2.7.6.40 P06124 試験【5.3.5.1-01】

治験の表題	A multicenter, randomized, double-blind, fixed-dose, 6-week trial of the efficacy and safety of asenapine compared with placebo in subjects with an acute exacerbation of schizophrenia
治験依頼者	MSD 及び Meiji Seika ファルマ
治験責任医師名	[redacted]を含む全 112 名（日本 81 名、韓国 16 名、台湾 15 名）
実施医療機関	[redacted]を含む全 112 施設（日本 81 施設、韓国 16 施設、台湾 15 施設）（割付被験者の登録は 103 施設） 実施国：日本、韓国、台湾
公表文献（引用文献）	なし
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	第 III 相
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月

試験方法の概要

目的

＜主要目的＞

急性増悪期統合失調症患者に対するアセナピン 5 mg 及び 10 mg 舌下錠の 1 日 2 回（*bis in die*; BID）投与の有効性を、プラセボを対照として、陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS）合計スコアのベースラインからの変化量を用いて評価する。

＜副次目的＞

- 統合失調症に対するアセナピン 5 mg 又は 10 mg BID の有効性を PANSS サブスケール（陽性症状、陰性症状、総合精神病理）を用いて評価しプラセボと比較する
- アセナピンの統合失調症に対する PANSS Marder 因子（陽性症状、陰性症状、思考解体、敵意／興奮、不安／抑うつ）を用いて有効性を評価する
- 体重増加、Body Mass Index（BMI）、錐体外路症状、HbA1c、空腹時血糖、インスリン及びプロラクチンを含む重要な安全性評価項目へのアセナピンの影響を検討する

＜その他の目的＞

- アセナピンの安全性及び忍容性を評価する
- 定常状態でのアセナピン及びその主要代謝物である N-脱メチル体の血漿中トラフ濃度を測定する

治験方法

本治験は、急性増悪期統合失調症患者に対するアセナピンのランダム化、プラセボ対照、多施設共同、並行群間、二重盲検比較試験であった。Good Clinical Practice（GCP）を遵守して実施した。対象被験者は、精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版テキスト改訂版（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision; DSM-IV-TR）により、急性増悪期総合失調症と診断され、エピソード期間が 2 ヶ月以内の患者とした。

スクリーニング期（スクリーニング検査からベースラインまで 3～7 日間）、6 週間の治療期（42 日間）及びフォローアップ期により構成された。スクリーニング時から、6 週間の治療期（42 日間）における最初の 3 週間（21 日目）まで、被験者は入院管理された。その後治験終了まで、適切な介護者が存在する場合には外来観察に移行し、介護者が不在の場合には入院管理を継続した。

スクリーニング期には、被験者に対して単盲検下でプラセボ錠を 1 日 2 回経口投与した。

ベースラインでは被験者を無作為に 1:1:1 で以下の投与群に割り付けた。

・アセナピン舌下錠 5 mg 1 日 2 回投与（アセナピン 5 mg BID 群）
・アセナピン舌下錠 10 mg 1 日 2 回投与（アセナピン 10 mg BID 群）
・アセナピンプラセボ舌下錠 1 日 2 回投与（プラセボ群）

治療期を終了し、症状の改善が認められ、治験薬の継続服薬を希望する被験者は、本治験に継続する 52 週間投与の長期投与試験（P06125 試験）に移行した。

治験を完了し P06125 試験に移行しない被験者、又は治験を早期に中止した被験者は、フォローアップ期を設けた。フォローアップ期は投与終了 7 日後の来院、更に 30 日後に電話での重篤な有害事象の発現／経過状況を確認した。この間に重篤な有害事象が発現したかどうか、あるいは回復していない重篤な有害事象の状況を確認した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時

解析対象被験者数は、合計で 528 名（各群 176 名×3 群）、そのうち少なくとも日本人被験者 159 名を含む

解析時

・同意取得：619 名
・スクリーニング期登録被験者数 573 名
・二重盲検投与期割付：532 名（プラセボ群 174 名、アセナピン 5 mg BID 群 176 名、アセナピン 10 mg BID 群 182 名）
・有効性解析対象被験者数：Full analysis set（FAS）集団として 525 名（プラセボ群 174 名、アセナピン 5 mg BID 群 173 名、アセナピン 10 mg BID 群 178 名）
・安全性解析対象被験者数：All subjects treated（AST）集団として 530 名（プラセボ群 174 名、アセナピン 5 mg BID 群 175 名、アセナピン 10 mg BID 群 181 名）

被験者数の設定根拠

海外臨床試験（041004、041021 及び 041023 試験）で、プラセボとアセナピン 5 mg BID を 42 日間投与したときの PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群とアセナピン群の差のレンジは-3.4～-9.7 であった。041023 試験を参考にして、PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差を-6.0、PANSS 合計スコア変化量の標準偏差を 20.0（エフェクトサイズ＝0.3）と仮定し、有意水準を両側 0.05 としたとき、アセナピン 5 mg BID の有効性を 80%以上の確率で検証するために 1 群 176 名が必要である。

なお、日本人被験者数比率が 30%以上となるよう、日本人被験者を少なくとも 159 名とした。

対象及び主要な選択・除外基準

＜対象患者＞

対象患者は、急性増悪期統合失調症と診断され、エピソード期間が 2 ヶ月以内の患者

＜選択基準＞

以下の全ての基準に該当する被験者を本治験の対象とした。

1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 65 歳未満の患者
2) 同意取得時の統合失調症の病型が、妄想型（295.30）、解体型（295.10）、緊張型（295.20）又は鑑別不能型（295.90）である患者
3) 性別は問わない。ただし、女性の場合、現在妊娠の可能性のない（避妊術を行った、又は最終月経から少なくとも 1 年以上経過）患者、又は妊娠・授乳中ではなく、医学的に適切な避妊を実施できる患者（医学的に適切な避妊法とは、殺精子剤の付加を問わずコンドーム（男性用／

女性用）、ペッサリー、殺精子剤付き子宮頚管キャップ、子宮内避妊器具（医学的処方下、挿入、銅付加型、ホルモン放出型）、経口避妊薬、断種手術（子宮摘出、卵管結紮術等））。男性被験者の場合、治験参加中はコンドームの使用に同意する患者

4) 少なくともスクリーニング検査から最長で治療期 42 日目まで入院に同意した患者で、外来観察に移行する場合は、治験責任（分担）医師が治験中の患者の服薬、外来受診、治験手順を補助できると認めた介護者又は特定の責任者（家族、ソーシャルワーカー、ケースワーカー、看護師等）を持つ患者
5) スクリーニング検査及びベースラインにおいて、PANSS 合計スコアが 60 点以上の患者
6) スクリーニング検査及びベースラインにおいて、PANSS サブスケール陽性症状尺度 5 項目（妄想、概念の統合障害、幻覚による行動、誇大性、猜疑心／迫害感）のうち、2 項目以上の項目で 4（中等度）以上の患者
7) 以下の全ての状況を満たし、治験責任（分担）医師が統合失調症の急性増悪と確認した患者
   - スクリーニング検査時に現在のエピソード期間が 2 ヶ月以内である
   - 現在の症状が、現在のエピソード発現前の症状と比較して劇的及び本質的な変化が認められている
   - 陽性症状が新たに発現、もしくは悪化のために治療の変更が必要である
8) ベースラインにおいて、Clinical Global Impressions - severity of illness（CGI-S）が 4 点（中等度）以上の患者
9) 既存の抗精神病薬で効果が認められた患者
10) ベースラインまでに（最終投与はベースライン前夜）全ての併用禁止薬の使用を中止できる患者（持続性抗精神病薬は、ベースラインの 3 ヶ月前までに使用を中止している患者）
11) 治験責任（分担）医師により本治験の内容について説明を受けたのち、文書による同意が取得できる患者

＜除外基準＞

以下の基準に一つでも該当する患者は、本治験には組入れない。

1) 治験責任（分担）医師が、安全性及び有効性評価に影響があると判断するコントロール不良で不安定な、かつ臨床的に重要な医学的状態（腎、内分泌、肝、呼吸器、心臓血管、血液、免疫、脳血管系等の疾患又は悪性疾患）を有する患者
2) ベースライン時の BMI が< 16.0、> 35.0 の患者
3) スクリーニング時の臨床検査値、バイタルサイン、身体学的検査所見又は心電図において、治験責任（分担）医師が、安全性、忍容性及び有効性評価に影響がある、あるいは治験完了に影響があると判断する臨床的に問題となる所見が認められた患者
4) スクリーニング時の妊娠検査が陽性、あるいは治験期間中に妊娠を希望する患者
5) 下記の条件にあてはまる治療抵抗性の患者
   (1) 少なくとも 2 種類の非定型抗精神病薬の投与量がクロルプロマジン換算 600 mg/日（ハロペリドール換算 12 mg/日）以上に相当する量で 4 週間以上の治療を受け、いずれにおいても有意な症状の軽減がない患者
   (2) スクリーニング直前 12 週間以内にクロザピンを服薬している患者
6) ベースライン前 1 ヶ月以内に、抗精神病薬 3 剤以上の併用、又はハロペリドール換算 18 mg/日（クロルプロマジン換算 900 mg/日）を超える投与量で治療された患者
7) 幼年期（12 歳以下）以降にてんかん発作がある患者
8) 悪性症候群の既往歴がある患者

9) 向精神薬に対する薬物アレルギーの既往歴がある患者
10) 閉塞隅角緑内障の既往歴又は合併症がある患者
11) パーキンソン病の患者
12) 統合失調症の病型が残遺型（295.60）、統合失調症様障害（295.40）、統合失調感情障害（295.70）、又は持続的経緯が明らかな統合失調症、単一エピソード・部分寛解、単一エピソード・完全寛解の患者
13) 統合失調症以外にI軸の精神疾患を有する患者で主診断が統合失調症以外の患者
14) 境界性パーソナリティ障害の患者
15) 精神遅滞又は脳器質障害の患者
16) 現在（過去6ヶ月以内）DSM-IV-TR診断基準による物質乱用あるいは物質依存の患者（ニコチン依存は組入れ可能とする）
17) スクリーニング時の薬物検査／アルコール検査が陽性であった患者。ただし、薬物及びアルコール乱用の可能性を否定できる場合は組入れ可能とする
18) スクリーニング開始時とベースラインでのPANSS合計スコアの比較において20%以上減少した患者。減少率は下記を用いて算出する

$$減少率（\%）=\frac{スクリーニング開始時\ PANSS\ 合計スコア\ -\ ベースライン\ PANSS\ 合計スコア}{スクリーニング開始時\ PANSS\ 合計スコア\ -30}\times 100$$

19) 自己あるいは他人を傷つける差し迫った危険性があると治験責任（分担）医師が判断した患者
20) 物質誘発性精神病性障害あるいは物質乱用によると考えられる行動障害を有する患者
21) 同意取得時に措置入院している患者
22) 併用禁止薬の中止を望まない患者、又は著しい不安定化や自殺傾向を増強させることなく安全に中止できないと治験責任（分担）医師が判断した患者
23) 同意取得前12週間以内に他の治験に参加し治験薬が投与された患者
24) 過去にアセナピンが投与された患者
25) 治験責任（分担）医師により治験参加が不適切であると判断された患者
26) 治験依頼者又は実施医療機関の職員で本治験に直接関与している者、又はその家族

＜併用禁止薬＞

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

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

被験薬、製造番号

・アセナピン5 mg舌下錠：ロット番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]
・アセナピン10 mg舌下錠：ロット番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]
・アセナピンプラセボ舌下錠：ロット番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]
・アドオンプラセボ経口錠：ロット番号 [redacted]、[redacted]

剤型及び含量

・アセナピン5 mg舌下錠：アセナピン5 mgを含む白色の舌下錠
・アセナピン10 mg舌下錠：アセナピン10 mgを含む白色の舌下錠
・アセナピンプラセボ舌下錠：アセナピンを含まない、アセナピンと外観上識別不能なプラセボ舌下錠
・アドオンプラセボ経口錠：アセナピンを含まない、淡黄色のフィルムコーティング錠

投与量、投与方法

・ランダム化前のスクリーニング期間中、全ての被験者はアドオンでプラセボ経口錠を 1 日 2 回服薬した。
・アセナピン群に割り付けられた被験者は、アセナピン舌下錠 5 mg 又は 10 mg を舌下に置き、飲み込まずに朝・夕 1 日 2 回 6 週間服薬した（午前・午後のそれぞれ 8 時頃）。アセナピン 5 mg BID 群では 5 mg を 1 日 2 回服薬した。また、アセナピン 10 mg BID 群では Day 1 のみアセナピン舌下錠 5 mg を、Day 2 以降 10 mg を 1 日 2 回服薬した。
・プラセボ群に割り付けられた被験者は、アセナピン舌下錠に対応するプラセボ舌下錠を舌下に置き、飲み込まずに朝・夕 1 日 2 回 6 週間服薬した（午前・午後のそれぞれ 8 時頃）

治療期間

二重盲検投与期：42 日間

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

「被験薬、用量及び投与方法、製造番号」に記載した。

評価基準

有効性：

・主要評価項目は、Day 42（中止／終了時）での PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量とした
・副次評価項目は、Day 42 での PANSS サブスケール（陽性症状、陰性症状、総合精神病理）のベースラインからの変化量、Day 42 での PANSS Marder 因子（陽性症状、陰性症状、思考解体、敵意／興奮、不安／抑うつ）のベースラインからの変化量、Day 42 での PANSS レスポンダー率、Day 42 での CGI-S 及び Clinical Global Impressions - global improvement（CGI-I）とした

安全性：

有害事象、身体学的検査所見、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、体重、腹囲、BMI、心電図所見、臨床検査（血液学的、血液生化学的検査及び尿検査）、HbA1c、インスリン、プロラクチン、薬原性錐体外路症状評価尺度（Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale; DIEPSS）及び抗パーキンソン病薬の使用の有無

統計手法

有効性：

・主要評価項目の主解析：Day 42 での PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量について、Analysis of Covariance（ANCOVA）モデルによる解析を行った。モデルの従属変数を PANSS 合計スコアのベースラインの変化量とし、治療群、地域を説明変数、ベースラインの PANSS 合計スコアを共変量とした。脱落・欠測データは Last Observation Carried Forward（LOCF）を用いて補完した
・主要評価項目の補足的解析：2 種の Mixed Model Analysis Using Repeated Measures（MMRM）の解析と感度分析を実施した
・副次評価項目の解析：
  - Day 42 での PANSS サブスケール及び PANSS Marder 因子のベースラインからの変化量を ANCOVA モデルにより解析した
  - Day 42 での PANSS レスポンダー率を、地域を調整因子とし Cochran Mantel-Haenszel 検定により解析した

－ Day 42 での CGI-S 及び CGI-I を群ごとに要約した

安全性：

・安全性主解析：体重増加、BMI、錐体外路症状、HbA1c、空腹時血糖、インスリン及びプロラクチンについて要約統計量を示した

・その他の安全性解析：有害事象、身体学的検査所見、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、体重、腹囲、心電図所見、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、DIEPSS 及び抗パーキンソン病薬の使用について要約統計量を示した。身体学的検査所見は一覧にした。有害事象は ICH 国際医薬用語集日本語版（Medical Dictionary for Regulatory Activities/J; MedDRA/J）ver.17.0 を用いて読み替え、器官別大分類別、治療及び関連性別でまとめた。

要約-結論

2.7.6.40.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.40-1 に示した。

同意取得した 619 名を登録し、スクリーニング検査の結果、532 名を無作為に割り付けた。治験薬を未服薬だった 2 名を除いた 530 名の被験者（プラセボ群 174 名、アセナピン 5 mg BID 群 175 名、アセナピン 10 mg BID 群 181 名）に治験薬を投与した。このうち、試験を完了したのは 303 名（プラセボ群 80 名、アセナピン 5 mg BID 群 114 名、アセナピン 10 mg BID 群 109 名）、中止したのは 227 名（プラセボ投与群 94 名、アセナピン 5 mg BID 群 61 名、アセナピン 10 mg BID 群 72 名）であった。中止理由は、有害事象が 105 名、同意撤回が 57 名、効果不十分が 49 名、その他 16 名であった。

表 2.7.6.40-1 被験者の内訳

	プラセボ	アセナピン 5 mg BID	アセナピン 10mg BID	合計
同意取得被験者数	–	–	–	619
スクリーニング被験者数	–	–	–	573
無作為割付被験者数	174	176	182	532
割付後投与前脱落被験者数	–	–	–	2
治験薬投与被験者 a)	174	175	181	530
AST 集団 a)	174	175	181	530
FAS 集団 b)	174	173	178	525
二重盲検投与期中止 c)	94 (54.0%)	61 (34.9%)	72 (39.8%)	227 (42.8%)
同意撤回 c)	19 (10.9%)	14 (8.0%)	24 (13.3%)	57 (10.8%)
有害事象／重篤な有害事象 c)	43 (24.7%)	30 (17.1%)	32 (17.7%)	105 (19.8%)
効果不十分 c)	27 (15.5%)	13 (7.4%)	9 (5.0%)	49 (9.2%)
追跡不能 c)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
その他 c)	5 (2.9%)	4 (2.3%)	7 (3.9%)	16 (3.0%)
二重盲検投与期完了 c)	80 (46.0%)	114 (65.1%)	109 (60.2%)	303 (57.2%)

Source: CSR 図 10.1-1、表 10.1-1、表 11.1-1、表 12.1-1

a) 割付被験者のうち、二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服薬した被験者

b) 割付被験者のうち、二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服薬し、ベースライン時以降に PANSS の評価を 1 回以上実施した被験者

c) 括弧内は AST 集団を母数とした割合を示した

治験実施計画書からの逸脱の内容を、1)実施手順違反、2)選択除外基準違反、3)中止基準違反、4)不適切な同意取得、5)併用療法違反、6)用法用量違反に分類した。

このうち、1)に該当する実施手順違反被験者の一覧を表 2.7.6.40-2 に示した。

実施手順違反被験者に該当する 7 名の被験者は、FAS 集団から除外された。また、このうち、2 名は、割付後投与前脱落のため、AST 集団から除外された。その他の逸脱として、82 名 98 件が報告された。

表 2.7.6.40-2 実施手順違反被験者の一覧

逸脱内容	投与群	被験者識別番号	FAS 集団	AST 集団
			採用／不採用	採用／不採用
治療期用治験薬投与後の PANSS が未測定	アセナピン 10 mg BID	A211488	不採用	採用
治療期用治験薬投与後の PANSS が最終投与 8 日後の 1 回のみ測定	アセナピン 5 mg BID	A105106	不採用	採用
治療期用治験薬投与後の PANSS が最終投与 4 日後の 1 回のみ測定	アセナピン 10 mg BID	A107530	不採用	採用
治療期用治験薬投与後の PANSS が最終投与 4 日後の 1 回のみ測定	アセナピン 5 mg BID	A062320	不採用	採用
割付後投与前脱落	アセナピン 10 mg BID	A203405	不採用	不採用
割付後投与前脱落	アセナピン 5 mg BID	A016384	不採用	不採用
認定されていない評価者による PANSS 実施	アセナピン 10 mg BID	A207163	不採用	採用

Source: CSR 表 10.2-1

2.7.6.40.2 人口統計学的特性

無作為割り付けされたのち二重盲検投与期に 1 回でも治験薬を投与した AST 集団 530 名の人口統計学的特性を表 2.7.6.40-3 に示した。また、地域別の人口統計学特性を表 2.7.6.40-71 ~ 表 2.7.6.40-73 に示した。

男性及び女性の割合は、プラセボ群で男性 46.6%、女性 53.4%、アセナピン 5 mg BID 群で男性 42.9%、女性 57.1%、アセナピン 10 mg BID 群で男性 54.7%、女性 45.3%であった。平均年齢は、プラセボ群 41.11 歳、アセナピン 5 mg BID 群 41.41 歳、アセナピン 10 mg BID 群 41.72 歳であった。

各地域の AST 集団の被験者は、日本が 274 名（男性 45.3%、女性 54.7%）、韓国が 100 名（男性 52.0%、女性 48.0%）、台湾が 156 名（男性 50.6%、女性 49.4%）であった。平均年齢は日本 42.93 歳、韓国 37.84 歳、台湾 41.06 歳であった。

表 2.7.6.40-3 人口統計学的特性（AST 集団）

		プラセボ (N=174)	アセナピン 5mg BID (N=175)	アセナピン 10mg BID (N=181)	計 (N=530)
性別	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%)
年齢	20 歳～30 歳未満	37 (21.3%)	25 (14.3%)	27 (14.9%)	89 (16.8%)
	30 歳～40 歳未満	46 (26.4%)	62 (35.4%)	54 (29.8%)	162 (30.6%)
	40 歳～50 歳未満	44 (25.3%)	40 (22.9%)	58 (32.0%)	142 (26.8%)
	50 歳～60 歳未満	30 (17.2%)	37 (21.1%)	29 (16.0%)	96 (18.1%)
	60 歳～65 歳未満	17 (9.8%)	11 (6.3%)	12 (6.6%)	40 (7.5%)
	65 歳以上	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.2%)
	度数	174	175	181	530
	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
	25%点, 75%点	31.00, 52.00	32.00, 50.00	34.00, 49.00	32.00, 50.00
	最小値, 最大値	20.00, 64.00	20.00, 64.00	20.00, 66.00	20.00, 66.00
体重 (kg)	度数	174	175	181	530
	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
	25%点, 75%点	54.10, 70.00	53.00, 72.00	55.00, 72.80	54.20, 72.00
	最小値, 最大値	38.20, 98.00	38.60, 108.60	41.20, 110.00	38.20, 110.00
BMI (kg/m2)	度数	174	175	181	530
	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
	25%点, 75%点	20.60, 25.80	20.50, 26.20	20.80, 26.90	20.70, 26.30
	最小値, 最大値	16.00, 34.40	16.10, 35.50	16.10, 45.40	16.00, 45.40
人種	アジア人	174 (100.0%)	175 (100.0%)	181 (100.0%)	530 (100.0%)
糖尿病の家族歴の有無	あり	32 (18.4%)	19 (10.9%)	30 (16.6%)	81 (15.3%)
	なし	95 (54.6%)	116 (66.3%)	106 (58.6%)	317 (59.8%)
	不明	47 (27.0%)	40 (22.9%)	45 (24.9%)	132 (24.9%)
冠動脈疾患の家族歴の有無	あり	20 (11.5%)	20 (11.4%)	9 (5.0%)	49 (9.2%)
	なし	108 (62.1%)	115 (65.7%)	122 (67.4%)	345 (65.1%)
	不明	46 (26.4%)	40 (22.9%)	50 (27.6%)	136 (25.7%)
合併症の有無	あり	15 (8.6%)	20 (11.4%)	21 (11.6%)	56 (10.6%)
	なし	159 (91.4%)	155 (88.6%)	160 (88.4%)	474 (89.4%)
併用薬の有無	あり	172 (98.9%)	171 (97.7%)	179 (98.9%)	522 (98.5%)
	なし	2 (1.1%)	4 (2.3%)	2 (1.1%)	8 (1.5%)
ロラゼパム併用の有無	あり	124 (71.3%)	110 (62.9%)	127 (70.2%)	361 (68.1%)
	なし	50 (28.7%)	65 (37.1%)	54 (29.8%)	169 (31.9%)
統合失調症の病型	妄想型 (DSM-IV-TR 295.30)	137 (78.7%)	139 (79.4%)	138 (76.2%)	414 (78.1%)
	解体型 (DSM-IV-TR 295.10)	13 (7.5%)	14 (8.0%)	14 (7.7%)	41 (7.7%)
	緊張型 (DSM-IV-TR 295.20)	4 (2.3%)	3 (1.7%)	4 (2.2%)	11 (2.1%)
	鑑別不能型 (DSM-IV-TR 295.90)	20 (11.5%)	19 (10.9%)	25 (13.8%)	64 (12.1%)
統合失調症の発現年齢	20 歳未満	45 (25.9%)	28 (16.0%)	30 (16.6%)	103 (19.4%)
	20 歳～40 歳未満	115 (66.1%)	127 (72.6%)	134 (74.0%)	376 (70.9%)
	40 歳以上	14 (8.0%)	20 (11.4%)	17 (9.4%)	51 (9.6%)
	度数	174	175	181	530
	平均値	26.22	27.89	27.87	27.33
	標準偏差	9.07	9.42	9.07	9.20
	中央値	24.00	26.00	26.00	25.50
	25%点, 75%点	19.00, 31.00	21.00, 32.00	22.00, 32.00	21.00, 32.00
	最小値, 最大値	14.00, 59.00	10.00, 59.00	12.00, 58.00	10.00, 59.00
罹病期間	5 年未満	35 (20.1%)	35 (20.0%)	34 (18.8%)	104 (19.6%)
	5 年～10 年未満	34 (19.5%)	37 (21.1%)	38 (21.0%)	109 (20.6%)
	10 年～20 年未満	47 (27.0%)	57 (32.6%)	60 (33.1%)	164 (30.9%)
	20 年以上	58 (33.3%)	46 (26.3%)	49 (27.1%)	153 (28.9%)

表 2.7.6.40-3 人口統計学的特性（AST 集団）（続き）

		プラセボ (N=174)	アセナピン 5mg BID (N=175)	アセナピン 10mg BID (N=181)	計 (N=530)
現在のエピソード期間	2 週間未満	47 (27.0%)	34 (19.4%)	32 (17.7%)	113 (21.3%)
	2 週間以上 1 ヶ月未満	47 (27.0%)	59 (33.7%)	55 (30.4%)	161 (30.4%)
	1 ヶ月以上 2 ヶ月未満	80 (46.0%)	81 (46.3%)	94 (51.9%)	255 (48.1%)
	2 ヶ月以上	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
過去の統合失調症エピソード数（入院を伴う）	なし	16 (9.2%)	30 (17.1%)	30 (16.6%)	76 (14.3%)
	1 回	32 (18.4%)	30 (17.1%)	33 (18.2%)	95 (17.9%)
	2-3 回	55 (31.6%)	40 (22.9%)	45 (24.9%)	140 (26.4%)
	4 回以上	63 (36.2%)	62 (35.4%)	67 (37.0%)	192 (36.2%)
	不明	8 (4.6%)	13 (7.4%)	6 (3.3%)	27 (5.1%)
過去の統合失調症エピソード数（入院を伴わない）	なし	38 (21.8%)	42 (24.0%)	46 (25.4%)	126 (23.8%)
	1 回	16 (9.2%)	27 (15.4%)	10 (5.5%)	53 (10.0%)
	2-3 回	20 (11.5%)	15 (8.6%)	32 (17.7%)	67 (12.6%)
	4 回以上	26 (14.9%)	20 (11.4%)	16 (8.8%)	62 (11.7%)
	不明	74 (42.5%)	71 (40.6%)	77 (42.5%)	222 (41.9%)
過去 1 年以内の統合失調症による入院歴	なし	105 (60.3%)	111 (63.4%)	121 (66.9%)	337 (63.6%)
	1 回	50 (28.7%)	45 (25.7%)	42 (23.2%)	137 (25.8%)
	2-3 回	12 (6.9%)	14 (8.0%)	17 (9.4%)	43 (8.1%)
	4 回以上	3 (1.7%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)	5 (0.9%)
	不明	4 (2.3%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	8 (1.5%)
自殺企図歴	あり	42 (24.1%)	34 (19.4%)	29 (16.0%)	105 (19.8%)
	なし	128 (73.6%)	138 (78.9%)	148 (81.8%)	414 (78.1%)
	不明	4 (2.3%)	3 (1.7%)	4 (2.2%)	11 (2.1%)
その他のI軸又はII軸の病歴の有無（現在及び過去）	あり	3 (1.7%)	10 (5.7%)	7 (3.9%)	20 (3.8%)
	なし	171 (98.3%)	165 (94.3%)	174 (96.1%)	510 (96.2%)
縦断的経過の分類（大分類）	該当なし、初発から 1 年未満	7 (4.0%)	7 (4.0%)	7 (3.9%)	21 (4.0%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの	130 (74.7%)	127 (72.6%)	132 (72.9%)	389 (73.4%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴わないもの	31 (17.8%)	33 (18.9%)	35 (19.3%)	99 (18.7%)
	他の又は特定不能の型	6 (3.4%)	8 (4.6%)	7 (3.9%)	21 (4.0%)
最終学歴	データなし	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	4 (0.8%)
	小学校	11 (6.3%)	12 (6.9%)	14 (7.7%)	37 (7.0%)
	中学校/高校	125 (71.8%)	128 (73.1%)	126 (69.6%)	379 (71.5%)
	短大・大学卒業以上	36 (20.7%)	34 (19.4%)	40 (22.1%)	110 (20.8%)
アルコール摂取(過去 1 ヶ月以内)	全くない	148 (85.1%)	147 (84.0%)	156 (86.2%)	451 (85.1%)
	飲酒量　1/週未満	11 (6.3%)	13 (7.4%)	12 (6.6%)	36 (6.8%)
	飲酒量　1～6/週	12 (6.9%)	11 (6.3%)	8 (4.4%)	31 (5.8%)
	飲酒量　7～12/週	0 (0.0%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
	飲酒量　13～18/週	0 (0.0%)	1 (0.6%)	3 (1.7%)	4 (0.8%)
	飲酒量　19～24/週	2 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	3 (0.6%)
	飲酒量　25～35/週	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.4%)
	飲酒量　36/週以上	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
アルコール摂取(過去 6 ヶ月以内)	全くない	136 (78.2%)	134 (76.6%)	151 (83.4%)	421 (79.4%)
	飲酒量　1/週未満	15 (8.6%)	18 (10.3%)	11 (6.1%)	44 (8.3%)
	飲酒量　1～6/週	16 (9.2%)	17 (9.7%)	11 (6.1%)	44 (8.3%)
	飲酒量　7～12/週	3 (1.7%)	4 (2.3%)	1 (0.6%)	8 (1.5%)
	飲酒量　13～18/週	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (1.7%)	5 (0.9%)
	飲酒量　19～24/週	1 (0.6%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)	3 (0.6%)
	飲酒量　25～35/週	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	4 (0.8%)
	飲酒量　36/週以上	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

表 2.7.6.40-3 人口統計学的特性（AST 集団）（続き）

		プラセボ (N=174)	アセナピン 5mg BID (N=175)	アセナピン 10mg BID (N=181)	計 (N=530)
喫煙歴（過去 1 ヶ月以内）	全くない	115 (66.1%)	109 (62.3%)	108 (59.7%)	332 (62.6%)
	1 日 1 箱未満	38 (21.8%)	38 (21.7%)	47 (26.0%)	123 (23.2%)
	1 日 1～2 箱	19 (10.9%)	21 (12.0%)	22 (12.2%)	62 (11.7%)
	1 日 2 箱より多い	2 (1.1%)	7 (4.0%)	4 (2.2%)	13 (2.5%)
喫煙歴（過去 6 ヶ月以内）	全くない	109 (62.6%)	104 (59.4%)	103 (56.9%)	316 (59.6%)
	1 日 1 箱未満	35 (20.1%)	37 (21.1%)	48 (26.5%)	120 (22.6%)
	1 日 1～2 箱	24 (13.8%)	29 (16.6%)	25 (13.8%)	78 (14.7%)
	1 日 2 箱より多い	6 (3.4%)	5 (2.9%)	5 (2.8%)	16 (3.0%)
PANSS 合計スコア	度数	174	175	180	529
	平均値	94.51	94.15	92.74	93.79
	標準偏差	17.26	17.97	17.34	17.51
	中央値	93.00	92.00	91.00	92.00
	25%点, 75%点	82.00, 104.00	81.00, 105.00	79.00, 102.00	81.00, 104.00
	最小値, 最大値	62.00, 152.00	59.00, 151.00	62.00, 147.00	59.00, 152.00

Source: CSR 表 12.1-2

* 飲酒量「1」の目安

ビール又は発泡酒：360 mL、赤又は白ワイン：120 mL、デザートワイン（ポートワイン、シェリー酒等）：60 mL、ワインクーラー（サワー、酎ハイ等）：360 mL、スピリット（ウィスキー、ウォッカ等）：30 mL、清酒：90 mL、焼酎：36 mL

治験薬への曝露状況

治験薬の曝露、服薬率を表 2.7.6.40-4、表 2.7.6.40-5 に示した。治験薬の服薬率が 75%以上の被験者の割合は、いずれの投与群もほぼ 100%であり、服薬状況は良好であった。治験薬の曝露期間は、35 日以上服薬した被験者の割合がプラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 10 mg BID 群でそれぞれ 48.3%（84 名/174 名）、66.3%（116 名/175 名）及び 62.4%（113 名/181 名）で、プラセボ群が低かった。

表 2.7.6.40-4 治験薬の曝露（AST 集団）

	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)	アセナピン合計 (N=356)
1 日以上	174 (100.0%)	175 (100.0%)	181 (100.0%)	356 (100.0%)
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: CSR 表 12.1-5

該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数/評価対象被験者数×100

表 2.7.6.40-5 治験薬の服薬率（AST 集団）

		プラセボ (N=174)	アセナピン 5 mg BID (N=175)	アセナピン 10 mg BID (N=181)	計 (N=530)	検定
服薬率	75%以上	174 (100.0%)	171 (97.7%)	179 (98.9%)	524 (98.9%)	p=0.2838（H 検定）
	75%未満	0 (0.0%)	4 (2.3%)	2 (1.1%)	6 (1.1%)	

Source: CSR 表 12.1-4
該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数/評価対象被験者数×100

併用薬

併用薬の有無及びいずれかの投与群で 10%以上併用された薬剤を表 2.7.6.40-6 に示した。治験実施計画書で併用可能としたロラゼパムの併用が最も多かった。

表 2.7.6.40-6 併用薬の有無及びいずれかの投与群で 10%以上併用された薬剤;ATC 分類（AST 集団）

併用薬の有無	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 合計 (N = 356)	
	被験者数	使用率 (%)	被験者数	使用率 (%)	被験者数	使用率 (%)	被験者数	使用率 (%)
なし	2	1.1	4	2.3	2	1.1	6	1.7
あり	172	98.9	171	97.7	179	98.9	350	98.3
A02 胃酸関連疾患用薬								
Magnesium oxide	24	13.8	16	9.1	27	14.9	43	12.1
A06 便秘薬								
Sennoside a+b calcium	23	13.2	27	15.4	33	18.2	60	16.9
Sodium picosulfate	26	14.9	13	7.4	18	9.9	31	8.7
N02 鎮痛薬								
Paracetamol	24	13.8	20	11.4	21	11.6	41	11.5
N03 抗てんかん薬								
Clonazepam	20	11.5	10	5.7	7	3.9	17	4.8
Lorazepam	124	71.3	110	62.9	127	70.2	237	66.6
N05 精神抑制薬								
Olanzapine	26	14.9	21	12.0	19	10.5	40	11.2
Aripiprazole	18	10.3	18	10.3	10	5.5	28	7.9
Risperidone	28	16.1	25	14.3	15	8.3	40	11.2
Etizolam	22	12.6	27	15.4	21	11.6	48	13.5
Brotizolam	51	29.3	51	29.1	53	29.3	104	29.2
Flunitrazepam	18	10.3	13	7.4	15	8.3	28	7.9
Zolpidem	31	17.8	29	16.6	44	24.3	73	20.5
Zopiclone	28	16.1	28	16.0	33	18.2	61	17.1

Source: CSR 表 12.1-3
使用率(%) = 該当被験者数/評価対象被験者数×100
薬剤は WHO Drug dictionary でコーディングした
併用薬: 二重盲検投与期から治験薬投与終了 7 日後までに投与された薬剤

2.7.6.40.3 有効性の評価

有効性評価には FAS 集団を用いた。FAS 集団は、ランダム割付後 1 回以上の治験薬投与を受け、ベースライン及び治験薬投与後に少なくとも 1 回以上 PANSS を測定した全ての被験者を含めた集団とした。

2.7.6.40.3.1 有効性解析対象集団

無作為に割り付けた被験者は 532 のうち、治験薬を未服薬だった 2 名を除いた 530 名の被験者（プラセボ群 174 名、アセナピン 5 mg BID 群 175 名、アセナピン 10 mg BID 群 181 名）に治験薬を投与した。治験薬を投与した 530 名のうち、実施手順違反のあった 5 名を不採用としたため、FAS 集団は 525 名（プラセボ群 174 名、アセナピン 5 mg BID 群 173 名、アセナピン 10 mg BID 群 178 名）であった。

FAS 集団の各投与群で、ベースライン時の PANSS 合計スコアは類似していた。

2.7.6.40.3.2 主要評価項目

主要評価項目の主解析

主要評価項目である PANSS 合計スコアの最終評価時点でのベースラインからの変化量を表 2.7.6.40-7 に示し、PANSS 合計スコアの各評価時点での要約統計量を表 2.7.6.40-8 に、ベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.40-9 に示した。

最終評価時点での PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、アセナピン 5 mg BID 群で-12.24 ± 1.55、10 mg BID 群で-14.17 ± 1.50 を示し、ともにプラセボ群の-0.95 ± 1.53 に対して統計学的に有意な差を示した（ANCOVA、いずれも $p < 0.0001$）。アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID 群は同程度の値を示した。

表 2.7.6.40-7 PANSS 合計スコアの最終評価時点でのベースラインからの変化量（FAS 集団）

	プラセボ	アセナピン 5mg BID	アセナピン 10mg BID	アセナピン 5mg BID －プラセボ	アセナピン 10mg BID －プラセボ
最小二乗平均	−0.95	−12.24	−14.17	−11.29	−13.22
標準誤差	1.53	1.55	1.50	2.10	2.09
95%信頼区間	−3.95, 2.06	−15.28, −9.20	−17.12, −11.22	−15.42, −7.16	−17.33, −9.12
検定（ANCOVA）				p<0.0001	p<0.0001

Source: CSR 表 11.4-1

ANCOVA：PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を反応変数、治療群及び地域を説明変数、ベースラインの値を共変量としたモデルを用いた。

表 2.7.6.40-8 PANSS 合計スコアの各評価時点での要約統計量（FAS 集団、LOCF）

		プラセボ (N=174)	アセナピン 5mg BID (N=173)	アセナピン 10mg BID (N=178)
Baseline	度数	174	173	178
	平均値	94.51	94.23	92.83
	標準偏差	17.26	18.06	17.42
	標準誤差	1.31	1.37	1.31
	中央値	93.00	92.00	91.00
	25%点, 75%点	82.00, 104.00	81.00, 105.00	79.00, 102.00
	最小値, 最大値	62.00, 152.00	59.00, 151.00	62.00, 147.00
Day 4	度数	173	172	178
	平均値	93.38	91.17	89.16
	標準偏差	19.39	20.78	19.03
	標準誤差	1.47	1.58	1.43
	中央値	91.00	91.00	86.00
	25%点, 75%点	79.00, 107.00	76.00, 104.00	76.00, 101.00
	最小値, 最大値	53.00, 144.00	54.00, 151.00	54.00, 149.00
Day 7	度数	174	173	178
	平均値	92.48	89.25	87.02
	標準偏差	20.19	21.62	20.66
	標準誤差	1.53	1.64	1.55
	中央値	91.00	88.00	85.00
	25%点, 75%点	78.00, 106.00	73.00, 101.00	72.00, 98.00
	最小値, 最大値	51.00, 144.00	45.00, 151.00	52.00, 157.00
Day 14	度数	174	173	178
	平均値	92.20	86.88	84.41
	標準偏差	22.08	22.75	21.94
	標準誤差	1.67	1.73	1.64
	中央値	90.00	84.00	82.50
	25%点, 75%点	77.00, 111.00	70.00, 97.00	68.00, 98.00
	最小値, 最大値	47.00, 148.00	43.00, 151.00	43.00, 163.00
Day 21	度数	174	173	178
	平均値	92.48	84.95	82.25
	標準偏差	23.51	24.98	22.70
	標準誤差	1.78	1.90	1.70
	中央値	89.50	81.00	81.00
	25%点, 75%点	75.00, 111.00	68.00, 98.00	66.00, 94.00
	最小値, 最大値	44.00, 148.00	32.00, 176.00	40.00, 163.00
Day 28	度数	174	173	178
	平均値	92.64	83.47	80.55
	標準偏差	24.88	25.16	23.65
	標準誤差	1.89	1.91	1.77
	中央値	89.50	79.00	78.50
	25%点, 75%点	74.00, 112.00	66.00, 98.00	63.00, 94.00
	最小値, 最大値	42.00, 148.00	31.00, 176.00	41.00, 163.00
Day 35	度数	174	173	178
	平均値	92.93	82.80	79.73
	標準偏差	25.04	26.30	24.40
	標準誤差	1.90	2.00	1.83
	中央値	89.50	79.00	77.50
	25%点, 75%点	75.00, 112.00	64.00, 98.00	60.00, 93.00
	最小値, 最大値	40.00, 150.00	30.00, 176.00	36.00, 163.00
Day 42	度数	174	173	178
	平均値	93.38	81.84	78.60
	標準偏差	25.30	26.10	25.01
	標準誤差	1.92	1.98	1.87
	中央値	92.50	79.00	77.00
	25%点, 75%点	75.00, 112.00	64.00, 96.00	59.00, 94.00
	最小値, 最大値	37.00, 148.00	30.00, 176.00	36.00, 163.00

Source: CSR 表 14.2-1
LOCF: Last Observation Carried Forward

表 2.7.6.40-9 PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量の要約統計量（FAS 集団、LOCF）

		プラセボ (N=174)	アセナピン 5mg BID (N=173)	アセナピン 10mg BID (N=178)
Day 4	度数	173	172	178
	平均値	−1.16	−3.17	−3.67
	標準偏差	10.44	9.83	9.51
	標準誤差	0.79	0.75	0.71
	中央値	−1.00	−2.00	−3.00
	25%点, 75%点	−6.00, 3.00	−8.00, 0.00	−8.00, 1.00
	最小値, 最大値	−29.00, 49.00	−38.00, 40.00	−52.00, 30.00
Day 7	度数	174	173	178
	平均値	−2.03	−4.98	−5.81
	標準偏差	11.95	12.96	12.67
	標準誤差	0.91	0.99	0.95
	中央値	−2.00	−4.00	−6.00
	25%点, 75%点	−10.00, 4.00	−12.00, 1.00	−13.00, 1.00
	最小値, 最大値	−30.00, 33.00	−59.00, 40.00	−72.00, 25.00
Day 14	度数	174	173	178
	平均値	−2.30	−7.35	−8.42
	標準偏差	15.53	14.66	15.14
	標準誤差	1.18	1.11	1.13
	中央値	−2.00	−8.00	−8.00
	25%点, 75%点	−14.00, 8.00	−15.00, 0.00	−18.00, 0.00
	最小値, 最大値	−58.00, 37.00	−70.00, 40.00	−79.00, 26.00
Day 21	度数	174	173	178
	平均値	−2.03	−9.28	−10.58
	標準偏差	17.79	16.97	16.92
	標準誤差	1.35	1.29	1.27
	中央値	−1.00	−8.00	−10.50
	25%点, 75%点	−14.00, 9.00	−19.00, −1.00	−20.00, 0.00
	最小値, 最大値	−65.00, 61.00	−82.00, 44.00	−83.00, 25.00
Day 28	度数	174	173	178
	平均値	−1.86	−10.76	−12.28
	標準偏差	18.42	17.94	18.76
	標準誤差	1.40	1.36	1.41
	中央値	−1.00	−11.00	−11.00
	25%点, 75%点	−15.00, 10.00	−22.00, −1.00	−23.00, 0.00
	最小値, 最大値	−42.00, 61.00	−83.00, 44.00	−84.00, 25.00
Day 35	度数	174	173	178
	平均値	−1.58	−11.43	−13.10
	標準偏差	18.93	18.70	19.41
	標準誤差	1.43	1.42	1.45
	中央値	−1.00	−12.00	−12.00
	25%点, 75%点	−14.00, 12.00	−23.00, −1.00	−25.00, 0.00
	最小値, 最大値	−52.00, 61.00	−84.00, 44.00	−82.00, 26.00
Day 42	度数	174	173	178
	平均値	−1.13	−12.39	−14.23
	標準偏差	19.36	18.93	20.45
	標準誤差	1.47	1.44	1.53
	中央値	0.00	−13.00	−11.00
	25%点, 75%点	−16.00, 13.00	−24.00, −1.00	−26.00, −2.00
	最小値, 最大値	−61.00, 61.00	−84.00, 44.00	−80.00, 30.00

Source: CSR 表 11.4-2
LOCF: Last Observation Carried Forward

主要評価項目の補足的解析

PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を、MMRM（分散共分散構造：AR (1)）で継時的に解析した結果を表 2.7.6.40-10 及び図 2.7.6.40-1 に示した。

アセナピン 5 mg BID 群では Day 14 以降、またアセナピン 10 mg BID 群は Day 7 以降、それぞれベースライン時からの変化量がプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（MMRM、それぞれ $p < 0.05$）。

アセナピン 5 mg BID 群とプラセボ群の差（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は-7.76 ± 1.48、アセナピン 10 mg BID 群とプラセボ群の差-9.82 ± 1.49 であり、いずれも統計学的に有意な差を示した（MMRM、それぞれ $p < 0.05$）。

表 2.7.6.40-10 PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量の MMRM を用いた解析（FAS 集団）

		プラセボ	アセナピン 5mg BID	アセナピン 10mg BID	アセナピン 5mg BID − プラセボ	アセナピン 10mg BID − プラセボ
Day 7	最小二乗平均	−3.11	−6.24	−7.33	−3.13	−4.22
	標準誤差	1.23	1.24	1.21	1.70	1.70
	95%信頼区間	−5.53, −0.70	−8.67, −3.82	−9.71, −4.95	−6.47, 0.21	−7.55, −0.88
	検定（MMRM）				p=0.0664	p=0.0132
Day 14	最小二乗平均	−4.32	−9.19	−10.95	−4.87	−6.63
	標準誤差	1.25	1.24	1.23	1.72	1.72
	95%信頼区間	−6.78, −1.86	−11.63, −6.75	−13.36, −8.53	−8.25, −1.48	−10.01, −3.24
	検定（MMRM）				p=0.0049	p=0.0001
Day 21	最小二乗平均	−5.06	−11.89	−14.17	−6.83	−9.12
	標準誤差	1.30	1.26	1.26	1.77	1.78
	95%信頼区間	−7.61, −2.50	−14.36, −9.41	−16.64, −11.71	−10.31, −3.36	−12.60, −5.63
	検定（MMRM）				p=0.0001	p<0.0001
Day 28	最小二乗平均	−5.60	−14.30	−16.92	−8.70	−11.31
	標準誤差	1.37	1.29	1.29	1.84	1.85
	95%信頼区間	−8.30, −2.91	−16.83, −11.78	−19.44, −14.39	−12.31, −5.09	−14.94, −7.68
	検定（MMRM）				p<0.0001	p<0.0001
Day 35	最小二乗平均	−5.81	−15.65	−18.49	−9.83	−12.68
	標準誤差	1.44	1.32	1.32	1.91	1.92
	95%信頼区間	−8.64, −2.99	−18.23, −13.06	−21.09, −15.89	−13.58, −6.09	−16.45, −8.91
	検定（MMRM）				p<0.0001	p<0.0001
Day 42	最小二乗平均	−5.78	−17.49	−20.63	−11.70	−14.85
	標準誤差	1.50	1.34	1.36	1.97	1.99
	95%信頼区間	−8.72, −2.84	−20.12, −14.85	−23.29, −17.97	−15.57, −7.84	−18.75, −10.95
	検定（MMRM）				p<0.0001	p<0.0001

Source: CSR 表 11.4-3

MMRM：各評価時点での PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を反応変数、治療群・地域・評価時点・治療群と評価時点との交互作用を固定効果としたモデルを用いた。なお、分散共分散構造は AR(1)を用いた。

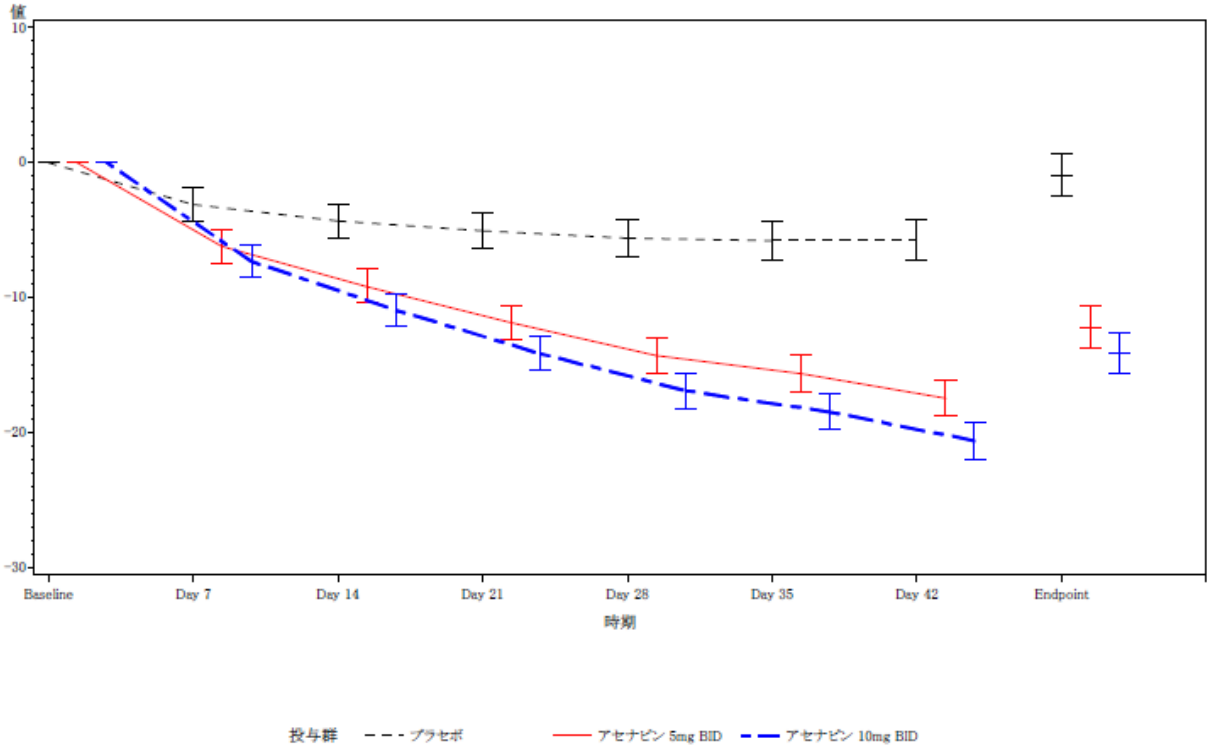


図 2.7.6.40-1 PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量の推移図（FAS 集団）

Source：CSR 図 11.4-1
折れ線は各評価時点（ベースライン、Day 7、Day 14、Day 21、Day 28、Day 35、Day 42）での MMRM による変化量の推定値を示し、最右側（Endpoint）は最終評価時点での ANCOVA による変化量の推定値を示す。それぞれのシンボルは最小二乗平均 ± 標準誤差を示す。

表 2.7.6.40-11 PANSS 合計スコアの MMRM を用いた解析（FAS 集団）

		最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	検定（MMRM）
各6時点のベースラインからの変化量の平均	アセナピン 5mg BID − プラセボ	−7.76	1.48	−10.67, −4.86	p<0.0001
	アセナピン 10mg BID − プラセボ	−9.82	1.49	−12.73, −6.90	p<0.0001

Source: CSR 表 11.4-4
各 6 時点; Day 7、Day 14、Day 21、Day 28、Day 35、Day 42
MMRM：各評価時点（ベースラインを含む）での PANSS 合計スコアを反応変数、治療群・地域・評価時点・治療群と評価時点との交互作用を固定効果としたモデルを用いた。なお、分散共分散構造は AR(1)を用いた。

2.7.6.40.3.3 副次評価項目

PANSS サブスケール；陽性症状尺度

PANSS サブスケール陽性症状尺度の最終評価時点でのベースラインからの変化量を表 2.7.6.40-12 に示した。また、PANSS サブスケール陽性症状尺度の各評価時点での要約統計量を表 2.7.6.40-13 に、ベースラインからの変化量の MMRM を用いた解析を表 2.7.6.40-14 に示した。

最終評価時点でのベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ群が -0.85 ± 0.49、アセナピン 5 mg BID 群が-4.31 ± 0.50、アセナピン 10 mg BID 群が-4.63 ± 0.49 を示し、いずれの用量のアセナピン投与群も、プラセボ群と比較して統計学的に有意な差を示した（ANCOVA、いずれも $p < 0.0001$）。

表 2.7.6.40-12 PANSS サブスケール陽性症状尺度の最終評価時点でのベースラインからの変化量（FAS 集団）

	プラセボ	アセナピン 5mg BID	アセナピン 10mg BID	アセナピン 5mg BID − プラセボ	アセナピン 10mg BID − プラセボ
最小二乗平均	−0.85	−4.31	−4.63	−3.47	−3.79
標準誤差	0.49	0.50	0.49	0.68	0.67
95%信頼区間	−1.82, 0.13	−5.29, −3.33	−5.59, −3.68	−4.80, −2.13	−5.11, −2.46
検定（ANCOVA）				p<0.0001	p<0.0001

Source: CSR 表 11.4-5

ANCOVA：PANSS サブスケール陽性症状尺度のベースラインからの変化量を反応変数、治療群及び地域を説明変数、ベースラインの値を共変量としたモデルを用いた。

表 2.7.6.40-13 PANSS サブスケール陽性症状尺度の各評価時点での要約統計量（FAS 集団、LOCF）

		プラセボ (N=174)	アセナピン 5mg BID (N=173)	アセナピン 10mg BID (N=178)
Baseline	度数	174	173	178
	平均値	23.99	24.07	23.85
	標準偏差	4.93	5.23	4.92
	標準誤差	0.37	0.40	0.37
	中央値	23.00	24.00	23.00
	25%点, 75%点	20.00, 27.00	20.00, 27.00	20.00, 27.00
	最小値, 最大値	15.00, 39.00	15.00, 45.00	15.00, 39.00
Day 4	度数	173	172	178
	平均値	23.46	22.93	22.44
	標準偏差	5.89	5.92	5.77
	標準誤差	0.45	0.45	0.43
	中央値	23.00	23.00	22.00
	25%点, 75%点	19.00, 27.00	19.00, 27.00	19.00, 26.00
	最小値, 最大値	8.00, 39.00	8.00, 45.00	8.00, 40.00
Day 7	度数	174	173	178
	平均値	23.07	22.18	21.87
	標準偏差	6.49	6.26	6.14
	標準誤差	0.49	0.48	0.46
	中央値	22.00	22.00	22.00
	25%点, 75%点	18.00, 28.00	17.00, 26.00	17.00, 26.00
	最小値, 最大値	8.00, 39.00	8.00, 45.00	10.00, 40.00
Day 14	度数	174	173	178
	平均値	22.71	21.40	20.85
	標準偏差	6.91	6.57	6.49
	標準誤差	0.52	0.50	0.49
	中央値	22.00	21.00	20.50
	25%点, 75%点	17.00, 28.00	16.00, 25.00	16.00, 24.00
	最小値, 最大値	9.00, 42.00	9.00, 45.00	9.00, 45.00
Day 21	度数	174	173	178
	平均値	22.88	20.76	20.12
	標準偏差	7.30	7.40	6.87
	標準誤差	0.55	0.56	0.51
	中央値	22.00	19.00	19.00
	25%点, 75%点	17.00, 28.00	15.00, 25.00	15.00, 24.00
	最小値, 最大値	9.00, 45.00	7.00, 45.00	7.00, 45.00

表 2.7.6.40-13 PANSS サブスケール陽性症状尺度の各評価時点での要約統計量（FAS 集団、LOCF）（続き）

		プラセボ (N=174)	アセナピン 5mg BID (N=173)	アセナピン 10mg BID (N=178)
Day 28	度数	174	173	178
	平均値	22.91	20.28	19.63
	標準偏差	7.63	7.42	7.11
	標準誤差	0.58	0.56	0.53
	中央値	23.00	19.00	19.00
	25%点, 75%点	17.00, 28.00	15.00, 25.00	14.00, 24.00
	最小値, 最大値	9.00, 45.00	7.00, 45.00	7.00, 45.00
Day 35	度数	174	173	178
	平均値	22.98	20.14	19.46
	標準偏差	7.46	7.73	7.31
	標準誤差	0.57	0.59	0.55
	中央値	23.00	18.00	19.00
	25%点, 75%点	17.00, 28.00	15.00, 25.00	14.00, 23.00
	最小値, 最大値	9.00, 45.00	7.00, 45.00	7.00, 45.00
Day 42	度数	174	173	178
	平均値	23.11	19.72	19.20
	標準偏差	7.64	7.60	7.57
	標準誤差	0.58	0.58	0.57
	中央値	23.00	18.00	18.00
	25%点, 75%点	17.00, 28.00	14.00, 24.00	14.00, 23.00
	最小値, 最大値	8.00, 45.00	7.00, 45.00	7.00, 45.00

Source: CSR 表 14.2-5
LOCF: Last Observation Carried Forward

表 2.7.6.40-14　PANSS サブスケール陽性症状尺度のベースラインからの変化量の MMRM を用いた解析（FAS 集団）

		プラセボ	アセナピン 5mg BID	アセナピン 10mg BID	アセナピン 5mg BID − プラセボ	アセナピン 10mg BID − プラセボ
Day 7	最小二乗平均	−1.33	−2.33	−2.46	−1.00	−1.12
	標準誤差	0.40	0.40	0.39	0.55	0.55
	95%信頼区間	−2.11, −0.55	−3.11, −1.55	−3.23, −1.69	−2.08, 0.08	−2.20, −0.05
	検定(MMRM)				p=0.0692	p=0.0403
Day 14	最小二乗平均	−2.04	−3.32	−3.85	−1.28	−1.82
	標準誤差	0.41	0.40	0.40	0.56	0.56
	95%信頼区間	−2.83, −1.24	−4.11, −2.53	−4.63, −3.07	−2.38, −0.19	−2.91, −0.72
	検定(MMRM)				p=0.0219	p=0.0012
Day 21	最小二乗平均	−2.29	−4.22	−4.96	−1.93	−2.67
	標準誤差	0.42	0.41	0.41	0.58	0.58
	95%信頼区間	−3.13, −1.46	−5.02, −3.42	−5.76, −4.16	−3.06, −0.80	−3.80, −1.53
	検定(MMRM)				p=0.0009	p<0.0001
Day 28	最小二乗平均	−2.55	−5.04	−5.77	−2.48	−3.22
	標準誤差	0.45	0.42	0.42	0.60	0.61
	95%信頼区間	−3.44, −1.67	−5.86, −4.22	−6.60, −4.95	−3.67, −1.30	−4.41, −2.03
	検定(MMRM)				p<0.0001	p<0.0001
Day 35	最小二乗平均	−2.66	−5.40	−6.15	−2.74	−3.49
	標準誤差	0.48	0.43	0.43	0.63	0.63
	95%信頼区間	−3.60, −1.73	−6.24, −4.56	−7.00, −5.30	−3.97, −1.51	−4.73, −2.25
	検定(MMRM)				p<0.0001	p<0.0001
Day 42	最小二乗平均	−2.70	−6.20	−6.69	−3.50	−3.99
	標準誤差	0.50	0.44	0.44	0.65	0.65
	95%信頼区間	−3.67, −1.73	−7.06, −5.34	−7.56, −5.82	−4.77, −2.22	−5.27, −2.70
	検定(MMRM)				p<0.0001	p<0.0001

Source: CSR 表 11.4-6
MMRM : 各評価時点での PANSS サブスケール陽性症状尺度のベースラインからの変化量を反応変数、治療群・地域・評価時点・治療群と評価時点との交互作用を固定効果としたモデルを用いた。なお、分散共分散構造は AR(1)を用いた。

PANSS サブスケール；陰性症状尺度

PANSS サブスケール陰性症状尺度の最終評価時点でのベースラインからの変化量を表 2.7.6.40-15 に示した。また、PANSS サブスケール陰性症状尺度の各評価時点での要約統計量を表 2.7.6.40-16 に、ベースラインからの変化量の MMRM を用いた解析を表 2.7.6.40-17 に示した。

最終評価時点でのベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ群が -0.24 ± 0.39、アセナピン 5 mg BID 群が-2.72 ± 0.40、アセナピン 10 mg BID 群が-3.27 ± 0.39 を示し、いずれの用量のアセナピン投与群も、プラセボ群と比較して統計学的に有意な差を示した（ANCOVA、いずれも $p < 0.0001$）。

表 2.7.6.40-15 PANSS サブスケール陰性症状尺度の最終評価時点でのベースラインからの変化量（FAS 集団）

	プラセボ	アセナピン 5mg BID	アセナピン 10mg BID	アセナピン 5mg BID − プラセボ	アセナピン 10mg BID − プラセボ
最小二乗平均	−0.24	−2.72	−3.27	−2.47	−3.03
標準誤差	0.39	0.40	0.39	0.54	0.54
95%信頼区間	−1.02, 0.53	−3.50, −1.93	−4.03, −2.51	−3.53, −1.41	−4.08, −1.97
検定（ANCOVA）				p<0.0001	p<0.0001

Source: CSR 表 11.4-7

ANCOVA：PANSS サブスケール陰性症状尺度のベースラインからの変化量を反応変数、治療群及び地域を説明変数、ベースラインの値を共変量としたモデルを用いた。

表 2.7.6.40-16 PANSS サブスケール陰性症状尺度の各評価時点での要約統計量（FAS 集団、LOCF）

		プラセボ (N=174)	アセナピン 5mg BID (N=173)	アセナピン 10mg BID (N=178)
Baseline	度数	174	173	178
	平均値	23.74	23.59	23.30
	標準偏差	6.36	5.91	6.28
	標準誤差	0.48	0.45	0.47
	中央値	24.00	23.00	23.00
	25%点, 75%点	19.00, 28.00	19.00, 27.00	18.00, 27.00
	最小値, 最大値	9.00, 39.00	10.00, 40.00	11.00, 40.00
Day 4	度数	173	171	178
	平均値	23.43	23.07	22.45
	標準偏差	6.50	6.56	6.21
	標準誤差	0.49	0.50	0.47
	中央値	24.00	23.00	22.00
	25%点, 75%点	18.00, 28.00	18.00, 28.00	18.00, 26.00
	最小値, 最大値	8.00, 40.00	9.00, 40.00	11.00, 40.00
Day 7	度数	174	172	178
	平均値	23.45	22.49	22.02
	標準偏差	6.58	6.64	6.45
	標準誤差	0.50	0.51	0.48
	中央値	24.00	22.00	21.50
	25%点, 75%点	18.00, 28.00	17.00, 26.50	18.00, 25.00
	最小値, 最大値	8.00, 40.00	7.00, 40.00	10.00, 43.00

表 2.7.6.40-16 PANSS サブスケール陰性症状尺度の各評価時点での要約統計量（FAS 集団、LOCF）（続き）

		プラセボ (N=174)	アセナピン 5mg BID (N=173)	アセナピン 10mg BID (N=178)
Day 14	度数	174	172	178
	平均値	23.59	21.93	21.43
	標準偏差	6.80	6.84	6.65
	標準誤差	0.52	0.52	0.50
	中央値	24.00	21.00	20.00
	25%点, 75%点	18.00, 28.00	16.50, 27.00	17.00, 25.00
	最小値, 最大値	8.00, 41.00	7.00, 40.00	9.00, 43.00
Day 21	度数	174	172	178
	平均値	23.55	21.56	20.98
	標準偏差	7.16	6.89	6.65
	標準誤差	0.54	0.53	0.50
	中央値	23.00	21.00	20.00
	25%点, 75%点	18.00, 28.00	16.00, 26.00	16.00, 25.00
	最小値, 最大値	9.00, 43.00	7.00, 45.00	9.00, 42.00
Day 28	度数	174	172	178
	平均値	23.40	21.27	20.48
	標準偏差	7.50	7.09	6.80
	標準誤差	0.57	0.54	0.51
	中央値	23.00	21.00	19.00
	25%点, 75%点	17.00, 28.00	16.00, 25.00	15.00, 24.00
	最小値, 最大値	9.00, 43.00	7.00, 45.00	9.00, 42.00
Day 35	度数	174	172	178
	平均値	23.36	21.04	20.36
	標準偏差	7.54	7.30	6.83
	標準誤差	0.57	0.56	0.51
	中央値	23.00	21.00	19.00
	25%点, 75%点	18.00, 28.00	16.00, 24.50	15.00, 25.00
	最小値, 最大値	9.00, 43.00	7.00, 45.00	8.00, 41.00
Day 42	度数	174	172	178
	平均値	23.47	20.89	20.06
	標準偏差	7.58	7.03	6.95
	標準誤差	0.57	0.54	0.52
	中央値	23.00	21.00	19.00
	25%点, 75%点	17.00, 28.00	16.00, 25.00	15.00, 25.00
	最小値, 最大値	8.00, 43.00	7.00, 45.00	9.00, 41.00

Source: CSR 表 14.2-10
LOCF: Last Observation Carried Forward

表 2.7.6.40-17 PANSS サブスケール陰性症状尺度のベースラインからの変化量の MMRM を用いた解析（FAS 集団）

		プラセボ	アセナピン 5mg BID	アセナピン 10mg BID	アセナピン 5mg BID – プラセボ	アセナピン 10mg BID – プラセボ
Day 7	最小二乗平均	−0.43	−1.29	−1.58	−0.86	−1.15
	標準誤差	0.34	0.34	0.33	0.47	0.47
	95%信頼区間	−1.09, 0.24	−1.96, −0.63	−2.23, −0.92	−1.79, 0.06	−2.07, −0.23
	検定（MMRM）				p=0.0658	p=0.0142
Day 14	最小二乗平均	−0.58	−1.98	−2.41	−1.40	−1.83
	標準誤差	0.35	0.34	0.34	0.48	0.48
	95%信頼区間	−1.26, 0.10	−2.66, −1.31	−3.07, −1.74	−2.34, −0.47	−2.76, −0.89
	検定（MMRM）				p=0.0033	p=0.0001
Day 21	最小二乗平均	−0.82	−2.49	−3.06	−1.67	−2.24
	標準誤差	0.36	0.35	0.35	0.49	0.49
	95%信頼区間	−1.53, −0.11	−3.17, −1.81	−3.75, −2.38	−2.63, −0.71	−3.21, −1.28
	検定（MMRM）				p=0.0007	p<0.0001
Day 28	最小二乗平均	−1.30	−2.97	−3.86	−1.67	−2.56
	標準誤差	0.38	0.36	0.36	0.51	0.51
	95%信頼区間	−2.05, −0.54	−3.67, −2.27	−4.56, −3.16	−2.68, −0.67	−3.57, −1.55
	検定（MMRM）				p=0.0011	p<0.0001
Day 35	最小二乗平均	−1.57	−3.38	−4.11	−1.80	−2.53
	標準誤差	0.40	0.37	0.37	0.53	0.54
	95%信頼区間	−2.37, −0.78	−4.09, −2.66	−4.83, −3.39	−2.85, −0.76	−3.59, −1.48
	検定（MMRM）				p=0.0007	p<0.0001
Day 42	最小二乗平均	−1.55	−3.67	−4.66	−2.12	−3.11
	標準誤差	0.42	0.37	0.38	0.55	0.55
	95%信頼区間	−2.37, −0.72	−4.40, −2.94	−5.40, −3.92	−3.20, −1.04	−4.20, −2.02
	検定（MMRM）				p=0.0001	p<0.0001

Source: CSR 表 11.4-8

MMRM：各評価時点での PANSS サブスケール陰性症状尺度のベースラインからの変化量を反応変数、治療群・地域・評価時点・治療群と評価時点との交互作用を固定効果としたモデルを用いた。なお、分散共分散構造は AR(1)を用いた。

PANSS サブスケール；総合精神病理尺度

PANSS サブスケール総合精神病理尺度の最終評価時点でのベースラインからの変化量を表 2.7.6.40-18 に示した。また、PANSS サブスケール総合精神病理尺度の各評価時点での要約統計量を表 2.7.6.40-19 に、ベースラインからの変化量の MMRM を用いた解析を表 2.7.6.40-20 に示した。

最終評価時点でのベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ群が 0.19 ± 0.78、アセナピン 5 mg BID 群が-5.26 ± 0.79、アセナピン 10 mg BID 群が-6.34 ± 0.77 を示し、いずれの用量のアセナピン投与群も、プラセボ群と比較して統計学的に有意な差を示した（ANCOVA、いずれも $p < 0.0001$）。

表 2.7.6.40-18 PANSS サブスケール総合精神病理尺度の最終評価時点でのベースラインからの変化量（FAS 集団）

	プラセボ	アセナピン 5mg BID	アセナピン 10mg BID	アセナピン 5mg BID – プラセボ	アセナピン 10mg BID – プラセボ
最小二乗平均	0.19	−5.26	−6.34	−5.46	−6.53
標準誤差	0.78	0.79	0.77	1.07	1.06
95%信頼区間	−1.34, 1.72	−6.81, −3.72	−7.84, −4.83	−7.56, −3.35	−8.62, −4.44
検定（ANCOVA）				p<0.0001	p<0.0001

Source: CSR 表 11.4-9

ANCOVA：PANSS サブスケール総合精神病理尺度のベースラインからの変化量を反応変数、治療群及び地域を説明変数、ベースラインの値を共変量としたモデルを用いた。

表 2.7.6.40-19 PANSS サブスケール総合精神病理尺度の各評価時点での要約統計量（FAS 集団、LOCF）

		プラセボ (N=174)	アセナピン 5mg BID (N=173)	アセナピン 10mg BID (N=178)
Baseline	度数	174	173	178
	平均値	46.78	46.57	45.67
	標準偏差	9.79	10.37	9.62
	標準誤差	0.74	0.79	0.72
	中央値	46.00	46.00	46.00
	25%点, 75%点	39.00, 52.00	39.00, 52.00	38.00, 52.00
	最小値, 最大値	30.00, 82.00	25.00, 80.00	28.00, 76.00
Day 4	度数	173	172	178
	平均値	46.49	45.13	44.26
	標準偏差	10.56	11.17	10.11
	標準誤差	0.80	0.85	0.76
	中央値	46.00	45.00	43.50
	25%点, 75%点	38.00, 53.00	37.50, 52.00	36.00, 50.00
	最小値, 最大値	29.00, 77.00	24.00, 80.00	26.00, 77.00
Day 7	度数	174	173	178
	平均値	45.96	44.53	43.12
	標準偏差	10.71	11.51	10.95
	標準誤差	0.81	0.88	0.82
	中央値	46.00	43.00	42.00
	25%点, 75%点	37.00, 52.00	36.00, 51.00	35.00, 49.00
	最小値, 最大値	23.00, 77.00	20.00, 79.00	25.00, 80.00
Day 14	度数	174	173	178
	平均値	45.90	43.50	42.13
	標準偏差	11.66	11.87	11.49
	標準誤差	0.88	0.90	0.86
	中央値	45.00	42.00	41.50
	25%点, 75%点	36.00, 53.00	36.00, 50.00	34.00, 48.00
	最小値, 最大値	23.00, 77.00	18.00, 79.00	20.00, 80.00
Day 21	度数	174	173	178
	平均値	46.05	42.58	41.14
	標準偏差	12.18	12.78	11.69
	標準誤差	0.92	0.97	0.88
	中央値	45.00	41.00	40.50
	25%点, 75%点	36.00, 55.00	34.00, 49.00	32.00, 47.00
	最小値, 最大値	21.00, 77.00	18.00, 87.00	20.00, 80.00
Day 28	度数	174	173	178
	平均値	46.34	41.86	40.44
	標準偏差	12.72	12.88	12.10
	標準誤差	0.96	0.98	0.91
	中央値	45.00	40.00	39.00
	25%点, 75%点	37.00, 55.00	33.00, 48.00	31.00, 48.00
	最小値, 最大値	19.00, 77.00	17.00, 87.00	20.00, 80.00

表 2.7.6.40-19 PANSS サブスケール総合精神病理尺度の各評価時点での要約統計量（FAS 集団、LOCF）（続き）

		プラセボ (N=174)	アセナピン 5mg BID (N=173)	アセナピン 10mg BID (N=178)
Day 35	度数	174	173	178
	平均値	46.59	41.57	39.91
	標準偏差	12.95	13.44	12.57
	標準誤差	0.98	1.02	0.94
	中央値	45.00	39.00	38.00
	25%点, 75%点	37.00, 56.00	32.00, 49.00	31.00, 46.00
	最小値, 最大値	20.00, 85.00	16.00, 87.00	18.00, 80.00
Day 42	度数	174	173	178
	平均値	46.80	41.18	39.34
	標準偏差	13.02	13.49	12.71
	標準誤差	0.99	1.03	0.95
	中央値	46.00	40.00	38.00
	25%点, 75%点	37.00, 56.00	32.00, 49.00	30.00, 46.00
	最小値, 最大値	21.00, 79.00	16.00, 87.00	18.00, 82.00

Source: CSR 表 14.2-15
LOCF: Last Observation Carried Forward

表 2.7.6.40-20 PANSS サブスケール総合精神病理尺度のベースラインからの変化量の MMRM を用いた解析（FAS 集団）

		プラセボ	アセナピン 5mg BID	アセナピン 10mg BID	アセナピン 5mg BID − プラセボ	アセナピン 10mg BID − プラセボ
Day 7	最小二乗平均	−1.29	−2.61	−3.34	−1.32	−2.05
	標準誤差	0.64	0.64	0.63	0.88	0.88
	95%信頼区間	−2.54, −0.04	−3.86, −1.35	−4.58, −2.11	−3.05, 0.41	−3.78, −0.33
	検定(MMRM)				p=0.1360	p=0.0199
Day 14	最小二乗平均	−1.70	−3.90	−4.77	−2.21	−3.07
	標準誤差	0.65	0.64	0.64	0.89	0.89
	95%信頼区間	−2.97, −0.42	−5.17, −2.64	−6.02, −3.52	−3.96, −0.45	−4.83, −1.32
	検定(MMRM)				p=0.0138	p=0.0006
Day 21	最小二乗平均	−2.00	−5.22	−6.26	−3.23	−4.27
	標準誤差	0.68	0.65	0.65	0.92	0.92
	95%信頼区間	−3.32, −0.67	−6.51, −3.94	−7.54, −4.98	−5.03, −1.42	−6.08, −2.46
	検定(MMRM)				p=0.0005	p<0.0001
Day 28	最小二乗平均	−1.93	−6.41	−7.43	−4.49	−5.51
	標準誤差	0.72	0.67	0.67	0.96	0.96
	95%信頼区間	−3.33, −0.52	−7.72, −5.10	−8.75, −6.12	−6.37, −2.60	−7.40, −3.62
	検定(MMRM)				p<0.0001	p<0.0001
Day 35	最小二乗平均	−1.86	−7.04	−8.41	−5.19	−6.55
	標準誤差	0.75	0.68	0.69	1.00	1.00
	95%信頼区間	−3.33, −0.38	−8.38, −5.70	−9.76, −7.06	−7.14, −3.23	−8.52, −4.59
	検定(MMRM)				p<0.0001	p<0.0001
Day 42	最小二乗平均	−1.90	−7.85	−9.49	−5.96	−7.59
	標準誤差	0.78	0.70	0.71	1.03	1.04
	95%信頼区間	−3.44, −0.36	−9.23, −6.48	−10.88, −8.11	−7.97, −3.94	−9.63, −5.56
	検定(MMRM)				p<0.0001	p<0.0001

Source: CSR 表 11.4-10
MMRM：各評価時点での PANSS サブスケール総合精神病理尺度のベースラインからの変化量を反応変数、治療群・地域・評価時点・治療群と評価時点との交互作用を固定効果としたモデルを用いた。なお、分散共分散構造は AR(1)を用いた。

PANSS Marder 陽性症状因子

PANSS Marder 陽性症状因子の最終評価時点でのベースラインからの変化量を表 2.7.6.40-21 に示した。また、PANSS Marder 陽性症状因子の各評価時点での要約統計量を表 2.7.6.40-22 に、ベースラインからの変化量の MMRM を用いた解析を表 2.7.6.40-23 に示した。

最終評価時点でのベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ群が -1.37 ± 0.49、アセナピン 5 mg BID 群が-4.78 ± 0.49、アセナピン 10 mg BID 群が-5.03 ± 0.48 を示し、いずれの用量のアセナピン投与群も、プラセボ群と比較して統計学的に有意な差を示した（ANCOVA、いずれも $p < 0.0001$）。

表 2.7.6.40-21 PANSS Marder 陽性症状因子の最終評価時点でのベースラインからの変化量（FAS 集団）

	プラセボ	アセナピン 5mg BID	アセナピン 10mg BID	アセナピン 5mg BID – プラセボ	アセナピン 10mg BID – プラセボ
最小二乗平均	−1.37	−4.78	−5.03	−3.41	−3.66
標準誤差	0.49	0.49	0.48	0.67	0.67
95%信頼区間	−2.33, −0.41	−5.75, −3.81	−5.98, −4.09	−4.72, −2.09	−4.97, −2.35
検定（ANCOVA）				p<0.0001	p<0.0001

Source: CSR 表 11.4-11

ANCOVA：PANSS Marder 陽性症状因子のベースラインからの変化量を反応変数、治療群及び地域を説明変数、ベースラインの値を共変量としたモデルを用いた。

表 2.7.6.40-22 PANSS Marder 陽性症状因子の各評価時点での要約統計量（FAS 集団、LOCF）

		プラセボ (N=174)	アセナピン 5mg BID (N=173)	アセナピン 10mg BID (N=178)
Baseline	度数	174	173	178
	平均値	28.53	28.93	28.49
	標準偏差	4.98	5.68	5.37
	標準誤差	0.38	0.43	0.40
	中央値	28.00	28.00	28.00
	25%点, 75%点	25.00, 32.00	24.00, 33.00	25.00, 31.00
	最小値, 最大値	17.00, 44.00	19.00, 47.00	18.00, 47.00
Day 4	度数	173	172	178
	平均値	27.86	27.71	27.02
	標準偏差	5.68	6.48	6.14
	標準誤差	0.43	0.49	0.46
	中央値	27.00	27.00	26.50
	25%点, 75%点	24.00, 32.00	23.00, 32.00	23.00, 31.00
	最小値, 最大値	17.00, 44.00	15.00, 47.00	11.00, 47.00
Day 7	度数	174	173	178
	平均値	27.39	26.97	26.26
	標準偏差	6.11	6.87	6.49
	標準誤差	0.46	0.52	0.49
	中央値	26.00	26.00	26.00
	25%点, 75%点	23.00, 31.00	22.00, 31.00	22.00, 29.00
	最小値, 最大値	16.00, 43.00	15.00, 47.00	13.00, 49.00

表 2.7.6.40-22 PANSS Marder 陽性症状因子の各評価時点での要約統計量（FAS 集団、LOCF）（続き）

		プラセボ (N=174)	アセナピン 5mg BID (N=173)	アセナピン 10mg BID (N=178)
Day 14	度数	174	173	178
	平均値	26.99	26.12	25.36
	標準偏差	6.75	7.07	6.96
	標準誤差	0.51	0.54	0.52
	中央値	26.00	25.00	25.00
	25%点, 75%点	22.00, 32.00	21.00, 31.00	20.00, 29.00
	最小値, 最大値	14.00, 43.00	10.00, 47.00	12.00, 51.00
Day 21	度数	174	173	178
	平均値	27.05	25.38	24.59
	標準偏差	7.09	7.85	7.32
	標準誤差	0.54	0.60	0.55
	中央値	26.00	24.00	24.00
	25%点, 75%点	22.00, 32.00	20.00, 31.00	19.00, 28.00
	最小値, 最大値	14.00, 46.00	8.00, 49.00	9.00, 51.00
Day 28	度数	174	173	178
	平均値	26.95	24.79	23.98
	標準偏差	7.38	7.75	7.66
	標準誤差	0.56	0.59	0.57
	中央値	26.50	24.00	24.00
	25%点, 75%点	22.00, 32.00	19.00, 29.00	18.00, 28.00
	最小値, 最大値	12.00, 46.00	8.00, 49.00	9.00, 51.00
Day 35	度数	174	173	178
	平均値	27.07	24.51	23.78
	標準偏差	7.25	8.09	7.96
	標準誤差	0.55	0.61	0.60
	中央値	26.50	23.00	23.50
	25%点, 75%点	22.00, 33.00	18.00, 29.00	18.00, 28.00
	最小値, 最大値	12.00, 46.00	8.00, 49.00	9.00, 51.00
Day 42	度数	174	173	178
	平均値	27.14	24.08	23.42
	標準偏差	7.40	8.06	8.23
	標準誤差	0.56	0.61	0.62
	中央値	27.00	23.00	23.00
	25%点, 75%点	21.00, 33.00	18.00, 29.00	17.00, 28.00
	最小値, 最大値	9.00, 46.00	8.00, 49.00	9.00, 51.00

Source: CSR 表 14.2-20
LOCF: Last Observation Carried Forward

表 2.7.6.40-23 PANSS Marder 陽性症状因子のベースラインからの変化量の MMRM を用いた解析（FAS 集団）

		プラセボ	アセナピン 5mg BID	アセナピン 10mg BID	アセナピン 5mg BID – プラセボ	アセナピン 10mg BID – プラセボ
Day 7	最小二乗平均	−1.59	−2.24	−2.71	−0.65	−1.12
	標準誤差	0.39	0.40	0.39	0.55	0.54
	95%信頼区間	−2.36, −0.82	−3.02, −1.46	−3.48, −1.95	−1.72, 0.42	−2.19, −0.05
	検定(MMRM)				p=0.2333	p=0.0396
Day 14	最小二乗平均	−2.30	−3.31	−3.98	−1.01	−1.68
	標準誤差	0.40	0.40	0.40	0.55	0.55
	95%信頼区間	−3.09, −1.51	−4.10, −2.53	−4.75, −3.20	−2.10, 0.08	−2.77, −0.59
	検定(MMRM)				p=0.0680	p=0.0026
Day 21	最小二乗平均	−2.70	−4.32	−5.13	−1.62	−2.43
	標準誤差	0.42	0.41	0.40	0.57	0.57
	95%信頼区間	−3.52, −1.87	−5.12, −3.53	−5.93, −4.34	−2.75, −0.50	−3.56, −1.31
	検定(MMRM)				p=0.0046	p<0.0001
Day 28	最小二乗平均	−3.13	−5.26	−6.11	−2.13	−2.99
	標準誤差	0.45	0.42	0.42	0.60	0.60
	95%信頼区間	−4.00, −2.25	−6.07, −4.44	−6.93, −5.29	−3.30, −0.96	−4.16, −1.81
	検定(MMRM)				p=0.0004	p<0.0001
Day 35	最小二乗平均	−3.08	−5.79	−6.55	−2.71	−3.48
	標準誤差	0.47	0.43	0.43	0.62	0.62
	95%信頼区間	−4.00, −2.15	−6.62, −4.95	−7.39, −5.71	−3.93, −1.49	−4.70, −2.25
	検定(MMRM)				p<0.0001	p<0.0001
Day 42	最小二乗平均	−3.21	−6.57	−7.25	−3.36	−4.04
	標準誤差	0.49	0.43	0.44	0.64	0.65
	95%信頼区間	−4.17, −2.25	−7.43, −5.72	−8.11, −6.38	−4.62, −2.11	−5.31, −2.77
	検定(MMRM)				p<0.0001	p<0.0001

Source: CSR 表 11.4-12

MMRM：各評価時点での PANSS Marder 陽性症状因子のベースラインからの変化量を反応変数、治療群・地域・評価時点・治療群と評価時点との交互作用を固定効果としたモデルを用いた。なお、分散共分散構造は AR(1)を用いた。

PANSS Marder 陰性症状因子

PANSS Marder 陰性症状因子の最終評価時点でのベースラインからの変化量を表 2.7.6.40-24 に示した。また、PANSS Marder 陰性症状因子の各評価時点での要約統計量を表 2.7.6.40-25 に、ベースラインからの変化量の MMRM を用いた解析を表 2.7.6.40-26 に示した。

最終評価時点でのベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ群が -0.41 ± 0.41、アセナピン 5 mg BID 群が-2.77 ± 0.41、アセナピン 10 mg BID 群が-3.35 ± 0.40 を示し、いずれの用量のアセナピン投与群も、プラセボ群と比較して統計学的に有意な差を示した（ANCOVA、いずれも $p < 0.0001$）。

表 2.7.6.40-24 PANSS Marder 陰性症状因子の最終評価時点でのベースラインからの変化量（FAS 集団）

	プラセボ	アセナピン 5mg BID	アセナピン 10mg BID	アセナピン 5mg BID – プラセボ	アセナピン 10mg BID – プラセボ
最小二乗平均	−0.41	−2.77	−3.35	−2.36	−2.94
標準誤差	0.41	0.41	0.40	0.56	0.56
95%信頼区間	−1.21, 0.40	−3.58, −1.96	−4.14, −2.55	−3.47, −1.26	−4.03, −1.84
検定(ANCOVA)				p<0.0001	p<0.0001

Source: CSR 表 11.4-13

ANCOVA：PANSS Marder 陰性症状因子のベースラインからの変化量を反応変数、治療群及び地域を説明変数、ベースラインの値を共変量としたモデルを用いた。

表 2.7.6.40-25 PANSS Marder 陰性症状因子の各評価時点での要約統計量（FAS 集団、LOCF）

		プラセボ (N=174)	アセナピン 5mg BID (N=173)	アセナピン 10mg BID (N=178)
Baseline	度数	174	173	178
	平均値	22.89	22.90	22.42
	標準偏差	6.67	6.22	6.77
	標準誤差	0.51	0.47	0.51
	中央値	23.00	22.00	22.00
	25%点, 75%点	18.00, 28.00	18.00, 27.00	17.00, 27.00
	最小値, 最大値	7.00, 40.00	10.00, 39.00	7.00, 41.00
Day 4	度数	173	172	178
	平均値	22.38	22.40	21.44
	標準偏差	6.63	6.91	6.61
	標準誤差	0.50	0.53	0.50
	中央値	23.00	21.50	20.00
	25%点, 75%点	16.00, 27.00	17.00, 27.50	17.00, 26.00
	最小値, 最大値	7.00, 40.00	9.00, 43.00	7.00, 38.00
Day 7	度数	174	173	178
	平均値	22.39	21.74	20.99
	標準偏差	6.71	6.79	6.83
	標準誤差	0.51	0.52	0.51
	中央値	23.00	21.00	21.00
	25%点, 75%点	17.00, 27.00	16.00, 27.00	16.00, 25.00
	最小値, 最大値	7.00, 41.00	7.00, 40.00	7.00, 43.00
Day 14	度数	174	173	178
	平均値	22.41	21.21	20.31
	標準偏差	6.96	7.16	6.86
	標準誤差	0.53	0.54	0.51
	中央値	22.00	21.00	19.00
	25%点, 75%点	16.00, 27.00	16.00, 26.00	15.00, 25.00
	最小値, 最大値	7.00, 40.00	7.00, 40.00	7.00, 43.00
Day 21	度数	174	173	178
	平均値	22.41	20.82	20.05
	標準偏差	7.30	7.16	6.81
	標準誤差	0.55	0.54	0.51
	中央値	22.00	21.00	19.50
	25%点, 75%点	16.00, 28.00	15.00, 26.00	15.00, 24.00
	最小値, 最大値	7.00, 41.00	7.00, 43.00	7.00, 41.00
Day 28	度数	174	173	178
	平均値	22.32	20.46	19.63
	標準偏差	7.63	7.32	6.90
	標準誤差	0.58	0.56	0.52
	中央値	21.50	20.00	19.00
	25%点, 75%点	16.00, 28.00	15.00, 25.00	14.00, 23.00
	最小値, 最大値	7.00, 41.00	7.00, 43.00	7.00, 40.00

表 2.7.6.40-25 PANSS Marder 陰性症状因子の各評価時点での要約統計量（FAS 集団、LOCF）（続き）

		プラセボ (N=174)	アセナピン 5mg BID (N=173)	アセナピン 10mg BID (N=178)
Day 35	度数	174	173	178
	平均値	22.36	20.25	19.49
	標準偏差	7.69	7.53	6.97
	標準誤差	0.58	0.57	0.52
	中央値	22.00	20.00	18.00
	25%点, 75%点	16.00, 28.00	15.00, 25.00	14.00, 24.00
	最小値, 最大値	7.00, 41.00	7.00, 43.00	7.00, 38.00
Day 42	度数	174	173	178
	平均値	22.44	20.09	19.13
	標準偏差	7.67	7.28	7.00
	標準誤差	0.58	0.55	0.52
	中央値	22.00	20.00	18.00
	25%点, 75%点	16.00, 28.00	14.00, 25.00	14.00, 23.00
	最小値, 最大値	7.00, 41.00	7.00, 43.00	7.00, 38.00

Source: CSR 表 14.2-25
LOCF: Last Observation Carried Forward

表 2.7.6.40-26 PANSS Marder 陰性症状因子のベースラインからの変化量の MMRM を用いた解析（FAS 集団）

		プラセボ	アセナピン 5mg BID	アセナピン 10mg BID	アセナピン 5mg BID − プラセボ	アセナピン 10mg BID − プラセボ
Day 7	最小二乗平均	−0.63	−1.42	−1.78	−0.79	−1.15
	標準誤差	0.35	0.36	0.35	0.49	0.49
	95%信頼区間	−1.32, 0.07	−2.12, −0.72	−2.46, −1.09	−1.75, 0.17	−2.11, −0.19
	検定(MMRM)				p=0.1059	p=0.0187
Day 14	最小二乗平均	−0.91	−2.06	−2.69	−1.14	−1.77
	標準誤差	0.36	0.36	0.35	0.50	0.50
	95%信頼区間	−1.62, −0.20	−2.76, −1.35	−3.38, −1.99	−2.12, −0.17	−2.75, −0.80
	検定(MMRM)				p=0.0215	p=0.0004
Day 21	最小二乗平均	−1.07	−2.60	−3.08	−1.52	−2.01
	標準誤差	0.38	0.36	0.36	0.51	0.51
	95%信頼区間	−1.81, −0.33	−3.31, −1.88	−3.79, −2.37	−2.53, −0.52	−3.02, −1.00
	検定(MMRM)				p=0.0030	p<0.0001
Day 28	最小二乗平均	−1.43	−3.15	−3.76	−1.72	−2.33
	標準誤差	0.40	0.37	0.37	0.53	0.54
	95%信頼区間	−2.21, −0.65	−3.88, −2.42	−4.49, −3.03	−2.76, −0.67	−3.38, −1.28
	検定(MMRM)				p=0.0013	p<0.0001
Day 35	最小二乗平均	−1.56	−3.52	−4.03	−1.96	−2.47
	標準誤差	0.42	0.38	0.38	0.55	0.56
	95%信頼区間	−2.38, −0.74	−4.27, −2.77	−4.79, −3.28	−3.05, −0.87	−3.57, −1.38
	検定(MMRM)				p=0.0004	p<0.0001
Day 42	最小二乗平均	−1.57	−3.81	−4.70	−2.24	−3.12
	標準誤差	0.44	0.39	0.39	0.57	0.58
	95%信頼区間	−2.43, −0.72	−4.57, −3.05	−5.47, −3.92	−3.36, −1.11	−4.25, −1.99
	検定(MMRM)				p<0.0001	p<0.0001

Source: CSR 表 11.4-14
MMRM：各評価時点での PANSS Marder 陰性症状因子のベースラインからの変化量を反応変数、治療群・地域・評価時点・治療群と評価時点との交互作用を固定効果としたモデルを用いた。なお、分散共分散構造は AR(1)を用いた。

PANSS Marder 思考解体因子

PANSS Marder 思考解体因子の最終評価時点でのベースラインからの変化量を表 2.7.6.40-27 に示した。また、PANSS Marder 思考解体因子の各評価時点での要約統計量を表 2.7.6.40-28 に、ベースラインからの変化量の MMRM を用いた解析を表 2.7.6.40-29 に示した。

最終評価時点でのベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ群が 0.24 ± 0.38、アセナピン 5 mg BID 群が-2.48 ± 0.38、アセナピン 10 mg BID 群が-2.85 ± 0.37 を示し、いずれの用量のアセナピン投与群も、プラセボ群と比較して統計学的に有意な差を示した（ANCOVA、いずれも $p < 0.0001$）。

表 2.7.6.40-27 PANSS Marder 思考解体因子の最終評価時点でのベースラインからの変化量（FAS 集団）

	プラセボ	アセナピン 5mg BID	アセナピン 10mg BID	アセナピン 5mg BID － プラセボ	アセナピン 10mg BID － プラセボ
最小二乗平均	0.24	−2.48	−2.85	−2.72	−3.08
標準誤差	0.38	0.38	0.37	0.52	0.51
95%信頼区間	−0.50, 0.97	−3.23, −1.73	−3.57, −2.12	−3.73, −1.70	−4.09, −2.08
検定（ANCOVA）				p<0.0001	p<0.0001

Source: CSR 表 11.4-15

ANCOVA：PANSS Marder 思考解体因子のベースラインからの変化量を反応変数、治療群及び地域を説明変数、ベースラインの値を共変量としたモデルを用いた。

表 2.7.6.40-28 PANSS Marder 思考解体因子の各評価時点での要約統計量（FAS 集団、LOCF）

		プラセボ (N=174)	アセナピン 5mg BID (N=173)	アセナピン 10mg BID (N=178)
Baseline	度数	174	173	178
	平均値	21.53	21.49	21.18
	標準偏差	5.52	5.53	5.35
	標準誤差	0.42	0.42	0.40
	中央値	21.00	21.00	21.00
	25%点, 75%点	18.00, 25.00	18.00, 24.00	17.00, 24.00
	最小値, 最大値	10.00, 43.00	7.00, 37.00	9.00, 38.00
Day 4	度数	173	171	178
	平均値	21.64	20.81	20.67
	標準偏差	5.85	5.68	5.45
	標準誤差	0.44	0.43	0.41
	中央値	21.00	20.00	20.00
	25%点, 75%点	17.00, 25.00	17.00, 24.00	17.00, 24.00
	最小値, 最大値	10.00, 43.00	7.00, 38.00	9.00, 38.00
Day 7	度数	174	172	178
	平均値	21.44	20.47	20.22
	標準偏差	5.97	5.85	5.84
	標準誤差	0.45	0.45	0.44
	中央値	21.00	20.00	19.00
	25%点, 75%点	17.00, 25.00	16.00, 23.50	16.00, 24.00
	最小値, 最大値	10.00, 43.00	7.00, 35.00	9.00, 44.00

表 2.7.6.40-28 PANSS Marder 思考解体因子の各評価時点での要約統計量（FAS 集団、LOCF）
（続き）

		プラセボ (N=174)	アセナピン 5mg BID (N=173)	アセナピン 10mg BID (N=178)
Day 14	度数	174	172	178
	平均値	21.48	20.10	19.84
	標準偏差	6.37	5.97	6.07
	標準誤差	0.48	0.45	0.45
	中央値	21.00	19.00	19.00
	25%点, 75%点	17.00, 26.00	16.00, 24.00	16.00, 24.00
	最小値, 最大値	10.00, 46.00	8.00, 35.00	9.00, 45.00
Day 21	度数	174	172	178
	平均値	21.50	19.70	19.19
	標準偏差	6.74	6.57	6.22
	標準誤差	0.51	0.50	0.47
	中央値	21.00	19.00	18.00
	25%点, 75%点	17.00, 26.00	15.00, 23.00	15.00, 24.00
	最小値, 最大値	9.00, 46.00	7.00, 43.00	8.00, 39.00
Day 28	度数	174	172	178
	平均値	21.64	19.40	18.89
	標準偏差	7.01	6.62	6.35
	標準誤差	0.53	0.50	0.48
	中央値	21.00	18.00	18.00
	25%点, 75%点	17.00, 26.00	15.00, 22.50	15.00, 23.00
	最小値, 最大値	8.00, 46.00	7.00, 43.00	8.00, 39.00
Day 35	度数	174	172	178
	平均値	21.66	19.17	18.62
	標準偏差	7.20	6.93	6.34
	標準誤差	0.55	0.53	0.48
	中央値	21.00	18.00	17.00
	25%点, 75%点	17.00, 26.00	15.00, 22.00	15.00, 22.00
	最小値, 最大値	8.00, 46.00	7.00, 43.00	8.00, 39.00
Day 42	度数	174	172	178
	平均値	21.76	19.02	18.36
	標準偏差	7.17	6.74	6.39
	標準誤差	0.54	0.51	0.48
	中央値	21.00	18.00	17.00
	25%点, 75%点	17.00, 26.00	15.00, 22.00	14.00, 22.00
	最小値, 最大値	8.00, 46.00	7.00, 43.00	7.00, 39.00

Source: CSR 表 14.2-30
LOCF: Last Observation Carried Forward

表 2.7.6.40-29 PANSS Marder 思考解体因子のベースラインからの変化量の MMRM を用いた解析（FAS 集団）

		プラセボ	アセナピン 5mg BID	アセナピン 10mg BID	アセナピン 5mg BID − プラセボ	アセナピン 10mg BID − プラセボ
Day 7	最小二乗平均	−0.25	−1.23	−1.31	−0.99	−1.06
	標準誤差	0.32	0.32	0.31	0.44	0.44
	95%信頼区間	−0.87, 0.38	−1.86, −0.61	−1.92, −0.69	−1.85, −0.13	−1.92, −0.20
	検定（MMRM）				p=0.0245	p=0.0152
Day 14	最小二乗平均	−0.33	−1.70	−1.85	−1.37	−1.52
	標準誤差	0.32	0.32	0.32	0.44	0.44
	95%信頼区間	−0.96, 0.30	−2.33, −1.07	−2.47, −1.23	−2.24, −0.50	−2.39, −0.65
	検定（MMRM）				p=0.0021	p=0.0006
Day 21	最小二乗平均	−0.51	−2.28	−2.80	−1.77	−2.29
	標準誤差	0.34	0.32	0.32	0.46	0.46
	95%信頼区間	−1.17, 0.15	−2.91, −1.64	−3.43, −2.16	−2.66, −0.87	−3.19, −1.39
	検定（MMRM）				p=0.0001	p<0.0001
Day 28	最小二乗平均	−0.49	−2.77	−3.29	−2.28	−2.81
	標準誤差	0.35	0.33	0.33	0.47	0.48
	95%信頼区間	−1.18, 0.21	−3.42, −2.12	−3.94, −2.64	−3.22, −1.35	−3.74, −1.87
	検定（MMRM）				p<0.0001	p<0.0001
Day 35	最小二乗平均	−0.67	−3.19	−3.78	−2.52	−3.11
	標準誤差	0.37	0.34	0.34	0.49	0.50
	95%信頼区間	−1.40, 0.06	−3.86, −2.53	−4.45, −3.11	−3.49, −1.56	−4.08, −2.14
	検定（MMRM）				p<0.0001	p<0.0001
Day 42	最小二乗平均	−0.65	−3.51	−4.25	−2.86	−3.59
	標準誤差	0.39	0.35	0.35	0.51	0.51
	95%信頼区間	−1.41, 0.11	−4.19, −2.83	−4.93, −3.56	−3.86, −1.86	−4.60, −2.59
	検定（MMRM）				p<0.0001	p<0.0001

Source: CSR 表 11.4-16

MMRM：各評価時点での PANSS Marder 思考解体因子のベースラインからの変化量を反応変数、治療群・地域・評価時点・治療群と評価時点との交互作用を固定効果としたモデルを用いた。なお、分散共分散構造は AR(1)を用いた。

PANSS Marder 敵意／興奮因子

PANSS Marder 敵意／興奮因子の最終評価時点でのベースラインからの変化量を表 2.7.6.40-30 に示した。また、PANSS Marder 敵意／興奮因子の各評価時点での要約統計量を表 2.7.6.40-31 に、ベースラインからの変化量の MMRM を用いた解析を表 2.7.6.40-32 に示した。

最終評価時点でのベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ群が 0.86 ± 0.29、アセナピン 5 mg BID 群が-0.77 ± 0.30、アセナピン 10 mg BID 群が-1.40 ± 0.29 を示し、いずれの用量のアセナピン投与群も、プラセボ群と比較して統計学的に有意な差を示した（ANCOVA、いずれも $p < 0.0001$）。

表 2.7.6.40-30 PANSS Marder 敵意／興奮因子の最終評価時点でのベースラインからの変化量（FAS 集団）

	プラセボ	アセナピン 5mg BID	アセナピン 10mg BID	アセナピン 5mg BID − プラセボ	アセナピン 10mg BID − プラセボ
最小二乗平均	0.86	−0.77	−1.40	−1.62	−2.26
標準誤差	0.29	0.30	0.29	0.40	0.40
95%信頼区間	0.28, 1.43	−1.35, −0.18	−1.97, −0.84	−2.41, −0.83	−3.04, −1.47
検定（ANCOVA）				p<0.0001	p<0.0001

Source: CSR 表 11.4-17

ANCOVA：PANSS Marder 敵意／興奮因子のベースラインからの変化量を反応変数、治療群及び地域を説明変数、ベースラインの値を共変量としたモデルを用いた。

表 2.7.6.40-31 PANSS Marder 敵意／興奮因子の各評価時点での要約統計量（FAS 集団、LOCF）

		プラセボ (N=174)	アセナピン 5mg BID (N=173)	アセナピン 10mg BID (N=178)
Baseline	度数	174	173	178
	平均値	10.27	9.89	10.13
	標準偏差	3.74	3.56	3.32
	標準誤差	0.28	0.27	0.25
	中央値	10.00	10.00	10.00
	25%点, 75%点	8.00, 12.00	7.00, 12.00	8.00, 12.00
	最小値, 最大値	4.00, 24.00	4.00, 26.00	4.00, 21.00
Day 4	度数	173	172	178
	平均値	10.35	9.80	9.74
	標準偏差	4.17	3.91	3.56
	標準誤差	0.32	0.30	0.27
	中央値	10.00	10.00	9.00
	25%点, 75%点	8.00, 13.00	7.00, 12.00	8.00, 12.00
	最小値, 最大値	4.00, 24.00	4.00, 26.00	4.00, 21.00
Day 7	度数	174	173	178
	平均値	10.39	9.67	9.60
	標準偏差	4.42	4.00	3.90
	標準誤差	0.34	0.30	0.29
	中央値	10.00	9.00	9.00
	25%点, 75%点	7.00, 13.00	7.00, 12.00	7.00, 12.00
	最小値, 最大値	4.00, 24.00	4.00, 26.00	4.00, 21.00
Day 14	度数	174	173	178
	平均値	10.45	9.42	9.29
	標準偏差	4.48	4.13	3.90
	標準誤差	0.34	0.31	0.29
	中央値	10.00	9.00	9.00
	25%点, 75%点	7.00, 13.00	7.00, 11.00	6.00, 12.00
	最小値, 最大値	4.00, 24.00	4.00, 26.00	4.00, 23.00
Day 21	度数	174	173	178
	平均値	10.66	9.34	9.13
	標準偏差	4.70	4.43	3.90
	標準誤差	0.36	0.34	0.29
	中央値	10.00	8.00	8.00
	25%点, 75%点	7.00, 14.00	6.00, 11.00	6.00, 11.00
	最小値, 最大値	4.00, 24.00	4.00, 26.00	4.00, 23.00
Day 28	度数	174	173	178
	平均値	10.79	9.24	8.90
	標準偏差	4.82	4.46	3.99
	標準誤差	0.37	0.34	0.30
	中央値	10.00	8.00	8.00
	25%点, 75%点	7.00, 14.00	6.00, 11.00	6.00, 11.00
	最小値, 最大値	4.00, 24.00	4.00, 26.00	4.00, 23.00
Day 35	度数	174	173	178
	平均値	10.86	9.28	8.82
	標準偏差	4.75	4.56	4.11
	標準誤差	0.36	0.35	0.31
	中央値	10.00	8.00	8.00
	25%点, 75%点	7.00, 14.00	6.00, 11.00	6.00, 11.00
	最小値, 最大値	4.00, 24.00	4.00, 26.00	4.00, 23.00
Day 42	度数	174	173	178
	平均値	11.05	9.16	8.69
	標準偏差	4.83	4.60	4.16
	標準誤差	0.37	0.35	0.31
	中央値	10.00	8.00	8.00
	25%点, 75%点	7.00, 14.00	6.00, 11.00	6.00, 11.00
	最小値, 最大値	4.00, 24.00	4.00, 26.00	4.00, 23.00

Source: CSR 表 14.2-35
LOCF: Last Observation Carried Forward

表 2.7.6.40-32 PANSS Marder 敵意／興奮因子のベースラインからでの変化量の MMRM を用いた解析（FAS 集団）

		プラセボ	アセナピン 5mg BID	アセナピン 10mg BID	アセナピン 5mg BID – プラセボ	アセナピン 10mg BID – プラセボ
Day 7	最小二乗平均	−0.07	−0.59	−0.72	−0.51	−0.65
	標準誤差	0.23	0.24	0.23	0.33	0.32
	95%信頼区間	−0.53, 0.39	−1.05, −0.13	−1.17, −0.27	−1.15, 0.12	−1.28, −0.01
	検定（MMRM）				p=0.1145	p=0.0464
Day 14	最小二乗平均	−0.20	−0.94	−1.19	−0.75	−0.99
	標準誤差	0.24	0.24	0.24	0.33	0.33
	95%信頼区間	−0.67, 0.28	−1.41, −0.48	−1.66, −0.73	−1.40, −0.09	−1.65, −0.34
	検定（MMRM）				p=0.0254	p=0.0029
Day 21	最小二乗平均	−0.17	−1.12	−1.50	−0.95	−1.32
	標準誤差	0.26	0.24	0.24	0.35	0.35
	95%信頼区間	−0.68, 0.33	−1.60, −0.64	−1.98, −1.02	−1.63, −0.27	−2.01, −0.64
	検定（MMRM）				p=0.0064	p=0.0002
Day 28	最小二乗平均	−0.17	−1.39	−1.89	−1.22	−1.73
	標準誤差	0.28	0.25	0.25	0.37	0.37
	95%信頼区間	−0.71, 0.37	−1.88, −0.90	−2.39, −1.40	−1.94, −0.50	−2.45, −1.00
	検定（MMRM）				p=0.0009	p<0.0001
Day 35	最小二乗平均	−0.21	−1.49	−2.08	−1.28	−1.86
	標準誤差	0.29	0.26	0.26	0.38	0.39
	95%信頼区間	−0.79, 0.36	−2.00, −0.99	−2.59, −1.56	−2.03, −0.53	−2.62, −1.11
	検定（MMRM）				p=0.0009	p<0.0001
Day 42	最小二乗平均	−0.04	−1.81	−2.35	−1.77	−2.31
	標準誤差	0.30	0.26	0.27	0.40	0.40
	95%信頼区間	−0.64, 0.55	−2.33, −1.29	−2.88, −1.83	−2.54, −0.99	−3.09, −1.53
	検定（MMRM）				p<0.0001	p<0.0001

Source: CSR 表 11.4-18

MMRM：各評価時点での PANSS Marder 敵意／興奮因子のベースラインからの変化量を反応変数、治療群・地域・評価時点・治療群と評価時点との交互作用を固定効果としたモデルを用いた。なお、分散共分散構造は AR(1)を用いた。

PANSS Marder 不安／抑うつ因子

PANSS Marder 不安／抑うつ因子の最終評価時点でのベースラインからの変化量を表 2.7.6.40-33 に示した。また、PANSS Marder 不安／抑うつ因子の各評価時点での要約統計量を表 2.7.6.40-34 に、ベースラインからの変化量の MMRM を用いた解析を表 2.7.6.40-35 に示した。

最終評価時点でのベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ群が -0.13 ± 0.23、アセナピン 5 mg BID 群が-1.55 ± 0.24、アセナピン 10 mg BID 群が-1.67 ± 0.23 を示し、いずれの用量のアセナピン投与群も、プラセボ群と比較して統計学的に有意な差を示した（ANCOVA、いずれも $p < 0.0001$）。

表 2.7.6.40-33 PANSS Marder 不安／抑うつ因子の最終評価時点でのベースラインからの変化量（FAS 集団）

	プラセボ	アセナピン 5mg BID	アセナピン 10mg BID	アセナピン 5mg BID – プラセボ	アセナピン 10mg BID – プラセボ
最小二乗平均	−0.13	−1.55	−1.67	−1.41	−1.53
標準誤差	0.23	0.24	0.23	0.32	0.32
95%信頼区間	−0.59, 0.32	−2.01, −1.08	−2.12, −1.22	−2.04, −0.78	−2.16, −0.91
検定（ANCOVA）				p<0.0001	p<0.0001

Source: CSR 表 11.4-19

ANCOVA：PANSS Marder 不安／抑うつ因子のベースラインからの変化量を反応変数、治療群及び地域を説明変数、ベースラインの値を共変量としたモデルを用いた。

表 2.7.6.40-34 PANSS Marder 不安／抑うつ因子の各評価時点での要約統計量（FAS 集団、LOCF）

		プラセボ (N=174)	アセナピン 5mg BID (N=173)	アセナピン 10mg BID (N=178)
Baseline	度数	174	173	178
	平均値	11.29	11.03	10.61
	標準偏差	3.83	3.48	3.03
	標準誤差	0.29	0.26	0.23
	中央値	11.00	11.00	11.00
	25%点, 75%点	8.00, 14.00	8.00, 13.00	8.00, 13.00
	最小値, 最大値	4.00, 24.00	4.00, 21.00	4.00, 20.00
Day 4	度数	173	172	178
	平均値	11.14	10.39	10.29
	標準偏差	3.82	3.54	3.38
	標準誤差	0.29	0.27	0.25
	中央値	11.00	10.00	10.00
	25%点, 75%点	9.00, 13.00	8.00, 12.00	8.00, 12.00
	最小値, 最大値	4.00, 23.00	4.00, 22.00	4.00, 23.00
Day 7	度数	174	173	178
	平均値	10.87	10.34	9.96
	標準偏差	3.62	3.60	3.24
	標準誤差	0.27	0.27	0.24
	中央値	10.50	10.00	10.00
	25%点, 75%点	8.00, 13.00	8.00, 12.00	8.00, 12.00
	最小値, 最大値	4.00, 23.00	4.00, 23.00	4.00, 19.00
Day 14	度数	174	173	178
	平均値	10.88	9.98	9.61
	標準偏差	3.95	3.59	3.40
	標準誤差	0.30	0.27	0.25
	中央値	10.00	10.00	9.00
	25%点, 75%点	8.00, 14.00	8.00, 12.00	8.00, 12.00
	最小値, 最大値	4.00, 23.00	4.00, 22.00	4.00, 19.00
Day 21	度数	174	173	178
	平均値	10.86	9.65	9.29
	標準偏差	3.92	3.63	3.38
	標準誤差	0.30	0.28	0.25
	中央値	10.00	9.00	9.00
	25%点, 75%点	8.00, 14.00	7.00, 11.00	7.00, 12.00
	最小値, 最大値	4.00, 23.00	4.00, 22.00	4.00, 19.00
Day 28	度数	174	173	178
	平均値	10.94	9.50	9.15
	標準偏差	4.08	3.60	3.42
	標準誤差	0.31	0.27	0.26
	中央値	10.50	9.00	9.00
	25%点, 75%点	8.00, 14.00	7.00, 11.00	6.00, 11.00
	最小値, 最大値	4.00, 23.00	4.00, 22.00	4.00, 19.00

表 2.7.6.40-34 PANSS Marder 不安／抑うつ因子の各評価時点での要約統計量（FAS 集団、LOCF）（続き）

		プラセボ (N=174)	アセナピン 5mg BID (N=173)	アセナピン 10mg BID (N=178)
Day 35	度数	174	173	178
	平均値	10.98	9.51	9.02
	標準偏差	4.14	3.76	3.51
	標準誤差	0.31	0.29	0.26
	中央値	10.50	9.00	9.00
	25%点, 75%点	8.00, 14.00	7.00, 11.00	6.00, 11.00
	最小値, 最大値	4.00, 23.00	4.00, 22.00	4.00, 19.00
Day 42	度数	174	173	178
	平均値	10.98	9.41	9.00
	標準偏差	4.24	3.76	3.55
	標準誤差	0.32	0.29	0.27
	中央値	10.50	9.00	9.00
	25%点, 75%点	8.00, 14.00	7.00, 11.00	6.00, 11.00
	最小値, 最大値	4.00, 23.00	4.00, 22.00	4.00, 20.00

Source: CSR 表 14.2-40
LOCF: Last Observation Carried Forward

表 2.7.6.40-35 PANSS Marder 不安／抑うつ因子のベースラインからの変化量の MMRM を用いた解析（FAS 集団）

		プラセボ	アセナピン 5mg BID	アセナピン 10mg BID	アセナピン 5mg BID − プラセボ	アセナピン 10mg BID − プラセボ
Day 7	最小二乗平均	−0.44	−0.79	−0.92	−0.35	−0.48
	標準誤差	0.20	0.20	0.19	0.27	0.27
	95%信頼区間	−0.83, −0.05	−1.18, −0.41	−1.30, −0.54	−0.89, 0.18	−1.02, 0.05
	検定(MMRM)				p=0.1951	p=0.0772
Day 14	最小二乗平均	−0.54	−1.26	−1.41	−0.72	−0.87
	標準誤差	0.20	0.20	0.20	0.28	0.28
	95%信頼区間	−0.94, −0.14	−1.65, −0.87	−1.80, −1.02	−1.27, −0.17	−1.42, −0.32
	検定(MMRM)				p=0.0099	p=0.0019
Day 21	最小二乗平均	−0.69	−1.72	−1.91	−1.04	−1.22
	標準誤差	0.21	0.20	0.21	0.29	0.29
	95%信頼区間	−1.11, −0.26	−2.12, −1.32	−2.31, −1.50	−1.61, −0.47	−1.80, −0.65
	検定(MMRM)				p=0.0004	p<0.0001
Day 28	最小二乗平均	−0.69	−2.00	−2.16	−1.31	−1.47
	標準誤差	0.23	0.21	0.21	0.31	0.31
	95%信頼区間	−1.14, −0.24	−2.42, −1.59	−2.58, −1.74	−1.91, −0.71	−2.08, −0.86
	検定(MMRM)				p<0.0001	p<0.0001
Day 35	最小二乗平均	−0.79	−2.05	−2.40	−1.25	−1.61
	標準誤差	0.24	0.22	0.22	0.32	0.32
	95%信頼区間	−1.27, −0.31	−2.47, −1.62	−2.83, −1.97	−1.88, −0.63	−2.25, −0.98
	検定(MMRM)				p<0.0001	p<0.0001
Day 42	最小二乗平均	−0.94	−2.28	−2.49	−1.34	−1.55
	標準誤差	0.25	0.22	0.23	0.33	0.34
	95%信頼区間	−1.44, −0.44	−2.71, −1.85	−2.93, −2.04	−1.99, −0.69	−2.20, −0.89
	検定(MMRM)				p<0.0001	p<0.0001

Source: CSR 表 11.4-20
MMRM：各評価時点での PANSS Marder 不安／抑うつ因子のベースラインからの変化量を反応変数、治療群・地域・評価時点・治療群と評価時点との交互作用を固定効果としたモデルを用いた。なお、分散共分散構造は AR(1)を用いた。

PANSS レスポンダー率

PANSS 合計スコアがベースラインから 30%以上減少した被験者を PANSS レスポンダーとし、各評価時点での投与群ごとのレスポンダーの割合（レスポンダー率）を算出した。解析した各評価時点での PANSS レスポンダー率、最終評価時点での検定結果、レスポンダー率の推移を表 2.7.6.40-36、表 2.7.6.40-37、図 2.7.6.40-2 に示した。

最終評価時点での PANSS レスポンダー率では、アセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 10 mg BID 群のいずれも、プラセボ群と比較して統計学的に有意な差を認めた（CMH、アセナピン 5 mg BID 群では p = 0.0001、10 mg BID 群では p < 0.0001）。

表 2.7.6.40-36 各評価時点での PANSS レスポンダー率（FAS 集団、LOCF）

		プラセボ	アセナピン 5mg BID	アセナピン 10mg BID	アセナピン 5mg BID - プラセボ	アセナピン 10mg BID - プラセボ
Day 4	Responder	7 (4.0%)	11 (6.4%)	8 (4.5%)	2.3%	0.4%
	[95%信頼区間]	[1.6%, 8.2%]	[3.2%, 11.2%]	[2.0%, 8.7%]	[-2.3%, 7.0%]	[-3.8%, 4.7%]
	Non-Responder	166 (96.0%)	161 (93.6%)	170 (95.5%)		
	計	173 (100.0%)	172 (100.0%)	178 (100.0%)		
Day 7	Responder	14 (8.0%)	21 (12.1%)	25 (14.0%)	4.1%	6.0%
	[95%信頼区間]	[4.5%, 13.1%]	[7.7%, 18.0%]	[9.3%, 20.0%]	[-2.2%, 10.4%]	[-0.5%, 12.5%]
	Non-Responder	160 (92.0%)	152 (87.9%)	153 (86.0%)		
	計	174 (100.0%)	173 (100.0%)	178 (100.0%)		
Day 14	Responder	29 (16.7%)	30 (17.3%)	42 (23.6%)	0.7%	6.9%
	[95%信頼区間]	[11.5%, 23.1%]	[12.0%, 23.8%]	[17.6%, 30.5%]	[-7.2%, 8.6%]	[-1.4%, 15.3%]
	Non-Responder	145 (83.3%)	143 (82.7%)	136 (76.4%)		
	計	174 (100.0%)	173 (100.0%)	178 (100.0%)		
Day 21	Responder	30 (17.2%)	46 (26.6%)	57 (32.0%)	9.3%	14.8%
	[95%信頼区間]	[11.9%, 23.7%]	[20.2%, 33.8%]	[25.2%, 39.4%]	[0.7%, 18.0%]	[5.9%, 23.6%]
	Non-Responder	144 (82.8%)	127 (73.4%)	121 (68.0%)		
	計	174 (100.0%)	173 (100.0%)	178 (100.0%)		
Day 28	Responder	38 (21.8%)	57 (32.9%)	64 (36.0%)	11.1%	14.1%
	[95%信頼区間]	[15.9%, 28.7%]	[26.0%, 40.5%]	[28.9%, 43.5%]	[1.8%, 20.4%]	[4.8%, 23.5%]
	Non-Responder	136 (78.2%)	116 (67.1%)	114 (64.0%)		
	計	174 (100.0%)	173 (100.0%)	178 (100.0%)		
Day 35	Responder	35 (20.1%)	65 (37.6%)	75 (42.1%)	17.5%	22.0%
	[95%信頼区間]	[14.4%, 26.8%]	[30.3%, 45.2%]	[34.8%, 49.7%]	[8.1%, 26.8%]	[12.6%, 31.4%]
	Non-Responder	139 (79.9%)	108 (62.4%)	103 (57.9%)		
	計	174 (100.0%)	173 (100.0%)	178 (100.0%)		
Day 42	Responder	36 (20.7%)	68 (39.3%)	78 (43.8%)	18.6%	23.1%
	[95%信頼区間]	[14.9%, 27.5%]	[32.0%, 47.0%]	[36.4%, 51.4%]	[9.2%, 28.1%]	[13.7%, 32.6%]
	Non-Responder	138 (79.3%)	105 (60.7%)	100 (56.2%)		
	計	174 (100.0%)	173 (100.0%)	178 (100.0%)		

Source: CSR 表 11.4-21
PANSS レスポンダー: PANSS 合計スコアがベースラインから 30%以上減少した被験者
該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数/評価対象被験者数×100
LOCF: Last Observation Carried Forward

表 2.7.6.40-37 最終評価時点での PANSS レスポンダー率の検定結果（FAS 集団）

	p値 (CMH)
アセナピン 5mg BID vs プラセボ	0.0001
アセナピン 10mg BID vs プラセボ	<.0001

Source: CSR 表 11.4-22
PANSS レスポンダー: PANSS 合計スコアがベースラインから 30%以上減少した被験者
p 値: 地域を調整因子とした Cochran Mantel-Haenszel 検定

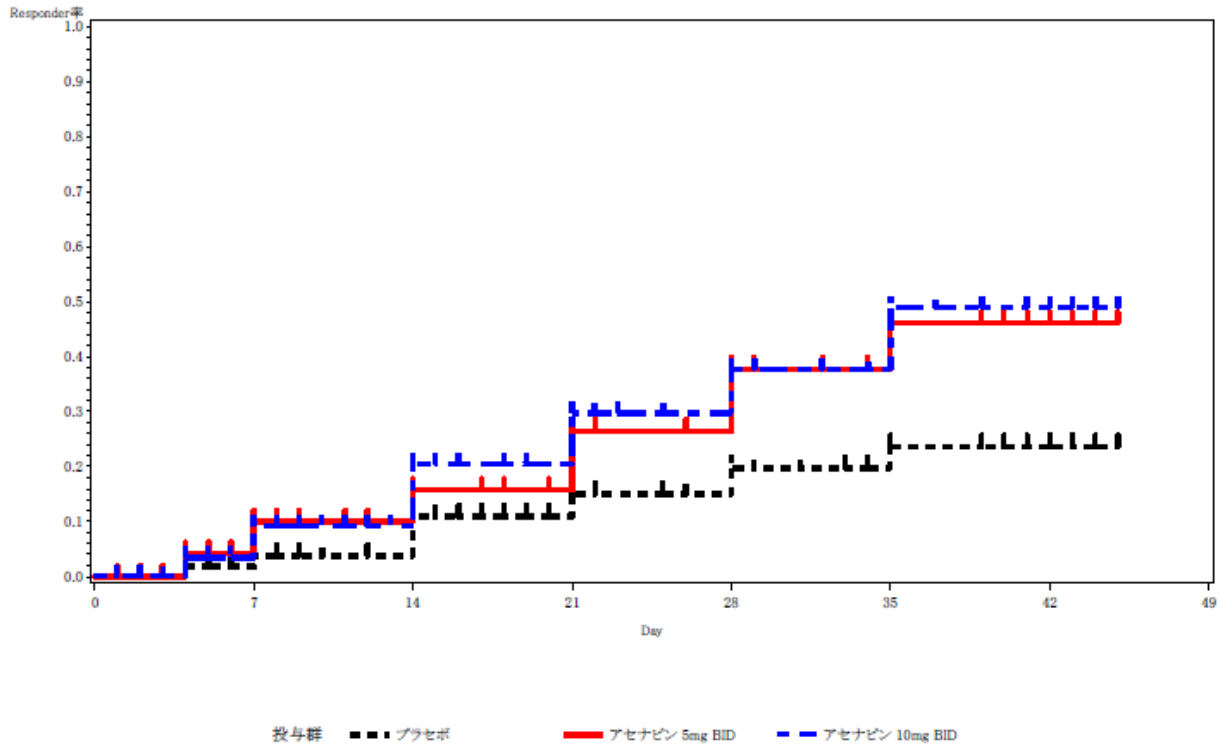


図 2.7.6.40-2 PANSS レスポンダー率の推移（FAS 集団）

Source: CSR 図 11.4-2
Responder 率：レスポンス維持被験者の割合
Kaplan-Meier 法

Clinical Global Impressions - Severity of Illness

CGI-S の最終評価時点でのベースラインからの変化量を表 2.7.6.40-38 に示した。

最終評価時点での CGI-S のベースラインからの変化量は、アセナピン 5 mg BID 群及び 10 mg BID 群で、それぞれプラセボ群より統計学的に有意に大きかった（ANCOVA、いずれも $p < 0.0001$）。

表 2.7.6.40-38 CGI-S の最終評価時点でのベースラインからの変化量（FAS 集団）

	プラセボ	アセナピン 5mg BID	アセナピン 10mg BID	アセナピン 5mg BID − プラセボ	アセナピン 10mg BID − プラセボ
最小二乗平均	−0.18	−0.69	−0.77	−0.52	−0.59
標準誤差	0.09	0.09	0.08	0.12	0.12
95%信頼区間	−0.35, −0.01	−0.86, −0.52	−0.94, −0.61	−0.75, −0.28	−0.82, −0.36
検定（ANCOVA）				p<0.0001	p<0.0001

Source: CSR 表 11.4-25
ANCOVA：CGI-S のベースラインからの変化量を反応変数、治療群及び地域を説明変数、ベースラインの値を共変量としたモデルを用いた。

Clinical Global Impressions – Global Improvement

各評価時点での CGI-I レスポンダー率を表 2.7.6.40-39 に、最終評価時点での CGI-I レスポンダーの検定レスポンダーの検定結果を表 2.7.6.40-40 に示した。

CGI-I レスポンダーは、スコアが「1：著明改善」、「2：中等度改善」又は「3：軽度改善」に該当した被験者とした。最終評価時点でのレスポンダーは、アセナピン 5 mg BID 群及び 10 mg BID 群とも、プラセボ群より有意に大きかった（CMH、いずれも $p < 0.0001$）。

表 2.7.6.40-39 各評価時点での CGI-I レスポンダー率（FAS 集団、LOCF）

		プラセボ	アセナピン 5mg BID	アセナピン 10mg BID	アセナピン 5mg BID − プラセボ	アセナピン 10mg
Day 4	レスポンダー	52 (30.1%)	58 (33.7%)	66 (37.1%)	3.7%	7.0%
	[95%信頼区間]	[23.3%, 37.5%]	[26.7%, 41.3%]	[30.0%, 44.6%]	[−6.2%, 13.5%]	[−2.8%, 16.9%]
	非レスポンダー	121 (69.9%)	114 (66.3%)	112 (62.9%)		
	計	173 (100.0%)	172 (100.0%)	178 (100.0%)		
Day 7	レスポンダー	72 (41.4%)	74 (42.8%)	91 (51.1%)	1.4%	9.7%
	[95%信頼区間]	[34.0%, 49.1%]	[35.3%, 50.5%]	[43.5%, 58.7%]	[−9.0%, 11.8%]	[−0.6%, 20.1%]
	非レスポンダー	102 (58.6%)	99 (57.2%)	87 (48.9%)		
	計	174 (100.0%)	173 (100.0%)	178 (100.0%)		
Day 14	レスポンダー	72 (41.4%)	89 (51.4%)	110 (61.8%)	10.1%	20.4%
	[95%信頼区間]	[34.0%, 49.1%]	[43.7%, 59.1%]	[54.2%, 69.0%]	[−0.4%, 20.5%]	[10.2%, 30.6%]
	非レスポンダー	102 (58.6%)	84 (48.6%)	68 (38.2%)		
	計	174 (100.0%)	173 (100.0%)	178 (100.0%)		
Day 21	レスポンダー	71 (40.8%)	100 (57.8%)	114 (64.0%)	17.0%	23.2%
	[95%信頼区間]	[33.4%, 48.5%]	[50.1%, 65.3%]	[56.5%, 71.1%]	[6.6%, 27.4%]	[13.1%, 33.4%]
	非レスポンダー	103 (59.2%)	73 (42.2%)	64 (36.0%)		
	計	174 (100.0%)	173 (100.0%)	178 (100.0%)		
Day 28	レスポンダー	74 (42.5%)	100 (57.8%)	120 (67.4%)	15.3%	24.9%
	[95%信頼区間]	[35.1%, 50.2%]	[50.1%, 65.3%]	[60.0%, 74.2%]	[4.9%, 25.7%]	[14.8%, 35.0%]
	非レスポンダー	100 (57.5%)	73 (42.2%)	58 (32.6%)		
	計	174 (100.0%)	173 (100.0%)	178 (100.0%)		
Day 35	レスポンダー	65 (37.4%)	104 (60.1%)	117 (65.7%)	22.8%	28.4%
	[95%信頼区間]	[30.2%, 45.0%]	[52.4%, 67.5%]	[58.3%, 72.7%]	[12.5%, 33.0%]	[18.4%, 38.4%]
	非レスポンダー	109 (62.6%)	69 (39.9%)	61 (34.3%)		
	計	174 (100.0%)	173 (100.0%)	178 (100.0%)		
Day 42	レスポンダー	72 (41.4%)	110 (63.6%)	125 (70.2%)	22.2%	28.8%
	[95%信頼区間]	[34.0%, 49.1%]	[55.9%, 70.8%]	[62.9%, 76.8%]	[12.0%, 32.4%]	[18.9%, 38.8%]
	非レスポンダー	102 (58.6%)	63 (36.4%)	53 (29.8%)		
	計	174 (100.0%)	173 (100.0%)	178 (100.0%)		

Source: CSR 表 11.4-27
LOCF: Last Observation Carried Forward

表 2.7.6.40-40 最終評価時点での CGI-I レスポンダーの検定（FAS 集団）

	p値 (CMH)
アセナピン 5mg BID vs プラセボ	<.0001
アセナピン 10mg BID vs プラセボ	<.0001

Source: CSR 表 11.4-28
CGI-I レスポンダー: CGI-I スコアにて著明改善、中度改善及び軽度改善の被験者
p 値: 地域を調整因子とする Cochran Mantel-Haenszel 検定

2.7.6.40.3.4 部分集団の検討

地域別

地域別 PANSS 合計スコアの最終評価時点でのベースラインからの変化量を表 2.7.6.40-41 に示した。

主要評価項目である PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量（平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群でそれぞれ、日本では-0.47 ± 1.96、-11.84 ± 2.23、-15.34 ± 2.46、韓国では 0.21 ± 3.59、-15.10 ± 2.13、-9.97 ± 3.12、台湾では-3.20 ± 2.81、-11.79 ± 2.41、-15.16 ± 2.31 を示した。いずれの地域でも、95%信頼区間に 0 を含まないことから、両アセナピン群はプラセボ群と有意な差を示した。プラセボとの差及びその 95%信頼区間は、いずれの地域でも類似した結果であり、PANSS 合計スコアの最終評価時点でのベースラインからの変化量に地域による差は認められなかった。

表 2.7.6.40-41 地域別 PANSS 合計スコアの最終評価時点でのベースラインからの変化量（FAS 集団）

		プラセボ	アセナピン 5mg BID	アセナピン 10mg BID	アセナピン 5mg BID - プラセボ	アセナピン 10mg BID - プラセボ
日本	度数	91	95	87		
	平均値	−0.47	−11.84	−15.34	−11.37	−14.87
	標準偏差	18.73	21.71	22.92		
	標準誤差	1.96	2.23	2.46	3.11	3.17
	95%信頼区間	−4.37, 3.43	−16.26, −7.42	−20.23, −10.46	−17.48, −5.25	−21.12, −8.62
	中央値	0.00	−9.00	−10.00		
	25%点, 75%点	−13.00, 13.00	−26.00, 1.00	−29.00, 0.00		
	最小値, 最大値	−61.00, 42.00	−84.00, 44.00	−80.00, 24.00		
台湾	度数	50	48	56		
	平均値	−3.20	−11.79	−15.16	−8.59	−11.96
	標準偏差	19.86	16.69	17.32		
	標準誤差	2.81	2.41	2.31	3.64	3.50
	95%信頼区間	−8.84, 2.44	−16.64, −6.94	−19.80, −10.52	−15.78, −1.40	−18.88, −5.04
	中央値	−3.50	−13.00	−15.50		
	25%点, 75%点	−21.00, 9.00	−24.00, −2.00	−28.00, −6.50		
	最小値, 最大値	−47.00, 61.00	−45.00, 30.00	−47.00, 30.00		
韓国	度数	33	30	35		
	平均値	0.21	−15.10	−9.97	−15.31	−10.18
	標準偏差	20.61	11.65	18.43		
	標準誤差	3.59	2.13	3.12	4.41	4.25
	95%信頼区間	−7.10, 7.52	−19.45, −10.75	−16.30, −3.64	−24.07, −6.55	−18.61, −1.76
	中央値	6.00	−15.50	−9.00		
	25%点, 75%点	−17.00, 14.00	−25.00, −7.00	−22.00, 2.00		
	最小値, 最大値	−45.00, 35.00	−33.00, 11.00	−46.00, 26.00		

Source: CSR 表 11.4-29

該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数/評価対象被験者数×100

性別

性別 PANSS 合計スコアの最終評価時点でのベースラインからの変化量を表 2.7.6.40-42 に示した。PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量に性別の差は認められなかった。

表 2.7.6.40-42 性別 PANSS 合計スコアの最終評価時点でのベースラインからの変化量（FAS 集団）

		プラセボ	アセナピン 5mg BID	アセナピン 10mg BID	アセナピン 5mg BID – プラセボ	アセナピン 10mg BID – プラセボ
男性	度数	81	75	97		
	平均値	1.56	−12.19	−14.27	−13.74	−15.82
	標準偏差	18.40	17.60	21.16		
	標準誤差	2.04	2.03	2.15	3.09	2.90
	95%信頼区間	−2.51, 5.62	−16.24, −8.14	−18.53, −10.00	−19.83, −7.65	−21.54, −10.11
	中央値	3.00	−14.00	−11.00		
	25%点, 75%点	−12.00, 14.00	−24.00, −2.00	−26.00, −3.00		
	最小値, 最大値	−48.00, 42.00	−68.00, 30.00	−80.00, 30.00		
女性	度数	93	98	81		
	平均値	−3.46	−12.55	−14.19	−9.09	−10.72
	標準偏差	19.96	19.97	19.69		
	標準誤差	2.07	2.02	2.19	2.88	3.02
	95%信頼区間	−7.57, 0.65	−16.55, −8.55	−18.54, −9.83	−14.76, −3.42	−16.67, −4.77
	中央値	−3.00	−11.00	−11.00		
	25%点, 75%点	−18.00, 10.00	−26.00, 0.00	−26.00, −1.00		
	最小値, 最大値	−61.00, 61.00	−84.00, 44.00	−66.00, 21.00		

Source: CSR 表 14.2-57

年齢別

年齢別 PANSS 合計スコアの最終評価時点でのベースラインからの変化量を表 2.7.6.40-43 に示した。

PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量に年齢別の差は認められなかった。両アセナピン群では、20 歳 ~ 30 歳未満、30 歳 ~ 40 歳未満、40 歳 ~ 50 歳未満、50 歳 ~ 60 歳未満のいずれの年齢層でも、PANSS 合計スコアはベースラインより減少した。プラセボ群では、各年齢層とも PANSS 合計スコアはベースラインからほとんど変化しなかった。

表 2.7.6.40-43 年齢別 PANSS 合計スコアの最終評価時点でのベースラインからの変化量
（FAS 集団）

		プラセボ	アセナピン 5mg BID	アセナピン 10mg BID	アセナピン 5mg BID – プラセボ	アセナピン 10mg BID – プラセボ
20歳～30歳未満	度数	37	25	26		
	平均値	−4.73	−10.56	−14.81	−5.83	−10.08
	標準偏差	18.17	17.13	22.05		
	標準誤差	2.99	3.43	4.33	4.95	4.89
	95%信頼区間	−10.79, 1.33	−17.63, −3.49	−23.72, −5.90	−15.68, 4.01	−19.81, −0.35
	中央値	−2.00	−11.00	−16.00		
	25%点, 75%点	−18.00, 8.00	−24.00, 2.00	−34.00, 3.00		
	最小値, 最大値	−47.00, 23.00	−40.00, 25.00	−50.00, 26.00		
30歳～40歳未満	度数	46	60	53		
	平均値	0.00	−13.60	−17.04	−13.60	−17.04
	標準偏差	21.18	20.98	18.43		
	標準誤差	3.12	2.71	2.53	3.96	4.08
	95%信頼区間	−6.29, 6.29	−19.02, −8.18	−22.12, −11.96	−21.43, −5.77	−25.09, −8.99
	中央値	0.50	−14.50	−13.00		
	25%点, 75%点	−16.00, 14.00	−24.00, −2.00	−28.00, −5.00		
	最小値, 最大値	−61.00, 42.00	−84.00, 44.00	−66.00, 21.00		
40歳～50歳未満	度数	44	40	58		
	平均値	0.50	−10.38	−6.34	−10.88	−6.84
	標準偏差	17.79	18.02	20.60		
	標準誤差	2.68	2.85	2.71	4.16	3.81
	95%信頼区間	−4.91, 5.91	−16.14, −4.61	−11.76, −0.93	−19.11, −2.64	−14.38, 0.69
	中央値	2.00	−9.00	−6.50		
	25%点, 75%点	−13.50, 13.50	−22.00, −0.50	−17.00, 9.00		
	最小値, 最大値	−30.00, 33.00	−44.00, 40.00	−80.00, 30.00		
50歳～60歳未満	度数	30	37	28		
	平均値	−1.40	−13.76	−22.39	−12.36	−20.99
	標準偏差	19.54	18.12	18.96		
	標準誤差	3.57	2.98	3.58	4.62	4.95
	95%信頼区間	−8.70, 5.90	−19.80, −7.72	−29.75, −15.04	−21.54, −3.17	−30.82, −11.17
	中央値	−0.50	−14.00	−20.00		
	25%点, 75%点	−14.00, 7.00	−26.00, −3.00	−30.50, −7.50		
	最小値, 最大値	−33.00, 61.00	−68.00, 30.00	−67.00, 4.00		
60歳～65歳未満	度数	17	11	12		
	平均値	−0.06	−12.73	−19.58	−12.67	−19.52
	標準偏差	21.46	19.24	19.19		
	標準誤差	5.21	5.80	5.54	7.82	7.62
	95%信頼区間	−11.09, 10.98	−25.65, 0.20	−31.78, −7.39	−28.52, 3.18	−34.97, −4.08
	中央値	2.00	−17.00	−18.50		
	25%点, 75%点	−14.00, 13.00	−26.00, 3.00	−30.00, −6.50		
	最小値, 最大値	−48.00, 34.00	−39.00, 20.00	−62.00, 8.00		
65歳以上	度数			1		
	平均値			−15.00		
	標準偏差					
	標準誤差					
	95%信頼区間					
	中央値			−15.00		
	25%点, 75%点			−15.00, −15.00		
	最小値, 最大値			−15.00, −15.00		

Source: CSR 表 14.2-58

病型別

病型別 PANSS 合計スコアの最終評価時点でのベースラインからの変化量を表 2.7.6.40-44 に示した。

アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID は、妄想型、解体型、緊張型、鑑別不能型のいずれでも、PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群より大きかった。

表 2.7.6.40-44 病型別 PANSS 合計スコアの最終評価時点でのベースラインからの変化量（FAS 集団）

		プラセボ	アセナピン 5mg BID	アセナピン 10mg BID	アセナピン 5mg BID − プラセボ	アセナピン 10mg BID − プラセボ
妄想型 (DSM-IV 295.30)	度数	137	138	136		
	平均値	−1.04	−13.74	−13.93	−12.70	−12.89
	標準偏差	20.18	18.50	19.93		
	標準誤差	1.72	1.57	1.71	2.36	2.37
	95%信頼区間	−4.45, 2.37	−16.85, −10.63	−17.31, −10.55	−17.33, −8.06	−17.54, −8.24
	中央値	0.00	−14.00	−11.50		
	25%点, 75%点	−17.00, 13.00	−25.00, −2.00	−25.50, −1.50		
	最小値, 最大値	−61.00, 61.00	−84.00, 44.00	−67.00, 26.00		
解体型 (DSM-IV 295.10)	度数	13	13	14		
	平均値	−2.46	−8.08	−8.57	−5.62	−6.11
	標準偏差	13.46	21.79	19.34		
	標準誤差	3.73	6.04	5.17	7.28	7.15
	95%信頼区間	−10.59, 5.67	−21.25, 5.09	−19.74, 2.60	−20.36, 9.13	−20.59, 8.37
	中央値	−5.00	−17.00	−7.00		
	25%点, 75%点	−7.00, 8.00	−20.00, −3.00	−21.00, 0.00		
	最小値, 最大値	−29.00, 22.00	−33.00, 40.00	−47.00, 23.00		
緊張型 (DSM-IV 295.20)	度数	4	3	4		
	平均値	−9.75	−13.00	−34.50	−3.25	−24.75
	標準偏差	25.73	26.85	21.89		
	標準誤差	12.87	15.50	10.94	18.84	17.44
	95%信頼区間	−50.70, 31.20	−79.70, 53.70	−69.33, 0.33	−46.69, 40.19	−64.96, 15.46
	中央値	−8.50	−8.00	−28.00		
	25%点, 75%点	−29.50, 10.00	−42.00, 11.00	−48.50, −20.50		
	最小値, 最大値	−41.00, 19.00	−42.00, 11.00	−66.00, −16.00		
鑑別不能型 (DSM-IV 295.90)	度数	20	19	24		
	平均値	0.90	−5.47	−15.83	−6.37	−16.73
	標準偏差	16.00	18.55	22.76		
	標準誤差	3.58	4.26	4.64	6.27	5.92
	95%信頼区間	−6.59, 8.39	−14.41, 3.47	−25.44, −6.22	−18.91, 6.17	−28.58, −4.88
	中央値	3.00	−6.00	−11.00		
	25%点, 75%点	−12.00, 11.00	−20.00, 9.00	−29.50, −4.50		
	最小値, 最大値	−30.00, 32.00	−35.00, 28.00	−80.00, 30.00		

Source: CSR 表 14.2-60

2.7.6.40.3.5 薬剤の用量、薬物濃度及びそれらと反応との関係

アセナピンを反復投与したときの血漿中アセナピン及びその代謝物である N-脱メチル体濃度を、表 2.7.6.40-45 及び表 2.7.6.40-45 に示した。

投与 14、21 日目でのいずれの血漿中アセナピン及び N-脱メチル体濃度（トラフ値）も、地域間の顕著な差は認められなかった。

表 2.7.6.40-45 アセナピンを反復投与したときの血漿中アセナピン濃度

血漿中アセナピン濃度			アセナピン 5 mg BID	アセナピン 10 mg BID
Day 14	全体	度数	141	134
		平均値	2.2417	3.8449
		標準偏差	1.0767	2.4968
		中央値	2.1000	3.4450
		25%点, 75%点	1.4000, 2.9900	2.2600, 4.9200
		最小値, 最大値	0.2770, 5.9700	0.2000, 17.9000
	日本	度数	75	68
		平均値	2.5087	4.5891
		標準偏差	1.0257	2.9286
		中央値	2.4700	4.2950
		25%点, 75%点	1.5900, 3.0800	2.5700, 5.7000
		最小値, 最大値	0.7430, 5.0100	0.7820, 17.9000
	韓国	度数	29	24
		平均値	1.9686	3.2696
		標準偏差	0.9391	1.4236
		中央値	1.6500	3.3550
		25%点, 75%点	1.2800, 2.6400	2.0250, 4.4850
		最小値, 最大値	0.5650, 3.9800	0.7950, 5.1300
	台湾	度数	37	42
		平均値	1.9147	2.9686
		標準偏差	1.1581	1.7807
		中央値	1.8400	2.6900
		25%点, 75%点	1.0300, 2.5900	1.5900, 4.3300
		最小値, 最大値	0.2770, 5.9700	0.2000, 6.7700
Day 21	全体	度数	130	124
		平均値	2.2864	3.6662
		標準偏差	1.2036	2.2616
		中央値	2.0750	3.2450
		25%点, 75%点	1.5600, 2.9300	2.0800, 4.8300
		最小値, 最大値	0.2610, 6.3600	0.2910, 12.9000
	日本	度数	71	62
		平均値	2.5985	4.4215
		標準偏差	1.3041	2.4912
		中央値	2.2700	3.9750
		25%点, 75%点	1.6400, 3.1300	2.3700, 5.3600
		最小値, 最大値	0.4080, 6.3600	0.8430, 12.9000
	韓国	度数	26	23
		平均値	2.1303	2.8765
		標準偏差	0.8950	1.5647
		中央値	2.0050	2.8900
		25%点, 75%点	1.6300, 2.7600	1.4000, 4.1700
		最小値, 最大値	0.8000, 3.9400	0.4430, 6.7800
	台湾	度数	33	39
		平均値	1.7379	2.9311
		標準偏差	0.9736	1.8202
		中央値	1.6400	2.7500
		25%点, 75%点	0.9590, 2.2300	1.3500, 4.2200
		最小値, 最大値	0.2610, 4.2400	0.2910, 6.9300

Source: CSR 表 14.2-65
単位：ng/mL（度数を除く）

表 2.7.6.40-46 アセナピンを反復投与したときの血漿中 N-脱メチル体濃度

血漿中N-脱メチル体濃度			アセナピン 5 mg BID	アセナピン 10 mg BID
Day 14	全体	度数	141	134
		平均値	1.609	2.876
		標準偏差	0.746	1.270
		中央値	1.440	2.800
		25%点, 75%点	1.050, 2.040	1.870, 3.660
		最小値, 最大値	0.460, 4.060	0.265, 7.370
	日本	度数	75	68
		平均値	1.788	3.045
		標準偏差	0.793	1.347
		中央値	1.630	3.005
		25%点, 75%点	1.120, 2.370	2.160, 3.820
		最小値, 最大値	0.567, 4.060	0.499, 7.370
	韓国	度数	29	24
		平均値	1.408	2.649
		標準偏差	0.633	0.917
		中央値	1.280	2.640
		25%点, 75%点	1.010, 1.650	2.080, 3.350
		最小値, 最大値	0.477, 3.600	0.265, 4.700
	台湾	度数	37	42
		平均値	1.402	2.732
		標準偏差	0.648	1.302
		中央値	1.310	2.430
		25%点, 75%点	0.906, 1.700	1.730, 3.670
		最小値, 最大値	0.460, 3.230	0.765, 5.700
Day 21	全体	度数	130	124
		平均値	1.579	2.997
		標準偏差	0.703	1.483
		中央値	1.410	2.705
		25%点, 75%点	1.060, 2.110	1.990, 4.030
		最小値, 最大値	0.443, 3.690	0.176, 8.010
	日本	度数	71	62
		平均値	1.703	3.321
		標準偏差	0.718	1.471
		中央値	1.450	3.270
		25%点, 75%点	1.180, 2.260	2.170, 4.170
		最小値, 最大値	0.443, 3.200	0.521, 8.010
	韓国	度数	26	23
		平均値	1.499	2.440
		標準偏差	0.642	1.064
		中央値	1.435	2.340
		25%点, 75%点	1.090, 1.820	1.790, 2.740
		最小値, 最大値	0.558, 3.690	0.176, 5.460
	台湾	度数	33	39
		平均値	1.375	2.812
		標準偏差	0.681	1.611
		中央値	1.220	2.450
		25%点, 75%点	0.818, 1.740	1.640, 4.150
		最小値, 最大値	0.444, 3.630	0.225, 6.860

Source: CSR 表 14.2-66
単位：ng/mL（度数を除く）

2.7.6.40.4 安全性の評価

2.7.6.40.4.1 安全性解析対象集団

安全性評価には AST 集団を用いた。AST 集団は、ランダム割付後 1 回以上治験薬の投与を受けた全ての被験者を含めた集団とした。

無作為割り付けされた被験者 532 名（プラセボ群 174 名、アセナピン 5 mg BID 群 176 名、アセナピン 10 mg BID 群 182 名）のうち、二重盲検期に治験薬が投与された全ての被験者 530 名（プラセボ群 174 名、アセナピン 5 mg BID 群 175 名、アセナピン 10 mg BID 群 181 名）を AST 集団とした。

2.7.6.40.4.2 有害事象の解析

被験者から文書による同意を得た時点から治験終了 30 日後まで、安全性情報を収集した。継続して行われる長期投与試験（P06125 試験）に参加する被験者の場合、本治験の治験薬最終投与時点で継続中の有害事象及びその後新たに発現した有害事象は、長期投与試験で収集した。本項では、治療期以降に発現した、あるいは悪化した症状又は所見の有害事象を集計対象とした。

有害事象は、症例報告書に記載された医師記載名を、MedDRA/J ver.17.0 の下層語へ読み替え、器官別大分類及び基本語にコーディングした。

副作用は、有害事象と治験薬との因果関係が「関連なし」及び「おそらく関連なし」を除く事象とした。

有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.6.40-47 に示した。有害事象発現率はプラセボ群 81.6%（142 名/174 名）、アセナピン 5 mg BID 群 84.6%（148 名/175 名）、アセナピン 10 mg BID 群 80.7%（146 名/181 名）であった。

程度が重度の有害事象発現率は、プラセボ群 14.9%（26 名/174 名）、アセナピン 5 mg BID 群 7.4%（13 名/175 名）、アセナピン 10 mg BID 群 3.9%（7 名/181 名）であった。重度の有害事象及び副作用の発現率はいずれもプラセボ群が最も高く、アセナピン 10 mg BID 群で低かった。

重篤な有害事象発現率はプラセボ群 7.5%（13 名/174 名）、アセナピン 5 mg BID 群 5.7%（10 名/175 名）、アセナピン 10 mg BID 群 2.8%（5 名/181 名）であった。重篤な有害事象及び副作用の発現率はいずれもプラセボ群が最も高く、アセナピン 10 mg BID 群で低かった。

本治験で死亡した被験者はいなかった。

表 2.7.6.40-47 有害事象及び副作用の発現率（AST 集団）

	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 合計（N = 356）	
	被験者数	発現率 (%)	被験者数	発現率 (%)	被験者数	発現率 (%)	被験者数	発現率 (%)
有害事象を発現した被験者	142	81.6	148	84.6	146	80.7	294	82.6
副作用を発現した被験者	82	47.1	105	60.0	106	58.6	211	59.3
重度の有害事象を発現した被験者	26	14.9	13	7.4	7	3.9	20	5.6
重度の副作用を発現した被験者	18	10.3	10	5.7	5	2.8	15	4.2
重篤な有害事象を発現した被験者	13	7.5	10	5.7	5	2.8	15	4.2
重篤な副作用を発現した被験者	8	4.6	6	3.4	3	1.7	9	2.5
投与中止に至った有害事象を発現した被験者	40	23.0	28	16.0	31	17.1	59	16.6
投与中止に至った副作用を発現した被験者	31	17.8	26	14.9	27	14.9	53	14.9
死亡した被験者	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Source: CSR 表 12.2-1

2.7.6.40.4.2.1 全ての有害事象

全ての有害事象の一覧を表 2.7.6.40-74 に示した。

2.7.6.40.4.2.2 比較的よく見られる有害事象

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の比較的よく見られる有害事象の一覧を表 2.7.6.40-48 に示した。

いずれかの投与群で発現率が 10%以上であった有害事象は、統合失調症（増悪）、不眠症、アカシジア、口の感覚鈍麻及び傾眠の 5 事象であった。

統合失調症（増悪）の有害事象発現率は、全ての投与群で最も高く、プラセボ群 28.2%（49 名/174 名）、アセナピン 5 mg BID 群 13.1%（23 名/175 名）、アセナピン 10 mg BID 群 15.5%（28 名/181 名）であった。統合失調症（増悪）は全ての群で発現率が 10%以上であったが、アセナピン投与群の発現率はいずれもプラセボ群より低かった。

プラセボ群で発現率が 10%以上の有害事象は、統合失調症（増悪）及び不眠症であった。不眠症の発現率は、プラセボ群 12.1%（21 名/174 名）、アセナピン 5 mg BID 群 9.7%（17 名/175 名）、アセナピン 10 mg BID 群 7.7%（14 名/181 名）であった。

アセナピン 5 mg BID 群で発現率が 10%以上の有害事象は、統合失調症（増悪）、アカシジア及び口の感覚鈍麻であった。アカシジアはアセナピン 5 mg BID 群で統合失調症（増悪）に次いで 2 番目に多かった有害事象であった。アカシジアの有害事象発現率は、プラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 10 mg BID 群でそれぞれ 5.2%（9 名/174 名）、11.4%（20 名/175 名）、10.5%（19 名/181 名）で、口の感覚鈍麻は、それぞれ 3.4%（6 名/174 名）、10.9%（19 名/175 名）、9.4%（17 名/181 名）であった。

アセナピン 10 mg BID 群で発現率が 10%以上の有害事象は、統合失調症（増悪）、傾眠、アカシジアであった。傾眠はアセナピン 10 mg BID 群で統合失調症（増悪）に次いで 2 番目に多かった有害事象で、発現率はプラセボ群 1.7%（3 名/174 名）、アセナピン 5 mg BID 群 9.7%（17 名/175 名）、アセナピン 10 mg BID 群 12.2%（22 名/181 名）であった。

いずれかの投与群で発現率が 5%以上、10%未満であった有害事象は、頭痛、便秘、鼻咽頭炎、錐体外路障害、浮動性めまい、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、鎮静及び嘔吐の 8 事象であった。

頭痛と便秘は全ての投与群で発現率が 5%以上であった。頭痛の有害事象発現率は、プラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 10 mg BID 群でそれぞれ 6.3%（11 名/174 名）、6.3%（11 名/175 名）及び 5.5%（10 名/181 名）で、便秘はそれぞれ 6.3%（11 名/174 名）、5.7%（10 名/175 名）及び 7.2%（13 名/181 名）であった。

鼻咽頭炎及び錐体外路障害は、両アセナピン群でも発現率が 5%以上であった。鼻咽頭炎の有害事象発現率は、プラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 10 mg BID 群でそれぞれ 4.6%（8 名/174 名）、7.4%（13 名/175 名）及び 6.1%（11 名/181 名）で、錐体外路障害はそれぞれ 1.7%（3 名/174 名）、5.1%（9 名/175 名）及び 7.7%（14 名/181 名）であった。錐体外路障害の有害事象発現率は、プラセボ群で低く、アセナピン 10 mg BID 群はアセナピン 5 mg BID 群よりも高かった。

浮動性めまい、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、鎮静及び嘔吐の発現率が 5%以上であった投与群は、アセナピン 10 mg BID 群のみであった。浮動性めまいの有害事象発現率は、プラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 10 mg BID 群でそれぞれ 2.9%（5 名/174 名）、4.0%（7 名/175 名）及び 9.4%（17 名/181 名）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加はそれぞれ 2.3%（4 名/174 名）、1.7%（3 名/175 名）及び 6.6%（12 名/181 名）、鎮静はそれぞれ 1.1%（2 名/174 名）、2.3%（4 名/175 名）及び 5.0%（9 名/181 名）で、アセナピン 10 mg BID 群はプラセボ群と比較して発現率が高かっ

た。嘔吐はそれぞれ 3.4%（6 名/174 名）、4.6%（8 名/175 名）及び 5.0%（9 名/181 名）で、いずれの投与群でも発現率に大きな違いはなかった。

表 2.7.6.40-48 比較的よく見られる有害事象（いずれかの投与群で発現率が 2%以上）の一覧（AST 集団）

比較的よく見られる有害事象（発現率 2%以上）		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 合計 (N = 356)			プラセボとの発現率の差					
														アセナピン 5 mg BID		アセナピン 10 mg BID		アセナピン 合計	
器官別大分類	基本語	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	差	95%信頼区間	差	95%信頼区間	差	95%信頼区間
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	8	8	4.6	15	13	7.4	13	11	6.1	28	24	6.7	2.80%	-2.1%, 7.8%	1.50%	-3.2%, 6.1%	2.10%	-1.9%, 6.2%
	上気道感染	8	8	4.6	3	3	1.7	3	3	1.7	6	6	1.7	-2.90%	-6.5%, 0.8%	-2.90%	-6.6%, 0.7%	-2.90%	-6.3%, 0.5%
代謝および栄養障害	食欲減退	4	4	2.3	-	-	0	1	1	0.6	1	1	0.3	-2.30%	-4.5%, -0.1%	-1.70%	-4.2%, 0.7%	-2.00%	-4.3%, 0.3%
精神障害	不安	2	2	1.1	3	3	1.7	4	4	2.2	7	7	2	0.60%	-1.9%, 3.1%	1.10%	-1.6%, 3.7%	0.80%	-1.3%, 3.0%
	不眠症	23	21	12.1	18	17	9.7	16	14	7.7	34	31	8.7	-2.40%	-8.9%, 4.2%	-4.30%	-10.5%, 1.9%	-3.40%	-9.0%, 2.3%
	統合失調症	52	49	28.2	23	23	13.1	29	28	15.5	52	51	14.3	-15.00%	-23.4%, -6.7%	-12.70%	-21.2%, -4.2%	-13.80%	-21.4%, -6.2%
神経系障害	アカシジア	9	9	5.2	22	20	11.4	19	19	10.5	41	39	11	6.30%	0.5%, 12.0%	5.30%	-0.2%, 10.9%	5.80%	1.2%, 10.4%
	痙攣	4	4	2.3	2	2	1.1	1	1	0.6	3	3	0.8	-1.20%	-3.9%, 1.6%	-1.70%	-4.2%, 0.7%	-1.50%	-3.9%, 1.0%
	浮動性めまい	5	5	2.9	8	7	4	17	17	9.4	25	24	6.7	1.10%	-2.7%, 4.9%	6.50%	1.6%, 11.4%	3.90%	0.3%, 7.5%
	味覚異常	1	1	0.6	5	5	2.9	6	6	3.3	11	11	3.1	2.30%	-0.4%, 5.0%	2.70%	-0.1%, 5.6%	2.50%	0.4%, 4.6%
	錐体外路障害	3	3	1.7	9	9	5.1	16	14	7.7	25	23	6.5	3.40%	-0.4%, 7.2%	6.00%	1.7%, 10.4%	4.70%	1.5%, 7.9%
	頭痛	12	11	6.3	12	11	6.3	12	10	5.5	24	21	5.9	0.00%	-5.1%, 5.1%	-0.80%	-5.7%, 4.1%	-0.40%	-4.8%, 3.9%
	鎮静	2	2	1.1	4	4	2.3	9	9	5	13	13	3.7	1.10%	-1.6%, 3.9%	3.80%	0.3%, 7.4%	2.50%	-0.0%, 5.0%
	傾眠	3	3	1.7	17	17	9.7	23	22	12.2	40	39	11	8.00%	3.2%, 12.8%	10.40%	5.3%, 15.6%	9.20%	5.5%, 13.0%
	振戦	2	2	1.1	5	5	2.9	2	2	1.1	7	7	2	1.70%	-1.2%, 4.6%	0.00%	-2.2%, 2.2%	0.80%	-1.3%, 3.0%
胃腸障害	腹部不快感	7	7	4	2	2	1.1	1	1	0.6	3	3	0.8	-2.90%	-6.2%, 0.4%	-3.50%	-6.6%, -0.4%	-3.20%	-6.3%, -0.1%
	腹痛	4	4	2.3	-	-	0	3	2	1.1	3	2	0.6	-2.30%	-4.5%, -0.1%	-1.20%	-3.9%, 1.5%	-1.70%	-4.1%, 0.6%
	便秘	12	11	6.3	10	10	5.7	15	13	7.2	25	23	6.5	-0.60%	-5.6%, 4.4%	0.90%	-4.4%, 6.1%	0.10%	-4.3%, 4.6%
	下痢	8	8	4.6	6	6	3.4	5	5	2.8	11	11	3.1	-1.20%	-5.3%, 2.9%	-1.80%	-5.8%, 2.1%	-1.50%	-5.1%, 2.1%
	消化不良	3	3	1.7	3	3	1.7	6	5	2.8	9	8	2.2	0.00%	-2.7%, 2.7%	1.00%	-2.0%, 4.1%	0.50%	-1.9%, 3.0%
	悪心	8	8	4.6	5	5	2.9	5	3	1.7	10	8	2.2	-1.70%	-5.7%, 2.2%	-2.90%	-6.6%, 0.7%	-2.40%	-5.8%, 1.1%
	流涎過多	2	2	1.1	2	2	1.1	4	4	2.2	6	6	1.7	0.00%	-2.2%, 2.2%	1.10%	-1.6%, 3.7%	0.50%	-1.5%, 2.6%
	歯痛	3	3	1.7	5	5	2.9	5	5	2.8	10	10	2.8	1.10%	-2.0%, 4.3%	1.00%	-2.0%, 4.1%	1.10%	-1.5%, 3.7%
	嘔吐	6	6	3.4	8	8	4.6	9	9	5	17	17	4.8	1.10%	-3.0%, 5.2%	1.50%	-2.6%, 5.7%	1.30%	-2.2%, 4.8%
	口の感覚鈍麻	6	6	3.4	20	19	10.9	18	17	9.4	38	36	10.1	7.40%	2.1%, 12.8%	5.90%	0.9%, 11.0%	6.70%	2.5%, 10.8%
	口の錯感覚	-	-	0	-	-	0	5	5	2.8	5	5	1.4	0.00%	計算不能	2.80%	0.4%, 5.2%	1.40%	0.2%, 2.6%
皮膚および皮下組織障害	湿疹	2	2	1.1	6	6	3.4	1	1	0.6	7	7	2	2.30%	-0.8%, 5.4%	-0.60%	-2.5%, 1.3%	0.80%	-1.3%, 3.0%
	発疹	1	1	0.6	3	3	1.7	5	4	2.2	8	7	2	1.10%	-1.1%, 3.4%	1.60%	-0.8%, 4.1%	1.40%	-0.4%, 3.2%
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	2	2	1.1	3	3	1.7	4	4	2.2	7	7	2	0.60%	-1.9%, 3.1%	1.10%	-1.6%, 3.7%	0.80%	-1.3%, 3.0%
	四肢痛	-	-	0	3	3	1.7	4	4	2.2	7	7	2	1.70%	-0.2%, 3.6%	2.20%	0.1%, 4.4%	2.00%	0.5%, 3.4%
生殖系および乳房障害	月経困難症	9	7	4	2	2	1.1	-	-	0	2	2	0.6	-2.90%	-6.2%, 0.4%	-4.00%	-6.9%, -1.1%	-3.50%	-6.5%, -0.4%
一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	-	-	0	-	-	0	4	4	2.2	4	4	1.1	0.00%	計算不能	2.20%	0.1%, 4.4%	1.10%	0.0%, 2.2%

表 2.7.6.40-48 比較的よく見られる有害事象（いずれかの投与群で発現率が 2%以上）の一覧（AST 集団）（続き）

比較的よく見られる有害事象（発現率 2%以上）		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 合計 (N = 356)			プラセボとの発現率の差					
														アセナピン 5 mg BID		アセナピン 10 mg BID		アセナピン 合計	
器官別大分類	基本語	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	差	95%信頼区間	差	95%信頼区間	差	95%信頼区間
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	4	2.3	2	2	1.1	6	6	3.3	8	8	2.2	-1.20%	-3.9%, 1.6%	1.00%	-2.4%, 4.4%	-0.10%	-2.8%, 2.7%
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	4	2.3	4	3	1.7	12	12	6.6	16	15	4.2	-0.60%	-3.5%, 2.4%	4.30%	0.1%, 8.6%	1.90%	-1.1%, 5.0%
	血中インスリン増加	4	4	2.3	2	2	1.1	2	2	1.1	4	4	1.1	-1.20%	-3.9%, 1.6%	-1.20%	-3.9%, 1.5%	-1.20%	-3.7%, 1.3%
	体重増加	1	1	0.6	5	5	2.9	5	5	2.8	10	10	2.8	2.30%	-0.4%, 5.0%	2.20%	-0.5%, 4.8%	2.20%	0.2%, 4.3%

Source: CSR 表 12.2-4
MedDRA/J ver.17.0
[発現率](%) = [発現被験者数]/[AST 集団被験者数] × 100

2.7.6.40.4.2.3 程度別有害事象

程度別有害事象の一覧を表 2.7.6.40-75 に示した。

2.7.6.40.4.2.4 副作用

副作用の一覧を表 2.7.6.40-76 に示した。

副作用は、有害事象と治験薬との因果関係が「関連なし」及び「おそらく関連なし」を除く事象とした。

2.7.6.40.4.2.5 地域別の有害事象

地域別の有害事象及び副作用の概要を表 2.7.6.40-49 に示した。また、地域別の有害事象の一覧を表 2.7.6.40-77 ~ 表 2.7.6.40-79 に示した。

プラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 10 mg BID 群の地域別の有害事象発現率は、日本ではそれぞれ 81.3%（74 名/91 名）、81.3%（78 名/96 名）及び 78.2%（68 名/87 名）、韓国では 93.9%（31 名/33 名）、96.7%（29 名/30 名）及び 89.2%（33 名/37 名）、台湾では 74.0%（37 名/50 名）、83.7%（41 名/49 名）、78.9%（45 名/57 名）であった。いずれの地域でも、投与群間の有害事象発現率の差は 10%以内であった。

表 2.7.6.40-49 地域別の有害事象及び副作用の概要（AST 集団）

	プラセボ (日本：N=91) (韓国：N=33) (台湾：N=50)			アセナピン 5 mg BID (日本：N=96) (韓国：N=30) (台湾：N=49)			アセナピン 10 mg BID (日本：N=87) (韓国：N=37) (台湾：N=57)		
	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
有害事象									
日本	179	74	81.3	173	78	81.3	197	68	78.2
韓国	93	31	93.9	96	29	96.7	114	33	89.2
台湾	115	37	74.0	137	41	83.7	129	45	78.9
副作用									
日本	74	44	48.4	95	59	61.5	120	53	60.9
韓国	31	19	57.6	41	20	66.7	49	23	62.2
台湾	42	19	38.0	57	26	53.1	60	30	52.6

Source: CSR 表 12.2-14

[発現率](%) = [発現被験者数]/[AST 集団被験者数] × 100

2.7.6.40.4.2.6 重篤な有害事象

重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.6.40-50 に示した。アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID 群で発現した重篤な有害事象の叙述を「2.7.6.40.6.1 重篤な有害事象の叙述」に示した。

2.7.6.40.4.2.7 死亡

治験期間中に有害事象により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（増悪）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、集計には含めなかった。

2.7.6.40.4.2.8 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率はプラセボ群 7.5%（13 名/174 名）、アセナピン 5 mg BID 群 5.7%（10 名/175 名）、アセナピン 10 mg BID 群 2.8%（5 名/181 名）であった。

重篤な有害事象で最も多かったのは統合失調症（増悪）で、発現率及び発現件数はプラセボ群 4.6%（8 名/174 名）8 件、アセナピン 5 mg BID 群 4.6%（8 名/175 名）8 件、アセナピン 10 mg BID 群 2.2%（4 名/181 名）4 件であった。統合失調症（増悪）の他に複数の被験者に発現した重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.6.40-50 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（AST 集団）

投与群	被験者識別番号	年齢	性別	人種	治療期間（日）	重篤な有害事象（基本語）	発現（日後）	終了（日後）	程度	因果関係	処置	転帰
プラセボ	A010125	22	男性	日本	28	てんかん	39	48	中等度	なし	NA	回復
プラセボ	A039113	64	男性	日本	42	高カリウム血症	28	－	重度	可能性あり	なし	継続中
						腎機能障害*	-1	－	重度	可能性あり	なし	継続中
プラセボ	A041149	53	男性	日本	14	統合失調症	14	－	重度	可能性あり	中止	継続中
プラセボ	A047203	46	女性	日本	29	統合失調症	49	－	重度	おそらくなし	NA	継続中
プラセボ	A052352	25	女性	日本	2	低カリウム血症	12	27	中等度	おそらくなし	NA	回復
プラセボ	A057229	46	女性	日本	35	統合失調症	21	－	重度	可能性あり	なし	継続中
プラセボ	A077492	40	女性	日本	8	統合失調症	8	25	中等度	可能性あり	NA	回復
プラセボ	A101547	40	女性	台湾	16	統合失調症	17	－	重度	おそらくあり	NA	継続中
プラセボ	A102226	53	女性	台湾	43	統合失調症	32	86	軽度	可能性あり	なし	回復
プラセボ	A105260	56	男性	台湾	20	激越	20	55	軽度	おそらくあり	NA	回復
プラセボ	A108208	36	男性	台湾	42	統合失調症	49	98	重度	可能性あり	NA	回復
プラセボ	A115423	33	女性	台湾	39	統合失調症、妄想型	47	－	軽度	なし	NA	継続中
						自殺企図	47	47	重度	なし	NA	回復
プラセボ	A203412	36	男性	韓国	16	統合失調症	15	－	重度	おそらくなし	中止	継続中
A 5 mg	A007122	43	女性	日本	28	統合失調症	36	55	重度	なし	NA	回復
A 5 mg	A028174	28	女性	日本	8	統合失調症	8	39	重度	おそらくあり	中止	回復
A 5 mg	A029029	33	男性	日本	41	嘔吐	30	31	軽度	おそらくなし	なし	回復
A 5 mg	A059366	57	女性	日本	42	統合失調症	43	－	中等度	可能性あり	中止	継続中
A 5 mg	A102267	37	男性	台湾	21	くも膜下出血	24	32	重度	おそらくなし	NA	回復
A 5 mg	A108270	39	女性	台湾	16	統合失調症	9	69	重度	可能性あり	中止	回復
A 5 mg	A113289	32	男性	台湾	42	統合失調症	43	70	軽度	おそらくあり	NA	回復
A 5 mg	A205333	30	男性	韓国	28	統合失調症	25	－	中等度	あり	中止	継続中
A 5 mg	A214337	50	女性	韓国	43	統合失調症	36	－	中等度	可能性あり	なし	継続中
A 5 mg	A215500	32	男性	韓国	45	統合失調症	56	98	中等度	おそらくなし	NA	回復
A 10 mg	A007197	31	女性	日本	43	統合失調症	71	－	中等度	なし	NA	継続中
A 10 mg	A060481	28	男性	日本	29	洞性徐脈	29	－	重度	おそらくあり	中止	継続中
A 10 mg	A067520	40	女性	日本	10	統合失調症	16	－	軽度	あり	NA	継続中
						発疹	16	34	軽度	あり	NA	回復
A 10 mg	A114394	52	男性	台湾	44	統合失調症	60	－	軽度	なし	NA	継続中
A 10 mg	A115351	24	女性	台湾	32	統合失調症	34	59	中等度	可能性あり	NA	回復

Source: CSR 表 12.3-2
MedDRA/J ver.17.0
投与群：A 5 mg–アセナピン 5 mg BID 群、A 10 mg–アセナピン 10 mg BID 群
NA：該当なし
* 被験者識別番号 A039113 に発現した腎機能障害は、治験薬投与開始前日に非重篤な有害事象として報告され、治験薬投与終了 7 日後に重篤化した

2.7.6.40.4.3 その他の重要な有害事象

2.7.6.40.4.3.1 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の一覧を、表 2.7.6.40-51 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 23.0%（40 名/174 名）、アセナピン 5 mg BID 群 16.0%（28 名/175 名）、アセナピン 10 mg BID 群 17.1%（31 名/181 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用の発現率は、両アセナピン投与群と比較してプラセボ群が高かった。

投与中止に至った有害事象で最も多かったのは、いずれの投与群でも統合失調症（増悪）で、発現した被験者の割合はプラセボ群 19.0%（33 名/174 名）、アセナピン 5 mg BID 群 8.6%（15 名/175 名）、アセナピン 10 mg BID 群 9.4%（17 名/181 名）で、プラセボ投与群の割合が高かった。

統合失調症（増悪）以外で 2 名以上の被験者が治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で痙攣（3 名/174 名）、アセナピン 5 mg BID 群では鎮静（2 名/175 名）、アセナピン 10 mg BID 群では傾眠（3 名/181 名）、アカシジア（2 名/181 名）、味覚異常（2 名/181 名）、錐体外路障害（2 名/181 名）、悪心（2 名/181 名）、口の感覚鈍麻（2 名/181 名）及び口の錯感覚（2 名/181 名）であった。

表 2.7.6.40-51 投与中止に至った有害事象の一覧（AST 集団）

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 合計 (N=356)		
		件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)
合計		43	40	23.0	31	28	16.0	47	31	17.1	78	59	16.6
内分泌障害	副腎機能不全	-	-	0.0	1	1	0.6	-	-	0.0	1	1	0.3
	小計	-	-	0.0	1	1	0.6	-	-	0.0	1	1	0.3
代謝および栄養障害	食欲減退	1	1	0.6	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	小計	1	1	0.6	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
精神障害	攻撃性	-	-	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	2	2	0.6
	激越	-	-	0.0	1	1	0.6	-	-	0.0	1	1	0.3
	不安	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	不眠症	1	1	0.6	-	-	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	落ち着きのなさ	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	統合失調症	33	33	19.0	15	15	8.6	17	17	9.4	32	32	9.0
	小計	34	33	19.0	17	17	9.7	21	18	9.9	38	35	9.8
神経系障害	アカシジア	-	-	0.0	1	1	0.6	2	2	1.1	3	3	0.8
	痙攣	3	3	1.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	浮動性めまい	-	-	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	2	2	0.6
	味覚異常	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.1	2	2	0.6
	錐体外路障害	1	1	0.6	-	-	0.0	2	2	1.1	2	2	0.6
	鎮静	-	-	0.0	2	2	1.1	-	-	0.0	2	2	0.6
	傾眠	-	-	0.0	1	1	0.6	3	3	1.7	4	4	1.1
	小計	4	4	2.3	5	5	2.9	10	9	5.0	15	14	3.9
眼障害	眼瞼機能障害	1	1	0.6	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	小計	1	1	0.6	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
心臓障害	心筋虚血	1	1	0.6	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	洞性徐脈	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	小計	1	1	0.6	-	-	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	小計	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
胃腸障害	口唇炎	-	-	0.0	1	1	0.6	-	-	0.0	1	1	0.3
	悪心	1	1	0.6	-	-	0.0	2	2	1.1	2	2	0.6
	口腔内不快感	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	嘔吐	1	1	0.6	1	1	0.6	-	-	0.0	1	1	0.3
	口の感覚鈍麻	-	-	0.0	1	1	0.6	2	2	1.1	3	3	0.8
	口の錯感覚	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.1	2	2	0.6
	小計	2	1	0.6	3	3	1.7	7	5	2.8	10	8	2.2
肝胆道系障害	肝機能異常	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	小計	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
皮膚および皮下組織障害	薬疹	-	-	0.0	1	1	0.6	-	-	0.0	1	1	0.3
	そう痒症	-	-	0.0	1	1	0.6	-	-	0.0	1	1	0.3
	発疹	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	小計	-	-	0.0	2	2	1.1	1	1	0.6	3	3	0.8
筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	-	-	0.0	1	1	0.6	-	-	0.0	1	1	0.3
	小計	-	-	0.0	1	1	0.6	-	-	0.0	1	1	0.3
腎および尿路障害	頻尿	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	小計	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	-	-	0.0	1	1	0.6	-	-	0.0	1	1	0.3
	疲労	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	倦怠感	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	小計	-	-	0.0	1	1	0.6	2	2	1.1	3	3	0.8
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	-	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	2	2	0.6
	体重減少	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	小計	-	-	0.0	1	1	0.6	2	2	1.1	3	3	0.8

Source: CSR 表 12.3-3
MedDRA/J ver.17.0
[発現率](%) = [発現被験者数]/[AST 集団被験者数] × 100

2.7.6.40.4.3.2 重度の有害事象

程度が重度の有害事象を発現した被験者は、プラセボ群で 26 名/174 名（14.9%）、アセナピン 5 mg BID 群で 13 名/175 名（7.4%）、アセナピン 10 mg BID 群で 7 名/181 名（3.9%）であった。

器官別大分類で最も多く認められた重度の有害事象は「精神障害」で、そのほとんどは統合失調症（増悪）であった。基本語で統合失調症（増悪）以外に複数の被験者に発現した重度の有害事象はなかった。

器官別大分類で「精神障害」以外に複数の被験者に発現した重度な有害事象は、アセナピン 5 mg BID 群の 3 名に発現した「神経系障害」の 3 件で、このうち 2 件（アカシジア、錐体外路障害）は錐体外路症状に関連する有害事象であった（2.7.6.40.4.3.3 項参照）。なお、くも膜下出血は重篤な有害事象で、治験薬の投与中止後に発現した（2.7.6.40.4.2.8 項参照）。

2.7.6.40.4.3.3 錐体外路症状、Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale 及び抗パーキンソン病薬の使用

錐体外路症状

MedDRA SMQ での広域及び狭域の「錐体外路症候群」に該当する事象を錐体外路症状とした。投与群別の錐体外路症状の一覧を表 2.7.6.40-52 に示した。

広域、狭域のいずれでも両アセナピン投与群の合計の発現率はプラセボ群よりも高かった。特にプラセボ群と比較してアセナピン投与群で発現率が高かった有害事象（各投与群の発現率:プラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群）は、アカシジア（5.2%、11.4%、10.5%）と錐体外路障害（1.7%、5.1%、7.7%）であった。

表 2.7.6.40-52 投与群別の錐体外路症状の一覧（AST 集団）

広域		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 合計 (N=356)		
		件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)
錐体外路症候群（SMQ）	計	24	20	11.5	54	44	25.1	45	35	19.3	99	79	22.2
精神障害	落ち着きのなさ	1	1	0.6	1	1	0.6	1	1	0.6	2	2	0.6
	小計	1	1	0.6	1	1	0.6	1	1	0.6	2	2	0.6
神経系障害	アカシジア	9	9	5.2	22	20	11.4	19	19	10.5	41	39	11.0
	運動緩慢	-	-	0.0	3	3	1.7	1	1	0.6	4	4	1.1
	ジスキネジア	4	3	1.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	ジストニア	2	2	1.1	2	2	1.1	3	2	1.1	5	4	1.1
	錐体外路障害	3	3	1.7	9	9	5.1	16	14	7.7	25	23	6.5
	パーキンソニズム	-	-	0.0	3	3	1.7	2	2	1.1	5	5	1.4
	振戦	2	2	1.1	5	5	2.9	2	2	1.1	7	7	2.0
	姿勢反射障害	1	1	0.6	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	口下顎ジストニア	-	-	0.0	1	1	0.6	-	-	0.0	1	1	0.3
	兎の口症候群	-	-	0.0	2	1	0.6	-	-	0.0	2	1	0.3
	小計	21	18	10.3	47	40	22.9	43	35	19.3	90	75	21.1
筋骨格系および結合組織障害	筋固縮	-	-	0.0	2	2	1.1	-	-	0.0	2	2	0.6
	筋緊張	-	-	0.0	1	1	0.6	-	-	0.0	1	1	0.3
	筋骨格硬直	2	2	1.1	2	2	1.1	1	1	0.6	3	3	0.8
	小計	2	2	1.1	5	4	2.3	1	1	0.6	6	5	1.4
一般・全身障害および投与部位の状態	歩行障害	-	-	0.0	1	1	0.6	-	-	0.0	1	1	0.3
	小計	-	-	0.0	1	1	0.6	-	-	0.0	1	1	0.3

狭域		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 合計 (N=356)		
		件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)
錐体外路症候群（SMQ）	計	15	14	8.0	35	28	16.0	25	21	11.6	60	49	13.8
神経系障害	アカシジア	9	9	5.2	22	20	11.4	19	19	10.5	41	39	11.0
	運動緩慢	-	-	0.0	3	3	1.7	1	1	0.6	4	4	1.1
	ジスキネジア	4	3	1.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	ジストニア	2	2	1.1	2	2	1.1	3	2	1.1	5	4	1.1
	パーキンソニズム	-	-	0.0	3	3	1.7	2	2	1.1	5	5	1.4
	口下顎ジストニア	-	-	0.0	1	1	0.6	-	-	0.0	1	1	0.3
	兎の口症候群	-	-	0.0	2	1	0.6	-	-	0.0	2	1	0.3
	小計	15	14	8.0	33	27	15.4	25	21	11.6	58	48	13.5
筋骨格系および結合組織障害	筋固縮	-	-	0.0	2	2	1.1	-	-	0.0	2	2	0.6
	小計	-	-	0.0	2	2	1.1	-	-	0.0	2	2	0.6

Source: CSR 表 12.3-5
MedDRA/J ver.17.0

Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale（DIEPSS）

DIEPSS の 8 項目（歩行、動作緩慢、流涎、筋強剛、振戦、アカシジア、ジストニア、ジスキネジア）の合計スコア及び 9 項（概括重症度）のスコアを集計した。最終評価時の 8 項目の合計スコア及び 9 項（概括重症度）のスコアのいずれも投与群間で差は認められなかった。

抗パーキンソン薬の使用

抗パーキンソン薬とは、ATC 薬効分類で「N04」に該当する薬剤とした。治験薬投与開始日以降に使用を開始した、抗パーキンソン薬の使用状況を表 2.7.6.40-53 に示した。

治験薬投与開始日以降の抗パーキンソン薬の使用率は、アセナピン 5 mg BID 群が 29.7%（52 名/175 名）で最も高く、次いでアセナピン 10 mg BID 群 23.8%（43 名/181 名）、プラセボ群 20.7%（36 名/174 名）であった。

表 2.7.6.40-53 抗パーキンソン薬の使用状況（AST 集団）

抗パーキンソン薬（N04）		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 合計 (N=356)		
		件数	被験者数	使用率 (%)	件数	被験者数	使用率 (%)	件数	被験者数	使用率 (%)	件数	被験者数	使用率 (%)
計		46	36	20.7	86	52	29.7	82	43	23.8	168	95	26.7
N04AA	Biperiden	11	9	5.2	19	13	7.4	11	7	3.9	30	20	5.6
	Biperiden hydrochloride	12	11	6.3	15	12	6.9	22	11	6.1	37	23	6.5
	Biperiden lactate	1	1	0.6	-	-	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	Piroheptine hydrochloride	-	-	0.0	2	1	0.6	-	-	0.0	2	1	0.3
	Procyclidine	3	1	0.6	3	2	1.1	8	3	1.7	11	5	1.4
	Procyclidine hydrochloride	1	1	0.6	5	3	1.7	11	4	2.2	16	7	2.0
	Trihexyphenidyl	1	1	0.6	8	5	2.9	3	3	1.7	11	8	2.2
	Trihexyphenidyl hydrochloride	7	7	4.0	10	8	4.6	13	8	4.4	23	16	4.5
	小計	36	31	17.8	62	43	24.6	69	35	19.3	131	78	21.9
N04AC	Benzatropine	2	1	0.6	5	1	0.6	-	-	0.0	5	1	0.3
	Benzatropine mesilate	8	4	2.3	19	10	5.7	13	10	5.5	32	20	5.6
	小計	10	5	2.9	24	11	6.3	13	10	5.5	37	21	5.9

Source: CSR 表 12.3-12
N04AA：抗コリン薬（三級アミン）、N04AC: 抗コリン薬（トロピンまたはトロピン誘導体のエーテル）

2.7.6.40.4.4 臨床検査

2.7.6.40.4.4.1 肝機能に関する血液生化学検査値

各検査項目（ALP、ALT、AST 及び γ-GTP）のシフトテーブルを表 2.7.6.40-54 ~ 表 2.7.6.40-57 に示した。

ALT がベースラインから Day 42 で、基準値内から基準値超へ変動した被験者の割合は、プラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 10 mg BID 群でそれぞれ 4.2%（3 名/72 名）、9.8%（10 名/102 名）及び 10.3%（9 名/87 名）であり、いずれのアセナピン群もプラセボ群より高かった。一方、ALP、AST 及び γ-GTP が基準値内から基準値超へ変動した被験者の割合は、投与群間で大きな差は認められなかった。

表 2.7.6.40-54 血液生化学検査値（ALP）のシフトテーブル（AST 集団）

ALP		Baseline															
		プラセボ				アセナピン 5 mg BID				アセナピン 10 mg BID				アセナピン 合計			
		Low	Normal	High	計	Low	Normal	High	計	Low	Normal	High	計	Low	Normal	High	計
Day 14	Low	3	0	0	3	3	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0	3
	Normal	2	159	1	162	3	163	1	167	0	169	1	170	3	332	2	337
	High	0	2	2	4	0	2	1	3	0	0	6	6	0	2	7	9
	計	5	161	3	169	6	165	2	173	0	169	7	176	6	334	9	349
Day 28	Low	2	0	0	2	1	1	0	2	0	0	0	0	1	1	0	2
	Normal	0	90	0	90	3	123	0	126	0	117	1	118	3	240	1	244
	High	0	5	0	5	0	3	0	3	0	1	4	5	0	4	4	8
	計	2	95	0	97	4	127	0	131	0	118	5	123	4	245	5	254
Day 42	Low	1	0	0	1	1	1	0	2	0	0	0	0	1	1	0	2
	Normal	1	79	0	80	2	111	0	113	0	101	1	102	2	212	1	215
	High	0	1	0	1	0	1	0	1	0	3	4	7	0	4	4	8
	計	2	80	0	82	3	113	0	116	0	104	5	109	3	217	5	225

Source: CSR 表 12.4-1

表 2.7.6.40-55 血液生化学検査値（ALT）のシフトテーブル（AST 集団）

ALT		Baseline															
		プラセボ				アセナピン 5 mg BID				アセナピン 10 mg BID				アセナピン 合計			
		Low	Normal	High	計	Low	Normal	High	計	Low	Normal	High	計	Low	Normal	High	計
Day 14	Low	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1
	Normal	0	133	10	143	0	133	9	142	0	133	8	141	0	266	17	283
	High	0	10	16	26	0	18	12	30	0	14	21	35	0	32	33	65
	計	0	143	26	169	0	152	21	173	0	147	29	176	0	299	50	349
Day 28	Low	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	79	3	82	0	106	7	113	0	88	11	99	0	194	18	212
	High	0	6	9	15	0	9	9	18	0	10	14	24	0	19	23	42
	計	0	85	12	97	0	115	16	131	0	98	25	123	0	213	41	254
Day 42	Low	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	69	3	72	0	92	3	95	0	78	10	88	0	170	13	183
	High	0	3	7	10	0	10	11	21	0	9	12	21	0	19	23	42
	計	0	72	10	82	0	102	14	116	0	87	22	109	0	189	36	225

Source: CSR 表 12.4-2

表 2.7.6.40-56 血液生化学検査値（AST）のシフトテーブル（AST 集団）

AST		Baseline															
		プラセボ				アセナピン 5 mg BID				アセナピン 10 mg BID				アセナピン 合計			
		Low	Normal	High	計	Low	Normal	High	計	Low	Normal	High	計	Low	Normal	High	計
Day 14	Low	1	0	0	1	0	2	0	2	1	1	0	2	1	3	0	4
	Normal	1	149	7	157	1	155	4	160	1	149	8	158	2	304	12	318
	High	0	6	5	11	0	8	3	11	0	11	5	16	0	19	8	27
	計	2	155	12	169	1	165	7	173	2	161	13	176	3	326	20	349
Day 28	Low	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	2	0	2
	Normal	0	86	3	89	1	116	3	120	2	101	8	111	3	217	11	231
	High	0	6	1	7	0	7	3	10	0	8	3	11	0	15	6	21
	計	0	93	4	97	1	124	6	131	2	110	11	123	3	234	17	254
Day 42	Low	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1
	Normal	0	74	3	77	1	103	3	107	0	94	4	98	1	197	7	205
	High	0	4	1	5	0	7	2	9	0	7	3	10	0	14	5	19
	計	0	78	4	82	1	110	5	116	1	101	7	109	2	211	12	225

Source: CSR 表 12.4-3

表 2.7.6.40-57 血液生化学検査値（γ-GTP）のシフトテーブル（AST 集団）

γ-GTP		Baseline															
		プラセボ				アセナピン 5 mg BID				アセナピン 10 mg BID				アセナピン 合計			
		Low	Normal	High	計	Low	Normal	High	計	Low	Normal	High	計	Low	Normal	High	計
Day 14	Low	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	148	5	153	0	148	5	153	0	148	7	155	0	296	12	308
	High	0	4	12	16	0	6	14	20	0	8	13	21	0	14	27	41
	計	0	152	17	169	0	154	19	173	0	156	20	176	0	310	39	349
Day 28	Low	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	85	3	88	0	114	6	120	0	101	5	106	0	215	11	226
	High	0	3	6	9	0	3	8	11	0	6	11	17	0	9	19	28
	計	0	88	9	97	0	117	14	131	0	107	16	123	0	224	30	254
Day 42	Low	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	69	3	72	0	99	4	103	0	88	3	91	0	187	7	194
	High	0	5	5	10	0	6	7	13	0	7	11	18	0	13	18	31
	計	0	74	8	82	0	105	11	116	0	95	14	109	0	200	25	225

Source: CSR 表 12.4-4

2.7.6.40.4.4.2 代謝に関する血液生化学検査

各検査項目（HDL、LDL、TC 及び TG）のシフトテーブルを表 2.7.6.40-58 ~ 表 2.7.6.40-61 に示した。

ベースラインから Day 42 で、基準値内から基準値超に変動した被験者の割合は、HDL、TC 及び TG でいずれのアセナピン群も、プラセボ群より高かった。基準値内から基準値超に変動した被験者の割合は、HDL では、プラセボ群 1.6%（1 名/62 名）、アセナピン 5 mg BID 群 7.8%（7 名/90 名）、アセナピン 10 mg BID 群 6.1%（5 名/82 名）であった。TC では、プラセボ群 11.7%（7 名/60 名）、アセナピン 5 mg BID 群 10.6%（9 名/85 名）、アセナピン 10 mg BID 群 19.7%（15 名/76 名）であった。TG では、プラセボ群 4.6%（3 名/65 名）、アセナピン 5 mg BID 群 15.6%（14 名/90 名）、アセナピン 10 mg BID 群 12.5%（10 名/80 名）であった。

LDL の基準値内から基準値超に変動した被験者は、投与群間で大きな差は認められなかった。

表 2.7.6.40-58 血液生化学検査値（HDL）のシフトテーブル（AST 集団）

HDL		Baseline															
		プラセボ				アセナピン 5 mg BID				アセナピン 10 mg BID				アセナピン 合計			
		Low	Normal	High	計	Low	Normal	High	計	Low	Normal	High	計	Low	Normal	High	計
Day 14	Low	25	7	0	32	22	7	0	29	24	10	0	34	46	17	0	63
	Normal	11	111	6	128	10	120	3	133	12	120	1	133	22	240	4	266
	High	0	6	3	9	0	6	5	11	0	3	6	9	0	9	11	20
	計	36	124	9	169	32	133	8	173	36	133	7	176	68	266	15	349
Day 28	Low	13	7	1	21	16	3	0	19	14	1	0	15	30	4	0	34
	Normal	11	61	0	72	6	95	4	105	13	86	1	100	19	181	5	205
	High	0	2	2	4	0	5	2	7	0	4	4	8	0	9	6	15
	計	24	70	3	97	22	103	6	131	27	91	5	123	49	194	11	254
Day 42	Low	11	5	0	16	14	4	0	18	15	6	0	21	29	10	0	39
	Normal	6	56	1	63	7	79	4	90	10	71	0	81	17	150	4	171
	High	0	1	2	3	0	7	1	8	0	5	2	7	0	12	3	15
	計	17	62	3	82	21	90	5	116	25	82	2	109	46	172	7	225

Source: CSR 表 12.4-5

表 2.7.6.40-59 血液生化学検査値（LDL）のシフトテーブル（AST 集団）

LDL		Baseline															
		プラセボ				アセナピン 5 mg BID				アセナピン 10 mg BID				アセナピン 合計			
		Low	Normal	High	計	Low	Normal	High	計	Low	Normal	High	計	Low	Normal	High	計
Day 14	Low	11	4	0	15	11	3	0	14	5	3	0	8	16	6	0	22
	Normal	2	109	13	124	4	106	14	124	5	114	19	138	9	220	33	262
	High	0	8	22	30	0	13	22	35	0	10	20	30	0	23	42	65
	計	13	121	35	169	15	122	36	173	10	127	39	176	25	249	75	349
Day 28	Low	5	1	0	6	4	2	0	6	3	3	0	6	7	5	0	12
	Normal	0	64	5	69	4	78	8	90	5	69	11	85	9	147	19	175
	High	0	9	13	22	0	13	22	35	0	20	12	32	0	33	34	67
	計	5	74	18	97	8	93	30	131	8	92	23	123	16	185	53	254
Day 42	Low	2	1	0	3	1	1	0	2	4	0	0	4	5	1	0	6
	Normal	1	51	4	56	6	73	13	92	3	72	7	82	9	145	20	174
	High	0	11	12	23	0	8	14	22	0	11	12	23	0	19	26	45
	計	3	63	16	82	7	82	27	116	7	83	19	109	14	165	46	225

Source: CSR 表 12.4-6

表 2.7.6.40-60 血液生化学検査値（TC）のシフトテーブル（AST 集団）

TC		Baseline															
		プラセボ				アセナピン 5 mg BID				アセナピン 10 mg BID				アセナピン 合計			
		Low	Normal	High	計	Low	Normal	High	計	Low	Normal	High	計	Low	Normal	High	計
Day 14	Low	19	4	0	23	13	7	0	20	15	5	0	20	28	12	0	40
	Normal	7	106	10	123	6	101	14	121	10	103	11	124	16	204	25	245
	High	0	10	13	23	0	15	17	32	0	16	16	32	0	31	33	64
	計	26	120	23	169	19	123	31	173	25	124	27	176	44	247	58	349
Day 28	Low	6	6	0	12	7	4	0	11	10	2	0	12	17	6	0	23
	Normal	7	57	7	71	2	82	8	92	11	70	4	85	13	152	12	177
	High	0	8	6	14	0	11	17	28	1	15	10	26	1	26	27	54
	計	13	71	13	97	9	97	25	131	22	87	14	123	31	184	39	254
Day 42	Low	6	5	0	11	6	2	0	8	8	1	0	9	14	3	0	17
	Normal	5	48	3	56	3	74	9	86	13	60	4	77	16	134	13	163
	High	0	7	8	15	0	9	13	22	0	15	8	23	0	24	21	45
	計	11	60	11	82	9	85	22	116	21	76	12	109	30	161	34	225

Source: CSR 表 12.4-7

表 2.7.6.40-61 血液生化学検査値（TG）のシフトテーブル（AST 集団）

TG		Baseline															
		プラセボ				アセナピン 5 mg BID				アセナピン 10 mg BID				アセナピン 合計			
		Low	Normal	High	計	Low	Normal	High	計	Low	Normal	High	計	Low	Normal	High	計
Day 14	Low	4	4	0	8	7	4	0	11	6	4	0	10	13	8	0	21
	Normal	4	118	15	137	5	110	8	123	7	109	14	130	12	219	22	253
	High	0	8	16	24	0	17	22	39	0	17	19	36	0	34	41	75
	計	8	130	31	169	12	131	30	173	13	130	33	176	25	261	63	349
Day 28	Low	3	4	0	7	2	4	0	6	6	3	0	9	8	7	0	15
	Normal	2	63	6	71	7	79	7	93	6	80	5	91	13	159	12	184
	High	0	7	12	19	0	17	15	32	0	6	17	23	0	23	32	55
	計	5	74	18	97	9	100	22	131	12	89	22	123	21	189	44	254
Day 42	Low	1	3	0	4	2	7	0	9	5	4	0	9	7	11	0	18
	Normal	4	59	8	71	5	69	5	79	4	66	5	75	9	135	10	154
	High	0	3	4	7	0	14	14	28	1	10	14	25	1	24	28	53
	計	5	65	12	82	7	90	19	116	10	80	19	109	17	170	38	225

Source: CSR 表 12.4-8

2.7.6.40.4.4.3 特殊臨床検査

HbA1c、空腹時血糖、インスリン及びプロラクチンのシフトテーブルを表 2.7.6.40-62 ~ 表 2.7.6.40-65 に示した。

プロラクチンでは、ベースラインから Day 42 で、基準値内から基準値超に変動した被験者の割合は、いずれのアセナピン群も、プラセボ群より高かった。プロラクチンで基準値内から基準値超に変動した被験者の割合は、プラセボ群 10.3%（3 名/29 名）、アセナピン 5 mg BID 群 27.9%（12 名/43 名）、アセナピン 10 mg BID 群 31.7%（13 名/41 名）であった。

HbA1c、空腹時血糖及びインスリンでは、ベースラインから Day 42 で、基準値内から基準値超に変動した被験者の割合は、投与群間に大きな差は認められなかった。

表 2.7.6.40-62 HbA1c のシフトテーブル（AST 集団）

HbA1c		Baseline															
		プラセボ				アセナピン 5 mg BID				アセナピン 10 mg BID				アセナピン 合計			
		Low	Normal	High	計	Low	Normal	High	計	Low	Normal	High	計	Low	Normal	High	計
Day 14	Low	1	0	0	1	0	1	0	1	2	0	0	2	2	1	0	3
	Normal	0	151	0	151	0	156	2	158	2	153	1	156	2	309	3	314
	High	0	3	14	17	0	0	14	14	0	1	15	16	0	1	29	30
	計	1	154	14	169	0	157	16	173	4	154	16	174	4	311	32	347
Day 28	Low	1	1	0	2	0	0	0	0	1	1	0	2	1	1	0	2
	Normal	0	85	2	87	0	118	2	120	2	103	3	108	2	221	5	228
	High	0	2	6	8	0	0	11	11	0	1	10	11	0	1	21	22
	計	1	88	8	97	0	118	13	131	3	105	13	121	3	223	26	252
Day 42	Low	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1
	Normal	1	69	1	71	0	102	2	104	1	92	3	96	1	194	5	200
	High	0	4	6	10	0	0	11	11	0	3	10	13	0	3	21	24
	計	1	74	7	82	0	103	13	116	1	95	13	109	1	198	26	225

Source: CSR 表 12.4-17

表 2.7.6.40-63 空腹時血糖のシフトテーブル（AST 集団）

空腹時血糖		Baseline															
		プラセボ				アセナピン 5 mg BID				アセナピン 10 mg BID				アセナピン 合計			
		Low	Normal	High	計	Low	Normal	High	計	Low	Normal	High	計	Low	Normal	High	計
Day 14	Low	0	1	0	1	0	2	0	2	0	1	0	1	0	3	0	3
	Normal	0	112	6	118	0	129	12	141	1	129	8	138	1	258	20	279
	High	0	7	12	19	0	6	15	21	0	6	13	19	0	12	28	40
	計	0	120	18	138	0	137	27	164	1	136	21	158	1	273	48	322
Day 28	Low	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	77	2	79	0	94	11	105	0	91	6	97	0	185	17	202
	High	0	5	7	12	0	7	8	15	0	6	11	17	0	13	19	32
	計	0	82	9	91	0	101	19	120	0	97	17	114	0	198	36	234
Day 42	Low	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	61	2	63	0	82	10	92	0	83	4	87	0	165	14	179
	High	0	6	7	13	0	5	9	14	0	6	11	17	0	11	20	31
	計	0	67	9	76	0	87	19	106	0	89	15	104	0	176	34	210

Source: CSR 表 12.4-18

表 2.7.6.40-64 インスリンのシフトテーブル（AST 集団）

インスリン		Baseline															
		プラセボ				アセナピン 5 mg BID				アセナピン 10 mg BID				アセナピン 合計			
		Low	Normal	High	計	Low	Normal	High	計	Low	Normal	High	計	Low	Normal	High	計
Day 14	Low	2	2	1	5	0	5	0	5	0	1	0	1	0	6	0	6
	Normal	3	121	12	136	3	137	9	149	3	143	8	154	6	280	17	303
	High	0	23	4	27	0	11	8	19	0	12	9	21	0	23	17	40
	計	5	146	17	168	3	153	17	173	3	156	17	176	6	309	34	349
Day 28	Low	1	0	0	1	1	3	0	4	1	2	0	3	2	5	0	7
	Normal	3	77	7	87	2	100	8	110	1	96	6	103	3	196	14	213
	High	0	5	4	9	0	11	5	16	0	12	4	16	0	23	9	32
	計	4	82	11	97	3	114	13	130	2	110	10	122	5	224	23	252
Day 42	Low	1	0	0	1	1	3	0	4	0	2	0	2	1	5	0	6
	Normal	3	63	7	73	2	88	7	97	2	87	6	95	4	175	13	192
	High	0	7	1	8	0	11	4	15	0	8	4	12	0	19	8	27
	計	4	70	8	82	3	102	11	116	2	97	10	109	5	199	21	225

Source: CSR 表 12.4-19

表 2.7.6.40-65 プロラクチンのシフトテーブル（AST 集団）

プロラクチン		Baseline															
		プラセボ				アセナピン 5 mg BID				アセナピン 10 mg BID				アセナピン 合計			
		Low	Normal	High	計	Low	Normal	High	計	Low	Normal	High	計	Low	Normal	High	計
Day 14	Low	9	9	10	28	4	7	6	17	5	2	3	10	9	9	9	27
	Normal	9	49	51	109	12	42	57	111	8	47	48	103	20	89	105	214
	High	0	3	29	32	1	14	30	45	2	15	46	63	3	29	76	108
	計	18	61	90	169	17	63	93	173	15	64	97	176	32	127	190	349
Day 28	Low	4	3	3	10	1	3	4	8	1	1	2	4	2	4	6	12
	Normal	7	26	36	69	4	36	43	83	4	35	38	77	8	71	81	160
	High	2	6	10	18	8	12	20	40	6	10	26	42	14	22	46	82
	計	13	35	49	97	13	51	67	131	11	46	66	123	24	97	133	254
Day 42	Low	4	4	3	11	0	4	2	6	0	2	3	5	0	6	5	11
	Normal	6	22	33	61	6	27	39	72	5	26	26	57	11	53	65	129
	High	1	3	7	11	6	12	20	38	6	13	28	47	12	25	48	85
	計	11	29	43	83	12	43	61	116	11	41	57	109	23	84	118	225

Source: CSR 表 12.4-20

2.7.6.40.4.4.4 その他の検査

ALT、HDL、TC、TG 及びプロラクチンを除いた生化学的検査、血液学的検査、特殊臨床検査及び尿検査では、投与群間で大きな差は認められなかった（治験総括報告書の【表 12.4-9 ~ 表 12.4-16】及び【表 14.3-47 ~ 表 14.3-136】を参照）。

2.7.6.40.4.4.5 個々の臨床的に重要な異常

投与前の検査値と比較して変動があり、この変動が異常変動であると治験責任医師又は治験分担医師により判断された事象を有害事象とした。

重篤な有害事象では、高カリウム血症が 1 名の被験者（被験者識別番号：A039113、プラセボ群）に発現した。この他の有害事象は、いずれも程度は軽度又は中等度であり、自覚症状を伴った被験者も認められず、臨床上大きな問題とならないと考えられた。

2.7.6.40.4.5 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

2.7.6.40.4.5.1 バイタルサイン

血圧及び脈拍数

各群の拡張期及び収縮期血圧、脈拍数の推移に大きな変化はなく、投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

2.7.6.40.4.5.2 身体的所見

体重

体重のベースラインからの変化量を表 2.7.6.40-66 に、最終評価時点でのベースラインから体重が 7%以上増加した被験者の割合を表 2.7.6.40-67 に示した。

Day 42 での平均変化量は、プラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 10 mg BID 群でそれぞれ、-1.76 kg、0.42 kg 及び 0.81 kg であった。7%以上増加した被験者の割合は、プラセボ群 0.0%（0 名/171 名）、アセナピン 5 mg BID 群 4.7%（8 名/172 名）、アセナピン 10 mg BID 群 7.3%（13 名/178 名）であり、両アセナピン群も、プラセボ群より高かった。

表 2.7.6.40-66 体重のベースラインからの変化量（AST 集団）

（単位：kg）

変化量(身体学的検査所見)			プラセボ (N=174)	アセナピン 5mg BID (N=175)	アセナピン 10mg BID (N=181)	アセナピン 合計 (N=356)
体重	Day 14	度数	171	172	177	349
		平均値	−0.89	−0.15	0.04	−0.05
		標準偏差	1.61	1.52	1.65	1.59
		標準誤差	0.12	0.12	0.12	0.08
		中央値	−0.80	0.00	0.00	0.00
		25%点, 75%点	−1.80, 0.00	−1.00, 0.80	−0.80, 1.00	−1.00, 1.00
		最小値, 最大値	−7.00, 6.20	−5.50, 3.40	−5.50, 4.80	−5.50, 4.80
	Day 28	度数	93	126	121	247
		平均値	−1.64	0.29	0.37	0.33
		標準偏差	2.19	2.20	2.27	2.23
		標準誤差	0.23	0.20	0.21	0.14
		中央値	−1.20	0.40	0.20	0.40
		25%点, 75%点	−3.00, 0.00	−0.90, 1.90	−1.00, 1.60	−1.00, 1.70
		最小値, 最大値	−7.60, 2.30	−5.20, 6.10	−7.00, 7.60	−7.00, 7.60
	Day 42	度数	82	116	109	225
		平均値	−1.76	0.42	0.81	0.61
		標準偏差	2.45	2.65	2.89	2.77
		標準誤差	0.27	0.25	0.28	0.18
		中央値	−1.45	0.60	0.80	0.70
		25%点, 75%点	−3.40, 0.00	−1.00, 2.00	−0.60, 2.60	−0.90, 2.10
		最小値, 最大値	−8.60, 3.20	−6.40, 9.00	−9.50, 8.00	−9.50, 9.00

Source: CSR 表 12.5-5

表 2.7.6.40-67 最終評価時点でのベースラインから体重が 7%以上増加した被験者の割合（AST 集団）

体重		プラセボ (N=174)	アセナピン 5mg BID (N=175)	アセナピン 10mg BID (N=181)	アセナピン 合計 (N=356)
Endpoint	7%以上の増加	0 (0.0%)	8 (4.7%)	13 (7.3%)	21 (6.0%)
	±7%内の変動	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%)
	計	171 (100.0%)	172 (100.0%)	178 (100.0%)	350 (100.0%)

Source: CSR 表 12.5-6

Body Mass Index

各群の BMI のベースラインからの変化量を表 2.7.6.40-68 に示した。

BMI のベースラインから Day 42 での変化量の平均値では、プラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 10 mg BID 群でそれぞれ、-0.66、0.16 及び 0.32 であった。

表 2.7.6.40-68 BMI のベースラインからの変化量（AST 集団）

（単位：kg/m^2）

変化量（身体学的検査所見）			プラセボ (N=174)	アセナピン 5mg BID (N=175)	アセナピン 10mg BID (N=181)	アセナピン 合計 (N=356)
BMI	Day 14	度数	171	172	177	349
		平均値	−0.35	−0.05	0.02	−0.01
		標準偏差	0.63	0.59	0.61	0.60
		標準誤差	0.05	0.04	0.05	0.03
		中央値	−0.30	0.00	0.00	0.00
		25%点, 75%点	−0.70, 0.00	−0.40, 0.30	−0.30, 0.40	−0.40, 0.30
		最小値, 最大値	−3.20, 2.30	−2.20, 1.30	−1.90, 1.90	−2.20, 1.90
	Day 28	度数	93	126	121	247
		平均値	−0.62	0.11	0.15	0.13
		標準偏差	0.83	0.84	0.85	0.84
		標準誤差	0.09	0.07	0.08	0.05
		中央値	−0.40	0.10	0.10	0.10
		25%点, 75%点	−1.10, 0.00	−0.30, 0.70	−0.30, 0.60	−0.30, 0.60
		最小値, 最大値	−3.00, 0.80	−1.90, 2.60	−2.40, 2.90	−2.40, 2.90
	Day 42	度数	82	116	109	225
		平均値	−0.66	0.16	0.32	0.24
		標準偏差	0.91	1.03	1.09	1.06
		標準誤差	0.10	0.10	0.10	0.07
		中央値	−0.60	0.25	0.30	0.30
		25%点, 75%点	−1.30, 0.00	−0.40, 0.70	−0.30, 1.00	−0.30, 0.90
		最小値, 最大値	−3.20, 1.30	−2.50, 3.90	−3.30, 3.30	−3.30, 3.90

Source: CSR 表 12.5-8

腹囲

各群の腹囲のベースラインからの変化量を表 2.7.6.40-69 に示した。

腹囲のベースラインから Day 42 での変化量の平均値は、プラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 10 mg BID 群でそれぞれ、-2.05 cm、0.14 cm 及び 0.64 cm であった。

表 2.7.6.40-69 腹囲のベースラインからの変化量（AST 集団）

（単位：cm）

変化量(身体学的検査所見)			プラセボ (N=174)	アセナピン 5mg BID (N=175)	アセナピン 10mg BID (N=181)	アセナピン 合計 (N=356)
腹囲	Day 14	度数	171	171	178	349
		平均値	−0.89	0.07	−0.19	−0.06
		標準偏差	3.48	3.92	3.05	3.50
		標準誤差	0.27	0.30	0.23	0.19
		中央値	−0.50	0.00	0.00	0.00
		25%点, 75%点	−2.50, 0.50	−2.00, 1.60	−1.50, 1.00	−1.70, 1.50
		最小値, 最大値	−16.20, 10.00	−11.50, 17.00	−15.00, 8.00	−15.00, 17.00
	Day 28	度数	93	126	121	247
		平均値	−1.77	0.25	−0.19	0.04
		標準偏差	3.94	4.21	4.55	4.38
		標準誤差	0.41	0.37	0.41	0.28
		中央値	−1.00	0.30	0.30	0.30
		25%点, 75%点	−3.50, 0.50	−2.50, 2.50	−2.00, 2.00	−2.20, 2.50
		最小値, 最大値	−14.00, 9.00	−12.30, 11.00	−18.80, 15.70	−18.80, 15.70
	Day 42	度数	83	116	109	225
		平均値	−2.05	0.14	0.64	0.38
		標準偏差	4.61	4.58	5.09	4.83
		標準誤差	0.51	0.42	0.49	0.32
		中央値	−1.50	0.50	0.50	0.50
		25%点, 75%点	−5.00, 0.20	−2.35, 2.55	−1.80, 3.00	−2.00, 3.00
		最小値, 最大値	−16.00, 11.50	−14.00, 17.00	−15.00, 16.30	−15.00, 17.00

Source: CSR 表 12.5-10

心電図

心電図で異常所見が認められた被験者数の推移を表 2.7.6.40-70 に示した。各群ともに、所見なし／ありの被験者の割合の推移に大きな変化はなく、投与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。各事象の被験者の割合は、徐脈がプラセボ群 0.6%（1 名/174 名）、アセナピン 5 mg BID 群 0.6%（1 名/175 名）、期外収縮がプラセボ群 0.6%（1 名/174 名）、洞性不整脈がアセナピン 10 mg BID 群 0.6%（1 名/181 名）、洞性徐脈がアセナピン 10 mg BID 群 0.6%（1 名/181 名）、頻脈がアセナピン 5 mg BID 群 0.6%（1 名/175 名）であった。

このうち、アセナピン 10 mg BID 群 1 名に発生した洞性徐脈は、重篤な有害事象と判断され、治験薬の投与中止となった。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、投与を中止した被験者はなかった。

表 2.7.6.40-70 心電図で異常所見が認められた被験者数の推移（AST 集団）

心電図所見		プラセボ (N=174)	アセナピン 5mg BID (N=175)	アセナピン 10mg BID (N=181)	アセナピン 合計 (N=356)
Baseline	所見なし	110 (66.7%)	124 (72.1%)	128 (73.6%)	252 (72.8%)
	所見あり	55 (33.3%)	48 (27.9%)	46 (26.4%)	94 (27.2%)
	計	165 (100.0%)	172 (100.0%)	174 (100.0%)	346 (100.0%)
Day 14	所見なし	118 (70.2%)	121 (71.2%)	130 (73.4%)	251 (72.3%)
	所見あり	50 (29.8%)	49 (28.8%)	47 (26.6%)	96 (27.7%)
	計	168 (100.0%)	170 (100.0%)	177 (100.0%)	347 (100.0%)
Day 28	所見なし	67 (69.1%)	90 (71.4%)	89 (73.6%)	179 (72.5%)
	所見あり	30 (30.9%)	36 (28.6%)	32 (26.4%)	68 (27.5%)
	計	97 (100.0%)	126 (100.0%)	121 (100.0%)	247 (100.0%)
Day 42	所見なし	54 (67.5%)	87 (75.7%)	81 (73.6%)	168 (74.7%)
	所見あり	26 (32.5%)	28 (24.3%)	29 (26.4%)	57 (25.3%)
	計	80 (100.0%)	115 (100.0%)	110 (100.0%)	225 (100.0%)

Source: CSR 表 12.5-11

2.7.6.40.5 まとめ

主要評価項目である最終評価時点での PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量の平均値は、アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID のいずれの投与群でも、プラセボ群より統計的に有意に大きかった。副次評価項目である最終評価時点での PANSS 各サブスケール尺度及び各 Marder 因子の各ベースラインからの変化量、最終評価時点での PANSS レスポンダー率、最終評価時点での CGI-S のベースラインからの変化量及び CGI-I レスポンダー率は、アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID のいずれの投与群でも、プラセボ群より有意に大きかった。

統合失調症の急性増悪が認められた被験者に対する、アセナピン 5 mg 及び 10 mg の 1 日 2 回投与の安全性は良好であった。

2.7.6.40.6 付録

表 2.7.6.40-71 日本での人口統計学的特性（AST 集団）

日本		プラセボ (N=91)	アセナピン 5mg BID (N=96)	アセナピン 10mg BID (N=87)	計 (N=274)
性別	男性	41 (45.1%)	34 (35.4%)	49 (56.3%)	124 (45.3%)
	女性	50 (54.9%)	62 (64.6%)	38 (43.7%)	150 (54.7%)
年齢	20歳～30歳未満	19 (20.9%)	15 (15.6%)	12 (13.8%)	46 (16.8%)
	30歳～40歳未満	20 (22.0%)	28 (29.2%)	20 (23.0%)	68 (24.8%)
	40歳～50歳未満	19 (20.9%)	22 (22.9%)	28 (32.2%)	69 (25.2%)
	50歳～60歳未満	19 (20.9%)	23 (24.0%)	17 (19.5%)	59 (21.5%)
	60歳～65歳未満	14 (15.4%)	8 (8.3%)	10 (11.5%)	32 (11.7%)
	65歳以上	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	度数	91	96	87	274
	平均値	42.92	42.32	43.60	42.93
	標準偏差	13.35	11.63	11.67	12.20
	中央値	42.00	42.00	43.00	42.50
	25%点, 75%点	31.00, 55.00	32.00, 53.00	36.00, 52.00	33.00, 53.00
	最小値, 最大値	21.00, 64.00	22.00, 63.00	20.00, 64.00	20.00, 64.00
体重 (kg)	度数	91	96	87	274
	平均値	60.21	60.05	62.56	60.90
	標準偏差	11.95	12.51	13.11	12.53
	中央値	58.40	58.55	61.40	59.00
	25%点, 75%点	51.40, 64.90	50.50, 67.90	53.20, 71.00	52.20, 68.20
	最小値, 最大値	38.20, 95.00	40.10, 104.00	41.20, 110.00	38.20, 110.00
BMI (kg/m2)	度数	91	96	87	274
	平均値	22.95	23.19	23.61	23.24
	標準偏差	3.95	3.68	4.23	3.95
	中央値	22.10	22.90	23.40	22.85
	25%点, 75%点	19.90, 25.20	20.40, 25.45	20.40, 26.50	20.30, 25.70
	最小値, 最大値	16.30, 34.40	17.30, 33.00	16.10, 34.40	16.10, 34.40
人種	アジア人	91 (100.0%)	96 (100.0%)	87 (100.0%)	274 (100.0%)
糖尿病の家族歴の有無	あり	23 (25.3%)	11 (11.5%)	15 (17.2%)	49 (17.9%)
	なし	39 (42.9%)	57 (59.4%)	45 (51.7%)	141 (51.5%)
	不明	29 (31.9%)	28 (29.2%)	27 (31.0%)	84 (30.7%)
冠動脈疾患の家族歴の有無	あり	11 (12.1%)	15 (15.6%)	6 (6.9%)	32 (11.7%)
	なし	49 (53.8%)	54 (56.3%)	52 (59.8%)	155 (56.6%)
	不明	31 (34.1%)	27 (28.1%)	29 (33.3%)	87 (31.8%)
合併症の有無	あり	10 (11.0%)	12 (12.5%)	6 (6.9%)	28 (10.2%)
	なし	81 (89.0%)	84 (87.5%)	81 (93.1%)	246 (89.8%)
併用薬の有無	あり	91 (100.0%)	93 (96.9%)	87 (100.0%)	271 (98.9%)
	なし	0 (0.0%)	3 (3.1%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)
ロラゼパム併用の有無	あり	52 (57.1%)	49 (51.0%)	48 (55.2%)	149 (54.4%)
	なし	39 (42.9%)	47 (49.0%)	39 (44.8%)	125 (45.6%)
統合失調症の病型	妄想型 (DSM-IV-TR 295.30)	66 (72.5%)	73 (76.0%)	64 (73.6%)	203 (74.1%)
	解体型 (DSM-IV-TR 295.10)	11 (12.1%)	10 (10.4%)	10 (11.5%)	31 (11.3%)
	緊張型 (DSM-IV-TR 295.20)	3 (3.3%)	2 (2.1%)	4 (4.6%)	9 (3.3%)
	鑑別不能型 (DSM-IV-TR 295.90)	11 (12.1%)	11 (11.5%)	9 (10.3%)	31 (11.3%)
統合失調症の発現年齢	20歳未満	26 (28.6%)	17 (17.7%)	11 (12.6%)	54 (19.7%)
	20歳～40歳未満	58 (63.7%)	69 (71.9%)	65 (74.7%)	192 (70.1%)
	40歳以上	7 (7.7%)	10 (10.4%)	11 (12.6%)	28 (10.2%)
	度数	91	96	87	274
	平均値	25.62	27.17	29.15	27.28
	標準偏差	8.90	9.49	9.67	9.43
	中央値	23.00	25.00	27.00	26.00
	25%点, 75%点	19.00, 29.00	21.00, 30.00	23.00, 33.00	21.00, 31.00
	最小値, 最大値	14.00, 55.00	14.00, 59.00	14.00, 58.00	14.00, 59.00
罹病期間	5年未満	17 (18.7%)	19 (19.8%)	19 (21.8%)	55 (20.1%)
	5年～10年未満	15 (16.5%)	18 (18.8%)	17 (19.5%)	50 (18.2%)
	10年～20年未満	19 (20.9%)	30 (31.3%)	24 (27.6%)	73 (26.6%)
	20年以上	40 (44.0%)	29 (30.2%)	27 (31.0%)	96 (35.0%)
現在のエピソード期間	2週間未満	23 (25.3%)	13 (13.5%)	9 (10.3%)	45 (16.4%)
	2週間以上1ヶ月未満	17 (18.7%)	28 (29.2%)	27 (31.0%)	72 (26.3%)
	1ヶ月以上2ヶ月未満	51 (56.0%)	55 (57.3%)	51 (58.6%)	157 (57.3%)
過去の統合失調症エピソード数（入院を伴う）	なし	9 (9.9%)	18 (18.8%)	18 (20.7%)	45 (16.4%)
	1回	15 (16.5%)	16 (16.7%)	17 (19.5%)	48 (17.5%)
	2-3回	26 (28.6%)	19 (19.8%)	20 (23.0%)	65 (23.7%)
	4回以上	34 (37.4%)	35 (36.5%)	27 (31.0%)	96 (35.0%)
	不明	7 (7.7%)	8 (8.3%)	5 (5.7%)	20 (7.3%)

表 2.7.6.40-71 日本での人口統計学的特性（AST 集団）（続き）

日本		プラセボ (N=91)	アセナピン 5mg BID (N=96)	アセナピン 10mg BID (N=87)	計 (N=274)
過去の統合失調症エピソード数（入院を伴わない）	なし	15 (16.5%)	15 (15.6%)	17 (19.5%)	47 (17.2%)
	1回	6 (6.6%)	11 (11.5%)	3 (3.4%)	20 (7.3%)
	2-3回	10 (11.0%)	11 (11.5%)	16 (18.4%)	37 (13.5%)
	4回以上	19 (20.9%)	14 (14.6%)	6 (6.9%)	39 (14.2%)
	不明	41 (45.1%)	45 (46.9%)	45 (51.7%)	131 (47.8%)
過去1年以内の統合失調症による入院歴	なし	60 (65.9%)	61 (63.5%)	59 (67.8%)	180 (65.7%)
	1回	27 (29.7%)	26 (27.1%)	20 (23.0%)	73 (26.6%)
	2-3回	3 (3.3%)	7 (7.3%)	8 (9.2%)	18 (6.6%)
	4回以上	1 (1.1%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)
自殺企図歴	あり	16 (17.6%)	17 (17.7%)	13 (14.9%)	46 (16.8%)
	なし	72 (79.1%)	76 (79.2%)	70 (80.5%)	218 (79.6%)
	不明	3 (3.3%)	3 (3.1%)	4 (4.6%)	10 (3.6%)
その他のⅠ軸又はⅡ軸の病歴の有無（現在及び過去）	あり	2 (2.2%)	4 (4.2%)	4 (4.6%)	10 (3.6%)
	なし	89 (97.8%)	92 (95.8%)	83 (95.4%)	264 (96.4%)
縦断的経過の分類（大分類）	該当なし、初発から1年未満	7 (7.7%)	3 (3.1%)	5 (5.7%)	15 (5.5%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの	56 (61.5%)	60 (62.5%)	50 (57.5%)	166 (60.6%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴わないもの	24 (26.4%)	28 (29.2%)	27 (31.0%)	79 (28.8%)
	他の又は特定不能の型	4 (4.4%)	5 (5.2%)	5 (5.7%)	14 (5.1%)
縦断的経過の分類（小分類）	該当なし、初発から1年未満	7 (7.7%)	3 (3.1%)	5 (5.7%)	15 (5.5%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの（顕著な陰性症状あり）	32 (35.2%)	31 (32.3%)	30 (34.5%)	93 (33.9%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの（顕著な陰性症状なし）	24 (26.4%)	29 (30.2%)	20 (23.0%)	73 (26.6%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴わないもの	24 (26.4%)	28 (29.2%)	27 (31.0%)	79 (28.8%)
	他の又は特定不能の型	4 (4.4%)	5 (5.2%)	5 (5.7%)	14 (5.1%)
最終学歴	小学校	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	中学校/高校	76 (83.5%)	81 (84.4%)	68 (78.2%)	225 (82.1%)
	短大・大学卒業以上	15 (16.5%)	15 (15.6%)	19 (21.8%)	49 (17.9%)
アルコール摂取（過去1ヶ月以内）	全くない	73 (80.2%)	83 (86.5%)	70 (80.5%)	226 (82.5%)
	飲酒量 1/週未満	8 (8.8%)	7 (7.3%)	8 (9.2%)	23 (8.4%)
	飲酒量 1～6/週	8 (8.8%)	6 (6.3%)	6 (6.9%)	20 (7.3%)
	飲酒量 13～18/週	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)
	飲酒量 19～24/週	2 (2.2%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	3 (1.1%)
	飲酒量 25～35/週	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)
アルコール摂取（過去6ヶ月以内）	全くない	63 (69.2%)	75 (78.1%)	67 (77.0%)	205 (74.8%)
	飲酒量 1/週未満	10 (11.0%)	11 (11.5%)	7 (8.0%)	28 (10.2%)
	飲酒量 1～6/週	12 (13.2%)	7 (7.3%)	7 (8.0%)	26 (9.5%)
	飲酒量 7～12/週	3 (3.3%)	3 (3.1%)	1 (1.1%)	7 (2.6%)
	飲酒量 13～18/週	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	2 (0.7%)
	飲酒量 19～24/週	1 (1.1%)	0 (0.0%)	2 (2.3%)	3 (1.1%)
	飲酒量 25～35/週	1 (1.1%)	0 (0.0%)	2 (2.3%)	3 (1.1%)
喫煙歴（過去1ヶ月以内）	全くない	54 (59.3%)	59 (61.5%)	56 (64.4%)	169 (61.7%)
	1日1箱未満	27 (29.7%)	23 (24.0%)	22 (25.3%)	72 (26.3%)
	1日1～2箱	10 (11.0%)	12 (12.5%)	8 (9.2%)	30 (10.9%)
	1日2箱より多い	0 (0.0%)	2 (2.1%)	1 (1.1%)	3 (1.1%)
喫煙歴（過去6ヶ月以内）	全くない	50 (54.9%)	56 (58.3%)	53 (60.9%)	159 (58.0%)
	1日1箱未満	24 (26.4%)	23 (24.0%)	24 (27.6%)	71 (25.9%)
	1日1～2箱	15 (16.5%)	15 (15.6%)	9 (10.3%)	39 (14.2%)
	1日2箱より多い	2 (2.2%)	2 (2.1%)	1 (1.1%)	5 (1.8%)
PANSS合計スコア	度数	91	96	87	274
	平均値	96.87	98.32	96.01	97.11
	標準偏差	15.76	17.56	17.24	16.84
	中央値	96.00	96.00	98.00	96.00
	25%点, 75%点	85.00, 108.00	87.50, 109.00	83.00, 105.00	86.00, 107.00
	最小値, 最大値	65.00, 137.00	60.00, 151.00	62.00, 147.00	60.00, 151.00

Source: CSR 表 14.1-4

* 飲酒量「1」の目安

ビール又は発泡酒：360 mL、赤又は白ワイン：120 mL、デザートワイン（ポートワイン、シェリー酒等）：60 mL、ワインクーラー（サワー、酎ハイ等）：360 mL、スピリット（ウィスキー、ウォッカ等）：30 mL、清酒：90 mL、焼酎：36 mL

表 2.7.6.40-72 韓国での人口統計学的特性（AST 集団）

韓国		プラセボ (N=33)	アセナピン 5mg BID (N=30)	アセナピン 10mg BID (N=37)	計 (N=100)
性別	男性	17 (51.5%)	16 (53.3%)	19 (51.4%)	52 (52.0%)
	女性	16 (48.5%)	14 (46.7%)	18 (48.6%)	48 (48.0%)
年齢	20歳～30歳未満	12 (36.4%)	5 (16.7%)	6 (16.2%)	23 (23.0%)
	30歳～40歳未満	10 (30.3%)	11 (36.7%)	16 (43.2%)	37 (37.0%)
	40歳～50歳未満	10 (30.3%)	5 (16.7%)	12 (32.4%)	27 (27.0%)
	50歳～60歳未満	1 (3.0%)	8 (26.7%)	2 (5.4%)	11 (11.0%)
	60歳～65歳未満	0 (0.0%)	1 (3.3%)	1 (2.7%)	2 (2.0%)
	65歳以上	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	度数	33	30	37	100
	平均値	34.79	40.77	38.19	37.84
	標準偏差	9.29	11.02	9.38	10.06
	中央値	34.00	38.50	37.00	37.00
	25%点, 75%点	28.00, 41.00	32.00, 50.00	31.00, 43.00	30.00, 46.00
	最小値, 最大値	20.00, 55.00	20.00, 64.00	21.00, 63.00	20.00, 64.00
体重 (kg)	度数	33	30	37	100
	平均値	65.86	65.48	63.76	64.97
	標準偏差	12.29	15.44	12.75	13.37
	中央値	63.60	62.60	60.60	61.85
	25%点, 75%点	58.00, 75.50	55.40, 72.30	54.00, 73.00	55.25, 74.35
	最小値, 最大値	39.50, 91.00	40.20, 108.60	44.00, 103.50	39.50, 108.60
BMI (kg/m2)	度数	33	30	37	100
	平均値	23.95	23.80	23.84	23.86
	標準偏差	3.63	4.13	4.14	3.94
	中央値	24.10	22.85	22.40	22.95
	25%点, 75%点	21.50, 26.30	21.10, 26.20	21.10, 26.00	21.15, 26.30
	最小値, 最大値	16.00, 33.50	16.10, 35.50	18.00, 33.90	16.00, 35.50
人種	アジア人	33 (100.0%)	30 (100.0%)	37 (100.0%)	100 (100.0%)
糖尿病の家族歴の有無	あり	2 (6.1%)	4 (13.3%)	5 (13.5%)	11 (11.0%)
	なし	30 (90.9%)	23 (76.7%)	32 (86.5%)	85 (85.0%)
	不明	1 (3.0%)	3 (10.0%)	0 (0.0%)	4 (4.0%)
冠動脈疾患の家族歴の有無	あり	1 (3.0%)	0 (0.0%)	3 (8.1%)	4 (4.0%)
	なし	32 (97.0%)	27 (90.0%)	34 (91.9%)	93 (93.0%)
	不明	0 (0.0%)	3 (10.0%)	0 (0.0%)	3 (3.0%)
合併症の有無	あり	4 (12.1%)	4 (13.3%)	6 (16.2%)	14 (14.0%)
	なし	29 (87.9%)	26 (86.7%)	31 (83.8%)	86 (86.0%)
併用薬の有無	あり	33 (100.0%)	29 (96.7%)	36 (97.3%)	98 (98.0%)
	なし	0 (0.0%)	1 (3.3%)	1 (2.7%)	2 (2.0%)
ロラゼパム併用の有無	あり	31 (93.9%)	24 (80.0%)	32 (86.5%)	87 (87.0%)
	なし	2 (6.1%)	6 (20.0%)	5 (13.5%)	13 (13.0%)
統合失調症の病型	妄想型 (DSM-IV-TR 295.30)	27 (81.8%)	26 (86.7%)	32 (86.5%)	85 (85.0%)
	解体型 (DSM-IV-TR 295.10)	1 (3.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)
	緊張型 (DSM-IV-TR 295.20)	1 (3.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)
	鑑別不能型 (DSM-IV-TR 295.90)	4 (12.1%)	2 (6.7%)	5 (13.5%)	11 (11.0%)
統合失調症の発現年齢	20歳未満	8 (24.2%)	5 (16.7%)	6 (16.2%)	19 (19.0%)
	20歳～40歳未満	23 (69.7%)	19 (63.3%)	28 (75.7%)	70 (70.0%)
	40歳以上	2 (6.1%)	6 (20.0%)	3 (8.1%)	11 (11.0%)
	度数	33	30	37	100
	平均値	26.48	29.87	28.16	28.12
	標準偏差	8.89	10.10	8.61	9.17
	中央値	23.00	28.50	27.00	27.00
	25%点, 75%点	20.00, 34.00	23.00, 38.00	23.00, 33.00	21.00, 34.00
	最小値, 最大値	15.00, 51.00	10.00, 49.00	12.00, 55.00	10.00, 55.00
罹病期間	5年未満	10 (30.3%)	7 (23.3%)	10 (27.0%)	27 (27.0%)
	5年～10年未満	11 (33.3%)	9 (30.0%)	9 (24.3%)	29 (29.0%)
	10年～20年未満	10 (30.3%)	7 (23.3%)	12 (32.4%)	29 (29.0%)
	20年以上	2 (6.1%)	7 (23.3%)	6 (16.2%)	15 (15.0%)
現在のエピソード期間	2週間未満	11 (33.3%)	10 (33.3%)	9 (24.3%)	30 (30.0%)
	2週間以上1ヶ月未満	8 (24.2%)	9 (30.0%)	8 (21.6%)	25 (25.0%)
	1ヶ月以上2ヶ月未満	14 (42.4%)	10 (33.3%)	20 (54.1%)	44 (44.0%)
	2ヶ月以上	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
過去の統合失調症エピソード数（入院を伴う）	なし	6 (18.2%)	5 (16.7%)	8 (21.6%)	19 (19.0%)
	1回	7 (21.2%)	8 (26.7%)	7 (18.9%)	22 (22.0%)
	2-3回	12 (36.4%)	6 (20.0%)	10 (27.0%)	28 (28.0%)
	4回以上	8 (24.2%)	11 (36.7%)	12 (32.4%)	31 (31.0%)
過去の統合失調症エピソード数（入院を伴わない）	なし	14 (42.4%)	7 (23.3%)	15 (40.5%)	36 (36.0%)
	1回	6 (18.2%)	13 (43.3%)	6 (16.2%)	25 (25.0%)
	2-3回	7 (21.2%)	4 (13.3%)	9 (24.3%)	20 (20.0%)
	4回以上	3 (9.1%)	3 (10.0%)	3 (8.1%)	9 (9.0%)
	不明	3 (9.1%)	3 (10.0%)	4 (10.8%)	10 (10.0%)

表 2.7.6.40-72 韓国での人口統計学的特性（AST 集団）（続き）

韓国		プラセボ (N=33)	アセナピン 5mg BID (N=30)	アセナピン 10mg BID (N=37)	計 (N=100)
過去1年以内の統合失調症による入院歴	なし	22 (66.7%)	22 (73.3%)	31 (83.8%)	75 (75.0%)
	1回	7 (21.2%)	6 (20.0%)	6 (16.2%)	19 (19.0%)
	2-3回	4 (12.1%)	2 (6.7%)	0 (0.0%)	6 (6.0%)
自殺企図歴	あり	8 (24.2%)	5 (16.7%)	3 (8.1%)	16 (16.0%)
	なし	25 (75.8%)	25 (83.3%)	34 (91.9%)	84 (84.0%)
その他のⅠ軸又はⅡ軸の病歴の有無(現在及び過去)	あり	0 (0.0%)	2 (6.7%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)
	なし	33 (100.0%)	28 (93.3%)	37 (100.0%)	98 (98.0%)
縦断的経過の分類(大分類)	該当なし、初発から1年未満	0 (0.0%)	2 (6.7%)	2 (5.4%)	4 (4.0%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの	30 (90.9%)	25 (83.3%)	31 (83.8%)	86 (86.0%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴わないもの	2 (6.1%)	2 (6.7%)	4 (10.8%)	8 (8.0%)
	他の又は特定不能の型	1 (3.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)
縦断的経過の分類(小分類)	該当なし、初発から1年未満	0 (0.0%)	2 (6.7%)	2 (5.4%)	4 (4.0%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの(顕著な陰性症状あり)	16 (48.5%)	12 (40.0%)	15 (40.5%)	43 (43.0%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの(顕著な陰性症状なし)	14 (42.4%)	13 (43.3%)	16 (43.2%)	43 (43.0%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴わないもの	2 (6.1%)	2 (6.7%)	4 (10.8%)	8 (8.0%)
	他の又は特定不能の型	1 (3.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)
最終学歴	小学校	1 (3.0%)	3 (10.0%)	2 (5.4%)	6 (6.0%)
	中学校/高校	18 (54.5%)	18 (60.0%)	22 (59.5%)	58 (58.0%)
	短大・大学卒業以上	14 (42.4%)	9 (30.0%)	13 (35.1%)	36 (36.0%)
アルコール摂取(過去1ヶ月以内)	全くない	28 (84.8%)	20 (66.7%)	33 (89.2%)	81 (81.0%)
	飲酒量 1/週未満	1 (3.0%)	3 (10.0%)	2 (5.4%)	6 (6.0%)
	飲酒量 1～6/週	4 (12.1%)	4 (13.3%)	2 (5.4%)	10 (10.0%)
	飲酒量 7～12/週	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
	飲酒量 13～18/週	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
	飲酒量 25～35/週	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
アルコール摂取(過去6ヶ月以内)	全くない	27 (81.8%)	18 (60.0%)	32 (86.5%)	77 (77.0%)
	飲酒量 1/週未満	2 (6.1%)	3 (10.0%)	2 (5.4%)	7 (7.0%)
	飲酒量 1～6/週	4 (12.1%)	7 (23.3%)	3 (8.1%)	14 (14.0%)
	飲酒量 13～18/週	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
	飲酒量 25～35/週	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
喫煙歴(過去1ヶ月以内)	全くない	25 (75.8%)	16 (53.3%)	22 (59.5%)	63 (63.0%)
	1日1箱未満	3 (9.1%)	7 (23.3%)	8 (21.6%)	18 (18.0%)
	1日1～2箱	5 (15.2%)	5 (16.7%)	7 (18.9%)	17 (17.0%)
	1日2箱より多い	0 (0.0%)	2 (6.7%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)
喫煙歴(過去6ヶ月以内)	全くない	25 (75.8%)	15 (50.0%)	22 (59.5%)	62 (62.0%)
	1日1箱未満	3 (9.1%)	8 (26.7%)	8 (21.6%)	19 (19.0%)
	1日1～2箱	5 (15.2%)	7 (23.3%)	7 (18.9%)	19 (19.0%)
PANSS合計スコア	度数	33	30	36	99
	平均値	105.85	98.63	98.94	101.15
	標準偏差	16.33	19.50	18.39	18.21
	中央値	101.00	95.00	92.50	98.00
	25%点, 75%点	96.00, 110.00	87.00, 112.00	88.00, 110.00	90.00, 111.00
	最小値, 最大値	84.00, 152.00	62.00, 138.00	71.00, 142.00	62.00, 152.00

Source: CSR 表 14.1-5

* 飲酒量「1」の目安

ビール又は発泡酒：360 mL、赤又は白ワイン：120 mL、デザートワイン（ポートワイン、シェリー酒等）：60 mL、ワインクーラー（サワー、酎ハイ等）：360 mL、スピリット（ウィスキー、ウォッカ等）：30 mL、清酒：90 mL、焼酎：36 mL

表 2.7.6.40-73 台湾での人口統計学的特性（AST 集団）

台湾		プラセボ (N=50)	アセナピン 5mg BID (N=49)	アセナピン 10mg BID (N=57)	計 (N=156)
性別	男性	23 (46.0%)	25 (51.0%)	31 (54.4%)	79 (50.6%)
	女性	27 (54.0%)	24 (49.0%)	26 (45.6%)	77 (49.4%)
年齢	20歳～30歳未満	6 (12.0%)	5 (10.2%)	9 (15.8%)	20 (12.8%)
	30歳～40歳未満	16 (32.0%)	23 (46.9%)	18 (31.6%)	57 (36.5%)
	40歳～50歳未満	15 (30.0%)	13 (26.5%)	18 (31.6%)	46 (29.5%)
	50歳～60歳未満	10 (20.0%)	6 (12.2%)	10 (17.5%)	26 (16.7%)
	60歳～65歳未満	3 (6.0%)	2 (4.1%)	1 (1.8%)	6 (3.8%)
	65歳以上	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.6%)
	度数	50	49	57	156
	平均値	42.00	40.00	41.14	41.06
	標準偏差	10.68	9.68	10.80	10.38
	中央値	41.00	38.00	42.00	40.00
	25%点, 75%点	34.00, 51.00	33.00, 47.00	33.00, 49.00	33.00, 49.00
	最小値, 最大値	22.00, 62.00	23.00, 63.00	21.00, 66.00	21.00, 66.00
体重 (kg)	度数	50	49	57	156
	平均値	64.74	65.52	67.23	65.89
	標準偏差	13.38	15.64	13.28	14.04
	中央値	63.15	65.00	65.50	64.95
	25%点, 75%点	54.20, 73.00	55.00, 74.50	58.00, 75.80	55.00, 74.35
	最小値, 最大値	39.00, 98.00	38.60, 102.40	45.00, 109.00	38.60, 109.00
BMI (kg/m2)	度数	50	49	57	156
	平均値	24.18	24.43	25.17	24.62
	標準偏差	3.83	4.61	4.75	4.42
	中央値	24.50	24.50	24.70	24.50
	25%点, 75%点	22.00, 26.70	21.20, 27.50	22.70, 27.50	21.85, 26.90
	最小値, 最大値	16.20, 32.70	16.70, 34.30	16.60, 45.40	16.20, 45.40
人種	アジア人	50 (100.0%)	49 (100.0%)	57 (100.0%)	156 (100.0%)
糖尿病の家族歴の有無	あり	7 (14.0%)	4 (8.2%)	10 (17.5%)	21 (13.5%)
	なし	26 (52.0%)	36 (73.5%)	29 (50.9%)	91 (58.3%)
	不明	17 (34.0%)	9 (18.4%)	18 (31.6%)	44 (28.2%)
冠動脈疾患の家族歴の有無	あり	8 (16.0%)	5 (10.2%)	0 (0.0%)	13 (8.3%)
	なし	27 (54.0%)	34 (69.4%)	36 (63.2%)	97 (62.2%)
	不明	15 (30.0%)	10 (20.4%)	21 (36.8%)	46 (29.5%)
合併症の有無	あり	1 (2.0%)	4 (8.2%)	9 (15.8%)	14 (9.0%)
	なし	49 (98.0%)	45 (91.8%)	48 (84.2%)	142 (91.0%)
併用薬の有無	あり	48 (96.0%)	49 (100.0%)	56 (98.2%)	153 (98.1%)
	なし	2 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	3 (1.9%)
ロラゼパム併用の有無	あり	41 (82.0%)	37 (75.5%)	47 (82.5%)	125 (80.1%)
	なし	9 (18.0%)	12 (24.5%)	10 (17.5%)	31 (19.9%)
統合失調症の病型	妄想型 (DSM-IV-TR 295.30)	44 (88.0%)	40 (81.6%)	42 (73.7%)	126 (80.8%)
	解体型 (DSM-IV-TR 295.10)	1 (2.0%)	3 (6.1%)	4 (7.0%)	8 (5.1%)
	緊張型 (DSM-IV-TR 295.20)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鑑別不能型 (DSM-IV-TR 295.90)	5 (10.0%)	6 (12.2%)	11 (19.3%)	22 (14.1%)
統合失調症の発現年齢	20歳未満	11 (22.0%)	6 (12.2%)	13 (22.8%)	30 (19.2%)
	20歳～40歳未満	34 (68.0%)	39 (79.6%)	41 (71.9%)	114 (73.1%)
	40歳以上	5 (10.0%)	4 (8.2%)	3 (5.3%)	12 (7.7%)
	度数	50	49	57	156
	平均値	27.14	28.10	25.72	26.92
	標準偏差	9.56	8.85	8.13	8.83
	中央値	25.00	26.00	23.00	25.00
	25%点, 75%点	20.00, 32.00	22.00, 34.00	20.00, 30.00	20.00, 32.00
	最小値, 最大値	15.00, 59.00	14.00, 53.00	15.00, 53.00	14.00, 59.00
罹病期間	5年未満	8 (16.0%)	9 (18.4%)	5 (8.8%)	22 (14.1%)
	5年～10年未満	8 (16.0%)	10 (20.4%)	12 (21.1%)	30 (19.2%)
	10年～20年未満	18 (36.0%)	20 (40.8%)	24 (42.1%)	62 (39.7%)
	20年以上	16 (32.0%)	10 (20.4%)	16 (28.1%)	42 (26.9%)
現在のエピソード期間	2週間未満	13 (26.0%)	11 (22.4%)	14 (24.6%)	38 (24.4%)
	2週間以上1ヶ月未満	22 (44.0%)	22 (44.9%)	20 (35.1%)	64 (41.0%)
	1ヶ月以上2ヶ月未満	15 (30.0%)	16 (32.7%)	23 (40.4%)	54 (34.6%)
過去の統合失調症エピソード数（入院を伴う）	なし	1 (2.0%)	7 (14.3%)	4 (7.0%)	12 (7.7%)
	1回	10 (20.0%)	6 (12.2%)	9 (15.8%)	25 (16.0%)
	2-3回	17 (34.0%)	15 (30.6%)	15 (26.3%)	47 (30.1%)
	4回以上	21 (42.0%)	16 (32.7%)	28 (49.1%)	65 (41.7%)
	不明	1 (2.0%)	5 (10.2%)	1 (1.8%)	7 (4.5%)

表 2.7.6.40-73 台湾での人口統計学的特性（AST 集団）（続き）

台湾		プラセボ (N=50)	アセナピン 5mg BID (N=49)	アセナピン 10mg BID (N=57)	計 (N=156)
過去の統合失調症エピソード数（入院を伴わない）	なし	9 (18.0%)	20 (40.8%)	14 (24.6%)	43 (27.6%)
	1回	4 (8.0%)	3 (6.1%)	1 (1.8%)	8 (5.1%)
	2-3回	3 (6.0%)	0 (0.0%)	7 (12.3%)	10 (6.4%)
	4回以上	4 (8.0%)	3 (6.1%)	7 (12.3%)	14 (9.0%)
	不明	30 (60.0%)	23 (46.9%)	28 (49.1%)	81 (51.9%)
過去1年以内の統合失調症による入院歴	なし	23 (46.0%)	28 (57.1%)	31 (54.4%)	82 (52.6%)
	1回	16 (32.0%)	13 (26.5%)	16 (28.1%)	45 (28.8%)
	2-3回	5 (10.0%)	5 (10.2%)	9 (15.8%)	19 (12.2%)
	4回以上	2 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)
	不明	4 (8.0%)	3 (6.1%)	1 (1.8%)	8 (5.1%)
自殺企図歴	あり	18 (36.0%)	12 (24.5%)	13 (22.8%)	43 (27.6%)
	なし	31 (62.0%)	37 (75.5%)	44 (77.2%)	112 (71.8%)
	不明	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
その他のⅠ軸又はⅡ軸の病歴の有無（現在及び過去）	あり	1 (2.0%)	4 (8.2%)	3 (5.3%)	8 (5.1%)
	なし	49 (98.0%)	45 (91.8%)	54 (94.7%)	148 (94.9%)
縦断的経過の分類（大分類）	該当なし、初発から1年未満	0 (0.0%)	2 (4.1%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの	44 (88.0%)	42 (85.7%)	51 (89.5%)	137 (87.8%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴わないもの	5 (10.0%)	3 (6.1%)	4 (7.0%)	12 (7.7%)
	他の又は特定不能の型	1 (2.0%)	2 (4.1%)	2 (3.5%)	5 (3.2%)
縦断的経過の分類（小分類）	該当なし、初発から1年未満	0 (0.0%)	2 (4.1%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの（顕著な陰性症状あ	26 (52.0%)	20 (40.8%)	24 (42.1%)	70 (44.9%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの（顕著な陰性症状な	18 (36.0%)	22 (44.9%)	27 (47.4%)	67 (42.9%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴わないもの	5 (10.0%)	3 (6.1%)	4 (7.0%)	12 (7.7%)
	他の又は特定不能の型	1 (2.0%)	2 (4.1%)	2 (3.5%)	5 (3.2%)
最終学歴	データなし	2 (4.0%)	1 (2.0%)	1 (1.8%)	4 (2.6%)
	小学校	10 (20.0%)	9 (18.4%)	12 (21.1%)	31 (19.9%)
	中学校/高校	31 (62.0%)	29 (59.2%)	36 (63.2%)	96 (61.5%)
	短大・大学卒業以上	7 (14.0%)	10 (20.4%)	8 (14.0%)	25 (16.0%)
アルコール摂取（過去1ヶ月以内）	全くない	47 (94.0%)	44 (89.8%)	53 (93.0%)	144 (92.3%)
	飲酒量 1/週未満	2 (4.0%)	3 (6.1%)	2 (3.5%)	7 (4.5%)
	飲酒量 1～6/週	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
	飲酒量 7～12/週	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
	飲酒量 13～18/週	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.5%)	2 (1.3%)
	飲酒量 36/週以上	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
アルコール摂取（過去6ヶ月以内）	全くない	46 (92.0%)	41 (83.7%)	52 (91.2%)	139 (89.1%)
	飲酒量 1/週未満	3 (6.0%)	4 (8.2%)	2 (3.5%)	9 (5.8%)
	飲酒量 1～6/週	0 (0.0%)	3 (6.1%)	1 (1.8%)	4 (2.6%)
	飲酒量 7～12/週	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
	飲酒量 13～18/週	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.5%)	2 (1.3%)
	飲酒量 36/週以上	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
喫煙歴（過去1ヶ月以内）	全くない	36 (72.0%)	34 (69.4%)	30 (52.6%)	100 (64.1%)
	1日1箱未満	8 (16.0%)	8 (16.3%)	17 (29.8%)	33 (21.2%)
	1日1～2箱	4 (8.0%)	4 (8.2%)	7 (12.3%)	15 (9.6%)
	1日2箱より多い	2 (4.0%)	3 (6.1%)	3 (5.3%)	8 (5.1%)
喫煙歴（過去6ヶ月以内）	全くない	34 (68.0%)	33 (67.3%)	28 (49.1%)	95 (60.9%)
	1日1箱未満	8 (16.0%)	6 (12.2%)	16 (28.1%)	30 (19.2%)
	1日1～2箱	4 (8.0%)	7 (14.3%)	9 (15.8%)	20 (12.8%)
	1日2箱より多い	4 (8.0%)	3 (6.1%)	4 (7.0%)	11 (7.1%)
PANSS合計スコア	度数	50	49	57	156
	平均値	82.72	83.24	83.84	83.29
	標準偏差	13.52	12.75	13.10	13.05
	中央値	81.50	81.00	83.00	82.00
	25%点, 75%点	73.00, 90.00	73.00, 92.00	74.00, 91.00	74.00, 91.50
	最小値, 最大値	62.00, 129.00	59.00, 118.00	63.00, 127.00	59.00, 129.00

Source: CSR 表 14.1-6

* 飲酒量「1」の目安

ビール又は発泡酒：360 mL、赤又は白ワイン：120 mL、デザートワイン（ポートワイン、シェリー酒等）：60 mL、ワインクーラー（サワー、酎ハイ等）：360 mL、スピリット（ウィスキー、ウォッカ等）：30 mL、清酒：90 mL、焼酎：36 mL

表 2.7.6.40-74 全ての有害事象の一覧（AST 集団）

		プラセボ (N=174)			アセナピン 5mg BID (N=175)			アセナピン 10mg BID (N=181)			アセナピン 合計 (N=356)		
		件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)
有害事象	計	387	142	81.6	406	148	84.6	440	146	80.7	846	294	82.6
感染症および寄生虫症	蜂巣炎	1	1	0.6	−	−	0.0	2	1	0.6	2	1	0.3
	毛包炎	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	胃腸炎	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	歯肉炎	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	麦粒腫	−	−	0.0	2	2	1.1	1	1	0.6	3	3	0.8
	鼻咽頭炎	8	8	4.6	15	13	7.4	13	11	6.1	28	24	6.7
	爪真菌症	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	2	2	0.6
	外耳炎	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	2	2	0.6
	歯冠周囲炎	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	歯周炎	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	咽頭炎	1	1	0.6	−	−	0.0	3	1	0.6	3	1	0.3
	皮膚感染	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	足部白癬	−	−	0.0	3	3	1.7	−	−	0.0	3	3	0.8
	上気道感染	8	8	4.6	3	3	1.7	3	3	1.7	6	6	1.7
	尿路感染	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	外陰部膣炎	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	ダニ皮膚炎	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	口腔ヘルペス	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	小計	22	22	12.6	32	28	16.0	26	19	10.5	58	47	13.2
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）	プロラクチン産生腫瘍	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	皮膚乳頭腫	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	小計	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	2	2	0.6
内分泌障害	副腎機能不全	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	高プロラクチン血症	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	2	2	0.6
	小計	−	−	0.0	2	2	1.1	1	1	0.6	3	3	0.8
代謝および栄養障害	糖尿病	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	高コレステロール血症	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	高カリウム血症	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	高トリグリセリド血症	1	1	0.6	2	2	1.1	1	1	0.6	3	3	0.8
	低カルシウム血症	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	低血糖症	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	低カリウム血症	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	低ナトリウム血症	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	食欲亢進	1	1	0.6	−	−	0.0	2	2	1.1	2	2	0.6
	脂質異常症	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	高インスリン血症	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	2	2	0.6
	食欲減退	4	4	2.3	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	高脂血症	2	2	1.1	2	2	1.1	1	1	0.6	3	3	0.8
	小計	12	12	6.9	9	7	4.0	6	6	3.3	15	13	3.7
精神障害	攻撃性	1	1	0.6	3	3	1.7	2	1	0.6	5	4	1.1
	激越	2	2	1.1	3	3	1.7	4	3	1.7	7	6	1.7
	不安	2	2	1.1	3	3	1.7	4	4	2.2	7	7	2.0
	強迫行為	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	錯乱状態	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	妄想	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	抑うつ気分	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	幻聴	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	2	2	0.6
	不眠症	23	21	12.1	18	17	9.7	16	14	7.7	34	31	8.7
	易刺激性	−	−	0.0	−	−	0.0	2	1	0.6	2	1	0.3
	気分動揺	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	落ち着きのなさ	1	1	0.6	1	1	0.6	1	1	0.6	2	2	0.6
	統合失調症	52	49	28.2	23	23	13.1	29	28	15.5	52	51	14.3
	統合失調症、妄想型	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	睡眠障害	2	2	1.1	2	2	1.1	4	3	1.7	6	5	1.4
	自殺企図	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	抑うつ症状	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	精神病性障害	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	早朝覚醒型不眠症	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	小計	90	69	39.7	55	46	26.3	65	44	24.3	120	90	25.3
神経系障害	味覚消失	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	アカシジア	9	9	5.2	22	20	11.4	19	19	10.5	41	39	11.0
	運動緩慢	−	−	0.0	3	3	1.7	1	1	0.6	4	4	1.1
	灼熱感	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	痙攣	4	4	2.3	2	2	1.1	1	1	0.6	3	3	0.8
	注意力障害	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	浮動性めまい	5	5	2.9	8	7	4.0	17	17	9.4	25	24	6.7
	体位性めまい	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	構語障害	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	味覚異常	1	1	0.6	5	5	2.9	6	6	3.3	11	11	3.1
	ジスキネジア	4	3	1.7	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	ジストニア	2	2	1.1	2	2	1.1	3	2	1.1	5	4	1.1
	てんかん	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	錐体外路障害	3	3	1.7	9	9	5.1	16	14	7.7	25	23	6.5
	頭痛	12	11	6.3	12	11	6.3	12	10	5.5	24	21	5.9
	過眠症	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3

表 2.7.6.40-74 全ての有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

		プラセボ (N=174)			アセナピン 5mg BID (N=175)			アセナピン 10mg BID (N=181)			アセナピン 合計 (N=356)		
		件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)
神経系障害(続き)	感覚鈍麻	−	−	0.0	2	2	1.1	1	1	0.6	3	3	0.8
	記憶障害	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	錯感覚	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	パーキンソニズム	−	−	0.0	3	3	1.7	2	2	1.1	5	5	1.4
	鎮静	2	2	1.1	4	4	2.3	9	9	5.0	13	13	3.7
	傾眠	3	3	1.7	17	17	9.7	23	22	12.2	40	39	11.0
	くも膜下出血	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	緊張性頭痛	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	舌の麻痺	−	−	0.0	−	−	0.0	3	3	1.7	3	3	0.8
	振戦	2	2	1.1	5	5	2.9	2	2	1.1	7	7	2.0
	下肢静止不能症候群	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	2	2	0.6
	姿勢反射障害	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	口下顎ジストニア	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	兎の口症候群	−	−	0.0	2	1	0.6	−	−	0.0	2	1	0.3
	小計	53	42	24.1	102	74	42.3	118	73	40.3	220	147	41.3
眼障害	調節障害	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	眼精疲労	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	白内障	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	眼乾燥	3	3	1.7	2	2	1.1	−	−	0.0	2	2	0.6
	眼瞼紅斑	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	眼痛	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	2	2	0.6
	角膜炎	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	眼充血	3	3	1.7	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	霧視	−	−	0.0	2	2	1.1	1	1	0.6	3	3	0.8
	眼球乾燥症	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	眼そう痒症	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	2	2	0.6
	眼瞼機能障害	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	10	10	5.7	7	7	4.0	6	6	3.3	13	13	3.7
心臓障害	徐脈	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	期外収縮	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	心筋虚血	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	動悸	3	3	1.7	3	3	1.7	−	−	0.0	3	3	0.8
	洞性不整脈	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	洞性徐脈	−	−	0.0	−	−	0.0	2	1	0.6	2	1	0.3
	頻脈	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	心不快感	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	左房拡張	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	小計	6	6	3.4	7	7	4.0	3	2	1.1	10	9	2.5
血管障害	動脈硬化症	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	血圧変動	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	高血圧	1	1	0.6	2	2	1.1	3	3	1.7	5	5	1.4
	低血圧	2	2	1.1	3	2	1.1	1	1	0.6	4	3	0.8
	ほてり	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	小計	4	4	2.3	5	4	2.3	6	6	3.3	11	10	2.8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	窒息	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	咳嗽	1	1	0.6	−	−	0.0	2	2	1.1	2	2	0.6
	呼吸困難	1	1	0.6	−	−	0.0	2	2	1.1	2	2	0.6
	鼻出血	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	鼻閉	3	2	1.1	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	アレルギー性鼻炎	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	2	2	0.6
	鼻漏	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	喉頭不快感	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	口腔咽頭痛	2	2	1.1	−	−	0.0	2	2	1.1	2	2	0.6
	小計	12	9	5.2	1	1	0.6	10	9	5.0	11	10	2.8
胃腸障害	腹部不快感	7	7	4.0	2	2	1.1	1	1	0.6	3	3	0.8
	腹部膨満	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	2	2	0.6
	腹痛	4	4	2.3	−	−	0.0	3	2	1.1	3	2	0.6
	上腹部痛	1	1	0.6	1	1	0.6	1	1	0.6	2	2	0.6
	口唇炎	1	1	0.6	1	1	0.6	2	2	1.1	3	3	0.8
	便秘	12	11	6.3	10	10	5.7	15	13	7.2	25	23	6.5
	齲歯	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	下痢	8	8	4.6	6	6	3.4	5	5	2.8	11	11	3.1
	口内乾燥	2	2	1.1	−	−	0.0	2	2	1.1	2	2	0.6
	消化不良	3	3	1.7	3	3	1.7	6	5	2.8	9	8	2.2
	腸炎	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	放屁	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	胃炎	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	胃腸障害	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	歯肉出血	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	舌痛	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	痔核	2	2	1.1	1	1	0.6	1	1	0.6	2	2	0.6
	口唇乾燥	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	口腔内潰瘍形成	−	−	0.0	3	3	1.7	−	−	0.0	3	3	0.8
	悪心	8	8	4.6	5	5	2.9	5	3	1.7	10	8	2.2
	口腔内不快感	1	1	0.6	2	2	1.1	3	3	1.7	5	5	1.4
	口腔内痛	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3

表 2.7.6.40-74 全ての有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

		プラセボ (N=174)			アセナピン 5mg BID (N=175)			アセナピン 10mg BID (N=181)			アセナピン 合計 (N=356)		
		件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)
胃腸障害（続き）	肛門周囲痛	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	流涎過多	2	2	1.1	2	2	1.1	4	4	2.2	6	6	1.7
	口内炎	3	3	1.7	−	−	0.0	2	2	1.1	2	2	0.6
	歯奇形	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	歯痛	3	3	1.7	5	5	2.9	5	5	2.8	10	10	2.8
	嘔吐	6	6	3.4	8	8	4.6	9	9	5.0	17	17	4.8
	心窩部不快感	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	口の感覚鈍麻	6	6	3.4	20	19	10.9	18	17	9.4	38	36	10.1
	口の錯感覚	−	−	0.0	−	−	0.0	5	5	2.8	5	5	1.4
	小計	74	56	32.2	77	58	33.1	89	69	38.1	166	127	35.7
肝胆道系障害	肝機能異常	2	2	1.1	3	3	1.7	3	3	1.7	6	6	1.7
	脂肪肝	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	2	2	0.6
	中毒性肝炎	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	胆嚢ポリープ	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	小計	2	2	1.1	6	5	2.9	4	4	2.2	10	9	2.5
皮膚および皮下組織障害	水疱	−	−	0.0	1	1	0.6	2	2	1.1	3	3	0.8
	冷汗	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	アレルギー性皮膚炎	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	アトピー性皮膚炎	1	1	0.6	2	2	1.1	−	−	0.0	2	2	0.6
	接触性皮膚炎	3	3	1.7	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	薬疹	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	皮膚乾燥	1	1	0.6	−	−	0.0	3	3	1.7	3	3	0.8
	異汗性湿疹	1	1	0.6	2	2	1.1	−	−	0.0	2	2	0.6
	湿疹	2	2	1.1	6	6	3.4	1	1	0.6	7	7	2.0
	皮脂欠乏性湿疹	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	紅斑	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	結節性紅斑	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	多汗症	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	過角化	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	2	2	0.6
	嵌入爪	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	そう痒症	2	2	1.1	4	3	1.7	−	−	0.0	4	3	0.8
	紫斑	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	膿疱性乾癬	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	発疹	1	1	0.6	3	3	1.7	5	4	2.2	8	7	2.0
	斑状丘疹状皮疹	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	そう痒性皮疹	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	皮膚びらん	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	蕁麻疹	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	爪床出血	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	全身性そう痒症	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	小水疱性湿疹	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	小計	20	19	10.9	27	23	13.1	16	14	7.7	43	37	10.4
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	3	3	1.7	1	1	0.6	1	1	0.6	2	2	0.6
	背部痛	2	2	1.1	3	3	1.7	4	4	2.2	7	7	2.0
	筋固縮	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	2	2	0.6
	筋力低下	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	筋骨格痛	1	1	0.6	3	3	1.7	2	2	1.1	5	5	1.4
	筋肉痛	4	3	1.7	3	3	1.7	2	2	1.1	5	5	1.4
	頚部痛	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	四肢痛	−	−	0.0	3	3	1.7	4	4	2.2	7	7	2.0
	関節周囲炎	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	重感	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	顎関節症候群	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	筋膜疼痛症候群	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	筋緊張	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	椎間板突出	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	筋骨格硬直	2	2	1.1	2	2	1.1	1	1	0.6	3	3	0.8
	筋骨格不快感	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	小計	16	14	8.0	19	15	8.6	18	18	9.9	37	33	9.3
腎および尿路障害	尿路結石	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	排尿困難	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	神経因性膀胱	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	夜間頻尿	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	頻尿	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	2	2	0.6
	小計	1	1	0.6	3	3	1.7	3	3	1.7	6	6	1.7
生殖系および乳房障害	無月経	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	月経困難症	9	7	4.0	2	2	1.1	−	−	0.0	2	2	0.6
	月経過多	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	不規則月経	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	不正子宮出血	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	膣分泌物	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	乳汁分泌障害	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	小計	9	7	4.0	8	6	3.4	−	−	0.0	8	6	1.7

表 2.7.6.40-74 全ての有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

		プラセボ (N=174)			アセナピン 5mg BID (N=175)			アセナピン 10mg BID (N=181)			アセナピン 合計 (N=356)		
		件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	1	1	0.6	1	1	0.6	1	1	0.6	2	2	0.6
	胸部不快感	3	2	1.1	−	−	0.0	2	2	1.1	2	2	0.6
	胸痛	−	−	0.0	1	1	0.6	3	2	1.1	4	3	0.8
	顔面浮腫	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	疲労	4	2	1.1	−	−	0.0	2	2	1.1	2	2	0.6
	歩行障害	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	局所腫脹	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	2	2	0.6
	倦怠感	−	−	0.0	−	−	0.0	4	4	2.2	4	4	1.1
	浮腫	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	末梢性浮腫	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	2	2	0.6
	疼痛	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	発熱	3	3	1.7	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	口渇	2	1	0.6	1	1	0.6	3	3	1.7	4	4	1.1
	小計	13	8	4.6	11	10	5.7	16	14	7.7	27	24	6.7
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	4	2.3	2	2	1.1	6	6	3.3	8	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	3	1.7	1	1	0.6	3	3	1.7	4	4	1.1
	血中ビリルビン増加	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	血中コレステロール増加	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	4	2.3	4	3	1.7	12	12	6.6	16	15	4.2
	血中クレアチニン増加	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	血中ブドウ糖増加	2	2	1.1	1	1	0.6	2	2	1.1	3	3	0.8
	血中インスリン減少	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	2	2	0.6
	血中インスリン増加	4	4	2.3	2	2	1.1	2	2	1.1	4	4	1.1
	血圧上昇	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中プロラクチン異常	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	血中プロラクチン増加	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	血中トリグリセリド増加	−	−	0.0	1	1	0.6	2	2	1.1	3	3	0.8
	血中尿素増加	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	好酸球数増加	−	−	0.0	−	−	0.0	2	1	0.6	2	1	0.3
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	0.6	2	2	1.1	2	2	1.1	4	4	1.1
	尿中血陽性	3	3	1.7	1	1	0.6	2	2	1.1	3	3	0.8
	脂質異常	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	低比重リポ蛋白増加	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	酸素飽和度低下	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	血小板数異常	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	血小板数減少	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	体重減少	2	2	1.1	2	2	1.1	2	2	1.1	4	4	1.1
	体重増加	1	1	0.6	5	5	2.9	5	5	2.8	10	10	2.8
	白血球数増加	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	尿中蛋白陽性	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中アルカリホスファターゼ増加	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	ウエスト周囲径増加	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	小計	33	17	9.8	29	22	12.6	45	30	16.6	74	52	14.6
傷害、中毒および処置合併症	節足動物刺傷	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	人による咬傷	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	損傷	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	裂傷	3	3	1.7	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	靭帯捻挫	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	引っかき傷	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	2	2	0.6
	歯牙損傷	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	口腔内損傷	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	擦過傷	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	挫傷	1	1	0.6	2	2	1.1	2	2	1.1	4	4	1.1
	熱傷	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	爪損傷	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	小計	10	10	5.7	5	5	2.9	7	7	3.9	12	12	3.4

Source: CSR 表 14.3-1
MedDRA/J ver.17.0
同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、1 名として発現被験者数を集計した
有害事象の集計は、二重盲検投与期以降に発現した有害事象を対象とした

表 2.7.6.40-75 程度別有害事象の一覧（AST 集団）

		プラセボ (N=174)									アセナピン 5mg BID (N=175)									アセナピン 10mg BID (N=181)									アセナピン 合計 (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		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
有害事象	計	276	67	38.5	83	49	28.2	28	26	14.9	316	81	46.3	75	54	30.9	15	13	7.4	344	91	50.3	88	48	26.5	8	7	3.9	660	172	48.3	163	102	28.7	23	20	5.6
感染症および寄生虫症	蜂巣炎	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	2	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	毛包炎	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	胃腸炎	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	歯肉炎	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0
	麦粒腫	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	2	2	0.6	1	1	0.3	−	−	0.0
	鼻咽頭炎	7	7	4.0	1	1	0.6	−	−	0.0	14	12	6.9	1	1	0.6	−	−	0.0	13	11	6.1	−	−	0.0	−	−	0.0	27	23	6.5	1	1	0.3	−	−	0.0
	爪真菌症	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	外耳炎	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	歯冠周囲炎	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	歯周炎	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0
	咽頭炎	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	3	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	3	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	皮膚感染	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	足部白癬	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	3	3	1.7	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	3	3	0.8	−	−	0.0	−	−	0.0
	上気道感染	6	6	3.4	2	2	1.1	−	−	0.0	2	2	1.1	1	1	0.6	−	−	0.0	3	3	1.7	−	−	0.0	−	−	0.0	5	5	1.4	1	1	0.3	−	−	0.0
	尿路感染	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	外陰部膣炎	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	ダニ皮膚炎	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0
	口腔ヘルペス	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	18	18	10.3	4	4	2.3	−	−	0.0	27	24	13.7	5	4	2.3	−	−	0.0	25	18	9.9	1	1	0.6	−	−	0.0	52	42	11.8	6	5	1.4	−	−	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	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	皮膚乳頭腫	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0
	小計	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	1	1	0.3	−	−	0.0
内分泌障害	副腎機能不全	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0
	高プロラクチン血症	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	0.6	1	1	0.3	−	−	0.0
代謝および栄養障害	糖尿病	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	高コレステロール血症	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	高カリウム血症	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	高トリグリセリド血症	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	3	3	0.8	−	−	0.0	−	−	0.0
	低カルシウム血症	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	低血糖症	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	低カリウム血症	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	低ナトリウム血症	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	食欲亢進	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	脂質異常症	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	高インスリン血症	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	食欲減退	1	1	0.6	3	3	1.7	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	高脂血症	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	3	3	0.8	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	7	7	4.0	4	4	2.3	1	1	0.6	9	7	4.0	−	−	0.0	−	−	0.0	6	6	3.3	−	−	0.0	−	−	0.0	15	13	3.7	−	−	0.0	−	−	0.0
精神障害	攻撃性	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	2	2	1.1	1	1	0.6	−	−	0.0	1	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	3	2	0.6	2	2	0.6	−	−	0.0
	激越	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	2	2	1.1	−	−	0.0	2	1	0.6	2	2	1.1	−	−	0.0	3	2	0.6	4	4	1.1	−	−	0.0
	不安	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.6	2	2	1.1	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	3	3	1.7	−	−	0.0	3	3	0.8	3	3	0.8	1	1	0.3
	強迫行為	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	錯乱状態	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	妄想	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	抑うつ気分	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	幻聴	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	0.6	−	−	0.0
	不眠症	10	9	5.2	12	11	6.3	1	1	0.6	14	14	8.0	4	3	1.7	−	−	0.0	6	5	2.8	9	8	4.4	1	1	0.6	20	19	5.3	13	11	3.1	1	1	0.3
	易刺激性	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	2	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	気分動揺	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0
	落ち着きのなさ	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	統合失調症	7	6	3.4	23	22	12.6	22	21	12.1	2	2	1.1	11	11	6.3	10	10	5.7	5	4	2.2	19	19	10.5	5	5	2.8	7	6	1.7	30	30	8.4	15	15	4.2
	統合失調症、妄想型	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	睡眠障害	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0	2	1	0.6	2	2	1.1	−	−	0.0	3	2	0.6	3	3	0.8	−	−	0.0
	自殺企図	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	抑うつ症状	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	精神病性障害	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	早朝覚醒型不眠症	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	25	14	8.0	38	30	17.2	27	25	14.4	24	17	9.7	20	18	10.3	11	11	6.3	21	10	5.5	38	29	16.0	6	5	2.8	45	27	7.6	58	47	13.2	17	16	4.5

表 2.7.6.40-75 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

		プラセボ (N=174)									アセナピン 5mg BID (N=175)									アセナピン 10mg BID (N=181)									アセナピン 合計 (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		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
神経系障害	味覚消失	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	アカシジア	7	7	4.0	2	2	1.1	−	−	0.0	12	11	6.3	9	8	4.6	1	1	0.6	12	12	6.6	7	7	3.9	−	−	0.0	24	23	6.5	16	15	4.2	1	1	0.3
	運動緩慢	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	3	3	1.7	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	4	4	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0
	灼熱感	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	痙攣	2	2	1.1	2	2	1.1	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	3	3	0.8	−	−	0.0	−	−	0.0
	注意力障害	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	浮動性めまい	5	5	2.9	−	−	0.0	−	−	0.0	7	6	3.4	1	1	0.6	−	−	0.0	17	17	9.4	−	−	0.0	−	−	0.0	24	23	6.5	1	1	0.3	−	−	0.0
	体位性めまい	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	構語障害	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	味覚異常	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	4	4	2.3	1	1	0.6	−	−	0.0	6	6	3.3	−	−	0.0	−	−	0.0	10	10	2.8	1	1	0.3	−	−	0.0
	ジスキネジア	2	1	0.6	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	ジストニア	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0	2	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0	3	2	0.6	2	2	0.6	−	−	0.0
	てんかん	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	錐体外路障害	3	3	1.7	−	−	0.0	−	−	0.0	4	4	2.3	4	4	2.3	1	1	0.6	12	10	5.5	4	4	2.2	−	−	0.0	16	14	3.9	8	8	2.2	1	1	0.3
	頭痛	11	10	5.7	1	1	0.6	−	−	0.0	12	11	6.3	−	−	0.0	−	−	0.0	10	8	4.4	2	2	1.1	−	−	0.0	22	19	5.3	2	2	0.6	−	−	0.0
	過眠症	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0
	感覚鈍麻	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	3	3	0.8	−	−	0.0	−	−	0.0
	記憶障害	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	錯感覚	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	パーキンソニズム	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	1	1	0.6	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	4	4	1.1	1	1	0.3	−	−	0.0
	鎮静	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.6	3	3	1.7	−	−	0.0	6	6	3.3	3	3	1.7	−	−	0.0	7	7	2.0	6	6	1.7	−	−	0.0
	傾眠	3	3	1.7	−	−	0.0	−	−	0.0	14	14	8.0	3	3	1.7	−	−	0.0	19	18	9.9	4	4	2.2	−	−	0.0	33	32	9.0	7	7	2.0	−	−	0.0
	くも膜下出血	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3
	緊張性頭痛	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	舌の麻痺	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	3	3	1.7	−	−	0.0	−	−	0.0	3	3	0.8	−	−	0.0	−	−	0.0
	振戦	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	4	4	2.3	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0	5	5	1.4	2	2	0.6	−	−	0.0
	下肢静止不能症候群	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	姿勢反射障害	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	口下顎ジストニア	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	兎の口症候群	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	43	32	18.4	10	10	5.7	−	−	0.0	74	48	27.4	25	23	13.1	3	3	1.7	96	54	29.8	22	19	10.5	−	−	0.0	170	102	28.7	47	42	11.8	3	3	0.8
眼障害	調節障害	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	眼精疲労	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	白内障	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	眼乾燥	3	3	1.7	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	眼瞼紅斑	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	眼痛	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	角膜炎	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	眼充血	3	3	1.7	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	霧視	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	3	3	0.8	−	−	0.0	−	−	0.0
	眼球乾燥症	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	眼そう痒症	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	眼瞼機能障害	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	10	10	5.7	−	−	0.0	−	−	0.0	7	7	4.0	−	−	0.0	−	−	0.0	6	6	3.3	−	−	0.0	−	−	0.0	13	13	3.7	−	−	0.0	−	−	0.0
心臓障害	徐脈	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	期外収縮	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	心筋虚血	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	動悸	2	2	1.1	1	1	0.6	−	−	0.0	3	3	1.7	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	3	3	0.8	−	−	0.0	−	−	0.0
	洞性不整脈	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	洞性徐脈	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3
	頻脈	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	心不快感	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	左房拡張	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	4	4	2.3	2	2	1.1	−	−	0.0	7	7	4.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.6	9	8	2.2	−	−	0.0	1	1	0.3
血管障害	動脈硬化症	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	血圧変動	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	高血圧	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0	3	3	1.7	−	−	0.0	−	−	0.0	4	4	1.1	1	1	0.3	−	−	0.0
	低血圧	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	3	2	1.1	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	3	2	0.6	−	−	0.0
	ほてり	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	3	3	1.7	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.6	4	3	1.7	−	−	0.0	6	6	3.3	−	−	0.0	−	−	0.0	7	7	2.0	4	3	0.8	−	−	0.0

表 2.7.6.40-75 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

		プラセボ (N=174)									アセナピン 5mg BID (N=175)									アセナピン 10mg BID (N=181)									アセナピン 合計 (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		
		件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	窒息	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	咳嗽	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	呼吸困難	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	鼻出血	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	鼻閉	3	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	アレルギー性鼻炎	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	鼻漏	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	喉頭不快感	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	口腔咽頭痛	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	11	8	4.6	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	10	9	5.0	−	−	0.0	−	−	0.0	11	10	2.8	−	−	0.0	−	−	0.0
胃腸障害	腹部不快感	3	3	1.7	4	4	2.3	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	2	2	0.6	1	1	0.3	−	−	0.0
	腹部膨満	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	腹痛	3	3	1.7	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	3	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	3	2	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	上腹部痛	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	1	1	0.3	−	−	0.0
	口唇炎	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	0.6	1	1	0.3	−	−	0.0
	便秘	10	9	5.2	2	2	1.1	−	−	0.0	10	10	5.7	−	−	0.0	−	−	0.0	10	9	5.0	4	3	1.7	1	1	0.6	20	19	5.3	4	3	0.8	1	1	0.3
	齲歯	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0
	下痢	7	7	4.0	1	1	0.6	−	−	0.0	6	6	3.4	−	−	0.0	−	−	0.0	5	5	2.8	−	−	0.0	−	−	0.0	11	11	3.1	−	−	0.0	−	−	0.0
	口内乾燥	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	消化不良	2	2	1.1	1	1	0.6	−	−	0.0	3	3	1.7	−	−	0.0	−	−	0.0	4	4	2.2	2	1	0.6	−	−	0.0	7	7	2.0	2	1	0.3	−	−	0.0
	腸炎	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	放屁	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	胃炎	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	胃腸障害	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	歯肉出血	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	舌痛	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	痔核	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	口唇乾燥	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	口腔内潰瘍形成	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	3	3	1.7	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	3	3	0.8	−	−	0.0	−	−	0.0
	悪心	5	5	2.9	3	3	1.7	−	−	0.0	5	5	2.9	−	−	0.0	−	−	0.0	4	2	1.1	1	1	0.6	−	−	0.0	9	7	2.0	1	1	0.3	−	−	0.0
	口腔内不快感	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	3	3	1.7	−	−	0.0	−	−	0.0	5	5	1.4	−	−	0.0	−	−	0.0
	口腔内痛	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	肛門周囲痛	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	流涎過多	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0	4	4	2.2	−	−	0.0	−	−	0.0	5	5	1.4	1	1	0.3	−	−	0.0
	口内炎	3	3	1.7	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	歯奇形	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	歯痛	3	3	1.7	−	−	0.0	−	−	0.0	5	5	2.9	−	−	0.0	−	−	0.0	5	5	2.8	−	−	0.0	−	−	0.0	10	10	2.8	−	−	0.0	−	−	0.0
	嘔吐	6	6	3.4	−	−	0.0	−	−	0.0	8	8	4.6	−	−	0.0	−	−	0.0	8	8	4.4	1	1	0.6	−	−	0.0	16	16	4.5	1	1	0.3	−	−	0.0
	心窩部不快感	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	口の感覚鈍麻	6	6	3.4	−	−	0.0	−	−	0.0	19	18	10.3	1	1	0.6	−	−	0.0	16	15	8.3	2	2	1.1	−	−	0.0	35	33	9.3	3	3	0.8	−	−	0.0
	口の錯感覚	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	5	5	2.8	−	−	0.0	−	−	0.0	5	5	1.4	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	60	44	25.3	14	12	6.9	−	−	0.0	72	53	30.3	5	5	2.9	−	−	0.0	77	59	32.6	11	9	5.0	1	1	0.6	149	112	31.5	16	14	3.9	1	1	0.3
肝胆道系障害	肝機能異常	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0	3	3	1.7	−	−	0.0	−	−	0.0	3	3	1.7	−	−	0.0	−	−	0.0	6	6	1.7	−	−	0.0	−	−	0.0
	脂肪肝	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	中毒性肝炎	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	胆嚢ポリープ	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0	6	5	2.9	−	−	0.0	−	−	0.0	4	4	2.2	−	−	0.0	−	−	0.0	10	9	2.5	−	−	0.0	−	−	0.0
皮膚および皮下組織障害	水疱	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	3	3	0.8	−	−	0.0	−	−	0.0
	冷汗	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	アレルギー性皮膚炎	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	アトピー性皮膚炎	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	接触性皮膚炎	3	3	1.7	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	薬疹	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	皮膚乾燥	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	3	3	1.7	−	−	0.0	−	−	0.0	3	3	0.8	−	−	0.0	−	−	0.0
	異汗性湿疹	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	1	1	0.3	−	−	0.0
	湿疹	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	6	6	3.4	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	6	6	1.7	1	1	0.3	−	−	0.0
	皮脂欠乏性湿疹	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0
	紅斑	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	結節性紅斑	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0
	多汗症	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0

表 2.7.6.40-75 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

		プラセボ (N=174)									アセナピン 5mg BID (N=175)									アセナピン 10mg BID (N=181)									アセナピン 合計 (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		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
皮膚および皮下組織障害(続き)	過角化	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	嵌入爪	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	そう痒症	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	4	3	1.7	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	4	3	0.8	−	−	0.0	−	−	0.0
	紫斑	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	膿痂性乾癬	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	発疹	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	3	3	1.7	−	−	0.0	−	−	0.0	5	4	2.2	−	−	0.0	−	−	0.0	8	7	2.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	斑状丘疹状皮疹	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	そう痒性皮疹	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	皮膚びらん	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	蕁麻疹	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	爪床出血	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	全身性そう痒症	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	小水疱性湿疹	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	16	15	8.6	4	4	2.3	−	−	0.0	23	20	11.4	4	3	1.7	−	−	0.0	15	13	7.2	1	1	0.6	−	−	0.0	38	33	9.3	5	4	1.1	−	−	0.0
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	3	3	1.7	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	背部痛	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	1	1	0.6	−	−	0.0	3	3	1.7	1	1	0.6	−	−	0.0	5	5	1.4	2	2	0.6	−	−	0.0
	筋固縮	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	1	1	0.3	−	−	0.0
	筋力低下	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	筋骨格痛	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0	3	3	0.8	2	2	0.6	−	−	0.0
	筋肉痛	4	3	1.7	−	−	0.0	−	−	0.0	3	3	1.7	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	5	5	1.4	−	−	0.0	−	−	0.0
	頚部痛	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	四肢痛	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	1	1	0.6	−	−	0.0	3	3	1.7	1	1	0.6	−	−	0.0	5	5	1.4	2	2	0.6	−	−	0.0
	関節周囲炎	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	重感	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	顎関節症候群	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	筋膜疼痛症候群	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	筋緊張	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	椎間板突出	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	筋骨格硬直	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	0.6	1	1	0.3	−	−	0.0
	筋骨格不快感	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	16	14	8.0	−	−	0.0	−	−	0.0	14	11	6.3	5	4	2.3	−	−	0.0	15	15	8.3	3	3	1.7	−	−	0.0	29	26	7.3	8	7	2.0	−	−	0.0
腎および尿路障害	尿路結石	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	排尿困難	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	神経因性膀胱	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	夜間頻尿	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0
	頻尿	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	3	3	1.7	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	1	1	0.6	−	−	0.0	5	5	1.4	1	1	0.3	−	−	0.0
生殖系および乳房障害	無月経	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	月経困難症	8	6	3.4	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	1	1	0.3	−	−	0.0
	月経過多	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	不規則月経	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	不正子宮出血	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	膣分泌物	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	乳汁分泌障害	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	8	6	3.4	1	1	0.6	−	−	0.0	7	5	2.9	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	7	5	1.4	1	1	0.3	−	−	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	胸部不快感	2	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	胸痛	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	3	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	4	3	0.8	−	−	0.0	−	−	0.0
	顔面浮腫	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	疲労	4	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3	1	1	0.3	−	−	0.0
	歩行障害	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	局所腫脹	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	倦怠感	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	4	4	2.2	−	−	0.0	−	−	0.0	4	4	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0
	浮腫	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	末梢性浮腫	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	疼痛	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	発熱	3	3	1.7	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	口渇	2	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	3	3	1.7	−	−	0.0	−	−	0.0	4	4	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	12	7	4.0	1	1	0.6	−	−	0.0	11	10	5.7	−	−	0.0	−	−	0.0	15	13	7.2	1	1	0.6	−	−	0.0	26	23	6.5	1	1	0.3	−	−	0.0

表 2.7.6.40-75 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

		プラセボ (N=174)									アセナピン 5mg BID (N=175)									アセナピン 10mg BID (N=181)									アセナピン 合計 (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		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	4	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	4	4	2.2	2	2	1.1	−	−	0.0	6	6	1.7	2	2	0.6	−	−	0.0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	3	1.7	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	2	2	1.1	−	−	0.0	2	2	0.6	2	2	0.6	−	−	0.0
	血中ビリルビン増加	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中コレステロール増加	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	3	1.7	1	1	0.6	−	−	0.0	2	1	0.6	2	2	1.1	−	−	0.0	10	10	5.5	2	2	1.1	−	−	0.0	12	11	3.1	4	4	1.1	−	−	0.0
	血中クレアチニン増加	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0
	血中ブドウ糖増加	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	3	3	0.8	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中インスリン減少	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中インスリン増加	4	4	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	4	4	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0
	血圧上昇	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	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	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中プロラクチン増加	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中トリグリセリド増加	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	3	3	0.8	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中尿素増加	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	好酸球数増加	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	2	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	4	4	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0
	尿中血陽性	3	3	1.7	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	1	1	0.3	2	2	0.6	−	−	0.0
	脂質異常	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	低比重リポ蛋白増加	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	酸素飽和度低下	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	血小板数異常	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	血小板数減少	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	体重減少	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	4	4	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0
	体重増加	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	5	5	2.9	−	−	0.0	−	−	0.0	4	4	2.2	1	1	0.6	−	−	0.0	9	9	2.5	1	1	0.3	−	−	0.0
	白血球数増加	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	尿中蛋白陽性	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中アルカリホスファターゼ増加	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	ウエスト周囲径増加	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	31	15	8.6	2	2	1.1	−	−	0.0	26	19	10.9	3	3	1.7	−	−	0.0	36	24	13.3	9	6	3.3	−	−	0.0	62	43	12.1	12	9	2.5	−	−	0.0
傷害、中毒および処置合併症	節足動物刺傷	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	人による咬傷	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0
	損傷	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	裂傷	3	3	1.7	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	靭帯捻挫	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	引っかき傷	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	1	1	0.3
	歯牙損傷	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	口腔内損傷	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	擦過傷	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	挫傷	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	−	−	0.0	3	3	0.8	1	1	0.3	−	−	0.0
	熱傷	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	爪損傷	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	10	10	5.7	−	−	0.0	−	−	0.0	3	3	1.7	1	1	0.6	1	1	0.6	6	6	3.3	1	1	0.6	−	−	0.0	9	9	2.5	2	2	0.6	1	1	0.3

Source: CSR 表 14.3-3
MedDRA/J ver.17.0
同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、最も程度の重い有害事象で発現被験者数を集計した
有害事象の集計は、二重盲検投与期以降に発現した有害事象を対象とした

表 2.7.6.40-76 副作用の一覧（AST 集団）

		プラセボ (N=174)			アセナピン 5mg BID (N=175)			アセナピン 10mg BID (N=181)			アセナピン 合計 (N=356)		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
副作用	計	147	82	47.1	193	105	60.0	229	106	58.6	422	211	59.3
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）	プロラクチン産生腫瘍	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	小計	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
内分泌障害	高プロラクチン血症	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	小計	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
代謝および栄養障害	高カリウム血症	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	高トリグリセリド血症	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	低ナトリウム血症	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	食欲亢進	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	脂質異常症	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	高インスリン血症	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	食欲減退	4	4	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	高脂血症	2	2	1.1	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	小計	8	8	4.6	5	4	2.3	1	1	0.6	6	5	1.4
精神障害	攻撃性	1	1	0.6	2	2	1.1	2	1	0.6	4	3	0.8
	激越	1	1	0.6	1	1	0.6	2	1	0.6	3	2	0.6
	不安	1	1	0.6	1	1	0.6	2	2	1.1	3	3	0.8
	錯乱状態	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	妄想	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	幻聴	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	不眠症	9	8	4.6	5	5	2.9	7	7	3.9	12	12	3.4
	易刺激性	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	気分動揺	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	落ち着きのなさ	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	統合失調症	36	36	20.7	19	19	10.9	20	19	10.5	39	38	10.7
	睡眠障害	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	2	2	0.6
	早朝覚醒型不眠症	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	小計	50	45	25.9	30	28	16.0	39	29	16.0	69	57	16.0
神経系障害	味覚消失	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	アカシジア	7	7	4.0	19	17	9.7	18	18	9.9	37	35	9.8
	運動緩慢	−	−	0.0	3	3	1.7	1	1	0.6	4	4	1.1
	痙攣	3	3	1.7	2	2	1.1	−	−	0.0	2	2	0.6
	注意力障害	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	浮動性めまい	2	2	1.1	7	7	4.0	12	12	6.6	19	19	5.3
	味覚異常	1	1	0.6	4	4	2.3	5	5	2.8	9	9	2.5
	ジスキネジア	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	ジストニア	−	−	0.0	1	1	0.6	2	1	0.6	3	2	0.6
	錐体外路障害	2	2	1.1	7	7	4.0	14	12	6.6	21	19	5.3
	頭痛	2	2	1.1	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	過眠症	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	感覚鈍麻	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	2	2	0.6
	錯感覚	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	パーキンソニズム	−	−	0.0	3	3	1.7	2	2	1.1	5	5	1.4
	鎮静	1	1	0.6	3	3	1.7	9	9	5.0	12	12	3.4
	傾眠	1	1	0.6	15	15	8.6	20	20	11.0	35	35	9.8
	舌の麻痺	−	−	0.0	−	−	0.0	3	3	1.7	3	3	0.8
	振戦	2	2	1.1	3	3	1.7	2	2	1.1	5	5	1.4
	姿勢反射障害	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	口下顎ジストニア	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	兎の口症候群	−	−	0.0	2	1	0.6	−	−	0.0	2	1	0.3
	小計	23	18	10.3	75	59	33.7	90	60	33.1	165	119	33.4
眼障害	眼乾燥	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	眼痛	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	2	2	0.6
	角膜炎	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	霧視	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	2	2	0.6
	小計	2	2	1.1	3	3	1.7	1	1	0.6	4	4	1.1
心臓障害	心筋虚血	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	動悸	2	2	1.1	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	洞性徐脈	−	−	0.0	−	−	0.0	2	1	0.6	2	1	0.3
	頻脈	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	小計	3	3	1.7	2	2	1.1	2	1	0.6	4	3	0.8
血管障害	高血圧	1	1	0.6	2	2	1.1	1	1	0.6	3	3	0.8
	低血圧	1	1	0.6	2	1	0.6	1	1	0.6	3	2	0.6
	小計	2	2	1.1	4	3	1.7	2	2	1.1	6	5	1.4
呼吸器、胸郭および縦隔	窒息	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	呼吸困難	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	小計	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.1	2	2	0.6

表 2.7.6.40-76 副作用の一覧（AST 集団）（続き）

		プラセボ (N=174)			アセナピン 5mg BID (N=175)			アセナピン 10mg BID (N=181)			アセナピン 合計 (N=356)		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
胃腸障害	腹部不快感	2	2	1.1	1	1	0.6	1	1	0.6	2	2	0.6
	口唇炎	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	便秘	5	4	2.3	3	3	1.7	5	5	2.8	8	8	2.2
	下痢	4	4	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	口内乾燥	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	舌痛	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	口腔内潰瘍形成	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	悪心	5	5	2.9	2	2	1.1	4	3	1.7	6	5	1.4
	口腔内不快感	1	1	0.6	2	2	1.1	3	3	1.7	5	5	1.4
	口腔内痛	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	流涎過多	1	1	0.6	2	2	1.1	2	2	1.1	4	4	1.1
	嘔吐	2	2	1.1	2	2	1.1	2	2	1.1	4	4	1.1
	心窩部不快感	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	口の感覚鈍麻	6	6	3.4	20	19	10.9	18	17	9.4	38	36	10.1
	口の錯感覚	−	−	0.0	−	−	0.0	5	5	2.8	5	5	1.4
	小計	28	24	13.8	36	31	17.7	41	36	19.9	77	67	18.8
肝胆道系障害	肝機能異常	2	2	1.1	1	1	0.6	3	3	1.7	4	4	1.1
	中毒性肝炎	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	小計	2	2	1.1	1	1	0.6	4	4	2.2	5	5	1.4
皮膚および皮下組織障害	冷汗	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	薬疹	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	異汗性湿疹	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	2	2	0.6
	湿疹	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	結節性紅斑	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	多汗症	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	そう痒症	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	発疹	−	−	0.0	−	−	0.0	2	1	0.6	2	1	0.3
	小水疱性湿疹	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	小計	2	2	1.1	7	5	2.9	3	2	1.1	10	7	2.0
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	筋固縮	−	−	0.0	2	2	1.1	−	−	0.0	2	2	0.6
	筋力低下	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	四肢痛	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	重感	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	筋緊張	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	筋骨格硬直	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	小計	3	3	1.7	5	4	2.3	1	1	0.6	6	5	1.4
腎および尿路障害	神経因性膀胱	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	夜間頻尿	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	頻尿	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	小計	−	−	0.0	1	1	0.6	2	2	1.1	3	3	0.8
生殖系および乳房障害	不規則月経	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	小計	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	2	2	0.6
	胸部不快感	3	2	1.1	−	−	0.0	2	2	1.1	2	2	0.6
	疲労	4	2	1.1	−	−	0.0	2	2	1.1	2	2	0.6
	歩行障害	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	倦怠感	−	−	0.0	−	−	0.0	4	4	2.2	4	4	1.1
	浮腫	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	末梢性浮腫	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	発熱	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	口渇	1	1	0.6	−	−	0.0	2	2	1.1	2	2	0.6
	小計	9	5	2.9	3	3	1.7	12	12	6.6	15	15	4.2

表 2.7.6.40-76 副作用の一覧（AST 集団）（続き）

		プラセボ (N=174)			アセナピン 5mg BID (N=175)			アセナピン 10mg BID (N=181)			アセナピン 合計 (N=356)		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	2	1.1	2	2	1.1	5	5	2.8	7	7	2.0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	2	1.1	1	1	0.6	3	3	1.7	4	4	1.1
	血中ビリルビン増加	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	血中コレステロール増加	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	クレアチニンキナーゼ増加	2	2	1.1	2	1	0.6	7	7	3.9	9	8	2.2
	クレアチニン増加	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	血中ブドウ糖増加	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	血中インスリン減少	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	血中インスリン増加	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中プロラクチン異常	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	血中プロラクチン増加	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	トリグリセライド増加	−	−	0.0	1	1	0.6	2	2	1.1	3	3	0.8
	好酸球数増加	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ増加	1	1	0.6	2	2	1.1	2	2	1.1	4	4	1.1
	尿中血液陽性	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	脂質異常	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	低比重リポ蛋白増加	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.3
	体重減少	1	1	0.6	2	2	1.1	−	−	0.0	2	2	0.6
	体重増加	1	1	0.6	4	4	2.3	3	3	1.7	7	7	2.0
	アルカリホスファターゼ増加	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
	小計	14	7	4.0	19	14	8.0	28	20	11.0	47	34	9.6
傷害、中毒および処置合	損傷	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0

Source CSR 表 14.3-2

MedDRA/J ver.17.0

副作用は、有害事象と治験薬との因果関係が「関連なし」及び「おそらく関連なし」を除く事象とした。

副作用の集計は、二重盲検投与期以降に発現した副作用を対象とした

表 2.7.6.40-77 日本での有害事象の一覧（AST 集団）

日本		プラセボ (N = 91)			アセナピン 5 mg BID (N = 96)			アセナピン 10 mg BID (N = 87)			アセナピン 合計 (N = 183)		
		件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)
有害事象	計	179	74	81.3	173	78	81.3	197	68	78.2	370	146	79.8
感染症および寄生虫症	蜂巣炎	-	-	0.0	-	-	0.0	2	1	1.1	2	1	0.5
	胃腸炎	1	1	1.1	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	麦粒腫	-	-	0.0	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	鼻咽頭炎	6	6	6.6	11	11	11.5	11	9	10.3	22	20	10.9
	爪真菌症	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	1.1	1	1	0.5
	歯冠周囲炎	-	-	0.0	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	咽頭炎	1	1	1.1	-	-	0.0	3	1	1.1	3	1	0.5
	足部白癬	-	-	0.0	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	口腔ヘルペス	-	-	0.0	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	小計	8	8	8.8	16	16	16.7	17	11	12.6	33	27	14.8
内分泌障害	高プロラクチン血症	-	-	0.0	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	小計	-	-	0.0	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
代謝および栄養障害	高カリウム血症	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	高トリグリセリド血症	1	1	1.1	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	低血糖症	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	低カリウム血症	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	低ナトリウム血症	-	-	0.0	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	食欲亢進	1	1	1.1	-	-	0.0	2	2	2.3	2	2	1.1
	食欲減退	3	3	3.3	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	高脂血症	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	1.1	1	1	0.5
	小計	8	8	8.8	2	2	2.1	3	3	3.4	5	5	2.7
精神障害	錯乱状態	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	幻聴	-	-	0.0	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	不眠症	3	3	3.3	4	4	4.2	2	2	2.3	6	6	3.3
	易刺激性	-	-	0.0	-	-	0.0	2	1	1.1	2	1	0.5
	統合失調症	26	25	27.5	13	13	13.5	14	13	14.9	27	26	14.2
	抑うつ症状	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	精神病性障害	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	早朝覚醒型不眠症	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	1.1	1	1	0.5
	小計	32	30	33.0	18	17	17.7	19	16	18.4	37	33	18.0
神経系障害	味覚消失	-	-	0.0	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	アカシジア	3	3	3.3	8	8	8.3	9	9	10.3	17	17	9.3
	運動緩慢	-	-	0.0	2	2	2.1	-	-	0.0	2	2	1.1
	痙攣	2	2	2.2	-	-	0.0	1	1	1.1	1	1	0.5
	浮動性めまい	-	-	0.0	2	2	2.1	6	6	6.9	8	8	4.4
	構語障害	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	味覚異常	-	-	0.0	2	2	2.1	6	6	6.9	8	8	4.4
	ジスキネジア	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	ジストニア	-	-	0.0	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	てんかん	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	錐体外路障害	3	3	3.3	6	6	6.3	6	6	6.9	12	12	6.6
	頭痛	5	5	5.5	3	3	3.1	2	2	2.3	5	5	2.7
	感覚鈍麻	-	-	0.0	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	パーキンソニズム	-	-	0.0	3	3	3.1	1	1	1.1	4	4	2.2
	鎮静	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	傾眠	1	1	1.1	13	13	13.5	16	15	17.2	29	28	15.3
	舌の麻痺	-	-	0.0	-	-	0.0	3	3	3.4	3	3	1.6
	振戦	1	1	1.1	2	2	2.1	-	-	0.0	2	2	1.1
	下肢静止不能症候群	-	-	0.0	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	小計	19	17	18.7	45	37	38.5	50	30	34.5	95	67	36.6
眼障害	眼乾燥	-	-	0.0	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	眼瞼紅斑	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	眼痛	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	1.1	1	1	0.5
	角膜炎	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	眼充血	2	2	2.2	-	-	0.0	1	1	1.1	1	1	0.5
	眼そう痒症	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	1.1	1	1	0.5
	眼瞼機能障害	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	小計	5	5	5.5	1	1	1.0	3	3	3.4	4	4	2.2

表 2.7.6.40-77 日本での有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

日本		プラセボ (N = 91)			アセナピン 5 mg BID (N = 96)			アセナピン 10 mg BID (N = 87)			アセナピン 合計 (N = 183)		
		件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)
心臓障害	期外収縮	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	心筋虚血	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	動悸	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	洞性不整脈	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	1.1	1	1	0.5
	洞性徐脈	-	-	0.0	-	-	0.0	2	1	1.1	2	1	0.5
	小計	3	3	3.3	-	-	0.0	3	2	2.3	3	2	1.1
血管障害	動脈硬化症	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	高血圧	-	-	0.0	1	1	1.0	1	1	1.1	2	2	1.1
	低血圧	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	1.1	1	1	0.5
	ほてり	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	1.1	1	1	0.5
	小計	1	1	1.1	1	1	1.0	3	3	3.4	4	4	2.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	窒息	1	1	1.1	-	-	0.0	1	1	1.1	1	1	0.5
	咳嗽	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	1.1	1	1	0.5
	鼻出血	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	アレルギー性鼻炎	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	1.1	1	1	0.5
	小計	2	2	2.2	-	-	0.0	3	3	3.4	3	3	1.6
胃腸障害	腹部不快感	5	5	5.5	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	腹痛	2	2	2.2	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	口唇炎	1	1	1.1	1	1	1.0	1	1	1.1	2	2	1.1
	便秘	3	3	3.3	3	3	3.1	3	3	3.4	6	6	3.3
	齲歯	-	-	0.0	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	下痢	3	3	3.3	5	5	5.2	1	1	1.1	6	6	3.3
	腸炎	-	-	0.0	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	胃炎	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	胃腸障害	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	歯肉出血	-	-	0.0	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	舌痛	-	-	0.0	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	痔核	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	口唇乾燥	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	1.1	1	1	0.5
	悪心	4	4	4.4	1	1	1.0	5	3	3.4	6	4	2.2
	口腔内不快感	1	1	1.1	2	2	2.1	3	3	3.4	5	5	2.7
	口腔内痛	-	-	0.0	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	流涎過多	-	-	0.0	1	1	1.0	1	1	1.1	2	2	1.1
	口内炎	2	2	2.2	-	-	0.0	1	1	1.1	1	1	0.5
	歯痛	2	2	2.2	-	-	0.0	1	1	1.1	1	1	0.5
	嘔吐	4	4	4.4	6	6	6.3	4	4	4.6	10	10	5.5
	口の感覚鈍麻	2	2	2.2	14	13	13.5	12	12	13.8	26	25	13.7
	口の錯感覚	-	-	0.0	-	-	0.0	4	4	4.6	4	4	2.2
	小計	32	25	27.5	39	30	31.3	37	31	35.6	76	61	33.3
肝胆道系障害	肝機能異常	1	1	1.1	-	-	0.0	2	2	2.3	2	2	1.1
	小計	1	1	1.1	-	-	0.0	2	2	2.3	2	2	1.1
皮膚および皮下組織障害	水疱	-	-	0.0	1	1	1.0	1	1	1.1	2	2	1.1
	冷汗	1	1	1.1	-	-	0.0	1	1	1.1	1	1	0.5
	接触性皮膚炎	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	薬疹	-	-	0.0	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	皮膚乾燥	1	1	1.1	-	-	0.0	2	2	2.3	2	2	1.1
	異汗性湿疹	1	1	1.1	2	2	2.1	-	-	0.0	2	2	1.1
	湿疹	2	2	2.2	4	4	4.2	-	-	0.0	4	4	2.2
	紅斑	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	結節性紅斑	-	-	0.0	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	多汗症	-	-	0.0	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	過角化	-	-	0.0	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	嵌入爪	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	1.1	1	1	0.5
	そう痒症	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	紫斑	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	発疹	-	-	0.0	1	1	1.0	4	3	3.4	5	4	2.2
	斑状丘疹状発疹	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	そう痒性発疹	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	1.1	1	1	0.5
	蕁麻疹	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	爪床出血	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	小水疱性湿疹	-	-	0.0	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	小計	12	11	12.1	13	11	11.5	10	8	9.2	23	19	10.4

表 2.7.6.40-77 日本での有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

日本		プラセボ (N = 91)			アセナピン 5 mg BID (N = 96)			アセナピン 10 mg BID (N = 87)			アセナピン 合計 (N = 183)		
		件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	1	1	1.1	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	背部痛	-	-	0.0	2	2	2.1	1	1	1.1	3	3	1.6
	筋骨格痛	-	-	0.0	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	筋肉痛	1	1	1.1	1	1	1.0	1	1	1.1	2	2	1.1
	頚部痛	1	1	1.1	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	四肢痛	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	2.3	2	2	1.1
	関節周囲炎	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	1.1	1	1	0.5
	重感	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	顎関節症候群	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	筋骨格硬直	2	2	2.2	1	1	1.0	1	1	1.1	2	2	1.1
	小計	7	7	7.7	7	7	7.3	6	6	6.9	13	13	7.1
腎および尿路障害	尿路結石	-	-	0.0	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	神経因性膀胱	-	-	0.0	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	頻尿	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	1.1	1	1	0.5
	小計	-	-	0.0	2	2	2.1	1	1	1.1	3	3	1.6
生殖系および乳房障害	無月経	-	-	0.0	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	月経困難症	8	6	6.6	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	不正子宮出血	-	-	0.0	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	乳汁分泌障害	-	-	0.0	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	小計	8	6	6.6	4	3	3.1	-	-	0.0	4	3	1.6
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	-	-	0.0	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	胸部不快感	1	1	1.1	-	-	0.0	1	1	1.1	1	1	0.5
	顔面浮腫	-	-	0.0	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	局所腫脹	-	-	0.0	2	2	2.1	-	-	0.0	2	2	1.1
	倦怠感	-	-	0.0	-	-	0.0	4	4	4.6	4	4	2.2
	発熱	2	2	2.2	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	口渇	2	1	1.1	-	-	0.0	3	3	3.4	3	3	1.6
	小計	5	4	4.4	5	5	5.2	8	7	8.0	13	12	6.6
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	4	4.4	1	1	1.0	3	3	3.4	4	4	2.2
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	3	3.3	-	-	0.0	1	1	1.1	1	1	0.5
	血中ビリルビン増加	-	-	0.0	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	血中コレステロール増加	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	4	4.4	2	2	2.1	8	8	9.2	10	10	5.5
	血中クレアチニン増加	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	血中ブドウ糖増加	1	1	1.1	-	-	0.0	1	1	1.1	1	1	0.5
	血中インスリン減少	-	-	0.0	1	1	1.0	1	1	1.1	2	2	1.1
	血中インスリン増加	3	3	3.3	1	1	1.0	1	1	1.1	2	2	1.1
	血圧上昇	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	血中プロラクチン増加	1	1	1.1	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	血中トリグリセリド増加	-	-	0.0	1	1	1.0	2	2	2.3	3	3	1.6
	血中尿素増加	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	好酸球数増加	-	-	0.0	-	-	0.0	2	1	1.1	2	1	0.5
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	1.1	1	1	1.0	2	2	2.3	3	3	1.6
	尿中血陽性	3	3	3.3	1	1	1.0	1	1	1.1	2	2	1.1
	脂質異常	-	-	0.0	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	低比重リポ蛋白増加	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	酸素飽和度低下	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	血小板数減少	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	1.1	1	1	0.5
	体重減少	2	2	2.2	2	2	2.1	1	1	1.1	3	3	1.6
	体重増加	1	1	1.1	2	2	2.1	3	3	3.4	5	5	2.7
	白血球数増加	-	-	0.0	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	尿中蛋白陽性	2	2	2.2	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	血中アルカリホスファターゼ増加	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	1.1	1	1	0.5
	ウエスト周囲径増加	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	1.1	1	1	0.5
	小計	31	16	17.6	16	14	14.6	29	19	21.8	45	33	18.0

表 2.7.6.40-77 日本での有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

日本		プラセボ (N = 91)			アセナピン 5 mg BID (N = 96)			アセナピン 10 mg BID (N = 87)			アセナピン 合計 (N = 183)		
		件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)
傷害、中毒および処置合併症	節足動物刺傷	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	1.1	1	1	0.5
	裂傷	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	靭帯捻挫	2	2	2.2	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	口腔内損傷	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	擦過傷	1	1	1.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	挫傷	-	-	0.0	2	2	2.1	1	1	1.1	3	3	1.6
	熱傷	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	1.1	1	1	0.5
	爪損傷	-	-	0.0	1	1	1.0	-	-	0.0	1	1	0.5
	小計	5	5	5.5	3	3	3.1	3	3	3.4	6	6	3.3

Source CSR 表 14.3-37
MedDRA/J ver.17.0
同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、1 名として発現被験者数を集計した
有害事象の集計は、二重盲検投与期以降に発現した有害事象を対象とした

表 2.7.6.40-78 韓国での有害事象の一覧（AST 集団）

韓国		プラセボ (N = 33)			アセナピン 5 mg BID (N = 30)			アセナピン 10 mg BID (N = 37)			アセナピン 合計 (N = 67)		
		件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)
有害事象	計	93	31	93.9	96	29	96.7	114	33	89.2	210	62	92.5
感染症および寄生虫症	蜂巣炎	1	1	3.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	毛包炎	-	-	0.0	1	1	3.3	-	-	0.0	1	1	1.5
	鼻咽頭炎	1	1	3.0	2	1	3.3	2	2	5.4	4	3	4.5
	皮膚感染	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	2.7	1	1	1.5
	足部白癬	-	-	0.0	1	1	3.3	-	-	0.0	1	1	1.5
	上気道感染	2	2	6.1	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	尿路感染	1	1	3.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	小計	5	5	15.2	4	3	10.0	3	2	5.4	7	5	7.5
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	1	1	2.7	1	1	1.5
	小計	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	2.7	1	1	1.5
代謝および栄養障害	糖尿病	-	-	0.0	1	1	3.3	-	-	0.0	1	1	1.5
	高コレステロール血症	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	2.7	1	1	1.5
	小計	-	-	0.0	1	1	3.3	1	1	2.7	2	2	3.0
精神障害	攻撃性	-	-	0.0	1	1	3.3	2	1	2.7	3	2	3.0
	激越	-	-	0.0	2	2	6.7	1	1	2.7	3	3	4.5
	不安	2	2	6.1	3	3	10.0	3	3	8.1	6	6	9.0
	不眠症	15	14	42.4	9	8	26.7	8	6	16.2	17	14	20.9
	統合失調症	22	20	60.6	7	7	23.3	10	10	27.0	17	17	25.4
	睡眠障害	2	2	6.1	2	2	6.7	4	3	8.1	6	5	7.5
	小計	41	26	78.8	24	17	56.7	28	16	43.2	52	33	49.3
神経系障害	アカシジア	3	3	9.1	10	8	26.7	6	6	16.2	16	14	20.9
	灼熱感	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	2.7	1	1	1.5
	浮動性めまい	1	1	3.0	-	-	0.0	1	1	2.7	1	1	1.5
	ジストニア	2	2	6.1	1	1	3.3	1	1	2.7	2	2	3.0
	錐体外路障害	-	-	0.0	2	2	6.7	9	7	18.9	11	9	13.4
	頭痛	3	3	9.1	4	3	10.0	4	2	5.4	8	5	7.5
	過眠症	-	-	0.0	1	1	3.3	-	-	0.0	1	1	1.5
	錯感覚	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	2.7	1	1	1.5
	鎮静	-	-	0.0	2	2	6.7	5	5	13.5	7	7	10.4
	傾眠	-	-	0.0	2	2	6.7	4	4	10.8	6	6	9.0
	振戦	1	1	3.0	2	2	6.7	1	1	2.7	3	3	4.5
	下肢静止不能症候群	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	2.7	1	1	1.5
	姿勢反射障害	1	1	3.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	口下顎ジストニア	-	-	0.0	1	1	3.3	-	-	0.0	1	1	1.5
	小計	11	10	30.3	25	15	50.0	34	21	56.8	59	36	53.7

表 2.7.6.40-78 韓国での有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

韓国		プラセボ (N = 33)			アセナピン 5 mg BID (N = 30)			アセナピン 10 mg BID (N = 37)			アセナピン 合計 (N = 67)		
		件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)
眼障害	白内障	-	-	0.0	1	1	3.3	-	-	0.0	1	1	1.5
	眼乾燥	1	1	3.0	1	1	3.3	-	-	0.0	1	1	1.5
	眼痛	-	-	0.0	1	1	3.3	-	-	0.0	1	1	1.5
	霧視	-	-	0.0	1	1	3.3	1	1	2.7	2	2	3.0
	眼球乾燥症	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	2.7	1	1	1.5
	小計	1	1	3.0	4	4	13.3	2	2	5.4	6	6	9.0
心臓障害	動悸	1	1	3.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	心不快感	-	-	0.0	1	1	3.3	-	-	0.0	1	1	1.5
	小計	1	1	3.0	1	1	3.3	-	-	0.0	1	1	1.5
血管障害	高血圧	1	1	3.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	低血圧	-	-	0.0	3	2	6.7	-	-	0.0	3	2	3.0
	小計	1	1	3.0	3	2	6.7	-	-	0.0	3	2	3.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	2.7	1	1	1.5
	鼻閉	2	1	3.0	-	-	0.0	1	1	2.7	1	1	1.5
	口腔咽頭痛	1	1	3.0	-	-	0.0	1	1	2.7	1	1	1.5
	小計	3	1	3.0	-	-	0.0	3	3	8.1	3	3	4.5
胃腸障害	腹部不快感	1	1	3.0	1	1	3.3	1	1	2.7	2	2	3.0
	腹痛	1	1	3.0	-	-	0.0	2	1	2.7	2	1	1.5
	上腹部痛	1	1	3.0	1	1	3.3	-	-	0.0	1	1	1.5
	口唇炎	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	2.7	1	1	1.5
	便秘	5	5	15.2	1	1	3.3	6	5	13.5	7	6	9.0
	下痢	2	2	6.1	-	-	0.0	1	1	2.7	1	1	1.5
	口内乾燥	1	1	3.0	-	-	0.0	1	1	2.7	1	1	1.5
	消化不良	3	3	9.1	3	3	10.0	6	5	13.5	9	8	11.9
	痔核	-	-	0.0	1	1	3.3	1	1	2.7	2	2	3.0
	悪心	1	1	3.0	2	2	6.7	-	-	0.0	2	2	3.0
	肛門周囲痛	-	-	0.0	1	1	3.3	-	-	0.0	1	1	1.5
	流涎過多	2	2	6.1	-	-	0.0	1	1	2.7	1	1	1.5
	口内炎	1	1	3.0	-	-	0.0	1	1	2.7	1	1	1.5
	歯痛	1	1	3.0	2	2	6.7	-	-	0.0	2	2	3.0
	嘔吐	-	-	0.0	1	1	3.3	1	1	2.7	2	2	3.0
	口の感覚鈍麻	-	-	0.0	1	1	3.3	-	-	0.0	1	1	1.5
	口の錯感覚	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	2.7	1	1	1.5
	小計	19	15	45.5	14	10	33.3	23	16	43.2	37	26	38.8
肝胆道系障害	脂肪肝	-	-	0.0	1	1	3.3	-	-	0.0	1	1	1.5
	中毒性肝炎	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	2.7	1	1	1.5
	小計	-	-	0.0	1	1	3.3	1	1	2.7	2	2	3.0
皮膚および皮下組織障害	水疱	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	2.7	1	1	1.5
	アトピー性皮膚炎	1	1	3.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	接触性皮膚炎	1	1	3.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	湿疹	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	2.7	1	1	1.5
	紅斑	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	2.7	1	1	1.5
	過角化	-	-	0.0	1	1	3.3	-	-	0.0	1	1	1.5
	そう痒症	-	-	0.0	1	1	3.3	-	-	0.0	1	1	1.5
	膿疱性乾癬	1	1	3.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	発疹	-	-	0.0	1	1	3.3	-	-	0.0	1	1	1.5
	皮膚びらん	-	-	0.0	1	1	3.3	-	-	0.0	1	1	1.5
	全身性そう痒症	1	1	3.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	小計	4	4	12.1	4	4	13.3	3	3	8.1	7	7	10.4
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	-	-	0.0	1	1	3.3	2	2	5.4	3	3	4.5
	筋固縮	-	-	0.0	1	1	3.3	-	-	0.0	1	1	1.5
	筋骨格痛	1	1	3.0	1	1	3.3	1	1	2.7	2	2	3.0
	筋肉痛	2	1	3.0	1	1	3.3	-	-	0.0	1	1	1.5
	筋膜疼痛症候群	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	2.7	1	1	1.5
	椎間板突出	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	2.7	1	1	1.5
	小計	3	1	3.0	4	3	10.0	5	5	13.5	9	8	11.9
腎および尿路障害	排尿困難	-	-	0.0	1	1	3.3	-	-	0.0	1	1	1.5
	夜間頻尿	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	2.7	1	1	1.5
	頻尿	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	2.7	1	1	1.5
	小計	-	-	0.0	1	1	3.3	2	2	5.4	3	3	4.5

表 2.7.6.40-78 韓国での有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

韓国		プラセボ (N = 33)			アセナピン 5 mg BID (N = 30)			アセナピン 10 mg BID (N = 37)			アセナピン 合計 (N = 67)		
		件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)
生殖系および乳房障害	月経困難症	1	1	3.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	腟分泌物	-	-	0.0	1	1	3.3	-	-	0.0	1	1	1.5
	小計	1	1	3.0	1	1	3.3	-	-	0.0	1	1	1.5
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	2.7	1	1	1.5
	胸痛	-	-	0.0	-	-	0.0	2	1	2.7	2	1	1.5
	疼痛	-	-	0.0	1	1	3.3	-	-	0.0	1	1	1.5
	発熱	1	1	3.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	小計	1	1	3.0	1	1	3.3	3	2	5.4	4	3	4.5
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	5.4	2	2	3.0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	2.7	1	1	1.5
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	-	0.0	2	1	3.3	-	-	0.0	2	1	1.5
	血中ブドウ糖増加	-	-	0.0	1	1	3.3	-	-	0.0	1	1	1.5
	血中インスリン増加	-	-	0.0	1	1	3.3	-	-	0.0	1	1	1.5
	体重増加	-	-	0.0	2	2	6.7	1	1	2.7	3	3	4.5
	小計	-	-	0.0	6	4	13.3	4	3	8.1	10	7	10.4
傷害、中毒および処置合併症	裂傷	1	1	3.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	引っかき傷	-	-	0.0	1	1	3.3	-	-	0.0	1	1	1.5
	歯牙損傷	-	-	0.0	1	1	3.3	-	-	0.0	1	1	1.5
	挫傷	1	1	3.0	-	-	0.0	1	1	2.7	1	1	1.5
	小計	2	2	6.1	2	2	6.7	1	1	2.7	3	3	4.5

Source CSR 表 14.3-38
MedDRA/J ver.17.0
同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、1 名として発現被験者数を集計した
有害事象の集計は、二重盲検投与期以降に発現した有害事象を対象とした

表 2.7.6.40-79 台湾での有害事象の一覧（AST 集団）

台湾		プラセボ (N=50)			アセナピン 5 mg BID (N=49)			アセナピン 10 mg BID (N=57)			アセナピン 合計 (N=106)		
		件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)
有害事象	計	115	37	74.0	137	41	83.7	129	45	78.9	266	86	81.1
感染症および寄生虫症	歯肉炎	-	-	0.0	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	0.9
	麦粒腫	-	-	0.0	1	1	2.0	1	1	1.8	2	2	1.9
	鼻咽頭炎	1	1	2.0	2	1	2.0	-	-	0.0	2	1	0.9
	爪真菌症	-	-	0.0	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	0.9
	外耳炎	-	-	0.0	1	1	2.0	1	1	1.8	2	2	1.9
	歯周炎	-	-	0.0	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	0.9
	足部白癬	-	-	0.0	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	0.9
	上気道感染	6	6	12.0	3	3	6.1	3	3	5.3	6	6	5.7
	尿路感染	1	1	2.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	外陰部腟炎	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	1.8	1	1	0.9
	ダニ皮膚炎	1	1	2.0	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	0.9
	小計	9	9	18.0	12	9	18.4	6	6	10.5	18	15	14.2
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）	皮膚乳頭腫	-	-	0.0	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	0.9
	小計	-	-	0.0	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	0.9
内分泌障害	副腎機能不全	-	-	0.0	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	0.9
	高プロラクチン血症	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	1.8	1	1	0.9
	小計	-	-	0.0	1	1	2.0	1	1	1.8	2	2	1.9
代謝および栄養障害	高トリグリセリド血症	-	-	0.0	1	1	2.0	1	1	1.8	2	2	1.9
	低カルシウム血症	1	1	2.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	脂質異常症	-	-	0.0	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	0.9
	高インスリン血症	-	-	0.0	2	2	4.1	-	-	0.0	2	2	1.9
	食欲減退	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	1.8	1	1	0.9
	高脂血症	2	2	4.0	2	2	4.1	-	-	0.0	2	2	1.9
	小計	4	4	8.0	6	4	8.2	2	2	3.5	8	6	5.7

表 2.7.6.40-79 台湾での有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

台湾		プラセボ (N=50)			アセナピン 5 mg BID (N=49)			アセナピン 10 mg BID (N=57)			アセナピン 合計 (N=106)		
		件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)
精神障害	攻撃性	1	1	2.0	2	2	4.1	-	-	0.0	2	2	1.9
	激越	2	2	4.0	1	1	2.0	3	2	3.5	4	3	2.8
	不安	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	1.8	1	1	0.9
	強迫行為	1	1	2.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	妄想	-	-	0.0	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	0.9
	抑うつ気分	1	1	2.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	幻聴	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	1.8	1	1	0.9
	不眠症	5	4	8.0	5	5	10.2	6	6	10.5	11	11	10.4
	気分動揺	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	1.8	1	1	0.9
	落ち着きのなさ	1	1	2.0	1	1	2.0	1	1	1.8	2	2	1.9
	統合失調症	4	4	8.0	3	3	6.1	5	5	8.8	8	8	7.5
	統合失調症、妄想型	1	1	2.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	自殺企図	1	1	2.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	小計	17	13	26.0	13	12	24.5	18	12	21.1	31	24	22.6
神経系障害	アカシジア	3	3	6.0	4	4	8.2	4	4	7.0	8	8	7.5
	運動緩慢	-	-	0.0	1	1	2.0	1	1	1.8	2	2	1.9
	痙攣	2	2	4.0	2	2	4.1	-	-	0.0	2	2	1.9
	注意力障害	-	-	0.0	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	0.9
	浮動性めまい	4	4	8.0	6	5	10.2	10	10	17.5	16	15	14.2
	体位性めまい	1	1	2.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	味覚異常	1	1	2.0	3	3	6.1	-	-	0.0	3	3	2.8
	ジスキネジア	3	2	4.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	ジストニア	-	-	0.0	-	-	0.0	2	1	1.8	2	1	0.9
	錐体外路障害	-	-	0.0	1	1	2.0	1	1	1.8	2	2	1.9
	頭痛	4	3	6.0	5	5	10.2	6	6	10.5	11	11	10.4
	感覚鈍麻	-	-	0.0	1	1	2.0	1	1	1.8	2	2	1.9
	記憶障害	1	1	2.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	パーキンソニズム	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	1.8	1	1	0.9
	鎮静	1	1	2.0	2	2	4.1	4	4	7.0	6	6	5.7
	傾眠	2	2	4.0	2	2	4.1	3	3	5.3	5	5	4.7
	くも膜下出血	-	-	0.0	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	0.9
	緊張性頭痛	1	1	2.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	振戦	-	-	0.0	1	1	2.0	1	1	1.8	2	2	1.9
	兎の口症候群	-	-	0.0	2	1	2.0	-	-	0.0	2	1	0.9
	小計	23	15	30.0	32	22	44.9	34	22	38.6	66	44	41.5
眼障害	調節障害	1	1	2.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	眼精疲労	-	-	0.0	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	0.9
	眼乾燥	2	2	4.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	眼充血	1	1	2.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	霧視	-	-	0.0	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	0.9
	眼そう痒症	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	1.8	1	1	0.9
	小計	4	4	8.0	2	2	4.1	1	1	1.8	3	3	2.8
心臓障害	徐脈	1	1	2.0	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	0.9
	動悸	1	1	2.0	3	3	6.1	-	-	0.0	3	3	2.8
	頻脈	-	-	0.0	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	0.9
	左房拡張	-	-	0.0	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	0.9
	小計	2	2	4.0	6	6	12.2	-	-	0.0	6	6	5.7
血管障害	血圧変動	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	1.8	1	1	0.9
	高血圧	-	-	0.0	1	1	2.0	2	2	3.5	3	3	2.8
	低血圧	2	2	4.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	小計	2	2	4.0	1	1	2.0	3	3	5.3	4	4	3.8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	1.8	1	1	0.9
	呼吸困難	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	1.8	1	1	0.9
	鼻出血	1	1	2.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	鼻閉	1	1	2.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	アレルギー性鼻炎	-	-	0.0	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	0.9
	鼻漏	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	1.8	1	1	0.9
	喉頭不快感	1	1	2.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	口腔咽頭痛	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	1.8	1	1	0.9
	小計	7	6	12.0	1	1	2.0	4	3	5.3	5	4	3.8

表 2.7.6.40-79 台湾での有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

台湾		プラセボ (N=50)			アセナピン 5 mg BID (N=49)			アセナピン 10 mg BID (N=57)			アセナピン 合計 (N=106)		
		件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)
胃腸障害	腹部不快感	1	1	2.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	腹部膨満	-	-	0.0	1	1	2.0	1	1	1.8	2	2	1.9
	腹痛	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	1.8	1	1	0.9
	上腹部痛	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	1.8	1	1	0.9
	便秘	4	3	6.0	6	6	12.2	6	5	8.8	12	11	10.4
	齲歯	1	1	2.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	下痢	3	3	6.0	1	1	2.0	3	3	5.3	4	4	3.8
	口内乾燥	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	1.8	1	1	0.9
	放屁	-	-	0.0	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	0.9
	痔核	1	1	2.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	口腔内潰瘍形成	-	-	0.0	3	3	6.1	-	-	0.0	3	3	2.8
	悪心	3	3	6.0	2	2	4.1	-	-	0.0	2	2	1.9
	流涎過多	-	-	0.0	1	1	2.0	2	2	3.5	3	3	2.8
	歯奇形	1	1	2.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	歯痛	-	-	0.0	3	3	6.1	4	4	7.0	7	7	6.6
	嘔吐	2	2	4.0	1	1	2.0	4	4	7.0	5	5	4.7
	心窩部不快感	1	1	2.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	口の感覚鈍麻	4	4	8.0	5	5	10.2	6	5	8.8	11	10	9.4
	小計	23	16	32.0	24	18	36.7	29	22	38.6	53	40	37.7
肝胆道系障害	肝機能異常	1	1	2.0	3	3	6.1	1	1	1.8	4	4	3.8
	脂肪肝	-	-	0.0	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	0.9
	胆嚢ポリープ	-	-	0.0	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	0.9
	小計	1	1	2.0	5	4	8.2	1	1	1.8	6	5	4.7
皮膚および皮下組織障害	アレルギー性皮膚炎	1	1	2.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	アトピー性皮膚炎	-	-	0.0	2	2	4.1	-	-	0.0	2	2	1.9
	接触性皮膚炎	1	1	2.0	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	0.9
	皮膚乾燥	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	1.8	1	1	0.9
	湿疹	-	-	0.0	2	2	4.1	-	-	0.0	2	2	1.9
	皮脂欠乏性湿疹	-	-	0.0	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	0.9
	そう痒症	1	1	2.0	3	2	4.1	-	-	0.0	3	2	1.9
	発疹	1	1	2.0	1	1	2.0	1	1	1.8	2	2	1.9
	蕁麻疹	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	1.8	1	1	0.9
	小計	4	4	8.0	10	8	16.3	3	3	5.3	13	11	10.4
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	2	2	4.0	-	-	0.0	1	1	1.8	1	1	0.9
	背部痛	2	2	4.0	-	-	0.0	1	1	1.8	1	1	0.9
	筋固縮	-	-	0.0	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	0.9
	筋力低下	1	1	2.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	筋骨格痛	-	-	0.0	1	1	2.0	1	1	1.8	2	2	1.9
	筋肉痛	1	1	2.0	1	1	2.0	1	1	1.8	2	2	1.9
	四肢痛	-	-	0.0	3	3	6.1	2	2	3.5	5	5	4.7
	筋緊張	-	-	0.0	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	0.9
	筋骨格硬直	-	-	0.0	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	0.9
	筋骨格不快感	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	1.8	1	1	0.9
	小計	6	6	12.0	8	5	10.2	7	7	12.3	15	12	11.3
腎および尿路障害	排尿困難	1	1	2.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	小計	1	1	2.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
生殖系および乳房障害	月経困難症	-	-	0.0	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	0.9
	月経過多	-	-	0.0	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	0.9
	不規則月経	-	-	0.0	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	0.9
	小計	-	-	0.0	3	2	4.1	-	-	0.0	3	2	1.9
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	1	1	2.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	胸部不快感	2	1	2.0	-	-	0.0	1	1	1.8	1	1	0.9
	胸痛	-	-	0.0	1	1	2.0	1	1	1.8	2	2	1.9
	疲労	4	2	4.0	-	-	0.0	2	2	3.5	2	2	1.9
	歩行障害	-	-	0.0	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	0.9
	浮腫	-	-	0.0	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	0.9
	末梢性浮腫	-	-	0.0	1	1	2.0	1	1	1.8	2	2	1.9
	口渇	-	-	0.0	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	0.9
	小計	7	3	6.0	5	4	8.2	5	5	8.8	10	9	8.5

表 2.7.6.40-79 台湾での有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

台湾		プラセボ (N=50)			アセナピン 5 mg BID (N=49)			アセナピン 10 mg BID (N=57)			アセナピン 合計 (N=106)		
		件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	-	0.0	1	1	2.0	1	1	1.8	2	2	1.9
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	0.0	1	1	2.0	1	1	1.8	2	2	1.9
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	-	0.0	-	-	0.0	4	4	7.0	4	4	3.8
	血中クレアチニン増加	-	-	0.0	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	0.9
	血中ブドウ糖増加	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	1.8	1	1	0.9
	血中インスリン増加	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	1.8	1	1	0.9
	血中プロラクチン異常	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	1.8	1	1	0.9
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	-	0.0	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	0.9
	尿中血陽性	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	1.8	1	1	0.9
	低比重リポ蛋白増加	-	-	0.0	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	0.9
	血小板数異常	-	-	0.0	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	0.9
	体重減少	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	1.8	1	1	0.9
	体重増加	-	-	0.0	1	1	2.0	1	1	1.8	2	2	1.9
	小計	2	1	2.0	7	4	8.2	12	8	14.0	19	12	11.3
傷害、中毒および処置合併症	人による咬傷	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	1.8	1	1	0.9
	損傷	1	1	2.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	裂傷	1	1	2.0	-	-	0.0	1	1	1.8	1	1	0.9
	引っかき傷	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	1.8	1	1	0.9
	擦過傷	1	1	2.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
	小計	3	3	6.0	-	-	0.0	3	3	5.3	3	3	2.8

Source CSR 表 14.3-39
MedDRA/J ver.17.0
同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、1 名として発現被験者数を集計した
有害事象の集計は、二重盲検投与期以降に発現した有害事象を対象とした

2.7.6.40.6.1 重篤な有害事象の叙述

アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID 群で発現した重篤な有害事象の叙述を以下に示した。

事象名：統合失調症及び発疹（被験者識別番号：A067520）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日：	19[redacted]	（年齢：40 歳）
性別：	女性	
体重：	45 kg	
身長：	145 cm	
実施国：	日本	

治験薬への曝露

薬剤名	**1 日量**	**単位**	**経路**	**開始日**	**中止/終了日**	**投与日数**
アドオンプラセボ			経口	投与3日前*	不明	不明
アセナピン	20	mg	舌下	20[redacted]	投与9日後*	10

事象の詳細

投与9日前*　治験のため入院。
投与3日前*　アドオンプラセボの投与開始。
20[redacted]　治療期治験薬の投与開始。他に併用薬は無かった。
投与4日後*　頭の中の声が大きくなっているなど幻聴増大の訴えあり。
投与7日後*　最近は見えていなかったが、幻視のようなものが見えているとの訴えあり。
投与8日後*　被験者はかゆみを認めた。
投与9日後*　両手背部、両肘部内側及び大腿に発疹を認める。血液検査実施し、AST 及び ALT の上昇を認め、治験薬の投与は中止とした。発疹に対しコロイド軟膏塗布開始。
投与11日後*　治験中止時検査の実施。エビリファイ®内容液 0.1%（アリピプラゾール、6mL 包）1 回 2 包、1 日 1 回投与開始。
投与12日後*　エビリファイ®内容液 0.1%（アリピプラゾール、6mL 包）1 回 4 包に変更。服薬後に嘔吐。
投与13日後*　エビリファイ®内容液 0.1%（アリピプラゾール、6mL 包）1 回 2 包、1 日 2 回に変更。
投与14日後*　下肢痛の訴えあり、MS 冷湿布貼付。
投与15日後*　軽快はしているものの発疹は継続している（皮疹（**発疹**））。病的体験も継続しており（統合失調症の増悪（**統合失調症**））、フォローアップ期間後も入院下での治療が必要と判断した。
投与18日後*　発疹の発赤は消失。掻痒感は継続。
投与19日後*　エビリファイ®内容液 0.1%（アリピプラゾール、6 mL 包）1 日 5 包に増量。
投与25日後*　エビリファイ®内容液 0.1%（アリピプラゾール、6 mL 包）1 日 5 包中止。エビリファイ®OD 錠（アリピプラゾール）24 mg 服薬開始。ジプレキサザイディス®錠（オランザピン）5 mg 追加。
投与32日後*　ジプレキサザイディス®錠（オランザピン）5 mg 投与中止。
投与33日後*　発疹は症状もなく消失。原疾患の悪化は未回復。

報告者のコメント：本事象については治験薬投与中に発現しており、肝機能の検査値も上昇を認めていることから治験薬との因果関係は否定できない。原疾患においても治験参加前より増悪していると考えられることより入院期間の延長が必要であると判断した。
報告者である医師は、発疹及び原疾患の悪化は重篤（入院期間の延長）と判断した。
報告者である医師は、発疹及び原疾患の悪化と試験薬は関連ありと判断した。

その他の有害事象

記載なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、統合失調症及び発疹は治験薬と**関連あり**と判断した。

事象名：洞性徐脈（被験者識別番号：A060481）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日：	（年齢：28 歳）
性別：	男性
体重：	65 kg
身長：	174 cm
実施国：	日本

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止/終了日	投与日数
アドオンプラセボ			経口	投与7日前 *	不明	不明
アセナピン	20	mg	舌下	20[redacted]	投与28日後 *	29

事象の詳細

被験者の合併症、既往歴等の情報は得られていない。
被験者は、統合失調症に対して、入院下で、投与7日前 * よりアドオンプラセボの服薬を開始した。20[redacted] より治療期治験薬の服薬を開始した。投与7日前 * より不眠症に対して、ゾピクロンを 1 日 1 回 10 mg 投与開始し、投与2日後 * より 1 回 10 mg 頓用開始した。投与2日後 * より激越に対して、ロラゼパムを 1 回 0.5 mg 頓用開始した。投与3日後 * よりアカシジアに対して、ビペリデン塩酸塩を 1 日 2 回 2-3 mg 投与開始した。

投与14日後 *　心電図の自動判定にて洞性徐脈を確認。臨床症状なし。
投与28日後 *　脈拍 40 bpm。**洞性徐脈**のため入院期間を延長。被験者の同意撤回により治験中止。
投与30日後 *　脈拍 49 bpm。
投与35日後 *　脈拍 51 bpm。統合失調症に対しリスパダール投与開始。
投与40日後 *　脈拍 44 bpm。
投与42日後 *　脈拍 45 bpm。改善がみられず、ホルター心電図施行。結果の判読を他院の専門医に依頼。
投与47日後 *　脈拍 40 bpm。ホルター心電図の判読結果：HR38-120 とやや徐脈傾向であるが、最長 RR 間隔が 1704 sec であり、特に問題なし。
ビペリデンも原因である可能性があると考え、2 mg から 1 mg に減量。
投与50日後 *　脈拍 49 bpm。症状の改善なく、ビペリデン中止。
投与54日後 *　脈拍 46 bpm。
投与57日後 *　他院の循環器科受診。徐脈を認めるが、経過観察で問題なしと診断。
投与58日後 *　退院。転帰は未回復。

その他の有害事象

記載なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、洞性徐脈は治験薬と**おそらく関連あり**と判断した。

事象名：嘔吐（被験者識別番号：A029029）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日：	（年齢：33 歳）
性別：	男性
体重：	58.2 kg
身長：	181 cm
実施国：	日本

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止/終了日	投与日数
アドオンプラセボ			経口	投与6日前 *	投与1日前 *	6
アセナピン	10	mg	舌下	20[redacted]	投与40日後 *	41

事象の詳細
投与6日前*-投与1日前*　被験者は、スクリーニング期のアドオンプラセボを服薬した。
20[redacted]　被験者は、治療期治験薬の服薬を開始した。
投与29日後*　19:20　治療期治験薬服薬後、嘔気を約 15 分経験し、複数回**嘔吐**した。
20:00　被験者は、来院し、症状が継続している間入院した。被験者は、胃部不快感のため、タケプロンを処方されたが、服薬しなかった。
投与30日後* の朝　被験者に、胃部不快感及び吐き気の症状はなかった。被験者は事象から回復し、退院した。
治験薬に対する処置は実施しなかった。
治験責任医師は、嘔吐の有害事象と治験薬をおそらく関連なしと判断した。理由は、被験者が治験薬投与開始前から 1 ヶ月に約 1 回、神経過敏による嘔気や嘔吐を発現していたためである。

その他の有害事象
記載なし

治験薬との関連性
治験責任医師は、嘔吐は治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。

くも膜下出血（被験者識別番号：A102267）

ベースラインにおける人口統計学的データ
生年月日：　（年齢：37 歳）
性別：　男性
体重：　76.5 kg
身長：　cm
実施国：　台湾

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止/終了日	投与日数
アドオンプラセボ			経口	投与5日前*	投与1日前*	4
アセナピン	10	mg	舌下	20[redacted]	投与20日後*	21

事象の詳細
投与5日前*-投与1日前*　被験者は治験参加に同意し、アドオンプラセボを服薬した（理由不明で入院）
20[redacted]　治療期に入り、治療期治験薬の服薬を開始した。
投与20日後*　同意の撤回（理由は不明）により、被験者は治験を終了し、退院した。
被験者は、投与60日後* までフォローアップの診察を受けなかった。

日時不明　被験者は外来診療を受診した。投与23日後* に車の事故に遭い、**くも膜下出血**になったと報告した。
投与23日後*　被験者は、4 日間、集中治療に、5 日間、一般病棟に入院した。
投与31日後*　被験者は、安定状態で退院した。
退院後、被験者は、フォローアップとしての脳 CT スキャンを受けなかった。

有害事象が発現したより前に、被験者の同意撤回により 投与20日後* に治験は中止となっていた。
治験責任医師は、くも膜下出血と治験薬をおそらく関連なしと判断した。

情報更新（投与76日後*）
治療歴：統合失調症を含む
被験者に臨床又は診断の手順は実施されなかった。
投与31日後*　被験者は、くも膜下出血から回復した。
因果関係の判定に変更はなかった。

その他の有害事象
記載なし

治験薬との関連性
治験責任医師は、くも膜下出血は治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。

事象名：統合失調症（被験者識別番号：A007122）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日：　（年齢：43 歳）
性別：　女性
体重：　45 kg
身長：　158 cm
実施国：　日本

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止/終了日	投与日数
アドオンプラセボ			経口	投与5日前 *	投与1日前 *	5
アセナピン	10	mg	舌下	20[redacted]	投与27日後 *	28

事象の詳細

投与5日前 *　ランダム割付け前のスクリーニング期に、被験者は、アドオンプラセボの服薬を開始した。PANSS（ベースライン）：90
20[redacted]　被験者は、治療期治験薬の服薬を開始した。PANSS：85
投与27日後 *　被験者は、不眠症と口腔内の違和感のため、同意を撤回し、治験は中止となった。PANSS：75
投与31日後 *　症状が安定したため、被験者は退院した。

投与33日後 *　浪費
投与34日後 *　多額の金を投資した。夜間寝ないで、電話をかけ、着替えをし、家族に暴言をはいた。家族が制止するのに対して警察に電話した。
投与34日後 *　ピンポンダッシュをした。

投与35日後 *　治験責任医師は被験者を診察し、多弁と感情失禁を認めた。被験者は 7 mL のイソゾール®（チアミラールナトリウム）を静脈内投与後、10 分後に麻酔下から覚醒した。誇張を含んだ多弁と脱抑制が観察され、統合失調症の増悪（**統合失調症**）と診断された。被験者は治療のため入院した。リーマス®（炭酸リチウム、400 mg の 1 日 3 回投与）、セディール®（タンドスピロンクエン酸塩、20 mg の 1 日 3 回投与）、ジプレキサザイディス®（オランザピン、20 mg の就寝前投与）、ブロバリン®（ブロムワレリル尿素、1.0 g の就寝前投与）が処方された。

投与41日後 *　多弁を伴う躁状態、叫び、ドアを蹴る/ぶつ行為、おこりっぽいは継続した。
投与42日後 *　被験者はコミュニケーションが上手にとれた。しかし、脱衣することを含む脱抑制の行為があった。
投与47日後 *　コントロール下で少しずつ症状が回復した。
投与50日後 *　被験者は望んだ際の外出が許可された。
投与53日後 *　被験者はいつでも外出が許可された。処方薬を変更した：リーマス®（炭酸リチウム、1 日投与量 1000 mg、朝 200 mg、昼 400 mg、夜 400 mg の 1 日 3 回投与）、セディール®（タンドスピロンクエン酸塩、20 mg の 1 日 2 回投与）、ジプレキサザイディス®（オランザピン、15 mg の就寝前投与）、ブロバリン®（ブロムワレリル尿素、0.6 g の就寝前投与）が処方された。
投与54日後 *　症状は治まり、安定した状態となった。治験責任医師は、有害事象を回復したと判断した。

その他の有害事象

特になし

治験薬との関連性

治験責任医師は、統合失調症は治験薬と**関連なし**と判断した。

事象名：統合失調症（被験者識別番号：A028174）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日：　（年齢：29 歳）
性別：　女性
体重：　50 kg
身長：　158 cm
実施国：　日本

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止/終了日	投与日数
アドオンプラセボ			経口	投与7日前 *	投与1日前 *	7
アセナピン	10	mg	舌下	20[redacted]	投与7日後 *	8

事象の詳細

投与56日前 *　統合失調症のため入院。
投与7日前 * ~ 投与1日前 *　アドオンプラセボ投与。
20[redacted]　夜から盲検下で治療期治験薬投与を開始。
投与4日後 *　不穏状態を認めた。
投与7日後 *　統合失調症の増悪（**統合失調症**）を発現し、治験薬投与を中止（朝：最終投与）。治験中止。
ロナセン®（ブロナンセリン）及びワイパックス®（ロラゼパム）にて、妄想に特化した治療を開始した。
投与10日後 *　夜中に電話するなど興奮気味であった。
ロナセン®（ブロナンセリン）、ワイパックス®（ロラゼパム）及びデパケン®R 錠（バルプロ酸）を投与。
投与13日後 *　静かな環境が必要と判断され、隔離室に入室。
ロナセン®（ブロナンセリン）、ワイパックス®（ロラゼパム）、デパケン®R 錠（バルプロ酸）　及び リスパダール®内用液（リスペリドン）を投与。
投与14日後 *　問いかけに対する返答不良あり、思考はマイナス気味、感情的であった。言われたことにはある程度素直に応じる。
投与17日後 *　泣きながら訴えたり、焦燥感を認めた。妄想は活発。興奮した様子なし。
投与21日後 *　思考にまとまりがなく、時に感情的。
ロナセン®（ブロナンセリン）、デパケン®R 錠（バルプロ酸）、リスパダール®OD 錠（リスペリドン）及びワイパックス®（ロラゼパム）を投与。ワイパックス®（ロラゼパム）は減量。
投与31日後 *　悪化の症状は改善傾向であったが、入院延長が必要と判断した。
投与35日後 *　日中の不穏は軽減。ワイパックス®（ロラゼパム）を減量。
投与36日後 *　隔離終了。
投与38日後 *　事象は回復と判断。

その他の有害事象

特になし

治験薬との関連性

治験責任医師は、統合失調症は治験薬と**おそらく関連あり**と判断した。

事象名：統合失調症（被験者識別番号：A007197）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日：　（年齢：31 歳）
性別：　女性
体重：　61 kg
身長：　151 cm
実施国：　日本

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止/終了日	投与日数
アドオンプラセボ			経口	投与7日前 *	投与1日前 *	7
アセナピン	20	mg	舌下	20[redacted]	投与42日後 *	43

事象の詳細
投与7日前＊～投与1日前＊　被験者（31 歳女性）は、スクリーニング期に、アドオンプラセボを投与された。
投与7日前＊　PANSS スコア=82。
20[redacted]　治療期治験薬の投与を開始した。PANSS=86。情動状態は、浮き沈みと共に徐々に安定した。
投与42日後＊　治験薬投与期間が終了した（42 日）。PANSS=66。被験者は、長期延長試験（P06125）への参加に同意しなかった。
投与57日後＊　被験者は試験施設から退院し、別の病院を紹介された。
投与61日後＊　薬物治療を遵守しなかったため、情緒不安定となった。
投与70日後＊　被験者は統合失調症の増悪を伴い、別の病院に入院した。治験責任医師は、統合失調症の悪化（**統合失調症**）と診断した。
投与152日後＊　被験者は入院したままで、被験者に有害事象の回復は認められなかった。

その他の有害事象
特になし

治験薬との関連性
治験責任医師は、統合失調症は治験薬と**関連なし**と判断した。

事象名：統合失調症（被験者識別番号：A059366）

ベースラインにおける人口統計学的データ
生年月日：　（年齢：57 歳）
性別：　女性
体重：　81 kg
身長：　169 cm
実施国：　日本

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止/終了日	投与日数
アドオンプラセボ			経口	投与4日前＊		
アセナピン	10	mg	舌下	20[redacted]	投与41日後＊	42

事象の詳細
投与4日前＊　57 歳女性患者の統合失調症に対して、アドオンプラセボを投与開始。PANSS スコア=88
投与1日前＊　PANSS スコア=88
20[redacted]　治療期治験薬を投与開始。
投与33日後＊　症状に変動あるが、良好に経過。PANSS スコア=77
投与42日後＊　統合失調症の悪化（**統合失調症**）が発現。入院期間が延長された。PANSS スコア=96
治験薬投与中止（最終投与日：投与41日後＊）。
投与49日後＊　PANSS スコア=94
投与54日後＊　PANSS スコア=88、統合失調症の悪化の転帰は回復。

その他の有害事象
特になし

治験薬との関連性
治験責任医師は、統合失調症は治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。

事象名：統合失調症（被験者識別番号：A215500）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日：　（年齢：33 歳）
性別：　男性
体重：　62.0 kg
実施国：　韓国

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止/終了日	投与日数
アドオンプラセボ			経口			
アセナピン	10	mg	舌下	20[redacted]	投与44日後*	45

事象の詳細

20[redacted]　被験者は、治療期治験薬の服薬を開始した。併用薬の報告はなかった。
投与44日後*　被験者への治験薬の投与が終了した。
投与51日後*　フォローアップが終了し、被験者は試験を完了した。この日が治験実施施設への最後の来院日のはずだった。
投与55日後*　被験者は、幻覚の悪化を発現した。
投与57日後*　統合失調症増悪（**統合失調症**）と診断され、入院した。
投与97日後*　統合失調症の増悪は、回復し、被験者は退院した。

その他の有害事象

特になし

治験薬との関連性

治験責任医師は、統合失調症は治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。

事象名：統合失調症（被験者識別番号：A205333）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日：　（年齢：30 歳）
性別：　男性
体重：　94.0 kg
実施国：　韓国

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止/終了日	投与日数
アドオンプラセボ			経口	投与5日前*	投与1日前*	
アセナピン	10	mg	舌下	20[redacted]	投与27日後*	

事象の詳細

治療歴：
投与7日前* から、中等度の不眠症が継続していた。
医薬品情報：ロラゼパム、ゾルピデム酒石酸塩、CARESS®（尿素クリーム）及びヒアレイン®（ヒアルロン酸ナトリウム）

投与5日前* ~ 投与1日前*　被験者は、アドオンプラセボを服薬した。
20[redacted]　被験者は、治療期治験薬の服薬を開始した。

日時不明　統合失調症の増悪の事象が発現し、被験者は入院を延長した（詳細不明）。
投与5日前*　被験者は、特に問題なく、コンプライアンス良好に服薬した。治験責任医師は、治験参加時に、被験者には自傷行為または他者に危害を加える緊急リスクがなかったと確認した。
投与20日後*　Day21 の評価は、問題なく、終了した。
投与24日後*　被験者は、統合失調症の増悪（**統合失調症**）を発現した。被験者は激しい幻覚を有し、朝から不安が増大し、夜まで、気分をコントロールできなかった。治療スタッフは、被験者をなだめたが、改善しなかった。被験者は、治験スタッフ 1 名に違反行為を行った。
投与25日後*　事象は、治験責任医師に報告され、治験薬の投与及び治験を中止した。統合失調症の治療のため、ジプレキサ及びリチウムの治療を受けた。事象は、回復傾向にあった（回復とはみなされなかった）。

投与27日後* 治験の最終診察が実施された。事象は回復しなかった。
投与35日後* 治験薬は、治験依頼者によって盲検解除された。

投与45日後* 被験者は、退院した。

その他の有害事象
特になし

治験薬との関連性
治験責任医師は、統合失調症は治験薬と**関連あり**と判断した。

事象名：統合失調症（被験者識別番号：A214337）

ベースラインにおける人口統計学的データ
生年月日： （年齢：50 歳）
性別： 女性
体重： 68.2 kg
実施国： 韓国

治験薬への曝露

薬剤名	1日量	単位	経路	開始日	中止/終了日	投与日数
アドオンプラセボ			経口	投与7日前*		
アセナピン	10	mg	舌下	20[redacted]	投与42日後*	

事象の詳細
被験者病歴：
投与約7年前*（日付不明）に甲状腺切除
投与約2年5ヶ月前*～投与約2年5ヶ月前*に両乳房の腫瘤切除
投与14日前* に不眠症
投与8日前* に便秘
医薬品に関する情報：ロラゼパム、メフェナム酸及びゾルピデム.

