2.7.6.53 A7501012 試験【5.3.5.1-14】

治験の表題	A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of asenapine in the prevention of relapse after long-term treatment 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 61 名
実施医療機関	[redacted] を含む全 61 施設 実施国：クロアチア、インド、ラトビア、ロシア、米国、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：

アセナピンによる治療が 26 週間行われた統合失調症の被験者を対象に、プラセボと比べたアセナピンの有効性を、再燃までの時間で評価する。

副次目的：

アセナピンによる治療が 26 週間行われた統合失調症の被験者を対象に、アセナピンとプラセボの最長 26 週間の継続投与を、以下に関して比較する。

1) 統合失調症の 5 つの側面（陽性症状、陰性症状、思考解体、敵意／興奮、不安／抑うつ）
2) 重症度と症状改善に関する臨床上の全般的印象
3) 抑うつ症状
4) 自殺念慮
5) 認知機能（コンピュータ化された認知機能検査バッテリーを用いて評価）
6) 安全性及び忍容性

治験方法

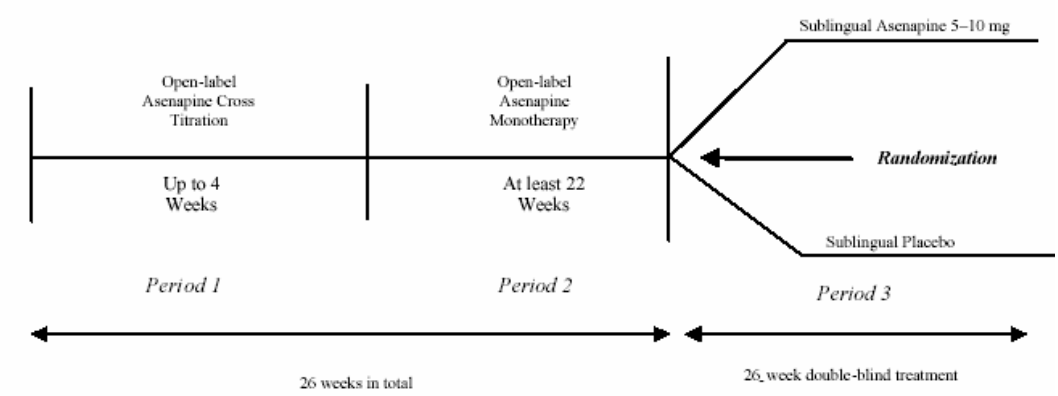
本治験は、統合失調症の治療でアセナピンが非盲検で 26 週間投与された被験者を対象に、プラセボと比較して、舌下投与されたアセナピン（5 mg 又は 10 mg、1 日 2 回投与）の再燃防止での有効性及び安全性を評価する、国際、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験である。本治験は以下の 3 期からなる。

- 第 1 期：以前の治療薬から舌下投与のアセナピン（5 mg 又は 10 mg 1 日 2 回投与）へ切り替えるための非盲検用量調節投与期（最長 4 週間）
- 第 2 期：舌下投与のアセナピン（5 mg 又は 10 mg、1 日 2 回投与）のみによる治療を行う非盲検単剤投与期（22 週間以上）
- 第 3 期：アセナピン投与によって症状が安定した被験者を、アセナピン 5-10 mg BID 群（5 mg 又は 10 mg、1 日 2 回舌下投与）とプラセボ群のいずれかに 1：1 の比で無作為に割り付け、投与を行う無作為化、二重盲検期（最長 26 週間）

アセナピンの非盲検期（第 1 期＋第 2 期）は計 26 週間実施した。

被験者は投与終了時（中止時）の来院から 7 日後に、経過観察のために来院した。

再燃がデータベース中に 115 名確認された時点で、試験を終了した。



被験者数（計画時及び解析時）

計画時

・800 名

解析時

・同意取得：831 名
・非盲検期組入れ被験者：700 名
・安全性解析対象集団 All-Subjects-Treated group（AST 集団）：700 名
・非割付群（AST 集団のうち二重盲検期に割り付けられなかった被験者）：314 名
・割付群（AST 集団のうち二重盲検期に割り付けられた被験者）：386 名（プラセボ群 192 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 194 名）
・有効性解析対象集団 Intent-to-Treat group（ITT 集団）：382 名（プラセボ群 191 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 191 名）

被験者数の設定根拠

割付群のうち、プラセボ群では 55%、アセナピン 5-10 mg BID 群では 35%の被験者が再燃すると仮定し、有意水準 5%（両側）、検出力 90%でログランク検定を行うには、1 群 115 名が必要になる。投薬後 6 ヶ月時点で、1 群 115 名の再燃被験者が必要となるため、割付時の目標被験者数 300 名（1 群 150 名）と設定した。

対象及び選択・除外基準

選択基準

人口統計学的背景

(1) 18 歳以上
(2) スクリーニング実施前に治験内容の説明を受けた後、同意書に署名する。なお、署名ができない又はその能力がない者は、法定代理人が同意し、被験者から治験参加意思を確認できる場合には、参加できることとする
(3) 男性、妊娠の可能性のない女性（避妊手術を受けた女性又は閉経後 1 年以上経過した女性）、又は妊娠していない女性で、スクリーニング前 1 ヶ月以上、治験責任医師が認める適切な避妊法を実施している。スクリーニング時に授乳中でない女性
(4) 治験責任医師及び治験スタッフ（評価者を含む）と十分な会話ができる
(5) 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、社会福祉士、看護師など）がいて、服用、外来通院、治験実施計画書で定められた手順のコンプライアンスを遵守でき、治験スタッフへの再燃兆候の報告が見込めると治験責任医師に判断されている

(6) 二重盲検期中、適切な管理施設（適切な管理ができ、治験実施施設への報告を拒否しない施設）にアクセスでき、患者の状態をモニタリングできる

精神疾患

(7) Mini International Neuropsychiatric Interview を用いて、精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版-改訂版（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition-Text Revision; DSM-IV-TR）により定義された統合失調症（DSM-IV-295）と診断されている

(8) スクリーニング前の 3 年間に、少なくとも 1 回は統合失調症の急性期の病歴を持つ（医療関係者から口頭で又は文書にて確認できる場合。介護者や患者からの報告の場合は除く）

(9) スクリーニング前の 1 年間に、推奨用量での抗精神病薬の継続治療歴を持つ（医療関係者から口頭又は文書にて確認できる場合）

(10) 第 1 期登録時までに治験責任医師により症状が安定していると診断され、少なくとも 4 週間継続していることが文書で確認できる。また、この安定期には以下のものを含む

- 第 1 期登録 4 週間前に、統合失調症の悪化に伴い、抗精神病薬の増量を行っていない
- 第 1 期登録 4 週間前に、統合失調症のために入院又は救急救命室で処置を受けていない、又は好ましくない行動で逮捕又は拘禁されていない
- 第 1 期登録 4 週間前に、統合失調症の悪化のために治療レベルが高くなっていない

除外基準

精神疾患

(1) DSM-IV-TR により第 I 軸に分類される統合失調症以外の精神疾患を併発している

(2) 現在のエピソードが統合失調症の急性再燃である

(3) スクリーニング時に陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS）合計スコアが 80 点超である

(4) スクリーニング時に Clinical Global Impressions - Severity of Illness（CGI-S）スコアが 4 点超である

(5) スクリーニング時に、PANSS の「不自然な思考内容（項目 23）」あるいは「概念の統合障害（項目 2）」、「幻覚による行動（項目 3）」が 4 点以上である

(6) スクリーニング時に、PANSS の「敵意（項目 7）」及び／又は「非協調性（項目 22）」、が 4 点以上である

(7) スクリーニング時に InterSePT Scale for Suicidal Thinking-Modified（ISST-Modified）の項目 7、10、11 のいずれかが 2 点である

(8) 精神遅滞又は器質性脳症候群と診断されている

(9) 物質乱用によるものと思われる精神病性障害又は行動障害がある

(10) スクリーニング開始前の 6 ヶ月間に、DSM-IV-TR により薬物乱用（または薬物依存）と診断されている。ただし、ニコチンとカフェインは除く

(11) 抗精神病薬に対する薬剤抵抗歴がある

(12) スクリーニング開始前の 12 週間に、統合失調症治療のためにクロザピンを投与されたことがある

(13) 非盲検期の投薬開始 1 週間前に、1 投与間隔を空けずに抗精神病薬を投薬された

(14) 非盲検期の最初の 8 週間に、ベンゾジアゼピンをロラゼパムの 1 日 6 mg 以下の服用に切り替えできないと治験責任医師に判断されている

(15) 過去 2 年間に自殺企図あるいは他者への暴力が見られる

(16) 自己又は他者への暴力のリスクがある

(17) スクリーニング前 4 週間以内に抗精神病薬の服用不遵守がある、又は非盲検期（26 週間）に服用不遵守が認められる
なお、以下のものを非盲検期の服用不遵守とみなす
- 連続 5 日間の服用不遵守
- 各来院間で 50%超の服用不遵守
- 治験責任医師により服用不遵守と判断される

医学的状態

(18) 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（腎臓、肝臓、内分泌、呼吸器、心血管、血液、免疫、脳血管、悪性腫瘍など）であり、安全性・有効性が適切に評価できないと治験責任医師により判断される
(19) スクリーニング時又は割付時に臨床検査値、バイタルサイン、身体学的検査、心電図に臨床的に重要な異常があり、治験責任医師により除外すべきと判断される
(20) スクリーニング時の血清妊娠検査が陽性であるか、又は治験期間中に妊娠又は授乳を希望している
(21) 狭隅角緑内障である
(22) 幼少期以降も痙攣性疾患を有する、又は痙攣予防のための抗痙攣薬を服用している
(23) HIV 検査が陽性である
(24) 抗精神病薬による悪性症候群の病歴を有する
(25) 過去にアセナピンの治験に参加したことがある
(26) ベースライン前 30 日以内に他の治験薬を服用したことがある

二重盲検期の割付基準

非盲検期に症状が安定しており、選択基準を満たし、除外基準に抵触しない被験者を対象とした。なお、非盲検期ベースラインから PANSS 合計スコアが 20%以上又は 12 点以上増加した場合に、症状が安定しないと判断した。
また、上記に加え、下記に該当する場合は除外した。
- PANSS 合計スコアが 75 点超
- CGI-S スコアが 3 超
- PANSS の「不自然な思考内容（項目 23）」あるいは「概念の統合障害（項目 2）」、「幻覚による行動（項目 3）」が 4 点以上である
- PANSS の「敵意（項目 7）」及び／又は「非協調性（項目 22）」が 4 点以上である
- ISST-Modified の項目 7、10、11 のいずれかが 2 点である

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 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 5 mg 又は 10 mg プラセボ：ロット番号（[redacted] 等）

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

非盲検期の投与量

被験者は、アセナピン（5 mg 又は 10 mg）及びアセナピンプラセボを各 1 錠、朝夜の 1 日 2 回服用した。非盲検期の投薬スケジュールを下表に示した。

投与群	被験者数	薬剤	剤型	用法・用量	投与期間
全被験者	800	アセナピン	舌下錠	5 mg 又は 10 mg、BID 舌下投与	26 週間
		プラセボ	舌下錠	BID 舌下投与	26 週間

投与方法（非盲検期：第 1 期）

非盲検期開始後 4 週間までに前治療薬からアセナピンへ切り替えた。前治療薬が注射剤の場合は、次の投薬予定日又はその 1 週間以内にアセナピンの服用を開始した。前治療薬が経口剤の場合は、アセナピン服用後 1 週間から 4 週間までに、前治療薬の服用を中断した。

各被験者は、少なくともアセナピンの初回投与までは、前治療薬を服用し、治療計画と被験者の意向に合わせて前治療薬を切り替えた。

ベースライン評価終了後、非盲検期のアセナピン初回投与量は、いずれの被験者に対しても 5 mg の 1 日 2 回投与とし、1 週間後には 10 mg の 1 日 2 回投与とした。10 mg（1 日 2 回投与）で被験者に好ましくない影響が見られる場合は、5 mg（1 日 2 回投与）に投与量を引き下げ、鎮静化が確認された場合は、再度 10 mg、1 日 2 回投与とした。再度、10 mg（1 日 2 回投与）で、被験者が忍容できない場合は、5 mg（1 日 2 回投与）で継続することとした。

投与方法（非盲検期：第 2 期）

第 1 期終了後、第 1 期と同用量のアセナピンで単剤舌下投与を開始した（5 mg 又は 10 mg、1 日 2 回投与）。第 2 期で忍容性が乏しい被験者は、10 mg から 5 mg（1 日 2 回投与）への減量も可能とし、鎮静化が見られた場合は、再度、10 mg（1 日 2 回投与）とした。非盲検期にアセナピン投与で症状が安定しなかった被験者は、二重盲検期に割り付けられなかった。

投与方法（二重盲検期：第 3 期）

ベースラインの臨床検査値とは無関係に割り付けた。二重盲検期の初回投与は、Day 1 の午後に実施し、2 回目投与までに 6 時間以上空けることとした。なお、投与量の調整は朝に実施した。

被験者は、アセナピン（5 mg 又は 10 mg）又はアセナピンプラセボを各 1 錠、朝夜の 1 日 2 回服用した。二重盲検期の投薬スケジュールを下表に示した。

投与群	被験者数	薬剤	剤型	用法・用量	投与期間
アセナピン 5-10 mg BID 群	150 名	アセナピン	舌下錠	5 mg 又は 10 mg、BID 舌下投与	26 週間
プラセボ群	150 名	プラセボ	舌下錠	BID 舌下投与	26 週間

音声自動応答システムでの治験薬の増量は認めず、減量も被験者の来院時に症状と忍容状況から判断した。有害事象により次の来院まで忍容できない場合に限り、各来院間での用量変更を可能とした。

割付後の開始用量は、非盲検期の最終時点と同じとし、忍容できない場合に限り減量を可能とした。なお、被験者に対する好ましくない影響が鎮静化した場合でも、増量は認めなかった。

治療期間

非盲検期（第 1 期＋第 2 期）：26 週間

二重盲検期（第 3 期）：26 週間

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

なし

評価基準

有効性：

主要評価項目は、「再燃までの時間」とした。再燃に関するイベントは、以下の(1) ～ (4) のいずれかの条件が満たされた場合と定義した。

(1) 次の(a)及び(b)のいずれにも該当する
  (a) PANSS 合計スコアが二重盲検期のベースラインから 20%以上増加した
  (b) CGI-S スコアが 4 点以上（中等度）の日が週に 2 日以上（ベースラインで PANSS 合計スコアが 50 点未満の被験者は、ベースラインからの PANSS 合計スコアの増加が 10 点以上であること）

(2) 次の(a)及び(b)のいずれにも該当する
  (a) PANSS の「敵意（項目 7）」「非協調性（項目 22）」のいずれかのスコアが 5 点以上（中等度）
  (b) CGI-S スコアが週に 2 日以上、4 点以上（中等度）

(3) 次の(a)及び(b)のいずれにも該当する
  (a) PANSS の「不自然な思考内容（項目 23）」「概念の統合障害（項目 2）」「幻覚による行動（項目 3）」のうち 2 項目のスコアが 5 点以上（中等度）
  (b) CGI-S スコアが週に 2 日以上、4 点以上（中等度）

(4) 治験責任医師の意見として、被験者の統合失調症症状が一定以上に悪化し、自己又は他者への暴力又は自殺のリスク増大により、以下の対策のうち 1 つ以上が必要になった又は実行された
  » 非盲検期の最高用量に、少なくともロラゼパム（又は等価な薬剤）2 mg/日以上を追加
  » 抗精神病薬又は気分安定薬の非盲検投与を追加
  » 抗うつ薬を追加又は抗うつ薬の用量を増量
  » 精神医学的ケアの水準の引上げ（監視下での生活、デイホスピタルの利用など）
  » 入院又は入院水準の引上げ
  » 好ましくない行動が原因の逮捕又は収監
  » 電撃療法
  » その他

重要な副次評価項目として、「理由を問わず、早期中止までの時間」を設定した。その他、以下の副次有効性を評価した。

- 各投与群での再燃となった被験者の割合
- 各投与群での試験を早期中止した被験者の割合
- 以下の指標の二重盲検期ベースラインからの変化量:PANSS 合計スコア、PANSS の Marder 因子（陽性症状、陰性症状、思考解体、敵意／興奮、不安／抑うつ）、CGI-S、Clinical Global Impressions - Global Improvement（CGI-I）、Calgary Depression Scale for Schizophrenia（CDS）スコア、ISST-Modified スコア、Global Cognitive Function Scale（CogFu）スコア、コンピュータ化された認知機能検査バッテリーにより評価した認知機能（Central Nervous System Vital Signs Neurocognitive Battery ; CNS Vital Signs）
- Personal Evaluation of Transitions in Treatment（PETiT）の合計スコア及び下位評価尺度スコアの非盲検期での変化量

また、副次評価の 1 つとして、独立エンドポイント評価委員会（Independent Endpoint Review Board; IERB）が無再燃期間の解析を独自に行った。

安全性：

併用薬、有害事象モニタリング、体重、腹囲、バイタルサイン（心拍数、血圧、呼吸数）、身体学的検査、心電図、臨床検査（血液学的検査、生化学的検査、尿検査）により、安全性を評価した。Simpson-Angus Rating Scale（SARS）、Barnes アカシジア評価尺度（Barnes Akathisia Rating Scale; BARS）及び異常不随意運動評価尺度（Abnormal Involuntary Movement Scale; AIMS）により、錐体外路症状を評価した。

統計手法

有効性と安全性の評価項目の解析は、非盲検期と二重盲検期で個別に行った。

有効性：

主要評価項目は、再燃（再燃を予防又は治療するために治験責任医師の判断による場合を含む）までの時間であった。アセナピン 5-10 mg BID 群とプラセボ群の再燃までの時間を推定するため、Kaplan-Meier 法により記述統計量を求めた。両群に差がないという帰無仮説の検定を、ログランク検定により行った。

同様に、理由を問わない早期中止までの時間を Kaplan-Meier 法とログランク検定により解析した。

第 1 種の過誤は有意水準 0.05 を用いて調節した。

症候性再燃の基準を満たさないにもかかわらず介入を受けた全ての被験者で、治験責任医師と独立エンドポイント評価委員会の間で意見が一致した割合を試験終了時点で算出した。

副次評価項目は、PANSS 合計スコア、PANSS の Marder 因子（陽性症状、陰性症状、思考解体、敵意／興奮、不安／抑うつ）、CGI-S、CDS、ISST-Modified、CogFu、CNS Vital Signs の各スコアのベースラインからの変化量とした。二重盲検期（ベースライン後）の全ての来院時に CGI-I を評価した。再燃を経験した被験者の割合及び試験を早期中止した被験者の割合も記述した。PETiT 合計スコアと下位尺度スコアの非盲検期の開始時から同終了時までの変化量を、被験者が以前に使用していた抗精神病薬のタイプ別に、記述統計量を用いて要約した。

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. 11.0 でコーディングした[*1)]。有害事象と重篤な有害事象を、標準報告表から記述的に要約し解析した。臨床検査値の“著明に異常な変化”及び“臨床的に重要な変化”を、事前に規定した基準を用いて定義し、臨床検査値評価のための基準範囲を臨床検査施設が提供した。本治験期間中に、臨床検査値に臨床的に重要な変化が認められた被験者の割合及び臨床検査値が基準範囲を超えるか下回った被験者の割合を、投与群ごとに要約した。臨床検査値のベースライン値、試験エンドポイント値及びベースラインからの変化量について、記述統計量を用いて投与群ごとに要約した。身体学的検査に見られた有害な変化、バイタルサイン（起立時の変化を含む）、体重、Body Mass Index（BMI）及び腹囲の臨床的に重要と思われる変化を、投与群ごとに要約し記述的に解析した。第三次米国コレステロール教育プログラム（National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III; NCEP ATP III）のメタボリックシンドローム診断基準を満たした被験者の数及び割合を、投与群ごとに要約した。錐体外路症状（パーキンソニズム尺度、ジストニア尺度、ジスキネジア尺度、アカシジア尺度および CGI）のデータを投与群ごとに表形式で示し、記述統計量を用いて要約した。

*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。

治験計画の変更

1) 変更 1（20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted]日改訂）
   - 二重盲検期間を 52 週間から 26 週間に変更
   - 割付後の期間を短縮したことに合わせて、目標症例数を変更
   - 治験目的の一環として、再燃と切迫再燃の患者を区別して明記した
   - 再燃の指標となり得る他の根拠を加えた
   - 治験終了のプロセスの詳細を規定した
   - 被験者曝露よりもイベント発生数に基づいて治験終了とする根拠を規定した
   - 自殺リスクの高い被験者を除外するために ISST-Modified の基準を設定した
   - 被験者が他薬のベネフィットを受けられるよう割付基準を変更した
   - 生命への有害性からベンゾジアセピンの使用を許容した
   - 抗うつ薬と同様の条件でに精神安定剤も許容した
   - 二重盲検期の被験者管理を構造的に定義した
   - IERB の情報とそのレビュープロセスを更新した
   - 治験中止の可能性を高め、再燃被験者を 70 名に制限するため、治験中止規定を厳しくした
2) 変更 2（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日改訂）
   - 再燃の境界設定の中間解析に関する情報を更新した
   - 中間解析の境界を修正した
3) 変更 3（20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日改訂）
   - 治験のスポンサーが [redacted] 社から Organon 社に移行した
   - 中間解析の計画を削除した
   - 115 名の再燃被験者が見られたら治験中止とする規定を追加した
   - 治験参加者の女性パートナーが妊娠した際には､子宮内曝露データも収集することを追記した

要約-結論：

2.7.6.53.1 被験者の内訳

被験者の内訳を、表 2.7.6.53-1に示した。

同意取得した 831 名をスクリーニングし､そのうち 700 名が非盲検期の服用を少なくとも 1 回以上行った（AST 集団）。このうち 386 名が二重盲検期に移行し（割付群）、アセナピン 5-10 mg BID 群に 194 名、プラセボ群に 192 名が無作為に割り付けられた。なお、その他 314 名は二重盲検期に割り付けられなかった（非割付群）。

207 名の被験者が二重盲検期を完了し、その被験者の割合はプラセボ群に比較してアセナピン 5-10 mg BID 群の方が多かった（アセナピン 5-10 mg BID 群：69.6%、プラセボ群：37.5%）。プラセボ群で最も多かった中止理由は、非重篤/重篤な有害事象によるもので、アセナピン 5-10 mg BID 群では同意撤回であった。

再燃した被験者の総数は 114 名であったが､その被験者の割合はプラセボ群に比較してアセナピン 5-10 mg BID 群の方が少なかった（アセナピン 5-10 mg BID 群：12.4%、プラセボ群：46.9%）。再燃した被験者の判断理由は、「原疾患の悪化」又は「治療の必要性あり」であった（アセナピン 5-10 mg BID 群：21/24 名、プラセボ群：64/90 名）。

表 2.7.6.53-1 被験者の内訳

Subject Disposition	非割付群	割付群から プラセボ群	割付群から アセナピン 5-10 mg BID 群	割付群 全被験者	全被験者
Subjects screened [a)]	445	192	194	386	831
All subject treated - safety analyses [b)]	314	192	194	386	700
All subject treated - efficacy analyses [b)]	309	191	191	382	691
Intent-to-Treat [c)]	-	191	191	382	382
Terminated investigational product early [d)], n (%)	314 (100.0)	120 (62.5)	59 (30.4)	179 (46.4)	493 (70.4)
AE	94 (29.9)	53 (27.6)	16 (8.2)	69 (17.9)	163 (23.3)
AE related to worsening symptoms of schizophrenia	41 (13.1)	51 (26.6)	13 (6.7)	64 (16.6)	105 (15.0)
AE also considered a relapse or impending relapse	-	51 (26.6)	14 (7.2)	65 (16.8)	65 (9.3)
Relapse or impending relapse not considered AE	-	39 (20.3)	10 (5.2)	49 (12.7)	49 (7.0)
Withdrawal of informed consent	112 (35.7)	12 (6.3)	19 (9.8)	31 (8.0)	143 (20.4)
Lack of efficacy (open-label phase only)	49 (15.6)	-	-	-	49 (7.0)
Randomization inclusion/exclusion	4 (1.3)	-	-	-	4 (0.6)
Lost to follow-up	29 (9.2)	3 (1.6)	3 (1.5)	6 (1.6)	35 (5.0)
Other	26 (8.3)	13 (6.8)	11 (5.7)	24 (6.2)	50 (7.1)
Completed open-label phase [e)], n (%)	25 (8.0)	192 (100.0)	194 (100.0)	386 (100.0)	386 (55.1)
Completed double-blind phase, n (%)	-	72 (37.5)	135 (69.6)	207 (53.6)	207 (29.6)
Relapsed subjects, n (%)	-	90 (46.9)	24 (12.4)	114 (29.5)	-
Symptomatic criteria met	-	24 (12.5)	2 (1.0)	26 (6.7)	-
Symptoms deteriorated/ intervention necessary	-	64 (33.3)	21 (10.8)	85 (22.0)	-
Both	-	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)	-

Source: CSR Table 6

各割合の分母は、AST 集団の被験者数とした

なお、再燃したが、治験継続が許可された被験者 1 名被験者識別番号 10101020 は、有効性解析上は再燃例とされた

a) スクリーニングされた全ての被験者に Subject ID が割り当てられた

b) 少なくとも 1 回以上治験薬を服用した被験者を安全性解析対象とした。過去に別のアセナピンの治験に参加した被験者は有効性の解析対象から除外した

c) 二重盲検期に割り付けられ、過去に別のアセナピンの治験に参加していない被験者を ITT 集団とした

d) 「治験薬の早期投与中止」は、CRF の投薬処置に関する記載の最終ページからデータを収集した

e) 非盲検期を 179 日以上経過した被験者を、非割付群で「非盲検期完了例」とみなした

2.7.6.53.1.1 盲検性の維持

治験責任医師により盲検性が維持されなかった被験者はいなかった。なお、被験者 8 名は、重篤な有害事象の報告目的に Organon 社（Drug Safety Surveillance）により、盲検が解除された。

2.7.6.53.1.2 治験実施計画書違反

治験期間中、少数の被験者が過去にアセナピンの治験に参加していたことが判明した（表 2.7.6.53-2）。統計解析計画では、これらの被験者は、ITT 集団から除外したが、AST 集団から除外しなかった。

表 2.7.6.53-2 別のアセナピン治験に参加した被験者一覧

Subject ID in Trial A7501012	Treatment group	Dates of participation in A7501012	Other asenapine trial	Dates of participation in other asenapine trial
11041013	非割付群	20[redacted] ~ 20[redacted]	41023	20[redacted] ~ 20[redacted]
11111002	非割付群	20[redacted] ~ 20[redacted]	41022	20[redacted] ~ 20[redacted]
11111009	アセナピン 5-10 mg BID	20[redacted] ~ 20[redacted]	41022	20[redacted] ~ 20[redacted]
11111018	アセナピン 5-10 mg BID	20[redacted] ~ 20[redacted]	41022	20[redacted] ~ 20[redacted]
11111019	非割付群	20[redacted] ~ 20[redacted]	A7501013	20[redacted] ~ 20[redacted]
11111020	プラセボ	20[redacted] ~ 20[redacted]	41022	20[redacted] ~ 20[redacted]
11111027	アセナピン 5-10 mg BID	20[redacted] ~ 20[redacted]	41022	20[redacted] ~ 20[redacted]
11191012	非割付群	20[redacted] ~ 20[redacted]	A7501013	20[redacted] ~ 20[redacted]
11341027	非割付群	20[redacted] ~ 20[redacted]	41022	20[redacted] ~ 20[redacted]

Source: CSR Table 7

2.7.6.53.1.3 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書から逸脱した被験者一覧を表 2.7.6.53-3に示した。

治験実施計画書では、再燃した被験者は治験を中止することを明記したが、プラセボ群の 1 名が再燃と判断された後も投薬が継続され二重盲検期の最終投与まで至った。この被験者は、治験完了と見なすが、有効性評価上は再燃被験者とした。

前治療薬は Day 28 までには服用を中止することになっているが、Day 28 以降も服用した被験者をデータ固定前に除外した。

表 2.7.6.53-3 治験実施計画書から逸脱した被験者一覧

	非割付群	割付群		Criteria
		プラセボ	アセナピン 5-10 mg BID	
Exclusion #1 (Yes)	11171001 11171002 11171003 11171006 11171018 11171020	–	–	A concurrent Axis I psychiatric disorder other than schizophrenia according to DSM-IV-TR
Exclusion #4 (Yes)	11031003	–	–	CGI-S score >4 at screening
Exclusion #5 (Yes)	11341004	–	–	PANSS ‘unusual thought content’, ‘conceptual disorganization’, or ‘hallucinatory behavior’ at screening
Exclusion #8 (Yes)	10451006	–	–	A diagnosis of mental retardation or organic brain syndrome
Exclusion #10 (Yes)	11171019	–	–	Current (within 6 months prior to screening) DSM- IV-TR™ defined substance abuse/dependence (excluding nicotine and caffeine)
Exclusion #14 (Yes)	11041007	–	–	Been judged by the investigator to be unable to reduce his or her daily benzodiazepine intake to a daily dose of no more than 6 mg of lorazepam (or the equivalent dose of another short-acting benzodiazepine) during the first 8 weeks of treatment with open-label asenapine. (NOTE: After that period, the benzodiazepine intake will be further reduced to a maximum dose of lorazepam of 4 mg per day for the remainder of the trial)
Exclusion #17 (Yes)	–	–	11111008 11111009	A history of recent (within the past 4 weeks) noncompliance with anti-psychotic medication or evidence of non-compliance during the 26-week open-label period of the trial. Evidence of non-compliance during the open-label treatment period may include missing all medication doses for 5 consecutive days, missing more than 50% of doses between visits, or the investigator’s judgment of non-compliance
Exclusion #25 (Yes)	11041013 11111002 11111019 11191012 11341027	11111020	11111009 11111018 11111027	Previously participated in an asenapine clinical trial

	非割付群	割付群		Criteria
Inclusion #8 (No)	11031003 11031006 11191001 11351002	–	–	A substance-induced psychotic disorder or behavioral disturbance thought to be due to substance abuse
Inclusion #9 (No)	11191001	–	–	Current (within 6 months prior to screening) DSM-IV-TR™ defined substance abuse/dependence (excluding nicotine and caffeine)
Inclusion #10 (No)	11171019 11211001 11351002	–	11171005	A history of treatment resistance to antipsychotic medication

Source: CSR Table 8

2.7.6.53.2 人口統計学的特性

非盲検期に治験薬を 1 回以上投与した被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.53-4に、原疾患の病態及び既往歴の有無を表 2.7.6.53-5に、統合失調症の精神医学的背景を表 2.7.6.53-6に、生活状態／就労／逮捕歴を表 2.7.6.53-7に示した。

二重盲検期に割り付けた被験者（割付群）の人口統計学的特性は、人種を除き、非盲検期の AST 集団と概ね同等であった。白人の割合は割付群（72.8%）が非割付群（60.5%）より高く、黒人の割合は割付群（10.4%）が非割付群（19.1%）より低かった。

また、二重盲検期に割り付けた被験者（割付群）に限ると、性別を除けば、アセナピン 5-10 mg BID 群とプラセボ群に人口統計学的特性で注目に値する差はなかった。アセナピン 5-10 mg BID 群では女性の割合がプラセボ群より高かった（45.9%対 39.6%）。

治験薬の曝露及び服用率を表 2.7.6.53-8 ~ 表 2.7.6.53-9に、併用薬を表 2.7.6.53-10 ~ 表 2.7.6.53-11に示した。

アセナピンの 1 日用量の平均値（中央値）は、非盲検期では 16.7 mg（18.6 mg）で、二重盲検期では 17.6 mg（19.8 mg）であった。アセナピンの 1 日用量の最頻値は、いずれの投与期でも 20 mg であった。

表 2.7.6.53-4 人口統計学的特性（AST 集団）

Characteristic	非割付群	割付群			全被験者
		プラセボ	アセナピン 5-10 mg BID	割付群 全被験者	
	(N = 314)	(N = 192)	(N = 194)	(N = 386)	(N = 700)
Sex, n (%)	314	192	194	386	700
Male	195 (62.1)	116 (60.4)	105 (54.1)	221 (57.3)	416 (59.4)
Female	119 (37.9)	76 (39.6)	89 (45.9)	165 (42.7)	284 (40.6)
Premenarchal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Premenopausal	81 (68.1)	50 (65.8)	69 (77.5)	119 (72.1)	200 (70.4)
Postmenopausal	38 (31.9)	26 (34.2)	20 (22.5)	46 (27.9)	84 (29.6)
Race, n (%)	314	192	194	386	700
Caucasian	190 (60.5)	140 (72.9)	141 (72.7)	281 (72.8)	471 (67.3)
Black	60 (19.1)	18 (9.4)	22 (11.3)	40 (10.4)	100 (14.3)
Asian	53 (16.9)	33 (17.2)	30 (15.5)	63 (16.3)	116 (16.6)
Other	11 (3.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	13 (1.9)
Age category, n (%)	314	192	194	386	700
18-64 years	308 (98.1)	188 (97.9)	189 (97.4)	377 (97.7)	685 (97.9)
≥65 years	6 (1.9)	4 (2.1)	5 (2.6)	9 (2.3)	15 (2.1)
Age, years	314	192	194	386	700
Mean (SD)	40.0 (12.05)	38.7 (11.64)	39.2 (12.53)	38.9 (12.08)	39.4 (12.07)
Median	40	38	39	38	39
Range	19, 72	18, 78	18, 73	18, 78	18, 78
Weight, kg	314	192	194	386	700
Mean (SD)	80.3 (19.51)	76.4 (20.05)	76.7 (19.40)	76.6 (19.70)	78.3 (19.69)
Median	78	73.2	73.6	73.5	75
Range	36, 146	42, 179	38, 163	38, 179	36, 179
BMI, kg/m^2	314	192	194	386	700
Mean (SD)	27.4 (6.13)	26.3 (6.68)	27.0 (6.46)	26.7 (6.57)	27.0 (6.38)
Median	26.2	25.1	25.5	25.4	25.7
Range	17, 55	18, 65	17, 56	17, 65	17, 65
Current marital status, n (%)	314	192	194	386	700
Married	64 (20.4)	42 (21.9)	48 (24.7)	90 (23.3)	154 (22.0)
Widowed	8 (2.5)	2 (1.0)	3 (1.5)	5 (1.3)	13 (1.9)
Divorced	40 (12.7)	27 (14.1)	31 (16.0)	58 (15.0)	98 (14.0)
Separated	12 (3.8)	7 (3.6)	8 (4.1)	15 (3.9)	27 (3.9)
Never married	190 (60.5)	114 (59.4)	104 (53.6)	218 (56.5)	408 (58.3)
Education, n (%)	314	192	193	385	699
Elementary school (up to 8 years)	51 (16.2)	33 (17.2)	27 (14.0)	60 (15.6)	111 (15.9)
High school/secondary school (up to 12 years)	165 (52.5)	104 (54.2)	111 (57.5)	215 (55.8)	380 (54.4)
University or higher (13 or higher)	98 (31.2)	55 (28.6)	55 (28.5)	110 (28.6)	208 (29.8)
Family history of coronary artery disease, n (%)	314	192	194	386	700
Yes	45 (14.3)	29 (15.1)	25 (12.9)	54 (14.0)	99 (14.1)
No	246 (78.3)	152 (79.2)	155 (79.9)	307 (79.5)	553 (79.0)
Unknown	23 (7.3)	11 (5.7)	14 (7.2)	25 (6.5)	48 (6.9)
Family history of diabetes, n (%)	314	192	194	386	700
Yes	60 (19.1)	30 (15.6)	23 (11.9)	53 (13.7)	113 (16.1)
No	238 (75.8)	155 (80.7)	166 (85.6)	321 (83.2)	559 (79.9)
Unknown	16 (5.1)	7 (3.6)	5 (2.6)	12 (3.1)	28 (4.0)

Source: CSR Table 9

n (%)：該当被験者数（割合）

「hormonal status」の分母は、各群の女性の被験者数

表 2.7.6.53-5 原疾患の病態及び既往歴の有無（AST 集団）

Schizophrenia Diagnosis	非割付群	割付群			全被験者
		プラセボ	アセナピン 5-10 mg BID	割付群 全被験者	
	(N = 314)	(N = 192)	(N = 194)	(N = 386)	(N = 700)
Current diagnosis					
Schizophrenia, of the paranoid type (DSM-IV 295.30)	267 (85.0)	156 (81.3)	159 (82.0)	315 (81.6)	582 (83.1)
Schizophrenia, disorganized type (DSM-IV 295.10)	2 (0.6)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.4)
Schizophrenia, catatonic type (DSM-IV 295.20)	3 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)	6 (0.9)
Schizophrenia, undifferentiated type (DSM-IV 295.90)	36 (11.5)	26 (13.5)	26 (13.4)	52 (13.5)	88 (12.6)
Schizophrenia, residual type (DSM-IV 295.60)	5 (1.6)	8 (4.2)	7 (3.6)	15 (3.9)	20 (2.9)
Schizoaffective disorder (DSM-IV 295.70)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Other Axis I and Axis II disorders					
No current disorder	303 (96.5)	192 (100.0)	193 (99.5)	385 (99.7)	688 (98.3)
Any current disorder	11 (3.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	12 (1.7)
Depression	7 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	8 (1.1)
Bipolar I disorder	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Nicotine dependence	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)

Source: CSR Table 10
精神病性障害の診断は「Continuing」と記載されたものとした
各割合の分母は、各群の被験者数

表 2.7.6.53-6 統合失調症の精神医学的背景（AST 集団）

Schizophrenia Diagnosis	非割付群	割付群			全被験者
		プラセボ	アセナピン 5-10 mg BID	割付群 全被験者	
	(N = 314)	(N = 192)	(N = 194)	(N = 386)	(N = 700)
Number of previous episodes of schizophrenia with hospitalization					
None	48 (15.3)	29 (15.1)	26 (13.4)	55 (14.2)	103 (14.7)
Unknown	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.4)
1	35 (11.1)	22 (11.5)	32 (16.5)	54 (14.0)	89 (12.7)
2 to 3	69 (22.0)	56 (29.2)	47 (24.2)	103 (26.7)	172 (24.6)
4+	161 (51.3)	83 (43.2)	88 (45.4)	171 (44.3)	332 (47.4)
Number of previous episodes of schizophrenia without hospitalization					
None	81 (25.8)	59 (30.7)	53 (27.3)	112 (29.0)	193 (27.6)
Unknown	38 (12.1)	25 (13.0)	31 (16.0)	56 (14.5)	94 (13.4)
1	40 (12.7)	34 (17.7)	31 (16.0)	65 (16.8)	105 (15.0)
2 to 3	60 (19.1)	31 (16.1)	34 (17.5)	65 (16.8)	125 (17.9)
4+	95 (30.3)	43 (22.4)	45 (23.2)	88 (22.8)	183 (26.1)
Number of hospitalizations within the past year for schizophrenia					
None	178 (56.7)	120 (62.5)	124 (63.9)	244 (63.2)	422 (60.3)
Unknown	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.3)
1	88 (28.0)	50 (26.0)	54 (27.8)	104 (26.9)	192 (27.4)
2 to 3	35 (11.1)	17 (8.9)	11 (5.7)	28 (7.3)	63 (9.0)
4+	12 (3.8)	5 (2.6)	4 (2.1)	9 (2.3)	21 (3.0)
Duration of most recent hospitalization (days), n	171	123	124	247	418
Mean (SD)	60.7 (87.11)	121.1(285.47)	81.7 (120.64)	101.3(219.28)	84.7 (178.49)
Median	42.0	52.0	46.5	49.0	45.0
Range	3, 802	4, 2093	4, 769	4, 2093	3, 2093

