸障害」：合計 2058 件
100 件以上報告された副作用は、口の感覚鈍麻（415 件）、悪心（225 件）、舌腫脹（154 件）、嘔吐（150 件）であった。この他に、舌痛（94 件）、嚥下障害（88 件）、口腔内不快感（75 件）、口腔内潰瘍形成（56 件）、変色歯（56 件）、口内炎（48 件）、口腔粘膜水疱形成（44 件）等が報告されている。

4) 「精神障害」：合計 2009 件
100 件以上報告された副作用は、不眠症（226 件）、激越（186 件）、不安（159 件）、躁病（103 件）であった。この他に、落ち着きのなさ（97 件）、うつ病（95 件）、自殺念慮（79 件）、錯乱状態（56 件）、精神病性障害（43 件）、易刺激性（40 件）、悪夢（40 件）等が報告されている。

5) 「一般・全身障害および投与部位の状態」：合計 1716 件
100 件以上報告された副作用は、薬効欠如（142 件）、異常感（133 件）、疲労（122 件）、有害事象なし（116 件）、末梢性浮腫（109 件）であった。この他に、治療用製品無効（72 件）、局所腫脹（71 件）、有害事象（56 件）、製品の異味（55 件）、歩行障害（54 件）、薬物相互作用（49 件）、倦怠感（48 件）、浮腫（43 件）等が報告されている。

6) 「臨床検査」：合計 847 件
100 件以上報告された副作用は、体重増加（395 件）であった。この他に、血中ブドウ糖増加（63 件）、体重減少（43 件）、心拍数増加（35 件）、血圧上昇（30 件）等が報告されている。

7) 「外科および内科処置」：合計 752 件
副作用はほとんどが適応外使用（702 件）で、全体で 2 番目に多く報告された副作用であった。

8) 「筋骨格系および結合組織障害」：合計 470 件
100 件以上報告された副作用はない。筋痙縮（62 件）、筋骨格硬直（60 件）、筋攣縮（47 件）、四肢痛（36 件）、筋肉痛（35 件）、関節腫脹（32 件）、関節痛（31 件）、筋力低下（21 件）、筋緊張（20 件）等が報告されている。

9) 「皮膚および皮下組織障害」：合計 454 件
100 件以上報告された副作用は発疹（107 件）で、この他に多汗症（46 件）、顔面腫脹（40 件）、蕁麻疹（32 件）、そう痒症（31 件）、血管浮腫（29 件）、脱毛症（24 件）、全身性皮疹（21 件）等が報告されている。

10) 「呼吸器、胸郭および縦隔障害」：合計 394 件
100 件以上報告された副作用は呼吸困難（129 件）で、この他に咽頭浮腫（46 件）、咽喉絞扼感（25 件）、咽頭感覚鈍麻（22 件）等が報告されている。

11) 「代謝および栄養障害」：合計 206 件
食欲亢進（62 件）、食欲減退（25 件）、体液貯留（21 件）等が報告されている。

12) 「血管障害」：合計 172 件
低血圧（52 件）、起立性低血圧（39 件）、高血圧（33 件）等が報告されている。
13) 「心臓障害」：合計 164 件
動悸（40 件）、頻脈（36 件）等が報告されている。
14) 「腎および尿路障害」：合計 148 件
遺尿（27 件）、尿失禁（23 件）等が報告されている。
15) 「眼障害」：合計 145 件
霧視（38 件）等が報告されている。
16) 「免疫系障害」：合計 134 件
過敏症（76 件）、薬物過敏症（25 件）、アナフィラキシー反応（21 件）等が報告されている。
17) 「生殖系および乳房障害」：合計 107 件
乳汁漏出症（24 件）、無月経（14 件）等が報告されている。

上記の他、「感染症および寄生虫症」で合計 83 件、「社会環境」で合計 56 件、「耳および迷路障害」で合計 43 件、「血液およびリンパ系障害」で合計 38 件、「肝胆道系障害」で合計 15 件、「内分泌障害」で合計 9 件、「先天性、家族性および遺伝性障害」で合計 5 件、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」で合計 5 件報告されている。

#### 2.7.4.6.2.2 重篤な副作用

報告された 16166 件の副作用のうち、重篤な副作用は 3070 件であった。
以下、合計の報告数が 10 件以上の器官別大分類ごとに主に報告された重篤な副作用を示す。

1) 「神経系障害」：合計 943 件
10 件以上報告された重篤な副作用は、アカシジア（140 件）、痙攣（92 件）、錐体外路障害（75 件）、ジストニア（71 件）、遅発性ジスキネジア（41 件）、意識消失（41 件）、失神（38 件）、浮動性めまい（37 件）、ジスキネジア（33 件）、悪性症候群（29 件）、鎮静（24 件）、振戦（20 件）、頭痛（20 件）、傾眠（18 件）、構語障害（18 件）、パーキンソニズム（15 件）、脳血管発作（13 件）、感覚鈍麻（11 件）、健忘（10 件）、全身性強直性間代性発作（10 件）であった。この他に、会話障害（9 件）、記憶障害（9 件）、失語症（9 件）、刺激無反応（9 件）、麻痺（8 件）、セロトニン症候群（8 件）、起立障害（6 件）、口下顎ジストニア（6 件）、運動失調（6 件）、錯感覚（5 件）、よだれ（5 件）、平衡障害（5 件）、過眠症（5 件）、昏睡（5 件）等が報告されている。
2) 「精神障害」：合計 600 件
10 件以上報告された重篤な副作用は、躁病（69 件）、自殺念慮（65 件）、精神病性障害（31 件）、自殺既遂（28 件）、不安（25 件）、不眠症（20 件）、妄想症（20 件）、激越（18 件）、うつ病（18 件）、錯乱状態（18 件）、攻撃性（17 件）、自殺企図（17 件）、落ち着きのなさ（14 件）、幻覚（14 件）、軽躁（13 件）、幻聴（13 件）、統合失調症（13 件）、失見当識（12 件）、パニック発作（10 件）であった。この他に、妄想（9 件）、気分変化（7 件）、易刺激性（6 件）、譫妄（6 件）、双極性障害（6 件）、神経過敏（5 件）、精神障害（5 件）、双極 1 型障害（5 件）、精神的機能代償不全（5 件）等が報告されている。

3) 「一般・全身障害および投与部位の状態」：合計 250 件
10 件以上報告された重篤な副作用は、死亡（35 件）、薬効欠如（15 件）、末梢性浮腫（15 件）、異常感（14 件）、胸痛（12 件）、歩行障害（11 件）、疲労（10 件）、薬物相互作用（10 件）、浮腫（10 件）で、他に有害事象（9 件）、状態悪化（9 件）、全身性浮腫（8 件）、局所腫脹（7 件）、倦怠感（6 件）、腫脹（6 件）、歩行不能（6 件）、治療用製品無効（5 件）、疼痛（5 件）、発熱（5 件）、疾患再発（5 件）等が報告されている。
4) 「胃腸障害」：合計 245 件
10 件以上報告された重篤な副作用は、舌腫脹（84 件）、悪心（21 件）、嚥下障害（17 件）、口の感覚鈍麻（15 件）、嘔吐（12 件）で、他に口唇腫脹（8 件）、口腔浮腫（7 件）、下痢（5 件）、流涎過多（5 件）等が報告されている。
5) 「呼吸器、胸郭および縦隔障害」：合計 165 件
10 件以上報告された重篤な副作用は、呼吸困難（38 件）、咽頭浮腫（35 件）、咽喉絞扼感（16 件）、肺塞栓症（10 件）で、他に息詰まり（9 件）等が報告されている。
6) 「臨床検査」：合計 148 件
10 件以上報告された重篤な副作用は、体重増加（27 件）、血中ブドウ糖増加（13 件）、心電図 QT 延長（13 件）で、他に心拍数増加（8 件）、白血球数減少（7 件）、血圧低下（6 件）、血圧上昇（5 件）等が報告されている。
7) 「傷害、中毒および処置合併症」：合計 96 件
10 件以上報告された重篤な副作用は、転倒（19 件）で、他に企図的過量投与（8 件）、過量投与（6 件）、挫傷（6 件）、各種物質毒性（6 件）、交通事故（6 件）、不適切な投与計画での薬剤の使用（5 件）、頭部損傷（5 件）等が報告されている。
8) 「筋骨格系および結合組織障害」：合計 90 件
10 件以上報告された重篤な副作用は、筋骨格硬直（16 件）、筋痙縮（10 件）で、他に四肢痛（9 件）、開口障害（6 件）、横紋筋融解症（6 件）、筋固縮（5 件）、斜頸（5 件）等が報告されている。
9) 「心臓障害」：合計 82 件
10 件以上報告された重篤な副作用は、頻脈（15 件）、心筋梗塞（13 件）で、他に徐脈（8 件）、心停止（7 件）、動悸（5 件）、心筋症（5 件）等が報告されている。
10) 「皮膚および皮下組織障害」：合計 79 件
10 件以上報告された重篤な副作用は、血管浮腫（17 件）、顔面腫脹（14 件）で、他に発疹（9 件）、多汗症（7 件）等が報告されている。
11) 「免疫系障害」：合計 60 件
10 件以上報告された重篤な副作用は、過敏症（26 件）、アナフィラキシー反応（18 件）で、他に薬物過敏症（9 件）、アナフィラキシーショック（6 件）等が報告されている。
12) 「代謝および栄養障害」：合計 59 件
体液貯留（9 件）、低ナトリウム血症（9 件）、糖尿病（8 件）、食欲減退（6 件）、脱水（6 件）等が報告されている。
13) 「血管障害」：合計 58 件
低血圧（20 件）、高血圧（18 件）等が報告されている。
14) 「外科および内科処置」：合計 42 件
10 件以上報告された重篤な副作用は入院（17 件）で、他に適応外使用（9 件）等が報告されている。

15) 「腎および尿路障害」：合計 36 件
腎不全（9 件）、尿閉（7 件）、急性腎不全（5 件）等が報告されている。
16) 「眼障害」：合計 30 件
霧視（5 件）等が報告されている。
17) 「感染症および寄生虫症」：合計 24 件
5 件以上報告された重篤な副作用はなく、肺炎（4 件）等が報告されている。
18) 「血液およびリンパ系障害」：合計 23 件
血小板減少症（5 件）等が報告されている。
19) 「社会環境」：合計 12 件
5 件以上報告された重篤な副作用はなく、身体的暴行（3 件）、日常生活動作障害者（2 件）、運動不能（2 件）等が報告されている。

上記の他、「耳および迷路障害」で合計 9 件、「肝胆道系障害」で合計 6 件、「生殖系および乳房障害」で合計 6 件、「内分泌障害」で合計 4 件、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」で合計 3 件報告されている。

## 表 2.7.4-173 市販後に報告された副作用の累積件数

| 器官別大分類 | 基本語 | 自発報告、各国規制当局からの情報、文献情報 | | | 非介入の市販後臨床試験等 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 重篤 | 非重篤 | 計 | |
| 合計 | | 3070 | 13096 | 16166 | 79 |
| 血液およびリンパ系障害 | 無顆粒球症 | 3 | 0 | 3 | 0 |
| | 貧血 | 2 | 2 | 4 | 0 |
| | 好酸球増加症 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 顆粒球減少症 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 内出血発生の増加傾向 | 0 | 4 | 4 | 0 |
| | 白血球減少症 | 3 | 1 | 4 | 0 |
| | リンパ節症 | 0 | 4 | 4 | 0 |
| | 好中球減少症 | 4 | 1 | 5 | 0 |
| | 汎血球減少症 | 4 | 0 | 4 | 0 |
| | 特発性血腫 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 血小板減少症 | 5 | 2 | 7 | 0 |
| | 小計 | 23 | 15 | 38 | 0 |
| 心臓障害 | 急性心筋梗塞 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 狭心症 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| | 大動脈弁疾患 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 大動脈弁閉鎖不全症 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 不整脈 | 4 | 3 | 7 | 0 |
| | 心房細動 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 二束ブロック | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 徐脈 | 8 | 4 | 12 | 0 |
| | 左脚ブロック | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 心停止 | 7 | 0 | 7 | 0 |
| | 心障害 | 3 | 3 | 6 | 0 |
| | 心不全 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 慢性心不全 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | うっ血性心不全 | 3 | 0 | 3 | 0 |
| | 心粗動 | 0 | 4 | 4 | 0 |
| | 心拡大 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 心筋症 | 5 | 0 | 5 | 0 |
| | 心肺停止 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | チアノーゼ | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 期外収縮 | 2 | 1 | 3 | 0 |
| | 心臓弁閉鎖不全 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 左室機能不全 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 左室肥大 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 心筋梗塞 | 13 | 1 | 14 | 0 |
| | 動悸 | 5 | 35 | 40 | 1 |
| | 心嚢液貯留 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 上室性期外収縮 | 0 | 3 | 3 | 0 |
| | 上室性頻脈 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 頻脈性不整脈 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 頻脈 | 15 | 21 | 36 | 0 |
| | 心室性期外収縮 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 心室細動 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 心室性頻脈 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 小計 | 82 | 82 | 164 | 4 |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 巨舌症 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | レット障害 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | トゥレット病 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 小計 | 0 | 5 | 5 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 耳垢栓塞 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 難聴 | 2 | 1 | 3 | 0 |
| | 耳不快感 | 0 | 3 | 3 | 0 |
| | 耳の障害 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 耳出血 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 聴覚障害 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 聴力低下 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 乗物酔い | 0 | 3 | 3 | 0 |

表 2.7.4-173 市販後に報告された副作用の累積件数（続き）

| 器官別大分類 | 基本語 | 自発報告、各国規制当局からの情報、文献情報 | | | 非介入の市販後臨床試験等 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 重篤 | 非重篤 | 計 | |
| *耳および迷路障害（続き）* | 耳鳴 | 0 | 7 | 7 | 0 |
| | 回転性めまい | 3 | 18 | 21 | 0 |
| | 小計 | 9 | 34 | 43 | 0 |
| 内分泌障害 | 自己免疫性甲状腺炎 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 尿崩症 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 高プロラクチン血症 | 0 | 4 | 4 | 0 |
| | 甲状腺機能低下症 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 甲状腺障害 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 小計 | 4 | 5 | 9 | 0 |
| 眼障害 | 調節障害 | 1 | 2 | 3 | 2 |
| | 深径覚の変化 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 閉塞隅角緑内障 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 眼精疲労 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 眼瞼痙攣 | 1 | 3 | 4 | 0 |
| | 境界域緑内障 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 網脈絡膜症 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 結膜充血 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 角膜浮腫 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 複視 | 0 | 4 | 4 | 0 |
| | 眼乾燥 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 瞬目過多 | 1 | 2 | 3 | 0 |
| | 眼の障害 | 0 | 4 | 4 | 0 |
| | 眼刺激 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 眼運動障害 | 2 | 15 | 17 | 0 |
| | 眼球浮腫 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 眼痛 | 0 | 5 | 5 | 0 |
| | 眼部腫脹 | 2 | 8 | 10 | 0 |
| | 眼瞼障害 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 眼瞼浮腫 | 0 | 3 | 3 | 0 |
| | 流涙増加 | 0 | 4 | 4 | 0 |
| | 縮瞳 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | 散瞳 | 2 | 2 | 4 | 0 |
| | 眼部不快感 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 眼充血 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 高眼圧症 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 眼球回転発作 | 2 | 7 | 9 | 0 |
| | 視神経乳頭浮腫 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 羞明 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 光視症 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 網膜障害 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 網膜裂孔 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 斜視 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 霧視 | 5 | 33 | 38 | 0 |
| | 視力低下 | 0 | 3 | 3 | 0 |
| | 視覚の明るさ | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 視力障害 | 3 | 4 | 7 | 1 |
| | 小計 | 30 | 115 | 145 | 3 |
| 胃腸障害 | 腹部癒着 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 腹部不快感 | 1 | 22 | 23 | 0 |
| | 腹部膨満 | 0 | 14 | 14 | 0 |
| | 腹痛 | 3 | 8 | 11 | 0 |
| | 上腹部痛 | 2 | 7 | 9 | 0 |
| | 腹部硬直 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 異常便 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 肛門直腸不快感 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 嚥下不能 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | アフタ性口内炎 | 0 | 12 | 12 | 0 |
| | 唾液欠乏 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 便通不規則 | 0 | 1 | 1 | 0 |

表 2.7.4-173 市販後に報告された副作用の累積件数（続き）

| 器官別大分類 | 基本語 | 自発報告、各国規制当局からの情報、文献情報 | | | 非介入の市販後臨床試験等 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 重篤 | 非重篤 | 計 | |
| *胃腸障害（続き）* | 呼気臭 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 口腔灼熱感症候群 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 口唇のひび割れ | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 口唇炎 | 0 | 3 | 3 | 0 |
| | 便秘 | 4 | 27 | 31 | 0 |
| | 齲歯 | 1 | 8 | 9 | 0 |
| | 下痢 | 5 | 36 | 41 | 0 |
| | 口内乾燥 | 4 | 27 | 31 | 0 |
| | 出血性十二指腸潰瘍 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 消化不良 | 2 | 11 | 13 | 0 |
| | 嚥下障害 | 17 | 71 | 88 | 0 |
| | 口蓋垂腫大 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 便失禁 | 0 | 4 | 4 | 0 |
| | 変色便 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 放屁 | 1 | 4 | 5 | 0 |
| | 胃拡張 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 胃障害 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 胃炎 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 胃腸障害 | 0 | 5 | 5 | 0 |
| | 消化管運動障害 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 胃食道逆流性疾患 | 0 | 4 | 4 | 0 |
| | 歯肉変色 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 歯肉びらん | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 歯肉の炎症 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 歯肉痛 | 0 | 4 | 4 | 0 |
| | 歯肉退縮 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 歯肉腫脹 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 舌炎 | 1 | 15 | 16 | 0 |
| | 舌痛 | 4 | 90 | 94 | 0 |
| | 吐血 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 舌乳頭肥大 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 口の感覚鈍麻 | 15 | 400 | 415 | 0 |
| | イレウス | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 腸閉塞 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 過敏性腸症候群 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 口腔内白斑症 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 口唇水疱 | 0 | 4 | 4 | 0 |
| | 口唇障害 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 口唇乾燥 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 口唇出血 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 口唇浮腫 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 口唇痛 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 口唇腫脹 | 8 | 11 | 19 | 0 |
| | メレナ | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 口腔内出血 | 1 | 3 | 4 | 0 |
| | 口腔内潰瘍形成 | 0 | 56 | 56 | 0 |
| | 悪心 | 21 | 204 | 225 | 0 |
| | 口腔浮腫 | 7 | 7 | 14 | 0 |
| | 食道アカラシア | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 食道不快感 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 食道運動障害 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 食道痛 | 0 | 4 | 4 | 0 |
| | 食道破裂 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 食道瘙攣 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | 食道狭窄 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 食道潰瘍出血 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 食道炎 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 口腔内不快感 | 1 | 74 | 75 | 0 |
| | 口腔障害 | 1 | 17 | 18 | 0 |

表 2.7.4-173 市販後に報告された副作用の累積件数（続き）

| 器官別大分類 | 基本語 | 自発報告、各国規制当局からの情報、文献情報 | | | 非介入の市販後臨床試験等 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 重篤 | 非重篤 | 計 | |
| *胃腸障害（続き）* | 口腔知覚不全 | 0 | 2 | 2 | 2 |
| | 口腔粘膜びらん | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 口腔粘膜水疱形成 | 0 | 44 | 44 | 0 |
| | 口腔粘膜紅斑 | 0 | 4 | 4 | 0 |
| | 口腔粘膜剥脱 | 1 | 5 | 6 | 0 |
| | 口腔内痛 | 1 | 24 | 25 | 0 |
| | 口腔そう痒症 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 膵炎 | 4 | 0 | 4 | 0 |
| | 急性膵炎 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 口の錯感覚 | 0 | 36 | 36 | 1 |
| | 耳下腺腫大 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 歯周病 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 舌突出 | 1 | 2 | 3 | 0 |
| | 直腸出血 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | レッチング | 2 | 10 | 12 | 0 |
| | 唾液腺腫瘤 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 唾液腺痛 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 流涎過多 | 5 | 34 | 39 | 0 |
| | 硬化性被包性腹膜炎 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 歯の知覚過敏 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 小腸出血 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 口内炎 | 1 | 47 | 48 | 0 |
| | 舌腫脹 | 84 | 70 | 154 | 0 |
| | 舌水疱形成 | 1 | 38 | 39 | 0 |
| | 舌変色 | 0 | 14 | 14 | 0 |
| | 舌障害 | 4 | 21 | 25 | 0 |
| | 舌発疹 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 舌粘膜剥脱 | 1 | 5 | 6 | 0 |
| | 舌の運動障害 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 舌浮腫 | 1 | 3 | 4 | 0 |
| | 舌痙攣 | 1 | 2 | 3 | 0 |
| | 舌潰瘍 | 3 | 38 | 41 | 0 |
| | 歯の沈着物 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 変色歯 | 0 | 56 | 56 | 0 |
| | 歯の障害 | 0 | 5 | 5 | 0 |
| | 歯の磨耗 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 歯痛 | 1 | 11 | 12 | 0 |
| | 食道静脈瘤 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 内臓うっ血 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 腸の軸捻転 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 嘔吐 | 12 | 138 | 150 | 0 |
| | 小計 | 245 | 1813 | 2058 | 3 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 歩行不能 | 6 | 9 | 15 | 0 |
| | 医薬品副作用 | 0 | 4 | 4 | 0 |
| | 有害事象 | 9 | 47 | 56 | 0 |
| | 副作用 | 0 | 3 | 3 | 0 |
| | アルコール相互作用 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 適用部位内出血 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 適用部位知覚過敏 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 適用部位炎症 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 適用部位刺激感 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 適用部位裂傷 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 適用部位疼痛 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 適用部位反応 | 0 | 8 | 8 | 0 |
| | 適用部位潰瘍 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 適用部位小水疱 | 0 | 4 | 4 | 0 |
| | 無力症 | 4 | 28 | 32 | 0 |
| | 心臓死 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 胸部不快感 | 1 | 18 | 19 | 0 |

## 表 2.7.4-173 市販後に報告された副作用の累積件数（続き）

| 器官別大分類 | 基本語 | 自発報告、各国規制当局からの情報、文献情報 | | | 非介入の市販後臨床試験等 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 重篤 | 非重篤 | 計 | |
| *一般・全身障害および投与部位の状態（続き）* | 胸痛 | 12 | 23 | 35 | 0 |
| | 悪寒 | 2 | 10 | 12 | 0 |
| | 状態悪化 | 9 | 7 | 16 | 0 |
| | 捻髪音 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 泣き | 1 | 7 | 8 | 0 |
| | 死亡 | 35 | 0 | 35 | 2 |
| | 医療機器破損 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 不快感 | 3 | 9 | 12 | 0 |
| | 疾患再発 | 5 | 3 | 8 | 0 |
| | 薬効低下 | 0 | 7 | 7 | 1 |
| | 薬効不十分 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 薬効欠如 | 15 | 127 | 142 | 11 |
| | 非承認適応に対する薬効欠如 | 0 | 13 | 13 | 0 |
| | 薬物相互作用 | 10 | 39 | 49 | 1 |
| | 薬物不耐性 | 1 | 18 | 19 | 0 |
| | 薬剤耐性 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 薬剤離脱症候群 | 1 | 2 | 3 | 0 |
| | 異形成 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 早期満腹 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 活力増進 | 2 | 4 | 6 | 0 |
| | 運動耐性低下 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 顔面浮腫 | 2 | 4 | 6 | 0 |
| | 顔面痛 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 疲労 | 10 | 112 | 122 | 0 |
| | 異常感 | 14 | 119 | 133 | 0 |
| | 冷感 | 2 | 3 | 5 | 0 |
| | 酩酊感 | 4 | 21 | 25 | 0 |
| | 熱感 | 1 | 12 | 13 | 0 |
| | びくびく感 | 0 | 16 | 16 | 0 |
| | 体温変動感 | 1 | 3 | 4 | 0 |
| | 口腔内泡沫 | 0 | 4 | 4 | 0 |
| | 歩行偏位 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 歩行障害 | 11 | 43 | 54 | 0 |
| | 全身健康状態低下 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 全身性浮腫 | 8 | 4 | 12 | 0 |
| | 宿酔 | 1 | 5 | 6 | 0 |
| | 空腹 | 0 | 27 | 27 | 0 |
| | 高熱 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 炎症 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | インフルエンザ様疾患 | 1 | 4 | 5 | 0 |
| | 局所腫脹 | 7 | 64 | 71 | 0 |
| | 足のもつれ | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 倦怠感 | 6 | 42 | 48 | 0 |
| | 粘膜の炎症 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 粘膜潰瘍 | 0 | 3 | 3 | 0 |
| | 粘膜障害 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 多臓器不全 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 有害事象なし | 0 | 116 | 116 | 0 |
| | 治療効果なし | 0 | 10 | 10 | 0 |
| | 非心臓性胸痛 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 非特異反応 | 0 | 4 | 4 | 0 |
| | 浮腫 | 10 | 33 | 43 | 0 |
| | 粘膜浮腫 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 末梢性浮腫 | 15 | 94 | 109 | 0 |
| | 経口投与合併症 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 疼痛 | 5 | 24 | 29 | 0 |
| | 薬剤逆説反応 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | ポリープ | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 製品ブリスター包装の問題 | 0 | 9 | 9 | 0 |

## 表 2.7.4-173 市販後に報告された副作用の累積件数（続き）

| 器官別大分類 | 基本語 | 自発報告、各国規制当局からの情報、文献情報 | | | 非介入の市販後臨床試験等 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 重篤 | 非重篤 | 計 | |
| *一般・全身障害および投与部位の状態（続き）* | 製品効力の問題 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 製品外装の問題 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 製品包装の問題 | 0 | 6 | 6 | 0 |
| | 製品包装量の問題 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 製品物性の問題 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 製品品質の問題 | 0 | 40 | 40 | 0 |
| | 製品溶解性の異常 | 0 | 5 | 5 | 0 |
| | 製品の異味 | 2 | 53 | 55 | 0 |
| | 発熱 | 5 | 17 | 22 | 0 |
| | 異物感 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 不活発 | 1 | 3 | 4 | 0 |
| | 突然死 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 腫脹 | 6 | 12 | 18 | 0 |
| | 温度変化不耐症 | 2 | 1 | 3 | 0 |
| | 治療用製品無効 | 5 | 67 | 72 | 0 |
| | 治療効果減弱 | 3 | 11 | 14 | 0 |
| | 治療効果変化 | 1 | 25 | 26 | 0 |
| | 治療レスポンダー | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 口渇 | 2 | 13 | 15 | 0 |
| | 潰瘍 | 0 | 4 | 4 | 0 |
| | アンダーセンシング | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 評価不能の事象 | 2 | 5 | 7 | 0 |
| | 小計 | 250 | 1466 | 1716 | 17 |
| 肝胆道系障害 | 胆管閉塞 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 薬物性肝障害 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| | 肝不全 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 肝機能異常 | 0 | 3 | 3 | 0 |
| | 肝病変 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 肝炎 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 肝毒性 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 肝障害 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 肝損傷 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | 肝圧痛 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 小計 | 6 | 9 | 15 | 1 |
| 免疫系障害 | アナフィラキシー反応 | 18 | 3 | 21 | 0 |
| | アナフィラキシーショック | 6 | 0 | 6 | 0 |
| | アナフィラキシー様反応 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 自己免疫障害 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 薬物過敏症 | 9 | 16 | 25 | 0 |
| | 食物アレルギー | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 過敏症 | 26 | 50 | 76 | 1 |
| | 医薬品賦形剤に対する反応 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 感作 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 小計 | 60 | 74 | 134 | 1 |
| 感染症および寄生虫症 | ダニ皮膚炎 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 細菌感染 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | β溶血性レンサ球菌感染 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 気管支炎 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | カンジダ感染 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | 蜂巣炎 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 結膜炎 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 膀胱炎 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 憩室炎 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 真菌感染 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 皮膚真菌感染 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | せつ | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | ウイルス性胃腸炎 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 歯肉膿瘍 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 歯肉炎 | 0 | 3 | 3 | 0 |

## 表 2.7.4-173 市販後に報告された副作用の累積件数（続き）

| 器官別大分類 | 基本語 | 自発報告、各国規制当局からの情報、文献情報 | | | 非介入の市販後臨床試験等 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 重篤 | 非重篤 | 計 | |
| *感染症および寄生虫症（続き）* | 帯状疱疹 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 感染 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 伝染性単核症 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | インフルエンザ | 1 | 3 | 4 | 0 |
| | 腸壊疽 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 大葉性肺炎 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 下気道感染 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 単核細胞症症候群 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 鼻咽頭炎 | 2 | 4 | 6 | 0 |
| | 口腔カンジダ症 | 1 | 4 | 5 | 0 |
| | 口腔真菌感染 | 0 | 3 | 3 | 0 |
| | 口腔ヘルペス | 0 | 5 | 5 | 0 |
| | 点状角質融解症 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 肺炎 | 4 | 2 | 6 | 0 |
| | 細菌性肺炎 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 術後創感染 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 化膿性分泌物 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 膿疱性皮疹 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 細菌性気道感染 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 鼻炎 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 敗血症 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 副鼻腔炎 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 皮膚感染 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | ブドウ球菌感染 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | レンサ球菌感染 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 上気道感染 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 尿路感染 | 1 | 6 | 7 | 0 |
| | ウイルス感染 | 0 | 4 | 4 | 0 |
| | 外陰部炎 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 小計 | 24 | 59 | 83 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 偶発的製品曝露 | 0 | 7 | 7 | 0 |
| | 子供の偶発的製品曝露 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 偶発的過量投与 | 1 | 3 | 4 | 0 |
| | アルコール中毒 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 咬刺傷 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 消化管化学熱傷 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 投薬過誤につながる状況または情報 | 0 | 5 | 5 | 0 |
| | 鎖骨骨折 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 脳振盪 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | 挫傷 | 6 | 6 | 12 | 0 |
| | 頭蓋脳損傷 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 不適切な部位への薬剤投与 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 不適切な年齢の患者への薬剤投与 | 0 | 51 | 51 | 0 |
| | 薬剤誤投与 | 0 | 25 | 25 | 0 |
| | 調剤過誤 | 1 | 3 | 4 | 0 |
| | 投薬欠落 | 2 | 34 | 36 | 0 |
| | 処方過誤 | 0 | 25 | 25 | 0 |
| | 期限切れの製品使用 | 0 | 8 | 8 | 0 |
| | 母乳保育時の曝露 | 0 | 3 | 3 | 0 |
| | 妊娠時曝露 | 0 | 33 | 33 | 0 |
| | 規定量以上の投与 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 顔面損傷 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| | 顔面骨骨折 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 転倒 | 19 | 31 | 50 | 0 |
| | 妊娠時の胎児の曝露 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | 異物誤嚥 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 銃創 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 頭部損傷 | 5 | 10 | 15 | 0 |
| | 熱射病 | 0 | 1 | 1 | 0 |

表 2.7.4-173 市販後に報告された副作用の累積件数（続き）

| 器官別大分類 | 基本語 | 自発報告、各国規制当局からの情報、文献情報 | | | 非介入の市販後臨床試験等 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 重篤 | 非重篤 | 計 | |
| *傷害、中毒および処置合併症（続き）* | 股関節部骨折 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 不適切な投与計画での薬剤の使用 | 5 | 887 | 892 | 0 |
| | 誤用量投与 | 0 | 14 | 14 | 0 |
| | 誤った投与経路 | 1 | 330 | 331 | 0 |
| | 損傷 | 1 | 2 | 3 | 0 |
| | 企図的過量投与 | 8 | 3 | 11 | 0 |
| | 裂傷 | 2 | 3 | 5 | 0 |
| | 口唇損傷 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 妊娠前の母体の曝露 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 妊娠時の母体の曝露 | 0 | 6 | 6 | 0 |
| | 投薬過誤 | 0 | 25 | 25 | 0 |
| | 口腔内損傷 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 粘膜擦過傷 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | 筋損傷 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 神経損傷 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | 過量投与 | 6 | 61 | 67 | 0 |
| | 骨盤骨折 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 眼窩周囲血腫 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | じん肺症 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 品質不良薬剤の投与 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 処置後合併症 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 処方に基づく過量投与 | 1 | 44 | 45 | 0 |
| | 処方に基づく過少量投与 | 0 | 4 | 4 | 0 |
| | 製品表示の混同 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 製品名称の混同 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 製品包装に関連した外傷 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 交通事故 | 6 | 1 | 7 | 0 |
| | 瘢痕 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 引っかき傷 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 頭蓋骨骨折 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 刺創 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 舌損傷 | 1 | 2 | 3 | 0 |
| | 歯牙破折 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 各種物質毒性 | 6 | 2 | 8 | 0 |
| | 過少量投与 | 3 | 622 | 625 | 0 |
| | 上肢骨折 | 2 | 1 | 3 | 0 |
| | 第 7 神経損傷 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 創傷 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| | 創傷出血 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 手首関節骨折 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 誤薬投与 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 薬剤使用過程における誤った技法 | 0 | 114 | 114 | 0 |
| | 小計 | 96 | 2396 | 2492 | 3 |
| 臨床検査 | 酸塩基平衡異常 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | アンモニア増加 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | アンフェタミン陽性 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | アミラーゼ増加 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 抗痙攣剤濃度減少 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | 抗うつ剤濃度増加 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 抗精神病薬濃度増加 | 0 | 3 | 3 | 0 |
| | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 3 | 1 | 4 | 0 |
| | ベンゾジアゼピン系薬物濃度 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 血中アルカリホスファターゼ増加 | 0 | 3 | 3 | 0 |
| | 血中ビリルビン増加 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | 血中カルシウム減少 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 血中コレステロール減少 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 血中コレステロール増加 | 1 | 6 | 7 | 0 |

表 2.7.4-173 市販後に報告された副作用の累積件数（続き）

| 器官別大分類 | 基本語 | 自発報告、各国規制当局からの情報、文献情報 | | | 非介入の市販後臨床試験等 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 重篤 | 非重篤 | 計 | |
| *臨床検査（続き）* | 血球数異常 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 血中クレアチン増加 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 4 | 6 | 10 | 0 |
| | 血中クレアチニン増加 | 3 | 0 | 3 | 0 |
| | 血中電解質異常 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 血中ブドウ糖異常 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 血中ブドウ糖減少 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 血中ブドウ糖変動 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 血中ブドウ糖増加 | 13 | 50 | 63 | 0 |
| | 血中免疫グロブリン G 減少 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 血中カリウム異常 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 血中カリウム減少 | 3 | 2 | 5 | 0 |
| | 血中カリウム増加 | 2 | 1 | 3 | 0 |
| | 血圧異常 | 0 | 2 | 2 | 1 |
| | 血圧低下 | 6 | 7 | 13 | 0 |
| | 血圧上昇 | 5 | 25 | 30 | 0 |
| | 起立血圧異常 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 血中プロラクチン異常 | 0 | 3 | 3 | 0 |
| | 血中プロラクチン増加 | 0 | 17 | 17 | 0 |
| | 血中ナトリウム減少 | 2 | 1 | 3 | 0 |
| | 血中テストステロン減少 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 血中テストステロン増加 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 血中トリグリセリド増加 | 1 | 5 | 6 | 0 |
| | 血中尿素減少 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 血中尿素増加 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | ボディ・マス・インデックス増加 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 体温低下 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | 体温変動 | 0 | 4 | 4 | 0 |
| | 体温上昇 | 3 | 3 | 6 | 0 |
| | 骨密度減少 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 呼気中アルコール検査陽性 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 心指数減少 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 心雑音 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 凝固時間延長 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | C-反応性蛋白増加 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | 便培養陽性 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | デヒドロエピアンドロステロン増加 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 薬物濃度治療量以下 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 薬物濃度減少 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 薬物濃度増加 | 0 | 3 | 3 | 0 |
| | 薬物スクリーニング偽陽性 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 薬物スクリーニング陰性 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 薬物スクリーニング陽性 | 0 | 6 | 6 | 0 |
| | 駆出率減少 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 心電図変化 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 心電図 QT 間隔異常 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 心電図 QT 延長 | 13 | 5 | 18 | 0 |
| | 心電図 T 波振幅減少 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 検査結果偽陽性 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | ブドウ糖負荷試験異常 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 尿中ブドウ糖 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | グリコヘモグロビン減少 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | グリコヘモグロビン増加 | 0 | 3 | 3 | 0 |
| | 顆粒球数増加 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 握力低下 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | ヘマトクリット減少 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 心拍数異常 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 心拍数減少 | 3 | 1 | 4 | 0 |

表 2.7.4-173 市販後に報告された副作用の累積件数（続き）

| 器官別大分類 | 基本語 | 自発報告、各国規制当局からの情報、文献情報 | | | 非介入の市販後臨床試験等 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 重篤 | 非重篤 | 計 | |
| *臨床検査（続き）* | 心拍数増加 | 8 | 27 | 35 | 0 |
| | 心拍数不整 | 1 | 4 | 5 | 0 |
| | 肝酵素上昇 | 3 | 11 | 14 | 0 |
| | 高比重リポ蛋白減少 | 1 | 2 | 3 | 0 |
| | 国際標準比増加 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 眼圧上昇 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 臨床検査異常 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | リパーゼ増加 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 肝機能検査異常 | 4 | 10 | 14 | 0 |
| | 低比重リポ蛋白減少 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 残留薬剤存在 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 単球数増加 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 好中球数異常 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 好中球数減少 | 1 | 4 | 5 | 0 |
| | 酸素飽和度低下 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | 血小板数減少 | 1 | 4 | 5 | 0 |
| | 脈拍異常 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 赤血球数増加 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 血沈異常 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 呼吸数減少 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 精子濃度異常 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 精子濃度減少 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 甲状腺機能検査異常 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | トランスアミナーゼ上昇 | 0 | 4 | 4 | 0 |
| | 超低比重リポ蛋白減少 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | ビタミン D 減少 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | ウエスト周囲径増加 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 体重異常 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 体重減少 | 4 | 39 | 43 | 0 |
| | 体重増加 | 27 | 368 | 395 | 0 |
| | 白血球数異常 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 白血球数減少 | 7 | 6 | 13 | 0 |
| | 白血球数増加 | 2 | 3 | 5 | 0 |
| | 小計 | 148 | 699 | 847 | 3 |
| 代謝および栄養障害 | 食欲障害 | 1 | 2 | 3 | 0 |
| | 食欲減退 | 6 | 19 | 25 | 0 |
| | 脱水 | 6 | 2 | 8 | 0 |
| | 糖尿病 | 8 | 4 | 12 | 0 |
| | コントロール不良の糖尿病 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 糖尿病性ケトアシドーシス | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 脂質異常症 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 電解質失調 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 水分摂取量減少 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 体液貯留 | 9 | 12 | 21 | 0 |
| | 食物渇望 | 0 | 8 | 8 | 0 |
| | 高アンモニア血症 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 高血糖 | 2 | 7 | 9 | 0 |
| | 高カリウム血症 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 高脂血症 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 高ナトリウム血症 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 過食 | 0 | 8 | 8 | 0 |
| | 低血糖症 | 3 | 4 | 7 | 0 |
| | 低ナトリウム血症 | 9 | 2 | 11 | 0 |
| | 過小食 | 0 | 3 | 3 | 0 |
| | 低リン酸血症 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 食欲亢進 | 4 | 58 | 62 | 0 |
| | ケトアシドーシス | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 代謝障害 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 代謝症候群 | 1 | 2 | 3 | 0 |

表 2.7.4-173 市販後に報告された副作用の累積件数（続き）

| 器官別大分類 | 基本語 | 自発報告、各国規制当局からの情報、文献情報 | | | 非介入の市販後臨床試験等 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 重篤 | 非重篤 | 計 | |
| *代謝および栄養障害（続き）* | 乏渇感症 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 多飲症 | 0 | 5 | 5 | 0 |
| | 飢餓性衰弱 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 1 型糖尿病 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 2 型糖尿病 | 1 | 2 | 3 | 0 |
| | 水中毒 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 体重減少不良 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 小計 | 59 | 147 | 206 | 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 関節痛 | 4 | 27 | 31 | 0 |
| | 関節炎 | 1 | 2 | 3 | 0 |
| | 関節障害 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 背部障害 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 背部痛 | 2 | 11 | 13 | 0 |
| | 骨痛 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 顎障害 | 1 | 7 | 8 | 0 |
| | 関節摩擦音 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 関節硬直 | 0 | 12 | 12 | 0 |
| | 関節腫脹 | 4 | 28 | 32 | 0 |
| | 四肢不快感 | 0 | 8 | 8 | 0 |
| | 運動性低下 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 筋萎縮 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 筋障害 | 2 | 1 | 3 | 0 |
| | 筋肉疲労 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | 筋固縮 | 5 | 7 | 12 | 0 |
| | 筋痙縮 | 10 | 52 | 62 | 0 |
| | 筋腫脹 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 筋緊張 | 2 | 18 | 20 | 0 |
| | 筋攣縮 | 3 | 44 | 47 | 0 |
| | 筋力低下 | 3 | 18 | 21 | 0 |
| | 筋骨格系胸痛 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 筋骨格痛 | 1 | 2 | 3 | 0 |
| | 筋骨格硬直 | 16 | 44 | 60 | 0 |
| | 筋肉痛 | 1 | 34 | 35 | 0 |
| | 筋炎 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 頚部腫瘤 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 頚部痛 | 0 | 5 | 5 | 0 |
| | 項部硬直 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 変形性関節症 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 骨壊死 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 骨減少症 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 四肢痛 | 9 | 27 | 36 | 0 |
| | 顎痛 | 1 | 8 | 9 | 0 |
| | 姿勢異常 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 横紋筋融解症 | 6 | 0 | 6 | 0 |
| | 関節リウマチ | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 不快感 | 0 | 4 | 4 | 0 |
| | シェーグレン症候群 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 腱不快感 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 腱障害 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 腱痛 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 斜頚 | 5 | 1 | 6 | 0 |
| | 開口障害 | 6 | 4 | 10 | 0 |
| | 小計 | 90 | 380 | 470 | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 炎症性乳癌 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | メラノサイト性母斑 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 悪性新生物 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 甲状腺新生物 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 舌の悪性新生物、病期不明 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 小計 | 3 | 2 | 5 | 0 |

表 2.7.4-173 市販後に報告された副作用の累積件数（続き）

| 器官別大分類 | 基本語 | 自発報告、各国規制当局からの情報、文献情報 | | | 非介入の市販後臨床試験等 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 重篤 | 非重篤 | 計 | |
| 神経系障害 | 味覚消失 | 2 | 36 | 38 | 0 |
| | 失認症 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | アカシジア | 140 | 191 | 331 | 0 |
| | 運動感覚消失 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 無動 | 1 | 2 | 3 | 0 |
| | 意識変容状態 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | 健忘 | 10 | 12 | 22 | 0 |
| | 無嗅覚 | 0 | 5 | 5 | 0 |
| | 前向性健忘 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 抗コリン作動性症候群 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 失語症 | 9 | 2 | 11 | 0 |
| | 失声症 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 固定姿勢保持困難 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 運動失調 | 6 | 1 | 7 | 0 |
| | 平衡障害 | 5 | 22 | 27 | 0 |
| | 運動緩慢 | 3 | 0 | 3 | 0 |
| | 灼熱感 | 4 | 11 | 15 | 0 |
| | 頚動脈閉塞 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 脳出血 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 脳血管発作 | 13 | 1 | 14 | 0 |
| | 舞踏病 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 概日リズム睡眠障害 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 不器用 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 認知障害 | 0 | 5 | 5 | 0 |
| | 歯車様固縮 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 昏睡 | 5 | 0 | 5 | 0 |
| | 複雑部分発作 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 痙攣 | 92 | 1 | 93 | 0 |
| | 協調運動異常 | 0 | 10 | 10 | 0 |
| | 意識レベルの低下 | 0 | 6 | 6 | 0 |
| | 糖尿病性高浸透圧性昏睡 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 注意力障害 | 1 | 18 | 19 | 0 |
| | 浮動性めまい | 37 | 236 | 273 | 1 |
| | 体位性めまい | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 夢幻状態 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | よだれ | 5 | 33 | 38 | 0 |
| | 薬物離脱性頭痛 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 構語障害 | 18 | 41 | 59 | 0 |
| | 計算力障害 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 味覚異常 | 4 | 487 | 491 | 0 |
| | 書字障害 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | ジスキネジア | 33 | 60 | 93 | 0 |
| | 起立障害 | 6 | 6 | 12 | 0 |
| | ジストニア | 71 | 41 | 112 | 1 |
| | 塞栓性脳卒中 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | てんかん | 4 | 0 | 4 | 0 |
| | てんかんの前兆 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 本態性振戦 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 錐体外路障害 | 75 | 62 | 137 | 0 |
| | 顔面痙攣 | 1 | 2 | 3 | 0 |
| | 蟻走感 | 2 | 6 | 8 | 0 |
| | 全身性強直性間代性発作 | 10 | 0 | 10 | 2 |
| | しかめ面 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 頭部不快感 | 0 | 8 | 8 | 0 |
| | 頭部動揺 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 頭痛 | 20 | 91 | 111 | 0 |
| | 不全片麻痺 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 片麻痺 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 知覚過敏 | 1 | 0 | 1 | 1 |

表 2.7.4-173 市販後に報告された副作用の累積件数（続き）

| 器官別大分類 | 基本語 | 自発報告、各国規制当局からの情報、文献情報 | | | 非介入の市販後臨床試験等 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 重篤 | 非重篤 | 計 | |
| *神経系障害（続き）* | 運動過多 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 過眠症 | 5 | 20 | 25 | 0 |
| | 筋緊張亢進 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | 感覚鈍麻 | 11 | 125 | 136 | 0 |
| | 味覚減退 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 運動低下 | 3 | 4 | 7 | 0 |
| | 刺激反応低下 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 筋緊張低下 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 思考散乱 | 0 | 3 | 3 | 0 |
| | 企図振戦 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 頭蓋内動脈瘤 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 虚血性脳卒中 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 嗜眠 | 1 | 17 | 18 | 0 |
| | 意識消失 | 41 | 2 | 43 | 0 |
| | 仮面状顔貌 | 0 | 4 | 4 | 0 |
| | 記憶障害 | 9 | 10 | 19 | 0 |
| | 精神的機能障害 | 1 | 5 | 6 | 0 |
| | 精神遅滞 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 片頭痛 | 4 | 18 | 22 | 0 |
| | 前兆を伴う片頭痛 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 軽度精神遅滞 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 単麻痺 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 運動機能障害 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | 運動障害 | 4 | 17 | 21 | 0 |
| | 不随意性筋収縮 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 筋痙直 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | ミオクローヌス | 3 | 3 | 6 | 0 |
| | ナルコレプシー | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 神経系障害 | 2 | 1 | 3 | 0 |
| | 神経痛 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 悪性症候群 | 29 | 0 | 29 | 0 |
| | 神経学的症状 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 末梢性ニューロパチー | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 眼振 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 口下顎ジストニア | 6 | 2 | 8 | 0 |
| | 錯感覚 | 5 | 41 | 46 | 0 |
| | 麻痺 | 8 | 1 | 9 | 0 |
| | パーキンソン病安静時振戦 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | パーキンソニズム | 15 | 19 | 34 | 0 |
| | パーキンソン病 | 3 | 2 | 5 | 0 |
| | 嗅覚錯誤 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 睡眠の質低下 | 0 | 10 | 10 | 0 |
| | 失神寸前の状態 | 3 | 2 | 5 | 0 |
| | 精神運動亢進 | 4 | 20 | 24 | 0 |
| | 精神運動機能障害 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 兎の口症候群 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 下肢静止不能症候群 | 3 | 99 | 102 | 0 |
| | 破裂性脳動脈瘤 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 坐骨神経痛 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 鎮静 | 24 | 332 | 356 | 2 |
| | 感覚障害 | 2 | 2 | 4 | 0 |
| | セロトニン症候群 | 8 | 0 | 8 | 0 |
| | 単純部分発作 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 睡眠時麻痺 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 言語緩慢 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 傾眠 | 18 | 301 | 319 | 3 |
| | 痙攣性発声障害 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 会話障害 | 9 | 28 | 37 | 0 |
| | 昏迷 | 0 | 2 | 2 | 0 |

表 2.7.4-173 市販後に報告された副作用の累積件数（続き）

| 器官別大分類 | 基本語 | 自発報告、各国規制当局からの情報、文献情報 | | | 非介入の市販後臨床試験等 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 重篤 | 非重篤 | 計 | |
| *神経系障害（続き）* | くも膜下出血 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 突発的睡眠 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 失神 | 38 | 19 | 57 | 1 |
| | 遅発性ジスキネジア | 41 | 29 | 70 | 1 |
| | 咬舌 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 一過性脳虚血発作 | 2 | 1 | 3 | 0 |
| | 振戦 | 20 | 119 | 139 | 1 |
| | 刺激無反応 | 9 | 0 | 9 | 1 |
| | 血管性脳症 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 第７脳神経麻痺 | 4 | 1 | 5 | 0 |
| | 小計 | 943 | 2701 | 3644 | 14 |
| 精神障害 | 異常行動 | 4 | 17 | 21 | 0 |
| | 異常な夢 | 0 | 11 | 11 | 0 |
| | アクティベーション症候群 | 0 | 8 | 8 | 0 |
| | 急性精神病 | 3 | 1 | 4 | 1 |
| | 感情不安定 | 1 | 5 | 6 | 1 |
| | 感情障害 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 攻撃性 | 17 | 17 | 34 | 0 |
| | 激越 | 18 | 168 | 186 | 0 |
| | アルコール乱用 | 2 | 1 | 3 | 0 |
| | アルコールに関連する問題 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | アルコール症 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | 怒り | 1 | 30 | 31 | 0 |
| | 無オルガズム症 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 不安 | 25 | 134 | 159 | 1 |
| | 不安障害 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 無感情 | 1 | 3 | 4 | 0 |
| | 注意欠陥多動性障害 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 嫌悪 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 気晴らし食い | 0 | 13 | 13 | 0 |
| | 双極性障害 | 6 | 3 | 9 | 0 |
| | 双極１型障害 | 5 | 2 | 7 | 0 |
| | 情動鈍麻 | 0 | 4 | 4 | 0 |
| | 身体醜形障害 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 精神緩慢 | 0 | 12 | 12 | 0 |
| | 歯ぎしり | 1 | 7 | 8 | 0 |
| | カタトニー | 4 | 2 | 6 | 0 |
| | 閉所恐怖症 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 言葉もれ | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 自殺既遂 | 28 | 0 | 28 | 1 |
| | 強迫行為 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 強迫性購買 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 錯乱状態 | 18 | 38 | 56 | 0 |
| | 情動抑制 | 0 | 5 | 5 | 0 |
| | アイコンタクト減少 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 既視感 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 譫妄 | 6 | 6 | 12 | 0 |
| | 妄想 | 9 | 6 | 15 | 0 |
| | 離人症 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 抑うつ気分 | 1 | 2 | 3 | 0 |
| | うつ病 | 18 | 77 | 95 | 1 |
| | 抑うつ症状 | 1 | 5 | 6 | 0 |
| | 現実感消失 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 失見当識 | 12 | 14 | 26 | 0 |
| | 解離 | 2 | 2 | 4 | 0 |
| | 転導性 | 0 | 5 | 5 | 0 |
| | 性的興奮障害 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 社会的行為障害 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 薬物乱用 | 2 | 2 | 4 | 0 |

## 表 2.7.4-173 市販後に報告された副作用の累積件数（続き）

| 器官別大分類 | 基本語 | 自発報告、各国規制当局からの情報、文献情報 | | | 非介入の市販後臨床試験等 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 重篤 | 非重篤 | 計 | |
| *精神障害（続き）* | 薬物依存 | 2 | 8 | 10 | 0 |
| | ディスフェミア | 3 | 6 | 9 | 0 |
| | 不快気分 | 0 | 4 | 4 | 0 |
| | 摂食障害 | 2 | 4 | 6 | 0 |
| | 高揚状態 | 0 | 6 | 6 | 0 |
| | 情動障害 | 4 | 1 | 5 | 0 |
| | 感情的苦悩 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 感情の貧困 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 多幸気分 | 1 | 11 | 12 | 0 |
| | 自慰過剰 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 恐怖 | 1 | 9 | 10 | 0 |
| | 死の恐怖 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | フラッシュバック | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 感情の平板化 | 0 | 7 | 7 | 0 |
| | 欲求不満 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 幻覚 | 14 | 13 | 27 | 0 |
| | 幻聴 | 13 | 12 | 25 | 0 |
| | 幻嗅 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 幻視 | 1 | 2 | 3 | 0 |
| | 混合性幻覚 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 殺人念慮 | 4 | 0 | 4 | 0 |
| | 敵意 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 性欲過剰 | 1 | 3 | 4 | 0 |
| | 覚醒時幻覚 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 心気症 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 軽躁 | 13 | 13 | 26 | 0 |
| | 衝動制御障害 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 衝動行為 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 不相応な情動 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | 無関心 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 初期不眠症 | 1 | 5 | 6 | 0 |
| | 不眠症 | 20 | 206 | 226 | 2 |
| | 故意の自傷行為 | 4 | 0 | 4 | 0 |
| | 間欠性爆発性障害 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 易刺激性 | 6 | 34 | 40 | 0 |
| | リビドー減退 | 0 | 11 | 11 | 0 |
| | リビドー障害 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | リビドー亢進 | 0 | 4 | 4 | 0 |
| | 気力低下 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | 言葉もれ | 1 | 6 | 7 | 1 |
| | リビドー消失 | 1 | 5 | 6 | 0 |
| | 躁病 | 69 | 34 | 103 | 4 |
| | 精神障害 | 5 | 10 | 15 | 0 |
| | 精神状態変化 | 3 | 2 | 5 | 0 |
| | 中期不眠症 | 2 | 4 | 6 | 0 |
| | 気分変化 | 7 | 7 | 14 | 0 |
| | 気分動揺 | 4 | 10 | 14 | 0 |
| | 消極的思考 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 外見に対する無関心 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 神経過敏 | 5 | 20 | 25 | 0 |
| | 神経症 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 悪夢 | 2 | 38 | 40 | 1 |
| | 強迫観念 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 強迫性障害 | 4 | 2 | 6 | 0 |
| | オルガズム異常 | 0 | 3 | 3 | 0 |
| | パニック発作 | 10 | 25 | 35 | 0 |
| | パニック障害 | 1 | 3 | 4 | 0 |
| | パニック反応 | 2 | 2 | 4 | 0 |
| | 妄想症 | 20 | 6 | 26 | 0 |
| | 被害妄想 | 0 | 1 | 1 | 0 |

## 表 2.7.4-173 市販後に報告された副作用の累積件数（続き）

| 器官別大分類 | 基本語 | 自発報告、各国規制当局からの情報、文献情報 | | | 非介入の市販後臨床試験等 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 重篤 | 非重篤 | 計 | |
| *精神障害（続き）* | 人格変化 | 2 | 2 | 4 | 0 |
| | パーソナリティ障害 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 心因性多飲症 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 心的外傷後ストレス障害 | 0 | 3 | 3 | 0 |
| | 早漏 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 談話促迫 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 精神的機能代償不全 | 5 | 1 | 6 | 1 |
| | 精神症状 | 0 | 3 | 3 | 0 |
| | 心因性発作 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 精神運動制止遅滞 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| | 精神病的行動 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 精神病性障害 | 31 | 12 | 43 | 0 |
| | 落ち着きのなさ | 14 | 83 | 97 | 2 |
| | 統合失調感情障害 | 2 | 1 | 3 | 0 |
| | 統合失調症 | 13 | 4 | 17 | 0 |
| | 統合失調症、解体型 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 絶叫 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 選択的緘黙症 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 自傷行動 | 4 | 0 | 4 | 0 |
| | 自傷念慮 | 4 | 0 | 4 | 0 |
| | 不適切な性的行動 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 睡眠障害 | 2 | 21 | 23 | 0 |
| | ねごと | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 睡眠時驚愕 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 睡眠関連摂食障害 | 0 | 3 | 3 | 0 |
| | 社会逃避行動 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 独語 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 夢遊症 | 1 | 24 | 25 | 0 |
| | 昏眠 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | 凝視 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | ストレス | 2 | 3 | 5 | 0 |
| | 物質乱用 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 自殺行為 | 2 | 0 | 2 | 1 |
| | 自殺念慮 | 65 | 14 | 79 | 3 |
| | 自殺企図 | 17 | 0 | 17 | 1 |
| | 精神活動過多 | 2 | 5 | 7 | 0 |
| | 涙ぐむ | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 緊張 | 1 | 4 | 5 | 1 |
| | 思考異常 | 2 | 19 | 21 | 0 |
| | 思考途絶 | 1 | 5 | 6 | 0 |
| | チック | 0 | 7 | 7 | 0 |
| | 暴力関連症状 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 離脱症候群 | 0 | 4 | 4 | 0 |
| | 小計 | 600 | 1409 | 2009 | 23 |
| 腎および尿路障害 | 膀胱障害 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 膀胱痛 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 着色尿 | 1 | 4 | 5 | 0 |
| | 排尿困難 | 0 | 4 | 4 | 0 |
| | 遺尿 | 0 | 27 | 27 | 0 |
| | 緊張性膀胱 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 失禁 | 1 | 12 | 13 | 0 |
| | 排尿異常 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 尿意切迫 | 0 | 4 | 4 | 0 |
| | 腎性尿崩症 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 腎結石症 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | 腎硬化症 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 夜間頻尿 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 乏尿 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 頻尿 | 1 | 9 | 10 | 0 |

表 2.7.4-173 市販後に報告された副作用の累積件数（続き）

| 器官別大分類 | 基本語 | 自発報告、各国規制当局からの情報、文献情報 | | | 非介入の市販後臨床試験等 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 重篤 | 非重篤 | 計 | |
| *腎および尿路障害（続き）* | 多尿 | 2 | 7 | 9 | 0 |
| | 腎不全 | 9 | 0 | 9 | 0 |
| | 急性腎不全 | 5 | 0 | 5 | 0 |
| | 腎機能障害 | 3 | 1 | 4 | 0 |
| | 排尿躊躇 | 1 | 3 | 4 | 0 |
| | 尿失禁 | 1 | 22 | 23 | 0 |
| | 尿閉 | 7 | 7 | 14 | 0 |
| | 尿路障害 | 0 | 3 | 3 | 0 |
| | 尿臭異常 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 小計 | 36 | 112 | 148 | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 無月経 | 0 | 14 | 14 | 0 |
| | 乳房分泌 | 0 | 3 | 3 | 0 |
| | 乳房うっ滞 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 乳房腫大 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 乳房痛 | 0 | 3 | 3 | 0 |
| | 乳房腫脹 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 乳房圧痛 | 0 | 4 | 4 | 0 |
| | 機能不全性子宮出血 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 射精障害 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 射精不能 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 勃起不全 | 0 | 8 | 8 | 0 |
| | 勃起増強 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 乳汁漏出症 | 0 | 24 | 24 | 0 |
| | うつ乳 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 女性化乳房 | 0 | 5 | 5 | 0 |
| | 過少月経 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 男性不妊症 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 月経障害 | 0 | 4 | 4 | 0 |
| | 月経遅延 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 不規則月経 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 乳頭痛 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 卵巣嚢胞破裂 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 骨盤痛 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 陰茎障害 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 持続勃起症 | 4 | 2 | 6 | 0 |
| | 精液変色 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 性機能不全 | 0 | 7 | 7 | 0 |
| | 精子形成異常 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 自発陰茎勃起 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 精巣痛 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 腟分泌物 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 腟出血 | 1 | 3 | 4 | 0 |
| | 外陰腟痛 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 小計 | 6 | 101 | 107 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 急性肺水腫 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 窒息 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 喘息 | 3 | 3 | 6 | 0 |
| | 気管支痙攣 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 息詰まり | 9 | 4 | 13 | 0 |
| | 息詰まり感 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | 慢性閉塞性肺疾患 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 咳嗽 | 4 | 10 | 14 | 0 |
| | 横隔膜障害 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 発声障害 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 呼吸困難 | 38 | 91 | 129 | 0 |
| | 労作性呼吸困難 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 鼻出血 | 2 | 8 | 10 | 0 |
| | 喀血 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | しゃっくり | 0 | 6 | 6 | 0 |

表 2.7.4-173 市販後に報告された副作用の累積件数（続き）

| 器官別大分類 | 基本語 | 自発報告、各国規制当局からの情報、文献情報 | | | 非介入の市販後臨床試験等 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 重篤 | 非重篤 | 計 | |
| *呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）* | 過換気 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 減呼吸 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 低換気 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 低酸素症 | 2 | 1 | 3 | 0 |
| | 上気道分泌増加 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 喉頭浮腫 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 喉頭痙攣 | 3 | 0 | 3 | 0 |
| | 喉頭刺激感 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 肺障害 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 鼻浮腫 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | 鼻中隔障害 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 新生児呼吸窮迫症候群 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 夜間呼吸困難 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 閉塞性気道障害 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 口腔咽頭水疱形成 | 0 | 5 | 5 | 0 |
| | 口腔咽頭不快感 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 口腔咽頭痛 | 1 | 12 | 13 | 0 |
| | 口腔咽頭痙攣 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 口腔咽頭腫脹 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 起坐呼吸 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 副鼻腔分泌過多 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 咽頭紅斑 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 咽頭感覚鈍麻 | 2 | 20 | 22 | 0 |
| | 咽頭浮腫 | 35 | 11 | 46 | 0 |
| | 咽頭潰瘍 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 胸膜痛 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 誤嚥性肺炎 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 肺うっ血 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 肺塞栓症 | 10 | 0 | 10 | 0 |
| | 肺出血 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 肺高血圧症 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 肺水腫 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 呼吸停止 | 3 | 0 | 3 | 0 |
| | 呼吸障害 | 2 | 2 | 4 | 0 |
| | 呼吸窮迫 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 呼吸不全 | 3 | 0 | 3 | 0 |
| | 気道うっ血 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 鼻痛 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 鼻漏 | 0 | 3 | 3 | 0 |
| | 睡眠時無呼吸症候群 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | くしゃみ | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | いびき | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 窒息感 | 1 | 2 | 3 | 0 |
| | 咽喉刺激感 | 0 | 13 | 13 | 0 |
| | 咽喉絞扼感 | 16 | 9 | 25 | 0 |
| | 扁桃障害 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 扁桃肥大 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 喘鳴 | 1 | 3 | 4 | 0 |
| | 小計 | 165 | 229 | 394 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | ざ瘡 | 1 | 8 | 9 | 0 |
| | 脱毛症 | 1 | 23 | 24 | 0 |
| | 円形脱毛症 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 血管浮腫 | 17 | 12 | 29 | 0 |
| | 水疱 | 1 | 10 | 11 | 0 |
| | 血性水疱 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 蝶形皮疹 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 冷汗 | 1 | 2 | 3 | 0 |
| | アレルギー性皮膚炎 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 薬疹 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 皮膚乾燥 | 0 | 1 | 1 | 0 |

表 2.7.4-173 市販後に報告された副作用の累積件数（続き）

| 器官別大分類 | 基本語 | 自発報告、各国規制当局からの情報、文献情報 | | | 非介入の市販後臨床試験等 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 重篤 | 非重篤 | 計 | |
| *皮膚および皮下組織障害（続き）* | 斑状出血 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | 湿疹 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 紅斑 | 3 | 10 | 13 | 0 |
| | 多形紅斑 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 毛髪変色 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| | ヘノッホ・シェーンライン紫斑病 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 男性型多毛症 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 多汗症 | 7 | 39 | 46 | 0 |
| | 過敏性血管炎 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 乏汗症 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 皮膚粘膜潰瘍形成 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 爪変色 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 爪の障害 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 寝汗 | 0 | 5 | 5 | 0 |
| | 丘疹 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 点状出血 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 光線過敏性反応 | 0 | 3 | 3 | 0 |
| | そう痒症 | 3 | 28 | 31 | 0 |
| | 全身性そう痒症 | 0 | 9 | 9 | 0 |
| | 乾癬 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 発疹 | 9 | 98 | 107 | 0 |
| | 紅斑性皮疹 | 2 | 3 | 5 | 0 |
| | 全身性皮疹 | 3 | 18 | 21 | 0 |
| | 斑状皮疹 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 斑状丘疹状皮疹 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | そう痒性皮疹 | 0 | 7 | 7 | 0 |
| | 痂皮 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | 皮膚灼熱感 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 皮膚変色 | 0 | 3 | 3 | 0 |
| | 皮膚障害 | 1 | 3 | 4 | 0 |
| | 皮膚剥脱 | 1 | 4 | 5 | 0 |
| | 皮膚亀裂 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 皮膚刺激 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 皮膚病変 | 0 | 3 | 3 | 0 |
| | 皮膚腫瘤 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 皮膚反応 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 皮膚腫脹 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 皮膚潰瘍 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 皮膚しわ | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | スティーブンス・ジョンソン症候群 | 4 | 0 | 4 | 0 |
| | 顔面腫脹 | 14 | 26 | 40 | 0 |
| | 蕁麻疹 | 3 | 29 | 32 | 0 |
| | 温熱蕁麻疹 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 黄色皮膚 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 小計 | 79 | 375 | 454 | 1 |
| 社会環境 | 日常生活動作障害者 | 2 | 2 | 4 | 0 |
| | アルコール摂取 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 母乳栄養法 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 障害者 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 薬剤違法流用 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | 元タバコ使用者 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 家庭内ストレス | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 殺人 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 運動不能 | 2 | 1 | 3 | 0 |
| | 運転能力障害者 | 0 | 3 | 3 | 0 |
| | 作業能力障害者 | 1 | 3 | 4 | 0 |
| | 入獄 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 失職 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 身体的虐待 | 0 | 1 | 1 | 0 |