20[redacted] 被験者は、治療期治験薬の服薬を開始した。
投与21日後* 被験者の精神状態は安定しており、退院した。
投与35日後* 22:30 統合失調症の増悪（**統合失調症**）のため、ある病院の緊急治療室に行った。症状は、幻聴、不安、不眠、身体の懸念だった。
投与36日後* 被験者は、入院した。治験薬への処置は実施しなかった。

投与43日後* 被験者は、有害事象のため、治験薬の服薬を中止した。被験者への治療薬は、治験依頼者によって、盲検解除された。治療薬をインヴェガ®（パリペリドン）とクエチアピンに切り替えた。錐体外路症状の予防に、プロシクリジンが処方された。
投与48日後* 事象のために、ATIVAN®（ロラゼパム）を処方された。
投与51日後* 被験者の有害事象は回復し、退院した。

その他の有害事象
特になし

治験薬との関連性
治験責任医師は、統合失調症は治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。

事象名：統合失調症（被験者識別番号：A114394）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日：	（年齢：53 歳）
性別：	男性
体重：	56.5 kg
実施国：	台湾

治験薬への曝露

薬剤名	**1 日量**	**単位**	**経路**	**開始日**	**中止/終了日**	**投与日数**
アドオンプラセボ			経口			
アセナピン	20	mg	舌下	20[redacted]	投与43日後＊	44

事象の詳細

被験者は、20[redacted]　09:00 から 投与43日後＊　08:00 まで治験に参加した。
被験者は、治験に合わせて併用薬ロドピン®（ゾテピン）の投与を開始した。
医薬品情報：GLIBUDON®（塩酸メトホルミン）、アマリール®（グリメピリド）、ATEOL®（アテノロール）、ATIVAN®（ロラゼパム）、ユーロジン®（エスタゾラム）、GEODON®（塩酸ジプラシドン）及びデパケン®（バルプロ酸ナトリウム）

投与59日後＊　被験者は、統合失調症の再発（**統合失調症**）を発現した。被験者はここ数日の治療コンプライアンスの低下、騒動、不眠症、独り言、支離滅裂な音声及び外を歩き回る行動のため入院した。
被験者の精神症状は、支持的な心理療法、薬物療法、行動療法、心理教育処分プログラムや家族療法を含む治療後におさまったとフォローアップ報告があった。
投与87日後＊　有害事象である統合失調症の増悪は回復し、被験者は退院した。

その他の有害事象

特になし

治験薬との関連性

治験責任医師は、統合失調症は治験薬と**関連なし**と判断した。

＊新薬情報提供時に置換えた

事象名：統合失調症（被験者識別番号：A108270）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日：　（年齢：39 歳）

性別：　女性

体重：　55.0 kg

実施国：　台湾

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止/終了日	投与日数
アドオンプラセボ			経口			
アセナピン	10	mg	舌下	20[redacted]	投与15日後*	

事象の詳細

関連する治療歴：統合失調症

医薬品情報：ビピリジン、ロラゼパム、ゾピクロン、アミスルピリド及び ZOPIDEM®（ゾルピデム酒石酸塩）

投与6日前*　被験者は治験参加に同意した。

投与1日前*　PANSS（ベースライン）で 73。

20[redacted]　朝、被験者は、治療期治験薬の服薬を開始した。

投与8日後*　被験者は、統合失調症の増悪（**統合失調症**）を発現した。7 日目の診察で、被験者は易刺激性、いらいら感、感情の高揚、多動性、性欲増進、睡眠への欲求が減少した。被害及び監視されている非論理的思考が徐々に現れた。PANSS は 88 であった。

投与15日後*　9 時、治験薬の最終投与。

投与16日後*　被験者の精神的状況は悪化しており、PANSS は 108 であった。

投与21日後*　有害事象により、被験者は長期入院した。治験責任医師の判断に基づき、有害事象により、治験は中止となった。

投与22日後*　被験者の治験薬は、治験依頼者により盲検解除された。

投与68日後*　被験者は事象より回復し、退院した。

その他の有害事象

特になし

治験薬との関連性

治験責任医師は、統合失調症は治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。

事象名：統合失調症（被験者識別番号：A113289）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日：　（年齢：32 歳）

性別：　男性

体重：　66.5 kg

実施国：　台湾

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止/終了日	投与日数
アドオンプラセボ			経口			
アセナピン	10	mg	舌下	20[redacted]	投与41日後 *	42

事象の詳細

関連する治療歴：HBV キャリア、アレルギー性鼻炎、混合型高脂血及び胃の詳細不明の機能的な障害

医薬品情報：APO ゾピクロン®（ゾピクロン）、クロルフェニラミン、酸化マグネシウム及び ATIVAN®（ロラゼパム）

20[redacted]　被験者は、治療期治験薬の服薬を開始した。

日時不明　被験者は、統合失調症の増悪（**統合失調症**）を発現した。被験者の機能は、極めて低下状態にあり、長期入院を必要とした。

投与42日後 *　被験者は入院した。この日を重篤な有害事象の開始日とした。

投与52日後 *　被験者の治療期治験薬は、治験依頼者により、盲検解除された。

投与69日後 *　被験者は退院した。

投与76日後 *　統合失調症の増悪が回復した。長期入院と治療後、被験者の精神症状は安定し、改善状態で退院した。

その他の有害事象

特になし

治験薬との関連性

治験責任医師は、統合失調症は治験薬と**おそらく関連あり**と判断した。

*新薬情報提供時に置換えた

事象名：統合失調症（被験者識別番号：A115351）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日：　（年齢：24 歳）

性別：　女性

体重：　61.0 kg

実施国：　台湾

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止/終了日	投与日数
アドオンプラセボ			経口	投与3日前 *	投与1日前 *	3
アセナピン	20	mg	舌下	20[redacted]	投与31日後 *	32

事象の詳細

被験者病歴：統合失調症

医薬品情報：TREMIN®（トリヘキシフェニジル塩酸塩、2 mg）、ゾルピデム（5-10 mg）、アセトアミノフェン（500 mg）、APRAZ®（アルプラゾラム、0.5-1 mg）、プロプラノロール（10-20 mg）

投与3日前 * ～投与1日前 *　被験者は、アドオンプラセボを服薬した。

20[redacted]　被験者は、治療期治験薬の服薬を開始した。

投与28日後 *　被験者は退院した。

投与31日後 *　治療とコミュニケーションを拒んだ。また、不安定気分、睡眠不足が認められた。外をうろつく行動で顔面の裂傷を起こした。統合失調症の増悪により、治験を中止した。

投与33日後 *　被験者は、統合失調症の増悪（**統合失調症**）を発現し、入院した。

投与41日後 *　被験者の情報は、治験依頼者により盲検解除された。

その他の有害事象

特になし

治験薬との関連性

治験責任医師は、統合失調症は治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。

2.7.6.41 P06125 試験【5.3.5.1-02】

治験の表題	Long-term extension trial of asenapine in subjects with schizophrenia
治験依頼者	MSD 及び Meiji Seika ファルマ
治験責任医師名	[redacted]を含む全 112 名（日本 81 名、韓国 16 名、台湾 15 名）
実施医療機関	[redacted]を含む全 112 施設（日本 81 施設、韓国 16 施設、台湾 15 施設）（割付被験者の登録は 76 施設） 実施国：日本、韓国、台湾
公表文献（引用文献）	なし
治験期間	20[redacted]年[redacted]月 ~ 20[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	第 III 相
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月（中間報告）

試験方法の概要

目的

＜主要目的＞統合失調症患者に対するアセナピン舌下錠の長期投与時の安全性及び忍容性を検討する。
＜副次目的＞統合失調症に対するアセナピン舌下錠の長期投与時の有効性を検討する。

治験方法

本治験は、統合失調症患者に対するアセナピンのランダム化、固定用量後の可変用量、非盲検、多施設共同、長期投与試験であった。Good Clinical Practice（GCP）を遵守して実施した。

先行する P06124 試験を完了し、下記の選択／除外基準を満たす被験者で、治験薬服薬の継続を希望しており、治験への参加について治験責任（分担）医師が妥当と判断した被験者を対象とした。治験薬の投与期間は、52 週間とした。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時

目標被験者数は規定しない。ただし、先行する P06124 試験の約 50%の被験者が本治験へ移行すると見込んだ

解析時

- 登録被験者数：201 名
- 安全性解析対象被験者数：All subjects treated（AST）集団として 201 名
- 有効性解析対象被験者数：Full analysis set（FAS）集団として 197 名

被験者数の設定根拠

本治験は対照群を置かない継続投与長期試験であるため、事前に目標被験者数は規定しなかった。

対象及び主要な選択・除外基準

＜対象患者＞

統合失調症と診断され、先行する P06124 試験での投与を完了し、長期投与による効果を期待できる成人患者

＜選択基準＞

以下の全ての基準に該当する患者を本治験の対象とした。

1) 先行する P06124 試験で 6 週間の治療期を終了し、有効性が認められ（先行する P06124 試験の投与終了時評価で、Clinical Global Impressions – global improvement（CGI-I）が著明改善、中等度改善、又は軽度改善）、安全性に大きな問題がなく、治験責任（分担）医師が適切と判断した患者
2) 性別は問わない。ただし、女性の場合、現在妊娠の可能性のない（避妊術を行った、又は最終月経から少なくとも 1 年以上経過）患者、又は妊娠・授乳中ではなく、医学的に適切な避妊を実施できる患者（医学的に適切な避妊法とは、殺精子剤の付加を問わずコンドーム（男性用／女性用）、ペッサリー、殺精子剤付き子宮頚管キャップ、子宮内避妊器具（医学的処方下、挿入、銅付加型、ホルモン放出型）、経口避妊薬、断種手術（子宮摘出、卵管結紮術等））。男性被験者の場合、治験参加中はコンドームの使用に同意する患者
3) 治験責任（分担）医師により、本治験の内容の説明を受けた後、本治験の検査／観察項目の実施に先立ち文書による同意が取得できる患者

＜選択除外基準＞

以下の基準に一つでも該当する患者は、本治験には組み入れなかった。

1) 臨床検査値、バイタルサイン、身体学的検査所見又は心電図で、治験責任（分担）医師が、安全性、忍容性及び有効性評価に影響がある、又は治験完了に影響があると判断する臨床的に問題となる所見が認められた患者
2) 先行する P06124 試験の Day 42 時の妊娠検査が陽性、又は治験期間中に妊娠を予定している患者
3) ベースライン時点で、抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬、抗てんかん薬、モノアミンオキシダーゼ阻害剤、セントジョーンズワート（セイヨウオトギリソウ）、ドパミン拮抗薬の制吐剤、精神症状の治療のための漢方薬の投与を受けている患者
4) 自己あるいは他人を傷つける差し迫った危険性があると治験責任（分担）医師が判断した患者
5) 治験責任（分担）医師により治験参加が不適切であると判断された患者

＜併用禁止薬＞

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

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

1. 被験薬

1) アセナピン舌下錠 5 mg
2) アセナピン舌下錠 10 mg

2. 用量及び投与方法

いずれのアセナピン錠とも、舌下に置き、飲み込まずに、朝・夕 1 日 2 回（*bis in die*; BID）服薬した

1) 1～2 週目（二重盲検・固定用量期）
先行試験（P06124 試験）でアセナピン 5 mg BID 群及び 10 mg BID 群だった被験者は、それぞれアセナピン舌下錠 5 mg 及び 10 mg を 1 日 2 回服薬した（先行試験でプラセボ群の患者の二重盲検・固定用量期は「対照薬、用量及び投与方法、製造番号」の項を参照）
2) 3～6 週目（二重盲検・治療期）
先行試験でのアセナピン投与群の被験者は、それぞれ引き続き同じ用量のアセナピンを服薬し、先行試験でプラセボ群の被験者は、アセナピン舌下錠 5 mg を 1 日 2 回服薬した
3) 7～52 週目（非盲検・治療期）
すべての被験者は、二重盲検・治療期終了後に割り付けられたアセナピン舌下錠 5 mg 又は 10 mg を開始用量とし、以下の用量変更基準に則り、可変用量で 1 日 2 回服薬した

- 増量：不安定になった症状を改善させる必要がある場合
- 減量：有害事象が発生し、忍容性に問題がある場合

3. 製造番号

1) アセナピン舌下錠 5 mg

[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

2) アセナピン舌下錠 10 mg

[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

治療期間

52 週間（治療期）

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

1. 対照薬

プラセボ舌下錠

2. 用量及び投与方法

1～2 週目（二重盲検・固定用量期）先行試験（P06124 試験）でプラセボ群に割り付けられた被験者は、プラセボ舌下錠を舌下に置き、飲み込まずに、朝・夕 1 日 2 回服薬した

3. 製造番号

プラセボ舌下錠

[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

評価基準

安全性：

- 有害事象とみなされる臨床的に意味のある変化：体重増加、腹囲、BMI、錐体外路症状、HbA1c、空腹時血糖、インスリン、プロラクチン、身体学的検査所見、バイタルサイン（血圧、脈拍）、心電図所見、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）
- 薬原性錐体外路症状評価尺度（Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale; DIEPSS）
- 抗パーキンソン病薬の使用状況

有効性：

- 効果消失が見られるまでの期間
- 効果維持に失敗した被験者率（%）
- その他の有効性評価項目：陽性・陰性症状尺度（Positive And Negative Syndrome Scale; PANSS）合計スコア、PANSS サブスケール（陽性症状、陰性症状、総合精神病理）及び PANSS Marder 因子（陽性症状、陰性症状、思考解体、敵意／興奮、不安／抑うつ）のベースラインからの変化量、PANSS レスポンダー率、Clinical Global Impressions - severity of illness（CGI-S）及び CGI-I

統計手法

安全性：

- 主解析：体重増加、Body Mass Index（BMI）、錐体外路症状、HbA1c、空腹時血糖、インスリン及びプロラクチンの要約統計量を示す
- その他の安全性解析
  - 有害事象、身体学的検査所見、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、体重、腹囲、心電図所見、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）、DIEPSS 及び抗パーキンソン病薬の使用を要約する

- すべての（重篤な）有害事象、既往歴、合併症及び精神医学的病歴を、ICH 国際医薬用語集日本語版（Medical Dictionary for Regulatory Activities/J; MedDRA/J）ver.17.1 を用いてコード化する

有効性：

- 先行する P06124 試験を終了し、本治験に移行した被験者の効果の持続を評価する。先行する P06124 試験終了時の PANSS 合計点が P06124 試験のベースラインから 30%以上減少した被験者と 30%未満の被験者に分けて評価する
- 本治験のベースラインから効果消失が見られるまでの期間を、Kaplan-Meier（product-limit）法で解析する
  - 効果消失までの期間の中央値を推定し、95%信頼区間とともに示す
  - 効果維持に失敗した被験者率（%）を示す
- その他の有効性解析 : PANSS 合計スコア、PANSS サブスケール及び PANSS Marder 因子のベースラインからの変化量、PANSS レスポンダー率、CGI-S 及び CGI-I を解析する

要約-結論

2.7.6.41.1 被験者の内訳

先行する P06124 試験でプラセボ群であった被験者をプラセボ/アセナピン群（アセナピン最長 50 週間投与）、P06124 試験でアセナピン 5 mg BID 群又はアセナピン 10 mg BID 群で、P06125 試験でもアセナピンを継続投与された被験者群をアセナピン 5/10 mg BID 群（P06124 試験を含めてアセナピン最長 58 週間投与）とした。

被験者の内訳を表 2.7.6.41-1に示した。

P06124 試験を完了した 303 名のうち、本治験への参加に同意し、選択基準を満たし除外基準に抵触しない 201 名に治験薬を投与した。このうち、治験を完了したのは 86 名、中止したのは 115 名であった。中止理由は、同意撤回が 44 名、有害事象が 43 名、効果不十分が 14 名、追跡不能が 5 名、その他が 9 名であった。

表 2.7.6.41-1 被験者の内訳

	プラセボ/アセナピン	アセナピン 5/10 mg BID	合計
P06124 試験完了	80	223	303
P06125 試験に移行せず	36	66	102
P06125 試験で治験薬を投与	44	157	201
治験薬投与被験者 a)	44	157	201
AST 集団 a)	44	157	201
FAS 集団 b)	44	153	197
P06125 試験中止 c)	29 (65.9%)	86 (54.8%)	115 (57.2%)
同意撤回 c)	9 (20.5%)	35 (22.3%)	44 (21.9%)
有害事象／重篤な有害事象 c)	8 (18.2%)	35 (22.3%)	43 (21.4%)
効果不十分 c)	5 (11.4%)	9 (5.7%)	14 (7.0%)
追跡不能 c)	2 (4.5%)	3 (1.9%)	5 (2.5%)
その他 c)	5 (11.4%)	4 (2.5%)	9 (4.5%)
P06125 試験完了 c)	15 (34.1%)	71 (45.2%)	86 (42.8%)

Source: CSR 図 10.1-1、表 10.1-1

a) 割付被験者のうち、二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服薬した被験者

b) 割付被験者のうち、二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服薬し、ベースライン時以降に PANSS の評価を 1 回以上実施した被験者

c) 括弧内は AST 集団を母数とした割合を示した

治験実施計画書からの逸脱の内容を、1)併用薬・併用療法違反、2)用法用量違反、3)不適切な同意取得、4)実施手順違反に分類した。実施手順違反により FAS 集団より除外した被験者の一覧を、表 2.7.6.41-2に示した。治験実施計画書からの逸脱として、42 名 57 件が報告された。

表 2.7.6.41-2 実施手順違反により FAS 集団より除外した被験者の一覧

逸脱内容	被験者識別番号	FAS 集団	AST 集団
		採用/不採用	採用/不採用
治験薬投与後から治験薬最終投与 3 日以内の PANSS の測定なし	A034428	不採用	採用
治験薬投与後から治験薬最終投与 3 日以内の PANSS の測定なし	A206140	不採用	採用
治験薬投与後から治験薬最終投与 3 日以内の PANSS の測定なし	A101099	不採用	採用
治験薬投与後から治験薬最終投与 3 日以内の PANSS の測定なし	A103493	不採用	採用

Source: CSR 表 10.2-1

2.7.6.41.2 人口統計学的特性

無作為割り付けされたのち二重盲検投与期に 1 回でも治験薬を投与した AST 集団 201 名の人口統計学的特性、原疾患の病態や既往歴の有無、統合失調症の精神医学的背景、生活状態／就労／逮捕歴を表 2.7.6.41-3に示した。また、地域別の人口統計学特性を表 2.7.6.41-58 ~ 表 2.7.6.41-60に示した。

男性及び女性の割合は、プラセボ/アセナピン群で男性 40.9%、女性 59.1%、アセナピン 5/10 mg BID 群で男性 49.7%、女性 50.3%だった。年齢の中央値は、プラセボ/アセナピン群 43.0 歳、アセナピン 5/10 mg BID 群 40.0 歳だった。

各地域の AST 集団の被験者は、日本人で男性 51 名、女性 58 名、韓国人で男性 18 名、女性 16 名、台湾人で男性 27 名、女性 31 名であった。年齢の中央値は日本人 42.0 歳、韓国人 38.0 歳、台湾人 41.0 歳であった。

表 2.7.6.41-3 人口統計学特性（AST 集団）

全体		プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10mg BID (N=157)	計 (N=201)
性別	男性	18 (40.9%)	78 (49.7%)	96 (47.8%)
	女性	26 (59.1%)	79 (50.3%)	105 (52.2%)
年齢	20歳～30歳未満	10 (22.7%)	22 (14.0%)	32 (15.9%)
	30歳～40歳未満	9 (20.5%)	56 (35.7%)	65 (32.3%)
	40歳～50歳未満	10 (22.7%)	35 (22.3%)	45 (22.4%)
	50歳～60歳未満	9 (20.5%)	31 (19.7%)	40 (19.9%)
	60歳～65歳未満	6 (13.6%)	13 (8.3%)	19 (9.5%)
	65歳以上	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	度数	44	157	201
	平均値	42.50	41.82	41.97
	標準偏差	13.39	11.44	11.86
	中央値	43.00	40.00	41.00
	25%点, 75%点	30.50, 55.50	34.00, 51.00	33.00, 52.00
	最小値, 最大値	22.00, 64.00	20.00, 64.00	20.00, 64.00
体重 (kg)	度数	44	157	201
	平均値	60.44	65.47	64.37
	標準偏差	11.38	13.88	13.51
	中央値	58.95	63.10	62.20
	25%点, 75%点	53.00, 66.85	56.50, 73.80	56.00, 72.60
	最小値, 最大値	37.20, 91.50	39.90, 109.00	37.20, 109.00
BMI (kg/m2)	度数	44	157	201
	平均値	22.97	24.63	24.27
	標準偏差	3.58	4.23	4.14
	中央値	22.80	23.90	23.60
	25%点, 75%点	20.30, 25.40	21.60, 27.50	21.10, 26.50
	最小値, 最大値	15.90, 33.80	17.30, 35.10	15.90, 35.10
人種	アジア人	44 (100.0%)	157 (100.0%)	201 (100.0%)
糖尿病の家族歴の有無	あり	11 (25.0%)	23 (14.6%)	34 (16.9%)
	なし	24 (54.5%)	97 (61.8%)	121 (60.2%)
	不明	9 (20.5%)	37 (23.6%)	46 (22.9%)
冠動脈疾患の家族歴の有無	あり	3 (6.8%)	11 (7.0%)	14 (7.0%)
	なし	32 (72.7%)	106 (67.5%)	138 (68.7%)
	不明	9 (20.5%)	40 (25.5%)	49 (24.4%)
合併症の有無	あり	2 (4.5%)	16 (10.2%)	18 (9.0%)
	なし	42 (95.5%)	141 (89.8%)	183 (91.0%)
併用薬の有無	あり	44 (100.0%)	154 (98.1%)	198 (98.5%)
	なし	0 (0.0%)	3 (1.9%)	3 (1.5%)
ロラゼパム併用の有無	あり	29 (65.9%)	109 (69.4%)	138 (68.7%)
	なし	15 (34.1%)	48 (30.6%)	63 (31.3%)
統合失調症の病型	妄想型 (DSM-IV-TR 295.30)	34 (77.3%)	122 (77.7%)	156 (77.6%)
	解体型 (DSM-IV-TR 295.10)	3 (6.8%)	13 (8.3%)	16 (8.0%)
	緊張型 (DSM-IV-TR 295.20)	2 (4.5%)	4 (2.5%)	6 (3.0%)
	鑑別不能型 (DSM-IV-TR 295.90)	5 (11.4%)	18 (11.5%)	23 (11.4%)
	残遺型(DSM-IV-TR 295.60)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
統合失調症の発現年齢	20歳未満	10 (22.7%)	23 (14.6%)	33 (16.4%)
	20歳～40歳未満	28 (63.6%)	114 (72.6%)	142 (70.6%)
	40歳以上	6 (13.6%)	20 (12.7%)	26 (12.9%)
	度数	44	157	201
	平均値	27.89	28.73	28.54
	標準偏差	10.94	9.26	9.63
	中央値	24.50	27.00	27.00
	25%点, 75%点	20.00, 34.00	23.00, 33.00	22.00, 33.00
	最小値, 最大値	14.00, 59.00	14.00, 59.00	14.00, 59.00
罹病期間	5年未満	13 (29.5%)	32 (20.4%)	45 (22.4%)
	5年～10年未満	8 (18.2%)	41 (26.1%)	49 (24.4%)
	10年～20年未満	9 (20.5%)	46 (29.3%)	55 (27.4%)
	20年以上	14 (31.8%)	38 (24.2%)	52 (25.9%)

表 2.7.6.41-3 人口統計学特性（AST 集団）（続き）

全体		プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10mg BID (N=157)	計 (N=201)
現在のエピソード期間	2週間未満	13 (29.5%)	19 (12.1%)	32 (15.9%)
	2週間以上1ヶ月未満	12 (27.3%)	56 (35.7%)	68 (33.8%)
	1ヶ月以上2ヶ月未満	19 (43.2%)	81 (51.6%)	100 (49.8%)
	2ヶ月以上	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.5%)
過去の統合失調症エピソード（入院を伴う）	なし	5 (11.4%)	31 (19.7%)	36 (17.9%)
	1回	12 (27.3%)	29 (18.5%)	41 (20.4%)
	2-3回	12 (27.3%)	42 (26.8%)	54 (26.9%)
	4回以上	11 (25.0%)	45 (28.7%)	56 (27.9%)
	不明	4 (9.1%)	10 (6.4%)	14 (7.0%)
過去の統合失調症エピソード（入院を伴わない）	なし	7 (15.9%)	35 (22.3%)	42 (20.9%)
	1回	4 (9.1%)	13 (8.3%)	17 (8.5%)
	2-3回	4 (9.1%)	24 (15.3%)	28 (13.9%)
	4回以上	6 (13.6%)	20 (12.7%)	26 (12.9%)
	不明	23 (52.3%)	65 (41.4%)	88 (43.8%)
過去1年以内の統合失調症による入院歴	なし	25 (56.8%)	107 (68.2%)	132 (65.7%)
	1回	14 (31.8%)	32 (20.4%)	46 (22.9%)
	2-3回	5 (11.4%)	16 (10.2%)	21 (10.4%)
	不明	0 (0.0%)	2 (1.3%)	2 (1.0%)
自殺企図歴	あり	12 (27.3%)	23 (14.6%)	35 (17.4%)
	なし	31 (70.5%)	130 (82.8%)	161 (80.1%)
	不明	1 (2.3%)	4 (2.5%)	5 (2.5%)
その他のⅠ軸又はⅡ軸の病歴の有無（現在及び過去）	あり	0 (0.0%)	8 (5.1%)	8 (4.0%)
	なし	44 (100.0%)	149 (94.9%)	193 (96.0%)
縦断的経過の分類（大分類）	該当なし、初発から1年未満	2 (4.5%)	9 (5.7%)	11 (5.5%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの	32 (72.7%)	107 (68.2%)	139 (69.2%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴わないもの	8 (18.2%)	33 (21.0%)	41 (20.4%)
	他の又は特定不能の型	2 (4.5%)	8 (5.1%)	10 (5.0%)
縦断的経過の分類（小分類）	該当なし、初発から1年未満	2 (4.5%)	9 (5.7%)	11 (5.5%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの（顕著な陰性症状あり）	22 (50.0%)	59 (37.6%)	81 (40.3%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの（顕著な陰性症状なし）	10 (22.7%)	48 (30.6%)	58 (28.9%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴わないもの	8 (18.2%)	33 (21.0%)	41 (20.4%)
	他の又は特定不能の型	2 (4.5%)	8 (5.1%)	10 (5.0%)
最終学歴	.	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.5%)
	小学校	2 (4.5%)	12 (7.6%)	14 (7.0%)
	中学校/高校	34 (77.3%)	106 (67.5%)	140 (69.7%)
	短大・大学卒業以上	8 (18.2%)	38 (24.2%)	46 (22.9%)
アルコール摂取（過去1ヶ月以内）	全くない	34 (77.3%)	128 (81.5%)	162 (80.6%)
	飲酒量　1/週未満	3 (6.8%)	11 (7.0%)	14 (7.0%)
	飲酒量　1～6/週	4 (9.1%)	12 (7.6%)	16 (8.0%)
	飲酒量　7～12/週	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.5%)
	飲酒量　13～18/週	0 (0.0%)	3 (1.9%)	3 (1.5%)
	飲酒量　19～24/週	2 (4.5%)	1 (0.6%)	3 (1.5%)
	飲酒量　25～35/週	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.5%)
	飲酒量　36/週以上	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)

Source: CSR 表 12.1-1

該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数/評価対象被験者数 × 100

飲酒量「1」の目安

ビール又は発泡酒 : 360 mL、赤又は白ワイン : 120 mL、デザートワイン（ポートワイン、シェリー酒等）: 60 mL、ワインクーラー（サワー、酎ハイ等）: 360 mL、スピリット（ウィスキー、ウォッカ等）：30 mL、清酒：90 mL、焼酎：36 mL

治験薬への曝露状況

治験薬の曝露を表 2.7.6.41-4、服薬率を表 2.7.6.41-5に、アセナピン1日平均服薬用量を表 2.7.6.41-6に、再割付後のアセナピン各用量を選択した被験者数を表 2.7.6.41-7に示した。

治験薬の服薬率が 75%以上の被験者の割合は、いずれの投与群もほぼ 100%であり、服薬状況は良好だった。治験薬の曝露期間は、300 日以上服薬した被験者の割合がプラセボ/アセナピン群で 38.6%（17 名/44 名）、アセナピン 5/10 mg BID 群で 49.7%（78 名/157 名）だった。

可変用量期ではプラセボ/アセナピン群、アセナピン 5/10 mg BID 群とも、5 mg BID と 10 mg BID の被験者が同数になるように再割り付けしたうえで、用量可変とした。最終服薬用量及び最頻服薬用量として 10 mg BID を服薬した被験者がやや多く、プラセボ/アセナピン群ではいずれも 16 名/28 名（57.1%）、アセナピン 5/10 mg BID 群ではいずれも 80 名/136 名（58.8%）だった。

表 2.7.6.41-4 治験薬の曝露（AST 集団）

	プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=157)
1 日以上	44 (100.0%)	157 (100.0%)
2 週間（14 日）以上	41 (93.2%)	144 (91.7%)
4 週間（28 日）以上	31 (70.5%)	137 (87.3%)
6 週間（42 日）以上	28 (63.6%)	136 (86.6%)
8 週間（56 日）以上	28 (63.6%)	133 (84.7%)
12 週間（84 日）以上	26 (59.1%)	118 (75.2%)
4 ヶ月（120 日）以上	23 (52.3%)	109 (69.4%)
6 ヶ月（180 日）以上	21 (47.7%)	91 (58.0%)
8 ヶ月（240 日）以上	19 (43.2%)	82 (52.2%)
10 ヶ月（300 日）以上	17 (38.6%)	78 (49.7%)
1 年（365 日）以上	12 (27.3%)	56 (35.7%)

Source: CSR 表 12.1-4
該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数/評価対象被験者数 × 100

表 2.7.6.41-5 治験薬の服薬率（AST 集団）

		プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=157)	計 (N=201)
服薬状況	75%以上	43 (97.7%)	156 (99.4%)	199 (99.0%)
	75%未満	1 (2.3%)	1 (0.6%)	2 (1.0%)

Source: CSR 表 12.1-3
該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数/評価対象被験者数 × 100

表 2.7.6.41-6 アセナピン 1 日平均服薬用量（AST 集団）

		プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10mg BID (N=157)	計 (N=201)
1 日平均服薬用量	度数	28	136	164
	平均値	15.18	15.31	15.29
	標準偏差	4.66	4.46	4.48
	中央値	17.48	17.54	17.54
	25%点, 75%点	9.97, 19.81	9.97, 19.73	9.97, 19.74
	最小値, 最大値	9.50, 20.00	8.75, 20.89	8.75, 20.89

Source: CSR 表 12.1-6
数値は、度数を除き、1 日あたりのアセナピン服薬量（mg）を示す

表 2.7.6.41-7 再割付後のアセナピン各用量を選択した被験者数（AST 集団）

		プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10mg BID (N=157)	計 (N=201)
再割付時の服薬用量	割付前脱落	16 (36.4%)	21 (13.4%)	37 (18.4%)
	5 mg	14 (31.8%)	68 (43.3%)	82 (40.8%)
	10 mg	14 (31.8%)	68 (43.3%)	82 (40.8%)
再割付後の服薬用量の経過	割付前脱落	16 (36.4%)	21 (13.4%)	37 (18.4%)
	5 mg	8 (18.2%)	40 (25.5%)	48 (23.9%)
	10 mg	9 (20.5%)	51 (32.5%)	60 (29.9%)
	5 mg→10 mg	6 (13.6%)	21 (13.4%)	27 (13.4%)
	5 mg→10 mg→5 mg	0 (0.0%)	5 (3.2%)	5 (2.5%)
	5 mg→10 mg→5 mg→10 mg	0 (0.0%)	2 (1.3%)	2 (1.0%)
	10 mg→5 mg	4 (9.1%)	11 (7.0%)	15 (7.5%)
	10 mg→5 mg→10 mg	1 (2.3%)	6 (3.8%)	7 (3.5%)
最終の服薬用量	割付前脱落	16 (36.4%)	21 (13.4%)	37 (18.4%)
	5mg	12 (27.3%)	56 (35.7%)	68 (33.8%)
	10mg	16 (36.4%)	80 (51.0%)	96 (47.8%)
最頻の服薬用量	割付前脱落	16 (36.4%)	21 (13.4%)	37 (18.4%)
	5mg	12 (27.3%)	56 (35.7%)	68 (33.8%)
	10mg	16 (36.4%)	80 (51.0%)	96 (47.8%)

Source: CSR 表 12.1-7
数字はアセナピン各用量を服薬した被験者数及び割合（%）を示す

併用薬

併用薬の有無及びいずれかの投与群で 10%以上併用された薬剤を表 2.7.6.41-8に示した。治験実施計画書で併用可能としたロラゼパムの併用が最も多かった。

表 2.7.6.41-8 併用薬の有無及びいずれかの投与群で 10%以上併用された薬剤；ATC 分類（AST 集団）

		プラセボ/アセナピン (N=44)		アセナピン 5/10 mg BID (N=157)	
		被験者数	使用率 (%)	被験者数	使用率 (%)
併用薬	計	44	100.0	154	98.1
A02 胃酸関連疾患用薬	Magnesium oxide	10	22.7	23	14.6
	Rebamipide	2	4.5	16	10.2
A06 便秘薬	Sennoside a+b	5	11.4	15	9.6
	Sennoside a+b calcium	8	18.2	26	16.6
	Sodium picosulfate	10	22.7	18	11.5
J07 ワクチン	Influenza vaccine	5	11.4	19	12.1
M01 抗炎症及び抗リウマチ製剤	Loxoprofen sodium	3	6.8	21	13.4
N02 鎮痛薬	Paracetamol	6	13.6	17	10.8
N03 抗てんかん薬	Clonazepam	6	13.6	7	4.5
	Lorazepam	29	65.9	109	69.4
N04 抗パーキンソン病薬	Biperiden	8	18.2	14	8.9
	Biperiden hydrochloride	4	9.1	20	12.7
	Benzatropine mesilate	5	11.4	8	5.1
N05 精神抑制薬	Olanzapine	8	18.2	22	14.0
	Aripiprazole	9	20.5	19	12.1
	Paliperidone	5	11.4	19	12.1
	Risperidone	10	22.7	23	14.6
	Alprazolam	1	2.3	17	10.8
	Diazepam	5	11.4	3	1.9
	Etizolam	6	13.6	25	15.9
	Brotizolam	20	45.5	50	31.8
	Estazolam	7	15.9	11	7.0
	Flunitrazepam	9	20.5	17	10.8
	Zolpidem	9	20.5	24	15.3
	Zopiclone	4	9.1	28	17.8

Source: CSR 表 12.1-2
使用率(%) = 該当被験者数/評価対象被験者数 × 100
薬剤は WHO Drug dictionary でコーディングした
併用薬: 二重盲検投与期から治験薬投与終了 7 日後までに投与された薬剤

2.7.6.41.3 有効性の評価

有効性評価にはFAS集団を用いた。FAS集団は、P06125試験開始後1回以上の治験薬投与を受け、治験薬投与後に少なくとも1回以上PANSSを測定した全ての被験者を含めた集団とした。

2.7.6.41.3.1 有効性解析対象集団

P06125試験で治験薬を投与された201名のうち、197名（プラセボ/アセナピン群44名、アセナピン5/10 mg BID群153名）をFAS集団に採用し、4名を不採用とした。

2.7.6.41.3.2 有効性評価項目

治験薬の効果の持続を本治験の有効性評価項目とし、効果消失までの期間を解析した。
以下のいずれかに該当する場合、効果消失とみなした。

1) PANSS合計スコアが本治験継続時のベースライン値に対して30%以上増加
2) 臨床的に統合失調症の状態が悪化し、治験責任（分担）医師の判断により以下に示すいずれかの処置が必要
   - 抗精神病薬の追加
   - 精神医学的ケアの増加（監督下での生活、デイホスピタルでのケア等）
   - 精神医学的見地からの必要性による新規入院又は入院レベルの増加（臨床的に許容される場合）
3) CGI-Sの臨床評価尺度が6以上
4) 効果不十分による中止
5) 統合失調症の悪化による有害事象／重篤な有害事象

解析の対象集団は、下記の2グループとし、別々に算出した。

・ レスポンダーグループ：先行するP06124試験の終了時のPANSS合計スコアがP06124試験のベースラインから30%以上減少した被験者
・ ノンレスポンダーグループ：先行するP06124試験終了時のPANSS合計スコアがP06124試験のベースラインから30%未満しか減少しなかった被験者

レスポンダーグループ

レスポンダーグループの効果消失までの期間の推定値と95%信頼区間を表 2.7.6.41-9に示した。

効果消失までの期間の中央値（推定値）は、プラセボ/アセナピン群で357.0日、アセナピン5/10 mg BID群で177.0日だった。取得したデータは95%信頼区間算出には情報量が不足し、いずれの投与群でも95%信頼区間を算出できなかった。

表 2.7.6.41-9 レスポンダーグループの効果消失までの期間の推定値と 95%信頼区間（FAS 集団）

Responder		プラセボ/アセナピン（N = 25）	アセナピン 5/10 mg BID（N = 101）
25%点	N at risk	18	72
	推定値	17.0	29.0
	95%信頼区間	7.0, 62.0	21.0, 65.0
中央値	N at risk	6	38
	推定値	357.0	177.0
	95%信頼区間	18.0, -	91.0, -
75%点	N at risk	-	-
	推定値	-	-
	95%信頼区間	357.0, -	366.0, -

Source: CSR 表 11.4-1
N at risk：イベントを発生する可能性のある被験者数

ノンレスポンダーグループ

ノンレスポンダーグループの効果消失までの期間の推定値と 95%信頼区間を表 2.7.6.41-10に示した。

効果消失までの期間の中央値の推定値は、プラセボ/アセナピン群では 53.0 日で、アセナピン 5/10 mg BID 群では 368.0 日だった。取得したデータは 95%信頼区間算出には情報量が不足し、いずれの投与群でも 95%信頼区間は算出できなかった。

表 2.7.6.41-10 ノンレスポンダーグループの効果消失までの期間の推定値と 95%信頼区間（FAS 集団）

Non-Responder		プラセボ/アセナピン（N = 19）	アセナピン 5/10 mg BID（N = 52）
25%点	N at risk	15	32
	推定値	14.0	151.0
	95%信頼区間	6.0, 53.0	42.0, 368.0
中央値	N at risk	9	2
	推定値	53.0	368.0
	95%信頼区間	14.0, -	229.0, -
75%点	N at risk	-	-
	推定値	-	-
	95%信頼区間	136.0, -	368.0, -

Source: CSR 表 11.4-2
N at risk：イベントを発生する可能性のある被験者数

2.7.6.41.3.3 その他の有効性評価項目

PANSS 合計スコア

PANSS 合計スコアの各評価時点の要約統計量を表 2.7.6.41-11に、P06124 試験ベースラインからの各評価時点の変化量を表 2.7.6.41-12に示した。

PANSS 合計スコアの P06124 試験のベースライン（平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ/アセナピン群、アセナピン 5/10 mg BID 群でそれぞれ、92.93 ± 2.28、91.77 ± 1.39 を示した。P06124 試験のベースラインからの最終評価時点での変化量の平均値及び標準誤差は、プラセボ/アセナピン群、アセナピン 5/10 mg BID 群でそれぞれ、-18.30 ± 2.97、-21.63 ± 1.71 を示した。

表 2.7.6.41-11 PANSS 合計スコアの各評価時点の要約統計量（FAS 集団）

スコア		プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=153)
P06124試験の Baseline	度数	44	153
	平均値	92.93	91.77
	標準偏差	15.10	17.19
	標準誤差	2.28	1.39
	中央値	91.50	91.00
	25%点, 75%点	82.00, 102.00	78.00, 102.00
	最小値, 最大値	64.00, 135.00	62.00, 140.00
P06125試験の Baseline	度数	44	153
	平均値	73.14	68.37
	標準偏差	17.72	18.37
	標準誤差	2.67	1.48
	中央値	71.50	67.00
	25%点, 75%点	62.00, 82.00	55.00, 80.00
	最小値, 最大値	37.00, 119.00	30.00, 122.00
Week1	度数	44	152
	平均値	73.80	68.66
	標準偏差	18.42	18.45
	標準誤差	2.78	1.50
	中央値	71.50	67.00
	25%点, 75%点	63.00, 80.50	56.50, 80.00
	最小値, 最大値	38.00, 130.00	30.00, 120.00
Week2	度数	41	143
	平均値	75.76	68.46
	標準偏差	19.04	18.83
	標準誤差	2.97	1.57
	中央値	74.00	67.00
	25%点, 75%点	64.00, 84.00	54.00, 80.00
	最小値, 最大値	35.00, 137.00	33.00, 121.00
Week3	度数	36	142
	平均値	73.22	68.32
	標準偏差	20.70	19.48
	標準誤差	3.45	1.64
	中央値	72.50	66.00
	25%点, 75%点	62.50, 82.50	55.00, 79.00
	最小値, 最大値	38.00, 141.00	32.00, 120.00
Week4	度数	31	138
	平均値	71.00	67.36
	標準偏差	21.53	19.19
	標準誤差	3.87	1.63
	中央値	68.00	64.00
	25%点, 75%点	54.00, 80.00	53.00, 78.00
	最小値, 最大値	39.00, 136.00	32.00, 118.00
Week6	度数	29	134
	平均値	68.14	67.57
	標準偏差	18.50	18.93
	標準誤差	3.44	1.64
	中央値	64.00	65.00
	25%点, 75%点	55.00, 78.00	54.00, 79.00
	最小値, 最大値	38.00, 119.00	30.00, 122.00
Week7	度数	28	135
	平均値	68.11	66.87
	標準偏差	19.39	19.26
	標準誤差	3.66	1.66
	中央値	68.00	63.00
	25%点, 75%点	54.50, 79.00	54.00, 79.00
	最小値, 最大値	34.00, 119.00	30.00, 115.00

表 2.7.6.41-11 PANSS 合計スコアの各評価時点の要約統計量（FAS 集団）（続き）

スコア		プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=153)
Week8	度数	28	131
	平均値	67.86	66.41
	標準偏差	18.26	19.59
	標準誤差	3.45	1.71
	中央値	67.00	64.00
	25%点, 75%点	56.50, 77.50	54.00, 79.00
	最小値, 最大値	38.00, 119.00	30.00, 119.00
Week12	度数	26	118
	平均値	71.73	63.91
	標準偏差	18.70	18.53
	標準誤差	3.67	1.71
	中央値	70.50	62.00
	25%点, 75%点	63.00, 84.00	51.00, 74.00
	最小値, 最大値	38.00, 119.00	30.00, 116.00
Week16	度数	23	112
	平均値	70.74	65.27
	標準偏差	18.15	18.70
	標準誤差	3.78	1.77
	中央値	69.00	64.00
	25%点, 75%点	56.00, 87.00	51.00, 78.00
	最小値, 最大値	38.00, 119.00	30.00, 116.00
Week24	度数	21	94
	平均値	68.10	64.60
	標準偏差	19.69	19.72
	標準誤差	4.30	2.03
	中央値	69.00	62.00
	25%点, 75%点	54.00, 76.00	49.00, 75.00
	最小値, 最大値	35.00, 118.00	30.00, 116.00
Week32	度数	20	82
	平均値	64.50	65.45
	標準偏差	19.46	20.94
	標準誤差	4.35	2.31
	中央値	61.50	62.00
	25%点, 75%点	51.50, 70.00	49.00, 83.00
	最小値, 最大値	36.00, 117.00	30.00, 116.00
Week40	度数	18	76
	平均値	69.00	63.21
	標準偏差	20.68	19.16
	標準誤差	4.87	2.20
	中央値	69.50	60.00
	25%点, 75%点	54.00, 81.00	48.00, 77.00
	最小値, 最大値	34.00, 117.00	30.00, 120.00
Week52	度数	15	70
	平均値	63.40	64.37
	標準偏差	14.53	19.26
	標準誤差	3.75	2.30
	中央値	66.00	60.00
	25%点, 75%点	54.00, 73.00	50.00, 76.00
	最小値, 最大値	39.00, 89.00	30.00, 127.00
Endpoint	度数	44	153
	平均値	74.64	70.14
	標準偏差	20.08	20.88
	標準誤差	3.03	1.69
	中央値	71.00	68.00
	25%点, 75%点	64.50, 86.00	55.00, 83.00
	最小値, 最大値	34.00, 143.00	30.00, 128.00

Source: CSR 表 14.2-3

最終評価時点（Endpoint）は LOCF、その他は OC の解析結果を示す

表 2.7.6.41-12 PANSS 合計スコアの P06124 試験ベースラインからの各評価時点の変化量（FAS 集団）

変化量		プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=153)
P06125試験のBaseline	度数	44	153
	平均値	−19.80	−23.41
	標準偏差	13.80	15.78
	標準誤差	2.08	1.28
	中央値	−18.00	−22.00
	25%点, 75%点	−25.00, −10.00	−31.00, −12.00
	最小値, 最大値	−61.00, −1.00	−84.00, 30.00
Week1	度数	44	152
	平均値	−19.14	−23.09
	標準偏差	15.52	17.22
	標準誤差	2.34	1.40
	中央値	−18.00	−22.00
	25%点, 75%点	−28.00, −10.50	−30.50, −12.00
	最小値, 最大値	−60.00, 18.00	−84.00, 28.00
Week2	度数	41	143
	平均値	−17.29	−24.16
	標準偏差	18.27	17.05
	標準誤差	2.85	1.43
	中央値	−16.00	−22.00
	25%点, 75%点	−26.00, −8.00	−33.00, −12.00
	最小値, 最大値	−63.00, 25.00	−80.00, 12.00
Week3	度数	36	142
	平均値	−20.17	−24.30
	標準偏差	17.80	17.28
	標準誤差	2.97	1.45
	中央値	−17.50	−22.00
	25%点, 75%点	−28.50, −11.50	−34.00, −13.00
	最小値, 最大値	−56.00, 29.00	−82.00, 21.00
Week4	度数	31	138
	平均値	−23.29	−25.17
	標準偏差	16.79	17.20
	標準誤差	3.01	1.46
	中央値	−21.00	−21.50
	25%点, 75%点	−32.00, −14.00	−34.00, −15.00
	最小値, 最大値	−56.00, 24.00	−82.00, 20.00
Week6	度数	29	134
	平均値	−25.97	−25.08
	標準偏差	16.01	17.17
	標準誤差	2.97	1.48
	中央値	−22.00	−22.00
	25%点, 75%点	−31.00, −16.00	−34.00, −13.00
	最小値, 最大値	−65.00, −1.00	−83.00, 12.00
Week7	度数	28	135
	平均値	−26.54	−25.49
	標準偏差	16.81	17.95
	標準誤差	3.18	1.54
	中央値	−23.50	−23.00
	25%点, 75%点	−39.00, −16.00	−37.00, −14.00
	最小値, 最大値	−61.00, 0.00	−85.00, 25.00
Week8	度数	28	131
	平均値	−26.79	−25.90
	標準偏差	16.08	18.61
	標準誤差	3.04	1.63
	中央値	−25.00	−23.00
	25%点, 75%点	−35.50, −17.00	−39.00, −11.00
	最小値, 最大値	−60.00, −1.00	−84.00, 12.00

表 2.7.6.41-12 PANSS 合計スコアの P06124 試験ベースラインからの各評価時点の変化量（FAS 集団）（続き）

変化量		プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=153)
Week12	度数	26	118
	平均値	−23.27	−28.16
	標準偏差	17.85	18.36
	標準誤差	3.50	1.69
	中央値	−25.00	−24.50
	25%点, 75%点	−32.00, −11.00	−40.00, −15.00
	最小値, 最大値	−57.00, 10.00	−84.00, 5.00
Week16	度数	23	112
	平均値	−23.43	−26.83
	標準偏差	15.00	18.83
	標準誤差	3.13	1.78
	中央値	−22.00	−22.00
	25%点, 75%点	−27.00, −16.00	−36.50, −13.00
	最小値, 最大値	−52.00, 3.00	−87.00, 5.00
Week24	度数	21	94
	平均値	−26.33	−27.56
	標準偏差	14.45	19.79
	標準誤差	3.15	2.04
	中央値	−26.00	−22.00
	25%点, 75%点	−42.00, −15.00	−40.00, −15.00
	最小値, 最大値	−50.00, −2.00	−86.00, 18.00
Week32	度数	20	82
	平均値	−30.10	−27.06
	標準偏差	13.33	20.89
	標準誤差	2.98	2.31
	中央値	−28.50	−22.00
	25%点, 75%点	−44.50, −21.00	−40.00, −13.00
	最小値, 最大値	−52.00, −9.00	−88.00, 14.00
Week40	度数	18	76
	平均値	−26.33	−29.24
	標準偏差	15.20	19.96
	標準誤差	3.58	2.29
	中央値	−27.00	−23.50
	25%点, 75%点	−42.00, −13.00	−40.00, −16.00
	最小値, 最大値	−51.00, −4.00	−92.00, 6.00
Week52	度数	15	70
	平均値	−30.87	−28.33
	標準偏差	14.75	19.12
	標準誤差	3.81	2.28
	中央値	−30.00	−25.50
	25%点, 75%点	−47.00, −19.00	−40.00, −16.00
	最小値, 最大値	−53.00, −9.00	−84.00, 13.00
Endpoint	度数	44	153
	平均値	−18.30	−21.63
	標準偏差	19.68	21.10
	標準誤差	2.97	1.71
	中央値	−19.00	−21.00
	25%点, 75%点	−30.00, −9.00	−34.00, −8.00
	最小値, 最大値	−53.00, 40.00	−84.00, 36.00

Source: CSR 表 11.4-3
最終評価時点（Endpoint）は LOCF、その他は OC の解析結果を示す

PANSS サブスケール及び PANSS Marder 因子

PANSS サブスケール；陽性症状尺度

PANSS サブスケール陽性症状尺度について、P06124 試験ベースラインからの各評価時点の変化量を表 2.7.6.41-13に示した。

PANSS サブスケール陽性症状尺度の P06124 試験のベースライン（平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ/アセナピン群、アセナピン 5/10 mg BID 群でそれぞれ、23.55 ± 0.69、23.35 ± 0.38 を示した。P06124 試験のベースラインからの最終評価時点での変化量の平均値及び標準誤差は、プラセボ/アセナピン群、アセナピン 5/10 mg BID 群でそれぞれ、-6.23 ± 0.92、-7.27 ± 0.54 を示した。

表 2.7.6.41-13 PANSS サブスケール陽性症状尺度の P06124 試験ベースラインからの各評価時点の変化量（FAS 集団）

変化量		プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=153)
P06125試験のBaseline	度数	44	153
	平均値	−6.61	−7.87
	標準偏差	4.79	4.80
	標準誤差	0.72	0.39
	中央値	−6.00	−8.00
	25%点, 75%点	−9.50, −4.00	−10.00, −5.00
	最小値, 最大値	−23.00, 2.00	−20.00, 11.00
Week1	度数	44	152
	平均値	−6.50	−7.98
	標準偏差	5.25	5.10
	標準誤差	0.79	0.41
	中央値	−6.50	−8.00
	25%点, 75%点	−9.00, −2.50	−11.00, −5.00
	最小値, 最大値	−23.00, 3.00	−20.00, 6.00
Week2	度数	41	143
	平均値	−5.66	−8.16
	標準偏差	5.82	5.16
	標準誤差	0.91	0.43
	中央値	−6.00	−8.00
	25%点, 75%点	−8.00, −2.00	−12.00, −4.00
	最小値, 最大値	−24.00, 6.00	−22.00, 4.00
Week3	度数	36	142
	平均値	−6.08	−8.30
	標準偏差	6.19	5.30
	標準誤差	1.03	0.44
	中央値	−6.00	−8.00
	25%点, 75%点	−9.00, −2.00	−11.00, −5.00
	最小値, 最大値	−24.00, 9.00	−22.00, 5.00
Week4	度数	31	138
	平均値	−6.48	−8.47
	標準偏差	6.00	5.30
	標準誤差	1.08	0.45
	中央値	−7.00	−8.00
	25%点, 75%点	−10.00, −3.00	−12.00, −5.00
	最小値, 最大値	−24.00, 7.00	−22.00, 5.00
Week6	度数	29	134
	平均値	−7.07	−8.40
	標準偏差	4.88	5.25
	標準誤差	0.91	0.45
	中央値	−6.00	−8.00
	25%点, 75%点	−11.00, −3.00	−12.00, −5.00
	最小値, 最大値	−21.00, −1.00	−22.00, 7.00
Week7	度数	28	135
	平均値	−7.32	−8.73
	標準偏差	5.10	5.55
	標準誤差	0.96	0.48
	中央値	−6.50	−8.00
	25%点, 75%点	−11.50, −3.00	−12.00, −5.00
	最小値, 最大値	−21.00, 2.00	−22.00, 5.00
Week8	度数	28	131
	平均値	−7.50	−8.55
	標準偏差	4.65	5.83
	標準誤差	0.88	0.51
	中央値	−7.00	−9.00
	25%点, 75%点	−11.00, −3.50	−12.00, −5.00
	最小値, 最大値	−21.00, −2.00	−22.00, 14.00

表 2.7.6.41-13 PANSS サブスケール陽性症状尺度の P06124 試験ベースラインからの各評価時点の変化量（FAS 集団）（続き）

変化量		プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=153)
Week12	度数	26	118
	平均値	−6.46	−9.55
	標準偏差	5.23	5.51
	標準誤差	1.03	0.51
	中央値	−5.50	−9.00
	25%点, 75%点	−11.00, −2.00	−14.00, −5.00
	最小値, 最大値	−21.00, 2.00	−22.00, 3.00
Week16	度数	23	112
	平均値	−6.91	−9.29
	標準偏差	4.99	5.61
	標準誤差	1.04	0.53
	中央値	−7.00	−8.50
	25%点, 75%点	−10.00, −2.00	−12.50, −5.00
	最小値, 最大値	−21.00, 0.00	−23.00, 3.00
Week24	度数	21	94
	平均値	−7.57	−9.40
	標準偏差	5.22	5.94
	標準誤差	1.14	0.61
	中央値	−7.00	−9.00
	25%点, 75%点	−11.00, −3.00	−13.00, −5.00
	最小値, 最大値	−21.00, −1.00	−21.00, 4.00
Week32	度数	20	82
	平均値	−9.05	−9.10
	標準偏差	4.80	6.44
	標準誤差	1.07	0.71
	中央値	−8.00	−9.00
	25%点, 75%点	−13.00, −6.00	−14.00, −4.00
	最小値, 最大値	−21.00, −2.00	−23.00, 5.00
Week40	度数	18	76
	平均値	−8.06	−9.88
	標準偏差	5.47	6.06
	標準誤差	1.29	0.69
	中央値	−8.50	−10.00
	25%点, 75%点	−11.00, −3.00	−14.00, −5.50
	最小値, 最大値	−21.00, 1.00	−25.00, 5.00
Week52	度数	15	70
	平均値	−9.13	−9.59
	標準偏差	5.08	5.75
	標準誤差	1.31	0.69
	中央値	−9.00	−9.50
	25%点, 75%点	−13.00, −7.00	−14.00, −6.00
	最小値, 最大値	−21.00, −2.00	−21.00, 8.00
Endpoint	度数	44	153
	平均値	−6.23	−7.27
	標準偏差	6.10	6.72
	標準誤差	0.92	0.54
	中央値	−7.00	−7.00
	25%点, 75%点	−9.00, −2.50	−12.00, −3.00
	最小値, 最大値	−21.00, 10.00	−23.00, 14.00

Source: CSR 表 11.4-5

最終評価時点（Endpoint）は LOCF、その他は OC の解析結果を示す

PANSS サブスケール；陰性症状尺度

PANSS サブスケール陰性症状尺度について、P06124 試験ベースラインからの各評価時点の変化量を表 2.7.6.41-14に示した。

PANSS サブスケール陰性症状尺度の P06124 試験のベースラインは、プラセボ/アセナピン群、アセナピン 5/10 mg BID 群でそれぞれ、22.73 ± 0.92、23.26 ± 0.49 を示した。P06124 試験のベースラインからの最終評価時点での変化量の平均値及び標準誤差は、プラセボ/アセナピン群、アセナピン 5/10 mg BID 群でそれぞれ、-3.59 ± 0.83、-4.95 ± 0.45 を示した。

表 2.7.6.41-14 PANSS サブスケール陰性症状尺度の P06124 試験ベースラインからの各評価時点の変化量（FAS 集団）

変化量		プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=153)
P06125試験のBaseline	度数	44	153
	平均値	−4.23	−4.90
	標準偏差	4.84	4.40
	標準誤差	0.73	0.36
	中央値	−3.50	−4.00
	25%点, 75%点	−6.00, −1.00	−7.00, −2.00
	最小値, 最大値	−19.00, 4.00	−22.00, 5.00
Week1	度数	44	152
	平均値	−3.95	−4.75
	標準偏差	4.97	4.93
	標準誤差	0.75	0.40
	中央値	−3.00	−4.00
	25%点, 75%点	−6.00, −1.00	−7.00, −2.00
	最小値, 最大値	−19.00, 6.00	−22.00, 12.00
Week2	度数	41	143
	平均値	−4.07	−5.17
	標準偏差	5.26	4.65
	標準誤差	0.82	0.39
	中央値	−3.00	−5.00
	25%点, 75%点	−6.00, −1.00	−7.00, −2.00
	最小値, 最大値	−18.00, 9.00	−22.00, 6.00
Week3	度数	36	142
	平均値	−4.61	−5.19
	標準偏差	5.31	4.56
	標準誤差	0.89	0.38
	中央値	−4.00	−5.00
	25%点, 75%点	−8.50, −1.00	−7.00, −2.00
	最小値, 最大値	−16.00, 8.00	−22.00, 5.00
Week4	度数	31	138
	平均値	−5.23	−5.46
	標準偏差	5.14	4.50
	標準誤差	0.92	0.38
	中央値	−4.00	−5.00
	25%点, 75%点	−9.00, −2.00	−7.00, −2.00
	最小値, 最大値	−16.00, 6.00	−21.00, 5.00
Week6	度数	29	134
	平均値	−5.90	−5.53
	標準偏差	5.22	4.47
	標準誤差	0.97	0.39
	中央値	−5.00	−5.00
	25%点, 75%点	−8.00, −2.00	−8.00, −2.00
	最小値, 最大値	−17.00, 2.00	−20.00, 5.00
Week7	度数	28	135
	平均値	−6.11	−5.53
	標準偏差	5.67	4.66
	標準誤差	1.07	0.40
	中央値	−6.00	−5.00
	25%点, 75%点	−8.00, −2.00	−8.00, −2.00
	最小値, 最大値	−19.00, 3.00	−20.00, 7.00
Week8	度数	28	131
	平均値	−5.86	−5.65
	標準偏差	5.59	4.58
	標準誤差	1.06	0.40
	中央値	−5.00	−5.00
	25%点, 75%点	−9.00, −2.00	−8.00, −2.00
	最小値, 最大値	−18.00, 3.00	−20.00, 5.00

表 2.7.6.41-14 PANSS サブスケール陰性症状尺度の P06124 試験ベースラインからの各評価時点の変化量（FAS 集団）（続き）

変化量		プラセボ/アセナピン （N=44）	アセナピン 5/10 mg BID （N=153）
Week12	度数	26	118
	平均値	−4.96	−5.89
	標準偏差	5.78	4.58
	標準誤差	1.13	0.42
	中央値	−5.00	−5.00
	25%点, 75%点	−7.00, −1.00	−9.00, −3.00
	最小値, 最大値	−16.00, 3.00	−20.00, 3.00
Week16	度数	23	112
	平均値	−4.57	−5.54
	標準偏差	5.04	4.79
	標準誤差	1.05	0.45
	中央値	−4.00	−5.00
	25%点, 75%点	−7.00, −1.00	−9.00, −2.00
	最小値, 最大値	−16.00, 4.00	−23.00, 3.00
Week24	度数	21	94
	平均値	−5.33	−5.46
	標準偏差	4.88	5.08
	標準誤差	1.07	0.52
	中央値	−5.00	−4.00
	25%点, 75%点	−7.00, −1.00	−9.00, −2.00
	最小値, 最大値	−16.00, 2.00	−19.00, 6.00
Week32	度数	20	82
	平均値	−5.75	−5.83
	標準偏差	4.90	5.30
	標準誤差	1.10	0.59
	中央値	−5.50	−5.00
	25%点, 75%点	−8.50, −1.00	−10.00, −2.00
	最小値, 最大値	−15.00, 2.00	−19.00, 8.00
Week40	度数	18	76
	平均値	−5.50	−6.17
	標準偏差	5.06	5.11
	標準誤差	1.19	0.59
	中央値	−4.50	−5.00
	25%点, 75%点	−9.00, −1.00	−10.00, −2.00
	最小値, 最大値	−15.00, 1.00	−21.00, 2.00
Week52	度数	15	70
	平均値	−6.07	−5.77
	標準偏差	5.32	5.10
	標準誤差	1.37	0.61
	中央値	−6.00	−5.00
	25%点, 75%点	−9.00, −4.00	−10.00, −2.00
	最小値, 最大値	−17.00, 2.00	−17.00, 3.00
Endpoint	度数	44	153
	平均値	−3.59	−4.95
	標準偏差	5.48	5.57
	標準誤差	0.83	0.45
	中央値	−3.50	−5.00
	25%点, 75%点	−6.00, 0.00	−8.00, −2.00
	最小値, 最大値	−17.00, 12.00	−20.00, 12.00

Source: CSR 表 11.4-7

最終評価時点（Endpoint）は LOCF、その他は OC の解析結果を示す

PANSS サブスケール；総合精神病理尺度

PANSS サブスケール総合精神病理尺度について、P06124 試験ベースラインからの各評価時点の変化量を表 2.7.6.41-15に示した。

PANSS サブスケール総合精神病理尺度の P06124 試験のベースラインは、プラセボ/アセナピン群、アセナピン 5/10 mg BID 群でそれぞれ、46.66 ± 1.31、45.16 ± 0.77 を示した。P06124 試験のベースラインからの最終評価時点での変化量の平均値及び標準誤差は、プラセボ/アセナピン群、アセナピン 5/10 mg BID 群でそれぞれ、-8.48 ± 1.63、-9.41 ± 0.91 を示した。

表 2.7.6.41-15 PANSS サブスケール総合精神病理尺度の P06124 試験ベースラインからの各評価時点の変化量（FAS 集団）

変化量		プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=153)
P06125試験のBaseline	度数	44	153
	平均値	−8.95	−10.64
	標準偏差	7.60	8.61
	標準誤差	1.15	0.70
	中央値	−7.00	−10.00
	25%点, 75%点	−13.50, −3.50	−15.00, −5.00
	最小値, 最大値	−30.00, 4.00	−47.00, 15.00
Week1	度数	44	152
	平均値	−8.68	−10.36
	標準偏差	8.32	9.21
	標準誤差	1.25	0.75
	中央値	−7.00	−9.00
	25%点, 75%点	−14.00, −3.00	−15.00, −4.00
	最小値, 最大値	−30.00, 10.00	−47.00, 14.00
Week2	度数	41	143
	平均値	−7.56	−10.83
	標準偏差	10.25	9.22
	標準誤差	1.60	0.77
	中央値	−6.00	−9.00
	25%点, 75%点	−13.00, −3.00	−16.00, −4.00
	最小値, 最大値	−33.00, 20.00	−44.00, 5.00
Week3	度数	36	142
	平均値	−9.47	−10.82
	標準偏差	9.07	9.46
	標準誤差	1.51	0.79
	中央値	−7.50	−9.00
	25%点, 75%点	−14.50, −3.50	−16.00, −5.00
	最小値, 最大値	−28.00, 12.00	−46.00, 13.00
Week4	度数	31	138
	平均値	−11.58	−11.24
	標準偏差	8.97	9.56
	標準誤差	1.61	0.81
	中央値	−11.00	−9.00
	25%点, 75%点	−18.00, −5.00	−16.00, −6.00
	最小値, 最大値	−29.00, 11.00	−44.00, 12.00
Week6	度数	29	134
	平均値	−13.00	−11.15
	標準偏差	8.64	9.53
	標準誤差	1.60	0.82
	中央値	−11.00	−10.00
	25%点, 75%点	−18.00, −5.00	−17.00, −4.00
	最小値, 最大値	−33.00, 0.00	−46.00, 10.00
Week7	度数	28	135
	平均値	−13.11	−11.22
	標準偏差	8.89	10.05
	標準誤差	1.68	0.87
	中央値	−11.50	−10.00
	25%点, 75%点	−18.00, −5.50	−17.00, −4.00
	最小値, 最大値	−31.00, 1.00	−46.00, 16.00
Week8	度数	28	131
	平均値	−13.43	−11.70
	標準偏差	9.04	10.41
	標準誤差	1.71	0.91
	中央値	−12.50	−10.00
	25%点, 75%点	−19.00, −5.50	−19.00, −4.00
	最小値, 最大値	−32.00, 0.00	−47.00, 6.00

表 2.7.6.41-15 PANSS サブスケール総合精神病理尺度の P06124 試験ベースラインからの各評価時点の変化量（FAS 集団）（続き）

変化量		プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=153)
Week12	度数	26	118
	平均値	−11.85	−12.72
	標準偏差	9.44	10.31
	標準誤差	1.85	0.95
	中央値	−11.50	−11.00
	25%点, 75%点	−18.00, −4.00	−19.00, −5.00
	最小値, 最大値	−29.00, 8.00	−47.00, 4.00
Week16	度数	23	112
	平均値	−11.96	−12.01
	標準偏差	8.17	10.33
	標準誤差	1.70	0.98
	中央値	−11.00	−10.50
	25%点, 75%点	−19.00, −5.00	−18.00, −4.50
	最小値, 最大値	−28.00, 3.00	−46.00, 3.00
Week24	度数	21	94
	平均値	−13.43	−12.70
	標準偏差	7.81	10.77
	標準誤差	1.71	1.11
	中央値	−13.00	−11.00
	25%点, 75%点	−19.00, −7.00	−18.00, −6.00
	最小値, 最大値	−27.00, −3.00	−47.00, 9.00
Week32	度数	20	82
	平均値	−15.30	−12.13
	標準偏差	7.65	11.30
	標準誤差	1.71	1.25
	中央値	−15.00	−10.00
	25%点, 75%点	−21.00, −11.00	−18.00, −5.00
	最小値, 最大値	−27.00, −3.00	−47.00, 10.00
Week40	度数	18	76
	平均値	−12.78	−13.18
	標準偏差	8.02	11.15
	標準誤差	1.89	1.28
	中央値	−13.00	−11.00
	25%点, 75%点	−19.00, −5.00	−18.00, −5.50
	最小値, 最大値	−27.00, −1.00	−48.00, 10.00
Week52	度数	15	70
	平均値	−15.67	−12.97
	標準偏差	7.63	10.92
	標準誤差	1.97	1.30
	中央値	−17.00	−11.00
	25%点, 75%点	−22.00, −8.00	−19.00, −6.00
	最小値, 最大値	−27.00, −3.00	−47.00, 10.00
Endpoint	度数	44	153
	平均値	−8.48	−9.41
	標準偏差	10.84	11.31
	標準誤差	1.63	0.91
	中央値	−6.50	−9.00
	25%点, 75%点	−17.50, −2.50	−16.00, −2.00
	最小値, 最大値	−27.00, 20.00	−47.00, 23.00

Source: CSR 表 11.4-9

最終評価時点（Endpoint）は LOCF、その他は OC の解析結果を示す

PANSS Marder 陽性症状因子

PANSS Marder 陽性症状因子について、P06124 試験ベースラインからの各評価時点の変化量を表2.7.6.41-16に示した。

PANSS Marder 陽性症状因子の P06124 試験のベースラインは、プラセボ/アセナピン群、アセナピン 5/10 mg BID 群でそれぞれ、28.66 ± 0.65、27.90 ± 0.41 を示した。P06124 試験のベースラインからの最終評価時点での変化量の平均値及び標準誤差は、プラセボ/アセナピン群、アセナピン 5/10 mg BID 群でそれぞれ、-7.41 ± 0.94、-8.12 ± 0.59 を示した。

表 2.7.6.41-16 PANSS Marder陽性症状因子のP06124試験ベースラインからの各評価時点の変化量（FAS 集団）

変化量		プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=153)
P06125試験のBaseline	度数	44	153
	平均値	−7.18	−8.41
	標準偏差	4.48	5.17
	標準誤差	0.68	0.42
	中央値	−7.00	−8.00
	25%点, 75%点	−10.00, −3.50	−11.00, −5.00
	最小値, 最大値	−18.00, 0.00	−23.00, 12.00
Week1	度数	44	152
	平均値	−7.32	−8.45
	標準偏差	4.80	5.39
	標準誤差	0.72	0.44
	中央値	−7.00	−8.00
	25%点, 75%点	−10.50, −3.50	−12.00, −5.00
	最小値, 最大値	−17.00, 2.00	−23.00, 6.00
Week2	度数	41	143
	平均値	−6.37	−8.80
	標準偏差	5.19	5.51
	標準誤差	0.81	0.46
	中央値	−7.00	−9.00
	25%点, 75%点	−9.00, −3.00	−12.00, −5.00
	最小値, 最大値	−18.00, 7.00	−25.00, 3.00
Week3	度数	36	142
	平均値	−7.06	−8.92
	標準偏差	5.51	5.73
	標準誤差	0.92	0.48
	中央値	−6.00	−8.00
	25%点, 75%点	−9.50, −3.00	−12.00, −5.00
	最小値, 最大値	−19.00, 3.00	−24.00, 10.00
Week4	度数	31	138
	平均値	−7.97	−9.26
	標準偏差	5.71	5.57
	標準誤差	1.03	0.47
	中央値	−7.00	−9.00
	25%点, 75%点	−13.00, −3.00	−12.00, −5.00
	最小値, 最大値	−19.00, 3.00	−27.00, 5.00
Week6	度数	29	134
	平均値	−8.48	−9.16
	標準偏差	5.21	5.71
	標準誤差	0.97	0.49
	中央値	−8.00	−9.00
	25%点, 75%点	−13.00, −4.00	−13.00, −5.00
	最小値, 最大値	−19.00, −2.00	−26.00, 5.00
Week7	度数	28	135
	平均値	−9.14	−9.52
	標準偏差	5.30	6.12
	標準誤差	1.00	0.53
	中央値	−9.00	−9.00
	25%点, 75%点	−13.50, −5.50	−13.00, −5.00
	最小値, 最大値	−19.00, 2.00	−28.00, 7.00
Week8	度数	28	131
	平均値	−9.18	−9.56
	標準偏差	5.06	6.40
	標準誤差	0.96	0.56
	中央値	−9.00	−9.00
	25%点, 75%点	−13.00, −5.00	−13.00, −5.00
	最小値, 最大値	−19.00, −1.00	−28.00, 12.00

表 2.7.6.41-16 PANSS Marder 陽性症状因子の P06124 試験ベースラインからの各評価時点の変化量（FAS 集団）（続き）

変化量		プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=153)
Week12	度数	26	118
	平均値	−7.96	−10.43
	標準偏差	6.23	6.16
	標準誤差	1.22	0.57
	中央値	−9.00	−10.00
	25%点, 75%点	−12.00, −4.00	−15.00, −6.00
	最小値, 最大値	−19.00, 8.00	−28.00, 1.00
Week16	度数	23	112
	平均値	−8.48	−10.13
	標準偏差	5.87	6.49
	標準誤差	1.22	0.61
	中央値	−8.00	−9.00
	25%点, 75%点	−13.00, −5.00	−15.00, −5.00
	最小値, 最大値	−19.00, 6.00	−29.00, 4.00
Week24	度数	21	94
	平均値	−8.71	−10.18
	標準偏差	5.36	6.96
	標準誤差	1.17	0.72
	中央値	−7.00	−9.00
	25%点, 75%点	−13.00, −4.00	−15.00, −6.00
	最小値, 最大値	−19.00, −2.00	−29.00, 6.00
Week32	度数	20	82
	平均値	−10.60	−10.01
	標準偏差	4.90	7.12
	標準誤差	1.10	0.79
	中央値	−11.00	−10.00
	25%点, 75%点	−13.50, −6.50	−15.00, −5.00
	最小値, 最大値	−20.00, −2.00	−26.00, 6.00
Week40	度数	18	76
	平均値	−9.28	−10.86
	標準偏差	5.28	6.83
	標準誤差	1.24	0.78
	中央値	−9.50	−9.50
	25%点, 75%点	−13.00, −7.00	−16.00, −6.00
	最小値, 最大値	−20.00, −1.00	−27.00, 4.00
Week52	度数	15	70
	平均値	−11.27	−10.60
	標準偏差	5.78	6.50
	標準誤差	1.49	0.78
	中央値	−10.00	−9.50
	25%点, 75%点	−14.00, −8.00	−14.00, −6.00
	最小値, 最大値	−23.00, −2.00	−26.00, 6.00
Endpoint	度数	44	153
	平均値	−7.41	−8.12
	標準偏差	6.21	7.30
	標準誤差	0.94	0.59
	中央値	−8.00	−8.00
	25%点, 75%点	−11.00, −2.50	−13.00, −4.00
	最小値, 最大値	−23.00, 7.00	−26.00, 12.00

Source: CSR 表 11.4-11
最終評価時点（Endpoint）は LOCF、その他は OC の解析結果を示す

PANSS Marder 陰性症状因子

PANSS Marder 陰性症状因子について、P06124 試験ベースラインからの各評価時点の変化量を表 2.7.6.41-17に示した。

PANSS Marder 陰性症状因子の P06124 試験のベースラインは、プラセボ/アセナピン群、アセナピン 5/10 mg BID 群でそれぞれ、21.98 ± 0.98、22.41 ± 0.52 を示した。P06124 試験のベースラインからの最終評価時点での変化量の平均値及び標準誤差は、プラセボ/アセナピン群、アセナピン 5/10 mg BID 群でそれぞれ、-3.70 ± 0.86、-4.74 ± 0.48 を示した。

表 2.7.6.41-17 PANSS Marder陰性症状因子のP06124試験ベースラインからの各評価時点の変化量（FAS 集団）

変化量		プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=153)
P06125試験のBaseline	度数	44	153
	平均値	−4.25	−4.84
	標準偏差	5.19	4.68
	標準誤差	0.78	0.38
	中央値	−3.00	−4.00
	25%点, 75%点	−6.50, −1.00	−7.00, −2.00
	最小値, 最大値	−19.00, 4.00	−20.00, 9.00
Week1	度数	44	152
	平均値	−3.82	−4.67
	標準偏差	5.26	5.13
	標準誤差	0.79	0.42
	中央値	−3.00	−4.00
	25%点, 75%点	−5.50, −0.50	−7.00, −1.00
	最小値, 最大値	−21.00, 5.00	−22.00, 12.00
Week2	度数	41	143
	平均値	−4.05	−4.98
	標準偏差	5.47	4.95
	標準誤差	0.85	0.41
	中央値	−3.00	−4.00
	25%点, 75%点	−5.00, −1.00	−8.00, −2.00
	最小値, 最大値	−20.00, 7.00	−21.00, 8.00
Week3	度数	36	142
	平均値	−4.53	−5.06
	標準偏差	5.28	4.83
	標準誤差	0.88	0.41
	中央値	−4.00	−4.00
	25%点, 75%点	−8.50, −0.50	−8.00, −2.00
	最小値, 最大値	−17.00, 6.00	−21.00, 6.00
Week4	度数	31	138
	平均値	−5.29	−5.38
	標準偏差	5.50	4.90
	標準誤差	0.99	0.42
	中央値	−4.00	−5.00
	25%点, 75%点	−10.00, −1.00	−8.00, −2.00
	最小値, 最大値	−20.00, 5.00	−22.00, 6.00
Week6	度数	29	134
	平均値	−6.03	−5.45
	標準偏差	5.26	4.83
	標準誤差	0.98	0.42
	中央値	−4.00	−5.00
	25%点, 75%点	−9.00, −3.00	−8.00, −2.00
	最小値, 最大値	−22.00, 1.00	−23.00, 5.00
Week7	度数	28	135
	平均値	−6.11	−5.38
	標準偏差	5.73	5.21
	標準誤差	1.08	0.45
	中央値	−5.00	−5.00
	25%点, 75%点	−8.00, −2.50	−8.00, −2.00
	最小値, 最大値	−20.00, 2.00	−23.00, 7.00
Week8	度数	28	131
	平均値	−6.14	−5.41
	標準偏差	5.73	5.09
	標準誤差	1.08	0.44
	中央値	−4.00	−5.00
	25%点, 75%点	−9.00, −2.50	−8.00, −2.00
	最小値, 最大値	−20.00, 3.00	−23.00, 6.00

表 2.7.6.41-17 PANSS Marder 陰性症状因子の P06124 試験ベースラインからの各評価時点の変化量（FAS 集団）（続き）

変化量		プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=153)
Week12	度数	26	118
	平均値	−5.50	−5.80
	標準偏差	5.49	5.16
	標準誤差	1.08	0.48
	中央値	−4.50	−5.00
	25%点, 75%点	−9.00, −1.00	−9.00, −2.00
	最小値, 最大値	−18.00, 2.00	−23.00, 4.00
Week16	度数	23	112
	平均値	−4.78	−5.32
	標準偏差	4.92	5.12
	標準誤差	1.03	0.48
	中央値	−4.00	−4.00
	25%点, 75%点	−9.00, −1.00	−8.50, −2.00
	最小値, 最大値	−14.00, 5.00	−22.00, 3.00
Week24	度数	21	94
	平均値	−5.76	−5.55
	標準偏差	4.75	5.44
	標準誤差	1.04	0.56
	中央値	−5.00	−4.00
	25%点, 75%点	−9.00, −1.00	−9.00, −2.00
	最小値, 最大値	−14.00, 1.00	−21.00, 6.00
Week32	度数	20	82
	平均値	−5.90	−5.77
	標準偏差	4.92	5.59
	標準誤差	1.10	0.62
	中央値	−5.50	−5.00
	25%点, 75%点	−9.50, −1.50	−9.00, −2.00
	最小値, 最大値	−13.00, 2.00	−23.00, 10.00
Week40	度数	18	76
	平均値	−5.39	−5.91
	標準偏差	5.30	5.41
	標準誤差	1.25	0.62
	中央値	−4.00	−5.00
	25%点, 75%点	−11.00, −1.00	−9.00, −2.50
	最小値, 最大値	−13.00, 4.00	−24.00, 10.00
Week52	度数	15	70
	平均値	−5.93	−5.70
	標準偏差	5.80	5.59
	標準誤差	1.50	0.67
	中央値	−6.00	−5.00
	25%点, 75%点	−11.00, −1.00	−9.00, −2.00
	最小値, 最大値	−14.00, 4.00	−21.00, 11.00
Endpoint	度数	44	153
	平均値	−3.70	−4.74
	標準偏差	5.70	5.98
	標準誤差	0.86	0.48
	中央値	−3.50	−4.00
	25%点, 75%点	−7.00, 0.00	−8.00, −1.00
	最小値, 最大値	−18.00, 9.00	−23.00, 12.00

Source: CSR 表 11.4-13
最終評価時点（Endpoint）は LOCF、その他は OC の解析結果を示す

PANSS Marder 思考解体因子

PANSS Marder 思考解体因子について、P06124 試験ベースラインからの各評価時点の変化量を表 2.7.6.41-18に示した。

PANSS Marder 思考解体因子の P06124 試験のベースラインは、プラセボ/アセナピン群、アセナピン 5/10 mg BID 群でそれぞれ、21.11 ± 0.64、21.13 ± 0.44 を示した。P06124 試験のベースラインからの最終評価時点での変化量の平均値及び標準誤差は、プラセボ/アセナピン群、アセナピン 5/10 mg BID 群でそれぞれ、-3.57 ± 0.72、-4.66 ± 0.43 を示した。

表 2.7.6.41-18 PANSS Marder思考解体因子のP06124試験ベースラインからの各評価時点の変化量（FAS 集団）

変化量		プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=153)
P06125試験のBaseline	度数	44	153
	平均値	−3.66	−4.78
	標準偏差	3.71	4.16
	標準誤差	0.56	0.34
	中央値	−4.00	−4.00
	25%点, 75%点	−5.50, −1.00	−7.00, −2.00
	最小値, 最大値	−12.00, 7.00	−20.00, 8.00
Week1	度数	44	152
	平均値	−3.48	−4.78
	標準偏差	4.69	4.59
	標準誤差	0.71	0.37
	中央値	−4.00	−4.00
	25%点, 75%点	−6.00, −1.00	−7.00, −2.00
	最小値, 最大値	−13.00, 12.00	−23.00, 9.00
Week2	度数	41	143
	平均値	−3.24	−5.10
	標準偏差	4.66	4.41
	標準誤差	0.73	0.37
	中央値	−3.00	−4.00
	25%点, 75%点	−6.00, 0.00	−7.00, −2.00
	最小値, 最大値	−12.00, 12.00	−18.00, 5.00
Week3	度数	36	142
	平均値	−4.22	−5.03
	標準偏差	4.63	4.56
	標準誤差	0.77	0.38
	中央値	−4.00	−4.00
	25%点, 75%点	−7.00, −1.00	−7.00, −2.00
	最小値, 最大値	−14.00, 12.00	−20.00, 6.00
Week4	度数	31	138
	平均値	−4.74	−5.25
	標準偏差	4.83	4.46
	標準誤差	0.87	0.38
	中央値	−4.00	−4.00
	25%点, 75%点	−9.00, −2.00	−8.00, −2.00
	最小値, 最大値	−13.00, 12.00	−20.00, 4.00
Week6	度数	29	134
	平均値	−5.45	−5.06
	標準偏差	4.07	4.40
	標準誤差	0.76	0.38
	中央値	−4.00	−4.50
	25%点, 75%点	−9.00, −4.00	−7.00, −2.00
	最小値, 最大値	−14.00, 5.00	−20.00, 3.00
Week7	度数	28	135
	平均値	−5.64	−5.31
	標準偏差	3.89	4.46
	標準誤差	0.74	0.38
	中央値	−5.00	−4.00
	25%点, 75%点	−9.00, −2.00	−8.00, −2.00
	最小値, 最大値	−14.00, 1.00	−22.00, 5.00
Week8	度数	28	131
	平均値	−5.39	−5.44
	標準偏差	3.36	4.68
	標準誤差	0.63	0.41
	中央値	−5.00	−5.00
	25%点, 75%点	−8.00, −2.50	−8.00, −2.00
	最小値, 最大値	−12.00, 0.00	−22.00, 6.00

表 2.7.6.41-18 PANSS Marder思考解体因子のP06124試験ベースラインからの各評価時点の変化量（FAS 集団）（続き）

変化量		プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=153)
Week12	度数	26	118
	平均値	−4.62	−5.79
	標準偏差	3.87	4.84
	標準誤差	0.76	0.45
	中央値	−4.00	−5.00
	25%点, 75%点	−7.00, −1.00	−8.00, −2.00
	最小値, 最大値	−12.00, 2.00	−22.00, 2.00
Week16	度数	23	112
	平均値	−4.74	−5.59
	標準偏差	3.57	4.98
	標準誤差	0.74	0.47
	中央値	−4.00	−4.00
	25%点, 75%点	−7.00, −2.00	−8.00, −2.00
	最小値, 最大値	−11.00, 2.00	−24.00, 2.00
Week24	度数	21	94
	平均値	−5.81	−5.79
	標準偏差	3.39	5.04
	標準誤差	0.74	0.52
	中央値	−6.00	−5.00
	25%点, 75%点	−7.00, −4.00	−8.00, −3.00
	最小値, 最大値	−12.00, 2.00	−22.00, 5.00
Week32	度数	20	82
	平均値	−6.15	−5.66
	標準偏差	3.23	5.29
	標準誤差	0.72	0.58
	中央値	−7.00	−5.00
	25%点, 75%点	−8.00, −4.00	−8.00, −3.00
	最小値, 最大値	−12.00, 0.00	−23.00, 5.00
Week40	度数	18	76
	平均値	−5.61	−6.08
	標準偏差	3.87	5.31
	標準誤差	0.91	0.61
	中央値	−6.00	−5.00
	25%点, 75%点	−9.00, −2.00	−8.00, −3.00
	最小値, 最大値	−12.00, 0.00	−22.00, 5.00
Week52	度数	15	70
	平均値	−6.27	−5.93
	標準偏差	3.51	4.94
	標準誤差	0.91	0.59
	中央値	−6.00	−5.00
	25%点, 75%点	−9.00, −4.00	−8.00, −3.00
	最小値, 最大値	−12.00, 0.00	−20.00, 7.00
Endpoint	度数	44	153
	平均値	−3.57	−4.66
	標準偏差	4.76	5.27
	標準誤差	0.72	0.43
	中央値	−4.00	−5.00
	25%点, 75%点	−7.00, −1.00	−8.00, −2.00
	最小値, 最大値	−12.00, 11.00	−20.00, 10.00

Source: CSR 表 11.4-15
最終評価時点（Endpoint）は LOCF、その他は OC の解析結果を示す

PANSS Marder 敵意／興奮因子

PANSS Marder 敵意／興奮因子について、P06124 試験ベースラインからの各評価時点の変化量を表 2.7.6.41-19に示した。

PANSS Marder 敵意／興奮因子の P06124 試験のベースラインは、プラセボ/アセナピン群、アセナピン 5/10 mg BID 群でそれぞれ、9.82 ± 0.52、9.80 ± 0.28 を示した。P06124 試験のベースラインからの最終評価時点での変化量の平均値及び標準誤差は、プラセボ/アセナピン群、アセナピン 5/10 mg BID 群でそれぞれ、-1.11 ± 0.60、-1.90 ± 0.33 を示した。

表 2.7.6.41-19 PANSS Marder敵意／興奮因子のP06124試験ベースラインからの各評価時点の変化量（FAS 集団）

変化量		プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=153)
P06125試験のBaseline	度数	44	153
	平均値	−2.02	−2.64
	標準偏差	3.16	3.02
	標準誤差	0.48	0.24
	中央値	−2.00	−2.00
	25%点, 75%点	−3.00, 0.00	−4.00, −1.00
	最小値, 最大値	−15.00, 5.00	−12.00, 7.00
Week1	度数	44	152
	平均値	−1.66	−2.58
	標準偏差	3.26	3.24
	標準誤差	0.49	0.26
	中央値	−1.00	−2.00
	25%点, 75%点	−3.00, 0.00	−4.50, −1.00
	最小値, 最大値	−15.00, 5.00	−13.00, 8.00
Week2	度数	41	143
	平均値	−1.15	−2.55
	標準偏差	3.61	3.35
	標準誤差	0.56	0.28
	中央値	−1.00	−2.00
	25%点, 75%点	−2.00, 0.00	−5.00, 0.00
	最小値, 最大値	−15.00, 6.00	−13.00, 6.00
Week3	度数	36	142
	平均値	−1.67	−2.68
	標準偏差	3.59	3.28
	標準誤差	0.60	0.28
	中央値	−1.50	−3.00
	25%点, 75%点	−3.00, 0.00	−4.00, −1.00
	最小値, 最大値	−15.00, 7.00	−13.00, 7.00
Week4	度数	31	138
	平均値	−1.77	−2.63
	標準偏差	4.04	3.46
	標準誤差	0.73	0.29
	中央値	−2.00	−3.00
	25%点, 75%点	−3.00, 0.00	−5.00, 0.00
	最小値, 最大値	−15.00, 6.00	−13.00, 8.00
Week6	度数	29	134
	平均値	−2.28	−2.68
	標準偏差	3.25	3.36
	標準誤差	0.60	0.29
	中央値	−2.00	−2.00
	25%点, 75%点	−3.00, −1.00	−5.00, 0.00
	最小値, 最大値	−14.00, 4.00	−13.00, 6.00
Week7	度数	28	135
	平均値	−2.00	−2.67
	標準偏差	3.97	3.49
	標準誤差	0.75	0.30
	中央値	−2.00	−3.00
	25%点, 75%点	−3.00, 0.00	−5.00, 0.00
	最小値, 最大値	−14.00, 11.00	−13.00, 6.00
Week8	度数	28	131
	平均値	−2.43	−2.58
	標準偏差	3.34	3.83
	標準誤差	0.63	0.33
	中央値	−2.00	−2.00
	25%点, 75%点	−3.00, 0.00	−5.00, 0.00
	最小値, 最大値	−14.00, 2.00	−13.00, 10.00

表 2.7.6.41-19 PANSS Marder 敵意／興奮因子の P06124 試験ベースラインからの各評価時点の変化量（FAS 集団）（続き）

変化量		プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=153)
Week12	度数	26	118
	平均値	−2.00	−3.11
	標準偏差	3.53	3.33
	標準誤差	0.69	0.31
	中央値	−1.00	−3.00
	25%点, 75%点	−3.00, 0.00	−5.00, −1.00
	最小値, 最大値	−14.00, 4.00	−13.00, 4.00
Week16	度数	23	112
	平均値	−2.30	−3.07
	標準偏差	3.55	3.27
	標準誤差	0.74	0.31
	中央値	−2.00	−3.00
	25%点, 75%点	−3.00, −1.00	−5.00, −1.00
	最小値, 最大値	−14.00, 4.00	−13.00, 4.00
Week24	度数	21	94
	平均値	−2.76	−3.15
	標準偏差	3.91	3.16
	標準誤差	0.85	0.33
	中央値	−2.00	−3.00
	25%点, 75%点	−4.00, −1.00	−5.00, −1.00
	最小値, 最大値	−14.00, 3.00	−13.00, 3.00
Week32	度数	20	82
	平均値	−3.45	−3.00
	標準偏差	3.55	3.55
	標準誤差	0.79	0.39
	中央値	−2.50	−3.00
	25%点, 75%点	−5.00, −1.50	−5.00, −1.00
	最小値, 最大値	−14.00, 2.00	−13.00, 6.00
Week40	度数	18	76
	平均値	−3.11	−3.37
	標準偏差	3.39	3.21
	標準誤差	0.80	0.37
	中央値	−2.00	−3.00
	25%点, 75%点	−4.00, −1.00	−5.00, −1.00
	最小値, 最大値	−14.00, 2.00	−13.00, 2.00
Week52	度数	15	70
	平均値	−3.47	−3.10
	標準偏差	3.89	3.25
	標準誤差	1.00	0.39
	中央値	−2.00	−3.00
	25%点, 75%点	−5.00, −1.00	−5.00, −1.00
	最小値, 最大値	−14.00, 1.00	−12.00, 5.00
Endpoint	度数	44	153
	平均値	−1.11	−1.90
	標準偏差	3.98	4.13
	標準誤差	0.60	0.33
	中央値	−1.00	−2.00
	25%点, 75%点	−2.50, 1.00	−5.00, 0.00
	最小値, 最大値	−14.00, 11.00	−13.00, 10.00

Source: CSR 表 11.4-17
最終評価時点（Endpoint）は LOCF、その他は OC の解析結果を示す

PANSS Marder 不安／抑うつ因子

PANSS Marder 不安／抑うつ因子について、P06124 試験ベースラインからの各評価時点の変化量を表 2.7.6.41-20に示した。

PANSS Marder 不安／抑うつ因子の P06124 試験のベースラインは、プラセボ/アセナピン群、アセナピン 5/10 mg BID 群でそれぞれ、11.36 ± 0.60、10.53 ± 0.27 を示した。P06124 試験のベースラインからの最終評価時点での変化量の平均値及び標準誤差は、プラセボ/アセナピン群、アセナピン 5/10 mg BID 群でそれぞれ、-2.50 ± 0.56、-2.20 ± -0.28 を示した。

表 2.7.6.41-20 PANSS Marder不安／抑うつ因子のP06124試験ベースラインからの各評価時点の変化量（FAS 集団）

変化量		プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=153)
P06125試験のBaseline	度数	44	153
	平均値	−2.68	−2.74
	標準偏差	2.93	2.78
	標準誤差	0.44	0.22
	中央値	−2.00	−2.00
	25%点, 75%点	−4.00, 0.00	−5.00, 0.00
	最小値, 最大値	−9.00, 2.00	−15.00, 2.00
Week1	度数	44	152
	平均値	−2.86	−2.61
	標準偏差	3.04	2.92
	標準誤差	0.46	0.24
	中央値	−2.00	−2.00
	25%点, 75%点	−5.00, 0.00	−4.50, 0.00
	最小値, 最大値	−11.00, 2.00	−15.00, 3.00
Week2	度数	41	143
	平均値	−2.49	−2.73
	標準偏差	3.89	3.07
	標準誤差	0.61	0.26
	中央値	−2.00	−2.00
	25%点, 75%点	−5.00, 0.00	−5.00, 0.00
	最小値, 最大値	−14.00, 6.00	−15.00, 4.00
Week3	度数	36	142
	平均値	−2.69	−2.61
	標準偏差	3.63	3.00
	標準誤差	0.61	0.25
	中央値	−1.00	−2.00
	25%点, 75%点	−6.00, 0.00	−5.00, 0.00
	最小値, 最大値	−10.00, 3.00	−15.00, 5.00
Week4	度数	31	138
	平均値	−3.52	−2.65
	標準偏差	3.66	3.01
	標準誤差	0.66	0.26
	中央値	−3.00	−2.00
	25%点, 75%点	−6.00, 0.00	−5.00, −1.00
	最小値, 最大値	−12.00, 2.00	−14.00, 7.00
Week6	度数	29	134
	平均値	−3.72	−2.73
	標準偏差	3.62	3.05
	標準誤差	0.67	0.26
	中央値	−3.00	−3.00
	25%点, 75%点	−6.00, −2.00	−5.00, 0.00
	最小値, 最大値	−15.00, 1.00	−15.00, 4.00
Week7	度数	28	135
	平均値	−3.64	−2.61
	標準偏差	4.16	3.26
	標準誤差	0.79	0.28
	中央値	−3.00	−2.00
	25%点, 75%点	−5.50, −1.00	−4.00, −1.00
	最小値, 最大値	−13.00, 5.00	−15.00, 6.00
Week8	度数	28	131
	平均値	−3.64	−2.90
	標準偏差	4.35	3.26
	標準誤差	0.82	0.28
	中央値	−3.00	−3.00
	25%点, 75%点	−6.00, 0.00	−5.00, −1.00
	最小値, 最大値	−14.00, 4.00	−15.00, 4.00

表 2.7.6.41-20 PANSS Marder 不安／抑うつ因子の P06124 試験ベースラインからの各評価時点の変化量（FAS 集団）（続き）

変化量		プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=153)
Week12	度数	26	118
	平均値	−3.19	−3.03
	標準偏差	3.98	3.29
	標準誤差	0.78	0.30
	中央値	−2.50	−3.00
	25%点, 75%点	−6.00, 0.00	−5.00, −1.00
	最小値, 最大値	−11.00, 3.00	−15.00, 4.00
Week16	度数	23	112
	平均値	−3.13	−2.72
	標準偏差	3.38	3.28
	標準誤差	0.70	0.31
	中央値	−3.00	−2.00
	25%点, 75%点	−5.00, −1.00	−4.50, −0.50
	最小値, 最大値	−12.00, 3.00	−15.00, 6.00
Week24	度数	21	94
	平均値	−3.29	−2.89
	標準偏差	3.10	3.27
	標準誤差	0.68	0.34
	中央値	−3.00	−2.50
	25%点, 75%点	−5.00, −1.00	−5.00, 0.00
	最小値, 最大値	−11.00, 2.00	−13.00, 3.00
Week32	度数	20	82
	平均値	−4.00	−2.62
	標準偏差	2.97	3.63
	標準誤差	0.66	0.40
	中央値	−4.00	−2.00
	25%点, 75%点	−6.00, −2.50	−4.00, 0.00
	最小値, 最大値	−10.00, 2.00	−15.00, 8.00
Week40	度数	18	76
	平均値	−2.94	−3.03
	標準偏差	3.57	3.82
	標準誤差	0.84	0.44
	中央値	−3.50	−2.50
	25%点, 75%点	−5.00, 0.00	−5.00, −0.50
	最小値, 最大値	−11.00, 2.00	−15.00, 8.00
Week52	度数	15	70
	平均値	−3.93	−3.00
	標準偏差	3.22	3.66
	標準誤差	0.83	0.44
	中央値	−4.00	−2.50
	25%点, 75%点	−6.00, −1.00	−5.00, −1.00
	最小値, 最大値	−11.00, 0.00	−15.00, 8.00
Endpoint	度数	44	153
	平均値	−2.50	−2.20
	標準偏差	3.71	3.47
	標準誤差	0.56	0.28
	中央値	−2.00	−2.00
	25%点, 75%点	−5.50, 0.00	−4.00, 0.00
	最小値, 最大値	−11.00, 6.00	−15.00, 8.00

Source: CSR 表 11.4-19

最終評価時点（Endpoint）は LOCF、その他は OC の解析結果を示す

PANSS レスポンダー率

PANSS 合計スコアが P06124 試験のベースラインから 30%以上減少した被験者を PANSS レスポンダーとし、各評価時点での投与群ごとのレスポンダーの割合（レスポンダー率）を算出した。FAS 集団での各評価時点のレスポンダー率を表 2.7.6.41-21に示した。

最終評価時点での PANSS レスポンダー率は、プラセボ/アセナピン群 50.0%（22 名/44 名）、アセナピン 5/10 mg BID 群では 60.1%（92 名/153 名）だった。

表 2.7.6.41-21 各評価時点の PANSS レスポンダー率（FAS 集団）

		プラセボ/アセナピン	アセナピン 5/10 mg BID
P06125試験のBaseline	Responder	25 (56.8%)	101 (66.0%)
	[95%信頼区間]	[41.0%, 71.7%]	[57.9%, 73.5%]
	Non-Responder	19 (43.2%)	52 (34.0%)
	計	44 (100.0%)	153 (100.0%)
Week1	Responder	25 (56.8%)	94 (61.8%)
	[95%信頼区間]	[41.0%, 71.7%]	[53.6%, 69.6%]
	Non-Responder	19 (43.2%)	58 (38.2%)
	計	44 (100.0%)	152 (100.0%)
Week2	Responder	20 (48.8%)	89 (62.2%)
	[95%信頼区間]	[32.9%, 64.9%]	[53.8%, 70.2%]
	Non-Responder	21 (51.2%)	54 (37.8%)
	計	41 (100.0%)	143 (100.0%)
Week3	Responder	19 (52.8%)	88 (62.0%)
	[95%信頼区間]	[35.5%, 69.6%]	[53.5%, 70.0%]
	Non-Responder	17 (47.2%)	54 (38.0%)
	計	36 (100.0%)	142 (100.0%)
Week4	Responder	18 (58.1%)	89 (64.5%)
	[95%信頼区間]	[39.1%, 75.5%]	[55.9%, 72.4%]
	Non-Responder	13 (41.9%)	49 (35.5%)
	計	31 (100.0%)	138 (100.0%)
Week6	Responder	21 (72.4%)	88 (65.7%)
	[95%信頼区間]	[52.8%, 87.3%]	[57.0%, 73.7%]
	Non-Responder	8 (27.6%)	46 (34.3%)
	計	29 (100.0%)	134 (100.0%)
Week7	Responder	19 (67.9%)	89 (65.9%)
	[95%信頼区間]	[47.6%, 84.1%]	[57.3%, 73.9%]
	Non-Responder	9 (32.1%)	46 (34.1%)
	計	28 (100.0%)	135 (100.0%)
Week8	Responder	20 (71.4%)	81 (61.8%)
	[95%信頼区間]	[51.3%, 86.8%]	[52.9%, 70.2%]
	Non-Responder	8 (28.6%)	50 (38.2%)
	計	28 (100.0%)	131 (100.0%)
Week12	Responder	16 (61.5%)	84 (71.2%)
	[95%信頼区間]	[40.6%, 79.8%]	[62.1%, 79.2%]
	Non-Responder	10 (38.5%)	34 (28.8%)
	計	26 (100.0%)	118 (100.0%)
Week16	Responder	16 (69.6%)	73 (65.2%)
	[95%信頼区間]	[47.1%, 86.8%]	[55.6%, 73.9%]
	Non-Responder	7 (30.4%)	39 (34.8%)
	計	23 (100.0%)	112 (100.0%)
Week24	Responder	12 (57.1%)	65 (69.1%)
	[95%信頼区間]	[34.0%, 78.2%]	[58.8%, 78.3%]
	Non-Responder	9 (42.9%)	29 (30.9%)
	計	21 (100.0%)	94 (100.0%)
Week32	Responder	16 (80.0%)	53 (64.6%)
	[95%信頼区間]	[56.3%, 94.3%]	[53.3%, 74.9%]
	Non-Responder	4 (20.0%)	29 (35.4%)
	計	20 (100.0%)	82 (100.0%)
Week40	Responder	11 (61.1%)	57 (75.0%)
	[95%信頼区間]	[35.7%, 82.7%]	[63.7%, 84.2%]
	Non-Responder	7 (38.9%)	19 (25.0%)
	計	18 (100.0%)	76 (100.0%)
Week52	Responder	12 (80.0%)	51 (72.9%)
	[95%信頼区間]	[51.9%, 95.7%]	[60.9%, 82.8%]
	Non-Responder	3 (20.0%)	19 (27.1%)
	計	15 (100.0%)	70 (100.0%)
Endpoint	Responder	22 (50.0%)	92 (60.1%)
	[95%信頼区間]	[34.6%, 65.4%]	[51.9%, 67.9%]
	Non-Responder	22 (50.0%)	61 (39.9%)
	計	44 (100.0%)	153 (100.0%)

Source: CSR 表 11.4-21

PANSS レスポンダー: PANSS 合計スコアがベースラインから 30%以上減少した被験者

該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数/評価対象被験者数 × 100

最終評価時点（Endpoint）は LOCF、その他は OC の解析結果を示す

Clinical Global Impressions - Severity of Illness

CGI-S について、P06124 試験ベースラインからの各評価時点の変化量を表 2.7.6.41-22に示した。

P06124 試験のベースラインは、プラセボ/アセナピン群で 4.77 ± 0.12、アセナピン 5/10 mg BID 群では 4.63 ± 0.05 だった。P06124 試験のベースラインからの最終評価時点での変化量（平均値 ± 標準誤差）はプラセボ/アセナピン群で-1.14 ± 0.19、アセナピン 5/10 mg BID 群で-1.08 ± 0.10 を示した。

表 2.7.6.41-22 CGI-S の P06124 試験ベースラインからの各評価時点の変化量（FAS 集団）

変化量		プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=153)
P06125試験のBaseline	度数	44	153
	平均値	−1.30	−1.29
	標準偏差	1.00	0.90
	標準誤差	0.15	0.07
	中央値	−1.00	−1.00
	25%点, 75%点	−2.00, 0.00	−2.00, −1.00
	最小値, 最大値	−3.00, 0.00	−4.00, 1.00
Week1	度数	44	153
	平均値	−1.23	−1.24
	標準偏差	1.03	0.94
	標準誤差	0.16	0.08
	中央値	−1.00	−1.00
	25%点, 75%点	−2.00, 0.00	−2.00, −1.00
	最小値, 最大値	−3.00, 1.00	−4.00, 1.00
Week2	度数	41	143
	平均値	−1.15	−1.29
	標準偏差	1.20	0.91
	標準誤差	0.19	0.08
	中央値	−1.00	−1.00
	25%点, 75%点	−2.00, 0.00	−2.00, −1.00
	最小値, 最大値	−3.00, 1.00	−4.00, 1.00
Week3	度数	36	142
	平均値	−1.25	−1.24
	標準偏差	1.11	0.94
	標準誤差	0.18	0.08
	中央値	−1.00	−1.00
	25%点, 75%点	−2.00, 0.00	−2.00, −1.00
	最小値, 最大値	−3.00, 0.00	−4.00, 1.00
Week4	度数	31	138
	平均値	−1.35	−1.32
	標準偏差	1.11	0.90
	標準誤差	0.20	0.08
	中央値	−1.00	−1.00
	25%点, 75%点	−2.00, 0.00	−2.00, −1.00
	最小値, 最大値	−3.00, 0.00	−4.00, 1.00
Week6	度数	29	134
	平均値	−1.45	−1.31
	標準偏差	1.02	0.91
	標準誤差	0.19	0.08
	中央値	−1.00	−1.00
	25%点, 75%点	−2.00, −1.00	−2.00, −1.00
	最小値, 最大値	−3.00, 0.00	−4.00, 1.00
Week7	度数	28	135
	平均値	−1.36	−1.31
	標準偏差	1.03	0.97
	標準誤差	0.19	0.08
	中央値	−1.00	−1.00
	25%点, 75%点	−2.00, −1.00	−2.00, −1.00
	最小値, 最大値	−3.00, 0.00	−4.00, 1.00
Week8	度数	28	132
	平均値	−1.43	−1.37
	標準偏差	1.07	1.01
	標準誤差	0.20	0.09
	中央値	−1.00	−1.00
	25%点, 75%点	−2.00, −1.00	−2.00, −1.00
	最小値, 最大値	−3.00, 0.00	−4.00, 2.00

表 2.7.6.41-22 CGI-S の P06124 試験ベースラインからの各評価時点の変化量（FAS 集団）（続き）

変化量		プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=153)
Week12	度数	26	119
	平均値	−1.19	−1.46
	標準偏差	1.23	0.95
	標準誤差	0.24	0.09
	中央値	−1.00	−1.00
	25%点, 75%点	−2.00, 0.00	−2.00, −1.00
	最小値, 最大値	−3.00, 1.00	−4.00, 0.00
Week16	度数	23	112
	平均値	−1.26	−1.43
	標準偏差	1.21	1.02
	標準誤差	0.25	0.10
	中央値	−1.00	−1.00
	25%点, 75%点	−2.00, 0.00	−2.00, −1.00
	最小値, 最大値	−3.00, 1.00	−5.00, 0.00
Week24	度数	21	94
	平均値	−1.62	−1.47
	標準偏差	1.07	1.05
	標準誤差	0.23	0.11
	中央値	−2.00	−1.00
	25%点, 75%点	−2.00, −1.00	−2.00, −1.00
	最小値, 最大値	−3.00, 0.00	−5.00, 2.00
Week32	度数	20	83
	平均値	−1.65	−1.43
	標準偏差	1.04	1.08
	標準誤差	0.23	0.12
	中央値	−2.00	−1.00
	25%点, 75%点	−2.50, −1.00	−2.00, −1.00
	最小値, 最大値	−3.00, 0.00	−4.00, 1.00
Week40	度数	18	77
	平均値	−1.61	−1.58
	標準偏差	1.14	1.12
	標準誤差	0.27	0.13
	中央値	−2.00	−1.00
	25%点, 75%点	−3.00, −1.00	−2.00, −1.00
	最小値, 最大値	−3.00, 0.00	−4.00, 0.00
Week52	度数	15	70
	平均値	−1.87	−1.49
	標準偏差	1.13	1.03
	標準誤差	0.29	0.12
	中央値	−2.00	−1.00
	25%点, 75%点	−3.00, −1.00	−2.00, −1.00
	最小値, 最大値	−3.00, 0.00	−4.00, 0.00
Endpoint	度数	44	153
	平均値	−1.14	−1.08
	標準偏差	1.29	1.20
	標準誤差	0.19	0.10
	中央値	−1.00	−1.00
	25%点, 75%点	−2.00, 0.00	−2.00, 0.00
	最小値, 最大値	−3.00, 1.00	−4.00, 2.00

Source: CSR 表 11.4-22
最終評価時点（Endpoint）は LOCF、その他は OC の解析結果を示す

Clinical Global Impressions - Global Improvement

各評価時点の CGI-I レスポンダー率を表 2.7.6.41-23に、それぞれ示した。CGI-I レスポンダーは、スコアが「1：著明改善」、「2：中等度改善」又は「3：軽度改善」に該当した被験者とした。

P06125 試験のベースライン時は、プラセボ/アセナピン群の全被験者（44 名）及びアセナピン 5/10 mg BID 群の 152 名/153 名（99.3%）が CGI-I レスポンダーだった。

最終評価時点でのレスポンダー率は、プラセボ/アセナピン群 52.3%（23 名／44 名）、アセナピン 5/10 mg BID 群では 48.4%（74 名／153 名）だった。

表 2.7.6.41-23 各評価時点の CGI-I レスポンダー率（FAS 集団）

		プラセボ/ アセナピン	アセナピン 5/10 mg BID
P06125試験のBaseline	レスポンダー	44 (100.0%)	152 (99.3%)
	[95%信頼区間]	[92.0%, 100.0%]	[96.4%, 100.0%]
	非レスポンダー	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	計	44 (100.0%)	153 (100.0%)
Week1	レスポンダー	20 (45.5%)	74 (48.4%)
	[95%信頼区間]	[30.4%, 61.2%]	[40.2%, 56.6%]
	非レスポンダー	24 (54.5%)	79 (51.6%)
	計	44 (100.0%)	153 (100.0%)
Week2	レスポンダー	13 (31.7%)	72 (50.3%)
	[95%信頼区間]	[18.1%, 48.1%]	[41.9%, 58.8%]
	非レスポンダー	28 (68.3%)	71 (49.7%)
	計	41 (100.0%)	143 (100.0%)
Week3	レスポンダー	18 (50.0%)	66 (46.5%)
	[95%信頼区間]	[32.9%, 67.1%]	[38.1%, 55.0%]
	非レスポンダー	18 (50.0%)	76 (53.5%)
	計	36 (100.0%)	142 (100.0%)
Week4	レスポンダー	20 (64.5%)	70 (50.7%)
	[95%信頼区間]	[45.4%, 80.8%]	[42.1%, 59.3%]
	非レスポンダー	11 (35.5%)	68 (49.3%)
	計	31 (100.0%)	138 (100.0%)
Week6	レスポンダー	20 (69.0%)	73 (54.5%)
	[95%信頼区間]	[49.2%, 84.7%]	[45.7%, 63.1%]
	非レスポンダー	9 (31.0%)	61 (45.5%)
	計	29 (100.0%)	134 (100.0%)
Week7	レスポンダー	20 (71.4%)	77 (57.0%)
	[95%信頼区間]	[51.3%, 86.8%]	[48.2%, 65.5%]
	非レスポンダー	8 (28.6%)	58 (43.0%)
	計	28 (100.0%)	135 (100.0%)
Week8	レスポンダー	21 (75.0%)	77 (58.3%)
	[95%信頼区間]	[55.1%, 89.3%]	[49.4%, 66.8%]
	非レスポンダー	7 (25.0%)	55 (41.7%)
	計	28 (100.0%)	132 (100.0%)
Week12	レスポンダー	18 (69.2%)	72 (60.5%)
	[95%信頼区間]	[48.2%, 85.7%]	[51.1%, 69.3%]
	非レスポンダー	8 (30.8%)	47 (39.5%)
	計	26 (100.0%)	119 (100.0%)
Week16	レスポンダー	17 (73.9%)	64 (57.1%)
	[95%信頼区間]	[51.6%, 89.8%]	[47.4%, 66.5%]
	非レスポンダー	6 (26.1%)	48 (42.9%)
	計	23 (100.0%)	112 (100.0%)
Week24	レスポンダー	17 (81.0%)	56 (59.6%)
	[95%信頼区間]	[58.1%, 94.6%]	[49.0%, 69.6%]
	非レスポンダー	4 (19.0%)	38 (40.4%)
	計	21 (100.0%)	94 (100.0%)
Week32	レスポンダー	15 (75.0%)	45 (54.2%)
	[95%信頼区間]	[50.9%, 91.3%]	[42.9%, 65.2%]
	非レスポンダー	5 (25.0%)	38 (45.8%)
	計	20 (100.0%)	83 (100.0%)
Week40	レスポンダー	11 (64.7%)	48 (63.2%)
	[95%信頼区間]	[38.3%, 85.8%]	[51.3%, 73.9%]
	非レスポンダー	6 (35.3%)	28 (36.8%)
	計	17 (100.0%)	76 (100.0%)
Week52	レスポンダー	11 (73.3%)	47 (67.1%)
	[95%信頼区間]	[44.9%, 92.2%]	[54.9%, 77.9%]
	非レスポンダー	4 (26.7%)	23 (32.9%)
	計	15 (100.0%)	70 (100.0%)
Endpoint	レスポンダー	23 (52.3%)	74 (48.4%)
	[95%信頼区間]	[36.7%, 67.5%]	[40.2%, 56.6%]
	非レスポンダー	21 (47.7%)	79 (51.6%)
	計	44 (100.0%)	153 (100.0%)

Source: CSR 表 11.4-25

レスポンダー：著明改善、中等度改善、軽度改善の合計

ノンレスポンダー：不変、軽度悪化、中等度悪化、著明悪化の合計

該当被験者数、( )内及び 95%信頼区間は割合(%) = 該当被験者数/評価対象被験者数 × 100

最終評価時点（Endpoint）は LOCF、その他は OC の解析結果を示す

2.7.6.41.3.4 部分集団の検討

効果消失までの期間

レスポンダーグループ

レスポンダーグループの地域別（日本、韓国、台湾）の効果消失までの期間を集計した。効果消失までの期間の中央値は、台湾でプラセボ/アセナピン群 17.0 日、アセナピン 5/10 mg BID 群 46.0 日あった。日本、韓国では、データ量が少なく、いずれの投与群でも中央値を算出できなかった。

ノンレスポンダーグループ

ノンレスポンダーグループの地域別（日本、韓国、台湾）の効果消失までの期間を集計した。効果消失までの期間の中央値は、日本のプラセボ/アセナピン群で 53.0 日、アセナピン 5/10 mg BID 群で 368.0 日であり、台湾のアセナピン 5/10 mg BID 群で 225.0 日だった。データ量が少なかったことより、台湾でのプラセボ/アセナピン群及び韓国でのいずれの投与群でも中央値を算出できなかった。

PANSS 合計スコア

地域別（日本、韓国、台湾）の各評価時点での PANSS 合計スコアの P06124 試験ベースラインからの変化量を表 2.7.6.41-24、表 2.7.6.41-25、表 2.7.6.41-26に示した。

PANSS 合計スコアの P06124 試験のベースラインは、プラセボ/アセナピン群、アセナピン 5/10 mg BID 群でそれぞれ、日本では 93.76 ± 2.46、95.25 ± 1.81、韓国では 108.25 ± 5.29、98.28 ± 3.77、台湾では 79.91 ± 2.75、81.73 ± 1.96 を示した。P06124 試験のベースラインからの最終評価時点での変化量の平均値及び標準誤差は、プラセボ/アセナピン群、アセナピン 5/10 mg BID 群でそれぞれ、日本では-11.32 ± 3.83、-25.31 ± 2.62 を、韓国では-37.88 ± 4.47、-24.08 ± 2.83 を、台湾では-19.91 ± 4.69、-13.47 ± 2.44 を示した。

表 2.7.6.41-24 日本での各評価時点の PANSS 合計スコアの P06124 試験ベースラインからの変化量（FAS 集団）

変化量		プラセボ/アセナピン (N=25)	アセナピン 5/10 mg BID (N=83)
P06125試験のBaseline	度数	25	83
	平均値	−16.52	−24.99
	標準偏差	14.92	17.84
	標準誤差	2.98	1.96
	中央値	−13.00	−22.00
	25%点, 75%点	−20.00, −6.00	−35.00, −10.00
	最小値, 最大値	−61.00, −1.00	−84.00, 0.00
Week1	度数	25	82
	平均値	−15.44	−25.35
	標準偏差	17.35	19.44
	標準誤差	3.47	2.15
	中央値	−13.00	−22.00
	25%点, 75%点	−20.00, −6.00	−34.00, −11.00
	最小値, 最大値	−60.00, 18.00	−84.00, 8.00
Week2	度数	23	80
	平均値	−14.26	−25.80
	標準偏差	19.79	19.60
	標準誤差	4.13	2.19
	中央値	−13.00	−22.00
	25%点, 75%点	−22.00, −3.00	−36.50, −10.50
	最小値, 最大値	−63.00, 25.00	−80.00, 8.00
Week3	度数	18	79
	平均値	−15.17	−26.11
	標準偏差	19.32	19.65
	標準誤差	4.55	2.21
	中央値	−13.50	−23.00
	25%点, 75%点	−23.00, −2.00	−37.00, −11.00
	最小値, 最大値	−56.00, 29.00	−82.00, 10.00
Week4	度数	15	77
	平均値	−18.27	−26.78
	標準偏差	20.00	19.54
	標準誤差	5.16	2.23
	中央値	−19.00	−20.00
	25%点, 75%点	−32.00, −7.00	−37.00, −14.00
	最小値, 最大値	−56.00, 24.00	−82.00, 8.00
Week6	度数	14	75
	平均値	−20.29	−26.44
	標準偏差	16.44	19.66
	標準誤差	4.39	2.27
	中央値	−16.00	−23.00
	25%点, 75%点	−31.00, −8.00	−37.00, −11.00
	最小値, 最大値	−56.00, −1.00	−83.00, 6.00
Week7	度数	13	76
	平均値	−22.08	−26.97
	標準偏差	18.23	20.06
	標準誤差	5.06	2.30
	中央値	−20.00	−23.00
	25%点, 75%点	−31.00, −10.00	−38.50, −13.50
	最小値, 最大値	−61.00, 0.00	−85.00, 5.00
Week8	度数	13	73
	平均値	−22.54	−27.18
	標準偏差	18.05	21.11
	標準誤差	5.01	2.47
	中央値	−20.00	−26.00
	25%点, 75%点	−32.00, −10.00	−40.00, −10.00
	最小値, 最大値	−60.00, −1.00	−84.00, 12.00

表 2.7.6.41-24 日本での各評価時点の PANSS 合計スコアの P06124 試験ベースラインからの変化量（FAS 集団）（続き）

変化量		プラセボ/アセナピン (N=25)	アセナピン 5/10 mg BID (N=83)
Week12	度数	12	68
	平均値	−21.25	−30.09
	標準偏差	20.30	21.55
	標準誤差	5.86	2.61
	中央値	−16.50	−27.00
	25%点, 75%点	−39.50, −6.00	−43.00, −14.00
	最小値, 最大値	−57.00, 5.00	−84.00, 5.00
Week16	度数	11	63
	平均値	−24.45	−28.63
	標準偏差	15.47	21.88
	標準誤差	4.66	2.76
	中央値	−21.00	−25.00
	25%点, 75%点	−46.00, −13.00	−44.00, −9.00
	最小値, 最大値	−47.00, −2.00	−87.00, 5.00
Week24	度数	9	54
	平均値	−24.44	−28.24
	標準偏差	17.95	23.39
	標準誤差	5.98	3.18
	中央値	−18.00	−22.00
	25%点, 75%点	−45.00, −13.00	−40.00, −10.00
	最小値, 最大値	−50.00, −2.00	−86.00, 18.00
Week32	度数	8	49
	平均値	−28.00	−27.86
	標準偏差	17.60	23.86
	標準誤差	6.22	3.41
	中央値	−24.50	−24.00
	25%点, 75%点	−45.50, −11.50	−37.00, −8.00
	最小値, 最大値	−52.00, −9.00	−88.00, 14.00
Week40	度数	7	46
	平均値	−27.00	−30.61
	標準偏差	17.94	22.92
	標準誤差	6.78	3.38
	中央値	−29.00	−27.50
	25%点, 75%点	−44.00, −10.00	−41.00, −14.00
	最小値, 最大値	−47.00, −4.00	−92.00, 6.00
Week52	度数	6	43
	平均値	−28.33	−30.51
	標準偏差	14.72	21.58
	標準誤差	6.01	3.29
	中央値	−29.50	−29.00
	25%点, 75%点	−41.00, −13.00	−42.00, −16.00
	最小値, 最大値	−47.00, −10.00	−84.00, 13.00
Endpoint	度数	25	83
	平均値	−11.32	−25.31
	標準偏差	19.15	23.88
	標準誤差	3.83	2.62
	中央値	−13.00	−26.00
	25%点, 75%点	−21.00, −1.00	−40.00, −10.00
	最小値, 最大値	−47.00, 40.00	−84.00, 36.00

Source: CSR 表 11.4-26

最終評価時点（Endpoint）は LOCF、その他は OC の解析結果を示す

表 2.7.6.41-25 韓国での各評価時点の PANSS 合計スコアの P06124 試験ベースラインからの変化量（FAS 集団）

変化量		プラセボ/アセナピン (N=8)	アセナピン 5/10 mg BID (N=25)
P06125試験のBaseline	度数	8	25
	平均値	−28.13	−22.00
	標準偏差	10.43	10.82
	標準誤差	3.69	2.16
	中央値	−26.50	−21.00
	25%点, 75%点	−35.50, −20.00	−30.00, −15.00
	最小値, 最大値	−45.00, −16.00	−46.00, 0.00
Week1	度数	8	25
	平均値	−30.50	−21.92
	標準偏差	12.04	11.04
	標準誤差	4.26	2.21
	中央値	−29.00	−20.00
	25%点, 75%点	−38.00, −21.50	−31.00, −15.00
	最小値, 最大値	−51.00, −16.00	−48.00, 1.00
Week2	度数	8	23
	平均値	−31.13	−23.96
	標準偏差	14.17	12.00
	標準誤差	5.01	2.50
	中央値	−27.50	−24.00
	25%点, 75%点	−43.50, −19.00	−33.00, −16.00
	最小値, 最大値	−53.00, −16.00	−51.00, 1.00
Week3	度数	8	23
	平均値	−32.63	−23.87
	標準偏差	12.20	12.61
	標準誤差	4.31	2.63
	中央値	−34.00	−23.00
	25%点, 75%点	−42.50, −22.00	−33.00, −15.00
	最小値, 最大値	−48.00, −16.00	−51.00, 1.00
Week4	度数	7	23
	平均値	−30.00	−24.96
	標準偏差	11.80	11.44
	標準誤差	4.46	2.39
	中央値	−28.00	−23.00
	25%点, 75%点	−41.00, −18.00	−32.00, −19.00
	最小値, 最大値	−49.00, −16.00	−49.00, 0.00
Week6	度数	7	23
	平均値	−35.14	−25.04
	標準偏差	17.15	12.76
	標準誤差	6.48	2.66
	中央値	−28.00	−24.00
	25%点, 75%点	−48.00, −22.00	−31.00, −18.00
	最小値, 最大値	−65.00, −16.00	−52.00, 2.00
Week7	度数	7	22
	平均値	−33.57	−26.23
	標準偏差	16.36	13.97
	標準誤差	6.18	2.98
	中央値	−29.00	−24.00
	25%点, 75%点	−48.00, −16.00	−37.00, −20.00
	最小値, 最大値	−59.00, −16.00	−51.00, 4.00
Week8	度数	7	22
	平均値	−35.43	−26.36
	標準偏差	15.11	14.41
	標準誤差	5.71	3.07
	中央値	−31.00	−22.00
	25%点, 75%点	−48.00, −25.00	−39.00, −19.00
	最小値, 最大値	−60.00, −16.00	−52.00, 6.00

表 2.7.6.41-25 韓国での各評価時点の PANSS 合計スコアの P06124 試験ベースラインからの変化量（FAS 集団）（続き）

変化量		プラセボ/アセナピン (N=8)	アセナピン 5/10 mg BID (N=25)
Week12	度数	7	19
	平均値	−33.57	−27.37
	標準偏差	12.87	14.00
	標準誤差	4.86	3.21
	中央値	−29.00	−25.00
	25%点, 75%点	−48.00, −25.00	−40.00, −16.00
	最小値, 最大値	−50.00, −16.00	−55.00, −7.00
Week16	度数	5	20
	平均値	−32.00	−26.65
	標準偏差	14.34	14.19
	標準誤差	6.41	3.17
	中央値	−26.00	−24.50
	25%点, 75%点	−41.00, −25.00	−38.00, −15.00
	最小値, 最大値	−52.00, −16.00	−56.00, −7.00
Week24	度数	5	16
	平均値	−32.40	−28.81
	標準偏差	13.32	14.38
	標準誤差	5.95	3.60
	中央値	−27.00	−26.00
	25%点, 75%点	−42.00, −26.00	−41.50, −18.50
	最小値, 最大値	−50.00, −17.00	−55.00, −5.00
Week32	度数	5	14
	平均値	−34.60	−26.21
	標準偏差	12.90	16.28
	標準誤差	5.77	4.35
	中央値	−31.00	−21.00
	25%点, 75%点	−45.00, −29.00	−37.00, −14.00
	最小値, 最大値	−50.00, −18.00	−57.00, −7.00
Week40	度数	4	13
	平均値	−37.00	−30.08
	標準偏差	15.08	15.09
	標準誤差	7.54	4.19
	中央値	−39.50	−30.00
	25%点, 75%点	−49.00, −25.00	−37.00, −21.00
	最小値, 最大値	−51.00, −18.00	−60.00, −7.00
Week52	度数	3	11
	平均値	−46.00	−29.36
	標準偏差	10.44	15.03
	標準誤差	6.03	4.53
	中央値	−51.00	−28.00
	25%点, 75%点	−53.00, −34.00	−45.00, −15.00
	最小値, 最大値	−53.00, −34.00	−52.00, −6.00
Endpoint	度数	8	25
	平均値	−37.88	−24.08
	標準偏差	12.63	14.16
	標準誤差	4.47	2.83
	中央値	−36.50	−24.00
	25%点, 75%点	−50.50, −29.00	−34.00, −14.00
	最小値, 最大値	−53.00, −18.00	−52.00, 6.00

Source: CSR 表 11.4-28

最終評価時点（Endpoint）は LOCF、その他は OC の解析結果を示す

表 2.7.6.41-26 台湾の各評価時点の PANSS 合計スコアの P06124 試験ベースラインからの変化量（FAS 集団）

変化量		プラセボ/アセナピン (N=11)	アセナピン 5/10 mg BD (N=45)
P06125試験のBaseline	度数	11	45
	平均値	−21.18	−21.27
	標準偏差	11.12	13.89
	標準誤差	3.35	2.07
	中央値	−22.00	−23.00
	25%点, 75%点	−24.00, −17.00	−28.00, −13.00
	最小値, 最大値	−47.00, −5.00	−47.00, 30.00
Week1	度数	11	45
	平均値	−19.27	−19.62
	標準偏差	8.65	15.25
	標準誤差	2.61	2.27
	中央値	−20.00	−23.00
	25%点, 75%点	−25.00, −11.00	−27.00, −11.00
	最小値, 最大値	−30.00, −2.00	−49.00, 28.00
Week2	度数	10	40
	平均値	−13.20	−21.00
	標準偏差	12.59	13.55
	標準誤差	3.98	2.14
	中央値	−17.00	−22.00
	25%点, 75%点	−23.00, 2.00	−28.50, −11.50
	最小値, 最大値	−27.00, 6.00	−51.00, 12.00
Week3	度数	10	40
	平均値	−19.20	−20.98
	標準偏差	14.90	14.13
	標準誤差	4.71	2.23
	中央値	−19.50	−21.00
	25%点, 75%点	−22.00, −15.00	−29.50, −12.50
	最小値, 最大値	−52.00, 4.00	−46.00, 21.00
Week4	度数	9	38
	平均値	−26.44	−22.05
	標準偏差	12.41	14.78
	標準誤差	4.14	2.40
	中央値	−25.00	−21.00
	25%点, 75%点	−30.00, −19.00	−29.00, −15.00
	最小値, 最大値	−51.00, −6.00	−49.00, 20.00
Week6	度数	8	36
	平均値	−27.88	−22.28
	標準偏差	10.86	13.73
	標準誤差	3.84	2.29
	中央値	−25.50	−20.00
	25%点, 75%点	−30.50, −21.00	−30.50, −14.00
	最小値, 最大値	−52.00, −17.00	−49.00, 12.00
Week7	度数	8	37
	平均値	−27.63	−22.00
	標準偏差	14.24	15.13
	標準誤差	5.04	2.49
	中央値	−23.50	−23.00
	25%点, 75%点	−34.00, −19.00	−30.00, −13.00
	最小値, 最大値	−56.00, −12.00	−49.00, 25.00
Week8	度数	8	36
	平均値	−26.13	−23.03
	標準偏差	11.59	15.25
	標準誤差	4.10	2.54
	中央値	−24.50	−22.50
	25%点, 75%点	−28.50, −20.50	−35.00, −10.00
	最小値, 最大値	−51.00, −11.00	−50.00, 9.00

表 2.7.6.41-26 台湾の各評価時点の PANSS 合計スコアの P06124 試験ベースラインからの変化量（FAS 集団）（続き）

変化量		プラセボ/アセナピン (N=11)	アセナピン 5/10 mg BD (N=45)
Week12	度数	7	31
	平均値	−16.43	−24.42
	標準偏差	14.82	11.70
	標準誤差	5.60	2.10
	中央値	−25.00	−20.00
	25%点, 75%点	−27.00, −2.00	−33.00, −14.00
	最小値, 最大値	−28.00, 10.00	−48.00, −9.00
Week16	度数	7	29
	平均値	−15.71	−23.03
	標準偏差	12.51	13.65
	標準誤差	4.73	2.53
	中央値	−17.00	−19.00
	25%点, 75%点	−26.00, 0.00	−28.00, −13.00
	最小値, 最大値	−27.00, 3.00	−60.00, −3.00
Week24	度数	7	24
	平均値	−24.43	−25.21
	標準偏差	10.39	13.40
	標準誤差	3.93	2.74
	中央値	−27.00	−21.00
	25%点, 75%点	−29.00, −15.00	−30.50, −16.00
	最小値, 最大値	−43.00, −14.00	−57.00, −7.00
Week32	度数	7	19
	平均値	−29.29	−25.63
	標準偏差	8.16	15.81
	標準誤差	3.08	3.63
	中央値	−27.00	−21.00
	25%点, 75%点	−33.00, −24.00	−41.00, −13.00
	最小値, 最大値	−46.00, −22.00	−56.00, 2.00
Week40	度数	7	17
	平均値	−19.57	−24.88
	標準偏差	9.47	13.87
	標準誤差	3.58	3.36
	中央値	−20.00	−20.00
	25%点, 75%点	−30.00, −10.00	−34.00, −17.00
	最小値, 最大値	−31.00, −8.00	−56.00, 0.00
Week52	度数	6	16
	平均値	−25.83	−21.75
	標準偏差	13.18	12.89
	標準誤差	5.38	3.22
	中央値	−24.50	−20.50
	25%点, 75%点	−31.00, −19.00	−28.50, −15.50
	最小値, 最大値	−47.00, −9.00	−56.00, 0.00
Endpoint	度数	11	45
	平均値	−19.91	−13.47
	標準偏差	15.55	16.38
	標準誤差	4.69	2.44
	中央値	−19.00	−15.00
	25%点, 75%点	−30.00, −9.00	−22.00, 0.00
	最小値, 最大値	−47.00, 10.00	−56.00, 28.00

Source: CSR 表 11.4-30
最終評価時点（Endpoint）は LOCF、その他は OC の解析結果を示す

2.7.6.41.4 安全性の評価

安全性評価にはAST集団を用いた。AST集団は、P06125試験開始後1回以上治験薬の投与を受けた全ての被験者を含めた集団とした。

2.7.6.41.4.1 安全性解析対象集団

P06125試験で治験薬が投与された被験者201名（プラセボ/アセナピン群44名、アセナピン5/10 mg BID群157名）をAST集団とした。

2.7.6.41.4.2 有害事象の解析

治験薬投与から治験薬投与終了7日後、又は30日後までに新たに発現した事象を有害事象とした。本項では、治療期以降に発現した、あるいは悪化した症状又は所見の有害事象を集計対象とした。

有害事象は、症例報告書に記載された医師記載名を、MedDRA/J ver.17.1の下層語へ読み替え、器官別大分類及び基本語にコーディングした。

副作用は、有害事象と治験薬との因果関係が「関連なし」及び「おそらく関連なし」を除く事象とした。

有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.6.41-27に示した。

有害事象はプラセボ/アセナピン群で90.9%（40名/44名）、アセナピン5/10 mg BID群で85.4%（134名/157名）に発現した。このうち副作用は、それぞれ61.4%（27名/44名）、57.3%（90名/157名）に発現した。

程度が重度の有害事象は、プラセボ/アセナピン群で11.4%（5名/44名）、アセナピン5/10 mg BID群で10.2%（16名/157名）に発現した。このうち副作用は、それぞれ6.8%（3名/44名）、5.7%（9名/157名）に発現した。

重篤な有害事象は、プラセボ/アセナピン群で11.4%（5名/44名）、アセナピン5/10 mg BID群で20.4%（32名/157名）に発現した。このうち副作用は、それぞれ6.8%（3名/44名）、9.6%（15名/157名）に発現した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ/アセナピン群で20.5%（9名/44名）、アセナピン5/10 mg BID群で18.5%（29名/157名）に発現した。このうち副作用は、それぞれ15.9%（7名/44名）、12.1%（19名/157名）に発現した。

本治験の実施中にプラセボ/アセナピン群の1名が死亡した。

表 2.7.6.41-27 有害事象及び副作用の発現率（AST 集団）

	プラセボ/アセナピン（N =44）		アセナピン 5/10 mg BID（N = 157）	
	被験者数	発現率(%)	被験者数	発現率(%)
有害事象を発現した被験者	40	90.9	134	85.4
副作用を発現した被験者	27	61.4	90	57.3
重度の有害事象を発現した被験者	5	11.4	16	10.2
重度の副作用を発現した被験者	3	6.8	9	5.7
重篤な有害事象を発現した被験者	5	11.4	32	20.4
重篤な副作用を発現した被験者	3	6.8	15	9.6
投与中止に至った有害事象を発現した被験者	9	20.5	29	18.5
投与中止に至った副作用を発現した被験者	7	15.9	19	12.1
死亡した被験者	1	2.3	0	0.0

Source: CSR 表 12.2-1

2.7.6.41.4.2.1 全ての有害事象

全ての有害事象の一覧を表 2.7.6.41-61に示した。

2.7.6.41.4.2.2 比較的よく見られる有害事象

比較的よく見られる有害事象をいずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象とした。比較的よく見られる有害事象の一覧を表 2.7.6.41-28に示した。

プラセボ/アセナピン群又はアセナピン 5/10 mg BID 群のいずれかで発現率が 10%以上だった有害事象は、鼻咽頭炎、統合失調症（増悪）、頭痛、傾眠及び体重増加の 5 事象だった。

統合失調症（増悪）の有害事象発現率は、いずれの投与群でも 20%以上だった。発現率はプラセボ/アセナピン群で 22.7%（10 名/44 名）、アセナピン 5/10 mg BID 群で 22.3%（35 名/157 名）だった。

鼻咽頭炎は、アセナピン 5/10 mg BID 群で統合失調症（増悪）に次いで 2 番目に多い有害事象だった。発現率はプラセボ/アセナピン群で 13.6%（6 名/44 名）、アセナピン 5/10 mg BID 群で 21.7%（34 名/157 名）だった。

統合失調症（増悪）及び鼻咽頭炎を除いていずれの投与群でも発現率が 10%以上だった有害事象は、傾眠と体重増加だった。傾眠の発現率はプラセボ/アセナピン群で 11.4%（5 名/44 名）、アセナピン 5/10 mg BID 群で 11.5%（18 名/157 名）だった。体重増加の発現率はプラセボ/アセナピン群で 15.9%（7 名/44 名）、アセナピン 5/10 mg BID 群で 10.8%（17 名/157 名）だった。

頭痛はプラセボ/アセナピン群で統合失調症（増悪）に次いで 2 番目に多い有害事象だった。発現率はプラセボ/アセナピン群で 20.5%（9 名/44 名）、アセナピン 5/10 mg BID 群で 5.7%（9 名/157 名）だった。

いずれかの投与群で発現率が 5%以上、10%未満だった有害事象は、高脂血症、不眠症、アカシジア、浮動性めまい、振戦、動悸、便秘、口内炎、口の感覚鈍麻、湿疹、そう痒症、月経困難症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の 13 事象だった。

いずれの投与群でも発現率が 5%以上 10%未満だった有害事象は、便秘及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の 2 事象だった。便秘の発現率は、プラセボ/アセナピン群で 9.1%（4 名/44 名）、アセナピン 5/10 mg BID 群で 7.6%（12 名/157 名）だった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加

の発現率は、プラセボ/アセナピン群で 6.8%（3 名/44 名）、アセナピン 5/10 mg BID 群で 5.1%（8 名/157 名）だった。

発現率がプラセボ/アセナピン群で 5%未満、アセナピン 5/10 mg BID 群で 5%以上 10%未満の有害事象は、アカシジア、不眠症、浮動性めまいの 3 事象だった。アカシジアの発現率はプラセボ/アセナピン群で 4.5%（2 名/44 名）、アセナピン 5/10 mg BID 群で 8.3%（13 名/157 名）だった。不眠症の発現率はプラセボ/アセナピン群で 4.5%（2 名/44 名）、アセナピン 5/10 mg BID 群で 7.6%（12 名/157 名）だった。浮動性めまいの発現率はプラセボ/アセナピン群で 4.5%（2 名/44 名）、アセナピン 5/10 mg BID 群で 5.7%（9 名/157 名）だった。

発現率がプラセボ/アセナピン群で 5%以上 10%未満、アセナピン 5/10 mg BID 群で 5%未満の有害事象は、高脂血症、振戦、動悸、口内炎、口の感覚鈍麻、湿疹、そう痒症及び月経困難症の 8 事象だった。高脂血症の発現率はプラセボ/アセナピン群、アセナピン 5/10 mg BID 群でそれぞれ 6.8%（3 名/44 名）及び 1.9%（3 名/157 名）、振戦はそれぞれ 9.1%（4 名/44 名）及び 3.8%（6 名/157 名）、動悸はそれぞれ 6.8%（3 名/44 名）及び 1.3%（2 名/157 名）、口内炎はそれぞれ 9.1%（4 名/44 名）及び 1.3%（2 名/157 名）、口の感覚鈍麻はそれぞれ 9.1%（4 名/44 名）及び 0.6%（1 名/157 名）、湿疹はそれぞれ 6.8%（3 名/44 名）及び 3.2%（5 名/157 名）、そう痒症はそれぞれ 6.8%（3 名/44 名）及び 2.5%（4 名/157 名）、月経困難症はそれぞれ 6.8%（3 名/44 名）及び 0.6%（1 名/157 名）だった。

表 2.7.6.41-28 比較的よく見られる有害事象の一覧（AST 集団）

有害事象		プラセボ/アセナピン (N=44)			アセナピン 5/10 mg BID (N=157)		
		件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)
感染症および寄生虫症	胃腸炎	1	1	2.3	3	2	1.3
	鼻咽頭炎	9	6	13.6	45	34	21.7
	上気道感染	4	2	4.5	7	6	3.8
	膣感染	1	1	2.3	1	1	0.6
免疫系障害	季節性アレルギー	1	1	2.3	−	−	0.0
内分泌障害	高プロラクチン血症	1	1	2.3	4	4	2.5
代謝および栄養障害	糖尿病	1	1	2.3	4	4	2.5
	水中毒	1	1	2.3	1	1	0.6
	高脂血症	3	3	6.8	3	3	1.9
精神障害	激越	2	2	4.5	3	3	1.9
	不安	2	1	2.3	9	4	2.5
	自殺既遂	1	1	2.3	−	−	0.0
	抑うつ気分	1	1	2.3	1	1	0.6
	不眠症	2	2	4.5	13	12	7.6
	落ち着きのなさ	1	1	2.3	2	2	1.3
	統合失調症	12	10	22.7	42	35	22.3
	睡眠障害	1	1	2.3	−	−	0.0
	自殺念慮	−	−	0.0	9	4	2.5
神経系障害	アカシジア	2	2	4.5	14	13	8.3
	痙攣	1	1	2.3	−	−	0.0
	浮動性めまい	2	2	4.5	10	9	5.7
	構語障害	2	2	4.5	1	1	0.6
	ジスキネジア	3	2	4.5	3	3	1.9
	錐体外路障害	2	2	4.5	6	6	3.8
	頭痛	11	9	20.5	11	9	5.7
	片頭痛	1	1	2.3	−	−	0.0
	鎮静	2	2	4.5	5	4	2.5
	傾眠	5	5	11.4	18	18	11.5
	振戦	4	4	9.1	7	6	3.8
	パーキンソン歩行	1	1	2.3	−	−	0.0
	口下顎ジストニア	1	1	2.3	−	−	0.0
眼障害	眼瞼痙攣	1	1	2.3	−	−	0.0
	眼乾燥	1	1	2.3	2	2	1.3
耳および迷路障害	乗物酔い	1	1	2.3	−	−	0.0
心臓障害	徐脈	1	1	2.3	−	−	0.0
	動悸	3	3	6.8	2	2	1.3
血管障害	潮紅	1	1	2.3	−	−	0.0
	高血圧	1	1	2.3	3	3	1.9
	低血圧	1	1	2.3	−	−	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	2	2	4.5	4	3	1.9
	頻呼吸	1	1	2.3	−	−	0.0
	口腔咽頭痛	1	1	2.3	3	3	1.9
胃腸障害	腹部不快感	1	1	2.3	5	5	3.2
	腹痛	1	1	2.3	4	4	2.5
	上腹部痛	1	1	2.3	5	4	2.5
	便秘	4	4	9.1	13	12	7.6
	齲歯	2	2	4.5	−	−	0.0
	下痢	2	2	4.5	8	6	3.8
	口内乾燥	1	1	2.3	−	−	0.0
	消化不良	1	1	2.3	1	1	0.6
	小腸炎	1	1	2.3	−	−	0.0
	痔核	1	1	2.3	1	1	0.6
	悪心	−	−	0.0	7	7	4.5
	流涎過多	2	1	2.3	5	5	3.2
	口内炎	4	4	9.1	2	2	1.3
	舌潰瘍	1	1	2.3	1	1	0.6
	歯痛	−	−	0.0	6	6	3.8
	嘔吐	2	2	4.5	6	4	2.5
	口の感覚鈍麻	4	4	9.1	1	1	0.6
皮膚および皮下組織障害	アレルギー性皮膚炎	2	2	4.5	−	−	0.0
	湿疹	3	3	6.8	5	5	3.2
	紅斑	1	1	2.3	1	1	0.6
	過角化	1	1	2.3	1	1	0.6
	そう痒症	3	3	6.8	5	4	2.5
	発疹	2	1	2.3	2	2	1.3

表 2.7.6.41-28 比較的よく見られる有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

有害事象		プラセボ/アセナピン (N=44)			アセナピン 5/10 mg BID (N=157)		
		件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	−	−	0.0	6	6	3.8
	筋固縮	3	2	4.5	1	1	0.6
	筋肉痛	1	1	2.3	3	3	1.9
	四肢痛	−	−	0.0	4	4	2.5
	筋骨格硬直	1	1	2.3	2	2	1.3
	四肢不快感	1	1	2.3	−	−	0.0
腎および尿路障害	尿管結石	1	1	2.3	−	−	0.0
	頻尿	1	1	2.3	1	1	0.6
生殖系および乳房障害	月経困難症	4	3	6.8	1	1	0.6
一般・全身障害および投与部位の状態	低体温	1	1	2.3	−	−	0.0
	倦怠感	1	1	2.3	1	1	0.6
	発熱	1	1	2.3	2	2	1.3
	口渇	1	1	2.3	2	2	1.3
	末梢腫脹	1	1	2.3	2	2	1.3
	副作用	2	1	2.3	−	−	0.0
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	3	6.8	8	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	2	4.5	6	6	3.8
	血中コレステロール増加	1	1	2.3	−	−	0.0
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	−	−	0.0	6	6	3.8
	血中クレアチニン増加	1	1	2.3	−	−	0.0
	血中インスリン増加	−	−	0.0	4	4	2.5
	血中トリグリセリド増加	1	1	2.3	1	1	0.6
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	2	4.5	4	4	2.5
	低比重リポ蛋白増加	1	1	2.3	−	−	0.0
	体重減少	1	1	2.3	5	5	3.2
	体重増加	7	7	15.9	17	17	10.8
	白血球数減少	1	1	2.3	−	−	0.0
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	2.3	2	2	1.3
	ウエスト周囲径増加	1	1	2.3	−	−	0.0
傷害、中毒および処置合併症	妊娠時曝露	1	1	2.3	−	−	0.0

Source: CSR 表 12.2-2
MedDRA/J ver. 17.1
[発現率](%) = [発現被験者数]/[AST 集団被験者数] × 100

2.7.6.41.4.2.3 程度別の有害事象

程度別有害事象の一覧を表 2.7.6.41-62に示した。

2.7.6.41.4.2.4 副作用の一覧

副作用の一覧を表 2.7.6.41-63に示した。

副作用は、有害事象と治験薬との因果関係が「関連なし」及び「おそらく関連なし」を除く事象とした。

2.7.6.41.4.2.5 地域別有害事象

地域別（日本、韓国、台湾）の有害事象及び副作用の概要を表 2.7.6.41-29に示した。また、地域別の有害事象の一覧を表 2.7.6.41-64 ~ 表 2.7.6.41-66に示した。

プラセボ/アセナピン群、アセナピン 5/10 mg BID 群の地域別の有害事象発現率は、日本ではそれぞれ 92.0%（23 名/25 名）及び 90.5%（76 名/84 名）、韓国では 100.0%（8 名/8 名）及び 69.2%（18 名/26 名）、台湾では 81.8%（9 名/11 名）及び 85.1%（40 名/47 名）だった。

プラセボ/アセナピン群、アセナピン 5/10 mg BID 群の地域別の副作用発現率は、日本ではそれぞれ 56.0%（14 名/25 名）及び 56.0%（47 名/84 名）、韓国では 87.5%（7 名/8 名）及び 34.6%（9 名/26 名）、台湾では 54.5%（6 名/11 名）及び 72.3%（34 名/47 名）だった。

表 2.7.6.41-29 地域別の有害事象及び副作用の概要（AST 集団）

	プラセボ/アセナピン (日本：N=25) (韓国：N=8) (台湾：N=11)			アセナピン 5/10 mg BID (日本：N=84) (韓国：N=26) (台湾：N=47)		
	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
有害事象						
日本	84	23	92.0	320	76	90.5
韓国	35	8	100.0	71	18	69.2
台湾	58	9	81.8	208	40	85.1
副作用						
日本	34	14	56.0	99	47	56.0
韓国	18	7	87.5	17	9	34.6
台湾	16	6	54.5	88	34	72.3

Source: CSR 表 12.2-10
[発現率](%) = [発現被験者数]/[AST 集団被験者数] × 100

2.7.6.41.4.2.6 重篤な有害事象

重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.6.41-30に示した。アセナピン投与中に発現した重篤な有害事象の叙述を「2.7.6.41.6.1 重篤な有害事象の叙述」に示した。

2.7.6.41.4.2.7 死亡

プラセボ/アセナピン群の 1 名は、有害事象により死亡した。死亡した被験者の有害事象を以下に記載した。

抑うつ気分、睡眠障害、自殺既遂（被験者識別番号：A213326、年齢：32 歳、男性、韓国、プラセボ/アセナピン群）

被験者は、P06124 試験ではプラセボ群に割り付けられ、本治験では、アセナピン 10 mg BID 群に割り付けられた。

治験薬投与開始 136 日目に、被験者は抑うつ気分を発現した。被験者が入院を希望したため、同日に入院し、翌日に退院した。

214 日目に、被験者は睡眠障害を発現した。睡眠障害は、統合失調症の症状として発現したと考えられた。被験者が睡眠障害の緩和を目的に入院を希望したため、約 1 ヶ月間入院した。

281 日目に、被験者は転落して死亡しているところを発見された（自殺既遂）。死因は転落による自殺と報告された。前日の来院時の診療および家族からの報告によると、特に症状の悪化は認められなかった。自殺の直接原因は、抑うつ気分であった可能性が報告された。これは、多くの統合失調症患者が、統合失調症後抑うつ気分が原因で自殺を試みることによる。

睡眠障害と治験薬の因果関係はおそらく関連なしと判断された。抑うつ気分及び自殺既遂は治験薬と関連の可能性ありと判断された。治験責任医師は、抑うつ気分が自殺既遂の原因の可能性があると考え、自殺既遂を治験薬と直接的には関連がないが、関連性を完全に否定できないと判断した。

2.7.6.41.4.2.8 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象で最も多かったのは統合失調症（増悪）だった。統合失調症（増悪）の発現率及び発現件数は、プラセボ/アセナピン群で 9.1%（4 名/44 名）6 件、アセナピン 5/10 mg BID 群で 14.0%（22 名/157 名）25 件だった。

重篤な有害事象で統合失調症（増悪）の次に多かったのは自殺念慮だった。自殺念慮の発現率及び発現件数は、アセナピン 5/10 mg BID 群で 1.9%（3 名/157 名）3 件だった。

統合失調症（増悪）及び自殺念慮の他に複数の被験者に発現した重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.6.41-30 重篤な有害事象の発現した被験者の一覧（AST 集団）

投与群	被験者識別番号	年齢	性別	人種	治療期間（日目）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現（日目）	終了（日目）	程度	因果関係	処置	転帰
P	A021330	31	女性	日本	266	精神障害/統合失調症	53	84	中等度	おそらくあり	増量	回復
						血管障害/低血圧	59	60	軽度	関連なし	なし	回復
						精神障害/統合失調症	252	-	中等度	関連あり	なし	継続中
P	A102535	25	女性	台湾	365	精神障害/統合失調症	176	225	中等度	おそらくなし	なし	回復
P	A111152	43	女性	台湾	62	精神障害/統合失調症	9	42	中等度	おそらくなし	なし	回復
						精神障害/統合失調症	63	144	軽度	可能性あり	該当なし	回復
P	A111317	55	女性	台湾	36	精神障害/統合失調症	18	-	中等度	おそらくなし	なし	継続中
P	A213326	32	男性	韓国	281	精神障害/抑うつ気分	136	281	軽度	可能性あり	なし	不明
						精神障害/睡眠障害	214	281	軽度	おそらくなし	なし	不明
						精神障害/自殺既遂	281	281	重度	可能性あり	中止	死亡
A	A015119	42	女性	日本	322	代謝および栄養障害/水中毒	322	324	重度	おそらくあり	中止	回復
						神経系障害/悪性症候群	322	-	重度	関連あり	中止	不明
A	A023521	45	女性	日本	92	精神障害/統合失調症	91	108	中等度	関連なし	中止	回復
A	A029034	37	男性	日本	365	神経系障害/傾眠	178	182	重度	おそらくあり	なし	回復
A	A040416	31	男性	日本	346	精神障害/統合失調症	345	-	軽度	おそらくなし	中止	継続中
A	A066404	24	男性	日本	113	精神障害/統合失調症	124	-	重度	関連なし	該当なし	継続中
A	A082503	44	女性	日本	153	精神障害/統合失調症	151	166	中等度	関連なし	中止	回復
A	A102185	51	男性	台湾	65	精神障害/統合失調症	42	97	中等度	おそらくあり	増量	回復
A	A103147	37	男性	台湾	76	精神障害/統合失調症	63	91	重度	おそらくあり	中止	回復
A	A104282	40	女性	台湾	220	精神障害/パニック発作	129	200	軽度	可能性あり	なし	回復
						精神障害/落ち着きのなさ	219	257	中等度	可能性あり	なし	回復
A	A105134	26	女性	台湾	364	精神障害/統合失調症	137	180	中等度	可能性あり	なし	回復
A	A209102	36	男性	韓国	364	精神障害/統合失調症	229	278	中等度	関連なし	なし	回復
						精神障害/統合失調症	307	337	重度	関連なし	なし	回復
A	A209159	50	男性	韓国	365	胃腸障害/胃炎	125	192	中等度	関連なし	なし	回復
A	A213364	26	男性	韓国	365	精神障害/うつ病	43	-	重度	おそらくなし	なし	継続中
						精神障害/自殺念慮	351	401	重度	可能性あり	なし	回復
A	A213442	33	男性	韓国	121	精神障害/統合失調症	112	157	軽度	おそらくなし	なし	回復
A	A025378	25	男性	日本	75	精神障害/統合失調症	2	19	軽度	おそらくなし	なし	回復
						精神障害/統合失調症	93	-	中等度	おそらくなし	該当なし	継続中
A	A027557	26	女性	日本	362	精神障害/統合失調症	343	385	重度	おそらくなし	増量	回復
A	A031372	52	女性	日本	225	精神障害/統合失調症	87	168	中等度	関連なし	増量	回復
						精神障害/統合失調症	224	-	中等度	関連なし	中止	継続中
A	A039401	36	男性	日本	338	精神障害/自殺念慮	337	-	重度	可能性あり	中止	継続中
A	A062258	35	男性	日本	310	精神障害/統合失調症	315	-	重度	関連なし	該当なし	継続中
A	A101184	50	男性	台湾	365	精神障害/統合失調症	139	148	中等度	可能性あり	なし	回復
A	A101490	41	女性	台湾	365	精神障害/統合失調症	49	55	中等度	可能性あり	なし	回復
A	A102325	37	男性	台湾	181	代謝および栄養障害/多飲症	107	139	中等度	おそらくなし	なし	回復
						代謝および栄養障害/低ナトリウム血症	107	139	中等度	おそらくなし	なし	回復
						精神障害/統合失調症	173	210	中等度	おそらくなし	中止	回復
A	A102519	60	女性	台湾	66	精神障害/異常行動	14	97	軽度	おそらくなし	なし	回復
						筋骨格系および結合組織障害/筋固縮	52	65	軽度	可能性あり	減量	回復
A	A102551	45	女性	台湾	121	精神障害/統合失調症	68	142	中等度	おそらくなし	増量	回復
A	A107332	54	男性	台湾	366	精神障害/不安	142	157	軽度	おそらくなし	なし	回復
						精神障害/自殺念慮	142	157	軽度	おそらくなし	なし	回復
						精神障害/不安	268	274	軽度	おそらくなし	なし	回復
						精神障害/ストレス	268	274	軽度	おそらくなし	なし	回復
						精神障害/不安	309	321	軽度	おそらくなし	なし	回復
						精神障害/ストレス	309	321	軽度	おそらくなし	なし	回復

表 2.7.6.41-30 重篤な有害事象の発現した被験者の一覧（AST 集団）（続き）

投与群	被験者識別番号	年齢	性別	人種	治療期間（日目）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現（日目）	終了（日目）	程度	因果関係	処置	転帰
A	A108200	45	男性	台湾	4	精神障害/統合失調症	2	43	重度	おそらくあり	中止	回復
A	A111118	47	女性	台湾	27	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）/遠隔転移を伴う肺癌	28	–	重度	関連なし	該当なし	継続中
A	A112432	26	男性	台湾	138	精神障害/統合失調症	130	–	中等度	可能性あり	中止	継続中
A	A112560	34	男性	台湾	57	精神障害/易刺激性	54	–	中等度	可能性あり	なし	継続中
A	A112565	34	女性	台湾	339	精神障害/統合失調症	338	–	中等度	可能性あり	中止	継続中
A	A201301	39	男性	韓国	283	精神障害/統合失調症	303	349	中等度	おそらくなし	該当なし	回復
A	A213311	30	男性	韓国	365	精神障害/統合失調症	197	252	軽度	関連なし	なし	回復

Source: CSR 表 12.3-2
MedDRA/J ver. 17.1
投与群：P–プラセボ/アセナピン群、A –アセナピン 5/10 mg BID 群
因果関係：おそらくあり–おそらく関連あり、可能性あり–関連の可能性あり、
おそらくなし–おそらく関連なし
* 被験者識別番号 A015119 に発現した悪性症候群は、投与終了後 21 日目に「回復」を確認した

2.7.6.41.4.3 その他の重要な有害事象

2.7.6.41.4.3.1 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の一覧を、表 2.7.6.41-31に示した。

投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ/アセナピン群で 20.5%（9 名/44 名）、アセナピン 5/10 mg BID 群で 18.5%（29 名/157 名）だった。

投与中止に至った有害事象で最も多かったのは、いずれの投与群でも統合失調症（増悪）だった。統合失調症（増悪）の発現率はプラセボ/アセナピン群で 11.4%（5 名/44 名）、アセナピン 5/10 mg BID 群で 10.8%（17 名/157 名）だった。

統合失調症（増悪）以外で 2 名以上の被験者が治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ/アセナピン群ではなかった。アセナピン 5/10 mg BID 群では、4 事象で 2 名以上の被験者が治験薬の投与中止に至った。その内訳は、浮動性めまい（1.3%、2 名/157 名）、肝機能異常（1.3%、2 名/157 名）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.5%、4 名/157 名）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1.3%、2 名/157 名）だった。

表 2.7.6.41-31 投与中止に至った有害事象の一覧（AST 集団）

器官大分類別	基本語	プラセボ/アセナピン (N=44) 件数	被験者数	発現率(%)	アセナピン 5/10 mg BID (N=157) 件数	被験者数	発現率(%)
有害事象	計	9	9	20.5	41	29	18.5
代謝および栄養障害	糖尿病	−	−	0.0	1	1	0.6
	水中毒	−	−	0.0	1	1	0.6
	小計	−	−	0.0	2	2	1.3
精神障害	自殺既遂	1	1	2.3	−	−	0.0
	統合失調症	5	5	11.4	17	17	10.8
	自殺念慮	−	−	0.0	1	1	0.6
	小計	6	6	13.6	18	18	11.5
神経系障害	アカシジア	1	1	2.3	−	−	0.0
	浮動性めまい	−	−	0.0	3	2	1.3
	錐体外路障害	−	−	0.0	1	1	0.6
	頭痛	−	−	0.0	1	1	0.6
	悪性症候群	−	−	0.0	1	1	0.6
	鎮静	−	−	0.0	1	1	0.6
	小計	1	1	2.3	7	5	3.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	−	−	0.0	1	1	0.6
	小計	−	−	0.0	1	1	0.6
胃腸障害	流涎過多	−	−	0.0	1	1	0.6
	舌潰瘍	−	−	0.0	1	1	0.6
	小計	−	−	0.0	2	2	1.3
肝胆道系障害	肝機能異常	−	−	0.0	2	2	1.3
	小計	−	−	0.0	2	2	1.3
一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	1	1	2.3	−	−	0.0
	小計	1	1	2.3	−	−	0.0
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	−	−	0.0	4	4	2.5
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	−	−	0.0	2	2	1.3
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	−	−	0.0	1	1	0.6
	血中ブドウ糖増加	−	−	0.0	1	1	0.6
	グリコヘモグロビン増加	−	−	0.0	1	1	0.6
	小計	−	−	0.0	9	5	3.2
傷害、中毒および処置合併症	妊娠時曝露	1	1	2.3	−	−	0.0
	小計	1	1	2.3	−	−	0.0

Source: CSR 表 12.3-3
MedDRA/J ver. 17.1
[発現率](%) = [発現被験者数]/[AST 集団被験者数] × 100

2.7.6.41.4.3.2 重度の有害事象

程度が重度の有害事象を発現した被験者は、プラセボ/アセナピン群で 11.4%（5 名/44 名）、アセナピン 5/10 mg BID 群で 10.2%（16 名/157 名）だった。

最も多く認められた重度の有害事象は、いずれの投与群でも統合失調症（増悪）だった。統合失調症（増悪）の発現率はプラセボ/アセナピン群で 4.5%（2 名/44 名）、アセナピン 5/10 mg BID 群で 5.1%（8 名/157 名）だった。

器官別大分類で最も多く認められた重度の有害事象は「精神障害」で、そのほとんどは統合失調症（増悪）だった。統合失調症（増悪）以外に基本語で複数の被験者に発現した重度の有害事象はプラセボ/アセナピン群ではなかった。統合失調症（増悪）以外に基本語で複数の被験者に発現した重度の有害事象はアセナピン 5/10 mg BID 群では自殺念慮のみだった。自殺念慮はアセナピン 5/10 mg BID 群で 1.3%（2 名/157 名）の被験者に発現した。

2.7.6.41.4.3.3 錐体外路症状、Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale 及び抗パーキンソン病薬の使用

錐体外路症状

MedDRA SMQ での広域及び狭域の「錐体外路症候群」に該当する事象を錐体外路症状とした。錐体外路症状の一覧を表 2.7.6.41-32に示した。

表 2.7.6.41-32 錐体外路症状の一覧（AST 集団）

広域		プラセボ/アセナピン (N=44)			アセナピン 5/10 mg BID (N=157)		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
錐体外路症状群(SMQ)	計	19	11	25.0	49	34	21.7
精神障害	落ち着きのなさ	1	1	2.3	2	2	1.3
	小計	1	1	2.3	2	2	1.3
神経系障害	アカシジア	2	2	4.5	14	13	8.3
	運動緩慢	−	−	0.0	2	2	1.3
	ジスキネジア	3	2	4.5	3	3	1.9
	ジストニア	−	−	0.0	6	2	1.3
	錐体外路障害	2	2	4.5	6	6	3.8
	パーキンソニズム	−	−	0.0	1	1	0.6
	遅発性ジスキネジア	−	−	0.0	1	1	0.6
	振戦	4	4	9.1	7	6	3.8
	パーキンソン歩行	1	1	2.3	−	−	0.0
	口下顎ジストニア	1	1	2.3	−	−	0.0
	小計	13	10	22.7	40	30	19.1
眼障害	眼瞼痙攣	1	1	2.3	−	−	0.0
	眼球回転発作	−	−	0.0	1	1	0.6
	小計	1	1	2.3	1	1	0.6
筋骨格系および結合組織障害	筋固縮	3	2	4.5	1	1	0.6
	筋緊張	−	−	0.0	1	1	0.6
	筋骨格硬直	1	1	2.3	2	2	1.3
	小計	4	3	6.8	4	4	2.5
一般・全身障害および投与部位の状態	歩行障害	−	−	0.0	2	1	0.6
	小計	−	−	0.0	2	1	0.6

狭域		プラセボ/アセナピン (N=44)			アセナピン 5/10 mg BID (N=157)		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
錐体外路症状群(SMQ)	計	10	7	15.9	29	22	14.0
神経系障害	アカシジア	2	2	4.5	14	13	8.3
	運動緩慢	−	−	0.0	2	2	1.3
	ジスキネジア	3	2	4.5	3	3	1.9
	ジストニア	−	−	0.0	6	2	1.3
	パーキンソニズム	−	−	0.0	1	1	0.6
	遅発性ジスキネジア	−	−	0.0	1	1	0.6
	パーキンソン歩行	1	1	2.3	−	−	0.0
	口下顎ジストニア	1	1	2.3	−	−	0.0
	小計	7	6	13.6	27	20	12.7
眼障害	眼球回転発作	−	−	0.0	1	1	0.6
	小計	−	−	0.0	1	1	0.6
筋骨格系および結合組織障害	筋固縮	3	2	4.5	1	1	0.6
	小計	3	2	4.5	1	1	0.6

Source: CSR 表 12.3-5
MedDRA/J ver. 17.1
[発現率](%) = [発現被験者数]/[AST 集団被験者数] × 100

Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale

DIEPSS の 8 項目（歩行、動作緩慢、流涎、筋強剛、振戦、アカシジア、ジストニア、ジスキネジア）の合計スコア及び 9 項（概括重症度）のスコアを集計した。最終評価時の DIEPSS 1 ~ 8 項の合計スコア及び 9 項（概括重症度）のスコアのいずれもプラセボ/アセナピン群、アセナピン 5/10 mg BID 群ともに変化がなかった。

抗パーキンソン薬の使用

抗パーキンソン薬とは、ATC 薬効分類で「N04」に該当する薬剤とした。治験薬投与開始日以降に使用を開始した、抗パーキンソン薬の使用状況を表 2.7.6.41-33に示した。

治験薬投与開始日以降の抗パーキンソン薬の使用率は、プラセボ/アセナピン群が 27.3%（12 名/44 名）、アセナピン 5/10 mg BID 群が 25.5%（40 名/157 名）だった。

表 2.7.6.41-33 抗パーキンソン薬の使用状況（AST 集団）

抗パーキンソン薬（N04）		プラセボ/アセナピン (N=44)			アセナピン 5/10 mg BID (N=157)		
		件数	被験者数	使用率(%)	件数	被験者数	使用率(%)
計		19	12	27.3	61	40	25.5
N04AA	Biperiden	5	4	9.1	12	8	5.1
	Biperiden hydrochloride	6	3	6.8	25	16	10.2
	Procyclidine	3	2	4.5	1	1	0.6
	Trihexyphenidyl	−	−	0.0	3	3	1.9
	Trihexyphenidyl hydrochloride	1	1	2.3	13	7	4.5
	小計	15	10	22.7	54	35	22.3
N04AC	Benzatropine mesilate	4	4	9.1	7	5	3.2
	小計	4	4	9.1	7	5	3.2

Source: CSR 表 12.3-10

N04AA: 抗コリン薬（三級アミン）、N04AC: 抗コリン薬（トロピンまたはトロピン誘導体のエーテル）

2.7.6.41.4.3.4 妊娠時曝露

プラセボ/アセナピン群の 1 名は、妊娠中にアセナピンにより曝露された。有害事象を以下に記載した。

妊娠時曝露（被験者識別番号：A206319、年齢：27 歳、女性、韓国、プラセボ/アセナピン群）

被験者は、本治験の治験薬投薬開始 223 日目に妊娠が確認された。治験実施計画書に従い、226 日目に被験者は本治験から脱落（中止）した。被験者、その伴侶及び両親は、中絶することを決め、229 日目に妊娠中絶した。フォローアップの検査では、妊娠検査は陰性で、被験者の状態は回復していた。治験責任医師は、妊娠は治験薬とおそらく関連なしと判断した。

2.7.6.41.4.4 臨床検査

2.7.6.41.4.4.1 肝機能に関する血液生化学検査値

各検査項目（ALP、ALT、AST 及び γ-GTP）の推移を表 2.7.6.41-34 ~ 表 2.7.6.41-37に、P06125 試験のベースラインからの変化量を表 2.7.6.41-38 ~ 表 2.7.6.41-41に示した。

P06125 試験ベースラインから Week 52 での変化量の平均値及び中央値は、ALP では、プラセボ/アセナピン群が 2.40 U/L 及び 2.00 U/L、アセナピン 5/10 mg BID 群が 12.07 U/L 及び 2.00 U/L だった。ALT では、プラセボ/アセナピン群が 2.00 U/L 及び-1.00 U/L、アセナピン 5/10 mg BID 群が-2.10 U/L 及び-1.50 U/L だった。AST では、プラセボ/アセナピン群が 3.73 U/L 及び 2.00 U/L、アセナピン 5/10 mg BID 群が-1.75 U/L 及び 0.00 U/L だった。γ-GTP では、プラセボ/アセナピン群が 1.47 U/L 及び 2.00 U/L、アセナピン 5/10 mg BID 群が 1.51 U/L 及び-0.50 U/L だった。

表 2.7.6.41-34 血液生化学検査値（ALP）の推移（AST 集団）

（単位：U/L）

測定値(生化学)			プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=157)
ALP	P06124試験のBaseline	度数	44	157
		平均値	147.14	152.57
		標準偏差	75.83	98.86
		標準誤差	11.43	7.89
		中央値	168.50	146.00
		25%点, 75%点	71.50, 219.50	72.00, 217.00
		最小値, 最大値	44.00, 267.00	38.00, 637.00
	P06125試験のBaseline	度数	44	156
		平均値	157.45	161.79
		標準偏差	87.29	101.63
		標準誤差	13.16	8.14
		中央値	169.00	152.50
		25%点, 75%点	70.00, 233.50	75.00, 237.00
		最小値, 最大値	41.00, 330.00	38.00, 623.00
	Week4	度数	29	136
		平均値	162.14	172.92
		標準偏差	108.03	125.39
		標準誤差	20.06	10.75
		中央値	126.00	154.50
		25%点, 75%点	66.00, 244.00	74.00, 241.00
		最小値, 最大値	53.00, 490.00	37.00, 867.00
	Week8	度数	28	134
		平均値	151.79	171.11
		標準偏差	97.65	122.07
		標準誤差	18.45	10.55
		中央値	102.00	167.00
		25%点, 75%点	68.50, 240.00	73.00, 241.00
		最小値, 最大値	46.00, 388.00	42.00, 918.00
	Week16	度数	23	112
		平均値	148.74	169.95
		標準偏差	94.58	100.33
		標準誤差	19.72	9.48
		中央値	110.00	173.00
		25%点, 75%点	62.00, 249.00	81.50, 236.00
		最小値, 最大値	36.00, 308.00	43.00, 499.00
	Week32	度数	20	82
		平均値	140.65	176.50
		標準偏差	95.27	110.05
		標準誤差	21.30	12.15
		中央値	87.50	186.50
		25%点, 75%点	62.00, 243.50	76.00, 247.00
		最小値, 最大値	51.00, 293.00	43.00, 571.00
	Week52	度数	15	69
		平均値	125.33	181.42
		標準偏差	82.42	117.65
		標準誤差	21.28	14.16
		中央値	76.00	184.00
		25%点, 75%点	61.00, 216.00	84.00, 238.00
		最小値, 最大値	49.00, 289.00	45.00, 671.00

Source: CSR 表 12.4-1

表 2.7.6.41-35 血液生化学検査値（ALT）の推移（AST 集団）

（単位：U/L）

測定値(生化学)			プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=157)
ALT	P06124試験のBaseline	度数	44	157
		平均値	24.20	27.08
		標準偏差	20.30	25.51
		標準誤差	3.06	2.04
		中央値	17.50	18.00
		25%点, 75%点	14.00, 25.50	12.00, 32.00
		最小値, 最大値	6.00, 119.00	6.00, 194.00
	P06125試験のBaseline	度数	44	156
		平均値	25.34	32.48
		標準偏差	24.41	33.86
		標準誤差	3.68	2.71
		中央値	17.50	20.50
		25%点, 75%点	11.00, 24.50	14.00, 40.00
		最小値, 最大値	6.00, 107.00	6.00, 231.00
	Week4	度数	29	136
		平均値	27.66	30.65
		標準偏差	24.73	27.48
		標準誤差	4.59	2.36
		中央値	18.00	21.00
		25%点, 75%点	11.00, 30.00	14.50, 35.00
		最小値, 最大値	7.00, 87.00	6.00, 173.00
	Week8	度数	28	134
		平均値	33.11	31.86
		標準偏差	30.73	28.81
		標準誤差	5.81	2.49
		中央値	19.50	21.00
		25%点, 75%点	13.50, 51.50	14.00, 40.00
		最小値, 最大値	6.00, 117.00	6.00, 161.00
	Week16	度数	23	112
		平均値	27.00	27.90
		標準偏差	30.20	24.39
		標準誤差	6.30	2.30
		中央値	19.00	20.00
		25%点, 75%点	12.00, 23.00	13.00, 32.00
		最小値, 最大値	8.00, 121.00	4.00, 149.00
	Week32	度数	20	83
		平均値	31.55	29.11
		標準偏差	43.04	30.91
		標準誤差	9.62	3.39
		中央値	20.50	18.00
		25%点, 75%点	10.50, 30.00	14.00, 31.00
		最小値, 最大値	8.00, 204.00	7.00, 215.00
	Week52	度数	15	70
		平均値	26.53	27.57
		標準偏差	31.86	26.84
		標準誤差	8.23	3.21
		中央値	16.00	19.00
		25%点, 75%点	13.00, 20.00	13.00, 28.00
		最小値, 最大値	9.00, 136.00	8.00, 178.00

Source: CSR 表 12.4-2

表 2.7.6.41-36 血液生化学検査値（AST）の推移（AST 集団）

（単位：U/L）

測定値(生化学)			プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=157)
AST	P06124試験のBaseline	度数	44	157
		平均値	20.59	22.36
		標準偏差	8.52	13.77
		標準誤差	1.28	1.10
		中央値	19.00	19.00
		25%点, 75%点	15.00, 24.00	15.00, 25.00
		最小値, 最大値	10.00, 56.00	8.00, 112.00
	P06125試験のBaseline	度数	44	156
		平均値	20.32	25.45
		標準偏差	9.49	20.37
		標準誤差	1.43	1.63
		中央値	18.00	21.00
		25%点, 75%点	13.50, 23.50	16.00, 26.50
		最小値, 最大値	10.00, 59.00	8.00, 193.00
	Week4	度数	29	136
		平均値	21.66	23.76
		標準偏差	9.55	12.77
		標準誤差	1.77	1.09
		中央値	19.00	19.00
		25%点, 75%点	14.00, 28.00	16.00, 27.00
		最小値, 最大値	9.00, 44.00	7.00, 82.00
	Week8	度数	28	134
		平均値	24.50	25.69
		標準偏差	13.33	16.89
		標準誤差	2.52	1.46
		中央値	20.00	21.00
		25%点, 75%点	16.00, 28.50	16.00, 29.00
		最小値, 最大値	10.00, 64.00	8.00, 112.00
	Week16	度数	23	112
		平均値	22.48	23.11
		標準偏差	12.64	11.60
		標準誤差	2.64	1.10
		中央値	18.00	19.00
		25%点, 75%点	16.00, 23.00	16.00, 26.00
		最小値, 最大値	8.00, 70.00	10.00, 71.00
	Week32	度数	20	83
		平均値	27.65	24.33
		標準偏差	28.03	15.66
		標準誤差	6.27	1.72
		中央値	22.00	20.00
		25%点, 75%点	13.50, 30.50	16.00, 26.00
		最小値, 最大値	11.00, 140.00	10.00, 130.00
	Week52	度数	15	69
		平均値	23.67	23.20
		標準偏差	15.15	11.82
		標準誤差	3.91	1.42
		中央値	19.00	19.00
		25%点, 75%点	16.00, 25.00	16.00, 25.00
		最小値, 最大値	10.00, 73.00	13.00, 82.00

Source: CSR 表 12.4-3

表 2.7.6.41-37 血液生化学検査値（γ-GTP）の推移（AST 集団）

（単位：U/L）

測定値(生化学)			プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=157)
γ-GTP	P06124試験のBaseline	度数	44	157
		平均値	27.59	30.91
		標準偏差	31.70	38.05
		標準誤差	4.78	3.04
		中央値	18.00	20.00
		25%点, 75%点	13.00, 28.50	14.00, 32.00
		最小値, 最大値	7.00, 200.00	7.00, 398.00
	P06125試験のBaseline	度数	44	156
		平均値	25.77	32.30
		標準偏差	22.97	30.54
		標準誤差	3.46	2.45
		中央値	17.50	23.00
		25%点, 75%点	10.50, 27.00	15.00, 40.00
		最小値, 最大値	7.00, 103.00	6.00, 260.00
	Week4	度数	29	136
		平均値	27.48	36.75
		標準偏差	26.10	55.52
		標準誤差	4.85	4.76
		中央値	18.00	23.00
		25%点, 75%点	12.00, 26.00	15.00, 38.00
		最小値, 最大値	8.00, 109.00	6.00, 519.00
	Week8	度数	28	134
		平均値	31.68	37.72
		標準偏差	28.00	50.42
		標準誤差	5.29	4.36
		中央値	20.00	23.00
		25%点, 75%点	15.00, 40.50	16.00, 45.00
		最小値, 最大値	8.00, 106.00	7.00, 425.00
	Week16	度数	23	112
		平均値	28.00	34.94
		標準偏差	23.02	44.94
		標準誤差	4.80	4.25
		中央値	19.00	23.00
		25%点, 75%点	16.00, 29.00	15.00, 39.50
		最小値, 最大値	9.00, 102.00	7.00, 374.00
	Week32	度数	20	83
		平均値	34.50	34.33
		標準偏差	37.73	43.01
		標準誤差	8.44	4.72
		中央値	22.50	22.00
		25%点, 75%点	12.00, 38.00	16.00, 38.00
		最小値, 最大値	6.00, 146.00	7.00, 354.00
	Week52	度数	15	70
		平均値	25.80	29.69
		標準偏差	28.93	29.91
		標準誤差	7.47	3.57
		中央値	19.00	19.50
		25%点, 75%点	11.00, 25.00	15.00, 32.00
		最小値, 最大値	9.00, 126.00	6.00, 186.00

Source: CSR 表 12.4-4

表 2.7.6.41-38 血液生化学検査値（ALP）の P06125 試験ベースラインからの変化量（AST 集団）

（単位：U/L）

変化量(生化学)			プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=157)
ALP	Week4	度数	29	136
		平均値	11.69	6.84
		標準偏差	54.71	43.23
		標準誤差	10.16	3.71
		中央値	4.00	−2.00
		25%点, 75%点	−3.00, 13.00	−8.50, 12.00
		最小値, 最大値	−101.00, 261.00	−49.00, 399.00
	Week8	度数	28	134
		平均値	9.11	6.31
		標準偏差	36.52	42.45
		標準誤差	6.90	3.67
		中央値	3.00	2.00
		25%点, 75%点	−5.50, 8.00	−10.00, 16.00
		最小値, 最大値	−64.00, 159.00	−72.00, 295.00
	Week16	度数	23	112
		平均値	6.39	8.10
		標準偏差	20.18	30.18
		標準誤差	4.21	2.85
		中央値	2.00	3.00
		25%点, 75%点	−3.00, 15.00	−8.50, 20.00
		最小値, 最大値	−30.00, 51.00	−85.00, 126.00
	Week32	度数	20	82
		平均値	12.55	10.52
		標準偏差	31.03	45.22
		標準誤差	6.94	4.99
		中央値	7.50	1.00
		25%点, 75%点	−8.00, 25.00	−11.00, 32.00
		最小値, 最大値	−27.00, 105.00	−69.00, 198.00
	Week52	度数	15	69
		平均値	2.40	12.07
		標準偏差	19.49	51.34
		標準誤差	5.03	6.18
		中央値	2.00	2.00
		25%点, 75%点	−6.00, 18.00	−13.00, 21.00
		最小値, 最大値	−44.00, 42.00	−58.00, 298.00

Source: CSR 表 12.4-9

表 2.7.6.41-39 血液生化学検査値（ALT）の P06125 試験ベースラインからの変化量（AST 集団）

（単位：U/L）

変化量(生化学)			プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=157)
ALT	Week4	度数	29	136
		平均値	2.21	−2.30
		標準偏差	8.52	28.91
		標準誤差	1.58	2.48
		中央値	0.00	−1.00
		25%点, 75%点	−3.00, 5.00	−7.00, 3.00
		最小値, 最大値	−11.00, 22.00	−209.00, 99.00
	Week8	度数	28	134
		平均値	6.46	−1.46
		標準偏差	17.73	31.49
		標準誤差	3.35	2.72
		中央値	2.00	−0.50
		25%点, 75%点	−2.00, 8.50	−8.00, 6.00
		最小値, 最大値	−21.00, 49.00	−217.00, 87.00
	Week16	度数	23	112
		平均値	2.78	−4.96
		標準偏差	18.55	31.70
		標準誤差	3.87	2.99
		中央値	2.00	−2.50
		25%点, 75%点	−3.00, 9.00	−8.00, 3.00
		最小値, 最大値	−52.00, 55.00	−219.00, 57.00
	Week32	度数	20	83
		平均値	8.90	−2.37
		標準偏差	28.32	34.23
		標準誤差	6.33	3.76
		中央値	1.00	−3.00
		25%点, 75%点	−2.50, 15.00	−10.00, 5.00
		最小値, 最大値	−36.00, 112.00	−220.00, 121.00
	Week52	度数	15	70
		平均値	2.00	−2.10
		標準偏差	14.65	39.35
		標準誤差	3.78	4.70
		中央値	−1.00	−1.50
		25%点, 75%点	−4.00, 5.00	−8.00, 4.00
		最小値, 最大値	−20.00, 44.00	−220.00, 159.00

Source: CSR 表 12.4-10

表 2.7.6.41-40 血液生化学検査値（AST）の P06125 試験ベースラインからの変化量（AST 集団）

（単位：U/L）

変化量(生化学)			プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=157)
AST	Week4	度数	29	136
		平均値	2.21	−1.56
		標準偏差	5.65	18.12
		標準誤差	1.05	1.55
		中央値	1.00	−0.50
		25%点, 75%点	−2.00, 5.00	−3.00, 3.00
		最小値, 最大値	−8.00, 17.00	−174.00, 37.00
	Week8	度数	28	134
		平均値	4.21	−0.07
		標準偏差	9.29	22.14
		標準誤差	1.76	1.91
		中央値	2.50	0.00
		25%点, 75%点	−1.00, 4.50	−4.00, 4.00
		最小値, 最大値	−6.00, 37.00	−176.00, 93.00
	Week16	度数	23	112
		平均値	3.35	−2.46
		標準偏差	8.38	20.03
		標準誤差	1.75	1.89
		中央値	2.00	−1.00
		25%点, 75%点	−2.00, 5.00	−4.00, 2.00
		最小値, 最大値	−9.00, 33.00	−175.00, 41.00
	Week32	度数	20	83
		平均値	8.45	−1.13
		標準偏差	23.73	24.26
		標準誤差	5.31	2.66
		中央値	2.00	0.00
		25%点, 75%点	−0.50, 9.00	−6.00, 4.00
		最小値, 最大値	−13.00, 103.00	−177.00, 63.00
	Week52	度数	15	69
		平均値	3.73	−1.75
		標準偏差	10.17	26.46
		標準誤差	2.62	3.19
		中央値	2.00	0.00
		25%点, 75%点	−2.00, 4.00	−6.00, 4.00
		最小値, 最大値	−5.00, 36.00	−175.00, 70.00

Source: CSR 表 12.4-11

表 2.7.6.41-41 血液生化学検査値（γ-GTP）の P06125 試験ベースラインからの変化量（AST 集団）

（単位：U/L）

変化量(生化学)			プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=157)
γ-GTP	Week4	度数	29	136
		平均値	3.03	5.12
		標準偏差	12.10	31.46
		標準誤差	2.25	2.70
		中央値	2.00	0.00
		25%点, 75%点	-1.00, 4.00	-4.00, 4.00
		最小値, 最大値	-19.00, 54.00	-36.00, 259.00
	Week8	度数	28	134
		平均値	3.29	6.00
		標準偏差	17.06	27.43
		標準誤差	3.22	2.37
		中央値	1.00	1.00
		25%点, 75%点	-2.00, 8.00	-3.00, 8.00
		最小値, 最大値	-40.00, 51.00	-49.00, 185.00
	Week16	度数	23	112
		平均値	-0.65	3.93
		標準偏差	17.34	32.60
		標準誤差	3.61	3.08
		中央値	2.00	0.00
		25%点, 75%点	-1.00, 6.00	-7.00, 6.50
		最小値, 最大値	-48.00, 40.00	-55.00, 285.00
	Week32	度数	20	83
		平均値	6.10	1.78
		標準偏差	21.59	24.72
		標準誤差	4.83	2.71
		中央値	3.50	0.00
		25%点, 75%点	0.00, 10.00	-7.00, 6.00
		最小値, 最大値	-31.00, 65.00	-61.00, 167.00
	Week52	度数	15	70
		平均値	1.47	1.51
		標準偏差	20.69	25.23
		標準誤差	5.34	3.02
		中央値	2.00	-0.50
		25%点, 75%点	-1.00, 5.00	-9.00, 4.00
		最小値, 最大値	-26.00, 64.00	-65.00, 102.00

Source: CSR 表 12.4-12

2.7.6.41.4.4.2 特殊臨床検査

HbA1c、空腹時血糖、インスリン及びプロラクチンの推移を表 2.7.6.41-42 ~ 表 2.7.6.41-45に、P06125 試験ベースラインからの変化量を表 2.7.6.41-46 ~ 表 2.7.6.41-49に示した。

HbA1c、空腹時血糖及びインスリンでは、いずれのの投与群でも P06125 試験のベースラインに比べて大きな変化は認められなかった。P06125 試験のベースラインから Week 52 での変化量の平均値及び中央値は、HbA1c では、プラセボ/アセナピン群が 0.21%及び 0.10%、アセナピン 5/10 mg BID 群が 0.12%及び 0%だった。空腹時血糖では、プラセボ/アセナピン群が 0.60 mmol/L 及び 0.33 mmol/L、アセナピン 5/10 mg BID 群が 0 mmol/L 及び-0.06 mmol/L だった。インスリンでは、プラセボ/アセナピン群が-5.61 μIU/mL 及び-1.46 μIU/mL、アセナピン 5/10 mg BID 群が 0.56 μIU/mL 及び-0.03 μIU/mL だった。

プロラクチンは、P06125 試験のベースラインに比べてプラセボ/アセナピン群の平均値は増加していたが、プラセボ/アセナピン群の中央値、アセナピン 5/10 mg BID 群の平均値及び中央値では大きな変化はなかった。P06125 試験のベースラインから Week 52 での変化量の平均値及び中央値は、プ

ロラクチンでは、プラセボ/アセナピン群が 10.91 µg/L 及び 0.40 µg/L、アセナピン 5/10 mg BID 群が -1.59 µg/L 及び 0.59 µg/L だった。

また、プロラクチンは、P06124 試験のベースラインに比べてプラセボ/アセナピン群、アセナピン 5/10 mg BID 群ともに減少していた。P06124 試験のベースラインから Week 52 での変化量の平均値及び中央値は、プラセボ/アセナピン群が-37.46 µg/L 及び-21.07 µg/L、アセナピン 5/10 mg BID 群が -20.98 µg/L 及び-4.41 µg/L だった。

表 2.7.6.41-42 HbA1c の推移（AST 集団）

（単位：%）

測定値(特殊臨床検査)			プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=157)
HbA1c	P06124試験のBaseline	度数	44	156
		平均値	5.51	5.52
		標準偏差	0.89	1.16
		標準誤差	0.13	0.09
		中央値	5.30	5.20
		25%点, 75%点	5.00, 5.85	5.00, 5.60
		最小値, 最大値	4.20, 9.70	4.20, 12.10
	P06125試験のBaseline	度数	44	156
		平均値	5.47	5.54
		標準偏差	0.77	0.99
		標準誤差	0.12	0.08
		中央値	5.20	5.30
		25%点, 75%点	5.00, 5.95	5.00, 5.70
		最小値, 最大値	4.30, 7.70	4.20, 12.20
	Week4	度数	30	136
		平均値	5.36	5.53
		標準偏差	0.53	1.02
		標準誤差	0.10	0.09
		中央値	5.30	5.30
		25%点, 75%点	5.00, 5.60	5.05, 5.60
		最小値, 最大値	4.20, 6.60	4.40, 12.90
	Week8	度数	28	134
		平均値	5.53	5.56
		標準偏差	0.79	1.06
		標準誤差	0.15	0.09
		中央値	5.35	5.30
		25%点, 75%点	5.10, 5.90	5.00, 5.60
		最小値, 最大値	4.70, 8.70	4.40, 13.00
	Week16	度数	23	112
		平均値	5.54	5.63
		標準偏差	0.82	1.11
		標準誤差	0.17	0.11
		中央値	5.30	5.35
		25%点, 75%点	5.10, 5.70	5.00, 5.70
		最小値, 最大値	4.70, 8.50	4.30, 12.00
	Week32	度数	20	84
		平均値	5.66	5.57
		標準偏差	0.96	1.03
		標準誤差	0.21	0.11
		中央値	5.35	5.40
		25%点, 75%点	5.15, 5.75	5.05, 5.60
		最小値, 最大値	4.70, 8.20	4.20, 11.10
	Week52	度数	15	69
		平均値	5.55	5.66
		標準偏差	0.86	1.44
		標準誤差	0.22	0.17
		中央値	5.30	5.30
		25%点, 75%点	5.00, 5.50	5.10, 5.60
		最小値, 最大値	4.90, 8.20	4.20, 12.60

Source: CSR 表 12.4-13

表 2.7.6.41-43 空腹時血糖の推移（AST 集団）

（単位：mmol/L）

測定値(特殊臨床検査)			プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=157)
空腹時血糖	P06124試験のBaseline	度数	42	156
		平均値	5.48	5.45
		標準偏差	1.10	1.13
		標準誤差	0.17	0.09
		中央値	5.13	5.16
		25%点, 75%点	4.88, 5.72	4.83, 5.72
		最小値, 最大値	3.94, 9.33	4.05, 13.21
	P06125試験のBaseline	度数	44	156
		平均値	5.65	5.53
		標準偏差	1.33	1.47
		標準誤差	0.20	0.12
		中央値	5.25	5.27
		25%点, 75%点	4.91, 5.94	4.83, 5.69
		最小値, 最大値	4.33, 11.60	3.89, 18.04
	Week4	度数	27	121
		平均値	5.28	5.81
		標準偏差	0.88	2.04
		標準誤差	0.17	0.19
		中央値	5.05	5.27
		25%点, 75%点	4.61, 5.61	4.94, 5.77
		最小値, 最大値	3.94, 7.49	4.11, 16.99
	Week8	度数	25	120
		平均値	6.30	5.83
		標準偏差	4.59	2.14
		標準誤差	0.92	0.20
		中央値	5.16	5.33
		25%点, 75%点	4.72, 6.11	5.00, 5.88
		最小値, 最大値	4.33, 27.92	4.00, 19.76
	Week16	度数	19	97
		平均値	5.59	5.86
		標準偏差	1.13	2.20
		標準誤差	0.26	0.22
		中央値	5.38	5.27
		25%点, 75%点	4.77, 5.77	4.83, 5.77
		最小値, 最大値	4.33, 8.55	3.16, 18.21
	Week32	度数	18	73
		平均値	5.94	5.71
		標準偏差	1.54	1.85
		標準誤差	0.36	0.22
		中央値	5.61	5.22
		25%点, 75%点	5.11, 6.05	4.94, 5.61
		最小値, 最大値	4.50, 11.27	4.00, 14.65
	Week52	度数	14	65
		平均値	5.88	5.83
		標準偏差	1.99	2.17
		標準誤差	0.53	0.27
		中央値	5.19	5.22
		25%点, 75%点	4.94, 5.83	4.88, 5.77
		最小値, 最大値	4.66, 12.43	3.94, 15.15

Source: CSR 表 12.4-14

表 2.7.6.41-44 インスリンの推移（AST 集団）

（単位：μIU/mL）

測定値(特殊臨床検査)			プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=157)
インスリン	P06124試験のBaseline	度数	44	157
		平均値	9.64	8.38
		標準偏差	17.22	8.80
		標準誤差	2.60	0.70
		中央値	5.65	6.43
		25%点, 75%点	3.72, 8.37	4.09, 9.45
		最小値, 最大値	1.32, 113.60	1.66, 82.50
	P06125試験のBaseline	度数	44	156
		平均値	11.63	11.96
		標準偏差	15.47	16.21
		標準誤差	2.33	1.30
		中央値	5.86	7.28
		25%点, 75%点	4.05, 10.85	4.64, 12.55
		最小値, 最大値	1.61, 72.20	1.27, 125.90
	Week4	度数	30	136
		平均値	9.93	14.82
		標準偏差	14.78	24.25
		標準誤差	2.70	2.08
		中央値	4.48	6.97
		25%点, 75%点	3.13, 8.96	4.06, 13.80
		最小値, 最大値	2.00, 69.60	0.83, 146.70
	Week8	度数	28	134
		平均値	20.50	13.40
		標準偏差	33.93	18.85
		標準誤差	6.41	1.63
		中央値	6.39	7.31
		25%点, 75%点	3.65, 21.10	4.01, 13.20
		最小値, 最大値	1.83, 161.00	1.63, 123.10
	Week16	度数	22	112
		平均値	8.67	13.43
		標準偏差	8.42	19.64
		標準誤差	1.79	1.86
		中央値	7.35	7.17
		25%点, 75%点	2.96, 9.67	4.39, 13.20
		最小値, 最大値	1.86, 40.50	0.46, 133.00
	Week32	度数	20	83
		平均値	12.29	11.94
		標準偏差	15.60	16.34
		標準誤差	3.49	1.79
		中央値	8.35	7.41
		25%点, 75%点	3.61, 12.74	4.29, 11.40
		最小値, 最大値	2.42, 74.00	1.93, 96.90
	Week52	度数	14	69
		平均値	14.67	10.32
		標準偏差	16.75	12.70
		標準誤差	4.48	1.53
		中央値	9.32	6.99
		25%点, 75%点	4.18, 14.60	4.62, 11.50
		最小値, 最大値	2.32, 54.70	2.00, 95.70

Source: CSR 表 12.4-15

表 2.7.6.41-45 プロラクチンの推移（AST 集団）

（単位：μg/L）

測定値(特殊臨床検査)			プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=157)
プロラクチン	P06124試験のBaseline	度数	44	157
		平均値	44.07	35.80
		標準偏差	50.68	45.42
		標準誤差	7.64	3.63
		中央値	23.93	19.39
		25%点, 75%点	6.69, 59.68	7.92, 42.24
		最小値, 最大値	0.11, 184.74	0.55, 265.90
	P06125試験のBaseline	度数	44	156
		平均値	11.74	21.32
		標準偏差	8.53	25.87
		標準誤差	1.29	2.07
		中央値	8.81	13.90
		25%点, 75%点	6.02, 15.20	7.57, 24.68
		最小値, 最大値	2.75, 41.76	1.92, 202.50
	Week4	度数	31	136
		平均値	19.71	23.35
		標準偏差	15.48	28.01
		標準誤差	2.78	2.40
		中央値	13.69	15.78
		25%点, 75%点	9.93, 27.73	9.02, 25.78
		最小値, 最大値	4.33, 65.90	2.37, 177.50
	Week8	度数	28	134
		平均値	23.37	22.27
		標準偏差	22.49	26.26
		標準誤差	4.25	2.27
		中央値	17.91	14.91
		25%点, 75%点	8.21, 26.06	8.76, 25.47
		最小値, 最大値	2.69, 88.94	2.13, 197.10
	Week16	度数	23	112
		平均値	24.26	21.23
		標準偏差	31.39	25.93
		標準誤差	6.54	2.45
		中央値	10.69	13.52
		25%点, 75%点	8.65, 25.10	8.33, 25.80
		最小値, 最大値	3.63, 139.43	2.30, 188.30
	Week32	度数	20	83
		平均値	34.36	21.50
		標準偏差	38.78	29.81
		標準誤差	8.67	3.27
		中央値	18.06	12.34
		25%点, 75%点	7.35, 50.66	7.29, 24.09
		最小値, 最大値	3.30, 141.85	0.41, 180.50
	Week52	度数	15	70
		平均値	22.32	20.57
		標準偏差	19.96	29.60
		標準誤差	5.15	3.54
		中央値	15.03	13.19
		25%点, 75%点	6.47, 32.80	8.55, 20.45
		最小値, 最大値	3.88, 76.12	2.23, 216.80

Source: CSR 表 12.4-16

表 2.7.6.41-46 HbA1c の P06125 試験ベースラインからの変化量（AST 集団）

（単位：%）

変化量(特殊臨床検査)			プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=157)
HbA1c	Week4	度数	30	136
		平均値	0.04	−0.02
		標準偏差	0.21	0.34
		標準誤差	0.04	0.03
		中央値	0.10	0.00
		25%点, 75%点	0.00, 0.20	−0.10, 0.10
		最小値, 最大値	−0.70, 0.30	−1.90, 1.30
	Week8	度数	28	134
		平均値	0.10	0.00
		標準偏差	0.30	0.48
		標準誤差	0.06	0.04
		中央値	0.10	0.00
		25%点, 75%点	−0.10, 0.20	−0.10, 0.20
		最小値, 最大値	−0.70, 1.10	−2.20, 2.40
	Week16	度数	23	112
		平均値	0.12	0.08
		標準偏差	0.21	0.39
		標準誤差	0.04	0.04
		中央値	0.10	0.00
		25%点, 75%点	0.00, 0.20	−0.10, 0.25
		最小値, 最大値	−0.10, 0.90	−1.80, 1.50
	Week32	度数	20	84
		平均値	0.17	0.00
		標準偏差	0.30	0.75
		標準誤差	0.07	0.08
		中央値	0.15	0.00
		25%点, 75%点	0.00, 0.25	−0.20, 0.20
		最小値, 最大値	−0.20, 1.10	−3.70, 2.30
	Week52	度数	15	69
		平均値	0.21	0.12
		標準偏差	0.36	1.02
		標準誤差	0.09	0.12
		中央値	0.10	0.00
		25%点, 75%点	0.00, 0.30	−0.10, 0.20
		最小値, 最大値	−0.20, 1.30	−3.80, 5.80

Source: CSR 表 12.4-21

表 2.7.6.41-47 空腹時血糖の P06125 試験ベースラインからの変化量（AST 集団）

（単位：mmol/L）

変化量(特殊臨床検査)			プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=157)
空腹時血糖	Week4	度数	27	121
		平均値	0.02	0.20
		標準偏差	0.54	1.38
		標準誤差	0.10	0.13
		中央値	−0.06	0.00
		25%点, 75%点	−0.28, 0.17	−0.28, 0.39
		最小値, 最大値	−0.89, 1.33	−4.72, 8.88
	Week8	度数	25	120
		平均値	0.87	0.24
		標準偏差	3.77	1.44
		標準誤差	0.75	0.13
		中央値	0.11	0.17
		25%点, 75%点	−0.39, 0.39	−0.22, 0.53
		最小値, 最大値	−1.22, 18.60	−4.55, 11.71
	Week16	度数	19	97
		平均値	0.20	0.23
		標準偏差	0.68	2.01
		標準誤差	0.16	0.20
		中央値	0.22	−0.06
		25%点, 75%点	−0.28, 0.72	−0.33, 0.50
		最小値, 最大値	−1.00, 1.33	−5.22, 12.38
	Week32	度数	18	73
		平均値	0.47	−0.10
		標準偏差	1.44	1.37
		標準誤差	0.34	0.16
		中央値	0.39	−0.06
		25%点, 75%点	0.00, 1.00	−0.56, 0.33
		最小値, 最大値	−2.33, 4.94	−5.00, 4.94
	Week52	度数	14	65
		平均値	0.60	0.00
		標準偏差	1.79	2.16
		標準誤差	0.48	0.27
		中央値	0.33	−0.06
		25%点, 75%点	−0.39, 0.61	−0.50, 0.44
		最小値, 最大値	−1.28, 6.11	−9.83, 7.60

Source: CSR 表 12.4-22

表 2.7.6.41-48 インスリンの P06125 試験ベースラインからの変化量（AST 集団）

（単位：μIU/mL）

変化量(特殊臨床検査)			プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=157)
インスリン	Week4	度数	30	136
		平均値	−3.40	3.19
		標準偏差	13.91	25.25
		標準誤差	2.54	2.16
		中央値	−0.80	0.02
		25%点, 75%点	−2.60, 1.23	−2.74, 3.23
		最小値, 最大値	−61.50, 19.50	−116.38, 116.40
	Week8	度数	28	134
		平均値	6.31	1.72
		標準偏差	21.30	22.76
		標準誤差	4.03	1.97
		中央値	0.06	0.24
		25%点, 75%点	−1.41, 7.39	−2.64, 3.29
		最小値, 最大値	−35.90, 88.80	−121.89, 117.19
	Week16	度数	22	112
		平均値	−5.95	1.61
		標準偏差	19.23	22.42
		標準誤差	4.10	2.12
		中央値	−0.14	0.58
		25%点, 75%点	−3.12, 3.37	−2.70, 4.89
		最小値, 最大値	−53.67, 25.00	−115.30, 123.03
	Week32	度数	20	83
		平均値	−3.39	−0.19
		標準偏差	16.77	19.56
		標準誤差	3.75	2.15
		中央値	0.64	0.12
		25%点, 75%点	−1.75, 6.13	−3.04, 3.65
		最小値, 最大値	−56.65, 10.86	−114.77, 76.66
	Week52	度数	14	69
		平均値	−5.61	0.56
		標準偏差	28.89	17.88
		標準誤差	7.72	2.15
		中央値	−1.46	−0.03
		25%点, 75%点	−23.33, 2.21	−2.62, 4.10
		最小値, 最大値	−58.00, 47.33	−85.40, 85.73

Source: CSR 表 12.4-23

表 2.7.6.41-49 プロラクチンの P06125 試験ベースラインからの変化量（AST 集団）

（単位：μg/L）

変化量(特殊臨床検査)			プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=157)
プロラクチン	Week4	度数	31	136
		平均値	8.08	2.03
		標準偏差	16.19	26.73
		標準誤差	2.91	2.29
		中央値	4.88	0.11
		25%点, 75%点	−1.71, 15.09	−2.89, 5.62
		最小値, 最大値	−34.11, 54.86	−153.27, 172.69
	Week8	度数	28	134
		平均値	11.49	0.33
		標準偏差	23.80	25.78
		標準誤差	4.50	2.23
		中央値	4.68	0.12
		25%点, 75%点	−1.93, 16.78	−6.34, 6.16
		最小値, 最大値	−36.74, 79.84	−99.92, 194.99
	Week16	度数	23	112
		平均値	12.39	−0.31
		標準偏差	32.95	23.39
		標準誤差	6.87	2.21
		中央値	1.15	1.05
		25%点, 75%点	−2.61, 11.13	−10.81, 5.46
		最小値, 最大値	−32.11, 130.48	−61.19, 144.70
	Week32	度数	20	83
		平均値	23.79	0.30
		標準偏差	38.99	23.67
		標準誤差	8.72	2.60
		中央値	5.40	−0.16
		25%点, 75%点	−0.46, 40.81	−9.76, 5.62
		最小値, 最大値	−6.77, 132.90	−50.29, 134.37
	Week52	度数	15	70
		平均値	10.91	−1.59
		標準偏差	20.58	17.22
		標準誤差	5.31	2.06
		中央値	0.40	0.59
		25%点, 75%点	−1.76, 16.39	−8.53, 4.31
		最小値, 最大値	−9.79, 67.17	−48.55, 53.59

Source: CSR 表 12.4-24

2.7.6.41.4.4.3 その他の検査

その他の生化学的検査、血液学的検査及び尿検査では、いずれの投与群でも大きな変化は認められなかった（治験総括報告書の【表 12.4-17 ~ 表 12.4-20】及び【表 14.3-34 ~ 表 14.3-191】を参照）。

2.7.6.41.4.4.4 個々の臨床的に重要な異常

投与前の検査値と比較して変動があり、この変動が異常変動であると治験責任医師又は治験分担医師により判断された事象を有害事象とした。

臨床検査値異常による重篤な有害事象では、低ナトリウム血症が 1 名の被験者（被験者識別番号：A102325、アセナピン 5/10 mg BID 群）に発現した。また、重度な有害事象では、AST 増加及び ALT 増加が 1 名の被験者（被験者識別番号：A213358、アセナピン 5/10 mg BID 群）に発現した。

この他の有害事象は、いずれも程度は軽度又は中等度であり、自覚症状を伴った被験者も認められず、臨床上大きな問題とならなかった。

2.7.6.41.4.5 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

2.7.6.41.4.5.1 バイタルサイン

血圧及び脈拍数

各群の拡張期及び収縮期血圧、脈拍数の推移に大きな変化はなかった。

2.7.6.41.4.5.2 身体的所見

体重

体重の推移を表 2.7.6.41-50に、P06125 試験ベースラインからの変化量を表 2.7.6.41-51に、最終評価時点で P06125 試験ベースラインから体重が 7%以上増加した被験者の割合を表 2.7.6.41-52に示した。

体重の P06125 試験ベースラインから Week 52 での変化量の平均値及び中央値は、プラセボ/アセナピン群で 0.87 kg 及び 1.50 kg、アセナピン 5/10 mg BID 群で 2.10 kg 及び 1.00 kg だった。また、体重が P06125 試験ベースラインと比較して最終評価時点で 7%以上増加した被験者の割合は、プラセボ/アセナピン群で 22.6%（7/31 名）、アセナピン 5/10 mg BID 群で 23.9%（33/138 名）であった。

表 2.7.6.41-50 体重の推移（AST 集団）

（単位：kg）

測定値(身体学的検査所見)			プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=157)
体重	P06124試験のBaseline	度数	44	157
		平均値	62.15	64.57
		標準偏差	11.62	13.90
		標準誤差	1.75	1.11
		中央値	62.65	62.00
		25%点, 75%点	54.10, 69.00	55.40, 73.00
		最小値, 最大値	38.20, 91.00	40.10, 110.00
	P06125試験のBaseline	度数	44	156
		平均値	60.44	65.51
		標準偏差	11.38	13.92
		標準誤差	1.72	1.11
		中央値	58.95	63.35
		25%点, 75%点	53.00, 66.85	56.50, 73.90
		最小値, 最大値	37.20, 91.50	39.90, 109.00
	Week4	度数	31	137
		平均値	61.68	65.35
		標準偏差	11.54	13.94
		標準誤差	2.07	1.19
		中央値	59.50	63.10
		25%点, 75%点	54.00, 67.50	55.00, 74.00
		最小値, 最大値	40.60, 91.60	39.20, 111.00
	Week8	度数	28	133
		平均値	63.17	65.88
		標準偏差	11.99	14.33
		標準誤差	2.27	1.24
		中央値	63.10	64.70
		25%点, 75%点	55.05, 68.65	56.00, 74.50
		最小値, 最大値	39.40, 92.00	38.60, 112.20
	Week12	度数	26	118
		平均値	63.88	66.18
		標準偏差	12.17	14.58
		標準誤差	2.39	1.34
		中央値	64.00	64.45
		25%点, 75%点	55.40, 70.50	56.10, 74.00
		最小値, 最大値	41.10, 91.50	38.00, 112.30

表 2.7.6.41-50 体重の推移（AST 集団）（続き）

測定値(身体学的検査所見)			プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=157)
	Week16	度数	23	112
		平均値	62.75	66.22
		標準偏差	11.26	14.31
		標準誤差	2.35	1.35
		中央値	62.40	63.80
		25%点, 75%点	57.60, 68.70	56.75, 74.25
		最小値, 最大値	40.20, 82.10	41.50, 114.40
	Week24	度数	21	95
		平均値	63.98	66.79
		標準偏差	10.74	15.07
		標準誤差	2.34	1.55
		中央値	63.20	65.00
		25%点, 75%点	59.00, 70.00	56.80, 74.50
		最小値, 最大値	40.90, 83.30	43.30, 117.00
	Week32	度数	20	84
		平均値	64.22	67.13
		標準偏差	11.52	14.58
		標準誤差	2.57	1.59
		中央値	63.50	64.65
		25%点, 75%点	57.80, 69.50	57.75, 74.00
		最小値, 最大値	40.00, 83.70	41.50, 116.50
	Week40	度数	18	77
		平均値	64.83	67.20
		標準偏差	11.95	14.27
		標準誤差	2.82	1.63
		中央値	64.25	65.80
		25%点, 75%点	57.70, 71.00	57.50, 74.00
		最小値, 最大値	41.10, 85.00	42.00, 118.60
	Week52	度数	15	70
		平均値	63.41	66.18
		標準偏差	11.42	14.37
		標準誤差	2.95	1.72
		中央値	60.90	64.50
		25%点, 75%点	58.00, 68.00	57.80, 73.00
		最小値, 最大値	41.60, 85.00	41.00, 115.70

Source: CSR 表 12.5-4

表 2.7.6.41-51 体重の P06125 試験ベースラインからの変化量（AST 集団）

（単位：kg）

変化量（身体学的検査所見）			プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=157)
体重	Week4	度数	31	137
		平均値	0.15	0.36
		標準偏差	1.61	1.59
		標準誤差	0.29	0.14
		中央値	0.30	0.20
		25%点, 75%点	−0.20, 1.00	−0.70, 1.20
		最小値, 最大値	−4.00, 4.90	−4.00, 5.00
	Week8	度数	28	133
		平均値	0.86	0.85
		標準偏差	2.62	3.09
		標準誤差	0.50	0.27
		中央値	0.75	0.60
		25%点, 75%点	−0.20, 2.35	−1.10, 2.30
		最小値, 最大値	−7.20, 8.10	−5.20, 17.10
	Week12	度数	26	118
		平均値	1.28	1.02
		標準偏差	2.49	3.79
		標準誤差	0.49	0.35
		中央値	1.35	0.55
		25%点, 75%点	0.10, 3.10	−1.60, 3.00
		最小値, 最大値	−5.80, 5.00	−8.40, 11.40
	Week16	度数	23	112
		平均値	1.27	1.25
		標準偏差	3.45	4.19
		標準誤差	0.72	0.40
		中央値	2.00	0.65
		25%点, 75%点	−2.00, 4.20	−1.25, 3.45
		最小値, 最大値	−6.20, 5.80	−8.00, 14.00
	Week24	度数	21	95
		平均値	1.50	1.63
		標準偏差	4.23	5.72
		標準誤差	0.92	0.59
		中央値	1.90	1.00
		25%点, 75%点	−1.60, 5.20	−1.80, 4.40
		最小値, 最大値	−7.80, 8.10	−11.10, 23.00
	Week32	度数	20	84
		平均値	1.93	1.81
		標準偏差	4.69	6.08
		標準誤差	1.05	0.66
		中央値	3.05	1.10
		25%点, 75%点	−1.00, 4.55	−1.75, 5.65
		最小値, 最大値	−7.60, 11.60	−13.00, 21.00
	Week40	度数	18	77
		平均値	2.15	2.44
		標準偏差	5.42	6.34
		標準誤差	1.28	0.72
		中央値	2.80	2.00
		25%点, 75%点	−1.50, 5.00	−1.10, 5.50
		最小値, 最大値	−7.80, 15.20	−14.00, 20.20
	Week52	度数	15	70
		平均値	0.87	2.10
		標準偏差	6.74	6.51
		標準誤差	1.74	0.78
		中央値	1.50	1.00
		25%点, 75%点	−5.80, 5.20	−2.50, 7.00
		最小値, 最大値	−9.80, 15.70	−13.80, 25.00

Source: CSR 表 12.5-6

表 2.7.6.41-52 最終評価時点で P06125 試験ベースラインから体重が 7%以上増加した被験者の割合（AST 集団）

体重		プラセボ/アセナピン	アセナピン 5/10 mg BID
Endpoint	7%以上の増加	7 (22.6%)	33 (23.9%)
	±7%内の変動	20 (64.5%)	86 (62.3%)
	7%以上の減少	4 (12.9%)	19 (13.8%)
	計	31 (100.0%)	138 (100.0%)

Source: CSR 表 12.5-8

Body Mass Index

BMI の推移を表 2.7.6.41-53に、P06125 試験ベースラインからの変化量を表 2.7.6.41-54に示した。

BMI の P06125 試験ベースラインから Week 52 での変化量の平均値及び中央値は、プラセボ/アセナピン群で 0.35 kg/m^2 及び 0.70 kg/m^2、アセナピン 5/10 mg BID 群で 0.75 kg/m^2 及び 0.45 kg/m^2 だった。

表 2.7.6.41-53 BMI の推移（AST 集団）

（単位：kg/m^2）

測定値(身体学的検査所見)			プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=157)
BMI	P06124試験のBaseline	度数	44	157
		平均値	23.61	24.29
		標準偏差	3.60	4.21
		標準誤差	0.54	0.34
		中央値	23.30	23.40
		25%点, 75%点	20.50, 25.85	20.90, 27.00
		最小値, 最大値	16.30, 33.80	16.10, 35.50
	P06125試験のBaseline	度数	44	156
		平均値	22.97	24.64
		標準偏差	3.58	4.24
		標準誤差	0.54	0.34
		中央値	22.80	23.90
		25%点, 75%点	20.30, 25.40	21.60, 27.60
		最小値, 最大値	15.90, 33.80	17.30, 35.10
	Week4	度数	31	137
		平均値	23.31	24.52
		標準偏差	3.66	4.20
		標準誤差	0.66	0.36
		中央値	23.10	24.00
		25%点, 75%点	20.80, 25.30	21.30, 27.30
		最小値, 最大値	17.50, 33.40	17.30, 35.60
	Week8	度数	28	133
		平均値	23.87	24.71
		標準偏差	3.79	4.27
		標準誤差	0.72	0.37
		中央値	24.00	24.20
		25%点, 75%点	21.20, 25.60	21.30, 27.60
		最小値, 最大値	17.00, 33.10	17.20, 35.20
	Week12	度数	26	118
		平均値	24.17	24.73
		標準偏差	3.95	4.29
		標準誤差	0.77	0.39
		中央値	23.85	24.25
		25%点, 75%点	20.80, 26.20	21.40, 27.80
		最小値, 最大値	17.70, 33.40	17.30, 36.10
	Week16	度数	23	112
		平均値	24.14	24.75
		標準偏差	3.89	4.21
		標準誤差	0.81	0.40
		中央値	24.20	24.50
		25%点, 75%点	21.70, 26.20	21.50, 27.65
		最小値, 最大値	17.30, 32.70	17.00, 36.40
	Week24	度数	21	95
		平均値	24.58	24.90
		標準偏差	3.84	4.21
		標準誤差	0.84	0.43
		中央値	24.40	24.50
		25%点, 75%点	21.80, 26.20	21.70, 27.00
		最小値, 最大値	17.60, 33.20	17.20, 38.20
	Week32	度数	20	84
		平均値	24.69	25.08
		標準偏差	4.05	3.96
		標準誤差	0.91	0.43
		中央値	24.75	24.60
		25%点, 75%点	21.70, 27.15	22.05, 27.00
		最小値, 最大値	17.20, 33.30	17.60, 36.00
	Week40	度数	18	77
		平均値	24.79	25.14
		標準偏差	4.17	3.96
		標準誤差	0.98	0.45
		中央値	24.60	24.70
		25%点, 75%点	21.80, 27.10	22.40, 27.30
		最小値, 最大値	17.70, 33.80	17.60, 36.60
	Week52	度数	15	70
		平均値	24.35	24.76
		標準偏差	4.36	4.05
		標準誤差	1.13	0.48
		中央値	23.10	24.15
		25%点, 75%点	21.30, 26.70	21.60, 27.40
		最小値, 最大値	17.90, 33.80	17.70, 35.70

Source: CSR 表 12.5-9

表 2.7.6.41-54 BMI の P06125 試験ベースラインからの変化量（AST 集団）

（単位：kg/m^2）

変化量（身体学的検査所見）			プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=157)
BMI	Week4	度数	31	137
		平均値	0.04	0.13
		標準偏差	0.60	0.60
		標準誤差	0.11	0.05
		中央値	0.10	0.10
		25%点, 75%点	−0.10, 0.40	−0.20, 0.50
		最小値, 最大値	−1.40, 1.80	−1.40, 1.80
	Week8	度数	28	133
		平均値	0.31	0.30
		標準偏差	0.95	1.14
		標準誤差	0.18	0.10
		中央値	0.30	0.20
		25%点, 75%点	−0.05, 0.90	−0.40, 0.80
		最小値, 最大値	−2.50, 2.70	−2.10, 6.20
	Week12	度数	26	118
		平均値	0.49	0.35
		標準偏差	0.93	1.40
		標準誤差	0.18	0.13
		中央値	0.50	0.20
		25%点, 75%点	0.10, 1.10	−0.60, 1.10
		最小値, 最大値	−2.00, 1.90	−3.40, 3.80
	Week16	度数	23	112
		平均値	0.48	0.43
		標準偏差	1.32	1.55
		標準誤差	0.27	0.15
		中央値	0.70	0.25
		25%点, 75%点	−0.90, 1.80	−0.50, 1.30
		最小値, 最大値	−2.20, 2.20	−3.30, 4.80
	Week24	度数	21	95
		平均値	0.59	0.54
		標準偏差	1.58	2.10
		標準誤差	0.34	0.22
		中央値	0.80	0.40
		25%点, 75%点	−0.60, 1.90	−0.60, 1.60
		最小値, 最大値	−2.70, 2.90	−5.10, 7.30
	Week32	度数	20	84
		平均値	0.74	0.61
		標準偏差	1.75	2.27
		標準誤差	0.39	0.25
		中央値	1.05	0.40
		25%点, 75%点	−0.40, 1.90	−0.75, 2.25
		最小値, 最大値	−2.70, 4.20	−5.90, 6.60
	Week40	度数	18	77
		平均値	0.84	0.87
		標準偏差	2.01	2.32
		標準誤差	0.47	0.26
		中央値	1.00	0.70
		25%点, 75%点	−0.60, 2.20	−0.40, 2.20
		最小値, 最大値	−2.70, 5.50	−5.00, 6.60
	Week52	度数	15	70
		平均値	0.35	0.75
		標準偏差	2.48	2.41
		標準誤差	0.64	0.29
		中央値	0.70	0.45
		25%点, 75%点	−2.00, 2.10	−1.00, 2.50
		最小値, 最大値	−3.40, 5.70	−5.00, 9.00

Source: CSR 表 12.5-11

腹囲

各群の腹囲の推移を表 2.7.6.41-55に、P06125 試験ベースラインからの変化量を表 2.7.6.41-56に示した。

腹囲の P06125 試験ベースラインから Week 52 での変化量の平均値及び中央値は、プラセボ/アセナピン群で 3.79 cm 及び 5.00 cm、アセナピン 5/10 mg BID 群で 2.19 cm 及び 2.00 cm だった。

表 2.7.6.41-55 腹囲の推移（AST 集団）

（単位：cm）

測定値(身体学的検査所見)			プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=157)
腹囲	P06124試験のBaseline	度数	44	157
		平均値	83.20	85.46
		標準偏差	10.50	12.08
		標準誤差	1.58	0.96
		中央値	82.50	83.00
		25%点, 75%点	74.95, 90.15	76.00, 93.20
		最小値, 最大値	67.00, 116.00	60.00, 133.00
	P06125試験のBaseline	度数	44	156
		平均値	80.45	85.99
		標準偏差	10.16	11.57
		標準誤差	1.53	0.93
		中央値	79.50	85.40
		25%点, 75%点	73.00, 88.75	77.00, 93.75
		最小値, 最大値	64.00, 100.00	60.00, 131.00
	Week4	度数	31	137
		平均値	81.83	85.79
		標準偏差	10.31	11.58
		標準誤差	1.85	0.99
		中央値	80.50	85.00
		25%点, 75%点	74.00, 90.50	78.00, 93.00
		最小値, 最大値	64.50, 110.00	64.00, 120.00
	Week8	度数	28	133
		平均値	84.63	86.53
		標準偏差	11.22	11.52
		標準誤差	2.12	1.00
		中央値	84.65	85.00
		25%点, 75%点	77.25, 91.15	78.50, 95.00
		最小値, 最大値	61.50, 114.00	64.00, 120.00
	Week12	度数	26	118
		平均値	84.56	87.28
		標準偏差	10.95	11.56
		標準誤差	2.15	1.06
		中央値	83.30	86.20
		25%点, 75%点	74.00, 92.90	80.00, 94.50
		最小値, 最大値	64.50, 108.50	63.00, 123.50
	Week16	度数	23	112
		平均値	84.53	87.19
		標準偏差	10.12	11.40
		標準誤差	2.11	1.08
		中央値	84.00	87.00
		25%点, 75%点	78.00, 91.00	78.50, 94.00
		最小値, 最大値	65.00, 108.00	63.50, 121.00
	Week24	度数	21	95
		平均値	87.34	87.89
		標準偏差	10.42	11.41
		標準誤差	2.27	1.17
		中央値	85.00	87.50
		25%点, 75%点	81.00, 94.00	80.00, 94.20
		最小値, 最大値	71.20, 114.00	65.80, 123.00
	Week32	度数	20	84
		平均値	87.09	88.69
		標準偏差	10.29	11.66
		標準誤差	2.30	1.27
		中央値	85.50	88.00
		25%点, 75%点	82.00, 96.85	81.00, 94.00
		最小値, 最大値	71.20, 109.50	66.00, 126.00
	Week40	度数	18	77
		平均値	86.66	88.11
		標準偏差	11.56	11.02
		標準誤差	2.72	1.26
		中央値	84.25	87.00
		25%点, 75%点	78.00, 95.00	81.00, 95.00
		最小値, 最大値	69.30, 116.00	64.50, 121.20
	Week52	度数	15	70
		平均値	85.97	86.99
		標準偏差	12.87	11.89
		標準誤差	3.32	1.42
		中央値	82.00	85.55
		25%点, 75%点	78.00, 95.50	79.00, 94.50
		最小値, 最大値	64.50, 115.00	67.00, 121.30

Source: CSR 表 12.5-12

表 2.7.6.41-56 腹囲の P06125 試験ベースラインからの変化量（AST 集団）

（単位：cm）

変化量(身体学的検査所見)			プラセボ/アセナピン (N=44)	アセナピン 5/10 mg BID (N=157)
腹囲	Week4	度数	31	137
		平均値	1.23	0.32
		標準偏差	3.25	4.37
		標準誤差	0.58	0.37
		中央値	0.50	0.00
		25%点, 75%点	−1.00, 2.00	−1.50, 2.50
		最小値, 最大値	−3.40, 10.20	−15.00, 15.50
	Week8	度数	28	133
		平均値	3.18	1.10
		標準偏差	4.86	4.34
		標準誤差	0.92	0.38
		中央値	2.50	1.00
		25%点, 75%点	0.25, 5.90	−1.00, 3.00
		最小値, 最大値	−6.30, 14.20	−14.00, 15.50
	Week12	度数	26	118
		平均値	2.57	1.71
		標準偏差	3.61	5.37
		標準誤差	0.71	0.49
		中央値	2.55	1.25
		25%点, 75%点	0.00, 5.70	−1.80, 5.50
		最小値, 最大値	−5.30, 8.50	−12.10, 17.00
	Week16	度数	23	112
		平均値	2.35	2.05
		標準偏差	4.44	5.25
		標準誤差	0.93	0.50
		中央値	3.00	1.50
		25%点, 75%点	0.00, 5.70	−1.65, 5.25
		最小値, 最大値	−7.00, 9.00	−9.40, 15.50
	Week24	度数	21	95
		平均値	4.14	2.46
		標準偏差	5.86	6.58
		標準誤差	1.28	0.68
		中央値	4.50	2.50
		25%点, 75%点	2.20, 7.30	−1.70, 6.40
		最小値, 最大値	−10.00, 14.00	−13.00, 25.00
	Week32	度数	20	84
		平均値	4.13	3.20
		標準偏差	6.18	7.37
		標準誤差	1.38	0.80
		中央値	4.00	2.25
		25%点, 75%点	2.00, 6.60	−1.00, 8.05
		最小値, 最大値	−9.00, 21.20	−17.00, 23.00
	Week40	度数	18	77
		平均値	3.95	3.09
		標準偏差	7.77	7.35
		標準誤差	1.83	0.84
		中央値	3.50	2.30
		25%点, 75%点	0.20, 5.00	−1.20, 8.00
		最小値, 最大値	−13.00, 24.20	−14.00, 19.00
	Week52	度数	15	70
		平均値	3.79	2.19
		標準偏差	9.11	7.59
		標準誤差	2.35	0.91
		中央値	5.00	2.00
		25%点, 75%点	−4.00, 9.00	−3.50, 7.00
		最小値, 最大値	−10.00, 25.20	−15.00, 22.00

Source: CSR 表 12.5-14

心電図

心電図で異常所見が認められた被験者数の推移を表 2.7.6.41-57に示した。プラセボ/アセナピン群、アセナピン 5/10 mg BID 群で、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。

心電図の異常所見として 4 名に有害事象が発現した。その内訳は、不整脈がアセナピン 5/10 mg BID 群で 1.3%（2 名/157 名）、徐脈がプラセボ/アセナピン群 2.3%（1 名/44 名）、頻脈がアセナピン 5/10 mg BID 群で 0.6%（1 名/157 名）に発現した。いずれも程度は軽度であり、臨床上大きな問題とならなかった。

表 2.7.6.41-57 心電図で異常所見が認められた被験者数の推移（AST 集団）

心電図所見		プラセボ/アセナピン	アセナピン 5/10 mg BID
P06124試験のBaseline	所見なし	25 (58.1%)	115 (75.2%)
	所見あり	18 (41.9%)	38 (24.8%)
	計	43 (100.0%)	153 (100.0%)
P06125試験のBaseline	所見なし	29 (65.9%)	114 (73.1%)
	所見あり	15 (34.1%)	42 (26.9%)
	計	44 (100.0%)	156 (100.0%)
Week2	所見なし	27 (65.9%)	106 (74.6%)
	所見あり	14 (34.1%)	36 (25.4%)
	計	41 (100.0%)	142 (100.0%)
Week4	所見なし	24 (77.4%)	98 (72.1%)
	所見あり	7 (22.6%)	38 (27.9%)
	計	31 (100.0%)	136 (100.0%)
Week8	所見なし	17 (60.7%)	103 (77.4%)
	所見あり	11 (39.3%)	30 (22.6%)
	計	28 (100.0%)	133 (100.0%)
Week24	所見なし	13 (61.9%)	65 (68.4%)
	所見あり	8 (38.1%)	30 (31.6%)
	計	21 (100.0%)	95 (100.0%)
Week52	所見なし	8 (57.1%)	52 (74.3%)
	所見あり	6 (42.9%)	18 (25.7%)
	計	14 (100.0%)	70 (100.0%)

Source: CSR 表 12.5-15

2.7.6.41.5 まとめ

本治験は、先行試験（P06124 試験）を終了した被験者を対象に、非盲検下で、アセナピン可変用量での 1 年にわたる長期投与の安全性評価を主要目的とし、有効性評価を副次目的とした。

安全性評価結果より、長期間のアセナピン反復投与の安全性は良好と考えられた。有効性評価結果より、アセナピンは急性増悪期の統合失調症に対し、長期間の反復投与によって、持続的な症状軽減作用を発揮することが示された。

2.7.6.41.6 付録

表 2.7.6.41-58 日本での人口統計学的特性（AST 集団）

日本		プラセボ/アセナピン (N=25)	アセナピン 5/10 mg BID (N=83)	計 (N=108)
性別	男性	10 (40.0%)	40 (48.2%)	50 (46.3%)
	女性	15 (60.0%)	43 (51.8%)	58 (53.7%)
年齢	20歳～30歳未満	4 (16.0%)	12 (14.5%)	16 (14.8%)
	30歳～40歳未満	5 (20.0%)	30 (36.1%)	35 (32.4%)
	40歳～50歳未満	5 (20.0%)	12 (14.5%)	17 (15.7%)
	50歳～60歳未満	7 (28.0%)	19 (22.9%)	26 (24.1%)
	60歳～65歳未満	4 (16.0%)	10 (12.0%)	14 (13.0%)
	65歳以上	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	度数	25	83	108
	平均値	44.68	42.82	43.25
	標準偏差	13.52	12.44	12.66
	中央値	44.00	39.00	42.50
	25%点, 75%点	33.00, 57.00	34.00, 54.00	33.50, 55.00
	最小値, 最大値	24.00, 64.00	20.00, 64.00	20.00, 64.00
体重 (kg)	度数	25	83	108
	平均値	57.22	62.26	61.09
	標準偏差	11.57	12.99	12.80
	中央値	56.20	60.90	59.80
	25%点, 75%点	50.80, 63.80	53.60, 69.60	53.10, 68.85
	最小値, 最大値	37.20, 84.90	39.90, 109.00	37.20, 109.00
BMI (kg/m^2)	度数	25	83	108
	平均値	21.87	23.76	23.32
	標準偏差	3.92	4.02	4.06
	中央値	20.60	23.40	22.95
	25%点, 75%点	19.00, 23.60	20.20, 25.80	20.20, 25.55
	最小値, 最大値	15.90, 33.80	17.50, 35.10	15.90, 35.10
人種	アジア人	25 (100.0%)	83 (100.0%)	108 (100.0%)
糖尿病の家族歴の有無	あり	10 (40.0%)	14 (16.9%)	24 (22.2%)
	なし	8 (32.0%)	46 (55.4%)	54 (50.0%)
	不明	7 (28.0%)	23 (27.7%)	30 (27.8%)
冠動脈疾患の家族歴の有無	あり	3 (12.0%)	8 (9.6%)	11 (10.2%)
	なし	14 (56.0%)	50 (60.2%)	64 (59.3%)
	不明	8 (32.0%)	25 (30.1%)	33 (30.6%)
合併症の有無	あり	2 (8.0%)	7 (8.4%)	9 (8.3%)
	なし	23 (92.0%)	76 (91.6%)	99 (91.7%)
併用薬の有無	あり	25 (100.0%)	83 (100.0%)	108 (100.0%)
ロラゼパム併用の有無	あり	14 (56.0%)	51 (61.4%)	65 (60.2%)
	なし	11 (44.0%)	32 (38.6%)	43 (39.8%)
統合失調症の病型	妄想型 (DSM-IV-TR 295.30)	17 (68.0%)	61 (73.5%)	78 (72.2%)
	解体型 (DSM-IV-TR 295.10)	3 (12.0%)	10 (12.0%)	13 (12.0%)
	緊張型 (DSM-IV-TR 295.20)	1 (4.0%)	4 (4.8%)	5 (4.6%)
	鑑別不能型 (DSM-IV-TR 295.90)	4 (16.0%)	8 (9.6%)	12 (11.1%)
	残遺型(DSM-IV-TR 295.60)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
統合失調症の発現年齢	20歳未満	8 (32.0%)	13 (15.7%)	21 (19.4%)
	20歳～40歳未満	14 (56.0%)	59 (71.1%)	73 (67.6%)
	40歳以上	3 (12.0%)	11 (13.3%)	14 (13.0%)
	度数	25	83	108
	平均値	25.72	28.33	27.72
	標準偏差	9.68	9.87	9.84
	中央値	23.00	27.00	26.00
	25%点, 75%点	19.00, 29.00	22.00, 32.00	21.00, 32.00
	最小値, 最大値	14.00, 53.00	14.00, 59.00	14.00, 59.00
罹病期間	5年未満	5 (20.0%)	16 (19.3%)	21 (19.4%)
	5年～10年未満	4 (16.0%)	19 (22.9%)	23 (21.3%)
	10年～20年未満	4 (16.0%)	25 (30.1%)	29 (26.9%)
	20年以上	12 (48.0%)	23 (27.7%)	35 (32.4%)
現在のエピソード期間	2週間未満	6 (24.0%)	3 (3.6%)	9 (8.3%)
	2週間以上1ヶ月未満	3 (12.0%)	32 (38.6%)	35 (32.4%)
	1ヶ月以上2ヶ月未満	16 (64.0%)	48 (57.8%)	64 (59.3%)
過去の統合失調症エピソード数（入院を伴う）	なし	2 (8.0%)	17 (20.5%)	19 (17.6%)
	1回	7 (28.0%)	18 (21.7%)	25 (23.1%)
	2-3回	6 (24.0%)	21 (25.3%)	27 (25.0%)
	4回以上	7 (28.0%)	20 (24.1%)	27 (25.0%)
	不明	3 (12.0%)	7 (8.4%)	10 (9.3%)

表 2.7.6.41-58 日本での人口統計学的特性（AST 集団）（続き）

日本		プラセボ/アセナピン (N=25)	アセナピン 5/10 mg BID (N=83)	計 (N=108)
過去の統合失調症エピソード数（入院を伴わない）	なし	2 (8.0%)	11 (13.3%)	13 (12.0%)
	1回	2 (8.0%)	4 (4.8%)	6 (5.6%)
	2-3回	2 (8.0%)	16 (19.3%)	18 (16.7%)
	4回以上	5 (20.0%)	8 (9.6%)	13 (12.0%)
	不明	14 (56.0%)	44 (53.0%)	58 (53.7%)
過去1年以内の統合失調症による入院歴	なし	15 (60.0%)	61 (73.5%)	76 (70.4%)
	1回	10 (40.0%)	16 (19.3%)	26 (24.1%)
	2-3回	0 (0.0%)	6 (7.2%)	6 (5.6%)
自殺企図歴	あり	5 (20.0%)	8 (9.6%)	13 (12.0%)
	なし	19 (76.0%)	71 (85.5%)	90 (83.3%)
	不明	1 (4.0%)	4 (4.8%)	5 (4.6%)
その他のⅠ軸又はⅡ軸の病歴の有無（現在及び過去）	あり	0 (0.0%)	4 (4.8%)	4 (3.7%)
	なし	25 (100.0%)	79 (95.2%)	104 (96.3%)
縦断的経過の分類（大分類）	該当なし、初発から1年未満	2 (8.0%)	3 (3.6%)	5 (4.6%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの	13 (52.0%)	47 (56.6%)	60 (55.6%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴わないもの	8 (32.0%)	28 (33.7%)	36 (33.3%)
	他の又は特定不能の型	2 (8.0%)	5 (6.0%)	7 (6.5%)
縦断的経過の分類（小分類）	該当なし、初発から1年未満	2 (8.0%)	3 (3.6%)	5 (4.6%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの（顕著な陰性症状あり）	8 (32.0%)	27 (32.5%)	35 (32.4%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの（顕著な陰性症状なし）	5 (20.0%)	20 (24.1%)	25 (23.1%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴わないもの	8 (32.0%)	28 (33.7%)	36 (33.3%)
	他の又は特定不能の型	2 (8.0%)	5 (6.0%)	7 (6.5%)
最終学歴	小学校	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	中学校/高校	22 (88.0%)	67 (80.7%)	89 (82.4%)
	短大・大学卒業以上	3 (12.0%)	16 (19.3%)	19 (17.6%)
アルコール摂取（過去1ヶ月以内）*	全くない	18 (72.0%)	63 (75.9%)	81 (75.0%)
	飲酒量 1/週未満	2 (8.0%)	9 (10.8%)	11 (10.2%)
	飲酒量 1～6/週	3 (12.0%)	8 (9.6%)	11 (10.2%)
	飲酒量 13～18/週	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.9%)
	飲酒量 19～24/週	2 (8.0%)	1 (1.2%)	3 (2.8%)
	飲酒量 25～35/週	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.9%)
アルコール摂取（過去6ヶ月以内）*	全くない	17 (68.0%)	62 (74.7%)	79 (73.1%)
	飲酒量 1/週未満	1 (4.0%)	7 (8.4%)	8 (7.4%)
	飲酒量 1～6/週	4 (16.0%)	9 (10.8%)	13 (12.0%)
	飲酒量 7～12/週	0 (0.0%)	2 (2.4%)	2 (1.9%)
	飲酒量 13～18/週	1 (4.0%)	1 (1.2%)	2 (1.9%)
	飲酒量 19～24/週	1 (4.0%)	1 (1.2%)	2 (1.9%)
	飲酒量 25～35/週	1 (4.0%)	1 (1.2%)	2 (1.9%)
喫煙歴（過去1ヶ月以内）	全くない	15 (60.0%)	50 (60.2%)	65 (60.2%)
	1日1箱未満	9 (36.0%)	21 (25.3%)	30 (27.8%)
	1日1～2箱	1 (4.0%)	11 (13.3%)	12 (11.1%)
	1日2箱より多い	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.9%)
喫煙歴（過去6ヶ月以内）	全くない	12 (48.0%)	48 (57.8%)	60 (55.6%)
	1日1箱未満	10 (40.0%)	19 (22.9%)	29 (26.9%)
	1日1～2箱	3 (12.0%)	15 (18.1%)	18 (16.7%)
	1日2箱より多い	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.9%)
P06124試験のBaselineのPANSS合計スコア	度数	25	83	108
	平均値	93.76	95.25	94.91
	標準偏差	12.32	16.46	15.56
	中央値	95.00	95.00	95.00
	25%点, 75%点	84.00, 103.00	85.00, 105.00	84.50, 104.00
	最小値, 最大値	72.00, 115.00	62.00, 137.00	62.00, 137.00
P06125試験のBaselineのPANSS合計スコア	度数	25	83	108
	平均値	77.24	70.27	71.88
	標準偏差	16.91	18.87	18.60
	中央値	79.00	68.00	70.00
	25%点, 75%点	68.00, 89.00	57.00, 81.00	59.00, 82.00
	最小値, 最大値	37.00, 111.00	30.00, 117.00	30.00, 117.00

Source: CSR 表 14.1-4

* 飲酒量「1」の目安
ビール又は発泡酒 : 360 mL、赤又は白ワイン : 120 mL、デザートワイン（ポートワイン、シェリー酒等）: 60 mL、ワインクーラー（サワー、酎ハイ等）: 360 mL、スピリット（ウィスキー、ウォッカ等）: 30 mL、清酒 : 90 mL、焼酎 : 36 mL

表 2.7.6.41-59 韓国での人口統計学的特性（AST 集団）

韓国		プラセボ/アセナピン (N=8)	アセナピン 5/10 mg BID (N=25)	計 (N=33)
性別	男性	4 (50.0%)	14 (56.0%)	18 (54.5%)
	女性	4 (50.0%)	11 (44.0%)	15 (45.5%)
年齢	20歳～30歳未満	4 (50.0%)	4 (16.0%)	8 (24.2%)
	30歳～40歳未満	2 (25.0%)	9 (36.0%)	11 (33.3%)
	40歳～50歳未満	2 (25.0%)	8 (32.0%)	10 (30.3%)
	50歳～60歳未満	0 (0.0%)	2 (8.0%)	2 (6.1%)
	60歳～65歳未満	0 (0.0%)	2 (8.0%)	2 (6.1%)
	65歳以上	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	度数	8	25	33
	平均値	33.00	40.28	38.52
	標準偏差	9.99	11.04	11.10
	中央値	29.00	39.00	37.00
	25%点, 75%点	27.50, 40.00	33.00, 46.00	30.00, 46.00
	最小値, 最大値	22.00, 49.00	20.00, 64.00	20.00, 64.00
体重 (kg)	度数	8	25	33
	平均値	68.81	67.87	68.10
	標準偏差	11.63	14.59	13.76
	中央値	65.60	63.10	64.50
	25%点, 75%点	61.05, 74.55	57.30, 76.50	58.60, 76.50
	最小値, 最大値	56.60, 91.50	43.10, 103.70	43.10, 103.70
BMI (kg/m^2)	度数	8	25	33
	平均値	25.00	24.98	24.98
	標準偏差	3.09	4.82	4.41
	中央値	24.90	23.40	23.90
	25%点, 75%点	22.90, 26.90	21.30, 28.70	21.70, 27.40
	最小値, 最大値	20.40, 30.20	17.30, 34.10	17.30, 34.10
人種	アジア人	8 (100.0%)	25 (100.0%)	33 (100.0%)
糖尿病の家族歴の有無	あり	0 (0.0%)	2 (8.0%)	2 (6.1%)
	なし	7 (87.5%)	22 (88.0%)	29 (87.9%)
	不明	1 (12.5%)	1 (4.0%)	2 (6.1%)
冠動脈疾患の家族歴の有無	あり	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (3.0%)
	なし	8 (100.0%)	23 (92.0%)	31 (93.9%)
	不明	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (3.0%)
合併症の有無	あり	0 (0.0%)	5 (20.0%)	5 (15.2%)
	なし	8 (100.0%)	20 (80.0%)	28 (84.8%)
併用薬の有無	あり	8 (100.0%)	23 (92.0%)	31 (93.9%)
	なし	0 (0.0%)	2 (8.0%)	2 (6.1%)
ロラゼパム併用の有無	あり	7 (87.5%)	17 (68.0%)	24 (72.7%)
	なし	1 (12.5%)	8 (32.0%)	9 (27.3%)
統合失調症の病型	妄想型 (DSM-IV-TR 295.30)	6 (75.0%)	22 (88.0%)	28 (84.8%)
	解体型 (DSM-IV-TR 295.10)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	緊張型 (DSM-IV-TR 295.20)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)
	鑑別不能型 (DSM-IV-TR 295.90)	1 (12.5%)	3 (12.0%)	4 (12.1%)
	残遺型(DSM-IV-TR 295.60)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
統合失調症の発現年齢	20歳未満	1 (12.5%)	3 (12.0%)	4 (12.1%)
	20歳～40歳未満	6 (75.0%)	17 (68.0%)	23 (69.7%)
	40歳以上	1 (12.5%)	5 (20.0%)	6 (18.2%)
	度数	8	25	33
	平均値	27.63	31.80	30.79
	標準偏差	9.91	8.79	9.10
	中央値	26.00	32.00	28.00
	25%点, 75%点	21.00, 33.50	24.00, 38.00	24.00, 38.00
	最小値, 最大値	15.00, 45.00	18.00, 49.00	15.00, 49.00
罹病期間	5年未満	4 (50.0%)	8 (32.0%)	12 (36.4%)
	5年～10年未満	2 (25.0%)	9 (36.0%)	11 (33.3%)
	10年～20年未満	2 (25.0%)	4 (16.0%)	6 (18.2%)
	20年以上	0 (0.0%)	4 (16.0%)	4 (12.1%)
現在のエピソード期間	2週間未満	3 (37.5%)	6 (24.0%)	9 (27.3%)
	2週間以上1ヶ月未満	3 (37.5%)	4 (16.0%)	7 (21.2%)
	1ヶ月以上2ヶ月未満	2 (25.0%)	14 (56.0%)	16 (48.5%)
	2ヶ月以上	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (3.0%)

表 2.7.6.41-59 韓国での人口統計学的特性（AST 集団）（続き）

韓国		プラセボ/アセナピン (N=8)	アセナピン 5/10 mg BID (N=25)	計 (N=33)
過去の統合失調症エピソード数（入院を伴う）	なし	2 (25.0%)	5 (20.0%)	7 (21.2%)
	1回	2 (25.0%)	7 (28.0%)	9 (27.3%)
	2-3回	2 (25.0%)	8 (32.0%)	10 (30.3%)
	4回以上	2 (25.0%)	5 (20.0%)	7 (21.2%)
過去の統合失調症エピソード数（入院を伴わない）	なし	4 (50.0%)	8 (32.0%)	12 (36.4%)
	1回	1 (12.5%)	6 (24.0%)	7 (21.2%)
	2-3回	2 (25.0%)	3 (12.0%)	5 (15.2%)
	4回以上	0 (0.0%)	5 (20.0%)	5 (15.2%)
	不明	1 (12.5%)	3 (12.0%)	4 (12.1%)
過去1年以内の統合失調症による入院歴	なし	4 (50.0%)	20 (80.0%)	24 (72.7%)
	1回	0 (0.0%)	4 (16.0%)	4 (12.1%)
	2-3回	4 (50.0%)	1 (4.0%)	5 (15.2%)
自殺企図歴	あり	1 (12.5%)	4 (16.0%)	5 (15.2%)
	なし	7 (87.5%)	21 (84.0%)	28 (84.8%)
その他のⅠ軸又はⅡ軸の病歴の有無（現在及び過去）	あり	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (3.0%)
	なし	8 (100.0%)	24 (96.0%)	32 (97.0%)
縦断的経過の分類（大分類）	該当なし、初発から1年未満	0 (0.0%)	3 (12.0%)	3 (9.1%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの	8 (100.0%)	19 (76.0%)	27 (81.8%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴わないもの	0 (0.0%)	3 (12.0%)	3 (9.1%)
	他の又は特定不能の型	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
縦断的経過の分類（小分類）	該当なし、初発から1年未満	0 (0.0%)	3 (12.0%)	3 (9.1%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの（顕著な陰性症状あり）	7 (87.5%)	12 (48.0%)	19 (57.6%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの（顕著な陰性症状なし）	1 (12.5%)	7 (28.0%)	8 (24.2%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴わないもの	0 (0.0%)	3 (12.0%)	3 (9.1%)
	他の又は特定不能の型	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
最終学歴	小学校	0 (0.0%)	2 (8.0%)	2 (6.1%)
	中学校/高校	5 (62.5%)	12 (48.0%)	17 (51.5%)
	短大・大学卒業以上	3 (37.5%)	11 (44.0%)	14 (42.4%)
アルコール摂取（過去1ヶ月以内）*	全くない	7 (87.5%)	20 (80.0%)	27 (81.8%)
	飲酒量 1/週未満	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (3.0%)
	飲酒量 1～6/週	1 (12.5%)	3 (12.0%)	4 (12.1%)
	飲酒量 13～18/週	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (3.0%)
アルコール摂取（過去6ヶ月以内）*	全くない	7 (87.5%)	18 (72.0%)	25 (75.8%)
	飲酒量 1/週未満	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (3.0%)
	飲酒量 1～6/週	1 (12.5%)	5 (20.0%)	6 (18.2%)
	飲酒量 13～18/週	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (3.0%)
喫煙歴（過去1ヶ月以内）	全くない	6 (75.0%)	12 (48.0%)	18 (54.5%)
	1日1箱未満	1 (12.5%)	6 (24.0%)	7 (21.2%)
	1日1～2箱	1 (12.5%)	7 (28.0%)	8 (24.2%)
喫煙歴（過去6ヶ月以内）	全くない	6 (75.0%)	11 (44.0%)	17 (51.5%)
	1日1箱未満	1 (12.5%)	7 (28.0%)	8 (24.2%)
	1日1～2箱	1 (12.5%)	7 (28.0%)	8 (24.2%)
P06124試験のBaselineのPANSS合計スコア	度数	8	25	33
	平均値	108.25	98.28	100.70
	標準偏差	14.97	18.84	18.27
	中央値	102.00	93.00	96.00
	25%点, 75%点	97.50, 119.00	88.00, 110.00	91.00, 111.00
	最小値, 最大値	94.00, 135.00	62.00, 140.00	62.00, 140.00
P06125試験のBaselineのPANSS合計スコア	度数	8	25	33
	平均値	80.13	76.28	77.21
	標準偏差	17.17	16.77	16.68
	中央値	78.00	73.00	77.00
	25%点, 75%点	69.00, 82.00	67.00, 82.00	67.00, 82.00
	最小値, 最大値	64.00, 119.00	52.00, 122.00	52.00, 122.00

Source: CSR 表 14.1-5

* 飲酒量「1」の目安

ビール又は発泡酒：360 mL、赤又は白ワイン：120 mL、デザートワイン（ポートワイン、シェリー酒等）：60 mL、ワインクーラー（サワー、酎ハイ等）：360 mL、スピリット（ウィスキー、ウォッカ等）：30 mL、清酒：90 mL、焼酎：36 mL

表 2.7.6.41-60 台湾での人口統計学的特性（AST 集団）

台湾		プラセボ/アセナピン (N=11)	アセナピン 5/10 mg BID (N=45)	計 (N=56)
性別	男性	4 (36.4%)	22 (48.9%)	26 (46.4%)
	女性	7 (63.6%)	23 (51.1%)	30 (53.6%)
年齢	20歳～30歳未満	2 (18.2%)	6 (13.3%)	8 (14.3%)
	30歳～40歳未満	2 (18.2%)	15 (33.3%)	17 (30.4%)
	40歳～50歳未満	3 (27.3%)	14 (31.1%)	17 (30.4%)
	50歳～60歳未満	2 (18.2%)	9 (20.0%)	11 (19.6%)
	60歳～65歳未満	2 (18.2%)	1 (2.2%)	3 (5.4%)
	65歳以上	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	度数	11	45	56
	平均値	44.45	40.89	41.59
	標準偏差	13.20	10.03	10.69
	中央値	43.00	41.00	41.50
	25%点, 75%点	31.00, 57.00	33.00, 48.00	33.00, 49.00
	最小値, 最大値	25.00, 62.00	23.00, 60.00	23.00, 62.00
体重 (kg)	度数	11	45	56
	平均値	61.69	69.87	68.27
	標準偏差	7.59	14.25	13.55
	中央値	62.10	69.50	66.50
	25%点, 75%点	53.00, 67.00	59.50, 77.80	57.50, 75.10
	最小値, 最大値	52.70, 73.00	42.00, 105.30	42.00, 105.30
BMI (kg/m^2)	度数	11	45	56
	平均値	23.97	26.04	25.63
	標準偏差	2.01	4.08	3.84
	中央値	24.50	26.20	25.45
	25%点, 75%点	21.50, 25.40	22.80, 28.40	22.75, 28.20
	最小値, 最大値	21.00, 27.30	17.80, 34.70	17.80, 34.70
人種	アジア人	11 (100.0%)	45 (100.0%)	56 (100.0%)
糖尿病の家族歴の有無	あり	1 (9.1%)	7 (15.6%)	8 (14.3%)
	なし	9 (81.8%)	27 (60.0%)	36 (64.3%)
	不明	1 (9.1%)	11 (24.4%)	12 (21.4%)
冠動脈疾患の家族歴の有無	あり	0 (0.0%)	2 (4.4%)	2 (3.6%)
	なし	10 (90.9%)	31 (68.9%)	41 (73.2%)
	不明	1 (9.1%)	12 (26.7%)	13 (23.2%)
合併症の有無	あり	0 (0.0%)	4 (8.9%)	4 (7.1%)
	なし	11 (100.0%)	41 (91.1%)	52 (92.9%)
併用薬の有無	あり	11 (100.0%)	45 (100.0%)	56 (100.0%)
ロラゼパム併用の有無	あり	8 (72.7%)	39 (86.7%)	47 (83.9%)
	なし	3 (27.3%)	6 (13.3%)	9 (16.1%)
統合失調症の病型	妄想型 (DSM-IV-TR 295.30)	11 (100.0%)	35 (77.8%)	46 (82.1%)
	解体型 (DSM-IV-TR 295.10)	0 (0.0%)	3 (6.7%)	3 (5.4%)
	緊張型 (DSM-IV-TR 295.20)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鑑別不能型 (DSM-IV-TR 295.90)	0 (0.0%)	7 (15.6%)	7 (12.5%)
	残遺型(DSM-IV-TR 295.60)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
統合失調症の発現年齢	20歳未満	1 (9.1%)	7 (15.6%)	8 (14.3%)
	20歳～40歳未満	8 (72.7%)	35 (77.8%)	43 (76.8%)
	40歳以上	2 (18.2%)	3 (6.7%)	5 (8.9%)
	度数	11	45	56
	平均値	33.00	27.58	28.64
	標準偏差	13.44	8.18	9.54
	中央値	31.00	26.00	27.50
	25%点, 75%点	22.00, 39.00	23.00, 30.00	22.00, 31.00
	最小値, 最大値	18.00, 59.00	16.00, 53.00	16.00, 59.00
罹病期間	5年未満	4 (36.4%)	6 (13.3%)	10 (17.9%)
	5年～10年未満	2 (18.2%)	13 (28.9%)	15 (26.8%)
	10年～20年未満	3 (27.3%)	16 (35.6%)	19 (33.9%)
	20年以上	2 (18.2%)	10 (22.2%)	12 (21.4%)
現在のエピソード期間	2週間未満	4 (36.4%)	9 (20.0%)	13 (23.2%)
	2週間以上1ヶ月未満	6 (54.5%)	18 (40.0%)	24 (42.9%)
	1ヶ月以上2ヶ月未満	1 (9.1%)	18 (40.0%)	19 (33.9%)
過去の統合失調症エピソード数（入院を伴う）	なし	1 (9.1%)	7 (15.6%)	8 (14.3%)
	1回	3 (27.3%)	4 (8.9%)	7 (12.5%)
	2-3回	4 (36.4%)	13 (28.9%)	17 (30.4%)
	4回以上	2 (18.2%)	18 (40.0%)	20 (35.7%)
	不明	1 (9.1%)	3 (6.7%)	4 (7.1%)

表 2.7.6.41-60 台湾での人口統計学的特性（AST 集団）（続き）

台湾		プラセボ/アセナピン (N=11)	アセナピン 5/10 mg BID (N=45)	計 (N=56)
過去の統合失調症エピソード数（入院を伴わない）	なし	1 (9.1%)	15 (33.3%)	16 (28.6%)
	1回	1 (9.1%)	1 (2.2%)	2 (3.6%)
	2-3回	0 (0.0%)	5 (11.1%)	5 (8.9%)
	4回以上	1 (9.1%)	7 (15.6%)	8 (14.3%)
	不明	8 (72.7%)	17 (37.8%)	25 (44.6%)
過去1年以内の統合失調症による入院歴	なし	6 (54.5%)	24 (53.3%)	30 (53.6%)
	1回	4 (36.4%)	10 (22.2%)	14 (25.0%)
	2-3回	1 (9.1%)	9 (20.0%)	10 (17.9%)
	不明	0 (0.0%)	2 (4.4%)	2 (3.6%)
自殺企図歴	あり	6 (54.5%)	11 (24.4%)	17 (30.4%)
	なし	5 (45.5%)	34 (75.6%)	39 (69.6%)
その他のⅠ軸又はⅡ軸の病歴の有無（現在及び過去）	あり	0 (0.0%)	3 (6.7%)	3 (5.4%)
	なし	11 (100.0%)	42 (93.3%)	53 (94.6%)
縦断的経過の分類（大分類）	該当なし、初発から1年未満	0 (0.0%)	2 (4.4%)	2 (3.6%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの	11 (100.0%)	39 (86.7%)	50 (89.3%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴わないもの	0 (0.0%)	2 (4.4%)	2 (3.6%)
	他の又は特定不能の型	0 (0.0%)	2 (4.4%)	2 (3.6%)
縦断的経過の分類（小分類）	該当なし、初発から1年未満	0 (0.0%)	2 (4.4%)	2 (3.6%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの（顕著な陰性症状あり）	7 (63.6%)	19 (42.2%)	26 (46.4%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの（顕著な陰性症状なし）	4 (36.4%)	20 (44.4%)	24 (42.9%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴わないもの	0 (0.0%)	2 (4.4%)	2 (3.6%)
	他の又は特定不能の型	0 (0.0%)	2 (4.4%)	2 (3.6%)
最終学歴	データなし	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.8%)
	小学校	2 (18.2%)	9 (20.0%)	11 (19.6%)
	中学校/高校	7 (63.6%)	25 (55.6%)	32 (57.1%)
	短大・大学卒業以上	2 (18.2%)	10 (22.2%)	12 (21.4%)
アルコール摂取（過去1ヶ月以内）*	全くない	9 (81.8%)	41 (91.1%)	50 (89.3%)
	飲酒量 1/週未満	1 (9.1%)	1 (2.2%)	2 (3.6%)
	飲酒量 1～6/週	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.8%)
	飲酒量 7～12/週	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.8%)
	飲酒量 13～18/週	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.8%)
	飲酒量 36/週以上	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
アルコール摂取（過去6ヶ月以内）*	全くない	9 (81.8%)	40 (88.9%)	49 (87.5%)
	飲酒量 1/週未満	1 (9.1%)	2 (4.4%)	3 (5.4%)
	飲酒量 1～6/週	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.8%)
	飲酒量 7～12/週	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.8%)
	飲酒量 13～18/週	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.8%)
	飲酒量 36/週以上	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
喫煙歴（過去1ヶ月以内）	全くない	4 (36.4%)	31 (68.9%)	35 (62.5%)
	1日1箱未満	4 (36.4%)	7 (15.6%)	11 (19.6%)
	1日1～2箱	3 (27.3%)	4 (8.9%)	7 (12.5%)
	1日2箱より多い	0 (0.0%)	3 (6.7%)	3 (5.4%)
喫煙歴（過去6ヶ月以内）	全くない	4 (36.4%)	29 (64.4%)	33 (58.9%)
	1日1箱未満	4 (36.4%)	5 (11.1%)	9 (16.1%)
	1日1～2箱	2 (18.2%)	8 (17.8%)	10 (17.9%)
	1日2箱より多い	1 (9.1%)	3 (6.7%)	4 (7.1%)
P06124試験のBaselineのPANSS合計スコア	度数	11	45	56
	平均値	79.91	81.73	81.38
	標準偏差	9.13	13.12	12.38
	中央値	82.00	77.00	78.00
	25%点, 75%点	70.00, 89.00	73.00, 88.00	72.50, 88.50
	最小値, 最大値	64.00, 90.00	64.00, 127.00	64.00, 127.00
P06125試験のBaselineのPANSS合計スコア	度数	11	45	56
	平均値	58.73	60.47	60.13
	標準偏差	12.14	15.56	14.86
	中央値	60.00	59.00	59.00
	25%点, 75%点	45.00, 66.00	53.00, 68.00	52.50, 67.00
	最小値, 最大値	41.00, 82.00	32.00, 106.00	32.00, 106.00

Source: CSR 表 14.1-6

* 飲酒量「1」の目安

ビール又は発泡酒 : 360 mL、赤又は白ワイン : 120 mL、デザートワイン（ポートワイン、シェリー酒等）: 60 mL、ワインクーラー（サワー、酎ハイ等）: 360 mL、スピリット（ウィスキー、ウォッカ等）: 30 mL、清酒 : 90 mL、焼酎 : 36 mL

表 2.7.6.41-61 全ての有害事象の一覧（AST 集団）

		プラセボ/アセナピン (N=44)			アセナピン 5/10 mg BID (N=157)		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
有害事象	計	177	40	90.9	599	134	85.4
感染症および寄生虫症	気管支炎	−	−	0.0	1	1	0.6
	蜂巣炎	−	−	0.0	1	1	0.6
	結膜炎	−	−	0.0	1	1	0.6
	膀胱炎	−	−	0.0	1	1	0.6
	胃腸炎	1	1	2.3	3	2	1.3
	消化管感染	−	−	0.0	1	1	0.6
	インフルエンザ	−	−	0.0	2	2	1.3
	鼻咽頭炎	9	6	13.6	45	34	21.7
	咽頭炎	−	−	0.0	2	2	1.3
	副鼻腔炎	−	−	0.0	1	1	0.6
	足部白癬	−	−	0.0	3	3	1.9
	上気道感染	4	2	4.5	7	6	3.8
	尿路感染	−	−	0.0	2	2	1.3
	膣感染	1	1	2.3	1	1	0.6
	四肢膿瘍	−	−	0.0	1	1	0.6
	口腔ヘルペス	−	−	0.0	1	1	0.6
	小計	15	8	18.2	73	49	31.2
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）	皮膚乳頭腫	−	−	0.0	1	1	0.6
	遠隔転移を伴う肺癌	−	−	0.0	1	1	0.6
	小計	−	−	0.0	2	2	1.3
血液およびリンパ系障害	貧血	−	−	0.0	1	1	0.6
	リンパ節症	−	−	0.0	1	1	0.6
	小計	−	−	0.0	2	2	1.3
免疫系障害	季節性アレルギー	1	1	2.3	−	−	0.0
	小計	1	1	2.3	−	−	0.0
内分泌障害	高プロラクチン血症	1	1	2.3	4	4	2.5
	小計	1	1	2.3	4	4	2.5
代謝および栄養障害	脱水	−	−	0.0	1	1	0.6
	糖尿病	1	1	2.3	4	4	2.5
	痛風	−	−	0.0	1	1	0.6
	過食	−	−	0.0	1	1	0.6
	高トリグリセリド血症	−	−	0.0	1	1	0.6
	低ナトリウム血症	−	−	0.0	3	1	0.6
	食欲亢進	−	−	0.0	1	1	0.6
	多飲症	−	−	0.0	2	2	1.3
	水中毒	1	1	2.3	1	1	0.6
	代謝障害	−	−	0.0	2	2	1.3
	脂質異常症	−	−	0.0	3	3	1.9
	食欲減退	−	−	0.0	3	3	1.9
	高脂血症	3	3	6.8	3	3	1.9
	2型糖尿病	−	−	0.0	1	1	0.6
	小計	5	5	11.4	27	22	14.0

表 2.7.6.41-61 全ての有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

		プラセボ/アセナピン (N=44)			アセナピン 5/10 mg BID (N=157)		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
精神障害	攻撃性	−	−	0.0	2	1	0.6
	激越	2	2	4.5	3	3	1.9
	不安	2	1	2.3	9	4	2.5
	自殺既遂	1	1	2.3	−	−	0.0
	妄想	−	−	0.0	1	1	0.6
	抑うつ気分	1	1	2.3	1	1	0.6
	うつ病	−	−	0.0	1	1	0.6
	不快気分	−	−	0.0	1	1	0.6
	幻聴	−	−	0.0	1	1	0.6
	軽躁	−	−	0.0	1	1	0.6
	不眠症	2	2	4.5	13	12	7.6
	易刺激性	−	−	0.0	1	1	0.6
	気分動揺	−	−	0.0	1	1	0.6
	強迫観念	−	−	0.0	1	1	0.6
	パニック発作	−	−	0.0	4	3	1.9
	落ち着きのなさ	1	1	2.3	2	2	1.3
	統合失調症	12	10	22.7	42	35	22.3
	睡眠障害	1	1	2.3	−	−	0.0
	ストレス	−	−	0.0	2	1	0.6
	自殺念慮	−	−	0.0	9	4	2.5
	無為	−	−	0.0	1	1	0.6
	強迫反すう症	−	−	0.0	1	1	0.6
	異常行動	−	−	0.0	1	1	0.6
	小計	22	16	36.4	98	62	39.5
神経系障害	アカシジア	2	2	4.5	14	13	8.3
	意識変容状態	−	−	0.0	3	2	1.3
	運動緩慢	−	−	0.0	2	2	1.3
	灼熱感	−	−	0.0	1	1	0.6
	痙攣	1	1	2.3	−	−	0.0
	浮動性めまい	2	2	4.5	10	9	5.7
	構語障害	2	2	4.5	1	1	0.6
	味覚異常	−	−	0.0	1	1	0.6
	ジスキネジア	3	2	4.5	3	3	1.9
	ジストニア	−	−	0.0	6	2	1.3
	錐体外路障害	2	2	4.5	6	6	3.8
	頭痛	11	9	20.5	11	9	5.7
	感覚鈍麻	−	−	0.0	1	1	0.6
	味覚減退	−	−	0.0	1	1	0.6
	記憶障害	−	−	0.0	2	2	1.3
	片頭痛	1	1	2.3	−	−	0.0
	悪性症候群	−	−	0.0	1	1	0.6
	パーキンソニズム	−	−	0.0	1	1	0.6
	鎮静	2	2	4.5	5	4	2.5
	傾眠	5	5	11.4	18	18	11.5
	遅発性ジスキネジア	−	−	0.0	1	1	0.6
	振戦	4	4	9.1	7	6	3.8
	パーキンソン歩行	1	1	2.3	−	−	0.0
	口下顎ジストニア	1	1	2.3	−	−	0.0
	小計	37	20	45.5	95	64	40.8
眼障害	調節障害	−	−	0.0	1	1	0.6
	眼瞼痙攣	1	1	2.3	−	−	0.0
	眼乾燥	1	1	2.3	2	2	1.3
	眼脂	−	−	0.0	1	1	0.6
	流涙増加	−	−	0.0	1	1	0.6
	眼球回転発作	−	−	0.0	1	1	0.6
	霧視	−	−	0.0	1	1	0.6
	眼そう痒症	−	−	0.0	1	1	0.6
	小計	2	2	4.5	8	7	4.5
耳および迷路障害	乗物酔い	1	1	2.3	−	−	0.0
	耳鳴	−	−	0.0	2	2	1.3
	小計	1	1	2.3	2	2	1.3

表 2.7.6.41-61 全ての有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

		プラセボ/アセナピン (N=44)			アセナピン 5/10 mg BID (N=157)		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
心臓障害	不整脈	−	−	0.0	2	2	1.3
	徐脈	1	1	2.3	−	−	0.0
	動悸	3	3	6.8	2	2	1.3
	頻脈	−	−	0.0	1	1	0.6
	小計	4	4	9.1	5	5	3.2
血管障害	潮紅	1	1	2.3	−	−	0.0
	高血圧	1	1	2.3	3	3	1.9
	低血圧	1	1	2.3	−	−	0.0
	コントロール不良の血圧	−	−	0.0	1	1	0.6
	小計	3	3	6.8	4	4	2.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	慢性気管支炎	−	−	0.0	1	1	0.6
	咳嗽	2	2	4.5	4	3	1.9
	呼吸困難	−	−	0.0	1	1	0.6
	鼻閉	−	−	0.0	1	1	0.6
	アレルギー性鼻炎	−	−	0.0	3	3	1.9
	鼻漏	−	−	0.0	3	3	1.9
	いびき	−	−	0.0	1	1	0.6
	頻呼吸	1	1	2.3	−	−	0.0
	上気道の炎症	−	−	0.0	1	1	0.6
	喉頭不快感	−	−	0.0	1	1	0.6
	口腔咽頭痛	1	1	2.3	3	3	1.9
	小計	4	3	6.8	19	18	11.5
胃腸障害	腹部不快感	1	1	2.3	5	5	3.2
	腹痛	1	1	2.3	4	4	2.5
	上腹部痛	1	1	2.3	5	4	2.5
	裂肛	−	−	0.0	1	1	0.6
	口唇炎	−	−	0.0	3	1	0.6
	慢性胃炎	−	−	0.0	1	1	0.6
	便秘	4	4	9.1	13	12	7.6
	齲歯	2	2	4.5	−	−	0.0
	下痢	2	2	4.5	8	6	3.8
	口内乾燥	1	1	2.3	−	−	0.0
	消化不良	1	1	2.3	1	1	0.6
	小腸炎	1	1	2.3	−	−	0.0
	腸炎	−	−	0.0	1	1	0.6
	便失禁	−	−	0.0	1	1	0.6
	胃炎	−	−	0.0	3	3	1.9
	胃食道逆流性疾患	−	−	0.0	3	2	1.3
	胃腸障害	−	−	0.0	1	1	0.6
	舌痛	−	−	0.0	2	2	1.3
	痔核	1	1	2.3	1	1	0.6
	過敏性腸症候群	−	−	0.0	1	1	0.6
	口腔内潰瘍形成	−	−	0.0	1	1	0.6
	悪心	−	−	0.0	7	7	4.5
	消化性潰瘍	−	−	0.0	1	1	0.6
	歯周病	−	−	0.0	2	2	1.3
	肛門周囲痛	−	−	0.0	1	1	0.6
	流涎過多	2	1	2.3	5	5	3.2
	口内炎	4	4	9.1	2	2	1.3
	舌潰瘍	1	1	2.3	1	1	0.6
	歯痛	−	−	0.0	6	6	3.8
	嘔吐	2	2	4.5	6	4	2.5
	口の感覚鈍麻	4	4	9.1	1	1	0.6
	口の錯感覚	−	−	0.0	1	1	0.6
	弛緩歯	−	−	0.0	1	1	0.6
	舌色素沈着	−	−	0.0	2	1	0.6
	口腔腫脹	−	−	0.0	1	1	0.6
	小計	28	18	40.9	92	47	29.9

表 2.7.6.41-61 全ての有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

		プラセボ/アセナピン (N=44)			アセナピン 5/10 mg BID (N=157)		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
肝胆道系障害	肝嚢胞	−	−	0.0	1	1	0.6
	肝機能異常	−	−	0.0	2	2	1.3
	脂肪肝	−	−	0.0	1	1	0.6
	慢性持続性肝炎	−	−	0.0	1	1	0.6
	肝腫大	−	−	0.0	1	1	0.6
	胆嚢ポリープ	−	−	0.0	1	1	0.6
	小計	−	−	0.0	7	5	3.2
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	−	−	0.0	2	2	1.3
	脱毛症	−	−	0.0	1	1	0.6
	円形脱毛症	−	−	0.0	1	1	0.6
	皮膚炎	−	−	0.0	2	2	1.3
	アレルギー性皮膚炎	2	2	4.5	−	−	0.0
	接触性皮膚炎	−	−	0.0	1	1	0.6
	湿疹	3	3	6.8	5	5	3.2
	紅斑	1	1	2.3	1	1	0.6
	過角化	1	1	2.3	1	1	0.6
	掌蹠角皮症	−	−	0.0	1	1	0.6
	そう痒症	3	3	6.8	5	4	2.5
	発疹	2	1	2.3	2	2	1.3
	小水疱性皮疹	−	−	0.0	1	1	0.6
	皮膚剥脱	−	−	0.0	1	1	0.6
	顔面腫脹	−	−	0.0	1	1	0.6
	蕁麻疹	−	−	0.0	2	2	1.3
	全身性そう痒症	−	−	0.0	2	2	1.3
	小水疱性湿疹	−	−	0.0	1	1	0.6
	小計	12	7	15.9	30	21	13.4
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	−	−	0.0	3	3	1.9
	背部痛	−	−	0.0	6	6	3.8
	単関節炎	−	−	0.0	1	1	0.6
	筋固縮	3	2	4.5	1	1	0.6
	筋骨格痛	−	−	0.0	2	2	1.3
	筋肉痛	1	1	2.3	3	3	1.9
	頚部痛	−	−	0.0	1	1	0.6
	四肢痛	−	−	0.0	4	4	2.5
	変形性脊椎症	−	−	0.0	2	2	1.3
	筋緊張	−	−	0.0	1	1	0.6
	筋骨格硬直	1	1	2.3	2	2	1.3
	四肢不快感	1	1	2.3	−	−	0.0
	小計	6	5	11.4	26	23	14.6
腎および尿路障害	尿管結石	1	1	2.3	−	−	0.0
	腎結石症	−	−	0.0	2	2	1.3
	頻尿	1	1	2.3	1	1	0.6
	小計	2	2	4.5	3	3	1.9
生殖系および乳房障害	月経困難症	4	3	6.8	1	1	0.6
	閉経期症状	−	−	0.0	1	1	0.6
	不規則月経	−	−	0.0	1	1	0.6
	乳房障害	−	−	0.0	1	1	0.6
	乳汁分泌障害	−	−	0.0	1	1	0.6
	小計	4	3	6.8	5	5	3.2

表 2.7.6.41-61 全ての有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

		プラセボ/アセナピン (N=44)			アセナピン 5/10 mg BID (N=157)		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	−	−	0.0	1	1	0.6
	胸部不快感	−	−	0.0	2	2	1.3
	胸痛	−	−	0.0	1	1	0.6
	疲労	−	−	0.0	1	1	0.6
	異常感	−	−	0.0	1	1	0.6
	歩行障害	−	−	0.0	2	1	0.6
	低体温	1	1	2.3	−	−	0.0
	倦怠感	1	1	2.3	1	1	0.6
	末梢性浮腫	−	−	0.0	1	1	0.6
	発熱	1	1	2.3	2	2	1.3
	口渇	1	1	2.3	2	2	1.3
	末梢腫脹	1	1	2.3	2	2	1.3
	副作用	2	1	2.3	−	−	0.0
	小計	7	5	11.4	16	13	8.3
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	3	6.8	8	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	2	4.5	6	6	3.8
	血中コレステロール減少	−	−	0.0	2	1	0.6
	血中コレステロール増加	1	1	2.3	−	−	0.0
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	−	−	0.0	6	6	3.8
	血中クレアチニン増加	1	1	2.3	−	−	0.0
	血中ブドウ糖増加	−	−	0.0	1	1	0.6
	血中インスリン増加	−	−	0.0	4	4	2.5
	血圧上昇	−	−	0.0	1	1	0.6
	血中プロラクチン増加	−	−	0.0	2	2	1.3
	血中トリグリセリド増加	1	1	2.3	1	1	0.6
	体温低下	−	−	0.0	1	1	0.6
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	2	4.5	4	4	2.5
	グリコヘモグロビン増加	−	−	0.0	1	1	0.6
	尿中血陽性	−	−	0.0	3	3	1.9
	低比重リポ蛋白増加	1	1	2.3	−	−	0.0
	好中球数増加	−	−	0.0	1	1	0.6
	血小板数異常	−	−	0.0	1	1	0.6
	総蛋白減少	−	−	0.0	2	1	0.6
	体重減少	1	1	2.3	5	5	3.2
	体重増加	7	7	15.9	17	17	10.8
	白血球数減少	1	1	2.3	−	−	0.0
	白血球数増加	−	−	0.0	1	1	0.6
	尿中蛋白陽性	−	−	0.0	1	1	0.6
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	2.3	2	2	1.3
	ウエスト周囲径増加	1	1	2.3	−	−	0.0
	小計	22	9	20.5	70	43	27.4
傷害、中毒および処置合併症	転倒	−	−	0.0	1	1	0.6
	頭部損傷	−	−	0.0	1	1	0.6
	交通事故	−	−	0.0	1	1	0.6
	擦過傷	−	−	0.0	1	1	0.6
	挫傷	−	−	0.0	2	2	1.3
	熱傷	−	−	0.0	2	1	0.6
	四肢損傷	−	−	0.0	1	1	0.6
	咽頭損傷	−	−	0.0	1	1	0.6
	皮膚擦過傷	−	−	0.0	1	1	0.6
	妊娠時曝露	1	1	2.3	−	−	0.0
	小計	1	1	2.3	11	8	5.1

Source: CSR 表 14.3-1
MedDRA/J ver.17.1
[発現率]（%） = [発現被験者数]/[AST 集団被験者数] × 100
同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、1 名として発現被験者数を集計した

表 2.7.6.41-62 程度別有害事象の一覧（AST 集団）

		プラセボ/アセナピン (N=44)									アセナピン5/10 mg BID (N=157)								
		軽度			中等度			重度			軽度			中等度			重度		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
有害事象	計	143	15	34.1	29	20	45.5	5	5	11.4	503	73	46.5	76	45	28.7	20	16	10.2
感染症および寄生虫症	気管支炎	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0
	蜂巣炎	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0
	結膜炎	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	膀胱炎	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	胃腸炎	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	3	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	消化管感染	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	インフルエンザ	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0
	鼻咽頭炎	8	5	11.4	1	1	2.3	−	−	0.0	45	34	21.7	−	−	0.0	−	−	0.0
	咽頭炎	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	副鼻腔炎	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	足部白癬	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	3	3	1.9	−	−	0.0	−	−	0.0
	上気道感染	3	1	2.3	1	1	2.3	−	−	0.0	7	6	3.8	−	−	0.0	−	−	0.0
	尿路感染	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	膣感染	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	四肢膿瘍	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	口腔ヘルペス	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	13	6	13.6	2	2	4.5	−	−	0.0	70	46	29.3	3	3	1.9	−	−	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）	皮膚乳頭腫	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	遠隔転移を伴う肺癌	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6
	小計	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.6
血液およびリンパ系障害	貧血	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	リンパ節症	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
免疫系障害	季節性アレルギー	−	−	0.0	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	−	−	0.0	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
内分泌障害	高プロラクチン血症	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	4	4	2.5	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	4	4	2.5	−	−	0.0	−	−	0.0
代謝および栄養障害	脱水	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	糖尿病	−	−	0.0	1	1	2.3	−	−	0.0	3	3	1.9	1	1	0.6	−	−	0.0
	痛風	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	過食	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	高トリグリセリド血症	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	低ナトリウム血症	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	3	1	0.6	−	−	0.0
	食欲亢進	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	多飲症	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0
	水中毒	−	−	0.0	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6
	代謝障害	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	脂質異常症	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.3	1	1	0.6	−	−	0.0
	食欲減退	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.3	1	1	0.6	−	−	0.0
	高脂血症	2	2	4.5	1	1	2.3	−	−	0.0	3	3	1.9	−	−	0.0	−	−	0.0
	2型糖尿病	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0
	小計	2	2	4.5	3	3	6.8	−	−	0.0	18	16	10.2	8	5	3.2	1	1	0.6

表 2.7.6.41-62 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

		プラセボ/アセナピン (N=44)									アセナピン5/10 mg BID (N=157)								
		軽度			中等度			重度			軽度			中等度			重度		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
精神障害	攻撃性	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	激越	1	1	2.3	1	1	2.3	−	−	0.0	2	2	1.3	1	1	0.6	−	−	0.0
	不安	1	−	0.0	1	1	2.3	−	−	0.0	7	3	1.9	2	1	0.6	−	−	0.0
	自殺既遂	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	妄想	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0
	抑うつ気分	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	うつ病	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6
	不快気分	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	幻聴	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0
	軽躁	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	不眠症	1	1	2.3	1	1	2.3	−	−	0.0	11	11	7.0	2	1	0.6	−	−	0.0
	易刺激性	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0
	気分動揺	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	強迫観念	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	パニック発作	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	1	0.6	1	1	0.6	1	1	0.6
	落ち着きのなさ	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.3	−	−	0.0
	統合失調症	2	1	2.3	8	7	15.9	2	2	4.5	9	4	2.5	25	23	14.6	8	8	5.1
	睡眠障害	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	ストレス	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	自殺念慮	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	5	1	0.6	1	1	0.6	3	2	1.3
	無為	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	強迫反すう症	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	異常行動	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	8	4	9.1	11	9	20.5	3	3	6.8	48	22	14.0	37	29	18.5	13	11	7.0
神経系障害	アカシジア	1	1	2.3	1	1	2.3	−	−	0.0	12	11	7.0	2	2	1.3	−	−	0.0
	意識変容状態	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0
	運動緩慢	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	灼熱感	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0
	痙攣	−	−	0.0	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	浮動性めまい	2	2	4.5	−	−	0.0	−	−	0.0	10	9	5.7	−	−	0.0	−	−	0.0
	構語障害	1	1	2.3	1	1	2.3	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	味覚異常	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	ジスキネジア	3	2	4.5	−	−	0.0	−	−	0.0	3	3	1.9	−	−	0.0	−	−	0.0
	ジストニア	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	6	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	錐体外路障害	2	2	4.5	−	−	0.0	−	−	0.0	5	5	3.2	1	1	0.6	−	−	0.0
	頭痛	10	8	18.2	−	−	0.0	1	1	2.3	11	9	5.7	−	−	0.0	−	−	0.0
	感覚鈍麻	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	味覚減退	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	記憶障害	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	片頭痛	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	悪性症候群	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6
	パーキンソニズム	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	鎮静	2	2	4.5	−	−	0.0	−	−	0.0	3	2	1.3	2	2	1.3	−	−	0.0
	傾眠	3	3	6.8	2	2	4.5	−	−	0.0	17	17	10.8	−	−	0.0	1	1	0.6
	遅発性ジスキネジア	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	振戦	4	4	9.1	−	−	0.0	−	−	0.0	7	6	3.8	−	−	0.0	−	−	0.0
	パーキンソン歩行	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	口下顎ジストニア	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	31	16	36.4	5	3	6.8	1	1	2.3	86	55	35.0	7	7	4.5	2	2	1.3

表 2.7.6.41-62 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

		プラセボ/アセナピン (N=44)									アセナピン5/10 mg BID (N=157)								
		軽度			中等度			重度			軽度			中等度			重度		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
眼障害	調節障害	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	眼瞼痙攣	−	−	0.0	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	眼乾燥	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	眼脂	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	流涙増加	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	眼球回転発作	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	霧視	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	眼そう痒症	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	1	1	2.3	1	1	2.3	−	−	0.0	8	7	4.5	−	−	0.0	−	−	0.0
耳および迷路障害	乗物酔い	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	耳鳴	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
心臓障害	不整脈	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	徐脈	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	動悸	3	3	6.8	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	頻脈	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	4	4	9.1	−	−	0.0	−	−	0.0	5	5	3.2	−	−	0.0	−	−	0.0
血管障害	潮紅	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	高血圧	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	3	3	1.9	−	−	0.0	−	−	0.0
	低血圧	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	コントロール不良の血圧	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	3	3	6.8	−	−	0.0	−	−	0.0	4	4	2.5	−	−	0.0	−	−	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	慢性気管支炎	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	咳嗽	2	2	4.5	−	−	0.0	−	−	0.0	4	3	1.9	−	−	0.0	−	−	0.0
	呼吸困難	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	鼻閉	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	アレルギー性鼻炎	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.3	1	1	0.6	−	−	0.0
	鼻漏	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	3	3	1.9	−	−	0.0	−	−	0.0
	いびき	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	頻呼吸	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	上気道の炎症	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	喉頭不快感	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0
	口腔咽頭痛	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	3	3	1.9	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	4	3	6.8	−	−	0.0	−	−	0.0	17	16	10.2	2	2	1.3	−	−	0.0

表 2.7.6.41-62 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

		プラセボ/アセナピン (N=44)									アセナピン5/10 mg BID (N=157)								
		軽度			中等度			重度			軽度			中等度			重度		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
胃腸障害	腹部不快感	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	5	5	3.2	−	−	0.0	−	−	0.0
	腹痛	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	4	4	2.5	−	−	0.0	−	−	0.0
	上腹部痛	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	4	3	1.9	1	1	0.6	−	−	0.0
	裂肛	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	口唇炎	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	3	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	慢性胃炎	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	便秘	4	4	9.1	−	−	0.0	−	−	0.0	10	9	5.7	3	3	1.9	−	−	0.0
	齲歯	2	2	4.5	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	下痢	2	2	4.5	−	−	0.0	−	−	0.0	7	5	3.2	1	1	0.6	−	−	0.0
	口内乾燥	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	消化不良	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	小腸炎	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	腸炎	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	便失禁	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	胃炎	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.3	1	1	0.6	−	−	0.0
	胃食道逆流性疾患	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	3	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	胃腸障害	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	舌痛	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	痔核	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	過敏性腸症候群	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	口腔内潰瘍形成	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	悪心	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	7	7	4.5	−	−	0.0	−	−	0.0
	消化性潰瘍	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	歯周病	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0
	肛門周囲痛	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	流涎過多	2	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	5	5	3.2	−	−	0.0	−	−	0.0
	口内炎	4	4	9.1	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	舌潰瘍	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0
	歯痛	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	6	6	3.8	−	−	0.0	−	−	0.0
	嘔吐	2	2	4.5	−	−	0.0	−	−	0.0	6	4	2.5	−	−	0.0	−	−	0.0
	口の感覚鈍麻	3	3	6.8	1	1	2.3	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	口の錯感覚	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	弛緩歯	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	舌色素沈着	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	口腔腫脹	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	27	17	38.6	1	1	2.3	−	−	0.0	84	39	24.8	8	8	5.1	−	−	0.0
肝胆道系障害	肝嚢胞	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	肝機能異常	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0
	脂肪肝	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	慢性持続性肝炎	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	肝腫大	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	胆嚢ポリープ	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	6	4	2.5	1	1	0.6	−	−	0.0

表 2.7.6.41-62 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

		プラセボ/アセナピン (N=44)									アセナピン5/10 mg BID (N=157)								
		軽度			中等度			重度			軽度			中等度			重度		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	脱毛症	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	円形脱毛症	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0
	皮膚炎	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	アレルギー性皮膚炎	2	2	4.5	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	接触性皮膚炎	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	湿疹	3	3	6.8	−	−	0.0	−	−	0.0	3	3	1.9	2	2	1.3	−	−	0.0
	紅斑	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0
	過角化	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	掌蹠角皮症	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	そう痒症	3	3	6.8	−	−	0.0	−	−	0.0	5	4	2.5	−	−	0.0	−	−	0.0
	発疹	2	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	小水疱性皮疹	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	皮膚剥脱	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	顔面腫脹	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	蕁麻疹	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	全身性そう痒症	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	小水疱性湿疹	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	12	7	15.9	−	−	0.0	−	−	0.0	26	17	10.8	4	4	2.5	−	−	0.0
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.3	1	1	0.6	−	−	0.0
	背部痛	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	6	6	3.8	−	−	0.0	−	−	0.0
	単関節炎	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	筋固縮	3	2	4.5	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	筋骨格痛	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	筋肉痛	−	−	0.0	1	1	2.3	−	−	0.0	3	3	1.9	−	−	0.0	−	−	0.0
	頚部痛	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	四肢痛	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	4	4	2.5	−	−	0.0	−	−	0.0
	変形性脊椎症	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.6
	筋緊張	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	筋骨格硬直	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	四肢不快感	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	5	4	9.1	1	1	2.3	−	−	0.0	24	21	13.4	1	1	0.6	1	1	0.6
腎および尿路障害	尿管結石	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	腎結石症	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	頻尿	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	2	2	4.5	−	−	0.0	−	−	0.0	3	3	1.9	−	−	0.0	−	−	0.0
生殖系および乳房障害	月経困難症	4	3	6.8	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	閉経期症状	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	不規則月経	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	乳房障害	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	乳汁分泌障害	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	4	3	6.8	−	−	0.0	−	−	0.0	5	5	3.2	−	−	0.0	−	−	0.0

表 2.7.6.41-62 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

		プラセボ/アセナピン (N=44)									アセナピン5/10 mg BID (N=157)								
		軽度			中等度			重度			軽度			中等度			重度		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	胸部不快感	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	胸痛	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	疲労	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	異常感	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	歩行障害	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	低体温	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	倦怠感	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0
	末梢性浮腫	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	発熱	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	口渇	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	末梢腫脹	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	副作用	2	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	7	5	11.4	−	−	0.0	−	−	0.0	15	12	7.6	1	1	0.6	−	−	0.0
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	2	4.5	1	1	2.3	−	−	0.0	6	6	3.8	1	1	0.6	1	1	0.6
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	2.3	1	1	2.3	−	−	0.0	5	5	3.2	−	−	0.0	1	1	0.6
	血中コレステロール減少	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中コレステロール増加	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	6	6	3.8	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中クレアチニン増加	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中ブドウ糖増加	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中インスリン増加	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	4	4	2.5	−	−	0.0	−	−	0.0
	血圧上昇	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中プロラクチン増加	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中トリグリセリド増加	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	体温低下	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	2	4.5	−	−	0.0	−	−	0.0	4	4	2.5	−	−	0.0	−	−	0.0
	グリコヘモグロビン増加	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	尿中血陽性	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	3	3	1.9	−	−	0.0	−	−	0.0
	低比重リポ蛋白増加	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	好中球数増加	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	血小板数異常	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	総蛋白減少	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	体重減少	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	5	5	3.2	−	−	0.0	−	−	0.0
	体重増加	5	5	11.4	2	2	4.5	−	−	0.0	15	15	9.6	2	2	1.3	−	−	0.0
	白血球数減少	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	白血球数増加	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	尿中蛋白陽性	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	ウエスト周囲径増加	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	18	6	13.6	4	3	6.8	−	−	0.0	65	39	24.8	3	3	1.9	2	1	0.6

表 2.7.6.41-62 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

		プラセボ/アセナピン (N=44)									アセナピン5/10 mg BID (N=157)								
		軽度			中等度			重度			軽度			中等度			重度		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
傷害、中毒および処置合併症	転倒	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	頭部損傷	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	交通事故	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	擦過傷	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	挫傷	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	熱傷	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	2	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	四肢損傷	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0
	咽頭損傷	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	皮膚擦過傷	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	妊娠時曝露	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	2.3	−	−	0.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	2.3	10	7	4.5	1	1	0.6	−	−	0.0

Source: CSR 表 14.3-3

[発現率]（%） = [発現被験者数]/[AST 集団被験者数] × 100

MedDRA/J ver.17.1

同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、最も程度の重い有害事象で発現被験者数を集計した

表 2.7.6.41-63 副作用の一覧（AST 集団）

		プラセボ/アセナピン (N=44)			アセナピン 5/10 mg BID (N=157)		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
副作用	計	68	27	61.4	204	90	57.3
内分泌障害	高プロラクチン血症	1	1	2.3	4	4	2.5
	小計	1	1	2.3	4	4	2.5
代謝および栄養障害	過食	−	−	0.0	1	1	0.6
	食欲亢進	−	−	0.0	1	1	0.6
	水中毒	−	−	0.0	1	1	0.6
	代謝障害	−	−	0.0	1	1	0.6
	脂質異常症	−	−	0.0	1	1	0.6
	食欲減退	−	−	0.0	2	2	1.3
	高脂血症	3	3	6.8	1	1	0.6
	小計	3	3	6.8	8	8	5.1
精神障害	攻撃性	−	−	0.0	2	1	0.6
	激越	2	2	4.5	2	2	1.3
	不安	−	−	0.0	1	1	0.6
	自殺既遂	1	1	2.3	−	−	0.0
	抑うつ気分	1	1	2.3	−	−	0.0
	不快気分	−	−	0.0	1	1	0.6
	不眠症	−	−	0.0	3	3	1.9
	易刺激性	−	−	0.0	1	1	0.6
	気分動揺	−	−	0.0	1	1	0.6
	パニック発作	−	−	0.0	4	3	1.9
	落ち着きのなさ	−	−	0.0	2	2	1.3
	統合失調症	7	6	13.6	18	17	10.8
	自殺念慮	−	−	0.0	3	2	1.3
	無為	−	−	0.0	1	1	0.6
	小計	11	9	20.5	39	29	18.5
神経系障害	アカシジア	2	2	4.5	12	11	7.0
	意識変容状態	−	−	0.0	1	1	0.6
	運動緩慢	−	−	0.0	2	2	1.3
	浮動性めまい	1	1	2.3	6	5	3.2
	構語障害	2	2	4.5	−	−	0.0
	味覚異常	−	−	0.0	1	1	0.6
	ジスキネジア	2	1	2.3	3	3	1.9
	ジストニア	−	−	0.0	6	2	1.3
	錐体外路障害	2	2	4.5	5	5	3.2
	頭痛	−	−	0.0	2	2	1.3
	味覚減退	−	−	0.0	1	1	0.6
	悪性症候群	−	−	0.0	1	1	0.6
	パーキンソニズム	−	−	0.0	1	1	0.6
	鎮静	2	2	4.5	4	3	1.9
	傾眠	5	5	11.4	16	16	10.2
	遅発性ジスキネジア	−	−	0.0	1	1	0.6
	振戦	3	3	6.8	6	5	3.2
	パーキンソン歩行	1	1	2.3	−	−	0.0
	口下顎ジストニア	1	1	2.3	−	−	0.0
	小計	21	14	31.8	68	51	32.5
眼障害	調節障害	−	−	0.0	1	1	0.6
	眼球回転発作	−	−	0.0	1	1	0.6
	小計	−	−	0.0	2	2	1.3
心臓障害	不整脈	−	−	0.0	1	1	0.6
	徐脈	1	1	2.3	−	−	0.0
	動悸	2	2	4.5	1	1	0.6
	小計	3	3	6.8	2	2	1.3
血管障害	高血圧	−	−	0.0	1	1	0.6
	小計	−	−	0.0	1	1	0.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	−	−	0.0	1	1	0.6
	いびき	−	−	0.0	1	1	0.6
	喉頭不快感	−	−	0.0	1	1	0.6
	小計	−	−	0.0	3	3	1.9
胃腸障害	便秘	1	1	2.3	8	7	4.5
	舌痛	−	−	0.0	1	1	0.6
	悪心	−	−	0.0	1	1	0.6
	流涎過多	2	1	2.3	5	5	3.2
	舌潰瘍	−	−	0.0	1	1	0.6
	嘔吐	−	−	0.0	1	1	0.6
	口の感覚鈍麻	4	4	9.1	1	1	0.6
	口の錯感覚	−	−	0.0	1	1	0.6
	舌色素沈着	−	−	0.0	2	1	0.6
	口腔腫脹	−	−	0.0	1	1	0.6
	小計	7	6	13.6	22	16	10.2

表 2.7.6.41-63 副作用の一覧（AST 集団）（続き）

		プラセボ/アセナピン (N=44)			アセナピン 5/10 mg BID (N=157)		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
肝胆道系障害	肝機能異常	−	−	0.0	2	2	1.3
	小計	−	−	0.0	2	2	1.3
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	−	−	0.0	1	1	0.6
	脱毛症	−	−	0.0	1	1	0.6
	アレルギー性皮膚炎	1	1	2.3	−	−	0.0
	湿疹	−	−	0.0	1	1	0.6
	小水疱性皮疹	−	−	0.0	1	1	0.6
	小水疱性湿疹	−	−	0.0	1	1	0.6
	小計	1	1	2.3	5	2	1.3
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	−	−	0.0	1	1	0.6
	筋固縮	3	2	4.5	1	1	0.6
	筋肉痛	1	1	2.3	−	−	0.0
	筋緊張	−	−	0.0	1	1	0.6
	四肢不快感	1	1	2.3	−	−	0.0
	小計	5	4	9.1	3	3	1.9
生殖系および乳房障害	不規則月経	−	−	0.0	1	1	0.6
	乳汁分泌障害	−	−	0.0	1	1	0.6
	小計	−	−	0.0	2	2	1.3
一般・全身障害および投与部位の状態	胸部不快感	−	−	0.0	1	1	0.6
	倦怠感	1	1	2.3	1	1	0.6
	口渇	−	−	0.0	1	1	0.6
	小計	1	1	2.3	3	3	1.9
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	2	4.5	6	6	3.8
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	2	4.5	5	5	3.2
	血中コレステロール減少	−	−	0.0	2	1	0.6
	血中コレステロール増加	1	1	2.3	−	−	0.0
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	−	−	0.0	2	2	1.3
	血中ブドウ糖増加	−	−	0.0	1	1	0.6
	血中インスリン増加	−	−	0.0	2	2	1.3
	血中プロラクチン増加	−	−	0.0	2	2	1.3
	血中トリグリセリド増加	1	1	2.3	−	−	0.0
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	2.3	2	2	1.3
	グリコヘモグロビン増加	−	−	0.0	1	1	0.6
	低比重リポ蛋白増加	1	1	2.3	−	−	0.0
	総蛋白減少	−	−	0.0	2	1	0.6
	体重減少	−	−	0.0	2	2	1.3
	体重増加	4	4	9.1	11	11	7.0
	白血球数減少	1	1	2.3	−	−	0.0
	尿中蛋白陽性	−	−	0.0	1	1	0.6
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	2.3	1	1	0.6
	ウエスト周囲径増加	1	1	2.3	−	−	0.0
	小計	15	6	13.6	40	23	14.6

Source CSR 表 14.3-2
MedDRA/J ver.17.1
[発現率]（%） = [発現被験者数]/[AST 集団被験者数] × 100
副作用は、有害事象と治験薬との因果関係が「関連なし」及び「おそらく関連なし」を除く事象とした