Schizophrenia Diagnosis	非割付群	割付群			全被験者
		プラセボ	アセナピン 5-10 mg BID	割付群 全被験者	
	(N = 314)	(N = 192)	(N = 194)	(N = 386)	(N = 700)
Number of suicide attempts					
Unknown	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
None	256 (81.5)	167 (87.0)	171 (88.1)	338 (87.6)	594 (84.9)
Any	57 (18.2)	25 (13.0)	23 (11.9)	48 (12.4)	105 (15.0)
1	33 (57.9)	15 (60.0)	15 (65.2)	30 (62.5)	63 (60.0)
2 to 3	20 (35.1)	7 (28.0)	5 (21.7)	12 (25.0)	32 (30.5)
4+	4 (7.0)	3 (12.0)	3 (13.0)	6 (12.5)	10 (9.5)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table 11
他に特記がない限り、各割合の分母は、各群の被験者数
「Any number of suicide attempts」の分母は、「Any」欄の被験者数

表 2.7.6.53-7 生活状態／就労／逮捕歴（AST 集団）

Schizophrenia Diagnosis	非割付群	割付群			全被験者
		プラセボ	アセナピン 5-10 mg BID	割付群 全被験者	
	(N = 314)	(N = 192)	(N = 194)	(N = 386)	(N = 700)
Current living situation					
Spouse or significant other	74 (23.6)	49 (25.5)	55 (28.4)	104 (26.9)	178 (25.4)
Other family member or roommate	166 (52.9)	101 (52.6)	108 (55.7)	209 (54.1)	375 (53.6)
Alone	31 (9.9)	15 (7.8)	13 (6.7)	28 (7.3)	59 (8.4)
Residential treatment center	34 (10.8)	20 (10.4)	13 (6.7)	33 (8.5)	67 (9.6)
Institution	6 (1.9)	6 (3.1)	4 (2.1)	10 (2.6)	16 (2.3)
Homeless	3 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	5 (0.7)
Level of independence					
Functions independently	199 (63.4)	115 (59.9)	107 (55.2)	222 (57.5)	421 (60.1)
Functions independently some of the time	107 (34.1)	77 (40.1)	87 (44.8)	164 (42.5)	271 (38.7)
Not able to function independently	8 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (1.1)
Employment status					
Full time continuous	33 (10.5)	26 (13.7)	31 (16.0)	57 (14.8)	90 (12.9)
Full time intermittent	8 (2.6)	10 (5.3)	7 (3.6)	17 (4.4)	25 (3.6)
Part time continuous	12 (3.8)	8 (4.2)	6 (3.1)	14 (3.6)	26 (3.7)
Part time intermittent	17 (5.4)	7 (3.7)	10 (5.2)	17 (4.4)	34 (4.9)
Never employed	67 (21.4)	43 (22.6)	39 (20.1)	82 (21.4)	149 (21.4)
Not currently employed but has in past	176 (56.2)	96 (50.5)	101 (52.1)	197 (51.3)	373 (53.5)
Retired	15 (8.5)	13 (13.5)	22 (21.8)	35 (17.8)	50 (13.4)
Student	3 (1.7)	2 (2.1)	2 (2.0)	4 (2.0)	7 (1.9)
Volunteer	2 (1.1)	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.0)	4 (1.1)
Housewife/househusband	7 (4.0)	3 (3.1)	4 (4.0)	7 (3.6)	14 (3.8)
Unemployed	37 (21.0)	23 (24.0)	18 (17.8)	41 (20.8)	78 (20.9)
Disabled	110 (62.5)	50 (52.1)	51 (50.5)	101 (51.3)	211 (56.6)
Other	2 (1.1)	3 (3.1)	4 (4.0)	7 (3.6)	9 (2.4)
Arrests					
None	255 (81.2)	173 (90.1)	180 (92.8)	353 (91.5)	608 (86.9)
1-3	42 (13.4)	5 (7.8)	10 (5.2)	25 (6.5)	67 (9.6)
4-8	10 (3.2)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	11 (1.6)
>8	7 (2.2)	4 (2.1)	3 (1.5)	7 (1.8)	14 (2.0)
Charges					
Major crime	6 (10.2)	4 (21.1)	1 (7.1)	5 (15.2)	11 (12.0)
Minor crime	49 (83.1)	14 (73.7)	10 (71.4)	24 (72.7)	73 (79.3)
Both	4 (6.8)	1 (5.3)	3 (21.4)	4 (12.1)	8 (8.7)

Source: CSR Table 12
各割合の分母は、データが得られた該当被験者数
ただし、「Not currently employed」の分母は、「Not currently employed but has in past」欄の被験者数

表 2.7.6.53-8 治験薬の曝露及び服用率（非盲検期、AST 集団）

Exposure	非割付群	割付群			全被験者
		プラセボ	アセナピン 5-10 mg BID	割付群 全被験者	
	(N = 314)	(N = 192)	(N = 194)	(N = 386)	(N = 700)
Number of days exposed					
Total (subjects x days)	22,874	35,210	35,548	70,758	93,632
Mean (SD)	72.8 (56.86)	183.4 (3.02)	183.2 (2.97)	183.3 (2.99)	133.8 (66.90)
Median	57.0	183.0	183.0	183.0	182.0
Range	1,213	175,200	170,199	170,200	1,213
Total daily dose					
Mean (SD)	15.5 (4.14)	17.7 (3.16)	17.5 (3.31)	17.6 (3.24)	16.7 (3.81)
Median	16.9	19.4	19.4	19.4	18.6
Modal	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
Range	1,21	9,20	9,21	9,21	1,21

Source: CSR Table 13

Modal：the mode of the subjects modes

アセナピンの想定用量範囲：10-20 mg

表 2.7.6.53-9 治験薬の曝露及び服用率（二重盲検期、割付群）

Exposure	プラセボ (N = 192)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 194)
Number of days exposed		
Total (subjects x days)	20,943	29,223
Mean (SD)	109.1 (69.70)	150.6 (57.93)
Median	113.0	182.0
Range	7, 213	1, 202
Total daily dose		
Mean (SD)	－	17.6 (4.17)
Median	－	19.8
Modal	－	20.0
Range	－	9, 26

Source: CSR Table 14

Modal：the mode of the subjects' modes

アセナピンの想定用量範囲： 10-20 mg

表 2.7.6.53-10 併用薬（非盲検期、AST 集団）

Concomitant drug	非割付群	割付群			全被験者
		プラセボ	アセナピン 5-10 mg BID	割付群 全被験者	
	(N = 314)	(N = 192)	(N = 194)	(N = 386)	(N = 700)
Entire open-label period					
Any concomitant medication	284 (90.4)	176 (91.7)	168 (86.6)	344 (89.1)	628 (89.7)
Psycholeptics	274 (87.3)	166 (86.5)	161 (83.0)	327 (84.7)	601 (85.9)
EPS medications	16 (5.1)	18 (9.4)	13 (6.7)	31 (8.0)	47 (6.7)
Insomnia medications	32 (10.2)	24 (12.5)	22 (11.3)	46 (11.9)	78 (11.1)
Agitation medications	18 (5.7)	10 (5.2)	5 (2.6)	15 (3.9)	33 (4.7)
Initial 4 weeks of open-label period					
Any concomitant medication	278 (88.5)	171 (89.1)	166 (85.6)	337 (87.3)	615 (87.9)
Psycholeptics	269 (85.7)	161 (83.9)	159 (82.0)	320 (82.9)	589 (84.1)
EPS medications	10 (3.2)	8 (4.2)	9 (4.6)	17 (4.4)	27 (3.9)
Insomnia medications	19 (6.1)	13 (6.8)	10 (5.2)	23 (6.0)	42 (6.0)
Agitation medications	13 (4.1)	4 (2.1)	1 (0.5)	5 (1.3)	18 (2.6)
After initial 4 weeks of open-label period					
Any concomitant medication	129 (41.1)	102 (53.1)	96 (49.5)	198 (51.3)	327 (46.7)
Psycholeptics	74 (23.6)	55 (28.6)	44 (22.7)	99 (25.6)	173 (24.7)
EPS medications	14 (4.5)	17 (8.9)	9 (4.6)	26 (6.7)	40 (5.7)
Insomnia medications	24 (7.6)	21 (10.9)	18 (9.3)	39 (10.1)	63 (9.0)
Agitation medications	14 (4.5)	9 (4.7)	5 (2.6)	14 (3.6)	28 (4.0)

Source: CSR Table 15
薬剤は WHO Drug dictionary でコーディングした
各割合の分母は、各群の被験者数
非盲検期に併用された薬剤は、初回の治験薬投与時から割付時あるいは割付前に治験中止した被験者が最終投与された日までの 28 日間に服用したものとした

表 2.7.6.53-11 併用薬（二重盲検期、割付群）

All Subjects	プラセボ (N = 192)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 194)
All subjects, n	192	194
Any concomitant medication	102 (53.1)	90 (46.4)
Psycholeptics	55 (28.6)	33 (17.0)
EPS medications	6 (3.1)	4 (2.1)
Insomnia medications	11 (5.7)	5 (2.6)
Agitation medications	6 (3.1)	2 (1.0)
All subjects (excluding medications taken after the date of relapse for relapse subjects), n	192	194
Any concomitant medication	97 (50.5)	89 (45.9)
Psycholeptics	44 (22.9)	32 (16.5)
EPS medications	5 (2.6)	4 (2.1)
Insomnia medications	8 (4.2)	4 (2.1)
Agitation medications	1 (0.5)	2 (1.0)
All relapse subjects from date of relapse through end of treatment, n	90	24
Any concomitant medication	24 (26.7)	4 (16.7)
Psycholeptics	19 (21.1)	4 (16.7)
EPS medications	3 (3.3)	0 (0.0)
Insomnia medications	3 (3.3)	1 (4.2)
Agitation medications	5 (5.6)	0 (0.0)

Source: CSR Table 16
薬剤は WHO Drug dictionary でコーディングした
各割合の分母は、各群の被験者数
二重盲検期に併用された薬剤は、割付後から二重盲検期の最終服用日までに服用されたものとした

2.7.6.53.3 有効性の評価

有効性解析に用いた ITT 集団は、二重盲検期に割り付けられた被験者のうちアセナピン治験への参加歴がない被験者を対象とした。

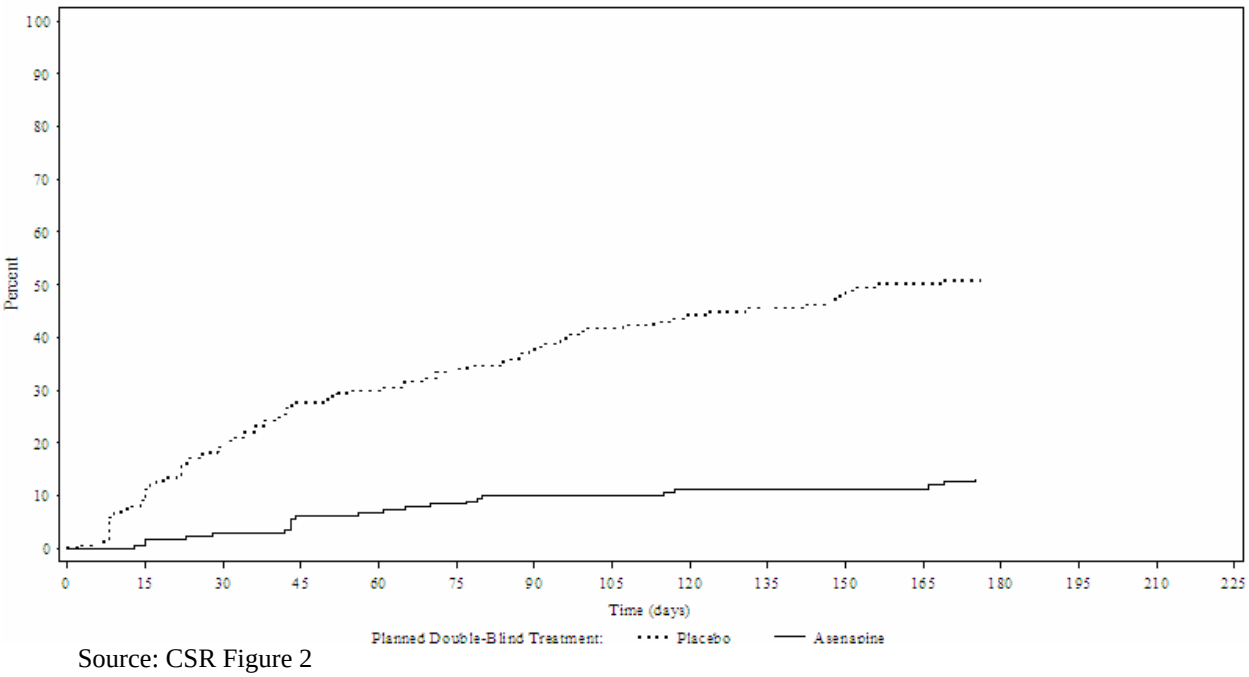
2.7.6.53.3.1 有効性解析対象集団

非盲検期に登録された 700 名のうち、非盲検期に症状が安定していた被験者 386 名が二重盲検期に割り付けられ、このうち他のアセナピン治験への参加歴がない被験者 382 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 191 名、プラセボ群 191 名）を ITT 集団とした。

2.7.6.53.3.2 主要評価項目

Kaplan-Meier 法により算出された、二重盲検期の治験責任医師の判断による再燃までの時間を図 2.7.6.53-1に示した。

アセナピン群の再燃までの期間は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に長かった（$p < 0.0001$；ログランク検定）。Day 182 での再燃がみられた被験者の割合の Kaplan-Meier 推定値（95%信頼区間）は、プラセボ群 51.5%（44.0 ~ 59.1）と比較してアセナピン群 13.2%（8.2 ~ 18.2）が低かった。これらのことから、アセナピンは統合失調症の再燃防止効果を示すと考えられた。



Source: CSR Figure 2

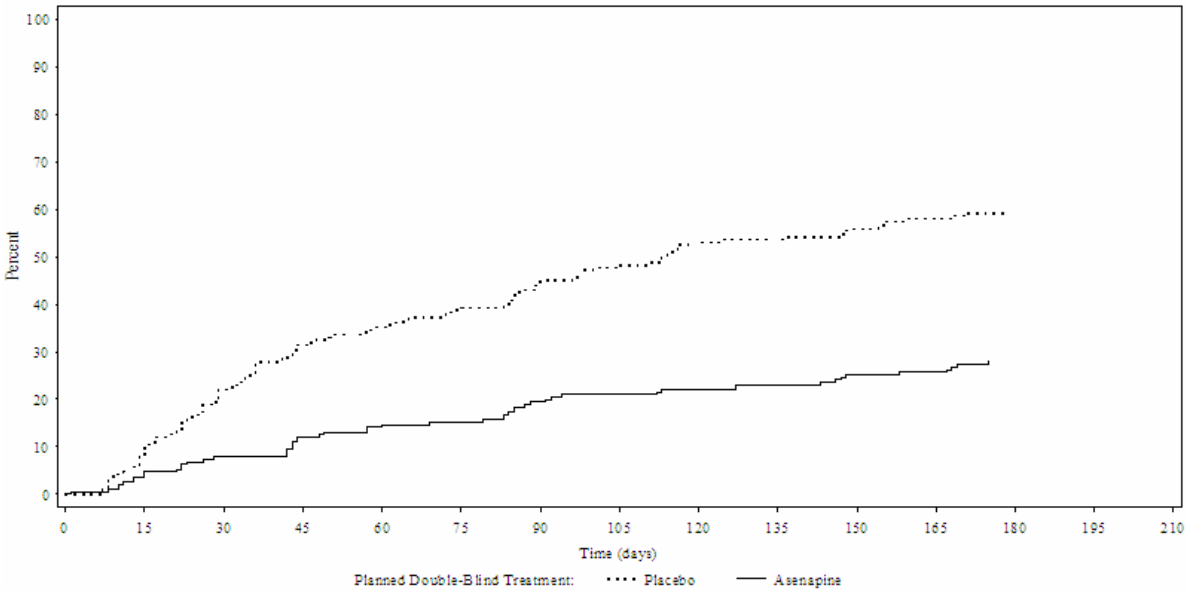
図 2.7.6.53-1 Kaplan-Meier 法により算出された治験責任医師の判断による再燃までの時間（ITT 集団）

2.7.6.53.3.3 副次評価項目

早期中止に至るまでの時間

Kaplan-Meier 法により算出された、何らかの理由により早期中止に至るまでの時間を図 2.7.6.53-2 に示した。

二重盲検期で早期中止に至るまでの時間は、プラセボ群よりもアセナピン 5-10 mg BID 群の方が長かった（$p < 0.0001$）。プラセボ群と比較して、何らかの理由で中止に至るアセナピン 5-10 mg BID 群の相対的リスクは 0.47 であった。



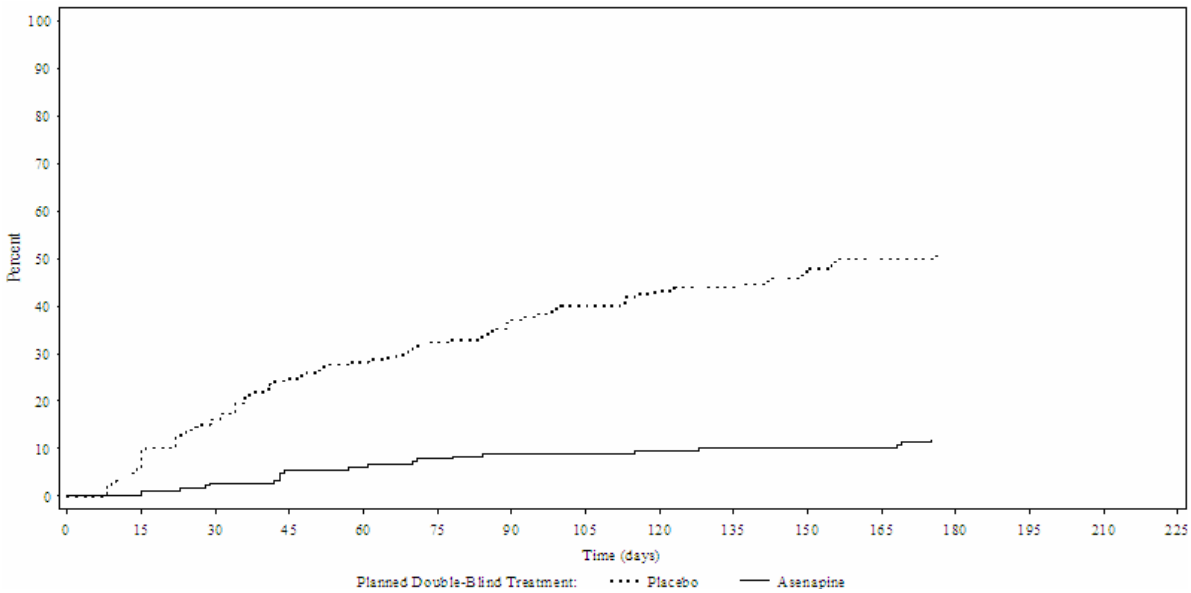
Source: CSR Figure 3

図 2.7.6.53-2 Kaplan-Meier 法により算出された早期中止に至るまでの時間（ITT 集団）

Independent Endpoint Review Board の判断による再燃までの時間

Kaplan-Meier 法により算出された、IERB の判断による再燃までの時間を図 2.7.6.53-3に示した。

IERB の判断による結果は、治験責任医師の判断によるものと同様であった。二重盲検期に再燃までの時間は、プラセボ群よりもアセナピン 5-10 mg BID 群の方が長かった（$p < 0.0001$）。



Source: CSR Figure 4

図 2.7.6.53-3 Kaplan-Meier 法により算出された IERB の判断による再燃までの時間（ITT 集団）

PANSS 合計スコア

二重盲検期の PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量を表 2.7.6.53-12に示した。

二重盲検期では、PANSS 合計スコアの最小二乗平均のベースライン時から最終評価時点までの変化量（平均値）は、プラセボ群で 12.1、アセナピン 5-10 mg BID 群で 1.3 であり、統計的有意差が認められた（$p < 0.0001$）。また、統計的有意差が見られた評価時点は、Week 1（$p = 0.0005$）、Week 2（$p < 0.0001$）、Week 3（$p = 0.0003$）、Week 4（$p = 0.0091$）、Week 8（$p = 0.0084$）、Week 10（$p = 0.0191$）、Week 16（$p = 0.0204$）であった。

非盲検期の最終評価時点での PANSS 合計スコアの平均変化量は、アセナピン 5-10 mg BID 群で-8.7、プラセボ群で-8.2 となり、同程度の改善であった。また、非盲検期の最終評価時点での、PANSS 合計スコアの平均でも、アセナピン 5-10 mg BID 群とプラセボ群は同程度であった（アセナピン 5-10 mg BID 群：53.9、プラセボ群：53.1）。

表 2.7.6.53-12 二重盲検期の PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量（OC; ITT 集団）

Visit	プラセボ群 (N = 191)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N = 191)
Open-label baseline, n	191	191
Mean (SD)	61.3 (11.17)	62.6 (10.70)
Double-blind baseline, n	189	189
LS mean [a)]	53.3 (0.88)	53.8 (0.88)
95% CI [a)]	(51.5, 55.0)	(52.1, 55.6)
Change from baseline to Week 1, n	178	184
LS mean change [b)] (SE)	1.6 (0.29)	0.1 (0.29)
p-value [b)]	—	0.0005
Change from baseline to Week 2, n	177	183
LS mean change [b)] (SE)	2.9 (0.47)	0.2 (0.46)
p-value [b)]	—	< 0.0001
Change from baseline to Week 3, n	162	176
LS mean change [b)] (SE)	2.5 (0.53)	-0.2 (0.51)
p-value [b)]	—	0.0003
Change from baseline to Week 4, n	152	173
LS mean change [b)] (SE)	1.7 (0.45)	0.1 (0.42)
p-value [b)]	—	0.0091
Change from baseline to Week 6, n	129	164
LS mean change [b)] (SE)	1.9 (0.57)	0.6 (0.50)
p-value [b)]	—	0.0781
Change from baseline to Week 8, n	119	156
LS mean change [b)] (SE)	1.2 (0.54)	-0.7 (0.48)
p-value [b)]	—	0.0084
Change from baseline to Week 10, n	110	146
LS mean change [b)] (SE)	1.2 (0.59)	-0.6 (0.51)
p-value [b)]	—	0.0191
Change from baseline to Week 12, n	101	141
LS mean change [b)] (SE)	0.3 (0.59)	-0.7 (0.50)
p-value [b)]	—	0.1827
Change from baseline to Week 16, n	81	130
LS mean change [b)] (SE)	0.6 (0.69)	-1.5 (0.54)
p-value [b)]	—	0.0204
Change from baseline to Week 20, n	75	129
LS mean change [b)] (SE)	-0.1 (0.81)	-1.3 (0.62)
p-value [b)]	—	0.2372
Change from baseline to Week 24, n	60	120
LS mean change [b)] (SE)	-0.8 (0.80)	-1.7 (0.56)
p-value [b)]	—	0.3346
Change from baseline to Week 26, n	55	110
LS mean change [b)] (SE)	-1.5 (0.73)	-2.2 (0.52)
p-value [b)]	—	0.4426
Change from baseline to period endpoint, n	189	189
LS mean change [b)] (SE)	12.1 (1.03)	1.3 (1.03)
p-value [b)]	—	< 0.0001

Source: CSR Table 18

ベースラインは、Day 1 前の最終評価時点とした。また、エンドポイントは二重盲検期の最終投与後 3 日目までの最終評価時点とした

PANSS 合計スコアの範囲は、30 点（全て「1. なし」）から 210 点（全て「7. 最重度」）；高得点ほど病態の重篤度が上がることを示す

a)分散分析（ANOVA）モデル、投与群を固定効果とした

b)共分散分析（ANCOVA）モデル、投与群を固定効果とし、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 Marder 因子

二重盲検期の PANSS Mader 因子のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.53-13に示した。

二重盲検期の PANSS Marder 因子は、PANSS 合計スコアと連動しており、二重盲検期のベースライン時から最終評価時点までの PANSS Marder 因子の最小二乗平均の変化量は、アセナピン投与により統計的有意差が認められた（$p < 0.0001$）。

非盲検期の最終評価時点での、PANSS Marder 因子の平均変化量は、アセナピン 5-10 mg BID 群とプラセボ群で同程度であった。また、非盲検期の最終評価時点での、PANSS Marder 因子の平均でも、アセナピン 5-10 mg BID 群とプラセボ群は同程度であった。

表 2.7.6.53-13 二重盲検期の PANSS Marder 因子スコアのベースライン時からの変化量（OC; ITT 集団）

	プラセボ群 (N = 191)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N = 191)
PANSS Marder Factor positive symptom score		
Baseline, n	189	189
LS mean[a)]	13.5 (0.26)	13.3 (0.26)
95% CI[a)]	(13.0, 14.0)	(12.8, 13.8)
Change from baseline to period endpoint, n	189	189
LS mean change[b)] (SE)	3.9 (0.34)	0.5 (0.34)
p-value[b)]	—	< 0.0001
PANSS Marder Factor negative symptom score		
Baseline, n	189	189
LS mean[a)]	14.9 (0.33)	15.3 (0.33)
95% CI [a)]	(14.3, 15.6)	(14.6, 15.9)
Change from baseline to period endpoint, n	189	189
LS mean change[b)] (SE)	1.7 (0.26)	-0.0 (0.26)
p-value[b)]	—	< 0.0001
PANSS Marder Factor disorganized thought symptom score		
Baseline, n	189	189
LS mean[a)]	13.6 (0.28)	14.1 (0.28)
95% CI[a)]	(13.0, 14.1)	(13.6, 14.7)
Change from baseline to period endpoint, n	189	189
LS mean change [b)] (SE)	2.4 (0.23)	0.0 (0.23)
p-value [b)]	—	< 0.0001
PANSS Marder Factor hostility/excitement symptom score		
Baseline, n	189	189
LS mean[a)]	5.2 (0.11)	5.0 (0.11)
95% CI[a)]	(5.0, 5.4)	(4.8, 5.2)
Change from baseline to period endpoint, n	189	189
LS mean change[b)] (SE)	2.4 (0.20)	0.4 (0.20)
p-value[b)]	—	< 0.0001
PANSS Marder Factor anxiety/depression symptom score		
Baseline, n	189	189
LS mean[a)]	6.1 (0.15)	6.1 (0.15)
95% CI[a)]	(5.8, 6.4)	(5.8, 6.4)
Change from baseline to period endpoint, n	189	189
LS mean change[b)] (SE)	1.8 (0.20)	0.4 (0.20)
p-value[b)]	—	< 0.0001

Source: CSR Table 19

ベースラインは、Day 1 前の最終評価時点とした。また、エンドポイントは二重盲検期の最終投与後 3 日目までの最終評価時点とした

PANSS Marder 因子スコアは、高得点ほど病態の重篤度が上がることを示す

a)分散分析（ANOVA）モデル、投与群を固定効果とした

b) 共分散分析（ANCOVA）モデル、投与群を固定効果とし、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

Clinical Global Impressions – Severity of Illness

二重盲検期の CGI-S スコアのベースライン時からの変化量を表 2.7.6.53-14に示した。

二重盲検期の CGI-S スコアの最小二乗平均のベースライン時から最終評価時点までの変化量（平均値）は両群ともに小さく、ほとんどの評価時点で両群間に統計的有意差はなかったが、最終評価時点では両群間で有意な差が見られた（アセナピン 5-10 mg BID 群 : 0.2、プラセボ群 : 0.8、$p < 0.0001$）。

非盲検期の最終評価時点での、CGI-S スコアの平均変化量は、アセナピン 5-10 mg BID 群とプラセボ群で同程度であった（アセナピン 5-10 mg BID 群：-0.3、プラセボ群：-0.2）。また、非盲検期の最終評価時点での、CGI-S スコアの平均でも、アセナピン 5-10 mg BID 群とプラセボ群は同程度であった（アセナピン 5-10 mg BID 群：2.6、プラセボ群：2.7）。

表 2.7.6.53-14 二重盲検期の CGI-S スコアのベースライン時からの変化量（OC; ITT 集団）

Visit	プラセボ群 (N = 191)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N = 191)
Baseline, n	190	189
LS mean[a)]	2.7 (0.04)	2.6 (0.04)
95% CI[a)]	(2.6, 2.8)	(2.6, 2.7)
Change from baseline to Week 1, n	179	184
LS mean change[b)] (SE)	0.1 (0.02)	0.0 (0.02)
p-value[b)]	—	0.1919
Change from baseline to Week 2, n	177	183
LS mean change[b)] (SE)	0.1 (0.03)	0.0 (0.03)
p-value[b)]	—	0.0142
Change from baseline to Week 3, n	161	176
LS mean change[b)] (SE)	0.2 (0.04)	0.0 (0.03)
p-value[b)]	—	0.0097
Change from baseline to Week 4, n	152	173
LS mean change[b)] (SE)	0.1 (0.04)	0.0 (0.03)
p-value[b)]	—	0.2656
Change from baseline to Week 6, n	129	164
LS mean change[b)] (SE)	0.1 (0.04)	0.0 (0.03)
p-value[b)]	—	0.5437
Change from baseline to Week 8, n	119	156
LS mean change[b)] (SE)	0.0 (0.03)	-0.0 (0.03)
p-value[b)]	—	0.5057
Change from baseline to Week 10, n	110	146
LS mean change[b)] (SE)	-0.0 (0.04)	-0.0 (0.03)
p-value[b)]	—	0.8193
Change from baseline to Week 12, n	101	141
LS mean change[b)] (SE)	0.0 (0.04)	0.0 (0.04)
p-value[b)]	—	0.7227
Change from baseline to Week 16, n	81	129
LS mean change[b)] (SE)	0.0 (0.04)	-0.1 (0.03)
p-value[b)]	—	0.1753
Change from baseline to Week 20, n	75	129
LS mean change[b)] (SE)	0.0 (0.05)	-0.1 (0.04)
p-value[b)]	—	0.0867
Change from baseline to Week 24, n	61	121
LS mean change[b)] (SE)	-0.0 (0.04)	-0.0 (0.03)
p-value[b)]	—	0.6619
Change from baseline to Week 26, n	55	110
LS mean change[b)] (SE)	-0.1 (0.04)	-0.1 (0.03)
p-value[b)]	—	0.6936
Change from baseline to period endpoint, n	190	189
LS mean change[b)] (SE)	0.8 (0.06)	0.2 (0.06)
p-value[b)]	—	< 0.0001

Source: CSR Table 20

ベースラインは、Day 1 前の最終評価時点とした。また、エンドポイントは二重盲検期の最終投与後 3 日目までの最終評価時点とした

CGI-S スコアは、高得点ほど病態の重篤度が上がることを示す

a) 分散分析（ANOVA）モデル、投与群を固定効果とした

b) 共分散分析（ANCOVA）モデル、投与群を固定効果とし、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

その他の評価

・ Calgary Depression Scale for Schizophrenia スコア
二重盲検期の CDS スコアのベースライン時の最小二乗平均及びベースライン時からの最小二乗平均の変化量は両群ともに小さく、ほとんどの評価時点で両群間に統計的有意な差はなかったが、最終評価時点では両群間で有意な差が認められた（アセナピン 5-10 mg BID 群：0.4、プラセボ群：1.1、p = 0.0270）。
非盲検期の最終評価時点での、CDS スコアの平均変化量は、アセナピン 5-10 mg BID 群とプラセボ群で同程度であった（アセナピン 5-10 mg BID 群：-1.1、プラセボ群：-0.8）。また、非盲検期の最終評価時点での、CDS スコアの平均でも、アセナピン 5-10 mg BID 群とプラセボ群は同程度であった（両群ともに 1.0）。

・ InterSePT Scale for Suicidal Thinking-Modified-Modified スコア
二重盲検期の ISST-Modified スコアのベースライン時の最小二乗平均とそのベースライン時からの変化量は両群ともに小さかった。また、いずれの評価時点でも、ISST-Modified スコアの最小二乗平均のベースライン時からの変化量は、両群間で統計的有意差はなかった。
非盲検期の最終評価時点での、ISST-Modified スコアの変化量は、アセナピン 5-10 mg BID 群とプラセボ群で同程度であった（両群ともに-0.1）。また、非盲検期の最終評価時点での、ISST-Modified スコアの平均でも、アセナピン 5-10 mg BID 群とプラセボ群は同程度であった（アセナピン 5-10 mg BID 群：0.0、プラセボ群：0.1）。

・ Global Cognitive Function Scale
二重盲検期のいずれの評価時点でも、CogFu の最小二乗平均のベースライン時からの変化量は、プラセボ群に比較して、アセナピン 5-10 mg BID 群で統計的に有意に大きかった（アセナピン 5-10 mg BID 群：2.0、プラセボ群：-2.0、p < 0.0001）。
二重盲検期の最終評価時点の CogFu 全般改善度は、プラセボ群に比較して、アセナピン 5-10 mg BID 群で統計的に有意に減少した（アセナピン 5-10 mg BID 群：-0.1、プラセボ群：0.3、p < 0.0001）。

・ Central Nervous System Vital Signs Neurocognitive Battery
二重盲検期の CNS Vital Signs の「attention/vigilance」のベースラインから最終評価時点までの最小二乗平均の変化量は、プラセボ群とアセナピン 5-10 mg BID 群で統計的有意な差が見られたが（p = 0.0183）、その他の CNS Vital Signs 項目では統計的有意な差はなかった。

・ Personal Evaluation of Transitions in Treatment
非盲検期で PeTiT の評価を実施した。PeTiT 合計スコアの最小二乗平均の変化量は小さく、割付群と非割付群で大差なかった。

2.7.6.53.4 安全性の評価

2.7.6.53.4.1 安全性解析対象集団

安全性評価項目には、AST 集団を用いた。AST 集団は、非盲検期に少なくとも 1 回でもアセナピンを服用した 700 名の被験者とした。

2.7.6.53.4.2 有害事象の解析

非盲検期と二重盲検期の有害事象発現頻度の概括を表 2.7.6.53-15及び表 2.7.6.53-16に示した。

表 2.7.6.53-15 非盲検期の有害事象発現頻度の概括（AST 集団）

Adverse Event Category	非割付群 (N = 314)	割付群 (N = 386)	全被験者 (N = 700)
Subjects with AEs			
All AEs/SAEs	228 (72.6)	251 (65.0)	479 (68.4)
Related AEs/SAEs	167 (53.2)	202 (52.3)	369 (52.7)
Subjects with AEs by sex			
Male	195	221	416
All AEs/SAEs	139 (71.3)	136 (61.5)	275 (66.1)
Related AEs/SAEs	105 (53.8)	109 (49.3)	214 (51.4)
Female	119	165	284
All AEs/SAEs	89 (74.8)	115 (69.7)	204 (71.8)
Related AEs/SAEs	62 (52.1)	93 (56.4)	155 (54.6)
Subjects with AEs by race			
Caucasian	190	281	471
All AEs/SAEs	137 (72.1)	171 (60.9)	308 (65.4)
Related AEs/SAEs	101 (53.2)	137 (48.8)	238 (50.5)
Black	60	40	100
All AEs/SAEs	45 (75.0)	30 (75.0)	75 (75.0)
Related AEs/SAEs	29 (48.3)	23 (57.5)	52 (52.0)
Asian	53	63	116
All AEs/SAEs	38 (71.7)	49 (77.8)	87 (75.0)
Related AEs/SAEs	31 (58.5)	41 (65.1)	72 (62.1)
Other	11	2	13
All AEs/SAEs	8 (72.7)	1 (50.0)	9 (69.2)
Related AEs/SAEs	6 (54.5)	1 (50.0)	7 (53.8)
Subjects with AEs by maximum intensity			
All AEs/SAEs			
Mild	68 (21.7)	127 (32.9)	195 (27.9)
Moderate	127 (40.4)	112 (29.0)	239 (34.1)
Severe	32 (10.2)	12 (3.1)	44 (6.3)
Unknown	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
Related AEs/SAEs			
Mild	59 (18.8)	106 (27.5)	165 (23.6)
Moderate	88 (28.0)	89 (23.1)	177 (25.3)
Severe	19 (6.1)	7 (1.8)	26 (3.7)
Unknown	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
Subjects discontinued due to AEs			
All AEs/SAEs	93 (29.6)	1 (0.3)	94 (13.4)
Related AEs/SAEs	60 (19.1)	1 (0.3)	61 (8.7)
Subjects with SAEs			
All SAEs	39 (12.4)	3 (0.8)	42 (6.0)
Related SAEs	8 (2.5)	1 (0.3)	9 (1.3)
Deaths			
All SAEs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Related SAEs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects discontinued due to SAEs			
All SAEs	24 (7.6)	0 (0.0)	24 (3.4)
Related SAEs	6 (1.9)	0 (0.0)	6 (0.9)

Source: CSR Table25

非盲検期の治験薬投与による有害事象は、以下のとおり収集した

割付前治験中止例：重篤な有害事象は初回投与日から最終投与日後 30 日目までに発現したものとし、その他の有害事象は、初回投与日から最終投与日後 7 日目までに発現したものとした

割付例：初回投与日から割付時までに発現したものとした

特記 : 非重篤／重篤な有害事象により治験中止した場合は除き、治験薬投与により発現したと eCRF に記載されたものを集計した。なお、非重篤／重篤な有害事象により治験中止した場合は、「end-of treatment eCRF」に記録した。治験薬投与による有害事象とは、治験責任医師により「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

AE : adverse event、N : total number of subjects、n : number of subjects in category、SAE : serious adverse event

表 2.7.6.53-16 二重盲検期の有害事象発現頻度の概括（割付群）

Adverse Event Category	プラセボ群 (N = 192)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N = 194)
Subjects with AEs		
All AEs/SAEs	106 (55.2)	89 (45.9)
Related AEs/SAEs	52 (27.1)	44 (22.7)
Subjects with AEs by sex		
Male	116	105
All AEs/SAEs	58 (50.0)	40 (38.1)
Related AEs/SAEs	32 (27.6)	22 (21.0)
Female	76	89
All AEs/SAEs	48 (63.2)	49 (55.1)
Related AEs/SAEs	20 (26.3)	22 (24.7)
Subjects with AEs by race		
Caucasian	140	141
All AEs/SAEs	77 (55.0)	65 (46.1)
Related AEs/SAEs	34 (24.3)	32 (22.7)
Black	18	22
All AEs/SAEs	10 (55.6)	11 (50.0)
Related AEs/SAEs	3 (16.7)	2 (9.1)
Asian	33	30
All AEs/SAEs	19 (57.6)	12 (40.0)
Related AEs/SAEs	15 (45.5)	10 (33.3)
Other	1	1
All AEs/SAEs	0 (0.0)	1 (100.0)
Related AEs/SAEs	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with AEs by maximum intensity		
All AEs/SAEs		
Mild	41 (21.4)	45 (23.2)
Moderate	53 (27.6)	35 (18.0)
Severe	12 (6.3)	9 (4.6)
Related AEs/SAEs		
Mild	20 (10.4)	24 (12.4)
Moderate	27 (14.1)	17 (8.8)
Severe	5 (2.6)	3 (1.5)
Subjects discontinued due to AEs		
All AEs/SAEs	53 (27.6)	15 (7.7)
Related AEs/SAEs	29 (15.1)	5 (2.6)
Subjects with SAEs		
All SAEs	19 (9.9)	6 (3.1)
Related SAEs	8 (4.2)	2 (1.0)
Deaths		
All SAEs	0 (0.0)	0 (0.0)
Related SAEs	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects discontinued due to SAEs		
All SAEs	15 (7.8)	3 (1.5)
Related SAEs	8 (4.2)	2 (1.0)

Source: CSR Table 26

重篤な有害事象は二重盲検割付日から最終投与日後 30 日目までに発現したものとし、その他の有害事象は、初回投与日から最終投与日後 7 日目までに発現したものとした

特記 : 非重篤／重篤な有害事象により治験中止した場合は除き、治験薬投与により発現したと eCRF に記載されたものを集計した。なお、非重篤／重篤な有害事象により治験中止した場合は、「end-of treatment eCRF」に記録した。治験薬投与による有害事象とは、治験責任医師により「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

AE : adverse event、N : total number of subjects、n : number of subjects in category、SAE : serious adverse event