## 表 2.7.4-173 市販後に報告された副作用の累積件数（続き）

| 器官別大分類 | 基本語 | 自発報告、各国規制当局からの情報、文献情報 | | | 非介入の市販後臨床試験等 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 重篤 | 非重篤 | 計 | |
| *社会環境（続き）* | 身体的暴行 | 3 | 0 | 3 | 1 |
| | 社会問題 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 物質使用 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 治療非遵守 | 1 | 25 | 26 | 0 |
| | 無断欠席 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 小計 | 12 | 44 | 56 | 2 |
| 外科および内科処置 | 人工流産 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 人工歯冠処置 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 帝王切開 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 胆嚢切除 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 持続的血液透析濾過 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 透析 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 電撃療法 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 気管内挿管 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 胃腸管挿入 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | 股関節手術 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 入院 | 17 | 0 | 17 | 0 |
| | 企図的製品誤用 | 0 | 7 | 7 | 0 |
| | 膝関節形成 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 適応外使用 | 9 | 693 | 702 | 0 |
| | 酸素補充 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 蘇生法 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | セルフメディケーション | 2 | 1 | 3 | 0 |
| | 外科手術 | 2 | 1 | 3 | 0 |
| | 治療変更 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 経頭蓋磁気刺激 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 輸血 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 体重管理 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 智歯抜歯 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 創部ドレナージ | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 小計 | 42 | 710 | 752 | 0 |
| 血管障害 | 動脈瘤 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 大動脈硬化症 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 血圧変動 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 循環虚脱 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | 深部静脈血栓症 | 3 | 0 | 3 | 1 |
| | 潮紅 | 2 | 5 | 7 | 0 |
| | 多発血管炎を伴う肉芽腫症 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 血腫 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 出血 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | ほてり | 0 | 8 | 8 | 0 |
| | 高血圧 | 18 | 15 | 33 | 0 |
| | 低血圧 | 20 | 32 | 52 | 2 |
| | リンパ浮腫 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 起立性高血圧 | 0 | 3 | 3 | 0 |
| | 起立性低血圧 | 3 | 36 | 39 | 0 |
| | 蒼白 | 0 | 4 | 4 | 0 |
| | 末梢冷感 | 1 | 5 | 6 | 0 |
| | 血栓性静脈炎 | 3 | 0 | 3 | 0 |
| | 血栓症 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | 末梢静脈疾患 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 小計 | 58 | 114 | 172 | 3 |

Source: PSUR (2013/8/13 – 2014/8/12) Table 20.3
翻訳辞書：MedDRA/J ver.17.1

## 2.7.4.7 付録

### 2.7.4.7.1 試験の概要

表 2.7.4-174 双極 1 型障害を対象とした試験の概要

| 試験番号／<br>試験の相／<br>添付資料番号 | 実施国；<br>実施期間 | 試験デザイン | 対象患者 | 投与群：安全性評価対象被験者数 | 安全性評価期間 |
|---|---|---|---|---|---|
| 短期投与試験 | | | | | |
| A7501004／<br>第 III 相／<br>【5.3.5.4-16】 | ブルガリア、他 8 ヶ国[a]；<br>20[redacted]～20[redacted] | 無作為化、二重盲検、固定用量、プラセボ及びオランザピン対照、多施設共同、有効性試験 | 双極 I 型障害に伴う躁病又は混合性エピソードを認める患者 | · Plc　：98 名<br>· Asn 5/10 mg BID（可変）：185 名<br>· Olz 5/10/15/20 mg QD（可変）：205 名 | 二重盲検投与期（3 週間）+投与終了（中止）後 7 日間（SAE は 30 日間） |
| A7501005／<br>第 III 相／<br>【5.3.5.4-17】 | ブルガリア、他 9 ヶ国[b]；<br>20[redacted]～20[redacted] | 無作為化、二重盲検、固定用量、プラセボ及びオランザピン対照、多施設共同、有効性試験 | 双極 I 型障害に伴う躁病又は混合性エピソードを認める患者 | · Plc　：104 名<br>· Asn 5/10 mg BID（可変）：194 名<br>· Olz 5/10/15/20 mg QD（可変）：190 名 | 二重盲検投与期（3 週間）+投与終了（中止）後 7 日間（SAE は 30 日間） |
| 長期投与試験 | | | | | |
| A7501006／<br>第 III 相／<br>【5.3.5.4-18】 | ブルガリア、他 9 ヶ国[b]；<br>20[redacted]～20[redacted] | オランザピン対照、二重盲検、多施設共同、継続投与試験 | （A7501004 又は A7501005 試験を完了した被験者） | · Plc/Asn 5/10 mg BID（可変）：94 名<br>· Asn 5/10 mg BID（可変）：181 名<br>· Olz 5/10/15/20 mg QD（可変）：229 名 | 二重盲検投与期（9 週間）+投与終了（中止）後 7 日間（SAE は 30 日間） |
| A7501007／<br>第 III 相／<br>【5.3.5.4-19】 | ブルガリア、他 9 ヶ国[b]；<br>20[redacted]～20[redacted] | オランザピン対照、二重盲検、多施設共同、継続投与試験 | （A7501006 試験を完了した被験者） | · Plc/Asn 5/10 mg BID（可変）：32 名<br>· Asn 5/10 mg BID（可変）：79 名<br>· Olz 5/10/15/20 mg QD（可変）：107 名 | 二重盲検投与期（40 週間）+投与終了（中止）後 7 日間（SAE は 30 日間） |
| A7501008／<br>第 III 相／<br>【5.3.5.4-20】 | オーストラリア、チェコ、インド、韓国、ロシア、台湾、タイ、米国；<br>20[redacted]～20[redacted] | 無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同試験 | 双極 I 型障害に伴う急性躁病又は混合性エピソードに、Li／VPA で効果がなかった患者 | · Plc　：166 名<br>· Asn 5/10 mg BID（可変）：158 名<br>（Li／VPA との併用投与） | 二重盲検投与期（12 週間）+投与終了（中止）後 7 日間（SAE は 30 日間） |
| A7501009／<br>第 III 相／<br>【5.3.5.4-21】 | オーストラリア、インド、韓国、ロシア、タイ、米国；<br>20[redacted]～20[redacted] | プラセボ対照、二重盲検、多施設共同、継続投与試験 | （A7501008 試験を完了した被験者） | · Plc　：36 名<br>· Asn 5/10 mg BID（可変）：41 名<br>（Li／VPA との併用投与） | 二重盲検投与期（40 週間）+投与終了（中止）後 7 日間（SAE は 30 日間） |

Asn=アセナピン、Li=リチウム、Olz=オランザピン、Plc=プラセボ、VPA=バルプロ酸

a) ブルガリア、インド、韓国、マレーシア、フィリピン、ルーマニア、ロシア、ウクライナ、米国（計 9 ヶ国）

b) ブルガリア、インド、韓国、マレーシア、フィリピン、ルーマニア、ロシア、トルコ、ウクライナ、米国（計 10 ヶ国）

## 表 2.7.4-175 地域別の人口統計学的特性及びその他の特性（P06124 試験）

| | プラセボ | | | | アセナピン | | | | | | | | 合計 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 5 mg BID | | | | 10 mg BID | | | | | | | |
| | 日本 (N=91) | 韓国 (N=33) | 台湾 (N=50) | 全体 (N=174) | 日本 (N=96) | 韓国 (N=30) | 台湾 (N=49) | 全体 (N=175) | 日本 (N=87) | 韓国 (N=37) | 台湾 (N=57) | 全体 (N=181) | 日本 (N=274) | 韓国 (N=100) | 台湾 (N=156) | 全体 (N=530) |
| 性別、n (%) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 男性 | 41 (45.1) | 17 (51.5) | 23 (46.0) | 81 (46.6) | 34 (35.4) | 16 (53.3) | 25 (51.0) | 75 (42.9) | 49 (56.3) | 19 (51.4) | 31 (54.4) | 99 (54.7) | 124 (45.3) | 52 (52.0) | 79 (50.6) | 255 (48.1) |
| 女性 | 50 (54.9) | 16 (48.5) | 27 (54.0) | 93 (53.4) | 62 (64.6) | 14 (46.7) | 24 (49.0) | 100 (57.1) | 38 (43.7) | 18 (48.6) | 26 (45.6) | 82 (45.3) | 150 (54.7) | 48 (48.0) | 77 (49.4) | 275 (51.9) |
| 年齢 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| カテゴリ、n (%) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 20 - <30 歳 | 19 (20.9) | 12 (36.4) | 6 (12.0) | 37 (21.3) | 15 (15.6) | 5 (16.7) | 5 (10.2) | 25 (14.3) | 12 (13.8) | 6 (16.2) | 9 (15.8) | 27 (14.9) | 46 (16.8) | 23 (23.0) | 20 (12.8) | 89 (16.8) |
| 30 - <40 歳 | 20 (22.0) | 10 (30.3) | 16 (32.0) | 46 (26.4) | 28 (29.2) | 11 (36.7) | 23 (46.9) | 62 (35.4) | 20 (23.0) | 16 (43.2) | 18 (31.6) | 54 (29.8) | 68 (24.8) | 37 (37.0) | 57 (36.5) | 162 (30.6) |
| 40 - <50 歳 | 19 (20.9) | 10 (30.3) | 15 (30.0) | 44 (25.3) | 22 (22.9) | 5 (16.7) | 13 (26.5) | 40 (22.9) | 28 (32.2) | 12 (32.4) | 18 (31.6) | 58 (32.0) | 69 (25.2) | 27 (27.0) | 46 (29.5) | 142 (26.8) |
| 50 - <60 歳 | 19 (20.9) | 1 (3.0) | 10 (20.0) | 30 (17.2) | 23 (24.0) | 8 (26.7) | 6 (12.2) | 37 (21.1) | 17 (19.5) | 2 (5.4) | 10 (17.5) | 29 (16.0) | 59 (21.5) | 11 (11.0) | 26 (16.7) | 96 (18.1) |
| 60 - <65 歳 | 14 (15.4) | 0 | 3 (6.0) | 17 (9.8) | 8 (8.3) | 1 (3.3) | 2 (4.1) | 11 (6.3) | 10 (11.5) | 1 (2.7) | 1 (1.8) | 12 (6.6) | 32 (11.7) | 2 (2.0) | 6 (3.8) | 40 (7.5) |
| ≥65 歳 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.8) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.2) |
| 要約統計量、歳 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 平均値 | 42.92 | 34.79 | 42.00 | 41.11 | 42.32 | 40.77 | 40.00 | 41.41 | 43.60 | 38.19 | 41.14 | 41.72 | 42.93 | 37.84 | 41.06 | 41.42 |
| 標準偏差 | 13.35 | 9.29 | 10.68 | 12.27 | 11.63 | 11.02 | 9.68 | 11.00 | 11.67 | 9.38 | 10.80 | 11.10 | 12.20 | 10.06 | 10.38 | 11.45 |
| 中央値 | 42.00 | 34.00 | 41.00 | 40.00 | 42.00 | 38.50 | 38.00 | 40.00 | 43.00 | 37.00 | 42.00 | 42.00 | 42.50 | 37.00 | 40.00 | 40.00 |
| 範囲（最小値, 最大値） | 21, 64 | 20, 55 | 22, 62 | 20, 64 | 22, 63 | 20, 64 | 23, 63 | 20, 64 | 20, 64 | 21, 63 | 21, 66 | 20, 66 | 20, 64 | 20, 64 | 21, 66 | 20, 66 |
| 体重、kg | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 平均値 | 60.21 | 65.86 | 64.74 | 62.58 | 60.05 | 65.48 | 65.52 | 62.51 | 62.56 | 63.76 | 67.23 | 64.28 | 60.90 | 64.97 | 65.89 | 63.14 |
| 標準偏差 | 11.95 | 12.29 | 13.38 | 12.62 | 12.51 | 15.44 | 15.64 | 14.15 | 13.11 | 12.75 | 13.28 | 13.18 | 12.53 | 13.37 | 14.04 | 13.33 |
| 中央値 | 58.40 | 63.60 | 63.15 | 61.10 | 58.55 | 62.60 | 65.00 | 59.40 | 61.40 | 60.60 | 65.50 | 63.00 | 59.00 | 61.85 | 64.95 | 61.25 |
| 範囲 | 38.20, 95.00 | 39.50, 91.00 | 39.00, 98.00 | 38.20, 98.00 | 40.10, 104.00 | 40.20, 108.60 | 38.60, 102.40 | 38.60, 108.60 | 41.20, 110.00 | 44.00, 103.50 | 45.00, 109.00 | 41.20, 110.00 | 38.20, 110.00 | 39.50, 108.60 | 38.60, 109.00 | 38.20, 110.00 |
| BMI、$kg/m^2$ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 平均値 | 22.95 | 23.95 | 24.18 | 23.49 | 23.19 | 23.80 | 24.43 | 23.64 | 23.61 | 23.84 | 25.17 | 24.15 | 23.24 | 23.86 | 24.62 | 23.76 |
| 標準偏差 | 3.95 | 3.63 | 3.83 | 3.88 | 3.68 | 4.13 | 4.61 | 4.05 | 4.23 | 4.14 | 4.75 | 4.42 | 3.95 | 3.94 | 4.42 | 4.13 |
| 中央値 | 22.10 | 24.10 | 24.50 | 23.20 | 22.90 | 22.85 | 24.50 | 23.20 | 23.40 | 22.40 | 24.70 | 23.60 | 22.85 | 22.95 | 24.50 | 23.30 |
| 範囲 | 16.30, 34.40 | 16.00, 33.50 | 16.20, 32.70 | 16.00, 34.40 | 17.30, 33.00 | 16.10, 35.50 | 16.70, 34.30 | 16.10, 35.50 | 16.10, 34.40 | 18.00, 33.90 | 16.60, 45.40 | 16.10, 45.40 | 16.10, 34.40 | 16.00, 35.50 | 16.20, 45.40 | 16.00, 45.40 |
| 統合失調症の病型、n (%) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 妄想型（DSM-IV-TR 295.30） | 66 (72.5) | 27 (81.8) | 44 (88.0) | 137 (78.7) | 73 (76.0) | 26 (86.7) | 40 (81.6) | 139 (79.4) | 64 (73.6) | 32 (86.5) | 42 (73.7) | 138 (76.2) | 203 (74.1) | 85 (85.0) | 126 (80.8) | 414 (78.1) |
| 解体型（DSM-IV-TR 295.10） | 11 (12.1) | 1 (3.0) | 1 (2.0) | 13 (7.5) | 10 (10.4) | 1 (3.3) | 3 (6.1) | 14 (8.0) | 10 (11.5) | 0 | 4 (7.0) | 14 (7.7) | 31 (11.3) | 2 (2.0) | 8 (5.1) | 41 (7.7) |
| 緊張型（DSM-IV-TR 295.20） | 3 (3.3) | 1 (3.0) | 0 | 4 (2.3) | 2 (2.1) | 1 (3.3) | 0 | 3 (1.7) | 4 (4.6) | 0 | 0 | 4 (2.2) | 9 (3.3) | 2 (2.0) | 0 | 11 (2.1) |
| 鑑別不能型（DSM-IV-TR 295.90） | 11 (12.1) | 4 (12.1) | 5 (10.0) | 20 (11.5) | 11 (11.5) | 2 (6.7) | 6 (12.2) | 19 (10.9) | 9 (10.3) | 5 (13.5) | 11 (19.3) | 25 (13.8) | 31 (11.3) | 11 (11.0) | 22 (14.1) | 64 (12.1) |

Source: DE350SAP4-2_2.xls

### 2.7.4.7.2 有害事象の要約

#### 2.7.4.7.2.1 国内試験及び日本人を含むアジア試験（P06124、P06125 及び P06238 試験）

##### 2.7.4.7.2.1.1 全ての有害事象及び副作用発現率（P06124 試験）

表 2.7.4-176 全ての有害事象及び副作用発現率（P06124 試験）

| 器官別大分類<br>基本語 | 有害事象 | | | | 副作用 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | アセナピン | | | | アセナピン | | |
| | プラセボ | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID[a)] | プラセボ | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID[a)] |
| | (N=174) | (N=175) | (N=181) | (N=356) | (N=174) | (N=175) | (N=181) | (N=356) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 142 (81.6) | 148 (84.6) | 146 (80.7) | 294 (82.6) | 82 (47.1) | 105 (60.0) | 106 (58.6) | 211 (59.3) |
| 感染症および寄生虫症 | | | | | | | | |
| 蜂巣炎 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 毛包炎 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸炎 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉炎 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 麦粒腫 | 0 | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 3 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 8 (4.6) | 13 (7.4) | 11 (6.1) | 24 (6.7) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 爪真菌症 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 外耳炎 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯冠周囲炎 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯周炎 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 咽頭炎 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚感染 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 足部白癬 | 0 | 3 (1.7) | 0 | 3 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 上気道感染 | 8 (4.6) | 3 (1.7) | 3 (1.7) | 6 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿路感染 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 外陰部腟炎 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ダニ皮膚炎 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔ヘルペス | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 22 (12.6) | 28 (16.0) | 19 (10.5) | 47 (13.2) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | | | | | | | | |
| プロラクチン産生腫瘍 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 皮膚乳頭腫 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 内分泌障害 | | | | | | | | |
| 副腎機能不全 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高プロラクチン血症 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 小計 | 0 | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 3 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 代謝および栄養障害 | | | | | | | | |
| 糖尿病 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高コレステロール血症 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高カリウム血症 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| 高トリグリセリド血症 | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 3 (0.8) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 低カルシウム血症 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低血糖症 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低カリウム血症 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 食欲亢進 | 1 (0.6) | 0 | 2 (1.1) | 2 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 脂質異常症 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 高インスリン血症 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 2 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 食欲減退 | 4 (2.3) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 4 (2.3) | 0 | 0 | 0 |
| 高脂血症 | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 3 (0.8) | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 小計 | 12 (6.9) | 7 (4.0) | 6 (3.3) | 13 (3.7) | 8 (4.6) | 4 (2.3) | 1 (0.6) | 5 (1.4) |
| 精神障害 | | | | | | | | |
| 攻撃性 | 1 (0.6) | 3 (1.7) | 1 (0.6) | 4 (1.1) | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 3 (0.8) |
| 激越 | 2 (1.1) | 3 (1.7) | 3 (1.7) | 6 (1.7) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) |
| 不安 | 2 (1.1) | 3 (1.7) | 4 (2.2) | 7 (2.0) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 3 (0.8) |
| 強迫行為 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 錯乱状態 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |

表 2.7.4-176 全ての有害事象及び副作用発現率（P06124 試験）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | 有害事象 | | | | 副作用 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | アセナピン | | | | アセナピン | | |
| | プラセボ | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID[a)] | プラセボ | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID[a)] |
| | (N=174) | (N=175) | (N=181) | (N=356) | (N=174) | (N=175) | (N=181) | (N=356) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *精神障害（続き）* | | | | | | | | |
| 妄想 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 抑うつ気分 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 幻聴 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 不眠症 | 21 (12.1) | 17 (9.7) | 14 (7.7) | 31 (8.7) | 8 (4.6) | 5 (2.9) | 7 (3.9) | 12 (3.4) |
| 易刺激性 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 気分動揺 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 落ち着きのなさ | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 統合失調症 | 49 (28.2) | 23 (13.1) | 28 (15.5) | 51 (14.3) | 36 (20.7) | 19 (10.9) | 19 (10.5) | 38 (10.7) |
| 統合失調症、妄想型 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 睡眠障害 | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 3 (1.7) | 5 (1.4) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) |
| 自殺企図 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 抑うつ症状 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 精神病性障害 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 早朝覚醒型不眠症 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 小計 | 69 (39.7) | 46 (26.3) | 44 (24.3) | 90 (25.3) | 45 (25.9) | 28 (16.0) | 29 (16.0) | 57 (16.0) |
| 神経系障害 | | | | | | | | |
| 味覚消失 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| アカシジア | 9 (5.2) | 20 (11.4) | 19 (10.5) | 39 (11.0) | 7 (4.0) | 17 (9.7) | 18 (9.9) | 35 (9.8) |
| 運動緩慢 | 0 | 3 (1.7) | 1 (0.6) | 4 (1.1) | 0 | 3 (1.7) | 1 (0.6) | 4 (1.1) |
| 灼熱感 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 痙攣 | 4 (2.3) | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 3 (0.8) | 3 (1.7) | 2 (1.1) | 0 | 2 (0.6) |
| 注意力障害 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 浮動性めまい | 5 (2.9) | 7 (4.0) | 17 (9.4) | 24 (6.7) | 2 (1.1) | 7 (4.0) | 12 (6.6) | 19 (5.3) |
| 体位性めまい | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 構語障害 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 味覚異常 | 1 (0.6) | 5 (2.9) | 6 (3.3) | 11 (3.1) | 1 (0.6) | 4 (2.3) | 5 (2.8) | 9 (2.5) |
| ジスキネジア | 3 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| ジストニア | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 4 (1.1) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) |
| てんかん | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 錐体外路障害 | 3 (1.7) | 9 (5.1) | 14 (7.7) | 23 (6.5) | 2 (1.1) | 7 (4.0) | 12 (6.6) | 19 (5.3) |
| 頭痛 | 11 (6.3) | 11 (6.3) | 10 (5.5) | 21 (5.9) | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 過眠症 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 感覚鈍麻 | 0 | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 3 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) |
| 記憶障害 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 錯感覚 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| パーキンソニズム | 0 | 3 (1.7) | 2 (1.1) | 5 (1.4) | 0 | 3 (1.7) | 2 (1.1) | 5 (1.4) |
| 鎮静 | 2 (1.1) | 4 (2.3) | 9 (5.0) | 13 (3.7) | 1 (0.6) | 3 (1.7) | 9 (5.0) | 12 (3.4) |
| 傾眠 | 3 (1.7) | 17 (9.7) | 22 (12.2) | 39 (11.0) | 1 (0.6) | 15 (8.6) | 20 (11.0) | 35 (9.8) |
| くも膜下出血 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 緊張性頭痛 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 舌の麻痺 | 0 | 0 | 3 (1.7) | 3 (0.8) | 0 | 0 | 3 (1.7) | 3 (0.8) |
| 振戦 | 2 (1.1) | 5 (2.9) | 2 (1.1) | 7 (2.0) | 2 (1.1) | 3 (1.7) | 2 (1.1) | 5 (1.4) |
| 下肢静止不能症候群 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 姿勢反射障害 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| 口下顎ジストニア | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 兎の口症候群 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 小計 | 42 (24.1) | 74 (42.3) | 73 (40.3) | 147 (41.3) | 18 (10.3) | 59 (33.7) | 60 (33.1) | 119 (33.4) |
| 眼障害 | | | | | | | | |
| 調節障害 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼精疲労 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 白内障 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼乾燥 | 3 (1.7) | 2 (1.1) | 0 | 2 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| 眼瞼紅斑 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼痛 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) |
| 角膜炎 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| 眼充血 | 3 (1.7) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |

## 表 2.7.4-176 全ての有害事象及び副作用発現率（P06124 試験）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | 有害事象 | | | | 副作用 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | アセナピン | | | | アセナピン | | |
| | プラセボ | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID[a)] | プラセボ | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID[a)] |
| | (N=174) | (N=175) | (N=181) | (N=356) | (N=174) | (N=175) | (N=181) | (N=356) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *眼障害（続き）* | | | | | | | | |
| 霧視 | 0 | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 3 (0.8) | 0 | 2 (1.1) | 0 | 2 (0.6) |
| 眼球乾燥症 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼そう痒症 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 2 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼瞼機能障害 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 10 (5.7) | 7 (4.0) | 6 (3.3) | 13 (3.7) | 2 (1.1) | 3 (1.7) | 1 (0.6) | 4 (1.1) |
| 心臓障害 | | | | | | | | |
| 徐脈 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 期外収縮 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心筋虚血 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| 動悸 | 3 (1.7) | 3 (1.7) | 0 | 3 (0.8) | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 洞性不整脈 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 洞性徐脈 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 頻脈 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 心不快感 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 左房拡張 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 6 (3.4) | 7 (4.0) | 2 (1.1) | 9 (2.5) | 3 (1.7) | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 3 (0.8) |
| 血管障害 | | | | | | | | |
| 動脈硬化症 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血圧変動 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高血圧 | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 3 (1.7) | 5 (1.4) | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 3 (0.8) |
| 低血圧 | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 3 (0.8) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) |
| ほてり | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 4 (2.3) | 4 (2.3) | 6 (3.3) | 10 (2.8) | 2 (1.1) | 3 (1.7) | 2 (1.1) | 5 (1.4) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | | | | | |
| 窒息 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 咳嗽 | 1 (0.6) | 0 | 2 (1.1) | 2 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸困難 | 1 (0.6) | 0 | 2 (1.1) | 2 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 鼻出血 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻閉 | 2 (1.1) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| アレルギー性鼻炎 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻漏 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 喉頭不快感 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 2 (1.1) | 0 | 2 (1.1) | 2 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 9 (5.2) | 1 (0.6) | 9 (5.0) | 10 (2.8) | 0 | 0 | 2 (1.1) | 2 (0.6) |
| 胃腸障害 | | | | | | | | |
| 腹部不快感 | 7 (4.0) | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 3 (0.8) | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) |
| 腹部膨満 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腹痛 | 4 (2.3) | 0 | 2 (1.1) | 2 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 上腹部痛 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口唇炎 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 3 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 便秘 | 11 (6.3) | 10 (5.7) | 13 (7.2) | 23 (6.5) | 4 (2.3) | 3 (1.7) | 5 (2.8) | 8 (2.2) |
| 齲歯 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 下痢 | 8 (4.6) | 6 (3.4) | 5 (2.8) | 11 (3.1) | 4 (2.3) | 0 | 0 | 0 |
| 口内乾燥 | 2 (1.1) | 0 | 2 (1.1) | 2 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 消化不良 | 3 (1.7) | 3 (1.7) | 5 (2.8) | 8 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腸炎 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 放屁 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃炎 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉出血 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 舌痛 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 痔核 | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口唇乾燥 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔内潰瘍形成 | 0 | 3 (1.7) | 0 | 3 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 悪心 | 8 (4.6) | 5 (2.9) | 3 (1.7) | 8 (2.2) | 5 (2.9) | 2 (1.1) | 3 (1.7) | 5 (1.4) |
| 口腔内不快感 | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 3 (1.7) | 5 (1.4) | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 3 (1.7) | 5 (1.4) |

表 2.7.4-176 全ての有害事象及び副作用発現率（P06124 試験）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | 有害事象 | | | | 副作用 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | アセナピン | | | | アセナピン | | |
| | プラセボ | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID[a)] | プラセボ | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID[a)] |
| | (N=174) | (N=175) | (N=181) | (N=356) | (N=174) | (N=175) | (N=181) | (N=356) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *胃腸障害（続き）* | | | | | | | | |
| 口腔内痛 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 肛門周囲痛 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 流涎過多 | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 4 (2.2) | 6 (1.7) | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 4 (1.1) |
| 口内炎 | 3 (1.7) | 0 | 2 (1.1) | 2 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯奇形 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯痛 | 3 (1.7) | 5 (2.9) | 5 (2.8) | 10 (2.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 6 (3.4) | 8 (4.6) | 9 (5.0) | 17 (4.8) | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 4 (1.1) |
| 心窩部不快感 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| 口の感覚鈍麻 | 6 (3.4) | 19 (10.9) | 17 (9.4) | 36 (10.1) | 6 (3.4) | 19 (10.9) | 17 (9.4) | 36 (10.1) |
| 口の錯感覚 | 0 | 0 | 5 (2.8) | 5 (1.4) | 0 | 0 | 5 (2.8) | 5 (1.4) |
| 小計 | 56 (32.2) | 58 (33.1) | 69 (38.1) | 127 (35.7) | 24 (13.8) | 31 (17.7) | 36 (19.9) | 67 (18.8) |
| 肝胆道系障害 | | | | | | | | |
| 肝機能異常 | 2 (1.1) | 3 (1.7) | 3 (1.7) | 6 (1.7) | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 3 (1.7) | 4 (1.1) |
| 脂肪肝 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 中毒性肝炎 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 胆嚢ポリープ | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 2 (1.1) | 5 (2.9) | 4 (2.2) | 9 (2.5) | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 4 (2.2) | 5 (1.4) |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | | | |
| 水疱 | 0 | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 3 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 冷汗 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| アレルギー性皮膚炎 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| アトピー性皮膚炎 | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 接触性皮膚炎 | 3 (1.7) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 薬疹 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 皮膚乾燥 | 1 (0.6) | 0 | 3 (1.7) | 3 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 異汗性湿疹 | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 0 | 2 (0.6) | 0 | 2 (1.1) | 0 | 2 (0.6) |
| 湿疹 | 2 (1.1) | 6 (3.4) | 1 (0.6) | 7 (2.0) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 紅斑 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 結節性紅斑 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 多汗症 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 過角化 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 嵌入爪 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| そう痒症 | 2 (1.1) | 3 (1.7) | 0 | 3 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 紫斑 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 膿疱性乾癬 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 発疹 | 1 (0.6) | 3 (1.7) | 4 (2.2) | 7 (2.0) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| そう痒性皮疹 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚びらん | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 蕁麻疹 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 爪床出血 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 全身性そう痒症 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小水疱性湿疹 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 小計 | 19 (10.9) | 23 (13.1) | 14 (7.7) | 37 (10.4) | 2 (1.1) | 5 (2.9) | 2 (1.1) | 7 (2.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | | | | | |
| 関節痛 | 3 (1.7) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 背部痛 | 2 (1.1) | 3 (1.7) | 4 (2.2) | 7 (2.0) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 筋固縮 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 2 (0.6) | 0 | 2 (1.1) | 0 | 2 (0.6) |
| 筋力低下 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格痛 | 1 (0.6) | 3 (1.7) | 2 (1.1) | 5 (1.4) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋肉痛 | 3 (1.7) | 3 (1.7) | 2 (1.1) | 5 (1.4) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頚部痛 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 四肢痛 | 0 | 3 (1.7) | 4 (2.2) | 7 (2.0) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 関節周囲炎 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |

## 表 2.7.4-176 全ての有害事象及び副作用発現率（P06124 試験）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | 有害事象 | | | | 副作用 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | アセナピン | | | | アセナピン | | |
| | プラセボ | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID[a)] | プラセボ | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID[a)] |
| | (N=174) | (N=175) | (N=181) | (N=356) | (N=174) | (N=175) | (N=181) | (N=356) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *筋骨格系および結合組織障害（続き）* | | | | | | | | |
| 顎関節症候群 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋膜疼痛症候群 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋緊張 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 椎間板突出 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格硬直 | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 3 (0.8) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 筋骨格不快感 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 13 (7.5) | 15 (8.6) | 18 (9.9) | 33 (9.3) | 2 (1.1) | 4 (2.3) | 1 (0.6) | 5 (1.4) |
| 腎および尿路障害 | | | | | | | | |
| 尿路結石 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 排尿困難 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経因性膀胱 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 夜間頻尿 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 頻尿 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 2 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 小計 | 1 (0.6) | 3 (1.7) | 3 (1.7) | 6 (1.7) | 0 | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 3 (0.8) |
| 生殖系および乳房障害 | | | | | | | | |
| 無月経 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 月経困難症 | 7 (4.0) | 2 (1.1) | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 月経過多 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 不規則月経 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 不正子宮出血 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腟分泌物 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 乳汁分泌障害 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 7 (4.0) | 6 (3.4) | 0 | 6 (1.7) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | | | | |
| 無力症 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) |
| 胸部不快感 | 2 (1.1) | 0 | 2 (1.1) | 2 (0.6) | 2 (1.1) | 0 | 2 (1.1) | 2 (0.6) |
| 胸痛 | 0 | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 3 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 不快感 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| 顔面浮腫 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 疲労 | 2 (1.1) | 0 | 2 (1.1) | 2 (0.6) | 2 (1.1) | 0 | 2 (1.1) | 2 (0.6) |
| 歩行障害 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 倦怠感 | 0 | 0 | 4 (2.2) | 4 (1.1) | 0 | 0 | 4 (2.2) | 4 (1.1) |
| 浮腫 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 末梢性浮腫 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 疼痛 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 発熱 | 3 (1.7) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| 口渇 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 3 (1.7) | 4 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 2 (1.1) | 2 (0.6) |
| 末梢腫脹 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 9 (5.2) | 10 (5.7) | 14 (7.7) | 24 (6.7) | 6 (3.4) | 3 (1.7) | 12 (6.6) | 15 (4.2) |
| 臨床検査 | | | | | | | | |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 4 (2.3) | 2 (1.1) | 6 (3.3) | 8 (2.2) | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 5 (2.8) | 7 (2.0) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (1.7) | 1 (0.6) | 3 (1.7) | 4 (1.1) | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 3 (1.7) | 4 (1.1) |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 血中コレステロール増加 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 4 (2.3) | 3 (1.7) | 12 (6.6) | 15 (4.2) | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 7 (3.9) | 8 (2.2) |
| 血中クレアチニン増加 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 血中ブドウ糖増加 | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 3 (0.8) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 血中インスリン減少 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 血中インスリン増加 | 4 (2.3) | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 4 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| 血圧上昇 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中プロラクチン異常 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 血中プロラクチン増加 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 血中トリグリセリド増加 | 0 | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 3 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 3 (0.8) |
| 血中尿素増加 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 好酸球数増加 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |

## 表 2.7.4-176 全ての有害事象及び副作用発現率（P06124 試験）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | 有害事象 | | | | 副作用 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ | アセナピン | | | プラセボ | アセナピン | | |
| | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID[a)] | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID[a)] |
| | (N=174) | (N=175) | (N=181) | (N=356) | (N=174) | (N=175) | (N=181) | (N=356) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *臨床検査（続き）* | | | | | | | | |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 4 (1.1) | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 4 (1.1) |
| 尿中血陽性 | 3 (1.7) | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 3 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 脂質異常 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 低比重リポ蛋白増加 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 酸素飽和度低下 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血小板数異常 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血小板数減少 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 体重減少 | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 4 (1.1) | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 0 | 2 (0.6) |
| 体重増加 | 1 (0.6) | 5 (2.9) | 5 (2.8) | 10 (2.8) | 1 (0.6) | 4 (2.3) | 3 (1.7) | 7 (2.0) |
| 白血球数増加 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿中蛋白陽性 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| ウエスト周囲径増加 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 17 (9.8) | 22 (12.6) | 30 (16.6) | 52 (14.6) | 7 (4.0) | 14 (8.0) | 20 (11.0) | 34 (9.6) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | | | | | | | |
| 節足動物刺傷 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 人による咬傷 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 損傷 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| 裂傷 | 3 (1.7) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 靭帯捻挫 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 引っかき傷 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯牙損傷 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔内損傷 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 挫傷 | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 4 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 熱傷 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚擦過傷 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 爪損傷 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 10 (5.7) | 5 (2.9) | 7 (3.9) | 12 (3.4) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |

Source: DE350SAP4-4-1-2-1AE_2.xls、DE350SAP4-4-1-2-2ADR_2.xls

a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計

## 2.7.4.7.2.1.2 全ての有害事象及び副作用発現率（P06125、P06238）

### 表 2.7.4-177 全ての有害事象及び副作用発現率（P06125、P06238）

| 器官別大分類<br>基本語 | 有害事象 | | | | 副作用 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | P06125 試験 | | | P06238 試験 | P06125 試験 | | | P06238 試験 |
| | アセナピン | | | アセナピン | アセナピン | | | アセナピン |
| | Plc-5/10 mg BID [a] (N=44) | Asn-5/10 mg BID [*,b] (N=157) | 5-10 mg BID [*,c] (N=201) | 5/10 mg BID (N=157) | Plc-5/10 mg BID [a] (N=44) | Asn-5/10 mg BID [*,b] (N=157) | 5-10 mg BID [*,c] (N=201) | 5/10 mg BID (N=157) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 40 (90.9) | 155 (98.7) | 195 (97.0) | 138 (87.9) | 27 (61.4) | 119 (75.8) | 146 (72.6) | 91 (58.0) |
| 感染症および寄生虫症 | | | | | | | | |
| 気管支炎 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 蜂巣炎 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 結膜炎 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 7 (4.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 膀胱炎 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 真菌性爪囲炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸炎 | 1 (2.3) | 2 (1.3) | 3 (1.5) | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 消化管感染 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉炎 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 麦粒腫 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 感染 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| インフルエンザ | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 6 (13.6) | 45 (28.7) | 51 (25.4) | 33 (21.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 爪真菌症 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔カンジダ症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 外耳炎 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 爪囲炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯周炎 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 3 (1.9) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 咽頭炎 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺炎 | 0 | 0 | 0 | 8 (5.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 歯髄炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 副鼻腔炎 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚感染 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 足部白癬 | 0 | 5 (3.2) | 5 (2.5) | 3 (1.9) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 上気道感染 | 2 (4.5) | 8 (5.1) | 10 (5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿路感染 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腟感染 | 1 (2.3) | 1 (0.6) | 2 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 外陰部腟炎 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 四肢膿瘍 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 白癬感染 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.9) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腹部膿瘍 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 化膿 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔ヘルペス | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 感染性皮膚嚢腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 8 (18.2) | 61 (38.9) | 69 (34.3) | 58 (36.9) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | | | | | | | | |
| 膀胱新生物 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| プロラクチン産生腫瘍 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 皮膚乳頭腫 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 遠隔転移を伴う肺癌 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 0 | 4 (2.5) | 4 (2.0) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | | | | | | | | |
| 貧血 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| リンパ節症 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 免疫系障害 | | | | | | | | |
| 季節性アレルギー | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 内分泌障害 | | | | | | | | |
| 高プロラクチン血症 | 1 (2.3) | 6 (3.8) | 7 (3.5) | 6 (3.8) | 1 (2.3) | 5 (3.2) | 6 (3.0) | 6 (3.8) |
| 小計 | 1 (2.3) | 6 (3.8) | 7 (3.5) | 6 (3.8) | 1 (2.3) | 5 (3.2) | 6 (3.0) | 6 (3.8) |

表 2.7.4-177 全ての有害事象及び副作用発現率（P06125、P06238）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | 有害事象 | | | | 副作用 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | P06125 試験 | | | P06238 試験 | P06125 試験 | | | P06238 試験 |
| | アセナピン | | | アセナピン | アセナピン | | | アセナピン |
| | Plc-5/10 mg BID[a] (N=44) | Asn-5/10 mg BID[*,b] (N=157) | 5-10 mg BID[*,c] (N=201) | 5/10 mg BID (N=157) | Plc-5/10 mg BID[a] (N=44) | Asn-5/10 mg BID[*,b] (N=157) | 5-10 mg BID[*,c] (N=201) | 5/10 mg BID (N=157) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 代謝および栄養障害 | | | | | | | | |
| 脱水 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 糖尿病 | 1 (2.3) | 5 (3.2) | 6 (3.0) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 痛風 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 過食 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 高トリグリセリド血症 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 食欲亢進 | 0 | 3 (1.9) | 3 (1.5) | 1 (0.6) | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 1 (0.6) |
| 多飲症 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 水中毒 | 1 (2.3) | 1 (0.6) | 2 (1.0) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 代謝障害 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 脂質異常症 | 0 | 3 (1.9) | 3 (1.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 栄養障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 食欲減退 | 0 | 4 (2.5) | 4 (2.0) | 1 (0.6) | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 0 |
| 高脂血症 | 3 (6.8) | 5 (3.2) | 8 (4.0) | 1 (0.6) | 3 (6.8) | 2 (1.3) | 5 (2.5) | 0 |
| 2 型糖尿病 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 5 (11.4) | 27 (17.2) | 32 (15.9) | 8 (5.1) | 3 (6.8) | 10 (6.4) | 13 (6.5) | 3 (1.9) |
| 精神障害 | | | | | | | | |
| 攻撃性 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 激越 | 2 (4.5) | 5 (3.2) | 7 (3.5) | 0 | 2 (4.5) | 3 (1.9) | 5 (2.5) | 0 |
| 不安 | 1 (2.3) | 5 (3.2) | 6 (3.0) | 2 (1.3) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 自殺既遂 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 妄想 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 抑うつ気分 | 1 (2.3) | 1 (0.6) | 2 (1.0) | 0 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| うつ病 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脱抑制 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 不快気分 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 摂食障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 幻聴 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 軽躁 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 不眠症 | 2 (4.5) | 23 (14.6) | 25 (12.4) | 8 (5.1) | 0 | 7 (4.5) | 7 (3.5) | 0 |
| 易刺激性 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 1 (0.6) | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 0 |
| 気分動揺 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 強迫観念 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| パニック発作 | 0 | 3 (1.9) | 3 (1.5) | 0 | 0 | 3 (1.9) | 3 (1.5) | 0 |
| 落ち着きのなさ | 1 (2.3) | 3 (1.9) | 4 (2.0) | 3 (1.9) | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 1 (0.6) |
| 統合失調症 | 10 (22.7) | 37 (23.6) | 47 (23.4) | 21 (13.4) | 6 (13.6) | 17 (10.8) | 23 (11.4) | 2 (1.3) |
| 睡眠障害 | 1 (2.3) | 2 (1.3) | 3 (1.5) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 身体表現性心血管系障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ストレス | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 自殺念慮 | 0 | 4 (2.5) | 4 (2.0) | 0 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 0 |
| 無為 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 抑うつ症状 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 退行行動 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 強迫反すう症 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 異常行動 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 自傷行動 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 早朝覚醒型不眠症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 16 (36.4) | 73 (46.5) | 89 (44.3) | 40 (25.5) | 9 (20.5) | 34 (21.7) | 43 (21.4) | 4 (2.5) |
| 神経系障害 | | | | | | | | |
| 味覚消失 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| アカシジア | 2 (4.5) | 22 (14.0) | 24 (11.9) | 3 (1.9) | 2 (4.5) | 20 (12.7) | 22 (10.9) | 3 (1.9) |
| 意識変容状態 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 運動緩慢 | 0 | 3 (1.9) | 3 (1.5) | 0 | 0 | 3 (1.9) | 3 (1.5) | 0 |
| 灼熱感 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 痙攣 | 1 (2.3) | 2 (1.3) | 3 (1.5) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) |

## 表 2.7.4-177 全ての有害事象及び副作用発現率（P06125、P06238）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | 有害事象 | | | | 副作用 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | P06125 試験 | | | P06238 試験 | P06125 試験 | | | P06238 試験 |
| | アセナピン | | | アセナピン | アセナピン | | | アセナピン |
| | Plc-5/10 mg BID[a] (N=44) | Asn-5/10 mg BID[*,b] (N=157) | 5-10 mg BID[*,c] (N=201) | 5/10 mg BID (N=157) | Plc-5/10 mg BID[a] (N=44) | Asn-5/10 mg BID[*,b] (N=157) | 5-10 mg BID[*,c] (N=201) | 5/10 mg BID (N=157) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *神経系障害（続き）* | | | | | | | | |
| 浮動性めまい | 2 (4.5) | 21 (13.4) | 23 (11.4) | 5 (3.2) | 1 (2.3) | 16 (10.2) | 17 (8.5) | 4 (2.5) |
| 構語障害 | 2 (4.5) | 1 (0.6) | 3 (1.5) | 1 (0.6) | 2 (4.5) | 0 | 2 (1.0) | 1 (0.6) |
| 味覚異常 | 0 | 6 (3.8) | 6 (3.0) | 3 (1.9) | 0 | 6 (3.8) | 6 (3.0) | 3 (1.9) |
| ジスキネジア | 2 (4.5) | 3 (1.9) | 5 (2.5) | 0 | 1 (2.3) | 3 (1.9) | 4 (2.0) | 0 |
| ジストニア | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 2 (1.3) | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 2 (1.3) |
| 錐体外路障害 | 2 (4.5) | 14 (8.9) | 16 (8.0) | 10 (6.4) | 2 (4.5) | 13 (8.3) | 15 (7.5) | 10 (6.4) |
| 頭痛 | 9 (20.5) | 16 (10.2) | 25 (12.4) | 8 (5.1) | 0 | 3 (1.9) | 3 (1.5) | 3 (1.9) |
| 過眠症 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 感覚鈍麻 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 味覚減退 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 記憶障害 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 片頭痛 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 悪性症候群 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 錯感覚 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| パーキンソニズム | 0 | 3 (1.9) | 3 (1.5) | 1 (0.6) | 0 | 3 (1.9) | 3 (1.5) | 1 (0.6) |
| 外傷後頭痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鎮静 | 2 (4.5) | 8 (5.1) | 10 (5.0) | 1 (0.6) | 2 (4.5) | 7 (4.5) | 9 (4.5) | 1 (0.6) |
| 傾眠 | 5 (11.4) | 39 (24.8) | 44 (21.9) | 20 (12.7) | 5 (11.4) | 34 (21.7) | 39 (19.4) | 18 (11.5) |
| 失神 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 遅発性ジスキネジア | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 舌の麻痺 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 2 (1.3) | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 2 (1.3) |
| 振戦 | 4 (9.1) | 7 (4.5) | 11 (5.5) | 5 (3.2) | 3 (6.8) | 6 (3.8) | 9 (4.5) | 4 (2.5) |
| パーキンソン歩行 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 下肢静止不能症候群 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口下顎ジストニア | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 蘇生後脳症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 兎の口症候群 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 小計 | 20 (45.5) | 95 (60.5) | 115 (57.2) | 51 (32.5) | 14 (31.8) | 84 (53.5) | 98 (48.8) | 44 (28.0) |
| 眼障害 | | | | | | | | |
| 調節障害 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 眼精疲労 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼瞼痙攣 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼乾燥 | 1 (2.3) | 3 (1.9) | 4 (2.0) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼脂 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼痛 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 眼瞼浮腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 流涙増加 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼球回転発作 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 2 (1.3) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 2 (1.3) |
| 霧視 | 0 | 3 (1.9) | 3 (1.5) | 0 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 0 |
| 眼そう痒症 | 0 | 3 (1.9) | 3 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 2 (4.5) | 14 (8.9) | 16 (8.0) | 7 (4.5) | 0 | 5 (3.2) | 5 (2.5) | 2 (1.3) |
| 耳および迷路障害 | | | | | | | | |
| 耳出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 耳管開放 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 乗物酔い | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 耳鳴 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 回転性めまい | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 1 (2.3) | 2 (1.3) | 3 (1.5) | 3 (1.9) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心臓障害 | | | | | | | | |
| 不整脈 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 徐脈 | 1 (2.3) | 1 (0.6) | 2 (1.0) | 0 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 心肺停止 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 動悸 | 3 (6.8) | 4 (2.5) | 7 (3.5) | 0 | 2 (4.5) | 2 (1.3) | 4 (2.0) | 0 |
| 洞性不整脈 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

表 2.7.4-177 全ての有害事象及び副作用発現率（P06125、P06238）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | 有害事象 | | | | 副作用 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | P06125 試験 | | | P06238 試験 | P06125 試験 | | | P06238 試験 |
| | アセナピン | | | アセナピン | アセナピン | | | アセナピン |
| | Plc-5/10 mg BID[a] (N=44) | Asn-5/10 mg BID[*,b] (N=157) | 5-10 mg BID[*,c] (N=201) | 5/10 mg BID (N=157) | Plc-5/10 mg BID[a] (N=44) | Asn-5/10 mg BID[*,b] (N=157) | 5-10 mg BID[*,c] (N=201) | 5/10 mg BID (N=157) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *心臓障害（続き）* | | | | | | | | |
| 洞性徐脈 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) |
| 頻脈 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 左房拡張 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 4 (9.1) | 10 (6.4) | 14 (7.0) | 3 (1.9) | 3 (6.8) | 3 (1.9) | 6 (3.0) | 2 (1.3) |
| 血管障害 | | | | | | | | |
| 血圧変動 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 潮紅 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高血圧 | 1 (2.3) | 4 (2.5) | 5 (2.5) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 低血圧 | 1 (2.3) | 1 (0.6) | 2 (1.0) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| リンパ浮腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| コントロール不良の血圧 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ほてり | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 3 (6.8) | 8 (5.1) | 11 (5.5) | 4 (2.5) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | | | | | |
| 窒息 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 誤嚥 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 喘息 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 慢性気管支炎 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 息詰まり | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 咳嗽 | 2 (4.5) | 5 (3.2) | 7 (3.5) | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 呼吸困難 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) |
| 鼻出血 | 0 | 0 | 0 | 4 (2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻閉 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻の炎症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 誤嚥性肺炎 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| アレルギー性鼻炎 | 0 | 4 (2.5) | 4 (2.0) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻漏 | 0 | 4 (2.5) | 4 (2.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| いびき | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 頻呼吸 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 喘鳴 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 上気道の炎症 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 喉頭不快感 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 口腔咽頭不快感 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 口腔咽頭痛 | 1 (2.3) | 3 (1.9) | 4 (2.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 3 (6.8) | 22 (14.0) | 25 (12.4) | 19 (12.1) | 0 | 4 (2.5) | 4 (2.0) | 5 (3.2) |
| 胃腸障害 | | | | | | | | |
| 腹部不快感 | 1 (2.3) | 7 (4.5) | 8 (4.0) | 3 (1.9) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 2 (1.3) |
| 腹部膨満 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腹痛 | 1 (2.3) | 5 (3.2) | 6 (3.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 下腹部痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 上腹部痛 | 1 (2.3) | 6 (3.8) | 7 (3.5) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 裂肛 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口唇炎 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 慢性胃炎 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 便秘 | 4 (9.1) | 23 (14.6) | 27 (13.4) | 10 (6.4) | 1 (2.3) | 11 (7.0) | 12 (6.0) | 2 (1.3) |
| 齲歯 | 2 (4.5) | 1 (0.6) | 3 (1.5) | 3 (1.9) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 下痢 | 2 (4.5) | 10 (6.4) | 12 (6.0) | 6 (3.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 口内乾燥 | 1 (2.3) | 1 (0.6) | 2 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 消化不良 | 1 (2.3) | 6 (3.8) | 7 (3.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 嚥下障害 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.9) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) |
| 小腸炎 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腸炎 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 便失禁 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 放屁 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 食中毒 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |

表 2.7.4-177 全ての有害事象及び副作用発現率（P06125、P06238）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | 有害事象 | | | | 副作用 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | P06125 試験 | | | P06238 試験 | P06125 試験 | | | P06238 試験 |
| | アセナピン | | | アセナピン | アセナピン | | | アセナピン |
| | Plc-5/10 mg BID[a] (N=44) | Asn-5/10 mg BID[*,b] (N=157) | 5-10 mg BID[*,c] (N=201) | 5/10 mg BID (N=157) | Plc-5/10 mg BID[a] (N=44) | Asn-5/10 mg BID[*,b] (N=157) | 5-10 mg BID[*,c] (N=201) | 5/10 mg BID (N=157) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *胃腸障害（続き）* | | | | | | | | |
| 胃炎 | 0 | 3 (1.9) | 3 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉出血 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 舌炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 舌痛 | 0 | 3 (1.9) | 3 (1.5) | 2 (1.3) | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 2 (1.3) |
| 痔核 | 1 (2.3) | 2 (1.3) | 3 (1.5) | 4 (2.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| イレウス | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 腸閉塞 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 過敏性腸症候群 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔内潰瘍形成 | 0 | 3 (1.9) | 3 (1.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 悪心 | 0 | 10 (6.4) | 10 (5.0) | 2 (1.3) | 0 | 3 (1.9) | 3 (1.5) | 0 |
| 口腔内不快感 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 1 (0.6) | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 1 (0.6) |
| 消化性潰瘍 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯周病 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肛門周囲痛 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 流涎過多 | 1 (2.3) | 7 (4.5) | 8 (4.0) | 8 (5.1) | 1 (2.3) | 6 (3.8) | 7 (3.5) | 6 (3.8) |
| 口内炎 | 4 (9.1) | 2 (1.3) | 6 (3.0) | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 舌腫脹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 舌血腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 舌潰瘍 | 1 (2.3) | 1 (0.6) | 2 (1.0) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 歯痛 | 0 | 11 (7.0) | 11 (5.5) | 4 (2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 上部消化管出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 2 (4.5) | 8 (5.1) | 10 (5.0) | 9 (5.7) | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 2 (1.3) |
| 口唇出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口の感覚鈍麻 | 4 (9.1) | 21 (13.4) | 25 (12.4) | 17 (10.8) | 4 (9.1) | 21 (13.4) | 25 (12.4) | 16 (10.2) |
| 口の錯感覚 | 0 | 3 (1.9) | 3 (1.5) | 2 (1.3) | 0 | 3 (1.9) | 3 (1.5) | 0 |
| 弛緩歯 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 舌色素沈着 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 口腔腫脹 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 小計 | 18 (40.9) | 84 (53.5) | 102 (50.7) | 65 (41.4) | 6 (13.6) | 40 (25.5) | 46 (22.9) | 29 (18.5) |
| 肝胆道系障害 | | | | | | | | |
| 胆石症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝嚢胞 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝機能異常 | 0 | 5 (3.2) | 5 (2.5) | 2 (1.3) | 0 | 5 (3.2) | 5 (2.5) | 1 (0.6) |
| 脂肪肝 | 0 | 3 (1.9) | 3 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 慢性持続性肝炎 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 中毒性肝炎 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 肝腫大 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胆嚢ポリープ | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 0 | 11 (7.0) | 11 (5.5) | 3 (1.9) | 0 | 6 (3.8) | 6 (3.0) | 1 (0.6) |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | | | |
| ざ瘡 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 脱毛症 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 円形脱毛症 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 水疱 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 冷汗 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 褥瘡性潰瘍 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.9) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚嚢腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚炎 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| アレルギー性皮膚炎 | 2 (4.5) | 0 | 2 (1.0) | 1 (0.6) | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| アトピー性皮膚炎 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 接触性皮膚炎 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 3 (1.9) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 薬疹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |

表 2.7.4-177 全ての有害事象及び副作用発現率（P06125、P06238）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | 有害事象 | | | | 副作用 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | P06125 試験 | | | P06238 試験 | P06125 試験 | | | P06238 試験 |
| | アセナピン | | | アセナピン | アセナピン | | | アセナピン |
| | Plc-5/10 mg BID[a] (N=44) | Asn-5/10 mg BID[*,b] (N=157) | 5-10 mg BID[*,c] (N=201) | 5/10 mg BID (N=157) | Plc-5/10 mg BID[a] (N=44) | Asn-5/10 mg BID[*,b] (N=157) | 5-10 mg BID[*,c] (N=201) | 5/10 mg BID (N=157) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *皮膚および皮下組織障害（続き）* | | | | | | | | |
| 皮膚乾燥 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 3 (1.9) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 湿疹 | 3 (6.8) | 7 (4.5) | 10 (5.0) | 9 (5.7) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 紅斑 | 1 (2.3) | 1 (0.6) | 2 (1.0) | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 過角化 | 1 (2.3) | 1 (0.6) | 2 (1.0) | 7 (4.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 嵌入爪 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 掌蹠角皮症 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 光線過敏性反応 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 痒疹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| そう痒症 | 3 (6.8) | 5 (3.2) | 8 (4.0) | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 発疹 | 1 (2.3) | 5 (3.2) | 6 (3.0) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| そう痒性皮疹 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小水疱性皮疹 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 脂漏性皮膚炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚びらん | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚剥脱 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 顔面腫脹 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 蕁麻疹 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 全身性そう痒症 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小水疱性湿疹 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 小計 | 7 (15.9) | 34 (21.7) | 41 (20.4) | 35 (22.3) | 1 (2.3) | 2 (1.3) | 3 (1.5) | 1 (0.6) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | | | | | |
| 関節痛 | 0 | 4 (2.5) | 4 (2.0) | 6 (3.8) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 背部痛 | 0 | 11 (7.0) | 11 (5.5) | 11 (7.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 側腹部痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 単関節炎 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋固縮 | 2 (4.5) | 2 (1.3) | 4 (2.0) | 0 | 2 (4.5) | 2 (1.3) | 4 (2.0) | 0 |
| 筋骨格痛 | 0 | 3 (1.9) | 3 (1.5) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋肉痛 | 1 (2.3) | 4 (2.5) | 5 (2.5) | 2 (1.3) | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 頚部痛 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 四肢痛 | 0 | 6 (3.8) | 6 (3.0) | 4 (2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 関節周囲炎 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 変形性脊椎症 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋緊張 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 椎間板突出 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系胸痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格硬直 | 1 (2.3) | 3 (1.9) | 4 (2.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格不快感 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 四肢不快感 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 小計 | 5 (11.4) | 38 (24.2) | 43 (21.4) | 26 (16.6) | 4 (9.1) | 4 (2.5) | 8 (4.0) | 0 |
| 腎および尿路障害 | | | | | | | | |
| 尿管結石 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 排尿困難 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腎結石症 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経因性膀胱 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 夜間頻尿 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 頻尿 | 1 (2.3) | 1 (0.6) | 2 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿失禁 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腎機能障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 小計 | 2 (4.5) | 6 (3.8) | 8 (4.0) | 4 (2.5) | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 1 (0.6) |
| 生殖系および乳房障害 | | | | | | | | |
| 月経困難症 | 3 (6.8) | 2 (1.3) | 5 (2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 閉経期症状 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 不規則月経 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 0 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 0 |

## 表 2.7.4-177 全ての有害事象及び副作用発現率（P06125、P06238）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | 有害事象 | | | | 副作用 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | P06125 試験 | | | P06238 試験 | P06125 試験 | | | P06238 試験 |
| | アセナピン | | | アセナピン | アセナピン | | | アセナピン |
| | Plc-5/10 mg BID[a] (N=44) | Asn-5/10 mg BID[*,b] (N=157) | 5-10 mg BID[*,c] (N=201) | 5/10 mg BID (N=157) | Plc-5/10 mg BID[a] (N=44) | Asn-5/10 mg BID[*,b] (N=157) | 5-10 mg BID[*,c] (N=201) | 5/10 mg BID (N=157) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *生殖系および乳房障害（続き）* | | | | | | | | |
| 不正子宮出血 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 陰嚢腫脹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腟分泌物 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 乳房障害 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 乳汁分泌障害 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 陰嚢血瘤 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 3 (6.8) | 7 (4.5) | 10 (5.0) | 2 (1.3) | 0 | 3 (1.9) | 3 (1.5) | 0 |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | | | | | | | | |
| 表皮融解 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | | | | |
| 無力症 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胸部不快感 | 0 | 3 (1.9) | 3 (1.5) | 3 (1.9) | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 1 (0.6) |
| 胸痛 | 0 | 3 (1.9) | 3 (1.5) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 顔面浮腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 疲労 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 異常感 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歩行障害 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) |
| 異常高熱 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低体温 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 1 (2.3) | 2 (1.3) | 3 (1.5) | 6 (3.8) | 1 (2.3) | 2 (1.3) | 3 (1.5) | 4 (2.5) |
| 末梢性浮腫 | 0 | 3 (1.9) | 3 (1.5) | 3 (1.9) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 疼痛 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 発熱 | 1 (2.3) | 2 (1.3) | 3 (1.5) | 14 (8.9) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 口渇 | 1 (2.3) | 4 (2.5) | 5 (2.5) | 3 (1.9) | 0 | 3 (1.9) | 3 (1.5) | 3 (1.9) |
| 末梢腫脹 | 1 (2.3) | 3 (1.9) | 4 (2.0) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 炎症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 副作用 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 5 (11.4) | 22 (14.0) | 27 (13.4) | 31 (19.7) | 1 (2.3) | 9 (5.7) | 10 (5.0) | 10 (6.4) |
| 臨床検査 | | | | | | | | |
| ALT 増加 | 3 (6.8) | 13 (8.3) | 16 (8.0) | 8 (5.1) | 2 (4.5) | 10 (6.4) | 12 (6.0) | 3 (1.9) |
| アンモニア増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AST 増加 | 2 (4.5) | 7 (4.5) | 9 (4.5) | 11 (7.0) | 2 (4.5) | 6 (3.8) | 8 (4.0) | 4 (2.5) |
| 血中アルブミン減少 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 血中コレステロール減少 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 血中コレステロール増加 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 2 (1.3) | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.6) |
| 血中 CK 増加 | 0 | 12 (7.6) | 12 (6.0) | 11 (7.0) | 0 | 5 (3.2) | 5 (2.5) | 4 (2.5) |
| 血中クレアチニン増加 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 2 (1.3) | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 0 |
| 血中インスリン増加 | 0 | 5 (3.2) | 5 (2.5) | 3 (1.9) | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 0 |
| 血圧上昇 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中プロラクチン異常 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 血中プロラクチン増加 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 8 (5.1) | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 6 (3.8) |
| 血中トリグリセリド増加 | 1 (2.3) | 2 (1.3) | 3 (1.5) | 1 (0.6) | 1 (2.3) | 1 (0.6) | 2 (1.0) | 0 |
| 体温低下 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心電図 QT 延長 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 好酸球数増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| γ-GTP 増加 | 2 (4.5) | 6 (3.8) | 8 (4.0) | 3 (1.9) | 1 (2.3) | 4 (2.5) | 5 (2.5) | 3 (1.9) |
| グリコヘモグロビン増加 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 3 (1.9) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) |
| 尿中血陽性 | 0 | 4 (2.5) | 4 (2.0) | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |

ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、
CK=クレアチンホスホキナーゼ、γ-GTP=γ-グルタミルトランスフェラーゼ

## 表 2.7.4-177 全ての有害事象及び副作用発現率（P06125、P06238）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | 有害事象 | | | | 副作用 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | P06125 試験 | | | P06238 試験 | P06125 試験 | | | P06238 試験 |
| | アセナピン | | | アセナピン | アセナピン | | | アセナピン |
| | Plc-5/10 mg BID[a] (N=44) | Asn-5/10 mg BID[*,b] (N=157) | 5-10 mg BID[*,c] (N=201) | 5/10 mg BID (N=157) | Plc-5/10 mg BID[a] (N=44) | Asn-5/10 mg BID[*,b] (N=157) | 5/10 mg BID[*,c] (N=201) | 5-10 mg BID (N=157) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *臨床検査（続き）* | | | | | | | | |
| 脂質異常 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 脂質増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 低比重リポ蛋白増加 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 好中球数増加 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血小板数異常 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血小板数減少 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 総蛋白減少 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 尿蛋白 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 体重減少 | 1 (2.3) | 7 (4.5) | 8 (4.0) | 12 (7.6) | 0 | 3 (1.9) | 3 (1.5) | 2 (1.3) |
| 体重増加 | 7 (15.9) | 27 (17.2) | 34 (16.9) | 20 (12.7) | 4 (9.1) | 18 (11.5) | 22 (10.9) | 13 (8.3) |
| 白血球数減少 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 3 (1.9) | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.6) |
| 白血球数増加 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿中蛋白陽性 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) |
| 血中 ALP 増加 | 1 (2.3) | 2 (1.3) | 3 (1.5) | 3 (1.9) | 1 (2.3) | 1 (0.6) | 2 (1.0) | 2 (1.3) |
| ウエスト周囲径増加 | 1 (2.3) | 1 (0.6) | 2 (1.0) | 0 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 神経特異性エノラーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 9 (20.5) | 65 (41.4) | 74 (36.8) | 58 (36.9) | 6 (13.6) | 40 (25.5) | 46 (22.9) | 31 (19.7) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | | | | | | | |
| 節足動物刺傷 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 転倒 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 10 (6.4) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) |
| 手骨折 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頭部損傷 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 裂傷 | 0 | 0 | 0 | 6 (3.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 靭帯捻挫 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 爪裂離 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 交通事故 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 引っかき傷 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯牙損傷 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔内損傷 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 擦過傷 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 挫傷 | 0 | 3 (1.9) | 3 (1.5) | 10 (6.4) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 熱傷 | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.0) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 四肢損傷 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 咽頭損傷 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚擦過傷 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 骨挫傷 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 熱中症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 爪損傷 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼瞼損傷 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 妊娠時曝露 | 1 (2.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼瞼挫傷 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 1 (2.3) | 14 (8.9) | 15 (7.5) | 29 (18.5) | 0 | 0 | 0 | 3 (1.9) |
| 社会環境 | | | | | | | | |
| タンニング | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |

Source: FDE351CTD274-002-1AE_2.xls、FDE351CTD274-002-2ADR_2.xls、DE352SAP4-4-1-2-1AE_2.xls、DE352SAP4-4-1-2-2ADR_2.xls

Plc=プラセボ、Asn=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

ALP=アルカリホスファターゼ

* 集計には P06124 試験で発現した有害事象を含む

a) P06125 試験からアセナピンを投与（P06124 試験のプラセボ群）

b) P06124 試験からアセナピンを継続投与

c) Plc-5/10 mg BID 及び Asn-5/10 mg BID の合計

### 2.7.4.7.2.1.3 アセナピン投与中に発現した全ての有害事象及び副作用発現率（P06124、P06125、P06238 試験）

### 表 2.7.4-178 アセナピン投与中に発現した全ての有害事象及び副作用発現率（P06124、P06125、P06238 試験）

| 器官別大分類 | 基本語 | 有害事象 | 副作用 |
|---|---|---|---|
| | | アセナピン 5-10 mg BID [a)] (N=557) | アセナピン 5-10 mg BID [a)] (N=557) |
| | | n (%) | n (%) |
| 合計 | | 503 (90.3) | 369 (66.2) |
| 感染症および寄生虫症 | 気管支炎 | 3 (0.5) | 0 |
| | 蜂巣炎 | 4 (0.7) | 1 (0.2) |
| | 結膜炎 | 8 (1.4) | 0 |
| | 膀胱炎 | 1 (0.2) | 0 |
| | 毛包炎 | 1 (0.2) | 0 |
| | 真菌性爪囲炎 | 1 (0.2) | 0 |
| | 胃腸炎 | 6 (1.1) | 0 |
| | 消化管感染 | 1 (0.2) | 0 |
| | 歯肉炎 | 2 (0.4) | 0 |
| | 麦粒腫 | 3 (0.5) | 0 |
| | 感染 | 1 (0.2) | 0 |
| | インフルエンザ | 3 (0.5) | 0 |
| | 鼻咽頭炎 | 93 (16.7) | 0 |
| | 爪真菌症 | 2 (0.4) | 0 |
| | 口腔カンジダ症 | 1 (0.2) | 0 |
| | 外耳炎 | 4 (0.7) | 0 |
| | 爪囲炎 | 1 (0.2) | 0 |
| | 歯冠周囲炎 | 1 (0.2) | 0 |
| | 歯周炎 | 4 (0.7) | 0 |
| | 咽頭炎 | 4 (0.7) | 0 |
| | 肺炎 | 8 (1.4) | 1 (0.2) |
| | 歯髄炎 | 1 (0.2) | 0 |
| | 副鼻腔炎 | 1 (0.2) | 0 |
| | 皮膚感染 | 1 (0.2) | 0 |
| | 足部白癬 | 9 (1.6) | 0 |
| | 上気道感染 | 13 (2.3) | 0 |
| | 尿路感染 | 3 (0.5) | 0 |
| | 腟感染 | 2 (0.4) | 0 |
| | 外陰部腟炎 | 1 (0.2) | 0 |
| | 四肢膿瘍 | 1 (0.2) | 0 |
| | 白癬感染 | 3 (0.5) | 0 |
| | 腹部膿瘍 | 1 (0.2) | 0 |
| | 化膿 | 1 (0.2) | 0 |
| | ダニ皮膚炎 | 1 (0.2) | 0 |
| | 口腔ヘルペス | 3 (0.5) | 0 |
| | 感染性皮膚嚢腫 | 1 (0.2) | 0 |
| | 小計 | 149 (26.8) | 2 (0.4) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 膀胱新生物 | 1 (0.2) | 0 |
| | プロラクチン産生腫瘍 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 皮膚乳頭腫 | 2 (0.4) | 0 |
| | 遠隔転移を伴う肺癌 | 1 (0.2) | 0 |
| | 小計 | 5 (0.9) | 1 (0.2) |
| 血液およびリンパ系障害 | 貧血 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| | リンパ節症 | 1 (0.2) | 0 |
| | 小計 | 3 (0.5) | 1 (0.2) |