表 2.7.6.41-64 日本での有害事象の一覧（AST 集団）

日本		プラセボ/アセナピン (N=25)			アセナピン 5/10 mg BID (N=84)		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
有害事象	計	84	23	92.0	320	76	90.5
感染症および寄生虫症	気管支炎	−	−	0.0	1	1	1.2
	蜂巣炎	−	−	0.0	−	−	0.0
	結膜炎	−	−	0.0	1	1	1.2
	膀胱炎	−	−	0.0	1	1	1.2
	胃腸炎	1	1	4.0	3	2	2.4
	消化管感染	−	−	0.0	1	1	1.2
	インフルエンザ	−	−	0.0	2	2	2.4
	鼻咽頭炎	8	5	20.0	31	23	27.4
	咽頭炎	−	−	0.0	2	2	2.4
	副鼻腔炎	−	−	0.0	1	1	1.2
	足部白癬	−	−	0.0	3	3	3.6
	上気道感染	−	−	0.0	2	2	2.4
	尿路感染	−	−	0.0	1	1	1.2
	膣感染	−	−	0.0	−	−	0.0
	四肢膿瘍	−	−	0.0	1	1	1.2
	口腔ヘルペス	−	−	0.0	1	1	1.2
	小計	9	5	20.0	51	33	39.3
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）	皮膚乳頭腫	−	−	0.0	1	1	1.2
	遠隔転移を伴う肺癌	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	−	−	0.0	1	1	1.2
血液およびリンパ系障害	貧血	−	−	0.0	1	1	1.2
	リンパ節症	−	−	0.0	1	1	1.2
	小計	−	−	0.0	2	2	2.4
免疫系障害	季節性アレルギー	1	1	4.0	−	−	0.0
	小計	1	1	4.0	−	−	0.0
内分泌障害	高プロラクチン血症	−	−	0.0	1	1	1.2
	小計	−	−	0.0	1	1	1.2
代謝および栄養障害	脱水	−	−	0.0	1	1	1.2
	糖尿病	1	1	4.0	2	2	2.4
	痛風	−	−	0.0	−	−	0.0
	過食	−	−	0.0	1	1	1.2
	高トリグリセリド血症	−	−	0.0	1	1	1.2
	低ナトリウム血症	−	−	0.0	−	−	0.0
	食欲亢進	−	−	0.0	1	1	1.2
	多飲症	−	−	0.0	1	1	1.2
	水中毒	1	1	4.0	1	1	1.2
	代謝障害	−	−	0.0	1	1	1.2
	脂質異常症	−	−	0.0	2	2	2.4
	食欲減退	−	−	0.0	2	2	2.4
	高脂血症	−	−	0.0	2	2	2.4
	2型糖尿病	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	2	2	8.0	15	14	16.7

表 2.7.6.41-64 日本での有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

日本		プラセボ/アセナピン (N=25)			アセナピン 5/10 mg BID (N=84)		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
精神障害	攻撃性	−	−	0.0	−	−	0.0
	激越	1	1	4.0	3	3	3.6
	不安	−	−	0.0	−	−	0.0
	自殺既遂	−	−	0.0	−	−	0.0
	妄想	−	−	0.0	−	−	0.0
	抑うつ気分	−	−	0.0	−	−	0.0
	うつ病	−	−	0.0	−	−	0.0
	不快気分	−	−	0.0	−	−	0.0
	幻聴	−	−	0.0	−	−	0.0
	軽躁	−	−	0.0	−	−	0.0
	不眠症	2	2	8.0	9	9	10.7
	易刺激性	−	−	0.0	−	−	0.0
	気分動揺	−	−	0.0	−	−	0.0
	強迫観念	−	−	0.0	1	1	1.2
	パニック発作	−	−	0.0	−	−	0.0
	落ち着きのなさ	−	−	0.0	−	−	0.0
	統合失調症	7	6	24.0	22	19	22.6
	睡眠障害	−	−	0.0	−	−	0.0
	ストレス	−	−	0.0	−	−	0.0
	自殺念慮	−	−	0.0	1	1	1.2
	無為	−	−	0.0	1	1	1.2
	強迫反すう症	−	−	0.0	−	−	0.0
	異常行動	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	10	8	32.0	37	30	35.7
神経系障害	アカシジア	1	1	4.0	5	5	6.0
	意識変容状態	−	−	0.0	1	1	1.2
	運動緩慢	−	−	0.0	−	−	0.0
	灼熱感	−	−	0.0	1	1	1.2
	痙攣	1	1	4.0	−	−	0.0
	浮動性めまい	−	−	0.0	6	5	6.0
	構語障害	−	−	0.0	1	1	1.2
	味覚異常	−	−	0.0	−	−	0.0
	ジスキネジア	1	1	4.0	−	−	0.0
	ジストニア	−	−	0.0	−	−	0.0
	錐体外路障害	−	−	0.0	3	3	3.6
	頭痛	1	1	4.0	8	6	7.1
	感覚鈍麻	−	−	0.0	1	1	1.2
	味覚減退	−	−	0.0	1	1	1.2
	記憶障害	−	−	0.0	−	−	0.0
	片頭痛	−	−	0.0	−	−	0.0
	悪性症候群	−	−	0.0	1	1	1.2
	パーキンソニズム	−	−	0.0	−	−	0.0
	鎮静	−	−	0.0	1	1	1.2
	傾眠	3	3	12.0	12	12	14.3
	遅発性ジスキネジア	−	−	0.0	1	1	1.2
	振戦	−	−	0.0	1	1	1.2
	パーキンソン歩行	−	−	0.0	−	−	0.0
	口下顎ジストニア	1	1	4.0	−	−	0.0
	小計	8	8	32.0	43	35	41.7
眼障害	調節障害	−	−	0.0	1	1	1.2
	眼瞼痙攣	−	−	0.0	−	−	0.0
	眼乾燥	−	−	0.0	1	1	1.2
	眼脂	−	−	0.0	−	−	0.0
	流涙増加	−	−	0.0	−	−	0.0
	眼球回転発作	−	−	0.0	−	−	0.0
	霧視	−	−	0.0	−	−	0.0
	眼そう痒症	−	−	0.0	1	1	1.2
	小計	−	−	0.0	3	3	3.6
耳および迷路障害	乗物酔い	1	1	4.0	−	−	0.0
	耳鳴	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	1	1	4.0	−	−	0.0

表 2.7.6.41-64 日本での有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

日本		プラセボ/アセナピン (N=25)			アセナピン 5/10 mg BID (N=84)		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
心臓障害	不整脈	−	−	0.0	−	−	0.0
	徐脈	1	1	4.0	−	−	0.0
	動悸	1	1	4.0	1	1	1.2
	頻脈	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	2	2	8.0	1	1	1.2
血管障害	潮紅	−	−	0.0	−	−	0.0
	高血圧	−	−	0.0	1	1	1.2
	低血圧	1	1	4.0	−	−	0.0
	コントロール不良の血圧	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	1	1	4.0	1	1	1.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	慢性気管支炎	−	−	0.0	1	1	1.2
	咳嗽	−	−	0.0	−	−	0.0
	呼吸困難	−	−	0.0	1	1	1.2
	鼻閉	−	−	0.0	−	−	0.0
	アレルギー性鼻炎	−	−	0.0	1	1	1.2
	鼻漏	−	−	0.0	1	1	1.2
	いびき	−	−	0.0	1	1	1.2
	頻呼吸	−	−	0.0	−	−	0.0
	上気道の炎症	−	−	0.0	1	1	1.2
	喉頭不快感	−	−	0.0	−	−	0.0
	口腔咽頭痛	1	1	4.0	1	1	1.2
	小計	1	1	4.0	7	7	8.3
胃腸障害	腹部不快感	−	−	0.0	4	4	4.8
	腹痛	1	1	4.0	3	3	3.6
	上腹部痛	1	1	4.0	5	4	4.8
	裂肛	−	−	0.0	−	−	0.0
	口唇炎	−	−	0.0	3	1	1.2
	慢性胃炎	−	−	0.0	1	1	1.2
	便秘	1	1	4.0	6	6	7.1
	齲歯	2	2	8.0	−	−	0.0
	下痢	2	2	8.0	3	3	3.6
	口内乾燥	−	−	0.0	−	−	0.0
	消化不良	−	−	0.0	−	−	0.0
	小腸炎	−	−	0.0	−	−	0.0
	腸炎	−	−	0.0	1	1	1.2
	便失禁	−	−	0.0	1	1	1.2
	胃炎	−	−	0.0	−	−	0.0
	胃食道逆流性疾患	−	−	0.0	2	1	1.2
	胃腸障害	−	−	0.0	1	1	1.2
	舌痛	−	−	0.0	2	2	2.4
	痔核	1	1	4.0	1	1	1.2
	過敏性腸症候群	−	−	0.0	1	1	1.2
	口腔内潰瘍形成	−	−	0.0	−	−	0.0
	悪心	−	−	0.0	5	5	6.0
	消化性潰瘍	−	−	0.0	−	−	0.0
	歯周病	−	−	0.0	2	2	2.4
	肛門周囲痛	−	−	0.0	−	−	0.0
	流涎過多	−	−	0.0	1	1	1.2
	口内炎	3	3	12.0	2	2	2.4
	舌潰瘍	−	−	0.0	1	1	1.2
	歯痛	−	−	0.0	3	3	3.6
	嘔吐	2	2	8.0	6	4	4.8
	口の感覚鈍麻	3	3	12.0	−	−	0.0
	口の錯感覚	−	−	0.0	1	1	1.2
	弛緩歯	−	−	0.0	−	−	0.0
	舌色素沈着	−	−	0.0	2	1	1.2
	口腔腫脹	−	−	0.0	1	1	1.2
	小計	16	10	40.0	58	29	34.5
肝胆道系障害	肝嚢胞	−	−	0.0	−	−	0.0
	肝機能異常	−	−	0.0	1	1	1.2
	脂肪肝	−	−	0.0	−	−	0.0
	慢性持続性肝炎	−	−	0.0	−	−	0.0
	肝腫大	−	−	0.0	−	−	0.0
	胆嚢ポリープ	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	−	−	0.0	1	1	1.2

表 2.7.6.41-64 日本での有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

日本		プラセボ/アセナピン (N=25)			アセナピン 5/10 mg BID (N=84)		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	−	−	0.0	1	1	1.2
	脱毛症	−	−	0.0	1	1	1.2
	円形脱毛症	−	−	0.0	1	1	1.2
	皮膚炎	−	−	0.0	−	−	0.0
	アレルギー性皮膚炎	1	1	4.0	−	−	0.0
	接触性皮膚炎	−	−	0.0	1	1	1.2
	湿疹	3	3	12.0	4	4	4.8
	紅斑	1	1	4.0	−	−	0.0
	過角化	1	1	4.0	1	1	1.2
	掌蹠角皮症	−	−	0.0	1	1	1.2
	そう痒症	1	1	4.0	1	1	1.2
	発疹	2	1	4.0	2	2	2.4
	小水疱性皮疹	−	−	0.0	1	1	1.2
	皮膚剥脱	−	−	0.0	1	1	1.2
	顔面腫脹	−	−	0.0	1	1	1.2
	蕁麻疹	−	−	0.0	2	2	2.4
	全身性そう痒症	−	−	0.0	2	2	2.4
	小水疱性湿疹	−	−	0.0	1	1	1.2
	小計	9	4	16.0	21	15	17.9
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	−	−	0.0	1	1	1.2
	背部痛	−	−	0.0	5	5	6.0
	単関節炎	−	−	0.0	1	1	1.2
	筋固縮	−	−	0.0	−	−	0.0
	筋骨格痛	−	−	0.0	1	1	1.2
	筋肉痛	1	1	4.0	1	1	1.2
	頚部痛	−	−	0.0	1	1	1.2
	四肢痛	−	−	0.0	2	2	2.4
	変形性脊椎症	−	−	0.0	1	1	1.2
	筋緊張	−	−	0.0	−	−	0.0
	筋骨格硬直	1	1	4.0	2	2	2.4
	四肢不快感	1	1	4.0	−	−	0.0
	小計	3	3	12.0	15	12	14.3
腎および尿路障害	尿管結石	−	−	0.0	−	−	0.0
	腎結石症	−	−	0.0	−	−	0.0
	頻尿	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	−	−	0.0	−	−	0.0
生殖系および乳房障害	月経困難症	3	2	8.0	1	1	1.2
	閉経期症状	−	−	0.0	1	1	1.2
	不規則月経	−	−	0.0	1	1	1.2
	乳房障害	−	−	0.0	1	1	1.2
	乳汁分泌障害	−	−	0.0	1	1	1.2
	小計	3	2	8.0	5	5	6.0
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	−	−	0.0	−	−	0.0
	胸部不快感	−	−	0.0	−	−	0.0
	胸痛	−	−	0.0	−	−	0.0
	疲労	−	−	0.0	−	−	0.0
	異常感	−	−	0.0	1	1	1.2
	歩行障害	−	−	0.0	−	−	0.0
	低体温	−	−	0.0	−	−	0.0
	倦怠感	1	1	4.0	1	1	1.2
	末梢性浮腫	−	−	0.0	1	1	1.2
	発熱	−	−	0.0	1	1	1.2
	口渇	1	1	4.0	2	2	2.4
	末梢腫脹	1	1	4.0	1	1	1.2
	副作用	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	3	3	12.0	7	6	7.1

表 2.7.6.41-64 日本での有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

日本		プラセボ/アセナピン (N=25)			アセナピン 5/10 mg BID (N=84)		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	2	8.0	3	3	3.6
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	2	8.0	2	2	2.4
	血中コレステロール減少	−	−	0.0	2	1	1.2
	血中コレステロール増加	1	1	4.0	−	−	0.0
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	−	−	0.0	4	4	4.8
	血中クレアチニン増加	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中ブドウ糖増加	−	−	0.0	1	1	1.2
	血中インスリン増加	−	−	0.0	3	3	3.6
	血圧上昇	−	−	0.0	1	1	1.2
	血中プロラクチン増加	−	−	0.0	2	2	2.4
	血中トリグリセリド増加	1	1	4.0	1	1	1.2
	体温低下	−	−	0.0	−	−	0.0
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	2	8.0	3	3	3.6
	グリコヘモグロビン増加	−	−	0.0	1	1	1.2
	尿中血陽性	−	−	0.0	2	2	2.4
	低比重リポ蛋白増加	1	1	4.0	−	−	0.0
	好中球数増加	−	−	0.0	1	1	1.2
	血小板数異常	−	−	0.0	−	−	0.0
	総蛋白減少	−	−	0.0	2	1	1.2
	体重減少	−	−	0.0	2	2	2.4
	体重増加	3	3	12.0	13	13	15.5
	白血球数減少	1	1	4.0	−	−	0.0
	白血球数増加	−	−	0.0	1	1	1.2
	尿中蛋白陽性	−	−	0.0	1	1	1.2
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	4.0	1	1	1.2
	ウエスト周囲径増加	1	1	4.0	−	−	0.0
	小計	15	4	16.0	46	29	34.5
傷害、中毒および処置合併症	転倒	−	−	0.0	−	−	0.0
	頭部損傷	−	−	0.0	−	−	0.0
	交通事故	−	−	0.0	−	−	0.0
	擦過傷	−	−	0.0	1	1	1.2
	挫傷	−	−	0.0	1	1	1.2
	熱傷	−	−	0.0	2	1	1.2
	四肢損傷	−	−	0.0	−	−	0.0
	咽頭損傷	−	−	0.0	−	−	0.0
	皮膚擦過傷	−	−	0.0	1	1	1.2
	妊娠時曝露	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	−	−	0.0	5	3	3.6

Source CSR 表 14.3-21
MedDRA/J ver.17.1
[発現率]（%） = [発現被験者数]/[AST 集団被験者数] × 100
同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、1 名として発現被験者数を集計した

表 2.7.6.41-65 韓国での有害事象の一覧（AST 集団）

韓国		プラセボ/アセナピン (N=8)			アセナピン 5/10 mg BID (N=26)		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
有害事象	計	35	8	100.0	71	18	69.2
感染症および寄生虫症	気管支炎	−	−	0.0	−	−	0.0
	蜂巣炎	−	−	0.0	−	−	0.0
	結膜炎	−	−	0.0	−	−	0.0
	膀胱炎	−	−	0.0	−	−	0.0
	胃腸炎	−	−	0.0	−	−	0.0
	消化管感染	−	−	0.0	−	−	0.0
	インフルエンザ	−	−	0.0	−	−	0.0
	鼻咽頭炎	1	1	12.5	3	2	7.7
	咽頭炎	−	−	0.0	−	−	0.0
	副鼻腔炎	−	−	0.0	−	−	0.0
	足部白癬	−	−	0.0	−	−	0.0
	上気道感染	−	−	0.0	1	1	3.8
	尿路感染	−	−	0.0	−	−	0.0
	膣感染	−	−	0.0	−	−	0.0
	四肢膿瘍	−	−	0.0	−	−	0.0
	口腔ヘルペス	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	1	1	12.5	4	3	11.5
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）	皮膚乳頭腫	−	−	0.0	−	−	0.0
	遠隔転移を伴う肺癌	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	−	−	0.0	−	−	0.0
血液およびリンパ系障害	貧血	−	−	0.0	−	−	0.0
	リンパ節症	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	−	−	0.0	−	−	0.0
免疫系障害	季節性アレルギー	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	−	−	0.0	−	−	0.0
内分泌障害	高プロラクチン血症	−	−	0.0	2	2	7.7
	小計	−	−	0.0	2	2	7.7
代謝および栄養障害	脱水	−	−	0.0	−	−	0.0
	糖尿病	−	−	0.0	2	2	7.7
	痛風	−	−	0.0	−	−	0.0
	過食	−	−	0.0	−	−	0.0
	高トリグリセリド血症	−	−	0.0	−	−	0.0
	低ナトリウム血症	−	−	0.0	−	−	0.0
	食欲亢進	−	−	0.0	−	−	0.0
	多飲症	−	−	0.0	−	−	0.0
	水中毒	−	−	0.0	−	−	0.0
	代謝障害	−	−	0.0	−	−	0.0
	脂質異常症	−	−	0.0	−	−	0.0
	食欲減退	−	−	0.0	−	−	0.0
	高脂血症	−	−	0.0	1	1	3.8
	2型糖尿病	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	−	−	0.0	3	2	7.7

表 2.7.6.41-65 韓国での有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

韓国		プラセボ/アセナピン (N=8)			アセナピン 5/10 mg BID (N=26)		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
精神障害	攻撃性	−	−	0.0	−	−	0.0
	激越	1	1	12.5	−	−	0.0
	不安	2	1	12.5	−	−	0.0
	自殺既遂	1	1	12.5	−	−	0.0
	妄想	−	−	0.0	−	−	0.0
	抑うつ気分	1	1	12.5	1	1	3.8
	うつ病	−	−	0.0	1	1	3.8
	不快気分	−	−	0.0	−	−	0.0
	幻聴	−	−	0.0	−	−	0.0
	軽躁	−	−	0.0	1	1	3.8
	不眠症	−	−	0.0	2	1	3.8
	易刺激性	−	−	0.0	−	−	0.0
	気分動揺	−	−	0.0	−	−	0.0
	強迫観念	−	−	0.0	−	−	0.0
	パニック発作	−	−	0.0	−	−	0.0
	落ち着きのなさ	−	−	0.0	−	−	0.0
	統合失調症	1	1	12.5	7	5	19.2
	睡眠障害	1	1	12.5	−	−	0.0
	ストレス	−	−	0.0	−	−	0.0
	自殺念慮	−	−	0.0	7	2	7.7
	無為	−	−	0.0	−	−	0.0
	強迫反すう症	−	−	0.0	1	1	3.8
	異常行動	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	7	4	50.0	20	7	26.9
神経系障害	アカシジア	−	−	0.0	5	4	15.4
	意識変容状態	−	−	0.0	−	−	0.0
	運動緩慢	−	−	0.0	−	−	0.0
	灼熱感	−	−	0.0	−	−	0.0
	痙攣	−	−	0.0	−	−	0.0
	浮動性めまい	1	1	12.5	−	−	0.0
	構語障害	2	2	25.0	−	−	0.0
	味覚異常	−	−	0.0	−	−	0.0
	ジスキネジア	−	−	0.0	−	−	0.0
	ジストニア	−	−	0.0	−	−	0.0
	錐体外路障害	1	1	12.5	−	−	0.0
	頭痛	3	2	25.0	2	2	7.7
	感覚鈍麻	−	−	0.0	−	−	0.0
	味覚減退	−	−	0.0	−	−	0.0
	記憶障害	−	−	0.0	1	1	3.8
	片頭痛	−	−	0.0	−	−	0.0
	悪性症候群	−	−	0.0	−	−	0.0
	パーキンソニズム	−	−	0.0	−	−	0.0
	鎮静	2	2	25.0	4	3	11.5
	傾眠	2	2	25.0	2	2	7.7
	遅発性ジスキネジア	−	−	0.0	−	−	0.0
	振戦	1	1	12.5	−	−	0.0
	パーキンソン歩行	1	1	12.5	−	−	0.0
	口下顎ジストニア	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	13	6	75.0	14	8	30.8
眼障害	調節障害	−	−	0.0	−	−	0.0
	眼瞼痙攣	1	1	12.5	−	−	0.0
	眼乾燥	−	−	0.0	1	1	3.8
	眼脂	−	−	0.0	1	1	3.8
	流涙増加	−	−	0.0	1	1	3.8
	眼球回転発作	−	−	0.0	−	−	0.0
	霧視	−	−	0.0	1	1	3.8
	眼そう痒症	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	1	1	12.5	4	3	11.5
耳および迷路障害	乗物酔い	−	−	0.0	−	−	0.0
	耳鳴	−	−	0.0	1	1	3.8
	小計	−	−	0.0	1	1	3.8

表 2.7.6.41-65 韓国での有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

韓国		プラセボ/アセナピン (N=8)			アセナピン 5/10 mg BID (N=26)		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
心臓障害	不整脈	−	−	0.0	1	1	3.8
	徐脈	−	−	0.0	−	−	0.0
	動悸	−	−	0.0	1	1	3.8
	頻脈	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	−	−	0.0	2	2	7.7
血管障害	潮紅	−	−	0.0	−	−	0.0
	高血圧	−	−	0.0	1	1	3.8
	低血圧	−	−	0.0	−	−	0.0
	コントロール不良の血圧	−	−	0.0	1	1	3.8
	小計	−	−	0.0	2	2	7.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	慢性気管支炎	−	−	0.0	−	−	0.0
	咳嗽	−	−	0.0	−	−	0.0
	呼吸困難	−	−	0.0	−	−	0.0
	鼻閉	−	−	0.0	1	1	3.8
	アレルギー性鼻炎	−	−	0.0	1	1	3.8
	鼻漏	−	−	0.0	−	−	0.0
	いびき	−	−	0.0	−	−	0.0
	頻呼吸	−	−	0.0	−	−	0.0
	上気道の炎症	−	−	0.0	−	−	0.0
	喉頭不快感	−	−	0.0	1	1	3.8
	口腔咽頭痛	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	−	−	0.0	3	3	11.5
胃腸障害	腹部不快感	−	−	0.0	−	−	0.0
	腹痛	−	−	0.0	−	−	0.0
	上腹部痛	−	−	0.0	−	−	0.0
	裂肛	−	−	0.0	−	−	0.0
	口唇炎	−	−	0.0	−	−	0.0
	慢性胃炎	−	−	0.0	−	−	0.0
	便秘	3	3	37.5	1	1	3.8
	齲歯	−	−	0.0	−	−	0.0
	下痢	−	−	0.0	−	−	0.0
	口内乾燥	1	1	12.5	−	−	0.0
	消化不良	1	1	12.5	1	1	3.8
	小腸炎	1	1	12.5	−	−	0.0
	腸炎	−	−	0.0	−	−	0.0
	便失禁	−	−	0.0	−	−	0.0
	胃炎	−	−	0.0	2	2	7.7
	胃食道逆流性疾患	−	−	0.0	−	−	0.0
	胃腸障害	−	−	0.0	−	−	0.0
	舌痛	−	−	0.0	−	−	0.0
	痔核	−	−	0.0	−	−	0.0
	過敏性腸症候群	−	−	0.0	−	−	0.0
	口腔内潰瘍形成	−	−	0.0	−	−	0.0
	悪心	−	−	0.0	1	1	3.8
	消化性潰瘍	−	−	0.0	−	−	0.0
	歯周病	−	−	0.0	−	−	0.0
	肛門周囲痛	−	−	0.0	1	1	3.8
	流涎過多	2	1	12.5	−	−	0.0
	口内炎	−	−	0.0	−	−	0.0
	舌潰瘍	−	−	0.0	−	−	0.0
	歯痛	−	−	0.0	1	1	3.8
	嘔吐	−	−	0.0	−	−	0.0
	口の感覚鈍麻	−	−	0.0	−	−	0.0
	口の錯感覚	−	−	0.0	−	−	0.0
	弛緩歯	−	−	0.0	−	−	0.0
	舌色素沈着	−	−	0.0	−	−	0.0
	口腔腫脹	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	8	4	50.0	7	5	19.2
肝胆道系障害	肝嚢胞	−	−	0.0	−	−	0.0
	肝機能異常	−	−	0.0	−	−	0.0
	脂肪肝	−	−	0.0	−	−	0.0
	慢性持続性肝炎	−	−	0.0	−	−	0.0
	肝腫大	−	−	0.0	1	1	3.8
	胆嚢ポリープ	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	−	−	0.0	1	1	3.8

表 2.7.6.41-65 韓国での有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

韓国		プラセボ/アセナピン (N=8)			アセナピン 5/10 mg BID (N=26)		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	−	−	0.0	−	−	0.0
	脱毛症	−	−	0.0	−	−	0.0
	円形脱毛症	−	−	0.0	−	−	0.0
	皮膚炎	−	−	0.0	1	1	3.8
	アレルギー性皮膚炎	−	−	0.0	−	−	0.0
	接触性皮膚炎	−	−	0.0	−	−	0.0
	湿疹	−	−	0.0	−	−	0.0
	紅斑	−	−	0.0	−	−	0.0
	過角化	−	−	0.0	−	−	0.0
	掌蹠角皮症	−	−	0.0	−	−	0.0
	そう痒症	1	1	12.5	1	1	3.8
	発疹	−	−	0.0	−	−	0.0
	小水疱性皮疹	−	−	0.0	−	−	0.0
	皮膚剥脱	−	−	0.0	−	−	0.0
	顔面腫脹	−	−	0.0	−	−	0.0
	蕁麻疹	−	−	0.0	−	−	0.0
	全身性そう痒症	−	−	0.0	−	−	0.0
	小水疱性湿疹	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	1	1	12.5	2	2	7.7
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	−	−	0.0	1	1	3.8
	背部痛	−	−	0.0	−	−	0.0
	単関節炎	−	−	0.0	−	−	0.0
	筋固縮	1	1	12.5	−	−	0.0
	筋骨格痛	−	−	0.0	−	−	0.0
	筋肉痛	−	−	0.0	−	−	0.0
	頚部痛	−	−	0.0	−	−	0.0
	四肢痛	−	−	0.0	1	1	3.8
	変形性脊椎症	−	−	0.0	−	−	0.0
	筋緊張	−	−	0.0	−	−	0.0
	筋骨格硬直	−	−	0.0	−	−	0.0
	四肢不快感	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	1	1	12.5	2	2	7.7
腎および尿路障害	尿管結石	1	1	12.5	−	−	0.0
	腎結石症	−	−	0.0	−	−	0.0
	頻尿	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	1	1	12.5	−	−	0.0
生殖系および乳房障害	月経困難症	−	−	0.0	−	−	0.0
	閉経期症状	−	−	0.0	−	−	0.0
	不規則月経	−	−	0.0	−	−	0.0
	乳房障害	−	−	0.0	−	−	0.0
	乳汁分泌障害	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	−	−	0.0	−	−	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	−	−	0.0	−	−	0.0
	胸部不快感	−	−	0.0	−	−	0.0
	胸痛	−	−	0.0	−	−	0.0
	疲労	−	−	0.0	−	−	0.0
	異常感	−	−	0.0	−	−	0.0
	歩行障害	−	−	0.0	−	−	0.0
	低体温	−	−	0.0	−	−	0.0
	倦怠感	−	−	0.0	−	−	0.0
	末梢性浮腫	−	−	0.0	−	−	0.0
	発熱	−	−	0.0	−	−	0.0
	口渇	−	−	0.0	−	−	0.0
	末梢腫脹	−	−	0.0	−	−	0.0
	副作用	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	−	−	0.0	−	−	0.0

表 2.7.6.41-65 韓国での有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

韓国		プラセボ/アセナピン (N=8)			アセナピン 5/10 mg BID (N=26)		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	−	−	0.0	1	1	3.8
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	−	−	0.0	1	1	3.8
	血中コレステロール減少	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中コレステロール増加	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中クレアチニン増加	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中ブドウ糖増加	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中インスリン増加	−	−	0.0	−	−	0.0
	血圧上昇	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中プロラクチン増加	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中トリグリセリド増加	−	−	0.0	−	−	0.0
	体温低下	−	−	0.0	−	−	0.0
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	−	−	0.0	−	−	0.0
	グリコヘモグロビン増加	−	−	0.0	−	−	0.0
	尿中血陽性	−	−	0.0	−	−	0.0
	低比重リポ蛋白増加	−	−	0.0	−	−	0.0
	好中球数増加	−	−	0.0	−	−	0.0
	血小板数異常	−	−	0.0	−	−	0.0
	総蛋白減少	−	−	0.0	−	−	0.0
	体重減少	−	−	0.0	−	−	0.0
	体重増加	1	1	12.5	1	1	3.8
	白血球数減少	−	−	0.0	−	−	0.0
	白血球数増加	−	−	0.0	−	−	0.0
	尿中蛋白陽性	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中アルカリホスファターゼ増加	−	−	0.0	−	−	0.0
	ウエスト周囲径増加	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	1	1	12.5	3	1	3.8
傷害、中毒および処置合併症	転倒	−	−	0.0	−	−	0.0
	頭部損傷	−	−	0.0	−	−	0.0
	交通事故	−	−	0.0	1	1	3.8
	擦過傷	−	−	0.0	−	−	0.0
	挫傷	−	−	0.0	−	−	0.0
	熱傷	−	−	0.0	−	−	0.0
	四肢損傷	−	−	0.0	−	−	0.0
	咽頭損傷	−	−	0.0	−	−	0.0
	皮膚擦過傷	−	−	0.0	−	−	0.0
	妊娠時曝露	1	1	12.5	−	−	0.0
	小計	1	1	12.5	1	1	3.8

Source CSR 表 14.3-22
MedDRA/J ver.17.1
[発現率]（%） = [発現被験者数]/[AST 集団被験者数] × 100
同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、1 名として発現被験者数を集計した

表 2.7.6.41-66 台湾での有害事象の一覧（AST 集団）

台湾		プラセボ/アセナピン (N=11)			アセナピン 5/10 mg BID (N=47)		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
有害事象	計	58	9	81.8	208	40	85.1
感染症および寄生虫症	気管支炎	−	−	0.0	−	−	0.0
	蜂巣炎	−	−	0.0	1	1	2.1
	結膜炎	−	−	0.0	−	−	0.0
	膀胱炎	−	−	0.0	−	−	0.0
	胃腸炎	−	−	0.0	−	−	0.0
	消化管感染	−	−	0.0	−	−	0.0
	インフルエンザ	−	−	0.0	−	−	0.0
	鼻咽頭炎	−	−	0.0	11	9	19.1
	咽頭炎	−	−	0.0	−	−	0.0
	副鼻腔炎	−	−	0.0	−	−	0.0
	足部白癬	−	−	0.0	−	−	0.0
	上気道感染	4	2	18.2	4	3	6.4
	尿路感染	−	−	0.0	1	1	2.1
	膣感染	1	1	9.1	1	1	2.1
	四肢膿瘍	−	−	0.0	−	−	0.0
	口腔ヘルペス	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	5	2	18.2	18	13	27.7
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）	皮膚乳頭腫	−	−	0.0	−	−	0.0
	遠隔転移を伴う肺癌	−	−	0.0	1	1	2.1
	小計	−	−	0.0	1	1	2.1
血液およびリンパ系障害	貧血	−	−	0.0	−	−	0.0
	リンパ節症	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	−	−	0.0	−	−	0.0
免疫系障害	季節性アレルギー	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	−	−	0.0	−	−	0.0
内分泌障害	高プロラクチン血症	1	1	9.1	1	1	2.1
	小計	1	1	9.1	1	1	2.1
代謝および栄養障害	脱水	−	−	0.0	−	−	0.0
	糖尿病	−	−	0.0	−	−	0.0
	痛風	−	−	0.0	1	1	2.1
	過食	−	−	0.0	−	−	0.0
	高トリグリセリド血症	−	−	0.0	−	−	0.0
	低ナトリウム血症	−	−	0.0	3	1	2.1
	食欲亢進	−	−	0.0	−	−	0.0
	多飲症	−	−	0.0	1	1	2.1
	水中毒	−	−	0.0	−	−	0.0
	代謝障害	−	−	0.0	1	1	2.1
	脂質異常症	−	−	0.0	1	1	2.1
	食欲減退	−	−	0.0	1	1	2.1
	高脂血症	3	3	27.3	−	−	0.0
	2型糖尿病	−	−	0.0	1	1	2.1
	小計	3	3	27.3	9	6	12.8

表 2.7.6.41-66 台湾での有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

台湾		プラセボ/アセナピン (N=11)			アセナピン 5/10 mg BID (N=47)		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
精神障害	攻撃性	−	−	0.0	2	1	2.1
	激越	−	−	0.0	−	−	0.0
	不安	−	−	0.0	9	4	8.5
	自殺既遂	−	−	0.0	−	−	0.0
	妄想	−	−	0.0	1	1	2.1
	抑うつ気分	−	−	0.0	−	−	0.0
	うつ病	−	−	0.0	−	−	0.0
	不快気分	−	−	0.0	1	1	2.1
	幻聴	−	−	0.0	1	1	2.1
	軽躁	−	−	0.0	−	−	0.0
	不眠症	−	−	0.0	2	2	4.3
	易刺激性	−	−	0.0	1	1	2.1
	気分動揺	−	−	0.0	1	1	2.1
	強迫観念	−	−	0.0	−	−	0.0
	パニック発作	−	−	0.0	4	3	6.4
	落ち着きのなさ	1	1	9.1	2	2	4.3
	統合失調症	4	3	27.3	13	11	23.4
	睡眠障害	−	−	0.0	−	−	0.0
	ストレス	−	−	0.0	2	1	2.1
	自殺念慮	−	−	0.0	1	1	2.1
	無為	−	−	0.0	−	−	0.0
	強迫反すう症	−	−	0.0	−	−	0.0
	異常行動	−	−	0.0	1	1	2.1
	小計	5	4	36.4	41	25	53.2
神経系障害	アカシジア	1	1	9.1	4	4	8.5
	意識変容状態	−	−	0.0	2	1	2.1
	運動緩慢	−	−	0.0	2	2	4.3
	灼熱感	−	−	0.0	−	−	0.0
	痙攣	−	−	0.0	−	−	0.0
	浮動性めまい	1	1	9.1	4	4	8.5
	構語障害	−	−	0.0	−	−	0.0
	味覚異常	−	−	0.0	1	1	2.1
	ジスキネジア	2	1	9.1	3	3	6.4
	ジストニア	−	−	0.0	6	2	4.3
	錐体外路障害	1	1	9.1	3	3	6.4
	頭痛	7	6	54.5	1	1	2.1
	感覚鈍麻	−	−	0.0	−	−	0.0
	味覚減退	−	−	0.0	−	−	0.0
	記憶障害	−	−	0.0	1	1	2.1
	片頭痛	1	1	9.1	−	−	0.0
	悪性症候群	−	−	0.0	−	−	0.0
	パーキンソニズム	−	−	0.0	1	1	2.1
	鎮静	−	−	0.0	−	−	0.0
	傾眠	−	−	0.0	4	4	8.5
	遅発性ジスキネジア	−	−	0.0	−	−	0.0
	振戦	3	3	27.3	6	5	10.6
	パーキンソン歩行	−	−	0.0	−	−	0.0
	口下顎ジストニア	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	16	6	54.5	38	21	44.7
眼障害	調節障害	−	−	0.0	−	−	0.0
	眼瞼痙攣	−	−	0.0	−	−	0.0
	眼乾燥	1	1	9.1	−	−	0.0
	眼脂	−	−	0.0	−	−	0.0
	流涙増加	−	−	0.0	−	−	0.0
	眼球回転発作	−	−	0.0	1	1	2.1
	霧視	−	−	0.0	−	−	0.0
	眼そう痒症	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	1	1	9.1	1	1	2.1
耳および迷路障害	乗物酔い	−	−	0.0	−	−	0.0
	耳鳴	−	−	0.0	1	1	2.1
	小計	−	−	0.0	1	1	2.1

表 2.7.6.41-66 台湾での有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

台湾		プラセボ/アセナピン (N=11)			アセナピン 5/10 mg BID (N=47)		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
心臓障害	不整脈	−	−	0.0	1	1	2.1
	徐脈	−	−	0.0	−	−	0.0
	動悸	2	2	18.2	−	−	0.0
	頻脈	−	−	0.0	1	1	2.1
	小計	2	2	18.2	2	2	4.3
血管障害	潮紅	1	1	9.1	−	−	0.0
	高血圧	1	1	9.1	1	1	2.1
	低血圧	−	−	0.0	−	−	0.0
	コントロール不良の血圧	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	2	2	18.2	1	1	2.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	慢性気管支炎	−	−	0.0	−	−	0.0
	咳嗽	2	2	18.2	4	3	6.4
	呼吸困難	−	−	0.0	−	−	0.0
	鼻閉	−	−	0.0	−	−	0.0
	アレルギー性鼻炎	−	−	0.0	1	1	2.1
	鼻漏	−	−	0.0	2	2	4.3
	いびき	−	−	0.0	−	−	0.0
	頻呼吸	1	1	9.1	−	−	0.0
	上気道の炎症	−	−	0.0	−	−	0.0
	喉頭不快感	−	−	0.0	−	−	0.0
	口腔咽頭痛	−	−	0.0	2	2	4.3
	小計	3	2	18.2	9	8	17.0
胃腸障害	腹部不快感	1	1	9.1	1	1	2.1
	腹痛	−	−	0.0	1	1	2.1
	上腹部痛	−	−	0.0	−	−	0.0
	裂肛	−	−	0.0	1	1	2.1
	口唇炎	−	−	0.0	−	−	0.0
	慢性胃炎	−	−	0.0	−	−	0.0
	便秘	−	−	0.0	6	5	10.6
	齲歯	−	−	0.0	−	−	0.0
	下痢	−	−	0.0	5	3	6.4
	口内乾燥	−	−	0.0	−	−	0.0
	消化不良	−	−	0.0	−	−	0.0
	小腸炎	−	−	0.0	−	−	0.0
	腸炎	−	−	0.0	−	−	0.0
	便失禁	−	−	0.0	−	−	0.0
	胃炎	−	−	0.0	1	1	2.1
	胃食道逆流性疾患	−	−	0.0	1	1	2.1
	胃腸障害	−	−	0.0	−	−	0.0
	舌痛	−	−	0.0	−	−	0.0
	痔核	−	−	0.0	−	−	0.0
	過敏性腸症候群	−	−	0.0	−	−	0.0
	口腔内潰瘍形成	−	−	0.0	1	1	2.1
	悪心	−	−	0.0	1	1	2.1
	消化性潰瘍	−	−	0.0	1	1	2.1
	歯周病	−	−	0.0	−	−	0.0
	肛門周囲痛	−	−	0.0	−	−	0.0
	流涎過多	−	−	0.0	4	4	8.5
	口内炎	1	1	9.1	−	−	0.0
	舌潰瘍	1	1	9.1	−	−	0.0
	歯痛	−	−	0.0	2	2	4.3
	嘔吐	−	−	0.0	−	−	0.0
	口の感覚鈍麻	1	1	9.1	1	1	2.1
	口の錯感覚	−	−	0.0	−	−	0.0
	弛緩歯	−	−	0.0	1	1	2.1
	舌色素沈着	−	−	0.0	−	−	0.0
	口腔腫脹	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	4	4	36.4	27	13	27.7
肝胆道系障害	肝嚢胞	−	−	0.0	1	1	2.1
	肝機能異常	−	−	0.0	1	1	2.1
	脂肪肝	−	−	0.0	1	1	2.1
	慢性持続性肝炎	−	−	0.0	1	1	2.1
	肝腫大	−	−	0.0	−	−	0.0
	胆嚢ポリープ	−	−	0.0	1	1	2.1
	小計	−	−	0.0	5	3	6.4

表 2.7.6.41-66 台湾での有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

台湾		プラセボ/アセナピン (N=11)			アセナピン 5/10 mg BID (N=47)		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	−	−	0.0	1	1	2.1
	脱毛症	−	−	0.0	−	−	0.0
	円形脱毛症	−	−	0.0	−	−	0.0
	皮膚炎	−	−	0.0	1	1	2.1
	アレルギー性皮膚炎	1	1	9.1	−	−	0.0
	接触性皮膚炎	−	−	0.0	−	−	0.0
	湿疹	−	−	0.0	1	1	2.1
	紅斑	−	−	0.0	1	1	2.1
	過角化	−	−	0.0	−	−	0.0
	掌蹠角皮症	−	−	0.0	−	−	0.0
	そう痒症	1	1	9.1	3	2	4.3
	発疹	−	−	0.0	−	−	0.0
	小水疱性皮疹	−	−	0.0	−	−	0.0
	皮膚剥脱	−	−	0.0	−	−	0.0
	顔面腫脹	−	−	0.0	−	−	0.0
	蕁麻疹	−	−	0.0	−	−	0.0
	全身性そう痒症	−	−	0.0	−	−	0.0
	小水疱性湿疹	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	2	2	18.2	7	4	8.5
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	−	−	0.0	1	1	2.1
	背部痛	−	−	0.0	1	1	2.1
	単関節炎	−	−	0.0	−	−	0.0
	筋固縮	2	1	9.1	1	1	2.1
	筋骨格痛	−	−	0.0	1	1	2.1
	筋肉痛	−	−	0.0	2	2	4.3
	頚部痛	−	−	0.0	−	−	0.0
	四肢痛	−	−	0.0	1	1	2.1
	変形性脊椎症	−	−	0.0	1	1	2.1
	筋緊張	−	−	0.0	1	1	2.1
	筋骨格硬直	−	−	0.0	−	−	0.0
	四肢不快感	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	2	1	9.1	9	9	19.1
腎および尿路障害	尿管結石	−	−	0.0	−	−	0.0
	腎結石症	−	−	0.0	2	2	4.3
	頻尿	1	1	9.1	1	1	2.1
	小計	1	1	9.1	3	3	6.4
生殖系および乳房障害	月経困難症	1	1	9.1	−	−	0.0
	閉経期症状	−	−	0.0	−	−	0.0
	不規則月経	−	−	0.0	−	−	0.0
	乳房障害	−	−	0.0	−	−	0.0
	乳汁分泌障害	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	1	1	9.1	−	−	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	−	−	0.0	1	1	2.1
	胸部不快感	−	−	0.0	2	2	4.3
	胸痛	−	−	0.0	1	1	2.1
	疲労	−	−	0.0	1	1	2.1
	異常感	−	−	0.0	−	−	0.0
	歩行障害	−	−	0.0	2	1	2.1
	低体温	1	1	9.1	−	−	0.0
	倦怠感	−	−	0.0	−	−	0.0
	末梢性浮腫	−	−	0.0	−	−	0.0
	発熱	1	1	9.1	1	1	2.1
	口渇	−	−	0.0	−	−	0.0
	末梢腫脹	−	−	0.0	1	1	2.1
	副作用	2	1	9.1	−	−	0.0
	小計	4	2	18.2	9	7	14.9

表 2.7.6.41-66 台湾での有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

台湾		プラセボ/アセナピン (N=11)			アセナピン 5/10 mg BID (N=47)		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	9.1	4	4	8.5
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	−	−	0.0	3	3	6.4
	血中コレステロール減少	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中コレステロール増加	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	−	−	0.0	2	2	4.3
	血中クレアチニン増加	1	1	9.1	−	−	0.0
	血中ブドウ糖増加	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中インスリン増加	−	−	0.0	1	1	2.1
	血圧上昇	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中プロラクチン増加	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中トリグリセリド増加	−	−	0.0	−	−	0.0
	体温低下	−	−	0.0	1	1	2.1
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	−	−	0.0	1	1	2.1
	グリコヘモグロビン増加	−	−	0.0	−	−	0.0
	尿中血陽性	−	−	0.0	1	1	2.1
	低比重リポ蛋白増加	−	−	0.0	−	−	0.0
	好中球数増加	−	−	0.0	−	−	0.0
	血小板数異常	−	−	0.0	1	1	2.1
	総蛋白減少	−	−	0.0	−	−	0.0
	体重減少	1	1	9.1	3	3	6.4
	体重増加	3	3	27.3	3	3	6.4
	白血球数減少	−	−	0.0	−	−	0.0
	白血球数増加	−	−	0.0	−	−	0.0
	尿中蛋白陽性	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中アルカリホスファターゼ増加	−	−	0.0	1	1	2.1
	ウエスト周囲径増加	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	6	4	36.4	21	13	27.7
傷害、中毒および処置合併症	転倒	−	−	0.0	1	1	2.1
	頭部損傷	−	−	0.0	1	1	2.1
	交通事故	−	−	0.0	−	−	0.0
	擦過傷	−	−	0.0	−	−	0.0
	挫傷	−	−	0.0	1	1	2.1
	熱傷	−	−	0.0	−	−	0.0
	四肢損傷	−	−	0.0	1	1	2.1
	咽頭損傷	−	−	0.0	1	1	2.1
	皮膚擦過傷	−	−	0.0	−	−	0.0
	妊娠時曝露	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	−	−	0.0	5	4	8.5

Source CSR 表 14.3-23
MedDRA/J ver.17.1
[発現率]（%） = [発現被験者数]/[AST 集団被験者数] × 100
同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、1 名として発現被験者数を集計した

2.7.6.41.6.1 重篤な有害事象の叙述

アセナピン投与中に発現した重篤な有害事象の叙述を以下に示した。

事象名：統合失調症及び低血圧（被験者識別番号：A021330）

I. 有害事象情報

1. 患者のイニシャル（名、姓） 不明	1a. 国名 日本	2. 生年月日 年	月 不明	日	2a. 年齢 31 歳	3. 性別 女性	3a. 体重 59.1 kg	4-6 発現日 年	月 下記参照	日	8-12 該当するものすべてにチェック ☐ 死亡 ☒ 入院又は入院期間の延長 ☐ 永続的又は顕著な障害・機能不全 ☐ 生命を脅かす ☐ 先天異常をきたす ☐ その他
7-13 有害事象：（関連した試験・臨検値を含む） 統合失調症の悪化［統合失調症］　発現日：投与53日後* 低血圧［低血圧］発現日：投与59日後* 統合失調症の悪化［統合失調症］発現日：投与252日後*（重篤となった日：入院日 投与252日後*）											

II. 被疑薬情報

14. 被疑薬（一般名を含む） アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）		20.投与中止後、反応は軽減したか
15. 1 日投与量	16. 投与経路 舌下	☐はい　☐いいえ　☒該当せず
17. 適応症 統合失調症（統合失調症）		21.再投与後、再び反応は出現したか
18. 投与期間（開始日／終了日） 20[redacted]／投与265日後*	19. 投与日数	☐はい　☐いいえ　☒該当せず

経過：投与59日後*　3 日程前から不眠が続いていた（**統合失調症**）。投与58日後*になっても入眠困難であったことから、「もうどうにかしないといけない（生活リズムのため入眠するしかない）」と思い、投与59日後*未明に、薬カレンダーに入れていた薬剤*を全て内服した。その後、「薬を沢山飲んでしまった」と午前 9 時頃に母親に電話したことで発覚し、そのまま母親と共に 9 時 52 分に救急外来に受診となった。受診時に、血圧 80/60 と低下していたことから、輸液が開始となり、経過観察のために同日入院となった（**低血圧**）。

*服薬されたと思われる薬剤：治験薬アセナピン以外の当科からの薬剤を約 10 日分と屯用薬 25 回分を服薬された可能性あり。

治験薬アセナピンは残りを確認したところ、投与59日後*朝分以降は残存していることを確認。

投与60日後*　翌朝の血圧は 114/76 で、立位でもふらつきはないことを確認した。血圧が安定したため、輸液（ラクテック 2L 投与）を終了とし、退院とした。今後は外来で経過をみていく。

今回は、薬物過量服薬による受診の際、血圧低下がみられたため、血圧変動がないか経過観察するための入院である。
入院のため「重篤な有害事象 J に該当するが、重症度は「軽度」と考える。
治験薬アセナピンは指示通りに服薬されており、因果関係は「否定できる（おそらく関連なし）」と判断する。

投与138日後*　退院後、精神状態不安定となり、定期受診以外に電話相談、救急外来受診など、度々あり。
投与140日後*　退院時処方を多量服薬（正確な服薬内容・服薬数は不明、治験薬だけは正しく内服）し、救急外来受診。
投与180日後*　幻聴のため救急外来受診。
投与203日後*　背部痛のため救急外来受診→便秘の診断。主治医診察で市販の風邪薬をたくさん飲んでいることを告白。
投与244日後*　不安、焦燥感高まり救急外来受診、アタラックス P 25 mg 筋注。
投与249日後*　寂しさで眠れず救急外来受診、アタラックス P 25 mg 筋注。
投与252日後*　被験者より「もう限界です。周りからも入院しなさいと言われる」と電話がある（**統合失調症**）。
投与258日後*　幻聴増悪のため救急外来受診、アタラックス P 25 mg 筋注。
投与259日後*　ショックなことがあり、自分を傷つけてしまいそうと救急外来受診、アタラックス P 25 mg 筋注。昼 12 時過ぎに風邪薬 50 錠ほど服薬したことを告白。母親より、治験に参加していることにより、薬の変更ができず不調が続いていると。
投与263日後*　休養・日常生活の立て直しを目的に入院。
投与265日後*　アタラックス P の筋注を希望されるが、できれば筋注以外の方法（頓服）をすすめる。効果のない薬を飲むのか?との問いに、治験中であり使用できる薬が限られていることを再度説明したところ、「じゃあ、治験はいいです」と治験中止を希望される。再度、意思確認したが「治験をやめる」とのことであった。治験薬は本日の睡眠前の分から中止とした。不穏時：コントミン糖衣錠 50 mg、不眠時：セロクエル錠 100 mg、ユーロジン錠 2 mg の指示に変更する。
投与266日後*　昼よりリスパダール錠 3 mg 開始。 不穏時：コントミン糖衣錠 100 mg、不眠時：セロクエル錠 200 mg、ベンザリン錠 20 mg の指示に変更。
投与267日後*　不眠の訴えあり、頓服はそのままとし、定時眠前薬を追加（レンドルミン 0.25 mg、ロヒプノール 2 mg、ロドピン 50 mg）。
投与270日後*　幻聴はあるが、問題にはならない程度。昨日の睡眠では 3 回中途覚醒あるが、頓服は 1 回使用で 21 時-6 時まで入眠困難なく良好。リスパダール錠 6 mg、ロドピン細粒 75 mg に増量。

投与278日後*　新たに幻視を認めたが、昨日・今日は、不安・不眠少なく比較的良好。リスパダール錠 6 mg→9 mg に増量、アタラックス P 100 mg→50 mg に減量、マグミット 1500 mg→2250 mg に増量。
投与285日後*　不眠時頓服変更：ロドピン細粒 25 mg、ベンザリン錠 20 mg。コントミン錠 1.2 mg に増量。
投与288日後*　ソワソワ落ち着かない時の頓服に、リボトリール細粒 1 mg を処方
投与292日後*　リスパダール 9 mg にともなうアカシジアを疑い、リスパダール錠 9 mg→6 mg、コンスタン 0.6 mg→1.2 mg とする。
投与292日後*　「とくに何がとかではないが、気分の問題です」と退院要求あり。主治医との面談を希望されるが不在のため、主治医が帰院する 投与294日後*に面談とし、本日は外泊することで納得される。
投与293日後*　「病院ではソワソワしてしまい、いることができません」と主治医の外勤先まで電話あり。
投与294日後*　リボトリール 3 mg 追加、ロドピン細粒 75 mg→100 mg 薬剤調整するものの、リスパダールによるアカシジアの影響もあり、本日退院とする。
投与299日後*　定期外来受診。ソワソワ感も落ち着いてきたため、リボトリール 3mg は継続。入眠困難に対してルネスタ 2 mg 追加、排尿困難・全身性のジストニアなどがあり、ロドピン 100 mg→50 mg、リスパダール 6 mg→4 mg とし、内服方法を変更（食後・眠前とし、それにあわせてコンスタン（0.4 mg）3 錠→4 錠）した。

治験では併用禁止薬など併用薬に制限があるために、不眠を契機に不調となり、最終的には精神病症状の悪化につながっていると考える。

治験薬との関連性
治験担当医師は、治験薬との因果関係について、統合失調症（投与53日後* 発現）を**おそらく関連あり**、低血圧を**関連なし**、統合失調症（投与252日後* 発現）を**関連あり**と判断した。

事象名：水中毒及び悪性症候群（被験者識別番号：A015119）

I. 有害事象情報

1. 患者のイニシャル（名、姓）	1a. 国名	2. 生年月日 年	月	日	2a. 年齢	3. 性別	3a. 体重	4-6 発現日 年	月	日	8-12 該当するものすべてにチェック
不明	日本		不明		43 歳	女性	61 kg	投与322日後*			☐ 死亡 ☒ 入院又は入院期間の延長 ☐ 永続的又は顕著な障害・機能不全 ☐ 生命を脅かす ☐ 先天異常をきたす ☐ その他
7-13 有害事象：（関連した試験・臨検値を含む） 水中毒［水中毒］ 悪性症候群［悪性症候群］											

II. 被疑薬情報

14. 被疑薬（一般名を含む） アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）		20.投与中止後、反応は軽減したか
15. 1 日投与量	16. 投与経路 舌下	☐はい　☐いいえ　☒該当せず
17. 適応症 統合失調症（統合失調症）		21.再投与後、再び反応は出現したか
18. 投与期間（開始日／終了日） 投与40日後*／投与321日後*	19. 投与日数	☐はい　☐いいえ　☒該当せず

経過：投与71日前*　入院。
投与42日前*　43 歳女性患者の統合失調症の急性増悪に対して、本試験の先行試験である P06124 試験にて、盲検下で治験薬（本剤 5 mg、10 mg 又はプラセボ）投与を開始。
20[redacted] 晩　本試験（P06125、長期延長投与）を開始。最初の 2 週間は、P06124 試験と同一治験薬を継続。
投与14日後*　晩　盲検下で治験薬（本剤 5 mg 又は 10 mg）投与を開始。
投与19日後*　退院。以後外来通院にて治験薬投与を継続。
投与40日後*　晩　非盲検下で治験薬投与を開始。
投与306日後*　44 週目の定期受診。著変なし。
投与322日後*　4:00 頃　転倒。
09:30 頃　患者の夫が医師に連絡し、「患者が 4:00 頃倒れてまだ意識が朦朧としている」、「呼びかけに反応せず、うわごとのようなことをずっと言っている」、「座らせようとしても体がふにゃふにゃと崩れてしまう」、「手足がぴくぴくとけいれんしている」等と報告。転倒時の状況は不明。
悪性症候群を発現。
救急車で近所の病院へ搬送。
患者の母親による「寝る前に水か何かを飲んでいた」という報告（飲量は不明）及び臨床検査結果により**水中毒**と診断。
17:30 頃　精神科のある病院へ転院し、入院。治験を中止。
18:00　体温 37.9°C
投与323日後*　6:00　体温 36.9°C
朝、患者の意識が戻る。絶食・絶薬状態である。
投与324日後*　CPK=141109 U/L　赤褐色の乏尿が認められた。

電解質は正常化。水中毒は回復。透析可能な施設へ転院。
投与331日後*　持続的血液透析ろ過治療により CPK 値は改善。
投与342日後*　悪性症候群は回復し、退院。

治験薬との関連性
治験担当医師は、治験薬との因果関係について、水中毒を**おそらく関連あり**、悪性症候群を**関連あり**と判断した。

事象名：傾眠（被験者識別番号：A029034）

I. 有害事象情報

1. 患者のイニシャル（名、姓）	1a. 国名	2. 生年月日 年	月	日	2a. 年齢	3. 性別	3a. 体重	4-6 発現日 年	月	日	8-12 該当するものすべてにチェック
不明	日本		不明		37 歳	男性	107 kg	投与178日後*			☐死亡 ☒入院又は入院期間の延長 ☐永続的又は顕著な障害・機能不全 ☐生命を脅かす ☐先天異常をきたす ☐その他
7-13 有害事象：（関連した試験・臨検値を含む） 傾眠［傾眠］											

II. 被疑薬情報

14. 被疑薬（一般名を含む） アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）		20.投与中止後、反応は軽減したか ☐はい　☐いいえ　☒該当せず
15. 1 日投与量	16. 投与経路 舌下	
17. 適応症 統合失調症（統合失調症）		21.再投与後、再び反応は出現したか ☐はい　☐いいえ　☒該当せず
18. 投与期間（開始日／終了日） 20[redacted]～投与182日後*	19. 投与日数	

経過：投与178日後*　夕方に、患者はいびきを伴って眠っていることが判明した（**傾眠**）。患者は一日中何も食べておらず、夕方のアセナピンとエバミールを服薬していなかった。
午後 10 時ごろ、眠気が続いたため、患者は他の病院に運ばれた。頭部 CT スキャンと臨床検査には異常所見がなかった。
午後 11 時ごろ、患者が実施医療機関に移動した。有害事象の結果は提供されなかった。治験は、一時的に中止となった。完全な中止または継続かは、わからなかった。

追加情報
関連した既往歴はなかった。
投与177日後*　食事摂取が減少した。
投与178日後*　朝、患者は朝食を食べずに、治験薬を服薬した。同日の夜には、患者の母親が家に帰ったところ、患者がいびきを伴って眠っていたところをみつけた。
投与182日後*　睡眠と食事摂取量は正常に戻った。有害事象から患者は後遺症なく回復した。治験薬の投与は、同日の朝に再開した。入院は、治験薬の投与の再開に伴い、延長されることになった。治験責任医師の因果関係評価に変更はなかった。
治験薬との関連性
治験責任医師は、傾眠を治験薬と**おそらく関連あり**と判断した。

事象名：自殺念慮（被験者識別番号：A039401）

I. 有害事象情報

1. 患者のイニシャル（名、姓）	1a. 国名	2. 生年月日			2a. 年齢	3. 性別	3a. 体重	4-6 発現日			8-12 該当するものすべてにチェック
		年	月	日				年	月	日	
不明	日本		不明		37 歳	男性	53.3 kg	投与337日後*			□ 死亡 ☒ 入院又は入院期間の延長 □ 永続的又は顕著な障害・機能不全 □ 生命を脅かす □ 先天異常をきたす □ その他
7-13 有害事象：（関連した試験・臨検値を含む） 自殺念慮［自殺念慮］											

II. 被疑薬情報

14. 被疑薬（一般名を含む） アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）		20.投与中止後、反応は軽減したか □はい　□いいえ　☒該当せず
15. 1 日投与量	16. 投与経路 舌下	
17. 適応症 統合失調症（統合失調症）		21.再投与後、再び反応は出現したか □はい　□いいえ　☒該当せず
18. 投与期間（開始日／終了日） 20[redacted]／投与337日後*	19. 投与日数	

経過：投与48日前*　アセナピン（二重盲検比較試験）の同意取得し、プロトコル規定により入院となる。
投与41日前*　アセナピン（二重盲検比較試験）の治験薬服薬開始。
投与3日前*　アセナピン（長期延長投与試験）の同意取得。
20[redacted]　同日朝までアセナピン（二重盲検比較試験）の治験薬終了。同日夜よりアセナピン（長期延長投与試験）の治験薬服薬開始。
投与49日後*　外来通院が可能であると判断し、退院となる。退院後は 2 週間ごとに外来受診、4 週毎に治験の診察を受けていた。
投与224日後*　被験者から自殺念慮が聞かれる。この時点では訴えの具体性はなく、本人の希望、治験担当医師の判断により治験は継続されていた。
投与約11ヶ月後*　携帯電話を紛失したことがきっかけとなり、抑うつ的言動が目立つようになっていた。
投与337日後*　診察時、**自殺念慮**の具体的訴えが聞かれ、治験担当医師と実際に行動に移さないことなどを約束し診察終了となった。治験薬を渡すため治験コーディネーターと待ち合わせをしていたが、不在のため院内を捜索したがみあたらず。大学病院より院内 3 階吹き抜けそばのソファーに椅子を乗せ、椅子の上に足を乗せようとしたところを職員に保護されたと連絡があった。大学職員の付添いのもと当院再来院。治験担当医師に「死のうと思った。ずっと昔から死にたいと思い続けている。それが強くなるときと弱くなる時がある。今は強くなっている」と話された。強い自殺念慮がみられた為、治験薬を中止して薬剤を調整すべきと判断し、本人の了解を得て入院となった。
夕よりジプレキサ 5 mg／日開始となる。
投与343日後*　ジプレキサ 10 mg／日へ増量となる。
投与346日後*　自殺念慮は継続しており、ジプレキサ 20 mg まで増量する予定であったが、家族、本人の強い希望により退院となる。入院期間中、危険行動は見られなかった。
投与351日後*　兄付添いのもと外来受診。ジプレキサ 20 mg 増量となる。
投与358日後*　兄付添いのもと外来受診。自殺念慮について、死にたいと思う気持ちはゼロではない、今のところすぐ飛び降りたいという気持ちはほとんどないと話された。
投与361日後*　自殺念慮は継続しているが、事象発生時の強い自殺念慮は消失しているため、軽快と判断し、追跡を終了とした。

コメント
自殺念慮は治験参加前の 約5ヶ月前 * の時点でも聞かれ、入院治療した経緯がある。今回の事象は、投与約11ヶ月後*に携帯電話を紛失したことなどがきっかけとなり、抑うつ状態が強まったことが原因である可能性が高いが、治験薬との因果関係は否定できない。
強い自殺念慮がみられ、入院治療が必要である為重篤な有害事象と判断した。

治験薬との関連性
治験責任医師は、自殺念慮を治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。

事象名：抑うつ気分、睡眠障害及び自殺既遂（被験者識別番号：A213326）

I. 事象情報

患者イニシャル（名、姓） 不明	1a.国 韓国	誕生日 不明	2a.年齢 33 歳	性 男性	体重 82.7 kg	4-6.発現日 下記参照	チェックすること ■死亡 ■入院又は入院延長 □永続的/顕著な障害/機能不全 □生命を脅かす □先天異常 □その他
7-13.有害事象：（関連した試験・臨検値を含む） 自殺（自殺既遂）　投与281日後＊（発現日） 睡眠状態の誤認（睡眠障害）　投与214日後＊（発現日） 抑うつ気分（抑うつ気分）　投与136日後＊（発現日）							

経過：治験責任医師から、統合失調症患者を対象とするアセナピン長期延長投与試験に参加した 33 歳男性被験者に関する情報を入手した。
被験者の現在の状態として、錐体外路症状、不眠症、統合失調症が報告された。被験者に既往歴はなかった。

治験責任医師によると、P06124 試験参加時点で、被験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。また、統合失調症の症状である不眠症が認められた。被験者は、P06124 試験でこれらの陽性症状に継続的な改善がみられ、PANSS スコアも低下した（開始前 135 から 42 日後 119 に低下）ため、P06125 試験に参加した。

投与42日後＊、被験者は統合失調症に対するアセナピン 10 mg 1 日 2 回の舌下投与を開始した。
併用療法として、ロラゼパム、Benztropine mesylate、水酸化マグネシウム、Doxylamine succinate が投与されていた。

本治験で、被験者の陽性症状は継続した。
投与136日後＊、午前中、**抑うつ気分**を訴え始めた。この症状は午後には軽快した（事象名のうつ病の増悪を抑うつ気分に変更、うつ病の増悪は診断名ではなく、被験者の主観的な訴えであった）。
被験者が入院を希望したため、投与136日後＊に入院した。入院中に自殺念慮は確認されなかったが、入院中、ごく軽度の抑うつ気分が認められた。
投与168日後＊、PANSS の抑うつ（G6）スコアが 2（ごく軽度）から、3（軽度）に上昇していた。
投与168日後＊、被験者は退院した。
治験責任医師は、抑うつ気分を治験手順とは関連ないものの、アセナピンと関連の可能性ありと判断した。

投与214日後＊、睡眠状態の誤認（**睡眠障害**）が発現した。
投与224日後＊、症状及び状態は悪化していなかったが、被験者は入院して睡眠状態の誤認（睡眠障害）の治療を受けたいと強く希望した。被験者は入院依存していたため、訴えには信頼性がなかった（被験者は自宅で過ごすよりも入院を好んでおり、治験参加前には、およそ 20 回入院していた）。被験者は 1 カ月間入院した。
投与238日後＊、経過観察から事象は不眠症ではなく、睡眠状態の誤認（睡眠障害）と診断された。発現日は投与214日後＊と判断された。
投与253日後＊、被験者は退院した。退院時には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／軽快と報告された。
治験責任医師は、睡眠状態の誤認（睡眠障害）をアセナピンと関連なし、治験手順と関連なしと判断した。

投与280日後＊、自殺の前日に 40 週目の来院があった。被験者の状態は 36 週目の来院時とほとんど同じで、介護者も被験者の状態や症状の変化に言及していなかった。

投与281日後＊、被験者は転落して死亡しているところを発見された（**自殺既遂**）。死因は自殺（転落）と報告され、剖検は実施されなかった。被験者の家族の話では、被験者に以前と比べて違うところや、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見せることもなく、ただ部屋を出てパソコンルームに向かっただけであった。
投与287日後＊、当該事象は介護者から電話で知らされた。
アセナピン投与中止日は投与280日後＊と判断した。

治験責任医師は、自殺をアセナピンと直接的には関連なしと報告したが、関連性を完全否定することはなく、関連の可能性ありと判断した。理由として、自殺の原因が軽度であったとはいえ、抑うつ気分であると考えており（多くの統合失調症被験者が、抑うつ気分が原因で自殺を試みる）、抑うつ気分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ためである。

投与302日後＊、投与136日後＊に発現した抑うつ気分を重篤な有害事象として報告することが決定した（医学的に重要）。これは、投与301日後＊および投与302日後＊に治験モニタリング担当者および治験依頼者と協議した結果である。
入院当時に抑うつ気分は、入院中に新たな症状が発現せず、極めて軽度で、臨床的に重要とは考えられなかったため、重篤な有害事象とは判定されなかった。PANSS ガイドラインによると、G6 のスコア 2 は、「Questionable pathology : may be at the upper extreme of normal limits（発症の疑いあり：正常状態の上限にある可能性がある）」とされており、G6 のスコア 3 は「Expresses some sadness or discouragement only on questioning, but there was no evidence of depression in general attitude or demeanor（質問したときにだけ悲しみや落胆を表現するが、全体的な態度・物腰からは抑うつの所見がみられない）」とさ

れている。抑うつ気分の転帰は死亡と報告された。

治験薬との関連性
治験責任医師は、治験薬との因果関係について、抑うつ気分及び自殺既遂は**関連の可能性あり**、睡眠障害は**おそらく関連なし**と判断した。

II. 被疑薬情報

被疑薬	15.1 日投与量	16.投与経路	18. 治療日（19.治療期間）	17.使用理由
アセナピンマレイン酸塩、無香料錠	10 mg、1 錠、1 日 2 回	舌下	投与42日後＊　20:00:00～投与280日後＊（237 日間）	統合失調症（統合失調症）
アセナピンマレイン酸塩、無香料錠		舌下	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～　投与42日後＊（43 日間）	統合失調症（統合失調症）

事象名：胃炎（被験者識別番号：A209159）

I. 有害事象情報

1. 患者のイニシャル（名、姓）	1a. 国名	2. 生年月日 年	月	日	2a. 年齢	3. 性別	3a. 体重	4-6 発現日 年	月	日	8-12 該当するものすべてにチェック
不明	韓国		不明		51 歳	男性	54.40 kg	投与125日後＊			☐ 死亡 ☒ 入院又は入院期間の延長 ☐ 永続的又は顕著な障害・機能不全 ☐ 生命を脅かす ☐ 先天異常をきたす ☐ その他

7-13 有害事象：（関連した試験・臨検値を含む）

急性胃炎［胃炎］

II. 被疑薬情報

14. 被疑薬（一般名を含む） アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）		20.投与中止後、反応は軽減したか
15. 1 日投与量	16. 投与経路 舌下	☐はい　☐いいえ　☒該当せず
17. 適応症 統合失調症（統合失調症）		21.再投与後、再び反応は出現したか
18. 投与期間（開始日／終了日） 20[redacted]／[redacted]／[redacted]／投与42日後＊	19. 投与日数 43 日間	☐はい　☐いいえ　☒該当せず

経過：51 歳の男性被験者に関する報告。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から　投与42日後＊　まで盲検相として、統合失調症に対しプラセボ／5 mg 又は 10 mg 舌下錠が投与されていた。　投与42日後＊　、治験の非盲検相が開始され、10 mg 舌下錠が投与された。投与約1ヶ月後＊（日付不明）に過量投与があり、Week 4～Week 6 の　投与28日後＊　23:00 から　投与42日後＊　午前まで、さらに Week 7～Week 8 の　投与42日後＊　23:00 から　投与51日後＊　午前まで、1 錠が過量投与されたと報告された。また、被験者は過量投与のあった正確な日付を思い出すことができず、返却された錠剤の確認が行われた際に治験コーディネーターが過量投与に気付いたことも報告された。施された治療は不明であった。投与約1ヶ月後＊（日付不明）、過量投与の事象は解消した。治験薬についてとられた処置はなかった。治験責任医師は、本事象「過量投与」は治験薬とおそらく関連なしと判断した。
更新（　投与140日後＊　）：併用薬及び病歴が更新されたフォローアップ情報を受け取った。　投与125日後＊　、**急性胃炎**の事象が発現し、同日に入院となった。日付は不明であるが、胃炎に対する不特定の薬剤が投与され、　投与130日後＊　に退院となった。急性胃炎による入院を被験者は Week 20 の診察で報告したと報告された。報告時点で、被験者は本事象「急性胃炎」から回復しつつあった。本事象「急性胃炎」に関して、治験薬についてとられた処置はなかった。

更新（　投与196日後＊　）：併用薬及び事象終了日が更新されたフォローアップ情報を受け取った。本事象「急性胃炎」に対する治療：モサプリドクエン酸塩、レバミピド、ファモチジン、ラニチジン塩酸塩、イルソグラジンマレイン酸塩、イトプリド塩酸塩及びアルマゲート。胃の病変に関する家族歴はなかった。臨床検査は実施されなかった。　投与192日後＊　に被験者は本事象「急性胃炎」から回復し、後遺症は示さなかった。治験責任医師の判断による因果関係に変更はない。

追加情報を含めて受け取ったフォローアップ情報：被験者はこの時、53 歳になっていた。併用薬はなかった。Week 4～Week 6 に治験薬（二重盲検）1 錠が過量投与され、Week 7～Week 8 に治験薬（非盲検 10 mg）1 錠が過量投与されたと報告されたが、治験責任医師は過量投与のあった正確な日付を把握していない。治験責任医師は、この投薬過誤に関連する安全上の問題はないと判定した。

治験薬との関連性
治験責任医師は、胃炎を治験薬と**関連なし**と判断した。

事象名：うつ病及び自殺念慮（被験者識別番号：A213364）

I.　事象情報

患者イニシャル（名、姓） 不明	1a.国 韓国	誕生日 不明	2a.年齢 26 歳	性 男性	体重 56.4 kg	4-6.発現日 下記参照	8.-12.該当するもの全てにチェックすること □死亡 ■入院又は入院延長 □永続的/顕著な障害/機能不全 □生命を脅かす □先天異常 □その他
7-13.有害事象：（関連した試験・臨検値を含む）							
自殺念慮（自殺念慮）　投与351日後＊　（発現日） うつ病（うつ病）　投与43日後＊　（発現日）							

経過：「統合失調症患者を対象とするアセナピン長期延長投与試験（第 3 相、試験名：P06125）」に参加した 26 歳男性患者に関する情報を治験責任医師から入手した。

患者に関連病歴はなかった。

投与42日後＊　、患者は統合失調症に対するアセナピンマレイン酸塩錠剤の舌下投与を開始した。治験責任医師からの報告によると、患者はアセナピンマレイン酸塩錠剤 10 mg に割り付けられていた。しかし、患者は 6 週目（　投与42日後＊　～　投与49日後＊　）、処方箋に間違いがあったため、アセナピンマレイン酸塩錠剤 5 mg を投与されていた。7 週目の来院時、アセナピンマレイン酸塩錠剤 10 mg が適切に投薬された。

投与49日後＊　20:00、投与量が 10 mg、1 日 2 回に増量された。投薬過誤に関する安全性の問題は生じなかった。

投与43日後＊　、患者は**うつ病**を呈し、これを理由に　投与49日後＊　に入院した（　投与352日後＊　との報告もある）。治験責任医師によると、患者は精神病後抑うつではなく、自殺念慮もなかった。その後、さらなる治療を目的としたうつ病関連の入院はなかった。

投与56日後＊　20:00、投与量が 5 mg、1 日 2 回に減量された。

投与104日後＊　20:00、投与量が 10 mg、1 日 2 回に増量され、継続中である。

投与114日後＊　、うつ病が改善し、患者は退院した。その後患者は　投与117日後＊　に同一の重篤な有害事象（発現日投与43日後＊のうつ病）のため再入院し、まだほとんど状態に変化がなかったが、　投与142日後＊　に退院した。退院後、臨床試験の外来受診を通じて、月に 1 度のペースでうつ病の状態が経過観察されていたが、大きな変化がなかったため、さらなる治療を目的に翌週に入院する予定とした。

投与351日後＊　、患者は**自殺念慮**を訴えていた。自殺企図を防ぐ目的で、　投与352日後＊　に患者は入院し、投与401日後＊　に退院した。自殺念慮はその他の重篤な有害事象と報告された。

投与401日後＊　、当該事象の自殺念慮は後遺症なく回復していた。当該事象が原因で治験薬に講じられた処置はなく、治療は継続中である。患者のうつ病は　投与643日後＊　に回復した。

治験薬との関連性
治験責任医師は、治験薬との因果関係について、うつ病を**おそらく関連なし**、自殺念慮を**関連の可能性あり**と判断した。

II.　被疑薬情報

被疑薬	15.1 日投与量	16.投与経路	18.治療日（19.治療期間）	17.使用理由
アセナピンマレイン酸塩、無香料錠（使用期限 20[redacted] 年 [redacted]月）	5 mg、1 日 2 回	舌下	投与42日後＊　20:00:00～投与49日後＊ 08:00（6 日間）	統合失調症
アセナピンマレイン酸塩、無香料錠（使用期限 20[redacted]年 [redacted]月）	10 mg、1 日 2 回	舌下	投与49日後＊　20:00:00～投与56日後＊ 08:00（6 日間）	統合失調症
アセナピンマレイン酸塩、無香料錠	5 mg、1 日 2 回	舌下	投与56日後＊　20:00:00～投与104日後＊ 08:00（47 日間）	統合失調症
アセナピンマレイン酸塩、無香料錠	10 mg、1 日 2 回	舌下	投与104日後＊　20:00:00～継続中	統合失調症

事象名：パニック発作及び落ち着きのなさ（被験者識別番号：A104282）

I. 有害事象情報

1. 患者のイニシャル（名、姓）	1a. 国名	2. 生年月日 年	月	日	2a. 年齢	3. 性別	3a. 体重	4-6 発現日 年	月	日	8-12 該当するものすべてにチェック
不明	台湾		不明		41 歳	女性	73.60 kg		下記参照		☐ 死亡 ☒ 入院又は入院期間の延長 ☐ 永続的又は顕著な障害・機能不全 ☐ 生命を脅かす ☐ 先天異常をきたす ☐ その他

7-13 有害事象：（関連した試験・臨検値を含む）

パニック発作［パニック発作］　投与129日後＊　発現
落ち着きのなさ［落ち着きのなさ］　投与216日後＊　発現

II. 被疑薬情報

14. 被疑薬（一般名を含む）	20.投与中止後、反応は軽減したか
アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）（有効期限 20[redacted]）	
15. 1 日投与量 / 16. 投与経路 舌下	☐はい　☐いいえ　☒該当せず
17. 適応症 統合失調症（統合失調症）	21.再投与後、再び反応は出現したか
18. 投与期間（開始日／終了日） 投与42日後＊～投与82日後＊ / 19. 投与日数 41 日間	☐はい　☐いいえ　☒該当せず

経過：本報告書は、統合失調症患者を対象としたアセナピン舌下錠の長期延長投与試験に登録された 41 歳女性被験者に関する報告である。20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日（午後）、統合失調症急性増悪に対し盲検化された治療（アセナピン又はプラセボ）を舌下投与され（有効期限：20[redacted] 年 [redacted] 月）、 投与42日後＊ （午前）まで継続された。

投与42日後＊ （午後）、被験者は統合失調症急性増悪に対し、非盲検下でアセナピン 5 mg を 1 日 2 回、舌下投与され（有効期限：20[redacted] 年 [redacted] 月）、 投与82日後＊ （午前）まで継続された。 投与82日後＊ （午後）、統合失調症急性増悪に対し、非盲検下でアセナピン 10 mg を 1 日 2 回、舌下投与された（有効期限：20[redacted] 年 [redacted]月）。併用薬にはロラゼパム、センノシド、ビペリデン塩酸塩、ゾルピデム酒石酸塩、ミダゾラム、アルプラゾラム、アセトアミノフェン、ビサコジル、クロナゼパム、ハロペリドール、プロプラノロール塩酸塩、クエチアピンフマル酸塩、silymarin、トラゾドン塩酸塩、ゾルピデム酒石酸塩、アセトアミノフェン、ゾピクロン、コールタール、ネズノミタール、オレイルアルコール、ジクロフェナク、トリアムシノロン、ミダゾラム、アルプラゾラム、アセトアミノフェン、ロラタジン、塩酸プソイドエフェドリン［ロラタジン（＋）塩酸プソイドエフェドリン］、aceclofenac、バクロフェン及びベタキソロール塩酸塩、（carisoprodol 175 mg＋アセトアミノフェン 350 mg）並びにロラタジン＋塩酸プソイドエフェドリンなどであった。 投与129日後＊ 、**パニック発作**（入院）を発現した。パニック発作及び抑うつ気分は 2～3 週間持続した。 投与144日後＊ 入院。アセナピンは引き続き使用された。パニック発作は 投与200日後＊ に治癒し、被験者の状態は安定した。 投与216日後＊ 、**落ち着きのなさ**が認められ、同日、入院した。本事象のせいで被験者は家族と衝突していた。投与219日後＊ に治験薬の投与が中止された。 投与257日後＊ 、落ち着きのなさが消失し、同日、退院となった。治験責任医師は、被験者の状態が比較的安定していると報告した。

治験薬との関連性
治験責任医師は、パニック発作及び落ち着きのなさを治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。

事象名：多飲症、低ナトリウム血症及び統合失調症（被験者識別番号：A102325）

I. 有害事象情報

1. 患者のイニシャル（名、姓）	1a. 国名	2. 生年月日 年	月	日	2a. 年齢	3. 性別	3a. 体重	4-6 発現日 年	月	日	8-12該当するものすべてにチェック
不明	台湾		不明		37 歳	男性	62.70 kg		下記参照		☐ 死亡 ☒ 入院又は入院期間の延長 ☐ 永続的又は顕著な障害・機能不全 ☐ 生命を脅かす ☐ 先天異常をきたす ☐ その他

7-13 有害事象：（関連した試験・臨検値を含む）

低ナトリウム血症に至る多飲症［多飲症］（投与107日後＊）
低ナトリウム血症に至る多飲症［低ナトリウム血症］（投与107日後＊）
統合失調症の悪化［統合失調症］（投与173日後＊）

II. 被疑薬情報

14. 被疑薬（一般名を含む） アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）		20.投与中止後、反応は軽減したか
15. 1 日投与量	16. 投与経路 舌下	□はい　☒いいえ　・該当せず
17. 適応症 1 ） 統合失調症急性増悪（統合失調症）		21.再投与後、再び反応は出現したか
18. 投与期間（開始日／終了日） 投与42日後＊ 20:00:00／投与106日後＊	19. 投与日数 63 日間	□はい　□いいえ　☒該当せず

経過：「統合失調症患者を対象としたアセナピン舌下錠の長期延長投与試験」というタイトルの試験に登録された 37 歳男性患者に関する情報を治験責任医師から受け取った。現症は、激越、便秘、不眠症及び統合失調症急性増悪などである。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から　投与42日後＊　まで、統合失調症急性増悪に対し、盲検下でアセナピンマレイン酸塩が 5 mg、1 日 2 回又は 10 mg、1 日 2 回、あるいはプラセボが投与された。
本被験者は、非盲検下でアセナピン 5 mg（1 日 2 回）投与群に再度無作為に割り付けられ、　投与42日後＊　からアセナピン 5 mg、1 日 2 回の服薬を開始した。その後　投与107日後＊　、精神状態が不安定なため、処方された治験薬の用量は 5 mg、1 日 2 回投与から 10 mg、1 日 2 回投与へ増量された。　投与149日後＊　、状態は改善した。

非盲検下でのアセナピン投与群へ再度無作為に割り付けられ、統合失調症急性増悪に対し、　投与42日後＊　にアセナピンマレイン酸塩 5 mg、1 日 2 回投与による治療を開始した。その他の併用被疑薬は報告されなかった。併用薬はゾピクロン、センナ及びロラゼパムなどであった。　投与107日後＊　、Week 16 の診察のため来院した。精神科的状態が増悪しており、過敏性気分を示し、「幻聴」の増加が認められた。治験責任医師による評価後、投与107日後＊　に処方された治験薬の用量は 5 mg、1 日 2 回投与から 10 mg、1 日 2 回投与へ増量された。また同じ Week 16 の診察において、定期血液検査で低ナトリウム血症［ナトリウム（Na）=118 mmol/L］がみられた（**低ナトリウム血症、多飲症**）。　投与107日後＊　に介護施設の職員に連絡し、水分摂取を制限して塩分を補充するよう指示が与えられた。フォローアップ診察が　投与112日後＊　に計画され、この日にカリウム値のモニタリングが行われ、臨床検査データより Na=113 mmol/L と低ナトリウム血症が持続していた。被験者は緊急治療室（ER）に送られ、生理食塩水（静脈内）が処方された。その後、Na=132 mmol/L が観察され、被験者は　投与114日後＊　に介護施設に帰った。　投与115日後＊　の真夜中に、トイレに行こうと起き上がった際に転倒事故に遭った。被験者は　投与116日後＊　に、頭部の傷にて ER に送られた。ER では低ナトリウム血症（Na=125 mmol/L）が再度みられた。介護施設の職員は、被験者が 1 日 7500 cc から 9000 cc に及び得る大量の水を摂取していたと報告した。多飲行動の管理のため、治験責任医師は　投与117日後＊　に入院を手配した。治験責任医師は、低ナトリウム血症が行動上の問題に起因するという見解を示した。入院後、水分摂取が制限された。　投与120日後＊　、ナトリウム値は 136 mmol/L に増加した。　投与139日後＊　、ナトリウム値は 135 mmol/L であり、被験者は本事象「低ナトリウム血症に至る多飲症（入院）」から回復した。　投与149日後＊　、統合失調症の悪化（非重篤）は回復した。被験者の状態は安定しており、不調は認められなかった。　投与149日後＊　に退院となった。治験薬の投与は継続された。治験責任医師は、両事象はいずれも、盲検下でのアセナピンマレイン酸塩、及び非盲検下でのアセナピンマレイン酸塩の投与とおそらく関連なしと考えられると報告した。両事象はいずれも治験手順と関連なしと判断された。

投与141日後＊　に受け取ったフォローアップ情報において、事象の因果関係及び転帰が更新された。本事象「統合失調症の悪化（非重篤）」のグレードがおそらく関連なしに下げられた。

投与149日後＊　に受け取ったフォローアップ情報：事象の転帰、入院終了日、ナラティブ及び臨床検査の詳細が更新された。

投与173日後＊　以降、統合失調症の悪化が発現し、幻聴が増え、特に夜間に批評及び命令するような声、宗教妄想、幻視、浅眠及び破壊行動が認められた。精神疾患増悪のため、　投与180日後＊　、治験責任医師はこの被験者を入院させた（**統合失調症**）。パリペリドン 12 mg/日が処方された。　投与210日後＊　、被験者は安定した状態で退院が許可され、リハビリテーション施設へ戻った。

報告時点で、統合失調症の悪化の転帰は　投与210日後＊　に回復と報告された。統合失調症の悪化により治験治療についてとられた処置は、投与中止であった。

治験薬との関連性
報告した治験責任医師は、多飲症、低ナトリウム血症及び統合失調症のいずれも治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。

事象名：異常行動及び筋固縮（被験者識別番号：A102519）

I. 有害事象情報

1. 患者のイニシャル（名、姓）	1a. 国名	2. 生年月日 年	月	日	2a. 年齢	3. 性別	3a. 体重	4-6 発現日 年	月	日	8-12 該当するものすべてにチェック
不明	台湾		不明		61 歳	女性	49.80 kg		下記参照		□ 死亡 ☒ 入院又は入院期間の延長 □ 永続的又は顕著な障害・機能不全 □ 生命を脅かす □ 先天異常をきたす □ その他

7-13 有害事象：（関連した試験・臨検値を含む）

洗脳［異常行動］（投与14日後＊）
固縮［筋固縮］（投与52日後＊）

II. 被疑薬情報

14. 被疑薬（一般名を含む） アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）		20.投与中止後、反応は軽減したか
15. 1 日投与量	16. 投与経路 舌下	□はい　□いいえ　☒該当せず
17. 適応症 統合失調症急性増悪（統合失調症）		21.再投与後、再び反応は出現したか
18. 投与期間（開始日／終了日） 20[redacted]／[redacted]／[redacted] 20:30／投与65日後＊	19. 投与日数 64 日間	□はい　□いいえ　☒該当せず

経過：本報告書は、統合失調症患者を対象としたアセナピン舌下錠の長期延長投与試験というタイトルの試験に登録された 61 歳女性被験者に関するものである。現症は統合失調症、足／足関節部の有痛の腫脹、不安、便秘及び不眠症などであった。
20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日、統合失調症急性増悪に対し、盲検下でアセナピンマレイン酸塩（プラセボ若しくは 5 mg 又は 10 mg を 1 日 2 回）による治療が開始された。併用療法はビペリデン塩酸塩、センナ、ロラゼパム、ブロチゾラム、ゾルピデム酒石酸塩、ロラゼパム、アセトアミノフェン及び neomycin などであった。

投与14日後＊ 、洗脳（**異常行動**）が発現した（入院）。 投与20日後＊ 、流涎が発現した。治験責任医師は、被験者が 3 週目来院（ 投与20日後＊ ）時に流涎していることに気付いた。その後、介護施設の看護師が、被験者が大量のティッシュペーパーを口に詰め込み、流涎を減らそうとしだしたと報告した。医師は行動による窒息リスクを懸念し、 投与23日後＊ 、厳重にモニタリングするため急性期病棟へ入院するように手配した。
行動の解体は入院後に改善した。

投与42日後＊ 以降、被験者はアセナピン 5 mg 投与群に無作為に割り付けられ、5 mg、1 日 2 回投与を開始した。しかし、投与48日後＊、洗脳が再度悪化した。 投与48日後＊ 、治験責任医師の評価下でアセナピンの用量を 10 mg まで増量した。その後、
投与52日後＊ 、治験薬関連の有害事象として固縮（**筋固縮**）が認められた（入院延長）。 投与55日後＊ 、CK 増加（非重篤）が認められ、アセナピンの用量を 5 mg まで減量した。有害事象である固縮及び洗脳の悪化を観察するため、長期入院が必要になった。
投与63日後＊ 、CK 増加が回復、 投与65日後＊ には固縮が回復した。
投与97日後＊ 、被験者は退院し、長期ケアのため慢性期病棟へ転送された。同日、被験者は流涎及び洗脳から回復した。
投与65日後＊ 、アセナピンによる治療を中止した。
治験責任医師は、洗脳はアセナピンと関連なしと判断した。流涎、固縮及び CK 増加はアセナピンと関連の可能性ありと判断した。
治験責任医師は、洗脳、流涎、固縮及び CK 増加は治験手順と関連なしと判断した。

試験期間中、ビペリデン塩酸塩（ 投与14日後＊ ）、センナ（ 投与20日後＊ ）、アセトアミノフェン（ 投与20日後＊ ）及び neomycin（ 投与20日後＊ ）も投与された。

治験薬との関連性
治験責任医師は、治験薬との因果関係について、異常行動は**おそらく関連なし**、筋固縮は**関連の可能性あり**と判断した。

＊新薬情報提供時に置換えた

事象名：不安、自殺念慮及びストレス（被験者識別番号：A107332）

I. 有害事象情報

1. 患者のイニシャル（名、姓）	1a. 国名	2. 生年月日 年	月	日	2a. 年齢	3. 性別	3a. 体重	4-6 発現日 年	月	日	8-12 該当するものすべてにチェック
不明	台湾		不明		55 歳	男性	72.50 kg		下記参照		□ 死亡 ☒ 入院又は入院期間の延長 □ 永続的又は顕著な障害・機能不全 □ 生命を脅かす □ 先天異常をきたす □ その他

7-13 有害事象：（関連した試験・臨検値を含む）
不安、お金を使い果たしたことによる自殺念慮［自殺念慮］（投与142日後*）
不安、お金を使い果たしたことによる自殺念慮［不安］（投与142日後*）
不安［不安］（投与268日後*）
不安及びストレス［ストレス］（投与268日後*）
不安及びストレス［不安］（投与319日後*）
ストレス［ストレス］（投与319日後*）

II. 被疑薬情報

14. 被疑薬（一般名を含む）		20.投与中止後、反応は軽減したか
アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠（フレーバーなし）｛有効期限 20[redacted]｝		
15. 1 日投与量 5 mg、1 日 2 回	16. 投与経路 舌下	□はい　□いいえ　☒該当せず
17. 適応症 統合失調症急性増悪（統合失調症）		21.再投与後、再び反応は出現したか
18. 投与期間（開始日／終了日） 投与44日後* 20:00:00／継続中	19. 投与日数	□はい　□いいえ　☒該当せず

経過：「統合失調症患者を対象としたアセナピン舌下錠の長期延長投与試験」というタイトルの試験に組み入れられた 55 歳男性被験者に関する情報を治験責任医師から受け取った。
現症は痛風であった。
統合失調症急性増悪に対し、 投与44日後* 20:00 にアセナピンマレイン酸塩（5 mg、1 日 2 回、舌下投与）を用いた治療を開始した。 投与113日後* 、統合失調症急性増悪に対し、アセナピンマレイン酸塩 10 mg、1 日 2 回舌下投与を用いた治療を開始した。

併用薬はゾピクロン、バルサルタン、lercanidipine hydrochloride、ビソプロロール、pentoxifylline、ベンズブロマロン、メコバラミン、アスピリン、メトホルミン、ビペリデン塩酸塩、ロラゼパム、Cental、ロスバスタチンカルシウム及びベンズブロマロンなどであった。

投与142日後* 、**不安**及びお金を使い果たしたことによる**自殺念慮**が認められた（入院）。入院当日、被験者は友人たちに付き合って多額のお金を使っていた。また、被験者は常にお金の管理が下手であったと報告されている。被験者は不安になり、自殺念慮が生じると考えた。救急科を受診し、入院させるように求めた。 投与142日後* 、社会的適応として入院。急性期病棟に入院中、病院からある程度の社会的支援を受け、被験者の不安及び自殺念慮は沈静した。被験者はお金の管理が下手であることと友人たちとの不適切な行動について反省した。 投与157日後* 、本事象から回復し、安定状態で退院し、病院のソーシャルワーカーの提案で滞在場所としてハーフウェイハウスを紹介された。当初、被験者はそのような場所には適応できないと感じていたが、徐々に自ら順応していった。

投与268日後* 、**不安**及び**ストレス**が認められた。 投与269日後* の入院後、すぐに安心した。ハーフウェイハウスでは、新たに追加される予定の仕事が別の居住者に割り当てられた。そのため常に不安がつきまとい、 投与274日後* に退所した。治療情報は報告されなかった。アセナピンマレイン酸塩による治療は継続された。

投与309日後* 、**不安**及び**ストレス**が認められ、同日、入院となった。被験者はハーフウェイハウスで約 5 ヵ月間生活しており、経過観察されていた。被験者はハーフウェイハウス内での最近の人間関係にストレス及び不安を感じており、クリニックで入院を求めた。そのため、 投与309日後* 、危機介入のため外来を介して入院が手配された。この入院中に明らかな精神病は認められなかった。不安及びネガティブ思考が認められた。ストレス・コーピング・スキルが不足していた。認知療法及び行動療法後、精神状態はさらに安定するようになった。 投与321日後* 退院。

治験治療について報告された処置はなかった。

不安の転帰：お金を使い果たしたことによる自殺念慮（ 投与142日後* ）及び不安並びにストレス（ 投与268日後* ）は回復と報告された。不安及びストレス（ 投与309日後* ）の転帰は改善と報告された。

治験薬との関連性
治験責任医師は、いずれの事象（不安、自殺念慮、ストレス）も治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。

事象名：遠隔転移を伴う肺癌（被験者識別番号：A111118）

I. 有害事象情報

1. 患者のイニシャル（名、姓）	1a. 国名	2. 生年月日			2a. 年齢	3. 性別	3a. 体重	4-6 発現日			8-12 該当するものすべてにチェック
		年	月	日				年	月	日	
不明	台湾		不明		47 歳	女性	53.00 kg	投与	28日後	*	☐ 死亡 ☒ 入院又は入院期間の延長 ☐ 永続的又は顕著な障害・機能不全 ☐ 生命を脅かす ☐ 先天異常をきたす ☐ その他
7-13 有害事象：（関連した試験・臨検値を含む） 転移を伴う肺癌（遠隔転移を伴う肺癌）［遠隔転移を伴う肺癌］ 症例の詳細											

II. 被疑薬情報

14. 被疑薬（一般名を含む） アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠（フレーバーなし）（解除されていないコード）		20.投与中止後、反応は軽減したか ☐はい　☐いいえ　☒該当せず
15. 1 日投与量	16. 投与経路 舌下	
17. 適応症 統合失調症急性増悪		21.再投与後、再び反応は出現したか ☐はい　☐いいえ　☒該当せず
18. 投与期間（開始日／終了日） 20[redacted] 20:30:00／投与26日後＊ 08:30	19. 投与日数 25 日間	

経過：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は長期投与試験への参加に同意し、同日の夕方に治験薬の錠剤の服薬を開始した。統合失調症急性増悪に対し、盲検化された治験薬 P06124 の舌下錠が、1 日 2 回投与された。同日に、被験者は全身の疼痛（特に右肩）を訴え民間病院を受診し､そこで骨及び関節軟骨の悪性新生物が疑われ、 投与25日後＊ に生検手技を受けるために入院するよう勧められた。 投与26日後＊ 、被験者は治験薬投与中止時の診察を受け、生検手技を受けるために民間病院に入院した。報告された事象に対して施された治療は不明であった。報告時点で本事象の転帰は不明であった。本事象に関し、治験薬に対してとられた処置はなかった。 投与26日後＊ 、治験薬が最後に投与された。

更新（ 投与34日後＊ ）：臨床検査の詳細及び追加事象が更新されたフォローアップ情報を受け取った。 投与28日後＊ 、**遠隔転移を伴う肺癌**がみられた。 投与26日後＊ から 投与33日後＊ まで、被験者は本事象のため入院した。 投与28日後＊ 、右肩甲骨領域における結節の生検が行われ、それにより骨転移が認められ、その他の理学的検査が実施された。胸部 X 線検査もまた施行され、肺野にスポット陰影が認められた。臨床診断は転移を伴う肺癌に変更された。 投与32日後＊ 、気管支鏡検査が手配された。本事象に対して施された治療は不明であった。本報告の時点で、本事象は転帰の悪化とともに継続中であった。

治験薬との関連性
治験責任医師は、遠隔転移を伴う肺癌を治験薬と**関連なし**と判断した。

事象名：易刺激性（被験者識別番号：A112560）

I.　事象情報

患者イニシャル（名、姓）	1a.国	誕生日	2a.年齢	性	体重	4-6.発現日	8.-12.該当するもの全てにチェックすること
不明	中華人民共和国、台湾	不明	35 歳	男性	75.60 kg	投与54日後＊	□死亡 ■入院又は入院延長 □永続的/顕著な障害/機能不全 □生命を脅かす □先天異常 □その他

7-13.有害事象：（関連した試験・臨検値を含む）

易刺激性（易刺激性）　投与54日後＊　7 時 20 分（発現日）

経過：本症例は、「統合失調症患者を対象とするアセナピン長期延長投与試験」に登録した 35 歳男性患者に関して、医師から入手した情報である。患者の原疾患には、統合失調症の急性増悪があった。

投与41日後＊　、患者は、統合失調症の急性増悪に対して、盲検化されたアセナピンマレイン酸塩 5 mg 1 日 2 回、10 mg 1 日 2 回、プラセボのいずれかの投与を受けた。

併用薬として、プロプラノロール塩酸塩、ブロチゾラム、ロラゼパム、全血製剤（　投与43日前＊　～　投与91日後＊　、1 日 2 回、経口）、ケタミン塩酸塩の投与を受けていた。

投与54日後＊　、患者は**易刺激性**を呈し、同日入院に至った。休暇（中国の旧正月）中には、服薬コンプライアンスが不良であった。精神病性症状が再燃し、言葉による威嚇、易刺激性が発現した。患者は、ロラゼパムおよびハロペリドールによる治療を受けた。報告時現在の患者の状態は、精神症状の後遺症は残っているが安定していた。

治験薬の投与は恒久的に中止された（9:00 と報告あり）。

易刺激性の転帰は　投与96日後＊　9:00 に軽快と報告された。

治験薬との関連性
治験責任医師は、易刺激性を治験薬とは**関連の可能性あり**と判断した。

II.　被疑薬情報

被疑薬	15.1 日投与量	16.投与経路	18.治療日（19.治療期間）	17.使用理由
アセナピンマレイン酸塩（盲検の解除なし）、無香料錠		舌下	投与41日後＊　21:00～継続中	統合失調症の急性増悪（統合失調症）

事象名：統合失調症（被験者識別番号：A023521）

I. 有害事象情報

1. 患者のイニシャル（名、姓）	1a. 国名	2. 生年月日			2a. 年齢	3. 性別	3a. 体重	4-6 発現日			8-12 該当するものすべてにチェック
		年	月	日				年	月	日	
不明	日本		不明		45 歳	女性	55.9 kg	投与91日後＊			□ 死亡 ☒ 入院又は入院期間の延長 □ 永続的又は顕著な障害・機能不全 □ 生命を脅かす □ 先天異常をきたす □ その他

7-13.有害事象：（関連した試験・臨検値を含む）

統合失調症の悪化［統合失調症］

II. 被疑薬情報

14. 被疑薬（一般名を含む） アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）		20.投与中止後、反応は軽減したか
15. 1 日投与量	16. 投与経路 舌下	□はい　□いいえ　☒該当せず
17. 適応症 統合失調症（統合失調症）		21.再投与後、再び反応は出現したか
18. 投与期間（開始日／終了日） 20[redacted]～投与91日後＊	19. 投与日数	□はい　□いいえ　☒該当せず

＊新薬情報提供時に置換えた

経過：
20[redacted]、P06125 長期投与試験へ移行。順調に経過する。PANSS：59 点。CGI-S：中等度。
日付不明、盲検治験薬（アセナピン 5 mg or 10 mg）舌下錠 1 日 2 回投与を開始した。
日付不明、オープンラベル治験薬（アセナピン舌下錠）10 mg 舌下錠 1 日 2 回投与を開始した。
投与68日後*、有害事象（浮動性めまい）が発現し、治験薬を 5 mg 1 日 2 回へ減量。
投与77日後*、有害事象（浮動性めまい）が回復。
投与91日後*、統合失調症の症状に伴う不眠や不安増強があり、本人の強い希望により治験中止となる。PANSS：65 点。CGI-S：著明な精神疾患。統合失調症の悪化（**統合失調症**）と診断し、スルピリド（300mg/日）を開始。
投与95日後*、本試験の中止時来院。
投与96日後*、スルピリドによる治療効果を認めず、エビリファイ（アリピプラゾール）（6 mg/日）、ロヒプノール（ニトラゼパム）（1 mg/回 頓用）を開始。
投与98日後*、上記薬剤の効果を認められず、主訴である不安を伴う統合失調症の悪化の継続を認め、当科入院となった。リーゼ（クロチアゼパム）（5 mg/回、頓用）を開始。
投与104日後*、統合失調症の状態が改善傾向にあるも、現時点での転帰は未回復と判断する。
投与108日後*、統合失調症の症状改善みられ退院。今後は外来で問題なく、現時点で転帰は回復と判断。
投与125日後*、定期的な外来通院で薬物治療中。本長期投与試験中と比較し統合失調症の一時的な悪化はみられたが、治療開始前よりは症状は良いと判断。

報告者のコメント
有害事象（浮動性めまい）の発現により、治験薬アセナピンを 1 日 20 mg から 10 mg に減量したことにより、症状の再燃が生じたものと判断する。治験薬と統合失調症の悪化については直接的な原因はないと思われる。
統合失調症の悪化は、投与98日後* に治療のための入院が必要と判断し、重篤な有害事象とした。なお、経過に記載した不眠、不安については統合失調症の悪化に伴う症状である。
報告者である医師は、統合失調症の悪化は重篤（入院）と判断した。
報告者である医師は、統合失調症の悪化を治験薬と**関連なし**と判断した。

事象名：統合失調症（被験者識別番号：A040416）

I. 有害事象情報

1. 患者のイニシャル（名、姓）	1a. 国名	2. 生年月日 年	月	日	2a. 年齢	3. 性別	3a. 体重	4-6 発現日 年	月	日	8-12 該当するものすべてにチェック
不明	日本		不明		32 歳	男性	81.3 kg	投与345日後*			☐ 死亡 ☒ 入院又は入院期間の延長 ☐ 永続的又は顕著な障害・機能不全 ☐ 生命を脅かす ☐ 先天異常をきたす ☐ その他
7-13.有害事象：（関連した試験・臨検値を含む） 統合失調症の悪化［統合失調症］											

II. 被疑薬情報

14. 被疑薬（一般名を含む） アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）		20.投与中止後、反応は軽減したか
15. 1 日投与量	16. 投与経路 舌下	☐はい ☐いいえ ☒該当せず
17. 適応症 統合失調症（統合失調症）		21.再投与後、再び反応は出現したか
18. 投与期間（開始日／終了日） 20[redacted]／投与345日後*	19. 投与日数	☐はい ☐いいえ ☒該当せず

経過：
投与14日後*、盲検治験薬（アセナピン 5 mg or 10 mg）舌下錠 1 日 2 回投与を開始した。
投与45日後*、オープンラベル治験薬（アセナピン舌下錠）10 mg 1 日 2 回投与を開始した。
投与171日後*、オープンラベル治験薬（アセナピン舌下錠）5 mg を 1 日 2 回に減量した。
投与206日後*、オープンラベル治験薬（アセナピン舌下錠）10 mg を 1 日 2 回に増量した。
投与345日後*、被験者予約外で受診、病的体験活発で、思考も支離滅裂となっており、治験を中止し、他剤への内服治療にも拒否的であり、理解を示されないことから、応急入院となる。統合失調症の悪化（**統合失調症**）が発現。治験薬投与中止。セレネース投与、主剤をロナセン 16 mg へ切り替える。
投与347日後*、医療保護入院となる。
投与354日後*、ロナセン（ブロナンセリン）を 24 mg に増量。
投与361日後*、ニューレプチル（プロペリシアジン）10 mg 追加。
投与367日後*、幻聴は残存しているが、他の患者とともに落ち着いて過ごせるようになり、治療同意が得られたため医療保護入院から任意入院に切り替え、外出可となる。

投与375日後*、病的体験は残存しているが、日常生活や表面的な疎通には問題ない範囲のため、軽快とし、追跡を終了する。

報告者である医師は、統合失調症の悪化は重篤（入院）と判断した。
報告者である医師は、統合失調症の悪化と**おそらく関連なし**と判断した。

事象名：統合失調症（被験者識別番号：A066404）

I. 有害事象情報

1. 患者のイニシャル（名、姓）	1a. 国名	2. 生年月日			2a. 年齢	3. 性別	3a. 体重	4-6 発現日			8-12 該当するものすべてにチェック
		年	月	日				年	月	日	
不明	日本		不明		24 歳	男性	62.0 kg	投与124日後 *			☐ 死亡 ☒ 入院又は入院期間の延長 ☐ 永続的又は顕著な障害・機能不全 ☐ 生命を脅かす ☐ 先天異常をきたす ☐ その他
7-13.有害事象：（関連した試験・臨検値を含む） 統合失調症の悪化［統合失調症］											

II. 被疑薬情報

14. 被疑薬（一般名を含む） アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）		20.投与中止後、反応は軽減したか ☐はい　☐いいえ　☒該当せず
15. 1 日投与量	16. 投与経路 舌下	
17. 適応症 統合失調症（統合失調症）		21.再投与後、再び反応は出現したか ☐はい　☐いいえ　☒該当せず
18. 投与期間（開始日／終了日） 投与14日後*／投与112日後*	19. 投与日数	

経過：
投与112日後*、同意撤回により治験中止。
投与119日後*、プロトコル規定来院。問題となる所見なし。統合失調症に対して、ロナセン（ブロナンセリン）錠 8 mg、1 日 2 回投与を開始した。
投与124日後*、希死念慮が出現し、幻聴の悪化も確認され、統合失調症の悪化（**統合失調症**）にて入院加療開始（重篤な有害事象）。
※治験薬投与前から、統合失調症の症状として希死念慮が認められていた。
投与276日後*、幻聴の悪化にて他の患者への暴力行為も見られ、隔離を開始した。
投与294日後*、抗精神病薬の副作用（頸部の筋緊張が強く出現：遅発性ジスキネジア）を認め、CPK：3063 U/L（原因不明）もあり、抗精神病薬の投与中止となる。
投与318日後*、抗精神病薬再開。
投与355日後*、時間解除開始。
投与405日後*、全解除。
投与458日後*、中止後、追跡調査を実施し、約 11 か月経過。治験薬との因果関係は「関連なし」と判断しているとのこと。また、今後は通常治療フォローとすることとし、追跡終了を判断した。

報告者のコメント：本人同意撤回のため、やむを得ず治験中止し、通常治療に変更したが、症状悪化を認めた。新たに開始したロナセンの効果不十分によるものと考え、治験薬との因果関係なしと考える。

報告者である医師は、統合失調症の悪化は重篤（入院）と判断した。
報告者である医師は、統合失調症の悪化とロナセン（ブロナンセリン）は関連ありと判断した。統合失調症の悪化と治験薬は**関連なし**と判断した。

事象名：統合失調症（被験者識別番号：A082503）

I. 有害事象情報

1. 患者のイニシャル（名、姓）	1a. 国名	2. 生年月日 年	月	日	2a. 年齢	3. 性別	3a. 体重	4-6 発現日 年	月	日	8-12 該当するものすべてにチェック
不明	日本		不明		45 歳	女性	42.9 kg	投与151日後*			☐ 死亡 ☒ 入院又は入院期間の延長 ☐ 永続的又は顕著な障害・機能不全 ☐ 生命を脅かす ☐ 先天異常をきたす ☐ その他
7-13.有害事象：（関連した試験・臨検値を含む） 統合失調症の悪化［統合失調症］											

II. 被疑薬情報

14. 被疑薬（一般名を含む） アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）		20.投与中止後、反応は軽減したか
15. 1 日投与量	16. 投与経路 舌下	☐はい　☐いいえ　☒該当せず
17. 適応症 統合失調症（統合失調症）		21.再投与後、再び反応は出現したか
18. 投与期間（開始日／終了日） 20[redacted]／投与151日後*	19. 投与日数	☐はい　☐いいえ　☒該当せず

経過：
20[redacted]、本試験同意取得し、比較試験より移行。
投与14日後*、盲検治験薬（アセナピン 5 mg 又は 10 mg）舌下錠を 1 日 2 回、投与開始した。
投与42日後*、二重盲検期を終了。オープンラベル治験薬（アセナピン 舌下錠）5 mg 1 日 2 回投与を開始し、順調に経過。
投与136日後*、当院退院。
投与138日後*、Week 20、治験のため来院。
投与151日後*、上気道炎のため来院。ムコソルバン錠（アンブロキソール塩酸塩）、セフジニルカプセル 100「YD」、ペレックス配合顆粒（サリチルアミド、アセトアミノフェン、無水カフェイン、クロルフェニラミンマレイン酸塩）を処方。
また、「タバコの強烈な煙をコンビニの駐車場からやられて」などと幻覚妄想の悪化を認めた。統合失調症の悪化（**統合失調症**）が発現。本人判断にて治験薬及び併用薬の内服を中止。
投与152日後*、本人希望のため治験中止。リスパダール OD 錠（リスペリドン）2 mg/日開始。
投与153日後*、幻覚妄想状態が悪化し、治療のため本人希望にて当院入院。
投与154日後*、幻臭等が続いているためリスパダール OD 錠（リスペリドン）3 mg/日に増量。
投与164日後*、責任範囲が院外外出可（病院周り）へ変更。
投与166日後*、治験薬最終投与 7 日後のフォローアップ。幻覚妄想状態は改善傾向。退院前の状態まで回復していることを確認した。原疾患の悪化は回復。

報告者のコメント：投与136日後* に退院し、生活環境が大きく変わったことが一番の要因と思われ、治験薬と原疾患の悪化については直接的な原因はないと考える。

報告者である医師は、原疾患の悪化は重篤（入院）と判断した。原疾患は 投与151日後* より悪化を認めるが、投与153日後*に治療のため入院が必要と判断し、重篤な有害事象とした。
報告者である医師は、原疾患の悪化と治験薬は**関連なし**と判断した。

事象名：統合失調症（被験者識別番号：A025378）

I. 有害事象情報

1. 患者のイニシャル（名、姓）	1a. 国名	2. 生年月日 年	月	日	2a. 年齢	3. 性別	3a. 体重	4-6 発現日 年	月	日	8-12 該当するものすべてにチェック
不明	日本		不明		26 歳	男性	78.8 kg	投与2日後* 投与93日後*			☐ 死亡 ☒ 入院又は入院期間の延長 ☐ 永続的又は顕著な障害・機能不全 ☐ 生命を脅かす ☐ 先天異常をきたす ☐ その他
7-13.有害事象：（関連した試験・臨検値を含む） 統合失調症の悪化［統合失調症］ 統合失調症の悪化［統合失調症］											

II. 被疑薬情報

14. 被疑薬（一般名を含む） アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）		20.投与中止後、反応は軽減したか
15. 1 日投与量	16. 投与経路 舌下	□はい　□いいえ　☒該当せず
17. 適応症 #1）統合失調症（統合失調症）		21.再投与後、再び反応は出現したか
18. 投与期間（開始日／終了日） 20[redacted]／投与74日後*	19. 投与日数	□はい　□いいえ　☒該当せず

経過：
20[redacted] 夕方、長期試験に移行し、治験薬投与開始。
投与1日後*、退院。
投与2日後*、精神症状の悪化（**統合失調症**）が発現。患者の母親より、患者が落ち着かないと連絡あり。
投与4日後*、退院後の環境変化による症状の悪化が考えられたため、再入院。
投与5日後* 夕方、誤って Week1-2 シートでなく、Week 3-6 シートから投与した。
投与6日後*、投薬過誤（1 回のみ）が判明。有害事象なし。
投与12日後*、責任医師の診察では精神症状の悪化は軽減している。夕より、盲検治験薬（アセナピン 5 mg 又は 10 mg）舌下錠を 1 日 2 回投与開始した。
投与19日後*、責任医師の診断にて精神症状の悪化は回復した。
投与39日後*、精神症状は安定していると責任医師の診断にて退院。
投与40日後*、夕方より、オープンラベルアセナピン舌下錠 10 mg を 1 日 2 回投与開始した。
投与75日後*、同意撤回の下、アセナピン試験中止（最終投与：投与74日後*夕方）。
投与82日後*、治験薬終了後 7 日目フォローアップ。治験薬終了後、身体的・精神症状に変わりなし。精神的にも落ち着いている。
投与85日後*、幻聴あり。向精神病薬増量し経過みる。
投与93日後*、精神症状の悪化（**統合失調症**）にて入院。
投与95日後*、診察時に入院の事実を確認。
投与102日後*、女性患者への性的逸脱行為を認めた。処方変更（パリペリドン 6 mg→リスペリドン 4 mg）
投与106日後*、夜間睡眠不良。女性患者を追い回す行為あり。リスペリドン増量（4 mg→6 mg）
投与141日後*、不安、焦燥感軽減。リスペリドン減量（6 mg→4 mg）
投与175日後*、作業療法活動参加。自発性、行動性の向上を認める。
投与203日後*、自宅での適応状況、生活状況を確認するため、外泊を開始。
投与215日後*、事象は回復し退院。
治験責任医師は、いずれの統合失調症の悪化も治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。

事象名：統合失調症（被験者識別番号：A031372）

I. 有害事象情報

1. 患者のイニシャル（名、姓）	1a. 国名	2. 生年月日 年	月	日	2a. 年齢	3. 性別	3a. 体重	4-6 発現日 年	月	日	8-12 該当するものすべてにチェック
不明	日本		不明		53 歳	女性	52.9 kg	投与187日後* 投与224日後*			□ 死亡 ☒ 入院又は入院期間の延長 □ 永続的又は顕著な障害・機能不全 □ 生命を脅かす □ 先天異常をきたす □ その他
7-13.有害事象：（関連した試験・臨検値を含む） 統合失調症の悪化［統合失調症］											

II. 被疑薬情報

14. 被疑薬（一般名を含む） アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）		20.投与中止後、反応は軽減したか
15. 1 日投与量	16. 投与経路 舌下	□はい　□いいえ　☒該当せず
17. 適応症 #1）統合失調症（統合失調症）		21.再投与後、再び反応は出現したか
18. 投与期間（開始日／終了日） 20[redacted]～投与224日後*	19. 投与日数	□はい　□いいえ　☒該当せず

経過：
投与87日後*、原疾患の悪化（**統合失調症**）を発現し、入院。治験薬を、10 mg1 日 2 回に増量。
投与168日後*、原疾患の悪化は回復。
投与約8ヶ月後*、退院。
投与224日後*、原疾患の悪化（**統合失調症**）を発現し、再入院。治験薬投与中止。エビリファイ（アリピプラゾール）、リスペリドン、フルニトラゼパム投与開始。
投与257日後*、エビリファイ（アリピプラゾール）を中止。
投与258日後*、ジプレキサ（オランザピン）投与開始。
投与304日後*、原疾患の悪化は回復。
治験責任医師は、いずれの統合失調症の悪化も治験薬と**関連なし**と判断した。

事象名：統合失調症（被験者識別番号：A062258）

I. 有害事象情報

1. 患者のイニシャル（名、姓）	1a. 国名	2. 生年月日			2a. 年齢	3. 性別	3a. 体重	4-6 発現日			8-12該当するものすべてにチェック
		年	月	日				年	月	日	
不明	日本		不明		36 歳	男性	64.9 kg	投与315日後*			☐ 死亡 ☒ 入院又は入院期間の延長 ☐ 永続的又は顕著な障害・機能不全 ☐ 生命を脅かす ☐ 先天異常をきたす ☐ その他
7-13.有害事象：（関連した試験・臨検値を含む） 統合失調症の悪化［統合失調症］											

II. 被疑薬情報

14. 被疑薬（一般名を含む） アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）		20.投与中止後、反応は軽減したか
15. 1 日投与量	16. 投与経路 舌下	☐はい　☐いいえ　☒該当せず
17. 適応症 統合失調症（統合失調症）		21.再投与後、再び反応は出現したか
18. 投与期間（開始日／終了日） 20[redacted]～投与309日後*	19. 投与日数	☐はい　☐いいえ　☒該当せず

経過：
投与168日後*　統合失調症の悪化（非重篤）。
投与268日後* 午後　治験薬自主中断。
投与294日後* 午後　治験薬再開。
投与309日後* 午後　治験薬自主中断。
投与312日後*　治験中止を判断。
投与315日後*　中止時検査のため来院、状態悪く入院（**統合失調症**）。
投与357日後*　事象は軽快し、退院。軽快を認め退院、以後は適常診療での観察とした。
もともと悪化との因果関係は否定できないが、今回の入院に至る悪化の原因は、治験薬の自己中断後の原疾患の自然進行によるものと思われ因果関係はないと考える。
治験責任医師は、統合失調症の悪化と治験薬との**関連なし**と判断した。

事象名：統合失調症（被験者識別番号：A027557）

I. 事象情報

患者イニシャル（名、姓） 不明	1a.国 日本	誕生日 不明	2a.年齢 26 歳	性 女性	体重 50.4 kg	4-6.発現日 投与343日後＊	8.-12.該当するもの全てにチェックすること □死亡 ■入院又は入院延長 □永続的/顕著な障害/機能不全 □生命を脅かす □先天異常 □その他
7-13.有害事象：（関連した試験・臨検値を含む） 統合失調症増悪　（統合失調症）　投与343日後＊　（発現日）							

投与143日後＊　退院、その後、外来通院で治験継続。
投与343日後＊　幻覚・妄想の再燃あり（**統合失調症**）。当日に任意入院。治験薬を 5 mg BID から 10 mg BID へ増量し、入院をしながら治験を継続することとした。
投与361日後＊　朝の服薬で治験薬の最終服薬となる。この日よりジプレキサ（オランザピン）5 mg/日の服薬を開始。
投与368日後＊　後観察（治験薬投与終了 7 日後評価）。
投与385日後＊　退院（転帰を回復と判断）。

今回の原疾患の悪化の要因は、体調不良をきっかけに自宅に引きこもった結果、自閉的な生活の中で幻聴・妄想が増幅、症状が再燃したものと考えられる。
入院し、治験薬の継続に加え、環境調整や精神療法等により幻聴・妄想は改善され、情動も安定した。試験的に外泊を繰り返し、自宅での適応状況を確認、外来通院が可能な状態まで回復したと判断されたため、投与385日後＊退院となる。

治験責任医師は、有害事象と治験薬との因果関係を否定できる（**おそらく関連なし**）と判断した。
有害事象による処置は増量、転帰は回復だった。

II. 被疑薬情報

被疑薬	15.1 日投与量	16.投与経路	18.治療日（19.治療期間）	17.使用理由
アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）	20[redacted]～投与343日後＊ 朝：5 mg BID 投与343日後＊ 夕～投与361日後＊ 10 mg BID	舌下	20[redacted]～投与361日後＊	統合失調症の急性増悪（統合失調症）

20. 本剤休薬後の事象の消失　□YES　□NO　□NA	21. 本剤再服用後の事象の発現　□YES　□NO　□NA

＊新薬情報提供時に置換えた

事象名：統合失調症（被験者識別番号：A209102）

I. 有害事象情報

1. 患者のイニシャル（名、姓）	1a. 国名	2. 生年月日 年	月	日	2a. 年齢	3. 性別	3a. 体重	4-6 発現日 年	月	日	8-12 該当するものすべてにチェック
不明	韓国		不明		37 歳	男性	89.40 kg	投与229日後＊ 投与307日後＊			☐ 死亡 ☒ 入院又は入院期間の延長 ☐ 永続的又は顕著な障害・機能不全 ☐ 生命を脅かす ☐ 先天異常をきたす ☐ その他

7-13.有害事象：（関連した試験・臨検値を含む）

統合失調症の症状の悪化［統合失調症］
統合失調症の症状の悪化［統合失調症］

II. 被疑薬情報

14. 被疑薬（一般名を含む）		20.投与中止後、反応は軽減したか
アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）		
15. 1 日投与量	16. 投与経路 舌下	☐はい　☐いいえ　☒該当せず
17. 適応症 統合失調症（統合失調症）		21.再投与後、再び反応は出現したか
18. 投与期間（開始日／終了日） 20[redacted]／投与41日後＊	19. 投与日数 42 日間	☐はい　☐いいえ　☒該当せず

14-19. 被疑薬（続き）

14. 被疑薬（一般名を含む）	15. 1 日投与量 16. 投与経路	17. 適応症	18. 投与期間（開始日／終了日） 19. 投与日数
アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）	舌下	統合失調症（統合失調症）	投与41日後＊／継続中

経過：併用薬はロラゼパムなどであった。現症は不眠症及び錐体外路症状などであった。

20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日、統合失調症に対し、盲検化された治験薬 5 mg 又は 10 mg、あるいはプラセボの舌下錠が夕方に投与された。盲検相は　投与41日後＊　の朝まで継続された。　投与41日後＊　の夕方から非盲検相に入り、10 mg 舌下錠が（投与頻度は明記されず）投与された。

投与229日後＊　、統合失調症の症状の悪化（**統合失調症**）がみられ、このため　投与251日後＊　に入院となった。被験者の両親は、不安、易刺激性、関係念慮及び幻覚などの症状の悪化がみられたと報告した。さらに、過剰なカフェインの摂取と喫煙があったことも報告された。報告時点で、被験者は退院していなかった。治験薬への処置はなかった。

治験責任医師は、症状が治験薬の不奏効又は過剰なカフェインの摂取と喫煙のいずれかに起因すると報告されたため、本事象は治験薬と関連の可能性ありと判断した。

投与278日後＊　、統合失調症の症状の悪化は消失し、退院となった。本事象の転帰は、回復中であった。治験責任医師は、これらの症状が治験薬よりもカフェイン摂取及び喫煙との関連が強いと判断した。

投与307日後＊　、被験者は再び統合失調症の悪化（**統合失調症**）を報告した。不安、関係念慮、幻覚を訴えていた。しかし、母親は被験者が退院後に過剰なカフェイン摂取と喫煙をしていたと報告した。そのため、治験責任医師は、本事象はカフェイン及びニコチンの過剰摂取に起因したため、因果関係を関連の可能性ありからおそらく関連なしに変更した。治験手順及び治験薬の投与は継続中であった。

投与392日後＊　：本事象の転帰は回復中であった。状態は改善していたが、社会的な理由により被験者はまだ入院していた。
最終的に、治験責任医師は、いずれの統合失調症の悪化も治験薬と**関連なし**と判断した。

事象名：統合失調症（被験者識別番号：A213442）

I. 有害事象情報

1. 患者のイニシャル（名、姓）	1a. 国名	2. 生年月日 年	月	日	2a. 年齢	3. 性別	3a. 体重	4-6 発現日 年	月	日	8-12 該当するものすべてにチェック
不明	韓国		不明		33 歳	男性	59.00 kg	投与112日後*			☐ 死亡 ☒ 入院又は入院期間の延長 ☐ 永続的又は顕著な障害・機能不全 ☐ 生命を脅かす ☐ 先天異常をきたす ☐ その他
7-13.有害事象：（関連した試験・臨検値を含む） 統合失調症の悪化［統合失調症］											

II. 被疑薬情報

14. 被疑薬（一般名を含む） アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）		20.投与中止後、反応は軽減したか
15. 1 日投与量 10 mg、1 日 2 回	16. 投与経路 舌下	☐はい　☐いいえ　☒該当せず
17. 適応症 統合失調症（統合失調症）		21.再投与後、再び反応は出現したか
18. 投与期間（開始日／終了日） 投与42日後* 20:00／継続中	19. 投与日数	☐はい　☐いいえ　☒該当せず

経過：
投与42日後*　20:00、統合失調症に対し、非盲検下でアセナピン（10 mg、1 日 2 回）による治療を開始した。併用療法はロラゼパムであった。統合失調症の症状として幻聴が認められた。
投与112日後*　、16 週目の来院時に、前回　投与84日後*　の来院と比べて幻聴が悪化していた（統合失調症の悪化（**統合失調症**）、入院）。幻聴に関する PANSS の下位尺度が 3 から 4 へ変化した。非盲検下でアセナピンの治療が継続された。
投与157日後*　、退院。統合失調症の悪化は回復し、後遺症はなかった。
治験責任医師は、統合失調症の悪化は非盲検下のアセナピンによる治療と**おそらく関連なし**、治験手順と関連なしと判断した。

事象名：統合失調症（被験者識別番号：A201301）

I. 有害事象情報

1. 患者のイニシャル（名、姓）	1a. 国名	2. 生年月日 年	月	日	2a. 年齢	3. 性別	3a. 体重	4-6 発現日 年	月	日	8-12 該当するものすべてにチェック
不明	韓国		不明		40 歳	男性	80.00 kg	投与303日後*			☐ 死亡 ☒ 入院又は入院期間の延長 ☐ 永続的又は顕著な障害・機能不全 ☐ 生命を脅かす ☐ 先天異常をきたす ☐ その他
7-13.有害事象：（関連した試験・臨検値を含む） 統合失調症の悪化［統合失調症］											

II. 被疑薬情報

14. 被疑薬（一般名を含む） アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）		20.投与中止後、反応は軽減したか
15. 1 日投与量 5 mg、1 日 2 回	16. 投与経路 舌下	☐はい　☒いいえ　☐該当せず
17. 適応症 統合失調症（統合失調症）		21.再投与後、再び反応は出現したか
18. 投与期間（開始日／終了日） 20[redacted]／投与281日後*	19. 投与日数 282 日間	☐はい　☐いいえ　☒該当せず

*新薬情報提供時に置換えた

経過：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、統合失調症に対しアセナピン 5 mg を 1 日 2 回の投与を開始した。併用療法はロラゼパムであった。

投与281日後＊ 、アセナピンによる治療を中止した。
投与303日後＊ 、統合失調症の悪化（**統合失調症**）が発現した（入院）。本事象が発現する約 1 ヵ月前、被験者は日中に眠気を感じ、それが薬のせいだと考え、投薬を中止したと報告した。1 日のほとんどで、幻覚が持続しており、誰かが自分に害を及ぼすかもしれないという被害妄想が悪化した。何かしら独り言をつぶやいていた。
投与312日後＊ 入院。
投与348日後＊ 、問題なく回復し、退院した。

治験責任医師は、統合失調症の悪化をアセナピン及び治験手順と**おそらく関連なし**と判断した。

事象名：統合失調症（被験者識別番号：A213311）

I. 有害事象情報

1. 患者のイニシャル（名、姓）	1a. 国名	2. 生年月日 年	月	日	2a. 年齢	3. 性別	3a. 体重	4-6 発現日 年	月	日	8-12該当するものすべてにチェック
不明	韓国		不明		31 歳	男性	61.60 kg	投与197日後＊			☐ 死亡 ☒ 入院又は入院期間の延長 ☐ 永続的又は顕著な障害・機能不全 ☐ 生命を脅かす ☐ 先天異常をきたす ☐ その他
7-13.有害事象：（関連した試験・臨検値を含む） 統合失調症増悪［統合失調症］											

II. 被疑薬情報

14. 被疑薬（一般名を含む） アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）		20.投与中止後、反応は軽減したか
15. 1 日投与量 5 mg、1 日 2 回	16. 投与経路 舌下	☐はい　☐いいえ　☒該当せず
17. 適応症 統合失調症（統合失調症）		21.再投与後、再び反応は出現したか
18. 投与期間（開始日／終了日） 投与43日後＊／投与214日後＊	19. 投与日数 170 日間	☐はい　☐いいえ　☒該当せず

14-19. 被疑薬（続き）

14. 被疑薬（一般名を含む）	15. 1 日投与量 16. 投与経路	17. 適応症	18. 投与期間（開始日／終了日） 19. 投与日数
アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）	10 mg、1 日 2 回；舌下	統合失調症（統合失調症）	投与226日後＊／投与280日後＊ 55 日間
アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）	5 mg、1 日 2 回；舌下	統合失調症（統合失調症）	投与280日後＊／投与308日後＊ 29 日間
アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）	10 mg、1 日 2 回；舌下	統合失調症（統合失調症）	投与308日後＊／継続中

経過：
投与43日後＊　20:00、統合失調症に対し、アセナピン 5 mg、1 日 2 回投与の投与を開始した。その他の治験薬は報告されなかった。
投与197日後＊ 、統合失調症増悪（**統合失調症**）が発現した。
投与224日後＊ 、入院。入院理由は統合失調症増悪であった。アセナピン漸増後、精神症状は改善した。
投与226日後＊ 、アセナピンの用量を 10 mg、1 錠 1 日 2 回へ増量し、 投与280日後＊ まで投与した。
投与235日後＊ 、精神症状が改善し、被験者は退院した。
投与252日後＊ 、被験者は統合失調症増悪から回復した。
投与280日後＊ 、アセナピンの用量を 5 mg、1 錠 1 日 2 回へ減量し、 投与308日後＊ まで投与した。
投与308日後＊ 、アセナピンの用量を 10 mg、1 錠 1 日 2 回へ増量し、報告時点で継続していた。

アセナピンへの処置なし。

治験責任医師は、統合失調症増悪は治験薬と**関連なし**、治験手順と関連なしと判断した。
試験期間中、発現した妄想型統合失調症に対し、アリピプラゾール（ 投与215日後＊ ）、アルプラゾラム（ 投与215日後＊ ）及びロラゼパム（ 投与225日後＊ ）も投与された。

事象名：統合失調症（被験者識別番号：A102535）

I. 有害事象情報

1. 患者のイニシャル（名、姓）	1a. 国名	2. 生年月日 年	月	日	2a. 年齢	3. 性別	3a. 体重	4-6 発現日 年	月	日	8-12 該当するものすべてにチェック
不明	台湾		不明		25 歳	女性	52.20 kg	投与約6ヶ月後＊			☐ 死亡 ☒ 入院又は入院期間の延長 ☐ 永続的又は顕著な障害・機能不全 ☐ 生命を脅かす ☐ 先天異常をきたす ☐ その他
7-13.有害事象：（関連した試験・臨検値を含む） 統合失調症の悪化［統合失調症］											

II. 被疑薬情報

14. 被疑薬（一般名を含む） アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）		20.投与中止後、反応は軽減したか
15. 1 日投与量 5 mg、1 日 2 回	16. 投与経路 舌下	☐はい　☐いいえ　☒該当せず
17. 適応症 統合失調症急性増悪（統合失調症）		21.再投与後、再び反応は出現したか
18. 投与期間（開始日／終了日） 投与43日後＊／投与87日後＊	19. 投与日数 45 日間	☐はい　☐いいえ　☒該当せず

14-19. 被疑薬（続き）

14. 被疑薬（一般名を含む）	15. 1 日投与量 16. 投与経路	17. 適応症	18. 投与期間（開始日／終了日） 19. 投与日数
アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）	10 mg、1 日 2 回；舌下	統合失調症急性増悪（統合失調症）	投与87日後＊／継続中

経過：
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日、被験者は P06125 試験に組み入れられ、盲検下でアセナピン 5 mg 錠又は 10 mg 又はプラセボ 1 日 2 回投与が開始された。被験者は非盲検下でアセナピン 5 mg の 1 日 2 回投与群へ再度無作為に組み入れられた。

投与43日後＊ 、被験者は統合失調症急性増悪に対し、非盲検下でアセナピン（5 mg、1 日 2 回、投与経路：舌下錠）による治療を開始した。併用薬なし。

投与87日後＊ 、12 週目（Week12）来院、幻聴増加のため外来を受診し、退薬行動が認められた。治験責任医師は治験薬を 5 mg、1 日 2 回投与から 10 mg、1 日 2 回投与まで増量した。状態は改善した。

約6ヶ月後＊（不明日）、統合失調症の悪化（**統合失調症**）が認められた。この 1 ヵ月間で、家族は幻聴、妄想、独り言、独り笑い、引きこもり、セルフケアの不良に気付いており、被験者はクリニックに戻ることを拒否していた。
投与198日後＊ 、治験責任医師は精神状態悪化のため入院するように手配し、同日、被験者は入院した。関連する診断検査は行われなかった。入院後、状態は大幅に改善した。
投与225日後＊ 、退院が許可された。統合失調症の悪化の転帰は、回復と報告された。

治験薬への処置は、特になしと報告された。

治験責任医師は、統合失調症はアセナピンと**おそらく関連なし**、治験手順と関連なしと判断した。

事象名：統合失調症（被験者識別番号：A111152）

I. 有害事象情報

1. 患者のイニシャル（名、姓）	1a. 国名	2. 生年月日			2a. 年齢	3. 性別	3a. 体重	4-6 発現日			8-12 該当するものすべてにチェック
		年	月	日				年	月	日	
不明	台湾		不明		43 歳	女性	53.00 kg		下記参照		□ 死亡 ☒ 入院又は入院期間の延長 □ 永続的又は顕著な障害・機能不全 □ 生命を脅かす □ 先天異常をきたす □ その他

7-13.有害事象：（関連した試験・臨検値を含む）

統合失調症の悪化［統合失調症］（投与9日後*）
統合失調症の悪化［統合失調症］（投与63日後*）

II. 被疑薬情報

14. 被疑薬（一般名を含む）		20.投与中止後、反応は軽減したか
アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）		
15. 1 日投与量	16. 投与経路 舌下	□はい　□いいえ　☒該当せず
17. 適応症 統合失調症（統合失調症）		21.再投与後、再び反応は出現したか
18. 投与期間（開始日／終了日） 20[redacted] 20:30:00／投与42日後*	19. 投与日数 41 日間	□はい　□いいえ　☒該当せず

14-19. 被疑薬（続き）

14. 被疑薬（一般名を含む）	15. 1 日投与量 16. 投与経路	17. 適応症	18. 投与期間（開始日／終了日） 19. 投与日数
アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）	舌下	統合失調症（統合失調症）	投与42日後* 20:30:00／ 投与61日後* 08:00 18 日間

経過：被験者は統合失調症増悪のため　投与12日後*　から　投与57日後*　まで入院した（盲検化された治験薬投与中）。

関連する病歴は、統合失調症であった。併用薬はロラゼパム、センノシド、ゾルピデムなどであった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は長期投与試験への参加に同意し、同日に治験薬の錠剤の服用を開始した。統合失調症急性増悪に対し、盲検化された治験薬アセナピンの舌下錠が 1 日 2 回投与された。重篤な有害事象が発現する前まで盲検相であった。

投与7日後*　、被験者は計画された診察（Week 1 の診察）のため診療所を受診し、その時点で状態は安定していたと報告された。その後、被験者は治験薬の入ったすべてのシェルパックを紛失し、それ以降は治験薬を服用しなかった。
投与9日後*　、統合失調症の悪化（**統合失調症**）がみられた。
投与12日後*　、助けを求めて診療所を受診し、同日に入院となった。治験責任医師は、落ち着きのなさ、外の徘徊、注意力の乏しさ及び幻聴の増加などの精神病の状態が、悪化しつつあると判断した。CGI-S スコアは 5 だった。同日夕方に、被験者は治験薬の投与を再開した。

治験薬への処置はなかった。

投与19日後*　、被験者の治療が治験依頼者により盲検解除された。

投与20日後*　、精神科的状態は改善しつつあったが、 まだ入院中であった。被験者は本事象から回復しつつあった。治験薬への処置はなかった。治験責任医師は、本事象「統合失調症の悪化」は治験薬と**おそらく関連なし**、治験手順と関連なしと判断した。

投与42日後*　、状態は安定しており、本事象「統合失調症の悪化」は回復したと評価された（以前は回復中だった）。しかし、被験者は家族によるサポートがないため、まだ入院中だった。

投与57日後*　、治験責任医師による評価後、精神状態は安定しており、CGI-S スコアによる判定スコアは 3 であった。そのため同日に退院となり、外来でのフォローアップが予定された。退院後、施設の職員は被験者に毎日電話し、治験薬を規則的に服用するよう促した。

投与62日後＊　、施設の職員が電話した時に、被験者は薬が奏効していないと感じており、　投与61日後＊　の夕方から服用を中止したと答えた。その後被験者は医療施設を受診し、同日、医療施設からの薬を服用し始めた。同日に、被験者は治験から脱落する必要があると言われ、理解できるためそれに同意すると言った。そのため、治験中止となった。
投与63日後＊　、統合失調症の悪化（**統合失調症**）が認められた。幻聴（多くの声により悩まされている）、思考異常（思考が混乱している感じ）及び不眠症の悪化のため、被験者は外来を受診した。上記の症状に加え、被害妄想、不安感及び過敏性気分、疑い深さ、落ち着きのなさも認められた。さらなる治療のため、同日、入院となった。本事象の転帰は悪化と報告された。

治験責任医師は、本事象「統合失調症の悪化」は治験薬と**関連の可能性あり**、治験手順と関連なしと判断した。

その後（　投与99日後＊　報告受領）、躁うつ寛解期（安定した気分）、軽度の不安を示し、退院について心配していたと報告された。幻聴は沈静し、被験者は被害妄想を否定していた。幻聴による苦痛又は被害妄想は感じていなかった。しかし、病識及び服薬遵守は乏しく、サポート体制は充分であった。病識及び服薬遵守を確立し、処置計画を手配するために、入院治療が継続される予定である。また、入院治療の後、精神病症状と気分の改善が得られたとも報告された。本事象の転帰は、統合失調症の悪化から回復中に更新された。

投与144日後＊　、被験者は本事象「統合失調症の悪化」から回復し、同日に退院した。

事象名：統合失調症（被験者識別番号：A111317）

I. 有害事象情報

1. 患者のイニシャル（名、姓）	1a. 国名	2. 生年月日 年	月	日	2a. 年齢	3. 性別	3a. 体重	4-6 発現日 年	月	日	8-12該当するものすべてにチェック
不明	台湾		不明		56 歳	女性	54.00 kg	投与18日後＊			☐ 死亡 ☒ 入院又は入院期間の延長 ☐ 永続的又は顕著な障害・機能不全 ☐ 生命を脅かす ☐ 先天異常をきたす ☐ その他
7-13.有害事象：（関連した試験・臨検値を含む） 統合失調症の悪化［統合失調症］											

II. 被疑薬情報

14. 被疑薬（一般名を含む） アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）		20.投与中止後、反応は軽減したか ☐はい　☐いいえ　☒該当せず
15. 1 日投与量	16. 投与経路 舌下	
17. 適応症 #1）統合失調症急性増悪（統合失調症）		21.再投与後、再び反応は出現したか ☐はい　☐いいえ　☒該当せず
18. 投与期間（開始日／終了日） 20[redacted] 21:00:00／投与35日後＊ 21:00	19. 投与日数 35 日間	

経過：
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者の統合失調症急性増悪に対し、盲検下でアセナピン及びプラセボ／5 mg／10 mg、1 日 2 回投与を開始した。
投与1日後＊　、精神状態が安定したため、早期退院となったと報告された。
投与18日後＊　、統合失調症の悪化（**統合失調症**）が発現した。被験者の気分が不安定であったため、家族は被験者を扱いづらいと考えた。家族は治験責任医師に、さらなるケアを受けるため被験者を入院させるよう依頼した。そのため、同日、被験者の状態を確認後、治験責任医師は被験者を入院させた。報告時点で本事象は未回復であった。治験薬への処置はなかった。治験責任医師は、本事象は治験薬と**おそらく関連なし**、治験手順と関連なしと判断した。
その後、被験者が治験薬を自宅で服用しなかったと報告したため、治験責任医師は、被験者が過敏な気分により統合失調症が悪化したと判断した。
投与36日後＊　、被験者は治験薬の服用を拒否した。
投与37日後＊　に同意を撤回した。統合失調症に対するその他の抗精神病薬の服用は継続され、その後は状態が安定した。統合失調症の悪化の転帰は改善と報告され、同日、安定した状態で退院した。

事象名：統合失調症（被験者識別番号：A102185）

I. 有害事象情報

1. 患者のイニシャル（名、姓）	1a. 国名	2. 生年月日			2a. 年齢	3. 性別	3a. 体重	4-6 発現日			8-12 該当するものすべてにチェック
		年	月	日				年	月	日	
不明	台湾		不明		51 歳	男性	51.10 kg	投与42日後*			☐ 死亡 ☒ 入院又は入院期間の延長 ☐ 永続的又は顕著な障害・機能不全 ☐ 生命を脅かす ☐ 先天異常をきたす ☐ その他
7-13.有害事象：（関連した試験・臨検値を含む） 統合失調症増悪［統合失調症］											

II. 被疑薬情報

14. 被疑薬（一般名を含む） アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）		20.投与中止後、反応は軽減したか ☐はい　☐いいえ　☒該当せず
15. 1 日投与量	16. 投与経路 舌下	
17. 適応症 統合失調症急性増悪（統合失調症）		21.再投与後、再び反応は出現したか ☐はい　☐いいえ　☒該当せず
18. 投与期間（開始日／終了日） 20[redacted]／投与42日後*	19. 投与日数 43 日間	

14-19. 被疑薬（続き）

14. 被疑薬（一般名を含む）	15. 1 日投与量 16. 投与経路	17. 適応症	18. 投与期間（開始日／終了日） 19. 投与日数
アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）	舌下	統合失調症急性増悪（統合失調症）	投与42日後*／投与51日後*
アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）	舌下	統合失調症急性増悪（統合失調症）	投与52日後*／投与64日後* 13 日間

経過：
併用薬はゾルピデム、ロラゼパム、吉草酸ジフルコルトロン、ネオマイシン及びフェキソフェナジンなどであった。病歴は統合失調症などであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は長期投与試験への参加に同意し、盲検下でアセナピン又はプラセボ 5 mg 又は 10 mg の 1 日 2 回の投与が開始された。盲検相は　投与42日後*　まで継続された。　投与42日後*　、非盲検投与群へ再度無作為に組み入れられ、5 mg 舌下錠を 1 日 2 回投与された。

投与42日後*　、統合失調症増悪（**統合失調症**）がみられた。独り言、妨害行動及び浅眠が悪化したと報告された。
投与52日後*　、統合失調症が悪化したため、治験薬の用量は 5 mg、1 日 2 回投与から 10 mg、1 日 2 回投与へ増量された。
投与55日後*　、外来を受診し、統合失調症の症状の悪化が認められた。そのため、同日に入院となった。入院後に被験者は行動の解体及び奇妙な行動、不安気分、不眠症、さらに頻回の独り言を発した。診断のための検査は実施されなかった。

治験責任医師は、本事象「統合失調症増悪」は治験薬と**おそらく関連あり**、治験手順と関連なしと判断した。

投与59日後*　、被験者の治験薬は治験依頼者により盲検解除された。

投与64日後*　、アセナピン 10 mg、1 日 2 回の投与は継続されていたが、被験者の状態は改善しなかった。
投与65日後*　、アセナピンはインヴェガ®（パリペリドン）12 mg、1 日 1 回に変更された。持続する不眠症に対しレンドルミン®（ブロチゾラム）7.5 mg が投与された。しかし、まだ頻回の不眠症と間欠的な不適切行動がみられた。
投与73日後*　、インヴェガ®（パリペリドン）はリスペリドン 6 mg に変更された。不適切行動の頻度及び幻聴は減少した。薬物治療の後、状態は安定していた。
投与97日後*　、本事象は消失し、同日に被験者は退院となり、ハーフウェイハウスに移された。
投与64日後*　（時刻 9:00）、治験薬の投与は中止された。

事象名：統合失調症（被験者識別番号：A103147）

I. 有害事象情報

1. 患者のイニシャル（名、姓）	1a. 国名	2. 生年月日 日	月	年	2a. 年齢	3. 性別	3a. 体重	4-6 発現日 年	月	日	8-12該当するものすべてにチェック
機密	台湾		機密		37 歳	男性	64.50 kg	投与173日後*			☐ 死亡 ☒ 入院又は入院期間の延長 ☐ 永続的又は顕著な障害・機能不全 ☐ 生命を脅かす ☐ 先天異常をきたす ☐ その他
7-13.有害事象：（関連した試験・臨検値を含む） 統合失調症の悪化［統合失調症］											

II. 被疑薬情報

14. 被疑薬（一般名を含む） アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）		20.投与中止後、反応は軽減したか
15. 1 日投与量 5 mg、1 日 2 回	16. 投与経路 舌下	☐はい　☒いいえ　☐該当せず
17. 適応症 統合失調症（統合失調症）		21.再投与後、再び反応は出現したか
18. 投与期間（開始日／終了日） 投与42日後* 20:00／投与106日後*	19. 投与日数 63 日間	☐はい　☐いいえ　☒該当せず

14-19. 被疑薬（続き）

14. 被疑薬（一般名を含む）	15. 1 日投与量 16. 投与経路	17. 適応症	18. 投与期間（開始日／終了日） 19. 投与日数
アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）	10 mg、1 日 2 回；舌下	統合失調症（統合失調症）	投与107日後*／投与180日後*；74 日間

経過：
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、統合失調症急性増悪に対し、盲検下でアセナピン又はプラセボ 5 mg 又は 10 mg の 1 日 2 回の投与が開始された。併用薬はセンナ、ゾルピデム及びロラゼパムなどであった。　投与42日後*　、被験者は非盲検下でアセナピン 5 mg の 1 日 2 回投与群へ再度無作為に組み入れられ、アセナピン 5 mg 1 日 2 回の服薬を開始した。

投与107日後*　、精神状態が不安定なため、処方された治験薬の用量は、5 mg、1 日 2 回投与から 10 mg、1 日 2 回投与へ増量された。
投与149日後*　、状態は改善した。
投与173日後*　以降、統合失調症の悪化（**統合失調症**）が発現し、幻聴が増え、特に夜間に批評や威圧するような声、宗教妄想、幻視、浅眠及び破壊行動が認められた。
投与180日後*　、統合失調症の悪化のため、治験責任医師はこの被験者を入院させた。統合失調症の悪化により治験薬投与を中止した。インヴェガ®（パリペリドン）12 mg/日が処方された。
投与210日後*　、被験者は安定した状態で退院が許可され、リハビリテーション施設へ戻った。統合失調症の悪化の転帰は回復と報告された。

治験責任医師は、統合失調症の悪化はアセナピンと**おそらく関連あり**と判断した。

事象名：統合失調症（被験者識別番号：A105134）

I. 有害事象情報

1. 患者のイニシャル（名、姓）	1a. 国名	2. 生年月日 年	月	日	2a. 年齢	3. 性別	3a. 体重	4-6 発現日 年	月	日	8-12該当するものすべてにチェック
不明	台湾		不明		27 歳	女性	80.80 kg	投与137日後*			☐ 死亡 ☒ 入院又は入院期間の延長 ☐ 永続的又は顕著な障害・機能不全 ☐ 生命を脅かす ☐ 先天異常をきたす ☐ その他
7-13.有害事象：（関連した試験・臨検値を含む） 統合失調症［統合失調症］											

II. 被疑薬情報

14. 被疑薬（一般名を含む） アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）		20.投与中止後、反応は軽減したか ☐はい　☐いいえ　☒該当せず
15. 1 日投与量	16. 投与経路 舌下	
17. 適応症 統合失調症急性増悪		21.再投与後、再び反応は出現したか ☐はい　☐いいえ　☒該当せず
18. 投与期間（開始日／終了日） 20[redacted]／投与42日後*	19. 投与日数	

14-19. 被疑薬（続き）

14. 被疑薬（一般名を含む）	15. 1 日投与量 16. 投与経路	17. 適応症	18. 投与期間（開始日／終了日） 19. 投与日数
アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）	10 mg、1 日 2 回；舌下	統合失調症急性増悪（統合失調症）	投与42日後*／継続中

経過：
関連する病歴はなかった。併用薬はインデラル®（プロプラノロール塩酸塩）、CABUDEN®（カプトプリル）、LOWEN®（ロラゼパム）、レンドルミン®（ブロチゾラム）及び SKETA®（クロルゾキサゾン）などであった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、統合失調症急性増悪に対し、盲検化された治験薬アセナピン 5 mg 又は 10 mg 又はプラセボの舌下錠 1 日 2 回投与が開始された。盲検相は　投与42日後＊　まで継続された。　投与42日後＊　、非盲検相が開始され、10 mg、1 日 2 回が投与された。

投与137日後＊　、被験者は母親との衝突が増えたが、幻聴の悪化はみられなかった。被験者は弟に対しても乱暴であった。この事象は、**統合失調症**と診断された。同日に被験者は入院となった。治験薬への処置はなかった。

治験責任医師は、統合失調症の悪化は治療薬と**関連の可能性あり**と判断した。

入院後、不安及び過敏性気分は速やかに寛解し、幻覚及び睡眠はその後改善した。
投与180日後＊　、被験者は本事象「統合失調症」から回復し、同日に退院となった。

事象名：統合失調症（被験者識別番号：A101184）

I. 有害事象情報

1. 患者のイニシャル（名、姓）	1a. 国名	2. 生年月日 年	月	日	2a. 年齢	3. 性別	3a. 体重	4-6 発現日 年	月	日	8-12 該当するものすべてにチェック
不明	台湾		不明		50 歳	男性	80.70 kg	投与139日後＊			☐ 死亡 ☒ 入院又は入院期間の延長 ☐ 永続的又は顕著な障害・機能不全 ☐ 生命を脅かす ☐ 先天異常をきたす ☐ その他
7-13.有害事象：（関連した試験・臨検値を含む） 統合失調症増悪［統合失調症］											

II. 被疑薬情報

14. 被疑薬（一般名を含む） アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）		20.投与中止後、反応は軽減したか
15. 1 日投与量	16. 投与経路 舌下	☐はい　☐いいえ　☒該当せず
17. 適応症 統合失調症（統合失調症）		21.再投与後、再び反応は出現したか
18. 投与期間（開始日／終了日） 投与42日後＊ 22:00:00／継続中	19. 投与日数	☐はい　☐いいえ　☒該当せず

経過：
患者の病歴は不明であり、併用薬はプロプラノロール塩酸塩、ロラゼパム、ビペリデン塩酸塩及びゾピクロンなどであった。

投与42日後＊　、統合失調症急性増悪に対し、アセナピンの開始用量 10 mg、1 日 2 回投与を開始した。
投与139日後＊　、統合失調症増悪（**統合失調症**）が認められ、治験責任医師は、被験者が不安を感じて一晩中家の中を歩き回り、よく眠れず、幻聴を呈したと報告した。
投与140日後＊　、午前 2 時頃に外出し、近所のマーケットまで歩いて行った。新しいコンピュータによりコントロールされていると思っていた。また世界の平和を目的として、彼に対し何らかの種類の契約があったと考えていた。これらの問題を治験責任医師に話したならば、治験責任医師は気分を悪くして彼を危険に陥れるかもしれないと感じていた。治験責任医師は彼の状態を評価した後、緊密な観察によるフォローアップのために入院することを勧めた。同日、被験者は入院した。

治験薬への処置はなかった。治験責任医師は、統合失調症増悪は治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。

追加された併用薬は、ピオグリタゾン塩酸塩、ブロチゾラム塩酸塩、メトホルミン塩酸塩及びグリブリドなどであった。併用薬であるプロプラノロール塩酸塩、ロラゼパム、ビペリデン塩酸塩の用量が変更された。入院中に、ベンゾジアゼピンの力価測定を用いてアセナピンによる治療が施された。不安気分は軽減し、幻聴及び被害妄想が減少した。

投与161日後＊ に退院となり、改善した状態でデイケアへ送られた。

事象名：統合失調症（被験者識別番号：A101490）

I. 有害事象情報

1. 患者のイニシャル（名、姓）	1a. 国名	2. 生年月日 年	月	日	2a. 年齢	3. 性別	3a. 体重	4-6 発現日 年	月	日	8-12該当するものすべてにチェック
不明	台湾		不明		41 歳	女性	61.70 kg	投与49日後＊			☐ 死亡 ☒ 入院又は入院期間の延長 ☐ 永続的又は顕著な障害・機能不全 ☐ 生命を脅かす ☐ 先天異常をきたす ☐ その他
7-13.有害事象：（関連した試験・臨検値を含む） 統合失調症の悪化［統合失調症］											

II. 被疑薬情報

14. 被疑薬（一般名を含む） アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）	20.投与中止後、反応は軽減したか
15. 1 日投与量 10 mg、1 日 2 回 16. 投与経路 舌下	□はい　□いいえ　☒該当せず
17. 適応症 統合失調症急性増悪（統合失調症）	21.再投与後、再び反応は出現したか
18. 投与期間（開始日／終了日） 投与42日後＊ 12:00:00／継続中 19. 投与日数	□はい　□いいえ　☒該当せず

経過：
投与42日後＊　12:00、統合失調症に対しアセナピン（10 mg、1 日 2 回、舌下）投与が開始された。併用薬はロラゼパム、ブロチゾラム及びビペリデン塩酸塩などであった。

投与49日後＊　、統合失調症の悪化（**統合失調症**）が認められ、入院した。被験者には、1 週間以上前から疑い深さ、防衛的な態度、非協力的な態度及び易刺激性／衝動性が発現した。被験者はデイケアの人たちが彼女を強姦しようとしていると考えており、また、自分の考えは得体のしれない外からの力によってコントロールされていると考えた。現実認識障害検査が記録された。幻聴が疑われたが、患者は否定した。入院後、症状は軽減し、状態は安定していた。
投与70日後＊　、被験者の家族及び被験者と話し合い、退院となった。その後の管理のためデイケアへ転送された。
統合失調症の悪化の転帰は回復と報告された（回復年月日は不明）。治験薬への処置は、用量変更なしと報告された。

治験責任医師は、統合失調症の悪化は治験薬と**関連の可能性あり**、治験手順と関連なしと判断した。

事象名：統合失調症（被験者識別番号：A102551）

I. 有害事象情報

1. 患者のイニシャル（名、姓）	1a. 国名	2. 生年月日 年	月	日	2a. 年齢	3. 性別	3a. 体重	4-6 発現日 年	月	日	8-12 該当するものすべてにチェック
不明	台湾		不明		46 歳	女性	50.80 kg	投与68日後＊			☐ 死亡 ☒ 入院又は入院期間の延長 ☐ 永続的又は顕著な障害・機能不全 ☐ 生命を脅かす ☐ 先天異常をきたす ☐ その他
7-13.有害事象：（関連した試験・臨検値を含む） 統合失調症の悪化［統合失調症］											

II. 被疑薬情報

14. 被疑薬（一般名を含む） アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）	20.投与中止後、反応は軽減したか
15. 1 日投与量 5 mg、1 日 2 回 16. 投与経路 舌下	□はい　□いいえ　☒該当せず
17. 適応症 統合失調症急性増悪（統合失調症）	21.再投与後、再び反応は出現したか
18. 投与期間（開始日／終了日） 投与42日後＊～投与67日後＊ 19. 投与日数 26 日間	□はい　□いいえ　☒該当せず

14-19. 被疑薬（続き）

14. 被疑薬（一般名を含む）	15. 1 日投与量 16. 投与経路	17. 適応症	18. 投与期間（開始日／終了日） 19. 投与日数
アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）	10 mg、1 日 2 回；舌下	統合失調症急性増悪（統合失調症）	投与68日後＊／投与120日後＊； 53 日間

経過：現症は統合失調症及び不眠症であった。
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は P06125 試験に組み入れられた。盲検下でプラセボ若しくはアセナピン 5 mg 又は 10 mg、1 日 2 回の舌下投与を開始した
投与42日後＊　、非盲検下でアセナピン 5 mg、1 日 2 回投与群へ再度無作為に組み入れられた。併用療法はゾルピデム酒石酸塩、ブロチゾラム及びロラゼパムなどであった。

投与68日後＊　、被験者に統合失調症の悪化（**統合失調症**）が認められた。独り言及び異常行動が増えたため、予定外の来院により外来を受診したと 2 日前に介護スタッフが報告した。治験責任医師による評価後、治験薬の用量が 5 mg の 1 日 2 回投与から 10 mg の 1 日 2 回投与へ増量された。しかし、状態は改善しなかった。注意力散漫、しまりのない会話が認められた。
投与78日後＊　、精神状態の悪化により治験責任医師は入院を手配した。同日、統合失調症の悪化のため入院した。入院当初、状態は改善した。
しかし、その後、状態は不安定になった。被験者は病棟の慣習に非協力的で、ベッドに横たわり、奇異な妄想や幻聴を報告した。状態が悪化していたため、被験者は入院延長を求めた。
投与120日後＊　、本試験を中止し、さらなる治療として別の抗精神病薬の使用を開始した。関連する診断検査は実施されなかった。
投与142日後＊　、統合失調症の悪化の転帰は回復と報告された。同日、安定した状態で退院し、リハビリテーション施設へ戻った。

治験責任医師は、統合失調症を治験薬と**おそらく関連なし**、治験手順と関連なしと判断した。

事象名：統合失調症（被験者識別番号：A108200）

I. 有害事象情報

1. 患者のイニシャル（名、姓）	1a. 国名	2. 生年月日 年	月	日	2a. 年齢	3. 性別	3a. 体重	4-6 発現日 年	月	日	8-12 該当するものすべてにチェック
不明	台湾		不明		45 歳	男性	80.00 kg	投与2日後＊			☒ 入院又は入院期間の延長
7-13.有害事象：（関連した試験・臨検値を含む） 統合失調症の悪化［統合失調症］											☐ 永続的又は顕著な障害・機能不全 ☐ 生命を脅かす ☐ 先天異常をきたす ☐ その他

II. 被疑薬情報

14. 被疑薬（一般名を含む） アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）		20.投与中止後、反応は軽減したか
15. 1 日投与量	16. 投与経路 舌下	☒はい　☐いいえ　☐該当せず
17. 適応症 統合失調症（統合失調症）		21.再投与後、再び反応は出現したか
18. 投与期間（開始日／終了日） 20[redacted]／投与3日後＊	19. 投与日数 4 日間	☐はい　☐いいえ　☒該当せず

経過：
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は P06125 試験への参加に同意し、同日の夕方に、盲検化された治験薬アセナピン 5 mg 又は 10 mg 又はプラセボの舌下錠 1 日 2 回投与が開始された。同日に退院となった。

投与2日後＊　、統合失調症の悪化（**統合失調症**）がみられた。　投与2日後＊　に被験者は緊急治療室に助けを求めて受診し、同日に入院したと報告された。医師は被験者の精神病の状態が悪化しつつあると判断し、PANSS スコアは 106、CGI-S スコアは 6 であった。診断のための検査は実施されなかった。
投与3日後＊　、治験薬の投与は中止された。
治験責任医師は、本事象「統合失調症の悪化」は治療薬と**おそらく関連あり**、治験手順と関連なしと判断した。
投与9日後＊　、被験者の治療が治験依頼者により盲検解除された。

投与49日後＊　報告受領：
投与43日前＊　から　投与3日後＊　まで、ロラゼパムが併用された。
薬物治療後に精神状態は安定したと報告された。
投与43日後＊　、被験者は本事象から回復し、同日に退院となり、外来でのフォローアップを依頼した。

事象名：統合失調症（被験者識別番号：A112432）

I. 有害事象情報

1. 患者のイニシャル（名、姓）	1a. 国名	2. 生年月日			2a. 年齢	3. 性別	3a. 体重	4-6 発現日			8-12 該当するものすべてにチェック
		年	月	日				年	月	日	
不明	台湾		不明		26 歳	男性	76.30 kg	投与130日後*			☐ 死亡 ☒ 入院又は入院期間の延長 ☐ 永続的又は顕著な障害・機能不全 ☐ 生命を脅かす ☐ 先天異常をきたす ☐ その他
7-13.有害事象：（関連した試験・臨検値を含む） 症状の悪化［統合失調症］											

II. 被疑薬情報

14. 被疑薬（一般名を含む） アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）		20.投与中止後、反応は軽減したか ☒はい　☐いいえ　☐該当せず
15. 1 日投与量	16. 投与経路 舌下	
17. 適応症 統合失調症急性増悪（統合失調症）		21.再投与後、再び反応は出現したか ☐はい　☐いいえ　☒該当せず
18. 投与期間（開始日／終了日） 投与39日後* 21:00:00／投与137日後* 08:00	19. 投与日数 97 日間	

経過：　投与39日後*　、被験者は非盲検下でアセナピン 10 mg を 1 日 2 回投与する群へ再度無作為に組み入れられた。併用薬は、ロラゼパム及びトリヘキシフェニジル塩酸塩などであった。

投与130日後* から精神病症状の悪化、妄想及び幻聴の増悪、父親に対する言葉による脅し、過敏性気分がみられ、頻繁にかんしゃくを起こすようになった（**統合失調症**）。
投与137日後* 、外来に連れて来られ、ハロペリドールの注射を受けた。アセナピンの投与は、中止とされた。
投与138日後* 、状態はまだ不安定であったが、被験者は注射を拒否した。そのため、同日、入院が手配された。

入院して以来、状態は改善した。妄想及び幻聴はいずれも減少した。過敏性気分及び激越は、発生しなかった。意欲の欠如及び陰性症状がみられた。症状悪化の転帰は、改善したと報告された。

治験責任医師は、症状悪化は本治験薬と**関連の可能性あり**、治験手順とは関連なしと判断した。

事象名：統合失調症（被験者識別番号：A112565）

I.　事象情報

患者イニシャル（名、姓） 不明	1a.国 台湾	誕生日 不明	2a.年齢 35 歳	性 女性	体重 65.9 kg	4-6.発現日 投与338日後＊	8.-12.該当するもの全てにチェックすること □死亡 ■入院又は入院延長 □永続的/顕著な障害/機能不全 □生命を脅かす □先天異常 □その他
7-13.有害事象：（関連した試験・臨検値を含む） 統合失調症増悪　（統合失調症）　投与338日後＊　（発現日）							

経過：被験者の関連病歴は報告されていない。併用薬には、ブロチゾラム、グリメピリド、メトホルミンがあった。
被験者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から　投与409日後＊　まで、プラセボあるいはアセナピン 5 mg または 10 mg 舌下錠を 1 日 2 回服薬した。
投与409日後＊　21:00、被験者は、P06125 試験を開始し、アセナピンあるいはプラセボの 1 日 2 回を服薬した。

投与338日後＊　、被験者は統合失調症増悪（**統合失調症**）を発現し、入院した。被験者はどの薬剤も定期的に服用していなかった。精神病の症状が再燃した。この日、治験薬が最終投与された。リスペリドンが投与された。
投与339日後＊　、治験薬の服用を中止した。
投与344日後＊　、フルラゼパムが投与された。
治験責任医師は、統合失調症は治験薬と**関連の可能性あり**、試験手順とは関連なしと判断した。
投与415日後＊　、当該事象の転帰は軽快と報告された。

II.　被疑薬情報

被疑薬	15.1 日投与量	16.投与経路	18.治療日（19.治療期間）	17.使用理由
アセナピンマレイン酸塩（統合失調症）錠剤（フレーバーなし）	5 mg、 1 日 2 回	舌下	投与409日後＊　21:00:00～ 投与338日後＊　（293 日間）	統合失調症の急性増悪（統合失調症）

20. 本剤休薬後の事象の消失　□YES　□NO　■NA	21. 本剤再服用後の事象の発現　□YES　□NO　■NA

＊新薬情報提供時に置換えた

2.7.6.42 041013 試験【5.3.5.1-03】

治験の表題	A double-blind, three-armed, fixed-dose, placebo-controlled, dose-finding study with sublingual Org 5222 in subjects with acute phase schizophrenia
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]を含む計 22 名
実施医療機関	[redacted]を含む全 22 施設（割付被験者の登録は 20 施設） 実施国：米国
公表文献（引用文献）	なし
治験期間	20[redacted]年[redacted]月 ~ 20[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	後期第 II 相
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月

試験方法の概要

目的

主要目的：

統合失調症の治療で、2 用量のアセナピンを 1 日 2 回投与したときの有効性を陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS）合計スコアで評価し、プラセボ 1 日 2 回投与と比較する。

副次目的：

1) 統合失調症の治療で、2 用量のアセナピンを 1 日 2 回投与したときの有効性を以下のスコアで評価し、プラセボ 1 日 2 回投与と比較する
   - PANSS サブスケール（陽性症状、陰性症状及び総合精神病理）の各スコア
   - 錐体外路症状評価尺度のスコア
   - カルガリーうつ病評価尺度（Calgary Depression Scale; CDS）の合計スコア
   - Clinical Global Impressions（CGI）のスコア
   - 認知機能評価のスコア
2) アセナピンを 1.6 mg 及び 2.4 mg の用量で 1 日 2 回、最長 6 週間投与したときの安全性を明らかにする
3) 統合失調症治療のためアセナピンを投与した被験者で、アセナピン及び主要代謝物である N-脱メチル体の定常状態の血漿中濃度を測定し、安全性及び有効性の指標と相関させる

治験方法

本治験は、統合失調症の急性増悪が認められた被験者を対象とした二重盲検、3 群、固定用量、プラセボ対照、用量設定試験であった。ウォッシュアウト期（3 ~ 7 日）、二重盲検投与期（42 日）を設け、治験薬の最終投与から 14 日後に 041505 継続投与試験に参加しなかった全ての被験者を対象に、経過観察の問診をした。治験実施計画書で規定したスクリーニング基準を全て満たした被験者をウォッシュアウト期に組み入れ、プラセボを投与した。ウォッシュアウト期を終了し、ベースラインチェックリストの基準に該当した被験者を実薬群又はプラセボ群に無作為に割り付けた。実薬群にはアセナピン 1.6 mg 又は 2.4 mg を 1 日 2 回投与し、プラセボ群にはプラセボを 1 日 2 回投与した。二重盲検投与期間中、被験者は少なくとも 21 日間入院し、その後は治験責任医師の判断で退院し、残りの 21 日間は外来で治療を受けた。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時

・180 名（プラセボ群、アセナピン 1.6 mg BID 群、アセナピン 2.4 mg BID 群、各 60 名）

解析時

・二重盲検投与期割付数：183 名（プラセボ群 64 名、アセナピン 1.6 mg BID 群 58 名、アセナピン 2.4 mg BID 群 61 名）

・All-Subjects-Treated Group（AST 集団）：182 名（プラセボ群 64 名、アセナピン 1.6 mg BID 群 57 名、アセナピン 2.4 mg BID 群 61 名）

・Intent-to-Treat Group（ITT 集団）：170 名（プラセボ群 62 名、アセナピン 1.6 mg BID 群 54 名、アセナピン 2.4 mg BID 群 54 名）

・Per-Protocol Group（PP 集団）：128 名（プラセボ群 47 名、アセナピン 1.6 mg BID 群 42 名、アセナピン 2.4 mg BID 群 39 名）

被験者数の設定根拠

治験実施計画書作成時に、被験者設計が可能な有効性データはなかったため、類薬の試験を参考にした。リスペリドンの論文で 3 つの主要な対照試験に基づいて、ベースライン時から最終評価時点までの PANSS 合計スコアの変化量の標準偏差を 23.4 と推定した。リスペリドンの外来患者での試験では、登録された患者の約 10%が ITT 集団から脱落した。有意水準 α = 0.05、各群 60 名で 10%の脱落率を見込んだ各群 54 名のサンプルサイズにおいて、ベースライン時から最終評価時点までの PANSS 合計スコアの変化量に関して、様々なシナリオの治療差を見出すための検出力は以下のとおりである。

	Power for pairwise comparison of treatments and placebo	
Delta	(1)*	(2)**
11	67%	58%
12	75%	66%
13	81%	73%
14	86%	80%
15	90%	86%

* Without adjusting α.

** Adjusting α to 2.7% (Dunnett's procedure).

全ての仮説検定は両側検定で、統計的有意水準 α = 0.05 とした。

対象及び選択・除外基準

選択基準

・治験責任医師から本治験の説明を受けた後、本治験のスクリーニング検査を含むあらゆる試験に関する活動に先立ち、文書による同意が取得できる

・18 歳以上 65 歳未満

・男性、以下のいずれかを満たす女性

- 授乳中でない
- 避妊手術した
- 閉経後 1 年を経過した
- 妊娠していない、及び治験責任医師が認める避妊法を用いている

・英語を話すこと、読むこと、理解することが出来て、質問に答えられ簡単な指示に従える能力を有している。又は、母国語を話すこと、読むこと、書くことが出来る。ただし、治験責任医師がその言語に流暢で、要求されるあらゆる質問票をその言語に翻訳できる

・スクリーニング時に精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition; DSM-IV）によって診断され、統合失調症の病型が以下の一つに当てはまる
  － 妄想型（295.30）
  － 解体型（295.10）
  － 緊張型（295.20）
  － 鑑別不能型（295.90）
・統合失調症の急性増悪を経験している
・スクリーニング時及びベースライン時の PANSS 合計スコアが 60 点以上であり、ベースライン時の PANSS 合計スコアがスクリーニング時の PANSS 合計スコアより 20%以上低くなっていない
・スクリーニング時又はベースライン時の PANSS サブスケール陽性症状尺度 5 項目（妄想、概念の統合障害、幻覚による行動、誇大性、猜疑心／迫害感）のうち、2 つ以上の項目で 4 点以上
・ベースライン時の Clinical Global Impressions - Severity of Illness（CGI-S）が 4 点（中等度）以上
・以前に精神安定剤の処置を受けていた場合、クロザピン（クロザリル®）以外の抗精神病薬に対する反応が良好である
・ベースライン時から 3 日以上前に全ての抗精神病薬を中止している。持効性抗精神病薬は、ベースライン時に投与サイクルが完了している
・Organon 社が特別に許可した場合を除き、ベースライン時から 5 日前に、長期間（3 日超）の増強療法（バルプロ酸、divalproex、カルバマゼピン等）を中止した患者、又はベースライン時から 3 日前に、短期間（3 日以下）の増強療法（バルプロ酸、divalproex、カルバマゼピン等）を中止した患者
・ベースラインから少なくとも 30 日以内に、いかなる研究的な治療も受けていない患者
・基礎疾患を有している患者でも、標準治療で症状が安定していて、処方量とレジメンが一定で、この症状で必要な臨床検査値が全て臨床的に受け入れ可能な値であれば、本治験への登録候補とした。ただし、治験責任医師は患者をウォッシュアウト期に組み入れる前に Organon 社と個々のケースを協議することとした。

除外基準

・未治療又は非代償性で臨床的に重要な腎、内分泌、肝、呼吸器、心臓血管、血液、免疫、脳血管系等の疾患又は悪性疾患を有する患者
・神経疾患（あらゆる痙攣性疾患又は小児期に 1 回以上の熱性痙攣）の既往がある患者、又は痙攣発作予防のために抗痙攣薬を服用していた患者
・スクリーニング時、ウォッシュアウト期又はベースライン時に臨床的に重要な心電図異常が認められた患者
・スクリーニング時又はベースライン時に臨床的に重要な臨床検査値異常、バイタルサイン、身体学的検査所見が認められ、治験責任医師が本治験への組入れを不適切と判断した患者。ウォッシュアウト期に重大な変化があれば、割付前に Organon 社と協議する必要がある
・統合失調症の病型が残遺型（295.60）又は統合失調感情障害（295.70）に該当する患者
・中枢神経系用薬の併用治療が必要な患者。ただし、以下の併用は可とする
  － 就寝前に最大 10 mg の Ambien®（ゾルピデム酒石酸塩）
  － 最大 3000 mg/日の抱水クロラール（睡眠導入目的）

－ ロラゼパム換算で最大 10 mg/日のベンゾジアゼピン系薬剤
・スクリーニング時に異常不随意運動評価尺度（Abnormal Involuntary Movement Scale; AIMS）のいずれかの項目でスコアが 2（軽度）より大きい患者
・スクリーニング前の 30 日以内に重大な薬物及び／又はアルコール乱用（DSM-IV の 305.00 による）の既往がある患者
・スクリーニング時のアルコール／薬物スクリーニング検査で、アルコール、違法薬物又は処方されていない薬剤が陽性の患者
・統合失調症以外に精神疾患の主診断（DSM-IV の診断基準による）を有する患者
・スクリーニング時、ウォッシュアウト期又はベースライン時に自殺願望のある患者
・ウォッシュアウト期の服薬率が 75%未満の患者
・尿検査で妊娠が判明した患者、試験期間中に妊娠を希望する患者、又は授乳中の患者
・過去にアセナピンの治験に参加し、アセナピンを服用した経験がある患者

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

被験薬、製造番号
・アセナピン 0.3 mg：ロット番号 [redacted]
・アセナピン 0.4 mg：ロット番号 [redacted]
・アセナピン 0.6 mg：ロット番号 [redacted]
・アセナピン 0.8 mg：ロット番号 [redacted]、[redacted]
・アセナピンプラセボ：ロット番号 [redacted]、[redacted]

剤型
・アセナピン 0.3 mg、0.4 mg、0.6 mg、0.8 mg 及びアセナピンプラセボ：いずれも見分けがつかない舌下錠で、[redacted]以内に崩壊するよう設計した。

投与方法及び投与量
1) ウォッシュアウト期
被験者は 1 日 2 回アセナピンプラセボを服用した。
2) 二重盲検投与期
・投与方法
－ 全ての投与群は、Day 1 の朝より投与を開始し、Day 42 の朝で終了する。投与スケジュールは試験期間中一定である
－ 全ての治験薬は、おおよそ午前 8 時及び午後 8 時に服用した
－ アセナピン舌下錠又はアセナピンプラセボは、被験者の舌下に置き、舌下錠が完全に溶けるまで飲み込まないように説明した
・投与量

	アセナピン 1.6 mg BID 群	アセナピン 2.4 mg BID 群	プラセボ群
Day 1	0.3 mg 1 錠、1 日 2 回	0.3 mg 1 錠、1 日 2 回	プラセボ 1 錠、1 日 2 回
Day 2	0.6 mg 1 錠、1 日 2 回	0.6 mg 1 錠、1 日 2 回	プラセボ 1 錠、1 日 2 回
Day 3	0.8 mg 1 錠、1 日 2 回	0.8 mg 1 錠、1 日 2 回	プラセボ 1 錠、1 日 2 回
Day 4	0.8 mg 1 錠 + 0.4mg 1 錠、1 日 2 回	0.8 mg 1 錠 + 0.4mg 1 錠、1 日 2 回	プラセボ 2 錠、1 日 2 回
Day 5	0.8 mg 2 錠、1 日 2 回	0.8 mg 2 錠、1 日 2 回	プラセボ 2 錠、1 日 2 回
Day 6	0.8 mg 2 錠+プラセボ 1 錠、1 日 2 回	0.8 mg 2 錠 + 0.4mg 1 錠、1 日 2 回	プラセボ 3 錠、1 日 2 回
Days 7-42	0.8 mg 2 錠 + プラセボ 1 錠、1 日 2 回	0.8 mg 3 錠、1 日 2 回	プラセボ 3 錠、1 日 2 回

治療期間

二重盲検投与期：42 日間

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

「被験薬、用量及び投与方法、製造番号」に記載した。

評価基準

有効性の評価

PANSS、CGI 及び CDS を含む評価尺度は、治験責任医師又は独立した評価者が記入した。

認知機能評価尺度

一連の検査項目は、治験責任医師、独立した評価者又は治験スタッフが記入した。

安全性の評価

投与中及び投与後の有害事象の発現頻度で安全性を評価した。その他にバイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数、体温及び体重を含む）、詳細及び簡単な身体所見、12 誘導心電図、並びに臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査及び血漿中プロラクチン濃度を含む）を評価した。

錐体外路症状の評価

錐体外路症状は、Barnes アカシジア評価尺度（Barnes-Akathisia Rating Scale; BARS）、修正項目を用いた Simpson-Angus 評価尺度（Simpson-Angus Rating Scale; SARS）、及び異常不随意運動評価尺度（Abnormal Involuntary Movement Scale; AIMS）を用いて評価した。

薬物動態

アセナピンの血漿中濃度は、アセナピンの用量及び特定の人口統計学的変数に関連付けて評価した。

統計手法

有効性の評価

各来院時に測定した PANSS、CGI、CDS 及び認知機能評価の各パラメータ（評価項目を含む）の記述統計量を求めた。PANSS、CDS、認知機能評価、及び CGI-S の評価項目を含めたベースラインから投与後の変動に関する記述統計量を求めた。Dunnett 両側検定を用いた多重比較法によりアセナピン各群とプラセボ群を比較した。欠測データの主な処理法として Last-observation-carried-forward（LOCF）を用いた。投与終了時を主要評価項目の評価時点とした。

安全性の評価

有害事象が発現した被験者、死亡した被験者、重篤な有害事象が発現した被験者、有害事象により中止した被験者、治験薬と関連のある有害事象が発現した被験者、重度であることが確認されている有害事象が発現した被験者の数と割合を各群で求めた。各 WHO 器官別大分類別の有害事象及び重篤な有害事象が発現した被験者、各 WHO 器官別大分類及び基本語別の有害事象及び重篤な有害事象が発現した被験者、各 WHO 器官別大分類、基本語及び重症度別の有害事象及び重篤な有害事象が発現した被験者、各 WHO 器官別大分類、基本語及び治験薬との因果関係別の有害事象及び重篤な有害事象が発現した被験者の数と割合を各群で求めた。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図で臨床的に重要な異常値が認められた被験者の数と割合を各群で求めた。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図をシフト解析した。臨床検査値、バイタルサイン、錐体外路症状及び心電図の記述統計量を各来院時に各群で算出した。

薬物動態の評価

入院期間中の投与後 8 ~ 16 時間（次の投与の「投与前」）以内に測定したアセナピン血漿中濃度の記述統計量

これらの濃度に及ぼす用量効果に関する分散分析

共変量である年齢、体重及び性別の影響に関する分散分析

要約-結論：

2.7.6.42.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.42-1に、二重盲検投与期で中止した理由を表 2.7.6.42-2に示した。

同意取得した被験者をスクリーニングし、基準を満たした 183 名を 3 群（プラセボ群 64 名、アセナピン 1.6 mg BID 群 58 名、アセナピン 2.4 mg BID 群 61 名）に無作為に割り付けた。二重盲検投与期で治療した被験者は、プラセボ群 100%（64/64 名）、アセナピン 1.6 mg BID 群 98.3%（57/58 名）、アセナピン 2.4 mg BID 群 100%（61/61 名）であった。二重盲検投与期を完了した被験者は、プラセボ群 28.1%（18/64 名）、アセナピン 1.6 mg BID 群 34.5%（20/58 名）、アセナピン 2.4 mg BID 群 27.9%（17/61 名）であった。

二重盲検投与期に中止した被験者は、プラセボ群 71.9%（46/64 名）、アセナピン 1.6 mg BID 群 64.9%（37/57 名）、アセナピン 2.4 mg BID 群 72.1%（44/61 名）であった。最も多かった中止理由は、全ての群で「効果不十分」であり、プラセボ群 48.4%（31/64 名）、アセナピン 1.6 mg BID 群 31.6%（18/57 名）、アセナピン 2.4 mg BID 群 34.4%（21/61 名）であった。アセナピン群では、「効果不十分」による中止の割合が同様な傾向であったが、プラセボ群では、アセナピン群と比較して「効果不十分」による中止の割合が多かった。その他の理由では、「同意撤回」が多かった。1 名の被験者（被験者識別番号 0028, アセナピン 1.6 mg BID 群）が死亡したため、盲検を解除した。

表 2.7.6.42-1 被験者の内訳

	アセナピン 1.6 mg BID	アセナピン 2.4 mg BID	プラセボ	Total
割付被験者	58	61	64	183
治験薬投与被験者	57	61	64	182
中止被験者	37	44	46	127
完了被験者	20	17	18	55

Source: CSR Table 4

スクリーニング被験者数 = 272、スクリーニング不適者数 = 90

表 2.7.6.42-2 二重盲検投与期で中止した理由（AST 集団）

Reason for discontinuation	アセナピン 1.6 mg BID (N = 57)		アセナピン 2.4 mg BID (N = 61)		プラセボ (N = 64)		Total (N = 182)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
AE/SAE	4	7	2	3	4	6	10	5
Lack of efficacy	18	32	21	34	31	48	70	38
Other reasons	15	26	21	34	11	17	47	26

Source: CSR Table 5

N: AST 集団の被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合

AE: 有害事象、SAE: 重篤な有害事象

治験実施計画書からの重大な逸脱の一覧を表 2.7.6.42-3に示した。

治験治療開始 4 日後に死亡したアセナピン 1.6 mg BID 群の被験者を除いて、アセナピン 2.4 mg BID 群及びプラセボ群に、ベースライン後の PANSS 評価の前に盲検を解除した、又はベースライン時の PANSS スコアがスクリーニング時の PANSS スコアより 20%低下した被験者はいなかった。

表 2.7.6.42-3 治験実施計画書からの重大な逸脱の一覧（AST 集団）

	アセナピン 1.6 mg BID (N = 57)		アセナピン 2.4 mg BID (N = 61)		プラセボ (N = 64)		Total (N = 182)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Breaking the blind before the first PANSS assessment [a)]	1	2	0	0	0	0	1	1
Days on trial medication < 14	11	19	20	33	13	20	44	24
Use of disallowed pre-trial medication	2	4	4	7	4	6	10	5
Use of disallowed concomitant medication between baseline and first PANSS	4	7	3	5	3	5	10	5
Multiple minor violations resulting in exclusion of all PANSS assessments [b)]	3	5	10	16	2	3	15	8
Wrong psychiatric diagnosis at screening	0	0	0	0	0	0	0	0
PANSS score < 60 at screening or baseline, or (baseline score)/(screening score) ≤ 80%	1	2	0	0	0	0	1	1
Did not have a score ≥ 4 on 2 or more of the 5 items on the Positive subscale of the PANSS	1	2	2	3	1	2	4	2
CGI - Severity of Illness score ≥ 4 at screening	0	0	0	0	0	0	0	0

Source: CSR Table 7

N: AST 集団の被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合

a) 被験者番号 0028（アセナピン 1.6 mg BID 群）は、治験治療開始 4 日後に死亡しベースライン後の PANSS を評価されなかった。

b) ベースライン後に PANSS を評価されず、かつ服薬率が 75%未満の被験者は、逸脱の重複があるため、重大な逸脱として集計した。

治験実施計画書からのその他の逸脱の一覧を表 2.7.6.42-4に示した。最も多い逸脱は、治験薬投与期間中及び最初の PANSS 評価後の併用禁止薬の使用であった。ただし、このカテゴリーには、最終評価時の評価完了後の当日に他の中枢神経系用薬による治療を始めた被験者も含まれている。

ベースライン以降の PANSS 評価の期間中の服薬率が 75%未満の被験者の割合は、アセナピン 2.4 mg BID 群がアセナピン 1.6 mg BID 群又はプラセボ群と比較して高かった。

表 2.7.6.42-4 治験実施計画書からのその他の逸脱の一覧（AST 集団）

	アセナピン 1.6 mg BID (N = 57)		アセナピン 2.4 mg BID (N = 61)		プラセボ (N = 64)		Total (N = 182)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Use of disallowed concomitant medication during trial medication intake and after first PANSS assessment [a)]	10	18	11	18	17	27	38	21
Breaking blind after first PANSS assessment	0	0	0	0	0	0	0	0
Drug compliance < 75% during 2 consecutive postbaseline PANSS assessments [b)]	3	5	10	16	2	3	15	8

Source: CSR Table 8

N:AST 集団の被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合

a) 最終評価完了後の当日から他の統合失調症治療を開始した被験者を含む。

b) 盲検解除前の服薬率：服薬率= 100 × [服薬錠数]／[服薬予定錠数]

盲検解除後の服薬率：服薬率= 100 × [服薬回数]／[服薬予定回数]

ITT 集団以外の被験者及び二重盲検投与期間中の服薬率 75%未満の被験者を含む

2.7.6.42.2 人口統計学的特性

無作為割付後、二重盲検投与期に 1 回以上治験薬を投与した AST 集団の 182 名の人口統計学的特性を表 2.7.6.42-5、表 2.7.6.42-6に示した。性別は、男性が 137 名（75%）で、女性が 45 名（25%）であった。人種の内訳として、白人（91 名、50%）又は黒人（73 名、40%）が多くを占めいていた。年齢の範囲は 19 ~ 62 歳であった（平均 40 ± 9 歳）。白人と黒人の分布が 3 投与群で異なることを除き、その他の項目では 3 投与群の間に差は見られなかった。

表 2.7.6.42-5 人口統計学的特性；年齢／体重／身長（AST 集団）

		アセナピン 1.6 mg BID (N = 57)	アセナピン 2.4 mg BID (N = 61)	プラセボ (N = 64)	Total (N = 182)
Age (years)	n	57	61	64	182
	Mean	40.88	39.26	38.95	39.66
	SD	8.69	10.17	9.48	9.47
	Median	41.00	41.00	37.50	40.00
	Minimum	19.00	19.00	19.00	19.00
	Maximum	59.00	62.00	59.00	62.00
Weight (kg)	n	57	60	64	181
	Mean	83.16	84.88	89.26	85.89
	SD	13.94	22.09	20.45	19.33
	Median	82.00	79.50	87.50	83.20
	Minimum	48.20	53.60	48.60	48.20
	Maximum	118.40	181.00	149.00	181.00
Height (cm)	n	57	59	64	180
	Mean	171.39	172.68	173.40	172.53
	SD	11.05	10.88	9.45	10.42
	Median	170.20	173.00	172.85	172.70
	Minimum	132.00	138.80	152.40	132.00
	Maximum	188.00	193.00	193.00	193.00

Source: CSR Table 10

N: AST 集団の被験者数、n: データのある該当被験者数、SD: 標準偏差

表 2.7.6.42-6 人口統計学的特性; 性別／人種／生活状態／就労状況／喫煙歴（AST 集団）

		アセナピン 1.6 mg BID			アセナピン 2.4 mg BID			プラセボ			Total		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Gender	Female	57	17	30	61	15	25	64	13	20	182	45	25
	Male	57	40	70	61	46	75	64	51	80	182	137	75
Race	Asian	57	1	2	61	2	3	64	1	2	182	4	2
	Black	57	14	25	61	34	56	64	25	39	182	73	40
	Caucasian	57	36	63	61	21	34	64	34	53	182	91	50
	Other	57	6	11	61	4	7	64	4	6	182	14	8
Living status	Independent	57	12	21	60	18	30	61	13	21	178	43	24
	Dependent	57	11	19	60	9	15	61	14	23	178	34	19
	Boarding home	57	30	53	60	28	47	61	29	48	178	87	49
	Open unit of institution	57	3	5	60	3	5	61	2	3	178	8	4
	Locked unit of institution	57	1	2	60	2	3	61	3	5	178	6	3
Employment status	Employed full time	57	2	4	60	0	0	61	0	0	178	2	1
	Employed part time	57	3	5	60	1	2	61	1	2	178	5	3
	Housewife/volunteer	57	0	0	60	0	0	61	1	2	178	1	1
	Not Employed	57	52	91	60	58	97	61	59	97	178	169	95
	Student	57	0	0	60	1	2	61	0	0	178	1	1
Smoking history	Never smoked	57	7	12	61	7	11	64	5	8	182	19	10
	Quit smoking	57	5	9	61	5	8	64	3	5	182	13	7
	Currently smoking	57	45	79	61	49	80	64	56	88	182	150	82
Schizophrenia diagnosis	Disorganized	57	0	0	61	2	3	64	0	0	182	2	1
	Catatonic	57	0	0	61	0	0	64	1	2	182	1	1
	Paranoid	57	48	84	61	51	84	64	56	88	182	155	85
	Undifferentiated	57	9	16	61	8	13	64	7	11	182	24	13
Any previous episode of schizophrenia	Yes	56	56	100	61	61	100	64	64	100	181	181	100
Duration of present episode	< 2 weeks	57	10	18	61	11	18	64	13	20	182	34	19
	≥ 2 weeks and < 1 month	57	18	32	61	23	38	64	24	38	182	65	36
	1 - 6 months	57	23	40	61	20	33	64	23	36	182	66	36
	7 - 12 months	57	0	0	61	1	2	64	0	0	182	1	1
	> 1 year	57	6	11	61	6	10	64	4	6	182	16	9
Episodic with interepisodic residual symptoms	No	56	6	11	61	15	25	64	7	11	181	28	15
	Yes, with prominent negative symptoms	56	35	63	61	32	52	64	35	55	181	102	56
	Yes, without prominent negative symptoms	56	15	27	61	14	23	64	22	34	181	51	28
Episidic with noninterepisodic residual symptoms	No	55	54	98	61	55	90	63	61	97	179	170	95
	Yes	55	1	2	61	6	10	63	2	3	179	9	5
Continous episodic	No	55	49	89	61	51	84	62	57	92	178	157	88
	Yes, with prominent negative symptoms	55	6	11	61	6	10	62	3	5	178	15	8
	Yes, without prominent negative symptoms	55	0	0	61	4	7	62	2	3	178	6	3
Single episode in partial remission	No	55	55	100	61	61	100	63	63	100	179	179	100
Single episode in full remission	No	55	55	100	61	61	100	63	63	100	179	179	100
Other or unspecified pattern	No	55	55	100	61	60	98	63	62	98	179	177	99
	Yes	55	0	0	61	1	2	63	1	2	179	2	1

Source: CSR Table 11-12

N: AST 集団の被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合

治験薬の曝露を表 2.7.6.42-7に、治験薬の服薬率を表 2.7.6.42-8に示した。

表 2.7.6.42-7 治験薬の曝露（AST 集団）

Duration of exposure (days)	アセナピン 1.6 mg BID (N = 57)		アセナピン 2.4 mg BID (N = 61)		プラセボ (N = 64)	
	n	%	n	%	n	%
1-7	6	11	13	21	6	9
8-14	8	14	10	16	10	16
15-21	14	25	16	26	22	34
22-28	5	9	4	7	4	6
29-35	2	4	1	2	4	6
36-42	19	33	10	16	9	14
> 42	3	5	7	11	9	14

Source: CSR Table 13
N: AST 集団の被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合

表 2.7.6.42-8 治験薬の服薬率（AST 集団）

Compliance category	アセナピン 1.6 mg BID			アセナピン 2.4 mg BID			プラセボ			Total		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Inpatient compliant	57	57	100	61	55	90	64	63	98	182	175	96
Inpatient non-compliant	57	0	0	61	6	10	64	1	2	182	7	4
Outpatient compliant	25	23	92	19	17	89	25	19	76	69	59	86
Outpatient non-compliant	25	2	8	19	2	11	25	6	24	69	10	14
Overall compliant	57	57	100	61	55	90	64	59	92	182	171	94
Overall non-compliant	57	0	0	61	6	10	64	5	8	182	11	6

Source: CSR Table 14
N: AST 集団のうちデータのある被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合
服薬率が 75%未満の被験者は、服薬コンプライアンス不良とした。

いずれかの群で 10%以上併用された薬剤群を表 2.7.6.42-9に示した。

表 2.7.6.42-9 いずれかの群で 10%以上併用された薬剤群；ATC 分類（AST 集団）

	アセナピン 1.6 mg BID (N = 57)		アセナピン 2.4 mg BID (N = 61)		プラセボ (N = 64)	
	n	%	n	%	n	%
Analgesics	15	26	15	25	13	20
Antacids, drugs for treatment of peptic ulcer and flatulence	8	14	9	15	13	20
Antiinflammatory and antirheumatic products	12	21	5	8	5	8
Psycholeptics	30	53	25	41	36	56

Source: CSR Table 15
N: AST 集団の被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合

2.7.6.42.3 有効性の評価

有効性解析集団として、LOCF に基づく ITT 集団を用いた。ITT 集団は、二重盲検投与期間中に治験薬を 1 回以上服用し、投与後の PANSS の評価を 1 回以上実施した被験者とした。

2.7.6.42.3.1 有効性解析対象集団

ITT 集団は 170 名（プラセボ群 62 名、アセナピン 1.6 mg BID 群 54 名、アセナピン 2.4 mg BID 群 54 名）であった。

2.7.6.42.3.2 主要評価項目

主要評価項目である PANSS 合計スコアのベースライン時からの平均変化量を表 2.7.6.42-10に示した。

各評価時点の PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量（最小二乗平均）を比較すると、アセナピン群とプラセボ群で統計的有意差はなかった。しかし、Visit 6／最終評価時点の PANSS 合計スコアの変化量（最小二乗平均）は、アセナピンの用量相関はなかったものの、プラセボ群に比べてアセナピン群の方が大きかった。

表 2.7.6.42-10 PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量（LOCF、ITT 集団）

Visit	Statistical parameter	アセナピン 1.6 mg BID (N = 57)	アセナピン 2.4 mg BID (N = 61)	プラセボ (N = 64)
Baseline	n	54	54	62
	Mean	90.80	93.15	91.06
	SE	1.94	2.08	2.10
Visit 1	n	54	54	62
	Mean	-4.00	-3.69	-3.16
	SE	1.18	1.31	1.30
	P-value	0.8308	0.8024	NA
Visit 2	n	54	54	62
	Mean	-6.06	-4.19	-3.97
	SE	1.56	1.82	1.71
	P-value	0.6005	0.9065	NA
Visit 3	n	54	54	62
	Mean	-8.59	-5.89	-4.60
	SE	1.79	2.13	1.94
	P-value	0.2413	0.6602	NA
Visit 4	n	54	54	62
	Mean	-8.09	-6.13	-4.32
	SE	1.78	2.22	1.99
	P-value	0.3068	0.5683	NA
Visit 5	n	54	54	62
	Mean	-8.04	-6.13	-4.15
	SE	1.87	2.23	1.95
	P-value	0.2681	0.5523	NA
Visit 6/endpoint	n	54	54	62
	Mean	-8.67	-5.81	-3.68
	SE	1.95	2.20	2.08
	P-value	0.1343	0.5439	NA

Source: CSR Table 16
N: ITT 集団の被験者数、n: データのある該当被験者数、NA: 該当なし
P 値は、アセナピン群とプラセボ群を比較した両側 Dunnett 検定に基づいた。

2.7.6.42.3.3 副次評価項目

PANSS サブスケール陽性症状尺度

PANSS サブスケール陽性症状尺度の解析結果を表 2.7.6.42-11に示した。

最終評価時点の PANSS サブスケール陽性症状尺度のベースライン時からの変化量(最小二乗平均)は、プラセボ群と比較して、アセナピン 1.6 mg BID 群及びアセナピン 2.4 mg BID 群で統計的有意差はなかった。しかし、PANSS サブスケール陽性症状尺度のベースライン時から Visit 6／最終評価時点までの変化量（最小二乗平均）は、アセナピンの用量相関はなかったものの、プラセボ群に比べてアセナピン群の方が大きかった。

表 2.7.6.42-11 PANSS サブスケール陽性症状尺度のベースライン時からの変化量（LOCF、ITT 集団）

Visit	Statistical parameter	アセナピン 1.6 mg BID (N = 57)	アセナピン 2.4 mg BID (N = 61)	プラセボ (N = 64)
Baseline	n	54	54	62
	Mean	22.69	23.46	22.82
	SE	0.58	0.53	0.61
Visit 1	n	54	54	62
	Mean	-2.11	-1.50	-1.35
	SE	0.48	0.35	0.39
	P-value	0.2701	0.8298	NA
Visit 2	n	54	54	62
	Mean	-2.39	-2.15	-1.82
	SE	0.68	0.57	0.63
	P-value	0.7006	0.7472	NA
Visit 3	n	54	54	62
	Mean	-3.43	-2.59	-1.73
	SE	0.70	0.66	0.69
	P-value	0.1106	0.3929	NA
Visit 4	n	54	54	62
	Mean	-3.06	-2.63	-1.71
	SE	0.70	0.66	0.73
	P-value	0.2585	0.3905	NA
Visit 5	n	54	54	62
	Mean	-2.85	-2.48	-1.56
	SE	0.73	0.64	0.72
	P-value	0.2672	0.4006	NA
Visit 6/endpoint	n	54	54	62
	Mean	-3.02	-2.43	-1.55
	SE	0.70	0.64	0.74
	P-value	0.1908	0.4342	NA

Source: CSR Table 17

N: ITT 集団の被験者数、n: データのある該当被験者数、NA: 該当なし

P 値は、アセナピン群とプラセボ群を比較した両側 Dunnett 検定に基づいた。

PANSS サブスケール陰性症状尺度

PANSS サブスケール陰性症状尺度の解析結果を表 2.7.6.42-12に示した。

最終評価時点の PANSS サブスケール陰性症状尺度のベースライン時からの変化量(最小二乗平均)は、プラセボ群と比較して、アセナピン 1.6 mg BID 群及びアセナピン 2.4 mg BID 群で統計的有意差はなかった。しかし、PANSS サブスケール陰性症状尺度のベースライン時から Visit 6／最終評価時点までの変化量（最小二乗平均）は、アセナピンの用量相関はなかったものの、プラセボ群に比べてアセナピン群の方が大きかった。

表 2.7.6.42-12 PANSS サブスケール陰性症状尺度のベースライン時からの変化量（LOCF、ITT 集団）

Visit	Statistical parameter	アセナピン 1.6 mg BID (N = 57)	アセナピン 2.4 mg BID (N = 61)	プラセボ (N = 64)
Baseline	n	54	54	62
	Mean	22.81	23.13	23.18
	SE	0.70	0.83	0.72
Visit 1	n	54	54	62
	Mean	-0.83	-0.41	-0.45
	SE	0.44	0.50	0.40
	P-value	0.8149	0.9937	NA
Visit 2	n	54	54	62
	Mean	-1.63	-0.52	-0.74
	SE	0.62	0.65	0.48
	P-value	0.4959	0.9940	NA
Visit 3	n	54	54	62
	Mean	-1.94	-0.83	-1.05
	SE	0.60	0.64	0.59
	P-value	0.4846	0.9992	NA
Visit 4	n	54	54	62
	Mean	-2.06	-0.93	-0.82
	SE	0.61	0.67	0.58
	P-value	0.2853	0.9300	NA
Visit 5	n	54	54	62
	Mean	-2.09	-0.93	-0.68
	SE	0.63	0.64	0.58
	P-value	0.1804	0.8672	NA
Visit 6/endpoint	n	54	54	62
	Mean	-2.07	-1.00	-0.53
	SE	0.65	0.64	0.61
	P-value	0.1459	0.7419	NA

Source: CSR Table 18

N: ITT 集団の被験者数、n: データのある該当被験者数、NA: 該当なし

P 値は、アセナピン群とプラセボ群を比較した両側 Dunnett 検定に基づいた。

PANSS サブスケール総合精神病理尺度

PANSS サブスケール総合精神病理尺度の解析結果を表 2.7.6.42-13に示した。

最終評価時点の PANSS サブスケール総合精神病理尺度のベースライン時からの変化量（最小二乗平均）は、プラセボ群と比較して、アセナピン 1.6 mg BID 群及びアセナピン 2.4 mg BID 群で統計的有意差はなかった。しかし、PANSS サブスケール総合精神病理尺度のベースライン時から Visit 6／最終評価時点までの変化量（最小二乗平均）は、アセナピンの用量相関はなかったものの、プラセボ群に比べてアセナピン群の方が大きかった。

表 2.7.6.42-13 PANSS サブスケール総合精神病理尺度のベースライン時からの変化量（LOCF、ITT 集団）

Visit	Statistical parameter	アセナピン 1.6 mg BID (N = 57)	アセナピン 2.4 mg BID (N = 61)	プラセボ (N = 64)
Baseline	n	54	54	62
	Mean	45.30	46.56	45.06
	SE	1.06	1.09	1.14
Visit 1	n	54	54	62
	Mean	-1.06	-1.78	-1.35
	SE	0.61	0.79	0.78
	P-value	0.9584	0.7692	NA
Visit 2	n	54	54	62
	Mean	-2.04	-1.52	-1.40
	SE	0.71	0.95	0.87
	P-value	0.8460	0.9246	NA
Visit 3	n	54	54	62
	Mean	-3.22	-2.46	-1.82
	SE	0.88	1.11	0.92
	P-value	0.5005	0.6785	NA
Visit 4	n	54	54	62
	Mean	-2.98	-2.57	-1.79
	SE	0.85	1.15	0.95
	P-value	0.6215	0.6417	NA
Visit 5	n	54	54	62
	Mean	-3.09	-2.72	-1.90
	SE	0.88	1.18	0.96
	P-value	0.6100	0.6595	NA
Visit 6/endpoint	n	54	54	62
	Mean	-3.57	-2.39	-1.60
	SE	0.94	1.15	1.03
	P-value	0.2766	0.6885	NA

Source: CSR Table 19

N: ITT 集団の被験者数、n: データのある該当被験者数、NA: 該当なし

P 値は、アセナピン群とプラセボ群を比較した両側 Dunnett 検定に基づいた。

Clinical Global Impressions – Severity of Illness

CGI-S スコアの解析結果を表 2.7.6.42-14に示した。

最終評価時点の CGI-S スコアのベースライン時からの変化量（最小二乗平均）は、プラセボ群と比較して、アセナピン 1.6 mg BID 群及びアセナピン 2.4 mg BID 群で統計的有意差はなかった。

表 2.7.6.42-14 CGI-S スコアのベースライン時からの変化量（LOCF、ITT 集団）

Visit	Statistical parameter	アセナピン 1.6 mg BID (N = 57)	アセナピン 2.4 mg BID (N = 61)	プラセボ (N = 64)
Baseline	n	53	53	62
	Mean	4.77	4.83	4.77
	SE	0.08	0.09	0.09
Visit 1	n	52	53	62
	Mean	-0.29	-0.25	-0.18
	SE	0.08	0.08	0.08
	P-value	0.4423	0.5494	NA
Visit 2	n	52	53	62
	Mean	-0.50	-0.47	-0.34
	SE	0.11	0.13	0.11
	P-value	0.3958	0.3941	NA
Visit 3	n	52	53	62
	Mean	-0.56	-0.60	-0.40
	SE	0.12	0.14	0.13
	P-value	0.4683	0.1993	NA
Visit 4	n	52	53	62
	Mean	-0.56	-0.60	-0.34
	SE	0.12	0.14	0.13
	P-value	0.2803	0.1144	NA
Visit 5	n	52	53	62
	Mean	-0.54	-0.57	-0.34
	SE	0.13	0.14	0.13
	P-value	0.3153	0.1710	NA
Visit 6/endpoint	n	52	53	62
	Mean	-0.54	-0.58	-0.34
	SE	0.13	0.15	0.13
	P-value	0.3433	0.1510	NA

Source: CSR Table 20

N: ITT 集団の被験者数、n: データのある該当被験者数、NA: 該当なし

P 値は、アセナピン群とプラセボ群を比較した両側 Dunnett 検定に基づいた。

Clinical Global Impressions – Global Improvement

CGI-I スコアの解析結果を表 2.7.6.42-15に示した。

最終評価時点の CGI-I スコアのベースライン時からの変化量（最小二乗平均）は、プラセボ群と比較して、アセナピン 1.6 mg BID 群及びアセナピン 2.4 mg BID 群で統計的有意差はなかった。

表 2.7.6.42-15 CGI-I スコアのベースライン時からの変化量（LOCF、ITT 集団）

Visit	Statistical parameter	アセナピン 1.6 mg BID (N = 57)	アセナピン 2.4 mg BID (N = 61)	プラセボ (N = 64)
Visit 1	N	53	54	62
	Mean	3.70	3.70	3.71
	SE	0.11	0.12	0.13
Visit 2	n	53	54	62
	Mean	3.45	3.65	3.68
	SE	0.15	0.15	0.15
	P-value	0.4367	0.7914	NA
Visit 3	n	53	54	62
	Mean	3.43	3.39	3.71
	SE	0.18	0.17	0.17
	P-value	0.4138	0.1120	NA
Visit 4	n	53	54	62
	Mean	3.40	3.43	3.79
	SE	0.19	0.16	0.17
	P-value	0.1839	0.0931	NA
Visit 5	n	53	54	62
	Mean	3.47	3.54	3.81
	SE	0.19	0.15	0.16
	P-value	0.2531	0.1940	NA
Visit 6/endpoint	n	53	54	62
	Mean	3.42	3.61	3.82
	SE	0.19	0.16	0.17
	P-value	0.1338	0.2937	NA

Source: CSR Table 22

N: ITT 集団の被験者数、n: データのある該当被験者数、NA: 該当なし

P 値は、アセナピン群とプラセボ群を比較した両側 Dunnett 検定に基づいた。

Clinical Global Impressions – Quality of Life

CGI-Q スコアの解析結果を表 2.7.6.42-16に示した。

最終評価時点の CGI-Q スコアのベースライン時からの変化量（最小二乗平均）は、プラセボ群と比較して、アセナピン 1.6 mg BID 群及びアセナピン 2.4 mg BID 群で統計的有意差はなかった。

表 2.7.6.42-16 CGI-Q スコアのベースライン時からの変化量（LOCF、ITT 集団）

Visit	Statistical parameter	アセナピン 1.6 mg BID (N = 57)	アセナピン 2.4 mg BID (N = 61)	プラセボ (N = 64)
Visit 1	n	53	54	61
	Mean	3.74	3.87	3.85
	SE	0.10	0.09	0.11
Visit 2	n	53	54	61
	Mean	3.58	3.80	3.80
	SE	0.12	0.12	0.12
	P-value	0.2552	0.8439	NA
Visit 3	n	53	54	61
	Mean	3.51	3.57	3.74
	SE	0.15	0.14	0.14
	P-value	0.3702	0.3059	NA
Visit 4	n	53	54	61
	Mean	3.55	3.65	3.72
	SE	0.15	0.13	0.14
	P-value	0.5335	0.6940	NA
Visit 5	n	53	54	61
	Mean	3.64	3.63	3.85
	SE	0.15	0.13	0.14
	P-value	0.3972	0.2188	NA
Visit 6/endpoint	n	53	54	61
	Mean	3.58	3.67	3.87
	SE	0.15	0.14	0.14
	P-value	0.2067	0.2562	NA

Source: CSR Table 21

N:ITT 集団の被験者数、n: データのある該当被験者数、NA: 該当なし

P 値は、アセナピン群とプラセボ群を比較した両側 Dunnett 検定に基づいた。

その他の評価

・カルガリーうつ病評価尺度（Calgary Depression Scale; CDS）
CDS の解析結果を表 2.7.6.42-17に示した。
ベースライン時から Visit 3 又は Visit 6／最終評価時点までの CDS の変化量（最小二乗平均）は、プラセボ群と比較して、アセナピン 1.6 mg BID 群及びアセナピン 2.4 mg BID 群で統計的有意差はなかった。

表 2.7.6.42-17 CDS のベースライン時からの変化量（LOCF、ITT 集団）

Visit	Statistical parameter	アセナピン 1.6 mg BID (N = 57)	アセナピン 2.4 mg BID (N = 61)	プラセボ (N = 64)
Baseline	n	54	53	62
	Mean	5.33	5.77	6.05
	SE	0.54	0.56	0.64
Visit 3	n	48	50	58
	Mean	-1.40	-1.36	-1.50
	SE	0.39	0.42	0.35
	P-value	0.9893	0.9813	NA
Visit 6/endpoint	n	49	50	58
	Mean	-1.43	-1.24	-1.31
	SE	0.40	0.44	0.37
	P-value	0.9712	0.9726	NA

Source: CSR Table 23
N: ITT 集団の被験者数、n: データのある該当被験者数、NA: 該当なし
P 値は、アセナピン群とプラセボ群を比較した両側 Dunnett 検定に基づいた。

・生活状態
大部分の被験者ではベースライン時と最終評価時点の間で変動がなかった。

・社会経済的状態
大部分の被験者では雇用状況に関してベースライン時と最終評価時点の間で変動がなかった。

2.7.6.42.4 安全性の評価

2.7.6.42.4.1 安全性解析対象集団

安全性評価には AST 集団を用いた。AST 集団は、無作為割付され、二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服用した全ての被験者とした。二重盲検投与期に治験薬が投与された全ての被験者 182 名（プラセボ群 64 名、アセナピン 1.6 mg BID 群 57 名、アセナピン 2.4 mg BID 群 61 名）を AST 集団とした。

2.7.6.42.4.2 有害事象の解析

有害事象発現頻度の概要を表 2.7.6.42-18に示した。
有害事象は、プラセボ群、アセナピン 1.6 mg BID 群、アセナピン 2.4 mg BID 群でそれぞれ 73.4%（47/64 名）、86.0%（49/57 名）、82.0%（50/61 名）の被験者に発現した。重篤な有害事象又は重度

の有害事象の発現頻度は、プラセボ群又はアセナピン 1.6 mg BID 群と比較して、アセナピン 2.4 mg BID 群が高かった。

表 2.7.6.42-18 有害事象発現頻度の概要（AST 集団）

	アセナピン 1.6 mg BID (N=57)		アセナピン 2.4 mg BID (N=61)		プラセボ (N=64)	
	n	%	n	%	n	%
有害事象発現被験者	49	86.0	50	82.0	47	73.4
死亡	2	3.5	0	0	0	0
重篤な有害事象	5	8.8	8	13.1	2	3.1
有害事象による中止	4	7.0	2	3.3	4	6.3
因果関係の否定できない有害事象	21	36.8	25	41.0	26	40.6
重度の有害事象	5	8.8	8	13.1	2	3.1

Source: CSR Table 27
N: AST 集団の被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合
治験薬投与期間中と最終治験薬投与から 7 日以内（SAE に関しては 30 日以内）に発現した全ての有害事象と重篤な有害事象が含まれている。
治験責任医師が「関連あり」「おそらく関連あり」「関連の可能性あり」と判定した事象は「因果関係の否定できない」有害事象として定義した。

2.7.6.42.4.2.1 全ての有害事象

全ての有害事象の一覧を表 2.7.6.42-32に示した。

2.7.6.42.4.2.2 比較的よく見られる有害事象

両アセナピン群でプラセボ群の 2 倍以上かつ 5%以上の被験者に発現した有害事象は、以下の通りである。

- 消化不良（アセナピン 1.6 mg BID 群：17.5%、アセナピン 2.4 mg BID 群：8.3%、プラセボ群：7.8%）
- 便秘（アセナピン 1.6 mg BID 群：7.0%、アセナピン 2.4 mg BID 群：14.8%、プラセボ群：4.7%）
- 統合失調症様障害（アセナピン 1.6 mg BID 群：5.3%、アセナピン 2.4 mg BID 群：11.5%、プラセボ群：3.1%）
- 上気道感染（アセナピン 1.6 mg BID 群：1.8%、アセナピン 2.4 mg BID 群：6.6%、プラセボ群：1.6%）
- 発疹（アセナピン 1.6 mg BID 群：3.5%、アセナピン 2.4 mg BID 群：9.8%、プラセボ群：1.6%）

2.7.6.42.4.2.3 程度別の有害事象

程度別有害事象の一覧を表 2.7.6.42-33に示した。

2.7.6.42.4.2.4 因果関係別有害事象

因果関係別有害事象の一覧を表 2.7.6.42-34に示した。治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連あり」「おそらく関連あり」「関連の可能性あり」と判定した事象は「因果関係の否定できない」

有害事象として定義し、「関連なし」「おそらく関連なし」と判定された事象は「関連なし」として集計した。

2.7.6.42.4.3 重篤な有害事象

二重盲検投与期以降に発現した死亡を含む重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.42-19に示した。アセナピン 1.6 mg BID 群及び 2.4 mg BID 群で発現した重篤な有害事象の叙述（統合失調症の悪化[*1)] を除く）を「2.7.6.42.6.1 重篤な有害事象の叙述」に示した。

*1) 統合失調症様障害、精神病性障害が該当

2.7.6.42.4.3.1 死亡

AST 集団では 2 名の患者が死亡した。アセナピン 1.6 mg BID 群の 1 名（被験者番号 0048、57 歳、男性）が治験薬の最終投与の 6 日後に死亡した。死因は右肺動脈の肺塞栓症であった。本事象と治験薬との因果関係は、治験責任医師により「関連なし」と判断された。

他の 1 名（被験者番号 0028、49 歳、男性）もアセナピン 1.6 mg BID 群で、治験薬投与漸増中の Day 4 にアセナピン 1.2 mg を 1 回服薬後、継続的な妄想及び激越のため試験を中止した。中止後、統合失調症の治療を開始したが、喉頭炎及び統合失調症治療に関連したジストニアのため、投与中止 1 日後に死亡した。本事象と治験薬との因果関係は、治験責任医師により「おそらく関連なし」と判断された。

2.7.6.42.4.3.2 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象は、AST 集団の 182 名のうち、プラセボ群、アセナピン 1.6 mg BID 群、アセナピン 2.4 mg BID 群でそれぞれ 3.1%（2/64 名）、8.8%（5/57 名）、13.1%（8/61 名）の被験者に発現した。重篤な有害事象のうちの大多数が、統合失調症様障害であった。すなわち、15 名のうち 10 名が該当した。プラセボ群（1.6%）よりアセナピン群（アセナピン 1.6 mg BID 群 5.3%、アセナピン 2.4 mg BID 群 9.8%）で多く発現した。

重篤な有害事象と治験薬との因果関係は、1 名（被験者番号 0049、アセナピン 2.4 mg BID 群、おそらく関連あり）を除いて、全て治験責任医師により「関連なし」又は「おそらく関連なし」と判断された。

表 2.7.6.42-19 重篤な有害事象の一覧

投与群	被験者識別番号	年齢	性別	人種	治療期間（日）	重篤な有害事象（基本語）	発現（日目）	終了（日目）	程度	因果関係	処置	転帰
A 1.6 mg	0017	28	男性	白人	6	統合失調症様障害	24	44	中等度	おそらくなし	NA	回復
A 1.6 mg	0048	57	男性	白人	41	肺塞栓症	47	47	重度	なし	NA	死亡
A 1.6 mg	0064	40	男性	白人	23	統合失調症様障害	32	36	中等度	なし	NA	回復
A 1.6 mg	0028	49	男性	白人	4	ジストニア	5	5	重度	おそらくなし	NA	死亡
A 1.6 mg	0068	38	男性	白人	21	統合失調症様障害	36	58	重度	なし	NA	回復
A 2.4 mg	0060	48	男性	黒人	18	統合失調症様障害	35	47	重度	なし	NA	回復
A 2.4 mg	0083	36	男性	その他	21	統合失調症様障害	28	33	重度	なし	NA	回復
A 2.4 mg	0150	28	男性	黒人	6	統合失調症様障害	12	19	中等度	なし	NA	回復
A 2.4 mg	0153	33	男性	黒人	43	精神病性障害	46	56	重度	おそらくなし	NA	回復
A 2.4 mg	0004	34	男性	黒人	12	統合失調症様障害	21	26	軽度	なし	NA	回復
A 2.4 mg	0042	30	男性	白人	26	精神病性障害	25	27	軽度	なし	中止	回復
A 2.4 mg	0049	41	女性	黒人	42	統合失調症様障害	42	45	中等度	おそらくあり	なし	回復
A 2.4 mg	0067	38	男性	黒人	21	統合失調症様障害	28	65	中等度	なし	NA	回復
プラセボ	0168	44	女性	黒人	21	統合失調症様障害	25	29	中等度	おそらくなし	NA	回復
プラセボ	0054	38	男性	白人	20	精神病性障害	36	62	中等度	なし	NA	回復

Source: Appendix F Table 8.1.2, Table 1.1A、Appendix G 1, 12A
WHO-ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
投与群: A 1.6 mg - アセナピン 1.6 mg BID 群、A 2.4 mg - アセナピン 2.4 mg BID 群
NA: 該当なし

2.7.6.42.4.4 その他の重要な有害事象

2.7.6.42.4.4.1 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表 2.7.6.42-20に示した。

有害事象により投与中止に至った被験者は、プラセボ群、アセナピン 1.6 mg BID 群、アセナピン 2.4 mg BID 群でそれぞれ 6.3%（4/64 名）、7.0%（4/57 名）、3.3%（2/61 名）であった。投与中止に至った有害事象の程度は、殆どが軽度又は中等度であったが、1 件の精神病性障害（アセナピン 1.6 mg BID 群）は重度であった。

表 2.7.6.42-20 投与中止に至った有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類	基本語	アセナピン 1.6 mg BID (N = 57)		アセナピン 2.4 mg BID (N = 61)		プラセボ (N = 64)	
		n	%	n	%	n	%
心・血管障害（一般）	心電図異常	1	1.8	0	0	0	0
中枢・末梢神経系障害	錐体外路障害	0	0	1	1.6	0	0
消化管障害	悪心	0	0	0	0	1	1.6
	嘔吐	0	0	0	0	1	1.6
肝臓・胆管系障害	肝酵素上昇	0	0	0	0	1	1.6
	肝機能異常	0	0	1	1.6	0	0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.8	0	0	0	0
精神障害	不安	1	1.8	0	0	0	0
	精神病性障害	1	1.8	0	0	0	0
	統合失調症様障害	0	0	0	0	1	1.6

Source: CSR Table 29
WHO-ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
N: AST 集団の被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合
最終治験薬投与から 7 日以内（SAE に関しては 30 日以内）に発現した全ての有害事象と重篤な有害事象が含まれている

2.7.6.42.4.4.2 重度の有害事象

重度の有害事象は、プラセボ群、アセナピン 1.6 mg BID 群、アセナピン 2.4 mg BID 群でそれぞれ 3.1%（2/64 名）、8.8%（5/57 名）、13.1%（8/61 名）の被験者に発現した。治験薬との因果関係の有無に関わらず、群別の重度の有害事象は以下のとおりである。

- アセナピン 1.6 mg BID 群 : 頭痛（3.5%）、発熱、ジストニア、肺閉塞症、血栓塞栓症、不眠症、精神病性障害、統合失調様障害、喉頭蓋炎（それぞれ 1.8%）
- アセナピン 2.4 mg BID 群：統合失調様障害（6.6%）、頭痛、激越、精神病性障害、自殺念慮、損傷（それぞれ 1.6%）
- プラセボ群：情動不安定、精神病性障害、損傷（それぞれ 1.6%）

アセナピン 1.6 mg BID 群で重度の頭痛が発現した被験者は、全て治験を中止せずに回復した。統合失調症様障害を除いて、被験者の 1.8%に発現した重度の有害事象（発熱、ジストニア、肺閉塞症、血栓塞栓症、不眠症、精神病性障害、喉頭蓋炎）で、2 名の被験者が死亡した。

アセナピン 2.4 mg BID 群で重度の統合失調症様障害が発現した被験者は、治験中止後に回復した。治験終了時に未回復であった損傷（足親指の爪の裂け目）を除き、全ての重度の有害事象は回復した。

プラセボ群の重度の精神病性障害又は損傷は、治験中止後に回復した。重度の情動不安定は、自然治癒した。

2.7.6.42.4.4.3 錐体外路症状

錐体外路症状は、スクリーニング時、ベースライン時、その他全ての来院時に、SARS、BARS、AIMS の 3 つの評価スケールを用いて評価した。

いずれの評価スケールでも、アセナピン群とプラセボ群の間に臨床的に意味のある差は見られなかった。

2.7.6.42.4.5 臨床検査

2.7.6.42.4.5.1 プロラクチン

プロラクチン濃度の異常値を示した被験者数を表 2.7.6.42-21に示した。基準値上限の 2 倍以上の高値を示した被験者は、プラセボ群で 1.6%（1/62 名）、アセナピン 1.6 mg BID 群で 1.8%（1/55 名）、アセナピン 2.4 mg BID 群で 7.2%（4/56 名）であった。アセナピン群とプラセボ群の間に臨床的に意味のある差は見られなかった。

表 2.7.6.42-21 血漿プロラクチン濃度の異常値を示した被験者数（AST 集団）

Parameter	Criterion for CSALV	アセナピン 1.6 mg BID			アセナピン 2.4 mg BID			プラセボ		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%
Prolactin	≥ 2 × UNL	55	1	1.8	56	4	7.2	62	1	1.6

Source: CSR Table 35
CSALV: clinically significant abnormal laboratory value、N: AST 集団のうちデータがある被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合、UNL: 基準値上限

2.7.6.42.4.5.2 生化学的検査

生化学的検査項目の異常値を示した被験者を表 2.7.6.42-22に示した。

臨床検査の評価可能な 173 名の被験者のうち、49 名の被験者にベースライン後の測定に関して臨床的に重要な異常値が認められた。両アセナピン群でプラセボ群の 2 倍以上かつ 5%以上の被験者に発現した臨床的に重要な異常値は、以下の通りである。

- AST 上昇（アセナピン 1.6 mg BID 群：7.3%、アセナピン 2.4 mg BID 群：1.8%、プラセボ群：0%）
- 空腹時トリグリセリド上昇（アセナピン 1.6 mg BID 群：12.7%、アセナピン 2.4 mg BID 群：3.6%、プラセボ群：3.2%）

合計 10 名の被験者の生化学的検査結果が有害事象として報告された。内訳は、アセナピン 1.6 mg BID 群では、高トリグリセリド血症及び低カリウム血症 1 名、高血糖、アラニン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、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 1 名、アセナピン 2.4 mg BID 群では、肝機能異常、肝酵素上昇の各 1 名、プラセボ群では、肝酵素上昇 3 名であった。

被験者 3 名（各群 1 名ずつ）が肝機能検査の異常値によって治験を中止した。アセナピン 1.6 mg BID 群 1 名は AST 上昇のために中止した。この被験者は Day 7 の ALT 値が基準値上限の約 6 倍、AST 値が基準値上限の約 3 倍になった。アセナピン 2.4 mg BID 群 1 名は、Day 7 と Day 13 に ALT 値が基準値上限の約 4 倍になった。プラセボ群の 1 名は、肝酵素上昇により治験を中止した。この被験者は Day 7 に ALT 値が基準値上限の約 4.5 倍、Day 10 に約 5 倍になった。

表 2.7.6.42-22 生化学的検査項目の異常値を示した被験者数（AST 集団）

Parameter	Criterion for CSALV	アセナピン 1.6 mg BID			アセナピン 2.4 mg BID			プラセボ		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%
ALT	≥ 3 × UNL	55	6	10.9	56	3	5.4	62	4	6.4
AST	≥ 3 × UNL	55	4	7.3	56	1	1.8	62	0	0.0
TC	≥ 20% above UNL	55	1	1.8	56	0	0.0	62	1	1.6
	≥ 20% below LNL	55	1	1.8	56	1	1.8	62	4	6.4
γ-GTP	≥ 3 × UNL	55	0	0.0	56	1	1.8	62	1	1.6
Glucose fasting	≥ 20% above UNL	55	16	29.1	56	7	12.5	62	10	16.1
	≥ 20% below LNL	55	1	1.8	56	1	1.8	62	0	0.0
K	≥ 10% above UNL	55	0	0.0	56	0	0.0	62	1	1.6
TP	≥ 20% above UNL	55	1	1.8	56	0	0.0	62	0	0.0
TG	≥ 5.65 MMOL/L	55	7	12.7	56	2	3.6	62	2	3.2

Source: CSR Table33

CSALV: clinically significant abnormal laboratory value、N: AST 集団のうちデータがある被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合、UNL: 基準値上限、LNL: 基準値下限

2.7.6.42.4.5.3 血液学的検査

血液学的検査項目で異常値を示した被験者数を表 2.7.6.42-23に示した。臨床検査の評価可能な 173 名の被験者のうち、20 名の被験者にベースライン後の測定に関して臨床的に重要な異常値が認められた。臨床的に重要な血液学的検査異常値の発現率に関して、3 投与群の間で顕著な差は認められなかった。

アセナピン 1.6 mg BID 群の 2 名の被験者の血液学的検査異常値は、有害事象として判定された。内訳は、1 名の白血球数増加症と特定不能な白血球異常及び、他の 1 名の白血球数増加症と単球増加症であった。ただし、白血球数増加症は治療前から認められていたが、治療後にも発現した。血液学的検査異常により中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.42-23 血液学的検査項目の異常値を示した被験者数（AST 集団）

Parameter	Criterion for CSALV	アセナピン 1.6 mg BID			アセナピン 2.4 mg BID			プラセボ		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%
Hb	Male, ≤ 115.00 g/L, Female, ≤ 95.00 g/L	55	0	0.0	56	0	0.0	62	1	1.6
Ht	Male, ≤ 0.37 L/L, Female, ≤ 0.32 L/L	55	2	3.6	56	4	7.2	62	4	6.4
Leucocyte count	≤ 2.80×10^9/L	55	1	1.8	56	0	0.0	62	0	0.0
	≥ 16.00×10^9/L	55	2	3.6	56	1	1.8	62	4	6.5
Neutrophils total	≤ 1.5×10^9/L	55	2	3.6	56	2	3.6	62	1	1.6
Lymphocytes	≤ 15%	55	2	3.6	56	3	5.4	62	3	4.8

Source: CSR Table 32

CSALV: clinically significant abnormal laboratory value、N: AST 集団のうちデータがある被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合

2.7.6.42.4.5.4 尿検査

尿検査項目で異常値を示した被験者数を表 2.7.6.42-24に示した。臨床検査の評価可能な 173 名の被験者のうち、16 名の被験者にベースライン後の測定に関して臨床的に重要な異常値が認められた。臨床的に重要な尿検査異常値の発現率に関して、3 投与群の間で顕著な差は認められなかった。有害

事象として判定された尿検査異常値が認められた被験者はなく､尿検査異常により中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.42-24 尿検査項目の異常値を示した被験者数（AST 集団）

Parameter	Criterion for CSALV	アセナピン 1.6 mg BID			アセナピン 2.4 mg BID			プラセボ		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%
GLU	≥ 2 +	55	2	3.6	53	1	1.9	61	1	1.6
RBC	≥ 10/HPF	55	2	3.6	53	6	11.3	61	3	4.9
WBC	≥ 10/HPF	55	3	5.5	53	4	7.5	61	3	4.9
pH	≥ 8.50	55	1	1.8	53	0	0.0	61	0	0.0

Source: CSR Table 34
N: AST 集団のうちデータがある被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合
CSALV: clinically significant abnormal laboratory value
HPF: high power field（高倍率視野）

2.7.6.42.4.6 バイタルサイン、身体所見など他の観察項目

血圧

臨床的に重要な収縮期血圧の変化を示した被験者数を表 2.7.6.42-25に、臨床的に重要な拡張期血圧の変化を示した被験者数を表 2.7.6.42-26に示した。

臨床的に重要な収縮期血圧の変動があった割合に 3 投与群の間で顕著な差は認められなかった。

表 2.7.6.42-25 臨床的に重要な収縮期血圧の変化を示した被験者数（AST 集団）

Body position	Criterion value/ change from baseline	アセナピン 1.6 mg BID			アセナピン 2.4 mg BID			プラセボ		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%
Sitting	≤ 90 mmHg/decrease ≥ 20 mmHg	57	4	7.0	60	6	10.0	64	7	10.9
	≥ 180 mmHg/increase ≥ 20 mmHg	57	0	0.0	60	0	0.0	64	0	0.0
Standing	≤ 90 mmHg/decrease ≥ 20 mmHg	57	5	8.8	60	5	8.3	64	5	7.8
	≥ 180 mmHg/increase ≥ 20 mmHg	57	2	3.5	60	2	3.3	64	1	1.6
Supine	≤ 90 mmHg/decrease ≥ 20 mmHg	57	5	8.8	60	3	5.0	64	7	10.9
	≥ 180 mmHg/increase ≥ 20 mmHg	57	0	0.0	60	1	1.7	64	0	0.0

Source: CSR Table36
N: AST 集団のうちデータがある被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合

表 2.7.6.42-26 臨床的に重要な拡張期血圧の変化を示した被験者数（AST 集団）

Body position	Criterion value/ change from baseline	アセナピン 1.6 mg BID			アセナピン 2.4 mg BID			プラセボ		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%
Sitting	≤ 50 mmHg/decrease ≥ 15 mmHg	57	1	1.8	60	3	5.0	64	12	18.8
	≥ 105 mmHg/increase ≥ 15 mmHg	57	2	3.5	60	4	6.7	64	4	6.3
Standing	≤ 50 mmHg/decrease ≥ 15 mmHg	57	5	8.8	60	5	8.3	64	2	3.1
	≥ 105 mmHg/increase ≥ 15 mmHg	57	8	14.0	60	4	6.7	64	6	9.4
Supine	≤ 50 mmHg/decrease ≥ 15 mmHg	57	7	12.3	60	7	11.7	64	12	18.8
	≥ 105 mmHg/increase ≥ 15 mmHg	57	0	0.0	60	3	5.0	64	4	6.3

Source: CSR Table37
N: AST 集団のうちデータがある被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合

起立性低血圧

起立性低血圧が発現した被験者数を表 2.7.6.42-27に示した。
起立性低血圧の発現率に 3 投与群の間で顕著な差は認められなかった。

表 2.7.6.42-27 起立性低血圧が発現した被験者数（AST 集団）

	アセナピン 1.6 mg BID			アセナピン 2.4 mg BID			プラセボ		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%
起立性低血圧	57	43	75.4	58	40	69.0	64	45	70.3

Source: CSR Table38
N: AST 集団のうちデータがある被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合
起立性低血圧は、あおむけの状態から起立した状態になった時に、収縮期又は拡張期血圧の 15 mmHg 以上の減少として定義された。

心拍数

臨床的に重要な心拍数の変化を示した被験者数を表 2.7.6.42-28に示した。

表 2.7.6.42-28 臨床的に重要な心拍数の変化を示した被験者数（AST 集団）

Body position	Criterion value/ change from baseline	アセナピン 1.6 mg BID			アセナピン 2.4 mg BID			プラセボ		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%
Sitting	≤ 50 bpm/decrease ≥ 15 bpm	57	1	1.8	60	1	1.7	64	0	0.0
	≥ 100 bpm/increase ≥ 15 bpm	57	22	38.6	60	18	30.0	64	19	29.7
Standing	≤ 50 bpm/decrease ≥ 15 bpm	57	1	1.8	60	0	0.0	64	2	3.1
	≥ 100 bpm/increase ≥ 15 bpm	57	34	59.6	60	26	43.3	64	34	53.1
Supine	≤ 50 bpm/decrease ≥ 15 bpm	57	1	1.8	60	2	3.3	64	1	1.6
	≥ 100 bpm/increase ≥ 15 bpm	57	18	31.6	60	14	23.3	64	16	25.0

Source: CSR Table39
N: AST 集団のうちデータがある被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合

体重

臨床的に重要な体重の変化を示した被験者数を表 2.7.6.42-29に示した。

表 2.7.6.42-29 臨床的に重要な体重の変化を示した被験者数（AST 集団）

Criteria for CSAV	アセナピン 1.6 mg BID			アセナピン 2.4 mg BID			プラセボ		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Increase of ≥ 7%	44	3	6.8	48	6	12.5	49	1	2.0
Decrease of ≥ 7%	0	0	0	48	1	2.1	49	1	2.0

Source: CSR Table 40
N: AST 集団のうちデータがある被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合
CSAV = clinically significant abnormal value

体温と呼吸数

臨床的に重要な体温及び呼吸数の変化を示した被験者数を表 2.7.6.42-30に示した。体温が評価可能な 181 名の被験者のうち、7 名の被験者に臨床的に重要な体温低下が見られた。臨床的に重要な体温上昇が認められた被験者はいなかった。体温の変動で、3 投与群の間で顕著な差は認められなかった。発熱の有害事象を訴えた被験者は 2 名（被験者番号 0048 及び 0118、いずれもアセナピン 1.6 mg BID 群）であった。

呼吸数が評価可能な 181 名の被験者のうち､38 名の被験者に臨床的に重要な呼吸数増加が見られ、2 名の被験者に臨床的に重要な呼吸数減少が見られた。呼吸数の変動で、3 投与群の間で顕著な差は認められなかった。呼吸数の変動の有害事象を報告された被験者はいなかった。

表 2.7.6.42-30 臨床的に重要な体温及び呼吸数の変化を示した被験者数（AST 集団）

	Criterion value/ change from baseline	アセナピン 1.6 mg BID			アセナピン 2.4 mg BID			プラセボ		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%
Body temperature	≤ 35°C/decrease ≥ 1 °C	57	3	5.3	60	2	3.3	64	2	3.1
	≥ 38.3°C/increase ≥ 1°C	57	0	0.0	60	0	0.0	64	0	0.0
Respiratory rate	≤ 10 rpm/NA	57	1	1.8	60	1	1.7	64	0	0.0
	≥ 24 rpm/NA	57	10	17.5	60	11	18.3	64	17	26.6

Source: CSR Table 41
N: AST 集団のうちデータがある被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合
NA: 該当なし、rpm: 1 分間あたりの呼吸数

心電図

臨床的に重要な心電図異常を示した被験者数を表 2.7.6.42-31に示した。心電図が評価可能な 169 名の被験者のうち、QRS 延長、QTc 延長及び洞性頻脈が高頻度に発現したが、発現頻度で 3 投与群の間で顕著な差は認められなかった。1 名の被験者（アセナピン 1.6 mg BID 群の被験者番号 0017）に有害事象として心電図異常が認められた。

表 2.7.6.42-31 臨床的に重要な心電図異常を示した被験者数（AST 集団）

Parameter	Criterion value/ change from baseline	アセナピン 1.6 mg BID			アセナピン 2.4 mg BID			プラセボ		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%
Sinus tachycardia	≥ 100 bpm/increase ≥ 15 bpm	55	6	10.9	54	9	16.7	60	3	5.0
Sinus bradycardia	< 50 bpm/decrease ≥ 15 bpm	55	1	1.8	54	1	1.9	60	0	0
Prolongation of PR interval	≥ 200 msec/NA	55	2	3.6	54	1	1.9	60	3	5.0
Prolongation of QRS interval	≥ 100 msec/NA	55	14	25.5	54	13	24.1	60	12	20.0
QRS interval short	≤ 50 msec/NA	55	0	0	54	0	0	60	0	0
Prolongation of QT interval	≥ 500 msec/NA	55	0	0	54	0	0	60	0	0
QT interval short	≤ 200 msec/NA	55	0	0	54	0	0	60	0	0
Prolongation of QTc interval	≥ 450 msec/NA	55	9	16.4	54	7	13.0	60	5	8.3

Source: CST Table 42
N: AST 集団のうちデータがある被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合
NA: 該当なし、bpm: 1 分間あたりの心拍数

2.7.6.42.5 まとめ

アセナピン 1.6 mg 又は 2.4 mg の 1 日 2 回投与は、概ね安全で忍容性も良好であった。得られた数値から、有効性の主要パラメータ及び副次パラメータの大半で、両アセナピン群はプラセボ群よりも大幅な改善が認められ、用量反応関係が示唆された。しかし、有効性の評価項目のいずれも、アセナピン群とプラセボ群間で有意差は認められなかった。検討した用量でのアセナピン濃度のトラフ値は、用量比例性に満たなかった。

2.7.6.42.6 付録

表 2.7.6.42-32 全ての有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類	基本語	アセナピン 1.6 mg BID (N=57)		アセナピン 2.4 mg BID (N=61)		プラセボ (N=64)	
		n	%	n	%	n	%
一般的全身障害	過敏症	1	1.8	1	1.6	1	1.6
	背部痛	4	7.0	0	0.0	4	6.3
	胸痛	1	1.8	1	1.6	2	3.1
	疲労	0	0.0	2	3.3	1	1.6
	発熱	2	3.5	0	0.0	0	0.0
	倦怠感	0	0.0	1	1.6	0	0.0
	口腔浮腫	1	1.8	0	0.0	0	0.0
	疼痛	2	3.5	4	6.6	3	4.7
	悪寒	1	1.8	1	1.6	0	0.0
	失神	0	0.0	0	0.0	1	1.6
心・血管障害（一般）	心電図異常	1	1.8	0	0.0	0	0.0
	高血圧	1	1.8	1	1.6	0	0.0
中枢・末梢神経系障害	筋痙縮	0	0.0	0	0.0	1	1.6
	浮動性めまい	2	3.5	3	4.9	4	6.3
	遅発性ジスキネジア	0	0.0	1	1.6	0	0.0
	ジストニア	1	1.8	0	0.0	0	0.0
	錐体外路障害	1	1.8	4	6.6	4	6.3
	頭痛	14	24.6	14	23.0	12	18.8
	運動過多	0	0.0	1	1.6	2	3.1
	筋緊張亢進	2	3.5	1	1.6	0	0.0
	感覚鈍麻	2	3.5	3	4.9	0	0.0
	不随意性筋収縮	0	0.0	0	0.0	1	1.6
消化管障害	腹痛	0	0.0	1	1.6	2	3.1
	裂肛	0	0.0	1	1.6	0	0.0
	便秘	4	7.0	9	14.8	3	4.7
	下痢	2	3.5	2	3.3	1	1.6
	消化不良	10	17.5	5	8.2	5	7.8
	放屁	1	1.8	0	0.0	2	3.1
	胃腸障害	1	1.8	2	3.3	1	1.6
	胃食道逆流性疾患	1	1.8	0	0.0	0	0.0
	痔核	0	0.0	1	1.6	1	1.6
	口内乾燥	2	3.5	0	0.0	0	0.0
	悪心	3	5.3	8	13.1	9	14.1
	舌障害	1	1.8	0	0.0	1	1.6
	歯痛	0	0.0	1	1.6	1	1.6
	嘔吐	1	1.8	5	8.2	4	6.3
聴覚・前庭障害	耳鳴	0	0.0	0	0.0	1	1.6
心拍数・心リズム障害	動悸	1	1.8	0	0.0	0	0.0
	頻脈	0	0.0	0	0.0	1	1.6

器官別大分類	基本語	アセナピン 1.6 mg BID (N=57)		アセナピン 2.4 mg BID (N=61)		プラセボ (N=64)	
		n	%	n	%	n	%
肝臓・胆管系障害	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1.8	0	0.0	0	0.0
	肝酵素上昇	0	0.0	1	1.6	3	4.7
	肝機能異常	0	0.0	1	1.6	0	0.0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.8	0	0.0	0	0.0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1.8	0	0.0	0	0.0
代謝・栄養障害	糖尿病	0	0.0	1	1.6	0	0.0
	高血糖	1	1.8	0	0.0	0	0.0
	高トリグリセリド血症	1	1.8	0	0.0	0	0.0
	低カリウム血症	1	1.8	0	0.0	0	0.0
筋・骨格系障害	関節痛	1	1.8	0	0.0	1	1.6
	筋肉痛	1	1.8	0	0.0	0	0.0
新生物（腫瘍）	新生物	0	0.0	0	0.0	1	1.6
血小板・出血凝血障害	肺塞栓症	1	1.8	0	0.0	0	0.0
	血腫	1	1.8	0	0.0	0	0.0
	紫斑	1	1.8	0	0.0	1	1.6
	塞栓症	1	1.8	0	0.0	0	0.0
精神障害	激越	5	8.8	6	9.8	7	10.9
	食欲減退	3	5.3	1	1.6	2	3.1
	不安	3	5.3	4	6.6	8	12.5
	食欲亢進	2	3.5	0	0.0	0	0.0
	うつ病	0	0.0	1	1.6	0	0.0
	うつ病 （うつ病の増悪）	0	0.0	1	1.6	1	1.6
	異常な夢	0	0.0	0	0.0	1	1.6
	感情不安定	0	0.0	0	0.0	1	1.6
	不眠症	8	14.0	10	16.4	10	15.6
	リビドー亢進	0	0.0	0	0.0	1	1.6
	神経症	0	0.0	1	1.6	0	0.0
	精神病性障害	1	1.8	2	3.3	3	4.7
	統合失調症様障害	3	5.3	7	11.5	2	3.1
	傾眠	6	10.5	4	6.6	5	7.8
	自殺念慮	0	0.0	2	3.3	1	1.6
女性生殖（器）障害	腹痛	0	0.0	1	1.6	0	0.0
	月経困難症	1	1.8	0	0.0	0	0.0
	腟出血	1	1.8	0	0.0	0	0.0
抵抗機構障害	寄生虫感染	0	0.0	1	1.6	0	0.0
呼吸器系障害	気管支炎	0	0.0	2	3.3	0	0.0
	咳嗽	3	5.3	3	4.9	6	9.4
	呼吸困難	2	3.5	2	3.3	1	1.6
	喉頭蓋炎	1	1.8	0	0.0	0	0.0
	咽頭炎	1	1.8	0	0.0	3	4.7
	鼻炎	3	5.3	3	4.9	2	3.1
	副鼻腔炎	1	1.8	0	0.0	0	0.0
	上気道感染	1	1.8	4	6.6	1	1.6
二次用語	損傷 (事故による外傷)	2	3.5	1	1.6	0	0.0
	損傷 (被害的損傷)	0	0.0	0	0.0	1	1.6

器官別大分類	基本語	アセナピン 1.6 mg BID (N=57)		アセナピン 2.4 mg BID (N=61)		プラセボ (N=64)	
		n	%	n	%	n	%
皮膚・皮膚付属器障害	ざ瘡	0	0.0	2	3.3	0	0.0
	皮膚炎	0	0.0	0	0.0	1	1.6
	皮膚真菌感染	1	1.8	0	0.0	0	0.0
	そう痒症	1	1.8	0	0.0	0	0.0
	発疹	2	3.5	6	9.8	1	1.6
	皮膚障害	0	0.0	1	1.6	0	0.0
	多汗症	1	1.8	0	0.0	0	0.0
その他の特殊感覚障害	味覚異常	0	0.0	3	4.9	0	0.0
泌尿器系障害	排尿困難	0	0.0	0	0.0	1	1.6
	多尿	1	1.8	1	1.6	0	0.0
	尿路感染	0	0.0	0	0.0	2	3.1
血管（心臓外）障害	潮紅	0	0.0	1	1.6	0	0.0
視覚障害	眼瞼痙攣	0	0.0	1	1.6	0	0.0
	結膜炎	2	3.5	0	0.0	0	0.0
	視力障害	0	0.0	2	3.3	0	0.0
白血球・網内系障害	白血球増加症	2	3.5	0	0.0	0	0.0
	単球増加症	1	1.8	0	0.0	0	0.0
	白血球障害	1	1.8	0	0.0	0	0.0

Source: CSR Table 30
N: AST 集団の被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合
WHO-ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（）内は下層語）
同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、1 名として発現被験者数を集計した
有害事象の集計は、二重盲検投与期以降に発現した有害事象を対象とした
なお、集計対象は治験薬服用から 7 日以内（SAE は 30 日以内）に発現した有害事象とした。

表 2.7.6.42-33 程度別有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類			アセナピン 1.6 mg BID (N=57)		アセナピン 2.4 mg BID (N=61)		プラセボ (N=64)	
	基本語	程度	n	%	n	%	n	%
一般的全身障害	過敏症	軽度	1	1.8	1	1.6	1	1.6
	背部痛	軽度	3	5.3	0	0	4	6.3
		中等度	1	1.8	0	0	0	0
	胸痛	軽度	0	0	0	0	1	1.6
		中等度	1	1.8	1	1.6	1	1.6
	疲労	軽度	0	0	2	3.3	1	1.6
	発熱	中等度	1	1.8	0	0	0	0
		重度	1	1.8	0	0	0	0
	倦怠感	軽度	0	0	1	1.6	0	0
	口腔浮腫	軽度	1	1.8	0	0	0	0
	疼痛	軽度	1	1.8	4	6.6	3	4.7
		中等度	1	1.8	0	0	0	0
	悪寒	軽度	1	1.8	1	1.6	0	0
	失神	中等度	0	0	0	0	1	1.6
心・血管障害（一般）	心電図異常	軽度	1	1.8	0	0	0	0
	高血圧	中等度	1	1.8	1	1.6	0	0
中枢・末梢神経系障害	筋痙縮	軽度	0	0	0	0	1	1.6
	浮動性めまい	軽度	2	3.5	3	4.9	3	4.7
		中等度	0	0	0	0	1	1.6
	遅発性ジスキネジア	軽度	0	0	1	1.6	0	0
	ジストニア	重度	1	1.8	0	0	0	0
	錐体外路障害	軽度	0	0	1	1.6	2	3.1
		中等度	1	1.8	3	4.9	2	3.1
	頭痛	軽度	11	19.3	10	16.4	11	17.2
		中等度	1	1.8	3	4.9	1	1.6
		重度	2	3.5	1	1.6	0	0
	運動過多	中等度	0	0	1	1.6	2	3.1
	筋緊張亢進	軽度	2	3.5	0	0	0	0
		中等度	0	0	1	1.6	0	0
	感覚鈍麻	軽度	2	3.5	2	3.3	0	0
		中等度	0	0	1	1.6	0	0
	不随意性筋収縮	中等度	0	0	0	0	1	1.6
消化管障害	腹痛	軽度	0	0	1	1.6	2	3.1
	裂肛	軽度	0	0	1	1.6	0	0
	便秘	軽度	4	7.0	5	8.2	1	1.6
		中等度	0	0	4	6.6	2	3.1
	下痢	軽度	2	3.5	2	3.3	1	1.6
	消化不良	軽度	9	15.8	3	4.9	4	6.3
		中等度	1	1.8	2	3.3	1	1.6
	放屁	軽度	0	0	0	0	2	3.1
		中等度	1	1.8	0	0	0	0
	胃腸障害	軽度	1	1.8	2	3.3	1	1.6
	胃食道逆流性疾患	軽度	1	1.8	0	0	0	0
	痔核	軽度	0	0	1	1.6	1	1.6
	口内乾燥	軽度	2	3.5	0	0	0	0
	悪心	軽度	3	5.3	2	3.3	5	7.8
		中等度	0	0	6	9.8	4	6.3
	舌障害	軽度	1	1.8	0	0	1	1.6
	歯痛	軽度	0	0	1	1.6	1	1.6
	嘔吐	軽度	1	1.8	1	1.6	2	3.1
		中等度	0	0	4	6.6	2	3.1
聴覚・前庭障害	耳鳴	軽度	0	0	0	0	1	1.6
心拍数・心リズム障害	動悸	中等度	1	1.8	0	0	0	0
	頻脈	中等度	0	0	0	0	1	1.6
肝臓・胆管系障害	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	軽度	1	1.8	0	0	0	0
	肝酵素上昇	中等度	0	0	1	1.6	3	4.7
	肝機能異常	中等度	0	0	1	1.6	0	0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	中等度	1	1.8	0	0	0	0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	軽度	1	1.8	0	0	0	0
代謝・栄養障害	糖尿病	軽度	0	0	1	1.6	0	0
	高血糖	軽度	1	1.8	0	0	0	0
	高トリグリセリド血症	軽度	1	1.8	0	0	0	0
	低カリウム血症	軽度	1	1.8	0	0	0	0
筋・骨格系障害	関節痛	軽度	0	0	0	0	1	1.6
		中等度	1	1.8	0	0	0	0
	筋肉痛	軽度	1	1.8	0	0	0	0
新生物	新生物	軽度	0	0	0	0	1	1.6
血小板・出血凝血障害	肺塞栓症	重度	1	1.8	0	0	0	0
	血腫	中等度	1	1.8	0	0	0	0

表 2.7.6.42-33 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類			アセナピン 1.6 mg BID (N=57)		アセナピン 2.4 mg BID (N=61)		プラセボ (N=64)	
	基本語	程度	n	%	n	%	n	%
血小板・出血凝血障害（続き）	紫斑	軽度	0	0	0	0	1	1.6
		中等度	1	1.8	0	0	0	0
	塞栓症	重度	1	1.8	0	0	0	0
精神障害	激越	軽度	4	7.0	3	4.9	4	6.3
		中等度	1	1.8	2	3.3	3	4.7
		重度	0	0	1	1.6	0	0
	食欲減退	軽度	2	3.5	0	0	1	1.6
		中等度	1	1.8	1	1.6	1	1.6
	不安	軽度	1	1.8	3	4.9	2	3.1
		中等度	2	3.5	1	1.6	6	9.4
	食欲亢進	軽度	2	3.5	0	0	0	0
	うつ病	中等度	0	0	1	1.6	0	0
	うつ病 (うつ病の増悪)	中等度	0	0	1	1.6	1	1.6
	異常な夢	軽度	0	0	0	0	1	1.6
	感情不安定	重度	0	0	0	0	1	1.6
	不眠症	軽度	3	5.3	9	14.8	5	7.8
		中等度	4	7.0	1	1.6	5	7.8
		重度	1	1.8	0	0	0	0
	リビドー亢進	軽度	0	0	0	0	1	1.6
	神経症	中等度	0	0	1	1.6	0	0
	精神病性障害	軽度	0	0	1	1.6	0	0
		中等度	0	0	0	0	2	3.1
		重度	1	1.8	1	1.6	1	1.6
	統合失調症様障害	軽度	0	0	1	1.6	0	0
		中等度	2	3.5	2	3.3	2	3.1
		重度	1	1.8	4	6.6	0	0
	傾眠	軽度	4	7.0	4	6.6	3	4.7
		中等度	2	3.5	0	0	2	3.1
	自殺念慮	軽度	0	0	1	1.6	0	0
		中等度	0	0	0	0	1	1.6
		重度	0	0	1	1.6	0	0
女性生殖（器）障害	腹痛	軽度	0	0	1	1.6	0	0
	月経困難症	中等度	1	1.8	0	0	0	0
	腟出血	中等度	1	1.8	0	0	0	0
抵抗機構障害	寄生虫感染	中等度	0	0	1	1.6	0	0
呼吸器系障害	気管支炎	軽度	0	0	1	1.6	0	0
		中等度	0	0	1	1.6	0	0
	咳嗽	軽度	2	3.5	3	4.9	5	7.8
		中等度	1	1.8	0	0	1	1.6
	呼吸困難	軽度	1	1.8	0	0	1	1.6
		中等度	1	1.8	2	3.3	0	0
	喉頭蓋炎	重度	1	1.8	0	0	0	0
	咽頭炎	軽度	0	0	0	0	3	4.7
		中等度	1	1.8	0	0	0	0
	鼻炎	軽度	3	5.3	3	4.9	2	3.1
	副鼻腔炎	軽度	1	1.8	0	0	0	0
	上気道感染	軽度	1	1.8	2	3.3	1	1.6
		中等度	0	0	2	3.3	0	0
二次用語	損傷 (事故による外傷)	中等度	2	3.5	0	0	0	0
		重度	0	0	1	1.6	0	0
	損傷 (被害的損傷)	重度	0	0	0	0	1	1.6
皮膚・皮膚付属器障害	ざ瘡	軽度	0	0	1	1.6	0	0
		中等度	0	0	1	1.6	0	0
	皮膚炎	軽度	0	0	0	0	1	1.6
	皮膚真菌感染	軽度	1	1.8	0	0	0	0
	そう痒症	軽度	1	1.8	0	0	0	0
	発疹	軽度	2	3.5	3	4.9	1	1.6
		中等度	0	0	3	4.9	0	0
	皮膚障害	軽度	0	0	1	1.6	0	0
	多汗症	軽度	1	1.8	0	0	0	0
その他の特殊感覚障害	味覚異常	軽度	0	0	3	4.9	0	0
泌尿器系障害	排尿困難	軽度	0	0	0	0	1	1.6
	多尿	軽度	1	1.8	1	1.6	0	0
	尿路感染	軽度	0	0	0	0	1	1.6
		中等度	0	0	0	0	1	1.6
血管（心臓外）障害	潮紅	軽度	0	0	1	1.6	0	0
視覚障害	眼瞼痙攣	軽度	0	0	1	1.6	0	0
	結膜炎	中等度	2	3.5	0	0	0	0
	視力障害	軽度	0	0	2	3.3	0	0

表 2.7.6.42-33 程度別有害事象の一覧（（AST 集団）続き）

器官別大分類			アセナピン 1.6 mg BID (N=57)		アセナピン 2.4 mg BID (N=61)		プラセボ (N=64)	
	基本語	程度	n	%	n	%	n	%
白血球・網内系障害	白血球増加症	軽度	1	1.8	0	0	0	0
		中等度	1	1.8	0	0	0	0
	単球増加症	軽度	1	1.8	0	0	0	0
	白血球障害	中等度	1	1.8	0	0	0	0

Source CSR Table 8.1.4.E
N: AST 集団の被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合
WHO-ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）
同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、最も程度の重い有害事象で発現被験者数を集計した
有害事象の集計は、二重盲検投与期以降に発現した有害事象を対象とした
なお、集計対象は治験薬服用から 7 日以内（SAE は 30 日以内）に発現した有害事象とした。

表 2.7.6.42-34 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	アセナピン1.6 mg BID (N=57)		アセナピン2.4 mg BID (N=61)		プラセボ (N=64)	
			n	%	n	%	n	%
一般的全身障害	過敏症	Not Related	1	1.8	1	1.6	1	1.6
	背部痛	Not Related	4	7.0	0	0	4	6.3
	胸痛	Not Related	1	1.8	1	1.6	1	1.6
		Related	0	0	0	0	1	1.6
	疲労	Not Related	0	0	1	1.6	0	0
		Related	0	0	1	1.6	1	1.6
	発熱	Not Related	2	3.5	0	0	0	0
	倦怠感	Not Related	0	0	1	1.6	0	0
	口腔浮腫	Not Related	1	1.8	0	0	0	0
	疼痛	Not Related	1	1.8	4	6.6	3	4.7
		Related	1	1.8	0	0	0	0
	悪寒	Not Related	1	1.8	1	1.6	0	0
	失神	Related	0	0	0	0	1	1.6
心・血管障害（一般）	心電図異常	Related	1	1.8	0	0	0	0
	高血圧	Not Related	0	0	1	1.6	0	0
		Related	1	1.8	0	0	0	0
中枢・末梢神経系障害	筋痙縮	Not Related	0	0	0	0	1	1.6
	浮動性めまい	Not Related	1	1.8	0	0	0	0
		Related	1	1.8	3	4.9	4	6.3
	遅発性ジスキネジア	Not Related	0	0	1	1.6	0	0
	ジストニア	Not Related	1	1.8	0	0	0	0
	錐体外路障害	Not Related	1	1.8	2	3.3	3	4.7
		Related	0	0	2	3.3	1	1.6
	頭痛	Not Related	9	15.8	5	8.2	8	12.5
		Related	5	8.8	9	14.8	4	6.3
	運動過多	Not Related	0	0	0	0	1	1.6
		Related	0	0	1	1.6	1	1.6
	筋緊張亢進	Related	2	3.5	1	1.6	0	0
	感覚鈍麻	Related	2	3.5	3	4.9	0	0
	不随意性筋収縮	Related	0	0	0	0	1	1.6
消化管障害	腹痛	Not Related	0	0	1	1.6	1	1.6
		Related	0	0	0	0	1	1.6
	裂肛	Not Related	0	0	1	1.6	0	0
	便秘	Not Related	3	5.3	6	9.8	0	0
		Related	1	1.8	3	4.9	3	4.7
	下痢	Not Related	2	3.5	2	3.3	0	0
		Related	0	0	0	0	1	1.6
	消化不良	Not Related	8	14.0	3	4.9	5	7.8
		Related	2	3.5	2	3.3	0	0
	放屁	Not Related	0	0	0	0	1	1.6
		Related	1	1.8	0	0	1	1.6
	胃腸障害	Not Related	1	1.8	2	3.3	1	1.6
	胃食道逆流性疾患	Related	1	1.8	0	0	0	0
	痔核	Not Related	0	0	1	1.6	1	1.6
	口内乾燥	Not Related	1	1.8	0	0	0	0
		Related	1	1.8	0	0	0	0
	悪心	Not Related	2	3.5	5	8.2	5	7.8
		Related	1	1.8	3	4.9	4	6.3
	舌障害	Not Related	0	0	0	0	1	1.6
		Related	1	1.8	0	0	0	0
	歯痛	Not Related	0	0	1	1.6	1	1.6
	嘔吐	Not Related	0	0	3	4.9	3	4.7
		Related	1	1.8	2	3.3	1	1.6
聴覚・前庭障害	耳鳴	Related	0	0	0	0	1	1.6

表 2.7.6.42-34 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	アセナピン1.6 mg BID (N=57)		アセナピン2.4 mg BID (N=61)		プラセボ (N=64)	
			n	%	n	%	n	%
心拍数・心リズム障害	動悸	Not Related	1	1.8	0	0	0	0
	頻脈	Not Related	0	0	0	0	1	1.6
肝臓・胆管系障害	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Not Related	1	1.8	0	0	0	0
	肝酵素上昇	Related	0	0	1	1.6	3	4.7
	肝機能異常	Related	0	0	1	1.6	0	0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Related	1	1.8	0	0	0	0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Not Related	1	1.8	0	0	0	0
代謝・栄養障害	糖尿病	Not Related	0	0	1	1.6	0	0
	高血糖	Not Related	1	1.8	0	0	0	0
	高トリグリセリド血症	Not Related	1	1.8	0	0	0	0
	低カリウム血症	Not Related	1	1.8	0	0	0	0
筋・骨格系障害	関節痛	Not Related	1	1.8	0	0	1	1.6
	筋肉痛	Related	1	1.8	0	0	0	0
新生物（腫瘍）	新生物	Not Related	0	0	0	0	1	1.6
血小板・出血凝血障害	肺塞栓症	Not Related	1	1.8	0	0	0	0
	血腫	Not Related	1	1.8	0	0	0	0
	紫斑	Not Related	1	1.8	0	0	1	1.6
	塞栓症	Not Related	1	1.8	0	0	0	0
精神障害	激越	Not Related	5	8.8	5	8.2	4	6.3
		Related	0	0	1	1.6	3	4.7
	食欲減退	Not Related	3	5.3	0	0	1	1.6
		Related	0	0	1	1.6	1	1.6
	不安	Not Related	1	1.8	4	6.6	3	4.7
		Related	2	3.5	0	0	5	7.8
	食欲亢進	Not Related	1	1.8	0	0	0	0
		Related	1	1.8	0	0	0	0
	うつ病	Not Related	0	0	1	1.6	0	0
	うつ病 （うつ病の増悪）	Not Related	0	0	1	1.6	1	1.6
	異常な夢	Related	0	0	0	0	1	1.6
	感情不安定	Not Related	0	0	0	0	1	1.6
	不眠症	Not Related	4	7.0	5	8.2	7	10.9
	不眠症	Related	4	7.0	5	8.2	3	4.7
	リビドー亢進	Related	0	0	0	0	1	1.6
	神経症	Not Related	0	0	1	1.6	0	0
	精神病性障害	Not Related	1	1.8	1	1.6	2	3.1
		Related	0	0	1	1.6	1	1.6
	統合失調症様障害	Not Related	3	5.3	5	8.2	1	1.6
		Related	0	0	2	3.3	1	1.6
	傾眠	Not Related	1	1.8	1	1.6	1	1.6
		Related	5	8.8	3	4.9	4	6.3
	自殺念慮	Not Related	0	0	1	1.6	1	1.6
		Related	0	0	1	1.6	0	0
女性生殖（器）障害	腹痛	Not Related	0	0	1	1.6	0	0
	月経困難症	Not Related	1	1.8	0	0	0	0
	腟出血	Not Related	1	1.8	0	0	0	0
抵抗機構障害	寄生虫感染	Not Related	0	0	1	1.6	0	0
呼吸器系障害	気管支炎	Not Related	0	0	2	3.3	0	0
	咳嗽	Not Related	3	5.3	3	4.9	6	9.4
	呼吸困難	Not Related	2	3.5	2	3.3	1	1.6
	喉頭蓋炎	Not Related	1	1.8	0	0	0	0
	咽頭炎	Not Related	1	1.8	0	0	3	4.7
	鼻炎	Not Related	3	5.3	2	3.3	1	1.6
		Related	0	0	1	1.6	1	1.6
	副鼻腔炎	Not Related	1	1.8	0	0	0	0
	上気道感染	Not Related	1	1.8	4	6.6	1	1.6
二次用語	損傷 （事故による外傷）	Not Related	2	3.5	1	1.6	0	0
	損傷 （被害的損傷）	Related	0	0	0	0	1	1.6

表 2.7.6.42-34 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	アセナピン1.6 mg BID (N=57)		アセナピン2.4 mg BID (N=61)		プラセボ (N=64)	
			n	%	n	%	n	%
皮膚・皮膚付属器障害	ざ瘡	Not Related	0	0	1	1.6	0	0
		Related	0	0	1	1.6	0	0
	皮膚炎	Not Related	0	0	0	0	1	1.6
	皮膚真菌感染	Not Related	1	1.8	0	0	0	0
	そう痒症	Related	1	1.8	0	0	0	0
	発疹	Not Related	1	1.8	3	4.9	1	1.6
		Related	1	1.8	3	4.9	0	0
	皮膚障害	Not Related	0	0	1	1.6	0	0
	多汗症	Not Related	1	1.8	0	0	0	0
その他の特殊感覚障害	味覚異常	Related	0	0	3	4.9	0	0
泌尿器系障害	排尿困難	Not Related	0	0	0	0	1	1.6
	多尿	Not Related	1	1.8	1	1.6	0	0
	尿路感染	Not Related	0	0	0	0	2	3.1
血管（心臓外）障害	潮紅	Related	0	0	1	1.6	0	0
視覚障害	眼瞼痙攣	Related	0	0	1	1.6	0	0
	結膜炎	Not Related	2	3.5	0	0	0	0
	視力障害	Related	0	0	2	3.3	0	0
白血球・網内系障害	白血球増加症	Not Related	2	3.5	0	0	0	0
	単球増加症	Not Related	1	1.8	0	0	0	0
	白血球障害	Not Related	1	1.8	0	0	0	0

Source: CSR Table 8.1.4.D

N: AST 集団の被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合

WHO-ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（）内は下層語）

Related：関連あり、おそらく関連あり、関連の可能性あり、Not Related：関連なし、おそらく関連なし

同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、治験薬との因果関係が最も強い有害事象で発現被験者数を集計した

有害事象の集計は、二重盲検投与期以降に発現した有害事象を対象とした

なお、集計対象は治験薬服用から 7 日以内（SAE は 30 日以内）に発現した有害事象とした。

2.7.6.42.6.1 重篤な有害事象の叙述

アセナピン 16 mg BID 群で発現した重篤な有害事象（「統合失調症の悪化」を除く）の叙述を以下に示した。

ジストニア（ジストニア [a)]、喉頭炎 [a)]）（被験者識別番号 0028）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日： 19[redacted]（年齢:49 歳）
性別： 男性
体重： 72 kg
身長： 177.8 cm
人種： 白人

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン 1.6 mg BID	0.6 ~ 1.2	mg	舌下	20[redacted]	投与3日後 *	4

事象の詳細

被験者は 49 歳の白人男性で、アセナピン 1.6 mg 群に無作為割付され、20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日から 投与3日後 * まで治験薬を投与された。被験者は長期間に及ぶ精神病性障害（統合失調症、妄想型）の既往歴を有し、多種の抗精神病薬による治療を受けていた。病歴は、うっ血性心不全、慢性閉塞性肺疾患、高血圧［Prinivil®（リシノプリル）及び Procardia®（ニフェジピン）］、高脂血症［リピトール®（アトルバスタチン）］、45 pack-years の喫煙歴、及び肥満であった。被験者の母によると、心臓発作の既往歴の可能性もあるということだが確定されていない（一方、被験者の姉妹はそれを否定している）。被験者は治験の組入れの 3 週間前に精神障害者施設へ入居し、精神病性障害の治療にオランザピン、セロクエル®（クエチアピン）、及び Thorazine®（クロルプロマジン）を投与された。投与6日前 * に全ての抗精神病薬の投与を中止した。5 日間の休薬期間後、20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日に被験者は無作為割付され治験薬の投与を開始した。ベースライン時の心電図検査で洞性頻脈（106 拍/分）が認められたが、その他の胸部 X 線及び心電図の結果は正常であった。被験者は激越のために多量の Ativan®（ロラゼパム）を投与されたが管理可能な範囲であった。治験薬の投与は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開始された。被験者は 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日に 0.3 mg を 1 日 2 回、投与1日後 * に 0.6 mg を 1 日 2 回、及び 投与2日後 * に 1.2 mg を 1 日 2 回投与された。 投与2日後 * 、被験者は激越の悪化のために隔離室に収容された。同日、血腫が報告され有害事象として確認された。ただし、報告には血腫の部位及び原因について具体的な記載はない。翌日の 投与3日後 * 、被験者はスタッフを突きのけ、椅子を投げつけようとしたり、更に相手をたたいたりしたとして報告された。また、被験者の右膝の膝蓋骨上部に腫脹が確認された。腫脹は転倒が原因であることが確認された。継続的な妄想及び激越のため、被験者は治験を中止した。治験薬の最終投与は 投与3日後 * の午前 7 時に行われた。被験者は夕方の投与を受ける前に治験中止となった。
投与3日後 * には精神病性障害に対する Haldol®（ハロペリドール）及び激越に対する Ativan®（ロラゼパム）が投与された。 投与3日後 * に投与された総用量は Haldol®（ハロペリドール）15 mg 及び Ativan®（ロラゼパム）2 ~ 6 mg であった。 投与3日後 * の夕方に症状の改善が認められた。バイタルサインは安定しており被験者は比較的よい睡眠を得た。 投与4日後 * の朝にオランザピン 5 mg 及び Haldol®（ハロペリドール）10 mg が投与された。同日の午後、被験者が呼吸困難に陥っているのが被験者の家族により確認された。被験者は倒れ、至急、心肺蘇生が開始された。被験者は救急車で救急病院の緊急治療室へ搬送されたが、約 30 分後に死亡が確認された。
病理学検査の結果、喉頭蓋と咽喉頭の紅斑及び重度の浮腫、急性喉頭炎に合致した気管炎、左前下行枝及び左回旋枝の最初の側壁枝の狭窄、右冠動脈の軽度の狭窄、高血圧性のアテローム動脈硬化性心血管疾患に合致する腎硬化症が確認された。更に検視官の報告により、左胸上部の損傷（心肺蘇生関連）、右肘擦過傷、下肢の融合性挫傷が確認された。
投与34日後 * に採取された死亡解剖時の血液検体から、治療域（ハロペリドール ＝ 66 ng/mL、オランザピン ＝ 20 ng/mL）に Haldol®（ハロペリドール）及びオランザピンの薬物濃度が確認された。最初の分析の失敗により追加検査のための十分な検体量が確保できなかったことから、ロラゼパムの薬物濃度は得られなかった。全血検体から確定されたアセナピンの薬物濃度は 0.516 ng/mL であった。
検視官の見解は、被験者は統合失調症の治療に関連する急性喉頭炎（**喉頭炎**）及び喉頭ジストニア（**ジストニア**）による死亡であった。検視の所見に基づいた治験責任医師の見解は、被験者は、 投与3日後 * に投与したハロペリドール、又は 投与4日後 * に投与したオランザピンによる治療に関連した急性ジストニアを発現した可能性ありであった。急性ジストニアの発現と基礎疾患である感染による急性喉頭炎との合併が、 投与4日後 * に発現した心肺停止の原因となった。被験者はハロペリドールに対するアレルギー反応を呈した既往歴があった。本情報は確定されておらず、Haldol®（ハロペリドール）による治療後や剖検時においてもアレルギー又はアナフィラキシーの兆候は認められなかった。
盲検が解除され、被験者はアセナピン 1.6 mg 群へ無作為割付されていたことが確認された。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
不眠症	投与3日後*	継続	重度	なし	死亡	なし
血腫	投与2日後*	継続	中等度	なし	死亡	なし
精神病性障害	投与2日後*	継続	重度	なし	死亡	なし

治験薬との関連性

治験責任医師により、本事象は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

a) 2.7.4 で集計している基本語

肺塞栓症（被験者識別番号 0048）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日： 19[redacted]/[redacted]/[redacted] （年齢:57 歳）
性別： 男性
体重： 72.7 kg
身長： 180.3 cm
人種： 白人

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン 1.6 mg BID	0.6 ~ 3.2	mg	舌下	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	投与40日後*	41

事象の詳細

被験者は 57 歳の白人男性で、アセナピン 1.6 mg 群に無作為割付され、20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日から 投与40日後* まで治験薬を投与された。被験者は、後天性免疫不全症候群（acquired immune deficiency syndrome；AIDS）、慢性閉塞性肺疾患（肺気腫）、16 歳からの喫煙、及びマリファナの偶発的使用の既往歴を有していた。スクリーニング時の心電図検査の結果、被験者の既往歴であった慢性閉塞性肺疾患によるものとされる右心房拡大が確認された。被験者は 47 歳時に初めて統合失調症と診断され、入院を要した 3 回のエピソードを含め 7 回の急性精神病エピソードを発症した。治験参加前、被験者は thiothixene（ 投与130日前* ~ 投与5日前* ）及び Cogentin®（benztropine mesylate）（ 投与130日前* ~ 投与5日前* ）を服用していた。治験薬の投与中、積極的治療の 2 日目に食欲減退が発現したが、その他の有害事象は報告されていない。1 日当たりエンシュア®（経腸成分栄養剤）480 mL が処方された。併用薬は投与されなかった。被験者は治験薬による 41 日間の治療を終了した。白血球及び血小板数が境界域であることが確認されたため、被験者はアセナピンの延長試験には組み入れられなかった。 投与46日後* 、被験者はベッドで死亡しているのが発見された。剖検報告書によると、死因は右肺動脈の肺動脈血栓塞栓症（**肺塞栓症**）であった。その他の病理学検査の結果は、免疫不全（ヒト免疫不全ウイルス陽性）、環境温度の上昇、及び悪液質であった。環境温度の上昇は、都市の過度温度に加えて被験者の生活環境に空調設備がなかったことによるものと報告された。毒物検査の報告書によると、エタノール、メタノール、アセトン、及びイソプロパノールは血液中に検出されなかった。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
食欲減退	投与6日後*	継続	軽度	なし	未回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師により、本事象は治験薬と**関連なし**と判断された。

2.7.6.43 041002 試験【5.3.5.1-04】

治験の表題	A double blind, five-armed, fixed-dose, active- and placebo controlled dose-finding study with sublingual Org 5222 in subjects with acute phase schizophrenia
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]を含む計 20 名
実施医療機関	[redacted]を含む全 20 施設、実施国：米国
公表文献（引用文献）	なし
治験期間	19[redacted]年[redacted]月 ~ 20[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	後期第 II 相
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月

試験方法の概要

目的

主要目的：

陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS）合計スコアで評価した統合失調症症状の治療に対する、アセナピンの 3 用量（1 日 2 回投与）の有効性をプラセボ（1 日 2 回投与）と比較する。

副次目的：

- 以下のスコアで評価した統合失調症症状の治療で、アセナピンの 3 用量（1 日 2 回投与）の有効性をプラセボ（1 日 2 回投与）と比較する
  - PANSS サブスケール（陽性症状、陰性症状、及び総合精神病理）のスコア
  - 錐体外路症状評価尺度のスコア
  - カルガリー統合失調症用抑うつ症状評価尺度（Calgary Depression Scale for Schizophrenia; CDSS）の合計スコア
  - Clinical Global Impressions（CGI）のスコア
  - 認知機能評価のスコア
- 以下のスコアで評価した統合失調症症状の治療に対する、リスペリドン 1 日 2 回投与の有効性をプラセボ（1 日 2 回投与）と比較する
  - PANSS 合計スコア
  - PANSS サブスケール（陽性症状、陰性症状、及び総合精神病理）のスコア
  - 錐体外路症状評価尺度のスコア
  - CDSS の合計スコア
  - CGI のスコア
  - 認知機能評価のスコア
- アセナピンを 0.8 mg までの用量で 1 日 2 回、最長 6 週間投与した場合の安全性を明らかにする
- 統合失調症治療に対してアセナピンを投与した被験者のアセナピン及び主要代謝物（N-脱メチル体）の定常状態における血漿中濃度に関するデータを得て、安全性及び有効性の指標と関連付ける

治験方法

精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 1994 年（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition; DSM-IV）により統合失調症と診断され、急性増悪が認められた被験者を対象とした。プラセボ対照二重盲検比較、5 群、固定用量、6 週間投与、用量設定試験であった。

1) スクリーニング：
同意取得後にスクリーニング番号を付与し、ベースラインまで被験者の識別番号とした。
まず、プラセボを用いて治験薬の服薬テスト及び妊娠検査を実施し、問題なく服薬可能及び妊娠が否定された被験者に、その他に規定されたスクリーニング検査及び問診を実施した。
2) 単盲検ウォッシュアウト期：3～7 日間
スクリーニング検査で適格と判断された全ての被験者に単盲検ウォッシュアウト期を実施した。入院日の翌日の朝からプラセボの服用を開始した。
3) ベースライン：
ベースライン検査は Day 0 又は Day -1 に実施した。ただし、12 誘導心電図はスクリーニング検査時をベースラインとした。
ベースラインの来院を完了した被験者に被験者識別番号を付与し、無作為に以下の投与群に割り付けた。
- アセナピン 0.2 mg 1 日 2 回投与（アセナピン 0.2 mg BID 群）
- アセナピン 0.4 mg 1 日 2 回投与（アセナピン 0.4 mg BID 群）
- アセナピン 0.8 mg 1 日 2 回投与（アセナピン 0.8 mg BID 群）
- リスペリドン 3 mg 1 日 2 回投与（リスペリドン 3 mg BID 群）
- プラセボ投与（プラセボ群）

4) 二重盲検投与期：
治験薬は Day 1 の朝から服薬を開始し、1 日 2 回、最終投与量で継続された最終観察日（最長で 42 日間）まで服用した。投与期間 6 週間（42 日間）のうち、最初の 3 週間（21 日間）は入院し、残りの 3 週間（21 日間）は外来で治療を受けた。
入院中は朝に治験薬を服用し、特に規定がない検査は、薬物血中濃度が高いと期待される服用後 1～3 時間以内に実施した。Day 21 の正午以降で治験責任医師が適切と判断した場合には被験者は退院し、退院後は Day 28 及び Day 35 に来院することとした。Day 22～27、Day 29～34、Day 36～41 の間は電話で問診した。治験責任医師が Day 21 の退院が困難であると判断した場合には Organon のメディカルドクターと協議した。入院が延長された場合も、Day 21 以降は退院後に規定した検査を実施することとした。治験薬の用量が許容範囲を超えると治験責任医師が判断した場合には治験を終了し、Adverse Experience Form に詳細を記載することとした。その他全ての薬剤の用量を調整した場合は、Drug Administration Record に記録することとした。
被験者が検査を拒絶した場合でも治験は中止しなかった。
5) フォローアップ期：
早期中止した被験者及び長期継続試験（041500 試験）に移行しない被験者を含む、全ての被験者に対し最終投与 14 ± 2 日後にフォローアップを実施した。電話による確認も可とし、有害事象の継続の有無及び新たな有害事象の発現の有無を調査した。有害事象の継続又は新たな発現は Post-Treatment Adverse Events CRF page に記録し、継続している治療薬も同様に Post-Treatment Medications CRF page に記録した。Follow-up Record CRF page はフォローアップ期終了後に作成した。
6) 継続試験への移行：
本治験を完了し、治験責任医師により本治験参加が統合失調症治療に有益であると判断された被験者は 041500 試験へ移行可能とした。
被験者が長期継続試験に適切であると判断した場合、治験責任医師は Organon の自動音声応答システムに電話で通達することとした。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時

・スクリーニング及び単盲検ウォッシュアウト期：約 350 名
・二重盲検投与期割付：300 名
・42 日間の投与完了数：150 名

解析時

・二重盲検投与期割付：302 名（プラセボ群 61 名、アセナピン 0.2 mg BID 群 60 名、アセナピン 0.4 mg BID 群 59 名、アセナピン 0.8 mg BID 群 61 名、リスペリドン 3 mg BID 群 61 名）
・All subjects-treated group（AST 集団）：302 名（プラセボ群 61 名、アセナピン 0.2 mg BID 群 60 名、アセナピン 0.4 mg BID 群 59 名、アセナピン 0.8 mg BID 群 61 名、リスペリドン 3 mg BID 群 61 名）
・Intent-to-treat group（ITT 集団）：283 名（プラセボ群 54 名、アセナピン 0.2 mg BID 群 58 名、アセナピン 0.4 mg BID 群 55 名、アセナピン 0.8 mg BID 群 59 名、リスペリドン 3 mg BID 群 57 名）
・Per Protocol group（PP 集団）：202 名（プラセボ群 36 名、アセナピン 0.2 mg BID 群 44 名、アセナピン 0.4 mg BID 群 37 名、アセナピン 0.8 mg BID 群 40 名、リスペリドン 3 mg BID 群 45 名）

被験者数の設定根拠

被験者数は、リスペリドンの比較試験の文献を参考に、PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量の標準偏差を 23.4 と推定した。各群 60 名、有意水準を 5%としたとき、PANSS 合計スコアの変化量について、アセナピン群とプラセボ群の差の検出力は以下の通りとした。

Delta =	Power =[a)]	Power =[b)]
11	72%	57%
12	79%	66%
13	85%	74%
14	90%	81%
15	93%	86%

a) 多重性の調整なしの場合（有意水準 5%）
b) 多重性の調整ありの場合（Dunnett 法、有意水準 1.9%）

対象及び選択・除外基準

選択基準

1) 治験責任医師から本治験の説明を受けた後、本治験のスクリーニング検査の実施に先立ち、文書による同意が取得できる
2) 18 歳以上、65 歳未満
3) 男性、妊娠の可能性のない女性（避妊手術した女性、閉経後 1 年を経過した女性）又は治験責任医師が認める避妊法を用いている妊娠していない女性
4) 会話、読解ができ、英語による指示を理解し、反応することができる。又は治験責任医師が被験者の母国語に堪能であり、評価項目の翻訳が可能な場合は、被験者は母国語による会話及び読解が可能である
5) スクリーニング時の DSM-IV による統合失調症診断が以下のいずれかひとつ以上である
   - 妄想型（DSM-IV 295.30）
   - 解体型（DSM-IV 295.10）
   - 緊張型（DSM-IV 295.20）

－ 鑑別不能型（DSM-IV 295.90）

6) 統合失調症の急性増悪期である
7) スクリーニング時及びベースライン時の PANSS 合計スコアが 60 点以上であり、スクリーニング時とベースライン時の変化量が 20%以上変動していない
8) PANSS サブスケール陽性症状尺度 5 項目（妄想、概念の統合障害、幻覚による行動、誇大性、猜疑心／迫害感）のうち、2 つ以上の項目で 4 点（中等度）以上
9) ベースライン時の CGI - Severity of illness（CGI-S）が 4 点（中等度）以上
10) クロザピン（クロザリル®）以外の抗精神病薬に対する反応が良好
11) ベースライン（Day 0）前 3 日以内に全ての抗精神病薬を休止又は持効性神経安定薬の使用サイクルが完了している
12) ベースライン前 5 日以内での長期（3 日間超）の精神抑制剤*の増強療法の休止又はベースライン前 3 日以内での短期（3 日間以下）の精神抑制剤*の増強療法の休止。ただし、Organon のメディカルドクターが許可した場合は除く。
＊精神抑制剤：バルプロ酸、バルプロ酸とバルプロ酸ナトリウムの配合剤（divalproex）、カルバマゼピン他
13) ベースライン前 30 日以内に治験薬を服用していない
14) 合併症がある場合、症状が安定しており、薬剤の規定用量及び添付文書の通りの標準治療を一定に受けていて、症状の範囲内で許容できる臨床検査値であり、本治験のエントリーに適していると考えられる。治験責任医師が個々の被験者について単盲検ウォッシュアウト期前に Organon のメディカルドクターと協議している

除外基準

1) 未治療又は合併症のない臨床的に重要な腎、内分泌、肝、呼吸器、血液、免疫、循環器疾患又は悪性腫瘍がある
2) 幼少期以降もてんかんを有する又は抗痙攣薬を予防のため服用している
3) スクリーニング時又はベースライン時に臨床的に重要な心電図異常があり、本治験の参加に不適切とされた
4) スクリーニング時、入院時、単盲検ウォッシュアウト期又はベースライン時に、臨床的に重要な臨床検査値、バイタルサイン又は身体所見に異常が認められ、治験責任医師が本治験参加に不適切と判断した。単盲検ウォッシュアウト期に起こった重要な変動については、二重盲検投与期の割付前に Organon のメディカルドクターと協議する。
5) 治験責任医師により残遺型（DSM-IV 295.60）又は統合失調感情障害（DSM-IV 295.70）と診断された
6) 中枢神経系用薬の併用治療の必要がある、ただし、酒石酸ゾルピデム 10 mg（就寝前）まで、抱水クロラール（催眠作用）3000 mg/日まで、ロラゼパム 10 mg/日までを除く
7) リスペリドンによる有害事象のため休薬したことがある
8) スクリーニング時の異常不随意運動評価尺度（Abnormal Involuntary Movement Scale; AIMS）の評価項目が軽度（2 点）より大きい
9) スクリーニング前 30 日以内に薬物又はアルコール中毒（DSM-IV 305.00）の既往がある
10) スクリーニング時にアルコール、違法又は非処方薬物に関するアルコール／薬物検査の結果、陽性と診断された
11) 統合失調症以外に主な精神科診断（DSM-IV criteria）をされた

12) スクリーニング時、入院時、単盲検ウォッシュアウト期又はベースライン時に具体的な自殺願望がある
13) スクリーニング時に舌下錠の服薬に同意しない又は単盲検ウォッシュアウト期の治験薬の未服薬率が 25%超であるなど、舌下錠の処方を拒否する
14) 尿検査で妊娠が判明した、治験期間中の妊娠を望んでいる又は授乳中の女性
15) 本治験より前に、アセナピンを服用したことがある

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

被験薬及び製造番号

・アセナピン 0.2 mg、0.3 mg、0.4 mg 及び 0.8 mg：ロット番号 [redacted] ~ [redacted]
・アセナピンプラセボ：ロット番号 [redacted] 及び [redacted]
・リスペリドン 1、2 及び 3 mg：ロット番号 [redacted] ~ [redacted]
・リスペリドンプラセボ：ロット番号 [redacted]

剤型

・アセナピン 0.2 mg、0.3 mg、0.4 mg 及び 0.8 mg 及びアセナピンプラセボ：いずれも見分けがつかない舌下錠
・リスペリドン 1、2 及び 3 mg 及びリスペリドンプラセボ：いずれも見分けがつかないカプセル剤

投与量及び投与方法

単盲検ウォッシュアウト期

プラセボ舌下錠及びプラセボカプセルを処方し、スクリーニング時に 1 錠ずつ服用した。いずれの薬剤も服用が可能であった被験者に、スクリーニング検査を実施した。スクリーニング検査に適合した被験者に被験者識別番号を付与し、単盲検ウォッシュアウト期に登録した。

最長で 7 日間の単盲検ウォッシュアウト期にはプラセボ舌下錠及びプラセボカプセルを 1 日 2 回服用した。

二重盲検投与期

二重盲検投与期は Day 1 の朝投与から最終投与（最長 42 日間）までとした。

いずれかの舌下錠 1 錠及びいずれかのカプセル 1 カプセルを、1 日 2 回服用した。投与治験薬を投与群別に以下に示した。

- プラセボ群：プラセボ舌下錠及びプラセボカプセル
- リスペリドン 3 mg BID 群：プラセボ舌下錠及びリスペリドンカプセルとし、リスペリドンカプセルは Day 1 はリスペリドン 1 mg カプセル、Day 2 はリスペリドン 2 mg カプセル、Day 3 から最終投与まで（最長 40 日間）はリスペリドン 3 mg カプセルを服用した
- アセナピン群：アセナピン舌下錠及びプラセボカプセル
  - » アセナピン 0.2 mg BID 群：Day 1 から最終投与まで（最長 42 日間）アセナピン 0.2 mg 錠を服用した
  - » アセナピン 0.4 mg BID 群：Day 1 はアセナピン 0.2 mg 錠、Day 2 はアセナピン 0.3 mg 錠、Day 3 から最終投与まで（最長 40 日間）はアセナピン 0.4 mg 錠を服用した
  - » アセナピン 0.8 mg BID 群：Day 1 はアセナピン 0.2 mg 錠、Day 2 はアセナピン 0.3 mg 錠、Day 3 はアセナピン 0.4 mg 錠、Day 4 はアセナピン 0.6 mg 錠、Day 5 から最終投与まで（最長 38 日間）はアセナピン 0.8 mg 錠を服用した

» Day 21 の退院時、Day 28、及び Day 35 に治験薬を処方した。未服薬は全て回収することとした

治療期間

二重盲検投与期：42 日間

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

「被験薬、用量及び投与方法、製造番号」に記載した。

評価基準

有効性：有効性は、以下の尺度のスコアによって評価した。

・ PANSS、CGI、CDSS 及び認知機能評価

安全性：安全性は以下の指標により評価した。

・治験薬の投与中及び最終投与から 7 日以内（重篤な有害事象の場合は 30 日以内）に発現した有害事象、バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数及び体温を含む）、体重、身体学的検査、心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査及び血漿中プロラクチンを含む）及び錐体外路症状評価尺度〔Barnes アカシジア評価尺度（Barnes Akathisia Rating Scale; BARS、Simpson-Angus Rating Scale; SARS 及び AIMS を含む）〕のスコア

薬物動態：

・アセナピンの血漿中濃度は、アセナピンの用量及び特定の人口統計学的変数に関連付けて評価した

統計手法

有効性の評価：

・各来院時に測定した PANSS、CGI、CDSS、及び認知機能評価の各パラメータ（評価項目を含む）の記述統計量
・PANSS、CDSS、認知機能評価、及び CGI 尺度の疾患重症度の評価項目を含めたベースラインから投与後の変動に関する記述統計量
・アセナピンの各群とプラセボ群、アセナピンの各群とリスペリドン 3 mg BID 群を比較した Dunnett 両側検定を用いた多重比較法
・リスペリドン 3 mg BID 群とプラセボ群を比較する t 検定。Last-observation-carried-forward（LOCF）を欠測データの主な処理法とした。投与終了時を主要評価項目の評価時点とした。最初にデザインした検出力が低く、治験実施計画書で最初に推定した標準偏差が低すぎる場合、被験者数を推定し直し、調整するための中間解析

安全性の評価：

・臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び心電図において臨床的に重要な異常値が認められた各投与群の被験者数及び割合
・臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び心電図に関するシフト解析
・各来院時に各投与群で測定した臨床検査パラメータ、バイタルサイン、錐体外路症状及び心電図の記述統計量
・各来院時の錐体外路症状及び臨床検査パラメータ、及び各評価時の定量的心電図パラメータに関する分散分析（analysis of variance; ANOVA）

・有害事象、臨床検査パラメータ、バイタルサイン、及び定量的心電図パラメータの顕著な上昇、並びに臨床検査パラメータ、バイタルサイン、及び定量的心電図パラメータの顕著な低下に関する Cochran-Mantel-Haenszel 検定

薬物動態：

・入院中の投与後 9 時間 ~16 時間（次の投与の「投与前」）に測定したアセナピン血漿中濃度の記述統計量
・これらの濃度に及ぼす用量効果に関する ANOVA
・共変量である年齢、体重、性別及び人種の影響に関する ANOVA

要約-結論：

2.7.6.43.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.43-1に示した。

同意取得した 398 名をスクリーニングし、選択基準、除外基準及び検査に適合した 302 名を 5 群（プラセボ群 61 名、アセナピン 0.2 mg BID 群 60 名、アセナピン 0.4 mg BID 群 59 名、アセナピン 0.8 mg BID 群 61 名、リスペリドン 3 mg BID 群 61 名）に無作為に割り付けた。

二重盲検投与期を完了した被験者は 90 名（プラセボ群 17 名、アセナピン 0.2 mg BID 群 11 名、アセナピン 0.4 mg BID 群 17 名、アセナピン 0.8 mg BID 群 22 名、リスペリドン 3 mg BID 群 23 名）であった。

表 2.7.6.43-1 被験者の内訳

	アセナピン 0.2 mg BID	アセナピン 0.4 mg BID	アセナピン 0.8 mg BID	リスペリドン 3 mg BID	プラセボ	合計
割付被験者	60	59	61	61	61	302
AST 集団 a)	60	59	61	61	61	302
二重盲検投与期中止	49	42	39	38	44	212
二重盲検投与期完了	11	17	22	23	17	90

Source: CSR Table 3
スクリーニング被験者は 398 名であり、このうち 96 名がスクリーニング脱落した
a) 割付被験者のうち、二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服薬した被験者

二重盲検投与期の治験中止理由を表 2.7.6.43-2に示した。

二重盲検投与期に中止した被験者は 212 名（プラセボ群 44 名、アセナピン 0.2 mg BID 群 49 名、アセナピン 0.4 mg BID 群 42 名、アセナピン 0.8 mg BID 群 39 名、リスペリドン 3 mg BID 群 38 名）であった。全体で最も多かった中止理由は「その他」で、その内訳で最も多かったのは「同意撤回」であり、プラセボ群 18 名、アセナピン 0.2 mg BID 群 12 名、アセナピン 0.4 mg BID 群 12 名、アセナピン 0.8 mg BID 群 10 名、リスペリドン 3 mg BID 群 14 名であった。

表 2.7.6.43-2 二重盲検投与期の治験中止理由（AST 集団）

	アセナピン 0.2 mg BID (N = 60)		アセナピン 0.4 mg BID (N = 59)		アセナピン 0.8 mg BID (N = 61)		リスペリドン 3 mg BID (N = 61)		プラセボ (N = 61)		合計 (N = 302)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
有害事象	7	12	7	12	7	11	5	8	8	13	34	11
効果不十分	24	40	18	31	15	25	12	20	10	16	79	26
その他	18	30	17	29	17	28	21	34	26	43	99	33

Source: CSR Table 4、N: 解析対象被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合

重大な治験実施計画書逸脱の内訳の一覧を表 2.7.6.43-3に示した。

重大な治験実施計画書逸脱があった被験者は 100 名（プラセボ群 25 名、アセナピン 0.2 mg BID 群 16 名、アセナピン 0.4 mg BID 群 22 名、アセナピン 0.8 mg BID 群 21 名、リスペリドン 3 mg BID 群 16 名）であり、PP 集団から除外した。いずれの群でも多かった重要な逸脱は「服薬期間が 14 日未満」であった。

表 2.7.6.43-3 重大な治験実施計画書逸脱の一覧（AST 集団）

	アセナピン 0.2 mg BID (N = 60)		アセナピン 0.4 mg BID (N = 59)		アセナピン 0.8 mg BID (N = 61)		リスペリドン 3 mg BID (N = 61)		プラセボ (N = 61)		合計 (N = 302)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
服薬期間が 14 日未満	11	18	18	31	14	23	13	21	20	33	76	25
治験前の禁止薬の服薬	7	12	4	7	4	7	4	7	8	13	27	9
スクリーニングからベースラインまでに禁止されている併用薬の服薬	2	3	1	2	1	2	1	2	1	2	6	2
PANSS 評価に関わる除外基準での複数の軽微な逸脱	1	2	2	3	2	3	1	2	1	2	7	2
PASS 合計スコアがスクリーニング時又はベースライン時に 60 未満、又は、スクリーニングからベースラインまでに 20%以上低下	0	0	1	2	1	2	0	0	1	2	3	1
PANSS 陽性尺度 5 項目のうち、2 つ以上の項目で 4 点（中等度）未満	0	0	1	2	3	5	1	2	0	0	5	2
スクリーニング時又はベースライン時に CGI が 4 以上	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	1	0

Source: CSR Table 6

N: 解析対象被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合

2.7.6.43.2 人口統計学的特性

無作為割り付けされたのち二重盲検投与期に 1 回でも治験薬を投与した AST 集団の 302 名の人口統計学的特性を表 2.7.6.43-4及び表 2.7.6.43-5に示した。

統計学的特性及び統合失調症疾患の特性は、投与群間に意味のある差は見られなかった。

被験者のうち男性は 83%、白人は 53%であった。被験者の平均年齢は 40 歳であり、就労なしは 95%で、施設に入所していない者が 81%であった。

妄想型統合失調症と診断された被験者は 80%であった。本治験参加時に発現している統合失調症エピソードの継続は、2 週間以上 1 ヶ月未満が 36%、1 ヶ月以上 6 ヶ月以下が 33%であった。

統合失調症分類のうち挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うものが 79%、エピソードの継続が 18%であった。これらの統合失調症分類をもつ被験者の多くが顕著な陰性症状があった。

表 2.7.6.43-4 人口統計学的特性（AST 集団）

		アセナピン 0.2 mg BID	アセナピン 0.4 mg BID	アセナピン 0.8 mg BID	リスペリドン 3 mg BID	プラセボ	合計
年齢、歳	n	60	59	61	61	61	302
	平均値	39.83	40.93	38.11	40.16	41.08	40.02
	標準偏差	9.68	10.80	10.45	10.48	9.53	10.19
	中央値	39.00	43.00	40.00	42.00	40.00	40.00
	最大値	63.00	62.00	55.00	67.00	63.00	67.00
	最小値	17.00	18.00	18.00	19.00	20.00	17.00
体重、kg	n	60	58	61	59	61	299
	平均値	87.53	84.51	85.48	88.58	83.63	85.94
	標準偏差	19.62	17.69	22.00	22.79	17.91	20.06
	中央値	84.80	82.05	83.20	86.30	81.80	83.20
	最大値	137.70	138.00	152.70	140.60	140.60	152.70
	最小値	55.00	55.50	39.10	45.40	58.20	39.10
身長、cm	n	60	58	61	59	61	299
	平均値	175.74	174.78	175.68	173.82	172.48	174.50
	標準偏差	9.05	11.03	9.02	13.45	10.09	10.64
	中央値	177.80	175.28	175.30	177.50	175.00	175.30
	最大値	195.60	198.10	193.00	193.00	193.00	198.10
	最小値	149.90	139.70	157.50	107.64	140.00	107.64

Source: CSR Table 9a
n: 該当被験者数

表 2.7.6.43-5 その他の人口統計学的特性（AST 集団）

		アセナピン 0.2 mg BID			アセナピン 0.4 mg BID			アセナピン 0.8 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ			合計		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
性別	女性	60	5	8	59	12	20	61	10	16	61	12	20	61	12	20	302	51	17
	男性	60	55	92	59	47	80	61	51	84	61	49	80	61	49	80	302	251	83
人種	アジア人	60	0	0	59	0	0	61	2	3	61	2	3	61	0	0	302	4	1
	黒人	60	22	37	59	22	37	61	21	34	61	23	38	61	23	38	302	111	37
	白人	60	33	55	59	31	53	61	34	56	61	29	48	61	32	52	302	159	53
	その他	60	5	8	59	6	10	61	4	7	61	7	11	61	6	10	302	28	9
生活状態	単身	60	19	32	59	15	25	61	13	21	61	13	21	61	19	31	302	79	26
	同居	60	18	30	59	18	31	61	18	30	61	18	30	61	13	21	302	85	28
	宿泊施設	60	15	25	59	15	25	61	21	34	61	18	30	61	13	21	302	82	27
	解放施設	60	4	7	59	3	5	61	6	10	61	3	5	61	6	10	302	22	7
	閉鎖施設	60	4	7	59	8	14	61	3	5	61	9	15	61	10	16	302	34	11
雇用状況	引退	60	0	0	59	0	0	61	0	0	61	0	0	61	2	3	302	2	1
	フルタイム	60	1	2	59	0	0	61	0	0	61	0	0	61	0	0	302	1	0
	パートタイム	60	3	5	59	2	3	61	2	3	61	1	2	61	1	2	302	9	3
	主婦／ボランティア	60	0	0	59	0	0	61	0	0	61	1	2	61	1	2	302	2	1
	無職	60	56	93	59	57	97	61	59	97	61	58	95	61	57	93	302	287	95
	学生	60	0	0	59	0	0	61	0	0	61	1	2	61	0	0	302	1	0
喫煙歴	経験なし	46	6	13	44	2	5	49	5	10	44	7	16	48	7	15	231	27	12
	禁煙	46	2	4	44	4	9	49	2	4	44	3	7	48	2	4	231	13	6
	喫煙中	46	38	83	44	38	86	49	42	86	44	34	77	48	39	81	231	191	83
統合失調症	解体型	60	1	2	59	3	5	61	1	2	61	1	2	61	0	0	302	6	2
	妄想型	60	44	73	59	44	75	61	53	87	61	53	87	61	48	79	302	242	80
	鑑別不能型	60	15	25	59	12	20	61	7	11	61	7	11	61	13	21	302	54	18
現在のエピソードの期間	2 週間未満	60	15	25	59	10	17	60	5	8	61	8	13	61	12	20	302	50	17
	2 週間以上 1 ヶ月未満	60	17	28	59	22	37	60	22	36	61	26	43	61	22	36	302	109	36
	1 ヶ月以上 6 ヶ月以内	60	18	30	59	21	36	60	24	39	61	18	30	61	20	33	302	101	33
	7 ヶ月以上 12 ヶ月以下	60	2	3	59	2	3	60	2	3	61	1	2	61	3	5	302	10	3
	1 年超	60	8	13	59	4	7	60	7	11	61	8	13	61	4	7	302	31	10
挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの	なし	60	13	22	57	14	25	58	11	19	61	10	16	61	13	21	297	61	21
	顕著な陰性症状あり	60	35	58	57	39	68	58	36	62	61	42	69	61	38	62	297	190	64
	顕著な陰性症状なし	60	12	20	57	4	7	58	11	19	61	9	15	61	10	16	297	46	15
エピソードの持続性	なし	59	46	78	58	45	78	60	51	85	61	54	89	61	49	80	299	245	82
	顕著な陰性症状あり	59	12	20	58	8	14	60	8	13	61	5	8	61	10	16	299	43	14
	顕著な陰性症状なし	59	1	2	58	5	9	60	1	2	61	2	3	61	2	3	299	11	4
挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴わないもの	なし	60	60	100	58	57	98	60	58	97	61	59	97	61	61	100	300	295	98
	あり	60	0	0	58	1	2	60	2	3	61	2	3	61	0	0	300	5	2
単一エピソード・部分寛解	なし	60	60	100	58	58	100	60	60	100	61	61	100	61	60	98	300	299	100
	顕著な陰性症状あり	60	0	0	58	0	0	60	0	0	61	0	0	61	1	2	300	1	0
単一エピソード・完全寛解	なし	60	60	100	58	58	100	60	60	100	61	61	100	61	61	100	300	300	100
他の又は特定不能の型	なし	60	60	100	57	57	100	59	59	100	61	60	98	61	61	100	298	297	100
	あり	60	0	0	57	0	0	59	0	0	61	1	2	61	0	0	298	1	0

Source: CSR Table 9b

N: 解析対象被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合

AST 集団の治験薬の継続日数を表 2.7.6.43-6に示した。

治験薬を Day 21 以降も継続した被験者の割合は、アセナピン 0.8 mg BID 群及びリスペリドン 3 mg BID 群がプラセボ群と比較して高かった。

表 2.7.6.43-6 治験薬を継続した期間別の被験者の割合（AST 集団）

治療期間、日	アセナピン 0.2 mg BID (N = 60)		アセナピン 0.4 mg BID (N = 59)		アセナピン 0.8 mg BID (N = 61)		リスペリドン 3 mg BID (N = 61)		プラセボ (N = 61)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1-7	9	15	9	15	10	16	10	16	13	21
8-14	2	3	9	15	7	11	5	8	8	13
15-21	24	40	15	25	8	13	12	20	12	20
22-28	9	15	6	10	11	18	7	11	6	10
29-35	5	8	2	3	2	3	3	5	4	7
36-42	9	15	15	25	20	33	19	31	14	23
>42	2	3	3	5	3	5	5	8	4	7

Source: CSR Table 10

N: 解析対象被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合

AST 集団の治験薬の服薬率を表 2.7.6.43-7に示した。

入院中に治験薬の服薬率が 75%以上の被験者の割合は、いずれの投与群も 97%～98%と高かった。退院後に治験薬の服薬率が 75%以上の被験者の割合は、入院中と比較していずれの投与群も減少したが、80%～90%であった。

被験者 12 名に治験薬の過量服用があった。アセナピン 0.8 mg BID 群の被験者識別番号 0821 及びリスペリドン 3 mg BID 群の被験者識別番号 0626 の 2 名を除く 10 名の被験者は、規定された治験薬の 1～2 用量を追加して服用した。これらの被験者には服薬 24 時間以内に治験薬との因果関係が否定できない有害事象は発現しなかった。アセナピン 0.8 mg BID 群の被験者識別番号 0821 は Day 26 にアセナピン計 5.6 mg を服用したが、服薬 24 時間以内に有害事象は発現しなかった。リスペリドン 3 mg BID 群の被験者識別番号 0626 は規定された治験薬の 9 倍量を 7 日間服用した。被験者識別番号 0626 は 7 日間に「筋緊張亢進」が発現し、治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」、軽度、処置の必要はなしと判断され、本治験終了まで継続した。

表 2.7.6.43-7 治験薬の服薬率（AST 集団）

	アセナピン 0.2 mg BID			アセナピン 0.4 mg BID			アセナピン 0.8 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ			合計		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
入院での遵守	60	58	97	59	57	97	61	60	98	61	60	98	61	59	97	302	294	97
入院での不遵守	60	2	3	59	2	3	61	1	2	61	1	2	61	2	3	302	8	3
外来での遵守	20	17	85	23	20	87	31	28	90	30	24	80	25	20	80	129	109	84
外来での不遵守	20	3	15	23	3	13	31	3	10	30	6	20	25	5	20	129	20	16
全体での遵守	60	57	95	59	57	97	61	60	98	61	59	97	61	59	97	302	292	97
全体での不遵守	60	3	5	59	2	3	61	1	2	61	2	3	61	2	3	302	10	3

Source: CSR Table 11

N: 解析対象被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合

プラセボ群の 1 名（被験者識別番号 0313）の外来期間（1 日間のみ）に治験薬を服用したかは不明である。

いずれかの群で 10%以上他剤を併用していた薬剤群を表 2.7.6.43-8に示した。
最も多かったのは、精神抑制剤を使用していた被験者で、その割合は 82% ~ 90%であった。

表 2.7.6.43-8 いずれかの群で 10%以上併用していた薬剤群；ATC 分類（AST 集団）

	アセナピン 0.2 mg BID (N = 60)		アセナピン 0.4 mg BID (N = 59)		アセナピン 0.8 mg BID (N = 61)		リスペリドン 3 mg BID (N = 61)		プラセボ (N = 61)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AGENTS ACTING ON THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM	5	8	4	7	3	5	3	5	8	13
ANALGESICS	38	63	34	58	33	54	31	51	30	49
ANTACIDS, DRUGS FOR TREATMENT OF PEPTIC ULCER & FLATULENCE	21	35	20	34	27	44	24	39	20	33
ANTI-ASTHMATICS	4	7	4	7	3	5	6	10	3	5
ANTI-PARKINSON DRUGS	1	2	4	7	1	2	6	10	2	3
ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE	9	15	9	15	8	13	8	13	4	7
BETA BLOCKING AGENTS	2	3	6	10	1	2	1	2	4	7
COUGH & COLD PREPARATIONS	2	3	1	2	4	7	7	11	3	5
DRUGS USED IN DIABETES	1	2	6	10	1	2	2	3	5	8
LAXATIVES	2	3	7	12	6	10	5	8	3	5
NASAL PREPARATIONS	4	7	2	3	7	11	6	10	6	10
OTHER GYNECOLOGICALS	6	10	7	12	11	18	6	10	8	13
PSYCHOLEPTICS	52	87	49	83	55	90	50	82	54	89
STOMATOLOGICAL PREPARATIONS	6	10	5	8	4	7	7	11	11	18
VITAMINS	7	12	4	7	7	11	4	7	5	8

Source: CSR Table 12
N: 解析対象被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合

2.7.6.43.3 有効性の評価

有効性評価は ITT 集団を用いて LOCF により解析した。ITT 集団は、治験薬を 1 回以上服用し、投与後の PANSS の評価を 1 回以上実施した被験者とした。

2.7.6.43.3.1 有効性解析対象集団

無作為に割り付けた被験者は 302 名（プラセボ群 61 名、アセナピン 0.2 mg BID 群 60 名、アセナピン 0.4 mg BID 群 59 名、アセナピン 0.8 mg BID 群 61 名、リスペリドン 3 mg BID 群 61 名）であり、全ての被験者が少なくとも 1 回以上治験薬を服用した。このうち被験者 19 名を除外し、ITT 集団は 283 名（プラセボ群 54 名、アセナピン 0.2 mg BID 群 58 名、アセナピン 0.4 mg BID 群 55 名、アセナピン 0.8 mg BID 群 59 名、リスペリドン 3 mg BID 群 57 名）であった。

2.7.6.43.3.2 主要評価項目

主要評価項目である PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量を表 2.7.6.43-9に示した。

全ての評価時点で、アセナピンの各群はプラセボ群に対する PANSS 合計スコアの変化量に有意な差はなかった。リスペリドン 3 mg BID 群は Visit 4、Visit 5 及び最終評価時でプラセボ群に対する PANSS 合計スコアの変化量が有意に減少した（それぞれ p = 0.0275、p = 0.0156 及び p = 0.0212: t 検定）。

表 2.7.6.43-9 PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量（LOCF、ITT 集団）

Visit		アセナピン 0.2 mg BID	アセナピン 0.4 mg BID	アセナピン 0.8 mg BID	リスペリドン 3 mg BID	プラセボ
Baseline	N	58	55	59	57	54
	Mean	95.24	94.35	92.36	92.42	93.63
	SE	1.96	1.99	1.88	1.81	1.93
	SD	14.91	14.74	14.46	13.64	14.18
	P-value	–	–	–	–	–
Visit 1	N	58	55	59	56	54
	Mean	-2.96	-5.96	0.39	-4.21	-2.48
	SE	1.55	1.98	1.61	1.40	1.70
	SD	11.82	14.67	12.38	10.50	12.52
	P-value	0.9770	0.2541	0.5765	0.4632	–
Visit 2	N	58	55	59	57	54
	Mean	-1.03	-5.95	-2.02	-7.82	-3.90
	SE	1.83	2.36	2.07	1.91	2.29
	SD	13.95	17.48	15.92	14.40	16.81
	P-value	0.7192	0.7435	0.9326	0.1557	–
Visit 3	N	58	55	59	57	54
	Mean	-0.62	-4.84	-1.88	-9.98	-4.63
	SE	2.32	2.65	2.20	2.02	2.44
	SD	17.66	19.63	16.86	15.29	17.93
	P-value	0.5366	0.9982	0.8166	0.0683	–
Visit 4	N	58	55	59	57	54
	Mean	0.31	-5.16	-3.12	-11.82	-5.06
	SE	2.47	2.75	2.66	2.22	2.46
	SD	18.85	20.37	20.40	16.76	18.11
	P-value	0.3448	0.9994	0.9536	0.0275	–
Visit 5	N	58	55	59	57	54
	Mean	1.09	-4.93	-3.17	-11.31	-3.74
	SE	2.41	2.84	2.64	2.32	2.50
	SD	18.37	21.06	20.26	17.49	18.39
	P-value	0.4509	0.9454	1.0000	0.0156	–
Visit 6/Endpoint	N	58	55	59	57	54
	Mean	1.00	-4.29	-3.17	-11.44	-4.35
	SE	2.41	2.70	2.61	2.23	2.57
	SD	18.34	20.01	20.02	16.86	18.92
	P-value	0.3483	0.9995	0.9950	0.0212	–

Source: CSR Table 13

N: 解析対象被験者数、–: 該当なし

アセナピンの各群 vs.プラセボ群は Dunnett 両側検定を用いて p 値を算出した

リスペリドン 3 mg BID 群 vs.プラセボ群は t 検定を用いて p 値を算出した

検出力は、アセナピンの各群及びプラセボ群間とリスペリドン 3 mg BID 群及びプラセボ群間で異なる

2.7.6.43.3.3 副次評価項目

PANSS サブスケール陽性症状尺度

PANSS サブスケール陽性症状尺度のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.43-10に示した。

全ての評価時点でアセナピンの各群はプラセボ群に対する PANSS サブスケール陽性症状尺度のベースライン時からの変化量に有意な差はなかった。リスペリドン 3 mg BID 群は Visit 4 及び Visit 5 でプラセボ群に対する PANSS サブスケール陽性症状の変化量が有意に減少した（それぞれ p = 0.0385 及び p = 0.0344: t 検定）。

表 2.7.6.43-10 PANSS サブスケール陽性症状尺度のベースライン時からの変化量（LOCF、ITT 集団）

Visit		アセナピン 0.2 mg BID	アセナピン 0.4 mg BID	アセナピン 0.8 mg BID	リスペリドン 3 mg BID	プラセボ
Baseline	N	58	55	59	56	54
	Mean	25.09	24.16	23.58	23.80	24.61
	SE	0.62	0.63	0.58	0.62	0.61
	SD	4.69	4.67	4.46	4.64	4.46
	P-value	–	–	–	–	–
Visit 1	N	57	55	59	55	54
	Mean	-1.12	-1.96	0.44	-1.98	-1.30
	SE	0.55	0.61	0.53	0.46	0.55
	SD	4.16	4.50	4.04	3.37	4.02
	P-value	0.9985	0.6747	0.0923	0.3364	–
Visit 2	N	58	55	59	56	54
	Mean	-0.76	-1.93	-0.15	-3.23	-1.78
	SE	0.58	0.72	0.65	0.62	0.67
	SD	4.39	5.34	5.01	4.62	4.92
	P-value	0.6159	0.9820	0.2412	0.1037	–
Visit 3	N	58	55	59	56	54
	Mean	-0.81	-1.64	-0.10	-3.98	-2.54
	SE	0.66	0.78	0.73	0.65	0.80
	SD	5.05	5.80	5.64	4.89	5.88
	P-value	0.2705	0.7852	0.0705	0.1519	–
Visit 4	N	58	55	59	56	54
	Mean	-0.69	-1.53	-0.64	-4.34	-2.26
	SE	0.69	0.80	0.77	0.68	0.77
	SD	5.29	5.90	5.88	5.11	5.64
	P-value	0.3567	0.8731	0.3609	0.0385	–
Visit 5	N	58	55	59	55	54
	Mean	-0.48	-1.47	-0.63	-4.31	-2.13
	SE	0.70	0.82	0.77	0.74	0.80
	SD	5.30	6.09	5.93	5.51	5.91
	P-value	0.3410	0.9223	0.4445	0.0344	–
Visit 6/Endpoint	N	58	55	59	56	54
	Mean	-0.40	-1.36	-0.73	-4.13	-2.31
	SE	0.68	0.79	0.78	0.71	0.84
	SD	5.20	5.86	5.96	5.33	6.14
	P-value	0.2179	0.7788	0.3940	0.0773	–

Source: CSR Table 14
N: 解析対象被験者数、–: 該当なし
アセナピンの各群 vs.プラセボ群は Dunnett 両側検定を用いて p 値を算出した
リスペリドン 3 mg BID 群 vs.プラセボ群は t 検定を用いて p 値を算出した
検出力は、アセナピンの各群及びプラセボ群間とリスペリドン 3 mg BID 群及びプラセボ群間で異なる

PANSS サブスケール陰性症状尺度

PANSS サブスケール陰性症状尺度のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.43-11に示した。

全ての評価時点でアセナピンの各群はプラセボ群に対する PANSS サブスケール陰性症状尺度のベースライン時からの変化量に有意な差はなかった。リスペリドン 3 mg BID 群は Visit 5 及び最終評価時でプラセボ群に対する PANSS サブスケール陰性症状尺度のベースライン時からの変化量が有意に減少した（それぞれ p = 0.0253 及び p = 0.0224: t 検定）。

表 2.7.6.43-11 PANSS サブスケール陰性症状尺度のベースライン時からの変化量（LOCF、ITT 集団）

Visit		アセナピン 0.2 mg BID	アセナピン 0.4 mg BID	アセナピン 0.8 mg BID	リスペリドン 3 mg BID	プラセボ
Baseline	N	58	55	59	57	54
	Mean	24.02	24.02	23.83	23.39	23.54
	SE	0.64	0.63	0.68	0.50	0.55
	SD	4.86	4.65	5.23	3.80	4.06
	P-value	–	–	–	–	–
Visit 1	N	58	55	59	56	54
	Mean	-1.12	-1.55	-0.75	-0.95	-0.59
	SE	0.48	0.47	0.49	0.45	0.52
	SD	3.67	3.48	3.79	3.35	3.83
	P-value	0.7225	0.3036	0.9758	0.6182	–
Visit 2	N	58	55	59	57	53
	Mean	-0.91	-1.51	-1.25	-1.42	-0.77
	SE	0.55	0.61	0.57	0.60	0.60
	SD	4.19	4.55	4.35	4.52	4.36
	P-value	0.9860	0.6271	0.8166	0.3588	–
Visit 3	N	58	55	59	57	54
	Mean	-0.69	-1.38	-1.47	-1.70	-0.50
	SE	0.66	0.65	0.56	0.57	0.64
	SD	5.02	4.86	4.31	4.29	4.73
	P-value	0.9823	0.5754	0.4729	0.1215	–
Visit 4	N	58	55	59	57	54
	Mean	-0.17	-1.75	-1.69	-2.44	-0.98
	SE	0.70	0.69	0.64	0.63	0.65
	SD	5.35	5.12	4.93	4.78	4.74
	P-value	0.7575	0.6986	0.6865	0.0749	–
Visit 5	N	58	55	59	57	54
	Mean	-0.07	-1.64	-1.73	-2.09	-0.33
	SE	0.71	0.72	0.66	0.64	0.61
	SD	5.42	5.34	5.06	4.83	4.49
	P-value	0.9960	0.2957	0.2260	0.0253	–
Visit 6/Endpoint	N	58	55	59	57	54
	Mean	-0.21	-1.47	-1.73	-2.37	-0.56
	SE	0.73	0.72	0.64	0.63	0.63
	SD	5.53	5.30	4.88	4.73	4.64
	P-value	0.9855	0.5416	0.3466	0.0224	–

Source: CSR Table 15
N: 解析対象被験者数、–: 該当なし
アセナピンの各群 vs.プラセボ群は Dunnett 両側検定を用いて p 値を算出した
リスペリドン 3 mg BID 群 vs.プラセボ群は t 検定を用いて p 値を算出した
検出力は、アセナピンの各群及びプラセボ群間とリスペリドン 3 mg BID 群及びプラセボ群間で異なる

PANSS サブスケール総合精神病理尺度

PANSS サブスケール総合精神病理尺度のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.43-12に示した。

全ての評価時点でアセナピンの各群はプラセボ群に対する PANSS サブスケール総合精神病理尺度のベースライン時からの変化量に有意な差はなかった。リスペリドン 3 mg BID 群は Visit 4、Visit 5 及び最終評価時でプラセボ群に対する PANSS サブスケール総合精神病理尺度のベースライン時からの変化量が有意に減少した（それぞれ p = 0.0446、p = 0.0342 及び p = 0.0330: t 検定）。

表 2.7.6.43-12 PANSS サブスケール総合精神病理尺度のベースライン時からの変化量（LOCF、ITT 集団）

Visit		アセナピン 0.2 mg BID	アセナピン 0.4 mg BID	アセナピン 0.8 mg BID	リスペリドン 3 mg BID	プラセボ
Baseline	N	58	55	59	57	54
	Mean	46.14	46.16	44.95	45.28	45.48
	SE	1.16	1.14	1.17	1.09	1.23
	SD	8.87	8.44	8.97	8.23	9.04
	P-value	–	–	–	–	–
Visit 1	N	58	55	59	56	54
	Mean	-0.65	-2.45	0.69	-1.34	-0.59
	SE	0.85	1.11	0.90	0.81	0.87
	SD	6.48	8.21	6.89	6.09	6.41
	P-value	0.9968	0.2646	0.7256	0.5987	–
Visit 2	N	58	55	59	57	54
	Mean	0.64	-2.51	-0.61	-3.25	-1.46
	SE	0.99	1.21	1.15	1.00	1.21
	SD	7.57	8.98	8.81	7.56	8.91
	P-value	0.4675	0.7591	0.9681	0.2232	–
Visit 3	N	58	55	59	57	54
	Mean	0.88	-1.82	-0.31	-4.39	-1.59
	SE	1.31	1.44	1.14	1.11	1.24
	SD	9.98	10.67	8.73	8.35	9.14
	P-value	0.4100	0.9962	0.8688	0.0725	–
Visit 4	N	58	55	59	57	54
	Mean	1.17	-1.89	-0.78	-5.14	-1.81
	SE	1.40	1.48	1.43	1.20	1.29
	SD	10.65	11.00	11.00	9.10	9.49
	P-value	0.3222	0.9995	0.9512	0.0446	–
Visit 5	N	58	55	59	57	54
	Mean	1.64	-1.82	-0.81	-4.96	-1.28
	SE	1.34	1.51	1.42	1.27	1.34
	SD	10.18	11.17	10.89	9.60	9.82
	P-value	0.3498	0.9658	0.9992	0.0342	–
Visit 6/Endpoint	N	58	55	59	57	54
	Mean	1.60	-1.45	-0.71	-5.04	-1.48
	SE	1.33	1.43	1.38	1.20	1.37
	SD	10.15	10.63	10.57	9.05	10.07
	P-value	0.2839	0.9998	0.9843	0.0330	–

Source: CSR Table 16
N: 解析対象被験者数、–: 該当なし
アセナピンの各群 vs.プラセボ群は Dunnett 両側検定を用いて p 値を算出した
リスペリドン 3 mg BID 群 vs.プラセボ群は t 検定を用いて p 値を算出した
検出力は、アセナピンの各群及びプラセボ群間とリスペリドン 3 mg BID 群及びプラセボ群間で異なる

その他の評価項目

Clinical Global Impressions

CGI-S、CGI - Global Improvements（CGI-I）及び CGI - Quality of Life（CGI-QOL）の解析結果を、それぞれ表 2.7.6.43-13、表 2.7.6.43-14及び表 2.7.6.43-15に示した。

これらの評価項目では、全ての評価時点でアセナピンの各群及びリスペリドン 3 mg BID 群はいずれも、プラセボ群に対する変化量に有意な差はなかった。

表 2.7.6.43-13 CGI-S のベースライン時からの変化量（LOCF、ITT 集団）

Visit		アセナピン 0.2 mg BID	アセナピン 0.4 mg BID	アセナピン 0.8 mg BID	リスペリドン 3 mg BID	プラセボ
Baseline	N	58	55	59	56	54
	Mean	4.74	4.69	4.61	4.52	4.59
	SE	0.10	0.09	0.08	0.08	0.08
	SD	0.74	0.66	0.64	0.60	0.60
	P-value	–	–	–	–	–
Visit 1	N	58	54	59	56	54
	Mean	-0.10	-0.24	0.08	-0.20	-0.11
	SE	0.07	0.10	0.07	0.09	0.08
	SD	0.52	0.70	0.50	0.67	0.57
	P-value	1.0000	0.4823	0.2019	0.4402	–
Visit 2	N	58	55	59	56	54
	Mean	-0.03	-0.24	-0.08	-0.36	-0.28
	SE	0.09	0.10	0.10	0.11	0.10
	SD	0.65	0.74	0.77	0.80	0.71
	P-value	0.1984	0.9887	0.3716	0.5820	–
Visit 3	N	58	55	59	56	54
	Mean	-0.07	-0.33	-0.08	-0.43	-0.35
	SE	0.09	0.11	0.12	0.11	0.11
	SD	0.72	0.82	0.93	0.81	0.80
	P-value	0.1842	0.9995	0.2103	0.6184	–
Visit 4	N	58	55	59	56	54
	Mean	-0.09	-0.35	-0.17	-0.50	-0.33
	SE	0.11	0.11	0.13	0.12	0.11
	SD	0.86	0.82	0.97	0.91	0.78
	P-value	0.3238	0.9979	0.6354	0.2867	–
Visit 5	N	58	55	59	56	54
	Mean	-0.07	-0.31	-0.20	-0.54	-0.31
	SE	0.12	0.12	0.13	0.12	0.11
	SD	0.90	0.88	1.03	0.93	0.82
	P-value	0.3770	0.9998	0.8756	0.1736	–
Visit 6/Endpoint	N	58	55	59	56	54
	Mean	-0.03	-0.29	-0.22	-0.55	-0.35
	SE	0.12	0.12	0.14	0.13	0.12
	SD	0.88	0.90	1.05	0.95	0.89
	P-value	0.1912	0.9833	0.8139	0.2547	–