2.7.6.53.4.2.1 全ての有害事象

非盲検期で発現した全ての有害事象を表 2.7.6.53-67に、二重盲検期で発現した示した全ての有害事象を表 2.7.6.53-68に示した。

2.7.6.53.4.2.2 比較的よく見られる有害事象

非盲検期に 2%以上の被験者に発現した有害事象の一覧を表 2.7.6.53-17に示した。

二重盲検期に 2%以上の被験者に発現した有害事象の一覧を表 2.7.6.53-18に示した。

非盲検期では、全体の 68.4%（479/700 名）の被験者で、少なくとも 1 件以上の有害事象が発現した。二重盲検期に割り付けられた被験者（割付群）では、アセナピン 5-10 mg BID 群で 45.9%（89/194 名）、プラセボ群で 55.2%（106/192 名）に、少なくとも 1 件以上の有害事象が発現した。

非割付群で 5%以上に発現し、割付群の 2 倍以上の発現頻度を示した有害事象は、統合失調症であった（非割付群：5.4%、割付群：0.3%）。逆に、割付群で 5%以上に発現し、非割付群の 2 倍以上の発現頻度を示した事象は、体重増加であった（非割付群：3.5%、割付群：7.8%）。

表 2.7.6.53-17 非盲検期に 2%以上の被験者に発現した有害事象一覧（AST 集団）

基本語	非割付群 (N = 314)	割付群 (N = 386)	全被験者 (N = 700)
有害事象発現被験者数（%）	228 (72.6)	251 (65.0)	479 (68.4)
傾眠	54 (17.2)	63 (16.3)	117 (16.7)
不眠症	42 (13.4)	57 (14.8)	99 (14.1)
頭痛	19 (6.1)	35 (9.1)	54 (7.7)
体重増加	11 (3.5)	30 (7.8)	41 (5.9)
不安	34 (10.8)	23 (6.0)	57 (8.1)
アカシジア	21 (6.7)	22 (5.7)	43 (6.1)
パーキンソニズム	12 (3.8)	20 (5.2)	32 (4.6)
激越	25 (8.0)	18 (4.7)	43 (6.1)
鎮静	12 (3.8)	18 (4.7)	30 (4.3)
悪心	15 (4.8)	15 (3.9)	30 (4.3)
うつ病	15 (4.8)	14 (3.6)	29 (4.1)
口の感覚鈍麻	11 (3.5)	14 (3.6)	25 (3.6)
体重減少	3 (1.0)	14 (3.6)	17 (2.4)
下痢	5 (1.6)	13 (3.4)	18 (2.6)
無力症	14 (4.5)	11 (2.8)	25 (3.6)
疲労	11 (3.5)	11 (2.8)	22 (3.1)
浮動性めまい	14 (4.5)	10 (2.6)	24 (3.4)
振戦	6 (1.9)	10 (2.6)	16 (2.3)
鼻咽頭炎	6 (1.9)	9 (2.3)	15 (2.1)
口内乾燥	7 (2.2)	8 (2.1)	15 (2.1)
気分変化	7 (2.2)	7 (1.8)	14 (2.0)
幻聴	13 (4.1)	4 (1.0)	17 (2.4)
統合失調症	17 (5.4)	1 (0.3)	18 (2.6)

Source: CSR Table 31

MedDRA ver. 11.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）

有害事象は、以下のとおり収集した

割付前に中止した被験者：重篤な有害事象は初回投与日から最終投与日後 30 日目までに発現したものとし、その他の有害事象は、初回投与日から最終投与日後 7 日目までに発現したものとした

割り付けられた被験者：初回投与日から割付時までに発現したものとした

二重盲検期に、アセナピン5-10 mg BID群でよく見られた有害事象は、不安（アセナピン5-10 mg BID群：8.2%、プラセボ群：10.9%）、体重増加（アセナピン 5-10 mg BID 群：6.7%、プラセボ群：3.6%）、不眠症（アセナピン 5-10 mg BID 群：6.2%、プラセボ群：13.5%）であり、このうち体重増加はプラセボ群よりも高い発現頻度であった。

表 2.7.6.53-18 二重盲検期に 2%以上の被験者に発現した有害事象一覧（割付群）

基本語	プラセボ群 (N = 192)	アセナピン群 5-10 mg BID (N = 194)
有害事象発現被験者数（%）	106 (55.2)	89 (45.9)
不安	21 (10.9)	16 (8.2)
体重増加	7 (3.6)	13 (6.7)
不眠症	26 (13.5)	12 (6.2)
統合失調症	31 (16.1)	9 (4.6)
体重減少	16 (8.3)	7 (3.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.0)	6 (3.1)
頭痛	2 (1.0)	6 (3.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	5 (2.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	5 (2.6)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	5 (2.6)
うつ病	5 (2.6)	5 (2.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	5 (2.6)
激越	11 (5.7)	4 (2.1)
アカシジア	3 (1.6)	4 (2.1)
背部痛	0 (0.0)	4 (2.1)
緊張	4 (2.1)	3 (1.5)
妄想	11 (5.7)	2 (1.0)
易刺激性	7 (3.6)	2 (1.0)
鼻咽頭炎	4 (2.1)	2 (1.0)
統合失調症、妄想型	7 (3.6)	2 (1.0)
食欲減退	4 (2.1)	1 (0.5)
幻覚	13 (6.8)	1 (0.5)
幻聴	7 (3.6)	1 (0.5)
疲労	4 (2.1)	0 (0.0)
気分変化	4 (2.1)	0 (0.0)
疑い深さ	4 (2.1)	0 (0.0)

Source: CSR Table 32
MedDRA ver. 11.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
重篤な有害事象は割付日から最終投与日後 30 日目までに発現したものとし、その他の有害事象は、割付日から最終投与日後 7 日目までに発現したものとした

2.7.6.53.4.2.3 程度別の有害事象

非盲検期で発現した程度別有害事象の一覧を表 2.7.6.53-69に、二重盲検期で発現した程度別有害事象の一覧を表 2.7.6.53-70に示した。

2.7.6.53.4.2.4 割付後の特定の評価時点で発現した有害事象

割付後 7、14、42 日目までに発現した有害事象一覧を表 2.7.6.53-19 ~ 表 2.7.6.53-21に示した。

割付後 7 日目までに発現した有害事象

プラセボ群で 2%以上の被験者に発現した有害事象は、不安と不眠症であり、これらは、非盲検期でも最も多く発現した有害事象だった。

割付後 7 日目までの重篤な有害事象は、プラセボ群では認められず、アセナピン 5-10 mg BID 群では 1 名に不安が発現した。また、投与中止に至った有害事象は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 0.5%（1/194 名）、プラセボ群で 2.1%（4/192 名）に発現した。なお、重度の有害事象は、いずれの群にも発現しなかった。

表 2.7.6.53-19 割付後 7 日目までに 2%以上の被験者に発現した有害事象一覧（割付群）

基本語	プラセボ群 (N = 192)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N = 194)
有害事象発現被験者数（%）	26 (13.5)	23 (11.9)
不安	7 (3.6)	2 (1.0)
不眠症	4 (2.1)	1 (0.5)

Source: CSR Table 33
MedDRA ver. 11.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
全ての有害事象は割付日から 7 日目までに発現したものとし、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

割付後 14 日目までに発現した有害事象

プラセボ群で 2%以上の被験者に発現した有害事象は、不安と不眠症、疲労、統合失調症であり、これらはアセナピン 5-10 mg BID 群でもプラセボ群よりも低頻度ながらも発現した。

割付後 14 日目での不安と不眠症の発現頻度は、割付後 7 日目時点よりも高かった。重篤な有害事象として、不安がアセナピン 5-10 mg BID 群で 1 名に、プラセボ群で 3 名に発現した。また、投与中止に至った有害事象は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 0.5%（1/194 名）、プラセボ群で 5.2%（10/192 名）の被験者で発現した。このうちプラセボ群で最も多かったのは、統合失調症（2.6%、5/192 名）で、次いで不安、うつ病、易刺激性が多かった（各 1.0%、2/192 名）。なお、重度の有害事象は、プラセボ群の 1 名に発現したが、アセナピン 5-10 mg BID 群では発現しなかった。

表 2.7.6.53-20 割付後 14 日目までに 2%以上の被験者に発現した有害事象一覧（割付群）

基本語	プラセボ群 (N = 192)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N = 194)
有害事象発現被験者数（%）	35 (18.2)	26 (13.4)
不安	9 (4.7)	3 (1.5)
不眠症	6 (3.1)	2 (1.0)
疲労	4 (2.1)	0 (0.0)
統合失調症	5 (2.6)	0 (0.0)

Source: CSR Table 34
MedDRA ver. 11.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
全ての有害事象は割付日から 14 日目までに発現したものとし、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

割付後 42 日目までに発現した有害事象

割付後 42 日目に、よく見られた有害事象（発現頻度が 2%以上）の発現頻度は、疲労を除き、いずれも割付後 14 日目時点よりも高かった。

プラセボ群の発現頻度が 5%以上で、かつアセナピン 5-10 mg BID 群の 2 倍以上の発現頻度を示した有害事象は、不眠症（アセナピン 5-10 mg BID 群：1.5%、プラセボ群：5.7%）と統合失調症（アセナピン 5-10 mg BID 群：1.5%、プラセボ群：6.3%）であった。重篤な有害事象として、アセナピン 5-10 mg BID 群で不安が 1 名に発現した。プラセボ群では、重篤な有害事象が 8 名に発現した。その内訳は、血中ブドウ糖減少（0.5%、1/192 名）、幻聴（0.5%、1/192 名）、妄想症（0.5%、1/192 名）、統合失調症（2.6%、5/192 名）、統合失調症、妄想型（1.0%、2/192 名）であった。投与中止に至った有害事象は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 2.6%（5/194 名）、プラセボ群で 12.0%（23/192 名）の被験者で発現した。なお、重度の有害事象は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 1.0%（2/194 名）、プラセボ群で 3.1%（6/192 名）の被験者で発現し、最もよく見られた事象は、統合失調症（アセナピン 5-10 mg BID 群：1.0%、プラセボ群：2.1%）と幻聴（アセナピン 5-10 mg BID 群：0%、プラセボ群：1.0%）であった。

表 2.7.6.53-21 割付後 42 日目までに 2%以上の被験者に発現した有害事象一覧（割付群）

基本語	プラセボ群 (N = 192)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N = 194)
有害事象発現被験者数（%）	70 (36.5)	49 (25.3)
不安	15 (7.8)	7 (3.6)
体重増加	3 (1.6)	7 (3.6)
アカシジア	1 (0.5)	4 (2.1)
不眠症	11 (5.7)	3 (1.5)
統合失調症	12 (6.3)	3 (1.5)
激越	6 (3.1)	2 (1.0)
体重減少	6 (3.1)	2 (1.0)
うつ病	4 (2.1)	1 (0.5)
易刺激性	4 (2.1)	1 (0.5)
疲労	4 (2.1)	0 (0.0)
幻覚	4 (2.1)	0 (0.0)
幻聴	5 (2.6)	0 (0.0)

Source: CSR Table 35
MedDRA ver. 11.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
全ての有害事象は割付日から 42 日目までに発現したものとし、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

2.7.6.53.4.2.5 因果関係別有害事象の一覧

非盲検期で発現した因果関係別有害事象の一覧を表 2.7.6.53-71に、二重盲検期で発現した因果関係別有害事象の一覧を表 2.7.6.53-72に示した。

2.7.6.53.4.3 重篤な有害事象

2.7.6.53.4.3.1 死亡

非盲検期及び二重盲検期ともに、死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.53.4.3.2 死亡以外の重篤な有害事象

非盲検期では、重篤な有害事象が 6.0%（42/700 名）の被験者に発現した。このうち半数以上（24/42 名）が、「統合失調症（原疾患）の悪化[*1)]」であった。その他、精神医学的に重篤な有害事象は、激越（2 名）、抑うつ症状（1 名）、幻聴（1 名）、幻視（1 名）、思考異常（1 名）、殺人念慮（1 名）、妄想症（1 名）、自殺念慮（1 名）、自殺企図（1 名）が発現した。

二重盲検期では、重篤な有害事象の発現率は、アセナピン 5-10 mg BID 群よりもプラセボ群で高く、アセナピン 5-10 mg BID 群、プラセボ群でそれぞれ、3.1%（6/194 名）、9.9%（19/192 名）の被験者に発現した。これらのうち大多数（アセナピン 5-10 mg BID 群 4/6 名、プラセボ群 16/19 名）が、「統合失調症（原疾患）の悪化[*1)]」であった。その他、精神医学的に重篤な有害事象は、アセナピン 5-10 mg BID 群で不安（1 名）、プラセボ群で大うつ病（1 名）、幻聴（1 名）、妄想症（1 名）が発現した。

*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 2.7.6.53-22 非盲検期の重篤な有害事象の一覧（AST 集団）

基本語	非割付群 (N = 314)	割付群 (N = 386)	全被験者 (N = 700)
有害事象発現被験者数（%）	39 (12.4)	3 (0.8)	42 (6.0)
糖尿病	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
高血圧	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
偶発的過量投与	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
激越	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
虫垂炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
亀頭包皮炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
気管支炎	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
痙攣	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
抑うつ症状	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
注意力障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
嚥下障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
外耳蜂巣炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
幻聴	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
幻視	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
殺人念慮	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
低血糖症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
閉塞性鼠径ヘルニア	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
非心臓性胸痛	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
過量投与	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
妄想症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
肺炎	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
睡眠の質低下	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
精神病性障害	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
呼吸不全	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
交通事故	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
統合失調症	10 (3.2)	0 (0.0)	10 (1.4)
統合失調症、妄想型	11 (3.5)	0 (0.0)	11 (1.6)
統合失調症、鑑別不能型	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
敗血症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
脊髄損傷	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
スティーブンス・ジョンソン症候群	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
自殺念慮	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
自殺企図	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
思考異常	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
刺激無反応	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)

Source: CSR Table 27

MedDRA ver. 11.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）

割付前に中止した被験者：重篤な有害事象は初回投与日から最終投与日後 30 日までに発現したものとし、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

表 2.7.6.53-23 二重盲検期の重篤な有害事象の一覧（割付群）

基本語	プラセボ群 (N = 192)	アセナピン 5-10 mg BID 群 (N = 194)
有害事象発現被験者数（%）	19 (9.9)	6 (3.1)
統合失調症	9 (4.7)	2 (1.0)
統合失調症、妄想型	7 (3.6)	2 (1.0)
不安	0 (0.0)	1 (0.5)
転倒	0 (0.0)	1 (0.5)
橈骨骨折	0 (0.0)	1 (0.5)
卵管卵巣炎	1 (0.5)	0 (0.0)
血中ブドウ糖減少	1 (0.5)	0 (0.0)
幻聴	1 (0.5)	0 (0.0)
低体温	1 (0.5)	0 (0.0)
大うつ病	1 (0.5)	0 (0.0)
妄想症	1 (0.5)	0 (0.0)
遅発性ジスキネジア	1 (0.5)	0 (0.0)

Source: CSR Table 28

MedDRA ver. 11.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）

重篤な全ての有害事象は初回投与日から最終投与日後 30 日までに発現したものとし、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

表 2.7.6.53-24 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）[a]	重篤な有害事象（MedDRA 基本語）	発現（日後）[b]	終了（日後）[b]	程度	因果関係	処置	転帰
非盲検期に発現した事象												
A 5-10 mg	10011002	52	女性	白人	84	肺炎	84	107	中等度	なし	中止	回復
A 5-10 mg	10041010	24	男性	白人	85	統合失調症	90	159	中等度	なし	なし	回復
A 5-10 mg	10041011	51	男性	白人	35	統合失調症	35	74	中等度	おそらくなし	中止	回復
A 5-10 mg	10051010	21	男性	白人	80	気管支炎	74	82	中等度	なし	中止	回復
A 5-10 mg	10051023	24	男性	白人	152	虫垂炎	154	167	中等度	なし	中止	回復
A 5-10 mg	10061013	23	女性	白人	24	統合失調症	29	72	中等度	おそらくなし	NA	回復したが、後遺症あり
A 5-10 mg	10071004	24	男性	白人	174	統合失調症	175	204	中等度	おそらくなし	中止	回復
A 5-10 mg	10111003	23	男性	白人	56	亀頭包皮炎	43	51	重度	おそらくなし	なし	回復
						スティーブンス・ジョンソン症候群	43	51	重度	おそらくなし	なし	回復
A 5-10 mg	10201004	31	男性	アジア人	111	過量投与	66	66	軽度	おそらくあり	なし	回復
A 5-10 mg	10211004	23	男性	アジア人	142	自殺企図	142	150	重度	可能性あり	中止	回復
A 5-10 mg	10241006	36	男性	白人	159	統合失調症、妄想型	157	174	中等度	なし	中止	回復
A 5-10 mg	10241007	51	男性	白人	184	激越	166	204	中等度	なし	中止	回復
						統合失調症	208	232	軽度	なし	NA	回復
A 5-10 mg	10351001	51	女性	白人	30	妄想症	29	108	中等度	おそらくなし	NA	回復
						統合失調症、妄想型	29	108	中等度	おそらくなし	NA	回復
A 5-10 mg	10351011	51	女性	白人	65	統合失調症、妄想型	65	79	中等度	おそらくなし	中止	回復
A 5-10 mg	10351020	40	女性	白人	105	統合失調症、妄想型	106	143	重度	おそらくなし	中止	回復
A 5-10 mg	10371002	37	男性	白人	7	統合失調症、妄想型	7	53	中等度	おそらくなし	NA	回復
A 5-10 mg	10441004	60	男性	白人	77	閉塞性鼠径ヘルニア	77	81	重度	なし	中止	回復
A 5-10 mg	10441005	62	男性	白人	146	統合失調症	146	150	重度	可能性あり	中止	回復
A 5-10 mg	10451005	60	女性	白人	188	統合失調症、妄想型	195	262	重度	なし	NA	回復
A 5-10 mg	10461006	23	男性	白人	70	統合失調症	65	95	重度	なし	中止	回復
A 5-10 mg	11021005	65	男性	白人	213	コントロール不良の糖尿病	137	144	重度	なし	なし	回復
						低血糖症	180	190	中等度	なし	中断	回復
						痙攣	226	231	重度	なし	NA	回復
A 5-10 mg	11021008	72	男性	白人	149	敗血症	149	158	重度	なし	中止	回復
A 5-10 mg	11021014	54	女性	黒人	49	統合失調症、妄想型	49	69	重度	可能性あり	中止	回復
A 5-10 mg	11031007	44	男性	黒人	181	精神病性障害	183	185	重度	おそらくなし	NA	回復
A 5-10 mg	11071009	56	男性	黒人	106	嚥下障害	106	継続中	重度	なし	中止	未回復
						交通事故	106	継続中	重度	なし	中止	未回復
						脊髄損傷	106	継続中	重度	なし	中止	未回復
						呼吸不全	106	継続中	重度	なし	中止	未回復
A 5-10 mg	11071014	41	女性	白人	183	注意力障害	203	206	重度	なし	NA	回復
						睡眠の質低下	203	206	重度	なし	NA	回復
						思考異常	203	206	重度	なし	NA	回復
						統合失調症	203	206	重度	なし	NA	回復
A 5-10 mg	11111006	43	女性	黒人	22	統合失調症、妄想型	17	20	重度	可能性あり	NA	回復
A 5-10 mg	11121008	49	女性	黒人	140	激越	112	123	中等度	なし	なし	回復
A 5-10 mg	11171006	53	男性	白人	69	統合失調症、妄想型	84	99	中等度	なし	NA	回復
A 5-10 mg	11171007	44	女性	白人	42	統合失調症、妄想型	37	42	中等度	おそらくなし	中止	回復
A 5-10 mg	11171020	35	男性	黒人	17	殺人念慮	17	22	中等度	可能性あり	中止	回復
						統合失調症、妄想型	17	22	中等度	可能性あり	中止	回復
A 5-10 mg	11191012	29	女性	黒人	33	外耳蜂巣炎	7	10	中等度	なし	なし	回復
						気管支炎	41	44	重度	なし	NA	回復
						抑うつ症状	44	51	重度	なし	NA	回復
						幻聴	44	51	重度	なし	NA	回復
						幻視	44	51	重度	なし	NA	回復
						自殺念慮	44	51	重度	なし	NA	回復
A 5-10 mg	11191017	44	男性	黒人	10	非心臓性胸痛	14	17	重度	なし	NA	回復
A 5-10 mg	11211001	51	女性	白人	21	統合失調症、鑑別不能型	21	27	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）[a]	重篤な有害事象（MedDRA 基本語）	発現（日後）[b]	終了（日後）[b]	程度	因果関係	処置	転帰
A 5-10 mg	11271004	31	男性	黒人	110	統合失調症	49	55	中等度	おそらくなし	なし	回復
						統合失調症	110	116	中等度	おそらくなし	NA	NA
A 5-10 mg	11341024	37	女性	白人	44	精神病性障害	44	45	中等度	可能性あり	中止	回復
A 5-10 mg	11341027	64	男性	黒人	22	偶発的過量投与	22	23	中等度	あり	中止	回復
						刺激無反応	22	23	UNK	あり	中止	回復
A 5-10 mg	11351003	48	女性	黒人	114	統合失調症	105	117	中等度	なし	中止	回復
A 5-10 mg	11351006	46	男性	黒人	70	肺炎	30	36	中等度	なし	なし	回復
二重盲検期に発現した事象												
プラセボ	10041009	52	男性	白人	105	低体温	114	147	中等度	おそらくなし	中断	回復
プラセボ	10051016	31	男性	白人	113	統合失調症、妄想型	114	133	中等度	おそらくあり	中止	回復
プラセボ	10061007	24	男性	白人	90	統合失調症	95	134	中等度	可能性あり	NA	回復したが、後遺症あり
プラセボ	10061010	45	女性	白人	154	統合失調症	154	196	中等度	なし	中止	回復
プラセボ	10071006	28	男性	白人	9	統合失調症	9	71	中等度	おそらくなし	中止	回復
プラセボ	10091004	43	男性	白人	34	統合失調症	35	92	中等度	おそらくあり	中止	回復
プラセボ	10201008	33	女性	アジア人	36	統合失調症	40	41	中等度	なし	NA	回復
プラセボ	10201012	39	女性	アジア人	183	統合失調症、妄想型	197	203	重度	おそらくなし	NA	回復
プラセボ	10211008	52	女性	アジア人	84	胃腸炎	164	176	中等度	可能性あり	中断	回復
プラセボ	10271005	43	男性	白人	65	遅発性ジスキネジア	68	174	中等度	可能性あり	中止	回復
						統合失調症、妄想型	68	174	中等度	可能性あり	中止	回復
プラセボ	10301017	29	女性	白人	26	統合失調症、妄想型	26	65	中等度	おそらくなし	中止	回復
プラセボ	10311007	34	男性	白人	100	統合失調症、妄想型	100	120	軽度	可能性あり	中止	回復
プラセボ	10341004	32	男性	白人	118	高血圧	36	43	中等度	おそらくなし	なし	回復
プラセボ	10371001	41	女性	白人	21	統合失調症	22	81	重度	おそらくあり	中止	回復したが、後遺症あり
プラセボ	10461007	21	女性	白人	89	卵管卵巣炎	79	87	軽度	なし	なし	回復
プラセボ	10481004	46	女性	白人	96	統合失調症	96	149	中等度	可能性あり	中止	回復
プラセボ	10521004	40	男性	白人	148	統合失調症、妄想型	148	161	中等度	おそらくなし	中止	回復
プラセボ	11071001	53	女性	白人	33	統合失調症	33	45	重度	可能性あり	中止	回復
プラセボ	11071015	51	女性	黒人	159	血中ブドウ糖減少	12	13	中等度	なし	なし	回復
						統合失調症	150	156	重度	おそらくなし	中止	回復
プラセボ	11071017	33	男性	白人	17	幻聴	11	16	重度	おそらくなし	中止	回復したが、後遺症あり
						妄想症	11	16	重度	おそらくなし	中止	回復したが、後遺症あり
						統合失調症	11	16	重度	おそらくなし	中止	回復したが、後遺症あり
プラセボ	11341017	65	男性	白人	7	糖尿病	86	89	重度	なし	中断	回復したが、後遺症あり
プラセボ	11341028	42	女性	白人	171	大うつ病	194	195	重度	おそらくなし	NA	回復
A 5-10 mg	10041006	33	女性	白人	183	統合失調症	196	280	軽度	おそらくなし	NA	回復
A 5-10 mg	10051006	29	女性	白人	113	統合失調症、妄想型	115	168	中等度	あそらくあり	NA	回復
A 5-10 mg	10381006	34	女性	白人	60	統合失調症、妄想型	61	98	中等度	なし	中止	回復
A 5-10 mg	10441002	51	男性	白人	84	統合失調症	65	83	重度	可能性あり	中止	回復
A 5-10 mg	10451001	73	女性	白人	42	橈骨骨折	46	90	中等度	なし	NA	回復
						転倒	46	90	中等度	なし	NA	回復
A 5-10 mg	11191003	51	男性	黒人	1	不安	2	7	軽度	おそらくなし	なし	回復

Source: CSR Listing 12.1.4, 12.2.1.3

MedDRA ver. 11.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）

NA：該当なし

UNK：不明

a) （最終投与日－投与開始日）＋1

b) 非盲検期に発現した事象は、非盲検期の投与開始日から、二重盲検期に発現した事象は、二重盲検期の投与開始日から算出した

投与群：A 5-10 mg - アセナピン 5-10 mg BID 群

2.7.6.53.4.4 その他の重要な有害事象

2.7.6.53.4.4.1 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 2.7.6.53-25及び表 2.7.6.53-26に示した。

非盲検期では、有害事象により投与中止に至った被験者は、29.6%（93/314 名）であった。そのうち最も多かった有害事象は、統合失調症（3.8%、12/314 名）であった。その他、投与中止に至った有害事象で 2%以上の発現率を示したものは、不眠症（3.2%、10/314 名）、不安（2.9%、9/314 名）、妄想（2.2%、7/314 名）、うつ病（2.2%、7/314 名）、幻聴（2.2%、7/314 名）、統合失調症、妄想型（2.2%、7/314 名）、傾眠（2.2%、7/314 名）であった。

表 2.7.6.53-25 非盲検期で 2 名以上の被験者に発現した投与中止に至った有害事象の一覧（AST 集団）

基本語	非割付群 (N = 314)
有害事象による中止（%）	93 (29.6)
統合失調症	12 (3.8)
不眠症	10 (3.2)
不安	9 (2.9)
妄想	7 (2.2)
うつ病	7 (2.2)
幻聴	7 (2.2)
統合失調症、妄想型	7 (2.2)
傾眠	7 (2.2)
激越	6 (1.9)
妄想症	6 (1.9)
アカシジア	4 (1.3)
幻覚	4 (1.3)
悪心	4 (1.3)
無力症	3 (1.0)
浮動性めまい	3 (1.0)
自殺念慮	3 (1.0)
異常行動	2 (0.6)
下痢	2 (0.6)
疲労	2 (0.6)
胃炎	2 (0.6)
高血圧	2 (0.6)
口の感覚鈍麻	2 (0.6)
易刺激性	2 (0.6)
筋固縮	2 (0.6)
筋力低下	2 (0.6)
パーキンソニズム	2 (0.6)
肺炎	2 (0.6)
自殺企図	2 (0.6)
思考異常	2 (0.6)

Source: CSR Table 29
MedDRA ver. 11.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）

表 2.7.6.53-26 二重盲検期でいずれかの群で2名以上の被験者に発現した投与中止に至った有害事象の一覧（割付群）

基本語	プラセボ (N = 192)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 194)
有害事象による中止（%）	53 (27.6)	15 (7.7)
統合失調症	30 (15.6)	7 (3.6)
不安	7 (3.6)	5 (2.6)
うつ病	3 (1.6)	5 (2.6)
不眠症	5 (2.6)	4 (2.1)
緊張	3 (1.6)	3 (1.5)
激越	7 (3.6)	2 (1.0)
妄想	9 (4.7)	2 (1.0)
統合失調症、妄想型	6 (3.1)	2 (1.0)
関連妄想	2 (1.0)	1 (0.5)
幻覚	9 (4.7)	1 (0.5)
幻聴	5 (2.6)	1 (0.5)
敵意	2 (1.0)	1 (0.5)
易刺激性	6 (3.1)	1 (0.5)
被害妄想	3 (1.6)	1 (0.5)
気分変化	3 (1.6)	0 (0.0)
睡眠障害	2 (1.0)	0 (0.0)
疑い深さ	3 (1.6)	0 (0.0)

Source: CSR Table 30
MedDRA ver. 11.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
重篤な有害事象は割付日から最終投与日 30 日目までに発現したものとし、その他の有害事象は、割付日から最終投与日 7 日目までに発現したものとした
同一被験者に投与中止に至る重複有害事象が発現した場合は、1 件として扱った
治験薬投与と eCRF に記載された非重篤／重篤な有害事象を集計した

2.7.6.53.4.4.2 錐体外路症状

錐体外路症状に関する有害事象の発現率を表 2.7.6.53-27 ~ 表 2.7.6.53-30に示した。

錐体外路症状は非盲検期に被験者の 10.9%（76/700 名）に発現した。重度のアカシジアが被験者 2 名で発現したが、その他の重度の事象は発現しなかった。なお、非盲検期にアカシジアで 4 名、パーキンソニズムで 2 名が投与中止に至った。

二重盲検期に錐体外路症状を発現した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群とプラセボ群で同程度であった（アセナピン 5-10 mg BID 群：3.1%、プラセボ群：4.7%）。二重盲検期のアセナピン 5-10 mg BID 群の錐体外路症状の発現率は、非盲検期よりも低いことから、これらは投与初期に発現しやすい傾向があると考えられる。なお、アセナピン 5-10 mg BID 群に錐体外路症状により投与中止に至った被験者はいなかったが、プラセボ群に遅発性のジスキネジアにより 1 名の被験者が投与中止に至った。

二重盲検期のベースラインからの錐体外路症状の程度の変化量は、アセナピン 5-10 mg BID 群とプラセボ群ともに小さく、同程度であった。

表 2.7.6.53-27 非盲検期の錐体外路症状に関する有害事象の一覧（AST 集団）

Clinically Relevant Category 基本語	非割付群 (N = 314)	割付群 (N = 386)	全被験者 (N = 700)
錐体外路症状発現被験者数（%）	28 (8.9)	48 (12.4)	76 (10.9)
アカシジア	21 (6.7)	22 (5.7)	43 (6.1)
アカシジア	21 (6.7)	22 (5.7)	43 (6.1)
ジスキネジア	0 (0.0)	6 (1.6)	6 (0.9)
ジスキネジア	0 (0.0)	6 (1.6)	6 (0.9)
遅発性ジスキネジア	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
ジストニア	3 (1.0)	6 (1.6)	9 (1.3)
ジストニア	3 (1.0)	5 (1.3)	8 (1.1)
斜頸	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
パーキンソニズム	12 (3.8)	20 (5.2)	32 (4.6)
パーキンソニズム	12 (3.8)	20 (5.2)	32 (4.6)

Source: CSR Table 76
MedDRA ver. 11.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
重篤な有害事象は割付日から最終投与日後 30 日目までに発現したものとし、その他の有害事象は、割付日から最終投与日後 7 日目までに発現したものとした

表 2.7.6.53-28 二重盲検期の錐体外路症状に関する有害事象の一覧（割付群）

基本語	プラセボ (N = 192)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 194)
錐体外路症状発現被験者数（%）	9 (4.7)	6 (3.1)
アカシジア	3 (1.6)	4 (2.1)
アカシジア	3 (1.6)	4 (2.1)
ジスキネジア	4 (2.1)	0 (0.0)
ジスキネジア	3 (1.6)	0 (0.0)
遅発性ジスキネジア	1 (0.5)	0 (0.0)
ジストニア	0 (0.0)	1 (0.5)
斜頸	0 (0.0)	1 (0.5)
パーキンソニズム	3 (1.6)	1 (0.5)
パーキンソニズム	3 (1.6)	1 (0.5)

Source: CSR Table 77
MedDRA ver. 11.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
重篤な有害事象は割付日から最終投与日後 30 日目までに発現したものとし、その他の有害事象は、割付日から最終投与日後 7 日目までに発現したものとした

表 2.7.6.53-29 非盲検期の評価スコアによる錐体外路症状を有する被験者一覧（AST 集団）

	非割付群			割付群			全被験者		
Scale	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)
AIMS Abnormal Involuntary Movement Global Score ≥ 2	308	2	(0.6)	377	8	(2.1)	685	10	(1.5)
BARS Global Score ≥ 2	306	23	(7.5)	369	25	(6.8)	675	48	(7.1)
SARS Total Score > 3	273	18	(6.6)	328	28	(8.5)	601	46	(7.7)

Source: CSR Table 78

表 2.7.6.53-30 二重盲検期の評価スコアによる錐体外路症状を有する被験者一覧（割付群）

	プラセボ			アセナピン 5-10 mg BID		
Scale	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)
AIMS Abnormal Involuntary Movement Global Score ≥ 2	185	7	(3.8)	187	2	(1.1)
BARS Global Score ≥ 2	184	6	(3.3)	187	2	(1.1)
SARS Total Score > 3	174	7	(4.0)	177	10	(5.6)

Source: CSR Table 79

2.7.6.53.4.5 臨床検査

2.7.6.53.4.5.1 プロラクチン

プロラクチンに関する表を表 2.7.6.53-31 ~ 表 2.7.6.53-36 に示した。

非盲検期に 5.1%（31/612 名）の被験者で、プロラクチン値が基準値上限の 4 倍以上の高値を示した。この 31 名のベースライン時のプロラクチン値は、6 名は異常値、14 名は高値であるが異常値ではない、11 名は正常であった。

評価対象被験者の 29.6%はプロラクチン値が高値へ変動し、14.5%は低値へ変動した。

二重盲検期に、プロラクチン値が基準値上限の 4 倍以上の高値を示した被験者の割合は、非盲検期よりも低く（非盲検期 : 5.1%、二重盲検期 : 2.8%）、アセナピン 5-10 mg BID 群で 2.8%（5/176 名）、プラセボ群で 4.2%（7/167 名）であった。アセナピン 5-10 mg BID 群で高値を示した 5 名のベースライン時のプロラクチン値は、1 名は異常値、2 名は高値であるが異常値ではない、2 名は正常であった。プラセボ群で高値を示した被験者のベースライン時のプロラクチン値は、いずれの被験者も正常であった。

二重盲検期のプロラクチン値が高値へ異常変動を示した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群では 25.9%、プラセボ群では 18.7%であった。また、二重盲検期のプロラクチン値が低値へ異常変動を示した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群では 5.0%、プラセボ群では 8.9%であった。二重盲検期のベースライン時からのプロラクチン値の平均変化量は、アセナピン 5-10 mg BID 群で -163.2 mIU/L、プラセボ群で-57.1 mIU/L であった。

表 2.7.6.53-31 非盲検期のベースライン後にプロラクチンの異常値を示した被験者数（AST 集団）

		非割付群 (N = 314)			割付群 (N = 386)			全被験者 (N = 700)		
Test Name	Criteria	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)
Prolactin	> 4 × ULN	228	8	(3.5)	384	23	(6.0)	612	31	(5.1)

Source: CSR Table 50

ULN：基準上限値

N assessed：ベースライン後に少なくとも 1 つ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）

ベースラインは非盲検期の初回投与日以前とした

ベースライン後の臨床検査値評価は以下のとおり

割り付けられた被験者：割付前又は割付時

割付前に中止した被験者：非盲検期の最終投与日から 7 日目まで

表 2.7.6.53-32 非盲検期に内分泌検査値で異常変動を示した被験者数（AST 集団）

		非割付群 (N = 314)			割付群 (N = 386)			全被験者 (N = 700)		
Test name	High or Low	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)
Prolactin	L/N→H	138	35	(25.4)	207	67	(32.4)	345	102	(29.6)
	N/H→L	214	27	(12.6)	359	56	(15.6)	573	83	(14.5)
Insulin, fasting	L/N→H	141	22	(15.6)	293	76	(25.9)	434	98	(22.6)
	N/H→L	151	9	(6.0)	300	27	(9.0)	451	36	(8.0)

Source: CSR Table 51

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 に異常変動した被験者数（割合）

ベースラインは非盲検期の初回投与日以前とした

ベースライン後の臨床検査値評価は以下のとおり

割り付けられた被験者：割付前又は割付時

割付前に中止した被験者：非盲検期の最終投与日から 7 日目まで

表 2.7.6.53-33 非盲検期の内分泌検査値の変化量（ベースライン、最終評価時点、ベースライン時から最終評価時点までの変化量）（AST 集団）

		Open-label Baseline					Open-label Period Endpoint					Difference				
Test name	Units	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range
非割付群																
Prolactin	mIU/L	314	681.9	377	872.16	9, 6065	228	527.4	243	808.92	7, 6324	228	-117.2	-40	864.23	-6056, 5461
Fasting insulin	pmol/L	244	97.2	65	131.26	1, 1479	158	110.0	69	124.71	10, 713	158	15.4	9	113.08	-578, 399
割付群																
Prolactin	mIU/L	384	766.8	417	892.86	10, 6076	384	359.8	191	623.12	2, 5915	384	-407.0	-177	958.54	-5446, 5680
Fasting insulin	pmol/L	320	85.3	60	105.08	2, 1215	316	105.4	63	145.32	1, 1396	316	19.8	6	152.70	-1114, 1265
全被験者																
Prolactin	mIU/L	698	728.6	388	883.98	9, 6076	612	422.2	212	702.19	2, 6324	612	-299.0	-121	934.39	-6056, 5680
Fasting insulin	pmol/L	564	90.4	62	117.17	1, 1479	474	106.9	65	138.68	1, 1396	474	18.4	8	140.63	-1114, 1265

Source: CSR Table 52

ベースラインは非盲検期の初回投与日以前とした

最終評価時点は以下のとおり

割り付けられた被験者：割付日前の最終評価時点

割付前に中止した被験者：非盲検期の最終投与日から 7 日目までの最終評価時点

表 2.7.6.53-34 二重盲検期のベースライン後にプロラクチンの異常値を示した被験者数（割付群）

		プラセボ (N = 192)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 194)		
Test Name	Criteria	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)
Prolactin	> 4 ×ULN	167	7	(4.2)	176	5	(2.8)

Source: CSR Table 53
ULN：基準値上限
N assessed：ベースライン後に少なくとも 1 つ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）

表 2.7.6.53-35 二重盲検期に内分泌検査値で異常変動した被験者数（割付群）

		プラセボ (N = 192)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 194)		
Test Name	High or Low	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)
Prolactin	L/N→H	134	25	(18.7)	143	37	(25.9)
	N/H→L	158	14	(8.9)	159	8	(5.0)
Insulin, fasting	L/N→H	133	15	(11.3)	148	31	(20.9)
	N/H→L	136	10	(7.4)	161	8	(5.0)

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 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 に異常変動した被験者数（割合）
ベースラインは非盲検期の初回投与日以前とした
ベースライン後の臨床検査値評価は以下のとおり
　割り付けられた被験者：割付前又は割付時
　割付前に中止した被験者：非盲検期の最終投与日から 7 日目まで

表 2.7.6.53-36 二重盲検期の内分泌検査値の変化量（ベースライン、最終評価時点、ベースライン時から最終評価時点までの差異）（割付群）

		Double-blind Baseline					Double-blind Period Endpoint					Difference				
Test Name	Units	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range
Treatment: アセナピン 5-10 mg BID																
Prolactin	mIU/L	186	386.5	193	641.20	2, 3901	176	226.9	71	529.82	4, 4484	176	-163.2	-38	638.89	-3305, 3977
Fasting insulin	pmol/L	182	115.6	70	158.17	1, 1396	168	140.9	69	220.78	1, 1542	168	27.1	7	189.85	-580, 1379
Treatment: プラセボ																
Prolactin	mIU/L	181	363	204	626.63	4, 5915	167	312.0	131	625.19	5, 5440	167	-57.1	-6	869.16	-5902, 5188
Fasting insulin	pmol/L	170	95.5	58	129.19	1, 1125	148	100.2	55	231.34	1, 2636	148	6.1	-1	234.84	-592, 2405