表 2.7.4-178 アセナピン投与中に発現した全ての有害事象及び副作用発現率（P06124、P06125、P06238 試験）（続き）

| 器官別大分類 | 基本語 | 有害事象 | 副作用 |
|---|---|---|---|
| | | アセナピン 5-10 mg BID [a] (N=557) | アセナピン 5-10 mg BID [a] (N=557) |
| | | n (%) | n (%) |
| 免疫系障害 | 季節性アレルギー | 1 (0.2) | 0 |
| | 小計 | 1 (0.2) | 0 |
| 内分泌障害 | 副腎機能不全 | 1 (0.2) | 0 |
| | 高プロラクチン血症 | 13 (2.3) | 12 (2.2) |
| | 小計 | 14 (2.5) | 12 (2.2) |
| 代謝および栄養障害 | 脱水 | 1 (0.2) | 0 |
| | 糖尿病 | 7 (1.3) | 1 (0.2) |
| | 痛風 | 1 (0.2) | 0 |
| | 高コレステロール血症 | 1 (0.2) | 0 |
| | 過食 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 高トリグリセリド血症 | 4 (0.7) | 1 (0.2) |
| | 低ナトリウム血症 | 3 (0.5) | 1 (0.2) |
| | 食欲亢進 | 4 (0.7) | 3 (0.5) |
| | 多飲症 | 4 (0.7) | 1 (0.2) |
| | 水中毒 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| | 代謝障害 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| | 脂質異常症 | 4 (0.7) | 2 (0.4) |
| | 高インスリン血症 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| | 栄養障害 | 1 (0.2) | 0 |
| | 食欲減退 | 5 (0.9) | 2 (0.4) |
| | 高脂血症 | 10 (1.8) | 5 (0.9) |
| | 2 型糖尿病 | 1 (0.2) | 0 |
| | 小計 | 46 (8.3) | 19 (3.4) |
| 精神障害 | 攻撃性 | 5 (0.9) | 4 (0.7) |
| | 激越 | 11 (2.0) | 6 (1.1) |
| | 不安 | 14 (2.5) | 4 (0.7) |
| | 自殺既遂 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| | 妄想 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| | 抑うつ気分 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| | うつ病 | 1 (0.2) | 0 |
| | 脱抑制 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 不快気分 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 摂食障害 | 1 (0.2) | 0 |
| | 幻聴 | 3 (0.5) | 1 (0.2) |
| | 軽躁 | 1 (0.2) | 0 |
| | 不眠症 | 51 (9.2) | 14 (2.5) |
| | 易刺激性 | 3 (0.5) | 2 (0.4) |
| | 気分動揺 | 2 (0.4) | 2 (0.4) |
| | 強迫観念 | 1 (0.2) | 0 |
| | パニック発作 | 3 (0.5) | 3 (0.5) |
| | 落ち着きのなさ | 8 (1.4) | 4 (0.7) |
| | 統合失調症 | 116 (20.8) | 62 (11.1) |
| | 睡眠障害 | 7 (1.3) | 2 (0.4) |
| | 身体表現性心血管系障害 | 1 (0.2) | 0 |
| | ストレス | 1 (0.2) | 0 |
| | 自殺念慮 | 4 (0.7) | 2 (0.4) |
| | 無為 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 抑うつ症状 | 1 (0.2) | 0 |
| | 退行行動 | 1 (0.2) | 0 |
| | 強迫反すう症 | 1 (0.2) | 0 |

表 2.7.4-178 アセナピン投与中に発現した全ての有害事象及び副作用発現率（P06124、P06125、P06238 試験）（続き）

| 器官別大分類 | 基本語 | 有害事象 | 副作用 |
|---|---|---|---|
| | | アセナピン 5-10 mg BID [a] (N=557) | アセナピン 5-10 mg BID [a] (N=557) |
| | | n (%) | n (%) |
| *精神障害（続き）* | 異常行動 | 1 (0.2) | 0 |
| | 自傷行動 | 1 (0.2) | 0 |
| | 早朝覚醒型不眠症 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| | 小計 | 200 (35.9) | 97 (17.4) |
| 神経系障害 | 味覚消失 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | アカシジア | 52 (9.3) | 47 (8.4) |
| | 意識変容状態 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| | 運動緩慢 | 5 (0.9) | 5 (0.9) |
| | 灼熱感 | 2 (0.4) | 0 |
| | 痙攣 | 5 (0.9) | 3 (0.5) |
| | 注意力障害 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 浮動性めまい | 39 (7.0) | 29 (5.2) |
| | 構語障害 | 4 (0.7) | 3 (0.5) |
| | 味覚異常 | 15 (2.7) | 13 (2.3) |
| | ジスキネジア | 5 (0.9) | 4 (0.7) |
| | ジストニア | 7 (1.3) | 5 (0.9) |
| | 錐体外路障害 | 40 (7.2) | 35 (6.3) |
| | 頭痛 | 46 (8.3) | 6 (1.1) |
| | 過眠症 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 感覚鈍麻 | 5 (0.9) | 2 (0.4) |
| | 味覚減退 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 記憶障害 | 2 (0.4) | 0 |
| | 片頭痛 | 1 (0.2) | 0 |
| | 悪性症候群 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 錯感覚 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | パーキンソニズム | 7 (1.3) | 7 (1.3) |
| | 外傷後頭痛 | 1 (0.2) | 0 |
| | 鎮静 | 19 (3.4) | 17 (3.1) |
| | 傾眠 | 80 (14.4) | 72 (12.9) |
| | くも膜下出血 | 1 (0.2) | 0 |
| | 失神 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 遅発性ジスキネジア | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 舌の麻痺 | 5 (0.9) | 5 (0.9) |
| | 振戦 | 21 (3.8) | 16 (2.9) |
| | パーキンソン歩行 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 下肢静止不能症候群 | 3 (0.5) | 0 |
| | 口下顎ジストニア | 2 (0.4) | 2 (0.4) |
| | 蘇生後脳症 | 1 (0.2) | 0 |
| | 兎の口症候群 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 小計 | 254 (45.6) | 208 (37.3) |
| 眼障害 | 調節障害 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 眼精疲労 | 3 (0.5) | 0 |
| | 眼瞼痙攣 | 1 (0.2) | 0 |
| | 白内障 | 1 (0.2) | 0 |
| | 眼乾燥 | 6 (1.1) | 0 |
| | 眼脂 | 1 (0.2) | 0 |
| | 眼出血 | 1 (0.2) | 0 |
| | 眼痛 | 2 (0.4) | 2 (0.4) |

表 2.7.4-178 アセナピン投与中に発現した全ての有害事象及び副作用発現率（P06124、P06125、P06238 試験）（続き）

| 器官別大分類 | 基本語 | 有害事象 | 副作用 |
|---|---|---|---|
| | | アセナピン 5-10 mg BID [a)] (N=557) | アセナピン 5-10 mg BID [a)] (N=557) |
| | | n (%) | n (%) |
| *眼障害（続き）* | 眼瞼浮腫 | 1 (0.2) | 0 |
| | 流涙増加 | 1 (0.2) | 0 |
| | 眼充血 | 1 (0.2) | 0 |
| | 眼球回転発作 | 3 (0.5) | 3 (0.5) |
| | 霧視 | 4 (0.7) | 2 (0.4) |
| | 眼球乾燥症 | 1 (0.2) | 0 |
| | 眼そう痒症 | 3 (0.5) | 0 |
| | 小計 | 29 (5.2) | 8 (1.4) |
| 耳および迷路障害 | 耳出血 | 1 (0.2) | 0 |
| | 耳管開放 | 1 (0.2) | 0 |
| | 乗物酔い | 1 (0.2) | 0 |
| | 耳鳴 | 2 (0.4) | 0 |
| | 回転性めまい | 1 (0.2) | 0 |
| | 小計 | 6 (1.1) | 0 |
| 心臓障害 | 不整脈 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| | 徐脈 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| | 心肺停止 | 1 (0.2) | 0 |
| | 動悸 | 8 (1.4) | 4 (0.7) |
| | 洞性不整脈 | 1 (0.2) | 0 |
| | 洞性徐脈 | 3 (0.5) | 3 (0.5) |
| | 頻脈 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| | 心不快感 | 1 (0.2) | 0 |
| | 左房拡張 | 1 (0.2) | 0 |
| | 小計 | 21 (3.8) | 10 (1.8) |
| 血管障害 | 血圧変動 | 2 (0.4) | 0 |
| | 潮紅 | 1 (0.2) | 0 |
| | 高血圧 | 10 (1.8) | 4 (0.7) |
| | 低血圧 | 5 (0.9) | 2 (0.4) |
| | リンパ浮腫 | 1 (0.2) | 0 |
| | コントロール不良の血圧 | 1 (0.2) | 0 |
| | ほてり | 1 (0.2) | 0 |
| | 小計 | 21 (3.8) | 6 (1.1) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 窒息 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| | 誤嚥 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| | 喘息 | 2 (0.4) | 0 |
| | 慢性気管支炎 | 1 (0.2) | 0 |
| | 息詰まり | 1 (0.2) | 0 |
| | 咳嗽 | 9 (1.6) | 1 (0.2) |
| | 呼吸困難 | 4 (0.7) | 3 (0.5) |
| | 鼻出血 | 4 (0.7) | 0 |
| | 鼻閉 | 2 (0.4) | 0 |
| | 鼻の炎症 | 1 (0.2) | 0 |
| | 誤嚥性肺炎 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| | アレルギー性鼻炎 | 5 (0.9) | 0 |
| | 鼻漏 | 4 (0.7) | 0 |
| | いびき | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 頻呼吸 | 1 (0.2) | 0 |
| | 喘鳴 | 1 (0.2) | 0 |

表 2.7.4-178 アセナピン投与中に発現した全ての有害事象及び副作用発現率（P06124、P06125、P06238 試験）（続き）

| 器官別大分類 | 基本語 | 有害事象 | 副作用 |
|---|---|---|---|
| | | アセナピン 5-10 mg BID [a] (N=557) | アセナピン 5-10 mg BID [a] (N=557) |
| | | n (%) | n (%) |
| *呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）* | 上気道の炎症 | 3 (0.5) | 0 |
| | 喉頭不快感 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 口腔咽頭不快感 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 口腔咽頭痛 | 6 (1.1) | 0 |
| | 小計 | 47 (8.4) | 10 (1.8) |
| 胃腸障害 | 腹部不快感 | 12 (2.2) | 4 (0.7) |
| | 腹部膨満 | 2 (0.4) | 0 |
| | 腹痛 | 7 (1.3) | 0 |
| | 下腹部痛 | 1 (0.2) | 0 |
| | 上腹部痛 | 8 (1.4) | 0 |
| | 裂肛 | 2 (0.4) | 0 |
| | 口唇炎 | 4 (0.7) | 1 (0.2) |
| | 慢性胃炎 | 2 (0.4) | 0 |
| | 便秘 | 48 (8.6) | 18 (3.2) |
| | 齲歯 | 6 (1.1) | 0 |
| | 下痢 | 25 (4.5) | 1 (0.2) |
| | 口内乾燥 | 3 (0.5) | 1 (0.2) |
| | 消化不良 | 10 (1.8) | 0 |
| | 嚥下障害 | 3 (0.5) | 2 (0.4) |
| | 小腸炎 | 1 (0.2) | 0 |
| | 腸炎 | 2 (0.4) | 0 |
| | 便失禁 | 2 (0.4) | 0 |
| | 放屁 | 1 (0.2) | 0 |
| | 食中毒 | 1 (0.2) | 0 |
| | 胃炎 | 3 (0.5) | 0 |
| | 胃食道逆流性疾患 | 4 (0.7) | 0 |
| | 胃腸障害 | 2 (0.4) | 0 |
| | 歯肉出血 | 1 (0.2) | 0 |
| | 舌炎 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 舌痛 | 5 (0.9) | 4 (0.7) |
| | 痔核 | 8 (1.4) | 1 (0.2) |
| | イレウス | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| | 腸閉塞 | 1 (0.2) | 0 |
| | 過敏性腸症候群 | 1 (0.2) | 0 |
| | 口唇乾燥 | 1 (0.2) | 0 |
| | 口腔内潰瘍形成 | 4 (0.7) | 1 (0.2) |
| | 悪心 | 17 (3.1) | 6 (1.1) |
| | 口腔内不快感 | 6 (1.1) | 6 (1.1) |
| | 口腔内痛 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 消化性潰瘍 | 1 (0.2) | 0 |
| | 歯周病 | 4 (0.7) | 0 |
| | 肛門周囲痛 | 2 (0.4) | 0 |
| | 流涎過多 | 19 (3.4) | 16 (2.9) |
| | 口内炎 | 10 (1.8) | 0 |
| | 舌腫脹 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 舌血腫 | 1 (0.2) | 0 |
| | 舌潰瘍 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| | 歯痛 | 20 (3.6) | 0 |

表 2.7.4-178 アセナピン投与中に発現した全ての有害事象及び副作用発現率（P06124、P06125、P06238 試験）（続き）

| 器官別大分類 | 基本語 | 有害事象 | 副作用 |
|---|---|---|---|
| | | アセナピン 5-10 mg BID [a] (N=557) | アセナピン 5-10 mg BID [a] (N=557) |
| | | n (%) | n (%) |
| *胃腸障害（続き）* | 上部消化管出血 | 1 (0.2) | 0 |
| | 嘔吐 | 32 (5.7) | 7 (1.3) |
| | 口唇出血 | 1 (0.2) | 0 |
| | 口の感覚鈍麻 | 57 (10.2) | 56 (10.1) |
| | 口の錯感覚 | 8 (1.4) | 6 (1.1) |
| | 弛緩歯 | 1 (0.2) | 0 |
| | 舌色素沈着 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 口腔腫脹 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 小計 | 234 (42.0) | 109 (19.6) |
| 肝胆道系障害 | 胆石症 | 1 (0.2) | 0 |
| | 肝嚢胞 | 1 (0.2) | 0 |
| | 肝機能異常 | 9 (1.6) | 7 (1.3) |
| | 脂肪肝 | 3 (0.5) | 0 |
| | 慢性持続性肝炎 | 1 (0.2) | 0 |
| | 中毒性肝炎 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 肝腫大 | 1 (0.2) | 0 |
| | 胆嚢ポリープ | 2 (0.4) | 0 |
| | 小計 | 16 (2.9) | 8 (1.4) |
| 皮膚および皮下組織障害 | ざ瘡 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| | 脱毛症 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 円形脱毛症 | 2 (0.4) | 0 |
| | 水疱 | 3 (0.5) | 0 |
| | 冷汗 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 褥瘡性潰瘍 | 3 (0.5) | 0 |
| | 皮膚嚢腫 | 1 (0.2) | 0 |
| | 皮膚炎 | 4 (0.7) | 0 |
| | アレルギー性皮膚炎 | 3 (0.5) | 1 (0.2) |
| | アトピー性皮膚炎 | 2 (0.4) | 0 |
| | 接触性皮膚炎 | 5 (0.9) | 0 |
| | 薬疹 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| | 皮膚乾燥 | 6 (1.1) | 0 |
| | 異汗性湿疹 | 2 (0.4) | 2 (0.4) |
| | 湿疹 | 24 (4.3) | 1 (0.2) |
| | 皮脂欠乏性湿疹 | 1 (0.2) | 0 |
| | 紅斑 | 5 (0.9) | 0 |
| | 結節性紅斑 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 多汗症 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 過角化 | 11 (2.0) | 0 |
| | 嵌入爪 | 1 (0.2) | 0 |
| | 掌蹠角皮症 | 1 (0.2) | 0 |
| | 光線過敏性反応 | 1 (0.2) | 0 |
| | 痒疹 | 1 (0.2) | 0 |
| | そう痒症 | 12 (2.2) | 2 (0.4) |
| | 発疹 | 11 (2.0) | 1 (0.2) |
| | そう痒性皮疹 | 1 (0.2) | 0 |
| | 小水疱性皮疹 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 脂漏性皮膚炎 | 1 (0.2) | 0 |
| | 皮膚びらん | 1 (0.2) | 0 |

表 2.7.4-178 アセナピン投与中に発現した全ての有害事象及び副作用発現率（P06124、P06125、P06238 試験）（続き）

| 器官別大分類 | 基本語 | 有害事象 | 副作用 |
|---|---|---|---|
| | | アセナピン 5-10 mg BID [a] (N=557) | アセナピン 5-10 mg BID [a] (N=557) |
| | | n (%) | n (%) |
| *皮膚および皮下組織障害（続き）* | 皮膚剥脱 | 2 (0.4) | 0 |
| | 顔面腫脹 | 2 (0.4) | 0 |
| | 蕁麻疹 | 4 (0.7) | 0 |
| | 全身性そう痒症 | 2 (0.4) | 0 |
| | 小水疱性湿疹 | 2 (0.4) | 2 (0.4) |
| | 小計 | 97 (17.4) | 10 (1.8) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 関節痛 | 10 (1.8) | 1 (0.2) |
| | 背部痛 | 24 (4.3) | 1 (0.2) |
| | 側腹部痛 | 1 (0.2) | 0 |
| | 単関節炎 | 1 (0.2) | 0 |
| | 筋固縮 | 5 (0.9) | 5 (0.9) |
| | 筋骨格痛 | 8 (1.4) | 0 |
| | 筋肉痛 | 11 (2.0) | 1 (0.2) |
| | 頚部痛 | 3 (0.5) | 0 |
| | 四肢痛 | 15 (2.7) | 1 (0.2) |
| | 関節周囲炎 | 2 (0.4) | 0 |
| | 変形性脊椎症 | 2 (0.4) | 0 |
| | 筋膜疼痛症候群 | 1 (0.2) | 0 |
| | 筋緊張 | 2 (0.4) | 2 (0.4) |
| | 椎間板突出 | 1 (0.2) | 0 |
| | 筋骨格系胸痛 | 1 (0.2) | 0 |
| | 筋骨格硬直 | 6 (1.1) | 1 (0.2) |
| | 筋骨格不快感 | 2 (0.4) | 0 |
| | 四肢不快感 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 小計 | 86 (15.4) | 12 (2.2) |
| 腎および尿路障害 | 尿管結石 | 1 (0.2) | 0 |
| | 尿路結石 | 1 (0.2) | 0 |
| | 排尿困難 | 2 (0.4) | 0 |
| | 腎結石症 | 2 (0.4) | 0 |
| | 神経因性膀胱 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 夜間頻尿 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 頻尿 | 4 (0.7) | 1 (0.2) |
| | 尿失禁 | 2 (0.4) | 0 |
| | 腎機能障害 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 小計 | 15 (2.7) | 4 (0.7) |
| 生殖系および乳房障害 | 無月経 | 1 (0.2) | 0 |
| | 月経困難症 | 6 (1.1) | 0 |
| | 閉経期症状 | 1 (0.2) | 0 |
| | 月経過多 | 1 (0.2) | 0 |
| | 不規則月経 | 2 (0.4) | 2 (0.4) |
| | 不正子宮出血 | 1 (0.2) | 0 |
| | 陰嚢腫脹 | 1 (0.2) | 0 |
| | 腟分泌物 | 1 (0.2) | 0 |
| | 乳房障害 | 1 (0.2) | 0 |
| | 乳汁分泌障害 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| | 陰嚢血瘤 | 1 (0.2) | 0 |
| | 小計 | 15 (2.7) | 3 (0.5) |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 表皮融解 | 2 (0.4) | 0 |
| | 小計 | 2 (0.4) | 0 |

表 2.7.4-178 アセナピン投与中に発現した全ての有害事象及び副作用発現率（P06124、P06125、P06238 試験）（続き）

| 器官別大分類 | 基本語 | 有害事象 | 副作用 |
|---|---|---|---|
| | | アセナピン 5-10 mg BID [a] (N=557) | アセナピン 5-10 mg BID [a] (N=557) |
| | | n (%) | n (%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 無力症 | 4 (0.7) | 2 (0.4) |
| | 胸部不快感 | 7 (1.3) | 4 (0.7) |
| | 胸痛 | 5 (0.9) | 0 |
| | 死亡 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 顔面浮腫 | 2 (0.4) | 0 |
| | 疲労 | 3 (0.5) | 2 (0.4) |
| | 異常感 | 1 (0.2) | 0 |
| | 歩行障害 | 2 (0.4) | 2 (0.4) |
| | 異常高熱 | 1 (0.2) | 0 |
| | 低体温 | 1 (0.2) | 0 |
| | 倦怠感 | 11 (2.0) | 9 (1.6) |
| | 浮腫 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 末梢性浮腫 | 6 (1.1) | 1 (0.2) |
| | 疼痛 | 2 (0.4) | 0 |
| | 発熱 | 18 (3.2) | 1 (0.2) |
| | 口渇 | 9 (1.6) | 6 (1.1) |
| | 末梢腫脹 | 6 (1.1) | 0 |
| | 炎症 | 1 (0.2) | 0 |
| | 副作用 | 1 (0.2) | 0 |
| | 小計 | 71 (12.7) | 28 (5.0) |
| 臨床検査 | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 27 (4.8) | 18 (3.2) |
| | アンモニア増加 | 1 (0.2) | 0 |
| | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 23 (4.1) | 15 (2.7) |
| | 血中アルブミン減少 | 1 (0.2) | 0 |
| | 血中ビリルビン増加 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 血中コレステロール減少 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 血中コレステロール増加 | 3 (0.5) | 2 (0.4) |
| | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 32 (5.7) | 14 (2.5) |
| | 血中クレアチニン増加 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| | 血中ブドウ糖増加 | 6 (1.1) | 2 (0.4) |
| | 血中インスリン減少 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| | 血中インスリン増加 | 10 (1.8) | 2 (0.4) |
| | 血圧上昇 | 1 (0.2) | 0 |
| | 血中プロラクチン異常 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 血中プロラクチン増加 | 11 (2.0) | 9 (1.6) |
| | 血中トリグリセリド増加 | 6 (1.1) | 4 (0.7) |
| | 体温低下 | 1 (0.2) | 0 |
| | 心電図 QT 延長 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 好酸球数増加 | 2 (0.4) | 2 (0.4) |
| | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 13 (2.3) | 10 (1.8) |
| | グリコヘモグロビン増加 | 4 (0.7) | 2 (0.4) |
| | 尿中血陽性 | 8 (1.4) | 1 (0.2) |
| | 脂質異常 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 脂質増加 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 低比重リポ蛋白増加 | 3 (0.5) | 2 (0.4) |
| | 好中球数増加 | 1 (0.2) | 0 |
| | 血小板数異常 | 1 (0.2) | 0 |
| | 血小板数減少 | 2 (0.4) | 0 |

表 2.7.4-178 アセナピン投与中に発現した全ての有害事象及び副作用発現率（P06124、P06125、P06238 試験）（続き）

| 器官別大分類 | 基本語 | 有害事象 | 副作用 |
|---|---|---|---|
| | | アセナピン 5-10 mg BID [a] (N=557) | アセナピン 5-10 mg BID [a] (N=557) |
| | | n (%) | n (%) |
| *臨床検査（続き）* | 総蛋白減少 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 尿蛋白 | 1 (0.2) | 0 |
| | 体重減少 | 22 (3.9) | 6 (1.1) |
| | 体重増加 | 54 (9.7) | 35 (6.3) |
| | 白血球数減少 | 4 (0.7) | 2 (0.4) |
| | 白血球数増加 | 4 (0.7) | 0 |
| | 尿中蛋白陽性 | 2 (0.4) | 2 (0.4) |
| | 血中アルカリホスファターゼ増加 | 7 (1.3) | 5 (0.9) |
| | ウエスト周囲径増加 | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| | 神経特異性エノラーゼ増加 | 1 (0.2) | 0 |
| | 小計 | 155 (27.8) | 91 (16.3) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 節足動物刺傷 | 1 (0.2) | 0 |
| | 転倒 | 11 (2.0) | 2 (0.4) |
| | 手骨折 | 1 (0.2) | 0 |
| | 頭部損傷 | 1 (0.2) | 0 |
| | 人による咬傷 | 1 (0.2) | 0 |
| | 裂傷 | 7 (1.3) | 0 |
| | 靭帯捻挫 | 2 (0.4) | 0 |
| | 爪裂離 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| | 交通事故 | 1 (0.2) | 0 |
| | 引っかき傷 | 2 (0.4) | 0 |
| | 歯牙損傷 | 1 (0.2) | 0 |
| | 口腔内損傷 | 1 (0.2) | 0 |
| | 擦過傷 | 3 (0.5) | 0 |
| | 挫傷 | 16 (2.9) | 0 |
| | 熱傷 | 3 (0.5) | 0 |
| | 四肢損傷 | 1 (0.2) | 0 |
| | 咽頭損傷 | 1 (0.2) | 0 |
| | 皮膚擦過傷 | 3 (0.5) | 0 |
| | 骨挫傷 | 1 (0.2) | 0 |
| | 熱中症 | 1 (0.2) | 0 |
| | 爪損傷 | 1 (0.2) | 0 |
| | 眼瞼損傷 | 1 (0.2) | 0 |
| | 妊娠時曝露 | 1 (0.2) | 0 |
| | 眼瞼挫傷 | 1 (0.2) | 0 |
| | 小計 | 50 (9.0) | 3 (0.5) |
| 社会環境 | タンニング | 1 (0.2) | 0 |
| | 小計 | 1 (0.2) | 0 |

Source: DE352ISS-CTD274-001_2.xls

a) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量の合計

## 2.7.4.7.2.1.4 程度別の有害事象発現率（P06124 試験）

### 表 2.7.4-179 程度別の有害事象発現率（P06124 試験）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ (N=174) | | | アセナピン | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 5 mg BID (N=175) | | | 10 mg BID (N=181) | | | 5-10 mg BID [a] (N=356) | | |
| | 軽度 | 中等度 | 重度 | 軽度 | 中等度 | 重度 | 軽度 | 中等度 | 重度 | 軽度 | 中等度 | 重度 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 67 (38.5) | 49 (28.2) | 26 (14.9) | 81 (46.3) | 54 (30.9) | 13 (7.4) | 91 (50.3) | 48 (26.5) | 7 (3.9) | 172 (48.3) | 102 (28.7) | 20 (5.6) |
| 感染症および寄生虫症 | | | | | | | | | | | | |
| 蜂巣炎 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 毛包炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 胃腸炎 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 歯肉炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 麦粒腫 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 7 (4.0) | 1 (0.6) | 0 | 12 (6.9) | 1 (0.6) | 0 | 11 (6.1) | 0 | 0 | 23 (6.5) | 1 (0.3) | 0 |
| 爪真菌症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 |
| 外耳炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 |
| 歯冠周囲炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 歯周炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 咽頭炎 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 皮膚感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 足部白癬 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.8) | 0 | 0 |
| 上気道感染 | 6 (3.4) | 2 (1.1) | 0 | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 5 (1.4) | 1 (0.3) | 0 |
| 尿路感染 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 外陰部膣炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| ダニ皮膚炎 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 口腔ヘルペス | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 小計 | 18 (10.3) | 4 (2.3) | 0 | 24 (13.7) | 4 (2.3) | 0 | 18 (9.9) | 1 (0.6) | 0 | 42 (11.8) | 5 (1.4) | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | | | | | | | | | | | | |
| プロラクチン産生腫瘍 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 皮膚乳頭腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 小計 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 |
| 内分泌障害 | | | | | | | | | | | | |
| 副腎機能不全 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 高プロラクチン血症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 |
| 小計 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | | | | | | | | | | | | |
| 糖尿病 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 高コレステロール血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 高カリウム血症 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高トリグリセリド血症 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 3 (0.8) | 0 | 0 |
| 低カルシウム血症 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低血糖症 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低カリウム血症 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 食欲亢進 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 |
| 脂質異常症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 高インスリン血症 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 |
| 食欲減退 | 1 (0.6) | 3 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 高脂血症 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 3 (0.8) | 0 | 0 |
| 小計 | 7 (4.0) | 4 (2.3) | 1 (0.6) | 7 (4.0) | 0 | 0 | 6 (3.3) | 0 | 0 | 13 (3.7) | 0 | 0 |
| 精神障害 | | | | | | | | | | | | |
| 攻撃性 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 0 |
| 激越 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 0 | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 0 | 2 (0.6) | 4 (1.1) | 0 |
| 不安 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 3 (1.7) | 0 | 3 (0.8) | 3 (0.8) | 1 (0.3) |
| 強迫行為 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 錯乱状態 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 妄想 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 抑うつ気分 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 幻聴 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 |
| 不眠症 | 9 (5.2) | 11 (6.3) | 1 (0.6) | 14 (8.0) | 3 (1.7) | 0 | 5 (2.8) | 8 (4.4) | 1 (0.6) | 19 (5.3) | 11 (3.1) | 1 (0.3) |
| 易刺激性 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 気分動揺 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 落ち着きのなさ | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 |
| 統合失調症 | 6 (3.4) | 22 (12.6) | 21 (12.1) | 2 (1.1) | 11 (6.3) | 10 (5.7) | 4 (2.2) | 19 (10.5) | 5 (2.8) | 6 (1.7) | 30 (8.4) | 15 (4.2) |
| 統合失調症、妄想型 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 睡眠障害 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 0 | 2 (0.6) | 3 (0.8) | 0 |
| 自殺企図 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 抑うつ症状 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 精神病性障害 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

## 表 2.7.4-179 程度別の有害事象発現率（P06124 試験）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | 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) | | | アセナピン 5-10 mg BID[a] (N=356) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 軽度 | 中等度 | 重度 | 軽度 | 中等度 | 重度 | 軽度 | 中等度 | 重度 | 軽度 | 中等度 | 重度 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *精神障害（続き）* | | | | | | | | | | | | |
| 早朝覚醒型不眠症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 小計 | 14 (8.0) | 30 (17.2) | 25 (14.4) | 17 (9.7) | 18 (10.3) | 11 (6.3) | 10 (5.5) | 29 (16.0) | 5 (2.8) | 27 (7.6) | 47 (13.2) | 16 (4.5) |
| 神経系障害 | | | | | | | | | | | | |
| 味覚消失 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| アカシジア | 7 (4.0) | 2 (1.1) | 0 | 11 (6.3) | 8 (4.6) | 1 (0.6) | 12 (6.6) | 7 (3.9) | 0 | 23 (6.5) | 15 (4.2) | 1 (0.3) |
| 運動緩慢 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 4 (1.1) | 0 | 0 |
| 灼熱感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 痙攣 | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 3 (0.8) | 0 | 0 |
| 注意力障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 浮動性めまい | 5 (2.9) | 0 | 0 | 6 (3.4) | 1 (0.6) | 0 | 17 (9.4) | 0 | 0 | 23 (6.5) | 1 (0.3) | 0 |
| 体位性めまい | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 構語障害 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 味覚異常 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 4 (2.3) | 1 (0.6) | 0 | 6 (3.3) | 0 | 0 | 10 (2.8) | 1 (0.3) | 0 |
| ジスキネジア | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ジストニア | 2 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 0 |
| てんかん | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 錐体外路障害 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 4 (2.3) | 4 (2.3) | 1 (0.6) | 10 (5.5) | 4 (2.2) | 0 | 14 (3.9) | 8 (2.2) | 1 (0.3) |
| 頭痛 | 10 (5.7) | 1 (0.6) | 0 | 11 (6.3) | 0 | 0 | 8 (4.4) | 2 (1.1) | 0 | 19 (5.3) | 2 (0.6) | 0 |
| 過眠症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 感覚鈍麻 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 3 (0.8) | 0 | 0 |
| 記憶障害 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 錯感覚 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| パーキンソニズム | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 4 (1.1) | 1 (0.3) | 0 |
| 鎮静 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 3 (1.7) | 0 | 6 (3.3) | 3 (1.7) | 0 | 7 (2.0) | 6 (1.7) | 0 |
| 傾眠 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 14 (8.0) | 3 (1.7) | 0 | 18 (9.9) | 4 (2.2) | 0 | 32 (9.0) | 7 (2.0) | 0 |
| くも膜下出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 緊張性頭痛 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 舌の麻痺 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 3 (0.8) | 0 | 0 |
| 振戦 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 4 (2.3) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 5 (1.4) | 2 (0.6) | 0 |
| 下肢静止不能症候群 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 |
| 姿勢反射障害 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口下顎ジストニア | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 兎の口症候群 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 小計 | 32 (18.4) | 10 (5.7) | 0 | 48 (27.4) | 23 (13.1) | 3 (1.7) | 54 (29.8) | 19 (10.5) | 0 | 102 (28.7) | 42 (11.8) | 3 (0.8) |
| 眼障害 | | | | | | | | | | | | |
| 調節障害 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼精疲労 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 白内障 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 眼乾燥 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 |
| 眼瞼紅斑 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 |
| 角膜炎 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼充血 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 霧視 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 3 (0.8) | 0 | 0 |
| 眼球乾燥症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 眼そう痒症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 |
| 眼瞼機能障害 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 10 (5.7) | 0 | 0 | 7 (4.0) | 0 | 0 | 6 (3.3) | 0 | 0 | 13 (3.7) | 0 | 0 |
| 心臓障害 | | | | | | | | | | | | |
| 徐脈 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 期外収縮 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心筋虚血 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 動悸 | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.8) | 0 | 0 |
| 洞性不整脈 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 洞性徐脈 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 頻脈 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 心不快感 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 左房拡張 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 小計 | 4 (2.3) | 2 (1.1) | 0 | 7 (4.0) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 8 (2.2) | 0 | 1 (0.3) |
| 血管障害 | | | | | | | | | | | | |
| 動脈硬化症 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血圧変動 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 高血圧 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 4 (1.1) | 1 (0.3) | 0 |
| 低血圧 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 2 (0.6) | 0 |
| ほてり | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 小計 | 3 (1.7) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 3 (1.7) | 0 | 6 (3.3) | 0 | 0 | 7 (2.0) | 3 (0.8) | 0 |

## 表 2.7.4-179 程度別の有害事象発現率（P06124 試験）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | 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) | | | アセナピン 5-10 mg BID [a] (N=356) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 軽度 | 中等度 | 重度 | 軽度 | 中等度 | 重度 | 軽度 | 中等度 | 重度 | 軽度 | 中等度 | 重度 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | | | | | | | | | |
| 窒息 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 咳嗽 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 |
| 呼吸困難 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 |
| 鼻出血 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻閉 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| アレルギー性鼻炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 |
| 鼻漏 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 喉頭不快感 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 |
| 小計 | 8 (4.6) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 9 (5.0) | 0 | 0 | 10 (2.8) | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | | | | | | | | | | | | |
| 腹部不快感 | 3 (1.7) | 4 (2.3) | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 0 |
| 腹部膨満 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 |
| 腹痛 | 3 (1.7) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 |
| 上腹部痛 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 |
| 口唇炎 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 0 |
| 便秘 | 9 (5.2) | 2 (1.1) | 0 | 10 (5.7) | 0 | 0 | 9 (5.0) | 3 (1.7) | 1 (0.6) | 19 (5.3) | 3 (0.8) | 1 (0.3) |
| 齲歯 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 下痢 | 7 (4.0) | 1 (0.6) | 0 | 6 (3.4) | 0 | 0 | 5 (2.8) | 0 | 0 | 11 (3.1) | 0 | 0 |
| 口内乾燥 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 |
| 消化不良 | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 4 (2.2) | 1 (0.6) | 0 | 7 (2.0) | 1 (0.3) | 0 |
| 腸炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 放屁 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 胃炎 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 舌痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 痔核 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 |
| 口唇乾燥 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 口腔内潰瘍形成 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.8) | 0 | 0 |
| 悪心 | 5 (2.9) | 3 (1.7) | 0 | 5 (2.9) | 0 | 0 | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 7 (2.0) | 1 (0.3) | 0 |
| 口腔内不快感 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 5 (1.4) | 0 | 0 |
| 口腔内痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 肛門周囲痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 流涎過多 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 4 (2.2) | 0 | 0 | 5 (1.4) | 1 (0.3) | 0 |
| 口内炎 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 |
| 歯奇形 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯痛 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 5 (2.9) | 0 | 0 | 5 (2.8) | 0 | 0 | 10 (2.8) | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 6 (3.4) | 0 | 0 | 8 (4.6) | 0 | 0 | 8 (4.4) | 1 (0.6) | 0 | 16 (4.5) | 1 (0.3) | 0 |
| 心窩部不快感 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口の感覚鈍麻 | 6 (3.4) | 0 | 0 | 18 (10.3) | 1 (0.6) | 0 | 15 (8.3) | 2 (1.1) | 0 | 33 (9.3) | 3 (0.8) | 0 |
| 口の錯感覚 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (2.8) | 0 | 0 | 5 (1.4) | 0 | 0 |
| 小計 | 44 (25.3) | 12 (6.9) | 0 | 53 (30.3) | 5 (2.9) | 0 | 59 (32.6) | 9 (5.0) | 1 (0.6) | 112 (31.5) | 14 (3.9) | 1 (0.3) |
| 肝胆道系障害 | | | | | | | | | | | | |
| 肝機能異常 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 6 (1.7) | 0 | 0 |
| 脂肪肝 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 |
| 中毒性肝炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 胆嚢ポリープ | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 小計 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 5 (2.9) | 0 | 0 | 4 (2.2) | 0 | 0 | 9 (2.5) | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | | | | | | | |
| 水疱 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 3 (0.8) | 0 | 0 |
| 冷汗 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| アレルギー性皮膚炎 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| アトピー性皮膚炎 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 |
| 接触性皮膚炎 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 薬疹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 皮膚乾燥 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 3 (0.8) | 0 | 0 |
| 異汗性湿疹 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 |
| 湿疹 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 6 (3.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 6 (1.7) | 1 (0.3) | 0 |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 紅斑 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 結節性紅斑 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 多汗症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 過角化 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 |
| 嵌入爪 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| そう痒症 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.8) | 0 | 0 |

## 表 2.7.4-179 程度別の有害事象発現率（P06124 試験）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | 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) | | | アセナピン 5-10 mg BID[a] (N=356) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 軽度 | 中等度 | 重度 | 軽度 | 中等度 | 重度 | 軽度 | 中等度 | 重度 | 軽度 | 中等度 | 重度 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *皮膚および皮下組織障害（続き）* | | | | | | | | | | | | |
| 紫斑 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 膿疱性乾癬 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 発疹 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 4 (2.2) | 0 | 0 | 7 (2.0) | 0 | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| そう痒性皮疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 皮膚びらん | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 蕁麻疹 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 爪床出血 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 全身性そう痒症 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小水疱性湿疹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 小計 | 15 (8.6) | 4 (2.3) | 0 | 20 (11.4) | 3 (1.7) | 0 | 13 (7.2) | 1 (0.6) | 0 | 33 (9.3) | 4 (1.1) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | | | | | | | | | |
| 関節痛 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 |
| 背部痛 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 3 (1.7) | 1 (0.6) | 0 | 5 (1.4) | 2 (0.6) | 0 |
| 筋固縮 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 |
| 筋力低下 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格痛 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 3 (0.8) | 2 (0.6) | 0 |
| 筋肉痛 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 5 (1.4) | 0 | 0 |
| 頚部痛 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 四肢痛 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 3 (1.7) | 1 (0.6) | 0 | 5 (1.4) | 2 (0.6) | 0 |
| 関節周囲炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 顎関節症候群 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋膜疼痛症候群 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 筋緊張 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 椎間板突出 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 筋骨格硬直 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 0 |
| 筋骨格不快感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 小計 | 13 (7.5) | 0 | 0 | 11 (6.3) | 4 (2.3) | 0 | 15 (8.3) | 3 (1.7) | 0 | 26 (7.3) | 7 (2.0) | 0 |
| 腎および尿路障害 | | | | | | | | | | | | |
| 尿路結石 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 排尿困難 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 神経因性膀胱 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 夜間頻尿 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 頻尿 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 |
| 小計 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 5 (1.4) | 1 (0.3) | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | | | | | | | | | | | | |
| 無月経 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 月経困難症 | 6 (3.4) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 |
| 月経過多 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 不規則月経 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 不正子宮出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 腟分泌物 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 乳汁分泌障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 小計 | 6 (3.4) | 1 (0.6) | 0 | 5 (2.9) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (1.4) | 1 (0.3) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | | | | | | | | |
| 無力症 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 |
| 胸部不快感 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 |
| 胸痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 3 (0.8) | 0 | 0 |
| 不快感 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 顔面浮腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 疲労 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 |
| 歩行障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (2.2) | 0 | 0 | 4 (1.1) | 0 | 0 |
| 浮腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 末梢性浮腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 |
| 疼痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 発熱 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 口渇 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 4 (1.1) | 0 | 0 |
| 末梢腫脹 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 |
| 小計 | 8 (4.6) | 1 (0.6) | 0 | 10 (5.7) | 0 | 0 | 13 (7.2) | 1 (0.6) | 0 | 23 (6.5) | 1 (0.3) | 0 |
| 臨床検査 | | | | | | | | | | | | |
| ALT 増加 | 4 (2.3) | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 4 (2.2) | 2 (1.1) | 0 | 6 (1.7) | 2 (0.6) | 0 |
| AST 増加 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 0 | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 0 |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |

ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

## 表 2.7.4-179 程度別の有害事象発現率（P06124 試験）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | 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) | | | アセナピン 5-10 mg BID[a] (N=356) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 軽度 | 中等度 | 重度 | 軽度 | 中等度 | 重度 | 軽度 | 中等度 | 重度 | 軽度 | 中等度 | 重度 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *臨床検査（続き）* | | | | | | | | | | | | |
| 血中コレステロール増加 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中 CK 増加 | 3 (1.7) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 0 | 10 (5.5) | 2 (1.1) | 0 | 11 (3.1) | 4 (1.1) | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 血中ブドウ糖増加 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 3 (0.8) | 0 | 0 |
| 血中インスリン減少 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 |
| 血中インスリン増加 | 4 (2.3) | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 4 (1.1) | 0 | 0 |
| 血圧上昇 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中プロラクチン異常 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 血中プロラクチン増加 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 血中トリグリセリド増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 3 (0.8) | 0 | 0 |
| 血中尿素増加 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 好酸球数増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| γ-GTP 増加 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 4 (1.1) | 0 | 0 |
| 尿中血陽性 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 1 (0.3) | 2 (0.6) | 0 |
| 脂質異常 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 低比重リポ蛋白増加 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 酸素飽和度低下 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血小板数異常 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 血小板数減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 体重減少 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 4 (1.1) | 0 | 0 |
| 体重増加 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 5 (2.9) | 0 | 0 | 4 (2.2) | 1 (0.6) | 0 | 9 (2.5) | 1 (0.3) | 0 |
| 白血球数増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 尿中蛋白陽性 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中 ALP 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| ウエスト周囲径増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 小計 | 15 (8.6) | 2 (1.1) | 0 | 19 (10.9) | 3 (1.7) | 0 | 24 (13.3) | 6 (3.3) | 0 | 43 (12.1) | 9 (2.5) | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | | | | | | | | | | | |
| 節足動物刺傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 人による咬傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 損傷 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 裂傷 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 靭帯捻挫 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 引っかき傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |
| 歯牙損傷 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 口腔内損傷 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 挫傷 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 3 (0.8) | 1 (0.3) | 0 |
| 熱傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 皮膚擦過傷 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 爪損傷 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 小計 | 10 (5.7) | 0 | 0 | 3 (1.7) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 6 (3.3) | 1 (0.6) | 0 | 9 (2.5) | 2 (0.6) | 1 (0.3) |

Source: DE350SAP4-4-1-3-1AE_2.xls

a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計

CK=クレアチンホスホキナーゼ、γ-GTP=γ-グルタミルトランスフェラーゼ、ALP=アルカリホスファターゼ

### 2.7.4.7.2.2 海外コホート S

**表 2.7.4-180 全ての有害事象発現率（海外コホート S）**

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ | アセナピン | | | | | | Ris | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <5 mg BID [a] | 5 mg BID | 10 mg BID | 5/10 mg BID [b] | 5-10 mg BID [c] | <5-10 mg BID [d] | 3 mg BID | 10-20 mg QD [e] | 4 mg BID |
| | (N=503) | (N=298) | (N=274) | (N=208) | (N=90) | (N=572) | (N=870) | (N=120) | (N=194) | (N=115) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 362 (72.0) | 240 (80.5) | 196 (71.5) | 155 (74.5) | 62 (68.9) | 413 (72.2) | 653 (75.1) | 104 (86.7) | 131 (67.5) | 87 (75.7) |
| 感染症および寄生虫症 | | | | | | | | | | |
| 急性副鼻腔炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 気管支炎 | 4 (0.8) | 3 (1.0) | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 0 | 2 (0.3) | 5 (0.6) | 1 (0.8) | 2 (1.0) | 0 |
| 蜂巣炎 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 結膜炎 | 1 (0.2) | 2 (0.7) | 4 (1.5) | 0 | 1 (1.1) | 5 (0.9) | 7 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 膀胱炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 耳感染 | 1 (0.2) | 1 (0.3) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 1 (0.8) | 1 (0.5) | 0 |
| 膿瘡 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 喉頭蓋炎 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 毛包炎 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 真菌感染 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 皮膚真菌感染 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| せつ | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 胃腸炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| ウイルス性胃腸炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 歯肉炎 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 単純ヘルペス | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| インフルエンザ | 0 | 1 (0.3) | 4 (1.5) | 1 (0.5) | 0 | 5 (0.9) | 6 (0.7) | 3 (2.5) | 0 | 2 (1.7) |
| 迷路炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 喉頭炎 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| シラミ寄生 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 限局性感染 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.2) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 14 (2.8) | 9 (3.0) | 4 (1.5) | 1 (0.5) | 0 | 5 (0.9) | 14 (1.6) | 6 (5.0) | 1 (0.5) | 3 (2.6) |
| 爪真菌症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 精巣炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 中耳炎 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 慢性中耳炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 歯周炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 咽頭炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.7) |
| 毛巣嚢胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 肺炎 | 0 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2) | 2 (1.7) | 0 | 0 |
| 膿尿 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 膿疱性皮疹 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 鼻炎 | 4 (0.8) | 3 (1.0) | 0 | 2 (1.0) | 3 (3.3) | 5 (0.9) | 8 (0.9) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.9) |
| 副鼻腔炎 | 2 (0.4) | 0 | 2 (0.7) | 3 (1.4) | 1 (1.1) | 6 (1.0) | 6 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚感染 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 皮下組織膿瘍 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 足部白癬 | 4 (0.8) | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 1 (0.5) | 0 | 3 (0.5) | 6 (0.7) | 1 (0.8) | 1 (0.5) | 0 |
| 扁桃炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 歯膿瘍 | 1 (0.2) | 1 (0.3) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 結核 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 腸チフス熱 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 上気道感染 | 6 (1.2) | 7 (2.3) | 4 (1.5) | 1 (0.5) | 0 | 5 (0.9) | 12 (1.4) | 4 (3.3) | 4 (2.1) | 1 (0.9) |
| 尿路感染 | 6 (1.2) | 3 (1.0) | 4 (1.5) | 0 | 0 | 4 (0.7) | 7 (0.8) | 4 (3.3) | 0 | 2 (1.7) |
| 腟感染 | 2 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| ウイルス感染 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| ウイルス性咽頭炎 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ウイルス性上気道感染 | 1 (0.2) | 2 (0.7) | 3 (1.1) | 0 | 0 | 3 (0.5) | 5 (0.6) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 外陰部腟カンジダ症 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 口腔感染 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 歯感染 | 1 (0.2) | 1 (0.3) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 0 | 2 (1.0) | 0 |
| 会陰膿瘍 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 癜風 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

## 表 2.7.4-180 全ての有害事象発現率（海外コホート S）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ | アセナピン | | | | | | Ris | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <5 mg BID [a] | 5 mg BID | 10 mg BID | 5/10 mg BID [b] | 5-10 mg BID [c] | <5-10 mg BID [d] | 3 mg BID | 10-20 mg QD [e] | 4 mg BID |
| | (N=503) | (N=298) | (N=274) | (N=208) | (N=90) | (N=572) | (N=870) | (N=120) | (N=194) | (N=115) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *感染症および寄生虫症（続き）* | | | | | | | | | | |
| 眼窩周囲蜂巣炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 感染性嚢腫 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ブドウ球菌感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 白癬感染 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| ウイルス性気道感染 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 梅毒 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 気道感染 | 1 (0.2) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 外陰腟真菌感染 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 口唇感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 口腔ヘルペス | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 56 (11.1) | 40 (13.4) | 36 (13.1) | 19 (9.1) | 8 (8.9) | 63 (11.0) | 103 (11.8) | 28 (23.3) | 16 (8.2) | 14 (12.2) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | | | | | | | | | | |
| 悪性胸腺腫 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | | | | | | | | | | |
| 貧血 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 白血球増加症 | 2 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| リンパ節症 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 血小板増加症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 3 (0.6) | 0 | 1 (0.4) | 3 (1.4) | 0 | 4 (0.7) | 4 (0.5) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 免疫系障害 | | | | | | | | | | |
| 薬物過敏症 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 過敏症 | 1 (0.2) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 季節性アレルギー | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 小計 | 2 (0.4) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.9) |
| 内分泌障害 | | | | | | | | | | |
| 副腎腫瘤 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | | | | | | | | | | |
| 脱水 | 0 | 3 (1.0) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 4 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 糖尿病 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 耐糖能障害 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 高血糖 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 高カリウム血症 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 低血糖症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 低カリウム血症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 食欲亢進 | 3 (0.6) | 5 (1.7) | 7 (2.6) | 0 | 2 (2.2) | 9 (1.6) | 14 (1.6) | 0 | 4 (2.1) | 0 |
| 鉄欠乏 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 高インスリン血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 食欲減退 | 13 (2.6) | 6 (2.0) | 4 (1.5) | 1 (0.5) | 2 (2.2) | 7 (1.2) | 13 (1.5) | 4 (3.3) | 3 (1.5) | 0 |
| 高脂血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 小計 | 17 (3.4) | 17 (5.7) | 12 (4.4) | 2 (1.0) | 6 (6.7) | 20 (3.5) | 37 (4.3) | 4 (3.3) | 8 (4.1) | 4 (3.5) |
| 精神障害 | | | | | | | | | | |
| 異常な夢 | 2 (0.4) | 0 | 2 (0.7) | 0 | 1 (1.1) | 3 (0.5) | 3 (0.3) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 攻撃性 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 0 | 2 (0.3) | 3 (0.3) | 0 | 2 (1.0) | 0 |
| 激越 | 56 (11.1) | 41 (13.8) | 26 (9.5) | 16 (7.7) | 6 (6.7) | 48 (8.4) | 89 (10.2) | 15 (12.5) | 13 (6.7) | 9 (7.8) |
| アルコール乱用 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 不安 | 45 (8.9) | 31 (10.4) | 19 (6.9) | 11 (5.3) | 10 (11.1) | 40 (7.0) | 71 (8.2) | 16 (13.3) | 9 (4.6) | 7 (6.1) |
| 情動鈍麻 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 歯ぎしり | 1 (0.2) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 錯乱状態 | 2 (0.4) | 0 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 妄想 | 3 (0.6) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2) | 2 (1.7) | 0 | 0 |
| 抑うつ気分 | 2 (0.4) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| うつ病 | 3 (0.6) | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.3) | 3 (0.3) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 希死念慮を有するうつ病 | 1 (0.2) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |

## 表 2.7.4-180 全ての有害事象発現率（海外コホート S）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ | アセナピン | | | | | | Ris | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <5 mg BID [a] | 5 mg BID | 10 mg BID | 5/10 mg BID [b] | 5-10 mg BID [c] | <5-10 mg BID [d] | 3 mg BID | 10-20 mg QD [e] | 4 mg BID |
| | (N=503) | (N=298) | (N=274) | (N=208) | (N=90) | (N=572) | (N=870) | (N=120) | (N=194) | (N=115) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *精神障害（続き）* | | | | | | | | | | |
| 失見当識 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 薬物乱用 | 2 (0.4) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 高揚状態 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 幻覚 | 2 (0.4) | 2 (0.7) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 3 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 幻聴 | 0 | 2 (0.7) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 3 (0.3) | 1 (0.8) | 2 (1.0) | 0 |
| 幻嗅 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 幻視 | 1 (0.2) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 混合性幻覚 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 敵意 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 軽躁 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 初期不眠症 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 不眠症 | 66 (13.1) | 47 (15.8) | 43 (15.7) | 31 (14.9) | 10 (11.1) | 84 (14.7) | 131 (15.1) | 25 (20.8) | 19 (9.8) | 16 (13.9) |
| 故意の自傷行為 | 1 (0.2) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 易刺激性 | 3 (0.6) | 4 (1.3) | 6 (2.2) | 3 (1.4) | 1 (1.1) | 10 (1.7) | 14 (1.6) | 2 (1.7) | 1 (0.5) | 0 |
| リビドー減退 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| リビドー亢進 | 2 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 躁病 | 2 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 中期不眠症 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 気分動揺 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 神経過敏 | 1 (0.2) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 悪夢 | 1 (0.2) | 0 | 2 (0.7) | 1 (0.5) | 0 | 3 (0.5) | 3 (0.3) | 3 (2.5) | 0 | 1 (0.9) |
| 強迫性障害 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| パニック発作 | 1 (0.2) | 1 (0.3) | 0 | 2 (1.0) | 0 | 2 (0.3) | 3 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 妄想症 | 2 (0.4) | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.3) | 3 (0.3) | 1 (0.8) | 3 (1.5) | 0 |
| 落ち着きのなさ | 5 (1.0) | 2 (0.7) | 5 (1.8) | 2 (1.0) | 0 | 7 (1.2) | 9 (1.0) | 5 (4.2) | 2 (1.0) | 0 |
| 統合失調感情障害 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 統合失調症 | 28 (5.6) | 29 (9.7) | 6 (2.2) | 13 (6.3) | 3 (3.3) | 22 (3.8) | 51 (5.9) | 5 (4.2) | 2 (1.0) | 8 (7.0) |
| 統合失調症、妄想型 | 10 (2.0) | 11 (3.7) | 8 (2.9) | 2 (1.0) | 1 (1.1) | 11 (1.9) | 22 (2.5) | 2 (1.7) | 5 (2.6) | 4 (3.5) |
| 睡眠障害 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 社会的恐怖 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 身体妄想 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 自殺念慮 | 4 (0.8) | 4 (1.3) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 5 (0.6) | 1 (0.8) | 1 (0.5) | 0 |
| 自殺企図 | 1 (0.2) | 0 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 疑い深さ | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 緊張 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 思考異常 | 2 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 精神状態変化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 自己誘発性嘔吐 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 自傷念慮 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 統合失調症、鑑別不能型 | 1 (0.2) | 2 (0.7) | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 0 | 2 (0.3) | 4 (0.5) | 0 | 2 (1.0) | 0 |
| 抑うつ症状 | 5 (1.0) | 0 | 0 | 2 (1.0) | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.2) | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.9) |
| 感情不安定 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| ディスフェミア | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 白日夢 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| タバコ離脱症状 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 精神障害 | 0 | 0 | 2 (0.7) | 1 (0.5) | 0 | 3 (0.5) | 3 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 異常行動 | 1 (0.2) | 0 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 精神症状 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 睡眠時随伴症 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 精神病性障害 | 12 (2.4) | 11 (3.7) | 8 (2.9) | 5 (2.4) | 2 (2.2) | 15 (2.6) | 26 (3.0) | 5 (4.2) | 7 (3.6) | 1 (0.9) |
| 物質乱用 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 小計 | 178 (35.4) | 126 (42.3) | 91 (33.2) | 69 (33.2) | 23 (25.6) | 183 (32.0) | 309 (35.5) | 51 (42.5) | 49 (25.3) | 32 (27.8) |
| 神経系障害 | | | | | | | | | | |
| アカシジア | 12 (2.4) | 2 (0.7) | 11 (4.0) | 22 (10.6) | 3 (3.3) | 36 (6.3) | 38 (4.4) | 5 (4.2) | 9 (4.6) | 17 (14.8) |
| 運動失調 | 2 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 運動緩慢 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |

## 表 2.7.4-180 全ての有害事象発現率（海外コホート S）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ | アセナピン | | | | | | Ris | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <5 mg BID [a] | 5 mg BID | 10 mg BID | 5/10 mg BID [b] | 5-10 mg BID [c] | <5-10 mg BID [d] | 3 mg BID | 10-20 mg QD [e] | 4 mg BID |
| | (N=503) | (N=298) | (N=274) | (N=208) | (N=90) | (N=572) | (N=870) | (N=120) | (N=194) | (N=115) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *神経系障害（続き）* | | | | | | | | | | |
| 灼熱感 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 歯車様固縮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 協調運動異常 | 0 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 注意力障害 | 2 (0.4) | 1 (0.3) | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 0 | 2 (0.3) | 3 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 浮動性めまい | 25 (5.0) | 28 (9.4) | 18 (6.6) | 7 (3.4) | 1 (1.1) | 26 (4.5) | 54 (6.2) | 14 (11.7) | 11 (5.7) | 2 (1.7) |
| 労作性めまい | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 体位性めまい | 0 | 4 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (0.5) | 2 (1.7) | 0 | 0 |
| よだれ | 2 (0.4) | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 1 (0.5) | 0 | 3 (0.5) | 4 (0.5) | 3 (2.5) | 1 (0.5) | 6 (5.2) |
| 構語障害 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 1 (0.8) | 0 | 3 (2.6) |
| 味覚異常 | 3 (0.6) | 3 (1.0) | 4 (1.5) | 4 (1.9) | 0 | 8 (1.4) | 11 (1.3) | 0 | 2 (1.0) | 1 (0.9) |
| ジスキネジア | 4 (0.8) | 2 (0.7) | 1 (0.4) | 2 (1.0) | 1 (1.1) | 4 (0.7) | 6 (0.7) | 1 (0.8) | 0 | 3 (2.6) |
| ジストニア | 2 (0.4) | 1 (0.3) | 6 (2.2) | 4 (1.9) | 4 (4.4) | 14 (2.4) | 15 (1.7) | 1 (0.8) | 0 | 11 (9.6) |
| 錐体外路障害 | 7 (1.4) | 6 (2.0) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.3) | 8 (0.9) | 3 (2.5) | 1 (0.5) | 0 |
| 蟻走感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 全身性強直性間代性発作 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 頭部不快感 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頭痛 | 83 (16.5) | 75 (25.2) | 32 (11.7) | 20 (9.6) | 18 (20.0) | 70 (12.2) | 145 (16.7) | 25 (20.8) | 27 (13.9) | 5 (4.3) |
| 運動過多 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 過眠症 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 筋緊張亢進 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 感覚鈍麻 | 0 | 2 (0.7) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 3 (0.3) | 0 | 3 (1.5) | 0 |
| 運動低下 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 嗜眠 | 7 (1.4) | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 2 (1.0) | 0 | 4 (0.7) | 7 (0.8) | 5 (4.2) | 0 | 0 |
| 意識消失 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 記憶障害 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 片頭痛 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 運動障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 筋痙直 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 悪性症候群 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 錯感覚 | 0 | 2 (0.7) | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 0 | 2 (0.3) | 4 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| パーキンソニズム | 8 (1.6) | 0 | 9 (3.3) | 7 (3.4) | 1 (1.1) | 17 (3.0) | 17 (2.0) | 0 | 1 (0.5) | 16 (13.9) |
| 失神寸前の状態 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 精神運動亢進 | 2 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 坐骨神経痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 鎮静 | 23 (4.6) | 6 (2.0) | 17 (6.2) | 13 (6.3) | 5 (5.6) | 35 (6.1) | 41 (4.7) | 8 (6.7) | 25 (12.9) | 4 (3.5) |
| 副鼻腔炎に伴う頭痛 | 2 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 傾眠 | 11 (2.2) | 15 (5.0) | 25 (9.1) | 13 (6.3) | 3 (3.3) | 41 (7.2) | 56 (6.4) | 5 (4.2) | 11 (5.7) | 2 (1.7) |
| 会話障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 (1.1) | 2 (0.3) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 失神 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 遅発性ジスキネジア | 1 (0.2) | 2 (0.7) | 0 | 2 (1.0) | 0 | 2 (0.3) | 4 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 側頭葉てんかん | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 振戦 | 7 (1.4) | 5 (1.7) | 5 (1.8) | 9 (4.3) | 1 (1.1) | 15 (2.6) | 20 (2.3) | 0 | 5 (2.6) | 5 (4.3) |
| 平衡障害 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 顔面不全麻痺 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| しかめ面 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 161 (32.0) | 117 (39.3) | 92 (33.6) | 75 (36.1) | 33 (36.7) | 200 (35.0) | 317 (36.4) | 54 (45.0) | 73 (37.6) | 56 (48.7) |
| 眼障害 | | | | | | | | | | |
| 眼の異常感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 眼瞼痙攣 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 2 (1.0) | 0 |
| 眼乾燥 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 0 | 2 (1.0) | 0 |
| 眼瞼湿疹 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼脂 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 眼の炎症 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 眼刺激 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.5) | 2 (2.2) | 3 (0.5) | 3 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 眼痛 | 2 (0.4) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 流涙増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |

## 表 2.7.4-180 全ての有害事象発現率（海外コホート S）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ | アセナピン | | | | | | Ris | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <5 mg BID [a] | 5 mg BID | 10 mg BID | 5/10 mg BID [b] | 5-10 mg BID [c] | <5-10 mg BID [d] | 3 mg BID | 10-20 mg QD [e] | 4 mg BID |
| | (N=503) | (N=298) | (N=274) | (N=208) | (N=90) | (N=572) | (N=870) | (N=120) | (N=194) | (N=115) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *眼障害（続き）* | | | | | | | | | | |
| 眼充血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 眼球回転発作 | 2 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 霧視 | 2 (0.4) | 4 (1.3) | 2 (0.7) | 1 (0.5) | 0 | 3 (0.5) | 7 (0.8) | 4 (3.3) | 1 (0.5) | 0 |
| 視力障害 | 2 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼そう痒症 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 10 (2.0) | 9 (3.0) | 3 (1.1) | 5 (2.4) | 4 (4.4) | 12 (2.1) | 21 (2.4) | 5 (4.2) | 6 (3.1) | 0 |
| 耳および迷路障害 | | | | | | | | | | |
| 耳の障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 耳痛 | 4 (0.8) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 0 | 1 (1.1) | 3 (0.5) | 5 (0.6) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 耳鳴 | 2 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 聴力低下 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 耳垢栓塞 | 0 | 0 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.2) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 耳閉 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 耳不快感 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 小計 | 7 (1.4) | 3 (1.0) | 4 (1.5) | 2 (1.0) | 1 (1.1) | 7 (1.2) | 10 (1.1) | 2 (1.7) | 1 (0.5) | 0 |
| 心臓障害 | | | | | | | | | | |
| 狭心症 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 心房細動 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心房頻脈 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 徐脈 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 左脚ブロック | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 心筋症 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心室内伝導障害 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 動悸 | 2 (0.4) | 1 (0.3) | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 0 | 2 (0.3) | 3 (0.3) | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.9) |
| 心膜炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 洞性不整脈 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 洞性徐脈 | 0 | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 1 (0.5) | 0 | 3 (0.5) | 4 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 洞性頻脈 | 1 (0.2) | 0 | 2 (0.7) | 1 (0.5) | 0 | 3 (0.5) | 3 (0.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 頻脈 | 2 (0.4) | 2 (0.7) | 3 (1.1) | 0 | 0 | 3 (0.5) | 5 (0.6) | 4 (3.3) | 1 (0.5) | 1 (0.9) |
| 心室性頻脈 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 8 (1.6) | 4 (1.3) | 11 (4.0) | 4 (1.9) | 0 | 15 (2.6) | 19 (2.2) | 4 (3.3) | 4 (2.1) | 3 (2.6) |
| 血管障害 | | | | | | | | | | |
| 拡張期高血圧 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 潮紅 | 2 (0.4) | 1 (0.3) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 血腫 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 高血圧 | 6 (1.2) | 4 (1.3) | 6 (2.2) | 7 (3.4) | 0 | 13 (2.3) | 17 (2.0) | 1 (0.8) | 1 (0.5) | 2 (1.7) |
| 低血圧 | 2 (0.4) | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.3) | 3 (0.3) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 起立性低血圧 | 0 | 2 (0.7) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 3 (0.3) | 1 (0.8) | 1 (0.5) | 1 (0.9) |
| 出血 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| ほてり | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 塞栓症 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 虚血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 11 (2.2) | 12 (4.0) | 9 (3.3) | 9 (4.3) | 0 | 18 (3.1) | 30 (3.4) | 4 (3.3) | 2 (1.0) | 3 (2.6) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | | | | | | | |
| 喘息 | 2 (0.4) | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.3) | 3 (0.3) | 1 (0.8) | 1 (0.5) | 0 |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 0 | 0 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 咳嗽 | 14 (2.8) | 13 (4.4) | 6 (2.2) | 4 (1.9) | 2 (2.2) | 12 (2.1) | 25 (2.9) | 4 (3.3) | 3 (1.5) | 1 (0.9) |
| 呼吸困難 | 3 (0.6) | 6 (2.0) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 7 (0.8) | 2 (1.7) | 0 | 1 (0.9) |
| 鼻出血 | 2 (0.4) | 2 (0.7) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 3 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 低酸素症 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 鼻閉 | 9 (1.8) | 11 (3.7) | 6 (2.2) | 2 (1.0) | 1 (1.1) | 9 (1.6) | 20 (2.3) | 6 (5.0) | 2 (1.0) | 1 (0.9) |
| 鼻乾燥 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 湿性咳嗽 | 2 (0.4) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 肺塞栓症 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸障害 | 2 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| アレルギー性鼻炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |

## 表 2.7.4-180 全ての有害事象発現率（海外コホート S）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ | アセナピン | | | | | | Ris | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <5 mg BID [a] | 5 mg BID | 10 mg BID | 5/10 mg BID [b] | 5-10 mg BID [c] | <5-10 mg BID [d] | 3 mg BID | 10-20 mg QD [e] | 4 mg BID |
| | (N=503) | (N=298) | (N=274) | (N=208) | (N=90) | (N=572) | (N=870) | (N=120) | (N=194) | (N=115) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）* | | | | | | | | | | |
| 鼻漏 | 2 (0.4) | 2 (0.7) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 3 (0.3) | 2 (1.7) | 0 | 1 (0.9) |
| 副鼻腔うっ血 | 1 (0.2) | 1 (0.3) | 1 (0.4) | 0 | 2 (2.2) | 3 (0.5) | 4 (0.5) | 1 (0.8) | 1 (0.5) | 0 |
| くしゃみ | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 頻呼吸 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 咽喉刺激感 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 咽喉絞扼感 | 1 (0.2) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 血管運動性鼻炎 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 喘鳴 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 気道うっ血 | 0 | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 1 (0.5) | 0 | 3 (0.5) | 5 (0.6) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 咽頭感覚鈍麻 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 14 (2.8) | 9 (3.0) | 2 (0.7) | 5 (2.4) | 1 (1.1) | 8 (1.4) | 17 (2.0) | 4 (3.3) | 2 (1.0) | 1 (0.9) |
| 小計 | 41 (8.2) | 42 (14.1) | 19 (6.9) | 12 (5.8) | 6 (6.7) | 37 (6.5) | 79 (9.1) | 16 (13.3) | 7 (3.6) | 5 (4.3) |
| 胃腸障害 | | | | | | | | | | |
| 腹部不快感 | 14 (2.8) | 14 (4.7) | 3 (1.1) | 6 (2.9) | 5 (5.6) | 14 (2.4) | 28 (3.2) | 8 (6.7) | 8 (4.1) | 1 (0.9) |
| 腹部膨満 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.5) | 0 |
| 腹痛 | 5 (1.0) | 2 (0.7) | 1 (0.4) | 0 | 1 (1.1) | 2 (0.3) | 4 (0.5) | 2 (1.7) | 0 | 0 |
| 下腹部痛 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 上腹部痛 | 3 (0.6) | 5 (1.7) | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 1 (1.1) | 3 (0.5) | 8 (0.9) | 2 (1.7) | 1 (0.5) | 0 |
| 異常便 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 裂肛 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| アフタ性口内炎 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 口唇炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 便秘 | 29 (5.8) | 19 (6.4) | 18 (6.6) | 8 (3.8) | 5 (5.6) | 31 (5.4) | 50 (5.7) | 7 (5.8) | 15 (7.7) | 3 (2.6) |
| 齲歯 | 2 (0.4) | 0 | 0 | 2 (1.0) | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.2) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 下痢 | 17 (3.4) | 8 (2.7) | 3 (1.1) | 2 (1.0) | 1 (1.1) | 6 (1.0) | 14 (1.6) | 8 (6.7) | 3 (1.5) | 2 (1.7) |
| 口内乾燥 | 9 (1.8) | 4 (1.3) | 8 (2.9) | 3 (1.4) | 1 (1.1) | 12 (2.1) | 16 (1.8) | 5 (4.2) | 10 (5.2) | 2 (1.7) |
| 消化不良 | 25 (5.0) | 26 (8.7) | 12 (4.4) | 8 (3.8) | 5 (5.6) | 25 (4.4) | 51 (5.9) | 13 (10.8) | 10 (5.2) | 4 (3.5) |
| 嚥下障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| おくび | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 放屁 | 4 (0.8) | 4 (1.3) | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 0 | 2 (0.3) | 6 (0.7) | 1 (0.8) | 3 (1.5) | 1 (0.9) |
| 排便回数増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 胃ポリープ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 胃炎 | 0 | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.3) | 3 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 (0.2) | 2 (0.7) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 3 (0.3) | 0 | 2 (1.0) | 0 |
| 歯肉痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 舌痛 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 吐血 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血便排泄 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 痔核 | 3 (0.6) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 裂孔ヘルニア | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 鼠径ヘルニア | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 口唇乾燥 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 口唇腫脹 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0) | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 口腔内潰瘍形成 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 悪心 | 47 (9.3) | 22 (7.4) | 18 (6.6) | 12 (5.8) | 6 (6.7) | 36 (6.3) | 58 (6.7) | 10 (8.3) | 11 (5.7) | 3 (2.6) |
| 口腔粘膜水疱形成 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔粘膜疹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 口腔内痛 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 肛門周囲痛 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 直腸出血 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 流涎過多 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 9 (4.3) | 0 | 10 (1.7) | 10 (1.1) | 0 | 0 | 3 (2.6) |
| 口内炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 舌腫脹 | 0 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 舌障害 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 歯の障害 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 歯痛 | 11 (2.2) | 7 (2.3) | 5 (1.8) | 1 (0.5) | 2 (2.2) | 8 (1.4) | 15 (1.7) | 5 (4.2) | 4 (2.1) | 1 (0.9) |

## 表 2.7.4-180 全ての有害事象発現率（海外コホート S）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ | アセナピン | | | | | | Ris | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <5 mg BID [a] | 5 mg BID | 10 mg BID | 5/10 mg BID [b] | 5-10 mg BID [c] | <5-10 mg BID [d] | 3 mg BID | 10-20 mg QD [e] | 4 mg BID |
| | (N=503) | (N=298) | (N=274) | (N=208) | (N=90) | (N=572) | (N=870) | (N=120) | (N=194) | (N=115) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *胃腸障害（続き）* | | | | | | | | | | |
| 嘔吐 | 25 (5.0) | 15 (5.0) | 10 (3.6) | 15 (7.2) | 4 (4.4) | 29 (5.1) | 44 (5.1) | 8 (6.7) | 6 (3.1) | 2 (1.7) |
| 口唇のひび割れ | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 心窩部不快感 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 糞塊 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 口の感覚鈍麻 | 4 (0.8) | 6 (2.0) | 16 (5.8) | 14 (6.7) | 1 (1.1) | 31 (5.4) | 37 (4.3) | 0 | 0 | 0 |
| 口の錯感覚 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 4 (1.9) | 0 | 4 (0.7) | 5 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| 後天性巨舌症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| びらん性食道炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 肛門直腸不快感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 歯肉の炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 口腔腫脹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 132 (26.2) | 103 (34.6) | 75 (27.4) | 63 (30.3) | 25 (27.8) | 163 (28.5) | 266 (30.6) | 44 (36.7) | 53 (27.3) | 23 (20.0) |
| 肝胆道系障害 | | | | | | | | | | |
| 慢性肝炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | | | | | |
| ざ瘡 | 0 | 2 (0.7) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 3 (0.3) | 1 (0.8) | 1 (0.5) | 0 |
| 脱毛症 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 水疱 | 1 (0.2) | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 冷汗 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 皮膚炎 | 2 (0.4) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| アレルギー性皮膚炎 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| アトピー性皮膚炎 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 薬疹 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 皮膚乾燥 | 3 (0.6) | 1 (0.3) | 1 (0.4) | 0 | 1 (1.1) | 2 (0.3) | 3 (0.3) | 2 (1.7) | 1 (0.5) | 0 |
| 湿疹 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 紅斑 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 毛髪成長異常 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 多汗症 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 2 (1.7) | 0 | 0 |
| 嵌入爪 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 爪の障害 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 寝汗 | 2 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 丘疹 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 光線過敏性反応 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| そう痒症 | 1 (0.2) | 7 (2.3) | 0 | 2 (1.0) | 0 | 2 (0.3) | 9 (1.0) | 1 (0.8) | 2 (1.0) | 2 (1.7) |
| 乾癬 | 2 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 発疹 | 10 (2.0) | 10 (3.4) | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 3 (3.3) | 5 (0.9) | 15 (1.7) | 1 (0.8) | 3 (1.5) | 2 (1.7) |
| そう痒性皮疹 | 0 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 脂漏 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 皮膚剥脱 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚亀裂 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 皮膚色素過剰 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 皮膚刺激 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 皮膚病変 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚潰瘍 | 2 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 顔面腫脹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.9) |
| 全身性そう痒症 | 3 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 手皮膚炎 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 26 (5.2) | 26 (8.7) | 7 (2.6) | 5 (2.4) | 4 (4.4) | 16 (2.8) | 42 (4.8) | 12 (10.0) | 8 (4.1) | 6 (5.2) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | | | | | | | |
| 関節痛 | 4 (0.8) | 3 (1.0) | 4 (1.5) | 1 (0.5) | 0 | 5 (0.9) | 8 (0.9) | 4 (3.3) | 3 (1.5) | 0 |
| 背部痛 | 13 (2.6) | 10 (3.4) | 5 (1.8) | 2 (1.0) | 1 (1.1) | 8 (1.4) | 18 (2.1) | 6 (5.0) | 3 (1.5) | 3 (2.6) |
| 側腹部痛 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 鼡径部痛 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 関節硬直 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.2) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 関節腫脹 | 1 (0.2) | 0 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |

## 表 2.7.4-180 全ての有害事象発現率（海外コホート S）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ | アセナピン | | | | | | Ris | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <5 mg BID [a] | 5 mg BID | 10 mg BID | 5/10 mg BID [b] | 5-10 mg BID [c] | <5-10 mg BID [d] | 3 mg BID | 10-20 mg QD [e] | 4 mg BID |
| | (N=503) | (N=298) | (N=274) | (N=208) | (N=90) | (N=572) | (N=870) | (N=120) | (N=194) | (N=115) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *筋骨格系および結合組織障害（続き）* | | | | | | | | | | |
| 中足骨痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 筋固縮 | 0 | 0 | 3 (1.1) | 5 (2.4) | 1 (1.1) | 9 (1.6) | 9 (1.0) | 1 (0.8) | 0 | 8 (7.0) |
| 筋痙縮 | 4 (0.8) | 2 (0.7) | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 0 | 2 (0.3) | 4 (0.5) | 3 (2.5) | 1 (0.5) | 1 (0.9) |
| 筋攣縮 | 3 (0.6) | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 筋力低下 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 筋骨格痛 | 1 (0.2) | 3 (1.0) | 1 (0.4) | 0 | 1 (1.1) | 2 (0.3) | 5 (0.6) | 1 (0.8) | 1 (0.5) | 2 (1.7) |
| 筋肉痛 | 2 (0.4) | 4 (1.3) | 3 (1.1) | 1 (0.5) | 1 (1.1) | 5 (0.9) | 9 (1.0) | 0 | 4 (2.1) | 0 |
| 頚部痛 | 3 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.5) | 1 (1.1) | 2 (0.3) | 3 (0.3) | 1 (0.8) | 2 (1.0) | 0 |
| 変形性関節症 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 四肢痛 | 10 (2.0) | 5 (1.7) | 5 (1.8) | 2 (1.0) | 4 (4.4) | 11 (1.9) | 16 (1.8) | 4 (3.3) | 4 (2.1) | 0 |
| 顎痛 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 骨膜炎 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 横紋筋融解症 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 斜頚 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 開口障害 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.8) | 2 (1.0) | 0 |
| 関節可動域低下 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 筋緊張 | 2 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 筋骨格系胸痛 | 0 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2) | 0 | 2 (1.0) | 0 |
| 筋骨格硬直 | 9 (1.8) | 10 (3.4) | 5 (1.8) | 5 (2.4) | 1 (1.1) | 11 (1.9) | 21 (2.4) | 6 (5.0) | 4 (2.1) | 2 (1.7) |
| 筋骨格不快感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 小計 | 50 (9.9) | 35 (11.7) | 28 (10.2) | 17 (8.2) | 8 (8.9) | 53 (9.3) | 88 (10.1) | 22 (18.3) | 22 (11.3) | 17 (14.8) |
| 腎および尿路障害 | | | | | | | | | | |
| 排尿困難 | 2 (0.4) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 遺尿 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 糖尿 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 血尿 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 夜間頻尿 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頻尿 | 2 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (2.5) | 3 (1.5) | 1 (0.9) |
| 多尿 | 1 (0.2) | 2 (0.7) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 3 (0.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 尿失禁 | 3 (0.6) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 尿閉 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 尿異常 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 8 (1.6) | 5 (1.7) | 2 (0.7) | 3 (1.4) | 0 | 5 (0.9) | 10 (1.1) | 3 (2.5) | 4 (2.1) | 2 (1.7) |
| 生殖系および乳房障害 | | | | | | | | | | |
| 無月経 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| バルトリン腺炎 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 乳房腫脹 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 月経困難症 | 1 (0.2) | 3 (1.0) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 4 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 射精不能 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 性器発疹 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 女性化乳房 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 不正子宮出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 乳頭痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 性機能不全 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0) | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 精巣痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 子宮痙攣 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腟分泌物 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 腟出血 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 外陰腟不快感 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 外陰腟そう痒症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 勃起不全 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0) | 1 (1.1) | 3 (0.5) | 3 (0.3) | 1 (0.8) | 1 (0.5) | 0 |
| 小計 | 4 (0.8) | 6 (2.0) | 3 (1.1) | 7 (3.4) | 2 (2.2) | 12 (2.1) | 18 (2.1) | 3 (2.5) | 1 (0.5) | 2 (1.7) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | | | | | | |
| 無力症 | 4 (0.8) | 0 | 3 (1.1) | 0 | 0 | 3 (0.5) | 3 (0.3) | 0 | 3 (1.5) | 2 (1.7) |
| 胸部不快感 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 胸痛 | 6 (1.2) | 3 (1.0) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 4 (0.5) | 4 (3.3) | 0 | 0 |

## 表 2.7.4-180 全ての有害事象発現率（海外コホート S）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ | アセナピン | | | | | | Ris | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <5 mg BID [a] | 5 mg BID | 10 mg BID | 5/10 mg BID [b] | 5-10 mg BID [c] | <5-10 mg BID [d] | 3 mg BID | 10-20 mg QD [e] | 4 mg BID |
| | (N=503) | (N=298) | (N=274) | (N=208) | (N=90) | (N=572) | (N=870) | (N=120) | (N=194) | (N=115) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *一般・全身障害および投与部位の状態（続き）* | | | | | | | | | | |
| 悪寒 | 2 (0.4) | 3 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 泣き | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 顔面痛 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 疲労 | 13 (2.6) | 9 (3.0) | 12 (4.4) | 6 (2.9) | 2 (2.2) | 20 (3.5) | 29 (3.3) | 10 (8.3) | 7 (3.6) | 0 |
| 異常感 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 熱感 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| びくびく感 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 高熱 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 低体温 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| インフルエンザ様疾患 | 1 (0.2) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 粘膜乾燥 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 浮腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.7) | 0 | 0 |
| 末梢性浮腫 | 0 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.2) | 3 (0.3) | 2 (1.7) | 1 (0.5) | 0 |
| 疼痛 | 13 (2.6) | 11 (3.7) | 2 (0.7) | 2 (1.0) | 0 | 4 (0.7) | 15 (1.7) | 6 (5.0) | 3 (1.5) | 0 |
| 発熱 | 2 (0.4) | 5 (1.7) | 4 (1.5) | 0 | 0 | 4 (0.7) | 9 (1.0) | 2 (1.7) | 1 (0.5) | 1 (0.9) |
| 不活発 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 圧痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 口渇 | 3 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 活力増進 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 末梢腫脹 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 2 (1.7) | 0 | 0 |
| 炎症 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 非心臓性胸痛 | 1 (0.2) | 0 | 3 (1.1) | 1 (0.5) | 1 (1.1) | 5 (0.9) | 5 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 44 (8.7) | 37 (12.4) | 23 (8.4) | 10 (4.8) | 6 (6.7) | 39 (6.8) | 76 (8.7) | 25 (20.8) | 16 (8.2) | 2 (1.7) |
| 臨床検査 | | | | | | | | | | |
| ALT 増加 | 2 (0.4) | 1 (0.3) | 5 (1.8) | 3 (1.4) | 0 | 8 (1.4) | 9 (1.0) | 0 | 3 (1.5) | 1 (0.9) |
| AST 増加 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 0 | 2 (0.3) | 3 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 血中クロール減少 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中コレステロール増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 血中 CK 増加 | 5 (1.0) | 0 | 4 (1.5) | 4 (1.9) | 0 | 8 (1.4) | 8 (0.9) | 0 | 2 (1.0) | 1 (0.9) |
| 血中ブドウ糖減少 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.4) | 3 (1.4) | 1 (1.1) | 5 (0.9) | 6 (0.7) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 血中カリウム減少 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 血圧低下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 拡張期血圧上昇 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 血圧上昇 | 1 (0.2) | 2 (0.7) | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 0 | 2 (0.3) | 4 (0.5) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 収縮期血圧上昇 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中ナトリウム減少 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中トリグリセリド増加 | 2 (0.4) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 1 (0.8) | 1 (0.5) | 1 (0.9) |
| 体温低下 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 体温上昇 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 心雑音 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 角膜反射低下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 心電図 QT 延長 | 2 (0.4) | 0 | 1 (0.4) | 3 (1.4) | 0 | 4 (0.7) | 4 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 心電図 ST 部分上昇 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| γ-GTP 増加 | 0 | 2 (0.7) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 3 (0.3) | 0 | 2 (1.0) | 1 (0.9) |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| ヘマトクリット増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| ヘモグロビン減少 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 心拍数減少 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心拍数増加 | 3 (0.6) | 2 (0.7) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 3 (0.3) | 3 (2.5) | 0 | 0 |
| 心拍数不整 | 2 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| C 型肝炎抗体陽性 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |

ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、
CK=クレアチンホスホキナーゼ、γ-GTP=γ-グルタミルトランスフェラーゼ

## 表 2.7.4-180 全ての有害事象発現率（海外コホート S）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ | アセナピン | | | | | | Ris | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <5 mg BID [a] | 5 mg BID | 10 mg BID | 5/10 mg BID [b] | 5-10 mg BID [c] | <5-10 mg BID [d] | 3 mg BID | 10-20 mg QD [e] | 4 mg BID |
| | (N=503) | (N=298) | (N=274) | (N=208) | (N=90) | (N=572) | (N=870) | (N=120) | (N=194) | (N=115) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *臨床検査（続き）* | | | | | | | | | | |
| 高比重リポ蛋白減少 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝機能検査異常 | 2 (0.4) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.2) | 2 (1.7) | 2 (1.0) | 1 (0.9) |
| 単球数増加 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 好中球数減少 | 1 (0.2) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 好中球数増加 | 1 (0.2) | 2 (0.7) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 3 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 血小板数減少 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 体重減少 | 1 (0.2) | 1 (0.3) | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 0 | 2 (0.3) | 3 (0.3) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.9) |
| 体重増加 | 2 (0.4) | 0 | 6 (2.2) | 4 (1.9) | 5 (5.6) | 15 (2.6) | 15 (1.7) | 4 (3.3) | 13 (6.7) | 1 (0.9) |
| 白血球数減少 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 白血球数増加 | 2 (0.4) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 尿中白血球陽性 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 3 (2.5) | 0 | 0 |
| 心電図異常 T 波 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 心電図異常 P 波 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 尿中白血球 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿中アンフェタミン陽性 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 心電図再分極異常 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 起立血圧上昇 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 血中 ALP 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 肝酵素上昇 | 4 (0.8) | 3 (1.0) | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 0 | 2 (0.3) | 5 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| 尿検査異常 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 細菌検査 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 34 (6.8) | 20 (6.7) | 26 (9.5) | 21 (10.1) | 8 (8.9) | 55 (9.6) | 75 (8.6) | 13 (10.8) | 22 (11.3) | 6 (5.2) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | | | | | | | | | |
| 節足動物咬傷 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 転倒 | 1 (0.2) | 0 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 大腿骨骨折 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 足骨折 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 人による咬傷 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 損傷 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 裂傷 | 2 (0.4) | 5 (1.7) | 4 (1.5) | 0 | 0 | 4 (0.7) | 9 (1.0) | 0 | 0 | 0 |
| 靭帯捻挫 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 過量投与 | 1 (0.2) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| サンバーン | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 擦過傷 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肉離れ | 2 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 顔面損傷 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 挫傷 | 2 (0.4) | 3 (1.0) | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 1 (1.1) | 3 (0.5) | 6 (0.7) | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 創傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 熱傷 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 腹部損傷 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 骨格損傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 歯牙破折 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.5) | 0 |
| 処置による疼痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 皮膚擦過傷 | 2 (0.4) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.9) |
| 各種物質毒性 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 妊娠時曝露 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| 小計 | 13 (2.6) | 10 (3.4) | 6 (2.2) | 1 (0.5) | 2 (2.2) | 9 (1.6) | 19 (2.2) | 5 (4.2) | 6 (3.1) | 1 (0.9) |
| 外科および内科処置 | | | | | | | | | | |
| 予防 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 抜歯 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.4) | 1 (0.5) | 0 | 2 (0.3) | 3 (0.3) | 0 | 0 | 0 |

Source: DE971_table44_allae_A1.xls、DE971_table45_allae_A1.xls

Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール、ALP=アルカリホスファターゼ

a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計

b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量

c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計

d) アセナピン< 5 mg BID 及び 5-10 mg BID の合計

e) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

### 2.7.4.7.2.3 海外コホート L

**表 2.7.4-181 全ての有害事象発現率（海外コホート L）**

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ [a] (N=192) | アセナピン 5-10 mg BID [*, b] (N=2134) | オランザピン 5-20 mg QD [*, c] (N=613) | Hal 2-8 mg BID [*, d] (N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 106 (55.2) | 1695 (79.4) | 498 (81.2) | 37 (86.0) |
| 感染症および寄生虫症 | | | | |
| 急性副鼻腔炎 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 急性扁桃炎 | 0 | 5 (0.2) | 2 (0.3) | 0 |
| 虫垂炎 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 回虫症 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 体部白癬 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 気管支炎 | 0 | 22 (1.0) | 9 (1.5) | 1 (2.3) |
| 癰 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 蜂巣炎 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 子宮頚管炎 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 慢性扁桃炎 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 結膜炎 | 0 | 5 (0.2) | 3 (0.5) | 0 |
| 膀胱炎 | 0 | 12 (0.6) | 3 (0.5) | 0 |
| 耳感染 | 0 | 3 (0.1) | 2 (0.3) | 0 |
| 感染性湿疹 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.3) |
| 丹毒 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 外耳蜂巣炎 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 眼感染 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 毛包炎 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 真菌感染 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 皮膚真菌感染 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| せつ | 0 | 5 (0.2) | 0 | 0 |
| 胃腸炎 | 1 (0.5) | 7 (0.3) | 4 (0.7) | 0 |
| ウイルス性胃腸炎 | 1 (0.5) | 2 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 消化管感染 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 性器カンジダ症 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| ジアルジア症 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 歯肉炎 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 単純ヘルペス | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 帯状疱疹 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.3) | 0 |
| 麦粒腫 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 膿痂疹 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.3) |
| 感染 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| インフルエンザ | 3 (1.6) | 78 (3.7) | 28 (4.6) | 4 (9.3) |
| 迷路炎 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 大葉性肺炎 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 限局性感染 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 下気道感染 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 4 (2.1) | 88 (4.1) | 28 (4.6) | 3 (7.0) |
| 爪真菌症 | 0 | 3 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 外耳炎 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.3) | 0 |
| 中耳炎 | 0 | 6 (0.3) | 1 (0.2) | 0 |
| 慢性中耳炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.3) |
| 爪囲炎 | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 歯周炎 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 扁桃周囲膿瘍 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 咽頭炎 | 1 (0.5) | 8 (0.4) | 4 (0.7) | 0 |

表 2.7.4-181 全ての有害事象発現率（海外コホートL）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ [a]<br>(N=192) | アセナピン<br>5-10 mg BID [*, b]<br>(N=2134) | オランザピン<br>5-20 mg QD [*, c]<br>(N=613) | Hal<br>2-8 mg BID [*, d]<br>(N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *感染症および寄生虫症（続き）* | | | | |
| レンサ球菌性咽頭炎 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 毛巣嚢胞 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 肺炎 | 0 | 7 (0.3) | 1 (0.2) | 1 (2.3) |
| 歯髄炎 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 急性腎盂腎炎 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 慢性腎盂腎炎 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 膿皮症 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 鼻炎 | 1 (0.5) | 30 (1.4) | 10 (1.6) | 1 (2.3) |
| サルモネラ症 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 敗血症 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 副鼻腔炎 | 1 (0.5) | 10 (0.5) | 4 (0.7) | 0 |
| 皮膚感染 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 皮下組織膿瘍 | 0 | 3 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 足部白癬 | 0 | 3 (0.1) | 2 (0.3) | 0 |
| 扁桃炎 | 0 | 5 (0.2) | 2 (0.3) | 0 |
| 歯膿瘍 | 0 | 8 (0.4) | 3 (0.5) | 0 |
| 気管炎 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 気管気管支炎 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 結核 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 腸チフス熱 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 上気道感染 | 3 (1.6) | 18 (0.8) | 14 (2.3) | 0 |
| 尿路感染 | 1 (0.5) | 14 (0.7) | 7 (1.1) | 0 |
| 腟感染 | 0 | 7 (0.3) | 0 | 0 |
| ウイルス感染 | 1 (0.5) | 16 (0.7) | 6 (1.0) | 0 |
| ウイルス性咽頭炎 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| ウイルス性上気道感染 | 0 | 4 (0.2) | 6 (1.0) | 0 |
| 外陰部腟カンジダ症 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 創傷感染 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 歯感染 | 0 | 4 (0.2) | 3 (0.5) | 0 |
| 肛門膿瘍 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 直腸膿瘍 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 副鼻腔気管支炎 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 卵管卵巣炎 | 1 (0.5) | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 頚部膿瘍 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 細菌性尿路感染 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 眼窩周囲蜂巣炎 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 白癬感染 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 条虫感染 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 肺感染 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 細菌性気管支炎 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| ウイルス性気道感染 | 0 | 9 (0.4) | 3 (0.5) | 0 |
| 梅毒 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 気道感染 | 0 | 9 (0.4) | 3 (0.5) | 0 |
| ダニ皮膚炎 | 0 | 5 (0.2) | 2 (0.3) | 0 |
| 外陰腟真菌感染 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 歯槽骨炎 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 口腔ヘルペス | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 小計 | 16 (8.3) | 361 (16.9) | 138 (22.5) | 11 (25.6) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | | | | |
| 乳癌 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |

表 2.7.4-181 全ての有害事象発現率（海外コホートL）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ [a]<br>(N=192) | アセナピン<br>5-10 mg BID [*, b]<br>(N=2134) | オランザピン<br>5-20 mg QD [*, c]<br>(N=613) | Hal<br>2-8 mg BID [*, d]<br>(N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（続き）* | | | | |
| 乳腺線維腺腫 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 脂肪腫 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| メラノサイト性母斑 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 肺転移 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 菌状息肉症 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 甲状腺腺腫 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 子宮平滑筋腫 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 大腸腺腫 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 遠隔転移を伴う肺癌 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 遠隔転移を伴う新生物 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 小計 | 0 | 9 (0.4) | 5 (0.8) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | | | | |
| 貧血 | 0 | 8 (0.4) | 4 (0.7) | 0 |
| 赤血球大小不同症 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 顆粒球減少症 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 低色素性貧血 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 鉄欠乏性貧血 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 白血球増加症 | 0 | 5 (0.2) | 0 | 0 |
| 白血球減少症 | 0 | 4 (0.2) | 1 (0.2) | 1 (2.3) |
| リンパ節炎 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| リンパ節症 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| リンパ球増加症 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 好中球減少症 | 0 | 2 (0.1) | 5 (0.8) | 0 |
| 赤血球増加症 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 脾腫 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 血小板減少症 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 低色素血 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 欠乏性貧血 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 小計 | 1 (0.5) | 26 (1.2) | 12 (2.0) | 1 (2.3) |
| 免疫系障害 | | | | |
| 食物アレルギー | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 過敏症 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.3) |
| サルコイドーシス | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 季節性アレルギー | 0 | 4 (0.2) | 0 | 0 |
| ヨウ素アレルギー | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 免疫抑制 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 小計 | 1 (0.5) | 6 (0.3) | 1 (0.2) | 1 (2.3) |
| 内分泌障害 | | | | |
| 甲状腺腫 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 甲状腺機能低下症 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 1 (0.5) | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | | | | |
| 脱水 | 0 | 0 | 3 (0.5) | 0 |
| 糖尿病 | 0 | 8 (0.4) | 2 (0.3) | 0 |
| コントロール不良の糖尿病 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 電解質失調 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 耐糖能障害 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 高コレステロール血症 | 1 (0.5) | 14 (0.7) | 6 (1.0) | 0 |
| 高血糖 | 2 (1.0) | 13 (0.6) | 6 (1.0) | 0 |
| 高カリウム血症 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |

表 2.7.4-181 全ての有害事象発現率（海外コホート L）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ [a]<br>(N=192) | アセナピン<br>5-10 mg BID [*, b]<br>(N=2134) | オランザピン<br>5-20 mg QD [*, c]<br>(N=613) | Hal<br>2-8 mg BID [*, d]<br>(N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *代謝および栄養障害（続き）* | | | | |
| 過食 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 高蛋白血症 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 高トリグリセリド血症 | 1 (0.5) | 5 (0.2) | 3 (0.5) | 0 |
| 高尿酸血症 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 低血糖症 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 低カリウム血症 | 0 | 5 (0.2) | 0 | 1 (2.3) |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 3 (0.1) | 2 (0.3) | 1 (2.3) |
| 食欲亢進 | 1 (0.5) | 29 (1.4) | 19 (3.1) | 0 |
| 鉄欠乏 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| マグネシウム欠乏 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 肥満 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 過体重 | 0 | 2 (0.1) | 3 (0.5) | 0 |
| 多飲症 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| ビタミン B12 欠乏 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 体重変動 | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 代謝症候群 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 脂質異常症 | 0 | 5 (0.2) | 1 (0.2) | 0 |
| 栄養障害 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 食欲減退 | 4 (2.1) | 38 (1.8) | 11 (1.8) | 2 (4.7) |
| 高脂血症 | 0 | 0 | 3 (0.5) | 0 |
| 過小食 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 1 型糖尿病 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 2 型糖尿病 | 1 (0.5) | 3 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 小計 | 9 (4.7) | 131 (6.1) | 55 (9.0) | 4 (9.3) |
| 精神障害 | | | | |
| 異常な夢 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 急性精神病 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 急性ストレス反応 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 不安を伴う適応障害 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 抑うつ気分を伴う適応障害 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 感情障害 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 攻撃性 | 0 | 12 (0.6) | 1 (0.2) | 0 |
| 激越 | 11 (5.7) | 143 (6.7) | 19 (3.1) | 6 (14.0) |
| アルコール乱用 | 0 | 6 (0.3) | 1 (0.2) | 0 |
| アルコール症 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 怒り | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 無オルガズム症 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 不安 | 21 (10.9) | 259 (12.1) | 64 (10.4) | 2 (4.7) |
| 身体疾患による不安障害 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 無感情 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 注意喚起行動 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 自動症 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 気晴らし食い | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 双極 1 型障害 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 歯ぎしり | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 神経性過食症 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| カタトニー | 0 | 5 (0.2) | 0 | 0 |
| 自殺既遂 | 0 | 7 (0.3) | 2 (0.3) | 0 |
| 強迫行為 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 錯乱状態 | 0 | 5 (0.2) | 1 (0.2) | 0 |

表 2.7.4-181 全ての有害事象発現率（海外コホートL）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ [a]<br>(N=192) | アセナピン<br>5-10 mg BID [*, b]<br>(N=2134) | オランザピン<br>5-20 mg QD [*, c]<br>(N=613) | Hal<br>2-8 mg BID [*, d]<br>(N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *精神障害（続き）* | | | | |
| 転換性障害 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 譫妄 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 妄想 | 11 (5.7) | 36 (1.7) | 8 (1.3) | 0 |
| 誇大妄想 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 関連妄想 | 2 (1.0) | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 妄想性障害、詳細不明 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 抑うつ気分 | 0 | 29 (1.4) | 8 (1.3) | 0 |
| うつ病 | 5 (2.6) | 171 (8.0) | 45 (7.3) | 3 (7.0) |
| 現実感消失 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 失見当識 | 0 | 4 (0.2) | 1 (0.2) | 0 |
| 転導性 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 薬物乱用 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 薬物依存 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 不快気分 | 0 | 5 (0.2) | 0 | 0 |
| 高揚状態 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 情動障害 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 感情の貧困 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 多幸気分 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 恐怖 | 1 (0.5) | 2 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 誇大的態度 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 幻覚 | 13 (6.8) | 18 (0.8) | 4 (0.7) | 0 |
| 幻聴 | 7 (3.6) | 34 (1.6) | 6 (1.0) | 1 (2.3) |
| 触覚性幻覚 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 幻視 | 0 | 3 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 混合性幻覚 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 頭を激しくぶっつける | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 敵意 | 2 (1.0) | 2 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 心気症 | 1 (0.5) | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 軽躁 | 0 | 8 (0.4) | 1 (0.2) | 0 |
| 関連念慮 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 錯覚 | 0 | 3 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 衝動行為 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 初期不眠症 | 0 | 6 (0.3) | 0 | 0 |
| 不眠症 | 26 (13.5) | 407 (19.1) | 94 (15.3) | 9 (20.9) |
| 故意の自傷行為 | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 易刺激性 | 7 (3.6) | 20 (0.9) | 1 (0.2) | 1 (2.3) |
| リビドー減退 | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.2) | 1 (2.3) |
| リビドー亢進 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 言葉もれ | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| リビドー消失 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.3) | 0 |
| 躁病 | 0 | 7 (0.3) | 1 (0.2) | 0 |
| 中期不眠症 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 気分変化 | 4 (2.1) | 17 (0.8) | 0 | 0 |
| 無言症 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 拒絶症 | 1 (0.5) | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 神経過敏 | 0 | 16 (0.7) | 2 (0.3) | 0 |
| 悪夢 | 0 | 5 (0.2) | 1 (0.2) | 0 |
| 強迫観念 | 0 | 6 (0.3) | 0 | 0 |
| 強迫性障害 | 0 | 3 (0.1) | 2 (0.3) | 0 |
| オルガズム異常 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |

表 2.7.4-181 全ての有害事象発現率（海外コホートL）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ [a] (N=192) | アセナピン 5-10 mg BID [*, b] (N=2134) | オランザピン 5-20 mg QD [*, c] (N=613) | Hal 2-8 mg BID [*, d] (N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *精神障害（続き）* | | | | |
| パニック発作 | 1 (0.5) | 3 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 妄想症 | 1 (0.5) | 26 (1.2) | 2 (0.3) | 1 (2.3) |
| 妄想性パーソナリティ障害 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 被害妄想 | 3 (1.6) | 3 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 早漏 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 談話促迫 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 精神運動制止遅滞 | 0 | 7 (0.3) | 0 | 0 |
| 落ち着きのなさ | 0 | 20 (0.9) | 3 (0.5) | 2 (4.7) |
| 統合失調感情障害 | 0 | 17 (0.8) | 3 (0.5) | 0 |
| 統合失調症 | 31 (16.1) | 279 (13.1) | 71 (11.6) | 6 (14.0) |
| 統合失調症、解体型 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 統合失調症、妄想型 | 7 (3.6) | 79 (3.7) | 20 (3.3) | 1 (2.3) |
| 睡眠障害 | 2 (1.0) | 23 (1.1) | 3 (0.5) | 0 |
| 社会逃避行動 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 社交恐怖症 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| ストレス | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 自殺念慮 | 1 (0.5) | 24 (1.1) | 5 (0.8) | 0 |
| 自殺企図 | 0 | 11 (0.5) | 5 (0.8) | 1 (2.3) |
| 疑い深さ | 4 (2.1) | 5 (0.2) | 0 | 0 |
| 涙ぐむ | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 緊張 | 4 (2.1) | 43 (2.0) | 8 (1.3) | 0 |
| 思考異常 | 2 (1.0) | 3 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 思考途絶 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| チック | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 過覚醒 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 感情的苦悩 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 食物嫌悪 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 心身症 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 殺人念慮 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 罪責感 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 自尊心低下 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 統合失調症、鑑別不能型 | 0 | 5 (0.2) | 1 (0.2) | 0 |
| アルコール離脱症候群 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 抑うつ症状 | 2 (1.0) | 28 (1.3) | 14 (2.3) | 1 (2.3) |
| 感情不安定 | 0 | 4 (0.2) | 0 | 0 |
| ディスフェミア | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 大うつ病 | 1 (0.5) | 4 (0.2) | 0 | 0 |
| ニコチン依存 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 0 |
| 消極的思考 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 性的興奮障害 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| コミュニケーション障害 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 衝動制御障害 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 異常行動 | 1 (0.5) | 8 (0.4) | 0 | 0 |
| 精神症状 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 睡眠異常 | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 睡眠時随伴症 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 精神病性障害 | 1 (0.5) | 49 (2.3) | 10 (1.6) | 0 |
| ヒステリー性精神病 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 欲求不満 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 自殺行為 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |

表 2.7.4-181 全ての有害事象発現率（海外コホートL）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ [a]<br>(N=192) | アセナピン<br>5-10 mg BID [*, b]<br>(N=2134) | オランザピン<br>5-20 mg QD [*, c]<br>(N=613) | Hal<br>2-8 mg BID [*, d]<br>(N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *精神障害（続き）* | | | | |
| 早朝覚醒型不眠症 | 1 (0.5) | 4 (0.2) | 2 (0.3) | 0 |
| 小計 | 81 (42.2) | 1039 (48.7) | 258 (42.1) | 22 (51.2) |
| 神経系障害 | | | | |
| 味覚消失 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| アカシジア | 3 (1.6) | 174 (8.2) | 23 (3.8) | 12 (27.9) |
| 意識変容状態 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 健忘 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 無嗅覚 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 自閉症 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 運動緩慢 | 0 | 4 (0.2) | 0 | 1 (2.3) |
| 灼熱感 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 小脳性運動失調 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 歯車様固縮 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 1 (2.3) |
| 痙攣 | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.2) | 1 (2.3) |
| 協調運動異常 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 認知症 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 注意力障害 | 0 | 10 (0.5) | 2 (0.3) | 0 |
| 浮動性めまい | 0 | 80 (3.7) | 22 (3.6) | 2 (4.7) |
| 体位性めまい | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| よだれ | 0 | 9 (0.4) | 2 (0.3) | 1 (2.3) |
| 構語障害 | 0 | 6 (0.3) | 1 (0.2) | 2 (4.7) |
| 味覚異常 | 0 | 31 (1.5) | 3 (0.5) | 1 (2.3) |
| ジスキネジア | 3 (1.6) | 25 (1.2) | 5 (0.8) | 2 (4.7) |
| ジストニア | 0 | 25 (1.2) | 3 (0.5) | 3 (7.0) |
| てんかん | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 錐体外路障害 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.3) | 0 |
| 頭痛 | 2 (1.0) | 232 (10.9) | 74 (12.1) | 8 (18.6) |
| 知覚過敏 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 運動過多 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 過眠症 | 0 | 17 (0.8) | 7 (1.1) | 0 |
| 筋緊張亢進 | 0 | 15 (0.7) | 7 (1.1) | 0 |
| 感覚鈍麻 | 0 | 7 (0.3) | 4 (0.7) | 0 |
| 味覚減退 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 運動低下 | 0 | 3 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 筋緊張低下 | 0 | 3 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 企図振戦 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 判断力低下 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 嗜眠 | 0 | 10 (0.5) | 1 (0.2) | 0 |
| 意識消失 | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 仮面状顔貌 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 記憶障害 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.5) | 0 |
| 片頭痛 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 中等度精神遅滞 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 運動障害 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 多発性硬化症 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 不随意性筋収縮 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| ミオクローヌス | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 神経系障害 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 神経痛 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 悪性症候群 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |

表 2.7.4-181 全ての有害事象発現率（海外コホートL）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ [a]<br>(N=192) | アセナピン<br>5-10 mg BID [*, b]<br>(N=2134) | オランザピン<br>5-20 mg QD [*, c]<br>(N=613) | Hal<br>2-8 mg BID [*, d]<br>(N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *神経系障害（続き）* | | | | |
| 末梢性ニューロパチー | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 錯感覚 | 0 | 13 (0.6) | 4 (0.7) | 0 |
| パーキンソニズム | 3 (1.6) | 96 (4.5) | 12 (2.0) | 12 (27.9) |
| 腓骨神経麻痺 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 失神寸前の状態 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 精神運動亢進 | 1 (0.5) | 3 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 神経根障害 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 逆行性健忘 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 坐骨神経痛 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 鎮静 | 2 (1.0) | 133 (6.2) | 55 (9.0) | 2 (4.7) |
| 副鼻腔炎に伴う頭痛 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 傾眠 | 2 (1.0) | 267 (12.5) | 68 (11.1) | 2 (4.7) |
| 会話障害 | 1 (0.5) | 5 (0.2) | 0 | 0 |
| 発達性会話障害 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 昏迷 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 失神 | 0 | 13 (0.6) | 5 (0.8) | 0 |
| 遅発性ジスキネジア | 1 (0.5) | 6 (0.3) | 0 | 1 (2.3) |
| 緊張性頭痛 | 1 (0.5) | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 振戦 | 1 (0.5) | 52 (2.4) | 4 (0.7) | 5 (11.6) |
| トンネル状視野 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 刺激無反応 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 視野欠損 | 0 | 9 (0.4) | 6 (1.0) | 0 |
| 平衡障害 | 1 (0.5) | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 肋間神経痛 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 顔面不全麻痺 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| パーキンソン歩行 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| パーキンソン病安静時振戦 | 0 | 3 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 眉間反射異常 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 下肢静止不能症候群 | 0 | 4 (0.2) | 0 | 0 |
| 部分発作 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| パーキンソン病 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 神経根炎 | 1 (0.5) | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 睡眠の質低下 | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 小計 | 21 (10.9) | 866 (40.6) | 217 (35.4) | 30 (69.8) |
| 眼障害 | | | | |
| 調節障害 | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 眼精疲労 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 乱視 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 白内障 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| アレルギー性結膜炎 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 眼乾燥 | 0 | 4 (0.2) | 1 (0.2) | 0 |
| 眼瞼湿疹 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 眼の障害 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 眼の炎症 | 0 | 1 (0.0) | 2 (0.3) | 0 |
| 眼刺激 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 眼痛 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 眼部腫脹 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 眼瞼浮腫 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 緑内障 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 角膜炎 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |

表 2.7.4-181 全ての有害事象発現率（海外コホートL）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ [a]<br>(N=192) | アセナピン<br>5-10 mg BID [*, b]<br>(N=2134) | オランザピン<br>5-20 mg QD [*, c]<br>(N=613) | Hal<br>2-8 mg BID [*, d]<br>(N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *眼障害（続き）* | | | | |
| 流涙増加 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 0 |
| 黄斑変性 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 近視 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 眼充血 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 眼球回転発作 | 0 | 5 (0.2) | 1 (0.2) | 0 |
| 羞明 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 光視症 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 霧視 | 0 | 8 (0.4) | 1 (0.2) | 0 |
| 視力障害 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 眼球乾燥症 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 注視麻痺 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 眼運動障害 | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 眼瞼血腫 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 瞬目過多 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 小計 | 0 | 39 (1.8) | 13 (2.1) | 0 |
| 耳および迷路障害 | | | | |
| 耳痛 | 0 | 6 (0.3) | 3 (0.5) | 0 |
| 聴覚障害 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 聴覚過敏 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 乗物酔い | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 耳漏 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 耳鳴 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 回転性めまい | 0 | 12 (0.6) | 9 (1.5) | 0 |
| 頭位性回転性めまい | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 耳垢栓塞 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 小計 | 0 | 26 (1.2) | 13 (2.1) | 0 |
| 心臓障害 | | | | |
| 急性心筋梗塞 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 狭心症 | 0 | 5 (0.2) | 0 | 0 |
| 不整脈 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 心房頻脈 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 房室ブロック | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 第一度房室ブロック | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 徐脈 | 0 | 10 (0.5) | 4 (0.7) | 0 |
| 左脚ブロック | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 右脚ブロック | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 心不全 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 急性心不全 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 心筋症 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 伝導障害 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 冠動脈疾患 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 期外収縮 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 0 |
| 心筋梗塞 | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 心筋虚血 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.3) | 0 |
| 動悸 | 0 | 8 (0.4) | 3 (0.5) | 0 |
| 洞性不整脈 | 1 (0.5) | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 洞性徐脈 | 0 | 13 (0.6) | 2 (0.3) | 0 |
| 洞性頻脈 | 0 | 10 (0.5) | 2 (0.3) | 0 |
| 頻脈 | 1 (0.5) | 24 (1.1) | 13 (2.1) | 0 |
| 心室性期外収縮 | 0 | 3 (0.1) | 2 (0.3) | 0 |

表 2.7.4-181 全ての有害事象発現率（海外コホートL）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ [a]<br>(N=192) | アセナピン<br>5-10 mg BID [*, b]<br>(N=2134) | オランザピン<br>5-20 mg QD [*, c]<br>(N=613) | Hal<br>2-8 mg BID [*, d]<br>(N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *心臓障害（続き）* | | | | |
| 心室肥大 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 虚血性心筋症 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 左室肥大 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 急性冠動脈症候群 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 心粗動 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 左房肥大 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 右房肥大 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 心室不全 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 心障害 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 左房拡張 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 小計 | 2 (1.0) | 95 (4.5) | 35 (5.7) | 0 |
| 血管障害 | | | | |
| 動脈硬化症 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 血圧変動 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 拡張期高血圧 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 本態性高血圧症 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 血腫 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 高血圧 | 1 (0.5) | 51 (2.4) | 14 (2.3) | 0 |
| 低血圧 | 0 | 17 (0.8) | 5 (0.8) | 0 |
| 間欠性跛行 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 起立性低血圧 | 0 | 9 (0.4) | 4 (0.7) | 1 (2.3) |
| 蒼白 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 静脈炎 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 血栓性静脈炎 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 表在性血栓性静脈炎 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 静脈瘤 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 0 |
| 血管脆弱化 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| ほてり | 0 | 4 (0.2) | 0 | 0 |
| 大動脈硬化症 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 小計 | 1 (0.5) | 88 (4.1) | 31 (5.1) | 1 (2.3) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | |
| 喘息 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 慢性気管支炎 | 0 | 5 (0.2) | 1 (0.2) | 0 |
| 気管支痙攣 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| カタル | 0 | 0 | 0 | 1 (2.3) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 0 |
| 咳嗽 | 0 | 33 (1.5) | 10 (1.6) | 1 (2.3) |
| 呼吸困難 | 0 | 16 (0.7) | 1 (0.2) | 0 |
| 労作性呼吸困難 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 肺気腫 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 鼻出血 | 0 | 2 (0.1) | 3 (0.5) | 0 |
| しゃっくり | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 過換気 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 鼻閉 | 0 | 4 (0.2) | 2 (0.3) | 1 (2.3) |
| 鼻乾燥 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 鼻中隔弯曲 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 湿性咳嗽 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 肺塞栓症 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 肺肉芽腫 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |

表 2.7.4-181 全ての有害事象発現率（海外コホートL）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ [a]<br>(N=192) | アセナピン<br>5-10 mg BID [*, b]<br>(N=2134) | オランザピン<br>5-20 mg QD [*, c]<br>(N=613) | Hal<br>2-8 mg BID [*, d]<br>(N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）* | | | | |
| ラ音 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 呼吸障害 | 0 | 2 (0.1) | 4 (0.7) | 0 |
| 呼吸窮迫 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 呼吸不全 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 1 (2.3) |
| アレルギー性鼻炎 | 0 | 0 | 3 (0.5) | 0 |
| 鼻漏 | 0 | 5 (0.2) | 0 | 1 (2.3) |
| 副鼻腔うっ血 | 0 | 6 (0.3) | 2 (0.3) | 0 |
| くしゃみ | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 咽喉刺激感 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 喘鳴 | 0 | 4 (0.2) | 0 | 0 |
| あくび | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 気道うっ血 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 1 (0.5) | 15 (0.7) | 8 (1.3) | 0 |
| 上気道咳症候群 | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 小計 | 1 (0.5) | 93 (4.4) | 37 (6.0) | 4 (9.3) |
| 胃腸障害 | | | | |
| 腹部不快感 | 0 | 11 (0.5) | 0 | 0 |
| 腹部膨満 | 0 | 3 (0.1) | 2 (0.3) | 0 |
| 腹痛 | 1 (0.5) | 19 (0.9) | 8 (1.3) | 0 |
| 下腹部痛 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 上腹部痛 | 0 | 32 (1.5) | 6 (1.0) | 1 (2.3) |
| 腹部硬直 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.3) |
| 痔瘻 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 慢性胃炎 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 潰瘍性大腸炎 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 便秘 | 1 (0.5) | 63 (3.0) | 17 (2.8) | 3 (7.0) |
| 齲歯 | 0 | 6 (0.3) | 2 (0.3) | 0 |
| 横隔膜ヘルニア | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 下痢 | 2 (1.0) | 53 (2.5) | 22 (3.6) | 2 (4.7) |
| 口内乾燥 | 2 (1.0) | 39 (1.8) | 12 (2.0) | 1 (2.3) |
| 十二指腸潰瘍 | 1 (0.5) | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 十二指腸炎 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 消化不良 | 0 | 35 (1.6) | 18 (2.9) | 2 (4.7) |
| 嚥下障害 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 腸炎 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| おくび | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 便失禁 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 放屁 | 0 | 3 (0.1) | 2 (0.3) | 0 |
| 食中毒 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 胃ポリープ | 0 | 0 | 0 | 1 (2.3) |
| 胃潰瘍 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 胃炎 | 1 (0.5) | 11 (0.5) | 0 | 0 |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | 5 (0.2) | 1 (0.2) | 2 (4.7) |
| 胃腸障害 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 胃腸出血 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 歯肉肥厚 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 歯肉痛 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 舌痛 | 0 | 5 (0.2) | 2 (0.3) | 0 |
| 血便排泄 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 痔核 | 0 | 4 (0.2) | 1 (0.2) | 0 |

表 2.7.4-181 全ての有害事象発現率（海外コホートL）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ [a]<br>(N=192) | アセナピン<br>5-10 mg BID [*, b]<br>(N=2134) | オランザピン<br>5-20 mg QD [*, c]<br>(N=613) | Hal<br>2-8 mg BID [*, d]<br>(N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *胃腸障害（続き）* | | | | |
| 裂孔ヘルニア | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 胃酸過多 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 嵌頓臍径ヘルニア | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 臍径ヘルニア | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 過敏性腸症候群 | 1 (0.5) | 3 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 口唇乾燥 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 口腔内潰瘍形成 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 悪心 | 3 (1.6) | 106 (5.0) | 28 (4.6) | 7 (16.3) |
| 口腔内不快感 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 口腔粘膜疹 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 膵炎 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 慢性膵炎 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 肛門周囲痛 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 唾液腺腫大 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 流涎過多 | 0 | 34 (1.6) | 2 (0.3) | 4 (9.3) |
| 歯の知覚過敏 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 口内炎 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 舌腫脹 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 舌変色 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 舌障害 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 舌の運動障害 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 舌痙攣 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 変色歯 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 歯痛 | 1 (0.5) | 37 (1.7) | 7 (1.1) | 0 |
| 嘔吐 | 3 (1.6) | 65 (3.0) | 19 (3.1) | 4 (9.3) |
| 胃十二指腸炎 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 舌乾燥 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 心窩部不快感 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 痔出血 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 胃障害 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 口の感覚鈍麻 | 0 | 62 (2.9) | 0 | 0 |
| 口の錯感覚 | 0 | 6 (0.3) | 1 (0.2) | 0 |
| 消化管運動障害 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 便通不規則 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 嵌頓臍ヘルニア | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 絞扼性臍径ヘルニア | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 口腔障害 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 歯肉の炎症 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 小計 | 12 (6.3) | 441 (20.7) | 110 (17.9) | 15 (34.9) |
| 肝胆道系障害 | | | | |
| 胆管結石 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 胆道仙痛 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 胆嚢炎 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 0 |
| 急性胆嚢炎 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 慢性胆嚢炎 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 胆石症 | 1 (0.5) | 1 (0.0) | 2 (0.3) | 0 |
| 慢性肝炎 | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 肝機能異常 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 肝臓痛 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 脂肪肝 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |

表 2.7.4-181 全ての有害事象発現率（海外コホートL）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ [a]<br>(N=192) | アセナピン<br>5-10 mg BID [*, b]<br>(N=2134) | オランザピン<br>5-20 mg QD [*, c]<br>(N=613) | Hal<br>2-8 mg BID [*, d]<br>(N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *肝胆道系障害（続き）* | | | | |
| 肝炎 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 慢性活動性肝炎 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 高ビリルビン血症 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 肝障害 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 胆道ジスキネジア | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 小計 | 1 (0.5) | 11 (0.5) | 9 (1.5) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | |
| ざ瘡 | 1 (0.5) | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 脱毛症 | 0 | 4 (0.2) | 0 | 0 |
| 皮膚嚢腫 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 皮膚炎 | 0 | 4 (0.2) | 2 (0.3) | 0 |
| アレルギー性皮膚炎 | 0 | 4 (0.2) | 1 (0.2) | 0 |
| 接触性皮膚炎 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 皮膚乾燥 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 異汗性湿疹 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 湿疹 | 0 | 6 (0.3) | 4 (0.7) | 0 |
| 紅斑 | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 多汗症 | 1 (0.5) | 6 (0.3) | 3 (0.5) | 0 |
| 過角化 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 嵌入爪 | 0 | 1 (0.0) | 2 (0.3) | 0 |
| 間擦疹 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 寝汗 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 丘疹 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 光線過敏性反応 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| ばら色粃糠疹 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| そう痒症 | 2 (1.0) | 7 (0.3) | 2 (0.3) | 2 (4.7) |
| 乾癬 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 発疹 | 0 | 9 (0.4) | 5 (0.8) | 1 (2.3) |
| 丘疹性皮疹 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| そう痒性皮疹 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 脂漏 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 脂漏性皮膚炎 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 皮膚剥脱 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 皮膚色素過剰 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 皮膚刺激 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 皮膚病変 | 1 (0.5) | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 皮膚潰瘍 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| スティーブンス・ジョンソン症候群 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 蕁麻疹 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 皮膚症 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 皮膚エリテマトーデス | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 手皮膚炎 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 小計 | 4 (2.1) | 60 (2.8) | 25 (4.1) | 4 (9.3) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | |
| 関節痛 | 0 | 22 (1.0) | 17 (2.8) | 0 |
| 関節炎 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 背部痛 | 0 | 40 (1.9) | 16 (2.6) | 1 (2.3) |
| 骨痛 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 滑液包炎 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| ばち状指 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |

表 2.7.4-181 全ての有害事象発現率（海外コホートL）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ [a]<br>(N=192) | アセナピン<br>5-10 mg BID [*, b]<br>(N=2134) | オランザピン<br>5-20 mg QD [*, c]<br>(N=613) | Hal<br>2-8 mg BID [*, d]<br>(N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *筋骨格系および結合組織障害（続き）* | | | | |
| 肋軟骨炎 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 側腹部痛 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 鼡径部痛 | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 関節滲出液 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 関節硬直 | 0 | 3 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 関節腫脹 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 筋固縮 | 0 | 27 (1.3) | 5 (0.8) | 1 (2.3) |
| 筋痙縮 | 1 (0.5) | 15 (0.7) | 6 (1.0) | 0 |
| 筋攣縮 | 1 (0.5) | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 筋力低下 | 0 | 8 (0.4) | 0 | 0 |
| 筋骨格痛 | 1 (0.5) | 8 (0.4) | 8 (1.3) | 1 (2.3) |
| 筋肉痛 | 1 (0.5) | 18 (0.8) | 10 (1.6) | 0 |
| ミオキミア | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 筋炎 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 頚部痛 | 0 | 5 (0.2) | 1 (0.2) | 0 |
| 変形性関節症 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 骨端症 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 四肢痛 | 0 | 19 (0.9) | 10 (1.6) | 1 (2.3) |
| 顎痛 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 姿勢異常 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 横紋筋融解症 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 脊柱管狭窄症 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 腱炎 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 斜頚 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 1 (2.3) |
| 開口障害 | 0 | 2 (0.1) | 3 (0.5) | 0 |
| 関節可動域低下 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 筋緊張 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.3) | 1 (2.3) |
| 筋骨格系胸痛 | 0 | 1 (0.0) | 2 (0.3) | 0 |
| 筋骨格硬直 | 0 | 13 (0.6) | 2 (0.3) | 0 |
| 筋骨格不快感 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 1 (2.3) |
| 椎間板圧迫 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 項部硬直 | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 四肢不快感 | 0 | 4 (0.2) | 2 (0.3) | 0 |
| 椎間板障害 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 軟骨疾患 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 脊椎痛 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.3) | 0 |
| 小計 | 3 (1.6) | 171 (8.0) | 76 (12.4) | 6 (14.0) |
| 腎および尿路障害 | | | | |
| 尿路結石 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 排尿困難 | 0 | 8 (0.4) | 0 | 0 |
| 遺尿 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 糖尿 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 血尿 | 0 | 9 (0.4) | 6 (1.0) | 0 |
| 尿意切迫 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 腎結石症 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 腎下垂症 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 夜間頻尿 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 頻尿 | 1 (0.5) | 9 (0.4) | 3 (0.5) | 0 |
| 多尿 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 蛋白尿 | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 腎嚢胞 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |

表 2.7.4-181 全ての有害事象発現率（海外コホートL）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ [a]<br>(N=192) | アセナピン<br>5-10 mg BID [*, b]<br>(N=2134) | オランザピン<br>5-20 mg QD [*, c]<br>(N=613) | Hal<br>2-8 mg BID [*, d]<br>(N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *腎および尿路障害（続き）* | | | | |
| 腎不全 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 急性腎不全 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 慢性腎不全 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 腎臓痛 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 切迫性尿失禁 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 排尿躊躇 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 尿失禁 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 尿閉 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 尿異常 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 尿細管間質性腎炎 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 白血球尿 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 腎腫瘤 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 尿路の炎症 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 腹圧性尿失禁 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 小計 | 1 (0.5) | 40 (1.9) | 14 (2.3) | 0 |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | | | | |
| 妊娠 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 小計 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | | | | |
| 無月経 | 0 | 6 (0.3) | 1 (0.2) | 0 |
| 亀頭包皮炎 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 乳房腫瘤 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 乳房痛 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 子宮頚部上皮異形成 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 子宮頚部びらん | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 月経困難症 | 0 | 7 (0.3) | 0 | 1 (2.3) |
| 射精遅延 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 線維嚢胞性乳腺疾患 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 乳汁漏出症 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 女性化乳房 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 過少月経 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 閉経期症状 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 月経過多 | 0 | 3 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 月経障害 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 不規則月経 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 不正子宮出血 | 0 | 3 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 卵巣嚢胞 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 骨盤痛 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 頻発月経 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 月経前症候群 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 前立腺炎 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 性機能不全 | 0 | 4 (0.2) | 3 (0.5) | 0 |
| 腟出血 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 前立腺腫大 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 外陰異形成 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 腺筋症 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 腟瘤 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 勃起不全 | 0 | 12 (0.6) | 3 (0.5) | 0 |
| 小計 | 0 | 57 (2.7) | 12 (2.0) | 1 (2.3) |

表 2.7.4-181 全ての有害事象発現率（海外コホート L）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ [a]<br>(N=192) | アセナピン<br>5-10 mg BID [*, b]<br>(N=2134) | オランザピン<br>5-20 mg QD [*, c]<br>(N=613) | Hal<br>2-8 mg BID [*, d]<br>(N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | | | | |
| 色覚異常 | 0 | 3 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| ジルベール症候群 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 包茎 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 小計 | 0 | 4 (0.2) | 2 (0.3) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | |
| 適用部位発疹 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 無力症 | 1 (0.5) | 66 (3.1) | 16 (2.6) | 6 (14.0) |
| 胸部不快感 | 0 | 3 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 胸痛 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 0 |
| 悪寒 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 泣き | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 嚢胞 | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 死亡 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 活動性低下 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 顔面浮腫 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 疲労 | 4 (2.1) | 87 (4.1) | 41 (6.7) | 2 (4.7) |
| 異常感 | 0 | 5 (0.2) | 1 (0.2) | 0 |
| 冷感 | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 熱感 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 歩行障害 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| ヘルニア | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 異常高熱 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 高熱 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 低体温 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| インフルエンザ様疾患 | 0 | 7 (0.3) | 3 (0.5) | 0 |
| 注射部位血腫 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 注射部位疼痛 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 0 | 3 (0.1) | 2 (0.3) | 0 |
| 浮腫 | 2 (1.0) | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 末梢性浮腫 | 1 (0.5) | 5 (0.2) | 4 (0.7) | 0 |
| 疼痛 | 0 | 6 (0.3) | 1 (0.2) | 1 (2.3) |
| 発熱 | 1 (0.5) | 24 (1.1) | 5 (0.8) | 3 (7.0) |
| 不活発 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 口渇 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 潰瘍 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 末梢腫脹 | 0 | 0 | 3 (0.5) | 0 |
| 薬物特異体質反応 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 炎症 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 体温変動感 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 非心臓性胸痛 | 0 | 14 (0.7) | 3 (0.5) | 0 |
| 医療機器関連損傷 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 小計 | 7 (3.6) | 215 (10.1) | 78 (12.7) | 9 (20.9) |
| 臨床検査 | | | | |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (1.0) | 43 (2.0) | 30 (4.9) | 2 (4.7) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.5) | 25 (1.2) | 14 (2.3) | 1 (2.3) |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | 6 (0.3) | 0 | 0 |
| 血中カルシウム増加 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 血中コレステロール増加 | 0 | 11 (0.5) | 11 (1.8) | 1 (2.3) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | 24 (1.1) | 10 (1.6) | 2 (4.7) |
| 血中クレアチニン増加 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 0 |

表 2.7.4-181 全ての有害事象発現率（海外コホート L）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ [a]<br>(N=192) | アセナピン<br>5-10 mg BID [*, b]<br>(N=2134) | オランザピン<br>5-20 mg QD [*, c]<br>(N=613) | Hal<br>2-8 mg BID [*, d]<br>(N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *臨床検査（続き）* | | | | |
| 血中ブドウ糖異常 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 血中ブドウ糖減少 | 1 (0.5) | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 | 24 (1.1) | 13 (2.1) | 1 (2.3) |
| 血中インスリン減少 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 血中インスリン増加 | 0 | 15 (0.7) | 14 (2.3) | 0 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 | 1 (0.0) | 2 (0.3) | 0 |
| 血液浸透圧異常 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 血中カリウム減少 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 拡張期血圧上昇 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 血圧上昇 | 0 | 17 (0.8) | 6 (1.0) | 0 |
| 収縮期血圧低下 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 血中ナトリウム減少 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 血中トリグリセリド減少 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 血中トリグリセリド増加 | 1 (0.5) | 19 (0.9) | 11 (1.8) | 1 (2.3) |
| 血中尿素減少 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 血中尿素増加 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 体温上昇 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.5) | 0 |
| CD4 リンパ球減少 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 色覚検査異常 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 角膜反射低下 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 1 (2.3) |
| 心電図異常 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 心電図 PR 短縮 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 心電図異常 QRS 群 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 心電図 QT 延長 | 0 | 21 (1.0) | 7 (1.1) | 0 |
| 心電図 ST 部分異常 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 心電図 T 波逆転 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 好酸球数減少 | 1 (0.5) | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 好酸球数増加 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | 21 (1.0) | 10 (1.6) | 1 (2.3) |
| グロブリン増加 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| グリコヘモグロビン増加 | 1 (0.5) | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 顆粒球数減少 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.3) |
| ヘマトクリット減少 | 0 | 3 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| ヘマトクリット増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.3) |
| 尿中血陽性 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| ヘモグロビン減少 | 0 | 6 (0.3) | 1 (0.2) | 0 |
| 心拍数減少 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 心拍数増加 | 0 | 8 (0.4) | 1 (0.2) | 0 |
| 心拍数不整 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| HIV 検査陽性 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 眼圧上昇 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 肝機能検査異常 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.3) | 0 |
| 低比重リポ蛋白増加 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| リンパ球数増加 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 平均赤血球容積増加 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 好中球数減少 | 0 | 1 (0.0) | 2 (0.3) | 0 |
| 好中球数増加 | 0 | 4 (0.2) | 0 | 0 |
| 血小板数減少 | 1 (0.5) | 2 (0.1) | 0 | 0 |