Source: CSR Table 17
N: 解析対象被験者数、–: 該当なし
アセナピンの各群 vs.プラセボ群は Dunnett 両側検定を用いて p 値を算出した
リスペリドン 3 mg BID 群 vs.プラセボ群は t 検定を用いて p 値を算出した
検出力は、アセナピンの各群及びプラセボ群間とリスペリドン 3 mg BID 群及びプラセボ群間で異なる

表 2.7.6.43-14 CGI-I の平均値（LOCF、ITT 集団）

Visit		アセナピン 0.2 mg BID	アセナピン 0.4 mg BID	アセナピン 0.8 mg BID	リスペリドン 3 mg BID	プラセボ
Visit 1	N	58	54	59	57	54
	Mean	3.83	3.57	4.12	3.79	3.91
	SE	0.12	0.14	0.13	0.13	0.14
	SD	0.92	1.06	1.00	0.96	1.01
	P-value	0.9110	0.1360	0.6147	0.4850	–
Visit 2	N	58	55	59	57	54
	Mean	3.95	3.67	3.93	3.60	3.81
	SE	0.15	0.17	0.16	0.15	0.16
	SD	1.15	1.26	1.26	1.12	1.17
	P-value	0.9267	0.7648	0.9620	0.3093	–
Visit 3	N	58	55	59	57	54
	Mean	4.10	3.75	4.03	3.51	3.72
	SE	0.17	0.19	0.18	0.16	0.18
	SD	1.27	1.42	1.38	1.20	1.34
	P-value	0.3056	1.0000	0.4695	0.3621	–
Visit 4	N	58	55	59	57	54
	Mean	4.16	3.75	3.95	3.42	3.70
	SE	0.18	0.19	0.20	0.17	0.18
	SD	1.34	1.42	1.50	1.25	1.34
	P-value	0.2089	0.9997	0.6899	0.2445	–
Visit 5	N	58	55	59	57	54
	Mean	4.24	3.78	3.98	3.39	3.78
	SE	0.18	0.19	0.19	0.17	0.18
	SD	1.37	1.44	1.48	1.28	1.36
	P-value	0.1968	0.9989	0.8126	0.1087	–
Visit 6/Endpoint	N	58	55	59	57	54
	Mean	4.24	3.85	4.00	3.42	3.72
	SE	0.18	0.19	0.19	0.17	0.19
	SD	1.39	1.39	1.49	1.31	1.41
	P-value	0.1319	0.9650	0.6292	0.2232	–

Source: CSR Table 18

N: 解析対象被験者数、–: 該当なし

アセナピンの各群 vs.プラセボ群は Dunnett 両側検定を用いて p 値を算出した

リスペリドン 3 mg BID 群 vs.プラセボ群は t 検定を用いて p 値を算出した

検出力は、アセナピンの各群及びプラセボ群間とリスペリドン 3 mg BID 群及びプラセボ群間で異なる

表 2.7.6.43-15 CGI-QOL の平均値（LOCF、ITT 集団）

Visit		アセナピン 0.2 mg BID	アセナピン 0.4 mg BID	アセナピン 0.8 mg BID	リスペリドン 3 mg BID	プラセボ
Visit 1	N	58	54	59	57	54
	Mean	4.02	3.70	4.08	3.89	3.93
	SE	0.10	0.14	0.12	0.12	0.13
	SD	0.74	1.04	0.92	0.88	0.95
	P-value	0.9409	0.3311	0.7494	0.8141	–
Visit 2	N	58	55	59	57	54
	Mean	4.05	3.75	3.92	3.68	3.93
	SE	0.13	0.17	0.15	0.14	0.15
	SD	1.02	1.25	1.13	1.09	1.08
	P-value	0.9221	0.5925	0.9951	0.2166	–
Visit 3	N	58	55	59	57	54
	Mean	4.14	3.82	4.02	3.60	3.81
	SE	0.14	0.17	0.16	0.15	0.17
	SD	1.05	1.26	1.27	1.16	1.23
	P-value	0.3484	0.9987	0.7111	0.3167	–
Visit 4	N	58	55	59	57	54
	Mean	4.17	3.76	3.95	3.60	3.78
	SE	0.15	0.17	0.18	0.15	0.17
	SD	1.13	1.26	1.36	1.16	1.25
	P-value	0.2207	0.9972	0.8297	0.4062	–
Visit 5	N	58	55	59	57	54
	Mean	4.22	3.80	3.98	3.56	3.87
	SE	0.16	0.18	0.18	0.15	0.17
	SD	1.20	1.31	1.35	1.17	1.27
	P-value	0.3368	0.9354	0.9643	0.1557	–
Visit 6/Endpoint	N	58	55	59	57	54
	Mean	4.19	3.89	4.00	3.54	3.87
	SE	0.16	0.16	0.17	0.16	0.18
	SD	1.22	1.21	1.34	1.20	1.29
	P-value	0.4145	0.9996	0.9377	0.1372	–

Source: CSR Table 19
N: 解析対象被験者数、–: 該当なし
アセナピンの各群 vs.プラセボ群は Dunnett 両側検定を用いて p 値を算出した
リスペリドン 3 mg BID 群 vs.プラセボ群は t 検定を用いて p 値を算出した
検出力は、アセナピンの各群及びプラセボ群間とリスペリドン 3 mg BID 群及びプラセボ群間で異なる

その他に、カルガリー統合失調症用抑うつ症状評価尺度（Calgary Depression Scale for Schizophrenia; CDSS）、Family status、Socio-economic status 及び認知機能評価を実施した。

これらの評価項目では、アセナピンの各群及びリスペリドン 3 mg BID 群はいずれも、プラセボ群に対して臨床的に重要な変化はなかった。

2.7.6.43.3.4 効果不十分又は精神障害の有害事象による治験の中止

効果不十分又は精神障害の有害事象（統合失調症症状の悪化を含む）により治験を中止した被験者の割合を表 2.7.6.43-16に示した。

AST 集団 302 名のうち、34%（104 名/302 名）が、効果不十分又は精神障害の有害事象により治験を中止した。効果不十分により治験を中止した被験者の割合は、アセナピンの各群がプラセボ群と比較して高かった。リスペリドン 3 mg BID 群及びプラセボ群間で臨床的に意味のある差はなかった。精神障害の有害事象により治験を中止した被験者の割合に、アセナピンの各群及びプラセボ群間で臨床的に意味のある差はなかった。リスペリドン 3 mg BID 群はプラセボ群と比較して低かった。

表 2.7.6.43-16 効果不十分又は精神障害の有害事象により中止した被験者の割合（AST 集団）

	アセナピン 0.2 mg BID (N = 60)		アセナピン 0.4 mg BID (N = 59)		アセナピン 0.8 mg BID (N = 61)		リスペリドン 3 mg BID (N = 61)		プラセボ (N = 61)		合計 (N = 302)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
精神障害の非重篤又は重篤な有害事象	7	12	4	7	6	10	2	3	6	10	25	8
効果不十分	24	40	18	31	15	25	12	20	10	16	79	26

Source: CSR Table 23

N: 解析対象被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合

2.7.6.43.4 安全性の評価

有害事象は二重盲検投与期の治験薬を服用した被験者に生じた、臨床検査値やバイタルサインの異常値を含む全ての好ましくない事象であり、治験薬との因果関係は問わない。二重盲検投与期の治験薬を最初に服用した Day 1 の朝から最終観察時点（最大 Day 42）7 日以内に発生した全ての有害事象を記録した。二重盲検投与期前又は最終服薬 7 日以降に発生した有害事象は被験者個人の基礎疾患と判断し有害事象として収集しないこととした。重篤な有害事象は最終観察時点 30 日以内に発現した事象を記録した。有害事象が最終観察時点で継続していた場合は、フォローアップ期に再び調査した。

有害事象は、治験責任医師によって症例報告書に記載された医師記載名を WHO Adverse Reaction Dictionary version from 3rd Quarter 1994（WHO-ART）を用いて、辞書用語にコーディングし、WHO 器官別大分類に従って表記した[*1)]。

*1) 基本語の和訳には、MedDRA/J ver.17.0 を用いた。

2.7.6.43.4.1 安全性解析対象集団

安全性評価には AST 集団を用いた。AST 集団は、無作為割り付けされ、二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服用した全ての被験者とし、解析対象被験者数は 302 名（プラセボ群 61 名、アセナピン 0.2 mg BID 群 60 名、アセナピン 0.4 mg BID 群 59 名、アセナピン 0.8 mg BID 群 61 名、リスペリドン 3 mg BID 群 61 名）であった。

2.7.6.43.4.2 有害事象の解析

AST 集団 302 名のうち、有害事象が発現した被験者の割合は 84%（253 名/302 名）であり、いずれの投与群間でも差はなかった。概要を表 2.7.6.43-17に示した。

表 2.7.6.43-17 有害事象発現頻度の概要（AST 集団）

	アセナピン 0.2 mg BID (N = 60)		アセナピン 0.4 mg BID (N = 59)		アセナピン 0.8 mg BID (N = 61)		リスペリドン 3 mg BID (N = 61)		プラセボ (N = 61)		合計 (N = 302)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
有害事象の発現被験者	51	85	47	80	48	79	53	87	54	89	253	84
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	7	12	10	17	5	8	7	11	7	11	36	12
有害事象による中止	7	12	7	12	7	11	5	8	8	13	34	11
因果関係の否定できない有害事象	31	52	27	46	23	38	32	52	23	38	136	45
重度の有害事象	14	23	11	19	12	20	10	16	11	18	58	19

Source: CSR Table 26

N: 解析対象被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合

因果関係の否定できない: 「関連の可能性あり」、「おそらく関連あり」又は「関連あり」と判断された有害事象

二重盲検投与期中の有害事象（又は重篤な有害事象）として、最終治験薬投与後 7 日以内（重篤な有害事象の場合は 30 日以内）に発現した有害事象を含む

2.7.6.43.4.2.1 全ての有害事象

本治験で発現した全ての有害事象を表 2.7.6.43-30に示した。

2.7.6.43.4.2.2 比較的よく見られる有害事象

器官別大分類で分類された有害事象のうち、最も発現頻度が高かった有害事象は精神障害、中枢・末梢神経系障害及び消化管障害であった。これらの有害事象の発現率は投与群間で差はなかった。

精神障害のうち、多く見られた有害事象は激越、不安、不眠症、統合失調症様障害及び傾眠であった。

中枢・末梢神経系障害のうち、多く見られた有害事象は浮動性めまい及び頭痛であった。

消化管障害のうち、多く見られた有害事象は腹痛、便秘、下痢、消化不良、悪心及び嘔吐等であった。

いずれの有害事象の発現率も、投与群間で違いはなかった。

2.7.6.43.4.2.3 程度別の有害事象

程度別の有害事象を表 2.7.6.43-31に示した。

2.7.6.43.4.2.4 因果関係別有害事象

治験薬との因果関係は、「関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連の可能性あり」、「おそらく関連なし」又は「関連なし」と定義された。

因果関係別の有害事象を表 2.7.6.43-32に示した。

因果関係が否定できない有害事象が発現した被験者の割合は 45%（136/302 名）であり、プラセボ群 38%（23/61 名）、アセナピン 0.2 mg BID 群 52%（31/60 名）、アセナピン 0.4 mg BID 群 46%（27/59 名）、アセナピン 0.8 mg BID 群 38%（23/61 名）、リスペリドン 3 mg BID 群 52%（32/61 名）であった。

2.7.6.43.4.3 重篤な有害事象

2.7.6.43.4.3.1 死亡

本治験で死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.43.4.3.2 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象が発現した被験者の割合を器官別大分類及び基本語別に表 2.7.6.43-18に、全ての重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.43-19に示した。

アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID 及び 0.8 mg BID 群で発現した重篤な有害事象の叙述（統合失調症の悪化を除く）を「2.7.6.43.6.1.1 重篤な有害事象の叙述」に示した。

AST 集団のうち本治験で重篤な有害事象が発現した被験者の割合は 12%（36/302 名）であり、投与群間に臨床的に意味のある差は見られなかった。

いずれの投与群でも多く認められた重篤な有害事象は精神障害（統合失調症様障害及び／又は精神病性障害）であった。これらの重篤な有害事象が発現した被験者の割合は投与群間で臨床的に意味のある差は見られなかった。

多くの重篤な有害事象は中等度であり、治験薬との因果関係なしと判断された。治験終了時に未回復であった重篤な有害事象は、アセナピン 0.2 mg BID 群の統合失調症様障害 3 名、アセナピン 0.4 mg BID 群の統合失調症様障害 2 名、リスペリドン 3 mg BID 群の統合失調症様障害及び精神病性障害 1 名並びに肝機能異常 1 名であった。

表 2.7.6.43-18 重篤な有害事象が発現した被験者の割合（AST 集団）

器官別大分類	基本語	アセナピン 0.2 mg BID (N = 60)		アセナピン 0.4 mg BID (N = 59)		アセナピン 0.8 mg BID (N = 61)		リスペリドン 3 mg BID (N = 61)		プラセボ (N = 61)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
中枢・末梢神経系障害	大発作痙攣	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
消化管障害	悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
心拍数・心リズム障害	心室性頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
肝臓・胆管系障害	肝機能異常	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
代謝・栄養障害	高カリウム血症	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	低ナトリウム血症	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
筋・骨格系障害	横紋筋融解症	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
精神障害	精神病性障害	0	0	2	3	0	0	0	0	1	2
	統合失調症様障害	6	10	7	12	3	5	4	7	4	7
呼吸器系障害	低酸素症	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	肺炎	0	0	1	2	0	0	1	2	0	0
	肺浸潤	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0

Source: CSR Table 27

WHO-ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

二重盲検投与期中及び治験終了後の重篤な有害事象として、最終服薬 30 日以内に発現した重篤な有害事象を含む

N: 解析対象被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合

表 2.7.6.43-19 重篤な有害事象の一覧（AST 集団）

投与群	被験者識別番号	年齢	性別	人種	治療期間（日）	重篤な有害事象（基本語）	発現 a)（日目）	終了 a)（日目）	程度	因果関係	処置	転帰
A 0.2 mg	0102	36	女性	白人	5	大発作痙攣	34	35	中等度	なし	NA	回復
A 0.2 mg	0301	45	男性	白人	23	統合失調症様障害	27	36	中等度	なし	NA	回復
A 0.2 mg	0309	34	男性	黒人	21	統合失調症様障害	21	59	中等度	なし	中止	回復
A 0.2 mg	0621	40	女性	白人	21	統合失調症様障害	27	継続	重度	可能性あり	中止	未回復
A 0.2 mg	1202	43	男性	黒人	28	統合失調症様障害	38	継続	中等度	なし	なし	未回復
A 0.2 mg	1310	38	男性	黒人	20	統合失調症様障害	34	継続	軽度	なし	なし	未回復
A 0.2 mg	1312	61	男性	白人	22	統合失調症様障害	43	72	中等度	なし	なし	回復
A 0.4 mg	0106	45	男性	白人	24	統合失調症様障害	28	42	中等度	おそらくあり	中止	回復
A 0.4 mg	0510	48	男性	白人	5	肺炎	25	41	中等度	なし	なし	回復
A 0.4 mg	0718	37	男性	白人	36	精神病性障害	32	36	軽度	可能性あり	なし	回復
						高カリウム血症	17	21	中等度	おそらくなし	中断	回復
A 0.4 mg	0806	48	女性	白人	38	統合失調症様障害	53	57	中等度	なし	NA	未回復
A 0.4 mg	0829	60	男性	黒人	35	統合失調症様障害	49	55	重度	なし	NA	回復
A 0.4 mg	1004	29	男性	白人	35	精神病性障害	25	28	中等度	なし	なし	回復
						精神病性障害	31	34	中等度	なし	なし	回復
						精神病性障害	37	42	中等度	なし	なし	回復
						精神病性障害	48	64	中等度	なし	NA	回復
A 0.4 mg	1014	37	男性	白人	27	統合失調症様障害	25	31	中等度	可能性あり	中止	回復
A 0.4 mg	1203	43	男性	黒人	3	統合失調症様障害	22	継続	中等度	なし	NA	未回復
A 0.4 mg	1501	47	女性	白人	35	統合失調症様障害	41	56	中等度	可能性あり	中止	回復
A 0.4 mg	2003	53	女性	黒人	35	統合失調症様障害	35	43	中等度	なし	なし	回復
A 0.8 mg	0511	41	男性	白人	18	統合失調症様障害	30	37	軽度	なし	なし	回復
A 0.8 mg	0525	53	男性	白人	35	横紋筋融解症	48	61	重度	なし	NA	回復
						低ナトリウム血症	48	61	重度	なし	NA	回復
						低酸素症	48	61	重度	なし	NA	回復
A 0.8 mg	0535	50	男性	黒人	1	統合失調症様障害	9	21	中等度	なし	NA	回復
A 0.8 mg	0722	45	男性	アジア人	22	肺浸潤	22	28	軽度	なし	中止	回復
A 0.8 mg	1102	49	男性	白人	4	統合失調症様障害	4	不明	中等度	おそらくなし	中止	回復
R 3 mg	0515	45	女性	白人	20	統合失調症様障害	24	53	中等度	なし	なし	回復
R 3 mg	0610	37	女性	白人	3	浮動性めまい	3	3	中等度	可能性あり	中止	回復
R 3 mg	0723	27	男性	アジア人	43	統合失調症様障害	46	48	重度	なし	NA	回復
R 3 mg	0726	49	男性	白人	9	肺炎	8	14	中等度	なし	なし	回復
R 3 mg	1214	43	男性	黒人	42	統合失調症様障害	34	継続	中等度	なし	なし	未回復
R 3 mg	1401	46	男性	その他	36	統合失調症様障害	34	38	重度	なし	なし	回復
R 3 mg	1602	39	男性	黒人	10	肝機能異常	7	継続	軽度	おそらくあり	中止	未回復
プラセボ	0313	26	女性	黒人	28	統合失調症様障害	30	37	中等度	なし	中止	回復
プラセボ	0629	37	男性	白人	21	統合失調症様障害	23	25	重度	なし	中止	回復
プラセボ	0731	46	男性	白人	36	精神病性障害	36	44	重度	おそらくなし	中止	回復
プラセボ	0912	63	男性	白人	28	心室性頻脈	28	28	軽度	おそらくなし	中止	回復
プラセボ	1028	38	男性	白人	36	統合失調症様障害	26	49	中等度	可能性あり	中止	回復
プラセボ	1205	40	男性	黒人	28	悪心	21	不明	中等度	可能性あり	なし	NA
プラセボ	1402	52	女性	黒人	21	統合失調症様障害	29	34	中等度	なし	NA	回復

Source: CSR Appendix F.8.1.2、Appendix A

WHO-ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

NA: 該当なし

投与群: A 0.2 mg – アセナピン 0.2 mg BID 群、A 0.4 mg – アセナピン 0.4 mg BID 群、
A 0.8 mg – アセナピン 0.8 mg BID 群、R 3 mg – リスペリドン 3 mg BID 群

a) 二重盲検投与期開始日からの日数

2.7.6.43.4.4 その他の重要な有害事象

2.7.6.43.4.4.1 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象が発現した被験者の割合を表 2.7.6.43-20に示した。

AST 集団のうち本治験で中止に至った有害事象が発現した被験者の割合は 11%（34/302 名）であり、投与群間に問題となる差は見られなかった。

アセナピンの各群及びプラセボ群で多く認められた有害事象は「統合失調症（原疾患）の悪化（統合失調症様障害又は精神病性障害など）」であった。

臨床検査値の異常により中止に至った被験者は 2 名（アセナピン 0.4 mg BID 群、リスペリドン 3 mg BID 群の各 1 名）であった。

アセナピン 0.4 mg BID 群の 1 名は顆粒球減少症を伴う白血球及び細網内皮系障害により治験を中止した。Day 7 に実施された血液学的検査では、中等度の好中球減少症（0.75×10^9/L [normal range 0.91 - 4.28×10^9/L]）が認められ、Day 12 に中止となった。中止時点の血液学的検査では、軽度の好中球減少症（1.26×10^9/L）であった。リスペリドン 3 mg BID 群の 1 名は肝機能値異常を伴う肝胆系障害により治験を中止した。Day 7 に実施された生化学的検査では、γ-GTP 及び ALT の有意な上昇（それぞれ 404 U/L 及び 316 U/L）が認められた。Day 9 に実施された生化学的検査で γ-GTP、ALT 及び AST の有意な上昇（それぞれ 287 U/L、135 U/L 及び 68 U/L）が認められ、治験中止となった。

表 2.7.6.43-20 投与中止に至った有害事象（AST 集団）

器官別大分類	基本語	アセナピン 0.2 mg BID (N = 60)		アセナピン 0.4 mg BID (N = 59)		アセナピン 0.8 mg BID (N = 61)		リスペリドン 3 mg BID (N = 61)		プラセボ (N = 61)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
中枢・末梢神経系障害	浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
消化管障害	悪心	0	0	1	2	0	0	0	0	1	2
心拍数・心リズム障害	心室性頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
肝臓・胆管系障害	肝機能異常	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
精神障害	激越	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	不安	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	妄想	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	幻覚	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	不眠症	0	0	1	2	0	0	1	2	0	0
	精神病性障害	1	2	0	0	2	3	0	0	1	2
	統合失調症様障害	5	8	4	7	2	3	1	2	5	8
呼吸器系障害	肺浸潤	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
白血球・網内系障害	顆粒球減少症	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0

Source: CSR Table 28

WHO-ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

N: 解析対象被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合

二重盲検投与期中の有害事象（又は重篤な有害事象）として、最終服薬 7 日以内（重篤な有害事象の場合は 30 日以内）に発現した有害事象を含む

2.7.6.43.4.4.2 錐体外路症状

錐体外路症状はベースライン時及び Visit 1 から最終評価時まで SARS、BARS 及び AIMS を用いて評価した。

AST 集団のうち、錐体外路症状の評価を実施した被験者は、ベースライン時 301 名、最終評価時 92 名であった。いずれの錐体外路症状評価尺度の平均変化量にも、投与群間で臨床的に意味のある差はなかった。

2.7.6.43.4.5 臨床検査

2.7.6.43.4.5.1 プロラクチン

ベースライン時以降にプロラクチンが異常値を示した被験者の割合を表 2.7.6.43-21に示した。

ベースライン時以降にプロラクチンが異常値を示した被験者の割合はアセナピンの各群及びプラセボ群間で意味のある差はなかった。しかし、リスペリドン 3 mg BID 群はプラセボ群と比較して有意に高かった（それぞれ 60%及び 1.8%）。

表 2.7.6.43-21 プロラクチン濃度の異常値を示した被験者数（AST 集団）

Parameter Criteria for CSALV	アセナピン 0.2 mg BID			アセナピン 0.4 mg BID			アセナピン 0.8 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Prolactin ≥ 2 × UNL	59	2	3.4	56	1	1.8	59	4	6.8	60	36	60.0	56	1	1.8

Source: CSR Table 34

N: 解析対象被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合

CSALV: 臨床的に重要な異常値、UNL: 基準値上限

2.7.6.43.4.5.2 生化学的検査

ベースライン時以降に生化学的検査項目が異常値を示した被験者の割合を表 2.7.6.43-22に示した。

最も多く認められた生化学的検査項目の異常変動は血清グルコース濃度の高値であった。いずれの検査値異常も投与群間で臨床的に意味のある差はなかった。

表 2.7.6.43-22 生化学的検査項目の異常値を示した被験者数（AST 集団）

Parameter Criteria for CSALV	アセナピン 0.2 mg BID			アセナピン 0.4 mg BID			アセナピン 0.8 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
ALT ≥ 3 × UNL	59	0	0.0	56	4	7.1	59	2	3.4	60	4	6.7	56	1	1.8
AST ≥ 3 × UNL	59	0	0.0	56	0	0.0	59	2	3.4	60	0	0.0	56	0	0.0
ALB ≥ 20% below LNL	59	1	1.7	56	0	0.0	59	0	0.0	60	0	0.0	56	0	0.0
ALP ≥ 3 × UNL	59	0	0.0	56	0	0.0	59	0	0.0	60	0	0.0	56	1	1.8
Cholesterol ≥ 20% above UNL ≥ 20% below LNL	59 59	0 2	0.0 3.4	56 56	0 1	0.0 1.8	59 59	0 2	0.0 3.4	60 60	0 2	0.0 3.3	56 56	1 3	1.8 5.4
CRE ≥ 176.80 MMOL/L	59	0	0.0	56	0	0.0	59	1	1.7	60	0	0.0	56	0	0.0
γ-GTP ≥ 3 × UNL	59	2	3.4	56	2	3.6	59	0	0.0	60	3	5.0	56	1	1.8
Serum GLU ≥ 20% above UNL ≥ 20% below LNL	59 59	7 0	11.9 0.0	56 56	12 2	21.4 3.6	59 59	11 0	18.6 0.0	60 60	9 0	15.0 0.0	56 56	10 1	17.9 1.8
Serum K ≥ 10% above UNL	59	0	0.0	56	1	1.8	59	0	0.0	60	0	0.0	56	0	0.0
TBIL ≥ 34.20 μgMOL/L	59	1	1.7	56	0	0.0	59	2	3.4	58	0	0.0	56	1	1.8
TG ≥ 5.65 MMOL/L	59	3	5.1	56	2	3.6	59	2	3.4	60	2	3.3	56	4	7.1
Urea nitrogen ≥ 10.71 MMOL/L	59	0	0.0	56	0	0.0	59	2	3.4	60	0	0.0	56	1	1.8

Source: CSR Table 32

N: 解析対象被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合

CSALV: 臨床的に重要な異常値、UNL: 基準値上限、LNL: 基準値下限

2.7.6.43.4.5.3 血液学的検査

ベースライン時以降に血液学的検査項目が異常値を示した被験者の割合を表 2.7.6.43-23に示した。

最も多く認められた血液学的検査項目の異常変動はヘマトクリットの低値であった。いずれの検査値異常も投与群間で臨床的に意味のある差はなかった。

表 2.7.6.43-23 血液学的検査項目の異常値を示した被験者数（AST 集団）

Parameter Criteria for CSALV	アセナピン 0.2 mg BID			アセナピン 0.4 mg BID			アセナピン 0.8 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Eosinophils ≥ 20% above UNL	58	0	0.0	56	1	1.8	59	2	3.4	60	1	1.7	56	0	0.0
Ht Male, ≤ 0.37 L/L, Female, ≤ 0.32 L/L	58	3	5.1	56	3	5.4	59	5	8.5	60	5	8.3	56	1	1.8
Hb Male, ≤ 115.00 g/L, Female, ≤ 95.00 g/L	58	1	1.7	56	0	0.0	59	0	0.0	60	1	1.7	56	0	0.0
Neutrophils ≤ 1.5×10^9/L	58	1	1.7	56	2	3.6	59	0	0.0	60	2	3.3	56	1	1.8
WBC ≤ 2.80×10^9/L ≥ 16.00×10^9/L	58 58	0 1	0 1.7	56 56	0 1	0.0 1.8	59 59	0 1	0.0 1.7	60 60	1 0	1.7 0.0	56 56	0 1	0.0 1.8

Source: CSR Table 31

N: 解析対象被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合

CSALV: 臨床的に重要な異常値、UNL: 基準値上限、LNL: 基準値下限

2.7.6.43.4.6 バイタルサイン、身体所見など他の観察項目

起立性低血圧

ベースライン時以降に少なくとも 1 件の起立性低血圧を起こした被験者の割合を表 2.7.6.43-24に示した。

表 2.7.6.43-24 起立性低血圧を起こした被験者の割合（AST 集団）

	アセナピン 0.2 mg BID			アセナピン 0.4 mg BID			アセナピン 0.8 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
起立性低血圧	60	50	83	58	49	84	61	50	82	61	54	89	59	43	73

Source: CSR Table 37

N: 解析対象被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合

起立性低血圧の定義: 座位から立位への起立時に拡張期血圧又は収縮期血圧が 15 mmHg 以上減少した場合

拡張期血圧及び収縮期血圧、心拍数、体重

拡張期血圧及び収縮期血圧、心拍数並びに体重が、ベースライン時以降に異常値を示した被験者の割合を表 2.7.6.43-25 ~ 表 2.7.6.43-28に示した。

アセナピン 0.8 mg BID 群及びリスペリドン 3 mg BID 群は、プラセボ群と比較して心拍数の増加が起こった被験者の割合が高かった。これらの変化は立位と比較して座位及び臥位でより顕著であった。拡張期血圧及び収縮期血圧、体重に関しては、投与群間で問題となる違いはなかった。

表 2.7.6.43-25 収縮期血圧が異常値を示した被験者の割合（AST 集団）

Body position	Criterion value	Change from baseline		アセナピン 0.2 mg BID	アセナピン 0.4 mg BID	アセナピン 0.8 mg BID	リスペリドン 3 mg BID	プラセボ
Sitting	≤ 90 mmHg	Decrease ≥ 20 mmHg	N	60	59	61	61	60
			n	8	5	7	11	6
			%	13.33	8.47	11.48	18.03	10.00
	≥ 180 mmHg	Increase ≥ 20 mmHg	N	60	59	61	61	60
			n	2	2	2	3	1
			%	3.33	3.39	3.28	4.92	1.67
Standing	≤ 90 mmHg	Decrease ≥ 20 mmHg	N	60	59	61	61	60
			n	7	8	8	13	11
			%	11.67	13.56	13.11	21.31	18.33
	≥ 180 mmHg	Increase ≥ 20 mmHg	N	60	59	61	61	60
			n	3	2	4	2	4
			%	5.00	3.39	6.56	3.28	6.67
Supine	≤ 90 mmHg	Decrease ≥ 20 mmHg	N	60	59	61	61	60
			n	11	7	9	10	12
			%	18.33	11.86	14.75	16.39	20.00
	≥ 180 mmHg	Increase ≥ 20 mmHg	N	60	59	61	61	60
			n	2	1	0	2	0
			%	3.33	1.69	0.00	3.28	0.00

Source: CSR Table 36a

N: 解析対象被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合

表 2.7.6.43-26 拡張期血圧が異常値を示した被験者の割合（AST 集団）

Body position	Criterion value	Change from baseline		アセナピン 0.2 mg BID	アセナピン 0.4 mg BID	アセナピン 0.8 mg BID	リスペリドン 3 mg BID	プラセボ
Sitting	≤ 50 mmHg	Decrease ≥ 15 mmHg	N	60	59	61	61	60
			n	6	8	6	4	10
			%	10.00	13.56	9.84	6.56	16.67
	≥ 105 mmHg	Increase ≥ 15 mmHg	N	60	59	61	61	60
			n	10	10	8	6	7
			%	16.67	16.95	13.11	9.84	11.67
Standing	≤ 50 mmHg	Decrease ≥ 15 mmHg	N	60	59	61	61	60
			n	5	4	2	7	7
			%	8.33	6.78	3.28	11.48	11.67
	≥ 105 mmHg	Increase ≥ 15 mmHg	N	60	59	61	61	60
			n	11	7	13	9	12
			%	18.33	11.86	21.31	14.75	20.00
Supine	≤ 50 mmHg	Decrease ≥ 15 mmHg	N	60	59	61	61	60
			n	7	11	11	16	7
			%	11.67	18.64	18.03	26.23	11.67
	≥ 105 mmHg	Increase ≥ 15 mmHg	N	60	59	61	61	60
			n	4	4	4	2	5
			%	6.67	6.78	6.56	3.28	8.33

Source: CSR Table 36b

N: 解析対象被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合

表 2.7.6.43-27 心拍数が異常値を示した被験者の割合（AST 集団）

Body position	Criterion value	Change from baseline		アセナピン 0.2 mg BID	アセナピン 0.4 mg BID	アセナピン 0.8 mg BID	リスペリドン 3 mg BID	プラセボ
Sitting	≤ 50 bpm	Decrease ≥ 15 bpm	N	60	59	61	61	60
			n	3	1	1	0	1
			%	5.00	1.69	1.64	0.00	1.67
	≥ 100 bpm	Increase ≥ 15 bpm	N	60	59	61	61	60
			n	26	21	31	40	18
			%	43.33	35.59	50.82	65.57	30.00
Standing	≤ 50 bpm	Decrease ≥ 15 bpm	N	60	59	61	61	60
			n	2	0	1	1	0
			%	3.33	0.00	1.64	1.64	0.00
	≥ 100 bpm	Increase ≥ 15 bpm	N	60	59	61	61	60
			n	33	35	38	45	31
			%	55.00	59.32	62.30	73.77	51.67
Supine	≤ 50 bpm	Decrease ≥ 15 bpm	N	60	59	61	61	60
			n	5	2	6	1	2
			%	8.33	3.39	9.84	1.64	3.33
	≥ 100 bpm	Increase ≥ 15 bpm	N	60	59	61	61	60
			n	19	12	25	30	11
			%	31.67	20.34	40.98	49.18	18.33

Source: CSR Table 38
N: 解析対象被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合

表 2.7.6.43-28 体重が異常値を示した被験者の割合（AST 集団）

	アセナピン 0.2 mg BID			アセナピン 0.4 mg BID			アセナピン 0.8 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Decrease ≥ 7% from BL	45	2	4	47	1	2	50	2	4	42	2	5	38	1	3
Increase ≥ 7% from BL	45	6	13	47	3	6	50	4	8	42	3	7	38	3	8

Source: CSR Table 39
N: 解析対象被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合
BL: ベースライン時

心電図

AST集団のうち、心電図測定を実施した被験者はVisit 1の287名から最終評価時の88名であった。ベースライン時以降に最も多く認められた臨床的に重要な心電図の異常値 QRS 間隔延長であった。その他、臨床的に重要な異常変動は、洞性頻脈、洞性徐脈、PR 間隔延長及び QTc 間隔延長であった。いずれの心電図異常変動も、投与群間で臨床的に意味のある差はなかった。

2.7.6.43.4.7 治験終了後の安全性評価

フォローアップ期の調査項目の概要を表 2.7.6.43-29に示した。早期中止した被験者を含む全ての被験者に対し、最終投与 14 ± 2 日後にフォローアップを実施した（電話も可とした）。

表 2.7.6.43-29 フォローアップ期の調査結果の概要（AST 集団）

	アセナピン 0.2 mg BID			アセナピン 0.4 mg BID			アセナピン 0.8 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
Any unresolved AEs on final trial day? yes	18	54	33	21	49	43	13	55	24	13	54	24	14	47	30
Any new complaints since final trial day? yes	11	54	20	14	49	29	14	55	25	8	52	15	7	46	15
Is complaint a SAE?	4	53	8	4	49	8	3	53	6	4	50	8	0	43	0
Any new medication since final trial day? yes	41	53	77	41	49	84	36	55	65	38	54	70	30	46	65
Any evidence of a withdrawal response? yes	0	53	0	0	52	0	2	56	4	1	53	2	0	46	0
Lost to follow-up	7	60	12	10	59	17	7	61	11	10	61	16	18	61	30
Will continue in long-term trial?	8	60	13	6	59	10	14	60	23	13	61	21	8	61	13

Source: CSR Table 46

N: 解析対象被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合

2.7.6.43.5 まとめ

DSM-IV により統合失調症と診断され、急性増悪がある成人患者に対するアセナピン（0.2 mg、0.4 mg 及び 0.8 mg）1 日 2 回投与時の、PANSS 合計及び PANSS サブスケールスコアの平均変化量はプラセボと同程度であった。リスペリドン 3 mg 投与時の PANSS 合計及び PANSS サブスケールスコアの平均変化量はプラセボと比較して有意に低下した。

アセナピン又はリスペリドンを 6 週間投与したときの忍容性は良好であった。アセナピン 0.8 mg BID 群では心拍数が増加した被験者の割合は高く、プラセボ群と比較して臨床的に意味のある差が認められた。リスペリドン 3 mg BID 群ではプロラクチン濃度が上昇した被験者の割合は高く、プラセボ群と比較して臨床的に意味のある差が認められた。

また、アセナピンの薬物濃度は本質的に用量に比例した。

2.7.6.43.6 付録

表 2.7.6.43-30 全ての有害事象の一覧（AST 集団）

		アセナピン 0.2 mg BID (N=60)		アセナピン 0.4 mg BID (N=59)		アセナピン 0.8 mg BID (N=61)		リスペリドン 3 mg BID (N=61)		プラセボ (N=61)	
器官別大分類	基本語	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
適用部位障害	注射部位炎症	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	注射部位疼痛	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
一般的全身障害	過敏症	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	無力症	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	背部痛	5	8	3	5	1	2	3	5	2	3
	胸痛	3	5	2	3	0	0	3	5	0	0
	疲労	2	3	3	5	3	5	4	7	2	3
	発熱	1	2	2	3	1	2	2	3	0	0
	ほてり	0	0	0	0	1	2	1	2	0	0
	低体温	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	インフルエンザ様疾患	0	0	2	3	0	0	3	5	0	0
	四肢痛	0	0	1	2	0	0	1	2	1	2
	倦怠感	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	0	0	2	3	1	2	0	0	0	0
	口腔浮腫	0	0	0	0	1	2	1	2	0	0
	末梢性浮腫	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	疼痛	5	8	7	12	3	5	4	7	5	8
	悪寒	0	0	0	0	1	2	1	2	0	0
	失神	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	離脱症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
心・血管障害（一般）	心雑音	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	高血圧	2	3	1	2	3	5	0	0	0	0
	低血圧	0	0	1	2	0	0	1	2	1	2
	起立性低血圧	0	0	1	2	2	3	1	2	0	0
中枢・末梢神経系障害	運動失調	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	痙攣	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	大発作痙攣	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	協調運動異常	0	0	1	2	1	2	0	0	0	0
	筋痙縮	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	浮動性めまい	11	18	8	14	6	10	12	20	5	8
	ジスキネジア	1	2	0	0	1	2	0	0	0	0
	遅発性ジスキネジア	0	0	1	2	0	0	0	0	1	2
	ジストニア	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	錐体外路障害	0	0	1	2	1	2	0	0	1	2
	頭痛	19	32	14	24	17	28	14	23	13	21
	運動過多	0	0	1	2	1	2	1	2	0	0
	筋緊張亢進	3	5	2	3	2	3	2	3	1	2
	感覚鈍麻	1	2	1	2	0	0	0	0	0	0
	片頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	錯感覚	0	0	1	2	1	2	0	0	0	0
	会話障害	0	0	2	3	1	2	0	0	0	0
	振戦	2	3	2	3	0	0	1	2	0	0
消化管障害	腹痛	2	3	3	5	4	7	4	7	3	5
	肛門直腸障害	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	便秘	2	3	4	7	2	3	4	7	5	8
	抜歯	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	下痢	1	2	1	2	3	5	5	8	1	2
	消化不良	5	8	7	12	6	10	9	15	3	5
	嚥下障害	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	おくび	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	放屁	1	2	2	3	1	2	1	2	2	3
	胃炎	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	胃腸障害	0	0	1	2	3	5	1	2	1	2
	胃腸炎	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	胃食道逆流性疾患	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	歯肉炎	0	0	1	2	0	0	1	2	0	0
	痔核	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0

表 2.7.6.43-30 全ての有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

		アセナピン 0.2 mg BID (N=60)		アセナピン 0.4 mg BID (N=59)		アセナピン 0.8 mg BID (N=61)		リスペリドン 3 mg BID (N=61)		プラセボ (N=61)	
器官別大分類	基本語	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
消化管障害（続き）	メレナ	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	口内乾燥	0	0	3	5	1	2	4	7	5	8
	悪心	1	2	6	10	7	11	3	5	3	5
	流涎過多	1	2	1	2	1	2	2	3	0	0
	口腔内潰瘍形成	2	3	0	0	0	0	0	0	2	3
	歯ぎしり	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	舌障害	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	歯痛	5	8	0	0	1	2	3	5	4	7
	歯の障害	1	2	0	0	0	0	0	0	1	2
	嘔吐	3	5	6	10	4	7	5	8	2	3
聴覚・前庭障害	耳の障害	0	0	0	0	1	2	1	2	0	0
	耳痛	1	2	0	0	1	2	0	0	1	2
心拍数・心リズム障害	徐脈	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	頻脈	3	5	2	3	0	0	7	11	6	10
	心室性頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
肝臓・胆管系障害	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝酵素上昇	0	0	1	2	0	0	2	3	1	2
	肝機能異常	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
代謝・栄養障害	脱水	1	2	1	2	1	2	0	0	0	0
	糖尿病	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	高血糖	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	高カリウム血症	1	2	1	2	0	0	0	0	0	0
	低ナトリウム血症	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	口渇	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	体重減少	1	2	1	2	1	2	0	0	0	0
	体重増加	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	眼球乾燥症	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
筋・骨格系障害	関節痛	1	2	2	3	1	2	1	2	1	2
	関節障害	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	変形性関節症	0	0	0	0	1	2	1	2	0	0
	筋肉痛	2	3	1	2	0	0	2	3	1	2
	横紋筋融解症	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	骨痛	0	0	0	0	1	2	1	2	0	0
新生物（腫瘍）	新生物	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板・出血凝血障害	鼻出血	0	0	1	2	1	2	0	0	1	2
	紫斑	0	0	0	0	1	2	0	0	1	2
精神障害	攻撃性	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	激越	15	25	13	22	11	18	9	15	10	16
	健忘	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	食欲減退	2	3	0	0	0	0	2	3	1	2
	不安	10	17	12	20	9	15	8	13	8	13
	食欲亢進	2	3	0	0	2	3	0	0	0	0
	注意力障害	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	錯乱状態	1	2	0	0	1	2	0	0	0	0
	妄想	2	3	1	2	1	2	0	0	1	2
	離人症	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	うつ病	0	0	2	3	1	2	1	2	0	0
	異常な夢	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	多幸気分	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	幻覚	4	7	1	2	2	3	0	0	0	0
	不眠症	15	25	15	25	10	16	11	18	9	15
	躁病	0	0	0	0	0	0	1	2	1	2
	神経過敏	0	0	2	3	4	7	0	0	3	5
	神経症	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	妄想症	2	3	0	0	2	3	0	0	1	2
	悪夢	0	0	0	0	0	0	3	5	0	0
	精神病性障害	3	5	3	5	2	3	1	2	1	2
	統合失調症様障害	10	17	13	22	7	11	6	10	8	13

表 2.7.6.43-30 全ての有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

		アセナピン 0.2 mg BID (N=60)		アセナピン 0.4 mg BID (N=59)		アセナピン 0.8 mg BID (N=61)		リスペリドン 3 mg BID (N=61)		プラセボ (N=61)	
器官別大分類	基本語	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
精神障害（続き）	傾眠	8	13	3	5	4	7	9	15	6	10
	自殺念慮	0	0	2	3	0	0	2	3	0	0
	思考異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
女性生殖（器）障害	月経困難症	0	0	1	2	0	0	1	2	0	0
	外陰腟不快感	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
男性生殖（器）障害	射精不能	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	精巣上体炎	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	陰茎障害	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	性機能不全	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
抵抗機構障害	膿瘍	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	単純ヘルペス	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	感染	0	0	0	0	2	3	0	0	1	2
	カンジダ感染	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	性器カンジダ症	0	0	1	2	0	0	0	0	1	2
呼吸器系障害	喘息	1	2	0	0	0	0	1	2	0	0
	気管支炎	1	2	0	0	0	0	0	0	1	2
	気管支痙攣	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	咳嗽	3	5	1	2	3	5	4	7	1	2
	呼吸困難	3	5	0	0	0	0	1	2	1	2
	低酸素症	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	咽頭炎	2	3	2	3	4	7	3	5	2	3
	肺炎	0	0	2	3	0	0	1	2	0	0
	大葉性肺炎	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	肺浸潤	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	呼吸障害	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
	鼻炎	3	5	2	3	7	11	3	5	3	5
	咽喉絞扼感	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	上気道感染	2	3	3	5	7	11	5	8	6	10
二次用語	損傷	2	3	2	3	2	3	1	2	1	2
	創傷	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
皮膚・皮膚付属器障害	ざ瘡	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	脱毛症	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	水疱性皮膚炎	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	皮膚真菌感染	1	2	1	2	1	2	1	2	3	5
	毛包炎	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	多毛症	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	爪の障害	0	0	2	3	0	0	0	0	0	0
	光線過敏性反応	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	そう痒症	3	5	2	3	2	3	0	0	1	2
	発疹	2	3	1	2	2	3	1	2	1	2
	紅斑性皮疹	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	皮膚刺激	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	皮膚障害	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚乾燥	0	0	1	2	0	0	1	2	1	2
	皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	多汗症	0	0	0	0	0	0	2	3	1	2
泌尿器系障害	排尿困難	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	頻尿	1	2	0	0	0	0	1	2	0	0
	膿尿	0	0	1	2	0	0	1	2	0	0
	尿失禁	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	尿路感染	3	5	1	2	0	0	2	3	1	2

表 2.7.6.43-30 全ての有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

		アセナピン 0.2 mg BID (N=60)			アセナピン 0.4 mg BID (N=59)			アセナピン 0.8 mg BID (N=61)			リスペリドン 3 mg BID (N=61)			プラセボ (N=61)		
器官別大分類	基本語	n	(	%)	n	(	%)	n	(	%)	n	(	%)	n	(	%)
視覚障害	結膜炎	1	(	2)	0	(	0)	1	(	2)	1	(	2)	0	(	0)
	眼痛	0	(	0)	0	(	0)	1	(	2)	0	(	0)	1	(	2)
	涙器障害	0	(	0)	0	(	0)	0	(	0)	1	(	2)	0	(	0)
	光視症	0	(	0)	0	(	0)	0	(	0)	0	(	0)	1	(	2)
	視力障害	0	(	0)	1	(	2)	2	(	3)	3	(	5)	2	(	3)
白血球・網内系障害	顆粒球減少症	0	(	0)	1	(	2)	0	(	0)	0	(	0)	0	(	0)
	白血球障害	0	(	0)	1	(	2)	0	(	0)	0	(	0)	0	(	0)
UNCODABLE*	UNCODABLE*	0	(	0)	0	(	0)	0	(	0)	1	(	2)	0	(	0)

Source: CSR Table Appendix F.8.1.4.c

WHO-ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

N: AST 集団の被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合

同一事象が同一被験者に複数回発現した場合は、1 名として集計した

有害事象の集計は、二重盲検投与期以降最終治験薬投与日から 7 日以内（重篤な有害事象の場合は 30 日）に発現した有害事象を対象とした

UNCODABLE: 医師記載名は'staphylococci'、コーディングせず

表 2.7.6.43-31 程度別有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類			アセナピン 0.2 mg BID (N=60)		アセナピン 0.4 mg BID (N=59)		アセナピン 0.8 mg BID (N=61)		リスペリドン 3 mg BID (N=61)		プラセボ (N=61)	
	基本語	程度	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
適応部位障害	注射部位炎症	軽度	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	注射部位疼痛	軽度	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
一般的全身障害	過敏症	軽度	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	無力症	中等度	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	背部痛	軽度	5	8	2	3	0	0	2	3	1	2
		中等度	0	0	1	2	1	2	1	2	1	2
	胸痛	軽度	3	5	1	2	0	0	2	3	0	0
		中等度	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
		重度	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	疲労	軽度	2	3	2	3	3	5	4	7	2	3
		重度	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	発熱	軽度	1	2	2	3	1	2	2	3	0	0
	ほてり	軽度	0	0	0	0	1	2	1	2	0	0
	低体温	軽度	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	インフルエンザ様症候群	軽度	0	0	2	3	0	0	2	3	0	0
		中等度	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	四肢痛	軽度	0	0	1	2	0	0	1	2	1	2
	倦怠感	軽度	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	軽度	0	0	2	3	1	2	0	0	0	0
	口腔浮腫	軽度	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
		中等度	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	末梢性浮腫	軽度	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	疼痛	軽度	2	3	5	8	3	5	0	0	4	7
		中等度	3	5	2	3	0	0	3	5	1	2
		重度	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	悪寒	軽度	0	0	0	0	1	2	1	2	0	0
	失神	中等度	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	離脱症候群	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
心・血管障害（一般）	心雑音	軽度	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	高血圧	軽度	2	3	1	2	2	3	0	0	0	0
		中等度	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	低血圧	軽度	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
		重度	0	0	0	0	0	0	1	2	1	2
	起立性低血圧	軽度	0	0	1	2	2	3	1	2	0	0
中枢・末梢神経系障害	運動失調	軽度	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	痙攣	軽度	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	大発作痙攣	中等度	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	協調運動異常	軽度	0	0	1	2	1	2	0	0	0	0
	筋痙縮	中等度	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	浮動性めまい	軽度	11	18	7	12	5	8	9	15	5	8
		中等度	0	0	1	2	1	2	3	5	0	0
	ジスキネジア	軽度	1	2	0	0	1	2	0	0	0	0
	遅発性ジスキネジア	軽度	0	0	1	2	0	0	0	0	1	2
	ジストニア	軽度	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	錐体外路障害	軽度	0	0	1	2	0	0	0	0	1	2
		中等度	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	頭痛	軽度	15	25	9	15	11	18	6	10	9	15
		中等度	4	7	5	8	4	7	8	13	3	5
		重度	0	0	0	0	2	3	0	0	1	2
	運動過多	軽度	0	0	1	2	1	2	0	0	0	0
		中等度	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	筋緊張亢進	軽度	3	5	2	3	2	3	2	3	1	2
	感覚鈍麻	軽度	1	2	1	2	0	0	0	0	0	0
	片頭痛	重度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	錯感覚	軽度	0	0	1	2	1	2	0	0	0	0
	会話障害	軽度	0	0	2	3	1	2	0	0	0	0
	振戦		0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
		軽度	2	3	2	3	0	0	0	0	0	0
消化管障害	腹痛	軽度	1	2	3	5	3	5	3	5	0	0
		中等度	1	2	0	0	1	2	1	2	3	5
	肛門直腸障害	軽度	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	便秘	軽度	2	3	3	5	1	2	4	7	5	8
		中等度	0	0	1	2	1	2	0	0	0	0
	抜歯	軽度	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	下痢		0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
		軽度	1	2	1	2	3	5	4	7	0	0
		中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	消化不良	軽度	5	8	7	12	6	10	7	11	2	3
		中等度	0	0	0	0	0	0	2	3	1	2
	嚥下障害	中等度	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0

表 2.7.6.43-31 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類			アセナピン 0.2 mg BID (N=60)		アセナピン 0.4 mg BID (N=59)		アセナピン 0.8 mg BID (N=61)		リスペリドン 3 mg BID (N=61)		プラセボ (N=61)	
	基本語	程度	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
消化管障害（続き）	おくび	軽度	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	放屁	軽度	1	2	2	3	0	0	1	2	2	3
		中等度	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	胃炎	軽度	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	胃腸障害	軽度	0	0	1	2	2	3	1	2	1	2
		中等度	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	胃腸炎	中等度	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	胃食道逆流性疾患	中等度	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	歯肉炎	軽度	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
		中等度	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	痔核	軽度	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	メレナ	軽度	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	口内乾燥	軽度	0	0	3	5	1	2	4	7	5	8
	悪心	軽度	1	2	4	7	6	10	2	3	1	2
		中等度	0	0	2	3	1	2	1	2	2	3
	流涎過多	軽度	0	0	1	2	1	2	0	0	0	0
		中等度	1	2	0	0	0	0	2	3	0	0
	口腔内潰瘍形成	軽度	1	2	0	0	0	0	0	0	1	2
		中等度	1	2	0	0	0	0	0	0	1	2
	歯ぎしり	軽度	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	舌障害	軽度	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	歯痛	軽度	2	3	0	0	1	2	0	0	1	2
		中等度	2	3	0	0	0	0	3	5	3	5
		重度	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	歯の障害	軽度	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	嘔吐	軽度	2	3	3	5	3	5	4	7	1	2
		中等度	1	2	3	5	1	2	1	2	1	2
聴覚・前庭障害	耳の障害	軽度	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
		中等度	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	耳痛	軽度	1	2	0	0	1	2	0	0	1	2
心拍数・心リズム障害	徐脈	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	頻脈	軽度	3	5	2	3	0	0	6	10	5	8
		中等度	0	0	0	0	0	0	1	2	1	2
	心室性頻脈	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
肝臓・胆管系障害	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	軽度	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝酵素上昇	軽度	0	0	0	0	0	0	2	3	1	2
		重度	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	肝機能異常	軽度	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
代謝・栄養障害	脱水	軽度	0	0	1	2	1	2	0	0	0	0
		中等度	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	糖尿病	中等度	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	高血糖	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	高カリウム血症	軽度	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		中等度	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	低ナトリウム血症	重度	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	末梢性浮腫	中等度	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	口渇	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	体重減少	軽度	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
		中等度	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
		重度	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	体重増加	軽度	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	眼球乾燥症	軽度	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
筋・骨格系障害	関節痛	軽度	1	2	2	3	0	0	1	2	1	2
		中等度	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	関節障害	軽度	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	変形性関節症	軽度	0	0	0	0	1	2	1	2	0	0
	筋肉痛	軽度	1	2	1	2	0	0	2	3	1	2
		中等度	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	横紋筋融解症	重度	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	骨痛	軽度	0	0	0	0	1	2	1	2	0	0
新生物	新生物	重度	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板・出血凝血障害	鼻出血	軽度	0	0	0	0	1	2	0	0	1	2
		中等度	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	紫斑	軽度	0	0	0	0	1	2	0	0	1	2
精神障害	攻撃性	重度	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	激越	軽度	7	12	4	7	4	7	2	3	4	7
		中等度	3	5	7	12	4	7	7	11	4	7
		重度	5	8	2	3	3	5	0	0	2	3
	健忘	中等度	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0

表 2.7.6.43-31 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類			アセナピン 0.2 mg BID (N=60)		アセナピン 0.4 mg BID (N=59)		アセナピン 0.8 mg BID (N=61)		リスペリドン 3 mg BID (N=61)		プラセボ (N=61)	
	基本語	程度	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
精神障害（続き）	食欲減退	軽度	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
		中等度	2	3	0	0	0	0	1	2	1	2
	不安	軽度	3	5	5	8	3	5	2	3	2	3
		中等度	3	5	7	12	5	8	5	8	6	10
		重度	4	7	0	0	1	2	1	2	0	0
	食欲亢進	軽度	1	2	0	0	1	2	0	0	0	0
		中等度	1	2	0	0	1	2	0	0	0	0
	注意力障害	軽度	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	錯乱状態	軽度	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		中等度	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	妄想	中等度	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
		重度	2	3	0	0	1	2	0	0	1	2
	離人症	中等度	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	うつ病	軽度	0	0	1	2	0	0	1	2	0	0
		中等度	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
		重度	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	異常な夢	中等度	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	多幸気分	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	幻覚	軽度	0	0	0	0	2	3	0	0	0	0
		中等度	2	3	1	2	0	0	0	0	0	0
		重度	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	不眠症	軽度	7	12	8	14	4	7	6	10	6	10
		中等度	7	12	6	10	6	10	5	8	3	5
		重度	1	2	1	2	0	0	0	0	0	0
	躁病	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
		中等度	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	神経過敏	軽度	0	0	2	3	2	3	0	0	2	3
		中等度	0	0	0	0	2	3	0	0	1	2
	神経症	中等度	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	妄想症	軽度	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
		中等度	1	2	0	0	1	2	0	0	0	0
		重度	1	2	0	0	0	0	0	0	1	2
	悪夢	軽度	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
		中等度	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	精神病性障害	軽度	0	0	1	2	0	0	1	2	0	0
		中等度	1	2	2	3	1	2	0	0	0	0
		重度	2	3	0	0	1	2	0	0	1	2
	統合失調症様障害	軽度	1	2	1	2	0	0	0	0	0	0
		中等度	5	8	7	12	3	5	2	3	4	7
		重度	4	7	5	8	4	7	4	7	4	7
	傾眠	軽度	8	13	3	5	3	5	8	13	6	10
		中等度	0	0	0	0	1	2	1	2	0	0
	自殺念慮	軽度	0	0	2	3	0	0	1	2	0	0
		中等度	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	思考異常	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
女性生殖（器）障害	月経困難症	中等度	0	0	1	2	0	0	1	2	0	0
	外陰腟不快感	軽度	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
男性生殖（器）障害	射精不能	軽度	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	精巣上体炎	中等度	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	陰茎障害	中等度	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	性機能不全	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
抵抗機構障害	膿瘍	軽度	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	単純ヘルペス	軽度	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	感染	中等度	0	0	0	0	2	3	0	0	1	2
	カンジダ感染	中等度	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	性器カンジダ症	中等度	0	0	1	2	0	0	0	0	1	2
呼吸器系障害	喘息	中等度	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		重度	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	気管支炎	中等度	1	2	0	0	0	0	0	0	1	2
	気管支痙攣	中等度	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	咳嗽	軽度	2	3	1	2	3	5	3	5	0	0
		中等度	1	2	0	0	0	0	1	2	1	2
	呼吸困難	軽度	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0
		中等度	1	2	0	0	0	0	0	0	1	2
		重度	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	低酸素症	重度	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	咽頭炎	軽度	2	3	2	3	3	5	2	3	1	2
		中等度	0	0	0	0	1	2	1	2	1	2
	肺炎	中等度	0	0	2	3	0	0	1	2	0	0
	大葉性肺炎	重度	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0

表 2.7.6.43-31 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類			アセナピン 0.2 mg BID (N=60)		アセナピン 0.4 mg BID (N=59)		アセナピン 0.8 mg BID (N=61)		リスペリドン 3 mg BID (N=61)		プラセボ (N=61)	
	基本語	程度	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
呼吸器系障害（続き）	肺浸潤	軽度	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	呼吸障害	中等度	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
	鼻炎	軽度	2	3	1	2	7	11	2	3	3	5
		中等度	1	2	1	2	0	0	1	2	0	0
	咽喉絞扼感	軽度	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	上気道感染	軽度	2	3	2	3	5	8	1	2	5	8
		中等度	0	0	1	2	2	3	4	7	1	2
二次用語	損傷	軽度	1	2	2	3	1	2	1	2	1	2
		中等度	1	2	0	0	1	2	0	0	0	0
	創傷	軽度	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
皮膚・皮膚付属器障害	ざ瘡	軽度	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	脱毛症	軽度	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	水疱性皮膚炎	中等度	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	皮膚炎	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	皮膚真菌感染	軽度	0	0	1	2	1	2	1	2	3	5
		中等度	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	毛包炎	軽度	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	多毛症	軽度	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	爪の障害	中等度	0	0	2	3	0	0	0	0	0	0
	光線過敏性反応	軽度	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	そう痒症	軽度	2	3	1	2	0	0	0	0	1	2
		中等度	1	2	1	2	2	3	0	0	0	0
	発疹	軽度	2	3	1	2	2	3	0	0	1	2
		中等度	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	紅斑性皮疹	軽度	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	皮膚刺激	軽度	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	皮膚障害	軽度	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚乾燥	軽度	0	0	0	0	0	0	1	2	1	2
		中等度	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	皮膚潰瘍	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	多汗症	軽度	0	0	0	0	0	0	1	2	1	2
		中等度	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
泌尿器系障害	排尿困難	軽度	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	頻尿	軽度	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
		中等度	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	膿尿	軽度	0	0	1	2	0	0	1	2	0	0
	尿失禁	軽度	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	尿路感染	軽度	2	3	1	2	0	0	1	2	1	2
		中等度	1	2	0	0	0	0	1	2	0	0
視覚障害	結膜炎	軽度	1	2	0	0	1	2	0	0	0	0
		重度	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	眼痛	軽度	0	0	0	0	1	2	0	0	1	2
	涙器障害	軽度	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	光視症	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	視力障害	軽度	0	0	1	2	2	3	3	5	2	3
白血球・網内系障害	顆粒球減少症	中等度	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	白血球障害	中等度	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
コード化できない用語	コード化できない用語	中等度	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0

Source: CSR Table Appendix F.8.1.4.e

N: AST 集団の被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合

WHO-ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

同一事象が同一被験者に複数回発現した場合は、最も程度の重い有害事象で発現被験者数を集計した

有害事象の集計は、二重盲検投与期以降最終治験薬投与日から 7 日以内（重篤な有害事象の場合は 30 日）に発現した有害事象を対象とした

UNCODABLE: 医師記載名は'staphylococci'、コーディングせず

表 2.7.6.43-32 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）

			アセナピン 0.2 mg BID (N= 60)		アセナピン 0.4 mg BID (N= 59)		アセナピン 0.8 mg BID (N= 61)		リスペリドン 3 mg BID (N= 61)		プラセボ (N= 61)	
器官別大分類	基本語	因果関係	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
適用部位障害	注射部位炎症	Not Related	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	注射部位疼痛	Missing	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
一般的全身障害	過敏症	Not Related	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	無力症	Missing	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	背部痛	Missing	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		Not Related	3	5	3	5	1	2	2	3	2	3
		Related	1	2	0	0	0	0	1	2	0	0
	胸痛	Not Related	3	5	1	2	0	0	2	3	0	0
		Related	0	0	1	2	0	0	1	2	0	0
	疲労	Missing	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
		Not Related	1	2	1	2	0	0	1	2	2	3
		Related	1	2	2	3	2	3	3	5	0	0
	発熱	Missing	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
		Not Related	1	2	2	3	0	0	1	2	0	0
		Related	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	ほてり	Not Related	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
		Related	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	低体温	Not Related	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	インフルエンザ様疾患	Not Related	0	0	2	3	0	0	3	5	0	0
	四肢痛	Not Related	0	0	1	2	0	0	1	2	1	2
	倦怠感	Not Related	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	Related	0	0	2	3	1	2	0	0	0	0
	口腔浮腫	Related	0	0	0	0	1	2	1	2	0	0
	末梢性浮腫	Related	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	疼痛	Missing	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
		Not Related	4	7	6	10	3	5	2	3	3	5
		Related	1	2	1	2	0	0	2	3	1	2
	悪寒	Missing	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
		Not Related	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	失神	Related	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	離脱症候群	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
心・血管障害（一般）	心雑音	Not Related	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	高血圧	Missing	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		Not Related	1	2	1	2	1	2	0	0	0	0
		Related	0	0	0	0	2	3	0	0	0	0
	低血圧	Related	0	0	1	2	0	0	1	2	1	2
	起立性低血圧	Missing	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
		Related	0	0	1	2	1	2	1	2	0	0
中枢・末梢神経系障害	運動失調	Related	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	痙攣	Not Related	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	大発作痙攣	Not Related	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	協調運動異常	Not Related	0	0	1	2	1	2	0	0	0	0
	筋痙縮	Related	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	浮動性めまい	Not Related	4	7	4	7	2	3	2	3	3	5
		Related	7	12	4	7	4	7	10	16	2	3
	ジスキネジア	Not Related	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
		Related	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	遅発性ジスキネジア	Related	0	0	1	2	0	0	0	0	1	2
	ジストニア	Not Related	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	錐体外路障害	Missing	0	0	0	0	1	2	0	0	1	2
		Related	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	頭痛	Missing	1	2	0	0	0	0	1	2	2	3
		Not Related	10	17	9	15	10	16	9	15	6	10
		Related	8	13	5	8	7	11	4	7	5	8

表 2.7.6.43-32 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

			アセナピン 0.2 mg BID (N= 60)		アセナピン 0.4 mg BID (N= 59)		アセナピン 0.8 mg BID (N= 61)		リスペリドン 3 mg BID (N= 61)		プラセボ (N= 61)	
器官別大分類	基本語	因果関係	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
中枢・末梢神経系障害（続き）	運動過多	Missing	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
		Related	0	0	1	2	0	0	1	2	0	0
	筋緊張亢進	Missing	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
		Not Related	3	5	0	0	1	2	0	0	1	2
		Related	0	0	1	2	1	2	2	3	0	0
	感覚鈍麻	Not Related	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
		Related	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	片頭痛	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	錯感覚	Not Related	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
		Related	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	会話障害	Missing	0	0	1	2	1	2	0	0	0	0
		Not Related	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	振戦	Missing	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
		Related	2	3	2	3	0	0	0	0	0	0
消化管障害	腹痛	Missing	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
		Not Related	2	3	2	3	2	3	4	7	3	5
		Related	0	0	1	2	1	2	0	0	0	0
	肛門直腸障害	Not Related	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	便秘	Missing	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
		Not Related	2	3	3	5	2	3	3	5	3	5
		Related	0	0	1	2	0	0	0	0	2	3
	抜歯	Not Related	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	下痢	Missing	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
		Not Related	1	2	0	0	1	2	4	7	1	2
		Related	0	0	1	2	1	2	1	2	0	0
	消化不良	Missing	0	0	0	0	1	2	0	0	1	2
		Not Related	3	5	7	12	5	8	8	13	2	3
		Related	2	3	0	0	0	0	1	2	0	0
	嚥下障害	Related	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	おくび	Not Related	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	放屁	Missing	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		Not Related	0	0	1	2	0	0	0	0	2	3
		Related	0	0	1	2	1	2	1	2	0	0
	胃炎	Not Related	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	胃腸障害	Not Related	0	0	0	0	2	3	1	2	0	0
		Related	0	0	1	2	1	2	0	0	1	2
	胃腸炎	Not Related	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	胃食道逆流性疾患	Not Related	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	歯肉炎	Not Related	0	0	1	2	0	0	1	2	0	0
	痔核	Not Related	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	メレナ	Missing	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		Not Related	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	口内乾燥	Missing	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
		Not Related	0	0	2	3	0	0	2	3	1	2
		Related	0	0	0	0	1	2	2	3	4	7
	悪心	Missing	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		Not Related	0	0	4	7	3	5	0	0	2	3
		Related	0	0	2	3	4	7	3	5	1	2
	流涎過多	Missing	1	2	0	0	1	2	0	0	0	0
		Not Related	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
		Related	0	0	1	2	0	0	1	2	0	0
	口腔内潰瘍形成	Not Related	2	3	0	0	0	0	0	0	2	3
	歯ぎしり	Not Related	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		Related	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	舌障害	Not Related	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0

表 2.7.6.43-32 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

			アセナピン 0.2 mg BID (N= 60)		アセナピン 0.4 mg BID (N= 59)		アセナピン 0.8 mg BID (N= 61)		リスペリドン 3 mg BID (N= 61)		プラセボ (N= 61)	
器官別大分類	基本語	因果関係	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
消化管障害（続き）	歯痛	Missing	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
		Not Related	5	8	0	0	1	2	3	5	3	5
	歯の障害	Not Related	1	2	0	0	0	0	0	0	1	2
	嘔吐	Missing	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
		Not Related	2	3	3	5	4	7	4	7	1	2
		Related	1	2	2	3	0	0	1	2	1	2
聴覚・前庭障害	耳の障害	Not Related	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
		Related	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	耳痛	Not Related	1	2	0	0	1	2	0	0	1	2
心拍数・心リズム障害	徐脈	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	頻脈	Missing	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
		Not Related	1	2	0	0	0	0	1	2	1	2
		Related	2	3	2	3	0	0	4	7	5	8
	心室性頻脈	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
肝臓・胆管系障害	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Not Related	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝酵素上昇	Missing	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
		Related	0	0	1	2	0	0	1	2	1	2
	肝機能異常	Related	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
代謝・栄養障害	脱水	Not Related	0	0	1	2	1	2	0	0	0	0
		Related	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	糖尿病	Missing	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	高血糖	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	高カリウム血症	Missing	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		Not Related	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	低ナトリウム血症	Not Related	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	末梢性浮腫	Not Related	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	口渇	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	体重減少	Not Related	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
		Related	1	2	1	2	0	0	0	0	0	0
	体重増加	Not Related	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	眼球乾燥症	Not Related	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
筋・骨格系障害	関節痛	Not Related	1	2	2	3	1	2	1	2	1	2
	関節障害	Not Related	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	変形性関節症	Related	0	0	0	0	1	2	1	2	0	0
	筋肉痛	Not Related	2	3	1	2	0	0	1	2	1	2
		Related	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	横紋筋融解症	Not Related	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	骨痛	Not Related	0	0	0	0	1	2	1	2	0	0
新生物（腫瘍）	新生物	Missing	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板・出血凝血障害	鼻出血	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
		Related	0	0	1	2	1	2	0	0	0	0
	紫斑	Not Related	0	0	0	0	1	2	0	0	1	2
精神障害	攻撃性	Related	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	激越	Missing	1	2	0	0	0	0	1	2	2	3
		Not Related	10	17	10	17	6	10	4	7	7	11
		Related	4	7	3	5	5	8	4	7	1	2
	健忘	Not Related	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	食欲減退	Not Related	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
		Related	2	3	0	0	0	0	0	0	1	2
	不安	Missing	1	2	2	3	1	2	0	0	0	0
		Not Related	3	5	8	14	3	5	4	7	6	10
		Related	6	10	2	3	5	8	4	7	2	3
	食欲亢進	Related	2	3	0	0	2	3	0	0	0	0
	注意力障害	Related	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	錯乱状態	Not Related	1	2	0	0	1	2	0	0	0	0

表 2.7.6.43-32 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

			アセナピン 0.2 mg BID (N= 60)		アセナピン 0.4 mg BID (N= 59)		アセナピン 0.8 mg BID (N= 61)		リスペリドン 3 mg BID (N= 61)		プラセボ (N= 61)	
器官別大分類	基本語	因果関係	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
精神障害（続き）	妄想	Not Related	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
		Related	2	3	0	0	1	2	0	0	1	2
	離人症	Missing	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	うつ病	Missing	0	0	1	2	1	2	0	0	0	0
		Not Related	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
		Related	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	異常な夢	Related	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	多幸気分	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	幻覚	Missing	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
		Not Related	3	5	1	2	0	0	0	0	0	0
		Related	1	2	0	0	1	2	0	0	0	0
	不眠症	Missing	1	2	3	5	1	2	0	0	2	3
		Not Related	9	15	7	12	5	8	7	11	3	5
		Related	5	8	5	8	4	7	4	7	4	7
	躁病	Not Related	0	0	0	0	0	0	1	2	1	2
	神経過敏	Not Related	0	0	1	2	1	2	0	0	2	3
		Related	0	0	1	2	3	5	0	0	1	2
	神経症	Related	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	妄想症	Missing	1	2	0	0	1	2	0	0	0	0
		Related	1	2	0	0	1	2	0	0	1	2
	悪夢	Not Related	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
		Related	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	精神病性障害	Not Related	0	0	2	3	1	2	0	0	1	2
		Related	3	5	1	2	1	2	1	2	0	0
	統合失調症様障害	Missing	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
		Not Related	9	15	8	14	5	8	4	7	6	10
		Related	1	2	5	8	1	2	2	3	2	3
	傾眠	Missing	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		Not Related	1	2	2	3	1	2	4	7	2	3
		Related	6	10	1	2	3	5	5	8	4	7
	自殺念慮	Missing	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
		Not Related	0	0	2	3	0	0	1	2	0	0
	思考異常	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
女性生殖（器）障害	月経困難症	Not Related	0	0	1	2	0	0	1	2	0	0
	外陰腟不快感	Not Related	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
男性生殖（器）障害	射精不能	Not Related	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	精巣上体炎	Not Related	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	陰茎障害	Not Related	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	性機能不全	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
抵抗機構障害	膿瘍	Not Related	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	単純ヘルペス	Missing	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	感染	Not Related	0	0	0	0	2	3	0	0	1	2
	カンジダ感染	Not Related	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	性器カンジダ症	Not Related	0	0	1	2	0	0	0	0	1	2
呼吸器系障害	喘息	Not Related	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		Related	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	気管支炎	Not Related	1	2	0	0	0	0	0	0	1	2
	気管支痙攣	Not Related	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	咳嗽	Not Related	1	2	1	2	3	5	4	7	1	2
		Related	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	呼吸困難	Missing	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
		Not Related	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0
		Related	1	2	0	0	0	0	0	0	1	2
	低酸素症	Not Related	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	咽頭炎	Not Related	2	3	2	3	4	7	3	5	2	3
	肺炎	Not Related	0	0	2	3	0	0	1	2	0	0
	大葉性肺炎	Missing	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0

表 2.7.6.43-32 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

			アセナピン 0.2 mg BID (N= 60)		アセナピン 0.4 mg BID (N= 59)		アセナピン 0.8 mg BID (N= 61)		リスペリドン 3 mg BID (N= 61)		プラセボ (N= 61)	
器官別大分類	基本語	因果関係	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
呼吸器系障害	肺浸潤	Not Related	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
（続き）	呼吸障害	Missing	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
		Not Related	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	鼻炎	Not Related	2	3	1	2	6	10	2	3	3	5
		Related	1	2	1	2	1	2	1	2	0	0
	咽喉絞扼感	Not Related	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	上気道感染	Missing	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
		Not Related	2	3	3	5	7	11	5	8	5	8
二次用語	損傷	Not Related	2	3	2	3	2	3	1	2	1	2
	創傷	Not Related	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
皮膚・皮膚付属器障害	ざ瘡	Not Related	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	脱毛症	Not Related	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	水疱性皮膚炎	Not Related	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	皮膚炎	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	皮膚真菌感染	Missing	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
		Not Related	1	2	1	2	0	0	1	2	3	5
	毛包炎	Not Related	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	多毛症	Related	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	爪の障害	Not Related	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
		Related	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	光線過敏性反応	Not Related	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	そう痒症	Not Related	1	2	2	3	2	3	0	0	1	2
		Related	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	発疹	Not Related	1	2	1	2	1	2	0	0	1	2
		Related	1	2	0	0	1	2	1	2	0	0
	紅斑性皮疹	Related	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	皮膚刺激	Not Related	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	皮膚障害	Not Related	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚乾燥	Not Related	0	0	1	2	0	0	0	0	1	2
		Related	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	皮膚潰瘍	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	多汗症	Not Related	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
		Related	0	0	0	0	0	0	1	2	1	2
泌尿器系障害	排尿困難	Not Related	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	頻尿	Not Related	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
		Related	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	膿尿	Not Related	0	0	1	2	0	0	1	2	0	0
	尿失禁	Related	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	尿路感染	Missing	1	2	0	0	0	0	1	2	0	0
		Not Related	2	3	1	2	0	0	1	2	1	2
視覚障害	結膜炎	Not Related	1	2	0	0	1	2	1	2	0	0
	眼痛	Not Related	0	0	0	0	1	2	0	0	1	2
	涙器障害	Not Related	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	光視症	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	視力障害	Not Related	0	0	1	2	0	0	2	3	0	0
		Related	0	0	0	0	2	3	1	2	2	3
白血球・網内系障害	顆粒球減少症	Related	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	白血球障害	Related	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
UNCODABLE*	UNCODABLE*	Not Related	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0

Source: CSR Table Appendix F.8.1.4.d

N: AST 集団の被験者数、n: 該当被験者数、%: 該当被験者割合

WHO-ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

Related: 関連あり、おそらく関連あり、関連の可能性あり、Not Related: 関連なし、おそらく関連なし

同一事象が同一被験者に複数回発現した場合は、治験薬との因果関係が最も強い有害事象で発現被験者数を集計した

有害事象の集計は、二重盲検投与期以降最終治験薬投与日から 7 日以内（重篤な有害事象の場合は 30 日）に発現した有害事象を対象とした

UNCODABLE: 医師記載名は'staphylococci'、コーディングせず

2.7.6.43.6.1.1 重篤な有害事象の叙述

アセナピン 0.2 mg BID、0.4 mg BID 及び 0.8 mg BID 群で発現した重篤な有害事象（「統合失調症の悪化（統合失調症様障害及び精神病性障害）」を除く）の叙述を以下に示した。

大発作痙攣（全身性強直性間代性発作 a)）（被験者識別番号 0102）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日： 19[redacted]　（年齢：36 歳）
性別： 女性
体重： 95.2 kg
身長： 179 cm

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	0.4	mg	舌下	19[redacted]	投与4日後 *	5

事象の詳細

被験者は 19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から　投与4日後 *　までアセナピン 0.2 mg を 1 日 2 回服用した。投与33日後 *　、[redacted]でゆったりと喫煙していたところ、口から泡をふく痙攣発作である**大発作痙攣**を 7 分間発症した。被験者は CT 及び脳波検査などで更に検査をするため入院した。頭部 CT 及び脳波検査は正常であったが、本事象により被験者は治験を中止した。　投与34日後 *　、被験者は回復して退院した。

その他の有害事象

報告されていない

治験薬との関連性

治験責任医師は、本事象を治験薬と**関連なし**と判断した。治験依頼者もこの見解に同意した。

a) 2.7.4 で集計している基本語

肺炎（被験者識別番号 0510）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日： 19[redacted]　（年齢：48 歳）
性別： 男性
体重： 74.5 kg
身長： 175 cm

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	0.8	mg	舌下	19[redacted]	投与4日後 *	5

事象の詳細

被験者は　投与4日前 *　、被験者は統合失調症の経過観察のため精神科病棟に入院した。19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から　投与4日後 *　までアセナピン 0.4 mg を 1 日 2 回服用した。　投与24日後 *　、[redacted]の集中治療室に移され、**肺炎**と診断された。被験者は息切れがすると訴えた。脈拍計で測定したところ、酸素飽和度は 60%台前半であったが、呼吸療法により 70%台半ばとなった。胸部 X 線写真で、右肺上葉に病因不明の腫瘤が認められた。抗生剤（アンピシリン、スルバクタム、クラリスロマイシン及びシプロフロキサシン）が投与された。また被験者は、リチウム投与による部分型腎性尿崩症との二次診断を受けた。その後、リチウム投与は中止された。被験者は慢性閉塞性肺疾患の悪化を呈し、呼吸を楽にするためメチルプレドニゾロン及び臭化イプラトロピウムが投与され、その後治験を中止した。治験担当医師によると、これらの病状は重篤に該当しないという見解であった。　投与40日後 *　、被験者は回復した。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
統合失調症の悪化	投与5日後 *	継続	重度	中止	未回復	なし
統合失調症の悪化	投与5日後 *	投与23日後 *	重度	不明	回復	不明

治験薬との関連性

治験責任医師は、本事象を治験薬と明らかに**関連なし**と判断した。治験依頼者もこの見解に同意した。

精神病性障害、高カリウム血症（被験者識別番号 0718）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日： 19[redacted]/[redacted]/[redacted] （年齢：38 歳）
性別： 男性
体重： 76 kg
身長： 177.8 cm

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	0.8	mg	舌下	19[redacted]/[redacted]/[redacted]	投与41日後 *	36

事象の詳細

被験者は 19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 投与41日後 * までアセナピン 0.4 mg を 1 日 2 回服用した。
投与16日後 * 、被験者は**高カリウム血症**を発現した。治験開始前検査では、被験者のカリウム値は 4.9 mEq/L と正常であった。 投与7日後 * 、カリウム値は 5.9 mEq/L に上昇しており、血糖値は 322 mg/dL、血清ナトリウム値は 129 mEq/L に低下していた。 投与13日後 * 、カリウム値は 6.4 mEq/L と更に上昇し、血糖値は 403 mg/dL に上昇した。被験者は無症候のままであり、糖尿病性ケトアシドーシス、腎機能障害、溶血、又は副腎機能不全の所見は認められなかった。内分泌科及び循環器科で検査したが、心毒性作用又は腎臓への作用は報告されなかった。入院中、高カリウム血症治療のためポリスチレンスルホン酸ナトリウムが 1 回投与され、低カリウム食が与えられた。その後、被験者の血糖値及びカリウム値は正常範囲内に戻った。内分泌科医は、被験者のカリウム値上昇は血糖値上昇によるものであり、最終的にナトリウム - カリウムポンプ活性に影響したのではないかと理論立てた。 投与20日後 * 、被験者は回復した。
投与31日後 * 、被験者は情動不安定及び気分動揺などの**精神病障害**が悪化したため入院した。投与35日後 * 、被験者は回復して退院した。

その他の有害事象

報告されていない

治験薬との関連性

治験責任医師は、高カリウム血症を治験薬と**関連の可能性あり**、精神病障害を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。治験依頼者もこの見解に同意した。

横紋筋融解症、低ナトリウム血症、低酸素症（被験者識別番号 0525）

ベースラインにおける人口統計学的データ						
生年月日：	19[redacted]/[redacted]/[redacted]			（年齢：53 歳）		
性別：	男性					
体重：	67.2 kg					
身長：	192.5 cm					
治験薬への曝露						
薬剤名	**1 日量**	**単位**	**経路**	**開始日**	**中止日**	**投与日数**
アセナピン	1.6	mg	舌下	19[redacted]/[redacted]/[redacted]	投与34日後 *	35
事象の詳細						
被験者は 19[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日から　投与34日後 *　までアセナピン 0.8 mg を 1 日 2 回服用した。 投与47日後 *、被験者は自宅アパートの床に意識消失状態で発見された。被験者は緊急治療室に搬送され、その後[redacted]に移された後、治験参加を中止した。被験者は入院し、誤嚥性肺炎に伴うと思われる**低酸素症**（診断未確定の肺疾患を除外）、転倒に伴う**横紋筋融解症**、溶質摂取の減少に伴う**低ナトリウム血症**、白血球増加症、及び右耳裂傷の診断を受けた。治療として、電解質失調には塩化ナトリウム投与、感染にはレボフロキサシン静脈内投与、総合ビタミン剤、葉酸、チアミン及び Neutra-phos®（リン酸カリウム、リン酸ナトリウム）投与、並びに右耳裂傷の縫合などが実施された。報告された関連する検査データは、頭部 CT の結果は正常、血清ナトリウムは 115（正常範囲 132～147 mEq/L）、血清浸透圧は 230、尿中ナトリウムは 10、尿浸透圧は 78、白血球数は 17000（3.8×10^3～10.7×10^3/uL）、CPK は 7984、エタノールは 0.003、毒性スクリーニングは陰性、胸部 X 線写真は正常である。 投与60日後 *　、被験者は回復して退院した。						
その他の有害事象						
報告されていない						
治験薬との関連性						
治験責任医師は、本事象を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。治験依頼者もこの見解に同意した。						

肺浸潤（結核 a)）（被験者識別番号 0722）

ベースラインにおける人口統計学的データ						
生年月日：	19[redacted]/[redacted]/[redacted]			（年齢：45 歳）		
性別：	男性					
体重：	63.2 kg					
身長：	167.5 cm					
治験薬への曝露						
薬剤名	**1 日量**	**単位**	**経路**	**開始日**	**中止日**	**投与日数**
アセナピン	1.6	mg	舌下	19[redacted]/[redacted]/[redacted]	投与21日後 *	22
事象の詳細						
被験者は 19[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日から　投与21日後 *　までアセナピン 0.8 mg を 1 日 2 回服用した。 投与9日後 *、被験者は精製ツベルクリン（purified protein derivative；PPD）反応陽性であった。胸部 X 線写真では、右肺尖部の透過性に加え、両側胸膜肥厚、肺尖部肥厚、結節性陰影が認められた。被験者は激しい咳嗽、喀痰、寝汗、体重減少について否定し、無症候のままであった。被験者は不活動性結核（**肺浸潤**）と診断され、治験を中止した。結核治療のためエタンブトール塩酸塩、ピラジナミド、リファンピシン及びピリドキシン塩酸塩が投与された。 投与28日後 *　、リスペリドン服用を開始した。 投与27日後 * に被験者は回復し、 投与31日後 *　に退院した。						
その他の有害事象						
詳細	**開始日**	**終了日**	**程度**	**処置**	**転帰**	**因果関係**
不眠症	投与27日後 *	継続	軽度	不明	未回復	不明
治験薬との関連性						
治験責任医師は、本事象を治験薬と**関連なし**と判断した。治験依頼者もこの見解に同意した。						

a) 2.7.4 で集計している基本語

2.7.6.44 041004 試験【5.3.5.1-05】

治験の表題	An assessment of the efficacy and safety of a sublingual dose of Org 5222 in subjects with schizophrenia (in an acutely exacerbated state) compared to risperidone and placebo in a randomized double blind, fixed-dose 6-week trial
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]を含む計 27 名
実施医療機関	[redacted]を含む全 27 施設 実施国：米国
公表文献（引用文献）	なし
治験期間	20[redacted]年[redacted]月 ~20[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	後期第 II 相
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月

試験方法の概要

目的

主要目的：

統合失調症治療におけるアセナピン 5 mg 1 日 2 回投与の有効性を、陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS）合計スコアで評価し、リスペリドン 3 mg 1 日 2 回投与及びプラセボと比較する。

副次目的：

統合失調症治療におけるアセナピン 5 mg 1 日 2 回投与の有効性及び安全性を、以下の項目を用いて評価し、リスペリドン 3 mg 1 日 2 回投与及びプラセボと比較する。

・有効性評価
- PANSS サブスケール
- カルガリーうつ病評価尺度（Calgary Depression Scale; CDS）
- Clinical Global Impressions（CGI）
- 認知機能

・安全性評価
- 有害事象の発現
- 身体所見
- 臨床検査値
- 心電図
- 錐体外路症状

アセナピン及び代謝物である N-脱メチル体の母集団薬物動態についても評価し、別文書で報告する。

治験方法

本治験は、精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition; DSM-IV）により統合失調症と診断され、同意取得時に急性増悪が認められた被験者を対象とした無作為化、二重盲検、固定用量、プラセボ及び陽性対照、多施設共同、有効性試験であった。

本治験は、スクリーニング期、単盲検ウォッシュアウト期（3 日以上 7 日以下、最終日をベースラインとした）及び二重盲検投与期（入院 21 日間及び退院後 21 日間）で構成された。単盲検ウォッシュアウト期は単盲検でアセナピンプラセボを服用させ、ベースライン時に検査を実施した。ベースライ

ン検査後、被験者を 1 : 1 : 1 の割合で以下の治療に無作為に割り付け、ベースラインの 1 日後より二重盲検投与期を開始した。

・アセナピン 1 mg（Day 1）、2 mg（Day 2）、3 mg（Day 3）、4 mg（Day 4）、5 mg（Day 5 ~ 42）1 日 2 回投与（アセナピン 5 mg BID 群）
・リスペリドン 1 mg（Day 1）、2 mg（Day 2）、3 mg（Day 3 ~ 42）1 日 2 回投与（リスペリドン 3 mg BID 群）
・プラセボ 1 日 2 回投与（プラセボ群）

二重盲検投与期中（6 週間）、最初の 3 週間（21 日間）は被験者を入院させた。残りの治験期間は被験者を退院させた。

治験を完了した被験者には、長期継続投与試験（041502 試験）に参加する選択肢を提示した。治験責任医師が、治験薬投与が有効であったと判断した場合、被験者を 041502 試験に組み入れた。

治験を完了し 041502 試験に移行しない被験者には、フォローアップ期を設けた。フォローアップ期は投与終了の 14 日後（± 2 日）の来院、更に 30 日後に電話で重篤な有害事象の発現／経過状況を確認した。この間に重篤な有害事象が発現したかどうか、あるいは回復していない重篤な有害事象の状況を確認した。

二重盲検投与期間中は有効性評価を週 1 回、入院期間中はバイタルサインを毎日評価した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時

・180 名（アセナピン 5 mg BID 群、リスペリドン 3 mg BID 群、プラセボ群、各 60 名）

解析時

・同意取得：234 名
・二重盲検投与期割付 : 182 名（アセナピン 5 mg BID 群 60 名、リスペリドン 3 mg BID 群 60 名、プラセボ群 62 名）
・All-Subjects-Treated group（AST 集団）：180 名（アセナピン 5 mg BID 群 59 名、リスペリドン 3 mg BID 群 59 名、プラセボ群 62 名）
・Intent-To-Treat group（ITT 集団）: 174 名（アセナピン 5 mg BID 群 58 名、リスペリドン 3 mg BID 群 56 名、プラセボ群 60 名）

被験者数の設定根拠

本治験の被験者数選択は、当初以下の根拠により設定された。検出力計算に使用された有効性の主要評価項目は PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量であった。検出力計算は PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量に対する 2 つの推定標準偏差を用いた。一方は 3 つのリスペリドン臨床試験での標準偏差（23.4）から、他方は 041002 試験の最大標準偏差（21.65 ; アセナピン 0.2 ~ 0.8 mg BID 群）とした。有意水準 5%（両側）、各群 60 名としたとき、PANSS 合計スコアのベースラインからの差のシナリオごとの検出力は以下の通りであった。

Delta	Power (SD = 23.4)	Power (SD = 21.65)
9	55%	61%
10	64%	70%
11	72%	78%
12	79%	85%
13	85%	90%
14	90%	93%
15	93%	96%

検出力計算には 2 標本 t 検定を用い、α = 5%とした。SD: 標準偏差

対象及び選択・除外基準

選択基準

・本治験の目的と内容の説明を受けた後、本治験のスクリーニング検査の実施に先立ち、文書による同意が取得できる
・18 歳以上
・男性、女性（授乳中でない女性、避妊手術した女性、閉経後 1 年を経過した女性又は治験責任医師が認める避妊法を用いている妊娠していない女性）
・英語を話すこと、読むこと、理解することが出来、質問に答えられ指示に従える、又は、母国語を話すこと、読むこと、書くことが出来、治験責任医師がその言語に流暢で、有効性評価をその言語に翻訳できる
・被験者の服薬､来院を補助できる介護者又は特定の信頼できる人間（家族､ソーシャルワーカー､看護師など）がいると治験責任医師が判断できる
・統合失調症の病型が、妄想型（DSM-IV 295.30）、解体型（DSM-IV 295.10）、緊張型（DSM-IV 295.20）又は鑑別不能型（DSM-IV 295.90）である
・統合失調症の急性増悪期と診断されている
・ベースライン時の PANSS 合計スコアがスクリーニング時よりも 20%以上低くないこととし、スクリーニング時及びベースライン時で PANSS 合計スコアが 60 点以上
・スクリーニング時及びベースライン時の PANSS サブスケール陽性尺度 5 項目（妄想、概念の統合障害、幻覚による行動、誇大性、猜疑心／迫害感）のうち、2 つ以上の項目のスコアが 4 点（中等度）以上
・ベースライン時の CGI - Severity of Illness（CGI-S）スコアが 4 点（中等度）以上
・抗精神病薬の服用歴がある場合、クロザピン（クロザリル®）以外の抗精神病薬に対する反応が良好
・ベースライン時の 3 日以上前に抗精神病薬の投与を中止している。ベースラインの前日までに持効性精神安定剤の投与サイクルが終了している
・バルプロ酸、divalproex、カルバマゼピンなどに対する増強療法を、ベースラインの 5 日以上前（3 日以上の治療の場合）又はベースラインの 3 日以上前（3 日以下の治療の場合）に中止している
・症状が良好にコントロールされており、標準療法（薬物治療を含む）が安定している。また、臨床及び検査パラメータが臨床的に許容可能な範囲内である

除外基準

・ベースライン前 30 日以内に他の治験薬を投与された
・未治療又は非代償性で臨床的に重要な医学的状態（腎、内分泌、肝、呼吸器、心臓血管、血液、免疫、脳血管系等の疾患又は悪性腫瘍）を有する
・神経疾患の既往（痙攣性疾患や幼少期 1 回以上の熱性痙攣の既往があるなど）又は抗痙攣薬を痙攣予防のために服用している
・スクリーニング時又はベースライン時の心電図で､治験参加を妨げる臨床的に問題となる所見が認められた
・スクリーニング時の臨床検査値、バイタルサイン、身体学的検査所見で、治験責任医師が治験参加を妨げると判断する、臨床的に問題となる所見が認められた。ウォッシュアウト期間に発現した異常変動は、割付前に治験責任医師と CRO モニターにより協議された

・統合失調症の病型が残遺型（DSM-IV 295.60）又は統合失調感情障害（DSM-IV 295.70）に該当する
・下記の薬剤以外の中枢神経系用薬の併用を要する。又は、激越の治療に対するベンゾジアゼピン系の 1 日最大用量を、ロラゼパム換算で 10 mg に減量できない
　－ 酒石酸ゾルピデム（Ambien®）：就寝時 10 mg まで
　－ Zaleplon（Sonata®）：就寝時 20 mg まで
　－ 抱水クロラール：睡眠導入として 1 日 3000 mg まで
・スクリーニング時、異常不随意運動評価尺度（Abnormal Involuntary Movement Scale; AIMS）のいずれかの項目が 2 点（軽度）よりも大きい
・スクリーニング前 30 日以内に DSM-IV 診断基準にしたがった薬物及び／又はアルコール乱用（DSM-IV 305.00）の既往歴がある
・スクリーニング時の尿検査で、薬物又はアルコール乱用に対して明らかに陽性
・DSM-IV 診断基準にしたがい、統合失調症以外の診断が主診断とされている
・スクリーニング期に具体的な自殺願望がみられる
・ウォッシュアウト期間中、服薬率が 75%未満
・スクリーニング時の妊娠検査が陽性、試験期間中に妊娠を希望する又は授乳中
・過去にアセナピンを服用した経験がある

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

被験薬、製造番号
・アセナピン 1、2、5 mg：ロット番号 [redacted]（[redacted]）、[redacted]（[redacted]）、[redacted]（[redacted]）
・アセナピンプラセボ：ロット番号 [redacted]（[redacted]、[redacted]）
・リスペリドン 1、2、3 mg：ロット番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]
・リスペリドンプラセボ：ロット番号 [redacted]

剤型
・アセナピン 1、2、5 mg 及びアセナピンプラセボ：いずれも見分けがつかない舌下錠で、[redacted] 以内に崩壊するよう設計した
・リスペリドン及びリスペリドンプラセボ：いずれも見分けがつかないカプセル剤

投与量
・被験者は、リスペリドン又はリスペリドンプラセボを 1 カプセル、アセナピン又はアセナピンプラセボを 1 錠（Day 1、2、5 ~ 42）又は 2 錠（Day 3、4）、朝夜の 1 日 2 回服用した

アセナピン 5 mg BID 群（アセナピン + リスペリドンプラセボ 1 日 2 回投与）										
	Week 1					Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6
	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Days 5-7	Days 8-14	Days 15-21	Days 22-28	Days 29-35	Days 36-42
アセナピン	1 mg 錠 BID (2 mg/日)	2 mg 錠 BID (4 mg/日)	3 mg (1 mg 錠+ 2 mg 錠) BID (6 mg/日)	4 mg (2 mg 錠+ 2 mg 錠) BID (8 mg/日)	5 mg 錠 BID (10 mg/日)	5 mg 錠 BID (10 mg/日)	5 mg 錠 BID (10 mg/日)	5 mg 錠 BID (10 mg/日)	5 mg 錠 BID (10 mg/日)	5 mg 錠 BID (10 mg/日)
リスペリドン プラセボ	1 capsule BID	1 capsule BID	1 capsule BID	1 capsule BID	1 capsule BID	1 capsule BID	1 capsule BID	1 capsule BID	1 capsule BID	1 capsule BID
リスペリドン 3 mg BID 群（リスペリドン + アセナピンプラセボ 1 日 2 回投与）										
	Week 1					Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6
	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Days 5-7	Days 8-14	Days 15-21	Days 22-28	Days 29-35	Days 36-42
リスペリドン	1 mg capsule BID (2 mg/日)	2 mg capsule BID (4 mg/日)	3 mg capsule BID (6 mg/日)	3 mg capsule BID (6 mg/日)	3 mg capsule BID (6 mg/日)	3 mg capsule BID (6 mg/日)	3 mg capsule BID (6 mg/日)	3 mg capsule BID (6 mg/日)	3 mg capsule BID (6 mg/日)	3 mg capsule BID (6 mg/日)
アセナピン プラセボ	1 錠 BID	1 錠 BID	2 錠 BID	2 錠 BID	1 錠 BID	1 錠 BID	1 錠 BID	1 錠 BID	1 錠 BID	1 錠 BID
プラセボ群（アセナピンプラセボ + リスペリドンプラセボ 1 日 2 回投与）										
	Week 1					Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6
	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Days 5-7	Days 8-14	Days 5-21	Days 22-28	Days 29-35	Days 36-42
アセナピン プラセボ	1 錠 BID	1 錠 BID	2 錠 BID	2 錠 BID	1 錠 BID	1 錠 BID	1 錠 BID	1 錠 BID	1 錠 BID	1 錠 BID
リスペリドン プラセボ	1 capsule BID	1 capsule BID	1 capsule BID	1 capsule BID	1 capsule BID	1 capsule BID	1 capsule BID	1 capsule BID	1 capsule BID	1 capsule BID

投与方法

・全ての投与群の被験者は、Day 1 の朝より最長で 6 週間（42 日間）、以下の方法で治験薬を服用した

・全ての治験薬は、おおよそ午前 8 時及び午後 8 時に服用した

・被験者は入院中に、アセナピン舌下錠の服用方法（アセナピン舌下錠又はアセナピンプラセボを被験者の舌下に置き、完全に溶けるまで約 ■■飲み込まないようにする）の指導を受けた

治療期間

二重盲検投与期間：42 日間

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

「被験薬、用量及び投与方法、製造番号」に記載した。

評価基準

有効性

・主要評価項目：PANSS 合計スコア

・副次評価項目：PANSS サブスケール及び CGI-S、CGI - Improvement（CGI-I）、CDS、認知機能評価

薬物動態

・アセナピン及び N-脱メチル体の血漿中濃度測定

安全性

二重盲検投与期及び投与後の有害事象の発現頻度を評価した。

・臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査及び血漿中プロラクチン濃度測定を含む）

・バイタルサイン

・身体所見

・12 誘導心電図
・錐体外路症状の評価：Barnes アカシジア評価尺度（Barnes Akathisia Rating Scale; BARS）、Simpson-Angus Rating Scale（SARS）及び AIMS を用いて評価した

統計手法

有効性及び認知機能の評価

各来院時に測定した PANSS、CGI、CDS 及び認知機能評価の各パラメータ（評価項目を含む）の記述統計量を求めた。PANSS、CDS、認知機能評価及び CGI-S を含む投与前後の変動に関する記述統計量を求めた。両側 t 検定を用いて、アセナピン 5 mg BID 群とプラセボ群、及びリスペリドン 3 mg BID 群とプラセボ群とを比較した。Last-observation-carried-forward（LOCF）を用いて欠測データを処理し、投与終了時を主要評価項目の評価時点とした。

薬物動態の評価

アセナピン及び主要代謝物の血漿中濃度を、投与後 0 ~ 4 時間、4 ~ 8 時間、8 ~ 12 時間、12 ~ 16 時間及び 16 時間以降に測定した。本治験では 1 用量のみ評価したため、用量効果及び共変量の影響に関する分散分析は実施しなかった。

安全性の評価

治験責任医師によって報告された有害事象を WHO Adverse Reaction Dictionary version from 3rd Quarter 1994（WHO-ART）を用いてコーディングした*1)。各群の有害事象、致死性又は非致死性の重篤な有害事象、中止に至った有害事象、治験薬と関連のある有害事象、重度と判断された有害事象を発現した被験者数と割合を、WHO 器官別大分類、基本語及び治験責任医師が判断した重症度（軽度、中等度、重度）、治験薬との関連性別に要約した。各群の臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び心電図で、臨床的に明らかな異常値を認めた被験者数と割合を要約した。臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び心電図のシフト解析を実施した。臨床検査パラメータ、バイタルサイン、錐体外路症状及び心電図の記述統計量を各来院時に測定した。

*1) 基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた。基本語が重複する場合は（ ）内に下層語を示して区別した。

要約-結論：

2.7.6.44.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.44-1に示した。

同意取得した 234 名にスクリーニング及びウォッシュアウトを実施し、ベースラインを終了した 182 名を 3 群（アセナピン 5 mg BID 群 60 名、リスペリドン 3 mg BID 群 60 名、プラセボ群 62 名）に無作為に割り付けた。割り付けられた被験者のうち、1 名（被験者識別番号 0072、リスペリドン 3 mg BID 群）は単盲検期のプラセボ服用拒否及び同意撤回のため、1 名（被験者識別番号 0096、アセナピン 5 mg BID 群）はウォッシュアウトの失敗及びそれによる治験脱落のため、治験薬服用前に本治験を中止した。したがって、選択基準を満たした 180 名が治験薬の投与を開始した。

二重盲検投与期を完了した被験者数は、アセナピン 5 mg BID 群 27 名、リスペリドン 3 mg BID 群 25 名、プラセボ群 21 名であった。

二重盲検投与期に中止した被験者数は、アセナピン 5 mg BID 群 32 名、リスペリドン 3 mg BID 群 34 名、プラセボ群 32 名であった。

表 2.7.6.44-1 被験者の内訳

被験者の内訳	アセナピン 5 mg BID	リスペリドン 3 mg BID	プラセボ	合計
割付被験者	60	60	62	182
AST 集団	59	59	62	180
二重盲検投与期中止	32	34	41	107
二重盲検投与期完了	27	25	21	73

Source: CSR Table 4

治験を中止した理由の一覧を表 2.7.6.44-2に示した。

治験を中止した被験者数は、「有害事象／重篤な有害事象」がアセナピン 5 mg BID 群 7 名、リスペリドン 3 mg BID 群 4 名、プラセボ群 7 名であり、「効果不十分」がアセナピン 5 mg BID 群 9 名、リスペリドン 3 mg BID 群 16 名、プラセボ群 18 名であった。また、「その他の理由」がアセナピン 5 mg BID 群 16 名、リスペリドン 3 mg BID 群 14 名、プラセボ群 16 名であり、「その他の理由」のうち最も多かったのは、全ての投与群で共通して「同意撤回」であった。

表 2.7.6.44-2 治験を中止した理由の一覧（AST 集団）

	アセナピン 5 mg BID (N = 59)		リスペリドン 3 mg BID (N = 59)		プラセボ (N = 62)		合計 (N = 180)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
有害事象／重篤な有害事象	7[a)]	12	4	7	7	11	18	10
効果不十分	9	15	16	27	18	29	43	24
その他の理由	16	27	14	24	16	26	46	26

Source: CSR Table 5

N: AST 集団の被験者数、n: 該当被験者数、%: 評価対象被験者数を母数とした該当被験者数の割合

a)「有害事象／重篤な有害事象」による中止に誤って分類された被験者 1 名（被験者識別番号 0040）を含む

重大な治験実施計画書逸脱の一覧を表 2.7.6.44-3、その他の逸脱の一覧を表 2.7.6.44-4に示した。

重大な逸脱のうち最も多かったのは、「治験薬服用 14 日未満」であった。「治験薬服用 14 日未満」の割合はアセナピン 5 mg BID 群 24%（14/59 名）、リスペリドン 3 mg BID 群 20%（12/59 名）、プラセボ群 27%（17/62 名）であり、各投与群で類似していた。

表 2.7.6.44-3 重大な治験実施計画書逸脱の一覧（AST 集団）

	アセナピン 5 mg BID (N = 59)		リスペリドン 3 mg BID (N = 59)		プラセボ (N = 62)		合計 (N = 180)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
A: Breaking the blind before the 1st PANSS	0	0	0	0	0	0	0	0
B: Days on study drug < 14	14	24	12	20	17	27	43	24
C: Use of disallowed pre-trial medication	0	0	3	5	1	2	4	2
D: Use of disallowed concomitant medication between baseline and 1st PANSS	2	3	2	3	1	2	5	3
E: Wrong psychiatric diagnosis at screen	0	0	1	2	0	0	1	1
F: PANSS score < 60 at screen or baseline or (baseline score)/(screen score) ≤ 80%	0	0	1	2	0	0	1	1
G: Did not have a score ≥ 4 on 2 or more of 5 of the positive subscales of PANSS	1	2	3	5	2	3	6	3
H: Did not have score of Severity of Illness (CGI) ≥ 4 at baseline	0	0	1	2	0	0	1	1

Source: CSR Table 7

N: AST 集団の被験者数、n: 該当被験者数、%: 評価対象被験者数を母数とした該当被験者数の割合

表 2.7.6.44-4 その他の治験実施計画書逸脱の一覧（AST 集団）

	アセナピン 5 mg BID (N = 59)		リスペリドン 3 mg BID (N = 59)		プラセボ (N = 62)		合計 (N = 180)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
A: Use of disallowed concomitant medication during study drug intake and after 1st PANSS assessment	3	5	3	5	0	0	6	3
B: Breaking blind after 1st PANSS assessment	0	0	0	0	0	0	0	0
C: Drug compliance < 75% during post-baseline PANSS assessments	3	5	3	5	8	13	14	8

Source: CSR Appendix F Table 1.4 B

N: AST 集団の被験者数、n: 該当被験者数、%: 評価対象被験者数を母数とした該当被験者数の割合

C はベースライン後に PANSS 評価を実施せず服薬率が 75%未満の被験者を含む

2.7.6.44.1.1 治験期間中の被験者の盲検解除

治験責任医師により盲検を解除された被験者はいなかった。

2.7.6.44.2 人口統計学的特性

無作為割付された被験者のうち、二重盲検投与期に 1 回以上治験薬を投与した AST 集団 180 名の人口統計学的特性：年齢／体重／身長を表 2.7.6.44-5、人口統計学的特性：性別／人種／生活状態／就労／喫煙歴を表 2.7.6.44-6に、統合失調症の精神医学的背景を表 2.7.6.44-7に示した。

被験者の年齢は 21 ~ 70 歳であり、平均は 41 歳であった。

性別は、男性が 73%（131/180 名）、女性が 27%（49/180 名）であり、女性の割合は、アセナピン 5 mg BID 群及びプラセボ群と比較して、リスペリドン 3 mg BID 群で高かった。その他の項目では、各投与群の間に差が見られなかった。ほとんどの被験者が黒人又は白人であり、割合はそれぞれ 48%（86/180 名）、39%（70/180 名）であった。

統合失調症の鑑別、サブタイプ、現在の統合失調症エピソードの期間について、投与群間で差が見られなかった。大半の被験者は統合失調症，妄想型で、「挿話性で残遺症状を伴うエピソードあり」と診断された。最も共通したエピソード分類は「顕著な陰性症状あり」であった。約半数の被験者は、現在のエピソードが「2 週間以上 1 ヶ月未満」継続していた。

ITT 集団と AST 集団の人口統計学的特性は類似していた。

表 2.7.6.44-5 人口統計学的特性：年齢／体重／身長（AST 集団）

		アセナピン 5 mg BID (N = 59)	リスペリドン 3 mg BID (N = 59)	プラセボ (N = 62)	合計 (N = 180)
Age (years)	n	59	59	62	180
	Mean	38.22	42.73	42.10	41.03
	SD	10.64	10.27	11.24	10.86
	Median	39.00	41.00	41.50	41.00
	Maximum	70.00	61.00	68.00	70.00
	Minimum	21.00	22.00	22.00	21.00
Weight (kg)	n	57	58	58	173
	Mean	88.90	84.97	90.13	87.99
	SD	21.48	20.64	23.60	21.93
	Median	84.40	82.25	84.15	83.60
	Maximum	155.00	161.90	150.00	161.90
	Minimum	58.60	57.20	54.90	54.90
Height (cm)	n	57	57	59	173
	Mean	172.39	171.46	172.48	172.12
	SD	10.03	11.01	9.06	10.01
	Median	173.00	170.00	173.00	172.00
	Maximum	188.00	193.00	189.00	193.00
	Minimum	152.00	150.00	150.00	150.00

Source: CSR Table 10

N: AST 集団の被験者数、n: 該当被験者数、SD: 標準偏差

表 2.7.6.44-6 人口統計学的特性：性別／人種／生活状態／就労状況／喫煙歴（AST 集団）

		アセナピン 5 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ			合計		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Gender	Female	59	13	22	59	23	39	62	13	21	180	49	27
	Male	59	46	78	59	36	61	62	49	79	180	131	73
Race	Asian	59	0	0	59	2	3	62	0	0	180	2	1
	Black	59	28	47	59	26	44	62	32	52	180	86	48
	Caucasian	59	25	42	59	25	42	62	20	32	180	70	39
	Other	59	6	10	59	6	10	62	10	16	180	22	12
Living status	Independent	58	16	28	58	12	21	61	16	26	177	44	25
	Dependent	58	12	21	58	10	17	61	14	23	177	36	20
	Boarding home	58	27	47	58	32	55	61	27	44	177	86	49
	Locked unit of institution	58	3	5	58	4	7	61	4	7	177	11	6
Employment status	Retired	58	0	0	58	0	0	61	2	3	177	2	1
	Employed full time	58	0	0	58	1	2	61	2	3	177	3	2
	Employed part time	58	2	3	58	4	7	61	1	2	177	7	4
	Not employed	58	56	97	58	53	91	61	56	92	177	165	93
Smoking history	Never smoke	59	8	14	59	8	14	62	7	11	180	23	13
	Quit smoke	59	2	3	59	9	15	62	4	6	180	15	8
	Currently smoke	59	49	83	59	42	71	62	51	82	180	142	79

Source: CSR Table 11

N: データのある被験者数、n: 該当被験者数、%: データのある被験者数を母数とした該当被験者数の割合

表 2.7.6.44-7 統合失調症の精神医学的背景（AST 集団）

		アセナピン 5 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ			合計		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Schizophrenia diagnosis	Disorganized	58	1	2	58	3	5	61	0	0	177	4	2
	Paranoid	58	50	86	58	50	86	61	60	98	177	160	90
	Undifferentiated	58	7	12	58	4	7	61	1	2	177	12	7
	Not specified	58	0	0	58	1	2	61	0	0	177	1	1
Any previous episode of Schizophrenia?	No	56	1	2	56	0	0	59	1	2	171	2	1
	Yes	56	55	98	56	56	100	59	58	98	171	169	99
Duration of present episode	< 2 weeks	58	7	12	58	18	31	61	8	13	177	33	19
	≥ 2 weeks and < 1 month	58	27	47	58	26	45	61	31	51	177	84	47
	1-6 months	58	21	36	58	11	19	61	16	26	177	48	27
	7-12 months	58	0	0	58	0	0	61	1	2	177	1	1
	> 1 year	58	3	5	58	3	5	61	5	8	177	11	6
Episodic with interepisodic residual symptoms	No	56	18	32	56	15	27	59	16	27	171	49	29
	Yes, with prominent negative symptoms	56	23	41	56	22	39	59	20	34	171	65	38
	Yes, without prominent negative symptoms	56	15	27	56	19	34	59	23	39	171	57	33
Episodic with non-interepisodic residual symptoms	No	54	50	93	53	46	87	57	51	89	164	147	90
	Yes	54	4	7	53	7	13	57	6	11	164	17	10
Continuous episodic	No	54	39	72	53	42	79	55	41	75	162	122	75
	Yes, with prominent negative symptoms	54	11	20	53	10	19	55	9	16	162	30	19
	Yes, without prominent negative symptoms	54	4	7	53	1	2	55	5	9	162	10	6
Single episode in partial remission	No	54	54	100	54	54	100	57	57	100	165	165	100
Single episode in full remission	No	54	54	100	54	54	100	57	57	100	165	165	100
Other or unspecified pattern	No	53	53	100	54	54	100	57	57	100	164	164	100

Source: CSR Table 12

N: データのある被験者数、n: 該当被験者数、%: データのある被験者数を母数とした該当被験者数の割合

治験薬の曝露を表 2.7.6.44-8、治験薬の服薬率を表 2.7.6.44-9、いずれかの群で 10%以上併用された薬剤群を表 2.7.6.44-10に示した。

表 2.7.6.44-8 治験薬の曝露（AST 集団）

Dosing days	アセナピン 5 mg BID (N = 59)		リスペリドン 3 mg BID (N = 59)		プラセボ (N = 62)	
	n	%	n	%	n	%
1-7	7	12	6	10	10	16
8-14	8	14	7	12	8	13
15-21	11	19	11	19	13	21
22-28	3	5	6	10	6	10
29-35	3	5	3	5	2	3
36-42	23	39	21	36	17	27
> 42	4	7	5	8	6	10

Source: CSR Table 13

n: 該当被験者数、%: 評価対象被験者数を母数とした該当被験者数の割合

被験者識別番号 0031 及び 0066 の最終服薬日は不明であったため、最終評価日を用いて治験薬の曝露を決定した

表 2.7.6.44-9 治験薬の服薬率（AST 集団）

Dosing compliance	アセナピン 5 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ			合計		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Inpatient compliant	59	57	97	59	57	97	62	59	95	180	173	96
Inpatient non-compliant	59	2	3	59	2	3	62	3	5	180	7	4
Outpatient compliant	32	30	94	32	31	97	28	28	100	92	89	97
Outpatient non-compliant	32	2	6	32	1	3	28	0	0	92	3	3
Overall compliant	59	56	95	59	57	97	62	58	94	180	171	95
Overall non-compliant	59	3	5	59	2	3	62	4	6	180	9	5

Source: CSR Table 14

N: データのある被験者数、n: 該当被験者数、%: データのある被験者数を母数とした該当被験者数の割合

服薬率が 75%未満の被験者を服薬不遵守とみなした

被験者識別番号 0031 及び 0066 の最終服薬日は不明であったため、最終評価日を用いて治験薬の曝露を決定した

表 2.7.6.44-10 いずれかの群で 10%以上併用された薬剤群；ATC 分類（AST 集団）

	アセナピン 5 mg BID (N = 59)		リスペリドン 3 mg BID (N = 59)		プラセボ (N = 62)	
	n	%	n	%	n	%
Agents acting on the renin- angiotensin system	3	5	2	3	7	11
Analgesics	22	37	35	59	31	50
Antacids, drugs for treatment of peptic ulcer and flatulence	19	32	20	34	20	32
Anti-Parkinson drugs	10	17	18	31	13	21
Antibacterials for systemic use	9	15	12	20	9	15
Antiepileptics	8	14	9	15	11	18
Antihistamines for systemic use	6	10	9	15	5	8
Antiinflammatory and antirheumatic products	12	20	14	24	14	23
Corticosteroids, dermatological preparations	7	12	4	7	8	13
Diuretics	4	7	2	3	8	13
Nasal preparations	8	14	5	8	3	5
Psychoanaleptics	7	12	7	12	8	13
Psycholeptics	50	85	55	93	58	94
Thyroid therapy	0	0	6	10	3	5
Vitamins	8	14	5	8	5	8

Source: CSR Table 15

N: AST 集団の被験者数、n: 該当被験者数、%: 評価対象被験者数を母数とした該当被験者数の割合

2.7.6.44.3 有効性の評価

有効性評価には ITT 集団を用いた。ITT 集団は、治験薬を 1 回以上服用し、ベースライン後に PANSS の評価を 1 回以上実施した被験者とした。

2.7.6.44.3.1 有効性解析対象集団

二重盲検投与期に治験薬を服用した被験者は 180 名（アセナピン 5 mg BID 群 59 名、リスペリドン 3 mg BID 群 59 名、プラセボ群 62 名）であり、このうちベースライン後に PANSS 評価を実施した ITT 集団は 174 名（アセナピン 5 mg BID 群 58 名、リスペリドン 3 mg BID 群 56 名、プラセボ群 60 名）であった。ITT 集団から除外したのは、ベースライン後に PANSS 評価がない 6 名であった。

2.7.6.44.3.2 主要評価項目

主要評価項目の PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量を表 2.7.6.44-11に示した。

ベースライン時の PANSS 合計スコア平均値は、各投与群で類似していた（アセナピン 5 mg BID 群 96.48、リスペリドン 3 mg BID 群 92.18、プラセボ群 92.43）。アセナピン 5 mg BID 群は、プラセボ群と比較して Visit 2 以降で統計学的に有意に PANSS 合計スコアが減少した。リスペリドン 3 mg BID 群は、プラセボ群と比較していずれの Visit でも PANSS 合計スコア（平均値）の減少量は大きかったが、統計学的な有意差は見られなかった。

ベースライン時と比較して、PANSS 合計スコアが最終評価時点で 20%以上又は 30%以上減少した被験者数を表 2.7.6.44-12に示した。いずれの被験者の割合も、アセナピン 5 mg BID 群及びリスペリドン 3 mg BID 群が、プラセボ群と比較して高かった。PANSS 合計スコアが 30%以上減少した被験者の割合は、いずれの投与群でも Visit 3 までは増加するが、それ以降は比較的安定していた。

ベースライン時と比較して、PANSS 合計スコアが最終評価時点で変化なし又は増加した被験者の割合は、アセナピン 5 mg BID 群で最も低く（17%、10/58 名）、次いでリスペリドン 3 mg BID 群（29%、16/56 名）であり、最も高いのはプラセボ群（40%、24/60 名）であった。

表 2.7.6.44-11 PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量（LOCF、ITT 集団）

Visit		アセナピン 5 mg BID (N = 58)	リスペリドン 3 mg BID (N = 56)	プラセボ (N = 60)
Baseline	n	58	56	60
	Mean	96.48	92.18	92.43
	SE	2.16	2.05	1.93
Visit 1	n	58	56	60
	Mean	-6.22	-5.61	-3.88
	SE	1.67	1.81	1.45
	P-value	0.2767	0.3922	NA
Visit 2	n	58	56	60
	Mean	-11.31	-8.25	-5.52
	SE	1.99	2.36	1.64
	P-value	0.0319	0.3447	NA
Visit 3	n	58	56	60
	Mean	-16.91	-10.77	-6.38
	SE	2.38	2.75	2.07
	P-value	0.0010	0.2023	NA
Visit 4	n	58	56	60
	Mean	-16.88	-10.25	-6.55
	SE	2.51	2.74	2.28
	P-value	0.0025	0.3048	NA
Visit 5	n	58	56	60
	Mean	-15.98	-10.50	-4.70
	SE	2.59	2.71	2.18
	P-value	0.0012	0.1013	NA
Visit 6 /Endpoint	n	58	56	60
	Mean	-15.86	-10.93	-5.27
	SE	2.62	2.67	2.30
	P-value	0.0024	0.1186	NA

Source: CSR Table 16

PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, LOCF: Last-observation-carried-forward

N: ITT 集団の被験者数、n: ITT 集団のうちデータのある該当被験者数、NA: 該当なし、SE: 標準誤差

p 値は各投与群とプラセボ群とを比較した両側 t 検定に基づく

表 2.7.6.44-12 最終評価時点の PANSS 合計スコアがベースライン時から ≥ 20%又は ≥ 30% 減少した被験者数（LOCF、ITT 集団）

	アセナピン 5 mg BID (N = 58)		リスペリドン 3 mg BID (N = 56)		プラセボ (N = 60)	
	n	%	n	%	n	%
≥ 20% reduction	31	53	28	50	21	35
≥ 30% reduction	22	38	22	39	15	25

Source: CSR Table 17
PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, LOCF: Last-observation-carried-forward
N: ITT 集団の被験者数、n: 該当被験者数、%: 評価対象被験者数を母数とした該当被験者数の割合

2.7.6.44.3.3 副次評価項目

PANSS サブスケール：陽性症状尺度

PANSS サブスケール陽性症状尺度のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.44-13に示した。

ベースライン時の PANSS サブスケール陽性症状尺度は、各投与群で類似していた（アセナピン 5 mg BID 群 25.21、リスペリドン 3 mg BID 群 24.70、プラセボ群 24.12）。プラセボ群と比較して、アセナピン 5 mg BID 群は Visit 3 以降で、リスペリドン 3 mg BID 群は Visit 1、3、5、6 で、統計学的に有意に陽性症状尺度スコアが減少していた。

最終評価時点での PANSS サブスケール陽性症状尺度が、ベースライン時より 20%以上又は 30%以上減少した被験者数を表 2.7.6.44-14に示した。いずれの被験者の割合も、アセナピン 5 mg BID 群及びリスペリドン 3 mg BID 群は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。

ベースライン時と比較して、PANSS サブスケール陽性症状尺度が最終評価時点で変化なし又は増加した被験者の割合は、アセナピン 5 mg BID 群で最も低く（16%、9/58 名）、次いでリスペリドン 3 mg BID 群（21%、12/56 名）であり、最も高いのはプラセボ群（30%、18/60 名）であった。

表 2.7.6.44-13 PANSS サブスケール陽性症状尺度のベースライン時からの変化量（LOCF、ITT 集団）

Visit		アセナピン 5 mg BID (N = 58)	リスペリドン 3 mg BID (N = 56)	プラセボ (N = 60)
Baseline	n	58	56	60
	Mean	25.21	24.70	24.12
	SE	0.57	0.60	0.56
Visit 1	n	58	56	60
	Mean	-2.33	-2.48	-1.03
	SE	0.54	0.58	0.49
	P-value	0.0640	0.0404	NA
Visit 2	n	58	56	60
	Mean	-3.71	-3.79	-2.13
	SE	0.68	0.83	0.59
	P-value	0.0838	0.0905	NA
Visit 3	n	58	56	60
	Mean	-5.59	-4.59	-2.32
	SE	0.76	0.92	0.65
	P-value	0.0015	0.0393	NA
Visit 4	n	58	56	60
	Mean	-5.67	-4.36	-2.63
	SE	0.79	0.94	0.69
	P-value	0.0050	0.1395	NA
Visit 5	n	58	56	60
	Mean	-5.43	-4.73	-2.27
	SE	0.82	0.94	0.67
	P-value	0.0044	0.0342	NA
Visit 6 /Endpoint	n	58	56	60
	Mean	-5.48	-5.13	-2.50
	SE	0.84	0.95	0.75
	P-value	0.0100	0.0317	NA

Source: CSR Table 18
PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, LOCF: Last-observation-carried-forward
N: ITT 集団の被験者数、n: 該当被験者数、NA: 該当なし、SE: 標準誤差
p 値は各投与群とプラセボ群とを比較した両側 t 検定に基づく

表 2.7.6.44-14 最終評価時点の PANSS サブスケール陽性症状尺度がベースライン時から ≥ 20%又は ≥ 30%減少した被験者数（LOCF、ITT 集団）

	アセナピン 5 mg BID (N = 58)		リスペリドン 3 mg BID (N = 56)		プラセボ (N = 60)	
	n	%	n	%	n	%
≥ 20% reduction	36	62	34	61	27	45
≥ 30% reduction	28	48	25	45	21	35

Source: CSR Table 19
PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, LOCF: Last-observation-carried-forward
N: ITT 集団の被験者数、n: 該当被験者数、%: 評価対象被験者数を母数とした該当被験者数の割合

PANSS サブスケール：陰性症状尺度

PANSS サブスケール陰性症状尺度のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.44-15に示した。

ベースライン時の PANSS サブスケール陰性症状尺度は、各投与群で類似していた（アセナピン 5 mg BID 群 24.07、リスペリドン 3 mg BID 群 21.86、プラセボ群 23.10）。Visit 3 以降で、アセナピン 5 mg BID 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少していた。Visit 2 を除くいずれの Visit でも、

リスペリドン 3 mg BID 群はプラセボ群と比較して PANSS サブスケール陰性症状尺度の減少量（平均値）は大きかったが、統計学的な有意差は見られなかった。

最終評価時点での PANSS サブスケール陰性症状尺度が、ベースライン時より 20%以上又は 30%以上減少した被験者数を表 2.7.6.44-16に示した。いずれの被験者の割合も、アセナピン 5 mg BID 群及びリスペリドン 3 mg BID 群が、プラセボ群と比較して高かった。

最終評価時点の PANSS サブスケール陰性症状尺度が、ベースライン時と比較して「変化なし」又は「増加した被験者」の割合は、アセナピン 5 mg BID 群で最も低く（21%、12/58 名）、次いでリスペリドン 3 mg BID 群（27%、15/56 名）であり、最も高いのはプラセボ群（38%、23/60 名）であった。

表 2.7.6.44-15 PANSS サブスケール陰性症状尺度のベースライン時からの変化量（LOCF、ITT 集団）

Visit		アセナピン 5 mg BID (N = 58)	リスペリドン 3 mg BID (N = 56)	プラセボ (N = 60)
Baseline	n	58	56	60
	Mean	24.07	21.86	23.10
	SE	0.88	0.76	0.77
Visit 1	n	58	56	60
	Mean	-1.09	-1.09	-0.88
	SE	0.52	0.57	0.52
	P-value	0.7681	0.6554	NA
Visit 2	n	58	56	60
	Mean	-2.43	-0.86	-1.03
	SE	0.49	0.62	0.62
	P-value	0.0770	0.8405	NA
Visit 3	n	58	56	60
	Mean	-3.47	-1.27	-1.05
	SE	0.60	0.78	0.70
	P-value	0.0113	0.8269	NA
Visit 4	n	58	56	60
	Mean	-3.60	-1.45	-1.05
	SE	0.67	0.78	0.76
	P-value	0.0143	0.6811	NA
Visit 5	n	58	56	60
	Mean	-3.34	-1.16	-0.62
	SE	0.72	0.76	0.69
	P-value	0.0082	0.5657	NA
Visit 6 /Endpoint	n	58	56	60
	Mean	-3.21	-1.05	-0.55
	SE	0.71	0.75	0.74
	P-value	0.0102	0.6134	NA

Source: CSR Table 20
PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, LOCF: Last-observation-carried-forward
N: ITT 集団の被験者数、n: ITT 集団のうちデータのある被験者数、NA: 該当なし、SE: 標準誤差
p 値は各投与群とプラセボ群とを比較した両側 t 検定に基づく

表 2.7.6.44-16 最終評価時点の PANSS サブスケール陰性症状尺度がベースライン時から ≥ 20%又は ≥ 30%減少した被験者数（LOCF、ITT 集団）

	アセナピン 5 mg BID (N = 58)		リスペリドン 3 mg BID (N = 56)		プラセボ (N = 60)	
	n	%	n	%	n	%
≥ 20% reduction	25	43	21	38	16	27
≥ 30% reduction	16	28	14	25	12	20

Source: CSR Table 21
PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, LOCF: Last-observation-carried-forward
N: ITT 集団の被験者数、n: 該当被験者数、%: 評価対象被験者数を母数とした該当被験者数の割合

PANSS サブスケール：総合精神病理尺度

PANSS サブスケール総合精神病理尺度のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.44-17に示した。

ベースライン時の PANSS サブスケール総合精神病理尺度は、各投与群で類似していた（アセナピン 5 mg BID 群 47.21、リスペリドン 3 mg BID 群 45.63、プラセボ群 45.22）。Visit 2 以降で、アセナピン 5 mg BID 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少していた。いずれの Visit でも、リスペリドン 3 mg BID 群はプラセボ群と比較して PANSS サブスケール総合精神病理尺度の減少量（平均値）が大きかったが、統計学的有意差は見られなかった。ベースライン時から PANSS サブスケール総合精神病理尺度が減少した被験者の割合は算出しなかった。

表 2.7.6.44-17 PANSS サブスケール総合精神病理尺度のベースライン時からの変化量（LOCF、ITT 集団）

Visit		アセナピン 5 mg BID (N = 58)	リスペリドン 3 mg BID (N = 56)	プラセボ (N = 60)
Baseline	n	58	56	60
	Mean	47.21	45.63	45.22
	SE	1.22	1.13	1.04
Visit 1	n	58	56	60
	Mean	-2.81	-2.04	-1.97
	SE	0.84	0.94	0.70
	P-value	0.4478	0.9441	NA
Visit 2	n	58	56	60
	Mean	-5.17	-3.61	-2.35
	SE	1.06	1.19	0.77
	P-value	0.0435	0.4238	NA
Visit 3	n	58	56	60
	Mean	-7.86	-4.91	-3.02
	SE	1.22	1.35	1.03
	P-value	0.0029	0.2932	NA
Visit 4	n	58	56	60
	Mean	-7.60	-4.45	-2.87
	SE	1.27	1.34	1.15
	P-value	0.0057	0.3956	NA
Visit 5	n	58	56	60
	Mean	-7.21	-4.61	-1.82
	SE	1.30	1.33	1.13
	P-value	0.0020	0.1196	NA

Visit		アセナピン 5 mg BID (N = 58)	リスペリドン 3 mg BID (N = 56)	プラセボ (N = 60)
Visit 6 /Endpoint	n	58	56	60
	Mean	-7.17	-4.75	-2.22
	SE	1.34	1.31	1.13
	P-value	0.0045	0.1665	NA

Source: CSR Table 22
PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, LOCF: Last-observation-carried-forward
N: ITT 集団の被験者数、n: ITT 集団のうちデータのある被験者数、NA: 該当なし、SE: 標準誤差
p 値は各投与群とプラセボ群とを比較した両側 t 検定に基づく

Clinical Global Impressions - Severity of Illness

CGI-S スコアのベースライン時からの変化量を表 2.7.6.44-18に示した。

ベースライン時の CGI-S スコア（平均値）は各投与群で類似していた（アセナピン 5 mg BID 群 4.67、リスペリドン 3 mg BID 群 4.59、プラセボ群 4.59）。アセナピン 5 mg BID 群は、プラセボ群と比較して、Visit 4 以降で統計学的に有意に CGI-S スコアが改善していた。リスペリドン 3 mg BID 群は、プラセボ群と比較して、Visit 1 及び Visit 4 以降で統計学的に有意に CGI-S スコアが改善していた。

表 2.7.6.44-18 CGI-S スコアのベースライン時からの変化量（LOCF、ITT 集団）

Visit		アセナピン 5 mg BID (N = 58)	リスペリドン 3 mg BID (N = 56)	プラセボ (N = 60)
Baseline	n	58	56	59
	Mean	4.67	4.59	4.59
	SE	0.08	0.10	0.09
Visit 1	n	56	56	57
	Mean	-0.27	-0.34	-0.16
	SE	0.07	0.08	0.08
	P-value	0.2283	0.0426	NA
Visit 2	n	57	56	58
	Mean	-0.53	-0.50	-0.29
	SE	0.11	0.11	0.10
	P-value	0.1183	0.1241	NA
Visit 3	n	57	56	58
	Mean	-0.74	-0.71	-0.41
	SE	0.11	0.14	0.12
	P-value	0.0748	0.0798	NA
Visit 4	n	57	56	58
	Mean	-0.79	-0.75	-0.33
	SE	0.12	0.14	0.12
	P-value	0.0116	0.0156	NA
Visit 5	n	57	56	58
	Mean	-0.74	-0.71	-0.28
	SE	0.11	0.13	0.11
	P-value	0.0066	0.0065	NA
Visit 6 /Endpoint	n	57	56	58
	Mean	-0.74	-0.75	-0.28
	SE	0.12	0.13	0.11
	P-value	0.0067	0.0041	NA

Source: CSR Table 23
N: ITT 集団の被験者数、n: ITT 集団のうちデータのある被験者数、NA: 該当なし、SE: 標準誤差
p 値は各投与群とプラセボ群とを比較した両側 t 検定に基づく

Clinical Global Impressions - Global Improvement

CGI-I スコアのベースライン時からの変化量を表 2.7.6.44-19に示した。

アセナピン 5 mg BID 群は、プラセボ群と比較して、Visit 4 以降で統計学的に有意に CGI-I スコアが改善していた。リスペリドン 3 mg BID 群は、プラセボ群と比較して、Visit 3 及び Visit 5 以降で統計学的に有意に CGI-I スコアが改善していた。

表 2.7.6.44-19 CGI-I スコアのベースライン時からの変化量（LOCF、ITT 集団）

Visit		アセナピン 5 mg BID (N = 58)	リスペリドン 3 mg BID (N = 56)	プラセボ (N = 60)
Visit 1	n	56	56	58
	Mean	3.77	3.61	3.86
	SE	0.10	0.11	0.13
	P-value	0.5765	0.0840	NA
Visit 2	n	57	56	59
	Mean	3.46	3.50	3.69
	SE	0.14	0.14	0.16
	P-value	0.2889	0.3167	NA
Visit 3	n	57	56	59
	Mean	3.18	3.09	3.59
	SE	0.15	0.15	0.16
	P-value	0.0745	0.0227	NA
Visit 4	n	57	56	59
	Mean	3.14	3.21	3.64
	SE	0.16	0.14	0.18
	P-value	0.0348	0.0543	NA
Visit 5	n	57	56	59
	Mean	3.26	3.23	3.76
	SE	0.16	0.13	0.17
	P-value	0.0332	0.0170	NA
Visit 6 /Endpoint	n	57	56	59
	Mean	3.25	3.21	3.73
	SE	0.15	0.14	0.18
	P-value	0.0394	0.0236	NA

Source: CSR Table 24
N: ITT 集団の被験者数、n: ITT 集団のうちデータのある被験者数、NA: 該当なし、SE: 標準誤差
p 値は各投与群とプラセボ群とを比較した両側 t 検定に基づく

その他の評価項目

・ Clinical Global Impression - Quality of Life【CSR 8.6.1.3.1】
最終評価時点の CGI-Quality of Life スコアのベースライン時からの変化量は、アセナピン 5 mg BID 群がプラセボ群と比較して Visit 3 ~ 6 で統計学的に有意に改善し、リスペリドン 3 mg BID 群がプラセボ群と比較して Visit 1 及び Visit 4 ~ 6 で統計学的に有意に改善した。

・ カルガリーうつ病評価尺度（Calgary Depression Scale; CDS）【CSR 8.6.1.3.2】
ベースライン時の CDS スコアの平均値は、各投与群で類似していた（アセナピン 5 mg BID 群 4.57、リスペリドン 3 mg BID 群 4.93、プラセボ群 4.19）。Visit 3 及び Visit 6 で、アセナピン 5 mg BID 群及びリスペリドン 3 mg BID 群はいずれも CDS スコアが改善したが、プラセボ群と比較して統計学的な有意差はなかった。

・ 生活状態【CSR 8.6.1.3.3】

各投与群の大半の被験者で、ベースライン時と最終評価時との間に生活状態の差が見られなかった。最終評価時に生活状態の改善を示した被験者の割合は、アセナピン 5 mg BID 群 10%（5/51 名）、リスペリドン 3 mg BID 群 14%（7/49 名）、プラセボ群 4%（2/55 名）であった。生活状況が悪化した被験者の割合は、アセナピン 5 mg BID 群 10%（5/51 名）、リスペリドン 3 mg BID 群 12%（6/49 名）、プラセボ群 13%（7/55 名）であった。

・社会経済的状態【CSR 8.6.1.3.4】
ベースライン時と最終評価時点との間の雇用状態の変化は、各投与群の大半の被験者で差が見られなかった（アセナピン 5 mg BID 群 92%、リスペリドン 3 mg BID 群 98%、プラセボ群 91%）。

・認知機能評価【CSR 8.7.1】
アセナピン 5 mg BID 群は、speeded attention（Digit Symbol Substitution Test, Trails A、言語記憶 [Rey Auditory Immediate Recall]）及び measure of verbal fluency が改善した。いずれの認知機能評価項目も、Week 6 に改善傾向が認められたが、統計学的な有意差はなかった。
リスペリドン 3 mg BID 群は、Visit 6 での speeded attention（Digit Symbol Substitution Test）及び Visit 3 での作業記憶の項目の一部（Letter Number Span）が改善した。しかし、作業記憶の項目の一部（Trail B 及び Percent Perseverative Error）は統計学的に有意に悪化した。

2.7.6.44.3.4 効果不十分又は精神障害の有害事象による投与中止

効果不十分又は精神障害の有害事象で投与中止に至った被験者数を表 2.7.6.44-20に示した。

投与中止に至った被験者の割合は、アセナピン 5 mg BID 群、リスペリドン 3 mg BID 群、プラセボ群でそれぞれ 22%（13/59 名）、32%（19/59 名）、35%（22/62 名）であった。

表 2.7.6.44-20 効果不十分又は精神障害の有害事象により投与中止となった被験者数（AST 集団）

	アセナピン 5 mg BID (N = 59)		リスペリドン 3 mg BID (N = 59)		プラセボ (N = 62)		合計 (N = 180)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
AE/SAE involving psychiatric disorder	4	7	3	5	4	6	11	6
Lack of efficacy	9	15	16	27	18	29	43	24
Total	13	22	19	32	22	35	54	30

Source: CSR Table 29
N: AST 集団の被験者数、n: 該当被験者数、%: 評価対象被験者数を母数とした該当被験者数の割合
AE/SAE: 有害事象／重篤な有害事象

2.7.6.44.4 安全性の評価

2.7.6.44.4.1 安全性解析対象集団

安全性評価には AST 集団を用いた。AST 集団は、無作為割付され、二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服用した全ての被験者とした。

無作為割付された被験者 182 名（アセナピン 5 mg BID 群 60 名、リスペリドン 3 mg BID 群 60 名、プラセボ群 62 名）のうち、二重盲検投与期に被験薬が投与された全ての被験者 180 名（アセナピン 5 mg BID 群 59 名、リスペリドン 3 mg BID 群 59 名、プラセボ群 62 名）を AST 集団とした。

2.7.6.44.4.2 有害事象の解析

有害事象は、二重盲検投与期以降に新たに発現したあらゆる好ましくない事象及び同意取得時点で有していた事象が有害事象収集期間中に悪化した場合とした。

長期投与試験に移行しない被験者は、同意取得から治験薬投与終了 7 日後まで（重篤な有害事象は投与終了 30 日後まで）を有害事象の収集期間とした。長期投与試験に移行する被験者は、長期投与試験の初回治験薬投与までの期間を収集期間とした。

有害事象は、治験責任医師によって症例報告書に記載された医師記載名を WHO-ART を用いて、器官別大分類及び基本語にコーディングした。なお、基本語の和訳には MedDRA/J Ver.17.0 を用いた。

有害事象発現頻度の概要を表 2.7.6.44-21に示した。

有害事象の発現頻度は、アセナピン 5 mg BID 群、リスペリドン 3 mg BID 群、プラセボ群でそれぞれ 83%（49/59 名）、90%（53/59 名）、79%（49/62 名）であった。重度の有害事象の発現は、リスペリドン 3 mg BID 群及びプラセボ群と比較してアセナピン 5 mg BID 群が僅かに多かったが、有害事象による中止は、アセナピン 5 mg BID 群がプラセボ群よりも少なかった。

重篤な有害事象の発現頻度は、アセナピン 5 mg BID 群、リスペリドン 3 mg BID 群、プラセボ群でそれぞれ 8.5%（5/59 名）、6.8%（4/59 名）、9.7%（6/62 名）であった。

表 2.7.6.44-21 有害事象発現頻度の概要（AST 集団）

	アセナピン 5 mg BID (N = 59)		リスペリドン 3 mg BID (N = 59)		プラセボ (N = 62)	
	n	%	n	%	n	%
有害事象発現被験者数	49	83.1	53	89.8	49	79.0
重篤な有害事象	5	8.5	4	6.8	6	9.7
有害事象による中止	6	10.2	4	6.8	7	11.3
因果関係の否定できない有害事象	28	47.5	30	50.8	32	51.6
重度の有害事象	7	11.9	4	6.8	4	6.5

Source: CSR Table 32

n: 該当被験者数、%: 評価対象被験者数を母数とした該当被験者数の割合

AE: 有害事象、SAE: 重篤な有害事象

この表は治験薬投与期間中又は最終服薬日から 7 日以内（重篤な有害事象の場合は 30 日以内）に発現した全ての有害事象／重篤な有害事象を含む

被験者が同一の有害事象を複数回発現した場合、1 つの事象として扱った。因果関係の否定できない有害事象の定義は、治験薬との関連性について「関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連の可能性あり」と治験責任医師により判断された有害事象である

2.7.6.44.4.2.1 全ての有害事象

全ての有害事象の一覧を表 2.7.6.44-41に示した。

2.7.6.44.4.2.2 比較的よく見られる有害事象

アセナピン 5 mg BID 群、リスペリドン 3 mg BID 群及びプラセボ群のいずれかで、5%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.6.44-22に示した。

アセナピン 5 mg BID 群で 5%以上かつプラセボ群の 2 倍以上の頻度で発現した有害事象は、神経過敏、鼻炎、関節痛、歯痛、体重増加及び頻脈であった。

リスペリドン 3 mg BID 群で 5%以上かつプラセボ群の 2 倍以上の頻度で発現した有害事象は、上気道感染、鼻炎、関節痛、体重増加、胃腸障害、末梢性浮腫、骨痛、筋緊張亢進、運動過多及び幻覚であった。

表 2.7.6.44-22 いずれかの投与群で 5%以上の発現率の有害事象（AST 集団）

基本語	アセナピン 5 mg BID (N = 59)		リスペリドン 3 mg BID (N = 59)		プラセボ (N = 62)	
	n	%	n	%	n	%
不眠症	11	18.6	13	22.0	8	12.9
傾眠	11	18.6	9	15.3	8	12.9
悪心	11	18.6	7	11.9	8	12.9
不安	10	16.9	9	15.3	9	14.5
激越	9	15.3	11	18.6	15	24.2
頭痛	8	13.6	13	22.0	17	27.4
嘔吐	8	13.6	3	5.1	7	11.3
便秘	6	10.2	4	6.8	6	9.7
精神病性障害	6	10.2	4	6.8	4	6.5
浮動性めまい	5	8.5	4	6.8	9	14.5
神経過敏	5	8.5	2	3.4	0	0.0
消化不良	4	6.8	7	11.9	5	8.1
上気道感染	4	6.8	6	10.2	3	4.8
鼻炎	4	6.8	5	8.5	2	3.2
関節痛	4	6.8	3	5.1	1	1.6
歯痛	4	6.8	2	3.4	1	1.6
統合失調症様障害	4	6.8	1	1.7	4	6.5
疼痛	3	5.1	6	10.2	4	6.5
背部痛	3	5.1	4	6.8	4	6.5
体重増加	3	5.1	3	5.1	0	0.0
頻脈	3	5.1	2	3.4	0	0.0
疲労	2	3.4	6	10.2	4	6.5
胃腸障害	2	3.4	4	6.8	2	3.2
下痢	2	3.4	3	5.1	3	4.8
錐体外路障害	2	3.4	3	5.1	3	4.8
高血圧	2	3.4	2	3.4	4	6.5
末梢性浮腫	1	1.7	5	8.5	0	0.0
尿路感染	1	1.7	3	5.1	2	3.2
骨痛	1	1.7	3	5.1	0	0.0
咽頭炎	1	1.7	2	3.4	4	6.5
発疹	1	1.7	1	1.7	4	6.5
筋緊張亢進	0	0.0	7	11.9	2	3.2
運動過多	0	0.0	4	6.8	0	0.0
幻覚	0	0.0	3	5.1	0	0.0
胸痛	0	0.0	1	1.7	4	6.5

Source: CSR Table 36
WHO-ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
N: AST 集団の被験者数、n: 該当被験者数、%: 評価対象被験者数を母数とした該当被験者数の割合
治験薬投与期間中又は最終服薬日から 7 日以内（重篤な有害事象の場合は 30 日以内）に発現した全ての有害事象／重篤な有害事象を含む
同じ器官別大分類及び基本語に該当する複数の有害事象を発現した被験者は、該当の器官別大分類及び基本語で 1 名として集計した

いずれかの投与群で5%以上の被験者に発現した因果関係の否定できない有害事象を表 2.7.6.44-23 に示した。

5%以上かつプラセボ群と比較して 2 倍以上の頻度で発現した副作用は、アセナピン 5 mg BID 群では見られなかったが、リスペリドン 3 mg BID 群では錐体外路障害、疲労、筋緊張亢進及び運動過多であった。

表 2.7.6.44-23 いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した因果関係の否定できない有害事象（AST 集団）

基本語	アセナピン 5 mg BID (N = 59)		リスペリドン 3 mg BID (N = 59)		プラセボ (N = 62)	
	n	%	n	%	n	%
悪心	7	11.9	5	8.5	6	9.7
傾眠	7	11.9	4	6.8	5	8.1
浮動性めまい	4	6.8	2	3.4	6	9.7
激越	4	6.8	1	1.7	4	6.5
嘔吐	4	6.8	0	0	4	6.5
不眠症	3	5.1	3	5.1	5	8.1
不安	3	5.1	2	3.4	2	3.2
頭痛	2	3.4	6	10.2	12	19.4
錐体外路障害	2	3.4	3	5.1	1	1.6
疲労	1	1.7	5	8.5	2	3.2
筋緊張亢進	0	0	5	8.5	2	3.2
運動過多	0	0	3	5.1	0	0

Source: CSR Table 38
WHO-ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
N: AST 集団の被験者数、n: 該当被験者数、%: 評価対象被験者数を母数とした該当被験者数の割合
治験薬投与期間中又は最終服薬日から 7 日以内（重篤な有害事象の場合は 30 日以内）に発現した全ての有害事象／重篤な有害事象を含む
同じ器官別大分類及び基本語に該当する複数の有害事象を発現した被験者は、該当の器官別大分類及び基本語で 1 名として集計した
因果関係の否定できない: 治験薬との関連性について「関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連の可能性あり」と治験責任医師により判断された有害事象

2.7.6.44.4.2.3 因果関係別有害事象

因果関係別有害事象の一覧を表 2.7.6.44-43に示した。

2.7.6.44.4.2.4 程度別の有害事象

程度別有害事象の一覧を表 2.7.6.44-42に示した。

2.7.6.44.4.3 重篤な有害事象

二重盲検投与期以降に発現した重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.44-24及び表 2.7.6.44-25に示した。アセナピン 5 mg BID 群で発現した重篤な有害事象の叙述（統合失調症の悪化を除く）を「2.7.6.44.6.1 重篤な有害事象の叙述」に示した。

2.7.6.44.4.3.1 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.44.4.3.2 死亡以外の重篤な有害事象

AST 集団のうち 8.3%（15/180 名）が重篤な有害事象を発現した。

重篤な有害事象の発現頻度は、アセナピン 5 mg BID 群 8.5%（5/59 名）、リスペリドン 3 mg BID 群 6.8%（4/59 名）、プラセボ群 9.7%（6/62 名）であった。

最も多かった重篤な有害事象は統合失調症様障害であり、各投与群の発現頻度は、アセナピン 5 mg BID 群 6.8%（4/59 名）、リスペリドン 3 mg BID 群 1.7%（1/59 名）、プラセボ群 4.8%（3/62 名）であった。アセナピン 5 mg BID 群の 4 名は、いずれも治験薬服用後 3 週間以内で統合失調症様障害を発現した。二重盲検投与期の終了後、アセナピン 5 mg BID 群の 1 名が統合失調症様障害（21 日後）、リスペリドン 3 mg BID 群 1 名が妄想症（19 日後）を発現した。治験責任医師により「おそらく関連あり」と判断された統合失調症様障害は、アセナピン 5 mg BID 群 1 名とプラセボ群 2 名であった。

各投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象（統合失調症様障害以外）は、プラセボ群の薬物乱用（被験者識別番号 0031、0061）及び精神病性障害（被験者識別番号 0061、0145）であった。

被験者 15 名に発現した重篤な有害事象は全て回復した。

表 2.7.6.44-24 重篤な有害事象の発現状況（AST 集団）

器官別大分類	基本語	アセナピン 5 mg BID (N = 59)		リスペリドン 3 mg BID (N = 59)		プラセボ (N = 62)	
		n	%	n	%	n	%
一般的全身障害	胸痛	0	0	1	1.7	0	0
	治療効果増強 a)	1	1.7	0	0	0	0
膠原病	関節リウマチ	1	1.7	0	0	0	0
胎児障害	先天性ヘルニア	1	1.7	0	0	0	0
消化管障害	胃炎	1	1.7	0	0	0	0
精神障害	妄想	0	0	1	1.7	0	0
	うつ病	0	0	1	1.7	1	1.6
	薬物乱用	0	0	0	0	2	3.2
	感情不安定	0	0	1	1.7	0	0
	幻覚	0	0	1	1.7	0	0
	妄想症	0	0	1	1.7	0	0
	精神病性障害	0	0	0	0	2	3.2
	統合失調症様障害	4	6.8	1	1.7	3	4.8
	自殺念慮	1	1.7	0	0	1	1.6
	自殺企図	1	1.7	0	0	0	0
呼吸器系障害	慢性閉塞性肺疾患	1	1.7	0	0	0	0
	肺炎	0	0	1	1.7	0	0
視覚障害	結膜炎	1	1.7	0	0	0	0
重篤な有害事象発現件数		12		8		9	

Source: CSR Table 33

WHO-ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

N: AST 集団の被験者数、n: 該当被験者数、%: 評価対象被験者数を母数とした該当被験者数の割合

この表は治験薬投与期間中又は最終服薬日から 30 日以内に発現した全ての重篤な有害事象を含む

a) アセナピン 5 mg BID 群に発現したこの事象は、より正確には過剰摂取による自殺企図である

表 2.7.6.44-25 重篤な有害事象の一覧（AST 集団）

投与群	被験者識別番号	年齢	性別	人種	治療期間（日）	重篤な有害事象（MedDRA 基本語）	発現（日後）	終了（日後）	程度	因果関係	処置	転帰
プラセボ	0061	25	男性	黒人	3	薬物乱用	11	―	中等度	なし	NA	NA
						精神病性障害	11	―	中等度	なし	NA	NA
プラセボ	0065	35	女性	白人	28	自殺念慮	27	42	重度	なし	中止	回復
						うつ病	27	42	重度	なし	中止	回復
プラセボ	0076	38	男性	黒人	28	統合失調症様障害	29	35	重度	可能性あり	中止	回復
プラセボ	0145	39	男性	白人	21	精神病性障害	21	28	軽度	なし	なし	回復
プラセボ	0008	45	男性	白人	39	統合失調症様障害	39	44	中等度	可能性あり	中止	回復
プラセボ	0031	43	男性	白人	32	統合失調症様障害	28	34	中等度	なし	中止	回復
						薬物乱用	28	34	中等度	なし	中止	回復
A 5 mg	0039	70	男性	白人	4	先天性ヘルニア	13	19	中等度	なし	NA	回復
						胃炎	13	19	中等度	なし	NA	回復
A 5 mg	0151	45	男性	白人	23	統合失調症様障害	23	30	重度	なし	中止	回復
						関節リウマチ	40	42	軽度	なし	NA	回復
						慢性閉塞性肺疾患	40	42	軽度	なし	NA	回復
						結膜炎	40	42	軽度	なし	NA	回復
A 5 mg	0120	45	男性	白人	33	統合失調症様障害	23	58	重度	なし	中止	回復
A 5 mg	0009	31	男性	黒人	29	統合失調症様障害	29	34	中等度	可能性あり	中止	回復
						自殺念慮	29	34	中等度	可能性あり	中止	回復
						治療効果増強	42	43	重度	なし	NA	回復
						自殺企図	42	43	重度	なし	NA	回復
A 5 mg	0035	35	女性	白人	42	統合失調症様障害	63	70	中等度	なし	なし	回復
R 3 mg	0003	41	女性	黒人	22	統合失調症様障害	24	66	中等度	なし	中止	回復したが後遺症あり
R 3 mg	0064	31	男性	黒人	19	うつ病	38	41	中等度	なし	NA	回復
						感情不安定	38	41	中等度	なし	NA	回復
						妄想症	38	41	中等度	なし	NA	回復
R 3 mg	0105	57	女性	白人	43	肺炎	67	91	中等度	なし	NA	回復
R 3 mg	0010	49	男性	白人	36	胸痛	36	42	重度	可能性あり	中止	回復
						妄想	36	42	重度	可能性あり	中止	回復
						幻覚	36	42	重度	可能性あり	中止	回復

Source: CSR Appendix F Table 4.A, Table 8.1.2, Appendix G Listing 2.1, Table 8.1.3
WHO-ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
投与群: A 5mg –アセナピン 5 mg BID 群、R 3 mg –リスペリドン 3 mg BID 群
NA: 該当データなし、–: データベースに情報なし

2.7.6.44.4.4 その他の重要な有害事象

2.7.6.44.4.4.1 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表 2.7.6.44-26に示した。

有害事象により投与中止に至った被験者の割合は、アセナピン 5 mg BID 群、リスペリドン 3 mg BID 群、プラセボ群でそれぞれ、10%（6/59 名）、7%（4/59 名）、11%（7/62 名）であった。ほとんどの被験者は複数の有害事象を発現した。9 名の被験者は重篤な有害事象のため投与を中止した。

投与中止に至った有害事象の性質では、投与群間で臨床的に意味のある差が見られなかった。

表 2.7.6.44-26 投与中止に至った有害事象（AST 集団）

器官別大分類	基本語	アセナピン 5 mg BID (N = 59)		リスペリドン 3 mg BID (N = 59)		プラセボ (N = 62)	
		n	%	n	%	n	%
一般的全身障害	胸痛	0	0	1	1.7	1	1.6
	治療効果増強	0	0	0	0	1	1.6
心・血管障害（一般）	高血圧	0	0	0	0	1	1.6
消化管障害	悪心	1	1.7	1	1.7	1	1.6
肝臓・胆管系障害	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1.7	0	0	0	0
代謝・栄養障害	体重増加	0	0	1	1.7	0	0
精神障害	妄想	0	0	1	1.7	0	0
	うつ病	0	0	0	0	1	1.6
	薬物乱用	0	0	0	0	1	1.6
	幻覚	0	0	1	1.7	0	0
	精神病性障害	2	3.4	1	1.7	1	1.6
	統合失調症様障害	3	5.1	1	1.7	3	4.8
	自殺念慮	1	1.7	0	0	1	1.6
	思考異常	0	0	0	0	1	1.6

Source: CSR Table 34
WHO-ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
N: AST 集団の被験者数、n: 該当被験者数、%: 評価対象被験者数を母数とした該当被験者数の割合
治験薬投与期間中又は最終服薬日から 7 日以内（重篤な有害事象の場合は 30 日以内）に発現した全ての有害事象／重篤な有害事象を含む

2.7.6.44.4.4.2 重度の有害事象

AST 集団の 8.3%（15/180 名）の被験者に重度の有害事象が発現した。各投与群での発現頻度は、アセナピン 5 mg BID 群 11.9%（7/59 名）、リスペリドン 3 mg BID 群 6.8%（4/59 名）、プラセボ群 6.5%（4/62 名）であった。各投与群の重度の有害事象及び発現頻度は以下の通りである。

- アセナピン 5 mg BID 群 : 精神病性障害（6.8%）、統合失調症様障害（3.4%）、治療効果増強、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、攻撃性、激越、食欲減退、自殺念慮、自殺企図（各 1.7%）
- リスペリドン 3 mg BID 群：激越（3.4%）、胸痛、妄想、幻覚、精神病性障害（各 1.7%）
- プラセボ群：精神病性障害（3.2%）、錯乱状態、妄想、うつ病、感情不安定、統合失調症様障害、自殺念慮、思考異常、喘息（各 1.6%）

重度の有害事象を発現した全ての被験者（以下の 3 名を除く）は、最後のフォローアップまでに回復した。

- アセナピン 5 mg BID 群及びプラセボ群の各 1 名：精神病性障害が最後のフォローアップまで継続
- アセナピン 5 mg BID 群の 1 名：食欲減退の転帰が該当なし

2.7.6.44.4.4.3 錐体外路症状

錐体外路症状は、SARS、BARS、AIMS を用いて評価した。投与群間で臨床的に重要な差は見られなかった。

2.7.6.44.4.5 臨床検査

2.7.6.44.4.5.1 プロラクチン

プロラクチン濃度の異常値を示した被験者数を表 2.7.6.44-27に示した。基準値上限の 2 倍以上の高値を示した被験者の割合は、アセナピン 5 mg BID 群 8.6%（5/58 名）、リスペリドン 3 mg BID 群 78.6%（44/56 名）、プラセボ群 1.7%（1/60 名）であった。

アセナピンは、クロザピン、クエチアピン及びオランザピンと同様に、プロラクチン濃度に対する影響が少なかった。一方、リスペリドンはプロラクチン濃度を上昇させた。

最終評価時点で異常変動（ベースラインから高値又は安全域上限以上へのシフト）を示した被験者の割合は、アセナピン 5 mg BID 群 21%（12/58 名）、リスペリドン 3 mg BID 群 84%（47/56 名）、プラセボ群 12%（7/60 名）であった。

表 2.7.6.44-27 血漿プロラクチン濃度の異常値を示した被験者数（AST 集団）

Parameter / criterion for CSALV		アセナピン 5 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%
Prolactin	≥ 2 × UNL	58	5	8.6	56	44	78.6	60	1	1.7

Source: CSR Table 44

N: AST 集団のうちデータのある被験者数、n: 該当被験者数、CSALV: 臨床的に重要な異常検査値（clinically significant abnormal laboratory value）、UNL: upper normal limits

2.7.6.44.4.5.2 生化学的検査

生化学的検査項目の異常値を示した被験者数を表 2.7.6.44-28に、異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.44-29に示した。

アセナピン 5 mg BID 群とリスペリドン 3 mg BID 群は、プラセボ群と比較して空腹時血糖が著しく上昇した。しかし、有害事象として高血糖が報告されたのはアセナピン群の 1 名のみであった。アセナピン 5 mg BID 群 9 名（16%）が、ベースライン時と比較して ALT 値が異常変動を示しているが、これらの大半は臨床的に重要なものではなかった。

表 2.7.6.44-28 生化学的検査項目の異常値を示した被験者数（AST 集団）

Parameter / criterion for CSALV		アセナピン 5 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%
ALT	≥ 3 × UNL	58	1	1.7	56	1	1.8	60	1	1.7
AST	≥ 3 × UNL	58	1	1.7	56	1	1.8	59	0	0.0
γ-GTP	≥ 3 × UNL	58	1	1.7	56	0	0.0	60	0	0.0
Glucose fasting	≥ 20% above UNL	58	8	13.8	56	11	19.7	60	7	11.7
	≥ 20% below LNL	58	1	1.7	56	1	1.8	60	1	1.7
K	≥ 10% above UNL	58	0	0.0	56	1	1.8	60	0	0.0
LDH	≥ 3 × UNL	58	0	0.0	56	1	1.8	59	0	0.0
TG-fasting	≥ 5.65 MMOL/L	58	3	5.2	56	0	0.0	60	3	5.0
BUN	≥ 10.7 MMOL/L	58	1	1.7	56	3	5.4	60	1	1.7

Source: CSR Table 41

N: AST 集団のうちデータのある被験者数、n: 該当被験者数、CSALV: 臨床的に重要な異常検査値

表 2.7.6.44-29 生化学的検査項目で異常変動を示した被験者数（AST 集団）

		アセナピン 5 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%
Downward shifts [a)]	Cl	58	1	1.7	56	0	0	60	0	0
	γ-GTP	58	1	1.7	56	1	1.8	60	1	1.7
	TG-fasting	58	0	0	56	3	5.4	60	0	0
	ALB	58	0	0	56	1	1.8	60	0	0
	Fasting glucose	58	0	0	56	1	1.8	60	1	1.7
	K	57	0	0	56	1	1.8	60	2	3.3
	BUN	58	0	0	56	1	1.8	60	1	1.7
Upward shifts [b)]	γ-GTP	58	1	1.7	56	0	0	60	0	0
	TG-fasting	58	4	6.9	56	4	7.1	60	2	3.3
	ALB	58	5	8.6	56	0	0	60	3	5.0
	Fasting glucose	58	11	19.0	56	13	23.2	60	5	8.3
	K	57	0	0	56	0	0	60	2	3.3
	BUN	58	0	0	56	1	1.8	60	1	1.7
	ALT	58	9	15.5	56	2	3.6	60	4	6.7
	AST	57	7	12.3	56	1	1.8	59	5	8.5
	Ca	58	4	6.9	56	4	7.1	60	5	8.3
	LDH	57	3	5.3	56	2	3.6	59	3	5.1
	CRE	58	2	3.4	56	0	0	60	3	5.0
	Na	58	2	3.4	56	1	1.8	60	4	6.7
	ALP	58	1	1.7	56	1	1.8	60	0	0

Source: CSR Table 42

N: データのある被験者数、n: 該当被験者数、%: 評価対象被験者数を母数とした該当被験者数の割合

a) 一度でも該当項目で異常変動（ベースラインから高値又は安全域上限以上へのシフト）を示した被験者

b) 一度でも該当項目で異常変動（ベースラインから低値又は安全域下限値以下へのシフト）を示した被験者

2.7.6.44.4.5.3 血液学的検査

血液学的検査項目で異常値を示した被験者数を表 2.7.6.44-30に、異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.44-31に示した。投与群間で臨床的に重要な差は見られなかった。

表 2.7.6.44-30 血液学的検査項目の異常値を示した被験者数（AST 集団）

Parameter / criterion for CSALV		アセナピン 5 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%
Eosinophils	≥ 20% above UNL	58	1	1.7	56	0	0.0	59	1	1.7
Hemoglobin	Male, ≤ 115.00 g/L, Female, ≤ 95.00 g/L	58	0	0.0	56	1	1.8	59	0	0.0
Hematocrit	Male, ≤ 0.37 L/L, Female, ≤ 0.32 L/L	58	3	5.2	56	5	8.9	59	1	1.7
Leucocyte count	≤ 2.80×10^9/L	58	0	0.0	56	1	1.8	59	0	0.0
	≥ 16.00×10^9/L	58	1	1.7	56	0	0.0	59	0	0.0
Neutrophils total	≤ 1.5×10^9/L	58	0	0.0	56	1	1.8	59	3	5.1

Source: CSR Table 39

N: データのある被験者数、n: 該当被験者数、%: 評価対象被験者数を母数とした該当被験者数の割合

CSALV: 臨床的に重要な異常検査値

表 2.7.6.44-31 血液学的検査項目で異常変動を示した被験者数（AST 集団）

		アセナピン 5 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%
Downward shifts [a)]	Hemoglobin	58	4	6.9	56	2	3.6	59	0	0
	Hematocrit	58	3	5.2	56	9	16.1	59	0	0
	Lymphocytes	58	0	0	56	0	0	59	1	1.7
	Lymphocyte %	58	2	3.4	56	2	3.6	59	0	0
	Monocytes	58	1	1.7	56	0	0	59	0	0
	Leukocytes	58	0	0	56	1	1.8	59	0	0
	Neutrophils	58	1	1.7	56	0	0	59	1	1.7
	Neutrophil %	58	0	0	56	0	0	59	4	6.8
Upward shifts [b)]	Lymphocytes	58	3	5.2	56	0	0	59	1	1.7
	Lymphocyte %	58	2	3.4	56	0	0	59	2	3.4
	Monocytes	58	0	0	56	0	0	59	1	1.7
	Leukocyte count	58	5	8.6	56	7	12.5	59	4	6.8
	Neutrophils	58	5	8.6	56	7	12.5	59	4	6.8
	Neutrophil %	58	2	3.4	56	6	10.7	59	2	3.4
	Basophils	58	0	0	56	2	3.6	59	1	1.7
	Basophil %	58	0	0	56	0	0	59	1	1.7
	Eosinophils	58	1	1.7	56	1	1.8	59	0	0
	Monocytes	58	0	0	56	1	1.8	59	0	0
	Monocyte %	58	0	0	56	1	1.8	59	0	0
	Platelets	57	1	1.8	56	2	3.6	57	2	3.5

Source: CSR Table 40

a) 一度でも該当項目で異常変動（ベースラインから高値又は安全域上限以上へのシフト）を示した被験者

b) 一度でも該当項目で異常変動（ベースラインから低値又は安全域下限値以下へのシフト）を示した被験者

N: データのある被験者数、n: 該当被験者数、%: 評価対象被験者数を母数とした該当被験者数の割合

2.7.6.44.4.6 バイタルサイン、身体所見など他の観察項目

血圧

収縮期血圧で異常値を示した被験者数を表 2.7.6.44-32に、拡張期血圧で異常値を示した被験者数を表 2.7.6.44-33に示した。いずれも、投与群間で臨床的に重要な差は見られなかった。

表 2.7.6.44-32 収縮期血圧で異常値を示した被験者数（AST 集団）

Body position / criterion value / change from baseline		アセナピン 5 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%
Sitting	≤ 90 mmHg/ Decrease ≥ 20	59	7	11.9	59	3	5.1	62	5	8.1
	≥180 mmHg/ Increase ≥ 20	59	1	1.7	59	1	1.7	62	1	1.6
Standing	≤ 90 mmHg/ Decrease ≥ 20	59	7	11.9	59	10	16.9	62	7	11.3
	≥ 180 mmHg/ Increase ≥ 20	59	3	5.1	59	2	3.4	62	2	3.2
Supine	≤ 90 mmHg/ decrease ≥ 20	59	10	16.9	59	0	0.0	62	6	9.7
	≥ 180 mmHg/ Increase ≥ 20	59	4	6.8	59	0	0.0	62	2	3.2

Source: CSR Table 45

N: データのある被験者数、n: 該当被験者数、%: 評価対象被験者数を母数とした該当被験者数の割合

表 2.7.6.44-33 拡張期血圧で異常値を示した被験者数（AST 集団）

Body position / criterion value / change from baseline		アセナピン 5 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%
Sitting	≤ 50 mmHg/ decrease ≥ 15	59	3	5.1	59	5	8.5	62	2	3.2
	≥ 105 mmHg/ increase ≥ 15	59	4	6.8	59	1	1.7	62	5	8.1
Standing	≤ 50 mmHg/ decrease ≥ 15	59	4	6.8	59	3	5.1	62	3	4.8
	≥ 105 mmHg/ Increase ≥ 15	59	6	10.2	59	5	8.5	62	4	6.5
Supine	≤ 50 mmHg/ decrease ≥ 15	59	5	8.5	59	4	6.8	62	3	4.8
	≥ 105 mmHg/ increase ≥ 15	59	4	6.8	59	1	1.7	62	3	4.8

Source: CSR Table 46

N: データのある被験者数、n: 該当被験者数、%: 評価対象被験者数を母数とした該当被験者数の割合

起立性低血圧

起立性低血圧が発現した被験者数を表 2.7.6.44-34に示した。

起立性低血圧が発現した被験者の割合は、アセナピン 5 mg BID 群、リスペリドン 3 mg BID 群、プラセボ群でそれぞれ 62.7%（37/59 名）、67.8%（40/59 名）、77.4%（48/62 名）であった。全投与群で発現頻度が高かったため、起立性低血圧の発現はアセナピン又はリスペリドン投与によるものではなく、測定の不正確さや対象とする被験者集団の特性によるためであると考えられる。

表 2.7.6.44-34 起立性低血圧を発現した被験者数（AST 集団）

	アセナピン 5 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%
起立性低血圧	59	37	62.7	59	40	67.8	62	48	77.4

Source: CSR Table 47

N: データのある被験者数、n: 該当被験者数、%: 評価対象被験者数を母数とした該当被験者数の割合

起立性低血圧の定義: 臥位から立位になった時に、収縮期又は拡張期血圧が 15 mmHg 以上低下すること

心拍数

心拍数で異常値を示した被験者数を表 2.7.6.44-35に示した。心拍数で異常値を示した被験者の割合は、投与群間で臨床的に重要な差は見られなかった。頻脈が有害事象として報告された被験者数は、アセナピン 5 mg BID 群 3 名（5.1%）、リスペリドン 3 mg BID 群 2 名（3.4%）であった。不整脈が有害事象として報告された被験者数はプラセボ群で 2 名（3.2%）であった。

表 2.7.6.44-35 心拍数で異常値を示した被験者数（AST 集団）

Body position / criterion value / change from baseline		アセナピン 5 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%
Sitting	≤ 50 bpm/ decrease ≥ 15	59	1	1.7	59	1	1.7	62	0	0.0
	≥ 100 bpm/ increase ≥ 15	59	23	39.0	59	30	50.8	62	21	33.9
Standing	≤ 50 bpm/ decrease ≥ 15	59	0	0.0	59	0	0.0	62	0	0.0
	≥ 100 bpm/ increase ≥ 15	59	31	52.5	59	34	57.6	62	36	58.1
Supine	≤ 50 bpm/ decrease ≥ 15	59	4	6.8	59	2	3.4	62	4	6.5
	≥ 100 bpm/ increase ≥ 15	59	19	32.2	59	23	39.0	62	18	29.0

Source: CSR Table 48

N: データのある被験者数、n: 該当被験者数、%: 評価対象被験者数を母数とした該当被験者数の割合

体温及び呼吸数

体温及び呼吸数で異常値を示した被験者数を表 2.7.6.44-36に示した。

体温を評価した AST 集団 180 名のうち、ベースライン時と比較して臨床的に重要な上昇は 7 名、臨床的に重要な下降は 8 名で見られた。投与群間で、体温変化の発現頻度に臨床的に重要な差は見られなかった。有害事象として体温変化（発熱）が報告された被験者の割合は、アセナピン 5 mg BID 群 3.4%（2/59 名）、リスペリドン 3 mg BID 群 1.7%（1/59 名）、プラセボ群 3.2%（2/62 名）であった。呼吸数を評価した AST 集団 180 名のうち、臨床的に重要な増加は 36 名に見られ、臨床的に重要な減少が見られた被験者はいなかった。投与群間で、呼吸数変化の発現頻度に臨床的に重要な差は見られなかった。また、有害事象として呼吸数変化が報告された被験者はいなかった。

表 2.7.6.44-36 体温と呼吸数で異常値を示した被験者数（AST 集団）

Body position / criterion value / change from baseline		アセナピン 5 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%
Body temperature	≤ 35°C/ decrease ≥ 1	59	3	5.1	59	4	6.8	62	1	1.6
	≥ 38.3°C/ increase ≥ 1	59	1	1.7	59	2	3.4	62	4	6.5
Respiratory	≤ 10 rpm/ NA	59	0	0.0	59	0	0.0	62	0	0.0
	≥ 24 rpm/ NA	59	15	25.4	59	9	15.3	62	12	19.4

Source: CSR Table 49

N: データのある被験者数、n: 該当被験者数、%: 評価対象被験者数を母数とした該当被験者数の割合、NA: 該当データなし

体重

体重で異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.44-37に示した。

ベースライン時及び本治験終了時に体重の記録があった AST 集団 147 名のうち、ベースライン時と比較して、臨床的に重要な増加を示した被験者数は 11 名、臨床的に重要な減少を示した被験者数は 5 名であった。また、臨床的に重要な増加を示した被験者のうち 2 名（アセナピン 5 mg BID 群、リスペリドン 3 mg BID 群で各 1 名）は有害事象として体重増加が報告された。

ベースライン時から臨床的に重要な体重増加を示した被験者の割合は、リスペリドン 3 mg BID 群が最も高く（17.0%、8/47 名）、次いでアセナピン 5 mg BID 群（4.3%、2/46 名）、最も低いのはプラセボ群（1.9%、1/54 名）であった。体重増加率が 10%以上の被験者数は、アセナピン 5 mg BID 群、リスペリドン 3 mg BID 群、プラセボ群でそれぞれ 1 名、2 名、1 名であった。また、体重増加率が 12.4%よりも大きい被験者はいなかった。体重増加が有害事象として報告された被験者数は、アセナピン 5 mg BID 群 3 名（5.1%）、リスペリドン 3 mg BID 群 3 名（5.1%）の計 6 名であった。体重減少が有害事象として報告された被験者数は、リスペリドン 3 mg BID 群 1 名（1.7%）のみであった。

表 2.7.6.44-37 体重で異常変動を示した被験者数（AST 集団）

Criteria for CSAV	アセナピン 5 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Increase of ≥ 7%	46	2	4.3	47	8	17.0	54	1	1.9
Decrease of ≥ 7%	46	0	0.0	47	1	2.1	54	4	7.4

Source: CSR Table 50

N: データのある被験者数、n: 該当被験者数、%: 評価対象被験者数を母数とした該当被験者数の割合、CSAV: 臨床的に重要な異常値（clinically significant abnormal value）

心電図

ベースライン後、心電図で異常を示した被験者数を表 2.7.6.44-38に示した。

ベースライン後の心電図異常は、QRS 間隔の延長、QTc 間隔の延長及び洞性頻脈が多かった。リスペリドン 3 mg BID 群は、アセナピン 5 mg BID 群及びプラセボ群と比較して、臨床的に重要なベースライン後の QTc 間隔の延長が多く認められた。

心電図の異常値が、有害事象として報告された被験者はいなかった。

表 2.7.6.44-38 心電図異常を示した被験者数（AST 集団）

Parameter/criterion value/ change from baseline		アセナピン 5 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%
Sinus tachycardia	≥ 100 bpm/ increase ≥ 15 bpm	57	7	12.3	57	10	17.5	58	7	12.1
Sinus bradycardia	< 50 bpm/ Decrease ≥ 15 bpm	57	0	0	57	0	0	58	1	1.7
Prolongation of PR interval	≥ 200 msec/NA	57	2	3.5	57	4	7.0	58	3	5.2
Prolongation of QRS interval	≥ 100 msec/NA	57	5	8.8	57	7	12.3	58	11	19.0
Shortened QRS interval	≤ 50 msec/NA	57	0	0	57	0	0	58	0	0
Prolongation of QT interval	≥ 500 msec/NA	57	0	0	57	0	0	58	0	0
Shortened QT interval	≤ 200 msec/NA	57	1	1.8	57	0	0	58	0	0
Prolongation of QTc interval	≥ 450 msec/NA	57	5	8.8	57	10	17.5	58	6	10.3

Source: CSR Table 51

N: データのある被験者数、n: 該当被験者数、%: 評価対象被験者数を母数とした該当被験者数の割合、NA: 該当データなし

ベースライン後に心電図で異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.44-39に示した。

アセナピン 5 mg BID 群及びリスペリドン 3 mg BID 群は、プラセボ群と比較して心拍数の上昇が多く、低下が少なかった。

表 2.7.6.44-39 ベースライン後に心電図で異常変動を示した被験者数（AST 集団）

	アセナピン 5 mg BID (N = 57)		リスペリドン 3 mg BID (N = 57)		プラセボ (N = 58)	
	n	%	n	%	n	%
Downward shift	10	17.5	6	10.5	19	32.8
Upward shift	23	40.4	28	49.1	12	20.7

Source: CSR Table 52

一度でも該当項目で異常変動（ベースラインから高値又は低値へのシフト）を示した被験者

N: データのある被験者数、n: 該当被験者数、%: 評価対象被験者数を母数とした該当被験者数の割合

フォローアップ期の評価

フォローアップ期の評価を表 2.7.6.44-40に示した。

長期試験に組み入れられなかった全ての被験者に対し、最終来院時から約 14 日後に電話で連絡をとり被験者の状態変化を評価した。被験者の状態には、下記事項が含まれる。

- 新たな治療開始の有無
- 継続中の有害事象の転帰
- 新たな有害事象の発現の有無
- 退薬症候の有無

フォローアップ期の評価により重篤な有害事象が報告された被験者数は、アセナピン 5 mg BID 群、リスペリドン 3 mg BID 群、プラセボ群でそれぞれ 2 名（胃炎／先天性ヘルニア、過量投与／自殺企図）、1 名（幻覚／妄想／胸痛）、1 名（精神病性障害／物質乱用）であったが、いずれの被験者も回復した。全ての投与群で退薬症候は見られなかった。

表 2.7.6.44-40 フォローアップ期の評価（AST 集団）

	アセナピン 5 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%
*Any unresolved AEs on final trial day?	44	7	16	42	8	19	55	11	20
*Any new complaints since final trial day?	44	4	9	42	3	7	55	2	4
*Is complaint a serious AE?	44	2	5	42	1	2	55	1	2
*Any new medication since final trial day?	44	20	45	42	20	48	55	33	60
*Any evidence of a withdrawal response?	44	0	0	42	0	0	55	0	0
**Will continue in long-term trial?	59	15	25	59	17	29	62	7	11

Source: CSR Table 58

*: この項目は電話による連絡のみを反映しているため、有害事象、重篤な有害事象又は併用薬のデータセットと一致するとは限らない

*: N: フォローアップ期の評価した被験者数、n: 該当被験者数、%: フォローアップ期の評価した被験者数を母数とした該当被験者数の割合

**: N: AST 集団の被験者数、n: 該当被験者数、%: AST 集団を母数とした該当被験者数の割合

表中の最下行は AST 集団、その他の行は長期試験に組み入れられなかった被験者を対象とした

2.7.6.44.5 まとめ

アセナピン 5 mg の 1 日 2 回舌下投与は、安全性及び有効性が良好であり、統合失調症の全ての症状を顕著に軽減させた。臨床的に重要な体重増加の発現が少なく、副作用の発現が僅かであったことから、アセナピンのベネフィットリスクプロファイルは良好であることが示された。

2.7.6.44.6 付録

表 2.7.6.44-41 全ての有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類	基本語	アセナピン 5 mg BID (N = 59)		リスペリドン 3 mg BID (N = 59)		プラセボ (N = 62)	
		n	%	n	%	n	%
一般的全身障害	過敏症	0	0.0	1	1.7	0	0.0
	背部痛	3	5.1	4	6.8	4	6.5
	胸痛	0	0.0	1	1.7	4	6.5
	疲労	2	3.4	6	10.2	4	6.5
	発熱	2	3.4	1	1.7	2	3.2
	ほてり	0	0.0	1	1.7	0	0.0
	インフルエンザ様疾患	0	0.0	1	1.7	1	1.6
	四肢痛	0	0.0	2	3.4	0	0.0
	末梢性浮腫	1	1.7	5	8.5	0	0.0
	疼痛	3	5.1	6	10.2	4	6.5
	悪寒	0	0.0	0	0.0	1	1.6
	治療効果増強	1[a)]	1.7	0	0.0	1	1.6
心・血管障害（一般）	高血圧	2	3.4	2	3.4	4	6.5
	高血圧（高血圧増悪）	1	1.7	0	0.0	0	0.0
	低血圧	0	0.0	0	0.0	1	1.6
中枢・末梢神経系障害	運動失調	0	0.0	0	0.0	2	3.2
	筋痙縮	0	0.0	2	3.4	1	1.6
	浮動性めまい	5	8.5	4	6.8	9	14.5
	異常感覚	1	1.7	0	0.0	0	0.0
	ジスキネジア	0	0.0	1	1.7	0	0.0
	ジストニア	0	0.0	2	3.4	0	0.0
	錐体外路障害	2	3.4	3	5.1	3	4.8
	頭痛	8	13.6	13	22.0	17	27.4
	運動過多	0	0.0	4	6.8	0	0.0
	筋緊張亢進	0	0.0	7	11.9	2	3.2
	感覚鈍麻	1	1.7	0	0.0	0	0.0
	運動低下	0	0.0	0	0.0	1	1.6
	片頭痛	0	0.0	0	0.0	1	1.6
	不随意性筋収縮	0	0.0	0	0.0	1	1.6
	会話障害	0	0.0	1	1.7	0	0.0
	振戦	0	0.0	0	0.0	1	1.6
膠原病	関節リウマチ	1	1.7	0	0.0	0	0.0
胎児障害	先天性ヘルニア	1	1.7	0	0.0	0	0.0
消化管障害	腹痛	0	0.0	1	1.7	3	4.8
	便秘	6	10.2	4	6.8	6	9.7
	下痢	2	3.4	3	5.1	3	4.8
	消化不良	4	6.8	7	11.9	5	8.1
	放屁	1	1.7	1	1.7	0	0.0
	胃炎	1	1.7	0	0.0	0	0.0
	胃腸障害	2	3.4	4	6.8	2	3.2
	吐血	0	0.0	0	0.0	1	1.6
	痔核	0	0.0	1	1.7	0	0.0
	口内乾燥	1	1.7	1	1.7	1	1.6
	悪心	11	18.6	7	11.9	8	12.9
	流涎過多	0	0.0	1	1.7	0	0.0
	歯痛	4	6.8	2	3.4	1	1.6
	齲歯	0	0.0	1	1.7	0	0.0

器官別大分類	基本語	アセナピン 5 mg BID (N = 59)		リスペリドン 3 mg BID (N = 59)		プラセボ (N = 62)	
		n	%	n	%	n	%
消化管障害（続き）	歯の障害	1	1.7	1	1.7	0	0.0
	嘔吐	8	13.6	3	5.1	7	11.3
聴覚・前庭障害	耳の障害	1	1.7	1	1.7	0	0.0
	耳痛	0	0.0	0	0.0	2	3.2
	聴力低下	0	0.0	0	0.0	1	1.6
	耳鳴	0	0.0	0	0.0	1	1.6
心拍数・心リズム障害	不整脈	0	0.0	0	0.0	2	3.2
	頻脈	3	5.1	2	3.4	0	0.0
肝臓・胆管系障害	肝炎	1	1.7	0	0.0	0	0.0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1.7	0	0.0	1	1.6
代謝・栄養障害	高血糖	1	1.7	0	0.0	0	0.0
	高トリグリセリド血症	0	0.0	1	1.7	1	1.6
	体重減少	0	0.0	1	1.7	0	0.0
	体重増加	3[b)]	5.1	3	5.1	0	0.0
筋・骨格系障害	関節痛	4	6.8	3	5.1	1	1.6
	変形性関節症	0	0.0	1	1.7	0	0.0
	筋力低下	0	0.0	1	1.7	0	0.0
	筋肉痛	2	3.4	1	1.7	0	0.0
	骨痛	1	1.7	3	5.1	0	0.0
精神障害	攻撃性	2	3.4	0	0.0	0	0.0
	激越	9	15.3	11	18.6	15	24.2
	食欲減退	2	3.4	2	3.4	3	4.8
	不安	10	16.9	9	15.3	9	14.5
	注意力障害	0	0.0	0	0.0	1	1.6
	錯乱状態	1	1.7	0	0.0	2	3.2
	妄想	0	0.0	2	3.4	1	1.6
	うつ病	1	1.7	1	1.7	1	1.6
	うつ病（うつ病の増悪）	1	1.7	1	1.7	1	1.6
	異常な夢	0	0.0	0	0.0	1	1.6
	薬物乱用	0	0.0	0	0.0	2	3.2
	感情不安定	0	0.0	2	3.4	1	1.6
	幻覚	0	0.0	3	5.1	0	0.0
	勃起不全	0	0.0	1	1.7	0	0.0
	不眠症	11	18.6	13	22.0	8	12.9
	リビドー減退	0	0.0	1	1.7	0	0.0
	神経過敏	5	8.5	2	3.4	0	0.0
	妄想症	0	0.0	1	1.7	0	0.0
	悪夢	0	0.0	1	1.7	0	0.0
	精神病性障害	6	10.2	4	6.8	4	6.5
	統合失調症様障害	4	6.8	1	1.7	4	6.5
	傾眠	11	18.6	9	15.3	8	12.9
	自殺念慮	1	1.7	0	0.0	1	1.6
	自殺企図	1	1.7	0	0.0	0	0.0
	思考異常	0	0.0	0	0.0	1	1.6
女性生殖（器）障害	腟感染	1	1.7	0	0.0	1	1.6
男性生殖（器）障害	精巣痛	0	0.0	1	1.7	0	0.0
抵抗機構障害	膿瘍	1	1.7	0	0.0	0	0.0
	感染	1	1.7	2	3.4	1	1.6

器官別大分類	基本語	アセナピン 5 mg BID (N = 59)		リスペリドン 3 mg BID (N = 59)		プラセボ (N = 62)	
		n	%	n	%	n	%
呼吸器系障害	喘息	0	0.0	0	0.0	1	1.6
	気管支炎	1	1.7	1	1.7	1	1.6
	慢性閉塞性肺疾患	1	1.7	0	0.0	0	0.0
	咳嗽	2	3.4	0	0.0	1	1.6
	呼吸困難	0	0.0	2	3.4	0	0.0
	咽頭炎	1	1.7	2	3.4	4	6.5
	肺炎	0	0.0	1	1.7	0	0.0
	鼻炎	4	6.8	5	8.5	2	3.2
	副鼻腔炎	2	3.4	1	1.7	1	1.6
	上気道感染	4	6.8	6	10.2	3	4.8
二次用語	損傷	2	3.4	1	1.7	0	0.0
	眼の熱傷	0	0.0	0	0.0	1	1.6
皮膚・皮膚付属器障害	ざ瘡	1	1.7	0	0.0	0	0.0
	水疱性皮膚炎	0	0.0	0	0.0	1	1.6
	皮膚炎	0	0.0	0	0.0	2	3.2
	皮膚真菌感染	1	1.7	2	3.4	2	3.2
	湿疹	0	0.0	0	0.0	1	1.6
	せつ	0	0.0	1	1.7	0	0.0
	爪の障害	0	0.0	1	1.7	0	0.0
	毛巣嚢胞	0	0.0	1	1.7	0	0.0
	そう痒症	0	0.0	1	1.7	0	0.0
	発疹	1	1.7	1	1.7	4	6.5
	冷汗	0	0.0	1	1.7	0	0.0
	皮膚刺激	1	1.7	1	1.7	0	0.0
	皮膚乾燥	1	1.7	1	1.7	3	4.8
その他特殊感覚障害	味覚異常	1	1.7	0	0.0	0	0.0
泌尿器系障害	顔面浮腫	0	0.0	1	1.7	0	0.0
	頻尿	0	0.0	2	3.4	0	0.0
	膿尿	0	0.0	2	3.4	2	3.2
	尿路感染	1	1.7	3	5.1	2	3.2
	尿検査異常	0	0.0	0	0.0	1	1.6
血管（心臓外）障害	潮紅	1	1.7	0	0.0	0	0.0
視覚障害	結膜炎	2	3.4	0	0.0	2	3.2
	視力障害	0	0.0	2	3.4	1	1.6
白血球・網内系障害	顆粒球減少症	0	0.0	0	0.0	1	1.6
	白血球増加症	0	0.0	0	0.0	1	1.6

Source: CSR Table 35、Appendix F Table 8.1.4 C

WHO-ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（）内は下層語）

N: AST 集団の被験者数、n: 該当被験者数、%: 評価対象被験者数を母数とした該当被験者数の割合

治験薬投与期間中又は最終服薬日以降 7 日以内（重篤な有害事象の場合は 30 日以内）に発現した全ての有害事象／重篤な有害事象を含む

同じ器官別大分類及び基本語に該当する複数の有害事象を発現した被験者は、該当の器官別大分類及び基本語で 1 名として集計した

a): 本事象は、より正確には過量投与による自殺企図である

b): 1 名（被験者識別番号 0113）で発現した事象は、間違った有害事象の発現日のため、表 2.7.6.44-42 及び表 2.7.6.44-43には記載されていない

表 2.7.6.44-42 程度別有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類			アセナピン 5mg BID (N=59)		リスペリドン 3mg BID (N=59)		プラセボ (N=62)	
	基本語	程度	n	%	n	%	n	%
一般的全身障害	過敏症	軽度	0	0	1	1.7	0	0
	背部痛	軽度	2	3.4	3	5.1	3	4.8
		中等度	1	1.7	1	1.7	1	1.6
	胸痛	軽度	0	0	0	0	4	6.5
		重度	0	0	1	1.7	0	0
	疲労	軽度	2	3.4	5	8.5	4	6.5
		中等度	0	0	1	1.7	0	0
	発熱	軽度	2	3.4	0	0	1	1.6
		中等度	0	0	1	1.7	1	1.6
	ほてり	軽度	0	0	1	1.7	0	0
	インフルエンザ様症候群	軽度	0	0	1	1.7	1	1.6
	四肢痛	軽度	0	0	1	1.7	0	0
		中等度	0	0	1	1.7	0	0
	末梢性浮腫	軽度	0	0	4	6.8	0	0
		中等度	1	1.7	1	1.7	0	0
	疼痛	軽度	2	3.4	4	6.8	3	4.8
		中等度	1	1.7	2	3.4	1	1.6
	悪寒	軽度	0	0	0	0	1	1.6
	治療効果増強	中等度	0	0	0	0	1	1.6
		重度	1	1.7	0	0	0	0
心・血管障害（一般）	高血圧	軽度	1	1.7	0	0	3	4.8
		中等度	1	1.7	2	3.4	1	1.6
	高血圧（高血圧増悪）	軽度	1	1.7	0	0	0	0
	低血圧	軽度	0	0	0	0	1	1.6
中枢・末梢神経系障害	運動失調	軽度	0	0	0	0	2	3.2
	筋痙縮	軽度	0	0	2	3.4	1	1.6
	浮動性めまい	軽度	5	8.5	4	6.8	7	11.3
		中等度	0	0	0	0	2	3.2
	異常感覚	軽度	1	1.7	0	0	0	0
	ジスキネジア	軽度	0	0	1	1.7	0	0
	ジストニア	中等度	0	0	2	3.4	0	0
	錐体外路障害	軽度	1	1.7	0	0	2	3.2
		中等度	1	1.7	3	5.1	1	1.6
	頭痛	軽度	6	10.2	8	13.6	15	24.2
		中等度	2	3.4	5	8.5	2	3.2
	運動過多	軽度	0	0	4	6.8	0	0
	筋緊張亢進	軽度	0	0	7	11.9	1	1.6
		中等度	0	0	0	0	1	1.6
	感覚鈍麻	軽度	1	1.7	0	0	0	0
	運動低下	軽度	0	0	0	0	1	1.6
	片頭痛	軽度	0	0	0	0	1	1.6
	不随意性筋収縮	軽度	0	0	0	0	1	1.6
	会話障害	軽度	0	0	1	1.7	0	0
	振戦	軽度	0	0	0	0	1	1.6
膠原病	関節リウマチ	軽度	1	1.7	0	0	0	0
胎児障害	先天性ヘルニア	中等度	1	1.7	0	0	0	0
消化管障害	腹痛	軽度	0	0	1	1.7	2	3.2
		中等度	0	0	0	0	1	1.6
	便秘	軽度	3	5.1	4	6.8	5	8.1
		中等度	3	5.1	0	0	1	1.6
	下痢	軽度	2	3.4	2	3.4	2	3.2
		中等度	0	0	1	1.7	1	1.6
	消化不良	軽度	3	5.1	4	6.8	3	4.8
		中等度	1	1.7	3	5.1	2	3.2
	放屁	軽度	1	1.7	1	1.7	0	0
	胃炎	中等度	1	1.7	0	0	0	0
	胃腸障害	軽度	1	1.7	3	5.1	2	3.2
		中等度	1	1.7	1	1.7	0	0
	吐血	中等度	0	0	0	0	1	1.6
	痔核	軽度	0	0	1	1.7	0	0
	口内乾燥	軽度	1	1.7	1	1.7	1	1.6
	悪心	軽度	9	15.3	5	8.5	6	9.7
		中等度	2	3.4	2	3.4	2	3.2
	流涎過多	軽度	0	0	1	1.7	0	0
	歯痛	軽度	3	5.1	2	3.4	1	1.6
		中等度	1	1.7	0	0	0	0
	齲歯	中等度	0	0	1	1.7	0	0
	歯の障害	軽度	1	1.7	1	1.7	0	0
	嘔吐	軽度	6	10.2	2	3.4	5	8.1
		中等度	2	3.4	1	1.7	2	3.2

表 2.7.6.44-42 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類			アセナピン 5mg BID (N=59)		リスペリドン 3mg BID (N=59)		プラセボ (N=62)	
	基本語	程度	n	%	n	%	n	%
聴覚・前庭障害	耳の障害	軽度	1	1.7	1	1.7	0	0
	耳痛	軽度	0	0	0	0	2	3.2
	聴力低下	中等度	0	0	0	0	1	1.6
	耳鳴	軽度	0	0	0	0	1	1.6
心拍数・心リズム障害	不整脈	軽度	0	0	0	0	1	1.6
		中等度	0	0	0	0	1	1.6
	頻脈	軽度	2	3.4	2	3.4	0	0
		中等度	1	1.7	0	0	0	0
肝臓・胆管系障害	肝炎	軽度	1	1.7	0	0	0	0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	中等度	0	0	0	0	1	1.6
		重度	1	1.7	0	0	0	0
代謝・栄養障害	高血糖	軽度	1	1.7	0	0	0	0
	高トリグリセリド血症	軽度	0	0	1	1.7	1	1.6
	体重減少	中等度	0	0	1	1.7	0	0
	体重増加	軽度	2	3.4	2	3.4	0	0
		中等度	0	0	1	1.7	0	0
筋・骨格系障害	関節痛	軽度	2	3.4	2	3.4	1	1.6
		中等度	2	3.4	1	1.7	0	0
	変形性関節症	軽度	0	0	1	1.7	0	0
	筋力低下	中等度	0	0	1	1.7	0	0
	筋肉痛	軽度	2	3.4	1	1.7	0	0
	骨痛	軽度	1	1.7	3	5.1	0	0
精神障害	攻撃性	中等度	1	1.7	0	0	0	0
		重度	1	1.7	0	0	0	0
	激越	軽度	1	1.7	4	6.8	6	9.7
		中等度	7	11.9	5	8.5	9	14.5
		重度	1	1.7	2	3.4	0	0
	食欲減退	軽度	1	1.7	2	3.4	2	3.2
		中等度	0	0	0	0	1	1.6
		重度	1	1.7	0	0	0	0
	不安	軽度	6	10.2	7	11.9	6	9.7
		中等度	4	6.8	2	3.4	3	4.8
	注意力障害	軽度	0	0	0	0	1	1.6
	錯乱状態	軽度	1	1.7	0	0	0	0
		中等度	0	0	0	0	1	1.6
		重度	0	0	0	0	1	1.6
	妄想	軽度	0	0	1	1.7	0	0
		重度	0	0	1	1.7	1	1.6
	うつ病	軽度	1	1.7	0	0	0	0
		中等度	0	0	1	1.7	0	0
		重度	0	0	0	0	1	1.6
	うつ病（うつ病の増悪）	軽度	0	0	0	0	1	1.6
		中等度	1	1.7	1	1.7	0	0
	異常な夢	軽度	0	0	0	0	1	1.6
	薬物乱用	中等度	0	0	0	0	2	3.2
	感情不安定	中等度	0	0	2	3.4	0	0
		重度	0	0	0	0	1	1.6
	幻覚	軽度	0	0	1	1.7	0	0
		中等度	0	0	1	1.7	0	0
		重度	0	0	1	1.7	0	0
	勃起不全	軽度	0	0	1	1.7	0	0
	不眠症	軽度	5	8.5	9	15.3	5	8.1
		中等度	6	10.2	4	6.8	3	4.8
	リビドー減退	中等度	0	0	1	1.7	0	0
	神経過敏	軽度	4	6.8	2	3.4	0	0
		中等度	1	1.7	0	0	0	0
	妄想症	中等度	0	0	1	1.7	0	0
	悪夢	中等度	0	0	1	1.7	0	0
	精神病性障害	軽度	0	0	1	1.7	0	0
		中等度	2	3.4	2	3.4	2	3.2
		重度	4	6.8	1	1.7	2	3.2
	統合失調症様障害	中等度	2	3.4	1	1.7	3	4.8
		重度	2	3.4	0	0	1	1.6
	傾眠	軽度	10	16.9	5	8.5	7	11.3
		中等度	1	1.7	4	6.8	1	1.6
	自殺念慮	重度	1	1.7	0	0	1	1.6
	自殺企図	重度	1	1.7	0	0	0	0
	思考異常	重度	0	0	0	0	1	1.6
女性生殖（器）障害	膣感染	軽度	1	1.7	0	0	1	1.6
男性生殖（器）障害	精巣痛	中等度	0	0	1	1.7	0	0

表 2.7.6.44-42 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類			アセナピン 5mg BID (N=59)		リスペリドン 3mg BID (N=59)		プラセボ (N=62)	
	基本語	程度	n	%	n	%	n	%
抵抗機構障害	膿瘍	中等度	1	1.7	0	0	0	0
	感染	中等度	1	1.7	2	3.4	1	1.6
呼吸器系障害	喘息	重度	0	0	0	0	1	1.6
	気管支炎	中等度	1	1.7	1	1.7	1	1.6
	慢性閉塞性肺疾患	軽度	1	1.7	0	0	0	0
	咳嗽	軽度	2	3.4	0	0	1	1.6
	呼吸困難	軽度	0	0	2	3.4	0	0
	咽頭炎	軽度	1	1.7	2	3.4	4	6.5
	肺炎	中等度	0	0	1	1.7	0	0
	鼻炎	軽度	3	5.1	4	6.8	2	3.2
		中等度	1	1.7	1	1.7	0	0
	副鼻腔炎	軽度	0	0	0	0	1	1.6
		中等度	2	3.4	1	1.7	0	0
	上気道感染	軽度	4	6.8	5	8.5	3	4.8
		中等度	0	0	1	1.7	0	0
二次用語	損傷	軽度	2	3.4	1	1.7	0	0
	眼の熱傷	軽度	0	0	0	0	1	1.6
皮膚・皮膚付属器障害	ざ瘡	軽度	1	1.7	0	0	0	0
	水疱性皮膚炎	軽度	0	0	0	0	1	1.6
	皮膚炎	軽度	0	0	0	0	2	3.2
	皮膚真菌感染	軽度	1	1.7	2	3.4	2	3.2
	湿疹	中等度	0	0	0	0	1	1.6
	せつ	中等度	0	0	1	1.7	0	0
	爪の障害	軽度	0	0	1	1.7	0	0
	毛巣嚢胞	軽度	0	0	1	1.7	0	0
	そう痒症	軽度	0	0	1	1.7	0	0
	発疹	軽度	1	1.7	0	0	2	3.2
		中等度	0	0	1	1.7	2	3.2
	冷汗	軽度	0	0	1	1.7	0	0
	皮膚刺激	中等度	1	1.7	1	1.7	0	0
	皮膚乾燥	軽度	1	1.7	1	1.7	2	3.2
		中等度	0	0	0	0	1	1.6
その他特殊感覚障害	味覚異常	軽度	1	1.7	0	0	0	0
泌尿器系障害	顔面浮腫	軽度	0	0	1	1.7	0	0
	頻尿	軽度	0	0	2	3.4	0	0
	膿尿	軽度	0	0	2	3.4	2	3.2
	尿路感染	軽度	1	1.7	2	3.4	1	1.6
		中等度	0	0	1	1.7	1	1.6
	尿検査異常	軽度	0	0	0	0	1	1.6
血管（心臓外）障害	潮紅	軽度	1	1.7	0	0	0	0
視覚障害	結膜炎	軽度	1	1.7	0	0	1	1.6
		中等度	1	1.7	0	0	1	1.6
	視力障害	軽度	0	0	2	3.4	1	1.6
白血球・網内系障害	顆粒球減少症	軽度	0	0	0	0	1	1.6
	白血球増加症	中等度	0	0	0	0	1	1.6

Source: CSR Appendix F Table 8.1.4. E

WHO-ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（）内は下層語）

同一事象が同一被験者に複数回発現した場合は、最も程度の重い有害事象で発現被験者数を集計した

有害事象の集計は、二重盲検投与期以降に発現した有害事象を対象とした

表 2.7.6.44-43 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類	基本語		アセナピン 5 mg BID (N = 59)		リスペリドン 3 mg BID (N = 59)		プラセボ (N = 62)	
			n	%	n	%	n	%
一般的全身障害	過敏症	Not related	0	0	1	1.7	0	0
	背部痛	Not related	3	5.1	3	5.1	4	6.5
		Related	0	0	1	1.7	0	0
	胸痛	Not related	0	0	0	0	2	3.2
		Related	0	0	1	1.7	2	3.2
	疲労	Not related	1	1.7	1	1.7	2	3.2
		Related	1	1.7	5	8.5	2	3.2
	発熱	Not related	1	1.7	1	1.7	2	3.2
		Related	1	1.7	0	0	0	0
	ほてり	Related	0	0	1	1.7	0	0
	インフルエンザ様疾患	Not related	0	0	1	1.7	0	0
		Related	0	0	0	0	1	1.6
	四肢痛	Not related	0	0	2	3.4	0	0
	末梢性浮腫	Not related	1	1.7	5	8.5	0	0
	疼痛	Not related	3	5.1	6	10.2	4	6.5
	悪寒	Not related	0	0	0	0	1	1.6
	治療効果増強	Not related	1	1.7	0	0	1	1.6
心・血管障害（一般）	高血圧	Not related	0	0	1	1.7	3	4.8
		Related	2	3.4	1	1.7	1	1.6
	高血圧（高血圧増悪）	Not related	1	1.7	0	0	0	0
	低血圧	Related	0	0	0	0	1	1.6
中枢・末梢神経系障害	運動失調	Related	0	0	0	0	2	3.2
	筋痙縮	Not related	0	0	2	3.4	1	1.6
	浮動性めまい	Not related	1	1.7	2	3.4	3	4.8
		Related	4	6.8	2	3.4	6	9.7
	異常感覚	Related	1	1.7	0	0	0	0
	ジスキネジア	Related	0	0	1	1.7	0	0
	ジストニア	Related	0	0	2	3.4	0	0
	錐体外路障害	Not related	0	0	0	0	2	3.2
		Related	2	3.4	3	5.1	1	1.6
	頭痛	Not related	6	10.2	7	11.9	5	8.1
		Related	2	3.4	6	10.2	12	19.4
	運動過多	Not related	0	0	1	1.7	0	0
		Related	0	0	3	5.1	0	0
	筋緊張亢進	Not related	0	0	2	3.4	0	0
		Related	0	0	5	8.5	2	3.2
	感覚鈍麻	Related	1	1.7	0	0	0	0
	運動低下	Not related	0	0	0	0	1	1.6
	片頭痛	Not related	0	0	0	0	1	1.6
	不随意性筋収縮	Related	0	0	0	0	1	1.6
	会話障害	Not related	0	0	1	1.7	0	0
	振戦	Related	0	0	0	0	1	1.6
膠原病	関節リウマチ	Not related	1	1.7	0	0	0	0
胎児障害	先天性ヘルニア	Not related	1	1.7	0	0	0	0

表 2.7.6.44-43 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語		アセナピン 5 mg BID (N = 59)		リスペリドン 3 mg BID (N = 59)		プラセボ (N = 62)	
			n	%	n	%	n	%
消化管障害	腹痛	Not related	0	0	1	1.7	0	0
		Related	0	0	0	0	3	4.8
	便秘	Not related	4	6.8	3	5.1	3	4.8
		Related	2	3.4	1	1.7	3	4.8
	下痢	Not related	1	1.7	2	3.4	2	3.2
		Related	1	1.7	1	1.7	1	1.6
	消化不良	Not related	2	3.4	7	11.9	3	4.8
		Related	2	3.4	0	0	2	3.2
	放屁	Not related	0	0	1	1.7	0	0
		Related	1	1.7	0	0	0	0
	胃炎	Not related	1	1.7	0	0	0	0
	胃腸障害	Not related	2	3.4	3	5.1	0	0
		Related	0	0	1	1.7	2	3.2
	吐血	Related	0	0	0	0	1	1.6
	痔核	Not related	0	0	1	1.7	0	0
	口内乾燥	Related	1	1.7	1	1.7	1	1.6
	悪心	Not related	4	6.8	2	3.4	2	3.2
		Related	7	11.9	5	8.5	6	9.7
	流涎過多	Not related	0	0	1	1.7	0	0
	歯痛	Not related	4	6.8	2	3.4	1	1.6
	齲歯	Not related	0	0	1	1.7	0	0
	歯の障害	Not related	1	1.7	1	1.7	0	0
	嘔吐	Not related	4	6.8	3	5.1	3	4.8
		Related	4	6.8	0	0	4	6.5
聴覚・前庭障害	耳の障害	Not related	1	1.7	1	1.7	0	0
	耳痛	Not related	0	0	0	0	2	3.2
	聴力低下	Not related	0	0	0	0	1	1.6
	耳鳴	Not related	0	0	0	0	1	1.6
心拍数・心リズム障害	不整脈	Related	0	0	0	0	2	3.2
	頻脈	Not related	1	1.7	0	0	0	0
		Related	2	3.4	2	3.4	0	0
肝臓・胆管系障害	肝炎	Not related	1	1.7	0	0	0	0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Related	1	1.7	0	0	1	1.6
代謝・栄養障害	高血糖	Not related	1	1.7	0	0	0	0
	高トリグリセリド血症	Not related	0	0	1	1.7	1	1.6
	体重減少	Related	0	0	1	1.7	0	0
	体重増加	Not related	1	1.7	1	1.7	0	0
		Related	1	1.7	2	3.4	0	0
筋・骨格系障害	関節痛	Not related	4	6.8	3	5.1	0	0
		Related	0	0	0	0	1	1.6
	変形性関節症	Related	0	0	1	1.7	0	0
	筋力低下	Related	0	0	1	1.7	0	0
	筋肉痛	Not related	2	3.4	1	1.7	0	0
	骨痛	Not related	1	1.7	3	5.1	0	0

表 2.7.6.44-43 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語		アセナピン 5 mg BID (N = 59)		リスペリドン 3 mg BID (N = 59)		プラセボ (N = 62)	
			n	%	n	%	n	%
精神障害	攻撃性	Not related	1	1.7	0	0	0	0
		Related	1	1.7	0	0	0	0
	激越	Not related	5	8.5	10	16.9	11	17.7
		Related	4	6.8	1	1.7	4	6.5
	食欲減退	Not related	1	1.7	0	0	3	4.8
		Related	1	1.7	2	3.4	0	0
	不安	Not related	7	11.9	7	11.9	7	11.3
		Related	3	5.1	2	3.4	2	3.2
	注意力障害	Not related	0	0	0	0	1	1.6
	錯乱状態	Not related	1	1.7	0	0	1	1.6
		Related	0	0	0	0	1	1.6
	妄想	Not related	0	0	1	1.7	0	0
		Related	0	0	1	1.7	1	1.6
	うつ病	Not related	1	1.7	1	1.7	0	0
		Related	0	0	0	0	1	1.6
	うつ病 (うつ病の増悪)	Not related	0	0	1	1.7	1	1.6
		Related	1	1.7	0	0	0	0
	異常な夢	Related	0	0	0	0	1	1.6
	薬物乱用	Not related	0	0	0	0	2	3.2
	感情不安定	Not related	0	0	2	3.4	0	0
		Related	0	0	0	0	1	1.6
	幻覚	Not related	0	0	2	3.4	0	0
		Related	0	0	1	1.7	0	0
	勃起不全	Related	0	0	1	1.7	0	0
	不眠症	Not related	8	13.6	10	16.9	3	4.8
		Related	3	5.1	3	5.1	5	8.1
	リビドー減退	Related	0	0	1	1.7	0	0
	神経過敏	Not related	4	6.8	2	3.4	0	0
		Related	1	1.7	0	0	0	0
	妄想症	Not related	0	0	1	1.7	0	0
	悪夢	Not related	0	0	1	1.7	0	0
	精神病性障害	Not related	4	6.8	3	5.1	2	3.2
		Related	2	3.4	1	1.7	2	3.2
	統合失調症様障害	Not related	3	5.1	1	1.7	2	3.2
		Related	1	1.7	0	0	2	3.2
	傾眠	Not related	4	6.8	5	8.5	3	4.8
		Related	7	11.9	4	6.8	5	8.1
	自殺念慮	Not related	0	0	0	0	1	1.6
		Related	1	1.7	0	0	0	0
	自殺企図	Not related	1	1.7	0	0	0	0
	思考異常	Related	0	0	0	0	1	1.6
女性生殖（器）障害	腟感染	Not related	1	1.7	0	0	1	1.6
男性生殖（器）障害	精巣痛	Not related	0	0	1	1.7	0	0
抵抗機構障害	膿瘍	Not related	1	1.7	0	0	0	0
	感染	Not related	1	1.7	2	3.4	1	1.6

表 2.7.6.44-43 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語		アセナピン 5 mg BID (N = 59)		リスペリドン 3 mg BID (N = 59)		プラセボ (N = 62)	
			n	%	n	%	n	%
呼吸器系障害	喘息	Related	0	0	0	0	1	1.6
	気管支炎	Not related	1	1.7	1	1.7	1	1.6
	慢性閉塞性肺疾患	Not related	1	1.7	0	0	0	0
	咳嗽	Not related	2	3.4	0	0	1	1.6
	呼吸困難	Not related	0	0	1	1.7	0	0
		Related	0	0	1	1.7	0	0
	咽頭炎	Not related	1	1.7	2	3.4	4	6.5
	肺炎	Not related	0	0	1	1.7	0	0
	鼻炎	Not related	4	6.8	5	8.5	2	3.2
	副鼻腔炎	Not related	2	3.4	1	1.7	1	1.6
	上気道感染	Not related	4	6.8	6	10.2	3	4.8
二次用語	損傷	Not related	2	3.4	1	1.7	0	0
	眼の熱傷	Not related	0	0	0	0	1	1.6
皮膚・皮膚付属器障害	ざ瘡	Not related	1	1.7	0	0	0	0
	水疱性皮膚炎	Not related	0	0	0	0	1	1.6
	皮膚炎	Not related	0	0	0	0	2	3.2
	皮膚真菌感染	Not related	1	1.7	1	1.7	2	3.2
		Related	0	0	1	1.7	0	0
	湿疹	Not related	0	0	0	0	1	1.6
	せつ	Not related	0	0	1	1.7	0	0
	爪の障害	Not related	0	0	1	1.7	0	0
	毛巣嚢胞	Not related	0	0	1	1.7	0	0
	そう痒症	Not related	0	0	1	1.7	0	0
	発疹	Not related	1	1.7	1	1.7	3	4.8
		Related	0	0	0	0	1	1.6
	冷汗	Related	0	0	1	1.7	0	0
	皮膚刺激	Not related	1	1.7	1	1.7	0	0
	皮膚乾燥	Not related	1	1.7	1	1.7	2	3.2
		Related	0	0	0	0	1	1.6
その他特殊感覚障害	味覚異常	Related	1	1.7	0	0	0	0
泌尿器系障害	顔面浮腫	Related	0	0	1	1.7	0	0
	頻尿	Not related	0	0	1	1.7	0	0
		Related	0	0	1	1.7	0	0
	膿尿	Not related	0	0	2	3.4	2	3.2
	尿路感染	Not related	1	1.7	3	5.1	1	1.6
		Related	0	0	0	0	1	1.6
	尿検査異常	Not related	0	0	0	0	1	1.6
血管（心臓外）障害	潮紅	Related	1	1.7	0	0	0	0
視覚障害	結膜炎	Not related	2	3.4	0	0	2	3.2
	視力障害	Not related	0	0	1	1.7	1	1.6
		Related	0	0	1	1.7	0	0
白血球・網内系障害	顆粒球減少症	Not related	0	0	0	0	1	1.6
	白血球増加症	Not related	0	0	0	0	1	1.6

Source: CSR Appendix F Table 8.1.4. D

WHO-ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（）内は下層語）

Related：関連あり、おそらく関連あり、関連の可能性あり

Not Related：関連なし、おそらく関連なし

同一事象が同一被験者に複数回発現した場合は、治験薬との因果関係が最も強い有害事象で発現被験者数を集計した

有害事象の集計は、二重盲検投与期以降に発現した有害事象を対象とした

2.7.6.44.6.1 重篤な有害事象の叙述

アセナピン 5 mg BID 群で発現した重篤な有害事象（「統合失調症の悪化」を除く）の叙述を以下に示した。

自殺念慮、統合失調症様障害（被験者識別番号 0009）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日： 19[redacted]　（年齢：31 歳）
性別： 男性
身長： 178.0 cm
体重： 85.0 kg

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	10	mg	舌下	20[redacted]	投与28日後 *	29

事象の詳細

アセナピン群に無作為割付された 31 歳の黒人男性は、20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日から　投与28日後 *　まで治験薬を投与された。被験者は本治験の 21 日間の二重盲検投与期（入院期）を終了し、二重盲検投与期（外来期）を継続中であった。Week 4 来院の翌日の　投与28日後 *　、被験者は家族との衝突から実家を出て、激越の悪化及び自殺念慮のため（被験者は「過量服薬」の計画を言葉で表現していた）[redacted]（[redacted]：米国の精神衛生サービス提供施設）を来訪した。治験薬の投与は中止され､被験者はこれらの事象のため治験中止となった｡被験者は自殺念慮を伴う慢性の統合失調症、妄想型の悪化（**統合失調症様障害、自殺念慮**）のため入院した。被験者はリスパダール®（リスペリドン）1 mg を 1 日 2 回、及びうつ病に対して Celexa®（citalopram）20 mg を 1 日 1 回投与された。その他の措置には、15 分ごとの状態の「チェック」及び住居問題に対処するための社会福祉による介入などがあった。被験者は 5 日間入院した後、　投与33日後 *　に退院した。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
激越	投与28日後 *	投与33日後 *	重度	中止	回復	可能性あり
自殺念慮	投与28日後 *	投与33日後 *	重度	中止	回復	可能性あり
自殺企図／過量投与	投与41日後 *	投与42日後 *	重度	該当なし	回復	なし
不安	投与28日後 *	投与29日後 *	軽度	中止	回復	可能性あり

治験薬との関連性

治験責任医師により、本事象は治験薬と**関連の可能性あり**と判断された。
社内評価は、治験責任医師の見解と一致した。

過量投与、自殺企図（被験者識別番号 0009）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日： 19[redacted]　（年齢：31 歳）
性別： 男性
身長： 178.0 cm
体重： 85.0 kg

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	10	mg	舌下	20[redacted]	投与28日後 *	29

事象の詳細

アセナピン群に無作為割付された 31 歳の黒人男性は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から　投与28日後 *　まで治験薬を投与された。被験者は統合失調症の悪化及び自殺念慮のため治験中止となった。Week 4 来院翌日の　投与41日後 *　、被験者は**過量投与**による**自殺企図**後に入院した。被験者は本治験の 21 日間の二重盲検投与期（入院期）を終了し、二重盲検投与期（外来期）を継続中であった。　投与28日後 *　、被験者は家族との衝突から家庭環境を離れ、激越の悪化及び自殺念慮のため（被験者は「過量服薬」の計画を言

薬で表現していた）[redacted]（[redacted]：米国の精神衛生サービス提供施設）を来訪した。被験者は自殺念慮を伴う慢性の統合失調症、妄想型の悪化のため入院した（前頁の記述を参照）。治験薬の投与は中止され、被験者はこれらの前述の事象のため治験中止となった。被験者はリスパダール®（リスペリドン）1 mg を 1 日 2 回、及びうつ病に対して Celexa®（citalopram）を投与された。被験者は 5 日間入院した後に回復し、　投与33日後 *　に退院した。

　投与41日後 *　、被験者は過量投与による自殺企図後に入院した。被験者は Celexa®（citalopram）20 mg を 6～10 錠、及びリスパダール®（リスペリドン）1 mg を 14～16 錠服用した。更に被験者はアルコールを一杯摂取したことが報告された。被験者は、心モニタリング、臨床検査、及び点滴療法（0.9%生理食塩水 125 mL/h）のために集中治療室に収容された。被験者の症状は安定し精神科病棟へ移動した。本事象は　投与42日後 *　に回復し、被験者は　投与43日後 *　に退院した。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
激越	投与28日後 *	投与33日後 *	重度	中止	回復	可能性あり
自殺念慮	投与28日後 *	投与33日後 *	重度	中止	回復	可能性あり
自殺企図／過量投与	投与41日後 *	投与42日後 *	重度	該当なし	回復	なし
不安	投与28日後 *	投与29日後 *	軽度	中止	回復	可能性あり

治験薬との関連性

治験責任医師により、本事象は治験薬と関連なしと判断された。
社内評価では、治験責任医師の見解と一致した。

胃炎、先天性ヘルニア（裂孔ヘルニア [a)]）（被験者識別番号 0039）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日： 19[redacted]　（年齢：70 歳）
性別： 男性
身長： 175.0 cm
体重： 70.4 kg

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	10	mg	舌下	20[redacted]	投与3日後 *	4

事象の詳細

アセナピン群に無作為割付された 70 歳の白人男性は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から　投与3日後 *　まで治験薬を投与された。治験薬最終投与後 10 日目の　投与12日後 *　、被験者は 5 日間の難治性非血性下痢歴、痙性腹痛、及び 1 日間の非血性嘔吐のため来院した。被験者は水分補給及び消化管症状の評価のため入院した。消化管精密検査として大腸内視鏡検査及び内視鏡検査が実施され、大腸内視鏡検査では異常なし、内視鏡検査では胃食道逆流性疾患タイプ 1、**胃炎**、及び裂孔ヘルニア（**先天性ヘルニア**）が認められた。シュードモナス菌に対する糞便培養は陽性であった。ヘリコバクター・ピロリ菌に対するウレアーゼ試験は陽性であった。血液検査から被験者は貧血及び低カリウム血症を有することが示された。被験者はアモキシシリン 1 g を 1 日 2 回及び Biaxin®（クラリスロマイシン）50 mg を 1 日 2 回、低ナトリウム食、及び静脈内輸液を投与された。被験者は 5 日間入院した後に回復し、　投与17日後 *　に退院した。治験薬の投与は既に中止されており、被験者の治験中止はこれらの事象によるものではない。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
精神病性障害の悪化	投与約2年前 *	継続	中等度	中止	不明	なし
食欲減退	投与約2年前 *	投与3日後 *	重度	中止	不明	おそらくあり
嘔吐	同日 *	投与1日後 *	軽度	なし	回復	おそらくあり
悪心	同日 *	投与1日後 *	軽度	なし	回復	おそらくあり
激越	投与3日後 *	継続	軽度	なし	回復	なし
激越	同日 *	同日 *	軽度	なし	回復	なし
不安	投与約2年前 *	継続	軽度	なし	不明	なし
不眠症	投与4日後 *	投与4日後 *	軽度	なし	回復	なし
下痢	投与12日後 *	投与17日後 *	中等度	なし	回復	なし

治験薬との関連性
治験責任医師により、本事象は治験薬と関連なしと判断された。
社内評価は、治験責任医師の見解と一致した。

a) 2.7.4 で集計している基本語

慢性閉塞性肺疾患、結膜炎、関節リウマチ（変形性関節炎 a)）、統合失調症様障害（被験者識別番号 0151）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日：	19[redacted]	（年齢：45 歳）
性別：	男性	
身長：	172.0 cm	
体重：	97.1 kg	

治験薬への曝露

薬剤名	**1 日量**	**単位**	**経路**	**開始日**	**中止日**	**投与日数**
アセナピン	10	mg	舌下	20[redacted]	投与22日後 *	23

事象の詳細
アセナピン群に無作為割付された 45 歳の白人男性は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から　投与22日後 *　までの 23 日間治験薬を投与された。被験者は精神病性障害の悪化のため　投与22日後 *　に治験中止となった。治験薬最終投与後 17 日目の　投与39日後 *　、被験者は精神状態変化（**思考異常**）、**嗜眠**、背部及び側腹部痛、及び両眼からの黄色の分泌物のため来院した。被験者は**慢性閉塞性肺疾患**、**統合失調症様障害**、**結膜炎**、変性関節疾患（L5-S1 椎間板）（**関節リウマチ**）、及び精神状態変化と診断され入院した。被験者はシプロフロキサシン点眼液、タイレノール®（アセトアミノフェン）、Motrin®（イブプロフェン）、Ambien®（ゾルピデム）（100 mg を 1 日 1 回）、Ventolin®（アルブテロール）（4 時間ごと）、Levaquin®（レボフロキサシン）（500 mg）、TobraDex®点眼液（トブラマイシン、デキサメタゾン）、ジプレキサ®（オランザピン）（5 mg を就寝時）、及び Serzone®（nefazodone）（50 mg を 1 日 2 回）を投与された。被験者は 2 日間入院した後に回復し、　投与41日後 *　に退院した。

その他の有害事象

詳細	**開始日**	**終了日**	**程度**	**処置**	**転帰**	**因果関係**
激越	投与359日前 *	投与359日前 *	中等度	なし	回復	おそらくなし
激越	投与356日前 *	投与356日前 *	中等度	なし	回復	おそらくなし
激越	投与354日前 *	投与354日前 *	中等度	なし	回復	おそらくなし
激越	投与352日前 *	投与352日前 *	中等度	なし	回復	おそらくなし
激越	投与348日前 *	投与348日前 *	中等度	なし	回復	おそらくなし
精神病性障害など	投与343日前 *	投与336日前 *	重度	中止	回復	なし

治験薬との関連性
治験責任医師により、本事象は治験薬と関連なしと判断された。
社内評価は、治験責任医師の見解と一致した。

a) 2.7.4 で集計している基本語

2.7.6.45 041021 試験【5.3.5.1-06】

治験の表題	A multicenter, randomized, double-blind, fixed-dose, 6-week trial of the efficacy and safety of asenapine compared with placebo using olanzapine positive control in subjects with an acute exacerbation of schizophrenia
治験依頼者	[redacted] and Organon（途中から Organon のみ）
治験責任医師名	[redacted] を含む計 49 名
実施医療機関	[redacted] を含む全 49 施設（割付被験者の登録は 45 施設） 実施国：米国、ロシア、ウクライナ
公表文献（引用文献）	なし
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 ~ 20[redacted] 年 [redacted] 月
治験のフェーズ	第 III 相
報告書作成日	20[redacted] 年 [redacted] 月

試験方法の概要

目的

主要目的：

統合失調症治療におけるアセナピン 5 mg 又は 10 mg 1 日 2 回投与時の有効性をプラセボと比較する。

副次目的：

統合失調症の陰性症状の治療におけるアセナピン 5 mg 又は 10 mg 1 日 2 回投与時の有効性をプラセボと比較する。

追加副次目的：

- 統合失調症の各特徴（陽性症状、陰性症状、思考解体、敵意／興奮、不安／抑うつ、総合精神病理尺度）
- 神経認知機能及び認知機能
- 不安
- 自殺念慮
- Quality of life（QOL）及び Functional outcomes
- 退院準備評価
- 安全性及び忍容性
- 抑うつ

アセナピン及び代謝物である N-脱メチル体の母集団薬物動態についても評価し、別文書で報告する。

治験方法

本治験は、精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版-改訂版 2000 年（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision; DSM-IV-TR^{TM}）により統合失調症と診断され、同意取得時に急性増悪が認められた被験者を対象とした無作為化、二重盲検、固定用量、プラセボ及び陽性対照、多施設共同、有効性試験であった。

本治験は、スクリーニング期（スクリーニング来院、抗精神病薬の漸減期（2 日間、条件を満たす重症の被験者は治験責任医師の判断ですぐに無作為割付してよいこととした）、及びベースライン来院）、二重盲検投与期（6 週間）、及びフォローアップ期で構成された。ベースラインでは被験者を無作為に各投与群に割り付けた。二重盲検投与期は無作為割付 1 日後（Day 1）に開始した。被験者は 1:1:1:1 の割合で以下の治療に割り付けられた。

・アセナピン 5 mg 1 日 2 回投与（アセナピン 5 mg BID 群）
・アセナピン 10 mg 1 日 2 回投与（アセナピン 10 mg BID 群）
・オランザピン 15 mg 1 日 1 回投与（オランザピン 15 mg QD 群）
・プラセボ投与（プラセボ群）

6 週間の二重盲検投与期間中、最初の 2 週間（14 日間）は被験者を入院させた。2 週間を超える入院は治験依頼者の許可によった。残りの治験期間は、外来で治験を継続した。治験を完了した被験者には、長期投与試験（041512 試験）に参加する選択肢を提示した。041512 試験では、更に 52 週間、治験薬の投与を継続することとした。

治験を完了し 041512 試験に移行しない被験者、又は治験を早期に中止した被験者は、フォローアップ期を設けた。フォローアップ期では投与終了 7 日後の来院時、更に投与終了 30 日後に電話で重篤な有害事象の発現／経過状況を確認した。この間に重篤な有害事象が発現したかどうか、又は回復していない重篤な有害事象の状況を確認した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時
・404 名（プラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群、オランザピン 15 mg QD 群、各 101 名）

解析時
・同意取得：491 名
・二重盲検投与期割付：417 名（プラセボ群 106 名、アセナピン 5 mg BID 群 106 名、アセナピン 10 mg BID 群 102 名、オランザピン 15 mg QD 群 103 名）
・All subjects-treated group（AST 集団）：408 名（プラセボ群 100 名、アセナピン 5 mg BID 群 104 名、アセナピン 10 mg BID 群 102 名、オランザピン 15 mg QD 群 102 名）
・Intent-to-treat group（ITT 集団）：386 名（プラセボ群 93 名、アセナピン 5 mg BID 群 102 名、アセナピン 10 mg BID 群 96 名、オランザピン 15 mg QD 群 95 名）

被験者数の設定根拠

最終評価時点の陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS）合計スコアのベースライン時からの変化量について、アセナピン群とプラセボ群の差を 10 点、それぞれの群に対する標準偏差を 20 点と仮定した。その際、有意水準 5%（両側）、検出力 90%でプラセボ群に対して少なくとも 1 つのアセナピン群での優越性を、多重性（Bonferroni 法）を考慮した上で検証するためには、ITT 集団として 1 群 101 名が解析対象被験者となる。

対象及び選択・除外基準

統合失調症と診断された患者のうち、以下の基準に合致する場合、本治験に組み入れた。選択／除外基準に関連する全ての精神疾患診断は、資格を有する精神科医又は事前に治験依頼者が確認した代理の臨床医が DSM-IV-TR に基づいて行った。

選択基準
・年齢、性別
(1) 18 歳以上
(2) 男性、妊娠の可能性のない女性（避妊手術した女性、閉経後 1 年を経過した女性）又は妊娠していない女性、授乳中でない女性及び治験責任医師が認める避妊法を用いている女性
・手順に関する要件

(3) 治験責任医師から本治験の説明を受けた後、本治験のスクリーニング検査の実施に先立ち、文書による同意が取得できる
(4) 治験責任医師や治験スタッフと十分な会話ができ、同意書の内容を理解できる
(5) 被験者の服薬、外来受診、治験手順を補助できる介護者又は特定の信頼できる人間（家族、ソーシャルワーカー、ケースワーカー、看護師など）がいると治験責任医師が判断できる

・疾患
(6) 同意取得時の統合失調症の病型が、妄想型（DSM-IV 295.30）、解体型（DSM-IV 295.10）、緊張型（DSM-IV 295.20）又は鑑別不能型（DSM-IV 295.90）である（Mini-International Neuropsychiatric Interview（M.I.N.I.）を用いる）
(7) スクリーニング時及びベースライン時の PANSS 合計スコアが 60 点以上
(8) スクリーニング時及びベースライン時の PANSS サブスケール陽性症状尺度 5 項目（妄想、概念の統合障害、幻覚による行動、誇大性、猜疑心／迫害感）のうち、2 つ以上の項目でスコアが 4 点（中等度）以上
(9) ベースライン時の Clinical Global Impressions - Severity of illness（CGI-S）スコアが 4 点（中等度）以上

・前治療
(10) クロザピン（クロザリル®）以外の抗精神病薬に対する反応が良好
(11) ベースライン時の前に持効性抗精神病薬の投与を中止している（ベースライン時には投与サイクルが完了していること）

除外基準

・病状
(1) 治験責任医師が安全性及び有効性評価に影響があると判断する、コントロール不良で不安定、かつ臨床的に重要な医学的状態（腎、内分泌、肝、呼吸器、心臓血管、血液、免疫、脳血管系等の疾患、食欲不振又は肥満（Body Mass Index （BMI）が 18.5 以下又は 35 超）若しくは悪性疾患）を有する
(2) スクリーニング時の臨床検査値、バイタルサイン、身体所見又は心電図で、治験責任医師が安全性、忍容性及び有効性評価に影響を及ぼす、又は治験完了に影響を及ぼすと判断する臨床的に問題となる所見が認められた
(3) スクリーニング時の妊娠検査が陽性、又は治験期間中に妊娠を希望する
(4) 閉塞隅角緑内障
(5) 幼少期以降もてんかんのコントロール不良又は抗痙攣薬を予防のため服用している
(6) HIV 検査陽性
(7) 悪性症候群の既往歴がある

・精神疾患
(8) 統合失調症の病型が残遺型（DSM-IV 295.60）又は統合失調感情障害（DSM-IV 295.70）に該当する
(9) 統合失調症以外の I 軸の精神疾患を合併している患者で、統合失調症以外の疾患が主診断とされている
(10) 過去 6 ヶ月以内に DSM-IV による物質乱用又は依存症（ニコチンは除く）の既往歴がある
(11) スクリーニング時からベースライン時までの期間で PANSS 合計スコアが 20%以上減少した
(12) 自己又は他人を傷つける差し迫った危険性がある
(13) 物質誘発性精神病性障害又は物質乱用によると考えられる行動障害を有する

(14) スクリーニング時に InterSePT Scale for Suicidal Thinking（ISST-Modified）の項目 7、10 又は 11 のスコアが 2 点

・治療

(15) オランザピンに対するアレルギー又は過敏症がある

(16) ベースライン前 7 日以内に定期的な精神抑制薬（抗うつ薬／気分安定剤、気分安定作用を有する薬剤）の増強療法を受けている
緊急又は散発的な投与であっても、ベースライン前 2 日以内の精神抑制薬の増強療法は許可しない

(17) 直近の 12 週間で、クロザピンを服用していた

(18) 過去にアセナピンの治験に参加し、アセナピンを服用した経験がある

(19) 治験薬割付前 30 日以内に他の治験薬を投与された

(20) 治験責任医師により治験参加が不適切であると判断された

(21) 入院期間中のロラゼパム又は他の短時間作用型ベンゾジアゼピンの 1 日最大用量を、ロラゼパム換算で 6 mg に減量できないと治験責任医師が判断した

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

被験薬、製造番号

・アセナピン 5 mg：ロット番号 [redacted]

・アセナピン 10 mg：ロット番号 [redacted]

・アセナピンプラセボ：ロット番号 [redacted]

・オランザピン 5 mg：ロット番号 [redacted]

・オランザピン 10 mg：ロット番号 [redacted]

・オランザピン 5 mg プラセボ：ロット番号 [redacted]

・オランザピン 10 mg プラセボ：ロット番号 [redacted]

剤型

・アセナピン 5 mg、10 mg 及びアセナピンプラセボ：いずれも見分けがつかない舌下錠で、口内で [redacted]以内に崩壊するよう設計した

・オランザピン 5mg 及びオランザピン 5 mg プラセボ：いずれも見分けがつかないフィルムコート錠

・オランザピン 10 mg 及びオランザピン 10 mg プラセボ：いずれも見分けがつかないフィルムコート錠

投与量

全ての投与群の被験者は、朝に 4 錠（オランザピン錠又はオランザピンプラセボ：3 錠、アセナピン錠又はアセナピンプラセボ：1 錠）、夜に 1 錠（アセナピン錠又はアセナピンプラセボ）の治験薬を服用した。なお、アセナピン 10 mg BID 群で 1 日、オランザピン 15 mg QD 群で 7 日間の漸増期間を設けた。

各投与群の組合せを下表に示した。

	プラセボ	アセナピン 5 mg BID	アセナピン 10 mg BID		オランザピン 15 mg QD	
			Day1	Day 2 - 42	Day 1 - 7	Day 8 - 42
午前服用；フィルムコート錠						
オランザピン 5 mg	–	–	–	–	–	1 錠
オランザピン 5 mg プラセボ	2 錠	2 錠	2 錠	2 錠	2 錠	1 錠
オランザピン 10 mg	–	–	–	–	1 錠	1 錠
オランザピン 10 mg プラセボ	1 錠	1 錠	1 錠	1 錠	–	–
午前服用；舌下錠						
アセナピン 5 mg	–	1 錠	1 錠	–	–	–
アセナピン 10 mg	–	–	–	1 錠	–	–
アセナピンプラセボ	1 錠	–	–	–	1 錠	1 錠
午後服用；舌下錠						
アセナピン 5 mg	–	1 錠	1 錠	–	–	–
アセナピン 10 mg	–	–	–	1 錠	–	–
アセナピンプラセボ	1 錠	–	–	–	1 錠	1 錠

Source: CSR Table 4

投与方法

全ての投与群の被験者は、Day 1 の朝より以下の方法で治験薬を服用した。最大投与期間を 6 週間（42 日間）とした。

・全ての治験薬は、おおよそ午前 8 時及び午後 8 時に服用した
・オランザピン又はオランザピンプラセボは、アセナピン又はアセナピンプラセボの服用前に、水と一緒に服用した
・アセナピン舌下錠又はアセナピンプラセボは、被験者の舌下に置き、舌下錠が完全に溶けるまで飲み込まないように指示した。舌下錠が完全に溶けた後 10 分以上経過するまで喫煙及び飲食を禁止した

治療期間

二重盲検投与期：42 日間

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

「被験薬、用量及び投与方法、製造番号」に記載した

評価基準

有効性

主要評価項目：PANSS 合計スコア

副次評価項目：

- CGI-S、Clinical Global Impressions - Global Improvement（CGI-I）、カルガリー統合失調症用抑うつ症状評価尺度（Calgary Depression Scale for Schizophrenia; CDSS）、ハミルトン不安尺度（Hamilton Anxiety Scale; HAM-A）、ISST-Modified、Readiness for Discharge Questionnaire（RDQ）、Fleming/Potkin neurocognitive battery、Cognitive Function scale（CogFu）
- ヘルスアウトカム：

  以下の 3 つの評価項目を用いて Functional outcomes、健康に関する QOL、及び治療満足度を評価した。

  QOL 尺度（Quality of Life Scale; QLS）

  Personal Evaluation of Transitions and Treatments（PETiT）

  Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire（Q-LES-Q）

薬物動態

・アセナピン及び N-脱メチル体の血漿中薬物濃度測定
・母集団薬物動態メタアナリシス
・PK-PD メタアナリシス

安全性

・二重盲検投与期及び最終投与後 7 日以内（重篤な有害事象では 30 日以内）の有害事象の発現
・臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、血漿中プロラクチン濃度、血清妊娠検査を含む）
・バイタルサイン
・体重、腹囲、身体所見
・12 誘導心電図
・錐体外路症状：Barnes アカシジア評価尺度（Barnes-Akathisia Rating Scale; BARS）、Simpson-Angus Rating Scale（SARS）、及び異常不随意運動評価尺度（Abnormal Involuntary Movement Scale; AIMS）を用いて評価した。

統計手法

有効性の評価

主要解析として、最終評価時点の PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量（最小二乗平均）に対して、投与群と施設（併合）を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）を実施し、各アセナピン群とプラセボ群を比較した。

感度分析として、オランザピン群とプラセボ群を比較した。結果のロバスト性を評価するために、ITT 集団に対して次の解析を実施した。

- Day42 の観測データに対する共分散分析
- 繰り返し測定値に対する混合モデル（mixed model analysis using repeated measures; MMRM）解析

副次解析として、その他の評価項目の各アセナピン群とプラセボ群の比較を行い、主要解析で得られた結果の裏付けに用いた。連続量データ（PANSS サブスケール、Marder 因子、CGI-S スコア、CDSS スコア、HAM-A 合計及びサブスコア、ISST-Modified スコア、Fleming/Potkin neurocognitive スコア、CogFu スコア、QLS 合計及びサブスコア、PETiT 合計及びサブスケールスコア、Q-LES-Q サブスケールスコア）には ANCOVA モデル、カテゴリデータ（PANSS レスポンダー、CGI-I レスポンダー）には Cochran-Mantel-Haentzel 法、time-to-event データ（RDQ データ）には Kaplan-Meier 法を用いた。

全ての仮説検定は、有意水準 $\alpha = 0.05$ の両側検定で行った。主要解析に限り、Hochberg 法を用いて多重性を調整した。

安全性の評価

治験責任医師によって報告された有害事象を MedDRA ver.9.0 でコーディングした[*1)]。各群の有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、各群で有害事象を発現した被験者数と割合を、MedDRA 器官別大分類、基本語、及び治験責任医師が判断した程度（軽度、中等度、重度）別に要約した。記述統計量を用いて、臨床検査値、バイタルサイン測定値、体重、腹囲、BMI、米国コレステロール教育プログラム（National Cholesterol Education Program; NCEP）が定義したメタボリックシンドローム診断基準に該当する被験者、並びに BARS、SARS 及び AIMS に関するデータを要約した。

*1) 基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた。基本語が重複する場合は（ ）内に下層語を示して区別した。

計画の変更

- Amendment 1（20[redacted] 年 [redacted]月改訂）：ファーマコゲノミクス検体の採取及び取扱いを記載した appendix の追加､向精神薬に関する除外基準の追加､副次評価項目にうつの評価の追加等を行った。
- Amendment 2（20[redacted] 年 [redacted]月改訂）：ISST-Modified を適格性の基準に追加、抗うつ薬及び気分安定剤の使用に関する除外基準の変更等を行った。

要約-結論：

2.7.6.45.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.45-1に示した。

同意取得した 491 名をスクリーニングし、スクリーニング期に 74 名が中止した。スクリーニング期の中止理由の内訳は、選択基準に合致せず（51 名）、同意撤回（23 名）であった。

選択基準を満たした 417 名を 4 群（プラセボ群 106 名、アセナピン 5 mg BID 群 106 名、アセナピン 10 mg BID 群 102 名、オランザピン 15 mg QD 群 103 名）に無作為に割り付けた。

二重盲検投与期を完了した被験者は、プラセボ群 50 名、アセナピン 5 mg BID 群 60 名、アセナピン 10 mg BID 群 51 名、オランザピン 15 mg QD 群 58 名であった。

二重盲検投与期に中止した被験者は、プラセボ群 50 名、アセナピン 5 mg BID 群 44 名、アセナピン 10 mg BID 群 51 名、オランザピン 15 mg QD 群 44 名であった。最も多かった中止理由は、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群、オランザピン 15 mg QD 群で「同意撤回」であり、それぞれ 13 名、17 名、11 名であった。また、次に多かった中止理由は、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群で｢効果不十分｣であり､それぞれ 9 名､12 名であった｡オランザピン 15 mg QD 群で次に多かった中止理由は、「有害事象」であり、10 名であった。また、プラセボ群では「効果不十分」が最も多く 16 名で、次いで「同意撤回」が 15 名であった。

「効果不十分」による中止と「有害事象」による中止のうち「統合失調症の悪化」を「治療効果なし」としたとき、「治療効果なし」で中止した被験者はプラセボ群 26 名、アセナピン 5 mg BID 群 15 名、アセナピン 10 mg BID 群 15 名、オランザピン 15 mg QD 群 12 名であった。

表 2.7.6.45-1 被験者の内訳

被験者の内訳	プラセボ	アセナピン 5 mg BID	アセナピン 10 mg BID	オランザピン 15 mg QD	合計
同意取得被験者数					491
スクリーニング期中止被験者数					74
適格性基準を満たさず					51
同意撤回					23
割付被験者数 a)	106	106	102	103	417
AST 集団被験者数 a) b)	100	104	102	102	408
ITT 集団被験者数 c)	93	102	96	95	386
二重盲検投与期中止 d) f)、n (%)	50 (50.0)	44 (42.3)	51 (50.0)	44 (43.1)	189 (46.3)
有害事象	11 (11.0)	8 (7.7)	10 (9.8)	10 (9.8)	39 (9.6)
統合失調症の悪化: はい	10 (10.0)	6 (5.8)	3 (2.9)	4 (3.9)	23 (5.6)
統合失調症の悪化: いいえ	1 (1.0)	2 (1.9)	7 (6.9)	6 (5.9)	16 (3.9)
効果不十分	16 (16.0)	9 (8.7)	12 (11.8)	8 (7.8)	45 (11.0)
同意撤回	15 (15.0)	13 (12.5)	17 (16.7)	11 (10.8)	56 (13.7)
追跡不能	3 (3.0)	7 (6.7)	3 (2.9)	7 (6.9)	20 (4.9)
その他	5 (5.0)	7 (6.7)	9 (8.8)	8 (7.8)	29 (7.1)
治療効果なし e)	26 (26.0)	15 (14.4)	15 (14.7)	12 (11.8)	68 (16.7)
二重盲検投与期完了 f)	50 (50.0)	60 (57.7)	51 (50.0)	58 (56.9)	219 (53.7)
継続投与試験（041512 試験）参加	29 (29.0)	36 (34.6)	30 (29.4)	37 (36.3)	132 (32.4)
継続投与試験（041512 試験）不参加	21 (21.0)	24 (23.1)	21 (20.6)	21 (20.6)	87 (21.3)
適格性基準を満たさず	1 (4.8)	2 (8.3)	0 (0.0)	1 (4.8)	4 (4.6)
同意せず	17 (81.0)	18 (75.0)	17 (81.0)	18 (85.7)	70 (80.5)
欠測（Missing）	3 (14.3)	4 (16.7)	4 (19.0)	2 (9.5)	13 (14.9)

Source: CSR Table 7

a) 他のアセナピン臨床試験に参加した、又は本治験の二重盲検投与期に複数回参加した 7 名を含む
b) 割付被験者のうち、二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服用した被験者
c) 割付被験者のうち、二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服用し、かつ、ベースライン時以降に PANSS の評価を 1 回以上実施した被験者。ただし、他のアセナピン臨床試験に参加した 5 名、及び本治験の二重盲検投与期に複数回参加した 2 名の 2 回目以降の二重盲検投与期の有効性データを ITT 集団から除外した
d) 治験責任医師が eCRF の end-of-treatment ページに記載した中止理由
e) 「効果不十分」又は「有害事象」による中止のうち「統合失調症の悪化」を理由として治験を中止した被験者
f) AST 集団を母数とした割合を示した

他のアセナピン臨床試験への参加、又は本治験の二重盲検投与期に複数回参加を治験実施計画書からの重大な逸脱と定義した。治験実施計画書から重大な逸脱をした被験者は 7 名で、2 名は本治験の二重盲検投与期に複数回参加し、5 名は他のアセナピン臨床試験に参加していた。重大な逸脱をした 7 名の被験者の一覧を表 2.7.6.45-2に示した。これらの 7 名の安全性データは全て安全性評価に含めた。有効性解析である ITT 集団から、他のアセナピン臨床試験に参加歴があった 5 名を除外し、本治験の二重盲検投与期に複数回参加歴のある 2 名の最初の二重盲検投与期のデータを有効性解析対象である ITT 集団に含め、2 回目以降の二重盲検投与期の有効性データは ITT 集団から除外した。

表 2.7.6.45-2 他のアセナピン臨床試験への参加歴がある、又は本治験の二重盲検投与期に複数回参加歴がある被験者の一覧

	041021 試験での被験者識別番号				041021 試験組入れ期間	他の臨床試験の組入れ期間（試験番号）
	プラセボ	アセナピン 5 mg BID	アセナピン 10 mg BID	オランザピン 15 mg QD		
1	124002				20[redacted]	20[redacted] (041022) 20[redacted] (041022) 20[redacted] (041512)
2			127005		20[redacted]	20[redacted] (041023)
3			120020		20[redacted]	20[redacted] (041022)
4				120017	20[redacted]	20[redacted] (041023)
5	139012				20[redacted]	20[redacted] (041022)
6	127009 121007	124013			20[redacted] 20[redacted] 20[redacted]	
7		135016	125006		20[redacted] 20[redacted]	

Source: CSR Table 8
AST 集団には、全ての安全性データを含めた
ITT 集団から、他のアセナピン臨床試験に参加歴があった 5 名を除外し、本治験の二重盲検投与期に複数回参加した 2 名の 2 回目以降の二重盲検投与期の有効性データを除外した（下線: ITT 集団から除外した被験者識別番号）

治験実施計画書からの逸脱は、スクリーニングからベースラインまでに PANSS 合計スコアが 20%超減少した（プラセボ群 1 名、アセナピン 5 mg BID 群 1 名、アセナピン 10 mg BID 群 2 名、オランザピン 15 mg QD 群 1 名）、ベースライン前 7 日以内に精神抑制薬の増強療法を実施した（プラセボ群 1 名、アセナピン 10 mg BID 群 1 名、オランザピン 15 mg QD 群 1 名）、コントロール不良で不安定、かつ臨床的に重要な医学的状態を有する（プラセボ群 1 名、アセナピン 10 mg 群 1 名、オランザピン 15 mgQD 群 1 名）、スクリーニング期に臨床的に重要な客観的検査所見あり（プラセボ群 2 名、アセナピン 10 mg BID 群 1 名、オランザピン 15 mg QD 群 1 名）、オランザピンに対するアレルギー又は過敏症がある（オランザピン 15 mg QD 群 1 名）、幼少期以降もてんかんを有する（オランザピン 15 mg QD 群 1 名）であった。また、スクリーニング期に錐体外路症状に対する治療を行っていた被験者のうち、41 名（プラセボ群 12 名、アセナピン 5 mg BID 群 13 名、アセナピン 10 mg BID 群 8 名、オランザピン 15 mg QD 群 8 名）は治験薬投与開始前にこれらの治験を中止した。治験実施計画書では、スクリーニング期に錐体外路症状に対する治療を行っていた被験者は二重盲検投与期の最初の 7 日間はこれらの治療を継続し、その後漸減すると規定していた。

6 名の被験者は、処方ミスによる 2 者間の治験薬取違えがあり、0.5 から 7 日間、間違った治験薬を服用した。該当被験者の有効性データ及び安全性データの要約は、割り付けられた群で集計した。個別の有害事象の一覧には、実際に発現した時点に服用していた薬剤を記載した。

1) オランザピン 15 mg QD 群に割り付けられた被験者識別番号 105003 とアセナピン 10 mg BID 群に割り付けられた被験者識別番号 105004 がそれぞれ逆の群の治験薬を投与 1～7 日目に服用した。
2) プラセボ群に割り付けられた被験者識別番号 120018 は、オランザピン 15 mg QD 群に割り付けられた被験者識別番号 120019 の治験薬（オランザピン）を投与 10～14 日目に服用した。被験

者識別番号 120019 は被験者識別番号 120018 の治験薬（プラセボ）を投与 7～14 日目に服用した。

3) アセナピン 10 mg BID 群に割り付けられた被験者識別番号 138020 は、プラセボ群に割り付けられた被験者識別番号 138022 の治験薬（プラセボ）を投与 8 日目に 1 回のみ服用した。被験者識別番号 138022 は被験者識別番号 138020 の治験薬（アセナピン 10 mg BID）を投与 8 日目に服用した。

2.7.6.45.1.1 治験期間中の被験者の盲検解除

治験責任医師によって盲検を解除された被験者はいなかった。

重篤な有害事象の当局報告目的のため、Organon 社の Drug Safety Surveillance Department により被験者 3 名（被験者識別番号 139006、138022、138010）が盲検を解除された。治験責任医師や他の治験関係者（医療機関及び治験依頼者の両方）には盲検は維持された。

2.7.6.45.2 人口統計学的特性

無作為に割り付けられたのち二重盲検投与期に 1 回でも治験薬を投与された AST 集団の 408 名の人口統計学的特性を表 2.7.6.45-3に、原疾患の病態及び既往歴の有無を表 2.7.6.45-4に、統合失調症の精神医学的背景を表 2.7.6.45-5に、生活状態／就労／逮捕歴を表 2.7.6.45-6に示した。

性別は、プラセボ群で、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群及びオランザピン 15 mg QD 群よりも男性の割合が低かった（プラセボ群 58.0%、アセナピン 5 mg BID 群 74.0%、アセナピン 10 mg BID 群 70.6%、オランザピン 15 mg QD 群 78.4%）。その他の人口統計学的特性の項目では 4 投与群の間に差は見られなかった。

現在の統合失調症エピソードの期間が 1 ヶ月未満の被験者の割合は、オランザピン 15 mg QD 群が他の投与群と比較し高かった（プラセボ群 50.0%（50/100 名）、アセナピン 5 mg BID 群 52.9%（55/104 名）、アセナピン 10 mg BID 群 51.0%（52/102 名）、オランザピン 15 mg QD 群 60.8%（62/102 名））。一方で 1 年超であった被験者の割合は、アセナピン 10 mg BID 群が他の投与群と比較し高かった（プラセボ群 12.0%（12/100 名）、アセナピン 5 mg BID 群 11.5%（12/104 名）、アセナピン 10 mg BID 群 16.7%（17/102 名）、オランザピン 15 mg QD 群 6.9%（7/102 名）。

統合失調症の罹病期間が 20 年以上である被験者の割合は、アセナピン 10 mg BID 群及びオランザピン 15 mg QD 群で 40%以上だったのに対し、プラセボ群は 28.0%であった。

表 2.7.6.45-3 人口統計学的特性（AST 集団）

背景因子	プラセボ N = 100	アセナピン 5 mg BID N = 104	アセナピン 10 mg BID N = 102	オランザピン 15 mg QD N = 102	合計 N = 408
性別、n (%)					
男性	58 (58.0)	77 (74.0)	72 (70.6)	80 (78.4)	287 (70.3)
女性	42 (42.0)	27 (26.0)	30 (29.4)	22 (21.6)	121 (29.7)
閉経前	32 (76.2)	24 (88.9)	24 (80.0)	17 (77.3)	97 (80.2)
閉経後	10 (23.8)	3 (11.1)	6 (20.0)	5 (22.7)	24 (19.8)
人種、n (%)					
白人	46 (46.0)	50 (48.1)	49 (48.0)	44 (43.1)	189 (46.3)
黒人	45 (45.0)	47 (45.2)	44 (43.1)	47 (46.1)	183 (44.9)
アジア人	0 (0.0)	3 (2.9)	2 (2.0)	2 (2.0)	7 (1.7)
その他	9 (9.0)	4 (3.8)	7 (6.9)	9 (8.8)	29 (7.1)
年齢カテゴリー、n (%)					
18 – 64 歳	100 (100.0)	103 (99.0)	102 (100.0)	102 (100.0)	407 (99.8)
65 歳以上	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
年齢、歳					
平均値（標準偏差）	39.5 (10.9)	40.4 (10.8)	41.2 (11.1)	39.7 (10.9)	40.2 (10.9)
中央値	42	42	44	41	42
範囲（最小値、最大値）	18, 62	18, 70	18, 60	19, 61	18, 70
体重、kg					
平均値（標準偏差）	83.0 (18.4)	81.9 (17.0)	83.9 (18.4)	85.9 (18.9)	83.7 (18.2)
中央値	80	80	80	83	81
範囲（最小値、最大値）	47, 133	48, 132	55, 179	53, 159	47, 179
BMI、kg/m^2					
平均値（標準偏差）	28.2 (5.2)	27.7 (6.0)	27.8 (5.2)	28.4 (5.6)	28.0 (5.5)
中央値	27	26	27	27	27
範囲（最小値、最大値）	18, 41	18, 56	19, 51	18, 49	18, 56
利き手、n (%)					
左	10 (10.0)	9 (8.7)	7 (6.9)	11 (10.8)	37 (9.1)
右	90 (90.0)	95 (91.3)	95 (93.1)	91 (89.2)	371 (90.9)
婚姻状況、n (%)					
既婚	9 (9.0)	9 (8.7)	5 (4.9)	7 (6.9)	30 (7.4)
死別	6 (6.0)	2 (1.9)	2 (2.0)	1 (1.0)	11 (2.7)
離婚	16 (16.0)	18 (17.3)	18 (17.6)	18 (17.6)	70 (17.2)
別居	6 (6.0)	10 (9.6)	2 (2.0)	8 (7.8)	26 (6.4)
未婚	63 (63.0)	65 (62.5)	75 (73.5)	68 (66.7)	271 (66.4)
最終学歴、n (%)					
小学校	12 (12.0)	15 (14.4)	9 (8.8)	11 (10.8)	47 (11.5)
中学校/高校	65 (65.0)	64 (61.5)	66 (64.7)	69 (67.6)	264 (64.7)
大学卒業以上	23 (23.0)	25 (24.0)	27 (26.5)	22 (21.6)	97 (23.8)
冠動脈疾患の家族歴、n (%)					
あり	24 (24.0)	20 (19.2)	24 (23.5)	22 (21.6)	90 (22.1)
なし	59 (59.0)	70 (67.3)	62 (60.8)	71 (69.6)	262 (64.2)
不明	17 (17.0)	14 (13.5)	16 (15.7)	9 (8.8)	56 (13.7)
糖尿病の家族歴、n (%)					
あり	27 (27.0)	28 (26.9)	26 (25.5)	34 (33.3)	115 (28.2)
なし	62 (62.0)	69 (66.3)	63 (61.8)	59 (57.8)	253 (62.0)
不明	11 (11.0)	7 (6.7)	13 (12.7)	9 (8.8)	40 (9.8)

Source: CSR Table 10

n (%): 該当被験者数（割合）

閉経前／閉経後の割合の分母は、各投与群の女性被験者数

表 2.7.6.45-4 原疾患の病態及び既往歴の有無（AST 集団）

原疾患の病態及び既往歴	プラセボ N = 100	アセナピン 5 mg BID N = 104	アセナピン 10 mg BID N = 102	オランザピン 15 mg QD N = 102	合計 N = 408
原疾患の病態及び既往歴、n (%)					
統合失調症					
解体型（DSM-IV 295.10）	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	2 (2.0)	6 (1.5)
妄想型（DSM-IV 295.30）	87 (87.0)	93 (89.4)	92 (90.2)	89 (87.3)	361 (88.5)
鑑別不能型（DSM-IV 295.90）	12 (12.0)	10 (9.6)	8 (7.8)	11 (10.8)	41 (10.0)
緊張型（DSM-IV 295.20）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他の I 軸又は II 軸の診断の現病歴 [a]、n (%)					
なし	99 (99.0)	104 (100.0)	102 (100.0)	101 (99.0)	406 (99.5)
あり	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (0.5)
持続寛解のアルコール依存 [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
反社会性人格障害 [a] [c]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
反社会性人格障害 [a] [d]	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
軽度精神遅滞 [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
その他の I 軸又は II 軸の診断の既往歴 [b]、n (%)					
なし	94 (94.0)	99 (95.2)	91 (89.2)	94 (92.2)	378 (92.6)
あり	6 (6.0)	5 (4.8)	11 (10.8)	8 (7.8)	30 (7.4)

Source: CSR Table 11

n (%): 該当被験者数（割合）

DSM-IV: 精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版

a) II 軸の病態

b) eCRF で「continuing」にチェックされなかった診断を対象とした

c) 原文では”antisocial personality”

d) 原文では”antisocial personality disorder”

表 2.7.6.45-5 統合失調症の精神医学的背景（AST 集団）

統合失調症の精神医学的背景	プラセボ N = 100	アセナピン 5 mg BID N = 104	アセナピン 10 mg BID N = 102	オランザピン 15 mg QD N = 102	合計 N = 408
統合失調症の発症からの年数、n (%)					
5 年未満	18 (18.0)	15 (14.4)	18 (17.6)	16 (15.7)	67 (16.4)
5 年以上 10 年未満	19 (19.0)	18 (17.3)	20 (19.6)	20 (19.6)	77 (18.9)
10 年以上 15 年未満	21 (21.0)	19 (18.3)	8 (7.8)	18 (17.6)	66 (16.2)
15 年以上 20 年未満	14 (14.0)	15 (14.4)	13 (12.7)	7 (6.9)	49 (12.0)
20 年以上	28 (28.0)	37 (35.6)	43 (42.2)	41 (40.2)	149 (36.5)
発症年齢、歳					
平均値（標準偏差）	26.1 (9.3)	25.1 (8.1)	25.2 (9.8)	24.1 (8.2)	25.1 (8.9)
中央値	24	24	23	23	23
範囲（最小値、最大値）	11,52	13,49	5,55	5,45	5,55
統合失調症の過去のエピソード数、n (%)					
入院に至ったエピソード					
なし	4 (4.0)	4 (3.8)	3 (2.9)	3 (2.9)	14 (3.4)
1 回	12 (12.0)	10 (9.6)	13 (12.7)	7 (6.9)	42 (10.3)
2-3 回	21 (21.0)	14 (13.5)	16 (15.7)	20 (19.6)	71 (17.4)
4 回以上	61 (61.0)	74 (71.2)	67 (65.7)	71 (69.6)	273 (66.9)
不明	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	1 (1.0)	7 (1.7)
入院に至らなかったエピソード					
なし	17 (17.0)	16 (15.4)	18 (17.6)	10 (9.8)	61 (15.0)
1 回	1 (1.0)	3 (2.9)	6 (5.9)	2 (2.0)	12 (2.9)
2-3 回	13 (13.0)	14 (13.5)	11 (10.8)	18 (17.6)	56 (13.7)
4 回以上	46 (46.0)	51 (49.0)	48 (47.1)	45 (44.1)	190 (46.6)
不明	21 (21.0)	19 (18.3)	19 (18.6)	24 (23.5)	83 (20.3)
自殺企図歴、n (%)					
あり	33 (33.0)	30 (28.8)	42 (41.2)	48 (47.1)	153 (37.5)
1 回	15 (15.0)	10 (9.6)	20 (19.6)	23 (22.5)	68 (16.7)
2-3 回	12 (12.0)	15 (14.4)	15 (14.7)	17 (16.7)	59 (14.5)
4 回以上	6 (6.0)	3 (2.9)	7 (6.9)	6 (5.9)	22 (5.4)
不明	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (2.0)	4 (1.0)
なし	65 (65.0)	71 (68.3)	60 (58.8)	53 (52.0)	249 (61.0)
不明	2 (2.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	6 (1.5)
現在のエピソードの期間、n (%)					
2 週間未満	14 (14.0)	21 (20.2)	21 (20.6)	25 (24.5)	81 (19.9)
2 週間以上 1 ヶ月未満	36 (36.0)	34 (32.7)	31 (30.4)	37 (36.3)	138 (33.8)
1 ヶ月以上 6 ヶ月未満	34 (34.0)	31 (29.8)	30 (29.4)	26 (25.5)	121 (29.7)
6 ヶ月以上 12 ヶ月以下	3 (3.0)	5 (4.8)	3 (2.9)	6 (5.9)	17 (4.2)
1 年超	12 (12.0)	12 (11.5)	17 (16.7)	7 (6.9)	48 (11.8)
縦断的経過の分類、n (%)					
単一エピソード・部分寛解	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
顕著な陰性症状なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの	52 (52.0)	51 (49.0)	50 (49.0)	52 (51.0)	205 (50.2)
顕著な陰性症状あり	34 (34.0)	36 (34.6)	36 (35.3)	35 (34.3)	141 (34.6)
顕著な陰性症状なし	18 (18.0)	15 (14.4)	14 (13.7)	17 (16.7)	64 (15.7)
挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴わないもの	3 (3.0)	6 (5.8)	5 (4.9)	2 (2.0)	16 (3.9)
持続性	43 (43.0)	47 (45.2)	45 (44.1)	44 (43.1)	179 (43.9)
顕著な陰性症状あり	34 (34.0)	33 (31.7)	37 (36.3)	40 (39.2)	144 (35.3)
顕著な陰性症状なし	9 (9.0)	14 (13.5)	8 (7.8)	4 (3.9)	35 (8.6)
他の又は特定不能の型	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (2.0)	5 (1.2)

Source: CSR Table 12

n (%): 該当被験者数（割合）

表 2.7.6.45-6 生活状態／就労／逮捕歴（AST 集団）

生活状態／就労／逮捕歴	プラセボ N = 100	アセナピン 5 mg BID N = 104	アセナピン 10 mg BID N = 102	オランザピン 15 mg QD N = 102	合計 N = 408
現在の生活状態 [a]、n (%)					
配偶者又は重要な他者	11 (11.0)	15 (14.4)	10 (9.8)	9 (8.8)	45 (11.0)
他の家族又はルームメイト	40 (40.0)	43 (41.3)	37 (36.3)	46 (45.1)	166 (40.7)
単身	16 (16.0)	14 (13.5)	14 (13.7)	10 (9.8)	54 (13.2)
居住型の療養施設	19 (19.0)	21 (20.2)	24 (23.5)	23 (22.5)	87 (21.3)
施設	0 (0.0)	2 (1.9)	3 (2.9)	2 (2.0)	7 (1.7)
住居なし	14 (14.0)	9 (8.7)	14 (13.7)	12 (11.8)	49 (12.0)
自立レベル [a]、n (%)					
常に	55 (55.0)	57 (54.8)	52 (51.0)	54 (52.9)	218 (53.4)
時々	42 (42.0)	44 (42.3)	46 (45.1)	46 (45.1)	178 (43.6)
全くなし	3 (3.0)	3 (2.9)	4 (3.9)	2 (2.0)	12 (2.9)
就労状況 [b]、n (%)					
フルタイム					
継続的	1 (1.0)	3 (2.9)	6 (5.9)	2 (2.0)	12 (2.9)
一時的	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (0.7)
パートタイム					
継続的	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
一時的	6 (6.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	5 (4.9)	13 (3.2)
雇用された経験なし	22 (22.0)	14 (13.5)	15 (14.7)	12 (11.8)	63 (15.4)
現在はないが過去にあり	71 (71.0)	84 (80.8)	80 (78.4)	81 (79.4)	316 (77.5)
過去に雇用されていた場合の現在の状況 [b]、n (%)	n=71	n=84	n=80	n=81	n=316
引退	0 (0.0)	3 (3.6)	1 (1.3)	1 (1.2)	5 (1.6)
学生	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.2)	3 (0.9)
雇用なし	9 (12.7)	20 (23.8)	17 (21.3)	15 (18.5)	61 (19.3)
身体障害	52 (73.2)	55 (65.5)	59 (73.8)	60 (74.1)	226 (71.5)
主婦／主夫	3 (4.2)	2 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.2)	6 (1.9)
その他	6 (8.5)	4 (4.8)	2 (2.5)	3 (3.7)	15 (4.7)
逮捕歴 [c]、n (%)					
回数					
なし	53 (53.0)	54 (51.9)	51 (50.0)	46 (45.1)	204 (50.0)
1-3 回	31 (31.0)	32 (30.8)	27 (26.5)	39 (38.2)	129 (31.6)
4-8 回	6 (6.0)	11 (10.6)	15 (14.7)	10 (9.8)	42 (10.3)
8 回超	10 (10.0)	7 (6.7)	9 (8.8)	7 (6.9)	33 (8.1)
程度	n=47	n=50	n=51	n=56	n=204
重犯罪	1 (2.1)	5 (10.0)	5 (9.8)	12 (21.4)	23 (11.3)
軽犯罪	44 (93.6)	36 (72.0)	35 (68.6)	37 (66.1)	152 (74.5)
両方	2 (4.3)	9 (18.0)	11 (21.6)	7 (12.5)	29 (14.2)

Source: CSR Table 13

n (%): 該当被験者数（割合）

a) ベースライン時の生活状態と自立レベル

b) ベースライン時とベースライン以前 6 ヶ月間の就労状況

c) ベースライン時より前の逮捕回数

治験薬の服薬状況

治験薬の曝露期間を表 2.7.6.45-7、治験薬の曝露及び服薬率を表 2.7.6.45-8に示した。

表 2.7.6.45-7 治験薬の曝露期間（AST 集団）

治療期間	プラセボ N = 100	アセナピン 5 mg BID N = 104	アセナピン 10 mg BID N = 102	オランザピン 15 mg QD N = 102
1 日以上 [a)]	100 (100.0)	104 (100.0)	102 (100.0)	102 (100.0)
4 日以上	95 (95.0)	102 (98.1)	94 (92.2)	97 (95.1)
7 日以上	90 (90.0)	97 (93.3)	89 (87.3)	89 (87.3)
14 日以上	77 (77.0)	91 (87.5)	81 (79.4)	82 (80.4)
21 日以上	67 (67.0)	78 (75.0)	69 (67.6)	70 (68.6)
28 日以上	59 (59.0)	69 (66.3)	61 (59.8)	65 (63.7)
35 日以上	55 (55.0)	61 (58.7)	56 (54.9)	60 (58.8)
42 日以上 [b)]	46 (46.0)	47 (45.2)	35 (34.3)	46 (45.1)

Source: CSR Table 11.3.1
該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数/評価対象被験者数×100
a) 1 回以上服用した被験者
b) Day 42 の来院アローアンスを 3 日以内とした

表 2.7.6.45-8 治験薬の曝露及び服薬率（AST 集団）

	プラセボ N = 100	アセナピン 5 mg BID N = 104	アセナピン 10 mg BID N = 102	オランザピン 15 mg QD N = 102
曝露日数				
合計（被験者数 × 日数）	2954	3323	2960	3098
合計（被験者数 × 年数）	8.1	9.1	8.1	8.5
平均値（標準偏差）	29.5 (15.0)	32.0 (13.6)	29.0 (15.0)	30.4 (15.1)
中央値	40	41	40	41
範囲（最小値、最大値）	1, 46	1, 48	1, 45	1, 46
一日総投与量				
平均値（標準偏差）	–	9.5 (1.1)	17.9 (3.6)	12.7 (2.2)
中央値	–	10	19	14
範囲（最小値、最大値）	–	3, 13	5.0, 22.2	1, 15
服薬率の要約統計量(%)				
被験者数	–	104	102	102
平均値（標準偏差）	–	98.8 (6.55)	99.3 (8.33)	97.5 (9.19)
中央値	–	100	100	100
範囲（最小値、最大値）	–	64, 133	73, 167	33, 132
服薬率カテゴリー、n (%)				
75%未満	–	2 (2.0)	2 (1.9)	2 (2.0)
75-100%	–	90 (90.0)	90 (86.5)	96 (94.1)
100-125%	–	11 (11.0)	10 (9.6)	3 (2.9)
125%超	–	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)

Source: CSR Table 14
6 名の被験者は、処方ミスによる 2 者間の治験薬取違えがあり、0.5 ~ 7 日間、間違った治験薬を服用した

併用薬

併用薬の有無及び併用された薬剤群を表 2.7.6.45-9に示した。いずれの群でも最も併用が多かったのは精神抑制薬であった。治験実施計画書では、ロラゼパム及びゾルピデム酒石酸塩は併用可能薬としており、これらの薬剤の併用が多かった。

また、二重盲検投与期に、錐体外路症状、激越、不眠症に対する治療薬が投与開始された被験者数を表 2.7.6.45-10に示した。

表 2.7.6.45-9 いずれかの群で 10%以上併用された薬剤群；ATC 分類（AST 集団）

併用薬剤群/併用薬	プラセボ (N = 100)	アセナピン 5 mg BID (N = 104)	アセナピン 10 mg BID (N = 102)	オランザピン 15 mg QD (N = 102)
なし	17 (17.0)	19 (18.3)	20 (19.6)	21 (20.6)
あり	83 (83.0)	85 (81.7)	82 (80.4)	81 (79.4)
精神抑制薬	71 (71.0)	70 (67.3)	67 (65.7)	66 (64.7)
ロラゼパム	62 (62.0)	66 (63.5)	59 (57.8)	61 (59.8)
ゾルピデム酒石酸塩	37 (37.0)	34 (32.7)	34 (33.3)	32 (31.4)
鎮痛薬	38 (38.0)	28 (26.9)	33 (32.4)	31 (30.4)
全身性抗菌薬	6 (6.0)	5 (4.8)	11 (10.8)	5 (4.9)
抗炎症及び抗リウマチ製剤	21 (21.0)	12 (11.5)	13 (12.7)	16 (15.7)
胃酸関連疾患用薬	15 (15.0)	20 (19.2)	18 (17.6)	11 (10.8)
緩下剤	10 (10.0)	12 (11.5)	10 (9.8)	12 (11.8)
ビタミン剤	10 (10.0)	7 (6.7)	10 (9.8)	5 (4.9)

Source: CSR Table 11.4.2.2.1
該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数/評価対象被験者数×100
薬剤は WHO Drug dictionary でコーディングした
併用薬: 二重盲検投与期から治験薬投与終了日までに投与された薬剤

表 2.7.6.45-10 錐体外路症状、激越、不眠症に対する治療薬が投与開始された被験者数（AST 集団）

投与理由	プラセボ (N = 100)	アセナピン 5 mg BID (N = 104)	アセナピン 10 mg BID (N = 102)	オランザピン 15 mg QD (N = 102)
錐体外路症状	5 (5.0)	3 (2.9)	5 (4.9)	6 (5.9)
激越	31 (31.0)	34 (32.7)	24 (23.5)	30 (29.4)
不眠症	46 (46.0)	42 (40.4)	48 (47.1)	43 (42.2)

Source: CSR Table 11.4.2.4
被験者数（割合）で示した
1 名の被験者に複数回発現した場合は、1 名でカウントした
被験者識別番号 120018（プラセボ群に割り付けられたが、投与開始 10 日目午後から 14 日目午前までオランザピン 15 mg QD 群の治験薬を服用した）は、激越を投与 1、2、5、10、12 日目に、不眠症を投与 6、13 日目に発現した
被験者識別番号 120019（オランザピン群に割り付けられたが、投与 7 日目午後から投与 14 日目午前までプラセボ群の治験薬を服用した）は、激越を投与 1、3、4、6、7、9-12 日目に、不眠症を投与 3 日目に発現した
被験者識別番号 138022（プラセボ群に割り付けられたが、投与 1 日目の午前にアセナピン 10 mg BID 群の治験薬を服用した）は、不眠症を投与 18 及び 25 日目に発現した
被験者識別番号 105003: オランザピン群に割り付けられたが、投与 1 日目の午前から投与 7 日目の午後にアセナピン 10 mg BID 群の治験薬を服用
被験者識別番号 105004: アセナピン 10 mg BID 群に割り付けられたが、投与 1 日目の午前から投与 7 日目の午後にオランザピン 15 mg QD 群の治験薬を服用
被験者識別番号 138020: アセナピン 10 mg BID 群に割り付けられたが、投与 8 日目の午前にプラセボ群の治験薬を服用

2.7.6.45.3 有効性の評価

有効性解析には ITT 集団を用いた。ITT 集団は、二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服用し、ベースライン時以降に PANSS の評価を 1 回以上実施した被験者とした。

2.7.6.45.3.1 有効性解析対象集団

無作為に割り付けた被験者は 417 名（プラセボ群 106 名、アセナピン 5 mg BID 群 106 名、アセナピン 10 mg BID 群 102 名、オランザピン 15 mg QD 群 103 名）であった。このうち、ITT 集団は 386 名（プラセボ群 93 名、アセナピン 5 mg BID 群 102 名、アセナピン 10 mg BID 群 96 名、オランザピン 15 mg QD 群 95 名）であった。

ITT 集団から除外した被験者の内訳は、ベースライン時以降に PANSS の評価がない 14 名（プラセボ群 3 名、アセナピン 5 mg BID 群 1 名、アセナピン 10 mg BID 群 4 名、オランザピン 15 mg QD 群 6 名）、他のアセナピン治験に参加歴のある 5 名、本治験に複数回参加した 2 名の被験者の 2 回目以降の参加の 3 名分のデータは除外した。

なお、全ての有効性評価項目のベースライン時のスコア（最小二乗平均）は投与群間で類似していた。

2.7.6.45.3.2 主要評価項目

主要評価項目である PANSS 合計スコアのベースライン時からの平均変化量を表 2.7.6.45-11に示した。

最終評価時点の PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量（最小二乗平均）は、アセナピン 5 mg BID 群とアセナピン 10 mg BID 群でプラセボ群と比較して統計学的有意差はなかった（プラセボ群-11.1、アセナピン 5 mg BID 群-14.5、p = 0.2556：ANCOVA、アセナピン 10 mg BID 群-13.4、p = 0.3046：ANCOVA）。なお、PANSS 合計スコアの変化量（最小二乗平均）は、Day 7 から一貫してアセナピン群の方がプラセボ群に比べて大きかった。

オランザピン 15 mg QD 群はプラセボ群と比較し、最終評価時点の PANSS 合計スコアのベースラインから変化量（最小二乗平均）は、統計学的に有意に大きかった（プラセボ群-11.1、オランザピン 15 mg QD 群-16.5、p = 0.0168：ANCOVA）。

表 2.7.6.45-11 PANSS 合計スコアのベースライン時からの平均変化量（LOCF、ITT 集団）

Visit	プラセボ N = 93	アセナピン 5 mg BID N = 102	アセナピン 10 mg BID N = 96	オランザピン 15 mg QD N = 95
Baseline, n	93	102	96	95
LS mean [a] (SE)	93.7 (1.06)	90.8 (1.02)	93.2 (1.06)	92.6 (1.07)
95% CI [a]	(91.65, 95.84)	(88.83, 92.84)	(91.14, 95.31)	(90.47, 94.67)
Change from baseline to day 4, n	92	102	93	93
LS mean change [b] (SE)	-3.9 (0.79)	-4.0 (0.76)	-5.5 (0.80)	-3.3 (0.80)
P-value [b]	–	0.9580	0.1589	0.5367
Change from baseline to day 7, n	93	102	96	95
LS mean change [b] (SE)	-6.5 (1.03)	-7.8 (1.00)	-8.8 (1.02)	-7.1 (1.03)
P-value [b]	–	0.3418	0.0986	0.6222
Change from baseline to day 14, n	93	102	96	95
LS mean change [b] (SE)	-9.8 (1.31)	-13.1 (1.27)	-11.5 (1.30)	-11.6 (1.31)
P-value [b]	–	0.0685	0.3529	0.3376
Change from baseline to day 21, n	93	102	96	95
LS mean change [b] (SE)	-10.5 (1.43)	-12.9 (1.39)	-11.9 (1.43)	-12.8 (1.44)
P-value [b]	–	0.2039	0.4703	0.2280
Change from baseline to day 28, n	93	102	96	95
LS mean change [b] (SE)	-10.7 (1.52)	-14.0 (1.47)	-12.0 (1.51)	-14.6 (1.53)
P-value [b]	–	0.1172	0.5330	0.0648
Change from baseline to day 35, n	93	102	96	95
LS mean change [b] (SE)	-10.2 (1.59)	-14.5 (1.54)	-13.1 (1.58)	-15.8 (1.60)
P-value [b]	–	0.0463	0.1843	0.0101
Change from baseline to day 42, n	93	102	96	95
LS mean change [b] (SE)	-11.1 (1.63)	-14.4 (1.58)	-13.5 (1.63)	-16.5 (1.64)
P-value [b]	–	0.1344	0.2980	0.0164
Change from baseline to Endpoint, n	93	102	96	95
LS mean change [b] (SE)	-11.1 (1.64)	-14.5 (1.59)	-13.4 (1.63)	-16.5 (1.64)
P-value [b]	–	0.1278	0.3046	0.0168
Adjusted p-value [c]	–	0.2556	0.3046	–

Source: CSR Table 15

PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale、LOCF: last observation carried forward

n: 該当被験者数、LS mean: 最小二乗平均、SE: 標準誤差、CI :信頼区間

PANSS 合計スコアの取り得る範囲は、30 点（全て「1: なし」）から 210 点（全て「7: 最重度」）、ベースライン時からの減少は症状の改善を意味する

a) 分散分析（ANOVA）モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とした

b) 共分散分析（ANCOVA）モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした。p 値はアセナピン群又はオランザピン群とプラセボ群の変化量（最小二乗平均）の差に基づく

c) 各アセナピン投与群とプラセボ群との比較について Hochberg 法により多重性を調整した

2.7.6.45.3.3 副次評価項目

PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量の MMRM 解析

PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量の MMRM 解析結果を表 2.7.6.45-12及び表 2.7.6.45-13に示した。

PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量（最小二乗平均）に関する MMRM 解析の結果は、LOCF データの結果と一致した。

PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量を MMRM 解析（分散共分散構造：UN）で解析した結果、アセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 10 mg BID 群ではプラセボ群と比較して統計学的有意差はなかった（それぞれ p = 0.1141、p = 0.0926）。

また、PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量を MMRM 解析（分散共分散構造 : AR (1)）で解析した結果、プラセボ群と比較して、アセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 10 mg BID 群で統計学的有意差はなかった（それぞれ p = 0.1087、p = 0.0563）。一方、オランザピン 15 mg QD 群ではプラセボ群と比較して、PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量は統計学的に有意に大きかった（p = 0.0407、MMRM AR(1)；p = 0.0425、MMRM (UN)）。

表 2.7.6.45-12 PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量の MMRM 解析（分散共分散構造：UN、ITT 集団）

Visit		プラセボ N = 93	アセナピン 5 mg BID N = 102	アセナピン 10 mg BID N = 96	オランザピン 15 mg QD N = 95
Overall	LS Mean Change (SE)	-9.7 (1.21)	-12.3 (1.14)	-12.5 (1.2)	-13.1 (1.19)
	P-value	–	0.1141	0.0926	0.0425
Day 4	LS Mean Change (SE)	-3.9 (0.79)	-4 (0.75)	-5.5 (0.79)	-3.3 (0.79)
	P-value	–	0.9102	0.1566	0.5537
Day 7	LS Mean Change (SE)	-6.4 (1.02)	-7.6 (0.99)	-8.9 (1.02)	-7.2 (1.02)
	P-value	–	0.4056	0.0879	0.5986
Day 14	LS Mean Change (SE)	-10 (1.4)	-13.1 (1.34)	-11.9 (1.38)	-11.8 (1.39)
	P-value	–	0.1013	0.3233	0.3534
Day 21	LS Mean Change (SE)	-11.1 (1.6)	-13.3 (1.5)	-13.7 (1.58)	-14 (1.59)
	P-value	–	0.3285	0.249	0.1963
Day 28	LS Mean Change (SE)	-11.4 (1.72)	-15.2 (1.62)	-14.2 (1.71)	-16.7 (1.7)
	P-value	–	0.1081	0.2453	0.0288
Day 35	LS Mean Change (SE)	-11.6 (1.83)	-16.3 (1.72)	-16.3 (1.82)	-18.7 (1.79)
	P-value	–	0.0594	0.0701	0.0056
Day 42	LS Mean Change (SE)	-13.2 (1.95)	-16.4 (1.83)	-17.1 (1.93)	-19.9 (1.9)
	P-value	–	0.2413	0.1571	0.0145

Source: CSR Table 11.5.1.1.5

PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale、LS mean: 最小二乗平均、MMRM: mixed model analysis using repeated measures、SE: 標準誤差、UN: Unstructured

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

p 値はアセナピン群又はオランザピン群とプラセボ群の変化量（最小二乗平均）の差に基づく

表 2.7.6.45-13 PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量の MMRM 解析（分散共分散構造：AR(1)、TT 集団）

Visit		プラセボ N = 93	アセナピン 5 mg BID N = 102	アセナピン 10 mg BID N = 96	オランザピン 15 mg QD N = 95
Overall	LS Mean Change (SE)	-10.7 (0.97)	-12.8 (0.93)	-13.3 (0.97)	-13.4 (0.97)
	P-value	–	0.1087	0.0563	0.0407
Day 4	LS Mean Change (SE)	-4.1 (1.2)	-4.3 (1.15)	-5.4 (1.19)	-3.4 (1.2)
	P-value	–	0.8981	0.4083	0.707
Day 7	LS Mean Change (SE)	-6.6 (1.2)	-7.8 (1.16)	-8.8 (1.2)	-7.4 (1.2)
	P-value	–	0.4515	0.1762	0.6293
Day 14	LS Mean Change (SE)	-10.3 (1.23)	-13.4 (1.18)	-12.2 (1.22)	-12.1 (1.23)
	P-value	–	0.0633	0.2624	0.2864
Day 21	LS Mean Change (SE)	-11.7 (1.31)	-13.6 (1.23)	-14.2 (1.3)	-14.4 (1.31)
	P-value	–	0.2741	0.1646	0.1369
Day 28	LS Mean Change (SE)	-12.9 (1.38)	-15.7 (1.31)	-15.2 (1.38)	-17.1 (1.37)
	P-value	–	0.14	0.2298	0.0291
Day 35	LS Mean Change (SE)	-13.5 (1.46)	-17.3 (1.38)	-17.8 (1.46)	-19.2 (1.42)
	P-value	–	0.052	0.0312	0.0043
Day 42	LS Mean Change (SE)	-16.1 (1.53)	-17.7 (1.44)	-19.2 (1.52)	-20.6 (1.47)
	P-value	–	0.4575	0.1552	0.0343

Source: CSR Table 11.5.1.1.5
LS mean: 最小二乗平均、MMRM: mixed model analysis using repeated measures、SE: 標準誤差、PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale
AR(1): 1st order autoregressive
MMRM モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした
p 値はアセナピン群又はオランザピン群とプラセボ群の変化量（最小二乗平均）の差に基づく

PANSS サブスケール：陽性症状尺度

PANSS サブスケール陽性症状尺度のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.45-14に示した。

最終評価時点の PANSS サブスケール陽性症状尺度のベースライン時からの変化量（最小二乗平均）は、アセナピン 5 mg BID 群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（p = 0.0119：ANCOVA）。この有意差は Day 14 から最終評価時点まで継続的に認められた。一方、アセナピン 10 mg BID 群は、最終評価時点ではプラセボ群と比較し統計学的有意差はなかったが（p = 0.0967：ANCOVA）、Day 4、7、28 及び 35 では統計学的有意差が認められた（各時点 $p < 0.05$: ANCOVA）。また、オランザピン 15 mg QD 群では、最終評価時点でプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（p = 0.0132：ANCOVA）。

表 2.7.6.45-14 PANSS サブスケール陽性症状尺度のベースライン時からの変化量（LOCF、ITT 集団）

Visit	プラセボ N = 93	アセナピン 5 mg BID N = 102	アセナピン 10 mg BID N = 96	オランザピン 15 mg QD N = 95
Baseline, n	93	102	96	95
LS mean [a] (SE)	24.1 (0.39)	24.1 (0.38)	24.3 (0.39)	23.8 (0.40)
95% CI [a]	(23.34, 24.89)	(23.35, 24.84)	(23.48, 25.02)	(22.98, 24.53)
Change from baseline to day 4, n	92	102	93	93
LS mean change [b] (SE)	-1.3 (0.30)	-1.7 (0.29)	-2.5 (0.31)	-1.5 (0.31)
P-value [b]	–	0.3045	0.0030	0.5430
Change from baseline to day 7, n	93	102	96	95
LS mean change [b] (SE)	-2.1 (0.37)	-2.8 (0.35)	-3.5 (0.36)	-2.7 (0.37)
P-value [b]	–	0.1180	0.0030	0.2244
Change from baseline to day 14, n	93	102	96	95
LS mean change [b] (SE)	-3.0 (0.45)	-4.9 (0.43)	-4.1 (0.45)	-4.1 (0.45)
P-value [b]	–	0.0021	0.0706	0.0769
Change from baseline to day 21, n	93	102	96	95
LS mean change [b] (SE)	-3.5 (0.49)	-5.0 (0.47)	-4.4 (0.49)	-4.6 (0.49)
P-value [b]	–	0.0288	0.1905	0.1095
Change from baseline to day 28, n	93	102	96	95
LS mean change [b] (SE)	-3.3 (0.52)	-5.4 (0.50)	-5.0 (0.52)	-4.8 (0.52)
P-value [b]	–	0.0026	0.0209	0.0359
Change from baseline to day 35, n	93	102	96	95
LS mean change [b] (SE)	-3.2 (0.55)	-5.5 (0.53)	-5.1 (0.55)	-5.4 (0.55)
P-value [b]	–	0.0015	0.0100	0.0037
Change from baseline to day 42, n	93	102	96	95
LS mean change [b] (SE)	-3.6 (0.56)	-5.5 (0.54)	-4.9 (0.56)	-5.6 (0.57)
P-value [b]	–	0.0120	0.0850	0.0119
Change from baseline to Endpoint, n	93	102	96	95
LS mean change [b] (SE)	-3.6 (0.56)	-5.5 (0.54)	-4.9 (0.56)	-5.6 (0.57)
P-value [b]	–	0.0119	0.0967	0.0132

Source: CSR Table 16

LOCF: last observation carried forward、LS mean: 最小二乗平均、PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale

n: 該当被験者数、SE: 標準誤差、CI: 信頼区間

PANSS 陽性尺度の取り得る範囲は、7 点（全て「1 点 なし」）から 49 点（全て「7 点 最重度」）、ベースライン時からの減少は、症状の改善を意味する

a) 分散分析（ANOVA）モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とした

b) 共分散分析（ANCOVA）モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした。p 値はアセナピン群又はオランザピン群とプラセボ群の変化量（最小二乗平均）の差に基づく

PANSS サブスケール：陰性症状尺度及び総合精神病理尺度

PANSS サブスケール陰性症状尺度及び総合精神病理尺度のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.45-15に示した。

最終評価時点の PANSS サブスケール陰性症状尺度及び総合精神病理尺度のベースライン時からの変化量（最小二乗平均）は、アセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 10 mg BID 群でプラセボ群と比較して統計学的有意差はなかった。オランザピン 15 mg QD 群では、陰性症状尺度で統計学的有意差はなかったが、総合精神病理尺度では統計学的有意差が認められた（p = 0.0071：ANCOVA）。

表 2.7.6.45-15 PANSS サブスケール陰性症状尺度及び総合精神病理尺度のベースライン時からの変化量（LOCF、ITT 集団）

	プラセボ N = 93	アセナピン 5 mg BID N = 102	アセナピン 10 mg BID N = 96	オランザピン 15 mg QD N = 95
PANSS negative subscale score				
Baseline, n	93	102	96	95
LS mean [a] (SE)	24.1 (0.40)	23.2 (0.39)	23.9 (0.40)	23.9 (0.41)
95% CI [a]	(23.34, 24.93)	(22.41, 23.94)	(23.16, 24.74)	(23.12, 24.72)
Change from baseline to Endpoint, n	93	102	96	95
LS mean change [b] (SE)	-2.8 (0.42)	-2.7 (0.41)	-2.9 (0.42)	-3.2 (0.42)
P-value [b]	–	0.8439	0.8501	0.4821
PANSS general psychopathology subscale score				
Baseline, n	93	102	96	95
LS mean [a] (SE)	45.5 (0.61)	43.6 (0.58)	45.0 (0.61)	44.9 (0.61)
95% CI [a]	(44.31, 46.70)	(42.42, 44.72)	(43.84, 46.22)	(43.70, 46.10)
Change from baseline to Endpoint, n	93	102	96	95
LS mean change [b] (SE)	-4.6 (0.86)	-6.6 (0.83)	-5.6 (0.85)	-7.8 (0.86)
P-value [b]	–	0.0890	0.3924	0.0071

Source: CSR Table 17

PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale、LOCF: last observation carried forward、LS mean: 最小二乗平均、n: 該当被験者数、SE: 標準誤差、CI: 信頼区間

PANSS 陰性尺度の取り得る範囲は、7 点（全て「1 点 なし」）から 49 点（全て「7 点 最重度」）、ベースライン時からの減少は、症状の改善を意味する

PANSS 総合精神病理尺度の取り得る範囲は、16 点（全て「1 点 なし」）から 112 点（全て「7 点 最重度」）、ベースライン時からの減少は、症状の改善を意味する

a) 分散分析（ANOVA）モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とした

b) 共分散分析（ANCOVA）モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした。p 値はアセナピン群又はオランザピン群とプラセボ群の変化量（最小二乗平均）の差に基づく

PANSS Marder 因子

PANSS Marder 陽性症状因子のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.45-16に、PANSS Marder 敵意／興奮因子のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.45-17に、PANSS Marder 陰性症状因子・思考解体因子・不安／抑うつ因子のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.45-18に示した。

最終評価時点の PANSS Marder 陽性症状因子及び敵意／興奮因子のベースライン時からの変化量（最小二乗平均）は、プラセボ群と比較して、アセナピン 5 mg BID 群、オランザピン 15 mg QD 群で統計学的に有意に大きかった（アセナピン 5 mg BID 群、オランザピン 15 mg QD 群でそれぞれ、陽性症状因子 p = 0.0306、p = 0.0097、敵意／興奮因子 p = 0.0049、p = 0.0083：ANCOVA）。

また、アセナピン 5 mg BID 群では、PANSS Marder 陽性症状因子は Day 28 以降、敵意／興奮因子は Day 7 以降で統計学的な差が認められた（各時点 p < 0.05：ANCOVA）。オランザピン 15 mg QD 群では、PANSS Marder 陽性症状因子及び敵意／興奮因子は Day 28 以降で継続的に統計学的有意差が認められた（各時点 p < 0.05：ANCOVA）。

一方、アセナピン 10 mg BID 群の最終評価時点の PANSS Marder 陽性症状因子及び敵意／興奮因子のベースライン時からの変化量（最小二乗平均）は、プラセボ群と比較して、統計学的有意差は認められなかった（陽性症状因子 p = 0.0611、敵意／興奮因子 p = 0.1998：ANCOVA）。しかし、陽性症状因子は、Day 4、7、14、28 及び 35 に、敵意／興奮因子は Day 7 に統計学的有意差が認められた（各時点 p < 0.05：ANCOVA）。

最終評価時点の PANSS Marder 陰性症状因子及び不安／抑うつ因子のベースライン時からの変化量（最小二乗平均）は、プラセボ群と比較して、いずれの群でも統計学的な有意差は認められなかった。最終評価時点の思考解体因子のベースライン時からの変化量（最小二乗平均）は、プラセボ群と比較して、アセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 10 mg BID 群で統計学的有意差はなかったが、オランザピン 15 mg QD 群では統計学的に有意に大きかった（それぞれ p = 0.4654、p = 0.3566、p = 0.0078：ANCOVA）。

表 2.7.6.45-16 PANSS Marder 陽性症状因子のベースライン時からの変化量（LOCF、ITT 集団）

Visit	プラセボ N = 93	アセナピン 5 mg BID N = 102	アセナピン 10 mg BID N = 96	オランザピン 15 mg QD N = 95
Baseline, n	93	102	96	95
LS mean [a] (SE)	28.2 (0.45)	27.5 (0.43)	28.2 (0.45)	27.7 (0.45)
95% CI [a]	(27.34, 29.10)	(26.64, 28.33)	(27.29, 29.05)	(26.82, 28.59)
Change from baseline to day 4, n	92	102	93	93
LS mean change [b] (SE)	-1.1 (0.31)	-1.7 (0.30)	-2.2 (0.32)	-1.4 (0.32)
P-value [b]	–	0.1409	0.0064	0.4243
Change from baseline to day 7, n	93	102	96	95
LS mean change [b] (SE)	-2.0 (0.38)	-2.6 (0.36)	-3.4 (0.38)	-2.5 (0.38)
P-value [b]	–	0.2356	0.0093	0.3206
Change from baseline to day 14, n	93	102	96	95
LS mean change [b] (SE)	-3.3 (0.45)	-4.8 (0.43)	-4.5 (0.44)	-4.0 (0.45)
P-value [b]	–	0.0137	0.0370	0.2082
Change from baseline to day 21, n	93	102	96	95
LS mean change [b] (SE)	-3.6 (0.50)	-4.6 (0.49)	-4.7 (0.50)	-4.8 (0.51)
P-value [b]	–	0.1224	0.0978	0.0778
Change from baseline to day 28, n	93	102	96	95
LS mean change [b] (SE)	-3.3 (0.54)	-5.0 (0.52)	-5.1 (0.54)	-5.0 (0.54)
P-value [b]	–	0.0197	0.0157	0.0264
Change from baseline to day 35, n	93	102	96	95
LS mean change [b] (SE)	-3.3 (0.56)	-5.4 (0.54)	-5.3 (0.56)	-5.5 (0.56)
P-value [b]	–	0.0075	0.0121	0.0045
Change from baseline to day 42, n	93	102	96	95
LS mean change [b] (SE)	-3.7 (0.57)	-5.4 (0.55)	-5.3 (0.57)	-5.8 (0.57)
P-value [b]	–	0.0309	0.0535	0.0085
Change from baseline to Endpoint, n	93	102	96	95
LS mean change [b] (SE)	-3.8 (0.57)	-5.4 (0.55)	-5.2 (0.57)	-5.8 (0.58)
P-value [b]	–	0.0306	0.0611	0.0097

Source: CSR Table 18

PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale、LOCF: last observation carried forward、LS mean: 最小二乗平均、n: 該当被験者数、SE: 標準誤差、CI: 信頼区間

PANSS Marder 陽性症状因子の取り得る範囲は、8 点（全て「1 点 なし」）から 56 点（全て「7 点 最重度」）、ベースライン時からの減少は、症状の改善を意味する

a) 分散分析（ANOVA）モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とした

b) 共分散分析（ANCOVA）モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした。p 値はアセナピン群又はオランザピン群とプラセボ群の変化量（最小二乗平均）の差に基づく

表 2.7.6.45-17 PANSS Marder 敵意／興奮因子のベースライン時からの変化量（LOCF、ITT 集団）

Visit	プラセボ N = 93	アセナピン 5 mg BID N = 102	アセナピン 10 mg BID N = 96	オランザピン 15 mg QD N = 95
Baseline, n	93	102	96	95
LS mean [a] (SE)	8.7 (0.28)	9.3 (0.27)	9.0 (0.28)	8.6 (0.28)
95% CI [a]	(8.19, 9.30)	(8.79, 9.85)	(8.45, 9.56)	(8.05, 9.17)
Change from baseline to day 4, n	92	102	93	93
LS mean change [b] (SE)	-0.3 (0.21)	-0.5 (0.20)	-0.6 (0.21)	-0.3 (0.22)
P-value [b]	–	0.6136	0.3463	0.8305
Change from baseline to day 7, n	93	102	96	95
LS mean change [b] (SE)	-0.0 (0.26)	-0.7 (0.25)	-0.8 (0.26)	-0.6 (0.26)
P-value [b]	–	0.0389	0.0181	0.1188
Change from baseline to day 14, n	93	102	96	95
LS mean change [b] (SE)	-0.2 (0.31)	-1.3 (0.30)	-0.6 (0.31)	-0.9 (0.32)
P-value [b]	–	0.0093	0.3302	0.1054
Change from baseline to day 21, n	93	102	96	95
LS mean change [b] (SE)	-0.2 (0.33)	-1.3 (0.31)	-0.7 (0.33)	-1.0 (0.33)
P-value [b]	–	0.0128	0.3073	0.1058
Change from baseline to day 28, n	93	102	96	95
LS mean change [b] (SE)	-0.2 (0.33)	-1.6 (0.32)	-0.7 (0.33)	-1.1 (0.34)
P-value [b]	–	0.0029	0.3245	0.0431
Change from baseline to day 35, n	93	102	96	95
LS mean change [b] (SE)	0.2 (0.34)	-1.4 (0.32)	-0.7 (0.34)	-1.3 (0.34)
P-value [b]	–	0.0006	0.0527	0.0012
Change from baseline to day 42, n	93	102	96	95
LS mean change [b] (SE)	-0.0 (0.35)	-1.3 (0.33)	-0.6 (0.34)	-1.3 (0.35)
P-value [b]	–	0.0065	0.2048	0.0086
Change from baseline to Endpoint, n	93	102	96	95
LS mean change [b] (SE)	-0.0 (0.35)	-1.3 (0.33)	-0.6 (0.35)	-1.3 (0.35)
P-value [b]	–	0.0049	0.1998	0.0083

Source: CSR Table 19

PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale、LOCF: last observation carried forward、LS mean: 最小二乗平均、n: 該当被験者数、SE: 標準誤差、CI: 信頼区間

PANSS Marder 敵意／興奮症状因子の取り得る範囲は、4 点（全て「1 点 なし」）から 28 点（全て「7 点 最重度」）、ベースライン時からの減少は、症状の改善を意味する

a) 分散分析（ANOVA）モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とした

b) 共分散分析（ANCOVA）モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした。p 値はアセナピン群又はオランザピン群とプラセボ群の変化量（最小二乗平均）の差に基づく

表 2.7.6.45-18 PANSS Marder 陰性症状因子・思考解体因子・不安／抑うつ因子のベースライン時からの変化量（LOCF、ITT 集団）

	プラセボ N = 93	アセナピン 5 mg BID N = 102	アセナピン 10 mg BID N = 96	オランザピン 15 mg QD N = 95
PANSS Marder negative symptom factor score				
Baseline, n	93	102	96	95
LS mean [a] (SE)	23.4 (0.44)	22.1 (0.43)	23.2 (0.44)	23.2 (0.44)
95% CI [a]	(22.53, 24.28)	(21.23, 22.91)	(22.29, 24.03)	(22.36, 24.11)
Change from baseline to Endpoint, n	93	102	96	95
LS mean change [b] (SE)	-3.3 (0.45)	-3.0 (0.43)	-3.3 (0.45)	-3.5 (0.45)
P-value [b]	–	0.6145	0.9083	0.7625
PANSS Marder disorganized thought factor score				
Baseline, n	93	102	96	95
LS mean [a] (SE)	22.1 (0.38)	21.3 (0.37)	21.8 (0.38)	21.9 (0.38)
95% CI [a]	(21.33, 22.84)	(20.55, 21.99)	(21.01, 22.51)	(21.18, 22.69)
Change from baseline to Endpoint, n	93	102	96	95
LS mean change [b] (SE)	-2.3 (0.38)	-2.7 (0.37)	-2.8 (0.38)	-3.8 (0.38)
P-value [b]	–	0.4654	0.3566	0.0078
PANSS Marder anxiety/depression factor score				
Baseline, n	93	102	96	95
LS mean [a] (SE)	11.3 (0.31)	10.7 (0.29)	11.1 (0.31)	11.1 (0.31)
95% CI [a]	(10.68, 11.89)	(10.11, 11.27)	(10.54, 11.74)	(10.48, 11.69)
Change from baseline to Endpoint, n	93	102	96	95
LS mean change [b] (SE)	-1.6 (0.32)	-2.4 (0.31)	-1.5 (0.32)	-2.3 (0.32)
P-value [b]	–	0.0943	0.7938	0.1409

Source: CSR Table 20

PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale、LOCF: last observation carried forward、LS mean: 最小二乗平均、n: 該当被験者数、SE: 標準誤差、CI: 信頼区間

PANSS Marder 陰性症状因子の取り得る範囲は、7 点（全て「1 点 なし」）から 49 点（全て「7 点 最重度」）、ベースライン時からの減少は、症状の改善を意味する

PANSS Marder 思考解体症状因子の取り得る範囲は、7 点（全て「1 点 なし」）から 49 点（全て「7 点 最重度」）、ベースライン時からの減少は、症状の改善を意味する

PANSS Marder 不安／うつ病症状因子の取り得る範囲は、4 点（全て「1 点 なし」）から 28 点（全て「7 点 最重度」）、ベースライン時からの減少は、症状の改善を意味する

a) 分散分析（ANOVA）モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とした

b) 共分散分析（ANCOVA）モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした。p 値はアセナピン群又はオランザピン群とプラセボ群の変化量（最小二乗平均）の差に基づく

PANSS レスポンダー

PANSS レスポンダーの概要を表 2.7.6.45-19に示した。

PANSS レスポンダーは､PANSS 合計スコアがベースライン時から 30%以上低下した被験者とした。最終評価時点で、PANSS レスポンダーはアセナピン 5 mg BID 群及びオランザピン 15 mg QD 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に多かった（それぞれ p = 0.0199、p = 0.0019：Cochran Mantel-Haentzel 検定）。

表 2.7.6.45-19 PANSS レスポンダーの概要（LOCF、ITT 集団）

Visit	プラセボ N = 93	アセナピン 5 mg BID N = 102	アセナピン 10 mg BID N = 96	オランザピン 15 mg QD N = 95
Day 4, n	92	102	93	93
Responders, n (%)	3 (3.3)	5 (4.9)	5 (5.4)	3 (3.2)
Non-responders, n (%)	89 (96.7)	97 (95.1)	88 (94.6)	90 (96.8)
P-value	–	0.4942	0.2390	0.9683
Day 7, n	93	102	96	95
Responders, n (%)	9 (9.7)	14 (13.7)	11 (11.5)	9 (9.5)
Non-responders, n (%)	84 (90.3)	88 (86.3)	85 (88.5)	86 (90.5)
P-value	–	0.4380	0.6239	0.9168
Day 14, n	93	102	96	95
Responders, n (%)	15 (16.1)	27 (26.5)	24 (25.0)	20 (21.1)
Non-responders, n (%)	78 (83.9)	75 (73.5)	72 (75.0)	75 (78.9)
P-value	–	0.0242	0.0925	0.2996
Day 21, n	93	102	96	95
Responders, n (%)	24 (25.8)	28 (27.5)	28 (29.2)	21 (22.1)
Non-responders, n (%)	69 (74.2)	74 (72.5)	68 (70.8)	74 (77.9)
P-value	–	0.9201	0.8392	0.5276
Day 28, n	93	102	96	95
Responders, n (%)	22 (23.7)	35 (34.3)	30 (31.3)	32 (33.7)
Non-responders, n (%)	71 (76.3)	67 (65.7)	66 (68.8)	63 (66.3)
P-value	–	0.0752	0.2573	0.0617
Day 35, n	93	102	96	95
Responders, n (%)	19 (20.4)	37 (36.3)	34 (35.4)	33 (34.7)
Non-responders, n (%)	74 (79.6)	65 (63.7)	62 (64.6)	62 (65.3)
P-value	–	0.0151	0.0201	0.0126
Day 42, n	93	102	96	95
Responders, n (%)	21 (22.6)	39 (38.2)	33 (34.4)	39 (41.1)
Non-responders, n (%)	72 (77.4)	63 (61.8)	63 (65.6)	56 (58.9)
P-value	–	0.0199	0.0796	0.0019
Endpoint, n	93	102	96	95
Responders, n (%)	21 (22.6)	39 (38.2)	33 (34.4)	39 (41.1)
Non-responders, n (%)	72 (77.4)	63 (61.8)	63 (65.6)	56 (58.9)
P-value	–	0.0199	0.0796	0.0019

Source: CSR Table 21
PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale、LOCF: last observation carried forward、
n: 該当被験者数
PANSS レスポンダーは、PANSS 合計スコアがベースライン時から 30%以上低下した被験者とした
p 値はアセナピン群又はオランザピン群とプラセボ群の Cochran Mantel-Haentzel 検定に基づく

Clinical Global Impressions - Severity of Illness【CSR 8.5.2.3】

最終評価時点の CGI-S のベースライン時からの変化量（最小二乗平均）は、プラセボ群と比較して、アセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 10 mg BID 群に統計学的有意差はなかったが、オランザピン 15 mg QD 群では統計学的に有意に大きかった（p = 0.0252：ANCOVA）。

Clinical Global Impressions - Global Improvement

CGI-I レスポンダーは、スコアが「1 点 著明改善」又は「2 点 中等度改善」に該当した被験者とした。CGI-I レスポンダーは、プラセボ群と比較して、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群、オランザピン 15 mg QD 群のいずれも統計学的有意差はなかった。

その他の評価項目

・カルガリー統合失調症用抑うつ症状評価尺度（Calgary Depression Scale for Schizophrenia; CDSS）【CSR 8.5.2.4】
最終評価時点の CDSS のベースライン時からの変化量（最小二乗平均）は、プラセボ群と比較して、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群、オランザピン 15 mg QD 群のいずれも統計学的有意差はなかった。

・認知機能の評価：Fleming/ Potkin neurocognitive battery【CSR 8.5.2.5】
Fleming/ Potkin neurocognitive battery は、Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia（MATRICS：統合失調症における認知改善の手法*）で神経心理学的機能を測定した。
* MATRICS の定義：処理速度、作業記憶、言語学習及び記憶、視覚学習及び記憶、推論と問題解決の認知領域

発病前の能力は Wide-Range Achievement Test 3（WRAT-3）を利用することで推定した。IQ の発病前推定値は、4 投与群の間で同等であった。いずれの最終評価時点の神経／心理学的機能測定値でも、ベースライン時からの変化量（プラセボで補正した平均値）は、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群、オランザピン 15 mg QD 群で統計学的有意差はなかった。

・認知機能の評価：Cognitive Function （CogFu）【CSR 8.5.2.5】
ベースライン時の Global Severity of Cognitive Impairment score 及び Global Assessment of Cognitive Function items は 4 投与群の間で同等であった。最終評価時点のベースライン時からの変化量（最小二乗平均）は、いずれの項目でも、プラセボ群と比較して、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群、オランザピン 15 mg QD 群のいずれも統計学的有意差はなかった。

・ハミルトン不安尺度（Hamilton Anxiety score; HAM-A）【CSR 8.5.2.6】
HAM-A のベースライン時から最終評価時点までの変化量（最小二乗平均）は、プラセボ群と比較して、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群、オランザピン 15 mg QD 群のいずれも統計学的有意差はなかった。

・InterSePT Scale for Suicidal Thinking（ISST-Modified）total score【CSR 8.5.2.7】
ISST-Modified total score のベースライン時から最終評価時点までの変化量（最小二乗平均）は、プラセボ群と比較して、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群、オランザピン 15 mg QD 群のいずれも統計学的有意差は認められなかった。

・Readiness to Discharge Questionnaire data（RDQ）【CSR 8.5.2.8】
RDQ の 2 ~ 5 項目の回答が”strongly agree”又は”agree”となった最初の Visit を「退院許可（full agreement）」と定義した。Kaplan-Meier 法を用いて算出した被験者の 50%が退院許可になった時間はプラセボ群及び両アセナピン群で 14 日目、オランザピン 15 mg QD 群で 15 日目であった。

RDQ で改善兆候により治験責任医師が退院可能と判断した最初の Visit を「退院可能（ready to discharge）」と定義した。Kaplan-Meier 法を用いて算出した被験者の 50%が退院可能になった時間は、アセナピン 5 mgBID 群、アセナピン 10 mg BID 群、オランザピン 15 mg QD 群で 14 日目であり、プラセボ群の 36 日目と比較し短かった。

・ヘルスアウトカム【CSR 8.6】
ヘルスアウトカムとして､QLS 合計スコア及びサブスコア､PETiT 合計スコア及びサブスコア、Q-LES-Q 合計スコア及びサブスコアについて、最終評価時点のベースライン時からの変化量（最小二乗平均）で評価した。
QLS 合計スコア及びサブスコア､PETiT 合計スコア及びサブスコアで､プラセボ群と比較して、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群、オランザピン 15 mg QD 群のいずれも統計学的な有意差は認められなかった。
最終評価時点の Q-LES-Q の余暇活動及び社会的関係サブスコアのベースライン時からの変化量（最小二乗平均）は、プラセボ群と比較しアセナピン 10 mg BID 群で有意に大きかった（それぞれ p = 0.0381 及び p = 0.0146：ANCOVA）。
また、Q-LES-Q の余暇活動サブスコアでは、オランザピン 15 mg QD 群でも統計学的有意差が認められた（p = 0.0360：ANCOVA）。

2.7.6.45.4 安全性の評価

2.7.6.45.4.1 安全性解析対象集団

安全性評価には AST 集団を用いた。AST 集団は、無作為割付され、二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服用した全ての被験者とした。

無作為割付された被験者 417 名（プラセボ群 106 名、アセナピン 5 mg BID 群 106 名、アセナピン 10 mg BID 群 102 名、オランザピン 15 mg QD 群 103 名）のうち二重盲検投与期に治験薬が投与された全ての被験者 408 名（プラセボ群 100 名、アセナピン 5 mg BID 群 104 名、アセナピン 10 mg BID 群 102 名、オランザピン 15 mg QD 群 102 名）を AST 集団とした。

なお、AST 集団には、本治験の二重盲検投与期に複数回参加した被験者 2 名と、他のアセナピン臨床試験に参加した被験者5名を含んでおり､安全性評価にはこれらの7名の安全性データを含めた。

2.7.6.45.4.2 有害事象の解析

有害事象は同意取得後に新たに発現したあらゆる好ましくない事象､及び同意取得時点で有していた事象が有害事象収集期間中に悪化した場合とした。

長期投与試験に移行しない被験者は､同意取得から治験薬投与終了 7 日後まで(重篤な有害事象は、投与終了 30 日後まで）を収集期間とした。長期投与試験に移行する被験者は、長期投与試験の初回治験薬投与までの期間を収集期間とした。

有害事象は、治験責任医師によって症例報告書に記載された医師記載名を MedDRA ver.9.0（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた)を用いて､器官別大分類及び基本語にコーディングした。有害事象の集計は、二重盲検投与期以降に発現又は悪化した有害事象を対象とした。

有害事象発現頻度の概要を表 2.7.6.45-20に示した。

有害事象は、プラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群、オランザピン 15 mg QD 群でそれぞれ 70.0%（70/100 名）、71.2%（74/104 名）、73.5%（75/102 名）及び 71.6%（73/102 名）の被験者に発現した。

重篤な有害事象は、プラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群、オランザピン 15 mg QD 群でそれぞれ 13.0%（13/100 名）、9.6%（10/104 名）、6.9%（7/102 名）、8.8%（9/102 名）の被験者に発現した。このうち、オランザピン 15 mg QD 群で 1 名が死亡した。この死亡は、治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」と判断された。

重度の有害事象は、プラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群、オランザピン 15 mg QD 群でそれぞれ 7.0%（7/100 名）、7.7%（8/104 名）、4.9%（5/102 名）及び 7.8%（8/102 名）の被験者に発現した。

表 2.7.6.45-20 有害事象発現頻度の概要（AST 集団）

カテゴリー	プラセボ N = 100	アセナピン 5 mg BID N = 104	アセナピン 10 mg BID N = 102	アセナピン 合計 N = 206	オランザピン 15 mg QD N = 102
有害事象又は重篤な有害事象の発現被験者					
全ての有害事象	70 (70.0)	74 (71.2)	75 (73.5)	149 (72.3)	73 (71.6)
因果関係の否定できない有害事象	40 (40.0)	51 (49.0)	45 (44.1)	96 (46.6)	46 (45.1)
性別					
女性	42	27	30	57	22
全ての有害事象	26 (61.9)	18 (66.7)	22 (73.3)	40 (70.2)	16 (72.7)
因果関係の否定できない有害事象	17 (40.5)	10 (37.0)	12 (40.0)	22 (38.6)	11 (50.0)
男性	58	77	72	149	80
全ての有害事象	44 (75.9)	56 (72.7)	53 (73.6)	109 (73.2)	57 (71.3)
因果関係の否定できない有害事象	23 (39.7)	41 (53.2)	33 (45.8)	74 (49.7)	35 (43.8)
人種					
白人	46	50	49	99	44
全ての有害事象	28 (60.9)	33 (66.0)	36 (73.5)	69 (69.7)	30 (68.2)
因果関係の否定できない有害事象	16 (34.8)	23 (46.0)	19 (38.8)	42 (42.4)	17 (38.6)
黒人	45	47	44	91	47
全ての有害事象	34 (75.6)	37 (78.7)	32 (72.7)	69 (75.8)	36 (76.6)
因果関係の否定できない有害事象	20 (44.4)	24 (51.1)	20 (45.5)	44 (48.4)	23 (48.9)
アジア人	0	3	2	5	2
全ての有害事象	–	2 (66.7)	2 (100.0)	4 (80.0)	0 (0.0)
因果関係の否定できない有害事象	–	2 (66.7)	2 (100.0)	4 (80.0)	0 (0.0)
その他	9	4	7	11	9
全ての有害事象	8 (88.9)	2 (50.0)	5 (71.4)	7 (63.6)	7 (77.8)
因果関係の否定できない有害事象	4 (44.4)	2 (50.0)	4 (57.1)	6 (54.5)	6 (66.7)
程度					
全ての有害事象					
軽度	32 (32.0)	39 (37.5)	35 (34.3)	74 (35.9)	40 (39.2)
中等度	31 (31.0)	27 (26.0)	35 (34.3)	62 (30.1)	24 (23.5)
重度	7 (7.0)	8 (7.7)	5 (4.9)	13 (6.3)	8 (7.8)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
因果関係の否定できない有害事象					
軽度	23 (23.0)	35 (33.7)	24 (23.5)	59 (28.6)	28 (27.5)
中等度	15 (15.0)	13 (12.5)	19 (18.6)	32 (15.5)	16 (15.7)
重度	2 (2.0)	3 (2.9)	2 (2.0)	5 (2.4)	2 (2.0)
有害事象により中止した被験者 a)					
全ての有害事象	11 (11.0)	8 (7.7)	10 (9.8)	18 (8.7)	10 (9.8)
因果関係の否定できない有害事象	7 (7.0)	4 (3.8)	5 (4.9)	9 (4.4)	6 (5.9)
重篤な有害事象					
全ての重篤な有害事象	13 (13.0)	10 (9.6)	7 (6.9)	17 (8.3)	9 (8.8)
因果関係の否定できない重篤な有害事象	4 (4.0)	3 (2.9)	1 (1.0)	4 (1.9)	1 (1.0)
死亡					
全ての重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
因果関係の否定できない重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象により中止した被験者 a)					
全ての重篤な有害事象	8 (8.0)	7 (6.7)	3 (2.9)	10 (4.9)	5 (4.9)
因果関係の否定できない重篤な有害事象	3 (3.0)	3 (2.9)	1 (1.0)	4 (1.9)	1 (1.0)

Source: CSR Table 23

該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数/評価対象被験者数×100

二重盲検投与期以降に発現又は悪化した有害事象を集計対象とした

因果関係の否定できない： 治験責任医師によって「関連あり」「おそらく関連あり」「関連の可能性あり」と判断されたものとした

a) 治験薬服用前からの有害事象/重篤な有害事象による中止被験者を含む

2.7.6.45.4.2.1 全ての有害事象

全ての有害事象の一覧を表 2.7.6.45-45に示した。

2.7.6.45.4.2.2 比較的よく見られる有害事象

アセナピン 5 mg BID 群又はアセナピン 10 mg BID 群で 2%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.6.45-21に示した。発現率が 2%以上かつプラセボ群の 2 倍以上の被験者に発現した有害事象を、比較的よく見られる有害事象として定義した。

アセナピン 5 mg BID 群で比較的よく見られる有害事象は以下の通りであった（それぞれプラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群、オランザピン 15 mg QD 群）。

・浮動性めまい（2.0%（2/100 名）、8.7%（9/104 名）、4.9%（5/102 名）、7.8%（8/102 名））
・疲労（3.0%（3/100 名）、8.7%（9/104 名）、4.9%（5/102 名）、4.9%（5/102 名））
・傾眠（3.0%（3/100 名）、8.7%（9/104 名）、4.9%（5/102 名）、8.8%（9/102 名））
・食欲亢進（1.0%（1/100 名）、4.8%（5/104 名）、0%、2.9%（3/102 名））
・口の感覚鈍麻（0%、2.9%（3/104 名）、3.9%（4/102 名）、0%）
・体重増加（0%、3.8%（4/104 名）、2.9%（3/102 名）、4.9%（5/102 名））

アセナピン 10 mg BID 群で比較的よく見られる有害事象は以下の通りであった（それぞれプラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群、オランザピン 15 mg QD 群）。

・アカシジア（4.0%（4/100 名）、4.8%（5/104 名）、8.8%（9/102 名）、4.9%（5/102 名））
・浮動性めまい（2.0%（2/100 名）、8.7%（9/104 名）、4.9%（5/102 名）、7.8%（8/102 名））
・口の感覚鈍麻（0%、2.9%（3/104 名）、3.9%（4/102 名）、0%）
・体重増加（0%、3.8%（4/104 名）、2.9%（3/102 名）、4.9%（5/102 名））
・高血圧（1.0%（1/100 名）、1.9%（2/104 名）、3.9%（4/102 名）、0%）
・味覚異常（1.0%（1/100 名）、1.0%（1/104 名）、3.9%（4/102 名）、1.0%（1/102 名））
・ジストニア（1.0%（1/100 名）、1.9%（2/104 名）、2.0%（2/102 名）、0%）
・喉頭痛（0%、1.0%（1/104 名）、2.9%（3/102 名）、1.0%（1/102 名））
・流涎過多（0%、0%、3.9%（4/102 名）、0%）
・口の錯感覚（0%、0%、2.9%（3/102 名）、0%）
・パニック発作（1.0%（1/100 名）、0%、2.0%（2/102 名）、0%）
・そう痒症（0%、0%、2.0%（2/102 名）、2.0%（2/102 名））
・鼻炎（0%、0%、2.0%（2/102 名）、0%）
・遅発性ジスキネジア（0%、0%、2.0%（2/102 名）、0%）

オランザピン 15 mg QD 群で比較的よく見られる有害事象は以下の通りであった（それぞれプラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群、オランザピン 15 mg QD 群）。

・浮動性めまい（2.0%（2/100 名）、8.7%（9/104 名）、4.9%（5/102 名）、7.8%（8/102 名））
・鎮静（5.0%（5/100 名）、6.7%（7/104 名）、6.9%（7/102 名）、12.7%（13/102 名））
・傾眠（3.0%（3/100 名）、8.7%（9/104 名）、4.9%（5/102 名）、8.8%（9/102 名））
・便秘（3.0%（3/100 名）、5.8%（6/104 名）、5.9%（6/102 名）、6.9%（7/102 名））
・体重増加（0%、3.8%（4/104 名）、2.9%（3/102 名）、4.9%（5/102 名））
・食欲亢進（1.0%（1/100 名）、4.8%（5/104 名）、0%、2.9%（3/102 名））
・そう痒症（0%、0%、2.0%（2/102 名）、2.0%（2/102 名））

表 2.7.6.45-21 アセナピン 5 mg BID 群又はアセナピン 10 mg BID 群で 2%以上の被験者に発現した有害事象（AST 集団）

MedDRA 基本語	プラセボ N = 100	アセナピン 5 mg BID N = 104	アセナピン 10 mg BID N = 102	アセナピン 合計 N = 206	オランザピン 15 mg QD N = 102
有害事象発現被験者数	70 (70.0)	74 (71.2)	75 (73.5)	149 (72.3)	73 (71.6)
頭痛	18 (18.0)	15 (14.4)	14 (13.7)	29 (14.1)	16 (15.7)
不眠症	14 (14.0)	9 (8.7)	12 (11.8)	21 (10.2)	11 (10.8)
激越	12 (12.0)	6 (5.8)	9 (8.8)	15 (7.3)	7 (6.9)
アカシジア	4 (4.0)	5 (4.8)	9 (8.8)	14 (6.8)	5 (4.9)
浮動性めまい	2 (2.0)	9 (8.7)	5 (4.9)	14 (6.8)	8 (7.8)
疲労	3 (3.0)	9 (8.7)	5 (4.9)	14 (6.8)	5 (4.9)
鎮静	5 (5.0)	7 (6.7)	7 (6.9)	14 (6.8)	13 (12.7)
傾眠	3 (3.0)	9 (8.7)	5 (4.9)	14 (6.8)	9 (8.8)
消化不良	5 (5.0)	8 (7.7)	5 (4.9)	13 (6.3)	0 (0.0)
便秘	3 (3.0)	6 (5.8)	6 (5.9)	12 (5.8)	7 (6.9)
悪心	9 (9.0)	4 (3.8)	7 (6.9)	11 (5.3)	6 (5.9)
嘔吐	5 (5.0)	1 (1.0)	8 (7.8)	9 (4.4)	3 (2.9)
不安	8 (8.0)	4 (3.8)	4 (3.9)	8 (3.9)	0 (0.0)
咳嗽	3 (3.0)	4 (3.8)	3 (2.9)	7 (3.4)	2 (2.0)
口の感覚鈍麻	0 (0.0)	3 (2.9)	4 (3.9)	7 (3.4)	0 (0.0)
体重増加	0 (0.0)	4 (3.8)	3 (2.9)	7 (3.4)	5 (4.9)
高血圧	1 (1.0)	2 (1.9)	4 (3.9)	6 (2.9)	0 (0.0)
振戦	2 (2.0)	2 (1.9)	4 (3.9)	6 (2.9)	4 (3.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (2.0)	3 (2.9)	2 (2.0)	5 (2.4)	1 (1.0)
味覚異常 [a)]	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.4)	1 (1.0)
食欲亢進	1 (1.0)	5 (4.8)	0 (0.0)	5 (2.4)	3 (2.9)
統合失調症	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.4)	2 (2.0)
統合失調症、妄想型	4 (4.0)	5 (4.8)	0 (0.0)	5 (2.4)	1 (1.0)
口内乾燥	2 (2.0)	4 (3.8)	0 (0.0)	4 (1.9)	4 (3.9)
ジストニア	1 (1.0)	2 (1.9)	2 (2.0)	4 (1.9)	0 (0.0)
鼻閉	2 (2.0)	4 (3.8)	0 (0.0)	4 (1.9)	2 (2.0)
鼻咽頭炎	3 (3.0)	3 (2.9)	1 (1.0)	4 (1.9)	1 (1.0)
喉頭痛	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (1.9)	1 (1.0)
精神病性障害	4 (4.0)	2 (1.9)	2 (2.0)	4 (1.9)	4 (3.9)
流涎過多	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.9)	4 (1.9)	0 (0.0)
口の錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	3 (1.5)	0 (0.0)
落ち着きのなさ	2 (2.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	3 (1.5)	2 (2.0)
腹部不快感（胃不快感）	2 (2.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	2 (2.0)
パニック発作	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)	2 (2.0)
鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
遅発性ジスキネジア	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table 26

MedDRA ver.9.0（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）

該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数/評価対象被験者数×100

二重盲検投与期及び治験薬最終投与後 7 日以内（重篤な有害事象では 30 日以内）に発現した有害事象を集計対象とした

a) 被験者識別番号 105004 はアセナピン 10 mg BID 群に割り付けられたが、治験薬の処方ミスによりオランザピンを 1 日 1 回、投与 1～7 日目に服用した。本被験者は、投与 1～11 日目に味覚異常が発現した。本被験者の安全性データの要約は、実際に発現した時点に服用していた薬剤ではなく、割り付けられた投与群で集計した

2.7.6.45.4.2.3 程度別の有害事象

程度別有害事象の一覧を表 2.7.6.45-46に示した。なお、有害事象発現中に最も悪化した程度で集計した。

2.7.6.45.4.2.4 因果関係別の有害事象

因果関係別有害事象の一覧を表 2.7.6.45-47に示した。治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連あり」「おそらく関連あり」「関連の可能性あり」と判定した事象は「因果関係が否定できない」とし、「関連なし」「おそらく関連なし」と判定された事象は「因果関係が否定できる」として集計した。