Source: CSR Table 55
ベースラインは Day 1 前の最終評価時点
最終評価時点は二重盲検期の最終投与日から 7 日目まで

2.7.6.53.4.5.2 代謝に関する臨床検査

代謝に関する臨床検査の一覧を表 2.7.6.53-37 ~ 表 2.7.6.53-42に示した。

非盲検期に顕著な異常値がよく見られた代謝に関する臨床検査項目は、glucose fasting（4.8%、23/482名）であった。また、glucose fasting が高値へ変動した被験者の割合は、28.9%（118/409 名）で、ベースラインからの平均変化量は 0.207 mmol/L であった。

HbA1c は、2.5%（15/610 名）の被験者で顕著な異常値が認められ、高値へ変動した被験者の割合は 7.7%（42/545 名）、ベースラインからの平均変化量は 0.10 %であった。

その他の代謝に関する臨床検査の顕著な異常値は、2%以下の被験者で認められ、TC 高値、HDL 低値、LDL 高値、TG 高値へ変動した被験者の割合は、それぞれ 8.5%、22.3%、6.3%、30.9%であった。

二重盲検期に顕著な異常値が見られた代謝に関する臨床検査項目は、LDL（アセナピン 5-10 mg BID 群：0.6%、1/176 名、プラセボ群：0%、0/166 名）、Triglycerides, fasting （アセナピン 5-10 mg BID 群：1.5%、2/137 名、プラセボ群：0.8%、1/122 名）、Glucose, fasting （アセナピン 5-10 mg BID 群：5.4%、9/168 名、プラセボ群：3.3%、5/151 名）、HbA1c（アセナピン 5-10 mg BID 群：2.3%、4/176 名、プラセボ群：0.6%、1/167 名）であった。

表 2.7.6.53-37 非盲検期のベースライン後の代謝に関する臨床検査値の異常値を示した被験者数（AST 集団）

Test Name	Criteria	非割付群 (N = 314)			割付群 (N = 386)			全被験者 (N = 700)		
		N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)
Total cholesterol	> 50% above ULN	227	0	(0.0)	386	1	(0.3)	613	1	(0.2)
LDL	> 50% above ULN	218	1	(0.5)	379	0	(0.0)	597	1	(0.2)
Triglycerides, fasting	> 500 mg/dL	107	1	(0.9)	260	2	(0.8)	367	3	(0.8)
Glucose, fasting	> 50% above ULN	161	7	(4.3)	321	16	(5.0)	482	23	(4.8)
	> 50% below LLN	－	0	(0.0)	－	1	(0.3)	－	1	(0.2)
HbA1c	> 8.0%	227	5	(2.2)	383	10	(2.6)	610	15	(2.5)

Source: CSR Table 43

ULN：基準値上限、LLN：基準値下限

N assessed：ベースライン後に少なくとも 1 つ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）

表 2.7.6.53-38 非盲検期に代謝に関する臨床検査値で異常変動を示した被験者数（AST 集団）

Test Name	High or Low	非割付群 (N = 314)			割付群 (N = 386)			全被験者 (N = 700)		
		N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)
Total cholesterol	L/N→H	205	15	(7.3)	347	32	(9.2)	552	47	(8.5)
	N/H→L	227	0	(0.0)	386	0	(0.0)	613	0	(0.0)
HDL	L/N→H	222	5	(2.3)	378	9	(2.4)	600	14	(2.3)
	N/H→L	162	30	(18.5)	268	66	(24.6)	430	96	(22.3)
LDL	L/N→H	202	5	(2.5)	352	30	(8.5)	554	35	(6.3)
	N/H→L	218	0	(0.0)	379	0	(0.0)	597	0	(0.0)
Triglycerides, fasting	L/N→H	81	16	(19.8)	194	69	(35.6)	275	85	(30.9)
	N/H→L	107	0	(0.0)	260	0	(0.0)	367	0	(0.0)
Glucose, fasting	L/N→H	141	31	(22.0)	268	87	(32.5)	409	118	(28.9)
	N/H→L	156	3	(1.9)	313	10	(3.2)	469	13	(2.8)
HbA1c	L/N→H	199	11	(5.5)	346	31	(9.0)	545	42	(7.7)
	N/H→L	226	0	(0.0)	383	2	(0.5)	609	2	(0.3)

Source: CSR Table 44

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 に異常変動した被験者数（割合）

ベースラインは非盲検期の初回投与日以前とした

ベースライン後の臨床検査値評価は以下のとおり

割り付けられた被験者：割付前又は割付時

割付前に中止した被験者：非盲検期の最終投与日から 7 日目まで

表 2.7.6.53-39 非盲検期の代謝に関する臨床検査値の変化量（ベースライン、最終評価時点、ベースラインから最終評価時点までの変化量）（AST 集団）

		Open-label Baseline					Open-label Period Endpoint					Difference				
Test Name	Units	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range
非割付群																
Total cholesterol	mmol/L	313	4.756	4.66	1.0759	2.33, 8.37	227	4.707	4.69	1.1364	1.81, 9.01	227	-0.036	-0.07	0.7305	-2.14, 2.44
HDL	mmol/L	313	1.239	1.19	0.3936	0.47, 3.83	227	1.224	1.19	0.3458	0.49, 3.08	227	-0.013	-0.03	0.2347	-0.76, 0.90
LDL	mmol/L	302	2.801	2.74	0.8872	0.21, 6.35	218	2.784	2.80	0.9362	0.91, 7.15	218	-0.028	-0.03	0.5638	-1.81, 1.37
Triglycerides, fasting	mmol/L	153	1.550	1.22	1.1651	0.29, 9.31	107	1.346	1.18	0.7374	0.44, 4.57	107	-0.105	0.03	1.1842	-8.30, 2.96
Glucose, fasting	mmol/L	245	5.259	5.11	1.0279	1.22, 12.54	161	5.550	5.22	1.6194	3.16, 17.15	161	0.302	0.11	1.6327	-3.88, 12.21
HbA1c	%	311	5.50	5.4	0.732	3.7, 11.7	227	5.63	5.5	0.803	4.4, 10.4	227	0.11	0.1	0.498	-1.4, 4.9
割付群																
Total cholesterol	mmol/L	386	4.808	4.74	1.1095	1.48, 11.53	386	4.782	4.74	1.0906	1.68, 8.21	386	-0.027	-0.05	0.7393	-6.84, 2.41
HDL	mmol/L	384	1.230	1.17	0.3428	0.47, 2.59	384	1.198	1.17	0.3332	0.49, 2.51	384	-0.031	-0.03	0.2162	-1.04, 0.85
LDL	mmol/L	379	2.837	2.80	0.8160	0.62, 5.41	379	2.859	2.80	0.8710	0.73, 6.06	379	0.023	-0.02	0.5679	-1.71, 2.28
Triglycerides, fasting	mmol/L	262	1.474	1.21	0.9894	0.37, 7.98	260	1.519	1.24	0.9474	0.31, 6.57	260	0.042	0.03	0.7854	-4.68, 3.18
Glucose, fasting	mmol/L	324	5.262	5.11	0.9033	2.94, 13.10	321	5.423	5.16	1.2574	3.11, 17.21	321	0.159	0.05	1.1460	-4.16, 9.44
HbA1c	%	383	5.51	5.4	0.727	4.4, 10.4	383	5.60	5.5	0.824	4.3, 12.5	383	0.09	0.1	0.467	-2.1, 5.0
全被験者																
Total cholesterol	mmol/L	699	4.785	4.71	1.0941	1.48, 11.53	613	4.754	4.71	1.1075	1.68, 9.01	613	-0.030	-0.06	0.7354	-6.84, 2.44
HDL	mmol/L	697	1.234	1.19	0.3663	0.47, 3.83	611	1.208	1.17	0.3379	0.49, 3.08	611	-0.025	-0.03	0.2233	-1.04, 0.90
LDL	mmol/L	681	2.821	2.77	0.8479	0.21, 6.35	597	2.832	2.80	0.8953	0.73, 7.15	597	0.004	-0.02	0.5665	-1.81, 2.28
Triglycerides, fasting	mmol/L	415	1.502	1.22	1.0568	0.29, 9.31	367	1.469	1.22	0.8938	0.31, 6.57	367	-0.001	0.03	0.9204	-8.30, 3.18
Glucose, fasting	mmol/L	569	5.260	5.11	0.9581	1.22, 13.10	482	5.465	5.22	1.3884	3.11, 17.21	482	0.207	0.06	1.3285	-4.16, 12.21
HbA1c	%	694	5.51	5.4	0.729	3.7, 11.7	610	5.61	5.5	0.816	4.3, 12.5	610	0.10	0.1	0.478	-2.1, 5.0

Source: CSR Table 45

ベースラインは非盲検期の初回投与前の最終評価時点とした

最終評価時点は以下のとおり

割り付けられた被験者：割付日前の最終評価時点

割付前に中止した被験者：非盲検期の最終投与日から 7 日目までの最終評価時点

表 2.7.6.53-40 二重盲検期のベースライン後の代謝に関する臨床検査値の異常値を示した被験者数（割付群）

Test name	Criteria	プラセボ (N = 192)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 194)		
		N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)
Total cholesterol	>50% above ULN	167	0	(0.0)	176	0	(0.0)
LDL	>50% above ULN	166	0	(0.0)	176	1	(0.6)
Triglycerides, fasting	>500 mg/dL	122	1	(0.8)	137	2	(1.5)
Glucose, fasting	>50% above ULN	151	5	(3.3)	168	9	(5.4)
	>50% below LLN	—	0	(0.0)	—	0	(0.0)
HbA1c	>8.0%	167	1	(0.6)	176	4	(2.3)

Source: CSR Table 46

ULN：基準値上限、LLN：基準値下限

表 2.7.6.53-41 二重盲検期に代謝に関する臨床検査値で異常変動を示した被験者数（割付群）

Test name	High or Low	プラセボ (N = 192)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 194)		
		N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)
Total cholesterol	L/N→H	150	6	(4.0)	158	17	(10.8)
	N/H→L	167	0	(0.0)	176	0	(0.0)
HDL	L/N→H	165	1	(0.6)	173	1	(0.6)
	N/H→L	116	16	(13.8)	113	26	(23.0)
LDL	L/N→H	155	8	(5.2)	156	15	(9.6)
	N/H→L	166	0	(0.0)	176	0	(0.0)
Triglycerides, fasting	L/N→H	82	15	(18.3)	103	30	(29.1)
	N/H→L	122	0	(0.0)	137	0	(0.0)
Glucose, fasting	L/N→H	122	22	(18.0)	133	35	(26.3)
	N/H→L	146	7	(4.8)	165	8	(4.8)
HbA1c	L/N→H	144	11	(7.6)	156	12	(7.7)
	N/H→L	167	1	(0.6)	176	0	(0.0)

Source: CSR Table 47

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 に異常変動した被験者数（割合）

ベースラインは非盲検期の初回投与日以前とした

ベースライン後の臨床検査値評価は以下のとおり

割り付けられた被験者：割付前又は割付時

割付前に中止した被験者：非盲検期の最終投与日から 7 日目まで

表 2.7.6.53-42 二重盲検期の代謝に関する臨床検査値の変化量（ベースライン、最終評価時点、ベースラインから最終評価時点までの変化量）（割付群）

Test name	Units	Double-blind Baseline					Double-blind Period endpoint					Difference				
		N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range
Treatment: アセナピン																
Total cholesterol	mmol/L	185	4.772	4.66	1.109	1.68, 8.21	176	4.801	4.65	1.1823	1.79, 8.47	176	0.024	0.03	0.7181	-3.52, 2.26
HDL	mmol/L	185	1.176	1.14	0.3204	0.57, 2.51	176	1.176	1.13	0.3421	0.57, 2.43	176	0.005	0.02	0.2139	-0.57, 0.83
LDL	mmol/L	185	2.887	2.8	0.9137	0.73, 6.06	176	2.884	2.82	0.9562	0.54, 6.42	176	-0.009	0.04	0.5733	-2.82, 1.83
Triglycerides, fasting	mmol/L	143	1.485	1.23	0.9131	0.31, 6.57	137	1.503	1.28	1.0611	0.41, 8.52	137	0.01	-0.01	0.9945	-5.87, 4.80
Glucose, fasting	mmol/L	182	5.475	5.19	1.4446	3.11, 17.21	168	5.605	5.27	1.4091	3.61, 13.10	168	0.116	0.03	1.4797	-7.55, 6.82
HbA1c	%	186	5.62	5.5	0.792	4.3, 11.2	176	5.66	5.6	0.835	4.5, 10.6	176	0.05	0.1	0.396	-1.2, 2.8
Treatment: プラセボ																
Total cholesterol	mmol/L	181	4.785	4.74	1.1031	2.07, 8.08	167	4.642	4.61	1.0584	2.43, 7.85	167	-0.145	-0.13	0.6729	-1.81, 1.32
HDL	mmol/L	181	1.216	1.19	0.3347	0.49, 2.46	167	1.215	1.19	0.3331	0.54, 2.33	167	0.006	0	0.2122	-0.91, 0.72
LDL	mmol/L	180	2.833	2.74	0.8479	0.85, 5.49	166	2.733	2.67	0.8181	0.98, 5.26	166	-0.097	-0.13	0.5746	-1.73, 1.35
Triglycerides, fasting	mmol/L	140	1.564	1.27	0.9162	0.37, 5.32	122	1.452	1.14	0.9221	0.40, 5.07	122	-0.127	-0.14	0.7434	-1.96, 3.59
Glucose, fasting	mmol/L	171	5.349	5.11	1.0805	2.66, 9.16	151	5.354	5.27	1.2572	2.50, 13.21	151	0.001	0.05	1.1464	-4.66, 4.94
HbA1c	%	181	5.61	5.5	0.879	4.4, 12.5	167	5.58	5.5	0.639	4.2, 10.5	167	-0.06	0	0.666	-6.7, 1.0

Source: Section CSR Table 48
ベースラインは Day 1 前の最終評価時点
最終評価時点は二重盲検期の最終投与日から 7 日目まで

2.7.6.53.4.5.3 その他の生化学的検査

その他の生化学的検査値の一覧を表 2.7.6.53-43 ~ 表 2.7.6.53-48に示した。

非盲検期に顕著な異常値が見られたその他の臨床検査項目は、Na（0.2%、1/614 名）、Cl（0.2%、1/596 名）、CK（1.0%、6/609 名）、AST（0.5%、3/612 名）、ALT（1.8%、11/609 名）であった。ALT 異常は、非盲検期によく見られ、非盲検期に異常高値に転じた被験者の割合は 15.9%、ベースライン時から最終評価時までの平均変化量は 0.1 U/L であった。なお、Na、Cl、CK 及び AST でのベースライン時から最終評価時までの平均変化量は小さく、臨床的意義は低かった。

二重盲検期に顕著な異常値が見られたその他の臨床検査項目は、CK（アセナピン 5-10 mg BID 群：1.7%、3/176 名、プラセボ群：0.6%、1/168 名）、CRE（アセナピン 5-10 mg BID 群：1.1%、2/176 名、プラセボ群：0%、0/161 名）、AST（アセナピン 5-10 mg BID 群：2.8%、5/176 名、プラセボ群：0.6%、1/168 名）、ALT（アセナピン 5-10 mg BID 群：1.7%、3/176 名、プラセボ群：0.6%、1/167 名）であった。

アセナピン 5-10 mg BID 群で 5%以上の被験者に発現し、かつプラセボ群の 2 倍以上の発現頻度で高値へと転じたのは、AST と ALT であり、その他に K 高値（アセナピン 5-10 mg BID 群：5.8%、10/172 名、プラセボ群：2.5%、4/161 名）があった。その他の検査項目では、ベースライン時から最終評価時までの平均変化量は、CK を除きアセナピン 5-10 mg BID 群とプラセボ群でともに同程度であった。

表 2.7.6.53-43 非盲検期のベースライン後にその他の生化学的検査値が異常値を示した被験者数（AST 集団）

Test name	Criteria	非割付群 (N = 314)			割付群 (N = 386)			全被験者 (N = 700)		
		N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)
Sodium	>10% above ULN	228	0	(0.0)	386	0	(0.0)	614	0	(0.0)
	>10% below LLN	－	1	(0.4)	－	0	(0.0)	－	1	(0.2)
Potassium	>20% above ULN	228	0	(0.0)	386	0	(0.0)	614	0	(0.0)
	>20% below LLN	－	0	(0.0)	－	0	(0.0)	－	0	(0.0)
Chloride	>20% above ULN	217	0	(0.0)	379	0	(0.0)	596	0	(0.0)
	>20% below LLN	－	1	(0.5)	－	0	(0.0)	－	1	(0.2)
Calcium	>20% above ULN	228	0	(0.0)	386	0	(0.0)	614	0	(0.0)
	>20% below LLN	－	0	(0.0)	－	0	(0.0)	－	0	(0.0)
Phosphate	>50% below LLN	228	0	(0.0)	386	0	(0.0)	614	0	(0.0)
CK	>5 × ULN	225	5	(2.2)	384	1	(0.3)	609	6	(1.0)
BUN	>3 × ULN	216	0	(0.0)	381	0	(0.0)	597	0	(0.0)
Creatinine	>3 × ULN	204	0	(0.0)	367	0	(0.0)	571	0	(0.0)
Protein, total	>40% below LLN	227	0	(0.0)	386	0	(0.0)	613	0	(0.0)
Albumin	>40% below LLN	228	0	(0.0)	386	0	(0.0)	614	0	(0.0)
Bilirubin, total	>2 × ULN	224	0	(0.0)	384	0	(0.0)	608	0	(0.0)
AST	>3 × ULN	227	0	(0.0)	385	3	(0.8)	612	3	(0.5)
ALT	>3 × ULN	224	1	(0.4)	385	10	(2.6)	609	11	(1.8)
GGT	>10 × ULN	222	0	(0.0)	382	0	(0.0)	604	0	(0.0)
Alkaline phosphatase	>10 × ULN	224	0	(0.0)	384	0	(0.0)	608	0	(0.0)

Source: CSR Table 36

ULN：基準値上限、LLN：基準値下限

N assessed：ベースライン後に少なくとも 1 つ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）

表 2.7.6.53-44 非盲検期にその他の生化学的検査値で異常変動を示した被験者数（AST 集団）

Test name	High or Low	非割付群 (N = 314)			割付群 (N = 386)			全被験者 (N = 700)		
		N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)
Sodium	L/N→H	213	8	(3.8)	369	35	(9.5)	582	43	(7.4)
	N/H→L	220	6	(2.7)	383	10	(2.6)	603	16	(2.7)
Potassium	L/N→H	215	8	(3.7)	368	34	(9.2)	583	42	(7.2)
	N/H→L	226	7	(3.1)	385	6	(1.6)	611	13	(2.1)
Chloride	L/N→H	206	9	(4.4)	364	54	(14.8)	570	63	(11.1)
	N/H→L	210	19	(10.0)	359	44	(12.3)	549	63	(11.5)
Bicarbonate	L/N→H	190	22	(11.6)	334	59	(17.7)	524	81	(15.5)
	N/H→L	187	21	(11.2)	346	67	(19.4)	533	88	(16.5)
Calcium	L/N→H	217	17	(7.8)	379	31	(8.2)	596	48	(8.1)
	N/H→L	210	15	(7.1)	345	80	(23.2)	555	95	(17.1)
Phosphate	L/N→H	218	14	(6.4)	376	36	(9.6)	594	50	(8.4)
	N/H→L	225	13	(5.8)	370	34	(9.2)	595	47	(7.9)
CK	L/N→H	204	45	(22.1)	350	60	(17.1)	554	105	(19.0)
	N/H→L	219	12	(5.5)	363	28	(7.7)	582	40	(6.9)
BUN	L/N→H	214	2	(0.9)	381	4	(1.0)	595	6	(1.0)
	N/H→L	210	6	(2.9)	371	19	(5.1)	581	25	(4.3)
Creatinine	L/N→H	203	3	(1.5)	361	11	(3.0)	564	14	(2.5)
	N/H→L	197	4	(2.0)	357	22	(6.2)	554	26	(4.7)
Protein, tota	L/N→H	174	29	(16.7)	279	80	(28.7)	453	109	(24.1)
	N/H→L	226	1	(0.4)	386	8	(2.1)	612	9	(1.5)
Albumin	L/N→H	221	8	(3.6)	368	21	(5.7)	589	29	(4.9)
	N/H→L	228	2	(0.9)	386	1	(0.3)	614	3	(0.5)
Bilirubin, total	L/N→H	215	6	(2.8)	371	16	(4.3)	586	22	(3.8)
	N/H→L	224	0	(0.0)	384	0	(0.0)	608	0	(0.0)
AST	L/N→H	207	24	(11.6)	339	70	(20.6)	546	94	(17.2)
	N/H→L	226	1	(0.4)	380	11	(2.9)	606	12	(2.0)
ALT	L/N→H	201	22	(10.9)	332	63	(19.0)	533	85	(15.9)
	N/H→L	218	10	(4.6)	378	20	(5.3)	596	30	(5.0)
GGT	L/N→H	196	15	(7.7)	338	37	(10.9)	534	52	(9.7)
	N/H→L	222	1	(0.5)	378	8	(2.1)	600	9	(1.5)
Alkaline phosphatase	L/N→H	217	5	(2.3)	377	17	(4.5)	594	22	(3.7)
	N/H→L	223	1	(0.4)	383	6	(1.6)	606	7	(1.2)

Source: CSR Tabel 37

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 に異常変動した被験者数（割合）

ベースラインは非盲検期の初回投与日以前とした

ベースライン後の臨床検査値評価は以下のとおり

割り付けられた被験者：割付前又は割付時

割付前に中止した被験者：非盲検期の最終投与日から 7 日目まで

表 2.7.6.53-45 非盲検期のその他の生化学的検査値の変化量（ベースライン、最終評価時点、ベースライン時から最終評価時点までの変化量）（AST 集団）

		Open-label Baseline					Open-label Period endpoint					Difference				
Test name	Units	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range
非割付群																
Sodium	mmol/L	314	140.3	140	3.43	119, 151	228	140.3	141	3.85	106, 153	228	-0.2	0	3.62	-23, 26
Potassium	mmol/L	314	4.34	4.3	0.415	3.3, 6.0	228	4.30	4.3	0.437	3.1, 5.8	228	-0.05	0.0	0.456	-1.5, 1.8
Chloride	mmol/L	301	103.2	103	3.52	87, 112	217	103.5	104	3.76	71, 112	217	0.2	0	3.59	-21, 19
Bicarbonate	mmol/L	290	25.5	26	3.15	13, 33	210	25.3	25	3.11	18, 34	210	-0.4	0	3.36	-9, 11
Calcium	mmol/L	314	2.387	2.38	0.1145	2.02, 2.73	228	2.389	2.40	0.1214	1.97, 2.73	228	0.000	0.00	0.1223	-0.38, 0.47
Phosphate	mmol/L	314	1.133	1.13	0.1869	0.59, 1.71	228	1.120	1.13	0.1774	0.55, 1.60	228	-0.022	-0.01	0.2055	-0.58, 0.62
CK	U/L	310	150.1	115	134.31	28, 1243	225	214.1	123	320.19	18, 3554	225	63.3	8	332.31	-1102, 3439
BUN	mmol/L	304	4.035	3.93	1.3876	1.07, 9.28	216	4.373	4.28	1.4258	1.43, 8.93	216	0.336	0.35	1.2563	-3.57, 4.64
Creatinine	µmol/L	285	93.1	94	13.79	65, 159	204	94.1	95	13.36	67, 159	204	0.8	0	9.10	-27, 22
Total protein	g/L	313	75.9	76	5.22	59, 95	227	75.5	76	5.73	56, 93	227	-0.3	0	4.49	-15, 12
Albumin	g/L	314	45.2	45	3.16	35, 53	228	44.9	45	3.44	29, 55	228	-0.3	0	2.87	-11, 10
Total bilirubin	µmol/L	310	7.42	6.8	4.766	1.7, 44.5	224	7.30	6.8	4.468	1.7, 32.5	224	0.02	0.0	4.023	-12.0, 15.3
AST	U/L	312	24.8	23	9.44	11, 77	227	25.8	23	11.08	9, 82	227	1.4	1	10.20	-24, 64
ALT	U/L	312	29.1	22	20.30	6, 134	224	28.2	24	19.47	2, 139	224	0.1	1	16.37	-70, 72
GGT	U/L	308	29.7	21	27.45	4, 229	222	31.4	21	34.93	5, 301	222	1.8	1	20.03	-110, 125
Alkaline phosphatase	U/L	310	80.3	78	23.70	25, 182	224	79.9	78	22.18	35, 178	224	-0.7	0	14.63	-38, 74
割付群																
Sodium	mmol/L	386	141.3	141	2.64	133, 151	386	140.8	141	2.64	127, 150	386	-0.4	0	2.86	-12, 8
Potassium	mmol/L	386	4.39	4.3	0.395	3.3, 6.1	386	4.33	4.3	0.378	3.4, 5.7	386	-0.07	-0.1	0.438	-1.7, 1.7
Chloride	mmol/L	379	104.0	104	2.63	96, 112	379	104.5	105	2.66	92, 112	379	0.6	0	2.86	-12, 9
Bicarbonate	mmol/L	367	26.0	26	2.84	16, 37	367	25.6	26	2.81	15, 34	367	-0.4	0	3.37	-9, 9
Calcium	mmol/L	386	2.374	2.38	0.1126	1.98, 2.85	386	2.355	2.35	0.1265	2.02, 3.05	386	-0.019	-0.03	0.1226	-0.40, 0.38
Phosphate	mmol/L	386	1.128	1.13	0.1773	0.65, 1.65	386	1.120	1.10	0.1865	0.61, 1.82	386	-0.009	-0.02	0.2020	-0.75, 0.64
CK	U/L	384	137.0	101	137.85	4, 1626	384	140.4	97	160.97	17, 1625	384	3.4	1	169.52	-1493, 1472
BUN	mmol/L	381	4.127	3.93	1.3306	1.43, 8.57	381	4.339	4.28	1.4404	1.07, 10.00	381	0.212	0.00	1.2132	-3.93, 3.93
Creatinine	µmol/L	367	90.7	89	13.16	62, 141	367	90.3	89	12.88	62, 133	367	-0.3	0	8.51	-26, 26

Test name	Units	Open-label Baseline					Open-label Period endpoint					Difference				
		N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range
Total protein	g/L	386	76.6	77	5.11	65, 93	386	75.7	75	5.26	57, 92	386	-0.9	-1	4.60	-24, 13
Albumin	g/L	386	45.3	45	3.17	36, 54	386	44.6	45	3.11	32, 54	386	-0.8	-1	2.77	-11, 6
Total bilirubin	µmol/L	384	7.03	6.8	4.240	1.7, 29.1	384	7.10	6.8	4.222	1.7, 30.8	384	0.06	0.0	4.048	-24.0, 13.7
AST	U/L	385	25.4	22	11.01	7, 86	385	27.4	23	21.88	9, 353	385	2.0	1	20.66	-55, 303
ALT	U/L	385	28.9	22	21.16	5, 161	385	32.5	22	36.79	6, 492	385	3.7	1	34.84	-142, 418
GGT	U/L	382	29.3	19	32.64	6, 301	382	32.0	20	41.71	4, 429	382	2.6	1	25.64	-85, 328
Alkaline phosphatase	U/L	384	79.3	77	23.80	38, 169	384	80.4	76	26.26	31, 294	384	1.0	1	18.44	-98, 202
全被験者																
Sodium	mmol/L	700	140.8	141	3.05	119, 151	614	140.7	141	3.15	106, 153	614	-0.3	0	3.16	-23, 26
Potassium	mmol/L	700	4.37	4.3	0.404	3.3, 6.1	614	4.32	4.3	0.401	3.1, 5.8	614	-0.06	-0.1	0.445	-1.7, 1.8
Chloride	mmol/L	680	103.6	104	3.08	87, 112	596	104.1	104	3.15	71, 112	596	0.4	0	3.15	-21, 19
Bicarbonate	mmol/L	657	25.8	26	2.99	13, 37	577	25.5	25	2.93	15, 34	577	-0.4	0	3.37	-9, 11
Calcium	mmol/L	700	2.380	2.38	0.1136	1.98, 2.85	614	2.367	2.36	0.1256	1.97, 3.05	614	-0.012	-0.01	0.1228	-0.40, 0.47
Phosphate	mmol/L	700	1.131	1.13	0.1815	0.59, 1.71	614	1.120	1.11	0.1830	0.55, 1.82	614	-0.014	-0.01	0.2032	-0.75, 0.64
CK	U/L	694	142.8	107	136.34	4, 1626	609	167.6	107	235.29	17, 3554	609	25.5	2	244.18	-1493, 3439
BUN	mmol/L	685	4.086	3.93	1.3559	1.07, 9.28	597	4.351	4.28	1.4340	1.07, 10.00	597	0.257	0.00	1.2294	-3.93, 4.64
Creatinine	µmol/L	652	91.8	91	13.48	62, 159	571	91.7	91	13.17	62, 159	571	0.1	0	8.74	-27, 26
Total protein	g/L	699	76.3	76	5.17	59, 95	613	75.6	76	5.44	56, 93	613	-0.7	0	4.57	-24, 13
Albumin	g/L	700	45.3	45	3.16	35, 54	614	44.7	45	3.24	29, 55	614	-0.6	0	2.81	-11, 10
Total bilirubin	µmol/L	694	7.21	6.8	4.483	1.7, 44.5	608	7.17	6.8	4.312	1.7, 32.5	608	0.05	0.0	4.036	-24.0, 15.3
AST	U/L	697	25.1	23	10.34	7, 86	612	26.8	23	18.63	9, 353	612	1.8	1	17.51	-55, 303
ALT	U/L	697	29.0	22	20.76	5, 161	609	30.9	23	31.59	2, 492	609	2.4	1	29.46	-142, 418
GGT	U/L	690	29.5	20	30.41	4, 301	604	31.8	20	39.33	4, 429	604	2.3	1	23.72	-110, 328
Alkaline phosphatase	U/L	694	79.8	77	23.74	25, 182	608	80.2	77	24.82	31, 294	608	0.4	1	17.14	-98, 202

Source: CSR Table 38

ベースラインは非盲検期の初回投与前の最終評価時点とした

エンドポイントは以下のとおり

割り付けられた被験者：割付日前の最終評価時点

割付前に中止した被験者：非盲検期の最終投与日から 7 日目までの最終評価時点

表 2.7.6.53-46 二重盲検期のベースライン後にその他の生化学的検査値が異常値を示した被験者数（割付群）

		プラセボ (N = 192)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 194)		
Test name	Criteria	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)
Sodium	>10% above ULN	167	0	(0.0)	176	0	(0.0)
	>10% below LLN	―	0	(0.0)	―	0	(0.0)
Potassium	>20% above ULN	167	0	(0.0)	176	0	(0.0)
	>20% below LLN	―	0	(0.0)	―	0	(0.0)
Chloride	>20% above ULN	167	0	(0.0)	175	0	(0.0)
	>20% below LLN	―	0	(0.0)	―	0	(0.0)
Calcium	>20% above ULN	167	0	(0.0)	176	0	(0.0)
	>20% below LLN	―	0	(0.0)	―	0	(0.0)
Phosphate	>50% below LLN	167	0	(0.0)	176	0	(0.0)
CK	>5 × ULN	168	1	(0.6)	176	3	(1.7)
BUN	>3 × ULN	166	0	(0.0)	176	0	(0.0)
Creatinine	>3 × ULN	161	0	(0.0)	176	2	(1.1)
Protein, total	>40% below LLN	167	0	(0.0)	176	0	(0.0)
Albumin	>40% below LLN	167	0	(0.0)	176	0	(0.0)
Bilirubin, total	>2 × ULN	168	1	(0.6)	176	0	(0.0)
AST	>3 × ULN	168	1	(0.6)	176	5	(2.8)
ALT	>3 × ULN	167	1	(0.6)	176	3	(1.7)
GGT	>10 × ULN	167	0	(0.0)	176	0	(0.0)
Alkaline phosphatase	>10 × ULN	167	0	(0.0)	176	0	(0.0)

Source: CSR Table 39

ULN：基準値上限、LLN：基準値下限

ベースラインは Day 1 前の最終評価時点

ベースライン後の臨床検査値評価は、二重盲検期の最終投与日から 7 日目まで

N assessed：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 (%) : 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）

表 2.7.6.53-47 二重盲検期にその他の生化学的検査値で異常変動を示した被験者数（割付群）

		プラセボ (N = 192)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 194)		
Test name	High or Low	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)
Sodium	L/N→H	161	6	(3.7)	171	12	(7.0)
	N/H→L	165	1	(0.6)	174	3	(1.7)
Potassium	L/N→H	161	4	(2.5)	172	10	(5.8)
	N/H→L	166	6	(3.6)	176	3	(1.7)
Chloride	L/N→H	159	12	(7.5)	162	20	(12.3)
	N/H→L	160	14	(8.8)	170	12	(7.1)
Bicarbonate	L/N→H	155	32	(20.6)	164	28	(17.1)
	N/H→L	156	16	(10.3)	164	29	(17.7)
Calcium	L/N→H	158	7	(4.4)	169	5	(3.0)
	N/H→L	142	19	(13.4)	148	30	(20.3)
Phosphate	L/N→H	157	13	(8.3)	172	10	(5.8)
	N/H→L	160	14	(8.8)	168	21	(12.5)
CK	L/N→H	150	20	(13.3)	164	24	(14.6)
	N/H→L	162	8	(4.9)	166	13	(7.8)
BUN	L/N→H	166	0	(0.0)	175	3	(1.7)
	N/H→L	161	5	(3.1)	173	8	(4.6)
Creatinine	L/N→H	158	5	(3.2)	174	7	(4.0)
	N/H→L	156	7	(4.5)	167	10	(6.0)
Protein, total	L/N→H	127	20	(15.7)	136	26	(19.1)
	N/H→L	165	3	(1.8)	175	4	(2.3)
Albumin	L/N→H	160	3	(1.9)	173	7	(4.0)
	N/H→L	166	2	(1.2)	176	2	(1.1)
Bilirubin, total	L/N→H	164	7	(4.3)	167	8	(4.8)
	N/H→L	168	0	(0.0)	176	0	(0.0)
AST	L/N→H	149	8	(5.4)	155	22	(14.2)
	N/H→L	166	6	(3.6)	174	0	(0.0)
ALT	L/N→H	143	10	(7.0)	147	24	(16.3)
	N/H→L	162	5	(3.1)	172	5	(2.9)
GGT	L/N→H	142	7	(4.9)	154	14	(9.1)
	N/H→L	166	1	(0.6)	174	2	(1.1)
Alkaline phosphatase	L/N→H	162	4	(2.5)	168	3	(1.8)
	N/H→L	163	3	(1.8)	174	0	(0.0)

Source: Section CSR Table 40

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 に異常変動した被験者数（割合）

ベースラインは非盲検期の初回投与日以前とした

ベースライン後の臨床検査値評価は以下のとおり

割り付けられた被験者：割付前又は割付時

割付前に中止した被験者：非盲検期の最終投与日から 7 日目まで

表 2.7.6.53-48 二重盲検期のその他の生化学的検査値の変化量（ベースライン、最終評価時点、ベースライン時から最終評価時点までの変化量）（割付群）

		Double-blind Baseline					Double-blind Period endpoint					Difference				
Test name	Units	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range
Treatment: アセナピン 5-10 mg BID																
Sodium	mmol/L	186	140.8	141	2.61	127, 150	176	140.2	140	2.75	127, 149	176	-0.6	0	2.88	-8, 9
Potassium	mmol/L	186	4.32	4.3	0.379	3.6, 5.7	176	4.30	4.3	0.369	3.5, 5.8	176	-0.03	0	0.445	-1.6, 1.4
Chloride	mmol/L	186	104.5	105	2.72	92, 111	175	104.2	104	2.98	95, 112	175	-0.4	0	3.03	-7, 14
Bicarbonate	mmol/L	185	25.5	25	2.74	18, 34	175	25.7	25	3.60	12, 36	175	0.2	0	3.69	-12, 12
Calcium	mmol/L	186	2.348	2.35	0.1205	2.02, 2.65	176	2.340	2.34	0.1115	2.01, 2.67	176	-0.007	0	0.1101	-0.30, 0.35
Phosphate	mmol/L	186	1.098	1.08	0.1708	0.64, 1.64	176	1.103	1.11	0.2132	0.44, 2.03	176	0.009	0	0.2219	-0.93, 0.84
CK	U/L	186	142.1	96	174.81	29, 1451	176	159.1	91	518.23	23, 6866	176	25.2	-3	501.57	-1372, 6372
BUN	mmol/L	186	4.383	4.28	1.4608	1.07, 10.00	176	4.266	4.28	1.4361	0.71, 10.00	176	-0.13	0	1.3103	-5.00, 3.93
Creatinine	µmol/L	184	89.6	88	13.04	64, 133	176	91.1	88	17.55	60, 217	176	1.6	0	11.51	-26, 102
Total protein	g/L	186	75.9	76	5.25	60, 92	176	74.6	75	4.88	60, 85	176	-1.4	-1	4.42	-15, 13
Albumin	g/L	186	44.6	45	3.06	37, 51	176	44.1	44	3.14	33, 53	176	-0.5	0	2.50	-9, 9
Total bilirubin	µmol/L	184	7.36	6.8	4.404	1.7, 25.7	176	7.50	6.8	4.443	1.7, 32.5	176	0.14	0	4.027	-13.7, 18.8
AST	U/L	186	28.1	24	26.63	9, 353	176	28.5	24	24.81	12, 311	176	2.3	1	24.46	-53, 285
ALT	U/L	186	35.2	23	44.50	6, 492	176	30.6	23	24.21	7, 225	176	-2.2	0	26.94	-174, 93
GGT	U/L	186	31.6	21	41.99	4, 429	176	30.0	19	31.67	6, 199	176	0.3	-1	21.60	-96, 110
Alkaline phosphatase	U/L	186	80.6	76	23.90	32, 162	176	80.2	78	23.42	36, 175	176	-0.4	0	14.35	-75, 52
Treatment: プラセボ																
Sodium	mmol/L	181	141.0	141	2.71	132, 150	167	140.5	141	2.49	135, 149	167	-0.4	-1	2.52	-7, 8
Potassium	mmol/L	181	4.32	4.3	0.389	3.4, 5.6	167	4.30	4.3	0.391	3.0, 5.8	167	-0.01	0	0.404	-1.4, 1.2
Chloride	mmol/L	180	104.6	105	2.60	96, 112	166	104.2	104	2.70	98, 111	166	-0.2	0	2.76	-9, 10
Bicarbonate	mmol/L	180	25.6	26	2.67	19, 32	167	26.3	26	2.93	15, 37	167	0.6	1	3.27	-10, 10
Calcium	mmol/L	181	2.360	2.35	0.1368	2.06, 3.05	167	2.354	2.35	0.1126	2.01, 2.68	167	-0.009	-0	0.1208	-0.47, 0.40
Phosphate	mmol/L	181	1.135	1.13	0.2012	0.61, 1.82	167	1.127	1.11	0.2162	0.62, 2.26	167	-0.004	0	0.1989	-0.54, 1.14
CK	U/L	181	142.3	101	151.44	17, 1625	168	156.7	104	187.61	15, 1832	168	13.5	-1	207.66	-1538, 1532
BUN	mmol/L	180	4.322	4.28	1.4341	1.43, 8.21	166	4.230	3.93	1.4573	1.43, 8.21	166	-0.079	0	1.1470	-2.86, 3.21
Creatinine	µmol/L	176	91.2	90	12.59	62, 132	161	90.2	90	13.06	61, 133	161	-1.1	0	8.48	-26, 22
Total protein	g/L	181	75.7	75	5.42	57, 91	167	74.6	74	5.19	61, 92	167	-1.2	-1	3.91	-12, 11
Albumin	g/L	181	44.5	44	3.27	32, 54	167	44.2	45	2.98	30, 50	167	-0.4	0	2.49	-8, 6
Total bilirubin	µmol/L	181	6.75	5.1	4.064	1.7, 30.8	168	7.64	6.8	5.287	1.7, 46.2	168	0.96	0	4.566	-10.3, 30.8
AST	U/L	181	26.8	22	16.88	10, 190	168	26.9	24	15.05	10, 153	168	0.1	0	9.53	-43, 43
ALT	U/L	181	29.8	21	27.92	6, 256	167	28.4	21	26.73	7, 243	167	-2.0	-1	14.82	-88, 47
GGT	U/L	181	31.9	18	42.38	7, 345	167	27.3	19	30.71	5, 307	167	-4.6	-1	30.09	-329, 79
Alkaline phosphatase	U/L	181	80.2	75	28.84	31, 294	167	79.6	75	24.66	31, 150	167	-0.6	0	21.21	-203, 84