表 2.7.4-181 全ての有害事象発現率（海外コホート L）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ [a]<br>(N=192) | アセナピン<br>5-10 mg BID [*, b]<br>(N=2134) | オランザピン<br>5-20 mg QD [*, c]<br>(N=613) | Hal<br>2-8 mg BID [*, d]<br>(N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *臨床検査（続き）* | | | | |
| 妊娠反応陽性 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 総蛋白増加 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (2.3) |
| 尿蛋白 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 赤血球数減少 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 呼吸数増加 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 体重減少 | 16 (8.3) | 71 (3.3) | 15 (2.4) | 0 |
| 体重増加 | 7 (3.6) | 216 (10.1) | 170 (27.7) | 3 (7.0) |
| 白血球数減少 | 1 (0.5) | 2 (0.1) | 5 (0.8) | 0 |
| 白血球数増加 | 0 | 5 (0.2) | 2 (0.3) | 0 |
| 洞調律 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 血中リン増加 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 心電図異常 T 波 | 0 | 3 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 心電図異常 P 波 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 尿中白血球 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 尿中赤血球 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 血小板数増加 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 心電図 PR 延長 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| トランスアミナーゼ上昇 | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| QRS 軸異常 | 0 | 4 (0.2) | 0 | 0 |
| 血液学的検査異常 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 心筋虚血の心電図所見 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 0 | 3 (0.1) | 2 (0.3) | 0 |
| 肝酵素上昇 | 0 | 13 (0.6) | 6 (1.0) | 0 |
| 心電図変化 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| リンパ球形態異常 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 尿検査異常 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 膵酵素減少 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 肝酵素異常 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 小計 | 30 (15.6) | 460 (21.6) | 243 (39.6) | 7 (16.3) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | | | |
| 偶発的過量投与 | 1 (0.5) | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| アルコール中毒 | 0 | 4 (0.2) | 0 | 0 |
| 吻合部潰瘍 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 動物咬傷 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 足関節部骨折 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 節足動物咬傷 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 第 1 度熱傷 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 第 2 度熱傷 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 脳振盪 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 顔面骨骨折 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 転倒 | 0 | 6 (0.3) | 2 (0.3) | 0 |
| 大腿骨頚部骨折 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 腓骨骨折 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 足骨折 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 前腕骨折 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 手骨折 | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 頭部損傷 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 熱疲労 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 熱射病 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |

表 2.7.4-181 全ての有害事象発現率（海外コホートL）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ [a]<br>(N=192) | アセナピン<br>5-10 mg BID [*, b]<br>(N=2134) | オランザピン<br>5-20 mg QD [*, c]<br>(N=613) | Hal<br>2-8 mg BID [*, d]<br>(N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *傷害、中毒および処置合併症（続き）* | | | | |
| 上腕骨骨折 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 瘢痕ヘルニア | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 損傷 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 企図的過量投与 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 裂傷 | 0 | 6 (0.3) | 1 (0.2) | 0 |
| 靭帯捻挫 | 0 | 6 (0.3) | 3 (0.5) | 0 |
| 多発骨折 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 筋損傷 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 過量投与 | 0 | 3 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 橈骨骨折 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 交通事故 | 0 | 5 (0.2) | 0 | 0 |
| 引っかき傷 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 軟部組織損傷 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 脊髄損傷 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 刺創 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| ストレス骨折 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| サンバーン | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 腱損傷 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 擦過傷 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 肉離れ | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 顔面損傷 | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 挫傷 | 0 | 12 (0.6) | 1 (0.2) | 0 |
| 脳挫傷 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 創傷 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 毒性物質曝露 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 熱傷 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.3) | 0 |
| 創合併症 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 処置後合併症 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 関節損傷 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 腹部損傷 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 四肢損傷 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 頭蓋骨骨折 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 下肢骨折 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 歯牙破折 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 処置による疼痛 | 0 | 2 (0.1) | 3 (0.5) | 0 |
| 皮膚擦過傷 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 外傷後疼痛 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 靭帯断裂 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.2) | 0 |
| 外傷性肺損傷 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 体内異物 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 各種物質毒性 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 眼挫傷 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 妊娠時曝露 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 小計 | 2 (1.0) | 78 (3.7) | 24 (3.9) | 0 |
| 外科および内科処置 | | | | |
| 人工流産 | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| 鼠径部ヘルニア修復 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 予防 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 外科手術 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 歯修復 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |

## 表 2.7.4-181 全ての有害事象発現率（海外コホートL）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ [a]<br>(N=192) | アセナピン<br>5-10 mg BID [*, b]<br>(N=2134) | オランザピン<br>5-20 mg QD [*, c]<br>(N=613) | Hal<br>2-8 mg BID [*, d]<br>(N=43) |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *外科および内科処置（続き）* | | | | |
| 薬物の解毒 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| デンタルケア | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 胃手術 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 抜歯 | 0 | 5 (0.2) | 2 (0.3) | 0 |
| 大腸ポリープ切除 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 小計 | 0 | 12 (0.6) | 6 (1.0) | 0 |
| 社会環境 | | | | |
| 身体的暴行 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 性的虐待の被害者 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| タバコ使用者 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 個人衛生不良 | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 |
| 小計 | 0 | 3 (0.1) | 1 (0.2) | 0 |
| コーディング不能な有害事象 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |

Source: DE971_table44_allae_B1.xls、DE971_table48_allae_B1.xls

Hal=ハロペリドール

* 集計には短期投与試験で発現した事象を含む

a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）

b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボ割り付けられた 192 名及び長期試験からアセナピン投与を開始した被験者を含む）

c) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

d) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

### 2.7.4.7.2.4 海外コホート T

表 2.7.4-182 全ての有害事象発現率（海外コホート T）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N=1064) | アセナピン<br>< 5 mg BID [a]<br>(N=298) | アセナピン<br>5-10 mg BID [b]<br>(N=3159) | アセナピン<br><5-10 mg BID [c]<br>(N=3457) | Ris<br>3 mg BID<br>(N=120) | Olz<br>5-20 mg QD [d]<br>(N=1139) | Hal<br>2-8 mg BID [e]<br>(N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 708 (66.5) | 246 (82.6) | 2484 (78.6) | 2730 (79.0) | 105 (87.5) | 893 (78.4) | 96 (83.5) |
| 感染症および寄生虫症 | | | | | | | |
| 急性副鼻腔炎 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 急性扁桃炎 | 0 | 0 | 5 (0.2) | 5 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 虫垂炎 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 回虫症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 体部白癬 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 気管支炎 | 6 (0.6) | 4 (1.3) | 32 (1.0) | 36 (1.0) | 1 (0.8) | 12 (1.1) | 1 (0.9) |
| 癰 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 蜂巣炎 | 1 (0.1) | 0 | 5 (0.2) | 5 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 子宮頚管炎 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 慢性扁桃炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 結膜炎 | 1 (0.1) | 2 (0.7) | 12 (0.4) | 14 (0.4) | 1 (0.8) | 3 (0.3) | 0 |
| 膀胱炎 | 2 (0.2) | 0 | 14 (0.4) | 14 (0.4) | 0 | 3 (0.3) | 0 |
| 感染性皮膚炎 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 憩室炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 耳感染 | 2 (0.2) | 1 (0.3) | 4 (0.1) | 5 (0.1) | 1 (0.8) | 4 (0.4) | 0 |
| 膿瘡 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 感染性湿疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 子宮内膜炎 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 喉頭蓋炎 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 丹毒 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 外耳蜂巣炎 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 眼感染 | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 毛包炎 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.0) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 真菌感染 | 2 (0.2) | 1 (0.3) | 5 (0.2) | 6 (0.2) | 0 | 2 (0.2) | 1 (0.9) |
| 皮膚真菌感染 | 3 (0.3) | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 2 (1.7) | 0 | 0 |
| せつ | 0 | 1 (0.3) | 5 (0.2) | 6 (0.2) | 2 (1.7) | 1 (0.1) | 0 |
| 胃腸炎 | 1 (0.1) | 0 | 10 (0.3) | 10 (0.3) | 0 | 5 (0.4) | 0 |
| ウイルス性胃腸炎 | 1 (0.1) | 0 | 6 (0.2) | 6 (0.2) | 2 (1.7) | 1 (0.1) | 0 |
| 消化管感染 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 性器カンジダ症 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| ジアルジア症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 歯肉炎 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.0) | 2 (0.1) | 1 (0.8) | 1 (0.1) | 0 |
| C 型肝炎 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 単純ヘルペス | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 帯状疱疹 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 麦粒腫 | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 膿痂疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| インフルエンザ | 3 (0.3) | 1 (0.3) | 84 (2.7) | 85 (2.5) | 5 (4.2) | 33 (2.9) | 5 (4.3) |
| 腎感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 迷路炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 喉頭炎 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| シラミ寄生 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 大葉性肺炎 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 限局性感染 | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 下気道感染 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| マラリア | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 23 (2.2) | 11 (3.7) | 109 (3.5) | 120 (3.5) | 6 (5.0) | 46 (4.0) | 4 (3.5) |
| 爪真菌症 | 0 | 0 | 5 (0.2) | 5 (0.1) | 1 (0.8) | 1 (0.1) | 0 |
| 精巣炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 外耳炎 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 中耳炎 | 0 | 0 | 8 (0.3) | 8 (0.2) | 0 | 1 (0.1) | 0 |

## 表 2.7.4-182 全ての有害事象発現率（海外コホート T）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N=1064) | アセナピン<br>< 5 mg BID [a]<br>(N=298) | アセナピン<br>5-10 mg BID [b]<br>(N=3159) | アセナピン<br><5-10 mg BID [c]<br>(N=3457) | Ris<br>3 mg BID<br>(N=120) | Olz<br>5-20 mg QD [d]<br>(N=1139) | Hal<br>2-8 mg BID [e]<br>(N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *感染症および寄生虫症（続き）* | | | | | | | |
| 急性中耳炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 慢性中耳炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 爪囲炎 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 耳下腺炎 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯冠周囲炎 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯周炎 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 扁桃周囲膿瘍 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 咽頭炎 | 2 (0.2) | 0 | 10 (0.3) | 10 (0.3) | 0 | 5 (0.4) | 2 (1.7) |
| レンサ球菌性咽頭炎 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 毛巣嚢胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.1) | 0 |
| 肺炎 | 2 (0.2) | 3 (1.0) | 7 (0.2) | 10 (0.3) | 4 (3.3) | 1 (0.1) | 1 (0.9) |
| 歯髄炎 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 急性腎盂腎炎 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 慢性腎盂腎炎 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 膿皮症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 膿尿 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 膿疱性皮疹 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 鼻炎 | 5 (0.5) | 4 (1.3) | 33 (1.0) | 37 (1.1) | 1 (0.8) | 10 (0.9) | 2 (1.7) |
| サルモネラ症 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 敗血症 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 副鼻腔炎 | 4 (0.4) | 0 | 15 (0.5) | 15 (0.4) | 2 (1.7) | 6 (0.5) | 0 |
| 皮膚感染 | 1 (0.1) | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 皮下組織膿瘍 | 1 (0.1) | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 頭部白癬 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 足部白癬 | 5 (0.5) | 3 (1.0) | 6 (0.2) | 9 (0.3) | 1 (0.8) | 2 (0.2) | 0 |
| 扁桃炎 | 0 | 0 | 5 (0.2) | 5 (0.1) | 1 (0.8) | 2 (0.2) | 0 |
| 歯膿瘍 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 11 (0.3) | 12 (0.3) | 0 | 5 (0.4) | 0 |
| 気管炎 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 気管気管支炎 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 結核 | 0 | 1 (0.3) | 2 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 腸チフス熱 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 上気道感染 | 11 (1.0) | 7 (2.3) | 38 (1.2) | 45 (1.3) | 7 (5.8) | 22 (1.9) | 1 (0.9) |
| 尿路感染 | 8 (0.8) | 3 (1.0) | 24 (0.8) | 27 (0.8) | 5 (4.2) | 9 (0.8) | 2 (1.7) |
| 膣感染 | 3 (0.3) | 0 | 9 (0.3) | 9 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| ウイルス感染 | 2 (0.2) | 0 | 18 (0.6) | 18 (0.5) | 0 | 7 (0.6) | 0 |
| ウイルス性咽頭炎 | 2 (0.2) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| ウイルス性上気道感染 | 1 (0.1) | 2 (0.7) | 8 (0.3) | 10 (0.3) | 1 (0.8) | 6 (0.5) | 0 |
| 外陰部膣カンジダ症 | 1 (0.1) | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 創傷感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 口腔感染 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯感染 | 2 (0.2) | 1 (0.3) | 7 (0.2) | 8 (0.2) | 0 | 6 (0.5) | 0 |
| 肛門膿瘍 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 直腸膿瘍 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 副鼻腔気管支炎 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 卵管卵巣炎 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 四肢膿瘍 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 会陰膿瘍 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 細菌性関節炎 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頚部膿瘍 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 細菌性尿路感染 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 癜風 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼窩周囲蜂巣炎 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 感染性嚢腫 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ブドウ球菌感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 白癬感染 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 腹部膿瘍 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 条虫感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |

## 表 2.7.4-182 全ての有害事象発現率（海外コホート T）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N=1064) | アセナピン<br>< 5 mg BID [a]<br>(N=298) | アセナピン<br>5-10 mg BID [b]<br>(N=3159) | アセナピン<br><5-10 mg BID [c]<br>(N=3457) | Ris<br>3 mg BID<br>(N=120) | Olz<br>5-20 mg QD [d]<br>(N=1139) | Hal<br>2-8 mg BID [e]<br>(N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *感染症および寄生虫症（続き）* | | | | | | | |
| 肺感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 細菌性気管支炎 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| ウイルス性気道感染 | 1 (0.1) | 0 | 10 (0.3) | 10 (0.3) | 0 | 3 (0.3) | 0 |
| 梅毒 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 気道感染 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 10 (0.3) | 11 (0.3) | 1 (0.8) | 5 (0.4) | 0 |
| ダニ皮膚炎 | 0 | 0 | 6 (0.2) | 6 (0.2) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 外陰腟真菌感染 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.0) | 2 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 口唇感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 歯槽骨炎 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 口腔ヘルペス | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.0) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 小計 | 100 (9.4) | 43 (14.4) | 492 (15.6) | 535 (15.5) | 32 (26.7) | 191 (16.8) | 21 (18.3) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | | | | | | | |
| 甲状腺の良性新生物 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 乳癌 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 乳腺線維腺腫 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 脂肪腫 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| メラノサイト性母斑 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 髄膜腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 肺転移 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 菌状息肉症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 甲状腺腺腫 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 子宮平滑筋腫 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 大腸腺腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 遠隔転移を伴う肺癌 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 悪性胸腺腫 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 遠隔転移を伴う新生物 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 1 (0.1) | 0 | 9 (0.3) | 9 (0.3) | 1 (0.8) | 7 (0.6) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | | | | | | | |
| 貧血 | 0 | 0 | 11 (0.3) | 11 (0.3) | 0 | 6 (0.5) | 0 |
| 赤血球大小不同症 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 顆粒球減少症 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 低色素性貧血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 鉄欠乏性貧血 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 白血球増加症 | 2 (0.2) | 0 | 5 (0.2) | 5 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 白血球減少症 | 0 | 0 | 4 (0.1) | 4 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 1 (0.9) |
| リンパ節炎 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| リンパ節症 | 2 (0.2) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| リンパ球増加症 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 好中球減少症 | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 5 (0.4) | 0 |
| 赤血球増加症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 脾腫 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血小板減少症 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 血小板増加症 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 低色素血 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 欠乏性貧血 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 5 (0.5) | 0 | 31 (1.0) | 31 (0.9) | 0 | 16 (1.4) | 1 (0.9) |
| 免疫系障害 | | | | | | | |
| 薬物過敏症 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 食物アレルギー | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.0) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 過敏症 | 2 (0.2) | 1 (0.3) | 2 (0.1) | 3 (0.1) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.9) |
| サルコイドーシス | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 季節性アレルギー | 2 (0.2) | 0 | 6 (0.2) | 6 (0.2) | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.9) |
| ヨウ素アレルギー | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 家塵アレルギー | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 免疫抑制 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 小計 | 5 (0.5) | 3 (1.0) | 11 (0.3) | 14 (0.4) | 1 (0.8) | 2 (0.2) | 2 (1.7) |

## 表 2.7.4-182 全ての有害事象発現率（海外コホート T）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N=1064) | アセナピン<br>< 5 mg BID [a]<br>(N=298) | アセナピン<br>5-10 mg BID [b]<br>(N=3159) | アセナピン<br><5-10 mg BID [c]<br>(N=3457) | Ris<br>3 mg BID<br>(N=120) | Olz<br>5-20 mg QD [d]<br>(N=1139) | Hal<br>2-8 mg BID [e]<br>(N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 内分泌障害 | | | | | | | |
| 甲状腺腫 | 0 | 1 (0.3) | 2 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 甲状腺機能低下症 | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 副腎腫瘤 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 2 (0.2) | 1 (0.3) | 4 (0.1) | 5 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | | | | | | | |
| 脱水 | 0 | 4 (1.3) | 1 (0.0) | 5 (0.1) | 0 | 3 (0.3) | 0 |
| 糖尿病 | 2 (0.2) | 1 (0.3) | 9 (0.3) | 10 (0.3) | 0 | 3 (0.3) | 0 |
| コントロール不良の糖尿病 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.0) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 電解質失調 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 体液貯留 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 耐糖能障害 | 0 | 1 (0.3) | 2 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 高コレステロール血症 | 2 (0.2) | 0 | 14 (0.4) | 14 (0.4) | 0 | 7 (0.6) | 0 |
| 高血糖 | 2 (0.2) | 0 | 15 (0.5) | 15 (0.4) | 0 | 7 (0.6) | 1 (0.9) |
| 高カリウム血症 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.0) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 過食 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 高蛋白血症 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 高トリグリセリド血症 | 1 (0.1) | 0 | 6 (0.2) | 6 (0.2) | 0 | 4 (0.4) | 0 |
| 高尿酸血症 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 低クロール血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 低血糖症 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 低カリウム血症 | 0 | 0 | 8 (0.3) | 8 (0.2) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.9) |
| 低マグネシウム血症 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 3 (0.1) | 4 (0.1) | 1 (0.8) | 2 (0.2) | 1 (0.9) |
| 食欲亢進 | 6 (0.6) | 5 (1.7) | 60 (1.9) | 65 (1.9) | 0 | 48 (4.2) | 0 |
| 鉄欠乏 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| マグネシウム欠乏 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 肥満 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 過体重 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 3 (0.3) | 0 |
| 多飲症 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| ビタミン B12 欠乏 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 体重変動 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 代謝症候群 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 食物渇望 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 空腹時血中ブドウ糖不良 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 脂質異常症 | 0 | 0 | 6 (0.2) | 6 (0.2) | 0 | 3 (0.3) | 0 |
| 高インスリン血症 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.9) |
| 食欲障害 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 栄養障害 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 食欲減退 | 20 (1.9) | 8 (2.7) | 55 (1.7) | 63 (1.8) | 4 (3.3) | 18 (1.6) | 2 (1.7) |
| 高脂血症 | 1 (0.1) | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 3 (0.3) | 0 |
| 過小食 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 1 型糖尿病 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 2 型糖尿病 | 1 (0.1) | 0 | 4 (0.1) | 4 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 小計 | 36 (3.4) | 20 (6.7) | 195 (6.2) | 215 (6.2) | 5 (4.2) | 100 (8.8) | 7 (6.1) |
| 精神障害 | | | | | | | |
| 異常な夢 | 4 (0.4) | 0 | 6 (0.2) | 6 (0.2) | 1 (0.8) | 4 (0.4) | 0 |
| 急性精神病 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 急性ストレス反応 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 不安を伴う適応障害 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 抑うつ気分を伴う適応障害 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 感情障害 | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 攻撃性 | 3 (0.3) | 1 (0.3) | 17 (0.5) | 18 (0.5) | 0 | 4 (0.4) | 0 |
| 激越 | 88 (8.3) | 46 (15.4) | 217 (6.9) | 263 (7.6) | 16 (13.3) | 49 (4.3) | 12 (10.4) |
| アルコール乱用 | 1 (0.1) | 0 | 8 (0.3) | 8 (0.2) | 0 | 3 (0.3) | 0 |
| アルコール症 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 怒り | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 快感消失 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |

## 表 2.7.4-182 全ての有害事象発現率（海外コホート T）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N=1064) | アセナピン<br>< 5 mg BID [a]<br>(N=298) | アセナピン<br>5-10 mg BID [b]<br>(N=3159) | アセナピン<br><5-10 mg BID [c]<br>(N=3457) | Ris<br>3 mg BID<br>(N=120) | Olz<br>5-20 mg QD [d]<br>(N=1139) | Hal<br>2-8 mg BID [e]<br>(N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *精神障害（続き）* | | | | | | | |
| 無オルガズム症 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 不安 | 84 (7.9) | 36 (12.1) | 324 (10.3) | 360 (10.4) | 19 (15.8) | 81 (7.1) | 8 (7.0) |
| 身体疾患による不安障害 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 無感情 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 注意喚起行動 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 自動症 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 気晴らし食い | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 双極 1 型障害 | 3 (0.3) | 0 | 12 (0.4) | 12 (0.3) | 0 | 5 (0.4) | 0 |
| 情動鈍麻 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 歯ぎしり | 1 (0.1) | 2 (0.7) | 4 (0.1) | 6 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 神経性過食症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| カタトニー | 0 | 0 | 5 (0.2) | 5 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 閉所恐怖症 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 自殺既遂 | 0 | 0 | 8 (0.3) | 8 (0.2) | 0 | 4 (0.4) | 0 |
| 強迫行為 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 錯乱状態 | 2 (0.2) | 0 | 8 (0.3) | 8 (0.2) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 転換性障害 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 興味の減少 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 譫妄 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 妄想 | 17 (1.6) | 3 (1.0) | 39 (1.2) | 42 (1.2) | 2 (1.7) | 9 (0.8) | 0 |
| 誇大妄想 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 関連妄想 | 2 (0.2) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 妄想性障害、詳細不明 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 抑うつ気分 | 5 (0.5) | 2 (0.7) | 36 (1.1) | 38 (1.1) | 1 (0.8) | 12 (1.1) | 0 |
| うつ病 | 20 (1.9) | 4 (1.3) | 217 (6.9) | 221 (6.4) | 4 (3.3) | 64 (5.6) | 3 (2.6) |
| 希死念慮を有するうつ病 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 現実感消失 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 失見当識 | 0 | 1 (0.3) | 6 (0.2) | 7 (0.2) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 解離性障害 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 転導性 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 薬物乱用 | 2 (0.2) | 1 (0.3) | 4 (0.1) | 5 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 薬物依存 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 不快気分 | 0 | 0 | 5 (0.2) | 5 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 高揚状態 | 1 (0.1) | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 情動障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 感情の貧困 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 多幸気分 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 恐怖 | 2 (0.2) | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 絶望感 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 感情の平板化 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 誇大的態度 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 幻覚 | 16 (1.5) | 2 (0.7) | 23 (0.7) | 25 (0.7) | 1 (0.8) | 4 (0.4) | 0 |
| 幻聴 | 9 (0.8) | 3 (1.0) | 40 (1.3) | 43 (1.2) | 1 (0.8) | 8 (0.7) | 1 (0.9) |
| 幻嗅 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 触覚性幻覚 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 幻視 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 3 (0.1) | 4 (0.1) | 1 (0.8) | 2 (0.2) | 0 |
| 混合性幻覚 | 0 | 2 (0.7) | 2 (0.1) | 4 (0.1) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 頭を激しくぶっつける | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 敵意 | 2 (0.2) | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 心気症 | 1 (0.1) | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 軽躁 | 0 | 0 | 9 (0.3) | 9 (0.3) | 1 (0.8) | 1 (0.1) | 0 |
| 関連念慮 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 錯覚 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 衝動行為 | 1 (0.1) | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 初期不眠症 | 2 (0.2) | 0 | 6 (0.2) | 6 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 不眠症 | 124 (11.7) | 52 (17.4) | 530 (16.8) | 582 (16.8) | 28 (23.3) | 146 (12.8) | 19 (16.5) |
| 故意の自傷行為 | 2 (0.2) | 1 (0.3) | 3 (0.1) | 4 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |

## 表 2.7.4-182 全ての有害事象発現率（海外コホート T）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N=1064) | アセナピン<br>< 5 mg BID [a]<br>(N=298) | アセナピン<br>5-10 mg BID [b]<br>(N=3159) | アセナピン<br><5-10 mg BID [c]<br>(N=3457) | Ris<br>3 mg BID<br>(N=120) | Olz<br>5-20 mg QD [d]<br>(N=1139) | Hal<br>2-8 mg BID [e]<br>(N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *精神障害（続き）* | | | | | | | |
| 易刺激性 | 16 (1.5) | 4 (1.3) | 43 (1.4) | 47 (1.4) | 2 (1.7) | 5 (0.4) | 1 (0.9) |
| リビドー減退 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 1 (0.8) | 4 (0.4) | 1 (0.9) |
| リビドー亢進 | 2 (0.2) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 言葉もれ | 2 (0.2) | 0 | 5 (0.2) | 5 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| リビドー消失 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 躁病 | 32 (3.0) | 0 | 52 (1.6) | 52 (1.5) | 0 | 19 (1.7) | 0 |
| 中期不眠症 | 1 (0.1) | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 気分変化 | 4 (0.4) | 0 | 17 (0.5) | 17 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 気分動揺 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 無言症 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 拒絶症 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 神経過敏 | 2 (0.2) | 1 (0.3) | 18 (0.6) | 19 (0.5) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 悪夢 | 2 (0.2) | 0 | 9 (0.3) | 9 (0.3) | 3 (2.5) | 1 (0.1) | 1 (0.9) |
| 強迫観念 | 0 | 0 | 6 (0.2) | 6 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 強迫性障害 | 0 | 1 (0.3) | 3 (0.1) | 4 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| オルガズム異常 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| パニック発作 | 3 (0.3) | 1 (0.3) | 10 (0.3) | 11 (0.3) | 0 | 4 (0.4) | 0 |
| 妄想症 | 4 (0.4) | 3 (1.0) | 31 (1.0) | 34 (1.0) | 1 (0.8) | 5 (0.4) | 1 (0.9) |
| 妄想性パーソナリティ障害 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 性嗜好異常 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 被害妄想 | 3 (0.3) | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 早漏 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 談話促迫 | 1 (0.1) | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 精神運動制止遅滞 | 0 | 0 | 8 (0.3) | 8 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 精神病的行動 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 落ち着きのなさ | 8 (0.8) | 2 (0.7) | 33 (1.0) | 35 (1.0) | 5 (4.2) | 9 (0.8) | 2 (1.7) |
| 統合失調感情障害 | 0 | 0 | 18 (0.6) | 18 (0.5) | 0 | 3 (0.3) | 0 |
| 統合失調症 | 61 (5.7) | 39 (13.1) | 302 (9.6) | 341 (9.9) | 7 (5.8) | 73 (6.4) | 13 (11.3) |
| 統合失調症、解体型 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 統合失調症、妄想型 | 20 (1.9) | 16 (5.4) | 92 (2.9) | 108 (3.1) | 8 (6.7) | 25 (2.2) | 4 (3.5) |
| 統合失調症様障害 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 睡眠障害 | 4 (0.4) | 0 | 25 (0.8) | 25 (0.7) | 0 | 3 (0.3) | 0 |
| 睡眠時驚愕 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 社会逃避行動 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 5 (0.2) | 6 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 社会的恐怖 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 社交恐怖症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 身体妄想 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| ストレス | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 自殺念慮 | 9 (0.8) | 8 (2.7) | 40 (1.3) | 48 (1.4) | 2 (1.7) | 10 (0.9) | 0 |
| 自殺企図 | 2 (0.2) | 0 | 16 (0.5) | 16 (0.5) | 1 (0.8) | 8 (0.7) | 1 (0.9) |
| 疑い深さ | 5 (0.5) | 0 | 5 (0.2) | 5 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 涙ぐむ | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 1 (0.0) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 緊張 | 4 (0.4) | 0 | 44 (1.4) | 44 (1.3) | 1 (0.8) | 8 (0.7) | 0 |
| 思考異常 | 5 (0.5) | 0 | 4 (0.1) | 4 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 思考途絶 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| チック | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 暴力関連症状 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 精神状態変化 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 過覚醒 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 自己誘発性嘔吐 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 感情的苦悩 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 食物嫌悪 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 心身症 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 殺人念慮 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 罪責感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 精神緩慢 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 自尊心低下 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |

## 表 2.7.4-182 全ての有害事象発現率（海外コホート T）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N=1064) | アセナピン<br>< 5 mg BID [a]<br>(N=298) | アセナピン<br>5-10 mg BID [b]<br>(N=3159) | アセナピン<br><5-10 mg BID [c]<br>(N=3457) | Ris<br>3 mg BID<br>(N=120) | Olz<br>5-20 mg QD [d]<br>(N=1139) | Hal<br>2-8 mg BID [e]<br>(N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *精神障害（続き）* | | | | | | | |
| 自傷念慮 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 統合失調症、鑑別不能型 | 2 (0.2) | 2 (0.7) | 7 (0.2) | 9 (0.3) | 0 | 3 (0.3) | 0 |
| アルコール離脱症候群 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 抑うつ症状 | 7 (0.7) | 0 | 38 (1.2) | 38 (1.1) | 0 | 17 (1.5) | 2 (1.7) |
| 感情不安定 | 2 (0.2) | 0 | 4 (0.1) | 4 (0.1) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| ディスフェミア | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 白日夢 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 双極性障害 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 大うつ病 | 1 (0.1) | 0 | 7 (0.2) | 7 (0.2) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| ニコチン依存 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.3) | 0 |
| 消極的思考 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 性的興奮障害 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| タバコ離脱症状 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| コミュニケーション障害 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 衝動制御障害 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 精神障害 | 0 | 1 (0.3) | 3 (0.1) | 4 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 異常行動 | 3 (0.3) | 0 | 11 (0.3) | 11 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 精神症状 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 睡眠異常 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 睡眠時随伴症 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 精神病性障害 | 15 (1.4) | 13 (4.4) | 65 (2.1) | 78 (2.3) | 11 (9.2) | 17 (1.5) | 1 (0.9) |
| ヒステリー性精神病 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 精神活動過多 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 欲求不満 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 自殺行為 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 物質乱用 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 早朝覚醒型不眠症 | 1 (0.1) | 0 | 4 (0.1) | 4 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 小計 | 365 (34.3) | 139 (46.6) | 1409 (44.6) | 1548 (44.8) | 60 (50.0) | 405 (35.6) | 43 (37.4) |
| 神経系障害 | | | | | | | |
| 味覚消失 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| アカシジア | 30 (2.8) | 2 (0.7) | 228 (7.2) | 230 (6.7) | 6 (5.0) | 52 (4.6) | 19 (16.5) |
| 無動 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 意識変容状態 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 健忘 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.0) | 2 (0.1) | 0 | 3 (0.3) | 0 |
| 無嗅覚 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 失語症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 運動失調 | 2 (0.2) | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 自閉症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 運動緩慢 | 0 | 0 | 8 (0.3) | 8 (0.2) | 0 | 3 (0.3) | 1 (0.9) |
| 灼熱感 | 1 (0.1) | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 小脳性運動失調 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯車様固縮 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.9) |
| 痙攣 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 1 (0.9) |
| 協調運動異常 | 0 | 2 (0.7) | 3 (0.1) | 5 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 認知症 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 注意力障害 | 4 (0.4) | 1 (0.3) | 14 (0.4) | 15 (0.4) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 浮動性めまい | 38 (3.6) | 29 (9.7) | 162 (5.1) | 191 (5.5) | 15 (12.5) | 61 (5.4) | 3 (2.6) |
| 労作性めまい | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 体位性めまい | 0 | 4 (1.3) | 2 (0.1) | 6 (0.2) | 2 (1.7) | 0 | 0 |
| よだれ | 3 (0.3) | 1 (0.3) | 17 (0.5) | 18 (0.5) | 3 (2.5) | 4 (0.4) | 6 (5.2) |
| 構語障害 | 0 | 1 (0.3) | 15 (0.5) | 16 (0.5) | 1 (0.8) | 3 (0.3) | 3 (2.6) |
| 味覚異常 | 7 (0.7) | 4 (1.3) | 50 (1.6) | 54 (1.6) | 0 | 3 (0.3) | 1 (0.9) |
| ジスキネジア | 7 (0.7) | 2 (0.7) | 34 (1.1) | 36 (1.0) | 1 (0.8) | 5 (0.4) | 3 (2.6) |
| ジストニア | 5 (0.5) | 1 (0.3) | 56 (1.8) | 57 (1.6) | 1 (0.8) | 8 (0.7) | 11 (9.6) |
| てんかん | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 錐体外路障害 | 7 (0.7) | 6 (2.0) | 5 (0.2) | 11 (0.3) | 3 (2.5) | 3 (0.3) | 0 |
| 蟻走感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |

## 表 2.7.4-182 全ての有害事象発現率（海外コホート T）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N=1064) | アセナピン<br>< 5 mg BID [a]<br>(N=298) | アセナピン<br>5-10 mg BID [b]<br>(N=3159) | アセナピン<br><5-10 mg BID [c]<br>(N=3457) | Ris<br>3 mg BID<br>(N=120) | Olz<br>5-20 mg QD [d]<br>(N=1139) | Hal<br>2-8 mg BID [e]<br>(N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *神経系障害（続き）* | | | | | | | |
| 全身性強直性間代性発作 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 頭部不快感 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 1 (0.0) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 頭痛 | 138 (13.0) | 78 (26.2) | 365 (11.6) | 443 (12.8) | 28 (23.3) | 145 (12.7) | 12 (10.4) |
| 不全片麻痺 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 2 (1.7) | 0 | 0 |
| 知覚過敏 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 運動過多 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 反射亢進 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 過眠症 | 0 | 1 (0.3) | 23 (0.7) | 24 (0.7) | 0 | 16 (1.4) | 0 |
| 筋緊張亢進 | 0 | 1 (0.3) | 15 (0.5) | 16 (0.5) | 0 | 7 (0.6) | 0 |
| 感覚鈍麻 | 2 (0.2) | 2 (0.7) | 15 (0.5) | 17 (0.5) | 1 (0.8) | 7 (0.6) | 0 |
| 味覚減退 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 運動低下 | 1 (0.1) | 0 | 5 (0.2) | 5 (0.1) | 0 | 3 (0.3) | 0 |
| 反射減弱 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 筋緊張低下 | 0 | 0 | 4 (0.1) | 4 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 思考散乱 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 企図振戦 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 判断力低下 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 嗜眠 | 7 (0.7) | 3 (1.0) | 14 (0.4) | 17 (0.5) | 5 (4.2) | 6 (0.5) | 0 |
| 意識消失 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 仮面状顔貌 | 0 | 0 | 4 (0.1) | 4 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 記憶障害 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 5 (0.2) | 6 (0.2) | 0 | 4 (0.4) | 0 |
| 片頭痛 | 4 (0.4) | 1 (0.3) | 7 (0.2) | 8 (0.2) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 中等度精神遅滞 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 運動障害 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 多発性硬化症 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 不随意性筋収縮 | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 筋痙直 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| ミオクローヌス | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 神経系障害 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 神経痛 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 悪性症候群 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 末梢性ニューロパチー | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 眼振 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 錯感覚 | 1 (0.1) | 2 (0.7) | 16 (0.5) | 18 (0.5) | 0 | 8 (0.7) | 0 |
| パーキンソニズム | 14 (1.3) | 0 | 120 (3.8) | 120 (3.5) | 0 | 18 (1.6) | 19 (16.5) |
| 腓骨神経麻痺 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 失神寸前の状態 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 精神運動亢進 | 4 (0.4) | 0 | 7 (0.2) | 7 (0.2) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 神経根障害 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 逆行性健忘 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 坐骨神経痛 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 2 (0.2) | 1 (0.9) |
| 鎮静 | 43 (4.0) | 6 (2.0) | 252 (8.0) | 258 (7.5) | 8 (6.7) | 146 (12.8) | 6 (5.2) |
| 副鼻腔炎に伴う頭痛 | 3 (0.3) | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 1 (0.8) | 1 (0.1) | 0 |
| 傾眠 | 26 (2.4) | 16 (5.4) | 363 (11.5) | 379 (11.0) | 5 (4.2) | 118 (10.4) | 3 (2.6) |
| 会話障害 | 1 (0.1) | 0 | 6 (0.2) | 6 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 発達性会話障害 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 昏迷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 失神 | 1 (0.1) | 0 | 15 (0.5) | 15 (0.4) | 0 | 5 (0.4) | 0 |
| 遅発性ジスキネジア | 2 (0.2) | 2 (0.7) | 12 (0.4) | 14 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 側頭葉てんかん | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 緊張性頭痛 | 2 (0.2) | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 舌の麻痺 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 一過性脳虚血発作 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 振戦 | 22 (2.1) | 5 (1.7) | 86 (2.7) | 91 (2.6) | 2 (1.7) | 22 (1.9) | 8 (7.0) |
| トンネル状視野 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 刺激無反応 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 視野欠損 | 0 | 0 | 9 (0.3) | 9 (0.3) | 0 | 6 (0.5) | 0 |

## 表 2.7.4-182 全ての有害事象発現率（海外コホート T）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N=1064) | アセナピン<br>< 5 mg BID [a]<br>(N=298) | アセナピン<br>5-10 mg BID [b]<br>(N=3159) | アセナピン<br><5-10 mg BID [c]<br>(N=3457) | Ris<br>3 mg BID<br>(N=120) | Olz<br>5-20 mg QD [d]<br>(N=1139) | Hal<br>2-8 mg BID [e]<br>(N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *神経系障害（続き）* | | | | | | | |
| 平衡障害 | 2 (0.2) | 1 (0.3) | 4 (0.1) | 5 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 肋間神経痛 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 顔面不全麻痺 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| パーキンソン歩行 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| パーキンソン病安静時振戦 | 0 | 0 | 5 (0.2) | 5 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 認知障害 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眉間反射異常 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 下肢静止不能症候群 | 0 | 0 | 5 (0.2) | 5 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 部分発作 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| パーキンソン病 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 神経根炎 | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| しかめ面 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 睡眠の質低下 | 0 | 0 | 4 (0.1) | 4 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 小計 | 292 (27.4) | 122 (40.9) | 1303 (41.2) | 1425 (41.2) | 58 (48.3) | 441 (38.7) | 64 (55.7) |
| 眼障害 | | | | | | | |
| 眼の異常感 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 調節障害 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 眼精疲労 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 乱視 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 眼瞼痙攣 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.0) | 2 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 白内障 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| アレルギー性結膜炎 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 眼乾燥 | 2 (0.2) | 1 (0.3) | 8 (0.3) | 9 (0.3) | 0 | 4 (0.4) | 0 |
| 眼瞼湿疹 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 眼脂 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 眼の障害 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 眼の炎症 | 0 | 1 (0.3) | 2 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 眼刺激 | 2 (0.2) | 0 | 6 (0.2) | 6 (0.2) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 眼痛 | 2 (0.2) | 1 (0.3) | 1 (0.0) | 2 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 眼部腫脹 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 眼瞼浮腫 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 緑内障 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 角膜炎 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 流涙増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 2 (0.2) | 0 |
| 黄斑変性 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 近視 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 眼充血 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 眼球回転発作 | 2 (0.2) | 0 | 7 (0.2) | 7 (0.2) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 羞明 | 0 | 0 | 4 (0.1) | 4 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 光視症 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 霧視 | 6 (0.6) | 4 (1.3) | 19 (0.6) | 23 (0.7) | 4 (3.3) | 10 (0.9) | 0 |
| 視力障害 | 2 (0.2) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 硝子体浮遊物 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼球乾燥症 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 眼そう痒症 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 眼部不快感 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 注視麻痺 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 眼運動障害 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 眼瞼血腫 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 瞬目過多 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 18 (1.7) | 9 (3.0) | 69 (2.2) | 78 (2.3) | 5 (4.2) | 30 (2.6) | 0 |
| 耳および迷路障害 | | | | | | | |
| 難聴 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 感音性難聴 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 耳の障害 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 耳出血 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 耳痛 | 6 (0.6) | 4 (1.3) | 14 (0.4) | 18 (0.5) | 2 (1.7) | 4 (0.4) | 0 |

## 表 2.7.4-182 全ての有害事象発現率（海外コホート T）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N=1064) | アセナピン<br>< 5 mg BID [a]<br>(N=298) | アセナピン<br>5-10 mg BID [b]<br>(N=3159) | アセナピン<br><5-10 mg BID [c]<br>(N=3457) | Ris<br>3 mg BID<br>(N=120) | Olz<br>5-20 mg QD [d]<br>(N=1139) | Hal<br>2-8 mg BID [e]<br>(N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *耳および迷路障害（続き）* | | | | | | | |
| 聴覚障害 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 聴覚過敏 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 乗物酔い | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 耳漏 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 耳鳴 | 3 (0.3) | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 3 (0.3) | 0 |
| 回転性めまい | 0 | 0 | 14 (0.4) | 14 (0.4) | 0 | 10 (0.9) | 0 |
| 頭位性回転性めまい | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 片耳難聴 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 聴力低下 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 耳垢栓塞 | 0 | 0 | 4 (0.1) | 4 (0.1) | 1 (0.8) | 1 (0.1) | 0 |
| 耳閉 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 耳不快感 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.0) | 2 (0.1) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 両耳難聴 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 耳介仮性嚢胞 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 11 (1.0) | 5 (1.7) | 43 (1.4) | 48 (1.4) | 3 (2.5) | 20 (1.8) | 0 |
| 心臓障害 | | | | | | | |
| 急性心筋梗塞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 狭心症 | 2 (0.2) | 0 | 7 (0.2) | 7 (0.2) | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.9) |
| 不整脈 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 冠動脈硬化症 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心房細動 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心房頻脈 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 房室ブロック | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 第一度房室ブロック | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 徐脈 | 0 | 0 | 12 (0.4) | 12 (0.3) | 0 | 5 (0.4) | 0 |
| 左脚ブロック | 1 (0.1) | 0 | 4 (0.1) | 4 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 右脚ブロック | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 心不全 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 急性心不全 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| うっ血性心不全 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 心筋症 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 伝導障害 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 冠動脈疾患 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 心室内伝導障害 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 期外収縮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 心筋線維症 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 心筋梗塞 | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 心筋虚血 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 動悸 | 4 (0.4) | 1 (0.3) | 16 (0.5) | 17 (0.5) | 0 | 4 (0.4) | 1 (0.9) |
| 心膜炎 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 洞性不整脈 | 1 (0.1) | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 洞性徐脈 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 18 (0.6) | 19 (0.5) | 0 | 2 (0.2) | 1 (0.9) |
| 洞性頻脈 | 2 (0.2) | 0 | 12 (0.4) | 12 (0.3) | 0 | 4 (0.4) | 0 |
| 上室性期外収縮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 頻脈 | 7 (0.7) | 2 (0.7) | 29 (0.9) | 31 (0.9) | 4 (3.3) | 17 (1.5) | 1 (0.9) |
| 心室性期外収縮 | 1 (0.1) | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 3 (0.3) | 0 |
| 心室肥大 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 心室性頻脈 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 虚血性心筋症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 左室肥大 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 急性冠動脈症候群 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 心粗動 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 左房肥大 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 右房肥大 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 心室不全 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 心障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |

## 表 2.7.4-182 全ての有害事象発現率（海外コホート T）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N=1064) | アセナピン<br>< 5 mg BID [a]<br>(N=298) | アセナピン<br>5-10 mg BID [b]<br>(N=3159) | アセナピン<br><5-10 mg BID [c]<br>(N=3457) | Ris<br>3 mg BID<br>(N=120) | Olz<br>5-20 mg QD [d]<br>(N=1139) | Hal<br>2-8 mg BID [e]<br>(N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *心臓障害（続き）* | | | | | | | |
| 左房拡張 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 小計 | 21 (2.0) | 4 (1.3) | 127 (4.0) | 131 (3.8) | 4 (3.3) | 49 (4.3) | 3 (2.6) |
| 血管障害 | | | | | | | |
| 動脈硬化症 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 血圧変動 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 循環虚脱 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 拡張期高血圧 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 本態性高血圧症 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 潮紅 | 2 (0.2) | 1 (0.3) | 2 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 血腫 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.0) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 高血圧 | 12 (1.1) | 6 (2.0) | 78 (2.5) | 84 (2.4) | 1 (0.8) | 21 (1.8) | 2 (1.7) |
| 高血圧クリーゼ | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 低血圧 | 4 (0.4) | 1 (0.3) | 22 (0.7) | 23 (0.7) | 1 (0.8) | 7 (0.6) | 0 |
| 間欠性跛行 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 起立性低血圧 | 0 | 2 (0.7) | 11 (0.3) | 13 (0.4) | 1 (0.8) | 5 (0.4) | 1 (0.9) |
| 蒼白 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 末梢冷感 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 静脈炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 血栓性静脈炎 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 表在性血栓性静脈炎 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 静脈瘤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 血管脆弱化 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血管拡張 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 出血 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| ほてり | 3 (0.3) | 1 (0.3) | 6 (0.2) | 7 (0.2) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 塞栓症 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 虚血 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 大動脈硬化症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 小計 | 23 (2.2) | 14 (4.7) | 131 (4.1) | 145 (4.2) | 4 (3.3) | 41 (3.6) | 3 (2.6) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | | | | |
| 喘息 | 2 (0.2) | 1 (0.3) | 5 (0.2) | 6 (0.2) | 1 (0.8) | 5 (0.4) | 0 |
| 慢性気管支炎 | 0 | 0 | 5 (0.2) | 5 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 気管支痙攣 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| カタル | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 咳嗽 | 22 (2.1) | 15 (5.0) | 58 (1.8) | 73 (2.1) | 8 (6.7) | 17 (1.5) | 2 (1.7) |
| 呼吸困難 | 5 (0.5) | 7 (2.3) | 23 (0.7) | 30 (0.9) | 2 (1.7) | 5 (0.4) | 1 (0.9) |
| 労作性呼吸困難 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 肺気腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 鼻出血 | 5 (0.5) | 2 (0.7) | 4 (0.1) | 6 (0.2) | 0 | 5 (0.4) | 0 |
| しゃっくり | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 過換気 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.0) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 低酸素症 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 鼻閉 | 13 (1.2) | 12 (4.0) | 22 (0.7) | 34 (1.0) | 7 (5.8) | 15 (1.3) | 2 (1.7) |
| 鼻乾燥 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.0) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 鼻中隔弯曲 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 湿性咳嗽 | 2 (0.2) | 1 (0.3) | 1 (0.0) | 2 (0.1) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 肺うっ血 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺塞栓症 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.0) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 肺肉芽腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| ラ音 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 呼吸障害 | 2 (0.2) | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 4 (0.4) | 0 |
| 呼吸窮迫 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸不全 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| アレルギー性鼻炎 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 4 (0.4) | 1 (0.9) |
| 鼻漏 | 2 (0.2) | 2 (0.7) | 6 (0.2) | 8 (0.2) | 2 (1.7) | 0 | 1 (0.9) |

## 表 2.7.4-182 全ての有害事象発現率（海外コホート T）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N=1064) | アセナピン<br>< 5 mg BID [a]<br>(N=298) | アセナピン<br>5-10 mg BID [b]<br>(N=3159) | アセナピン<br><5-10 mg BID [c]<br>(N=3457) | Ris<br>3 mg BID<br>(N=120) | Olz<br>5-20 mg QD [d]<br>(N=1139) | Hal<br>2-8 mg BID [e]<br>(N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）* | | | | | | | |
| 副鼻腔うっ血 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 10 (0.3) | 11 (0.3) | 2 (1.7) | 7 (0.6) | 0 |
| くしゃみ | 0 | 1 (0.3) | 3 (0.1) | 4 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 頻呼吸 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 咽喉刺激感 | 1 (0.1) | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 咽喉絞扼感 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血管運動性鼻炎 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 喘鳴 | 1 (0.1) | 0 | 5 (0.2) | 5 (0.1) | 1 (0.8) | 1 (0.1) | 0 |
| あくび | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 気道うっ血 | 1 (0.1) | 3 (1.0) | 6 (0.2) | 9 (0.3) | 1 (0.8) | 1 (0.1) | 0 |
| 上気道うっ血 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 咽頭感覚鈍麻 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 21 (2.0) | 11 (3.7) | 30 (0.9) | 41 (1.2) | 5 (4.2) | 14 (1.2) | 1 (0.9) |
| 上気道咳症候群 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 小計 | 60 (5.6) | 47 (15.8) | 165 (5.2) | 212 (6.1) | 20 (16.7) | 74 (6.5) | 8 (7.0) |
| 胃腸障害 | | | | | | | |
| 腹部不快感 | 25 (2.3) | 15 (5.0) | 40 (1.3) | 55 (1.6) | 9 (7.5) | 20 (1.8) | 1 (0.9) |
| 腹部膨満 | 1 (0.1) | 0 | 6 (0.2) | 6 (0.2) | 1 (0.8) | 3 (0.3) | 0 |
| 腹痛 | 9 (0.8) | 3 (1.0) | 25 (0.8) | 28 (0.8) | 2 (1.7) | 12 (1.1) | 0 |
| 下腹部痛 | 2 (0.2) | 1 (0.3) | 4 (0.1) | 5 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 上腹部痛 | 6 (0.6) | 5 (1.7) | 39 (1.2) | 44 (1.3) | 2 (1.7) | 11 (1.0) | 1 (0.9) |
| 腹部硬直 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 異常便 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 裂肛 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 痔瘻 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| アフタ性口内炎 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 口唇炎 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 慢性胃炎 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 潰瘍性大腸炎 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 便秘 | 48 (4.5) | 20 (6.7) | 114 (3.6) | 134 (3.9) | 8 (6.7) | 48 (4.2) | 6 (5.2) |
| 齲歯 | 2 (0.2) | 0 | 7 (0.2) | 7 (0.2) | 1 (0.8) | 3 (0.3) | 0 |
| 横隔膜ヘルニア | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 下痢 | 40 (3.8) | 10 (3.4) | 76 (2.4) | 86 (2.5) | 9 (7.5) | 39 (3.4) | 2 (1.7) |
| 血性下痢 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口内乾燥 | 21 (2.0) | 6 (2.0) | 65 (2.1) | 71 (2.1) | 5 (4.2) | 60 (5.3) | 3 (2.6) |
| 十二指腸潰瘍 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 1 (0.0) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 十二指腸炎 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 消化不良 | 35 (3.3) | 27 (9.1) | 77 (2.4) | 104 (3.0) | 14 (11.7) | 38 (3.3) | 5 (4.3) |
| 嚥下障害 | 1 (0.1) | 0 | 6 (0.2) | 6 (0.2) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 腸炎 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 出血性腸炎 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| おくび | 2 (0.2) | 1 (0.3) | 4 (0.1) | 5 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 便失禁 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 変色便 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 放屁 | 5 (0.5) | 4 (1.3) | 13 (0.4) | 17 (0.5) | 1 (0.8) | 4 (0.4) | 1 (0.9) |
| 食中毒 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 排便回数増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 胃ポリープ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 胃潰瘍 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 胃炎 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 14 (0.4) | 15 (0.4) | 1 (0.8) | 1 (0.1) | 0 |
| 胃食道逆流性疾患 | 2 (0.2) | 2 (0.7) | 8 (0.3) | 10 (0.3) | 2 (1.7) | 4 (0.4) | 2 (1.7) |
| 胃腸障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 胃腸出血 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 消化器痛 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉出血 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 歯肉肥厚 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉痛 | 0 | 0 | 4 (0.1) | 4 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 舌炎 | 0 | 0 | 4 (0.1) | 4 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 |

## 表 2.7.4-182 全ての有害事象発現率（海外コホート T）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N=1064) | アセナピン<br>< 5 mg BID [a]<br>(N=298) | アセナピン<br>5-10 mg BID [b]<br>(N=3159) | アセナピン<br><5-10 mg BID [c]<br>(N=3457) | Ris<br>3 mg BID<br>(N=120) | Olz<br>5-20 mg QD [d]<br>(N=1139) | Hal<br>2-8 mg BID [e]<br>(N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *胃腸障害（続き）* | | | | | | | |
| 舌痛 | 1 (0.1) | 0 | 9 (0.3) | 9 (0.3) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 吐血 | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血便排泄 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.0) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 痔核 | 4 (0.4) | 2 (0.7) | 4 (0.1) | 6 (0.2) | 2 (1.7) | 2 (0.2) | 0 |
| 裂孔ヘルニア | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 胃酸過多 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 嵌頓鼠径ヘルニア | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 鼠径ヘルニア | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 過敏性腸症候群 | 1 (0.1) | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 口唇乾燥 | 0 | 1 (0.3) | 2 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 口唇腫脹 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 口腔内潰瘍形成 | 2 (0.2) | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 悪心 | 72 (6.8) | 25 (8.4) | 175 (5.5) | 200 (5.8) | 10 (8.3) | 48 (4.2) | 9 (7.8) |
| 口腔内不快感 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 口腔粘膜水疱形成 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔粘膜疹 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 口腔内痛 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.0) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 膵炎 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 急性膵炎 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 慢性膵炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 肛門周囲痛 | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 舌突出 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 直腸出血 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 唾液腺腫大 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 流涎過多 | 1 (0.1) | 0 | 44 (1.4) | 44 (1.3) | 0 | 6 (0.5) | 5 (4.3) |
| 歯の知覚過敏 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 口内炎 | 1 (0.1) | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 舌腫脹 | 1 (0.1) | 2 (0.7) | 5 (0.2) | 7 (0.2) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 舌変色 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 舌障害 | 1 (0.1) | 0 | 4 (0.1) | 4 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.9) |
| 舌の運動障害 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 舌痙攣 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 舌潰瘍 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 変色歯 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 歯の障害 | 2 (0.2) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 歯の脱落 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 歯痛 | 19 (1.8) | 10 (3.4) | 66 (2.1) | 76 (2.2) | 6 (5.0) | 18 (1.6) | 1 (0.9) |
| 嘔吐 | 39 (3.7) | 17 (5.7) | 114 (3.6) | 131 (3.8) | 10 (8.3) | 29 (2.5) | 5 (4.3) |
| 胃十二指腸炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 口唇のひび割れ | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 舌乾燥 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 心窩部不快感 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 痔出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 糞塊 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 胃障害 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 口の感覚鈍麻 | 7 (0.7) | 6 (2.0) | 108 (3.4) | 114 (3.3) | 0 | 3 (0.3) | 0 |
| 口の錯感覚 | 0 | 1 (0.3) | 13 (0.4) | 14 (0.4) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 後天性巨舌症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 消化管運動障害 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 便通不規則 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| びらん性食道炎 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 細菌叢異常症 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 嵌頓臍ヘルニア | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 絞扼性鼠径ヘルニア | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 口腔障害 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 肛門直腸不快感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 歯肉の炎症 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 1 (0.8) | 0 | 0 |

## 表 2.7.4-182 全ての有害事象発現率（海外コホート T）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N=1064) | アセナピン<br>< 5 mg BID [a]<br>(N=298) | アセナピン<br>5-10 mg BID [b]<br>(N=3159) | アセナピン<br><5-10 mg BID [c]<br>(N=3457) | Ris<br>3 mg BID<br>(N=120) | Olz<br>5-20 mg QD [d]<br>(N=1139) | Hal<br>2-8 mg BID [e]<br>(N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *胃腸障害（続き）* | | | | | | | |
| 口腔腫脹 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 234 (22.0) | 109 (36.6) | 747 (23.6) | 856 (24.8) | 50 (41.7) | 263 (23.1) | 31 (27.0) |
| 肝胆道系障害 | | | | | | | |
| 胆管結石 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 胆道仙痛 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 胆嚢炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 急性胆嚢炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 慢性胆嚢炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 胆石症 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 3 (0.3) | 0 |
| 慢性肝炎 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 肝機能異常 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 肝臓痛 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 脂肪肝 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 肝炎 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 慢性活動性肝炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 高ビリルビン血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 肝障害 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 胆道ジスキネジア | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 11 (0.3) | 12 (0.3) | 0 | 10 (0.9) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | | |
| ざ瘡 | 2 (0.2) | 2 (0.7) | 6 (0.2) | 8 (0.2) | 1 (0.8) | 1 (0.1) | 0 |
| 脱毛症 | 0 | 1 (0.3) | 5 (0.2) | 6 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 水疱 | 2 (0.2) | 1 (0.3) | 1 (0.0) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 冷汗 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 皮膚嚢腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 皮膚炎 | 2 (0.2) | 1 (0.3) | 5 (0.2) | 6 (0.2) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| アレルギー性皮膚炎 | 2 (0.2) | 0 | 5 (0.2) | 5 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| アトピー性皮膚炎 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 接触性皮膚炎 | 2 (0.2) | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 薬疹 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 皮膚乾燥 | 4 (0.4) | 2 (0.7) | 4 (0.1) | 6 (0.2) | 2 (1.7) | 1 (0.1) | 0 |
| 異汗性湿疹 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 斑状出血 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 湿疹 | 1 (0.1) | 0 | 6 (0.2) | 6 (0.2) | 0 | 4 (0.4) | 0 |
| 紅斑 | 0 | 1 (0.3) | 2 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 毛髪成長異常 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 多汗症 | 5 (0.5) | 1 (0.3) | 9 (0.3) | 10 (0.3) | 2 (1.7) | 5 (0.4) | 0 |
| 過角化 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 嵌入爪 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 1 (0.0) | 2 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 間擦疹 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 爪の障害 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 神経皮膚炎 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 寝汗 | 2 (0.2) | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 丘疹 | 2 (0.2) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 光線過敏性反応 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 2 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| ばら色粃糠疹 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| そう痒症 | 9 (0.8) | 7 (2.3) | 14 (0.4) | 21 (0.6) | 1 (0.8) | 5 (0.4) | 3 (2.6) |
| 乾癬 | 3 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.0) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 発疹 | 18 (1.7) | 10 (3.4) | 25 (0.8) | 35 (1.0) | 2 (1.7) | 18 (1.6) | 2 (1.7) |
| 紅斑性皮疹 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 全身性皮疹 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 丘疹性皮疹 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| そう痒性皮疹 | 0 | 2 (0.7) | 1 (0.0) | 3 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 脂漏 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 1 (0.9) |
| 脂漏性皮膚炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 皮膚剥脱 | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 1 (0.8) | 0 | 0 |

## 表 2.7.4-182 全ての有害事象発現率（海外コホート T）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N=1064) | アセナピン<br>< 5 mg BID [a]<br>(N=298) | アセナピン<br>5-10 mg BID [b]<br>(N=3159) | アセナピン<br><5-10 mg BID [c]<br>(N=3457) | Ris<br>3 mg BID<br>(N=120) | Olz<br>5-20 mg QD [d]<br>(N=1139) | Hal<br>2-8 mg BID [e]<br>(N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *皮膚および皮下組織障害（続き）* | | | | | | | |
| 皮膚亀裂 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 皮膚色素過剰 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 皮膚刺激 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 皮膚病変 | 2 (0.2) | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚潰瘍 | 2 (0.2) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| うっ滞性皮膚炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| スティーブンス・ジョンソン症候群 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 顔面腫脹 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 2 (1.7) | 1 (0.1) | 1 (0.9) |
| 蕁麻疹 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 乾皮症 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚症 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 爪破損 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 全身性そう痒症 | 5 (0.5) | 1 (0.3) | 1 (0.0) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 皮膚エリテマトーデス | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 手皮膚炎 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 58 (5.5) | 27 (9.1) | 109 (3.5) | 136 (3.9) | 14 (11.7) | 58 (5.1) | 7 (6.1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | | | | |
| 関節痛 | 8 (0.8) | 4 (1.3) | 46 (1.5) | 50 (1.4) | 4 (3.3) | 24 (2.1) | 0 |
| 関節炎 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 背部痛 | 27 (2.5) | 15 (5.0) | 61 (1.9) | 76 (2.2) | 7 (5.8) | 31 (2.7) | 3 (2.6) |
| 骨痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 滑液包炎 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| ばち状指 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 肋軟骨炎 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 側腹部痛 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.1) | 0 |
| 鼡径部痛 | 0 | 1 (0.3) | 3 (0.1) | 4 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 関節滲出液 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 関節硬直 | 2 (0.2) | 1 (0.3) | 6 (0.2) | 7 (0.2) | 1 (0.8) | 1 (0.1) | 0 |
| 関節腫脹 | 1 (0.1) | 0 | 4 (0.1) | 4 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 中足骨痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 筋固縮 | 1 (0.1) | 0 | 36 (1.1) | 36 (1.0) | 1 (0.8) | 6 (0.5) | 9 (7.8) |
| 筋痙縮 | 7 (0.7) | 3 (1.0) | 20 (0.6) | 23 (0.7) | 4 (3.3) | 11 (1.0) | 1 (0.9) |
| 筋攣縮 | 6 (0.6) | 0 | 6 (0.2) | 6 (0.2) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 筋力低下 | 1 (0.1) | 0 | 9 (0.3) | 9 (0.3) | 2 (1.7) | 1 (0.1) | 0 |
| 筋骨格痛 | 3 (0.3) | 3 (1.0) | 15 (0.5) | 18 (0.5) | 1 (0.8) | 10 (0.9) | 2 (1.7) |
| 筋肉痛 | 9 (0.8) | 4 (1.3) | 31 (1.0) | 35 (1.0) | 0 | 16 (1.4) | 0 |
| ミオキミア | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 筋炎 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 頚部痛 | 4 (0.4) | 1 (0.3) | 11 (0.3) | 12 (0.3) | 1 (0.8) | 5 (0.4) | 0 |
| 骨炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 変形性関節症 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 骨端症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 四肢痛 | 16 (1.5) | 6 (2.0) | 41 (1.3) | 47 (1.4) | 6 (5.0) | 21 (1.8) | 1 (0.9) |
| 顎痛 | 3 (0.3) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 1 (0.8) | 2 (0.2) | 0 |
| 骨膜炎 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 多発性関節炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 姿勢異常 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 横紋筋融解症 | 0 | 1 (0.3) | 2 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 関節リウマチ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 脊柱管狭窄症 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 滑液嚢腫 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 顎関節症候群 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 腱炎 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 斜頚 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 開口障害 | 0 | 1 (0.3) | 3 (0.1) | 4 (0.1) | 1 (0.8) | 4 (0.4) | 0 |
| 関節可動域低下 | 0 | 1 (0.3) | 2 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 筋肉疲労 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |

## 表 2.7.4-182 全ての有害事象発現率（海外コホート T）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N=1064) | アセナピン<br>< 5 mg BID [a]<br>(N=298) | アセナピン<br>5-10 mg BID [b]<br>(N=3159) | アセナピン<br><5-10 mg BID [c]<br>(N=3457) | Ris<br>3 mg BID<br>(N=120) | Olz<br>5-20 mg QD [d]<br>(N=1139) | Hal<br>2-8 mg BID [e]<br>(N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *筋骨格系および結合組織障害（続き）* | | | | | | | |
| 筋緊張 | 3 (0.3) | 0 | 5 (0.2) | 5 (0.1) | 1 (0.8) | 2 (0.2) | 1 (0.9) |
| 筋骨格系胸痛 | 2 (0.2) | 2 (0.7) | 3 (0.1) | 5 (0.1) | 0 | 4 (0.4) | 0 |
| 筋骨格硬直 | 10 (0.9) | 11 (3.7) | 26 (0.8) | 37 (1.1) | 6 (5.0) | 12 (1.1) | 2 (1.7) |
| 筋骨格不快感 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 椎間板圧迫 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 項部硬直 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 足変形 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 四肢不快感 | 0 | 0 | 4 (0.1) | 4 (0.1) | 0 | 3 (0.3) | 0 |
| 関節ロック | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 椎間板障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 軟骨疾患 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 脊椎痛 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 小計 | 92 (8.6) | 42 (14.1) | 282 (8.9) | 324 (9.4) | 24 (20.0) | 146 (12.8) | 19 (16.5) |
| 腎および尿路障害 | | | | | | | |
| 尿路結石 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 排尿困難 | 5 (0.5) | 1 (0.3) | 10 (0.3) | 11 (0.3) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 遺尿 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 糖尿 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 血尿 | 1 (0.1) | 0 | 9 (0.3) | 9 (0.3) | 0 | 6 (0.5) | 0 |
| 尿意切迫 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 腎結石症 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 腎下垂症 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 夜間頻尿 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 頻尿 | 4 (0.4) | 0 | 15 (0.5) | 15 (0.4) | 3 (2.5) | 7 (0.6) | 1 (0.9) |
| 多尿 | 1 (0.1) | 2 (0.7) | 4 (0.1) | 6 (0.2) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 蛋白尿 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 腎嚢胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 腎不全 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 急性腎不全 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 慢性腎不全 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 腎臓痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 切迫性尿失禁 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 排尿躊躇 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 尿失禁 | 4 (0.4) | 2 (0.7) | 6 (0.2) | 8 (0.2) | 0 | 3 (0.3) | 0 |
| 尿閉 | 2 (0.2) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 尿異常 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 尿細管間質性腎炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 白血球尿 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 尿臭異常 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腎腫瘤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 尿路の炎症 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 腹圧性尿失禁 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 小計 | 16 (1.5) | 5 (1.7) | 58 (1.8) | 63 (1.8) | 3 (2.5) | 26 (2.3) | 2 (1.7) |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | | | | | | | |
| 妊娠 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | | | | | | | |
| 無月経 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 7 (0.2) | 8 (0.2) | 1 (0.8) | 2 (0.2) | 0 |
| 亀頭包皮炎 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| バルトリン腺炎 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 乳房腫瘤 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 乳房痛 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 乳房腫脹 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 子宮頚部上皮異形成 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 子宮頚部びらん | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 機能不全性子宮出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 月経困難症 | 6 (0.6) | 3 (1.0) | 11 (0.3) | 14 (0.4) | 0 | 4 (0.4) | 1 (0.9) |