2.7.6.45.4.3 重篤な有害事象

二重盲検投与期以降（治験薬の最終投与後 30 日まで）に発現した死亡を含む重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.45-22に示した。アセナピン 5 mg BID 及び 10 mg BID 群で発現した重篤な有害事象（「統合失調症の悪化」を除く）の叙述を「2.7.6.45.6.1 重篤な有害事象の叙述」に示した。

2.7.6.45.4.3.1 死亡

AST 集団ではオランザピン 15 mg QD 群の 1 名（被験者識別番号 125010、33 歳、男性）が、治験薬以外の違法な薬物（詳細不明）の過量投与により死亡した。本被験者は過去に薬物の使用歴があったが、19[redacted] 年以降の使用歴の報告がなかった。本事象と治験薬との因果関係は、治験責任医師により「おそらく関連なし」と判断された。

2.7.6.45.4.3.2 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象は、プラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群、オランザピン 15 mg QD 群でそれぞれ 13.0%（13/100 名）、9.6%（10/104 名）、6.9%（7/102 名）、8.8%（9/102 名）の被験者に発現した。重篤な有害事象のうちの大多数（プラセボ群 11/13 名、アセナピン 5 mg BID 群 8/10 名、アセナピン 10 mg BID 群 4/7 名、オランザピン 15 mg QD 群 6/9 名）が、「統合失調症（原疾患）の悪化[*1)]」であった。そのうちプラセボ群とアセナピン 5 mg BID 群の各 1 名で統合失調症（原疾患）の悪化の他、自殺企図も有害事象として発現した。また、アセナピン 10 mg BID 群で攻撃性及び精神障害が 1 名に、不安及びパニック発作が別の 1 名に発現した。オランザピン 15 mg QD 群では、自殺念慮が 1 名に発現した。

*1) 「統合失調症（原疾患）の悪化」の定義: MedDRA high level group term（HLGT）「統合失調症およびその他の精神障害」に該当する事象

精神医学的以外の重篤な有害事象は、11 名に発現した（プラセボ群 3 名、アセナピン 5 mg BID 群 2 名、アセナピン 10 mg BID 群 1 名、オランザピン 15 mg QD 群 5 名）。プラセボ群では糖尿病、乾癬、皮膚潰瘍（1 名：統合失調症、妄想型の発現被験者と同一）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、薬物乱用者、各種物質毒性（1 名）、尿失禁（1 名）が発現した。アセナピン 5 mg BID 群では、徐脈、脚ブロック（1 名）、胸痛（1 名）が発現した。アセナピン 10 mg BID 群では、高血圧（1 名）が発現した。オランザピン 15 mg QD 群では、側頭葉てんかん（1 名）、過量投与（1 名：「2.7.6.45.4.3.1 死亡」参照）、物質乱用、アルコール症（1 名：自殺念慮、統合失調症発現被験者と同一）が発現し、その他に妊娠時曝露が 2 名に発現した。

表 2.7.6.45-22 重篤な有害事象の一覧（AST 集団）

投与群	被験者識別番号	年齢	性別	人種	治療期間（日）	重篤な有害事象（基本語）	発現（日後）	終了（日後）	程度	因果関係	処置	転帰
プラセボ	105001	26	男性	黒人	17	統合失調症	26	29	中等度	おそらくなし	NA	回復
プラセボ	106008	25	男性	その他	29	精神病性障害	29	94	中等度	なし	中止	回復
プラセボ	112001	48	男性	黒人	25	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	49	53	中等度	なし	NA	回復
						薬物乱用者	49	53	中等度	なし	NA	回復
						各種物質毒性	49	53	中等度	なし	NA	回復
プラセボ	115002	25	男性	白人	39	統合失調症、妄想型	39	47	中等度	おそらくなし	中止	回復
						自殺企図	39	47	－	おそらくなし	中止	回復
						自殺企図	52	63	中等度	おそらくなし	NA	回復
						うつ病	52	63	中等度	おそらくなし	NA	回復
						統合失調症、妄想型	52	63	中等度	おそらくなし	NA	回復
プラセボ	115015	43	男性	その他	1	糖尿病	7	13	中等度	おそらくなし	NA	未回復
						乾癬	7	13	中等度	おそらくなし	NA	未回復
						統合失調症、妄想型	7	13	中等度	おそらくなし	NA	未回復
						皮膚潰瘍	7	13	中等度	おそらくなし	NA	未回復
プラセボ	120002	28	男性	黒人	5	統合失調症、妄想型	5	11	重度	おそらくなし	中止	回復
プラセボ	120026	44	女性	白人	26	統合失調症、妄想型	26	32	重度	可能性あり	中止	回復
プラセボ	124010	27	男性	白人	41	統合失調症	40	継続	中等度	なし	なし	回復
プラセボ	125018	39	男性	白人	23	精神病性障害	20	22	軽度	おそらくなし	中止	回復
プラセボ	127004	47	男性	白人	21	統合失調症	23	27	中等度	可能性あり	NA	回復
プラセボ	136006	47	男性	白人	1	精神病性障害	1	4	中等度	おそらくなし	中止	NA
プラセボ	138004	51	女性	白人	34	精神病性障害	34	43	重度	可能性あり	中止	回復したが後遺症あり
プラセボ	138022	47	男性	黒人	35	尿失禁	35	39	中等度	おそらくあり	中止	回復
A 5 mg	106001	38	男性	黒人	14	精神病性障害	16	－	中等度	なし	中止	NA
A 5 mg	113027	50	男性	白人	42	統合失調症、妄想型	72	80	中等度	なし	NA	回復
A 5 mg	113031	45	女性	黒人	21	統合失調症、妄想型	22	41	重度	なし	中止	回復
A 5 mg	121014	45	男性	黒人	29	統合失調症、妄想型	29	35	重度	なし	中止	回復
						自殺企図	29	35	重度	なし	中止	回復
A 5 mg	123011	60	男性	白人	42	統合失調症	42	65	中等度	なし	中止	回復したが後遺症あり
A 5 mg	126002	46	女性	黒人	18	統合失調症、妄想型	20	25	中等度	なし	NA	回復
A 5 mg	138010	32	男性	黒人	42	徐脈	42	47	中等度	可能性あり	中止	回復
						脚ブロック	42	47	中等度	可能性あり	中止	回復
A 5 mg	138018	46	男性	黒人	16	統合失調症、妄想型	19	22	重度	可能性あり	中止	回復
A 5 mg	138026	32	男性	黒人	27	精神病性障害	27	33	中等度	おそらくなし	NA	回復
A 5 mg	139006	51	男性	黒人	15	胸痛	16	20	中等度	可能性あり	中止	回復
A 10 mg	112007	40	女性	黒人	11	精神病性障害	14	20	中等度	可能性あり	中止	回復
A 10 mg	113014	50	女性	黒人	42	統合失調症	31	33	中等度	なし	なし	回復
A 10 mg	113020	20	男性	黒人	21	統合失調症	25	31	重度	なし	なし	回復
A 10 mg	123006	45	男性	白人	21	攻撃性	35	42	中等度	なし	NA	回復
						精神障害	35	42	中等度	なし	NA	回復
A 10 mg	125022	52	男性	白人	15	精神病性障害	16	20	中等度	おそらくなし	中止	回復
A 10 mg	130018	59	男性	黒人	42	高血圧	39	41	軽度	なし	なし	回復
A 10 mg	130028	27	女性	白人	15	不安	15	45	中等度	なし	中止	回復
						パニック発作	15	45	中等度	なし	中止	回復
O 15 mg	106003	30	女性	黒人	9	妊娠時曝露	－	－	－	－	NA	NA
O 15 mg	107005	32	男性	黒人	6	側頭葉てんかん	6	13	重度	おそらくなし	中止	未回復
O 15 mg	112020	36	女性	白人	25	精神病性障害	25	28	中等度	可能性あり	中止	回復
O 15 mg	112029	24	女性	黒人	4	精神病性障害	4	6	重度	おそらくなし	中止	回復
O 15 mg	125010	33	男性	その他	37	過量投与	37	37	重度	おそらくなし	中止	死亡
O 15 mg	125016	48	男性	白人	12	精神病性障害	26	29	軽度	なし	NA	回復
O 15 mg	125023	31	女性	その他	－	妊娠時曝露 [a)]	－	－	－	－	－	－

投与群	被験者識別番号	年齢	性別	人種	治療期間（日）	重篤な有害事象（基本語）	発現（日後）	終了（日後）	程度	因果関係	処置	転帰
O 15 mg	130005	55	男性	その他	24	アルコール症	28	29	中等度	なし	NA	回復
						物質乱用	28	29	中等度	なし	NA	回復
						統合失調症	28	29	中等度	なし	NA	回復
						自殺念慮	28	29	中等度	なし	NA	回復
O 15 mg	135006	31	男性	その他	19	統合失調症､鑑別不能型	20	26	重度	おそらくなし	中止	回復
O 15 mg	139003	29	男性	白人	5	統合失調症、妄想型	14	18	重度	なし	NA	回復

Source: CSR Table 24
MedDRA ver.9.0（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
A 5 mg: アセナピン 5 mg BID 群、A10 mg: アセナピン 10 mg BID 群、
O 15 mg: オランザピン 15 mg QD 群
NA: 該当データなし、－：データベースに情報なし
a) 中止後に発現し、集計には含まれていない

2.7.6.45.4.4 その他の重要な有害事象

2.7.6.45.4.4.1 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.45-23に示した。

有害事象により投与中止に至った被験者は、プラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群、オランザピン 15 mg QD 群でそれぞれ、9.0%（9/100 名）、8.7%（9/104 名）、11.8%（12/102 名）、8.8%（9/102 名）であった。

投与中止に至った有害事象のうち、最も多く認められたのは「統合失調症の悪化[*1)]」で、プラセボ群（7/9 名）、アセナピン 5 mg BID 群（5/9 名）、アセナピン 10 mg BID 群（4/12 名：2 名は「重篤な有害事象」参照）、オランザピン 15 mg QD 群（3/9 名）であった。

*1) 「統合失調症の悪化」の定義: MedDRA HLGT「統合失調症およびその他の精神障害」に該当する事象

表 2.7.6.45-23 投与中止に至った有害事象の一覧（AST 集団）

MedDRA 基本語	プラセボ N = 100	アセナピン 5 mg BID N = 104	アセナピン 10 mg BID N = 102	アセナピン 合計 N = 206	オランザピン 15 mg QD N = 102
有害事象により治験を中止した被験者 a)	11 (11.0)	8 (7.7)	10 (9.8)	18 (8.7)	10 (9.8)
有害事象により治験薬投与を中止した被験者 b)	9 (9.0)	9 (8.7)	12 (11.8)	21 (10.2)	9 (8.8)
アカシジア	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.9)	4 (1.9)	0 (0.0)
精神病性障害	4 (4.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	2 (2.0)
統合失調症	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	0 (0.0)
統合失調症、妄想型	3 (3.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	3 (1.5)	0 (0.0)
攻撃性	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
激越	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
アルコール症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
徐脈	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
脚ブロック	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
胸痛	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
ジスキネジア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
パニック発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
妄想症	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
自殺企図	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
遅発性ジスキネジア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
血圧低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
心電図異常 T 波	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
幻聴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
幻嗅	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
幻視	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
過量投与	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
統合失調症、鑑別不能型	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
鎮静	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
洞性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
側頭葉てんかん	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
尿失禁	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table 25

MedDRA ver.9.0（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数/評価対象被験者数×100

a)有害事象は発現していなかったが、adverse event eCRF ページの action taken で「中止」の記載があった 2 名（プラセボ群 127004、アセナピン 5 mg BID 群 126002）を含む

b) adverse event eCRF ページの action taken で「中止」のチェックはなかったが、end-of-treatment eCRF では「有害事象／重篤な有害事象による治験の中止」にチェックがある 5 名（アセナピン 5 mg BID 群 2 名 123001 及び 138010、アセナピン 10 mg BID 群 3 名 112007、113036、120020）を含む

2.7.6.45.4.4.2 有害事象による減量

本治験は、固定用量の試験のため治験薬の減量は認められていなかった。二重盲検投与期以降に発現又は悪化した有害事象による治験薬の減量はなかった。しかし、オランザピン 15 mg QD 群の 1 名（被験者識別番号 138019、38 歳、男性）で、二重盲検投与期開始前日に発現していた有害事象（体重増加）のため、二重盲検投与期で治験薬を減量した。減量した期間及びその投与量は不明である。

2.7.6.45.4.4.3 重度の有害事象

重度の有害事象を発現した被験者は、プラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群、オランザピン 15 mg QD 群でそれぞれ、7.0%（7/100 名）、7.7%（8/104 名）、4.9%（5/102 名）、7.8%（8/102 名）であった。

全ての群で最もよく見られた重度の有害事象は、「統合失調症およびその他の精神障害」に該当する事象であった（プラセボ群 3/7 名、アセナピン 5 mg BID 群 3/8 名、アセナピン 10 mg BID 群 2/5 名、オランザピン 15 mg QD 群 3/8 名）。

その他の重度の有害事象のうち、精神医学的な事象として、プラセボ群で不安（1 名）、激越（1 名）、アセナピン 5 mg BID 群で自殺企図（1 名：統合失調症、妄想型を発現した被験者と同一）、不安（1 名）、攻撃性（1 名）、アセナピン 10 mg BID 群で不眠症（1 名）が発現した。オランザピン 15 mg QD 群ではその他の精神医学的な重度の有害事象の発現はなかった。

精神医学的以外の重度の有害事象は、プラセボ群で悪心（重度の不安を発現した被験者と同一）、背部損傷（1 名）、子宮痙攣（1 名）、アセナピン 5 mg BID 群で、頭痛（2 名）、筋骨格硬直（1 名）、アセナピン 10 mg BID 群で、悪心及び嘔吐（1 名）、アカシジア（1 名）、オランザピン 15 mg QD 群で過量投与、そう痒症、側頭葉てんかん、疲労、食欲亢進、放屁、頚部痛（1 名：「2.7.6.45.4.3.1 死亡」参照）であった。

2.7.6.45.4.4.4 錐体外路症状

錐体外路症状に関する有害事象の一覧を表 2.7.6.45-24に示した。

錐体外路症状はプラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群及びオランザピン 15 mg QD 群でそれぞれ 7.0%（7/100 名）、6.7%（7/104 名）、11.8%（12/102 名）及び 6.9%（7/102 名）の被験者で発現した。アカシジアを発現した被験者の割合がアセナピン 10 mg BID 群で多かった。

各評価スケールの錐体外路症状スコアがベースライン時で正常であった被験者のうち、投与終了 7 日後までに悪化した被験者の割合を表 2.7.6.45-25に示した。

AIMS 及び SARS のスコアが悪化した被験者の割合は、4 投与群の間で同程度であった。アセナピン 10 mg BID 群は BARS のスコアが 2 点以上に悪化した被験者の割合が他の群と比較して高かった。

表 2.7.6.45-24 錐体外路症状に関する有害事象の一覧（AST 集団）

MedDRA 器官別大分類 / 基本語	プラセボ N = 100	アセナピン 5 mg BID N = 104	アセナピン 10 mg BID N = 102	アセナピン 合計 N = 206	オランザピン 15 mg QD N = 102
1 件以上の錐体外路症状に関する有害事象が発現した被験者	7 (7.0)	7 (6.7)	12 (11.8)	19 (9.2)	7 (6.9)
精神障害/					
情動鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
神経系障害/					
アカシジア	4 (4.0)	5 (4.8)	9 (8.8)	14 (6.8)	5 (4.9)
ジスキネジア	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
ジストニア	1 (1.0)	2 (1.9)	2 (2.0)	4 (1.9)	0 (0.0)
パーキンソニズム	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遅発性ジスキネジア	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
眼障害/					
眼瞼痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
眼球回転発作	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錐体外路症状に関する有害事象により中止した被験者	0 (0.0)	0 (0.0)	4[a)] (3.9)	4 (1.9)	0 (0.0)

Source: CSR Table 48

MedDRA ver.9.0（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

二重盲検投与期及び治験薬最終投与後 7 日以内（重篤な有害事象では 30 日以内）に発現した有害事象を集計対象とした

該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数/評価対象被験者数×100

a)全 4 名がアカシジアにより投与を中止し、そのうち 2 名ではジスキネジア、遅発性ジスキネジアも中止に至った有害事象であった

表 2.7.6.45-25 錐体外路症状スコアが悪化した被験者数（AST 集団）

	プラセボ N = 100		アセナピン 5mg BID N = 104		アセナピン 10 mg BID N = 102		オランザピン 15 mg QD N = 102	
	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)
AIMS severity of abnormal movements スコア 2 未満から 2 以上に悪化	90	3 (3.3)	99	3 (3.0)	92	4 (4.3)	93	4 (4.3)
BARS Global Clinical Assessment of Akathisia スコア 2 未満から 2 以上に悪化	91	9 (9.9)	93	9 (9.7)	96	16 (16.7)	92	8 (8.7)
SARS 総スコア 0.3 以下から 0.3 超に悪化	89	13 (14.6)	91	5 (5.5)	84	10 (11.9)	92	2 (2.2)

Source: CSR Table 49

錐体外路症状の評価はベースライン時から治験薬投与終了 7 日後までのスコアを用いた

AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale、BARS: Barnes-Akathisia Rating Scale、

SARS: Simpson-Angus Rating Scale

N at risk（評価対象被験者数）: 各評価項目でベースライン時のスコアが以下に該当する被験者数を評価の母数とした、n(%): 該当被験者数（割合）

AIMS:「severity of abnormal movements」スコアが 2 未満

BARS:「Global Clinical Assessment of Akathisia」スコアが 2 未満

SARS: 総スコアが 0.3 以下

2.7.6.45.4.5 臨床検査

検査項目毎に、ベースライン後に 1 回でも測定が行われた被験者で、異常変動のあった被験者の割合を算出した。

なお、異常変動のあった被験者の定義は以下の通りとした。

- ベースライン時が正常範囲内又は欠測の被験者が、治験薬投与期間中に 1 回でも各項目に定められた異常変動と判断する基準値を超えた場合
- ベースライン時に異常変動とする基準値を既に超えていた被験者が、治験薬投与期間中にベースライン時よりも悪化した場合

2.7.6.45.4.5.1 プロラクチン

プロラクチン濃度の異常値を示した被験者数を表 2.7.6.45-26に示した。基準値上限の 4 倍超の高値を示した被験者が、プラセボ群で 2.1%（2/94 名）、アセナピン 5 mg BID 群で 6.0%（6/100 名）、アセナピン 10 mg BID 群で 3.1%（3/96 名）、オランザピン 15 mg QD 群で 0%であった。

基準値の 2 倍超の高値を示した被験者は、プラセボ群で 8.5%（8/94 名）、アセナピン 5 mg BID 群 20.0%（20/100 名）、アセナピン 10 mg BID 群 18.8%（18/96 名）、オランザピン 15 mg QD 群 14.7%（14/95 名）であった。

また、プロラクチン濃度の異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.45-27に示した。プロラクチン濃度が基準値超に異常変動を示した被験者の割合は、両アセナピン群、オランザピン 15 mg QD 群はプラセボ群の 2 倍以上であった。

最終評価時点のプロラクチン濃度のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.45-28に示した。投与群の間で変化量に差はなかった。

表 2.7.6.45-26 プロラクチン濃度の異常値を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ N = 100		アセナピン 5 mg BID N = 104		アセナピン 10 mg BID N = 102		アセナピン 合計 N = 206		オランザピン 15 mg QD N = 102	
Test Name	Criteria [a)]	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)
Prolactin	> 4 × ULN	94	2 (2.1)	100	6 (6.0)	96	3 (3.1)	196	9 (4.6)	95	0 (0.0)
	> 2 × ULN	94	8 (8.5)	100	20 (20.0)	96	18 (18.8)	196	38 (19.4)	95	14 (14.7)

Source: CSR Table 27

ULN: 基準値上限

N*:ベースライン後に少なくとも 1 点以上の臨床検査結果がある被験者数

n (%): ベースライン時に正常又は欠測でありベースライン後 1 回でも異常値を示した、又はベースライン時に異常値で更に悪化した被験者数（割合）

a) 異常値は ULN の 4 倍超の値とした

表 2.7.6.45-27 プロラクチン濃度の異常変動を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ N = 100		アセナピン 5 mg BID N = 104		アセナピン 10 mg BID N = 102		アセナピン 合計 N = 206		オランザピン 15 mg QD N = 102	
Test Name	High or Low	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)
Prolactin	L/N→H	63	12 (19.0)	61	27 (44.3)	65	32 (49.2)	126	59 (46.8)	59	27 (45.8)
	N/H→L	92	1 (1.1)	96	0 (0.0)	94	1 (1.1)	190	1 (0.5)	93	1 (1.1)

Source: CSR Table 28
L/N: 基準値未満又は基準値範囲内、H:基準値超、N/H: 基準値範囲内又は基準値超、
L: 基準値未満
N *（評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数
n (%): 治験薬投与期間中に H 又は L の異常変動を示した被験者数（割合）

表 2.7.6.45-28 最終評価時点のプロラクチン濃度のベースライン時からの変化量（AST 集団）

	プラセボ N = 100			アセナピン 5 mg BID N = 104			アセナピン 10 mg BID N = 102			アセナピン 合計 N = 206			オランザピン 15 mg QD N = 102		
Test Name	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median
Prolactin (ug/L)															
Baseline	97	23.1 (27.2)	13.2	102	28.8 (38.2)	15.1	100	27.6 (39.2)	15.4	202	28.2 (38.6)	15.3	97	20.4 (27.4)	13.6
Change [a)]	94	-5.0 (26.3)	-2.1	98	-4.4 (42.5)	-1.5	96	-5.7 (38.2)	-0.3	194	-5.0 (40.4)	-0.6	94	-3.0 (27.0)	0.2

Source: CSR Table 29
n: Baseline－ ベースライン時の測定値がある被験者数、Change－ ベースライン時及び最終評価時の測定値がある被験者数
SD: 標準偏差
a) ベースライン時から最終治験薬投与 7 日後までの最終評価時の変化量

2.7.6.45.4.5.2 代謝に関する臨床検査

各検査項目（総コレステロール（TC）、空腹時血糖、HbA1c、LDL-C、空腹時トリグリセリド（TG））の異常値を示した被験者の割合を表 2.7.6.45-29に示した。

空腹時血糖が基準値上限の 1.5 倍超の高値を示した被験者は、プラセボ群で 1.3%（1/77 名）、アセナピン 5 mg BID 群で 3.7%（3/81 名）、アセナピン 10 mg BID 群で 0%、オランザピン 15 mg QD 群で 5.1%（4/79 名）であった。HbA1c が 8.0%を超えた被験者は、プラセボ群で 1.1%（1/92 名）、アセナピン 5 mg BID 群で 0%、アセナピン 10 mg BID 群で 1.1%（1/94 名）、オランザピン 15 mg QD 群で 3.2%（3/95 名）であった。空腹時 TG が異常判定の基準値を超えた被験者は、プラセボ群で 3.9%（3/77 名）、アセナピン 5 mg BID 群で 0%、アセナピン 10 mg BID 群で 1.3%（1/77 名）、オランザピン 15 mg QD 群で 5.1%（4/78 名）であった。

また、代謝に関する臨床検査項目の異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.45-30に示した。

空腹時血糖が、「基準値未満又は基準値範囲内」から「基準値超」へ変動した被験者は、プラセボ群が 6 名（8.8%）、アセナピン 5 mg BID 群が 11 名（15.7%）、アセナピン 10 mg BID 群 12 名（19.0%）、オランザピン 15 mg QD 群が 7 名（11.7%）であり、アセナピン群はプラセボ群及びオランザピン 15 mg QD 群よりも高かった。空腹時 TG が、「基準値未満又は基準値範囲内」から「基準値超」へ変動した被験者は、アセナピン群で、プラセボ群よりも高く、オランザピン 15 mg QD 群よりも低かっ

た（プラセボ群 1 名（1.6%）、アセナピン 5 mg BID 群 9 名（12.9%）、アセナピン 10 mg BID 群 6 名（9.1%）、オランザピン 15 mg QD 群 13 名（20.6%））。TC、LDL-C、HDL-C は、4 投与群の間で差はなかった。

最終評価時点のベースライン時からの各検査項目の変化量を表 2.7.6.45-31に示した。

最終評価時点での空腹時血糖及び空腹時 TG の平均変化量は、ベースライン時と比較し、プラセボ群及び各アセナピン群は変化しない若しくは低値となり、オランザピン 15 mg QD 群では高値となった（空腹時血糖の平均変化量：プラセボ群 0.0 mmol/L、アセナピン 5 mg BID 群-0.0 mmol/L、アセナピン 10 mg BID 群-0.1 mmol/L、オランザピン 15 mg QD 群 0.2 mmol/L、空腹時 TG の平均変化量：プラセボ群-0.1 mmol/L、アセナピン 5 mg BID 群-0.1 mmol/L、アセナピン 10 mg BID 群-0.1 mmol/L、オランザピン 15 mg QD 群 0.2 mmol/L）。HbA1c の変化量は、4 投与群ともに同程度であった。

インスリンの最終評価時点でのベースライン時からの平均変化量は、アセナピン群合計はプラセボ群と同程度であった。中央値の変化量は、アセナピン 5 mg BID 群がプラセボ群及びアセナピン 10 mg BID 群よりも少なかった。

表 2.7.6.45-29 代謝に関する臨床検査項目の異常値を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ N = 100		アセナピン 5 mg BID N = 104		アセナピン 10 mg BID N = 102		アセナピン 合計 N = 206		オランザピン 15 mg QD N = 102	
Test Name	Criteria [a)]	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)
TC	> 1.5 × ULN	94	0 (0.0)	100	0 (0.0)	97	0 (0.0)	197	0 (0.0)	95	1 (1.1)
Glucose fasting	> 1.5 × ULN	77	1 (1.3)	81	3 (3.7)	76	0 (0.0)	157	3 (1.9)	79	4 (5.1)
	< 0.5 × LLN	77	0 (0.0)	81	0 (0.0)	76	0 (0.0)	157	0 (0.0)	79	0 (0.0)
HbA1c	> 8%	92	1 (1.1)	100	0 (0.0)	94	1 (1.1)	194	1 (0.5)	95	3 (3.2)
LDL-C	> 1.5 × ULN	92	0 (0.0)	98	0 (0.0)	94	1 (1.1)	192	1 (0.5)	92	1 (1.1)
TG fasting	> 5.65 mmol/L	77	3 (3.9)	82	0 (0.0)	77	1 (1.3)	159	1 (0.6)	78	4 (5.1)

Source: CSR Table 30

ULN: 基準値上限、LLN: 基準値下限

N*: ベースライン後に少なくとも 1 点以上の臨床検査結果がある被験者数

n (%): ベースライン時に正常又は欠測であり、ベースライン後 1 回でも異常値を示した、又はベースライン時に異常値で更に悪化した被験者数（割合）

a) 異常値とする基準

Insulin Fasting 及び HDL-C は、異常判定の基準値を設定できなかったため、本表には示していない

表 2.7.6.45-30 代謝に関する臨床検査項目の異常変動を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ N = 100		アセナピン 5 mg BID N = 104		アセナピン 10 mg BID N = 102		アセナピン 合計 N = 206		オランザピン 15 mg QD N = 102	
Test Name	High or Low	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)
TC	L/N→H	86	8 (9.3)	92	5 (5.4)	91	6 (6.6)	183	11 (6.0)	87	10 (11.5)
	N/H→L	79	8 (10.1)	74	14 (18.9)	79	13 (16.5)	153	27 (17.6)	81	8 (9.9)
Glucose Fasting	L/N→H	68	6 (8.8)	70	11 (15.7)	63	12 (19.0)	133	23 (17.3)	60	7 (11.7)
	N/H→L	68	1 (1.5)	71	5 (7.0)	67	3 (4.5)	138	8 (5.8)	68	1 (1.5)
HDL-C	L/N→H	84	7 (8.3)	90	6 (6.7)	91	5 (5.5)	181	11 (6.1)	84	10 (11.9)
	N/H→L	88	4 (4.5)	91	4 (4.4)	95	6 (6.3)	186	10 (5.4)	88	6 (6.8)
HbA1c	L/N→H	81	1 (1.2)	86	10 (11.6)	88	5 (5.7)	174	15 (8.6)	83	3 (3.6)
	N/H→L	91	0 (0.0)	97	0 (0.0)	94	0 (0.0)	191	0 (0.0)	95	0 (0.0)
Insulin fasting	L/N→H	56	10 (17.9)	49	17 (34.7)	47	12 (25.5)	96	29 (30.2)	44	14 (31.8)
	N/H→L	59	2 (3.4)	56	2 (3.6)	54	3 (5.6)	121	5 (4.5)	56	1 (1.8)
LDL-C	L/N→H	85	5 (5.9)	94	6 (6.4)	89	3 (3.4)	183	9 (4.9)	85	4 (4.7)
	N/H→L	73	8 (11.0)	73	10 (13.7)	78	14 (17.9)	151	24 (15.9)	67	6 (9.0)
TG fasting	L/N→H	61	1 (1.6)	70	9 (12.9)	66	6 (9.1)	136	15 (11.0)	63	13 (20.6)
	N/H→L	70	6 (8.6)	73	4 (5.5)	69	2 (2.9)	142	6 (4.2)	69	0 (0.0)

Source: CSR Table 31

L/N: 基準値未満又は基準値範囲内、H:基準値超、N/H: 基準値範囲内又は基準値超、

L: 基準値未満

N *（評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数

n (%): 治験薬投与期間中に H 又は L の異常変動を示した被験者数（割合）

表 2.7.6.45-31 最終評価時点の代謝に関する臨床検査項目のベースライン時からの変化量（AST 集団）

	プラセボ N = 100			アセナピン 5 mg BID N = 104			アセナピン 10 mg BID N = 102			アセナピン 合計 N = 206			オランザピン 15 mg QD N = 102		
Test name	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median
TC (mmol/L)															
Baseline	98	4.9 (1.2)	4.7	101	4.9 (1.2)	4.7	100	5.0 (1.2)	4.8	201	4.9 (1.2)	4.8	98	5.0 (1.1)	4.9
Change [a)]	93	0.0 (0.8)	0.0	98	-0.0 (0.9)	0.1	97	0.0 (0.7)	0.0	195	-0.0 (0.8)	0.0	94	0.3 (0.9)	0.4
Glucose fasting (mmol/L)															
Baseline	84	5.3 (1.0)	5.1	83	5.2 (0.8)	5.2	84	5.5 (1.7)	5.2	167	5.3 (1.4)	5.2	77	5.7 (2.1)	5.1
Change [a)]	72	0.0 (0.9)	0.0	74	-0.0 (0.9)	-0.0	70	-0.2 (1.7)	-0.1	144	-0.1 (1.4)	-0.1	70	0.2 (2.1)	0.1
HDL-C (mmol/L)															
Baseline	98	1.2 (0.3)	1.2	101	1.3 (0.4)	1.2	100	1.3 (0.3)	1.2	201	1.3 (0.4)	1.2	97	1.3 (0.4)	1.3
Change [a)]	93	0.0 (0.2)	0.0	98	-0.0 (0.2)	-0.0	97	0.0 (0.3)	0.0	195	-0.0 (0.3)	0.0	94	0.0 (0.3)	0.0
HbA1C (%)															
Baseline	97	5.6 (0.6)	5.5	100	5.6 (0.5)	5.6	99	5.5 (0.6)	5.5	199	5.6 (0.5)	5.5	97	5.8 (1.3)	5.5
Change [a)]	92	-0.0 (0.3)	0.0	98	0.0 (0.3)	0.0	94	0.0 (0.3)	0.0	192	0.0 (0.3)	0.0	95	0.0 (0.4)	0.0
Insulin fasting (µIU/mL)															
Baseline	80	13.6 (27.3)	7.9	79	14.0 (19.7)	6.7	83	14.7 (24.9)	7.8	162	14.3 (22.5)	7.3	76	16.2 (20.0)	9.3
Change [a)]	62	-9.7 (44.7)	-1.2	60	-3.2 (30.6)	0.8	58	-9.2 (37.1)	-1.6	118	-6.2 (34.0)	-0.6	61	-0.3 (27.1)	-0.7
LDL-C (mmol/L)															
Baseline	96	2.8 (1.0)	2.7	98	2.8 (0.8)	2.8	100	2.9 (1.0)	2.8	198	2.9 (0.9)	2.8	91	2.9 (0.8)	2.7
Change [a)]	90	0.1 (0.7)	0.1	96	0.0 (0.7)	-0.0	94	0.1 (0.7)	0.1	190	0.1 (0.7)	0.0	88	0.1 (0.8)	0.2
TG fasting (mmol/L)															
Baseline	84	1.7 (1.1)	1.3	83	1.7 (1.1)	1.3	85	1.7 (0.9)	1.6	168	1.7 (1.0)	1.4	78	1.8 (1.4)	1.3
Change [a)]	72	-0.1 (0.8)	-0.1	75	-0.0 (1.1)	0.0	71	-0.1 (0.9)	-0.1	146	-0.1 (1.0)	-0.0	70	0.2 (1.3)	0.1

Source: CSR Table 32

n: Baseline－ ベースライン時の測定値がある被験者数、Change－ ベースライン時と最終評価時の測定値がある被験者数

SD: 標準偏差

a) ベースライン時から最終治験薬投与 7 日後までの最終評価時の変化量

2.7.6.45.4.5.3 その他の生化学的検査

その他の生化学的検査項目の異常値を示した被験者数を、表 2.7.6.45-32に示した。

その他の生化学的検査項目の異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.45-33に示した。

ベースライン時に「基準値未満又は基準値範囲内」の被験者が、治験期間中に「基準値超」へ変動した被験者の割合は、ALT 及び AST ではアセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 10 mg BID 群でプラセボ群よりも高く、オランザピン 15 mg QD 群より低かった。また CK ではアセナピン 5 mg BID 群が最も割合が高く、アセナピン 10mg BID 群、オランザピン 15 mg QD 群が同程度であった。

最終評価時点のその他の生化学的検査項目のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.45-34に示した。

表 2.7.6.45-32 その他の生化学的検査項目の異常値を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ N = 100		アセナピン 5 mg BID N = 104		アセナピン 10 mg BID N = 102		アセナピン 合計 N = 206		オランザピン 15 mg QD N = 102	
Test Name	Criteria [a)]	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)
ALT	> 3 × ULN	94	2 (2.1)	100	6 (6.0)	96	2 (2.1)	196	8 (4.1)	96	3 (3.1)
ALP	> 10 × ULN	94	0 (0.0)	100	0 (0.0)	97	0 (0.0)	197	0 (0.0)	96	0 (0.0)
AST	> 3 × ULN	92	4 (4.3)	100	0 (0.0)	96	1 (1.0)	196	1 (0.5)	95	0 (0.0)
ALB	< 0.6 × LLN	94	0 (0.0)	100	0 (0.0)	96	0 (0.0)	196	0 (0.0)	96	0 (0.0)
BUN	> 3 × ULN	94	0 (0.0)	100	0 (0.0)	97	0 (0.0)	197	0 (0.0)	96	0 (0.0)
TBIL	> 2 × ULN	94	0 (0.0)	96	0 (0.0)	96	0 (0.0)	192	0 (0.0)	89	0 (0.0)
Ca	> 1.2 × ULN	94	0 (0.0)	100	0 (0.0)	97	0 (0.0)	197	0 (0.0)	96	0 (0.0)
	< 0.8 × LLN	94	0 (0.0)	100	0 (0.0)	97	1 (1.0)	197	1 (0.5)	96	0 (0.0)
Cl	> 1.2 × ULN	94	0 (0.0)	100	0 (0.0)	97	0 (0.0)	197	0 (0.0)	96	0 (0.0)
	< 0.8 × LLN	94	0 (0.0)	100	0 (0.0)	97	0 (0.0)	197	0 (0.0)	96	0 (0.0)
CK	> 5 × ULN	94	3 (3.2)	100	3 (3.0)	96	6 (6.3)	196	9 (4.6)	96	2 (2.1)
CRE	> 1.5 × ULN	94	0 (0.0)	100	0 (0.0)	97	1 (1.0)	197	1 (0.5)	96	0 (0.0)
γ-GTP	> 10 × ULN	94	0 (0.0)	100	0 (0.0)	97	0 (0.0)	197	0 (0.0)	96	0 (0.0)
K	> 1.2 × ULN	94	0 (0.0)	100	0 (0.0)	97	0 (0.0)	197	0 (0.0)	96	1 (1.0)
	< 0.8 × LLN	94	0 (0.0)	100	0 (0.0)	97	0 (0.0)	197	0 (0.0)	96	0 (0.0)
Na	> 1.1 × ULN	94	0 (0.0)	100	0 (0.0)	97	0 (0.0)	197	0 (0.0)	96	0 (0.0)
	< 0.9 × LLN	94	0 (0.0)	100	0 (0.0)	97	0 (0.0)	197	0 (0.0)	96	0 (0.0)
Phosphate	< 0.5 × LLN	94	0 (0.0)	100	0 (0.0)	97	0 (0.0)	197	0 (0.0)	96	0 (0.0)
TP	< 0.6 × LLN	94	0 (0.0)	100	0 (0.0)	97	0 (0.0)	197	0 (0.0)	96	0 (0.0)

Source: CSR Table 34

ULN: 基準値上限、LLN: 基準値下限

N*: ベースライン後に少なくとも 1 点以上の臨床検査結果がある被験者数

n (%): ベースライン時に正常又は欠測でありベースライン後 1 回でも異常値を示した、又はベースライン時に異常値で更に悪化した被験者数（割合）

a) 異常値とする基準

表 2.7.6.45-33 その他の生化学的検査項目の異常変動を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ N = 100		アセナピン 5 mg BID N = 104		アセナピン 10 mg BID N = 102		アセナピン 合計 N = 206		オランザピン 15 mg QD N = 102	
Test Name	High or Low	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)
ALT	L/N→H	80	10 (12.5)	82	19 (23.2)	81	17 (21.0)	163	34 (22.1)	84	34 (40.5)
	N/H→L	93	0 (0.0)	98	0 (0.0)	96	0 (0.0)	194	0 (0.0)	95	0 (0.0)
ALP	L/N→H	85	3 (3.5)	91	2 (2.2)	88	7 (8.0)	179	9 (5.0)	91	8 (8.8)
	N/H→L	93	0 (0.0)	98	0 (0.0)	97	0 (0.0)	195	0 (0.0)	95	0 (0.0)
AST	L/N→H	85	10 (11.8)	88	11 (12.5)	84	15 (17.9)	172	26 (15.1)	85	24 (28.2)
	N/H→L	90	0 (0.0)	98	1 (1.0)	96	0 (0.0)	194	1 (0.5)	94	0 (0.0)
ALB	L/N→H	84	6 (7.1)	92	7 (7.6)	93	7 (7.5)	185	14 (7.6)	93	2 (2.2)
	N/H→L	90	0 (0.0)	97	1 (1.0)	95	0 (0.0)	192	1 (0.5)	94	1 (1.1)
BUN	L/N→H	93	1 (1.1)	96	1 (1.0)	96	3 (3.1)	192	4 (2.1)	95	2 (2.1)
	N/H→L	93	0 (0.0)	97	0 (0.0)	97	0 (0.0)	150	0 (0.0)	95	0 (0.0)
TBIL	L/N→H	92	4 (4.3)	91	4 (4.4)	93	3 (3.2)	184	7 (3.8)	88	1 (1.1)
	N/H→L	93	0 (0.0)	92	0 (0.0)	94	0 (0.0)	186	0 (0.0)	88	0 (0.0)
Ca	L/N→H	93	7 (7.5)	96	6 (6.3)	93	8 (8.6)	189	14 (7.4)	89	2 (2.2)
	N/H→L	93	0 (0.0)	98	0 (0.0)	96	0 (0.0)	194	0 (0.0)	95	0 (0.0)
CO_2	L/N→H	92	1 (1.1)	97	1 (1.0)	96	0 (0.0)	193	1 (0.5)	95	0 (0.0)
	N/H→L	93	5 (5.4)	98	5 (5.1)	95	4 (4.2)	193	9 (4.7)	93	2 (2.2)
Cl	L/N→H	93	2 (2.2)	98	1 (1.0)	96	0 (0.0)	194	1 (0.5)	95	0 (0.0)
	N/H→L	93	1 (1.1)	98	0 (0.0)	97	1 (1.0)	195	1 (0.5)	95	4 (4.2)
CK	L/N→H	77	15 (19.5)	77	35 (45.5)	76	22 (28.9)	153	57 (37.3)	71	24 (33.8)
	N/H→L	93	0 (0.0)	98	0 (0.0)	96	0 (0.0)	194	0 (0.0)	95	0 (0.0)
CRE	L/N→H	91	3 (3.3)	94	3 (3.2)	96	3 (3.1)	190	6 (3.2)	94	4 (4.3)
	N/H→L	93	0 (0.0)	97	0 (0.0)	96	0 (0.0)	193	0 (0.0)	95	0 (0.0)
γ-GTP	L/N→H	85	11 (12.9)	83	5 (6.0)	80	7 (8.8)	163	12 (7.4)	77	9 (11.7)
	N/H→L	92	1 (1.1)	95	2 (2.1)	95	2 (2.1)	190	4 (2.1)	95	1 (1.1)
K	L/N→H	93	3 (3.2)	98	0 (0.0)	96	1 (1.0)	194	1 (0.5)	95	2 (2.1)
	N/H→L	92	0 (0.0)	98	0 (0.0)	96	1 (1.0)	194	1 (0.5)	95	1 (1.1)
Na	L/N→H	93	4 (4.3)	97	3 (3.1)	96	3 (3.1)	193	6 (3.1)	95	1 (1.1)
	N/H→L	92	0 (0.0)	98	0 (0.0)	97	0 (0.0)	195	0 (0.0)	93	1 (1.1)
Phosphate	L/N→H	93	3 (3.2)	97	4 (4.1)	95	4 (4.2)	192	8 (4.2)	94	2 (2.1)
	N/H→L	93	3 (3.2)	98	0 (0.0)	97	0 (0.0)	195	0 (0.0)	95	0 (0.0)
TP	L/N→H	87	9 (10.3)	95	6 (6.3)	92	8 (8.7)	187	14 (7.5)	91	4 (4.4)
	N/H→L	93	0 (0.0)	98	0 (0.0)	72	0 (0.0)	194	0 (0.0)	95	0 (0.0)

Source: CSR Table 35

L/N: 基準値未満又は基準値範囲内、H: 基準値超、N/H: 基準値範囲内又は基準値超、L: 基準値未満

N *（評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数

n (%): 治験薬投与期間中に H 又は L の異常変動を示した被験者数（割合）

表 2.7.6.45-34 最終評価時点のその他の生化学的検査項目のベースライン時からの変化量（AST 集団）

	プラセボ N = 100			アセナピン 5 mg BID N = 104			アセナピン 10 mg BID N = 102			アセナピン 合計 N = 206			オランザピン 15 mg QD N = 102		
Test name	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median
ALT (U/L)															
Baseline	98	26.5 (20.6)	18.0	101	29.6 (27.1)	20.0	99	27.4 (24.0)	20.0	200	28.5 (25.6)	20.0	97	33.0 (31.9)	24.0
Change [a)]	93	0.7 (34.3)	-1.0	98	-1.3 (21.1)	2.0	96	3.9 (18.6)	0.0	194	1.3 (20.0)	1.0	95	2.0 (29.7)	1.0
ALP (U/L)															
Baseline	98	86.1 (26.1)	84.0	101	81.9 (21.5)	79.0	100	85.3 (29.3)	81.5	201	83.6 (25.7)	80.0	98	85.5 (21.8)	84.5
Change [a)]	93	-0.7 (15.7)	1.0	98	0.5 (14.8)	1.0	97	1.5 (13.2)	1.0	195	1.0 (14.0)	1.0	95	1.7 (13.7)	0.0
AST (U/L)															
Baseline	97	23.2 (13.1)	20.0	101	23.5 (13.2)	20.0	99	23.1 (10.3)	20.0	200	23.3 (11.8)	20.0	97	24.9 (14.8)	21.0
Change [a)]	92	1.9 (25.7)	0.0	98	0.5 (10.1)	1.0	96	2.5 (10.1)	1.0	194	1.5 (10.1)	1.0	94	1.1 (16.1)	2.0
ALB (g/L)															
Baseline	98	41.8 (4.7)	42.0	101	42.7 (4.4)	43.0	99	42.3 (4.0)	42.0	200	42.5 (4.2)	42.0	97	42.2 (4.2)	42.0
Change [a)]	93	0.9 (4.1)	1.0	98	0.2 (3.2)	0.0	96	0.5 (3.8)	0.0	194	0.3 (3.5)	0.0	95	-0.2 (3.1)	0.0
BUN (mmol/L)															
Baseline	98	4.4 (1.2)	4.3	101	4.5 (1.4)	4.6	100	4.5 (1.4)	4.3	201	4.5 (1.4)	4.3	98	4.2 (1.3)	4.3
Change [a)]	93	0.0 (1.3)	0.0	98	0.1 (1.3)	0.0	97	0.0 (1.7)	0.0	195	0.0 (1.5)	0.0	95	0.2 (1.6)	0.0
TBIL (µmol/L)															
Baseline	90	7.3 (4.1)	7.0	93	8.1 (4.3)	7.0	95	7.3 (4.4)	7.0	188	7.7 (4.4)	7.0	91	7.2 (3.8)	7.0
Change [a)]	93	1.5 (4.0)	2.0	92	0.6 (4.5)	0.0	94	0.6 (3.8)	0.0	186	0.6 (4.2)	0.0	88	0.2 (4.2)	0.0
Ca (mmol/L)															
Baseline	98	2.4 (0.1)	2.5	101	2.5 (0.1)	2.5	100	2.5 (0.1)	2.5	201	2.5 (0.1)	2.5	98	2.5 (0.1)	2.5
Change [a)]	93	0.0 (0.1)	0.0	98	-0.0 (0.1)	0.0	97	-0.0 (0.1)	0.0	195	-0.0 (0.1)	0.0	95	-0.0 (0.1)	0.0
CO_2 (mmol/L)															
Baseline	98	23.5 (2.6)	23.3	101	23.3 (2.8)	23.2	99	23.1 (2.8)	23.2	200	23.2 (2.8)	23.2	97	23.1 (2.6)	23.1
Change [a)]	93	-0.1 (3.0)	0.1	98	-0.4 (3.0)	-0.2	96	0.0 (2.9)	0.0	194	-0.2 (2.9)	-0.1	95	-0.1 (3.2)	-0.1
Cl (mmol/L)															
Baseline	98	102.7 (2.8)	103.0	101	102.4 (2.8)	102.0	100	102.7 (2.9)	102.0	201	102.6 (2.8)	102.0	98	102.4 (2.6)	103.0
Change [a)]	93	0.5 (3.4)	0.0	98	0.5 (3.4)	1.0	97	-0.4 (3.2)	0.0	195	0.1 (3.3)	0.0	95	-0.0 (3.1)	0.0
CK (U/L)															
Baseline	98	137.8 (142.6)	98.5	101	156.0 (118.9)	129.0	99	159.7 (184.9)	102.0	200	157.8 (154.7)	117.0	97	176.5 (276.9)	120.0
Change [a)]	93	22.7 (250.1)	10.0	98	75.9 (259.5)	18.0	96	51.5 (292.7)	23.0	194	63.8 (276.0)	21.0	95	18.3 (284.3)	14.0
CRE (µmol/L)															
Baseline	98	75.8 (15.0)	78.0	101	80.3 (14.2)	80.0	100	76.8 (14.0)	80.0	201	78.5 (14.2)	80.0	98	79.9 (13.3)	80.0
Change [a)]	93	2.3 (9.8)	0.0	98	0.8 (11.9)	0.0	97	0.1 (8.9)	0.0	195	0.5 (10.5)	0.0	95	0.4 (8.9)	0.0

	プラセボ N = 100			アセナピン 5 mg BID N = 104			アセナピン 10 mg BID N = 102			アセナピン 合計 N = 206			オランザピン 15 mg QD N = 102		
Test name	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median
γ-GTP (U/L)															
Baseline	98	31.8 (21.8)	24.0	101	35.9 (35.1)	23.0	99	36.2 (33.9)	25.0	200	36.0 (34.4)	24.5	98	42.7 (43.9)	29.5
Change [a)]	93	-2.3 (18.5)	-1.0	98	-0.8 (20.3)	0.0	97	2.4 (21.5)	1.0	195	0.8 (20.9)	1.0	95	3.4 (19.2)	2.0
K (mmol/L)															
Baseline	98	4.4 (0.4)	4.3	101	4.3 (0.3)	4.3	100	4.3 (0.3)	4.3	201	4.3 (0.3)	4.3	98	4.4 (0.4)	4.3
Change [a)]	93	-0.0 (0.5)	-0.1	98	-0.1 (0.4)	-0.1	97	-0.0 (0.5)	-0.1	195	-0.1 (0.5)	-0.1	95	-0.1 (0.4)	-0.1
Na (mmol/L)															
Baseline	98	140.0 (2.5)	140.0	101	140.4 (2.5)	140.0	100	140.3 (2.7)	140.0	201	140.3 (2.6)	140.0	98	139.9 (2.5)	140.0
Change [a)]	93	0.9 (3.5)	1.0	98	0.2 (3.5)	0.0	97	-0.4 (3.1)	0.0	195	-0.1 (3.3)	0.0	95	0.3 (3.0)	0.0
Phosphate (mmol/L)															
Baseline	98	1.2 (0.2)	1.2	101	1.2 (0.2)	1.2	100	1.2 (0.2)	1.2	201	1.2 (0.2)	1.2	98	1.2 (0.2)	1.2
Change [a)]	93	0.0 (0.2)	0.0	98	0.0 (0.4)	-0.0	97	-0.0 (0.3)	0.0	195	-0.0 (0.3)	0.0	95	0.0 (0.2)	0.0
TP (g/L)															
Baseline	98	74.8 (5.7)	75.0	101	75.2 (5.4)	75.0	100	74.7 (5.4)	75.0	201	75.0 (5.4)	75.0	98	74.7 (4.7)	74.0
Change [a)]	93	1.0 (5.6)	1.0	98	0.3 (4.9)	1.0	97	1.4 (5.5)	2.0	195	0.9 (5.2)	1.0	95	0.7 (5.2)	1.0

Source: CSR Table 36

n: Baseline－ ベースライン時の測定値がある被験者数、Change－ ベースライン時及び最終評価時の測定値がある被験者数

SD: 標準偏差

a) ベースライン時から最終治験薬投与 7 日後までの最終評価時の変化量

2.7.6.45.4.5.4 血液学的検査

血液学的検査項目で異常値を示した被験者数を表 2.7.6.45-35に示した。好塩基球数、好酸球数、Ht、単球数、RBC については、異常判定の基準値を設定できなかった。

血液学的検査項目の異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.45-36に示した。

Ht 及び RBC のベースライン時に「基準値範囲内又は基準値超」の被験者が、治験期間中に「基準値未満」へ変動した被験者の割合はプラセボ群とそれ以外の群で差が見られた（Ht：プラセボ群 0.0%、アセナピン 5 mg BID 群 2 名（2.1%）、アセナピン 10 mg BID 群 3 名（3.2%）、オランザピン 15 mg QD 群 4 名（4.2%）、RBC：プラセボ群 2 名（2.2%）、アセナピン 5 mg BID 群 7 名（7.4%）、アセナピン 10 mg BID 群 4 名（4.4%）、オランザピン 15 mg QD 群 5 名（5.6%））。

最終評価時点の各検査項目のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.45-37に示した。

Hb のベースライン時から最終評価時点の変化量の平均値（中央値）はプラセボ群とオランザピン 15 mg QD 群の間で差が認められた（プラセボ群-0.4 g/L (-1.0 g/L)、アセナピン 5 mg BID 群-1.3 g/L (-1.0 g/L)、アセナピン 10 mg BID 群-1.8 g/L (-1.0 g/L)、オランザピン 15 mg QD 群-2.3 g/L (-2.0 g /L)）。

その他の血液学的検査項目のベースライン時からの変化量では 4 投与群の間で差は認められなかった。

表 2.7.6.45-35 血液学的検査項目の異常値を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ N = 100		アセナピン 5 mg BID N = 104		アセナピン 10 mg BID N = 102		アセナピン 合計 N = 206		オランザピン 15 mg QD N = 102	
Test Name	Criteria [a)]	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)
Hb	< 10 g/dL (M) < 8g/dL (F)	94	0 (0.0)	100	0 (0.0)	96	0 (0.0)	196	0 (0.0)	96	0 (0.0)
Lymphocytes, Abs	< 0.5×10^3/μL	94	0 (0.0)	100	0 (0.0)	96	0 (0.0)	196	0 (0.0)	96	0 (0.0)
Neutrophils, Abs	< 1×10^3/μL	94	0 (0.0)	100	0 (0.0)	96	0 (0.0)	196	0 (0.0)	96	0 (0.0)
PLT	> 700×10^3/μL	94	1 (1.1)	99	0 (0.0)	96	0 (0.0)	195	0 (0.0)	96	0 (0.0)
	< 50×10^3/μL	94	0 (0.0)	99	0 (0.0)	96	1 (1.0)	195	1 (0.5)	96	0 (0.0)
WBC	> 16×10^3/μL	94	1 (1.1)	100	1 (1.0)	96	0 (0.0)	196	1 (0.5)	96	1 (1.0)
	< 2×10^3/μL	94	0 (0.0)	100	0 (0.0)	96	0 (0.0)	196	0 (0.0)	96	0 (0.0)

Source: CSR Table 38

N*: ベースライン後に少なくとも 1 点以上の臨床検査結果がある被験者数

n (%): ベースライン時に正常又は欠測でありベースライン後 1 回でも異常値を示した、又はベースラインで異常値を示した被験者は更に悪化した被験者数（割合）

M: 男性、F: 女性、Abs: 絶対値

a) 異常値とする基準

好塩基球数、好酸球数、単球数、Ht、RBC については、異常判定の基準値を設定できなかったため、本表には示していない

表 2.7.6.45-36 血液学的検査項目の異常変動を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ N = 100		アセナピン 5 mg BID N = 104		アセナピン 10 mg BID N = 102		アセナピン 合計 N = 206		オランザピン 15 mg QD N = 102	
Test Name	High or Low	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)
Basophils (%)	L/N→H	93	0 (0.0)	98	3 (3.1)	94	1 (1.1)	192	4 (2.1)	95	1 (1.1)
	N/H→L	94	0 (0.0)	99	0 (0.0)	96	0 (0.0)	195	0 (0.0)	96	0 (0.0)
Basophils, Abs	L/N→H	94	1 (1.1)	99	2 (2.0)	96	0 (0.0)	195	2 (1.0)	96	0 (0.0)
	N/H→L	94	0 (0.0)	99	0 (0.0)	96	0 (0.0)	195	0 (0.0)	96	0 (0.0)
Eosinophils (%)	L/N→H	93	3 (3.2)	97	1 (1.0)	96	0 (0.0)	193	1 (0.5)	96	1 (1.0)
	N/H→L	94	0 (0.0)	99	0 (0.0)	96	0 (0.0)	195	0 (0.0)	96	0 (0.0)
Eosinophils, Abs	L/N→H	93	1 (1.1)	97	1 (1.0)	96	0 (0.0)	193	1 (0.5)	96	3 (3.1)
	N/H→L	94	0 (0.0)	99	0 (0.0)	96	0 (0.0)	195	0 (0.0)	96	0 (0.0)
Ht (%)	L/N→H	93	1 (1.1)	99	2 (2.0)	94	1 (1.1)	193	3 (1.6)	93	1 (1.1)
	N/H→L	93	0 (0.0)	97	2 (2.1)	93	3 (3.2)	190	5 (2.6)	95	4 (4.2)
Hb	L/N→H	94	0 (0.0)	99	0 (0.0)	96	1 (1.0)	195	1 (0.5)	95	0 (0.0)
	N/H→L	90	5 (5.6)	93	7 (7.5)	94	4 (4.3)	187	11 (5.9)	90	6 (6.7)
Lymphocytes (%)	L/N→H	92	3 (3.3)	98	5 (5.1)	90	2 (2.2)	188	7 (3.7)	91	8 (8.8)
	N/H→L	91	6 (6.6)	97	4 (4.1)	94	3 (3.2)	191	7 (3.7)	94	1 (1.1)
Lymphocytes, Abs	L/N→H	93	3 (3.2)	98	2 (2.0)	95	1 (1.1)	193	3 (1.6)	95	2 (2.1)
	N/H→L	92	1 (1.1)	97	0 (0.0)	95	2 (2.1)	192	2 (1.0)	95	0 (0.0)
Monocytes (%)	L/N→H	92	5 (5.4)	99	4 (4.0)	95	1 (1.1)	194	5 (2.6)	94	4 (4.3)
	N/H→L	93	3 (3.2)	97	3 (3.1)	94	1 (1.1)	191	4 (2.1)	95	3 (3.2)
Monocytes, Abs	L/N→H	94	2 (2.1)	98	2 (2.0)	96	1 (1.0)	194	3 (1.5)	95	2 (2.1)
	N/H→L	94	0 (0.0)	98	1 (1.0)	96	1 (1.0)	194	2 (1.0)	96	1 (1.0)
Neutrophils (%)	L/N→H	90	10 (11.1)	97	9 (9.3)	92	8 (8.7)	189	17 (9.0)	92	5 (5.4)
	N/H→L	92	3 (3.3)	98	9 (9.2)	90	2 (2.2)	188	11 (5.9)	91	8 (8.8)
Neutrophils, Abs	L/N→H	86	12 (14.0)	93	14 (15.1)	88	11 (12.5)	181	25 (13.8)	91	10 (11.0)
	N/H→L	91	1 (1.1)	94	2 (2.1)	92	3 (3.3)	186	5 (2.7)	89	7 (7.9)
PLT	L/N→H	89	6 (6.7)	93	7 (7.5)	93	12 (12.9)	186	19 (10.2)	91	3 (3.3)
	N/H→L	92	1 (1.1)	97	0 (0.0)	94	1 (1.1)	191	1 (0.5)	96	1 (1.0)
RBC	L/N→H	93	0 (0.0)	96	1 (1.0)	95	0 (0.0)	191	1 (0.5)	96	0 (0.0)
	N/H→L	92	2 (2.2)	95	7 (7.4)	90	4 (4.4)	185	11 (5.9)	90	5 (5.6)
WBC	L/N→H	87	9 (10.3)	94	14 (14.9)	91	11 (12.1)	185	25 (13.5)	91	10 (11.0)
	N/H→L	91	2 (2.2)	86	0 (0.0)	70	1 (1.1)	190	1 (0.5)	92	4 (4.3)

Source: CSR Table 39

Abs: 絶対値、L/N: 基準値未満又は基準値範囲内、H: 基準値超、N/H: 基準値範囲内又は基準値超、L: 基準値未満

N at risk（評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数

n (%): 治験薬投与期間中に H 又は L の異常変動を示した被験者数（割合）

表 2.7.6.45-37 最終評価時点の血液学的検査項目のベースライン時からの変化量（AST 集団）

	プラセボ N = 100			アセナピン 5 mg BID N = 104			アセナピン 10 mg BID N = 102			アセナピン 合計 N = 206			オランザピン 15 mg QD N = 102		
Test name	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median
Basophils (%)															
Baseline	97	0.6 (0.4)	0.6	100	0.7 (0.5)	0.6	98	0.7 (0.5)	0.7	198	0.7 (0.5)	0.7	96	0.6 (0.4)	0.5
Change [a)]	94	-0.0 (0.4)	0.0	99	-0.1 (0.5)	-0.1	96	-0.1 (0.4)	0.0	195	-0.1 (0.4)	0.0	96	0.0 (0.4)	0.0
Basophils (10^9/L)															
Baseline	97	0.0 (0.3)	0.0	100	0.0 (0.0)	0.0	98	0.1 (0.0)	0.1	198	0.1 (0.0)	0.1	96	0.0 (0.0)	0.0
Change	94	0.0 (0.0)	0.0	99	0.0 (0.1)	0.0	96	-0.0 (0.0)	0.0	195	-0.0 (0.1)	0.0	96	0.0 (0.0)	0.0
Eosinophils (%)															
Baseline	97	2.0 (1.4)	1.7	100	2.3 (1.9)	1.9	98	2.2 (1.3)	1.9	198	2.2 (1.6)	1.9	96	2.0 (1.4)	1.6
Change [a)]	94	-0.2 (1.5)	-0.1	99	-0.2 (1.9)	-0.1	96	-0.2 (1.3)	-0.1	195	-0.2 (1.6)	-0.1	96	0.1 (1.3)	-0.1
Eosinophils (10^9/L)															
Baseline	97	0.1 (0.1)	0.1	100	0.2 (0.2)	0.1	98	0.2 (0.1)	0.1	198	0.2 (0.1)	0.1	96	0.1 (0.1)	0.1
Change [a)]	94	-0.0 (0.1)	-0.0	99	0.0 (0.2)	-0.0	96	-0.0 (0.1)	-0.0	195	-0.0 (0.2)	-0.0	96	0.0 (0.1)	0.0
Ht (%)															
Baseline	96	44.3 (4.4)	44.0	100	45.1 (4.6)	46.0	96	44.9 (4.3)	45.0	196	45.0 (4.4)	45.0	95	45.5 (4.2)	46.0
Change [a)]	94	-0.0 (2.6)	0.0	99	-0.2 (3.5)	0.0	95	-0.6 (3.8)	-1.0	194	-0.4 (3.6)	0.0	95	-0.6 (2.7)	0.0
Hb (g/L)															
Baseline	97	143.5 (15.1)	144.0	100	146.1 (14.9)	147.0	98	145.9 (14.7)	148.5	198	146.0 (14.7)	147.5	96	147.5 (15.2)	150.0
Change [a)]	94	-0.4 (8.6)	-1.0	99	-1.3 (10.5)	-1.0	96	-1.8 (10.6)	-1.0	195	-1.6 (10.5)	-1.0	96	-2.3 (8.0)	-2.0
Lymphocytes (%)															
Baseline	97	30.3 (8.9)	30.3	100	30.9 (7.4)	31.1	98	32.1 (9.7)	31.8	198	31.5 (8.6)	31.5	96	32.0 (9.4)	31.7
Change [a)]	94	-0.1 (8.5)	0.8	99	-0.4 (7.9)	-0.6	96	-1.5 (7.6)	-2.2	195	-0.9 (7.7)	-1.3	96	0.4 (8.2)	0.4
Lymphocytes(10^9/L)															
Baseline	97	2.1 (0.7)	2.2	100	2.2 (0.7)	2.2	98	2.2 (0.7)	2.1	198	2.2 (0.7)	2.1	96	2.2 (0.7)	2.1
Change [a)]	94	0.1 (0.5)	0.0	99	0.1 (0.6)	-0.0	96	-0.0 (0.6)	0.0	195	0.0 (0.6)	0.0	96	0.1 (0.6)	0.1
Monocytes (%)															
Baseline	97	5.8 (1.9)	5.6	100	5.8 (1.8)	5.5	98	5.9 (1.8)	6.0	198	5.8 (1.8)	5.6	96	5.7 (2.0)	5.3
Change [a)]	94	0.1 (1.9)	0.0	99	0.3 (2.4)	0.4	96	0.2 (2.0)	0.0	195	0.3 (2.2)	0.2	96	0.3 (2.2)	0.5
Monocytes (10^9/L)															
Baseline	97	0.4 (0.2)	0.4	100	0.4 (0.2)	0.4	98	0.4 (0.1)	0.4	198	0.4 (0.2)	0.4	96	0.4 (0.2)	0.4
Change [a)]	94	0.0 (0.2)	0.0	99	0.0 (0.2)	0.0	96	0.0 (0.2)	0.0	195	0.0 (0.2)	0.0	96	0.0 (0.2)	0.0
Neutrophils (%)															
Baseline	97	60.5 (9.9)	60.9	100	59.5 (8.8)	59.9	98	58.3 (10.3)	58.7	198	58.9 (9.5)	59.3	96	58.9 (10.3)	59.3
Change [a)]	94	0.4 (9.5)	-0.2	99	0.7 (9.1)	0.8	96	2.0 (8.1)	2.2	195	1.3 (8.6)	1.1	96	-1.0 (9.7)	-1.0
Neutrophils (10^9/L)															
Baseline	97	4.5 (2.1)	4.2	100	4.4 (1.8)	4.2	98	4.2 (1.7)	3.9	198	4.3 (1.7)	4.1	96	4.3 (1.8)	4.2
Change [a)]	94	0.1 (1.8)	0.3	99	0.3 (1.7)	0.1	96	0.3 (1.5)	0.1	195	0.3 (1.6)	0.1	96	0.1 (1.4)	0.1
Platelets (10^9/L)															
Baseline	97	279.9 (82.2)	272.0	99	271.0 (86.3)	251.0	97	271.9 (64.5)	263.0	196	271.4 (76.1)	256.5	93	271.7 (74.8)	254.0
Change [a)]	94	6.2 (44.3)	5.5	98	8.4 (47.9)	7.0	95	8.2 (39.4)	5.0	193	8.3 (43.8)	6.0	96	3.5 (44.5)	10.5

	プラセボ N = 100			アセナピン 5 mg BID N = 104			アセナピン 10 mg BID N = 102			アセナピン 合計 N = 206			オランザピン 15 mg QD N = 102		
Test name	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median
RBC (10^{12}/L)															
Baseline	97	5.0 (0.5)	5.0	100	5.2 (0.7)	5.2	98	5.1 (0.6)	5.1	198	5.1 (0.6)	5.1	96	5.2 (0.5)	5.2
Change [a)]	94	0.0 (0.3)	0.0	99	-0.1 (0.4)	-0.1	96	-0.0 (0.4)	0.0	195	-0.0 (0.4)	0.0	96	-0.1 (0.3)	0.0
WBC (10^9/L)															
Baseline	97	7.3 (2.3)	6.9	100	7.2 (2.2)	7.1	98	7.1 (2.0)	6.8	198	7.1 (2.1)	6.9	96	7.1 (2.2)	6.9
Change [a)]	94	0.2 (1.8)	0.2	99	0.4 (1.9)	0.2	96	0.3 (1.8)	0.1	195	0.3 (1.9)	0.2	96	0.2 (1.5)	0.3

Source: CSR Table 40

n: Baseline－ ベースライン時の測定値がある被験者数、Change－ ベースライン時のデータと最終測定値がある被験者数、SD: 標準偏差

a) ベースライン時から最終治験薬投与 7 日後までの最終評価時の変化量

2.7.6.45.4.6 バイタルサイン、身体所見など他の観察項目

バイタルサイン

バイタルサイン測定項目（収縮期／拡張期血圧及び心拍数）の異常値を示した被験者数を表 2.7.6.45-38に示した。アセナピン 10 mg BID 群の 2 名が収縮期血圧低下の異常変動を示し、有害事象として報告された。

二重盲検投与期に、有害事象「高血圧」又は「血圧上昇」を発現したが、異常値上限基準を満たさなかった 8 名（プラセボ群 1 名、アセナピン 5 mg BID 群 2 名、アセナピン 10 mg BID 群 5 名）と同じく二重盲検投与期に、有害事象「低血圧」、「起立性低血圧」「血圧低下」を発現したが異常値下限基準を満たさなかった 4 名（アセナピン 5 mg BID 群 1 名、アセナピン 10 mg BID 群 1 名、オランザピン 15 mg QD 群 2 名）は表 2.7.6.45-38に記載されていない。これらの有害事象は全て軽度又は中等度であった。ただし、アセナピン 10 mg BID 群の 1 名（130018）の「高血圧」は軽度であったが、重篤な有害事象として報告されている。

最終評価時点のバイタルサイン測定項目のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.45-39に示した。バイタルサイン測定項目のベースライン時から最終評価時点の変化量（中央値）は、4 投与群の間で同程度であった。

表 2.7.6.45-38 バイタルサイン測定項目の異常値を示した被験者の割合（AST 集団）

		プラセボ N = 100		アセナピン 5 mg BID N = 104		アセナピン 10 mg BID N = 102		オランザピン 15 mg QD N = 102	
Vital Sign	Markedly Abnormal Criteria	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)
Sitting SBP	90 mmHg 以下かつ BL から 20 mmHg 以上の低下	95	0 (0.0)	101	0 (0.0)	97	2 (2.1)	96	0 (0.0)
	180 mmHg 以上かつ BL から 20 mmHg 以上の上昇	95	0 (0.0)	101	0 (0.0)	97	0 (0.0)	96	0 (0.0)
Sitting DBP	50 mmHg 以下かつ BL から 15 mmHg 以上の低下	95	0 (0.0)	101	0 (0.0)	97	0 (0.0)	96	0 (0.0)
	105 mmHg 以上かつ BL から 15 mmHg 以上の上昇	95	1 (1.1)	101	0 (0.0)	97	0 (0.0)	96	0 (0.0)
Sitting HR	50 bpm 以下かつ BL から 15 bpm 以上の低下	95	0 (0.0)	101	0 (0.0)	97	0 (0.0)	96	0 (0.0)
	110 bpm 以上かつ BL から 15 bpm 以上の上昇	95	5 (5.3)	101	3 (3.0)	97	2 (2.1)	96	5 (5.2)

Source: CSR Table 41

N*:ベースライン後に少なくとも 1 点以上の臨床検査結果がある被験者数

n (%): ベースライン時に正常又は欠測でありベースライン後 1 回でも異常値を示した、又はベースライン時に異常値で更に悪化した被験者数（割合）

SBP: 収縮期血圧、DBP: 拡張期血圧、HR: 心拍数、BL: ベースライン時

表 2.7.6.45-39 最終評価時点のバイタルサイン測定項目のベースライン時からの変化量（AST 集団）

Test name	プラセボ N = 100	アセナピン 5 mg BID N = 104	アセナピン 10 mg BID N = 102	オランザピン 15 mg QD N = 102
Sitting SBP				
Baseline (mmHg)				
Mean (SD)	123.2 (12.61)	124.2 (11.31)	123.8 (11.53)	123.8 (11.25)
Median	124.0	124.0	122.5	124.0
Change to EP				
Mean (SD)	1.0 (12.45)	2.5 (13.31)	2.0 (13.76)	3.0 (12.45)
Median	1.0	4.0	3.0	0.0
Sitting DBP (mmHg)				
Baseline				
Mean (SD)	78.8 (10.16)	79.9 (9.24)	80.4 (9.88)	78.6 (9.03)
Median	80.0	80.0	80.0	80.0
Change to EP				
Mean (SD)	0.5 (9.00)	0.4 (8.64)	0.5 (10.84)	0.3 (8.01)
Median	0.0	0.0	1.0	0.0
Sitting HR (bpm)				
Baseline				
Mean (SD)	80.7 (12.00)	78.3 (11.51)	79.9 (13.01)	79.2 (11.52)
Median	80.0	76.5	80.0	80
Change to EP				
Mean (SD)	-2.1 (12.77)	2.0 (13.91)	0.8 (15.11)	0.5 (12.64)
Median	-2.0	2.0	2.0	0.0

Source: CSR Table 42

SBP: 収縮期血圧、SD: 標準偏差、DBP: 拡張期血圧、HR: 心拍数、EP: 最終評価時点

心電図

治験責任医師により臨床的に重要と判断された事象として、2 名の心電図異常が有害事象として報告された。

・アセナピン 5 mg BID 群（138010）：脚ブロック、徐脈（重篤な有害事象参照）
・オランザピン 15 mg QD 群（121006）：心電図異常 T 波、洞性頻脈

このほかに、「心電図 QT 延長」が 2 名で報告されている。

アセナピン 10 mg BID 群の 1 名は、心電図で QT 延長又は QT 間隔が 480 msec 以上の変動が認められたが、臨床的に重要な変動と判断されなかった。しかし、「心電図 QT 延長」として報告された。また、アセナピン 5 mg BID 群 1 名は、QT 延長が心電図の自動測定結果で記録されなかったが「心電図 QT 延長」と医師により判断され有害事象として報告された。

また、アセナピン 10 mg BID 群の 1 名の他に、心電図で QT 延長又は QT 間隔が 480 msec 以上が被験者 2 名（アセナピン 5 mg BID 群 1 名、オランザピン 15 mg QD 群 1 名）で認められたが、臨床的に重要な変動と判断されず、有害事象として報告はされていない。

体重

体重のベースライン時からの変化量を、表 2.7.6.45-40に示した。

臨床的に重要な体重変動を 7%以上の増減と定義した。投与終了時点で 7%以上の体重増加を示した被験者の割合は、プラセボ群で 1.0%（1/100 名）であったのに対し、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群、オランザピン 15 mg QD 群でそれぞれ 4.8%（5/104 名）、5.9%（6/102 名）、16.7%（17/102 名）であった。

有害事象「体重増加」は、プラセボ群で発現がなかったが、アセナピン 5 mg BID 群（3.8%）、アセナピン 10 mg BID 群（2.9%）、オランザピン 15 mg QD 群（4.9%）で発現した。

表 2.7.6.45-40 体重のベースライン時からの変化量（AST 集団）

	プラセボ N = 100	アセナピン 5 mg BID N = 104	アセナピン 10 mg BID N = 102	アセナピン 合計 N = 206	オランザピン 15 mg QD N = 102
Baseline Weight, kg					
Mean (SD)	83.0 (18.37)	81.9 (16.96)	83.9 (18.37)	82.9 (17.66)	85.9 (18.94)
Median	79.8	80.1	80.3	80.1	83.5
Day 14 Change					
Mean (SD) change from baseline	0.3 (2.11)	1.4 (2.54)	1.0 (2.31)	1.2 (2.44)	1.8 (2.78)
Median change from baseline	0.2	0.9	0.5	0.7	0.9
Day 21 Change					
Mean (SD) change from baseline	-0.1 (1.64)	0.6 (1.49)	-0.3 (2.63)	0.1 (2.19)	3.3 (2.33)
Median change from baseline	-0.5	0.3	0.9	0.6	2.7
Day 28 Change					
Mean (SD) change from baseline	0.8 (2.51)	1.7 (2.53)	1.5 (3.13)	1.6 (2.81)	2.7 (3.87)
Median change from baseline	0.5	1.2	1.0	1.1	2.3
Day 42 Change					
Mean (SD) change from baseline	1.0 (2.64)	1.5 (2.60)	1.8 (3.56)	1.7 (3.08)	3.4 (5.38)
Median change from baseline	0.5	1.0	0.9	1.0	3.2
End of Treatment Change					
Mean (SD) change from baseline	0.5 (2.49)	1.3 (2.48)	1.2 (3.23)	1.2 (2.86)	2.7 (4.58)
Median change from baseline	0.2	0.9	0.9	0.9	2.3
Clinically Relevant Weight Change, n (%) [a)]					
≥ 7% Gain	1 (1.0)	5 (4.8)	6 (5.9)	11 (5.3)	17 (16.7)
≥ 7% Loss	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	2 (2.0)

Source: CSR Table 43

SD: 標準偏差、n(%): 該当被験者数（割合）

a) Change (%) = (二重盲検投与期終了時の体重 − ベースライン時の体重) / ベースライン時の体重 ×100

Body Mass Index

BMI のベースライン時からの変化を表 2.7.6.45-41に示した。

表 2.7.6.45-41 BMI のベースライン時からのシフトテーブル（AST 集団）

プラセボ (N=100)						
N* = 95	End of Treatment BMI (kg/m^2)					
Baseline BMI (kg/m^2)	<18.5	18.5 – 24.9	25.0 – 29.9	30.0 – 34.9	35.0 – 39.9	≥40.0
<18.5	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5 – 24.9	0 (0.0)	21 (22.1)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0 – 29.9	0 (0.0)	2 (2.1)	37 (38.9)	3 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0 – 34.9	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (18.9)	2 (2.1)	0 (0.0)
35.0 – 39.9	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	5 (5.3)	2 (2.1)
≥40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
アセナピン 5 mg BID (N=104)						
N* = 101	End of Treatment BMI (kg/m^2)					
	<18.5	18.5 – 24.9	25.0 – 29.9	30.0 – 34.9	35.0 – 39.9	≥40.0
<18.5	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5 – 24.9	0 (0.0)	30 (29.7)	7 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0 – 29.9	0 (0.0)	2 (2.0)	26 (25.7)	4 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0 – 34.9	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	18 (17.8)	1 (1.0)	0 (0.0)
35.0 – 39.9	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (5.9)	0 (0.0)
≥40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (3.0)
アセナピン 10 mg BID (N=102)						
N* = 95	End of Treatment BMI (kg/m^2)					
Baseline BMI (kg/m^2)	<18.5	18.5 – 24.9	25.0 – 29.9	30.0 – 34.9	35.0 – 39.9	≥40.0
<18.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5 – 24.9	0 (0.0)	27 (28.4)	6 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0 – 29.9	0 (0.0)	1 (1.1)	29 (30.5)	5 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0 – 34.9	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (17.9)	1 (1.1)	0 (0.0)
35.0 – 39.9	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	6 (6.3)	0 (0.0)
≥40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)
オランザピン 15 mg QD (N=102)						
N* = 95	End of Treatment BMI (kg/m^2)					
Baseline BMI (kg/m^2)	<18.5	18.5 – 24.9	25.0 – 29.9	30.0 – 34.9	35.0 – 39.9	≥40.0
<18.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5 – 24.9	0 (0.0)	18 (18.9)	7 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0 – 29.9	0 (0.0)	0 (0.0)	31 (32.6)	6 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0 – 34.9	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	18 (18.9)	3 (3.2)	0 (0.0)
35.0 – 39.9	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	4 (4.2)	1 (1.1)
≥40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.2)

Source: CSR Table 44

該当被験者数（割合）を示した

N*: ベースライン時と二重盲検投与期終了時の測定値があり、割合算出の分母として使用された被験者数

BMI < 18.5: 低体重、18.5 – 24.9 : 正常、25.0 – 29.9: 過体重、≥ 30.0: 肥満

腹囲

腹囲のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.45-42に示した。

表 2.7.6.45-42 腹囲のベースライン時からの変化量（AST 集団）

	プラセボ N = 100	アセナピン 5 mg BID N = 104	アセナピン 10 mg BID N = 102	アセナピン 合計 N = 206	オランザピン 15 mg QD N = 102
Baseline abdominal girth (cm)	n = 99	n = 104	n = 102	n = 206	n = 101
Mean (SD)	94.2 (14.51)	92.9 (14.87)	94.8 (13.65)	93.8 (14.28)	95.2 (15.41)
Median	94.0	91.8	92.7	92.4	94.0
Day 14 Change	n = 95	n = 101	n = 95	n = 196	n = 95
Mean (SD) change from baseline	-0.3 (3.75)	1.9 (5.68)	1.0 (3.37)	1.4 (4.71)	1.0 (5.07)
Median change from baseline	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0
Day 21 Change	n = 5	n = 3	n = 5	n = 8	n = 3
Mean (SD) change from baseline	0.3 (3.83)	-0.6 (4.96)	-2.8 (2.25)	-2.0 (3.34)	2.5 (9.16)
Median change from baseline	0.0	1.9	-2.5	-1.9	0.0
Day 28 Change	n = 64	n = 73	n = 62	n = 135	n = 65
Mean (SD) change from baseline	0.1 (3.41)	1.7 (5.41)	0.8 (4.50)	1.2 (5.01)	1.7 (6.80)
Median change from baseline	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0
Day 42 Change	n = 51	n = 57	n = 53	n = 110	n = 57
Mean (SD) change from baseline	0.6 (3.89)	0.8 (5.85)	1.0 (6.10)	0.9 (5.94)	2.4 (7.61)
Median change from baseline	0.0	0.0	1.0	0.0	2.5
Endpoint Change	n = 95	n = 101	n = 95	n = 196	n = 95
Mean (SD) change from baseline	0.1 (3.96)	1.4 (6.30)	0.5 (5.35)	1.0 (5.87)	2.2 (6.43)
Median change from baseline	0.0	0.0	0.0	0.0	2.0

Source: CSR Table 45

SD: 標準偏差、n: 各時点の測定値がある被験者数

2.7.6.45.4.7 メタボリックシンドローム

各時点の NCEP ATP III のメタボリックシンドローム診断基準に該当する被験者数の経時的推移を表 2.7.6.45-43に示した。

メタボリックシンドローム診断基準に該当する被験者の割合変化を表 2.7.6.45-44に示した。

ベースライン時にメタボリックシンドローム診断基準に該当しなかった被験者のうち、投与終了時に診断基準に該当した被験者の割合は、プラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群及びオランザピン 15 mg QD 群でそれぞれ 5.7%（4/70 名）、11.0%（9/82 名）、12.2%（9/74 名）及び 15.1%（11/73 名）であった。

表 2.7.6.45-43 メタボリックシンドローム診断基準に該当する被験者数の経時的推移（AST 集団）

	プラセボ N = 100		アセナピン 5 mg BID N = 104		アセナピン 10 mg BID N = 102		オランザピン 15 mg QD N = 102	
Visit	N *	n (%)	N *	n (%)	N *	n (%)	N *	n (%)
Baseline	93	23 (24.7)	99	17 (17.2)	96	22 (22.9)	96	23 (24.0)
Day 14	93	19 (20.4)	99	24 (24.2)	95	20 (21.1)	96	25 (26.0)
Day 28	64	8 (12.5)	72	15 (20.8)	62	9 (14.5)	66	18 (27.3)
Day 42	52	9 (17.3)	60	11 (18.3)	54	9 (16.7)	57	16 (28.1)
Endpoint	93	19 (20.4)	99	21 (21.2)	96	16 (16.7)	96	25 (26.0)

Source: CSR Table 46

N*: ベースライン時と二重盲検投与期該当来院時の測定値があり、割合算出の分母として使用された被験者数

n(%): メタボリックシンドローム診断基準に該当した被験者数（割合）

メタボリックシンドロームの診断基準（NCEP ATP III）：以下の危険因子が 3 つ以上

- 男性腹囲 > 102 cm、女性腹囲 > 88 cm
- TG ≥ 150 mg/dL
- 男性 HDL-C < 40 mg/dL、女性 HDL-C < 50 mg/dL、
- 座位血圧 ≥ 130/85 mmHg
- 空腹時血糖値 ≥ 110 mg/dL

表 2.7.6.45-44 メタボリックシンドローム診断基準に該当する被験者の割合変化（AST 集団）

	プラセボ N = 100		アセナピン 5 mg BID N = 104		アセナピン 10 mg BID N = 102		オランザピン 15 mg QD N = 102	
メタボリックシンドローム ベースライン→最終評価時	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)
該当せず→該当	70	4 (5.7)	82	9 (11.0)	74	9 (12.2)	73	11 (15.1)
該当→該当せず	23	8 (34.8)	17	5 (29.4)	22	15(68.2)	23	9 (39.1)

Source: CSR Table 47

N at risk（評価被験者数）：ベースライン時に NCEP ATP III のメタボリックシンドローム診断基準に該当する（又は該当しない）被験者の数

n (%): 最終評価時に NCEP ATP III のメタボリックシンドローム診断基準に該当する（又は該当しない）被験者数（割合）

メタボリックシンドローム診断基準（NCEP ATP III）：以下の危険因子が 3 つ以上

- 男性腹囲 > 102 cm、女性腹囲 > 88 cm
- TG ≥ 150 mg/dL
- 男性 HDL-C < 40 mg/dL、女性 HDL-C < 50 mg/dL、
- 座位血圧 ≥ 130/85 mmHg
- 空腹時血糖値 ≥ 110 mg/dL

2.7.6.45.5 まとめ

主要評価項目である最終評価時点での PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較し、アセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 10 mg BID 群で統計学的な有意差は認められなかった。一方、オランザピン 15 mg QD 群はプラセボ群と比較し、統計学的有意差が認められた。

統合失調症患者に対し、アセナピン 5 mg 1 日 2 回投与、アセナピン 10 mg 1 日 2 回投与の安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.45.6 付録

表 2.7.6.45-45 全ての有害事象の一覧（AST 集団）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ N = 100	アセナピン 5 mg BID N = 104	アセナピン 10 mg BID N = 102	アセナピン 合計 N = 206	オランザピン 15 mg QD N = 102
有害事象発現被験者数（%）	70 (70.0)	74 (71.2)	75 (73.5)	149 (72.3)	73 (71.6)
感染症および寄生虫症	9 (9.0)	11 (10.6)	11 (10.8)	22 (10.7)	8 (7.8)
鼻咽頭炎	3 (3.0)	3 (2.9)	1 (1.0)	4 (1.9)	1 (1.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)	0 (0.0)
鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
足部白癬	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
尿路感染	1 (1.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (1.0)
急性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
齲歯	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
限局性感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
中耳炎	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
眼窩周囲蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚感染	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
歯感染	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
上気道感染	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (2.0)
膣感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
迷路炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
会陰膿瘍	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿疱性皮疹	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道感染	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白癬感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
外陰膣真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	7 (7.0)	8 (7.7)	1 (1.0)	9 (4.4)	6 (5.9)
食欲亢進	1 (1.0)	5 (4.8)	0 (0.0)	5 (2.4)	3 (2.9)
食欲減退	5 (5.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)	1 (1.0)
脱水	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
食欲減退（食欲不振）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
糖尿病	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高脂血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
精神障害	35 (35.0)	27 (26.0)	29 (28.4)	56 (27.2)	26 (25.5)
不眠症	14 (14.0)	9 (8.7)	12 (11.8)	21 (10.2)	11 (10.8)
激越	12 (12.0)	6 (5.8)	9 (8.8)	15 (7.3)	7 (6.9)
不安	8 (8.0)	4 (3.8)	4 (3.9)	8 (3.9)	0 (0.0)
統合失調症	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.4)	2 (2.0)
統合失調症、妄想型	4 (4.0)	5 (4.8)	0 (0.0)	5 (2.4)	1 (1.0)
精神病性障害	4 (4.0)	2 (1.9)	2 (2.0)	4 (1.9)	4 (3.9)
落ち着きのなさ	2 (2.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	3 (1.5)	2 (2.0)
異常な夢	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
攻撃性	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)
パニック発作	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
アルコール症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
抑うつ症状	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
妄想症	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
睡眠障害	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
身体妄想	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
自殺企図	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
情動鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
泣き	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
うつ病	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
幻覚	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
幻聴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
幻嗅	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
幻視	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
躁病	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
統合失調症、鑑別不能型	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
社会的恐怖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
自殺念慮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)

表 2.7.6.45-45 全ての有害事象の一覧（続き）

器官別大分類 / 有害事象名 基本語	プラセボ N = 100	アセナピン 5 mg BID N = 104	アセナピン 10 mg BID N = 102	アセナピン 合計 N = 206	オランザピン 15 mg QD N = 102
神経系障害	31 (31.0)	35 (33.7)	35 (34.3)	70 (34.0)	46 (45.1)
頭痛	18 (18.0)	15 (14.4)	14 (13.7)	29 (14.1)	16 (15.7)
アカシジア	4 (4.0)	5 (4.8)	9 (8.8)	14 (6.8)	5 (4.9)
浮動性めまい	2 (2.0)	9 (8.7)	5 (4.9)	14 (6.8)	8 (7.8)
鎮静	5 (5.0)	7 (6.7)	7 (6.9)	14 (6.8)	13 (12.7)
傾眠	3 (3.0)	9 (8.7)	5 (4.9)	14 (6.8)	9 (8.8)
振戦	2 (2.0)	2 (1.9)	4 (3.9)	6 (2.9)	4 (3.9)
味覚異常	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.4)	1 (1.0)
ジストニア	1 (1.0)	2 (1.9)	2 (2.0)	4 (1.9)	0 (0.0)
よだれ	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
遅発性ジスキネジア	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
注意力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
構語障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
ジスキネジア	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	3 (2.9)
嗜眠	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
精神運動亢進	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
錐体外路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
パーキンソニズム	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
側頭葉てんかん	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
眼障害	2 (2.0)	3 (2.9)	3 (2.9)	6 (2.9)	4 (3.9)
結膜炎	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
霧視	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)
眼刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
眼充血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
眼瞼痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
眼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
眼球回転発作	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
耳痛	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
心臓障害	1 (1.0)	4 (3.8)	1 (1.0)	5 (2.4)	4 (3.9)
動悸	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)
徐脈	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
脚ブロック	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
洞性徐脈	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
頻脈	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
心筋症	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
血管障害	1 (1.0)	3 (2.9)	5 (4.9)	8 (3.9)	1 (1.0)
高血圧	1 (1.0)	2 (1.9)	4 (3.9)	6 (2.9)	0 (0.0)
低血圧	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (5.0)	9 (8.7)	7 (6.9)	16 (7.8)	4 (3.9)
咳嗽	3 (3.0)	4 (3.8)	3 (2.9)	7 (3.4)	2 (2.0)
鼻閉	2 (2.0)	4 (3.8)	0 (0.0)	4 (1.9)	2 (2.0)
喉頭痛	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (1.9)	1 (1.0)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
鼻出血	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
咽頭感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
気道うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)

表 2.7.6.45-45 全ての有害事象の一覧（続き）

器官別大分類 / 有害事象名 基本語	プラセボ N = 100	アセナピン 5 mg BID N = 104	アセナピン 10 mg BID N = 102	アセナピン 合計 N = 206	オランザピン 15 mg QD N = 102
胃腸障害	18 (18.0)	27 (26.0)	27 (26.5)	54 (26.2)	26 (25.5)
消化不良	5 (5.0)	8 (7.7)	5 (4.9)	13 (6.3)	0 (0.0)
便秘	3 (3.0)	6 (5.8)	6 (5.9)	12 (5.8)	7 (6.9)
悪心	9 (9.0)	4 (3.8)	7 (6.9)	11 (5.3)	6 (5.9)
嘔吐	5 (5.0)	1 (1.0)	8 (7.8)	9 (4.4)	3 (2.9)
口の感覚鈍麻	0 (0.0)	3 (2.9)	4 (3.9)	7 (3.4)	0 (0.0)
口内乾燥	2 (2.0)	4 (3.8)	0 (0.0)	4 (1.9)	4 (3.9)
流涎過多	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.9)	4 (1.9)	0 (0.0)
口の錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	3 (1.5)	0 (0.0)
腹部不快感 (胃不快感)	2 (2.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	2 (2.0)
腹痛	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
下腹部痛	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
下痢	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (2.9)
嚥下障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
舌障害	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
腹部不快感	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
後天性巨舌症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
放屁	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)
痔核	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼠径ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
肛門周囲痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸出血	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
慢性肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	5 (5.0)	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.4)	6 (5.9)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)	2 (2.0)
手皮膚炎	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
発疹	3 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
皮膚病変	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
乾癬	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
皮膚潰瘍	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	12 (12.0)	5 (4.8)	6 (5.9)	11 (5.3)	14 (13.7)
背部痛	1 (1.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)	2 (2.0)
筋骨格硬直	2 (2.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)	4 (3.9)
筋肉痛	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	3 (2.9)
筋固縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
筋痙縮	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
頚部痛	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (2.0)
四肢痛	3 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
関節痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)
関節腫脹	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋緊張	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)
筋骨格痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
開口障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
腎および尿路障害	3 (3.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	2 (2.0)
糖尿	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
多尿	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
尿異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
血尿	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
尿失禁	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	2 (2.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	3 (1.5)	0 (0.0)
勃起不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
女性化乳房	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
不正子宮出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
月経困難症	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮痙攣	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.45-45 全ての有害事象の一覧（続き）

器官別大分類 / 基本語	有害事象名	プラセボ N = 100	アセナピン 5 mg BID N = 104	アセナピン 10 mg BID N = 102	アセナピン 合計 N = 206	オランザピン 15 mg QD N = 102
一般・全身障害および投与部位の状態		7 (7.0)	16 (15.4)	7 (6.9)	23 (11.2)	11 (10.8)
	疲労	3 (3.0)	9 (8.7)	5 (4.9)	14 (6.8)	5 (4.9)
	疼痛	1 (1.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)	2 (2.0)
	非心臓性胸痛	1 (1.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	発熱	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (1.0)
	無力症	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (2.0)
	胸痛	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	異常感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	易刺激性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
	悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	粘膜乾燥	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不活発	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口渇	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査		3 (3.0)	11 (10.6)	11 (10.8)	22 (10.7)	12 (11.8)
	体重増加	0 (0.0)	4 (3.8)	3 (2.9)	7 (3.4)	5 (4.9)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (2.0)	3 (2.9)	2 (2.0)	5 (2.4)	1 (1.0)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)	1 (1.0)
	心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	肝機能検査異常	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
	血中カリウム減少	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (2.0)
	尿中ブドウ糖陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	血中コレステロール増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	血圧低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	心電図異常Ｔ波	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	肝酵素上昇	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症		5 (5.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	3 (2.9)
	挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	人による咬傷	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	裂傷	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	節足動物咬傷	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	背部損傷	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	妊娠時曝露	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	各種物質毒性	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	擦過傷	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	転倒	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	過量投与	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	骨格損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
社会環境		1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	薬物乱用者	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	物質乱用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)

Source: CSR Table 11.7.1.2.1

N: AST 集団被験者数、n: 該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数/AST 集団被験者数×100

MedDRA ver.9.0（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）

同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、1 名として発現被験者数を集計した

有害事象の集計は、二重盲検投与期及び治験薬最終投与後 7 日以内（重篤な有害事象では 30 日以内）に発現した有害事象を対象とした

6 名の被験者は、処方ミスによる 2 者間の治験薬取違えがあり、0.5 ~ 7 日間、間違った治験薬を服用した

表 2.7.6.45-46 程度別有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=100	アセナピン 5 mg BID N=104	アセナピン 10 mg BID N=102	アセナピン 合計 N=206	オランザピン 15 mg QD N=102
有害事象発現被験者数（%）			70 (70.0)	74 (71.2)	75 (73.5)	149 (72.3)	73 (71.6)
感染症および寄生虫症	急性副鼻腔炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	気管支炎	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	齲歯	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃腸炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	インフルエンザ	軽度	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)	0 (0.0)
	迷路炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	限局性感染	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	軽度	3 (3.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	3 (1.5)	1 (1.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	中耳炎	軽度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	会陰膿瘍	中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼窩周囲蜂巣炎	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	膿疱性皮疹	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	気道感染	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	副鼻腔炎	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚感染	軽度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	白癬感染	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	足部白癬	軽度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	歯感染	中等度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	上気道感染	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (2.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿路感染	軽度	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腟感染	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	ウイルス性上気道感染	軽度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	外陰腟真菌感染	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	無食欲（症）	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	食欲減退	軽度	5 (5.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
	脱水	中等度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	糖尿病	中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高脂血症	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	食欲亢進	軽度	0 (0.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	3 (1.5)	2 (2.0)
		中等度	1 (1.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
精神障害	異常な夢	軽度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	攻撃性	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	激越	軽度	6 (6.0)	3 (2.9)	8 (7.8)	11 (5.3)	7 (6.9)
		中等度	5 (5.0)	4 (3.8)	2 (2.0)	6 (2.9)	0 (0.0)
		重度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アルコール症	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
	不安	中等度	4 (4.0)	2 (1.9)	3 (2.9)	5 (2.4)	0 (0.0)
		軽度	4 (4.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
		重度	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	情動鈍麻	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	泣き	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	うつ病	中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	抑うつ症状	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	幻覚	中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	幻聴	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	幻嗅	中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	幻視	中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不眠症	軽度	10 (10.0)	8 (7.7)	7 (6.9)	15 (7.3)	7 (6.9)
		中等度	4 (4.0)	2 (1.9)	4 (3.9)	6 (2.9)	4 (3.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	躁病	中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	精神障害	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

表 2.7.6.45-46 程度別有害事象の一覧（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=100	アセナピン 5 mg BID N=104	アセナピン 10 mg BID N=102	アセナピン 合計 N=206	オランザピン 15 mg QD N=102
精神障害（続き）	パニック発作	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
		軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	妄想症	中等度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
	精神病性障害	中等度	2 (2.0)	2 (1.9)	2 (2.0)	4 (1.9)	2 (2.0)
		軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
		重度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	落ち着きのなさ	軽度	1 (1.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)	2 (2.0)
		中等度	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	統合失調症	中等度	3 (3.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	1 (1.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	統合失調症、妄想型	重度	2 (2.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	3 (1.5)	1 (1.0)
		中等度	2 (2.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	統合失調症、鑑別不能型	重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	睡眠障害	中等度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	社会的恐怖	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	身体妄想	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	自殺念慮	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	自殺企図	重度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
			1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	アカシジア	軽度	4 (4.0)	4 (3.8)	6 (5.9)	10 (4.9)	2 (2.0)
		中等度	0 (0.0)	3 (2.9)	4 (3.9)	7 (3.4)	3 (2.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	注意力障害	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	浮動性めまい	軽度	1 (1.0)	6 (5.8)	5 (4.9)	11 (5.3)	7 (6.9)
		中等度	1 (1.0)	3 (2.9)	1 (1.0)	4 (1.9)	1 (1.0)
	よだれ	軽度	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	構語障害	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	味覚異常	軽度	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	ジスキネジア	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	ジストニア	軽度	1 (1.0)	2 (1.9)	2 (2.0)	4 (1.9)	0 (0.0)
	錐体外路障害	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	頭痛	軽度	16 (16.0)	12 (11.5)	13 (12.7)	25 (12.1)	15 (14.7)
		中等度	2 (2.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)	1 (1.0)
		重度	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	感覚鈍麻	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (2.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	嗜眠	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	錯感覚	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	パーキンソニズム	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	精神運動亢進	中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	鎮静	軽度	5 (5.0)	5 (4.8)	5 (4.9)	10 (4.9)	9 (8.8)
		中等度	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (2.0)	4 (1.9)	5 (4.9)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	傾眠	軽度	1 (1.0)	8 (7.7)	5 (4.9)	13 (6.3)	6 (5.9)
		中等度	2 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (2.9)
	血管迷走神経性失神	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	遅発性ジスキネジア	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	側頭葉てんかん	重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	振戦	軽度	2 (2.0)	2 (1.9)	4 (3.9)	6 (2.9)	3 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
眼障害	眼瞼痙攣	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	結膜炎	軽度	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	眼乾燥	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	眼刺激	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	眼痛	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	眼充血	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	眼球回転発作	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	霧視	軽度	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)
耳および迷路障害	耳痛	軽度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
心臓障害	徐脈	中等度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
	脚ブロック	中等度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	心筋症	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	動悸	軽度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	洞性徐脈	軽度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	洞性頻脈	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	頻脈	軽度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)

表 2.7.6.45-46 程度別有害事象の一覧（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=100	アセナピン 5 mg BID N=104	アセナピン 10 mg BID N=102	アセナピン 合計 N=206	オランザピン 15 mg QD N=102
血管障害	高血圧	軽度	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (1.9)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	低血圧	中等度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	起立性低血圧	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	軽度	3 (3.0)	4 (3.8)	3 (2.9)	7 (3.4)	2 (2.0)
	呼吸困難	軽度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	鼻出血	軽度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	鼻閉	軽度	2 (2.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	3 (1.5)	2 (2.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	咽頭感覚鈍麻	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	喉頭痛	軽度	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (1.9)	1 (1.0)
	気道うっ血	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	副鼻腔うっ血	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
胃腸障害	腹部不快感	軽度	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	腹痛	軽度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	下腹部痛	軽度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	上腹部痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	後天性巨舌症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	便秘	軽度	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (3.9)	7 (3.4)	5 (4.9)
		中等度	2 (2.0)	3 (2.9)	2 (2.0)	5 (2.4)	2 (2.0)
	下痢	軽度	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (2.9)
	口内乾燥	軽度	2 (2.0)	4 (3.8)	0 (0.0)	4 (1.9)	4 (3.9)
	消化不良	軽度	4 (4.0)	7 (6.7)	3 (2.9)	10 (4.9)	0 (0.0)
		中等度	2 (2.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	0 (0.0)
	嚥下障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	放屁	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	胃炎	軽度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	胃食道逆流性疾患	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)
	痔核	中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口の感覚鈍麻	軽度	0 (0.0)	3 (2.9)	4 (3.9)	7 (3.4)	0 (0.0)
	鼠径ヘルニア	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	悪心	軽度	5 (5.0)	3 (2.9)	5 (4.9)	8 (3.9)	4 (3.9)
		中等度	4 (4.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	2 (2.0)
		重度	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	口の錯感覚	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	3 (1.5)	0 (0.0)
	肛門周囲痛	中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	直腸出血	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	流涎過多	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	3 (1.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	腹部不快感（胃不快感）	軽度	2 (2.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	2 (2.0)
	舌障害	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	嘔吐	軽度	2 (2.0)	1 (1.0)	5 (4.9)	6 (2.9)	3 (2.9)
		中等度	4 (4.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
肝胆道系障害	慢性肝炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	皮膚乾燥	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	手皮膚炎	中等度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	そう痒症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	乾癬	中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発疹	軽度	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	丘疹性皮疹	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	皮膚病変	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	皮膚潰瘍	中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	背部痛	軽度	1 (1.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)	2 (2.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	関節腫脹	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋固縮	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	筋痙縮	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

表 2.7.6.45-46 程度別有害事象の一覧（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=100	アセナピン 5 mg BID N=104	アセナピン 10 mg BID N=102	アセナピン 合計 N=206	オランザピン 15 mg QD N=102
筋骨格系および結合組織障害（続き）	筋緊張	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格系胸痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	筋骨格硬直	軽度	2 (2.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)	3 (2.9)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
		重度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	筋肉痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
		中等度	2 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (2.0)
	頚部痛	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	四肢痛	軽度	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格痛	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	開口障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
腎および尿路障害	糖尿	軽度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	血尿	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頻尿	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	多尿	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
	尿失禁	中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿異常	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	月経困難症	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	勃起不全	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	女性化乳房	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	不正子宮出血	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	子宮痙攣	重度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	軽度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (2.0)
	胸痛	中等度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	悪寒	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	疲労	軽度	2 (2.0)	8 (7.7)	4 (3.9)	12 (5.8)	3 (2.9)
		中等度	1 (1.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)	1 (1.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	異常感	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	易刺激性	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
	粘膜乾燥	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	非心臓性胸痛	軽度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	疼痛	軽度	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)	2 (2.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発熱	軽度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	不活発	中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口渇	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	軽度	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
	血中コレステロール増加	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	中等度	1 (1.0)	2 (1.9)	2 (2.0)	4 (1.9)	1 (1.0)
		軽度	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	血中ブドウ糖増加	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
	血中カリウム減少	軽度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	血圧低下	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	血圧上昇	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	血中トリグリセリド増加	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	心電図ＱＴ補正間隔延長	軽度	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	心電図異常Ｔ波	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)
	尿中ブドウ糖陽性	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	肝酵素上昇	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝機能検査異常	軽度	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	体重増加	中等度	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (2.0)	4 (1.9)	2 (2.0)
		軽度	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)	3 (2.9)

表 2.7.6.45-46 程度別有害事象の一覧（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=100	アセナピン 5 mg BID N=104	アセナピン 10 mg BID N=102	アセナピン 合計 N=206	オランザピン 15 mg QD N=102
傷害、中毒および処置合併症	節足動物咬傷	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	背部損傷	軽度	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	挫傷	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	妊娠時の薬物曝露						
	物質毒性	中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	擦過傷	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	転倒	中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	人による咬傷	軽度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	過量投与	重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	骨格損傷	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	裂傷	軽度	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
社会環境	薬物乱用者	中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	多物質乱用	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)

Source: CSR Table 11.7.1.3

MedDRA ver.9.0（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

N: AST 集団被験者数、n: 該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数/AST 集団被験者数×100

同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、最も程度の重い有害事象で発現被験者数を集計した

有害事象の集計は、二重盲検投与期及び治験薬最終投与後 7 日以内（重篤な有害事象では 30 日以内）に発現した有害事象を対象とした

6 名の被験者は、処方ミスによる 2 者間の治験薬取違えがあり、0.5 ~ 7 日間、間違った治験薬を服用した

表 2.7.6.45-47 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類	基本語	因果関係	プラセボ N = 100	アセナピン 5 mg BID N = 104	アセナピン 10 mg BID N = 102	アセナピン 合計 N = 206	オランザピン 15 mg QD N = 102
有害事象発現被験者数			70 (70.0)	74 (71.2)	75 (73.5)	149 (72.3)	73 (71.6)
感染症および寄生虫症		Not Related	9 (9.0)	11 (10.6)	11 (10.8)	22 (10.7)	8 (7.8)
	急性副鼻腔炎	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	気管支炎	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
	齲歯	Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	胃腸炎	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	インフルエンザ	Not Related	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)	0 (0.0)
	迷路炎	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	限局性感染	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	Not Related	3 (3.0)	3 (2.9)	1 (1.0)	4 (1.9)	1 (1.0)
	中耳炎	Not Related	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	会陰膿瘍	Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼窩周囲蜂巣炎	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	膿疱性皮疹	Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	気道感染	Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻炎	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	副鼻腔炎	Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	皮膚感染	Not Related	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	白癬感染	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	足部白癬	Not Related	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	歯感染	Not Related	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	上気道感染	Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (2.0)
	尿路感染	Not Related	1 (1.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	腟感染	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	ウイルス性上気道感染	Not Related	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (1.0)
	外陰腟真菌感染	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
血液およびリンパ系障害		Not Related	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	貧血	Not Related	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害		Related	3 (3.0)	6 (5.8)	1 (1.0)	7 (3.4)	5 (4.9)
		Not Related	4 (4.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (1.0)
	食欲減退(食欲不振)	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	食欲減退	Related	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	3 (3.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (1.0)
	脱水	Related	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	糖尿病	Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高脂血症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	食欲亢進	Related	1 (1.0)	5 (4.8)	0 (0.0)	5 (2.4)	3 (2.9)
精神障害		Related	13 (13.0)	10 (9.6)	9 (8.8)	19 (9.2)	5 (4.9)
		Not Related	26 (26.0)	17 (16.3)	20 (19.6)	37 (18.0)	22 (21.6)
	異常な夢	Related	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	攻撃性	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	激越	Related	3 (3.0)	2 (1.9)	2 (2.0)	4 (1.9)	0 (0.0)
		Not Related	9 (9.0)	4 (3.8)	7 (6.9)	11 (5.3)	7 (6.9)
	アルコール症	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
	不安	Related	1 (1.0)	3 (2.9)	2 (2.0)	5 (2.4)	0 (0.0)
		Not Related	7 (7.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	0 (0.0)
	情動鈍麻	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	泣き	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	うつ病	Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	抑うつ症状	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	幻覚	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	幻聴	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	幻嗅	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	幻視	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不眠症	Related	7 (7.0)	3 (2.9)	4 (3.9)	7 (3.4)	2 (2.0)
		Not Related	7 (7.0)	6 (5.8)	8 (7.8)	14 (6.8)	9 (8.8)

表 2.7.6.45-47 因果関係別有害事象の一覧（続き）

器官別大分類	基本語	因果関係	プラセボ N = 100	アセナピン 5 mg BID N = 104	アセナピン 10 mg BID N = 102	アセナピン 合計 N = 206	オランザピン 15 mg QD N = 102
精神障害（続き）	躁病	Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	精神障害	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	パニック発作	Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	妄想症	Related	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	精神病性障害	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
		Not Related	3 (3.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)	3 (2.9)
	落ち着きのなさ	Related	1 (1.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (1.0)
		Not Related	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
	統合失調症	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (2.0)	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.4)	2 (2.0)
	統合失調症、妄想型	Related	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	3 (3.0)	4 (3.8)	0 (0.0)	4 (1.9)	1 (1.0)
	統合失調症、鑑別不能型	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	睡眠障害	Related	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	社会的恐怖	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	身体妄想	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	自殺念慮	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	自殺企図	Not Related	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
神経系障害		Related	24 (24.0)	32 (30.8)	30 (29.4)	62 (30.1)	31 (30.4)
		Not Related	10 (10.0)	10 (9.6)	12 (11.8)	22 (10.7)	20 (19.6)
	アカシジア	Related	3 (3.0)	4 (3.8)	9 (8.8)	13 (6.3)	3 (2.9)
		Not Related	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (2.0)
	注意力障害	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	浮動性めまい	Related	2 (2.0)	8 (7.7)	4 (3.9)	12 (5.8)	6 (5.9)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	2 (2.0)
	よだれ	Related	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	構語障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	味覚異常	Related	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.4)	1 (1.0)
	ジスキネジア	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	ジストニア	Related	1 (1.0)	2 (1.9)	2 (2.0)	4 (1.9)	0 (0.0)
	錐体外路障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	頭痛	Related	12 (12.0)	7 (6.7)	5 (4.9)	12 (5.8)	5 (4.9)
		Not Related	6 (6.0)	8 (7.7)	9 (8.8)	17 (8.3)	11 (10.8)
	感覚鈍麻	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)
	嗜眠	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	錯感覚	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	パーキンソニズム	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	精神運動亢進	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	鎮静	Related	5 (5.0)	7 (6.7)	7 (6.9)	14 (6.8)	12 (11.8)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	傾眠	Related	2 (2.0)	9 (8.7)	4 (3.9)	13 (6.3)	8 (7.8)
		Not Related	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
	失神	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	遅発性ジスキネジア	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	側頭葉てんかん	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	振戦	Related	2 (2.0)	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.4)	3 (2.9)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
眼障害		Related	2 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.9)	3 (2.9)	5 (2.4)	4 (3.9)
	眼瞼痙攣	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	結膜炎	Not Related	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	眼乾燥	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	眼刺激	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	眼痛	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	眼充血	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	眼球回転発作	Related	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	霧視	Related	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)

表 2.7.6.45-47 因果関係別有害事象の一覧（続き）

器官別大分類	基本語	因果関係	プラセボ N = 100	アセナピン 5 mg BID N = 104	アセナピン 10 mg BID N = 102	アセナピン 合計 N = 206	オランザピン 15 mg QD N = 102
耳および迷路障害		Not Related	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	耳痛	Not Related	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
心臓障害		Related	0 (0.0)	3 (2.9)	1 (1.0)	4 (1.9)	3 (2.9)
		Not Related	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
	徐脈	Related	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	脚ブロック	Related	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	心筋症	Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	動悸	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	洞性徐脈	Related	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	洞性頻脈	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	頻脈	Related	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
血管障害		Related	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (2.0)	4 (1.9)	1 (1.0)
		Not Related	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (1.9)	0 (0.0)
	高血圧	Related	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (1.9)	0 (0.0)
	低血圧	Related	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	起立性低血圧	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	5 (5.0)	9 (8.7)	6 (5.9)	15 (7.3)	4 (3.9)
	咳嗽	Not Related	3 (3.0)	4 (3.8)	3 (2.9)	7 (3.4)	2 (2.0)
	呼吸困難	Not Related	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	鼻出血	Not Related	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	鼻閉	Not Related	2 (2.0)	4 (3.8)	0 (0.0)	4 (1.9)	2 (2.0)
	咽頭感覚鈍麻	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	喉頭痛	Not Related	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (1.9)	1 (1.0)
	気道うっ血	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	副鼻腔うっ血	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
胃腸障害		Related	11 (11.0)	15 (14.4)	19 (18.6)	34 (16.5)	12 (11.8)
		Not Related	10 (10.0)	14 (13.5)	11 (10.8)	25 (12.1)	15 (14.7)
	腹部不快感	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	腹痛	Not Related	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	下腹部痛	Not Related	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	上腹部痛	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	後天性巨舌症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	便秘	Related	2 (2.0)	2 (1.9)	4 (3.9)	6 (2.9)	4 (3.9)
		Not Related	1 (1.0)	4 (3.8)	2 (2.0)	6 (2.9)	3 (2.9)
	下痢	Related	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)
	口内乾燥	Related	2 (2.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	3 (1.5)	4 (3.9)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	消化不良	Related	2 (2.0)	3 (2.9)	2 (2.0)	5 (2.4)	0 (0.0)
		Not Related	3 (3.0)	6 (5.8)	3 (2.9)	9 (4.4)	0 (0.0)
	嚥下障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	放屁	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	胃炎	Related	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	胃食道逆流性疾患	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)
	痔核	Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口の感覚鈍麻	Related	0 (0.0)	3 (2.9)	4 (3.9)	7 (3.4)	0 (0.0)
	鼡径ヘルニア	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	悪心	Related	5 (5.0)	4 (3.8)	4 (3.9)	8 (3.9)	2 (2.0)
		Not Related	4 (4.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	3 (1.5)	4 (3.9)
	口の錯感覚	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	3 (1.5)	0 (0.0)
	肛門周囲痛	Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	直腸出血	Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	流涎過多	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.9)	4 (1.9)	0 (0.0)
	腹部不快感	Not Related	2 (2.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	2 (2.0)

表 2.7.6.45-47 因果関係別有害事象の一覧（続き）

器官別大分類	基本語	因果関係	プラセボ N = 100	アセナピン 5 mg BID N = 104	アセナピン 10 mg BID N = 102	アセナピン 合計 N = 206	オランザピン 15 mg QD N = 102
胃腸障害（続き）	舌障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯痛	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	嘔吐	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	4 (3.9)	4 (1.9)	0 (0.0)
		Not Related	4 (4.0)	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.4)	3 (2.9)
肝胆道系障害		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	慢性肝炎	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害		Related	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	3 (3.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (1.9)	6 (5.9)
	ざ瘡	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	皮膚乾燥	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	手皮膚炎	Not Related	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	そう痒症	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)	2 (2.0)
	乾癬	Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発疹	Related	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	丘疹性皮疹	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	皮膚病変	Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	皮膚潰瘍	Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害		Related	5 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	5 (4.9)
		Not Related	8 (8.0)	5 (4.8)	5 (4.9)	10 (4.9)	9 (8.8)
	関節痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	背部痛	Not Related	1 (1.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)	2 (2.0)
	関節腫脹	Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋固縮	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	筋痙縮	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	筋緊張	Related	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格系胸痛	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)
	筋骨格硬直	Related	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (2.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)	2 (2.0)
	筋肉痛	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
		Not Related	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	2 (2.0)
	頚部痛	Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (2.0)
	四肢痛	Not Related	3 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	筋骨格痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	開口障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
腎および尿路障害		Related	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
		Not Related	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)
	糖尿	Not Related	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	血尿	Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頻尿	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	多尿	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	尿失禁	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿異常	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	月経困難症	Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	勃起不全	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	女性化乳房	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	不正子宮出血	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	子宮痙攣	Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		Related	5 (5.0)	9 (8.7)	3 (2.9)	12 (5.8)	6 (5.9)
		Not Related	2 (2.0)	7 (6.7)	4 (3.9)	11 (5.3)	6 (5.9)
	無力症	Related	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	胸痛	Related	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	悪寒	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)

表 2.7.6.45-47 因果関係別有害事象の一覧（続き）

器官別大分類	基本語	因果関係	プラセボ N = 100	アセナピン 5 mg BID N = 104	アセナピン 10 mg BID N = 102	アセナピン 合計 N = 206	オランザピン 15 mg QD N = 102
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）	疲労	Related	3 (3.0)	7 (6.7)	3 (2.9)	10 (4.9)	4 (3.9)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (2.0)	4 (1.9)	1 (1.0)
	異常感	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	易刺激性	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
	粘膜乾燥	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	非心臓性胸痛	Not Related	1 (1.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	疼痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
		Not Related	1 (1.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)	1 (1.0)
	発熱	Not Related	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (1.0)
	不活発	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口渇	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査		Related	2 (2.0)	8 (7.7)	7 (6.9)	15 (7.3)	7 (6.9)
		Not Related	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (3.9)	7 (3.4)	5 (4.9)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Related	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	血中コレステロール増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Related	1 (1.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	1 (1.0)
	血中ブドウ糖増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	血中カリウム減少	Not Related	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	血圧低下	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	血圧上昇	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	血中トリグリセリド増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	心電図ＱＴ延長	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	心電図異常Ｔ波	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	尿中ブドウ糖陽性	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	肝酵素上昇	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝機能検査異常	Related	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	体重増加	Related	0 (0.0)	4 (3.8)	3 (2.9)	7 (3.4)	4 (3.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症		Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	4 (4.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	2 (2.0)
		Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	節足動物咬傷	Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	背部損傷	Not Related	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	挫傷	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	妊娠時曝露	Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	各種物質毒性	Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	擦過傷	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	転倒	Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	人による咬傷	Not Related	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	過量投与	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	骨格損傷	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	裂傷	Not Related	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
社会環境		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	薬物乱用者	Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	物質乱用	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)

Source: CSR Table 11.7.1.4
N: AST 集団被験者数、n: 該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数/AST 集団被験者数×100
MedDRA ver.9.0（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）
Related（因果関係が否定できない）：関連あり、おそらく関連あり、関連の可能性あり
Not Related（因果関係が否定できる）：関連なし、おそらく関連なし
同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、1 名として発現被験者数を集計した
有害事象の集計は、二重盲検投与期及び治験薬最終投与後 7 日以内（重篤な有害事象では 30 日以内）に発現した有害事象を対象とした
6 名の被験者は、処方ミスによる 2 者間の治験薬取違えがあり、0.5 ~ 7 日間間違った治験薬を服用した

2.7.6.45.6.1 重篤な有害事象の叙述

アセナピン 5 mg BID 群及び 10 mg BID 群で発現した重篤な有害事象（「統合失調症の悪化」を除く）の叙述を以下に示した。

自殺企図、統合失調症、妄想型（被験者識別番号 121014）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日：	19[redacted]	（年齢：45 歳）
性別：	男性	
体重：	74.84 kg	
身長：	175.3 cm	
人種：	黒人	

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン 5 mg	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与28日後 *	29

事象の詳細

被験者は 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬の投与を開始した。被験者は声を聞き始めた。 投与27日後 * に、友人と共にコカインとアルコールを使用し始めた。声は更に強くなり、被験者に自殺しろと命じていた。被験者は自殺企図で治験薬全量を一度に服用した（それぞれ 30 個のフィルムコート錠と 20 個の舌下錠が入ったブリスターカード 2 枚が、 投与27日後 * に配布されていた）。被験者は 投与28日後 * に入院した。被験者は統合失調症、妄想型**（統合失調症、妄想型）**、及び過量投与による自殺企図（症状は不明）**（自殺企図）**と診断された。治験薬の投与は 投与28日後 * に中止され、被験者は治験への参加を中止した。被験者はロラゼパム、クエチアピン及び塩化カリウムの投与を受けた。 投与34日後 * に被験者は回復し、退院した。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
消化不良	投与8日後 *	投与8日後 *	軽度	なし	回復	なし
舌のジストニア	投与19日後 *	投与19日後 *	軽度	なし	回復	おそらくあり
鼻咽頭炎	投与26日後 *	投与30日後 *	軽度	なし	回復	なし
血清カリウム濃度低下	投与28日後 *	投与34日後 *	軽度	なし	回復	なし
軽度貧血	投与30日後 *	投与34日後 *	中等度	なし	回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、本事象を治験薬と**関連なし**と判断した。
社内評価では、本事象は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

徐脈、脚ブロック（心室内伝導障害 a)）（被験者識別番号 138010）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日： 19[redacted]　（年齢：32 歳）
性別： 男性
体重： 82.55 kg
身長： 179 cm
人種： 黒人

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン 5 mg	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与41日後 *	42

事象の詳細

被験者は 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted]日に治験薬の投与を開始した。 投与41日後 * の Day 42 来院では、被験者は何の愁訴もなく元気にしていた。しかし、心電図は著明な徐脈（**徐脈**）、上室性期外収縮及び心室内伝導遅延（**脚ブロック**）を示した。被験者は浮動性めまい、霧視、息切れ、又は胸痛のいずれも否定した。被験者は観察目的で入院し、治験薬の投与は 投与41日後 * に中止された。被験者は、 投与41日後 * に治験薬（舌下錠）を 2 回余分に服用した、と報告した。バイタルサインをモニタリングし、経過観察のために日常生活下心電図を記録した。被験者は回復し、 投与46日後 * に退院した。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
食欲亢進	投与2日後 *	投与20日後 *	中等度	なし	回復	可能性あり
体重増加	投与13日後 *	投与41日後 *	中等度	なし	回復	可能性あり

治験薬との関連性

治験責任医師は、本事象を治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。
社内評価では、本事象は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

a) 2.7.4 で集計している基本語

胸痛（被験者識別番号 139006）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日： 19[redacted]　（年齢：51 歳）
性別： 男性
体重： 100.42 kg
身長： 177.8 cm
人種： 黒人

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン 5 mg	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与14日後 *	15

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日に治験薬の投与を開始した。 投与15日後 * に被験者は胸痛で入院した。被験者は左胸の疼痛を、背部へ移動し、まるで心臓が胸から飛び出すような感じがすると説明し、疼痛が余りに強いため床に投げ出されてしまい、呼吸ができなかったと訴えた。被験者には重度の筋痙攣、不快感及び疼痛があった。被験者は、過去にクエチアピンフマル酸塩に対して同様な反応を示したことがあると言った。被験者は非定型胸痛（**胸痛**）と診断された。入院時には、クレアチニンキナーゼが 1102 までかなり上昇していたが、CK-MB は 6.0、トロポニンは 0.10 未満で、入院中を通して変化せず、BUN は一度も上昇しなかった。被験者のクレアチニンキナーゼは日ごとに低下し、退院日（ 投与19日後 * ）の値は 183 であった。軽度の貧血がみられ、尿中ミオグロビンは正常範囲内であった。退院時に、被験者のクレアチニンキナーゼ上昇の正確な原因は不明であった。これは薬剤に対する反応であった可能性があり、被験者のベッドからの転落と関連していた可能性がある。また、退院時において非定型胸痛の原因は不明であったが、肺塞栓及び心筋虚血などの原因は除外された。治験薬の投与は 投与14日後 * に中止され、被験者は治験への参加を中止した。被験者は回復し、 投与19日後 * に退院した。
治療：アセチルサリチル酸、benzatropine mesilate、ジアゼパム、docusate calcium、エナラプリルマレイン酸塩（エナラプリル®）、酸化マグネシウム（Milk of magnesia®）、ニフェジピン、pantoprazole、psyllium、クエチアピン、塩化ナトリウム、ビサコジル、リン酸ナトリウム（Fleet Enema®）、グリセリン、ketorolac、ロラゼパム

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
便秘	投与7日後 *		中等度	なし	該当せず	可能性あり
激越の増悪	投与13日後 *	投与17日後 *	中等度	中止	回復	可能性あり
CK 上昇	投与13日後 *	投与25日後 *	中等度	なし	該当せず	可能性あり
脱水	投与15日後 *	投与19日後 *	中等度	該当せず	回復	可能性あり
γ-GTP 上昇	投与25日後 *	投与25日後 *	中等度	該当せず	該当せず	可能性あり

治験薬との関連性

治験責任医師は、本事象を治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。
社内評価では、本事象は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

攻撃性、精神障害（被験者識別番号 123006）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日： 19[redacted]　（年齢：45 歳）
性別： 男性
体重： 83.91 kg
身長： 182.9 cm
人種： 白人

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン 10 mg	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与20日後 *	21

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日に治験薬の投与を開始した。治験 14 日目に被験者は入院病棟から退院した。 投与13日後 * に、被験者は過度の飲酒を始めた（1 日 4 クォート）。 投与20日後 * に、被験者は治験薬の服用を中止した。 投与34日後 * に被験者は自宅介護者に対して怒り、ドアを壊した。更に被験者は幻聴と幻視を呈した。 投与34日後 * に被験者は入院し、攻撃性**（攻撃性）**、及び精神過程の異常**（精神障害）**と診断された。被験者はバルプロ酸及びオランザピンの投与を受けた。 投与41日後 * に被験者は回復し、退院した。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
疲労			軽度	なし	未回復	なし
アルコール乱用	投与13日後 *	投与33日後 *	中等度	中止	回復	なし
攻撃性	投与13日後 *	投与34日後 *	軽度	中止	回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、本事象を治験薬と**関連なし**と判断した。
社内評価では、本事象は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

*新薬情報提供時に置換えた

高血圧（被験者識別番号 130018）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日： 19[redacted]（年齢：59 歳）
性別： 男性
体重： 79.83 kg
身長： 182.9 cm
人種： 黒人

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン 10 mg	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与41日後 *	42

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬の投与を開始した。被験者には、不安定狭心症及びうっ血性心不全の既往があるが、重度のアルツハイマー型認知症のため、過去に治療を拒否していた。以前に抗高血圧薬を投与されていた。 投与38日後 * に、被験者は浮動性めまいのため入院した。緊急治療室での被験者の血圧は 210/120 であり、被験者は浮動性めまいに伴う非特異的な性質の頭痛と、非特異的な胸部不快感を訴えていた。被験者は抗高血圧薬の服用を遵守していなかった。被験者はコントロールされていない高血圧（**高血圧**）と診断された。被験者はクロニジンの投与を受け、更に常用の抗高血圧薬、一硝酸イソソルビド、メトプロロール酒石酸塩及び塩酸ベナゼプリルの投与を再開した。クロニジンを投与し、最初の測定から 1 時間後の血圧は 157/99 であった。これらの薬剤の組合せにより、血圧は 24 時間以内に正常化した。 投与40日後 * に、被験者は極めて錯乱していたが、胸痛は示していない。被験者の服薬不遵守のため、治験薬の投与は 投与41日後 * に中止された。 投与41日後 * に被験者は治験への参加を中止した。医師の助言に反して、被験者は治療を完了する前に退院した。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
パニック発作	投与39日後 *	投与40日後 *	中等度	なし	回復	おそらくなし

治験薬との関連性

治験責任医師は、本事象を治験薬と**関連なし**と判断した。
社内評価では、本事象は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

不安、パニック発作（被験者識別番号 130028）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日： 19[redacted]（年齢：27 歳）
性別： 女性
体重： 99.79 kg
身長： 172.7 cm
人種： 白人

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン 10 mg	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与14日後 *	15

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日に治験薬の投与を開始した。入院中に被験者は元気にしており、不安に対してロラゼパムを服用していた。治験の外来フェーズへの移行時に、ロラゼパムの隔日ごとの使用しか許可されていないことを心配していた。被験者は低用量では不安をコントロールすることができず、手首を切るよう命ずる声が聞こえると報告した。 投与14日後 * にパニック発作が起こり（**パニック発作**）、被験者は入院し（治験実施施設ではない）、そこで強制的な治療が施された。被験者は多汗症、動悸、呼吸促迫、及び振戦を呈した。被験者は更に、不安の増強（**不安**）と診断された。治験薬の投与は重篤な有害事象を理由に中止され、被験者は治験への参加を中止した。被験者はその後、クエチアピンフマル酸塩の投与により安定化した。被験者は回復し、 投与44日後 * に退院した。被験者の衛生状態と身だしなみははるかに良くなっており、被験者は極めて改善していた。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
なし						

治験薬との関連性

治験責任医師は、本事象を治験薬と**関連なし**と判断した。
社内評価では、本事象は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

*新薬情報提供時に置換えた

2.7.6.46 041022 試験【5.3.5.1-07】

治験の表題	A multicenter, randomized, double-blind, flexible-dose, 6-week trial of the efficacy and safety of asenapine compared with placebo using olanzapine positive control in subjects with an acute exacerbation of schizophrenia
治験依頼者	[redacted] and Organon
治験責任医師名	[redacted] を含む計 33 名
実施医療機関	[redacted] を含む全 33 施設（割付被験者の登録は 30 施設） 実施国：米国、ロシア、ウクライナ
公表文献（引用文献）	なし
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月
治験のフェーズ	第 III 相
報告書作成日	20[redacted] 年 [redacted] 月

試験方法の概要

目的

主要目的：

統合失調症治療におけるアセナピン 5 mg 又は 10 mg 1 日 2 回投与の有効性を陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS）合計スコアで評価し、プラセボと比較する。

副次目的：

統合失調症の陰性症状の治療におけるアセナピン 5 mg 又は 10 mg 1 日 2 回投与の有効性を関連する PANSS サブスケール及び PANSS Marder 因子で評価し、プラセボと比較する。

その他の目的：

以下の項目に関するアセナピンの治療効果をプラセボと比較して評価する。

- PANSS サブスケール及び PANSS Marder 因子（陽性症状、陰性症状、思考解体、敵意／興奮、不安／抑うつ、及び総合精神病理）で評価する統合失調症のその他の特徴
- Clinical Global Impressions - Severity of Illness（CGI-S）及び Clinical Global Impressions - Improvement（CGI-I）の評価
- CogState neurocognitive battery（CogState）及び Cognitive Functioning scale（CogFu）により評価する神経認知及び認知機能
- ハミルトン不安尺度（Hamilton Anxiety Scale; HAM-A）により評価する不安
- InterSePT Scale for Suicidal Thinking（ISST-Modified）により評価する自殺念慮
- QOL 尺度（Quality of Life Scale; QLS）、Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire（Q-LES-Q）、Personal Evaluation of Transitions and Treatments（PETiT）により評価する生活の質及び被験者の機能
- Readiness for Discharge Questionnaire（RDQ）により評価する退院準備
- カルガリー統合失調症用抑うつ症状評価尺度（Calgary Depression Scale for Schizophrenia; CDSS）により評価するうつ病
- 安全性及び忍容性

治験方法

本治験は、精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版-改訂版 2000 年（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision, 2000; DSM-IV-TR）により統合失調症と診断され、同意取得時に急性増悪が認められた被験者を対象とした無作為化、二重盲検、用量変動、プラセボ及び陽性対照、多施設共同、有効性試験であった。

スクリーニング期、抗精神病薬の漸減期（2 日間、条件を満たす重症の被験者は治験責任医師の判断ですぐに無作為割付してよいこととした）、ベースライン及び二重盲検投与期（6 週間）で構成した。ベースラインでは被験者を無作為に各投与群に割り付けた。二重盲検投与期は無作為割付の 1 日後に開始した。被験者を 1：1：1 の割合で以下の治療に割り付けた。

・アセナピン 5 mg 又は 10 mg 1 日 2 回投与（アセナピン 5-10 mg BID 群）
・オランザピン 10 mg、15 mg 又は 20 mg 1 日 1 回投与（オランザピン 10-20 mg QD 群）
・プラセボ（プラセボ群）

6 週間の二重盲検投与期中、最初の 2 週（14 日）間は被験者を入院させた。2 週間を超える入院は治験依頼者の許可によるものとした。残りの治験期間は、外来で治験を継続した。

治験を完了した被験者には、長期継続投与試験（041512 試験）に参加する選択肢を提示した。041512 試験では、更に 52 週間、治験薬の投与を継続した。

治験を完了し 041512 試験に移行しない被験者又は早期に治験を中止した被験者には、フォローアップ期を設けた。フォローアップ期には、投与終了 7 日後の来院、更に 30 日後の電話連絡を実施した。その際、重篤な有害事象の発現、あるいは回復していない重篤な有害事象の経過状況を確認した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：

・258 名（プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 10-20 mg QD 群、各 86 名）

解析時：

・同意取得 347 名
・二重盲検投与期割付 277 名（プラセボ群 93 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 91 名、オランザピン 10-20 mg QD 群 93 名）
・All subjects-treated group（AST 集団）275 名（プラセボ群 93 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 90 名、オランザピン 10-20 mg QD 群 92 名）
・Intent-to-treat group（ITT 集団）259 名（プラセボ群 89 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 85 名、オランザピン 10-20 mg QD 群 85 名）

被験者数の設定根拠

ベースライン時から最終評価時点までの PANSS 合計スコアの変化量について、アセナピン 5-10 mg BID 群とプラセボ群との差を 10 点、標準偏差を 20 点と仮定した。その際、有意水準 5%（両側）、検出力 90%で、プラセボ群に対してアセナピン 5-10 mg BID 群の優越性を考慮した上で検証するためには、ITT 集団として 1 群 86 名の解析対象被験者が必要と判断した。

対象及び選択・除外基準

統合失調症と診断された患者のうち、以下の基準に合致する場合、本治験に組み入れた。選択／除外基準に関連する全ての精神科診断は、資格を有する精神科医又は事前に治験依頼者が確認した代理の臨床医が DSM-IV-TR に基づいて行った。

選択基準

・年齢、性別
(1) 18 歳以上
(2) 男性、妊娠の可能性のない女性（避妊手術した女性、閉経後 1 年を経過した女性）又は妊娠していない女性、授乳中でない女性及び治験責任医師が認める避妊法を用いている女性
・手順に関する要件

(3) 治験責任医師から本治験の説明を受けた後、本治験のスクリーニング検査の実施に先立ち、文書による同意が取得できる
(4) 治験責任医師や治験スタッフ（評価者を含む）と十分な会話ができ、同意書の内容を理解できる
(5) 被験者の服用、外来受診、治験手順を補助できる介護者又は特定の信頼できる人間（家族、ソーシャルワーカー、ケースワーカー、看護師など）がいると治験責任医師が判断できる

・疾患
(6) 同意取得時の統合失調症の病型が、妄想型（DSM-IV 295.30）、解体型（DSM-IV 295.10）、緊張型（DSM-IV 295.20）又は鑑別不能型（DSM-IV 295.90）である（the Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I).を用いる）
(7) スクリーニング時及びベースライン時の PANSS 合計スコアが 60 点以上
(8) スクリーニング時及びベースライン時の PANSS サブスケール陽性症状尺度 5 項目（妄想、概念の統合障害、幻覚による行動、誇大性、猜疑心／迫害感）のうち、2 つ以上の項目でスコアが 4 点（中等度）以上
(9) ベースライン時の CGI-S スコアが 4 点（中等度）以上

・前治療
(10) クロザピン（クロザリル®）以外の抗精神病薬に対する反応が良好
(11) ベースライン時の前に持効性抗精神病薬の投与を中止している（ベースライン時には投与サイクルが完了していること）

除外基準

・病状
(1) 治験責任医師が安全性及び有効性評価に影響があると判断する、コントロール不良で不安定、かつ臨床的に重要な医学的状態（腎、内分泌、肝、呼吸器、心臓血管、血液、免疫、脳血管系等の疾患、食欲不振又は肥満（BMI ≤ 18.5 又は ＞35）若しくは悪性疾患）を有する
(2) スクリーニング時の臨床検査値、バイタルサイン、身体学的検査所見又は心電図で、治験責任医師が安全性、忍容性及び有効性評価に影響がある、又は治験完了に影響があると判断する臨床的に問題となる所見が認められる
(3) スクリーニング時の妊娠検査が陽性、又は治験期間中に妊娠を希望する
(4) 閉塞隅角緑内障
(5) 幼少期以降もてんかんを有する又は抗痙攣薬を予防のため服用している
(6) HIV 検査陽性
(7) 悪性症候群の既往歴がある

・精神疾患
(8) 統合失調症の病型が残遺型（DSM-IV 295.60）又は統合失調感情障害（DSM-IV 295.70）に該当する
(9) 統合失調症以外の I 軸の精神疾患を合併している患者で、統合失調症以外の疾患が主診断とされている
(10) 過去 6 ヶ月以内に DSM-IV による物質乱用又は物質依存症（ニコチンは除く）の既往歴がある
(11) スクリーニング時からベースライン時までの期間で PANSS 合計スコアの 20%以上減少がある

(12) 自己あるいは他人を傷つける差し迫った危険性がある
(13) 物質誘発性精神病性障害あるいは物質乱用によると考えられる行動障害を有する
・治療
(14) オランザピンに対するアレルギー又は過敏症がある
(15) ベースライン前 7 日以内に抗うつ薬を服用している
(16) ベースライン前 7 日以内になんらかの気分安定剤を服用している
(17) 直近の 12 週間で、クロザピンを服用している
(18) 過去にアセナピンの治験に参加し、アセナピンを服用した経験がある
(19) 治験薬割付前 30 日以内に他の治験薬を服用している
(20) 治験責任（分担）医師が治験参加を不適切であると判断する
(21) 入院期間中のロラゼパム又は他の短時間作用型ベンゾジアゼピンの 1 日最大用量を、ロラゼパム換算で 6 mg に減量できないと治験責任医師が判断する

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

被験薬、製造番号
・アセナピン 5 mg：ロット番号 [redacted]
・アセナピン 10 mg：ロット番号 [redacted]
・アセナピンプラセボ：ロット番号 [redacted]
・オランザピン 5 mg：ロット番号 [redacted]
・オランザピン 10 mg：ロット番号 [redacted]
・オランザピン 5 mg プラセボ:ロット番号 [redacted]
・オランザピン 10 mg プラセボ：ロット番号 [redacted]

剤型
・アセナピン 5 mg、10 mg 及びアセナピンプラセボ：いずれも見分けがつかない舌下錠で、[redacted]以内に崩壊するよう設計した
・オランザピン 5 mg 及びオランザピン 5 mg プラセボ:いずれも見分けがつかないフィルムコーティング錠として製造した
・オランザピン 10 mg 及びオランザピン 10 mg プラセボ：いずれも見分けがつかないフィルムコーティング錠として製造した

用量

各群の投与量及び投与期間を下表に示した。

投与群	投与薬剤の用量	投与期間
アセナピン 5-10 mg BID 群	5/10 mg アセナピン舌下錠 BID[a)] 5 mg オランザピンプラセボ錠 QD	6 週間（42 日間）
オランザピン 10-20 mg QD 群	5/10 mg アセナピンプラセボ舌下錠 BID 10/15/20 mg オランザピン錠 QD[b)]	6 週間（42 日間）
プラセボ	5/10 mg アセナピンプラセボ舌下錠 BID オランザピンプラセボ錠 QD	6 週間（42 日間）

a) Day 1 ~ 7：5 mg アセナピン舌下錠 BID
b) Day 1 ~ 7：10 mg オランザピン錠 QD

・Day 1 の朝より投与を開始し、最大投与期間を 6 週間（42 日間）とした

・Day 7 まで用量の変更は行わず、アセナピン 5-10 mg BID 群にはアセナピン 5 mg を 1 日 2 回、オランザピン 10-20 mg QD 群にはオランザピン 10 mg を 1 日 1 回投与した
・Day 7 に、アセナピン 5-10 mg BID 群又はオランザピン 10-20 mg QD 群の用量を 5 mg 増量するか変更なしかを選択した。
・Day 7 以後の Visit ごとに、5 mg の増量（アセナピン 5-10 mg BID 群は最大用量 10 mg、オランザピン 10-20 mg QD 群は最大用量 20 mg まで）か、5 mg の減量（アセナピン 5-10 mg BID 群は最小用量 5 mg、オランザピン 10-20 mg QD 群は最小用量 10 mg まで）か変更なしかを選択した。用量の変更は、治験責任医師が被験者の症状及び忍容性に基づき診察時に実施した。
・忍容できない有害事象により用量の減量が緊急的に必要な場合のみ、診察時以外で用量を減量できることとした

各群の服用内容を下表に示した。ダブル・ダミー・デザインとし、いずれの群、投与量でも、同じ服用内容とした。すなわち、朝にフィルムコーティング錠 3 錠及び舌下錠 1 錠を、夕方に舌下錠 1 錠を服用するよう設定した。

	プラセボ	アセナピン		オランザピン		
		5 mg BID	10 mg BID	10 mg QD	15 mg QD	20 mg QD
フィルムコート錠　朝						
オランザピン 5 mg 錠	－	－	－	－	1	2
オランザピン 5 mg プラセボ錠	2	2	2	2	1	－
オランザピン 10 mg 錠	－	－	－	1	1	1
10 mg オランザピンプラセボ錠	1	1	1	－	－	－
舌下錠　朝						
アセナピン 5 mg 錠	－	1	－	－	－	－
アセナピン 10 mg 錠	－	－	1	－	－	－
5/10 mg アセナピンプラセボ錠	1	－	－	1	1	1
舌下錠　夜						
アセナピン 5 mg 錠	－	1	－	－	－	－
アセナピン 10 mg 錠	－	－	1	－	－	－
5/10 mg アセナピンプラセボ錠	1	－	－	1	1	1

投与方法

全ての投与群の被験者は、Day 1 の朝より以下の方法で治験薬を服用した。最大投与期間を 6 週間（42 日間）とした。

・全ての治験薬は、おおよそ午前 8 時及び午後 8 時に服用した
・オランザピン又はオランザピンプラセボは、アセナピン又はアセナピンプラセボの服用前に、水と一緒に服用した
・アセナピン舌下錠又はアセナピンプラセボは、被験者の舌下に置き、舌下錠が完全に溶けるまで飲み込まないようにした。舌下錠が完全に溶けた後 10 分以上経過するまで喫煙及び飲食を禁止した

治療期間

二重盲検投与期：42 日間

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

「被験薬、用量及び投与方法、製造番号」に記載した。

評価基準

有効性

主要評価項目：PANSS 合計スコア

副次評価項目：

- PANSS サブスケール及び Marder 因子、CGI-S 及び CGI-I、CDSS、HAM-A、ISST-Modified、RDQ、CogState 及び CogFu
- ヘルスアウトカム：

以下の 3 つの評価項目を用いて Functional outcomes、健康に関する QOL、及び治療満足度を評価した。

- QLS 及びサブスケール
- PETiT 及びサブスケール
- Q-LES-Q 及びサブスケール

薬物動態

- アセナピン及び N-脱メチル体の血漿中薬物濃度測定
- 母集団薬物動態メタアナリシス
- PK-PD メタアナリシス

安全性

- 有害事象の発現（二重盲検投与期中、治験薬の最終投与から 7 日後、重篤な有害事象の場合、30 日後）
- 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、血漿中プロラクチン濃度、血清妊娠検査、尿中アルコール薬物スクリーニング検査を含む）
- バイタルサイン
- 体重、腹囲、身体所見
- 12 誘導心電図
- 錐体外路症状：Barnes アカシジア評価尺度（Barnes-Akathisia Rating Scale; BARS）、Simpson-Angus Rating Scale（SARS）、及び異常不随意運動評価尺度（Abnormal Involuntary Movement Scale; AIMS）を用いて評価した

統計手法

有効性の評価

主要解析として、最終評価時点の PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量に対して、投与群と施設（併合）を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析（analysis of covariance; ANCOVA）を実施し、アセナピン 5-10 mg BID 群とプラセボ群を比較した。

感度分析として、オランザピン 10-20 mg QD 群とプラセボ群を比較した。結果のロバスト性を評価するために、ITT 集団に対して以下を解析した。

- Day 42 の観測データに対する共分散分析
- 繰り返し測定値に対する混合モデル（mixed model analysis using repeated measures; MMRM）解析

副次解析として、その他の評価項目の各アセナピン 5-10 mg BID 群とプラセボ群の比較を行い、主要解析で得た結果の裏付けに用いた。

連続量データには ANCOVA モデル、カテゴリデータには Cochran-Mantel-Haentzel 法、time-to-event データには Kaplan-Meier 法を用いた。

全ての仮説検定は、有意水準 α = 0.05 の両側検定で行った。主要解析に限り、Hochberg 法を用いて多重性を調整した。

安全性の評価

治験責任医師によって報告があった有害事象を MedDRA ver.8.1 でコーディングした[*1)]。各群の有害事象、致死性又は非致死性の重篤な有害事象、中止に至った有害事象、各群で有害事象を発現した被験者数と割合を、MedDRA 器官別大分類、基本語、及び治験責任医師が判断した程度（軽度、中等度、重度）別に要約した。記述統計量を用いて、臨床検査項目、バイタルサイン測定項目、体重、腹囲、Body Mass Index（BMI）、米国コレステロール教育プログラム（National Cholesterol Education Program; NCEP）が定義したメタボリックシンドロームの基準に該当する被験者、並びに BARS、SARS 及び AIMS に関するデータを要約した。

*1) 基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた。基本語が重複する場合は（ ）内に下層語を示して区別した。

治験計画の変更

・ Amendment 1（20[redacted] 年 [redacted] 月改訂）：副次評価項目に、うつの指標として CDSS を追加した
・ Amendment 2（20[redacted] 年 [redacted] 月改訂）：副次評価項目である Cogstate を翻訳ができている国のみで実施することに変更した

要約-結論：

2.7.6.46.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.46-1に示した。

同意取得した 347 名をスクリーニングし、選択基準を満たした 277 名を 3 群（プラセボ群 93 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 91 名、オランザピン 10-20 mg QD 群 93 名）に無作為に割り付けた。

二重盲検投与期を完了した被験者は、プラセボ群 48 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 42 名、オランザピン 10-20 mg QD 群 43 名であった。

二重盲検投与期に中止した被験者は、プラセボ群 45 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 48 名、オランザピン 10-20 mg QD 群 49 名であった。最も多かった中止理由は、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 10-20 mg QD 群で「同意撤回」であり、それぞれ 26 名、17 名であった。また、プラセボ群では「効果不十分」及び「同意撤回」が最も多く、いずれも 12 名であった。

「効果不十分」による中止と有害事象による中止のうち「統合失調症の悪化」を「治療効果なし」としたとき、「治療効果なし」で中止した被験者は、プラセボ群 16 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 7 名、オランザピン 10-20 mg QD 群 21 名であった。

表 2.7.6.46-1 被験者の内訳

被験者の内訳	プラセボ	アセナピン 5-10 mg BID	オランザピン 10-20 mg QD	合計
同意取得被験者数	—	—	—	347
スクリーニング中止被験者	—	—	—	70
適格性基準を満たさず	—	—	—	48
有害事象	—	—	—	1
同意撤回	—	—	—	21
割付被験者数 a) b)	93	91	93	277
AST 集団被験者数 a) c)	93	90	92	275
ITT 集団被験者数 a) d)	89	85	85	259
二重盲検投与期中止 e) g)	45 (48.4)	48 (53.3)	49 (53.3)	142 (51.6)
有害事象	5 (5.4)	6 (6.7)	11 (12.0)	22 (8.0)
統合失調症の悪化：はい	4 (4.3)	3 (3.3)	6 (6.5)	13 (4.7)
統合失調症の悪化：いいえ	1 (1.1)	3 (3.3)	5 (5.4)	9 (3.3)
効果不十分	12 (12.9)	4 (4.4)	15 (16.3)	31 (11.3)
同意撤回	12 (12.9)	26 (28.9)	17 (18.5)	55 (20.0)
追跡不能	9 (9.7)	8 (8.9)	4 (4.3)	21 (7.6)
その他	7 (7.5)	4 (4.4)	2 (2.2)	13 (4.7)
治療効果なし f)	16 (17.2)	7 (7.8)	21 (22.8)	44 (16.0)
二重盲検投与期完了 g)	48 (51.6)	42 (46.7)	43 (46.7)	133 (48.4)
継続投与試験（041512 試験）参加	28 (30.1)	21 (23.3)	26 (28.3)	75 (27.3)
継続投与試験（041512 試験）不参加	20 (21.5)	21 (23.3)	17 (18.5)	58 (21.1)
適格性基準を満たさず	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.2)	4 (1.5)
同意せず	19 (20.4)	20 (22.2)	14 (15.2)	53 (19.3)
欠測（Missing）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.4)

Source: CSR Table 7

a) 無作為割付された被験者には、本治験に複数回の参加があった 8 名を含む

b) 無作為割付された被験者数

c) 無作為割付された被験者のうち、二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服用した被験者数

d) 無作為割付された被験者のうち、二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服用し、かつ、ベースライン以降に PANSS の評価を 1 回以上実施した被験者数。ただし、本治験に複数回参加した 8 名は 1 回目の参加の結果のみを有効性の解析に用い、2 回目以降の結果は解析から除外した

e) 治験責任医師が eCRF の end-of-treatment ページに記載した中止理由

f) 有害事象による中止のうち「統合失調症の悪化」又は「効果不十分」を理由として治験を中止した被験者数

g) AST 集団を母数とした割合を示した

治験中に盲検を解除した被験者はいなかった。重篤な有害事象の当局報告のため、被験者 2 名（プラセボ群の被験者識別番号 206005 及びアセナピン 5-10 mg BID 群の被験者識別番号 224003）の投与群が Organon 社の Drug Safety Surveillance Department に開示された。治験責任医師及び他の治験関係者にはこの情報を開示しなかった。

治験実施計画書違反として、本治験に複数回参加した被験者は 8 名であった。この一覧を表 2.7.6.46-2に示した。これらの 8 名の安全性データは全て評価に含めた。有効性データは 1 回目の参加の結果のみを解析に用い、2 回目以降の結果は解析から除外した。

表 2.7.6.46-2 本治験に複数回参加した被験者の一覧

被験者	041022 試験での被験者識別番号			治験への組入れ期間
	プラセボ	アセナピン 5-10 mg BID	オランザピン 10-20 mg QD	
1	―	―	**204005**	**20[redacted]**
	―	201005	―	20[redacted]
	―	205006	―	20[redacted]
2	―	―	**201007**	**20[redacted]**
	―	―	205005	20[redacted]
3	**206006**	―	―	**20[redacted]**
	204020	―	―	20[redacted]
4	**205007**	―	―	**20[redacted]**
	‐	―	201024	20[redacted]
5	**206019**	―		**20[redacted]**
	―	―	204024	20[redacted]
6	**204017**	―	―	**20[redacted]**
	200023	―	―	20[redacted]
7	―	**206027**	―	**20[redacted]**
	―	204028	―	20[redacted]
8	―	**206008**	―	**20[redacted]**
	―	―	204027	20[redacted]

Source: CSR Table 8
AST 集団には含むが、ITT 集団には初回の結果（太字で表示）のみを解析に用いた

治験実施計画書からの逸脱で最も多かったのは、ベースライン時の 7 日以内に抗うつ薬を服用した被験者であった（プラセボ群 2 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 1 名、オランザピン 10-20 mg QD 群 4 名）。次に多かったのは、スクリーニング時からベースライン時に PANSS 合計スコアが 20%以上減少した被験者であった（プラセボ群 2 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 2 名、オランザピン 10-20 mg QD 群 1 名）。

また、統合失調症の他に I 軸の精神疾患の併発が、アセナピン群の 2 名に認められた（被験者識別番号 206017：うつ病、被験者識別番号 202005：心的外傷後ストレス障害）。

これらの被験者データは、有効性の解析に含めた。結果に大きな影響はなかったと考えられた。

2.7.6.46.2 人口統計学的特性

無作為割付され二重盲検投与期に 1 回以上治験薬を投与された AST 集団 275 名の人口統計学的特性、原疾患の病態や既往歴の有無、統合失調症の精神学的背景、生活状態／就労／逮捕歴を表 2.7.6.46-3 ~ 表 2.7.6.46-6に示した。

3 群間のベースライン時の人口統計学的特性に大きな差はなかった。

既往歴に I 軸又は II 軸の精神疾患を含む被験者は、オランザピン 10-20 mg QD 群 18.5%（17/92 名が、プラセボ群 7.5%（7/93 名）及びアセナピン 5-10 mg BID 群 10.0%（9/90 名）と比較し高かった。

統合失調症を発症してからの期間が 10 年以上の被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群 80.0%（72/90 名）が、プラセボ群 68.8%（64/93 名）及びオランザピン 10-20 mg QD 群 67.4%（62/92 名）と比較し高かった。その他の項目では、3 群間に大きな差はなかった。

表 2.7.6.46-3 人口統計学的特性（AST 集団）

背景因子	プラセボ (N = 93)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 90)	オランザピン 10-20 mg QD (N = 92)	合計 (N = 275)
性別、n (%)				
男性	74 (79.6)	67 (74.4)	72 (78.3)	213 (77.5)
女性	19 (20.4)	23 (25.6)	20 (21.7)	62 (22.5)
閉経前	12 (63.2)	13 (56.5)	11 (55.0)	36 (58.1)
閉経後	7 (36.8)	10 (43.5)	9 (45.0)	26 (41.9)
人種、n (%)				
白人	42 (45.2)	45 (50.0)	41 (44.6)	128 (46.5)
黒人	43 (46.2)	38 (42.2)	43 (46.7)	124 (45.1)
アジア人	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (2.2)	4 (1.5)
その他	8 (8.6)	5 (5.6)	6 (6.5)	19 (6.9)
年齢カテゴリー、n (%)				
18 – 64 歳	93 (100.0)	89 (98.9)	92 (100.0)	274 (99.6)
65 歳以上	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
年齢、歳				
平均値（標準偏差）	41.9 (9.00)	44.0 (9.03)	41.6 (10.41)	42.5 (9.53)
中央値	43	45	43	43
範囲（最小値、最大値）	20, 61	23, 67	20, 63	20, 67
体重、kg				
平均値（標準偏差）	86.1 (16.72)	85.5 (17.19)	84.1 (17.15)	85.2 (16.98)
中央値	84	85	84	84
範囲（最小値、最大値）	49, 133	47, 132	54, 125	47, 133
BMI、kg/m^2				
平均値（標準偏差）	28.2 (5.35)	28.5 (5.31)	27.7 (5.06)	28.1 (5.24)
中央値	28	28	27	27
範囲（最小値、最大値）	20, 50	19, 42	17, 42	17, 50
利き手、n (%)				
左	9 (9.7)	6 (6.7)	11 (12.0)	26 (9.5)
右	84 (90.3)	84 (93.3)	81 (88.0)	249 (90.5)
婚姻状況、n (%)				
既婚	9 (9.7)	10 (11.1)	9 (9.8)	28 (10.2)
死別	2 (2.2)	4 (4.4)	2 (2.2)	8 (2.9)
離婚	16 (17.2)	13 (14.4)	12 (13.0)	41 (14.9)
別居	9 (9.7)	12 (13.3)	7 (7.6)	28 (10.2)
未婚	57 (61.3)	51 (56.7)	62 (67.4)	170 (61.8)
最終学歴、n (%)				
小学校（8 歳まで）	11 (11.8)	13 (14.4)	14 (15.2)	38 (13.8)
中学校／高校（12 歳まで）	62 (66.7)	57 (63.3)	60 (65.2)	179 (65.1)
大学卒業以上（13 歳以上）	20 (21.5)	20 (22.2)	18 (19.6)	58 (21.1)
冠動脈疾患の家族歴、n (%)				
あり	14 (15.1)	19 (21.1)	21 (22.8)	54 (19.6)
なし	68 (73.1)	65 (72.2)	60 (65.2)	193 (70.2)
不明	11 (11.8)	6 (6.7)	11 (12.0)	28 (10.2)
糖尿病の家族歴、n (%)				
あり	27 (29.0)	23 (25.6)	26 (28.3)	76 (27.6)
なし	59 (63.4)	62 (68.9)	60 (65.2)	181 (65.8)
不明	7 (7.5)	5 (5.6)	6 (6.5)	18 (6.5)

Source: CSR Table 10
BMI：body mass index
n (%)：該当被験者数（割合）

表 2.7.6.46-4 原疾患の病態及び既往歴の有無（AST 集団）

原疾患の病態及び既往歴	プラセボ (N=93)	アセナピン 5-10 mg BID (N=90)	オランザピン 10-20 mg QD (N=92)	合計 (N=275)
原疾患の病態、n (%)				
統合失調症、解体型（DSM-IV 295.10）	3 (3.2)	3 (3.3)	3 (3.3)	9 (3.3)
統合失調症、妄想型（DSM-IV 295.30）	84 (90.3)	84 (93.3)	82 (89.1)	250 (90.9)
統合失調症、鑑別不能型（DSM-IV 295.90）	6 (6.5)	3 (3.3)	7 (7.6)	16 (5.8)
統合失調症、緊張型（DSM-IV 295.20）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他の I 軸又は II 軸の診断の現病歴 [a]、n (%)				
なし	93 (100.0)	88 (97.8)	90 (97.8)	271 (98.5)
あり	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (2.2)	4 (1.5)
反社会性人格障害 [b]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.4)
うつ病性障害 [c]	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
軽度精神遅滞 [b]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.4)
心的外傷後ストレス障害 [c]	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
その他の I 軸又は II 軸の診断の既往歴 [d]、n (%)				
なし	86 (92.5)	81 (90.0)	75 (81.5)	242 (88.0)
あり	7 (7.5)	9 (10.0)	17 (18.5)	33 (12.0)

Source: CSR Table 11

n (%)：該当被験者数（割合）、DSM-IV：精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版

a) 治験責任医師による報告

b) II 軸の診断

c) I 軸の診断

d) eCRF で「continuing」にチェックされなかった診断

表 2.7.6.46-5 統合失調症の精神医学的背景（AST 集団）

統合失調症の精神医学的背景	プラセボ (N=93)	アセナピン 5-10 mg BID (N=90)	オランザピン 10-20 mg QD (N=92)	合計 (N=275)
統合失調症の発症からの年数、n (%)				
5 年未満	11 (11.8)	8 (8.9)	13 (14.1)	32 (11.6)
5 年以上 10 年未満	18 (19.4)	10 (11.1)	17 (18.5)	45 (16.4)
10 年以上 15 年未満	14 (15.1)	15 (16.7)	16 (17.4)	45 (16.4)
15 年以上 20 年未満	13 (14.0)	15 (16.7)	16 (17.4)	44 (16.0)
20 年以上	37 (39.8)	42 (46.7)	30 (32.6)	109 (39.6)
発症年齢、歳				
平均値（標準偏差）	26.0 (9.58)	25.0 (10.22)	26.3 (9.72)	25.8 (9.82)
中央値	25	24	24	24
範囲（最小値、最大値）	8, 52	4, 61	6, 52	4, 61
統合失調症の過去のエピソード数、n (%)				
入院に至ったエピソード				
なし	6 (6.5)	1 (1.1)	2 (2.2)	9 (3.3)
1 回	3 (3.2)	4 (4.4)	8 (8.7)	15 (5.5)
2-3 回	15 (16.1)	12 (13.3)	19 (20.7)	46 (16.7)
4 回以上	66 (71.0)	71 (78.9)	57 (62.0)	194 (70.5)
不明	2 (2.2)	2 (2.2)	6 (6.5)	10 (3.6)
入院に至らなかったエピソード				
なし	6 (6.5)	9 (10.0)	7 (7.6)	22 (8.0)
1 回	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (0.7)
2-3 回	7 (7.5)	8 (8.9)	10 (10.9)	25 (9.1)
4 回以上	51 (54.8)	45 (50.0)	45 (48.9)	141 (51.3)
不明	24 (25.8)	23 (25.6)	29 (31.5)	76 (27.6)
自殺企図歴、n (%)				
あり	39 (41.9)	39 (43.3)	35 (38.0)	113 (41.1)
1 回	17 (18.3)	19 (21.1)	12 (13.0)	48 (17.5)
2-3 回	12 (12.9)	12 (13.3)	14 (15.2)	38 (13.8)
4 回以上	10 (10.8)	8 (8.9)	8 (8.7)	26 (9.5)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.4)
なし	54 (58.1)	51 (56.7)	56 (60.9)	161 (58.5)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.4)
現在のエピソードの期間、n (%)				
2 週間未満	15 (16.1)	16 (17.8)	11 (12.0)	42 (15.3)
2 週間以上 1 ヶ月未満	36 (38.7)	26 (28.9)	41 (44.6)	103 (37.5)
1 ヶ月以上 6 ヶ月未満	30 (32.3)	33 (36.7)	27 (29.3)	90 (32.7)
6 ヶ月以上 12 ヶ月以下	3 (3.2)	5 (5.6)	4 (4.3)	12 (4.4)
1 年を超える	9 (9.7)	10 (11.1)	9 (9.8)	28 (10.2)
縦断的経過の分類、n (%)				
単一エピソード・部分寛解	1 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)	3 (1.1)
顕著な陰性症状あり	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
顕著な陰性症状なし	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.7)
挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの	59 (63.4)	54 (60.0)	54 (58.7)	167 (60.7)
顕著な陰性症状あり	28 (30.1)	30 (33.3)	26 (28.3)	84 (30.5)
顕著な陰性症状なし	31 (33.3)	24 (26.7)	28 (30.4)	83 (30.2)
挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴わないもの	3 (3.2)	1 (1.1)	4 (4.3)	8 (2.9)
持続性	29 (31.2)	32 (35.6)	33 (35.9)	94 (34.2)
顕著な陰性症状あり	11 (11.8)	11 (12.2)	9 (9.8)	31 (11.3)
顕著な陰性症状なし	18 (19.4)	21 (23.3)	24 (26.1)	63 (22.9)
他の又は特定不能の型	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (1.1)

Source: CSR Table 12

n (%)：該当被験者数（割合）

表 2.7.6.46-6 生活状態／就労／逮捕歴（AST 集団）

生活状態／就労／逮捕歴	プラセボ (N=93)	アセナピン 5-10 mg BID (N=90)	オランザピン 10-20 mg QD (N=92)	合計 (N=275)
現在の生活状態 [a]、n (%)	n = 93	n = 90	n = 92	n = 275
配偶者又は重要な他者	9 (9.7)	9 (10.0)	15 (16.3)	33 (12.0)
他の家族又はルームメイト	45 (48.4)	35 (38.9)	41 (44.6)	121 (44.0)
単身	18 (19.4)	19 (21.1)	14 (15.2)	51 (18.5)
居住型の療養施設	20 (21.5)	24 (26.7)	20 (21.7)	64 (23.3)
施設	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.4)
住居なし	1 (1.1)	3 (3.3)	1 (1.1)	5 (1.8)
自立レベル [a]、n (%)	n = 93	n = 90	n = 92	n = 275
常に	61 (65.6)	55 (61.1)	57 (62.0)	173 (62.9)
時々	30 (32.3)	34 (37.8)	32 (34.8)	96 (34.9)
全くなし	2 (2.2)	1 (1.1)	3 (3.3)	6 (2.2)
就労状況 [b]、n (%)	n = 93	n = 90	n = 92	n = 275
フルタイム				
継続的	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (1.1)
一時的	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.2)	3 (1.1)
パートタイム				
継続的	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
一時的	1 (1.1)	2 (2.2)	4 (4.3)	7 (2.5)
雇用された経験なし	7 (7.5)	10 (11.1)	14 (15.2)	31 (11.3)
欠測	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
現在はないが過去にあり	83 (89.2)	75 (83.3)	71 (77.2)	229 (83.3)
過去に雇用されていた場合の現在の状況 [b]、n (%)	n = 83	n = 75	n = 71	n = 229
引退	3 (3.6)	1 (1.3)	2 (2.8)	6 (2.6)
学生	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)	2 (0.9)
雇用なし	12 (14.5)	8 (10.7)	7 (9.9)	27 (11.8)
身体障害	68 (81.9)	66 (88.0)	58 (81.7)	192 (83.8)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.4)
逮捕歴 [c]、n (%)				
回数	n = 93	n = 90	n = 92	n = 275
なし	45 (48.4)	47 (52.2)	44 (47.8)	136 (49.5)
1-3 回	35 (37.6)	28 (31.1)	35 (38.0)	98 (35.6)
4-8 回	8 (8.6)	8 (8.9)	10 (10.9)	26 (9.5)
9 回以上	5 (5.4)	7 (7.8)	3 (3.3)	15 (5.5)
程度	n = 48	n = 43	n = 48	n = 139
重犯罪	6 (12.5)	10 (23.3)	8 (16.7)	24 (17.3)
軽犯罪	37 (77.1)	29 (67.4)	35 (72.9)	101 (72.7)
両方	5 (10.4)	4 (9.3)	5 (10.4)	14 (10.1)

Source: CSR Table 13

n (%)：該当被験者数（割合）

a) ベースライン時の生活状態と自立レベルを含む

b) ベースライン時及びベースライン以前 6 ヶ月の就労状況

c) ベースライン時より前の逮捕回数

治験薬の曝露状況

治験薬の曝露を表 2.7.6.46-7に、週ごとの曝露量を表 2.7.6.46-8、曝露期間を表 2.7.6.46-9に示した。

二重盲検投与期の 2 ~ 6 週目で増量した被験者は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 63.4 ~ 77.4%、オランザピン 10-20 mg QD 群で 67.1 ~ 78.4%の範囲であった。

表 2.7.6.46-7 治験薬の曝露（AST 集団）

	プラセボ (N=93)	アセナピン 5-10 mg BID (N=90)	オランザピン 10-20 mg QD (N=92)
曝露日数			
合計（被験者×曝露日数）	2761	2618	2532
平均値（標準偏差）	29.7 (14.56)	29.1 (15.75)	27.5 (15.49)
中央値	39	40	33
範囲（最小値、最大値）	2, 47	1, 48	3, 47
1 日用量			
平均値（標準偏差）	－	13.9 (3.90)	13.3 (2.99)
中央値	－	15	13
最頻値	－	20	10
範囲（最小値、最大値）	－	5, 20	9, 20

Source: CSR Table 14

表 2.7.6.46-8 治験薬の週ごとの曝露量（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID (N=90)			オランザピン 10-20 mg QD (N=92)			
治療期間開始後の週数	n*	5 mg BID	10 mg BID	n*	10 mg QD	15 mg QD	20 mg QD
1 週目	90	90 (100.0)	0 (0.0)	92	92 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2 週目	82	30 (36.6)	52 (63.4)	76	25 (32.9)	50 (65.8)	1 (1.3)
3 週目	62	14 (22.6)	48 (77.4)	65	17 (26.2)	21 (32.3)	27 (41.5)
4 週目	55	14 (25.5)	41 (74.5)	51	11 (21.6)	16 (31.4)	24 (47.1)
5 週目	50	14 (28.0)	36 (72.0)	46	13 (28.3)	12 (26.1)	21 (45.7)
6 週目	39	12 (30.8)	27 (69.2)	41	13 (31.7)	10 (24.4)	18 (43.9)
最頻用量、n (%)**	－	44 (48.9)	46 (51.1)	－	40 (43.5)	25 (27.2)	27 (29.3)
最大用量、n (%)**	－	28 (31.1)	62 (68.9)	－	33 (35.9)	25 (27.2)	34 (37.0)
最終用量、n (%)**	－	32 (35.6)	58 (64.4)	－	39 (42.4)	21 (22.8)	32 (34.8)

Source: CSR Table 15

該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数／評価対象被験者数 × 100

n*：治験薬を服用した被験者数（割合算出の分母とした）

(%)**：AST 集団を母数とした割合

表 2.7.6.46-9 治験薬の曝露期間（AST 集団）

	プラセボ (N=93)	アセナピン 5-10 mg BID (N=90)	オランザピン 10-20 mg QD (N=92)
曝露期間	n*(%)	n*(%)	n*(%)
1 日間以上	93 (100.0)	90 (100.0)	92 (100.0)
4 日間以上	89 (95.7)	85 (94.4)	88 (95.7)
7 日間以上	86 (92.5)	78 (86.7)	77 (83.7)
14 日間以上	74 (79.6)	66 (73.3)	69 (75.0)
21 日間以上	64 (68.8)	60 (66.7)	58 (63.0)
28 日間以上	56 (60.2)	55 (61.1)	48 (52.2)
35 日間以上	51 (54.8)	48 (53.3)	43 (46.7)
42 日間以上	32 (34.4)	34 (37.8)	33 (35.9)

Source: CSR Table 11.3.1

n* (%)：少なくとも 1 回は治験薬を服用した被験者数（割合）

併用薬

併用薬の有無及び併用された薬剤群を表 2.7.6.46-10に示した。最も併用が多かったのは精神抑制薬であった。治験実施計画書でロラゼパム及びゾルピデムを併用可能としており、少数の例外を除いてこれらの薬剤の併用が多かった。

また、二重盲検投与期に、錐体外路症状、激越、不眠症に対する治療薬が投与開始された被験者数を表 2.7.6.46-11に示した。激越に対する治療薬の投与が開始された被験者数の割合は、プラセボ群が他の投与群と比較し高かった（プラセボ群 45.2%（42/93 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群 30.0%（27/90 名）、オランザピン 10-20 mg QD 群 31.5%（29/92 名））。不眠症に対する治療薬の投与が開始された被験者数の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群が他の投与群と比較し高かった（（プラセボ群 52.7%（49/93 名）、（アセナピン 5-10 mg BID 群 62.2%（56/90 名））、オランザピン 10-20 mg QD 群 53.3%（49/92 名））。

表 2.7.6.46-10 いずれかの群で 10%以上併用があった薬剤群：ATC 分類（AST 集団）

併用薬の有無	プラセボ (N=93)	アセナピン 5-10 mg BID (N=90)	オランザピン 10-20 mg QD (N=92)
なし	13 (14.0)	9 (10.0)	16 (17.4)
あり	80 (86.0)	81 (90.0)	76 (82.6)
精神抑制薬	74 (79.6)	67 (74.4)	67 (72.8)
ロラゼパム	65 (69.9)	53 (58.9)	54 (58.7)
ゾルピデム酒石酸塩	43 (46.2)	44 (48.9)	42 (45.7)
鎮痛薬	33 (35.5)	39 (43.3)	30 (32.6)
胃酸関連疾患用薬	21 (22.6)	17 (18.9)	25 (27.2)
抗炎症及び抗リウマチ製剤	23 (24.7)	14 (15.6)	20 (21.7)
便秘薬	6 (6.5)	9 (10.0)	10 (10.9)
ビタミン	10 (10.8)	7 (7.8)	7 (7.6)
糖尿病用薬	8 (8.6)	9 (10.0)	5 (5.4)

Source: CSR Table 11.4.2.2
該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数／評価対象被験者数 × 100
薬剤は WHO Drug dictionary でコーディングした
併用薬：二重盲検投与期から治験薬投与終了日までに投与があった薬剤

表 2.7.6.46-11 錐体外路症状、激越、不眠症に対する治療薬の投与が開始された被験者数（AST 集団）

投与理由	プラセボ (N=93)	アセナピン 5-10 mg BID (N=90)	オランザピン 10-20 mg QD (N=92)
錐体外路症状	4 (4.3)	4 (4.4)	6 (6.5)
激越	42 (45.2)	27 (30.0)	29 (31.5)
不眠症	49 (52.7)	56 (62.2)	49 (53.3)

Source: CSR Table 11.4.2.4
n (%)：該当被験者数（割合）

2.7.6.46.3 有効性の評価

有効性解析にはITT集団を用いた。ITT集団には、二重盲検投与期に少なくとも1回は治験薬を服用し、かつ、少なくとも1回はベースライン後のPANSSの評価を実施した被験者とした。

2.7.6.46.3.1 有効性解析対象集団

無作為に割り付けた被験者は277名（プラセボ群93名、アセナピン5-10 mg BID群91名、オランザピン10-20 mg QD群93名）であった。このうち、ITT集団は259名（プラセボ群89名、アセナピン5-10 mg BID群85名、オランザピン10-20 mg QD群85名）であった。

本治験に複数回参加した8名の被験者について、1回目の参加の結果のみを有効性の解析に用い、2回目以降の結果は解析から除外した（表 2.7.6.46-2）。

2.7.6.46.3.2 主要評価項目

主要評価項目であるPANSS合計スコアの変化量を表 2.7.6.46-12に示した。

アセナピン5-10 mg BID群をプラセボ群と比較したところ、PANSS合計スコアのベースライン時から最終評価時点までの変化量（最小二乗平均）に統計学的有意差はなかった（プラセボ群-9.9、アセナピン5-10 mg BID群 -9.4、p = 0.8424：ANCOVA）。

オランザピン10-20 mg QD群をプラセボ群と比較したところ、PANSS合計スコアのベースライン時から最終評価時点までの変化量（最小二乗平均）に統計学的有意差はなかった（プラセボ群 -9.9、オランザピン10-20 mg QD群 -11.5、p = 0.5044：ANCOVA）。

表 2.7.6.46-12 PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量（LOCF、ITT 集団）

Visit	プラセボ (N=89)	アセナピン 5-10 mg BID (N=85)	オランザピン 10-20 mg QD (N=85)
Baseline, n	89	85	85
LS mean [a] (SE)	84.7 (1.14)	86.8 (1.14)	86.5 (1.13)
95% CI [a]	(82.49, 86.98)	(84.53, 89.02)	(84.29, 88.76)
Change from baseline to Day 4, n	88	84	84
LS mean change [b] (SE)	-2.9 (0.72)	-4.2 (0.71)	-3.7 (0.71)
P-value [b]	–	0.1884	0.3972
Change from baseline to Day 7, n	89	85	85
LS mean change [b] (SE)	-4.8 (1.15)	-4.9 (1.15)	-5.0 (1.14)
P-value [b]	–	0.9680	0.9309
Change from baseline to Day 14, n	89	85	85
LS mean change [b] (SE)	-7.1 (1.47)	-8.7 (1.47)	-9.2 (1.46)
P-value [b]	–	0.4275	0.2938
Change from baseline to Day 21, n	89	85	85
LS mean change [b] (SE)	-8.8 (1.57)	-9.5 (1.56)	-9.9 (1.55)
P-value [b]	–	0.7198	0.6051
Change from baseline to Day 28, n	89	85	85
LS mean change [b] (SE)	-8.9 (1.59)	-10.0 (1.58)	-10.7 (1.57)
P-value [b]	–	0.6397	0.4056
Change from baseline to Day 35, n	89	85	85
LS mean change [b] (SE)	-9.3 (1.69)	-10.1 (1.68)	-11.2 (1.67)
P-value [b]	–	0.7188	0.3998
Change from baseline to Day 42, n	89	85	85
LS mean change [b] (SE)	-10.1 (1.72)	-9.1 (1.72)	-11.4 (1.71)
P-value [b]	–	0.6823	0.5884
Change from baseline to Endpoint, n	89	85	85
LS mean change [b] (SE)	-9.9 (1.73)	-9.4 (1.73)	-11.5 (1.72)
P-value [b]	–	0.8424	0.5044

Source: CSR Table 16

PANSS：Positive and Negative Syndrome Scale、LOCF：last-observation-carried-forward、n：データがある被験者数、SE：標準誤差、CI：信頼区間

PANSS 合計スコアの取り得る範囲は、30 点（全て「1：なし」）から 210 点（全て「7：最重度」）、ベースライン時からの減少は、対象疾患の改善を意味する

a) 分散分析（ANOVA）モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とした

b) 共分散分析（ANCOVA）モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした。p 値はアセナピン 5-10 mg BID 群又はオランザピン 10-20mg QD 群とプラセボ群の変化量（最小二乗平均）の差に基づく

2.7.6.46.3.3 副次評価項目

有効性の副次評価項目（PANSS サブスケール、PANSS Marder 因子、CGI-S、CGI-I、CDSS、HAM-A、ISST-Modified、RDQ、CogState 及び CogFu）及びヘルスアウトカムの評価項目（QLS、PETiT、Q-LES-Q 及び各サブスケール）について解析した。アセナピン 5-10 mg BID 群をプラセボ群と比較したところ、いずれの項目でも、最終評価時点でのスコアのベースライン時からの変化量（最小二乗平均）に統計的有意差はなかった。同様に、オランザピン 10-20 mg QD 群をプラセボ群と比較したところ、いずれの項目でも、最終評価時点でのスコアのベースライン時から変化量（最小二乗平均）に統計学的有意差はなかった。

2.7.6.46.4 安全性の評価

2.7.6.46.4.1 安全性解析対象集団

安全性評価には、AST 集団を用いた。AST 集団は、無作為割付され、二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服用した全ての被験者を含んだ。

無作為に割り付けられた被験者 277 名（プラセボ群 93 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 91 名、オランザピン 10-20 mg QD 群 93 名）のうち、本治験に複数回参加した 8 名を含む、二重盲検投与期に治験薬が投与された全ての被験者 275 名（プラセボ群 93 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 90 名、オランザピン 10-20 mg QD 群 92 名）を AST 集団とした。複数回参加した 8 名は、参加ごとに割り付けられた投与群で集計した。

2.7.6.46.4.2 有害事象の解析

有害事象は同意取得後に新たに発現したあらゆる好ましくない事象､及び同意取得時点で有していても収集期間中に悪化した事象とした。

長期投与試験に移行しない被験者は､同意取得から治験薬投与終了 7 日後まで(重篤な有害事象は、投与終了 30 日後まで）を収集期間とした。

長期投与試験に移行した被験者は、長期投与試験の初回治験薬投与までの期間を収集期間とした。

有害事象は、治験責任医師が症例報告書に記載した用語を MedDRA ver.8.1 を用いて、器官別大分類及び基本語にコーディングした（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）。

有害事象発現頻度の概要を表 2.7.6.46-13に示した。

有害事象発現率は、プラセボ群 60.2%（56/93 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群 68.9%（62/90 名）、オランザピン 10-20 mg QD 群 63.0%（58/90 名）であった。

重篤な有害事象発現率は､プラセボ群 3.2%(3/93 名)､アセナピン 5-10 mg BID 群 6.7%(6/90 名)､オランザピン 10-20 mg QD 群 8.7%（8/92 名）であった。死亡した被験者はいなかった。

重度の有害事象発現率は､プラセボ群 3.2%(3/93 名)､アセナピン 5-10 mg BID 群 4.4%(4/90 名)､オランザピン 10-20 mg QD 群 9.8%（9/92 名）であった。

表 2.7.6.46-13 有害事象発現頻度の概要（AST 集団）

カテゴリー	プラセボ (N=93)	アセナピン 5-10 mg BID (N=90)	オランザピン 10-20 mg QD (N=92)
有害事象又は重篤な有害事象の発現被験者、n (%)			
全ての有害事象	56 (60.2)	62 (68.9)	58 (63.0)
因果関係の否定できない有害事象	42 (45.2)	39 (43.3)	39 (42.4)
性別、n (%)			
女性	19	23	20
全ての有害事象	14 (73.7)	20 (87.0)	12 (60.0)
因果関係の否定できない有害事象	12 (63.2)	11 (47.8)	9 (45.0)
男性	74	67	72
全ての有害事象	42 (56.8)	42 (62.7)	46 (63.9)
因果関係の否定できない有害事象	30 (40.5)	28 (41.8)	30 (41.7)
人種、n (%)			
白人	42	45	41
全ての有害事象	24 (57.1)	31 (68.9)	24 (58.5)
因果関係の否定できない有害事象	17 (40.5)	18 (40.0)	14 (34.1)
黒人	43	38	43
全ての有害事象	27 (62.8)	26 (68.4)	27 (62.8)
因果関係の否定できない有害事象	20 (46.5)	18 (47.4)	19 (44.2)
アジア人	0	2	2
全ての有害事象	-	1 (50.0)	1 (50.0)
因果関係の否定できない有害事象	-	0 (0.0)	1 (50.0)
その他	8	5	6
全ての有害事象	5 (62.5)	4 (80.0)	6 (100.0)
因果関係の否定できない有害事象	5 (62.5)	3 (60.0)	5 (83.3)
程度、n (%)			
全ての有害事象			
軽度	25 (26.9)	33 (36.7)	25 (27.2)
中等度	28 (30.1)	25 (27.8)	24 (26.1)
重度	3 (3.2)	4 (4.4)	9 (9.8)
因果関係の否定できない有害事象			
軽度	24 (25.8)	25 (27.8)	22 (23.9)
中等度	18 (19.4)	12 (13.3)	14 (15.2)
重度	0 (0.0)	2 (2.2)	3 (3.3)
有害事象により中止した被験者 [a]、n (%)			
全ての有害事象	5 (5.4)	6 (6.7)	11 (12.0)
因果関係の否定できない有害事象	3 (3.2)	3 (3.3)	6 (6.5)
重篤な有害事象、n (%)			
全ての重篤な有害事象	3 (3.2)	6 (6.7)	8 (8.7)
因果関係の否定できない重篤な有害事象	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.2)
死亡、n (%)			
全ての重篤な有害事象	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
因果関係の否定できない重篤な有害事象	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
重篤な有害事象により中止した被験者 [a]、n (%)			
全ての重篤な有害事象	2 (2.2)	4 (4.4)	4 (4.3)
因果関係の否定できない重篤な有害事象	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.2)

Source: CSR Table 17

二重盲検投与期以降投与終了 7 日後まで（重篤な有害事象は 30 日後まで）に発現又は悪化した有害事象を集計対象とした

N：評価対象被験者数、n (%)：該当被験者数（割合）

因果関係の否定できない（重篤な）有害事象：治験責任医師が「関連の可能性あり」「おそらく関連あり」「関連あり」と判断した（重篤な）有害事象

a) 治験薬服用前からの有害事象／重篤な有害事象による中止被験者を含む

2.7.6.46.4.2.1 全ての有害事象

全ての有害事象の一覧を表 2.7.6.46-38に示した。

2.7.6.46.4.2.2 比較的よく見られる有害事象

アセナピン 5-10 mg BID 群で 2%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.6.46-14に示した。

表 2.7.6.46-14 アセナピン 5-10 mg BID 群で 2%以上の被験者に発現した有害事象（AST 集団）

MedDRA Preferred Term	プラセボ N=93	アセナピン 5-10 mg BID N=90	オランザピン 10-20 mg QD N=92
Subjects with at least one AE	56 (60.2)	62 (68.9)	57 (62.0)
頭痛	15 (16.1)	18 (20.0)	11 (12.0)
不安	7 (7.5)	10 (11.1)	9 (9.8)
不眠症	11 (11.8)	10 (11.1)	8 (8.7)
激越	6 (6.5)	6 (6.7)	6 (6.5)
悪心	11 (11.8)	6 (6.7)	5 (5.4)
便秘	7 (7.5)	5 (5.6)	8 (8.7)
消化不良	4 (4.3)	5 (5.6)	10 (10.9)
鎮静	4 (4.3)	5 (5.6)	12 (13.0)
体重増加	1 (1.1)	5 (5.6)	8 (8.7)
ジストニア	1 (1.1)	4 (4.4)	0 (0.0)
四肢痛	0 (0.0)	4 (4.4)	4 (4.3)
嘔吐	4 (4.3)	4 (4.4)	3 (3.3)
アカシジア	2 (2.2)	3 (3.3)	4 (4.3)
発疹	1 (1.1)	3 (3.3)	2 (2.2)
鼻炎	1 (1.1)	3 (3.3)	0 (0.0)
統合失調症	3 (3.2)	3 (3.3)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	3 (3.3)	2 (2.2)
腹部不快感（胃不快感）	2 (2.2)	3 (3.3)	2 (2.2)
腹部不快感	3 (3.2)	2 (2.2)	3 (3.3)
咳嗽	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.1)
食欲減退	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.1)
眼刺激	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
疲労	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.2)
食欲亢進	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.1)
精神病性障害	0 (0.0)	2 (2.2)	3 (3.3)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
歯痛	4 (4.3)	2 (2.2)	4 (4.3)

Source: CSR Table 20
MedDRA ver. 8.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）
二重盲検投与期以降に発現又は悪化した有害事象を集計対象とした
該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数／評価対象被験者数 × 100
AE：有害事象

プラセボ群の 2 倍以上かつ 2%以上の被験者に発現した有害事象を、比較的よく見られる有害事象として定義した。

アセナピン 5-10 mg BID 群及びオランザピン 10-20 mg QD 群で比較的よく見られる有害事象は、以下の通りであった（それぞれプラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 10-20 mg QD 群）。

・体重増加（1.1%（1/93 名）、5.6%（5/90 名）、8.7%（8/92 名））

・四肢痛（0.0%（0/93 名）、4.4%（4/90 名）、4.3%（4/92 名））
・発疹（1.1%（1/93 名）、3.3%（3/90 名）、2.2%（2/92 名））
・傾眠（0.0%（0/93 名）、3.3%（3/90 名）、2.2%（2/92 名））
・精神病性障害（0.0%（0/93 名）、2.2%（2/90 名）、3.3%（3/92 名））

アセナピン 5-10 mg BID 群のみで比較的よく見られる有害事象は、以下の通りであった（それぞれプラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 10-20 mg QD 群）。

・鼻炎（1.1%（1/93 名）、3.3%（3/90 名）、0.0%（0/92 名））
・咳嗽（1.1%（1/93 名）、2.2%（2/90 名）、1.1%（1/92 名））
・食欲減退（1.1%（1/93 名）、2.2%（2/90 名）、1.1%（1/92 名））
・眼刺激（0.0%（0/93 名）、2.2%（2/90 名）、0.0%（0/92 名））
・副鼻腔うっ血（0.0%（0/93 名）、2.2%（2/90 名）、0.0%（0/92 名））
・ジストニア（1.1%（1/93 名）、4.4%（4/90 名）、0.0%（0/92 名））

オランザピン群で比較的よく見られた口内乾燥、統合失調症、妄想型のアセナピン 5-10 mg BID 群での発現率は低く、鎮静、消化不良はアセナピン 5-10 mg BID 群の発現率はプラセボ群と同程度であり、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、放屁、肝機能検査異常、限局性感染、妄想症、頻尿、歯感染、上気道感染は、アセナピン 5-10 mg BID 群での発現はなかった。

2.7.6.46.4.2.3 程度別の有害事象

程度別有害事象の一覧を表 2.7.6.46-39に示した。

2.7.6.46.4.2.4 因果関係別有害事象

因果関係別有害事象の一覧を表 2.7.6.46-40に示した。

2.7.6.46.4.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.46-15に示した。アセナピン 5-10 mg BID 群に発現した重篤な有害事象の叙述（統合失調症の悪化を除く）を「2.7.6.46.6.1 重篤な有害事象の叙述」に示した。

2.7.6.46.4.3.1 死亡

本治験中に、死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.46.4.3.2 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.46-15に示した。重篤な有害事象は、プラセボ群 3.2%（3/93 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群、6.7%（6/90 名）、オランザピン 10-20 mg QD 群 8.7%（8/92 名）の被験者に発現した。重篤な有害事象のうちの大多数（プラセボ群 3/3 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 4/6 名、オランザピン 10-20 mg QD 群 6/8 名）が、「統合失調症（原疾患）の悪化[*1)]」であった。

*1) 「統合失調症（原疾患）の悪化」の定義：MedDRA High Level Group Term（HLGT）「統合失調症およびその他の精神障害」に該当する事象

統合失調症（原疾患）の悪化[*1)]以外の精神障害は、プラセボ群で自殺念慮（1 名）、オランザピン 10-20 mg QD 群で妄想症及び幻聴（1 名）が発現した。アセナピン 5-10 mg BID 群で発現した精神状

態変化（1 名）は同時に尿中アンフェタミン陽性も認められたため、メタンフェタミンの副作用によると判断され、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

その他の重篤な有害事象は、オランザピン 10-20 mg QD 群で創傷（1 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群でジストニア（1 名）が発現した。ジストニアと治験薬との因果関係は「多分関連あり」と判断された。

表 2.7.6.46-15 重篤な有害事象の一覧（AST 集団）

投与群	被験者識別番号	年齢	性別	人種	治療期間（日）	重篤な有害事象（MedDRA 基本語）	発現（日後）	終了（日後）	程度	因果関係	処置	転帰
プラセボ	206005	41	男性	白人	3	統合失調症、妄想型	3	6	重度	おそらくなし	中止	回復
					3	自殺念慮	3	6	重度	おそらくなし	中止	回復
プラセボ	206006	33	男性	その他 a)	21	統合失調症	26	29	中等度	おそらくなし	中止	回復
プラセボ	206026	30	女性	白人	21	統合失調症	26	33	重度	なし	NA	回復
A5-10	203012	34	男性	白人	10	統合失調症、妄想型	12	18	中等度	おそらくなし	中止	回復
A5-10	206002	39	女性	白人	13	精神状態変化	17	22	中等度	なし	中止	回復
					13	尿中アンフェタミン陽性	17	22	中等度	なし	中止	回復
A5-10	210010	29	男性	白人	7	統合失調症	9	15	中等度	なし	NA	回復
A5-10	214010	51	女性	黒人	34	統合失調症	35	51	重度	おそらくなし	中止	回復
A5-10	224003	35	女性	白人	2	ジストニア	2	2	重度	おそらくあり	中止	回復
A5-10	227003	27	男性	黒人	42	統合失調症	42	48	重度	なし	NA	回復
O10-20	201016	48	男性	黒人	42	創傷	33	46	中等度	なし	なし	回復
O10-20	204027	39	男性	白人	34	統合失調症、妄想型	29	50	中等度	可能性あり	中止	回復
O10-20	206007	58	男性	白人	15	統合失調症、妄想型	26	31	重度	なし	NA	回復
O10-20	212008	51	男性	黒人	26	精神病性障害	26	28	重度	おそらくなし	中止	回復
O10-20	214009	43	男性	黒人	33	統合失調症、妄想型	34	41	重度	可能性あり	中止	回復
O10-20	218002	47	男性	白人	20	統合失調症、鑑別不能型	33	48	重度	なし	NA	回復
O10-20	222007	32	女性	白人	22	幻聴	20	43	中等度	なし	中止	回復
					22	妄想症	20	43	中等度	なし	中止	回復
O10-20	227001	46	男性	その他 a)	5	統合失調症、妄想型	13	20	重度	なし	NA	回復

Source: CSR Table 18
MedDRA ver. 8.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
投与群：A5-10–アセナピン 5-10 mg BID 群、O10-20–オランザピン 10-20 mg QD 群
NA：該当なし
a)アジア人、黒人及び白人以外の人種
プラセボ群の 1 名（被験者識別番号 203010）は、重篤な有害事象として統合失調症、妄想型を発現したが、治験薬の投与終了 30 日以降の発現のため一覧には含まれていない

2.7.6.46.4.4 その他の重要な有害事象

2.7.6.46.4.4.1 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表 2.7.6.46-16に示した。

有害事象により投与中止に至った被験者は、プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ、5.4%（5/93 名）、8.9%（8/90 名）、13.0%（12/92 名）であった。

投与中止に至った有害事象のうち、最も多かったのは「統合失調症（原疾患）の悪化[*1)]」で、プラセボ群（2 名/5 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群（3 名/8 名）、オランザピン 10-20 mg QD 群（3 名/12 名）であった。

*1)「統合失調症（原疾患）の悪化」の定義：MedDRA HLGT「統合失調症およびその他の精神障害」に該当する事象

表 2.7.6.46-16 投与中止に至った有害事象の一覧（AST 集団）

MedDRA 基本語	プラセボ (N=93)	アセナピン 5-10 mg BID (N=90)	オランザピン 10-20 mg QD (N=92)
有害事象により治験を中止した被験者（CRF の投与終了（中止）時の記録による）	5 (5.4)	6 (6.7)	11 (12.0)
有害事象により治験を中止した被験者（CRF の有害事象発生後の処置による）	5 (5.4)	8 (8.9)	12 (13.0)
ジストニア	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
精神状態変化	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
眼球回転発作	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
精神症状	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
精神病性障害	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.2)
統合失調症	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
統合失調症、妄想型	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.2)
歯痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
尿中アンフェタミン陽性	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
激越	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.2)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
便秘	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
排便回数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
幻聴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
頭痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
妄想症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
精神運動亢進	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
鎮静	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
腹部不快感 （胃不快感）	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
自殺念慮	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)

Source: CSR Table 19
MedDRA ver. 8.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた
該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数／評価対象被験者数 × 100

2.7.6.46.4.4.2 投与量減量に至った有害事象

有害事象により投与減量に至った被験者は、プラセボ群 2.2%（2/93 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群 2.2%（2/90 名）、オランザピン 10-20 mg QD 群 4.3%（4/92 名）に見られた。

投与量減量に至った有害事象は、プラセボ群は、下痢及び腹部不快感（1 名）、浮動性めまい（1 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群は、アカシジア（2 名）、オランザピン 10-20 mg QD 群は、過眠症（1 名）、悪心及び鎮静（1 名）、アカシジア及びパーキンソニズム（1 名）、アカシジア（1 名）であった。

治験薬との因果関係は、アセナピン 5-10 mg BID 群のアカシジア（1 名）は「おそらく関連なし」、それ以外の有害事象は、「おそらく関連あり」「関連の可能性あり」と判断された。

2.7.6.46.4.4.3 重度の有害事象

重度の有害事象は、プラセボ群 3.2%（3/93 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群 4.4%（4/90 名）、オランザピン 10-20 mg QD 群 9.8%（9/92 名）に発現した。発現頻度の高かったのは「統合失調症（原疾患）の悪化[*1)]」であった。内訳を以下に示した。

プラセボ群の 3 名のうち、統合失調症（原疾患）の悪化[*1] が 2 名に発現した。このうち 1 名は、自殺念慮も併せて発現した。その他に激越が 1 名に発現した。

アセナピン 5-10 mg BID 群の 4 名は、統合失調症（原疾患）の悪化[*1)]及びジストニアが各 2 名に発現した。

オランザピン 10-20 mg QD 群の 9 名のうち、統合失調症（原疾患）の悪化[*1] が 6 名に発現した。その他に、攻撃性、頭痛、激越、不眠症及び妄想症が各 1 名にに発現した。

*1) 「統合失調症（原疾患）の悪化」の定義：MedDRA HLGT「統合失調症およびその他の精神障害」に該当する事象

2.7.6.46.4.4.4 錐体外路症状

錐体外路症状に関する有害事象を表 2.7.6.46-17、評価スケールがベースライン時で正常であった被験者のうち、投与終了 7 日後までに悪化した被験者の割合を表 2.7.6.46-18に示した。

錐体外路症状は、プラセボ群 5.4%（5/93 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群 10.0%（9/90 名）群、オランザピン 10-20 mg QD 群 5.4%（5/92 名）に発現した。

表 2.7.6.46-17 錐体外路症状に関する有害事象の一覧（AST 集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ (N=93)	アセナピン 5-10 mg BID (N=90)	オランザピン 10-20 mg QD (N=92)
1 件以上の錐体外路症状に関する有害事象が発現した被験者	5 (5.4)	9 (10.0)	5 (5.4)
神経系障害 /			
アカシジア	2 (2.2)	3 (3.3)	4 (4.3)
ジスキネジア	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
ジストニア	1 (1.1)	4 (4.4)	0 (0.0)
パーキンソニズム	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
遅発性ジスキネジア	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害 /			
眼瞼痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
眼球回転発作	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)

Source: CSR Table 42
MedDRA ver. 8.1（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）
有害事象の集計は、二重盲検投与期以降投与終了 7 日後までに発現した有害事象を対象とした
該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数／評価対象被験者数 × 100

表 2.7.6.46-18 錐体外路症状スコアが悪化した被験者数（AST 集団）

	プラセボ (N=93)		アセナピン 5-10 mg BID (N=90)		オランザピン 10-20 mg QD (N=92)	
	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)
AIMS severity of abnormal movements スコア 2 未満から 2 以上に悪化	85	1 (1.2)	83	3 (3.6)	79	2 (2.5)
BARS Global Clinical Assessment of Akathisia スコア 2 未満から 2 以上に悪化	81	3 (3.7)	81	7 (8.6)	82	11 (13.4)
SARS 総スコア 0.3 以下から 0.3 超に悪化	81	5 (6.2)	76	5 (6.6)	78	10 (12.8)

Source: CSR Table 43
錐体外路症状の評価はベースライン時から治験薬投与終了 7 日後までのスコアを用いた
n (%)：該当被験者数（割合）
N at Risk（評価対象被験者数）：各評価項目でベースライン時のスコアが以下に該当する被験者を評価の母数とした
AIMS：「severity of abnormal movements」スコアが 2 未満
BARS：「Global Clinical Assessment of Akathisia」スコアが 2 未満
SARS：総スコアが 0.3 以下

2.7.6.46.4.5 臨床検査

検査項目ごとに、ベースライン後に 1 回以上測定を行い、異常変動を認めた被験者の割合を算出した。

なお、異常変動のあった被験者の定義は以下の通りとした。

- ベースライン時が正常範囲内又は欠測の被験者が、治験薬投与期間中に 1 回でも各項目に定められた異常変動と判断する基準値を超えた場合
- ベースライン時に異常変動とする基準値を既に超えていた被験者が、治験薬投与期間中にベースライン時よりも悪化した場合

2.7.6.46.4.5.1 プロラクチン

プロラクチン濃度の異常値を示した被験者数を表 2.7.6.46-19に示した。基準値上限の 4 倍以上の高値を示した被験者は、プラセボ群 1.2%（1 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群 4.9%（4 名）、オランザピン 10-20 mg QD 群 2.3%（2 名）に見られた。

また、プロラクチン濃度の異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.46-20に示した。ベースラインで基準値以下又は基準値範囲内であったプロラクチン濃度が治験薬投与期間中に基準値を超えた被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群及びオランザピン 10-20 mg QD 群で同程度（それぞれ 34.5%（19 名）、30.6%（19 名））であり、プラセボ群（11.7%（7 名））より高かった。ベースライン時に基準値範囲内又は基準値以上の被験者が治験薬投与期間中に基準値より下に変化した被験者はいずれの群でもいなかった。

ベースライン値から最終評価時点のプロラクチン濃度の変化量を表 2.7.6.46-21に示した。最終評価時点のプロラクチン濃度がベースライン時の値と比較して、プラセボ群及びオランザピン 10-20 mg QD 群では低下したのに対し、アセナピン 5-10 mg BID 群では上昇した。

表 2.7.6.46-19 プロラクチン濃度の異常値を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ N=93		アセナピン 5-10 mg BID N=90		オランザピン 10-20 mg QD N=92	
Test Name	Criteria [a)]	N Assessed	n (%)	N Assessed	n (%)	N Assessed	n (%)
Prolactin	> 4 × ULN	83	1 (1.2)	81	4 (4.9)	87	2 (2.3)

Source: CSR Table 21
ULN：基準値上限
N Assessed（評価対象被験者）：ベースライン後に少なくとも 1 点以上の臨床検査結果がある被験者数、n (%)：ベースライン時に正常若しくは欠測でありベースライン後 1 回でも異常値を示した、又はベースライン時に異常値で更に悪化した被験者数（割合）
a) 異常値は ULN の 4 倍超の値とした

表 2.7.6.46-20 プロラクチン濃度の異常変動を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ N=93		アセナピン 5-10 mg BID N=90		オランザピン 10-20 mg QD N=92	
Test Name	High or Low	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)
Prolactin	L/N→H	60	7 (11.7)	55	19 (34.5)	62	19 (30.6)
	N/H→L	81	0 (0.0)	79	0 (0.0)	85	0 (0.0)

Source: CSR Table 22、Table 11.7.2.1.3
L/N：基準値未満又は基準値範囲内、H：基準値超、N/H：基準値範囲内又は基準値超、L：基準値未満
N at Risk（評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数
n (%)：治験期間中に H 又は L の異常変動を示した被験者数（割合）

表 2.7.6.46-21 最終評価時点のプロラクチン濃度のベースライン値からの変化量（AST 集団）

	プラセボ N=93			アセナピン 5-10 mg BID N=90			オランザピン 10-20 mg QD N=92		
Test name	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median
Prolactin(μg/L)									
Baseline	91	17.8 (20.2)	11.1	90	17.6 (23.2)	13.2	92	18.5 (19.8)	12.3
Change [a)]	81	-5.0 (20.6)	-1.9	80	3.5 (22.4)	-0.6	86	-2.0 (17.4)	0.6

Source: CSR Table 23
n：Baseline－ベースライン時の測定値がある被験者数、Change－ベースライン時及び最終評価時の測定値がある被験者数
SD：標準偏差
a) ベースライン時から最終治験薬投与 7 日後までの検査時点の変化

2.7.6.46.4.5.2 代謝に関する臨床検査

各検査項目（総コレステロール、空腹時血糖、HbA1c、LDL-C、空腹時トリグリセリド）の異常値を示した被験者の割合を表 2.7.6.46-22に示した。

また、代謝に関する項目の異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.46-23に示した。

空腹時血糖、HbA1c 及び空腹時インスリンが、基準値以下又は基準値範囲内から基準値を超えた被験者の割合は、プラセボ群でそれぞれ 9.7%（6 名）、6.7%（5 名）、13.0%（6 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群でそれぞれ 21.4%（12 名）、11.9%（8 名）、37.3%（19 名）、オランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 15.6%（10 名）、2.6%（2 名）、27.3%（15 名）であった。アセナピン 5-10 mg BID 群で空腹時血糖、HbA1c 及び空腹時インスリンが基準値を超えた被験者の割合は、プラセボ群及びオランザピン 10-20 mg QD 群の割合と比較して高かった。

総コレステロール及び空腹時トリグリセリドが、基準値以下又は基準値範囲内から基準値を超えた被験者の割合は、プラセボ群でそれぞれ 6.3%（5 名）、7.8%（5 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群でそれぞれ 9.2%（7 名）、11.3%（6 名）、オランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 16.0%（13 名）、24.6%（16 名）であった。オランザピン 10-20 mg QD 群で総コレステロール及び空腹時トリグリセリドが基準値以上に変化した被験者の割合は、プラセボ群及びアセナピン 5-10 mg BID 群より高かった。

ベースライン時から投与終了時点の代謝に関する検査項目の変化量を表 2.7.6.46-24に示した。

代謝に関する臨床検査の有害事象は、アセナピン 5-10 mg BID 群の 1 名を除き、報告がなかった。

有害事象として報告があったアセナピン 5-10 mg BID 群の 1 名（被験者識別番号 201019、49 歳、男性）の代謝に関する臨床検査値の変動を表 2.7.6.46-25に示した。この被験者は、Day 42 の空腹時血糖の上昇により、糖尿病と診断された。空腹時血糖値の上昇により、Day 28 にも糖尿病の発現を認めた。発現した糖尿病は軽度と判定され、治験中の処置はなかった。糖尿病と治験薬との因果関係は「関連あり」と判断した。

表 2.7.6.46-22 代謝に関する臨床検査項目の異常値を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ N=93		アセナピン 5-10 mg BID N=90		オランザピン 10-20 mg QD N=92	
Test Name	Criteria [a)]	N Assessed	n (%)	N Assessed	n (%)	N Assessed	n (%)
TC	> 1.5 × ULN	84	0 (0.0)	83	0 (0.0)	87	0 (0.0)
Glucose fasting	> 1.5 × ULN	67	1 (1.5)	66	7 (10.6)	70	2 (2.9)
	< 0.5 × LLN	67	0 (0.0)	66	0 (0.0)	70	0 (0.0)
HbA1C	> 8%	83	0 (0.0)	82	3 (3.7)	86	1 (1.2)
LDL-C	> 1.5 × ULN	82	0 (0.0)	76	0 (0.0)	83	0 (0.0)
TG fasting	> 5.65 mmol/L	67	1 (1.5)	67	6 (9.0)	70	3 (4.3)

Source: CSR Table 24

a) 異常値とする基準

N Assessed（評価対象被験者数）：ベースライン後に少なくとも 1 点以上の臨床検査結果がある被験者数

n (%)：ベースライン時に正常若しくは欠測でありベースライン後 1 回でも異常値を示した、又はベースライン時に異常値で更に悪化した被験者数（割合）

ULN：基準値上限、LLN：基準値下限

Insulin Fasting 及び HDL-C：異常値の判断基準を設定できなかったため本表には示していない

表 2.7.6.46-23 代謝に関する臨床検査項目の異常変動を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ N=93		アセナピン 5-10 mg BID N=90		オランザピン 10-20 mg QD N=92	
Test Name	High or Low	N at risk	n (%)	N at risk	n (%)	N at risk	n (%)
TC	L/N→H	79	5 (6.3)	76	7 (9.2)	81	13 (16.0)
	N/H→L	68	7 (10.3)	66	9 (13.6)	73	8 (11.0)
Glucose fasting	L/N→H	62	6 (9.7)	56	12 (21.4)	64	10 (15.6)
	N/H→L	63	0 (0.0)	62	4 (6.5)	65	4 (6.2)
HDL-C	L/N→H	74	2 (2.7)	75	4 (5.3)	81	9 (11.1)
	N/H→L	81	3 (3.7)	81	3 (3.7)	83	1 (1.2)
HbA1C	L/N→H	75	5 (6.7)	67	8 (11.9)	78	2 (2.6)
	N/H→L	81	1 (1.2)	78	0 (0.0)	85	2 (2.4)
Insulin fasting	L/N→H	46	6 (13.0)	51	19 (37.3)	55	15 (27.3)
	N/H→L	56	2 (3.6)	59	1 (1.7)	63	4 (6.3)
LDL-C	L/N→H	77	6 (7.8)	73	3 (4.1)	79	4 (5.1)
	N/H→L	67	9 (13.4)	54	7 (13.0)	64	10 (15.6)
TG fasting	L/N→H	64	5 (7.8)	53	6 (11.3)	65	16 (24.6)
	N/H→L	64	5 (7.8)	64	1 (1.6)	66	0 (0.0)

Source: CSR Table 25

L/N：基準値未満又は基準値範囲内、H：基準値超、N/H：基準値範囲内又は基準値超、L：基準値未満

N at Risk（評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数

n (%)：治験期間中に H 又は L の異常変動を示した被験者数（割合）

表 2.7.6.46-24 最終評価時点の代謝に関する臨床検査項目のベースライン時からの変化量（AST 集団）

	プラセボ N=93			アセナピン 5-10 mg BID N=90			オランザピン 10-20 mg QD N=92		
Test name	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median
TC (mmol/L)									
Baseline	93	5.1 (1.1)	4.9	90	5.1 (1.2)	4.9	92	5.1 (1.2)	5.0
Change [a)]	84	-0.2 (0.9)	0.0	82	0.1 (0.8)	0.0	87	0.1 (0.9)	0.0
Glucose fasting (mmol/L)									
Baseline	82	5.2 (1.0)	5.1	81	5.5 (1.6)	5.3	85	5.3 (0.8)	5.4
Change [a)]	66	0.2 (1.1)	0.0	66	0.4 (2.0)	0.1	68	0.2 (1.3)	-0.1
HDL-C (mmol/L)									
Baseline	93	1.3 (0.4)	1.2	90	1.2 (0.4)	1.1	92	1.3 (0.5)	1.3
Change [a)]	83	-0.0 (0.3)	0.0	82	0.0 (0.3)	0	87	0.0 (0.3)	0.0
HbA1C (%)									
Baseline	91	5.6 (0.6)	5.5	89	5.7 (1.0)	5.6	91	5.5 (0.6)	5.4
Change [a)]	82	0.0 (0.3)	0.1	80	0.0 (0.4)	0	85	0.0 (0.3)	0.0
Insulin fasting (μIU/mL)									
Baseline	81	13.2 (15.4)	7.8	83	15.3 (18.4)	9.0	85	13.7 (15.2)	9.3
Change [a)]	58	-9.7 (27.3)	-1.6	60	-3.3 (26.4)	-1.2	67	-0.6 (35.3)	-1.0
LDL-C (mmol/L)									
Baseline	92	3.0 (1.0)	2.8	87	2.9 (1.0)	2.9	90	3.0 (0.9)	3.0
Change [a)]	81	-0.1 (0.9)	0.1	75	0.1 (0.7)	-0.1	81	-0.0 (0.8)	0
TG fasting (mmol/L)									
Baseline	82	1.6 (0.8)	1.5	82	2.0 (1.4)	1.5	85	1.8 (1.0)	1.5
Change [a)]	66	-0.1 (0.8)	-0.1	67	0.3 (1.8)	0.1	69	0.3 (0.8)	0.1

Source: CSR Table 26

n：Baseline－ベースライン時の測定値がある被験者数、Change－ベースライン時及び最終評価時の測定値がある被験者数

SD：標準偏差

a) ベースライン時から最終治験薬投与 7 日後までの検査時点の変化

表 2.7.6.46-25 アセナピン 5-10 mg BID 群の被験者 1 名（被験者識別番号 201019）の代謝に関する臨床検査項目の変動

Variable	Units	Normal limits	Screening	Baseline	Day 14	Day 28	Day 42
Glucose fasting	mmol	3.9-6.4	5.2	5.9	7.3	9.0	14.1
HbA1C	%	－	6.5	6.5	6.4	6.3	6.4
Insulin	μIU/mL	1.90-23.0	12.21	10.25	8.31	23.29	26.06
TC	mmol/L	4.19-7.24	6.98	6.93	7.53	6.65	6.03
TG fasting	mmol/L	0.62-3.69	4.38	4.35	3.97	5.30	8.25
HDL-C	mmol/L	0.72-1.63	1.11	0.72	1.11	1.27	0.80
LDL-C	mmol/L	2.51-5.22	3.85	4.22	4.60	NA	NA

Source: CSR Section 8.7.3.2.2
NA：該当なし

2.7.6.46.4.5.3 その他の生化学的検査

その他の生化学的検査項目の異常値を示した被験者を、表 2.7.6.46-26に示した。

ALT の異常値を示した被験者は、プラセボ群で 0.0%（0 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群で 1.2%（1 名）、オランザピン 10-20 mg QD 群で 6.9%（6 名）であった。ALT を除いた検査項目で、異常値を示した被験者の割合は小さく、3 投与群間で顕著な差はなかった。

表 2.7.6.46-26 その他の生化学的検査項目の異常値を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ N=93		アセナピン 5-10 mg BID N=90		オランザピン 10-20 mg QD N=92	
Test Name	Criteria [a)]	N Assessed	n (%)	N Assessed	n (%)	N Assessed	n (%)
ALT/GPT	> 3×ULN	84	0 (0.0)	82	1 (1.2)	87	6 (6.9)
ALP	> 10×ULN	84	0 (0.0)	83	0 (0.0)	87	0 (0.0)
AST/GOT	> 3×ULN	84	0 (0.0)	81	1 (1.2)	87	0 (0.0)
ALB	< 0.6×LLN	84	0 (0.0)	82	0 (0.0)	87	0 (0.0)
BUN	> 3×ULN	84	0 (0.0)	83	0 (0.0)	87	0 (0.0)
TBIL	> 2×ULN	84	1 (1.2)	80	0 (0.0)	86	0 (0.0)
Ca	> 1.2×ULN	84	0 (0.0)	83	0 (0.0)	87	0 (0.0)
	< 0.8×LLN	84	0 (0.0)	83	0 (0.0)	87	0 (0.0)
Cl	> 1.2×ULN	84	0 (0.0)	83	0 (0.0)	87	0 (0.0)
	< 0.8×LLN	84	0 (0.0)	83	0 (0.0)	87	0 (0.0)
CK	> 5×ULN	78	3 (3.8)	76	1 (1.3)	83	2 (2.4)
CRE	> 1.5×ULN	84	0 (0.0)	83	1 (1.2)	87	0 (0.0)
γ-GTP	> 10×ULN	84	0 (0.0)	83	0 (0.0)	87	0 (0.0)
K	> 1.2×ULN	84	0 (0.0)	83	0 (0.0)	87	0 (0.0)
	< 0.8×LLN	84	0 (0.0)	83	0 (0.0)	87	0 (0.0)
Na	> 1.1×ULN	84	0 (0.0)	83	0 (0.0)	87	0 (0.0)
	< 0.9×LLN	84	0 (0.0)	83	0 (0.0)	87	0 (0.0)
Phosphate	< 0.5×LLN	84	0 (0.0)	83	0 (0.0)	87	0 (0.0)
TP	< 0.6×LLN	84	0 (0.0)	83	0 (0.0)	87	0 (0.0)

Source: CSR Table 28
ULN：基準値上限、LLN：基準値下限
N Assessed（評価対象被験者数）：ベースライン後に少なくとも 1 点以上の臨床検査結果がある被験者数
n (%)：ベースライン時に正常又は欠測でありベースライン後 1 回以上異常値を示した、又はベースライン時に異常値で更に悪化した被験者数（割合）
a) 異常値とする基準

その他の生化学的検査項目の異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.46-27に示した。

ALT 及びγ-GTP が、ベースライン時に基準値以下又は基準値範囲内であったが、治験薬投与期間中に基準値を超えた被験者の割合は、プラセボ群でそれぞれ 8.3%（6 名）、4.3%（3 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群でそれぞれ 22.5%（16 名）、15.9%（11 名）、オランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 39.7%（27 名）、15.9%（11 名）であった。アセナピン 5-10 mg BID 群及びオランザピン 10-20 mg QD 群で ALT 及びγ-GTP が基準値を超えた被験者の割合は、プラセボ群の割合と比較して高かった。

AST が、ベースライン時に基準値以下又は基準値範囲内であったが、治験薬投与期間中に基準値を超えた被験者の割合は、プラセボ群で 12.8%（10 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群で 12.3%（9 名）、オランザピン 10-20 mg QD 群で 28.6%（22 名）であった。オランザピン 10-20 mg QD 群で AST が基準値を超えた被験者の割合は、プラセボ群及びアセナピン 5-10 mg BID 群の割合と比較して高かった。

表 2.7.6.46-27 その他の生化学的検査項目の異常変動を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ N=93		アセナピン 5-10 mg BID N=90		オランザピン 10-20 mg QD N=92	
Test Name	High or Low	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)
ALT/GPT	L/N→H	72	6 (8.3)	71	16 (22.5)	68	27 (39.7)
	N/H→L	84	0 (0.0)	81	0 (0.0)	86	1 (1.2)
ALP	L/N→H	82	3 (3.7)	77	3 (3.9)	84	1 (1.2)
	N/H→L	84	0 (0.0)	82	0 (0.0)	87	0 (0.0)
AST/GOT	L/N→H	78	10 (12.8)	73	9 (12.3)	77	22 (28.6)
	N/H→L	83	2 (2.4)	79	0 (0.0)	86	0 (0.0)
ALB	L/N→H	79	2 (2.5)	78	4 (5.1)	83	2 (2.4)
	N/H→L	84	0 (0.0)	80	1 (1.3)	85	2 (2.4)
BUN	L/N→H	84	2 (2.4)	81	0 (0.0)	87	1 (1.1)
	N/H→L	84	0 (0.0)	82	1 (1.2)	87	1 (1.1)
TBIL	L/N→H	82	7 (8.5)	78	2 (2.6)	82	2 (2.4)
	N/H→L	82	0 (0.0)	78	0 (0.0)	83	0 (0.0)
Ca	L/N→H	81	4 (4.9)	80	4 (5.0)	86	2 (2.3)
	N/H→L	84	0 (0.0)	82	1 (1.2)	87	0 (0.0)
CO_2	L/N→H	84	0 (0.0)	81	1 (1.2)	86	0 (0.0)
	N/H→L	83	2 (2.4)	80	2 (2.5)	83	3 (3.6)
Cl	L/N→H	84	0 (0.0)	82	0 (0.0)	87	0 (0.0)
	N/H→L	83	1 (1.2)	82	0 (0.0)	87	0 (0.0)
CK	L/N→H	51	17 (33.3)	59	18 (30.5)	57	17 (29.8)
	N/H→L	73	0 (0.0)	73	0 (0.0)	79	0 (0.0)
CRE	L/N→H	81	3 (3.7)	79	3 (3.8)	85	3 (3.5)
	N/H→L	84	0 (0.0)	82	0 (0.0)	87	0 (0.0)
γ-GTP	L/N→H	69	3 (4.3)	69	11 (15.9)	69	11 (15.9)
	N/H→L	83	0 (0.0)	80	1 (1.3)	83	1 (1.2)
K	L/N→H	84	2 (2.4)	82	2 (2.4)	85	0 (0.0)
	N/H→L	84	0 (0.0)	81	2 (2.5)	87	0 (0.0)
Na	L/N→H	84	2 (2.4)	79	2 (2.5)	87	0 (0.0)
	N/H→L	83	1 (1.2)	82	0 (0.0)	87	0 (0.0)
Phosphate	L/N→H	84	2 (2.4)	80	3 (3.8)	86	2 (2.3)
	N/H→L	82	1 (1.2)	82	0 (0.0)	87	0 (0.0)
TP	L/N→H	80	1 (1.3)	78	7 (9.0)	86	3 (3.5)
	N/H→L	84	0 (0.0)	81	0 (0.0)	87	2 (2.3)

Source: CSR Table 29

L/N：基準値未満又は基準値範囲内、H：基準値超、N/H：基準値範囲内又は基準値超、L：基準値未満

N at Risk（評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数

n (%)：治験期間中に H 又は L の異常変動を示した被験者数（割合）

ベースライン時から最終評価時点の生化学的検査項目の変化量を表 2.7.6.46-28に示した。ALT、AST 及びγ-GTP の変化量は、オランザピン 10-20 mg QD 群で、プラセボ群及びアセナピン 5-10 mg BID 群より大きかった。ただし、変化量の中央値では 3 群間で顕著な差はなかった。その他の生化学的検査値の変化量は、3 群間で顕著な差はなかった。

表 2.7.6.46-28 最終評価時点のその他の生化学的検査項目のベースライン時からの変化量（AST 集団）

	プラセボ N=93			アセナピン 5-10 mg BID N=90			オランザピン 10-20 mg QD N=92		
Test name	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median
ALT/GPT (U/L)									
Baseline	93	26.0 (15.2)	21	90	25.9 (18.2)	20	92	31.3 (25.4)	22
Change [a)]	84	-1.7 (15.0)	1	81	0.4 (12.0)	1	86	6.7 (30.8)	2
ALP (U/L)									
Baseline	93	81.9 (20)	79	90	87.4 (34.5)	81.5	92	83.2 (19.5)	82
Change [a)]	84	1.2 (14.1)	0	82	0.2 (15.6)	0	87	2.4 (18.1)	1
AST/GPT (U/L)									
Baseline	93	22.9 (8.7)	22	90	22.7 (10.2)	20	92	25.6 (14.5)	22.5
Change [a)]	84	0.4 (11.9)	1	81	1.4 (7.4)	1	86	2.7 (18.2)	1.5
ALB (g/L)									
Baseline	93	42.3 (3.6)	42	90	41.7 (3.8)	42	92	41.6 (4.1)	42
Change [a)]	84	0.7 (3.4)	0.0	81	0.3 (3.8)	0	86	-0.3 (3.2)	0
BUN (mmol/L)									
Baseline	93	4.6 (1.3)	4.6	90	4.7 (1.4)	4.6	92	4.7 (1.3)	4.6
Change [a)]	84	-0.0 (1.4)	0	82	-0.0 (1.3)	-0.3	87	0.1 (1.2)	0
TBIL (μmol/L)									
Baseline	91	7.5 (3.2)	7	89	7.3 (2.9)	7	90	8.1 (4.0)	7
Change [a)]	82	2.0 (5.8)	0.5	78	1.0 (3.7)	0	83	-0.6 (3.7)	0
Ca (mmol/L)									
Baseline	93	2.4 (0.1)	2.4	90	2.5 (0.1)	2.5	92	2.4 (0.1)	2.4
Change [a)]	84	0.0 (0.1)	0	82	-0.0 (0.1)	0	87	-0.0 (0.1)	0
CO_2 (mmol/L)									
Baseline	93	22.5 (2.8)	22.9	90	22.9 (2.7)	23.0	92	22.5 (2.8)	22.6
Change [a)]	84	-0.2 (3.0)	0.3	81	-0.2 (3.3)	0.2	86	-0.3 (3.1)	-0.2
Cl (mmol/L)									
Baseline	93	102 (3.1)	103	90	103 (2.8)	102	92	103 (2.7)	103
Change [a)]	84	0.2 (2.9)	0.0	82	0.2 (3.1)	0	87	0.5 (2.8)	0
CK (U/L)									
Baseline	80	180 (194)	133	79	159 (146)	114	84	195 (232)	132.5
Change [a)]	73	64 (423)	6	73	30 (203)	19	79	-15 (169)	-2
CRE (μmol/L)									
Baseline	93	77.1 (15.2)	71	90	80.2 (17.0)	80	92	80.5 (14.0)	80
Change [a)]	84	3.2 (9.2)	0	82	0.4 (12.8)	0	87	0.1 (10.6)	0
γ-GTP (U/L)									
Baseline	93	40.2 (42.7)	29	90	43.6 (49.7)	29.5	92	43.7 (49.9)	26.5
Change [a]	84	-1.7 (18.9)	0	82	0.8 (23.6)	2.5	87	5.7 (22.7)	2
K (mmol/L)									
Baseline	93	4.4 (0.4)	4.4	90	4.4 (0.4)	4.3	92	4.4 (0.4)	4.3
Change [a)]	84	-0.2 (0.4)	-0.2	82	-0.1 (0.5)	-0.1	87	-0.1 (0.3)	-0.1
Na (mmol/L)									
Baseline	93	140 (2.9)	140	90	140 (2.5)	140	92	140 (2.2)	140
Change [a)]	84	0.1 (3.2)	0	82	0.4 (3.8)	0.5	87	0.3 (2.6)	0
Phosphate (mmol/L)									
Baseline	93	1.2 (0.2)	1.2	90	1.2 (0.2)	1.2	92	1.2 (0.2)	1.2
Change [a)]	84	-0.0 (0.2)	0	82	-0.0 (0.2)	-0.1	87	0.0 (0.2)	0.1
TP (g/L)									
Baseline	93	74.8 (5.1)	75	90	74.2 (5.6)	74	92	73.8 (5.1)	74
Change [a)]	84	0.2 (4.5)	0	82	1.1 (5.2)	0.5	87	-0.1 (5.0)	0

Source: CSR Table 30

n：Baseline－ベースライン時の測定値がある被験者数、Change－ベースライン時及び最終評価時の測定値がある被験者数

SD：標準偏差

a) ベースライン時から最終治験薬投与 7 日後までの検査時点の変化

2.7.6.46.4.5.4 血液学的検査

血液学的検査項目で異常値を示した被験者数を表 2.7.6.46-29に示した。オランザピン 10-20 mg QD 群の 1 名にヘモグロビンの減少を認めた。この他の被験者に異常値はなかった。

血液学的検査項目の異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.46-30に示した。全ての検査項目で、3 群間で異常変動を認めた割合は同程度であった。

最終評価時点の血液学的検査項目のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.46-31に示した。全ての検査項目で、3 群間の変化量は同程度であった。

表 2.7.6.46-29 血液学的検査項目の異常値を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ N=93		アセナピン 5-10 mg BID N=90		オランザピン 10-20 mg QD N=92	
Test Name	Criteria [a)]	N Assessed	n (%)	N Assessed	n (%)	N Assessed	n (%)
Hemoglobin	< 10 g/dL (males) < 8 g/dL (females)	85	0 (0.0)	81	0 (0.0)	86	1 (1.2)
Lymphocytes, Abs	< 0.5×10^3/μL	85	0 (0.0)	81	0 (0.0)	86	0 (0.0)
Neutrophils, Abs	< 1×10^3/μL	85	0 (0.0)	81	0 (0.0)	86	0 (0.0)
Platelet count	> 700×10^3/μL	84	0 (0.0)	80	0 (0.0)	85	0 (0.0)
	< 50×10^3/μL	84	0 (0.0)	80	0 (0.0)	85	0 (0.0)
WBC	> 16×10^3/μL	85	0 (0.0)	81	0 (0.0)	86	0 (0.0)
	< 2×10^3/μL	85	0 (0.0)	81	0 (0.0)	86	0 (0.0)

Source: CSR Table 32

N Assessed（評価対象被験者数）：ベースライン後に少なくとも 1 点以上の臨床検査結果がある被験者数

n (%) : ベースライン時に正常又は欠測でありベースライン後 1 回以上異常値を示した、又はベースライン時に異常値で更に悪化した被験者数（割合）

Abs：絶対値

a) 異常値とする基準

Basophils、Eosinophils、Monocytes、Hematocrit、RBC は、異常値の判断基準を設定できなかったため、本表には示していない

表 2.7.6.46-30 血液学的検査項目の異常変動を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ N=93		アセナピン 5-10 mg BID N=90		オランザピン 10-20 mg QD N=92	
Test Name	High or Low	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)
Basophils (%)	L/N→H	81	2 (2.5)	80	1 (1.3)	85	1 (1.2)
	N/H→L	82	0 (0.0)	80	0 (0.0)	85	0 (0.0)
Basophils, Abs	L/N→H	82	0 (0.0)	80	1 (1.3)	85	0 (0.0)
	N/H→L	82	0 (0.0)	80	0 (0.0)	85	0 (0.0)
Eosinophils (%)	L/N→H	77	3 (3.9)	78	3 (3.8)	82	2 (2.4)
	N/H→L	82	0 (0.0)	80	0 (0.0)	85	0 (0.0)
Eosinophils, Abs	L/N→H	78	2 (2.6)	79	1 (1.3)	85	1 (1.2)
	N/H→L	82	0 (0.0)	80	0 (0.0)	85	0 (0.0)
Hematocrit (%)	L/N→H	81	4 (4.9)	76	1 (1.3)	84	1 (1.2)
	N/H→L	81	2 (2.5)	77	1 (1.3)	84	0 (0.0)
Hemoglobin	L/N→H	81	3 (3.7)	77	0 (0.0)	85	1 (1.2)
	N/H→L	80	1 (1.3)	77	1 (1.3)	82	1 (1.2)
Lymphocytes (%)	L/N→H	79	5 (6.3)	73	1 (1.4)	82	6 (7.3)
	N/H→L	81	1 (1.2)	78	2 (2.6)	83	1 (1.2)
Lymphocytes, Abs	L/N→H	80	3 (3.8)	78	0 (0.0)	83	1 (1.2)
	N/H→L	82	1 (1.2)	80	2 (2.5)	85	0 (0.0)
MCH	L/N→H	8	0 (0.0)	5	0 (0.0)	5	0 (0.0)
	N/H→L	7	0 (0.0)	5	0 (0.0)	5	0 (0.0)
MCHC	L/N→H	8	0 (0.0)	5	0 (0.0)	5	0 (0.0)
	N/H→L	6	2 (33.3)	5	0 (0.0)	4	2 (50.0)
MCV	L/N→H	6	1 (16.7)	4	0 (0.0)	5	0 (0.0)
	N/H→L	8	1 (12.5)	5	0 (0.0)	5	0 (0.0)
Monocytes (%)	L/N→H	79	0 (0.0)	79	1 (1.3)	84	3 (3.6)
	N/H→L	80	4 (5.0)	79	4 (5.1)	83	1 (1.2)
Monocytes, Abs	L/N→H	82	0 (0.0)	80	2 (2.5)	84	1 (1.2)
	N/H→L	81	2 (2.5)	80	1 (1.3)	84	0 (0.0)
Neutrophils (%)	L/N→H	78	5 (6.4)	77	4 (5.2)	81	2 (2.5)
	N/H→L	80	6 (7.5)	75	2 (2.7)	80	3 (3.8)
Neutrophils, Abs	L/N→H	76	10 (13.2)	79	7 (8.9)	77	5 (6.5)
	N/H→L	79	5 (6.3)	73	1 (1.4)	79	4 (5.1)
Platelet count	L/N→H	73	3 (4.1)	76	10 (13.2)	82	3 (3.7)
	N/H→L	79	0 (0.0)	78	0 (0.0)	82	0 (0.0)
RBC	L/N→H	81	2 (2.5)	78	0 (0.0)	84	0 (0.0)
	N/H→L	77	3 (3.9)	78	2 (2.6)	84	6 (7.1)
WBC	L/N→H	76	9 (11.8)	78	7 (9.0)	78	8 (10.3)
	N/H→L	81	3 (3.7)	75	4 (5.3)	84	2 (2.4)

Source: CSR Table 33

Abs：絶対値、L/N：基準値未満又は基準値範囲内、H：基準値超、N/H：基準値範囲内又は基準値超、L：基準値未満

N at Risk（評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数

n (%)：治験期間中に H 又は L の異常変動を示した被験者数（割合）

表 2.7.6.46-31 最終評価時の血液学的検査項目のベースライン時からの変化量（AST 集団）

	プラセボ N=93			アセナピン 5-10 mg BID N=90			オランザピン 10-20 mg QD N=92		
Test name	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median
Basophils (%)									
Baseline	91	0.61 (0.41)	0.6	90	0.66 (0.44)	0.6	92	0.64 (0.41)	0.6
Change [a)]	82	-0.05 (0.40)	0	80	-0.05 (0.42)	0	85	0.08 (0.49)	0
Basophils (10^9/L)									
Baseline	91	0.04 (0.03)	0.04	90	0.05 (0.03)	0.04	92	0.04 (0.03)	0.04
Change [a)]	82	0 (0.03)	0	80	0 (0.03)	0	85	0.01 (0.03)	0.01
Eosinophils (%)									
Baseline	91	2.45 (2.51)	1.7	90	2.09 (1.68)	1.7	92	2.26 (1.95)	1.6
Change [a)]	82	-0.49 (2.41)	-0.2	80	-0.19 (1.35)	-0.1	85	-0.03 (1.39)	0.2
Eosinophils (10^9/L)									
Baseline	91	0.17 (0.16)	0.12	90	0.15 (0.12)	0.115	92	0.15 (0.13)	0.11
Change [a)]	82	-0.03 (0.15)	-0.01	80	-0.01 (0.1)	-0.01	85	0.01 (0.1)	0.01
Hematocrit (%)									
Baseline	91	45.2 (3.79)	45	90	45.3 (4.19)	45	92	45.6 (4.14)	46
Change [a)]	82	-0.26 (3.20)	-1	79	-0.49 (2.78)	0	85	-1.20 (2.87)	-1
Hemoglobin (g/L)									
Baseline	91	147 (13.9)	147	90	146 (14.5)	146	92	148 (14.2)	148
Change [a)]	82	-0.44 (10.5)	-2	80	0.06 (8.14)	0	85	-2.8 (8.93)	-2
Lymphocytes (%)									
Baseline	91	32.5 (8.64)	31.5	90	33.5 (9.13)	33.15	92	31.1 (9.88)	29.85
Change [a)]	82	-0.73 (8.21)	-1.1	80	-2.9 (7.32)	-2.65	85	1.30 (7.24)	1.7
Lymphocytes (10^9/L)									
Baseline	91	2.15 (0.66)	2.04	90	2.28 (0.68)	2.145	92	2.12 (0.72)	2.07
Change [a)]	82	0.03 (0.66)	-0.035	80	-0.15 (0.58)	-0.16	85	0.13 (0.55)	0.13
MCH (pg/cell)									
Baseline	13	28.8 (2.58)	30	12	29.5 (1.38)	29	11	28.3 (1.49)	28
Change [a)]	8	-0.2 (0.71)	0	5	0.2 (0.45)	0	5	-0.2 (0.84)	0
MCHC (g/L)									
Baseline	13	323 (15.5)	330	12	326 (12.4)	325	11	312 (11.7)	310
Change [a)]	8	1.25 (15.5)	0	5	0 (10.0)	0	5	2 (4.5)	0
MCV (fL)									
Baseline	13	89.5 (7.4)	90	12	91.3 (3.92)	90.5	11	90.3 (5.06)	91
Change [a)]	8	-0.8 (3.49)	-1	5	0.8 (3.35)	1	5	-0.2 (1.48)	0
Monocytes (%)									
Baseline	91	5.91 (2.03)	5.6	90	5.55 (1.56)	5.5	92	5.84 (1.68)	5.6
Change [a)]	82	-0.24 (1.74)	-0.2	80	0.04 (1.89)	0	85	0.32 (2.39)	0.2
Monocytes (10^9/L)									
Baseline	91	0.4 (0.16)	0.35	90	0.39 (0.14)	0.37	92	0.41 (0.16)	0.39
Change [a)]	82	-0.02 (0.14)	0.005	80	0.02 (0.15)	0.015	85	0.03 (0.22)	0.02
Neutrophils (%)									
Baseline	91	57.7 (9.11)	58.5	90	57.6 (9.66)	58.75	92	59.8 (10.9)	60.75
Change [a)]	82	1.62 (8.85)	1.3	80	3.26 (7.81)	3.5	85	-1.9 (8.98)	-2.0
Neutrophils (10^9/L)									
Baseline	91	4.1 (1.74)	3.94	90	4.21 (1.73)	3.96	92	4.42 (2.05)	3.93
Change [a)]	82	0.27 (1.61)	0.15	80	0.30 (1.30)	0.185	85	-0.11 (1.96)	-0.11
Platelets (10^9/L)									
Baseline	91	259 (75.5)	247	89	270 (67)	261	92	257 (66)	252
Change [a)]	81	11.1 (54.7)	13	79	13.2 (49.1)	10	84	11.6 (42.1)	9
RBC (10^{12}/L)									
Baseline	91	5.11 (0.54)	5.1	90	5.11 (0.47)	5.1	92	5.13 (0.45)	5.1
Change [a)]	82	0.02 (0.36)	0	80	-0.01 (0.27)	0	85	-0.08 (0.32)	0
WBC (10^9/L)									
Baseline	91	6.93 (2.25)	6.52	90	7.12 (2.12)	7.08	92	7.17 (2.33)	6.965
Change [a)]	82	0.25 (1.97)	0.215	80	0.15 (1.60)	0.19	85	0.09 (2.13)	-0.02

Source: CSR Table 34

n：Baseline－ベースライン時の測定値がある被験者数、Change－ベースライン時及び最終評価時の測定値がある被験者数、

SD：標準偏差

a) ベースライン時から最終治験薬投与 7 日後までの検査時点の変化

2.7.6.46.4.6 バイタルサイン、身体所見など他の観察項目

バイタルサイン

バイタルサイン測定項目（収縮期／拡張期血圧及び心拍数）の異常値を示した被験者数を表2.7.6.46-32に示した。バイタルサイン測定値の異常値を示した被験者数（割合）は3群間で同程度であった。

有害事象としてプラセボ群の1名（被験者識別番号201006）に拡張期血圧の異常上昇がベースライン後に発現し、軽度の高血圧と診断された。本事象と治験薬との因果関係は、「おそらく関連なし」と判断した。

また、有害事象が認められたが、バイタルサインは基準値内であったため、表 2.7.6.46-32には加えなかった被験者が2名いた。プラセボ群の1名（被験者識別番号204007）には動悸が、オランザピン10-20 mg QD群の1名（被験者識別番号201007）には軽度の高血圧が発現した。オランザピン10-20 mg QD群で発現した軽度の高血圧と治験薬との因果関係は、「おそらく関連なし」と判断した。

アセナピン5-10 mg BID群では、治験薬との因果関係があるバイタルサインに関連した有害事象はなかった。

表 2.7.6.46-32 バイタルサイン測定項目の異常値を示した被験者数（AST集団）

		プラセボ N=93		アセナピン 5-10 mg BID N=90		オランザピン 10-20 mg QD N=92	
Vital Sign	Markedly Abnormal Criteria	N Assessed	n (%)	N Assessed	n (%)	N Assessed	n (%)
収縮期血圧	90 mmHg 以下かつ BL から 20 mmHg 以上の低下	85	0 (0.0)	81	0 (0.0)	88	0 (0.0)
	180 mmHg 以上かつ BL から 20 mmHg 以上の上昇	85	0 (0.0)	81	0 (0.0)	88	0 (0.0)
拡張期血圧	50 mmHg 以下かつ BL から 15 mmHg 以上の低下	85	0 (0.0)	81	1 (1.2)	88	0 (0.0)
	105 mmHg 以上かつ BL から 15 mmHg 以上の上昇	85	1 (1.2)	81	0 (0.0)	88	0 (0.0)
心拍数	50 bpm 以下かつ BL から 15 bpm 以上の低下	85	0 (0.0)	81	0 (0.0)	88	1 (1.1)
	110 bpm 以上かつ BL から 15 bpm 以上の上昇	85	4 (4.7)	81	4 (4.9)	88	6 (6.8)

Source: CSR Table 35
BL：ベースライン
N Assessed（評価対象被験者数）：ベースライン後に少なくとも1点以上の臨床検査結果がある被験者数
n (%)：ベースライン後の測定値で異常値とする基準に合致した被験者数（割合）

心電図

治験責任医師が臨床的に重要と判断した場合、心電図異常として報告した。

有害事象として、プラセボ群の 1 名（43 歳、男性）に心電図異常が発現した。この被験者は、Day 42 の心電図で、心電図再分極異常及び心電図 ST 部分上昇と診断された。本有害事象と治験薬との因果関係は、「関連の可能性あり」と判断した。フォローアップの調査は実施しなかった。

体重

体重のベースライン時からの変化量を、表 2.7.6.46-33に示した。

表 2.7.6.46-33 体重のベースラインからの変化量（AST 集団）

	プラセボ N=93	アセナピン 5-10 mg BID N=90	オランザピン 10-20 mg QD N=92
Baseline Weight, kg	n=93	n=90	n=92
Mean (SD)	86.1 (16.73)	85.5 (17.19)	84.0 (17.18)
Median	84	85	84
Day 14 Change	n=85	n=79	n=86
Mean (SD) change from baseline	0.3 (1.76)	1.0 (1.53)	1.5 (2.87)
Median change from baseline	0	1	1
Day 28 Change	n=55	n=52	n=51
Mean (SD) change from baseline	-0.1 (2.21)	1.8 (2.73)	2.6 (3.31)
Median change from baseline	-0	1	2
Day 42 Change	n=47	n=45	n=44
Mean (SD) change from baseline	-0.4 (2.92)	1.9 (3.31)	2.5 (2.98)
Median change from baseline	-0	1	2
End of Treatment Change	n=85	n=81	n=87
Mean (SD) change from baseline	-0.2 (2.52)	1.6 (2.77)	2.1 (3.05)
Median change from baseline	0	1	1
Clinically Relevant Weight Change, n (%) [a)]			
≥ 7% Gain [a)]	1 (1.1)	6 (6.7)	11 (12.0)
≥ 7% Loss [a)]	3 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table 37

n：各時点の測定値がある被験者数、n (%)：該当被験者数（割合）、SD：標準偏差

a) Change (%) =（二重盲検投与期終了時の体重－ベースライン時の体重）／ベースライン時の体重 ×100

Body Mass Index

BMI のベースライン時からの変化を表 2.7.6.46-34に示した。

表 2.7.6.46-34 BMI のベースラインからの変化（AST 集団）

プラセボ (N = 93)						
N* = 85	End of Treatment BMI (kg/m^2)					
Baseline BMI (kg/m^2)	< 18.5	18.5 - 24.9	25.0 - 29.9	30.0 - 34.9	35.0 - 39.9	≥ 40.0
< 18.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5 - 24.9	0 (0.0)	26 (30.6)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0 - 29.9	0 (0.0)	2 (2.4)	25 (29.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0 - 34.9	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	18 (21.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
35.0 - 39.9	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.5)	5 (5.9)	0 (0.0)
≥ 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
アセナピン 5-10 mg BID (N = 90)						
N* = 81	End of Treatment BMI (kg/m^2)					
Baseline BMI (kg/m^2)	< 18.5	18.5-24.9	25.0-29.9	30.0-34.9	35.0 - 39.9	≥ 40.0
< 18.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5 - 24.9	0 (0.0)	16 (19.8)	5 (6.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0 - 29.9	0 (0.0)	0 (0.0)	29 (35.8)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0 - 34.9	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	20 (24.7)	2 (2.5)	0 (0.0)
35.0 - 39.9	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.9)	0 (0.0)
≥ 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)
オランザピン 10-20 mg QD (N = 92)						
N* = 87	End of Treatment BMI (kg/m^2)					
Baseline BMI (kg/m^2)	< 18.5	18.5-24.9	25.0-29.9	30.0-34.9	35.0 - 39.9	≥ 40.0
< 18.5	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5 - 24.9	0 (0.0)	23 (26.4)	3 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0 - 29.9	0 (0.0)	0 (0.0)	33 (37.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0 - 34.9	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (20.7)	2 (2.3)	0 (0.0)
35.0 - 39.9	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (5.7)	0 (0.0)
≥ 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)

Source: CSR Table 38

該当被験者数（割合）を示した

N*（評価対象被験者数）：ベースライン時及び二重盲検投与期終了時の測定値があり、割合算出の分母として使用された被験者数

BMI：body mass index　< 18.5：低体重、18.5 - 24.9：正常、25.0 - 29.9：過体重、≥ 30.0：肥満

腹囲

腹囲のベースラインからの変化量を表 2.7.6.46-35に示した。

表 2.7.6.46-35 腹囲のベースラインからの変化量（AST 集団）

	プラセボ N = 93	アセナピン 5-10 mg BID N = 90	オランザピン 10-20 mg QD N = 92
Baseline abdominal girth (cm) Mean (SD) Median	N = 93 96.7 (13.62) 97	N = 89 97.1 (13.18) 97	N = 92 95.6 (15.55) 94
Day 14 Change Mean (SD) change from baseline Median change from baseline	n = 85 0.0 (2.53) 0	n = 78 0.9 (3.15) 0	n = 85 1.2 (3.63) 0
Day 28 Change Mean (SD) change from baseline Median change from baseline	n = 55 -0.2 (4.18) 0	n = 52 1.3 (3.82) 0	n = 51 1.5 (4.16) 0
Day 42 Change Mean (SD) change from baseline Median change from baseline	n = 46 -2.3 (10.90) 0	n = 45 1.0 (3.81) 0	n = 43 1.3 (4.73) 0
End of Treatment Change Mean (SD) change from baseline Median change from baseline	n = 85 -1.4 (8.40) 0	n = 80 1.0 (3.56) 0	n = 86 1.4 (4.28) 0

Source: CSR Table 39

n：各時点の測定値がある被験者数、SD：標準偏差

2.7.6.46.4.7 メタボリックシンドローム

各時点の NCEP（Adult Treatment Panel III; ATP III）のメタボリックシンドローム診断基準に該当する被験者数の経時的推移を表 2.7.6.46-36に示した。メタボリックシンドローム診断基準に該当する被験者の割合変化を表 2.7.6.46-37に示した。

表 2.7.6.46-36 メタボリックシンドローム診断基準に該当する被験者数の経時的推移（AST 集団）

	プラセボ N=93		アセナピン 5-10 mg BID N=90		オランザピン 10-20 mg QD N=92	
Visit	N Assessed	n (%)	N Assessed	n (%)	N Assessed	n (%)
Baseline	85	13 (15.3)	81	25 (30.9)	87	24 (27.6)
Day 14	85	16 (18.8)	78	22 (28.2)	86	20 (23.3)
Day 28	55	6 (10.9)	51	15 (29.4)	51	9 (17.7)
Day 42	48	6 (12.5)	45	15 (33.3)	43	11 (25.6)
Endpoint	85	11 (12.9)	81	24 (29.6)	87	20 (23.0)

Source: CSR Table 40

N Assessed（評価対象被験者数）：ベースライン時及び二重盲検投与期終了時の測定値があり、割合算出の分母として使用された被験者数

n (%)：メタボリックシンドローム診断基準に該当した被験者数（割合）

メタボリックシンドローム診断基準（NCEP ATP III）：以下の危険因子が 3 つ以上

- 男性腹囲 > 102 cm、女性腹囲 > 88 cm
- TG ≥ 150 mg/dL
- 男性 HDL-C < 40 mg/dL、女性 HDL-C < 50 mg/dL
- 座位血圧 ≥ 130/85 mmHg
- 空腹時血糖値 ≥ 110 mg/dL

表 2.7.6.46-37 メタボリックシンドローム診断基準に該当する被験者の割合変化（AST 集団）

メタボリックシンドローム ベースライン→最終評価時	プラセボ N=93		アセナピン 5-10 mg BID N=90		オランザピン 10-20 mg QD N=92	
	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)
該当せず→該当	72	6 (8.3)	56	8 (14.3)	63	7 (11.1)
該当→該当せず	13	8 (61.5)	25	9 (36.0)	24	11 (45.8)

Source: CSR Table 41

N at Risk（評価対象被験者数）：ベースライン時に NCEP のメタボリックシンドローム診断基準に該当する（又は該当しない）被験者数

n (%) : 最終評価時に NCEP のメタボリックシンドローム診断基準に該当する（又は該当しない）被験者数（割合）

メタボリックシンドローム診断基準（NCEP ATP III）：以下の危険因子が 3 つ以上

- 男性腹囲 > 102 cm、女性腹囲 > 88 cm
- TG ≥ 150 mg/dL
- 男性 HDL-C < 40 mg/dL、女性 HDL-C < 50 mg/dL
- 座位血圧 ≥ 130/85 mmHg
- 空腹時血糖値 ≥ 110 mg/dL

2.7.6.46.5 まとめ

本治験で評価した主要及び副次評価項目を含んだ有効性、ヘルスアウトカムの評価のいずれでも、アセナピン 5-10 mg 1 日 2 回投与は、プラセボと比較して統計学的有意差が認められなかった。しかし、統合失調症の急性増悪の短期治療で有効性が十分確立しているオランザピン 10-20 mg 1 日 1 回投与でも、有効性及びヘルスアウトカムの評価でプラセボと比較して統計学的有意差が認められなかった。

また、統合失調症の急性増悪が認められた被験者に対するアセナピン 5 mg 又は 10 mg の 1 日 2 回投与は安全かつ忍容性良好であった。

2.7.6.46.6 付録

表 2.7.6.46-38 全ての有害事象の一覧（AST 集団）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ N=93	アセナピン 5-10 mg BID N=90	オランザピン 10-20 mg QD N=92
有害事象発現被験者数（%）	56 (60.2)	62 (68.9)	58 (63.0)
感染症および寄生虫症	10 (10.8)	7 (7.8)	8 (8.7)
鼻炎	1 (1.1)	3 (3.3)	0 (0.0)
膀胱炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
膿疱性皮疹	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
気道感染	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
蜂巣炎	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
皮膚真菌感染	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
限局性感染	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.2)
鼻咽頭炎	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
足部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
歯膿瘍	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
上気道感染	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.2)
ウイルス性上気道感染	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
白血球増加症	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
免疫系障害	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
季節性アレルギー	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	3 (3.2)	6 (6.7)	2 (2.2)
食欲減退	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.1)
食欲亢進	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.1)
糖尿病	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
鉄欠乏	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
精神障害	23 (24.7)	22 (24.4)	23 (25.0)
不安	7 (7.5)	10 (11.1)	9 (9.8)
不眠症	11 (11.8)	10 (11.1)	8 (8.7)
激越	6 (6.5)	6 (6.7)	6 (6.5)
統合失調症	3 (3.2)	3 (3.3)	0 (0.0)
精神病性障害	0 (0.0)	2 (2.2)	3 (3.3)
異常な夢	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
精神状態変化	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
精神症状	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
統合失調症、妄想型	1 (1.1)	1 (1.1)	4 (4.3)
攻撃性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
白日夢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
抑うつ気分	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
幻聴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
悪夢	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
妄想症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
統合失調症、鑑別不能型	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
自殺念慮	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.46-38 全ての有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ N=93	アセナピン 5-10 mg BID N=90	オランザピン 10-20 mg QD N=92
神経系障害	28 (30.1)	33 (36.7)	27 (29.3)
頭痛	15 (16.1)	18 (20.0)	11 (12.0)
鎮静	4 (4.3)	5 (5.6)	12 (13.0)
ジストニア	1 (1.1)	4 (4.4)	0 (0.0)
アカシジア	2 (2.2)	3 (3.3)	4 (4.3)
傾眠	0 (0.0)	3 (3.3)	2 (2.2)
浮動性めまい	3 (3.2)	1 (1.1)	3 (3.3)
ジスキネジア	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
パーキンソニズム	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
会話障害	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
振戦	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
労作性めまい	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
よだれ	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
過眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
精神運動亢進	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
遅発性ジスキネジア	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	0 (0.0)	5 (5.6)	2 (2.2)
眼刺激	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
眼の異常感	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
結膜炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
眼球回転発作	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
眼瞼痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
耳および迷路障害	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
耳痛	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
心臓障害	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
狭心症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
動悸	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
潮紅	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (6.5)	6 (6.7)	3 (3.3)
咳嗽	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.1)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
鼻閉	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
喉頭痛	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
喘息	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
呼吸困難	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉絞扼感	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.46-38 全ての有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ N=93	アセナピン 5-10 mg BID N=90	オランザピン 10-20 mg QD N=92
胃腸障害	26 (28.0)	25 (27.8)	27 (29.3)
悪心	11 (11.8)	6 (6.7)	5 (5.4)
便秘	7 (7.5)	5 (5.6)	8 (8.7)
消化不良	4 (4.3)	5 (5.6)	10 (10.9)
嘔吐	4 (4.3)	4 (4.4)	3 (3.3)
腹部不快感 （胃不快感）	2 (2.2)	3 (3.3)	2 (2.2)
腹部不快感	3 (3.2)	2 (2.2)	3 (3.3)
歯痛	4 (4.3)	2 (2.2)	4 (4.3)
腹痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
下痢	7 (7.5)	1 (1.1)	0 (0.0)
口内乾燥	1 (1.1)	1 (1.1)	6 (6.5)
口の感覚鈍麻	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
歯の障害	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
放屁	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
排便回数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
歯肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
口唇乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	4 (4.3)	4 (4.4)	2 (2.2)
発疹	1 (1.1)	3 (3.3)	2 (2.2)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
そう痒症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	7 (7.5)	8 (8.9)	8 (8.7)
四肢痛	0 (0.0)	4 (4.4)	4 (4.3)
背部痛	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
筋固縮	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
筋骨格硬直	3 (3.2)	1 (1.1)	0 (0.0)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
頚部痛	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
筋骨格痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
顎痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
開口障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
腎および尿路障害	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (2.2)
排尿困難	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
夜間頻尿	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
尿失禁	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.1)
勃起不全	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
陰部そう痒症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
腟分泌物	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.46-38 全ての有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ N=93	アセナピン 5-10 mg BID N=90	オランザピン 10-20 mg QD N=92
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (8.6)	7 (7.8)	5 (5.4)
疲労	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.2)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
易刺激性	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
倦怠感	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
悪寒	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	4 (4.3)	0 (0.0)	1 (1.1)
口渇	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	4 (4.3)	8 (8.9)	10 (10.9)
体重増加	1 (1.1)	5 (5.6)	8 (8.7)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
尿中アンフェタミン陽性	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
血中クロール減少	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
血中ナトリウム減少	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図ＳＴ部分上昇	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図再分極異常	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.2)	2 (2.2)	3 (3.3)
挫傷	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
靱帯捻挫	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
擦過傷	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯牙破折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
創傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)

Source: CSR Table 11.7.1.2.1

MedDRA ver.8.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）

同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、器官別大分類又は基本語ごとに 1 名として発現被験者数を集計した

有害事象の集計は、二重盲検投与期以降治験薬の最終投与 7 日後（重篤な有害事象では 30 日後）に発現した有害事象を対象とした

該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数／評価対象被験者数 × 100

表 2.7.6.46-39 程度別有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=93	アセナピン 5-10 mg BID N=90	オランザピン 10-20 mg QD N=92
有害事象発現被験者数（%）			56 (60.2)	62 (68.9)	58 (63.0)
感染症および寄生虫症	気管支炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	蜂巣炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	膀胱炎	中等度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	耳感染	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	皮膚真菌感染	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	限局性感染	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
	鼻咽頭炎	軽度	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	膿疱性皮疹	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	気道感染	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	鼻炎	軽度	0 (0.0)	3 (3.3)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	副鼻腔炎	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	足部白癬	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	歯膿瘍	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯感染	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
	上気道感染	中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.2)
	ウイルス性上気道感染	中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	白血球増加症	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
免疫系障害	季節性アレルギー	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	食欲減退	軽度	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	糖尿病	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	食欲亢進	軽度	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.1)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鉄欠乏	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
精神障害	異常な夢	中等度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	攻撃性	重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	激越	軽度	3 (3.2)	5 (5.6)	3 (3.3)
		中等度	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (2.2)
		重度	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
	不安	軽度	3 (3.2)	9 (10.0)	8 (8.7)
		中等度	4 (4.3)	3 (3.3)	1 (1.1)
	白日夢	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	抑うつ気分	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	幻聴	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	不眠症	軽度	8 (8.6)	10 (11.1)	5 (5.4)
		中等度	3 (3.2)	0 (0.0)	3 (3.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	精神状態変化	中等度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	悪夢	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	妄想症	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	精神症状	中等度	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
	精神病性障害	中等度	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
	統合失調症	重度	1 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)
		中等度	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)
	統合失調症、妄想型	中等度	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
		重度	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (3.3)
	統合失調症、鑑別不能型	重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	自殺念慮	重度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.46-39 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=93	アセナピン 5-10 mg BID N=90	オランザピン 10-20 mg QD N=92
神経系障害	アカシジア	軽度	0 (0.0)	3 (3.3)	1 (1.1)
		中等度	2 (2.2)	0 (0.0)	3 (3.3)
	浮動性めまい	軽度	3 (3.2)	1 (1.1)	2 (2.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	労作性めまい	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	よだれ	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
	味覚異常	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	ジスキネジア	中等度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	ジストニア	中等度	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
		軽度	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
	頭痛	軽度	8 (8.6)	14 (15.6)	5 (5.4)
		中等度	7 (7.5)	5 (5.6)	5 (5.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	過眠症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	パーキンソニズム	軽度	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	精神運動亢進	中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鎮静	軽度	2 (2.2)	3 (3.3)	8 (8.7)
		中等度	2 (2.2)	2 (2.2)	5 (5.4)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	傾眠	軽度	0 (0.0)	3 (3.3)	2 (2.2)
	会話障害	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	遅発性ジスキネジア	中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	振戦	軽度	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
眼障害	眼の異常感	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	眼瞼痙攣	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	結膜炎	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	眼乾燥	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	眼刺激	軽度	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
	眼球回転発作	中等度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
耳および迷路障害	耳痛	中等度	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
		軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	狭心症	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	動悸	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	潮紅	中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血圧	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
	咳嗽	軽度	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.1)
	呼吸困難	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻閉	軽度	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
	喉頭痛	中等度	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
		軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	副鼻腔うっ血	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	咽喉絞扼感	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	腹部不快感	軽度	3 (3.2)	2 (2.2)	3 (3.3)
	腹痛	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	上腹部痛	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	便秘	軽度	3 (3.2)	4 (4.4)	6 (6.5)
		中等度	4 (4.3)	1 (1.1)	2 (2.2)
	下痢	中等度	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
		軽度	6 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口内乾燥	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	6 (6.5)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	消化不良	中等度	1 (1.1)	3 (3.3)	4 (4.3)
		軽度	3 (3.2)	2 (2.2)	6 (6.5)
	放屁	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)

表 2.7.6.46-39 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=93	アセナピン 5-10 mg BID N=90	オランザピン 10-20 mg QD N=92
胃腸障害（続き）	排便回数増加	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	歯肉痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	口の感覚鈍麻	軽度	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
	口唇乾燥	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	悪心	軽度	9 (9.7)	5 (5.6)	4 (4.3)
		中等度	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
	腹部不快感 （胃不快感）	軽度	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.1)
		中等度	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
	歯の障害	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	歯痛	軽度	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.2)
		中等度	3 (3.2)	1 (1.1)	2 (2.2)
	嘔吐	軽度	2 (2.2)	3 (3.3)	1 (1.1)
		中等度	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (2.2)
皮膚および皮下組織障害	皮膚乾燥	中等度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	そう痒症	中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全身性そう痒症	軽度	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発疹	軽度	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.1)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
	丘疹性皮疹	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	背部痛	軽度	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
	筋固縮	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	筋痙縮	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	筋骨格硬直	軽度	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋肉痛	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
	頚部痛	軽度	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
	四肢痛	軽度	0 (0.0)	3 (3.3)	3 (3.3)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
	顎痛	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格痛	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	開口障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
腎および尿路障害	排尿困難	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	夜間頻尿	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頻尿	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
	尿失禁	中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	勃起不全	中等度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	陰部そう痒症	中等度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	腟分泌物	中等度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	胸部不快感	中等度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	悪寒	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	疲労	軽度	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.2)
	易刺激性	中等度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	倦怠感	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	非心臓性胸痛	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	末梢性浮腫	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
	疼痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
		中等度	4 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口渇	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.46-39 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=93	アセナピン 5-10 mg BID N=90	オランザピン 10-20 mg QD N=92
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	血中アルカリホスファターゼ増加	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	血中クロール減少	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
	血中ブドウ糖増加	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	血中ナトリウム減少	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中トリグリセリド増加	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	心電図ＳＴ部分上昇	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心電図再分極異常	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝機能検査異常	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
	尿中アンフェタミン陽性	中等度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	体重増加	軽度	1 (1.1)	4 (4.4)	3 (3.3)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.1)	5 (5.4)
傷害、中毒および処置合併症	挫傷	軽度	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
	擦過傷	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	靱帯捻挫	中等度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	歯牙破折	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	創傷	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)

Source: CSR Table 11.7.1.3
MedDRA Ver.8.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）
同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、最も程度の重い有害事象で発現被験者数を集計した
有害事象の集計は、二重盲検投与期以降に発現した有害事象を対象とした
該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数／評価対象被験者数 × 100

表 2.7.6.46-40 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類	基本語	因果関係	プラセボ N=93	アセナピン 5-10 mg BID N=90	オランザピン 10-20 mg QD N=92
感染症および寄生虫症		Related	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
		Not Related	10 (10.8)	6 (6.7)	8 (8.7)
	気管支炎	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	蜂巣炎	Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
	膀胱炎	Not Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	耳感染	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	皮膚真菌感染	Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	限局性感染	Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.2)
	鼻咽頭炎	Not Related	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	膿疱性皮疹	Not Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	気道感染	Not Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	鼻炎	Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)
	副鼻腔炎	Not Related	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
	足部白癬	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	歯膿瘍	Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯感染	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
	上気道感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
	ウイルス性上気道感染	Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害		Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	白血球増加症	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
免疫系障害		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	季節性アレルギー	Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害		Related	3 (3.2)	5 (5.6)	2 (2.2)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	食欲減退	Related	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.1)
	糖尿病	Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	食欲亢進	Related	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.1)
	鉄欠乏	Not Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
精神障害		Related	6 (6.5)	2 (2.2)	5 (5.4)
		Not Related	17 (18.3)	20 (22.2)	19 (20.7)
	異常な夢	Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	攻撃性	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	激越	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
		Not Related	6 (6.5)	6 (6.7)	5 (5.4)
	不安	Related	3 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
		Not Related	4 (4.3)	10 (11.1)	8 (8.7)
	白日夢	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	抑うつ気分	Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	幻聴	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	不眠症	Related	6 (6.5)	1 (1.1)	1 (1.1)
		Not Related	5 (5.4)	9 (10.0)	8 (8.7)
	精神状態変化	Not Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	悪夢	Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	妄想症	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
	精神症状	Not Related	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
	精神病性障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
		Not Related	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (2.2)
	統合失調症	Not Related	3 (3.2)	3 (3.3)	0 (0.0)
	統合失調症、妄想型	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
		Not Related	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.2)
	統合失調症、鑑別不能型	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	自殺念慮	Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.46-40 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	因果関係	プラセボ N=93	アセナピン 5-10 mg BID N=90	オランザピン 10-20 mg QD N=92
神経系障害		Related	21 (22.6)	21 (23.3)	24 (26.1)
		Not Related	10 (10.8)	12 (13.3)	5 (5.4)
	アカシジア	Related	2 (2.2)	2 (2.2)	3 (3.3)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
	浮動性めまい	Related	2 (2.2)	1 (1.1)	3 (3.3)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	労作性めまい	Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	よだれ	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
	味覚異常	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	ジスキネジア	Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	ジストニア	Related	1 (1.1)	4 (4.4)	0 (0.0)
	頭痛	Related	8 (8.6)	7 (7.8)	7 (7.6)
		Not Related	7 (7.5)	11 (12.2)	4 (4.3)
	過眠症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	パーキンソニズム	Related	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
	精神運動亢進	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鎮静	Related	4 (4.3)	5 (5.6)	12 (13.0)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	傾眠	Related	0 (0.0)	3 (3.3)	2 (2.2)
	会話障害	Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	遅発性ジスキネジア	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	振戦	Related	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
眼障害		Related	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	3 (3.3)	2 (2.2)
	眼の異常感	Not Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	眼瞼痙攣	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	結膜炎	Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	眼乾燥	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	眼刺激	Not Related	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
	眼球回転発作	Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
耳および迷路障害		Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
	耳痛	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
心臓障害		Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	狭心症	Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	動悸	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害		Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
	潮紅	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血圧	Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		Related	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)
		Not Related	4 (4.3)	5 (5.6)	3 (3.3)
	喘息	Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
	咳嗽	Not Related	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.1)
	呼吸困難	Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻閉	Related	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
	喉頭痛	Not Related	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
	副鼻腔うっ血	Not Related	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
	咽喉絞扼感	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.46-40 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	因果関係	プラセボ N=93	アセナピン 5-10 mg BID N=90	オランザピン 10-20 mg QD N=92
胃腸障害		Related	15 (16.1)	12 (13.3)	15 (16.3)
		Not Related	14 (15.1)	16 (17.8)	15 (16.3)
	腹部不快感	Related	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (3.3)
		Not Related	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)
	腹痛	Not Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	上腹部痛	Not Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	便秘	Related	4 (4.3)	2 (2.2)	5 (5.4)
		Not Related	3 (3.2)	3 (3.3)	3 (3.3)
	下痢	Related	5 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)
	口内乾燥	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (4.3)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.2)
	消化不良	Related	3 (3.2)	2 (2.2)	3 (3.3)
		Not Related	2 (2.2)	3 (3.3)	7 (7.6)
	放屁	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	排便回数増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	歯肉痛	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	口の感覚鈍麻	Related	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
	口唇乾燥	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	悪心	Related	9 (9.7)	3 (3.3)	3 (3.3)
		Not Related	2 (2.2)	3 (3.3)	2 (2.2)
	腹部不快感(胃不快感)	Related	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.1)
		Not Related	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
	歯の障害	Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	歯痛	Not Related	4 (4.3)	2 (2.2)	4 (4.3)
	嘔吐	Related	1 (1.1)	2 (2.2)	2 (2.2)
		Not Related	3 (3.2)	2 (2.2)	1 (1.1)
皮膚および皮下組織障害		Related	2 (2.2)	2 (2.2)	0 (0.0)
		Not Related	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.2)
	皮膚乾燥	Not Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	そう痒症	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全身性そう痒症	Not Related	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発疹	Related	1 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.2)
	丘疹性皮疹	Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害		Related	2 (2.2)	3 (3.3)	2 (2.2)
		Not Related	5 (5.4)	6 (6.7)	6 (6.5)
	関節痛	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	背部痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
		Not Related	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)
	筋固縮	Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	筋痙縮	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	筋骨格硬直	Related	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋肉痛	Not Related	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
	頚部痛	Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	四肢痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
		Not Related	0 (0.0)	4 (4.4)	3 (3.3)
	顎痛	Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格痛	Not Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	開口障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)

表 2.7.6.46-40 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	因果関係	プラセボ N=93	アセナピン 5-10 mg BID N=90	オランザピン 10-20 mg QD N=92
腎および尿路障害		Related	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.2)
		Not Related	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	排尿困難	Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	夜間頻尿	Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頻尿	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
	尿失禁	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害		Related	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	勃起不全	Related	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
	陰部そう痒症	Not Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	腟分泌物	Not Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		Related	4 (4.3)	3 (3.3)	3 (3.3)
		Not Related	4 (4.3)	5 (5.6)	2 (2.2)
	無力症	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	胸部不快感	Not Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	悪寒	Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	疲労	Related	1 (1.1)	2 (2.2)	2 (2.2)
		Not Related	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
	易刺激性	Not Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	倦怠感	Not Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	非心臓性胸痛	Not Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	末梢性浮腫	Related	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
	疼痛	Related	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
	口渇	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査		Related	2 (2.2)	5 (5.6)	6 (6.5)
		Not Related	2 (2.2)	3 (3.3)	4 (4.3)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
	血中アルカリホスファターゼ増加	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	血中クロール減少	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
	血中ブドウ糖増加	Not Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	血中ナトリウム減少	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中トリグリセリド増加	Not Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	心電図ＳＴ部分上昇	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心電図再分極異常	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝機能検査異常	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
	尿中アンフェタミン陽性	Not Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	体重増加	Related	0 (0.0)	5 (5.6)	6 (6.5)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.2)
傷害、中毒および処置合併症		Not Related	2 (2.2)	2 (2.2)	3 (3.3)
	挫傷	Not Related	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
	擦過傷	Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	靭帯捻挫	Not Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	歯牙破折	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	創傷	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)

Source: CSR 11.7.1.4

MedDRA ver.8.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）

同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、器官別大分類又は基本語ごとに 1 名として発現被験者数を集計した
有害事象の集計は、二重盲検投与期以降治験薬の最終投与 7 日後（重篤な有害事象では 30 日後）までに発現した有害事象を対象とした
該当被験者数、( )内は割合(%) =該当被験者数／評価対象被験者数 × 100
Related：関連の可能性あり、おそらく関連あり、関連あり、Not Related：関連なし、おそらく関連なし

2.7.6.46.6.1 重篤な有害事象の叙述

アセナピン 5-10 mg BID 群で発現した重篤な有害事象（統合失調症の悪化を除く）の叙述を以下に示した。

尿中アンフェタミン陽性、精神状態変化（被験者識別番号 206002）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日：	19[redacted]	（年齢：39 歳）
性別：	女性	
体重：	71.21 kg	
身長：	172.72 cm	
人種：	白人	

治験薬の投与状況

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン 5 mg／10 mg	10	mg	舌下	20[redacted]	投与12日後＊	13

事象の詳細

被験者は 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に治験薬の投与を開始した。 投与12日後＊ に治験薬の投与は中止され、被験者は治験から脱落した。 投与16日後＊ に、被験者は増強する感情不安定、幻聴、及び誇大／偏執性妄想のため入院した。被験者は眼からレーザー光線が出て来るなどの妄想的発言をし、友人及びかつてのロックスターが被験者に付きまとっているという妄想を抱き続けた。検査中の被験者の外観と行動はむしろ動揺しており、話す速度が増し、大声で話し、気分は不安定、情動は不安定で易刺激性であった。被験者の思考過程は思考迂遠から思考逸脱を示した。自殺念慮も殺人念慮もなかった。記述したような間欠性の妄想観念及びそれを裏付ける間欠性の幻聴、間欠性の誇大妄想があった。被験者の病識と判断力は良好であった。被験者は覚醒しており見当識があった。その後の検査によりメタンフェタミン陽性を示した。被験者はメタンフェタミンの使用**（尿中アンフェタミン陽性）**に続発する精神状態の変化（**精神状態変化**）と診断された。被験者はオランザピン、クエチアピンフマル酸塩及びペルフェナジンにより治療された。被験者は回復し、 投与21日後＊ に退院した。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
両側性耳痛	投与9日後＊	投与12日後＊	中等度	なし	回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、本事象は治験薬と**関連なし**と判断した。
社内評価では、本事象は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

＊新薬情報提供時に置換えた

ジストニア（被験者識別番号 224003）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日： 19[redacted]　（年齢：35 歳）
性別： 女性
体重： 63.05 kg
身長： 149.86 cm
人種： 白人

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン 5 mg／10 mg	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与1日後 *	2

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬の投与を開始した。翌日に被験者は急性ジストニア反応（**ジストニア**）を発現した。被験者は飲水時にむせ、嚥下困難並びに舌と顎のこわばりがあると報告した。被験者は benztropine 及びロラゼパムの投与後 5～10 分以内に回復した。治験薬の投与は中止され、被験者は治験から脱落した。被験者は回復した。被験者は、ziprasidone 及びハロペリドールに対し同様な反応を示したことがある。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
トリグリセリド上昇	投与4日前 *		軽度	なし	まだ存在する	なし
腹痛	投与5日後 *	投与5日後 *	軽度	なし	回復	なし
月経困難症	投与10日後 *	投与10日後 *	軽度	なし	回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、本事象は治験薬と**おそらく関連あり**と判断した。
社内評価では、本事象は治験薬と**おそらく関連あり**と判定された。

2.7.6.47 041023 試験【5.3.5.1-08】

治験の表題	A multicenter, randomized, double-blind, fixed-dose, 6-week trial of the efficacy and safety of asenapine compared with placebo using haloperidol positive control in subjects with an acute exacerbation of schizophrenia
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]を含む計 49 名
実施医療機関	[redacted]を含む全 49 施設（割付被験者の登録は 43 施設） 実施国：米国、カナダ、インド、ロシア、ルーマニア
公表文献（引用文献）	なし
治験期間	20[redacted]年[redacted]月 ~20[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	第 III 相
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月

試験方法の概要

目的

主要目的：

統合失調症治療におけるアセナピン 5 mg 又は 10 mg 1 日 2 回投与時の有効性をプラセボと比較する。

副次目的：

統合失調症の陰性症状の治療におけるアセナピン 5 mg 又は 10 mg 1 日 2 回投与時の有効性をプラセボと比較する。

その他の目的：

アセナピンの治療効果を以下の項目を用いて、プラセボと比較する。

- 統合失調症の各特徴（陽性症状、陰性症状、思考解体、敵意／興奮、不安／抑うつ、総合精神病理）
- 神経認知機能及び認知機能
- 不安
- 自殺念慮
- Quality of life（QOL）及び Functional outcomes
- 退院準備
- 安全性及び忍容性
- 抑うつ

アセナピン及び代謝物である N-脱メチル体の母集団薬物動態についても評価し、別文書で報告する。

治験方法

本治験は、精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版-改訂版 2000 年（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision, 2000; DSM-IV-TR）により統合失調症と診断され、同意取得時に急性増悪が認められた被験者を対象とした無作為化、二重盲検、固定用量、プラセボ及び陽性対照、多施設共同、有効性試験であった。

スクリーニング期、抗精神病薬の用量調節期（2 日間、条件を満たす重症の被験者は治験責任医師の判断ですぐに無作為割付してよいこととした）、ベースライン及び二重盲検投与期（6 週間）で構

成された。ベースラインでは被験者を無作為に各投与群に割り付けた。二重盲検投与期は無作為割付後の Day 1 に開始した。被験者は 1：1：1：1 の割合で以下の治療に割り付けられた。

・アセナピン 5 mg 1 日 2 回投与（アセナピン 5 mg BID 群）
・アセナピン 10 mg 1 日 2 回投与（アセナピン 10 mg BID 群）
・ハロペリドール 4 mg 1 日 2 回投与（ハロペリドール 4 mg BID 群）
・プラセボ投与（プラセボ群）

二重盲検投与期中（6 週間）、最初の 2 週間（14 日間）は被験者を入院させた。2 週間を超える入院は治験依頼者の許可によるものとした。残りの治験期間は、外来で治験を継続した。

治験を完了した被験者には、長期継続投与試験（041513 試験）に参加する選択肢を提示した。041513 試験では、更に 52 週間治験薬の投与を継続することとした。

治験を完了し 041513 試験に移行しない被験者、又は治験を早期に中止した被験者は、フォローアップ期を設けた。フォローアップ期は投与終了 7 日後の来院、更に 30 日後に電話での重篤な有害事象の発現／経過状況を確認した。この間に重篤な有害事象が発現したかどうか、あるいは回復していない重篤な有害事象の状況を確認した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時

・404 名（プラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群、ハロペリドール 4 mg BID 群、各 101 名）

解析時

・同意取得：513 名
・二重盲検投与期割付：458 名（プラセボ群 123 名、アセナピン 5 mg BID 群 114 名、アセナピン 10 mg BID 群 106 名、ハロペリドール 4 mg BID 群 115 名）
・All subjects-treated group（AST 集団）：455 名（プラセボ群 123 名、アセナピン 5 mg BID 群 111 名、アセナピン 10 mg BID 群 106 名、ハロペリドール 4 mg BID 群 115 名）
・Intent-to-treat group（ITT 集団）：448 名（プラセボ群 122 名、アセナピン 5 mg BID 群 109 名、アセナピン 10 mg BID 群 105 名、ハロペリドール 4 mg BID 群 112 名）

被験者数の設定根拠

最終評価時点の陽性・陰性症状評価尺度（Positive And Negative Syndrome Scale; PANSS）合計スコアのベースライン時からの変化量について、アセナピン群とプラセボ群の差を 10 点、それぞれの群に対する標準偏差を 20 点と仮定した。その際、有意水準 5%（両側）、検出力 90%でプラセボ群に対して少なくとも 1 つのアセナピン群での優越性を多重性（Bonferroni 法）を考慮した上で検証するためには、ITT 集団として 1 群 101 名が解析対象被験者となる。

対象及び主要な選択・除外基準

統合失調症と診断された患者のうち、以下の基準に合致する場合、本治験に組み入れた。選択／除外基準に関連する全ての精神疾患診断は、資格を有する精神科医又は事前に治験依頼者が確認した代理の臨床医が DSM-IV-TR に基づいて行った。

選択基準

・年齢、性別

(1) 18 歳以上
(2) 男性、妊娠の可能性のない女性（避妊手術した女性、閉経後 1 年を経過した女性）又は妊娠していない女性、授乳中でない女性及び治験責任医師が認める避妊法を用いている女性

・手順に関する要件

(3) 治験責任医師から本治験の説明を受けた後、本治験のスクリーニング検査の実施に先立ち、文書による同意が取得できる

(4) 治験責任医師や治験スタッフと十分な会話ができ、同意書の内容を理解できる

(5) 患者の服薬、外来受診、治験手順を補助できる介護者又は特定の信頼できる人間（家族、ソーシャルワーカー、ケースワーカー、看護師など）がいると治験責任医師が判断できる

・疾患

(6) 同意取得時の統合失調症の病型が、妄想型（DSM-IV 295.30）、解体型（DSM-IV 295.10）、緊張型（DSM-IV 295.20）又は鑑別不能型（DSM-IV 295.90）である（Mini-International Neuropsychiatric Interview; M.I.N.I.を用いる）

(7) スクリーニング時及びベースライン時の PANSS 合計スコアが 60 点以上

(8) スクリーニング時及びベースライン時の PANSS 陽性尺度 5 項目（妄想、概念の統合障害、幻覚による行動、誇大性、猜疑心／迫害感）のうち、2 つ以上の項目で 4 点（中等度）以上

(9) ベースライン時の Clinical Global Impressions - Severity of Illness（CGI-S）が 4 点（中等度）以上

・前治療

(10) クロザピン（クロザリル®）以外の抗精神病薬に対する反応が良好

(11) ベースライン前に持効性抗精神病薬の投与を中止している（ベースライン時に投与サイクルが完了していること）

除外基準

・病状

(1) 治験責任医師が安全性及び有効性評価に影響を及ぼすと判断する、コントロール不良で不安定、かつ臨床的に重要な医学的状態（腎、内分泌、肝、呼吸器、心臓血管、血液、免疫、脳血管系等の疾患、食欲不振又は肥満（BMI が 18.5 以下又は 35 超）若しくは悪性疾患）を有する

(2) スクリーニング時の臨床検査値、バイタルサイン、身体学的検査又は心電図で、治験責任医師が安全性、忍容性及び有効性評価に影響を及ぼすあるいは治験完了に影響を及ぼすと判断する臨床的に問題となる所見が認められた

(3) スクリーニング時の血清妊娠検査が陽性、又は治験期間中に妊娠を希望する

(4) 閉塞隅角緑内障

(5) 幼少期以降もてんかんを有する又は抗痙攣薬を予防のため服用している

(6) HIV 検査陽性

(7) 悪性症候群の既往歴がある

・精神疾患

(8) 統合失調症の病型が残遺型（DSM-IV 295.60）又は統合失調感情障害（DSM-IV 295.70）に該当する

(9) 統合失調症以外の I 軸の精神疾患を合併している患者で、統合失調症以外の疾患が主診断とされている

(10) 過去 6 ヶ月以内に DSM-IV による物質乱用又は物質依存症（ニコチンは除く）の既往歴がある

(11) スクリーニング時からベースライン時までの期間で PANSS 合計スコアが 20%以上減少した

(12) 自己あるいは他人を傷つける差し迫った危険性がある

(13) 物質誘発性精神病性障害あるいは物質乱用によると考えられる行動障害を有する
(14) スクリーニング時に InterSePT Scale for Suicidal Thinking（ISST-Modified）の項目 7、10 又は 11 のスコアが 2 点

・治療

(15) ハロペリドールに対するアレルギー又は過敏症がある
(16) ベースライン前 7 日以内に定期的な精神抑制薬（抗うつ薬／気分安定剤、気分安定作用を有する薬剤）の増強療法を受けている
緊急又は散発的な投与であっても、ベースライン前 2 日以内に精神抑制薬の増強療法は許可しない
(17) 直近の 12 週間で、クロザピンを服用していた
(18) 過去にアセナピンの治験に参加し、アセナピンを服用した経験がある
(19) 治験薬割付前 30 日以内に他の治験薬を投与された
(20) 治験責任医師により治験参加が不適切であると判断された
(21) 入院期間中のベンゾジアゼピンの 1 日量をロラゼパム又は他の短時間作用型ベンゾジアゼピン換算で 1 日最大 6 mg に減量できないと治験責任医師が判断した

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

被験薬、製造番号

・アセナピン 5 mg：ロット番号 [redacted]（[redacted]）、[redacted]（[redacted]）
・アセナピン 10 mg：ロット番号 [redacted]（[redacted]）、[redacted]（[redacted]）、[redacted]（[redacted]）
・アセナピンプラセボ：ロット番号 [redacted]（[redacted]）、[redacted]（[redacted]）
・ハロペリドール 4 mg：ロット番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]
・ハロペリドールプラセボ：ロット番号 [redacted]

剤型

・アセナピン 5 mg、10 mg 及びアセナピンプラセボ：いずれも見分けがつかない舌下錠で、[redacted]以内に崩壊するよう設計した
・ハロペリドール及びハロペリドールプラセボ：いずれも見分けがつかないカプセル剤

投与量

被験者は、ハロペリドール又はハロペリドールプラセボを 1 カプセル、アセナピン又はアセナピンプラセボを 1 錠、朝夜の 1 日 2 回服用した。
各投与群の組合せを下表に示した。

投与群	朝	夜	投与期間
アセナピン 5 mg BID	アセナピン 5 mg SL + ハロペリドールプラセボ PO	アセナピン 5 mg SL + ハロペリドールプラセボ PO	6 週間 （42 日間）
アセナピン 10 mg BID	アセナピン 10 mg [a] SL + ハロペリドールプラセボ PO	アセナピン 10 mg [a] SL + ハロペリドールプラセボ PO	6 週間 （42 日間）
ハロペリドール 4 mg BID	ハロペリドール 4 mg PO + アセナピンプラセボ SL	ハロペリドール 4 mg PO + アセナピンプラセボ SL	6 週間 （42 日間）
プラセボ	アセナピンプラセボ SL + ハロペリドールプラセボ PO	アセナピンプラセボ SL + ハロペリドールプラセボ PO	6 週間 （42 日間）

SL：舌下投与、PO：経口投与
a) Day 1 のみ 5 mg を服用した

投与方法

・全ての投与群の被験者は、Day 1 の朝より以下の方法で治験薬を服用した。最大投与期間を 6 週間（42 日間）とした
・全ての治験薬は、おおよそ午前 8 時及び午後 8 時に服用した
・ハロペリドール又はハロペリドールプラセボは、アセナピン又はアセナピンプラセボの服用前に、水と一緒に服用した
・アセナピン舌下錠又はアセナピンプラセボは、被験者の舌下に置き、舌下錠が完全に溶けるまで飲み込まないようにした。舌下錠が完全に溶けた後 10 分以上経過するまで喫煙及び飲食を禁止した

治療期間

二重盲検投与期：42 日間

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

「被験薬、用量及び投与方法、製造番号」に記載した

評価基準

有効性

主要評価項目：PANSS 合計スコア

副次評価項目：

- PANSS サブスケール及び Marder 因子、CGI-S 及び Clinical Global Impressions - Global Improvement（CGI-I）、Calgary Depression Scale for Schizophrenia（CDSS）、InterSePT Scale for Suicidal Thinking（ISST-Modified）、RDQ、及び CNS Vital Signs neurocognitive battery
- ヘルスアウトカム：

  以下の 3 つの評価項目を用いて Functional outcomes、健康に関する QOL、及び治療満足度を評価した。

  Quality of Life Scale（QLS）
  Personal Evaluation of Transitions and Treatments（PETiT）
  Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire（Q-LES-Q）

薬物動態

・アセナピン及び N-脱メチル体の血漿中薬物濃度測定
・母集団薬物動態メタアナリシス
・PK-PD メタアナリシス

安全性

二重盲検投与期中及び最終投与後 7 日まで（重篤の場合は 30 日）の有害事象の発現を評価した。

・臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、血漿中プロラクチン濃度、血清妊娠検査、尿中アルコール／薬物スクリーニング検査を含む）
・バイタルサイン
・体重、腹囲、身体学的検査
・12 誘導心電図
・錐体外路症状：Barnes アカシジア評価尺度（Barnes-Akathisia Rating Scale; BARS）、Simpson-Angus Rating Scale（SARS）、及び異常不随意運動評価尺度（Abnormal Involuntary Movement Scale; AIMS）を用いて評価した

統計手法

有効性の評価

主要解析として、最終評価時点の PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量に対して、投与群と施設（併合）を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）を実施し、各アセナピン群とプラセボ群を比較した。

感度分析として、ハロペリドール群とプラセボ群を比較した。結果のロバスト性を評価するために、ITT 集団に対して以下のとおり解析した。

- Day 42 の観測データに対する ANCOVA
- 繰り返し測定値に対する混合モデル（mixed model analysis using repeated measures; MMRM）解析

副次解析として、その他の評価項目の各アセナピン群とプラセボ群の比較を行い、主要解析で得られた結果の裏付けに用いた。連続量データには ANCOVA モデル、カテゴリデータには Cochran-Mantel-Haentzel 法、time-to-event データには Kaplan-Meier 法を用いた。

全ての仮説検定は、有意水準 $\alpha = 0.05$ の両側検定で行った。主要解析に限り、Hochberg 法を用いて多重性を調整した。

安全性の評価

治験責任医師によって報告された有害事象を MedDRA ver. 9.0/9.1 でコーディングした[*1)]。各群の有害事象、致死性又は非致死性の重篤な有害事象、中止に至った有害事象、各群で有害事象を発現した被験者数と割合を、MedDRA 器官別大分類、基本語、及び治験責任医師が判断した程度（軽度、中等度、重度）別に要約した。記述統計量を用いて、臨床検査値、バイタルサイン測定値、体重、腹囲、BMI、米国コレステロール教育プログラム（National Cholesterol Education Program; NCEP）が定義したメタボリックシンドローム診断基準に該当する被験者、並びに BARS、SARS 及び AIMS に関するデータを要約した。

*1) 和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた。基本語が重複する場合は（ ）内に下層語を示して区別した。

要約-結論：

2.7.6.47.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.47-1 に示した。

同意取得した 513 名をスクリーニングし、選択基準を満たした 458 名を 4 群（プラセボ群 123 名、アセナピン 5 mg BID 群 114 名、アセナピン 10 mg BID 群 106 名、ハロペリドール 4 mg BID 群 115 名）に無作為に割り付けた。

二重盲検投与期を完了した被験者は、プラセボ群 70 名、アセナピン 5 mg BID 群 70 名、アセナピン 10 mg BID 群 71 名、ハロペリドール 4 mg BID 群 68 名であった。

二重盲検投与期に中止した被験者は、プラセボ群 53 名、アセナピン 5 mg BID 群 41 名、アセナピン 10 mg BID 群 35 名、ハロペリドール 4 mg BID 群 47 名であった。最も多かった中止理由は、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群、ハロペリドール 4 mg BID 群で「同意撤回」であり、それぞれ 21 名、11 名、26 名であった。また、プラセボ群では「効果不十分」が最も多く、22 名であった。

「効果不十分」による中止と有害事象による中止のうち「統合失調症の悪化」を「治療効果なし」としたとき、「治療効果なし」で中止した被験者はプラセボ群 31 名、アセナピン 5 mg BID 群 14 名、アセナピン 10 mg BID 群 17 名、ハロペリドール 4 mg BID 群 10 名であった。

表 2.7.6.47-1 被験者の内訳

被験者の内訳	プラセボ	アセナピン 5 mg BID	アセナピン 10 mg BID	ハロペリドール 4 mg BID	合計
同意取得被験者数					513
スクリーニング中止被験者数					55
適格性基準を満たさず					32
有害事象					1
同意撤回					21
追跡不能					1
割付被験者 [a)]	123	114	106	115	458
AST 集団 [a) b)]	123	111	106	115	455
ITT 集団 [a) c)]	122	109	105	112	448
二重盲検投与期中止 [d) f)]	53 (43.1)	41 (36.9)	35 (33.0)	47 (40.9)	176 (38.7)
有害事象	13 (10.6)	5 (4.5)	10 (9.4)	12 (10.4)	40 (8.8)
統合失調症の悪化：はい	9 (7.3)	2 (1.8)	9 (8.5)	6 (5.2)	26 (5.7)
統合失調症の悪化：いいえ	4 (3.3)	3 (2.7)	1 (0.9)	6 (5.2)	14 (3.1)
効果不十分	22 (17.9)	12 (10.8)	8 (7.5)	4 (3.5)	46 (10.1)
同意撤回	13 (10.6)	21 (18.9)	11 (10.4)	26 (22.6)	71 (15.6)
追跡不能	2 (1.6)	3 (2.7)	2 (1.9)	4 (3.5)	11 (2.4)
その他	3 (2.4)	0 (0.0)	4 (3.8)	1 (0.9)	8 (1.8)
治療効果なし [e)]	31 (25.2)	14 (12.6)	17 (16.0)	10 (8.7)	72 (15.8)
二重盲検投与期完了 [f)]	70 (56.9)	70 (63.1)	71 (67.0)	68 (59.1)	279 (61.3)
継続投与試験（041513 試験）参加	51 (41.5)	46 (41.4)	47 (44.3)	43 (37.4)	187 (41.1)
継続投与試験（041513 試験）不参加	19 (15.4)	24 (21.6)	24 (22.6)	25 (21.7)	92 (20.2)
適格性基準を満たさず	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	4 (3.5)	7 (1.5)
同意せず	15 (12.2)	21 (18.9)	19 (17.9)	17 (14.8)	72 (15.8)
欠測（Missing）	3 (2.4)	2 (1.8)	4 (3.8)	4 (3.5)	13 (2.9)

Source: CSR Table 6

a) 他のアセナピン臨床試験に参加した 3 名を含む

b) 割付被験者のうち、二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服薬した被験者

c) 割付被験者のうち、二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服薬し、ベースライン時以降に PANSS の評価を 1 回以上実施した被験者。ただし、他のアセナピン臨床試験に参加した 3 名は除く

d) 治験責任医師が eCRF の end-of-treatment ページに記載した中止理由による

e) 有害事象のうち「統合失調症の悪化」又は「効果不十分」を理由として治験を中止した被験者

f) AST 集団を母数とした割合を示した

治験実施計画書違反は、他のアセナピン臨床試験に参加の 3 名で、治験実施計画書からの逸脱は選択基準及び除外基準違反の 15 名で、その内訳を表 2.7.6.47-2、表 2.7.6.47-3 に示した。他のアセナピン臨床試験に参加していた 3 名の安全性データは全て安全性評価に含めた。しかし、有効性解析である ITT 集団からは除外した。

表 2.7.6.47-2 過去に他のアセナピン臨床試験に参加したことがある被験者の一覧

Subject	041023 試験での被験者識別番号				041023 試験 組入れ期間	他の臨床試験の組入れ期間（試験番号）
	プラセボ	アセナピン 5 mg BID	アセナピン 10 mg BID	ハロペリドール 4 mg BID		
1	−	−	313002	−	20[redacted]	20[redacted] (041022) 20[redacted] (041512)
2	−	−	−	313005	20[redacted]	20[redacted] (041022)
3	−	−	−	313014	20[redacted]	20[redacted] (A7501013)

Source: CSR Table 7
これらの被験者は AST 集団には含むが、ITT 集団からは除外した

表 2.7.6.47-3 治験実施計画書からの逸脱理由の一覧

	プラセボ	アセナピン 5 mg BID	アセナピン 10 mg BID	ハロペリドール 4 mg BID	合計
1 件以上の逸脱のあった被験者	4	5	1	5	15
主診断が統合失調症以外の I 軸の精神疾患（除外基準 9）	1	1	0	1	3
スクリーニングからベースラインまでに PANSS 合計スコアが 20%以上減少（除外基準 11）	2	0	0	1	3
ベースライン前 7 日以内に定期的な精神抑制薬の増強療法（除外基準 16）	1	1	0	0	2
治験薬割付前 30 日以内に他の治験薬を投与（除外基準 19）	0	0	1	2	3
スクリーニング時に臨床的に問題となる所見あり（除外基準 2）	0	2	0	0	2
ハロペリドールに対するアレルギー又は過敏症がある（除外基準 15）	0	1	0	0	1
PANSS 陽性尺度 5 項目のうち、2 つ以上の項目で 4 点（中等度）以上（選択基準 8）	0	0	0	1	1

Source: CSR Table 8
PANSS：Positive and Negative Syndrome Scale
過去に他のアセナピン臨床試験に参加した被験者 3 名はこの一覧に記載していない
項目間で被験者が重複している場合もある

2.7.6.47.1.1 治験期間中の被験者の盲検解除

治験責任医師により盲検を解除された被験者はいなかった。また、重篤な有害事象の当局報告目的のために Organon 社の Drug Safety Surveillance Department が盲検を解除した被験者もいなかった。

2.7.6.47.2 人口統計学的特性

無作為割付されたのち二重盲検投与期に 1 回以上治験薬を投与された、AST 集団 455 名の人口統計学的特性、原疾患の病態や既往歴の有無、統合失調症の精神医学的背景、生活状態／就労／逮捕歴を表 2.7.6.47-4～表 2.7.6.47-7 に示した。

性別では男性の割合が、アセナピン 5 mg BID 群（67.6%）及びアセナピン 10 mg BID 群（63.2%）は、プラセボ群（52.0%）及びハロペリドール 4 mg BID 群（54.8%）よりも多かった。現在の統合失調症エピソードの期間が 1 年以上の被験者の割合は、ハロペリドール 4 mg BID 群が他の投与群と比較し高かった。

表 2.7.6.47-4 人口統計学的特性（AST 集団）

背景因子	プラセボ (N=123)	アセナピン 5 mg BID (N=111)	アセナピン 10 mg BID (N=106)	ハロペリドール 4 mg BID (N=115)	合計 (N=455)
性別、n (%)					
男性	64 (52.0)	75 (67.6)	67 (63.2)	63 (54.8)	269 (59.1)
女性	59 (48.0)	36 (32.4)	39 (36.8)	52 (45.2)	186 (40.9)
閉経前	45 (76.3)	28 (77.8)	33 (84.6)	36 (69.2)	142 (76.3)
閉経後	14 (23.7)	8 (22.2)	6 (15.4)	16 (30.8)	44 (23.7)
人種、n (%)					
白人	76 (61.8)	71 (64.0)	67 (63.2)	68 (59.1)	282 (62.0)
黒人	31 (25.2)	22 (19.8)	29 (27.4)	35 (30.4)	117 (25.7)
アジア人	11 (8.9)	11 (9.9)	10 (9.4)	12 (10.4)	44 (9.7)
その他	5 (4.1)	7 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (2.6)
年齢カテゴリー、n (%)					
18 - 64 歳	122 (99.2)	108 (97.3)	104 (98.1)	114 (99.1)	448 (98.5)
65 歳以上	1 (0.8)	3 (2.7)	2 (1.9)	1 (0.9)	7 (1.5)
年齢、歳					
平均値（標準偏差）	40.1 (11.61)	38.0 (11.99)	37.1 (10.92)	39.0 (11.18)	38.6 (11.45)
中央値	42	38	37	40	39
範囲（最小値、最大値）	18, 70	18, 69	19, 68	18, 67	18, 70
体重、kg					
平均値（標準偏差）	74.5 (17.08)	77.6 (17.43)	77.8 (21.04)	76.5 (17.42)	76.5 (18.23)
中央値	73.5	75.8	76.4	75.5	75.0
範囲（最小値、最大値）	45, 120	48, 135	39, 154	42, 128	39, 154
BMI、kg/m^2					
平均値（標準偏差）	26.0 (5.08)	26.7 (5.10)	26.2 (5.77)	26.5 (5.20)	26.3 (5.27)
中央値	25.3	26.3	25.4	25.7	25.6
範囲（最小値、最大値）	17, 40	18, 39	19, 51	18, 42	17, 51
婚姻状況、n (%)					
既婚	23 (18.7)	23 (20.7)	12 (11.3)	18 (15.7)	76 (16.7)
死別	5 (4.1)	0 (0.0)	5 (4.7)	3 (2.6)	13 (2.9)
離婚	32 (26.0)	19 (17.1)	21 (19.8)	18 (15.7)	90 (19.8)
別居	5 (4.1)	9 (8.1)	5 (4.7)	9 (7.8)	28 (6.2)
未婚	58 (47.2)	60 (54.1)	63 (59.4)	67 (58.3)	248 (54.5)
最終学歴、n (%)					
小学校	12 (9.8)	17 (15.3)	14 (13.2)	19 (16.5)	62 (13.6)
中学校／高校	83 (67.5)	68 (61.3)	70 (66.0)	73 (63.5)	294 (64.6)
大学卒業以上	28 (22.8)	26 (23.4)	22 (20.8)	23 (20.0)	99 (21.8)
冠動脈疾患の家族歴、n (%)					
あり	21 (17.1)	23 (20.7)	15 (14.2)	28 (24.3)	87 (19.1)
なし	87 (70.7)	74 (66.7)	71 (67.0)	73 (63.5)	305 (67.0)
不明	15 (12.2)	14 (12.6)	20 (18.9)	14 (12.2)	63 (13.8)
糖尿病の家族歴、n (%)					
あり	24 (19.5)	22 (19.8)	18 (17.0)	28 (24.3)	92 (20.2)
なし	85 (69.1)	83 (74.8)	77 (72.6)	73 (63.5)	318 (69.9)
不明	14 (11.4)	6 (5.4)	11 (10.4)	14 (12.2)	45 (9.9)

Source: CSR Table 10

n (%)：該当被験者数（割合）

閉経前／閉経後の割合の分母は、各投与群の女性被験者数

表 2.7.6.47-5 原疾患の病態及び既往歴の有無（AST 集団）

原疾患の病態及び既往歴	プラセボ (N=123)	アセナピン 5 mg BID (N=111)	アセナピン 10 mg BID (N=106)	ハロペリドール 4 mg BID (N=115)	合計 (N=455)
原疾患の病態、n (%)					
統合失調症					
緊張型（DSM-IV 295.20）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.2)
解体型（DSM-IV 295.10）	1 (0.8)	2 (1.8)	3 (2.8)	2 (1.7)	8 (1.8)
妄想型（DSM-IV 295.30）	113 (91.9)	101 (91.0)	95 (89.6)	103 (89.6)	412 (90.5)
鑑別不能型（DSM-IV 295.90）	9 (7.3)	8 (7.2)	8 (7.5)	9 (7.8)	34 (7.5)
その他の I 軸又は II 軸の診断の現病歴 [a]、n (%)					
なし	118 (95.9)	107 (96.4)	105 (99.1)	113 (98.3)	443 (97.4)
あり	5 (4.1)	4 (3.6)	1 (0.9)	2 (1.7)	12 (2.6)
反社会性人格障害	2 (1.6)	3 (2.7)	1 (0.9)	0 (0.0)	6 (1.3)
注意欠陥／多動性障害 [b]	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
うつ病性障害	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
学習障害 [b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.2)
大うつ病性障害 [b]	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
ニコチン依存	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	3 (0.7)
その他の I 軸又は II 軸の診断の既往歴 [c]、n (%)					
なし	103 (83.7)	101 (91.0)	99 (93.4)	107 (93.0)	410 (90.1)
あり	20 (16.3)	10 (9.0)	7 (6.6)	8 (7.0)	45 (9.9)

Source: CSR Table 11

n (%)：該当被験者数（割合）

DSM-IV：精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版

a) 治験責任医師による報告

b) I 軸の診断

c) eCRF で「continuing」にチェックされなかった診断

表 2.7.6.47-6 統合失調症の精神医学的背景（AST 集団）

統合失調症の精神医学的背景	プラセボ (N=123)	アセナピン 5 mg BID (N=111)	アセナピン 10 mg BID (N=106)	ハロペリドール 4 mg BID (N=115)	合計 (N=455)
統合失調症の発症からの年数、n (%)					
5 年未満	34 (27.6)	29 (26.1)	21 (19.8)	28 (24.3)	112(24.6)
5 年以上 10 年未満	21 (17.1)	24 (21.6)	23 (21.7)	17 (14.8)	85(18.7)
10 年以上 15 年未満	19 (15.4)	18 (16.2)	17 (16.0)	22 (19.1)	76(16.7)
15 年以上 20 年未満	11 (8.9)	16 (14.4)	23 (21.7)	18 (15.7)	68(14.9)
20 年以上	38 (30.9)	24 (21.6)	22 (20.8)	30 (26.1)	114(25.1)
発症年齢、歳					
平均（標準偏差）	27.2 (9.27)	26.0 (8.95)	24.4 (7.68)	26.1 (8.92)	26.0(8.78)
中央値	25	24	22	25	24
範囲（最小値、最大値）	10, 51	12, 60	10, 44	6, 53	6, 60
統合失調症の過去のエピソード数、n (%)					
入院に至ったエピソード					
なし	11 (8.9)	12 (10.8)	11 (10.4)	12 (10.4)	46(10.1)
1 回	15 (12.2)	12 (10.8)	14 (13.2)	13 (11.3)	54(11.9)
2-3 回	26 (21.1)	24 (21.6)	20 (18.9)	23 (20.0)	93(20.4)
4 回以上	67 (54.5)	61 (55.0)	55 (51.9)	62 (53.9)	245(53.8)
不明	2 (1.6)	2 (1.8)	5 (4.7)	4 (3.5)	13(2.9)
入院に至らなかったエピソード					
なし	35 (28.5)	35 (31.5)	31 (29.2)	32 (27.8)	133(29.2)
1 回	9 (7.3)	8 (7.2)	6 (5.7)	8 (7.0)	31(6.8)
2-3 回	8 (6.5)	7 (6.3)	10 (9.4)	8 (7.0)	33(7.3)
4 回以上	39 (31.7)	26 (23.4)	30 (28.3)	26 (22.6)	121(26.6)
不明	28 (22.8)	32 (28.8)	27 (25.5)	39 (33.9)	126(27.7)
自殺企図歴、n (%)					
あり	39 (31.7)	32 (28.8)	32 (30.2)	29 (25.2)	132(29.0)
1 回	17 (13.8)	20 (18.0)	15 (14.2)	15 (13.0)	67(14.7)
2-3 回	14 (11.4)	7 (6.3)	10 (9.4)	10 (8.7)	41(9.0)
4 回以上	8 (6.5)	5 (4.5)	5 (4.7)	4 (3.5)	22(4.8)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2(0.4)
なし	82 (66.7)	78 (70.3)	73 (68.9)	84 (73.0)	317(69.7)
不明	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.7)	5(1.1)
現在のエピソードの期間、n (%)					
2 週間未満	30 (24.4)	26 (23.4)	26 (24.5)	27 (23.5)	109(24.0)
2 週間以上 1 ヶ月未満	36 (29.3)	25 (22.5)	26 (24.5)	26 (22.6)	113(24.8)
1 ヶ月以上 6 ヶ月未満	35 (28.5)	40 (36.0)	37 (34.9)	37 (32.2)	149(32.7)
6 ヶ月以上 12 ヶ月以下	12 (9.8)	9 (8.1)	9 (8.5)	7 (6.1)	37(8.1)
1 年超	10 (8.1)	11 (9.9)	8 (7.5)	18 (15.7)	47(10.3)
縦断的経過の分類、n (%)					
単一エピソード・部分寛解	4 (3.3)	3 (2.7)	3 (2.8)	3 (2.6)	13(2.9)
顕著な陰性症状あり	4 (3.3)	3 (2.7)	3 (2.8)	2 (1.7)	12(2.6)
顕著な陰性症状なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1(0.2)
単一エピソード・完全寛解	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1(0.2)
挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの	72 (58.5)	62 (55.9)	67 (63.2)	60 (52.2)	261(57.4)
顕著な陰性症状あり	35 (28.5)	31 (27.9)	29 (27.4)	29 (25.2)	124(27.3)
顕著な陰性症状なし	37 (30.1)	31 (27.9)	38 (35.8)	31 (27.0)	137(30.1)
挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴わないもの	8 (6.5)	8 (7.2)	0 (0.0)	3 (2.6)	19(4.2)
持続性	37 (30.1)	37 (33.3)	34 (32.1)	48 (41.7)	156(34.3)
顕著な陰性症状あり	19 (15.4)	23 (20.7)	21 (19.8)	29 (25.2)	92(20.2)
顕著な陰性症状なし	18 (14.6)	14 (12.6)	13 (12.3)	19 (16.5)	64(14.1)
他の又は特定不能の型	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (0.9)	5(1.1)

Source: CSR Table 12

n (%)：該当被験者数（割合）

表 2.7.6.47-7 生活状態／就労／逮捕歴（AST 集団）

生活状態／就労／逮捕歴	プラセボ (N=123)	アセナピン 5 mg BID (N=111)	アセナピン 10 mg BID (N=106)	ハロペリドール 4 mg BID (N=115)	合計 (N=455)
現在の生活状態 [a]、n (%)					
配偶者又は重要な他者	30 (24.4)	21 (18.9)	17 (16.0)	24 (20.9)	92 (20.2)
他の家族又はルームメイト	63 (51.2)	61 (55.0)	66 (62.3)	54 (47.0)	244 (53.6)
単身	5 (4.1)	8 (7.2)	6 (5.7)	15 (13.0)	34 (7.5)
居住型の療養施設	17 (13.8)	14 (12.6)	15 (14.2)	14 (12.2)	60 (13.2)
施設	5 (4.1)	5 (4.5)	1 (0.9)	5 (4.3)	16 (3.5)
住居なし	3 (2.4)	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (2.6)	9 (2.0)
自立レベル [a]、n (%)					
常に	55 (44.7)	55 (49.5)	42 (39.6)	58 (50.4)	210 (46.2)
時々	59 (48.0)	46 (41.4)	54 (50.9)	46 (40.0)	205 (45.1)
全くなし	9 (7.3)	10 (9.0)	10 (9.4)	11 (9.6)	40 (8.8)
就労状況 [b]、n (%)					
フルタイム					
継続的	3 (2.4)	6 (5.4)	3 (2.8)	2 (1.7)	14 (3.1)
一時的	3 (2.4)	5 (4.5)	1 (0.9)	5 (4.3)	14 (3.1)
パートタイム					
継続的	1 (0.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
一時的	7 (5.7)	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.7)	12 (2.6)
雇用された経験なし	18 (14.6)	18 (16.2)	24 (22.6)	27 (23.5)	87 (19.1)
欠測	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
現在はないが過去にあり	91 (74.0)	78 (70.3)	77 (72.6)	79 (68.7)	325 (71.4)
過去に雇用されていた場合の現在の状況 [b]、n (%)					
引退	9 (9.9)	9 (11.5)	9 (11.7)	8 (10.1)	35 (10.8)
学生	1 (1.1)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)
雇用なし	12 (13.2)	20 (25.6)	18 (23.4)	16 (20.3)	66 (20.3)
身体障害	65 (71.4)	45 (57.7)	49 (63.6)	51 (64.6)	210 (64.6)
主婦／主夫	2 (2.2)	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (3.8)	8 (2.5)
その他	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (0.6)
逮捕歴 [c]、n (%)					
回数					
なし	87 (70.7)	75 (67.6)	74 (69.8)	77 (67.0)	313 (68.8)
1-3 回	24 (19.5)	22 (19.8)	23 (21.7)	26 (22.6)	95 (20.9)
4-8 回	8 (6.5)	9 (8.1)	6 (5.7)	7 (6.1)	30 (6.6)
9 回以上	4 (3.3)	5 (4.5)	3 (2.8)	5 (4.3)	17 (3.7)
程度					
重犯罪	7 (19.4)	4 (11.1)	3 (9.4)	6 (15.8)	20 (14.1)
軽犯罪	27 (75.0)	24 (66.7)	27 (84.4)	25 (65.8)	103 (72.5)
両方	2 (5.6)	8 (22.2)	2 (6.3)	7 (18.4)	19 (13.4)

Source:CSR Table 13

n (%)：該当被験者数（割合）

a) ベースライン時の生活状況と自立レベルを含む

b) ベースライン時とベースライン以前 6 ヶ月の就労状況

c) ベースライン時より前の逮捕回数

治験薬への曝露状況

治験薬の曝露、服薬率を表 2.7.6.47-8、表 2.7.6.47-9 に示した。治験薬の服薬率は全投与群のほとんどの被験者で 75% ~ 125%の範囲であった。

表 2.7.6.47-8 治験薬の曝露（AST 集団）

治療期間	プラセボ (N=123)	アセナピン 5 mg BID (N=111)	アセナピン 10 mg BID (N=106)	ハロペリドール 4 mg BID (N=115)
1 日以上	123 (100.0)	111 (100.0)	106 (100.0)	115 (100.0)
4 日以上	121 (98.4)	106 (95.5)	102 (96.2)	109 (94.8)
7 日以上	114 (92.7)	101 (91.0)	97 (91.5)	104 (90.4)
14 日以上	101 (82.1)	90 (81.1)	93 (87.7)	95 (82.6)
21 日以上	95 (77.2)	79 (71.2)	83 (78.3)	81 (70.4)
28 日以上	86 (69.9)	74 (66.7)	75 (70.8)	75 (65.2)
35 日以上	73 (59.3)	71 (61.4)	71 (67.0)	68 (59.1)
42 日以上	46 (37.4)	53 (47.7)	54 (50.9)	51 (44.3)

Source: CSR Table 11.3.1
該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数／評価対象被験者数×100

表 2.7.6.47-9 治験薬の服薬率（AST 集団）

	プラセボ (N=123)	アセナピン 5 mg BID (N=111)	アセナピン 10 mg BID (N=106)	ハロペリドール 4 mg BID (N=115)
服薬率の要約統計量(%)				
被験者数	−	111	106	115
平均値（標準偏差）	−	96.7 (8.13)	96.0 (9.47)	96.7 (5.47)
中央値	−	99	99	99
範囲（最小値、最大値）	−	50, 112	20, 107	75, 111
服薬率カテゴリー、n (%)				
75%未満	−	4 (3.6)	5 (4.7)	0 (0.0)
75-100%	−	102 (91.9)	93 (87.7)	109 (94.8)
100-125%	−	5 (4.5)	8 (7.5)	6 (5.2)
125%超	−	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table 15
n (%)：該当被験者数（割合）
治験薬の処方ミスにより 2 名の被験者が最大 7 日間、間違った治験薬を服用した。1 名はアセナピン 10 mg BID 群に割り付けられたが、ハロペリドールを投与 1 ~ 7 日目まで服用した。もう 1 名は、プラセボ群に割り付けられたが、ハロペリドールを投与 1 ~ 6 日目まで服用した。有効性データ及び安全性データの要約は、割り付けられた群で集計した。個別の有害事象の一覧には、実際に起きた時点に服用していた薬剤を記載した

併用薬

併用薬の有無及び併用された薬剤群を表 2.7.6.47-10 に示した。最も併用が多かったのは精神抑制薬であった。治験実施計画書では、ロラゼパム及びゾルピデムは併用可能薬としており、これらの薬剤の併用が多かった。

併用薬のうち、錐体外路症状、激越、不眠症に対して治療薬が投与開始された被験者数を表 2.7.6.47-11 に示した。

表 2.7.6.47-10 いずれかの群で 10%以上併用された薬剤群；ATC 分類（AST 集団）

併用薬の有無	プラセボ (N=123)	アセナピン 5 mg BID (N=111)	アセナピン 10 mg BID (N=106)	ハロペリドール 4 mg BID (N=115)
なし	27 (22.0)	43 (38.7)	31 (29.2)	21 (18.3)
あり	96 (78.0)	68 (61.3)	75 (70.8)	94 (81.7)
精神抑制薬	75 (61.0)	54 (48.6)	56 (52.8)	64 (55.7)
ロラゼパム	60 (48.8)	44 (39.6)	45 (42.5)	52 (45.2)
ゾルピデム	13 (10.6)	13 (11.7)	10 (9.4)	13 (11.3)
ゾルピデム酒石酸塩	14 (11.4)	8 (7.2)	14 (13.2)	12 (10.4)
鎮痛薬	31 (25.2)	17 (15.3)	25 (23.6)	20 (17.4)
抗パーキンソン薬	17 (13.8)	19 (17.1)	21 (19.8)	52 (45.2)
胃酸関連疾患用薬	15 (12.2)	11 (9.9)	13 (12.3)	11 (9.6)
抗炎症及び抗リウマチ製剤	15 (12.2)	8 (7.2)	9 (8.5)	14 (12.2)

Source: CSR Table 11.4.2.2.1
該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数／評価対象被験者数×100
薬剤は WHO Drug dictionary でコーディングした
併用薬：二重盲検投与期から治験薬投与終了 7 日後までに投与された薬剤

表 2.7.6.47-11 錐体外路症状、激越、不眠症に対する治療薬が投与開始された被験者数（AST 集団）

投与理由	プラセボ (N=123)	アセナピン 5 mg BID (N=111)	アセナピン 10 mg BID (N=106)	ハロペリドール 4 mg BID (N=115)
錐体外路症状	15 (12.2)	19 (17.1)	20 (18.9)	49 (42.6)
激越	24 (19.5)	13 (11.7)	14 (13.2)	23 (20.0)
不眠症	53 (43.1)	38 (34.2)	37 (34.9)	41 (35.7)

Source: CSR Table 11.4.2.4
該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数／評価対象被験者数×100

2.7.6.47.3 有効性の評価

有効性評価には ITT 集団を用いた。ITT 集団は、治験薬を 1 回以上服用し、投与後の PANSS の評価を 1 回以上実施した被験者とした。

2.7.6.47.3.1 有効性解析対象集団

無作為に割り付けた被験者は 458 名（プラセボ群 123 名、アセナピン 5 mg BID 群 114 名、アセナピン 10 mg BID 群 106 名、ハロペリドール 4 mg BID 群 115 名）であった。このうち、ITT 集団は 448 名（プラセボ群 122 名、アセナピン 5 mg BID 群 109 名、アセナピン 10 mg BID 群 105 名、ハロペリドール 4 mg BID 群 112 名）であった。

ITT 集団から除外したのは、治験薬未服用 3 名、ベースライン以降の PANSS の評価がない被験者 4 名及び、他のアセナピン臨床試験に参加した被験者 3 名であった。

ITT 集団の各投与群で、有効性評価項目のベースライン時のスコア（最小二乗平均）は類似していた。

2.7.6.47.3.2 主要評価項目

主要評価項目である PANSS 合計スコアの変化量を表 2.7.6.47-12 に示した。

最終評価時点の PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量（最小二乗平均）は、プラセボ群で-10.7、アセナピン 5 mg BID 群で-16.2（p = 0.0290、ANCOVA）、アセナピン 10 mg BID 群で-14.9（p = 0.0680、ANCOVA）、ハロペリドール 4 mg BID 群で-15.4（p = 0.0342、ANCOVA）であった。

アセナピン 5 mg BID 群、ハロペリドール 4 mg BID 群では、プラセボ群と比較して、変化量は統計的に有意に大きかった。アセナピン 10 mg BID 群では、プラセボ群と比較して統計的に有意でなかったものの、Day 7 から一貫してアセナピン 10 mg BID 群の変化量はプラセボ群に比べて大きかった。

表 2.7.6.47-12 PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量（LOCF、ITT 集団）

Visit	プラセボ N=122	アセナピン 5 mg BID N=109	アセナピン 10 mg BID N=105	ハロペリドール 4 mg BID N=112
Baseline, n	122	109	105	112
LS mean [a] (SE)	89.0 (0.92)	88.9 (0.97)	89.4 (0.99)	88.5 (0.96)
95% CI [a]	(87.15, 90.78)	(86.98, 90.81)	(87.43, 91.33)	(86.65, 90.41)
Change from baseline to day 4, n	122	109	105	111
LS mean change [b] (SE)	-3.4 (0.72)	-2.9 (0.76)	-4.4 (0.77)	-3.4 (0.75)
P-value [b]	–	0.6827	0.3230	0.9819
Change from baseline to day 7, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-5.9 (0.94)	-7.2 (0.99)	-7.7 (1.01)	-7.3 (0.97)
P-value [b]	–	0.3487	0.1981	0.2842
Change from baseline to day 14, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-8.3 (1.14)	-10.5 (1.20)	-10.4 (1.23)	-11.0 (1.18)
P-value [b]	–	0.1703	0.2100	0.0931
Change from baseline to day 21, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-9.1 (1.31)	-13.2 (1.38)	-11.6 (1.41)	-13.8 (1.36)
P-value [b]	–	0.0265	0.1717	0.0106
Change from baseline to day 28, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-9.4 (1.43)	-14.2 (1.51)	-11.7 (1.53)	-14.4 (1.48)
P-value [b]	–	0.0184	0.2548	0.0140
Change from baseline to day 35, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-10.2 (1.48)	-15.3 (1.57)	-13.3 (1.60)	-14.7 (1.54)
P-value [b]	–	0.0169	0.1390	0.0312
Change from baseline to day 42, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-10.8 (1.56)	-16.2 (1.65)	-14.7 (1.68)	-15.6 (1.62)
P-value [b]	–	0.0144	0.0768	0.0296
Change from baseline to Endpoint, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-10.7 (1.57)	-16.2 (1.66)	-14.9 (1.69)	-15.4 (1.63)
P-value [b]	–	0.0145	0.0680	0.0342
Adjusted p-value [c]	–	0.0290	0.0680	–

Source: CSR Table 16

PANSS：Positive and Negative Syndrome Scale、LOCF：last-observation-carried-forward、n：該当被験者数、SE：標準誤差、CI：信頼区間

PANSS 合計スコアの取り得る範囲は、30 点（全て「1：なし」）から 210 点（全て「7：最重度」）、ベースライン時からの減少は、対象疾患の改善を意味する

a) 分散分析（ANOVA）モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とした

b) 共分散分析（ANCOVA）モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした。p 値はアセナピン群とプラセボ群の変化量（最小二乗平均）の差に基づく

c) 各アセナピン群とプラセボ群との比較について Hochberg 法により多重性を調整した

施設に起因する明らかな交互作用が実施医療機関 1 施設（番号 363）に認められた（$p < 0.0210$）。この施設を主要評価項目の解析から除外したが、大きな影響はなかった。また、この施設の被験者データを除外した際、最終評価時点の PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量（最小二乗平均）は、プラセボ群で-10.5、アセナピン 5 mg BID 群で-17.8（$p = 0.0020$）、アセナピン 10 mg BID 群で-14.3（$p = 0.079$）、ハロペリドール 4 mg BID 群で-15.6（$p = 0.018$）であった。結論として、実施医療機関 1 施設（番号 363）を主要評価項目の解析から除外しても、主要評価項目の解析に影響はなかった。

2.7.6.47.3.3 副次評価項目

PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量の MMRM 解析

PANSS 合計スコアの MMRM 解析結果を表 2.7.6.47-13、表 2.7.6.47-14 に示した。

PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量を MMRM 解析（分散共分散構造：UN）で解析した結果、全体でアセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 10 mg BID 群はプラセボ群と比較して統計的に有意に大きかった（それぞれ p = 0.0037、p = 0.0229）。

また、PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量を MMRM 解析（分散共分散構造 : AR (1)）で解析した結果、全体でアセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 10 mg BID 群はプラセボ群と比較して統計的に有意に大きかった（それぞれ p = 0.023、p = 0.0188）。

表 2.7.6.47-13 PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量の MMRM 解析
（分散共分散構造 = UN, ITT 集団）

Visit		プラセボ N = 122	アセナピン 5 mg BID N = 109	アセナピン 10 mg BID N = 105	ハロペリドール 4 mg BID N = 112
Overall	LS Mean Change (SE) [a)]	-9.4 (1.06)	-13.9 (1.14)	-12.9 (1.13)	-13.6 (1.11)
	P-value [a)]	–	0.0037	0.0229	0.007
Day 4	LS Mean Change (SE) [a)]	-3 (0.75)	-3.3 (0.81)	-4.6 (0.82)	-3.5 (0.78)
	P-value [a)]	–	0.7816	0.1622	0.6449
Day 7	LS Mean Change (SE) [a)]	-5.8 (0.95)	-7.7 (1.01)	-8.2 (1.02)	-7.8 (0.99)
	P-value [a)]	–	0.1862	0.0886	0.1425
Day 14	LS Mean Change (SE) [a)]	-8.9 (1.21)	-11.8 (1.29)	-12.2 (1.3)	-12.3 (1.27)
	P-value [a)]	–	0.1064	0.0685	0.0512
Day 21	LS Mean Change (SE) [a)]	-10.3 (1.34)	-15.9 (1.44)	-14.1 (1.42)	-16.2 (1.41)
	P-value [a)]	–	0.0048	0.0562	0.0028
Day 28	LS Mean Change (SE) [a)]	-11.3 (1.49)	-17.9 (1.6)	-14.6 (1.58)	-17.2 (1.58)
	P-value [a)]	–	0.0027	0.1287	0.0067
Day 35	LS Mean Change (SE) [a)]	-12.7 (1.52)	-19.8 (1.62)	-17.5 (1.6)	-18 (1.6)
	P-value [a)]	–	0.0015	0.0303	0.0172
Day 42	LS Mean Change (SE) [a)]	-13.8 (1.66)	-21.2 (1.76)	-19.5 (1.73)	-19.9 (1.75)
	P-value [a)]	–	0.0024	0.0182	0.0118

Source: CSR Table 11.5.1.1.5

PANSS：Positive and Negative Syndrome Scale、SE：標準誤差、UN：Unstructured

a) MMRM モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした。p 値はアセナピン群とプラセボ群の変化量（最小二乗平均）の差に基づく

表 2.7.6.47-14 PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量の MMRM 解析
（分散共分散構造 = AR(1)、ITT 集団）

Visit		プラセボ N=122	アセナピン 5 mg BID N=109	アセナピン 10 mg BID N=105	ハロペリドール 4 mg BID N=112
Overall	LS Mean Change (SE) [a)]	-10.3 (0.93)	-13.4 (1.01)	-13.5 (0.98)	-13.7 (0.97)
	P-value [a)]	–	0.023	0.0188	0.012
Day 4	LS Mean Change (SE) [a)]	-3.4 (1.09)	-2.5 (1.16)	-4.5 (1.17)	-3.5 (1.13)
	P-value [a)]	–	0.6011	0.4825	0.9503
Day 7	LS Mean Change (SE) [a)]	-6.2 (1.1)	-6.9 (1.17)	-8.2 (1.19)	-7.8 (1.15)
	P-value [a)]	–	0.6695	0.2231	0.3041
Day 14	LS Mean Change (SE) [a)]	-9.5 (1.13)	-11 (1.21)	-12.2 (1.21)	-12.4 (1.18)
	P-value [a)]	–	0.3462	0.0966	0.0724
Day 21	LS Mean Change (SE) [a)]	-11 (1.18)	-15.3 (1.27)	-14.3 (1.24)	-16.3 (1.23)
	P-value [a)]	–	0.0138	0.051	0.0019
Day 28	LS Mean Change (SE) [a)]	-12.3 (1.23)	-17.5 (1.34)	-15.3 (1.28)	-17.3 (1.3)
	P-value [a)]	–	0.0048	0.0893	0.0054
Day 35	LS Mean Change (SE) [a)]	-14 (1.3)	-19.5 (1.39)	-18.5 (1.33)	-18.2 (1.35)
	P-value [a)]	–	0.004	0.0167	0.0253
Day 42	LS Mean Change (SE) [a)]	-15.6 (1.36)	-21.3 (1.43)	-21.3 (1.38)	-20.2 (1.41)
	P-value [a)]	–	0.0043	0.0035	0.0193

Source: CSR Table 11.5.1.1.5

PANSS：Positive and Negative Syndrome Scale、SE：標準誤差

Covariance structures：AR(1)：1st order autoregressive

a) MMRM モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした。p 値はアセナピン群とプラセボ群の変化量（最小二乗平均）の差に基づく

PANSS サブスケール：陽性症状尺度

PANSS サブスケール陽性症状尺度のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.47-15 に示した。

最終評価時点の PANSS サブスケール陽性症状尺度のベースライン時からの変化量（最小二乗平均）は、アセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 10 mg BID 群でプラセボ群と比較して統計的に有意に減少していた（それぞれ p = 0.0052、p = 0.0243、ANCOVA）。

表 2.7.6.47-15 PANSS サブスケール陽性症状尺度のベースライン時からの変化量（LOCF、ITT 集団）

Visit	プラセボ N=122	アセナピン 5 mg BID N=109	アセナピン 10 mg BID N=105	ハロペリドール 4 mg BID N=112
Baseline, n				
LS mean [a] (SE)	24.1 (0.33)	23.5 (0.35)	23.8 (0.36)	23.2 (0.35)
95% CI [a]	(23.40, 24.71)	(22.80, 24.18)	(23.07, 24.49)	(22.48, 23.84)
Change from baseline to day 4, n	122	109	105	111
LS mean change [b] (SE)	-1.3 (0.24)	-1.3 (0.25)	-1.8 (0.25)	-1.4 (0.25)
P-value [b]	–	0.9652	0.1841	0.9258
Change from baseline to day 7, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-2.3 (0.31)	-2.8 (0.33)	-2.8 (0.34)	-3.0 (0.32)
P-value [b]	–	0.3571	0.268	0.1447
Change from baseline to day 14, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-3.2 (0.39)	-3.9 (0.41)	-3.7 (0.41)	-4.0 (0.40)
P-value [b]	–	0.1576	0.3204	0.1339
Change from baseline to day 21, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-3.3 (0.44)	-4.9 (0.46)	-4.2 (0.47)	-5.0 (0.45)
P-value [b]	–	0.0118	0.1598	0.0059
Change from baseline to day 28, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-3.5 (0.48)	-5.3 (0.50)	-4.5 (0.51)	-5.4 (0.49)
P-value [b]	–	0.0085	0.1539	0.0058
Change from baseline to day 35, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-3.7 (0.50)	-5.6 (0.52)	-4.9 (0.53)	-5.6 (0.51)
P-value [b]	–	0.0066	0.0922	0.0059
Change from baseline to day 42, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-3.7 (0.51)	-5.8 (0.54)	-5.4 (0.55)	-5.9 (0.53)
P-value [b]	–	0.0052	0.0258	0.0031
Change from baseline to Endpoint, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-3.7 (0.52)	-5.8 (0.54)	-5.4 (0.55)	-5.8 (0.53)
P-value [b]	–	0.0052	0.0243	0.0035