Source: CSR Table 41

2.7.6.53.4.5.4 血液学的検査

血液学的検査値の一覧を表 2.7.6.53-49 ~ 表 2.7.6.53-54に示した。

非盲検期に顕著な異常値が見られた血液学的検査項目は、Hb 低値（0.7%、4/602 名）であり、その他はいずれも 1 名以下であった。また、評価対象被験者の 10.5%が、非盲検期に Hb 低値に転じた。その他、Ht 高値、WBC 高値、好中球数高値、リンパ球数高値、好酸球数低値の変動が認められた。なお、非盲検期のベースラインから最終評価時までの各検査値の平均変化量は小さく、臨床的意義は低いものであった。

二重盲検期に血液学的検査で顕著な異常値を示した被験者は少なく、アセナピン 5-10 mg BID 群では 0.6%（1/176 名）の被験者で WBC の異常高値が認められた。また、アセナピン 5-10 mg BID 群では評価対象被験者の 10.6%、プラセボ群では 8.4%が、二重盲検期に WBC 高値に転じた。Ht、RBC、リンパ球数の高値、好酸球数低値への変動の発現率は、プラセボ群に比較してアセナピン 5-10 mg BID 群の方が高かった。その他の検査値の変動の発現率は両群ともに同程度であった。なお、各検査項目のベースラインから最終評価時までの平均変化量は小さく、両群間で明らかな差はなかった。

表 2.7.6.53-49 非盲検期のベースライン後に血液学的検査値の異常値を示した被験者数（AST 集団）

Test Name	Criteria	非割付群 (N = 314)			割付群 (N = 386)			全被験者 (N = 700)		
		N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)
Hemoglobin	Male: <10.0 g/dL Female: <8.0 g/dL	227	1	(0.4)	375	3	(0.8)	602	4	(0.7)
WBC	>16000/mm^3	227	0	(0.0)	375	1	(0.3)	602	1	(0.2)
	<2000/mm^3	—	0	(0.0)	—	0	(0.0)	—	0	(0.0)
Neutrophils (absolute)	<1000/mm^3	211	1	(0.5)	360	0	(0.0)	571	1	(0.2)
Total lymphocytes (absolute)	<500/mm^3	211	0	(0.0)	360	0	(0.0)	571	0	(0.0)
Platelets	>700000/mm^3	224	0	(0.0)	373	0	(0.0)	597	0	(0.0)
	<50000/mm^3	—	0	(0.0)	—	1	(0.3)	—	1	(0.2)

Source: CSR Table 57

N assessed：ベースライン後に少なくとも 1 つ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）

表 2.7.6.53-50 非盲検期に血液学的検査値で異常変動を示した被験者数（AST 集団）

Test Name	High or Low	非割付群 (N = 314)			割付群 (N = 386)			全被験者 (N = 700)		
		N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)
Hemoglobin	L/N→H	224	6	(2.7)	373	2	(0.5)	597	8	(1.3)
	N/H→L	194	13	(6.7)	322	41	(12.7)	516	54	(10.5)
Hematocrit	L/N→H	198	28	(14.1)	328	66	(20.1)	526	94	(17.9)
	N/H→L	219	11	(5.0)	362	14	(3.9)	581	25	(4.3)
RBC	L/N→H	218	21	(9.6)	352	29	(8.2)	570	50	(8.8)
	N/H→L	202	7	(3.5)	347	31	(8.9)	549	38	(6.9)
WBC	L/N→H	214	19	(8.9)	355	47	(13.2)	569	66	(11.6)
	N/H→L	223	7	(3.1)	367	19	(5.2)	590	26	(4.4)
Neutrophils	L/N→H	197	23	(11.7)	342	52	(15.2)	539	75	(13.9)
	N/H→L	209	5	(2.4)	356	15	(4.2)	565	20	(3.5)
Total lymphocytes	L/N→H	181	30	(16.6)	313	77	(24.6)	494	107	(21.7)
	N/H→L	208	5	(2.4)	355	13	(3.7)	563	18	(3.2)
Monocytes	L/N→H	210	4	(1.9)	356	11	(3.1)	566	15	(2.7)
	N/H→L	202	17	(8.4)	353	16	(4.5)	555	33	(5.9)
Eosinophils	L/N→H	199	9	(4.5)	346	25	(7.2)	545	34	(6.2)
	N/H→L	164	48	(29.3)	295	117	(39.7)	459	165	(35.9)
Basophils	L/N→H	211	2	(0.9)	360	0	(0.0)	571	2	(0.4)
	N/H→L	211	0	(0.0)	360	0	(0.0)	571	0	(0.0)
Platelets	L/N→H	222	2	(0.9)	368	8	(2.2)	590	10	(1.7)
	N/H→L	220	4	(1.8)	361	11	(3.0)	581	15	(2.6)

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 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 に異常変動した被験者数（割合）

ベースラインは非盲検期の初回投与日以前とした

ベースライン後の臨床検査値評価は以下のとおり

割り付けられた被験者：割付前又は割付時

割付前に中止した被験者：非盲検期の最終投与日から 7 日目まで

表 2.7.6.53-51 非盲検期の血液学的検査値の変化量（ベースライン、最終評価時点、ベースライン時から最終評価時点までの変化量）（AST 集団）

		Open-label Baseline					Open-label Period Endpoint					Difference				
Test Name	Units	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range
非割付群																
Hemoglobin	g/L	313	141.8	143	15.40	93, 179	227	143.1	144	15.77	94, 185	227	0.9	0	8.51	-30, 31
Hematocrit	%	313	44.7	45	4.87	30, 57	227	45.2	45	5.00	30, 56	227	0.5	1	3.53	-10, 9
RBC	10^{12}/L	313	4.723	4.76	0.4770	2.98, 5.85	227	4.764	4.80	0.4827	3.06, 5.82	227	0.034	0.02	0.3075	-0.98, 0.91
WBC	10^9/L	312	6.75	6.5	2.073	3.0, 14.2	227	7.19	6.8	2.357	3.0, 15.2	227	0.47	0.3	2.090	-6.9, 7.9
Neutrophils	10^9/L	296	4.158	3.93	1.6212	1.59, 9.83	211	4.556	4.28	1.8484	1.09, 12.96	211	0.414	0.42	1.7626	-4.54, 6.57
Total lymphocytes	10^9/L	296	2.116	1.98	0.7558	0.60, 6.39	211	2.194	2.08	0.8262	0.60, 5.67	211	0.092	0.08	0.7491	-4.25, 3.57
Monocytes	10^9/L	296	0.328	0.32	0.2058	0.00, 0.94	211	0.340	0.34	0.1962	0.00, 0.84	211	0.016	0.02	0.1739	-0.61, 0.46
Eosinophils	10^9/L	294	0.156	0.11	0.1663	0.00, 1.26	208	0.133	0.11	0.1245	0.00, 0.65	208	-0.022	0.00	0.1579	-0.82, 0.37
Basophils	10^9/L	296	0.024	0.01	0.0352	0.00, 0.23	211	0.025	0.01	0.0457	0.00, 0.44	211	-0.001	0.00	0.0525	-0.16, 0.36
Platelets	10^9/L	310	264.2	259	63.20	65, 530	224	278.0	271	70.22	52, 557	224	12.1	10	43.68	-115, 199
割付群																
Hemoglobin	g/L	375	140.5	142	14.82	88, 173	375	141.3	141	14.81	99, 180	375	0.8	1	8.56	-30, 31
Hematocrit	%	375	45.1	45	4.70	33, 58	375	45.3	45	4.67	34, 63	375	0.2	0	3.72	-11, 11
RBC	10^{12}/L	375	4.745	4.75	0.4573	3.21, 5.93	375	4.768	4.79	0.4678	3.37, 6.09	375	0.023	0.04	0.3025	-1.08, 1.90
WBC	10^9/L	375	6.69	6.4	2.132	1.5, 21.9	375	6.98	6.7	2.108	2.4, 15.1	375	0.30	0.3	1.988	-15.3, 7.0
Neutrophils	10^9/L	360	4.118	3.89	1.7201	1.36, 19.93	360	4.256	3.99	1.6039	1.21, 9.66	360	0.139	0.13	1.7169	-15.05, 4.94
Total lymphocytes	10^9/L	360	2.114	2.04	0.7195	0.56, 5.12	360	2.219	2.08	0.8605	0.68, 8.79	360	0.105	0.08	0.7833	-2.61, 4.45
Monocytes	10^9/L	360	0.285	0.27	0.1937	0.00, 0.94	360	0.317	0.29	0.2010	0.00, 1.11	360	0.032	0.04	0.2184	-0.72, 0.67
Eosinophils	10^9/L	359	0.163	0.12	0.1832	0.00, 2.10	359	0.155	0.11	0.1662	0.00, 1.23	359	-0.008	0.00	0.1981	-2.10, 0.87
Basophils	10^9/L	360	0.020	0.00	0.0349	0.00, 0.19	360	0.024	0.00	0.0365	0.00, 0.23	360	0.004	0.00	0.0451	-0.19, 0.23
Platelets	10^9/L	373	259.0	251	69.99	23, 530	373	269.1	259	70.48	64, 574	373	10.1	9	49.94	-213, 285

Test Name	Units	Open-label Baseline					Open-label Period Endpoint					Difference				
		N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range
全被験者																
Hemoglobin	g/L	688	141.1	142	15.09	88, 179	602	142.0	143	15.19	94, 185	602	0.9	1	8.53	-30, 31
Hematocrit	%	688	44.9	45	4.78	30, 58	602	45.3	45	4.79	30, 63	602	0.3	0	3.65	-11, 11
RBC	10^{12}/L	688	4.735	4.75	0.4661	2.98, 5.93	602	4.766	4.79	0.4731	3.06, 6.09	602	0.027	0.03	0.3042	-1.08, 1.90
WBC	10^9/L	687	6.72	6.4	2.104	1.5, 21.9	602	7.06	6.8	2.206	2.4, 15.2	602	0.36	0.3	2.027	-15.3, 7.9
Neutrophils	10^9/L	656	4.136	3.90	1.6750	1.36, 19.93	571	4.367	4.09	1.7029	1.09, 12.96	571	0.240	0.23	1.7375	-15.05, 6.57
Total lymphocytes	10^9/L	656	2.115	2.01	0.7356	0.56, 6.39	571	2.21	2.08	0.8473	0.60, 8.79	571	0.100	0.08	0.7702	-4.25, 4.45
Monocytes	10^9/L	656	0.305	0.29	0.2002	0.00, 0.94	571	0.325	0.30	0.1994	0.00, 1.11	571	0.026	0.03	0.2031	-0.72, 0.67
Eosinophils	10^9/L	653	0.16	0.12	0.1757	0.00, 2.10	567	0.147	0.11	0.1525	0.00, 1.23	567	-0.014	0.00	0.1844	-2.10, 0.87
Basophils	10^9/L	656	0.022	0.00	0.0350	0.00, 0.23	571	0.024	0.00	0.0401	0.00, 0.44	571	0.002	0.00	0.0480	-0.19, 0.36
Platelets	10^9/L	683	261.4	254	66.99	23, 530	597	272.5	263	70.45	52, 574	597	10.9	9	47.66	-213, 285

Source: CSR Table 59

表 2.7.6.53-52 二重盲検期のベースライン後に血液学的検査値が異常値を示した被験者数（割付群）

Test Name	Criteria	プラセボ (N=192)			アセナピン 5-10 mg BID (N=194)		
		N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)
Hemoglobin	Male: <10.0 g/dL Female: <8.0 g/dL	166	1	(0.6)	176	0	(0.0)
WBC	>16000/mm^3	166	1	(0.6)	176	1	(0.6)
	<2000/mm^3	—	0	(0.0)	—	0	(0.0)
Neutrophils (absolute)	<1000/mm^3	163	0	(0.0)	174	0	(0.0)
Total lymphocytes (absolute)	<500/mm^3	163	0	(0.0)	174	0	(0.0)
Platelets	>700000/mm^3	166	1	(0.6)	176	0	(0.0)
	<50000/mm^3	—	0	(0.0)	—	0	(0.0)

Source: CSR Table 60

N assessed*：ベースライン後に少なくとも 1 つ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）

表 2.7.6.53-53 二重盲検期に血液学的検査値で異常変動を示した被験者数（割付群）

Test Name	High or Low	プラセボ (N=192)			アセナピン 5-10 mg BID (N=194)		
		N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)
Hemoglobin	L/N→H	165	1	(0.6)	175	0	(0.0)
	N/H→L	142	16	(11.3)	152	19	(12.5)
Hematocrit	L/N→H	149	20	(13.4)	151	29	(19.2)
	N/H→L	161	5	(3.1)	172	9	(5.2)
RBC	L/N→H	156	4	(2.6)	170	12	(7.1)
	N/H→L	154	9	(5.8)	158	9	(5.7)
WBC	L/N→H	155	13	(8.4)	161	17	(10.6)
	N/H→L	166	2	(1.2)	172	4	(2.3)
Neutrophils	L/N→H	152	16	(10.5)	160	20	(12.5)
	N/H→L	161	3	(1.9)	171	3	(1.8)
Total lymphocytes	L/N→H	134	19	(14.2)	144	36	(25.0)
	N/H→L	162	4	(2.5)	170	5	(2.9)
Monocytes	L/N→H	160	5	(3.1)	171	8	(4.7)
	N/H→L	160	3	(1.9)	171	5	(2.9)
Eosinophils	L/N→H	154	8	(5.2)	169	8	(4.7)
	N/H→L	134	38	(28.4)	134	60	(44.8)
Basophils	L/N→H	163	0	(0.0)	174	0	(0.0)
	N/H→L	163	0	(0.0)	174	0	(0.0)
Platelets	L/N→H	164	3	(1.8)	173	3	(1.7)
	N/H→L	158	8	(5.1)	173	6	(3.5)

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 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 に異常変動した被験者数（割合）

ベースラインは非盲検期の初回投与日以前とした

ベースライン後の臨床検査値評価は以下のとおり

割り付けられた被験者：割付前又は割付時

割付前に中止した被験者：非盲検期の最終投与日から 7 日目まで

表 2.7.6.53-54 二重盲検期の血液学的検査値の変化量（ベースライン、最終評価時点、ベースライン時から最終評価時点までの変化量）（割付群）

		Double-blind Baseline					Double-blind Period Endpoint					Difference				
Test Name	Units	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range
Treatment: アセナピン 5-10 mg BID																
Hemoglobin	g/L	185	140.9	141	14.72	105, 180	176	140.6	142	16.18	93, 176	176	-0.4	0	8.59	-27, 31
Hematocrit	%	185	45.2	45	4.63	34, 63	176	45.3	45	4.89	33, 58	176	-0.1	0	3.49	-11, 13
RBC	10^{12}/L	185	4.741	4.78	0.4588	3.37, 5.65	176	4.746	4.77	0.5046	2.52, 6.03	176	0.001	0.02	0.3345	-1.27, 1.91
WBC	10^{9}/L	185	6.90	6.6	2.188	2.4, 15.1	176	6.92	6.6	2.221	2.8, 15.5	176	0	-0.2	1.904	-5.5, 7.8
Neutrophils	10^{9}/L	185	4.258	3.92	1.6605	1.21, 9.66	174	4.314	3.96	1.7880	1.49, 11.63	174	0.061	0.05	1.6893	-5.44, 7.93
Total lymphocytes	10^{9}/L	185	2.174	2.05	0.8004	0.68, 5.29	174	2.153	2.10	0.7128	0.92, 4.63	174	-0.065	-0.05	0.7458	-1.98, 2.43
Monocytes	10^{9}/L	185	0.315	0.29	0.2002	0.00, 1.11	173	0.316	0.29	0.2026	0.00, 1.19	173	0.002	-0.01	0.2217	-0.80, 0.85
Eosinophils	10^{9}/L	185	0.138	0.09	0.1459	0.00, 1.12	174	0.132	0.10	0.1389	0.00, 0.86	174	-0.009	-0.01	0.1545	-0.54, 0.60
Basophils	10^{9}/L	185	0.028	0.00	0.0373	0.00, 0.17	174	0.016	0.00	0.0316	0.00, 0.16	174	-0.011	0.00	0.0470	-0.17, 0.16
Platelets	10^{9}/L	185	273.8	263	68.45	112, 491	176	271.1	261	68.45	95, 484	176	-3.4	-4	45.99	-221, 137
Treatment: プラセボ																
Hemoglobin	g/L	180	140.7	140	14.97	99, 177	166	140.1	141	15.27	94, 179	166	-0.8	0	7.82	-21, 32
Hematocrit	%	180	45.1	45	4.64	35, 59	166	44.9	45	4.73	33, 61	166	-0.2	0	3.24	-9, 9
RBC	10^{12}/L	180	4.775	4.79	0.4850	3.67, 6.09	166	4.749	4.82	0.5030	3.07, 6.12	166	-0.031	-0.03	0.2766	-0.76, 0.85
WBC	10^{9}/L	180	7.01	6.9	2.037	3.6, 14.1	166	7.08	6.7	2.219	3.0, 14.9	166	-0.02	-0.3	1.854	-6.4, 6.8
Neutrophils	10^{9}/L	178	4.256	4.07	1.5427	1.38, 8.64	163	4.465	4.19	1.8874	1.70, 11.09	163	0.183	-0.18	1.6784	-4.66, 5.54
Total lymphocytes	10^{9}/L	178	2.226	2.08	0.8185	0.50, 5.55	163	2.087	2.00	0.7112	0.74, 4.31	163	-0.163	-0.15	0.6789	-2.63, 2.00
Monocytes	10^{9}/L	178	0.315	0.28	0.1996	0.00, 1.11	163	0.315	0.29	0.1976	0.00, 1.16	163	-0.005	-0.02	0.2349	-0.59, 0.97
Eosinophils	10^{9}/L	178	0.183	0.14	0.1878	0.00, 1.23	163	0.156	0.13	0.1599	0.00, 1.12	163	-0.022	-0.01	0.1567	-0.77, 0.72
Basophils	10^{9}/L	178	0.02	0.0	0.0355	0.00, 0.23	163	0.024	0.00	0.0375	0.00, 0.19	163	0.003	0.00	0.0480	-0.17, 0.19
Platelets	10^{9}/L	180	261.4	252	73.27	64, 574	166	263.1	256	78.59	100, 711	166	1.0	-2	47.87	-152, 139

Source: CSR Table 62

2.7.6.53.4.6 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

非盲検期及び二重盲検期のバイタルサインの変動一覧を表 2.7.6.53-55 ~ 表 2.7.6.53-58に示した。

非盲検期にバイタルサインで顕著な異常値を示した被験者の割合は、いずれも 3%以下と低かった。

二重盲検期にバイタルサインに関連する有害事象を発現する被験者の割合は低く、アセナピン 5-10 mg BID 群とプラセボ群で明らかな差はなかった。

表 2.7.6.53-55 非盲検期のベースライン後にバイタルサインで異常値を示した被験者数（AST 集団）

Vital Sign	Criteria	非割付群 (N=314)			割付群 (N=386)			全被験者 (N=700)		
		N assessed[a)]	n[b)]	(%)	N assessed[a)]	n[b)]	(%)	N assessed[a)]	n[b)]	(%)
Sitting blood pressure										
Systolic blood pressure	≥180 mmHg and increase from baseline of ≥20 mmHg	288	2	(0.7)	386	2	(0.5)	674	4	(0.6)
	90 mmHg and decrease from baseline of ≥20 mmHg	288	3	(1.0)	386	5	(1.3)	674	8	(1.2)
Diastolic blood pressure	diastolic blood pressure – if ≥ 105 mmHg and increase from baseline of ≥ 15 mmHg	288	1	(0.3)	386	4	(1.0)	674	5	(0.7)
	50 mmHg and decrease from baseline of ≥ 15 mmHg	288	0	(0.0)	386	0	(0.0	674	0	(0.0)
Sitting heart rate	110 bpm and increase from baseline of ≥ 15 bpm	288	3	(1.0)	386	9	(2.3)	674	12	(1.8)
	≤ 50 bpm and decrease from baseline of ≥ 15 bpm	288	0	(0.0)	386	3	(0.8)	674	3	(0.4)

Source: CSR Table 64

同一被験者に複数回バイタル値の異常がある場合は 1 件とした

a)：ベースライン及びベースライン後の測定値がある被験者数とし、各割合の分母とした。

b)：バイタルサインで異常値を示した被験者数

ベースライン後の変化は以下のとおり

割り付けられた被験者：割付前又は割付時の変化

割付前に治験中止となった被験者：非盲検期の最終投与日から 7 日目までの変化

表 2.7.6.53-56 二重盲検期のベースライン後にバイタルサインで異常値を示した被験者数（割付群）

Vital Sign	Criteria	プラセボ (N=192)			アセナピン 5-10 mg BID (N=194)		
		N assessed[a)]	n[b)]	(%)	N assessed[a)]	n[b)]	(%)
Sitting blood pressure							
Systolic blood pressure	≥ 180 mmHg and increase from baseline of ≥ 20 mmHg	187	0	(0.0)	186	0	(0.0)
	≤ 90 mmHg and decrease from baseline of ≥20 mmHg	187	0	(0.0)	186	2	(1.1)
Diastolic blood pressure	≥ 105 mmHg and increase from baseline of ≥ 15 mmHg	187	0	(0.0)	186	1	(0.5)
	50 mmHg and decrease from baseline of ≥ 15 mmHg	187	0	(0.0)	186	0	(0.0)
Sitting heart rate	110 bpm and increase from baseline of ≥ 15 bpm	187	0	(0.0)	186	0	(0.0)
	≤ 50 bpm and decrease from baseline of ≥ 15 bpm	187	0	(0.0)	186	0	(0.0)

Source: CSR Table 65
同一被験者に複数回バイタル値の異常がある場合は 1 件とした
a)：ベースラインとベースライン後の測定値がある被験者数とし、各割合の分母とした。
b)：バイタルサインで異常値を示した被験者数
ベースライン後の変化は二重盲検期の最終投与日から 7 日目までの変化

表 2.7.6.53-57 非盲検期のバイタルサインの変化量（平均値、中央値、最小値、最大値）（割付群）

Vital Sign	非割付群 (N=314)	割付群 (N=386)	全被験者 (N=700)
Open-label period endpoint			
Sitting blood pressure			
Systolic blood pressure, mmHg	n=288	n=386	n=674
Mean change (SD)	0.7 (12.47)	0.9 (10.40)	0.8 (11.32)
Median change	0.0	0.0	0.0
Range	-44, 45	-31, 40	-44, 45
Diastolic blood pressure, mmHg	n=288	n=386	n=674
Mean (SD) change	0.2 (8.16)	0.8 (8.22)	0.6 (8.20)
Median change	0.0	0.0	0.0
Range	-23, 25	-30, 28	-30, 28
Sitting heart rate, bpm	n=288	n=386	n=674
Mean change (SD)	1.8 (9.43)	0.4 (10.25)	0.9 (9.93)
Median change	1.5	0.0	0.0
Range	-31, 37	-34, 42	-34, 42

Source: Section CSR Table 66
N：ベースラインとエンドポイントの測定値がある被験者数
ベースラインは Day 1 前の最終評価時点
最終評価時点は以下のとおり
割り付けられた被験者：割付日前の最終評価時点
割付前に中止した被験者：非盲検期の最終投与日から 7 日目までの最終評価時点
SD：標準偏差

表 2.7.6.53-58 二重盲検期のバイタルの変化量（平均値、中央値、最小値、最大値）（割付群）

Vital Sign	プラセボ (N=192)	アセナピン 5-10 mg BID (N=194)
Double-blind period endpoint		
Sitting blood pressure		
Systolic blood pressure, mmHg	n=187	n=186
Mean change (SD)	1.6 (10.02)	0.5 (9.57)
Median change	0.0	0.0
Range	-24, 40	-30, 34
Diastolic blood pressure, mmHg	n=187	n=186
Mean change (SD)	1.3 (7.97)	0.4 (6.78)
Median change	0.0	0.0
Range	-20, 25	-28, 20
Sitting heart rate, bpm	n=187	n=186
Mean change (SD)	1.5 (9.95)	2.1 (10.36)
Median change	2.0	0.5
Range	-32, 40	-28, 34

Source: CSR Table 67
ベースラインは Day 1 前の最終評価時点
エンドポイントは二重盲検期の最終投与日から 7 日目までの最終評価時点
N：ベースラインとエンドポイントの測定値がある被験者数
SD：標準偏差

心電図

非盲検期あるいは二重盲検期に、治験責任医師により臨床的に重要であると判断された心電図異常が 20 名に発現したが、QT 延長は 1 名のみに発現した。なお、二重盲検期に発現した臨床的に重要な心電図異常は、アセナピン 5-10 mg BID 群とプラセボ群間で明らかな差はなかった。

体重

非盲検期の体重のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.53-59に示した。
二重盲検期の体重のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.53-60に示した。

表 2.7.6.53-59 非盲検期のベースライン時からの体重の変化量（AST 集団）

Change from Open-label Baseline	非割付群 (N=314)	割付群 (N=386)	全被験者 (N=700)
Open-label baseline weight (kg)	n=314	n=386	n=700
Mean (SD)	80.5 (19.56)	76.6 (19.72)	78.3 (19.73)
Median	78.4	73.9	75
Range	37, 149	38, 179	37, 179
Week -22 change (kg)	n=221	n=365	n=586
Mean (SD)	0.2 (1.94)	0.3 (2.65)	0.3 (2.41)
Median	0.0	0.0	0.0
Range	-7, 7	-15, 40	-15, 40
Week -18 change (kg)	n=144	n=362	n=506
Mean (SD)	0.5 (2.65)	0.6 (2.78)	0.6 (2.75)
Median	0.0	0.2	0.2
Range	-8, 11	-12, 35	-12, 35
Week -14 change (kg)	n=96	n=358	n=454
Mean (SD)	0.6 (4.15)	0.6 (3.23)	0.6 (3.44)
Median	0.0	0.2	0.1
Range	-11, 18	-17, 29	-17, 29
Week -8 change (kg)	n=60	n=338	n=398
Mean (SD)	1.0 (4.76)	0.8 (3.72)	0.8 (3.89)
Median	0.8	0.6	0.6
Range	-11, 22	-16, 31	-16, 31
Week -4 change (kg)	n=39	n=346	n=385
Mean (SD)	3.1 (6.37)	0.7 (3.93)	1.0 (4.29)
Median	1.7	1.0	1.0
Range	-4, 26	-11, 34	-11, 34
Day 1 change (kg)	n=17	n=327	n=344
Mean (SD)	2.6 (7.81)	0.7 (4.24)	0.8 (4.48)
Median	0.0	1.0	0.9
Range	-6, 26	-12, 34	-12, 34
Open-label period endpoint change (kg)	n=272	n=386	n=658
Mean (SD)	0.3 (3.75)	0.7 (4.12)	0.5 (3.98)
Median	0.0	0.7	0.0
Range	-11, 26	-12, 34	-12, 34
Clinically relevant weight changes[a)] n (%)			
≥7% gain	15 (5.5)	31 (8.0)	46 (7.0)
≥7% loss	9 (3.3)	19 (4.9)	28 (4.3)

Source: CSR Table 68
ベースラインは Day 1 前の最終評価時点
エンドポイントは二重盲検期の最終投与日から 7 日目までの最終評価時点
a) Change (%) = (エンドポイント時の体重－ベースライン時の体重)／ベースライン時の体重 × 100

表 2.7.6.53-60 二重盲検期のベースライン時からの体重の変化量（割付群）

Change from Double-blind Baseline	プラセボ (N=192)	アセナピン 5-10 mg BID (N=194)
Double-blind period endpoint change (kg)	n=188	n=187
Mean (SD)	-1.2 (3.96)	0.0 (3.41)
Median	0	0
Range	-21, 9	-20, 13
Clinically relevant weight changes[a)] n (%)		
≥7% gain	1 (0.5)	7 (3.7)
≥7% loss	18 (9.6)	6 (3.2)

Source: CSR Table 69
ベースラインは Day 1 前の最終評価時点
エンドポイントは二重盲検期の最終投与日から 7 日目までの最終評価時点
a) Change (%) = (エンドポイント時の体重－ベースライン時の体重)／ベースライン時の体重 × 100

Body Mass Index

非盲検期の BMI のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.53-61に示した。
二重盲検期の BMI のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.53-62に示した。

表 2.7.6.53-61 非盲検期の BMI のベースライン時からの変化量（AST 集団）

Open-label Baseline BMI(kg/m^2)	Open-label Period Endpoint BMI (kg/m^2)					
	<18.5	18.5-<25.0	25.0-<30.0	30.0-<35.0	35.0-<40.0	≥ 40.0
非割付群 (N=272)						
<18.5	3 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5-<25.0	2 (0.7)	101 (37.1)	6 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0-<30.0	0 (0.0)	3 (1.1)	74 (27.2)	4 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0-<35.0	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.8)	48 (17.6)	2 (0.7)	0 (0.0)
35.0-<40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	7 (2.6)	3 (1.1)
≥40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	10 (3.7)
割付群 (N=386)						
<18.5	5 (1.3)	4 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5-<25.0	3 (0.8)	155 (40.2)	16 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0-<30.0	0 (0.0)	10 (2.6)	94 (24.4)	7 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0-<35.0	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.8)	48 (12.4)	7 (1.8)	0 (0.0)
35.0-<40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	11 (2.8)	3 (0.8)
≥40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (3.6)
全被験者 (N=658)						
<18.5	8 (1.2)	5 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5-<25.0	5 (0.8)	256 (38.9)	22 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0-<30.0	0 (0.0)	13 (2.0)	168 (25.5)	11 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0-<35.0	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (1.8)	96 (14.6)	9 (1.4)	0 (0.0)
35.0-<40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.6)	18 (2.7)	6 (0.9)
≥40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	24 (3.6)

Source: CSR Table 70
該当被験者（割合）を示した
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：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

表 2.7.6.53-62 二重盲検期の BMI のベースライン時からの変化量（割付群）

Double-blind Baseline BMI (kg/m^2)	Double-blind Period Endpoint 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 (N=188)						
< 18.5	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5-< 25.0	3 (1.6)	81 (43.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0-< 30.0	0 (0.0)	11 (5.9)	46 (24.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0-< 35.0	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	21 (11.2)	3 (1.6)	0 (0.0)
35.0-< 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	4 (2.1)	0 (0.0)
≥ 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	5 (2.7)
アセナピン 5-10 mg BID (N=187)						
< 18.5	3 (1.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5-< 25.0	0 (0.0)	73 (39.0)	4 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0-< 30.0	0 (0.0)	7 (3.7)	47 (25.1)	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0-< 35.0	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	24 (12.8)	2 (1.1)	0 (0.0)
35.0-< 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	8 (4.3)	0 (0.0)
≥ 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	8 (4.3)

Source: CSR Table 71
該当被験者（割合）を示した
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：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

非盲検期の腹囲のベースライン時からの平均変化量は 0.4 cm、二重盲検期の腹囲のベースライン時からの平均変化量は 0.0 cm であった。

2.7.6.53.4.7 メタボリックシンドローム

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の割合を表 2.7.6.53-63 ~ 表 2.7.6.53-66に示した。

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の割合は、非盲検期のベースラインで 14.0%、最終評価時点で 18.8%であった。また、非盲検期のベースライン時に NCEP ATP III のメタボリックシンドロームの診断基準に該当しなかった被験者の 11.6%（71/613 名）は、最終評価時点では当該基準に該当した。

二重盲検期のベースライン時に、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の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 15.6%、プラセボ群で 22.7%であったが、最終評価時点では、アセナピン 5-10 mg BID 群で 24.0%、プラセボ群で 18.6%となった。

表 2.7.6.53-63 非盲検期の 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の割合（AST 集団）

	非割付群 (N=314)			割付群 (N=386)			全被験者 (N=700)		
	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)
Open-label baseline	314	47	(15.0)	386	51	(13.2)	700	98	(14.0)
Week -14	88	21	(23.9)	332	56	(16.9)	420	77	(18.3)
Week -4	37	7	(18.9)	314	49	(15.6)	351	56	(16.0)
Day 1	14	1	(7.1)	295	51	(17.3)	309	52	(16.8)
Open-label period endpoint	227	42	(18.5)	386	73	(18.9)	613	115	(18.8)

Source: CSR Table 72

NCEP ATP III：第三次米国全米コレステロール教育プログラム　成人治療パネルのガイドライン

ベースラインは Day 1 前の最終評価時点

エンドポイントは二重盲検期の最終投与日から 7 日目までの最終評価時点

N assesed：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

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）

NCEP ATP III にはメタボリックシンドロームの診断のための基準として危険因子が 3 つ以上（男性腹囲 > 102cm、女性腹囲 > 88cm、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）としている

表 2.7.6.53-64 非盲検期にベースライン時から NCEP ATP III のメタボリックシンドロームの診断基準該当に移行した被験者の割合（AST 集団）

Open-label Baseline	Open-label Period Endpoint					
	非割付群 (N=227)		割付群 (N=386)		全被験者 (N=613)	
	Yes	No	Yes	No	Yes	No
Yes	17 (7.5)	17 (7.5)	27 (7.0)	24 (6.2)	44 (7.2)	41 (6.7)
No	25 (11.0)	168 (74.0)	46 (11.9)	289 (74.9)	71 (11.6)	457 (74.6)

Source: CSR Table 73

NCEP ATP III：第三次米国全米コレステロール教育プログラム　成人治療パネルのガイドライン

n (%)：終了時に NCEP のメタボリックシンドローム診断基準に合致する（又は合致しない）被験者数（割合）

NCEP ATP III にはメタボリックシンドロームの診断のための基準として危険因子が 3 つ以上（男性腹囲 > 102cm、女性腹囲 > 88cm、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）としている

表 2.7.6.53-65 二重盲検期の 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の割合（割付群）

	プラセボ (N=192)			アセナピン 5-10 mg BID (N=194)		
	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)
Double-blind baseline	181	41	(22.7)	186	29	(15.6)
Week 6	107	8	(7.5)	129	13	(10.1)
Week 12	87	20	(23.0)	118	27	(22.9)
Week 26	49	15	(30.6)	88	25	(28.4)
Double-blind period endpoint	167	31	(18.6)	175	42	(24.0)

Source: CSR Table 74

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）

N assesed：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

NCEP ATP III：第三次米国全米コレステロール教育プログラム　成人治療パネルのガイドライン

ベースラインは Day 1 前の最終評価時点

エンドポイントは二重盲検期の最終投与日から 7 日目までの最終評価時点

NCEP ATP III にはメタボリックシンドロームの診断のための基準として危険因子が 3 つ以上（男性腹囲 ＞102cm、女性腹囲 ＞88cm、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）としている

表 2.7.6.53-66 二重盲検期にベースライン時から NCEP ATP III のメタボリックシンドロームの診断基準該当に移行した被験者の割合（割付群）

Double-blind Baseline	Double-blind Period Endpoint			
	プラセボ (N=167)		アセナピン 5-10 mg BID (N=175)	
	Yes	No	Yes	No
Yes	22 (13.2)	16 (9.6)	17 (9.7)	11 (6.3)
No	9 (5.4)	120 (71.9)	25 (14.3)	122 (69.7)

Source: CSR Table 75

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

NCEP ATP III：第三次米国全米コレステロール教育プログラム　成人治療パネルのガイドライン

ベースラインは Day 1 前の最終評価時点

エンドポイントは二重盲検期の最終投与日から 7 日目までの最終評価時点

NCEP ATP III にはメタボリックシンドロームの診断のための基準として危険因子が 3 つ以上（男性腹囲 ＞102cm、女性腹囲 ＞88cm、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）としている

2.7.6.53.5 まとめ

アセナピンは、本治験の主要評価項目である再燃までの時間を統計的に有意に延長した。これは IERB の解析結果からも同様に示唆された。さらに、本治験の副次評価項目である、PANSS 合計スコア、PANSS Marder 因子スコア、CGI-S、CDS スコア、CogFu スコア及び CNS Vital Signs（attention/vigilance）の二重盲検期のベースライン時から最終評価時点までの変化量でも、アセナピン 5-10 mg BID 群で統計的有意差が認められた。なお、ISST-Modified スコアと CNS Vital Signs（cognitive battery）は、アセナピン 5-10 mg BID 群とプラセボ群で統計的有意差はなかった。

また、非盲検期及び二重盲検期の安全性プロファイルより、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。

2.7.6.53.6 付録

表 2.7.6.53-67 非盲検期で発現した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	非割付群 N=314	割付群 N=386	全被験者 N=700
	有害事象発現被験者数（%）	228 (72.6)	251 (65.0)	479 (68.4)
血液及びリンパ系障害		0 (0.0)	7 (1.8)	7 (1.0)
	貧血	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
	欠乏性貧血	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	白血球増加症	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
	白血球減少症	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	リンパ球増加症	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
心臓障害		6 (1.9)	7 (1.8)	13 (1.9)
	洞性頻脈	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.4)
	頻脈	2 (0.6)	3 (0.8)	5 (0.7)
	洞性徐脈	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	徐脈	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	動悸	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	狭心症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	心室肥大	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
耳及び迷路障害		1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)
	耳痛	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	乗物酔い	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	耳鳴	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼障害		1 (0.3)	4 (1.0)	5 (0.7)
	眼乾燥	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	眼球回転発作	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
	眼運動障害	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	霧視	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃腸障害		58 (18.5)	52 (13.5)	110 (15.7)
	絞扼性鼠径ヘルニア	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	閉塞性鼠径ヘルニア	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	肛門周囲痛	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	歯痛	2 (0.6)	5 (1.3)	7 (1.0)
	齲歯	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
	歯肉痛	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	歯の知覚過敏	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	歯周炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	胃炎	3 (1.0)	2 (0.5)	5 (0.7)
	十二指腸炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	下痢	5 (1.6)	13 (3.4)	18 (2.6)
	便秘	5 (1.6)	4 (1.0)	9 (1.3)
	胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	過敏性腸症候群	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	悪心	15 (4.8)	15 (3.9)	30 (4.3)
	嘔吐	4 (1.3)	7 (1.8)	11 (1.6)

表 2.7.6.53-67 非盲検期で発現した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	非割付群 N=314	割付群 N=386	全被験者 N=700
	有害事象発現被験者数（%）	228 (72.6)	251 (65.0)	479 (68.4)
胃腸障害（続き）	上腹部痛	3 (1.0)	3 (0.8)	6 (0.9)
	消化不良	2 (0.6)	3 (0.8)	5 (0.7)
	嚥下障害	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
	腹部不快感	6 (1.9)	1 (0.3)	7 (1.0)
	腹痛	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
	おくび	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	口の感覚鈍麻	11 (3.5)	14 (3.6)	25 (3.6)
	口の錯感覚	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
	口内乾燥	7 (2.2)	8 (2.1)	15 (2.1)
	流涎過多	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.4)
	口唇乾燥	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	舌痛	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態		43 (13.7)	35 (9.1)	78 (11.1)
	注射部位血腫	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	発熱	3 (1.0)	6 (1.6)	9 (1.3)
	悪寒	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	異常高熱	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	無力症	14 (4.5)	11 (2.8)	25 (3.6)
	疲労	11 (3.5)	11 (2.8)	22 (3.1)
	易刺激性	7 (2.2)	3 (0.8)	10 (1.4)
	非心臓性胸痛	3 (1.0)	2 (0.5)	5 (0.7)
	胸部不快感	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
	顔面浮腫	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	口渇	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	異常感	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	ヘルニア	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	末梢性浮腫	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	疼痛	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
	嚢胞	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
肝胆道系障害		0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
	胆道ジスキネジア	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	慢性肝炎	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
感染症及び寄生虫症		24 (7.6)	35 (9.1)	59 (8.4)
	腸チフス熱	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	外耳蜂巣炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	ダニ皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	真菌感染	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	鼻咽頭炎	6 (1.9)	9 (2.3)	15 (2.1)
	気道感染	1 (0.3)	4 (1.0)	5 (0.7)
	鼻炎	2 (0.6)	4 (1.0)	6 (0.9)
	胃腸炎	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
	歯膿瘍	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)
	急性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	せつ	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	麦粒腫	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)