## 表 2.7.4-182 全ての有害事象発現率（海外コホート T）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N=1064) | アセナピン<br>< 5 mg BID [a]<br>(N=298) | アセナピン<br>5-10 mg BID [b]<br>(N=3159) | アセナピン<br><5-10 mg BID [c]<br>(N=3457) | Ris<br>3 mg BID<br>(N=120) | Olz<br>5-20 mg QD [d]<br>(N=1139) | Hal<br>2-8 mg BID [e]<br>(N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *生殖系および乳房障害（続き）* | | | | | | | |
| 射精遅延 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 射精障害 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 射精不能 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.0) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 勃起増強 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 線維嚢胞性乳腺疾患 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 乳汁漏出症 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 1 (0.8) | 2 (0.2) | 0 |
| 性器発疹 | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 女性化乳房 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 過少月経 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 閉経期症状 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 月経過多 | 0 | 0 | 4 (0.1) | 4 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 月経障害 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 不規則月経 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 不正子宮出血 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 乳頭痛 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 卵巣嚢胞 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 卵巣腫大 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 骨盤痛 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 頻発月経 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 月経前症候群 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.0) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 前立腺炎 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 陰部そう痒症 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 性機能不全 | 0 | 0 | 5 (0.2) | 5 (0.1) | 0 | 5 (0.4) | 0 |
| 精巣痛 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 子宮痙攣 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腟分泌物 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 腟出血 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 外陰腟不快感 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 前立腺腫大 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 外陰異形成 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 腺筋症 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 外陰腟そう痒症 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 腟瘤 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 勃起不全 | 0 | 0 | 14 (0.4) | 14 (0.4) | 1 (0.8) | 6 (0.5) | 0 |
| 小計 | 15 (1.4) | 9 (3.0) | 69 (2.2) | 78 (2.3) | 4 (3.3) | 26 (2.3) | 2 (1.7) |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | | | | | | | |
| 色覚異常 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| ジルベール症候群 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 包茎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 小計 | 0 | 0 | 4 (0.1) | 4 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | | | |
| 適用部位発疹 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 無力症 | 10 (0.9) | 0 | 71 (2.2) | 71 (2.1) | 0 | 21 (1.8) | 7 (6.1) |
| 胸部不快感 | 0 | 1 (0.3) | 7 (0.2) | 8 (0.2) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 胸痛 | 7 (0.7) | 4 (1.3) | 2 (0.1) | 6 (0.2) | 4 (3.3) | 3 (0.3) | 0 |
| 悪寒 | 3 (0.3) | 3 (1.0) | 1 (0.0) | 4 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 泣き | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 嚢胞 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 死亡 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 新生児死亡 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 活動性低下 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 不快感 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 薬剤離脱症候群 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 顔面浮腫 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 顔面痛 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.0) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 疲労 | 27 (2.5) | 11 (3.7) | 123 (3.9) | 134 (3.9) | 10 (8.3) | 72 (6.3) | 2 (1.7) |
| 異常感 | 0 | 1 (0.3) | 5 (0.2) | 6 (0.2) | 0 | 1 (0.1) | 0 |

## 表 2.7.4-182 全ての有害事象発現率（海外コホート T）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N=1064) | アセナピン<br>< 5 mg BID [a]<br>(N=298) | アセナピン<br>5-10 mg BID [b]<br>(N=3159) | アセナピン<br><5-10 mg BID [c]<br>(N=3457) | Ris<br>3 mg BID<br>(N=120) | Olz<br>5-20 mg QD [d]<br>(N=1139) | Hal<br>2-8 mg BID [e]<br>(N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *一般・全身障害および投与部位の状態（続き）* | | | | | | | |
| 冷感 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 酩酊感 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 熱感 | 1 (0.1) | 0 | 4 (0.1) | 4 (0.1) | 1 (0.8) | 1 (0.1) | 0 |
| びくびく感 | 2 (0.2) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歩行障害 | 0 | 0 | 4 (0.1) | 4 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 全身性浮腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| ヘルニア | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 異常高熱 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 高熱 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.0) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 低体温 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| インフルエンザ様疾患 | 1 (0.1) | 2 (0.7) | 9 (0.3) | 11 (0.3) | 0 | 3 (0.3) | 0 |
| 注射部位血腫 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 注射部位疼痛 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 0 | 1 (0.3) | 5 (0.2) | 6 (0.2) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 粘膜乾燥 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 浮腫 | 2 (0.2) | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 2 (1.7) | 4 (0.4) | 0 |
| 末梢性浮腫 | 3 (0.3) | 2 (0.7) | 14 (0.4) | 16 (0.5) | 3 (2.5) | 11 (1.0) | 0 |
| 疼痛 | 15 (1.4) | 11 (3.7) | 16 (0.5) | 27 (0.8) | 8 (6.7) | 10 (0.9) | 1 (0.9) |
| 発熱 | 8 (0.8) | 5 (1.7) | 35 (1.1) | 40 (1.2) | 5 (4.2) | 19 (1.7) | 3 (2.6) |
| 不活発 | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 圧痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 口渇 | 3 (0.3) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 潰瘍 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 乾燥症 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 活力増進 | 2 (0.2) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 末梢腫脹 | 2 (0.2) | 1 (0.3) | 1 (0.0) | 2 (0.1) | 3 (2.5) | 4 (0.4) | 0 |
| 限局性浮腫 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 薬物特異体質反応 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 炎症 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.0) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 体温変動感 | 2 (0.2) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 変形 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 非心臓性胸痛 | 3 (0.3) | 0 | 20 (0.6) | 20 (0.6) | 0 | 8 (0.7) | 0 |
| 血管穿刺部位内出血 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 医療機器関連損傷 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血管穿刺部位紅斑 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 小計 | 82 (7.7) | 39 (13.1) | 306 (9.7) | 345 (10.0) | 31 (25.8) | 155 (13.6) | 10 (8.7) |
| 臨床検査 | | | | | | | |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 6 (0.6) | 2 (0.7) | 54 (1.7) | 56 (1.6) | 0 | 38 (3.3) | 2 (1.7) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (0.2) | 2 (0.7) | 31 (1.0) | 33 (1.0) | 0 | 16 (1.4) | 1 (0.9) |
| 血中重炭酸塩減少 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | 0 | 6 (0.2) | 6 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 血中カルシウム増加 | 1 (0.1) | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 血中クロール減少 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中コレステロール増加 | 0 | 0 | 14 (0.4) | 14 (0.4) | 0 | 13 (1.1) | 1 (0.9) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 6 (0.6) | 0 | 37 (1.2) | 37 (1.1) | 0 | 14 (1.2) | 2 (1.7) |
| 血中クレアチニン増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 血中ブドウ糖異常 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中ブドウ糖減少 | 2 (0.2) | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 血中ブドウ糖増加 | 3 (0.3) | 2 (0.7) | 34 (1.1) | 36 (1.0) | 0 | 18 (1.6) | 1 (0.9) |
| 血中インスリン減少 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 血中インスリン増加 | 0 | 0 | 18 (0.6) | 18 (0.5) | 0 | 14 (1.2) | 0 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 血液浸透圧異常 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中カリウム減少 | 0 | 1 (0.3) | 2 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 血中カリウム増加 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 血圧低下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.3) | 0 |

## 表 2.7.4-182 全ての有害事象発現率（海外コホート T）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N=1064) | アセナピン<br>< 5 mg BID [a]<br>(N=298) | アセナピン<br>5-10 mg BID [b]<br>(N=3159) | アセナピン<br><5-10 mg BID [c]<br>(N=3457) | Ris<br>3 mg BID<br>(N=120) | Olz<br>5-20 mg QD [d]<br>(N=1139) | Hal<br>2-8 mg BID [e]<br>(N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *臨床検査（続き）* | | | | | | | |
| 拡張期血圧上昇 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.0) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 血圧上昇 | 3 (0.3) | 2 (0.7) | 24 (0.8) | 26 (0.8) | 1 (0.8) | 8 (0.7) | 0 |
| 収縮期血圧 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 収縮期血圧低下 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 収縮期血圧上昇 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中ナトリウム減少 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 血中トリグリセリド減少 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中トリグリセリド増加 | 6 (0.6) | 2 (0.7) | 24 (0.8) | 26 (0.8) | 1 (0.8) | 19 (1.7) | 1 (0.9) |
| 血中尿素減少 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中尿素増加 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 体温低下 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 体温上昇 | 0 | 0 | 5 (0.2) | 5 (0.1) | 0 | 3 (0.3) | 0 |
| 心雑音 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| CD4 リンパ球減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 色覚検査異常 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 角膜反射低下 | 0 | 0 | 8 (0.3) | 8 (0.2) | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.9) |
| 心電図異常 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 心電図 PR 短縮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 心電図異常 QRS 群 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 心電図 QRS 群延長 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 心電図 QT 延長 | 3 (0.3) | 0 | 24 (0.8) | 24 (0.7) | 0 | 8 (0.7) | 0 |
| 心電図 QT 短縮 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 心電図 ST 部分異常 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心電図 ST 部分下降 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 心電図 ST 部分上昇 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心電図 T 波逆転 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 好酸球数減少 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 好酸球数増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 3 (0.3) | 2 (0.7) | 25 (0.8) | 27 (0.8) | 0 | 17 (1.5) | 1 (0.9) |
| グロブリン増加 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 尿中ブドウ糖 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| グリコヘモグロビン増加 | 3 (0.3) | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 顆粒球数減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| ヘマトクリット減少 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| ヘマトクリット増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.9) |
| 尿中血陽性 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| ヘモグロビン減少 | 0 | 0 | 6 (0.2) | 6 (0.2) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| ヘモグロビン増加 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 心拍数減少 | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 心拍数増加 | 4 (0.4) | 2 (0.7) | 12 (0.4) | 14 (0.4) | 4 (3.3) | 1 (0.1) | 0 |
| 心拍数不整 | 3 (0.3) | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| C 型肝炎抗体陽性 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 高比重リポ蛋白減少 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| HIV 検査陽性 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 眼圧上昇 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 肝機能検査異常 | 2 (0.2) | 0 | 4 (0.1) | 4 (0.1) | 2 (1.7) | 3 (0.3) | 1 (0.9) |
| 低比重リポ蛋白増加 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 3 (0.3) | 0 |
| リンパ球数増加 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 平均赤血球容積増加 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 単球数増加 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 好中球数減少 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 2 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 好中球数増加 | 1 (0.1) | 3 (1.0) | 6 (0.2) | 9 (0.3) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 血小板数減少 | 3 (0.3) | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 妊娠反応陽性 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |

## 表 2.7.4-182 全ての有害事象発現率（海外コホート T）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N=1064) | アセナピン<br>< 5 mg BID [a]<br>(N=298) | アセナピン<br>5-10 mg BID [b]<br>(N=3159) | アセナピン<br><5-10 mg BID [c]<br>(N=3457) | Ris<br>3 mg BID<br>(N=120) | Olz<br>5-20 mg QD [d]<br>(N=1139) | Hal<br>2-8 mg BID [e]<br>(N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *臨床検査（続き）* | | | | | | | |
| 総蛋白増加 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.9) |
| 尿蛋白 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 赤血球数減少 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸数増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 体重減少 | 18 (1.7) | 2 (0.7) | 81 (2.6) | 83 (2.4) | 1 (0.8) | 15 (1.3) | 1 (0.9) |
| 体重増加 | 11 (1.0) | 1 (0.3) | 266 (8.4) | 267 (7.7) | 6 (5.0) | 222 (19.5) | 3 (2.6) |
| 白血球数減少 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 3 (0.1) | 4 (0.1) | 0 | 6 (0.5) | 0 |
| 白血球数増加 | 2 (0.2) | 2 (0.7) | 7 (0.2) | 9 (0.3) | 0 | 3 (0.3) | 0 |
| 尿中白血球陽性 | 0 | 2 (0.7) | 0 | 2 (0.1) | 4 (3.3) | 0 | 0 |
| 洞調律 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 薬物スクリーニング陽性 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中ブドウ糖変動 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中リン増加 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 心電図異常 T 波 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 3 (0.3) | 0 |
| 心電図異常 P 波 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 尿中白血球 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 尿中赤血球 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.0) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 尿中アンフェタミン陽性 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血小板数増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 心電図 ST-T 部分異常 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 心電図再分極異常 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 起立血圧上昇 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 心電図 PR 延長 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| トランスアミナーゼ上昇 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| QRS 軸異常 | 0 | 0 | 4 (0.1) | 4 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 血液学的検査異常 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 心筋虚血の心電図所見 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 4 (0.4) | 0 |
| 肝酵素上昇 | 4 (0.4) | 3 (1.0) | 15 (0.5) | 18 (0.5) | 0 | 11 (1.0) | 0 |
| 心電図変化 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| リンパ球形態異常 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 尿検査異常 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 膵酵素減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 肝酵素異常 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 細菌検査 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 小計 | 87 (8.2) | 27 (9.1) | 581 (18.4) | 608 (17.6) | 17 (14.2) | 330 (29.0) | 9 (7.8) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | | | | | | |
| 偶発的過量投与 | 2 (0.2) | 0 | 4 (0.1) | 4 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| アルコール中毒 | 0 | 0 | 6 (0.2) | 6 (0.2) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 吻合部潰瘍 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 動物咬傷 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 足関節部骨折 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 節足動物咬傷 | 4 (0.4) | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 3 (0.3) | 0 |
| 節足動物刺傷 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 第 1 度熱傷 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 第 2 度熱傷 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 一酸化炭素中毒 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 脳振盪 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 顔面骨骨折 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 転倒 | 3 (0.3) | 0 | 11 (0.3) | 11 (0.3) | 1 (0.8) | 3 (0.3) | 0 |
| 大腿骨頚部骨折 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 大腿骨骨折 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 腓骨骨折 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 足骨折 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 前腕骨折 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 手骨折 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 頭部損傷 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |

## 表 2.7.4-182 全ての有害事象発現率（海外コホート T）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N=1064) | アセナピン<br>< 5 mg BID [a]<br>(N=298) | アセナピン<br>5-10 mg BID [b]<br>(N=3159) | アセナピン<br><5-10 mg BID [c]<br>(N=3457) | Ris<br>3 mg BID<br>(N=120) | Olz<br>5-20 mg QD [d]<br>(N=1139) | Hal<br>2-8 mg BID [e]<br>(N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *傷害、中毒および処置合併症（続き）* | | | | | | | |
| 熱疲労 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 熱射病 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 人による咬傷 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 上腕骨骨折 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 瘢痕ヘルニア | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 損傷 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 企図的過量投与 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 裂傷 | 5 (0.5) | 5 (1.7) | 9 (0.3) | 14 (0.4) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 靭帯捻挫 | 0 | 1 (0.3) | 10 (0.3) | 11 (0.3) | 0 | 4 (0.4) | 0 |
| 多発骨折 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 多発性外傷 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 筋損傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 過量投与 | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 4 (0.1) | 5 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 橈骨骨折 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 交通事故 | 0 | 0 | 8 (0.3) | 8 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 引っかき傷 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 軟部組織損傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 脊髄損傷 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 刺創 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| ストレス骨折 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| サンバーン | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 腱損傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 脛骨骨折 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 歯牙損傷 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 擦過傷 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 肉離れ | 3 (0.3) | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.1) | 0 |
| 顔面損傷 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 挫傷 | 3 (0.3) | 3 (1.0) | 15 (0.5) | 18 (0.5) | 0 | 3 (0.3) | 0 |
| 脳挫傷 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 創傷 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 毒性物質曝露 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 熱傷 | 0 | 1 (0.3) | 2 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 3 (0.3) | 0 |
| 創合併症 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 処置後合併症 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 関節損傷 | 1 (0.1) | 0 | 5 (0.2) | 5 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 腹部損傷 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 眼外傷 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 四肢損傷 | 1 (0.1) | 0 | 5 (0.2) | 5 (0.1) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 骨格損傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 頭蓋骨骨折 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 上肢骨折 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 下肢骨折 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 歯牙破折 | 0 | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 1 (0.8) | 1 (0.1) | 0 |
| 処置による疼痛 | 0 | 1 (0.3) | 2 (0.1) | 3 (0.1) | 1 (0.8) | 3 (0.3) | 0 |
| 皮膚擦過傷 | 4 (0.4) | 2 (0.7) | 3 (0.1) | 5 (0.1) | 1 (0.8) | 1 (0.1) | 1 (0.9) |
| 外傷後疼痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 靭帯断裂 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.1) | 0 |
| 外傷性肺損傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 体内異物 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 各種物質毒性 | 1 (0.1) | 0 | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 妊娠時の胎児の曝露 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 眼挫傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 妊娠時曝露 | 0 | 0 | 4 (0.1) | 4 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 小計 | 36 (3.4) | 13 (4.4) | 120 (3.8) | 133 (3.8) | 7 (5.8) | 44 (3.9) | 1 (0.9) |
| 外科および内科処置 | | | | | | | |
| 人工流産 | 0 | 0 | 4 (0.1) | 4 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 鼡径部ヘルニア修復 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |

## 表 2.7.4-182 全ての有害事象発現率（海外コホート T）（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N=1064) | アセナピン<br>< 5 mg BID [a]<br>(N=298) | アセナピン<br>5-10 mg BID [b]<br>(N=3159) | アセナピン<br><5-10 mg BID [c]<br>(N=3457) | Ris<br>3 mg BID<br>(N=120) | Olz<br>5-20 mg QD [d]<br>(N=1139) | Hal<br>2-8 mg BID [e]<br>(N=115) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| *外科および内科処置（続き）* | | | | | | | |
| 予防 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 外科手術 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 歯修復 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 智歯抜歯 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 薬物の解毒 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| デンタルケア | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 胃手術 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 抜歯 | 0 | 1 (0.3) | 8 (0.3) | 9 (0.3) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 副鼻腔手術 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 大腸ポリープ切除 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 小計 | 0 | 1 (0.3) | 16 (0.5) | 17 (0.5) | 1 (0.8) | 7 (0.6) | 0 |
| 社会環境 | | | | | | | |
| 適度な運動 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 家庭内ストレス | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 身体的暴行 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 日常生活動作障害者 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 性的活動亢進 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 性的虐待の被害者 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| タバコ使用者 | 0 | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 個人衛生不良 | 0 | 0 | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| 元タバコ使用者 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小計 | 1 (0.1) | 0 | 6 (0.2) | 6 (0.2) | 0 | 3 (0.3) | 0 |
| コーディング不能な有害事象 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |

Source: DE971_table40_allae_E1.xls、DE971_table42_allae_E1.xls

Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール

a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計

b) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量の合計

c) アセナピン< 5 mg BID 及び 5-10 mg BID の合計

d) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

e) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

2.7.4.7.3 臨床検査

2.7.4.7.3.1 血液学的検査

2.7.4.7.3.1.1 日本人を含むアジア短期投与試験（P06124 試験）

表 2.7.4-183 各評価時点での血液学的検査の変化量（P06124 試験）

| | | | プラセボ | アセナピン | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID [a)] |
| Hb、g/L | Day 14 | N* | 169 | 173 | 173 | 346 |
| | | 平均値 | 3.04 | 0.67 | 0.25 | 0.46 |
| | | 中央値 | 4.00 | 0.00 | 1.00 | 1.00 |
| | Day 28 | N* | 96 | 131 | 120 | 251 |
| | | 平均値 | 2.80 | 0.19 | 1.57 | 0.85 |
| | | 中央値 | 2.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 |
| | Day 42 | N* | 80 | 115 | 108 | 223 |
| | | 平均値 | 3.29 | 0.50 | 2.13 | 1.29 |
| | | 中央値 | 3.50 | 1.00 | 2.00 | 2.00 |
| Ht、% | Day 14 | N* | 169 | 173 | 173 | 346 |
| | | 平均値 | 0.83 | 0.22 | 0.05 | 0.14 |
| | | 中央値 | 0.80 | 0.20 | 0.20 | 0.20 |
| | Day 28 | N* | 96 | 131 | 120 | 251 |
| | | 平均値 | 0.82 | 0.09 | 0.45 | 0.26 |
| | | 中央値 | 0.70 | -0.10 | 0.60 | 0.40 |
| | Day 42 | N* | 80 | 115 | 108 | 223 |
| | | 平均値 | 1.02 | 0.25 | 0.64 | 0.44 |
| | | 中央値 | 1.00 | 0.20 | 0.45 | 0.30 |
| RBC、$\times 10^{12}$/L | Day 14 | N* | 169 | 173 | 173 | 346 |
| | | 平均値 | 0.10 | 0.01 | 0.00 | 0.00 |
| | | 中央値 | 0.09 | 0.01 | 0.03 | 0.02 |
| | Day 28 | N* | 96 | 131 | 120 | 251 |
| | | 平均値 | 0.09 | 0.00 | 0.03 | 0.01 |
| | | 中央値 | 0.06 | -0.01 | 0.05 | 0.02 |
| | Day 42 | N* | 80 | 115 | 108 | 223 |
| | | 平均値 | 0.12 | 0.02 | 0.05 | 0.04 |
| | | 中央値 | 0.12 | 0.03 | 0.08 | 0.06 |
| WBC、$\times 10^{9}$/L | Day 14 | N* | 169 | 173 | 173 | 346 |
| | | 平均値 | 0.28 | 0.28 | 0.18 | 0.23 |
| | | 中央値 | 0.10 | 0.11 | 0.20 | 0.20 |
| | Day 28 | N* | 96 | 130 | 120 | 250 |
| | | 平均値 | 0.34 | 0.39 | 0.28 | 0.34 |
| | | 中央値 | 0.41 | 0.31 | 0.31 | 0.31 |
| | Day 42 | N* | 80 | 115 | 108 | 223 |
| | | 平均値 | 0.33 | 0.60 | 0.45 | 0.52 |
| | | 中央値 | 0.20 | 0.36 | 0.50 | 0.40 |
| 好中球、% | Day 14 | N* | 169 | 173 | 173 | 346 |
| | | 平均値 | 0.99 | -0.52 | 0.65 | 0.06 |
| | | 中央値 | 0.40 | -0.40 | 0.40 | -0.05 |
| | Day 28 | N* | 96 | 131 | 120 | 251 |
| | | 平均値 | -0.13 | -0.67 | 0.02 | -0.34 |
| | | 中央値 | 0.90 | -0.20 | 0.05 | -0.20 |
| | Day 42 | N* | 80 | 115 | 108 | 223 |
| | | 平均値 | -0.65 | 0.87 | 0.99 | 0.93 |
| | | 中央値 | -0.25 | 0.60 | 1.20 | 0.80 |

表 2.7.4-183 各評価時点での血液学的検査の変化量（P06124 試験）（続き）

| | | | プラセボ | アセナピン | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID [a)] |
| リンパ球、% | Day 14 | N* | 169 | 173 | 173 | 346 |
| | | 平均値 | -0.42 | 0.65 | -0.04 | 0.31 |
| | | 中央値 | -0.50 | 0.50 | 0.30 | 0.30 |
| | Day 28 | N* | 96 | 131 | 120 | 251 |
| | | 平均値 | 0.50 | 0.89 | 0.60 | 0.75 |
| | | 中央値 | -0.85 | 0.20 | 1.20 | 0.60 |
| | Day 42 | N* | 80 | 115 | 108 | 223 |
| | | 平均値 | 1.05 | -0.76 | -0.12 | -0.45 |
| | | 中央値 | 0.20 | -0.10 | -0.65 | -0.20 |
| 単球、% | Day 14 | N* | 169 | 173 | 173 | 346 |
| | | 平均値 | -0.30 | 0.00 | -0.36 | -0.18 |
| | | 中央値 | -0.30 | -0.20 | -0.30 | -0.20 |
| | Day 28 | N* | 96 | 131 | 120 | 251 |
| | | 平均値 | -0.11 | -0.22 | -0.17 | -0.20 |
| | | 中央値 | -0.10 | -0.30 | -0.15 | -0.20 |
| | Day 42 | N* | 80 | 115 | 108 | 223 |
| | | 平均値 | -0.23 | -0.08 | -0.34 | -0.20 |
| | | 中央値 | -0.15 | -0.20 | -0.40 | -0.20 |
| 好酸球、% | Day 14 | N* | 169 | 173 | 173 | 346 |
| | | 平均値 | -0.24 | -0.10 | -0.26 | -0.18 |
| | | 中央値 | -0.10 | -0.10 | 0.00 | -0.10 |
| | Day 28 | N* | 96 | 131 | 120 | 251 |
| | | 平均値 | -0.18 | 0.04 | -0.44 | -0.19 |
| | | 中央値 | -0.10 | 0.00 | -0.20 | -0.10 |
| | Day 42 | N* | 80 | 115 | 108 | 223 |
| | | 平均値 | -0.12 | 0.01 | -0.50 | -0.23 |
| | | 中央値 | -0.10 | 0.00 | -0.15 | -0.10 |
| 好塩基球、% | Day 14 | N* | 169 | 173 | 173 | 346 |
| | | 平均値 | -0.04 | -0.04 | 0.01 | -0.01 |
| | | 中央値 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| | Day 28 | N* | 96 | 131 | 120 | 251 |
| | | 平均値 | -0.07 | -0.04 | -0.01 | -0.03 |
| | | 中央値 | -0.05 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| | Day 42 | N* | 80 | 115 | 108 | 223 |
| | | 平均値 | -0.06 | -0.04 | -0.04 | -0.04 |
| | | 中央値 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| PLT、$\times 10^9$/L | Day 14 | N* | 166 | 171 | 169 | 340 |
| | | 平均値 | 14.49 | 4.09 | 12.89 | 8.47 |
| | | 中央値 | 13.00 | 7.00 | 17.00 | 10.00 |
| | Day 28 | N* | 96 | 128 | 118 | 246 |
| | | 平均値 | 9.72 | 9.84 | 14.75 | 12.20 |
| | | 中央値 | 9.50 | 10.50 | 11.00 | 10.50 |
| | Day 42 | N* | 79 | 113 | 107 | 220 |
| | | 平均値 | 15.35 | 11.35 | 26.49 | 18.71 |
| | | 中央値 | 12.00 | 17.00 | 21.00 | 17.50 |

Source: DE350SAP4-4-2-1_2.xls

a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計

N*：評価可能被験者数

## 2.7.4.7.3.1.2 海外コホートS

### 表 2.7.4-184 最終評価時点での血液学的検査のベースラインからの変化量（海外コホートS）

| | | プラセボ | アセナピン | | | | | Ris | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | <5 mg BID [a] | 5 mg BID | 10 mg BID | 5/10 mg BID [b] | 5-10 mg BID [c] | 3 mg BID | 10-20 mg QD [d] | 4 mg BID |
| Hb | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 463 | 283 | 258 | 194 | 80 | 532 | 117 | 181 | 102 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 144.7 | 145.3 | 145.6 | 145.1 | 146.6 | 145.6 | 145.4 | 147.2 | 141.8 |
| | 中央値 | 145.0 | 146.0 | 146.0 | 147.0 | 146.5 | 147.0 | 146.0 | 148.0 | 140.5 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 144.6 | 146.5 | 143.7 | 143.3 | 146.7 | 144.0 | 141.9 | 144.7 | 140.4 |
| | 中央値 | 146.0 | 147.0 | 145.0 | 144.0 | 146.0 | 145.0 | 142.0 | 147.0 | 140.0 |
| 変化量 | 平均値 | -0.2 | 1.2 | -1.9 | -1.8 | 0.1 | -1.6 | -3.5 | -2.5 | -1.5 |
| | 中央値 | -1.0 | 1.0 | -2.0 | -1.0 | 0.0 | -2.0 | -4.0 | -2.0 | -2.0 |
| Ht | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 461 | 283 | 258 | 191 | 79 | 528 | 117 | 180 | 101 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 44.0 | 43.1 | 44.3 | 44.6 | 45.5 | 44.6 | 43.4 | 45.5 | 43.7 |
| | 中央値 | 44.0 | 43.0 | 45.0 | 45.0 | 45.0 | 45.0 | 43.0 | 46.0 | 44.0 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 44.0 | 43.6 | 43.9 | 44.1 | 45.0 | 44.1 | 42.3 | 44.6 | 43.1 |
| | 中央値 | 44.0 | 43.0 | 44.0 | 44.0 | 44.0 | 44.0 | 43.0 | 45.0 | 43.0 |
| 変化量 | 平均値 | 0.0 | 0.5 | -0.4 | -0.5 | -0.5 | -0.4 | -1.1 | -0.9 | -0.5 |
| | 中央値 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | -1.0 | 0.0 | 0.0 | -1.0 | 0.0 | 0.0 |
| RBC | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 287 | 0 | 200 | 194 | 80 | 474 | 0 | 181 | 102 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 5.0 | ― | 5.0 | 5.0 | 5.1 | 5.0 | ― | 5.2 | 4.9 |
| | 中央値 | 5.0 | ― | 5.1 | 5.0 | 5.1 | 5.0 | ― | 5.2 | 4.9 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 5.0 | ― | 5.0 | 5.0 | 5.1 | 5.0 | ― | 5.1 | 4.8 |
| | 中央値 | 5.0 | ― | 5.0 | 5.0 | 5.1 | 5.0 | ― | 5.1 | 4.8 |
| 変化量 | 平均値 | 0.0 | ― | -0.0 | -0.0 | -0.0 | -0.0 | ― | -0.1 | -0.1 |
| | 中央値 | 0.0 | ― | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ― | 0.0 | -0.1 |
| WBC | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 463 | 283 | 258 | 194 | 80 | 532 | 117 | 181 | 102 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 7.4 | 7.8 | 7.3 | 7.1 | 7.0 | 7.2 | 7.9 | 7.1 | 7.2 |
| | 中央値 | 7.2 | 7.6 | 6.9 | 6.9 | 7.1 | 6.9 | 7.8 | 6.9 | 6.9 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 7.6 | 8.0 | 7.7 | 7.4 | 7.2 | 7.5 | 8.0 | 7.3 | 7.3 |
| | 中央値 | 7.2 | 7.5 | 7.3 | 7.2 | 6.9 | 7.2 | 7.6 | 6.8 | 7.2 |
| 変化量 | 平均値 | 0.2 | 0.2 | 0.4 | 0.3 | 0.1 | 0.3 | 0.1 | 0.2 | 0.1 |
| | 中央値 | 0.2 | 0.2 | 0.4 | 0.2 | 0.2 | 0.3 | 0.2 | 0.2 | 0.3 |
| 好中球, absolute | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 463 | 283 | 258 | 194 | 80 | 532 | 117 | 181 | 102 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 4.5 | 4.9 | 4.4 | 4.3 | 4.1 | 4.3 | 4.8 | 4.3 | 4.4 |
| | 中央値 | 4.3 | 4.5 | 4.1 | 3.9 | 4.0 | 4.0 | 4.6 | 4.1 | 4.2 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 4.7 | 5.0 | 4.8 | 4.6 | 4.4 | 4.7 | 5.0 | 4.3 | 4.5 |
| | 中央値 | 4.3 | 4.6 | 4.4 | 4.4 | 4.1 | 4.4 | 4.5 | 3.8 | 4.4 |
| 変化量 | 平均値 | 0.2 | 0.1 | 0.4 | 0.4 | 0.3 | 0.4 | 0.2 | -0.0 | 0.1 |
| | 中央値 | 0.1 | 0.1 | 0.3 | 0.2 | 0.2 | 0.3 | 0.1 | -0.0 | 0.2 |
| リンパ球, absolute | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 463 | 283 | 258 | 194 | 80 | 532 | 117 | 181 | 102 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 2.2 | 2.2 | 2.3 | 2.2 | 2.3 | 2.2 | 2.4 | 2.2 | 2.2 |
| | 中央値 | 2.1 | 2.2 | 2.2 | 2.1 | 2.1 | 2.2 | 2.3 | 2.1 | 2.0 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 2.3 | 2.4 | 2.2 | 2.1 | 2.1 | 2.2 | 2.3 | 2.3 | 2.2 |
| | 中央値 | 2.1 | 2.3 | 2.1 | 2.1 | 2.1 | 2.1 | 2.2 | 2.3 | 2.1 |
| 変化量 | 平均値 | 0.0 | 0.1 | -0.0 | -0.0 | -0.1 | -0.0 | -0.1 | 0.1 | 0.0 |
| | 中央値 | 0.0 | 0.1 | -0.0 | 0.0 | -0.2 | -0.0 | -0.1 | 0.1 | 0.0 |

表 2.7.4-184 最終評価時点での血液学的検査のベースラインからの変化量（海外コホート S）（続き）

| | | プラセボ | アセナピン | | | | | Ris | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | <5 mg BID [a] | 5 mg BID | 10 mg BID | 5/10 mg BID [b] | 5-10 mg BID [c] | 3 mg BID | 10-20 mg QD [d] | 4 mg BID |
| 単球, absolute | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 463 | 283 | 258 | 194 | 80 | 532 | 117 | 181 | 102 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 0.4 | 0.5 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.4 | 0.4 |
| | 中央値 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 0.4 | 0.5 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.4 | 0.4 |
| | 中央値 | 0.4 | 0.5 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 |
| 変化量 | 平均値 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | -0.0 | 0.0 | -0.0 |
| | 中央値 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | -0.0 | 0.0 | -0.0 |
| 好酸球, absolute | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 463 | 283 | 258 | 194 | 80 | 532 | 117 | 181 | 102 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.1 | 0.2 | 0.2 | 0.1 | 0.2 |
| | 中央値 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 0.1 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.1 | 0.2 | 0.2 | 0.1 | 0.2 |
| | 中央値 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| 変化量 | 平均値 | -0.0 | -0.0 | -0.0 | -0.0 | -0.0 | -0.0 | -0.0 | 0.0 | -0.0 |
| | 中央値 | -0.0 | 0.0 | -0.0 | -0.0 | -0.0 | -0.0 | 0.0 | 0.0 | -0.0 |
| 好塩基球, absolute | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 463 | 283 | 258 | 194 | 80 | 532 | 117 | 181 | 102 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.1 |
| | 中央値 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.1 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.1 |
| | 中央値 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.0 |
| 変化量 | 平均値 | -0.0 | 0.0 | -0.0 | -0.0 | -0.0 | -0.0 | -0.0 | 0.0 | -0.0 |
| | 中央値 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| PLT | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 453 | 281 | 254 | 191 | 79 | 524 | 117 | 180 | 98 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 274.5 | 252.2 | 278.1 | 272.0 | 267.6 | 274.3 | 270.5 | 266.3 | 285.0 |
| | 中央値 | 264.0 | 248.0 | 267.5 | 256.0 | 261.0 | 265.0 | 252.0 | 255.5 | 272.0 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 281.8 | 262.2 | 288.7 | 283.9 | 280.8 | 285.8 | 270.0 | 273.6 | 286.5 |
| | 中央値 | 271.0 | 252.0 | 276.0 | 275.0 | 262.0 | 274.0 | 256.0 | 264.0 | 288.0 |
| 変化量 | 平均値 | 7.4 | 9.9 | 10.6 | 11.9 | 13.2 | 11.5 | -0.5 | 7.3 | 1.5 |
| | 中央値 | 8.0 | 9.0 | 7.0 | 6.0 | 10.0 | 7.0 | -5.0 | 10.0 | 1.0 |
| T4 | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 3 | 0 | 5 | 3 | 0 | 8 | 0 | 4 | 1 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 99.7 | － | 102.0 | 108.3 | － | 104.4 | － | 90.3 | 96.0 |
| | 中央値 | 91.0 | － | 94.0 | 104.0 | － | 104.0 | － | 92.5 | 96.0 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 94.3 | － | 109.0 | 132.0 | － | 117.6 | － | 82.3 | 98.0 |
| | 中央値 | 91.0 | － | 94.0 | 120.0 | － | 116.5 | － | 83.0 | 98.0 |
| 変化量 | 平均値 | -5.3 | － | 7.0 | 23.7 | － | 13.3 | － | -8.0 | 2.0 |
| | 中央値 | -8.0 | － | 0.0 | 16.0 | － | 8.0 | － | -3.5 | 2.0 |

Source: CTDJPN-CTD274-T0002-Labo-Sum-BasEndDif-Table-CohortA1_20141218-211441.xls

Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール

a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計

b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量

c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計

d) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

### 2.7.4.7.3.1.3 日本人を含むアジア長期投与試験（P06125、P06238 試験）

表 2.7.4-185 各評価時点での血液学的検査の変化量（P06125、P06238 試験）

| | | | P06125 [a] | | P06238 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | アセナピン | | アセナピン |
| | | | Plc-5/10 mg BID [b] | Asn-5/10 mg BID [c] | 5/10 mg BID |
| Hb | Week 4 | N* | 29 | 134 | 132 |
| | | 平均値 | -1.24 | 1.93 | -1.09 |
| | | 中央値 | -1.00 | 2.00 | -0.50 |
| | Week 8 | N* | 28 | 132 | 118 |
| | | 平均値 | -0.57 | 2.95 | -0.48 |
| | | 中央値 | -1.50 | 4.00 | -1.00 |
| | Week 16 | N* | 23 | 110 | 107 |
| | | 平均値 | 0.35 | 4.39 | 1.00 |
| | | 中央値 | 1.00 | 4.00 | 0.00 |
| | Week 32 | N* | 20 | 82 | 86 |
| | | 平均値 | 1.25 | 3.62 | 1.67 |
| | | 中央値 | 2.50 | 4.50 | 4.00 |
| | Week 52 | N* | 15 | 67 | 78 |
| | | 平均値 | 3.27 | 3.25 | 0.97 |
| | | 中央値 | 5.00 | 2.00 | 1.00 |
| Ht | Week 4 | N* | 29 | 134 | 132 |
| | | 平均値 | 0.16 | 0.45 | -0.42 |
| | | 中央値 | 0.10 | 0.40 | -0.40 |
| | Week 8 | N* | 28 | 132 | 118 |
| | | 平均値 | 0.10 | 0.78 | -0.26 |
| | | 中央値 | 0.10 | 0.90 | -0.15 |
| | Week 16 | N* | 23 | 110 | 107 |
| | | 平均値 | 0.47 | 1.23 | -0.04 |
| | | 中央値 | 0.80 | 1.20 | 0.10 |
| | Week 32 | N* | 20 | 82 | 86 |
| | | 平均値 | 0.53 | 1.00 | 0.15 |
| | | 中央値 | 0.45 | 1.05 | 0.50 |
| | Week 52 | N* | 15 | 67 | 78 |
| | | 平均値 | 1.33 | 0.81 | 0.01 |
| | | 中央値 | 1.70 | 0.90 | 0.05 |
| RBC | Week 4 | N* | 29 | 134 | 132 |
| | | 平均値 | -0.01 | 0.04 | -0.04 |
| | | 中央値 | 0.00 | 0.08 | -0.01 |
| | Week 8 | N* | 28 | 132 | 118 |
| | | 平均値 | -0.02 | 0.09 | 0.00 |
| | | 中央値 | -0.02 | 0.11 | 0.01 |
| | Week 16 | N* | 23 | 110 | 107 |
| | | 平均値 | 0.06 | 0.15 | 0.05 |
| | | 中央値 | 0.13 | 0.15 | 0.05 |
| | Week 32 | N* | 20 | 82 | 86 |
| | | 平均値 | 0.11 | 0.13 | 0.05 |
| | | 中央値 | 0.06 | 0.16 | 0.11 |
| | Week 52 | N* | 15 | 67 | 78 |
| | | 平均値 | 0.15 | 0.10 | 0.02 |
| | | 中央値 | 0.14 | 0.09 | 0.05 |

表 2.7.4-185 各評価時点での血液学的検査の変化量（P06125、P06238 試験）（続き）

| | | | P06125 [a] | | P06238 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | アセナピン | | アセナピン |
| | | | Plc-5/10 mg BID [b] | Asn-5/10 mg BID [c] | 5/10 mg BID |
| WBC | Week 4 | N* | 29 | 134 | 132 |
| | | 平均値 | 0.44 | 0.56 | 0.18 |
| | | 中央値 | 0.50 | 0.46 | 0.20 |
| | Week 8 | N* | 28 | 131 | 118 |
| | | 平均値 | 0.44 | 0.59 | -0.05 |
| | | 中央値 | 0.49 | 0.50 | 0.00 |
| | Week 16 | N* | 23 | 110 | 107 |
| | | 平均値 | 0.71 | 0.70 | 0.17 |
| | | 中央値 | 0.67 | 0.80 | 0.20 |
| | Week 32 | N* | 19 | 82 | 85 |
| | | 平均値 | 0.90 | 0.44 | 0.15 |
| | | 中央値 | 1.10 | 0.60 | 0.00 |
| | Week 52 | N* | 15 | 67 | 78 |
| | | 平均値 | 0.75 | 0.31 | 0.07 |
| | | 中央値 | 0.76 | 0.42 | 0.05 |
| 好中球（分画） | Week 4 | N* | 29 | 134 | 132 |
| | | 平均値 | -2.89 | 1.09 | 1.35 |
| | | 中央値 | -2.10 | 0.95 | 0.75 |
| | Week 8 | N* | 28 | 132 | 118 |
| | | 平均値 | -1.14 | 0.89 | 1.17 |
| | | 中央値 | -0.75 | 0.10 | 0.45 |
| | Week 16 | N* | 23 | 110 | 107 |
| | | 平均値 | -2.39 | 1.36 | 2.20 |
| | | 中央値 | -3.30 | 0.30 | 1.00 |
| | Week 32 | N* | 20 | 82 | 86 |
| | | 平均値 | -1.44 | 0.80 | 2.63 |
| | | 中央値 | 0.70 | 0.60 | 2.15 |
| | Week 52 | N* | 15 | 67 | 78 |
| | | 平均値 | 1.52 | 3.04 | 1.98 |
| | | 中央値 | 1.10 | 1.70 | 0.95 |
| リンパ球（分画） | Week 4 | N* | 29 | 134 | 132 |
| | | 平均値 | 2.38 | -0.65 | -1.15 |
| | | 中央値 | 1.60 | -0.30 | 0.00 |
| | Week 8 | N* | 28 | 132 | 118 |
| | | 平均値 | 0.82 | -0.20 | -1.15 |
| | | 中央値 | 0.50 | 0.40 | -0.70 |
| | Week 16 | N* | 23 | 110 | 107 |
| | | 平均値 | 1.47 | -0.56 | -2.03 |
| | | 中央値 | 0.60 | 0.20 | -1.70 |
| | Week 32 | N* | 20 | 82 | 86 |
| | | 平均値 | 1.37 | 0.27 | -2.54 |
| | | 中央値 | -0.95 | 1.25 | -1.30 |
| | Week 52 | N* | 15 | 67 | 78 |
| | | 平均値 | -1.19 | -1.94 | -1.68 |
| | | 中央値 | -0.50 | -1.40 | -0.50 |

表 2.7.4-185 各評価時点での血液学的検査の変化量（P06125、P06238 試験）（続き）

| | | | P06125 [a] | | P06238 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | アセナピン | | アセナピン |
| | | | Plc-5/10 mg BID [b] | Asn-5/10 mg BID [c] | 5/10 mg BID |
| 単球（分画） | Week 4 | N* | 29 | 134 | 132 |
| | | 平均値 | 0.25 | -0.23 | 0.09 |
| | | 中央値 | 0.60 | -0.20 | 0.10 |
| | Week 8 | N* | 28 | 132 | 118 |
| | | 平均値 | -0.17 | -0.36 | 0.02 |
| | | 中央値 | -0.10 | -0.30 | 0.05 |
| | Week 16 | N* | 23 | 110 | 107 |
| | | 平均値 | 0.35 | -0.52 | 0.05 |
| | | 中央値 | 0.20 | -0.45 | 0.00 |
| | Week 32 | N* | 20 | 82 | 86 |
| | | 平均値 | 0.00 | -0.45 | 0.20 |
| | | 中央値 | 0.15 | -0.35 | 0.05 |
| | Week 52 | N* | 15 | 67 | 78 |
| | | 平均値 | -0.84 | -0.38 | 0.07 |
| | | 中央値 | -0.60 | -0.40 | 0.00 |
| 好酸球（分画） | Week 4 | N* | 29 | 134 | 132 |
| | | 平均値 | 0.23 | -0.19 | -0.32 |
| | | 中央値 | 0.00 | 0.00 | -0.10 |
| | Week 8 | N* | 28 | 132 | 118 |
| | | 平均値 | 0.49 | -0.28 | -0.07 |
| | | 中央値 | 0.20 | -0.20 | 0.00 |
| | Week 16 | N* | 23 | 110 | 107 |
| | | 平均値 | 0.70 | -0.24 | -0.20 |
| | | 中央値 | 0.00 | -0.10 | -0.10 |
| | Week 32 | N* | 20 | 82 | 86 |
| | | 平均値 | 0.06 | -0.57 | -0.30 |
| | | 中央値 | 0.15 | -0.30 | -0.20 |
| | Week 52 | N* | 15 | 67 | 78 |
| | | 平均値 | 0.56 | -0.69 | -0.37 |
| | | 中央値 | -0.60 | -0.40 | -0.25 |
| 好塩基球（分画） | Week 4 | N* | 29 | 134 | 132 |
| | | 平均値 | 0.03 | -0.02 | 0.03 |
| | | 中央値 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| | Week 8 | N* | 28 | 132 | 118 |
| | | 平均値 | 0.00 | -0.04 | 0.02 |
| | | 中央値 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| | Week 16 | N* | 23 | 110 | 107 |
| | | 平均値 | -0.14 | -0.03 | -0.02 |
| | | 中央値 | -0.20 | 0.00 | 0.00 |
| | Week 32 | N* | 20 | 82 | 86 |
| | | 平均値 | 0.02 | -0.04 | 0.01 |
| | | 中央値 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| | Week 52 | N* | 15 | 67 | 78 |
| | | 平均値 | -0.05 | -0.03 | 0.01 |
| | | 中央値 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |

表 2.7.4-185 各評価時点での血液学的検査の変化量（P06125、P06238 試験）（続き）

| | | | P06125 [a] | | P06238 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | アセナピン | | アセナピン |
| | | | Plc-5/10 mg BID [b] | Asn-5/10 mg BID [c] | 5/10 mg BID |
| PLT | Week 4 | N* | 29 | 131 | 131 |
| | | 平均値 | 17.72 | 16.27 | 6.44 |
| | | 中央値 | 8.00 | 13.00 | 9.00 |
| | Week 8 | N* | 28 | 130 | 118 |
| | | 平均値 | 12.43 | 12.58 | 7.75 |
| | | 中央値 | 5.50 | 13.00 | 7.50 |
| | Week 16 | N* | 23 | 108 | 105 |
| | | 平均値 | 13.39 | 12.43 | 11.30 |
| | | 中央値 | 14.00 | 10.00 | 9.00 |
| | Week 32 | N* | 20 | 80 | 86 |
| | | 平均値 | 9.05 | 16.78 | 15.98 |
| | | 中央値 | 18.00 | 17.50 | 12.00 |
| | Week 52 | N* | 15 | 66 | 77 |
| | | 平均値 | 12.40 | 6.21 | 10.49 |
| | | 中央値 | 14.00 | 7.50 | 9.00 |

Source: DE351SAP4-4-2-1_2.xls、DE352SAP4-4-2-1_2.xls
Plc=プラセボ、5/10 mg BID : アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
a) P06125 試験は P06124 試験のベースラインからの変化量
b) P06125 試験からアセナピンを投与（P06124 試験のプラセボ群）、c) P06124 試験からアセナピンを継続投与
N*：評価可能被験者数

### 2.7.4.7.3.1.4 海外コホート L

表 2.7.4-186 最終評価時点での血液学的検査のベースラインからの変化量（海外コホート L）

| | | プラセボ [a] | アセナピン | | | Olz 5-20 mg QD [e] | Hal 2-8 mg BID [f] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Plc-5/10 mg BID [b] | 5/10 mg BID [c] | 5-10 mg BID [d] | | |
| 好塩基球、× $10^9$/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 163 | 80 | 1872 | 1952 | 589 | 41 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.1 |
| | 中央値 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | 中央値 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 変化量 | 平均値 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | -0.0 |
| | 中央値 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 好酸球、× $10^9$/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 163 | 80 | 1871 | 1951 | 589 | 41 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 0.2 | 0.1 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.1 |
| | 中央値 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 0.2 | 0.1 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.1 |
| | 中央値 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| 変化量 | 平均値 | -0.0 | -0.0 | -0.0 | -0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | 中央値 | -0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Hb、g/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 166 | 80 | 1887 | 1967 | 590 | 41 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 140.9 | 143.9 | 144.1 | 144.1 | 146.0 | 140.0 |
| | 中央値 | 141.0 | 146.0 | 145.0 | 145.0 | 146.5 | 138.0 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 140.1 | 142.3 | 144.9 | 144.8 | 146.4 | 136.2 |
| | 中央値 | 141.0 | 144.0 | 146.0 | 146.0 | 147.0 | 137.0 |
| 変化量 | 平均値 | -0.7 | -1.6 | 0.8 | 0.7 | 0.3 | -3.7 |
| | 中央値 | 0.0 | -0.5 | 1.0 | 1.0 | 0.0 | -3.0 |

表 2.7.4-186 最終評価時点での血液学的検査のベースラインからの変化量（海外コホートL）（続き）

| | | プラセボ [a] | アセナピン | | | Olz 5-20 mg QD [e] | Hal 2-8 mg BID [f] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Plc-5/10 mg BID [b] | 5/10 mg BID [c] | 5-10 mg BID [d] | | |
| Ht、% | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 166 | 80 | 1289 | 1369 | 436 | 41 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 44.9 | 44.1 | 44.2 | 44.2 | 43.7 | 42.8 |
| | 中央値 | 44.7 | 44.0 | 44.0 | 44.0 | 44.0 | 42.0 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 44.9 | 44.1 | 44.7 | 44.6 | 43.8 | 42.3 |
| | 中央値 | 44.8 | 44.0 | 44.8 | 44.8 | 44.0 | 43.0 |
| 変化量 | 平均値 | 0.1 | -0.0 | 0.5 | 0.5 | 0.2 | -0.5 |
| | 中央値 | -0.1 | 0.0 | 0.6 | 0.5 | 0.0 | -1.0 |
| リンパ球、$\times 10^9$/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 163 | 80 | 1872 | 1952 | 589 | 41 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 2.2 | 2.1 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 1.9 |
| | 中央値 | 2.1 | 2.0 | 1.9 | 1.9 | 1.9 | 1.8 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 2.1 | 2.1 | 2.1 | 2.1 | 2.1 | 2.0 |
| | 中央値 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 1.9 |
| 変化量 | 平均値 | -0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| | 中央値 | -0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.2 |
| 平均赤血球血色素（MCH）、pg/cell | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 0 | 0 | 218 | 218 | 225 | 0 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | － | － | 29.8 | 29.8 | 30.0 | － |
| | 中央値 | － | － | 30.0 | 30.0 | 30.0 | － |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | － | － | 30.0 | 30.0 | 30.0 | － |
| | 中央値 | － | － | 30.0 | 30.0 | 30.0 | － |
| 変化量 | 平均値 | － | － | 0.1 | 0.1 | 0.0 | － |
| | 中央値 | － | － | 0.0 | 0.0 | 0.0 | － |
| 平均赤血球血色素濃度（MCHC）、g/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 0 | 0 | 218 | 218 | 225 | 0 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | － | － | 333.9 | 333.9 | 334.7 | － |
| | 中央値 | － | － | 334.0 | 334.0 | 334.0 | － |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | － | － | 332.6 | 332.6 | 335.0 | － |
| | 中央値 | － | － | 332.5 | 332.5 | 335.0 | － |
| 変化量 | 平均値 | － | － | -1.3 | -1.3 | 0.2 | － |
| | 中央値 | － | － | -1.0 | -1.0 | 0.0 | － |
| 平均赤血球容積（MCV）、fL | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 0 | 0 | 218 | 218 | 225 | 0 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | － | － | 89.4 | 89.4 | 89.4 | － |
| | 中央値 | － | － | 90.0 | 90.0 | 89.0 | － |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | － | － | 90.2 | 90.2 | 89.4 | － |
| | 中央値 | － | － | 90.0 | 90.0 | 89.0 | － |
| 変化量 | 平均値 | － | － | 0.8 | 0.8 | 0.0 | － |
| | 中央値 | － | － | 1.0 | 1.0 | 0.0 | － |
| 単球、$\times 10^9$/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 163 | 80 | 1872 | 1952 | 589 | 41 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 |
| | 中央値 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 |
| | 中央値 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.3 |
| 変化量 | 平均値 | -0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | -0.0 |
| | 中央値 | -0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | -0.0 |

表 2.7.4-186 最終評価時点での血液学的検査のベースラインからの変化量（海外コホート L）（続き）

| | | プラセボ [a] | アセナピン | | | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Plc-5/10 mg BID [b] | 5/10 mg BID [c] | 5-10 mg BID [d] | 5-20 mg QD [e] | 2-8 mg BID [f] |
| 好中球、× $10^9$/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 163 | 80 | 1872 | 1952 | 589 | 41 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 4.2 | 4.3 | 4.5 | 4.5 | 4.4 | 4.0 |
| | 中央値 | 4.0 | 3.9 | 4.1 | 4.1 | 4.1 | 3.6 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 4.5 | 4.7 | 4.7 | 4.7 | 4.4 | 4.6 |
| | 中央値 | 4.2 | 4.0 | 4.4 | 4.4 | 4.1 | 4.7 |
| 変化量 | 平均値 | 0.3 | 0.4 | 0.3 | 0.3 | -0.0 | 0.6 |
| | 中央値 | -0.1 | 0.3 | 0.2 | 0.2 | 0.0 | 0.4 |
| PLT、× $10^9$/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 166 | 80 | 1880 | 1960 | 588 | 41 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 261.0 | 288.1 | 256.2 | 257.5 | 255.8 | 276.8 |
| | 中央値 | 248.0 | 276.5 | 248.0 | 248.5 | 249.5 | 267.0 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 263.1 | 285.4 | 266.6 | 267.4 | 265.1 | 275.7 |
| | 中央値 | 255.5 | 277.0 | 259.0 | 259.0 | 255.0 | 267.0 |
| 変化量 | 平均値 | 2.1 | -2.6 | 10.4 | 9.9 | 9.2 | -1.1 |
| | 中央値 | -2.0 | -9.0 | 10.0 | 9.0 | 7.0 | 2.0 |
| RBC、× $10^{12}$/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 166 | 80 | 1000 | 1080 | 286 | 41 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 4.8 | 5.0 | 4.8 | 4.8 | 5.0 | 4.8 |
| | 中央値 | 4.8 | 4.9 | 4.8 | 4.8 | 5.0 | 4.8 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 4.7 | 4.9 | 4.8 | 4.8 | 5.0 | 4.7 |
| | 中央値 | 4.8 | 4.9 | 4.8 | 4.9 | 4.9 | 4.7 |
| 変化量 | 平均値 | -0.0 | -0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | -0.1 |
| | 中央値 | -0.0 | -0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| T4、nmol/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 16 | 0 | 79 | 79 | 12 | 1 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 105.4 | – | 108.1 | 108.1 | 100.3 | 96.0 |
| | 中央値 | 111.0 | – | 107.0 | 107.0 | 101.0 | 96.0 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 113.3 | – | 113.8 | 113.8 | 94.2 | 98.0 |
| | 中央値 | 114.0 | – | 111.0 | 111.0 | 95.5 | 98.0 |
| 変化量 | 平均値 | 7.8 | – | 5.7 | 5.7 | -6.1 | 2.0 |
| | 中央値 | 11.5 | – | 6.0 | 6.0 | -3.0 | 2.0 |
| WBC、× $10^9$/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 166 | 80 | 1887 | 1967 | 590 | 41 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 7.0 | 7.0 | 7.1 | 7.1 | 7.0 | 6.5 |
| | 中央値 | 6.8 | 6.2 | 6.7 | 6.7 | 6.6 | 6.3 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 7.1 | 7.4 | 7.4 | 7.4 | 7.2 | 7.1 |
| | 中央値 | 6.7 | 6.7 | 7.1 | 7.0 | 6.8 | 7.1 |
| 変化量 | 平均値 | 0.1 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.2 | 0.6 |
| | 中央値 | -0.2 | 0.5 | 0.3 | 0.3 | 0.2 | 0.6 |

Source: CTDJPN-CTD274-T0002-Labo-Sum-BasEndDif-Table-CohortB1_20141218-211605.xls

Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール

a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）

b) 先行試験でプラセボを投与された被験者（長期試験からアセナピン投与開始）

c) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボに割り付けられた 192 名を含む）

d) アセナピン Plc-5/10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計

e) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

f) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

### 2.7.4.7.3.2 血液生化学検査

#### 2.7.4.7.3.2.1 日本人を含むアジア短期投与試験（P06124 試験）

表 2.7.4-187 生化学検査項目の各測定時点での変化量（P06124 試験）

| | | | プラセボ | アセナピン | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID [a)] |
| Na、mmol/L | Day 14 | N* | 169 | 173 | 176 | 349 |
| | | 平均値 | 0.14 | 0.13 | -0.10 | 0.01 |
| | | 中央値 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| | Day 28 | N* | 97 | 131 | 123 | 254 |
| | | 平均値 | 0.57 | 0.04 | 0.18 | 0.11 |
| | | 中央値 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| | Day 42 | N* | 82 | 116 | 109 | 225 |
| | | 平均値 | 0.11 | -0.16 | 0.43 | 0.13 |
| | | 中央値 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| K、mmol/L | Day 14 | N* | 169 | 173 | 176 | 349 |
| | | 平均値 | -0.04 | 0.00 | -0.01 | 0.00 |
| | | 中央値 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| | Day 28 | N* | 97 | 131 | 123 | 254 |
| | | 平均値 | 0.03 | 0.02 | 0.02 | 0.02 |
| | | 中央値 | 0.01 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| | Day 42 | N* | 82 | 116 | 109 | 225 |
| | | 平均値 | 0.07 | -0.03 | 0.07 | 0.02 |
| | | 中央値 | 0.00 | -0.06 | 0.10 | 0.00 |
| Cl、mmol/L | Day 14 | N* | 169 | 173 | 176 | 349 |
| | | 平均値 | -0.12 | -0.05 | 0.19 | 0.07 |
| | | 中央値 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| | Day 28 | N* | 97 | 131 | 123 | 254 |
| | | 平均値 | 0.19 | 0.26 | 0.33 | 0.30 |
| | | 中央値 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| | Day 42 | N* | 82 | 116 | 109 | 225 |
| | | 平均値 | -0.29 | 0.08 | 0.42 | 0.24 |
| | | 中央値 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Ca、mmol/L | Day 14 | N* | 169 | 173 | 176 | 349 |
| | | 平均値 | 0.03 | 0.01 | 0.00 | 0.00 |
| | | 中央値 | 0.02 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| | Day 28 | N* | 97 | 131 | 123 | 254 |
| | | 平均値 | 0.02 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| | | 中央値 | 0.03 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| | Day 42 | N* | 82 | 116 | 109 | 225 |
| | | 平均値 | 0.01 | 0.01 | 0.02 | 0.01 |
| | | 中央値 | 0.01 | 0.00 | 0.02 | 0.02 |
| CK、U/L | Day 14 | N* | 169 | 173 | 176 | 349 |
| | | 平均値 | -34.18 | -9.38 | 62.23 | 26.74 |
| | | 中央値 | -2.00 | 5.00 | 9.00 | 6.00 |
| | Day 28 | N* | 97 | 131 | 123 | 254 |
| | | 平均値 | -20.94 | -7.09 | 15.26 | 3.73 |
| | | 中央値 | -4.00 | 6.00 | 7.00 | 7.00 |
| | Day 42 | N* | 82 | 116 | 109 | 225 |
| | | 平均値 | -45.48 | -38.14 | 11.34 | -14.17 |
| | | 中央値 | -12.00 | 1.00 | 6.00 | 4.00 |

表 2.7.4-187 生化学検査項目の各測定時点での変化量（P06124 試験）（続き）

| | | | プラセボ | アセナピン | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID [a)] |
| BUN、mmol/L | Day 14 | N* | 169 | 173 | 176 | 349 |
| | | 平均値 | -0.04 | 0.12 | 0.03 | 0.08 |
| | | 中央値 | -0.04 | 0.11 | 0.05 | 0.11 |
| | Day 28 | N* | 97 | 131 | 123 | 254 |
| | | 平均値 | 0.03 | 0.18 | -0.01 | 0.09 |
| | | 中央値 | 0.11 | 0.04 | 0.00 | 0.02 |
| | Day 42 | N* | 82 | 116 | 109 | 225 |
| | | 平均値 | 0.12 | 0.04 | 0.00 | 0.02 |
| | | 中央値 | 0.07 | -0.07 | 0.04 | 0.00 |
| CRE、μmol/L | Day 14 | N* | 169 | 173 | 176 | 349 |
| | | 平均値 | -0.54 | -0.35 | -0.48 | -0.42 |
| | | 中央値 | -0.88 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| | Day 28 | N* | 97 | 131 | 123 | 254 |
| | | 平均値 | 1.74 | 0.42 | 1.06 | 0.73 |
| | | 中央値 | 0.88 | 0.00 | 0.88 | 0.00 |
| | Day 42 | N* | 82 | 116 | 109 | 225 |
| | | 平均値 | -0.49 | 0.07 | 1.45 | 0.74 |
| | | 中央値 | -0.88 | 0.00 | 0.88 | 0.00 |
| 総蛋白、g/L | Day 14 | N* | 169 | 173 | 176 | 349 |
| | | 平均値 | 1.61 | 0.39 | 0.20 | 0.30 |
| | | 中央値 | 1.00 | 0.40 | 0.40 | 0.40 |
| | Day 28 | N* | 97 | 131 | 123 | 254 |
| | | 平均値 | 1.22 | 0.33 | 0.91 | 0.61 |
| | | 中央値 | 1.00 | 1.00 | 0.80 | 1.00 |
| | Day 42 | N* | 82 | 116 | 109 | 225 |
| | | 平均値 | 0.67 | 0.83 | 1.62 | 1.21 |
| | | 中央値 | 0.40 | 0.50 | 2.00 | 1.00 |
| ALB、g/L | Day 14 | N* | 169 | 173 | 176 | 349 |
| | | 平均値 | 1.11 | 0.20 | 0.28 | 0.24 |
| | | 中央値 | 1.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| | Day 28 | N* | 97 | 131 | 123 | 254 |
| | | 平均値 | 0.80 | 0.23 | 0.66 | 0.44 |
| | | 中央値 | 1.00 | 0.00 | 0.70 | 0.20 |
| | Day 42 | N* | 82 | 116 | 109 | 225 |
| | | 平均値 | 0.84 | 0.41 | 1.14 | 0.76 |
| | | 中央値 | 1.05 | 0.00 | 1.00 | 1.00 |
| 総ビリルビン、μmol/L | Day 14 | N* | 169 | 173 | 176 | 349 |
| | | 平均値 | 1.43 | -0.50 | -0.01 | -0.25 |
| | | 中央値 | 0.34 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| | Day 28 | N* | 97 | 131 | 123 | 254 |
| | | 平均値 | 1.54 | -0.35 | -0.43 | -0.39 |
| | | 中央値 | 1.71 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| | Day 42 | N* | 82 | 116 | 109 | 225 |
| | | 平均値 | 0.45 | -0.55 | -0.21 | -0.38 |
| | | 中央値 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| AST、U/L | Day 14 | N* | 169 | 173 | 176 | 349 |
| | | 平均値 | -0.38 | 1.86 | 1.74 | 1.80 |
| | | 中央値 | 0.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 |
| | Day 28 | N* | 97 | 131 | 123 | 254 |
| | | 平均値 | 0.36 | 1.08 | 1.52 | 1.29 |
| | | 中央値 | 0.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 |
| | Day 42 | N* | 82 | 116 | 109 | 225 |
| | | 平均値 | 0.38 | 2.22 | 2.50 | 2.35 |
| | | 中央値 | -1.00 | 0.00 | 2.00 | 1.00 |

表 2.7.4-187 生化学検査項目の各測定時点での変化量（P06124 試験）（続き）

| | | | プラセボ | アセナピン | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID [a)] |
| ALT、U/L | Day 14 | N* | 169 | 173 | 176 | 349 |
| | | 平均値 | 1.36 | 3.64 | 3.91 | 3.77 |
| | | 中央値 | 0.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 |
| | Day 28 | N* | 97 | 131 | 123 | 254 |
| | | 平均値 | 2.20 | 2.39 | 4.08 | 3.21 |
| | | 中央値 | 0.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 |
| | Day 42 | N* | 82 | 116 | 109 | 225 |
| | | 平均値 | 2.56 | 4.12 | 4.84 | 4.47 |
| | | 中央値 | -0.50 | 1.00 | 3.00 | 2.00 |
| γ-GTP、U/L | Day 14 | N* | 169 | 173 | 176 | 349 |
| | | 平均値 | -0.78 | 0.97 | -0.08 | 0.44 |
| | | 中央値 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| | Day 28 | N* | 97 | 131 | 123 | 254 |
| | | 平均値 | -1.85 | 1.82 | 0.93 | 1.39 |
| | | 中央値 | -1.00 | 0.00 | 1.00 | 1.00 |
| | Day 42 | N* | 82 | 116 | 109 | 225 |
| | | 平均値 | -1.61 | 2.70 | 0.74 | 1.75 |
| | | 中央値 | -1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 |
| ALP、U/L | Day 14 | N* | 169 | 173 | 176 | 349 |
| | | 平均値 | 4.68 | 1.73 | -0.32 | 0.70 |
| | | 中央値 | 4.00 | 2.00 | 1.00 | 1.00 |
| | Day 28 | N* | 97 | 131 | 123 | 254 |
| | | 平均値 | 8.20 | 7.67 | 3.86 | 5.83 |
| | | 中央値 | 3.00 | 4.00 | 2.00 | 3.00 |
| | Day 42 | N* | 82 | 116 | 109 | 225 |
| | | 平均値 | 12.66 | 6.41 | 8.28 | 7.32 |
| | | 中央値 | 8.00 | 5.50 | 4.00 | 5.00 |
| P、mmol/L | Day 14 | N* | 169 | 173 | 176 | 349 |
| | | 平均値 | 0.00 | 0.01 | 0.02 | 0.01 |
| | | 中央値 | 0.03 | 0.00 | 0.03 | 0.03 |
| | Day 28 | N* | 97 | 131 | 123 | 254 |
| | | 平均値 | 0.01 | -0.01 | 0.01 | 0.00 |
| | | 中央値 | 0.03 | 0.00 | 0.03 | 0.00 |
| | Day 42 | N* | 82 | 116 | 109 | 225 |
| | | 平均値 | -0.01 | -0.02 | 0.02 | 0.00 |
| | | 中央値 | 0.03 | -0.03 | 0.03 | 0.00 |
| 総コレステロール、mmol/L | Day 14 | N* | 169 | 173 | 176 | 349 |
| | | 平均値 | -0.01 | 0.03 | 0.05 | 0.04 |
| | | 中央値 | -0.03 | -0.03 | 0.05 | 0.03 |
| | Day 28 | N* | 97 | 131 | 123 | 254 |
| | | 平均値 | 0.03 | 0.06 | 0.28 | 0.17 |
| | | 中央値 | 0.10 | 0.10 | 0.31 | 0.13 |
| | Day 42 | N* | 82 | 116 | 109 | 225 |
| | | 平均値 | -0.04 | 0.07 | 0.31 | 0.18 |
| | | 中央値 | 0.03 | 0.16 | 0.34 | 0.21 |
| HDL コレステロール、mmol/L | Day 14 | N* | 169 | 173 | 176 | 349 |
| | | 平均値 | 0.01 | 0.02 | 0.06 | 0.04 |
| | | 中央値 | 0.00 | 0.00 | 0.06 | 0.04 |
| | Day 28 | N* | 97 | 131 | 123 | 254 |
| | | 平均値 | 0.02 | 0.01 | 0.12 | 0.06 |
| | | 中央値 | 0.03 | 0.04 | 0.10 | 0.05 |
| | Day 42 | N* | 82 | 116 | 109 | 225 |
| | | 平均値 | -0.01 | 0.05 | 0.10 | 0.07 |
| | | 中央値 | 0.01 | 0.03 | 0.09 | 0.05 |