Source: CSR Table 17

PANSS：Positive and Negative Syndrome Scale、LOCF：last-observation-carried-forward、n：該当被験者数、SE：標準誤差、CI：信頼区間

PANSS サブスケール陽性症状尺度の取り得る範囲は、7 点（全て「1： なし」）から 49 点（全て「7： 最重度」）、ベースライン時からの減少は、対象疾患の改善を意味する

a) 分散分析（ANOVA）モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とした

b) 共分散分析（ANCOVA）モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした。p 値はアセナピン投与群とプラセボ群の変化量（最小二乗平均）の差に基づく

PANSS サブスケール：陰性症状尺度

PANSS サブスケール陰性症状尺度のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.47-16 に示した。

最終評価時点の PANSS サブスケール陰性症状尺度のベースライン時からの変化量（最小二乗平均）は、アセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 10 mg BID 群でプラセボ群と比較して統計的有意差はなかった。

表 2.7.6.47-16 PANSS サブスケール陰性症状尺度のベースライン時からの変化量（LOCF、ITT 集団）

Visit	プラセボ N=122	アセナピン 5 mg BID N=109	アセナピン 10 mg BID N=105	ハロペリドール 4 mg BID N=112
Baseline, n	122	109	105	112
LS mean [a] (SE)	22.2 (0.41)	22.4 (0.43)	22.7 (0.44)	23.0 (0.42)
95% CI [a]	(21.42, 23.01)	(21.60, 23.29)	(21.81, 23.52)	(22.21, 23.86)
Change from baseline to day 4, n	122	109	105	111
LS mean change [b] (SE)	-0.7 (0.22)	-0.4 (0.23)	-1.0 (0.23)	-0.6 (0.23)
P-value [b]	–	0.3511	0.4314	0.714
Change from baseline to day 7, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-1.3 (0.28)	-1.3 (0.30)	-1.6 (0.30)	-1.2 (0.29)
P-value [b]	–	0.9543	0.4352	0.7641
Change from baseline to day 14, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-1.8 (0.32)	-2.1 (0.34)	-2.5 (0.35)	-2.2 (0.34)
P-value [b]	–	0.5297	0.1210	0.3609
Change from baseline to day 21, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-2.1 (0.35)	-2.5 (0.37)	-2.8 (0.37)	-2.8 (0.36)
P-value [b]	–	0.4155	0.2128	0.1666
Change from baseline to day 28, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-2.0 (0.38)	-2.7 (0.40)	-2.8 (0.41)	-3.0 (0.40)
P-value [b]	–	0.1944	0.1848	0.0748
Change from baseline to day 35, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-2.3 (0.39)	-3.2 (0.41)	-3.2 (0.42)	-3.0 (0.40)
P-value [b]	–	0.1338	0.1189	0.1840
Change from baseline to day 42, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-2.4 (0.40)	-3.4 (0.42)	-3.5 (0.43)	-3.2 (0.42)
P-value [b]	–	0.0671	0.0604	0.1646
Change from baseline to Endpoint, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-2.4 (0.40)	-3.4 (0.42)	-3.5 (0.43)	-3.1 (0.42)
P-value [b]	–	0.0649	0.0531	0.1878

Source: CSR Table 18

PANSS：Positive and Negative Syndrome Scale、LOCF：last-observation-carried-forward、n：該当被験者数、SE：標準誤差、CI：信頼区間

PANSS サブスケール陰性症状尺度の取り得る範囲は、7 点（全て「1：なし」）から 49 点（全て「7：最重度」）、ベースライン時からの減少は、対象疾患の改善を意味する

a) 分散分析（ANOVA）モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とした

b) 共分散分析（ANCOVA）モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした。p 値はアセナピン群とプラセボ群の変化量（最小二乗平均）の差に基づく

PANSS サブスケール：総合精神病理尺度

PANSS サブスケール総合精神病理尺度のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.47-17 に示した。

最終評価時点の PANSS サブスケール総合精神病理尺度のベースライン時からの変化量（最小二乗平均）は、アセナピン 5 mg BID 群でプラセボ群と比較して統計的に有意に減少していた（p = 0.0450、ANCOVA）、アセナピン 10 mg BID 群では統計的有意差はなかった。

表 2.7.6.47-17 PANSS サブスケール総合精神病理尺度のベースライン時からの変化量（LOCF、ITT 集団）

Visit	プラセボ N=122	アセナピン 5 mg BID N=109	アセナピン 10 mg BID N=105	ハロペリドール 4 mg BID N=112
Baseline, n	122	109	105	112
LS mean [a] (SE)	42.7 (0.52)	43.0 (0.55)	42.9 (0.56)	42.3 (0.54)
95% CI [a]	(41.68, 43.71)	(41.89, 44.03)	(41.84, 44.03)	(41.28, 43.39)
Change from baseline to day 4, n	122	109	105	111
LS mean change [b] (SE)	-1.3 (0.41)	-1.2 (0.43)	-1.7 (0.44)	-1.5 (0.43)
P-value [b]	–	0.8360	0.6069	0.8173
Change from baseline to day 7, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-2.3 (0.51)	-3.1 (0.54)	-3.2 (0.55)	-3.2 (0.53)
P-value [b]	–	0.2830	0.2230	0.2129
Change from baseline to day 14, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-3.5 (0.60)	-4.5 (0.63)	-4.2 (0.64)	-4.9 (0.62)
P-value [b]	–	0.2203	0.4207	0.1081
Change from baseline to day 21, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-3.8 (0.69)	-5.8 (0.73)	-4.8 (0.74)	-6.0 (0.71)
P-value [b]	–	0.0351	0.3229	0.0210
Change from baseline to day 28, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-4.0 (0.73)	-6.2 (0.77)	-4.6 (0.78)	-6.0 (0.76)
P-value [b]	–	0.0329	0.6063	0.0513
Change from baseline to day 35, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-4.3 (0.75)	-6.5 (0.79)	-5.3 (0.80)	-6.1 (0.78)
P-value [b]	–	0.0361	0.3508	0.0934
Change from baseline to day 42, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-4.8 (0.80)	-7.0 (0.84)	-5.9 (0.86)	-6.5 (0.83)
P-value [b]	–	0.0449	0.3094	0.1175
Change from baseline to Endpoint, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-4.7 (0.80)	-7.0 (0.85)	-6.0 (0.86)	-6.5 (0.83)
P-value [b]	–	0.0450	0.2748	0.1259

Source: CSR Table 19

PANSS：Positive and Negative Syndrome Scale、LOCF：last-observation-carried-forward、n：該当被験者数、SE：標準誤差、CI：信頼区間

PANSS サブスケール総合精神病理尺度の取り得る範囲は、16 点（全て「1：なし」）から 112 点（全て「7：最重度」）、ベースライン時からの減少は、対象疾患の改善を意味する

a) 分散分析（ANOVA）モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とした

b) 共分散分析（ANCOVA）モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした。p 値はアセナピン群とプラセボ群の変化量（最小二乗平均）の差に基づく

PANSS Marder 陽性症状因子

PANSS Marder 陽性症状因子のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.47-18 に示した。

最終評価時点の PANSS Marder 陽性症状因子のベースライン時からの変化量（最小二乗平均）は、アセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 10 mg BID 群でプラセボ群と比較して統計的に有意に減少していた（それぞれ p = 0.0032、p = 0.0187：ANCOVA）。

表 2.7.6.47-18 PANSS Marder 陽性症状因子のベースライン時からの変化量（LOCF、ITT 集団）

Visit	プラセボ N=122	アセナピン 5 mg BID N=109	アセナピン 10 mg BID N=105	ハロペリドール 4 mg BID N=112
Baseline, n	122	109	105	112
LS mean [a] (SE)	27.3 (0.38)	27.3 (0.40)	27.4 (0.41)	27.0 (0.39)
95% CI [a]	(26.58, 28.06)	(26.52, 28.08)	(26.65, 28.24)	(26.27, 27.81)
Change from baseline to day 4, n	122	109	105	111
LS mean change [b] (SE)	-1.1 (0.25)	-1.0 (0.26)	-1.8 (0.26)	-1.2 (0.26)
P-value [b]	–	0.8476	0.0627	0.8462
Change from baseline to day 7, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-2.1 (0.31)	-2.4 (0.32)	-2.9 (0.33)	-2.6 (0.32)
P-value [b]	–	0.4359	0.0678	0.2724
Change from baseline to day 14, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-2.8 (0.38)	-3.8 (0.40)	-3.9 (0.41)	-3.9 (0.40)
P-value [b]	–	0.0569	0.0555	0.0389
Change from baseline to day 21, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-3.1 (0.45)	-4.9 (0.47)	-4.5 (0.48)	-5.1 (0.47)
P-value [b]	–	0.0043	0.0305	0.0015
Change from baseline to day 28, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-3.3 (0.48)	-5.4 (0.50)	-4.7 (0.51)	-5.3 (0.49)
P-value [b]	–	0.0026	0.0447	0.0034
Change from baseline to day 35, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-3.8 (0.50)	-5.6 (0.53)	-5.0 (0.54)	-5.5 (0.52)
P-value [b]	–	0.0105	0.0799	0.016
Change from baseline to day 42, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-3.8 (0.52)	-6.0 (0.55)	-5.6 (0.56)	-5.7 (0.54)
P-value [b]	–	0.0032	0.0168	0.0081
Change from baseline to Endpoint, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-3.8 (0.52)	-6.0 (0.55)	-5.6 (0.56)	-5.7 (0.54)
P-value [b]	–	0.0032	0.0187	0.0091

Source: CSR Table 20

PANSS：Positive and Negative Syndrome Scale、LOCF：last-observation-carried-forward、n：該当被験者数、SE：標準誤差、CI：信頼区間

PANSS Marder 陽性症状因子の取り得る範囲は、8 点（全て「1：なし」）から 56 点（全て「7：最重度」）、ベースライン時からの減少は、対象疾患の改善を意味する

a) 分散分析（ANOVA）モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とした

b) 共分散分析（ANCOVA）モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした。p 値はアセナピン群とプラセボ群の変化量（最小二乗平均）の差に基づく

PANSS Marder 思考解体因子

PANSS Marder 思考解体因子のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.47-19 に示した。

最終評価時点の PANSS Marder 思考解体因子のベースライン時からの変化量（最小二乗平均）は、アセナピン 5 mg BID 群でプラセボ群と比較して統計的に有意に減少していたが（p = 0.0229：ANCOVA）、アセナピン 10 mg BID 群では統計的有意差はなかった。

表 2.7.6.47-19 PANSS Marder 思考解体因子のベースライン時からの変化量（LOCF、ITT 集団）

Visit	プラセボ N=122	アセナピン 5 mg BID N=109	アセナピン 10 mg BID N=105	ハロペリドール 4 mg BID N=112
Baseline, n	122	109	105	112
LS mean [a] (SE)	21.1 (0.35)	21.0 (0.37)	20.9 (0.38)	21.2 (0.37)
95% CI [a]	(20.39, 21.77)	(20.26, 21.72)	(20.16, 21.65)	(20.50, 21.94)
Change from baseline to day 4, n	122	109	105	111
LS mean change [b] (SE)	-0.7 (0.19)	-0.8 (0.20)	-0.7 (0.20)	-0.8 (0.20)
P-value [b]	–	0.6481	0.9305	0.6884
Change from baseline to day 7, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-1.3 (0.24)	-1.7 (0.26)	-1.4 (0.26)	-1.5 (0.25)
P-value [b]	–	0.2984	0.8997	0.723
Change from baseline to day 14, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-1.8 (0.29)	-2.2 (0.31)	-1.9 (0.31)	-2.3 (0.30)
P-value [b]	–	0.4088	0.8826	0.2632
Change from baseline to day 21, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-2.0 (0.34)	-2.9 (0.36)	-2.4 (0.36)	-2.8 (0.35)
P-value [b]	–	0.0553	0.4515	0.0874
Change from baseline to day 28, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-2.1 (0.36)	-3.2 (0.38)	-2.3 (0.39)	-2.9 (0.37)
P-value [b]	–	0.0384	0.7889	0.1206
Change from baseline to day 35, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-2.2 (0.37)	-3.3 (0.39)	-2.7 (0.39)	-3.1 (0.38)
P-value [b]	–	0.0323	0.3438	0.0802
Change from baseline to day 42, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-2.3 (0.39)	-3.6 (0.41)	-3.1 (0.42)	-3.3 (0.40)
P-value [b]	–	0.0219	0.1844	0.0878
Change from baseline to Endpoint, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-2.3 (0.39)	-3.6 (0.42)	-3.1 (0.42)	-3.3 (0.41)
P-value [b]	–	0.0229	0.1892	0.0979

Source: CSR Table 21

PANSS：Positive and Negative Syndrome Scale、LOCF：last-observation-carried-forward、n：該当被験者数、SE：標準誤差、CI：信頼区間

PANSS Marder 思考解体因子の取り得る範囲は、7 点（全て「1：なし」）から 49 点（全て「7：最重度」）、ベースライン時からの減少は、対象疾患の改善を意味する

a) 分散分析（ANOVA）モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とした

b) 共分散分析（ANCOVA）モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした。p 値はアセナピン群とプラセボ群の変化量（最小二乗平均）の差に基づく

PANSS Marder 陰性症状因子

PANSS Marder 陰性症状因子のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.47-20 に示した。

最終評価時点の PANSS Marder 陰性症状因子のベースライン時からの変化量（最小二乗平均）は、アセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 10 mg BID 群でプラセボ群と比較して統計的有意差はなかった。

表 2.7.6.47-20 PANSS Marder 陰性症状因子のベースライン時からの変化量（LOCF、ITT 集団）

Visit	プラセボ N=122	アセナピン 5 mg BID N=109	アセナピン 10 mg BID N=105	ハロペリドール 4 mg BID N=112
Baseline, n	122	109	105	112
LS mean [a] (SE)	20.8 (0.43)	21.3 (0.45)	21.6 (0.46)	21.5 (0.44)
95% CI [a]	(19.92, 21.59)	(20.40, 22.17)	(20.72, 22.52)	(20.58, 22.33)
Change from baseline to day 4, n	122	109	105	111
LS mean change [b] (SE)	-0.9 (0.23)	-0.3 (0.25)	-1.2 (0.25)	-0.5 (0.24)
P-value [b]	–	0.0675	0.3718	0.3232
Change from baseline to day 7, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-1.2 (0.30)	-1.3 (0.32)	-1.9 (0.32)	-1.3 (0.31)
P-value [b]	–	0.8680	0.1265	0.8739
Change from baseline to day 14, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-2.0 (0.34)	-2.0 (0.35)	-2.6 (0.36)	-2.2 (0.35)
P-value [b]	–	0.9110	0.2154	0.5884
Change from baseline to day 21, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-2.3 (0.35)	-2.3 (0.37)	-2.8 (0.38)	-2.8 (0.37)
P-value [b]	–	0.9627	0.2882	0.3337
Change from baseline to day 28, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-2.3 (0.40)	-2.6 (0.42)	-2.7 (0.42)	-3.0 (0.41)
P-value [b]	–	0.5238	0.3884	0.1581
Change from baseline to day 35, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-2.4 (0.41)	-3.0 (0.43)	-3.1 (0.44)	-2.9 (0.42)
P-value [b]	–	0.2863	0.2421	0.3905
Change from baseline to day 42, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-2.6 (0.42)	-3.3 (0.44)	-3.5 (0.45)	-3.1 (0.43)
P-value [b]	–	0.2297	0.1364	0.4030
Change from baseline to Endpoint, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-2.6 (0.42)	-3.3 (0.44)	-3.6 (0.45)	-3.1 (0.43)
P-value [b]	–	0.2181	0.1124	0.4395

Source: CSR Table 22

PANSS：Positive and Negative Syndrome Scale、LOCF：last-observation-carried-forward、n：該当被験者数、SE：標準誤差、CI：信頼区間

PANSS Marder 陰性症状因子の取り得る範囲は、7 点（全て「1：なし」）から 49 点（全て「7：最重度」）、ベースライン時からの減少は、対象疾患の改善を意味する

a) 分散分析（ANOVA）モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とした

b) 共分散分析（ANCOVA）モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした。p 値はアセナピン群とプラセボ群の変化量（最小二乗平均）の差に基づく

PANSS Marder 敵意／興奮因子

PANNS Marder 敵意／興奮因子のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.47-21 に示した。

最終評価時点の PANNS Marder 敵意／興奮因子のベースライン時からの変化量（最小二乗平均）は、アセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 10 mg BID 群でプラセボ群と比較して統計的有意差はなかった。

表 2.7.6.47-21 PANSS Marder 敵意／興奮因子のベースライン時からの変化量（LOCF、ITT 集団）

Visit	プラセボ N=122	アセナピン 5 mg BID N=109	アセナピン 10 mg BID N=105	ハロペリドール 4 mg BID N=112
Baseline, n	122	109	105	112
LS mean [a] (SE)	10.0 (0.26)	9.1 (0.27)	9.5 (0.28)	9.3 (0.27)
95% CI [a]	(9.50, 10.51)	(8.58, 9.65)	(9.00, 10.08)	(8.82, 9.87)
Change from baseline to day 4, n	122	109	105	111
LS mean change [b] (SE)	-0.4 (0.18)	-0.4 (0.19)	-0.1 (0.19)	-0.4 (0.19)
P-value [b]	–	0.9821	0.2671	0.9377
Change from baseline to day 7, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-0.6 (0.23)	-0.7 (0.24)	-0.4 (0.24)	-1.0 (0.23)
P-value [b]	–	0.7769	0.4023	0.1968
Change from baseline to day 14, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-0.6 (0.25)	-0.9 (0.26)	-0.7 (0.27)	-1.2 (0.26)
P-value [b]	–	0.3292	0.6857	0.0703
Change from baseline to day 21, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-0.6 (0.28)	-1.3 (0.29)	-0.7 (0.30)	-1.6 (0.29)
P-value [b]	–	0.1027	0.8117	0.0115
Change from baseline to day 28, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-0.5 (0.30)	-1.2 (0.31)	-0.8 (0.32)	-1.7 (0.31)
P-value [b]	–	0.1366	0.5223	0.0074
Change from baseline to day 35, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-0.4 (0.31)	-1.3 (0.33)	-0.9 (0.33)	-1.7 (0.32)
P-value [b]	–	0.0623	0.3215	0.0044
Change from baseline to day 42, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-0.6 (0.32)	-1.3 (0.34)	-1.1 (0.34)	-1.8 (0.33)
P-value [b]	–	0.1172	0.3110	0.0081
Change from baseline to Endpoint, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-0.6 (0.32)	-1.3 (0.33)	-1.1 (0.34)	-1.7 (0.33)
P-value [b]	–	0.1153	0.2309	0.0104

Source: CSR Table 23

PANSS：Positive and Negative Syndrome Scale、LOCF：last-observation-carried-forward、n：該当被験者数、SE：標準誤差、CI：信頼区間

PANSS Marder 敵意／興奮因子の取り得る範囲は、4 点（全て「1：なし」）から 28 点（全て「7：最重度」）、ベースライン時からの減少は、対象疾患の改善を意味する

a) 分散分析（ANOVA）モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とした

b) 共分散分析（ANCOVA）モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした。p 値はアセナピン群とプラセボ群の変化量（最小二乗平均）の差に基づく

PANNS Marder 不安／抑うつ因子

PANNS Marder 不安／抑うつ因子のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.47-22 に示した。

最終評価時点の PANNS Marder 不安／抑うつ因子のベースライン時から変化量（最小二乗平均）は、アセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 10 mg BID 群でプラセボ群と比較して統計的有意差はなかった。

表 2.7.6.47-22 PANSS Marder 不安／抑うつ因子のベースライン時からの変化量（LOCF、ITT 集団）

Visit	プラセボ N=122	アセナピン 5 mg BID N=109	アセナピン 10 mg BID N=105	ハロペリドール 4 mg BID N=112
Baseline, n	122	109	105	112
LS mean [a] (SE)	9.8 (0.25)	10.2 (0.26)	9.9 (0.26)	9.5 (0.26)
95% CI [a]	(9.33, 10.29)	(9.69, 10.72)	(9.35, 10.39)	(8.98, 9.98)
Change from baseline to day 4, n	122	109	105	111
LS mean change [b] (SE)	-0.3 (0.18)	-0.4 (0.19)	-0.7 (0.19)	-0.6 (0.19)
P-value [b]	–	0.6871	0.1893	0.3709
Change from baseline to day 7, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-0.7 (0.21)	-1.0 (0.22)	-1.2 (0.22)	-1.1 (0.21)
P-value [b]	–	0.2013	0.0946	0.1622
Change from baseline to day 14, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-1.2 (0.23)	-1.6 (0.24)	-1.4 (0.24)	-1.5 (0.24)
P-value [b]	–	0.2439	0.6314	0.4614
Change from baseline to day 21, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-1.2 (0.24)	-1.9 (0.26)	-1.3 (0.26)	-1.6 (0.25)
P-value [b]	–	0.0500	0.6892	0.1703
Change from baseline to day 28, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-1.2 (0.24)	-1.9 (0.26)	-1.2 (0.26)	-1.6 (0.25)
P-value [b]	–	0.0538	0.9896	0.3664
Change from baseline to day 35, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-1.4 (0.25)	-2.0 (0.27)	-1.6 (0.27)	-1.6 (0.26)
P-value [b]	–	0.0707	0.5365	0.4767
Change from baseline to day 42, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-1.5 (0.26)	-2.0 (0.27)	-1.5 (0.28)	-1.7 (0.27)
P-value [b]	–	0.1705	0.9764	0.4695
Change from baseline to Endpoint, n	122	109	105	112
LS mean change [b] (SE)	-1.5 (0.26)	-2.0 (0.27)	-1.5 (0.28)	-1.8 (0.27)
P-value [b]	–	0.1710	0.9067	0.4234

Source: CSR Table 24

PANSS：Positive and Negative Syndrome Scale、LOCF：last-observation-carried-forward、n：該当被験者数、SE：標準誤差、CI：信頼区間

PANSS Marder 不安／抑うつ因子の取り得る範囲は、4 点（全て「1：なし」）から 28 点（全て「7：最重度」）、ベースライン時からの減少は、対象疾患の改善を意味する

a) 分散分析（ANOVA）モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とした

b) 共分散分析（ANCOVA）モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした。p 値はアセナピン群とプラセボ群の変化量（最小二乗平均）の差に基づく

PANSS レスポンダー

PANSS レスポンダーの解析結果を表 2.7.6.47-23 に示した。

PANSS レスポンダーは、PANSS 合計スコアがベースライン時から 30%以上減少した被験者とした。最終評価時点で、PANSS レスポンダーの割合はアセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 10 mg BID 群でプラセボ群と比較して統計的に有意に高かった（それぞれ p = 0.0005、p = 0.0150：Cochran Mantel-Haentzel 検定）。

表 2.7.6.47-23 PANSS レスポンダーの概要（LOCF、ITT 集団）

Visit	プラセボ N=122	アセナピン 5 mg BID N=109	アセナピン 10 mg BID N=105	ハロペリドール 4 mg BID N=112
Day 4, n	122	109	105	111
Responders, n (%)	3 (2.5)	4 (3.7)	11 (10.5)	4 (3.6)
Non-responders, n (%)	119 (97.5)	105 (96.3)	94 (89.5)	107 (96.4)
P-value	–	0.4899	0.0076	0.5383
Day 7, n	122	109	105	112
Responders, n (%)	13 (10.7)	16 (14.7)	17 (16.2)	9 (8.0)
Non-responders, n (%)	109 (89.3)	93 (85.3)	88 (83.8)	103 (92.0)
P-value	–	0.3195	0.2379	0.449
Day 14, n	122	109	105	112
Responders, n (%)	30 (24.6)	32 (29.4)	28 (26.7)	23 (20.5)
Non-responders, n (%)	92 (75.4)	77 (70.6)	77 (73.3)	89 (79.5)
P-value	–	0.3394	0.7117	0.5045
Day 21, n	122	109	105	112
Responders, n (%)	31 (25.4)	47 (43.1)	39 (37.1)	38 (33.9)
Non-responders, n (%)	91 (74.6)	62 (56.9)	66 (62.9)	74 (66.1)
P-value	–	0.0022	0.0641	0.1133
Day 28, n	122	109	105	112
Responders, n (%)	36 (29.5)	49 (45.0)	38 (36.2)	46 (41.1)
Non-responders, n (%)	86 (70.5)	60 (55.0)	67 (63.8)	66 (58.9)
P-value	–	0.0101	0.3049	0.0532
Day 35, n	122	109	105	112
Responders, n (%)	37 (30.3)	55 (50.5)	44 (41.9)	48 (42.9)
Non-responders, n (%)	85 (69.7)	54 (49.5)	61 (58.1)	64 (57.1)
P-value	–	0.0014	0.0697	0.0367
Day 42, n	122	109	105	112
Responders, n (%)	40 (32.8)	60 (55.0)	51 (48.6)	49 (43.8)
Non-responders, n (%)	82 (67.2)	49 (45.0)	54 (51.4)	63 (56.3)
P-value	–	0.0005	0.0150	0.0732
Endpoint, n	122	109	105	112
Responders, n (%)	40 (32.8)	60 (55.0)	51 (48.6)	48 (42.9)
Non-responders, n (%)	82 (67.2)	49 (45.0)	54 (51.4)	64 (57.1)
P-value	–	0.0005	0.0150	0.0927

Source: CSR Table 25

PANSS：Positive and Negative Syndrome Scale、LOCF：last-observation-carried-forward、n：該当被験者数

PANSS レスポンダーは、PANSS 合計スコアがベースライン時から 30%以上低下した被験者とした。p 値は施設（併合）を調整因子とした Cochran Mantel-Haentzel 検定に基づく

Clinical Global Impressions - Severity of Illness

CGI-S スコアのベースライン時からの変化量を表 2.7.6.47-24 に示した。

最終評価時点の CGI-S スコアのベースライン時からの変化量（最小二乗平均）は、アセナピン 5 mg BID 群でプラセボ群と比較して統計的に有意に減少していたが（p = 0.0219、ANCOVA）、アセナピン 10 mg BID 群では統計的有意差はなかった。

表 2.7.6.47-24 CGI-S スコアのベースライン時からの変化量（LOCF、ITT 集団）

Visit	プラセボ N=122	アセナピン 5 mg BID N=109	アセナピン 10 mg BID N=105	ハロペリドール 4 mg BID N=112
Baseline, n	122	109	105	112
LS mean [a] (SE)	4.78 (0.052)	4.82 (0.055)	4.86 (0.056)	4.78 (0.054)
95% CI [a]	(4.68, 4.88)	(4.71, 4.93)	(4.75, 4.97)	(4.67, 4.88)
Change from baseline to day 4, n	122	109	104	111
LS mean change [b] (SE)	-0.12 (0.043)	-0.21 (0.046)	-0.22 (0.047)	-0.16 (0.045)
P-value [b]	–	0.1423	0.1343	0.5208
Change from baseline to day 7, n	122	109	104	112
LS mean change [b] (SE)	-0.25 (0.053)	-0.38 (0.056)	-0.37 (0.057)	-0.28 (0.055)
P-value [b]	–	0.0906	0.1141	0.7544
Change from baseline to day 14, n	122	109	104	112
LS mean change [b] (SE)	-0.51 (0.071)	-0.68 (0.075)	-0.65 (0.077)	-0.55 (0.074)
P-value [b]	–	0.1070	0.1922	0.6955
Change from baseline to day 21, n	122	109	104	112
LS mean change [b] (SE)	-0.53 (0.078)	-0.78 (0.082)	-0.67 (0.084)	-0.78 (0.081)
P-value [b]	–	0.0215	0.2052	0.0193
Change from baseline to day 28, n	122	109	104	112
LS mean change [b] (SE)	-0.54 (0.081)	-0.85 (0.086)	-0.68 (0.087)	-0.81 (0.084)
P-value [b]	–	0.0064	0.2145	0.0165
Change from baseline to day 35, n	122	109	104	112
LS mean change [b] (SE)	-0.62 (0.088)	-0.89 (0.094)	-0.75 (0.096)	-0.92 (0.092)
P-value [b]	–	0.0296	0.2893	0.0173
Change from baseline to day 42, n	122	109	104	112
LS mean change [b] (SE)	-0.62 (0.092)	-0.92 (0.098)	-0.84 (0.100)	-0.93 (0.096)
P-value [b]	–	0.0232	0.1141	0.0182
Change from baseline to Endpoint, n	122	109	104	112
LS mean change [b] (SE)	-0.63 (0.092)	-0.93 (0.098)	-0.86 (0.100)	-0.93 (0.096)
P-value [b]	–	0.0219	0.0818	0.0220

Source: CSR Table 26

CGI-S：Clinical Global Impressions - Severity of Illness、LOCF：last-observation-carried-forward、n：該当被験者数、SE：標準誤差、CI：信頼区間

CGI-S の取り得る範囲は、1 点（正常）から 7 点（非常に重度の精神疾患）

a) 分散分析（ANOVA）モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とした

b) 共分散分析（ANCOVA）モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした。p 値はアセナピン群とプラセボ群の変化量（最小二乗平均）の差に基づく

Clinical Global Impressions - Improvement

CGI-I レスポンダーの解析結果を表 2.7.6.47-25 に示した。

CGI-I レスポンダーは、スコアが「1 点 著明改善」又は「2 点 中等度改善」に該当した被験者とした。最終評価時点で、CGI-I レスポンダーの割合は、アセナピン 5 mg BID 群でプラセボ群と比較して統計的に有意に高かったが（p = 0.0272：Cochran Mantel-Haentzel 検定）、アセナピン 10 mg BID 群では統計的有意差はなかった。

表 2.7.6.47-25 CGI-I レスポンダーの概要（LOCF、ITT 集団）

Visit	プラセボ N=122	アセナピン 5 mg BID N=109	アセナピン 10 mg BID N=105	ハロペリドール 4 mg BID N=112
Day 4, n	122	109	104	111
Responders, n (%)	5 (4.1)	5 (4.6)	10 (9.6)	4 (3.6)
Non-responders, n (%)	117 (95.9)	104 (95.4)	94 (90.4)	107 (96.4)
P-value	–	0.5830	0.0597	0.8360
Day 7, n	122	109	104	112
Responders, n (%)	9 (7.4)	13 (11.9)	15 (14.4)	12 (10.7)
Non-responders, n (%)	113 (92.6)	96 (88.1)	89 (85.6)	100 (89.3)
P-value	–	0.1539	0.0851	0.2976
Day 14, n	122	109	104	112
Responders, n (%)	27 (22.1)	32 (29.4)	29 (27.9)	27 (24.1)
Non-responders, n (%)	95 (77.9)	77 (70.6)	75 (72.1)	85 (75.9)
P-value	–	0.1630	0.3773	0.5523
Day 21, n	122	109	104	112
Responders, n (%)	35 (28.7)	38 (34.9)	35 (33.7)	40 (35.7)
Non-responders, n (%)	87 (71.3)	71 (65.1)	69 (66.3)	72 (64.3)
P-value	–	0.2886	0.5351	0.2074
Day 28, n	122	109	104	112
Responders, n (%)	32 (26.2)	39 (35.8)	38 (36.5)	41 (36.6)
Non-responders, n (%)	90 (73.8)	70 (64.2)	66 (63.5)	71 (63.4)
P-value	–	0.1014	0.1133	0.0640
Day 35, n	122	109	104	112
Responders, n (%)	36 (29.5)	43 (39.4)	40 (38.5)	44 (39.3)
Non-responders, n (%)	86 (70.5)	66 (60.6)	64 (61.5)	68 (60.7)
P-value	–	0.0910	0.1884	0.1005
Day 42, n	122	109	104	112
Responders, n (%)	41 (33.6)	52 (47.7)	46 (44.2)	49 (43.8)
Non-responders, n (%)	81 (66.4)	57 (52.3)	58 (55.8)	63 (56.3)
P-value	–	0.0272	0.1348	0.1016
Endpoint, n	122	109	104	112
Responders, n (%)	41 (33.6)	52 (47.7)	46 (44.2)	49 (43.8)
Non-responders, n (%)	81 (66.4)	57 (52.3)	58 (55.8)	63 (56.3)
P-value	–	0.0272	0.1348	0.1016

Source: CSR Table 27

CGI-I：Clinical Global Impressions - Improvement、LOCF：last-observation-carried-forward、n：該当被験者数

CGI-I の取り得る範囲は、1 点（著明改善）から 7 点（著明悪化）

p 値は施設（併合）を調整因子とした Cochran Mantel-Haentzel 検定に基づく

その他の評価

・Calgary Depression Scale for Schizophrenia（CDSS）【5.3.5.1-8 CSR 8.5.2.4】
最終評価時点の CDSS のベースライン時からの変化量（最小二乗平均）は、プラセボ群と比較してアセナピン 5 mg BID 群で統計的に有意に減少していたが（p = 0.0122、ANCOVA）、アセナピン 10 mg BID 群では統計的有意差はなかった。

・認知機能評価【5.3.5.1-08 CSR 8.5.2.5】
CNS Vital Signs battery を用いて測定した神経心理学的機能の processing speed は、アセナピン 5 mg BID 群でプラセボ群と比較して統計的に有意に改善したが（p = 0.0106、ANCOVA）、アセナピン 10 mg BID 群では統計的有意差は認められなかった。また、composite memory は、アセナピン 5 mg BID 群でプラセボ群と比較して統計的に有意であったが（p = 0.0483、ANCOVA）、アセナピン 10 mg BID 群では統計的有意差はなかった。

・ISST-Modified total score【5.3.5.1-08 CSR 8.5.2.6】
ISST-Modified total score のベースライン時から最終評価時点までの変化量は、プラセボ群と比較してアセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 10 mg BID 群に統計的有意差はなかった。

・退院準備度評価尺度（Readiness to Discharge Questionnaire data; RDQ）【5.3.5.1-08 CSR 8.5.2.7】
RDQ の 2～5 項目の回答が“strongly agree”又は“agree”となった最初の VISIT を「退院許可（full agreement）」と規定した。Kaplan-Meier 法を用いて算出した退院許可時間の中央値はいずれの投与群でも 21 日であり、両アセナピン群でプラセボ群と比較して明らかな差はなかった。
RDQ で改善兆候により退院可能となった最初の VISIT を「退院可能（ready to discharge）」と定義した。Kaplan-Meier 法を用いて算出した退院可能時間の中央値は、プラセボ群で 20 日、アセナピン 5 mg BID 群で 15 日、アセナピン 10 mg BID 群で 16 日であり、両アセナピン群はプラセボ群と比較して明らかな差はなかった。

・ヘルスアウトカム【5.3.5.1-08 CSR 8.6】
ヘルスアウトカムとして、Quality of Life Scale（QLS）合計スコア及びサブスコア、Personal Evaluation of Transitions in Treatments（PETiT）合計スコア及びサブスコア、Quality of Life, Enjoyment and Satisfaction Questionnaire（Q-LES-Q）サブスコアについて、最終評価時点のベースライン時からの変化量（最小二乗平均）を評価した。QLS 合計スコア及び QLS instrumental role subscale score でアセナピン 5 mg BID 群はプラセボ群と比較して統計的有意差が認められた（p = 0.0490、ANCOVA）。その他のヘルスアウトカムの評価項目では、アセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 10 mg BID 群はプラセボ群と比較して統計的有意差はなかった。

2.7.6.47.4 安全性の評価

2.7.6.47.4.1 安全性解析対象集団

安全性評価には AST 集団を用いた。AST 集団は、無作為割付され、二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服用した全ての被験者とした。

無作為割り付けされた被験者 458 名（プラセボ群 123 名、アセナピン 5 mg BID 群 114 名、アセナピン 10 mg BID 群 106 名、ハロペリドール 4 mg BID 群 115 名）のうち、無作為割付後に他のアセナピン試験の参加が判明した 3 名を含む、二重盲検投与期に治験薬が投与された全ての被験者 455 名（プラセボ群 123 名、アセナピン 5 mg BID 群 111 名、アセナピン 10 mg BID 群 106 名、ハロペリドール 4 mg BID 群 115 名）を AST 集団とした。

2.7.6.47.4.2 有害事象の解析

有害事象は同意取得後に新たに発現したあらゆる好ましくない事象、及び同意取得時点で有していた事象が有害事象収集期間中に悪化した場合とした。

長期投与試験に移行しない被験者は、同意取得から治験薬投与終了 7 日後まで（重篤な有害事象は、投与終了 30 日後まで）を収集期間とした。長期投与試験に移行する被験者は、長期投与試験の初回治験薬投与までの期間を収集期間とした。

有害事象は、治験責任医師によって症例報告書に記載された医師記載名を MedDRA Ver.9.0/9.1 の下層語に読み替え、器官別大分類及び基本語にコーディングした。なお、基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた。

有害事象の集計は、二重盲検投与期以降に発現又は悪化した有害事象を対象とした。

有害事象発現頻度の概要を表 2.7.6.47-26 に示した。

有害事象発現率は、プラセボ群 72.4%（89/123 名）、アセナピン 5 mg BID 群 64.9%（72/111 名）、アセナピン 10 mg BID 群 75.5%（80/106 名）、ハロペリドール 4 mg BID 群 75.7%（87/115 名）であった。

重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群 7.3%（9/123 名）、アセナピン 5 mg BID 群 6.3%（7/111 名）、アセナピン 10 mg BID 群 8.5%（9/106 名）、ハロペリドール 4 mg BID 群 7.0%（8/115 名）であった。このうち、プラセボ群で 1 名が死亡し、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。この他に、治験薬に無作為割り付けされなかった 1 名が死亡した。

重度の有害事象の発現率は、プラセボ群 4.9%（6/123 名）、アセナピン 5 mg BID 群 9.0%（10/111 名）、アセナピン 10 mg BID 群 4.7%（5/106 名）、ハロペリドール 4 mg BID 群 6.1%（7/115 名）であった。

表 2.7.6.47-26 有害事象発現頻度の概要（AST 集団）

カテゴリー	プラセボ N=123	アセナピン 5 mg BID N=111	アセナピン 10 mg BID N=106	アセナピン 合計 N=217	ハロペリドール 4 mg BID N=115
有害事象又は重篤な有害事象の発現被験者					
全ての有害事象	89 (72.4)	72 (64.9)	80 (75.5)	152 (70.0)	87 (75.7)
因果関係の否定できない有害事象	50 (40.7)	49 (44.1)	55 (51.9)	104 (47.9)	65 (56.5)
性別					
女性	59	36	39	75	52
全ての有害事象	43 (72.9)	24 (66.7)	26 (66.7)	50 (66.7)	42 (80.8)
因果関係の否定できない有害事象	21 (35.6)	15 (41.7)	19 (48.7)	34 (45.3)	33 (63.5)
男性	64	75	67	142	63
全ての有害事象	46 (71.9)	48 (64.0)	54 (80.6)	102 (71.8)	45 (71.4)
因果関係の否定できない有害事象	29 (45.3)	34 (45.3)	36 (53.7)	70 (49.3)	32 (50.8)
人種					
白人	76	71	67	138	68
全ての有害事象	54 (71.1)	43 (60.6)	46 (68.7)	89 (64.5)	49 (72.1)
因果関係の否定できない有害事象	29 (38.2)	31 (43.7)	32 (47.8)	63 (45.7)	34 (50.0)
黒人	31	22	29	51	35
全ての有害事象	22 (71.0)	18 (81.8)	24 (82.8)	42 (82.4)	28 (80.0)
因果関係の否定できない有害事象	11 (35.5)	10 (45.5)	14 (48.3)	24 (47.1)	23 (65.7)
アジア人	11	11	10	21	12
全ての有害事象	9 (81.8)	8 (72.7)	10 (100.0)	18 (85.7)	10 (83.3)
因果関係の否定できない有害事象	6 (54.5)	5 (45.5)	9 (90.0)	14 (66.7)	8 (66.7)
その他	5	7	0	7	0
全ての有害事象	4 (80.0)	3 (42.9)	0 (0.0)	3 (42.9)	0 (0.0)
因果関係の否定できない有害事象	4 (80.0)	3 (42.9)	0 (0.0)	3 (42.9)	0 (0.0)
程度					
全ての有害事象					
軽度	47 (38.2)	34 (30.6)	39 (36.8)	73 (33.6)	33 (28.7)
中等度	36 (29.3)	28 (25.2)	36 (34.0)	64 (29.5)	47 (40.9)
重度	6 (4.9)	10 (9.0)	5 (4.7)	15 (6.9)	7 (6.1)
因果関係の否定できない有害事象					
軽度	31 (25.2)	28 (25.2)	38 (35.8)	66 (30.4)	31 (27.0)
中等度	15 (12.2)	18 (16.2)	15 (14.2)	33 (15.2)	30 (26.1)
重度	4 (3.3)	3 (2.7)	2 (1.9)	5 (2.3)	4 (3.5)
有害事象により中止した被験者 a)					
全ての有害事象	13 (10.6)	5 (4.5)	10 (9.4)	15 (6.9)	12 (10.4)
因果関係の否定できない有害事象	9 (7.3)	3 (2.7)	5 (4.7)	8 (3.7)	8 (7.0)
重篤な有害事象					
全ての重篤な有害事象	9 (7.3)	7 (6.3)	9 (8.5)	16 (7.4)	8 (7.0)
因果関係の否定できない重篤な有害事象	6 (4.9)	2 (1.8)	3 (2.8)	5 (2.3)	4 (3.5)
死亡					
全ての重篤な有害事象	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
因果関係の否定できない重篤な有害事象	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
重篤な有害事象により中止した被験者 a)					
全ての重篤な有害事象	6 (4.9)	3 (2.7)	4 (3.8)	7 (3.2)	5 (4.3)
因果関係の否定できない重篤な有害事象	4 (3.3)	2 (1.8)	3 (2.8)	5 (2.3)	2 (1.7)

Source: CSR Table 30

該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数／評価対象被験者数×100

二重盲検投与期以降に発現又は悪化した有害事象を集計対象とした

因果関係の否定できない：治験責任医師によって「関連の可能性あり」「おそらく関連あり」「関連あり」と判断されたものとした

a) 治験薬服用前からの有害事象／重篤な有害事象による中止被験者を含む

2.7.6.47.4.2.1 全ての有害事象

全ての有害事象の一覧を表 2.7.6.47-51 に示した。

2.7.6.47.4.2.2 比較的よく見られる有害事象

アセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 10 mg BID 群で 2 名以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.6.47-27 に示した。

また、2%以上の被験者に発現しかつプラセボ群の 2 倍以上の頻度で発現した有害事象を、比較的よく見られる有害事象として定義した。

アセナピン 5 mg BID 群で比較的よく見られる有害事象は、プラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群、ハロペリドール 4 mg BID 群でそれぞれ、浮動性めまい（1.6%（2/123 名）、3.6%（4/111 名）、1.9%（2/106 名）、1.7%（2/115 名））であった。

アセナピン 10 mg BID 群で比較的よく見られる有害事象は、プラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群、ハロペリドール 4 mg BID 群でそれぞれ、アカシジア（3.3%（4/123 名）、5.4%（6/111 名）、12.3%（13/106 名）、14.8%（17/115 名））、嘔吐（2.4%（3/123 名）、0.9%（1/111 名）、6.6%（7/106 名）、1.7%（2/115 名））、筋骨格硬直（1.6%（2/123 名）、2.7%（3/111 名）、3.8%（4/106 名）、1.7%（2/115 名））、流涎過多（0%、0.9%（1/111 名）、4.7%（5/106 名）、2.6%（3/115 名）、腹部不快感（胃不快感）*[1)]（0.0%、0%、3.8%（4/106 名）、0%）であった。

*1)被験者識別番号 313006 はアセナピン 10 mg BID 群に割り付けられたが、治験薬の処方ミスによりハロペリドールを投与 1～7 日目まで服用した。本被験者は、投与 1～4 日目まで軽度の腹部不快感（胃不快感）が発現した。本被験者の安全性データの要約は、実際に起きた時点に服用していた薬剤ではなく、割り付けられた群で集計した

ハロペリドール 4 mg BID 群で比較的よく見られる有害事象は、プラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群、ハロペリドール 4 mg BID 群でそれぞれ、アカシジア（3.3%（4/123 名）、5.4%（6/111 名）、12.3%（13/106 名）、14.8%（17/115 名））、パーキンソニズム（4.9%（6/123 名）、8.1%（9/111 名）6.6%（7/106 名）、13.9%（16/115 名））、筋固縮（0%、2.7%（3/111 名）、3.8%（4/106 名）、7.0%（8/115 名））、ジストニア（0%、3.6%（4/111 名）、1.9%（2/106 名）、9.6%（11/115 名））、流涎過多（0%、0.9%（1/111 名）、4.7%（5/106 名）、2.6%（3/115 名））、統合失調症、妄想型（1.6%（2/123 名）、1.8%（2/111 名）、1.9%（2/106 名）、3.5%（4/115 名））であった。

表 2.7.6.47-27 アセナピン5 mg BID 群及び10 mg BID 群で2名以上に発現した有害事象（AST 集団）

器官別大分類／基本語	プラセボ N=123	アセナピン 5 mg BID N=111	アセナピン 10 mg BID N=106	アセナピン 合計 N=217	ハロペリドール 4 mg BID N=115
有害事象発現被験者数（%）	89 (72.4)	72 (64.9)	80 (75.5)	152 (70.0)	87 (75.7)
不眠症	18 (14.6)	22 (19.8)	19 (17.9)	41 (18.9)	16 (13.9)
口の感覚鈍麻	3 (2.4)	12 (10.8)	10 (9.4)	22 (10.1)	0 (0.0)
アカシジア	4 (3.3)	6 (5.4)	13 (12.3)	19 (8.8)	17 (14.8)
傾眠	1 (0.8)	10 (9.0)	8 (7.5)	18 (8.3)	2 (1.7)
激越	11 (8.9)	10 (9.0)	7 (6.6)	17 (7.8)	9 (7.8)
パーキンソニズム	6 (4.9)	9 (8.1)	7 (6.6)	16 (7.4)	16 (13.9)
頭痛	12 (9.8)	9 (8.1)	6 (5.7)	15 (6.9)	5 (4.3)
鎮静	5 (4.1)	7 (6.3)	6 (5.7)	13 (6.0)	4 (3.5)
不安	5 (4.1)	5 (4.5)	7 (6.6)	12 (5.5)	7 (6.1)
統合失調症	10 (8.1)	3 (2.7)	9 (8.5)	12 (5.5)	8 (7.0)
便秘	5 (4.1)	6 (5.4)	2 (1.9)	8 (3.7)	3 (2.6)
悪心	6 (4.9)	3 (2.7)	5 (4.7)	8 (3.7)	3 (2.6)
振戦	3 (2.4)	3 (2.7)	5 (4.7)	8 (3.7)	5 (4.3)
嘔吐	3 (2.4)	1 (0.9)	7 (6.6)	8 (3.7)	2 (1.7)
筋固縮	0 (0.0)	3 (2.7)	4 (3.8)	7 (3.2)	8 (7.0)
筋骨格硬直	2 (1.6)	3 (2.7)	4 (3.8)	7 (3.2)	2 (1.7)
浮動性めまい	2 (1.6)	4 (3.6)	2 (1.9)	6 (2.8)	2 (1.7)
口内乾燥	0 (0.0)	3 (2.7)	3 (2.8)	6 (2.8)	2 (1.7)
ジストニア	0 (0.0)	4 (3.6)	2 (1.9)	6 (2.8)	11 (9.6)
流涎過多	0 (0.0)	1 (0.9)	5 (4.7)	6 (2.8)	3 (2.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (1.8)	2 (1.9)	4 (1.8)	1 (0.9)
高血圧	3 (2.4)	1 (0.9)	3 (2.8)	4 (1.8)	2 (1.7)
統合失調症、妄想型	2 (1.6)	2 (1.8)	2 (1.9)	4 (1.8)	4 (3.5)
腹部不快感（胃不快感）[a)]	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.8)	4 (1.8)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.6)	1 (0.9)	2 (1.9)	3 (1.4)	1 (0.9)
消化不良	5 (4.1)	0 (0.0)	3 (2.8)	3 (1.4)	4 (3.5)
易刺激性	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (1.9)	3 (1.4)	0 (0.0)
悪夢	0 (0.0)	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.4)	1 (0.9)
四肢痛	2 (1.6)	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.4)	0 (0.0)
精神病性障害	2 (1.6)	0 (0.0)	3 (2.8)	3 (1.4)	1 (0.9)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (1.9)	3 (1.4)	0 (0.0)
洞性頻脈	1 (0.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.4)	0 (0.0)
無力症	2 (1.6)	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (1.7)
喘息	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
下痢	4 (3.3)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)	2 (1.7)
味覚異常	2 (1.6)	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.9)
心電図 QT 延長（心電図 QT 補正間隔延長）	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
転倒	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
食欲亢進	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (1.7)
鼻閉	3 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)	1 (0.9)
喉頭痛（咽喉頭疼痛）	6 (4.9)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)	1 (0.9)
性機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
顔面腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)	1 (0.9)

Source: CSR Table 33

MedDRA ver.9.0（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）

該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数／評価対象被験者数×100

二重盲検投与期以降最終投与後 7 日以内（重篤な有害事象の場合は 30 日）に発現又は悪化した有害事象を集計対象とした

a) 被験者識別番号 313006 はアセナピン 10 mg BID 群に割り付けられたが、治験薬の処方ミスによりハロペリドールを 1 日 2 回、投与 1 ~ 7 日目まで服用した。本被験者は、投与 1 ~ 4 日目まで軽度の腹部不快感（胃不快感）が発現した。本被験者の安全性データの要約は、実際に起きた時点に服用していた薬剤ではなく、割り付けられた投与群で集計した

2.7.6.47.4.2.3 程度別の有害事象

程度別有害事象の一覧を表 2.7.6.47-52 に示した。

2.7.6.47.4.2.4 因果関係別有害事象

因果関係別有害事象の一覧を表 2.7.6.47-53 に示した。

2.7.6.47.4.3 重篤な有害事象

二重盲検投与期以降に発現した死亡を含む重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.47-28 に示した。

アセナピン 5 mg BID 群及び 10 mg BID 群で発現した重篤な有害事象の叙述（統合失調症の悪化を除く）を「2.7.6.47.6.1 重篤な有害事象の叙述」に示した。

2.7.6.47.4.3.1 死亡

AST 集団ではプラセボ群の 1 名（被験者識別番号 363015、42 歳、男性）が悪性胸腺腫（医師記載名：滲出性胸膜炎）により死亡した。本事象と治験薬との因果関係は、治験責任医師により「関連なし」と判断された。また、この他に、無作為割り付けされなかった被験者 1 名（被験者識別番号 370017、38 歳、男性）が、スクリーニング来院から 8 日後に、心血管不全及び心筋梗塞により死亡した。

2.7.6.47.4.3.2 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象は、プラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群、ハロペリドール 4 mg BID 群でそれぞれ 7.3%（9/123 名）、6.3%（7/111 名）、8.5%（9/106 名）、7.0%（8/115 名）の被験者に発現した。重篤な有害事象のうちの大多数（プラセボ群 7/9 名、アセナピン 5 mg BID 群 3/7 名、アセナピン 10 mg BID 群 8/9 名、ハロペリドール 4 mg BID 群 8/8 名）が、「統合失調症（原疾患）の悪化[*1)]」であった。アセナピン 10 mg BID 群の 1 名は統合失調症（原疾患）の悪化の他、自傷念慮も有害事象として発現した。本治験でそれ以外の精神医学的有害事象は発現しなかった。

*1) 「統合失調症（原疾患）の悪化」の定義：MedDRA High Level Group Term（HLGT）「統合失調症およびその他の精神障害」に該当する事象

精神医学的以外の重篤な有害事象は、プラセボ群で皮下組織膿瘍（1 名）と悪性胸腺腫（1 名：「2.7.6.47.4.3.1 死亡」参照）が発現し、アセナピン 5 mg BID 群では、慢性閉塞性肺疾患（1 名）、顔面損傷（1 名）、転倒及び大腿骨骨折（1 名）、悪性症候群（1 名）が発現し、アセナピン 10 mg BID 群では、結核（1 名）が発現した。なお、ハロペリドール 4 mg BID 群では、非精神医学的な重篤な有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.47-28 重篤な有害事象の一覧

投与群	被験者識別番号	年齢	性別	人種	治療期間（日）	重篤な有害事象（MedDRA 基本語）	発現（日目）	終了（日目）	程度	因果関係	処置	転帰
プラセボ	306006	52	男性	黒人	41	皮下組織膿瘍	3	10	中等度	なし	なし	回復
プラセボ	309005	23	男性	黒人	22	統合失調症､鑑別不能型	21	30	重度	可能性あり	中止	回復
プラセボ	313017	58	男性	黒人	16	統合失調症	17	22	軽度	おそらくなし	中止	回復
プラセボ	319043	45	女性	白人	39	統合失調症	39	45	重度	可能性あり	中止	回復
プラセボ	363015	42	男性	白人	7	悪性胸腺腫	7	24	重度	なし	中止	死亡
プラセボ	371006	31	男性	白人	33	統合失調症、妄想型	33	85	重度	可能性あり	NA	回復
プラセボ	374003	32	女性	白人	5	統合失調症、妄想型	7	18	中等度	可能性あり	NA	回復
プラセボ	376013	27	女性	白人	7	統合失調症	8	継続	中等度	あり	中止	回復
プラセボ	376018	30	男性	白人	3	統合失調症	4	25	中等度	あり	中止	回復
A 5 mg	300010	66	男性	黒人	7	慢性閉塞性肺疾患	8	191	重度	おそらくなし	中止	回復
A 5 mg	303001	40	男性	白人	40	統合失調症、妄想型	21	27	中等度	おそらくなし	–	回復したが後遺症あり
A 5 mg	303010	49	男性	白人	32	統合失調症、妄想型	29	39	軽度	おそらくなし	なし	回復
A 5 mg	319025	42	男性	白人	39	顔面損傷	23	24	重度	なし	なし	回復
A 5 mg	362028	69	女性	白人	41	転倒	36	67	重度	おそらくなし	なし	回復したが後遺症あり
					41	大腿骨骨折	36	67	重度	おそらくなし	なし	回復したが後遺症あり
A 5 mg	374009	30	男性	白人	2	悪性症候群	2	7	重度	おそらくあり	中止	回復
A 5 mg	376008	20	女性	白人	13	統合失調症	14	22	中等度	あり	中止	回復
A 10 mg	300004	43	女性	黒人	3	統合失調症	4	17	中等度	なし	中止	回復
A 10 mg	309001	46	女性	黒人	5	統合失調症	31	42	重度	なし	NA	回復
					5	自傷念慮	31	42	重度	なし	NA	回復
A 10 mg	312003	48	女性	黒人	19	統合失調症、妄想型	19	20	重度	あり	中止	回復
A 10 mg	319005	54	女性	黒人	39	統合失調症	42	55	重度	なし	NA	回復
A 10 mg	319023	21	女性	黒人	26	統合失調症	43	55	重度	なし	NA	回復
A 10 mg	356002	22	男性	白人	34	結核	50	継続	中等度	おそらくなし	NA	未回復
A 10 mg	371003	34	男性	白人	43	統合失調症､鑑別不能型	44	71	中等度	なし	NA	回復
A 10 mg	374011	37	男性	白人	9	統合失調症、妄想型	9	21	中等度	可能性あり	中止	回復
A 10 mg	376011	35	男性	白人	11	統合失調症	12	22	軽度	あり	中止	回復
H 4 mg	303002	43	女性	白人	42	統合失調症、妄想型	28	42	中等度	可能性あり	–	回復
H 4 mg	308002	46	男性	白人	23	統合失調症	24	32	重度	おそらくなし	中止	回復
H 4 mg	313028	55	女性	黒人	34	統合失調症、妄想型	34	41	重度	なし	中止	回復
H 4 mg	315011	46	男性	白人	19	統合失調症	19	29	重度	可能性あり	中止	回復
H 4 mg	319018	48	男性	白人	22	統合失調症	22	27	中等度	おそらくなし	中止	回復
H 4 mg	319037	33	男性	黒人	16	統合失調症、妄想型	17	21	重度	なし	NA	回復
H 4 mg	370006	45	女性	白人	3	統合失調症、妄想型	5	8	軽度	可能性あり	NA	回復
					3	統合失調症、妄想型	22	39	中等度	なし	NA	回復
H 4 mg	376015	22	男性	白人	27	統合失調症	28	55	中等度	おそらくあり	中止	回復

Source: CSR Table 31
MedDRA ver.9.0（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
投与群：A 5 mg–アセナピン 5 mg BID 群、A 10 mg–アセナピン 10 mg BID 群、H 4 mg–ハロペリドール 4 mg BID 群
NA：該当なし、–：データベースに情報なし
この他に、無作為割付前に重篤な有害事象（心血管不全及び心筋梗塞）で死亡した被験者 1 名（被験者識別番号 370017）がいる

2.7.6.47.4.4 その他の重要な有害事象

2.7.6.47.4.4.1 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表 2.7.6.47-29 に示した。

有害事象により投与中止に至った被験者は、プラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群、ハロペリドール 4 mg BID 群でそれぞれ、9.8%（12/123 名）、4.5%（5/111 名）、9.4%（10/106 名）、10.4%（12/115 名）であった。

投与中止に至った有害事象のうち、最も多く認められたのは「統合失調症（原疾患）の悪化[*1)]」で、プラセボ群（8/12 名）、アセナピン 5 mg BID 群（2/5 名）、アセナピン 10 mg BID 群（8/10 名）、ハロペリドール 4 mg BID 群（6/12 名）であった。

*1)「統合失調症（原疾患）の悪化」の定義 : MedDRA HLGT「統合失調症およびその他の精神障害」に該当する事象

表 2.7.6.47-29 投与中止に至った有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類／基本語	プラセボ N=123	アセナピン 5 mg BID N=111	アセナピン 10 mg BID N=106	アセナピン 合計 N=217	ハロペリドール 4 mg BID N=115
有害事象により治験を中止した被験者 a)	13 (10.6)	5 (4.5)	10 (9.4)	15 (6.9)	12 (10.4)
有害事象により治験薬投与を中止した被験者 b)	12 (9.8)	5 (4.5)	10 (9.4)	15 (6.9)	12 (10.4)
統合失調症	7 (5.7)	2 (1.8)	4 (3.8)	6 (2.8)	5 (4.3)
精神病性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.8)	3 (1.4)	1 (0.9)
激越	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
統合失調症、妄想型	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)	1 (0.9)
アカシジア	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.9)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
錯乱状態	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
ジストニア	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.9)
幻聴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
不眠症	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
悪性症候群	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
心膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
洞性不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
腸チフス熱	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
妄想	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
よだれ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
心電図 QT 延長	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
幻覚	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
パーキンソニズム	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
血小板数減少	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
統合失調症、鑑別不能型	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自殺念慮	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疑い深さ	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性胸腺腫	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table 32
MedDRA ver.9.0（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数／評価対象被験者数×100
a) 治験薬服用前からの有害事象による治験中止被験者を含む
b) 二重盲検投与期以降の有害事象による治験薬投与中止被験者数を含む

2.7.6.47.4.4.2 有害事象による減量

本治験は､固定用量の試験のため治験薬の減量は認められていなかった｡しかし､アセナピン 10 mg BID 群の 1 名（被験者識別番号 370001、32 歳男性）が重度の激越のため治験薬を減量した。減量した期間及びその投与量は不明である。

2.7.6.47.4.4.3 重度の有害事象

重度の有害事象が、プラセボ群 4.9%（6/123 名）、アセナピン 5 mg BID 群 9.0%（10/111 名）、アセナピン 10 mg BID 群 4.7%（5/106 名）、ハロペリドール 4 mg BID 群 6.1%（7/115 名）に発現した。以下に内訳を示した。

プラセボ群の 6 名中、統合失調症（原疾患）の悪化[*1)]が 3 名に発現した。その他に、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、アカシジアが各 1 名、不眠症、悪性胸腺腫及び無力症が 1 名に発現した。

アセナピン 5 mg BID 群の 10 名中、統合失調症（原疾患）の悪化[*1)]が 1 名に発現した。精神医学的な事象として、不安が 2 名、激越及び異常行動が 1 名、不眠症が 1 名に発現した。不安を発現した 1 名には、その他に重度の振戦、よだれ、筋固縮、及び傾眠が発現していた。その他の重度の事象は、足骨折が 1 名、顔面損傷、挫傷及び裂傷が 1 名、転倒及び大腿骨骨折が 1 名に発現した。

アセナピン 10 mg BID 群での 5 名中、統合失調症（原疾患）の悪化[*1)]が 4 名に発現した。4 名のうち 1 名では自傷念慮も見られた。その他に、激越が 1 名に発現した。

ハロペリドール 4 mg BID 群の 7 名中、統合失調症（原疾患）の悪化[*1)]が 4 名に発現した。その他に、よだれ及び筋固縮が 1 名に、よだれ、筋固縮、及びアカシジアが 1 名、パーキンソニズムが 1 名にそれぞれ発現した。

*1)「統合失調症（原疾患）の悪化」の定義 : MedDRA HLGT「統合失調症およびその他の精神障害」に該当する事象

2.7.6.47.4.4.4 口腔内に関する有害事象

口腔内に関する有害事象を表 2.7.6.47-30 に示した。

比較的よく見られる有害事象として口の感覚鈍麻、流涎過多、口内乾燥が発現した。他の口腔内に関する有害事象として味覚異常、喉頭痛、よだれ、口の錯感覚も発現した。

表 2.7.6.47-30 口腔内に関する有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類／基本語	プラセボ N=123	アセナピン 5 mg BID N=111	アセナピン 10 mg BID N=106	アセナピン 合計 N=217	ハロペリドール 4 mg BID N=115
口の感覚鈍麻	3 (2.4)	12 (10.8)	10 (9.4)	22 (10.1)	0 (0.0)
口内乾燥	0 (0.0)	3 (2.7)	3 (2.8)	6 (2.8)	2 (1.7)
流涎過多	0 (0.0)	1 (0.9)	5 (4.7)	6 (2.8)	3 (2.6)
味覚異常	2 (1.6)	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.9)
喉頭痛	6 (4.9)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)	1 (0.9)
よだれ	1 (0.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	6 (5.2)
口の錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)

Source: CSR Table 34
MedDRA ver.9.0（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数／評価対象被験者数×100
二重盲検投与期以降最終投与後 7 日以内（重篤な有害事象の場合は 30 日）に発現した有害事象を対象とした

2.7.6.47.4.4.5 錐体外路症状

錐体外路症状に関する有害事象を表 2.7.6.47-31 に、錐体外路症状の評価スケールでベースライン時で正常であった被験者のうち、投与終了 7 日後までに悪化した被験者の割合を表 2.7.6.47-32 に示した。

錐体外路症状は、プラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群及びハロペリドール 4 mg BID 群でそれぞれ 9.8%（12/123 名）、15.3%（17/111 名）、17.9%（19/106 名）及び 33.9%（39/115 名）の被験者で発現した。アカシジアを発現した被験者の割合がアセナピン 10 mg BID 群で多かった。

AIMS は、4 投与群の間で同程度であった。BARS は、プラセボ群及びアセナピン 5 mg BID 群が同程度であり、アセナピン 10 mg BID 群及びハロペリドール 4 mg BID 群より低かった。

表 2.7.6.47-31 錐体外路症状に関する有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類／基本語	プラセボ N=123	アセナピン 5 mg BID N=111	アセナピン 10 mg BID N=106	アセナピン 合計 N=217	ハロペリドール 4 mg BID N=115
1 件以上の錐体外路症状に関する有害事象が発現した被験者数（%）	12 (9.8)	17 (15.3)	19 (17.9)	36 (16.6)	39 (33.9)
神経系障害	12 (9.8)	17 (15.3)	19 (17.9)	36 (16.6)	39 (33.9)
アカシジア	4 (3.3)	6 (5.4)	13 (12.3)	19 (8.8)	17 (14.8)
歯車様固縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
ジスキネジア	2 (1.6)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (2.6)
ジストニア	0 (0.0)	4 (3.6)	2 (1.9)	6 (2.8)	11 (9.6)
運動過多	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
パーキンソニズム	6 (4.9)	9 (8.1)	7 (6.6)	16 (7.4)	16 (13.9)
筋骨格系および結合組織障害					
斜頸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
1 件以上の錐体外路症状に関する有害事象により中止した被験者数（%）	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (2.2)

Source: CSR Table 56
MedDRA ver.9.0（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数／評価対象被験者数×100
有害事象の集計は、二重盲検投与期以降に発現した有害事象を対象とした

表 2.7.6.47-32 錐体外路症状スコアが変化した被験者数（AST 集団）

	プラセボ N=123		アセナピン 5 mg BID N=111		アセナピン 10 mg BID N=106		ハロペリドール 4 mg BID N=115	
	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)
AIMS severity of abnormal movements スコア 2 未満から 2 以上に悪化	119	4(3.4)	108	3(2.8)	100	4(4.0)	110	4(3.6)
BARS Global Clinical Assessment of Akathisia スコア 2 未満から 2 以上に悪化	114	6(5.3)	105	6(5.7)	98	16(16.3)	109	21(19.3)
SARS 総スコア 0.3 以下から 0.3 超に悪化	108	5(4.6)	96	10(10.4)	94	12(12.8)	103	26(25.2)

Source: CSR Table 57
AIMS：Abnormal Involuntary Movement Scale、BARS：Barnes-Akathisia Rating Scale、
SARS：Simpson-Angus Rating Scale
錐体外路症状の評価はベースライン時から治験薬投与終了 7 日後のスコアを用いた
n(%)：該当被験者数（割合）
N at risk（評価対象被験者数）：各評価項目でベースライン時のスコアが以下に該当する被験者を評価の母数とした
AIMS：「severity of abnormal movements」スコアが 2 未満
BARS：「Global Clinical Assessment of Akathisia」スコアが 2 未満
SARS：総スコアが 0.3 以下

2.7.6.47.4.5 臨床検査

検査項目ごとに、ベースライン後に 1 回でも測定された被験者で、異常変動のあった被験者の割合を算出した。

なお、異常変動のあった被験者の定義は以下のとおりとした。

- ベースライン時が正常範囲内又は欠測の被験者が、治験薬投与期間中に 1 回以上各項目に定められた異常変動と判断する基準値を超えた場合
- ベースライン時に異常変動とする基準値を既に超えていた被験者が、治験薬投与期間中にベースライン時よりも悪化した場合

2.7.6.47.4.5.1 プロラクチン

プロラクチン濃度の異常値を示した被験者数を表 2.7.6.47-33 に示した。基準値上限の 4 倍以上の高値を示した被験者が、プラセボ群で 1.8%（2/123 名）、アセナピン 5 mg BID 群で 3.9%（4/111 名）、アセナピン 10 mg BID 群で 5.0%（5/106 名）、ハロペリドール 4 mg BID 群で 10.2%（11/115 名）であった。

また、プロラクチン濃度の異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.47-34 に示した。アセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 10 mg BID 群のプロラクチン濃度が「基準値超」に異常変動を示した被験者の割合は、プラセボ群よりも高く、ハロペリドール 4 mg BID 群よりも低かった。

ベースライン時から投与終了時点のプロラクチン濃度の変化量を表 2.7.6.47-35 に示した。プロラクチン濃度がプラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 10 mg BID 群では投与終了時点のプロラクチン濃度がベースライン時から低下したのに対し、ハロペリドール 4 mg BID 群では上昇した。

表 2.7.6.47-33 プロラクチン濃度の異常値を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ N=123		アセナピン 5 mg BID N=111		アセナピン 10 mg BID N=106		アセナピン 合計 N=217		ハロペリドール 4 mg BID N=115	
Test Name	Criteria [a)]	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)
Prolactin	>4 × ULN	114	2 (1.8)	103	4 (3.9)	101	5 (5.0)	204	9 (4.4)	108	11 (10.2)
	>2 × ULN	114	11 (9.6)	103	12 (11.7)	101	17 (16.8)	204	29 (14.2)	108	37 (34.3)

Source: CSR Table 35
ULN：基準値上限、N*：ベースライン後に少なくとも 1 点以上の臨床検査結果がある被験者数
n (%)：ベースライン時に正常又は欠測でありベースライン後 1 回でも異常値を示した被験者数（割合）、及びベースライン時に異常値で更に悪化した被験者数（割合）
a) 異常値は ULN の 4 倍以上の値とした

表 2.7.6.47-34 プロラクチン濃度の異常変動を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ N=123		アセナピン 5 mg BID N=111		アセナピン 10 mg BID N=106		アセナピン 合計 N=217		ハロペリドール 4 mg BID N=115	
Test Name	High or Low	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)
Prolactin	L/N→H	55	15 (27.3)	63	21 (33.3)	56	24 (42.9)	119	45 (37.8)	54	35 (64.8)
	N/H→L	123	0 (0.0)	109	0 (0.0)	106	2 (1.9)	215	2 (0.9)	115	0 (0.0)

Source: CSR Table 36
L/N：基準値未満又は基準範囲内、H：基準値超、N/H：基準範囲内又は基準値超、L：基準値未満
N*（評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数
n (%)：治験期間中に H 又は L の異常変動を示した被験者数（割合）

表 2.7.6.47-35 投与終了時点のプロラクチン濃度のベースライン時からの変化量（AST 集団）

	プラセボ N=123			アセナピン 5 mg BID N=111			アセナピン 10 mg BID N=106			アセナピン 合計 N=217			ハロペリドール 4 mg BID N=115		
Test name	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median
Prolactin (ug/L)															
Baseline	120	36.8 (43.3)	23.4	106	34.9 (41.2)	16.8	105	35.4 (40.4)	19.7	211	35.2 (40.7)	18.2	112	40.9 (49.2)	20.7
Change [a)]	114	-19.2 (43.7)	-5.8	102	-14.7 (38.7)	-3.5	101	-11.6 (40.9)	-4.6	203	-13.2 (39.7)	-3.7	106	2.8 (59.1)	2.5

Source: CSR Table 37
SD：標準偏差
n：Baseline－ベースライン時の測定値がある被験者数、Change－ベースライン時及び最終評価時の測定値がある被験者数
a) ベースライン時から最終治験薬投与 7 日後までの検査時点の変化

2.7.6.47.4.5.2 代謝に関する臨床検査

各検査項目（総コレステロール、空腹時血糖、HbA1c、LDL-C、空腹時トリグリセリド）の異常値を示した被験者の割合を表 2.7.6.47-36 に示した。

また、代謝に関する項目の異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.47-37 に示した。

空腹時血糖が、低値又は基準値から基準値以上へ変動した被験者は、プラセボ群が 7 名（7.1%）、アセナピン群合計が 33 名（19.0%）、ハロペリドール 4 mg BID 群が 11 名（12.2%）であり、アセナピン群はプラセボ群よりも高かった。同様に、HbA1c が「基準値未満又は基準範囲内」から「基準値超」へ変動した被験者は、プラセボ群が 1 名（1.0%）、アセナピン群合計が 6 名（3.4%）、ハロ

ペリドール 4 mg BID 群が 1 名（1.1%）であり、アセナピン群はプラセボ群よりも高かった。また、両アセナピン群とも、血清脂質に及ぼす影響は認められなかった。

ベースライン時から投与終了時点の各検査項目の変化量を表 2.7.6.47-38 に示した。

表 2.7.6.47-36 代謝に関する臨床検査項目の異常値を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ N=123		アセナピン 5 mg BID N=111		アセナピン 10 mg BID N=106		アセナピン 合計 N=217		ハロペリドール 4 mg BID N=115	
Test Name	Criteria [a)]	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)
TC	> 1.5 × ULN	115	0 (0.0)	103	0 (0.0)	102	0 (0.0)	205	0 (0.0)	108	0 (0.0)
Glucose fasting	> 1.5 × ULN	96	1 (1.0)	86	1 (1.2)	89	2 (2.2)	175	3 (1.7)	90	3 (3.3)
	< 0.5 × LLN	96	0 (0.0)	86	0 (0.0)	89	0 (0.0)	175	0 (0.0)	90	0 (0.0)
HbA1c	> 8%	106	0 (0.0)	94	0 (0.0)	93	1 (1.1)	187	1 (0.5)	99	0 (0.0)
LDL-C	> 1.5 × ULN	115	0 (0.0)	100	0 (0.0)	101	1 (1.0)	201	1 (0.5)	107	0 (0.0)
TG fasting	> 5.65 mmol/L	97	0 (0.0)	86	1 (1.2)	89	0 (0.0)	175	1 (0.6)	90	1 (1.1)

Source: CSR Table 38

ULN：基準値上限、LLN：基準値下限

N*：ベースライン後に少なくとも 1 点以上の臨床検査結果がある被験者数

n (%)：ベースライン時に正常又は欠測でありベースライン後 1 回でも異常値を示した被験者数（割合）、及びベースライン時に異常値で更に悪化した被験者数（割合）

a) 異常値とする基準

Insulin fasting 及び HDL-C：異常値の判断基準を設定できなかったため本表には示していない

表 2.7.6.47-37 代謝に関する臨床検査項目の異常変動を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ N=123		アセナピン 5 mg BID N=111		アセナピン 10 mg BID N=106		アセナピン 合計 N=217		ハロペリドール 4 mg BID N=115	
Test Name	High or Low	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)
TC	L/N→H	116	4 (3.4)	107	3 (2.8)	100	7 (7.0)	207	10 (4.8)	109	3 (2.8)
	N/H→L	109	21 (19.3)	93	12 (12.9)	82	9 (11.0)	175	21 (12.0)	93	12 (12.9)
Glucose fasting	L/N→H	99	7 (7.1)	91	17 (18.7)	83	16 (19.3)	174	33 (19.0)	90	11 (12.2)
	N/H→L	106	8 (7.5)	90	3 (3.3)	84	1 (1.2)	174	4 (2.3)	95	2 (2.1)
HDL-C	L/N→H	117	7 (6.0)	107	6 (5.6)	102	5 (4.9)	209	11 (5.3)	109	3 (2.8)
	N/H→L	113	10 (8.8)	101	6 (5.9)	96	4 (4.2)	197	10 (5.1)	101	6 (5.9)
HbA1c	L/N→H	104	1 (1.0)	89	2 (2.2)	86	4 (4.7)	175	6 (3.4)	94	1 (1.1)
	N/H→L	111	1 (0.9)	97	0 (0.0)	95	0 (0.0)	192	0 (0.0)	104	1 (1.0)
Insulin fasting	L/N→H	97	17 (17.5)	85	15 (17.6)	77	20 (26.0)	162	35 (21.6)	88	11 (12.5)
	N/H→L	108	4 (3.7)	93	2 (2.2)	85	5 (5.9)	178	7 (3.9)	92	4 (4.3)
LDL-C	L/N→H	119	4 (3.4)	105	3 (2.9)	100	6 (6.0)	205	9 (4.4)	109	4 (3.7)
	N/H→L	106	20 (18.9)	91	7 (7.7)	86	9 (10.5)	177	16 (9.0)	96	13 (13.5)
TG fasting	L/N→H	105	12 (11.4)	89	9 (10.1)	86	7 (8.1)	175	16 (9.1)	95	6 (6.3)
	N/H→L	106	2 (1.9)	93	6 (6.5)	89	0 (0.0)	182	6 (3.3)	99	5 (5.1)

Source: CSR Table 39

L/N：基準値未満又は基準範囲内、H：基準値超、N/H：基準範囲内又は基準値超、L：基準値未満

N*（評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数

n (%)：治験期間中に H 又は L の異常変動を示した被験者数（割合）

表 2.7.6.47-38 投与終了時点の代謝に関する臨床検査項目のベースライン時からの変化量（AST 集団）

	プラセボ N=123			アセナピン 5 mg BID N=111			アセナピン 10 mg BID N=106			アセナピン 合計 N=217			ハロペリドール 4 mg BID N=115		
Test name	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median
TC (mmol/L)															
Baseline	123	4.8 (1.0)	4.6	108	4.8 (1.1)	4.8	105	4.7 (1.2)	4.7	213	4.8 (1.2)	4.7	114	4.8 (1.1)	4.8
Change [a)]	115	-0.0 (0.7)	-0.0	102	-0.0 (0.8)	0.0	102	0.1 (0.8)	0.0	204	0.1 (0.8)	0.0	106	-0.0 (0.7)	-0.1
Glucose fasting (mmol/L)															
Baseline	107	5.5 (1.7)	5.2	92	5.1 (0.8)	5.2	89	5.2 (0.9)	5.1	181	5.2 (0.9)	5.1	98	5.3 (1.2)	5.2
Change [a)]	95	-0.2 (1.6)	-0.1	84	0.4 (1.2)	0.2	83	0.3 (1.2)	0.2	167	0.4 (1.2)	0.2	87	0.1 (1.2)	0
HDL-C (mmol/L)															
Baseline	122	1.3 (0.4)	1.2	105	1.2 (0.3)	1.1	102	1.2 (0.3)	1.1	207	1.2 (0.3)	1.1	112	1.2 (0.3)	1.2
Change [a)]	115	0.0 (0.2)	0.0	101	0.0 (0.2)	0.0	102	0.0 (0.3)	0.1	203	0.0 (0.2)	0.0	106	0.0 (0.3)	0.0
HbA1c(%)															
Baseline	110	5.4 (0.6)	5.4	97	5.5 (0.6)	5.5	94	5.4 (0.6)	5.4	191	5.4 (0.6)	5.4	101	5.5 (0.6)	5.5
Change [a)]	103	-0.0 (0.3)	0.0	91	-0.0 (0.3)	0.0	90	0.0 (0.4)	0.0	181	-0.0 (0.4)	0.0	95	-0.1 (0.3)	-0.1
Insulin fasting (μIU/mL)															
Baseline	108	15.7 (36.1)	6.1	94	11.9 (15.3)	6.8	85	12.0 (14.8)	6.8	179	11.9 (15.0)	6.8	95	10.0 (8.8)	7.2
Change [a)]	91	-4.6 (29.3)	-0.0	80	0.4 (18.4)	1.1	78	1.6 (17.1)	1.1	158	1.0 (17.7)	1.1	73	-2.6 (27.7)	0.6
LDL-C (mmol/L)															
Baseline	120	2.9 (0.8)	2.8	103	2.9 (1.0)	2.9	101	2.9 (1.0)	2.9	204	2.9 (1.0)	2.9	111	3.0 (1.0)	2.7
Change [a)]	115	0.0 (0.6)	-0.0	99	-0.0 (0.7)	-0.0	101	0.1 (0.7)	-0.0	200	0.0 (0.7)	-0.0	105	-0.0 (0.7)	-0.1
TG fasting (mmol/L)															
Baseline	109	1.4 (0.8)	1.3	93	1.5 (1.0)	1.3	89	1.4 (0.8)	1.3	182	1.5 (0.9)	1.3	100	1.5 (1.2)	1.3
Change [a)]	96	-0.1 (0.8)	-0.1	84	-0.0 (1.3)	-0.0	83	0.1 (0.6)	0.1	167	0.0 (1.0)	0.0	88	-0.1 (0.9)	-0.1

Source: CSR Table 40

SD : 標準偏差、n : Baseline－ベースライン時の測定値がある被験者数、Change－ベースライン時と最終評価時の測定値がある被験者数

a) ベースライン時から最終治験薬投与 7 日後までの検査時点の変化

2.7.6.47.4.5.3 その他の生化学的検査

その他の生化学的検査項目の異常値を示した被験者を表 2.7.6.47-39 に示した。

ALT の異常値を示した被験者は、プラセボ群で 1 名（0.9%）、アセナピン 5 mg BID 群で 2 名（1.9%）、アセナピン 10 mg BID 群で 5 名（5.0%）、ハロペリドール 4 mg BID 群で 1 名（0.9%）であった。その他の検査項目は、全ての投与群で、異常値を示した被験者の割合は小さく、顕著な差は認められなかった。

その他の生化学的検査項目の異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.47-40 に示した。

ALT のベースライン時に「基準値未満又は基準範囲内」の被験者が、治験期間中に「基準値超」へ変動した被験者数は、プラセボ群 13 名（12.0%）、アセナピン 5 mg BID 群 14 名（14.3%）、アセナピン 10 mg BID 群 23 名（24.2%）、ハロペリドール 4 mg BID 群 8 名（7.6%）で、アセナピン 10 mg BID 群が他の投与群に比べて比較的高かった。

ベースライン時から投与終了時点の各検査項目の変化量を表 2.7.6.47-41 に示した。ALT の変化量は、両アセナピン群で、プラセボ群及びハロペリドール 4 mg BID 群よりも大きかった。ただし変化量の中央値では 4 投与群の間で差はなかった。

その他の生化学的検査値に関して、4 投与群の間で他に顕著な差は認められなかった。

表 2.7.6.47-39 その他の生化学的検査項目の異常値を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ N=123		アセナピン 5 mg BID N=111		アセナピン 10 mg BID N=106		アセナピン 合計 N=217		ハロペリドール 4 mg BID N=115	
Test Name	Criteria [a)]	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)
ALT	> 3 × ULN	114	1 (0.9)	103	2 (1.9)	101	5 (5.0)	204	7 (3.4)	108	1 (0.9)
ALP	> 10 × ULN	115	0 (0.0)	103	0 (0.0)	102	0 (0.0)	205	0 (0.0)	108	0 (0.0)
AST	> 3 × ULN	114	1 (0.9)	103	1 (1.0)	101	1 (1.0)	204	2 (1.0)	108	0 (0.0)
ALB	< 0.6 × LLN	114	0 (0.0)	103	0 (0.0)	102	0 (0.0)	205	0 (0.0)	108	0 (0.0)
BUN	> 3 × ULN	115	0 (0.0)	103	0 (0.0)	102	0 (0.0)	205	0 (0.0)	108	0 (0.0)
TBIL	> 2 × ULN	110	0 (0.0)	100	1 (1.0)	101	0 (0.0)	201	1 (0.5)	101	1 (1.0)
Ca	> 1.2 × ULN	115	0 (0.0)	103	0 (0.0)	102	0 (0.0)	205	0 (0.0)	108	0 (0.0)
	< 0.8 × LLN	115	0 (0.0)	103	0 (0.0)	102	0 (0.0)	205	0 (0.0)	108	0 (0.0)
Cl	> 1.2 × ULN	115	0 (0.0)	103	0 (0.0)	102	0 (0.0)	205	0 (0.0)	108	0 (0.0)
	< 0.8 × LLN	115	0 (0.0)	103	0 (0.0)	102	0 (0.0)	205	0 (0.0)	108	0 (0.0)
CK	> 5 × ULN	114	4 (3.5)	103	2 (1.9)	102	3 (2.9)	205	5 (2.4)	108	2 (1.9)
CRE	> 1.5 × ULN	115	0 (0.0)	103	0 (0.0)	102	0 (0.0)	205	0 (0.0)	108	0 (0.0)
γ-GTP	> 10 × ULN	115	0 (0.0)	103	0 (0.0)	102	0 (0.0)	205	0 (0.0)	108	0 (0.0)
K	> 1.2 × ULN	115	0 (0.0)	103	0 (0.0)	102	0 (0.0)	205	0 (0.0)	108	1 (0.9)
	< 0.8 × LLN	115	0 (0.0)	103	0 (0.0)	102	0 (0.0)	205	0 (0.0)	108	0 (0.0)
Na	> 1.1 × ULN	115	0 (0.0)	103	0 (0.0)	102	0 (0.0)	205	0 (0.0)	108	0 (0.0)
	< 0.9 × LLN	115	0 (0.0)	103	0 (0.0)	102	0 (0.0)	205	0 (0.0)	108	0 (0.0)
Phosphate	< 0.5 × LLN	115	0 (0.0)	103	0 (0.0)	102	0 (0.0)	205	0 (0.0)	108	0 (0.0)
TP	< 0.6 × LLN	115	0 (0.0)	103	0 (0.0)	102	0 (0.0)	205	0 (0.0)	108	0 (0.0)

Source: CSR Table 42

ULN：基準値上限、LLN：基準値下限、N*：ベースライン後に少なくとも 1 点以上の臨床検査結果がある被験者数

n (%)：ベースライン時に正常又は欠測でありベースライン後 1 回でも異常値を示した被験者数（割合）、又はベースライン時に異常値で更に悪化した被験者数（割合）

a) 異常値とする基準

表 2.7.6.47-40 その他の生化学的検査項目の異常変動を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ N=123		アセナピン 5 mg BID N=111		アセナピン 10 mg BID N=106		アセナピン 合計 N=217		ハロペリドール 4 mg BID N=115	
Test Name	High or Low	N*	n (%)	N*	N (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)
ALT	L/N→H	108	13 (12.0)	98	14 (14.3)	95	23 (24.2)	193	37 (19.2)	105	8 (7.6)
	N/H→L	123	0 (0.0)	110	0 (0.0)	106	0 (0.0)	216	0 (0.0)	114	0 (0.0)
ALP	L/N→H	116	6 (5.2)	104	7 (6.7)	100	4 (4.0)	204	11 (5.4)	108	5 (4.6)
	N/H→L	123	0 (0.0)	110	0 (0.0)	106	0 (0.0)	216	0 (0.0)	115	0 (0.0)
AST	L/N→H	111	11 (9.9)	104	13 (12.5)	99	16 (16.2)	203	29 (14.3)	109	11 (10.1)
	N/H→L	122	1 (0.8)	110	0 (0.0)	106	1 (0.9)	216	1 (0.5)	115	0 (0.0)
ALB	L/N→H	121	8 (6.6)	107	5 (4.7)	105	5 (4.8)	212	10 (4.7)	114	7 (6.1)
	N/H→L	120	0 (0.0)	109	0 (0.0)	105	1 (1.0)	214	1 (0.5)	115	2 (1.7)
BUN	L/N→H	122	2 (1.6)	109	1 (0.9)	106	1 (0.9)	215	2 (0.9)	115	2 (1.7)
	N/H→L	123	0 (0.0)	110	1 (0.9)	106	0 (0.0)	216	1 (0.5)	115	0 (0.0)
TBIL	L/N→H	115	6 (5.2)	101	1 (1.0)	105	2 (1.9)	206	3 (1.5)	113	4 (3.5)
	N/H→L	116	0 (0.0)	106	0 (0.0)	105	0 (0.0)	211	0 (0.0)	113	0 (0.0)
Ca	L/N→H	121	3 (2.5)	108	1 (0.9)	105	2 (1.9)	213	3 (1.4)	112	4 (3.6)
	N/H→L	123	0 (0.0)	109	1 (0.9)	106	0 (0.0)	215	1 (0.5)	115	0 (0.0)
CO_2	L/N→H	120	2 (1.7)	109	2 (1.8)	105	1 (1.0)	214	3 (1.4)	113	4 (3.5)
	N/H→L	122	1 (0.8)	110	0 (0.0)	106	0 (0.0)	216	0 (0.0)	115	2 (1.7)
Cl	L/N→H	122	0 (0.0)	110	0 (0.0)	106	0 (0.0)	216	0 (0.0)	115	0 (0.0)
	N/H→L	123	0 (0.0)	110	0 (0.0)	106	0 (0.0)	216	0 (0.0)	115	2 (1.7)
CK	L/N→H	102	28 (27.5)	93	23 (24.7)	87	29 (33.3)	180	52 (28.9)	95	26 (27.4)
	N/H→L	123	0 (0.0)	110	0 (0.0)	106	0 (0.0)	216	0 (0.0)	114	0 (0.0)
CRE	L/N→H	121	3 (2.5)	107	1 (0.9)	106	3 (2.8)	213	4 (1.9)	113	8 (7.1)
	N/H→L	123	1 (0.8)	109	0 (0.0)	106	0 (0.0)	215	0 (0.0)	115	0 (0.0)
γ-GTP	L/N→H	114	8 (7.0)	103	9 (8.7)	96	10 (10.4)	199	19 (9.5)	108	4 (3.7)
	N/H→L	122	1 (0.8)	105	3 (2.9)	103	0 (0.0)	208	3 (1.4)	113	1 (0.9)
K	L/N→H	123	0 (0.0)	110	1 (0.9)	105	1 (1.0)	215	2 (0.9)	115	1 (0.9)
	N/H→L	121	2 (1.7)	109	0 (0.0)	106	1 (0.9)	215	1 (0.5)	115	2 (1.7)
Na	L/N→H	121	1 (0.8)	110	3 (2.7)	106	0 (0.0)	216	3 (1.4)	114	1 (0.9)
	N/H→L	122	1 (0.8)	110	2 (1.8)	106	0 (0.0)	216	2 (0.9)	115	1 (0.9)
Phosphate	L/N→H	123	2 (1.6)	108	1 (0.9)	104	5 (4.8)	212	6 (2.8)	115	4 (3.5)
	N/H→L	123	1 (0.8)	110	4 (3.6)	106	1 (0.9)	216	5 (2.3)	114	2 (1.8)
TP	L/N→H	122	7 (5.7)	108	3 (2.8)	102	2 (2.0)	210	5 (2.4)	112	4 (3.6)
	N/H→L	123	0 (0.0)	110	0 (0.0)	106	0 (0.0)	216	0 (0.0)	115	0 (0.0)

Source: CSR Table 43

L/N：基準値未満又は基準範囲内、H：基準値超、N/H：基準範囲内又は基準値超、L：基準値未満

N*（評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数

n (%)：治験期間中に H 又は L の異常変動を示した被験者数（割合）

表 2.7.6.47-41 投与終了時点のその他の生化学的検査項目のベースライン時からの変化量（AST 集団）

	プラセボ N=123			アセナピン 5 mg BID N=111			アセナピン 10 mg BID N=106			アセナピン 合計 N=217			ハロペリドール 4 mg BID N=115		
Test name	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median
ALT (U/L)															
Baseline	121	24.6 (19.6)	18.0	107	24.9 (18.5)	20.0	103	25.2 (18.7)	19.0	210	25.0 (18.5)	20.0	112	23.3 (18.9)	18.0
Change [a)]	114	0.7 (22.7)	0.0	102	1.4 (24.0)	0.0	101	1.6 (17.2)	0.0	203	1.5 (20.9)	0.0	106	-1.7 (16.7)	0.0
ALP (U/L)															
Baseline	123	81.3 (27.1)	78.0	108	85.9 (31.5)	82.0	105	79.5 (25.7)	76.0	213	82.7 (28.9)	78.0	114	80.3 (24.4)	78.0
Change [a)]	115	0.8 (15.0)	-1.0	102	-0.7 (14.8)	-1.0	102	2.6 (13.8)	3.0	204	1.0 (14.4)	0.0	106	1.6 (13.4)	3.0
AST (U/L)															
Baseline	120	22.4 (11.3)	20.0	105	22.0 (9.9)	20.0	103	21.7 (8.8)	19.0	208	21.9 (9.3)	20.0	109	21.9 (12.0)	19.0
Change [a)]	113	0.9 (14.4)	0.0	102	0.9 (13.4)	0.0	101	1.6 (10.7)	0.0	203	1.3 (12.1)	0.0	106	-2.1 (11.3)	-1.0
ALB (g/L)															
Baseline	120	40.7 (4.1)	40.0	107	41.6 (3.7)	41.0	104	41.0 (3.9)	41.0	211	41.3 (3.8)	41.0	113	41.7 (3.5)	42.0
Change [a)]	114	1.7 (3.9)	2.0	102	1.0 (3.9)	1.0	102	1.6 (3.9)	1.0	204	1.3 (3.9)	1.0	106	0.8 (3.8)	1.0
BUN (mmol/L)															
Baseline	123	4.0 (1.4)	3.9	108	4.1 (1.3)	3.9	105	3.9 (1.3)	3.8	213	4.0 (1.3)	3.8	112	4.3 (1.3)	4.2
Change [a)]	115	0.0 (1.4)	0.0	102	0.1 (1.1)	0.0	102	0.2 (1.2)	0.2	204	0.1 (1.1)	0.0	106	-0.1 (1.3)	0.0
TBIL (µmol/L)															
Baseline	107	7.8 (3.6)	7.0	93	9.4 (5.8)	8.0	95	7.3 (3.5)	7.0	188	8.3 (4.9)	7.0	106	7.5 (3.9)	7.0
Change [a)]	103	1.6 (4.2)	1.0	96	0.4 (4.6)	0.0	100	0.1 (3.1)	0.0	196	0.2 (3.9)	0.0	98	0.6 (4.5)	0.0
Ca (mmol/L)															
Baseline	123	2.4 (0.1)	2.4	108	2.4 (0.1)	2.4	105	2.4 (0.1)	2.4	213	2.4 (0.1)	2.4	114	2.4 (0.1)	2.5
Change [a)]	115	0.0 (0.1)	0.0	102	0.0 (0.1)	0.0	102	0.0 (0.1)	0.0	204	0.0 (0.1)	0.0	106	0.0 (0.1)	0.0
CO_2 (mmol/L)															
Baseline	121	25.1 (2.7)	25.3	106	25.5 (2.7)	25.8	104	25.6 (2.7)	25.5	210	25.5 (2.7)	25.7	113	24.9 (2.8)	25.0
Change [a)]	113	-0.2 (3.1)	-0.1	102	-0.4 (2.7)	-0.4	102	-0.7 (2.6)	-0.7	204	-0.6 (2.7)	-0.7	106	0.5 (2.7)	0.4
Cl (mmol/L)															
Baseline	123	102.8 (2.7)	103.0	108	103.0 (2.4)	103.0	105	103.0 (2.3)	103.0	213	103.0 (2.4)	103.0	114	102.8 (2.4)	103.0
Change [a)]	115	0.6 (2.9)	1.0	102	0.0 (2.4)	0.0	102	0.1 (2.5)	0.0	204	0.1 (2.5)	0.0	106	0.3 (2.5)	0.5
CK (U/L)															
Baseline	120	125.5 (103.1)	90.5	107	124.3 (121.5)	88.0	104	145.0 (164.2)	90.0	211	134.5 (144.2)	89.0	111	139.4 (143.8)	100.0
Change [a)]	114	81.3 (500.5)	5.0	102	34.7 (159.1)	18.0	102	40.4 (273.9)	15.5	204	37.5 (223.4)	16.0	105	3.3 (140.1)	12.0

表 2.7.6.47-41 投与終了時点のその他の生化学的検査項目のベースライン時からの変化量（AST 集団）（続き）

	プラセボ N=123			アセナピン 5 mg BID N=111			アセナピン 10 mg BID N=106			アセナピン 合計 N=217			ハロペリドール 4 mg BID N=115		
Test name	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median
CRE (μmol/L)															
Baseline	123	74.0 (15.9)	71.0	108	77.6 (16.8)	78.5	105	76.0 (15.1)	72.0	213	76.8 (16.0)	76.0	114	76.8 (14.6)	75.5
Change [a)]	115	0.0 (14.7)	0.0	102	0.6 (10.0)	0.0	102	1.2 (11.2)	0.0	204	0.9 (10.6)	0.0	106	0.2 (11.2)	0.0
γ-GTP (U/L)															
Baseline	123	26.7 (22.5)	19.0	107	30.9 (31.3)	22.0	105	32.9 (41.9)	22.0	212	31.9 (36.9)	22.0	114	26.0 (21.2)	20.0
Change [a)]	115	0.1 (15.1)	0.0	102	-2.0 (20.4)	0.0	102	1.5 (17.7)	1.0	204	-0.3 (19.1)	1.0	106	-0.2 (10.5)	0.0
K (mmol/L)															
Baseline	123	4.2 (0.4)	4.2	107	4.3 (0.3)	4.3	104	4.3 (0.4)	4.3	211	4.3 (0.4)	4.3	112	4.3 (0.4)	4.3
Change [a)]	115	-0.1 (0.5)	-0.1	102	-0.1 (0.4)	0.0	102	-0.1 (0.6)	0.0	204	-0.1 (0.5)	0.0	106	-0.1 (0.4)	0.0
Na (mmol/L)															
Baseline	123	140.2 (2.7)	140.0	108	140.5 (2.1)	140.0	104	140.4 (1.9)	140.0	212	140.4 (2.0)	140.0	114	140.4 (2.2)	140.0
Change [a)]	115	0.2 (3.8)	0.0	102	-0.4 (2.7)	0.0	102	0.0 (2.3)	0.0	204	-0.2 (2.6)	0.0	106	-0.1 (2.8)	0.0
Phosphate (mmol/L)															
Baseline	123	1.2 (0.2)	1.2	108	1.2 (0.2)	1.2	105	1.2 (0.2)	1.2	213	1.2 (0.2)	1.2	114	1.2 (0.2)	1.2
Change [a)]	115	-0.0 (0.2)	-0.1	102	-0.0 (0.2)	0.0	102	0.0 (0.2)	0.0	204	0.0 (0.2)	0.0	106	0.0 (0.2)	0.1
TP (g/L)															
Baseline	123	72.5 (5.6)	72.0	108	73.7 (5.2)	74.0	105	73.0 (5.3)	72.0	213	73.4 (5.3)	73.0	114	73.8 (5.1)	73.5
Change [a)]	115	1.7 (5.2)	2.0	102	0.7 (4.9)	1.0	102	1.9 (5.4)	2.0	204	1.3 (5.2)	2.0	106	-0.0 (4.6)	0.0

Source: CSR Table 44

SD：標準偏差

n：Baseline－ベースライン時の測定値がある被験者数、Change－ベースライン時及び最終評価時のデータがある被験者数

a) ベースライン時から最終治験薬投与 7 日後までの検査時点の変化

2.7.6.47.4.5.4 血液学的検査

血液学的検査項目で異常値を示した被験者数を表 2.7.6.47-42 に示した。

血液学的検査項目の異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.47-43 に示した。

全ての検査項目で、4 投与群の間で異常変動が認められた割合は同程度であった。

ベースライン時から投与終了時点の各検査項目の変化量を表 2.7.6.47-44 に示した。ヘモグロビンの変化量（中央値）は、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群、ハロペリドール 4 mg BID 群でプラセボ群よりわずかに大きかった。その他の血液学的検査項目では、4 投与群の間で顕著な差は認められなかった。

表 2.7.6.47-42 血液学的検査項目の異常値を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ N=123		アセナピン 5 mg BID N=111		アセナピン 10 mg BID N=106		アセナピン 合計 N=217		ハロペリドール 4 mg BID N=115	
Test Name	Criteria [a)]	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)
Hb	< 10 g/dL (M) < 8 g/dL (F)	114	0 (0.0)	102	1 (1.0)	100	2 (2.0)	202	3 (1.5)	106	0 (0.0)
Lymphocytes, Abs	< 0.5×10^3/μL	114	0 (0.0)	102	0 (0.0)	100	0 (0.0)	202	0 (0.0)	106	1 (0.9)
Neutrophils, Abs	< 1×10^3/μL	114	0 (0.0)	102	0 (0.0)	100	0 (0.0)	202	0 (0.0)	106	0 (0.0)
PLT	> 700×10^3/μL < 50×10^3/μL	113 113	0 (0.0) 0 (0.0)	101 101	0 (0.0) 0 (0.0)	99 99	0 (0.0) 0 (0.0)	200 200	0 (0.0) 0 (0.0)	103 103	0 (0.0) 0 (0.0)
WBC	> 16×10^3/μL < 2×10^3/μL	114 114	1 (0.9) 0 (0.0)	102 102	1 (1.0) 0 (0.0)	100 100	1 (1.0) 0 (0.0)	202 202	2 (1.0) 0 (0.0)	106 106	0 (0.0) 0 (0.0)

Source: CSR Table 46

M：男性、F：女性、Abs：絶対値、N*：ベースライン後に少なくとも 1 点以上の臨床検査結果がある被験者数

n (%)：ベースライン時に正常又は欠測でありベースライン後 1 回でも異常値を示した被験者数（割合）、又はベースライン時に異常値で更に悪化した被験者数（割合）

a) 異常値とする基準

Basophils、Eosinophils、Monocytes、Hematocrit、RBC：異常判定の基準値を設定できなかったため本表には示していない

表 2.7.6.47-43 血液学的検査項目の異常変動を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ N=123		アセナピン 5 mg BID N=111		アセナピン 10 mg BID N=106		アセナピン 合計 N=217		ハロペリドール 4 mg BID N=115	
Test Name	High or Low	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)
Basophils (%)	L/N→H	114	8 (7.0)	101	3 (3.0)	99	6 (6.1)	200	9 (4.5)	107	5 (4.7)
	N/H→L	121	0 (0.0)	110	0 (0.0)	104	0 (0.0)	214	0 (0.0)	111	0 (0.0)
Basophils, Abs	L/N→H	120	3 (2.5)	109	0 (0.0)	104	3 (2.9)	213	3 (1.4)	111	1 (0.9)
	N/H→L	121	0 (0.0)	110	0 (0.0)	104	0 (0.0)	214	0 (0.0)	111	0 (0.0)
Eosinophils (%)	L/N→H	118	7 (5.9)	109	3 (2.8)	101	5 (5.0)	210	8 (3.8)	106	4 (3.8)
	N/H→L	121	0 (0.0)	110	0 (0.0)	104	0 (0.0)	214	0 (0.0)	111	0 (0.0)
Eosinophils, Abs	L/N→H	118	1 (0.8)	109	3 (2.8)	103	3 (2.9)	212	6 (2.8)	110	2 (1.8)
	N/H→L	121	0 (0.0)	110	0 (0.0)	104	0 (0.0)	214	0 (0.0)	111	0 (0.0)
Ht (%)	L/N→H	119	4 (3.4)	110	0 (0.0)	101	0 (0.0)	211	0 (0.0)	108	2 (1.9)
	N/H→L	116	7 (6.0)	108	7 (6.5)	100	4 (4.0)	208	11 (5.3)	108	4 (3.7)
Hb	L/N→H	120	0 (0.0)	110	0 (0.0)	104	0 (0.0)	214	0 (0.0)	110	1 (0.9)
	N/H→L	114	11 (9.6)	105	8 (7.6)	96	6 (6.3)	201	14 (7.0)	106	7 (6.6)
Lymphocytes (%)	L/N→H	116	5 (4.3)	109	5 (4.6)	99	4 (4.0)	208	9 (4.3)	107	3 (2.8)
	N/H→L	115	7 (6.1)	108	6 (5.6)	102	5 (4.9)	210	11 (5.2)	111	6 (5.4)
Lymphocytes, Abs	L/N→H	118	1 (0.8)	108	2 (1.9)	103	1 (1.0)	211	3 (1.4)	109	2 (1.8)
	N/H→L	118	1 (0.8)	108	1 (0.9)	104	1 (1.0)	212	2 (0.9)	110	4 (3.6)
Monocytes (%)	L/N→H	119	3 (2.5)	108	3 (2.8)	102	5 (4.9)	210	8 (3.8)	107	2 (1.9)
	N/H→L	118	7 (5.9)	105	3 (2.9)	102	3 (2.9)	207	6 (2.9)	109	7 (6.4)
Monocytes, Abs	L/N→H	121	2 (1.7)	109	1 (0.9)	102	3 (2.9)	211	4 (1.9)	111	0 (0.0)
	N/H→L	118	3 (2.5)	107	1 (0.9)	103	2 (1.9)	210	3 (1.4)	110	3 (2.7)
Neutrophils (%)	L/N→H	111	9 (8.1)	108	14 (13.0)	102	8 (7.8)	210	22 (10.5)	110	10 (9.1)
	N/H→L	116	4 (3.4)	109	4 (3.7)	100	4 (4.0)	209	8 (3.8)	109	4 (3.7)
Neutrophils, Abs	L/N→H	112	7 (6.3)	100	14 (14.0)	99	14 (14.1)	199	28 (14.1)	102	8 (7.8)
	N/H→L	112	4 (3.6)	103	6 (5.8)	100	5 (5.0)	203	11 (5.4)	105	2 (1.9)
PLT	L/N→H	105	8 (7.6)	98	9 (9.2)	97	12 (12.4)	195	21 (10.8)	101	4 (4.0)
	N/H→L	119	1 (0.8)	109	0 (0.0)	103	2 (1.9)	212	2 (0.9)	107	2 (1.9)
RBC	L/N→H	120	0 (0.0)	109	1 (0.9)	103	1 (1.0)	212	2 (0.9)	109	3 (2.8)
	N/H→L	115	14 (12.2)	99	3 (3.0)	98	7 (7.1)	197	10 (5.1)	103	9 (8.7)
WBC	L/N→H	110	7 (6.4)	100	8 (8.0)	101	12 (11.9)	201	20 (10.0)	101	9 (8.9)
	N/H→L	116	2 (1.7)	106	7 (6.6)	100	3 (3.0)	206	10 (4.9)	105	1 (1.0)

Source: CSR Table 47

Abs: 絶対値、L/N：基準値未満又は基準範囲内、H：基準値超、N/H：基準範囲内又は基準値超、L：基準値未満

N at risk（評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数

n (%)：治験期間中に H 又は L の異常変動を示した被験者数（割合）

表 2.7.6.47-44 投与終了時点の血液学的検査項目のベースライン時からの変化量（AST 集団）

	プラセボ N=123			アセナピン 5 mg BID N=111			アセナピン 10 mg BID N=106			アセナピン 合計 N=217			ハロペリドール 4 mg BID N=115		
Test name	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median
Basophils (%)															
Baseline	119	0.8 (0.6)	0.7	104	0.8 (0.6)	0.8	100	0.9 (0.5)	0.8	204	0.8 (0.6)	0.8	104	0.8 (0.6)	0.7
Change [a)]	112	-0.1 (0.7)	0.0	101	-0.1 (0.7)	0.0	98	-0.1 (0.7)	0.0	199	-0.1 (0.7)	0.0	102	-0.1 (0.7)	0.0
Basophils (10^9/L)															
Baseline	119	0.1 (0.1)	0.1	104	0.1 (0.1)	0.1	100	0.1 (0.0)	0.1	204	0.1 (0.1)	0.1	104	0.1 (0.0)	0.1
Change [a)]	112	-0.0 (0.1)	0.0	101	-0.0 (0.1)	0.0	98	-0.0 (0.1)	0.0	199	-0.0 (0.1)	0.0	102	-0.0 (0.1)	0.0
Eosinophils (%)															
Baseline	119	2.2 (1.6)	1.9	104	2.3 (1.5)	1.9	100	2.5 (1.6)	2.1	204	2.4 (1.6)	2.0	104	2.2 (1.6)	1.8
Change [a)]	112	-0.2 (1.5)	-0.1	101	-0.3 (1.5)	-0.2	98	-0.3 (1.8)	-0.2	199	-0.3 (1.6)	-0.2	102	-0.3 (2.0)	-0.2
Eosinophils (10^9/L)															
Baseline	119	0.1 (0.1)	0.1	104	0.2 (0.1)	0.1	100	0.2 (0.1)	0.1	204	0.2 (0.1)	0.1	104	0.2 (0.1)	0.1
Change [a)]	112	-0.0 (0.1)	-0.0	101	-0.0 (0.1)	0.0	98	-0.0 (0.1)	-0.0	199	-0.0 (0.1)	-0.0	102	-0.0 (0.2)	-0.0
Ht (%)															
Baseline	118	43.3 (4.6)	44.0	103	44.3 (4.7)	44.0	98	44.2 (4.8)	44.0	201	44.3 (4.7)	44.0	103	43.9 (4.4)	44.0
Change [a)]	110	0.1 (3.4)	0.0	101	-0.1 (2.9)	0.0	96	-0.4 (3.5)	-0.5	197	-0.2 (3.2)	0.0	101	-0.5 (3.2)	0.0
Hb (g/L)															
Baseline	119	140.5 (16.2)	141.0	104	145.8 (15.9)	145.0	100	144.4 (16.3)	145.5	204	145.1 (16.1)	145.0	104	142.4 (14.1)	141.0
Change [a)]	112	-0.3 (9.4)	-1.0	101	-1.5 (9.1)	-2.0	98	-1.7 (9.5)	-2.0	199	-1.6 (9.3)	-2.0	102	-1.5 (9.5)	-2.0
Lymphocytes (%)															
Baseline	119	30.9 (9.7)	30.6	104	31.5 (7.9)	32.0	100	32.2 (10.0)	32.0	204	31.8 (9.0)	32.0	104	30.6 (8.4)	29.3
Change [a)]	112	-0.1 (8.4)	1.1	101	-1.3 (8.9)	-1.3	98	-1.7 (8.0)	-1.1	199	-1.5 (8.4)	-1.3	102	-0.3 (8.8)	-0.0
Lymphocytes (10^9/L)															
Baseline	119	2.1 (0.9)	2.0	104	2.2 (0.7)	2.2	100	2.1 (0.7)	2.1	204	2.2 (0.7)	2.1	104	2.2 (0.8)	2.0
Change [a)]	112	0.0 (0.6)	0.0	101	-0.0 (0.7)	-0.0	98	-0.0 (0.6)	-0.0	199	-0.0 (0.7)	-0.0	102	0.0 (0.6)	0.0
Monocytes (%)															
Baseline	119	5.7 (1.7)	5.6	104	5.9 (2.1)	5.7	100	5.9 (2.0)	5.7	204	5.9 (2.0)	5.7	104	5.9 (2.0)	5.7
Change [a)]	112	0.1 (2.3)	-0.3	101	-0.0 (2.3)	0.0	98	-0.0 (2.1)	0.0	199	-0.0 (2.2)	0.0	102	-0.2 (2.4)	-0.4
Monocytes (10^9/L)															
Baseline	119	0.4 (0.1)	0.4	104	0.4 (0.2)	0.4	100	0.4 (0.2)	0.4	204	0.4 (0.2)	0.4	104	0.4 (0.2)	0.4
Change [a)]	112	0.0 (0.2)	0.0	101	0.0 (0.2)	0.0	98	0.0 (0.2)	-0.0	199	0.0 (0.2)	0.0	102	-0.0 (0.2)	-0.0
Neutrophils (%)															
Baseline	119	60.3 (10.5)	61.1	104	59.5 (8.7)	59.1	100	58.5 (10.7)	59.5	204	59.0 (9.7)	59.2	104	60.5 (9.0)	60.9
Change [a)]	112	0.4 (9.6)	0.1	101	1.7 (9.4)	2.0	98	2.1 (9.1)	1.9	199	1.9 (9.2)	2.0	102	0.9 (9.5)	1.1

表 2.7.6.47-44 投与終了時点の血液学的検査項目のベースライン時からの変化量（AST 集団）（続き）

	プラセボ N=123			アセナピン 5 mg BID N=111			アセナピン 10 mg BID N=106			アセナピン 合計 N=217			ハロペリドール 4 mg BID N=115		
Test name	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median
Neutrophils (10^9/L)															
Baseline	119	4.4 (2.0)	4.1	104	4.3 (1.9)	4.1	100	4.1 (1.7)	3.9	204	4.2 (1.8)	3.9	104	4.5 (1.9)	4.3
Change [a)]	112	0.1 (1.7)	-0.0	101	0.4 (1.9)	0.4	98	0.4 (1.6)	0.3	199	0.4 (1.8)	0.3	102	0.1 (1.5)	0.2
Platelets (109/L)															
Baseline	118	291.9 (83.5)	276.5	99	282.8 (74.9)	271.0	98	276.5 (74.0)	255.5	197	279.7 (74.3)	269.0	101	286.1 (74.1)	272.0
Change [a)]	110	5.3 (62.1)	9.5	99	13.3 (59.3)	4.0	96	15.6 (62.6)	8.0	195	14.4 (60.8)	7.0	98	1.5 (63.7)	1.0
RBC (10^{12}/L)															
Baseline	119	4.9 (0.5)	4.8	104	5.0 (0.6)	5.0	100	4.9 (0.6)	4.9	204	5.0 (0.6)	5.0	104	4.9 (0.6)	4.9
Change [a)]	112	0.0 (0.3)	0.0	101	-0.0 (0.3)	0.0	98	-0.0 (0.3)	-0.1	199	-0.0 (0.3)	0.0	102	-0.1 (0.4)	-0.1
WBC (10^9/L)															
Baseline	119	7.1 (2.5)	6.8	104	7.1 (2.4)	6.7	100	6.9 (2.0)	6.8	204	7.0 (2.2)	6.8	104	7.3 (2.5)	7.0
Change [a)]	112	0.2 (2.0)	0.3	101	0.4 (2.2)	0.7	98	0.4 (1.9)	0.2	199	0.4 (2.1)	0.4	102	0.1 (1.8)	0.3

Source: CSR Table 48

SD : 標準偏差、n : Baseline－ベースライン時の測定値がある被験者数、Change－ベースライン時及び最終評価時の測定値がある被験者数、

a) ベースライン時から最終治験薬投与 7 日後までの検査時点の変化

2.7.6.47.4.6 バイタルサイン、身体学的検査など他の観察項目

バイタルサイン

バイタルサイン測定項目（収縮期／拡張期血圧及び心拍数）の異常値を示した被験者数を表 2.7.6.47-45 に示した。バイタルサイン測定値（収縮期／拡張期血圧及び心拍数）の異常値を示した被験者の割合は 4 投与群の間で同程度であった。

表 2.7.6.47-45 バイタルサイン測定項目の異常値を示した被験者の割合（AST 集団）

		プラセボ N=123		アセナピン 5 mg BID N=111		アセナピン 10 mg BID N=106		ハロペリドール 4 mg BID N=115	
Vital Sign	Markedly Abnormal Criteria	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)
Sitting SBP	90 mmHg 以下かつ BL から 20 mmHg 以上の低下	117	1 (0.9)	104	1 (1.0)	105	1 (1.0)	110	0 (0.0)
	180 mmHg 以上かつ BL から 20 mmHg 以上の上昇	117	0 (0.0)	104	0 (0.0)	105	0 (0.0)	110	0 (0.0)
Sitting DBP	50 mmHg 以下かつ BL から 15 mmHg 以上の低下	117	0 (0.0)	104	2 (1.9)	105	0 (0.0)	110	0 (0.0)
	105 mmHg 以上かつ BL から 15 mmHg 以上の上昇	117	1 (0.9)	104	0 (0.0)	105	0 (0.0)	110	0 (0.0)
Sitting HR	≤ 50 bpm 以下かつ BL から 15 bpm 以上の低下	117	1 (0.9)	104	0 (0.0)	105	2 (1.9)	110	1(0.9)
	110 bpm 以上かつ BL から 15 bpm 以上の上昇	117	1 (0.9)	104	2 (1.9)	105	1 (1.0)	110	1(0.9)

Source: CSR Table 49

N*：ベースライン後に少なくとも 1 点以上の臨床検査結果がある被験者数

n (%)：ベースライン時に正常又は欠測でありベースライン後 1 回でも異常値を示した被験者数（割合）、及びベースライン時に異常値で更に悪化した被験者数（割合）

SBP：収縮期血圧、DBP：拡張期血圧、HR：心拍数、BL：ベースライン時

心電図

治験責任医師が臨床的に重要と判断した場合、心電図異常として報告された。その他に、臨床的に重要でないとされた心電図異常も、有害事象として報告された。

治験責任医師により臨床的に重要と判断された心電図異常は、10 名の被験者（プラセボ群 3 名、アセナピン 5 mg BID 群 3 名、アセナピン 10 mg BID 群 4 名、ハロペリドール 4 mg BID 群 0 名）で認められた。臨床的に重要と判断された心電図異常を発現した 10 名のうち、2 名が投与を中止した。1 名はアセナピン 10 mg BID 群で心膜炎及び洞性不整脈が発現し、治験薬との因果関係は否定された。もう 1 名はプラセボ群で、心電図 QT 延長を発現し、治験薬との因果関係は、「おそらく関連あり」と判断された。

中止に至らなかった心電図異常のうち、因果関係が「おそらく関連あり」「関連の可能性あり」と判断された事象は、心電図 QT 延長（心電図 QT 補正間隔延長）であり、3 名（プラセボ群 1 名、アセナピン 10 mg BID 群 2 名）の被験者で発現した。

心電図異常の概略を以下に示した。

- 心電図 QT 延長（心電図 QT 補正間隔延長）（プラセボ群 1 名、アセナピン 10 mg BID 群 2 名）
- 心電図 QT 延長（プラセボ群 1 名：中止）
- 洞性頻脈（プラセボ群 1 名、アセナピン 5 mg BID 群 2 名）
- 左脚ブロック（アセナピン 5 mg BID 群 1 名）
- 心膜炎、及び洞性不整脈（アセナピン 10 mg BID 群 1 名：中止）
- 洞性徐脈（アセナピン 10 mg BID 群 1 名）

体重

体重のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.47-46 に示した。

表 2.7.6.47-46 体重のベースライン時からの変化量（AST 集団）

	プラセボ N=123	アセナピン 5 mg BID N=111	アセナピン 10 mg BID N=106	アセナピン 合計 N=217	ハロペリドール 4 mg BID N=115
Baseline Weight, kg	n=123	n=111	n=106	n=217	n=115
Mean (SD)	74.5 (17.1)	77.6 (17.4)	77.8 (21.0)	77.7 (19.2)	76.5 (17.4)
Median	73.5	75.8	76.4	76.2	75.5
Day 14 Change	n=115	n=103	n=103	n=206	n=106
Mean (SD) change from baseline	0.2 (1.9)	0.6 (2.0)	0.9 (2.1)	0.8 (2.1)	0.3 (1.8)
Median change from baseline	0.0	0.2	0.5	0.3	0.0
Day 28 Change	n=84	n=74	n=81	n=155	n=76
Mean (SD) change from baseline	0.4 (2.2)	0.0 (5.6)	0.9 (2.5)	0.5 (4.3)	0.2 (3.3)
Median change from baseline	0.0	0.4	0.5	0.5	0.0
Day 42 Change	n=70	n=70	n=68	n=138	n=64
Mean (SD) change from baseline	0.3 (2.4)	0.9 (2.5)	0.2 (2.7)	0.6 (2.6)	0.1 (2.3)
Median change from baseline	0.0	0.7	0.2	0.5	0.0
Endpoint Change	n=117	n=104	n=105	n=209	n=107
Mean (SD) change from baseline	-0.4 (5.8)	0.7 (2.5)	0.6 (2.5)	0.7 (2.5)	0.3 (2.4)
Median change from baseline	0.0	0.4	0.5	0.5	0.0
Clinically Relevant Weight Change [a], n (%)					
≥ 7% 増加	3 (2.4)	5 (4.5)	4 (3.8)	9 (4.1)	5 (4.3)
≥ 7% 減少	2 (1.6)	1 (0.9)	2 (1.9)	3 (1.4)	0 (0.0)

Source: CSR Table 51

SD：標準偏差、n：各時点の測定値がある被験者数、n(%)：該当被験者数（割合）

a) Change (%) =（二重盲検投与期終了時の体重－ベースライン時の体重）／ ベースライン時の体重×100

Body Mass Index

BMI のベースライン時からの変化を表 2.7.6.47-47 に示した。

表 2.7.6.47-47 BMI のベースライン時からの変化（AST 集団）

プラセボ (N=123)						
N*=117	End of Treatment BMI (kg/m^2)					
Baseline BMI (kg/m^2)	< 18.5	18.5 - 24.9	25.0 - 29.9	30.0 - 34.9	35.0 - 39.9	≥ 40.0
< 18.5	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5 - 24.9	0 (0.0)	55 (47.0)	3 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0 - 29.9	0 (0.0)	2 (1.7)	28 (23.9)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0 - 34.9	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	16 (13.7)	1 (0.9)	0 (0.0)
35.0 - 39.9	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	4 (3.4)	0 (0.0)
≥ 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
アセナピン 5 mg BID (N=111)						
N*=104	End of Treatment BMI (kg/m^2)					
Baseline BMI (kg/m^2)	< 18.5	18.5 - 24.9	25.0 - 29.9	30.0 - 34.9	35.0 - 39.9	≥ 40.0
< 18.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5 - 24.9	0 (0.0)	41 (39.4)	4 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0 - 29.9	0 (0.0)	2 (1.9)	27 (26.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0 - 34.9	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (19.2)	3 (2.9)	0 (0.0)
35.0 - 39.9	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.8)	0 (0.0)
≥ 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アセナピン 10 mg BID (N=106)						
N*=105	End of Treatment BMI (kg/m^2)					
Baseline BMI (kg/m^2)	< 18.5	18.5 - 24.9	25.0 - 29.9	30.0 - 34.9	35.0 - 39.9	≥ 40.0
< 18.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5 - 24.9	0 (0.0)	50 (47.6)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0 - 29.9	0 (0.0)	2 (1.9)	27 (25.7)	4 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0 - 34.9	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (11.4)	1 (1.0)	0 (0.0)
35.0 - 39.9	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	1 (1.0)
≥ 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (1.9)
ハロペリドール 4 mg BID (N=115)						
N*=107	End of Treatment BMI (kg/m^2)					
Baseline BMI (kg/m^2)	< 18.5	18.5 - 24.9	25.0 - 29.9	30.0 - 34.9	35.0 - 39.9	≥ 40.0
< 18.5	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5 - 24.9	0 (0.0)	40 (37.4)	3 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0 - 29.9	0 (0.0)	4 (3.7)	34 (31.8)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0 - 34.9	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	13 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
35.0 - 39.9	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (6.5)	0 (0.0)
≥ 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

Source: CSR Table 52
該当被験者（割合）を示した
BMI < 18.5：低体重、18.5 - 24.9：正常、25.0 - 29.9：過体重、30.0 - 34.9, 35.0 - 39.9, ≥ 40.0：肥満
N*：ベースライン時と二重盲検投与期終了時の測定値があり、割合算出の分母として使用された被験者数

腹囲

腹囲のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.47-48 に示した。

表 2.7.6.47-48 腹囲のベースライン時からの変化量（AST 集団）

	プラセボ N=123	アセナピン 5 mg BID N=111	アセナピン 10 mg BID N=106	アセナピン 合計 N=217	ハロペリドール 4 mg BID N=115
Baseline abdominal girth (cm)	n=123	n=111	n=106	n=217	n=114
Mean (SD)	89.3 (14.75)	92.1 (13.78)	90.2 (14.23)	91.2 (14.01)	89.8 (13.62)
Median	88.0	90.0	86.7	88.9	88.7
Day 14 Change	n=115	n=103	n=103	n=206	n=104
Mean (SD) change from baseline	-0.5 (8.29)	0.3 (3.53)	0.8 (3.01)	0.6 (3.28)	0.6 (2.76)
Median change from baseline	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 21 Change	n=10	n=4	n=8	n=12	n=7
Mean (SD) change from baseline	1.0 (7.20)	0.0 (0.91)	-0.9 (5.27)	-0.6 (4.25)	0.9 (2.32)
Median change from baseline	-0.4	0.0	-0.6	-0.3	0.0
Day 28 Change	n=84	n=74	n=81	n=155	n=75
Mean (SD) change from baseline	-1.1 (9.93)	0.4 (2.86)	0.6 (3.34)	0.5 (3.11)	0.9 (3.37)
Median change from baseline	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Day 42 Change	n=70	n=70	n=68	n=138	n=63
Mean (SD) change from baseline	-0.2 (5.05)	1.1 (3.09)	0.5 (2.62)	0.8 (2.87)	0.9 (3.44)
Median change from baseline	0.0	0.5	0.0	0.4	0.0
Endpoint Change	n=117	n=104	n=105	n=209	n=106
Mean (SD) change from baseline	-0.7 (8.91)	0.3 (3.95)	0.7 (3.33)	0.5 (3.65)	0.5 (3.61)
Median change from baseline	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Source: CSR Table 53

SD：標準偏差、n：各時点の測定値がある被験者数

2.7.6.47.4.7 メタボリックシンドローム

各時点の NCEP Adults Treatment Panel III（ATP III）のメタボリックシンドローム診断基準に該当する被験者数の経時的推移を表 2.7.6.47-49、被験者の割合変化を表 2.7.6.47-50 に示した。

ベースライン時にメタボリックシンドローム診断基準に該当しなかった被験者のうち、投与終了時に診断基準に該当した被験者の割合は、プラセボ群、アセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群及びハロペリドール 4 mg BID 群でそれぞれ 1.1%（1/93 名）、11.8%（10/85 名）、14.8%（13/88 名）及び 8.0%（7/88 名）であった。

表 2.7.6.47-49 メタボリックシンドローム診断基準に該当する被験者数の経時的推移（AST 集団）

	プラセボ N=123		アセナピン 5 mg BID N=111		アセナピン 10 mg BID N=106		ハロペリドール 4 mg BID N=115	
Visit	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)
Baseline	115	22 (19.1)	101	16 (15.8)	101	13 (12.9)	106	18 (17.0)
Day 14	111	13 (11.7)	98	14 (14.3)	101	21 (20.8)	103	16 (15.5)
Day 28	81	9 (11.1)	73	15 (20.6)	79	13 (16.5)	75	9 (12.0)
Day 42	68	9 (13.2)	67	12 (17.9)	63	9 (14.3)	64	8 (12.5)
Endpoint	115	12 (10.4)	101	19 (18.8)	101	20 (19.8)	106	14 (13.2)

Source: CSR Table 54

N*：ベースライン時及び二重盲検投与期終了時の測定値があり、割合算出の分母として使用された被験者数、

n(%)：メタボリックシンドロームの診断基準に該当した被験者数（割合）

メタボリックシンドロームの診断基準（NCEP ATP III）：以下の危険因子が 3 つ以上

- 男性腹囲 > 102 cm、女性腹囲 > 88 cm
- TG ≥ 150 mg/dL
- 男性 HDL-C < 40 mg/dL、女性 HDL-C < 50 mg/dL
- 座位血圧 ≥ 130/85 mmHg
- 空腹時血糖値 ≥ 110 mg/dL

表 2.7.6.47-50 メタボリックシンドローム診断基準に該当する被験者の割合変化（AST 集団）

メタボリックシンドローム ベースライン→最終評価時	プラセボ N=123		アセナピン 5 mg BID N=111		アセナピン 10 mg BID N=106		ハロペリドール 4 mg BID N=115	
	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)
該当せず→該当	93	1 (1.1)	85	10 (11.8)	88	13 (14.8)	88	7 (8.0)
該当→該当せず	22	11 (50.0)	16	7 (43.8)	13	6 (46.2)	18	11 (61.1)

Source: CSR Table 55

N at risk（評価被験者数）：ベースライン時に NCEP ATP III のメタボリックシンドローム診断基準に該当する（又は該当しない）被験者数

n (%)：終了時に NCEP ATP III のメタボリックシンドローム診断基準に該当する（又は該当しない）被験者数（割合）

メタボリックシンドロームの診断基準（NCEP ATP III）：以下の危険因子が 3 つ以上

- 男性腹囲 > 102 cm、女性腹囲 > 88 cm
- TG ≥ 150 mg/dL
- 男性 HDL-C < 40 mg/dL、女性 HDL-C < 50 mg/dL
- 座位血圧 ≥ 130/85 mmHg
- 空腹時血糖値 ≥ 110 mg/dL

2.7.6.47.5 まとめ

有効性の主要評価項目（PANSS 合計スコアのベースライン時から評価時点までの変化）で、アセナピン 5 mg BID 群とプラセボ群間で統計的有意差が認められた。アセナピン 10 mg BID 群では認められなかった。ハロペリドール 4 mg BID 群はプラセボ群より統計的に有意であった。

統合失調症の急性増悪が認められた被験者に対する、アセナピン 5 mg 及び 10 mg の 1 日 2 回投与の安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.47.6 付録

表 2.7.6.47-51 有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類 / 有害事象名 / 基本語	プラセボ	アセナピン 5 mg BID	アセナピン 10 mg BID	アセナピン 合計	ハロペリドール 4 mg BID
	N=123	N=111	N=106	N=217	N=115
有害事象発現被験者数（%）	89 (72.4)	72 (64.9)	80 (75.5)	152 (70)	87 (75.7)
感染症および寄生虫症	12 (9.8)	10 (9.0)	9 (8.5)	19 (8.8)	13 (11.3)
インフルエンザ	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (1.7)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
齲歯	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
膿瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
単純ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
限局性感染	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	2 (1.6)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (2.6)
口腔感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
梅毒	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
白癬感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
結核	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
腸チフス熱	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
尿路感染	1 (0.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.7)
ウイルス感染	1 (0.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
気管支炎	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
慢性中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)
ウイルス性気道感染	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
皮下組織膿瘍	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯感染	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
腟感染	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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）	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性胸腺腫	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
リンパ節症	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
血小板増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
代謝および栄養障害	1 (0.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.4)	4 (3.5)
食欲亢進	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.9)
食欲減退	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血糖	0 (0.0)	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)	0 (0.0)	1 (0.9)
低血糖症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
精神障害	41 (33.3)	34 (30.6)	37 (34.9)	71 (32.7)	32 (27.8)
不眠症	18 (14.6)	22 (19.8)	19 (17.9)	41 (18.9)	16 (13.9)
激越	11 (8.9)	10 (9.0)	7 (6.6)	17 (7.8)	9 (7.8)
不安	5 (4.1)	5 (4.5)	7 (6.6)	12 (5.5)	7 (6.1)
統合失調症	10 (8.1)	3 (2.7)	9 (8.5)	12 (5.5)	8 (7.0)
統合失調症、妄想型	2 (1.6)	2 (1.8)	2 (1.9)	4 (1.8)	4 (3.5)
悪夢	0 (0.0)	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.4)	1 (0.9)
精神病性障害	2 (1.6)	0 (0.0)	3 (2.8)	3 (1.4)	1 (0.9)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (1.9)	3 (1.4)	0 (0.0)
異常行動	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
錯乱状態	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
抑うつ症状	4 (3.3)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.9)
ディスフェミア	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
激越（易興奮性）	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
幻覚	1 (0.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
幻聴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
妄想症	1 (0.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
睡眠時随伴症	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
統合失調症、鑑別不能型	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
自傷念慮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
歯ぎしり	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妄想	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
初期不眠症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自殺念慮	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疑い深さ	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.47-51 有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	プラセボ N=123	アセナピン 5 mg BID N=111	アセナピン 10 mg BID N=106	アセナピン 合計 N=217	ハロペリドール 4 mg BID N=115
神経系障害		30 (24.4)	37 (33.3)	40 (37.7)	77 (35.5)	56 (48.7)
	アカシジア	4 (3.3)	6 (5.4)	13 (12.3)	19 (8.8)	17 (14.8)
	傾眠	1 (0.8)	10 (9.0)	8 (7.5)	18 (8.3)	2 (1.7)
	パーキンソニズム	6 (4.9)	9 (8.1)	7 (6.6)	16 (7.4)	16 (13.9)
	頭痛	12 (9.8)	9 (8.1)	6 (5.7)	15 (6.9)	5 (4.3)
	鎮静	5 (4.1)	7 (6.3)	6 (5.7)	13 (6.0)	4 (3.5)
	振戦	3 (2.4)	3 (2.7)	5 (4.7)	8 (3.7)	5 (4.3)
	浮動性めまい	2 (1.6)	4 (3.6)	2 (1.9)	6 (2.8)	2 (1.7)
	ジストニア	0 (0.0)	4 (3.6)	2 (1.9)	6 (2.8)	11 (9.6)
	味覚異常	2 (1.6)	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.9)
	ジスキネジア	2 (1.6)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (2.6)
	注意力障害	1 (0.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	よだれ	1 (0.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	6 (5.2)
	過眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	運動低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	意識消失	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	記憶障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	悪性症候群	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	錯感覚	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	会話障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	運動緩慢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	歯車様固縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	構語障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.6)
	蟻走感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	運動過多	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	坐骨神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
眼障害		1 (0.8)	2 (1.8)	2 (1.9)	4 (1.8)	0 (0.0)
	眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	眼脂	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	眼の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	霧視	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	眼痛	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害		0 (0.0)	2 (1.8)	2 (1.9)	4 (1.8)	0 (0.0)
	耳垢栓塞	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	耳不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	耳の障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	耳痛	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
心臓障害		2 (1.6)	5 (4.5)	3 (2.8)	8 (3.7)	3 (2.6)
	洞性頻脈	1 (0.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.4)	0 (0.0)
	洞性徐脈	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.9)
	心房頻脈	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	左脚ブロック	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	心膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	洞性不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	動悸	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
血管障害		4 (3.3)	2 (1.8)	4 (3.8)	6 (2.8)	3 (2.6)
	高血圧	3 (2.4)	1 (0.9)	3 (2.8)	4 (1.8)	2 (1.7)
	低血圧	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	潮紅	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		11 (8.9)	2 (1.8)	5 (4.7)	7 (3.2)	5 (4.3)
	喘息	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
	鼻閉	3 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)	1 (0.9)
	喉頭痛	6 (4.9)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)	1 (0.9)
	慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	咳嗽	4 (3.3)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.9)
	呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	鼻出血	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	呼吸障害	2 (1.6)	0 (0.0)	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)	0 (0.0)	1 (0.9)
	鼻漏	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

表 2.7.6.47-51 有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	プラセボ N=123	アセナピン 5 mg BID N=111	アセナピン 10 mg BID N=106	アセナピン 合計 N=217	ハロペリドール 4 mg BID N=115
胃腸障害		26 (21.1)	23 (20.7)	32 (30.2)	55 (25.3)	24 (20.9)
	口の感覚鈍麻	3 (2.4)	12 (10.8)	10 (9.4)	22 (10.1)	0 (0.0)
	便秘	5 (4.1)	6 (5.4)	2 (1.9)	8 (3.7)	3 (2.6)
	悪心	6 (4.9)	3 (2.7)	5 (4.7)	8 (3.7)	3 (2.6)
	嘔吐	3 (2.4)	1 (0.9)	7 (6.6)	8 (3.7)	2 (1.7)
	口内乾燥	0 (0.0)	3 (2.7)	3 (2.8)	6 (2.8)	2 (1.7)
	流涎過多	0 (0.0)	1 (0.9)	5 (4.7)	6 (2.8)	3 (2.6)
	腹部不快感 （胃不快感）	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.8)	4 (1.8)	0 (0.0)
	消化不良	5 (4.1)	0 (0.0)	3 (2.8)	3 (1.4)	4 (3.5)
	下痢	4 (3.3)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)	2 (1.7)
	腹部不快感	1 (0.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.9)
	口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	びらん性食道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	放屁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.9)
	口腔浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	口腔内痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	口の錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	歯痛	2 (1.6)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.9)
	異常便	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	心窩部不快感	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	胃食道逆流性疾患	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯周炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	舌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害		3 (2.4)	2 (1.8)	4 (3.8)	6 (2.8)	6 (5.2)
	顔面腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)	1 (0.9)
	水疱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	発疹	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (1.7)
	脂漏	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.9)
	寝汗	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)
	全身性そう痒症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚色素過剰	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害		8 (6.5)	11 (9.9)	11 (10.4)	22 (10.1)	17 (14.8)
	筋固縮	0 (0.0)	3 (2.7)	4 (3.8)	7 (3.2)	8 (7.0)
	筋骨格硬直	2 (1.6)	3 (2.7)	4 (3.8)	7 (3.2)	2 (1.7)
	四肢痛	2 (1.6)	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.4)	0 (0.0)
	関節硬直	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
	関節痛	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	背部痛	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	3 (2.6)
	関節腫脹	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	筋痙縮	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.9)
	筋攣縮	1 (0.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	筋骨格不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	頚部痛	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	骨膜炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)
	斜頚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
腎および尿路障害		2 (1.6)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	2 (1.7)
	遺尿	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	糖尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	頻尿	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	尿失禁	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
生殖系および乳房障害		1 (0.8)	3 (2.7)	4 (3.8)	7 (3.2)	2 (1.7)
	性機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
	無月経	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	乳房腫脹	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	月経困難症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.9)
	射精不能	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	勃起不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	バルトリン腺炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腟分泌物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

表 2.7.6.47-51 有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類 / 有害事象名 基本語	プラセボ N=123		アセナピン 5 mg BID N=111		アセナピン 10 mg BID N=106		アセナピン 合計 N=217		ハロペリドール 4 mg BID N=115	
一般・全身障害および投与部位の状態	7	5.7	6	5.4	6	5.7	12	5.5	2	1.7
易刺激性	1	0.8	1	0.9	2	1.9	3	1.4	0	0.0
無力症	2	1.6	2	1.8	0	0.0	2	0.9	2	1.7
疲労	3	2.4	1	0.9	1	0.9	2	0.9	0	0.0
非心臓性胸痛	0	0.0	1	0.9	1	0.9	2	0.9	0	0.0
びくびく感	0	0.0	0	0.0	1	0.9	1	0.5	0	0.0
疼痛	1	0.8	0	0.0	1	0.9	1	0.5	0	0.0
発熱	1	0.8	1	0.9	0	0.0	1	0.5	1	0.9
熱感	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
臨床検査	10	8.1	8	7.2	10	9.4	18	8.3	6	5.2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	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	2	1.6	1	0.9	2	1.9	3	1.4	1	0.9
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	1	0.9	1	0.9	2	0.9	1	0.9
血中ブドウ糖増加	0	0.0	0	0.0	2	1.9	2	0.9	0	0.0
心電図ＱＴ延長 （心電図ＱＴ補正間隔延長）	1	0.8	0	0.0	2	1.9	2	0.9	0	0.0
肝酵素上昇	2	1.6	1	0.9	1	0.9	2	0.9	0	0.0
体重減少	1	0.8	1	0.9	1	0.9	2	0.9	1	0.9
血中ブドウ糖減少	0	0.0	1	0.9	0	0.0	1	0.5	0	0.0
心電図異常Ｐ波	0	0.0	1	0.9	0	0.0	1	0.5	0	0.0
ヘモグロビン減少	0	0.0	0	0.0	1	0.9	1	0.5	0	0.0
好中球数増加	1	0.8	1	0.9	0	0.0	1	0.5	0	0.0
体重増加	1	0.8	0	0.0	1	0.9	1	0.5	1	0.9
血中ビリルビン増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.9
血中カリウム減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.9
血中トリグリセリド増加	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.9
角膜反射低下	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.9
心電図ＱＴ延長	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.9
ヘマトクリット増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.9
高比重リポ蛋白減少	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝機能検査異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.9
血小板数減少	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
白血球数増加	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	2	1.6	3	2.7	0	0.0	3	1.4	1	0.9
転倒	0	0.0	2	1.8	0	0.0	2	0.9	0	0.0
挫傷	0	0.0	1	0.9	0	0.0	1	0.5	0	0.0
顔面損傷	0	0.0	1	0.9	0	0.0	1	0.5	0	0.0
大腿骨骨折	0	0.0	1	0.9	0	0.0	1	0.5	0	0.0
足骨折	0	0.0	1	0.9	0	0.0	1	0.5	0	0.0
裂傷	1	0.8	1	0.9	0	0.0	1	0.5	0	0.0
腹部損傷	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
擦過傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.9
外科および内科処置	0	0.0	0	0.0	1	0.9	1	0.5	0	0.0
予防	0	0.0	0	0.0	1	0.9	1	0.5	0	0.0

Source: CSR Table 11.7.1.2.1

MedDRA ver.9.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）

該当被験者数、( )内は割合(%) =該当被験者数／評価対象被験者数 × 100

同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、器官別大分類又は基本語ごとに 1 名として発現被験者数を集計した

有害事象の集計は、二重盲検投与期以降治験薬の最終投与 7 日後まで（重篤な有害事象では 30 日後）に発現した有害事象を対象とした

治験薬の処方ミスにより 2 名の被験者が最大 7 日間、間違った治験薬を服用した。1 名（313006）はアセナピン 10 mg BID 群に割り付けられたが、ハロペリドールを投与 1 ~ 7 日目まで服用した。もう 1 名（344004）は、プラセボ群に割り付けられたが、ハロペリドールを投与 1 ~ 6 日目まで服用した。有効性データ及び安全性データの要約は、割り付けられた群で集計した。個別の有害事象の一覧には、実際に起きた時点に服用していた薬剤を記載した

表 2.7.6.47-52 程度別有害事象一覧（AST 集団）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=123		アセナピン5 mg N=111		アセナピン10 mg N=106		アセナピン合計 N=217		ハロペリドール 4mg N=115	
1件以上のAE（有害事象）が発現した被験者			89	72.4	72	64.9	80	75.5	152	70.0	87	75.7
感染症および寄生虫症	気管支炎	軽度	2	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	齲歯	軽度	1	0.8	0	0.0	1	0.9	1	0.5	0	0.0
	膿瘡	中等度	0	0.0	0	0.0	1	0.9	1	0.5	0	0.0
	真菌感染	中等度	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.9
	皮膚真菌感染	軽度	0	0.0	0	0.0	1	0.9	1	0.5	0	0.0
	単純ヘルペス	軽度	0	0.0	1	0.9	0	0.0	1	0.5	0	0.0
	インフルエンザ	軽度	0	0.0	2	1.8	0	0.0	2	0.9	1	0.9
		中等度	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.9
	限局性感染	中等度	0	0.0	1	0.9	0	0.0	1	0.5	0	0.0
	鼻咽頭炎	中等度	0	0.0	1	0.9	0	0.0	1	0.5	1	0.9
		軽度	2	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.7
	口腔感染	中等度	0	0.0	0	0.0	1	0.9	1	0.5	0	0.0
	中耳炎	軽度	0	0.0	0	0.0	1	0.9	1	0.5	0	0.0
	慢性中耳炎	軽度	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.9
	咽頭炎	軽度	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.7
	ウイルス性気道感染	中等度	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	鼻炎	軽度	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		中等度	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.9
	副鼻腔炎	軽度	0	0.0	0	0.0	1	0.9	1	0.5	0	0.0
		中等度	0	0.0	0	0.0	1	0.9	1	0.5	0	0.0
	皮下組織膿瘍	中等度	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	梅毒	軽度	0	0.0	1	0.9	0	0.0	1	0.5	0	0.0
	白癬感染	軽度	0	0.0	0	0.0	1	0.9	1	0.5	0	0.0
	歯感染	中等度	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	結核	中等度	0	0.0	0	0.0	1	0.9	1	0.5	0	0.0
	腸チフス熱	中等度	0	0.0	1	0.9	0	0.0	1	0.5	0	0.0
	上気道感染	軽度	2	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.9
	尿路感染	軽度	1	0.8	1	0.9	0	0.0	1	0.5	1	0.9
		中等度	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.9
	腟感染	軽度	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ウイルス感染	軽度	1	0.8	1	0.9	0	0.0	1	0.5	0	0.0
	ウイルス性上気道感染	軽度	0	0.0	1	0.9	0	0.0	1	0.5	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）	悪性胸腺腫	重度	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血液およびリンパ系障害	リンパ節症	中等度	0	0.0	0	0.0	1	0.9	1	0.5	0	0.0
		軽度	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血小板増加症	軽度	0	0.0	0	0.0	1	0.9	1	0.5	0	0.0
免疫系障害	季節性アレルギー	軽度	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.9
代謝および栄養障害	食欲減退	軽度	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	高血糖	軽度	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.9
	高インスリン血症	中等度	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.9
	低血糖症	軽度	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.9
		中等度	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.9
	低カリウム血症	軽度	0	0.0	0	0.0	1	0.9	1	0.5	1	0.9
	食欲亢進	軽度	0	0.0	1	0.9	0	0.0	1	0.5	0	0.0
		中等度	0	0.0	1	0.9	0	0.0	1	0.5	0	0.0
精神障害	異常行動	重度	0	0.0	1	0.9	0	0.0	1	0.5	0	0.0
	激越	軽度	7	5.7	8	7.2	3	2.8	11	5.1	7	6.1
		中等度	6	4.9	3	2.7	4	3.8	7	3.2	3	2.6
		重度	0	0.0	0	0.0	1	0.9	1	0.5	0	0.0
	不安	中等度	3	2.4	3	2.7	5	4.7	8	3.7	4	3.5
		軽度	2	1.6	0	0.0	3	2.8	3	1.4	4	3.5
		重度	0	0.0	2	1.8	0	0.0	2	0.9	0	0.0
	歯ぎしり	軽度	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	錯乱状態	中等度	0	0.0	1	0.9	0	0.0	1	0.5	0	0.0
	妄想	軽度	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	抑うつ症状	軽度	3	2.4	0	0.0	1	0.9	1	0.5	0	0.0
		中等度	1	0.8	0	0.0	1	0.9	1	0.5	1	0.9
	ディスフェミア	中等度	0	0.0	1	0.9	0	0.0	1	0.5	0	0.0
	激越	重度	0	0.0	1	0.9	0	0.0	1	0.5	0	0.0
	幻覚	中等度	0	0.0	1	0.9	0	0.0	1	0.5	0	0.0
		軽度	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	幻聴	中等度	0	0.0	0	0.0	1	0.9	1	0.5	0	0.0
	初期不眠症	軽度	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	不眠症	軽度	12	9.8	9	8.1	14	13.2	23	10.6	13	11.3
		中等度	10	8.1	12	10.8	8	7.5	20	9.2	6	5.2
		重度	1	0.8	1	0.9	0	0.0	1	0.5	0	0.0
	悪夢	軽度	0	0.0	1	0.9	1	0.9	2	0.9	1	0.9
		中等度	0	0.0	1	0.9	0	0.0	1	0.5	0	0.0

表 2.7.6.47-52 程度別有害事象一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=123	アセナピン5 mg N=111	アセナピン10 mg N=106	アセナピン合計 N=217	ハロペリドール 4mg N=115
精神障害（続き）	妄想症	中等度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	睡眠時随伴症	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	精神病性障害	中等度	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)	1 (0.9)
		軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	落ち着きのなさ	中等度	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	統合失調症	中等度	5 (4.1)	2 (1.8)	4 (3.8)	6 (2.8)	5 (4.3)
		軽度	3 (2.4)	1 (0.9)	2 (1.9)	3 (1.4)	2 (1.7)
		重度	2 (1.6)	0 (0.0)	3 (2.8)	3 (1.4)	2 (1.7)
	統合失調症、妄想型	中等度	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	2 (1.7)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.9)
		重度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (1.7)
	統合失調症、鑑別不能型	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	自傷念慮	重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	自殺念慮	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	疑い深さ	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	アカシジア	軽度	2 (1.6)	5 (4.5)	11 (10.4)	16 (7.4)	13 (11.3)
		中等度	1 (0.8)	0 (0.0)	4 (3.8)	4 (1.8)	6 (5.2)
		重度	1 (0.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.9)
	運動緩慢	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	歯車様固縮	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	注意力障害	軽度	1 (0.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	浮動性めまい	軽度	2 (1.6)	2 (1.8)	2 (1.9)	4 (1.8)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.9)
	よだれ	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (2.6)
		中等度	1 (0.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (2.6)
		重度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.7)
	構語障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	味覚異常	軽度	2 (1.6)	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.9)
	ジスキネジア	軽度	2 (1.6)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	2 (1.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	ジストニア	軽度	0 (0.0)	3 (2.7)	2 (1.9)	5 (2.3)	3 (2.6)
		重度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (7.0)
	蟻走感	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	頭痛	軽度	10 (8.1)	6 (5.4)	4 (3.8)	10 (4.6)	4 (3.5)
		中等度	4 (3.3)	3 (2.7)	2 (1.9)	5 (2.3)	3 (2.6)
	運動過多	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	過眠症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	運動低下	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	嗜眠	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	意識消失	中等度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	記憶障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	片頭痛	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	運動障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	悪性症候群	重度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	錯感覚	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	パーキンソニズム	軽度	5 (4.1)	6 (5.4)	6 (5.7)	12 (5.5)	10 (8.7)
		中等度	1 (0.8)	4 (3.6)	1 (0.9)	5 (2.3)	7 (6.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	坐骨神経痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	鎮静	軽度	5 (4.1)	6 (5.4)	6 (5.7)	12 (5.5)	4 (3.5)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	傾眠	軽度	1 (0.8)	6 (5.4)	7 (6.6)	13 (6.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	4 (3.6)	1 (0.9)	5 (2.3)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	会話障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	振戦	軽度	3 (2.4)	2 (1.8)	5 (4.7)	7 (3.2)	4 (3.5)
		中等度	0 (0.0)	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.4)	2 (1.7)
		重度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
眼障害	眼乾燥	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	眼脂	中等度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	眼の炎症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	眼痛	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	霧視	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

表 2.7.6.47-52 程度別有害事象一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=123	アセナピン5 mg N=111	アセナピン10 mg N=106	アセナピン合計 N=217	ハロペリドール 4mg N=115
耳および迷路障害	耳垢栓塞	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	耳不快感	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	耳の障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	耳痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
心臓障害	狭心症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	心房頻脈	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	左脚ブロック	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	動悸	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	心膜炎	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	洞性不整脈	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	洞性徐脈	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	洞性頻脈	軽度	1 (0.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.4)	0 (0.0)
	頻脈	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
血管障害	潮紅	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血圧	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	3 (2.8)	3 (1.4)	1 (0.9)
		中等度	2 (1.6)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.9)
	低血圧	中等度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	虚血	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	起立性低血圧	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	慢性閉塞性肺疾患	重度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	咳嗽	軽度	4 (3.3)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.9)
	呼吸困難	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	鼻出血	中等度	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻閉	軽度	3 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)	1 (0.9)
	喉頭痛	軽度	6 (4.9)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)	1 (0.9)
	呼吸障害	軽度	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アレルギー性鼻炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	鼻漏	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
胃腸障害	腹部不快感	中等度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	異常便	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	口唇炎	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	便秘	軽度	3 (2.4)	6 (5.4)	2 (1.9)	8 (3.7)	2 (1.7)
		中等度	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	下痢	軽度	4 (3.3)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (1.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	口内乾燥	軽度	0 (0.0)	3 (2.7)	3 (2.8)	6 (2.8)	2 (1.7)
	消化不良	軽度	5 (4.1)	0 (0.0)	3 (2.8)	3 (1.4)	4 (3.5)
	心窩部不快感	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	びらん性食道炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	放屁	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	胃ポリープ	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	胃食道逆流性疾患	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口の感覚鈍麻	軽度	3 (2.4)	9 (8.1)	9 (8.5)	18 (8.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	3 (2.7)	1 (0.9)	4 (1.8)	0 (0.0)
	悪心	軽度	5 (4.1)	2 (1.8)	5 (4.7)	7 (3.2)	3 (2.6)
		中等度	1 (0.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	口腔浮腫	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	口腔内痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	口の錯感覚	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	歯周炎	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	流涎過多	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)	5 (4.7)	6 (2.8)	3 (2.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	腹部不快感（胃不快感）	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.8)	3 (1.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	口内炎	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	舌障害	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	歯痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	嘔吐	軽度	2 (1.6)	1 (0.9)	4 (3.8)	5 (2.3)	2 (1.7)
		中等度	1 (0.8)	0 (0.0)	3 (2.8)	3 (1.4)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	水疱	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	アレルギー性皮膚炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	寝汗	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.47-52 程度別有害事象一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=123	アセナピン5 mg N=111	アセナピン10 mg N=106	アセナピン合計 N=217	ハロペリドール 4mg N=115
皮膚および皮下組織障害（続き）	そう痒症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	全身性そう痒症	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発疹	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (1.7)
	脂漏	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.9)
	皮膚色素過剰	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	顔面腫脹	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	背部痛	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	3 (2.6)
	関節硬直	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	関節腫脹	中等度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	筋固縮	軽度	0 (0.0)	3 (2.7)	4 (3.8)	7 (3.2)	4 (3.5)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (1.9)	3 (1.4)	5 (4.3)
		重度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.7)
	筋痙縮	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.9)
	筋攣縮	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋力低下	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	筋骨格不快感	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	筋骨格硬直	軽度	1 (0.8)	2 (1.8)	3 (2.8)	5 (2.3)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	2 (1.7)
	頚部痛	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	四肢痛	軽度	2 (1.6)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	骨膜炎	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格痛	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)
	斜頚	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
腎および尿路障害	遺尿	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	糖尿	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	頻尿	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	尿失禁	中等度	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿閉	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
生殖系および乳房障害	無月経	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	バルトリン腺炎	中等度	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	乳房腫脹	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	月経困難症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.9)
	射精不能	中等度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	勃起不全	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	性機能不全	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	膣分泌物	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	軽度	1 (0.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (1.7)
		重度	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	疲労	軽度	2 (1.6)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	熱感	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	びくびく感	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	易刺激性	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	非心臓性胸痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
	疼痛	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	発熱	軽度	1 (0.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.9)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (1.9)	3 (1.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.9)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.9)
	血中ビリルビン増加	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.9)
		重度	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中ブドウ糖減少	中等度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	血中ブドウ糖増加	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
	血中カリウム減少	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	血中トリグリセリド増加	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	角膜反射低下	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

表 2.7.6.47-52 程度別有害事象一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=123	アセナピン5 mg N=111	アセナピン10 mg N=106	アセナピン合計 N=217	ハロペリドール 4mg N=115
臨床検査（続き）	心電図異常Ｐ波	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	心電図ＱＴ延長（心電図ＱＴ補正間隔延長）	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
	心電図ＱＴ延長	中等度	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	ヘマトクリット増加	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	ヘモグロビン減少	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	肝酵素上昇	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
		中等度	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高比重リポ蛋白減少	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝機能検査異常	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	好中球数増加	重度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血小板数減少	中等度	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体重減少	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.9)
		中等度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	体重増加	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	白血球数増加	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	腹部損傷	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	挫傷	重度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	擦過傷	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	顔面損傷	重度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	転倒	中等度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	大腿骨骨折	重度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	足骨折	重度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	裂傷	重度	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	予防	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)

Source: CSR Table 11.7.1.3

MedDRA ver.9.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）

該当被験者数、( )内は割合(%) =該当被験者数／評価対象被験者数 × 100

同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、最も程度の重い有害事象で発現被験者数を集計した

有害事象の集計は、二重盲検投与期以降治験薬の最終投与 7 日後まで（重篤な有害事象では 30 日後）に発現した有害事象を対象とした

治験薬の処方ミスにより 2 名の被験者が最大 7 日間、間違った治験薬を服用した。1 名（313006）はアセナピン 10 mg BID 群に割り付けられたが、ハロペリドールを投与 1～7 日目まで服用した。もう 1 名（344004）は、プラセボ群に割り付けられたが、ハロペリドールを投与 1～6 日目まで服用した。有効性データ及び安全性データの要約は、割り付けられた群で集計した。個別の有害事象の一覧には、実際に起きた時点に服用していた薬剤を記載した

表 2.7.6.47-53 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ N=123	アセナピン 5 mg BID N=111	アセナピン 10 mg BID N=106	アセナピン 合計 N=217	ハロペリドール 4 mg BID N=115
感染症および寄生虫症		Related	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
		Not Related	12 (9.8)	9 (8.1)	8 (7.5)	17 (7.8)	13 (11.3)
	気管支炎	Not Related	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	齲歯	Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	膿瘡	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	真菌感染	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	皮膚真菌感染	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	単純ヘルペス	Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	インフルエンザ	Not Related	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (1.7)
	限局性感染	Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	Not Related	2 (1.6)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (2.6)
	口腔感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	中耳炎	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	慢性中耳炎	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	咽頭炎	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)
	ウイルス性気道感染	Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻炎	Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	副鼻腔炎	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
	皮下組織膿瘍	Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	梅毒	Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	白癬感染	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	歯感染	Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	結核	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	腸チフス熱	Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	上気道感染	Not Related	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	尿路感染	Not Related	1 (0.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.7)
	腟感染	Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ウイルス感染	Not Related	1 (0.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	ウイルス性上気道感染	Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	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）		Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪性胸腺腫	Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害		Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
	リンパ節症	Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	血小板増加症	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
免疫系障害		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	季節性アレルギー	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
代謝および栄養障害		Related	1 (0.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.4)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.6)
	食欲減退	Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血糖	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	高インスリン血症	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	低血糖症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	低カリウム血症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	食欲亢進	Related	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
精神障害		Related	20 (16.3)	12 (10.8)	16 (15.1)	28 (12.9)	16 (13.9)
		Not Related	25 (20.3)	24 (21.6)	26 (24.5)	50 (23.0)	21 (18.3)
	異常行動	Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	激越	Related	5 (4.1)	3 (2.7)	2 (1.9)	5 (2.3)	5 (4.3)
		Not Related	6 (4.9)	7 (6.3)	6 (5.7)	13 (6.0)	4 (3.5)
	不安	Related	1 (0.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.4)	2 (1.7)
		Not Related	4 (3.3)	3 (2.7)	6 (5.7)	9 (4.1)	5 (4.3)
	歯ぎしり	Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	錯乱状態	Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	妄想	Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	抑うつ症状	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.9)
		Not Related	4 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ディスフェミア	Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	激越（易興奮性）	Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	幻覚	Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

表 2.7.6.47-53 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ N=123	アセナピン 5 mg BID N=111	アセナピン 10 mg BID N=106	アセナピン 合計 N=217	ハロペリドール 4 mg BID N=115
精神障害 (続き)	幻聴	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	初期不眠症	Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不眠症	Related	6 (4.9)	5 (4.5)	8 (7.5)	13 (6.0)	7 (6.1)
		Not Related	12 (9.8)	17 (15.3)	11 (10.4)	28 (12.9)	10 (8.7)
	悪夢	Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
	妄想症	Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	睡眠時随伴症	Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	精神病性障害	Related	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)	1 (0.9)
	落ち着きのなさ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	統合失調症	Related	5 (4.1)	2 (1.8)	3 (2.8)	5 (2.3)	3 (2.6)
		Not Related	5 (4.1)	1 (0.9)	6 (5.7)	7 (3.2)	6 (5.2)
	統合失調症、妄想型	Related	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)	2 (1.7)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	3 (2.6)
	統合失調症、鑑別不能型	Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	自傷念慮	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	自殺念慮	Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	疑い深さ	Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害		Related	20 (16.3)	27 (24.3)	31 (29.2)	58 (26.7)	49 (42.6)
		Not Related	12 (9.8)	12 (10.8)	9 (8.5)	21 (9.7)	14 (12.2)
	アカシジア	Related	4 (3.3)	5 (4.5)	12 (11.3)	17 (7.8)	15 (13.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	2 (1.7)
	運動緩慢	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	歯車様固縮	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	注意力障害	Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	浮動性めまい	Related	2 (1.6)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	3 (2.7)	1 (0.9)	4 (1.8)	2 (1.7)
	よだれ	Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	4 (3.5)
		Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)
	構語障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	味覚異常	Related	2 (1.6)	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.9)
	ジスキネジア	Related	2 (1.6)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	2 (1.7)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	ジストニア	Related	0 (0.0)	4 (3.6)	2 (1.9)	6 (2.8)	10 (8.7)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)
	蟻走感	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	頭痛	Related	3 (2.4)	3 (2.7)	3 (2.8)	6 (2.8)	3 (2.6)
		Not Related	9 (7.3)	6 (5.4)	3 (2.8)	9 (4.1)	3 (2.6)
	運動過多	Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	過眠症	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	運動低下	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	嗜眠	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	意識消失	Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	記憶障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	片頭痛	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	運動障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	悪性症候群	Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	錯感覚	Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	パーキンソニズム	Related	5 (4.1)	8 (7.2)	5 (4.7)	13 (6.0)	16 (13.9)
		Not Related	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (1.9)	3 (1.4)	0 (0.0)
	坐骨神経痛	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	鎮静	Related	4 (3.3)	6 (5.4)	5 (4.7)	11 (5.1)	4 (3.5)
		Not Related	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
	傾眠	Related	1 (0.8)	8 (7.2)	7 (6.6)	15 (6.9)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	3 (2.7)	1 (0.9)	4 (1.8)	1 (0.9)
	会話障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	振戦	Related	2 (1.6)	2 (1.8)	5 (4.7)	7 (3.2)	3 (2.6)
		Not Related	1 (0.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (1.7)

表 2.7.6.47-53 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ N=123	アセナピン 5 mg BID N=111	アセナピン 10 mg BID N=106	アセナピン 合計 N=217	ハロペリドール 4 mg BID N=115
眼障害		Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (1.9)	3 (1.4)	0 (0.0)
	眼乾燥	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	眼脂	Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	眼の炎症	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	眼痛	Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	霧視	Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
耳および迷路障害		Not Related	0 (0.0)	2 (1.8)	2 (1.9)	4 (1.8)	0 (0.0)
	耳垢栓塞	Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	耳不快感	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	耳の障害	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	耳痛	Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
心臓障害		Related	0 (0.0)	3 (2.7)	0 (0.0)	3 (1.4)	2 (1.7)
		Not Related	2 (1.6)	2 (1.8)	3 (2.8)	5 (2.3)	1 (0.9)
	狭心症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	心房頻脈	Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	左脚ブロック	Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	動悸	Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	心膜炎	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	洞性不整脈	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	洞性徐脈	Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	洞性頻脈	Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
	頻脈	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
血管障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	4 (3.3)	2 (1.8)	4 (3.8)	6 (2.8)	2 (1.7)
	潮紅	Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血圧	Not Related	3 (2.4)	1 (0.9)	3 (2.8)	4 (1.8)	2 (1.7)
	低血圧	Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	虚血	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	起立性低血圧	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		Related	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.9)
		Not Related	11 (8.9)	2 (1.8)	4 (3.8)	6 (2.8)	5 (4.3)
	喘息	Not Related	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
	慢性閉塞性肺疾患	Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	咳嗽	Not Related	4 (3.3)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.9)
	呼吸困難	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	鼻出血	Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻閉	Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
	喉頭痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	6 (4.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.9)
	呼吸障害	Not Related	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アレルギー性鼻炎	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	鼻漏	Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
胃腸障害		Related	13 (10.6)	19 (17.1)	25 (23.6)	44 (20.3)	11 (9.6)
		Not Related	14 (11.4)	7 (6.3)	10 (9.4)	17 (7.8)	13 (11.3)
	腹部不快感	Related	1 (0.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.9)
	異常便	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	口唇炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	便秘	Related	4 (3.3)	5 (4.5)	1 (0.9)	6 (2.8)	1 (0.9)
		Not Related	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	2 (1.7)
	下痢	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)
		Not Related	4 (3.3)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
	口内乾燥	Related	0 (0.0)	2 (1.8)	3 (2.8)	5 (2.3)	2 (1.7)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	消化不良	Related	2 (1.6)	0 (0.0)	3 (2.8)	3 (1.4)	0 (0.0)
		Not Related	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.5)
	心窩部不快感	Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	びらん性食道炎	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	放屁	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	胃ポリープ	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	胃食道逆流性疾患	Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.47-53 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ N=123	アセナピン 5 mg BID N=111	アセナピン 10 mg BID N=106	アセナピン 合計 N=217	ハロペリドール 4 mg BID N=115
胃腸障害（続き）	口の感覚鈍麻	Related	2 (1.6)	11 (9.9)	9 (8.5)	20 (9.2)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
	悪心	Related	3 (2.4)	0 (0.0)	5 (4.7)	5 (2.3)	2 (1.7)
		Not Related	3 (2.4)	3 (2.7)	1 (0.9)	4 (1.8)	1 (0.9)
	口腔浮腫	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	口腔内痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	口の錯感覚	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	歯周炎	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	流涎過多	Related	0 (0.0)	1 (0.9)	3 (2.8)	4 (1.8)	2 (1.7)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)	1 (0.9)
	腹部不快感 （胃不快感）	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.8)	3 (1.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	口内炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	舌障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	歯痛	Not Related	2 (1.6)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.9)
	嘔吐	Related	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (2.8)	3 (1.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)	4 (3.8)	5 (2.3)	2 (1.7)
皮膚および皮下組織障害		Related	1 (0.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	4 (3.5)
		Not Related	2 (1.6)	0 (0.0)	4 (3.8)	4 (1.8)	2 (1.7)
	水疱	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	アレルギー性皮膚炎	Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	寝汗	Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	そう痒症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	全身性そう痒症	Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発疹	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.9)
	脂漏	Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.9)
	皮膚色素過剰	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	顔面腫脹	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害		Related	3 (2.4)	8 (7.2)	8 (7.5)	16 (7.4)	10 (8.7)
		Not Related	5 (4.1)	5 (4.5)	4 (3.8)	9 (4.1)	7 (6.1)
	関節痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	背部痛	Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	3 (2.6)
	関節硬直	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	関節腫脹	Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	筋固縮	Related	0 (0.0)	3 (2.7)	4 (3.8)	7 (3.2)	6 (5.2)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	2 (1.7)
	筋痙縮	Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.9)
	筋攣縮	Related	1 (0.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	筋力低下	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	筋骨格不快感	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	筋骨格硬直	Related	1 (0.8)	3 (2.7)	3 (2.8)	6 (2.8)	2 (1.7)
		Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	頚部痛	Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	四肢痛	Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.4)	0 (0.0)
	骨膜炎	Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格痛	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)
	斜頚	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
腎および尿路障害		Related	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.9)
		Not Related	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	遺尿	Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	糖尿	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	頻尿	Not Related	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	尿失禁	Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿閉	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

表 2.7.6.47-53 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ N=123	アセナピン 5 mg BID N=111	アセナピン 10 mg BID N=106	アセナピン 合計 N=217	ハロペリドール 4 mg BID N=115
生殖系および乳房障害		Related	0 (0.0)	2 (1.8)	2 (1.9)	4 (1.8)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (1.9)	3 (1.4)	2 (1.7)
	無月経	Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	バルトリン腺炎	Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	乳房腫脹	Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	月経困難症	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.9)
	射精不能	Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	勃起不全	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	性機能不全	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
	腟分泌物	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態		Related	3 (2.4)	4 (3.6)	2 (1.9)	6 (2.8)	1 (0.9)
		Not Related	4 (3.3)	2 (1.8)	4 (3.8)	6 (2.8)	1 (0.9)
	無力症	Related	1 (0.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.9)
		Not Related	1 (0.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.9)
	疲労	Related	2 (1.6)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	熱感	Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	びくびく感	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	易刺激性	Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
	非心臓性胸痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	疼痛	Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	発熱	Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
臨床検査		Related	5 (4.1)	2 (1.8)	6 (5.7)	8 (3.7)	4 (3.5)
		Not Related	6 (4.9)	6 (5.4)	5 (4.7)	11 (5.1)	3 (2.6)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Related	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.9)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.9)
	血中ビリルビン増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Not Related	2 (1.6)	1 (0.9)	2 (1.9)	3 (1.4)	1 (0.9)
	血中ブドウ糖減少	Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	血中ブドウ糖増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	血中カリウム減少	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	血中トリグリセリド増加	Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	角膜反射低下	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	心電図異常Ｐ波	Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	心電図ＱＴ延長（心電図ＱＴ補正間隔延長）	Related	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
	心電図ＱＴ延長	Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	ヘマトクリット増加	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	ヘモグロビン減少	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	肝酵素上昇	Related	2 (1.6)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
	高比重リポ蛋白減少	Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝機能検査異常	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	好中球数増加	Not Related	1 (0.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	血小板数減少	Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体重減少	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.9)
	体重増加	Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	白血球数増加	Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.47-53 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

有害事象名 器官別大分類 基本語	因果関係	プラセボ N=123	アセナピン 5 mg BID N=111	アセナピン 10 mg BID N=106	アセナピン 合計 N=217	ハロペリドール 4 mg BID N=115
傷害、中毒および処置合併症	Not Related	2 (1.6)	3 (2.7)	0 (0.0)	3 (1.4)	1 (0.9)
腹部損傷	Not Related	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
擦過傷	Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
顔面損傷	Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
転倒	Not Related	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
大腿骨骨折	Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
足骨折	Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
裂傷	Not Related	1 (0.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
外科および内科処置	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
予防	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)

Source: CSR 11.7.1.4

MedDRA ver.9.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）

該当被験者数、( )内は割合(%) =該当被験者数／評価対象被験者数 × 100

Related：関連の可能性あり、おそらく関連あり、関連あり、Not Related：関連なし、おそらく関連なし

同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、器官別大分類又は基本語ごとに 1 名として発現被験者を集計した

有害事象の集計は、二重盲検投与期以降治験薬の最終投与 7 日後まで（重篤な有害事象では 30 日後）に発現した有害事象を対象とした

治験薬の処方ミスにより 2 名の被験者が最大 7 日間、間違った治験薬を服用した。1 名（313006）はアセナピン 10 mg BID 群に割り付けられたが、ハロペリドールを投与 1～7 日目まで服用した。もう 1 名（344004）は、プラセボ群に割り付けられたが、ハロペリドールを投与 1～6 日目まで服用した。有効性データ及び安全性データの要約は、割り付けられた群で集計した。個別の有害事象の一覧には、実際に起きた時点に服用していた薬剤を記載した

2.7.6.47.6.1 重篤な有害事象の叙述

アセナピン 5 mg BID 群及び 10 mg BID 群で発現した重篤な有害事象（「統合失調症の悪化」を除く）の叙述を以下に示した。

慢性閉塞性肺疾患（被験者識別番号 300010）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日：	19[redacted]	（年齢：66 歳）
性別：	男性	
体重：	59.42 kg	
身長：	170.18 cm	
人種：	黒人	

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン 5 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与6日後 *	7

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬の投与を開始した。投与6日後 * 及び投与7日後 * に、被験者は喘息の悪化のため 2 日連続して緊急治療室に搬送された。被験者は、咳嗽と喘鳴を伴う継続的な息切れを発現した。被験者は黄色がかった痰を伴う咳嗽を呈し、咳嗽後の胸痛を訴えた。胸部／肺の検査で、いくらかの気流制限及び両側に散在する呼気時の喘鳴がみられた。被験者は慢性閉塞性肺疾患の急性増悪**（慢性閉塞性肺疾患）**と診断された。治験薬の投与は中止され（最終服用日： 投与6日後 * ）、被験者は治験から脱落した。被験者は酸素、アルブテロールのネブライザーによる連続吸入、コハク酸メチルプレドニゾロン ナトリウム、セフトリアキソンナトリウム、及びレボフロキサシンによる治療を受けた。被験者は回復し、 投与190日後 * に退院した。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
下痢	投与3日前 *	投与7日後 *	軽度	なし	回復	なし
悪心	投与1日前 *	投与2日後 *	中等度	なし	回復	なし
喘息発作	投与6日後 *	投与6日後 *	中等度	なし	回復したが後遺症あり	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、慢性閉塞性肺疾患は治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
社内評価で、慢性閉塞性肺疾患は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

自傷念慮（被験者識別番号 309001）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日：	19[redacted]（年齢：46 歳）
性別：	女性
体重：	68.03 kg
身長：	157 cm
人種：	黒人

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン 10 mg BID	10 ~20	mg	舌下	20[redacted]	投与4日後 *	5

事象の詳細

被験者は 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted]日から　投与4日後 *　まで治験薬を服用していた。　投与30日後 *　に被験者は精神科病院を家族と共に訪れ、幻聴が増加したためナイフで「自分を切る」つもりであったと言った。被験者はナイフを取り出した時に、家族の者に発見された。その後被験者は入院し、統合失調症**（統合失調症）**及び自傷念慮**（自傷念慮）**と診断された。被験者は Midrin®（アセトアミノフェン、dichloralphenazone、isometheptene）、ロラゼパム、クエチアピン、クロザピン及びゾルピデムによる治療を受けた。被験者は回復し、　投与41日後 *　に退院した。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
激越の悪化	投与3日前 *	投与1日前 *	中等度	該当せず	回復したが後遺症あり	なし
不眠症の悪化	投与3日前 *	投与1日前 *	軽度	該当せず	回復したが後遺症あり	なし
悪心の悪化	投与3日前 *	投与4日後 *	中等度	なし	回復したが後遺症あり	おそらくなし
嘔吐	投与1日前 *	投与2日後 *	中等度	なし	回復	おそらくなし
激越の悪化	同日 *	投与7日後 *	中等度	なし	回復したが後遺症あり	おそらくなし
不眠症の悪化	同日 *	投与7日後 *	中等度	なし	回復したが後遺症あり	おそらくなし
片頭痛の悪化	投与2日後 *	投与2日後 *	中等度	なし	回復したが後遺症あり	おそらくなし
食道びらん	投与3日後 *	投与6日後 *	軽度	なし	回復したが後遺症あり	なし
嘔吐	投与4日後 *	投与4日後 *	中等度	なし	回復したが後遺症あり	おそらくなし
激越の悪化	投与8日後 *	投与8日後 *	中等度	該当せず	回復したが後遺症あり	なし
激越の悪化	投与30日後 *	投与41日後 *	軽度	該当せず	回復したが後遺症あり	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、統合失調症及び自傷念慮を治験薬と**関連なし**と判断した。
社内評価で、統合失調症及び自傷念慮は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

悪性症候群（被験者識別番号 374009）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日：	19[redacted]（年齢：30 歳）
性別：	男性
体重：	76.6 kg
身長：	170 cm
人種：	白人

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン 5 mg	10	mg	舌下	20[redacted]	投与1日後 *	2

事象の詳細

統合失調症と診断された被験者は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬の服用を開始した。　投与1日後 *　夕方の投与後、被験者は重度のアカシジア（アカシジア）、重度急性ジストニア（ジストニア）、中等度の激越（激越）、中等度の混乱（錯乱状態）、軽度の発熱（発熱）、流涎過多、振戦、落ち着きのなさ、頻脈及び四肢の筋固縮を発現した。アカシジア、ジストニア、激越、錯乱状態、発熱のため、治験薬の投与を中止し、被験者は治験より脱落した。ロラゼパムおよびトリヘキシフェニジルで治療したところ、2 時間後に急性ジストニア及び錯乱状態は消失した。他の症状は変わらなかった。CK-MB は上昇した（9.4 ng / mL、基準値上限：5 ng / mL）。CK は 1053 であった（基準値：18 から 198）。白血球数は 12.75×10^9 / L（基準値：3.80 - 10.70 $\times 10^9$ / L）であった。心筋梗塞が起こらないように処置をした。ECG は頻脈を示した。尿検査は、血液陽性を示した。最終的な診断は悪性症候群（**悪性症候群**）であった。被験者はビタミン B6、ジアゼパム、メタミゾール、グルコース、塩化ナトリウム、プロプラノロール、ハロペリドール及びアンピシリンを投与された。被験者は完全に回復し、　投与6日後 *　に退院した。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
激越	投与5日前 *	投与1日前 *	中等度	NA	回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、本事象を治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。
社内評価では、本事象は治験薬と**おそらく関連あり**と判断された。

顔面損傷（被験者識別番号 319025）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日：	19[redacted]（年齢：42 歳）
性別：	男性
体重：	119.29 kg
身長：	179.07 cm
人種：	白人

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン 5 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与38日後 *	39

事象の詳細

被験者は 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に治験薬の投与を開始した。　投与22日後 *　に、被験者は救急車で緊急治療室に搬送された。被験者は、生活している療養施設の他のメンバーに襲われたと主張した。被験者は、朝食を作っていた時にシェルターの他のメンバーの一人がガラス製のボウルで被験者を襲ったのだと報告した。被験者は、気を失ったと信じていた。襲われた後に被験者が覚えていた最後の記憶は、救急車の中にいたことであった。被験者は強い右側顔面痛を訴えていた。被験者には顔面に複数の裂傷があり、更に右手首の疼痛と左膝の疼痛も訴えていた。被験者は、胸痛、息切れ、腹痛、及び視覚の変化は否定した。被験者の主張する襲撃の後に、発作活動の報告はなかった。被験者は顔面の鈍的外傷**（顔面損傷）**と診断された。CT スキャンが実施されたが、大きな異常は検出されなかった。治験薬の投与は継続され、被験者はアセトアミノフェン／hydrocodone を投与された。検査及び治療の後、被験者は帰宅できる状態であったが、観察のため一晩病院に滞在させることになった。翌日に被験者は退院した。被験者は投与37日後 * に回復した。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
舌のしびれ	同日 *	投与17日後 *	中等度	なし	回復	おそらくあり
低血糖	投与18日後 *	投与18日後 *	中等度	なし	回復	おそらくなし
転倒	投与18日後 *	投与18日後 *	中等度	なし	回復	おそらくなし
一過性意識消失	投与18日後 *	投与18日後 *	中等度	なし	回復	おそらくなし
右手首腫脹	投与22日後 *	投与31日後 *	中等度	なし	回復	なし
顔面の挫傷	投与22日後 *	投与37日後 *	重度	なし	回復	なし
顔面裂傷	投与22日後 *	投与37日後 *	重度	なし	回復	なし
浮動性めまい	投与26日後 *	―	中等度	なし	回復せず	おそらくなし
頭痛の悪化	投与26日後 *	投与37日後 *	中等度	なし	回復	おそらくなし

治験薬との関連性

治験責任医師は、顔面損傷を治験薬と**関連なし**と判断した。
社内評価で、顔面損傷は治験薬と**関連なし**と判定された。

結核（被験者識別番号 356002）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日： 19[redacted]（年齢：22 歳）
性別： 男性
体重： 56.1 kg
身長： 160 cm
人種： 白人

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン 10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与33日後 *	34

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日から 投与33日後 * まで治験薬を服用していた。 投与33日後 * に被験者は、治験参加への同意を撤回し治験から脱落した。 投与49日後 * に被験者は入院し、結核（**結核**）と診断された。被験者はベンフォチアミン、chloropyramine hydrochloride、ストレプトマイシン及びリファンピシンの投与を受けた。データベースロック時に被験者はまだ回復しておらず、薬物療法を続けていた。被験者がまだ入院していたか否かは不明である。

その他の有害事象

報告されていない

治験薬との関連性

治験責任医師は、結核を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
社内評価で、結核は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

転倒、大腿骨骨折（被験者識別番号 362028）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日： 19[redacted]（年齢：69 歳）
性別： 女性
体重： 82.4 kg
身長： 156 cm
人種： 白人

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン 5 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与40日後 *	41

事象の詳細

被験者は 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に治験薬の投与を開始した。 投与35日後 * に被験者は偶発的に階段で転倒し（**転倒**）、入院した。被験者は大腿骨の骨折（**大腿骨骨折**）と診断され、病院で牽引療法を受けていた。治験薬の投与は継続され、被験者は治験参加を継続した。被験者は回復したが後遺症があり（歩行能力障害）、 投与66日後 * に退院した。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
パーキンソニズムによる筋振戦	投与12日後 *	投与40日後 *	中等度	なし	回復	可能性あり

治験薬との関連性

治験責任医師は、転倒及び大腿骨骨折を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
社内評価で、転倒及び大腿骨骨折は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

2.7.6.48 041502 試験【5.3.5.1-09】

治験の表題	An assessment of the long-term efficacy and safety of Org 5222, risperidone and placebo in subjects with schizophrenia
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted] を含む計 27 名
実施医療機関	[redacted].を含む全 27 施設（割付被験者の登録は 12 施設） 実施国：米国
公表文献（引用文献）	なし
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 ~20[redacted] 年 [redacted]月
治験のフェーズ	後期第 II 相
報告書作成日	20[redacted]年 [redacted] 月

試験方法の概要

目的

041004 試験を完了した被験者を対象として、アセナピン長期投与の有効性及び安全性をリスペリドン、プラセボと比較する。

治験方法

本治験は、041004 試験（急性増悪が認められた統合失調症患者に対する、アセナピン 1 日 2 回舌下投与の有効性及び安全性評価試験）から継続する二重盲検、実薬及びプラセボ対照、固定用量、6 週間の延長試験であった。041004 試験の最終評価時点を本治験のベースラインとし、041004 試験で服用していた治験薬を、引き続き同じ用法用量で最低 1 年間服用させた（アセナピン 5 mg、リスペリドン 3 mg 又はプラセボを 1 日 2 回投与）。被験者は本治験で 1 年を超える投与を受け、最後の被験者組入れから 365 日経過するまで投与を継続した（最長で約 108 週）。

Interactive Voice Response System（IVRS）を用いて、治験薬を割り付けた。IVRS により被験者番号を付与し、04100 試験と本治験の被験者番号を関連づけるために必要な情報を得た。本治験の盲検性を維持するため、041004 試験の盲検解除後は Organon と CRO の治験スタッフを交代し、041004 試験での被験者識別コードに関する情報を本治験のスタッフには伝達しなかった。また、本治験が終了するまで 041004 試験での被験者識別コードを実施医療機関のスタッフに知らせなかった。

被験者は、76 週（18 ヶ月）までは 4 週毎、残りの治験期間（108 週まで）は 8 週毎に評価のため実施医療機関を訪問した。来院の中間には電話で連絡をとり、必要に応じて臨時で来院させた。被験者が治験を完了又は中止した場合、2 回の追跡調査を下記の方法で実施した。

1) 治験終了から 2 週後の来院
2) 治験終了から 30 日後の電話連絡

被験者数（計画時及び解析時）

計画時

被験者数は、事前に計画しなかった。本治験の対象が、041004 試験での治験薬投与が有効かつ治験の継続を希望した被験者であったためである。

解析時

- 組入れ：39 名（アセナピン 5 mg BID 群 15 名、リスペリドン 3 mg BID 群 17 名、プラセボ群 7 名）
- 二重盲検投与期割付：39 名（アセナピン 5 mg BID 群 15 名、リスペリドン 3 mg BID 群 17 名、プラセボ群 7 名）

・All-Subjects-Treated-Group（AST 集団）：39 名（アセナピン 5 mg BID 群 15 名、リスペリドン 3 mg BID 群 17 名、プラセボ群 7 名）
・Intent-To-Treat Group（ITT 集団）: 33 名（アセナピン 5 mg BID 群 13 名、リスペリドン 3 mg BID 群 15 名、プラセボ群 5 名）

被験者数の設定根拠

041004 試験の延長試験のため、被験者数は事前に決めなかった。

対象及び主要な選択・除外基準

選択基準
・治験責任医師から本治験の目的と内容の説明を受けた後、本治験に関する行為を開始する前に、文書による同意を取得した
・041004 試験を完了した
・041004 試験で服用した治験薬に対する反応が十分良好であったと治験責任医師が判断した
・041004 試験での服薬率が 75%以上
・本治験の登録時、041004 試験の治験実施計画書で定める全ての選択基準［陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale（PANSS）、Clinical Global Impressions（CGI）、錐体外路症状評価尺度を除く］を引き続き満たした

除外基準
以下のいずれかに該当する可能性がある被験者が除外された。
・有害事象の発現又はその他の臨床的に重要な所見が、被験者の治験継続を困難にする
・本治験登録時、041004 試験の治験実施計画書で定める除外基準（PANSS、CGI、錐体外路症状評価尺度を除く）に合致する
・妊娠が尿検査により判明した、妊娠を治験期間中に希望する、又は授乳中

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

製造番号
・アセナピン 5 mg：ロット番号 [redacted]（[redacted]）、[redacted]

剤型
・アセナピンを 5 mg 含有する舌下錠

投与量、投与方法
041004 試験で服用していた治験薬を､継続して同じ用法･用量で服用させた(アセナピン 5 mg、リスペリドン 3 mg 又はプラセボを 1 日 2 回服用)。治験薬は各来院時に処方された。

治療期間

二重盲検投与期間：最低 1 年間。それ以降は、最後に組み入れた被験者の投与開始から最低 1 年を経過するまで本治験を継続した（最長で約 108 週）。

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

製造番号
・アセナピンプラセボ：ロット番号 [redacted]
・リスペリドン 3 mg：ロット番号 [redacted]（[redacted]）、[redacted]（[redacted]）
・リスペリドンプラセボ：ロット番号 [redacted]（[redacted]）

剤型
・アセナピンプラセボ：アセナピン 5 mg と見分けがつかない舌下錠

・リスペリドン 3 mg：リスペリドン 3 mg を含有するカプセル剤
・リスペリドン及びリスペリドンプラセボ：いずれも見分けがつかないカプセル剤

投与量、投与方法

「被験薬、用量及び投与方法、製造番号」に記載した。

評価基準

有効性

主要評価項目：PANSS 合計スコアの 041004 試験ベースライン時からの変化量

副次評価項目：PANSS サブスケール（陽性症状尺度、陰性症状尺度、総合精神病理尺度）のスコア、Clinical Global Impressions - Severity of Illness（CGI-S）、Clinical Global Impressions - Global Improvement（CGI-I）

その他の評価項目：CGI - Quality of Life（CGI-Q）の 041004 試験ベースライン時からの変化量、機能状態の評価（生活状況及び雇用状況）、効果不十分又は統合失調症の悪化による中止率、精神疾患の再発又は悪化による入院率

安全性

継続中の有害事象のモニタリング、臨床検査パラメータ、身体所見、バイタルサイン及び体重、心電図、錐体外路症状。

統計手法

有効性の評価

投与群別に、041004 試験ベースライン時、041502 試験ベースライン時、041502 試験の各来院時（最終評価時点を含む）での全ての有効性評価項目の素点を用いて、記述統計量（平均値、標準偏差、最小値、中央値及び最大値）を求めた。また、041004 試験ベースライン時及び 041502 試験ベースライン時からの変化量に関する記述統計量を求めた。ただし、CGI-I 及び CGI-Q については、041004 試験ベースライン時からの変化量を求めなかった。

安全性の評価

治験責任医師により報告された有害事象を World Health Organization Adverse Reaction Dictionary version from 3rd Quarter 1994（WHO-ART）を用いてコーディングした[*1)]。各投与群の有害事象、死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、治験薬と関連のある有害事象、及び重度と判断された有害事象を発現した被験者数と割合を、WHO 器官別大分類、基本語及び治験責任医師が判断した程度（軽度、中等度、重度）、治験薬との因果関係別に要約した。各投与群の臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び心電図で、臨床的に重要な異常値が認められた被験者数と割合を要約した。臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び心電図の変動を解析した。臨床検査パラメータ、バイタルサイン、錐体外路症状及び心電図の記述統計量を各来院時に各投与群で測定した。

*1) 基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた。基本語が重複する場合は（ ）内に下層語を示して区別した。

有効性及び安全性パラメータに関して、投与群間の統計学的な比較は行わなかった。

要約-結論：

2.7.6.48.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.48-1に示した。

041004 試験を完了した被験者のうち 39 名（アセナピン 5 mg BID 群 15 名、リスペリドン 3 mg BID 群 17 名、プラセボ群 7 名）を本治験に組み入れ、リスペリドン 3 mg BID 群 1 名（被験者識別番号 5038）が治験を完了し、残りの 38 名が治験終了前までに中止した。

表 2.7.6.48-1 被験者の内訳

被験者の内訳	アセナピン 5 mg BID	リスペリドン 3 mg BID	プラセボ	合計
041004 試験の治験薬投与被験者数	59	59	62	180
同意取得被験者数	15	17	7	39
同意取得被験者割合(%)	25.4	28.8	11.3	21.7
投与被験者数	15	17	7	39
中止被験者数	15	16	7	38
完了被験者数	0	1	0	1
ITT 集団	13	15	5	33

Source: CSR Table 3

同意取得被験者割合(%) =本治験の同意取得被験者数 / 041004 試験の治験薬投与被験者数 × 100

治験を中止した理由の一覧を表 2.7.6.48-2に示した。

組入れ被験者 39 名のうち、リスペリドン 3 mg BID 群 1 名を除く 38 名が治験を中止した。

中止理由のうち、「有害事象／重篤な有害事象」はリスペリドン 3 mg BID 群が他の投与群よりも割合が高かった。アセナピン 5 mg BID 群、リスペリドン 3 mg BID 群では、精神障害（激越、幻覚、精神病性障害、うつ病など）による中止が多く（それぞれ 67%（2/3 名）、67%（4/6 名））、プラセボ群の 1 名は、肝臓・胆管系障害で中止した。

「効果不十分」は、各投与群で概ね同程度であった。「その他」の理由により治験を中止した被験者の割合が各投与群で最も高く、その大半は「フォローアップ期の追跡不能」、「治験薬の服薬不遵守」、「同意撤回」であった。

表 2.7.6.48-2 治験を中止した理由の一覧（AST 集団）

中止理由	アセナピン 5 mg BID (N =15)		リスペリドン 3 mg BID (N =17)		プラセボ (N =7)		合計 (N =39)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
有害事象／重篤な有害事象	3	20.0	6	35.3	1	14.3	10	25.6
効果不十分	3	20.0	2	11.8	1	14.3	6	15.4
その他	9	60.0	8	47.1	5	71.4	22	56.4

Source: CSR Table 4

n: データのある被験者数、%: 評価対象被験者数を母数とした該当被験者数の割合

2.7.6.48.1.1 治験期間中の盲検解除

本治験の盲検を解除した被験者はいなかった。

2.7.6.48.2 人口統計学的特性

AST 集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.48-3に示した。

人種は、アセナピン 5 mg BID 群とリスペリドン 3 mg BID 群では大半が黒人又は白人であり、プラセボ群では 1 名を除く全ての被験者が黒人であった。「その他」の人種は、リスペリドン 3 mg BID 群 1 名（ガイアナ人）を除き、全てヒスパニック系であった。

平均年齢は、38.2 歳から 43.9 歳であり、各投与群で類似していた。

精神医学的背景は、アセナピン 5 mg BID 群及びリスペリドン 3 mg BID 群の大半の被験者、プラセボ群の全ての被験者が「統合失調症、妄想型」と診断された。041004 試験ベースライン時、リスペリドン 3 mg BID 群 1 名が現在の統合失調症エピソードを 1 年以上経験しており、それ以外の全ての被験者は 6 ヶ月までの統合失調症エピソードを経験していた。

表 2.7.6.48-3 人口統計学的特性（AST 集団）

Parameter		アセナピン 5 mg BID (N = 15)	リスペリドン 3 mg BID (N = 17)	プラセボ (N = 7)	合計 (N = 39)
年齢、歳	n	15	17	7	39
	Mean ± SD	38.2 ± 8.82	43.9 ± 11.96	39. 7 ± 14.03	41.0 ± 11.28
	Median	38.0	49.0	36.0	38.0
	Min - Max	22 - 51	23 - 61	23 - 66	22 - 66
体重、kg	N	14	16	7	37
	Mean ± SD	96.4 ± 23.88	80.3 ± 20.03	92.3 ± 25.79	88.6 ± 23.25
	Median	98.0	76.1	86.0	84.1
	Min - Max	64 - 139	57 - 139	71 - 146	57 - 146
身長、cm	N	15	16	7	38
	Mean ± SD	172.3 ± 12.75	167.0 ± 10.74	170.4 ± 7.70	169.7 ± 11.13
	Median	170.0	167.0	170.0	169.0
	Min - Max	152 - 188	150 - 193	157 - 183	150 - 193
性別、n (%)	女性	4 (26.7)	7 (41.2)	1 (14.3)	12 (30.8)
	男性	11 (73.3)	10 (58.8)	6 (85.7)	27 (69.2)
人種、n (%)	黒人	8 (53.3)	7 (41.2)	6 (85.7)	21 (53.8)
	白人	6 (40.0)	6 (35.3)	0 (0.0)	12 (30.8)
	アジア人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	1 (6.7)	4 (23.5)	1 (14.3)	6 (15.4)
統合失調症の診断、n (%)	妄想型	14 (93.3)	14 (82.4)	7 (100)	35 (89.7)
	解体型	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.6)
	緊張型	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鑑別不能型	1 (6.7)	2 (11.8)	0 (0.0)	3 (7.7)
現在のエピソードの期間、n (%)	2 週間未満	2 (13.3)	4 (23.5)	0 (0.0)	6 (15.4)
	2 週間以上 1 ヶ月未満	9 (60.0)	8 (47.1)	5 (71.4)	22 (56.4)
	1 ヶ月以上 6 ヶ月以下	4 (26.7)	4 (23.5)	2 (28.6)	10 (25.6)
	7 ヶ月以上 12 ヶ月以下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1 年超	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.6)
統合失調症の発症からの年数（年）	n	15	17	7	39
	Mean ± SD	17.2 ± 9.99	24.5 ± 14.07	13.3 ± 11.24	19.7 ± 12.67
	Median	18.0	24.0	11.0	18.0
	Min - Max	2 - 34	6 - 44	3 - 31	2 - 44

Parameter		アセナピン 5 mg BID (N = 15)	リスペリドン 3 mg BID (N = 17)	プラセボ (N = 7)	合計 (N = 39)
縦断的経過の分類: n (%)	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの				
	なし	4 (26.7)	6 (35.3)	3 (42.9)	13 (33.3)
	あり	11 (73.3)	11 (64.7)	4 (57.1)	26 (66.7)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴わないもの				
	なし	11 (73.3)	13 (76.5)	6 (85.7)	30 (76.9)
	あり	3 (20.0)	4 (23.5)	1 (14.3)	8 (20.5)
	持続性				
	あり	2 (13.4)	3 (17.6)	2 (28.6)	7(17.9)
	なし	12 (80.0)	14 (82.4)	5 (71.4)	31(79.5)
	単一エピソード・部分寛解	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	単一エピソード・完全寛解	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	他の又は特定不能の型	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喫煙歴	喫煙経験なし	1 (6.7)	3 (17.6)	2 (28.6)	6 (15.4)
	以前、喫煙していた	0 (0.0)	3 (17.6)	0 (0.0)	3 (7.7)
	現在も喫煙している	14 (93.3)	11 (64.7)	5 (71.4)	30 (76.9)

Source: CSR Table 5, Appendix F2
n: データのある被験者数、%: 評価対象被験者数を母数とした該当被験者数の割合
041004 試験ベースライン時の人口統計学的特性を集計した

治験薬の服薬率

治験薬の服薬率を表 2.7.6.48-4に示した。投与開始日から 365 日間の服薬率は、大半の被験者で 75%以上であり、服薬を遵守していた。

表 2.7.6.48-4 治験薬の服薬率（AST 集団）

Compliance category	アセナピン 5 mg BID (N = 15)		リスペリドン 3 mg BID (N = 17)		プラセボ (N = 7)		合計 (N = 39)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Compliant	14	93.3	16	94.1	6	85.7	36	92.3
Non-compliant	1	6.7	1	5.9	1	14.3	3	7.7

Source: CSR Table 7
n: データのある被験者数、%: 評価対象被験者数を母数とした該当被験者数の割合
041502 試験の投与開始日から 365 日間の服薬率を算出した
服薬率 75%未満の被験者を服薬不遵守とみなした

治験薬の曝露

治験薬の曝露を表 2.7.6.48-5に示した。最長の曝露期間は、アセナピン 5 mg BID 群 365 日、リスペリドン 3 mg BID 群 477 日、プラセボ群 225 日であった。各投与群の大半の被験者が Visit 4（治験薬投与期間の 99 日目から 126 日目）までに本治験を中止したが、リスペリドン 3 mg BID 群 1 名（被験者識別番号 5038）は 477 日目に本治験を完了した。

表 2.7.6.48-5 治験薬の曝露（AST 集団）

Days on trial drug	アセナピン 5 mg BID (N = 15)		リスペリドン 3 mg BID (N = 17)		プラセボ (N = 7)		合計 (N = 39)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1 - 14	3	20.0	2	11.8	2	28.6	7	17.9
15 - 28	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
29 - 42	0	0.0	2	11.8	0	0.0	2	5.1
43 - 56	0	0.0	0	0.0	1	14.3	1	2.6
57 - 70	1	6.7	0	0.0	0	0.0	1	2.6
71 - 84	1	6.7	2	11.8	0	0.0	3	7.7
85 - 98	2	13.3	3	17.6	0	0.0	5	12.8
99 - 112	1	6.7	1	5.9	1	14.3	3	7.7
113 - 126	0	0.0	1	5.9	0	0.0	1	2.6
127 - 140	1	6.7	0	0.0	0	0.0	1	2.6
141 - 154	0	0.0	0	0.0	1	14.3	1	2.6
155 - 168	3	20.0	1	5.9	0	0.0	4	10.3
169 - 182	0	0.0	1	5.9	0	0.0	1	2.6
183 - 196	0	0.0	0	0.0	1	14.3	1	2.6
197 - 210	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
211 - 224	0	0.0	1	5.9	0	0.0	1	2.6
225 - 238	0	0.0	1	5.9	1	14.3	2	5.1
239 - 266	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
267 - 280	1	6.7	1	5.9	0	0.0	2	5.1
281 - 308	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
309 - 322	1	6.7	0	0.0	0	0.0	1	2.6
≥ 365	1	6.7	1	5.9	0	0.0	2	5.1

Source: CSR Table 6
n: データのある被験者数、%: 評価対象被験者数を母数とした該当被験者数の割合
曝露期間は本治験開始日から起算した

併用薬

併用された薬剤群を表 2.7.6.48-6に示した。

AST 集団 33 名（85%）が薬剤を併用しており、その内訳はアセナピン 5 mg BID 群 12 名（80%）、リスペリドン 3 mg BID 群 15 名（88%）、プラセボ群 6 名（86%）であった。各投与群で共通してよく併用された薬剤群は、中枢神経系用薬（ロラゼパム、リスペリドン、ゾルピデム酒石酸塩、ハロペリドール）及び鎮痛薬（パラセタモール）であった。

表 2.7.6.48-6 併用された薬剤群（AST 集団）

Therapeutic category	アセナピン 5 mg BID (N = 15)		リスペリドン 3 mg BID (N = 17)		プラセボ (N = 7)	
	n	%	n	%	n	%
Agents acting on the renin-angiotensin system	1	6.7	0	0.0	0	0.0
Analgesics	4	26.7	8	47.1	5	71.4
Antacids, drugs for treatment of peptic ulcer and flatulence	5	33.3	2	11.8	2	28.6
Anti-asthmatics	3	20.0	0	0.0	0	0.0
Anti-parkinson drugs	5	33.3	5	29.4	2	28.6
Antibacterials for systemic use	3	20.0	5	29.4	0	0.0
Antidiarrheal, intestinal, antiinflammatory/antiinfective agents	0	0.0	1	5.9	0	0.0
Antiepileptics	3	20.0	5	29.4	0	0.0
Antifungals for dermatological use	0	0.0	1	5.9	0	0.0
Antihistamines for systemic use	2	13.3	1	5.9	0	0.0
Antihypertensives	0	0.0	0	0.0	1	14.3
Antiinflammatory and antirheumatic products	4	26.7	4	23.5	1	14.3
Antipruritics,incl antihist,anesthet,etc.	0	0.0	1	5.9	0	0.0
Antispasmodics and anticholinergic agents and propulsives	1	6.7	0	0.0	0	0.0
Antithrombotic agents	0	0.0	1	5.9	1	14.3
Beta blocking agents	1	6.7	0	0.0	1	14.3
Calcium channel blockers	0	0.0	1	5.9	2	28.6
Corticosteroids for systemic use	0	0.0	0	0.0	1	14.3
Cough and cold preparations	2	13.3	0	0.0	0	0.0
Diuretics	1	6.7	0	0.0	0	0.0
Drugs used in diabetes	2	13.3	0	0.0	0	0.0
Emollients and protectives	0	0.0	1	5.9	1	14.3
Laxatives	2	13.3	2	11.8	1	14.3
Nasal preparations	2	13.3	1	5.9	1	14.3
Ophthalmologicals	0	0.0	0	0.0	1	14.3
Psychoanaleptics	0	0.0	5	29.4	3	42.9
Psycholeptics	11	73.3	14	82.4	5	71.4
Serum lipid reducing agents	1	6.7	0	0.0	0	0.0
Sex hormones and modulators of the genital system	1	6.7	1	5.9	0	0.0
Thyroid therapy	0	0.0	1	5.9	0	0.0
Vasoprotectives	0	0.0	1	5.9	0	0.0
Vitamins	1	6.7	2	11.8	0	0.0

Source: CSR Table 8

n: データのある被験者数、%: 評価対象被験者数を母数とした該当被験者数の割合

2.7.6.48.3 有効性の評価

2.7.6.48.3.1 有効性解析対象集団

有効性評価には ITT 集団を用いた。組入れ被験者 39 名のうち、治験薬を服用し本治験の最終服薬日から 2 日後までに有効性を評価した 33 名（アセナピン 5 mg BID 群 13 名、リスペリドン 3 mg BID 群 15 名、プラセボ群 5 名）を ITT 集団とした。

2.7.6.48.3.2 主要評価項目

主要評価項目である PANSS 合計スコアの解析結果を表 2.7.6.48-7に示した。

041004 試験ベースライン時から最終評価時点までの PANSS 合計スコアの変化量（平均値）は、リスペリドン 3 mg BID 群（-17.2）及びプラセボ群（-19.0）と比較して、アセナピン 5 mg BID 群（-30.1）で大きかった。

最終評価時点での PANSS 合計スコア（平均値）は、全投与群で 041004 試験ベースライン時より減少したが、減少量はアセナピン 5 mg BID 群が最も大きかった。また、041502 試験ベースライン時から最終評価時点までの PANSS 合計スコア（平均値）は比較的安定しており、各投与群で微増したが、041004 試験ベースライン時より低いままであった。

最終評価時点での PANSS 合計スコア（平均値）が 041004 試験ベースライン時より 20%以上又は 50%以上減少した被験者の割合は、アセナピン 5 mg BID 群がリスペリドン 3 mg BID 群及びプラセボ群よりも高かった。各投与群での割合は以下の通り。

・アセナピン 5 mg BID 群：20%以上減少 61.5%（8/13 名）、50%以上減少 38.5%（5/13 名）
・リスペリドン 3 mg BID 群：20%以上減少 53.3%（8/15 名）、50%以上減少 20.0%（3/15 名）
・プラセボ群：20%以上減少 40.0%（2/5 名）、50%以上減少 20.0%（1/5 名）

表 2.7.6.48-7 PANSS 合計スコア（平均値）及び各ベースライン時からの変化量（ITT 集団）

		アセナピン 5 mg BID (N = 13)	リスペリドン 3 mg BID (N = 15)	プラセボ (N = 5)
041004 baseline	n	13	15	5
	Mean	99.2	93.4	88.8
	SE	4.44	2.66	3.46
041502 baseline	n	13	15	5
	Mean	61.5	68.3	62.0
	SE	4.81	3.24	4.93
041502 endpoint	n	13	15	5
	Mean	69.1	76.2	69.8
	SE	6.01	4.33	10.17
Change from 041004 baseline to 041502 endpoint	n	13	15	5
	Mean	-30.1	-17.2	-19.0
	SE	6.66	4.87	8.41
Change from 041502 baseline to 041502 endpoint	n	13	15	5
	Mean	7.6	7.9	7.8
	SE	3.77	3.05	6.51

Source: CSR Table 9
n: データのある被験者数、SE: 標準誤差
041502 baseline: 041004 試験の最終評価時

2.7.6.48.3.3 副次評価項目

PANSS サブスケール陽性症状尺度

PANSS サブスケール陽性症状尺度の解析結果を表 2.7.6.48-8に示した。

041004 試験ベースライン時から最終評価時点までの陽性症状尺度の変化量（平均値）は、リスペリドン 3 mg BID 群（-7.7）及びプラセボ群（-6.8）と比較して、アセナピン 5 mg BID 群（-9.5）で大きかった。

041502 試験ベースライン時の陽性症状尺度（平均値）は、全投与群で 041004 試験ベースライン時より減少したが、減少量が最も大きかったのはアセナピン 5 mg BID 群であった。041502 試験ベースライン時から最終評価時点までの陽性症状尺度（平均値）は、比較的安定していた。本治験期間中、

陽性症状尺度（平均値）は各投与群で微増したが、041004 試験ベースライン時より低いままであった。

最終評価時点での陽性症状尺度（平均値）が 041004 試験ベースライン時より 20%以上減少した被験者の割合は、アセナピン 5 mg BID 群及びリスペリドン 3 mg BID 群がプラセボ群よりも高かった。50%以上減少した被験者の割合に投与群間で臨床的に重要な差は見られなかった。各投与群での割合は以下の通り。

・アセナピン 5 mg BID 群：20%以上減少 76.9%（10/13 名）、50%以上減少 38.5%（5/13 名）
・リスペリドン 3 mg BID 群：20%以上減少 80.0%（12/15 名）、50%以上減少 33.3%（5/15 名）
・プラセボ群：20%以上減少 60.0%（3/5 名）、50%以上減少 40.0%（2/5 名）

表 2.7.6.48-8 PANSS サブスケール陽性症状尺度（平均値）及び各ベースライン時からの変化量（ITT 集団）

		アセナピン 5 mg BID (N = 13)	リスペリドン 3 mg BID (N = 15)	プラセボ (N = 5)
041004 baseline	n	13	15	5
	Mean	25.0	24.5	24.4
	SE	1.05	0.85	1.63
041502 baseline	n	13	15	5
	Mean	12.8	14.5	15.4
	SE	0.93	1.11	1.66
041502 endpoint	n	13	15	5
	Mean	15.5	16.9	17.6
	SE	1.29	1.28	3.04
Change from 041004 baseline to 041502 endpoint	n	13	15	5
	Mean	-9.5	-7.7	-6.8
	SE	1.83	1.67	2.37
Change from 041502 baseline to 041502 endpoint	n	13	15	5
	Mean	2.6	2.4	2.2
	SE	1.05	1.20	1.46

Source: CSR Table 10
n: データのある被験者数、SE: 標準誤差
041502 baseline: 041004 試験の最終評価時

PANSS サブスケール：陰性症状尺度

PANSS サブスケール陰性症状尺度スコアの解析結果を表 2.7.6.48-9に示した。

041004 試験ベースライン時から最終評価時点までの陰性症状尺度スコアの変化量（平均値）は、リスペリドン 3 mg BID 群（-2.0）及びプラセボ群（-3.4）と比較して、アセナピン 5 mg BID 群（-7.2）が最も大きかった。

041502 試験ベースライン時の陰性症状尺度スコア（平均値）は、全投与群で 041004 試験ベースライン時より減少したが、減少量が最も大きかったのはアセナピン 5 mg BID 群であった。041502 試験ベースライン時から最終評価時点までの陰性症状尺度スコア（平均値）は、比較的安定していた。

最終評価時点での陰性症状尺度スコア（平均値）が 041004 試験ベースライン時より 20%以上又は 50%以上減少した被験者の割合は、投与群間で臨床的に重要な差が見られなかった。各投与群での割合は以下の通り。

・アセナピン 5 mg BID 群：20%以上減少 53.8%（7/13 名）、50%以上減少 38.5%（5/13 名）
・リスペリドン 3 mg BID 群：20%以上減少 40.0%（6/15 名）、50%以上減少 6.7%（1/15 名）

・プラセボ群：20%以上減少 60.0%（3/5 名）、50%以上減少 40.0%（2/5 名）

表 2.7.6.48-9 PANSS サブスケール陰性症状尺度及び各ベースライン時からの変化量（ITT 集団）

		アセナピン 5 mg BID (N = 13)	リスペリドン 3 mg BID (N = 15)	プラセボ (N = 5)
041004 baseline	n	13	15	5
	Mean	26.1	22.0	19.8
	SE	1.71	0.93	1.71
041502 baseline	n	13	15	5
	Mean	18.2	18.5	15.4
	SE	1.83	0.88	1.03
041502 endpoint	n	13	15	5
	Mean	18.8	20.0	16.4
	SE	2.18	0.84	2.91
Change from 041004 baseline to 041502 endpoint	n	13	15	5
	Mean	-7.2	-2.0	-3.4
	SE	2.03	1.20	3.72
Change from 041502 baseline to 041502 endpoint	n	13	15	5
	Mean	0.6	1.5	1.0
	SE	1.10	0.94	3.11

Source: CSR Table 11
n: データのある被験者数、SE: 標準誤差
041502 baseline: 041004 試験の最終評価時

PANSS サブスケール総合精神病理尺度

PANSS サブスケール総合精神病理尺度の解析結果を表 2.7.6.48-10に示した。

041004 試験ベースライン時から最終評価時点までの総合精神病理尺度の変化量（平均値）は、リスペリドン 3 mg BID 群及びプラセボ群と比較して、アセナピン 5 mg BID 群で最も大きかった（アセナピン 5 mg BID 群-13.3、リスペリドン 3 mg BID 群-7.5、プラセボ群-8.8）。

041502 試験ベースライン時の総合精神病理尺度（平均値）は、全投与群で 041004 試験ベースライン時より減少したが、減少量が最も大きかったのはアセナピン 5 mg BID 群であった。041502 試験ベースライン時から最終評価時点までの総合精神病理尺度（平均値）は、比較的安定していた。本治験期間中、総合精神病理尺度（平均値）は各投与群で微増したが、041004 試験ベースライン時よりも低いままであった。

最終評価時点での総合精神病理尺度（平均値）が 041004 試験ベースライン時より 50%以上減少した被験者の割合は、アセナピン 5 mg BID 群がプラセボ群よりも高かった。20%以上減少した被験者の割合は、投与群間で臨床的に重要な差が見られなかった。各投与群での割合は以下の通り。

・アセナピン 5 mg BID 群：20%以上減少 69.2%（9/13 名）、50%以上減少 38.5%（5/13 名）
・リスペリドン 3 mg BID 群：20%以上減少 53.3%（8/15 名）、50%以上減少 26.7%（4/15 名）
・プラセボ群：20%以上減少 60.0%（3/5 名）、50%以上減少 20.0%（1/5 名）

表 2.7.6.48-10 PANSS サブスケール総合精神病理尺度（平均値）及び各ベースライン時からの変化量（ITT 集団）

		アセナピン 5 mg BID (N = 13)	リスペリドン 3 mg BID (N = 15)	プラセボ (N = 5)
041004 baseline	n	13	15	5
	Mean	48.1	46.9	44.6
	SE	2.50	1.61	2.77
041502 baseline	n	13	15	5
	Mean	30.4	35.4	31.2
	SE	2.58	1.84	2.76
041502 endpoint	n	13	15	5
	Mean	34.8	39.3	35.8
	SE	3.01	2.54	5.05
Change from 041004 baseline to 041502 endpoint	n	13	15	5
	Mean	-13.3	-7.5	-8.8
	SE	3.26	2.82	2.92
Change from 041502 baseline to 041502 endpoint	n	13	15	5
	Mean	4.4	3.9	4.6
	SE	2.11	1.54	2.64

Source: CSR Table 12
n: データのある被験者数、SE: 標準誤差
041502 baseline: 041004 試験の最終評価時

Clinical Global Impressions - Severity of Illness

CGI-S スコアの解析結果を表 2.7.6.48-11に示した。

投与群間で臨床的に重要な差は見られなかった。最終評価時点での CGI-S スコア（平均値）は各投与群で 041004 試験ベースライン時より減少したが、041502 試験ベースライン時から最終評価時点までは CGI-S スコア（平均値）の変化がほとんど見られなかった。

表 2.7.6.48-11 CGI-S スコア（平均値）及び各ベースライン時からの変化量（ITT 集団）

		アセナピン 5 mg BID (N = 13)	リスペリドン 3 mg BID (N = 15)	プラセボ (N = 5)
041004 baseline	n	13	15	5
	Mean	4.5	4.6	4.2
	SE	0.14	0.13	0.20
041502 baseline	n	13	15	5
	Mean	3.2	3.1	2.8
	SE	0.17	0.13	0.37
041502 endpoint	n	13	15	5
	Mean	3.5	3.5	3.0
	SE	0.33	0.24	0.71
Change from 041004 baseline to 041502 endpoint	n	13	15	5
	Mean	-1.1	-1.1	-1.2
	SE	0.26	0.28	0.58
Change from 041502 baseline to 041502 endpoint	n	13	15	5
	Mean	0.2	0.4	0.2
	SE	0.28	0.21	0.49

Source: CSR Table 13
n: データのある被験者数、SE: 標準誤差
041502 baseline: 041004 試験の最終評価時

Clinical Global Impressions - Global Improvement

CGI-I スコアの解析結果を表 2.7.6.48-12に示した。

本治験の最終評価時点での CGI-I スコア（平均値）は、各投与群で 041502 試験ベースライン時より増加したが、投与群間で臨床的に重要な差は見られなかった。

表 2.7.6.48-12 CGI-I スコア（平均値）（ITT 集団）

		アセナピン 5 mg BID (N = 13)	リスペリドン 3 mg BID (N = 15)	プラセボ (N = 5)
041502 baseline	n	13	15	5
	Mean	1.8	2.1	1.4
	SE	0.23	0.15	0.24
041502 endpoint	n	13	15	5
	Mean	3.3	3.3	2.6
	SE	0.46	0.39	0.93

Source: CSR Table 14
n: データのある被験者数、SE: 標準誤差
041502 baseline: 041004 試験の最終評価時

その他の評価項目

・Clinical Global Impressions - Quality of Life
最終評価時点での CGI-Q スコア（平均値）は、各投与群で 041502 試験ベースライン時より増加したが、投与群間で臨床的に重要な差は見られなかった。

・生活状況及び就労状況
041004 試験ベースライン時から最終評価時点まで、各投与群の大半の被験者で生活状況の変化が見られなかった［アセナピン 5 mg BID 群 61.5%（8/13 名）、リスペリドン 3 mg BID 群 71.4%（10/14 名）、プラセボ群 100%（5/5 名）］。生活状況が改善した被験者数は、アセナピン 5 mg BID 群 3 名（23.1%）、リスペリドン 3 mg BID 群 2 名（14.3%）であった。041004 試験ベースライン時から最終評価時点まで、各投与群の大半の被験者は無職のままであった。

・再入院
本治験期間中の再入院率は、アセナピン 5 mg BID 群 33.3%（5/15 名）、リスペリドン 3 mg BID 群 47.1%（8/17 名）、プラセボ群 14.3%（1/7 名）であり、アセナピン 5 mg BID 群及びリスペリドン 3 mg BID 群がプラセボ群と比較して高かった。統合失調症の悪化により、大半の被験者が再入院した。

2.7.6.48.3.4 効果不十分又は有害事象／重篤な有害事象による投与中止

効果不十分又は有害事象／重篤な有害事象のうち統合失調症の悪化により投与中止に至った被験者数を表 2.7.6.48-13に示した。

投与群間で臨床的に重要な差は見られなかった。

表 2.7.6.48-13 効果不十分又は有害事象／重篤な有害事象のうち統合失調症の悪化のため投与中止となった被験者数（AST 集団）

	アセナピン 5 mg BID (N = 15)		リスペリドン 3 mg BID (N = 17)		プラセボ (N = 7)	
	n	%	n	%	n	%
効果不十分	3	20.0	2	11.8	1	14.3
有害事象／重篤な有害事象のうち統合失調症の悪化	1	6.7	1	5.9	0	0.0
合計	4	26.7	3	17.6	1	14.3

Source: CSR Table 16

n: データのある被験者数、%: 評価対象被験者を母数とした該当被験者数の割合

2.7.6.48.4 安全性の評価

2.7.6.48.4.1 安全性解析対象集団

安全性評価には AST 集団を用いた。AST 集団は、041004 試験を完了し本治験に組み入れられた被験者のうち、治験薬を最低 1 回服用した全ての被験者とした。

041004 試験を完了した被験者のうち、本治験に組み入れられた全ての被験者 39 名（アセナピン 5 mg BID 群 15 名、リスペリドン 3 mg BID 群 17 名、プラセボ群 7 名）に治験薬が投与された（AST 集団）。

2.7.6.48.4.2 有害事象の解析

有害事象及び重篤な有害事象は、治験責任医師によって症例報告書に記載された医師記載名を、WHO-ART[*1)]を用いて器官別大分類及び基本語にコーディングした。

*1) 基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた。基本語が重複する場合は（ ）内に下層語を示して区別した。

041004 試験中に発現し、041502 試験ベースライン時に継続していた有害事象及び重篤な有害事象は、本解析に含めた。例えば、有害事象、重篤な有害事象又はフォローアップ期に発現した有害事象として 041004 試験の症例報告書で記載され、041502 試験でも継続していた有害事象／重篤な有害事象は本解析に含めた。

同意取得から治験薬投与終了後 7 日まで（重篤な有害事象の場合は投与終了後 30 日まで）を有害事象の収集期間とした。

有害事象の発現頻度の概要を表 2.7.6.48-14に示した。

AST 集団 39 名のうち有害事象を発現した被験者数は 36 名であり、発現頻度はアセナピン 5 mg BID 群 100%（15/15 名）、リスペリドン 3 mg BID 群 100%（17/17 名）、プラセボ群 57.1%（4/7 名）であった。

表 2.7.6.48-14 有害事象発現頻度の概要（AST 集団）

	アセナピン 5 mg BID (N = 15)		リスペリドン 3 mg BID (N = 17)		プラセボ (N = 7)	
	n	%	n	%	n	%
有害事象	15	100.0	17	100.0	4	57.1
死亡	0	0.0	0	0.0	0	0.0
重篤な有害事象	5	33.3	8	47.1	1	14.3
有害事象による中止	3	20.0	6	35.3	1	14.3
因果関係が否定できない有害事象	9	60.0	6	35.3	3	42.9
重度の有害事象	3	20.0	6	35.3	1	14.3

Source: CSR Table 17

n: データのある被験者数、%: 評価対象被験者数を母数とした該当被験者数の割合

041004 試験で発現し 041502 試験ベースライン時に継続していた全ての有害事象及び 041502 試験の治験薬投与期間中又は最終服薬後 7 日まで（重篤な有害事象の場合は 30 日まで）に発現した全ての有害事象を示した

因果関係が否定できない: 治験薬との関連性について「関連の可能性あり」、「おそらく関連あり」、「関連あり」と治験責任医師により判断された有害事象

同一事象が同一被験者に複数回発現した場合は、1 回のみカウントした

2.7.6.48.4.2.1 全ての有害事象

全ての有害事象の一覧を表 2.7.6.48-15に示した。

比較的よく見られた有害事象は、器官別大分類で精神障害であり、中でもアセナピン 5 mg BID 群又はリスペリドン 3 mg BID 群で 20%以上に発現したのは、不安、不眠症、精神病性障害、統合失調症様障害であった。

表 2.7.6.48-15 全ての有害事象の一覧（AST 集団）

有害事象名		アセナピン 5 mg BID (N=15)		リスペリドン 3 mg BID (N=17)		プラセボ (N=7)	
器官別大分類	基本語	n	%	n	%	n	%
一般的全身障害	背部痛	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	疲労	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	発熱	0	0.0	2	11.8	0	0.0
	四肢痛	0	0.0	2	11.8	1	14.3
	浮腫	1	6.7	5	29.4	1	14.3
	末梢性浮腫	0	0.0	2	11.8	0	0.0
	疼痛	1	6.7	4	23.5	0	0.0
心・血管障害（一般）	高血圧	1	6.7	0	0.0	0	0.0
中枢・末梢神経系障害	浮動性めまい	1	6.7	1	5.9	0	0.0
	遅発性ジスキネジア	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	錐体外路障害	1	6.7	1	5.9	0	0.0
	頭痛	3	20.0	3	17.6	3	42.9
	運動過多	0	0.0	2	11.8	0	0.0
	筋緊張亢進	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	感覚鈍麻	1	6.7	1	5.9	0	0.0
	片頭痛	1	6.7	1	5.9	0	0.0
	振戦	0	0.0	2	11.8	1	14.3
消化管障害	便秘	0	0.0	1	5.9	1	14.3
	下痢	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	消化不良	2	13.3	1	5.9	0	0.0
	痔核	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	口内乾燥	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	悪心	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	歯痛	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	齲歯	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	歯の障害	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	嘔吐	1	6.7	0	0.0	0	0.0
聴覚・前庭障害	耳痛	0	0.0	2	11.8	0	0.0
	聴力低下	0	0.0	1	5.9	0	0.0
肝臓・胆管系障害	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	2	28.6
	肝酵素上昇	1	6.7	0	0.0	0	0.0
代謝・栄養障害	高コレステロール血症	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	高血糖	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	高トリグリセリド血症	0	0.0	0	0.0	1	14.3
	低クロール血症	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	低カリウム血症	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	低ナトリウム血症	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	体重減少	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	体重増加	1	6.7	2	11.8	0	0.0
筋・骨格系障害	関節痛	1	6.7	1	5.9	1	14.3
	関節障害	0	0.0	2	11.8	0	0.0
	骨障害	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	筋力低下	0	0.0	2	11.8	0	0.0
	腱障害	0	0.0	1	5.9	0	0.0
新生物（腫瘍）	新生物	0	0.0	1	5.9	0	0.0
血小板・出血疑血障害	鼻出血	0	0.0	0	0.0	1	14.3

有害事象名		アセナピン 5 mg BID (N=15)		リスペリドン 3 mg BID (N=17)		プラセボ (N=7)	
器官別大分類	基本語	n	%	n	%	n	%
精神障害	激越	2	13.3	1	5.9	1	14.3
	不安	3	20.0	4	23.5	1	14.3
	妄想	2	13.3	0	0.0	0	0.0
	うつ病	0	0.0	2	11.8	1	14.3
	うつ病（うつ病の増悪）	0	0.0	2	11.8	1	14.3
	異常な夢	0	0.0	0	0.0	1	14.3
	幻覚	2	13.3	1	5.9	1	14.3
	勃起不全	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	不眠症	3	20.0	3	17.6	1	14.3
	神経過敏	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	精神病性障害	0	0.0	5	29.4	1	14.3
	統合失調症様障害	6	40.0	5	29.4	1	14.3
	傾眠	1	6.7	1	5.9	0	0.0
	自殺念慮	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	自殺企図	0	0.0	1	5.9	0	0.0
抵抗機構障害	感染	1	6.7	0	0.0	0	0.0
呼吸器系障害	喘息	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	気管支痙攣	0	0.0	0	0.0	1	14.3
	咳嗽	1	6.7	3	17.6	0	0.0
	呼吸困難	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	鼻出血	0	0.0	0	0.0	1	14.3
	肺炎	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	鼻炎	2	13.3	1	5.9	0	0.0
	副鼻腔炎	1	6.7	1	5.9	1	14.3
	喀痰増加	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	上気道感染	0	0.0	1	5.9	0	0.0
二次用語	転倒	0	0.0	1	5.9	0	0.0
皮膚・皮膚付属器障害	ざ瘡	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	皮膚炎	0	0.0	0	0.0	1	14.3
	皮膚真菌感染	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	せつ	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	発疹	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	皮膚障害	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	皮膚剥脱	0	0.0	1	5.9	0	0.0
泌尿器系障害	顔面浮腫	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	腎炎	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	膿尿	0	0.0	1	5.9	0	0.0
血管（心臓外）障害	潮紅	1	6.7	0	0.0	0	0.0
視覚障害	緑内障	0	0.0	0	0.0	1	14.3

Source: CSR Table 20
WHO-ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）
n: データのある被験者数、%: 評価対象被験者数を母数とした該当被験者数の割合
041004 試験で発現し 041502 試験ベースライン時に継続していた全ての有害事象及び 041502 試験の治験薬投与期間中又は最終服薬後 7 日まで（重篤な有害事象の場合は 30 日まで）に発現した全ての有害事象を示した
同一事象が同一被験者に複数回発現した場合は、1 回のみカウントした
有害事象の集計は、二重盲検投与期以降に発現した有害事象を対象とした

2.7.6.48.4.2.2 程度別の有害事象

程度別有害事象の一覧を表 2.7.6.48-28に示した。

2.7.6.48.4.2.3 因果関係別別の有害事象

因果関係別有害事象の一覧を表 2.7.6.48-29に示した。

2.7.6.48.4.3 重篤な有害事象

2.7.6.48.4.3.1 死亡

本治験期間中に死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.48.4.3.2 死亡以外の重篤な有害事象及び副作用

治験薬投与期間中及び最終服薬後 30 日までに発現した重篤な有害事象の発現状況及び一覧を表 2.7.6.48-16、表 2.7.6.48-17に示した。

重篤な有害事象は AST 集団 39 名のうち 14 名に発現し、その発現頻度はアセナピン 5 mg BID 群 33.3%（5/15 名）、リスペリドン 3 mg BID 群 47.1%（8/17 名）、プラセボ群 14.3%（1/7 名）であった。

最もよく見られた重篤な有害事象は統合失調症様障害で、アセナピン 5 mg BID 群 5 名、リスペリドン 3 mg BID 群 5 名、プラセボ群 1 名に発現した。アセナピン 5 mg BID 群では統合失調症様障害以外の重篤な有害事象はみられなかった。

本治験期間中に重篤な有害事象を発現した被験者は 14 名であった。このうち 7 名は、最終服薬日以降の発現であった。

表 2.7.6.48-16 重篤な有害事象の発現状況（AST 集団）

器官別大分類	基本語	アセナピン 5 mg BID (N = 15)		リスペリドン 3 mg BID (N = 17)		プラセボ (N = 7)	
		n	%	n	%	n	%
精神障害	うつ病（うつ病の増悪）	0	0.0	2	11.8	0	0.0
	幻覚	0	0.0	0	0.0	1	14.3
	統合失調症様障害	5	33.3	5	29.4	1	14.3
	自殺念慮	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	自殺企図	0	0.0	1	5.9	0	0.0
呼吸器系障害	肺炎	0	0.0	1	5.9	0	0.0
二次用語	転倒	0	0.0	1	5.9	0	0.0

Source: CSR Table 18
WHO-ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）
n: データのある被験者数、%: 評価対象被験者数を母数とした該当被験者数の割合
041004 試験で発現し 041502 試験ベースライン時に継続していた全ての重篤な有害事象、及び 041502 試験の治験薬投与期間中又は最終服薬後 30 日までに発現した全ての重篤な有害事象を含む

表 2.7.6.48-17 重篤な有害事象の一覧（AST 集団）

投与群	被験者識別番号	年齢	性別	人種	治療期間（日）	重篤な有害事象（基本語）	発現（日目）	終了（日目）	程度	因果関係	処置	転帰
プラセボ	5039	34	男性	黒人	56	幻覚	51	52	軽度	おそらくなし	なし	回復
						統合失調症様障害	84	85	中等度	おそらくなし	中止	回復
						統合失調症様障害	56	NA	中等度	可能性あり	NA	回復
A 5 mg	5078	32	女性	黒人	10	統合失調症様障害	11	NA	中等度	可能性あり	中止	NA
A 5 mg	5086	42	女性	その他	157	統合失調症様障害	158	185	重度	可能性あり	中止	回復
A 5 mg	5074	45	男性	白人	4	統合失調症様障害	9	NA	中等度	なし	NA	回復
A 5 mg	5055	34	男性	黒人	99	統合失調症様障害	71	100	中等度	おそらくなし	NA	回復
A 5 mg	5087	43	男性	黒人	87	統合失調症様障害	99	110	中等度	なし	NA	回復
R 3 mg	5050	50	男性	その他	85	肺炎	24	NA	軽度	おそらくなし	NA	回復
R 3 mg	5053	60	女性	白人	11	統合失調症様障害	10	NA	重度	なし	NA	継続
R 3 mg	5082	31	女性	黒人	36	統合失調症様障害	37	69	重度	おそらくあり	中止	回復
R 3 mg	5036	31	女性	白人	221	統合失調症様障害	221	225	中等度	おそらくなし	中止	回復
						うつ病（うつ病の増悪）	221	225	中等度	おそらくなし	中止	回復
						自殺念慮	221	225	中等度	おそらくなし	中止	回復
R 3 mg	5002	61	女性	白人	270	転倒	270	271	軽度	可能性あり	中止	回復
R 3 mg	5003	35	男性	白人	95	うつ病（うつ病の増悪）	96	107	重度	可能性あり	中止	回復
						自殺企図	96	107	重度	可能性あり	中止	回復
R 3 mg	5040	30	男性	その他	81	統合失調症様障害	47	NA	軽度	NA	なし	NA
						統合失調症様障害	75	121	軽度	おそらくなし	中止	回復したが後遺症有り
R 3 mg	5084	51	男性	黒人	85	統合失調症様障害	85	94	重度	あり	中止	回復

Source: CSR Appendix F Listing 8.1.2.2, Appendix G Listing 2, Appendix A
投与群: A 5 mg - アセナピン 5 mg BID 群、R 3 mg - リスペリドン 3 mg BID 群
WHO-ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）
NA: 該当データなし

2.7.6.48.4.4 その他の重要な有害事象

2.7.6.48.4.4.1 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表 2.7.6.48-18に示した。

有害事象により投与中止に至った被験者数は AST 集団 39 名のうち 10 名であり、各投与群での割合はアセナピン 5 mg BID 群 20.0%（3/15 名）、リスペリドン 3 mg BID 群 35.3%（6/17 名）、プラセボ群 14.3%（1/7 名）であった。アセナピン 5 mg BID 群及びリスペリドン 3 mg BID 群で最も多かった中止理由は統合失調症様障害であった。プラセボ群 1 名は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加により投与を中止した。

表 2.7.6.48-18 投与中止に至った有害事象（AST 集団）

器官別大分類	基本語	アセナピン 5 mg BID (N = 15)		リスペリドン 3 mg BID (N = 17)		プラセボ (N = 7)	
		n	%	n	%	n	%
肝臓・胆管系障害	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	1	14.3
	肝酵素上昇	1	6.7	0	0.0	0	0.0
代謝・栄養障害	低カリウム血症	0	0.0	1	5.9	0	0.0
筋・骨格系障害	関節障害	0	0.0	1	5.9	0	0.0
精神障害	激越	1	6.7	1	5.9	0	0.0
	妄想	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	うつ病	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	うつ病（うつ病の増悪）	0	0.0	2	11.8	0	0.0
	幻覚	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	精神病性障害	0	0.0	2	11.8	0	0.0
	統合失調症様障害	1	6.7	3	17.6	0	0.0
	自殺念慮	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	自殺企図	0	0.0	1	5.9	0	0.0
二次用語	転倒	0	0.0	1	5.9	0	0.0

Source: CSR Table 19
WHO-ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）
n: データのある被験者数、%: 評価対象被験者数を母数とした該当被験者数の割合
041004 試験で発現し 041502 試験ベースライン時に継続していた全ての有害事象／重篤な有害事象、及び 041502 試験の治験薬投与期間中又は最終服薬後 7 日まで（重篤な有害事象の場合は 30 日まで）に発現した全ての有害事象／重篤な有害事象を含む

2.7.6.48.4.5 錐体外路症状

錐体外路症状は、SARS、BARS、AIMS を用いて評価した。

1) Simpson-Augus Rating Scale

041004 試験ベースライン時、041502 試験ベースライン時及び最終評価時点の SARS 合計スコア（平均値）は、各投与群で概ね類似していた。041004 試験又は 041502 試験ベースライン時から最終評価時点まで、いずれの投与群でも SARS 合計スコア（平均値）に変化はほとんど見られなかった。

2) Barnes-Akathisia Rating Scale

041004 試験ベースライン時、041502 試験ベースライン時及び最終評価時点の BARS Global Assessment of Akathisia スコア（平均値）は各投与群で概ね類似していた。041004 試験又は 041502 試験のベースライン時から最終評価時点まで、いずれの投与群でも BARS-Global Assessment of Akathisia スコア（平均値）に変化はほとんど見られなかった。

3) Abnormal Involuntary Movement Scale

041004 試験ベースライン時、041502 試験ベースライン時及び最終評価時点の AIMS 合計スコア（平均値）は、各投与群で概ね類似していた。041004 試験又は 041502 試験のベースライン時から最終評価時点まで、いずれの投与群でも AIMS 合計スコア（平均値）に変化はほとんど見られなかった。

AIMS のサブスケールである AIMS-Severity of Abnormal Movements スコア及び各ベースライン時からの変化量の解析結果は、各投与群で概ね類似していた。041004 試験又は 041502 試験のベースライン時から最終評価時点まで、いずれの投与群でも AIMS-Severity of Abnormal Movements スコア（平均値）に変化はほとんど見られなかった。

2.7.6.48.4.6 臨床検査

2.7.6.48.4.6.1 プロラクチン

041004 試験ベースライン後、血清プロラクチン濃度が臨床的に重要な異常値を示した被験者数を表 2.7.6.48-19に示した。

041004 試験ベースライン後に基準値上限の 2 倍以上の高値を示した被験者数は、AST 集団 39 名のうち 16 名であり、13 名は 041502 試験の治験薬投与期間中に発現した。内訳は以下の通り。

・アセナピン 5 mg BID 群：2 名（被験者識別番号 5008；Day 78、135、被験者識別番号 5013；Day 1）

・リスペリドン 3 mg BID 群:11 名、ベースライン後に複数回報告された被験者がほとんどであった

臨床的に重要なプロラクチン濃度の異常値が有害事象と判断された被験者、及びプロラクチン濃度の異常により治験を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.48-19 プロラクチン濃度の臨床的に重要な異常値を示した被験者数（AST 集団）

Criterion for CSALV		アセナピン 5 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%
≥ 2 × UNL	041004 Baseline	15	1	6.7	17	2	11.8	7	0	0.0
	Post-Baseline	15	3	20.0	17	13	76.5	7	0	0.0

Source: CSR Table 24
N: データのある総被験者数、n: 該当被験者数
%: データのある総被験者数を母数とした該当被験者数の割合
CSALV: clinically significant abnormal laboratory value（臨床的に重要な異常値）
UNL: upper normal limit（基準値上限）
ベースライン値は 041004 試験ベースライン時の検査値を用いた
ベースライン後の検査値は 041502 試験の治験薬投与期間の検査値を用いた

プロラクチン濃度が顕著に上昇した被験者の割合は、アセナピン 5 mg BID 群及びプラセボ群と比較して、リスペリドン 3 mg BID 群で高かった。

最終評価時点で、プロラクチン濃度が顕著に上昇した各投与群の被験者の割合は、以下の通り。

・アセナピン 5 mg BID 群：上昇 2 名（13.3%）

・リスペリドン 3 mg BID 群：上昇 12 名（70.6%）

・プラセボ群：該当なし

2.7.6.48.4.6.2 血液生化学検査

041004 試験ベースライン後、血液生化学検査項目が臨床的に重要な異常値を示した被験者数を表 2.7.6.48-20に示した。

041004 試験ベースライン後に血液生化学検査項目が臨床的に重要な異常値を示した被験者数は、AST 集団 39 名のうち 13 名であり、10 名は 041502 試験の治験薬投与期間中に発現した。内訳は以下の通り。

・アセナピン 5 mg BID 群：AST 値上昇 1 名、グルコース値上昇 4 名

・リスペリドン 3 mg BID 群：ALT 値上昇 1 名、グルコース値上昇 1 名、総コレステロール値減少 1 名
・プラセボ群：グルコース値上昇 1 名、総コレステロール値上昇 1 名

臨床的に重要な異常値が有害事象と判断された被験者数は、アセナピン 5 mg BID 群 1 名であった。被験者 1 名が、041502 試験ベースライン時に肝酵素上昇を発現しており（041004 試験中に有害事象と記録された）、治験薬投与 4 日後に本治験を中止した。本事象と治験薬との因果関係について、治験責任医師は「関連なし」と判断した。

グルコース値上昇を発現した被験者 2 名（アセナピン 5 mg BID 群 1 名、リスペリドン 3 mg BID 群 1 名）は、041004 試験ベースライン時に糖尿病が既往歴として報告されていた。

表 2.7.6.48-20 血液生化学検査項目の臨床的に重要な異常値を示した被験者数（AST 集団）

Parameter	Criteria for CSALV	アセナピン 5 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%
ALT (SGPT)	≥ 3 × ULN	15	1	6.7	17	1	5.9	7	1	14.3
ALP (Alkaline phosphatase)	≥ 3 × ULN	15	0	0.0	17	0	0.0	7	0	0.0
AST (SGOT)	≥ 3 × ULN	15	1	6.7	17	0	0.0	7	0	0.0
Albumin	20% below UNL	15	0	0.0	17	0	0.0	7	0	0.0
	20% above UNL	15	0	0.0	17	0	0.0	7	0	0.0
BUN (Blood Urea Nitrogen)	≥ 30 mg/dL	15	0	0.0	17	0	0.0	7	0	0.0
Ca (Calcium)	10% below UNL	15	0	0.0	17	0	0.0	7	0	0.0
	10% above UNL	15	0	0.0	17	0	0.0	7	0	0.0
Cl (Chloride)	10% below UNL	15	0	0.0	17	0	0.0	7	0	0.0
	10% above UNL	15	0	0.0	17	0	0.0	7	0	0.0
Creatinine	≥ 2 mg/dL	15	0	0.0	17	0	0.0	7	0	0.0
Globulin	20% below UNL	15	0	0.0	17	0	0.0	7	0	0.0
	20% above UNL	15	0	0.0	17	0	0.0	7	0	0.0
Glucose	20% below UNL	15	0	0.0	17	0	0.0	7	0	0.0
	20% above UNL	15	4	26.7	17	2	11.8	7	1	14.3
K (Potassium)	10% below UNL	15	0	0.0	17	0	0.0	7	0	0.0
	10% above UNL	15	0	0.0	17	0	0.0	7	0	0.0
LDH	≥ 3 × UNL	15	0	0.0	17	0	0.0	7	0	0.0
Na (Sodium)	10% below UNL	15	0	0.0	17	0	0.0	7	0	0.0
	10% above UNL	15	0	0.0	17	0	0.0	7	0	0.0
Total Bilirubin	≥ 2 mg/dL	15	0	0.0	17	0	0.0	7	0	0.0
Total Cholesterol	20% below UNL	15	1	6.7	17	1	5.9	7	0	0.0
	20% above UNL	15	0	0.0	17	0	0.0	7	1	14.3

Source: CSR Table 22
N: データのある総被験者数、n: 該当被験者数
%: データのある総被験者数を母数とした該当被験者数の割合
CSALV: clinically significant abnormal laboratory value（臨床的に重要な異常値）
UNL: upper normal limit（基準値上限）
ベースライン値は 041004 試験ベースライン時の検査値を用いた
ベースライン後の検査値は 041502 試験の治験薬投与期間の検査値を用いた

2.7.6.48.4.6.3 血液学的検査

041004 試験ベースライン後、血液学的検査項目が臨床的に重要な異常値を示した被験者はいなかった。

2.7.6.48.4.7 バイタルサイン、身体所見など他の観察項目

体重

041004 試験ベースライン時から、体重が臨床的に重要な変動（7%以上の増減）を示した被験者数を表 2.7.6.48-21に示した。

041004 試験ベースライン時から 041502 試験の治験薬投与期間中に臨床的に体重が重要な変動を示した被験者数は、AST 集団 39 名のうち 12 名であった。内訳は以下の通り。

・アセナピン 5 mg BID 群：増加 2 名、減少 1 名
・リスペリドン 3 mg BID 群：増加 8 名
・プラセボ群：減少 1 名

リスペリドン 3 mg BID 群 3 名を除き、上記被験者の変動は最終評価時点で認められた。

体重の変動が有害事象として報告された被験者数は 4 名（アセナピン 5 mg BID 群 2 名、リスペリドン 3 mg BID 群 2 名）であった。

アセナピン 5 mg BID 群 1 名は 041004 試験中に体重増加を発現し、最終評価時点まで継続していた。本事象と治験薬との因果関係について、治験責任医師は「関連の可能性あり」と判断した。また、アセナピン 5 mg BID 群 1 名が体重減少を発現した。

リスペリドン 3 mg BID 群 1 名に発現した体重増加と治験薬との因果関係について、治験責任医師は「関連なし」と判断した。本事象は最終評価時点までに回復した。

これらの有害事象のために本治験を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.48-21 体重が 7%以上の変動を示した被験者（AST 集団）

Criteria for CSALV	アセナピン 5 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Decrease of ≥ 7%	10	1	10.0	13	0	0.0	5	1	20.0
Increase of ≥ 7%	10	2	20.0	13	8	61.5	5	0	0.0

Source: CSR Table 29
N: データのある総被験者数、n: 該当被験者数
%: データのある総被験者数を母数とした該当被験者数の割合
CSALV: clinically significant abnormal laboratory value（臨床的に重要な異常値）
UNL: upper normal limit（基準値上限）
ベースライン値は 041004 試験ベースライン時の検査値を用いた
ベースライン時からの臨床的に重要な変動は 041502 試験の治療薬投与期間中に発現したものである

血圧

041004 試験ベースライン後、体位別の収縮期血圧が臨床的に重要な異常値及びベースライン時からの異常変動（20 mmHg 以上）を示した被験者数を表 2.7.6.48-22に示した。

041004 試験ベースライン時から収縮期血圧が臨床的に重要な変動を示した被験者数は AST 集団 39 名のうち 2 名であった。内訳は以下の通り。

・アセナピン 5 mg BID 群：立位での収縮期血圧低下 1 名（Day 36）
・プラセボ群：座位での収縮期血圧低下 1 名（Day 167）

041004 試験ベースライン時から収縮期血圧が臨床的に重要な変動を示した被験者は、リスペリドン 3 mg BID 群にはいなかった。

041004 試験ベースライン後、体位別の拡張期血圧が臨床的に重要な異常値及び異常変動（15 mmHg 以上）を示した被験者数を、表 2.7.6.48-23に示した。

041004 試験ベースライン時から拡張期血圧が臨床的に重要な変動を示した被験者数は AST 集団 39 名のうち 1 名であった。

・アセナピン 5 mg BID 群：座位での拡張期血圧上昇 1 名（Day 155）

・リスペリドン 3 mg BID 群及びプラセボ群：該当なし

アセナピン 5 mg BID 群 1 名が有害事象として高血圧を発現した。本事象と治験薬との因果関係について、治験責任医師は「関連なし」と判断した。

表 2.7.6.48-22 収縮期血圧で臨床的に重要な異常値及び異常変動を示した被験者数（AST 集団）

Body position	Criterion value/ change from baseline	アセナピン 5 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%
Supine	≥ 180 mmHg/ increase ≥ 20 mmHg	15	0	0.0	17	0	0.0	7	0	0.0
	≤ 90 mmHg/ decrease ≥ 20 mmHg	15	0	0.0	17	0	0.0	7	0	0.0
Sitting	≥ 180 mmHg/ increase ≥ 20 mmHg	15	0	0.0	17	0	0.0	7	0	0.0
	≤ 90 mmHg/ decrease ≥ 20 mmHg	15	0	0.0	17	0	0.0	7	1	14.3
Standing	≥ 180 mmHg/ increase ≥ 20 mmHg	15	0	0.0	17	0	0.0	7	0	0.0
	≤ 90 mmHg/ decrease ≥ 20 mmHg	15	1	6.7	17	0	0.0	7	0	0.0

Source: CSR Table 25

N: データのある総被験者数、n: 該当被験者数

%: データのある総被験者数を母数とした該当被験者数の割合

ベースライン値は 041004 試験ベースライン時の検査値を用いた

ベースライン時からの臨床的に重要な異常変動は 041502 試験の治験薬投与期間中に発現したものである

表 2.7.6.48-23 拡張期血圧で臨床的に重要な異常値及び異常変動を示した被験者数（AST 集団）

Body position	Criterion value/ change from baseline	アセナピン 5 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%
Supine	≥ 105 mmHg/ increase ≥ 15 mmHg	15	0	0.0	17	0	0.0	7	0	0.0
	≤ 50 mmHg/ decrease ≥ 15 mmHg	15	0	0.0	17	0	0.0	7	0	0.0
Sitting	≥ 105 mmHg/ increase ≥ 15 mmHg	15	1	6.7	17	0	0.0	7	0	0.0
	≤ 50 mmHg/ decrease ≥ 15 mmHg	15	0	0.0	17	0	0.0	7	0	0.0
Standing	≥ 105 mmHg/ increase ≥ 15 mmHg	15	0	0.0	17	0	0.0	7	0	0.0
	≤ 50 mmHg/ decrease ≥ 15 mmHg	15	0	0.0	17	0	0.0	7	0	0.0

Source: CSR Table 26
N: データのある総被験者数、n: 該当被験者数
%: データのある総被験者数を母数とした該当被験者数の割合
ベースライン値は 041004 試験のベースライン時の検査値を用いた
ベースライン時からの臨床的に重要な異常変動は 041502 試験の治験薬投与期間中に発現したものである

体温

041004 試験ベースライン時から体温が臨床的に重要な変動（1°C 以上）を示した被験者はいなかった。

心電図

041004 試験ベースライン後、心電図が臨床的に重要な異常値を示した被験者数を表 2.7.6.48-24に示した。

臨床的に重要な異常値を示した被験者数は、データのある AST 集団 35 名のうち 17 名であった。

投与群間で、洞性頻脈、PR 間隔延長、QRS 間隔延長の発現頻度に臨床的に意義のある差は見られなかった。洞性徐脈及び臨床的に重要な QT 間隔異常を発現した被験者はいなかった。

QTc 間隔延長の発現頻度は、アセナピン 5 mg BID 群及びプラセボ群と比較して、リスペリドン 3 mg BID 群で高かった。プラセボ群ではベースライン後、臨床的に重要な QTc 間隔延長を発現した被験者はいなかった。

アセナピン 5 mg BID 群 2 名での QTc 間隔延長は、いずれも 2 度の来院時で臨床的に重要な異常値を示したが、041004 試験ベースライン時と比較して、30 msec 以上変動した被験者はいなかった。

リスペリドン 3 mg BID 群 6 名での QTc 間隔延長は、いずれも 1 度の来院時でのみ臨床的に重要な異常値を示した。041004 試験ベースライン時と比較して、30 msec 以上変動した被験者数は 1 名（041004 試験ベースライン時 410 msec、ベースライン後 463 msec）であった。

表 2.7.6.48-24 心電図で臨床的に重要な異常値を示した被験者数（AST 集団）

Parameter	Criteria value / change from baseline	アセナピン 5 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%
洞性徐脈	< 50 bpm / decrease ≥ 15 bpm	14	0	0.0	16	0	0.0	5	0	0.0
洞性頻脈	> 100 bpm / increase ≥15 bpm	14	2	14.3	16	3	18.8	5	1	20.0
PR 間隔	≥ 200 msec	14	1	7.1	16	1	6.3	5	1	20.0
QRS 間隔	≥ 100 msec	14	4	28.6	16	2	12.5	5	1	20.0
	≤ 50 msec	14	0	0.0	16	0	0.0	5	0	0.0
QT 間隔	≥ 500 msec	14	0	0.0	16	0	0.0	5	0	0.0
	≤ 200 msec	14	0	0.0	16	0	0.0	5	0	0.0
QTc 間隔	≥ 450 msec	14	2	14.3	16	6	37.5	5	0	0.0

Source: CSR Table 30
N: データのある総被験者数、n: 該当被験者数
%: データのある総被験者数を母数とした該当被験者数の割合
ベースライン値は 041004 試験のベースライン時の検査値を用いた
ベースライン後の検査値は 041502 試験の治験薬投与期間の検査値を用いた

心拍数が顕著に減少した被験者はいなかった。心拍数が顕著に増加した被験者数は、アセナピン 5 mg BID 群 5 名（35.7%）、リスペリドン 3 mg BID 群 3 名（18.8%）、プラセボ群 1 名（20.0%）であった。

起立性低血圧

041004 試験ベースライン後、起立性低血圧のエピソードを最低 1 回発現した被験者数を表 2.7.6.48-25に示した。

起立性低血圧のエピソードを最低 1 回発現した被験者数は、データのある AST 集団 34 名のうち 12 名であった。

・アセナピン 5 mg BID 群：4 名
・リスペリドン 3 mg BID 群：5 名
・プラセボ群：3 名

041004 試験ベースライン後、複数の来院時で起立性低血圧を発現した被験者数は、アセナピン 5 mg BID 群 1 名、リスペリドン 3 mg BID 群 2 名あった。

表 2.7.6.48-25 起立性低血圧を最低 1 回発現した被験者数（AST 集団）

	アセナピン 5 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%
起立性低血圧	13	4	30.8	16	5	31.3	5	3	60.0

Source: CSR Table 27
N: データのある総被験者数、n: 該当被験者数
%: データのある総被験者数を母数とした該当被験者数の割合
起立性低血圧の定義：臥位から立位に立ち上がった時に、収縮期又は拡張期血圧が 15 mmHg 以上低下すること

心拍数

041004 試験ベースライン後、心拍数が臨床的に重要な異常値及び異常変動を示した被験者数を体位及び投与群別に表 2.7.6.48-26に示した。

041004 試験ベースライン時から臨床的に重要な異常変動を示した被験者数は AST 集団 39 名のうち 15 名であった。

・アセナピン 5 mg BID 群：心拍数増加 4 名、心拍数減少 1 名

・リスペリドン 3 mg BID 群：心拍数増加 8 名

・プラセボ群：心拍数増加 2 名

上記の被験者のうち、臨床的に重要な心拍数の変動が複数の来院時で見られた被験者数は、アセナピン 5 mg BID 群 3 名、リスペリドン 3 mg BID 群 2 名、プラセボ群 1 名であった。

大半の心拍数の変動は複数の体位で発現した。

表 2.7.6.48-26 心拍数で臨床的に重要な異常値及び変動を示した被験者（AST 集団）

Body position	Criterion value / change from baseline	アセナピン 5 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%
Supine	≥ 100 bpm / increase ≥ 15 bpm	15	2	13.3	17	3	17.6	7	1	14.3
	≤ 50 bpm / decrease ≥ 15 bpm	15	0	0.0	17	0	0.0	7	0	0.0
Sitting	≥ 100 bpm / increase ≥ 15 bpm	15	3	20.0	17	4	23.5	7	1	14.3
	≤ 50 bpm / decrease ≥ 15 bpm	15	0	0.0	17	0	0.0	7	0	0.0
Standing	≥ 100 bpm / increase ≥ 15 bpm	15	4	26.7	17	7	41.2	7	2	28.6
	≤ 50 bpm / decrease ≥ 15 bpm	15	1	6.7	17	0	0.0	7	0	0.0

Source: CSR Table 28

N: データのある総被験者数、n: 該当被験者数

%: データのある総被験者数を母数とした該当被験者数の割合

ベースライン値は 041004 試験のベースライン時の検査値を用いた

ベースライン時からの臨床的に重要な異常変動は 041502 試験の治験薬投与期間中に発現したものである

呼吸数

041004 試験ベースライン時から、呼吸数で臨床的に重要な変動を示した被験者はいなかった。

2.7.6.48.4.8 フォローアップ期の評価

フォローアップ期の評価を表 2.7.6.48-27に示した。

これらの評価に、投与群間で臨床的に意義のある差は見られなかった。アセナピン 5 mg BID 群 1 名が退薬症候を示し、精神病症状の悪化が見られた。

表 2.7.6.48-27 フォローアップ期の評価（AST 集団）

	アセナピン 5 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Unresolved AEs on final trial day	15	7	46.7	16	6	37.5	7	3	42.9
New complaints since final trial day	15	4	26.7	16	4	25.0	7	1	14.3
Complaint an SAE	15	3	20.0	16	0	0.0	7	1	14.3
New medication since final trial day	15	8	53.3	16	11	68.8	7	4	57.1
Evidence of a withdrawal response	15	1	6.7	16	0	0.0	7	0	0.0
Lost to follow-up	15	4	26.7	16	3	17.6	7	3	42.9

Source: CSR Table 36

N: フォローアップ期の評価をした被験者数、n: 該当被験者数

%: フォローアップ期の評価をした被験者数を母数とした該当被験者数の割合

電話による評価のみを対象としているため、有害事象、重篤な有害事象又は併用薬のデータとは、必ずしも一致しない

2.7.6.48.5 まとめ

アセナピン 5 mg の 1 日 2 回長期投与の安全性及び忍容性は良好であった。PANSS 合計スコア及び PANSS サブスケール（陽性症状尺度、陰性症状尺度、総合精神病理尺度）スコアの変化量（平均値）を評価することで、アセナピン 5 mg BID 群が、リスペリドン 3 mg BID 群及びプラセボ群よりも統合失調症症状を改善したことが示された。これらの効果は短期試験でも認められたが、長期延長試験でも比較的安定して継続していた。

2.7.6.48.6 付録

表 2.7.6.48-28 程度別有害事象の一覧（AST 集団）

			アセナピン 5 mg BID (N=15)		リスペリドン 3 mg BID (N=17)		プラセボ (N=7)	
器官別大分類	基本語	程度	n	%	n	%	n	%
一般的全身障害	背部痛	軽度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	疲労	軽度	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	発熱	軽度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
		中等度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	四肢痛	中等度	0	0.0	2	11.8	1	14.3
	浮腫	軽度	1	6.7	5	29.4	0	0.0
		中等度	0	0.0	0	0.0	1	14.3
	末梢性浮腫	軽度	0	0.0	2	11.8	0	0.0
	疼痛	軽度	1	6.7	2	11.8	0	0.0
		中等度	0	0.0	2	11.8	0	0.0
心・血管障害（一般）	高血圧	軽度	1	6.7	0	0.0	0	0.0
中枢・末梢神経系障害	浮動性めまい	軽度	1	6.7	1	5.9	0	0.0
	遅発性ジスキネジア	軽度	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	錐体外路障害	軽度	1	6.7	0	0.0	0	0.0
		中等度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	頭痛	軽度	1	6.7	3	17.6	2	28.6
		中等度	2	13.3	0	0.0	1	14.3
	運動過多	軽度	0	0.0	2	11.8	0	0.0
	筋緊張亢進	軽度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	感覚鈍麻	軽度	1	6.7	1	5.9	0	0.0
	片頭痛	軽度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
		重度	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	振戦	軽度	0	0.0	1	5.9	1	14.3
		中等度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
消化管障害	便秘	軽度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
		中等度	0	0.0	0	0.0	1	14.3
	下痢	軽度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	消化不良	軽度	2	13.3	1	5.9	0	0.0
	痔核	軽度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	口内乾燥	軽度	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	悪心	中等度	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	歯痛	軽度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	齲歯	中等度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	歯の障害	中等度	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	嘔吐	中等度	1	6.7	0	0.0	0	0.0
聴覚・前庭障害	耳痛	軽度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
		中等度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	聴力低下	軽度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
肝臓・胆管系障害	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	軽度	0	0.0	0	0.0	2	28.6
	肝酵素上昇	軽度	1	6.7	0	0.0	0	0.0
代謝・栄養障害	高コレステロール血症	軽度	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	高血糖	軽度	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	高トリグリセリド血症	軽度	0	0.0	0	0.0	1	14.3
	低クロール血症	中等度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	低カリウム血症	重度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	低ナトリウム血症	中等度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	体重減少	軽度	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	体重増加	軽度	0	0.0	2	11.8	0	0.0
		中等度	1	6.7	0	0.0	0	0.0
筋・骨格系障害	関節痛	軽度	1	6.7	0	0.0	0	0.0
		中等度	0	0.0	1	5.9	1	14.3
	関節障害	中等度	0	0.0	2	11.8	0	0.0
	骨障害	軽度	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	筋力低下	軽度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
		中等度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	腱障害	重度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
新生物（腫瘍）	新生物	軽度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
血小板・出血疑血障害	鼻出血	軽度	0	0.0	0	0.0	1	14.3

表 2.7.6.48-28 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

			アセナピン 5 mg BID (N=15)		リスペリドン 3 mg BID (N=17)		プラセボ (N=7)	
器官別大分類	基本語	程度	n	%	n	%	n	%
精神障害	激越	軽度	1	6.7	0	0.0	0	0.0
		中等度	1	6.7	1	5.9	0	0.0
		重度	0	0.0	0	0.0	1	14.3
	不安	軽度	0	0.0	3	17.6	1	14.3
		中等度	3	20.0	1	5.9	0	0.0
	妄想	中等度	1	6.7	0	0.0	0	0.0
		重度	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	うつ病	軽度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
		重度	0	0.0	1	5.9	1	14.3
	うつ病（うつ病の増悪）	軽度	0	0.0	0	0.0	1	14.3
		中等度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
		重度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	異常な夢	軽度	0	0.0	0	0.0	1	14.3
	幻覚	軽度	0	0.0	0	0.0	1	14.3
		中等度	1	6.7	1	5.9	0	0.0
		重度	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	勃起不全	軽度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	不眠症	軽度	2	13.3	2	11.8	0	0.0
		中等度	1	6.7	1	5.9	0	0.0
		重度	0	0.0	2	0.0	1	14.3
	神経過敏	軽度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	精神病性障害	中等度	0	0.0	3	17.6	0	0.0
		重度	0	0.0	2	11.8	1	14.3
	統合失調症様障害	軽度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
		中等度	5	33.3	1	5.9	0	0.0
		重度	1	6.7	3	17.6	1	14.3
	傾眠	軽度	1	6.7	1	5.9	0	0.0
	自殺念慮	中等度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	自殺企図	重度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
抵抗機構障害	感染	軽度	1	6.7	0	0.0	0	0.0
呼吸器系障害	喘息	中等度	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	気管支痙攣	軽度	0	0.0	0	0.0	1	14.3
	咳嗽	軽度	1	6.7	0	0.0	0	0.0
		中等度	0	0.0	3	17.6	0	0.0
	呼吸困難	軽度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	鼻出血	軽度	0	0.0	0	0.0	1	14.3
	肺炎	中等度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	鼻炎	軽度	1	6.7	1	5.9	0	0.0
		中等度	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	副鼻腔炎	軽度	0	0.0	0	0.0	1	14.3
		中等度	1	6.7	1	5.9	0	0.0
	喀痰増加	中等度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	上気道感染	軽度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
二次用語	転倒	軽度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
皮膚・皮膚付属器障害	ざ瘡	軽度	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	皮膚炎	軽度	0	0.0	0	0.0	1	14.3
	皮膚真菌感染	中等度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	せつ	軽度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	発疹	軽度	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	皮膚障害	軽度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	皮膚剥脱	軽度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
泌尿器系障害	顔面浮腫	軽度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	腎炎	中等度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	膿尿	軽度	0	0.0	1	5.9	0	0.0
血管（心臓外）障害	潮紅	軽度	1	6.7	0	0.0	0	0.0
視覚障害	緑内障	軽度	0	0.0	0	0.0	1	14.3

Source: CSR Appendix F Table 8.1.4.5

WHO-ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）

n: データのある被験者数、%: 評価対象被験者数を母数とした該当被験者数の割合

041004 試験で発現し 041502 試験ベースライン時に継続していた全ての有害事象及び 041502 試験の治験薬投与期間中又は最終服薬後 7 日まで（重篤な有害事象の場合は 30 日まで）に発現した全ての有害事象を示した

同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、最も程度の重い有害事象で発現被験者数を集計した

有害事象の集計は、二重盲検投与期以降に発現した有害事象を対象とした

表 2.7.6.48-29 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）

有害事象名			アセナピン 5 mg BID (N=15)		リスペリドン 3 mg BID (N=17)		プラセボ (N=7)	
器官別大分類	基本語	因果関係	n	%	n	%	n	%
一般的全身障害	背部痛	Not related	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	疲労	Not related	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	発熱	Not related	0	0.0	2	11.8	0	0.0
	四肢痛	Not related	0	0.0	2	11.8	0	0.0
		Related	0	0.0	0	0.0	1	14.3
	浮腫	Not related	1	6.7	4	23.5	0	0.0
		Related	0	0.0	1	5.9	1	14.3
	末梢性浮腫	Not related	0	0.0	2	11.8	0	0.0
	疼痛	Not related	1	6.7	4	23.5	0	0.0
心・血管障害（一般）	高血圧	Not related	1	6.7	0	0.0	0	0.0
中枢・末梢神経系障害	浮動性めまい	Not related	0	0.0	1	5.9	0	0.0
		Related	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	遅発性ジスキネジア	Related	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	錐体外路障害	Related	1	6.7	1	5.9	0	0.0
	頭痛	Not related	1	6.7	3	17.6	2	28.6
		Related	2	13.3	0	0.0	1	14.3
	運動過多	Not related	0	0.0	2	11.8	0	0.0
	筋緊張亢進	Not related	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	感覚鈍麻	Not related	0	0.0	1	5.9	0	0.0
		Related	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	片頭痛	Not related	1	6.7	1	5.9	0	0.0
	振戦	Not related	0	0.0	1	5.9	0	0.0
		Related	0	0.0	1	5.9	1	14.3
消化管障害	便秘	Not related	0	0.0	1	5.9	0	0.0
		Related	0	0.0	0	0.0	1	14.3
	下痢	Not related	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	消化不良	Not related	0	0.0	1	5.9	0	0.0
		Related	2	13.3	0	0.0	0	0.0
	痔核	Not related	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	口内乾燥	Related	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	悪心	Not related	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	歯痛	Not related	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	齲歯	Not related	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	歯の障害	Not related	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	嘔吐	Not related	1	6.7	0	0.0	0	0.0
聴覚・前庭障害	耳痛	Not related	0	0.0	2	11.8	0	0.0
	聴力低下	Not related	0	0.0	1	5.9	0	0.0
肝臓・胆管系障害	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Not related	0	0.0	0	0.0	1	14.3
		Related	0	0.0	0	0.0	1	14.3
	肝酵素上昇	Not related	1	6.7	0	0.0	0	0.0
代謝・栄養障害	高コレステロール血症	Not related	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	高血糖	Not related	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	高トリグリセリド血症	Not related	0	0.0	0	0.0	1	14.3
	低クロール血症	Related	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	低カリウム血症	Related	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	低ナトリウム血症	Related	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	体重減少	Not related	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	体重増加	Not related	0	0.0	2	11.8	0	0.0
		Related	1	6.7	0	0.0	0	0.0
筋・骨格系障害	関節痛	Not related	1	6.7	1	5.9	1	14.3
	関節障害	Not related	0	0.0	2	11.8	0	0.0
	骨障害	Not related	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	筋力低下	Not related	0	0.0	2	11.8	0	0.0
	腱障害	Not related	0	0.0	1	5.9	0	0.0
新生物（腫瘍）	新生物	Not related	0	0.0	1	5.9	0	0.0
血小板・出血疑血障害	鼻出血	Not related	0	0.0	0	0.0	1	14.3

表 2.7.6.48-29 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

有害事象名			アセナピン 5 mg BID (N=15)		リスペリドン 3 mg BID (N=17)		プラセボ (N=7)	
器官別大分類	基本語	因果関係	n	%	n	%	n	%
精神障害	激越	Not related	1	6.7	1	5.9	0	0.0
		Related	1	6.7	0	0.0	1	14.3
	不安	Not related	2	13.3	4	23.5	1	14.3
		Related	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	妄想	Not related	2	13.3	0	0.0	0	0.0
	うつ病	Not related	0	0.0	1	5.9	1	14.3
		Related	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	うつ病 (うつ病の増悪)	Not related	0	0.0	1	5.9	1	14.3
		Related	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	異常な夢	Related	0	0.0	0	0.0	1	14.3
	幻覚	Not related	2	13.3	1	5.9	1	14.3
	勃起不全	Related	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	不眠症	Not related	3	20.0	3	17.6	0	0.0
		Related	0	0.0	0	0.0	1	14.3
	神経過敏	Not related	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	精神病性障害	Not related	0	0.0	4	23.5	1	14.3
		Related	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	統合失調症様障害	Not related	4	26.7	3	17.6	0	0.0
		Related	2	13.3	2	11.8	1	14.3
	傾眠	Not related	0	0.0	1	5.9	0	0.0
		Related	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	自殺念慮	Not related	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	自殺企図	Related	0	0.0	1	5.9	0	0.0
抵抗機構障害	感染	Not related	1	6.7	0	0.0	0	0.0
呼吸器系障害	喘息	Not related	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	気管支痙攣	Not related	0	0.0	0	0.0	1	14.3
	咳嗽	Not related	1	6.7	3	17.6	0	0.0
	呼吸困難	Not related	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	鼻出血	Not related	0	0.0	0	0.0	1	14.3
	肺炎	Not related	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	鼻炎	Not related	2	13.3	1	5.9	0	0.0
	副鼻腔炎	Not related	1	6.7	1	5.9	1	14.3
	喀痰増加	Not related	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	上気道感染	Not related	0	0.0	1	5.9	0	0.0
二次用語	転倒	Not related	0	0.0	1	5.9	0	0.0
皮膚･皮膚付属器障害	ざ瘡	Not related	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	皮膚炎	Not related	0	0.0	0	0.0	1	14.3
	皮膚真菌感染	Not related	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	せつ	Not related	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	発疹	Not related	1	6.7	0	0.0	0	0.0
	皮膚障害	Not related	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	皮膚剥脱	Not related	0	0.0	1	5.9	0	0.0
泌尿器系障害	顔面浮腫	Related	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	腎炎	Not related	0	0.0	1	5.9	0	0.0
	膿尿	Not related	0	0.0	1	5.9	0	0.0
血管（心臓外）障害	潮紅	Related	1	6.7	0	0.0	0	0.0
視覚障害	緑内障	Related	0	0.0	0	0.0	1	14.3

Source: Appendix F Table 8.1.4.4

WHO-ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）

n: データのある被験者数、%: 評価対象被験者数を母数とした該当被験者数の割合

041004 試験で発現し 041502 試験ベースライン時に継続していた全ての有害事象及び 041502 試験の治験薬投与期間中又は最終服薬後 7 日まで（重篤な有害事象の場合は 30 日まで）に発現した全ての有害事象を示した

Related: 関連あり、おそらく関連あり、関連の可能性あり、Not Related: 関連なし、おそらく関連なし（治験責任医師の判断による）

同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、治験薬との因果関係が最も強い有害事象で発現被験者数を集計した

有害事象の集計は、二重盲検投与期以降に発現した有害事象を対象とした

2.7.6.49 041512 試験【5.3.5.1-10】

治験の表題	A multicenter, double-blind, flexible-dose, long-term extension trial of the safety and maintenance of effect of asenapine using olanzapine positive control in subjects who complete protocols 041021/041022
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]を含む計 81 名
実施医療機関	[redacted]を含む全 75 施設（割付被験者の登録は 56 施設） 実施国：米国、ロシア、ウクライナ
公表文献（引用文献）	なし
治験期間	20[redacted]年[redacted]月 ~20[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	第 III 相
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月

試験方法の概要

目的

主要目的：

- アセナピンの長期安全性及び効果の持続性をオランザピンと比較する
- アセナピンの Quality of Life（QOL）及び被験者の機能アウトカムに及ぼす影響をオランザピンと比較する

副次目的：

- 症状の全般的管理
- 統合失調症の各特徴（陽性症状、陰性症状、思考解体、敵意／興奮、不安／抑うつ、総合精神病理尺度）
- 神経認知機能及び認知機能
- 自殺念慮
- 抑うつ

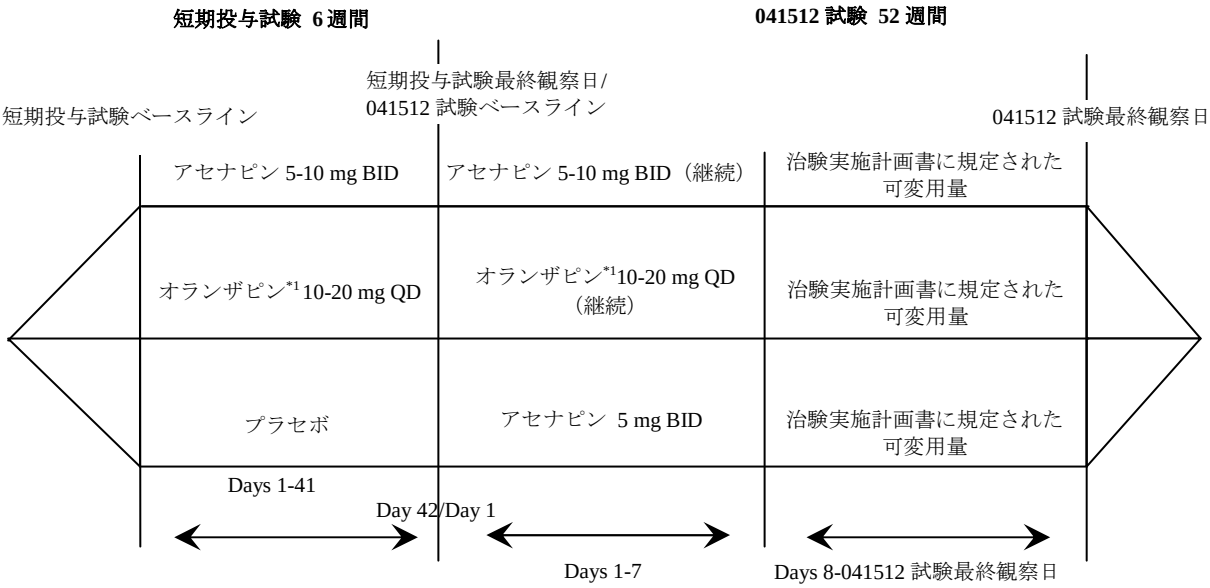
治験方法

041512 試験は、6 週間の短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）を完了した被験者を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、可変用量、陽性対照、長期継続試験として実施した。短期投与試験でアセナピン又はオランザピンを服用していた被験者は本治験の最初 1 週間は短期投与試験と同じ用量を服用した。短期投与試験でプラセボに割り付けられていた被験者は、本治験の最初 1 週間はアセナピン 5 mg を 1 日 2 回服用した。翌 1 週間では全てのアセナピン服用被験者は用量を維持するか 10 mg 1 日 2 回投与まで漸増し、オランザピン服用被験者は本治験期間中 5 ~ 20 mg を 1 日 1 回投与まで漸増可能とした。

短期投与試験の Day 42 を 041512 試験ベースライン（Day 1）とし、52 週間の治験期間とした。

フォローアップ期間を、最終治験薬服薬日後 7 日間に設定した。なお、重篤な有害事象のフォローアップ期間は最終治験薬服薬日後 30 日間とした。

本治験は、全ての被験者が 1 年間の投与を完了又は早期中止するまで、あるいは治験依頼者が治験の中止を決定するまで継続することとした。「効果消失」の被験者は、治験責任医師が入院や向精神療法の追加を含む他の医学的介入をした場合も本治験を続けた。試験を早期中止した場合、Client Service Receipt Inventory（CSRI）、Personal Evaluation of Transitions in Treatments（PETiT）及び Clinical Global Impressions - Global Improvement（CGI-I）のデータを入手するための来院を設けた。



*1) 短期投与試験のオランザピン用量
041021 試験：15 mg 1 日 1 回投与の固定用量
041022 試験：10 ~ 20 mg 1 日 1 回投与の可変用量

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：

・設定なし

解析時：

・組入れ被験者数 : 205 名（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 57 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 86 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 62 名）

・All subjects-treated group（AST 集団）：205 名（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 57 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 86 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 62 名）

・Intent-to-treat group（ITT 集団）：192 名（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 52 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 81 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 59 名）

被験者数の設定根拠

本治験は検出力の設定が必要ではないため、被験者数を設定しなかった。短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）を完了し、アセナピン又はオランザピンが有益である被験者を 041512 試験に組み入れた。

対象及び選択・除外基準

選択基準：

1) 041512 試験ベースライン時に先立ち、本治験の目的及び性質の説明を受けた後、本治験参加の同意文書に署名している
署名する能力を持たない被験者の場合、法的に認められた代理人が同意書に署名し、被験者本人も参加を肯定している

2) 短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）を完了し、治験責任医師が治療を継続することを有益であると判断している

3) 治験責任医師が短期投与試験での治験薬の服薬率が許容可能な水準であると判断している

4) 短期投与試験の「年齢・性別」、「手順」の選択基準を、041512 試験登録時でも全て満たしている

除外基準：

1) 有害事象を発現している又は治験継続を妨げる可能性のある臨床上重要な所見がある
2) 041512 試験登録時に、短期投与試験で規定された「病状」及び「精神疾患」に関連する除外基準［陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS）の基準を除く］のいずれかに抵触する
3) 041512 試験登録時に、短期投与試験で規定された「治療」に関連する除外基準（抗うつ薬及び気分安定剤に関する基準を除く）のいずれかに抵触する
4) Clinical Global Impressions - Severity of Illness（CGI-S）スコアが 6 点（重度）以上

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

被験薬、製造番号：

・アセナピン 5 mg：ロット番号 [redacted]
・アセナピン 10 mg：ロット番号 [redacted]
・アセナピンプラセボ：ロット番号 [redacted]
・オランザピン 5 mg：ロット番号 [redacted]
・オランザピン 10 mg：ロット番号 [redacted]
・オランザピン 5 mg プラセボ：ロット番号 [redacted]
・オランザピン 10 mg プラセボ：ロット番号 [redacted]

剤型：

・アセナピン 5 mg、10 mg 及びアセナピンプラセボ：いずれも見分けがつかない舌下錠で、[redacted]未満内に崩壊するよう設計した
・オランザピン 5 mg 及びオランザピン 5 mg プラセボ：いずれも見分けがつかないフィルムコーティング錠
・オランザピン 10 mg 及びオランザピン 10 mg プラセボ：いずれも見分けがつかないフィルムコーティング錠

投与量：

被験者は、朝、オランザピン又はオランザピンプラセボ 3 錠とアセナピン又はアセナピンプラセボを 1 錠服用した。夕はアセナピン又はアセナピンプラセボを 1 錠服用した。

各投与群の組合せを次ページの表に示した。

・アセナピン 5-10 mg BID 群

対象：041021 試験のアセナピン 5 mg BID 群、アセナピン 10 mg BID 群及び 041022 試験のアセナピン 5-10 mg BID 群の被験者

投与量：最初の 7 日間は短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）と同じ投与内容・投与量のアセナピンを服用し、オランザピンプラセボを 1 日 1 回朝服用した。それ以降はアセナピン 5 mg 又は 10 mg（可変用量）を 1 日 2 回朝夕服用し、オランザピンプラセボを 1 日 1 回朝服用した。

・オランザピン 5-20 mg QD 群
対象：041021 試験のオランザピン 15 mg QD 群及び 041022 試験のオランザピン 10-20 mg QD 群の被験者
投与量：最初の 7 日間はアセナピンプラセボを 1 日 2 回朝夕服用し、短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）と同じ投与内容・投与量のオランザピンを服用した。それ以降はアセナピンプラセボを 1 日 2 回朝夕服用し、オランザピン 5-20 mg（可変用量）を 1 日 1 回朝服用した。
・プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群
対象：041021 試験のプラセボ群及び 041022 試験のプラセボ群の被験者
投与量：最初の 7 日間はアセナピン 5 mg を 1 日 2 回朝夕服用し、オランザピンプラセボを 1 日 1 回朝服用した。それ以降はアセナピン 5 mg 又は 10 mg（可変用量）を 1 日 2 回朝夕服用し、オランザピンプラセボを 1 日 1 回朝服用した。

041021 試験の投与群	041022 試験の投与群	041512 試験の投与群	041512 試験の投与量（最初の 7 日間）	041512 試験の投与量（それ以降）	投与期間
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	アセナピン 5-10 mg BID	短期投与試験と同じ投与量のアセナピン + オランザピンプラセボ（朝）	アセナピン 5 mg 又は 10 mg + オランザピンプラセボ（朝）	52 週間
オランザピン 15 mg QD	オランザピン 10-20 mg QD	オランザピン 5-20 mg QD	短期投与試験と同じ投与量のオランザピン + アセナピンプラセボ	オランザピン 5-20 mg（朝） + アセナピンプラセボ	52 週間
プラセボ	プラセボ	プラセボ／ アセナピン 5-10 mg BID	アセナピン 5 mg + オランザピンプラセボ（朝）	アセナピン 5 mg 又は 10 mg + オランザピンプラセボ（朝）	52 週間

投与量の変更：
041512 試験ベースライン以降の投与量変更は、被験者の症状又は忍容性により決定した。治験責任医師は interactive voice response system（IVRS）に登録し、新しい治験薬を受領した。アセナピン群の高用量を 10 mg 1 日 2 回、低用量を 5 mg 1 日 2 回とし、1 回用量を 5 mg 単位で増減量した。オランザピン群では、最高用量を 20 mg1 日 1 回、最低用量を 5 mg1 日 1 回とし、1 回用量を 5 mg 単位で増減量した。最小用量で忍容性が低い被験者や、最大用量で十分な効果が認められない被験者は、041512 試験を中止した。
投与方法：
全ての投与群の被験者は、Day 1 の夕より以下の方法で治験薬を服用した。投与期間を 52 週間とした。
- 全ての治験薬は、およそ午前 8 時に服用し、アセナピン及びアセナピンプラセボは午後 8 時に服用した。
- オランザピン又はオランザピンプラセボは、アセナピン又はアセナピンプラセボの服用前に、水と一緒に服用した。
- アセナピン又はアセナピンプラセボは、被験者の舌下に置き、舌下錠が完全に溶けるまで飲み込まないように指示した。舌下錠が完全に溶けた後 10 分以上経過するまで喫煙及び飲食を禁止した。

治療期間

52 週間

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

「被験薬、用量及び投与方法、製造番号」に記載した。

評価基準

有効性：

主要評価項目：

PANSS 合計スコアが 041512 試験ベースライン時から 30%以上減少した被験者の効果消失までの時間

副次評価項目：

- PANSS サブスケール、PANSS Marder 因子、CGI-S、CGI-I、カルガリー統合失調症用抑うつ症状評価尺度（Calgary Depression Scale for Schizophrenia; CDSS）、CSRI、ハミルトン不安尺度(Hamilton's Anxiety Scale; HAM-A）、Cognitive Function scale（CogFu）、InterSePT Scale for Suicidal Thinking（ISST-Modified）、CogState 及び Fleming/Potkin neurocognitive battery
- ヘルスアウトカム：
  以下の 3 つの評価項目を用いて Functional outcomes、健康に関する QOL 及び治療満足度を評価した。
  QOL 尺度（Quality of Life Scale; QLS）
  PETiT
  Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire（Q-LES-Q）

安全性：

・治験薬投与期間中、最終投与から 7 日後（重篤な有害事象は 30 日後）までに発現した有害事象と試験中止を評価することにより、52 週間長期継続投与の安全性を評価した。
他の安全性の評価項目を以下に示す。
- 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）
- バイタルサイン
- 体重、Body Mass Index（BMI）、腹囲、身体所見
- 12 誘導心電図
- 錐体外路症状、Barnes アカシジア評価尺度（Barnes-Akathisia Rating Scale; BARS）、Simpson-Angus Rating Scale（SARS）及び異常不随意運動評価尺度（Abnormal Involuntary Movement Scale; AIMS）を用いて評価した。

・安全性モニタリング委員会を Organon 社から独立した委員会として設置した。安全性モニタリング委員会は、被験者の安全性を確保し、新たな安全性の問題を見つけるため、実施中のアセナピン臨床試験のデータ（盲検及び盲検解除した全ての利用できるデータ）を評価し、その結果に基づき治験依頼者に対して適切な助言・勧告を行うこととした。安全性モニタリング委員会は、精神神経科医、臨床統計家、疫学専門家を含む適切な専門家により構成された。

・041512 試験のエントリー時点で短期投与試験から継続する未回復の有害事象は、短期投与試験の eCRF の内容と一致させた。これらの有害事象を、041512 試験のベースライン時の状態とした。

・短期投与試験から継続する併用薬は、041512 試験の eCRF の併用薬ページに記載し、併用開始日を短期投与試験の最終来院前とした。

統計手法

安全性：

治験責任医師によって報告された有害事象を、MedDRA ver.10.0 でコーディングした[*1)]。
*1) 和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた。
治験薬投与期間中又は最終投与から 7 日後（重篤な有害事象は 30 日後）までに発現した有害事象で長期継続投与の安全性を評価した。各投与群の有害事象、致死的又は非致死的な重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、各投与群で有害事象を発現した被験者数と割合を、MedDRA 器官別大分類、基本語及び治験責任医師が判断した程度（軽度、中等度、重度）別に要約した。要約統計量を用いて、臨床検査値、バイタルサイン、体重、BMI、腹囲、身体所見、12 誘導心電図、錐体外路症状を評価した。

有効性：

- 主要有効性解析：効果消失までの時間の Kaplan-Meier 推定値と 95%信頼区間を算出した。
- 副次有効性解析：ITT 集団を対象に、投与 52 週時及び最終評価時の PANSS 合計スコアを、Observed case（OC）データを用いて解析した。また、短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）ベースライン時からの PANSS 合計スコアの変化量と 041512 試験のベースライン時からの変化量を Last observation carried forward（LOCF）データ及び OC データを用いて解析した。
  副次有効性評価項目である PANSS Marder 因子（陽性症状、陰性症状、思考解体、敵意／興奮、不安／抑うつ）、PANSS サブスケール（陽性症状、陰性症状、総合精神病理尺度）、CDSS、CGI-S、CGI-I、HAM-A 及びそのサブスケール（精神的不安尺度、身体的不安尺度）及び ISST-Modified の各スコアについて、本治験の各評価時点及び最終評価時点の短期投与試験ベースライン時からの変化量を OC 法を用いて評価し、投与群ごとに要約統計量を算出した。また、CSRI、CogFu、CogState 及び Fleming/Potkin neurocognitive battery についても、投与群ごとに要約統計量を算出した。

治験計画の変更

- Amendment1（20[redacted] 年 [redacted]月改訂）：生化学的検査項目に CPK 追加、副次評価項目に depression 追加等
- Amendment2（20[redacted]年 [redacted]月改訂）：Q-LES-Q、PETiT、QLS、CDSS、HAM-A 実施時期を変更した。
- Amendment3（20[redacted] 年 [redacted]月改訂）：20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日より治験依頼者を [redacted] 社から Organon 社に変更した。

要約-結論：

2.7.6.49.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.49-1 に示した。

組入れ被験者数及び AST 集団は 205 名（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 57 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 86 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 62 名）であった。ITT 集団は 192 名（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 52 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 81 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 59 名）であった。

試験期間 52 週間を完了した被験者数は 59 名（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 29.8%（17/57 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群 22.1%（19/86 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 37.1%（23/62 名）であった。

試験を中止した被験者は、146 名（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 40 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 67 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 39 名）であった。最も多かった中止理由は、全

投与群とも「同意撤回」であり、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 28.1%（16/57 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群 29.1%（25/86 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 22.6%（14/62 名）であった。有害事象により投与中止した被験者は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 15.8%（9/57 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群 15.1%（13/86 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 19.4%（12/62 名）であった。

「効果不十分」及び有害事象による中止のうち「統合失調症の悪化」を、「治療効果なし」としたとき、「治療効果なし」で中止した被験者はプラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 15.8%（9/57 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群 22.1%（19/86 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 14.5%（9/62 名）であった。

表 2.7.6.49-1 被験者の内訳

被験者の内訳	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)	アセナピン 5-10 mg BID (N=86)	オランザピン 5-20 mg QD (N=62)	合計 (N=205)
組入れ被験者数	57	86	62	205
AST 集団	57	86	62	205
ITT 集団	52	81	59	192
PANSS 合計スコアが 041512 試験ベースライン時から 30%以上減少した被験者数	24	46	36	106
二重盲検投与中止、n (%)[a)]	40 (70.2)	67 (77.9)	39 (62.9)	146 (71.2)
有害事象	9 (15.8)	13 (15.1)	12 (19.4)	34 (16.6)
統合失調症の悪化：はい	6 (10.5)	7 (8.1)	8 (12.9)	21 (10.2)
統合失調症の悪化：いいえ	3 (5.3)	6 (7.0)	4 (6.5)	13 (6.3)
効果不十分	3 (5.3)	12 (14.0)	1 (1.6)	16 (7.8)
同意撤回	16 (28.1)	25 (29.1)	14 (22.6)	55 (26.8)
追跡不能	7 (12.3)	10 (11.6)	4 (6.5)	21 (10.2)
その他	5 (8.8)	7 (8.1)	8 (12.9)	20 (9.8)
治療効果なし [b)]	9 (15.8)	19 (22.1)	9 (14.5)	37 (18.0)
二重盲検投与完了	17 (29.8)	19 (22.1)	23 (37.1)	59 (28.8)

Source: CSR Table 5

a) 割合の母数は、AST 集団を用いた

b) 「効果不十分」及び有害事象による中止のうち「統合失調症の悪化」により治験を中止した被験者

治験実施計画書からの重大な逸脱のうち、過去に他のアセナピン臨床試験又は本試験へ参加していた被験者を表 2.7.6.49-2 に示した。これらの被験者の安全性データは全て安全性評価に含めた。しかし、被験者識別番号 201502 と被験者識別番号 205501 は 2 回目以降の参加データであるため、有効性解析である ITT 集団からは除外した。また、被験者識別番号 205501 の最初の二重盲検期参加に該当する被験者識別番号 201503 は ITT 集団に含めた。

表 2.7.6.49-2 過去に他のアセナピン臨床試験又は本治験へ参加していた被験者の一覧

被験者	041512 試験の被験者識別番号			041512 試験の組入れ期間	他のアセナピン臨床試験の組入れ状況		
	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID	アセナピン 5-10 mg BID	オランザピン 5-20 mg QD		組入れ期間	試験番号	被験者識別番号
1		201502		20[redacted] - 20[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	041022	204005
					20[redacted] - 20[redacted]	041022	201005
					20[redacted] - 20[redacted]	041021	124002
					20[redacted] - 20[redacted]	041022	205006
2			201503	20[redacted] - 20[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	041022	201007
			205501	20[redacted] - 20[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	041022	205005

Source: CSR Table 6
被験者識別番号 201503 は ITT 集団に含んだ。それ以外の被験者は AST 集団には含めたが、ITT 集団からは除外した

治験実施計画書から逸脱した 6 名の被験者を表 2.7.6.49-3 に示した。

表 2.7.6.49-3 治験実施計画書から逸脱した被験者の一覧

	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID	アセナピン 5-10 mg BID	オランザピン 5-20 mg QD
1 件以上の逸脱があった被験者数	3	1	2
同意取得に関する逸脱	(123505, 222501)	–	(124508)
選択基準／除外基準に関する逸脱	(204502)	(201502)	(201503)

Source: CSR Table 7
（ ）内は被験者識別番号

2.7.6.49.1.1 治験期間中の被験者の盲検解除

治験期間中に治験責任医師により盲検を解除された被験者はいなかった。また、Organon 社の Drug Safety Surveillance Department や他の職員が盲検を解除した被験者もいなかった。

2.7.6.49.2 人口統計学的特性

041512 試験の治験薬を 1 回でも投与した AST 集団の 205 名の人口統計学的特性を表 2.7.6.49-4 に示した。

全投与群で女性よりも男性の割合が多かった（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 63.2%（36 /57 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群 66.3%（57 /86 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 74.2%(46 /62 名)。その他の項目では投与群間で差はみられなかった。

原疾患の病態や既往歴の有無を表 2.7.6.49-5 に示した。AST 集団 205 名全員が精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版テキスト改訂版（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision; DSM-IV-TR）で統合失調症と診断された。オランザピン 5-20 mg QD 群の 1 名（被験者識別番号 201506）は I 軸の診断（軽度精神遅滞）を併発していた。

統合失調症の精神医学的背景を表 2.7.6.49-6 に示した。統合失調症の発症からの年数が 5 年未満の被験者の割合が、オランザピン 5-20 mg QD 群でプラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群及びアセナピン 5-10 mg BID 群と比較して低かった（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 24.6%、アセナピン 5-10 mg BID 群 23.3%、オランザピン 5-20 mg QD 群 11.3%）。自殺企図歴が 2 ~ 3 回の被験者の割合が、オランザピン 5-20 mg QD 群でプラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、アセナピン 5-10 mg BID 群と比較して高かった（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 3.5%、アセナピン 5-10 mg BID 群 7.0%、

オランザピン 5-20 mg QD 群 14.5%）。現在のエピソードの期間が 1 ヶ月以上 6 ヶ月未満の被験者の割合が、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群で高かった（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 40.4%、アセナピン 5-10 mg BID 群 24.4%、オランザピン 5-20 mg QD 群 16.1%）。

生活状態／就労／逮捕歴を表 2.7.6.49-7 に示した。投与群間で差は認められなかった。

表 2.7.6.49-4 人口統計学的特性（AST 集団）

背景因子	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)	アセナピン 5-10 mg BID (N=86)	オランザピン 5-20 mg QD (N=62)	合計 (N=205)
性別、n (%)				
男性	36 (63.2)	57 (66.3)	46 (74.2)	139 (67.8)
女性	21 (36.8)	29 (33.7)	16 (25.8)	66 (32.2)
閉経前	17 (81.0)	23 (79.3)	14 (87.5)	54 (81.8)
閉経後	4 (19.0)	6 (20.7)	2 (12.5)	12 (18.2)
人種、n (%)				
白人	32 (56.1)	57 (66.3)	34 (54.8)	123 (60.0)
黒人	21 (36.8)	23 (26.7)	27 (43.5)	71 (34.6)
アジア人	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (1.5)
その他	4 (7.0)	4 (4.7)	0 (0.0)	8 (3.9)
年齢、カテゴリー				
18-64 歳、n (%)	57 (100.0)	86 (100.0)	62 (100.0)	205 (100.0)
年齢、歳				
被験者数	57	86	62	205
平均（標準偏差）	37.8 (9.6)	40.7 (10.3)	39.1 (10.9)	39.4 (10.3)
中央値	40.0	43.0	38.5	41.0
範囲（最小値 - 最大値）	18-54	18-59	19-61	18-61
体重、kg				
被験者数	57	86	62	205
平均（標準偏差）	82.0 (18.1)	79.8 (14.5)	83.0 (18.6)	81.4 (16.8)
中央値	80.0	78.8	80.0	79.4
範囲（最小値 - 最大値）	50.0-133.4	51.0-124.3	54.7-136.5	50.0-136.5
BMI、kg/m^2				
被験者数	57	86	62	205
平均（標準偏差）	27.5 (5.6)	27.1 (4.8)	27.7 (5.2)	27.4 (5.1)
中央値	27.3	26.7	27.0	26.9
範囲（最小値 - 最大値）	19.4-50.2	18.0-45.6	19.0-44.4	18.0-50.2
利き手、n (%)				
右	53 (93.0)	82 (95.3)	52 (83.9)	187 (91.2)
左	4 (7.0)	4 (4.7)	10 (16.1)	18 (8.8)
婚姻状況、n (%)				
既婚	6 (10.5)	10 (11.6)	8 (12.9)	24 (11.7)
死別	1 (1.8)	4 (4.7)	0 (0.0)	5 (2.4)
離婚	8 (14.0)	14 (16.3)	9 (14.5)	31 (15.1)
別居	7 (12.3)	6 (7.0)	6 (9.7)	19 (9.3)
未婚	35 (61.4)	52 (60.5)	39 (62.9)	126 (61.5)
最終学歴、n (%)				
小学校	7 (12.3)	14 (16.3)	9 (14.5)	30 (14.6)
中学校/高校	40 (70.2)	51 (59.3)	40 (64.5)	131 (63.9)
大学卒業以上	10 (17.5)	21 (24.4)	13 (21.0)	44 (21.5)
冠動脈疾患の家族歴、n (%)				
あり	14 (24.6)	16 (18.6)	14 (22.6)	44 (21.5)
なし	37 (64.9)	62 (72.1)	43 (69.4)	142 (69.3)
不明	6 (10.5)	8 (9.3)	5 (8.1)	19 (9.3)

背景因子	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)	アセナピン 5-10 mg BID (N=86)	オランザピン 5-20 mg QD (N=62)	合計 (N=205)
糖尿病の家族歴、n (%)				
あり	14 (24.6)	15 (17.4)	18 (29.0)	47 (22.9)
なし	39 (68.4)	68 (79.1)	42 (67.7)	149 (72.7)
不明	4 (7.0)	3 (3.5)	2 (3.2)	9 (4.4)

Source: CSR Table 8

n (%)：該当被験者数（割合）

閉経前／閉経後の割合の分母は、各投与群の女性被験者数

表 2.7.6.49-5 原疾患の病態及び既往歴の有無（AST 集団）

原疾患の病態	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)	アセナピン 5-10 mg BID (N=86)	オランザピン 5-20 mg QD (N=62)	合計 (N=205)
原疾患の病態、n (%)				
統合失調症 解体型 (DSM-IV 295.10)	2 (3.5)	2 (2.3)	1 (1.6)	5 (2.4)
統合失調症 妄想型 (DSM-IV 295.30)	51 (89.5)	81 (94.2)	55 (88.7)	187 (91.2)
統合失調症 鑑別不能型 (DSM-IV 295.90)	4 (7.0)	3 (3.5)	6 (9.7)	13 (6.3)
その他の I 軸又は II 軸の診断の現病歴				
なし	57 (100.0)	86 (100.0)	61 (98.4)	204 (99.5)
あり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
軽度精神遅滞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)

Source: CSR Table 9

n (%)：該当被験者数（割合）

表 2.7.6.49-6 統合失調症の精神医学的背景（AST 集団）

統合失調症の精神医学的背景	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)	アセナピン 5-10 mg BID (N=86)	オランザピン 5-20 mg QD (N=62)	合計 (N=205)
統合失調症の発症からの年数、n (%)				
5 年未満	14 (24.6)	20 (23.3)	7 (11.3)	41 (20.0)
5 年以上 10 年未満	9 (15.8)	13 (15.1)	20 (32.3)	42 (20.5)
10 年以上 15 年未満	9 (15.8)	11 (12.8)	12 (19.4)	32 (15.6)
15 年以上 20 年未満	7 (12.3)	9 (10.5)	7 (11.3)	23 (11.2)
20 年以上	18 (31.6)	33 (38.4)	16 (25.8)	67 (32.7)
発症年齢、歳				
被験者数	57	86	62	205
平均（標準偏差）	24.9 (8.7)	25.9 (8.9)	25.5 (8.2)	25.5 (8.6)
中央値	23.0	24.5	24.5	24.0
範囲（最小値 - 最大値）	11-52	9-50	15-50	9-52
統合失調症の過去のエピソード数、n (%)				
入院に至ったエピソード				
1 回	4 (7.0)	10 (11.6)	8 (12.9)	22 (10.7)
2-3 回	12 (21.1)	13 (15.1)	11 (17.7)	36 (17.6)
4 回以上	38 (66.7)	61 (70.9)	41 (66.1)	140 (68.3)
なし	2 (3.5)	1 (1.2)	0 (0.0)	3 (1.5)
不明	1 (1.8)	1 (1.2)	2 (3.2)	4 (2.0)
入院に至らなかったエピソード				
1 回	1 (1.8)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.0)
2-3 回	7 (12.3)	11 (12.8)	5 (8.1)	23 (11.2)
4 回以上	24 (42.1)	31 (36.0)	25 (40.3)	80 (39.0)
なし	13 (22.8)	27 (31.4)	13 (21.0)	53 (25.9)
不明	12 (21.1)	16 (18.6)	19 (30.6)	47 (22.9)
自殺企図歴、n (%)				
あり				
1 回	10 (17.5)	11 (12.8)	10 (16.1)	31 (15.1)
2-3 回	2 (3.5)	6 (7.0)	9 (14.5)	17 (8.3)
4 回以上	5 (8.8)	5 (5.8)	4 (6.5)	14 (6.8)
なし	40 (70.2)	64 (74.4)	39 (62.9)	143 (69.8)
現在のエピソードの期間、n (%)				
2 週間未満	8 (14.0)	19 (22.1)	15 (24.2)	42 (20.5)
2 週間以上 1 ヶ月未満	21 (36.8)	33 (38.4)	30 (48.4)	84 (41.0)
1 ヶ月以上 6 ヶ月未満	23 (40.4)	21 (24.4)	10 (16.1)	54 (26.3)
6 ヶ月以上 1 年未満	0 (0.0)	3 (3.5)	3 (4.8)	6 (2.9)
1 年以上	5 (8.8)	10 (11.6)	4 (6.5)	19 (9.3)
縦断的経過の分類、n (%)				
単一エピソード・部分寛解	1 (1.8)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.0)
顕著な陰性症状あり	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
顕著な陰性症状なし	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの	32 (56.1)	41 (47.7)	31 (50.0)	104 (50.7)
顕著な陰性症状あり	23 (40.4)	28 (32.6)	18 (29.0)	69 (33.7)
顕著な陰性症状なし	9 (15.8)	13 (15.1)	13 (21.0)	35 (17.1)
挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴わないもの	2 (3.5)	4 (4.7)	4 (6.5)	10 (4.9)
持続性	22 (38.6)	40 (46.5)	27 (43.5)	89 (43.4)
顕著な陰性症状あり	14 (24.6)	29 (33.7)	19 (30.6)	62 (30.2)
顕著な陰性症状なし	8 (14.0)	11 (12.8)	8 (12.9)	27 (13.2)

Source: CSR Table 10

n (%)：該当被験者数（割合）

表 2.7.6.49-7 生活状態／就労／逮捕歴（AST 集団）

生活状況／就労／逮捕歴		プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)	アセナピン 5-10 mg BID (N=86)	オランザピン 5-20 mg QD (N=62)	合計 (N=205)
現在の生活状況、n (%)	**短期投与試験ベースライン時**	n=57	n=86	n=62	n=205
	配偶者又は重要な他者	6 (10.5)	14 (16.3)	12 (19.4)	32 (15.6)
	家族又はルームメイト	34 (59.6)	39 (45.3)	30 (48.4)	103 (50.2)
	単身	6 (10.5)	13 (15.1)	5 (8.1)	24 (11.7)
	居住型の療養施設	8 (14.0)	16 (18.6)	12 (19.4)	36 (17.6)
	施設	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	住居なし	3 (5.3)	4 (4.7)	2 (3.2)	9 (4.4)
	041512 試験ベースライン時	n=57	n=86	n=62	n=205
	配偶者又は重要な他者	7 (12.3)	13 (15.1)	14 (22.6)	34 (16.6)
	家族又はルームメイト	36 (63.2)	44 (51.2)	34 (54.8)	114 (55.6)
	単身	5 (8.8)	10 (11.6)	4 (6.5)	19 (9.3)
	居住型の療養施設	8 (14.0)	14 (16.3)	8 (12.9)	30 (14.6)
	施設	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.6)	2 (1.0)
	住居なし	1 (1.8)	4 (4.7)	1 (1.6)	6 (2.9)
	Week 52	n=45	n=68	n=53	n=166
	配偶者又は重要な他者	7 (15.6)	10 (14.7)	6 (11.3)	23 (13.9)
	家族又はルームメイト	23 (51.1)	33 (48.5)	35 (66.0)	91 (54.8)
	単身	7 (15.6)	11 (16.2)	4 (7.5)	22 (13.3)
	居住型の療養施設	7 (15.6)	11 (16.2)	5 (9.4)	23 (13.9)
	施設	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.9)	2 (1.2)
	住居なし	1 (2.2)	2 (2.9)	2 (3.8)	5 (3.0)
雇用形態、n (%)	**短期投与試験ベースライン時**	n=57	n=86	n=62	n=205
	フルタイム継続的	1 (1.8)	5 (5.8)	3 (4.8)	9 (4.4)
	フルタイム一時的	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	パートタイム継続的	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	パートタイム一時的	2 (3.5)	2 (2.3)	2 (3.2)	6 (2.9)
	雇用された経験なし	10 (17.5)	9 (10.5)	14 (22.6)	33 (16.1)
	欠測	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	過去に雇用されていた場合の現在の状況	43 (75.4)	69 (80.2)	43 (69.4)	155 (75.6)
	引退	1 (2.3)	1 (1.4)	2 (4.7)	4 (2.6)
	学生（フルタイム又はパートタイム）	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (1.3)
	ボランティア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	主婦／主夫	2 (4.7)	2 (2.9)	1 (2.3)	5 (3.2)
	雇用なし	6 (14.0)	13 (18.8)	3 (7.0)	22 (14.2)
	身体障害	32 (74.4)	53 (76.8)	35 (81.4)	120 (77.4)
	その他	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (1.3)
	041512 試験ベースライン時	n=57	n=86	n=62	n=205
	フルタイム継続的	1 (1.8)	3 (3.5)	4 (6.5)	8 (3.9)
	フルタイム一時的	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	パートタイム継続的	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.0)
	パートタイム一時的	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (1.5)
	雇用された経験なし	8 (14.0)	9 (10.5)	13 (21.0)	30 (14.6)
	欠測	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	過去に雇用されていた場合の現在の状況	47 (82.5)	70 (81.4)	44 (71.0)	161 (78.5)
	引退	0 (0.0)	2 (2.9)	3 (6.8)	5 (3.1)
	学生（フルタイム又はパートタイム）	1 (2.1)	0 (0.0)	2 (4.5)	3 (1.9)
	ボランティア	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.6)
	主婦／主夫	2 (4.3)	3 (4.3)	2 (4.5)	7 (4.3)
	雇用なし	8 (17.0)	12 (17.1)	2 (4.5)	22 (13.7)
	身体障害	35 (74.5)	51 (72.9)	34 (77.3)	120 (74.5)

生活状況／就労／逮捕歴		プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)	アセナピン 5-10 mg BID (N=86)	オランザピン 5-20 mg QD (N=62)	合計 (N=205)
	その他	1 (2.1)	1 (1.4)	1 (2.3)	3 (1.9)
	Week 52	n=45	n=68	n=53	n=166
	フルタイム継続的	3 (6.7)	3 (4.4)	4 (7.5)	10 (6.0)
	フルタイム一時的	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
	パートタイム継続的	3 (6.7)	3 (4.4)	0 (0.0)	6 (3.6)
	パートタイム一時的	2 (4.4)	1 (1.5)	2 (3.8)	5 (3.0)
	雇用された経験なし	8 (17.8)	7 (10.3)	10 (18.9)	25 (15.1)
	欠測	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	過去に雇用されていた場合の現在の状況	28 (62.2)	54 (79.4)	37 (69.8)	119 (71.7)
	引退	1 (3.6)	0 (0.0)	3 (8.1)	4 (3.4)
	学生（フルタイム又はパートタイム）	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.1)	3 (2.5)
	ボランティア	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.8)
	主婦／主夫	1 (3.6)	3 (5.6)	1 (2.7)	5 (4.2)
	雇用なし	2 (7.1)	7 (13.0)	3 (8.1)	12 (10.1)
	身体障害	23 (82.1)	40 (74.1)	25 (67.6)	88 (73.9)
	その他	1 (3.6)	3 (5.6)	2 (5.4)	6 (5.0)
逮捕歴、n (%)	**短期投与試験ベースライン時**	n=29	n=30	n=29	n=88
	なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	重犯罪	5 (17.2)	2 (6.7)	8 (27.6)	15 (17.0)
	軽犯罪	22 (75.9)	21 (70.0)	18 (62.1)	61 (69.3)
	両方	2 (6.9)	7 (23.3)	3 (10.3)	12 (13.6)
	041512 試験ベースライン時	n=57	n=86	n=62	n=205
	なし	57 (100.0)	84 (97.7)	61 (98.4)	202 (98.5)
	重犯罪	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽犯罪	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.6)	2 (1.0)
	両方	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Week 52	n=45	n=68	n=53	n=166
	なし	44 (97.8)	68 (100.0)	52 (98.1)	164 (98.8)
	重犯罪	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.6)
	軽犯罪	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
	両方	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table 11
短期投与試験：041021 試験又は 041022 試験
n (%)：該当被験者数（割合）

短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）からの治験薬の曝露期間を表 2.7.6.49-8 に、041512 試験の治験薬の曝露期間を表 2.7.6.49-9 に示した。短期投与試験からの治験薬の曝露に関する要約統計量を表 2.7.6.49-10 に、041512 試験の治験薬の曝露に関する要約統計量を表 2.7.6.49-11 に、041512 試験の治験薬の服薬率を表 2.7.6.49-12 に示した。ほとんどの被験者が 75% ~ 100%の服薬率であった。

表 2.7.6.49-8 短期投与試験及び 041512 試験の治験薬の曝露期間（AST 集団）

曝露期間	プラセボ／ アセナピン 5-10 mg BID (N=57)	アセナピン 5-10 mg BID (N=86)	オランザピン 5-20 mg QD (N=62)	合計 (N=205)
全体、n (%)	57 (100.0)	86 (100.0)	62 (100.0)	205 (100.0)
42 日以上	56 (98.2)	86 (100.0)	62 (100.0)	204 (99.5)
49 日以上	53 (93.0)	82 (95.3)	61 (98.4)	196 (95.6)
56 日以上	51 (89.5)	79 (91.9)	60 (96.8)	190 (92.7)
70 日以上	49 (86.0)	72 (83.7)	52 (83.9)	173 (84.4)
98 日以上	42 (73.7)	56 (65.1)	48 (77.4)	146 (71.2)
126 日以上	36 (63.2)	43 (50.0)	42 (67.7)	121 (59.0)
154 日以上	33 (57.9)	32 (37.2)	37 (59.7)	102 (49.8)
182 日以上	30 (52.6)	30 (34.9)	36 (58.1)	96 (46.8)
210 日以上	25 (43.9)	27 (31.4)	34 (54.8)	86 (42.0)
238 日以上	20 (35.1)	27 (31.4)	31 (50.0)	78 (38.0)
266 日以上	20 (35.1)	26 (30.2)	31 (50.0)	77 (37.6)
294 日以上	19 (33.3)	24 (27.9)	29 (46.8)	72 (35.1)
322 日以上	18 (31.6)	21 (24.4)	27 (43.5)	66 (32.2)
350 日以上	18 (31.6)	21 (24.4)	26 (41.9)	65 (31.7)
378 日以上	17 (29.8)	21 (24.4)	24 (38.7)	62 (30.2)
406 日以上	11 (19.3)	12 (14.0)	13 (21.0)	36 (17.6)

Source: CSR Table 12
短期投与試験：041021 試験又は 041022 試験
n (%)：該当被験者数（割合）
041021/041022 試験の治療期間は 42 ± 3 日である

表 2.7.6.49-9 041512 試験の治験薬の曝露期間（AST 集団）

曝露期間	プラセボ／ アセナピン 5-10 mg BID (N=57)	アセナピン 5-10 mg BID (N=86)	オランザピン 5-20 mg QD (N=62)	合計 (N=205)
全体、n (%)	57 (100.0)	86 (100.0)	62 (100.0)	205 (100.0)
7 日以上	52 (91.2)	83 (96.5)	61 (98.4)	196 (95.6)
14 日以上	51 (89.5)	80 (93.0)	60 (96.8)	191 (93.2)
28 日以上	50 (87.7)	72 (83.7)	55 (88.7)	177 (86.3)
56 日以上	42 (73.7)	58 (67.4)	48 (77.4)	148 (72.2)
84 日以上	36 (63.2)	45 (52.3)	43 (69.4)	124 (60.5)
112 日以上	33 (57.9)	32 (37.2)	37 (59.7)	102 (49.8)
140 日以上	30 (52.6)	30 (34.9)	36 (58.1)	96 (46.8)
168 日以上	25 (43.9)	27 (31.4)	34 (54.8)	86 (42.0)
196 日以上	20 (35.1)	27 (31.4)	31 (50.0)	78 (38.0)
224 日以上	20 (35.1)	26 (30.2)	31 (50.0)	77 (37.6)
252 日以上	19 (33.3)	25 (29.1)	29 (46.8)	73 (35.6)
280 日以上	18 (31.6)	21 (24.4)	27 (43.5)	66 (32.2)
308 日以上	18 (31.6)	21 (24.4)	26 (41.9)	65 (31.7)
336 日以上	17 (29.8)	21 (24.4)	24 (38.7)	62 (30.2)
364 日以上	16 (28.1)	15 (17.4)	20 (32.3)	51 (24.9)

Source: CSR Table 13
n (%)：該当被験者数（割合）

表 2.7.6.49-10 短期投与試験及び041512試験の治験薬の曝露に関する要約統計量(AST集団)

	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)	アセナピン 5-10 mg BID (N=86)	オランザピン 5-20 mg QD (N=62)	合計 (N=205)
曝露日数				
被験者数	57	86	62	205
平均（標準偏差）	176.7 (141.0)	187.4 (136.3)	249.4 (145.8)	203.2 (143.2)
中央値	141.0	125.5	249.0	144.0
範囲（最小値 - 最大値）	1-374	42-413	44-414	1-414
合計（被験者数 × 日数）	10070	16113	15464	41647
合計（被験者数 × 年数）	27.57	44.11	42.34	114.02
1日投与量				
被験者数	57	86	62	205
平均（標準偏差）	12.5 (4.7)	15.7 (3.9)	15.3 (3.4)	14.7 (4.2)
中央値	10.6	17.4	15.9	15.7
範囲（最小値 - 最大値）	5.0-19.6	8.7-19.8	4.3-19.2	4.3-19.8

Source: CSR Table 14

短期投与試験：041021試験又は041022試験

プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID群は、短期投与試験ではプラセボを服用しているため、041512試験期間のみの集計とした

表 2.7.6.49-11 041512試験の治験薬の曝露に関する要約統計量（AST集団）

	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)	アセナピン 5-10 mg BID (N=86)	オランザピン 5-20 mg QD (N=62)	合計 (N=205)
曝露日数				
被験者数	57	86	62	205
平均（標準偏差）	176.7 (141.0)	145.9 (136.2)	208.0 (145.7)	173.3 (142.2)
中央値	141.0	85.0	207.0	111.0
範囲（最小値 - 最大値）	1-374	1-369	4-370	1-374
合計（被験者数 × 日数）	10070	12548	12899	35517
合計（被験者数 × 年数）	27.57	34.35	35.32	97.24
1日投与量				
被験者数	57	86	62	205
平均（標準偏差）	12.5 (4.7)	15.9 (4.2)	15.7 (3.8)	14.9 (4.5)
中央値	10.6	17.9	16.9	16.5
範囲（最小値 - 最大値）	5.0-19.6	0.0-20.0	3.2-20.0	0.0-20.0

Source: CSR Table 15

表 2.7.6.49-12 041512試験の治験薬の服薬率（AST集団）

	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)	アセナピン 5-10 mg BID (N=86)	オランザピン 5-20 mg QD (N=62)	合計 (N=205)
服薬率の要約統計量、n(%)				
被験者数	57	86	62	205
平均（標準偏差）	98.9 (3.5)	98.4 (5.9)	98.3 (7.6)	98.5 (5.9)
中央値	100.0	100.0	100.0	100.0
範囲（最小値 - 最大値）	79-103	50-106	55-113	50-113
服薬率カテゴリー、n (%)				
75%未満	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.6)	2 (1.0)
75% - 100%	48 (84.2)	74 (86.0)	46 (74.2)	168 (82.0)
100% - 125%	9 (15.8)	11 (12.8)	15 (24.2)	35 (17.1)

Source: CSR Table 16

併用薬

併用薬の有無及び併用された薬剤群を表 2.7.6.49-13 に示した。最も併用が多かったのは精神抑制薬であった。

また、二重盲検期に、錐体外路症状、激越、不眠症に対する治療薬が投与開始された被験者数を表 2.7.6.49-14 に示した。

表 2.7.6.49-13 併用薬の有無及びいずれかの群で 10%以上の被験者で併用された薬剤群; ATC 分類（AST 集団）

併用薬の有無	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID（N=57）		アセナピン 5-10 mg BID（N=86）		オランザピン 5-20 mg QD（N=62）		合計（N=205）	
なし	21	(36.8)	33	(38.4)	22	(35.5)	76	(37.1)
あり	36	(63.2)	53	(61.6)	40	(64.5)	129	(62.9)
抗炎症及び抗リウマチ製剤	11	(19.3)	12	(14.0)	7	(11.3)	30	(14.6)
鎮痛薬	10	(17.5)	16	(18.6)	11	(17.7)	37	(18.0)
抗パーキンソン病薬	8	(14.0)	7	(8.1)	5	(8.1)	20	(9.8)
精神抑制薬	22	(38.6)	33	(38.4)	19	(30.6)	74	(36.1)
ロラゼパム	7	(12.3)	14	(16.3)	9	(14.5)	30	(14.6)
ゾルピデム酒石酸塩	4	(7.0)	12	(14.0)	7	(11.3)	23	(11.2)

Source: CSR Table 11.4.1.1, Table11.4.1.3
該当被験者数（割合）

表 2.7.6.49-14 錐体外路症状、激越、不眠症に対する治療薬が投与開始された被験者数（AST 集団）

投与理由	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID（N=57）	アセナピン 5-10 mg BID（N=86）	オランザピン 5-20 mg QD（N=62）	合計（N=205）
錐体外路症状	8 (14.0)	9 (10.5)	10 (16.1)	27 (13.2)
激越	14 (24.6)	21 (24.4)	9 (14.5)	44 (21.5)
不眠症	29 (50.9)	37 (43.0)	32 (51.6)	98 (47.8)

Source: CSR Table 11.4.4.6
該当被験者数（割合）
投与理由が複数ある場合は、1 つの理由のみ採用した

2.7.6.49.3 有効性の評価

2.7.6.49.3.1 有効性解析対象集団

有効性解析集団として、ITT 集団を用いた。ITT 集団は、治験薬を二重盲検期に 1 回以上服用し、ベースライン後の PANSS の評価を 1 回以上実施した被験者とした。

組入れ被験者数は 205 名（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 57 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 86 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 62 名）であった。このうち、ITT 集団は 192 名（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 52 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 81 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 59 名）であった。

2.7.6.49.3.2 主要評価項目

主要評価項目は、PANSS 合計スコアを用いた。主要評価項目は、PANSS 合計スコアが 041512 試験のベースライン時から 30%以上減少した被験者の効果消失までの時間とし、Kaplan-Meier 法及び 95%信頼区間で算出した。効果消失した被験者は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 91.3%（42 /46 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 88.9%（32 /36 名）であった。効果消失までの時間の中央値は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 42 日、アセナピン 5-10 mg BID 群 29 日、オランザピン 5-20 mg QD 群 29 日であった。

「効果消失」の評価は、以下のいずれかが該当した場合とした。

1) 本治験期間中に PANSS 合計スコアが「041512 試験のベースライン時から 30%以上減少」よりも増加した
2) 臨床効果を改善するために用量増加の指示が出た不安定な被験者
3) 治験責任医師が統合失調症の悪化と判断し、以下の項目が 1 つ以上該当した

・ベンゾジアゼピンを 7 日以上連続して併用した
・抗うつ薬の増量又は新しい抗うつ薬治療を開始した
・統合失調症治療の追加
・精神医学的治療レベルの増加（生活の監視、デイケアなど）
・精神医学的に要する入院又は入院レベルの悪化

4) CGI-S スコアが 6 点以上
5) 「効果不十分」で治験を中止した
6) 「統合失調症の悪化」の有害事象及び重篤な有害事象が発現した

Kaplan-Meier 法による効果消失時間曲線（ITT 集団）を図 2.7.6.49-1 に示した。アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群で大きな差は認められなかった。

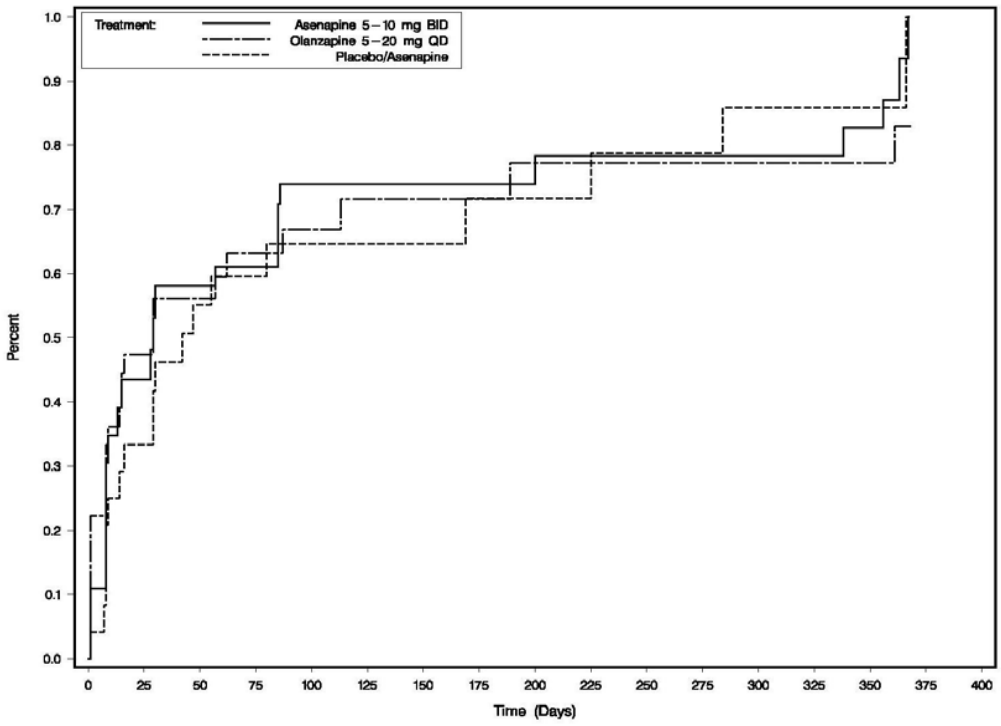


図 2.7.6.49-1 Kaplan-Meier 法による効果消失時間曲線（ITT 集団）

Source: CSR Figure 2

ITT 集団の PANSS 合計スコアと短期投与試験ベースライン時からの変化量を OC 法で解析した結果を表 2.7.6.49-15 に示した。

各評価時点での短期投与試験ベースライン時からの変化量（平均値）は、アセナピン 5-10 mg BID 群では、ベースライン時-22.2、52 週時-30.8、最終評価時-18.2 であった。オランザピン 5-20 mg QD 群では、ベースライン時-24.0、52 週時-33.2、最終評価時-26.6 であった。全ての群で大きな差は認められなかった。

表 2.7.6.49-15 PANSS 合計スコアと短期投与試験ベースライン時からの変化量（OC、ITT 集団）

Visit	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=52)	アセナピン 5-10 mg BID (N=81)	オランザピン 5-20 mg QD (N=59)
Short-term trial Baseline, n	52	81	59
Mean (SD)	91.9 (13.13)	90.8 (11.99)	90.6 (11.54)
Median	91.5	91.0	90.0
Range	64, 131	65, 133	65, 121
Long-term extension trial Baseline, n	52	81	59
Mean (SD)	72.5 (17.46)	68.7 (17.42)	66.6 (15.49)
Median	74.0	71.0	67.0
Range	39, 112	32, 119	33, 96
Baseline Mean (SD)[a)]	91.9 (13.13)	90.8 (11.99)	90.6 (11.54)
Mean Change (SD)	-19.4 (14.03)	-22.2 (14.42)	-24.0 (12.27)
Median Change	-16.5	-22.0	-22.0
Range Change	-67, 5	-60, 22	-59, 2
Week 52, n	15	18	23
Mean (SD)	56.1 (10.78)	58.0 (16.06)	62.0 (16.76)
Median	57.0	64.5	60.0
Range	42, 78	32, 78	36, 109
Baseline Mean (SD)[a)]	91.6 (10.80)	88.8 (14.35)	95.2 (10.92)
Mean Change (SD)	-35.5 (12.36)	-30.8 (17.98)	-33.2 (13.16)
Median Change	-41.0	-32.0	-32.0
Range Change	-52, -8	-67, -3	-57, 0
Endpoint, n	52	81	59
Mean (SD)	67.1 (18.31)	72.6 (19.42)	64.0 (18.47)
Median	65.5	73.0	63.0
Range	39, 127	32, 114	34, 109
Baseline Mean (SD)[a)]	91.9 (13.13)	90.8 (11.99)	90.6 (11.54)
Mean Change (SD)	-24.8 (18.64)	-18.2 (17.97)	-26.6 (17.08)
Median Change	-25.0	-16.0	-31.0
Range Change	-70, 17	-67, 15	-69, 21

Source: CSR Table 17

短期投与試験：041021 試験又は 041022 試験

PANSS：Positive and Negative Syndrome Scale、OC：Observed case、n：該当被験者数、SD：標準偏差

Endpoint：ベースライン以降欠測のない最後の評価又は治験薬最終服薬 3 日後までの最終の評価

a) 当該時点データのある被験者を対象とした短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）ベースライン平均値

2.7.6.49.3.3 副次評価項目

PANSS サブスケール；陽性症状尺度

PANSS サブスケール陽性症状尺度の解析結果を表 2.7.6.49-16 に示した。

PANSS サブスケール陽性症状尺度の短期投与試験（041021 試験及び 041022 試験）ベースライン時から本治験の各時点での変化量（平均値）は、アセナピン 5-10 mg BID 群では、ベースライン時-7.6、52 週時-10.3、最終評価時-6.9 であった。オランザピン 5-20 mg QD 群では、ベースライン時-7.7、52 週時-10.6、最終評価時-8.5 であった。プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群では、他の投与群と比較し、大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.49-16 PANSS サブスケール陽性症状尺度と短期投与試験ベースライン時からの変化量（OC、ITT 集団）