表 2.7.6.53-67 非盲検期で発現した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	非割付群 N=314	割付群 N=386	全被験者 N=700
	有害事象発現被験者数（%）	228 (72.6)	251 (65.0)	479 (68.4)
感染症及び寄生虫症（続き）	下気道感染	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	爪囲炎	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	扁桃炎	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
	尿路感染	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
	虫垂炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	気管支炎	4 (1.3)	0 (0.0)	4 (0.6)
	膀胱炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	肺炎	4 (1.3)	0 (0.0)	4 (0.6)
	敗血症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	インフルエンザ	3 (1.0)	3 (0.8)	6 (0.9)
	ウイルス性気道感染	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
	ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	ウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	ウイルス性咽頭炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
傷害、中毒及び処置合併症		11 (3.5)	5 (1.3)	16 (2.3)
	靭帯捻挫	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
	上腕骨骨折	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	アルコール中毒	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
	毒性物質曝露	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	熱傷	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	挫傷	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
	脳挫傷	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	脳振盪	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	顔面損傷	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	転倒	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	眼窩周囲血腫	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	交通事故	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	引っかき傷	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	脊髄損傷	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	歯牙破折	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	偶発的過量投与	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
	過量投与	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
臨床検査		25 (8.0)	59 (15.3)	84 (12.0)
	血圧上昇	4 (1.3)	4 (1.0)	8 (1.1)
	心拍数増加	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	血中インスリン増加	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	好酸球数減少	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	ヘモグロビン減少	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	3 (0.8)	5 (0.7)

表 2.7.6.53-67 非盲検期で発現した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	非割付群 N=314	割付群 N=386	全被験者 N=700
	有害事象発現被験者数（%）	228 (72.6)	251 (65.0)	479 (68.4)
臨床検査（続き）	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)
	肝酵素上昇	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
	血中ビリルビン増加	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	肝機能検査異常	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	血中トリグリセリド増加	2 (0.6)	4 (1.0)	6 (0.9)
	血中コレステロール増加	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	血中ブドウ糖増加	1 (0.3)	5 (1.3)	6 (0.9)
	グリコヘモグロビン増加	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
	角膜反射低下	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	体重増加	11 (3.5)	30 (7.8)	41 (5.9)
	体重減少	3 (1.0)	14 (3.6)	17 (2.4)
	尿中ブドウ糖陽性	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	尿検査異常	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
代謝及び栄養障害		13 (4.1)	23 (6.0)	36 (5.1)
	食欲亢進	4 (1.3)	5 (1.3)	9 (1.3)
	食欲減退（食欲不振）	2 (0.6)	4 (1.0)	6 (0.9)
	食欲減退	3 (1.0)	4 (1.0)	7 (1.0)
	過小食	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	電解質失調	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	高血糖	1 (0.3)	4 (1.0)	5 (0.7)
	糖尿病	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	コントロール不良の糖尿病	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	低血糖症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	2型糖尿病	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	脂質異常症	0 (0.0)	5 (1.3)	5 (0.7)
	高コレステロール血症	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	高トリグリセリド血症	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
筋骨格系及び結合組織障害		18 (5.7)	24 (6.2)	42 (6.0)
	顎痛	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	関節痛	3 (1.0)	2 (0.5)	5 (0.7)
	関節可動域低下	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
	関節硬直	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	筋肉痛	3 (1.0)	3 (0.8)	6 (0.9)
	筋攣縮	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
	筋固縮	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (0.6)
	筋痙縮	4 (1.3)	1 (0.3)	5 (0.7)
	筋力低下	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
	斜頸	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	椎間板圧迫	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	背部痛	1 (0.3)	6 (1.6)	7 (1.0)
	四肢痛	2 (0.6)	5 (1.3)	7 (1.0)
	筋骨格硬直	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.4)
	四肢不快感	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)

表 2.7.6.53-67 非盲検期で発現した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	非割付群 N=314	割付群 N=386	全被験者 N=700
	有害事象発現被験者数（%）	228 (72.6)	251 (65.0)	479 (68.4)
筋骨格系及び結合組織障害（続き）	筋骨格系胸痛	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	筋骨格痛	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	頚部痛	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	尺骨部痛	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	筋骨格不快感	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
	肋軟骨炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
神経系障害		116 (36.9)	152 (39.4)	268 (38.3)
	頭痛	19 (6.1)	35 (9.1)	54 (7.7)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	緊張性頭痛	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	注意力障害	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)
	記憶障害	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
	アカシジア	21 (6.7)	22 (5.7)	43 (6.1)
	パーキンソニズム	12 (3.8)	20 (5.2)	32 (4.6)
	振戦	6 (1.9)	10 (2.6)	16 (2.3)
	ジスキネジア	0 (0.0)	6 (1.6)	6 (0.9)
	ジストニア	3 (1.0)	5 (1.3)	8 (1.1)
	精神運動亢進	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
	遅発性ジスキネジア	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	運動低下	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	運動障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	傾眠	54 (17.2)	63 (16.3)	117 (16.7)
	鎮静	12 (3.8)	18 (4.7)	30 (4.3)
	浮動性めまい	14 (4.5)	10 (2.6)	24 (3.4)
	味覚異常	6 (1.9)	6 (1.6)	12 (1.7)
	嗜眠	2 (0.6)	4 (1.0)	6 (0.9)
	よだれ	3 (1.0)	3 (0.8)	6 (0.9)
	錯感覚	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)
	味覚消失	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	平衡障害	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	感覚鈍麻	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
	神経痛	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	発達性会話障害	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	体位性めまい	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	失神寸前の状態	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	会話障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	刺激無反応	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	トンネル状視野	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	痙攣	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	過眠症	2 (0.6)	11 (2.8)	13 (1.9)
	睡眠の質低下	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	神経根障害	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)

表 2.7.6.53-67 非盲検期で発現した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	非割付群 N=314	割付群 N=386	全被験者 N=700
	有害事象発現被験者数（%）	228 (72.6)	251 (65.0)	479 (68.4)
精神障害		123 (39.2)	104 (26.9)	227 (32.4)
	不安	34 (10.8)	23 (6.0)	57 (8.1)
	激越	25 (8.0)	18 (4.7)	43 (6.1)
	神経過敏	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.4)
	強迫観念	2 (0.6)	2 (0.5)	4 (0.6)
	強迫性障害	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	緊張	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (0.6)
	落ち着きのなさ	5 (1.6)	5 (1.3)	10 (1.4)
	カタトニー	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
	活動性低下	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	コミュニケーション障害	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	言葉もれ	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	無言症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	譫妄	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	失見当識	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	うつ病	15 (4.8)	14 (3.6)	29 (4.1)
	抑うつ症状	2 (0.6)	5 (1.3)	7 (1.0)
	精神運動制止遅滞	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)
	抑うつ気分	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	幻聴	13 (4.1)	4 (1.0)	17 (2.4)
	妄想	12 (3.8)	1 (0.3)	13 (1.9)
	幻覚	6 (1.9)	1 (0.3)	7 (1.0)
	誇大妄想	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	幻視	3 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
	被害妄想	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	思考異常	3 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
	食物嫌悪	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	気分変化	7 (2.2)	7 (1.8)	14 (2.0)
	怒り	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	不快気分	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
	感情的苦悩	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	感情不安定	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	無感情	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	欲求不満	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	疑い深さ	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
	攻撃性	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
	誇大的態度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	殺人念慮	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	敵意	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	拒絶症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	妄想症	10 (3.2)	0 (0.0)	10 (1.4)
	異常行動	5 (1.6)	0 (0.0)	5 (0.7)
	過覚醒	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	統合失調症	17 (5.4)	1 (0.3)	18 (2.6)

表 2.7.6.53-67 非盲検期で発現した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	非割付群 N=314	割付群 N=386	全被験者 N=700
	有害事象発現被験者数（%）	228 (72.6)	251 (65.0)	479 (68.4)
精神障害（続き）	妄想性障害、詳細不明	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	精神病性障害	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
	統合失調症、妄想型	11 (3.5)	0 (0.0)	11 (1.6)
	統合失調症、鑑別不能型	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	リビドー亢進	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	性的興奮障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	不眠症	42 (13.4)	57 (14.8)	99 (14.1)
	睡眠障害	1 (0.3)	5 (1.3)	6 (0.9)
	初期不眠症	1 (0.3)	3 (0.8)	4 (0.6)
	中期不眠症	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	異常な夢	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	早朝覚醒型不眠症	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
	心身症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	自殺念慮	4 (1.3)	1 (0.3)	5 (0.7)
	自殺企図	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
腎及び尿路障害		4 (1.3)	5 (1.3)	9 (1.3)
	頻尿	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)
	排尿困難	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	血尿	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	排尿躊躇	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
	蛋白尿	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
	尿閉	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	尿路結石	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
生殖系及び乳房障害		5 (1.6)	9 (2.3)	14 (2.0)
	女性化乳房	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	前立腺炎	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	亀頭包皮炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	月経困難症	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
	無月経	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
	月経過多	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	月経障害	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	頻発月経	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	前立腺腫大	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	勃起不全	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)
	射精遅延	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)

表 2.7.6.53-67 非盲検期で発現した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	非割付群 N=314	割付群 N=386	全被験者 N=700
	有害事象発現被験者数（%）	228 (72.6)	251 (65.0)	479 (68.4)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		14 (4.5)	10 (2.6)	24 (3.4)
	気管支痙攣	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	慢性気管支炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	喘鳴	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	咳嗽	4 (1.3)	3 (0.8)	7 (1.0)
	喉頭痛	3 (1.0)	2 (0.5)	5 (0.7)
	呼吸困難	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (0.6)
	鼻漏	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
	咽喉刺激感	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	上気道咳症候群	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
	呼吸不全	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	くしゃみ	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	鼻閉	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	鼻乾燥	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	副鼻腔うっ血	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
皮膚及び皮下組織障害		6 (1.9)	5 (1.3)	11 (1.6)
	蕁麻疹	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	湿疹	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	そう痒症	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
	発疹	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	皮膚炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	丘疹性皮疹	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	スティーブンス・ジョンソン症候群	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	多汗症	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
	寝汗	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
血管障害		8 (2.5)	13 (3.4)	21 (3.0)
	低血圧	2 (0.6)	2 (0.5)	4 (0.6)
	起立性低血圧	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
	血栓性静脈炎	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	ほてり	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
	高血圧	6 (1.9)	7 (1.8)	13 (1.9)
	本態性高血圧症	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)

Source: CSR Table11.7.1.2

MedDRA ver. 11.0（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

非盲検期の治験薬投与による有害事象は、非盲検期の初回投与以降に発現したものとし、以下の期間まで集計した

非割付群：重篤な有害事象は、非盲検期の最終投与日から 30 日目までの集計とし、その他の有害事象は非盲検期の最終投与日から 7 日目までとした

割付群：重篤／非重篤に関わらず、割付前まで集計した

表 2.7.6.53-68 二重盲検期で発現した全ての有害事象の一覧（割付群）

器官別大分類	有害事象名 基本語	プラセボ N=192	アセナピン 5-10 mg BID N=194
	有害事象発現被験者数	106 (55.2)	89 (45.9)
血液およびリンパ系障害		1 (0.5)	2 (1.0)
	貧血	0 (0.0)	1 (0.5)
	リンパ節症	1 (0.5)	0 (0.0)
	脾腫	1 (0.5)	0 (0.0)
	白血球減少症	0 (0.0)	1 (0.5)
心臓障害		2 (1.0)	5 (2.6)
	洞性徐脈	0 (0.0)	3 (1.5)
	不整脈	0 (0.0)	1 (0.5)
	頻脈	1 (0.5)	1 (0.5)
	洞性不整脈	1 (0.5)	0 (0.0)
	左房肥大	0 (0.0)	1 (0.5)
	右房肥大	0 (0.0)	1 (0.5)
耳および迷路障害		0 (0.0)	1 (0.5)
	耳漏	0 (0.0)	1 (0.5)
内分泌障害		1 (0.5)	0 (0.0)
	甲状腺機能低下症	1 (0.5)	0 (0.0)
胃腸障害		12 (6.3)	12 (6.2)
	歯痛	1 (0.5)	3 (1.5)
	胃炎	1 (0.5)	1 (0.5)
	便秘	1 (0.5)	2 (1.0)
	便通不規則	0 (0.0)	1 (0.5)
	下痢	2 (1.0)	1 (0.5)
	過敏性腸症候群	1 (0.5)	0 (0.0)
	悪心	3 (1.6)	2 (1.0)
	腹部不快感	0 (0.0)	1 (0.5)
	腹痛	1 (0.5)	1 (0.5)
	嘔吐	3 (1.6)	1 (0.5)
	十二指腸潰瘍	1 (0.5)	0 (0.0)
	口内乾燥	2 (1.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		14 (7.3)	3 (1.5)
	発熱	1 (0.5)	2 (1.0)
	低体温	1 (0.5)	0 (0.0)
	易刺激性	7 (3.6)	2 (1.0)
	倦怠感	0 (0.0)	1 (0.5)
	無力症	1 (0.5)	0 (0.0)
	疲労	4 (2.1)	0 (0.0)
	浮腫	1 (0.5)	0 (0.0)
	末梢性浮腫	1 (0.5)	0 (0.0)
	浮腫（圧痕浮腫）	1 (0.5)	0 (0.0)
肝胆道系障害		1 (0.5)	0 (0.0)
	胆石症	1 (0.5)	0 (0.0)
免疫系障害		1 (0.5)	0 (0.0)
	サルコイドーシス	1 (0.5)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症		16 (8.3)	8 (4.1)
	ダニ皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.5)
	鼻咽頭炎	4 (2.1)	2 (1.0)
	気管支炎	0 (0.0)	1 (0.5)
	膀胱炎	0 (0.0)	1 (0.5)
	気道感染	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.53-68 二重盲検期で発現した全ての有害事象の一覧（割付群）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	プラセボ N=192	アセナピン 5-10 mg BID N=194
	有害事象発現被験者数	106 (55.2)	89 (45.9)
感染症および寄生虫症（続き）	鼻炎	1 (0.5)	1 (0.5)
	上気道感染	3 (1.6)	1 (0.5)
	腟感染	0 (0.0)	1 (0.5)
	卵管卵巣炎	1 (0.5)	0 (0.0)
	胃腸炎	1 (0.5)	0 (0.0)
	咽頭炎	1 (0.5)	0 (0.0)
	副鼻腔炎	1 (0.5)	0 (0.0)
	尿路感染	1 (0.5)	0 (0.0)
	ウイルス性胃腸炎	1 (0.5)	0 (0.0)
	インフルエンザ	3 (1.6)	0 (0.0)
	ウイルス感染	1 (0.5)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症		2 (1.0)	5 (2.6)
	足骨折	0 (0.0)	1 (0.5)
	橈骨骨折	0 (0.0)	1 (0.5)
	熱傷	0 (0.0)	1 (0.5)
	転倒	0 (0.0)	1 (0.5)
	肉離れ	0 (0.0)	1 (0.5)
	裂傷	0 (0.0)	1 (0.5)
	節足動物咬傷	1 (0.5)	0 (0.0)
	偶発的過量投与	1 (0.5)	0 (0.0)
臨床検査		30 (15.6)	35 (18.0)
	血圧上昇	0 (0.0)	1 (0.5)
	心筋虚血の心電図所見	0 (0.0)	1 (0.5)
	心電図ＳＴ部分異常	1 (0.5)	0 (0.0)
	血中インスリン増加	0 (0.0)	2 (1.0)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	5 (2.6)
	好酸球数減少	1 (0.5)	0 (0.0)
	血小板数減少	1 (0.5)	0 (0.0)
	白血球数減少	1 (0.5)	0 (0.0)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.0)	6 (3.1)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	5 (2.6)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	5 (2.6)
	肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (0.5)
	血中トリグリセリド増加	1 (0.5)	2 (1.0)
	血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	5 (2.6)
	血中ブドウ糖減少	1 (0.5)	0 (0.0)
	グリコヘモグロビン増加	1 (0.5)	0 (0.0)
	体重増加	7 (3.6)	13 (6.7)
	体重減少	16 (8.3)	7 (3.6)

表 2.7.6.53-68 二重盲検期で発現した全ての有害事象の一覧（割付群）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	プラセボ N=192	アセナピン 5-10 mg BID N=194
	有害事象発現被験者数	106 (55.2)	89 (45.9)
代謝および栄養障害		9 (4.7)	4 (2.1)
	食欲減退	4 (2.1)	1 (0.5)
	食欲亢進	1 (0.5)	1 (0.5)
	耐糖能障害	0 (0.0)	1 (0.5)
	高血糖	2 (1.0)	1 (0.5)
	２型糖尿病	1 (0.5)	1 (0.5)
	高コレステロール血症	1 (0.5)	0 (0.0)
	高トリグリセリド血症	1 (0.5)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害		3 (1.6)	8 (4.1)
	筋肉痛	1 (0.5)	2 (1.0)
	筋固縮	0 (0.0)	1 (0.5)
	斜頚	0 (0.0)	1 (0.5)
	筋痙縮	1 (0.5)	0 (0.0)
	筋攣縮	1 (0.5)	0 (0.0)
	背部痛	0 (0.0)	4 (2.1)
	筋骨格硬直	0 (0.0)	1 (0.5)
	筋骨格痛	1 (0.5)	0 (0.0)
神経系障害		21 (10.9)	16 (8.2)
	頭痛	2 (1.0)	6 (3.1)
	緊張性頭痛	1 (0.5)	0 (0.0)
	判断力低下	1 (0.5)	0 (0.0)
	アカシジア	3 (1.6)	4 (2.1)
	パーキンソニズム	3 (1.6)	1 (0.5)
	振戦	1 (0.5)	1 (0.5)
	ジスキネジア	3 (1.6)	0 (0.0)
	精神運動亢進	1 (0.5)	0 (0.0)
	遅発性ジスキネジア	1 (0.5)	0 (0.0)
	浮動性めまい	0 (0.0)	1 (0.5)
	神経系障害	0 (0.0)	1 (0.5)
	傾眠	2 (1.0)	1 (0.5)
	会話障害	1 (0.5)	1 (0.5)
	平衡障害	1 (0.5)	0 (0.0)
	鎮静	2 (1.0)	0 (0.0)
	筋緊張低下	0 (0.0)	1 (0.5)
	神経根炎	1 (0.5)	0 (0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態		0 (0.0)	1 (0.5)
	妊娠	0 (0.0)	1 (0.5)
精神障害		74 (38.5)	34 (17.5)
	不安	21 (10.9)	16 (8.2)
	激越	11 (5.7)	4 (2.1)
	緊張	4 (2.1)	3 (1.5)
	恐怖	1 (0.5)	1 (0.5)
	パニック発作	1 (0.5)	0 (0.0)
	活動性低下	0 (0.0)	1 (0.5)
	自動症	1 (0.5)	0 (0.0)
	転導性	1 (0.5)	0 (0.0)
	談話促迫	0 (0.0)	1 (0.5)
	譫妄	0 (0.0)	1 (0.5)
	失見当識	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.53-68 二重盲検期で発現した全ての有害事象の一覧（割付群）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	プラセボ N=192	アセナピン 5-10 mg BID N=194
	有害事象発現被験者数	106 (55.2)	89 (45.9)
精神障害（続き）	うつ病	5 (2.6)	5 (2.6)
	抑うつ気分	0 (0.0)	1 (0.5)
	抑うつ症状	2 (1.0)	1 (0.5)
	大うつ病	1 (0.5)	0 (0.0)
	妄想	11 (5.7)	2 (1.0)
	関連妄想	2 (1.0)	1 (0.5)
	幻覚	13 (6.8)	1 (0.5)
	幻聴	7 (3.6)	1 (0.5)
	関連念慮	0 (0.0)	1 (0.5)
	被害妄想	3 (1.6)	1 (0.5)
	触覚性幻覚	1 (0.5)	0 (0.0)
	思考異常	2 (1.0)	0 (0.0)
	気分変化	4 (2.1)	0 (0.0)
	攻撃性	0 (0.0)	1 (0.5)
	敵意	2 (1.0)	1 (0.5)
	自尊心低下	0 (0.0)	1 (0.5)
	拒絶症	1 (0.5)	0 (0.0)
	妄想症	1 (0.5)	0 (0.0)
	疑い深さ	4 (2.1)	0 (0.0)
	異常行動	1 (0.5)	0 (0.0)
	統合失調症	31 (16.1)	9 (4.6)
	統合失調症、妄想型	7 (3.6)	2 (1.0)
	精神病性障害	1 (0.5)	0 (0.0)
	リビド消失	0 (0.0)	1 (0.5)
	不眠症	26 (13.5)	12 (6.2)
	睡眠異常	0 (0.0)	1 (0.5)
	睡眠障害	2 (1.0)	1 (0.5)
	早朝覚醒型不眠症	1 (0.5)	0 (0.0)
	心気症	1 (0.5)	2 (1.0)
	自殺念慮	1 (0.5)	0 (0.0)
腎および尿路障害		1 (0.5)	1 (0.5)
	排尿困難	0 (0.0)	1 (0.5)
	頻尿	1 (0.5)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害		0 (0.0)	1 (0.5)
	月経過多	0 (0.0)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (0.5)	2 (1.0)
	喉頭痛	1 (0.5)	1 (0.5)
	鼻漏	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害		4 (2.1)	1 (0.5)
	そう痒症	2 (1.0)	0 (0.0)
	皮膚病変	1 (0.5)	0 (0.0)
	脱毛症	0 (0.0)	1 (0.5)
	ざ瘡	1 (0.5)	0 (0.0)
	多汗症	1 (0.5)	0 (0.0)
血管障害		1 (0.5)	1 (0.5)
	高血圧	1 (0.5)	1 (0.5)

Source: CSR Table11.7.5.2

MedDRA ver. 11.0（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、二重盲検投与期以降に発現した有害事象を対象とした

表 2.7.6.53-69 非盲検期で発現した程度別有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類	基本語	程度	非割付群 N=314	割付群 N=386	全被験者 N=700
有害事象発現被験者数（%）			228 (72.6)	251 (65.0)	479 (68.4)
血液及びリンパ系障害	貧血	軽度	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	欠乏性貧血	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球増加症	軽度	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球減少症	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	リンパ球増加症	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	洞性頻脈	軽度	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頻脈	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		中等度	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	洞性徐脈	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	徐脈	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	動悸	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	狭心症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心室肥大	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳及び迷路障害	耳痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	乗物酔い	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	耳鳴	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	眼乾燥	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼球回転発作	軽度	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼運動障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	霧視	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	絞扼性鼠径ヘルニア	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	閉塞性鼠径ヘルニア	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	肛門周囲痛	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯痛	軽度	2 (0.6)	3 (0.8)	5 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.53-69 非盲検期で発現した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	非割付群 N=314	割付群 N=386	全被験者 N=700
胃腸障害（続き）	齲歯	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯肉痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯の知覚過敏	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯周炎	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃炎	軽度	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	十二指腸炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下痢	軽度	5 (1.6)	11 (2.8)	16 (2.3)
		中等度	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	便秘	軽度	4 (1.3)	4 (1.0)	8 (1.1)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃食道逆流性疾患	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	過敏性腸症候群	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪心	軽度	9 (2.9)	13 (3.4)	22 (3.1)
		中等度	5 (1.6)	2 (0.5)	7 (1.0)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	嘔吐	軽度	2 (0.6)	7 (1.8)	9 (1.3)
		中等度	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上腹部痛	軽度	2 (0.6)	3 (0.8)	5 (0.7)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	消化不良	軽度	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)
		中等度	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嚥下障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	腹部不快感	軽度	4 (1.3)	1 (0.3)	5 (0.7)
		中等度	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	おくび	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口の感覚鈍麻	軽度	9 (2.9)	12 (3.1)	21 (3.0)
		中等度	2 (0.6)	2 (0.5)	4 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口の錯感覚	軽度	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口内乾燥	軽度	5 (1.6)	6 (1.6)	11 (1.6)
		中等度	2 (0.6)	2 (0.5)	4 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	流涎過多	軽度	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口唇乾燥	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	舌痛	軽度	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.53-69 非盲検期で発現した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	非割付群 N=314	割付群 N=386	全被験者 N=700
一般・全身障害及び投与部位の状	注射部位血腫	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発熱	軽度	3 (1.0)	4 (1.0)	7 (1.0)
		中等度	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪寒	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	異常高熱	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	無力症	軽度	4 (1.3)	2 (0.5)	6 (0.9)
		中等度	10 (3.2)	7 (1.8)	17 (2.4)
		重度	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
	疲労	軽度	8 (2.5)	7 (1.8)	15 (2.1)
		中等度	2 (0.6)	4 (1.0)	6 (0.9)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	易刺激性	軽度	4 (1.3)	0 (0.0)	4 (0.6)
		中等度	3 (1.0)	3 (0.8)	6 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	非心臓性胸痛	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		中等度	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	胸部不快感	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	顔面浮腫	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口渇	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	異常感	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ヘルニア	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	末梢性浮腫	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	疼痛	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嚢胞	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	胆道ジスキネジア	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	慢性肝炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症及び寄生虫症	腸チフス熱	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	外耳蜂巣炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ダニ皮膚炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	真菌感染	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	軽度	5 (1.6)	8 (2.1)	13 (1.9)
		中等度	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.53-69 非盲検期で発現した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	非割付群 N=314	割付群 N=386	全被験者 N=700
感染症及び寄生虫症（続き）	気道感染	軽度	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻炎	軽度	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)
		中等度	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃腸炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯膿瘍	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	急性副鼻腔炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	せつ	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	麦粒腫	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下気道感染	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	爪囲炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	副鼻腔炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	扁桃炎	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿路感染	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	虫垂炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	気管支炎	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	膀胱炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肺炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	3 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	敗血症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	インフルエンザ	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		中等度	2 (0.6)	2 (0.5)	4 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ウイルス性気道感染	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ウイルス性胃腸炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	帯状疱疹	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ウイルス感染	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ウイルス性咽頭炎	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.53-69 非盲検期で発現した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	非割付群 N=314	割付群 N=386	全被験者 N=700
傷害、中毒及び処置合併症	靭帯捻挫	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上腕骨骨折	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	アルコール中毒	軽度	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	毒性物質曝露	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	熱傷	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	挫傷	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脳挫傷	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脳振盪	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	顔面損傷	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	転倒	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼窩周囲血腫	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	交通事故	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	引っかき傷	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脊髄損傷	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	歯牙破折	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	偶発的過量投与	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	過量投与	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	血圧上昇	軽度	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
		中等度	4 (1.3)	2 (0.5)	6 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心拍数増加	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中インスリン増加	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中アルカリホスファターゼ増加	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	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	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	好酸球数減少	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.53-69 非盲検期で発現した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	非割付群 N=314	割付群 N=386	全被験者 N=700
臨床検査（続き）	ヘモグロビン減少	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	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	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	2 (0.6)	3 (0.8)	5 (0.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝酵素上昇	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中ビリルビン増加	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝機能検査異常	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中トリグリセリド増加	軽度	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)
		中等度	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	血中コレステロール増加	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中ブドウ糖増加	軽度	1 (0.3)	3 (0.8)	4 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	グリコヘモグロビン増加	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	角膜反射低下	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体重増加	軽度	7 (2.2)	23 (6.0)	30 (4.3)
		中等度	4 (1.3)	7 (1.8)	11 (1.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体重減少	軽度	3 (1.0)	11 (2.8)	14 (2.0)
		中等度	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿中ブドウ糖陽性	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿検査異常	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝及び栄養障害	食欲亢進	軽度	2 (0.6)	4 (1.0)	6 (0.9)
		中等度	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	食欲減退 (食欲不振)	軽度	1 (0.3)	3 (0.8)	4 (0.6)
		中等度	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	食欲減退	軽度	3 (1.0)	4 (1.0)	7 (1.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	過小食	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	電解質失調	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血糖	軽度	0 (0.0)	4 (1.0)	4 (0.6)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	糖尿病	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)

表 2.7.6.53-69 非盲検期で発現した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	非割付群 N=314	割付群 N=386	全被験者 N=700
代謝及び栄養障害（続き）	コントロール不良の糖尿病	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	低血糖症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	２型糖尿病	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脂質異常症	軽度	0 (0.0)	5 (1.3)	5 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高コレステロール血症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高トリグリセリド血症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系及び結合組織障害	顎痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節痛	軽度	3 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節可動域低下	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節硬直	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋肉痛	軽度	2 (0.6)	2 (0.5)	4 (0.6)
		中等度	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋攣縮	軽度	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋固縮	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	3 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋痙縮	軽度	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋力低下	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	斜頚	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	椎間板圧迫	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	背部痛	軽度	0 (0.0)	4 (1.0)	4 (0.6)
		中等度	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	四肢痛	軽度	2 (0.6)	3 (0.8)	5 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格硬直	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	四肢不快感	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	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)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.53-69 非盲検期で発現した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	非割付群 N=314	割付群 N=386	全被験者 N=700
筋骨格系及び結合組織障害（続き）	頚部痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尺骨部痛	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格不快感	軽度	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肋軟骨炎	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	頭痛	軽度	13 (4.1)	23 (6.0)	36 (5.1)
		中等度	6 (1.9)	11 (2.8)	17 (2.4)
		重度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	緊張性頭痛	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注意力障害	軽度	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	記憶障害	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	アカシジア	軽度	13 (4.1)	14 (3.6)	27 (3.9)
		中等度	7 (2.2)	7 (1.8)	14 (2.0)
		重度	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
	パーキンソニズム	軽度	8 (2.5)	17 (4.4)	25 (3.6)
		中等度	4 (1.3)	3 (0.8)	7 (1.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	振戦	軽度	4 (1.3)	6 (1.6)	10 (1.4)
		中等度	2 (0.6)	4 (1.0)	6 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ジスキネジア	軽度	0 (0.0)	4 (1.0)	4 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ジストニア	軽度	3 (1.0)	3 (0.8)	6 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	精神運動亢進	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	遅発性ジスキネジア	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	運動低下	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	運動障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	傾眠	軽度	32 (10.2)	31 (8.0)	63 (9.0)
		中等度	20 (6.4)	29 (7.5)	49 (7.0)
		重度	2 (0.6)	3 (0.8)	5 (0.7)
	鎮静	軽度	5 (1.6)	12 (3.1)	17 (2.4)
		中等度	6 (1.9)	6 (1.6)	12 (1.7)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	浮動性めまい	軽度	9 (2.9)	7 (1.8)	16 (2.3)
		中等度	5 (1.6)	3 (0.8)	8 (1.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	味覚異常	軽度	4 (1.3)	6 (1.6)	10 (1.4)
		中等度	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嗜眠	軽度	2 (0.6)	2 (0.5)	4 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.53-69 非盲検期で発現した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	非割付群 N=314	割付群 N=386	全被験者 N=700
神経系障害（続き）	よだれ	軽度	1 (0.3)	3 (0.8)	4 (0.6)
		中等度	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	錯感覚	軽度	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	味覚消失	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	平衡障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感覚鈍麻	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	神経痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発達性会話障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体位性めまい	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	失神寸前の状態	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	会話障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	刺激無反応	不明	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	トンネル状視野	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	末梢性ニューロパチー	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	痙攣	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	過眠症	軽度	1 (0.3)	6 (1.6)	7 (1.0)
		中等度	1 (0.3)	5 (1.3)	6 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	睡眠の質低下	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	神経根障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	不安	軽度	11 (3.5)	12 (3.1)	23 (3.3)
		中等度	20 (6.4)	10 (2.6)	30 (4.3)
		重度	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (0.6)
	激越	軽度	13 (4.1)	15 (3.9)	28 (4.0)
		中等度	12 (3.8)	3 (0.8)	15 (2.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	神経過敏	軽度	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	強迫観念	軽度	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
		中等度	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	強迫性障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	緊張	軽度	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	落ち着きのなさ	軽度	5 (1.6)	5 (1.3)	10 (1.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.53-69 非盲検期で発現した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	非割付群 N=314	割付群 N=386	全被験者 N=700
精神障害（続き）	カタトニー	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	活動性低下	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	コミュニケーション障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	言葉もれ	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	無言症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	譫妄	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	失見当識	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	うつ病	軽度	4 (1.3)	11 (2.8)	15 (2.1)
		中等度	7 (2.2)	3 (0.8)	10 (1.4)
		重度	4 (1.3)	0 (0.0)	4 (0.6)
	抑うつ症状	軽度	1 (0.3)	4 (1.0)	5 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	精神運動制止遅滞	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	抑うつ気分	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	幻聴	軽度	4 (1.3)	3 (0.8)	7 (1.0)
		中等度	6 (1.9)	1 (0.3)	7 (1.0)
		重度	3 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
	妄想	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		中等度	11 (3.5)	0 (0.0)	11 (1.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	幻覚	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		中等度	4 (1.3)	0 (0.0)	4 (0.6)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	誇大妄想	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	幻視	軽度	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	被害妄想	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	思考異常	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
	食物嫌悪	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	気分変化	軽度	3 (1.0)	4 (1.0)	7 (1.0)
		中等度	4 (1.3)	3 (0.8)	7 (1.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	怒り	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不快気分	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感情的苦悩	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.53-69 非盲検期で発現した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	非割付群 N=314	割付群 N=386	全被験者 N=700
精神障害（続き）	感情不安定	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	無感情	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	欲求不満	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	疑い深さ	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	攻撃性	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	誇大的態度	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	殺人念慮	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	敵意	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	拒絶症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	妄想症	軽度	4 (1.3)	0 (0.0)	4 (0.6)
		中等度	5 (1.6)	0 (0.0)	5 (0.7)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	異常行動	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	5 (1.6)	0 (0.0)	5 (0.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	過覚醒	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	統合失調症	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		中等度	12 (3.8)	0 (0.0)	12 (1.7)
		重度	4 (1.3)	0 (0.0)	4 (0.6)
	妄想性障害、詳細不明	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	精神病性障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	統合失調症、妄想型	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	7 (2.2)	0 (0.0)	7 (1.0)
		重度	4 (1.3)	0 (0.0)	4 (0.6)
	統合失調症、鑑別不能型	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	リビドー亢進	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	性的興奮障害	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不眠症	軽度	21 (6.7)	44 (11.4)	65 (9.3)
		中等度	18 (5.7)	12 (3.1)	30 (4.3)
		重度	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (0.6)
	睡眠障害	軽度	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.4)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	初期不眠症	軽度	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中期不眠症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.53-69 非盲検期で発現した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	非割付群 N=314	割付群 N=386	全被験者 N=700
精神障害（続き）	異常な夢	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	早朝覚醒型不眠症	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心身症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	自殺念慮	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
	自殺企図	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
腎及び尿路障害	頻尿	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	排尿困難	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血尿	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	排尿躊躇	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	蛋白尿	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿閉	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿路結石	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系及び乳房障害	女性化乳房	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	前立腺炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	亀頭包皮炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	月経困難症	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	無月経	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	月経過多	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	月経障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頻発月経	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	前立腺腫大	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	勃起不全	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	射精遅延	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.53-69 非盲検期で発現した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	非割付群 N=314	割付群 N=386	全被験者 N=700
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	気管支痙攣	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	慢性気管支炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	喘鳴	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	咳嗽	軽度	3 (1.0)	3 (0.8)	6 (0.9)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	喉頭痛	軽度	3 (1.0)	2 (0.5)	5 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	呼吸困難	軽度	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻漏	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	咽喉刺激感	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上気道咳症候群	軽度	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	呼吸不全	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	くしゃみ	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻閉	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻乾燥	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	副鼻腔うっ血	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚及び皮下組織障害	蕁麻疹	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	湿疹	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	そう痒症	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発疹	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	丘疹性皮疹	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	スティーブンス・ジョンソン症候群	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	多汗症	軽度	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	寝汗	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.53-69 非盲検期で発現した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	非割付群 N=314	割付群 N=386	全被験者 N=700
血管障害	低血圧	軽度	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
		中等度	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	起立性低血圧	軽度	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血栓性静脈炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ほてり	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血圧	軽度	1 (0.3)	4 (1.0)	5 (0.7)
		中等度	5 (1.6)	3 (0.8)	8 (1.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	本態性高血圧症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table11.7.1.3

MedDRA ver. 11.0（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、最も程度の重い有害事象で発現被験者数を集計した