表 2.7.4-187 生化学検査項目の各測定時点での変化量（P06124 試験）（続き）

| | | | プラセボ | アセナピン | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 5 mg BID | 10 mg BID | 5-10 mg BID [a)] |
| LDL コレステロール、mmol/L | Day 14 | N* | 169 | 173 | 176 | 349 |
| | | 平均値 | 0.00 | 0.01 | -0.01 | 0.00 |
| | | 中央値 | -0.03 | 0.00 | -0.03 | -0.02 |
| | Day 28 | N* | 97 | 131 | 123 | 254 |
| | | 平均値 | 0.04 | 0.07 | 0.18 | 0.13 |
| | | 中央値 | 0.08 | 0.08 | 0.18 | 0.13 |
| | Day 42 | N* | 82 | 116 | 109 | 225 |
| | | 平均値 | 0.01 | 0.02 | 0.22 | 0.12 |
| | | 中央値 | 0.03 | 0.07 | 0.26 | 0.12 |
| トリグリセリド、mmol/L | Day 14 | N* | 169 | 173 | 176 | 349 |
| | | 平均値 | -0.13 | 0.06 | -0.04 | 0.01 |
| | | 中央値 | -0.02 | 0.05 | -0.04 | 0.00 |
| | Day 28 | N* | 97 | 131 | 123 | 254 |
| | | 平均値 | -0.11 | 0.04 | -0.03 | 0.01 |
| | | 中央値 | 0.00 | 0.05 | 0.06 | 0.05 |
| | Day 42 | N* | 82 | 116 | 109 | 225 |
| | | 平均値 | -0.12 | 0.12 | 0.04 | 0.08 |
| | | 中央値 | 0.01 | 0.10 | 0.01 | 0.06 |

Source: DE350SAP4-4-2-1_2.xls
a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計
N*：評価可能被験者数

## 2.7.4.7.3.2.2 海外コホートS

### 表 2.7.4-188 生化学検査項目の最終評価時点での変化量（海外コホートS）

| | | プラセボ | アセナピン | | | | | Ris | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | <5 mg BID [a] | 5 mg BID | 10 mg BID | 5/10 mg BID [b] | 5-10 mg BID [c] | 3 mg BID | 10-20 mg QD [d] | 4 mg BID |
| Na | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 469 | 284 | 259 | 199 | 82 | 540 | 117 | 182 | 106 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 140.3 | 139.4 | 140.8 | 140.4 | 140.4 | 140.6 | 140.5 | 140.0 | 140.3 |
| | 中央値 | 140.0 | 139.5 | 141.0 | 140.0 | 140.0 | 140.0 | 141.0 | 140.0 | 140.0 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 140.6 | 139.8 | 140.8 | 140.2 | 140.8 | 140.6 | 140.2 | 140.3 | 140.2 |
| | 中央値 | 140.0 | 140.0 | 141.0 | 140.0 | 141.0 | 141.0 | 140.0 | 140.0 | 140.0 |
| 変化量 | 平均値 | 0.3 | 0.4 | -0.0 | -0.2 | 0.4 | -0.0 | -0.3 | 0.3 | -0.1 |
| | 中央値 | 0.0 | 1.0 | 0.0 | 0.0 | 0.5 | 0.0 | -1.0 | 0.0 | 0.0 |
| K | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 469 | 284 | 259 | 199 | 82 | 540 | 117 | 182 | 106 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 4.3 | 4.3 | 4.4 | 4.3 | 4.4 | 4.3 | 4.4 | 4.4 | 4.3 |
| | 中央値 | 4.3 | 4.3 | 4.3 | 4.3 | 4.3 | 4.3 | 4.3 | 4.3 | 4.3 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 4.3 | 4.2 | 4.3 | 4.3 | 4.2 | 4.3 | 4.3 | 4.3 | 4.3 |
| | 中央値 | 4.2 | 4.2 | 4.2 | 4.2 | 4.2 | 4.2 | 4.2 | 4.3 | 4.3 |
| 変化量 | 平均値 | -0.1 | -0.1 | -0.1 | -0.0 | -0.1 | -0.1 | -0.1 | -0.1 | -0.1 |
| | 中央値 | -0.1 | -0.0 | -0.1 | -0.1 | -0.1 | -0.1 | -0.1 | -0.1 | 0.0 |
| Cl | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 469 | 284 | 259 | 199 | 82 | 540 | 116 | 182 | 106 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 102.8 | 102.7 | 102.9 | 102.9 | 102.6 | 102.9 | 103.1 | 102.6 | 102.7 |
| | 中央値 | 103.0 | 103.0 | 103.0 | 103.0 | 102.0 | 103.0 | 104.0 | 103.0 | 103.0 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 103.2 | 103.1 | 103.2 | 102.8 | 102.8 | 103.0 | 103.0 | 102.8 | 103.0 |
| | 中央値 | 103.0 | 103.0 | 103.0 | 103.0 | 102.0 | 103.0 | 103.0 | 103.0 | 103.0 |
| 変化量 | 平均値 | 0.4 | 0.4 | 0.3 | -0.1 | 0.2 | 0.1 | -0.2 | 0.2 | 0.3 |
| | 中央値 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | -1.0 | 0.0 | 0.5 |
| $CO_2$ | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 289 | 0 | 200 | 198 | 81 | 479 | 0 | 181 | 106 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 23.9 | — | 24.4 | 24.5 | 22.9 | 24.2 | — | 22.8 | 25.0 |
| | 中央値 | 23.9 | — | 24.1 | 24.7 | 23.0 | 24.1 | — | 23.1 | 25.1 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 23.7 | — | 24.0 | 24.1 | 22.7 | 23.8 | — | 22.6 | 25.5 |
| | 中央値 | 23.7 | — | 24.3 | 24.5 | 22.8 | 24.0 | — | 22.7 | 25.7 |
| 変化量 | 平均値 | -0.2 | — | -0.4 | -0.4 | -0.2 | -0.3 | — | -0.2 | 0.5 |
| | 中央値 | 0.0 | — | -0.2 | -0.5 | 0.2 | -0.2 | — | -0.1 | 0.4 |
| Ca | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 469 | 284 | 259 | 199 | 82 | 540 | 117 | 182 | 106 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 2.4 | 2.3 | 2.4 | 2.4 | 2.5 | 2.4 | 2.4 | 2.5 | 2.4 |
| | 中央値 | 2.4 | 2.4 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.4 | 2.5 | 2.4 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 2.4 | 2.4 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.4 | 2.5 | 2.4 |
| | 中央値 | 2.4 | 2.4 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.4 | 2.5 | 2.5 |
| 変化量 | 平均値 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | -0.0 | 0.0 | -0.0 | -0.0 | 0.0 |
| | 中央値 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | -0.0 | 0.0 | -0.0 | 0.0 | 0.0 |
| CK | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 279 | 0 | 200 | 198 | 73 | 471 | 0 | 174 | 105 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 146.2 | — | 136.1 | 155.1 | 162.9 | 148.3 | — | 184.1 | 138.2 |
| | 中央値 | 101.0 | — | 102.5 | 99.5 | 114.0 | 101.0 | — | 126.5 | 92.0 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 203.7 | — | 191.0 | 200.9 | 193.0 | 195.5 | — | 187.0 | 141.4 |
| | 中央値 | 116.0 | — | 134.5 | 118.5 | 129.0 | 124.0 | — | 138.5 | 106.0 |
| 変化量 | 平均値 | 57.6 | — | 54.9 | 45.8 | 30.1 | 47.2 | — | 2.9 | 3.3 |
| | 中央値 | 6.0 | — | 18.0 | 18.0 | 19.0 | 18.0 | — | 6.5 | 12.0 |
| BUN | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 469 | 284 | 259 | 199 | 82 | 540 | 116 | 182 | 106 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 4.4 | 4.5 | 4.4 | 4.2 | 4.6 | 4.4 | 4.4 | 4.4 | 4.2 |
| | 中央値 | 4.3 | 4.3 | 4.3 | 4.3 | 4.5 | 4.3 | 4.3 | 4.3 | 4.0 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 4.3 | 4.4 | 4.4 | 4.3 | 4.6 | 4.4 | 4.2 | 4.5 | 4.1 |
| | 中央値 | 4.2 | 4.3 | 4.3 | 3.9 | 4.3 | 4.3 | 3.9 | 4.3 | 3.9 |
| 変化量 | 平均値 | -0.0 | -0.1 | -0.0 | 0.1 | -0.0 | 0.0 | -0.1 | 0.1 | -0.1 |
| | 中央値 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | -0.3 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |

表 2.7.4-188 生化学検査項目の最終評価時点での変化量（海外コホート S）（続き）

| | | プラセボ | アセナピン | | | | | Ris | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | <5 mg BID [a] | 5 mg BID | 10 mg BID | 5/10 mg BID [b] | 5-10 mg BID [c] | 3 mg BID | 10-20 mg QD [d] | 4 mg BID |
| CRE | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 468 | 284 | 259 | 199 | 82 | 540 | 117 | 182 | 106 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 75.3 | 74.1 | 77.6 | 76.8 | 80.8 | 77.8 | 73.7 | 79.7 | 76.4 |
| | 中央値 | 71.0 | 70.7 | 79.6 | 77.0 | 80.0 | 79.0 | 70.7 | 80.0 | 74.5 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 76.9 | 74.1 | 78.4 | 77.4 | 81.3 | 78.5 | 75.1 | 80.0 | 76.5 |
| | 中央値 | 74.5 | 70.7 | 79.6 | 80.0 | 80.0 | 80.0 | 79.6 | 80.0 | 75.5 |
| 変化量 | 平均値 | 1.6 | -0.0 | 0.8 | 0.6 | 0.5 | 0.7 | 1.4 | 0.3 | 0.2 |
| | 中央値 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 総蛋白 | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 469 | 284 | 259 | 199 | 82 | 540 | 116 | 182 | 106 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 73.8 | 72.3 | 74.4 | 73.7 | 74.2 | 74.1 | 72.9 | 74.3 | 73.8 |
| | 中央値 | 73.0 | 72.0 | 75.0 | 73.0 | 74.0 | 74.0 | 73.0 | 74.0 | 73.0 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 74.8 | 72.8 | 74.9 | 75.4 | 75.4 | 75.2 | 72.6 | 74.6 | 73.8 |
| | 中央値 | 75.0 | 72.0 | 75.0 | 75.0 | 74.0 | 75.0 | 73.0 | 74.0 | 73.0 |
| 変化量 | 平均値 | 1.0 | 0.6 | 0.5 | 1.7 | 1.1 | 1.0 | -0.3 | 0.3 | -0.0 |
| | 中央値 | 1.0 | 0.0 | 1.0 | 2.0 | 0.5 | 1.0 | -0.5 | 1.0 | 0.0 |
| ALB | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 468 | 284 | 259 | 198 | 81 | 538 | 116 | 181 | 106 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 41.4 | 40.3 | 42.1 | 41.7 | 41.8 | 41.9 | 40.8 | 41.8 | 41.8 |
| | 中央値 | 41.0 | 40.0 | 42.0 | 42.0 | 42.0 | 42.0 | 41.0 | 42.0 | 42.0 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 42.5 | 41.1 | 42.6 | 42.7 | 42.1 | 42.6 | 40.9 | 41.6 | 42.5 |
| | 中央値 | 42.0 | 41.0 | 42.0 | 43.0 | 43.0 | 42.0 | 41.0 | 42.0 | 43.0 |
| 変化量 | 平均値 | 1.1 | 0.8 | 0.6 | 1.1 | 0.3 | 0.7 | 0.1 | -0.3 | 0.8 |
| | 中央値 | 1.0 | 1.0 | 0.0 | 1.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 1.0 |
| T-Bil | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 453 | 279 | 247 | 194 | 78 | 519 | 111 | 171 | 98 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 7.3 | 7.3 | 7.9 | 7.2 | 7.3 | 7.6 | 6.9 | 7.6 | 7.7 |
| | 中央値 | 6.8 | 6.8 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 6.8 | 7.0 | 7.0 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 8.6 | 7.7 | 8.4 | 7.6 | 8.4 | 8.1 | 6.7 | 7.4 | 8.3 |
| | 中央値 | 7.0 | 6.8 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 5.1 | 7.0 | 7.0 |
| 変化量 | 平均値 | 1.3 | 0.4 | 0.5 | 0.4 | 1.0 | 0.5 | -0.2 | -0.2 | 0.6 |
| | 中央値 | 1.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| AST | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 465 | 284 | 258 | 197 | 81 | 536 | 116 | 180 | 106 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 23.5 | 24.7 | 22.9 | 22.5 | 22.5 | 22.7 | 22.7 | 24.6 | 22.2 |
| | 中央値 | 20.0 | 22.0 | 20.0 | 20.0 | 20.0 | 20.0 | 21.0 | 21.0 | 19.5 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 23.9 | 26.4 | 24.3 | 24.6 | 23.9 | 24.4 | 23.7 | 26.5 | 20.1 |
| | 中央値 | 20.0 | 22.0 | 21.0 | 20.0 | 21.0 | 21.0 | 20.0 | 22.0 | 19.0 |
| 変化量 | 平均値 | 0.5 | 1.7 | 1.4 | 2.1 | 1.4 | 1.6 | 1.0 | 1.9 | -2.1 |
| | 中央値 | 0.0 | 0.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 0.0 | 2.0 | -1.0 |
| ALT | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 468 | 284 | 259 | 197 | 81 | 537 | 116 | 181 | 106 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 27.7 | 30.1 | 27.9 | 26.3 | 25.4 | 27.0 | 27.7 | 30.6 | 23.2 |
| | 中央値 | 20.0 | 23.0 | 20.0 | 19.0 | 21.0 | 20.0 | 20.5 | 22.0 | 17.5 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 27.3 | 33.8 | 29.1 | 29.1 | 25.8 | 28.6 | 30.2 | 34.9 | 21.5 |
| | 中央値 | 20.0 | 23.5 | 20.0 | 21.0 | 21.0 | 20.0 | 22.0 | 27.0 | 17.0 |
| 変化量 | 平均値 | -0.4 | 3.7 | 1.2 | 2.7 | 0.4 | 1.6 | 2.5 | 4.2 | -1.7 |
| | 中央値 | 0.0 | 1.0 | 1.0 | 0.0 | 1.0 | 1.0 | -1.0 | 2.0 | 0.0 |
| γ-GTP | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 469 | 284 | 259 | 199 | 82 | 540 | 116 | 182 | 106 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 34.2 | 36.5 | 33.0 | 34.0 | 44.2 | 35.1 | 35.3 | 43.2 | 24.7 |
| | 中央値 | 25.0 | 25.0 | 22.0 | 22.0 | 28.5 | 23.0 | 26.5 | 27.5 | 20.0 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 33.3 | 35.3 | 31.6 | 35.9 | 45.0 | 35.2 | 35.5 | 47.8 | 24.6 |
| | 中央値 | 24.0 | 26.0 | 23.0 | 24.0 | 31.0 | 24.0 | 26.0 | 32.5 | 21.0 |
| 変化量 | 平均値 | -0.8 | -1.2 | -1.5 | 1.9 | 0.8 | 0.1 | 0.2 | 4.5 | -0.2 |
| | 中央値 | -1.0 | 0.0 | 0.0 | 1.0 | 2.5 | 1.0 | -1.0 | 2.0 | 0.0 |

表 2.7.4-188 生化学検査項目の最終評価時点での変化量（海外コホート S）（続き）

| | | プラセボ | アセナピン | | | | | Ris | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | <5 mg BID [a] | 5 mg BID | 10 mg BID | 5/10 mg BID [b] | 5-10 mg BID [c] | 3 mg BID | 10-20 mg QD [d] | 4 mg BID |
| ALP | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 469 | 284 | 258 | 199 | 82 | 539 | 116 | 182 | 106 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 82.7 | 78.7 | 84.1 | 82.0 | 88.9 | 84.1 | 78.9 | 84.7 | 80.6 |
| | 中央値 | 81.0 | 75.5 | 82.0 | 77.0 | 82.5 | 80.0 | 80.0 | 84.5 | 78.5 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 82.4 | 77.8 | 83.8 | 84.1 | 89.1 | 84.7 | 76.7 | 86.8 | 82.2 |
| | 中央値 | 79.0 | 75.0 | 80.0 | 78.0 | 85.5 | 80.0 | 76.0 | 83.0 | 79.5 |
| 変化量 | 平均値 | -0.3 | -0.9 | -0.3 | 2.1 | 0.2 | 0.6 | -2.2 | 2.0 | 1.6 |
| | 中央値 | -1.0 | -1.0 | 0.0 | 2.0 | 0.0 | 0.0 | -3.5 | 0.0 | 3.0 |
| TSH | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 3 | 0 | 5 | 3 | 0 | 8 | 0 | 4 | 1 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 1.8 | － | 1.7 | 1.2 | － | 1.5 | － | 1.4 | 3.5 |
| | 中央値 | 1.7 | － | 1.1 | 0.7 | － | 1.0 | － | 1.2 | 3.5 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 2.0 | － | 1.6 | 1.5 | － | 1.5 | － | 1.4 | 1.7 |
| | 中央値 | 1.4 | － | 1.2 | 1.4 | － | 1.3 | － | 1.4 | 1.7 |
| 変化量 | 平均値 | 0.2 | － | -0.2 | 0.3 | － | -0.0 | － | 0.1 | -1.8 |
| | 中央値 | -0.3 | － | -0.0 | 0.7 | － | 0.0 | － | 0.1 | -1.8 |
| グロブリン | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 178 | 284 | 58 | 0 | 0 | 58 | 116 | 0 | 0 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 3.3 | 3.2 | 3.2 | － | － | 3.2 | 3.2 | － | － |
| | 中央値 | 3.2 | 3.2 | 3.2 | － | － | 3.2 | 3.2 | － | － |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 3.2 | 3.2 | 3.2 | － | － | 3.2 | 3.2 | － | － |
| | 中央値 | 3.2 | 3.1 | 3.2 | － | － | 3.2 | 3.1 | － | － |
| 変化量 | 平均値 | -0.0 | -0.0 | 0.0 | － | － | 0.0 | -0.1 | － | － |
| | 中央値 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | － | － | 0.0 | 0.0 | － | － |
| LDH | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 177 | 284 | 57 | 0 | 0 | 57 | 116 | 0 | 0 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 161.7 | 158.3 | 157.1 | － | － | 157.1 | 154.8 | － | － |
| | 中央値 | 155.0 | 153.5 | 161.0 | － | － | 161.0 | 147.0 | － | － |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 161.4 | 163.4 | 161.8 | － | － | 161.8 | 157.5 | － | － |
| | 中央値 | 154.0 | 157.5 | 154.0 | － | － | 154.0 | 151.0 | － | － |
| 変化量 | 平均値 | -0.3 | 5.1 | 4.7 | － | － | 4.7 | 2.7 | － | － |
| | 中央値 | -1.0 | 3.5 | 7.0 | － | － | 7.0 | 0.0 | － | － |
| P | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 291 | 0 | 200 | 199 | 82 | 481 | 0 | 182 | 106 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 1.2 | － | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | － | 1.2 | 1.2 |
| | 中央値 | 1.2 | － | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | － | 1.2 | 1.2 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 1.2 | － | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | － | 1.2 | 1.2 |
| | 中央値 | 1.2 | － | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | － | 1.2 | 1.2 |
| 変化量 | 平均値 | -0.0 | － | -0.0 | 0.0 | -0.0 | -0.0 | － | 0.0 | 0.0 |
| | 中央値 | -0.0 | － | 0.0 | 0.0 | -0.1 | 0.0 | － | 0.0 | 0.1 |
| 総コレステロール | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 469 | 284 | 258 | 199 | 82 | 539 | 116 | 181 | 106 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 5.0 | 4.9 | 4.9 | 4.9 | 5.1 | 4.9 | 5.0 | 5.0 | 4.8 |
| | 中央値 | 4.8 | 4.8 | 4.8 | 4.7 | 4.9 | 4.8 | 4.9 | 4.9 | 4.8 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 4.9 | 4.9 | 4.8 | 4.9 | 5.1 | 4.9 | 5.0 | 5.2 | 4.7 |
| | 中央値 | 4.7 | 4.8 | 4.8 | 4.8 | 5.2 | 4.8 | 5.0 | 5.1 | 4.5 |
| 変化量 | 平均値 | -0.1 | 0.0 | -0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.2 | -0.0 |
| | 中央値 | -0.0 | 0.0 | -0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.2 | -0.1 |
| HDL コレステロール | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 290 | 0 | 199 | 199 | 82 | 480 | 0 | 181 | 106 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 1.3 | － | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | － | 1.3 | 1.2 |
| | 中央値 | 1.2 | － | 1.2 | 1.2 | 1.1 | 1.2 | － | 1.2 | 1.2 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 1.3 | － | 1.2 | 1.3 | 1.2 | 1.2 | － | 1.3 | 1.2 |
| | 中央値 | 1.2 | － | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | － | 1.2 | 1.2 |
| 変化量 | 平均値 | 0.0 | － | 0.0 | 0.0 | -0.0 | 0.0 | － | 0.0 | 0.0 |
| | 中央値 | 0.0 | － | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | － | 0.0 | 0.0 |

表 2.7.4-188 生化学検査項目の最終評価時点での変化量（海外コホート S）（続き）

| | | プラセボ | アセナピン | | | | | Ris | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | <5 mg BID [a] | 5 mg BID | 10 mg BID | 5/10 mg BID [b] | 5-10 mg BID [c] | 3 mg BID | 10-20 mg QD [d] | 4 mg BID |
| LDL コレステロール | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 285 | 0 | 195 | 195 | 75 | 465 | 0 | 169 | 105 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 2.9 | ― | 2.8 | 2.9 | 2.8 | 2.8 | ― | 2.9 | 2.9 |
| | 中央値 | 2.7 | ― | 2.8 | 2.7 | 3.0 | 2.8 | ― | 2.9 | 2.7 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 2.9 | ― | 2.8 | 2.9 | 2.9 | 2.9 | ― | 2.9 | 2.9 |
| | 中央値 | 2.8 | ― | 2.8 | 2.8 | 2.8 | 2.8 | ― | 2.9 | 2.8 |
| 変化量 | 平均値 | 0.0 | ― | -0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | ― | 0.1 | -0.0 |
| | 中央値 | 0.0 | ― | -0.0 | 0.1 | -0.1 | 0.0 | ― | 0.1 | -0.1 |
| TG, fasting | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 295 | 111 | 159 | 154 | 67 | 380 | 0 | 139 | 88 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 1.6 | 2.4 | 1.6 | 1.5 | 2.0 | 1.6 | ― | 1.8 | 1.5 |
| | 中央値 | 1.3 | 1.8 | 1.3 | 1.4 | 1.5 | 1.3 | ― | 1.4 | 1.2 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 1.5 | 2.1 | 1.5 | 1.5 | 2.3 | 1.7 | ― | 2.0 | 1.4 |
| | 中央値 | 1.2 | 1.7 | 1.3 | 1.3 | 1.7 | 1.4 | ― | 1.7 | 1.1 |
| 変化量 | 平均値 | -0.2 | -0.3 | -0.0 | 0.0 | 0.3 | 0.0 | ― | 0.2 | -0.1 |
| | 中央値 | -0.1 | -0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | ― | 0.1 | -0.1 |
| INSULIN TOTAL | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 28 | 0 | 19 | 18 | 7 | 44 | 0 | 12 | 12 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 117.1 | ― | 67.8 | 149.8 | 64.5 | 100.8 | ― | 140.8 | 107.7 |
| | 中央値 | 79.1 | ― | 53.5 | 58.2 | 72.4 | 53.7 | ― | 93.0 | 47.4 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 79.9 | ― | 99.7 | 92.4 | 49.5 | 88.7 | ― | 93.7 | 157.2 |
| | 中央値 | 54.4 | ― | 49.8 | 69.6 | 51.5 | 57.3 | ― | 48.2 | 46.6 |
| 変化量 | 平均値 | -37.2 | ― | 31.8 | -57.3 | -14.9 | -12.1 | ― | -47.1 | 49.5 |
| | 中央値 | -12.9 | ― | 1.0 | -9.0 | -11.6 | -2.6 | ― | -40.4 | 0.9 |
| INSULIN TOTAL FASTING | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 232 | 0 | 157 | 149 | 66 | 372 | 0 | 136 | 84 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 104.0 | ― | 88.7 | 93.7 | 107.5 | 94.1 | ― | 104.4 | 80.3 |
| | 中央値 | 49.2 | ― | 47.5 | 49.4 | 57.2 | 50.4 | ― | 64.3 | 47.3 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 79.3 | ― | 88.6 | 90.1 | 111.1 | 93.2 | ― | 124.3 | 82.4 |
| | 中央値 | 48.3 | ― | 56.9 | 47.9 | 67.4 | 54.6 | ― | 68.1 | 48.1 |
| 変化量 | 平均値 | -24.7 | ― | -0.1 | -3.6 | 3.6 | -0.9 | ― | 20.0 | 2.1 |
| | 中央値 | -4.6 | ― | 7.1 | 1.6 | -7.1 | 3.5 | ― | -0.8 | 4.6 |
| INSULIN TOTAL NON FASTING | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 31 | 0 | 22 | 20 | 6 | 48 | 0 | 25 | 6 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 229.8 | ― | 304.8 | 186.4 | 153.6 | 236.5 | ― | 261.8 | 237.5 |
| | 中央値 | 108.8 | ― | 181.2 | 138.2 | 101.5 | 138.2 | ― | 136.0 | 209.5 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 122.7 | ― | 209.6 | 174.3 | 447.7 | 224.7 | ― | 396.5 | 91.5 |
| | 中央値 | 103.6 | ― | 109.5 | 76.7 | 122.7 | 104.1 | ― | 248.6 | 74.5 |
| 変化量 | 平均値 | -107.2 | ― | -95.1 | -12.1 | 294.1 | -11.9 | ― | 134.7 | -146.0 |
| | 中央値 | -29.7 | ― | -37.2 | -70.7 | 85.3 | -42.9 | ― | 102.1 | -66.8 |
| TG | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 181 | 173 | 100 | 43 | 13 | 156 | 116 | 41 | 18 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 2.2 | 2.3 | 2.2 | 1.8 | 2.2 | 2.1 | 2.2 | 2.2 | 1.5 |
| | 中央値 | 1.8 | 1.8 | 1.8 | 1.7 | 1.5 | 1.7 | 1.7 | 1.7 | 1.2 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 1.9 | 2.0 | 2.0 | 1.6 | 2.0 | 1.9 | 1.9 | 2.3 | 1.4 |
| | 中央値 | 1.5 | 1.5 | 1.7 | 1.4 | 1.4 | 1.6 | 1.6 | 1.8 | 1.1 |
| 変化量 | 平均値 | -0.3 | -0.4 | -0.2 | -0.2 | -0.2 | -0.2 | -0.2 | 0.1 | -0.2 |
| | 中央値 | -0.2 | -0.1 | -0.1 | 0.0 | -0.2 | -0.1 | -0.1 | -0.2 | -0.0 |
| 血糖 | | | | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 126 | 0 | 100 | 43 | 14 | 157 | 57 | 42 | 19 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 5.4 | ― | 5.8 | 5.7 | 5.7 | 5.7 | 5.6 | 5.5 | 5.1 |
| | 中央値 | 5.2 | ― | 5.2 | 5.3 | 5.2 | 5.2 | 5.2 | 5.2 | 5.0 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 5.6 | ― | 5.8 | 5.4 | 5.7 | 5.7 | 6.0 | 6.1 | 5.2 |
| | 中央値 | 5.2 | ― | 5.4 | 5.0 | 5.1 | 5.2 | 5.4 | 5.5 | 5.1 |
| 変化量 | 平均値 | 0.2 | ― | 0.0 | -0.3 | 0.0 | -0.1 | 0.4 | 0.6 | 0.1 |
| | 中央値 | 0.1 | ― | 0.2 | -0.3 | -0.2 | 0.0 | 0.1 | 0.4 | -0.1 |

Source: CTDJPN-CTD274-T0002-Labo-Sum-BasEndDif-Table-CohortA1_20141218-211441.xls

a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計

b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量、c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計

d) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計

### 2.7.4.7.3.2.3 日本人を含むアジア長期投与試験（P06125、P06238 試験）

表 2.7.4-189 血液生化学検査項目のベースラインからの変化量（P06125、P06238 試験）

| | | | P06125 [a] | | P06238 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | アセナピン | | アセナピン |
| | | | Plc-5/10 mg BID [b] (N=44) | Asn-5/10 mg BID [c] (N=157) | 5/10 mg BID (N=157) |
| Na | Week 4 | N* | 29 | 136 | 132 |
| | | 平均値 | 0.38 | -0.26 | -0.20 |
| | | 中央値 | 1.00 | 0.00 | 0.00 |
| | Week 8 | N* | 28 | 134 | 118 |
| | | 平均値 | 0.71 | -0.01 | -0.27 |
| | | 中央値 | 1.00 | 0.00 | 0.00 |
| | Week 16 | N* | 23 | 112 | 107 |
| | | 平均値 | -0.35 | -0.13 | -0.35 |
| | | 中央値 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| | Week 32 | N* | 20 | 82 | 86 |
| | | 平均値 | -0.65 | 0.44 | -0.16 |
| | | 中央値 | -1.00 | 0.50 | 0.00 |
| | Week 52 | N* | 15 | 70 | 79 |
| | | 平均値 | 0.00 | 0.50 | -0.04 |
| | | 中央値 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| K | Week 4 | N* | 29 | 136 | 132 |
| | | 平均値 | -0.03 | -0.03 | -0.04 |
| | | 中央値 | 0.00 | -0.01 | 0.00 |
| | Week 8 | N* | 28 | 134 | 118 |
| | | 平均値 | 0.00 | -0.04 | 0.06 |
| | | 中央値 | 0.10 | -0.09 | 0.10 |
| | Week 16 | N* | 23 | 112 | 107 |
| | | 平均値 | 0.02 | -0.04 | 0.03 |
| | | 中央値 | 0.17 | -0.08 | 0.10 |
| | Week 32 | N* | 20 | 83 | 86 |
| | | 平均値 | -0.02 | -0.06 | 0.00 |
| | | 中央値 | -0.04 | -0.10 | 0.00 |
| | Week 52 | N* | 15 | 69 | 79 |
| | | 平均値 | -0.05 | -0.11 | -0.02 |
| | | 中央値 | 0.00 | -0.12 | 0.00 |
| Cl | Week 4 | N* | 29 | 136 | 132 |
| | | 平均値 | -0.14 | 0.12 | -0.07 |
| | | 中央値 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| | Week 8 | N* | 28 | 134 | 118 |
| | | 平均値 | -0.32 | 0.32 | -0.02 |
| | | 中央値 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| | Week 16 | N* | 23 | 112 | 107 |
| | | 平均値 | -1.30 | -0.26 | 0.05 |
| | | 中央値 | -1.00 | 0.00 | 0.00 |
| | Week 32 | N* | 20 | 83 | 86 |
| | | 平均値 | -1.15 | 0.70 | -0.43 |
| | | 中央値 | -2.00 | 0.00 | 0.00 |
| | Week 52 | N* | 15 | 70 | 79 |
| | | 平均値 | -0.60 | 0.81 | -0.05 |
| | | 中央値 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |

表 2.7.4-189 血液生化学検査項目のベースラインからの変化量（P06125、P06238 試験）（続き）

| | | | P06125 [a] | | P06238 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | アセナピン | | アセナピン |
| | | | Plc-5/10 mg BID [b] (N=44) | Asn-5/10 mg BID [c] (N=157) | 5/10 mg BID (N=157) |
| Ca | Week 4 | N* | 29 | 136 | 132 |
| | | 平均値 | -0.01 | 0.01 | 0.00 |
| | | 中央値 | -0.02 | 0.00 | 0.00 |
| | Week 8 | N* | 28 | 134 | 118 |
| | | 平均値 | -0.03 | 0.02 | 0.01 |
| | | 中央値 | 0.00 | 0.02 | 0.00 |
| | Week 16 | N* | 23 | 112 | 107 |
| | | 平均値 | -0.06 | 0.01 | 0.02 |
| | | 中央値 | 0.02 | 0.02 | 0.02 |
| | Week 32 | N* | 20 | 82 | 86 |
| | | 平均値 | 0.01 | 0.02 | 0.01 |
| | | 中央値 | 0.01 | 0.02 | 0.02 |
| | Week 52 | N* | 15 | 69 | 79 |
| | | 平均値 | 0.06 | -0.01 | 0.00 |
| | | 中央値 | 0.05 | 0.02 | 0.00 |
| CK | Week 4 | N* | 29 | 136 | 132 |
| | | 平均値 | -19.69 | -25.21 | 54.84 |
| | | 中央値 | 11.00 | 7.50 | 2.00 |
| | Week 8 | N* | 28 | 134 | 118 |
| | | 平均値 | -13.64 | 68.77 | 19.34 |
| | | 中央値 | 15.50 | 12.00 | 6.50 |
| | Week 16 | N* | 23 | 112 | 107 |
| | | 平均値 | 18.26 | 4.04 | 15.64 |
| | | 中央値 | 17.00 | 10.50 | 9.00 |
| | Week 32 | N* | 20 | 83 | 86 |
| | | 平均値 | -4.70 | 15.20 | 41.60 |
| | | 中央値 | -0.50 | 11.00 | 1.50 |
| | Week 52 | N* | 15 | 70 | 79 |
| | | 平均値 | -11.67 | -8.94 | 263.47 |
| | | 中央値 | 8.00 | 1.50 | 7.00 |
| BUN | Week 4 | N* | 29 | 136 | 132 |
| | | 平均値 | -0.08 | 0.02 | 0.15 |
| | | 中央値 | -0.14 | 0.02 | 0.11 |
| | Week 8 | N* | 28 | 134 | 118 |
| | | 平均値 | 0.00 | -0.09 | -0.02 |
| | | 中央値 | -0.20 | 0.04 | 0.05 |
| | Week 16 | N* | 23 | 112 | 107 |
| | | 平均値 | 0.21 | -0.11 | -0.02 |
| | | 中央値 | 0.11 | 0.00 | -0.07 |
| | Week 32 | N* | 20 | 83 | 86 |
| | | 平均値 | 0.44 | 0.00 | 0.30 |
| | | 中央値 | 0.18 | 0.04 | 0.25 |
| | Week 52 | N* | 15 | 70 | 79 |
| | | 平均値 | 0.26 | -0.18 | 0.09 |
| | | 中央値 | 0.29 | -0.14 | -0.11 |

表 2.7.4-189 血液生化学検査項目のベースラインからの変化量（P06125、P06238 試験）（続き）

| | | | P06125 [a] | | P06238 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | アセナピン | | アセナピン |
| | | | Plc-5/10 mg BID [b] (N=44) | Asn-5/10 mg BID [c] (N=157) | 5/10 mg BID (N=157) |
| CRE | Week 4 | N* | 29 | 136 | 132 |
| | | 平均値 | -1.77 | 1.25 | 0.31 |
| | | 中央値 | -0.88 | 0.00 | 0.88 |
| | Week 8 | N* | 28 | 134 | 118 |
| | | 平均値 | 1.45 | 0.55 | 0.38 |
| | | 中央値 | 0.00 | 0.00 | 0.44 |
| | Week 16 | N* | 23 | 112 | 107 |
| | | 平均値 | 3.19 | 3.11 | -0.52 |
| | | 中央値 | 1.77 | 2.21 | 0.00 |
| | Week 32 | N* | 20 | 83 | 86 |
| | | 平均値 | 2.34 | 0.99 | -0.17 |
| | | 中央値 | 0.88 | 0.00 | 0.00 |
| | Week 52 | N* | 15 | 70 | 79 |
| | | 平均値 | 2.77 | 1.93 | -0.69 |
| | | 中央値 | 0.88 | 1.33 | -0.88 |
| TP | Week 4 | N* | 29 | 136 | 132 |
| | | 平均値 | 0.80 | 1.87 | -0.20 |
| | | 中央値 | 2.00 | 2.35 | 0.00 |
| | Week 8 | N* | 28 | 134 | 118 |
| | | 平均値 | 2.41 | 2.53 | 0.10 |
| | | 中央値 | 3.20 | 3.00 | 0.00 |
| | Week 16 | N* | 23 | 112 | 107 |
| | | 平均値 | 3.13 | 2.63 | 0.84 |
| | | 中央値 | 3.00 | 3.00 | 1.00 |
| | Week 32 | N* | 20 | 83 | 86 |
| | | 平均値 | 3.67 | 2.80 | 0.58 |
| | | 中央値 | 3.95 | 3.00 | 1.00 |
| | Week 52 | N* | 15 | 69 | 79 |
| | | 平均値 | 4.91 | 1.41 | 0.01 |
| | | 中央値 | 5.00 | 1.00 | 0.00 |
| ALB | Week 4 | N* | 29 | 136 | 132 |
| | | 平均値 | 0.11 | 1.15 | -0.27 |
| | | 中央値 | -0.50 | 1.00 | 0.00 |
| | Week 8 | N* | 28 | 134 | 118 |
| | | 平均値 | 1.64 | 1.58 | 0.12 |
| | | 中央値 | 1.50 | 1.65 | 0.00 |
| | Week 16 | N* | 23 | 112 | 107 |
| | | 平均値 | 1.05 | 1.61 | 0.52 |
| | | 中央値 | 1.00 | 2.00 | 1.00 |
| | Week 32 | N* | 20 | 83 | 86 |
| | | 平均値 | 2.01 | 1.52 | 0.22 |
| | | 中央値 | 2.05 | 2.00 | 1.00 |
| | Week 52 | N* | 15 | 70 | 79 |
| | | 平均値 | 3.15 | 1.29 | 0.04 |
| | | 中央値 | 3.00 | 1.00 | 0.00 |

表 2.7.4-189 血液生化学検査項目のベースラインからの変化量（P06125、P06238 試験）（続き）

| | | | P06125 [a] | | P06238 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | アセナピン | | アセナピン |
| | | | Plc-5/10 mg BID [b] (N=44) | Asn-5/10 mg BID [c] (N=157) | 5/10 mg BID (N=157) |
| T-Bil | Week 4 | N* | 29 | 136 | 132 |
| | | 平均値 | -0.31 | 0.01 | -0.03 |
| | | 中央値 | -0.17 | 0.00 | 0.00 |
| | Week 8 | N* | 28 | 134 | 118 |
| | | 平均値 | -1.22 | -0.54 | 0.29 |
| | | 中央値 | -0.85 | 0.00 | 0.00 |
| | Week 16 | N* | 23 | 112 | 107 |
| | | 平均値 | 0.57 | -0.36 | 0.18 |
| | | 中央値 | -0.34 | 0.00 | 0.00 |
| | Week 32 | N* | 20 | 83 | 86 |
| | | 平均値 | -0.56 | -0.46 | 0.02 |
| | | 中央値 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| | Week 52 | N* | 15 | 70 | 79 |
| | | 平均値 | 0.42 | -0.73 | -0.09 |
| | | 中央値 | 0.00 | -0.09 | 0.00 |
| AST | Week 4 | N* | 29 | 136 | 132 |
| | | 平均値 | 1.31 | 1.79 | 1.17 |
| | | 中央値 | 1.00 | 1.00 | 1.00 |
| | Week 8 | N* | 28 | 134 | 118 |
| | | 平均値 | 3.39 | 3.78 | 1.48 |
| | | 中央値 | 1.50 | 2.00 | 1.00 |
| | Week 16 | N* | 23 | 112 | 107 |
| | | 平均値 | 1.96 | 2.09 | 0.32 |
| | | 中央値 | 1.00 | 1.00 | 0.00 |
| | Week 32 | N* | 20 | 83 | 86 |
| | | 平均値 | 6.60 | 3.20 | 1.45 |
| | | 中央値 | 3.00 | 2.00 | 1.00 |
| | Week 52 | N* | 15 | 69 | 79 |
| | | 平均値 | 1.53 | 3.65 | 5.59 |
| | | 中央値 | 1.00 | 2.00 | 0.00 |
| ALT | Week 4 | N* | 29 | 136 | 132 |
| | | 平均値 | 1.45 | 3.71 | 1.72 |
| | | 中央値 | 1.00 | 1.00 | 1.00 |
| | Week 8 | N* | 28 | 134 | 118 |
| | | 平均値 | 5.89 | 5.07 | 2.17 |
| | | 中央値 | 1.50 | 3.00 | 1.00 |
| | Week 16 | N* | 23 | 112 | 107 |
| | | 平均値 | -0.26 | 2.37 | 0.85 |
| | | 中央値 | 0.00 | 2.00 | 1.00 |
| | Week 32 | N* | 20 | 83 | 86 |
| | | 平均値 | 3.40 | 3.30 | 0.45 |
| | | 中央値 | 1.00 | 2.00 | 0.50 |
| | Week 52 | N* | 15 | 70 | 79 |
| | | 平均値 | -4.80 | 4.60 | 1.62 |
| | | 中央値 | -1.00 | 2.00 | 0.00 |

表 2.7.4-189 血液生化学検査項目のベースラインからの変化量（P06125、P06238 試験）（続き）

| | | | P06125 [a] | | P06238 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | アセナピン | | アセナピン |
| | | | Plc-5/10 mg BID [b] (N=44) | Asn-5/10 mg BID [c] (N=157) | 5/10 mg BID (N=157) |
| γ-GTP | Week 4 | N* | 29 | 136 | 132 |
| | | 平均値 | 2.69 | 5.99 | 2.16 |
| | | 中央値 | 0.00 | 1.00 | 1.00 |
| | Week 8 | N* | 28 | 134 | 118 |
| | | 平均値 | -0.29 | 7.29 | 3.31 |
| | | 中央値 | 1.00 | 2.00 | 1.00 |
| | Week 16 | N* | 23 | 112 | 107 |
| | | 平均値 | -5.39 | 7.03 | 3.63 |
| | | 中央値 | 1.00 | 2.00 | 1.00 |
| | Week 32 | N* | 20 | 83 | 86 |
| | | 平均値 | -0.50 | 4.61 | -0.86 |
| | | 中央値 | 1.00 | 2.00 | 1.00 |
| | Week 52 | N* | 15 | 70 | 79 |
| | | 平均値 | -1.40 | 4.66 | -0.56 |
| | | 中央値 | -2.00 | 1.00 | 0.00 |
| ALP | Week 4 | N* | 29 | 136 | 132 |
| | | 平均値 | 20.21 | 15.60 | 1.30 |
| | | 中央値 | 5.00 | 7.00 | 1.50 |
| | Week 8 | N* | 28 | 134 | 118 |
| | | 平均値 | 16.32 | 15.00 | 5.44 |
| | | 中央値 | 3.50 | 7.50 | 2.50 |
| | Week 16 | N* | 23 | 112 | 107 |
| | | 平均値 | 9.74 | 19.57 | 8.56 |
| | | 中央値 | 2.00 | 11.00 | 3.00 |
| | Week 32 | N* | 20 | 82 | 86 |
| | | 平均値 | 14.90 | 23.57 | 13.99 |
| | | 中央値 | 5.50 | 8.50 | 10.50 |
| | Week 52 | N* | 15 | 69 | 79 |
| | | 平均値 | 3.47 | 24.20 | 8.72 |
| | | 中央値 | 2.00 | 9.00 | 13.00 |
| P | Week 4 | N* | 29 | 136 | 132 |
| | | 平均値 | 0.05 | -0.04 | 0.00 |
| | | 中央値 | 0.06 | 0.00 | -0.03 |
| | Week 8 | N* | 28 | 134 | 118 |
| | | 平均値 | 0.03 | -0.04 | 0.00 |
| | | 中央値 | -0.03 | -0.03 | 0.00 |
| | Week 16 | N* | 23 | 112 | 107 |
| | | 平均値 | 0.08 | -0.03 | -0.02 |
| | | 中央値 | 0.06 | 0.00 | -0.03 |
| | Week 32 | N* | 20 | 83 | 86 |
| | | 平均値 | 0.03 | -0.06 | 0.00 |
| | | 中央値 | 0.02 | -0.03 | 0.00 |
| | Week 52 | N* | 15 | 69 | 79 |
| | | 平均値 | 0.02 | -0.06 | -0.03 |
| | | 中央値 | 0.03 | -0.06 | -0.03 |

表 2.7.4-189 血液生化学検査項目のベースラインからの変化量（P06125、P06238 試験）（続き）

| | | | P06125 [a] | | P06238 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | アセナピン | | アセナピン |
| | | | Plc-5/10 mg BID [b] (N=44) | Asn-5/10 mg BID [c] (N=157) | 5/10 mg BID (N=157) |
| 総コレステロール | Week 4 | N* | 29 | 136 | 132 |
| | | 平均値 | -0.09 | 0.32 | 0.03 |
| | | 中央値 | -0.10 | 0.22 | 0.03 |
| | Week 8 | N* | 28 | 134 | 118 |
| | | 平均値 | -0.09 | 0.39 | 0.08 |
| | | 中央値 | 0.31 | 0.32 | 0.00 |
| | Week 16 | N* | 23 | 112 | 107 |
| | | 平均値 | -0.04 | 0.44 | 0.06 |
| | | 中央値 | 0.18 | 0.35 | -0.03 |
| | Week 32 | N* | 20 | 83 | 86 |
| | | 平均値 | -0.17 | 0.50 | 0.10 |
| | | 中央値 | 0.17 | 0.44 | 0.10 |
| | Week 52 | N* | 15 | 70 | 79 |
| | | 平均値 | 0.25 | 0.32 | 0.03 |
| | | 中央値 | 0.41 | 0.28 | -0.08 |
| HDL コレステロール | Week 4 | N* | 29 | 136 | 132 |
| | | 平均値 | 0.09 | 0.09 | 0.01 |
| | | 中央値 | 0.08 | 0.06 | 0.00 |
| | Week 8 | N* | 28 | 134 | 118 |
| | | 平均値 | 0.15 | 0.09 | 0.03 |
| | | 中央値 | 0.14 | 0.08 | 0.03 |
| | Week 16 | N* | 23 | 112 | 107 |
| | | 平均値 | 0.13 | 0.06 | 0.05 |
| | | 中央値 | 0.10 | 0.06 | 0.05 |
| | Week 32 | N* | 20 | 83 | 86 |
| | | 平均値 | 0.06 | 0.08 | 0.09 |
| | | 中央値 | 0.09 | 0.12 | 0.09 |
| | Week 52 | N* | 15 | 70 | 79 |
| | | 平均値 | 0.14 | 0.05 | 0.02 |
| | | 中央値 | 0.15 | 0.06 | 0.03 |
| LDL コレステロール | Week 4 | N* | 29 | 136 | 132 |
| | | 平均値 | -0.09 | 0.22 | 0.03 |
| | | 中央値 | 0.00 | 0.17 | -0.01 |
| | Week 8 | N* | 28 | 134 | 118 |
| | | 平均値 | -0.19 | 0.25 | 0.07 |
| | | 中央値 | 0.01 | 0.14 | 0.00 |
| | Week 16 | N* | 23 | 112 | 107 |
| | | 平均値 | -0.10 | 0.33 | 0.07 |
| | | 中央値 | 0.19 | 0.32 | 0.03 |
| | Week 32 | N* | 20 | 83 | 86 |
| | | 平均値 | -0.11 | 0.38 | 0.09 |
| | | 中央値 | 0.06 | 0.34 | 0.09 |
| | Week 52 | N* | 15 | 70 | 79 |
| | | 平均値 | 0.11 | 0.31 | 0.02 |
| | | 中央値 | 0.16 | 0.30 | -0.03 |

表 2.7.4-189 血液生化学検査項目のベースラインからの変化量（P06125、P06238 試験）（続き）

| | | | P06125 [a] | | P06238 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | アセナピン | | アセナピン |
| | | | Plc-5/10 mg BID [b] (N=44) | Asn-5/10 mg BID [c] (N=157) | 5/10 mg BID (N=157) |
| TG | Week 4 | N* | 29 | 136 | 132 |
| | | 平均値 | -0.12 | 0.11 | 0.12 |
| | | 中央値 | -0.01 | 0.07 | 0.02 |
| | Week 8 | N* | 28 | 134 | 118 |
| | | 平均値 | -0.09 | 0.29 | 0.07 |
| | | 中央値 | -0.07 | 0.06 | 0.03 |
| | Week 16 | N* | 23 | 112 | 107 |
| | | 平均値 | -0.25 | 0.23 | 0.08 |
| | | 中央値 | 0.00 | 0.20 | 0.02 |
| | Week 32 | N* | 20 | 83 | 86 |
| | | 平均値 | -0.11 | 0.18 | -0.01 |
| | | 中央値 | -0.06 | 0.10 | -0.02 |
| | Week 52 | N* | 15 | 70 | 79 |
| | | 平均値 | 0.04 | 0.03 | 0.07 |
| | | 中央値 | 0.05 | -0.04 | 0.01 |

Source: DE351SAP4-4-2-1_2.xls、DE352SAP4-4-2-1_2.xls
5/10 mg BID : アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
a) P06125 試験は P06124 試験のベースラインからの変化量
b) P06125 試験からアセナピンを投与（P06124 試験のプラセボ群）
c) P06124 試験からアセナピンを継続投与
N*：評価可能被験者数

### 2.7.4.7.3.2.4 海外コホートL

表 2.7.4-190 生化学検査項目の最終評価時点での変化量（海外コホートL）

| | | プラセボ [a] | アセナピン | | | Olz 5-20 mg QD [e] | Hal 2-8 mg BID [f] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Plc-5/10 mg BID [b] | 5/10 mg BID [c] | 5-10 mg BID [d] | | |
| ALB、g/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 167 | 83 | 1906 | 1989 | 594 | 43 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 44.6 | 43.5 | 44.9 | 44.9 | 44.7 | 42.2 |
| | 中央値 | 44.0 | 43.0 | 45.0 | 45.0 | 45.0 | 42.0 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 44.2 | 42.9 | 45.0 | 44.9 | 44.4 | 42.7 |
| | 中央値 | 45.0 | 43.0 | 45.0 | 45.0 | 44.9 | 42.0 |
| 変化量 | 平均値 | -0.4 | -0.6 | 0.1 | 0.0 | -0.2 | 0.5 |
| | 中央値 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| ALP、U/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 167 | 86 | 1903 | 1989 | 594 | 43 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 80.4 | 84.8 | 79.0 | 79.3 | 78.4 | 80.4 |
| | 中央値 | 74.0 | 79.5 | 76.0 | 76.0 | 76.0 | 80.0 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 79.6 | 81.5 | 78.7 | 78.8 | 81.5 | 80.3 |
| | 中央値 | 75.0 | 80.0 | 75.0 | 75.0 | 78.0 | 79.0 |
| 変化量 | 平均値 | -0.8 | -3.3 | -0.3 | -0.5 | 3.1 | -0.2 |
| | 中央値 | 0.0 | -3.0 | 0.0 | 0.0 | 2.0 | 0.0 |
| ALT、U/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 167 | 83 | 1903 | 1986 | 593 | 43 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 31.1 | 22.3 | 26.0 | 25.8 | 27.2 | 21.3 |
| | 中央値 | 21.0 | 16.0 | 20.0 | 20.0 | 21.0 | 17.0 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 28.4 | 23.5 | 27.1 | 27.0 | 30.3 | 17.0 |
| | 中央値 | 21.0 | 18.0 | 20.0 | 20.0 | 22.0 | 15.0 |
| 変化量 | 平均値 | -2.7 | 1.2 | 1.1 | 1.1 | 3.1 | -4.3 |
| | 中央値 | -1.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 1.0 | -3.0 |
| AST、U/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 168 | 80 | 1902 | 1982 | 593 | 43 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 26.7 | 20.2 | 22.6 | 22.5 | 22.4 | 21.2 |
| | 中央値 | 22.0 | 18.0 | 20.0 | 20.0 | 20.0 | 21.0 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 26.9 | 22.5 | 24.0 | 23.9 | 24.2 | 18.5 |
| | 中央値 | 24.0 | 20.0 | 21.0 | 20.5 | 20.0 | 17.0 |
| 変化量 | 平均値 | 0.1 | 2.3 | 1.4 | 1.4 | 1.8 | -2.7 |
| | 中央値 | 0.0 | 1.0 | 0.0 | 1.0 | 1.0 | -1.0 |
| BUN、mmol/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 166 | 86 | 1301 | 1387 | 440 | 41 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 4.3 | 4.2 | 4.2 | 4.2 | 4.4 | 4.0 |
| | 中央値 | 4.3 | 4.1 | 4.0 | 4.0 | 4.3 | 4.0 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 4.2 | 4.3 | 4.3 | 4.3 | 4.3 | 4.2 |
| | 中央値 | 3.9 | 4.2 | 4.3 | 4.3 | 4.1 | 4.3 |
| 変化量 | 平均値 | -0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | -0.1 | 0.3 |
| | 中央値 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | -0.3 | 0.4 |
| Ca、mmol/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 167 | 86 | 1905 | 1991 | 594 | 43 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 2.4 | 2.5 | 2.4 | 2.4 | 2.5 | 2.4 |
| | 中央値 | 2.4 | 2.5 | 2.4 | 2.4 | 2.5 | 2.4 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 2.4 | 2.4 | 2.4 | 2.4 | 2.4 | 2.4 |
| | 中央値 | 2.4 | 2.5 | 2.4 | 2.4 | 2.4 | 2.4 |
| 変化量 | 平均値 | -0.0 | -0.0 | -0.0 | -0.0 | -0.0 | 0.0 |
| | 中央値 | -0.0 | -0.0 | 0.0 | 0.0 | -0.0 | -0.0 |

表 2.7.4-190 生化学検査項目の最終評価時点での変化量（海外コホート L）（続き）

| | | プラセボ [a] | アセナピン | | | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Plc-5/10 mg BID [b] | 5/10 mg BID [c] | 5-10 mg BID [d] | 5-20 mg QD [e] | 2-8 mg BID [f] |
| CK、U/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 168 | 82 | 1015 | 1097 | 289 | 42 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 134.6 | 127.4 | 140.0 | 139.0 | 148.4 | 127.5 |
| | 中央値 | 108.5 | 91.0 | 102.0 | 101.0 | 101.0 | 87.5 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 156.7 | 156.2 | 166.1 | 165.4 | 164.9 | 117.9 |
| | 中央値 | 104.0 | 107.0 | 106.0 | 106.0 | 109.0 | 93.5 |
| 変化量 | 平均値 | 22.0 | 28.7 | 26.2 | 26.4 | 16.5 | -9.5 |
| | 中央値 | -2.5 | 13.0 | 5.0 | 6.0 | 3.0 | 3.0 |
| Cl、mmol/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 166 | 86 | 1899 | 1985 | 594 | 43 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 104.3 | 102.8 | 104.1 | 104.0 | 103.9 | 103.1 |
| | 中央値 | 105.0 | 103.0 | 104.0 | 104.0 | 104.0 | 104.0 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 104.2 | 103.2 | 104.4 | 104.3 | 104.7 | 103.9 |
| | 中央値 | 104.0 | 104.0 | 105.0 | 104.0 | 105.0 | 104.0 |
| 変化量 | 平均値 | -0.0 | 0.4 | 0.3 | 0.3 | 0.8 | 0.8 |
| | 中央値 | 0.0 | 1.0 | 0.0 | 0.0 | 1.0 | 0.0 |
| $CO_2$、mmol/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 167 | 83 | 1002 | 1085 | 290 | 43 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 25.8 | 24.2 | 25.2 | 25.2 | 24.4 | 25.3 |
| | 中央値 | 26.0 | 24.5 | 25.1 | 25.0 | 24.7 | 25.9 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 26.3 | 23.3 | 24.9 | 24.8 | 23.8 | 24.4 |
| | 中央値 | 26.0 | 23.2 | 25.0 | 25.0 | 23.9 | 24.0 |
| 変化量 | 平均値 | 0.5 | -0.9 | -0.4 | -0.4 | -0.5 | -0.9 |
| | 中央値 | 0.0 | -1.3 | -0.1 | -0.2 | -0.7 | -1.7 |
| CRE、μmol/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 162 | 86 | 1886 | 1972 | 594 | 43 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 91.1 | 75.5 | 82.0 | 81.7 | 79.2 | 73.4 |
| | 中央値 | 90.0 | 72.5 | 81.0 | 80.4 | 78.7 | 71.0 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 90.1 | 79.1 | 82.6 | 82.5 | 80.3 | 73.5 |
| | 中央値 | 90.0 | 79.0 | 81.3 | 81.3 | 79.3 | 75.0 |
| 変化量 | 平均値 | -1.0 | 3.6 | 0.6 | 0.7 | 1.1 | 0.1 |
| | 中央値 | 0.0 | 3.5 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| K、mmol/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 167 | 85 | 1905 | 1990 | 594 | 42 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 4.3 | 4.3 | 4.3 | 4.3 | 4.3 | 4.3 |
| | 中央値 | 4.3 | 4.3 | 4.3 | 4.3 | 4.3 | 4.3 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 4.3 | 4.3 | 4.3 | 4.3 | 4.3 | 4.3 |
| | 中央値 | 4.3 | 4.3 | 4.3 | 4.3 | 4.3 | 4.3 |
| 変化量 | 平均値 | -0.0 | -0.0 | -0.0 | -0.0 | -0.1 | -0.1 |
| | 中央値 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | -0.1 | -0.0 |
| LDH、U/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 0 | 0 | 887 | 887 | 304 | 0 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | — | — | 154.4 | 154.4 | 155.2 | — |
| | 中央値 | — | — | 151.0 | 151.0 | 148.5 | — |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | — | — | 162.6 | 162.6 | 161.0 | — |
| | 中央値 | — | — | 156.0 | 156.0 | 155.0 | — |
| 変化量 | 平均値 | — | — | 8.2 | 8.2 | 5.7 | — |
| | 中央値 | — | — | 4.0 | 4.0 | 8.0 | — |

表 2.7.4-190 生化学検査項目の最終評価時点での変化量（海外コホート L）（続き）

| | | プラセボ [a] | アセナピン | | | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Plc-5/10 mg BID [b] | 5/10 mg BID [c] | 5-10 mg BID [d] | 5-20 mg QD [e] | 2-8 mg BID [f] |
| Na、mmol/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 167 | 86 | 1906 | 1992 | 594 | 43 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 141.0 | 140.2 | 141.5 | 141.4 | 141.3 | 140.8 |
| | 中央値 | 141.0 | 140.0 | 142.0 | 141.0 | 141.0 | 141.0 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 140.5 | 140.5 | 141.3 | 141.3 | 141.7 | 140.7 |
| | 中央値 | 141.0 | 140.0 | 141.0 | 141.0 | 142.0 | 141.0 |
| 変化量 | 平均値 | -0.5 | 0.3 | -0.1 | -0.1 | 0.4 | -0.1 |
| | 中央値 | -1.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 1.0 | 0.0 |
| P、mmol/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 167 | 85 | 1018 | 1103 | 290 | 43 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.2 |
| | 中央値 | 1.1 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.1 | 1.2 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 1.1 | 1.2 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.2 |
| | 中央値 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.2 |
| 変化量 | 平均値 | -0.0 | 0.0 | -0.0 | -0.0 | -0.0 | -0.0 |
| | 中央値 | 0.0 | 0.0 | -0.0 | -0.0 | -0.0 | 0.0 |
| T-Bil、μmol/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 168 | 80 | 1887 | 1967 | 591 | 41 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 6.7 | 10.2 | 7.5 | 7.6 | 8.4 | 8.2 |
| | 中央値 | 5.1 | 7.5 | 6.8 | 6.8 | 6.8 | 7.0 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 7.6 | 8.7 | 7.9 | 8.0 | 8.9 | 8.7 |
| | 中央値 | 6.8 | 7.0 | 6.8 | 6.8 | 6.8 | 7.0 |
| 変化量 | 平均値 | 0.9 | -1.5 | 0.4 | 0.4 | 0.6 | 0.5 |
| | 中央値 | 0.0 | -0.5 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| TSH、mU/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 16 | 0 | 79 | 79 | 13 | 1 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 2.4 | – | 2.1 | 2.1 | 1.7 | 3.5 |
| | 中央値 | 1.8 | – | 1.8 | 1.8 | 1.7 | 3.5 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 3.0 | – | 2.1 | 2.1 | 1.6 | 1.7 |
| | 中央値 | 2.3 | – | 1.8 | 1.8 | 1.5 | 1.7 |
| 変化量 | 平均値 | 0.6 | – | 0.0 | 0.0 | -0.2 | -1.8 |
| | 中央値 | 0.2 | – | -0.0 | -0.0 | 0.1 | -1.8 |
| γ-GTP、U/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 167 | 86 | 1902 | 1988 | 594 | 43 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 31.9 | 25.1 | 28.8 | 28.6 | 28.4 | 20.4 |
| | 中央値 | 20.0 | 18.5 | 19.0 | 19.0 | 21.0 | 17.0 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 27.3 | 31.5 | 29.4 | 29.5 | 33.0 | 18.8 |
| | 中央値 | 19.0 | 22.0 | 20.0 | 20.0 | 22.0 | 18.0 |
| 変化量 | 平均値 | -4.6 | 6.4 | 0.7 | 0.9 | 4.6 | -1.6 |
| | 中央値 | -1.0 | 1.0 | 0.0 | 0.0 | 1.0 | -1.0 |
| グロブリン、g/dL | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 0 | 0 | 887 | 887 | 304 | 0 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | ― | ― | 2.8 | 2.8 | 2.8 | ― |
| | 中央値 | ― | ― | 2.8 | 2.8 | 2.8 | ― |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | ― | ― | 2.8 | 2.8 | 2.9 | ― |
| | 中央値 | ― | ― | 2.8 | 2.8 | 2.9 | ― |
| 変化量 | 平均値 | ― | ― | -0.0 | -0.0 | 0.0 | ― |
| | 中央値 | ― | ― | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ― |

表 2.7.4-190 生化学検査項目の最終評価時点での変化量（海外コホート L）（続き）

| | | プラセボ [a] | アセナピン | | | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Plc-5/10 mg BID [b] | 5/10 mg BID [c] | 5-10 mg BID [d] | 5-20 mg QD [e] | 2-8 mg BID [f] |
| 総蛋白、g/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 167 | 86 | 1905 | 1991 | 594 | 43 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 75.8 | 75.7 | 74.8 | 74.9 | 74.6 | 73.4 |
| | 中央値 | 75.0 | 75.0 | 75.0 | 75.0 | 74.0 | 73.0 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 74.6 | 75.1 | 74.8 | 74.8 | 74.4 | 73.7 |
| | 中央値 | 74.0 | 75.0 | 75.0 | 75.0 | 74.5 | 73.0 |
| 変化量 | 平均値 | -1.2 | -0.6 | -0.1 | -0.1 | -0.2 | 0.3 |
| | 中央値 | -1.0 | -0.5 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| HDL コレステロール、mmol/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 167 | 84 | 1017 | 1101 | 289 | 43 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 1.2 | 1.3 | 1.2 | 1.2 | 1.3 | 1.1 |
| | 中央値 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.1 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 1.2 | 1.4 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 |
| | 中央値 | 1.2 | 1.3 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 |
| 変化量 | 平均値 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | -0.1 | 0.1 |
| | 中央値 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | -0.1 | 0.1 |
| LDL コレステロール、mmol/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 167 | 80 | 1012 | 1092 | 287 | 43 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 2.8 | 2.9 | 2.9 | 2.9 | 3.1 | 2.9 |
| | 中央値 | 2.8 | 2.7 | 2.8 | 2.8 | 3.0 | 2.7 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 2.7 | 2.8 | 2.9 | 2.9 | 3.2 | 2.7 |
| | 中央値 | 2.7 | 2.8 | 2.9 | 2.9 | 3.1 | 2.6 |
| 変化量 | 平均値 | -0.1 | -0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | -0.1 |
| | 中央値 | -0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | -0.1 |
| TG、mmol/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 64 | 9 | 1057 | 1066 | 439 | 11 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 1.7 | 1.7 | 1.8 | 1.8 | 1.7 | 1.5 |
| | 中央値 | 1.4 | 1.1 | 1.5 | 1.5 | 1.4 | 1.3 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 1.7 | 1.3 | 1.7 | 1.7 | 2.0 | 1.3 |
| | 中央値 | 1.4 | 1.2 | 1.4 | 1.4 | 1.7 | 1.2 |
| 変化量 | 平均値 | -0.0 | -0.4 | -0.0 | -0.0 | 0.3 | -0.2 |
| | 中央値 | 0.0 | -0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.2 | -0.2 |
| TG, fasting、mmol/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 124 | 72 | 1103 | 1175 | 245 | 34 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 1.6 | 1.5 | 1.6 | 1.6 | 1.5 | 1.4 |
| | 中央値 | 1.2 | 1.2 | 1.3 | 1.3 | 1.3 | 1.2 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 1.4 | 1.7 | 1.5 | 1.5 | 1.8 | 1.4 |
| | 中央値 | 1.1 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.4 | 1.2 |
| 変化量 | 平均値 | -0.1 | 0.2 | -0.1 | -0.1 | 0.3 | -0.0 |
| | 中央値 | -0.1 | 0.1 | -0.0 | -0.0 | 0.1 | 0.0 |
| INSULIN TOTAL、pmol/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 0 | 0 | 27 | 27 | 10 | 5 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | — | — | 121.1 | 121.1 | 122.8 | 61.3 |
| | 中央値 | — | — | 53.8 | 53.8 | 62.9 | 45.2 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | — | — | 93.7 | 93.7 | 106.2 | 187.9 |
| | 中央値 | — | — | 49.8 | 49.8 | 57.2 | 45.6 |
| 変化量 | 平均値 | — | — | -27.3 | -27.3 | -16.6 | 126.6 |
| | 中央値 | — | — | -2.3 | -2.3 | -23.4 | 11.8 |