Visit	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=52)	アセナピン 5-10 mg BID (N=81)	オランザピン 5-20 mg QD (N=59)
Short-term trial Baseline, n	52	81	59
Mean (SD)	23.8 (4.04)	23.6 (3.85)	23.0 (3.55)
Median	23.0	23.0	23.0
Range	17, 36	14, 34	16, 32
Long-term extension trial Baseline, n	52	81	59
Mean (SD)	16.9 (5.19)	16.0 (5.45)	15.3 (4.64)
Median	17.0	16.0	15.0
Range	8, 30	7, 36	7, 24
Baseline Mean (SD)[a)]	23.8 (4.04)	23.6 (3.85)	23.0 (3.55)
Mean Change (SD)	-6.8 (4.29)	-7.6 (4.84)	-7.7 (4.33)
Median Change	-7.0	-8.0	-7.0
Range Change	-17, 2	-18, 8	-18, 1
Week 52, n	15	18	23
Mean (SD)	11.7 (4.11)	11.7 (2.91)	13.0 (4.50)
Median	11.0	12.0	12.0
Range	8, 24	7, 16	7, 24
Baseline Mean (SD)[a)]	23.3 (2.94)	22.1 (3.89)	23.6 (3.29)
Mean Change (SD)	-11.6 (3.42)	-10.3 (4.34)	-10.6 (4.58)
Median Change	-12.0	-9.5	-10.0
Range Change	-16, -4	-19, -4	-19, 0
Endpoint, n	52	81	59
Mean (SD)	15.3 (5.70)	16.8 (5.75)	14.5 (5.51)
Median	14.0	17.0	12.0
Range	7, 29	7, 29	7, 28
Baseline Mean (SD)[a)]	23.8 (4.04)	23.6 (3.85)	23.0 (3.55)
Mean Change (SD)	-8.5 (5.39)	-6.9 (5.53)	-8.5 (5.73)
Median Change	-9.0	-7.0	-9.0
Range Change	-20, 6	-19, 4	-19, 5

Source: CSR Table 18

短期投与試験：041021 試験又は 041022 試験

PANSS：Positive and Negative Syndrome Scale、OC：Observed cases、n：該当被験者数、SD：標準偏差

最終評価時：ベースライン以降欠測のない最後の評価又は治験薬最終服薬 3 日後までの最終の評価

a) 当該時点データのある被験者を対象とした短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）ベースライン平均値

PANSS サブスケール；陰性症状尺度

PANSS サブスケール陰性症状尺度の解析結果を表 2.7.6.49-17 に示した。

PANSS サブスケール陰性症状尺度の短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）ベースライン時から本治験の各時点での変化量（平均値）は、アセナピン 5-10 mg BID 群では、ベースライン時-4.2、52 週時-5.6、最終評価時-2.9 であった。オランザピン 5-20 mg QD 群では、ベースライン時-4.5、52 週時-5.8、最終評価時-5.2 であった。プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群では、他の投与群と比較し、大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.49-17 PANSS サブスケール陰性症状尺度と短期投与試験ベースライン時からの変化量（OC、ITT 集団）

Visit	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=52)	アセナピン 5-10 mg BID (N=81)	オランザピン 5-20 mg QD (N=59)
Short-term trial Baseline, n	52	81	59
Mean (SD)	23.4 (4.46)	23.3 (4.60)	23.4 (4.37)
Median	23.0	24.0	23.0
Range	11, 35	13, 36	11, 34
Long-term extension trial Baseline, n	52	81	59
Mean (SD)	19.6 (4.98)	19.1 (5.85)	18.8 (4.43)
Median	19.5	19.0	19.0
Range	7, 33	8, 36	7, 28
Baseline Mean (SD)[a)]	23.4 (4.46)	23.3 (4.60)	23.4 (4.37)
Mean Change (SD)	-3.8 (3.19)	-4.2 (4.24)	-4.5 (4.29)
Median Change	-4.0	-3.0	-4.0
Range Change	-14, 1	-15, 5	-19, 3
Week 52, n	15	18	23
Mean (SD)	17.1 (3.69)	17.8 (6.66)	18.9 (5.17)
Median	17.0	19.5	20.0
Range	9, 23	7, 34	10, 29
Baseline Mean (SD)[a)]	23.7 (3.99)	23.4 (4.89)	24.7 (3.38)
Mean Change (SD)	-6.6 (4.07)	-5.6 (5.48)	-5.8 (4.60)
Median Change	-5.0	-5.0	-6.0
Range Change	-15, -2	-13, 6	-17, 2
Endpoint, n	52	81	59
Mean (SD)	18.7 (5.06)	20.4 (6.12)	18.2 (5.26)
Median	19.0	20.0	19.0
Range	9, 34	7, 34	7, 30
Baseline Mean (SD) [a)]	23.4 (4.46)	23.3 (4.60)	23.4 (4.37)
Mean Change (SD)	-4.7 (4.89)	-2.9 (5.04)	-5.2 (5.16)
Median Change	-4.5	-2.0	-5.0
Range Change	-15, 8	-13, 8	-17, 6

Source: CSR Table 19

短期投与試験：041021 試験又は 041022 試験

PANSS：Positive and Negative Syndrome Scale、OC：Observed cases、n：該当被験者数、SD：標準偏差

最終評価時：ベースライン以降欠測のない最後の評価又は治験薬最終服薬 3 日後までの最終の評価

a) 当該時点データのある被験者を対象とした短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）ベースライン平均値

PANSS サブスケール；総合精神病理尺度

PANSS サブスケール総合精神病理尺度の解析結果を表 2.7.6.49-18 に示した。

PANSS サブスケール総合精神病理尺度の短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）ベースライン時から本治験の各時点での変化量（平均値）は、アセナピン 5-10 mg BID 群では、ベースライン時-10.3、52 週時-14.9、最終評価時-8.4 であった。オランザピン 5-20 mg QD 群では、ベースライン時-11.7、52 週時-16.8、最終評価時-12.8 であった。プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群では、他の投与群と比較し、大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.49-18 PANSS サブスケール総合精神病理尺度と短期投与試験ベースライン時からの変化量（OC、ITT 集団）

Visit	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=52)	アセナピン 5-10 mg BID (N=81)	オランザピン 5-20 mg QD (N=59)
Short-term trial Baseline, n	52	81	59
Mean (SD)	44.8 (7.48)	43.9 (6.82)	44.2 (6.47)
Median	45.0	44.0	43.0
Range	28, 64	30, 67	32, 58
Long-term extension trial Baseline, n	52	81	59
Mean (SD)	36.0 (9.57)	33.5 (8.90)	32.5 (8.25)
Median	36.0	34.0	31.0
Range	18, 56	16, 57	16, 53
Baseline Mean (SD) [a)]	44.8 (7.48)	43.9 (6.82)	44.2 (6.47)
Mean Change (SD)	-8.8 (8.35)	-10.3 (7.71)	-11.7 (6.62)
Median Change	-7.5	-10.0	-11.0
Range Change	-36, 4	-32, 9	-24, 6
Week 52, n	15	18	23
Mean (SD)	27.3 (5.08)	28.5 (8.49)	30.1 (8.75)
Median	27.0	28.0	29.0
Range	20, 36	16, 43	17, 56
Baseline Mean (SD)[a)]	44.6 (7.06)	43.4 (8.60)	46.9 (6.73)
Mean Change (SD)	-17.3 (7.34)	-14.9 (9.55)	-16.8 (6.78)
Median Change	-19.0	-14.5	-16.0
Range Change	-25, 0	-35, 1	-31, -2
Endpoint, n	52	81	59
Mean (SD)	33.1 (9.86)	35.4 (9.95)	31.3 (9.49)
Median	32.5	35.0	30.0
Range	18, 68	16, 58	16, 56
Baseline Mean (SD)[a)]	44.8 (7.48)	43.9 (6.82)	44.2 (6.47)
Mean Change (SD)	-11.6 (10.44)	-8.4 (9.44)	-12.8 (9.06)
Median Change	-12.0	-8.0	-13.0
Range Change	-38, 18	-35, 11	-34, 13

Source: CSR Table 20

短期投与試験：041021 試験又は 041022 試験

PANSS：Positive and Negative Syndrome Scale、OC：Observed cases、n：該当被験者数、SD：標準偏差

最終評価時：ベースライン以降欠測のない最後の評価又は治験薬最終服薬 3 日後までの最終の評価

a) 当該時点データのある被験者を対象とした短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）ベースライン平均値

PANSS Marder 陽性症状因子

PANSS Marder 陽性症状因子の解析結果を表 2.7.6.49-19 に示した。

PANSS Marder 陽性症状因子の短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）ベースライン時から本治験の各時点での変化量（平均値）は、アセナピン 5-10 mg BID 群では、ベースライン時-8.1、52 週時-10.9、最終評価時-7.2 であった。オランザピン 5-20 mg QD 群は、ベースライン時-8.4、52 週時-11.2、最終評価時-9.3 であった。プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群は、他の投与群と比較し、大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.49-19 PANSS Marder 陽性症状因子と短期投与試験ベースライン時からの変化量（OC、ITT 集団）

Visit	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=52)	アセナピン 5-10 mg BID (N=81)	オランザピン 5-20 mg QD (N=59)
Short-term trial Baseline, n	52	81	59
Mean (SD)	28.0 (5.00)	27.5 (4.76)	26.8 (4.62)
Median	27.5	27.0	26.0
Range	20, 46	18, 43	17, 37
Long-term extension trial Baseline, n	52	81	59
Mean (SD)	21.1 (6.07)	19.4 (6.21)	18.4 (5.42)
Median	22.0	19.0	18.0
Range	9, 39	8, 36	8, 31
Baseline Mean (SD)[a)]	28.0 (5.00)	27.5 (4.76)	26.8 (4.62)
Mean Change (SD)	-6.9 (4.86)	-8.1 (5.36)	-8.4 (4.56)
Median Change	-7.0	-8.0	-8.0
Range Change	-16, 6	-18, 6	-22, -1
Week 52, n	15	18	23
Mean (SD)	14.9 (4.96)	15.4 (4.53)	16.4 (5.31)
Median	14.0	17.0	15.0
Range	9, 30	8, 23	9, 29
Baseline Mean (SD)[a)]	27.2 (3.67)	26.3 (5.55)	27.6 (4.32)
Mean Change (SD)	-12.3 (4.11)	-10.9 (6.38)	-11.2 (5.21)
Median Change	-14.0	-10.0	-12.0
Range Change	-17, -4	-24, -2	-19, 1
Endpoint, n	52	81	59
Mean (SD)	18.8 (6.53)	20.3 (6.82)	17.5 (6.35)
Median	18.0	21.0	17.0
Range	9, 34	8, 34	8, 35
Baseline Mean (SD)[a)]	28.0 (5.00)	27.5 (4.76)	26.8 (4.62)
Mean Change (SD)	-9.2 (5.53)	-7.2 (6.33)	-9.3 (6.23)
Median Change	-9.0	-7.0	-9.0
Range Change	-18, 5	-24, 7	-22, 6

Source: CSR Table 21

短期投与試験：041021 試験又は 041022 試験

OC：Observed cases、n：該当被験者数、SD：標準偏差

最終評価時：ベースライン以降欠測のない最後の評価又は治験薬最終服薬 3 日後までの最終の評価

a) 当該時点データのある被験者を対象とした短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）ベースライン平均値

PANSS Marder 陰性症状因子

PANSS Marder 陰性症状因子の解析結果を表 2.7.6.49-20 に示した。

PANSS Marder 陰性症状因子の短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）ベースライン時から本治験の各時点での変化量（平均値）は、アセナピン 5-10 mg BID 群では、ベースライン時-4.5、52 週時-6.2、最終評価時-2.9 であった。オランザピン 5-20 mg QD 群では、ベースライン時-4.8、52 週時-6.6、最終評価時-5.5 であった。プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群では、他の投与群と比較し、大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.49-20 PANSS Marder 陰性症状因子と短期投与試験ベースライン時からの変化量（OC、ITT 集団）

Visit	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=52)	アセナピン 5-10 mg BID (N=81)	オランザピン 5-20 mg QD (N=59)
Short-term trial Baseline, n	52	81	59
Mean (SD)	23.0 (4.55)	22.0 (4.68)	22.9 (4.31)
Median	23.0	22.0	22.0
Range	12, 36	10, 31	13, 33
Long-term extension trial Baseline, n	52	81	59
Mean (SD)	18.5 (5.11)	17.6 (5.48)	18.1 (4.41)
Median	18.0	17.0	18.0
Range	7, 33	7, 29	7, 26
Baseline Mean (SD)[a)]	23.0 (4.55)	22.0 (4.68)	22.9 (4.31)
Mean Change (SD)	-4.5 (3.69)	-4.5 (4.32)	-4.8 (4.45)
Median Change	-4.0	-4.0	-4.0
Range Change	-18, 0	-15, 5	-17, 4
Week 52, n	15	18	23
Mean (SD)	15.1 (3.43)	16.0 (5.39)	17.5 (5.46)
Median	16.0	16.5	17.0
Range	9, 21	7, 25	7, 27
Baseline Mean (SD)[a)]	23.4 (4.42)	22.2 (5.06)	24.1 (3.90)
Mean Change (SD)	-8.3 (3.58)	-6.2 (5.56)	-6.6 (4.73)
Median Change	-8.0	-6.0	-7.0
Range Change	-17, -3	-13, 5	-17, -1
Endpoint, n	52	81	59
Mean (SD)	17.3 (5.23)	19.1 (6.04)	17.4 (5.39)
Median	17.0	19.0	17.0
Range	7, 32	7, 33	7, 27
Baseline Mean (SD)[a)]	23.0 (4.55)	22.0 (4.68)	22.9 (4.31)
Mean Change (SD)	-5.7 (5.41)	-2.9 (5.55)	-5.5 (5.42)
Median Change	-5.5	-3.0	-6.0
Range Change	-17, 7	-14, 10	-17, 9

Source: CSR Table 22

短期投与試験：041021 試験又は 041022 試験

OC：Observed cases、n：該当被験者数、SD：標準偏差

最終評価時：ベースライン以降欠測のない最後の評価又は治験薬最終服薬 3 日後までの最終の評価

a) 当該時点データのある被験者を対象とした短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）ベースライン平均値

PANSS Marder 思考解体因子

PANSS Marder 思考解体因子の解析結果を表 2.7.6.49-21 に示した。

PANSS Marder 思考解体因子の短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）ベースライン時から本治験の各時点での変化量（平均値）は、アセナピン 5-10 mg BID 群では、ベースライン時-4.2、52 週時-6.9、最終評価時-3.9 であった。オランザピン 5-20 mg QD 群では、ベースライン時-4.9、52 週時-6.8、最終評価時-5.5 であった。プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群では、他の投与群と比較し、大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.49-21 PANSS Marder 思考解体因子と短期投与試験ベースライン時からの変化量（OC、ITT 集団）

Visit	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=52)	アセナピン 5-10 mg BID (N=81)	オランザピン 5-20 mg QD (N=59)
Short-term trial Baseline, n	52	81	59
Mean (SD)	20.9 (4.98)	21.5 (4.26)	21.1 (4.85)
Median	21.0	22.0	22.0
Range	9, 34	9, 36	7, 34
Long-term extension trial Baseline, n	52	81	59
Mean (SD)	17.3 (5.00)	17.3 (4.91)	16.2 (4.43)
Median	16.5	17.0	17.0
Range	7, 34	9, 30	7, 28
Baseline Mean (SD)[a)]	20.9 (4.98)	21.5 (4.26)	21.1 (4.85)
Mean Change (SD)	-3.5 (3.29)	-4.2 (3.71)	-4.9 (3.84)
Median Change	-3.0	-4.0	-5.0
Range Change	-15, 2	-14, 4	-15, 3
Week 52, n	15	18	23
Mean (SD)	14.8 (2.18)	14.9 (4.83)	16.5 (4.68)
Median	14.0	15.5	15.0
Range	11, 19	8, 24	10, 31
Baseline Mean (SD)[a)]	22.5 (2.61)	21.8 (5.20)	23.3 (2.85)
Mean Change (SD)	-7.7 (3.35)	-6.9 (4.70)	-6.8 (4.38)
Median Change	-8.0	-5.0	-8.0
Range Change	-12, -2	-18, -1	-14, 1
Endpoint, n	52	81	59
Mean (SD)	16.0 (4.52)	17.6 (5.07)	15.5 (4.94)
Median	15.0	18.0	15.0
Range	9, 30	8, 30	7, 31
Baseline Mean (SD)[a)]	20.9 (4.98)	21.5 (4.26)	21.1 (4.85)
Mean Change (SD)	-4.8 (4.71)	-3.9 (4.73)	-5.5 (4.70)
Median Change	-5.0	-4.0	-5.0
Range Change	-16, 6	-18, 8	-16, 2

Source: CSR Table 23

短期投与試験：041021 試験又は 041022 試験

OC：Observed cases、n：該当被験者数、SD：標準偏差

最終評価時：ベースライン以降欠測のない最後の評価又は治験薬最終服薬 3 日後までの最終の評価

a) 当該時点データのある被験者を対象とした短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）ベースライン平均値

PANSS Marder 敵意／興奮因子

PANSS Marder 敵意／興奮因子の解析結果を表 2.7.6.49-22 に示した。

PANSS Marder 敵意／興奮因子の短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）ベースライン時から本治験の各時点での変化量（平均値）は、アセナピン 5-10 mg BID 群では、ベースライン時-1.9、52 週時-2.9、最終評価時-1.8 であった。オランザピン 5-20 mg QD 群では、ベースライン時-2.0、52 週時-3.2、最終評価時-2.2 であった。プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群では、他の投与群と比較し、大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.49-22 PANSS Marder 敵意／興奮因子と短期投与試験ベースライン時からの変化量（OC、ITT 集団）

Visit	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=52)	アセナピン 5-10 mg BID (N=81)	オランザピン 5-20 mg QD (N=59)
Short-term trial Baseline, n	52	81	59
Mean (SD)	8.7 (2.98)	9.0 (3.04)	8.6 (2.58)
Median	8.5	9.0	9.0
Range	4, 17	4, 17	4, 14
Long-term extension trial Baseline, n	52	81	59
Mean (SD)	7.0 (2.53)	7.0 (2.96)	6.6 (2.46)
Median	7.0	7.0	6.0
Range	4, 13	4, 18	4, 12
Baseline Mean (SD)[a)]	8.7 (2.98)	9.0 (3.04)	8.6 (2.58)
Mean Change (SD)	-1.7 (2.61)	-1.9 (2.76)	-2.0 (2.49)
Median Change	-1.0	-2.0	-2.0
Range Change	-8, 4	-8, 10	-9, 4
Week 52, n	15	18	23
Mean (SD)	5.1 (1.46)	5.6 (1.82)	5.6 (2.19)
Median	4.0	5.0	4.0
Range	4, 8	4, 10	4, 12
Baseline Mean (SD)[a)]	7.6 (3.04)	8.5 (2.96)	8.8 (2.21)
Mean Change (SD)	-2.5 (2.42)	-2.9 (2.69)	-3.2 (2.39)
Median Change	-2.0	-3.5	-3.0
Range Change	-8, 0	-7, 1	-7, 4
Endpoint, n	52	81	59
Mean (SD)	6.8 (2.75)	7.2 (2.92)	6.3 (2.93)
Median	6.0	7.0	5.0
Range	4, 14	4, 17	4, 14
Baseline Mean (SD)[a)]	8.7 (2.98)	9.0 (3.04)	8.6 (2.58)
Mean Change (SD)	-1.9 (3.31)	-1.8 (3.02)	-2.2 (3.44)
Median Change	-2.0	-1.0	-3.0
Range Change	-9, 5	-8, 5	-10, 5

Source: CSR Table 24

短期投与試験：041021 試験又は 041022 試験

OC：Observed cases、n：該当被験者数、SD：標準偏差

最終評価時：ベースライン以降欠測のない最後の評価又は治験薬最終服薬 3 日後までの最終の評価

a) 当該時点データのある被験者を対象とした短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）ベースライン平均値

PANSS Marder 不安／抑うつ因子

PANSS Marder 不安／抑うつ因子の解析結果を表 2.7.6.49-23 に示した。

PANSS Marder 不安／抑うつ因子の短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）ベースライン時から本治験の各時点での変化量（平均値）は、アセナピン 5-10 mg BID 群では、ベースライン時-3.5、52 週時-3.9、最終評価時-2.4 であった。オランザピン 5-20 mg QD 群では、ベースライン時-3.9、52 週時-5.3、最終評価時-4.1 であった。プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群では、他の投与群と比較し、大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.49-23 PANSS Marder 不安／抑うつ因子と短期投与試験ベースライン時からの変化量（OC、ITT 集団）

Visit	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=52)	アセナピン 5-10 mg BID (N=81)	オランザピン 5-20 mg QD (N=59)
Short-term trial Baseline, n	52	81	59
Mean (SD)	11.3 (3.31)	10.8 (3.42)	11.2 (2.69)
Median	11.0	11.0	11.0
Range	5, 19	4, 18	4, 16
Long-term extension trial Baseline, n	52	81	59
Mean (SD)	8.5 (3.12)	7.3 (2.90)	7.3 (2.63)
Median	9.0	7.0	7.0
Range	4, 17	4, 15	4, 14
Baseline Mean (SD)[a)]	11.3 (3.31)	10.8 (3.42)	11.2 (2.69)
Mean Change (SD)	-2.8 (3.39)	-3.5 (3.26)	-3.9 (3.03)
Median Change	-1.5	-3.0	-4.0
Range Change	-14, 3	-12, 3	-11, 5
Week 52, n	15	18	23
Mean (SD)	6.2 (1.74)	6.2 (2.96)	6.1 (2.13)
Median	6.0	5.0	6.0
Range	4, 9	4, 15	4, 12
Baseline Mean (SD)[a)]	10.9 (3.38)	10.1 (3.08)	11.4 (2.55)
Mean Change (SD)	-4.7 (3.27)	-3.9 (3.29)	-5.3 (3.05)
Median Change	-4.0	-4.5	-5.0
Range Change	-9, 4	-8, 2	-11, 1
Endpoint, n	52	81	59
Mean (SD)	8.1 (3.43)	8.4 (3.92)	7.2 (2.91)
Median	8.0	8.0	7.0
Range	4, 18	4, 19	4, 16
Baseline Mean (SD)[a)]	11.3 (3.31)	10.8 (3.42)	11.2 (2.69)
Mean Change (SD)	-3.2 (4.21)	-2.4 (3.46)	-4.1 (3.41)
Median Change	-4.0	-2.0	-4.0
Range Change	-13, 13	-8, 8	-11, 6

Source: CSR Table 25

短期投与試験：041021 試験又は 041022 試験

OC：Observed cases、n：該当被験者数、SD：標準偏差

最終評価時：ベースライン以降欠測のない最後の評価又は治験薬最終服薬 3 日後までの最終の評価

a) 当該時点データのある被験者を対象とした短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）ベースライン平均値

PANSS レスポンダー

PANSS レスポンダーの概要を表 2.7.6.49-24 に示した。PANSS レスポンダーは、短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）ベースライン時と比較し、PANSS 合計スコアが 30%以上減少した被験者とした。

アセナピン 5-10 mg BID 群の各時点の PANSS レスポンダーの割合は、ベースライン時 56.8%（46 /81 名）、52 週時 72.2%（13 /18 名）、最終評価時 46.9%（38 /81 名）であった。オランザピン 5-20 mg QD 群の各時点の PANSS レスポンダーの割合は、ベースライン時 61.0%（36 /59 名）、52 週時 91.3%（21 /23 名）、最終評価時 72.9%（43 /59 名）であった。プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群の各時点の PANSS レスポンダーの割合は、最終評価時 71.2%（37 /52 名）であった。

表 2.7.6.49-24 PANSS レスポンダーの概要（OC、ITT 集団）

Visit	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=52)	アセナピン 5-10 mg BID (N=81)	オランザピン 5-20 mg QD (N=59)
Long-term extension trial Baseline, n	52	81	59
Responders[a)], n (%)	24 (46.2)	46 (56.8)	36 (61.0)
Non-Responders, n (%)	28 (53.8)	35 (43.2)	23 (39.0)
Week 52, n	15	18	23
Responders[a)], n (%)	14 (93.3)	13 (72.2)	21 (91.3)
Non-Responders, n (%)	1 (6.7)	5 (27.8)	2 (8.7)
Endpoint, n	52	81	59
Responders[a)], n (%)	37 (71.2)	38 (46.9)	43 (72.9)
Non-Responders, n (%)	15 (28.8)	43 (53.1)	16 (27.1)

Source: CSR Table 26

PANSS：Positive and Negative Syndrome Scale、OC：Observed cases、n (%)：該当被験者数（割合）
最終評価時：ベースライン以降欠測のない最後の評価又は治験薬最終服薬 3 日後までの最終の評価
a) PANSS レスポンダー：PANSS 合計スコアが 30%以上減少した被験者

Clinical Global Impressions - Severity of Illness

CGI-S スコアの解析結果を表 2.7.6.49-25 に示した。

CGI-S スコアでの短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）ベースライン時から本治験の各時点での変化量（平均値）は、アセナピン 5-10 mg BID 群では、ベースライン時-1.3、52 週時-1.7、最終評価時-1.0 であった。オランザピン 5-20 mg QD 群では、ベースライン時-1.3、52 週時-1.7、最終評価時-1.4 であった。プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群の結果は、他の投与群と同様であった。

表 2.7.6.49-25 CGI-S スコアと短期投与試験ベースライン時からの変化量（OC、ITT 集団）

Visit	プラセボ／ アセナピン 5-10 mg BID (N=52)	アセナピン 5-10 mg BID (N=81)	オランザピン 5-20 mg QD (N=59)
Short-term trial Baseline, n	52	81	58
Mean (SD)	4.6 (0.60)	4.7 (0.63)	4.5 (0.60)
Median	5.0	5.0	4.0
Range	4, 6	4, 6	4, 6
Long-term extension trial Baseline, n	52	81	58
Mean (SD)	3.5 (0.75)	3.4 (0.90)	3.3 (0.76)
Median	3.0	3.0	3.0
Range	2, 5	1, 5	1, 4
Baseline Mean (SD)[a)]	4.6 (0.60)	4.7 (0.63)	4.5 (0.60)
Mean Change (SD)	-1.1 (0.91)	-1.3 (0.91)	-1.3 (0.85)
Median Change	-1.0	-1.0	-1.0
Range Change	-3, 1	-3, 1	-3, 0
Week 52, n	15	18	23
Mean (SD)	2.9 (0.74)	2.8 (1.15)	3.0 (0.98)
Median	3.0	3.0	3.0
Range	2, 4	1, 5	1, 5
Baseline Mean (SD)[a)]	4.6 (0.51)	4.6 (0.70)	4.7 (0.56)
Mean Change (SD)	-1.7 (0.88)	-1.7 (1.27)	-1.7 (0.92)
Median Change	-2.0	-2.0	-2.0
Range Change	-3, 0	-3, 1	-3, 0
Endpoint, n	52	81	58
Mean (SD)	3.2 (0.85)	3.7 (1.12)	3.2 (1.06)
Median	3.0	4.0	3.0
Range	2, 6	1, 6	1, 5
Baseline Mean (SD)[a)]	4.6 (0.60)	4.7 (0.63)	4.5 (0.60)
Mean Change (SD)	-1.4 (0.99)	-1.0 (1.17)	-1.4 (1.04)
Median Change	-1.0	-1.0	-1.0
Range Change	-3, 1	-3, 2	-3, 0

Source: CSR Table 27

短期投与試験：041021 試験又は 041022 試験

CGI-S：Clinical Global Impressions - Severity of Illness、OC：Observed cases、n：該当被験者数、SD：標準偏差

最終評価時：ベースライン以降欠測のない最後の評価又は治験薬最終服薬 3 日後までの最終の評価

a) 当該時点データのある被験者を対象とした短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）ベースライン平均値

Clinical Global Impressions - Global Improvement

CGI-I レスポンダーの概要を表 2.7.6.49-26 に示した。CGI-I レスポンダーは、CGI-I スコアが少なくとも「中等度改善（スコアが 2 点以下）」を示した被験者とした。

アセナピン 5-10 mg BID 群の各時点の CGI-I レスポンダーの割合は、ベースライン時 65.4%（53 /81 名）、52 週時 61.1%（11 /18 名）、最終評価時 35.8%（29 /81 名）であった。オランザピン 5-20 mg QD 群の各時点の CGI-I レスポンダーの割合は、ベースライン時 67.8%（40 /59 名）、52 週時 54.2%（13 /24 名）、最終評価時 54.2%（32 /59 名）であった。プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群の各時点の CGI-I レスポンダーの割合は、他の投与群と同様な結果であった。

表 2.7.6.49-26 CGI-I レスポンダーの概要（OC、ITT 集団）

Visit	プラセボ／ アセナピン 5-10 mg BID (N=52)	アセナピン 5-10 mg BID (N=81)	オランザピン 5-20 mg QD (N=59)
Long-term extension trial Baseline, n	52	81	59
Responders[a)], n (%)	28 (53.8)	53 (65.4)	40 (67.8)
Non-Responders, n (%)	24 (46.2)	28 (34.6)	19 (32.2)
Week 52, n	15	18	24
Responders[a)], n (%)	11 (73.3)	11 (61.1)	13 (54.2)
Non-Responders, n (%)	4 (26.7)	7 (38.9)	11 (45.8)
Endpoint, n	52	81	59
Responders[a)], n (%)	27 (51.9)	29 (35.8)	32 (54.2)
Non-Responders, n (%)	25 (48.1)	52 (64.2)	27 (45.8)

Source: CSR Table 28

CGI-I : Clinical Global Impressions - Global Improvement、OC : Observed case、n (%) : 該当被験者数（割合）

a) CGI-I レスポンダーは、少なくとも中等度改善（スコアが 2 点以下）を示した被験者

CGI-I スコアの解析結果を表 2.7.6.49-27 に示した。

表 2.7.6.49-27 各時点の CGI-I スコア（OC、ITT 集団）

Visit	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=52)	アセナピン 5-10 mg BID (N=81)	オランザピン 5-20 mg QD (N=59)
Long-term extension trial			
Baseline, n assessed	52	81	59
Very much improved, n(%)	8 (15.4)	14 (17.3)	9 (15.3)
Much improved	20 (38.5)	39 (48.1)	31 (52.5)
Minimally improved	14 (26.9)	16 (19.8)	15 (25.4)
No change	9 (17.3)	9 (11.1)	4 (6.8)
Minimally worse	0 (0.0)	3 (3.7)	0 (0.0)
Much worse	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 52, n assessed	15	18	24
Very much improved	5 (33.3)	6 (33.3)	5 (20.8)
Much improved	6 (40.0)	5 (27.8)	8 (33.3)
Minimally improved	4 (26.7)	5 (27.8)	6 (25.0)
No change	0 (0.0)	1 (5.6)	5 (20.8)
Minimally worse	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Endpoint, n assessed	52	81	59
Very much improved	10 (19.2)	12 (14.8)	11 (18.6)
Much improved	17 (32.7)	17 (21.0)	21 (35.6)
Minimally improved	12 (23.1)	13 (16.0)	9 (15.3)
No change	5 (9.6)	21 (25.9)	13 (22.0)
Minimally worse	4 (7.7)	8 (9.9)	3 (5.1)
Much worse	4 (7.7)	10 (12.3)	2 (3.4)
Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table 29

CGI-I : Clinical Global Impressions - Global Improvement、OC : Observed case、n (%) : 該当被験者数（割合）

割合の分母は、各投与群の各評価時点での該当被験者数を用いた

2.7.6.49.3.4 その他の評価項目

1) CDSS スコア【CSR 8.5.2.4】

CDSS スコアの短期投与試験ベースライン時からの変化量では、全投与群間で、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2) Cognitive Assessments【CSR 8.5.2.6】

(1) Fleming/Potkin neurocognitive battery

041021 試験の北米の医療機関で参加した被験者のみ評価した。

全投与群間で、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

(2) CogFu

全投与群間で、臨床的に意味のある差は認められなかった。

3) HAM-A【CSR 8.5.2.7】

全投与群間で、臨床的に意味のある差は認められなかった。

4) ISST-Modified 合計スコア【CSR 8.5.2.8】

全投与群間で、臨床的に意味のある差は認められなかった。

5) ヘルスアウトカム【CSR 8.6】

PETiT、QLS、Q-LES-Q の短期投与試験ベースライン時からの変化量は、ベースライン時、52 週時、最終評価時で各投与群の間に臨床的意味のあると考えられる差は認められなかった。

2.7.6.49.4 安全性の評価

2.7.6.49.4.1 安全性解析対象集団

安全性評価には、AST 集団を用いた。AST 集団は、無作為割り付けされ、少なくとも治験薬を 1 回でも服用した全ての被験者とした。

組入れ被験者 205 名（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 57 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 86 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 62 名）全員が二重盲検期の治験薬を 1 回でも服用したため、全員を AST 集団とした。

2.7.6.49.4.2 安全性モニタリング委員会の審議結果

安全性モニタリング委員会は、盲検及び盲検解除した全てのデータを 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に確認した。確認した各時点で、安全性モニタリング委員会は本治験の継続を了承した。

2.7.6.49.4.3 有害事象の解析

有害事象は、同意取得後に新たに発現したあらゆる好ましくない事象及び同意取得時点で有していた事象が有害事象収集期間中に悪化した場合とした。有害事象は、治験責任医師又は治験分担医師によって症例報告書に記載された用語を MedDRA ver.10.0[*1)]を用いて、器官別大分類及び基本語にコーディングした。また、041512 試験組入れ以降に発現又は悪化した事象を「041512 試験の有害事象」とした。

*1) 和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた。

041512 試験の集計期間は、最終投与から 7 日後、重篤な有害事象は 30 日後までとした。

集計対象は、「短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）を含めた有害事象」と「041512 試験の有害事象」の集計の 2 種類とした。

「短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）を含めた有害事象」発現頻度の概括を表 2.7.6.49-28 に、「041512 試験の有害事象」発現頻度の概括を表 2.7.6.49-29 に示した。

短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）を含めた有害事象は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 73.7%（42/57 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群 79.1%（68/86 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 88.7%（55/62 名）の被験者に発現した。

重篤な有害事象は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 17.5%（10/57 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群 19.8%（17/86 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 19.4%（12/62 名）の被験者に発現した。このうち、死亡した被験者はいなかった。

各投与群の全ての有害事象のうち重度の有害事象の割合は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 11.9%（5/42 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群 20.6%（14/68 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 12.7%（7/55 名）であった。

表 2.7.6.49-28 短期投与試験及び 041512 試験の有害事象発現頻度の概括（AST 集団）

カテゴリー	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID（N=57）	アセナピン 5-10 mg BID（N=86）	オランザピン 5-20 mg QD（N=62）	合計（N=205）
有害事象発現被験者数、n (%)	N=57	N=86	N=62	N=205
全ての有害事象	42 (73.7)	68 (79.1)	55 (88.7)	165 (80.5)
因果関係の否定できない有害事象	33 (57.9)	43 (50.0)	41 (66.1)	117 (57.1)
性別、n (%)				
女性	N=21	N=29	N=16	N=66
全ての有害事象	14 (66.7)	22 (75.9)	14 (87.5)	50 (75.8)
因果関係の否定できない有害事象	10 (47.6)	11 (37.9)	12 (75.0)	33 (50.0)
男性	N=36	N=57	N=46	N=139
全ての有害事象	28 (77.8)	46 (80.7)	41 (89.1)	115 (82.7)
因果関係の否定できない有害事象	23 (63.9)	32 (56.1)	29 (63.0)	84 (60.4)
人種、n (%)				
白人	N=32	N=57	N=34	N=123
全ての有害事象	19 (59.4)	40 (70.2)	28 (82.4)	87 (70.7)
因果関係の否定できない有害事象	15 (46.9)	25 (43.9)	17 (50.0)	57 (46.3)
黒人	N=21	N=23	N=27	N=71
全ての有害事象	19 (90.5)	22 (95.7)	26 (96.3)	67 (94.4)
因果関係の否定できない有害事象	14 (66.7)	12 (52.2)	24 (88.9)	50 (70.4)
アジア人	N=0	N=2	N=1	N=3
全ての有害事象	0 (0.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)
因果関係の否定できない有害事象	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	2 (66.7)
その他	N=4	N=4	N=0	N=8
全ての有害事象	4 (100.0)	4 (100.0)	0 (0.0)	8 (100.0)
因果関係の否定できない有害事象	4 (100.0)	4 (100.0)	0 (0.0)	8 (100.0)
全ての有害事象の程度、n (%)	N=42	N=68	N=55	N=165
軽度	10 (23.8)	28 (41.2)	14 (25.5)	52 (31.5)
中等度	27 (64.3)	25 (36.8)	34 (61.8)	86 (52.1)
重度	5 (11.9)	14 (20.6)	7 (12.7)	26 (15.8)
因果関係の否定できない有害事象の程度、n (%)	N=33	N=43	N=41	N=117
軽度	13 (39.4)	27 (62.8)	15 (36.6)	55 (47.0)
中等度	18 (54.5)	11 (25.6)	23 (56.1)	52 (44.4)
重度	2 (6.1)	5 (11.6)	3 (7.3)	10 (8.5)
有害事象により中止した被験者数、n (%)	N=57	N=86	N=62	N=205
全ての有害事象	9 (15.8)	13 (15.1)	12 (19.4)	34 (16.6)
因果関係の否定できない有害事象	5 (8.8)	2 (2.3)	6 (9.7)	13 (6.3)
重篤な有害事象、n (%)	N=57	N=86	N=62	N=205
全ての重篤な有害事象	10 (17.5)	17 (19.8)	12 (19.4)	39 (19.0)
因果関係の否定できない重篤な有害事象	4 (7.0)	1 (1.2)	6 (9.7)	11 (5.4)
死亡、n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象により中止した被験者、n (%)	N=57	N=86	N=62	N=205
全ての重篤な有害事象	5 (8.8)	9 (10.5)	9 (14.5)	23 (11.2)
因果関係を否定できない重篤な有害事象	2 (3.5)	0 (0.0)	5 (8.1)	7 (3.4)

Source: CSR Table 45

短期投与試験：041021 試験又は 041022 試験

n：発現被験者数、N： 評価対象被験者数

（ ）内は発現率（%）= 発現被験者数／評価対象被験者数 × 100

短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）ベースライン以降、041512 試験の治験薬最終投与から 7 日後（重篤な有害事象は 30 日後）までに発現／悪化した有害事象を集計対象とした

因果関係の否定できない：治験責任医師によって「関連あり」、「おそらく関連あり」又は「関連の可能性あり」と判断されたものとした

表 2.7.6.49-29 041512 試験の有害事象発現頻度の概括（AST 集団）

カテゴリー	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)	アセナピン 5-10 mg BID (N=86)	オランザピン 5-20 mg QD (N=62)	合計 (N=205)
有害事象発現被験者数、n (%)	N=57	N=86	N=62	N=205
全ての有害事象	37 (64.9)	52 (60.5)	43 (69.4)	132 (64.4)
因果関係の否定できない有害事象	24 (42.1)	19 (22.1)	26 (41.9)	69 (33.7)
性別、n (%)				
女性	N=21	N=29	N=16	N=66
全ての有害事象	13 (61.9)	18 (62.1)	10 (62.5)	41 (62.1)
因果関係の否定できない有害事象	8 (38.1)	6 (20.7)	5 (31.3)	19 (28.8)
男性	N=36	N=57	N=46	N=139
全ての有害事象	24 (66.7)	34 (59.6)	33 (71.7)	91 (65.5)
因果関係の否定できない有害事象	16 (44.4)	13 (22.8)	21 (45.7)	50 (36.0)
人種、n (%)				
白人	N=32	N=57	N=34	N=123
全ての有害事象	18 (56.3)	31 (54.4)	25 (73.5)	74 (60.2)
因果関係の否定できない有害事象	12 (37.5)	11 (19.3)	10 (29.4)	33 (26.8)
黒人	N=21	N=23	N=27	N=71
全ての有害事象	16 (76.2)	16 (69.6)	17 (63.0)	49 (69.0)
因果関係の否定できない有害事象	9 (42.9)	5 (21.7)	16 (59.3)	30 (42.3)
アジア人	N=0	N=2	N=1	N=3
全ての有害事象	0 (0.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)
因果関係の否定できない有害事象	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
その他	N=4	N=4	N=0	N=8
全ての有害事象	3 (75.0)	3 (75.0)	0 (0.0)	6 (75.0)
因果関係の否定できない有害事象	3 (75.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	5 (62.5)
全ての有害事象の程度、n (%)	N=37	N=52	N=43	N=132
軽度	11 (29.7)	19 (36.5)	12 (27.9)	42 (31.8)
中等度	22 (59.5)	18 (34.6)	24 (55.8)	64 (48.5)
重度	4 (10.8)	15 (28.8)	7 (16.3)	26 (19.7)
因果関係の否定できない有害事象の程度、n (%)	N=24	N=19	N=26	N=69
軽度	11 (45.8)	9 (47.4)	10 (38.5)	30 (43.5)
中等度	11 (45.8)	5 (26.3)	13 (50.0)	29 (42.0)
重度	2 (8.3)	5 (26.3)	3 (11.5)	10 (14.5)
有害事象により中止した被験者、n (%)	N=57	N=86	N=62	N=205
全ての有害事象	9 (15.8)	12 (14.0)	12 (19.4)	33 (16.1)
因果関係の否定できない有害事象	5 (8.8)	1 (1.2)	6 (9.7)	12 (5.9)
重篤な有害事象、n (%)	N=57	N=86	N=62	N=205
全ての重篤な有害事象	10 (17.5)	17 (19.8)	12 (19.4)	39 (19.0)
因果関係の否定できない重篤な有害事象	4 (7.0)	1 (1.2)	6 (9.7)	11 (5.4)
死亡、 n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象により中止した被験者、n (%)	N=57	N=86	N=62	N=205
全ての重篤な有害事象	5 (8.8)	9 (10.5)	9 (14.5)	23 (11.2)
因果関係の否定できない重篤な有害事象	2 (3.5)	0 (0.0)	5 (8.1)	7 (3.4)

Source: CSR Table 46

n：発現被験者数、N：評価対象被験者数

（ ）内は発現率（%）= 発現被験者数／評価対象被験者数 × 100

041512 試験ベースライン以降、治験薬最終投与から 7 日後（重篤な有害事象は 30 日後）までに発現／悪化した有害事象を集計対象とした

因果関係の否定できない：治験責任医師によって「関連あり」、「おそらく関連あり」又は「関連の可能性あり」と判断されたものとした

2.7.6.49.4.3.1 全ての有害事象

041512 試験の全ての有害事象の一覧を表 2.7.6.49-61 に示した。

2.7.6.49.4.3.2 比較的よく見られる有害事象

各投与群のいずれかで 2%以上発現した有害事象を、比較的よく見られる有害事象として定義した。短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）及び 041512 試験で各投与群のいずれかで 2%以上発現した有害事象を表 2.7.6.49-30 に示した。

表 2.7.6.49-30 短期投与試験及び 041512 試験で各投与群のいずれかで 2%以上発現した有害事象（AST 集団）

基本語	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)	アセナピン 5-10 mg BID (N=86)	オランザピン 5-20 mg QD (N=62)	合計 (N=205)
有害事象発現被験者数、n (%)	42 (73.7)	68 (79.1)	55 (88.7)	165 (80.5)
不眠症	10 (17.5)	19 (22.1)	9 (14.5)	38 (18.5)
頭痛	8 (14.0)	15 (17.4)	12 (19.4)	35 (17.1)
便秘	2 (3.5)	11 (12.8)	6 (9.7)	19 (9.3)
統合失調症	5 (8.8)	10 (11.6)	9 (14.5)	24 (11.7)
激越	2 (3.5)	9 (10.5)	3 (4.8)	14 (6.8)
傾眠	2 (3.5)	9 (10.5)	10 (16.1)	21 (10.2)
不安	7 (12.3)	8 (9.3)	4 (6.5)	19 (9.3)
疲労	5 (8.8)	8 (9.3)	2 (3.2)	15 (7.3)
消化不良	4 (7.0)	7 (8.1)	6 (9.7)	17 (8.3)
体重増加	2 (3.5)	7 (8.1)	13 (21.0)	22 (10.7)
浮動性めまい	5 (8.8)	6 (7.0)	6 (9.7)	17 (8.3)
咳嗽	3 (5.3)	5 (5.8)	1 (1.6)	9 (4.4)
口内乾燥	0 (0.0)	5 (5.8)	2 (3.2)	7 (3.4)
インフルエンザ	2 (3.5)	5 (5.8)	1 (1.6)	8 (3.9)
鼻咽頭炎	6 (10.5)	5 (5.8)	1 (1.6)	12 (5.9)
悪心	6 (10.5)	5 (5.8)	4 (6.5)	15 (7.3)
嘔吐	4 (7.0)	5 (5.8)	4 (6.5)	13 (6.3)
アカシジア	6 (10.5)	4 (4.7)	6 (9.7)	16 (7.8)
背部痛	2 (3.5)	4 (4.7)	0 (0.0)	6 (2.9)
血圧上昇	2 (3.5)	4 (4.7)	2 (3.2)	8 (3.9)
下痢	3 (5.3)	4 (4.7)	2 (3.2)	9 (4.4)
筋骨格硬直	3 (5.3)	4 (4.7)	1 (1.6)	8 (3.9)
筋肉痛	2 (3.5)	4 (4.7)	2 (3.2)	8 (3.9)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	4 (4.7)	2 (3.2)	6 (2.9)
上腹部痛	1 (1.8)	3 (3.5)	0 (0.0)	4 (2.0)
血中ブドウ糖増加	1 (1.8)	3 (3.5)	2 (3.2)	6 (2.9)
挫傷	0 (0.0)	3 (3.5)	0 (0.0)	3 (1.5)
食欲減退	1 (1.8)	3 (3.5)	2 (3.2)	6 (2.9)
高血圧	0 (0.0)	3 (3.5)	2 (3.2)	5 (2.4)
四肢痛	0 (0.0)	3 (3.5)	2 (3.2)	5 (2.4)
鼻炎	0 (0.0)	3 (3.5)	0 (0.0)	3 (1.5)
統合失調症、妄想型	2 (3.5)	3 (3.5)	1 (1.6)	6 (2.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (3.5)	2 (2.3)	5 (8.1)	9 (4.4)
血中インスリン増加	1 (1.8)	2 (2.3)	1 (1.6)	4 (2.0)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.0)
味覚異常	3 (5.3)	2 (2.3)	2 (3.2)	7 (3.4)

基本語	プラセボ／ アセナピン 5-10 mg BID (N=57)	アセナピン 5-10 mg BID (N=86)	オランザピン 5-20 mg QD (N=62)	合計 (N=205)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.0)
心拍数増加	2 (3.5)	2 (2.3)	1 (1.6)	5 (2.4)
口の感覚鈍麻	1 (1.8)	2 (2.3)	0 (0.0)	3 (1.5)
筋骨格痛	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (1.5)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.0)
爪真菌症	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (1.5)
動悸	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.0)
精神病性障害	2 (3.5)	2 (2.3)	3 (4.8)	7 (3.4)
鼻漏	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.0)
流涎過多	1 (1.8)	2 (2.3)	0 (0.0)	3 (1.5)
鎮静	4 (7.0)	2 (2.3)	10 (16.1)	16 (7.8)
振戦	1 (1.8)	2 (2.3)	1 (1.6)	4 (2.0)
関節痛	0 (0.0)	1 (1.2)	3 (4.8)	4 (2.0)
抑うつ気分	2 (3.5)	1 (1.2)	0 (0.0)	3 (1.5)
抑うつ症状	2 (3.5)	1 (1.2)	2 (3.2)	5 (2.4)
食欲亢進	2 (3.5)	1 (1.2)	2 (3.2)	5 (2.4)
肝機能検査異常	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (3.2)	3 (1.5)
パーキンソニズム	2 (3.5)	1 (1.2)	2 (3.2)	5 (2.4)
気道感染	2 (3.5)	1 (1.2)	1 (1.6)	4 (2.0)
洞性徐脈	2 (3.5)	1 (1.2)	0 (0.0)	3 (1.5)
頻脈	2 (3.5)	1 (1.2)	0 (0.0)	3 (1.5)
開口障害	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (3.2)	3 (1.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.8)	3 (1.5)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (1.0)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (1.0)
放屁	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (1.0)
幻聴	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.2)	3 (1.5)
過眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (1.0)
感覚鈍麻	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.2)	3 (1.5)
筋痙縮	3 (5.3)	0 (0.0)	1 (1.6)	4 (2.0)
筋緊張	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
妄想症	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
喉頭痛	2 (3.5)	0 (0.0)	2 (3.2)	4 (2.0)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (1.0)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (1.0)
腹部不快感	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
歯感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (1.0)
歯痛	4 (7.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	6 (2.9)
上気道感染	4 (7.0)	0 (0.0)	3 (4.8)	7 (3.4)

Source: CSR Table 49
短期投与試験：041021 試験又は 041022 試験
MedDRA ver.10.0（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
n (%)：該当被験者数（割合）
有害事象は、短期投与試験を完了し、その後 041512 試験を継続した被験者の治験薬投与終了後 7 日以内に発現した有害事象を対象とした
同じ器官別大分類又は基本語に該当する複数の有害事象を発現した被験者は、該当の器官別大分類又は基本語で 1 名として集計した

041512 試験で各投与群のいずれかで 2%以上発現した有害事象を表 2.7.6.49-31 に示した。

表 2.7.6.49-31 041512 試験で各投与群のいずれかで 2%以上発現した有害事象（AST 集団）

基本語	プラセボ／ アセナピン 5-10 mg BID (N=57)	アセナピン 5-10 mg BID (N=86)	オランザピン 5-20 mg QD (N=62)	合計 (N=205)
有害事象発現被験者数、n (%)	37 (64.9)	52 (60.5)	43 (69.4)	132 (64.4)
頭痛	3 (5.3)	10 (11.6)	4 (6.5)	17 (8.3)
統合失調症	5 (8.8)	10 (11.6)	9 (14.5)	24 (11.7)
不眠症	5 (8.8)	9 (10.5)	4 (6.5)	18 (8.8)
鼻咽頭炎	5 (8.8)	5 (5.8)	0 (0.0)	10 (4.9)
激越	0 (0.0)	4 (4.7)	1 (1.6)	5 (2.4)
不安	4 (7.0)	4 (4.7)	0 (0.0)	8 (3.9)
血圧上昇	2 (3.5)	4 (4.7)	2 (3.2)	8 (3.9)
下痢	0 (0.0)	4 (4.7)	1 (1.6)	5 (2.4)
浮動性めまい	3 (5.3)	4 (4.7)	2 (3.2)	9 (4.4)
上腹部痛	1 (1.8)	3 (3.5)	0 (0.0)	4 (2.0)
背部痛	1 (1.8)	3 (3.5)	0 (0.0)	4 (2.0)
咳嗽	1 (1.8)	3 (3.5)	0 (0.0)	4 (2.0)
口内乾燥	0 (0.0)	3 (3.5)	1 (1.6)	4 (2.0)
高血圧	0 (0.0)	3 (3.5)	1 (1.6)	4 (2.0)
インフルエンザ	2 (3.5)	3 (3.5)	1 (1.6)	6 (2.9)
筋骨格硬直	1 (1.8)	3 (3.5)	1 (1.6)	5 (2.4)
悪心	1 (1.8)	3 (3.5)	1 (1.6)	5 (2.4)
統合失調症、妄想型	2 (3.5)	3 (3.5)	1 (1.6)	6 (2.9)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	3 (3.5)	1 (1.6)	4 (2.0)
アカシジア	3 (5.3)	2 (2.3)	4 (6.5)	9 (4.4)
血中ブドウ糖増加	1 (1.8)	2 (2.3)	1 (1.6)	4 (2.0)
血中インスリン増加	1 (1.8)	2 (2.3)	1 (1.6)	4 (2.0)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.0)
消化不良	1 (1.8)	2 (2.3)	0 (0.0)	3 (1.5)
疲労	2 (3.5)	2 (2.3)	1 (1.6)	5 (2.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.0)
心拍数増加	2 (3.5)	2 (2.3)	1 (1.6)	5 (2.4)
筋骨格痛	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (1.5)
筋肉痛	1 (1.8)	2 (2.3)	1 (1.6)	4 (2.0)
爪真菌症	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (1.5)
四肢痛	0 (0.0)	2 (2.3)	2 (3.2)	4 (2.0)
動悸	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.0)
精神病性障害	2 (3.5)	2 (2.3)	3 (4.8)	7 (3.4)
鼻漏	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.0)
関節痛	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (3.2)	3 (1.5)
鎮静	2 (3.5)	1 (1.2)	4 (6.5)	7 (3.4)
傾眠	1 (1.8)	1 (1.2)	3 (4.8)	5 (2.4)
頻脈	2 (3.5)	1 (1.2)	0 (0.0)	3 (1.5)
体重増加	2 (3.5)	1 (1.2)	5 (8.1)	8 (3.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (1.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (3.5)	0 (0.0)	5 (8.1)	7 (3.4)
食欲減退	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.2)	3 (1.5)
味覚異常	3 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.5)
幻聴	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.2)	3 (1.5)
筋痙縮	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)

基本語	プラセボ／ アセナピン 5-10 mg BID (N=57)	アセナピン 5-10 mg BID (N=86)	オランザピン 5-20 mg QD (N=62)	合計 (N=205)
筋緊張	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
妄想症	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
パーキンソニズム	2 (3.5)	0 (0.0)	1 (1.6)	3 (1.5)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (1.0)
洞性徐脈	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
歯痛	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
上気道感染	2 (3.5)	0 (0.0)	1 (1.6)	3 (1.5)

Source: CSR Table 50
MedDRA ver.10.0（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
n (%)：該当被験者数（割合）
治験薬服薬開始後から治験薬服薬終了 7 日後（重篤な有害事象は 30 日後）までの期間の有害事象に基づき評価した
同じ器官別大分類又は基本語に該当する複数の有害事象を発現した被験者は、該当の器官別大分類又は基本語で 1 名として集計した

2.7.6.49.4.3.3 程度別の有害事象

041512 試験の程度別有害事象の一覧を表 2.7.6.49-62 に示した。なお、有害事象発現中に最も悪化した程度で集計した。

2.7.6.49.4.3.4 因果関係別の有害事象

041512 試験の因果関係別有害事象の一覧を表 2.7.6.49-63 に示した。治験薬との因果関係は、治験責任医師又は治験分担医師が「関連あり」、「おそらく関連あり」又は「関連の可能性あり」と判定した事象は「因果関係が否定できない」とし、「関連なし」又は「おそらく関連なし」と判定された事象は「因果関係が否定できる」として集計した。

2.7.6.49.4.4 重篤な有害事象

041512 試験で発現した重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.49-32 に示した。

041512 試験でプラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、アセナピン 5-10 mg BID 群に発現した重篤な有害事象の叙述（「統合失調症（原疾患）の悪化」を除く）を「2.7.6.49.6.1 重篤な有害事象の叙述」に示した。

2.7.6.49.4.4.1 死亡

041512 試験で死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.49.4.4.2 死亡以外の重篤な有害事象

041512 試験の重篤な有害事象は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群でそれぞれ 17.5%（10 /57 名）、19.8%（17 /86 名）、19.4%（12 /62 名）の被験者に発現した。そのうち、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群でそれぞれ 7.0%（4/57 名）、1.2%（1/86 名）、9.7%（6/62 名）の被験者に発現した。

重篤な有害事象のうちの大多数（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 6/10 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 11/17 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 8/12 名）が、「統合失調症（原疾患）の悪化[*1]」であった。そのうちアセナピン 5-10 mg BID 群の 1 名（被験者識別番号 124505）で統合失調症（原疾患）の悪化の他、自殺企図も有害事象として発現した。被験者は、イブプロフェン 200 mg 80 錠を治験薬投与 136 日目に服用した。治験薬の服薬は 4 日後に中止し、治験を中止した。被験者の父親が、被験者との接触を妨害したため、本被験者が回復したかどうかは不明である。プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群の 1 名（被験者識別番号 224506）に統合失調症及び自殺念慮が発現したが、本被験者は回復した。

*1)「統合失調症（原疾患）の悪化」の定義：MedDRA high level group term（HLGT）「統合失調症およびその他の精神障害」に該当する事象

精神医学的以外の重篤な有害事象は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群で失神 1 名、洞性徐脈 1 名、乳癌 1 名が発現した。アセナピン 5-10 mg BID 群で顔面骨骨折と頭部損傷と意識消失 1 名（被験者識別番号 106504）、脊柱管狭窄症と非心臓性胸痛（被験者識別番号 123501）、虫垂炎（被験者識別番号 131502）、腹痛（被験者識別番号 212505）、高血圧（被験者識別番号 224505、精神病性障害発現被験者と同一）が発現した。オランザピン 5-20 mg QD 群で急性心筋梗塞（被験者識別番号 130502）、高脂血症（被験者識別番号 138502）、痙攣（被験者識別番号 201503）が発現した。

表 2.7.6.49-32 041512 試験で発現した重篤な有害事象の一覧（AST 集団）

投与群	被験者識別番号	年齢	性別	人種	治療期間（日）	重篤な有害事象（MedDRA 基本語）	発現（日目）	終了（日目）	程度	因果関係	処置	転帰
アセナピン 5-10 mg BID	105501	26	男性	黒人	265	統合失調症、妄想型	265	286	中等度	なし	中止	回復
	106504	20	男性	白人	40	顔面骨骨折	36	不明	重度	なし	中止	未回復
					40	頭部損傷	36	不明	重度	なし	中止	未回復
					40	意識消失	36	不明	重度	なし	中止	未回復
	113501	43	男性	黒人	47	統合失調症	47	56	中等度	なし	中止	回復
	113502	42	男性	黒人	92	統合失調症	91	97	重度	なし	中止	回復
	113505	34	女性	黒人	15	統合失調症	13	21	中等度	なし	なし	回復
	123501	45	男性	黒人	53	脊柱管狭窄症	29	31	中等度	なし	なし	回復
					53	非心臓性胸痛	47	50	重度	なし	中止	回復
	123503	36	男性	白人	54	精神病性障害	31	42	中等度	おそらくなし	増量	回復
					54	精神病性障害	53	75	中等度	なし	中止	回復
	124501	45	女性	白人	147	統合失調症	38	64	重度	おそらくなし	なし	回復
	124505	49	男性	白人	100	統合失調症	95	95	重度	なし	中止	NA
					100	自殺企図	95	95	重度	なし	中止	NA
	131502	43	男性	黒人	367	虫垂炎	263	265	中等度	なし	なし	回復
	131503	46	男性	その他	57	統合失調症	82	210	NA	なし	NA	-
	138512	20	男性	白人	29	統合失調症、妄想型	32	35	中等度	可能性あり	NA	回復
	160507	49	女性	白人	105	統合失調症、妄想型	112	165	中等度	なし	NA	回復
	161501	44	女性	白人	338	統合失調症	342	407	重度	おそらくなし	NA	回復したが後遺症あり
	162504	39	女性	白人	365	統合失調症	355	367	中等度	なし	なし	回復
	212505	46	男性	黒人	33	腹痛	32	36	重度	なし	中止	回復
	224505	55	女性	黒人	156	高血圧	153	197	中等度	なし	中止	回復
					156	精神病性障害	153	197	中等度	なし	中止	回復

投与群	被験者識別番号	年齢	性別	人種	治療期間（日）	重篤な有害事象（MedDRA 基本語）	発現（日目）	終了（日目）	程度	因果関係	処置	転帰
オランザピン 5-20mgQD	122502	38	男性	白人	76	統合失調症	44	50	重度	おそらくなし	なし	回復
					76	統合失調症	76	77	重度	おそらくなし	中止	回復
	123506	29	男性	黒人	357	統合失調症	356	379	中等度	おそらくなし	中止	回復
	124504	30	男性	白人	189	統合失調症	188	190	重度	可能性あり	中止	回復
	125502	52	女性	黒人	276	精神病性障害	276	278	重度	おそらくなし	中止	回復
	130502	50	男性	白人	272	急性心筋梗塞	272	282	中等度	おそらくなし	中止	回復
	138502	24	男性	黒人	64	高脂血症	62	77	中等度	おそらくあり	中止	回復
	138507	26	男性	黒人	294	精神病性障害	289	296	中等度	可能性あり	中止	回復
	138513	35	女性	黒人	45	統合失調症	50	54	中等度	可能性あり	NA	回復
	160506	45	女性	白人	368	統合失調症	385	414	中等度	おそらくなし	NA	回復
	162505	36	男性	白人	237	統合失調症	236	242	中等度	可能性あり	中止	回復
	201503	58	女性	黒人	7	痙攣	6	7	重度	可能性あり	中止	回復
	280503	27	男性	白人	225	統合失調症、妄想型	229	327	中等度	なし	NA	回復
プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID	120502	48	女性	その他	80	精神病性障害	79	84	中等度	なし	中止	回復
	123504	49	男性	白人	68	精神病性障害	68	76	重度	おそらくなし	中止	回復
	124502	50	男性	白人	141	統合失調症	104	109	重度	可能性あり	なし	回復
	131501	29	男性	黒人	164	失神	74	75	中等度	おそらくなし	なし	回復
					164	抑うつ気分	164	185	中等度	可能性あり	中止	回復
	138508	28	男性	黒人	31	洞性徐脈	28	33	軽度	おそらくあり	中止	回復
					31	統合失調症、妄想型	32	33	中等度	おそらくなし	NA	回復したが後遺症あり
	160508	54	女性	白人	47	統合失調症、妄想型	47	80	中等度	おそらくなし	中止	回復
	204502	43	女性	白人	24	乳癌	38	59	重度	なし	NA	回復したが後遺症あり
	206501	43	男性	白人	34	統合失調症	28	29	中等度	可能性あり	中断	回復
	219501	46	男性	黒人	3	統合失調症	5	14	中等度	なし	NA	回復
	224506	47	男性	白人	102	統合失調症	102	109	軽度	なし	NA	回復
					102	自殺念慮	102	109	軽度	なし	NA	回復

Source: CSR Table 47
MedDRA ver.10.0（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
NA：該当なし、-：データベースに情報なし

2.7.6.49.4.5 その他の重要な有害事象

2.7.6.49.4.5.1 投与中止に至った有害事象

041512 試験で投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.49-33 に示した。

有害事象により投与中止に至った被験者は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群でそれぞれ 15.8%（9/57 名）、15.1%（13/86 名）、19.4%（12/62 名）であった。

投与中止に至った有害事象のうち、最も多く認められたのは「統合失調症（原疾患）の悪化[*1)]」で、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 6/9 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 8/12 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 8/12 名であった。

*1)「統合失調症（原疾患）の悪化」の定義 : MedDRA HLGT「統合失調症およびその他の精神障害」に該当する事象

表 2.7.6.49-33 041512 試験で投与中止に至った有害事象の一覧（AST 集団）

基本語	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)	アセナピン 5-10 mg BID (N=86)	オランザピン 5-20 mg QD (N=62)	合計 (N=205)
有害事象により治験を中止した被験者数、n (%)	9 (15.8)	13 (15.1)	12 (19.4)	34 (16.6)
有害事象により治験薬投与を中止した被験者数、n (%)	9 (15.8)	12 (14.0)	12 (19.4)	33 (16.1)
統合失調症	0 (0.0)	4 (4.7)	5 (8.1)	9 (4.4)
精神病性障害	2 (3.5)	2 (2.3)	3 (4.8)	7 (3.4)
腹痛	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
挫傷	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
顔面骨骨折	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
頭部損傷	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
高血圧	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
意識消失	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
統合失調症、妄想型	1 (1.8)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.0)
自殺企図	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
不安	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
食欲減退	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
抑うつ気分	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
味覚異常	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
高脂血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
錯感覚	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
妄想症	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
洞性徐脈	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
霧視	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
体重減少	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

Source: CSR Table 48

MedDRA ver.10.0（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

n (%)：該当被験者数（割合）

治験薬服薬開始後から治験薬服薬終了 7 日後（重篤な有害事象は 30 日後）までの期間の有害事象に基づき評価した

同じ器官別大分類又は基本語に該当する複数の有害事象を発現した被験者は、該当の各器官別大分類又は基本語で 1 名として集計した

2.7.6.49.4.5.2 重度の有害事象

041512 試験の程度別有害事象の一覧を表 2.7.6.49-62 に示した。041512 試験で発現した有害事象のほとんどは軽度又は中等度の事象であった。短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）を含めた全ての有害事象のうち重度の有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群でそれぞれ、11.9%（5/42 名）、20.6%（14/68 名）、12.7%（7/55 名）であった。041512 試験では、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群でそれぞれ、10.8%（4/37 名）、28.8%（15/52 名）、16.3%（7/43 名）であった。

短期投与試験を含めた全ての投与群で最もよく見られた重度の有害事象は、「統合失調症（原疾患）の悪化[*1)]」に関連する事象（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 1 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 4 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 3 名）であった。

*1) 「統合失調症（原疾患）の悪化」の定義：MedDRA HLGT「統合失調症およびその他の精神障害」に該当する事象

その他の精神医学的な重度の有害事象の発現は、アセナピン 5-10 mg BID 群で激越（1 名）、不安（1 名）、衝動制御障害（1 名）、不眠症（1 名）、自殺企図（1 名）であった。プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群及びオランザピン 5-20 mg QD 群での発現はなかった。

精神医学的以外の重度の有害事象は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群で乳癌及び乳房腫瘤（1 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群で顔面骨骨折、頭部損傷、意識消失（1 名）、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（1 名）、食欲減退（食欲不振）（1 名）、腹痛（1 名）、非心臓性胸痛（1 名）、副鼻腔うっ血（1 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で痙攣（1 名）、浮動性めまい（1 名）、頭痛（1 名）、そう痒症（1 名）であった。

2.7.6.49.4.5.3 錐体外路症状

錐体外路症状スコアが変化した被験者数を表 2.7.6.49-34 に示した。短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）及び 041512 試験の錐体外路症状に関する有害事象の一覧を表 2.7.6.49-35 に、041512 試験の錐体外路症状に関する有害事象の一覧を

表 2.7.6.49-36 に示した。

表 2.7.6.49-34 錐体外路症状スコアが変化した被験者数（AST 集団）

	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)			アセナピン 5-10 mg BID (N=86)			オランザピン 5-20 mg QD (N=62)			合計 (N=205)		
	N*	n	(%)	N*	n	(%)	N*	n	(%)	N*	n	(%)
AIMS Severity abnormal movements スコア 2 未満から 2 以上に悪化	49	0	(0.0)	75	2	(2.7)	52	1	(1.9)	176	3	(1.7)
BARS Global Clinical Assessment of Akathisia スコア 2 未満から 2 以上に悪化	46	0	(0.0)	73	2	(2.7)	54	2	(3.7)	173	4	(2.3)
SARS 総スコア 3 以下から 3 超に悪化	48	1	(2.1)	67	3	(4.5)	49	1	(2.0)	164	5	(3.0)

Source: CSR Table 76

錐体外路症状の評価はベースライン時から治験薬投与終了 7 日後までのスコアを用いた

N*（評価対象被験者数）：各評価項目でベースライン時のスコアが以下に該当する被験者数

n (%)：治験期間中に 1 件以上の錐体外路症状を発現した被験者数（割合）

AIMS：「severity of abnormal movements」スコアが 2 未満

BARS：「Global Clinical Assessment of Akathisia」スコアが 2 未満

SARS：総スコアが 3 以下

表 2.7.6.49-35 短期投与試験及び 041512 試験の錐体外路症状に関する有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類／基本語	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)	アセナピン 5-10 mg BID (N=86)	オランザピン 5-20 mg QD (N=62)	合計 (N=205)
1 件以上の錐体外路症状に関する有害事象が発現した被験者数, n (%)	8 (14.0)	5 (5.8)	7 (11.3)	20 (9.8)
神経系障害, n (%)	8 (14.0)	5 (5.8)	7 (11.3)	20 (9.8)
アカシジア	6 (10.5)	4 (4.7)	6 (9.7)	16 (7.8)
パーキンソニズム	2 (3.5)	1 (1.2)	2 (3.2)	5 (2.4)
ジスキネジア	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

Source: CSR Table 77
短期投与試験：041021 試験又は 041022 試験
MedDRA ver.10.0（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
n (%)：該当被験者数（割合）
治験薬服薬開始後から治験薬服薬終了 7 日後（重篤な有害事象は 30 日後）までの期間の有害事象に基づき評価した
同じ器官別大分類又は基本語に該当する複数の有害事象を発現した被験者は、該当の器官別大分類又は基本語で 1 名として集計した

表 2.7.6.49-36 041512 試験の錐体外路症状に関する有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類／基本語	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)	アセナピン 5-10 mg BID (N=86)	オランザピン 5-20 mg QD (N=62)	合計 (N=205)
1 件以上の錐体外路症状に関する有害事象が発現した被験者数、n(%)	5 (8.8)	2 (2.3)	5 (8.1)	12 (5.9)
神経系障害, n (%)	5 (8.8)	2 (2.3)	5 (8.1)	12 (5.9)
アカシジア	3 (5.3)	2 (2.3)	4 (6.5)	9 (4.4)
ジスキネジア	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
パーキンソニズム	2 (3.5)	0 (0.0)	1 (1.6)	3 (1.5)

Source: CSR Table 78
MedDRA ver.10.0（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
n (%)：該当被験者数（割合）
治験薬服薬開始後から治験薬服薬終了 7 日後（重篤な有害事象は 30 日後）までの期間の有害事象に基づき評価した
同じ器官別大分類又は基本語に該当する複数の有害事象を発現した被験者は、該当の器官別大分類又は基本語で 1 名として集計した

2.7.6.49.4.6 臨床検査

検査項目ごとに短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）ベースライン後に 1 回でも測定が行われた被験者で、異常変動のあった被験者の割合を算出した。なお、異常変動のあった被験者の定義は、以下の通りとした。

1) ベースライン時が正常範囲内又は欠測の被験者が、治験薬投与期間中に 1 回でも各項目に定められた異常変動と判断する基準値を超えた場合又は下回った場合
2) ベースライン時に異常変動とする基準値を既に超えていた又は下回っていた被験者が、治験薬投与期間中にベースライン時よりも悪化した場合

短期投与試験のベースラインは、二重盲検期の最初の服薬前で最後の評価可能な値とした。041512 試験のベースラインは、短期投与試験の Day 42 又は短期投与試験の最後の評価可能な値とした。

2.7.6.49.4.6.1 プロラクチン

短期投与試験ベースライン時以降にプロラクチン濃度の異常値を示した被験者数を表 2.7.6.49-37 に示した。基準値上限の 2 倍超の高値を示した被験者の割合は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群で 17.6%（9/51 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群で 12.5%（9/72 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 9.1%（5/55 名）であった。基準値上限の 4 倍超の高値を示した被験者の割合は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群で 7.8%（4/51 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群で 5.6%（4/72 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 1.8%（1/55 名）であった。

また、短期投与試験ベースライン時以降にプロラクチン濃度の異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.49-38 に示した。プロラクチン濃度がベースライン時の基準値以下から基準値超に異常変動を示した被験者の割合は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群で 29.0%（9/31 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群で 30.0%（15/50 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 48.6%（18/37 名）であった。

最終評価時点で短期投与試験ベースライン時以降にプロラクチン濃度の異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.49-39 に示した。最終評価時点でプロラクチン濃度がベースライン時の基準値以下から基準値超に異常変動を示した被験者の割合は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群で 17.4%（4/23 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群で 10.3%（4/39 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 25.0%（7/28 名）であった。

最終評価時点でのプロラクチン濃度の短期投与試験ベースライン時以降の変化量を表 2.7.6.49-40 に示した。各投与群の間で変化量に差はなかった。

表 2.7.6.49-37 プロラクチン濃度の異常値を示した被験者数（短期投与試験ベースライン時以降）（AST 集団）

Test Name	Criteria	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)			アセナピン 5-10 mg BID (N=86)			オランザピン 5-20 mg QD (N=62)			合計 (N=205)		
		N*	n	(%)	N*	n	(%)	N*	n	(%)	N*	n	(%)
Prolactin	>2 × ULN	51	9	(17.6)	72	9	(12.5)	55	5	(9.1)	178	23	(12.9)
	>4 × ULN	51	4	(7.8)	72	4	(5.6)	55	1	(1.8)	178	9	(5.1)

Source: CSR Table 51
短期投与試験：041021 試験又は 041022 試験
ULN：基準値上限
N*（評価対象被験者数）：少なくともベースライン後に 1 件以上の臨床検査結果がある被験者数
n (%) : ベースライン時の値が正常又は欠測でありベースライン後 1 回でも異常値を示した被験者数（割合）及びベースライン時の値が異常値で更に悪化した被験者数（割合）
最終評価時点は治験薬最終投与から 7 日以内のデータとした

表 2.7.6.49-38 プロラクチン濃度の異常変動を示した被験者数（短期投与試験ベースライン時以降）（AST 集団）

Test Name	Value	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)			アセナピン 5-10 mg BID (N=86)			オランザピン 5-20 mg QD (N=62)			合計 (N=205)		
		N*	n	(%)	N*	n	(%)	N*	n	(%)	N*	n	(%)
Prolactin	L/N→H	31	9	(29.0)	50	15	(30.0)	37	18	(48.6)	118	42	(35.6)
	H/N→L	49	0	(0.0)	71	0	(0.0)	54	1	(1.9)	174	1	(0.6)

Source: CSR Table 52
短期投与試験：041021 試験又は 041022 試験
L/N：基準値未満又は基準範囲内、H：基準値超、
H/N：基準値超又は基準範囲内、L：基準値未満
N*（評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は H/N の被験者数
n (%)：治験期間中に L/N→H 又は H/N→L の異常変動を示した被験者数（割合）
最終評価時点は治験薬最終投与から 7 日以内のデータとした

表 2.7.6.49-39 最終評価時点でプロラクチン濃度の異常変動を示した被験者数（短期投与試験ベースライン時以降）（AST 集団）

Test Name	Value	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)			アセナピン 5-10 mg BID (N=86)			オランザピン 5-20 mg QD (N=62)			合計 (N=205)		
		N*	n	(%)	N*	n	(%)	N*	n	(%)	N*	n	(%)
Prolactin	L/N→H	23	4	(17.4)	39	4	(10.3)	28	7	(25.0)	90	15	(16.7)
	H/N→L	39	0	(0.0)	59	0	(0.0)	44	1	(2.3)	142	1	(0.7)

Source: CSR Table 53
短期投与試験：041021 試験又は 041022 試験
L/N：基準値未満又は基準範囲内、H：基準値超、H/N：基準値超又は基準範囲内、L：基準値未満
N*（評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は H/N の被験者数
n (%)：治験期間中に L/N→H 又は H/N→L の異常変動を示した被験者数（割合）
最終評価時点は治験薬最終投与から 7 日以内のデータとした

表 2.7.6.49-40 最終評価時点でのプロラクチン濃度の変化量（短期投与試験ベースライン時以降）（AST 集団）

プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID													
Test		Baseline N=39				Last Assessment N=40				Difference N=39			
Name	Units	Mean	Med.	SD	Range	Mean	Med.	SD	Range	Mean	Med.	SD	Range
Prolactin	µg/L	25.5	12.9	30.43	(2.5,144.2)	18.5	13.7	15.46	(1.7,66.4)	-7.7	0.7	30.84	(-124.9,43.3)
アセナピン 5-10 mg BID													
Test		Baseline N=59				Last Assessment N=59				Difference N=59			
Name	Units	Mean	Med.	SD	Range	Mean	Med.	SD	Range	Mean	Med.	SD	Range
Prolactin	µg/L	24.5	14.0	32.41	(2.3,210.8)	16.7	9.1	23.40	(2.7,144.2)	-7.9	-4.6	31.06	(-118.2,121.8)
オランザピン 5-20 mg QD													
Test		Baseline N=45				Last Assessment N=45				Difference N=45			
Name	Units	Mean	Med.	SD	Range	Mean	Med.	SD	Range	Mean	Med.	SD	Range
Prolactin	µg/L	21.9	14.8	23.33	(1.3,124.6)	17.6	14.2	14.60	(2.4,90.5)	-4.4	-2.4	26.80	(-107.2,87.4)
合計													
Test		Baseline N=143				Last Assessment N=144				Difference N=143			
Name	Units	Mean	Med.	SD	Range	Mean	Med.	SD	Range	Mean	Med.	SD	Range
Prolactin	µg/L	24.0	13.7	29.11	(1.3,210.8)	17.5	12.4	18.80	(1.7,144.2)	-6.7	-1.6	29.56	(-124.9,121.8)

Source: CSR Table 54
短期投与試験：041021 試験又は 041022 試験
Med：中央値、SD：標準偏差、N：評価対象被験者数
最終評価時点は治験薬最終投与から 7 日以内のデータとした
短期投与試験ベースライン時から 041512 試験の最終評価時までの変化量を求めた

2.7.6.49.4.6.2 代謝に関する臨床検査

短期投与試験ベースライン時以降に代謝に関する臨床検査項目の異常値を示した被験者数を表 2.7.6.49-41 に示した。

空腹時血糖が基準値上限の 1.5 倍超の高値を示した被験者の割合は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群で 0.0%、アセナピン 5-10 mg BID 群で 2.6%（2/77 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 1.8%（1/57 名）であった。HbA1c が 8.0%超増加した被験者の割合は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群で 0.0%、アセナピン 5-10 mg BID 群で 0.0%、オランザピン 5-20 mg QD 群で 1.6%（1/61 名）であった。空腹時トリグリセリドが異常判定の基準値を超えた被験者の割合は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群で 1.9%（1/52 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群で 2.6%（2/77 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 0.0%であった。

表 2.7.6.49-41 代謝に関する臨床検査項目の異常値を示した被験者数（短期投与試験ベースライン時以降）（AST 集団）

Test Name	Criteria	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)			アセナピン 5-10 mg BID (N=86)			オランザピン 5-20 mg QD (N=62)			合計 (N=205)		
		N*	n	(%)	N*	n	(%)	N*	n	(%)	N*	n	(%)
Cholesterol total	> 50% above ULN	57	0	(0.0)	86	0	(0.0)	62	1	(1.6)	205	1	(0.5)
Glucose fasting	> 50% above ULN	52	0	(0.0)	77	2	(2.6)	57	1	(1.8)	186	3	(1.6)
HbA1c (%)	> 8.0%	56	0	(0.0)	85	0	(0.0)	61	1	(1.6)	202	1	(0.5)
LDL-Cholesterol	> 50% above ULN	57	0	(0.0)	85	0	(0.0)	62	1	(1.6)	204	1	(0.5)
Triglycerides fasting	> 500 mg/dL; SI unit: >5.65 mmol/L	52	1	(1.9)	77	2	(2.6)	57	0	(0.0)	186	3	(1.6)

Source: CSR Table 55
短期投与試験：041021 試験又は 041022 試験、ULN：基準値上限
N*（評価対象被験者数）：少なくとも短期投与試験ベースライン後に 1 点以上の臨床検査結果がある被験者数
n (%)：短期投与試験ベースライン値が正常又は欠測であり短期投与試験ベースライン後 1 回でも異常値を示した被験者数（割合）、及びベースライン時の値が異常値で更に悪化した被験者数（割合）
最終評価時点は治験薬最終投与から 7 日以内のデータとした

短期投与試験ベースライン時以降に代謝に関する臨床検査項目の異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.49-42 に示した。

空腹時血糖及び HbA1c の「基準値未満又は基準範囲内」から「基準値超」へ変動した被験者の割合は投与群の間で差は認められなかった。空腹時トリグリセリドの「基準値未満又は基準範囲内」から「基準値超」へ変動した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群と比較してオランザピン 5-20 mg QD 群で多かった。

表 2.7.6.49-42 代謝に関する臨床検査項目の異常変動を示した被験者数（短期投与試験ベースライン時以降）（AST 集団）

Test Name	Value	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)			アセナピン 5-10 mg BID (N=86)			オランザピン 5-20 mg QD (N=62)			合計 (N=205)		
		N*	n	(%)	N*	n	(%)	N*	n	(%)	N*	n	(%)
Cholesterol total	L/N→H	55	7	(12.7)	82	6	(7.3)	57	4	(7.0)	194	17	(8.8)
	H/N→L	48	11	(22.9)	67	13	(19.4)	51	11	(21.6)	166	35	(21.1)
Glucose fasting	L/N→H	35	7	(20.0)	51	15	(29.4)	33	11	(33.3)	119	33	(27.7)
	H/N→L	34	4	(11.8)	51	8	(15.7)	35	3	(8.6)	120	15	(12.5)
HDL-Cholesterol	L/N→H	51	6	(11.8)	78	7	(9.0)	55	10	(18.2)	184	23	(12.5)
	H/N→L	55	5	(9.1)	78	4	(5.1)	57	3	(5.3)	190	12	(6.3)
HbA1c (%)	L/N→H	51	5	(9.8)	73	12	(16.4)	54	7	(13.0)	178	24	(13.5)
	H/N→L	55	1	(1.8)	85	0	(0.0)	61	0	(0.0)	201	1	(0.5)
Insulin fasting	L/N→H	30	4	(13.3)	47	10	(21.3)	30	7	(23.3)	107	21	(19.6)
	H/N→L	34	2	(5.9)	55	1	(1.8)	33	3	(9.1)	122	6	(4.9)
LDL-Cholesterol	L/N→H	54	4	(7.4)	80	2	(2.5)	57	4	(7.0)	191	10	(5.2)
	H/N→L	46	14	(30.4)	64	13	(20.3)	44	12	(27.3)	154	39	(25.3)
Triglycerides fasting	L/N→H	32	3	(9.4)	47	5	(10.6)	37	9	(24.3)	116	17	(14.7)
	H/N→L	34	4	(11.8)	54	1	(1.9)	36	2	(5.6)	124	7	(5.6)

Source: CSR Table 56
短期投与試験：041021 試験又は 041022 試験
L/N：基準値未満又は基準範囲内、H：基準値超、H/N：基準値超又は基準範囲内、L：基準値未満
N*（評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は H/N の被験者数
n (%)：治験期間中に L/N→H 又は H/N→L の異常変動を示した被験者数（割合）
最終評価時点は治験薬最終投与から 7 日以内のデータとした

最終評価時点で代謝に関する臨床検査項目の短期投与試験ベースライン時以降に異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.49-43 に、最終評価時点での変化量を表 2.7.6.49-44 に示した。

HDL-コレステロールの変動に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。空腹時血糖、HbA1c、空腹時インスリンも「基準値未満又は基準範囲内」から「基準値超」へと変動した被験者の割合に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。空腹時トリグリセリドの「基準値未満又は基準範囲内」から「基準値超」へ変動した被験者の割合は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群が他の投与群と比較して低かった。

表 2.7.6.49-43 最終評価時点で代謝に関する臨床検査項目の異常変動を示した被験者数（短期投与試験ベースライン時以降）（AST 集団）

Test Name	Value	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)			アセナピン 5-10 mg BID (N=86)			オランザピン 5-20 mg QD (N=62)			合計 (N=205)		
		N*	n	(%)	N*	n	(%)	N*	n	(%)	N*	n	(%)
Cholesterol total	L/N→H	44	2	(4.5)	65	4	(6.2)	48	2	(4.2)	157	8	(5.1)
	H/N→L	40	6	(15.0)	55	9	(16.4)	45	5	(11.1)	140	20	(14.3)
Glucose fasting	L/N→H	25	2	(8.0)	32	6	(18.8)	23	3	(13.0)	80	11	(13.8)
	H/N→L	26	4	(15.4)	33	1	(3.0)	24	2	(8.3)	83	7	(8.4)
HDL-Cholesterol	L/N→H	41	5	(12.2)	61	2	(3.3)	48	5	(10.4)	150	12	(8.0)
	H/N→L	44	0	(0.0)	62	1	(1.6)	49	2	(4.1)	155	3	(1.9)
HbA1c (%)	L/N→H	43	2	(4.7)	58	5	(8.6)	46	3	(6.5)	147	10	(6.8)
	H/N→L	45	0	(0.0)	67	0	(0.0)	52	0	(0.0)	164	0	(0.0)
Insulin fasting	L/N→H	20	2	(10.0)	32	3	(9.4)	18	2	(11.1)	70	7	(10.0)
	H/N→L	23	2	(8.7)	37	0	(0.0)	20	0	(0.0)	80	2	(2.5)
LDL-Cholesterol	L/N→H	42	2	(4.8)	62	2	(3.2)	47	2	(4.3)	151	6	(4.0)
	H/N→L	36	8	(22.2)	53	8	(15.1)	37	6	(16.2)	126	22	(17.5)
Triglycerides fasting	L/N→H	23	0	(0.0)	30	3	(10.0)	25	3	(12.0)	78	6	(7.7)
	H/N→L	24	1	(4.2)	35	0	(0.0)	24	0	(0.0)	83	1	(1.2)

Source: CSR Table 57

短期投与試験：041021 試験又は 041022 試験

L/N：基準値未満又は基準範囲内、H：基準値超、H/N：基準値超又は基準範囲内、L：基準値未満

N*（評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は H/N の被験者数

n (%)：治験期間中に L/N→H 又は H/N→L の異常変動を示した被験者数（割合）

最終評価時点は治験薬最終投与から 7 日以内のデータとした

表 2.7.6.49-44 最終評価時点での代謝に関する臨床検査項目の変化量（短期投与試験ベースライン時以降）（AST 集団）

プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID															
Test Name	Units	Baseline					Last assessment					Difference			
		N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range
Cholesterol total	mmol/L	46	5.0	4.7	1.16	(2.6,7.5)	46	4.9	4.9	1.22	(2.8,9.8)	46	-0.1	-0.0	1.09	(-4.0,3.5)
Glucose fasting	mmol/L	26	5.2	5.1	0.60	(4.1,6.4)	41	5.1	5.1	0.92	(3.3,8.4)	26	-0.1	-0.1	0.82	(-1.5,1.6)
HDL-Cholesterol	mmol/L	46	1.3	1.2	0.39	(0.8,2.4)	46	1.5	1.3	0.49	(0.9,3.3)	46	0.2	0.2	0.37	(-0.5,1.6)
HbA1c (%)	%	45	5.3	5.4	0.34	(4.7,6.1)	45	5.4	5.4	0.36	(4.6,6.2)	45	0.1	0.1	0.30	(-0.6,1.0)
Insulin fasting	µIU/mL	23	20.1	7.8	47.42	(3.7,235.2)	39	8.7	7.3	6.76	(0.6,29.4)	23	-10.8	-1.9	48.63	(-230.4, 15.2)
LDL-Cholesterol	mmol/L	43	2.9	2.8	0.96	(1.0,5.4)	45	2.8	2.7	1.13	(1.1,7.5)	43	-0.1	-0.1	1.09	(-4.3,2.8)
Triglycerides fasting	mmol/L	26	1.6	1.3	1.21	(0.5,5.1)	41	1.6	1.2	1.28	(0.5,5.7)	26	-0.2	-0.1	0.80	(-2.5,1.0)
アセナピン 5-10 mg BID															
Test Name	Units	Baseline					Last assessment					Difference			
		N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range
Cholesterol total	mmol/L	68	5.0	4.8	1.30	(3.0,8.6)	68	5.0	4.9	1.34	(2.8,8.8)	68	0.0	-0.0	0.89	(-2.0,2.0)
Glucose fasting	mmol/L	36	5.5	5.3	2.13	(3.6,16.9)	56	5.4	5.3	1.15	(2.7,9.8)	36	0.2	0.2	2.06	(-9.6,4.5)
HDL-Cholesterol	mmol/L	68	1.2	1.2	0.39	(0.6,2.8)	68	1.3	1.3	0.31	(0.7,2.1)	68	0.1	0.1	0.37	(-1.3,1.5)
HbA1c (%)	%	67	5.5	5.5	0.60	(4.6,8.4)	67	5.6	5.5	0.59	(4.7,8.8)	67	0.1	0.1	0.49	(-1.4,2.1)
Insulin fasting	µIU/mL	37	14.2	8.5	20.13	(2.6,115.4)	55	13.5	6.8	17.15	(2.1,101.3)	37	-4.8	-0.8	18.34	(-86.1, 26.7)
LDL-Cholesterol	mmol/L	66	2.9	2.8	1.07	(0.8,5.8)	67	2.9	2.9	1.18	(0.9,6.9)	66	0.0	0.0	0.82	(-1.8,2.1)
Triglycerides fasting	mmol/L	36	1.9	1.6	1.11	(0.5,4.9)	56	1.6	1.2	1.10	(0.5,5.7)	36	-0.2	-0.4	1.25	(-3.3,4.6)
オランザピン 5-20 mg QD															
Test Name	Units	Baseline					Last assessment					Difference			
		N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range
Cholesterol total	mmol/L	52	4.8	4.6	1.01	(2.8,7.4)	52	5.0	5.0	1.11	(2.5,8.1)	52	0.2	0.4	0.94	(-2.4,2.2)
Glucose fasting	mmol/L	25	5.2	5.1	0.78	(3.6,7.7)	43	5.3	5.1	1.00	(3.6,8.8)	25	0.1	0.0	1.06	(-2.2,2.0)
HDL-Cholesterol	mmol/L	52	1.3	1.3	0.40	(0.7,2.7)	52	1.3	1.2	0.42	(0.8,2.8)	52	0.0	0.0	0.32	(-0.8,0.8)
HbA1c (%)	%	52	5.5	5.5	0.44	(4.4,6.4)	52	5.6	5.6	0.45	(4.7,6.8)	52	0.0	0.0	0.36	(-0.8,1.6)
Insulin fasting	µIU/mL	21	10.4	7.2	9.65	(0.4,40.8)	40	12.3	10.2	9.09	(2.8,45.9)	21	3.2	3.2	12.08	(-16.4, 37.7)
LDL-Cholesterol	mmol/L	51	2.9	2.9	0.94	(1.4,5.5)	52	3.0	2.9	1.07	(1.1,6.0)	51	0.1	0.1	0.87	(-1.9,2.3)
Triglycerides fasting	mmol/L	25	1.4	1.3	0.63	(0.5,2.8)	43	1.7	1.6	0.85	(0.5,4.2)	25	0.2	0.3	0.71	(-1.6,1.4)

合計																
Test Name	Units	Baseline					Last assessment					Difference				
		N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range
Cholesterol total	mmol/L	166	4.9	4.7	1.17	(2.6,8.6)	166	5.0	4.9	1.23	(2.5,9.8)	166	0.0	0.1	0.97	(-4.0,3.5)
Glucose fasting	mmol/L	87	5.3	5.2	1.46	(3.6,16.9)	140	5.3	5.2	1.04	(2.7,9.8)	87	0.0	0.0	1.50	(-9.6,4.5)
HDL-Cholesterol	mmol/L	166	1.3	1.2	0.39	(0.6,2.8)	166	1.3	1.3	0.40	(0.7,3.3)	166	0.1	0.1	0.36	(-1.3,1.6)
HbA1c (%)	%	164	5.5	5.5	0.49	(4.4,8.4)	164	5.5	5.5	0.49	(4.6,8.8)	164	0.1	0.1	0.40	(-1.4,2.1)
Insulin fasting	µIU/mL	81	14.9	7.8	28.94	(0.4,235.2)	134	11.8	8.3	12.68	(0.6,101.3)	81	-4.4	-0.1	29.41	(-230.4,37.7)
LDL-Cholesterol	mmol/L	160	2.9	2.8	1.00	(0.8,5.8)	164	2.9	2.9	1.13	(0.9,7.5)	160	0.0	0.1	0.91	(-4.3,2.8)
Triglycerides fasting	mmol/L	87	1.7	1.4	1.05	(0.5,5.1)	140	1.6	1.3	1.08	(0.5,5.7)	87	-0.1	-0.1	1.00	(-3.3,4.6)

Source: CSR Table 58

短期投与試験：041021 試験又は 041022 試験

Med：中央値、SD：標準偏差、N：評価対象被験者数

最終評価時点は治験薬最終投与から 7 日以内のデータとした

短期投与試験ベースライン時から 041512 試験の最終評価時の変化量を求めた

2.7.6.49.4.6.3 その他の生化学的検査

その他の生化学的検査項目に短期投与試験ベースライン時以降異常値を示した被験者数を表 2.7.6.49-45 に示した。ALT（基準値上限の 3 倍超を示した被験者の割合：プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 0%、アセナピン 5-10 mg BID 群 2.3%（2/86 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 4.8%（3/62 名））を除いた検査項目では、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

その他の生化学的検査項目に短期投与試験ベースライン時以降異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.49-46 を示した。

ALT の「基準値未満又は基準範囲内」から「基準値超」へ変動した被験者の割合は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群で 17.4%（8/46 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群で 23.6%（17/72 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 26.4%（14/53 名）であった。

AST の「基準値未満又は基準範囲内」から「基準値超」へ変動した被験者の割合は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群で 15.1%（8/53 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群で 12.8%（10/78 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 29.1%（16/55 名）であった。

CPK に短期投与試験ベースライン時以降「基準値未満又は基準範囲内」から「基準値超」へ変動した被験者の割合は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群で 34.2%（13/38 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群で 25.7%（18/70 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 46.7%（21/45 名）であった。

γ-GTP の「基準値未満又は基準範囲内」から「基準値超」へ変動した被験者の割合は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群で 14.6%（7/48 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群で 9.7%（7/72 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 21.8%（12/55 名）であった。

最終評価時点でその他の生化学的検査項目に短期投与試験ベースライン時以降異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.49-47 に示した。CPK、γ-GTP、ALT、AST を除く検査項目では各投与群で変動の割合は同等であった。

最終評価時点でのその他の生化学的検査項目の変化量を表 2.7.6.49-48 に示した。CPK 及びγ-GTP の変化量平均値以外の検査項目には投与群間で大きな差は認められなかった。CPK の変化量の平均値は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 15.5U/L、アセナピン 5-10 mg BID 群 0.2U/L、オランザピン 5-20 mg QD 群 34.1U/L であった。γ-GTP の変化量は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 2.2U/L、アセナピン 5-10 mg BID 群-2.1U/L、オランザピン 5-20 mg QD 群 14.2U/L であった。

表 2.7.6.49-45 その他の生化学的検査項目の異常値を示した被験者数（短期投与試験ベースライン時以降）（AST 集団）

Test Name	Criteria	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)			アセナピン 5-10 mg BID (N=86)			オランザピン 5-20 mg QD (N=62)			合計 (N=205)		
		N*	n	(%)	N*	n	(%)	N*	n	(%)	N*	n	(%)
ALT	> 3 × ULN	57	0	(0.0)	86	2	(2.3)	62	3	(4.8)	205	5	(2.4)
ALP	> 3 × ULN	57	0	(0.0)	86	1	(1.2)	62	0	(0.0)	205	1	(0.5)
AST	> 3 × ULN	57	0	(0.0)	86	1	(1.2)	62	0	(0.0)	205	1	(0.5)
BUN	> 1.5 × ULN	57	0	(0.0)	86	1	(1.2)	62	0	(0.0)	205	1	(0.5)
Bilirubin total	> 2 × ULN	57	1	(1.8)	86	0	(0.0)	61	1	(1.6)	204	2	(1.0)
Ca	> 20% above ULN	57	1	(1.8)	86	0	(0.0)	62	1	(1.6)	205	2	(1.0)
	> 20% below LLN	57	0	(0.0)	86	1	(1.2)	62	0	(0.0)	205	1	(0.5)
CPK	> 5 × ULN	57	3	(5.3)	86	2	(2.3)	62	4	(6.5)	205	9	(4.4)
γ -GTP	> 10 × ULN	57	0	(0.0)	86	1	(1.2)	62	0	(0.0)	205	1	(0.5)
K	> 10% above ULN	57	0	(0.0)	86	1	(1.2)	62	0	(0.0)	205	1	(0.5)
	> 10% below LLN	57	0	(0.0)	86	0	(0.0)	62	1	(1.6)	205	1	(0.5)

Source: CSR Table 59

短期投与試験：041021 試験又は 041022 試験

ULN：基準値上限、LLN：基準値下限

N*（評価対象被験者数）：少なくとも短期投与試験ベースライン後に 1 点以上の臨床検査結果がある被験者数

n (%) : 短期投与試験ベースライン値が正常又は欠測であり短期投与試験ベースライン後 1 回でも異常値を示した被験者数（割合）、及びベースライン時の値が異常値で更に悪化した被験者数（割合）
最終評価時点は治験薬最終投与から 7 日以内のデータとした

表 2.7.6.49-46 その他の生化学的検査項目の異常変動を示した被験者数（短期投与試験ベースライン時以降）（AST 集団）

Test Name	Value	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)			アセナピン 5-10 mg BID (N=86)			オランザピン 5-20 mg QD (N=62)			合計 (N=205)		
		N*	n	(%)	N*	n	(%)	N*	n	(%)	N*	n	(%)
ALT	L/N→H	46	8	(17.4)	72	17	(23.6)	53	14	(26.4)	171	39	(22.8)
	H/N→L	57	2	(3.5)	86	0	(0.0)	60	1	(1.7)	203	3	(1.5)
ALP	L/N→H	51	5	(9.8)	79	3	(3.8)	59	6	(10.2)	189	14	(7.4)
	H/N→L	57	0	(0.0)	86	0	(0.0)	62	0	(0.0)	205	0	(0.0)
AST	L/N→H	53	8	(15.1)	78	10	(12.8)	55	16	(29.1)	186	34	(18.3)
	H/N→L	55	3	(5.5)	85	1	(1.2)	62	0	(0.0)	202	4	(2.0)
Albumin	L/N→H	47	7	(14.9)	77	9	(11.7)	55	9	(16.4)	179	25	(14.0)
	H/N→L	56	1	(1.8)	85	0	(0.0)	60	1	(1.7)	201	2	(1.0)
BUN	L/N→H	57	0	(0.0)	85	2	(2.4)	62	0	(0.0)	204	2	(1.0)
	H/N→L	57	2	(3.5)	85	0	(0.0)	62	1	(1.6)	204	3	(1.5)
Bilirubin total	L/N→H	54	6	(11.1)	84	5	(6.0)	58	5	(8.6)	196	16	(8.2)
	H/N→L	47	5	(10.6)	76	10	(13.2)	54	8	(14.8)	177	23	(13.0)
Ca	L/N→H	54	9	(16.7)	84	15	(17.9)	59	7	(11.9)	197	31	(15.7)
	H/N→L	57	0	(0.0)	85	2	(2.4)	62	1	(1.6)	204	3	(1.5)
Carbon Dioxide	L/N→H	57	0	(0.0)	86	0	(0.0)	62	0	(0.0)	205	0	(0.0)
	H/N→L	57	2	(3.5)	85	4	(4.7)	61	1	(1.6)	203	7	(3.4)
Cl	L/N→H	57	0	(0.0)	86	0	(0.0)	62	2	(3.2)	205	2	(1.0)
	H/N→L	57	0	(0.0)	86	2	(2.3)	62	1	(1.6)	205	3	(1.5)
CPK	L/N→H	38	13	(34.2)	70	18	(25.7)	45	21	(46.7)	153	52	(34.0)
	H/N→L	53	0	(0.0)	84	0	(0.0)	61	0	(0.0)	198	0	(0.0)
Creatinine	L/N→H	56	1	(1.8)	83	2	(2.4)	61	4	(6.6)	200	7	(3.5)
	H/N→L	57	0	(0.0)	85	2	(2.4)	62	0	(0.0)	204	2	(1.0)
γ -GTP	L/N→H	48	7	(14.6)	72	7	(9.7)	55	12	(21.8)	175	26	(14.9)
	H/N→L	56	4	(7.1)	79	6	(7.6)	59	6	(10.2)	194	16	(8.2)
K	L/N→H	57	1	(1.8)	86	4	(4.7)	62	2	(3.2)	205	7	(3.4)
	H/N→L	57	1	(1.8)	85	3	(3.5)	62	2	(3.2)	204	6	(2.9)
Na	L/N→H	57	3	(5.3)	86	3	(3.5)	61	6	(9.8)	204	12	(5.9)
	H/N→L	57	0	(0.0)	86	2	(2.3)	61	2	(3.3)	204	4	(2.0)
Phosphate	L/N→H	57	1	(1.8)	83	3	(3.6)	61	0	(0.0)	201	4	(2.0)
	H/N→L	56	2	(3.6)	86	1	(1.2)	62	0	(0.0)	204	3	(1.5)
Protein total	L/N→H	51	8	(15.7)	81	8	(9.9)	55	8	(14.5)	187	24	(12.8)
	H/N→L	57	1	(1.8)	84	0	(0.0)	62	1	(1.6)	203	2	(1.0)

Source: CSR Table 60

短期投与試験：041021 試験又は 041022 試験

L/N：基準値未満又は基準範囲内、H：基準値超、H/N：基準値超又は基準範囲内、L：基準値未満

N*（評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は H/N の被験者数

n (%)：治験期間中に L/N→H 又は H/N→L の異常変動を示した被験者数（割合）

最終評価時点は治験薬最終投与から 7 日以内のデータとした

表 2.7.6.49-47 最終評価時点でその他の生化学的検査項目の異常変動を示した被験者数（短期投与試験ベースライン時以降）（AST 集団）

Test Name	Value	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)			アセナピン 5-10 mg BID (N=86)			オランザピン 5-20 mg QD (N=62)			合計 (N=205)		
		N*	n	(%)	N*	n	(%)	N*	n	(%)	N*	n	(%)
ALT	L/N→H	37	4	(10.8)	56	4	(7.1)	45	8	(17.8)	138	16	(11.6)
	H/N→L	46	0	(0.0)	68	0	(0.0)	50	1	(2.0)	164	1	(0.6)
ALP	L/N→H	40	2	(5.0)	62	2	(3.2)	50	2	(4.0)	152	6	(3.9)
	H/N→L	46	0	(0.0)	68	0	(0.0)	52	0	(0.0)	166	0	(0.0)
AST	L/N→H	42	5	(11.9)	62	5	(8.1)	46	6	(13.0)	150	16	(10.7)
	H/N→L	44	0	(0.0)	67	1	(1.5)	52	0	(0.0)	163	1	(0.6)
Albumin	L/N→H	38	3	(7.9)	59	2	(3.4)	46	4	(8.7)	143	9	(6.3)
	H/N→L	46	1	(2.2)	67	0	(0.0)	51	0	(0.0)	164	1	(0.6)
BUN	L/N→H	46	0	(0.0)	67	0	(0.0)	52	0	(0.0)	165	0	(0.0)
	H/N→L	46	1	(2.2)	68	0	(0.0)	52	0	(0.0)	166	1	(0.6)
Bilirubin total	L/N→H	43	0	(0.0)	67	0	(0.0)	48	3	(6.3)	158	3	(1.9)
	H/N→L	39	2	(5.1)	61	6	(9.8)	47	2	(4.3)	147	10	(6.8)
Ca	L/N→H	44	2	(4.5)	67	5	(7.5)	49	3	(6.1)	160	10	(6.3)
	H/N→L	46	0	(0.0)	67	2	(3.0)	52	0	(0.0)	165	2	(1.2)
Carbon Dioxide	L/N→H	46	0	(0.0)	68	0	(0.0)	52	0	(0.0)	166	0	(0.0)
	H/N→L	46	0	(0.0)	67	1	(1.5)	51	0	(0.0)	164	1	(0.6)
Cl	L/N→H	46	0	(0.0)	68	0	(0.0)	52	0	(0.0)	166	0	(0.0)
	H/N→L	46	0	(0.0)	68	1	(1.5)	52	0	(0.0)	166	1	(0.6)
CPK	L/N→H	32	6	(18.8)	55	7	(12.7)	37	11	(29.7)	124	24	(19.4)
	H/N→L	43	0	(0.0)	67	0	(0.0)	51	0	(0.0)	161	0	(0.0)
Creatinine	L/N→H	45	1	(2.2)	65	1	(1.5)	51	1	(2.0)	161	3	(1.9)
	H/N→L	46	0	(0.0)	67	2	(3.0)	52	0	(0.0)	165	2	(1.2)
γ -GTP	L/N→H	39	3	(7.7)	58	3	(5.2)	46	9	(19.6)	143	15	(10.5)
	H/N→L	45	2	(4.4)	62	2	(3.2)	49	1	(2.0)	156	5	(3.2)
K	L/N→H	46	0	(0.0)	68	1	(1.5)	52	0	(0.0)	166	1	(0.6)
	H/N→L	46	0	(0.0)	67	1	(1.5)	52	0	(0.0)	165	1	(0.6)
Na	L/N→H	46	3	(6.5)	68	0	(0.0)	51	1	(2.0)	165	4	(2.4)
	H/N→L	46	0	(0.0)	68	1	(1.5)	52	0	(0.0)	166	1	(0.6)
Phosphate	L/N→H	46	1	(2.2)	65	0	(0.0)	51	0	(0.0)	162	1	(0.6)
	H/N→L	45	1	(2.2)	68	1	(1.5)	52	0	(0.0)	165	2	(1.2)
Protein total	L/N→H	41	2	(4.9)	63	1	(1.6)	46	3	(6.5)	150	6	(4.0)
	H/N→L	46	1	(2.2)	67	0	(0.0)	52	0	(0.0)	165	1	(0.6)

Source: CSR Table 61

短期投与試験：041021 試験又は 041022 試験

L/N：基準値未満又は基準範囲内、H：基準値超、H/N：基準値超又は基準範囲内、L：基準値未満

N*（評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は H/N の被験者数

n (%)：治験期間中に L/N→H 又は H/N→L の異常変動を示した被験者数（割合）

最終評価時点は治験薬最終投与から 7 日以内のデータとした

表 2.7.6.49-48 最終評価時点でのその他の生化学的検査項目の変化量（短期投与試験ベースライン時以降）（AST 集団）

プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID																
Test Name	Units	Baseline					Last assessment					Difference				
		N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range
ALT	U/L	46	28.7	21.0	19.68	(7.0,92.0)	46	25.5	21.5	18.06	(8.0,98.0)	46	-3.2	-1.0	23.03	(-81.0,82.0)
ALP	U/L	46	88.0	84.5	27.56	(50.0,203.0)	46	80.9	79.5	19.46	(43.0,121.0)	46	-7.1	-4.5	23.66	(-113.0,23.0)
AST	U/L	46	24.1	22.5	12.50	(10.0,65.0)	46	25.2	20.0	13.62	(12.0,70.0)	46	1.0	0.5	17.16	(-48.0,51.0)
Albumin	g/L	46	43.4	43.0	4.55	(35.0,53.0)	46	43.7	43.5	4.77	(33.0,53.0)	46	0.3	0.0	3.75	(-6.0,9.0)
BUN	mmol/L	46	4.4	4.4	1.29	(2.1,7.5)	46	4.4	4.3	1.38	(1.4,7.9)	46	0.0	0.1	1.64	(-4.3,3.3)
Bilirubin total	µmol/L	44	8.3	7.0	4.04	(3.0,21.0)	46	9.2	7.0	4.44	(3.0,19.0)	44	1.1	0.0	4.52	(-9.0,12.0)
Ca	mmol/L	46	2.5	2.5	0.11	(2.2,2.7)	46	2.4	2.5	0.11	(2.2,2.7)	46	-0.0	0.0	0.15	(-0.4,0.3)
Carbon Dioxide	mmol/L	46	23.1	23.4	2.29	(17.4,26.5)	46	22.7	22.9	2.68	(17.7,28.5)	46	-0.3	0.3	3.68	(-7.0,8.0)
Cl	mmol/L	46	101.7	102.0	2.83	(95.0,110.0)	46	103.3	103.5	2.88	(98.0,110.0)	46	1.6	1.0	3.32	(-8.0,8.0)
CPK	U/L	43	169.0	104.0	194.40	(35.0,1236.0)	46	179.7	113.0	190.28	(41.0,1038.0)	43	15.5	11.0	259.34	(-1160.0,825.0)
Creatinine	µmol/L	46	73.9	71.5	13.95	(37.0,124.0)	46	79.6	80.0	16.87	(53.0,124.0)	46	5.7	4.5	11.42	(-11.0,43.0)
γ-GTP	U/L	46	36.1	26.0	26.96	(9.0,144.0)	46	38.3	28.0	41.50	(9.0,262.0)	46	2.2	-0.5	45.46	(-116.0,242.0)
K	mmol/L	46	4.4	4.4	0.33	(3.7,5.1)	46	4.4	4.4	0.34	(3.7,5.2)	46	-0.1	0.0	0.43	(-1.1,1.2)
Na	mmol/L	46	139.6	139.0	1.90	(136.0,146.0)	46	140.5	140.0	2.82	(134.0,147.0)	46	0.9	1.0	2.61	(-4.0,8.0)
Phosphate	mmol/L	46	1.2	1.1	0.19	(0.7,1.5)	46	1.1	1.1	0.20	(0.7,1.7)	46	-0.0	-0.0	0.26	(-0.5,0.6)
Protein total	g/L	46	76.3	75.5	5.10	(65.0,89.0)	46	76.2	75.0	5.53	(60.0,90.0)	46	-0.0	0.0	5.51	(-16.0,16.0)
アセナピン 5-10 mg BID																
Test Name	Units	Baseline					Last assessment					Difference				
		N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range
ALT	U/L	68	29.6	18.5	34.72	(8.0,211.0)	68	27.1	20.0	28.11	(9.0,218.0)	68	-2.5	-1.0	25.18	(-153.0,53.0)
ALP	U/L	68	85.1	84.0	27.11	(34.0,193.0)	68	83.9	81.0	25.94	(42.0,174.0)	68	-1.3	-2.5	22.92	(-84.0,115.0)
AST	U/L	68	22.3	18.5	11.03	(11.0,63.0)	68	23.1	19.5	13.66	(11.0,113.0)	68	0.9	0.0	12.08	(-43.0,50.0)
Albumin	g/L	68	42.8	43.0	4.76	(28.0,54.0)	68	42.9	43.0	4.17	(30.0,50.0)	68	0.1	0.0	4.45	(-11.0,13.0)
BUN	mmol/L	68	4.4	4.3	1.40	(1.7,10.7)	68	4.3	3.9	1.56	(1.8,8.6)	68	-0.1	-0.3	1.47	(-3.2,3.6)
Bilirubin total	µmol/L	68	7.5	7.0	4.31	(3.0,28.0)	68	8.3	7.0	4.08	(3.0,19.0)	68	0.7	0.5	3.84	(-13.0,10.0)
Ca	mmol/L	68	2.5	2.5	0.15	(1.6,2.7)	68	2.4	2.5	0.19	(1.4,2.9)	68	-0.0	-0.0	0.15	(-0.6,0.4)
Carbon Dioxide	mmol/L	68	23.3	23.2	2.83	(15.2,29.6)	68	23.3	23.2	2.85	(15.8,30.5)	68	0.0	0.0	3.72	(-9.7,8.0)
Cl	mmol/L	68	102.0	101.0	2.68	(97.0,108.0)	68	103.3	103.0	2.90	(93.0,111.0)	68	1.3	1.0	3.27	(-6.0,8.0)
CPK	U/L	67	144.1	93.0	175.84	(27.0,1297.0)	68	144.3	94.0	131.47	(30.0,846.0)	67	0.2	10.0	200.90	(-1110.0,736.0)
Creatinine	µmol/L	68	75.5	76.5	16.83	(40.0,124.0)	68	73.9	76.5	16.74	(29.0,115.0)	68	-1.6	0.0	12.47	(-43.0,26.0)
γ-GTP	U/L	68	31.3	19.0	27.08	(5.0,128.0)	68	29.2	20.0	27.39	(6.0,155.0)	68	-2.1	-1.0	22.90	(-82.0,89.0)
K	mmol/L	68	4.4	4.3	0.38	(3.1,5.2)	68	4.3	4.3	0.42	(3.2,5.7)	68	-0.1	-0.1	0.50	(-1.1,1.1)
Na	mmol/L	68	140.5	141.0	2.01	(135.0,145.0)	68	140.5	140.5	2.28	(132.0,146.0)	68	0.0	0.0	2.63	(-7.0,6.0)
Phosphate	mmol/L	68	1.2	1.2	0.20	(0.9,1.8)	68	1.1	1.1	0.17	(0.7,1.5)	68	-0.1	-0.1	0.24	(-0.8,0.4)
Protein total	g/L	68	74.8	75.0	5.21	(61.0,86.0)	68	75.1	75.0	4.76	(65.0,86.0)	68	0.4	1.0	6.63	(-14.0,20.0)

オランザピン 5-20 mg QD																
Test Name	Units	Baseline					Last assessment					Difference				
		N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range
ALT	U/L	52	29.2	23.0	28.35	(6.0,181.0)	52	26.9	21.0	17.89	(6.0,90.0)	52	-2.3	-3.0	27.35	(-145.0,51.0)
ALP	U/L	52	84.7	84.5	21.25	(44.0,146.0)	52	86.9	86.0	23.69	(44.0,160.0)	52	2.2	2.5	15.03	(-37.0,51.0)
AST	U/L	52	23.9	22.0	10.86	(11.0,78.0)	52	25.5	23.0	11.52	(12.0,76.0)	52	1.6	1.0	14.98	(-44.0,62.0)
Albumin	g/L	52	43.9	44.0	4.21	(33.0,57.0)	52	43.6	44.0	4.64	(35.0,56.0)	52	-0.3	0.0	3.30	(-12.0,7.0)
BUN	mmol/L	52	4.4	4.3	1.28	(2.5,7.5)	52	4.1	4.0	1.09	(1.7,7.5)	52	-0.2	-0.3	1.25	(-3.4,2.5)
Bilirubin total	µmol/L	50	8.4	7.0	4.97	(3.0,22.0)	51	12.5	7.0	32.10	(3.0,235.0)	50	4.2	0.0	32.87	(-15.0,229.0)
Ca	mmol/L	52	2.5	2.5	0.16	(2.2,3.2)	52	2.4	2.5	0.12	(2.2,2.7)	52	-0.0	-0.0	0.14	(-0.6,0.3)
Carbon Dioxide	mmol/L	52	23.1	23.6	2.91	(17.0,28.8)	52	23.0	22.9	2.78	(17.2,30.5)	52	-0.0	-0.3	3.75	(-7.9,8.7)
Cl	mmol/L	52	102.3	102.0	2.73	(97.0,109.0)	52	104.0	104.0	2.52	(99.0,110.0)	52	1.7	2.0	2.82	(-4.0,7.0)
CPK	U/L	51	186.9	127.0	212.40	(38.0,1203.0)	52	218.2	141.5	246.47	(45.0,1280.0)	51	34.1	12.0	280.93	(-1135.0,1136.0)
Creatinine	µmol/L	52	79.0	80.0	12.63	(61.0,115.0)	52	82.6	80.0	12.42	(62.0,115.0)	52	3.6	0.0	11.13	(-17.0,39.0)
γ-GTP	U/L	52	36.1	23.5	50.56	(8.0,355.0)	52	50.3	26.0	65.85	(7.0,318.0)	52	14.2	2.5	45.56	(-37.0,233.0)
K	mmol/L	52	4.3	4.3	0.35	(3.6,5.2)	52	4.3	4.3	0.41	(3.5,5.3)	52	-0.0	0.0	0.40	(-1.0,0.6)
Na	mmol/L	52	140.4	140.5	2.33	(135.0,147.0)	52	141.1	141.0	2.64	(136.0,149.0)	52	0.7	0.5	2.90	(-6.0,7.0)
Phosphate	mmol/L	52	1.2	1.1	0.18	(0.9,1.8)	52	1.2	1.1	0.15	(0.9,1.5)	52	-0.0	-0.0	0.18	(-0.4,0.3)
Protein total	g/L	52	76.2	75.0	5.21	(65.0,88.0)	52	75.6	75.0	5.38	(62.0,92.0)	52	-0.7	0.0	4.76	(-17.0,12.0)
合計																
Test Name	Units	Baseline					Last assessment					Difference				
		N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range
ALT	U/L	166	29.2	20.0	29.05	(6.0,211.0)	166	26.6	20.5	22.57	(6.0,218.0)	166	-2.6	-1.5	25.17	(-153.0,82.0)
ALP	U/L	166	85.8	84.0	25.44	(34.0,203.0)	166	84.0	81.0	23.56	(42.0,174.0)	166	-1.8	0.0	21.19	(-113.0,115.0)
AST	U/L	166	23.3	20.0	11.37	(10.0,78.0)	166	24.4	21.0	12.98	(11.0,113.0)	166	1.1	0.5	14.46	(-48.0,62.0)
Albumin	g/L	166	43.3	43.0	4.54	(28.0,57.0)	166	43.3	44.0	4.48	(30.0,56.0)	166	0.0	0.0	3.91	(-12.0,13.0)
BUN	mmol/L	166	4.4	4.3	1.32	(1.7,10.7)	166	4.3	4.1	1.37	(1.4,8.6)	166	-0.1	-0.2	1.45	(-4.3,3.6)
Bilirubin total	µmol/L	162	8.0	7.0	4.45	(3.0,28.0)	165	9.8	7.0	18.16	(3.0,235.0)	162	1.9	0.0	18.51	(-15.0,229.0)
Ca	mmol/L	166	2.5	2.5	0.14	(1.6,3.2)	166	2.4	2.5	0.15	(1.4,2.9)	166	-0.0	-0.0	0.15	(-0.6,0.4)
Carbon Dioxide	mmol/L	166	23.2	23.3	2.70	(15.2,29.6)	166	23.0	23.0	2.77	(15.8,30.5)	166	-0.1	0.0	3.70	(-9.7,8.7)
Cl	mmol/L	166	102.0	102.0	2.74	(95.0,110.0)	166	103.5	103.0	2.79	(93.0,111.0)	166	1.5	1.0	3.13	(-8.0,8.0)
CPK	U/L	161	164.3	104.0	192.64	(27.0,1297.0)	166	177.2	110.0	191.43	(30.0,1280.0)	161	15.0	11.0	243.25	(-1160.0,1136.0)
Creatinine	µmol/L	166	76.2	77.0	14.88	(37.0,124.0)	166	78.2	80.0	15.92	(29.0,124.0)	166	2.1	0.0	12.13	(-43.0,43.0)
γ-GTP	U/L	166	34.1	23.0	35.94	(5.0,355.0)	166	38.3	24.0	46.84	(6.0,318.0)	166	4.2	0.0	38.30	(-116.0,242.0)
K	mmol/L	166	4.4	4.3	0.36	(3.1,5.2)	166	4.3	4.3	0.39	(3.2,5.7)	166	-0.1	0.0	0.45	(-1.1,1.2)
Na	mmol/L	166	140.2	140.0	2.11	(135.0,147.0)	166	140.7	141.0	2.55	(132.0,149.0)	166	0.5	0.0	2.73	(-7.0,8.0)
Phosphate	mmol/L	166	1.2	1.2	0.19	(0.7,1.8)	166	1.1	1.1	0.17	(0.7,1.7)	166	-0.1	-0.1	0.23	(-0.8,0.6)
Protein total	g/L	166	75.6	75.0	5.20	(61.0,89.0)	166	75.6	75.0	5.17	(60.0,92.0)	166	-0.1	0.0	5.78	(-17.0,20.0)

Source: CSR Table 62

短期投与試験：041021 試験又は 041022 試験

最終評価時点は治験薬最終投与から 7 日以内のデータとした

短期投与試験ベースライン時と 041512 試験の最終評価時の変化量を求めた

2.7.6.49.4.6.4 血液学的検査

短期投与試験ベースライン時以降に血液学的検査項目の異常値を示した被験者数を表 2.7.6.49-49 に示した。好中球数（基準値未満の値を示した被験者の割合：プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群で 3.5%（2/57 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群で 2.3%（2/86 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 9.7%（6/62 名））を除いて、投与群間で意味のある差は認められなかった。

短期投与試験ベースライン時以降に血液学的検査項目の異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.49-50 に示した。

短期投与試験ベースライン時以降 041512 試験最終評価時点の血液学的検査項目の異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.49-51 に示した。投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

短期投与試験ベースライン時と 041512 試験最終評価時点での血液学的検査項目の変化量を表 2.7.6.49-52 に示した。投与群間でわずかな差が認められたのは、ヘモグロビン、血小板数、好中球（%）であった。

表 2.7.6.49-49 血液学的検査項目の異常値を示した被験者数（短期投与試験ベースライン時以降）（AST 集団）

Test Name	Criteria	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)			アセナピン 5-10 mg BID (N=86)			オランザピン 5-20 mg QD (N=62)			合計 (N=205)		
		N*	n	(%)	N*	n	(%)	N*	n	(%)	N*	n	(%)
Eosinophils, Absolutes	> 1.2 × ULN	57	0	(0.0)	86	2	(2.3)	62	2	(3.2)	205	4	(2.0)
Hematocrit (%)	Male: < 37%; SI unit: < 0.37; Female: < 32%; SI unit: < 0.32	57	1	(1.8)	86	2	(2.3)	62	1	(1.6)	205	4	(2.0)
Hemoglobin	Male: < 11.5 g/dL; SI unit: < 115 g/L; Female: < 9.5 g/dL; SI unit: < 95 g/L	57	1	(1.8)	86	2	(2.3)	62	3	(4.8)	205	6	(2.9)
Neutrophils, Absolutes	< 1500/ mm^3 ; SI unit: < 1.5 × 10^9/L	57	2	(3.5)	86	2	(2.3)	62	6	(9.7)	205	10	(4.9)
Platelet count	< 75,000/mm^3 , >700,000/mm^3; SI unit: < 75 × 10^9/L or > 700 × 10^9/L	57	0	(0.0)	85	1	(1.2)	62	0	(0.0)	204	1	(0.5)
		57	0	(0.0)	85	1	(1.2)	62	1	(1.6)	204	2	(1.0)
WBC	> 16,000/mm^3; SI unit: 16 × 10^9/L	57	0	(0.0)	86	1	(1.2)	62	1	(1.6)	205	2	(1.0)

Source: CSR Table 63

短期投与試験：041021 試験又は 041022 試験

ULN：基準値上限

N*（評価対象被験者数）：少なくとも短期投与試験ベースライン後に 1 点以上の臨床検査結果がある被験者数

n (%) : 短期投与試験ベースライン時の値が正常又は欠測であり短期投与試験ベースライン後 1 回でも異常値を示した被験者数（割合）、及びベースライン時の値が異常値で更に悪化した被験者数（割合）

最終評価時点は治験薬最終投与から 7 日以内のデータとした

表 2.7.6.49-50 血液学的検査項目の異常変動を示した被験者数（短期投与試験ベースライン時以降）（AST 集団）

Test Name	Value	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)			アセナピン 5-10 mg BID (N=86)			オランザピン 5-20 mg QD (N=62)			合計 (N=205)		
		N*	n	(%)	N*	n	(%)	N*	n	(%)	N*	n	(%)
Basophils (%)	L/N→H	56	1	(1.8)	83	5	(6.0)	62	6	(9.7)	201	12	(6.0)
	H/N→L	56	0	(0.0)	86	0	(0.0)	62	0	(0.0)	204	0	(0.0)
Basophils, Absolutes	L/N→H	56	0	(0.0)	85	4	(4.7)	62	2	(3.2)	203	6	(3.0)
	H/N→L	56	0	(0.0)	86	0	(0.0)	62	0	(0.0)	204	0	(0.0)
Eosinophils (%)	L/N→H	54	2	(3.7)	85	2	(2.4)	60	4	(6.7)	199	8	(4.0)
	H/N→L	56	0	(0.0)	86	0	(0.0)	62	0	(0.0)	204	0	(0.0)
Eosinophils, Absolutes	L/N→H	54	2	(3.7)	85	2	(2.4)	62	2	(3.2)	201	6	(3.0)
	H/N→L	56	0	(0.0)	86	0	(0.0)	62	0	(0.0)	204	0	(0.0)
Hematocrit (%)	L/N→H	56	3	(5.4)	84	10	(11.9)	59	2	(3.4)	199	15	(7.5)
	H/N→L	56	5	(8.9)	84	4	(4.8)	59	5	(8.5)	199	14	(7.0)
Hemoglobin	L/N→H	56	1	(1.8)	84	2	(2.4)	62	0	(0.0)	202	3	(1.5)
	H/N→L	53	4	(7.5)	79	5	(6.3)	58	5	(8.6)	190	14	(7.4)
Lymphocytes (%)	L/N→H	54	3	(5.6)	84	7	(8.3)	60	12	(20.0)	198	22	(11.1)
	H/N→L	54	3	(5.6)	83	7	(8.4)	59	1	(1.7)	196	11	(5.6)
Lymphocytes, Absolutes	L/N→H	56	3	(5.4)	85	2	(2.4)	61	4	(6.6)	202	9	(4.5)
	H/N→L	55	3	(5.5)	85	2	(2.4)	61	0	(0.0)	201	5	(2.5)
MCH	L/N→H	1	0	(0.0)		0		1	0	(0.0)	2	0	(0.0)
	H/N→L	1	0	(0.0)		0		1	0	(0.0)	2	0	(0.0)
MCHC	L/N→H	1	0	(0.0)		0		1	0	(0.0)	2	0	(0.0)
	H/N→L	1	0	(0.0)		0		1	0	(0.0)	2	0	(0.0)
Monocytes (%)	L/N→H	53	2	(3.8)	86	5	(5.8)	60	7	(11.7)	199	14	(7.0)
	H/N→L	56	6	(10.7)	83	5	(6.0)	60	2	(3.3)	199	13	(6.5)
Monocytes, Absolutes	L/N→H	56	2	(3.6)	85	3	(3.5)	61	2	(3.3)	202	7	(3.5)
	H/N→L	56	2	(3.6)	85	3	(3.5)	62	4	(6.5)	203	9	(4.4)
Neutrophils (%)	L/N→H	53	5	(9.4)	81	11	(13.6)	59	2	(3.4)	193	18	(9.3)
	H/N→L	53	1	(1.9)	85	8	(9.4)	56	8	(14.3)	194	17	(8.8)
Neutrophils, Absolutes	L/N→H	52	8	(15.4)	80	15	(18.8)	58	7	(12.1)	190	30	(15.8)
	H/N→L	52	1	(1.9)	84	5	(6.0)	57	7	(12.3)	193	13	(6.7)
Platelet count	L/N→H	49	6	(12.2)	84	11	(13.1)	59	1	(1.7)	192	18	(9.4)
	H/N→L	55	2	(3.6)	84	4	(4.8)	59	3	(5.1)	198	9	(4.5)
RBC	L/N→H	56	3	(5.4)	84	3	(3.6)	59	2	(3.4)	199	8	(4.0)
	H/N→L	52	6	(11.5)	75	7	(9.3)	57	6	(10.5)	184	19	(10.3)
WBC	L/N→H	51	9	(17.6)	81	16	(19.8)	59	9	(15.3)	191	34	(17.8)
	H/N→L	54	4	(7.4)	85	1	(1.2)	60	6	(10.0)	199	11	(5.5)

Source: CSR Table 64

短期投与試験：041021 試験又は 041022 試験

L/N：基準値未満又は基準範囲内、H：基準値超、H/N：基準値超又は基準範囲内、L：基準値未満

N*（評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は H/N の被験者数

n (%)：治験期間中に L/N→H 又は H/N→L の異常変動を示した被験者数（割合）

最終評価時点は治験薬最終投与から 7 日以内のデータとした

表 2.7.6.49-51 最終評価時点で血液学的検査項目の異常変動を示した被験者数（短期投与試験 ベースライン時以降）（AST 集団）

Test Name	Value	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)			アセナピン 5-10 mg BID (N=86)			オランザピン 5-20 mg QD (N=62)			合計 (N=205)		
		N*	n	(%)	N*	n	(%)	N*	n	(%)	N*	n	(%)
Basophils (%)	L/N→H	45	0	(0.0)	66	2	(3.0)	53	2	(3.8)	164	4	(2.4)
	H/N→L	45	0	(0.0)	69	0	(0.0)	53	0	(0.0)	167	0	(0.0)
Basophils, Absolutes	L/N→H	45	0	(0.0)	68	3	(4.4)	53	1	(1.9)	166	4	(2.4)
	H/N→L	45	0	(0.0)	69	0	(0.0)	53	0	(0.0)	167	0	(0.0)
Eosinophils (%)	L/N→H	43	2	(4.7)	68	2	(2.9)	51	1	(2.0)	162	5	(3.1)
	H/N→L	45	0	(0.0)	69	0	(0.0)	53	0	(0.0)	167	0	(0.0)
Eosinophils, Absolutes	L/N→H	43	1	(2.3)	68	1	(1.5)	53	1	(1.9)	164	3	(1.8)
	H/N→L	45	0	(0.0)	69	0	(0.0)	53	0	(0.0)	167	0	(0.0)
Hematocrit (%)	L/N→H	45	2	(4.4)	67	6	(9.0)	51	1	(2.0)	163	9	(5.5)
	H/N→L	45	2	(4.4)	67	2	(3.0)	51	3	(5.9)	163	7	(4.3)
Hemoglobin	L/N→H	45	0	(0.0)	67	2	(3.0)	53	0	(0.0)	165	2	(1.2)
	H/N→L	42	4	(9.5)	63	1	(1.6)	51	4	(7.8)	156	9	(5.8)
Lymphocytes (%)	L/N→H	44	0	(0.0)	68	4	(5.9)	51	4	(7.8)	163	8	(4.9)
	H/N→L	43	2	(4.7)	66	4	(6.1)	51	0	(0.0)	160	6	(3.8)
Lymphocytes, Absolutes	L/N→H	45	0	(0.0)	68	2	(2.9)	52	1	(1.9)	165	3	(1.8)
	H/N→L	44	1	(2.3)	68	0	(0.0)	52	0	(0.0)	164	1	(0.6)
Monocytes (%)	L/N→H	43	0	(0.0)	69	1	(1.4)	52	4	(7.7)	164	5	(3.0)
	H/N→L	45	1	(2.2)	67	4	(6.0)	51	0	(0.0)	163	5	(3.1)
Monocytes, Absolutes	L/N→H	45	0	(0.0)	68	2	(2.9)	52	0	(0.0)	165	2	(1.2)
	H/N→L	45	0	(0.0)	69	3	(4.3)	53	0	(0.0)	167	3	(1.8)
Neutrophils (%)	L/N→H	42	3	(7.1)	65	3	(4.6)	50	1	(2.0)	157	7	(4.5)
	H/N→L	43	1	(2.3)	69	4	(5.8)	47	3	(6.4)	159	8	(5.0)
Neutrophils, Absolutes	L/N→H	42	4	(9.5)	64	7	(10.9)	50	4	(8.0)	156	15	(9.6)
	H/N→L	41	0	(0.0)	67	1	(1.5)	49	3	(6.1)	157	4	(2.5)
Platelet count	L/N→H	40	1	(2.5)	68	3	(4.4)	52	0	(0.0)	160	4	(2.5)
	H/N→L	44	0	(0.0)	68	2	(2.9)	50	1	(2.0)	162	3	(1.9)
RBC	L/N→H	45	3	(6.7)	67	2	(3.0)	50	0	(0.0)	162	5	(3.1)
	H/N→L	41	2	(4.9)	61	3	(4.9)	50	5	(10.0)	152	10	(6.6)
WBC	L/N→H	41	5	(12.2)	65	4	(6.2)	50	4	(8.0)	156	13	(8.3)
	H/N→L	43	0	(0.0)	68	0	(0.0)	52	2	(3.8)	163	2	(1.2)

Source: CSR Table 65

短期投与試験：041021 試験又は 041022 試験

L/N：基準値未満又は基準範囲内、H：基準値超、H/N：基準値超又は基準範囲内、L：基準値未満

N*（評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は H/N の被験者数

n (%)：治験期間中に L/N→H 又は H/N→L の異常変動を示した被験者数（割合）

最終評価時点は治験薬最終投与から 7 日以内のデータとした

表 2.7.6.49-52 最終評価時点での血液学的検査項目の変化量（短期投与試験ベースライン時以降）（AST 集団）

プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID																
Test Name	Units	Baseline					Last assessment					Difference				
		N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range
Basophils (%)	%	45	0.5	0.6	0.40	(0.0,1.3)	46	0.7	0.7	0.48	(0.0,1.7)	45	0.1	0.0	0.45	(-0.9,1.0)
Basophils, Absolutes	10^9/L	45	0.0	0.0	0.03	(0.0,0.1)	46	0.0	0.0	0.04	(0.0,0.2)	45	0.0	0.0	0.04	(-0.1,0.1)
Eosinophils (%)	%	45	1.9	1.4	1.74	(0.0,8.0)	46	1.9	1.2	2.05	(0.0,10.6)	45	0.0	-0.1	2.09	(-6.0,7.2)
Eosinophils, Absolutes	10^9/L	45	0.1	0.1	0.14	(0.0,0.7)	46	0.1	0.1	0.12	(0.0,0.6)	45	-0.0	0.0	0.14	(-0.5,0.4)
Hematocrit (%)	%	45	44.1	44.0	3.43	(36.0,51.0)	46	44.0	44.0	3.92	(33.0,57.0)	45	-0.2	-1.0	3.31	(-5.0,10.0)
Hemoglobin	g/L	45	144.6	145.0	12.97	(113.0,168.0)	46	142.3	144.5	12.76	(109.0,171.0)	45	-2.4	-6.0	9.33	(-18.0,21.0)
Lymphocytes (%)	%	45	30.3	30.4	7.95	(11.1,50.0)	46	29.7	30.1	9.03	(7.9,47.3)	45	-0.9	-2.0	10.03	(-25.0,23.4)
Lymphocytes, Absolutes	10^9/L	45	2.0	1.8	0.65	(0.8,3.9)	46	2.0	2.0	0.67	(0.9,3.4)	45	0.0	-0.0	0.65	(-1.3,1.7)
Monocytes (%)	%	45	6.3	6.0	2.26	(2.8,13.0)	46	5.8	5.8	1.71	(2.6,10.0)	45	-0.5	-0.4	2.26	(-4.9,6.2)
Monocytes, Absolutes	10^9/L	45	0.4	0.4	0.15	(0.2,0.8)	46	0.4	0.4	0.16	(0.2,0.8)	45	-0.0	-0.0	0.19	(-0.5,0.5)
Neutrophils (%)	%	45	58.9	58.9	9.69	(37.6,80.0)	46	59.7	60.0	10.36	(39.0,88.0)	45	0.9	1.9	11.12	(-30.8,29.1)
Neutrophils, Absolutes	10^9/L	45	4.3	3.9	2.05	(1.3,12.4)	46	4.5	3.9	2.30	(1.8,13.0)	45	0.2	0.4	2.61	(-9.5,8.7)
Platelet count	10^9/L	45	276.2	255.0	91.73	(138.0,557.0)	46	274.7	258.5	77.75	(144.0,470.0)	45	-2.6	5.0	54.70	(-183.0,105.0)
RBC	10^12/L	45	5.0	5.0	0.43	(3.9,5.8)	46	5.0	4.9	0.46	(4.0,6.4)	45	0.0	0.0	0.38	(-0.6,1.1)
WBC	10^9/L	45	7.0	6.5	2.54	(3.3,15.6)	46	7.3	6.8	2.52	(3.6,14.8)	45	0.3	0.1	2.78	(-9.6,7.5)
アセナピン 5-10 mg BID																
Test Name	Units	Baseline					Last assessment					Difference				
		N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range
Basophils (%)	%	69	0.6	0.6	0.57	(0.0,2.2)	69	0.5	0.5	0.51	(0.0,2.6)	69	-0.1	0.0	0.66	(-2.0,2.0)
Basophils, Absolutes	10^9/L	69	0.0	0.0	0.04	(0.0,0.2)	69	0.0	0.0	0.05	(0.0,0.3)	69	0.0	0.0	0.05	(-0.1,0.3)
Eosinophils (%)	%	69	2.0	1.5	1.56	(0.0,8.0)	69	1.9	1.5	1.75	(0.0,8.0)	69	-0.1	-0.1	1.69	(-5.0,5.0)
Eosinophils, Absolutes	10^9/L	69	0.2	0.1	0.13	(0.0,0.6)	69	0.2	0.1	0.16	(0.0,1.0)	69	-0.0	-0.0	0.15	(-0.5,0.7)
Hematocrit (%)	%	69	44.8	45.0	4.96	(33.0,57.0)	69	45.3	45.0	4.78	(35.0,56.0)	69	0.6	1.0	4.06	(-8.0,10.0)
Hemoglobin	g/L	69	146.5	149.0	15.53	(110.0,184.0)	69	145.6	147.0	15.97	(108.0,177.0)	69	-1.0	-1.0	11.72	(-32.0,25.0)
Lymphocytes (%)	%	69	28.8	28.0	8.06	(12.5,48.9)	69	29.0	28.2	9.32	(12.2,52.6)	69	0.2	-0.1	10.23	(-22.0,36.0)
Lymphocytes, Absolutes	10^9/L	69	2.1	2.0	0.66	(0.9,4.9)	69	2.2	2.0	0.76	(1.0,4.8)	69	0.1	-0.1	0.83	(-2.3,4.0)
Monocytes (%)	%	69	5.7	5.5	1.76	(2.0,10.0)	69	5.4	5.0	2.15	(0.0,12.5)	69	-0.3	-0.2	2.42	(-6.0,8.0)
Monocytes, Absolutes	10^9/L	69	0.4	0.4	0.15	(0.2,1.0)	69	0.4	0.4	0.19	(0.0,1.1)	69	-0.0	-0.0	0.18	(-0.5,0.5)
Neutrophils (%)	%	69	60.8	60.8	9.32	(42.7,81.7)	69	61.3	61.0	10.86	(32.0,83.1)	69	0.5	0.0	10.79	(-34.0,25.0)
Neutrophils, Absolutes	10^9/L	69	4.7	4.4	1.65	(1.8,8.9)	69	4.9	4.7	2.17	(1.9,12.5)	69	0.2	0.2	1.90	(-3.9,6.2)
Platelet count	10^9/L	69	271.0	265.0	85.32	(76.0,660.0)	69	276.2	258.0	94.26	(44.0,706.0)	69	5.2	-1.0	58.21	(-190.0,156.0)
RBC	10^12/L	69	5.0	5.1	0.65	(3.1,6.6)	69	5.1	5.2	0.63	(3.5,6.5)	69	0.1	0.1	0.49	(-1.3,1.1)
WBC	10^9/L	69	7.6	7.4	1.98	(3.6,13.7)	69	7.9	7.4	2.50	(4.3,15.7)	69	0.3	0.4	2.25	(-5.4,7.3)

オランザピン 5-20 mg QD															
Test Name	Units	Baseline					Last assessment					Difference				
		N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range
Basophils (%)	%	53	0.5	0.5	0.48	(0.0,1.7)	53	0.6	0.6	0.52	(0.0,2.2)	53	0.1	0.0	0.49	(-1.0,1.4)
Basophils, Absolutes	10^9/L	53	0.0	0.0	0.03	(0.0,0.1)	53	0.0	0.0	0.04	(0.0,0.2)	53	0.0	0.0	0.03	(-0.1,0.1)
Eosinophils (%)	%	53	2.4	1.7	2.04	(0.1,10.1)	53	2.4	1.9	1.93	(0.0,10.0)	53	0.1	0.0	2.28	(-6.0,9.0)
Eosinophils, Absolutes	10^9/L	53	0.2	0.1	0.13	(0.0,0.5)	53	0.2	0.1	0.12	(0.0,0.8)	53	-0.0	0.0	0.17	(-0.4,0.7)
Hematocrit (%)	%	53	45.3	45.0	4.18	(32.0,53.0)	53	44.9	45.0	5.00	(34.0,54.0)	53	-0.4	0.0	3.71	(-8.0,9.0)
Hemoglobin	g/L	53	148.2	150.0	14.72	(98.0,174.0)	53	144.3	144.0	15.76	(110.0,171.0)	53	-3.9	-3.0	10.96	(-29.0,18.0)
Lymphocytes (%)	%	53	31.6	30.4	9.67	(10.6,53.0)	53	32.7	33.0	11.18	(13.2,67.3)	53	1.1	1.0	10.32	(-34.3,35.2)
Lymphocytes, Absolutes	10^9/L	53	2.2	2.2	0.69	(0.7,4.5)	53	2.2	2.2	0.71	(0.7,4.4)	53	-0.0	0.0	0.80	(-3.1,1.9)
Monocytes (%)	%	53	5.9	5.4	2.11	(1.0,15.0)	53	6.3	5.9	2.03	(3.0,13.0)	53	0.4	0.8	2.74	(-8.0,8.2)
Monocytes, Absolutes	10^9/L	53	0.4	0.4	0.22	(0.1,1.5)	53	0.4	0.4	0.15	(0.2,0.9)	53	0.0	0.0	0.22	(-1.0,0.4)
Neutrophils (%)	%	53	58.3	61.0	11.54	(33.0,86.1)	53	55.9	56.0	11.67	(16.1,76.4)	53	-2.3	-2.5	12.64	(-45.5,39.4)
Neutrophils, Absolutes	10^9/L	53	4.4	4.2	2.02	(1.4,11.6)	53	4.1	3.6	1.81	(0.6,8.9)	53	-0.3	-0.3	2.06	(-6.3,6.2)
Platelet count	10^9/L	53	252.3	247.0	60.42	(128.0,435.0)	53	253.1	254.0	59.42	(115.0,400.0)	53	0.8	5.0	45.26	(-155.0,114.0)
RBC	10^12/L	53	5.2	5.2	0.53	(3.7,6.4)	53	5.2	5.2	0.62	(3.7,6.5)	53	-0.0	0.0	0.43	(-0.8,1.1)
WBC	10^9/L	53	7.3	7.1	2.27	(3.7,15.7)	53	7.1	6.8	2.24	(3.6,13.2)	53	-0.2	-0.1	2.37	(-6.3,5.0)
合計																
Test Name	Units	Baseline					Last assessment					Difference				
		N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range
Basophils (%)	%	167	0.6	0.5	0.50	(0.0,2.2)	168	0.6	0.6	0.51	(0.0,2.6)	167	0.0	0.0	0.56	(-2.0,2.0)
Basophils, Absolutes	10^9/L	167	0.0	0.0	0.04	(0.0,0.2)	168	0.0	0.0	0.04	(0.0,0.3)	167	0.0	0.0	0.04	(-0.1,0.3)
Eosinophils (%)	%	167	2.1	1.5	1.77	(0.0,10.1)	168	2.1	1.6	1.90	(0.0,10.6)	167	-0.0	0.0	1.99	(-6.0,9.0)
Eosinophils, Absolutes	10^9/L	167	0.2	0.1	0.13	(0.0,0.7)	168	0.1	0.1	0.14	(0.0,1.0)	167	-0.0	0.0	0.15	(-0.5,0.7)
Hematocrit (%)	%	167	44.8	45.0	4.35	(32.0,57.0)	168	44.8	45.0	4.64	(33.0,57.0)	167	0.0	0.0	3.76	(-8.0,10.0)
Hemoglobin	g/L	167	146.5	148.0	14.60	(98.0,184.0)	168	144.3	145.0	15.06	(108.0,177.0)	167	-2.3	-2.0	10.89	(-32.0,25.0)
Lymphocytes (%)	%	167	30.1	29.5	8.60	(10.6,53.0)	168	30.3	29.3	9.94	(7.9,67.3)	167	0.2	0.0	10.17	(-34.3,36.0)
Lymphocytes, Absolutes	10^9/L	167	2.1	2.0	0.67	(0.7,4.9)	168	2.2	2.1	0.72	(0.7,4.8)	167	0.0	-0.0	0.77	(-3.1,4.0)
Monocytes (%)	%	167	5.9	5.5	2.02	(1.0,15.0)	168	5.8	5.5	2.03	(0.0,13.0)	167	-0.1	0.0	2.50	(-8.0,8.2)
Monocytes, Absolutes	10^9/L	167	0.4	0.4	0.17	(0.1,1.5)	168	0.4	0.4	0.17	(0.0,1.1)	167	-0.0	0.0	0.20	(-1.0,0.5)
Neutrophils (%)	%	167	59.5	59.5	10.17	(33.0,86.1)	168	59.2	60.0	11.16	(16.1,88.0)	167	-0.3	-0.7	11.51	(-45.5,39.4)
Neutrophils, Absolutes	10^9/L	167	4.5	4.3	1.88	(1.3,12.4)	168	4.5	4.2	2.12	(0.6,13.0)	167	0.1	0.0	2.16	(-9.5,8.7)
Platelet count	10^9/L	167	266.4	257.0	80.34	(76.0,660.0)	168	268.5	256.5	80.36	(44.0,706.0)	167	1.7	4.0	53.23	(-190.0,156.0)
RBC	10^12/L	167	5.1	5.1	0.57	(3.1,6.6)	168	5.1	5.0	0.59	(3.5,6.5)	167	0.0	0.0	0.44	(-1.3,1.1)
WBC	10^9/L	167	7.3	7.2	2.23	(3.3,15.7)	168	7.5	6.9	2.44	(3.6,15.7)	167	0.1	0.2	2.44	(-9.6,7.5)

Source: CSR Table 66

短期投与試験：041021 試験又は 041022 試験

最終評価時点は治験薬最終投与から 7 日以内のデータとした

短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）ベースライン時と 041512 試験の最終評価時の変化量を求めた

2.7.6.49.4.7 バイタルサイン、身体所見など他の観察項目

バイタルサイン

バイタルサイン測定項目（収縮期／拡張期血圧及び心拍数）の異常値を示した被験者数を表 2.7.6.49-53 に示した。バイタルサイン測定値（収縮期／拡張期血圧及び心拍数）の投与前値からの変化の平均値（標準偏差）及び中央値は全投与群で同程度であった。

表 2.7.6.49-53 041512 試験のバイタルサイン測定項目の異常値を示した被験者数（AST 集団）

Test Name	Criteria	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)			アセナピン 5-10 mg BID (N=86)			オランザピン 5-20 mg QD (N=62)			合計 (N=205)		
		N*	n	(%)	N*	n	(%)	N*	n	(%)	N*	n	(%)
Sitting systolic blood pressure (mmHg)	≥ 180 mmHg	52	0	(0.00)	84	1	(1.19)	61	0	(0.00)	197	1	(0.51)
	≤ 90 mmHg	52	1	(1.92)	84	0	(0.00)	61	0	(0.00)	197	1	(0.51)
Sitting diastolic blood pressure (mmHg)	≤ 50 mmHg	52	1	(1.92)	84	1	(1.19)	61	0	(0.00)	197	2	(1.02)
Sitting heart rate (bpm)	≥ 110 bpm	52	0	(0.00)	84	1	(1.19)	61	0	(0.00)	197	1	(0.51)
	≤ 50 bpm	52	3	(5.77)	84	2	(2.38)	61	2	(3.28)	197	7	(3.55)

Source: CSR Table 67

N*：少なくとも 041512 試験ベースライン後に 1 点以上の臨床検査結果がある被験者数

n (%) : 041512 試験ベースライン時に正常又は欠測であり 041512 試験ベースライン後 1 回でも異常値を示した被験者数（割合）、及び 041512 試験ベースライン時に異常値で更に悪化した被験者数（割合）

心電図

治験責任医師により臨床的に重要と判断された心電図異常は 2 名（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 2 名：被験者識別番号 138508、224501）に認められ、これらは有害事象として報告された。

被験者識別番号 138508 は、心電図異常が認められ、重篤な有害事象である洞性徐脈として報告された。この所見は Day 71 の検査で認められたが、追跡調査の心電図検査では認められず被験者は回復した。治験責任医師は、本事象は軽度であり、治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判断した。治験薬の服用は Day 73 で中止した。

被験者識別番号 224501 は、Week8 で心電図異常が認められ、有害事象洞性徐脈として報告された。以降の心電図検査では臨床的に重要な異常所見は認められなかった。治験責任医師は、本事象は軽度であり、治験薬との因果関係は否定できると判断した。本事象は Week52 まで継続した。

体重

短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）ベースライン時からの体重の変化量を表 2.7.6.49-54 に示した。臨床的に意味のある変化（短期投与試験ベースライン時から最終評価時点までの変化：≥ 7%）の被験者の割合は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 19.6%（10/51 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群 15.6%（12/77 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 38.2%（21/55 名）であった。

041512 試験ベースライン時からの体重の変化量を表 2.7.6.49-55 に示した。臨床的に意味のある変化（041512 試験ベースライン時から最終評価時点までの変化：≥ 7%）の被験者の割合は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 17.6%（9/51 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群 3.9%（3/77 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 14.5%（8/55 名）であった。

表 2.7.6.49-54 短期投与試験ベースライン時からの体重の変化量（AST 集団）

Change from Baseline (kg)	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)	アセナピン 5-10 mg BID (N=86)	オランザピン 5-20 mg QD (N=62)	合計 (N=205)
Short-term trial Baseline, n	57	86	62	205
Mean (SD)	81.9 (18.3)	78.2 (13.7)	79.9 (18.3)	79.7 (16.5)
Median	78.2	76.1	78.2	77.1
Range	49, 133	48, 119	53, 141	48, 141
Long-term extension trial Baseline Change, n	57	86	62	205
Mean (SD)	0.0 (2.6)	1.7 (3.4)	3.1 (4.9)	1.6 (3.9)
Median	0.0	0.9	2.5	0.9
Range	-7, 6	-6, 15	-16, 19	-16, 19
Week 52 Change, n	15	18	24	57
Mean (SD)	2.8 (8.0)	1.2 (3.9)	3.5 (6.9)	2.6 (6.4)
Median	2.0	1.9	1.9	2.0
Range	-13, 18	-9, 8	-9, 20	-13, 20
Endpoint Change, n	51	77	55	183
Mean (SD)	0.6 (6.7)	1.2 (4.3)	3.7 (8.2)	1.8 (6.4)
Median	0.5	0.7	2.3	1.0
Range	-17, 18	-10, 15	-27, 29	-27, 29
Clinically Relevant Weight Change, n (%)				
≥ 7% Gain	10 (19.6)	12 (15.6)	21 (38.2)	43 (23.5)
≥ 7% Loss	6 (11.8)	5 (6.5)	4 (7.3)	15 (8.2)

Source: CSR Table 68
短期投与試験：041021 試験又は 041022 試験
SD：標準偏差、n：各時点の測定値がある被験者数、n(%)：該当被験者数（割合）
Change (%) =（最終評価時点での体重－短期投与試験ベースライン時の体重）／短期投与試験ベースライン時の体重 × 100
分母はベースライン時及び最終評価時点の測定値がある被験者数とした

表 2.7.6.49-55 041512 試験のベースライン時からの体重の変化量（AST 集団）

Change from Baseline (kg)	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)	アセナピン 5-10 mg BID (N=86)	オランザピン 5-20 mg QD (N=62)	合計 (N=205)
Long-term extension trial Baseline, n	57	86	62	205
Mean (SD)	82.0 (18.1)	79.8 (14.5)	83.0 (18.6)	81.4 (16.8)
Median	80.0	78.8	80.0	79.4
Range	50, 133	51, 124	55, 137	50, 137
Week 52 Change, n	15	18	24	57
Mean (SD)	3.4 (8.4)	-0.3 (4.1)	1.8 (5.5)	1.5 (6.1)
Median	1.0	0.5	1.7	1.0
Range	-12, 19	-9, 7	-9, 14	-12, 19
Endpoint Change, n	51	77	55	183
Mean (SD)	0.5 (7.2)	-0.3 (3.3)	0.5 (7.3)	0.2 (5.9)
Median	0.5	-0.2	1.0	0.3
Range	-19, 19	-9, 9	-38, 16	-38, 19
Clinically Relevant Weight Change, n (%)				
≥ 7% Gain	9 (17.6)	3 (3.9)	8 (14.5)	20 (10.9)
≥ 7% Loss	5 (9.8)	6 (7.8)	5 (9.1)	16 (8.7)

Source: CSR Table 69
SD：標準偏差、n：各時点の測定値がある被験者数、n (%)：該当被験者数（割合）
Change (%) =（最終評価時点での体重－041512 試験ベースライン時の体重）／041512 試験ベースライン時の体重 × 100
分母はベースライン時及び最終評価時点の測定値がある被験者数とした

Body Mass Index

短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）ベースライン時からの BMI の変化を表 2.7.6.49-56 に、041512 試験のベースライン時からの BMI の変化を表 2.7.6.49-57 に示した。

表 2.7.6.49-56 短期投与試験ベースライン時からの BMI の変化（AST 集団）

Baseline BMI (kg/m^2)	End of Treatment					
	< 18.5	18.5 ≤ 25.0	25.0 ≤ 30.0	30.0 ≤ 35.0	35.0 ≤ 40.0	≥ 40.0
プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=51)、n(%)						
< 18.5	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5 ≤ 25.0	0 (0.0)	13 (25.5)	4 (7.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0 ≤ 30.0	0 (0.0)	2 (3.9)	16 (31.4)	3 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0 ≤ 35.0	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	3 (5.9)	2 (3.9)	0 (0.0)
35.0 ≤ 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	3 (5.9)	0 (0.0)
≥ 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
アセナピン 5-10 mg BID (N=77)、n(%)						
< 18.5	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5 ≤ 25.0	0 (0.0)	23 (29.9)	6 (7.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0 ≤ 30.0	0 (0.0)	3 (3.9)	24 (31.2)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0 ≤ 35.0	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	11 (14.3)	1 (1.3)	0 (0.0)
35.0 ≤ 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
≥ 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
オランザピン 5-20 mg QD (N=55)、n(%)						
< 18.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5 ≤ 5.0	0 (0.0)	12 (21.8)	4 (7.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0 ≤ 30.0	0 (0.0)	2 (3.6)	19 (34.5)	5 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0 ≤ 35.0	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (3.6)	5 (9.1)	2 (3.6)	0 (0.0)
35.0 ≤ 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
≥ 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)
合計 (N=183)、n(%)						
< 18.5	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5 ≤ 25.0	0 (0.0)	48 (26.2)	14 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0 ≤ 30.0	0 (0.0)	7 (3.8)	59 (32.2)	11 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0 ≤ 35.0	0 (0.0)	1 (0.5)	6 (3.3)	19 (10.4)	5 (2.7)	0 (0.0)
35.0 ≤ 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	5 (2.7)	1 (0.5)
≥ 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)

Source: CSR Table 70

短期投与試験：041021 試験又は 041022 試験

BMI < 18.5：低体重、18.5 ≤ 25.0：正常、25.0 ≤ 30.0：過体重、30.0 ≤ 35.0, 35.0 ≤ 40.0, ≥ 40.0：肥満

N: 短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）ベースライン時と 041512 試験の最終評価時の BMI を測定した被験者数

n (%)：該当被験者数（割合）

表 2.7.6.49-57 041512 試験のベースライン時からの BMI の変化（AST 集団）

Baseline BMI (kg/m^2)	End of Treatment					
	< 18.5	18.5 ≤ 25.0	25.0 ≤ 30.0	30.0 ≤ 35.0	35.0 ≤ 40.0	≥ 40.0
プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=51)、n(%)						
< 18.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5 ≤ 25.0	0 (0.0)	14 (27.5)	4 (7.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0 ≤ 30.0	0 (0.0)	2 (3.9)	16 (31.4)	3 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0 ≤ 35.0	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	4 (7.8)	2 (3.9)	0 (0.0)
35.0 ≤ 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.9)	0 (0.0)
≥ 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
アセナピン 5-10 mg BID (N=77)、n(%)						
< 18.5	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5 ≤ 25.0	0 (0.0)	24 (31.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0 ≤ 30.0	0 (0.0)	2 (2.6)	30 (39.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0 ≤ 35.0	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	14 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
35.0 ≤ 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	1 (1.3)
≥ 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
オランザピン 5-20 mg QD (N=55)、n(%)						
< 18.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5 ≤ 25.0	0 (0.0)	11 (20.0)	3 (5.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0 ≤ 30.0	0 (0.0)	3 (5.5)	21 (38.2)	4 (7.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0 ≤ 35.0	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	6 (10.9)	1 (1.8)	0 (0.0)
35.0 ≤ 40.0	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
≥ 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (3.6)
合計 (N=183)、n(%)						
< 18.5	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5 ≤ 25.0	0 (0.0)	49 (26.8)	7 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0 ≤ 30.0	0 (0.0)	7 (3.8)	67 (36.6)	7 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0 ≤ 35.0	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.7)	24 (13.1)	3 (1.6)	0 (0.0)
35.0 ≤ 40.0	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.3)	1 (0.5)
≥ 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	4 (2.2)

Source: CSR Table 71

BMI < 18.5：低体重、18.5 ≤ 25.0：正常、25.0 ≤ 30.0：過体重、30.0 ≤ 35.0, 35.0 ≤ 40.0, ≥ 40.0：肥満

N：0415122 試験ベースライン時と 041512 試験の最終評価時の BMI を測定した被験者数

n (%)：該当被験者数（割合）

腹囲

短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）ベースライン時からの胸囲の変化量を表 2.7.6.50-59 に、041512 試験のベースライン時からの胸囲の変化量を表 2.7.6.49-59 に示した。表 2.7.6.49-58

表 2.7.6.49-58 短期投与試験ベースライン時からの腹囲の変化量（AST 集団）

Change from Baseline (cm)	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)	アセナピン 5-10 mg BID (N=86)	オランザピン 5-20 mg QD (N=62)	合計 (N=205)
Short-term trial Baseline, n	57	86	62	205
Mean (SD)	92.2 (15.3)	90.9 (12.2)	91.6 (16.5)	91.5 (14.4)
Median	91.4	90.9	90.7	91.4
Range	61, 135	68, 122	61, 135	61, 135
Long-term extension trial Baseline Change, n	57	86	62	205
Mean (SD)	0.1 (3.8)	0.6 (5.2)	1.5 (7.4)	0.7 (5.6)
Median	0.0	0.0	1.0	0.0
Range	-11, 13	-14, 17	-30, 18	-30, 18
Week 52 Change, n	15	18	24	57
Mean (SD)	3.9 (6.1)	0.4 (5.5)	2.4 (8.8)	2.2 (7.2)
Median	3.7	1.3	1.5	2.0
Range	-6, 17	-16, 10	-20, 20	-20, 20
Endpoint Change, n	51	77	55	183
Mean (SD)	1.8 (7.2)	0.3 (6.6)	1.9 (8.1)	1.2 (7.3)
Median	0.5	0.2	2.5	1.0
Range	-9, 26	-16, 18	-25, 20	-25, 26

Source: CSR Table 72
短期投与試験：041021 試験又は 041022 試験
SD：標準偏差、n：各時点の測定値がある被験者数

表 2.7.6.49-59 041512 試験のベースライン時からの腹囲の変化量（AST 集団）

Change from Baseline (cm)	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)	アセナピン 5-10 mg BID (N=86)	オランザピン 5-20 mg QD (N=62)	合計 (N=205)
Long-term trial Baseline, n	57	86	62	205
Mean (SD)	92.3 (15.3)	91.4 (12.3)	93.2 (16.0)	92.2 (14.3)
Median	91.4	91.8	93.0	92.0
Range	62, 136	69, 121	60, 132	60, 136
Week 52 Change, n	15	18	24	57
Mean (SD)	4.9 (6.9)	-0.7 (4.7)	2.0 (6.3)	1.9 (6.3)
Median	2.5	0.0	1.0	1.0
Range	-7, 18	-12, 8	-14, 17	-14, 18
Endpoint Change, n	51	77	55	183
Mean (SD)	1.7 (7.4)	0.0 (4.6)	0.5 (7.6)	0.6 (6.5)
Median	0.0	0.0	1.0	0.0
Range	-11, 27	-15, 10	-38, 17	-38, 27

Source: CSR Table 73
SD：標準偏差、n：各時点の測定値がある被験者数

2.7.6.49.4.8 メタボリックシンドローム

短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）又は 041512 試験のベースライン時からのベースライン時と比較した the National Cholesterol Education Program(Adult Treatment Panel III)（NCEP ATP III）のメタボリックシンドロームの診断基準に該当する被験者数の経時的推移を表 2.7.6.49-60 に示した。

表 2.7.6.49-60 メタボリックシンドローム診断基準に該当する被験者数の経時的推移（AST 集団）

短期投与試験ベースライン時との比較												
Visit	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)			アセナピン 5-10 mg BID (N=86)			オランザピン 5-20 mg QD (N=62)			合計 (N=205)		
	N*	n	(%)	N*	n	(%)	N*	n	(%)	N*	n	(%)
Short-term trial Baseline	57	8	(14.0)	86	16	(18.6)	62	11	(17.7)	205	35	(17.1)
Long-term extension trial Baseline	57	5	(8.8)	83	12	(14.5)	62	11	(17.7)	202	28	(13.9)
Week 8	38	3	(7.9)	59	11	(18.6)	44	9	(20.5)	141	23	(16.3)
Week 16	29	1	(3.4)	28	5	(17.9)	33	3	(9.1)	90	9	(10.0)
Week 32	18	1	(5.6)	24	5	(20.8)	27	5	(18.5)	69	11	(15.9)
Week 52	14	2	(14.3)	17	2	(11.8)	23	3	(13.0)	54	7	(13.0)
Endpoint	46	4	(8.7)	68	14	(20.6)	51	10	(19.6)	165	28	(17.0)
041512 試験のベースライン時との比較												
Visit	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)			アセナピン 5-10 mg BID (N=86)			オランザピン 5-20 mg QD (N=62)			合計 (N=205)		
	N*	n	(%)	N*	n	(%)	N*	n	(%)	N*	n	(%)
Long-term extension trial Baseline	46	3	(6.5)	65	10	(15.4)	51	10	(19.6)	162	23	(14.2)
Week 8	38	3	(7.9)	56	11	(19.6)	44	9	(20.5)	138	23	(16.7)
Week 16	29	1	(3.4)	27	5	(18.5)	33	3	(9.1)	89	9	(10.1)
Week 32	18	1	(5.6)	23	5	(21.7)	27	5	(18.5)	68	11	(16.2)
Week 52	14	2	(14.3)	17	2	(11.8)	23	3	(13.0)	54	7	(13.0)
Endpoint	46	4	(8.7)	65	14	(21.5)	51	10	(19.6)	162	28	(17.3)

Source: CSR Table 74, 75

短期投与試験：041021 試験又は 040122 試験

N*：短期投与試験ベースライン時／041512 試験ベースライン時と各時点の測定値があり、割合算出の分母として使用された被験者数

n (%)：メタボリックシンドロームの診断基準に合致した被験者数（割合）

メタボリックシンドロームの診断基準（NCEP ATP III）：以下の危険因子が 3 つ以上

- 男性腹囲 > 102 cm、女性腹囲 > 88 cm
- トリグリセリド ≥ 150 mg/dL
- 男性 HDL-コレステロール < 40 mg/dL、女性 HDL-コレステロール < 50 mg/dL
- 座位血圧 ≥ 130/85 mmHg
- 空腹時血糖値 ≥ 110 mg/dL

2.7.6.49.5 まとめ

アセナピンの 6 週間の短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）を完了した被験者を対象とした 52 週間 041512 試験の忍容性と安全性は良好であった。

オランザピン群と比較してアセナピン投与群では、CPK と体重増加の顕著な異常変動を除けば、041512 試験でも投与群間で安全性評価に差は認められなかった。

アセナピン 5-10 mg の 1 日 2 回の 1 年間の投与で、長期有効性は継続して認められた。プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群でも同様に有効性が認められた。

2.7.6.49.6 付録

表 2.7.6.49-61 041512 試験の全ての有害事象の一覧（AST 集団）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)	アセナピン 5-10 mg BID (N=86)	オランザピン 5-20 mg QD (N=62)	合計 (N=205)
有害事象発現被験者数、n （%）	37 (64.9)	52 (60.5)	43 (69.4)	132 (64.4)
血液およびリンパ系障害	1 (1.8)	1 (1.2)	0 (0)	2 (1.0)
血小板減少症	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
貧血	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
心臓障害	4 (7.0)	4 (4.7)	1 (1.6)	9 (4.4)
動悸	0 (0)	2 (2.3)	0 (0)	2 (1.0)
頻脈	2 (3.5)	1 (1.2)	0 (0)	3 (1.5)
心室性期外収縮	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
急性心筋梗塞	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)	1 (0.5)
心筋虚血	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)	1 (0.5)
洞性徐脈	2 (3.5)	0 (0)	0 (0)	2 (1.0)
眼障害	2 (3.5)	1 (1.2)	3 (4.8)	6 (2.9)
結膜炎	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
白内障	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)	1 (0.5)
眼痛	1 (1.8)	0 (0)	1 (1.6)	2 (1.0)
羞明	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
霧視	1 (1.8)	0 (0)	1 (1.6)	2 (1.0)
胃腸障害	7 (12.3)	14 (16.3)	5 (8.1)	26 (12.7)
下痢	0 (0)	4 (4.7)	1 (1.6)	5 (2.4)
上腹部痛	1 (1.8)	3 (3.5)	0 (0)	4 (2.0)
口内乾燥	0 (0)	3 (3.5)	1 (1.6)	4 (2.0)
悪心	1 (1.8)	3 (3.5)	1 (1.6)	5 (2.4)
消化不良	1 (1.8)	2 (2.3)	0 (0)	3 (1.5)
腹部不快感	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
腹痛	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
便秘	0 (0)	1 (1.2)	1 (1.6)	2 (1.0)
痔核	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
舌障害	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
嘔吐	1 (1.8)	1 (1.2)	1 (1.6)	3 (1.5)
齲歯	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)	1 (0.5)
放屁	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)	1 (0.5)
胃食道逆流性疾患	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
痔出血	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)	1 (0.5)
口の感覚鈍麻	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
口腔内不快感	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
流涎過多	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
歯痛	2 (3.5)	0 (0)	0 (0)	2 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (8.8)	5 (5.8)	2 (3.2)	12 (5.9)
疲労	2 (3.5)	2 (2.3)	1 (1.6)	5 (2.4)
易刺激性	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
非心臓性胸痛	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
末梢性浮腫	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
無力症	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)	1 (0.5)
熱感	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
高熱	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
発熱	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
肝胆道系障害	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)	1 (0.5)
高ビリルビン血症	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	13 (22.8)	11 (12.8)	7 (11.3)	31 (15.1)
鼻咽頭炎	5 (8.8)	5 (5.8)	0 (0)	10 (4.9)
インフルエンザ	2 (3.5)	3 (3.5)	1 (1.6)	6 (2.9)
爪真菌症	0 (0)	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (1.5)
虫垂炎	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
外耳炎	0 (0)	1 (1.2)	1 (1.6)	2 (1.0)

表 2.7.6.49-61 041512 試験の全ての有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

有害事象名 器官別大分類 基本語		プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)		アセナピン 5-10 mg BID (N=86)		オランザピン 5-20 mg QD (N=62)		合計 (N=205)	
感染症および寄生虫症（続	中耳炎	1	1.8	1	1.2	0	0	2	1.0
	気道感染	1	1.8	1	1.2	1	1.6	3	1.5
	鼻炎	0	0	1	1.2	0	0	1	0.5
	尿路感染	0	0	1	1.2	0	0	1	0.5
	急性扁桃炎	0	0	0	0	1	1.6	1	0.5
	気管支炎	0	0	0	0	1	1.6	1	0.5
	蜂巣炎	1	1.8	0	0	0	0	1	0.5
	耳感染	1	1.8	0	0	0	0	1	0.5
	レンサ球菌性咽頭炎	1	1.8	0	0	0	0	1	0.5
	直腸膿瘍	1	1.8	0	0	0	0	1	0.5
	ウイルス性気道感染	1	1.8	0	0	1	1.6	2	1.0
	皮下組織膿瘍	1	1.8	0	0	0	0	1	0.5
	歯膿瘍	1	1.8	0	0	0	0	1	0.5
	上気道感染	2	3.5	0	0	1	1.6	3	1.5
傷害、中毒および処置合併症		3	5.3	5	5.8	1	1.6	9	4.4
	医療機器関連損傷	0	0	1	1.2	0	0	1	0.5
	挫傷	0	0	1	1.2	0	0	1	0.5
	顔面骨骨折	0	0	1	1.2	0	0	1	0.5
	頭部損傷	0	0	1	1.2	0	0	1	0.5
	処置後合併症	0	0	1	1.2	0	0	1	0.5
	処置による疼痛	0	0	1	1.2	1	1.6	2	1.0
	転倒	1	1.8	0	0	0	0	1	0.5
	関節損傷	1	1.8	0	0	0	0	1	0.5
	四肢損傷	1	1.8	0	0	0	0	1	0.5
臨床検査		11	19.3	13	15.1	15	24.2	39	19.0
	血圧上昇	2	3.5	4	4.7	2	3.2	8	3.9
	血中ブドウ糖増加	1	1.8	2	2.3	1	1.6	4	2.0
	血中インスリン増加	1	1.8	2	2.3	1	1.6	4	2.0
	血中トリグリセリド増加	0	0	2	2.3	0	0	2	1.0
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増	0	0	2	2.3	0	0	2	1.0
	心拍数増加	2	3.5	2	2.3	1	1.6	5	2.4
	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1	1.2	0	0	1	0.5
	拡張期血圧上昇	0	0	1	1.2	0	0	1	0.5
	好中球数増加	0	0	1	1.2	0	0	1	0.5
	血小板数減少	0	0	1	1.2	0	0	1	0.5
	体重増加	2	3.5	1	1.2	5	8.1	8	3.9
	白血球数増加	0	0	1	1.2	0	0	1	0.5
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2	3.2	2	1.0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1	1.6	1	0.5
	血中ビリルビン増加	1	1.8	0	0	0	0	1	0.5
	血中コレステロール増加	1	1.8	0	0	0	0	1	0.5
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	3.5	0	0	5	8.1	7	3.4
	血中インスリン減少	1	1.8	0	0	0	0	1	0.5
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ異	0	0	0	0	1	1.6	1	0.5
	体重減少	1	1.8	0	0	1	1.6	2	1.0
代謝および栄養障害		2	3.5	4	4.7	5	8.1	11	5.4
	食欲減退（食欲不振）	0	0	1	1.2	0	0	1	0.5
	高コレステロール血症	0	0	1	1.2	0	0	1	0.5
	1型糖尿病	0	0	1	1.2	0	0	1	0.5
	2型糖尿病	0	0	1	1.2	0	0	1	0.5
	食欲減退	1	1.8	0	0	2	3.2	3	1.5
	高血糖	0	0	0	0	1	1.6	1	0.5
	高脂血症	0	0	0	0	1	1.6	1	0.5
	食欲亢進	0	0	0	0	1	1.6	1	0.5
	多飲症	1	1.8	0	0	0	0	1	0.5

表 2.7.6.49-61 041512 試験の全ての有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)	アセナピン 5-10 mg BID (N=86)	オランザピン 5-20 mg QD (N=62)	合計 (N=205)
筋骨格系および結合組織障害	7 (12.3)	11 (12.8)	6 (9.7)	24 (11.7)
背部痛	1 (1.8)	3 (3.5)	0 (0)	4 (2.0)
筋骨格硬直	1 (1.8)	3 (3.5)	1 (1.6)	5 (2.4)
筋骨格痛	0 (0)	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (1.5)
筋肉痛	1 (1.8)	2 (2.3)	1 (1.6)	4 (2.0)
四肢痛	0 (0)	2 (2.3)	2 (3.2)	4 (2.0)
関節痛	0 (0)	1 (1.2)	2 (3.2)	3 (1.5)
頚部痛	1 (1.8)	1 (1.2)	0 (0)	2 (1.0)
脊柱管狭窄症	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
開口障害	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
ばち状指	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)	1 (0.5)
関節硬直	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
筋痙縮	2 (3.5)	0 (0)	0 (0)	2 (1.0)
筋緊張	2 (3.5)	0 (0)	0 (0)	2 (1.0)
筋骨格系胸痛	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)	1 (0.5)
NOT CODED*	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)	1 (0.5)
NOT CODED*	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)	1 (0.5)
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）	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
乳癌	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
神経系障害	13 (22.8)	17 (19.8)	14 (22.6)	44 (21.5)
頭痛	3 (5.3)	10 (11.6)	4 (6.5)	17 (8.3)
浮動性めまい	3 (5.3)	4 (4.7)	2 (3.2)	9 (4.4)
アカシジア	3 (5.3)	2 (2.3)	4 (6.5)	9 (4.4)
協調運動異常	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
意識消失	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
鎮静	2 (3.5)	1 (1.2)	4 (6.5)	7 (3.4)
傾眠	1 (1.8)	1 (1.2)	3 (4.8)	5 (2.4)
痙攣	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)	1 (0.5)
味覚異常	3 (5.3)	0 (0)	0 (0)	3 (1.5)
ジスキネジア	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
過眠症	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)	1 (0.5)
感覚鈍麻	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
錯感覚	1 (1.8)	0 (0)	1 (1.6)	2 (1.0)
パーキンソニズム	2 (3.5)	0 (0)	1 (1.6)	3 (1.5)
坐骨神経痛	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)	1 (0.5)
失神	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
精神障害	17 (29.8)	25 (29.1)	20 (32.3)	62 (30.2)
統合失調症	5 (8.8)	10 (11.6)	9 (14.5)	24 (11.7)
不眠症	5 (8.8)	9 (10.5)	4 (6.5)	18 (8.8)
激越	0 (0)	4 (4.7)	1 (1.6)	5 (2.4)
不安	4 (7)	4 (4.7)	0 (0)	8 (3.9)
統合失調症、妄想型	2 (3.5)	3 (3.5)	1 (1.6)	6 (2.9)
精神病性障害	2 (3.5)	2 (2.3)	3 (4.8)	7 (3.4)
歯ぎしり	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
妄想	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
抑うつ気分	1 (1.8)	1 (1.2)	0 (0)	2 (1.0)
うつ病	1 (1.8)	1 (1.2)	1 (1.6)	3 (1.5)
抑うつ症状	1 (1.8)	1 (1.2)	1 (1.6)	3 (1.5)
衝動制御障害	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
自殺企図	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
神経性過食症	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)	1 (0.5)
失見当識	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)	1 (0.5)
幻聴	1 (1.8)	0 (0)	2 (3.2)	3 (1.5)
幻視	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)	1 (0.5)
リビドー減退	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)	1 (0.5)
妄想症	2 (3.5)	0 (0)	0 (0)	2 (1.0)
自殺念慮	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)

表 2.7.6.49-61 041512 試験の全ての有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)	アセナピン 5-10 mg BID (N=86)	オランザピン 5-20 mg QD (N=62)	合計 (N=205)
腎および尿路障害	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)	1 (0.5)
腎不全	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)	1 (0.5)
腎腫瘤	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	2 (3.5)	0 (0)	0 (0)	2 (1.0)
乳房腫瘤	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
女性化乳房	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.8)	7 (8.1)	5 (8.1)	13 (6.3)
咳嗽	1 (1.8)	3 (3.5)	0 (0)	4 (2.0)
副鼻腔うっ血	0 (0)	3 (3.5)	1 (1.6)	4 (2.0)
鼻漏	0 (0)	2 (2.3)	0 (0)	2 (1.0)
鼻閉	0 (0)	1 (1.2)	1 (1.6)	2 (1.0)
気道うっ血	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)	1 (0.5)
喉頭痛	1 (1.8)	0 (0)	1 (1.6)	2 (1.0)
肺肉芽腫	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)	1 (0.5)
呼吸障害	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)	1 (0.5)
アレルギー性鼻炎	0 (0)	0 (0)	2 (3.2)	2 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.8)	4 (4.7)	2 (3.2)	7 (3.4)
ざ瘡	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
接触性皮膚炎	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
湿疹	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
過角化	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
皮膚刺激	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
乾癬	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)	1 (0.5)
発疹	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)	1 (0.5)
皮膚病変	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
社会環境	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
個人衛生不良	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
血管障害	0 (0)	4 (4.7)	1 (1.6)	5 (2.4)
高血圧	0 (0)	3 (3.5)	1 (1.6)	4 (2.0)
血圧変動	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)

Source: CSR Table11.7.1.2.2.1
MedDRA ver.10.0（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）
n (%)：該当被験者数（割合）
短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）を完了した被験者の有害事象及び、041512 試験の治験薬投与終了（中止）7 日後（重篤な有害事象は 30 日後）までに継続していた有害事象に基づき長期安全性を評価した
同じ器官別大分類又は基本語に該当する複数の有害事象を発現した被験者は、該当の器官別大分類又は基本語で 1 名と集計した
＊ NOT CODED：医師記載名は「Increase hyperglycemia」、コーディングせず

表 2.7.6.49-62 041512 試験の程度別有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)	アセナピン 5-10 mg BID (N=86)	オランザピン 5-20 mg QD (N=62)	合計 (N=205)
血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	血小板減少症	軽度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
心臓障害	急性心筋梗塞	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	心筋虚血	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	動悸	軽度	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.0)
	洞性徐脈	軽度	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	頻脈	中等度	1 (1.8)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.0)
		軽度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	心室性期外収縮	軽度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼障害	白内障	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	結膜炎	軽度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	眼痛	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
		軽度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	羞明	中等度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	霧視	中等度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
胃腸障害	腹部不快感	軽度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	腹痛	重度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	上腹部痛	中等度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
		軽度	1 (1.8)	2 (2.3)	0 (0.0)	3 (1.5)
	便秘	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
		軽度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	齲歯	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	下痢	中等度	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.0)
		軽度	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (1.5)
	口内乾燥	軽度	0 (0.0)	3 (3.5)	1 (1.6)	4 (2.0)
	消化不良	軽度	1 (1.8)	2 (2.3)	0 (0.0)	3 (1.5)
	放屁	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	胃食道逆流性疾患	軽度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	痔出血	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	痔核	中等度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	口の感覚鈍麻	中等度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	悪心	中等度	1 (1.8)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.0)
		軽度	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (1.5)
	口腔内不快感	中等度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	流涎過多	軽度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	舌障害	軽度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	歯痛	中等度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		軽度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	嘔吐	中等度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
		軽度	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	疲労	中等度	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.6)	2 (1.0)
		軽度	2 (3.5)	1 (1.2)	0 (0.0)	3 (1.5)
	熱感	軽度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	高熱	中等度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	易刺激性	中等度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	非心臓性胸痛	重度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	末梢性浮腫	軽度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	発熱	軽度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
肝胆道系障害	高ビリルビン血症	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	急性扁桃炎	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	虫垂炎	中等度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	気管支炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	蜂巣炎	中等度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	耳感染	軽度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	インフルエンザ	中等度	2 (3.5)	1 (1.2)	0 (0.0)	3 (1.5)
		軽度	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (1.5)
	鼻咽頭炎	軽度	5 (8.8)	2 (5.8)	0 (0.0)	10 (4.9)
	爪真菌症	軽度	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (1.5)
	外耳炎	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
		軽度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	中耳炎	中等度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
		軽度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	レンサ球菌性咽頭炎	中等度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	直腸膿瘍	中等度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	気道感染	軽度	1 (1.8)	1 (1.2)	1 (1.6)	3 (1.5)
	ウイルス性気道感染	軽度	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.0)
	鼻炎	軽度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	皮下組織膿瘍	中等度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.49-62 041512 試験の程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)	アセナピン 5-10 mg BID (N=86)	オランザピン 5-20 mg QD (N=62)	合計 (N=205)
感染症および寄生虫症（続き）	歯膿瘍	軽度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	上気道感染	軽度	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	尿路感染	軽度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	医療機器関連損傷	軽度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	挫傷	中等度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	顔面骨骨折	重度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	転倒	中等度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	頭部損傷	重度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	関節損傷	軽度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	四肢損傷	軽度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	処置後合併症	中等度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	処置による疼痛	軽度	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.6)	2 (1.0)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	血中アルカリホスファターゼ増加	中等度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	血中ビリルビン増加	軽度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	血中コレステロール増加	軽度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	中等度	1 (1.8)	0 (0.0)	4 (6.5)	5 (2.4)
		軽度	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.0)
	血中ブドウ糖増加	軽度	1 (1.8)	2 (2.3)	1 (1.6)	4 (2.0)
	血中インスリン減少	中等度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	血中インスリン増加	軽度	1 (1.8)	2 (2.3)	1 (1.6)	4 (2.0)
	拡張期血圧上昇	軽度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	血圧上昇	中等度	2 (3.5)	2 (2.3)	2 (3.2)	6 (2.9)
		軽度	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.0)
	血中トリグリセリド増加	中等度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
		軽度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	重度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	心拍数増加	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
		軽度	2 (3.5)	2 (2.3)	0 (0.0)	4 (2.0)
	好中球数増加	中等度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	血小板数減少	中等度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	体重減少	中等度	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.0)
	体重増加	中等度	2 (3.5)	1 (1.2)	2 (3.2)	5 (2.4)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.8)	3 (1.5)
	白血球数増加	中等度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	食欲減退（食欲不振）	重度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	食欲減退	中等度	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	高コレステロール血症	軽度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	高血糖	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	高脂血症	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	食欲亢進	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	多飲症	中等度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	1型糖尿病	中等度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	2型糖尿病	中等度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
		軽度	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.6)	2 (1.0)
	背部痛	中等度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
		軽度	1 (1.8)	2 (2.3)	0 (0.0)	3 (1.5)
	ばち状指	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	関節硬直	軽度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	筋痙縮	中等度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		軽度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	筋緊張	軽度	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	筋骨格系胸痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	筋骨格痛	中等度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
		軽度	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.6)	2 (1.0)
	筋骨格硬直	中等度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
		軽度	1 (1.8)	2 (2.3)	1 (1.6)	4 (2.0)
	筋肉痛	軽度	1 (1.8)	2 (2.3)	1 (1.6)	4 (2.0)
	頚部痛	軽度	1 (1.8)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.0)
	四肢痛	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
		軽度	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (1.5)
	脊柱管狭窄症	中等度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	開口障害	軽度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
コード化できない用語	コード化できない用語	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)

表 2.7.6.49-62 041512 試験の程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)	アセナピン 5-10 mg BID (N=86)	オランザピン 5-20 mg QD (N=62)	合計 (N=205)
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	重度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
神経系障害	アカシジア	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
		軽度	3 (5.3)	2 (2.3)	3 (4.8)	8 (3.9)
	痙攣	重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	協調運動異常	軽度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	浮動性めまい	重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
		中等度	1 (1.8)	1 (1.2)	1 (1.6)	3 (1.5)
		軽度	2 (3.5)	3 (3.5)	0 (0.0)	5 (2.4)
	味覚異常	中等度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		軽度	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	ジスキネジア	軽度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	頭痛	重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (1.5)
		軽度	3 (5.3)	8 (9.3)	2 (3.2)	13 (6.3)
	過眠症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	感覚鈍麻	中等度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	意識消失	重度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	錯感覚	中等度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	パーキンソニズム	中等度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		軽度	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.0)
	坐骨神経痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	鎮静	中等度	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.2)	3 (1.5)
		軽度	1 (1.8)	1 (1.2)	2 (3.2)	4 (2.0)
	傾眠	軽度	1 (1.8)	1 (1.2)	3 (4.8)	5 (2.4)
	失神	中等度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
精神障害	激越	重度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.6)	2 (1.0)
		軽度	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.0)
	不安	重度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		軽度	3 (5.3)	3 (3.5)	0 (0.0)	6 (2.9)
	歯ぎしり	軽度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	神経性過食症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	妄想	中等度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	抑うつ気分	中等度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		軽度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	うつ病	中等度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
		軽度	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.0)
	抑うつ症状	中等度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
		軽度	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.0)
	失見当識	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	幻聴	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (1.0)
		軽度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	幻視	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	衝動制御障害	重度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	不眠症	重度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	3 (5.3)	3 (3.5)	2 (3.2)	8 (3.9)
		軽度	2 (3.5)	5 (5.8)	2 (3.2)	9 (4.4)
	リビドー減退	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	妄想症	軽度	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	精神病性障害	重度	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.0)
		中等度	1 (1.8)	2 (2.3)	2 (3.2)	5 (2.4)
	統合失調症	重度	1 (1.8)	4 (4.7)	3 (4.8)	8 (3.9)
		中等度	2 (3.5)	5 (5.8)	4 (6.5)	11 (5.4)
		軽度	2 (3.5)	0 (0.0)	2 (3.2)	4 (2.0)
		NA	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	統合失調症、妄想型	中等度	2 (3.5)	3 (3.5)	1 (1.6)	6 (2.9)
	自殺念慮	軽度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	自殺企図	重度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
腎および尿路障害	腎不全	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	腎腫瘤	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	乳房腫瘤	重度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	女性化乳房	軽度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	慢性閉塞性肺疾患	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	咳嗽	軽度	1 (1.8)	3 (3.5)	0 (0.0)	4 (2.0)
	鼻閉	中等度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	咽喉頭疼痛	軽度	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.0)
	肺肉芽腫	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	呼吸障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)

表 2.7.6.49-62 041512 試験の程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)	アセナピン 5-10 mg BID (N=86)	オランザピン 5-20 mg QD (N=62)	合計 (N=205)
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）	気道うっ血	中等度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	アレルギー性鼻炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (1.0)
	鼻漏	中等度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
		軽度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	副鼻腔うっ血	重度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
		軽度	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.6)	2 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	軽度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	接触性皮膚炎	軽度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	湿疹	軽度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	過角化	軽度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	乾癬	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	発疹	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	皮膚刺激	中等度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	皮膚病変	軽度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
社会環境	個人衛生不良	中等度	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血管障害	血圧変動	軽度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	高血圧	中等度	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
		軽度	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (1.5)

Source: CSR Table11.7.1.2.3

MedDRA ver.10.0（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）

n (%)：該当被験者数（割合）

短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）を完了した被験者の有害事象及び、041512 試験の治験薬投与終了（中止）7 日後（重篤な有害事象は 30 日後）までに継続していた有害事象に基づき長期安全性を評価した

同じ器官別大分類又は基本語に該当する複数の有害事象を発現した被験者は、該当の器官別大分類又は基本語で 1 名と集計した

＊ NOT CODED：医師記載名は「Increase hyperglycemia」、コーディングせず

表 2.7.6.49-63 041512 試験の因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）

	有害事象名		プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID	アセナピン 5-10 mg BID	オランザピン 5-20 mg QD	合計
器官別大分類	基本語	因果関係	(N=57)	(N=86)	(N=62)	(N=205)
血液およびリンパ系障害	貧血	Not related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	血小板減少症	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
心臓障害	急性心筋梗塞	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	心筋虚血	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	動悸	Not related	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.0)
	洞性徐脈	Related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	頻脈	Related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not related	1 (1.8)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.0)
	心室性期外収縮	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼障害	白内障	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	結膜炎	Related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	眼痛	Not related	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.0)
	羞明	Not related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	霧視	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
		Not related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
胃腸障害	腹部不快感	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	腹痛	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	上腹部痛	Related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not related	0 (0.0)	3 (3.5)	0 (0.0)	3 (1.5)
	便秘	Related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	齲歯	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	下痢	Related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not related	0 (0.0)	3 (3.5)	1 (1.6)	4 (2.0)
	口内乾燥	Related	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (1.5)
		Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	消化不良	Related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not related	1 (1.8)	2 (2.3)	0 (0.0)	3 (1.5)
	放屁	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	胃食道逆流性疾患	Not related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	痔出血	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	痔核	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	口の感覚鈍麻	Related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	悪心	Related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not related	0 (0.0)	3 (3.5)	1 (1.6)	4 (2.0)
	口腔内不快感	Related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	流涎過多	Related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	舌障害	Related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	歯痛	Not related	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	嘔吐	Related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.6)	2 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	疲労	Related	2 (3.5)	1 (1.2)	0 (0.0)	3 (1.5)
		Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.6)	2 (1.0)
	熱感	Not related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	高熱	Not related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	易刺激性	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	非心臓性胸痛	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	末梢性浮腫	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	発熱	Not related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
肝胆道系障害	高ビリルビン血症	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	急性扁桃炎	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	虫垂炎	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	気管支炎	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	蜂巣炎	Not related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	耳感染	Not related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	インフルエンザ	Not related	2 (3.5)	3 (3.5)	1 (1.6)	6 (2.9)
	鼻咽頭炎	Related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not related	5 (8.8)	4 (4.7)	0 (0.0)	9 (4.4)
	爪真菌症	Not related	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (1.5)
	外耳炎	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.6)	2 (1.0)
	中耳炎	Not related	1 (1.8)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.0)
	レンサ球菌性咽頭炎	Not related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	直腸膿瘍	Not related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	気道感染	Not related	1 (1.8)	1 (1.2)	1 (1.6)	3 (1.5)
	ウイルス性気道感染	Not related	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.0)
	鼻炎	Related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	皮下組織膿瘍	Not related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	歯膿瘍	Not related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	上気道感染	Not related	2 (3.5)	0 (0.0)	1 (1.6)	3 (1.5)
	尿路感染	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.49-63 041512 試験の因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)	アセナピン 5-10 mg BID (N=86)	オランザピン 5-20 mg QD (N=62)	合計 (N=205)
傷害、中毒および処置合併症	医療機器関連損傷	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	挫傷	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	顔面骨骨折	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	転倒	Related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	頭部損傷	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	関節損傷	Not related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	四肢損傷	Not related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	処置後合併症	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	処置による疼痛	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.6)	2 (1.0)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	血中アルカリホスファターゼ増加	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	血中ビリルビン増加	Not related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	血中コレステロール増加	Not related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Related	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.2)	3 (1.5)
		Not related	1 (1.8)	0 (0.0)	3 (4.8)	4 (2.0)
	血中ブドウ糖増加	Related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not related	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (1.5)
	血中インスリン減少	Related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	血中インスリン増加	Related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not related	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (1.5)
	拡張期血圧上昇	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	血圧上昇	Related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not related	2 (3.5)	3 (3.5)	2 (3.2)	7 (3.4)
	血中トリグリセリド増加	Not related	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.0)
	γ−グルタミルトランスフェラーゼ異常	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	Not related	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.0)
	心拍数増加	Not related	2 (3.5)	2 (2.3)	1 (1.6)	5 (2.4)
	好中球数増加	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	血小板数減少	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	体重減少	Related	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.0)
	体重増加	Related	2 (3.5)	1 (1.2)	5 (8.1)	8 (3.9)
	白血球数増加	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	食欲減退（食欲不振）	Related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	食欲減退	Related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (1.0)
	高コレステロール血症	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	高血糖	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	高脂血症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	食欲亢進	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	多飲症	Not related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	１型糖尿病	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	２型糖尿病	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (3.2)	3 (1.5)
	背部痛	Not related	1 (1.8)	3 (3.5)	0 (0.0)	4 (2.0)
	ばち状指	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	関節硬直	Related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	筋痙縮	Related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	筋緊張	Related	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	筋骨格系胸痛	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	筋骨格痛	Not related	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (1.5)
	筋骨格硬直	Related	1 (1.8)	1 (1.2)	1 (1.6)	3 (1.5)
		Not related	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.0)
	筋肉痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
		Not related	1 (1.8)	2 (2.3)	0 (0.0)	3 (1.5)
	頚部痛	Not related	1 (1.8)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.0)
	四肢痛	Not related	0 (0.0)	2 (2.3)	2 (3.2)	4 (2.0)
	脊柱管狭窄症	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	開口障害	Related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
NOT CODED*	NOT CODED*	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
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	Not related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
神経系障害	アカシジア	Related	2 (3.5)	0 (0.0)	3 (4.8)	5 (2.4)
		Not related	1 (1.8)	2 (2.3)	1 (1.6)	4 (2.0)
	痙攣	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	協調運動異常	Related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.49-63 041512 試験の因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=57)	アセナピン 5-10 mg BID (N=86)	オランザピン 5-20 mg QD (N=62)	合計 (N=205)
神経系障害（続き）	浮動性めまい	Related	3 (5.3)	4 (4.7)	1 (1.6)	8 (3.9)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	味覚異常	Related	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
		Not related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	ジスキネジア	Related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	頭痛	Related	3 (5.3)	7 (8.1)	2 (3.2)	12 (5.9)
		Not related	0 (0.0)	3 (3.5)	3 (4.8)	6 (2.9)
	過眠症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	感覚鈍麻	Related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	意識消失	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	錯感覚	Related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	パーキンソニズム	Related	2 (3.5)	0 (0.0)	1 (1.6)	3 (1.5)
	坐骨神経痛	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	鎮静	Related	2 (3.5)	1 (1.2)	4 (6.5)	7 (3.4)
	傾眠	Related	1 (1.8)	1 (1.2)	3 (4.8)	5 (2.4)
	失神	Not related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
精神障害	激越	Related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not related	0 (0.0)	3 (3.5)	1 (1.6)	4 (2.0)
	不安	Related	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
		Not related	2 (3.5)	4 (4.7)	0 (0.0)	6 (2.9)
	歯ぎしり	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	神経性過食症	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	妄想	Related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	抑うつ気分	Related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	うつ病	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
		Not related	1 (1.8)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.0)
	抑うつ症状	Not related	1 (1.8)	1 (1.2)	1 (1.6)	3 (1.5)
	失見当識	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	幻聴	Not related	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.2)	3 (1.5)
	幻視	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	衝動制御障害	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	不眠症	Related	2 (3.5)	4 (4.7)	1 (1.6)	7 (3.4)
		Not related	3 (5.3)	5 (5.8)	3 (4.8)	11 (5.4)
	リビドー減退	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	妄想症	Related	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	精神病性障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
		Not related	2 (3.5)	2 (2.3)	2 (3.2)	6 (2.9)
	統合失調症	Related	2 (3.5)	1 (1.2)	4 (6.5)	7 (3.4)
		Not related	3 (5.3)	9 (10.5)	7 (11.3)	19 (9.3)
	統合失調症、妄想型	Related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not related	2 (3.5)	2 (2.3)	1 (1.6)	5 (2.4)
	自殺念慮	Not related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	自殺企図	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
腎および尿路障害	腎不全	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	腎腫瘤	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	乳房腫瘤	Not related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	女性化乳房	Not related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	慢性閉塞性肺疾患	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	咳嗽	Related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not related	0 (0.0)	3 (3.5)	0 (0.0)	3 (1.5)
	鼻閉	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.6)	2 (1.0)
	喉頭痛	Not related	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.0)
	肺肉芽腫	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	呼吸障害	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	気道うっ血	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	アレルギー性鼻炎	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (1.0)
	鼻漏	Not related	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.0)
	副鼻腔うっ血	Not related	0 (0.0)	3 (3.5)	1 (1.6)	4 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	接触性皮膚炎	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	湿疹	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	過角化	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	乾癬	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	発疹	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
	皮膚刺激	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	皮膚病変	Not related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
社会環境	個人衛生不良	Related	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血管障害	血圧変動	Not related	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
	高血圧	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
		Not related	0 (0.0)	3 (3.5)	0 (0.0)	3 (1.5)

Source: CSR Table 11.7.1.2.4

MedDRA ver.10.0（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）
n (%)：該当被験者数（割合）
Related（因果関係が否定できない）：関連あり、おそらく関連あり、関連の可能性あり
Not Related（因果関係が否定できる）：関連なし、おそらく関連なし
短期投与試験（041021 試験又は 041022 試験）を完了した被験者の有害事象及び、041512 試験の治験薬投与終了（中止）7 日後（重篤な有害事象は 30 日後）までに継続していた有害事象に基づき長期安全性を評価した
同じ器官別大分類又は基本語に該当する複数の有害事象を発現した被験者は、該当の器官別大分類又は基本語で 1 名と集計した
n (%)：該当被験者数（割合）
＊ NOT CODED：医師記載名は「Increase hyperglycemia」、コーディングせず

2.7.6.49.6.1 重篤な有害事象の叙述

041512 試験でプラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 及びアセナピン 5-10 mg BID 群に発現した重篤な有害事象（「統合失調症（原疾患）の悪化」を除く）の叙述を以下に示した。

頭部損傷、顔面骨骨折、意識消失（被験者識別番号 106504）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日： 19[redacted]/[redacted]/[redacted]（年齢：20 歳）
性別： 男性
体重： 70.8 kg
身長： 185 cm
人種： 白人

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	投与86日後 *	87

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より治験薬を服用していた。 投与83日後 * 、オートバイ運転中の事故により入院となった（実施医療機関ではない病院）。被験者の母親によると、車にぶつけられたとのことである。被験者は頭部損傷**（頭部損傷）**、顔面骨折**（顔面骨骨折）**及び意識消失**（意識消失）**を呈していた。報告時には人工呼吸器を装着していた。治験薬の投与は 投与86日後 * に中止され、被験者は治験脱落となった。報告時点では未回復であった。被験者の経過観察が不能となった（電話が不通であった）ため、それ以上の情報は得られなかった。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
浮動性めまい	投与2日後 *	投与2日後 *	軽度	なし	回復	可能性あり
疲労	投与16日後 *	投与21日後 *	軽度	なし	回復	可能性あり

治験薬との関連性

治験責任医師によると、本事象は**関連なし**とのことであった。
社内評価では、本事象は治験薬投与と**おそらく関連なし**と判断された。

脊柱管狭窄症、非心臓性胸痛（被験者識別番号 123501）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日： 19[redacted]　（年齢：45 歳）
性別： 男性
体重： 58.1 kg
身長： 175 cm
人種： 黒人

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与93日後 *	94

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬の服用を開始した。　投与70日後 *　、頚部痛のため入院となった。脊髄の狭窄**(脊柱管狭窄症)**と診断され、デキサメタゾン、ヘパリン、methocarbamol、Lortab 及び pantoprazole にて治療が行われた。治験薬の投与は継続され、被験者は治験脱落とはならなかった。 投与72日後 * に、被験者は回復し退院した。

被験者は心筋梗塞の既往を有していたが、　投与88日後 *　、左上肢及び胸骨後部に放射する、胸骨中央部における持続性の「刺すような」痛みが急に発現したため入院となった。これに伴って息切れ、発汗、動悸、暗点、悪心及び嘔吐の症状を呈していた。救急室にてメトプロロール酒石酸塩、モルヒネ、ニトログリセリン及びケトロラクトロメタミンが投与された。被験者は痛みが軽減されないと訴えた。また被験者によると、過去の心筋梗塞発現前にも同様の症状があったとのことであった。被験者は 投与90日後 * に心臓カテーテル挿入を受けた。胸痛は非心臓性胸痛**（非心臓性胸痛）**であることがわかった。
投与91日後 * に被験者は回復し、退院した。　投与93日後 *　、この重篤な有害事象のため治験薬の投与は中止され、被験者は治験脱落となった。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
非心臓性胸痛	投与8日後 *	投与8日後 *	中等度	なし	回復	おそらくなし
消化不良	投与9日後 *	投与9日後 *	軽度	なし	回復	おそらくなし
ウイルス性上気道感染	投与27日後 *	投与32日後 *	中等度	なし	回復	おそらくなし
疲労	投与31日後 *	投与32日後 *	中等度	なし	回復	おそらくなし
頚部痛	投与46日後 *		軽度	なし	未回復	なし
不眠症	投与67日後 *		軽度	なし	未回復	なし
胃痛	投与70日後 *		軽度	なし	未回復	なし
下肢筋肉痛	投与88日後 *		軽度	なし	未回復	おそらくなし

治験薬との関連性

治験責任医師によると、脊柱管狭窄症は**関連なし**とのことであった。
社内評価では、脊柱管狭窄症は治験薬投与と**おそらく関連なし**と判断された。
治験責任医師によると、非心臓性胸痛は**関連なし**とのことであった。
社内評価では、非心臓性胸痛は治験薬投与と**おそらく関連なし**と判断された。

統合失調症及び自殺企図（被験者識別番号 124505）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日： 19[redacted]（年齢：49 歳）
性別： 男性
体重： 76.4 kg
身長： 172 cm
人種： 白人

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与140日後＊	141

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬の服用を開始した。被験者によると、投与136日後＊ 、イブプロフェン 200 mg 錠を約 80 錠服用し自殺を図ったとのことである。イブプロフェン錠は処方薬ではなく「市販薬」として入手した。その後も自殺念慮が継続したため、地元の救急室を受診して入院のため評価を受けるよう提案を受けた。被験者は統合失調症**（統合失調症）**及びイブプロフェンの過量投与による自殺企図**（自殺企図）**と診断された。イブプロフェンの過量投与の結果生じる特定の訴えはなかった。その後退院し、かかりつけの精神科医のケアの下 B&C（ベッドと椅子のある部屋）で生活した。治験薬の投与は 投与140日後＊ に中止され、被験者は治験脱落となった。被験者が回復したか否かは不明である。被験者との連絡は被験者の父親によって阻止された。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
左腓腹部の皮膚病変	投与8日後＊	投与11日後＊	軽度	なし	回復	なし
不眠症悪化	投与123日後＊	投与139日後＊	重度	なし	回復	おそらくなし
激越	投与127日後＊	投与140日後＊	重度	なし	回復	おそらくなし

治験薬との関連性

治験責任医師によると、統合失調症及び自殺企図は**関連なし**とのことであった。
社内評価では、統合失調症及び自殺企図は治験薬投与は**おそらく関連なし**と判断された。

＊新薬情報提供時に置換えた

失神、抑うつ気分（被験者識別番号 131501）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日： 19[redacted]　（年齢：29 歳）
性別： 男性
体重： 56.2 kg
身長： 170 cm
人種： 黒人

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与205日後＊	206

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日に治験薬の服用を開始した。 投与116日後＊ 、被験者は「緊張」を感じたため病院を受診した。入院となり、失神**（失神）**及び虚脱と診断された。頭部 CT スキャンでは頭蓋内出血又は脳実質外貯留の兆候を認めなかった。異常を示す結果は得られなかった。虚脱に関して更に情報を得ようとしたが、被験者が経過観察中に追跡不能となり情報は得られなかった。被験者は 投与116日後＊ に回復し、 投与117日後＊ に退院した。

投与206日後＊ 、抑うつ気分増大**（抑うつ気分）**のため再度入院となった。治験薬の投与は中止され（最終服用 投与205日後＊ ）、被験者は治験脱落となった。 投与207日後＊ 、オランザピンの投与が開始された。 投与227日後＊ 、被験者は回復し退院した。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
催眠状態	同日＊	同日＊	軽度	なし	回復	可能性あり
筋肉痛	投与2日後＊	投与20日後＊	中等度	なし	回復	なし
不眠症	投与2日後＊	投与27日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
疲労	投与28日後＊		中等度	なし	未回復	可能性あり
筋肉痛	投与51日後＊	投与53日後＊	軽度	なし	回復	なし
筋肉痛	投与69日後＊	投与69日後＊	中等度	なし	回復	なし
不眠症	投与79日後＊	投与81日後＊	中等度	なし	回復	可能性あり
低インスリン	投与97日後＊	投与236日後＊	中等度	なし	回復	可能性あり
頭痛	投与131日後＊	投与131日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり

治験薬との関連性

治験責任医師によると、失神は**おそらく関連なし**とのことであった。
社内評価では、失神は治験薬投与と**関連の可能性あり**と判断された。
治験責任医師によると、抑うつ気分は**関連の可能性あり**とのことであった。
社内評価では、抑うつ気分は治験薬投与と**おそらく関連なし**と判断された。

虫垂炎（被験者識別番号 131502）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日： 19[redacted]　（年齢：43 歳）
性別： 男性
体重： 95.3 kg
身長： 170 cm
人種： 黒人

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与409日後＊	410

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬の服用を開始した。 投与304日後＊ 、腹痛の増強、悪心、食欲不振及び便秘を発現した。 投与306日後＊ 、被験者は救急室を受診し、虫垂炎**（虫垂炎）**と診断された。被験者は 投与306日後＊ に入院となった。 投与307日後＊ 、腹腔鏡下虫垂切除術が施行された（全身麻酔下）。治験薬の投与は継続され、被験者は治験脱落とはならなかった。 投与308日後＊ 、被験者は回復し退院した。 投与315日後＊ に抜糸が行われた。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
自然に生じる落ち着きのなさ、非アカシジア性	同日＊		中等度	なし	未回復	可能性あり
浮動性めまい	同日＊	同日＊	中等度	なし	回復	可能性あり
傾眠	同日＊	同日＊	中等度	なし	回復	おそらくあり
口内乾燥	同日＊	投与32日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
食欲亢進	同日＊	投与56日後＊	中等度	なし	回復	おそらくあり
不眠症	投与2日後＊	投与5日後＊	中等度	なし	回復	可能性あり
非心臓性胸痛	投与2日後＊	投与8日後＊	軽度	なし	回復	おそらくなし
頭痛	投与6日後＊	投与13日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
筋肉痛	投与12日後＊	投与15日後＊	中等度	なし	回復	おそらくなし
睡眠障害	投与13日後＊	投与21日後＊	中等度	なし	回復	可能性あり
頭痛	投与33日後＊	投与33日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
不眠症	投与33日後＊	投与105日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
鮮明な夢	投与42日後＊	投与47日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
協調障害	投与46日後＊	投与46日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
咳嗽	投与54日後＊	投与66日後＊	軽度	なし	回復	おそらくなし
頭痛	投与69日後＊	投与69日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
高血圧	投与208日後＊		軽度	なし	未回復	なし
間欠的頭痛	投与230日後＊		軽度	なし	未回復	可能性あり
疲労	投与233日後＊		中等度	なし	未回復	可能性あり
虫垂炎	投与304日後＊	投与306日後＊	中等度	なし	回復	なし
虫垂切除術後疼痛	投与307日後＊	投与314日後＊	軽度	なし	回復	なし
感冒	投与365日後＊	投与372日後＊	軽度	なし	回復	なし
筋硬直、非パーキンソン性	投与378日後＊		中等度	なし	未回復	なし
痔核	投与411日後＊		中等度	該当なし	未回復	なし
感冒	投与425日後＊		中等度	該当なし	未回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師によると、虫垂炎は**関連なし**とのことであった。
社内評価では、虫垂炎は治験薬投与と**おそらく関連なし**と判断された。

洞性徐脈（被験者識別番号 138508）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日： 19[redacted]/[redacted]/[redacted] （年齢：28 歳）
性別： 男性
体重： 85.3 kg
身長： 169 cm
人種： 黒人

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	投与71日後 *	73

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬の服用を開始した。 投与69日後 * 、Week 4 来院時に、ECG にて心拍数 42 bpm の洞性徐脈を示した。過去の ECG における心拍数は 60 ~ 70 台の範囲であった。被験者は完全に無症候性であった。 投与69日後 * に入院となり、洞性徐脈（**洞性徐脈**）と診断された。
投与69日後 * に治験薬が減量となった。バイタルサインを 1 日 4 回測定し、ECG を連日実施した。経過観察の ECG では異常を認めなかった。心拍数は 80 bpm であった。 投与71日後 * より被験者が治験薬の服用を拒否し、治験中止となった。被験者は洞性徐脈から回復した。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
脚こむら返り、緊張	投与3日後 *	投与5日後 *	軽度	なし	回復	可能性あり
腕のこわばり（非パーキンソン性）	投与13日後 *	投与13日後 *	軽度	なし	回復	可能性あり
手首のこわばり（非パーキンソン性）	投与47日後 *	投与50日後 *	軽度	なし	回復	可能性あり
腓腹部の緊張（非パーキンソン性）	投与47日後 *	投与51日後 *	軽度	なし	回復	可能性あり
コレステロール増加	投与55日後 *		軽度	なし	未回復	おそらくなし
嘔吐	投与73日後 *	投与73日後 *	軽度	該当なし	回復	可能性あり

治験薬との関連性

治験責任医師によると、洞性徐脈は**おそらく関連あり**とのことであった。
社内評価では、洞性徐脈は治験薬投与と**おそらく関連なし**と判断された。

*新薬情報提供時に置換えた

乳癌（被験者識別番号 204502）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日： 19[redacted]/[redacted]/[redacted] （年齢：43 歳）
性別： 女性
体重： 133.4 kg
身長： 163 cm
人種： 白人

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	投与67日後＊	69

事象の詳細

被験者は 投与159日前＊ 及び 投与113日前＊ にマンモグラフィー及び超音波検査を受けた。その結果、右乳房の 11 時方向深層部の 7 mm の腫瘤はリンパ節でおそらく良性と考えられた。右乳房の 11 時方向中層部の 8 mm の嚢胞は複雑嚢胞であったが、さらなる評価が必要であった。

投与67日後＊ 、被験者は右乳房にしこりを触知した。 投与81日後＊ 、右乳房のコア生検が実施された。 投与82日後＊ 、組織学的検査から、微小石灰化を伴う組織学的グレード 2/3 の乳管及び微小乳頭腫瘍**（乳癌）**が示された。 投与102日後＊ 、これらの所見のため右乳房の乳腺切除術が施行された。試行された乳腺切除術の組織学的検査により、過去に実施されたコア生検の所見に一致する所見が示された。被験者は 投与102日後＊ 、術後痕の後遺症を伴って回復し、 投与103日後＊ に退院した。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
消化不良の悪化	同日＊	投与26日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
悪心	投与1日後＊	投与7日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
軟便	投与2日後＊	投与23日後＊	軽度	なし	回復	おそらくなし
霧視	投与60日後＊		中等度	投与中止	未回復	なし
右眼光過敏性	投与60日後＊		中等度	なし	未回復	なし
右乳房のしこり	投与67日後＊	投与102日後＊	重度	なし	回復したが後遺症あり	なし

治験薬との関連性

治験責任医師によると、乳癌は**関連なし**とのことであった。
社内評価では、乳癌は治験薬投与と**おそらく関連なし**と判断された。

＊新薬情報提供時に置換えた

腹痛（被験者識別番号 212505）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日： 19[redacted]　（年齢：46 歳）
性別： 男性
体重： 55.3 kg
身長： 165.1 cm
人種： 黒人

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与73日後 *	74

事象の詳細

被験者は腹痛の既知の既往があり、20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日に治験薬の服用を開始した。　投与48日後 *　、被験者は軽度の腹痛**（腹痛）**を発現し、　投与73日後 *　に入院となった。腸閉塞は除外された。
投与73日後 * に治験薬の投与が中止され、被験者は治験脱落となった。メペリジン投与による治療が行われた。　投与77日後 *　、被験者は回復し退院した。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
不安	投与2日前 *	投与3日後 *	軽度	なし	回復	なし
背部痛	投与1日後 *	投与1日後 *	軽度	なし	回復	なし
左腓腹部痛	投与1日後 *	投与1日後 *	軽度	なし	回復	なし
鉄欠乏	投与6日後 *		軽度	なし	未回復	なし
不安	投与10日後 *	投与10日後 *	軽度	なし	回復	なし
便秘	投与10日後 *	投与10日後 *	軽度	なし	回復	なし
不眠症	投与12日後 *	投与12日後 *	軽度	なし	回復	なし
悪心	投与12日後 *	投与12日後 *	軽度	なし	回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師によると、腹痛は**関連なし**とのことであった。
社内評価では、腹痛は治験薬投与と**おそらく関連なし**と判断された。

精神病性障害、高血圧（被験者識別番号 224505）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日： 19[redacted]（年齢：55 歳）
性別： 女性
体重： 77.6 kg
身長： 173 cm
人種： 黒人

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与195日後*	196

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日に治験薬の服用を開始した。投与約6ヶ月後*に下宿を 3 ~ 4 日留守にした。留守中は治験薬及び降圧薬を服用しなかった。被験者は近隣の町で発見され、下宿のスタッフによるといくらか精神病を呈していたとのことである。血圧は非常に高かった。被験者は精神病（**精神病性障害**）の安定化及び血圧（**高血圧**）のために入院となった。被験者は絶望感及び無力感を感じていた。また興味及び活力を失っていた。更に、錯乱の増強と共に睡眠及び食欲の障害があった。血圧は 230/130 mmHg であった。治験薬の投与は中止され、被験者は治験脱落となった。被験者に治療のため Loxitane、Cogentin、クロニジン、ASA、ヒドララジン、グリブリド、ラシックス、metroprolol、Norvac 及び Accupril が投与され、血圧のモニタリングが行われた。 投与237日後* 、被験者は十分な安定化を示しケアレベルのステップダウンが促進されたため、この時点で退院し外来受診に切り替えられた。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
クレアチニン上昇	投与3日前*		軽度	なし	未回復	なし
GGT 上昇	投与3日前*		軽度	なし	未回復	なし
硝酸尿素上昇	投与3日前*		軽度	なし	未回復	なし
トリグリセリド上昇	投与3日前*	投与12日後*	軽度	なし	回復	なし
副鼻腔うっ血	投与6日後*	投与40日後*	軽度	なし	回復	おそらくなし
消化不良	投与14日後*	投与14日後*	軽度	なし	回復	おそらくなし
頭痛	投与14日後*	投与14日後*	軽度	なし	回復	おそらくなし
便秘	投与19日後*	投与19日後*	軽度	なし	回復	おそらくなし
消化不良	投与19日後*	投与19日後*	軽度	なし	回復	おそらくなし
下肢痛	投与22日後*	投与23日後*	軽度	なし	回復	おそらくなし
下肢痛	投与25日後*	投与26日後*	軽度	なし	回復	おそらくなし
血圧上昇	投与91日後*	投与91日後*	中等度	なし	回復	なし
母趾爪の真菌感染	投与150日後*	投与150日後*	軽度	なし	回復	なし
尿路感染	投与151日後*		軽度	なし	回復	なし
アカシジア	投与154日後*	投与202日後*	軽度	なし	回復	おそらくなし
間欠性両側足痛	投与195日後*	投与204日後*	軽度	なし	回復	なし
間欠性肩痛	投与195日後*	投与204日後*	軽度	該当なし	回復	なし
偶発的腹部不快感	投与195日後*	投与204日後*	軽度	該当なし	回復	なし
偶発的頭痛	投与195日後*	投与204日後*	軽度	該当なし	回復	なし
消化不良	投与196日後*	投与203日後*	軽度	該当なし	回復	おそらくなし

治験薬との関連性

治験責任医師によると、精神病性障害及び高血圧は**関連なし**とのことであった。
社内評価では、精神病性障害及び高血圧は治験薬投与と**おそらく関連なし**と判断された。

自殺念慮、統合失調症（被験者識別番号 224506）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日： 19[redacted]　（年齢：47 歳）
性別： 男性
体重： 112.0 kg
身長： 191 cm
人種： 白人

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与142日後 *	144

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 投与142日後 * まで治験薬を服用していた。被験者はその後無反応を示し、治験参加の中止を希望した。被験者は他者を傷つけるように告げる声が聞こえており、人々が未成年者と性行為を持っている幻覚が見えた。また、被害妄想の悪化、衛生及び身だしなみへの配慮の低下、睡眠、食欲の障害、不安増強及び罪悪感が消えないといった状態を発現した。 投与143日後 * 、被験者は入院となり、統合失調症**（統合失調症）**及び自殺傾向**（自殺念慮）**と診断された。同日、被験者は治験参加への同意を撤回した。治療のためバルプロ酸セミナトリウム、benzatropine mesilate、loxapine、ゾルピデム酒石酸塩及びロラゼパムが投与された。被験者は改善し、幻覚又は妄想のさらなる再発はなく、またさらなる自殺又は殺人念慮は示さなかった。 投与150日後 * 、被験者は回復し退院した。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
不安増強	投与1日後 *	投与1日後 *	中等度	なし	回復	おそらくなし
頭痛	投与2日後 *	投与6日後 *	中等度	なし	回復	おそらくなし
便秘	投与3日後 *	投与4日後 *	中等度	なし	回復	おそらくなし
尿失禁	投与5日後 *	投与21日後 *	中等度	なし	回復	可能性あり
尿路不快感	投与6日後 *	投与6日後 *	軽度	なし	回復	なし
季節性アレルギー	投与27日後 *	投与34日後 *	軽度	なし	回復	なし
筋痙攣	投与47日後 *	投与48日後 *	軽度	なし	回復	おそらくなし
不眠症増強	投与49日後 *	投与69日後 *	中等度	なし	回復	おそらくなし
うつ病	投与56日後 *	投与69日後 *	軽度	なし	回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師によると、統合失調症及び自殺念慮は**関連なし**とのことであった。
社内評価では、統合失調症及び自殺念慮は治験薬投与と**おそらく関連なし**と判断された。

2.7.6.50 041513 試験【5.3.5.1-11】

治験の表題	A multicenter, double-blind, flexible-dose, long-term extension trial of the safety and maintenance of effect of asenapine using a haloperidol positive control in subjects who complete protocol 041023
治験依頼者	[redacted] and Organon（途中から Organon のみ）
治験責任医師名	[redacted] を含む計 42 名
実施医療機関	[redacted] を含む全 42 施設（割付被験者の登録は 34 施設） 実施国：米国、カナダ、インド、ロシア、ルーマニア
公表文献（引用文献）	なし
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 ~ 20[redacted] 年 [redacted] 月
治験のフェーズ	第 III 相
報告書作成日	20[redacted] 年 [redacted] 月

試験方法の概要

目的

主要目的：

・アセナピンの長期安全性及び効果の持続性を、ハロペリドールとの比較で評価する

・アセナピンが Quality of Life（QOL）及び被験者の機能アウトカムに及ぼす影響を、ハロペリドールとの比較で評価する

有効性の副次評価目的：

・症状の全般的管理

・統合失調症の他の側面（陽性症状、陰性症状、思考解体、敵意／興奮、不安／抑うつ、総合精神病理）

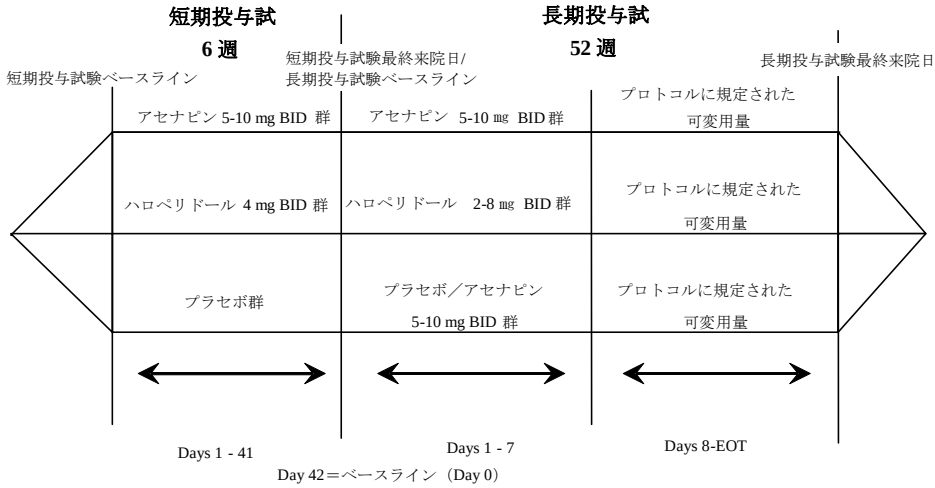
・神経認知機能及び認知機能

・自殺念慮

・抑うつ

治験方法

041513 試験は、6 週間の短期投与試験（041023 試験）を完了した被験者を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、可変用量、陽性対照、長期継続試験である。041023 試験の Day 42 を 041513 試験のベースラインとし、ベースライン及び二重盲検投与期（52 週間）で構成された。



治験責任医師が 041513 試験に登録する被験者の適格性を判断し、041023 試験を完了した被験者を 041513 試験に割り付けた。041023 試験から 041513 試験に移行した被験者の投与群の対応を下表に示した。041023 試験でプラセボ群の被験者は、041513 試験の第 1 週はアセナピン 5 mg を 1 日 2 回投与し、第 2 週以降はアセナピン 5 mg 又は 10 mg を 1 日 2 回投与した。

短期投与試験（041023 試験）	長期投与試験（041513 試験）
アセナピン 5 mg 1 日 2 回投与 （アセナピン 5 mg BID 群）	アセナピン 5 又は 10 mg 1 日 2 回投与 （アセナピン 5-10 mg BID 群）
アセナピン 10 mg 1 日 2 回投与 （アセナピン 10 mg BID 群）	
ハロペリドール 4 mg 1 日 2 回投与 （ハロペリドール 4 mg BID 群）	ハロペリドール 2-8 mg 1 日 2 回投与 （ハロペリドール 2-8 mg BID 群）
プラセボ投与 （プラセボ群）	アセナピン 5 又は 10 mg 1 日 2 回投与 （プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群）

被験者には、治験責任医師による臨床上の判断のほか、041513 試験への参加を判断するに当たって知る必要があると考えられる全ての情報を伝えた。それらの情報には、ハロペリドールが他の非定型抗精神病薬と比べてどのようなリスクがあるか（遅発性ジスキネジアなど）や、利用可能な別の治療薬の説明などを含めた。

041513 試験中の来院時には、ジスキネジアに関連する臨床的に意味のある運動がないかどうかを、異常不随意運動評価尺度（Abnormal Involuntary Movement Scale; AIMS）を用いて検査するよう治験責任医師に指導した。これらの運動障害が現れた場合、被験者は直ちに 041513 試験を中止した。

041513 試験中、事前に規定した間隔で安全性と有効性を評価した。

施設の試験関係者は、被験者の次回来院までの間、週 1 回、被験者（又は介護者）と電話で連絡を取ったほか、041513 試験の第 4 週以降は可能な場合、2 週間ごとに来院するように、来院頻度を増やした。治験責任医師は、被験者（又は介護者）に、運動障害が現れた場合には施設に連絡し、助言と治療に関する指示を受けるよう指導した。被験者は、最終投与日（投与期間中の最終来院日）の 7 日後に経過観察のため来院した。被験者は、最終投与日の 30 日後に電話で重篤な有害事象に関する質問を受けた。

041513 試験は、全ての被験者が 1 年間の投与を完了又は早期中止するまで、あるいは治験依頼者が試験の中止を決定するまで継続することとした。被験者が試験を早期中止した場合、QOL（病気の経過と治療に関する評価 PETiT（Personal Evaluation of Transitions and Treatments））及び Clinical Global Impressions - Global Improvement（CGI-I）の評価のため、被験者は中止後でも直近の来院日に来院することとした。

安全性と忍容性の評価のため、治験責任医師の判断により追加の来院を計画できることとした。これらの追加来院は、電話での聞き取りや来院時の診察での症状の悪化、又は 041023 試験終了時からの Clinical Global Impressions - Severity of Illness（CGI-S）のスコア増加に基づく重症度により決定した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時

・設定なし

解析時

・組入れ数：187 名（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 51 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 93 名、ハロペリドール 2-8 mg BID 群 43 名）
・All subjects-treated group（AST 集団）：185 名（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 50 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 92 名、ハロペリドール 2-8 mg BID 群 43 名）
・Intent-to-treat group（ITT 集団）：176 名（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 47 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 88 名、ハロペリドール 2-8 mg BID 群 41 名）

被験者数の設定根拠

本治験は検出力の設定が必要ではないため、被験者数を設定しなかった。041023 試験を完了し、アセナピン又はハロペリドールが有益である被験者を 041513 試験に組み入れた。

対象及び選択・除外基準

以下の基準に合致する場合、本治験に組み入れた。

選択基準

1) ベースライン時の評価に先立ち、本治験の目的と性質について説明を受け、その後、治験参加の同意文書に署名している
署名する能力を持たない被験者の場合、法的に認められた代理人が同意書に署名し、被験者本人も参加を肯定している
2) 041023 試験を完了し、治験責任医師によって治療継続が有益であると判断されている
3) 治験責任医師の意見として、041023 試験での治験薬の服薬遵守の度合いが許容可能な水準である
4) 041023 試験の「年齢・性別」、「手順」の選択基準を、041513 試験の登録時点でも全て満たしている

除外基準

1) 有害事象を発現している又は治験継続を妨げる可能性のある臨床的に重要な所見がある
2) 041513 試験登録時に、041023 試験で規定された“病状”及び“精神疾患”に関連する除外基準（陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS）の基準を除く）のいずれかに抵触する
3) 041513 試験登録時に、041023 試験で規定された“治療”に関連する除外基準（抗うつ薬、気分安定剤及び 041023 試験の治療薬に関する基準を除く）のいずれかに抵触する
4) CGI-S スコアが 6 点（重度）以上
5) 041023 試験終了時、パーキンソン様症状に関連した症状が認められる

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

被験薬、製造番号

・アセナピン 5 mg：ロット番号 [redacted]
・アセナピン 10 mg：ロット番号 [redacted]
・アセナピンプラセボ：ロット番号 [redacted]
・ハロペリドール 2 mg：ロット番号 [redacted]
・ハロペリドールプラセボ：ロット番号 [redacted]

剤型

・アセナピン 5 mg、10 mg 及びアセナピンプラセボ：いずれも見分けがつかない舌下錠で、[redacted]以内に崩壊するよう設計した

・ハロペリドール及びハロペリドールプラセボ：いずれも見分けがつかないカプセル剤

投与量

被験者は以下のとおり、ハロペリドール又はハロペリドールプラセボを 1～4 カプセル、アセナピン又はアセナピンプラセボを 1 錠、朝夕 1 日 2 回服用した。また、各投与群の組合せを下表に示した。

・アセナピン 5-10 mg BID 群

対象：041023 試験のアセナピン 5 mg BID 群及びアセナピン 10 mg BID 群の被験者

投与量：第 1 週は、041023 試験と同じアセナピン投与量とハロペリドールプラセボを 1 日 2 回朝夕服用し、第 2 週以降はアセナピン 5 mg 又は 10 mg とハロペリドールプラセボを 1 日 2 回朝夕服用した。

・ハロペリドール 2-8 mg BID 群

対象：041023 試験のハロペリドール 4 mg BID 群の被験者

投与量：第 1 週は、041023 試験と同じハロペリドール投与量とアセナピンプラセボを 1 日 2 回朝夕服用し、第 2 週以降はハロペリドール 2-8 mg とアセナピンプラセボを 1 日 2 回朝夕服用した。

・プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群

対象：041023 試験のプラセボ群の被験者

投与量：第 1 週は、アセナピン 5 mg とハロペリドールプラセボを 1 日 2 回朝夕服用し、第 2 週以降はアセナピン 5 mg 又は 10 mg 及びハロペリドールプラセボを 1 日 2 回朝夕服用した。

041023 試験の投与群	041513 試験の投与群	041513 試験第 1 週	041513 試験第 2 週以降	投与期間
アセナピン 5 mg BID 群 アセナピン 10 mg BID 群	アセナピン 5-10 mg BID 群	041023 試験と同じ投与量の アセナピン SL 1 日 2 回投与 + ハロペリドールプラセボ PO 1 日 2 回投与	アセナピン 5 mg 又は 10 mg SL 1 日 2 回投与 + ハロペリドールプラセボ PO 1 日 2 回投与	52 週間
ハロペリドール 4 mg BID 群	ハロペリドール 2-8 mg BID 群	041023 試験と同じ投与量の ハロペリドール PO 1 日 2 回投与 + アセナピンプラセボ SL 1 日 2 回投与	ハロペリドール 2-8 mg PO 1 日 2 回投与 + アセナピンプラセボ SL 1 日 2 回投与	52 週間
プラセボ群	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群	アセナピン 5 mg SL 1 日 2 回投与 + ハロペリドールプラセボ PO 1 日 2 回投与	アセナピン 5 mg 又は 10 mg SL 1 日 2 回投与 + ハロペリドールプラセボ PO 1 日 2 回投与	52 週間

Source: CSR Table 3

SL: 舌下投与、PO: 経口投与

投与量の変更

投与開始から 7 日以降の投与量変更は、被験者の症状又は忍容性により決定した。治験責任医師は interactive voice response system（IVRS）に登録し、新たな治験薬を受領した。アセナピン投与群の最大用量を 10 mg 1 日 2 回、最小用量を 5 mg 1 日 2 回とし、1 回用量を 5 mg 単位で増減した。ハロペリドール投与群では、最大用量を 8 mg1 日 2 回、最小低用量を 2 mg1 日 2 回と

し、1 回用量を 2 mg ずつ増減した。最小用量で忍容性が低い被験者や、最大用量で十分な効果が認められない被験者は、041513 試験の中止を検討した。

投与方法

・041513 試験では、最大投与期間を 52 週間とした。
・全ての治験薬を、おおよそ午前 8 時及び午後 8 時に服用した。
・治験薬は被験者が自分で服用した。必要な場合、介護者が補助した。
・ハロペリドール又はハロペリドールプラセボは、アセナピン及びアセナピンプラセボの服用前に、水と一緒に服用した。
・アセナピン舌下錠又はアセナピンプラセボは、被験者の舌下に置き、舌下錠が完全に溶けるまで飲み込まないようにした。舌下錠が完全に溶けた後 10 分以上経過するまで喫煙及び飲食を禁止した。

治療期間

52 週間

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

「被験薬、用量及び投与方法、製造番号」に記載した

評価基準

有効性

主要評価項目：PANSS 合計スコア

副次評価項目：

- PANSS サブスケール及び Marder 因子、CGI-S 及び CGI-I、カルガリー統合失調症用抑うつ症状評価尺度（Calgary Depression Scale for Schizophrenia; CDSS）、InterSePT Scale for Suicidal Thinking（ISST-Modified）、CNS Vital Signs neurocognitive battery
- ヘルスアウトカム：

  以下の 3 つの評価項目を用いて機能アウトカム、健康に関する QOL、及び治療満足度を評価した。

  QOL 尺度（Quality of Life Scale; QLS）

  PETiT

  Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire（Q-LES-Q）

安全性

・有害事象は、041513 試験の同意取得時から収集し、最終投与 7 日後まで集計した。また、重篤な有害事象は、最終投与 30 日後まで確認した。
  - 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、血漿中プロラクチン濃度、血清妊娠検査、尿中薬物スクリーニング検査を含む）
  - バイタルサイン
  - 体重、腹囲、身体所見
  - 12 誘導心電図
  - 錐体外路症状（Extrapyramidal Symptoms; EPS）は Barnes アカシジア評価尺度（Barnes-Akathisia Rating Scale; BARS）、Simpson-Angus Rating Scale（SARS）、及び AIMS を用いて評価した。
・安全性モニタリング委員会を Organon 社から独立した委員会として設置した。

・041513 試験の登録時で 041023 試験から継続する未回復の有害事象は、041023 試験の eCRF と一致させた。これらの有害事象を、041513 試験のベースライン時の状態とした。
・041023 試験から継続する併用薬は、041513 試験の eCRF の併用薬ページに記載し、併用開始日を 041023 試験の最終来院日前とした。

統計手法

有効性評価：

・主要解析：効果消失期間の Kaplan-Meier 法による推定値と 95%信頼区間を算出した。
・副次解析：ITT 集団を対象に、PANSS 合計スコアを及び、041023 試験及び 041513 試験ベースライン時から投与 52 週時及び最終評価時の PANSS 合計スコアの変化量を Last observation carried forward（LOCF）データ及び Observed case（OC）データを用いて解析した。副次評価項目である PANSS Marder 因子（陽性症状、陰性症状、思考解体、敵意／興奮、不安／抑うつ）、PANSS サブスケール（陽性尺度、陰性尺度、総合精神病理）、CDSS、CGI-S、CGI-I、ISST-Modified について、041023 試験及び 041513 試験ベースライン時から 52 週時及び最終評価時の変化量を LOCF データ及び OC データを用いて評価し、投与群ごとに要約統計量を算出した（ISST-Modified は OC 解析のみ）。また、CNS Vital Signs neurocognitive battery についても投与群ごとに要約統計量を算出した。

ヘルスアウトカム評価：

QLS、Q-LES-Q、PETiT を評価した。

安全性評価：

治験責任医師によって報告された有害事象を、MedDRA ver.10.1 でコーディングした[*1]。
最終投与から 7 日後（重篤な有害事象は 30 日後）までの 041513 試験中に発現悪化した有害事象に基づいて長期安全性を評価した。各群の有害事象、致死的又は非致死的な重篤な有害事象、中止に至った有害事象の被験者数と割合を、MedDRA 器官別大分類、基本語、及び治験責任医師が判断した程度（軽度、中等度、重度）別に要約した。記述統計量を用いて、臨床検査値、バイタルサイン、体重、Body Mass Index（BMI）、腹囲、身体所見、12 誘導心電図、治験薬投与後に発現した錐体外路症状を評価した。

*1) 和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた。基本語が重複する場合は（ ）内に下層語を示して区別した。

治験計画の変更

・Amendment 1（20[redacted]年[redacted]月改訂、対象地域はカナダ地区のみ）：041023 試験でハロペリドール投与群に割り付けられた被験者は、041513 試験でもハロペリドール投与群に組み入れられた。これらの被験者の来院時、治験責任医師はジスキネジア運動障害が発現しているか注意を払い、この事象が発現した場合は 041513 試験を中止することとした。
・Amendment 2（20[redacted]年[redacted]月改訂）：【CSR 10.2.1 Data Safety Monitoring Committee】を追記した。
・Amendment 3（20[redacted]年[redacted]月改訂）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より[redacted]社から Organon 社に治験依頼者が変更となった。

要約-結論：

2.7.6.50.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.50-1 に示した。

組入れ被験者数は 187 名（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 51 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 93 名、ハロペリドール 2-8 mg BID 群 43 名）であった。

試験を完了した被験者は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 40.0%（20/50 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群 32.6%（30/92 名）、ハロペリドール 2-8 mg BID 群 37.2%（16/43 名）、試験を中止した被験者は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 30 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 62 名、ハロペリドール 2-8 mg BID 群 27 名であった。

最も多かった中止理由は、3 投与群とも「同意撤回」であり、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 13 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 26 名、ハロペリドール 2-8 mg BID 群 16 名であった。

「効果不十分」による中止及び有害事象による中止のうち「統合失調症の悪化」を、「治療効果なし」としたとき、「治療効果なし」で中止した被験者はプラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 14.0%（7/50 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群 17.4%（16/92 名）、ハロペリドール 2-8 mg BID 群 9.3%（4/43 名）であった。

表 2.7.6.50-1 被験者の内訳

被験者の内訳	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=51)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=93)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)	All Subjects (N=187)
組入れ数	51	93	43	187
AST 集団	50	92	43	185
ITT 集団	47	88	41	176
PANSS スコアが減少した被験者数	30	65	29	124
041513 試験二重盲検投与期中止(%) [a]	30 (60.0)	62 (67.4)	27 (62.8)	119 (64.3)
有害事象	8 (16.0)	11 (12.0)	4 (9.3)	23 (12.4)
統合失調症の悪化: はい	5 (10.0)	7 (7.6)	1 (2.3)	13 (7.0)
統合失調症の悪化: いいえ	3 (6.0)	4 (4.3)	3 (7.0)	10 (5.4)
効果不十分	2 (4.0)	9 (9.8)	3 (7.0)	14 (7.6)
同意撤回	13 (26.0)	26 (28.3)	16 (37.2)	55 (29.7)
追跡不能	5 (10.0)	7 (7.6)	1 (2.3)	13 (7.0)
その他	2 (4.0)	9 (9.8)	3 (7.0)	14 (7.6)
治療効果なし [b]	7 (14.0)	16 (17.4)	4 (9.3)	27 (14.6)
041513 試験二重盲検投与期完了	20 (40.0)	30 (32.6)	16 (37.2)	66 (35.7)

Source: CSR Table 5

a) 割合の分母は、AST 集団を用いた

b) 「効果不十分」及び有害事象による中止のうち「統合失調症の悪化」により治験を中止した被験者

治験実施計画書からの重要な逸脱を表 2.7.6.50-2 に示した。

治験実施計画書からの重要な逸脱の被験者 1 名は、過去に他のアセナピン臨床試験に参加していた。この被験者 1 名は安全性解析対象の AST 集団には含めたが、有効性解析対象である ITT 集団からは除外した。

表 2.7.6.50-2 過去に他のアセナピン臨床試験に参加したことがある被験者の一覧

被験者数	041513 試験の被験者識別番号			041513 試験の組入れ期間	他の臨床試験の組入れ状況		
	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群	アセナピン 5-10 mg BID 群	ハロペリドール 2-8 mg BID 群		組入れ期間	試験番号	被験者識別番号
1	-	313502	-	20[redacted] - 20[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	041022	214003
					20[redacted] - 20[redacted]	041512	214502
					20[redacted] - 20[redacted]	041023	313002

Source: CSR Table 6

治験実施計画書から逸脱した被験者を表 2.7.6.50-3 に示した。

表 2.7.6.50-3 治験実施計画書からの逸脱理由の一覧

	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群	アセナピン 5-10 mg BID 群	ハロペリドール 2-8 mg BID 群
1 件以上の逸脱のあった被験者数	2	5	2
	被験者識別番号		
同意取得に関する違反	315501, 315505	315502, 315507, 315508, 328502	315504, 328501
選択／除外基準に関する違反	−	313502	−

Source: CSR Table 7

2.7.6.50.1.1 治験期間中の被験者の盲検解除

治験責任医師により盲検を解除された被験者はいなかった。また、重篤な有害事象の当局報告のために Organon 社の Drug Safety Surveillance Department が盲検を解除した被験者もいなかった。

2.7.6.50.2 人口統計学的特性

無作為割り付けされたのち本治験中に治験薬を 1 回以上投与した AST 集団の 185 名の人口統計学的特性を表 2.7.6.50-4 に示した。

性別は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群及びアセナピン 5-10 mg BID 群で女性よりも男性の割合が多く、ハロペリドール 2-8 mg BID 群は男性よりも女性の割合が多かった（各群の男女の割合、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 56.0%、44.0%、アセナピン 5-10 mg BID 群 59.8%、40.2%、ハロペリドール 2-8 mg BID 群 41.9%、58.1%）。その他の項目では、3 投与群の間に差はなかった。

原疾患の病態を表 2.7.6.50-5 に示した。3 投与群間の統合失調症の病態背景に、大きな差はなかった。3 投与群ともに統合失調症妄型の割合が 90%以上であり、3 投与群の間に差はなかった。

統合失調症の精神医学的背景を表 2.7.6.50-6 に示した。

生活状態／就労／逮捕歴を表 2.7.6.50-7 に示した。3 投与群の間に差はなかった。

短期投与試験（041023 試験）及び 041513 試験の治療期間を表 2.7.6.50-8 に、041513 試験の治療期間を表 2.7.6.50-9 に示した。

短期投与試験（041023 試験）及び 041513 試験の治験薬の曝露を表 2.7.6.50-10 に、041513 試験の治験薬の曝露を表 2.7.6.50-11 に示した。

041513 試験の治験薬の服薬率を表 2.7.6.50-12 に示した。

表 2.7.6.50-4 人口統計学的特性（AST 集団）

背景因子	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)	合計 (N=185)
性別、n (%)				
男性	28 (56.0)	55 (59.8)	18 (41.9)	101 (54.6)
女性	22 (44.0)	37 (40.2)	25 (58.1)	84 (45.4)
閉経前	13 (59.1)	33 (89.2)	16 (64.0)	62 (73.8)
閉経後	9 (40.9)	4 (10.8)	9 (36.0)	22 (26.2)
人種、n (%)				
白人	34 (68.0)	65 (70.7)	27 (62.8)	126 (68.1)
黒人	9 (18.0)	9 (9.8)	7 (16.3)	25 (13.5)
アジア人	6 (12.0)	17 (18.5)	9 (20.9)	32 (17.3)
その他	1 (2.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.1)
年齢区分、n (%)				
18-64 歳	50 (100.0)	91 (98.9)	42 (97.7)	183 (98.9)
65 歳以上	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	2 (1.1)
年齢、歳				
被験者数	50	92	43	185
平均（標準偏差）	41.3 (12.6)	35.3 (10.4)	39.9 (11.6)	38.0 (11.6)
中央値	42.5	34.0	40.0	38.0
範囲（最小値-最大値）	18-63	18-68	19-67	18-68
体重、kg				
被験者数	50	92	43	185
平均（標準偏差）	72.7 (17.2)	74.1 (18.2)	72.7 (16.3)	73.4 (17.5)
中央値	69.6	70.7	70.6	70.4
範囲（最小値-最大値）	45.1-111.1	42.5-148.8	43.0-112.9	42.5-148.8
BMI、kg/m^2				
被験者数	50	92	43	185
平均（標準偏差）	25.5 (5.0)	25.6 (5.0)	25.7 (4.6)	25.6 (4.9)
中央値	24.6	24.6	25.0	24.7
範囲（最小値-最大値）	19.4-41.7	19.1-39.3	19.0-37.9	19.0-41.7
利手、n (%)				
右	50 (100.0)	88 (95.7)	41 (95.3)	179 (96.8)
左	0 (0.0)	4 (4.3)	2 (4.7)	6 (3.2)
婚姻状況、n (%)				
既婚	9 (18.0)	21 (22.8)	10 (23.3)	40 (21.6)
死別	1 (2.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.1)
離婚	15 (30.0)	15 (16.3)	5 (11.6)	35 (18.9)
別居	4 (8.0)	7 (7.6)	5 (11.6)	16 (8.6)
未婚	21 (42.0)	48 (52.2)	23 (53.5)	92 (49.7)
最終学歴、n (%)				
小学校	7 (14.0)	8 (8.7)	8 (18.6)	23 (12.4)
中学校／高校	33 (66.0)	59 (64.1)	27 (62.8)	119 (64.3)
大学	10 (20.0)	25 (27.2)	8 (18.6)	43 (23.2)
冠動脈疾患の家族歴、n (%)				
あり	10 (20.0)	17 (18.5)	8 (18.6)	35 (18.9)
なし	37 (74.0)	65 (70.7)	30 (69.8)	132 (71.4)
不明	3 (6.0)	10 (10.9)	5 (11.6)	18 (9.7)
糖尿病の家族歴、n (%)				
あり	9 (18.0)	14 (15.2)	6 (14.0)	29 (15.7)
なし	38 (76.0)	75 (81.5)	31 (72.1)	144 (77.8)
不明	3 (6.0)	3 (3.3)	6 (14.0)	12 (6.5)

Source: CSR Table 8

n (%): 該当被験者数（割合）

割合の分母は、各項目のデータ欠測以外の被験者数を用いた

閉経前／閉経後の割合の分母は、各投与群の女性被験者数を用いた

表 2.7.6.50-5 原疾患の病態（AST 集団）

原疾患の病態	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)	合計 (N=185)
原疾患の病態、n (%)				
統合失調症				
緊張型（DSM-IV 295.20）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
解体型（DSM-IV 295.10）	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
妄想型（DSM-IV 295.30）	47 (94.0)	89 (96.7)	39 (90.7)	175 (94.6)
鑑別不能型（DSM-IV 295.90）	3 (6.0)	2 (2.2)	3 (7.0)	8 (4.3)
その他の I 軸又は II 軸の診断の現病歴 a)				
なし	47 (94.0)	90 (97.8)	42 (97.7)	179 (96.8)
あり	3 (6.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	6 (3.2)
反社会性パーソナリティ障害	1 (2.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	3 (1.6)
注意欠如・多動性障害 b)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
ニコチン依存	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (1.1)

Source: CSR Table 9

n (%): 該当被験者数（割合）

原疾患の病態は、継続する精神疾患とした

a) 治験責任医師による報告

b) I 軸の診断

表 2.7.6.50-6 統合失調症の精神医学的背景（AST 集団）

統合失調症の精神医学的背景	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)	合計 (N=185)
統合失調症の発症からの年数、n (%)				
5 年未満	14 (28.0)	28 (30.4)	10 (23.3)	52 (28.1)
5 年以上 10 年未満	11 (22.0)	22 (23.9)	8 (18.6)	41 (22.2)
10 年以上 15 年未満	7 (14.0)	15 (16.3)	9 (20.9)	31 (16.8)
15 年以上 20 年未満	4 (8.0)	13 (14.1)	7 (16.3)	24 (13.0)
20 年以上	14 (28.0)	14 (15.2)	9 (20.9)	37 (20.0)
発症年齢、歳、n (%)				
被験者数	50	92	43	185
平均（標準偏差）	28.6 (10.6)	25.5 (7.5)	28.0 (8.5)	26.9 (8.7)
中央値	26.0	24.0	27.0	25.0
範囲（最小値-最大値）	13-51	14-48	14-52	13-52
統合失調症の過去のエピソード数、n (%)				
入院に至ったエピソード				
1 回	8 (16.0)	19 (20.7)	7 (16.3)	34 (18.4)
2 - 3 回	12 (24.0)	22 (23.9)	7 (16.3)	41 (22.2)
4 回以上	24 (48.0)	34 (37.0)	20 (46.5)	78 (42.2)
なし	5 (10.0)	16 (17.4)	7 (16.3)	28 (15.1)
不明	1 (2.0)	1 (1.1)	2 (4.7)	4 (2.2)
入院に至らなかったエピソード				
1 回	5 (10.0)	11 (12.0)	6 (14.0)	22 (11.9)
2 - 3 回	3 (6.0)	8 (8.7)	3 (7.0)	14 (7.6)
4 回以上	12 (24.0)	18 (19.6)	8 (18.6)	38 (20.5)
なし	22 (44.0)	36 (39.1)	13 (30.2)	71 (38.4)
不明	8 (16.0)	19 (20.7)	13 (30.2)	40 (21.6)
自殺企図歴、n (%)				
あり				
1 回	8 (16.0)	7 (7.6)	2 (4.7)	17 (9.2)
2 - 3 回	1 (2.0)	3 (3.3)	4 (9.3)	8 (4.3)

統合失調症の精神医学的背景	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)	合計 (N=185)
4 回以上	3 (6.0)	2 (2.2)	2 (4.7)	7 (3.8)
なし	37 (74.0)	79 (85.9)	34 (79.1)	150 (81.1)
現在のエピソードの期間、n (%)				
2 週間未満	13 (26.0)	19 (20.7)	8 (18.6)	40 (21.6)
2 週間以上 1 ヶ月未満	13 (26.0)	24 (26.1)	11 (25.6)	48 (25.9)
1 ヶ月以上 6 ヶ月未満	14 (28.0)	36 (39.1)	16 (37.2)	66 (35.7)
6 ヶ月以上 12 ヶ月未満	5 (10.0)	8 (8.7)	3 (7.0)	16 (8.6)
1 年以上	5 (10.0)	5 (5.4)	5 (11.6)	15 (8.1)
縦断的経過の分類、n (%)				
単一エピソード・完全寛解	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
単一エピソード・部分寛解	3 (6.0)	3 (3.3)	1 (2.3)	7 (3.8)
顕著な陰性症状なし	3 (6.0)	3 (3.3)	1 (2.3)	7 (3.8)
挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うエピソード	23 (46.0)	55 (59.8)	20 (46.5)	98 (53.0)
顕著な陰性症状あり	10 (20.0)	22 (23.9)	8 (18.6)	40 (21.6)
顕著な陰性症状なし	13 (26.0)	33 (35.9)	12 (27.9)	58 (31.4)
挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴わないエピソード	4 (8.0)	4 (4.3)	1 (2.3)	9 (4.9)
持続性	18 (36.0)	27 (29.3)	20 (46.5)	65 (35.1)
顕著な陰性症状あり	8 (16.0)	18 (19.6)	13 (30.2)	39 (21.1)
顕著な陰性症状なし	10 (20.0)	9 (9.8)	7 (16.3)	26 (14.1)
他の又は特定不能の型	2 (4.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	5 (2.7)

Source: CSR Table 10

n (%): 該当被験者数（割合）

表 2.7.6.50-7 生活状態／就労／逮捕（AST 集団）

		プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)	合計 (N=185)
現在の生活状態、n (%)	041023 試験ベースライン	n=50	n=92	n=43	n=185
	配偶者又は重要な他者	10 (20.0)	21 (22.8)	13 (30.2)	44 (23.8)
	他の家族又はルームメイト	28 (56.0)	62 (67.4)	19 (44.2)	109 (58.9)
	単身	3 (6.0)	2 (2.2)	6 (14.0)	11 (5.9)
	居住型の療養施設	6 (12.0)	6 (6.5)	4 (9.3)	16 (8.6)
	施設	2 (4.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	4 (2.2)
	住居なし	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	041513 試験ベースライン	n=50	n=92	n=43	n=185
	配偶者又は重要な他者	12 (24.0)	27 (29.3)	10 (23.3)	49 (26.5)
	他の家族又はルームメイト	26 (52.0)	54 (58.7)	21 (48.8)	101 (54.6)
	単身	4 (8.0)	6 (6.5)	5 (11.6)	15 (8.1)
	居住型の療養施設	6 (12.0)	5 (5.4)	5 (11.6)	16 (8.6)
	施設	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.7)	3 (1.6)
	住居なし	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	52 週時	n=39	n=76	n=33	n=148
	配偶者又は重要な他者	9 (23.1)	19 (25.0)	10 (30.3)	38 (25.7)
	他の家族又はルームメイト	23 (59.0)	50 (65.8)	17 (51.5)	90 (60.8)
	単身	1 (2.6)	2 (2.6)	4 (12.1)	7 (4.7)
	居住型の療養施設	3 (7.7)	4 (5.3)	1 (3.0)	8 (5.4)
	施設	2 (5.1)	1 (1.3)	1 (3.0)	4 (2.7)
	住居なし	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)

		プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)	合計 (N=185)
雇用形態､n (%)	041023 試験ベースライン	n=50	n=92	n=43	n=185
	フルタイム継続的	2 (4.0)	7 (7.6)	2 (4.7)	11 (5.9)
	フルタイム断続的	2 (4.0)	4 (4.3)	3 (7.0)	9 (4.9)
	パートタイム継続的	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	パートタイム断続的	3 (6.0)	3 (3.3)	1 (2.3)	7 (3.8)
	雇用された経験なし	11 (22.0)	18 (19.6)	13 (30.2)	42 (22.7)
	欠測	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	現在はないが過去に雇用経験あり	32 (64.0)	58 (63.0)	24 (55.8)	114 (61.6)
	過去に雇用されていた場合の現在の状況				
	引退	5 (15.6)	13 (22.4)	2 (8.3)	20 (17.5)
	学生	1 (3.1)	1 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.8)
	ボランティア	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	主婦／主夫	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (4.2)	2 (1.8)
	雇用なし	4 (12.5)	20 (34.5)	7 (29.2)	31 (27.2)
	身体障害	21 (65.6)	23 (39.7)	14 (58.3)	58 (50.9)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	041513 試験ベースライン	n=50	n=92	n=43	n=185
	フルタイム継続的	2 (4.0)	4 (4.3)	2 (4.7)	8 (4.3)
	フルタイム断続的	2 (4.0)	4 (4.3)	2 (4.7)	8 (4.3)
	パートタイム継続的	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
	パートタイム断続的	3 (6.0)	4 (4.3)	1 (2.3)	8 (4.3)
	雇用された経験なし	11 (22.0)	17 (18.5)	12 (27.9)	40 (21.6)
	欠測	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	現在はないが過去に雇用経験あり	32 (64.0)	60 (65.2)	26 (60.5)	118 (63.8)
	過去に雇用されていた場合の現在の状況				
	引退	5 (15.6)	13 (21.7)	2 (7.7)	20 (16.9)
	学生	1 (3.1)	2 (3.3)	0 (0.0)	3 (2.5)
	ボランティア	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	主婦／主夫	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (1.7)
	雇用なし	3 (9.4)	17 (28.3)	7 (26.9)	27 (22.9)
	身体障害	22 (68.8)	26 (43.3)	17 (65.4)	65 (55.1)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	52 週時	n=39	n=76	n=33	n=148
	フルタイム継続的	5 (12.8)	8 (10.5)	3 (9.1)	16 (10.8)
	フルタイム断続的	1 (2.6)	2 (2.6)	1 (3.0)	4 (2.7)
	パートタイム継続的	1 (2.6)	3 (3.9)	3 (9.1)	7 (4.7)
	パートタイム断続的	2 (5.1)	6 (7.9)	0 (0.0)	8 (5.4)
	雇用された経験なし	6 (15.4)	16 (21.1)	7 (21.2)	29 (19.6)
	欠測	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.7)
	現在はないが過去に雇用経験あり	24 (61.5)	40 (52.6)	19 (57.6)	83 (56.1)
	過去に雇用されていた場合の現在の状況				
	引退	4 (16.7)	11 (27.5)	2 (10.5)	17 (20.5)
	学生	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ボランティア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	主婦／主夫	0 (0.0)	2 (5.0)	1 (5.3)	3 (3.6)
	雇用なし	4 (16.7)	7 (17.5)	3 (15.8)	14 (16.9)
	身体障害	16 (66.7)	20 (50.0)	12 (63.2)	48 (57.8)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (1.2)

		プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)	合計 (N=185)
逮捕歴、n(%)	041023 試験 ベースライン	n=12	n=13	n=7	n=32
	なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	重罪	2 (16.7)	2 (15.4)	2 (28.6)	6 (18.8)
	軽罪	10 (83.3)	9 (69.2)	4 (57.1)	23 (71.9)
	重罪と軽罪の両方	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (14.3)	3 (9.4)
	041513 試験 ベースライン	n=50	n=92	n=43	n=185
	なし	49 (98.0)	92 (100.0)	43 (100.0)	184 (99.5)
	重罪	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽罪	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	重罪と軽罪の両方	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	52 週時	n=39	n=76	n=33	n=148
	なし	38 (97.4)	76 (100.0)	33 (100.0)	147 (99.3)
	重罪	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽罪	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
	重罪と軽罪の両方	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table 11
n (%): 該当被験者数（割合）

表 2.7.6.50-8 治療期間（041023 試験及び 041513 試験）（AST 集団）

治療期間	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)	合計 (N=185)
全体、 n (%)	50 (100.0)	92 (100.0)	43 (100.0)	185 (100.0)
42 日以上	50 (100.0)	92 (100.0)	43 (100.0)	185 (100.0)
49 日以上	46 (92.0)	88 (95.7)	41 (95.3)	175 (94.6)
56 日以上	43 (86.0)	87 (94.6)	41 (95.3)	171 (92.4)
70 日以上	42 (84.0)	82 (89.1)	39 (90.7)	163 (88.1)
98 日以上	37 (74.0)	71 (77.2)	36 (83.7)	144 (77.8)
126 日以上	32 (64.0)	63 (68.5)	33 (76.7)	128 (69.2)
154 日以上	29 (58.0)	58 (63.0)	29 (67.4)	116 (62.7)
182 日以上	25 (50.0)	53 (57.6)	26 (60.5)	104 (56.2)
210 日以上	25 (50.0)	51 (55.4)	24 (55.8)	100 (54.1)
238 日以上	24 (48.0)	47 (51.1)	23 (53.5)	94 (50.8)
266 日以上	23 (46.0)	45 (48.9)	20 (46.5)	88 (47.6)
294 日以上	23 (46.0)	41 (44.6)	18 (41.9)	82 (44.3)
322 日以上	22 (44.0)	38 (41.3)	17 (39.5)	77 (41.6)
350 日以上	22 (44.0)	32 (34.8)	16 (37.2)	70 (37.8)
378 日以上	21 (42.0)	30 (32.6)	16 (37.2)	67 (36.2)
406 日以上	11 (22.0)	14 (15.2)	7 (16.3)	32 (17.3)

Source: CSR Table 12
n(%): 該当被験者数（割合）

表 2.7.6.50-9 治療期間（041513 試験のみ）（AST 集団）

治療期間	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)	合計 (N=185)
全体、 n (%)	50 (100.0)	92 (100.0)	43 (100.0)	185 (100.0)
7 日以上	48 (96.0)	89 (96.7)	41 (95.3)	178 (96.2)
14 日以上	45 (90.0)	87 (94.6)	41 (95.3)	173 (93.5)
28 日以上	43 (86.0)	84 (91.3)	39 (90.7)	166 (89.7)
56 日以上	37 (74.0)	71 (77.2)	38 (88.4)	146 (78.9)
84 日以上	32 (64.0)	65 (70.7)	32 (74.4)	129 (69.7)
112 日以上	29 (58.0)	58 (63.0)	29 (67.4)	116 (62.7)
140 日以上	25 (50.0)	53 (57.6)	28 (65.1)	106 (57.3)
168 日以上	25 (50.0)	51 (55.4)	24 (55.8)	100 (54.1)
196 日以上	24 (48.0)	47 (51.1)	23 (53.5)	94 (50.8)
224 日以上	23 (46.0)	45 (48.9)	20 (46.5)	88 (47.6)
252 日以上	23 (46.0)	42 (45.7)	18 (41.9)	83 (44.9)
280 日以上	22 (44.0)	38 (41.3)	17 (39.5)	77 (41.6)
308 日以上	22 (44.0)	32 (34.8)	16 (37.2)	70 (37.8)
336 日以上	21 (42.0)	30 (32.6)	16 (37.2)	67 (36.2)
364 日以上	19 (38.0)	26 (28.3)	11 (25.6)	56 (30.3)

Source: CSR Table 13
n(%): 該当被験者数（割合）

表 2.7.6.50-10 治験薬の曝露（041023 試験及び 041513 試験）（AST 集団）

曝露状況	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)	合計 (N=185)
曝露日数				
被験者数	50	92	43	185
平均（標準偏差）	201.1 (154.1)	244.6 (139.6)	253.3 (135.6)	234.9 (143.5)
中央値	157.0	246.5	249.0	238.0
範囲（最小値-最大値）	3-374	42-417	42-413	3-417
合計（人日）	10056	22503	10894	43453
合計（人年）	27.53	61.61	29.83	118.97
1 日投与量				
被験者数	50	92	43	185
平均（標準偏差）	12.1 (4.3)	14.7 (4.1)	8.1 (2.8)	12.5 (4.7)
中央値	10.0	15.6	8.0	10.8
範囲（最小値-最大値）	6-19	7-20	4-15	4-20

Source: CSR Table 14
Overall Exposure to study medication for Placebo / Asenapine treatment group was only calculated for Long-Term Extension Trial

表 2.7.6.50-11 治験薬の曝露（041513 試験）（AST 集団）

曝露状況	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)	合計 (N=185)
曝露日数				
被験者数	50	92	43	185
平均（標準偏差）	201.1 (154.1)	203.4 (139.7)	212.1 (135.8)	204.8 (142.1)
中央値	157.0	205.0	204.0	202.0
範囲（最小値-最大値）	3-374	1-375	1-372	1-375
合計（人日）	10056	18711	9119	37886
合計（人年）	27.53	51.23	24.97	103.73
1 日投与量				
被験者数	50	92	43	185
平均（標準偏差）	12.1 (4.3)	14.4 (4.6)	8.0 (3.5)	12.3 (5.0)
中央値	10.0	15.7	7.9	11.1
範囲（最小値-最大値）	6-19	5-20	3-16	3-20

Source: CSR Table 15

表 2.7.6.50-12 治験薬の服薬率（041513 試験）（AST 集団）

	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)	合計 (N=185)
服薬率の要約統計量(%)				
被験者数	50	92	43	185
平均（標準偏差）	99.4 (1.9)	99.3 (3.6)	98.0 (7.3)	99.0 (4.4)
中央値	100.0	100.0	100.0	100.0
範囲（最小値-最大値）	89-101	73-112	60-100	60-112
服薬率カテゴリー、n (%)				
75%未満	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (4.7)	3 (1.6)
75% - 100%	41 (82.0)	81 (88.0)	35 (81.4)	157 (84.9)
100% - 125%	9 (18.0)	10 (10.9)	6 (14.0)	25 (13.5)

Source: CSR Table 16
服薬率: 実際の投与量/処方された投与量×100
n (%): 該当被験者数（割合）

併用薬

併用薬の有無及び併用された薬剤群を表 2.7.6.50-13 に示した。最も併用が多かったのは精神抑制薬であった。治験実施計画書では、lorazepam 及び zolpidem は併用可能薬としており、これらの薬剤の併用が多かった。

また、041513 試験で、錐体外路症状、激越、不眠症に対する治療薬が投与開始された被験者数を表 2.7.6.50-14 に示した。

表 2.7.6.50-13 いずれかの群で 10%以上併用された薬剤群；ATC 分類（AST 集団）

基本語	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50) n	(%)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92) n	(%)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43) n	(%)	合計 (N=185) n	(%)
なし	16	(32.0)	30	(32.6)	9	(20.9)	55	(29.7)
あり	34	(68.0)	62	(67.4)	34	(79.1)	130	(70.3)
抗パーキンソン薬								
Benzatropine mesilate	2	(4.0)	2	(2.2)	6	(14.0)	10	(5.4)
精神抑制薬								
Lorazepam	9	(18.0)	18	(19.6)	13	(30.2)	40	(21.6)
Haloperidol	7	(14.0)	6	(6.5)	1	(2.3)	14	(7.6)
Trihexyphenidyl	9	(18.0)	21	(22.8)	20	(46.5)	50	(27.0)
鎮痛薬								
Paracetamol	6	(12.0)	9	(9.8)	9	(20.9)	24	(13.0)

Source: CSR Table 11.4.1.1
041513 試験のベースラインから集計した
n (%): 該当被験者数（割合）

表 2.7.6.50-14 錐体外路症状、激越、不眠症に対する治療薬が投与開始された被験者数（AST 集団）

投与理由	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50) n (%)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92) n (%)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43) n (%)	合計 (N=185) n (%)
錐体外路症状	11 (22.0)	19 (20.7)	23 (53.5)	53 (28.6)
激越	4 (8.0)	7 (7.6)	7 (16.3)	18 (9.7)
不眠症	11 (22.0)	20 (21.7)	9 (20.9)	40 (21.6)

Source: CSR Table 11.4.1.6
041513 試験のベースラインから集計した
投与理由が複数認められた場合は、1 つの理由のみ採用した
n (%): 該当被験者数（割合）

2.7.6.50.3 有効性の評価

有効性解析対象集団として、ITT 集団を用いた。ITT 集団は、二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服用し、投与後の PANSS の評価を 1 回以上実施した被験者とした。

2.7.6.50.3.1 有効性解析対象集団

組入れ被験者は 187 名（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 51 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 93 名、ハロペリドール 2-8 mg BID 群 43 名）であった。このうち、ITT 集団は 176 名（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 47 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 88 名、ハロペリドール 2-8 mg BID 群 41 名）であった。

ITT 集団から除外した被験者 11 名の内訳は、治験薬未服用 2 名、ベースライン以降の PANSS の評価がない被験者 8 名、他のアセナピン臨床試験に参加した被験者 1 名であった。

2.7.6.50.3.2 主要評価項目

主要評価項目は、PANSS 合計スコアを用いた。主要評価項目は、PANSS 合計スコアが 041023 試験ベースライン時から 30%以上減少した被験者を対象とした効果消失までの時間とし、Kaplan-Meier 法による推定値及び 95%信頼区間を算出した。

「効果消失」の評価は、以下のいずれかが該当した場合とした。

1) 041513 試験期間中に PANSS 合計スコアが 041513 試験ベースライン時から 30%以上増加した
2) 臨床効果を改善するために用量増加の指示が出された不安定な被験者
3) 治験責任医師が統合失調症の悪化と判断し、以下の項目が 1 つ以上該当した
・ベンゾジアゼピンを 7 日以上連続して併用した
・抗うつ薬の用量増量又は新しい抗うつ薬治療を開始した
・統合失調症治療薬の追加
・精神医学的治療レベルの増加（生活の監視、デイケアなど）
・精神医学的に要する入院又は入院レベルの悪化
4) CGI-S スコアが 6 点以上
5) 「効果不十分」で治験を中止した
6) 「統合失調症の悪化」の有害事象又は重篤な有害事象が発現した

Kaplan-Meier 法による効果消失時間曲線を図 2.7.6.50-1 に示した。52 週時では、全ての投与群で同様な曲線であった。

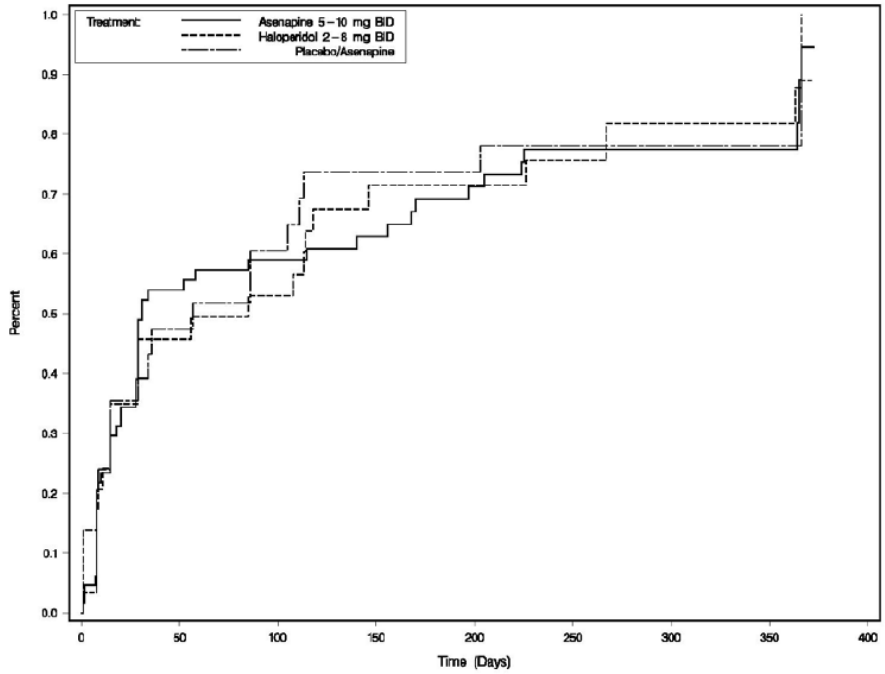


図 2.7.6.50-1 Kaplan-Meier 法による効果消失時間曲線（ITT 集団）

Source: CSR Figure 2

効果消失した被験者は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 84.6%（55/65 名）、ハロペリドール 2-8 mg BID 群で 89.7%（26/29 名）であった。

Kaplan-Meier 法による効果消失時間の中央値は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、アセナピン 5-10 mg BID 群、ハロペリドール 2-8 mg BID 群で、それぞれ 57.0 日、31.0 日、85.0 日であった。

OC 法を用いた PANSS 合計スコア及び 041023 試験ベースライン時からの変化量を表 2.7.6.50-15 に示した。各評価時点での 041023 試験ベースライン時からの変化量（平均値）は、アセナピン 5-10 mg BID 群ではベースライン時-23.7、52 週時-31.8、最終評価時-21.8 であった。ハロペリドール 2-8 mg BID 群は、ベースライン時-22.6、52 週時-32.3、最終評価時-26.7 であった。プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群は、ベースライン時-22.7、52 週時-29.5、最終評価時-22.8 であった。

表 2.7.6.50-15 PANSS 合計スコア及び 041023 試験ベースライン時からの変化量（OC、ITT 集団）

Visit	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=47)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=88)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=41)
Short-term trial Baseline, n	47	88	41
Mean (SD)	86.5 (11.37)	86.1 (11.52)	87.0 (11.33)
Median	85.0	85.0	86.0
Range	66, 120	63, 116	65, 112
Long-term extension trial Baseline, n	47	88	41
Mean (SD)	63.7 (12.05)	62.4 (15.60)	64.4 (15.28)
Median	64.0	60.0	63.0
Range	42, 93	32, 123	34, 115
Baseline Mean (SD)[a)]	86.5 (11.37)	86.1 (11.52)	87.0 (11.33)
Mean Change (SD)	-22.7 (14.08)	-23.7 (12.80)	-22.6 (11.52)
Median Change	-24.0	-24.0	-23.0
Range Change	-75, 7	-58, 28	-48, 3
Week 52, n	16	26	14
Mean (SD)	56.9 (12.98)	54.6 (19.12)	54.9 (12.11)
Median	56.0	51.5	56.0
Range	38, 82	30, 104	34, 72
Baseline Mean (SD)[a)]	86.4 (9.06)	86.4 (12.39)	87.1 (8.59)
Mean Change (SD)	-29.5 (13.32)	-31.8 (17.91)	-32.3 (11.68)
Median Change	-28.5	-32.0	-30.0
Range Change	-59, -10	-61, 18	-56, -19
Endpoint, n	47	88	41
Mean (SD)	63.6 (16.68)	64.3 (20.28)	60.3 (16.60)
Median	60.0	61.5	60.0
Range	32, 102	30, 132	32, 110
Baseline Mean (SD)[a)]	86.5 (11.37)	86.1 (11.52)	87.0 (11.33)
Mean Change (SD)	-22.8 (18.04)	-21.8 (19.22)	-26.7 (15.82)
Median Change	-22.0	-24.0	-28.0
Range Change	-68, 24	-61, 37	-63, 4

Source: CSR Table 17
OC: Observed case、n: 該当被験者数、SD: 標準偏差
最終評価時: 治験薬最終服薬 3 日後までの最終の評価
a)ベースライン平均値: 当該時点データのある被験者を対象とした 041023 試験ベースライン平均値

2.7.6.50.3.3 副次評価項目

PANSS サブスケール；陽性症状尺度

PANSS サブスケール陽性症状尺度の解析結果を表 2.7.6.50-16 に示した。

各評価時点での 041023 試験ベースライン時からの変化量（平均値）は、アセナピン 5-10 mg BID 群ではベースライン時-8.2、52 週時-10.2、最終評価時-8.0 であった。ハロペリドール 2-8 mg BID 群

は、ベースライン時-8.3、52 週時-10.2、最終評価時-9.6 であった。プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群は、ベースライン時-7.5、52 週時-10.5、最終評価時-8.0 であった。

表 2.7.6.50-16 PANSSサブスケール陽性症状尺度の041023試験ベースライン時からの変化量（OC、ITT 集団）

Visit	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=47)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=88)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=41)
Short-term trial Baseline, n	47	88	41
Mean (SD)	22.6 (4.40)	22.1 (3.77)	22.6 (4.81)
Median	22.0	22.0	21.0
Range	15, 35	14, 33	15, 34
Long-term extension trial Baseline, n	47	88	41
Mean (SD)	15.1 (4.05)	14.0 (4.30)	14.3 (4.81)
Median	15.0	13.0	13.0
Range	9, 25	7, 25	8, 30
Baseline Mean (SD)[a)]	22.6 (4.40)	22.1 (3.77)	22.6 (4.81)
Mean Change (SD)	-7.5 (4.84)	-8.2 (3.88)	-8.3 (4.49)
Median Change	-7.0	-8.0	-8.0
Range Change	-21, 4	-15, 2	-22, 3
Week 52, n	16	26	14
Mean (SD)	11.9 (3.68)	11.4 (4.66)	11.1 (2.97)
Median	11.5	10.0	10.5
Range	7, 20	7, 25	7, 16
Baseline Mean (SD)[a)]	22.4 (4.86)	21.6 (3.35)	21.3 (3.00)
Mean Change (SD)	-10.5 (4.15)	-10.2 (5.09)	-10.2 (2.78)
Median Change	-9.5	-11.0	-9.5
Range Change	-19, -4	-18, 5	-17, -6
Endpoint, n	47	88	41
Mean (SD)	14.6 (5.70)	14.1 (5.57)	13.0 (4.61)
Median	13.0	13.0	12.0
Range	7, 30	7, 29	7, 29
Baseline Mean (SD)[a)]	22.6 (4.40)	22.1 (3.77)	22.6 (4.81)
Mean Change (SD)	-8.0 (6.15)	-8.0 (6.19)	-9.6 (5.87)
Median Change	-8.0	-9.0	-9.0
Range Change	-21, 11	-20, 7	-24, 2

Source: CSR Table 18

OC: Observed case、n: 該当被験者数、SD: 標準偏差

最終評価時: 治験薬最終服薬 3 日後までの最終の評価

a) ベースライン平均値: 当該時点データのある被験者を対象とした 041023 試験ベースライン平均値

PANSS サブスケール；陰性症状尺度

PANSS サブスケール陰性症状尺度の解析結果を表 2.7.6.50-17 に示した。

短期投与試験（041023 試験）ベースライン時から 041513 試験の各評価時点各評価時点でのアセナピン 5-10 mg BID 群の平均変化量は、ベースライン時-5.3、52 週時-8.1、最終評価時-5.1 であった。ハロペリドール 2-8 mg BID 群の平均変化量は、ベースライン時-5.0、52 週時-8.9、最終評価時-5.9 であった。プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群の平均変化量は、ベースライン時-4.8、52 週時-6.1、最終評価時-5.4 であった。

表 2.7.6.50-17 PANSSサブスケール陰性症状尺度の041023試験ベースライン時からの変化量（OC、ITT 集団）

Visit	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=47)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=88)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=41)
Short-term trial Baseline, n	47	88	41
Mean (SD)	22.7 (4.26)	22.9 (5.12)	23.4 (5.42)
Median	22.0	23.0	23.0
Range	15, 34	11, 37	11, 40
Long-term extension trial Baseline, n	47	88	41
Mean (SD)	17.9 (5.43)	17.7 (5.69)	18.4 (5.25)
Median	17.0	17.0	19.0
Range	10, 31	7, 35	7, 33
Baseline Mean (SD)[a)]	22.7 (4.26)	22.9 (5.12)	23.4 (5.42)
Mean Change (SD)	-4.8 (4.82)	-5.3 (4.14)	-5.0 (4.08)
Median Change	-5.0	-5.0	-6.0
Range Change	-22, 8	-15, 9	-14, 3
Week 52, n	16	26	14
Mean (SD)	16.9 (4.53)	15.8 (7.02)	16.1 (4.92)
Median	17.0	15.0	18.0
Range	9, 25	7, 35	7, 23
Baseline Mean (SD)[a)]	22.9 (3.45)	24.0 (4.56)	25.0 (4.21)
Mean Change (SD)	-6.1 (5.21)	-8.1 (5.96)	-8.9 (4.73)
Median Change	-7.5	-7.5	-9.5
Range Change	-14, 2	-18, 6	-17, -3
Endpoint, n	47	88	41
Mean (SD)	17.2 (5.01)	17.9 (6.70)	17.5 (5.89)
Median	17.0	17.5	18.0
Range	7, 30	7, 35	7, 38
Baseline Mean (SD)[a)]	22.7 (4.26)	22.9 (5.12)	23.4 (5.42)
Mean Change (SD)	-5.4 (5.16)	-5.1 (6.10)	-5.9 (5.27)
Median Change	-5.0	-5.5	-5.0
Range Change	-19, 6	-18, 10	-17, 4

Source: CSR Table 19

OC: Observed case、n: 該当被験者数、SD: 標準偏差

最終評価時: 治験薬最終服薬 3 日後までの最終の評価

a) ベースライン平均値: 当該時点データのある被験者を対象とした 041023 試験ベースライン平均値

PANSS サブスケール；総合精神病理尺度

PANSS サブスケール総合精神病理尺度の解析結果を表 2.7.6.50-18 に示した。

短期投与試験（041023 試験）ベースライン時から 041513 試験の各評価時点でのアセナピン 5-10 mg BID 群の平均変化量は、ベースライン時-10.3、52 週時-13.5、最終評価時-8.8 であった。ハロペリドール 2-8 mg BID 群の平均変化量は、ベースライン時-9.3、52 週時-13.1、最終評価時-11.2 であった。プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群の平均変化量は、ベースライン時-10.4、52 週時-13.0、最終評価時-9.4 であった。

表 2.7.6.50-18 PANSSサブスケール総合精神病理尺度の041023試験ベースライン時からの変化量（OC、ITT 集団）

Visit	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=47)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=88)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=41)
Short-term trial Baseline, n	47	88	41
Mean (SD)	41.2 (5.80)	41.1 (6.38)	41.0 (5.85)
Median	42.0	41.5	41.0
Range	30, 57	24, 57	31, 56
Long-term extension trial Baseline, n	47	88	41
Mean (SD)	30.8 (5.36)	30.8 (7.83)	31.7 (7.64)
Median	30.0	30.0	30.0
Range	22, 43	16, 66	16, 56
Baseline Mean (SD)[a)]	41.2 (5.80)	41.1 (6.38)	41.0 (5.85)
Mean Change (SD)	-10.4 (6.73)	-10.3 (6.80)	-9.3 (6.05)
Median Change	-10.0	-10.0	-9.0
Range Change	-35, 0	-28, 17	-22, 7
Week 52, n	16	26	14
Mean (SD)	28.1 (6.80)	27.3 (8.64)	27.7 (5.46)
Median	26.5	26.0	27.0
Range	19, 45	16, 50	18, 36
Baseline Mean (SD)[a)]	41.1 (4.46)	40.8 (7.11)	40.9 (5.16)
Mean Change (SD)	-13.0 (6.17)	-13.5 (9.10)	-13.1 (5.74)
Median Change	-13.5	-13.0	-12.5
Range Change	-27, -4	-31, 13	-25, -7
Endpoint, n	47	88	41
Mean (SD)	31.8 (9.01)	32.3 (9.53)	29.8 (8.10)
Median	29.0	31.0	29.0
Range	18, 55	16, 69	16, 53
Baseline Mean (SD)[a)]	41.2 (5.80)	41.1 (6.38)	41.0 (5.85)
Mean Change (SD)	-9.4 (9.37)	-8.8 (9.24)	-11.2 (7.52)
Median Change	-8.0	-10.0	-11.0
Range Change	-32, 15	-31, 20	-26, 1

Source: CSR Table 20

OC: Observed case、n: 該当被験者数、SD: 標準偏差

最終評価時: 治験薬最終服薬 3 日後までの最終の評価

a): 当該時点データのある被験者を対象とした 041023 試験ベースライン平均値

PANSS Marder 陽性症状因子

PANSS Marder 陽性症状因子の解析結果を表 2.7.6.50-19 に示した。

短期投与試験（041023 試験）ベースライン時から 041513 試験の各評価時点でのアセナピン 5-10 mg BID 群の平均変化量は、ベースライン時-8.8、52 週時-11.5、最終評価時-8.6 であった。ハロペリドール 2-8 mg BID 群の平均変化量は、ベースライン時-8.2、52 週時-13.2、最終評価時-10.2 であった。プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群の平均変化量は、ベースライン時-7.5、52 週時-11.2、最終評価時-8.4 であった。

表 2.7.6.50-19 PANSS Marder 陽性症状因子の 041023 試験ベースライン時からの変化量（OC、ITT 集団）

Visit	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=47)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=88)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=41)
Short-term trial Baseline, n	47	88	41
Mean (SD)	25.9 (5.41)	25.9 (4.68)	26.1 (4.69)
Median	25.0	26.0	25.0
Range	18, 43	18, 41	18, 37
Long-term extension trial Baseline, n	47	88	41
Mean (SD)	18.4 (4.85)	17.1 (5.34)	17.9 (5.02)
Median	18.0	16.0	16.0
Range	10, 30	8, 31	9, 32
Baseline Mean (SD)[a)]	25.9 (5.41)	25.9 (4.68)	26.1 (4.69)
Mean Change (SD)	-7.5 (5.26)	-8.8 (4.98)	-8.2 (4.73)
Median Change	-7.0	-8.0	-9.0
Range Change	-21, 3	-25, 1	-19, 2
Week 52, n	16	26	14
Mean (SD)	14.9 (4.72)	14.3 (5.66)	13.7 (3.73)
Median	14.5	13.5	13.5
Range	9, 23	8, 33	8, 20
Baseline Mean (SD)[a)]	26.1 (6.14)	25.9 (4.87)	26.9 (3.47)
Mean Change (SD)	-11.2 (5.61)	-11.5 (6.09)	-13.2 (3.93)
Median Change	-9.5	-12.5	-12.5
Range Change	-22, -4	-25, 2	-21, -8
Endpoint, n	47	88	41
Mean (SD)	17.5 (6.48)	17.3 (6.38)	15.9 (5.43)
Median	16.0	17.0	15.0
Range	8, 35	8, 33	8, 31
Baseline Mean (SD)[a)]	25.9 (5.41)	25.9 (4.68)	26.1 (4.69)
Mean Change (SD)	-8.4 (7.13)	-8.6 (6.73)	-10.2 (6.21)
Median Change	-8.0	-9.0	-9.0
Range Change	-24, 10	-25, 8	-27, 2

Source: CSR Table 21

OC: Observed case、n: 該当被験者数、SD: 標準偏差

最終評価時: 治験薬最終服薬 3 日後までの最終の評価

a) ベースライン平均値: 当該時点データのある被験者を対象とした 041023 試験ベースライン平均値

PANSS Marder 陰性症状因子

PANSS Marder 陰性症状因子の解析結果を表 2.7.6.50-20 に示した。

短期投与試験（041023 試験）ベースライン時から 041513 試験の各評価時点でのアセナピン 5-10 mg BID 群の平均変化量は、ベースライン時-5.1、52 週時-8.5、最終評価時-4.8 であった。ハロペリドール 2-8 mg BID 群の平均変化量は、ベースライン時-4.5、52 週時-7.9、最終評価時-5.6 であった。プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群の平均変化量は、ベースライン時-4.9、52 週時-5.7、最終評価時-5.4 であった。

表 2.7.6.50-20 PANSS Marder 陰性症状因子の 041023 試験ベースライン時からの変化量（OC、ITT 集団）

Visit	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=47)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=88)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=41)
Short-term trial Baseline, n	47	88	41
Mean (SD)	21.4 (4.35)	21.8 (5.11)	21.7 (4.78)
Median	21.0	22.0	21.0
Range	12, 32	9, 36	11, 35
Long-term extension trial Baseline, n	47	88	41
Mean (SD)	16.5 (5.06)	16.6 (5.44)	17.2 (4.77)
Median	17.0	16.0	17.0
Range	7, 29	7, 33	7, 29
Baseline Mean (SD)[a)]	21.4 (4.35)	21.8 (5.11)	21.7 (4.78)
Mean Change (SD)	-4.9 (5.11)	-5.1 (4.35)	-4.5 (4.08)
Median Change	-4.0	-5.0	-5.0
Range Change	-21, 5	-16, 9	-14, 5
Week 52, n	16	26	14
Mean (SD)	15.8 (4.97)	14.3 (6.64)	15.4 (4.24)
Median	15.0	12.5	17.0
Range	7, 24	7, 32	7, 20
Baseline Mean (SD)[a)]	21.5 (4.16)	22.8 (4.72)	23.4 (3.54)
Mean Change (SD)	-5.7 (6.09)	-8.5 (5.97)	-7.9 (4.65)
Median Change	-7.0	-8.0	-7.0
Range Change	-18, 6	-20, 3	-17, 1
Endpoint, n	47	88	41
Mean (SD)	16.0 (4.46)	16.9 (6.52)	16.2 (5.01)
Median	16.0	15.5	17.0
Range	7, 27	7, 37	7, 31
Baseline Mean (SD)[a)]	21.4 (4.35)	21.8 (5.11)	21.7 (4.78)
Mean Change (SD)	-5.4 (5.58)	-4.8 (6.35)	-5.6 (5.34)
Median Change	-5.0	-5.0	-5.0
Range Change	-19, 6	-20, 8	-17, 6

Source: CSR Table 22

OC: Observed case、n: 該当被験者数、SD: 標準偏差

最終評価時: 治験薬最終服薬 3 日後までの最終の評価

a) ベースライン平均値: 当該時点データのある被験者を対象とした 041023 試験ベースライン平均値

PANSS Marder 思考解体因子

PANSS Marder 思考解体因子の解析結果を表 2.7.6.50-21 に示した。

短期投与試験（041023 試験）ベースライン時から 041513 試験の各評価時点でのアセナピン 5-10 mg BID 群の平均変化量は、ベースライン時-4.5、52 週時-6.0、最終評価時-4.4 であった。ハロペリドール 2-8 mg BID 群の平均変化量は、ベースライン時-4.6、52 週時-6.4、最終評価時-5.1 であった。プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群の平均変化量は、ベースライン時-4.8、52 週時-6.4、最終評価時-5.1 であった。

表 2.7.6.50-21 PANSS Marder 思考解体因子の 041023 試験ベースライン時からの変化量（OC、ITT 集団）

Visit	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=47)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=88)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=41)
Short-term trial Baseline, n	47	88	41
Mean (SD)	21.3 (3.72)	21.0 (4.28)	21.1 (5.78)
Median	22.0	22.0	21.0
Range	12, 31	7, 32	7, 35
Long-term extension trial Baseline, n	47	88	41
Mean (SD)	16.5 (3.97)	16.5 (4.53)	16.6 (5.45)
Median	16.0	17.0	17.0
Range	10, 26	7, 35	7, 35
Baseline Mean (SD)[a)]	21.3 (3.72)	21.0 (4.28)	21.1 (5.78)
Mean Change (SD)	-4.8 (3.98)	-4.5 (3.82)	-4.6 (3.94)
Median Change	-4.0	-5.0	-4.0
Range Change	-19, 3	-13, 13	-15, 2
Week 52, n	15	26	14
Mean (SD)	15.2 (3.57)	15.6 (5.49)	15.0 (3.94)
Median	14.0	16.5	15.5
Range	9, 21	7, 28	9, 21
Baseline Mean (SD)[a)]	21.6 (2.03)	21.6 (4.31)	21.4 (5.21)
Mean Change (SD)	-6.4 (3.09)	-6.0 (4.08)	-6.4 (4.16)
Median Change	-8.0	-5.5	-5.0
Range Change	-10, 0	-12, 2	-15, 0
Endpoint, n	47	88	41
Mean (SD)	16.2 (4.52)	16.6 (5.40)	16.0 (5.79)
Median	16.0	16.5	16.0
Range	7, 28	7, 37	7, 36
Baseline Mean (SD)[a)]	21.3 (3.72)	21.0 (4.28)	21.1 (5.78)
Mean Change (SD)	-5.1 (4.51)	-4.4 (4.41)	-5.1 (4.37)
Median Change	-5.0	-4.0	-5.0
Range Change	-18, 11	-12, 15	-15, 1

Source: CSR Table 23

OC: Observed case、n: 該当被験者数、SD: 標準偏差

最終評価時: 治験薬最終服薬 3 日後までの最終の評価

a) ベースライン平均値: 当該時点データのある被験者を対象とした 041023 試験ベースライン平均値

PANSS Marder 敵意／興奮因子

PANSS Marder 敵意／興奮因子の解析結果を表 2.7.6.50-22 に示した。

短期投与試験（041023 試験）ベースライン時から 041513 試験の各評価時点でのアセナピン 5-10 mg BID 群の平均変化量は、ベースライン時-2.2、52 週時-2.3、最終評価時-1.7 であった。ハロペリドール 2-8 mg BID 群の平均変化量は、ベースライン時-2.9、52 週時-2.6、最終評価時-3.4 であった。プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群の平均変化量は、ベースライン時-2.8、52 週時-3.3、最終評価時-2.1 であった。

表 2.7.6.50-22 PANSS Marder 敵意／興奮因子の 041023 試験ベースライン時からの変化量（OC、ITT 集団）

Visit	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=47)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=88)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=41)
Short-term trial Baseline, n	47	88	41
Mean (SD)	8.7 (3.35)	8.3 (3.58)	9.4 (3.95)
Median	8.0	7.0	8.0
Range	4, 16	4, 18	4, 21
Long-term extension trial Baseline, n	47	88	41
Mean (SD)	5.9 (2.00)	6.0 (2.74)	6.5 (3.29)
Median	6.0	5.0	5.0
Range	4, 13	4, 18	4, 20
Baseline Mean (SD)[a)]	8.7 (3.35)	8.3 (3.58)	9.4 (3.95)
Mean Change (SD)	-2.8 (3.22)	-2.2 (2.57)	-2.9 (3.53)
Median Change	-2.0	-2.0	-2.0
Range Change	-12, 5	-9, 4	-12, 8
Week 52, n	16	26	14
Mean (SD)	5.2 (1.64)	4.7 (1.66)	5.1 (1.46)
Median	4.5	4.0	4.5
Range	4, 9	4, 11	4, 8
Baseline Mean (SD)[a)]	8.4 (2.58)	7.1 (3.69)	7.8 (3.70)
Mean Change (SD)	-3.3 (2.70)	-2.3 (3.70)	-2.6 (3.18)
Median Change	-2.5	-1.5	-2.0
Range Change	-9, 1	-13, 6	-12, 0
Endpoint, n	47	88	41
Mean (SD)	6.6 (2.73)	6.6 (3.17)	6.0 (2.72)
Median	6.0	5.5	5.0
Range	4, 13	4, 21	4, 18
Baseline Mean (SD)[a)]	8.7 (3.35)	8.3 (3.58)	9.4 (3.95)
Mean Change (SD)	-2.1 (3.64)	-1.7 (3.92)	-3.4 (3.53)
Median Change	-2.0	-1.0	-3.0
Range Change	-11, 5	-13, 7	-12, 3

Source: CSR Table 24

OC: Observed case、n: 該当被験者数、SD: 標準偏差

最終評価時: 治験薬最終服薬 3 日後までの最終の評価

a) ベースライン平均値: 当該時点データのある被験者を対象とした 041023 試験ベースライン平均値

PANSS Marder 不安／抑うつ因子

PANSS Marder 不安／抑うつ因子の解析結果を表 2.7.6.50-23 に示した。

短期投与試験（041023 試験）ベースライン時から 041513 試験の各評価時点でのアセナピン 5-10 mg BID 群の平均変化量は、ベースライン時-3.1、52 週時-3.4、最終評価時-2.4 であった。ハロペリドール 2-8 mg BID 群の平均変化量は、ベースライン時-2.4、52 週時-2.1、最終評価時-2.5 であった。プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群の平均変化量は、ベースライン時-2.7、52 週時-3.2、最終評価時-2.0 であった。

表 2.7.6.50-23 PANSS Marder 不安／抑うつ因子の 041023 試験ベースライン時からの変化量（OC、ITT 集団）

Visit	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=47)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=88)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=41)
Short-term trial Baseline, n	47	88	41
Mean (SD)	9.2 (2.91)	9.2 (2.63)	8.7 (2.78)
Median	9.0	9.0	9.0
Range	4, 16	4, 16	4, 13
Long-term extension trial Baseline, n	47	88	41
Mean (SD)	6.4 (2.75)	6.2 (2.20)	6.3 (2.01)
Median	6.0	6.0	6.0
Range	4, 15	4, 12	4, 13
Baseline Mean (SD) [a)]	9.2 (2.91)	9.2 (2.63)	8.7 (2.78)
Mean Change (SD)	-2.7 (2.22)	-3.1 (2.60)	-2.4 (2.41)
Median Change	-3.0	-3.0	-2.0
Range Change	-7, 4	-11, 2	-8, 4
Week 52, n	16	26	14
Mean (SD)	5.8 (2.88)	5.7 (2.45)	5.6 (1.79)
Median	5.0	4.5	5.0
Range	4, 15	4, 12	4, 8
Baseline Mean (SD) [a)]	9.0 (2.19)	9.0 (2.63)	7.6 (2.71)
Mean Change (SD)	-3.2 (1.68)	-3.4 (3.35)	-2.1 (1.49)
Median Change	-3.0	-4.0	-2.0
Range Change	-7, 0	-9, 7	-5, 0
Endpoint, n	47	88	41
Mean (SD)	7.2 (3.66)	6.9 (2.70)	6.1 (2.28)
Median	6.0	6.0	6.0
Range	4, 17	4, 15	4, 13
Baseline Mean (SD) [a)]	9.2 (2.91)	9.2 (2.63)	8.7 (2.78)
Mean Change (SD)	-2.0 (3.75)	-2.4 (3.17)	-2.5 (2.65)
Median Change	-3.0	-2.0	-2.0
Range Change	-8, 13	-9, 7	-8, 3

Source: CSR Table 25

OC: Observed case、n: 該当被験者数、SD: 標準偏差

最終評価時: 治験薬最終服薬 3 日後までの最終の評価

a) ベースライン平均値: 当該時点データのある被験者を対象とした 041023 試験ベースライン平均値

PANSS レスポンダー

PANSS レスポンダーの 041023 試験ベースラインからの割合を表 2.7.6.50-24 に示した。

041513 試験のアセナピン 5-10 mg BID 群の各評価時点の PANSS レスポンダーの割合は、ベースライン時 73.9%（65/88 名）、52 週時 84.6%（22/26 名）、最終評価時 62.5%（55/88 名）であった。ハロペリドール 2-8 mg BID 群の各評価時点の PANSS レスポンダーの割合は、ベースライン時 70.7%（29/41 名）、52 週時 100.0%（14/14 名）、最終評価時 78.0%（32/41 名）であった。プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群の各評価時点の PANSS レスポンダーの割合は、ベースライン時 63.8%（30/47 名）、52 週時 87.5%（14/16 名）、最終評価時 66.0%（31/47 名）であった。

表 2.7.6.50-24 PANSS レスポンダーの 041023 試験ベースライン時からの割合（OC、ITT 集団）

Visit	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=47)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=88)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=41)
Long-term extension trial Baseline, n	47	88	41
Responders [a], n (%)	30 (63.8%)	65 (73.9%)	29 (70.7%)
Non-Responders, n (%)	17 (36.2%)	23 (26.1%)	12 (29.3%)
Week 52, n	16	26	14
Responders [a], n (%)	14 (87.5%)	22 (84.6%)	14 (100.0%)
Non-Responders, n (%)	2 (12.5%)	4 (15.4%)	-
Endpoint, n	47	88	41
Responders [a], n (%)	31 (66.0%)	55 (62.5%)	32 (78.0%)
Non-Responders, n (%)	16 (34.0%)	33 (37.5%)	9 (22.0%)

Source: CSR Table 26

OC: Observed case、n (%): 該当被験者数（割合）

a) PANSS レスポンダー： 041023 試験ベースライン時から PANSS 合計スコアが 30%以上減少した被験者

最終評価時: 治験薬最終服薬 3 日後までの最終の評価

Clinical Global Impressions - Severity of Illness

CGI-S スコアの解析結果を表 2.7.6.50-25 に示した。

各評価時点での 041023 試験ベースライン時からの変化量（平均値）は、アセナピン 5-10 mg BID 群ではベースライン時-1.4、52 週時-1.9、最終評価時-1.4 であった。ハロペリドール 2-8 mg BID 群は、ベースライン時-1.2、52 週時-1.9、最終評価時-1.6 であった。プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群は、ベースライン時-1.3、52 週時-1.7、最終評価時-1.5 であった。

表 2.7.6.50-25 CGI-S スコア及び 041023 試験ベースライン時からの変化量（OC、ITT 集団）

Visit	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=47)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=88)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=41)
Short-term trial Baseline, n	47	88	41
Mean (SD)	4.7 (0.53)	4.8 (0.67)	4.6 (0.70)
Median	5.0	5.0	5.0
Range	4, 6	4, 6	4, 6
Long-term extension trial Baseline, n	47	88	41
Mean (SD)	3.4 (0.65)	3.4 (0.88)	3.4 (0.89)
Median	3.0	3.0	3.0
Range	2, 5	1, 6	2, 6
Baseline Mean (SD) [a)]	4.7 (0.53)	4.8 (0.67)	4.6 (0.70)
Mean Change (SD)	-1.3 (0.73)	-1.4 (0.95)	-1.2 (0.79)
Median Change	-1.0	-1.0	-1.0
Range Change	-3, 0	-5, 0	-3, 1
Week 52, n	16	26	14
Mean (SD)	2.8 (0.66)	3.0 (1.00)	2.9 (0.86)
Median	3.0	3.0	3.0
Range	1, 4	1, 5	1, 4
Baseline Mean (SD) [a)]	4.5 (0.52)	5.0 (0.66)	4.7 (0.61)
Mean Change (SD)	-1.7 (0.87)	-1.9 (1.16)	-1.9 (1.10)
Median Change	-1.5	-2.0	-2.0
Range Change	-4, -1	-4, 1	-4, 0
Endpoint, n	47	88	41
Mean (SD)	3.3 (0.93)	3.3 (1.03)	3.1 (1.01)
Median	3.0	3.0	3.0
Range	1, 5	1, 6	1, 6
Baseline Mean (SD) [a)]	4.7 (0.53)	4.8 (0.67)	4.6 (0.70)
Mean Change (SD)	-1.5 (1.04)	-1.4 (1.18)	-1.6 (1.18)
Median Change	-2.0	-1.0	-1.0
Range Change	-4, 1	-4, 1	-4, 1

Source: CSR Table 27

OC: Observed case、n: 該当被験者数、SD: 標準偏差

最終評価時: 治験薬最終服薬 3 日後までの最終の評価

ベースラインは治験薬を服用する直前の評価可能な測定値とした

a) ベースライン平均値: 当該時点データのある被験者を対象とした 041023 試験ベースライン平均値

Clinical Global Impressions - Global Improvement

CGI-I レスポンダーの 041023 試験ベースライン時からの割合を表 2.7.6.50-26 に示した。

041513 試験のアセナピン 5-10 mg BID 群の各評価時点の CGI-I レスポンダーの割合は、ベースライン時 69.3%（61/88 名）、52 週時 57.7%（15/26 名）、最終評価時 47.7%（42/88 名）であった。ハロペリドール 2-8 mg BID 群の各評価時点の CGI-I レスポンダーの割合は、ベースライン時 70.7%（29/41 名）、52 週時 71.4%（10/14 名）、最終評価時 70.7%（29/41 名）であった。プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群の各評価時点の CGI-I レスポンダーの割合は、ベースライン時 59.6%（28/47 名）、52 週時 87.5%（14/16 名）、最終評価時 59.6%（28/47 名）であった。

表 2.7.6.50-26 CGI-I レスポンダーの 041023 試験ベースライン時からの割合（OC、ITT 集団）

Visit	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=47)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=88)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=41)
Long-term extension trial Baseline, n	47	88	41
Responders [a], n (%)	28 (59.6%)	61 (69.3%)	29 (70.7%)
Non-Responders, n (%)	19 (40.4%)	27 (30.7%)	12 (29.3%)
Week 52, n	16	26	14
Responders [a], n (%)	14 (87.5%)	15 (57.7%)	10 (71.4%)
Non-Responders, n (%)	2 (12.5%)	11 (42.3%)	4 (28.6%)
Endpoint, n	47	88	41
Responders [a], n (%)	28 (59.6%)	42 (47.7%)	29 (70.7%)
Non-Responders, n (%)	19 (40.4%)	46 (52.3%)	12 (29.3%)

Source: CSR Table 28

OC: Observed case、n (%): 該当被験者数（割合）

a) CGI-I レスポンダーは、CGI-I で中等度改善以上（スコアが 2 以下）を示した被験者

CGI-I スコアの解析結果を表 2.7.6.50-27 に示した。

各評価時点の改善度で最も割合が大きかったのは、アセナピン 5-10 mg BID 群では、ベースライン時は「中等度改善」が 55.7%（49/88 名）、52 週時では「著明改善」が 30.8%（8/26 名）、最終評価時は「中等度改善」33.0%（29/88 名）であった。ハロペリドール 2-8 mg BID 群では、各評価時点の改善度で最も割合が大きかったのは、ベースライン時は「中等度改善」が 65.9%（27/41 名）、52 週時では「中等度改善」が 42.9%（6/14 名）、最終評価時は「中等度改善」が 51.2%（21/41 名）であった。プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群では各評価時点の改善度で最も割合が大きかったのは、ベースライン時は「中等度改善」が 55.3%（26/47 名）、52 週時では「中等度改善」が 68.8%（11/16 名）、最終評価時は「中等度改善」が 44.7%（21/47 名）であった。

表 2.7.6.50-27 各評価時点の CGI-I スコアの改善度の割合（OC、ITT 集団）

Visit	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=47) n (%)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=88) n (%)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=41) n (%)
Long-term extension trial Baseline, n assessed	47	88	41
Very much improved	2 (4.3%)	12 (13.6%)	2 (4.9%)
Much improved	26 (55.3%)	49 (55.7%)	27 (65.9%)
Minimally improved	17 (36.2%)	22 (25.0%)	10 (24.4%)
No change	2 (4.3%)	3 (3.4%)	2 (4.9%)
Minimally worse	0 (0.0%)	2 (2.3%)	0 (0.0%)
Much worse	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Very much worse	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 52, n assessed	16	26	14
Very much improved	3 (18.8%)	8 (30.8%)	4 (28.6%)
Much improved	11 (68.8%)	7 (26.9%)	6 (42.9%)
Minimally improved	1 (6.3%)	6 (23.1%)	3 (21.4%)
No change	0 (0.0%)	3 (11.5%)	1 (7.1%)
Minimally worse	1 (6.3%)	2 (7.7%)	0 (0.0%)
Much worse	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Very much worse	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Endpoint, n assessed	47	88	41
Very much improved	7 (14.9%)	13 (14.8%)	8 (19.5%)
Much improved	21 (44.7%)	29 (33.0%)	21 (51.2%)
Minimally improved	6 (12.8%)	17 (19.3%)	6 (14.6%)
No change	4 (8.5%)	14 (15.9%)	3 (7.3%)
Minimally worse	3 (6.4%)	9 (10.2%)	3 (7.3%)
Much worse	6 (12.8%)	6 (6.8%)	0 (0.0%)
Very much worse	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Source: CSR Table 29

OC: Observed case、n (%): 該当被験者数（割合）

割合の分母は、各投与群の各評価時点での該当被験者数を用いた

Calgary Depression Scale for Schizophrenia

CDSS スコアの解析結果を表 2.7.6.50-28 に示した。

短期投与試験（041023 試験）ベースライン時から 041513 試験の各評価時点でのアセナピン 5-10 mg BID 群の平均変化量は、ベースライン時-1.5、52 週時-0.7、最終評価時-0.4 であった。ハロペリドール 2-8 mg BID 群の平均変化量は、ベースライン時-1.9、52 週時-2.0、最終評価時-1.5 であった。プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群の平均変化量は、ベースライン時-1.6、52 週時-0.5、最終評価時-0.3 であった。

表 2.7.6.50-28 CDSS スコア及び 041023 試験ベースライン時からの変化量（OC、ITT 集団）

Visit	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=47)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=88)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=41)
Short-term trial Baseline, n	47	88	41
Mean (SD)	2.8 (3.62)	2.4 (3.15)	3.0 (3.57)
Median	1.0	1.0	1.0
Range	0, 12	0, 14	0, 11
Long-term extension trial Baseline, n	47	88	41
Mean (SD)	1.3 (2.33)	0.9 (2.04)	1.0 (2.02)
Median	0.0	0.0	0.0
Range	0, 11	0, 9	0, 10
Baseline Mean (SD) [a)]	2.8 (3.62)	2.4 (3.15)	3.0 (3.57)
Mean Change (SD)	-1.6 (2.57)	-1.5 (2.70)	-1.9 (2.84)
Median Change	-1.0	0.0	-1.0
Range Change	-9, 3	-13, 5	-9, 1
Week 52, n	16	26	14
Mean (SD)	2.1 (4.64)	2.2 (3.12)	1.1 (2.03)
Median	0.0	0.0	0.0
Range	0, 14	0, 9	0, 6
Baseline Mean (SD) [a)]	2.6 (4.11)	2.9 (3.42)	3.1 (4.26)
Mean Change (SD)	-0.5 (1.55)	-0.7 (2.54)	-2.0 (3.11)
Median Change	0.0	0.0	-1.0
Range Change	-5, 2	-6, 5	-9, 3
Endpoint, n	38	77	36
Mean (SD)	2.4 (4.06)	1.9 (3.35)	1.2 (1.99)
Median	0.0	0.0	0.0
Range	0, 14	0, 15	0, 7
Baseline Mean (SD) [a)]	2.7 (3.53)	2.3 (2.70)	2.8 (3.44)
Mean Change (SD)	-0.3 (3.05)	-0.4 (3.41)	-1.5 (3.03)
Median Change	0.0	0.0	0.0
Range Change	-7, 12	-7, 12	-9, 4

Source: CSR Table 30

OC: Observed case、n (%): 該当被験者数（割合）、SD: 標準偏差

最終評価時: 治験薬最終服薬 3 日後までの最終の評価

a) ベースライン平均値: 当該時点データのある被験者を対象とした 041023 試験ベースライン平均値

InterSePT Scale for Suicidal Thinking -Modified 合計スコア

ISST- Modified 合計スコアの解析結果を表 2.7.6.50-29 に示した。

短期投与試験（041023 試験）ベースライン時から 041513 試験の各評価時点でのアセナピン 5-10 mg BID 群の平均変化量は、ベースライン時-0.3、52 週時-0.1、最終評価時-0.3 であった。ハロペリドール 2-8 mg BID 群の平均変化量は、ベースライン時-0.6、52 週時-1.0、最終評価時-0.5 であった。プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群の平均変化量は、ベースライン時-0.1、52 週時-0.1、最終評価時 0.3 であった。

表 2.7.6.50-29 ISST-Modified 合計スコア及び 041023 試験ベースライン時からの変化量（OC、ITT 集団）

Visit	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=47)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=88)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=41)
Short-term trial Baseline, n	47	88	41
Mean (SD)	0.2 (0.93)	0.4 (1.39)	0.6 (2.30)
Median	0.0	0.0	0.0
Range	0, 6	0, 9	0, 11
Long-term extension trial Baseline, n	47	88	40
Mean (SD)	0.1 (0.43)	0.1 (0.38)	0.1 (0.38)
Median	0.0	0.0	0.0
Range	0, 2	0, 3	0, 2
Baseline Mean (SD)[a)]	0.2 (0.93)	0.4 (1.39)	0.7 (2.33)
Mean Change (SD)	-0.1 (0.76)	-0.3 (1.21)	-0.6 (2.15)
Median Change	0.0	0.0	0.0
Range Change	-4, 2	-7, 1	-11, 1
Week 52, n	16	26	14
Mean (SD)	0.1 (0.25)	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)
Median	0.0	0.0	0.0
Range	0, 1	0, 0	0, 0
Baseline Mean (SD) [a)]	0.2 (0.54)	0.1 (0.33)	1.0 (2.94)
Mean Change (SD)	-0.1 (0.50)	-0.1 (0.33)	-1.0 (2.94)
Median Change	0.0	0.0	0.0
Range Change	-2, 0	-1, 0	-11, 0
Endpoint, n	47	88	41
Mean (SD)	0.5 (1.92)	0.0 (0.30)	0.1 (0.37)
Median	0.0	0.0	0.0
Range	0, 10	0, 2	0, 2
Baseline Mean (SD) [a)]	0.2 (0.93)	0.4 (1.39)	0.6 (2.30)
Mean Change (SD)	0.3 (2.12)	-0.3 (1.28)	-0.5 (2.25)
Median Change	0.0	0.0	0.0
Range Change	-5, 10	-7, 2	-11, 2

Source: CSR Table 31

SD: 標準偏差、n (%): 該当被験者数（割合）

ベースラインは治験薬を服用する直前の評価可能な測定値とした

最終評価時: 治験薬最終服薬 3 日後までの最終の評価

a) ベースライン平均値: 当該時点データのある被験者を対象とした 041023 試験ベースライン平均値

CNS Vital Signs Neurocognitive battery【CSR 8.5.2.6】

診断基準 7 項目を含む CNS-VS function battery を 041513 試験のベースライン時、24 週時、52 週時及び最終評価時に、全ての投与群で実施した。短期投与試験（041023 試験）のベースライン時から 041513 試験の各評価時点での変化量は、各投与群で差はなかった。

ヘルスアウトカム

ヘルスアウトカムとして以下の項目を評価した。

短期投与試験（041023 試験）のベースライン時から 041513 試験のベースライン時、52 週時、最終評価時の各評価時点での変化量は、各投与群で差はなかった。

- QLSTotal Score
  - QLS Interpersonal Relations Score
  - QLS Instrumental Role Functioning Score
  - QLS Intrapsychic Foundations Score
  - QLS Common Objects and Activities Score
- PETiTTotal Score
  - PETiT Treatment Impact Subscale Score
  - PETiT Medication, Tolerability and Treatment Score
- Q-LES-Q
  - Leisure Time Activities Subscale Score
  - Q-LES-Q Social Relations Subscale Score

2.7.6.50.4 安全性の評価

2.7.6.50.4.1 安全性解析対象集団

安全性評価には、AST 集団を用いた。AST 集団は、無作為割り付けされ、二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服用した全ての被験者とした。

041513 試験に組み入れた被験者 187 名（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 51 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 93 名、ハロペリドール 2-8 mg BID 群 43 名）のうち、治験薬未服用 2 名を除いた、二重盲検投与期に治験薬が 1 回以上投与された全ての被験者 185 名（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 50 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 92 名、ハロペリドール 2-8 mg BID 群 43 名）を AST 集団とした。なお、041513 試験組入れ後に他のアセナピン臨床試験の参加が判明した 1 名は AST 集団に組み入れた。

2.7.6.50.4.2 安全性モニタリング委員会の審議結果

安全性モニタリング委員会は、盲検及び盲検解除した全ての利用できるデータを 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に確認した。確認した全ての時点で、安全性モニタリング委員会は、041513 試験の継続を了承した。

2.7.6.50.4.3 有害事象の解析

有害事象は、同意取得後に新たに発現したあらゆる好ましくない事象、及び同意取得時点で有していた事象が有害事象収集期間中に悪化した場合とした。有害事象は、治験責任医師又は治験分担医師によって症例報告書に記載された医師記載名を MedDRA ver.10.1 を用いて、器官別大分類及び基本語にコーディングした。なお、和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた。また、041513 試験組入れ以降に発現又は悪化した事象を 041513 試験での有害事象とした。

041513 試験の集計期間は、治験薬最終投与から 7 日後、重篤な有害事象は 30 日後までとした。集計結果は 2 種類あり、その内訳は 041023 試験及び 041513 試験で発現／悪化した事象の集計と 041513 試験中新たに発現／悪化した事象の集計である。

有害事象発現頻度の概要を表 2.7.6.50-30、表 2.7.6.50-31 に示した。

041023 試験及び 041513 試験で、有害事象は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 88.0%（44/50 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群 84.8%（78/92 名）、ハロペリドール 2-8 mg BID 群 86.0%（37/43 名）の被験者に発現した。

重篤な有害事象は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 24.0%（12/50 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群 16.3%（15/92 名）、ハロペリドール 2-8 mg BID 群 14.0%（6/43 名）の被験者に発現した。このうち、全体で 2 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 1 名、ハロペリドール 2-8 mg BID 群 1 名）が死亡した。この死亡は、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

041513 試験で重篤な有害事象は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 24.0%（12/50 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群 13.0%（12/92 名）、ハロペリドール 2-8 mg BID 群 14.0%（6/43 名）の被験者に発現した。

表 2.7.6.50-30 有害事象発現頻度の概要（041023 試験及び 041513 試験）（AST 集団）

カテゴリー	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)	合計 (N=185)
有害事象又は重篤な有害事象の発現被験者数、n (%)				
全ての有害事象	44 (88.0)	78 (84.8)	37 (86.0)	159 (85.9)
因果関係の否定できない有害事象	29 (58.0)	60 (65.2)	33 (76.7)	122 (65.9)
有害事象又は重篤な有害事象を発現した性別の被験者数、n (%)				
女性	n=22	n=37	n=25	n=84
全ての有害事象	21 (95.5)	31 (83.8)	22 (88.0)	74 (88.1)
因果関係の否定できない有害事象	12 (54.5)	21 (56.8)	19 (76.0)	52 (61.9)
男性	n=28	n=55	n=18	n=101
全ての有害事象	23 (82.1)	47 (85.5)	15 (83.3)	85 (84.2)
因果関係の否定できない有害事象	17 (60.7)	39 (70.9)	14 (77.8)	70 (69.3)
有害事象又は重篤な有害事象を発現した人種別の被験者数、n (%)				
白人	n=34	n=65	n=27	n=126
全ての有害事象	32 (94.1)	52 (80.0)	22 (81.5)	106 (84.1)
因果関係の否定できない有害事象	19 (55.9)	40 (61.5)	20 (74.1)	79 (62.7)
黒人	n=9	n=9	n=7	n=25
全ての有害事象	7 (77.8)	9 (100.0)	6 (85.7)	22 (88.0)
因果関係の否定できない有害事象	5 (55.6)	5 (55.6)	5 (71.4)	15 (60.0)
アジア人	n=6	n=17	n=9	n=32
全ての有害事象	4 (66.7)	16 (94.1)	9 (100.0)	29 (90.6)
因果関係の否定できない有害事象	4 (66.7)	14 (82.4)	8 (88.9)	26 (81.3)
その他	n=1	n=1	n=0	n=2
全ての有害事象	1 (100.0)	1 (100.0)	0	2 (100.0)
因果関係の否定できない有害事象	1 (100.0)	1 (100.0)	0	2 (100.0)
程度別の被験者数、n (%)[a)]				
全ての有害事象				
軽度	11 (25.0)	30 (38.5)	13 (35.1)	54 (34.0)
中等度	31 (70.5)	42 (53.8)	21 (56.8)	94 (59.1)
重度	2 (4.5)	6 (7.7)	2 (5.4)	10 (6.3)
因果関係の否定できない有害事象				
軽度	11 (37.9)	35 (58.3)	15 (45.5)	61 (50.0)
中等度	17 (58.6)	24 (40.0)	17 (51.5)	58 (47.5)
重度	1 (3.4)	1 (1.7)	1 (3.0)	3 (2.5)
有害事象により中止した被験者数、n (%)				
全ての有害事象	9 (18.0)	11 (12.0)	4 (9.3)	24 (13.0)
因果関係の否定できない有害事象	5 (10.0)	6 (6.5)	2 (4.7)	13 (7.0)
重篤な有害事象を発現した被験者数、n (%)				
全ての重篤な有害事象	12 (24.0)	15 (16.3)	6 (14.0)	33 (17.8)
因果関係の否定できない重篤な有害事象	3 (6.0)	1 (1.1)	2 (4.7)	6 (3.2)
死亡した被験者数、n (%)				
全ての重篤な有害事象	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	2 (1.1)
因果関係の否定できない重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象により中止した被験者数、n (%)				
全ての重篤な有害事象	7 (14.0)	6 (6.5)	1 (2.3)	14 (7.6)
因果関係の否定できない重篤な有害事象	3 (6.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (2.2)

Source: CSR Table 42

（ ）内は発現率（%）=発現被験者数/評価対象被験者数× 100

n (%): 該当被験者数（割合）

041023 試験ベースライン以降、治験薬最終投与から 7 日後（重篤な有害事象は 30 日後）までに発現／悪化した有害事象を集計対象とした

因果関係の否定できない有害事象：治験責任医師によって「関連あり」「おそらく関連あり」「関連の可能性あり」と判断された有害事象とした

a) 割合の分母は有害事象が発現した被験者数

表 2.7.6.50-31 有害事象発現頻度の概要（041513 試験のみ）（AST 集団）

カテゴリー	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)	合計 (N=185)
有害事象又は重篤な有害事象の発現被験者数、n (%)				
全ての有害事象	37 (74.0)	62 (67.4)	32 (74.4)	131 (70.8)
因果関係の否定できない有害事象	21 (42.0)	35 (38.0)	21 (48.8)	77 (41.6)
有害事象又は重篤な有害事象を発現した性別の被験者数、n (%)				
女性	n=22	n=37	n=25	n=84
全ての有害事象	18 (81.8)	28 (75.7)	19 (76.0)	65 (77.4)
因果関係の否定できない有害事象	9 (40.9)	12 (32.4)	10 (40.0)	31 (36.9)
男性	n=28	n=55	n=18	n=101
全ての有害事象	19 (67.9)	34 (61.8)	13 (72.2)	66 (65.3)
因果関係の否定できない有害事象	12 (42.9)	23 (41.8)	11 (61.1)	46 (45.5)
有害事象又は重篤な有害事象を発現した人種別の被験者数、n (%)				
白人	n=34	n=65	n=27	n=126
全ての有害事象	29 (85.3)	42 (64.6)	22 (81.5)	93 (73.8)
因果関係の否定できない有害事象	14 (41.2)	26 (40.0)	14 (51.9)	54 (42.9)
黒人	n=9	n=9	n=7	n=25
全ての有害事象	5 (55.6)	6 (66.7)	3 (42.9)	14 (56.0)
因果関係の否定できない有害事象	4 (44.4)	1 (11.1)	2 (28.6)	7 (28.0)
アジア人	n=6	n=17	n=9	n=32
全ての有害事象	3 (50.0)	14 (82.4)	7 (77.8)	24 (75.0)
因果関係の否定できない有害事象	3 (50.0)	8 (47.1)	5 (55.6)	16 (50.0)
その他	1	1	0	2
程度別の被験者数、n (%) [a)]				
全ての有害事象				
軽度	8 (21.6)	25 (40.3)	14 (43.8)	47 (35.9)
中等度	27 (73.0)	32 (51.6)	15 (46.9)	74 (56.5)
重度	2 (5.4)	5 (8.1)	3 (9.4)	10 (7.6)
因果関係の否定できない有害事象				
軽度	5 (23.8)	20 (57.1)	10 (47.6)	35 (45.5)
中等度	16 (76.2)	14 (40.0)	10 (47.6)	40 (51.9)
重度	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (4.8)	2 (2.6)
有害事象により中止した被験者数、n (%)				
全ての有害事象	9 (18.0)	9 (9.8)	4 (9.3)	22 (11.9)
因果関係の否定できない有害事象	5 (10.0)	5 (5.4)	2 (4.7)	12 (6.5)
重篤な有害事象を発現した被験者数、n (%)				
全ての重篤な有害事象	12 (24.0)	12 (13.0)	6 (14.0)	30 (16.2)
因果関係の否定できない重篤な有害事象	3 (6.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	5 (2.7)
死亡した被験者数 n (%)				
全ての重篤な有害事象	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	2 (1.1)
因果関係の否定できない重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象により中止した被験者数、n (%)				
全ての重篤な有害事象	7 (14.0)	5 (5.4)	1 (2.3)	13 (7.0)
因果関係の否定できない重篤な有害事象	3 (6.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (2.2)

Source: CSR Table 43

（ ）内は発現率（%）=発現例数/評価対象例数× 100

n (%): 該当被験者数（割合）

041513 試験ベースライン以降、治験薬最終投与から 7 日後（重篤な有害事象は 30 日後）までに発現／悪化した有害事象を集計対象とした

因果関係の否定できない有害事象：治験責任医師によって「関連あり」「おそらく関連あり」「関連の可能性あり」と判断された有害事象とした

a) 割合の分母は有害事象が発現した被験者数

2.7.6.50.4.3.1 全ての有害事象

全ての有害事象の一覧を表 2.7.6.50-64 に示した。

2.7.6.50.4.3.2 比較的よく見られる有害事象

アセナピン 5-10 mg BID 群で 2%以上発現した有害事象を、比較的よく見られる有害事象として定義した。041023 試験及び 041513 試験で投与群のいずれかに 2%以上発現した有害事象を表 2.7.6.50-32 に示した。

041023 試験から 041513 試験で、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群又はアセナピン 5-10 mg BID 群のいずれかで 2%以上に発現した有害事象のうちハロペリドール 2-8 mg 群の 2 倍以上の発現率であった有害事象は、口の感覚鈍麻（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 8.0%（4/50 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群 14.1%（13/92 名）、ハロペリドール 2-8 mg BID 群 0.0%（0/43 名））、傾眠（それぞれ 10.0%（5/50 名）、13.0%（12/92 名）、4.7%（2/43 名））、不安（それぞれ 10.0%（5/50 名）、12.0%（11/92 名）、4.7%（2/43 名））、体重減少（それぞれ 6.0%（3/50 名）、6.5%（6/92 名）、0.0%（0/43 名））、高血圧（それぞれ 6.0%（3/50 名）、3.3%（3/92 名）、0.0%（0/43 名））、ウイルス性気道感染（それぞれ 6.0%（3/50 名）、3.3%（3/92 名）、0.0%（0/43 名））、洞性徐脈（それぞれ 2.0%（1/50 名）、3.3%（3/92 名）、0.0%（0/43 名））、腟感染（それぞれ 2.0%（1/50 名）、2.2%（2/92 名）、0.0%（0/43 名））、心電図 QT 延長（それぞれ 4.0%（2/50 名）、1.1%（1/92 名）、0.0%（0/43 名））であった。

041023 試験から 041513 試験で、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群及びアセナピン 5-10 mg BID 群には発現せず、ハロペリドール 2-8 mg BID 群にのみ発現した有害事象は、腹部硬直 2.3%（1/43 名）、血中コレステロール増加 2.3%（1/43 名）、血中カリウム減少 2.3%（1/43 名）、運動緩慢 2.3%（1/43 名）、歯車様固縮 2.3%（1/43 名）、痙攣 2.3%（1/43 名）、角膜反射低下 2.3%（1/43 名）、よだれ 2.3%（1/43 名）、構語障害 4.7%（2/43 名）、感染性湿疹 2.3%（1/43 名）、胃ポリープ 2.3%（1/43 名）、胃食道逆流性疾患 4.7%（2/43 名）、顆粒球数減少 2.3%（1/43 名）、ヘマトクリット増加 2.3%（1/43 名）、幻聴 2.3%（1/43 名）、過敏症 2.3%（1/43 名）、低カリウム血症 2.3%（1/43 名）、低ナトリウム血症 2.3%（1/43 名）、膿痂疹 2.3%（1/43 名）、白血球減少症 2.3%（1/43 名）、リビドー減退 2.3%（1/43 名）、筋緊張 2.3%（1/43 名）、筋骨格不快感 2.3%（1/43 名）、慢性中耳炎 2.3%（1/43 名）、総蛋白増加 2.3%（1/43 名）、呼吸不全、鼻漏各 2.3%（1/43 名）、皮膚色素過剰 2.3%（1/43 名）、自殺企図 2.3%（1/43 名）、斜頚 2.3%（1/43 名）であった。