表 2.7.4-190 生化学検査項目の最終評価時点での変化量（海外コホート L）（続き）

| | | プラセボ [a] | アセナピン | | | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Plc-5/10 mg BID [b] | 5/10 mg BID [c] | 5-10 mg BID [d] | 5-20 mg QD [e] | 2-8 mg BID [f] |
| INSULIN TOTAL、μIU/mL | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 0 | 6 | 130 | 136 | 159 | 5 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | ― | 6.1 | 12.9 | 12.6 | 12.3 | 22.5 |
| | 中央値 | ― | 3.1 | 6.4 | 6.3 | 7.5 | 7.4 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | ― | 13.6 | 12.4 | 12.5 | 16.3 | 16.6 |
| | 中央値 | ― | 4.5 | 6.7 | 6.7 | 9.0 | 7.9 |
| 変化量 | 平均値 | ― | 7.5 | -0.4 | -0.1 | 4.0 | -5.9 |
| | 中央値 | ― | 0.6 | 0.5 | 0.5 | 0.9 | -3.7 |
| INSULIN TOTAL, fasting、pmol/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 161 | 0 | 579 | 579 | 18 | 12 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 88.3 | – | 89.3 | 89.3 | 77.8 | 40.6 |
| | 中央値 | 54.0 | – | 62.0 | 62.0 | 64.5 | 37.1 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 97.8 | – | 114.9 | 114.9 | 100.5 | 94.8 |
| | 中央値 | 54.0 | – | 67.0 | 67.0 | 74.2 | 48.6 |
| 変化量 | 平均値 | 9.5 | – | 25.5 | 25.5 | 22.7 | 54.2 |
| | 中央値 | -1.0 | – | 2.0 | 2.0 | 13.4 | 20.8 |
| INSULIN TOTAL, fasting、μIU/mL | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 0 | 63 | 98 | 161 | 26 | 20 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | ― | 11.0 | 12.1 | 11.7 | 10.7 | 10.0 |
| | 中央値 | ― | 7.0 | 6.6 | 6.8 | 7.5 | 6.6 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | ― | 11.6 | 9.7 | 10.4 | 14.4 | 14.6 |
| | 中央値 | ― | 7.4 | 6.7 | 6.9 | 12.0 | 9.8 |
| 変化量 | 平均値 | ― | 0.6 | -2.4 | -1.3 | 3.7 | 4.6 |
| | 中央値 | ― | 1.2 | 0.6 | 0.7 | 1.6 | 2.4 |
| INSULIN TOTAL, non-fasting、pmol/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 37 | 0 | 175 | 175 | 12 | 1 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 147.2 | – | 192.7 | 192.7 | 339.6 | 65.8 |
| | 中央値 | 93.0 | – | 99.0 | 99.0 | 113.9 | 65.8 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 153.3 | – | 220.8 | 220.8 | 336.8 | 17.2 |
| | 中央値 | 99.0 | – | 121.0 | 121.0 | 187.1 | 17.2 |
| 変化量 | 平均値 | 6.1 | – | 28.2 | 28.2 | -2.7 | -48.5 |
| | 中央値 | 0.0 | – | 0.0 | 0.0 | -35.1 | -48.5 |
| INSULIN TOTAL, non-fasting、μIU/mL | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 0 | 0 | 208 | 208 | 210 | 0 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | ― | ― | 11.0 | 11.0 | 9.9 | ― |
| | 中央値 | ― | ― | 7.1 | 7.1 | 7.2 | ― |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | ― | ― | 12.4 | 12.4 | 14.1 | ― |
| | 中央値 | ― | ― | 7.5 | 7.5 | 8.7 | ― |
| 変化量 | 平均値 | ― | ― | 1.4 | 1.4 | 4.2 | ― |
| | 中央値 | ― | ― | 0.1 | 0.1 | 1.2 | ― |
| 血糖、mmol/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 40 | 9 | 956 | 965 | 439 | 11 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 5.3 | 4.9 | 5.3 | 5.3 | 5.2 | 4.8 |
| | 中央値 | 5.0 | 4.7 | 5.1 | 5.1 | 5.1 | 4.7 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 5.1 | 5.3 | 5.5 | 5.5 | 5.6 | 5.2 |
| | 中央値 | 5.0 | 4.9 | 5.2 | 5.2 | 5.2 | 4.9 |
| 変化量 | 平均値 | -0.2 | 0.4 | 0.2 | 0.2 | 0.3 | 0.4 |
| | 中央値 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.5 |

表 2.7.4-190 生化学検査項目の最終評価時点での変化量（海外コホート L）（続き）

| | | プラセボ [a] | アセナピン | | | Olz 5-20 mg QD [e] | Hal 2-8 mg BID [f] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Plc-5/10 mg BID [b] | 5/10 mg BID [c] | 5-10 mg BID [d] | | |
| 総コレステロール、mmol/L | | | | | | | |
| 評価可能被験者数 | | 167 | 86 | 1905 | 1991 | 594 | 43 |
| ベースライン（測定値） | 平均値 | 4.8 | 4.9 | 5.0 | 5.0 | 5.1 | 4.7 |
| | 中央値 | 4.8 | 4.5 | 4.9 | 4.9 | 5.0 | 4.8 |
| 最終評価時（測定値） | 平均値 | 4.6 | 4.9 | 4.9 | 4.9 | 5.2 | 4.6 |
| | 中央値 | 4.6 | 4.9 | 4.8 | 4.8 | 5.1 | 4.5 |
| 変化量 | 平均値 | -0.1 | 0.1 | -0.1 | -0.1 | 0.1 | -0.0 |
| | 中央値 | -0.1 | 0.2 | -0.1 | -0.1 | 0.1 | -0.0 |

Source: CTDJPN-CTD274-T0002-Labo-Sum-BasEndDif-Table-CohortNEW1_B1_20150412-111218.xls
Plc=プラセボ、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール

a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）
b) 先行試験でプラセボを投与された被験者（長期試験からアセナピン投与開始）
c) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボに割り付けられた 192 名を含む）
d) アセナピン Plc-5/10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
e) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計
f) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計

### 2.7.4.7.3.3 脂質代謝及び糖代謝に関連する臨床検査

#### 2.7.4.7.3.3.1 日本人を含むアジア短期投与試験（P06124 試験）

表 2.7.4-191 最終評価時点での変化量（P06124 試験）

| 変化量（最終評価時点） | | 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) | アセナピン 5-10 mg BID [a] (N=356) |
|---|---|---|---|---|---|
| 総コレステロール、mmol/L | 評価可能被験者数 | 169 | 173 | 176 | 349 |
| | 平均値 | 0.03 | 0.06 | 0.15 | 0.11 |
| | 標準偏差 | 0.78 | 0.79 | 0.72 | 0.75 |
| | 中央値 | 0.05 | 0.10 | 0.18 | 0.16 |
| | 最小値, 最大値 | -5.04, 2.15 | -5.07, 2.87 | -1.58, 3.03 | -5.07, 3.03 |
| HDL コレステロール、mmol/L | 評価可能被験者数 | 169 | 173 | 176 | 349 |
| | 平均値 | 0.01 | 0.04 | 0.08 | 0.06 |
| | 標準偏差 | 0.22 | 0.26 | 0.24 | 0.25 |
| | 中央値 | 0.00 | 0.03 | 0.05 | 0.03 |
| | 最小値, 最大値 | -0.47, 1.03 | -0.85, 0.87 | -0.52, 1.03 | -0.85, 1.03 |
| LDL コレステロール、mmol/L | 評価可能被験者数 | 169 | 173 | 176 | 349 |
| | 平均値 | 0.04 | 0.04 | 0.09 | 0.07 |
| | 標準偏差 | 0.59 | 0.69 | 0.58 | 0.64 |
| | 中央値 | 0.03 | 0.05 | 0.10 | 0.08 |
| | 最小値, 最大値 | -2.66, 1.86 | -3.78, 2.54 | -1.79, 2.02 | -3.78, 2.54 |
| トリグリセリド、mmol/L | 評価可能被験者数 | 169 | 173 | 176 | 349 |
| | 平均値 | -0.11 | 0.05 | 0.02 | 0.04 |
| | 標準偏差 | 0.80 | 0.75 | 0.77 | 0.76 |
| | 中央値 | -0.01 | 0.05 | 0.00 | 0.03 |
| | 最小値, 最大値 | -6.94, 2.07 | -3.71, 3.51 | -4.28, 3.52 | -4.28, 3.52 |
| インスリン、μIU/mL | 評価可能被験者数 | 169 | 173 | 176 | 349 |
| | 平均値 | 2.40 | 2.80 | 3.22 | 3.01 |
| | 標準偏差 | 17.92 | 15.40 | 14.16 | 14.77 |
| | 中央値 | 0.77 | 0.03 | 0.95 | 0.43 |
| | 最小値, 最大値 | -114.30, 60.60 | -57.94, 118.94 | -72.75, 81.50 | -72.75, 118.94 |
| 空腹時血糖、mmol/L | 評価可能被験者数 | 141 | 166 | 160 | 326 |
| | 平均値 | 0.22 | -0.05 | 0.08 | 0.02 |
| | 標準偏差 | 1.26 | 0.86 | 0.72 | 0.79 |
| | 中央値 | 0.00 | -0.06 | 0.00 | 0.00 |
| | 最小値, 最大値 | -3.00, 11.16 | -3.28, 5.22 | -2.61, 2.94 | -3.28, 5.22 |
| HbA1c、% | 評価可能被験者数 | 169 | 173 | 175 | 348 |
| | 平均値 | -0.02 | -0.01 | -0.01 | -0.01 |
| | 標準偏差 | 0.35 | 0.36 | 0.40 | 0.38 |
| | 中央値 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| | 最小値, 最大値 | -2.80, 1.20 | -2.80, 1.00 | -3.60, 2.60 | -3.60, 2.60 |

Source: DE350Q150824-004-02-12_2.xls (2), DE350Q150824-011-03-03_2.xls (2)

a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計

### 2.7.4.7.3.3.2 日本人を含むアジア長期投与試験（P06125、P06238 試験）

表 2.7.4-192 最終評価時点での変化量（P06125、P06238 試験）

| 変化量（最終評価時点） | | P06125 [a] | | P06238 |
|---|---|---|---|---|
| | | アセナピン | | アセナピン |
| | | Plc-5/10 mg BID [b] (N=44) | Asn-5/10 mg BID [c] (N=157) | 5/10 mg BID (N=157) |
| 総コレステロール、mmol/L | 評価可能被験者数 | 31 | 157 | 132 |
| | 平均値 | -0.06 | 0.30 | 0.05 |
| | 標準偏差 | 1.73 | 0.78 | 0.54 |
| | 中央値 | 0.05 | 0.34 | -0.04 |
| | 最小値, 最大値 | -7.21, 2.48 | -1.50, 2.61 | -1.22, 1.58 |
| HDL コレステロール、mmol/L | 評価可能被験者数 | 31 | 157 | 132 |
| | 平均値 | 0.10 | 0.07 | 0.03 |
| | 標準偏差 | 0.27 | 0.26 | 0.21 |
| | 中央値 | 0.15 | 0.05 | 0.03 |
| | 最小値, 最大値 | -0.46, 0.62 | -0.54, 1.03 | -0.93, 0.57 |
| LDL コレステロール、mmol/L | 評価可能被験者数 | 31 | 157 | 132 |
| | 平均値 | -0.11 | 0.22 | 0.04 |
| | 標準偏差 | 1.39 | 0.68 | 0.49 |
| | 中央値 | -0.08 | 0.16 | 0.00 |
| | 最小値, 最大値 | -5.13, 2.59 | -1.37, 2.07 | -1.19, 1.50 |
| トリグリセリド、mmol/L | 評価可能被験者数 | 31 | 157 | 132 |
| | 平均値 | -0.12 | 0.12 | 0.07 |
| | 標準偏差 | 1.31 | 1.02 | 0.56 |
| | 中央値 | -0.06 | 0.00 | -0.01 |
| | 最小値, 最大値 | -6.01, 3.15 | -4.03, 4.43 | -0.88, 3.47 |
| インスリン、μIU/mL | 評価可能被験者数 | 31 | 157 | 132 |
| | 平均値 | 1.22 | 3.99 | 1.46 |
| | 標準偏差 | 17.48 | 14.95 | 10.22 |
| | 中央値 | -0.17 | 1.43 | -0.24 |
| | 最小値, 最大値 | -65.29, 45.57 | -75.07, 101.60 | -31.03, 55.80 |
| 空腹時血糖、mmol/L | 評価可能被験者数 | 29 | 156 | 130 |
| | 平均値 | 0.23 | 0.34 | 0.09 |
| | 標準偏差 | 0.99 | 1.93 | 0.61 |
| | 中央値 | 0.06 | 0.06 | 0.11 |
| | 最小値, 最大値 | -1.94, 3.11 | -5.00, 12.27 | -1.78, 2.16 |
| HbA1c、% | 評価可能被験者数 | 31 | 156 | 132 |
| | 平均値 | 0.07 | 0.04 | 0.00 |
| | 標準偏差 | 0.41 | 0.64 | 0.23 |
| | 中央値 | 0.10 | 0.10 | 0.00 |
| | 最小値, 最大値 | -1.50, 1.40 | -3.70, 3.80 | -1.00, 0.70 |

Source: DE351Q150824-004-02-12_2.xls (2)、DE351Q150824-011-03-03_2.xls (2)、DE352Q150824-004-02_2.xls (2)
Plc=プラセボ、5/10 mg BID : アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
a) P06125 試験は P06124 試験のベースラインからの変化量
b) P06125 試験からアセナピンを投与（P06124 試験のプラセボ群）、c) P06124 試験からアセナピンを継続投与

### 2.7.4.7.3.4 尿検査

#### 2.7.4.7.3.4.1 日本人を含むアジア短期投与試験（P06124 試験）

表 2.7.4-193 各評価時点で尿検査が異常変動した被験者数（P06124 試験）

| 尿検査（定性） | | プラセボ | | アセナピン | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 5 mg BID | | 10 mg BID | | 5-10 mg BID [a] | |
| | | N* | n (%) | N* | n (%) | N* | n (%) | N* | n (%) |
| 尿潜血 | | | | | | | | | |
| Day 14 | 陰性→陽性 | 136 | 17 (12.5) | 136 | 11 (8.1) | 154 | 12 (7.8) | 290 | 23 (7.9) |
| Day 28 | 陰性→陽性 | 80 | 7 (8.8) | 106 | 8 (7.5) | 106 | 11 (10.4) | 212 | 19 (9.0) |
| Day 42 | 陰性→陽性 | 64 | 4 (6.3) | 93 | 8 (8.6) | 94 | 8 (8.5) | 187 | 16 (8.6) |
| ビリルビン（尿） | | | | | | | | | |
| Day 14 | 陰性→陽性 | 166 | 3 (1.8) | 170 | 1 (0.6) | 176 | 0 | 346 | 1 (0.3) |
| Day 28 | 陰性→陽性 | 95 | 2 (2.1) | 130 | 0 | 122 | 2 (1.6) | 252 | 2 (0.8) |
| Day 42 | 陰性→陽性 | 79 | 2 (2.5) | 114 | 0 | 109 | 0 | 223 | 0 |
| 尿糖 | | | | | | | | | |
| Day 14 | 陰性→陽性 | 165 | 2 (1.2) | 169 | 1 (0.6) | 169 | 1 (0.6) | 338 | 2 (0.6) |
| Day 28 | 陰性→陽性 | 96 | 1 (1.0) | 129 | 3 (2.3) | 116 | 1 (0.9) | 245 | 4 (1.6) |
| Day 42 | 陰性→陽性 | 79 | 0 | 114 | 3 (2.6) | 103 | 0 | 217 | 3 (1.4) |
| 尿蛋白 | | | | | | | | | |
| Day 14 | 陰性→陽性 | 165 | 3 (1.8) | 163 | 4 (2.5) | 172 | 4 (2.3) | 335 | 8 (2.4) |
| Day 28 | 陰性→陽性 | 95 | 4 (4.2) | 125 | 5 (4.0) | 121 | 2 (1.7) | 246 | 7 (2.8) |
| Day 42 | 陰性→陽性 | 78 | 2 (2.6) | 109 | 1 (0.9) | 108 | 1 (0.9) | 217 | 2 (0.9) |

Source: DE350SAP4-4-2-3_2.xls
a) アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID の合計
N*：ベースライン時に陰性であった被験者数
n：各評価時点で陽性であった被験者数
%=n/N*×100

#### 2.7.4.7.3.4.2 海外コホート S

表 2.7.4-194 いずれかの時点で尿検査が異常変動した被験者数（海外コホート S）

| | | プラセボ | | アセナピン | | | | | | | | リスペリドン | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | <5 mg BID [a] | | 5 mg BID | | 5-10 mg BID [b] | | <5-10 mg BID [c] | | 3 mg BID | |
| | | N* | n (%) | N* | n (%) | N* | n (%) | N* | n (%) | N* | n (%) | N* | n (%) |
| pH | Low/Normal→High | 175 | 6 (3.4) | 273 | 12 (4.4) | 55 | 4 (7.3) | 55 | 4 (7.3) | 328 | 16 (4.9) | 115 | 4 (3.5) |
| | Normal/High→Low | 100 | 75 (75.0) | 167 | 118 (70.7) | 39 | 32 (82.1) | 39 | 32 (82.1) | 206 | 150 (72.8) | 69 | 54 (78.3) |
| 比重（尿） | Low/Normal→High | 174 | 12 (6.9) | 275 | 11 (4.0) | 56 | 4 (7.1) | 56 | 4 (7.1) | 331 | 15 (4.5) | 114 | 7 (6.1) |
| | Normal/High→Low | 133 | 35 (26.3) | 198 | 59 (29.8) | 51 | 24 (47.1) | 51 | 24 (47.1) | 249 | 83 (33.3) | 95 | 37 (38.9) |

Source: CTDJPN-CTD274-T0011-Labo-Shift-Anytime-Table-CohortA1_20141224-142359.xls
a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計
b) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
c) アセナピン<5 mg BID 及び 5-10 mg BID の合計
N*：ベースライン時の値が Low/Normal 又は Normal/High であった被験者数
n：各評価時点の値が High 又は Low であった被験者数
%=n/N*×100

## 2.7.4.7.3.4.3 日本人を含むアジア長期投与試験（P06125、P06238 試験）

### 表 2.7.4-195 各時点で尿検査が異常変動した被験者数（P06125、P06238 試験）

| | | | P06125 [a] | | | | | | P06238 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | アセナピン | | | | | | アセナピン | |
| | | | Plc-5/10 mg BID [b] | | Asn-5/10 mg BID [c] | | 5-10 mg BID [d] | | 5/10 mg BID | |
| | | | N* | n (%) | N* | n (%) | N* | n (%) | N* | n (%) |
| 尿潜血 | Week 4 | 陰性→陽性 | 28 | 5 (17.9) | 114 | 14 (12.3) | 142 | 19 (13.4) | 116 | 5 (4.3) |
| | Week 8 | 陰性→陽性 | 24 | 4 (16.7) | 114 | 10 (8.8) | 138 | 14 (10.1) | 105 | 5 (4.8) |
| | Week 16 | 陰性→陽性 | 20 | 4 (20.0) | 97 | 10 (10.3) | 117 | 14 (12.0) | 97 | 4 (4.1) |
| | Week 32 | 陰性→陽性 | 16 | 4 (25.0) | 70 | 2 (2.9) | 86 | 6 (7.0) | 77 | 7 (9.1) |
| | Week 52 | 陰性→陽性 | 12 | 4 (33.3) | 58 | 5 (8.6) | 70 | 9 (12.9) | 71 | 4 (5.6) |
| ビリルビン（尿） | Week 4 | 陰性→陽性 | 30 | 0 | 136 | 2 (1.5) | 166 | 2 (1.2) | 132 | 0 |
| | Week 8 | 陰性→陽性 | 26 | 0 | 134 | 2 (1.5) | 160 | 2 (1.3) | 118 | 0 |
| | Week 16 | 陰性→陽性 | 23 | 0 | 112 | 1 (0.9) | 135 | 1 (0.7) | 107 | 0 |
| | Week 32 | 陰性→陽性 | 19 | 0 | 83 | 2 (2.4) | 102 | 2 (2.0) | 86 | 0 |
| | Week 52 | 陰性→陽性 | 15 | 1 (6.7) | 69 | 1(1.4) | 84 | 2 (2.4) | 79 | 0 |
| 尿糖 | Week 4 | 陰性→陽性 | 30 | 0 | 133 | 6 (4.5) | 163 | 6 (3.7) | 132 | 3 (2.3) |
| | Week 8 | 陰性→陽性 | 26 | 1 (3.8) | 131 | 7 (5.3) | 157 | 8 (5.1) | 118 | 0 |
| | Week 16 | 陰性→陽性 | 22 | 0 | 109 | 5 (4.6) | 131 | 5 (3.8) | 107 | 1 (0.9) |
| | Week 32 | 陰性→陽性 | 18 | 0 | 80 | 4 (5.0) | 98 | 4 (4.1) | 86 | 1 (1.2) |
| | Week 52 | 陰性→陽性 | 15 | 1 (6.7) | 68 | 3 (4.4) | 83 | 4 (4.8) | 79 | 0 |
| 尿蛋白 | Week 4 | 陰性→陽性 | 31 | 0 | 133 | 5 (3.8) | 164 | 5 (3.0) | 130 | 2 (1.5) |
| | Week 8 | 陰性→陽性 | 27 | 0 | 131 | 2 (1.5) | 158 | 2 (1.3) | 116 | 2 (1.7) |
| | Week 16 | 陰性→陽性 | 23 | 0 | 109 | 3 (2.8) | 132 | 3 (2.3) | 105 | 2 (1.9) |
| | Week 32 | 陰性→陽性 | 19 | 0 | 81 | 4 (4.9) | 100 | 4 (4.0) | 85 | 2 (2.4) |
| | Week 52 | 陰性→陽性 | 15 | 0 | 67 | 5 (7.5) | 82 | 5 (6.1) | 78 | 0 |

Source: DE351SAP4-4-2-3_2.xls、DE352SAP4-4-2-3_2.xls
Plc=プラセボ、5/10 mg BID : アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
a) P06125 試験は P06124 試験のベースラインからの変動
b) P06125 試験からアセナピンを投与（P06124 試験のプラセボ群）
c) P06124 試験からアセナピンを継続投与
d) Plc-5/10 mg BID と Asn-5/10 mg BID の合計
N*：ベースライン時に陰性であった被験者数
n：各評価時点で陽性であった被験者数
%=n/N*×100

### 2.7.4.7.3.4.4 海外コホートL

### 表 2.7.4-196 いずれかの時点で尿検査が異常変動した被験者数（海外コホートL）

| 項目 | 変動 | プラセボ [a] | | アセナピン | | | | | | オランザピン | | ハロペリドール | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Plc-5/10 mg BID [b] | | 5/10 mg BID [c] | | 5-10 mg BID [d] | | 5-20 mg QD [e] | | 2-8 mg BID [f] | |
| | | N* | n (%) | N* | n (%) | N* | n (%) | N* | n (%) | N* | n (%) | N* | n (%) |
| pH（尿） | Low/Normal→High | 0 | － | 0 | － | 848 | 109 (12.9) | 848 | 109 (12.9) | 288 | 35 (12.2) | 0 | － |
| | Normal/High→Low | 0 | － | 0 | － | 860 | 37 (4.3) | 860 | 37 (4.3) | 294 | 17 (5.8) | 0 | － |
| 比重（尿） | Low/Normal→High | 0 | － | 0 | － | 757 | 344 (45.4) | 757 | 344 (45.4) | 250 | 137 (54.8) | 0 | － |
| | Normal/High→Low | 0 | － | 0 | － | 703 | 323 (45.9) | 703 | 323 (45.9) | 251 | 123 (49.0) | 0 | － |

Source: CTDJPN-CTD274-T0011-Labo-Shift-Anytime-Table-CohortB1_20141222-202726.xls
Plc=プラセボ
a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）
b) 先行試験でプラセボを投与された被験者（長期試験からアセナピン投与開始）
c) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボに割り付けられた 192 名を含む）
d) アセナピン Plc-5/10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
e) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計
f) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計
N*：ベースライン時の値が Low/Normal 又は Normal/High であった被験者数
n：各評価時点の値が High 又は Low であった被験者数
%=n/N*×100

### 2.7.4.7.4 バイタルサイン

#### 2.7.4.7.4.1 心電図

##### 2.7.4.7.4.1.1 海外コホートS

表 2.7.4-197 心電図パラメータのベースラインからの変化量（海外コホートS：041002試験、041004試験及び041013試験）

| | | | プラセボ | アセナピン | | リスペリドン |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | <5 mg BID [a)] | 5 mg BID | 3 mg BID |
| Day 7 | HR、bpm | 評価可能被験者数 | 163 | 263 | 52 | 106 |
| | | 平均値（標準偏差） | -1.9 (11.43) | 1.8 (12.40) | 4.5 (14.60) | 8.6 (13.23) |
| | | 中央値（範囲） | 0.0 (-42.0, 28.0) | 2.0 (-37.0, 42.0) | 3.0 (-34.0, 46.0) | 8.0 (-26.0, 45.0) |
| | PR、msec | 評価可能被験者数 | 163 | 262 | 52 | 105 |
| | | 平均値（標準偏差） | 0.3 (10.34) | 0.7 (10.53) | 2.7 (10.60) | -0.2 (11.59) |
| | | 中央値（範囲） | 0.0 (-32.0, 24.0) | 0.0 (-36.0, 28.0) | 0.0 (-20.0, 36.0) | 0.0 (-28.0, 32.0) |
| | QRS、msec | 評価可能被験者数 | 163 | 263 | 52 | 106 |
| | | 平均値（標準偏差） | 0.8 (6.35) | -0.1 (6.24) | -1.5 (7.84) | 0.1 (7.16) |
| | | 中央値（範囲） | 0.0 (-16.0, 20.0) | 0.0 (-24.0, 20.0) | 0.0 (-24.0, 16.0) | 0.0 (-16.0, 40.0) |
| | QT、msec | 評価可能被験者数 | 163 | 263 | 52 | 106 |
| | | 平均値（標準偏差） | 3.9 (24.27) | -2.9 (27.42) | -11.1 (57.49) | -12.5 (25.75) |
| | | 中央値（範囲） | 4.0 (-88.0, 88.0) | -4.0 (-120.0, 160.0) | -2.0 (-352.0, 72.0) | -12.0 (-100.0, 44.0) |
| | QTc、msec | 評価可能被験者数 | 163 | 263 | 52 | 106 |
| | | 平均値（標準偏差） | -1.2 (16.41) | 1.2 (15.63) | -1.5 (48.28) | 8.4 (16.89) |
| | | 中央値（範囲） | 0.0 (-78.0, 48.0) | 2.0 (-39.0, 68.0) | -1.0 (-323.0, 42.0) | 8.0 (-33.0, 61.0) |
| | QTcF、msec | 評価可能被験者数 | 163 | 263 | 52 | 106 |
| | | 平均値（標準偏差） | 0.5 (14.15) | -0.3 (14.67) | -4.9 (49.29) | 0.8 (14.57) |
| | | 中央値（範囲） | 0.9 (-82.1, 62.9) | -0.6 (-52.4, 98.7) | -0.7 (-332.8, 51.8) | 1.5 (-42.3, 38.0) |
| Day 14 | HR、bpm | 評価可能被験者数 | 74 | 72 | 49 | 67 |
| | | 平均値（標準偏差） | -0.1 (11.20) | 2.5 (13.18) | 3.9 (12.09) | 5.6 (12.24) |
| | | 中央値（範囲） | -0.5 (-23.0, 24.0) | 0.0 (-26.0, 39.0) | 5.0 (-22.0, 32.0) | 5.0 (-34.0, 32.0) |
| | PR、msec | 評価可能被験者数 | 73 | 72 | 49 | 67 |
| | | 平均値（標準偏差） | -0.2 (11.74) | 0.8 (12.43) | 0.5 (8.89) | 1.2 (15.00) |
| | | 中央値（範囲） | 0.0 (-36.0, 28.0) | 0.0 (-20.0, 44.0) | 0.0 (-16.0, 24.0) | 0.0 (-44.0, 48.0) |
| | QRS、msec | 評価可能被験者数 | 74 | 72 | 49 | 67 |
| | | 平均値（標準偏差） | 0.5 (6.73) | -0.2 (6.81) | -0.7 (5.52) | -0.3 (6.87) |
| | | 中央値（範囲） | 0.0 (-20.0, 28.0) | 0.0 (-24.0, 20.0) | 0.0 (-16.0, 8.0) | 0.0 (-12.0, 20.0) |
| | QT、msec | 評価可能被験者数 | 74 | 72 | 49 | 67 |
| | | 平均値（標準偏差） | 0.7 (24.25) | -3.4 (28.59) | -5.3 (27.40) | -8.0 (22.87) |
| | | 中央値（範囲） | 0.0 (-60.0, 56.0) | -4.0 (-88.0, 80.0) | -4.0 (-92.0, 68.0) | -8.0 (-52.0, 52.0) |
| | QTc、msec | 評価可能被験者数 | 74 | 72 | 49 | 67 |
| | | 平均値（標準偏差） | -0.7 (14.68) | 2.0 (15.32) | 5.1 (17.51) | 6.2 (17.33) |
| | | 中央値（範囲） | 0.0 (-38.0, 38.0) | 1.0 (-36.0, 34.0) | 6.0 (-37.0, 53.0) | 9.0 (-39.0, 41.0) |
| | QTcF、msec | 評価可能被験者数 | 74 | 72 | 49 | 67 |
| | | 平均値（標準偏差） | -0.3 (12.98) | -0.0 (13.40) | 1.5 (16.00) | 1.1 (14.04) |
| | | 中央値（範囲） | -0.2 (-35.0, 25.2) | 0.3 (-34.0, 31.3) | 1.4 (-40.2, 57.8) | 1.7 (-33.5, 27.3) |
| Day 21 | HR、bpm | 評価可能被験者数 | 123 | 192 | 42 | 85 |
| | | 平均値（標準偏差） | 1.3 (13.50) | 1.8 (13.43) | 4.6 (13.90) | 5.4 (13.05) |
| | | 中央値（範囲） | 2.0 (-32.0, 38.0) | 2.0 (-33.0, 59.0) | 5.5 (-24.0, 34.0) | 5.0 (-40.0, 36.0) |
| | PR、msec | 評価可能被験者数 | 123 | 192 | 42 | 85 |
| | | 平均値（標準偏差） | -1.4 (12.47) | -0.1 (12.40) | -0.4 (11.10) | 0.7 (13.31) |
| | | 中央値（範囲） | 0.0 (-50.0, 28.0) | 0.0 (-72.0, 48.0) | 0.0 (-28.0, 32.0) | 0.0 (-44.0, 48.0) |
| | QRS、msec | 評価可能被験者数 | 123 | 192 | 42 | 85 |
| | | 平均値（標準偏差） | 0.5 (5.73) | 0.3 (6.15) | -1.0 (6.67) | -0.8 (5.50) |
| | | 中央値（範囲） | 0.0 (-20.0, 20.0) | 0.0 (-24.0, 24.0) | 0.0 (-24.0, 16.0) | 0.0 (-12.0, 16.0) |

表 2.7.4-197 心電図パラメータのベースラインからの変化量（海外コホート S：041002 試験、041004 試験及び 041013 試験）（続き）

| | | | プラセボ | アセナピン | | リスペリドン |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | <5 mg BID [a)] | 5 mg BID | 3 mg BID |
| *Day 21（続き）* | QT、msec | 評価可能被験者数 | 123 | 192 | 42 | 85 |
| | | 平均値（標準偏差） | -2.3 (29.67) | -2.3 (28.97) | -5.9 (27.29) | -8.5 (23.91) |
| | | 中央値（範囲） | 0.0 (-156.0, 64.0) | -4.0 (-100.0, 124.0) | -4.0 (-72.0, 72.0) | -8.0 (-72.0, 76.0) |
| | QTc、msec | 評価可能被験者数 | 123 | 192 | 42 | 85 |
| | | 平均値（標準偏差） | 0.7 (15.67) | 2.4 (16.64) | 5.5 (17.52) | 4.4 (17.90) |
| | | 中央値（範囲） | 1.0 (-40.0, 52.0) | 3.0 (-39.0, 75.0) | 6.5 (-39.0, 51.0) | 5.0 (-52.0, 41.0) |
| | QTcF、msec | 評価可能被験者数 | 123 | 192 | 42 | 85 |
| | | 平均値（標準偏差） | -0.3 (13.72) | 0.7 (14.57) | 1.4 (14.70) | -0.2 (14.18) |
| | | 中央値（範囲） | 1.0 (-59.1, 42.4) | 0.0 (-44.5, 92.5) | 0.8 (-29.0, 43.2) | 1.4 (-32.1, 28.5) |
| Day 28 | HR、bpm | 評価可能被験者数 | 47 | 34 | 31 | 37 |
| | | 平均値（標準偏差） | -2.0 (17.79) | 1.4 (15.21) | 0.7 (10.62) | 2.5 (14.99) |
| | | 中央値（範囲） | -4.0 (-34.0, 77.0) | 6.0 (-38.0, 40.0) | 0.0 (-31.0, 22.0) | 1.0 (-24.0, 32.0) |
| | PR、msec | 評価可能被験者数 | 46 | 34 | 31 | 37 |
| | | 平均値（標準偏差） | 1.1 (15.57) | -3.4 (8.59) | 4.8 (11.43) | 0.8 (21.25) |
| | | 中央値（範囲） | 0.0 (-48.0, 32.0) | -4.0 (-20.0, 16.0) | 4.0 (-20.0, 32.0) | 0.0 (-92.0, 52.0) |
| | QRS、msec | 評価可能被験者数 | 47 | 34 | 31 | 37 |
| | | 平均値（標準偏差） | 0.6 (7.17) | -0.7 (5.86) | -0.3 (6.53) | -1.6 (6.14) |
| | | 中央値（範囲） | 4.0 (-28.0, 12.0) | 0.0 (-12.0, 12.0) | 0.0 (-16.0, 12.0) | 0.0 (-20.0, 8.0) |
| | QT、msec | 評価可能被験者数 | 47 | 34 | 31 | 37 |
| | | 平均値（標準偏差） | 11.1 (35.30) | 1.5 (30.58) | 4.5 (22.63) | -1.4 (27.32) |
| | | 中央値（範囲） | 16.0 (-108.0, 84.0) | -4.0 (-72.0, 76.0) | 0.0 (-44.0, 60.0) | 0.0 (-56.0, 52.0) |
| | QTc、msec | 評価可能被験者数 | 47 | 34 | 31 | 37 |
| | | 平均値（標準偏差） | 4.8 (14.07) | 4.0 (15.21) | 7.6 (18.11) | 5.9 (20.09) |
| | | 中央値（範囲） | 4.0 (-28.0, 48.0) | 2.0 (-27.0, 47.0) | 5.0 (-20.0, 54.0) | 4.0 (-34.0, 44.0) |
| | QTcF、msec | 評価可能被験者数 | 47 | 34 | 31 | 37 |
| | | 平均値（標準偏差） | 6.9 (12.75) | 3.1 (12.45) | 6.6 (16.41) | 3.3 (14.95) |
| | | 中央値（範囲） | 5.4 (-15.7, 35.3) | 2.5 (-20.9, 30.8) | 2.2 (-14.7, 55.7) | 4.8 (-28.0, 34.7) |
| Day 35 | HR、bpm | 評価可能被験者数 | 31 | 10 | 28 | 34 |
| | | 平均値（標準偏差） | -2.0 (17.45) | 1.5 (12.96) | 3.4 (15.57) | 0.2 (12.75) |
| | | 中央値（範囲） | -3.0 (-39.0, 35.0) | 2.5 (-14.0, 24.0) | 0.5 (-33.0, 38.0) | 0.0 (-27.0, 29.0) |
| | PR、msec | 評価可能被験者数 | 31 | 10 | 28 | 34 |
| | | 平均値（標準偏差） | 1.5 (11.53) | -12.0 (13.20) | 2.1 (11.65) | 6.7 (15.12) |
| | | 中央値（範囲） | 4.0 (-24.0, 24.0) | -14.0 (-36.0, 8.0) | 0.0 (-20.0, 28.0) | 4.0 (-20.0, 56.0) |
| | QRS、msec | 評価可能被験者数 | 31 | 10 | 28 | 34 |
| | | 平均値（標準偏差） | 2.1 (8.19) | 1.6 (5.40) | -1.3 (5.34) | 0.6 (6.62) |
| | | 中央値（範囲） | 4.0 (-12.0, 24.0) | 4.0 (-8.0, 8.0) | 0.0 (-16.0, 8.0) | 0.0 (-12.0, 12.0) |
| | QT、msec | 評価可能被験者数 | 31 | 10 | 28 | 34 |
| | | 平均値（標準偏差） | 11.6 (33.76) | -4.0 (26.26) | 2.3 (35.40) | 4.8 (24.36) |
| | | 中央値（範囲） | 8.0 (-44.0, 116.0) | -10.0 (-40.0, 44.0) | 6.0 (-84.0, 80.0) | 4.0 (-40.0, 44.0) |
| | QTc、msec | 評価可能被験者数 | 31 | 10 | 28 | 34 |
| | | 平均値（標準偏差） | 4.0 (18.79) | 0.1 (16.64) | 9.3 (15.79) | 5.7 (17.17) |
| | | 中央値（範囲） | 3.0 (-42.0, 50.0) | -7.0 (-24.0, 24.0) | 10.0 (-18.0, 35.0) | 3.0 (-28.0, 47.0) |
| | QTcF、msec | 評価可能被験者数 | 31 | 10 | 28 | 34 |
| | | 平均値（標準偏差） | 6.4 (14.03) | -1.4 (13.93) | 6.6 (17.93) | 5.4 (13.08) |
| | | 中央値（範囲） | 6.1 (-15.0, 55.9) | -4.1 (-14.4, 29.6) | 6.9 (-32.0, 44.8) | 3.0 (-14.4, 32.9) |
| Day 42 | HR、bpm | 評価可能被験者数 | 56 | 90 | 27 | 48 |
| | | 平均値（標準偏差） | -5.3 (15.90) | -1.5 (14.89) | -0.7 (15.21) | -3.9 (13.76) |
| | | 中央値（範囲） | -7.0 (-43.0, 42.0) | 0.0 (-47.0, 48.0) | 0.0 (-30.0, 38.0) | -5.0 (-34.0, 36.0) |
| | PR、msec | 評価可能被験者数 | 56 | 90 | 27 | 48 |
| | | 平均値（標準偏差） | -0.1 (13.35) | 0.8 (12.96) | 3.6 (10.89) | 4.7 (17.35) |
| | | 中央値（範囲） | 0.0 (-28.0, 32.0) | 1.0 (-44.0, 40.0) | 4.0 (-24.0, 24.0) | 0.0 (-20.0, 68.0) |

表 2.7.4-197 心電図パラメータのベースラインからの変化量（海外コホートS:041002 試験、041004 試験及び 041013 試験）（続き）

| | | | プラセボ | アセナピン | | リスペリドン |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | <5 mg BID [a)] | 5 mg BID | 3 mg BID |
| *Day 42 (続き)* | QRS、msec | 評価可能被験者数 | 56 | 90 | 27 | 48 |
| | | 平均値（標準偏差） | 1.6 (5.16) | 1.0 (6.47) | -0.7 (6.66) | 1.0 (6.63) |
| | | 中央値（範囲） | 4.0 (-16.0, 12.0) | 0.0 (-24.0, 20.0) | 0.0 (-12.0, 16.0) | 0.0 (-16.0, 16.0) |
| | QT、msec | 評価可能被験者数 | 56 | 90 | 27 | 48 |
| | | 平均値（標準偏差） | 15.1 (32.86) | 7.2 (34.85) | 4.3 (31.09) | 11.7 (29.41) |
| | | 中央値（範囲） | 16.0 (-60.0, 84.0) | 4.0 (-60.0, 144.0) | 0.0 (-96.0, 68.0) | 8.0 (-69.0, 80.0) |
| | QTc、msec | 評価可能被験者数 | 56 | 90 | 27 | 48 |
| | | 平均値（標準偏差） | 0.3 (17.01) | 2.5 (20.31) | 2.7 (18.66) | 1.7 (18.28) |
| | | 中央値（範囲） | -1.5 (-34.0, 61.0) | 3.5 (-55.0, 67.0) | 2.0 (-38.0, 49.0) | 3.0 (-42.0, 39.0) |
| | QTcF、msec | 評価可能被験者数 | 56 | 90 | 27 | 48 |
| | | 平均値（標準偏差） | 5.4 (13.97) | 4.0 (19.45) | 3.3 (16.87) | 5.3 (16.43) |
| | | 中央値（範囲） | 5.5 (-25.1, 48.1) | 3.5 (-56.5, 93.7) | 3.3 (-42.3, 40.9) | 3.7 (-25.1, 43.7) |
| 最終評価 | HR、bpm | 評価可能被験者数 | 173 | 282 | 57 | 117 |
| | | 平均値（標準偏差） | -0.4 (14.36) | 0.7 (14.93) | 5.2 (16.35) | 0.9 (15.82) |
| | | 中央値（範囲） | -2.0 (-43.0, 42.0) | 2.0 (-47.0, 59.0) | 4.0 (-30.0, 40.0) | -2.0 (-40.0, 45.0) |
| | PR、msec | 評価可能被験者数 | 173 | 281 | 57 | 117 |
| | | 平均値（標準偏差） | -1.6 (12.69) | -0.4 (12.76) | 2.2 (12.56) | 1.4 (17.38) |
| | | 中央値（範囲） | 0.0 (-48.0, 32.0) | 0.0 (-72.0, 40.0) | 4.0 (-44.0, 32.0) | 0.0 (-92.0, 68.0) |
| | QRS、msec | 評価可能被験者数 | 173 | 282 | 57 | 117 |
| | | 平均値（標準偏差） | 0.6 (6.76) | 0.4 (6.24) | -1.5 (6.22) | 0.6 (6.48) |
| | | 中央値（範囲） | 0.0 (-28.0, 24.0) | 0.0 (-24.0, 20.0) | -4.0 (-20.0, 16.0) | 0.0 (-16.0, 20.0) |
| | QT、msec | 評価可能被験者数 | 173 | 282 | 57 | 117 |
| | | 平均値（標準偏差） | 2.4 (32.80) | 0.5 (32.91) | -7.9 (33.15) | 1.2 (33.11) |
| | | 中央値（範囲） | 4.0 (-156.0, 84.0) | -4.0 (-100.0, 144.0) | -4.0 (-96.0, 68.0) | 0.0 (-100.0, 80.0) |
| | QTc、msec | 評価可能被験者数 | 173 | 282 | 57 | 117 |
| | | 平均値（標準偏差） | 0.4 (16.52) | 1.8 (17.28) | 4.6 (18.45) | 3.8 (19.86) |
| | | 中央値（範囲） | 1.0 (-78.0, 61.0) | 2.0 (-55.0, 79.0) | 5.0 (-39.0, 49.0) | 4.0 (-42.0, 107.0) |
| | QTcF、msec | 評価可能被験者数 | 173 | 282 | 57 | 117 |
| | | 平均値（標準偏差） | 1.0 (15.77) | 1.2 (16.15) | 0.0 (15.82) | 3.0 (17.96) |
| | | 中央値（範囲） | 2.2 (-82.1, 48.1) | 0.0 (-56.5, 93.7) | -0.4 (-42.3, 40.9) | 1.3 (-37.1, 93.6) |

Source: Appendix Table 4.8.A.1

a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計

### 2.7.4.7.4.1.2 日本人を含むアジア長期投与試験（P06125、P06238 試験）

表 2.7.4-198 心電図で異常所見が認められた被験者の割合の推移（P06125、P06238 試験）

| | P06125* | | | | P06238 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | アセナピン | | | | アセナピン | |
| | Plc-5/10 mg BID [a)] | | Asn-5/10 mg BID [b)] | | 5/10 mg BID | |
| | N* | n (%) | N* | n (%) | N* | n (%) |
| ベースライン | 43 | 18 (41.9) | 153 | 38 (24.8) | 154 | 48 (31.2) |
| Week 2 | 41 | 14 (34.1) | 142 | 36 (25.4) | 141 | 48 (34.0) |
| Week 4 | 31 | 7 (22.6) | 136 | 38 (27.9) | 133 | 36 (27.1) |
| Week 8 | 28 | 11 (39.3) | 133 | 30 (22.6) | 118 | 35 (29.7) |
| Week 24 | 21 | 8 (38.1) | 95 | 30 (31.6) | 97 | 27 (27.8) |
| Week 52 | 14 | 6 (42.9) | 70 | 18 (25.7) | 79 | 21 (26.6) |

Source: DE351SAP4-4-3-2_2.xls、DE352SAP4-4-3-2_2.xls

5/10 mg BID : アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量

* P06125 試験は P06124 試験時のベースライン

a) P06125 試験からアセナピンを投与（P06124 試験のプラセボ群）、b) P06124 試験からアセナピンを継続投与

%=n/N*×100（N*：評価可能被験者数）

## 2.7.4.7.4.2 脈拍及び血圧

### 2.7.4.7.4.2.1 海外コホート S

表 2.7.4-199 最終評価時点の脈拍及び血圧の変化量（海外コホート S）

| 検査項目 | プラセボ | アセナピン | | | | | | Ris | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <5 mg BID | <5 mg BID [a] | 5 mg BID | 10 mg BID | 5/10 mg BID [b] | 5-10 mg BID [c] | 3 mg BID | 10-20 mg QD [e] | 4 mg BID |
| 仰臥位脈拍数、bpm | (N*=184) | (N*=296) | (N*=58) | (N*=0) | (N*=0) | (N*=58) | (N*=354) | (N*=120) | (N*=0) | (N*=0) |
| 平均値 | -0.8 | -0.7 | 2.3 | — | — | 2.3 | -0.2 | 1.3 | — | — |
| 中央値 | 0.0 | 0.0 | 2.0 | — | — | 2.0 | 0.0 | 0.0 | — | — |
| 座位脈拍数、bpm | (N*=481) | (N*=294) | (N*=263) | (N*=202) | (N*=81) | (N*=546) | (N*=840) | (N*=119) | (N*=184) | (N*=107) |
| 平均値 | -1.4 | -0.3 | 0.8 | 0.9 | 0.0 | 0.7 | 0.4 | 1.6 | 1.5 | -1.9 |
| 中央値 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 2.0 | 2.0 | 1.0 | 0.0 | 2.0 | 1.0 | -1.0 |
| 仰臥位収縮期血圧、mmHg | (N*=184) | (N*=296) | (N*=58) | (N*=0) | (N*=0) | (N*=58) | (N*=354) | (N*=120) | (N*=0) | (N*=0) |
| 平均値 | 1.1 | -0.2 | 2.1 | — | — | 2.1 | 0.1 | 1.4 | — | — |
| 中央値 | 0.5 | 0.0 | 0.0 | — | — | 0.0 | 0.0 | 0.0 | — | — |
| 座位収縮期血圧、mmHg | (N*=481) | (N*=294) | (N*=263) | (N*=202) | (N*=81) | (N*=546) | (N*=840) | (N*=119) | (N*=184) | (N*=107) |
| 平均値 | 1.3 | 0.5 | 1.8 | 1.3 | -0.6 | 1.2 | 1.0 | 3.1 | 1.5 | -1.7 |
| 中央値 | 0.0 | 0.0 | 2.0 | 2.0 | 1.0 | 2.0 | 1.0 | 3.0 | 0.0 | 0.0 |
| 仰臥位拡張期血圧、mmHg | (N*=184) | (N*=296) | (N*=58) | (N*=0) | (N*=0) | (N*=58) | (N*=354) | (N*=120) | (N*=0) | (N*=0) |
| 平均値 | 1.4 | 0.8 | 3.7 | — | — | 3.7 | 1.3 | 1.0 | — | — |
| 中央値 | 0.0 | 0.0 | 4.0 | — | — | 4.0 | 1.0 | 0.0 | — | — |
| 座位拡張期血圧、mmHg | (N*=481) | (N*=294) | (N*=263) | (N*=202) | (N*=81) | (N*=546) | (N*=840) | (N*=119) | (N*=184) | (N*=107) |
| 平均値 | 0.9 | 0.5 | 0.7 | 0.6 | 0.2 | 0.6 | 0.6 | 2.0 | 0.8 | -0.3 |
| 中央値 | 0.0 | 1.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 2.0 | 0.0 | 0.0 |

Source: Appendix Table 4.1.A.1
Ris=リスペリドン、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
d) アセナピン<5 mg BID 及び 5-10 mg BID の合計
e) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計
N*：評価可能被験者数

表 2.7.4-200 顕著な異常を示した被験者の割合（海外コホート S）

| | | プラセボ | アセナピン | | | | | | Ris | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | <5 mg BID [a] | 5 mg BID | 10 mg BID | 5/10 mg BID [b] | 5-10 mg BID [c] | <5-10 mg BID [d] | 3 mg BID | 10-20 mg QD [e] | 4 mg BID |
| | | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 仰臥位脈拍数 | | (N*=184) | (N*=296) | (N*=58) | (N*=0) | (N*=0) | (N*=58) | (N*=354) | (N*=120) | (N*=0) | (N*=0) |
| | 減少 | 6 (3.3) | 19 (6.4) | 2 (3.4) | — | — | 2 (3.4) | 21 (5.9) | 2 (1.7) | — | — |
| | 増加 | 15 (8.2) | 29 (9.8) | 6 (10.3) | — | — | 6 (10.3) | 35 (9.9) | 26 (21.7) | — | — |
| 座位脈拍数 | | (N*=481) | (N*=294) | (N*=263) | (N*=202) | (N*=81) | (N*=546) | (N*=840) | (N*=119) | (N*=184) | (N*=107) |
| | 減少 | 2 (0.4) | 8 (2.7) | 1 (0.4) | 2 (1.0) | 0 | 3 (0.5) | 11 (1.3) | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.9) |
| | 増加 | 29 (6.0) | 45 (15.3) | 11 (4.2) | 3 (1.5) | 4 (4.9) | 18 (3.3) | 63 (7.5) | 45 (37.8) | 11 (6.0) | 1 (0.9) |
| 立位脈拍数 | | (N*=184) | (N*=294) | (N*=58) | (N*=0) | (N*=0) | (N*=58) | (N*=352) | (N*=119) | (N*=0) | (N*=0) |
| | 減少 | 1 (0.5) | 3 (1.0) | 0 | — | — | 0 | 3 (0.9) | 1 (0.8) | — | — |
| | 増加 | 59 (32.1) | 111 (37.8) | 24 (41.4) | — | — | 24 (41.4) | 135 (38.4) | 74 (62.2) | — | — |
| 仰臥位収縮期血圧 | | (N*=184) | (N*=296) | (N*=58) | (N*=0) | (N*=0) | (N*=58) | (N*=354) | (N*=120) | (N*=0) | (N*=0) |
| | 減少 | 26 (14.1) | 38 (12.8) | 10 (17.2) | — | — | 10 (17.2) | 48 (13.6) | 10 (8.3) | — | — |
| | 増加 | 2 (1.1) | 3 (1.0) | 4 (6.9) | — | — | 4 (6.9) | 7 (2.0) | 2 (1.7) | — | — |
| 座位収縮期血圧 | | (N*=481) | (N*=294) | (N*=263) | (N*=202) | (N*=81) | (N*=546) | (N*=840) | (N*=119) | (N*=184) | (N*=107) |
| | 減少 | 18 (3.7) | 31 (10.5) | 8 (3.0) | 3 (1.5) | 0 | 11 (2.0) | 42 (5.0) | 9 (7.6) | 0 | 0 |
| | 増加 | 1 (0.2) | 6 (2.0) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 7 (0.8) | 5 (4.2) | 0 | 0 |
| 立位収縮期血圧 | | (N*=184) | (N*=294) | (N*=58) | (N*=0) | (N*=0) | (N*=58) | (N*=352) | (N*=119) | (N*=0) | (N*=0) |
| | 減少 | 25 (13.6) | 40 (13.6) | 7 (12.1) | — | — | 7 (12.1) | 47 (13.4) | 23 (19.3) | — | — |
| | 増加 | 7 (3.8) | 11 (3.7) | 3 (5.2) | — | — | 3 (5.2) | 14 (4.0) | 4 (3.4) | — | — |
| 仰臥位拡張期血圧 | | (N*=184) | (N*=296) | (N*=58) | (N*=0) | (N*=0) | (N*=58) | (N*=354) | (N*=120) | (N*=0) | (N*=0) |
| | 減少 | 21 (11.4) | 46 (15.5) | 4 (6.9) | — | — | 4 (6.9) | 50 (14.1) | 21 (17.5) | — | — |
| | 増加 | 12 (6.5) | 15 (5.1) | 4 (6.9) | — | — | 4 (6.9) | 19 (5.4) | 5 (4.2) | — | — |

表 2.7.4-200 顕著な異常を示した被験者の割合（海外コホート S）（続き）

| | | プラセボ | アセナピン | | | | | | Ris | Olz | Hal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | <5 mg BID [a] | 5 mg BID | 10 mg BID | 5/10 mg BID [b] | 5-10 mg BID [c] | <5-10 mg BID [d] | 3 mg BID | 10-20 mg QD [e] | 4 mg BID |
| | | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 座位拡張期血圧 | | (N*=481) | (N*=294) | (N*=263) | (N*=202) | (N*=81) | (N*=546) | (N*=840) | (N*=119) | (N*=184) | (N*=107) |
| | 減少 | 23 (4.8) | 23 (7.8) | 5 (1.9) | 0 | 1 (1.2) | 6 (1.1) | 29 (3.5) | 8 (6.7) | 0 | 0 |
| | 増加 | 17 (3.5) | 34 (11.6) | 4 (1.5) | 0 | 0 | 4 (0.7) | 38 (4.5) | 8 (6.7) | 0 | 0 |
| 立位拡張期血圧 | | (N*=184) | (N*=294) | (N*=58) | (N*=0) | (N*=0) | (N*=58) | (N*=352) | (N*=119) | (N*=0) | (N*=0) |
| | 減少 | 11 (6.0) | 21 (7.1) | 4 (6.9) | － | － | 4 (6.9) | 25 (7.1) | 10 (8.4) | － | － |
| | 増加 | 20 (10.9) | 43 (14.6) | 6 (10.3) | － | － | 6 (10.3) | 49 (13.9) | 14 (11.8) | － | － |

Source: Appendix Table 4.2.A.1
Hal=ハロペリドール
a) アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID、0.8 mg BID、1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID の合計
b) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量
c) アセナピン 5 mg BID、10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
d) アセナピン<5 mg BID 及び 5-10 mg BID の合計
e) オランザピン 10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計
%=n/N*×100（N*：評価可能被験者数）

## 2.7.4.7.4.2.2 日本人を含むアジア長期投与試験（P06125、P06238 試験）

表 2.7.4-201 脈拍及び血圧のベースラインからの変化量（P06125、P06238 試験）

| | | | P06125* | | P06238 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | アセナピン | | アセナピン |
| | | | Plc-5/10 mg BID [a] | Asn-5/10 mg BID [b] | 5/10 mg BID |
| 拡張期血圧 | Week 1 | N* | 44 | 154 | 152 |
| | | 平均値 | 1.43 | 1.33 | 1.35 |
| | | 中央値 | 4.50 | 1.50 | 0.50 |
| | Week 2 | N* | 41 | 144 | 142 |
| | | 平均値 | -1.44 | -0.10 | 0.77 |
| | | 中央値 | -2.00 | 0.00 | 1.00 |
| | Week 4 | N* | 31 | 137 | 133 |
| | | 平均値 | 0.39 | 0.53 | 1.35 |
| | | 中央値 | -2.00 | 1.00 | 2.00 |
| | Week 6 | N* | 29 | 134 | 120 |
| | | 平均値 | -1.14 | 1.60 | -1.47 |
| | | 中央値 | 2.00 | 2.00 | 0.00 |
| | Week 8 | N* | 28 | 134 | 118 |
| | | 平均値 | 2.21 | 1.98 | -0.04 |
| | | 中央値 | 2.50 | 2.00 | -1.00 |
| | Week 12 | N* | 26 | 118 | 113 |
| | | 平均値 | 1.27 | 2.83 | 1.01 |
| | | 中央値 | 3.00 | 4.00 | 0.00 |
| | Week 16 | N* | 23 | 111 | 108 |
| | | 平均値 | 1.35 | 3.39 | 2.38 |
| | | 中央値 | 2.00 | 3.00 | 2.00 |
| | Week 24 | N* | 21 | 95 | 97 |
| | | 平均値 | 0.90 | 1.64 | 3.41 |
| | | 中央値 | 0.00 | 2.00 | 4.00 |
| | Week 32 | N* | 20 | 84 | 86 |
| | | 平均値 | 6.25 | 4.05 | 2.59 |
| | | 中央値 | 6.00 | 4.00 | 3.00 |

表 2.7.4-201 脈拍及び血圧のベースラインからの変化量（P06125、P06238 試験）（続き）

| | | | P06125* | | P06238 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | アセナピン | | アセナピン |
| | | | Plc-5/10 mg BID [a)] | Asn-5/10 mg BID [b)] | 5/10 mg BID |
| *拡張期血圧（続き）* | Week 40 | N* | 18 | 77 | 83 |
| | | 平均値 | 5.22 | 4.14 | 1.57 |
| | | 中央値 | 6.00 | 4.00 | 0.00 |
| | Week 48 | N* | 16 | 74 | 80 |
| | | 平均値 | 2.19 | 2.62 | 1.41 |
| | | 中央値 | 1.00 | 4.00 | 2.00 |
| | Week 52 | N* | 15 | 70 | 79 |
| | | 平均値 | 5.53 | 1.91 | 2.01 |
| | | 中央値 | 2.00 | 0.00 | 1.00 |
| 収縮期血圧 | Week 1 | N* | 44 | 154 | 152 |
| | | 平均値 | 2.52 | 2.94 | 1.64 |
| | | 中央値 | 3.50 | 3.50 | 1.00 |
| | Week 2 | N* | 41 | 144 | 142 |
| | | 平均値 | 2.24 | 2.27 | -0.33 |
| | | 中央値 | 0.00 | 3.00 | 1.00 |
| | Week 4 | N* | 31 | 137 | 133 |
| | | 平均値 | 3.06 | 2.30 | 1.32 |
| | | 中央値 | 6.00 | 1.00 | 2.00 |
| | Week 6 | N* | 29 | 134 | 120 |
| | | 平均値 | 2.34 | 4.66 | -0.30 |
| | | 中央値 | 3.00 | 4.00 | -0.50 |
| | Week 8 | N* | 28 | 134 | 118 |
| | | 平均値 | 6.18 | 4.72 | 1.61 |
| | | 中央値 | 8.00 | 5.00 | 2.50 |
| | Week 12 | N* | 26 | 118 | 113 |
| | | 平均値 | 6.42 | 5.08 | 2.49 |
| | | 中央値 | 4.50 | 4.00 | 2.00 |
| | Week 16 | N* | 23 | 111 | 108 |
| | | 平均値 | 4.22 | 5.88 | 3.55 |
| | | 中央値 | 3.00 | 6.00 | 4.00 |
| | Week 24 | N* | 21 | 95 | 97 |
| | | 平均値 | 0.67 | 4.22 | 6.70 |
| | | 中央値 | -1.00 | 1.00 | 8.00 |
| | Week 32 | N* | 20 | 84 | 86 |
| | | 平均値 | 7.70 | 6.19 | 5.47 |
| | | 中央値 | 8.00 | 5.50 | 7.50 |
| | Week 40 | N* | 18 | 77 | 83 |
| | | 平均値 | 8.11 | 8.65 | 5.57 |
| | | 中央値 | 4.50 | 10.00 | 9.00 |
| | Week 48 | N* | 16 | 74 | 80 |
| | | 平均値 | 1.75 | 4.16 | 4.10 |
| | | 中央値 | 3.50 | 5.00 | 5.50 |
| | Week 52 | N* | 15 | 70 | 79 |
| | | 平均値 | 6.13 | 3.91 | 3.76 |
| | | 中央値 | 8.00 | 6.00 | 6.00 |

表 2.7.4-201 脈拍及び血圧のベースラインからの変化量（P06125、P06238 試験）（続き）

| | | | P06125* | | P06238 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | アセナピン | | アセナピン |
| | | | Plc-5/10 mg BID a) | Asn-5/10 mg BID b) | 5/10 mg BID |
| 脈拍数 | Week 1 | N* | 44 | 154 | 152 |
| | | 平均値 | -1.82 | 0.97 | 2.18 |
| | | 中央値 | -2.00 | 0.00 | 2.50 |
| | Week 2 | N* | 41 | 144 | 142 |
| | | 平均値 | 0.88 | 1.26 | 0.39 |
| | | 中央値 | -2.00 | 1.50 | 0.00 |
| | Week 4 | N* | 31 | 137 | 133 |
| | | 平均値 | 2.00 | 0.50 | 1.89 |
| | | 中央値 | 2.00 | 0.00 | 4.00 |
| | Week 6 | N* | 29 | 134 | 120 |
| | | 平均値 | 3.38 | 3.22 | -0.04 |
| | | 中央値 | 3.00 | 1.50 | 0.00 |
| | Week 8 | N* | 28 | 134 | 118 |
| | | 平均値 | 2.14 | 1.17 | -1.23 |
| | | 中央値 | 0.50 | 0.00 | 0.00 |
| | Week 12 | N* | 26 | 118 | 113 |
| | | 平均値 | 4.38 | 4.31 | -0.38 |
| | | 中央値 | 3.00 | 5.00 | 1.00 |
| | Week 16 | N* | 23 | 111 | 108 |
| | | 平均値 | -1.00 | 3.03 | 0.46 |
| | | 中央値 | -2.00 | 4.00 | 1.00 |
| | Week 24 | N* | 21 | 95 | 97 |
| | | 平均値 | 3.67 | 1.93 | 1.55 |
| | | 中央値 | 1.00 | 5.00 | 2.00 |
| | Week 32 | N* | 20 | 84 | 86 |
| | | 平均値 | 1.60 | 0.87 | -1.05 |
| | | 中央値 | 1.50 | 0.00 | 1.00 |
| | Week 40 | N* | 18 | 77 | 83 |
| | | 平均値 | 2.33 | 2.69 | 0.28 |
| | | 中央値 | 4.00 | 3.00 | 1.00 |
| | Week 48 | N* | 16 | 74 | 80 |
| | | 平均値 | -0.25 | 2.46 | 1.40 |
| | | 中央値 | 2.00 | 4.00 | 1.00 |
| | Week 52 | N* | 15 | 70 | 79 |
| | | 平均値 | 4.07 | 2.56 | -0.20 |
| | | 中央値 | 2.00 | 5.00 | 2.00 |

Source: DE351SAP4-4-3-1_2.xls、DE352SAP4-4-3-1_2.xls
Plc=プラセボ、Asn=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
* P06125 試験は P06124 試験のベースラインからの変化量
a) P06125 試験からアセナピンを投与（P06124 試験のプラセボ群）
b) P06124 試験からアセナピンを継続投与
N*：評価可能被験者数

### 2.7.4.7.4.2.3 海外コホートL

表 2.7.4-202 最終評価時点での脈拍及び血圧のベースラインからの変化量（海外コホートL）

| | プラセボ [a] | アセナピン | | | Olz 5-20 mg QD [e] | Hal 2-8 mg BID [f] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Plc-5/10 mg BID [b] | 5/10 mg BID [c] | 5-10 mg BID [d] | | |
| 座位脈拍数、bpm | n=187 | n=100 | n=1090 | n=1190 | n=298 | n=43 |
| 平均値 | 1.5 | 2.4 | 0.9 | 1.0 | 1.0 | 0.5 |
| 中央値 | 2.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.5 | 1.0 |
| 脈拍数、bpm | n=0 | n=0 | n=889 | n=889 | n=306 | n=0 |
| 平均値 | ― | ― | 1.1 | 1.1 | 2.1 | ― |
| 中央値 | ― | ― | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ― |
| 座位収縮期血圧、mmHg | n=187 | n=100 | n=1979 | n=2079 | n=604 | n=43 |
| 平均値 | 1.6 | 1.6 | 1.1 | 1.1 | 0.6 | -1.5 |
| 中央値 | 0.0 | 1.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | -1.0 |
| 座位拡張期血圧、mmHg | n=187 | n=100 | n=1979 | n=2079 | n=604 | n=43 |
| 平均値 | 1.3 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.0 | -1.0 |
| 中央値 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |

Source: CTDJPN-CTD274-T0003-Vital-Table4-1-Sum-Week-Table-CohortB1_20141222-181752.xls
Plc=プラセボ、Olz=オランザピン、Hal=ハロペリドール
a) 全て A7501012 試験の被験者（プラセボ投与前の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与）
b) 先行試験でプラセボを投与された被験者（長期試験からアセナピン投与開始）
c) アセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID の可変用量（A7501012 試験の非盲検期にアセナピン 5 mg BID 又は 10 mg BID を 26 週間投与され、二重盲検期でプラセボに割り付けられた 192 名を含む）
d) アセナピン Plc-5/10 mg BID 及び 5/10 mg BID の合計
e) オランザピン 5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD 又は 20 mg QD を投与した被験者の合計
f) ハロペリドール 2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID 又は 8 mg BID を投与した被験者の合計