表 2.7.6.50-32 3 投与群のいずれかに 2%以上発現した有害事象（041023 試験及び 041513 試験）（AST 集団）

基本語	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)	合計 (N=185)
有害事象発現被験者数、n（%）	44 (88.0)	78 (84.8)	37 (86.0)	159 (85.9)
不眠症	19 (38.0)	29 (31.5)	9 (20.9)	57 (30.8)
パーキンソニズム	5 (10.0)	16 (17.4)	12 (27.9)	33 (17.8)
アカシジア	5 (10.0)	15 (16.3)	12 (27.9)	32 (17.3)
頭痛	13 (26.0)	15 (16.3)	8 (18.6)	36 (19.5)
口の感覚鈍麻	4 (8.0)	13 (14.1)	0 (0.0)	17 (9.2)
統合失調症	11 (22.0)	13 (14.1)	6 (14.0)	30 (16.2)
傾眠	5 (10.0)	12 (13.0)	2 (4.7)	19 (10.3)
不安	5 (10.0)	11 (12.0)	2 (4.7)	18 (9.7)
激越	4 (8.0)	9 (9.8)	6 (14.0)	19 (10.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	9 (9.8)	2 (4.7)	11 (5.9)
無力症	6 (12.0)	8 (8.7)	6 (14.0)	20 (10.8)
流涎過多	1 (2.0)	7 (7.6)	4 (9.3)	12 (6.5)
便秘	5 (10.0)	6 (6.5)	3 (7.0)	14 (7.6)
振戦	2 (4.0)	6 (6.5)	5 (11.6)	13 (7.0)
体重減少	3 (6.0)	6 (6.5)	0 (0.0)	9 (4.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	5 (5.4)	1 (2.3)	6 (3.2)
浮動性めまい	4 (8.0)	5 (5.4)	2 (4.7)	11 (5.9)
インフルエンザ	3 (6.0)	5 (5.4)	4 (9.3)	12 (6.5)
筋固縮	0 (0.0)	5 (5.4)	1 (2.3)	6 (3.2)
鎮静	1 (2.0)	5 (5.4)	2 (4.7)	8 (4.3)
嘔吐	5 (10.0)	5 (5.4)	4 (9.3)	14 (7.6)
消化不良	2 (4.0)	4 (4.3)	2 (4.7)	8 (4.3)
悪心	7 (14.0)	4 (4.3)	7 (16.3)	18 (9.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.0)	3 (3.3)	2 (4.7)	6 (3.2)
抑うつ症状	0 (0.0)	3 (3.3)	1 (2.3)	4 (2.2)
口内乾燥	0 (0.0)	3 (3.3)	1 (2.3)	4 (2.2)
ジスキネジア	0 (0.0)	3 (3.3)	2 (4.7)	5 (2.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	3 (3.3)	1 (2.3)	4 (2.2)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	3 (3.3)	0 (0.0)	3 (1.6)
高血圧	3 (6.0)	3 (3.3)	0 (0.0)	6 (3.2)
易刺激性	1 (2.0)	3 (3.3)	1 (2.3)	5 (2.7)
ウイルス性気道感染	3 (6.0)	3 (3.3)	0 (0.0)	6 (3.2)
鼻炎	1 (2.0)	3 (3.3)	1 (2.3)	5 (2.7)
洞性頻脈	1 (2.0)	3 (3.3)	0 (0.0)	4 (2.2)
体重増加	1 (2.0)	3 (3.3)	3 (7.0)	7 (3.8)
食欲減退（食欲不振）	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	3 (1.6)
背部痛	1 (2.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	4 (2.2)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	3 (1.6)
うつ病	1 (2.0)	2 (2.2)	3 (7.0)	6 (3.2)
下痢	5 (10.0)	2 (2.2)	2 (4.7)	9 (4.9)
味覚異常	2 (4.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	5 (2.7)
呼吸困難	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
ジストニア	0 (0.0)	2 (2.2)	3 (7.0)	5 (2.7)
食欲亢進	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
筋骨格硬直	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
発熱	0 (0.0)	2 (2.2)	3 (7.0)	5 (2.7)
統合失調症、妄想型	3 (6.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	6 (3.2)
副鼻腔炎	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
遅発性ジスキネジア	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	3 (1.6)
腟感染	1 (2.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	3 (1.6)
気管支炎	1 (2.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	3 (1.6)
月経困難症	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	2 (1.1)
心電図 QT 延長	2 (4.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.6)
疲労	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (4.7)	3 (1.6)
鼻閉	2 (4.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	4 (2.2)
鼻咽頭炎	2 (4.0)	1 (1.1)	4 (9.3)	7 (3.8)
疼痛	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	2 (1.1)

基本語	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)	合計 (N=185)
四肢痛	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	2 (1.1)
妄想症	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	2 (1.1)
そう痒症	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (4.7)	3 (1.6)
発疹	1 (2.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	3 (1.6)
上腹部痛	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (1.1)
腹部硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
血中コレステロール増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
血中カリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
血中トリグリセリド増加	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (1.1)
運動緩慢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
歯車様固縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
角膜反射低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
咳嗽	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (1.1)
食欲減退	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (1.1)
よだれ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
構語障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.7)	2 (1.1)
感染性湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
胃ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.7)	2 (1.1)
顆粒球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
ヘマトクリット増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
幻聴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
膿痂疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
白血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
リビドー減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
筋緊張	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
筋骨格不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
筋骨格痛	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (1.1)
起立性低血圧	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (1.1)
慢性中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
肺炎	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (1.1)
総蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
落ち着きのなさ	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.7)	3 (1.6)
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
皮膚色素過剰	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
自殺企図	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
斜頸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)

Source: CSR Table 46
MedDRA ver.10.1（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）
n (%): 該当被験者数（割合）
041023 試験ベースライン以降、治験薬最終投与から 7 日後（重篤な有害事象は 30 日後）までに発現/悪化した有害事象に基づき評価した
同じ器官別大分類又は基本語に該当する複数の有害事象を発現した被験者は、該当の器官別大分類又は基本語で 1 名として集計した

041513 試験のいずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象を表 2.7.6.50-33 に示した。

041513 試験で、ハロペリドール 2-8 mg BID 群での発現率と比較して、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群及びアセナピン 5-10 mg BID 群で 2 倍以上の発現率であった有害事象は、不眠症（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 24.0%（12/50 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群 18.5%（17/92 名）、ハロペリドール 2-8 mg BID 群 9.3%（4/43 名））、体重減少（それぞれ 4.0%（2/50 名）、5.4%（5/92 名）、0.0%（0/43 名））、ウイルス性気道感染（それぞれ 4.0%（2/50 名）、3.3%（3/92 名）、0.0%（0/43 名））、洞性頻脈（それぞれ 2.0%（1/50 名）、3.3%（3/92 名）、0.0%（0/43 名））、下痢（そ

れぞれ 4.0%（2/50 名）、2.2%（2/92 名）、0.0%（0/43 名））、高血圧（それぞれ 2.0%（1/50 名）、2.2%（2/92 名）、0.0%（0/43 名））、心電図 QT 延長（それぞれ 4.0%（2/50 名）、1.1%（1/92 名）、0.0%（0/43 名））、統合失調症、妄想型（それぞれ 6.0%（3/50 名）、1.1%（1/92 名）、0.0%（0/43 名））であった。

041513 試験の集計期間で、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群及びアセナピン 5-10 mg BID 群には発現せず、ハロペリドール 2-8 mg BID 群にのみ発現した有害事象は、腹部硬直 2.3%（1/43 名）、血中トリグリセリド増加 2.3%（1/43 名）、痙攣 2.3%（1/43 名）、咳嗽 2.3%（1/43 名）、口内乾燥 2.3%（1/43 名）、ジストニア 2.3%（1/43 名）、感染性湿疹 2.3%（1/43 名）、疲労 4.7%（2/43 名）、胃食道逆流性疾患 4.7%（2/43 名）、顆粒球数減少 2.3%（1/43 名）、幻聴 2.3%（1/43 名）、過敏症 2.3%（1/43 名）、低ナトリウム血症 2.3%（1/43 名）、膿痂疹 2.3%（1/43 名）、白血球減少症 2.3%（1/43 名）、リビドー減退 2.3%（1/43 名）、筋緊張 2.3%（1/43 名）、四肢痛 2.3%（1/43 名）、総蛋白増加 2.3%（1/43 名）、呼吸不全 2.3%（1/43 名）、自殺企図 2.3%（1/43 名）であった。

表 2.7.6.50-33 3 投与群のいずれに 2%以上発現した有害事象（041513 試験のみ）（AST 集団）

基本語	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=50)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)	合計 (N=185)
有害事象発現被験者数、n（%）	37 (74.0)	62 (67.4)	32 (74.4)	131 (70.8)
不眠症	12 (24.0)	17 (18.5)	4 (9.3)	33 (17.8)
統合失調症	11 (22.0)	13 (14.1)	6 (14.0)	30 (16.2)
頭痛	9 (18.0)	10 (10.9)	7 (16.3)	26 (14.1)
パーキンソニズム	3 (6.0)	10 (10.9)	3 (7.0)	16 (8.6)
激越	1 (2.0)	7 (7.6)	2 (4.7)	10 (5.4)
不安	3 (6.0)	7 (7.6)	2 (4.7)	12 (6.5)
無力症	5 (10.0)	7 (7.6)	6 (14.0)	18 (9.7)
アカシジア	4 (8.0)	6 (6.5)	3 (7.0)	13 (7.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	6 (6.5)	1 (2.3)	7 (3.8)
体重減少	2 (4.0)	5 (5.4)	0 (0.0)	7 (3.8)
便秘	4 (8.0)	4 (4.3)	3 (7.0)	11 (5.9)
インフルエンザ	3 (6.0)	4 (4.3)	3 (7.0)	10 (5.4)
傾眠	5 (10.0)	4 (4.3)	1 (2.3)	10 (5.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	3 (3.3)	0 (0.0)	3 (1.6)
抑うつ症状	0 (0.0)	3 (3.3)	1 (2.3)	4 (2.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	3 (3.3)	0 (0.0)	3 (1.6)
ウイルス性気道感染	2 (4.0)	3 (3.3)	0 (0.0)	5 (2.7)
鼻炎	1 (2.0)	3 (3.3)	1 (2.3)	5 (2.7)
鎮静	0 (0.0)	3 (3.3)	2 (4.7)	5 (2.7)
洞性頻脈	1 (2.0)	3 (3.3)	0 (0.0)	4 (2.2)
振戦	2 (4.0)	3 (3.3)	4 (9.3)	9 (4.9)
嘔吐	2 (4.0)	3 (3.3)	3 (7.0)	8 (4.3)
体重増加	1 (2.0)	3 (3.3)	3 (7.0)	7 (3.8)
食欲減退（食欲不振）	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	3 (1.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	3 (1.6)
うつ病	1 (2.0)	2 (2.2)	3 (7.0)	6 (3.2)
下痢	2 (4.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	4 (2.2)
浮動性めまい	3 (6.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	6 (3.2)
ジスキネジア	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	3 (1.6)
消化不良	1 (2.0)	2 (2.2)	2 (4.7)	5 (2.7)
呼吸困難	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
高血圧	1 (2.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	3 (1.6)
易刺激性	1 (2.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	4 (2.2)
悪心	3 (6.0)	2 (2.2)	6 (14.0)	11 (5.9)
発熱	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (4.7)	4 (2.2)
流涎過多	1 (2.0)	2 (2.2)	2 (4.7)	5 (2.7)
遅発性ジスキネジア	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	3 (1.6)
腟感染	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	2 (1.1)
気管支炎	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	2 (1.1)
心電図 QT 延長	2 (4.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.6)
筋固縮	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	2 (1.1)
鼻咽頭炎	1 (2.0)	1 (1.1)	2 (4.7)	4 (2.2)

基本語	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=50)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)	合計 (N=185)
疼痛	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	2 (1.1)
妄想症	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	2 (1.1)
そう痒症	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	2 (1.1)
統合失調症、妄想型	3 (6.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (2.2)
上腹部痛	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (1.1)
腹部硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
食欲減退	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (1.1)
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
ジストニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
感染性湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.7)	2 (1.1)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.7)	2 (1.1)
顆粒球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
幻聴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
口の感覚鈍麻	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
膿痂疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
白血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
リビドー減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
筋緊張	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
鼻閉	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (1.1)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
肺炎	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (1.1)
総蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
落ち着きのなさ	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.7)	3 (1.6)
自殺企図	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)

Source: CSR Table 47
MedDRA ver.10.1（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）
n (%): 該当被験者数（割合）
041513 試験ベースライン以降、治薬最終投与から 7 日後（重篤な有害事象は 30 日後）までに発現悪化した有害事象に基づき長期安全性を評価した
同じ器官別大分類又は基本語に該当する複数の有害事象を発現した被験者は、該当の器官別大分類又は基本語で 1 名として集計した

2.7.6.50.4.3.3 程度別の有害事象

程度別有害事象の一覧を表 2.7.6.50-65 に示した。なお、有害事象発現中に最も悪化した程度で集計した。

2.7.6.50.4.3.4 因果関係別有害事象の一覧

因果関係別有害事象の一覧を表 2.7.6.50-66 に示した。治験薬との因果関係は、治験責任医師又は分担医師が「関連あり」「おそらく関連あり」「関連の可能性あり」と判断した事象は「因果関係が否定できない」とし、「関連なし」「おそらく関連なし」と判断された事象は「因果関係が否定できる」として集計した。

2.7.6.50.4.4 重篤な有害事象

041513 試験中に新たに発現した死亡を含む重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.50-34 に示した。重篤な有害事象の叙述（統合失調症の悪化を除く）を「2.7.6.50.6.1 重篤な有害事象の叙述」に示した。

2.7.6.50.4.4.1 死亡

AST 集団では、アセナピン 5-10 mg BID 群 1 名、ハロペリドール 2-8 mg BID 群 1 名、合計 2 名が死亡した。

アセナピン 5-10 mg BID 群 1 名（被験者識別番号 368509、23 歳、男性）は、自殺既遂（医師記載名：自殺（クロザピンの急性中毒））により死亡した。本事象と治験薬との因果関係は、治験責任医師により「おそらく関連なし」と判断された。

ハロペリドール 2-8 mg BID 群 1 名（被験者識別番号 315504、37 歳、男性）は、痙攣及び呼吸不全により死亡した。本事象と治験薬との因果関係は、治験責任医師により「おそらく関連なし」と判断された。

2.7.6.50.4.4.2 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、アセナピン 5-10 mg BID 群、ハロペリドール 2-8 mg BID 群で、それぞれ 24.0%（12/50 名）、13.0%（12/92 名）、14.0%（6/43 名）の被験者に発現した。

重篤な有害事象の多く（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 7/12 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 8/12 名、ハロペリドール 2-8 mg BID 群 5/6 名）が「統合失調症（原疾患）の悪化[*1]」であった。

*1) 「統合失調症（原疾患）の悪化」の定義: MedDRA high level group term「統合失調症およびその他の精神障害」に該当する事象

他の精神医学的有害事象を同時に発現した被験者は、以下の 4 名であった。

- 被験者識別番号：301501（31 歳、男性）、精神医学的有害事象名：自殺念慮、投与群：アセナピン 5-10 mg BID 群
- 被験者識別番号：368509（23 歳、男性）、精神医学的有害事象名：自殺既遂、投与群：アセナピン 5-10 mg BID 群
- 被験者識別番号：362523（38 歳、女性）、精神医学的有害事象名：自殺企図、投与群：ハロペリドール 2-8 mg BID 群
- 被験者識別番号：315508（28 歳、男性）、精神医学的有害事象名：激越、投与群：アセナピン 5-10 mg BID 群

精神医学的以外の重篤な有害事象を発現した被験者は、以下の 4 名であった。

- 被験者識別番号：361500、精神医学的以外の有害事象名：妊娠時曝露及び人工流産、投与群：アセナピン 5-10 mg BID 群
- 被験者識別番号：362530、精神医学的以外の有害事象名：交通事故及び多発骨折、投与群：アセナピン 5-10 mg BID 群
- 被験者識別番号：315502、精神医学的以外の有害事象名：失神、投与群：プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群
- 被験者識別番号：376503、精神医学的以外の有害事象名：妊娠時曝露及び人工流産、投与群：プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群

重篤な有害事象の叙述（統合失調症の悪化を除く）を「2.7.6.50.6.1 重篤な有害事象の叙述」に示した。

表 2.7.6.50-34 重篤な有害事象の一覧（041513 試験のみ）

投与群	被験者識別番号	年齢	性別	人種	治療期間（日）	重篤な有害事象（MedDRA 基本語）	発現（日目）	終了（日目）	程度	因果関係	処置	転帰
A 5-10 mg	301501	31	男性	黒人	186	統合失調症	47	51	重度	おそらくなし	中断	回復
					186	自殺念慮	47	51	重度	おそらくなし	中断	回復
					186	統合失調症	52	60	中等度	おそらくなし	中断	回復
					186	統合失調症	177	185	中等度	可能性あり	中止	未回復
					186	統合失調症	191	199	重度	おそらくなし	NA	回復
A 5-10 mg	315508	28	男性	黒人	286	激越	72	74	中等度	おそらくなし	なし	回復
A 5-10 mg	361500	36	女性	白人	5	妊娠時曝露	-27	36	軽度	なし	中止	回復
					5	人工流産	-27	36	軽度	なし	中止	回復
A 5-10 mg	361512	27	女性	白人	373	統合失調症、妄想型	118	171	軽度	おそらくなし	なし	回復
A 5-10 mg	362501	68	女性	白人	184	統合失調症	140	224	中等度	おそらくなし	増量	回復
A 5-10 mg	362504	28	女性	白人	365	統合失調症	365	407	中等度	おそらくなし	NA	回復
A 5-10 mg	362508	49	女性	白人	303	統合失調症	20	65	中等度	おそらくなし	なし	回復
					303	統合失調症	187	213	中等度	おそらくなし	なし	回復
					303	統合失調症	302	333	中等度	おそらくなし	中止	回復
A 5-10 mg	362510	25	女性	白人	316	統合失調症	115	155	中等度	おそらくなし	なし	回復
					316	統合失調症	316	368	中等度	おそらくなし	中止	回復
A 5-10 mg	362525	40	女性	白人	321	統合失調症	321	367	中等度	おそらくなし	中止	回復

投与群	被験者識別番号	年齢	性別	人種	治療期間（日）	重篤な有害事象（MedDRA 基本語）	発現（日目）	終了（日目）	程度	因果関係	処置	転帰
A 5-10 mg	362530	43	女性	白人	34	交通事故	8	319	重度	おそらくなし	なし	回復したが後遺症あり
					34	多発骨折	8	319	重度	おそらくなし	なし	回復したが後遺症あり
A 5-10 mg	368505	40	女性	白人	365	統合失調症	156	205	中等度	おそらくなし	増量	回復
A 5-10 mg	368509	23	男性	白人	95	自殺既遂	96	96	重度	おそらくなし	NA	死亡
A 5-10 mg	376510	29	女性	白人	197	統合失調症	227	257	中等度	おそらくなし	中止	回復
H 2-8 mg	303502	43	女性	白人	360	統合失調症	275	285	重度	なし	なし	回復
H 2-8 mg	315504	37	男性	白人	204	低ナトリウム血症	107	109	中等度	可能性あり	中断	回復
					204	痙攣	107	109	中等度	可能性あり	中断	回復
					204	呼吸不全	204	204	重度	おそらくなし	NA	死亡
					204	痙攣	204	204	-	おそらくなし	NA	死亡
H 2-8 mg	362507	33	女性	白人	365	統合失調症	267	311	中等度	おそらくなし	増量	回復
					365	統合失調症	380	443	中等度	なし	NA	回復
H 2-8 mg	362509	32	女性	白人	147	統合失調症	176	258	中等度	なし	NA	回復
H 2-8 mg	362523	38	女性	白人	148	自殺企図	148	153	中等度	おそらくなし	中止	回復
					148	統合失調症	153	193	中等度	なし	NA	回復
H 2-8 mg	368511	61	女性	白人	92	統合失調症	57	97	中等度	おそらくなし	なし	回復
P/A 5-10 mg	300505	44	男性	黒人	5	統合失調症、妄想型	5	39	中等度	可能性あり	中止	回復
P/A 5-10 mg	306506	52	男性	黒人	128	統合失調症	128	134	中等度	おそらくなし	中止	回復
P/A 5-10 mg	308501	61	女性	白人	12	統合失調症	12	39	重度	おそらくなし	中止	回復
P/A 5-10 mg	315502	44	男性	黒人	3	失神	2	5	中等度	可能性あり	中止	回復
P/A 5-10 mg	320501	57	女性	白人	203	統合失調症、妄想型	204	208	軽度	なし	中止	回復
P/A 5-10 mg	362500	41	女性	白人	365	統合失調症	36	169	中等度	おそらくなし	なし	回復
					365	統合失調症	326	410	中等度	おそらくなし	なし	回復
P/A 5-10 mg	362506	21	女性	白人	86	統合失調症	60	128	中等度	おそらくなし	なし	回復
P/A 5-10 mg	362526	27	女性	白人	363	統合失調症	92	141	中等度	おそらくなし	なし	回復
P/A 5-10 mg	362527	50	女性	白人	364	統合失調症	124	163	中等度	おそらくなし	なし	回復
P/A 5-10 mg	363509	34	女性	白人	370	統合失調症、妄想型	386	412	中等度	なし	NA	未回復
P/A 5-10 mg	376503	20	女性	白人	115	妊娠時曝露	126	128	軽度	なし	中止	回復
					115	人工流産	126	128	軽度	なし	中止	回復
P/A 5-10 mg	376507	38	女性	白人	317	統合失調症	317	341	中等度	可能性あり	中止	回復

Source: CSR Table 44
MedDRA ver.10.1（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
発現（日後）及び終了（日後）は、本治験組入れ日からの日数
投与群: A 5-10 mg – アセナピン 5-10 mg BID 群、H 2-8 mg – ハロペリドール 2-8 mg BID 群、P/A 5-10 mg – プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群
発現日及び終了日は、041513 試験投与開始日を起点とした
NA: 該当なし

2.7.6.50.4.5 その他の重要な有害事象

2.7.6.50.4.5.1 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、表 2.7.6.50-35 に示した。

有害事象により投与中止に至った被験者の割合は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、アセナピン 5-10 mg BID 群、ハロペリドール 2-8 mg BID 群で、それぞれ 16.0%（8/50 名）、12.0%（11/92 名）、9.3%（4/43 名）であった。

投与中止に至った有害事象のうち、最も多く認められたのは「統合失調症（原疾患）の悪化[*1]」で、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、アセナピン 5-10 mg BID 群、ハロペリドール 2-8 mg BID 群で、それぞれ 8.0%（4/50 名）、5.4%（5/92 名）、2.3%（1/43 名）の被験者に発現した。

*1) 統合失調症（原疾患）の悪化の定義：MedDRA high level group term「統合失調症およびその他の精神障害」に該当する事象

表 2.7.6.50-35 中止に至った有害事象（041513 試験のみ）（AST 集団）

基本語	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)	合計 (N=185)
有害事象により投与を中止した被験者数 n (%)	8 (16.0)	11 (12.0)	4 (9.3)	23 (12.4)
有害事象により治験薬投与を中止した被験者数 n (%)	9 (18.0)	9 (9.8)	4 (9.3)	22 (11.9)
統合失調症	4 (8.0)	5 (5.4)	1 (2.3)	10 (5.4)
アカシジア	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	2 (1.1)
抑うつ症状	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	2 (1.1)
幻覚	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
妄想症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
鎮静	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
人工流産	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
妊娠時曝露	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
末梢性浮腫	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
妊娠反応陽性	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
統合失調症、妄想型	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
自殺企図	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
失神	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

Source: CSR Table 45
MedDRA ver.10.1（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）
n (%): 該当被験者数（割合）
最終投与から 7 日後「重篤な有害事象は 30 日後」までの 041513 試験期間中に発現した有害事象に基づいて長期安全性を評価した
同じ器官別大分類又は基本語に該当する複数の有害事象を発現した被験者は、該当の器官別大分類又は基本語で 1 名として集計した

2.7.6.50.4.5.2 重度の有害事象

短期投与試験（041023 試験）から 041513 試験の有害事象集計期間で程度が重度の有害事象は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、アセナピン 5-10 mg BID 群、ハロペリドール 2-8 mg BID 群で、それぞれ 4.0%（2/50 名）、6.5%（6/92 名）、4.7%（2/43 名）の被験者に発現した。

041513 試験の有害事象集計期間で程度が重度の有害事象は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、アセナピン 5-10 mg BID 群、ハロペリドール 2-8 mg BID 群で、それぞれ 4.0%（2/50 名）、5.4%（5/92 名）、4.7%（2/43 名）の被験者に発現した。

3 投与群で共通して最も多く発現した重度の有害事象は、統合失調症（原疾患）の悪化[*1] であり、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、アセナピン 5-10 mg BID 群、ハロペリドール 2-8 mg BID 群で、それぞれ 1 名、2 名、1 名の被験者に発現した。

プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群で精神医学的以外の重度の有害事象は、アカシジア（1 名）であった。アセナピン 5-10 mg BID 群で精神医学的以外の重度の有害事象は、顔面損傷（1 名）、多発骨折（1 名）、傾眠（1 名）であった。ハロペリドール 2-8 mg BID 群で精神医学的以外の重度の有害事象は、呼吸不全（1 名）であった。なお、ハロペリドール 2-8 mg BID 群で精神医学的以外の重度の有害事象（呼吸不全）を発現した被験者（被験者識別番号 315504）は、重篤な有害事象（痙攣及び呼吸不全）を発現した被験者として集計した。

*1) 「統合失調症（原疾患）の悪化の定義」: MedDRA high level groupterm 統合失調症およびその他の精神障害に該当する事象

2.7.6.50.4.5.3 口腔内に関する有害事象

041513 試験での口腔内に関する有害事象は、以下のとおりであった。

口の感覚鈍麻は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群で 6.0%（3/50 名）に発現した。

流涎過多は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群で 2.0%（1/50 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群 2.2%（2/92 名）、ハロペリドール 2-8 mg BID 群 4.7%（2/43 名）に発現した。

舌乾燥は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 1.1%（1/92 名）に発現した。

口内乾燥は、ハロペリドール 2-8 mg BID 群 2.3%（1/43 名）に発現した。

舌腫脹は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群で 2.0%（1/50 名）に発現した。

2.7.6.50.4.5.4 錐体外路症状

錐体外路症状評価尺度（BARS、AIMS 及び SARS）スコアによる錐体外路症状の結果を表 2.7.6.50-36 に示した。

表 2.7.6.50-36 錐体外路症状評価尺度スコアが変化した被験者数（041513 試験のみ）（AST 集団）

評価スケール	MedDRA 基本語	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)		アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)		ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)		合計 (N=185)	
		N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)
AIMS	Severity abnormal movements (Item 8) Score ≥ 2	45	1 (2.2)	85	0 (0.0)	40	0 (0.0)	170	1 (0.6)
BARS	Global Score ≥ 2	44	3 (6.8)	83	8 (9.6)	38	4 (10.5)	165	15 (9.1)
SARS	Total Score > 3	42	1 (2.4)	78	5 (6.4)	38	4 (10.5)	158	10 (6.3)

Source: CSR Table 73

n (%): 該当被験者数（割合）

N * =041023 試験時点で以下に該当する被験者数

AIMS:「severity of abnormal movements」スコアが 2 未満

BARS:「global clinical assessment of akathisia」スコアが 2 未満

SARS: 合計スコアが 3 以下

041513 試験ベースライン以降、治験薬最終投与から 7 日後までに発現した錐体外路症状を集計対象とした

041023 試験から 041513 試験の錐体外路症状に関する有害事象を表 2.7.6.50-37 に示した。

錐体外路症状はプラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、アセナピン 5-10 mg BID 群、ハロペリドール 2-8 mg BID 群で、それぞれ 18.0%（9/50 名）、34.8%（32/92 名）、53.5%（23/43 名）の被験者に発現した。アカシジアを発現した被験者は、それぞれ 10.0%（5/50 名）、16.3%（15/92 名）、27.9%（12/43 名）であった。パーキンソニズムを発現した被験者は、それぞれ 10.0%（5/50 名）、17.4%（16/92 名）、27.9%（12/43 名）であった。ジスキネジアを発現した被験者は、それぞれ 0.0%（0/50 名）、3.3%（3/92 名）、4.7%（2/43 名）であった。

表 2.7.6.50-37 錐体外路症状に関する有害事象の一覧（041023 試験及び 041513 試験）（AST 集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)	合計 (N=185)
1 件以上の錐体外路症状に関する有害事象が発現した被験者 n (%)	9 (18.0)	32 (34.8)	23 (53.5)	64 (34.6)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
斜頸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
神経系障害	9 (18.0)	32 (34.8)	23 (53.5)	64 (34.6)
パーキンソニズム	5 (10.0)	16 (17.4)	12 (27.9)	33 (17.8)
アカシジア	5 (10.0)	15 (16.3)	12 (27.9)	32 (17.3)
ジスキネジア	0 (0.0)	3 (3.3)	2 (4.7)	5 (2.7)
ジストニア	0 (0.0)	2 (2.2)	3 (7.0)	5 (2.7)
遅発性ジスキネジア	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	3 (1.6)
眉間反射異常	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
歯車様固縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)

Source: CSR Table 74
MedDRA ver.10.1（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
n (%): 該当被験者数（割合）
041023 試験ベースライン以降、治験薬最終投与から 7 日後（重篤な有害事象は 30 日後）までに発現/悪化した有害事象に基づき長期安全性を評価した
同じ器官別大分類又は基本語に該当する複数の有害事象を発現した被験者は、該当の器官別大分類又は基本語で 1 名として集計した

041513 試験の錐体外路症状に関する有害事象を表 2.7.6.50-38 に示した。

錐体外路症状はプラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、アセナピン 5-10 mg BID 群、ハロペリドール 2-8 mg BID 群で、それぞれ 12.0%（6/50 名）、20.7%（19/92 名）、20.9%（9/43 名）の被験者に発現した。アカシジアを発現した被験者は、それぞれ 8.0%（4/50 名）、6.5%（6/92 名）、7.0%（3/43 名）であった。パーキンソニズムを発現した被験者は、それぞれ 6.0%（3/50 名）、10.9%（10/92 名）、7.0%（3/43 名）であった。ジスキネジアを発現した被験者は、それぞれ 0.0%（0/50 名）、2.2%（2/92 名）、2.3%（1/43 名）であった。

アセナピン 5-10 mg BID 群の 2 名（被験者識別番号 300503 及び 361505）、ハロペリドール 2-8 mg BID 群の 1 名（被験者識別番号 315504）、合計 3 名の被験者に軽度又は中等度の遅発性ジスキネジアが発現した。この有害事象への処置は、全ての被験者でなかった。

表 2.7.6.50-38 錐体外路症状に関する有害事象の一覧（041513 試験のみ）（AST 集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)	合計 (N=185)
1 件以上の錐体外路症状に関する有害事象が発現した被験者 n (%)	6 (12.0)	19 (20.7)	9 (20.9)	34 (18.4)
神経系障害	6 (12.0)	19 (20.7)	9 (20.9)	34 (18.4)
パーキンソニズム	3 (6.0)	10 (10.9)	3 (7.0)	16 (8.6)
アカシジア	4 (8.0)	6 (6.5)	3 (7.0)	13 (7.0)
ジスキネジア	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	3 (1.6)
遅発性ジスキネジア	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	3 (1.6)
眉間反射異常	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
ジストニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)

Source: CSR Table 75
MedDRA ver.10.1（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
n (%): 該当被験者数（割合）
有害事象は、長期投与試験期間中に発現又は悪化した有害事象を集計対象とした
041513 試験ベースライン以降、治験薬最終投与から 7 日後（重篤な有害事象は 30 日後）までに発現/悪化した有害事象に基づき長期安全性を評価した
同じ器官別大分類又は基本語に該当する複数の有害事象を発現した被験者は、該当の器官別大分類又は基本語で 1 名として集計した

2.7.6.50.4.6 臨床検査

検査項目ごとに 041023 試験ベースライン後に 1 回でも測定が行われた被験者で、異常変動のあった被験者の割合を算出した。なお、異常変動のあった被験者の定義は、以下のとおりとした。

(1) ベースライン時が基準範囲内の被験者が、治験薬投与期間中に 1 回でも各項目に定められた異常変動と判断する基準範囲を超えた場合
(2) ベースライン時に異常変動と判断する基準値を既に超えていた被験者が、治験薬投与期間中にベースライン時よりも悪化した場合

041023 試験のベースラインは、二重盲検投与期の最初の服薬前で評価可能な値とした。041513 試験のベースラインは、041023 試験の最終評価日（Day 42）又は最後の評価可能な値とした。

2.7.6.50.4.6.1 プロラクチン

短期投与試験（041023 試験）及び 041513 試験全体のいずれかの時点でプロラクチン濃度の異常値を示した被験者数を表 2.7.6.50-39 に示した。041023 試験のベースライン時から最終評価時点で、基準値上限 2 倍以上の高値を示した被験者の割合は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、アセナピン 5-10 mg BID 群、ハロペリドール 2-8 mg BID 群で、それぞれ 20.0%（10/50 名）、26.7%（24/90 名）、36.6%（15/41 名）であった。また、基準値上限 4 倍以上の高値を示した被験者の割合は、それぞれ 8.0%（4/50 名）、6.7%（6/90 名）、7.3%（3/41 名）であった。

短期投与試験（041023 試験）及び 041513 試験全体のいずれかの時点でプロラクチン濃度の異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.50-40 に示した。L/H→H の異常変動が認められた被験者の割合は、それぞれ 45.5%（10/22 名）、41.0%（16/39 名）、80.0%（12/15 名）であった。また、短期投与試験（041023 試験）のベースライン時が基準範囲内又は基準値超で、041513 試験中で基準値下限を超えた被験者の割合は、それぞれ 6.0%（3/50 名）、2.2%（2/90 名）、0.0%（0/41 名）であった。

短期投与試験（041023 試験）のベースライン時から 041513 試験の最終評価時点で、プロラクチン濃度の異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.50-41 に示した。短期投与試験（041023 試験）のベースライン時が基準値未満又は基準範囲内で、041513 試験の最終評価時点で基準値上限を超えた被験者の割合は、それぞれ 33.3%（6/18 名）、24.2%（8/33 名）、50.0%（6/12 名）であった。また、短期投与試験（041023 試験）のベースライン時が基準範囲内又は基準値超で、041513 試験の最終評価時点で基準値下限を超えた被験者の割合は、それぞれ 4.9%（2/41 名）、0.0%（0/79 名）、0.0%（0/37 名）であった。

短期投与試験（041023 試験）のベースライン時から 041513 試験の最終評価時点のプロラクチン濃度の変化量を表 2.7.6.50-42 に示した。短期投与試験（041023 試験）のベースライン時からの 041513 試験のプロラクチン濃度の変化量は、それぞれ-10.8μ・･L、-23.7 μg/L、-13.8 μg/L であった。

表 2.7.6.50-39 プロラクチン濃度の異常値を示した被験者数（041023 試験及び 041513 試験）（AST 集団）

Test Name	Criteria	Value	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)		アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)		ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)		合計 (N=185)	
			N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)
Prolactin	> 2 ×ULN	Increase	50	10 (20.0)	90	24 (26.7)	41	15 (36.6)	181	49 (27.1)
Prolactin	> 4 ×ULN	Increase	50	4 (8.0)	90	6 (6.7)	41	3 (7.3)	181	13 (7.2)

Source: CSR Table 48
N*: 少なくともベースライン後に 1 時点以上の臨床検査結果がある被験者数
最終の採血は最終投薬 7 日後までに行った

表 2.7.6.50-40 プロラクチン濃度の異常変動を示した被験者数（041023 試験及び 041513 試験）（AST 集団）

Test Name	Value	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)		アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)		ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)		合計 (N=185)	
		N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)
Prolactin	L/N→H	22	10 (45.5)	39	16 (41.0)	15	12 (80.0)	76	38 (50.0)
	N/H→L	50	3 (6.0)	90	2 (2.2)	41	0 (0.0)	181	5 (2.8)

Source: CSR Table 49
L/N: 基準値未満又は基準範囲内、H: 基準値超、N/H: 基準範囲内又は基準値超、
L: 基準値未満
N *（評価対象被験者数）: ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数
n (%): 治験期間中に H 又は L への異常変動を示した被験者数（割合）
最終の採血は最終投薬 7 日後までに行った

表 2.7.6.50-41 最終評価時点でプロラクチン濃度の異常変動を示した被験者数（041023 試験及び 041513 試験）（AST 集団）

Test Name	Value	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)		アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)		ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)		合計 (N=185)	
		N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)
Prolactin	L/N→H	18	6 (33.3)	33	8 (24.2)	12	6 (50.0)	63	20 (31.7)
	N/H→L	41	2 (4.9)	79	0 (0.0)	37	0 (0.0)	157	2 (1.3)

Source: CSR Table 50
L/N: 基準値未満又は基準範囲内、H: 基準値超、N/H: 基準範囲内又は基準値超、
L: 基準値未満
N *（評価対象被験者数）: ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数
n (%): 治験期間中に H 又は L への異常変動を示した被験者数（割合）
最終の採血は最終投薬 7 日後までに行った

表 2.7.6.50-42 最終評価時点のプロラクチン濃度の変化量（041023 試験及び 041513 試験）（AST 集団）

プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群													
Test Name		Baseline N=41				Last Assessment N=41				Difference N=41			
	Units	Mean	Med.	SD	Range	Mean	Med.	SD	Range	Mean	Med.	SD	Range
Prolactin	µg/L	43.3	27.7	45.10	(5.0,181.1)	32.5	14.7	43.44	(2.8,206.9)	-10.8	-9.0	53.67	(-126.9,199.9)
アセナピン 5-10 mg BID 群													
Test Name		Baseline N=79				Last Assessment N=79				Difference N=79			
	Units	Mean	Med.	SD	Range	Mean	Med.	SD	Range	Mean	Med.	SD	Range
Prolactin	µg/L	44.7	32.4	42.75	(4.6,228.2)	21.0	8.7	23.67	(2.9,129.7)	-23.7	-13.0	38.61	(-139.2,67.1)
ハロペリドール 2-8 mg BID 群													
Test Name		Baseline N=37				Last Assessment N=37				Difference N=37			
	Units	Mean	Med.	SD	Range	Mean	Med.	SD	Range	Mean	Med.	SD	Range
Prolactin	µg/L	51.4	31.7	54.31	(2.0,205.7)	37.6	19.9	42.47	(4.6,186.0)	-13.8	-11.4	48.91	(-147.0,123.4)
合計													
Test Name		Baseline N=157				Last Assessment N=157				Difference N=157			
	Units	Mean	Med.	SD	Range	Mean	Med.	SD	Range	Mean	Med.	SD	Range
Prolactin	µg/L	45.9	31.7	46.10	(2.0,228.2)	27.9	13.3	35.11	(2.8,206.9)	-18.0	-11.2	45.50	(-147.0,199.9)

Source: CSR Table 51
短期投与試験（041023 試験）のベースライン時から 041513 試験の最終評価時点のプロラクチン濃度の変化量を求めた
最終の採血は最終投薬 7 日後までに行った

2.7.6.50.4.6.2 代謝に関する臨床検査項目

短期投与試験（041023 試験）及び 041513 試験全体のいずれかの時点で代謝に関する臨床検査項目（空腹時血糖、空腹時トリグリセリド）の異常値を示した被験数を表 2.7.6.50-43 に、代謝に関する臨床検査項目で異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.50-44 に示した。また、短期投与試験（041023 試験）のベースライン時から 041513 試験の最終評価時点で、代謝に関する臨床検査項目の異常行動を示した被験者数を表 2.7.6.50-45 に、短期投与試験（041023 試験）のベースライン時から 041513 試験の最終評価時点の代謝に関する臨床検査項目の変化量を表 2.7.6.50-46 に示した。

041513 試験では、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群及びアセナピン 5-10 mg BID 群で血清脂質に及ぼす影響は認められなかった。

表 2.7.6.50-43 代謝に関する臨床検査項目の異常値を示した被験者数（041023 試験及び 041513 試験）（AST 集団）

Test Name	Criteria	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)		アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)		ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)		合計 (N=185)	
		N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)
Glucose fasting	> 50% above ULN	50	5 (10.0)	86	10 (11.6)	39	3 (7.7)	175	18 (10.3)
	> 50% below LLN	50	0 (0.0)	86	0 (0.0)	39	2 (5.1)	175	2 (1.1)
Triglycerides fasting	> 500 mg/dL; SI unit: > 5.65 mmol/L	50	1 (2.0)	86	1 (1.2)	39	0 (0.0)	175	2 (1.1)

Source: CSR Table 52
最終の採血は最終投薬 7 日後までに行った
N*: 少なくともベースライン後に 1 時点以上の臨床検査結果がある被験者数
n (%): ベースライン時に基準範囲内でありベースライン後 1 回でも異常値を示した被験者数(割合)、及びベースライン時に異常値で治験期間中悪化した被験者数（割合）

表 2.7.6.50-44 代謝に関する臨床検査項目の異常変動を示した被験者数（041023 試験及び 041513 試験）（AST 集団）

Test Name	Value	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)		アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)		ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)		合計 (N=185)	
		N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)
Cholesterol total	L/N→H	49	1 (2.0)	88	12 (13.6)	42	2 (4.8)	179	15 (8.4)
	N/H→L	45	10 (22.2)	74	8 (10.8)	32	9 (28.1)	151	27 (17.9)
Glucose fasting	L/N→H	41	9 (22.0)	70	15 (21.4)	29	5 (17.2)	140	29 (20.7)
	N/H→L	44	2 (4.5)	71	2 (2.8)	29	2 (6.9)	144	6 (4.2)
HDL-Cholesterol	L/N→H	48	3 (6.3)	88	4 (4.5)	41	2 (4.9)	177	9 (5.1)
	N/H→L	46	7 (15.2)	84	8 (9.5)	33	7 (21.2)	163	22 (13.5)
HbA1c (%)	L/N→H	45	3 (6.7)	75	4 (5.3)	30	1 (3.3)	150	8 (5.3)
	N/H→L	45	2 (4.4)	76	0 (0.0)	33	0 (0.0)	154	2 (1.3)
Insulin total fasting	L/N→H	40	9 (22.5)	62	11 (17.7)	28	7 (25.0)	130	27 (20.8)
	N/H→L	44	2 (4.5)	69	5 (7.2)	27	1 (3.7)	140	8 (5.7)
LDL-Cholesterol	L/N→H	49	1 (2.0)	87	9 (10.3)	43	3 (7.0)	179	13 (7.3)
	N/H→L	44	8 (18.2)	74	7 (9.5)	36	9 (25.0)	154	24 (15.6)
Triglycerides fasting	L/N→H	45	11 (24.4)	70	11 (15.7)	31	2 (6.5)	146	24 (16.4)
	N/H→L	43	0 (0.0)	73	6 (8.2)	29	1 (3.4)	145	7 (4.8)

Source: CSR Table 53
L/N: 基準値未満又は基準範囲内、H: 基準値超、N/H: 基準範囲内又は基準値超、
L: 基準値未満
N *（評価対象被験者数）: ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数
n (%): 治験期間中に H 又は L への異常変動を示した被験者数（割合）
最終の採血は最終投薬 7 日後までに行った

表 2.7.6.50-45 最終評価時点で代謝に関する臨床検査項目の異常変動を示した被験者数（041023 試験及び 041513 試験）（AST 集団）

Test Name	Value	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)		アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)		ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)		合計 (N=185)	
		N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)
Cholesterol total	L/N→H	39	1 (2.6)	76	2 (2.6)	36	0 (0.0)	151	3 (2.0)
	N/H→L	37	4 (10.8)	64	5 (7.8)	28	3 (10.7)	129	12 (9.3)
Glucose fasting	L/N→H	32	3 (9.4)	62	3 (4.8)	25	1 (4.0)	119	7 (5.9)
	N/H→L	36	1 (2.8)	64	0 (0.0)	25	0 (0.0)	125	1 (0.8)
HDL-Cholesterol	L/N→H	39	0 (0.0)	75	2 (2.7)	35	0 (0.0)	149	2 (1.3)
	N/H→L	35	3 (8.6)	71	3 (4.2)	28	1 (3.6)	134	7 (5.2)
HbA1c (%)	L/N→H	37	2 (5.4)	66	1 (1.5)	26	1 (3.8)	129	4 (3.1)
	N/H→L	38	1 (2.6)	67	0 (0.0)	29	0 (0.0)	134	1 (0.7)
Insulin total fasting	L/N→H	29	5 (17.2)	51	2 (3.9)	19	1 (5.3)	99	8 (8.1)
	N/H→L	32	0 (0.0)	56	3 (5.4)	20	0 (0.0)	108	3 (2.8)
LDL-Cholesterol	L/N→H	37	1 (2.7)	71	4 (5.6)	37	0 (0.0)	145	5 (3.4)
	N/H→L	35	4 (11.4)	63	4 (6.3)	31	3 (9.7)	129	11 (8.5)
Triglycerides fasting	L/N→H	36	6 (16.7)	62	1 (1.6)	26	1 (3.8)	124	8 (6.5)
	N/H→L	35	0 (0.0)	64	2 (3.1)	25	0 (0.0)	124	2 (1.6)

Source: CSR Table 54

L/N: 基準値未満又は基準範囲内、H: 基準値超、N/H: 基準範囲内又は基準値超、

L: 基準値未満

N *（評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数

n (%): 治験期間中に H 又は L への異常変動を示した被験者数（割合）

最終の採血は最終投薬 7 日後までに行った

表 2.7.6.50-46 最終評価時点で代謝に関する臨床検査項目の変化量（041023 試験及び 041513 試験）（AST 集団）

プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群															
Test Name	Units	Baseline					Last assessment					Difference				
		N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range
Cholesterol total	mmol/L	41	4.8	4.7	1.01	(3.3,8.3)	41	5.0	4.8	1.07	(3.2,8.7)	41	0.2	0.2	0.74	(-2.4,2.1)
Glucose fasting	mmol/L	36	5.6	5.4	0.98	(4.4,8.6)	38	5.4	5.4	0.91	(3.6,8.8)	36	-0.2	0.1	1.01	(-3.3,1.3)
HDL-Cholesterol	mmol/L	40	1.2	1.2	0.33	(0.6,1.9)	40	1.3	1.3	0.40	(0.6,2.3)	40	0.1	0.0	0.28	(-0.7,0.7)
HbA1c	%	38	5.3	5.4	0.45	(4.4,6.8)	41	5.5	5.4	0.51	(4.3,7.5)	38	0.1	0.1	0.35	(-0.4,1.2)
Insulin total fasting	uIU/mL	32	14.3	6.1	23.59	(2.0,99.8)	35	14.7	8.0	16.57	(2.0,71.8)	32	0.3	2.0	28.10	(-86.4,64.2)
LDL-Cholesterol	mmol/L	39	2.9	2.8	0.90	(2.0,5.8)	39	2.8	2.8	0.80	(1.5,5.3)	39	-0.1	-0.0	0.67	(-1.9,1.9)
Triglycerides fasting	mmol/L	36	1.4	1.3	0.60	(0.6,3.2)	38	1.9	1.3	1.45	(0.5,6.1)	36	0.4	0.1	1.20	(-1.1,4.3)
アセナピン 5-10 mg BID 群																
Test Name	Units	Baseline					Last assessment					Difference				
		N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range
Cholesterol total	mmol/L	80	4.7	4.7	1.05	(2.3,7.4)	80	4.9	4.7	1.05	(3.1,7.6)	80	0.2	0.3	0.92	(-2.1,2.3)
Glucose fasting	mmol/L	65	5.2	5.2	0.64	(3.7,7.3)	74	5.6	5.4	0.88	(4.3,9.4)	65	0.3	0.2	0.87	(-2.3,4.1)
HDL-Cholesterol	mmol/L	78	1.2	1.1	0.31	(0.5,2.0)	78	1.3	1.3	0.35	(0.6,2.7)	78	0.1	0.1	0.29	(-0.6,1.1)
HbA1c	%	71	5.3	5.3	0.51	(3.9,6.3)	78	5.4	5.4	0.30	(4.6,6.1)	71	0.1	0.0	0.48	(-0.9,1.8)
Insulin total fasting	uIU/mL	58	11.2	5.9	14.09	(1.2,59.1)	66	11.6	6.7	15.75	(1.8,90.5)	58	-1.2	0.9	16.00	(-53.0,52.0)
LDL-Cholesterol	mmol/L	76	2.9	2.9	0.92	(1.2,5.2)	76	3.0	2.9	0.93	(1.3,5.8)	76	0.2	0.1	0.82	(-2.1,2.3)
Triglycerides fasting	mmol/L	65	1.4	1.3	0.88	(0.5,6.7)	74	1.4	1.1	0.89	(0.5,5.2)	65	-0.1	-0.1	1.00	(-4.8,3.7)
ハロペリドール 2-8 mg BID 群																
Test Name	Units	Baseline					Last assessment					Difference				
		N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range
Cholesterol total	mmol/L	37	4.7	4.8	1.05	(3.1,7.0)	37	4.6	4.5	0.92	(3.2,7.4)	37	-0.1	0.1	0.80	(-1.7,1.4)
Glucose fasting	mmol/L	27	5.0	4.9	0.86	(2.4,6.5)	33	5.4	5.4	0.54	(4.4,6.7)	27	0.5	0.3	0.99	(-1.6,3.5)
HDL-Cholesterol	mmol/L	37	1.2	1.1	0.35	(0.6,2.2)	37	1.2	1.2	0.36	(0.6,2.1)	37	0.1	0.1	0.37	(-1.5,0.7)
HbA1c	%	32	5.4	5.4	0.63	(3.9,6.6)	36	5.5	5.4	0.48	(4.6,6.8)	32	0.1	0.0	0.54	(-1.1,1.3)
Insulin total fasting	uIU/mL	20	10.0	6.6	7.64	(3.5,34.6)	25	13.4	9.2	12.64	(3.4,51.5)	20	4.6	2.4	12.15	(-13.1,45.5)
LDL-Cholesterol	mmol/L	37	2.9	2.7	0.89	(1.5,4.5)	37	2.8	2.6	0.79	(1.4,4.9)	37	-0.2	-0.1	0.67	(-1.7,1.0)
Triglycerides fasting	mmol/L	27	1.4	1.2	0.69	(0.6,3.3)	33	1.4	1.2	0.68	(0.6,3.3)	27	-0.0	0.0	0.79	(-2.4,1.8)
合計																
Test Name	Units	Baseline					Last assessment					Difference				
		N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range
Cholesterol total	mmol/L	158	4.7	4.7	1.03	(2.3,8.3)	158	4.8	4.7	1.03	(3.1,8.7)	158	0.1	0.2	0.85	(-2.4,2.3)
Glucose fasting	mmol/L	128	5.3	5.2	0.82	(2.4,8.6)	145	5.5	5.4	0.82	(3.6,9.4)	128	0.2	0.2	0.96	(-3.3,4.1)
HDL-Cholesterol	mmol/L	155	1.2	1.1	0.32	(0.5,2.2)	155	1.3	1.3	0.37	(0.6,2.7)	155	0.1	0.1	0.31	(-1.5,1.1)
HbA1c	%	141	5.3	5.4	0.52	(3.9,6.8)	155	5.4	5.4	0.41	(4.3,7.5)	141	0.1	0.0	0.46	(-1.1,1.8)
Insulin total fasting	uIU/mL	110	11.9	6.0	16.58	(1.2,99.8)	126	12.8	7.5	15.37	(1.8,90.5)	110	0.3	1.7	19.72	(-86.4,64.2)
LDL-Cholesterol	mmol/L	152	2.9	2.8	0.90	(1.2,5.8)	152	2.9	2.8	0.87	(1.3,5.8)	152	0.0	0.1	0.76	(-2.1,2.3)
Triglycerides fasting	mmol/L	128	1.4	1.3	0.77	(0.5,6.7)	145	1.5	1.1	1.04	(0.5,6.1)	128	0.1	-0.0	1.04	(-4.8,4.3)

Source: CSR Table 55

N: number of subjects with baseline assessments、SD: 標準偏差、採血は最終投薬の 7 日以内に行った

a) ベースライン時から最終治験薬投与 7 日後までの検査時点の変化

2.7.6.50.4.6.3 その他の生化学的検査

短期投与試験（041023 試験）及び 041513 試験全体のいずれかの時点でその他の生化学的検査項目が異常値を示した被験者数を表 2.7.6.50-47 に示した。ALT の異常値を示した被験者数は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、アセナピン 5-10 mg BID 群、ハロペリドール 2-8 mg BID 群で、それぞれ 0 名（0.0%）、6 名（6.5%）、0 名（0.0%）であった。

短期投与試験（041023 試験）及び 041513 試験全体のいずれかの時点で、その他の生化学的検査項目の異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.50-48 に示した。ALT 増加（L/N→H）の異常変動が認められた被験者数は、それぞれ 8 名（18.6%）、12 名（15.2%）、2 名（5.3%）であった。AST 増加（L/N→H）の異常変動が認められた被験者数は、それぞれ 7 名（15.9%）、18 名（20.7%）、3 名（7.1%）であった。γ-GTP 増加（L/N→H）の異常変動が認められた被験者数は、それぞれ 6 名（12.2%）、10 名（11.8%）、2 名（4.8%）であった。

短期投与試験（041023 試験）のベースライン時から 041513 試験の最終評価時点で、その他の生化学的検査項目の異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.50-49 に示した。クレアチンホスホキナーゼ増加（L/N→H）の異常変動が認められた被験者数は、それぞれ 7 名（19.4%）、7 名（9.9%）、1 名（3.3%）であった。γ-GTP の異常変動が認められた被験者数は、それぞれ 3 名（7.5%）、4 名（5.3%）、0 名（0.0%）であった。ALT の異常変動が認められた被験者数は、それぞれ 1 名（3.0%）、6 名（8.8%）、1 名（3.0%）であった。AST の異常値変動が認められた被験者数は、それぞれ 0 名（0.0%）、4 名（5.3%）、0 名（0.0%）であった。

041023 試験のベースライン時から 041513 試験の最終評価時点での、その他の生化学的検査項目の変化量を表 2.7.6.50-50 に示した。その他の生化学的検査値は、全ての投与群で顕著な差は認められなかった。

表 2.7.6.50-47 その他の生化学的検査項目で異常値を示した被験者数（041023 試験及び 041513 試験）（AST 集団）

Test Name	Criteria	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)		アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)		ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)		合計 (N=185)	
		N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)
ALT	> 3 × ULN	51	0 (0.0)	93	6 (6.5)	43	0 (0.0)	187	6 (3.2)
AP (Alkaline Phosphatase)	> 10 × ULN	51	0 (0.0)	93	2 (2.2)	43	0 (0.0)	187	2 (1.1)
Carbon Dioxide	> 20% above ULN	51	0 (0.0)	93	0 (0.0)	43	1 (2.3)	187	1 (0.5)
Creatine Phosphokinase	> 5 × ULN	51	0 (0.0)	93	1 (1.1)	43	0 (0.0)	187	1 (0.5)
K (Potassium)	> 20% above ULN	51	1 (2.0)	93	1 (1.1)	43	0 (0.0)	187	2 (1.1)

Source: CSR Table 56
ULN: 基準値上限
n (%): ベースライン時に基準範囲内でありベースライン後 1 回でも異常値を示した被験者数（割合）、及びベースライン時に異常値で治験期間中悪化した被験者数（割合）
N*: 少なくともベースライン後に 1 時点以上の臨床検査結果がある被験者数
最終の採血は最終投薬 7 日後までに行った

表 2.7.6.50-48 その他の生化学的検査項目の異常変動を示した被験者数（041023 試験及び 041513 試験）（AST 集団）

Test Name	Value	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)		アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)		ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)		合計 (N=185)	
		N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)
ALT	L/N→H	43	8 (18.6)	79	12 (15.2)	38	2 (5.3)	160	22 (13.8)
	N/H→L	51	1 (2.0)	93	3 (3.2)	42	1 (2.4)	186	5 (2.7)
ALP	L/N→H	48	5 (10.4)	90	8 (8.9)	40	3 (7.5)	178	16 (9.0)
	N/H→L	51	0 (0.0)	93	0 (0.0)	43	0 (0.0)	187	0 (0.0)
AST	L/N→H	44	7 (15.9)	87	18 (20.7)	42	3 (7.1)	173	28 (16.2)
	N/H→L	49	2 (4.1)	93	1 (1.1)	43	3 (7.0)	185	6 (3.2)
Albumin	L/N→H	49	4 (8.2)	89	13 (14.6)	43	6 (14.0)	181	23 (12.7)
	N/H→L	50	0 (0.0)	90	2 (2.2)	43	1 (2.3)	183	3 (1.6)
BUN (Blood Urea Nitrogen)	L/N→H	49	1 (2.0)	93	0 (0.0)	41	0 (0.0)	183	1 (0.5)
	N/H→L	51	3 (5.9)	93	1 (1.1)	41	1 (2.4)	185	5 (2.7)
Bilirubin total	L/N→H	46	0 (0.0)	80	3 (3.8)	40	3 (7.5)	166	6 (3.6)
	N/H→L	46	1 (2.2)	79	6 (7.6)	40	8 (20.0)	165	15 (9.1)
Ca (Calcium)	L/N→H	49	6 (12.2)	91	9 (9.9)	41	9 (22.0)	181	24 (13.3)
	N/H→L	51	0 (0.0)	93	1 (1.1)	43	0 (0.0)	187	1 (0.5)
Carbon Dioxide	L/N→H	49	0 (0.0)	92	3 (3.3)	43	4 (9.3)	184	7 (3.8)
	N/H→L	51	1 (2.0)	93	1 (1.1)	43	0 (0.0)	187	2 (1.1)
Cl (Chloride)	L/N→H	51	0 (0.0)	93	0 (0.0)	43	1 (2.3)	187	1 (0.5)
	N/H→L	51	1 (2.0)	93	0 (0.0)	43	0 (0.0)	187	1 (0.5)
Creatine Phosphokinase	L/N→H	43	10 (23.3)	83	19 (22.9)	35	7 (20.0)	161	36 (22.4)
	N/H→L	51	0 (0.0)	93	0 (0.0)	42	0 (0.0)	186	0 (0.0)
Creatinine	L/N→H	50	2 (4.0)	93	8 (8.6)	42	1 (2.4)	185	11 (5.9)
	N/H→L	51	0 (0.0)	93	0 (0.0)	43	0 (0.0)	187	0 (0.0)
Gamma-GT	L/N→H	49	6 (12.2)	85	10 (11.8)	42	2 (4.8)	176	18 (10.2)
	N/H→L	50	3 (6.0)	86	3 (3.5)	40	1 (2.5)	176	7 (4.0)
K (Potassium)	L/N→H	50	1 (2.0)	92	4 (4.3)	42	1 (2.4)	184	6 (3.3)
	N/H→L	50	0 (0.0)	93	3 (3.2)	42	0 (0.0)	185	3 (1.6)
Na (Sodium)	L/N→H	50	4 (8.0)	92	7 (7.6)	42	4 (9.5)	184	15 (8.2)
	N/H→L	51	3 (5.9)	93	0 (0.0)	43	0 (0.0)	187	3 (1.6)
Phosphate	L/N→H	51	2 (3.9)	93	2 (2.2)	43	1 (2.3)	187	5 (2.7)
	N/H→L	51	4 (7.8)	93	3 (3.2)	42	2 (4.8)	186	9 (4.8)
Protein total	L/N→H	50	6 (12.0)	90	8 (8.9)	42	3 (7.1)	182	17 (9.3)
	N/H→L	51	1 (2.0)	93	0 (0.0)	43	0 (0.0)	187	1 (0.5)

Source: CSR Table 57

L/N: 基準値未満又は基準範囲内、H: 基準値超、N/H: 基準範囲内又は基準値超、L: 基準値未満

N *（評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数

n (%): 治験期間中に H 又は L への異常変動を示した被験者数（割合）

最終の採血は最終投薬 7 日後までに行った

表 2.7.6.50-49 最終評価時点でその他の生化学的検査項目の異常変動を示した被験者数（041023 試験及び 041513 試験）（AST 集団）

Test Name	Value	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)		アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)		ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)		合計 (N=185)	
		N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)
ALT	L/N→H	33	1 (3.0)	68	6 (8.8)	33	1 (3.0)	134	8 (6.0)
	N/H→L	41	1 (2.4)	80	1 (1.3)	36	1 (2.8)	157	3 (1.9)
ALP	L/N→H	38	1 (2.6)	77	1 (1.3)	34	1 (2.9)	149	3 (2.0)
	N/H→L	41	0 (0.0)	80	0 (0.0)	37	0 (0.0)	158	0 (0.0)
AST	L/N→H	34	0 (0.0)	75	4 (5.3)	36	0 (0.0)	145	4 (2.8)
	N/H→L	39	2 (5.1)	80	0 (0.0)	37	1 (2.7)	156	3 (1.9)
Albumin	L/N→H	39	0 (0.0)	76	4 (5.3)	37	3 (8.1)	152	7 (4.6)
	N/H→L	40	0 (0.0)	78	0 (0.0)	37	0 (0.0)	155	0 (0.0)
BUN (Blood Urea Nitrogen)	L/N→H	39	1 (2.6)	80	0 (0.0)	35	0 (0.0)	154	1 (0.6)
	N/H→L	41	0 (0.0)	80	0 (0.0)	35	1 (2.9)	156	1 (0.6)
Bilirubin total	L/N→H	36	0 (0.0)	69	1 (1.4)	35	1 (2.9)	140	2 (1.4)
	N/H→L	37	0 (0.0)	68	0 (0.0)	35	3 (8.6)	140	3 (2.1)
Ca (Calcium)	L/N→H	40	3 (7.5)	78	3 (3.8)	35	1 (2.9)	153	7 (4.6)
	N/H→L	41	0 (0.0)	80	0 (0.0)	37	0 (0.0)	158	0 (0.0)
Carbon Dioxide	L/N→H	40	0 (0.0)	79	0 (0.0)	37	1 (2.7)	156	1 (0.6)
	N/H→L	41	0 (0.0)	80	1 (1.3)	37	0 (0.0)	158	1 (0.6)
Cl (Chloride)	L/N→H	41	0 (0.0)	80	0 (0.0)	37	0 (0.0)	158	0 (0.0)
	N/H→L	41	1 (2.4)	80	0 (0.0)	37	0 (0.0)	158	1 (0.6)
Creatine Phosphokinase	L/N→H	36	7 (19.4)	71	7 (9.9)	30	1 (3.3)	137	15 (10.9)
	N/H→L	41	0 (0.0)	80	0 (0.0)	36	0 (0.0)	157	0 (0.0)
Creatinine	L/N→H	40	0 (0.0)	80	3 (3.8)	36	0 (0.0)	156	3 (1.9)
	N/H→L	41	0 (0.0)	80	0 (0.0)	37	0 (0.0)	158	0 (0.0)
Gamma-GT	L/N→H	40	3 (7.5)	75	4 (5.3)	37	0 (0.0)	152	7 (4.6)
	N/H→L	40	1 (2.5)	74	1 (1.4)	34	0 (0.0)	148	2 (1.4)
K (Potassium)	L/N→H	40	1 (2.5)	79	3 (3.8)	36	0 (0.0)	155	4 (2.6)
	N/H→L	40	0 (0.0)	80	0 (0.0)	36	0 (0.0)	156	0 (0.0)
Na (Sodium)	L/N→H	40	2 (5.0)	79	3 (3.8)	36	1 (2.8)	155	6 (3.9)
	N/H→L	41	2 (4.9)	80	0 (0.0)	37	0 (0.0)	158	2 (1.3)
Phosphate	L/N→H	41	1 (2.4)	80	0 (0.0)	37	0 (0.0)	158	1 (0.6)
	N/H→L	41	0 (0.0)	80	1 (1.3)	36	0 (0.0)	157	1 (0.6)
Protein total	L/N→H	40	1 (2.5)	77	3 (3.9)	36	2 (5.6)	153	6 (3.9)
	N/H→L	41	0 (0.0)	80	0 (0.0)	37	0 (0.0)	158	0 (0.0)

Source: CSR Table 58

L/N: 基準値未満又は基準範囲内、H: 基準値超、N/H: 基準範囲内又は基準値超、L: 基準値未満

N *（評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数

n (%): 最終評価時点で H 又は L への異常変動を示した被験者数（割合）

最終の採血は最終投薬 7 日後までに行った

表 2.7.6.50-50 最終評価時点のその他の生化学的検査項目の変化量（041023 試験及び 041513 試験）（AST 集団）

プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群															
Test Name	Units	Baseline					Last assessment					Difference				
		N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range
ALT	U/L	41	27.3	16.0	25.27	(7.0,126.0)	41	20.4	16.0	13.67	(6.0,69.0)	41	-6.9	-2.0	22.97	(-112.0,29.0)
ALP	U/L	41	85.3	80.0	35.80	(34.0,248.0)	41	82.6	84.0	26.68	(36.0,168.0)	41	-2.7	0.0	26.80	(-149.0,39.0)
AST	U/L	40	23.9	20.0	13.38	(11.0,79.0)	40	21.3	20.0	7.04	(8.0,46.0)	40	-2.6	0.0	13.52	(-56.0,19.0)
Albumin	g/L	41	41.1	41.0	3.66	(32.0,51.0)	41	42.0	42.0	2.59	(37.0,47.0)	41	0.9	1.0	3.57	(-6.0,10.0)
BUN (Blood Urea Nitrogen)	mmol/L	41	4.2	3.5	1.70	(1.6,9.1)	41	4.2	3.9	1.67	(1.5,10.5)	41	0.1	0.2	1.98	(-5.5,7.6)
Bilirubin total	umol/L	37	7.9	7.0	3.43	(4.0,21.0)	40	8.2	7.0	3.96	(4.0,22.0)	37	0.5	0.0	3.40	(-4.0,10.0)
Ca (Calcium)	mmol/L	41	2.4	2.4	0.10	(2.2,2.6)	41	2.4	2.4	0.14	(2.1,2.9)	41	0.0	0.0	0.17	(-0.3,0.5)
Carbon Dioxide	mmol/L	41	25.7	25.4	2.53	(18.4,31.6)	41	23.9	23.4	2.80	(18.2,31.2)	41	-1.8	-1.8	3.30	(-9.2,6.9)
Cl (Chloride)	mmol/L	41	103.0	103.0	2.90	(95.0,109.0)	41	103.1	104.0	3.09	(93.0,110.0)	41	0.1	0.0	3.91	(-11.0,10.0)
Creatine Phosphokinase	U/L	41	109.3	80.0	75.18	(29.0,345.0)	41	123.7	98.0	84.09	(40.0,413.0)	41	14.4	12.0	112.05	(-263.0,368.0)
Creatinine	umol/L	41	74.6	73.0	17.18	(48.0,124.0)	41	79.2	78.0	15.96	(51.0,108.0)	41	4.7	5.0	12.80	(-36.0,37.0)
Gamma-GT	U/L	41	20.9	18.0	11.50	(8.0,66.0)	41	23.8	16.0	20.23	(8.0,101.0)	41	2.9	0.0	15.36	(-28.0,61.0)
K (Potassium)	mmol/L	41	4.2	4.3	0.40	(2.7,5.4)	41	4.2	4.1	0.55	(3.4,6.4)	41	-0.0	0.0	0.57	(-1.0,2.1)
Lactate dehydrogenase	U/L	0	N/A	N/A	N/A	N/A	4	169.0	170.0	39.15	(124.0,212.0)	0	N/A	N/A	N/A	N/A
Na (Sodium)	mmol/L	41	140.8	140.0	2.62	(136.0,149.0)	41	140.5	141.0	3.98	(128.0,149.0)	41	-0.3	0.0	4.16	(-13.0,6.0)
Phosphate	mmol/L	41	1.2	1.2	0.20	(0.8,1.6)	41	1.2	1.1	0.30	(0.8,2.7)	41	-0.0	-0.0	0.32	(-0.6,1.4)
Protein total	g/L	41	72.7	72.0	5.93	(63.0,91.0)	41	73.7	74.0	4.90	(65.0,84.0)	41	1.0	1.0	4.63	(-8.0,12.0)
アセナピン 5-10 mg BID 群																
Test Name	Units	Baseline					Last assessment					Difference				
		N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range
ALT	U/L	80	25.0	19.0	17.43	(8.0,104.0)	80	22.9	18.0	16.10	(6.0,101.0)	80	-2.1	-2.0	15.36	(-64.0,41.0)
ALP	U/L	80	80.0	74.5	30.00	(33.0,252.0)	80	82.4	73.0	38.54	(38.0,343.0)	80	2.4	0.5	25.39	(-86.0,109.0)
AST	U/L	80	22.3	20.0	9.46	(11.0,61.0)	80	21.2	19.0	7.97	(11.0,61.0)	80	-1.1	-1.0	9.37	(-37.0,21.0)
Albumin	g/L	80	41.4	41.0	4.32	(28.0,51.0)	80	42.9	43.0	3.30	(35.0,50.0)	80	1.6	2.0	4.11	(-9.0,10.0)
BUN (Blood Urea Nitrogen)	mmol/L	80	3.7	3.5	1.15	(1.8,6.1)	80	3.9	3.9	1.18	(1.5,8.1)	80	0.3	0.0	1.22	(-2.3,4.5)
Bilirubin total	umol/L	70	8.0	7.0	4.05	(3.0,22.0)	80	8.0	7.0	4.14	(3.0,31.0)	70	0.3	0.0	4.50	(-13.0,15.0)
Ca (Calcium)	mmol/L	80	2.4	2.4	0.12	(2.2,2.6)	80	2.4	2.4	0.11	(2.2,2.8)	80	0.0	0.0	0.14	(-0.3,0.4)
Carbon Dioxide	mmol/L	80	25.5	25.7	2.77	(19.5,31.4)	80	23.6	24.0	2.89	(15.7,30.0)	80	-1.9	-1.8	2.98	(-11.7,5.0)
Cl (Chloride)	mmol/L	80	103.4	104.0	2.73	(96.0,110.0)	80	104.0	104.0	2.20	(98.0,111.0)	80	0.7	0.0	3.02	(-7.0,10.0)
Creatine Phosphokinase	U/L	80	124.4	83.0	157.72	(19.0,1204.0)	80	127.3	101.5	91.53	(35.0,524.0)	80	2.9	13.0	169.95	(-1151.0,374.0)
Creatinine	umol/L	80	75.4	77.0	14.14	(35.0,106.0)	80	78.2	74.5	14.73	(52.0,119.0)	80	2.8	1.5	13.91	(-35.0,53.0)
Gamma-GT	U/L	80	28.3	18.0	34.94	(6.0,278.0)	80	27.7	20.0	32.32	(6.0,250.0)	80	-0.7	0.0	24.22	(-128.0,139.0)
K (Potassium)	mmol/L	80	4.4	4.3	0.39	(3.7,6.3)	80	4.4	4.3	0.44	(3.6,6.5)	80	0.0	0.0	0.54	(-2.0,2.2)
Lactate dehydrogenase	U/L	0	N/A	N/A	N/A	N/A	4	163.3	165.0	13.30	(147.0,176.0)	0	N/A	N/A	N/A	N/A
Na (Sodium)	mmol/L	80	140.6	140.0	2.09	(136.0,147.0)	80	140.6	140.0	2.82	(134.0,153.0)	80	0.0	0.0	2.96	(-8.0,8.0)
Phosphate	mmol/L	80	1.2	1.2	0.20	(0.7,1.6)	80	1.2	1.2	0.18	(0.5,1.6)	80	-0.0	-0.0	0.18	(-0.6,0.5)
Protein total	g/L	80	73.0	73.0	5.14	(63.0,87.0)	80	74.8	74.0	4.43	(65.0,89.0)	80	1.8	1.5	6.01	(-14.0,15.0)

ハロペリドール 2-8 mg BID 群															
Test Name	Units	Baseline					Last assessment					Difference				
		N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range
ALT	U/L	37	20.9	17.0	11.44	(6.0,52.0)	37	17.0	15.0	8.45	(5.0,46.0)	37	-3.9	-3.0	9.96	(-30.0,22.0)
ALP	U/L	37	80.9	80.0	25.58	(33.0,143.0)	37	80.6	79.0	21.31	(44.0,127.0)	37	-0.3	0.0	22.14	(-80.0,40.0)
AST	U/L	37	21.2	21.0	7.59	(11.0,51.0)	37	18.4	17.0	6.18	(10.0,45.0)	37	-2.8	-2.0	5.52	(-15.0,8.0)
Albumin	g/L	37	42.1	42.0	3.25	(35.0,48.0)	37	42.6	42.0	3.85	(37.0,50.0)	37	0.5	0.0	3.98	(-11.0,10.0)
BUN (Blood Urea Nitrogen)	mmol/L	35	4.0	4.0	1.19	(2.2,6.9)	37	4.3	4.4	1.68	(1.4,8.2)	35	0.4	0.4	1.66	(-3.0,4.0)
Bilirubin total	µmol/L	35	8.5	7.0	4.15	(4.0,20.0)	36	8.5	7.0	4.54	(3.0,25.0)	35	0.1	0.0	3.87	(-9.0,10.0)
Ca (Calcium)	mmol/L	37	2.4	2.4	0.10	(2.3,2.7)	37	2.4	2.4	0.11	(2.2,2.7)	37	-0.0	-0.0	0.12	(-0.2,0.3)
Carbon Dioxide	mmol/L	37	25.3	25.9	2.37	(19.0,29.0)	37	23.9	23.8	3.26	(17.6,37.0)	37	-1.4	-1.9	3.19	(-9.0,9.0)
Cl (Chloride)	mmol/L	37	103.2	104.0	2.59	(97.0,109.0)	37	104.0	105.0	2.82	(96.0,109.0)	37	0.7	0.0	3.08	(-6.0,8.0)
Creatine Phosphokinase	U/L	36	130.8	87.5	146.52	(28.0,808.0)	37	108.8	92.0	77.17	(37.0,426.0)	36	-20.1	-2.5	117.32	(-602.0,131.0)
Creatinine	µmol/L	37	73.0	71.0	14.54	(47.0,124.0)	37	73.2	71.0	11.60	(49.0,97.0)	37	0.1	0.0	13.47	(-44.0,23.0)
Gamma-GT	U/L	37	19.2	19.0	10.30	(6.0,60.0)	37	18.7	18.0	10.60	(7.0,57.0)	37	-0.5	0.0	7.11	(-17.0,19.0)
K (Potassium)	mmol/L	36	4.3	4.3	0.28	(3.7,4.9)	37	4.3	4.3	0.25	(3.8,4.7)	36	-0.0	0.0	0.31	(-0.8,0.7)
Na (Sodium)	mmol/L	37	140.9	141.0	2.47	(134.0,146.0)	37	140.7	141.0	2.95	(133.0,148.0)	37	-0.2	0.0	3.22	(-6.0,11.0)
Phosphate	mmol/L	37	1.2	1.2	0.16	(0.7,1.6)	37	1.2	1.2	0.18	(0.9,1.6)	37	0.0	0.0	0.20	(-0.3,0.6)
Protein total	g/L	37	73.2	73.0	5.81	(64.0,96.0)	37	73.9	73.0	6.32	(63.0,94.0)	37	0.6	0.0	5.72	(-11.0,14.0)
合計																
Test Name	Units	Baseline					Last assessment					Difference				
		N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range
ALT	U/L	158	24.6	18.0	18.72	(6.0,126.0)	158	20.9	16.0	14.14	(5.0,101.0)	158	-3.7	-2.0	16.73	(-112.0,41.0)
ALP	U/L	158	81.6	76.0	30.57	(33.0,252.0)	158	82.0	77.0	32.15	(36.0,343.0)	158	0.5	0.0	24.99	(-149.0,109.0)
AST	U/L	157	22.4	20.0	10.22	(11.0,79.0)	157	20.6	19.0	7.41	(8.0,61.0)	157	-1.9	-1.0	9.89	(-56.0,21.0)
Albumin	g/L	158	41.5	41.0	3.92	(28.0,51.0)	158	42.6	43.0	3.28	(35.0,50.0)	158	1.1	2.0	3.95	(-11.0,10.0)
BUN (Blood Urea Nitrogen)	mmol/L	156	3.9	3.6	1.33	(1.6,9.1)	158	4.1	4.0	1.44	(1.4,10.5)	156	0.2	0.2	1.55	(-5.5,7.6)
Bilirubin total	µmol/L	142	8.1	7.0	3.90	(3.0,22.0)	156	8.2	7.0	4.17	(3.0,31.0)	142	0.3	0.0	4.06	(-13.0,15.0)
Ca (Calcium)	mmol/L	158	2.4	2.4	0.11	(2.2,2.7)	158	2.4	2.4	0.12	(2.1,2.9)	158	0.0	0.0	0.14	(-0.3,0.5)
Carbon Dioxide	mmol/L	158	25.5	25.7	2.60	(18.4,31.6)	158	23.8	23.8	2.94	(15.7,37.0)	158	-1.7	-1.8	3.10	(-11.7,9.0)
Cl (Chloride)	mmol/L	158	103.2	104.0	2.73	(95.0,110.0)	158	103.8	104.0	2.62	(93.0,111.0)	158	0.5	0.0	3.27	(-11.0,10.0)
Creatine Phosphokinase	U/L	157	121.9	84.0	137.58	(19.0,1204.0)	158	122.0	97.0	86.25	(35.0,524.0)	157	0.6	9.0	145.21	(-1151.0,374.0)
Creatinine	µmol/L	158	74.6	73.0	15.01	(35.0,124.0)	158	77.3	75.0	14.50	(49.0,119.0)	158	2.7	2.5	13.54	(-44.0,53.0)
Gamma-GT	U/L	158	24.3	18.0	26.26	(6.0,278.0)	158	24.5	18.0	25.86	(6.0,250.0)	158	0.3	0.0	19.22	(-128.0,139.0)
K (Potassium)	mmol/L	157	4.3	4.3	0.37	(2.7,6.3)	158	4.3	4.3	0.44	(3.4,6.5)	157	-0.0	0.0	0.50	(-2.0,2.2)
Lactate dehydrogenase	U/L	0	N/A	N/A	N/A	N/A	8	166.1	165.0	27.24	(124.0,212.0)	0	N/A	N/A	N/A	N/A
Na (Sodium)	mmol/L	158	140.7	140.0	2.31	(134.0,149.0)	158	140.6	141.0	3.17	(128.0,153.0)	158	-0.1	0.0	3.35	(-13.0,11.0)
Phosphate	mmol/L	158	1.2	1.2	0.19	(0.7,1.6)	158	1.2	1.2	0.21	(0.5,2.7)	158	-0.0	-0.0	0.23	(-0.6,1.4)
Protein total	g/L	158	73.0	73.0	5.48	(63.0,96.0)	158	74.3	74.0	5.05	(63.0,94.0)	158	1.3	1.0	5.60	(-14.0,15.0)

Source: CSR Table 59

SD: 標準偏差

最終の採血は最終投薬 7 日後までに行った

2.7.6.50.4.6.4 血液学的検査

短期投与試験（041023 試験）及び 041513 試験全体のいずれかの時点で血液学的検査項目で異常値を示した被験者数を表 2.7.6.50-51 に示した。全ての検査項目で、3 投与群の間で異常値を示した被験者の割合は同程度であった。

短期投与試験（041023 試験）及び 041513 試験全体のいずれかの時点で血液学的検査項目の異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.50-52 に示した。Basophil（%）増加（L/N→H）の異常変動が認められた被験者数は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、アセナピン 5-10 mg BID 群、ハロペリドール 2-8 mg BID 群で、2 名（4.5%）、10 名（12.3%）、2 名（5.7%）であった。Hematocrit（%）減少（N/H→L）の異常変動が認められた被験者数は、それぞれ 2 名（4.4%）、4 名（4.8%）、4 名（10.5%）であった。Lymphocyte（%）増加（L/N→H）の異常変動が認められた被験者数は、それぞれ 2 名（4.3%）、4 名（4.5%）、4 名（10.0%）であった。Monocyte（%）増加（L/N→H）の異常変動が認められた被験者数は、それぞれ 2 名（4.1%）、8 名（8.9%）、1 名（2.6%）であった。Monocyte（%）減少（N/H→L）の異常変動が認められた被験者数は、それぞれ 2 名（4.2%）、8 名（9.3%）、5 名（12.2%）であった。Neutrophil（%）増加（L/N→H）の異常変動が認められた被験者数は、それぞれ 4 名（8.7%）、17 名（19.8%）、9 名（22.0%）であった。Neutrophil, absolutes 増加（L/N→H）の異常変動が認められた被験者数は、それぞれ 6 名（13.0%）、16 名（19.3%）、4 名（10.8%）であった。RBC 減少（N/H→L）の異常変動が認められた被験者数は、それぞれ 5 名（11.4%）、7 名（8.8%）、7 名（19.4%）であった。

短期投与試験（041023 試験）のベースライン時から 041513 試験の最終評価時点で、血液学的検査項目の異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.50-53 に示した。Hematocrit（%）減少（N/H→L）の異常変動が認められた被験者数は、それぞれ 1 名（2.7%）、1 名（1.4%）、4 名（13.3%）であった。Hemoglobin 減少（N/H→L）の異常変動が認められた被験者数は、それぞれ 5 名（12.8%）、3 名（4.2%）、5 名（15.2%）であった。Neutrophils, absolutes 増加（L/N→H）の異常変動が認められた被験者数は、それぞれ 4 名（10.8%）、4 名（5.6%）、1 名（3.2%）であった。RBC 減少（N/H→L）の異常変動が認められた被験者数は、それぞれ 2 名（5.7%）、3 名（4.4%）、3 名（10.0%）であった。

短期投与試験（041023 試験）のベースライン時から 041513 試験の最終評価時点での血液学的検査項目の変化量を表 2.7.6.50-54 に示した。Hemoglobin の変化量は、それぞれ 1.0g/L、1.4 g/L、-3.9 g/L であり、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群及びアセナピン 5-10 mg BID 群とハロペリドール 2-8 mg BID 群との間に大きな差があった。また、Platelet count の変化量は、それぞれ 21.4×10^9/L、-1.9×10^9/L、1.7×10^9/L であった。

表 2.7.6.50-51 血液学的検査項目で異常値を示した被験者数（041023 試験及び 041513 試験）（AST 集団）

Test Name	Criteria	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)		アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)		ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)		合計 (N=185)	
		N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)
Eosinophils, Absolutes	> 1.2 × ULN	50	1 (2.0)	93	4 (4.3)	43	1 (2.3)	186	6 (3.2)
Hematocrit	Male: < 37%; SI unit: < 0.37; Female: < 32%; SI unit: < 0.32;	50	3 (6.0)	93	1 (1.1)	43	0 (0.0)	186	4 (2.2)
Hemoglobin	Male: < 11.5 g/dL; SI unit: < 115 g/L; Female: < 9.5 g/dL; SI unit: < 95 g/L	50	2 (4.0)	93	1 (1.1)	43	1 (2.3)	186	4 (2.2)
Lymphocytes, Absolutes	Decrease	50	0 (0.0)	93	1 (1.1)	43	0 (0.0)	186	1 (0.5)
Neutrophils, Absolutes	SI unit: < 1.5 $\times 10^9$/L	50	2 (4.0)	93	2 (2.2)	43	4 (9.3)	186	8 (4.3)
WBC	SI unit: > 16 $\times 10^9$/L	50	2 (4.0)	93	1 (1.1)	43	0 (0.0)	186	3 (1.6)
	SI unit: < 2.8 $\times 10^9$/L	50	0 (0.0)	93	0 (0.0)	43	1 (2.3)	186	1 (0.5)

Source: CSR Table 60

ULN: 基準値上限

N*: 少なくともベースライン後に 1 時点以上の臨床検査結果がある被験者数

n (%): ベースライン時に基準範囲内でありベースライン後 1 回でも異常値を示した被験者数（割合）及びベースライン時に異常値で治験期間中に悪化した被験者数（割合）

最終の採血は最終投薬 7 日後までに行った

表 2.7.6.50-52 血液学的検査項目の異常変動を示した被験者数（041023 試験及び 041513 試験）（AST 集団）

Test Name	Value	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)		アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)		ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)		合計 (N=185)	
		N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)
Basophils (%)	L/N→H	44	2 (4.5)	81	10 (12.3)	35	2 (5.7)	160	14 (8.8)
	N/H→L	49	0 (0.0)	91	0 (0.0)	41	0 (0.0)	181	0 (0.0)
Basophils, Absolutes	L/N→H	49	0 (0.0)	91	2 (2.2)	41	0 (0.0)	181	2 (1.1)
	N/H→L	49	0 (0.0)	91	0 (0.0)	41	0 (0.0)	181	0 (0.0)
Eosinophils (%)	L/N→H	47	2 (4.3)	87	3 (3.4)	39	4 (10.3)	173	9 (5.2)
	N/H→L	49	0 (0.0)	91	0 (0.0)	41	0 (0.0)	181	0 (0.0)
Eosinophils, Absolutes	L/N→H	48	1 (2.1)	89	5 (5.6)	41	2 (4.9)	178	8 (4.5)
	N/H→L	49	0 (0.0)	91	0 (0.0)	41	0 (0.0)	181	0 (0.0)
Hematocrit (%)	L/N→H	49	4 (8.2)	90	5 (5.6)	39	2 (5.1)	178	11 (6.2)
	N/H→L	45	2 (4.4)	84	4 (4.8)	38	4 (10.5)	167	10 (6.0)
Hemoglobin	L/N→H	49	1 (2.0)	91	0 (0.0)	41	2 (4.9)	181	3 (1.7)
	N/H→L	47	8 (17.0)	83	5 (6.0)	40	6 (15.0)	170	19 (11.2)
Lymphocytes (%)	L/N→H	46	2 (4.3)	89	4 (4.5)	40	4 (10.0)	175	10 (5.7)
	N/H→L	46	2 (4.3)	88	8 (9.1)	41	5 (12.2)	175	15 (8.6)
Lymphocytes, Absolutes	L/N→H	48	0 (0.0)	91	5 (5.5)	41	1 (2.4)	180	6 (3.3)
	N/H→L	49	2 (4.1)	90	2 (2.2)	40	4 (10.0)	179	8 (4.5)
Monocytes (%)	L/N→H	49	2 (4.1)	90	8 (8.9)	38	1 (2.6)	177	11 (6.2)
	N/H→L	48	2 (4.2)	86	8 (9.3)	41	5 (12.2)	175	15 (8.6)
Monocytes, Absolutes	L/N→H	49	1 (2.0)	89	3 (3.4)	41	1 (2.4)	179	5 (2.8)
	N/H→L	48	2 (4.2)	88	4 (4.5)	41	3 (7.3)	177	9 (5.1)
Neutrophils (%)	L/N→H	46	4 (8.7)	86	17 (19.8)	41	9 (22.0)	173	30 (17.3)
	N/H→L	46	2 (4.3)	89	2 (2.2)	40	3 (7.5)	175	7 (4.0)
Neutrophils, Absolutes	L/N→H	46	6 (13.0)	83	16 (19.3)	37	4 (10.8)	166	26 (15.7)
	N/H→L	45	2 (4.4)	86	6 (7.0)	37	3 (8.1)	168	11 (6.5)
Platelet count	L/N→H	44	4 (9.1)	84	9 (10.7)	39	5 (12.8)	167	18 (10.8)
	N/H→L	49	2 (4.1)	89	2 (2.2)	40	1 (2.5)	178	5 (2.8)
RBC	L/N→H	49	1 (2.0)	91	1 (1.1)	41	1 (2.4)	181	3 (1.7)
	N/H→L	44	5 (11.4)	80	7 (8.8)	36	7 (19.4)	160	19 (11.9)
WBC	L/N→H	46	3 (6.5)	84	12 (14.3)	38	3 (7.9)	168	18 (10.7)
	N/H→L	46	3 (6.5)	87	5 (5.7)	37	2 (5.4)	170	10 (5.9)

Source: CSR Table 61

L/N: 基準値未満又は基準範囲内、H: 基準値超、N/H: 基準範囲内又は基準値超、L: 基準値未満

N*（評価対象被験者数）: ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数

n (%): 治験期間中に H 又は L への異常変動を示した被験者数（割合）

最終の採血は最終投薬 7 日後までに行った

表 2.7.6.50-53 最終評価時点で血液学的検査項目の異常変動を示した被験者数（041023 試験及び 041513 試験）（AST 集団）

Test Name	Value	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)		アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)		ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)		合計 (N=185)	
		N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)
Basophils (%)	L/N→H	35	1 (2.9)	68	5 (7.4)	30	1 (3.3)	133	7 (5.3)
	N/H→L	40	0 (0.0)	77	0 (0.0)	34	0 (0.0)	151	0 (0.0)
Basophils, Absolutes	L/N→H	40	0 (0.0)	77	0 (0.0)	34	0 (0.0)	151	0 (0.0)
	N/H→L	40	0 (0.0)	77	0 (0.0)	34	0 (0.0)	151	0 (0.0)
Eosinophils (%)	L/N→H	38	0 (0.0)	73	2 (2.7)	32	2 (6.3)	143	4 (2.8)
	N/H→L	40	0 (0.0)	77	0 (0.0)	34	0 (0.0)	151	0 (0.0)
Eosinophils, Absolutes	L/N→H	39	0 (0.0)	75	2 (2.7)	34	2 (5.9)	148	4 (2.7)
	N/H→L	40	0 (0.0)	77	0 (0.0)	34	0 (0.0)	151	0 (0.0)
Hematocrit (%)	L/N→H	40	3 (7.5)	75	2 (2.7)	31	1 (3.2)	146	6 (4.1)
	N/H→L	37	1 (2.7)	70	1 (1.4)	30	4 (13.3)	137	6 (4.4)
Hemoglobin	L/N→H	40	1 (2.5)	77	0 (0.0)	34	0 (0.0)	151	1 (0.7)
	N/H→L	39	5 (12.8)	71	3 (4.2)	33	5 (15.2)	143	13 (9.1)
Lymphocytes (%)	L/N→H	37	1 (2.7)	75	3 (4.0)	33	1 (3.0)	145	5 (3.4)
	N/H→L	37	1 (2.7)	74	4 (5.4)	34	0 (0.0)	145	5 (3.4)
Lymphocytes, Absolutes	L/N→H	39	0 (0.0)	77	2 (2.6)	34	0 (0.0)	150	2 (1.3)
	N/H→L	40	1 (2.5)	76	0 (0.0)	33	1 (3.0)	149	2 (1.3)
Monocytes (%)	L/N→H	40	0 (0.0)	76	2 (2.6)	31	1 (3.2)	147	3 (2.0)
	N/H→L	40	0 (0.0)	75	3 (4.0)	34	0 (0.0)	149	3 (2.0)
Monocytes, Absolutes	L/N→H	40	0 (0.0)	76	1 (1.3)	34	0 (0.0)	150	1 (0.7)
	N/H→L	40	0 (0.0)	77	3 (3.9)	34	0 (0.0)	151	3 (2.0)
Neutrophils (%)	L/N→H	37	4 (10.8)	72	6 (8.3)	34	3 (8.8)	143	13 (9.1)
	N/H→L	37	0 (0.0)	75	1 (1.3)	33	0 (0.0)	145	1 (0.7)
Neutrophils, Absolutes	L/N→H	37	4 (10.8)	71	4 (5.6)	31	1 (3.2)	139	9 (6.5)
	N/H→L	36	1 (2.8)	72	4 (5.6)	31	1 (3.2)	139	6 (4.3)
Platelet count	L/N→H	36	3 (8.3)	70	1 (1.4)	33	2 (6.1)	139	6 (4.3)
	N/H→L	40	0 (0.0)	75	0 (0.0)	33	0 (0.0)	148	0 (0.0)
RBC	L/N→H	40	0 (0.0)	77	1 (1.3)	34	1 (2.9)	151	2 (1.3)
	N/H→L	35	2 (5.7)	68	3 (4.4)	30	3 (10.0)	133	8 (6.0)
WBC	L/N→H	37	2 (5.4)	72	2 (2.8)	32	0 (0.0)	141	4 (2.8)
	N/H→L	37	0 (0.0)	74	3 (4.1)	31	1 (3.2)	142	4 (2.8)

Source: CSR Table 62

L/N: 基準値未満又は基準範囲内、H: 基準値超、N/H: 基準範囲内又は基準値超、L: 基準値未満

N*（評価対象被験者数）: ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数

n (%): 治験期間中に H 又は L への異常変動を示した被験者数（割合）

最終の採血は最終投薬 7 日後までに行った

表 2.7.6.50-54 最終評価時点での血液学的検査項目の変化量（041023 試験及び 041513 試験）（AST 集団）

プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群																
Test Name	Units	Baseline					Last assessment					Difference				
		N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range
Basophils	%	40	1.0	0.9	0.70	(0.0,2.8)	41	0.7	0.7	0.51	(0.0,2.2)	40	-0.3	-0.2	0.80	(-2.3,1.4)
Basophils, Absolutes	10^9/L	40	0.1	0.1	0.04	(0.0,0.1)	41	0.1	0.1	0.04	(0.0,0.2)	40	-0.0	-0.0	0.04	(-0.1,0.1)
Eosinophils	%	40	2.3	1.9	1.70	(0.0,6.9)	41	1.6	1.6	0.86	(0.0,4.1)	40	-0.7	-0.4	1.68	(-5.8,2.0)
Eosinophils, Absolutes	10^9/L	40	0.1	0.1	0.11	(0.0,0.6)	41	0.1	0.1	0.08	(0.0,0.4)	40	-0.0	-0.0	0.09	(-0.4,0.2)
Hematocrit	%	40	42.7	43.0	4.15	(32.0,51.0)	41	44.1	44.0	4.86	(35.0,53.0)	40	1.4	2.0	3.69	(-10.0,9.0)
Hemoglobin	g/L	40	141.2	144.5	14.41	(99.0,167.0)	41	142.1	144.0	17.49	(107.0,176.0)	40	1.0	1.5	12.04	(-40.0,24.0)
Lymphocytes	%	40	30.1	30.4	10.17	(11.3,56.2)	41	28.8	27.7	8.58	(12.7,53.3)	40	-1.2	-1.7	11.18	(-30.9,37.3)
Lymphocytes, Absolutes	10^9/L	40	1.9	1.6	0.69	(1.1,3.9)	41	2.1	2.0	0.70	(0.9,3.9)	40	0.2	0.2	0.64	(-1.0,1.5)
MCH	pg	0	N/A	N/A	N/A	N/A	2	34.0	34.0	1.41	(33.0,35.0)	0	N/A	N/A	N/A	N/A
MCHC	g/L	0	N/A	N/A	N/A	N/A	2	323.5	323.5	9.19	(317.0,330.0)	0	N/A	N/A	N/A	N/A
MCV	fL	0	N/A	N/A	N/A	N/A	2	104.0	104.0	1.41	(103.0,105.0)	0	N/A	N/A	N/A	N/A
Monocytes	%	40	5.8	5.5	1.60	(3.0,10.0)	41	5.3	4.9	1.60	(2.8,8.7)	40	-0.5	-0.5	2.22	(-6.0,3.6)
Monocytes, Absolutes	10^9/L	40	0.4	0.4	0.09	(0.2,0.6)	41	0.4	0.3	0.17	(0.2,0.8)	40	0.0	0.0	0.17	(-0.3,0.5)
Neutrophils	%	40	60.8	62.3	11.48	(25.5,83.2)	41	63.5	64.0	9.47	(36.4,83.3)	40	2.6	2.5	13.51	(-39.7,42.9)
Neutrophils, Absolutes	10^9/L	40	4.1	3.9	1.86	(0.7,9.1)	41	5.0	4.1	2.51	(1.5,14.6)	40	0.8	0.9	2.28	(-7.3,5.6)
Platelet count	10^9/L	40	278.8	263.0	77.04	(155.0,442.0)	41	298.5	284.0	91.47	(178.0,571.0)	40	21.4	9.5	89.38	(-129.0,374.0)
RBC	10^12/L	40	4.8	4.7	0.43	(4.1,5.9)	41	4.9	5.0	0.48	(4.0,6.1)	40	0.1	0.1	0.37	(-1.2,0.7)
WBC	10^9/L	40	6.5	6.4	2.23	(2.8,12.8)	41	7.6	6.6	3.17	(4.0,20.3)	40	1.0	0.7	2.56	(-6.9,7.5)
アセナピン 5-10 mg BID 群																
Test Name	Units	Baseline					Last assessment					Difference				
		N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range
Basophils	%	77	1.0	0.9	0.69	(0.0,3.0)	79	0.8	0.7	0.61	(0.0,2.7)	77	-0.2	0.0	0.74	(-1.8,2.0)
Basophils, Absolutes	10^9/L	77	0.1	0.1	0.05	(0.0,0.2)	79	0.1	0.1	0.04	(0.0,0.2)	77	-0.0	0.0	0.05	(-0.1,0.2)
Eosinophils	%	77	2.7	2.1	1.91	(0.6,10.0)	79	2.1	1.6	1.63	(0.0,7.0)	77	-0.6	-0.5	1.87	(-4.6,6.0)
Eosinophils, Absolutes	10^9/L	77	0.2	0.2	0.14	(0.0,0.7)	79	0.2	0.1	0.14	(0.0,0.7)	77	-0.0	-0.0	0.14	(-0.4,0.6)
Hematocrit	%	75	43.2	43.0	4.36	(33.0,52.0)	78	44.7	45.0	4.47	(35.0,56.0)	75	1.7	1.0	3.21	(-5.0,14.0)
Hemoglobin	g/L	77	142.6	143.0	14.97	(100.0,174.0)	79	143.7	144.0	15.53	(102.0,180.0)	77	1.4	1.0	11.36	(-25.0,45.0)
Lymphocytes	%	77	31.0	31.7	9.84	(9.3,59.5)	79	29.7	30.0	8.60	(13.1,50.8)	77	-1.2	-0.4	9.44	(-20.6,25.2)
Lymphocytes, Absolutes	10^9/L	77	2.0	1.9	0.66	(0.8,4.1)	79	2.1	1.8	0.76	(1.1,5.3)	77	0.1	0.0	0.69	(-1.9,3.1)
MCH	pg	0	N/A	N/A	N/A	N/A	1	31.0	31.0	N/A	(31.0,31.0)	0	N/A	N/A	N/A	N/A
MCHC	g/L	0	N/A	N/A	N/A	N/A	1	304.0	304.0	N/A	(304.0,304.0)	0	N/A	N/A	N/A	N/A
MCV	fL	0	N/A	N/A	N/A	N/A	1	100.0	100.0	N/A	(100.0,100.0)	0	N/A	N/A	N/A	N/A
Monocytes	%	77	6.1	6.0	2.00	(2.0,14.0)	79	5.4	5.0	1.91	(1.0,12.0)	77	-0.7	-0.7	2.68	(-8.0,8.7)
Monocytes, Absolutes	10^9/L	77	0.4	0.4	0.18	(0.2,1.4)	79	0.4	0.4	0.15	(0.1,1.0)	77	-0.0	-0.0	0.20	(-0.9,0.5)
Neutrophils	%	77	59.1	59.0	10.91	(23.5,81.7)	79	62.0	62.0	9.32	(37.8,80.8)	77	2.8	3.3	10.58	(-26.0,29.2)
Neutrophils, Absolutes	10^9/L	77	4.2	3.9	1.90	(0.7,10.8)	79	4.5	4.3	1.62	(1.6,8.6)	77	0.3	0.5	1.92	(-7.6,3.9)
Platelet count	10^9/L	76	277.7	267.0	73.12	(140.0,440.0)	79	276.0	262.0	64.44	(143.0,463.0)	76	-1.9	1.0	57.98	(-176.0,120.0)
RBC	10^12/L	77	4.8	4.7	0.45	(3.9,6.0)	79	4.9	4.9	0.48	(4.1,6.8)	77	0.1	0.1	0.35	(-0.6,1.1)
WBC	10^9/L	77	6.9	6.7	2.26	(2.8,13.6)	79	7.2	7.1	1.98	(3.2,12.7)	77	0.3	0.6	2.21	(-7.9,4.5)

ハロペリドール 2-8 mg BID 群																
Test Name	Units	Baseline					Last assessment					Difference				
		N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range
Basophils	%	34	0.9	0.7	0.71	(0.0,2.7)	36	0.7	0.7	0.45	(0.0,2.3)	34	-0.2	0.0	0.76	(-2.3,1.3)
Basophils, Absolutes	10^9/L	34	0.0	0.0	0.04	(0.0,0.2)	36	0.0	0.0	0.03	(0.0,0.1)	34	-0.0	0.0	0.04	(-0.1,0.1)
Eosinophils	%	34	2.3	1.7	2.06	(0.0,10.5)	36	2.4	1.5	2.46	(0.4,12.0)	34	-0.0	-0.1	2.62	(-6.0,9.0)
Eosinophils, Absolutes	10^9/L	34	0.1	0.1	0.09	(0.0,0.5)	36	0.2	0.1	0.15	(0.0,0.8)	34	0.0	0.0	0.16	(-0.4,0.6)
Hematocrit	%	33	43.0	42.0	5.07	(34.0,53.0)	35	42.5	43.0	4.96	(32.0,51.0)	33	-0.6	0.0	4.86	(-16.0,9.0)
Hemoglobin	g/L	34	140.6	138.5	16.50	(103.0,172.0)	36	137.1	137.0	17.20	(100.0,172.0)	34	-3.9	-3.0	13.40	(-55.0,20.0)
Lymphocytes	%	34	29.8	30.9	7.81	(17.0,53.1)	36	27.7	26.0	7.09	(18.0,48.7)	34	-2.4	-0.9	9.47	(-32.0,12.8)
Lymphocytes, Absolutes	10^9/L	34	1.9	1.7	0.71	(0.7,4.0)	36	1.9	1.7	0.62	(0.9,3.7)	34	0.0	0.1	0.69	(-2.4,1.7)
Monocytes	%	34	6.6	6.3	2.24	(3.3,13.0)	36	5.6	5.2	1.67	(3.0,10.5)	34	-1.1	-1.0	2.53	(-8.7,4.1)
Monocytes, Absolutes	10^9/L	34	0.4	0.4	0.16	(0.1,0.9)	36	0.4	0.4	0.11	(0.2,0.6)	34	-0.0	-0.0	0.17	(-0.5,0.3)
Neutrophils	%	34	60.4	60.5	9.11	(32.5,74.6)	36	63.7	63.9	8.23	(41.3,78.0)	34	3.7	2.4	10.89	(-12.4,37.4)
Neutrophils, Absolutes	10^9/L	34	4.0	3.7	1.74	(0.8,7.8)	36	4.6	4.7	1.58	(0.8,8.0)	34	0.6	0.4	1.64	(-2.7,4.6)
Platelet count	10^9/L	34	274.4	263.5	68.56	(125.0,416.0)	36	277.1	266.5	68.61	(162.0,438.0)	34	1.7	7.0	73.86	(-197.0,126.0)
RBC	10^12/L	34	4.8	4.8	0.58	(3.8,6.2)	36	4.8	4.7	0.53	(4.0,6.4)	34	-0.1	0.0	0.39	(-1.4,0.5)
WBC	10^9/L	34	6.5	6.3	2.35	(2.0,11.7)	36	7.0	7.0	1.97	(1.9,11.5)	34	0.6	0.5	1.99	(-4.1,5.0)
合計																
Test Name	Units	Baseline					Last assessment					Difference				
		N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range	N	Mean	Med.	SD	Range
Basophils	%	151	0.9	0.9	0.69	(0.0,3.0)	156	0.7	0.7	0.55	(0.0,2.7)	151	-0.2	0.0	0.76	(-2.3,2.0)
Basophils, Absolutes	10^9/L	151	0.1	0.1	0.04	(0.0,0.2)	156	0.1	0.1	0.04	(0.0,0.2)	151	-0.0	0.0	0.04	(-0.1,0.2)
Eosinophils	%	151	2.5	2.0	1.89	(0.0,10.5)	156	2.0	1.6	1.73	(0.0,12.0)	151	-0.5	-0.4	2.02	(-6.0,9.0)
Eosinophils, Absolutes	10^9/L	151	0.2	0.1	0.12	(0.0,0.7)	156	0.1	0.1	0.13	(0.0,0.8)	151	-0.0	-0.0	0.13	(-0.4,0.6)
Hematocrit	%	148	43.0	43.0	4.45	(32.0,53.0)	154	44.1	44.0	4.74	(32.0,56.0)	148	1.1	1.0	3.85	(-16.0,14.0)
Hemoglobin	g/L	151	141.8	143.0	15.10	(99.0,174.0)	156	141.7	143.0	16.56	(100.0,180.0)	151	0.1	0.0	12.14	(-55.0,45.0)
Lymphocytes	%	151	30.5	30.8	9.47	(9.3,59.5)	156	29.0	28.7	8.26	(12.7,53.3)	151	-1.5	-0.9	9.88	(-32.0,37.3)
Lymphocytes, Absolutes	10^9/L	151	1.9	1.8	0.68	(0.7,4.1)	156	2.0	1.9	0.71	(0.9,5.3)	151	0.1	0.1	0.68	(-2.4,3.1)
MCH	pg	0	N/A	N/A	N/A	N/A	3	33.0	33.0	2.00	(31.0,35.0)	0	N/A	N/A	N/A	N/A
MCHC	g/L	0	N/A	N/A	N/A	N/A	3	317.0	317.0	13.00	(304.0,330.0)	0	N/A	N/A	N/A	N/A
MCV	fL	0	N/A	N/A	N/A	N/A	3	102.7	103.0	2.52	(100.0,105.0)	0	N/A	N/A	N/A	N/A
Monocytes	%	151	6.1	5.9	1.97	(2.0,14.0)	156	5.4	5.0	1.77	(1.0,12.0)	151	-0.7	-0.7	2.52	(-8.7,8.7)
Monocytes, Absolutes	10^9/L	151	0.4	0.4	0.16	(0.1,1.4)	156	0.4	0.4	0.15	(0.1,1.0)	151	-0.0	-0.0	0.19	(-0.9,0.5)
Neutrophils	%	151	59.9	60.3	10.65	(23.5,83.2)	156	62.8	63.0	9.10	(36.4,83.3)	151	3.0	2.8	11.42	(-39.7,42.9)
Neutrophils, Absolutes	10^9/L	151	4.1	3.9	1.85	(0.7,10.8)	156	4.6	4.3	1.88	(0.8,14.6)	151	0.5	0.5	1.97	(-7.6,5.6)
Platelet count	10^9/L	150	277.3	265.5	72.72	(125.0,442.0)	156	282.2	266.5	73.54	(143.0,571.0)	150	5.1	5.0	71.35	(-197.0,374.0)
RBC	10^12/L	151	4.8	4.7	0.48	(3.8,6.2)	156	4.9	4.9	0.49	(4.0,6.8)	151	0.1	0.1	0.37	(-1.4,1.1)
WBC	10^9/L	151	6.7	6.6	2.27	(2.0,13.6)	156	7.3	6.9	2.34	(1.9,20.3)	151	0.6	0.6	2.27	(-7.9,7.5)

Source: CSR Table 63

SD: 標準偏差

最終の採血は最終投薬 7 日後までに行った

2.7.6.50.4.7 バイタルサイン、身体所見など他の観察項目

バイタルサイン

バイタルサイン測定項目（座位の収縮期／拡張期血圧及び心拍数）の異常変動を示した被験者の割合を表 2.7.6.50-55 に示した。バイタルサイン測定値（収縮期／拡張期血圧及び心拍数）の 041513 試験ベースライン時からの変化の平均値（標準偏差）及び中央値は全投与群で同程度であった。

表 2.7.6.50-55 バイタルサイン測定項目の異常変動を示した被験者の割合（041513 試験のみ）（AST 集団）

Test Name	Criteria	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)		アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)		ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)		合計 (N=185)	
		N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)
Sitting systolic blood pressure (mmHg)	180 mmHg 以上かつ BL から 20 mmHg 以上の上昇	48	2 (4.17)	88	1 (1.14)	42	0 (0.00)	178	3 (1.69)
Sitting diastolic blood pressure (mmHg)	105 mmHg 以上かつ BL から 15 mmHg 以上の上昇	48	1 (2.08)	88	0 (0.00)	42	0 (0.00)	178	1 (0.56)
	50 mmHg 以下かつ BL から 15 mmHg 以上の低下	48	0 (0.00)	88	0 (0.00)	42	1 (2.38)	178	1 (0.56)
Sitting heart rate (bpm)	110 bpm 以上かつ BL から 15 bpm 以上の上昇	48	1 (2.08)	88	0 (0.00)	42	0 (0.00)	178	1 (0.56)
	50 bpm 以下かつ BL から 15 bpm 以上の低下	48	0 (0.00)	88	2 (2.27)	42	3 (7.14)	178	5 (2.81)

Source: CSR Table 64
BL: ベースライン
N*:少なくともベースライン後に 1 時点以上のバイタル結果がある被験者数
n (%): 該当被験者数（割合）

心電図

治験責任医師により臨床的に重要と判断された心電図異常は、7 名の被験者（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 2 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 5 名、ハロペリドール 2-8 mg BID 群 0 名）で認められた。全ての心電図異常は有害事象として報告され、心電図異常による治験中止はなかった。

心電図異常の概略を以下に示した。

- electrocardiograms QT prolongation（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 2 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 1 名）
- electrocardiogram P-wave abnormal（アセナピン 5-10 mg BID 群 1 名）
- electrocardiogram T-wave inversion（アセナピン 5-10 mg BID 群 1 名）
- 洞性頻脈（アセナピン 5-10 mg BID 群 2 名）

体重

短期投与試験（041023 試験）のベースライン時からの体重の変化量を表 2.7.6.50-56 に、041513 試験ベースライン時からの体重の変化量を表 2.7.6.50-57 に示した。

表 2.7.6.50-56 041023 試験ベースライン時からの体重（kg）の変化量（041023 試験及び 041513 試験）（AST 集団）

Change from Baseline	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)	合計 (N=185)
Short-term trial Baseline, n	50	92	43	185
Mean (SD)	72.5 (17.0)	73.5 (18.6)	72.8 (16.5)	73.1 (17.6)
Median	69.4	70.5	72.7	70.6
Range	45, 116	39, 154	42, 113	39, 154
Long-term extension trial Baseline Change, n	50	92	43	185
Mean (SD)	0.2 (2.0)	0.6 (2.3)	-0.1 (2.1)	0.3 (2.2)
Median	0.2	0.6	0.0	0.2
Range	-5, 5	-7, 9	-4, 5	-7, 9
Week 52 Change, n	16	26	14	56
Mean (SD)	0.4 (5.6)	1.4 (4.9)	-0.4 (4.4)	0.7 (4.9)
Median	2.0	1.6	-0.3	1.3
Range	-12, 7	-7, 16	-9, 6	-12, 16
Endpoint Change, n	48	85	41	174
Mean (SD)	1.1 (4.3)	1.1 (4.8)	-0.4 (4.3)	0.8 (4.6)
Median	1.0	1.0	-0.2	0.8
Range	-12, 11	-16, 16	-9, 12	-16, 16
Clinically Relevant Weight Change, n (%)				
≥ 7% 増加	6 (12.5)	16 (18.8)	6 (14.6)	28 (16.1)
≥ 7% 減少	3 (6.3)	8 (9.4)	5 (12.2)	16 (9.2)

Source: CSR Table 65

SD: 標準偏差

Percentage of weight gain/loss= （041513 試験終了時の体重 - ベースライン時の体重） / ベースライン時の体重×100

n (%): 各投与群で 7%以上体重が変動した被験者数（割合）：（分母はベースライン及び最終評価時点の体重を測定した被験者数）

n: 該当被験者数

表 2.7.6.50-57 041513 試験ベースライン時からの体重（kg）の変化量（041513 試験のみ）（AST 集団）

Change from Baseline	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)	合計 (N=185)
Long-term extension trial Baseline, n	50	92	43	185
Mean (SD)	72.7 (17.2)	74.1 (18.2)	72.7 (16.3)	73.4 (17.5)
Median	69.6	70.7	70.6	70.4
Range	45, 111	43, 149	43, 113	43, 149
Week 52 Change, n	16	26	14	56
Mean (SD)	0.4 (5.2)	0.7 (4.5)	0.1 (3.8)	0.4 (4.5)
Median	0.5	0.9	0.3	0.7
Range	-10, 10	-7, 16	-6, 6	-10, 16
Endpoint Change, n	48	85	41	174
Mean (SD)	1.0 (4.0)	0.5 (4.1)	-0.3 (3.2)	0.4 (3.9)
Median	0.7	0.3	0.0	0.3
Range	-10, 10	-11, 16	-6, 7	-11, 16
Clinically Relevant Weight Change, n (%)				
≥ 7% 増加	8 (16.7)	10 (11.8)	4 (9.8)	22 (12.6)
≥ 7% 減少	3 (6.3)	5 (5.9)	3 (7.3)	11 (6.3)

Source: CSR Table 66

SD: 標準偏差

Percentage of weight gain/loss = （041513 試験終了時の体重 - ベースライン時の体重） / ベースライン時の体重×100

n (%):各投与群で 7%以上体重が変動した被験者数（割合）：（分母はベースライン及び最終評価時点の体重を測定した被験者数）

n: 該当被験者数

Body Mass Index

短期投与試験（041023 試験）のベースライン時からの BMI の変化を表 2.7.6.50-58 に、041513 試験のベースライン時からの BMI の変化を表 2.7.6.50-59 に示した。

表 2.7.6.50-58 041023 試験ベースライン時からの BMI の変化（041023 試験及び 041513 試験）（AST 集団）

	End of Treatment					
Baseline BMI (kg/m^2)	< 18.5	18.5-<25.0	25.0-<30.0	30.0-<35.0	35.0-<40.0	≥ 40.0
プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=48)						
< 18.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5-<25.0	0 (0.0)	25 (52.1)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0-<30.0	0 (0.0)	2 (4.2)	9 (18.8)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0-<35.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (12.5)	1 (2.1)	0 (0.0)
35.0-<40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
≥ 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=85)						
< 18.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5-<25.0	1 (1.2)	37 (43.5)	7 (8.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0-<30.0	0 (0.0)	3 (3.5)	21 (24.7)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0-<35.0	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	9 (10.6)	2 (2.4)	0 (0.0)
35.0-<40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)
≥ 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
ハロペリドール 2-8 mg BID 群(N=41)						
< 18.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5-<25.0	0 (0.0)	20 (48.8)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0-<30.0	0 (0.0)	3 (7.3)	11 (26.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0-<35.0	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	2 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
35.0-<40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.3)	0 (0.0)
≥ 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
合計(N=174)						
< 18.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5-<25.0	1 (0.6)	82 (47.1)	10 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0-<30.0	0 (0.0)	8 (4.6)	41 (23.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0-<35.0	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	17 (9.8)	3 (1.7)	0 (0.0)
35.0-<40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.4)	0 (0.0)
≥ 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)

Source: CSR Table 67

BMI <18.5 kg/m^2: 低体重、18.5 - < 25.0 kg/m^2: 正常、25.0 - < 30.0 kg/m^2: 過体重

肥満 1 度（BMI : 30.0 - < 35.0 kg/m^2）、肥満 2 度（BMI : 35.0 - < 40.0 kg/m^2）、肥満 3 度（BMI : ≥40.0 kg/m^2）

N: 041023 試験のベースライン時と 041513 試験の最終評価時の測定値があり、割合算出の分母として使用された被験者数

表 2.7.6.50-59 041513 試験ベースライン時からの BMI の変化（041513 試験のみ）（AST 集団）

	End of Treatment					
Baseline BMI (kg/m^2)	< 18.5	18.5-<25.0	25.0-<30.0	30.0-<35.0	35.0-<40.0	≥40.0
プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群(N=48)						
< 18.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5-<25.0	0 (0.0)	26 (54.2)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0-<30.0	0 (0.0)	1 (2.1)	9 (18.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0-<35.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (14.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
35.0-<40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)
≥ 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
アセナピン 5-10 mg BID 群(N=85)						
< 18.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5-<25.0	1 (1.2)	38 (44.7)	5 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0-<30.0	0 (0.0)	2 (2.4)	22 (25.9)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0-<35.0	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	8 (9.4)	1 (1.2)	0 (0.0)
35.0-<40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	4 (4.7)	0 (0.0)
≥ 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ハロペリドール 2-8 mg BID 群(N=41)						
< 18.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5-<25.0	0 (0.0)	20 (48.8)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0-<30.0	0 (0.0)	3 (7.3)	11 (26.8)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0-<35.0	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
35.0-<40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.3)	0 (0.0)
≥ 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
合計 (N=174)						
< 18.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5-<25.0	1 (0.6)	84 (48.3)	8 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0-<30.0	0 (0.0)	6 (3.4)	42 (24.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0-<35.0	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	16 (9.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
35.0-<40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	9 (5.2)	0 (0.0)
≥ 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

Source: CSR Table 68

BMI <18.5 kg/m^2: 低体重、18.5 - < 25.0 kg/m^2: 正常、25.0 - <30.0 kg/m^2: 過体重

肥満 1 度（BMI: 30.0 - < 35.0 kg/m^2）、肥満 2 度（BMI: 35.0 - < 40.0 kg/m^2）、肥満 3 度（BMI: ≧ 40 kg/m^2）

N: 041513 試験のベースライン時と最終評価時の測定値があり、割合算出の分母として使用された被験者数

腹囲

短期投与試験（041023 試験）のベースライン時からの腹囲の変化を表 2.7.6.50-60 に、041513 試験のベースライン時からの腹囲の変化を表 2.7.6.50-61 に示した。

表 2.7.6.50-60 041023 試験ベースライン時からの腹囲の変化（041023 試験及び 041513 試験）（AST 集団）

Change from Baseline	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)	合計 (N=185)
Short-term trial Baseline, n	50	92	42	184
Mean (SD)	88.9 (11.9)	88.9 (13.8)	88.4 (13.2)	88.8 (13.1)
Median	88.0	87.3	88.5	88.0
Range	68, 122	59, 140	50, 124	50, 140
Long-term extension trial Baseline Change, n	50	92	43	185
Mean (SD)	-1.1 (4.9)	0.9 (2.6)	0.3 (4.2)	0.2 (3.8)
Median	0.0	0.5	0.0	0.0
Range	-19, 13	-7, 10	-15, 15	-19, 15
Week 52 Change	16	26	14	56
Mean (SD)	1.9 (4.9)	-0.4 (4.6)	-0.4 (3.3)	0.3 (4.5)
Median	1.5	0.3	-1.1	0.3
Range	-6, 15	-13, 8	-6, 6	-13, 15
Endpoint Change	48	85	41	174
Mean (SD)	0.3 (6.4)	2.5 (18.9)	0.6 (6.1)	1.4 (13.9)
Median	0.1	1.0	0.1	0.5
Range	-17, 22	-20, 169	-20, 22	-20, 169

Source: CSR Table 69

SD: 標準偏差、n: 各評価時点の測定値がある被験者数

表 2.7.6.50-61 041513 試験ベースライン時からの腹囲の変化（041513 試験のみ）（AST 集団）

Change from Baseline	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)	合計 (N=185)
Long-term trial Baseline, n	50	92	43	185
Mean (SD)	87.9 (12.4)	89.8 (14.6)	88.9 (11.8)	89.1 (13.4)
Median	86.4	88.3	88.0	87.5
Range	68, 117	61, 142	65, 124	61, 142
Week 52 Change	16	26	14	56
Mean (SD)	2.5 (5.1)	-1.2 (5.2)	-1.5 (5.0)	-0.2 (5.3)
Median	1.3	0.0	0.0	0.3
Range	-3, 18	-19, 7	-14, 5	-19, 18
Endpoint Change	48	85	41	174
Mean (SD)	1.5 (5.9)	1.5 (18.6)	0.2 (7.1)	1.2 (13.8)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Range	-12, 22	-20, 166	-20, 25	-20, 166

Source: CSR Table 70

SD: 標準偏差、n: 各評価時点の測定値がある被験者数

2.7.6.50.4.8 メタボリックシンドローム

短期投与試験（041023 試験）のベースライン時からの National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Panel III)（NCEP ATP III）のメタボリックシンドロームの診断基準に該当する被験者数の

経時的推移を表 2.7.6.50-62 に、041513 試験のベースライン時からの被験者数の経時的推移を表 2.7.6.50-63 に示した。

表 2.7.6.50-62 041023 試験ベースライン時からのメタボリックシンドローム診断基準（NCEP ATP Ⅲ）に該当する被験者数の経時的推移（041023 試験及び 041513 試験）（AST 集団）

Visit	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)		アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)		ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)		合計 (N=185)	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Short-term trial Baseline	50	7 (14.0)	92	11 (12.0)	43	8 (18.6)	185	6 (14.1)
Long-term extension trial Baseline	48	3 (6.3)	88	9 (10.2)	43	7 (16.3)	179	19 (10.6)
Week 8	32	4 (12.5)	61	5 (8.2)	34	4 (11.8)	127	13 (10.2)
Week 16	26	2 (7.7)	47	6 (12.8)	24	2 (8.3)	97	10 (10.3)
Week 32	21	2 (9.5)	39	2 (5.1)	15	0 (0.0)	75	4 (5.3)
Week 52	13	2 (15.4)	24	2 (8.3)	13	0 (0.0)	50	4 (8.0)
Endpoint	40	4 (10.0)	76	8 (10.5)	37	6 (16.2)	153	18 (11.8)

Source: CSR Table 71
NCEP ATP III: National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Panel III)
N: ベースライン時とベースライン後の測定値があり、割合算出の分母として使用された被験者数
メタボリックシンドロームの診断基準（NCEP ATP III）：以下の危険因子が 3 つ以上
- 男性腹囲>102 cm、女性腹囲>88 cm、
- TG ≥150 mg/dL、
- 男性 HDL-C < 40 mg/dL、女性 HDL-C < 50 mg/dL、
- 座位血圧 ≥130/85 mmHg
- 空腹時血糖値 ≥110 mg/dL

n(%): メタボリックシンドロームの診断基準に合致した被験者数（割合）

表 2.7.6.50-63 041513 試験ベースライン時からのメタボリックシンドローム診断基準（NCEP ATP Ⅲ）に該当する被験者数の経時的推移（041513 試験のみ）（AST 集団）

Visit	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50)		アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92)		ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43)		合計 (N=185)	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Long-term extension trial Baseline, n	38	2 (5.3)	72	7 (9.7)	37	6 (16.2)	147	15 (10.2)
Week 8	31	4 (12.9)	57	5 (8.8)	34	4 (11.8)	122	13 (10.7)
Week 16	24	2 (8.3)	44	6 (13.6)	24	2 (8.3)	92	10 (10.9)
Week 32	20	2 (10.0)	38	2 (5.3)	15	0 (0.0)	73	4 (5.5)
Week 52	13	2 (15.4)	23	2 (8.7)	13	0 (0.0)	49	4 (8.2)
Endpoint	38	4 (10.5)	72	8 (11.1)	37	6 (16.2)	147	18 (12.2)

Source: CSR Table 72
NCEP ATP III: National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Panel III)
N: ベースライン時とベースライン後の測定値があり、割合算出の分母として使用された被験者数
メタボリックシンドロームの診断基準（NCEP ATP III）：以下の危険因子が 3 つ以上
- 男性腹囲>102 cm、女性腹囲>88 cm、
- TG≥150 mg/dL、
- 男性 HDL-C < 40 mg/dL、女性 HDL-C < 50 mg/dL、
- 座位血圧 ≥130/85 mmHg
- 空腹時血糖値 ≥110 mg/dL

n(%): メタボリックシンドロームの診断基準に合致した被験者数（割合）

2.7.6.50.5 まとめ

アセナピンは、統合失調症の急性増悪患者を対象に短期投与試験（041023 試験）完了後に実施した長期投与試験（041513 試験、52 週間投与）の結果、安全で忍容性も高かった。

アセナピンを投与した統合失調症患者では、有害事象／重篤な有害事象の発現率、有害事象／重篤な有害事象による試験中止、臨床検査所見、バイタルサイン及びメタボリックシンドロームの評価に関して、041513 試験のベースライン時から最終評価時までの変化を短期投与試験（041023 試験）のベースライン時から最終評価時までの変化と比べた結果、臨床的に意味のある差はなかった。

041513 試験では、肝酵素増加及び不眠症が認められた被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で高く、悪心が認められた被験者及び錐体外路症状のため併用薬を使用した被験者の割合はハロペリドール 2-8 mg BID 群で高かった。認知神経科学的検査と QOL 評価に関して、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群及びアセナピン 5-10 mg BID 群とハロペリドール 2-8 mg BID 群の間で意味のある差はなかった。

死亡は、アセナピン 5-10 mg BID 群で自殺既遂 1 名、ハロペリドール 2-8 mg BID 投与群で痙攣／呼吸不全の 1 名が報告されたが、2 名とも治験薬との因果関係は関連「なし」と判断された。また、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群の 1 名とアセナピン 5-10 mg BID 群の 1 名が 041513 試験中に妊娠検査陽性を示し、人工流産が行われた。人工流産による合併症はなかった。

全体として、アセナピン 5-10 mg 1 日 2 回投与の有効性は、投与を 1 年延長した被験者でも維持されていた。効果の持続性に関する結果は、ハロペリドール 2-8 mg BID 群及びプラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群でも同様であった。

2.7.6.50.6 付録

表 2.7.6.50-64 全ての有害事象の一覧（AST 集団）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID群 (N=50) n(%)	アセナピン 5-10 mg BID群 (N=92) n(%)	ハロペリドール 2-8 mg BID群 (N=43) n(%)	合計 (N=185) n(%)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
白血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
心臓障害	1 (2.0)	5 (5.4)	0 (0.0)	6 (3.2)
洞性頻脈	1 (2.0)	3 (3.3)	0 (0.0)	4 (2.2)
心筋虚血	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
洞性徐脈	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
耳垢栓塞	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
内分泌障害	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
甲状腺腫	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
胃腸障害	12 (24.0)	13 (14.1)	11 (25.6)	36 (19.5)
便秘	4 (8.0)	4 (4.3)	3 (7.0)	11 (5.9)
嘔吐	2 (4.0)	3 (3.3)	3 (7.0)	8 (4.3)
下痢	2 (4.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	4 (2.2)
消化不良	1 (2.0)	2 (2.2)	2 (4.7)	5 (2.7)
悪心	3 (6.0)	2 (2.2)	6 (14.0)	11 (5.9)
流涎過多	1 (2.0)	2 (2.2)	2 (4.7)	5 (2.7)
腹痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
十二指腸潰瘍	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
胃炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
舌乾燥	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
上腹部痛	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (1.1)
腹部硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
放屁	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.7)	2 (1.1)
口の感覚鈍麻	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)
舌腫脹	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (12.0)	10 (10.9)	10 (23.3)	26 (14.1)
無力症	5 (10.0)	7 (7.6)	6 (14.0)	18 (9.7)
易刺激性	1 (2.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	4 (2.2)
発熱	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (4.7)	4 (2.2)
注射部位疼痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
疼痛	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	2 (1.1)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.7)	2 (1.1)
末梢性浮腫	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)

表 2.7.6.50-64 全ての有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID群 (N=50) n(%)	アセナピン 5-10 mg BID群 (N=92) n(%)	ハロペリドール 2-8 mg BID群 (N=43) n(%)	合計 (N=185) n(%)
感染症および寄生虫症	8 (16.0)	17 (18.5)	8 (18.6)	33 (17.8)
インフルエンザ	3 (6.0)	4 (4.3)	3 (7.0)	10 (5.4)
ウイルス性気道感染	2 (4.0)	3 (3.3)	0 (0.0)	5 (2.7)
鼻炎	1 (2.0)	3 (3.3)	1 (2.3)	5 (2.7)
腟感染	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
気管支炎	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	2 (1.1)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
鼻咽頭炎	1 (2.0)	1 (1.1)	2 (4.7)	4 (2.2)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
足部白癬	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
上気道感染	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
感染性湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
丹毒	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
膿痂疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
肺炎	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (1.1)
気管気管支炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	2 (4.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.6)
多発骨折	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
交通事故	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
足関節部骨折	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
妊娠時曝露	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
靭帯捻挫	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
臨床検査	7 (14.0)	18 (19.6)	6 (14.0)	31 (16.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	6 (6.5)	1 (2.3)	7 (3.8)
体重減少	2 (4.0)	5 (5.4)	0 (0.0)	7 (3.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	3 (3.3)	0 (0.0)	3 (1.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	3 (3.3)	0 (0.0)	3 (1.6)
体重増加	1 (2.0)	3 (3.3)	3 (7.0)	7 (3.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	3 (1.6)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	2 (1.1)
血中インスリン増加	1 (2.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.1)
心電図ＱＴ延長	2 (4.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.6)
心電図Ｔ波逆転	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
好中球数増加	1 (2.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.1)
白血球数増加	1 (2.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.1)
血中カルシウム増加	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血中リン増加	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
顆粒球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
妊娠反応陽性	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
総蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	2 (4.0)	4 (4.3)	3 (7.0)	9 (4.9)
食欲減退（食欲不振）	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	3 (1.6)
高血糖	1 (2.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.1)
食欲亢進	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
食欲減退	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (1.1)
高コレステロール血症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)

表 2.7.6.50-64 全ての有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID群 (N=50) n(%)	アセナピン 5-10 mg BID群 (N=92) n(%)	ハロペリドール 2-8 mg BID群 (N=43) n(%)	合計 (N=185) n(%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.0)	2 (2.2)	3 (7.0)	6 (3.2)
背部痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋固縮	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	2 (1.1)
筋緊張	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
筋骨格痛	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
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）	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
子宮平滑筋腫	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
神経系障害	18 (36.0)	35 (38.0)	18 (41.9)	71 (38.4)
頭痛	9 (18.0)	10 (10.9)	7 (16.3)	26 (14.1)
パーキンソニズム	3 (6.0)	10 (10.9)	3 (7.0)	16 (8.6)
アカシジア	4 (8.0)	6 (6.5)	3 (7.0)	13 (7.0)
傾眠	5 (10.0)	4 (4.3)	1 (2.3)	10 (5.4)
鎮静	0 (0.0)	3 (3.3)	2 (4.7)	5 (2.7)
振戦	2 (4.0)	3 (3.3)	4 (9.3)	9 (4.9)
浮動性めまい	3 (6.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	6 (3.2)
ジスキネジア	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	3 (1.6)
遅発性ジスキネジア	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	3 (1.6)
眉間反射異常	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
知覚過敏	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
嗜眠	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
ジストニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
失神	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
精神障害	19 (38.0)	31 (33.7)	15 (34.9)	65 (35.1)
不眠症	12 (24.0)	17 (18.5)	4 (9.3)	33 (17.8)
統合失調症	11 (22.0)	13 (14.1)	6 (14.0)	30 (16.2)
激越	1 (2.0)	7 (7.6)	2 (4.7)	10 (5.4)
不安	3 (6.0)	7 (7.6)	2 (4.7)	12 (6.5)
抑うつ症状	0 (0.0)	3 (3.3)	1 (2.3)	4 (2.2)
うつ病	1 (2.0)	2 (2.2)	3 (7.0)	6 (3.2)
自殺既遂	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
幻覚	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
妄想症	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	2 (1.1)
統合失調症、妄想型	3 (6.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (2.2)
自殺念慮	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
幻聴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
リビドー減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
落ち着きのなさ	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.7)	3 (1.6)
自殺企図	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	1 (2.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.1)
子宮頚部びらん	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
無月経	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.0)	3 (3.3)	2 (4.7)	6 (3.2)
呼吸困難	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
湿性咳嗽	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
鼻閉	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (1.1)
呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
副鼻腔うっ血	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.50-64 全ての有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID群 (N=50)	アセナピン 5-10 mg BID群 (N=92)	ハロペリドール 2-8 mg BID群 (N=43)	合計 (N=185)
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
皮膚および皮下組織障害	2 (4.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	4 (2.2)
そう痒症	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	2 (1.1)
発疹	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
脂漏	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
外科および内科処置	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
人工流産	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血管障害	3 (6.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	5 (2.7)
高血圧	1 (2.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	3 (1.6)
低血圧	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
起立性低血圧	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

Source: CSR Table11.7.1.2.2.1
MedDRA ver.10.1（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）
N: AST 集団被験者数、n (%): 該当被験者数（割合）
有害事象の集計は、041513 試験ベースライン以降に発現した有害事象を対象とした
最終投与から 7 日後（重篤な有害事象は 30 日後）までの 041513 試験期間中に発現した有害事象に基づいて長期安全性を評価した
同じ器官大分類又は基本語に該当する複数の有害事象を発現した被験者は、該当の器官別大分類又は基本語で 1 名として集計した

表 2.7.6.50-65 程度別有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50) n (%)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92) n (%)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43) n (%)	合計 (N=185) n (%)
血液およびリンパ系障害	白血球減少症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
心臓障害	心筋虚血	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	洞性徐脈	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	洞性頻脈	軽度	1 (2.0)	3 (3.3)	0 (0.0)	4 (2.2)
耳および迷路障害	耳垢栓塞	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
内分泌障害	甲状腺腫	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
胃腸障害	腹痛	中等度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	上腹部痛	軽度	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (1.1)
	腹部硬直	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
	便秘	中等度	1 (2.0)	2 (2.2)	2 (4.7)	5 (2.7)
		軽度	3 (6.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	6 (3.2)
	下痢	軽度	2 (4.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	4 (2.2)
	口内乾燥	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
	十二指腸潰瘍	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	消化不良	軽度	1 (2.0)	2 (2.2)	2 (4.7)	5 (2.7)
	放屁	軽度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	胃炎	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	胃食道逆流性疾患	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.7)	2 (1.1)
	口の感覚鈍麻	軽度	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)
	悪心	中等度	1 (2.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	3 (1.6)
		軽度	2 (4.0)	0 (0.0)	6 (14.0)	8 (4.3)
	流涎過多	中等度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		軽度	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (4.7)	4 (2.2)
	腹部不快感	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	舌腫脹	軽度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	舌乾燥	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	嘔吐	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
		軽度	2 (4.0)	3 (3.3)	2 (4.7)	7 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	中等度	1 (2.0)	3 (3.3)	1 (2.3)	5 (2.7)
		軽度	4 (8.0)	4 (4.3)	5 (11.6)	13 (7.0)
	疲労	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.7)	2 (1.1)
	注射部位疼痛	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	易刺激性	軽度	1 (2.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	4 (2.2)
	末梢性浮腫	中等度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	疼痛	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	2 (1.1)
	発熱	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
		軽度	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	3 (1.6)
免疫系障害	過敏症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	気管支炎	中等度	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	2 (1.1)
	感染性湿疹	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
	丹毒	中等度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	胃腸炎	中等度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	ウイルス性胃腸炎	中等度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	膿痂疹	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
	インフルエンザ	中等度	1 (2.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	3 (1.6)
		軽度	2 (4.0)	3 (3.3)	2 (4.7)	7 (3.8)
	鼻咽頭炎	中等度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
		軽度	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.7)	3 (1.6)
	口腔ヘルペス	中等度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	肺炎	中等度	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (1.1)
	ウイルス性気道感染	中等度	2 (4.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	4 (2.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	鼻炎	軽度	1 (2.0)	3 (3.3)	1 (2.3)	5 (2.7)
	副鼻腔炎	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	足部白癬	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	気管気管支炎	軽度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	上気道感染	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	腟感染	軽度	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
傷害、中毒および処置合併症	足関節部骨折	中等度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	妊娠時曝露	軽度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	靭帯捻挫	軽度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	多発骨折	重度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	交通事故	重度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	中等度	0 (0.0)	3 (3.3)	0 (0.0)	3 (1.6)
		軽度	0 (0.0)	3 (3.3)	1 (2.3)	4 (2.2)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	中等度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
		軽度	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
	血中アルカリホスファターゼ増加	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	血中カルシウム増加	中等度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.50-65 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50) n (%)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92) n (%)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43) n (%)	合計 (N=185) n (%)
臨床検査（続き）	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	軽度	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	3 (1.6)
	血中ブドウ糖増加	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	2 (1.1)
	血中インスリン増加	中等度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
		軽度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	血中リン増加	軽度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	血中トリグリセリド増加	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
	心電図ＱＴ延長	軽度	2 (4.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.6)
	心電図Ｔ波逆転	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	中等度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
		軽度	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
	顆粒球数減少	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
	ヘモグロビン減少	軽度	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
	好中球数増加	軽度	1 (2.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.1)
	妊娠反応陽性	軽度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	総蛋白増加	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
	体重減少	中等度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		軽度	1 (2.0)	5 (5.4)	0 (0.0)	6 (3.2)
	体重増加	軽度	1 (2.0)	3 (3.3)	3 (7.0)	7 (3.8)
	白血球数増加	軽度	1 (2.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.1)
代謝および栄養障害	食欲減退（食欲不振）	軽度	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	3 (1.6)
	食欲減退	軽度	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (1.1)
	高コレステロール血症	中等度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	高血糖	中等度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	低ナトリウム血症	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
	食欲亢進	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	中等度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	筋固縮	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	2 (1.1)
	筋緊張	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
	筋骨格痛	軽度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	四肢痛	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
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）	子宮平滑筋腫	軽度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
神経系障害	アカシジア	中等度	2 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	3 (1.6)
		軽度	2 (4.0)	6 (6.5)	2 (4.7)	10 (5.4)
	痙攣	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
	浮動性めまい	中等度	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
		軽度	1 (2.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	4 (2.2)
	ジスキネジア	軽度	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	3 (1.6)
	ジストニア	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
	眉間反射異常	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	頭痛	中等度	4 (8.0)	4 (4.3)	2 (4.7)	10 (5.4)
		軽度	5 (10.0)	6 (6.5)	5 (11.6)	16 (8.6)
	知覚過敏	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	嗜眠	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	パーキンソニズム	中等度	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
		軽度	1 (2.0)	10 (10.9)	3 (7.0)	14 (7.6)
	鎮静	軽度	0 (0.0)	3 (3.3)	2 (4.7)	5 (2.7)
	傾眠	中等度	3 (6.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	4 (2.2)
		軽度	2 (4.0)	4 (4.3)	0 (0.0)	6 (3.2)
	失神	中等度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	遅発性ジスキネジア	中等度	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	2 (1.1)
		軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	振戦	軽度	2 (4.0)	3 (3.3)	3 (7.0)	8 (4.3)
精神障害	激越	中等度	0 (0.0)	3 (3.3)	1 (2.3)	4 (2.2)
		軽度	1 (2.0)	4 (4.3)	1 (2.3)	6 (3.2)
	不安	中等度	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
		軽度	3 (6.0)	5 (5.4)	2 (4.7)	10 (5.4)
	自殺既遂	重度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	うつ病	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.7)	2 (1.1)
		軽度	1 (2.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	4 (2.2)
	抑うつ症状	中等度	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	3 (1.6)
		軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	幻覚	中等度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	幻聴	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
	不眠症	中等度	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
		軽度	11 (22.0)	15 (16.3)	4 (9.3)	30 (16.2)
	リビドー減退	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
	妄想症	重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	落ち着きのなさ	中等度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.50-65 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=50) n (%)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N=92) n (%)	ハロペリドール 2-8 mg BID 群 (N=43) n (%)	合計 (N=185) n (%)
精神障害（続き）		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.7)	2 (1.1)
	統合失調症	重度	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (1.1)
		中等度	9 (18.0)	9 (9.8)	3 (7.0)	21 (11.4)
		軽度	1 (2.0)	4 (4.3)	2 (4.7)	7 (3.8)
	統合失調症、妄想型	中等度	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
		軽度	1 (2.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.1)
	自殺念慮	重度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	自殺企図	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	無月経	中等度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	子宮頚部びらん	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
	呼吸困難	軽度	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
	鼻閉	軽度	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (1.1)
	湿性咳嗽	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	呼吸不全	重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
	副鼻腔うっ血	軽度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	2 (1.1)
	発疹	軽度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	脂漏	軽度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
外科および内科処置	人工流産	軽度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血管障害	高血圧	中等度	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
		軽度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	低血圧	軽度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	起立性低血圧	中等度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

Source: CSR Table11.7.1.2.3

MedDRA ver.10.1（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）

N: AST 集団被験者数、n (%): 該当被験者数（割合）

同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、最も程度の重い有害事象で発現被験者数を集計した

有害事象の集計は、041513 試験以降に発現した有害事象を対象とした

表 2.7.6.50-66 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）

有害事象名			プラセボ／アセナピン 5−10 mg BID群 (N=50)	アセナピン 5−10 mg BID群 (N=92)	ハロペリドール 2−8 mg BID群 (N=43)	合計 (N=185)
器官別大分類	基本語	Relevance	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
血液およびリンパ系障害	白血球減少症	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
心臓障害	心筋虚血	Not related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	洞性徐脈	Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	洞性頻脈	Related	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not related	0 (0.0)	3 (3.3)	0 (0.0)	3 (1.6)
耳および迷路障害	耳垢栓塞	Not related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
内分泌障害	甲状腺腫	Not related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
胃腸障害	腹痛	Not related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	上腹部痛	Not related	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (1.1)
	腹部硬直	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
	便秘	Related	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not related	4 (8.0)	4 (4.3)	3 (7.0)	11 (5.9)
	下痢	Not related	2 (4.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	4 (2.2)
	口内乾燥	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
	十二指腸潰瘍	Not related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	消化不良	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
		Not related	1 (2.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	4 (2.2)
	放屁	Not related	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	胃炎	Not related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	胃食道逆流性疾患	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.7)	2 (1.1)
	口の感覚鈍麻	Related	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)
	悪心	Related	2 (4.0)	1 (1.1)	3 (7.0)	6 (3.2)
		Not related	1 (2.0)	1 (1.1)	3 (7.0)	5 (2.7)
	流涎過多	Related	1 (2.0)	1 (1.1)	2 (4.7)	4 (2.2)
		Not related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	腹部不快感	Not related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	舌腫脹	Related	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	舌乾燥	Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	嘔吐	Related	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.7)	3 (1.6)
		Not related	1 (2.0)	3 (3.3)	1 (2.3)	5 (2.7)

表 2.7.6.50-66 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

有害事象名			プラセボ／アセナピン 5−10 mg BID群 (N=50)	アセナピン 5−10 mg BID群 (N=92)	ハロペリドール 2−8 mg BID群 (N=43)	合計 (N=185)
器官別大分類	基本語	Relevance	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	Related	1 (2.0)	3 (3.3)	2 (4.7)	6 (3.2)
		Not related	5 (10.0)	4 (4.3)	4 (9.3)	13 (7.0)
	疲労	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.7)	2 (1.1)
	注射部位疼痛	Not related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	易刺激性	Not related	1 (2.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	4 (2.2)
	末梢性浮腫	Related	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	疼痛	Related	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	2 (1.1)
	発熱	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
		Not related	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	3 (1.6)
免疫系障害	過敏症	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	気管支炎	Not related	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	2 (1.1)
	感染性湿疹	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
	丹毒	Not related	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	胃腸炎	Not related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	ウイルス性胃腸炎	Not related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	膿痂疹	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
	インフルエンザ	Not related	3 (6.0)	4 (4.3)	3 (7.0)	10 (5.4)
	鼻咽頭炎	Not related	1 (2.0)	1 (1.1)	2 (4.7)	4 (2.2)
	口腔ヘルペス	Not related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	肺炎	Not related	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (1.1)
	ウイルス性気道感染	Not related	2 (4.0)	3 (3.3)	0 (0.0)	5 (2.7)
	鼻炎	Not related	1 (2.0)	3 (3.3)	1 (2.3)	5 (2.7)
	副鼻腔炎	Not related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	足部白癬	Not related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	気管気管支炎	Not related	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	上気道感染	Not related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	膣感染	Not related	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
傷害、中毒および処置合併症	足関節部骨折	Not related	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	妊娠時曝露	Not related	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	靭帯捻挫	Not related	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	多発骨折	Not related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	交通事故	Not related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.50-66 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

有害事象名			プラセボ／アセナピン 5−10 mg BID群 (N=50)	アセナピン 5−10 mg BID群 (N=92)	ハロペリドール 2−8 mg BID群 (N=43)	合計 (N=185)
器官別大分類	基本語	Relevance	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	Related	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	3 (1.6)
		Not related	0 (0.0)	4 (4.3)	0 (0.0)	4 (2.2)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Related	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
		Not related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	血中アルカリホスファターゼ増加	Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	血中カルシウム増加	Not related	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Not related	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	3 (1.6)
	血中ブドウ糖増加	Not related	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	2 (1.1)
	血中インスリン増加	Related	1 (2.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.1)
	血中リン増加	Not related	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	血中トリグリセリド増加	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
	心電図ＱＴ延長	Related	2 (4.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.6)
	心電図Ｔ波逆転	Not related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	Related	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
		Not related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	顆粒球数減少	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
	ヘモグロビン減少	Not related	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
	好中球数増加	Not related	1 (2.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.1)
	妊娠反応陽性	Not related	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	総蛋白増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
	体重減少	Related	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not related	1 (2.0)	5 (5.4)	0 (0.0)	6 (3.2)
	体重増加	Related	1 (2.0)	3 (3.3)	3 (7.0)	7 (3.8)
	白血球数増加	Not related	1 (2.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.1)
代謝および栄養障害	食欲減退 (食欲不振)	Not related	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	3 (1.6)
	食欲減退	Not related	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (1.1)
	高コレステロール血症	Not related	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	高血糖	Not related	1 (2.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.1)
	低ナトリウム血症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
	食欲亢進	Not related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	Not related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	筋固縮	Related	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	2 (1.1)
	筋緊張	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
	筋骨格痛	Not related	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	四肢痛	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)

表 2.7.6.50-66 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

有害事象名			プラセボ／アセナピン 5–10 mg BID群 (N=50)	アセナピン 5–10 mg BID群 (N=92)	ハロペリドール 2–8 mg BID群 (N=43)	合計 (N=185)
器官別大分類	基本語	Relevance	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）	子宮平滑筋腫	Not related	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
神経系障害	アカシジア	Related	3 (6.0)	5 (5.4)	3 (7.0)	11 (5.9)
		Not related	1 (2.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.1)
	痙攣	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
	浮動性めまい	Related	1 (2.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.1)
		Not related	2 (4.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	4 (2.2)
	ジスキネジア	Related	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	3 (1.6)
	ジストニア	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
	眉間反射異常	Not related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	頭痛	Related	1 (2.0)	3 (3.3)	4 (9.3)	8 (4.3)
		Not related	8 (16.0)	8 (8.7)	3 (7.0)	19 (10.3)
	知覚過敏	Not related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	嗜眠	Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	パーキンソニズム	Related	1 (2.0)	10 (10.9)	2 (4.7)	13 (7.0)
		Not related	2 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	3 (1.6)
	鎮静	Related	0 (0.0)	3 (3.3)	1 (2.3)	4 (2.2)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
	傾眠	Related	5 (10.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	7 (3.8)
		Not related	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (2.3)	3 (1.6)
	失神	Related	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	遅発性ジスキネジア	Related	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
	振戦	Related	2 (4.0)	3 (3.3)	4 (9.3)	9 (4.9)

表 2.7.6.50-66 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

有害事象名			プラセボ／アセナピン 5−10 mg BID群 (N=50)	アセナピン 5−10 mg BID群 (N=92)	ハロペリドール 2−8 mg BID群 (N=43)	合計 (N=185)
器官別大分類	基本語	Relevance	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
精神障害	激越	Related	1 (2.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.1)
		Not related	1 (2.0)	7 (7.6)	2 (4.7)	10 (5.4)
	不安	Related	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	2 (1.1)
		Not related	3 (6.0)	6 (6.5)	1 (2.3)	10 (5.4)
	自殺既遂	Not related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	うつ病	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
		Not related	1 (2.0)	2 (2.2)	2 (4.7)	5 (2.7)
	抑うつ症状	Related	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.3)	2 (1.1)
		Not related	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
	幻覚	Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	幻聴	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
	不眠症	Related	2 (4.0)	4 (4.3)	1 (2.3)	7 (3.8)
		Not related	10 (20.0)	14 (15.2)	3 (7.0)	27 (14.6)
	リビドー減退	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
	妄想症	Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
	落ち着きのなさ	Related	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.7)	2 (1.1)
	統合失調症	Related	4 (8.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	6 (3.2)
		Not related	7 (14.0)	12 (13.0)	6 (14.0)	25 (13.5)
	統合失調症、妄想型	Related	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not related	2 (4.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.6)
	自殺念慮	Not related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	自殺企図	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	無月経	Related	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	子宮頚部びらん	Not related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.50-66 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

有害事象名			プラセボ／アセナピン 5−10 mg BID群 (N=50)	アセナピン 5−10 mg BID群 (N=92)	ハロペリドール 2−8 mg BID群 (N=43)	合計 (N=185)
器官別大分類	基本語	Relevance	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
	呼吸困難	Not related	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
	鼻閉	Not related	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (1.1)
	湿性咳嗽	Not related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
	呼吸不全	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
	副鼻腔うっ血	Not related	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	Related	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.5)
	発疹	Not related	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	脂漏	Not related	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
外科および内科処置	人工流産	Not related	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血管障害	高血圧	Not related	1 (2.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	3 (1.6)
	低血圧	Not related	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	起立性低血圧	Related	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

Source: CSR 11.7.1.2.4

MedDRA ver.10.1（和訳には MedDRA ver17.0 を用いた、（ ）内は下層語）

Related: 関連あり、おそらく関連あり、関連の可能性あり、Not Related: 関連なし、おそらく関連なし

N: AST 集団被験者数、n (%): 該当被験者数（割合）

同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、治験薬との因果関係が最も強い有害事象で発現被験者数を集計した

有害事象の集計は、041513 試験ベースライン以降に発現/悪化した有害事象を対象とした

最終投与から 7 日後、重篤な有害事象は 30 日後までの 041513 試験期間中に発現した有害事象に基づいて長期安全性を評価した

同じ器官大分類又は基本語に該当する複数の有害事象を発現した被験者は、該当の器官別大分類又は基本語で 1 名として集計した

2.7.6.50.6.1 重篤な有害事象の叙述

プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群及びアセナピン 5-10 mg BID 群で発現した重篤な有害事象（「統合失調症の悪化」を除く）の叙述を以下に示した。

統合失調症、自殺念慮（被験者識別番号 301501）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日： 19[redacted]　（年齢：31 歳）
性別： 男性
体重： 105.2 kg
身長： 177 cm
人種： 黒人

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン 5-10 mg	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与39日後 *	
アセナピン 5-10 mg	10 ~ 20	mg	舌下	投与39日後 *	投与224日後 *	225

事象の詳細

被験者は 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬の服用を開始した。　投与39日後 *　、被験者はこの継続試験に登録された。

投与85日後 *　、被験者は統合失調症の症状増悪のため入院となった。増悪は自殺念慮により明らかとなった。被験者は統合失調症**（統合失調症）**及び自殺念慮**（自殺念慮）**と診断された。自殺念慮は被験者の入院後に減弱した。治療のためアリピプラゾール、オランザピン及びバルプロ酸が投与された。

投与85日後 * から　投与89日後 *　まで治験薬の投与が中断された。　投与89日後 *　、被験者は回復し退院した。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
アカシジア	投与6日後 *	投与20日後 *	軽度	なし	回復	可能性あり
激越	投与57日後 *	投与62日後 *	中等度	なし	回復	おそらくなし
息切れ	投与93日後 *	投与93日後 *	軽度	なし	回復	おそらくなし
激越	投与103日後 *	投与116日後 *	中等度	なし	回復	可能性あり
抑うつ症状	投与103日後 *	投与116日後 *	軽度	なし	回復	おそらくなし
抑うつ症状	投与121日後 *	投与171日後 *	中等度	なし	回復	おそらくなし
インスリン上昇	投与152日後 *		中等度	なし	データなし	可能性あり
抑うつ症状	投与178日後 *	投与214日後 *	中等度	なし	回復	おそらくなし
日中の鎮静	投与218日後 *	投与223日後 *	軽度	なし	回復	おそらくあり
抑うつ症状	投与222日後 *	投与222日後 *	中等度	なし	回復	おそらくなし
不眠症	投与222日後 *	投与222日後 *	軽度	なし	回復	可能性あり
抑うつ症状	投与223日後 *	投与223日後 *	軽度	なし	回復	おそらくなし

治験薬との関連性

治験責任医師によると、統合失調症及び自殺念慮が**おそらく関連なし**とのことであった。
社内評価では、統合失調症及び自殺念慮が治験薬投与と**おそらく関連なし**と判断された。

失神（被験者識別番号 315502）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日： 19[redacted]　（年齢：44 歳）
性別： 男性
体重： 83.9 kg
身長： 173 cm
人種： 黒人

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
プラセボ	0	--	--	投与39日前 *	同日 *	40
アセナピン 5-10 mg	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与2日後 *	3

事象の詳細

被験者は 投与39日前 * に治験薬の服用を開始した。20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted]日、被験者はこの継続試験に登録された。
被験者によると、めまいを感じて床に転倒し、頭部を僅かに打って意識を失った**（失神）**とのことである。被験者は看護スタッフに無反応の状態で発見され、血圧は可能な限り非常に低く、脈拍が確認できなかった。この際、便及び尿失禁が認められた。 投与1日後 * 、被験者は失神症状のため入院となった。救急室では、被験者が本質的に無症候性であることがわかった。血圧は救急室では 90 mmHg 台で、195/97 mmHg まで上昇した。失神以降、被験者は右側の頭痛を幾分有している。
CAT スキャンが実施され、脳室周囲の主に前頭野の低密度領域及び両側のラクナ梗塞が示された。EEG が行われたが、正常範囲内であった。被験者は腎不全と、おそらく徐脈を有していた。被験者は高血圧の既往があり、そのため高血圧に続発する腎硬化症の可能性がある。
投与149日前 * 、被験者は失神の原因を評価するため体内への Reveal-Heart Monitor 埋め込み術を受けていた。失神の約 7 ~ 10 日前、被験者は T 波逆転のための精密検査を受け、負荷試験では寄与していないことが示された。治験薬の投与は中止され、被験者は治験脱落となった。 投与4日後 * 、被験者は回復し退院した。

その他の有害事象

なし

治験薬との関連性

治験責任医師によると、失神は**関連の可能性あり**とのことであった。
社内評価では、失神が治験薬投与と**おそらく関連なし**と判断された。

激越（被験者識別番号 315508）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日： 19[redacted]　（年齢：28 歳）
性別： 男性
体重： 148.8 kg
身長： 196 cm
人種： 黒人

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与41日後 *	
アセナピン	10 ~ 20	mg	舌下	投与42日後 *	投与327日後 *	328

事象の詳細

被験者は 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted]日に治験薬の服用を開始した。 投与42日後 * 、被験者はこの継続試験に登録された。
投与113日後 * 、被験者が男性専用閉鎖病棟に転室するようスタッフに指示された際、興奮状態となった**（激越）**。「閉鎖病棟」はこの被験者の「居住区」とは別の区画にある。当初は被験者が別の居住者に性的暴行を加えたとの報告があったが、更に確認すると同意の上での関係であったことがわかった。被験者は地元の病院の精神科病棟に入院となった。治験薬の投与は継続され、治療のためロラゼパムが投与された。 投与114日後 * 被験者は回復し、 投与115日後 * に退院した。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
高血圧	投与2日前＊		軽度	なし	未回復	なし
喘鳴	投与1日前＊		中等度	なし	未回復	なし
頭痛	投与4日後＊	投与4日後＊	軽度	なし	回復	なし
副鼻腔感染症の既往に関連する鼻中隔形成術	投与18日後＊	投与18日後＊	中等度	なし	回復	なし
激越	投与113日後＊	投与114日後＊	中等度	なし	回復	おそらくなし
不安	投与311日後＊	投与326日後＊	中等度	なし	回復したが後遺症あり	なし
下痢	投与313日後＊	投与313日後＊	軽度	なし	回復	なし
息切れ	投与313日後＊	投与313日後＊	軽度	なし	回復	なし
嘔吐	投与313日後＊	投与313日後＊	軽度	なし	回復	なし
胃の不調	投与313日後＊	投与314日後＊	軽度	なし	回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師によると、激越が**おそらく関連なし**とのことであった。
社内評価では、激越が治験薬投与と**おそらく関連なし**と判断された。

妊娠時曝露、人工流産（被験者識別番号 361500）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日： 19[redacted]　（年齢：36 歳）
性別： 女性
体重： 93.4 kg
身長： 170 cm
人種： 白人

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与41日後＊	
アセナピン	10 ~ 20	mg	舌下	投与42日後＊	投与46日後＊	47

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬の服用を開始した。　投与42日後＊　、被験者はこの継続試験に登録された。

投与41日後＊　、Day 42 来院時に妊娠検査を実施したところ、陽性であった**（妊娠時曝露）**。

投与47日後＊　、産婦人科医によると被験者は妊娠 3 ~ 4 週であることがわかった。治験薬の投与は中止され（最終服用は　投与46日後＊　）、被験者は治験脱落となった。被験者の精神状態は悪化し、妊娠の中断が決定された。　投与77日後＊　、外来診療部にて外科的中絶**（人工流産）**が実施された。合併症はなく、被験者は　投与77日後＊　に回復した。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
不眠症	同日＊	投与2日後＊	軽度	なし	回復	おそらくあり
舌のしびれ	同日＊	投与54日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
易刺激性	投与2日後＊	投与5日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
眠気	投与7日後＊	投与18日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
インフルエンザ	投与8日後＊	投与11日後＊	軽度	なし	回復	なし
アカシジア	投与15日後＊	投与17日後＊	軽度	なし	回復	おそらくあり
食欲亢進	投与19日後＊	投与78日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
月経抑制	投与21日後＊	投与30日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり

治験薬との関連性

治験責任医師によると、妊娠時曝露及び外科的中絶は**関連なし**とのことであった。
社内評価では、妊娠時曝露及び外科的中絶は治験薬投与と**関連なし**と判断された。

交通事故、多発骨折（被験者識別番号 362530）

ベースラインにおける人口統計学的データ						
生年月日：	19[redacted]/[redacted]/[redacted]				（年齢：43 歳）	
性別：	女性					
体重：	48.2 kg					
身長：	153 cm					
人種：	白人					
治験薬への曝露						
薬剤名	**1 日量**	**単位**	**経路**	**開始日**	**中止日**	**投与日数**
アセナピン	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	投与41日後＊	
アセナピン	10 ~ 20	mg	舌下	投与41日後＊	投与74日後＊	75

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬の服用を開始した。 投与41日後＊ 、被験者はこの継続試験に登録された。

投与48日後＊ の予定来院後、被験者は帰宅途中に交通事故**（交通事故）**に遭った。被験者は徒歩で、オートバイにぶつけられた。被験者は外傷のため入院となった。非開放性右頭部損傷（脳震盪）、非開放性左恥骨及び坐骨骨折、左側寛骨臼骨折、左大腿骨の非開放性関節内粉砕骨折及び右脛骨粉砕骨折**（多発骨折）**と診断された。 投与48日後＊ から 投与61日後＊ まで左大腿骨の牽引、 投与56日後＊ に右脛骨の骨接合術及び 投与62日後＊ に左大腿骨の骨接合術による治療が行われた。治験薬の投与は継続された。 投与359日後＊ 、被験者は後遺症（歩行障害）が残ったが回復し退院した。

その他の有害事象

詳細	**開始日**	**終了日**	**程度**	**処置**	**転帰**	**因果関係**
虚弱	投与57日後＊	投与81日後＊	中等度	減量	回復	可能性あり

治験薬との関連性

治験責任医師によると、交通事故及び多発骨折が**おそらく関連なし**とのことであった。
社内評価では、交通事故及び多発骨折が治験薬投与と**おそらく関連なし**と判断された。

自殺既遂（被験者識別番号 368509）

ベースラインにおける人口統計学的データ						
生年月日：	19[redacted]/[redacted]/[redacted]				（年齢：23 歳）	
性別：	男性					
体重：	73 kg					
身長：	174 cm					
人種：	白人					
治験薬への曝露						
薬剤名	**1 日量**	**単位**	**経路**	**開始日**	**中止日**	**投与日数**
アセナピン	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	投与40日後＊	
アセナピン	10 ~ 20	mg	舌下	投与40日後＊	投与134日後＊	135

事象の詳細

被験者は 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に治験薬の服用を開始した。 投与40日後＊ 、被験者はこの継続試験に登録された。

投与135日後＊ 、被験者が自宅で死亡しているのを両親が発見した。外傷は認められなかったが、後にクロザピンの空箱（50 錠、1 錠 100 mg）が見つかった。自殺が疑われた。 投与138日後＊ 、被験者の両親から治験責任医師に伝えられた。医学的検討が行われた。死因はクロザピンの急性中毒**（自殺既遂）**と判断された。被験者による治験薬の最終服用は 投与134日後＊ であった。

その他の有害事象

詳細	**開始日**	**終了日**	**程度**	**処置**	**転帰**	**因果関係**
パーキンソニズム	投与20日後＊	投与96日後＊	中等度	なし	回復	可能性あり
CK 上昇	投与27日後＊	投与40日後＊	中等度	なし	回復	おそらくなし
統合失調症の症状悪化	投与68日後＊	投与96日後＊	軽度	なし	回復	おそらくなし
パーキンソニズム	投与124日後＊		軽度	減量	未回復	可能性あり

治験薬との関連性
治験責任医師によると、自殺既遂が**おそらく関連なし**とのことであった。
社内評価では、自殺既遂が治験薬投与と**おそらく関連なし**と判断された。

妊娠時曝露、人工流産（被験者識別番号 376503）

ベースラインにおける人口統計学的データ
生年月日： 19[redacted]/[redacted]/[redacted] （年齢：20 歳）
性別： 女性
体重： 70 kg
身長： 150 cm
人種： 白人

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
プラセボ	0	--	--	投与41日前*	同日*	42
アセナピン	5 ~ 10	mg	舌下	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	投与114日後*	115

事象の詳細
被験者は 投与41日前* に治験薬の服用を開始した。20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日、被験者はこの継続試験に登録された。
被験者は 投与41日前* に治験薬の服用を開始した。 投与112日後* 、7 回目の来院時に、βhCG 検査を含む臨床検査のため血液検体が採取された。 投与115日後* に検査結果が得られ、被験者は βhCG 検査陽性であった。被験者は妊娠**（妊娠時曝露）**と診断された。治験薬の投与は中止され（最終服用は投与114日後*）、被験者は治験脱落となった。 投与116日後* 、被験者は治験終了時検査のため来院した。産婦人科の検査により、妊娠 8 週と確定された。被験者は中絶を決意し、人工流産**（人工流産）**が 投与125日後* に予定された。
投与125日後* 、被験者は人工流産のため入院となった。処置による合併症はなかった。被験者は医学的監理のため入院継続となった。 投与127日後* 、被験者は回復し退院した。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
妊娠血液検査陽性	投与112日後*	投与127日後*	軽度	中止	回復	なし

治験薬との関連性
治験責任医師によると、妊娠時曝露及び人工流産は**関連なし**とのことであった。
社内評価では、妊娠時曝露及び人工流産が治験薬投与と**おそらく関連なし**と判断された。

2.7.6.51 041500 試験【5.3.5.1-12】

治験の表題	Org 5222 long-term extension to Protocol 041002
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]を含む計 20 名
実施医療機関	[redacted].を含む全 20 施設 実施国：米国
公表文献（引用文献）	なし
期間	19[redacted]年[redacted]月 ~20[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	後期第 II 相
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月

試験方法の概要

目的

・主要目的：041002 試験を完了し、治療反応性が良好であった被験者を対象にアセナピンの投与継続を可能にする
・副次目的：アセナピンの長期投与による安全性及び有効性のデータを得る

治験方法

041500 試験は 6 週間の有効性試験（041002 試験）から継続する二重盲検、実薬及びプラセボ対照試験であった。041002 試験の終了時点の来院を 041500 試験のベースライン来院とした。041002 試験と同じ治験薬を 1 日 2 回投与で継続した（アセナピン 0.2 mg、アセナピン 0.4 mg、アセナピン 0.8 mg、リスペリドン 3 mg 又はプラセボ）。041500 試験は、全ての被験者が中止するまで、又は最後に組み入れられた被験者が治験薬を 1 年間投与されるまで継続した。試験開始時には、7 週間超の投与に際し、被験者ごとに FDA Medical Reviewer の承認が必要であった。20[redacted]年[redacted]月に、アセナピンの安全性に関するデータが十分に集積されたことから、7 週間を超える投与に関する FDA の承認は不要となった。

投与期間中は 4 週間毎に被験者を評価した。治験薬最終投与日から 2 週間後に追跡調査のために問診した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：なし

解析時：

- All-Subjects-Treated group（AST 集団）：49 名（プラセボ群 8 名、アセナピン 0.2 mg BID 群 8 名、アセナピン 0.4 mg BID 群 6 名、アセナピン 0.8 mg BID 群 14 名、リスペリドン 3 mg BID 群 13 名）
- Intent-to-Treated group（ITT 集団）：39 名（プラセボ群 7 名、アセナピン 0.2 mg BID 群 8 名、アセナピン 0.4 mg BID 群 3 名、アセナピン 0.8 mg BID 群 12 名、リスペリドン 3 mg BID 群 9 名）

被験者数の設定根拠

041500 試験に組み入れられる被験者数は、治験責任医師により本治験の長期投与による被験者の利益があると判断された被験者数に依存した。

対象及び主要な選択・除外基準

選択基準

(1) 治験責任医師から本治験の説明を受けた後、本治験のスクリーニング検査に先立ち、文書による同意が取得できる

(2) 041002 試験を完了している

(3) 041002 試験で治療反応性があり、041002 試験の終了時に継続投与による抗精神病治療の利益があると判断された

(4) 041002 試験の Dosing Record Case Report Form (CRF)に記録された治験薬服薬遵守率が 75%を超えた

(5) 本治験の組入れ時に、その他の 041002 試験の選択基準を満たしている（ただし、陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS）、Clinical Global Impressions（CGI）及び錐体外路症状評価尺度の条件は除く）

除外基準

(1) 治験継続に影響を与える有害事象が発現した

(2) 本治験の組入れ時に、その他の 041002 試験の除外基準に抵触している（ただし、PANSS、CGI 及び錐体外路症状評価尺度の条件は除く）

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

被験薬、製造番号

・アセナピン 0.2 mg、0.4 mg 及び 0.8 mg：ロット番号 [redacted]、[redacted] 及び [redacted]（コントロール番号：[redacted]、[redacted]及び [redacted]）

・アセナピンプラセボ：ロット番号 [redacted]、[redacted]及び [redacted]（コントロール番号：[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）

・リスペリドン 3 mg：ロット番号 [redacted]、[redacted] 及び [redacted]（コントロール番号：[redacted]、[redacted]及び [redacted]）

・リスペリドンプラセボ：ロット番号 [redacted]及び [redacted]（コントロール番号：[redacted]、[redacted]）

剤型

・アセナピン 0.2 mg、0.4 mg、0.8 mg 及びアセナピンプラセボ：いずれも見分けがつかない舌下錠

・リスペリドン 3 mg 及びリスペリドンプラセボ：いずれも見分けがつかないカプセル剤

投与量及び投与方法

治験責任医師は 041002 試験と同じ治験薬及び用量で服用するよう被験者を指導した

いずれかの舌下錠 1 錠及びいずれかのカプセル 1 カプセルを、1 日 2 回服用した

治療期間

041500 試験は、全ての被験者が中止するまで、又は最後に組み入れられた被験者が治験薬を 1 年間投与されるまで継続した。試験開始時には、7 週間超の投与に際し、被験者ごとに FDA Medical Reviewer の承認が必要であった。20[redacted] 年 [redacted]月に、アセナピンの安全性に関するデータが十分に集積されたことから、7 週間を超える投与に関する FDA の承認は不要となった。

041500 試験の終了時、アセナピン群の被験者は、延長試験（041590 試験）で、非盲検下で同じ用量及び投与スケジュールでアセナピン投与を継続できることとした。

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

「被験薬、用量及び投与方法、製造番号」に記載した。

評価基準

有効性：有効性は以下の尺度に基づいて評価した

- PANSS
- CGI
- 機能状態の評価（生活状況及び社会経済的地位）

安全性：安全性は以下の尺度に基づいて評価した

- 継続的な有害事象モニタリング
- 臨床検査
- 身体学的診察
- バイタルサイン
- 体重
- 心電図
- 錐体外路症状評価尺度

薬物動態：トラフ時の血漿試料を用いて、アセナピンの濃度及びタンパク質結合を評価した

統計手法

有効性の評価：041002 試験のベースライン及び 041500 試験の各来院時（041500 試験の評価時点を含む）の PANSS 及び CGI の各パラメータに関する記述統計量を求めた。PANSS 及び CGI - Severity of Illness（CGI-S）のスケールに関して、041002 試験のベースラインから 041500 試験の評価時点までの変化及び 041002 試験の評価時点（041500 試験のベースライン）から 041500 試験の評価時点までの変化に関する記述統計量を求めた。両側 Dunnett 検定を用いて多重比較を実施し、041002 試験のベースラインから 041500 試験の評価時点までの変化に関して、アセナピン各群とプラセボ群、アセナピン各群とリスペリドン群を比較した。PANSS 及び CGI-S のスケールについても、041002 試験の評価時点から 041500 試験の評価時点までの変化に関して同じ多重比較法を用いた。PANSS 及び CGI-S のスケールの 041002 試験のベースラインから 041500 試験の評価時点までの変化、並びに 041002 試験の評価時点から 041500 試験の評価時点までの変化に関して、t 検定を実施してリスペリドン群とプラセボ群を比較した。

安全性の評価：死亡した被験者、有害事象により中止した被験者、有害事象（重篤な有害事象を含む）が発現した被験者、因果関係が否定できない有害事象が発現した被験者、重度であることが確認されている有害事象が発現した被験者の数と割合を各投与群で求めた。各投与群で認められた有害事象所見を WHO 器官別大分類別及び基本語別に要約した。臨床的に重要な臨床検査異常、バイタルサイン、体重及び心電図で臨床的に重要なベースラインからの変化が認められた被験者の数と割合を各投与群で求めた。

臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び心電図所見についてシフト解析した。臨床検査値、バイタルサイン、錐体外路症状評価尺度、及び心電図の定量的パラメータの記述統計量を各評価時（041002 試験のベースライン、041002 試験の評価時点及び 041500 試験の評価時点を含む）に求めた。041500 試験の投与後の評価までの 041002 試験のベースラインからの変化、041002 試験のベースラインからの変化率についても記述統計量を求めた（041002 試験の評価時点及び 041500 試験の評価時点を含む）。

薬物動態の評価：アセナピン血漿中濃度の一覧を投与群別、被験者別及び来院別に示した。要約統計量の算出や薬物動態データに関する正式な解析は実施しなかった。

計画の変更

041500 試験は治験実施計画書を 4 回変更した。

1) 第 1 回：19[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日

・治験薬投与の期間が 13 週間以下のときに実施する評価項目を追加した
・ベースライン時のアルコール及び薬物尿検査を削除した

2) 第 2 回：19[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日

・FDA の要求により、心電図を毎回の来院で実施することとした。最初の 6 来院では 4 週間おき、以降は 8 週間おきに実施した
・041002 試験の 6 週間及び 041500 試験の 7 週間が経過した、投与 13 週経過時に FDA の Medical Reviewer によるレビューを実施し、被験者の継続を判断することとした
・041500 試験の開鍵日は、全ての被験者が中止又は 1 年以上の治験薬投与継続以降に実施することとした。アセナピンを服用している被験者は開鍵以降も人道的臨床試験の非盲検期間として継続することを可能とした

3) 第 3 回：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

・治験表題を「アセナピンの人道的継続試験」から「アセナピンの継続投与試験」に変更した
・041500 試験に組み入れられる被験者は 041002 試験からの継続の被験者のみ可能とした
・治験責任医師 7 名（7 実施医療機関）を追加した
・Organon 社の責任者を変更した
・new FDA revised definition により、癌の摘出、過量投与の重篤な有害事象の定義を変更した（Federal Register, Vol. 62, No. 194, Part 312, Section 32）
・ゾルピデムは 10 mg/日までの併用を可能とした
・041002 試験の被験者のみ 041500 試験を継続することにより、統計解析計画書を変更した
・治験実施計画書「12.3 統計解析手法」は「7 統計解析手法」に記載されているため削除した

4) 第 4 回：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

・治験責任医師 3 名（3 実施医療機関）を追加した
・Organon 社の責任者を改訂した
・041002 試験で発現し 041500 試験で継続していた有害事象の記録の方法を Pre-Treatment Signs and Symptoms CRF から Adverse Events CRF へ変更した
・Pre-Treatment Signs and Symptoms CRF を削除した
・FDA が被験者の投与継続可否のレビューが不要であることを Organon 社へ通知した場合の、被験者の投与継続手順を記載した

要約-結論：

2.7.6.51.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.51-1に示した。

041002 試験を完了した被験者 51 名が 041500 試験に組み入れられた。そのうち 2 名（被験者識別番号 50603 及び 51602）が 041500 試験で治験薬を服用しなかった。被験者識別番号 50603 は治験薬服薬前に同意撤回により中止し、被験者識別番号 51602 は被験者識別番号 51601 に割り当てられた治験薬を処方されたが、いずれの治験薬も服薬していなかった。残りの被験者 49 名は 041002 試験と同じ治験薬を服用した。

そのうち、アセナピン 0.8 mg BID 群 1 名（被験者識別番号 51405）が本治験を完了し（本治験の終了時点で治験薬の投与を継続していた被験者）、残りの被験者 48 名が治験を中止した。

表 2.7.6.51-1 被験者の内訳

	アセナピン 0.2 mg BID	アセナピン 0.4 mg BID	アセナピン 0.8 mg BID	リスペリドン 3 mg BID	プラセボ	Total
Enrolled	9	6	14	13	9	51
Treated	8	6	14	13	8	49
Trial dropouts	8	6	13	13	8	48
Completed trial [a)]	0	0	1	0	0	1

Source: CSR Table 4

a) 試験を完了した被験者：本治験の終了時点で治験薬の投与を継続していた被験者

治験中止理由の内訳を表 2.7.6.51-2に示した。

治験を中止した被験者は AST 集団 49 名のうち 48 名であった。有害事象又は重篤な有害事象により治験を中止した被験者の割合は、他の投与群と比較してアセナピン 0.2 mg BID 群で高かった。効果不十分により治験を中止した被験者の割合は、プラセボ群と比較して実薬投与群で低かった。

その他の理由により治験を中止した被験者は 21 名であり、そのうち 10 名が同意撤回、6 名が治験の不遵守であった。実薬投与群のその他の中止理由のうち、同意撤回が最も多かった。プラセボ群のその他の中止理由は、治験の不遵守のみであった。

表 2.7.6.51-2 治験中止理由の内訳（AST 集団）

	アセナピン 0.2 mg BID (N = 8)		アセナピン 0.4 mg BID (N = 6)		アセナピン 0.8 mg BID (N = 14)		リスペリドン 3 mg BID (N = 13)		プラセボ (N = 8)		Total (N = 49)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AE/SAE	5	63	2	33	5	36	4	31	2	25	18	37
Lack of efficacy	1	13	1	17	2	14	2	15	3	38	9	18
Other reasons	2	25	3	50	6	43	7	54	3	38	21	43

Source: CSR Table 5

N：解析対象被験者数、n：該当被験者数、% = (n/N)*100

AE/SAE：有害事象又は重篤な有害事象

2.7.6.51.2 人口統計学的特性

本治験に組み入れられた被験者 49 名の 041002 試験のベースライン時の人口統計学的特性を表 2.7.6.51-3及び表 2.7.6.51-4に示した。

表 2.7.6.51-3 人口統計学的特性 1（AST 集団）

		アセナピン 0.2 mg BID (N = 8)	アセナピン 0.4 mg BID (N = 6)	アセナピン 0.8 mg BID (N = 14)	リスペリドン 3 mg BID (N = 13)	プラセボ (N = 8)	Total (N = 49)
Age (years)	n	8	6	14	13	8	49
	Mean	46.63	32.33	37.00	33.85	43.50	38.22
	SD	10.03	10.86	11.17	11.89	11.33	11.88
	Median	45.50	35.50	39.00	33.00	40.00	40.00
	Minimum	35.00	18.00	20.00	19.00	31.00	18.00
	Maximum	63.00	43.00	51.00	51.00	62.00	63.00
Weight (kg)	n	8	6	14	13	8	49
	Mean	82.31	73.43	86.09	83.75	72.80	81.13
	SD	12.52	14.54	20.99	21.86	9.67	18.04
	Median	82.04	76.85	84.45	79.00	73.15	80.40
	Minimum	65.00	55.90	47.70	61.00	58.60	47.70
	Maximum	98.60	92.30	147.30	135.00	85.00	147.30
Height (cm)	n	8	6	14	13	8	49
	Mean	179.19	170.67	177.04	173.98	171.00	174.82
	SD	11.79	13.67	8.19	9.50	11.45	10.44
	Median	177.15	171.63	177.65	175.30	172.40	175.30
	Minimum	165.10	147.30	162.60	160.00	152.00	147.30
	Maximum	195.60	188.00	190.50	193.00	185.42	195.60

Source: CSR Table 8
N：解析対象被験者数、n：該当被験者数、% = (n/N)*100
041002 試験ベースライン時の人口統計学的特性を示した

表 2.7.6.51-4 人口統計学的特性 2（AST 集団）

		アセナピン 0.2 mg BID			アセナピン 0.4 mg BID			アセナピン 0.8 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ			Total		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Gender	Female	8	1	13	6	2	33	14	3	21	13	4	31	8	2	25	49	12	24
	Male	8	7	88	6	4	67	14	11	79	13	9	69	8	6	75	49	37	76
Ethnicity	Asian	8	0	0	6	0	0	14	1	7	13	0	0	8	0	0	49	1	2
	Black	8	1	13	6	2	33	14	5	36	13	3	23	8	1	13	49	12	24
	Caucasian	8	7	88	6	2	33	14	7	50	13	7	54	8	5	63	49	28	57
	Other	8	0	0	6	2	33	14	1	7	13	3	23	8	2	25	49	8	16
Living status	Independent	5	0	0	1	1	100	9	2	22	8	2	25	6	3	50	29	8	28
	Dependent	5	1	20	1	0	0	9	1	11	8	5	63	6	3	50	29	10	34
	Boarding home	5	4	80	1	0	0	9	6	67	8	1	13	6	0	0	29	11	38
Employment status	Employed full time	5	0	0	1	0	0	9	1	11	8	0	0	6	0	0	29	1	3
	Housewife/ volunteer	5	1	20	1	0	0	9	0	0	8	1	13	6	1	17	29	3	10
	Not employed	5	4	80	1	1	100	9	8	89	8	7	88	6	5	83	29	25	86
Smoking history	Never smoked	4	1	25	4	1	25	11	2	18	11	4	36	8	0	0	38	8	21
	Quit smoking	4	0	0	4	1	25	11	0	0	11	2	18	8	1	13	38	4	11
	Currently smoking	4	3	75	4	2	50	11	9	82	11	5	45	8	7	88	38	26	68

		アセナピン 0.2 mg BID			アセナピン 0.4 mg BID			アセナピン 0.8 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ			Total		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Schizophrenia diagnosis	Disorganized	8	1	13	6	1	17	14	1	7	13	0	0	8	0	0	49	3	6
	Paranoid	8	1	13	6	5	83	14	10	71	13	10	77	8	5	63	49	31	63
	Undifferentiated	8	6	75	6	0	0	14	3	21	13	3	23	8	3	38	49	15	31
Duration of present episode	<2 weeks	8	3	38	6	0	0	14	2	14	13	2	15	8	3	38	49	10	20
	2 weeks to <1 month	8	2	25	6	2	33	14	5	36	13	8	62	8	2	25	49	19	39
	1 to 6 months	8	1	13	6	2	33	14	5	36	13	3	23	8	0	0	49	11	22
	7 to 12 months	8	0	0	6	1	17	14	0	0	13	0	0	8	2	25	49	3	6
	>1 year	8	2	25	6	1	17	14	2	14	13	0	0	8	1	13	49	6	12
Episodic with interepisodic residual symptoms	No	8	2	25	6	2	33	14	2	14	13	2	15	8	1	13	49	9	18
	Yes, with prominent negative symptoms	8	4	50	6	4	67	14	9	64	13	11	85	8	4	50	49	32	65
	Yes, without prominent negative symptoms	8	2	25	6	0	0	14	3	21	13	0	0	8	3	38	49	8	16
Continuous episodic	No	8	6	75	6	4	67	14	12	86	13	12	92	8	7	88	49	41	84
	Yes, with prominent negative symptoms	8	2	25	6	2	33	14	2	14	13	0	0	8	1	13	49	7	14
	Yes, without prominent negative symptoms	8	0	0	6	0	0	14	0	0	13	1	8	8	0	0	49	1	2
Episodic with noninter-episodic residual symptoms	No	8	8	100	6	6	100	14	14	100	13	12	92	8	8	100	49	48	98
	Yes	8	0	0	6	0	0	14	0	0	13	1	8	8	0	0	49	1	2
Single episode in partial remission	No	8	8	100	6	6	100	14	14	100	13	13	100	8	8	100	49	49	100
Single episode in full remission	No	8	8	100	6	6	100	14	14	100	13	13	100	8	8	100	49	49	100
Other or unexpected pattern	No	8	8	100	6	6	100	14	14	100	13	13	100	8	8	100	49	49	100

Source: CSR Table 9, Table 10
N：解析対象被験者数、n：該当被験者数、% = (n/N)*100
人口統計学的特性は、041002 試験ベースライン時のデータを示した

AST 集団の治験薬の継続日数を表 2.7.6.51-5に示した。

いずれの投与群でも過半数の被験者が Visit 2 までに治験薬を中止した（治験薬投与開始 71 ~ 98 日後）。

最長で治験薬を服用した被験者は、プラセボ群で 207 日間、アセナピン 0.2 mg BID 群で 436 日間、アセナピン 0.4 mg BID 群で 119 日間、アセナピン 0.8 mg BID 群で 322 日間、リスペリドン 3 mg BID 群で 575 日間であり、投与群ごとに大きく異なっていた。

治験薬の継続日数の中央値は、実薬群ではアセナピン 0.4 mg BID 群の 67.5 日間からアセナピン 0.8 mg BID 群の 98.5 日間の範囲であった。プラセボ群の中央値は 74.5 日間であった。

治験薬の継続日数の平均値は、実薬群ではアセナピン 0.4 mg BID 群の 72.2 日間からリスペリドン 3 mg BID 群の 206.3 日間の範囲であった。プラセボ群の平均値は 95.8 日間であった。

有効性の解析に用いた治験薬投与期間は全体の治験薬投与期間と比較して短かった。041002 試験の盲検解除後又は 041500 試験のベースラインから 365 日以降は有効性の解析に含めなかった。

表 2.7.6.51-5 治験薬を継続した期間別の被験者の割合（AST 集団）

Days on trial medication	アセナピン 0.2 mg BID (N = 8)		アセナピン 0.4 mg BID (N = 6)		アセナピン 0.8 mg BID (N = 14)		リスペリドン 3 mg BID (N = 13)		プラセボ (N = 8)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Last day in 041002 - Day 70	2	25	4	67	4	29	4	31	4	50
Day 71 - 98	3	38	1	17	3	21	3	23	2	25
Day 99 - 126	0	0	1	17	3	21	0	0	0	0
Day 127 - 154	0	0	0	0	1	7	0	0	1	13
Day 155 - 182	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
Day 183 - 210	0	0	0	0	1	7	1	8	1	13
Day 211 - 238	1	13	0	0	0	0	0	0	0	0
Day 239 - 266	1	13	0	0	0	0	1	8	0	0
Day 295 - 322	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
Day 323 - 350	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
Day 351 - 405	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
> Day 406	1	13	0	0	0	0	3	23	0	0

Source: CSR Table 11
N：解析対象被験者数、n：該当被験者数、% = (n/N)*100
治験薬の投与期間は 041002 試験の治験薬投与開始日を起点とした

AST 集団の治験薬の服薬遵守率を表 2.7.6.51-6に示した。

服薬遵守率が 75%超であった被験者の割合は、いずれの投与群も 75%以下の被験者の割合より高かった。

いずれの投与群も治療期の用量での服薬遵守率は、041500 試験中の服薬遵守率と同程度であった。

表 2.7.6.51-6 治験薬の服薬遵守率（AST 集団）

Compliance category	アセナピン 0.2 mg BID			アセナピン 0.4 mg BID			アセナピン 0.8 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ			Total		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Overall compliant	8	8	100	6	4	67	13	10	77	12	12	100	7	7	100	46	41	89
Overall non-compliant	8	0	0	6	2	33	13	3	23	12	0	0	7	0	0	46	5	11

Source: CSR Table 12
N：解析対象被験者数、n：該当被験者数、% = (n/N)*100
被験者識別番号 50701、51014、50602 及び 51802 の服薬遵守データは、Drug Dispensing and Drug Administration CRF の治験薬最終服薬日から算出した
被験者識別番号 51806（アセナピン 0.8 mg BID 群）、50602（プラセボ群）及び 50801（リスペリドン 3 mg BID 群）は治験薬の服薬遵守率を算出できなかったため、表中に含まれていない
Overall compliant：服薬遵守率> 75%、Overall non-compliant：服薬遵守率≤ 75%

他剤を併用していた被験者の割合を表 2.7.6.51-7に示した。

いずれの投与群も、精神抑制薬が最も多く併用されており、そのうちベンゾジアゼピン誘導体が多かった。プラセボ群と比較して精神抑制薬を併用していた被験者の割合は、アセナピン 0.2 mg BID 群で高かった。その他に頻用された併用薬は鎮痛剤（アセトアミノフェンなど）及び消化管潰瘍・鼓腸治療に用いた制酸剤（水酸化マグネシウムなど）であった。

表 2.7.6.51-7 併用薬別の被験者の割合（AST 集団）

Therapeutic category	アセナピン 0.2 mg BID (N = 8)		アセナピン 0.4 mg BID (N = 6)		アセナピン 0.8 mg BID (N = 14)		リスペリドン 3 mg BID (N = 13)		プラセボ (N = 8)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Agents acting on the renin-angiotensin system	2	25	0	0	1	7	0	0	0	0
Analgesics	3	38	1	17	3	21	3	23	1	13
Antacids, drugs for treatment of peptic ulcer and flatulence	3	38	0	0	2	14	2	15	1	13
Anti-asthmatics	1	13	0	0	1	7	0	0	0	0
Anti-parkinson drugs	0	0	0	0	1	7	2	15	0	0
Antianemic preparations	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
Antibacterials for systemic use	0	0	0	0	0	0	4	31	0	0
Antidiarrheal, intestinal, antiinflammatory/antiinfective agents	0	0	0	0	1	7	1	8	0	0
Antiepileptics	0	0	0	0	0	0	2	15	1	13
Antihypertensives	1	13	0	0	1	7	0	0	0	0
Antiinflammatory and Antirheumatic products	0	0	1	17	3	21	0	0	0	0
Antimycobacterials	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
Antipruritics, incl antihistamines, anesthetics, etc.	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
Antiseptics and disinfectants	1	13	0	0	0	0	0	0	0	0
Antispasmodics and anticholinergic agents and propulsives	1	13	0	0	0	0	1	8	0	0
Antithrombotic agents	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13
Beta blocking agents	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
Bile and liver therapy	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
Blood substitutes and perfusion solutions	0	0	1	17	0	0	0	0	0	0
Calcium channel blockers	1	13	0	0	1	7	1	8	1	13
Cardiac therapy	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13
Cough and cold preparations	1	13	0	0	0	0	2	15	0	0
Digestives, incl enzymes	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
Diuretics	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13
Drugs used in diabetes	0	0	1	17	0	0	1	8	0	0
Laxatives	0	0	0	0	0	0	1	8	1	13
Mineral supplements	0	0	0	0	1	7	0	0	1	13
Nasal preparations	1	13	0	0	0	0	2	15	0	0
Psycholeptics	6	75	2	33	4	29	5	38	2	25
Stomatological preparations	1	13	0	0	1	7	0	0	0	0
Systemic hormonal prep, excl sex hormones	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
Thyroid therapy	0	0	1	17	0	0	1	8	0	0
Vasoprotectives	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
Vitamins	2	25	0	0	3	21	0	0	0	0

Source: CSR Table 13
N：解析対象被験者数、n：該当被験者数、% = (n/N)*100

2.7.6.51.3 有効性の評価

有効性の解析では、最終評価時点は 041500 試験ベースラインから 365 日後と定義し、041002 試験の開鍵日（20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日）又はそれ以前とした。開鍵日以降に実施された有効性の評価は解析から除外した。有効性評価は ITT 集団を用いて Observed Case（OC）データにより解析した。

2.7.6.51.3.1 有効性解析対象集団

ITT 集団はベースライン以降に少なくとも 1 回以上の PANSS 合計スコアを評価した被験者とし、治験薬の最終服薬から 2 日以内かつ 041002 試験の開鍵日（20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日）又はそれ以前に PANSS 合計スコアを評価した被験者とした。

ITT 集団は 39 名（プラセボ群 7 名、アセナピン 0.2 mg BID 群 8 名、アセナピン 0.4 mg BID 群 3 名、アセナピン 0.8 mg BID 群 12 名、リスペリドン 3 mg BID 群 9 名）であった。

041500 試験ベースラインは 041002 試験の最終評価時とした。

2.7.6.51.3.2 主要評価項目

主要評価項目である PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量を表 2.7.6.51-8に示した。

最終評価時点の PANSS 合計スコアは、041500 試験ベースラインと比較していずれの投与群でも増加したが、041002 試験ベースライン時と比較して変化がなかった。

最終評価時点の PANSS 合計スコアは、041002 試験ベースライン時と比較していずれの実薬投与群でもプラセボ群に対する有意な差はなかった。

アセナピン 0.8 mg BID 群では、041500 試験ベースラインから最終評価時点の PANSS 合計スコア変化量が、プラセボ群に対して有意差が認められた。（アセナピン 0.8 mg BID 群 ; 3.58、プラセボ群 ; 13.71、$p \leq 0.05$：Dunnett 検定）

表 2.7.6.51-8 PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量（OC、ITT 集団）

		アセナピン 0.2 mg BID	アセナピン 0.4 mg BID	アセナピン 0.8 mg BID	リスペリドン 3 mg BID	プラセボ
041002 baseline	N	8	3	12	9	7
	Mean	89.25	91.67	92.67	96.44	91.29
	SE	6.96	2.60	4.21	4.21	6.14
041500 baseline	N	8	3	12	9	7
	Mean	73.00	75.00	73.00	69.56	70.00
	SE	5.14	1.53	4.37	5.91	5.75
041500 endpoint	N	8	3	12	9	7
	Mean	77.25	84.67	76.58	73.44	83.71
	SE	6.27	2.33	4.95	6.35	6.27
Change from 041002 baseline to 041500 baseline	N	8	3	12	9	7
	Mean	-16.25	-16.67	-19.67	-26.89	-21.29
	SE	3.09	1.86	3.65	4.68	3.08
Change from 041002 baseline to 041500 endpoint	N	8	3	12	9	7
	Mean	-12.00	-7.00	-16.08	-23.00	-7.57
	SE	3.61	2.65	5.19	6.37	4.83
	P-value	0.8814	0.9999	0.4680	0.0880	–
Change from 041500 baseline to 041500 endpoint	N	8	3	12	9	7
	Mean	4.25	9.67	3.58	3.89	13.71
	SE	1.95	3.18	2.67	3.59	2.41
	P-value	0.0564	0.7775	0.0230	0.0512	–

Source: CSR Table 14

N：解析対象被験者数、SE：標準誤差、–：該当せず

p 値は治験薬を因子とした ANOVA モデルで算出した。アセナピンの各投与群の p 値はプラセボ群との比較について Dunnett 法で多重性を調整した。リスペリドン 3 mg BID 群の p 値はプラセボ群との比較について両側 t 検定で算出した。

041500 試験のベースラインは 041002 試験の最終評価時点とした

2.7.6.51.3.3 副次評価項目

PANSS サブスケール：陽性症状尺度

PANSS サブスケール陽性症状尺度のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.51-9に示した。

041002 試験ベースライン時から最終評価時点までの変化量は、全ての投与群でプラセボ群との有意な差はなかった。

041500 試験ベースライン時から最終評価時点までの変化量は、アセナピン 0.2 mg BID 群、アセナピン 0.8 mg BID 群及びリスペリドン 3 mg BID 群でプラセボ群と比較して有意な差（$p \leq 0.05$: Dunnett 検定、t 検定）が認められた。

041500 試験ベースライン時から最終評価時点までの変化量は、アセナピン 0.4 mg BID 群、アセナピン 0.8 mg BID 群及びプラセボ群で増加し、アセナピン 0.2 mg BID 群及びリスペリドン 3 mg BID 群では同程度であった。最終評価時点のスコアは、アセナピン 0.4 mg BID 群以外の投与群で 041002 試験のベースライン時より低かった。

表 2.7.6.51-9 PANSS サブスケール陽性症状尺度のベースライン時からの変化量（OC、ITT 集団）

		アセナピン 0.2 mg BID	アセナピン 0.4 mg BID	アセナピン 0.8 mg BID	リスペリドン 3 mg BID	プラセボ
041002 baseline	N	8	3	12	9	7
	Mean	23.50	22.00	22.42	25.67	23.71
	SE	1.66	1.53	1.55	1.64	1.43
041500 baseline	N	8	3	12	9	7
	Mean	19.13	18.00	16.50	17.00	15.14
	SE	1.99	0.58	1.51	2.29	1.37
041500 endpoint	N	8	3	12	9	7
	Mean	19.38	22.67	18.67	17.44	21.29
	SE	2.17	1.20	1.82	2.39	1.71
Change from 041002 baseline to 041500 baseline	N	8	3	12	9	7
	Mean	-4.38	-4.00	-5.92	-8.67	-8.57
	SE	1.27	1.15	1.22	1.86	1.17
Change from 041002 baseline to 041500 endpoint	N	8	3	12	9	7
	Mean	-4.13	0.67	-3.75	-8.22	-2.43
	SE	1.39	0.33	1.60	2.46	1.84
	P-value	0.8335	0.6726	0.8885	0.0950	–
Change from 041500 baseline to 041500 endpoint	N	8	3	12	9	7
	Mean	0.25	4.67	2.17	0.44	6.14
	SE	0.41	0.88	0.88	1.25	1.88
	P-value	0.0040	0.8442	0.0382	0.0202	–

Source: CSR Table 15

N：解析対象被験者数、SE：標準誤差、– : 該当せず

p 値は治験薬を因子とした ANOVA モデルで算出した。アセナピンの各投与群の p 値はプラセボ群との比較について Dunnett 法で多重性を調整した。リスペリドン 3 mg BID 群の p 値はプラセボ群との比較について両側 t 検定で算出した。

041500 試験のベースラインは 041002 試験の最終評価時点とした

PANSS サブスケール：陰性症状尺度

PANSS サブスケール陰性症状尺度のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.51-10に示した。

表 2.7.6.51-10 PANSS サブスケール陰性症状尺度のベースライン時からの変化量（OC、ITT 集団）

		アセナピン 0.2 mg BID	アセナピン 0.4 mg BID	アセナピン 0.8 mg BID	リスペリドン 3 mg BID	プラセボ
041002 baseline	N	8	3	12	9	7
	Mean	22.63	23.67	25.00	22.89	22.29
	SE	2.71	0.88	1.49	1.01	1.17
041500 baseline	N	8	3	12	9	7
	Mean	18.13	20.00	19.58	17.78	20.14
	SE	1.60	2.00	1.37	1.36	1.22
041500 endpoint	N	8	3	12	9	7
	Mean	20.13	19.67	20.58	18.56	21.71
	SE	1.88	2.60	1.15	1.59	1.23
Change from 041002 baseline to 041500 baseline	N	8	3	12	9	7
	Mean	-4.50	-3.67	-5.42	-5.11	-2.14
	SE	1.55	1.45	1.12	1.59	0.80
Change from 041002 baseline to 041500 endpoint	N	8	3	12	9	7
	Mean	-2.50	-4.00	-4.42	-4.33	-0.57
	SE	1.63	2.52	1.67	1.67	1.23
	P-value	0.7894	0.6219	0.2545	0.1087	–
Change from 041500 baseline to 041500 endpoint	N	8	3	12	9	7
	Mean	2.00	-0.33	1.00	0.78	1.57
	SE	1.15	1.45	1.10	0.78	0.65
	P-value	0.9879	0.7246	0.9653	0.4640	–

Source: CSR Table 16

N：解析対象被験者数、SE：標準誤差、–：該当せず

p 値は治験薬を因子とした ANOVA モデルで算出した。アセナピンの各投与群の p 値はプラセボ群との比較について Dunnett 法を用いて多重性を調整した。リスペリドン 3 mg BID 群の p 値はプラセボ群との比較について両側 t 検定で算出した。

041500 試験のベースラインは 041002 試験の最終評価時点とした

PANSS サブスケール：総合精神病理尺度

PANSS サブスケール総合精神病理尺度のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.51-11に示した。

041002 試験のベースライン時から最終評価時点までの変化量は、全ての投与群でプラセボ群との有意な差はなかった。

041500 試験のベースライン時から最終評価時点までの変化量は、アセナピン 0.8 mg BID 群でプラセボ群と比較して有意な差（$p \leq 0.05$：Dunnett 検定）が認められた。

表 2.7.6.51-11 PANSS サブスケール総合精神病理尺度のベースライン時からの変化量（OC、ITT 集団）

		アセナピン 0.2 mg BID	アセナピン 0.4 mg BID	アセナピン 0.8 mg BID	リスペリドン 3 mg BID	プラセボ
041002 baseline	N	8	3	12	9	7
	Mean	43.13	46.00	45.25	47.89	45.29
	SE	3.97	0.58	2.43	2.23	3.99
041500 baseline	N	8	3	12	9	7
	Mean	35.75	37.00	36.92	34.78	34.71
	SE	3.24	2.65	2.48	3.07	3.96
041500 endpoint	N	8	3	12	9	7
	Mean	37.75	42.33	37.33	37.44	40.71
	SE	3.66	1.20	2.73	3.14	4.44
Change from 041002 baseline to 041500 baseline	N	8	3	12	9	7
	Mean	-7.38	-9.00	-8.33	-13.11	-10.57
	SE	1.15	2.52	1.59	2.12	2.22
Change from 041002 baseline to 041500 endpoint	N	8	3	12	9	7
	Mean	-5.38	-3.67	-7.92	-10.44	-4.57
	SE	1.18	0.67	2.61	3.20	2.64
	P-value	0.9924	0.9953	0.6304	0.1957	–
Change from 041500 baseline to 041500 endpoint	N	8	3	12	9	7
	Mean	2.00	5.33	0.42	2.67	6.00
	SE	1.07	2.85	1.62	2.28	1.15
	P-value	0.2230	0.9929	0.0369	0.2525	–

Source: CSR Table 17

N：解析対象被験者数、SE：標準誤差、–：該当せず

p 値は治験薬を因子とした ANOVA モデルで算出した。アセナピンの各投与群の p 値はプラセボ群との比較について Dunnett 法で多重性を調整した。リスペリドン 3 mg BID 群の p 値はプラセボ群との比較について両側 t 検定で算出した。

041500 試験のベースラインは 041002 試験の最終評価時点とした

その他の評価項目

Clinical Global Impressions

Clinical Global Impressions - Severity of Illness（CGI-S）、CGI-Global Improvement（CGI-I）及びCGI-Quality of Life（CGI-Q）を評価した。

これらの評価項目では、全ての評価時点でアセナピン群及びリスペリドン群の変化量はいずれも、プラセボ群に対する有意な差はなかった。

2.7.6.51.3.4 統合失調症の悪化又は効果不十分による治験の中止

有害事象又は重篤な有害事象による中止で「統合失調症の悪化」により中止した被験者、又は「効果不十分」により治験を中止した被験者の割合を表 2.7.6.51-12に示した。

AST 集団 49 名のうち、31%（15/49 名）が「統合失調症症状の悪化」又は「効果不十分」により治験を中止した。

「効果不十分」により治験を中止した被験者の割合は、プラセボ群と比較して実薬投与群で低かった。

表 2.7.6.51-12 統合失調症の悪化又は効果不十分により中止した被験者の割合（AST 集団）

	アセナピン 0.2 mg BID (N = 8)		アセナピン 0.4 mg BID (N = 6)		アセナピン 0.8 mg BID (N = 14)		リスペリドン 3 mg BID (N = 13)		プラセボ (N = 8)		Total (N = 49)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AE/SAE with worsening of Schizophrenic symptoms	1	13	0	0	3	21	1	8	1	13	6	12
Lack of efficacy	1	13	1	17	2	14	2	15	3	38	9	18
Total	2	25	1	17	5	36	3	23	4	50	15	31

Source: CSR Table 21
N：解析対象被験者数、n：該当被験者数、% = (n/N)*100
AE/SAE：有害事象又は重篤な有害事象

2.7.6.51.4 安全性の評価

有害事象は治験に参加し、治験薬を服薬した被験者に生じた、臨床検査値やバイタルサインの異常値を含む全ての好ましくない事象であり、治験薬との因果関係は問わないものとした。

041500 試験ベースライン時以降に新たに発現又は悪化した所見又は症状を有害事象として記録した。

有害事象は、治験責任医師によって症例報告書に記載された医師記載名を WHO Adverse Reaction Dictionary version from 3rd Quarter 1994（WHO-ART）を用いて、辞書用語にコーディングし、WHO 器官別大分類に従って表記した。

なお、翻訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた。基本語が重複する場合は（）内に下層語を示して区別した。

2.7.6.51.4.1 安全性解析対象集団

安全性評価には AST 集団を用いた。AST 集団は、041002 試験と同じ治験薬を継続して服薬した被験者とし、被験者数は 49 名（プラセボ群 8 名、アセナピン 0.2 mg BID 群 8 名、アセナピン 0.4 mg BID 群 6 名、アセナピン 0.8 mg BID 群 14 名、リスペリドン 3 mg BID 群 13 名）であった。

2.7.6.51.4.2 有害事象の解析

有害事象は以下の通り定義した。

・041500 試験の治験薬を服薬開始後に発現した有害事象
・041002 試験で発現し、041500 試験以降に症状が悪化又は頻度が増加した有害事象
・041500 試験の最終服薬から 7 日以内に発現した有害事象又は 30 日以内に発現した重篤な有害事象

有害事象発現頻度の概要を表 2.7.6.51-13に示した。

AST 集団 49 名のうち、1 件以上有害事象が発現した被験者は 36 名（プラセボ群 5 名（63%）、アセナピン 0.2 mg BID 群 6 名（75%）、アセナピン 0.4 mg BID 群 4 名（67%）、アセナピン 0.8 mg BID 群 12 名（86%）、リスペリドン 3 mg BID 群 9 名（69%））であった。

表 2.7.6.51-13 有害事象発現頻度の概要（AST 集団）

被験者数	アセナピン 0.2 mg BID (N = 8)		アセナピン 0.4 mg BID (N = 6)		アセナピン 0.8 mg BID (N = 14)		リスペリドン 3 mg BID (N = 13)		プラセボ (N = 8)		Total (N = 49)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
有害事象発現被験者数	6	75	4	67	12	86	9	69	5	63	36	73
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	4	50	2	33	5	36	2	15	4	50	17	35
投与中止に至った有害事象	5	63	2	33	5	36	4	31	2	25	18	37
因果関係が否定できない有害事象	3	38	0	0	4	29	4	31	3	38	14	29
重度の有害事象	4	50	2	33	3	21	2	15	4	50	15	31

Source: CSR Table 22
N：解析対象被験者数、n：該当被験者数、% = (n/N)*100
041500 試験の最終服薬後 7 日以内（重篤な有害事象の場合は 30 日以内）に発現した有害事象を含む
因果関係の否定できない：「関連の可能性あり」、「おそらく関連あり」又は「関連あり」と判断された有害事象

2.7.6.51.4.2.1 全ての有害事象

本治験で発現した全ての有害事象を表 2.7.6.51-26に示す。

2.7.6.51.4.2.2 比較的よくみられる有害事象

投与群のいずれかに 2 名以上発現した有害事象を比較的よくみられる有害事象と定義した。投与群別で比較的よくみられる有害事象は以下の通りであった。

・アセナピン 0.2 mg BID 群：激越、不安、統合失調症様障害及び自殺念慮が 2 名（25%）に発現した
・アセナピン 0.4 mg BID 群：統合失調症様障害が 2 名（33%）に発現した
・アセナピン 0.8 mg BID 群：統合失調症様障害が 4（29%）に発現した。疲労、疼痛、不安、鼻炎及び上気道感染が 2 名（14%）に発現した
・リスペリドン 3 mg BID 群：不安、不眠症及び統合失調症様障害が 4 名（31%）に発現した。インフルエンザ様疾患、胃食道逆流性疾患、嘔吐、鼻炎、副鼻腔炎及び上気道感染が 2 名（15%）に発現した
・プラセボ群：統合失調症様障害が 4 名（50%）に発現した。不安が 3 名（38%）に発現した

2.7.6.51.4.2.3 程度別の有害事象

程度別の有害事象を表 2.7.6.51-27に示す。

2.7.6.51.4.2.4 因果関係別の有害事象

治験薬との因果関係については、治験責任医師が「関連あり」「おそらく関連あり」「関連の可能性あり」と判定した事象は「関連あり」とし、「関連なし」「おそらく関連なし」と判定された事象は「関連なし」として集計した。

因果関係別の有害事象を表 2.7.6.51-28に示す。

2.7.6.51.4.3 重篤な有害事象

2.7.6.51.4.3.1 死亡

本治験で死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.51.4.3.2 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象が発現した被験者の一覧を表 2.7.6.51-14に示した。

アセナピン群で発現した重篤な有害事象（統合失調症の悪化を除く）の叙述を「2.7.6.51.6.1 重篤な有害事象の叙述」に示した。

AST 集団 49 名のうち、重篤な有害事象が発現した被験者は 17 名（プラセボ群 4 名（50%）、アセナピン 0.2 mg BID 群 4 名（50%）、アセナピン 0.4 mg BID 群 2 名（33%）、アセナピン 0.8 mg BID 群 5 名（36%）、リスペリドン 3 mg BID 群 2 名（15%））であった。

重篤な有害事象が発現した被験者 17 名のうち、5 名が治験薬服薬終了後に重篤な有害事象を発現した。

治験薬服薬終了後に発現した重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.51-15に示した。

発現時期による重篤な有害事象の割合は、投与群間で問題となる差はみられなかった。

表 2.7.6.51-14 治験薬服薬期間中に発現した重篤な有害事象の一覧（AST 集団）

投与群	被験者識別番号	年齢	性別	人種	治療期間（日）	重篤な有害事象（基本語）	発現（日後）	終了（日後）	程度	因果関係	処置	転帰
A 0.2 mg	50706	35	男性	黒人	78	精神病性障害	78	104	中等度	おそらくなし	中止	回復
	51110	63	男性	白人	69	低ナトリウム血症	69	-	重度	おそらくなし	中止	継続
	51502	41	男性	白人	76	統合失調症様障害	76	85	重度	おそらくなし	中止	回復
A 0.4 mg	50709	37	男性	白人	56	糖尿病	53	55	中等度	なし	なし	回復したが後遺症あり
A 0.8 mg	50501	44	男性	白人	66	統合失調症様障害	66	81	重度	なし	中止	回復
	51103	38	男性	白人	126	統合失調症様障害	126	128	軽度	可能性あり	中止	回復
	51305	50	男性	黒人	126	過敏症	53	53	中等度	おそらくなし	なし	回復
	51702	27	男性	黒人	72	統合失調症様障害	72	83	軽度	おそらくなし	中止	回復
R 3 mg	51020	21	女性	白人	83	統合失調症様障害	81	88	重度	可能性あり	中止	回復
	51205	47	男性	黒人	51	統合失調症様障害	51	77	中等度	おそらくなし	中止	回復
プラセボ	50505	59	男性	白人	50	痙攣	50	51	重度	なし	N/A	回復
	50602	34	男性	その他	53	統合失調症様障害	53	-	重度	なし	中止	回復
	51010	62	女性	白人	207	統合失調症様障害	201	221	重度	可能性あり	なし	回復
	51105	37	男性	白人	67	統合失調症様障害	62	63	中等度	可能性あり	なし	N/A

Source: CSR Table 23、Appendix F.8.1.2、F.1.1.a
WHO ART（基本語の翻訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
A 0.2 mg：アセナピン 0.2 mg BID、A 0.4 mg：アセナピン 0.4 mg BID
A 0.8 mg：アセナピン 0.8 mg BID、R 3 mg：リスペリドン 3 mg BID
N/A：not applicable
治療期間、発現、終了は 041002 試験での二重盲検投与期開始からの日数

表 2.7.6.51-15 治験薬服薬終了後に発現した重篤な有害事象の一覧（AST 集団）

投与群	被験者識別番号	年齢	性別	人種	治療期間（日）	重篤な有害事象（基本語）	発現（日後）	終了（日後）	程度	因果関係	処置	転帰
A 0.2 mg	50704	38	男性	白人	71	損傷	93	105	重度	なし	N/A	回復
						自殺企図	93	105	重度	なし	N/A	回復
	50706	35	男性	黒人	78	統合失調症様障害	97	-	中等度	なし	N/A	継続
A 0.4 mg	51301	42	女性	その他	45	統合失調症様障害	49	56	重度	おそらくなし	N/A	回復
A 0.8 mg	51802	24	男性	白人	43	統合失調症様障害	44	46	中等度	可能性あり	N/A	回復
R 3 mg	51020	21	女性	白人	83	統合失調症様障害	95	102	重度	可能性あり	N/A	回復

Source: CSR Table 24、Appendix F.8.1.2、F.1.1.a
WHO ART（基本語の翻訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
A 0.2 mg：アセナピン 0.2 mg BID、A 0.4 mg：アセナピン 0.4 mg BID
A 0.8 mg：アセナピン 0.8 mg BID、R 3 mg：リスペリドン 3 mg BID
N/A：not applicable
治療期間、発現、終了は 041002 試験での二重盲検投与期開始からの日数

2.7.6.51.4.4 その他の重要な有害事象

2.7.6.51.4.4.1 投与中止に至った有害事象

中止に至った有害事象が発現した被験者の割合を表 2.7.6.51-16に示した。

AST 集団 49 名のうち、有害事象により投与を中止した被験者は 18 名（プラセボ群 2 名（25%）、アセナピン 0.2 mg BID 群 5 名（63%）、アセナピン 0.4 mg BID 群 2 名（33%）、アセナピン 0.8 mg BID 群 5 名（36%）、リスペリドン 3 mg BID 群 4 名（31%））であった。

中止に至った有害事象の発現に投与群間で問題となる差はなかった。

表 2.7.6.51-16 投与中止に至った有害事象（AST 集団）

器官別大分類	基本語	アセナピン 0.2 mg BID (N = 8)		アセナピン 0.4 mg BID (N = 6)		アセナピン 0.8 mg BID (N = 14)		リスペリドン 3 mg BID (N = 13)		プラセボ (N = 8)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
代謝・栄養障害	糖尿病	0	0	1	17	0	0	0	0	0	0
	糖尿病（糖尿病増悪）	0	0	1	17	0	0	0	0	0	0
	低ナトリウム血症	1	13	0	0	0	0	0	0	0	0
	体重減少	1	13	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	激越	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13
	不安	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13
	妄想	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13
	うつ病	1	13	0	0	0	0	0	0	0	0
	精神病性障害	1	13	0	0	0	0	1	8	0	0
	統合失調症様障害	1	13	1	17	4	29	3	23	1	13
	自殺念慮	1	13	0	0	0	0	0	0	0	0
女性生殖（器）障害	無月経	1	13	0	0	0	0	1	8	0	0
男性生殖（器）障害	射精障害	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0

Source: CSR Table 25
WHO ART（基本語の翻訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
N：解析対象被験者数、n：該当被験者数、% = (n/N)*100
041500 試験の最終服薬後 7 日以内（重篤な有害事象の場合は 30 日以内）に発現した有害事象を示した

2.7.6.51.4.4.2 錐体外路症状

錐体外路症状を Simpson-Angus Rating Scale（SARS）、Barnes-Akathisia Rating Scale（BARS）及び Abnormal Involuntary Movement Scale（AIMS）を用いて評価した。

いずれの錐体外路症状評価尺度の平均変化量も、投与群間で問題となる差はなかった。

2.7.6.51.4.5 臨床検査

2.7.6.51.4.5.1 プロラクチン

ベースライン時以降にプロラクチンが異常値を示した被験者の割合を表 2.7.6.51-17に示した。

リスペリドン 3 mg BID 群の被験者識別番号 51003 が 041002 試験で乳汁漏出症（医師記載名：galactorrhea）を発現し、041500 試験まで継続した。

表 2.7.6.51-17 プロラクチン濃度の異常値を示した被験者の割合（AST 集団）

Criterion for CSAV	アセナピン 0.2 mg BID			アセナピン 0.4 mg BID			アセナピン 0.8 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
≥ 2 × UNL	8	1	13	6	3	50	14	1	7	13	10	77	8	2	25

Source: CSR Table 30
N：解析対象被験者数、n：該当被験者数、% = (n/N)*100
CSAV：臨床的に重要な異常値、UNL：基準値の上限

2.7.6.51.4.5.2 生化学的検査

ベースライン時以降に生化学的検査項目が異常値を示した被験者の割合を表 2.7.6.51-18に示した。

生化学的検査の異常値はいずれも有害事象として判定されず、被験者は治験を中止しなかった。いずれの検査値異常も投与群間で問題となる差はなかった。

アセナピン 0.2 mg BID 群の及びプラセボ群の各 1 名が有害事象又は重篤な有害事象として低ナトリウム血症を発現した。アセナピン 0.2 mg BID 群の 1 名は前治療及び併用薬としてリシノプリルを使用し、プラセボ群の 1 名は前治療及び併用薬としてスピロノラクトンを使用していた。

表 2.7.6.51-18 生化学的検査項目の異常値を示した被験者の割合（AST 集団）

Parameter Criteria for CSAV	アセナピン 0.2 mg BID			アセナピン 0.4 mg BID			アセナピン 0.8 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Cholesterol ≥20% below LNL	8	0	0	6	0	0	14	1	7	13	1	8	8	0	0
GGT ≥3 × UNL	8	1	13	6	0	0	14	0	0	13	0	0	8	0	0
Serum chloride ≥10% below LNL	8	0	0	6	0	0	14	0	0	13	0	0	8	1	13
Serum glucose ≥20% above UNL	8	4	50	6	1	17	14	4	29	13	2	15	8	2	25
≥20% below LNL	8	0	0	6	1	17	14	0	0	13	0	0	8	0	0
Serum potassium ≥10% above UNL	8	2	25	6	0	0	14	0	0	13	0	0	8	0	0
Triglycerides ≥5.65 mmol/L	8	0	0	6	0	0	14	0	0	13	2	15	8	1	13

Source: CSR Table 28
N：解析対象被験者数、n：該当被験者数、% = (n/N)*100
CSAV：臨床的に重要な異常値、UNL：基準値の上限、LNL：基準値の下限

2.7.6.51.4.5.3 血液学的検査

ベースライン時以降に血液学的検査項目が異常値を示した被験者の割合を表 2.7.6.51-19に示した。

血液学的検査の異常値はいずれも有害事象として判定されず、被験者は治験を中止しなかった。いずれの検査値異常も投与群間で問題となる差はなかった。

アセナピン 0.8 mg BID 群の被験者識別番号 50610 が有害事象として白血球障害（医師記載名：elevated neutrophil count）を発現したが、本事象により治験を中止しなかった。

表 2.7.6.51-19 血液学的検査項目の異常値を示した被験者の割合（AST 集団）

Parameter Criterion for CSAV	アセナピン 0.2 mg BID			アセナピン 0.4 mg BID			アセナピン 0.8 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Eosinophils ≥0.68 × 10E9/L	8	1	13	6	0	0	14	1	7	13	0	0	8	0	0
Hematocrit Male, ≤0.37 L/L, Female, ≤0.32 L/L	8	0	0	6	1	17	14	0	0	13	0	0	8	0	0
WBC ≥16.00 × 10E9/L	8	0	0	6	0	0	14	0	0	13	1	8	8	0	0

Source: CSR Table 27
N：解析対象被験者数、n：該当被験者数、% = (n/N)*100
CSAV：臨床的に重要な異常値

2.7.6.51.4.6 バイタルサイン、身体所見など他の観察項目

起立性低血圧

ベースライン時以降に少なくとも 1 件の起立性低血圧を起こした被験者の割合を表 2.7.6.51-20に示した。

表 2.7.6.51-20 起立性低血圧を起こした被験者の割合（AST 集団）

Treatment group	N	n	%
アセナピン 0.2 mg BID	8	2	25
アセナピン 0.4 mg BID	5	2	40
アセナピン 0.8 mg BID	13	3	23
リスペリドン 3 mg BID	10	5	50
プラセボ	6	2	33

Source: CSR Table 33
N：解析対象被験者数、n：該当被験者数、% = (n/N)*100
起立性低血圧の定義：座位から立位への起立時に拡張期血圧又は収縮期血圧が 15 mmHg 以上減少した場合
041500 試験の治験薬を服薬開始から最終服薬後 7 日以内に少なくとも 1 件の起立性低血圧を起こした被験者数を示した

バイタルサイン

収縮期及び拡張期血圧、心拍数及び体重が、ベースライン時以降に異常値を示した被験者の割合を表 2.7.6.51-21 ~ 表 2.7.6.51-24に示した。

表 2.7.6.51-21 収縮期血圧が異常値を示した被験者の割合（AST 集団）

Body position	Criterion value/ change from 041002 baseline	アセナピン 0.2 mg BID			アセナピン 0.4 mg BID			アセナピン 0.8 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Sitting	≥180 mm Hg/ Increase ≥20 mm Hg	8	0	0	5	0	0	13	0	0	9	0	0	6	1	17
Standing	≤90 mm Hg/ Decrease ≥20 mm Hg	8	0	0	5	0	0	13	1	8	9	0	0	6	0	0
	≥180 mm Hg/ Increase ≥20 mm Hg	8	0	0	5	0	0	13	0	0	9	0	0	6	1	17
Supine	≥180 mm Hg/ Increase ≥20 mm Hg	8	0	0	5	0	0	13	0	0	10	0	0	6	1	17

Source: CSR Table 31
N：解析対象被験者数、n：該当被験者数、% = (n/N)*100

表 2.7.6.51-22 拡張期血圧が異常値を示した被験者の割合（AST 集団）

Body position	Criterion value/ change from 041002 baseline	アセナピン 0.2 mg BID			アセナピン 0.4 mg BID			アセナピン 0.8 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Sitting	≥105 mm Hg/ Increase ≥15 mm Hg	8	0	0	5	0	0	13	1	8	9	0	0	6	1	17
Standing	≥105 mm Hg/ Increase ≥15 mm Hg	8	1	13	5	0	0	13	0	0	9	0	0	6	1	17
Supine	≤50 mm Hg/ Decrease ≥15 mm Hg	8	0	0	5	0	0	13	0	0	10	1	10	6	0	0
	≥105 mm Hg/ Increase ≥15 mm Hg	8	0	0	5	0	0	13	0	0	10	0	0	6	1	17

Source: CSR Table 32
N：解析対象被験者数、n：該当被験者数、% = (n/N)*100

表 2.7.6.51-23 心拍数が異常値を示した被験者の割合（AST 集団）

Body position	Criterion value/ change from 041002 baseline	アセナピン 0.2 mg BID			アセナピン 0.4 mg BID			アセナピン 0.8 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Sitting	≥100 bpm/ increase ≥15 bpm	8	2	25	5	0	0	13	1	8	9	2	22	6	0	0
Standing	≥100 bpm/ increase ≥15 bpm	8	1	13	5	0	0	13	4	31	9	2	22	6	0	0
Supine	≥100 bpm increase ≥15 bpm	8	0	0	5	0	0	13	0	0	10	2	20	6	0	0

Source: CSR Table 34
N：解析対象被験者数、n：該当被験者数、% = (n/N)*100

表 2.7.6.51-24 体重が異常値を示した被験者の割合（AST 集団）

Time point	Criteria	アセナピン 0.2 mg BID			アセナピン 0.4 mg BID			アセナピン 0.8 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Change from 041002 baseline to 041500 baseline	Decrease ≥7% from 041002 baseline	8	0	0	6	0	0	14	1	7	13	0	0	8	0	0
	Increase ≥7% from 041002 baseline	8	1	13	6	0	0	14	2	14	13	3	23	8	0	0
Change from 041002 baseline to 041500 endpoint	Decrease ≥7% from 041002 baseline	7	1	14	2	0	0	10	1	10	7	1	14	5	1	20
	Increase ≥7% from 041002 baseline	7	3	43	2	0	0	10	2	20	7	1	14	5	0	0

Source: CSR Table 35
N：解析対象被験者数、n：該当被験者数、% = (n/N)*100
041500 試験の AST 集団のうち、041500 試験ベースライン又は最終評価時点で臨床的に重要な異常値と判断された被験者数を示した
最終評価時点は治験薬の最終服薬後 2 日以内であり、20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日より前であることとした
041500 試験ベースラインは 041002 試験の最終評価時点とした

心電図

AST 集団のうち、ECG 測定を実施した被験者は 41 名であり、ベースライン時以降に少なくとも 1 件の ECG パラメータの臨床的に重要な変化を示した被験者は 15 名であった。

QRS 間隔の延長及び QTc 間隔の延長を示した被験者の割合は、リスペリドン群が他の投与群と比較して高かった。

その他に投与群間で問題となる差はなかった。

2.7.6.51.4.7 治験終了後の安全性評価

フォローアップ期の調査結果の概要を表 2.7.6.51-25に示した。早期中止した被験者を含む全ての被験者に対し、最終投与 14 + 2 日後にフォローアップした（電話も可とした）。

調査結果に投与群間で問題となる差はなかった。

投与終了後に新たに重篤な有害事象が発現した被験者は 5 名であった（表 2.7.6.51-15）。

表 2.7.6.51-25 フォローアップ期の調査結果の概要（AST 集団）

	アセナピン 0.2 mg BID			アセナピン 0.4 mg BID			アセナピン 0.8 mg BID			リスペリドン 3 mg BID			プラセボ		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Any unresolved AEs on final study Day?	8	3	38	6	2	33	14	3	21	12	5	42	6	5	83
Any new complaints since final Study day?	8	2	25	6	0	0	14	1	7	12	2	17	6	2	33
Is complaint a serious AE?	8	2	25	6	0	0	14	1	7	12	0	0	6	1	17
Any new medication since final Study day?	8	5	63	6	5	83	14	10	71	12	9	75	6	6	100
Any evidence of a withdrawal Response?	8	0	0	6	0	0	14	0	0	12	0	0	6	0	0
Lost to follow-up	8	0	0	6	0	0	14	0	0	13	1	8	8	2	25

Source: CSR Table 43

N：解析対象被験者数、n：該当被験者数、% = (n/N)*100

2.7.6.51.5 まとめ

アセナピン（0.2 mg、0.4 mg 及び 0.8 mg）1 日 2 回の長期投与は概ね安全であり、忍容性良好であった。アセナピンの各群はいずれの有効性評価項目でもプラセボと比較して有意な差は認められなかった。今後より高用量のアセナピンを投与する臨床試験が必要である。

2.7.6.51.6 付録

表 2.7.6.51-26 全ての有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類	基本語	アセナピン 0.2 mg BID (N=8)		アセナピン 0.3 mg BID (N=6)		アセナピン 0.4 mg BID (N=14)		リスペリドン 3 mg BID (N=13)		プラセボ (N=8)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
一般的全身障害	過敏症	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	背部痛	0	0	2	33	1	7	0	0	1	13
	疲労	0	0	0	0	2	14	0	0	0	0
	発熱	0	0	1	17	0	0	1	8	0	0
	インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	2	15	0	0
	疼痛	0	0	0	0	2	14	0	0	0	0
心・血管障害（一般）	高血圧	1	13	0	0	1	7	0	0	1	13
中枢・末梢神経系障害	痙攣	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13
	浮動性めまい	1	13	0	0	1	7	0	0	0	0
	頭痛	1	13	1	17	1	7	1	8	0	0
	運動過多	0	0	0	0	0	0	1	8	1	13
	筋緊張亢進	1	13	0	0	2	14	3	23	0	0
消化管障害	腹痛	1	13	0	0	0	0	1	8	0	0
	便秘	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	下痢	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	十二指腸潰瘍	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	消化不良	0	0	0	0	1	7	1	8	1	13
	胃炎	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
	胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	2	15	0	0
	直腸出血	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
	口内乾燥	1	13	0	0	0	0	1	8	0	0
	悪心	1	13	0	0	2	14	0	0	0	0
	口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13
	歯痛	1	13	0	0	1	7	0	0	0	0
	嘔吐	0	0	0	0	2	14	2	15	0	0
心拍数・心リズム障害	徐脈	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13
	頻脈	0	0	0	0	0	0	2	15	0	0
代謝・栄養障害	痙攣	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13
	脱水	0	0	1	17	0	0	0	0	0	0
	糖尿病	0	0	1	17	0	0	1	8	0	0
	糖尿病（糖尿病増悪）	0	0	1	17	0	0	0	0	0	0
	低ナトリウム血症	1	13	0	0	0	0	0	0	1	13
	体重減少	1	13	0	0	0	0	0	0	0	0
	体重増加	0	0	0	0	0	0	2	15	0	0
筋・骨格系障害	関節痛	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	変形性関節症	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
	骨痛	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
精神障害	激越	2	25	2	33	0	0	1	8	2	25
	健忘	1	13	0	0	0	0	0	0	0	0
	食欲減退	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	不安	2	25	1	17	3	21	4	31	4	50
	無感情	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13
	食欲亢進	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	妄想	0	0	0	0	0	0	0	0	2	25
	離人症	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	うつ病	1	13	0	0	1	7	0	0	1	13
	幻覚	0	0	0	0	1	7	0	0	1	13
	損傷	1	13	0	0	0	0	0	0	0	0
	不眠症	1	13	2	33	1	7	4	31	2	25
	神経過敏	0	0	0	0	1	7	0	0	1	13
	妄想症	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	精神病性障害	1	13	0	0	0	0	1	8	0	0
	統合失調症様障害	2	25	2	33	4	29	4	31	4	50
	傾眠	0	0	0	0	1	7	2	15	1	13
	自殺念慮	2	25	0	0	0	0	0	0	0	0
	自殺企図	1	12.5	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.51-26 全ての有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	アセナピン 0.2 mg BID (N=8)		アセナピン 0.3 mg BID (N=6)		アセナピン 0.4 mg BID (N=14)		リスペリドン 3 mg BID (N=13)		プラセボ (N=8)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
女性生殖（器）障害	無月経	1	13	0	0	0	0	1	8	0	0
	無オルガズム症	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
	乳汁漏出症	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
	月経前症候群	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
男性生殖（器）障害	射精障害	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
抵抗機構障害	ウイルス感染	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
呼吸器系障害	咳嗽	1	13	1	17	0	0	1	8	0	0
	呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13
	咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1	8	1	13
	肺炎	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
	鼻炎	1	13	0	0	3	21	2	15	0	0
	副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	2	15	0	0
	上気道感染	0	0	0	0	2	14	2	15	0	0
二次用語	損傷	1	13	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚・皮膚付属器障害	毛包炎	0	0	1	17	0	0	0	0	0	0
	乾癬	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	発疹	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
	斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	皮膚乾燥	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
泌尿器系障害	膿尿	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
白血球・網内系障害	白血球障害	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0

Source: CSR Appendix F.8.1.4.1.c.1
N：解析対象被験者数、n：該当被験者数、% = (n/N)*100
WHO ART（基本語の翻訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
同一事象が同一被験者に複数回発現した場合は、1 回として集計した
有害事象の集計は、二重盲検投与期以降に発現した有害事象を対象とした

表 2.7.6.51-27 程度別有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類			アセナピン 0.2 mg BID (N=8)		アセナピン 0.4 mg BID (N=6)		アセナピン 0.8 mg BID (N=14)		リスペリドン 3 mg BID (N=13)		プラセボ (N=8)	
	基本語	程度	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
一般的全身障害	過敏症	中等度	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	背部痛	軽度	0	0	1	17	1	7	0	0	1	13
		中等度	0	0	1	17	0	0	0	0	0	0
	疲労	軽度	0	0	0	0	2	14	0	0	0	0
	発熱	軽度	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
		中等度	0	0	1	17	0	0	0	0	0	0
	インフルエンザ様疾患	中等度	0	0	0	0	0	0	2	15	0	0
	疼痛	軽度	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
		中等度	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
心・血管障害（一般）	高血圧	軽度	1	13	0	0	1	7	0	0	0	0
		中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13
中枢・末梢神経系障害	痙攣	重度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13
	浮動性めまい	軽度	1	13	0	0	0	0	0	0	0	0
		中等度	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	頭痛	軽度	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
		中等度	1	13	1	17	1	7	0	0	0	0
	運動過多	中等度	0	0	0	0	0	0	1	8	1	13
	筋緊張亢進	軽度	1	13	0	0	2	14	3	23	0	0
消化管障害	腹痛	中等度	1	13	0	0	0	0	1	8	0	0
	便秘	軽度	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	下痢	軽度	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	十二指腸潰瘍	中等度	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	消化不良	軽度	0	0	0	0	1	7	0	0	1	13
		中等度	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
	胃炎	軽度	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
	胃食道逆流性疾患	軽度	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
		中等度	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
	直腸出血	中等度	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
	口内乾燥	軽度	1	13	0	0	0	0	1	8	0	0
	悪心	軽度	1	13	0	0	2	14	0	0	0	0
	口腔内潰瘍形成	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13
	歯痛	軽度	1	13	0	0	0	0	0	0	0	0
		中等度	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	嘔吐	軽度	0	0	0	0	2	14	2	15	0	0
心拍数・心リズム障害	徐脈	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13
	頻脈	軽度	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
		中等度	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
代謝・栄養障害	痙攣	重度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13
	脱水	中等度	0	0	1	17	0	0	0	0	0	0
	糖尿病	中等度	0	0	1	17	0	0	1	8	0	0
	糖尿病（糖尿病増悪）	重度	0	0	1	17	0	0	0	0	0	0
	低ナトリウム血症	重度	1	13	0	0	0	0	0	0	1	13
	体重減少	軽度	1	13	0	0	0	0	0	0	0	0
	体重増加	軽度	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
		中等度	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
筋・骨格系障害	関節痛	軽度	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	変形性関節症	軽度	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
	骨痛	軽度	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
精神障害	激越	軽度	1	13	0	0	0	0	0	0	1	13
		中等度	1	13	2	33	0	0	1	8	0	0
		重度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13
	健忘	軽度	1	13	0	0	0	0	0	0	0	0
	食欲減退	軽度	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	不安	軽度	0	0	0	0	1	7	0	0	1	13
		中等度	2	25	1	17	2	14	4	31	2	25
		重度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13
	無感情	重度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13
	食欲亢進	軽度	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	妄想	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13
		重度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13
	離人症	中等度	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	うつ病	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13
		中等度	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
		重度	1	13	0	0	0	0	0	0	0	0
	幻覚	軽度	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
		重度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13
	損傷	重度	1	13	0	0	0	0	0	0	0	0
	不眠症	軽度	0	0	1	17	0	0	2	15	1	13
		中等度	1	13	1	17	1	7	2	15	1	13
	神経過敏	軽度	0	0	0	0	1	7	0	0	1	13

表 2.7.6.51-27 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類			アセナピン 0.2 mg BID (N=8)		アセナピン 0.4 mg BID (N=6)		アセナピン 0.8 mg BID (N=14)		リスペリドン 3 mg BID (N=13)		プラセボ (N=8)	
	基本語	程度	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
精神障害（続き）	妄想症	中等度	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	精神病性障害	中等度	1	13	0	0	0	0	0	0	0	0
		重度	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
	統合失調症様障害	軽度	0	0	1	17	1	7	0	0	0	0
		中等度	1	13	0	0	0	0	3	23	1	13
		重度	1	13	1	17	3	21	1	8	3	38
	傾眠	軽度	0	0	0	0	1	7	2	15	1	13
	自殺念慮	重度	2	25	0	0	0	0	0	0	0	0
	自殺企図	重度	1	12.5	0	0	0	0	0	0	0	0
女性生殖（器）障害	無月経	中等度	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
		重度	1	13	0	0	0	0	0	0	0	0
	無オルガズム症	中等度	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
	乳汁漏出症	軽度	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
	月経前症候群	軽度	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
男性生殖（器）障害	射精障害	軽度	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
抵抗機構障害	ウイルス感染	軽度	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
呼吸器系障害	咳嗽	軽度	1	13	1	17	0	0	1	8	0	0
	呼吸困難	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13
	咽頭炎	軽度	0	0	0	0	0	0	1	8	1	13
	肺炎	軽度	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
	鼻炎	軽度	1	13	0	0	3	21	1	8	0	0
		中等度	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
	副鼻腔炎	軽度	0	0	0	0	0	0	2	15	0	0
	上気道感染	軽度	0	0	0	0	2	14	2	15	0	0
二次用語	損傷	重度	1	13	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚・皮膚付属器障害	毛包炎	軽度	0	0	1	17	0	0	0	0	0	0
	乾癬	中等度	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	発疹	軽度	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
	斑状丘疹状皮疹	軽度	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	皮膚乾燥	軽度	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
泌尿器系障害	膿尿	中等度	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
白血球・網内系障害	白血球障害	中等度	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0

Source: CSR Appendix F.8.1.4.1.e.1

N：解析対象被験者数、n：該当被験者数、% = (n/N)*100

WHO ART（基本語の翻訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、最も程度の重い有害事象で発現被験者数を集計した

有害事象の集計は、二重盲検投与期以降に発現した有害事象を対象とした

表 2.7.6.51-28 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類	基本語	Drug Related	アセナピン 0.2 mg BID (N=8)		アセナピン 0.4 mg BID (N=6)		アセナピン 0.8 mg BID (N=14)		リスペリドン 3 mg BID (N=13)		プラセボ (N=8)	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
一般的全身障害	過敏症	Not Related	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	背部痛	Not Related	0	0	1	17	1	7	0	0	1	13
		Related	0	0	1	17	0	0	0	0	0	0
	疲労	Not Related	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
		Related	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	発熱	Not Related	0	0	1	17	0	0	1	8	0	0
	インフルエンザ様症状	Not Related	0	0	0	0	0	0	2	15	0	0
	疼痛	Not Related	0	0	0	0	2	14	0	0	0	0
心・血管障害（一般）	高血圧	Not Related	1	13	0	0	0	0	0	0	1	13
		Related	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
中枢・末梢神経系障害	痙攣	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13
	浮動性めまい	Not Related	1	13	0	0	1	7	0	0	0	0
	頭痛	Not Related	1	13	0	0	1	7	1	8	0	0
		Related	0	0	1	17	0	0	0	0	0	0
	運動過多	Related	0	0	0	0	0	0	1	8	1	13
	筋緊張亢進	Missing	0	0	0	0	1	7	1	8	0	0
		Related	1	13	0	0	1	7	2	15	0	0
消化管障害	腹痛	Not Related	1	13	0	0	0	0	1	8	0	0
	便秘	Not Related	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	下痢	Related	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	十二指腸潰瘍	Not Related	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	消化不良	Missing	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13
		Not Related	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
		Related	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
	胃炎	Not Related	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
	胃食道逆流性疾患	Not Related	0	0	0	0	0	0	2	15	0	0
	直腸出血	Not Related	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
	口内乾燥	Not Related	1	13	0	0	0	0	0	0	0	0
		Related	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
	悪心	Not Related	1	13	0	0	1	7	0	0	0	0
		Related	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	口腔内潰瘍形成	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13
	歯痛	Not Related	1	13	0	0	1	7	0	0	0	0
	嘔吐	Not Related	0	0	0	0	1	7	2	15	0	0
		Related	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
心拍数・心リズム障害	徐脈	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13
	頻脈	Missing	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
		Related	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
代謝・栄養障害	痙攣	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13
	脱水	Missing	0	0	1	17	0	0	0	0	0	0
	糖尿病	Missing	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
		Not Related	0	0	1	17	0	0	0	0	0	0
	糖尿病	Not Related	0	0	1	17	0	0	0	0	0	0
	低ナトリウム血症	Not Related	1	13	0	0	0	0	0	0	1	13
	体重減少	Related	1	13	0	0	0	0	0	0	0	0
	体重増加	Not Related	0	0	0	0	0	0	2	15	0	0
筋・骨格系障害	関節痛	Not Related	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	変形性関節症	Related	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
	骨痛	Missing	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0

表 2.7.6.51-28 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	Drug Related	アセナピン 0.2 mg BID (N=8)		アセナピン 0.4 mg BID (N=6)		アセナピン 0.8 mg BID (N=14)		リスペリドン 3 mg BID (N=13)		プラセボ (N=8)	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
精神障害	激越	Not Related	2	25	1	17	0	0	1	8	1	13
		Related	0	0	1	17	0	0	0	0	1	13
	健忘	Not Related	1	13	0	0	0	0	0	0	0	0
	食欲減退	Not Related	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	不安	Not Related	1	13	0	0	1	7	0	0	1	13
		Related	1	13	1	17	2	14	4	31	3	38
	無感情	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13
	食欲亢進	Related	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	妄想	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13
		Related	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13
	離人症	Related	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	うつ病	Missing	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13
		Not Related	1	13	0	0	0	0	0	0	0	0
		Related	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	幻覚	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13
		Related	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	損傷	Not Related	1	13	0	0	0	0	0	0	0	0
	不眠症	Not Related	0	0	1	17	0	0	2	15	1	13
		Related	1	13	1	17	1	7	2	15	1	13
	神経過敏	Related	0	0	0	0	1	7	0	0	1	13
	妄想症	Related	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	精神病性障害	Not Related	1	13	0	0	0	0	1	8	0	0
	統合失調症様障害	Not Related	2	25	2	33	2	14	2	15	2	25
		Related	0	0	0	0	2	14	2	15	2	25
	傾眠	Missing	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13
		Related	0	0	0	0	1	7	2	15	0	0
	自殺念慮	Not Related	2	25	0	0	0	0	0	0	0	0
	自殺企図	Not Related	1	12.5	0	0	0	0	0	0	0	0
女性生殖（器）障害	無月経	Related	1	13	0	0	0	0	1	8	0	0
	無オルガズム症	Related	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
	乳汁漏出症	Related	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
	月経前症候群	Not Related	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
男性生殖（器）障害	射精障害	Related	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
抵抗機構障害	ウイルス感染	Not Related	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
呼吸器系障害	咳嗽	Not Related	1	13	1	17	0	0	1	8	0	0
	呼吸困難	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13
	咽頭炎	Not Related	0	0	0	0	0	0	1	8	1	13
	肺炎	Not Related	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
	鼻炎	Missing	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
		Not Related	1	13	0	0	2	14	2	15	0	0
	副鼻腔炎	Not Related	0	0	0	0	0	0	2	15	0	0
	上気道感染	Not Related	0	0	0	0	2	14	2	15	0	0
二次用語	損傷	Not Related	1	13	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚・皮膚付属器障害	毛包炎	Not Related	0	0	1	17	0	0	0	0	0	0
	乾癬	Not Related	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	発疹	Not Related	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
	斑状丘疹状皮疹	Not Related	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
	皮膚乾燥	Not Related	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0
泌尿器系障害	膿尿	Not Related	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
白血球・網内系障害	白血球障害	Not Related	0	0	0	0	1	7	0	0	0	0

Source: CSR Appendix F.8.1.4.1.d.1

WHO ART（基本語の翻訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

N：解析対象被験者数、n：該当被験者数、% = (n/N)*100、

Related : 関連あり、おそらく関連あり、関連の可能性あり、Not Related : 関連なし、おそらく関連なし、Missing : 不明

同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、治験薬との因果関係が最も強い有害事象で発現被験者数を集計した

有害事象の集計は、二重盲検投与期以降に発現した有害事象を対象とした

2.7.6.51.6.1 重篤な有害事象の叙述

アセナピン群で発現した重篤な有害事象（統合失調症の悪化を除く）の叙述を以下に示した。

糖尿病（脱水、コントロール不良の糖尿病 a)）（被験者識別番号 50709）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日： 19[redacted]　（年齢：39 歳）
性別： 男性
身長： 177.6 cm
体重： 不明

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	0.8	mg	舌下	19[redacted]	投与14日後 *	15

事象の詳細

被験者は 39 歳の白人男性で、短期投与試験 041002 試験の終了後、本長期投与試験に組み入れられた。被験者は、19[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日から　投与14日後 *　までアセナピン 0.4 mg を 1 日 2 回投与された。
投与11日後 *、被験者はコントロール不良の**糖尿病**（血糖値が 500 mg/dL を超える）及び脱水のため入院した。被験者は食事療法やインスリン投与量に注意を払っていなかった。脱水に対して生理食塩水、糖尿病に対してインスリン及び食事制限により治療が行われた。被験者は本事象のために治験を中止した。被験者は回復し、　投与13日後 *　に退院した。

その他の有害事象

なし

治験薬との関連性

治験責任医師により、本事象は治験薬と**関連なし**と判断された。治験依頼者の見解は治験責任医師と一致した。

a) 2.7.4 で集計している基本語

低ナトリウム血症（血中ナトリウム減少 a)）（被験者識別番号 51110）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日： 19[redacted]　（年齢：64 歳）
性別： 男性
身長： 190.50 cm
体重： 83.50 kg

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	0.4	mg	舌下	19[redacted]	投与27日後 *	28

事象の詳細

被験者は 64 歳の白人男性で、短期投与試験 041002 試験の終了後、本長期投与試験に組み入れられた。被験者は、19[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日から　投与27日後 *　までアセナピン 0.2 mg を 1 日 2 回投与された。
投与27日後 *、被験者は**低ナトリウム血症**のため入院した。臨床検査の結果、血清ナトリウム値は 129 mmol/L（正常範囲：132 ~ 147 mmol/L）であり、被験者は水中毒と二次診断された。併用薬は処方されなかった。被験者はカテーテルを挿入され、水分制限が維持された。　投与28日後 *　の採血では正常なナトリウム値の 143 mmol/L が示された。被験者は回復し、　投与29日後 *　に退院した。

その他の有害事象

なし

治験薬との関連性

治験責任医師により、本事象は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。治験依頼者の見解は治験責任医師と一致した。

a) 2.7.4 で集計している基本語

過敏症（食物アレルギー[a)]）（被験者識別番号 51305）

ベースラインにおける人口統計学的データ						
生年月日：	19[redacted]/[redacted]/[redacted]　（年齢：50 歳）					
性別：	男性					
身長：	180.3 cm					
体重：	80.4 kg					
治験薬への曝露						
薬剤名	**1 日量**	**単位**	**経路**	**開始日**	**中止日**	**投与日数**
アセナピン	1.6	mg	舌下	19[redacted]/[redacted]/[redacted]	投与84日後 *	85
事象の詳細 被験者は 50 歳の黒人男性で、短期投与試験 041002 試験の終了後、本長期投与試験に組み入れられた。被験者は、19[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日から　投与84日後 *　までアセナピン 0.8 mg を 1 日 2 回投与された。 投与11日後 *、夕食に魚介類（カニ）を摂取中、被験者に浮動性めまい、脱力、及び呼吸困難（アレルギー反応の徴候及び症状）が認められた（**過敏症**）。被験者は救急車で病院の緊急治療室へ搬送され、抗ヒスタミン効果を得るためのジフェンヒドラミン塩酸塩、呼吸が楽にできるようにするための酸素による治療を受けた。しばらくして、アレルギー徴候及び症状が軽減された。被験者は回復し、同日、緊急治療室から退出した。						
その他の有害事象 なし						
治験薬との関連性 治験責任医師により、本事象は治験薬と**関連なし**と判断された。治験依頼者の見解は治験責任医師と一致した。						

a) 2.7.4 で集計している基本語

損傷（眼外傷 a)）、自殺企図（自殺念慮 a)、精神障害 a)）（被験者識別番号 50704）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日：	19[redacted]（年齢：39 歳）
性別：	男性
身長：	203.2 cm
体重：	80 kg

治験薬への曝露

薬剤名	**1 日量**	**単位**	**経路**	**開始日**	**中止日**	**投与日数**
アセナピン	0.4	mg	舌下	19[redacted]	投与29日後 *	30

事象の詳細

被験者は 39 歳の白人男性で、短期投与試験 041002 試験の終了後、本長期投与試験に組み入れられた。被験者は、19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から　投与29日後 *　までアセナピン 0.2 mg を 1 日 2 回投与された。

投与29日後 *、被験者は治験参加への同意を撤回した。　投与51日後 *　、経過観察のための自宅訪問中、被験者の右眼に外傷が確認され、代償不全、自殺念慮、及び自殺企図に続発する自傷行為による創傷が原因として報告された（**自殺企図、損傷**）。被験者は治験からの離脱後は抗精神病薬（Haldol®［ハロペリドール］及び Cogentin®［benztropine mesylate］）は服用しておらず、幻聴による命令「スプーンを使って自分の眼を摘出するようにという命令」があると報告された。

被験者は病院の緊急治療室でドロペリドール 5.0 mg を静注投与、及び Ativan®（ロラゼパム）3.0 mg を投与され、その後精神科病棟へ入院した。また被験者は、破傷風の予防接種及び Polytrim®（ポリミキシン B 硫酸塩、トリメトプリム）点眼薬を受けた。緊急治療後は、Haldol®（ハロペリドール）5 mg を 1 日 2 回、及び Cogentin®（benztropine mesylate）0.5 mg を 1 日 2 回投与された。

本事象は回復し、被験者は　投与63日後 *　に退院した。

その他の有害事象

なし

治験薬との関連性

治験責任医師により、本事象は治験薬と**関連なし**と判断された。治験依頼者の見解は治験責任医師と一致した。

a) 2.7.4 で集計している基本語

2.7.6.52 041505 試験【5.3.5.1-13】

治験の表題	Long-term maintenance of subjects with schizophrenia with Org 5222
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted] を含む計 19 名（割付被験者の登録は 11 施設）
実施医療機関	[redacted] を含む全 20 施設 実施国：米国
公表文献（引用文献）	なし
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 ~ 20[redacted] 年 [redacted] 月
治験のフェーズ	後期第 II 相
報告書作成日	20[redacted] 年 [redacted] 月

試験方法の概要

目的

・主要目的：Organon 社主導のアセナピンの 041013 試験を完了し、治療に対する反応が良好であった被験者を対象としてアセナピンを継続投与する
・副次目的：長期の安全性及び有効性データを得る

治験方法

041505 試験は、6 週間の試験（041013 試験）を完了した被験者を対象とした、二重盲検プラセボ対照継続投与試験であった。041013 試験の最終評価来院を 041505 試験のベースライン来院とした。041013 試験と同じ治験薬を同じく 1 日 2 回投与で継続した（アセナピン 1.6 mg BID、アセナピン 2.4 mg BID、又はプラセボ）。041505 試験では、全ての被験者が中止するまで、あるいは組み入れた最後の被験者が治験薬を 1 年間投与されるまで被験者を治療した。投与期間中は 4 週間毎に被験者を評価した。最終投与日から 2 週間後に追跡調査のための問診を実施した。

041505 試験終了後、アセナピンを服用していた被験者は同じ用量及び投与スケジュールで非盲検試験（041590 試験）での治療を継続することができた。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：設定せず

解析時：

・二重盲検投与期割付数：29 名（アセナピン 1.6 mg BID 群 11 名、アセナピン 2.4 mg BID 群 10 名、プラセボ群 8 名）
・All-Subjects-Treated Group（AST 集団）：28 名（アセナピン 1.6 mg BID 群 10 名、アセナピン 2.4 mg BID 群 10 名、プラセボ群 8 名）
・Intent-to-Treat Group（ITT 集団）: 26 名（アセナピン 1.6 mg BID 群 10 名、アセナピン 2.4 mg BID 群 8 名、プラセボ群 8 名）

被験者数の設定根拠

長期投与試験に組み込む被験者数は、治験責任医師が本治験実施計画書の下で長期治療するメリットがあると判断した被験者数により決定することとした。

対象及び主要な選択・除外基準

選択基準

・治験責任医師から本治験の説明を受けた後、本治験のスクリーニング検査を含む試験に関するあらゆる手順に先立ち、文書による同意が取得できる

・041013 試験を完了している
・041013 試験の最終評価来院時に治験責任医師が、現在の投与法で抗精神病薬投与を継続して効果が得られると考えられる程度まで反応が良好であったと評価された
・041013 試験期間中の服用率が 75%を超える
・041013 試験の全ての選択基準を満たしている（陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS）、Clinical Global Impressions（CGI）又は錐体外路症状評価尺度を除く）

除外基準
・試験継続を妨げる何らかの有害事象の発現又は臨床的に重要な所見が見られた被験者
・041013 試験のいずれかの除外基準を満たす（PANSS、CGI 又は錐体外路症状評価尺度を除く）
・尿検査により妊娠が判明した、試験期間中に妊娠を希望する、又は授乳中

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

被験薬、製造番号
・アセナピン 0.8 mg：ロット番号 [redacted]（[redacted]）、[redacted]（[redacted]）、[redacted]（[redacted]）
・アセナピンプラセボ：ロット番号 [redacted]（[redacted]）、[redacted]（[redacted]）

剤型
・アセナピン 0.8 mg とアセナピンプラセボの見分けがつかない舌下錠

投与方法及び投与量
・041013 試験と同じ投与量及び投与回数である実薬群の被験者はアセナピン舌下錠 8 mg 2 錠を 1 日 2 回、又はアセナピン舌下錠 8 mg 3 錠を 1 日 2 回服用した
・041505 試験のベースライン時及び 4 週間隔の来院毎（Visits 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24）に治験薬が手交された
・1 回に 8 セットを処方される。1 セットあたり 10 錠である

治療期間

全ての被験者が中止したか治験薬を 1 年間投与された後、盲検を解除することとした。アセナピン群の被験者は、041590 試験では非盲検下で同じ用量及び投与スケジュールでアセナピン投与を継続できることとした。

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

「被験薬、用量及び投与方法、製造番号」に記載した。

評価基準

有効性：有効性は以下の項目に基づいて評価した
・PANSS
・CGI
・機能状態の評価（生活状況及び社会経済的状況）

安全性：安全性は以下の項目に基づいて評価した
・継続的な有害事象モニタリング
・バイタルサイン
・身体所見
・臨床検査パラメータ
・錐体外路症状の評価
・心電図

薬物動態の評価：トラフ時の血漿試料を用いてアセナピン濃度を評価した。

統計手法

有効性の評価:投与群及び施設別に、全ての評価時の全ての有効性項目に関する記述統計量(平均、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を求めた先行する短期投与試験（041013 試験）ベースラインからの変化量及び 041505 試験ベースラインからの変化量の両方に関して、平均、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を求めた。

安全性の評価：有害事象が発現した被験者、死亡した被験者、重篤な有害事象が発現した被験者、有害事象により中止した被験者、治験薬との因果関係を否定できない有害事象が発現した被験者、重度と判断された有害事象が発現した被験者の数と割合を各投与群で求めた。WHO Adverse Reaction Dictionary version from 3rd Quarter 1994（WHO-ART）の器官別大分類、基本語、程度、因果関係別に、有害事象及び重篤な有害事象が発現した被験者の数と割合を各投与群で求めた。臨床検査パラメータ、バイタルサイン、及び心電図において、臨床的に重要な異常値が認められた被験者の数と割合を各投与群で求め、シフト解析を実施した。臨床検査パラメータ、バイタルサイン、錐体外路症状及び心電図の記述統計量を各来院時に各投与群で求めた。

薬物動態：アセナピンの第 II/III 相試験全体の母集団薬物動態解析を用いて本継続投与試験のデータを解析した。

要約-結論：

2.7.6.52.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.52-1に、中止理由一覧を表 2.7.6.52-2に示した。本治験は、組入れ被験者数が少なかったため早期に中止された。本治験から 4 名の被験者を 041590 試験に組み入れた。

表 2.7.6.52-1 被験者の内訳

	アセナピン 1.6 mg BID		アセナピン 2.4 mg BID		プラセボ		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
割付被験者数	11	-	10	-	8	-	29	-
治験薬服用被験者（AST 集団）	10	100	10	100	8	100	28	100
中止被験者	10	100	10	100	8	100	28	100

Source: CSR Table 3

n: 該当被験者数；%: 該当被験者割合（分母は AST 集団の被験者数）

表 2.7.6.52-2 中止理由一覧

	アセナピン 1.6 mg BID (N = 10)		アセナピン 2.4 mg BID (N = 10)		プラセボ (N = 8)		Total (N = 28)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
AE/SAE	1	10	2	20	1	13	4	14
Lack of efficacy	2	20	1	10	2	25	5	18
Other reasons	7	70	7	70	5	63	19	68

Source: CSR Table 4
N: AST 集団の被験者数；n: 該当被験者数；%: 該当被験者割合

28 名の被験者全員が、有害事象、重篤な有害事象、効果不十分又は他の理由で本治験を中止した。有害事象又は重篤な有害事象が原因で中止した被験者の割合は、アセナピン 2.4 mg BID 群が他の群と比較して高かった。効果不十分が原因で中止した被験者の割合は、アセナピン群がプラセボ群と比較して低かった。4 名の被験者は、041013 試験からの切り替えの際に Interactive Voice Response System により 041013 試験で投与された治験薬と異なる治験薬にスイッチされたために、本治験を中止した。

被験者の組入れ数が少なかったために 041505 試験は中止され、その結果この試験を完了した被験者はいなかった。アセナピンを服用していた被験者は、非盲検試験で投与を継続することができることとした。1 名の被験者（被験者識別番号 5037）はアセナピン 1.6 mg BID 群に割り付けられたが、投与を受けなかった。本被験者は追跡不能であった。

治験実施計画書からの重大な逸脱理由の一覧を表 2.7.6.52-3に、その他の逸脱理由の一覧を表 2.7.6.52-4に示した。その他の逸脱で最も多かったのは、治験薬服用期間中で初回の PANSS 評価後に併用禁止薬を使用したことであった。ただし、併用禁止薬の使用はほとんどの被験者で、最終来院日又は最終評価日から開始された。

表 2.7.6.52-3 治験実施計画書からの重大な逸脱一覧

	アセナピン 2.4 mg BID (N = 10)		プラセボ (N = 8)		Total (N = 28)	
	n	%	n	%	n	%
E: Use of disallowed concomitant medication before 1st efficacy evaluation	2	20	1	13	3	11

Source: CSR Table 5
N: AST 集団の被験者数; n: 該当被験者数; %: 該当被験者割合
ベースライン後で初回の有効性評価前に併用禁止薬を使用した被験者は重大な逸脱 E に該当

表 2.7.6.52-4 治験実施計画書からのその他の逸脱一覧

	アセナピン 2.4 mg BID (N = 10)		プラセボ (N = 8)		Total (N = 28)	
	n	%	n	%	n	%
A: Use of disallowed concomitant medication during study drug intake and after 1st PANSS assessment	2	20	5	63	7	25
C: Drug compliance <75% during in treatment interval post-baseline PANSS assessments	2	20	1	13	3	11

Source: CSR Table 6
N: AST 集団の被験者数; n: 該当被験者数; %: 該当被験者割合
ベースライン後に PANSS 評価が実施されず服用率が 75%未満の被験者は軽微な逸脱 C に該当

2.7.6.52.1.1 治験期間中の被験者の盲検解除

20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日に 041013 試験のデータベースをロックした後、041505 試験の二重盲検性は解除された。

2.7.6.52.2 人口統計学的特性

AST 集団の 28 名の人口統計学的特性を表 2.7.6.52-5及び表 2.7.6.52-6に示した。041013 試験のベースライン時の情報を反映させた。被験者の大部分の背景は、男性、白人、無職で喫煙中であった。被験者の大部分は下宿住まいであった。各投与群の平均年齢は、31 ~ 44 歳の範囲であった。人種、性別、自立レベル、喫煙歴のカテゴリーは、投与群間で異なっていた。人口統計学的特性における大きな差は、被験者が少ないことが影響している。

表 2.7.6.52-5 人口統計学的特性（年齢、体重、身長）（AST 集団）

		アセナピン 1.6 mg BID (N = 10)	アセナピン 2.4 mg BID (N = 10)	プラセボ (N = 8)	Total (N = 28)
Age(years)	n	10	10	8	28
	Mean	39.20	43.70	31.13	38.50
	SD	10.16	7.82	6.77	9.64
	Median	41.50	43.50	30.50	39.50
	Maximum	53.00	56.00	40.00	56.00
	Minimum	20.00	32.00	23.00	20.00
Weight(kg)	n	10	10	8	28
	Mean	76.96	89.44	87.91	84.55
	SD	10.58	16.02	19.65	16.02
	Median	74.15	91.60	93.05	85.10
	Maximum	93.20	110.90	106.80	110.90
	Minimum	58.20	61.80	49.10	49.10
Height(cm)	n	10	10	8	28
	Mean	168.96	171.93	173.03	171.18
	SD	11.73	10.82	10.80	10.87
	Median	168.00	171.65	172.75	170.20
	Maximum	185.40	193.00	188.00	193.00
	Minimum	152.40	156.00	155.00	152.40

Source: CSR Table 8
N: データのある被験者数; n: 該当被験者数; SD: 標準偏差

表 2.7.6.52-6 人口統計学的特性（性別、人種、自立レベル、雇用形態、喫煙歴）（AST 集団）

		アセナピン 1.6 mg BID			アセナピン 2.4 mg BID			プラセボ			Total		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Gender	Female	10	5	50	10	3	30	8	2	25	28	10	36
	Male	10	5	50	10	7	70	8	6	75	28	18	64
Race	Asian	10	1	10	10	0	0	8	0	0	28	1	4
	Black	10	3	30	10	5	50	8	2	25	28	10	36
	Caucasian	10	5	50	10	5	50	8	5	63	28	15	54
	Other	10	1	10	10	0	0	8	1	13	28	2	7
Living status	Independent	10	2	20	10	3	30	8	3	38	28	8	29
	Dependent	10	2	20	10	0	0	8	3	38	28	5	18
	Boarding home	10	6	60	10	7	70	8	2	25	28	15	54
Employment status	Employed part time	10	1	10	10	1	10	8	0	0	28	2	7
	Not Employed	10	9	90	10	9	90	8	8	100	28	26	93
Smoking history	Never smoke	10	2	20	10	3	30	8	0	0	28	5	18
	Quit smoke	10	2	20	10	0	0	8	0	0	28	2	7
	Currently smoke	10	6	60	10	7	70	8	8	100	28	21	75

Source: CSR Table 9

N: AST 集団の被験者数; n: 該当被験者数; %: 該当被験者割合

統合失調症の精神医学的背景を表 2.7.6.52-7に示した。統合失調症の診断として、大部分の被験者は妄想型と診断されていた。原疾患のエピソードに関しては、アセナピン 1.6 mg BID 群とプラセボ群では、挿話性でエピソードの間欠期に顕著な陰性症状を伴う残遺症状を呈する被験者が多く、アセナピン 2.4 mg BID 群では、挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を呈さない被験者が多かった。さらに、現在のエピソードの罹患期間に関して大部分の患者では、6 か月を超えておらず、041013 試験のベースライン時の情報が反映されていた。

表 2.7.6.52-7 統合失調症の精神医学的背景（AST 集団）

		アセナピン 1.6 mg BID			アセナピン 2.4 mg BID			プラセボ			Total		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Schizophrenia diagnosis	Paranoid	10	8	80	10	7	70	8	7	88	28	22	79
	Undifferentiated	10	2	20	10	3	30	8	1	13	28	6	21
Any previous episode of schizophrenia?	Yes	10	10	100	10	10	100	8	8	100	28	28	100
Duration of present episode	< 2 weeks	10	2	20	10	2	20	8	3	38	28	7	25
	≥ 2weeks and < 1 month	10	4	40	10	4	40	8	3	38	28	11	39
	1-6 months	10	3	30	10	2	20	8	2	25	28	7	25
	7-12 months	10	0	0	10	1	10	8	0	0	28	1	4
	> 1 year	10	1	10	10	1	10	8	0	0	28	2	7
Episodic with interepisodic residual symptoms	No	10	0	0	10	6	60	8	1	13	28	7	25
	Yes, with prominent negative symptoms	10	7	70	10	4	40	8	3	38	28	14	50
	Yes, without prominent negative symptoms	10	3	30	10	0	0	8	4	50	28	7	25
Episodic with noninterep. residual symptoms	No	10	10	100	10	9	90	8	7	88	28	26	93
	Yes	10	0	0	10	1	10	8	1	13	28	2	7
Continous episodic	No	10	10	100	10	5	50	7	7	100	27	22	81
	Yes, with prominent negative symptoms	10	0	0	10	2	20	7	0	0	27	2	7
	Yes, without prominent negative symptoms	10	0	0	10	3	30	7	0	0	27	3	11
Single episode In partial remission	No	10	10	100	10	10	100	8	8	100	28	28	100
Single episode in full remission	No	10	10	100	10	10	100	8	8	100	28	28	100
Other or unspecified pattern	No	10	10	100	10	10	100	8	8	100	28	28	100

Source: CSR Table 10

N: データのある被験者数; n: 該当被験者数; %: 該当被験者割合

治験薬の曝露を表 2.7.6.52-8に示した。

治験薬の服用率を表 2.7.6.52-9に示した。全投与群のほとんどの被験者で、服用率は 70 ~ 100%の範囲であった。併用薬を表 2.7.6.52-10に示した。併用頻度の高かった薬剤は、精神抑制薬、鎮痛薬及び糖尿病治療薬であった。治験実施計画書では、ロラゼパム及びゾルピデムは併用可能薬としており、これらの薬剤の併用が多かった。

表 2.7.6.52-8 治験薬の曝露（AST 集団）

Dosing days	アセナピン 1.6 mg BID (N = 10)		アセナピン 2.4 mg BID (N = 10)		プラセボ (N = 8)	
	n	%	n	%	n	%
43-83	1	10	7	70	4	50
84-111	2	20	1	10	2	25
112-139	0	0	1	10	1	13
140-167	2	20	0	0	1	13
168-195	1	10	0	0	0	0
196-223	1	10	0	0	0	0
224-251	1	10	0	0	0	0
280-307	1	10	0	0	0	0
392-419	1	10	0	0	0	0
476-510	0	0	1	10	0	0

Source: CSR Table 11

N: AST 集団の被験者数; n: 該当被験者数; %: 該当被験者割合

表 2.7.6.52-9 治験薬の服用率（AST 集団）

Dosing compliance	アセナピン 1.6 mg BID			アセナピン 2.4 mg BID			プラセボ			Total		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Compliance in 041505	10	9	90	10	7	70	8	8	100	28	24	86
Non-compliance in 041505	10	1	10	10	3	30	8	0	0	28	4	14

Source: CSR Table 12

N: データのある被験者数; n: 該当被験者数; %: 該当被験者割合

服用率が 75%未満の被験者は non-compliant とした

表 2.7.6.52-10 併用薬（AST 集団）

	アセナピン 1.6 mg BID (N = 10)		アセナピン 2.4 mg BID (N = 10)		プラセボ (N = 8)	
	n	%	n	%	n	%
Agents acting on the renin-angiotensin system	1	10	1	10	1	13
Analgesics	4	40	1	10	2	25
Antacids, drugs for treatm.of pept.ulc.and flatul.	2	20	0	0	1	13
Anti-asthmatics	1	10	1	10	1	13
Antibacterials for systemic use	1	10	0	0	1	13
Antidiarr., intest. antiinfl./antiinfect. agents	1	10	0	0	0	0
Antiepileptics	0	0	1	10	0	0
Antihistamines for systemic use	1	10	1	10	0	0
Antiinflammatory and antirheumatic products	2	20	0	0	1	13
Antipruritics, incl. antihist,anesthet, etc.	1	10	0	0	0	0
Antiseptics and disinfectants	1	10	0	0	0	0
Antithrombotic agents	0	0	0	0	1	13
Calcium channel blockers	0	0	1	10	0	0
Corticosteroids, dermatological preparations	0	0	0	0	1	13
Cough and cold preparations	1	10	1	10	1	13
Diuretics	0	0	1	10	0	0
Drugs used in diabetes	1	10	2	20	1	13
Muscle relaxants	0	0	0	0	1	13
Nasal preparations	1	10	1	10	0	0
Ophthalmologicals	0	0	0	0	1	13
Psychoanaleptics	0	0	0	0	1	13
Psycholeptics	2	20	2	20	4	50
Sex hormones and modulators of the genital system	3	30	1	10	0	0
Vitamins	2	20	0	0	0	0

Source: CSR Table 13

N: AST 集団の被験者数; n: 該当被験者数; %: 該当被験者割合

2.7.6.52.3 有効性の評価

有効性評価には ITT 集団を用いた。ITT 集団は、治験薬を 1 回以上服用し、投与後の PANSS の評価を 1 回以上実施した被験者とした。

2.7.6.52.3.1 有効性解析対象集団

ITT 集団は 26 名（アセナピン 1.6 mg BID 群 10 名、アセナピン 2.4 mg BID 群 8 名、プラセボ群 8 名）であった。

2.7.6.52.3.2 主要評価項目

主要評価項目である PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量を表 2.7.6.52-11に示した。各投与群での PANSS 合計スコアの平均は、041013 試験の最終評価時より 041505 試験の最終評価時の方がわずかに悪くなったが、041013 試験のベースラインよりは低いスコアであった。041505 試験に組入れられたプラセボ群の被験者は、アセナピン 2.4 mg BID 群より改善を示した（それぞれ-21.4、-18.0）。各投与群で 041505 試験のベースラインから 041505 試験の最終評価時の変化量は、悪化傾向を示していた（アセナピン 1.6 mg BID 群 3.9、アセナピン 2.4 mg BID 群 0.4、プラセボ群 0.9）。

表 2.7.6.52-11 PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量（ITT 集団）

		アセナピン 1.6 mg BID (N = 10)	アセナピン 2.4 mg BID (N = 8)	プラセボ (N = 8)
041013 baseline	n	10	8	8
	Mean	87.3	94.3	87.1
	SE	4.20	2.30	5.83
041505 baseline	n	10	8	8
	Mean	62.0	76.3	65.8
	SE	4.27	4.44	6.11
041505 endpoint	n	10	8	8
	Mean	65.9	76.6	66.6
	SE	4.68	5.53	6.31
Change from 041013 baseline to 041505 baseline	n	10	8	8
	Mean	-25.3	-18.0	-21.4
	SE	3.12	3.45	5.49
Change from 041013 baseline to 041505 endpoint	n	10	8	8
	Mean	-21.4	-17.6	-20.5
	SE	5.56	4.58	8.05
Change from 041505 baseline to 041505 endpoint	n	10	8	8
	Mean	3.9	0.4	0.9
	SE	3.31	2.75	5.56

Source: CSR Table 14
N: ITT 集団の被験者数; n: データのある被験者数; SE: 標準偏差
本治験期間の中央値は 2 か月であった

2.7.6.52.3.3 副次評価項目

PANSS サブスケール；陽性症状尺度

PANSS サブスケール陽性症状尺度の解析結果を表 2.7.6.52-12に示した。

表 2.7.6.52-12 PANSS サブスケール陽性症状尺度スコアのベースライン時からの変化量（ITT 集団）

		アセナピン 1.6 mg BID (N = 10)	アセナピン 2.4 mg BID (N = 8)	プラセボ (N = 8)
041013 baseline	n	10	8	8
	Mean	22.1	22.6	22.5
	SE	1.47	0.96	1.93
041505 baseline	n	10	8	8
	Mean	14.8	16.9	14.9
	SE	1.07	1.48	1.53
041505 endpoint	n	10	8	8
	Mean	15.8	17.6	14.8
	SE	1.18	1.72	2.02
Change from 041013 baseline to 041505 baseline	n	10	8	8
	Mean	-7.3	-5.8	-7.6
	SE	1.19	1.13	1.81
Change from 041013 baseline to 041505 endpoint	n	10	8	8
	Mean	-6.3	-5.0	-7.8
	SE	1.71	1.44	2.37
Change from 041505 baseline to 041505 endpoint	n	10	8	8
	Mean	1.0	0.8	-0.1
	SE	0.86	1.10	2.07

Source: CSR Table 15
N: ITT 集団の被験者数; n: データのある被験者数
本治験期間の中央値は 2 か月であった

PANSS サブスケール；陰性症状尺度

PANSS サブスケール陰性症状尺度の解析結果を表 2.7.6.52-13に示した。

表 2.7.6.52-13 PANSS サブスケール陰性症状尺度のベースライン時からの変化量（ITT 集団）

		アセナピン 1.6 mg BID (N = 10)	アセナピン 2.4 mg BID (N = 8)	プラセボ (N = 8)
041013 baseline	n	10	8	8
	Mean	22.5	25.6	23.9
	SE	1.50	1.50	2.39
041505 baseline	n	10	8	8
	Mean	16.4	20.8	17.9
	SE	0.90	1.81	2.30
041505 endpoint	n	10	8	8
	Mean	16.1	21.0	18.0
	SE	1.22	2.28	2.17
Change from 041013 baseline to 041505 baseline	n	10	8	8
	Mean	-6.1	-4.9	-6.0
	SE	1.07	1.14	1.70
Change from 041013 baseline to 041505 endpoint	n	10	8	8
	Mean	-6.4	-4.6	-5.9
	SE	1.66	1.18	2.07
Change from 041505 baseline to 041505 endpoint	n	10	8	8
	Mean	-0.3	0.3	0.1
	SE	0.98	0.96	1.14

Source: CSR Table 16
N: ITT 集団の被験者数; n: データのある被験者数
本治験期間の中央値は 2 か月であった

PANSS サブスケール；総合精神病理尺度

PANSS サブスケール総合精神病理尺度の解析結果を表 2.7.6.52-14に示した。

表 2.7.6.52-14 PANSS サブスケール総合精神病理尺度のベースライン時からの変化量（ITT 集団）

		アセナピン 1.6 mg BID (N = 10)	アセナピン 2.4 mg BID (N = 8)	プラセボ (N = 8)
041013 baseline	n	10	8	8
	Mean	42.7	46.0	40.8
	SE	2.25	1.16	2.98
041505 baseline	n	10	8	8
	Mean	30.8	38.6	33.0
	SE	2.74	1.88	3.12
041505 endpoint	n	10	8	8
	Mean	34.0	38.0	33.9
	SE	2.90	2.18	3.01
Change from 041013 baseline to 041505 baseline	n	10	8	8
	Mean	-11.9	-7.4	-7.8
	SE	1.43	2.15	2.57
Change from 041013 baseline to 041505 endpoint	n	10	8	8
	Mean	-8.7	-8.0	-6.9
	SE	2.45	2.54	4.13
Change from 041505 baseline to 041505 endpoint	n	10	8	8
	Mean	3.2	-0.6	0.9
	SE	1.81	1.13	2.95

Source: CSR Table 17

N: ITT 集団の被験者数; n: データのある被験者数

本治験期間の中央値は 2 か月であった

Clinical Global Impressions

CGI - Severity of Illness（CGI - S）の解析結果を表 2.7.6.52-15に、CGI - Global Improvement（CGI - I）の解析結果を表 2.7.6.52-16に示した。

表 2.7.6.52-15 CGI-S のベースライン時からの変化量（ITT 集団）

		アセナピン 1.6 mg BID (N = 10)	アセナピン 2.4 mg BID (N = 8)	プラセボ (N = 8)
041013 baseline	n	10	8	7
	Mean	4.6	4.9	4.6
	SE	0.16	0.23	0.20
041505 baseline	n	10	8	8
	Mean	3.1	3.6	3.1
	SE	0.23	0.32	0.48
041505 endpoint	n	10	8	8
	Mean	3.2	3.6	3.3
	SE	0.25	0.32	0.53
Change from 041013 baseline to 041505 baseline	n	10	8	7
	Mean	-1.5	-1.3	-1.3
	SE	0.17	0.53	0.47
Change from 041013 baseline to 041505 endpoint	n	10	8	7
	Mean	-1.4	-1.3	-1.1
	SE	0.22	0.53	0.51
Change from 041505 baseline to 041505 endpoint	n	10	8	7
	Mean	0.1	0.0	0.1
	SE	0.23	0.19	0.26

Source: CSR Table 18
N: ITT 集団の被験者数; n: データのある被験者数
本治験期間の中央値は 2 か月であった

表 2.7.6.52-16 CGI-I のベースライン時からの変化量（ITT 集団）

		アセナピン 1.6 mg BID (N = 10)	アセナピン 2.4 mg BID (N = 8)	プラセボ (N = 8)
041505 baseline	n	10	8	8
	Mean	2.0	2.6	2.6
	SE	0.21	0.26	0.26
041505 endpoint	n	10	8	8
	Mean	2.5	2.6	2.6
	SE	0.27	0.38	0.32

Source: CSR Table 19
N: ITT 集団の被験者数; n: データのある被験者数
本治験期間の中央値は 2 か月であった

2.7.6.52.4 安全性の評価

有害事象は治験に参加し、治験薬を服用した被験者に生じた、臨床検査値やバイタルサインの異常値を含む全ての好ましくない事象であり、治験薬との因果関係は問わない。

有害事象は、治験責任医師によって症例報告書に記載された医師記載名を WHO-ART を用いて、辞書用語にコーディングし、WHO 器官別大分類に従って表記した。

なお、和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた。

2.7.6.52.4.1 安全性解析対象集団

安全性評価には AST 集団を用いた。AST 集団は、治療期間中に治験薬を 1 回以上服用した全ての被験者とした。各投与群の被験者数は少なく、各群 8 ~ 10 名であった。治療期間は被験者間でかなりのばらつきがあった。治療期間の範囲は、アセナピン 1.6 mg BID 群 66 ~ 408 日、アセナピン 2.4 mg BID 群 44 ~ 504 日、プラセボ群 50 ~ 155 日であった。結果として、アセナピン群とプラセボ群を比較した安全性に関する結論を導くことはできなかった。

2.7.6.52.4.2 有害事象の解析

このセクションでは、以下の事象が含まれる。

- 041505 試験の治験薬投与開始後に発現した事象
- 041013 試験期間中に発現し、041505 試験まで継続し、041505 試験の治験薬投与開始後に悪化（程度が悪化又は頻度が増加）した事象。なお、投与終了（中止）後 7 日までに発現した有害事象は解析に加えた。長期投与試験終了後 7 日を超えて報告された有害事象は、別に一覧表を作成した。

有害事象発現頻度の概要を表 2.7.6.52-17に示した。

有害事象は、28 名のうち 20 名に少なくとも 1 回発現した。有害事象発現率は、アセナピン 1.6 mg BID 群、アセナピン 2.4 mg BID 群、プラセボ群でそれぞれ 80.0%（8/10 名）、70.0%（7/10 名）、62.5%（5/8 名）であった。

表 2.7.6.52-17 有害事象発現頻度の概要（AST 集団）

	アセナピン 1.6 mg BID (N = 10)		アセナピン 2.4 mg BID (N = 10)		プラセボ (N = 8)	
	n	%	n	%	n	%
有害事象発現被験者数	8	80.0	7	70.0	5	62.5
重篤な有害事象	0	0	4	40.0	2	25.0
投与中止に至った有害事象	1	10.0	2	20.0	1	12.5
因果関係の否定できない有害事象	5	50.0	4	40.0	2	25.0
重度の有害事象	1	10.0	3	30.0	2	25.0

Source: CSR Table 20

N: AST 集団の被験者数; n: 該当被験者数; %: 該当被験者割合

治験薬の最終服用から 7 日以内（重篤な有害事象は 30 日以内）に発現した全ての有害事象と重篤な有害事象が含まれている

同一事象が同一被験者に複数回発現した場合は、1 回として集計した

因果関係の否定できない有害事象：「関連の可能性あり」、「おそらく関連あり」又は「明らかに関連あり」と判断された有害事象

2.7.6.52.4.2.1 全ての有害事象

全ての有害事象の一覧を表 2.7.6.52-30に示した。

2.7.6.52.4.2.2 比較的よく見られる有害事象

最も多く発現した WHO 器官別大分類は、アセナピン 2.4 mg BID 群の精神障害であった。各投与群で高頻度に発現した WHO 器官別大分類は以下の通りであった。

- アセナピン 1.6 mg BID 群：呼吸器系障害、消化管障害、一般的全身障害、中枢・末梢神経系障害；4 名（40.0%）、精神障害；3 名（30.0%）
- アセナピン 2.4 mg BID 群：精神障害；6 名（60.0%）、中枢・末梢神経系障害；2 名（20.0%）
- プラセボ群：中枢・末梢神経系障害、消化管障害、筋・骨格系障害、；3 名（37.5%）、一般的全身障害、精神障害；2 名（25.0%）

悪心、自殺企図、自殺念慮、妄想症、高血糖、激越、うつ病及び不眠症、精神病性障害、統合失調症様障害は、プラセボ群よりアセナピン群で高頻度に発現し、かつ、アセナピン 1.6 mg BID 群と比較してアセナピン 2.4 mg BID 群での発現頻度が同程度もしくは高い事象であった。

2.7.6.52.4.2.3 程度別の有害事象

程度別有害事象の一覧を表 2.7.6.52-31に示した。なお、有害事象発現中に最も悪化した程度で集計した。

2.7.6.52.4.2.4 因果関係別有害事象の一覧

因果関係別有害事象の一覧を表 2.7.6.52-32に示した。治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連あり」「おそらく関連あり」「関連の可能性あり」と判断した事象は「因果関係を否定できない」と定義し、「関連なし」「おそらく関連なし」と判断された事象は「因果関係が否定できる」として集計した。

AST 集団の 28 名のうち、11 名に治験責任医師によって治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象が発現した。アセナピン 1.6 mg BID 群では 5 名、アセナピン 2.4 mg BID 群では 4 名、プラセボ群では 2 名であった。

2.7.6.52.4.3 重篤な有害事象

2.7.6.52.4.3.1 死亡

死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.52.4.3.2 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.52-18に示した。28 名のうち、6 名で重篤な有害事象が発現した。投与群別の内訳は、アセナピン 2.4 mg BID 群で 4 名、プラセボ群で 2 名であった。アセナピン 1.6 mg BID 群では発現しなかった。6 名のうち 1 名に 3 件の重篤な有害事象が発現した。7 件は 041013 試験期間中を含む治療期間中に発現したが、2 件は最終投与日以降に発現した。

統合失調症様障害の重篤な有害事象は、アセナピン 2.4 mg BID 群で 4 名（40%）、プラセボ群で 1 名（12.5%）に発現しており、プラセボ群と比較してアセナピン 2.4 mg BID 群で高頻度に発現していた。アセナピン 2.4 mg BID 群では、1 名の男性被験者に統合失調症様障害、自殺企図及び自殺念慮が発現した。この被験者は自殺念慮のため本治験を中止した。治験責任医師は、本被験者のこれらの重篤な有害事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。この他 3 名の被験者にも統合失調症様障害が発現した。治験責任医師は治験薬との因果関係は「関連なし」又は「おそらく関連なし」と判断した。重篤な有害事象の転帰は、1 名の被験者（被験者識別番号 5068 : プラセボ群）を除いて全員が回復した。被験者識別番号 5068 の被験者は、試験終了時の Day 155 に重度の肺炎を発現した。治験責任医師は治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。この肺炎は、6 日後に後遺症を伴い回復した。

表 2.7.6.52-18 重篤な有害事象の一覧（AST 集団）

投与群	被験者識別番号	年齢	性別	人種	治療期間（日）	重篤な有害事象（MedDRA 基本語）	発現（日後）	終了（日後）	程度	因果関係	処置	転帰
A 2.4 mg	5049	42	男性	白人	55	統合失調症様障害	47	49	軽度	なし	なし	回復
						自殺企図	47	49	軽度	なし	なし	回復
						自殺念慮	56	61	中等度	なし	中止	回復
A 2.4 mg	5006	52	男性	白人	64	統合失調症様障害	93	106	重度	なし	NA	回復
A 2.4 mg	5020	56	男性	白人	43	統合失調症様障害	46	53	中等度	おそらくなし	なし	回復
A 2.4 mg	5071	32	女性	白人	56	統合失調症様障害	60	64	重度	おそらくなし	NA	回復
						妄想症	60	64	重度	おそらくなし	NA	回復
プラセボ	5029	40	男性	黒人	50	統合失調症様障害	50	59	重度	なし	中止	回復
プラセボ	5068	39	女性	白人	168	肺炎	155	161	重度	なし	なし	回復したが後遺症あり

Source: Appendix F 8.1.2, Appendix A, Appendix G.15
WHO-ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
投与群: A 2.4 mg - アセナピン 2.4 mg BID 群
NA: 該当なし
治療期間は 041013 試験の投与期間を含む

2.7.6.52.4.4 その他の重要な有害事象

2.7.6.52.4.4.1 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表 2.7.6.52-19に示した。

28 名の被験者のうち、4 名が有害事象のため投与を中止した。被験者の内訳は、プラセボ群 1 名、アセナピン 1.6 mg BID 群 1 名、アセナピン 2.4 mg BID 群 2 名であった。

表 2.7.6.52-19 投与中止に至った有害事象（AST 集団）

器官別大分類	基本語	アセナピン 1.6 mg BID (N = 10)		アセナピン 2.4 mg BID (N = 10)		プラセボ (N = 8)	
		n	%	n	%	n	%
精神障害	攻撃性	0	0	0	0	1	12.5
	妄想症	0	0	1	10.0	0	0
	精神病性障害	0	0	1	10.0	0	0
	統合失調症様障害	0	0	1	10.0	1	12.5
	自殺念慮	0	0	1	10.0	0	0
呼吸器系障害	肺炎	1	10.0	0	0	0	0

Source: CSR Table 22
WHO-ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
N: AST 集団の被験者数; n: 該当被験者数; %: 該当被験者割合
治験薬服用期間中に発現、及び治験薬の最終服用から 7 日以内（重得な有害事象 30 日以内）に発現した全ての有害事象と重篤な有害事象が含まれている

2.7.6.52.4.4.2 錐体外路症状

錐体外路症状は以下の 3 つの評価スケールを用いて評価した。

- Simpson - Angus 錐体外路系副作用評価尺度（Simpson - Angus Rating scale; SARS）
- Barnes アカシジア評価尺度（Barnes - Akathisia Rating scale; BARS）
- 異常不随意運動評価尺度（Abnormal Involuntary Movement scale; AIMS）

いずれの評価スケールでも、アセナピン群とプラセボ群の間に臨床的な意味のある差はみられなかった。

2.7.6.52.4.5 臨床検査

検査項目毎に、041013 試験のベースライン後に 1 回でも測定が行われた被験者で、異常変動のあった被験者の割合を算出した。

なお、異常変動のあった被験者の定義は以下の通りとした。

- ベースライン時が正常範囲内又は欠測の被験者が、治験薬投与期間中に 1 回でも各項目に定められた異常変動と判断する基準値を超えた場合
- ベースライン時に異常変動とする基準値を既に超えていた被験者が、治験薬投与期間中にベースライン時よりも悪化した場合

2.7.6.52.4.5.1 プロラクチン

プロラクチン濃度の臨床的に重要な異常値を示した被験者数を表 2.7.6.52-20に示した。基準値上限の 2 倍以上の高値を示した被験者は、プラセボ群で 0.0%（0/8 名）、アセナピン 1.6 mg BID 群で 10.0%（1/10 名）、アセナピン 2.4 mg BID 群で 0.0%（0/10 名）であった。アセナピン群とプラセボ群の間に臨床的な意味のある差はみられなかった。

表 2.7.6.52-20 プロラクチン濃度の臨床的に重要な異常値を示した被験者数（AST 集団）

Parameter / Criterion for CSALV		アセナピン 1.6 mg BID			アセナピン 2.4 mg BID			プラセボ		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%
Prolactin	≥ 2 × UNL	10	1	10.0	10	0	0.0	8	0	0.0

Source: CSR Table 28
N: AST 集団の被験者数; n: 該当被験者数; %: 該当被験者割合
CSALV: clinically significant abnormal laboratory value; UNL: upper normal limit

2.7.6.52.4.5.2 生化学的検査

生化学的検査項目の臨床的に重要な異常値を示した被験者数を、表 2.7.6.52-21に示した。評価可能な 25 名の被験者のうち、ベースライン値に関わらず 13 名の被験者にベースライン後の生化学的検査項目で臨床的に重要な異常値が認められた。このうち 10 名の被験者にベースライン後のみに臨床的に重要な異常値がみられた。詳細は以下の通りである。

- アセナピン 1.6 mg BID 群：ブドウ糖増加 4 名（被験者識別番号 5003; Day 183, 267、被験者識別番号 5034; Day 99,127, 155, 183、被験者識別番号 5040; Day 70、被験者識別番号 5065; Day 245）、血中トリグリセリド増加 1 名（被験者識別番号 5003; Day 126）
- アセナピン 2.4 mg BID 群：コレステロール低下 1 名（被験者識別番号 5069; Day 61）、ブドウ糖増加 2 名（被験者識別番号 5015; Day 133、被験者識別番号 5020; Day 50）
- プラセボ群：コレステロール低下 1 名（被験者識別番号 5068; Day 58, 72）、ブドウ糖低下 1 名（被験者識別番号 5014; Day 70）、AST 上昇 1 名（被験者識別番号 5068; Day 58）

ブドウ糖増加に関しては、プラセボ群よりアセナピン群の方が発現頻度は高かった。なお、これらの臨床的に重要な異常値は有害事象として判断されず、これらの異常値が原因で治験を中止した被験者はいなかった。全体として、アセナピン群とプラセボ群の間に臨床的な意味のある差はみられなかった。

表 2.7.6.52-21 生化学的検査項目の臨床的に重要な異常値を示した被験者数（AST 集団）

Parameter / Criterion for CSALV		アセナピン 1.6 mg BID			アセナピン 2.4 mg BID			プラセボ		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%
ASAT/SGOT	≥ 3 × UNL	10	0	0.0	8	0	0.0	7	1	14.3
Cholesterol total	≥ 20% above UNL	10	0	0.0	8	0	0.0	7	1	14.3
	≥ 20% below LNL	10	0	0.0	8	1	12.5	7	2	28.6
Glucose	≥ 20% above UNL	5	5	100.0	3	2	66.7	2	1	50.0
	≥ 20% below LNL	5	0	0.0	3	1	33.3	2	1	50.0
TG	≥ 5.65 mmol /L	10	3	30.0	8	0	0.0	7	0	0.0

Source: CSR Table 26
N: AST 集団の被験者数; n: 該当被験者数; %: 該当被験者割合
CSALV: clinically significant abnormal laboratory value; LNL: lower normal limit; UNL: upper normal limit

2.7.6.52.4.5.3 血液学的検査

血液学的検査項目の臨床的に重要な異常値を示した被験者数を、表 2.7.6.52-22に示した。評価可能な 24 名の被験者のうち、ベースライン値に関わらず 4 名の被験者にベースライン後の血液学的検査項目で臨床的に重要な異常値が認められ、4 名の被験者全員でベースライン後のみに臨床的に重要な異常値がみられた。詳細は以下の通りである。

・アセナピン 1.6 mg BID 群：好酸球数増加 1 名（被験者識別番号 5008; Day 69）、ヘモグロビン減少 1 名（被験者識別番号 5008; Day 153）、ヘマトクリット減少 1 名（被験者識別番号 5008; Day 153）、好中球数減少 1 名（被験者識別番号 5003; Day 211）
・アセナピン 2.4 mg BID 群：好中球数減少 1 名（被験者識別番号 5009; Day 440, 469）
・プラセボ群：白血球数減少 1 名（被験者識別番号 5068; Day 162（最終投与 7 日後））

これらの臨床的に重要な異常値は有害事象として判断されず、これらの異常値が原因で治験を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.52-22 血液学的検査項目の臨床的に重要な異常値を示した被験者数（AST 集団）

Parameter / Criterion for CSALV		アセナピン 1.6 mg BID			アセナピン 2.4 mg BID			プラセボ		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%
Eosinophils	≥ 20% above UNL	10	1	10.0	8	0	0.0	6	0	0.0
Hemoglobin	Male, ≤ 115.00 g/L, Female, ≤ 95.00 g/L	10	1	10.0	8	0	0.0	6	0	0.0
Hematocrit	Male, ≤ 0.37 L/L, Female, ≤ 0.32 L/L	10	1	10.0	8	0	0.0	6	0	0.0
Leucocyte count	≥ 16.00×10^9/L	10	0	0.0	8	0	0.0	6	1	16.7
Neutrophils total	≤ 1.5×10^9/L	10	1	10.0	8	1	12.5	6	0	0.0

Source: CSR Table 25
N: AST 集団の被験者数; n: 該当被験者数; %: 該当被験者割合
CSALV: clinically significant abnormal laboratory value; UNL: upper normal limit

2.7.6.52.4.6 バイタルサイン、身体所見など他の観察項目

バイタルサイン

・血圧

ベースラインから臨床的に重要な収縮期血圧の変化を示した被験者数を表 2.7.6.52-23に示した。評価可能な 23 名の被験者のうち、臨床的に重要な収縮期血圧の変化がみられた被験者はいなかった。

ベースラインから臨床的に重要な拡張期血圧の変化を示した被験者数を表 2.7.6.52-24に示した。評価可能な 23 名の被験者のうち、臨床的に重要な拡張期血圧の変動がみられた被験者はいなかった。

表 2.7.6.52-23 収縮期血圧の臨床的に重要な変化を示した被験者数（AST 集団）

Body position / Criterion value / change from baseline		アセナピン 1.6 mg BID			アセナピン 2.4 mg BID			プラセボ		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%
Sitting	≤ 90 mmHg/Decrease ≥ 20	9	0	0.0	7	0	0.0	7	0	0.0
	≥ 180 mmHg/Increase ≥ 20	9	0	0.0	7	0	0.0	7	0	0.0
Standing	≤ 90 mmHg/Decrease ≥ 20	9	0	0.0	7	0	0.0	7	0	0.0
	≥ 180 mmHg/Increase ≥ 20	9	0	0.0	7	0	0.0	7	0	0.0
Supine	≤ 90 mmHg/Decrease ≥ 20	9	0	0.0	7	0	0.0	7	0	0.0
	≥ 180 mmHg/Increase ≥ 20	9	0	0.0	7	0	0.0	7	0	0.0

Source: CSR Table 29
N: AST 集団の被験者数; n: 該当被験者数; %: 該当被験者割合

表 2.7.6.52-24 拡張期血圧の臨床的に重要な変化を示した被験者数（AST 集団）

Body position / Criterion value / change from baseline		アセナピン 1.6 mg BID			アセナピン 2.4 mg BID			プラセボ		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%
Sitting	≤ 50 mmHg/Decrease ≥ 15	9	0	0.0	7	0	0.0	7	0	0.0
	≥ 105 mmHg/Increase ≥ 15	9	0	0.0	7	0	0.0	7	0	0.0
Standing	≤ 50 mmHg/Decrease ≥ 15	9	0	0.0	7	0	0.0	7	0	0.0
	≥ 105 mmHg/Increase ≥ 15	9	0	0.0	7	0	0.0	7	0	0.0
Supine	≤ 50 mmHg/Decrease ≥ 15	9	0	0.0	7	0	0.0	7	0	0.0
	≥ 105 mmHg/Increase ≥ 15	9	0	0.0	7	0	0.0	7	0	0.0

Source: CSR Table 30
N: AST 集団の被験者数; n: 該当被験者数; %: 該当被験者割合

・起立性低血圧

ベースライン後に少なくとも 1 回起立性低血圧が発現した被験者数を表 2.7.6.52-25に示した。評価可能な 22 名の被験者のうち、4 名の被験者に少なくとも 1 回起立性低血圧が発現した。内訳はアセナピン 1.6 mg BID 群に 2 名（22.2%）、アセナピン 2.4 mg BID 群に 1 名（16.7%）、プラセボ群に 1 名（14.3%）であった。

表 2.7.6.52-25 起立性低血圧を示した被験者数（AST 集団）

	アセナピン 1.6 mg BID			アセナピン 2.4 mg BID			プラセボ		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Orthostatic hypotension	9	2	22.2	6	1	16.7	7	1	14.3

Source: CSR Table 31
N: AST 集団の被験者数; n: 該当被験者数; %: 該当被験者割合
起立性低血圧の定義は 15 mmHg 以上の減少とした

・心拍数

ベースラインから臨床的に重要な心拍数の変化を示した被験者数を表 2.7.6.52-26に示した。評価可能な 23 名の被験者のうち、3 名（各群 1 名）の被験者に臨床的に重要な心拍数の変動（3 名とも心拍数増加）がみられた。

表 2.7.6.52-26 心拍数の臨床的に重要な変化を示した被験者数（AST 集団）

Body position / Criterion value / change from baseline		アセナピン 1.6 mg BID			アセナピン 2.4 mg BID			プラセボ		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%
Sitting	≤ 50 bpm/Decrease ≥ 15	9	0	0.0	7	0	0.0	7	0	0.0
	≥ 100 bpm/Increase ≥ 15	9	1	11.1	7	1	14.3	7	0	0.0
Standing	≤ 50 bpm/Decrease ≥ 15	9	0	0.0	7	0	0.0	7	0	0.0
	≥ 100 bpm/Increase ≥ 15	9	1	11.1	7	0	0.0	7	1	14.3
Supine	≤ 50 bpm/Decrease ≥ 15	9	0	0.0	7	0	0.0	7	0	0.0
	≥ 100 bpm/Increase ≥ 15	9	1	11.1	7	1	14.3	7	1	14.3

Source: CSR Table 32
N: AST 集団の被験者数; n: 該当被験者数; %: 該当被験者割合

・体温と呼吸数
臨床的に重要な体温低下が 1 名の被験者（アセナピン 1.6 mg BID 群）にみられた。また、臨床的に重要な呼吸数増加が 1 名の被験者（アセナピン 2.4 mg BID 群）にみられた。

身体所見

・体重
ベースラインから臨床的に重要な体重の変化を示した被験者数を表 2.7.6.52-27に示した。評価可能な 18 名の被験者のうち、4 名の被験者に臨床的に重要な体重増加がみられ、3 名の被験者に臨床的に重要な体重減少がみられた。被験者識別番号 5003（アセナピン 1.6 mg BID 群）の被験者は、041013 試験中に臨床的に重要な体重増加がみられ、さらに 041505 試験でも臨床的に重要な体重増加がみられた。

表 2.7.6.52-27 体重の臨床的に重要な変化を示した被験者数（AST 集団）

Criteria for CSAV	アセナピン 1.6 mg BID			アセナピン 2.4 mg BID			プラセボ		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Increase of ≥ 7%	9	2	22.2	5	2	40.0	4	0	0
Decrease of ≥ 7%	9	1	11.1	5	1	20.0	4	1	25.0

Source: CSR Table 33
N: AST 集団の被験者数; n: 該当被験者数; %: 該当被験者割合
CSAV: clinically significant abnormal value

心電図

臨床的に重要な心電図異常を示した被験者数を表 2.7.6.52-28に示した。評価可能な 24 名の被験者のうち、10 名の被験者に少なくとも 1 回臨床的に重要な心電図パラメータの変化がみられた。アセナピン群では臨床的に重要な洞性頻脈及び QTc 間隔の変化がみられたが、プラセボ群ではみられなかった。しかしながら、最も大きい QTc 間隔は 475 msec であった。そのほか臨床的に重要な変化の群格差はなかった。

定性的な心電図異常を示した被験者数を表 2.7.6.52-29に示した。投与群間に臨床的に重要な差はなかった。

表 2.7.6.52-28 心電図の臨床的に重要な変化を示した被験者数（AST 集団）

Parameter / Criterion value / change from baseline		アセナピン 1.6 mg BID			アセナピン 2.4 mg BID			プラセボ		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%
Sinus tachycardia	≥ 100 bpm/ increase ≥ 15	10	2	20.0	7	1	14.3	7	0	0
Sinus Bradycardia	< 50 bpm/ decrease ≥ 15	10	0	0	7	1	14.3	7	0	0
Prolongation of PR interval	≥ 200 msec/NA	10	0	0	7	1	14.3	7	0	0
Prolongation of QRS interval	≥ 100 msec/NA	10	1	10.0	7	1	14.3	7	1	14.3
Shortened QRS interval	≤ 50 msec/NA	10	0	0	7	0	0	7	0	0
Prolongation of QT interval	≥ 500 msec/NA	10	0	0	7	0	0	7	0	0
Shortened QT interval	≤ 200 msec/NA	10	0	0	7	0	0	7	0	0
QTc interval	≥ 450 msec/NA	10	3	30.0	7	1	14.3	7	0	0

Source: CSR Table 34
N: AST 集団の被験者数; n: 該当被験者数; %: 該当被験者割合; QTc: 補正 QT; NA: 該当なし
NA: not applicable

表 2.7.6.52-29 定性的な心電図異常を示した被験者数（AST 集団）

Abnormal category	アセナピン 1.6 mg BID			アセナピン 2.4 mg BID			プラセボ		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Rhythm disturbances	10	0	0	7	0	0	7	0	0
Axis deviation	10	1	10.0	7	1	14.3	7	0	0
Conduction abnormalities	10	0	0	7	0	0	7	1	14.3
Hypertrophy	10	1	10.0	7	2	28.6	7	2	28.6
ST/T wave abnormalities	10	3	30.0	7	2	28.6	7	4	57.1
Infarction	10	0	0	7	1	14.3	7	1	14.3
Pacemaker	10	0	0	7	0	0	7	0	0
Any abnormality	10	4	40.0	7	5	71.4	7	4	57.1

Source: CSR Table 35
N: AST 集団の被験者数; n: 該当被験者数; %: 該当被験者割合

2.7.6.52.5 まとめ

100 日を超えて投与を受けた被験者数が少なかったことから、アセナピン 1.6 mg BID 群及びアセナピン 2.4 mg BID 群の長期的有効性及び安全性に関する結論を導き出すことはできない。しかし、試験中に得られた結果から、アセナピンは概ね安全であり、忍容性良好であることが示された。有効性に関して、アセナピン群とプラセボ群間で意味のある差は認められなかった。アセナピンによる長期の影響を検討するには、今後より高用量のアセナピンを投与する臨床試験を実施する必要がある。

2.7.6.52.6 付録

表 2.7.6.52-30 全ての有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類	有害事象名 基本語	アセナピン 1.6 mg BID (N=10)			アセナピン 2.4 mg BID (N=10)			プラセボ (N= 8)		
		n	%	ratio	n	%	ratio	n	%	ratio
一般的全身障害	無力症	0	0.0	0	0	0.0	0	1	12.5	−
	背部痛	2	20.0	−	0	0.0	−	0	0.0	−
	胸痛	1	10.0	0.8	0	0.0	0	1	12.5	−
	疲労	0	0.0	0	0	0.0	0	1	12.5	−
	インフルエンザ様疾患	1	10.0	−	0	0.0	−	0	0.0	−
心・血管障害（一般）	高血圧	0	0.0	0	0	0.0	0	1	12.5	−
中枢・末梢神経系障害	浮動性めまい	0	0.0	0	0	0.0	0	2	25.0	−
	頭痛	3	30.0	0.8	2	20.0	0.5	3	37.5	−
	感覚鈍麻	0	0.0	0	0	0.0	0	1	12.5	−
	片頭痛	1	10.0	−	0	0.0	−	0	0.0	−
	振戦	0	0.0	0	0	0.0	0	1	12.5	−
消化管障害	腹痛	0	0.0	0	0	0.0	0	1	12.5	−
	下痢	1	10.0	−	0	0.0	−	0	0.0	−
	血性下痢	0	0.0	0	0	0.0	0	1	12.5	−
	消化不良	1	10.0	0.8	1	10.0	0.8	1	12.5	−
	嚥下障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	12.5	−
	放屁	1	10.0	−	0	0.0	−	0	0.0	−
	胃腸障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	12.5	−
	胃食道逆流性疾患	0	0.0	0	0	0.0	0	1	12.5	−
	吐血	0	0.0	0	0	0.0	0	1	12.5	−
	口内乾燥	0	0.0	0	0	0.0	0	1	12.5	−
	悪心	1	10.0	−	1	10.0	−	0	0.0	−
	歯痛	1	10.0	−	0	0.0	−	0	0.0	−
聴覚・前庭障害	耳痛	2	20.0	−	0	0.0	−	0	0.0	−
肝臓・胆管系障害	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	10.0	−	0	0.0	−	0	0.0	−
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	10.0	−	0	0.0	−	0	0.0	−
代謝・栄養障害	高血糖	0	0.0	−	1	10.0	−	0	0.0	−
	高トリグリセリド血症	1	10.0	−	0	0.0	−	0	0.0	−
	体重増加	1	10.0	−	0	0.0	−	0	0.0	−
	眼球乾燥症	0	0.0	0	0	0.0	0	1	12.5	−
筋・骨格系障害	関節痛	1	10.0	0.8	0	0.0	0	1	12.5	−
	筋肉痛	0	0.0	0	0	0.0	0	1	12.5	−
	骨痛	0	0.0	0	0	0.0	0	1	12.5	−
精神障害	攻撃性	0	0.0	0	0	0.0	0	1	12.5	−
	激越	0	0.0	−	1	10.0	−	0	0.0	−
	食欲減退	1	10.0	−	0	0.0	−	0	0.0	−
	不安	1	10.0	0.8	0	0.0	0	1	12.5	−
	うつ病	0	0.0	−	1	10.0	−	0	0.0	−
	不眠症	1	10.0	0.8	3	30.0	2.4	1	12.5	−
	神経過敏	0	0.0	0	0	0.0	0	1	12.5	−
	妄想症	0	0.0	−	1	10.0	−	0	0.0	−
	精神病性障害	0	0.0	−	2	20.0	−	0	0.0	−
	統合失調症様障害	0	0.0	0	4	40.0	3.2	1	12.5	−
	傾眠	2	20.0	−	1	10.0	−	0	0.0	−
	自殺念慮	0	0.0	−	1	10.0	−	0	0.0	−
	自殺企図	0	0.0	−	1	10.0	−	0	0.0	−

表 2.7.6.52-30 全ての有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	アセナピン 1.6 mg BID (N=10)			アセナピン 2.4 mg BID (N=10)			プラセボ (N= 8)		
		n	%	ratio	n	%	ratio	n	%	ratio
呼吸器系障害	気管支炎	1	10.0	−	0	0.0	−	0	0.0	−
	咳嗽	0	0.0	0	1	10.0	0.8	1	12.5	−
	呼吸困難	0	0.0	0	0	0.0	0	1	12.5	−
	咽頭炎	2	20.0	1.6	0	0.0	0	1	12.5	−
	肺炎	1	10.0	0.8	0	0.0	0	1	12.5	−
	鼻炎	1	10.0	−	0	0.0	−	0	0.0	−
	上気道感染	1	10.0	−	0	0.0	−	0	0.0	−
二次用語	損傷	1	10.0	0.8	1	10.0	0.8	1	12.5	−
皮膚・皮膚付属器障害	多汗症	0	0.0	0	0	0.0	0	1	12.5	−
その他の特殊感覚障害	味覚異常	1	10.0	−	0	0.0	−	0	0.0	−
泌尿器系障害	血尿	1	10.0	−	0	0.0	−	0	0.0	−
	膿尿	1	10.0	−	0	0.0	−	0	0.0	−
視覚障害	眼痛	0	0.0	0	0	0.0	0	1	12.5	−
	涙器障害	1	10.0	−	0	0.0	−	0	0.0	−

Source: CSR Table 8.1.4.C
WHO-ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
N: AST 集団の被験者数; n: 該当被験者数; %: 該当被験者割合
同一事象が同一被験者に複数回発現した場合は、1 回として集計した
集計期間は治験薬服用後から治験薬の最終服用から 7 日以内（重篤な有害事象は 30 日以内）とした
ただし、重篤な有害事象の集計は、治験薬投薬前の期間も含めた

表 2.7.6.52-31 程度別有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類			アセナピン 1.6 mg BID (N=10)		アセナピン 2.4 mg BID (N=10)		プラセボ (N=8)	
	基本語	程度	n	%	n	%	n	%
一般的全身障害	無力症	重度	0	0	0	0	1	12.5
	背部痛	軽度	1	10.0	0	0	0	0
		中等度	1	10.0	0	0	0	0
	胸痛	軽度	1	10.0	0	0	0	0
		中等度	0	0	0	0	1	12.5
	疲労	軽度	0	0	0	0	1	12.5
	インフルエンザ様疾患	軽度	1	10.0	0	0	0	0
心・血管障害（一般）	高血圧	軽度	0	0	0	0	1	12.5
中枢・末梢神経系障害	浮動性めまい	軽度	0	0	0	0	1	12.5
		中等度	0	0	0	0	1	12.5
	頭痛	軽度	3	30.0	2	20.0	0	0
		中等度	0	0	0	0	3	37.5
	感覚鈍麻	中等度	0	0	0	0	1	12.5
	片頭痛	中等度	1	10.0	0	0	0	0
	振戦	中等度	0	0	0	0	1	12.5
消化管障害	腹痛	軽度	0	0	0	0	1	12.5
	下痢	軽度	1	10.0	0	0	0	0
	血性下痢	軽度	0	0	0	0	1	12.5
	消化不良	軽度	1	10.0	1	10.0	1	12.5
	嚥下障害	中等度	0	0	0	0	1	12.5
	放屁	中等度	1	10.0	0	0	0	0
	胃腸障害	中等度	0	0	0	0	1	12.5
	胃食道逆流性疾患	軽度	0	0	0	0	1	12.5
	吐血	軽度	0	0	0	0	1	12.5
	口内乾燥	中等度	0	0	0	0	1	12.5
	悪心	軽度	1	10.0	1	10.0	0	0
	歯痛	軽度	1	10.0	0	0	0	0
聴覚・前庭障害	耳痛	軽度	2	20.0	0	0	0	0
肝臓・胆管系障害	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	1	10.0	0	0	0	0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	軽度	1	10.0	0	0	0	0

表 2.7.6.52-31 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類			アセナピン 1.6 mg BID (N=10)		アセナピン 2.4 mg BID (N=10)		プラセボ (N=8)	
	基本語	程度	n	%	n	%	n	%
代謝・栄養障害	高血糖	中等度	0	0	1	10.0	0	0
	高トリグリセリド血症	軽度	1	10.0	0	0	0	0
	体重増加	中等度	1	10.0	0	0	0	0
	眼球乾燥症	軽度	0	0	0	0	1	12.5
筋・骨格系障害	関節痛	中等度	0	0	0	0	1	12.5
		重度	1	10.0	0	0	0	0
	筋肉痛	軽度	0	0	0	0	1	12.5
	骨痛	中等度	0	0	0	0	1	12.5
精神障害	攻撃的反応	重度	0	0	0	0	1	12.5
	激越	軽度	0	0	1	10.0	0	0
	食欲減退	軽度	1	10.0	0	0	0	0
	不安	軽度	1	10.0	0	0	0	0
		中等度	0	0	0	0	1	12.5
	うつ病	軽度	0	0	1	10.0	0	0
	不眠症	軽度	1	10.0	2	20.0	1	12.5
		中等度	0	0	1	10.0	0	0
	神経過敏	重度	0	0	0	0	1	12.5
	妄想症	重度	0	0	1	10.0	0	0
	精神病性障害	軽度	0	0	1	10.0	0	0
		重度	0	0	1	10.0	0	0
	統合失調症様障害	軽度	0	0	1	10.0	0	0
		重度	0	0	3	30.0	1	12.5
	傾眠	軽度	2	20.0	1	10.0	0	0
	自殺念慮	中等度	0	0	1	10.0	0	0
	自殺企図	軽度	0	0	1	10.0	0	0
呼吸器系障害	気管支炎	軽度	1	10.0	0	0	0	0
	咳嗽	軽度	0	0	0	0	1	12.5
		中等度	0	0	1	10.0	0	0
	呼吸困難	中等度	0	0	0	0	1	12.5
	咽頭炎	軽度	2	20.0	0	0	1	12.5
	肺炎	中等度	1	10.0	0	0	0	0
		重度	0	0	0	0	1	12.5
	鼻炎	軽度	1	10.0	0	0	0	0
	上気道感染	軽度	1	10.0	0	0	0	0
二次用語	損傷	軽度	0	0	1	10.0	0	0
		中等度	1	10.0	0	0	1	12.5
皮膚・皮膚付属器障害	多汗症	重度	0	0	0	0	1	12.5
その他の特殊感覚障害	味覚異常	軽度	1	10.0	0	0	0	0
泌尿器系障害	血尿	軽度	1	10.0	0	0	0	0
	膿尿	軽度	1	10.0	0	0	0	0
視覚障害	眼痛	軽度	0	0	0	0	1	12.5
	涙器障害	軽度	1	10.0	0	0	0	0

Source: CSR Table 8.1.4.E

WHO-ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

N: AST 集団の被験者数; n: 該当被験者数; %: 該当被験者割合

同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、最も程度の重い有害事象で発現被験者数を集計した

集計期間は治験薬服用後から治験薬の最終服用から 7 日以内（重篤な有害事象は 30 日以内）とした

ただし、重篤な有害事象の集計は、治験薬投薬前の期間も含めた

表 2.7.6.52-32 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）

			アセナピン 1.6 mg BID		アセナピン 2.4 mg BID		プラセボ	
	有害事象名		(N=10)		(N=10)		(N= 8)	
器官別大分類	基本語	因果関係	n	%	n	%	n	%
一般的全身障害	無力症	Not related	0	0	0	0	1	12.5
	背部痛	Not related	2	20.0	0	0	0	0
	胸痛	Not related	0	0	0	0	1	12.5
		Related	1	10.0	0	0	0	0
	疲労	Not related	0	0	0	0	1	12.5
	インフルエンザ様疾患	Not related	1	10.0	0	0	0	0
心・血管障害（一般）	高血圧	Not related	0	0	0	0	1	12.5
中枢・末梢神経系障害	浮動性めまい	Not related	0	0	0	0	2	25.0
	頭痛	Not related	2	20.0	2	20.0	3	37.5
		Related	1	10.0	0	0	0	0
	感覚鈍麻	Not related	0	0	0	0	1	12.5
	片頭痛	Not related	1	10.0	0	0	0	0
	振戦	Not related	0	0	0	0	1	12.5
消化管障害	腹痛	Not related	0	0	0	0	1	12.5
	下痢	Not related	1	10.0	0	0	0	0
	血性下痢	Not related	0	0	0	0	1	12.5
	消化不良	Not related	0	0	1	10.0	1	12.5
		Related	1	10.0	0	0	0	0
	嚥下障害	Not related	0	0	0	0	1	12.5
	放屁	Related	1	10.0	0	0	0	0
	胃腸障害	Related	0	0	0	0	1	12.5
	胃食道逆流性疾患	Not related	0	0	0	0	1	12.5
	吐血	Not related	0	0	0	0	1	12.5
	口内乾燥	Not related	0	0	0	0	1	12.5
	悪心	Not related	1	10.0	1	10.0	0	0
	歯痛	Not related	1	10.0	0	0	0	0
聴覚・前庭障害	耳痛	Not related	2	20.0	0	0	0	0
肝臓・胆管系障害	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Not related	1	10.0	0	0	0	0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Not related	1	10.0	0	0	0	0
代謝・栄養障害	高血糖	Not related	0	0	1	10.0	0	0
	高トリグリセリド血症	Not related	1	10.0	0	0	0	0
	体重増加	Related	1	10.0	0	0	0	0
	眼球乾燥症	Not related	0	0	0	0	1	12.5
筋・骨格系障害	関節痛	Not related	1	10.0	0	0	1	12.5
	筋肉痛	Not related	0	0	0	0	1	12.5
	骨痛	Not related	0	0	0	0	1	12.5
精神障害	攻撃性	Related	0	0	0	0	1	12.5
	激越	Not related	0	0	1	10.0	0	0
	食欲減退	Not related	1	10.0	0	0	0	0
	不安	Not related	1	10.0	0	0	0	0
		Related	0	0	0	0	1	12.5
	うつ病	Not related	0	0	1	10.0	0	0
	不眠症	Not related	1	10.0	0	0	0	0
		Related	0	0	3	30.0	1	12.5
	神経過敏	Not related	0	0	0	0	1	12.5
	妄想症	Not related	0	0	1	10.0	0	0
	精神病性障害	Not related	0	0	2	20.0	0	0
	統合失調症様障害	Not related	0	0	4	40.0	1	12.5
	傾眠	Not related	1	10.0	0	0	0	0
		Related	1	10.0	1	10.0	0	0
	自殺念慮	Not related	0	0	1	10.0	0	0
	自殺企図	Not related	0	0	1	10.0	0	0

表 2.7.6.52-32 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

			アセナピン 1.6 mg BID		アセナピン 2.4 mg BID		プラセボ	
	有害事象名		(N=10)		(N=10)		(N= 8)	
器官別大分類	基本語	因果関係	n	%	n	%	n	%
呼吸器系障害	気管支炎	Not related	1	10.0	0	0	0	0
	咳嗽	Not related	0	0	1	10.0	1	12.5
	呼吸困難	Not related	0	0	0	0	1	12.5
	咽頭炎	Not related	2	20.0	0	0	1	12.5
	肺炎	Not related	1	10.0	0	0	1	12.5
	鼻炎	Not related	1	10.0	0	0	0	0
	上気道感染	Not related	1	10.0	0	0	0	0
二次用語	損傷	Not related	1	10.0	1	10.0	1	12.5
皮膚・皮膚付属器障害	多汗症	Not related	0	0	0	0	1	12.5
その他の特殊感覚障害	味覚異常	Related	1	10.0	0	0	0	0
泌尿器系障害	血尿	Not related	1	10.0	0	0	0	0
	膿尿	Not related	1	10.0	0	0	0	0
視覚障害	眼痛	Not related	0	0	0	0	1	12.5
	涙器障害	Related	1	10.0	0	0	0	0

Source: CSR Table 8.1.4.D

WHO-ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

N: AST 集団の被験者数; n: 該当被験者数; %: 該当被験者割合

Related: 関連あり、おそらく関連あり、関連の可能性あり、Not Related: 関連なし、おそらく関連なし

同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、治験薬との因果関係が最も強い有害事象で発現被験者数を集計した

集計期間は治験薬服用後から治験薬の最終服用から 7 日以内（重篤な有害事象は 30 日以内）とした

ただし、重篤な有害事象の集計は、治験薬投薬前の期間も含めた

2.7.6.52.6.1 重篤な有害事象の叙述

アセナピン 1.6 mg BID 及び 2.4 mg BID 群で発現した重篤な有害事象（「統合失調症の悪化」を除く）の叙述を以下に示した。

統合失調症様障害、自殺企図（自殺行為 a)）（被験者識別番号 5049）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日：	19[redacted]	（年齢：42 歳）
性別：	男性	
身長：	193 cm	
体重：	104 kg	

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	0.6～4.8	mg	舌下	20[redacted]	投与55日後 *	55

事象の詳細

統合失調症、鑑別不能型の既往歴を有する 42 歳の白人男性の被験者は、短期投与試験（041013 試験）へ組み入れられアセナピン 2.4 mg 群へ無作為割付された。治験薬の投与は 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted]日に開始された。被験者は投与43日後 * に短期投与試験を完了し、長期投与試験（041505 試験）の下で治験薬の投与を継続した。 投与46日後 * 、被験者は「自分が同性愛者であることから、この都市ではサポートが得られない」ことについて意気消沈し、電源延長コードのプラグの先を使って手首に表面的な引っかき傷を作ろうとする自殺行為をみせた。被験者は当時、命令による幻覚の発症について訴えていた。被験者は入院し、向精神薬［不眠症に対して Ambien®（ゾルピデム）10 mg を就寝時に経口投与、及び激越に対してロラゼパム 2～10 mg を頓用として経口投与］による治療を受けた。被験者は 投与48日後 * に回復した。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
なし						

治験薬との関連性

治験担当医師により、本事象は治験薬と**関連なし**と判断された。

a) 2.7.4 で集計している基本語

自殺念慮（被験者識別番号 5049）

ベースラインにおける人口統計学的データ						
生年月日：	19[redacted]				（年齢：42 歳）	
性別：	男性					
体重：	104 kg					
身長：	193 cm					
人種：	白人					
治験薬への曝露						
薬剤名	**1 日量**	**単位**	**経路**	**開始日**	**中止日**	**投与日数**
アセナピン	0.6 ~ 4.8	mg	舌下	20[redacted]	投与55日後 *	55

事象の詳細

統合失調症、鑑別不能型の既往歴を有する 42 歳の白人男性の被験者は、短期投与試験（041013 試験）へ組み入れられアセナピン 2.4 mg 群へ無作為割付された。治験薬の投与は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日に開始された。被験者は 投与43日後 * に短期投与試験を完了し、長期投与試験（041505 試験）の下で治験薬の投与を継続した。 投与46日後 * 、被験者は電源延長コードのプラグの先を使って手首に引っかき傷を作ろうとする自殺行為をみせた（上記参照）。被験者は向精神薬による治療のために入院し、 投与48日後 * に退院した。

治験薬は退院後も継続された。併用薬は Ativan®（ロラゼパム）及び Depo-Provera®（酢酸メドロキシプロゲステロン）であった。 投与55日後 * 、被験者は**自殺念慮**のため再入院した。入院時、被験者は「自殺したい」、「自分で自分の首を絞めたい」、「生きていくのに疲れた」等のコメントをしていたことが確認された。幻聴及び幻視も認められた。被験者は「警察に監視されている」と語っていたことが確認された。治験薬の投与は中止された。治療薬として抗精神病薬及び抗うつ薬が投与された。被験者は 投与60日後 * に回復した。

その他の有害事象

詳細	**開始日**	**終了日**	**程度**	**処置**	**転帰**	**因果関係**
なし						

治験薬との関連性

治験担当医師により、本事象は治験薬と**関連なし**と判断された。

統合失調症様障害、妄想症（被験者識別番号 5071）

ベースラインにおける人口統計学的データ						
生年月日：	19[redacted]				（年齢：32 歳）	
性別：	女性					
身長：	156.0 cm					
体重：	77.0 kg					
治験薬への曝露						
薬剤名	**1 日量**	**単位**	**経路**	**開始日**	**中止日**	**投与日数**
アセナピン	0.6～4.8	mg	舌下	20[redacted]	投与59日後 *	56

事象の詳細

統合失調症、鑑別不能型の既往歴を有する 32 歳の白人女性の被験者は、短期投与臨床試験（041013 試験）へ組み入れられアセナピン 2.4 mg 群へ無作為割付された。治験薬の投与は 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日に開始された。被験者は 投与42日後 * に短期投与試験を完了し、長期投与試験（041505 試験）の下で治験薬の投与を継続した。 投与59日後 * 、被験者は精神症状の重度の増悪のために入院した。本エピソードは 2 週間に及ぶ治験薬コンプライアンス不良の結果発症した。被験者は妄想に取り付かれていることが認められ、評価及び安定化のために入院が必要となった。被験者はリスパダール®（リスペリドン）4 mg を 1 日 2 回経口投与、及び Depakote®（バルプロ酸ナトリウム）500 mg を 1 日 2 回経口投与された。本事象の程度は重度と評価された。被験者は 投与63日後 * に回復し、退院して自宅へ戻った。

その他の有害事象

詳細	**開始日**	**終了日**	**程度**	**処置**	**転帰**	**因果関係**
なし						

治験薬との関連性

治験担当医師により、本事象は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。