非盲検期の治験薬投与による有害事象は、非盲検期の初回投与以降に発現したものとし、以下の期間まで集計した。

非割付群：重篤な有害事象は、非盲検期の最終投与日から 30 日目までの集計とし、その他の有害事象は非盲検期の最終投与日から 7 日目までとした

割付群：重篤／非重篤に関わらず、割付前まで集計した

表 2.7.6.53-70 二重盲検期で発現した程度別有害事象の一覧（割付群）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=192	アセナピン 5-10mg BID N=194
有害事象発現被験者数（%）			106 (55.2)	89 (45.9)
血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	リンパ節症	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	脾腫	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球減少症	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	洞性徐脈	軽度	0 (0.0)	3 (1.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	不整脈	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	頻脈	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	洞性不整脈	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	左房肥大	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	右房肥大	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	耳漏	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	甲状腺機能低下症	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	歯痛	軽度	1 (0.5)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	2 (1.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃炎	軽度	1 (0.5)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	便秘	軽度	1 (0.5)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	便通不規則	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	下痢	軽度	2 (1.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	過敏性腸症候群	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪心	軽度	2 (1.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	2 (1.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹部不快感	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	嘔吐	軽度	3 (1.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	十二指腸潰瘍	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.53-70 二重盲検期で発現した程度別有害事象の一覧（割付群）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=192	アセナピン 5-10mg BID N=194
胃腸障害（続き）	口内乾燥	軽度	2 (1.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	軽度	1 (0.5)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	低体温	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	易刺激性	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	6 (3.1)	2 (1.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	倦怠感	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	無力症	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	疲労	軽度	4 (2.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	浮腫	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	末梢性浮腫	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	圧痕浮腫	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	胆石症	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	サルコイドーシス	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	ダニ皮膚炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	軽度	2 (1.0)	0 (0.0)
		中等度	2 (1.0)	2 (1.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	気管支炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	膀胱炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	気道感染	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻炎	軽度	1 (0.5)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	上気道感染	軽度	2 (1.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	腟感染	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	卵管卵巣炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃腸炎	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	咽頭炎	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.53-70 二重盲検期で発現した程度別有害事象の一覧（割付群）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=192	アセナピン 5-10mg BID N=194
感染症および寄生虫症（続き）	副鼻腔炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿路感染	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	ウイルス性胃腸炎	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	インフルエンザ	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	2 (1.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	ウイルス感染	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	足骨折	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	橈骨骨折	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	熱傷	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	転倒	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	肉離れ	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	裂傷	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	節足動物咬傷	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.5)	0 (0.0)
	偶発的過量投与	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	血圧上昇	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	心筋虚血の心電図所見	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	心電図ＳＴ部分異常	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中インスリン増加	軽度	0 (0.0)	2 (1.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	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)	3 (1.5)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	1 (0.5)
	好酸球数減少	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	血小板数減少	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球数減少	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (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	0 (0.0)	3 (1.5)
		中等度	2 (1.0)	3 (1.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	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)	3 (1.5)
		中等度	1 (0.5)	2 (1.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.53-70 二重盲検期で発現した程度別有害事象の一覧（割付群）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=192	アセナピン 5-10mg BID N=194
臨床検査（続き）	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	軽度	0 (0.0)	4 (2.1)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝酵素上昇	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中トリグリセリド増加	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	1 (0.5)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中ブドウ糖増加	軽度	0 (0.0)	4 (2.1)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中ブドウ糖減少	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	グリコヘモグロビン増加	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	体重増加	軽度	7 (3.6)	10 (5.2)
		中等度	0 (0.0)	3 (1.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	体重減少	軽度	10 (5.2)	7 (3.6)
		中等度	5 (2.6)	0 (0.0)
		重度	1 (0.5)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	食欲減退	軽度	4 (2.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	食欲亢進	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	耐糖能障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血糖	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	２型糖尿病	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高コレステロール血症	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高トリグリセリド血症	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	2 (1.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋固縮	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	斜頸	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋痙縮	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋攣縮	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	背部痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	3 (1.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格硬直	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格痛	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.53-70 二重盲検期で発現した程度別有害事象の一覧（割付群）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=192	アセナピン 5-10mg BID N=194
神経系障害	頭痛	軽度	1 (0.5)	4 (2.1)
		中等度	1 (0.5)	2 (1.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	緊張性頭痛	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	判断力低下	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	アカシジア	軽度	2 (1.0)	3 (1.5)
		中等度	1 (0.5)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	パーキンソニズム	軽度	2 (1.0)	1 (0.5)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	振戦	軽度	1 (0.5)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	ジスキネジア	軽度	3 (1.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	精神運動亢進	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	遅発性ジスキネジア	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	浮動性めまい	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	神経系障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	傾眠	軽度	2 (1.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	会話障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.5)
	平衡障害	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	鎮静	軽度	2 (1.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋緊張低下	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	神経根炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	妊娠	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.5)
精神障害	不安	軽度	8 (4.2)	5 (2.6)
		中等度	12 (6.3)	10 (5.2)
		重度	1 (0.5)	1 (0.5)
	激越	軽度	2 (1.0)	2 (1.0)
		中等度	8 (4.2)	2 (1.0)
		重度	1 (0.5)	0 (0.0)
	緊張	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	3 (1.6)	3 (1.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	恐怖	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	パニック発作	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.53-70 二重盲検期で発現した程度別有害事象の一覧（割付群）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=192	アセナピン 5-10mg BID N=194
精神障害（続き）	活動性低下	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	自動症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	転導性	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	談話促迫	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.5)
	譫妄	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	失見当識	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	うつ病	軽度	1 (0.5)	1 (0.5)
		中等度	4 (2.1)	3 (1.5)
		重度	0 (0.0)	1 (0.5)
	抑うつ気分	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	抑うつ症状	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	大うつ病	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.5)	0 (0.0)
	妄想	軽度	2 (1.0)	0 (0.0)
		中等度	7 (3.6)	1 (0.5)
		重度	2 (1.0)	1 (0.5)
	関連妄想	軽度	2 (1.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	幻覚	軽度	3 (1.6)	0 (0.0)
		中等度	9 (4.7)	0 (0.0)
		重度	1 (0.5)	1 (0.5)
	幻聴	軽度	2 (1.0)	0 (0.0)
		中等度	3 (1.6)	0 (0.0)
		重度	2 (1.0)	1 (0.5)
	関連念慮	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.5)
	被害妄想	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	1 (0.5)
		重度	1 (0.5)	0 (0.0)
	触覚性幻覚	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	思考異常	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	気分変化	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	3 (1.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	攻撃性	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.5)
	敵意	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	2 (1.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	自尊心低下	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	拒絶症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.53-70 二重盲検期で発現した程度別有害事象の一覧（割付群）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=192	アセナピン 5-10mg BID N=194
精神障害（続き）	妄想症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.5)	0 (0.0)
	疑い深さ	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	3 (1.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	異常行動	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	統合失調症	軽度	5 (2.6)	2 (1.0)
		中等度	20 (10.4)	3 (1.5)
		重度	6 (3.1)	4 (2.1)
	統合失調症、妄想型	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	4 (2.1)	2 (1.0)
		重度	2 (1.0)	0 (0.0)
	精神病性障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.5)	0 (0.0)
	リビド消失	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	不眠症	軽度	13 (6.8)	5 (2.6)
		中等度	11 (5.7)	6 (3.1)
		重度	2 (1.0)	1 (0.5)
	睡眠異常	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	睡眠障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	2 (1.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	食欲亢進	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	心気症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	1 (0.5)
	自殺念慮	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	排尿困難	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	頻尿	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	月経過多	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喉頭痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻漏	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚病変	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	脱毛症	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	ざ瘡	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	多汗症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.53-70 二重盲検期で発現した程度別有害事象の一覧（割付群）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=192	アセナピン 5-10mg BID N=194
血管障害	高血圧	軽度	1 (0.5)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table11.7.5.3

MedDRA ver. 11.0（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、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 2.7.6.53-71 非盲検期で発現した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	非割付群 N=314	割付群 N=386	全被験者 N=700
	有害事象発現被験者数（%）		228 (72.6)	251 (65.0)	479 (68.4)
血液およびリンパ系障害		Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	6 (1.6)	6 (0.9)
	貧血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
	欠乏性貧血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	白血球増加症	Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	白血球減少症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	リンパ球増加症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
心臓障害		Related	4 (1.3)	2 (0.5)	6 (0.9)
		Not Related	2 (0.6)	5 (1.3)	7 (1.0)
	洞性頻脈	Related	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	頻脈	Related	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
		Not Related	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.4)
	洞性徐脈	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	徐脈	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	動悸	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	狭心症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	心室肥大	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
耳および迷路障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)
	耳痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	乗物酔い	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	耳鳴	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼障害		Related	1 (0.3)	4 (1.0)	5 (0.7)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼乾燥	Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼球回転発作	Related	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼運動障害	Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	霧視	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.53-71 非盲検期で発現した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	非割付群 N=314	割付群 N=386	全被験者 N=700
胃腸障害		Related	34 (10.8)	36 (9.3)	70 (10.0)
		Not Related	24 (7.6)	16 (4.1)	40 (5.7)
	絞扼性鼠径ヘルニア	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	閉塞性鼠径ヘルニア	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	肛門周囲痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	歯痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (0.6)	5 (1.3)	7 (1.0)
	齲歯	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
	歯肉痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	歯の知覚過敏	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	歯周炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	胃炎	Related	3 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
	十二指腸炎	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下痢	Related	2 (0.6)	4 (1.0)	6 (0.9)
		Not Related	3 (1.0)	9 (2.3)	12 (1.7)
	便秘	Related	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
		Not Related	3 (1.0)	3 (0.8)	6 (0.9)
	胃食道逆流性疾患	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	過敏性腸症候群	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	悪心	Related	9 (2.9)	7 (1.8)	16 (2.3)
		Not Related	6 (1.9)	8 (2.1)	14 (2.0)
	嘔吐	Related	2 (0.6)	2 (0.5)	4 (0.6)
		Not Related	2 (0.6)	5 (1.3)	7 (1.0)
	上腹部痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	3 (1.0)	3 (0.8)	6 (0.9)
	消化不良	Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	2 (0.6)	2 (0.5)	4 (0.6)
	嚥下障害	Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	腹部不快感	Related	3 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
		Not Related	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (0.6)
	腹痛	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	おくび	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口の感覚鈍麻	Related	10 (3.2)	14 (3.6)	24 (3.4)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	口の錯感覚	Related	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口内乾燥	Related	6 (1.9)	8 (2.1)	14 (2.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	流涎過多	Related	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口唇乾燥	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	舌痛	Related	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.53-71 非盲検期で発現した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	非割付群 N=314	割付群 N=386	全被験者 N=700
一般・全身障害および投与部位の状態		Related	26 (8.3)	25 (6.5)	51 (7.3)
		Not Related	17 (5.4)	10 (2.6)	27 (3.9)
	注射部位血腫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	発熱	Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	3 (1.0)	5 (1.3)	8 (1.1)
	悪寒	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	異常高熱	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	無力症	Related	10 (3.2)	11 (2.8)	21 (3.0)
		Not Related	4 (1.3)	0 (0.0)	4 (0.6)
	疲労	Related	8 (2.5)	9 (2.3)	17 (2.4)
		Not Related	3 (1.0)	2 (0.5)	5 (0.7)
	易刺激性	Related	5 (1.6)	3 (0.8)	8 (1.1)
		Not Related	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
	非心臓性胸痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	3 (1.0)	2 (0.5)	5 (0.7)
	胸部不快感	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
	顔面浮腫	Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口渇	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	異常感	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ヘルニア	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	末梢性浮腫	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	疼痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
	嚢胞	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
肝胆道系障害		Related	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胆道ジスキネジア	Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	慢性肝炎	Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症		Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	24 (7.6)	34 (8.8)	58 (8.3)
	腸チフス熱	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	外耳蜂巣炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	ダニ皮膚炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	真菌感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	鼻咽頭炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	6 (1.9)	9 (2.3)	15 (2.1)
	気道感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	4 (1.0)	5 (0.7)

表 2.7.6.53-71 非盲検期で発現した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	非割付群 N=314	割付群 N=386	全被験者 N=700
感染症および寄生虫症（続き）	鼻炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (0.6)	4 (1.0)	6 (0.9)
	胃腸炎	Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	歯膿瘍	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)
	急性副鼻腔炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	せつ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	麦粒腫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	下気道感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	爪囲炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	副鼻腔炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	扁桃炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
	尿路感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
	虫垂炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	気管支炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	4 (1.3)	0 (0.0)	4 (0.6)
	膀胱炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	肺炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	4 (1.3)	0 (0.0)	4 (0.6)
	敗血症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	インフルエンザ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	3 (1.0)	3 (0.8)	6 (0.9)
	ウイルス性気道感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
	ウイルス性胃腸炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	帯状疱疹	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	ウイルス感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	ウイルス性咽頭炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症		Related	3 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
		Not Related	8 (2.5)	5 (1.3)	13 (1.9)
	靭帯捻挫（関節捻挫）	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
	上腕骨骨折	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	アルコール中毒	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
	毒性物質曝露	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	熱傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)

表 2.7.6.53-71 非盲検期で発現した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	非割付群 N=314	割付群 N=386	全被験者 N=700
傷害、中毒および処置合併症（続き）	挫傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
	脳挫傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	脳振盪	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	顔面損傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	転倒	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼窩周囲血腫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	交通事故	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	引っかき傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	脊髄損傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	歯牙破折	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	偶発的過量投与	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	過量投与	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査		Related	14 (4.5)	40 (10.4)	54 (7.7)
		Not Related	11 (3.5)	19 (4.9)	30 (4.3)
	血圧上昇	Related	0 (0.0)	4 (1.0)	4 (0.6)
		Not Related	4 (1.3)	0 (0.0)	4 (0.6)
	心拍数増加	Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中インスリン増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	血中アルカリホスファターゼ増加	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	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	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	好酸球数減少	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	ヘモグロビン減少	Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	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	Related	2 (0.6)	2 (0.5)	4 (0.6)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Related	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	肝酵素上昇	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
	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)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	血中ビリルビン増加	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	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)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	血中トリグリセリド増加	Related	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.4)

表 2.7.6.53-71 非盲検期で発現した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	非割付群 N=314	割付群 N=386	全被験者 N=700
臨床検査（続き）	血中コレステロール増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	血中ブドウ糖増加	Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	1 (0.3)	4 (1.0)	5 (0.7)
	グリコヘモグロビン増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
	角膜反射低下	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体重増加	Related	9 (2.9)	23 (6.0)	32 (4.6)
		Not Related	2 (0.6)	7 (1.8)	9 (1.3)
	体重減少	Related	0 (0.0)	9 (2.3)	9 (1.3)
		Not Related	3 (1.0)	5 (1.3)	8 (1.1)
	尿中ブドウ糖陽性	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	尿検査異常	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
代謝および栄養障害		Related	7 (2.2)	18 (4.7)	25 (3.6)
		Not Related	6 (1.9)	5 (1.3)	11 (1.6)
	食欲亢進	Related	2 (0.6)	4 (1.0)	6 (0.9)
		Not Related	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
	食欲減退（食欲不振）	Related	1 (0.3)	3 (0.8)	4 (0.6)
		Not Related	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
	食欲減退	Related	2 (0.6)	3 (0.8)	5 (0.7)
		Not Related	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
	過小食	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	電解質失調	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	高血糖	Related	1 (0.3)	3 (0.8)	4 (0.6)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	糖尿病	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	コントロール不良の糖尿病	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	低血糖症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	２型糖尿病	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脂質異常症	Related	0 (0.0)	4 (1.0)	4 (0.6)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	高コレステロール血症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	高トリグリセリド血症	Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害		Related	7 (2.2)	10 (2.6)	17 (2.4)
		Not Related	11 (3.5)	14 (3.6)	25 (3.6)
	顎痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	関節痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	3 (1.0)	2 (0.5)	5 (0.7)
	関節可動域低下	Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)

表 2.7.6.53-71 非盲検期で発現した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	非割付群 N=314	割付群 N=386	全被験者 N=700
筋骨格系および結合組織障害（続き）	関節硬直	Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋肉痛	Related	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
		Not Related	1 (0.3)	3 (0.8)	4 (0.6)
	筋攣縮	Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	筋固縮	Related	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	筋痙縮	Related	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		Not Related	3 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
	筋力低下	Related	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	斜頚	Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	椎間板圧迫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	背部痛	Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	1 (0.3)	5 (1.3)	6 (0.9)
	四肢痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (0.6)	5 (1.3)	7 (1.0)
	筋骨格硬直	Related	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	四肢不快感	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	筋骨格系胸痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	筋骨格痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	頚部痛	Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼡径部痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	筋骨格不快感	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
	肋軟骨炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
神経系障害		Related	100 (31.8)	131 (33.9)	231 (33.0)
		Not Related	16 (5.1)	21 (5.4)	37 (5.3)
	頭痛	Related	6 (1.9)	8 (2.1)	14 (2.0)
		Not Related	13 (4.1)	27 (7.0)	40 (5.7)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	緊張性頭痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	注意力障害	Related	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	記憶障害	Related	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アカシジア	Related	20 (6.4)	18 (4.7)	38 (5.4)
		Not Related	1 (0.3)	4 (1.0)	5 (0.7)
	パーキンソニズム	Related	10 (3.2)	18 (4.7)	28 (4.0)
		Not Related	2 (0.6)	2 (0.5)	4 (0.6)

表 2.7.6.53-71 非盲検期で発現した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	非割付群 N=314	割付群 N=386	全被験者 N=700
神経系障害（続き）	振戦	Related	5 (1.6)	10 (2.6)	15 (2.1)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	ジスキネジア	Related	0 (0.0)	6 (1.6)	6 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ジストニア	Related	3 (1.0)	5 (1.3)	8 (1.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	精神運動亢進	Related	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	遅発性ジスキネジア	Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	運動低下	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	運動障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	傾眠	Related	51 (16.2)	61 (15.8)	112 (16.0)
		Not Related	3 (1.0)	2 (0.5)	5 (0.7)
	鎮静	Related	12 (3.8)	18 (4.7)	30 (4.3)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	浮動性めまい	Related	11 (3.5)	7 (1.8)	18 (2.6)
		Not Related	3 (1.0)	3 (0.8)	6 (0.9)
	味覚異常	Related	6 (1.9)	6 (1.6)	12 (1.7)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嗜眠	Related	2 (0.6)	3 (0.8)	5 (0.7)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	よだれ	Related	2 (0.6)	2 (0.5)	4 (0.6)
		Not Related	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
	錯感覚	Related	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	味覚消失	Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	平衡障害	Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感覚鈍麻	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
	神経痛	Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発達性会話障害	Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体位性めまい	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	失神寸前の状態	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	会話障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	刺激無反応	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	トンネル状視野	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	末梢性ニューロパチー	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	痙攣	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	過眠症	Related	1 (0.3)	7 (1.8)	8 (1.1)
		Not Related	1 (0.3)	4 (1.0)	5 (0.7)
	睡眠の質低下	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	神経根障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)

表 2.7.6.53-71 非盲検期で発現した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	非割付群 N=314	割付群 N=386	全被験者 N=700
精神障害		Related	76 (24.2)	53 (13.7)	129 (18.4)
		Not Related	47 (15.0)	51 (13.2)	98 (14.0)
	不安	Related	18 (5.7)	12 (3.1)	30 (4.3)
		Not Related	16 (5.1)	11 (2.8)	27 (3.9)
	激越	Related	13 (4.1)	5 (1.3)	18 (2.6)
		Not Related	12 (3.8)	13 (3.4)	25 (3.6)
	神経過敏	Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
	強迫観念	Related	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
		Not Related	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
	強迫性障害	Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	緊張	Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	3 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
	落ち着きのなさ	Related	3 (1.0)	3 (0.8)	6 (0.9)
		Not Related	2 (0.6)	2 (0.5)	4 (0.6)
	カタトニー	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	活動性低下	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	コミュニケーション障害	Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	言葉もれ	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	無言症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	譫妄	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	失見当識	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	うつ病	Related	6 (1.9)	4 (1.0)	10 (1.4)
		Not Related	9 (2.9)	10 (2.6)	19 (2.7)
	抑うつ症状	Related	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
		Not Related	2 (0.6)	3 (0.8)	5 (0.7)
	精神運動制止遅滞	Related	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	抑うつ気分	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	幻聴	Related	7 (2.2)	2 (0.5)	9 (1.3)
		Not Related	6 (1.9)	2 (0.5)	8 (1.1)
	妄想	Related	3 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
		Not Related	9 (2.9)	1 (0.3)	10 (1.4)
	幻覚	Related	4 (1.3)	1 (0.3)	5 (0.7)
		Not Related	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
	誇大妄想	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	幻視	Related	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	被害妄想	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	思考異常	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
	食物嫌悪	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	気分変化	Related	2 (0.6)	2 (0.5)	4 (0.6)
		Not Related	5 (1.6)	5 (1.3)	10 (1.4)

表 2.7.6.53-71 非盲検期で発現した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	非割付群 N=314	割付群 N=386	全被験者 N=700
精神障害（続き）	怒り	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	不快気分	Related	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感情的苦悩	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	感情不安定	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	無感情	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	欲求不満	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	疑い深さ	Related	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	攻撃性	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	誇大的態度	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	殺人念慮	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	敵意	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	拒絶症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	妄想症	Related	9 (2.9)	0 (0.0)	9 (1.3)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	異常行動	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	4 (1.3)	0 (0.0)	4 (0.6)
	過覚醒	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	統合失調症	Related	5 (1.6)	0 (0.0)	5 (0.7)
		Not Related	12 (3.8)	1 (0.3)	13 (1.9)
	妄想性障害、詳細不明	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	精神病性障害	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	統合失調症、妄想型	Related	3 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
		Not Related	8 (2.5)	0 (0.0)	8 (1.1)
	統合失調症、鑑別不能型	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	リビドー亢進	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	性的興奮障害	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不眠症	Related	25 (8.0)	24 (6.2)	49 (7.0)
		Not Related	17 (5.4)	33 (8.5)	50 (7.1)
	睡眠障害	Related	0 (0.0)	4 (1.0)	4 (0.6)
		Not Related	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
	初期不眠症	Related	1 (0.3)	3 (0.8)	4 (0.6)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中期不眠症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)

表 2.7.6.53-71 非盲検期で発現した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	非割付群 N=314	割付群 N=386	全被験者 N=700
精神障害（続き）	異常な夢	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	早朝覚醒型不眠症（早朝覚醒）	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	心身症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	自殺念慮	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	4 (1.3)	1 (0.3)	5 (0.7)
	自殺企図	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
腎および尿路障害		Related	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
		Not Related	2 (0.6)	5 (1.3)	7 (1.0)
	頻尿	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)
	排尿困難	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	血尿	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	排尿躊躇	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	蛋白尿	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	尿閉	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿路結石	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
生殖系および乳房障害		Related	3 (1.0)	4 (1.0)	7 (1.0)
		Not Related	2 (0.6)	5 (1.3)	7 (1.0)
	女性化乳房	Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	前立腺炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	亀頭包皮炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	月経困難症	Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	無月経	Related	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	月経過多	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	月経障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	頻発月経	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	前立腺腫大	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	勃起不全	Related	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	射精遅延	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)

表 2.7.6.53-71 非盲検期で発現した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	非割付群 N=314	割付群 N=386	全被験者 N=700
呼吸器、胸郭および縦隔障害		Related	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
		Not Related	14 (4.5)	8 (2.1)	22 (3.1)
	気管支痙攣	Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	慢性気管支炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	喘鳴	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	咳嗽	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	4 (1.3)	3 (0.8)	7 (1.0)
	喉頭痛（咽喉頭疼痛）	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	3 (1.0)	2 (0.5)	5 (0.7)
	呼吸困難	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (0.6)
	鼻漏	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
	咽喉刺激感	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	上気道咳症候群（後鼻漏）	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
	呼吸不全	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	くしゃみ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	鼻閉	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	鼻乾燥	Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	副鼻腔うっ血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害		Related	1 (0.3)	3 (0.8)	4 (0.6)
		Not Related	5 (1.6)	2 (0.5)	7 (1.0)
	蕁麻疹	Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	湿疹	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	そう痒症	Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	発疹	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	皮膚炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	丘疹性皮疹	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	スティーブンス・ジョンソン症候群	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	多汗症	Related	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	寝汗	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)

表 2.7.6.53-71 非盲検期で発現した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	非割付群 N=314	割付群 N=386	全被験者 N=700
血管障害		Related	6 (1.9)	5 (1.3)	11 (1.6)
		Not Related	2 (0.6)	8 (2.1)	10 (1.4)
	低血圧	Related	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
		Not Related	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
	起立性低血圧	Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	血栓性静脈炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	ほてり	Related	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血圧	Related	4 (1.3)	2 (0.5)	6 (0.9)
		Not Related	2 (0.6)	5 (1.3)	7 (1.0)
	本態性高血圧症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)

Source: CSR 11.7.1.4

MedDRA ver. 11.0（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、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

Related：関連あり、おそらく関連あり、Not related：関連なし、おそらく関連なし

非盲検期の治験薬投与による有害事象は、非盲検期の初回投与以降に発現したものとし、以下の期間まで集計した

非割付群：重篤な有害事象は、非盲検期の最終投与日から 30 日目までの集計とし、その他の有害事象は非盲検期の最終投与日から 7 日目までとした

割付群：重篤／非重篤に関わらず、割付前まで集計した

表 2.7.6.53-72 二重盲検期で発現した因果関係別有害事象の一覧（割付群）

器官別大分類	有害事象名 基本語		プラセボ N=192	アセナピン 5-10mg BID N=194
	有害事象発現被験者数（%）		106 (55.2)	89 (45.9)
血液およびリンパ系障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	2 (1.0)
	貧血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)
	リンパ節症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	脾腫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	白血球減少症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)
心臓障害		Related	1 (0.5)	3 (1.5)
		Not Related	1 (0.5)	2 (1.0)
	洞性徐脈	Related	0 (0.0)	2 (1.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)
	不整脈	Related	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	頻脈	Related	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	洞性不整脈	Related	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	左房肥大	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)
	右房肥大	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)
耳および迷路障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)
	耳漏	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)
内分泌障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	甲状腺機能低下症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
胃腸障害		Related	3 (1.6)	3 (1.5)
		Not Related	9 (4.7)	9 (4.6)
	歯痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	3 (1.5)
	胃炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	1 (0.5)
	便秘	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	2 (1.0)
	便通不規則	Related	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	下痢	Related	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	1 (0.5)
	過敏性腸症候群	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	悪心	Related	1 (0.5)	1 (0.5)
		Not Related	2 (1.0)	1 (0.5)
	腹部不快感	Related	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.53-72 二重盲検期で発現した因果関係別有害事象の一覧（割付群）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語		プラセボ N=192	アセナピン 5-10mg BID N=194
胃腸障害（続き）	腹痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	1 (0.5)
	嘔吐	Related	2 (1.0)	1 (0.5)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	十二指腸潰瘍	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	口内乾燥	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (1.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		Related	5 (2.6)	2 (1.0)
		Not Related	9 (4.7)	1 (0.5)
	発熱	Related	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.0)
	低体温	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	易刺激性	Related	1 (0.5)	2 (1.0)
		Not Related	6 (3.1)	0 (0.0)
	倦怠感	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)
	無力症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	疲労	Related	3 (1.6)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	浮腫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	末梢性浮腫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	浮腫（圧痕浮腫）	Related	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害		Related	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	胆石症	Related	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害		Related	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	サルコイドーシス	Related	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症		Related	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	15 (7.8)	8 (4.1)
	ダニ皮膚炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)
	鼻咽頭炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	4 (2.1)	2 (1.0)
	気管支炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)
	膀胱炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)
	気道感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)
	鼻炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	1 (0.5)

表 2.7.6.53-72 二重盲検期で発現した因果関係別有害事象の一覧（割付群）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語		プラセボ N=192	アセナピン 5-10mg BID N=194
感染症および寄生虫症（続き）	上気道感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	3 (1.6)	1 (0.5)
	膣感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)
	卵管卵巣炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	胃腸炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	咽頭炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	副鼻腔炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	尿路感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	ウイルス性胃腸炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	インフルエンザ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	3 (1.6)	0 (0.0)
	ウイルス感染	Related	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (1.0)	5 (2.6)
	足骨折	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)
	橈骨骨折	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)
	熱傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)
	転倒	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)
	肉離れ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)
	裂傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)
	節足動物咬傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	偶発的過量投与	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
臨床検査		Related	12 (6.3)	19 (9.8)
		Not Related	18 (9.4)	16 (8.2)
	血圧上昇	Related	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	心筋虚血の心電図所見	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)
	心電図ＳＴ部分異常	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	血中インスリン増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.0)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Related	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	4 (2.1)

表 2.7.6.53-72 二重盲検期で発現した因果関係別有害事象の一覧（割付群）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語		プラセボ N=192	アセナピン 5-10mg BID N=194
臨床検査（続き）	好酸球数減少	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	血小板数減少	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	白血球数減少	Related	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Related	2 (1.0)	2 (1.0)
		Not Related	0 (0.0)	4 (2.1)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Related	1 (0.5)	2 (1.0)
		Not Related	0 (0.0)	3 (1.5)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Related	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	4 (2.1)
	肝酵素上昇	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)
	血中トリグリセリド増加	Related	1 (0.5)	2 (1.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中ブドウ糖増加	Related	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	4 (2.1)
	血中ブドウ糖減少	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	グリコヘモグロビン増加	Related	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	体重増加	Related	3 (1.6)	12 (6.2)
		Not Related	4 (2.1)	1 (0.5)
	体重減少	Related	6 (3.1)	3 (1.5)
		Not Related	10 (5.2)	4 (2.1)
代謝および栄養障害		Related	4 (2.1)	1 (0.5)
		Not Related	5 (2.6)	3 (1.5)
	食欲減退	Related	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	3 (1.6)	1 (0.5)
	食欲亢進	Related	1 (0.5)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	耐糖能障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)
	高血糖	Related	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	1 (0.5)
	２型糖尿病	Related	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)
	高トリグリセリド血症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害		Related	1 (0.5)	4 (2.1)
		Not Related	2 (1.0)	4 (2.1)
	筋肉痛	Related	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	1 (0.5)	1 (0.5)
	筋固縮	Related	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	斜頚	Related	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.53-72 二重盲検期で発現した因果関係別有害事象の一覧（割付群）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語		プラセボ N=192	アセナピン 5-10mg BID N=194
	筋痙縮	Related	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋攣縮	Related	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	背部痛	Related	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	3 (1.5)
	筋骨格硬直	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)
	筋骨格痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
神経系障害		Related	8 (4.2)	12 (6.2)
		Not Related	13 (6.8)	4 (2.1)
	頭痛	Related	0 (0.0)	2 (1.0)
		Not Related	2 (1.0)	4 (2.1)
	緊張性頭痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	判断力低下	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	アカシジア	Related	1 (0.5)	4 (2.1)
		Not Related	2 (1.0)	0 (0.0)
	パーキンソニズム	Related	1 (0.5)	1 (0.5)
		Not Related	2 (1.0)	0 (0.0)
	振戦	Related	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	ジスキネジア	Related	2 (1.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	精神運動亢進	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	遅発性ジスキネジア	Related	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	浮動性めまい	Related	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	神経系障害	Related	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	傾眠	Related	2 (1.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	会話障害	Related	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	平衡障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	鎮静	Related	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	筋緊張低下	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)
	神経根炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)
	妊娠	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.53-72 二重盲検期で発現した因果関係別有害事象の一覧（割付群）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語		プラセボ N=192	アセナピン 5-10mg BID N=194
精神障害		Related	36 (18.8)	10 (5.2)
		Not Related	38 (19.8)	24 (12.4)
	不安	Related	6 (3.1)	5 (2.6)
		Not Related	15 (7.8)	11 (5.7)
	激越	Related	3 (1.6)	0 (0.0)
		Not Related	8 (4.2)	4 (2.1)
	緊張	Related	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	3 (1.6)	3 (1.5)
	恐怖	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	1 (0.5)
	パニック発作	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	活動性低下	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)
	自動症	Related	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	転導性	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	談話促迫	Related	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	譫妄	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)
	失見当識	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)
	うつ病	Related	3 (1.6)	0 (0.0)
		Not Related	2 (1.0)	5 (2.6)
	抑うつ気分	Related	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	抑うつ症状	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (1.0)	1 (0.5)
	大うつ病	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	妄想	Related	6 (3.1)	0 (0.0)
		Not Related	5 (2.6)	2 (1.0)
	関連妄想	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (1.0)	1 (0.5)
	幻覚	Related	4 (2.1)	1 (0.5)
		Not Related	9 (4.7)	0 (0.0)
	幻聴	Related	2 (1.0)	1 (0.5)
		Not Related	5 (2.6)	0 (0.0)
	関連念慮	Related	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	被害妄想	Related	3 (1.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)
	触覚性幻覚	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	思考異常	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (1.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.53-72 二重盲検期で発現した因果関係別有害事象の一覧（割付群）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語		プラセボ N=192	アセナピン 5-10mg BID N=194
精神障害（続き）	気分変化	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	4 (2.1)	0 (0.0)
	攻撃性	Related	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	敵意	Related	1 (0.5)	1 (0.5)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	自尊心低下	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)
	拒絶症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	妄想症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	疑い深さ	Related	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	3 (1.6)	0 (0.0)
	異常行動	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	統合失調症	Related	16 (8.3)	3 (1.5)
		Not Related	15 (7.8)	6 (3.1)
	統合失調症、妄想型	Related	4 (2.1)	1 (0.5)
		Not Related	3 (1.6)	1 (0.5)
	精神病性障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	リビド消失	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)
	不眠症	Related	10 (5.2)	4 (2.1)
		Not Related	16 (8.3)	8 (4.1)
	睡眠異常	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)
	睡眠障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (1.0)	1 (0.5)
	早朝覚醒型不眠症（早朝覚醒）	Related	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	心気症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	2 (1.0)
	自殺念慮	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
腎および尿路障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	1 (0.5)
	排尿困難	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)
	頻尿	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)
	月経過多	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	2 (1.0)
	喉頭痛（咽喉頭疼痛）	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	1 (0.5)
	鼻漏	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.53-72 二重盲検期で発現した因果関係別有害事象の一覧（割付群）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語		プラセボ N=192	アセナピン 5-10mg BID N=194
皮膚および皮下組織障害		Related	2 (1.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (1.0)	1 (0.5)
	そう痒症	Related	2 (1.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚病変	Related	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	脱毛症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)
	ざ瘡	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
	多汗症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.5)	0 (0.0)
血管障害		Related	1 (0.5)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血圧	Related	1 (0.5)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR 11.7.5.4

MedDRA ver. 11.0（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、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

Related：関連あり、おそらく関連あり、Not related：関連なし、おそらく関連なし有害事象の集計は、二重盲検投与期以降に発現した有害事象を対象とした

2.7.6.53.6.1 重篤な有害事象の叙述

非割付群及び二重盲検期のアセナピン 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。

肺炎（被験者識別番号 10011002）

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：52 歳）
性別：	女性	
体重：	82.0 kg	
身長：	178.0 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 5-10 mg BID	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与83日後＊	84

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83日後＊　、被験者は右肺の肺炎（**肺炎**）のため入院した。症状は脱水、咳嗽、発熱（摂氏 38.5 度）、風邪、頭痛、発汗、脱力感及び筋肉痛であった。同日治験薬の投与は中止され、被験者は治験から脱落した。被験者に対しゲンタマイシン、粘液溶解剤及びビタミン剤による治療が行われた。　投与106日後＊　、被験者は回復し退院した。

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。
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。

自殺念慮、統合失調症（被験者識別番号 10041011）

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：	68.0 kg	
身長：	171.0 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 5-10 mg BID	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与34日後＊	35

事象の詳細

被験者は 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日から　投与34日後＊　まで治験薬を服用していたが、二重盲検投与期は開始しなかった。投与約1ヶ月後*の日付不明日、被験者は自殺念慮（**自殺念慮**）を発現した。　投与34日後＊　、被験者は精神症状の悪化のため入院し、統合失調症、妄想型の増悪（**統合失調症**）と診断された。被験者は抑うつ状態で、妻との口論に関連する不安、脱力及び自殺念慮を訴えた。妄想及び幻覚は示さなかった。同日、治験薬の投与は中止された。治療は Aminazinum、Cyclodol（トリヘキシフェニジル）及び対症療法であった。入院中に被験者の気分及びその他の症状は安定化した。　投与73日後＊　、被験者は回復し退院した。

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。
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。

気管支炎（被験者識別番号 10051010）

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：21 歳）
性別： 男性
体重： 90.0 kg
身長： 188.0 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 5-10 mg BID	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与79日後*	80

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71日後＊ 、被験者は異常高熱、咳嗽、脱力及び風邪（中等度）を伴う鼻炎を発現した。 投与73日後＊ 、被験者は入院し急性気管支炎（**気管支炎**）と診断された。被験者に対しセファゾリン、スパルフロキサシン、Saltos®（サルブタモール）、テオフィリン、ブロムヘキシン、アンピシリン、oxacillinum 及びメトロニダゾールによる治療が行われた。 投与79日後＊ 、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80日後＊ に被験者は回復し、 投与81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
嘔吐	投与20日後*	投与21日後*	軽度	なし	回復	おそらくなし
鼻咽頭炎	投与71日後*	投与80日後*	中等度	中止	回復	なし
咳嗽	投与71日後*	投与80日後*	中等度	中止	回復	なし
異常高熱	投与71日後*	投与80日後*	中等度	中止	回復	なし
鼻炎	投与71日後*	投与80日後*	中等度	中止	回復	なし
無力症	投与71日後*	投与80日後*	中等度	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。

虫垂炎（被験者識別番号 10051023）

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：24 歳）
性別： 男性
体重： 76.0 kg
身長： 183.0 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 5-10 mg BID	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与151日後*	152

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152日後＊ 、被験者は腹痛を発現し、 投与153日後＊ に入院した。被験者は虫垂炎（**虫垂炎**）と診断された。治験薬の投与は中止され（最終服用日 投与151日後＊ ）、被験者は治験から脱落した。虫垂切除術が施行された。 投与166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
傾眠	投与1日後*		軽度	なし	未回復	おそらくあり
無力症	投与1日後*		軽度	なし	未回復	おそらくあり
腹痛	投与152日後*	投与153日後*	中等度	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**関連なし**と判断された。

スティーブンス・ジョンソン症候群、亀頭包皮炎（被験者識別番号 10111003）

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：23 歳）
性別： 男性
体重： 73.0 kg
身長： 175.0 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 5-10 mg BID	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与55日後＊	56

事象の詳細

被験者は　投与13日前＊　より妄想型統合失調症のため入院しており、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日に治験薬の服用を開始した。　投与35日後＊　夕方、被験者は突然発熱した（最高 39.4℃）。この体温上昇は 4 日間持続した。また、被験者は全身性の充血、脱力及び無感情も呈していた。最初の診断は中毒性皮膚炎の水疱型と報告された。　投与35日後＊　に塩化ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム及びグルコン酸カルシウムの静脈内投与による治療が開始されたとの報告であった。治験薬の投与は継続された。　投与39日後＊　より、被験者は口唇、手、腕及び性器に水疱が発現していることに気づいた。　投与40日後＊　より体温は正常範囲内であった。　投与41日後＊　、被験者は皮膚科医の診察を受け、全身状態が良好であることがわかった。皮膚科医より、腹部及び腕の皮膚における全身性のピンク色の充血が報告された。手にはピンク色から紫色の斑点及び透明の内容物を含んだ水疱（1.5 cm 以下）があった。口腔粘膜には破裂した水疱があった。口唇には持続する漿液化膿性かつ血性の痂皮及び亀裂を認めた。陰茎亀頭皮膚に緑色～白色の膜で覆われたびらんがあった。鼠径部リンパ節はサイズが増大し（0.6 cm 以下）、触診による疼痛はなかった。皮膚科医によると、被験者の状態は服用薬に関連する可能性があるとのことであった。被験者の病歴に何らかの薬剤に対する不耐症を示すものはなかった。同皮膚科医は皮膚科専門病院への緊急の転院を勧めた。　投与42日後＊　14 時、被験者は皮膚科専門病院に転院した。被験者は中毒疹、水疱型（スティーブンス・ジョンソン型）（**スティーブンス・ジョンソン症候群**）及び急性亀頭包皮炎（**亀頭包皮炎**）と診断された。皮膚科専門病院で塩化ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、グルコン酸カルシウムによる治療が継続された。重篤な有害事象の期間中、アセナピンの投与は継続された。被験者は更に chloropyramine hydrochloride、オフロキサシン及び過マンガン酸カリウム局所浴を開始した。　投与50日後＊　、被験者は状態が改善し退院した。　投与52日後＊　、被験者は完全に回復していた。
投与56日後＊、被験者は治験参加継続の意思がないため同意を撤回した。治験薬の最終服用日は　投与55日後＊　であった。治験責任医師によると、被験者が皮膚発疹の発現直前及び発現時に他に服用していた薬剤はなかった（生薬、ホメオパシー薬及び OTC 薬を含む）。被験者に先行する感染及び悪性疾患はなかった。B 型肝炎抗原（陰性）を除き、感染の存在を除外する臨床検査は実施されなかった。

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
中毒性皮膚炎、水疱型	投与35日後＊	投与52日後＊	重度	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**おそらく関連なし**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。本事象は治験薬の投与継続中に軽快した。

過量投与（被験者識別番号 10201004）

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：	54.0 kg	
身長：	162.0 cm	
人種：	アジア人	

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 BID	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与110日後＊	111

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65日後＊ の午後、被験者は口及び舌の周囲に顔面の異常不随意運動を発現した。また、被験者は放心状態で歩行が非常に遅く姿勢が硬直しており、1 つの場所にじっと座っていられなかった。治験責任医師による評価で顔面のジストニーとの暫定診断が確立され、被験者は発作の診断を除外するため神経科医の診察を受けるよう助言された。治験薬の投与は継続され、治療のためロラゼパム及びプロプラノロールが投与された。 投与68日後＊ 、脳 CT スキャンにより両側基底核の石灰化が示されたが、臨床的に重大ではないと考えられた。 投与69日後＊ 、ビデオ脳波が実施され、正常限界の範囲内であることがわかった。
投与72日後＊、被験者は治験責任医師の元を訪れ、空のパックを返却した。過剰に服用したことも確認された。被験者は、前の土曜日である 投与65日後＊ に衝動的にパックを手に取り（5 日分、プラセボ及び被験薬の両方）、治験薬を舌下に入れた後に飲み込んだことを打ち明けた。被験者は彼の父親及び医師に怒りを覚えての過量服用であった（**過量投与**）。自殺意図はなかった。観察されたアカシジア、口腔顔面ジストニー及び鎮静は過量投与の症状と考えられた。被験者の治験は継続されることとなった。治験薬の投与は継続された。 投与65日後＊ 、被験者は回復していた。

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
鎮静	投与1日後＊	投与5日後＊	中等度	なし	回復	可能性あり
浮動性めまい（失神前症状）	投与1日後＊	投与3日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
口の感覚鈍麻	投与1日後＊	投与5日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
鎮静	投与16日後＊	投与64日後＊	中等度	なし	回復	可能性あり
筋肉痛	投与18日後＊	投与22日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
全身脱力感	投与25日後＊	継続中	軽度	なし	未回復	おそらくなし
浮動性めまい	投与28日後＊	継続中	軽度	なし	未回復	可能性あり
不眠症	投与28日後＊	投与42日後＊	軽度	なし	回復	おそらくなし
アカシジア	投与65日後＊	投与65日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
ジストニー	投与65日後＊	投与65日後＊	軽度	なし	回復	おそらくあり
鎮静	投与65日後＊	投与66日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり

治験薬との関連性

治験責任医師は、本事象を治験薬と**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**関連の可能性あり**と判断された。

＊新薬情報提供時に置換えた

自殺企図（被験者識別番号 10211004）

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：23 歳）
性別：	男性	
体重：	65.0 kg	
身長：	178.0 cm	
人種：	アジア人	

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 5-10mg BID	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与141日後*	142

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127日後* より被験者はうつ病を呈していた。被験者は悲しい気持ちが続くようになり、楽しい活動への関心が低下するとともに絶望感及び無力感を感じ無気力となった。被験者は誰とも話したくなく、泣きたい気持ちだった。また、睡眠時間も減少した（一晩に 2～3 時間）。
投与140日後*、被験者は自殺を試みた。被験者は 16 時にロラゼパム 1 mg 錠 10 錠及びゾルピデム 10 mg 錠 6 錠を服用した。被験者は誰にも警告するメモを書いたり自殺企図（**自殺企図**）について相談したりしていなかった。被験者は眠り込み、ベッドに横たわっているところを 19 時に家族が発見した。家族は被験者を起こし、地域の開業医の元に連れて行った。被験者は意識があって見当識を保っており、バイタルサインは安定していた。 投与141日後* 10 時、被験者は積極的な自殺念慮のため治験実施施設に入院した。被験者には自殺念慮及び自殺企図の既往はなかった。同日、治験薬の投与は中止され、被験者は治験から脱落した。被験者に対しオランザピン、エスシタロプラム、ロラゼパム及びリチウムによる治療が行われた。 投与149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
早期不眠症	投与46日後*	投与97日後*	軽度	なし	回復	可能性あり
頭痛	投与59日後*	投与66日後*	軽度	なし	回復	可能性あり
うつ病	投与127日後*	継続中	重度	中止	未回復	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。

激越、統合失調症（被験者識別番号 10241007）

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：	78.0 kg	
身長：	175.0 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 5-10 mg BID	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与183日後*	184

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163日後＊ 、被験者は妻との衝突のため情緒不安定となり、激越（**激越**）に至った。 投与165日後＊ 、被験者は入院し激越と診断された。被験者に対しジアゼパム、chlorprothixene hydrochloride、アルプラゾラム及びクエチアピンフマル酸塩による治療が行われた。被験者の状態は安定し回復したが、被験者は治験を中止し、 投与183日後＊ 、本重篤な有害事象のため治験薬の投与は中止された。被験者は他の抗精神病治療の調整のため入院を継続した。 投与203日後＊ 、被験者は回復し退院した。

投与207日後＊ 、被験者は再度入院した。被験者は統合失調症の増悪（**統合失調症**）と診断された。被験者に対しリスペリドン、clopenthixol hydrochloride、トリヘキシフェニジル塩酸塩及びジアゼパムによる治療が行われた。投与231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
グルコース上昇	投与8日前*	投与8日前*	軽度	該当なし	回復	なし
浮動性めまい（平衡感覚障害）	投与25日後*	投与56日後*	軽度	減量	回復	可能性あり
食欲低下	投与25日後*	投与56日後*	軽度	なし	回復	可能性あり
不安	投与71日後*	投与83日後*	軽度	なし	回復	なし
浮動性めまい（平衡感覚障害）	投与71日後*	投与111日後*	軽度	なし	回復	可能性あり
不眠症の悪化	投与159日後*		軽度	なし	未回復	なし
情緒不安定	投与159日後*	投与193日後*	軽度	なし	回復	なし
激越	投与163日後*	投与203日後*	中等度	中止	回復	なし
激越	投与204日後*	投与206日後*	軽度	該当なし	回復	なし
頭痛	投与226日後*	投与226日後*	軽度	該当なし	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。

閉塞性臍径ヘルニア（嵌頓臍径ヘルニア [a)]）（被験者識別番号 10441004）

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：60 歳）
性別：	男性
体重：	59.0 kg
身長：	170.0 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 5-10 mg BID	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与76日後＊	77

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76日後＊ 、被験者は朝に腹痛を訴えた。被験者は外科医による診察を受け、嵌頓性臍径ヘルニア（**閉塞性臍径ヘルニア**）と診断された。被験者は外科病棟に転床した。 投与76日後＊ 、治験薬の投与は中止された。臍径ヘルニアは外科的処置なしで一般的な治療が施された。
投与80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
絞扼性左臍径ヘルニア	投与76日後＊	投与80日後＊	重度	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**関連なし**と判断された。

a) 2.7.4 で集計している基本語

転倒、橈骨骨折（被験者識別番号 10451001）

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：73 歳）
性別：	女性	
体重：	60.3 kg	
身長：	152.0 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 5-10 mg BID（非盲検投与期）	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与181日後*	182
アセナピン 5-10 mg BID（二重盲検投与期）	20	mg	舌下	投与182日後*	投与224日後*	42

事象の詳細

被験者は 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted]日から 投与224日後* まで治験薬を服用していた。統合失調症の再発のため治験薬の投与は中止され、スルピリド及びパロキセチンの服用に切り替えた。 投与227日後* 午前 6 時 30 分、被験者は化粧室に行き、滑って転倒した（**転倒**）。被験者は右腕の疼痛を訴えた。被験者は右橈骨下部 1/3 の閉鎖骨折（**橈骨骨折**）と診断された。転倒した日の被験者の血圧は 130/80 mmHg であった（通常時の被験者の血圧は 100/60 から 160/100 mmHg の間で変動）。被験者によると、失神はしておらず、吐き気を感じたりめまいを起こしたりもなかったとのことである。被験者は平衡障害を患ってはいなかった。転倒の前日、被験者は通常通り良好に飲食した。被験者に対しギプス包帯による治療が行われた。 投与271日後* 、骨折は整復されギプス包帯は外された（完全に回復した）。

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
不安	投与99日後*	投与123日後*	軽度	なし	回復	なし
本態性高血圧症の増悪	投与111日後*	投与161日後*	中等度	なし	回復	なし
体重増加	投与126日後*	継続中	軽度	なし	未回復	なし
不眠症	投与141日後*	投与145日後*	軽度	なし	回復	なし
腰背部痛	投与141日後*	投与154日後*	軽度	なし	回復	なし
起立性低血圧	投与141日後*	投与159日後*	軽度	なし	回復	なし
統合失調症の増悪	投与224日後*	継続中	中等度	中止	未回復	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。

コントロール不良の糖尿病、低血糖症、痙攣（被験者識別番号 11021005）

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：65 歳）
性別：	男性	
体重：	79.1 kg	
身長：	168.0 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 5-10 mg BID	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与212日後*	213

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。被験者の介護者により、被験者は　投与136日後*　の夕食時にいなかったと報告された。　投与136日後*　、被験者は非常に脱力感を感じ、病院に運ばれた。被験者は低血糖のため入院した。被験者には II 型糖尿病（投与約1年11ヶ月前*より）、高血圧、動脈硬化性心疾患、COPD、甲状腺機能低下症、変形性関節症、良性前立腺肥大症の既知の既往があり、ペースメーカーを入れていた。被験者はコントロール不良の II 型糖尿病（**コントロール不良の糖尿病**）と診断された。診断日のグルコース値は不明であった。治験薬の投与は継続され、被験者に対しヒューマリン®（ヒトインスリン）、レギュラーインスリンスライディングスケール（RISS）、糖尿病 D5 レジメン、アスピリン、クロピドグレル、タムスロシン、nitrodur®（ニトログリセリン）、アムロジピン、エナラプリル及び Pepcid®（ファモチジン）による治療が行われた。　投与143日後*　、被験者は回復し退院した。

投与179日後*　、被験者は低血糖エピソードによる発作の疑いのため入院した。その後、被験者は肺炎を患っていることが報告されたが、最終診断は低血糖エピソード（**低血糖症**）であった。発作は疑わしいと報告された。

投与179日後*、治験薬の投与は中断され、被験者に対しイソフェンインスリン注射（ヒト）70%及びインスリン注射（ヒト）30%の混合液及びレギュラーインスリンのスライディングスケールによる治療が行われた。投与189日後*　、被験者は回復し退院した。 投与190日後*　、治験薬の投与が再開された。 投与212日後*　、治験薬の投与が中止された。　投与225日後*　、被験者はおそらく低血糖に続発する発作のため入院した。被験者は痙攣（**痙攣**）と診断された。被験者は ADA 食の摂取及び全体重負荷で耐え得る活動を行い、インスリンを含む薬剤及び補液による治療を受けた。　投与230日後*　、被験者は回復し成人介護施設へ退院した。

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
肺炎	投与179日後*	投与189日後*	中等度	中断	回復	なし
HbA1c上昇	投与191日後*	投与213日後*	中等度	なし	回復	なし
低血糖症	投与225日後*	投与230日後*	重度	該当なし	回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、コントロール不良の糖尿病を治験薬と**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。
治験責任医師は、低血糖症を治験薬と**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。
治験責任医師は、痙攣を治験薬と**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。

敗血症（被験者識別番号 11021008）

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：72 歳）
性別： 男性
体重： 92.3 kg
身長： 170.2 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 5-10 mg BID	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与148日後*	149

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148日後* 、被験者は入院した。被験者は息切れ及び脱力感を訴えた。被験者は肺炎に続発する敗血症（**敗血症**）と診断された。被験者は肺炎、臓器機能不全を伴わない全身性炎症反応、本態性高血圧症、起立性低血圧及び良性前立腺肥大症を合併していた。被験者に対しセフトリアキソンナトリウム、アジスロマイシン、metroprolol tartrate、フルドロコルチゾン酢酸エステル、アトルバスタチン、アセチルサリチル酸、クロピドグレル硫酸塩及びファモチジンによる治療が行われた。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157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
転倒	投与25日後*	投与25日後*	軽度	なし	回復	可能性あり
傾眠	投与25日後*	投与25日後*	軽度	なし	回復	可能性あり
転倒	投与29日後*	投与29日後*	軽度	減量	回復	可能性あり
高血圧の悪化	投与56日後*	投与58日後*	中等度	なし	回復	可能性あり
便秘	投与57日後*	投与58日後*	軽度	なし	回復	なし
アルカリホスファターゼ上昇	投与86日後*	投与135日後*	中等度	なし	回復	可能性あり
ggt上昇	投与86日後*	投与135日後*	中等度	なし	回復	可能性あり
体重減少	投与128日後*	継続中	軽度	なし	未回復	なし
肺炎	投与148日後*	投与157日後*	重度	中止	回復	なし
左脚ブロック	投与157日後*	継続中	軽度	該当なし	未回復	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。

交通事故、脊髄損傷、呼吸不全、嚥下障害（被験者識別番号 11071009）

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：56 歳）
性別：	男性
体重：	94.8 kg
身長：	179.0 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 BID	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与105日後*	106

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105日後* 、被験者は自動車事故（**交通事故**）の後に入院した。警察の報告によると、別のドライバーが誤って「停止しなかった」とのことである。CT スキャンで C3-C4 骨折及び脊髄損傷を伴う椎間関節の位置が明らかとなった。被験者は脊髄損傷（**脊髄損傷**）、呼吸不全（**呼吸不全**）及び嚥下障害（**嚥下障害**）と診断された。被験者は寝たきりで四肢麻痺の状態であった。被験者はその損傷のため脊椎整形外科のある手術室に搬送され、「修復」を受けた。その後被験者は上肢、下肢とも動かすことができなくなった。被験者は自分で栄養を摂取できず、人工呼吸器なしでは呼吸できないと考えられ、深部静脈血栓症の発現リスクが高かった。続いて被験者は気管切開、経皮内視鏡的胃瘻造設術（PEG）による胃瘻チューブ留置及び下大静脈（IVC）フィルター留置の手技を受けた。被験者はシュードモナス菌による尿路感染症のみによる重大な発熱及び白血球数増加のため、集中治療室の滞在期間が延長した。治験薬の投与は中止され、被験者は治験から脱落した。投与120日後* 、被験者は別の病院及びリハビリテーション施設に転院した。最終的な退院日は不明である。

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、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**関連なし**と判断された。

*新薬情報提供時に置換えた

注意力障害、睡眠の質低下、思考異常、統合失調症（被験者識別番号 11071014）

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：41 歳）
性別：	女性
体重：	126.6 kg
身長：	157.5 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 5-10 mg BID	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与182日後＊	183

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日から　投与182日後＊　まで治験薬を服用していた。体重増加及び治験薬の服用不遵守のため、治験薬の投与は中止された。　投与201日後＊　、被験者はクリニックでフォローアップを受けた。被験者は不安が強く、破壊的かつ妄想的であることがわかった。被験者は思考が散漫であると報告した。被験者は精神的に集中できず（**注意力障害**）、あまり眠れておらず（**睡眠の質低下**）、他者から陥れられているように感じ、おそらく「幻覚を見ていた」（**思考異常**）。被験者は入院に同意した。　投与202日後＊　、被験者は精神病の症状の増悪のため入院した。被験者は精神病の症状の増悪及び妄想症（**統合失調症**）と診断された。被験者に対し benztropine 及び ziprasidone、個人療法、集団療法及び環境療法による治療が行われた。　投与205日後＊　、被験者は医学的にも精神医学的にも安定し、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
頭痛	投与20日後＊	投与20日後＊	中等度	なし	回復	なし
頭痛	投与25日後＊	投与25日後＊	中等度	なし	回復	なし
頭痛	投与27日後＊	投与27日後＊	中等度	なし	回復	なし
体重増加	投与28日後＊	継続中	中等度	中止	未回復	可能性あり
頭痛	投与30日後＊	投与30日後＊	中等度	なし	回復	なし
頭痛	投与33日後＊	投与33日後＊	中等度	なし	回復	なし
頭痛	投与35日後＊	投与35日後＊	中等度	なし	回復	なし
食欲亢進	投与44日後＊	継続中	軽度	なし	未回復	可能性あり
頭痛	投与57日後＊	投与57日後＊	軽度	なし	回復	なし
体の痛み	投与70日後＊	投与70日後＊	中等度	なし	回復	なし
頭痛	投与72日後＊	投与72日後＊	軽度	なし	回復	なし
頭痛	投与78日後＊	投与78日後＊	軽度	なし	回復	なし
頭痛	投与83日後＊	投与83日後＊	軽度	なし	回復	なし
頭痛	投与86日後＊	投与86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

激越（被験者識別番号 11121008）

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：	女性	
体重：	99.8 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 5-10 mg BID	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与139日後*	140

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111日後* 、被験者は自分の娘とけんかになった。被験者は激越状態となり、同日入院した。被験者は激越（**激越**）と診断された。 投与122日後* 、被験者は回復し退院した。治験薬による治療は 投与129日後* まで継続された。

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。
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

統合失調症、妄想型（被験者識別番号 11171006）

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：53 歳）
性別：	男性	
体重：	93.9 kg	
身長：	185.4 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 5-10 mg BID	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与69日後＊	69

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7日後＊ 、被験者は不眠症及び激越を発現し始めた。 投与54日後＊ 、被験者は中等度の妄想症（**妄想症**）及び中等度の幻聴（**幻聴**）を呈し始めた。 投与69日後＊ 、これらの事象のため治験薬の投与は中止され、被験者は治験から脱落した。

妄想症及び幻聴により、 投与83日後＊ に入院に至ったと報告された。入院の 3 日前、被験者は代償不全を呈し始めた。被験者は次第に怒りっぽくなり、喫煙量が過剰になり、他の人にコーヒー代をせびり、お金を借りて返すのを拒んだ。被験者は居住サポートサービスの会議に出席し、怒って会議から退席し、通りをさまよい始め、介護施設に戻らなかった。新たな場所に引っ越さなければならないことが増悪因子となり、被験者にとってストレスであった。被験者は苛立ち怒っているのを発見された。被験者によると声が聞こえたとのことであったが、声の内容を話すのを拒んだ。被験者は敵意を持ち、用心深く曖昧で、介護施設を離れてから服用していなかった。介護施設の介護スタッフによると、被験者の行動は入院前の 3 日間でエスカレートしていたとのことである。被験者は次第に理屈っぽくなり、悪態をつき、ののしっていた。被験者は眠るのに苦労していた。警察官が被験者を発見し、心理学鑑定のため救急室に連れてきた。入院時、被験者は妄想状態で、敵意を持ち、用心深かった（**統合失調症、妄想型**）。被験者に対し個人集団療法及び環境活動が推奨された。被験者に対し Geodon®（ziprasidone）による治療が行われた。被験者は回復し、最終的に 投与98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
傾眠状態	投与2日後＊	投与9日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
激越	投与7日後＊	継続中	軽度	なし	未回復	おそらくなし
不眠症	投与7日後＊	継続中	軽度	なし	未回復	可能性あり
咳嗽	投与11日後＊	投与11日後＊	軽度	なし	回復	なし
尿失禁	投与83日後＊	投与96日後＊	中等度	該当なし	回復	なし
消化不良	投与86日後＊	投与87日後＊	軽度	該当なし	回復	なし
胃酸逆流性疾患	投与90日後＊	継続中	軽度	該当なし	未回復	なし
頭痛	投与90日後＊	投与90日後＊	軽度	該当なし	回復	なし
不安	投与93日後＊	継続中	中等度	該当なし	未回復	なし
体重増加	投与93日後＊	継続中	軽度	該当なし	未回復	おそらくなし

治験薬との関連性

治験責任医師は、妄想症及び幻聴の事象を治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。
重篤な有害事象ではなかったことから、社内評価は行われていない。
治験責任医師は、統合失調症、妄想型の重篤な有害事象を治験薬と**関連なし**と判断した。
社内評価では、本重篤な有害事象は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

殺人念慮、統合失調症 妄想型（被験者識別番号 11171020）

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：	男性	
体重：	138.4 kg	
身長：	169.0 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 BID	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与16日後＊	17

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。被験者は[redacted]の学生である。バージニアの銃乱射事件後、クラスで殺人犯についての討論が行われた。その際それに応えて、被験者は時々他の人々のことで非常に悩んで苦しむので人々に銃を向けたくなると打ち明けたため、その場にいた人々は警察を呼んで殺人念慮（**殺人念慮**）のため被験者を病院に連れて行ってもらわねばならなかった。　投与16日後＊　、被験者は殺人念慮のため入院した。被験者は妄想型統合失調症（**統合失調症、妄想型**）及び殺人念慮と診断された。また、被験者は中等度の幻聴の増強（幻覚）及び中等度の妄想症の増強（妄想症）の有害事象を発現した。被験者に対しクエチアピンフマル酸塩、アリピプラゾール及びロラゼパムによる治療が行われた。治験薬は当初　投与14日後＊　に増量されたが、その後　投与16日後＊　に中止された。被験者は治験から脱落した。被験者は、自分が妄想状態となり人々に怒りを感じるためそれについて話したと述べたが、これらの感情は既に長い間抱いているものであった。被験者はクエチアピンフマル酸塩及びアリピプラゾールを服用しているため、症状の増強及び殺人念慮はなかった。被験者は殺人念慮があることをそれまで誰にも話していなかった。人々に対する殺人念慮の理由は、被験者に対し同性愛者だと告げる声が聞こえるからとのことで、そのため自分を同性愛者と呼ぶ人々に対し頭にくるとのことであった。また被験者はあまり眠れておらず、あまり食べてもいなかった。　投与22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
不眠症の悪化	同日＊	継続中	軽度	なし	未回復	可能性あり
幻聴の増強	投与16日後＊	投与21日後＊	中等度	中止	回復	可能性あり
妄想症の増強	投与16日後＊	投与21日後＊	中等度	中止	回復	可能性あり
高インスリン血症	投与28日後＊	継続中	軽度	該当なし	未回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、殺人念慮及び統合失調症、妄想型を治験薬と**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。

＊新薬情報提供時に置換えた

不安（被験者識別番号 11191003）

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：	105.7 kg	
身長：	189.9 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 5-10 mg BID（非盲検投与期）	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与184日後*	185
アセナピン 5-10 mg BID（二重盲検投与期）	10～20	mg	舌下	投与184日後*	投与184日後*	1

事象の詳細

被験者は 投与184日後* に治験薬の服用を開始した。 投与185日後* 、被験者は口論により逮捕された。被験者は逮捕した警官に胸痛及び脱力感を訴えた。被験者は冷や汗をかいており、吐き気があった。 投与185日後* 、被験者は非定型胸痛のため入院した。疼痛は胸骨の真ん中部分に位置し、重大な放射性のラインはなかった。疼痛は労作によって間欠的に生じた。ECG では正常洞調律が示され、心臓のアイソザイムでは心筋梗塞の兆候は示されなかった。続いて Sestamibi 負荷テストが実施され、静止及び血流画像において若干の曖昧な結果が示された。被験者に対しアセチルサリチル酸、イソソルビド及び pantoprazole による治療が行われた。更に検査を実施すると被験者に心臓所見がないことが示され、心筋梗塞は除外された。最終的に、被験者は不安（**不安**）発作と診断された。
投与190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
勃起不全	投与4日後*	継続中	軽度	なし	未回復	可能性あり
傾眠	投与14日後*	投与25日後*	軽度	なし	回復	可能性あり
頭痛	投与23日後*	投与25日後*	軽度	なし	回復	なし
肝酵素上昇	投与155日後*	継続中	軽度	なし	未回復	なし
顎の緊張（ジストニー）	投与161日後*	投与161日後*	軽度	なし	回復	可能性あり

治験薬との関連性

治験責任医師は、本事象を治験薬と**おそらく関連なし**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。

外耳蜂巣炎、気管支炎、幻聴、幻視、抑うつ症状、自殺念慮（被験者識別番号 11191012）

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： 女性
体重： 118.8 kg
身長： 160.0 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 BID	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与32日後＊	33

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6日後＊　、被験者は耳痛を訴えて救急室を受診した。化膿性分泌物のエビデンス及び右外耳に創傷を認めた。被験者によると耳に香水をつけたとのことで、医師はまずアレルギー反応と考えた。しかしその後、診断は右外耳の蜂巣炎（**外耳蜂巣炎**）に変更され、入院が必要であった。被験者に対し抗生物質（スルタミシリントシル酸塩）の静脈内投与、ムピロシン、トラマドール塩酸塩、イブプロフェン、ゾルピデム酒石酸塩及びクエチアピンフマル酸塩による治療が行われた。右耳分泌物の培養で、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌が示された。治験薬の投与は継続され、精神病の症状に変化はなかった。　投与9日後＊　、被験者は回復し退院した。

投与32日後＊　、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40日後＊　、被験者は過去数日間の咳嗽、うっ血及び黄色がかった喀痰を訴え再度入院した。被験者は気管支炎（**気管支炎**）と診断された。被験者に対しサルブタモール及びイプラトロピウムインヘラーを用いた呼吸療法及びアルブテロール及びアモキシシリンによる治療が行われた。また、被験者は左外耳に陳旧性の感染があり、バシトラシン軟膏による治療が行われた。被験者はプロメタジンの投与も受けた。　投与43日後＊　10 時 30 分、被験者は回復し退院した。

同日 14 時 42 分、被験者は症状の悪化のため再度入院した。被験者は幻聴（**幻聴**）及び幻視（**幻視**）の増強、抑うつ症状（**抑うつ症状**）及び自殺念慮（**自殺念慮**）と診断された。被験者に対し、セルトラリン、ゾルピデム酒石酸塩及びクエチアピンによる治療が行われた。　投与50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
尿路感染	投与6日後＊	投与8日後＊	軽度	なし	回復	なし
筋肉痛	投与39日後＊	投与43日後＊	中等度	該当なし	回復	なし
筋肉の痙攣	投与39日後＊	投与50日後＊	中等度	該当なし	回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、いずれの事象も治験薬と**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。

非心臓性胸痛（被験者識別番号 11191017）

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：	83.5 kg	
身長：	170.2 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 BID	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与9日後＊	10

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。被験者より、治験薬が盗まれたため　投与9日後＊　に治験薬の服用をやめたと報告があった。　投与9日後＊　、被験者は非心臓性胸痛（**非心臓性胸痛**）を発現し、このため　投与13日後＊　に入院した。進行性かつ胸骨下の疼痛で、左肩への放散痛であった。また、被験者は労作時の息切れ（呼吸困難）も発現した。被験者は病院に入院し、心筋梗塞は除外された。アセトアミノフェン及び pantoprazole による治療が開始された。Temazepam、アルブテロール及びイプラトロピウム臭化物による治療が行われた。静脈内輸液も開始された。被験者の検査（理学的）は正常であった。CPK（MB 分画）及びトロポニンが正常値であったことから心筋梗塞は除外された。心エコー像は正常であった。胸痛は不安に続発したと考えられた。　投与9日後＊　、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＊　、被験者は回復し退院した。被験者には長期喫煙歴、慢性閉塞性肺疾患及び慢性気管支炎があった。

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
偏執性妄想の増強	投与9日後＊	投与15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、非心臓性胸痛の重篤な有害事象を治験薬と**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

糖尿病（被験者識別番号 11341017）

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：65 歳）
性別：	男性
体重：	69.3 kg
身長：	191.8 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 5-10 mg BID（非盲検投与期）	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与181日後*	182
プラセボ（二重盲検投与期）				投与182日後*	投与188日後*	7

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85日後* 、治験コーディネーターは来院 Day 98 からの中央検査室の警告値について連絡を受けた。臨床検査は 投与84日後* に実施された。被験者はグルコース値 546 mg/dL、尿糖 1＋、トリグリセリド値 824 mg/dL であった。被験者はコーディネーターより連絡を受けて救急科を受診するよう指示され、血糖値の観察及び安定化のため入院した。入院時、被験者はその前の週に喉が非常に渇き、多量の水分を飲んで多量に排尿していたと報告した。被験者は僅かな脱力感を発現した。それ以外は良好な気分であった。被験者は高血糖を伴う新規に発現した糖尿病（**糖尿病**）と診断された。被験者に対し乳酸リンゲル液及びインスリンの静脈内投与が行われ、服用していた薬剤は全て中止された。被験者に対し、更にピオグリタゾン塩酸塩及び glyburide による治療が行われた。 投与88日後* 、被験者は後遺症（糖尿病）を伴って回復し、退院した。治験薬の投与は被験者の入院中に中断され、 投与88日後* に再開された。

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
不安	同日*	投与16日後*	中等度	なし	回復	おそらくあり
不安	投与16日後*	投与29日後*	軽度	なし	回復	おそらくあり
悪心	投与21日後*	投与43日後*	軽度	なし	回復	おそらくあり
両足の脱力感	投与23日後*	継続中	中等度	減量	未回復	おそらくあり
左手の神経過敏増強	投与23日後*	継続中	軽度	減量	未回復	可能性あり
浮動性めまい	投与28日後*	投与89日後*	中等度	減量	回復	おそらくあり
下肢及び足の感覚異常	投与29日後*	継続中	軽度	なし	未回復	なし
左足の非パーキンソン性単収縮	投与29日後*	継続中	軽度	なし	未回復	可能性あり
不安の増強	投与63日後*	継続中	中等度	中断	未回復	おそらくなし
うつ病の増強	投与63日後*	投与188日後*	中等度	中断	回復、後遺症あり	可能性あり
トリグリセリド上昇	投与84日後*	継続中	重度	中断	未回復	なし
グルコース上昇	投与84日後*	投与88日後*	重度	なし	回復、後遺症あり	可能性あり
口渇増強	投与84日後*	投与89日後*	中等度	なし	回復	なし
排尿回数増加	投与84日後*	投与89日後*	中等度	なし	回復	なし
尿糖上昇	投与84日後*	継続中	軽度	中断	未回復	なし
体重減少	投与84日後*	投与154日後*	軽度	なし	回復	なし
脂質異常症	投与85日後*	継続中	軽度	なし	未回復	なし
浮動性めまい	投与89日後*	継続中	軽度	なし	未回復	なし
不眠症の増強	投与111日後*	継続中	中等度	なし	未回復	可能性あり
歯痛	投与126日後*	投与194日後*	軽度	なし	回復	なし
うつ病の増強、再発切迫	投与189日後*	継続中	中等度	中止	未回復	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。

刺激無反応、偶発的過量投与（被験者識別番号 11341027）

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
体重： 91.6 kg
身長： 188.0 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 BID	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与21日後*	22

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21日後*　、被験者の食事及びケアのマネージャーによると、被験者は「非常に奇妙な」行動をとったとのことであった。被験者は偏執的で、妄想及び激越状態であった。同マネージャーは救急医療士に電話連絡し、救急医療士によると被験者が言語刺激に無反応であった（**刺激無反応**）とのことであった。被験者は疼痛刺激に対しては反応した。被験者は病院に搬送され、治験薬の偶発的過量投与（**偶発的過量投与**）と診断された。被験者は予定されていた用量を服用しなかった日の分を「追いつこう」として余分に服用したと報告した。被験者は約 5～6 錠、合計 25～30 mg を一度に飲み込んだとのことであった。
投与21日後*、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22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
口唇乾燥	投与7日後*	投与31日後*	軽度	なし	回復	おそらくあり

治験薬との関連性

治験責任医師は、本事象を治験薬と**関連あり**と判断した。
社内評価では、本事象は治験薬と**関連の可能性あり**と判断された。本症例で注目すべきこととして、被験者は治験薬を舌下で服用せず直接飲み込んだとのことであるが、これによるバイオアベイラビリティは低いと考えられる。

肺炎（被験者識別番号 11351006）

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： 97.0 kg
身長： 172.7 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 BID	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与69日後*	70

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29日後*　、被験者は肺炎（**肺炎**）のため入院し、セフトリアキソン及びアジスロマイシンによる治療が行われた。治験薬の投与は継続された。　投与35日後*　、被験者は病院から退院した。　投与36日後*　、被験者は完全に回復していた。

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。
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。

2.7.6.54 25517 試験【5.3.5.1-15】

治験の表題	A Phase III, Double-Blind, Randomized, Active-Controlled, Two-Armed, Multicenter, Efficacy And Safety Assessment (ACTAMESA) Of Org 5222 And Olanzapine In The Treatment Of Patients With Schizophrenia Or Schizoaffective Disorder.
治験依頼者	[redacted] and Organon
治験責任医師名	[redacted] を含む計 107 名
実施医療機関	[redacted] を含む全 103 施設 実施国：オーストラリア、ベルギー、チェコ、フランス、ドイツ、オランダ、ポーランド、ロシア、南アフリカ、スペイン、イギリス
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：

統合失調症又は統合失調感情障害治療におけるアセナピン 5 mg 又は 10 mg の 1 日 2 回投与の有効性及び安全性を評価する

副次目的：

アセナピンの治療効果を以下の項目を用いて、オランザピンと比較する

- 有効性
- 安全性、特に体重増加を含む有害事象の発現率と重症度
- Quality of Life（QOL）
- 経済的評価

その他の目的：

長期投与における臨床効果継続性（25517 試験の報告対象ではなく、25520 試験に記載）

母集団薬物動態解析のメタアナリシス（25517 試験の報告対象ではなく、RR754-00054 試験に記載）

被験者背景によるアセナピンの有効性への影響（25517 試験の報告対象ではないため、別途報告）

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）により統合失調症又は統合失調感情障害と診断された被験者を対象とした無作為化、二重盲検、可変用量、実薬対照、多施設共同、有効性及び安全性評価試験であった。

本治験はスクリーニング期、3 ~ 9 日間のプラセボ投与期、ベースライン及び二重盲検投与期（12 ヶ月）で構成された。ベースラインで被験者を無作為に各投与群に割り付け、無作為割付の当日夕方から二重盲検投与期を開始した（day 1）。被験者は 3:1（アセナピン：オランザピン）の割合で以下の治療に割り付けられた。

・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 又は 20 mg 1 日 1 回投与（オランザピン 10-20 mg QD 群）

被験者はアセナピン 5 mg BID もしくはオランザピン 10 mg QD で治療を開始し、day 7 以降、反応性及び忍容性に応じて、アセナピン 10 mg BID もしくはオランザピン 20 mg QD に増量した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時

・1200 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 900 名、オランザピン 10-20 mg QD 群 300 名）

解析時

・スクリーニング実施者数 1377 名
・二重盲検投与期割付 1225 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 913 名、オランザピン 10-20 mg QD 群 312 名）
・All-subjects-treated group（AST 集団）1219 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 908 名、オランザピン 10-20 mg QD 群 311 名）
・Intent-to-treat group（ITT 集団）1166 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 869 名、オランザピン 10-20 mg QD 群 297 名）

被験者数の設定根拠

被験者数である 1200 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 900 名、オランザピン 10-20 mg QD 群 300 名）は、以下の理由で設定した。

・アセナピンの有効性と安全性を検証するのに十分な数であること
・統合失調症又は統合失調感情障害と診断された被験者の中に、様々な被験者背景を有する者が含まれる数であること
・母集団薬物動態解析で詳細が明らかにできる数であること
・二重盲検性を保証できる数であること

対象及び選択・除外基準

統合失調症又は統合失調感情障害と診断された被験者のうち、以下の基準に合致する場合、本治験に組み入れた。なお、クロザピン（Clozaril®）以外の抗精神病薬に対する反応が良好である被験者、及び過去にエピソードが無く最初のエピソードの被験者は、精神疾患簡易構造化面接法（Mini-International Neuropsychiatric Interview; M.I.N.I）で診断された場合に、組み入れ可とした。

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 年以上経過した女性）は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及び授乳中でない女性
・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) 英語での意思疎通が可能である、もしくは治験責任医師が被験者の用いる言語に堪能で、有効性の評価に際して英語からの翻訳が可能であり、被験者が当該言語による意思疎通が可能である
(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、看護師など）がいると治験責任医師が判断できる
・精神疾患
(6) DSM-IV-TR により、統合失調症又は統合失調感情障害と診断されている

(7) スクリーニング時及びベースライン時の陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale; 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 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) 抗精神病薬による治療を受けたことがない、又は過去 5 年間でクロザピン（Clozaril®）以外の抗精神病薬による単剤治療で顕著な改善がみられた
(11) ベースライン時より 3 日以内に以下の薬剤を除く全ての中枢神経系用薬を投与していないこと
» 抗精神病薬（最初の治験薬投与の 12 時間前までには投与を中止していること）
» 抗精神病薬デポ剤（次回投与がベースラインかそれ以前であること）
» ゾルピデム、ザレプロン、ゾピクロン、抱水クロラール、ベンゾジアゼピン系薬
なお、就寝時に睡眠薬として投与するゾルピデム、ザレプロン、ゾピクロン又は抱水クロラール及び不眠又は激越の治療のために就寝時又は日中に鎮静薬として投与するベンゾジアゼピン系薬に関しては、プラセボ投与期及び二重盲検投与期中の併用薬として使用可とし、また新たに発現した症状の治療のために二重盲検投与期中に開始できることとした。抑うつ症状の治療のために二重盲検投与期中に開始する場合は、三環系抗うつ薬及び非選択的モノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害薬以外の抗うつ薬は許可した。
(12) ベースライン評価を行う 12 時間前に抗コリン薬を中止していること
なお、錐体外路症状の治療のために、二重盲検投与期中に開始する場合は、抗コリン薬を可とした。

除外基準
・症状
(1) 投与中の抗精神病薬に対する反応が良好で、当該治療を中止する必要性が認められない
(2) 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（腎臓、内分泌系、肝臓、呼吸器系、心血管、血液、免疫系、脳血管系疾患又は悪性腫瘍）を有する
(3) 無作為割付前に、臨床検査値、バイタルサイン、身体又は心電図に臨床的に重要な異常所見が認められ、治験責任医師の判断で本治験への参加が困難と判断された
(4) 小児期以降もてんかん症状が発現する、又は予防のために抗痙攣薬を服用している
(5) 肝炎検査結果が陽性

・精神疾患
(6) 統合失調症の病型が残遺型（DSM-IV-TR：295.60）に該当する
(7) DSM-IV-TR の第 I 軸にコードされる統合失調症又は統合失調感情障害以外の精神疾患を合併している
(8) ベースライン時の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軽度（スコアが 2）を上回る
(9) スクリーニング時の 30 日以内に薬物又はアルコールの使用があった場合もしくは検査で陽性であった場合。ただし、治験責任医師が適切な被験者であると認めた場合はこれに限らない。

(10) 自己あるいは他人を傷つける差し迫った危険性がある

・治療

(11) 過去にアセナピンを服用した経験がある

(12) ベースライン時にゾルピデム、ザレプロン、ゾピクロン、抱水クロラール又はベンゾジアゼピン系薬以外の中枢神経系用薬の併用が必要であると判断された

(13) ベースライン時 30 日以内に他の治験薬を投与された

(14) 過去に十分な用量（20 mg/日以上、連続 6 週以上）のオランザピンを投与した際、忍容性が認められなかった又は反応が良好でなかった

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]

・アセナピンプラセボ

ロット番号：[redacted]

・オランザピン 10 mg

ロット番号：[redacted]

・オランザピンプラセボ

ロット番号：[redacted]

剤型

・アセナピン及びアセナピンプラセボの舌下錠は、いずれも見分けがつかず、[redacted]以内に崩壊するよう設計した。

・オランザピン及びオランザピンプラセボは、いずれも見分けがつかないカプセル剤。

投与量・投与方法

・被験者は、アセナピン又はアセナピンプラセボ、オランザピン又はオランザピンプラセボを以下の方法で、day 1 の夕方より服用する。なお、day 1 はアセナピン又はアセナピンプラセボのみである。

1) アセナピン又はアセナピンプラセボ

・1 日 2 回、朝食後 15 分及び夕食後 15 分経過時（およそ午前 8 時及び午後 8 時）、本舌下錠を各 1 錠投与する。

・反応性が不十分な場合、day 7 以降、本舌下錠を各 2 錠に増量する。

・増量後の忍容性に問題があった場合、各 1 錠に減量する。

2) オランザピン又はオランザピンプラセボ

・1 日 1 回、朝食後 10 分経過時（およそ午前 8 時）、本カプセルを 1 カプセル投与する。

・反応性が不十分な場合、day 7 以降、本カプセルを 2 カプセルに増量する。

・増量後の忍容性に問題があった場合、1 カプセルに減量する。

治療期間

二重盲検投与期：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 Mader 因子、CGI-S 及び Clinical Global Impressions – Global Improvement（CGI-I）
- ヘルスアウトカム：

  以下の評価項目などを用いて、QOL、治療満足度、医療経済を評価した。
  - » Subjective Well-being under Neuroleptic（SWN）
  - » 12-item Short Form（SF-12）
  - » 治療満足度（5 段階）
  - » Calgary Depression Scale for Schizophrenia; CDSS）
  - » Level of Functioning Scale（LFS）

薬物動態

- アセナピン、N-脱メチル体及び N-酸化体の血漿中薬物濃度測定
- 薬物動態メタアナリシス
- 血漿中のアセナピン濃度と QT 変化及び QTc の関係

安全性

治験責任医師によって報告された二重盲検投与期中の有害事象を MedDRA ver. 9.0 でコーディングした[*1)]。各群の有害事象、致死的又は非致死的な重篤有害事象、投与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。

- 臨床検査（血液学的検査、生化学的検査及び尿検査）
- バイタルサイン
- 体重、身体所見
- 12 誘導心電図
- 錯体外路症状:Barnes アカシジア評価尺度(Barnes-Akathisia Rating Scale;BARS)、Simpson-Angus Rating Scale（SARS）、及び AIMS を用いて評価した

*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。

統計手法

- 有効性及びその他のパラメータ：すべての仮説検定は、有意水準 α=0.05 の両側検定を用いて実施した。有効性に関する主要解析は、共分散解析（ANCOVA）により、治療を固定効果、施設を変量効果、及びベースライン値を共変量としてモデルに含め、最終評価時での PANSS 合計スコアのベースラインからの変化をアセナピン群とオランザピン群間で比較することと定義した。

治験計画の変更

- 下記の除外基準を追加した（20[redacted]年[redacted]月）。
  - 投与中の抗精神病薬に対する反応が良好で、当該治療を中止する必要性が認められない

    理由：被験者の安全性とコンプライアンスを考慮したため
- 下記を変更した（20[redacted]年[redacted]月）。

- 「スクリーニング時の肝トランスアミナーゼ（GOT/GPT）の値が基準上限値の 1.25 倍より大きい場合」を除外基準から削除した
  理由：大きな変化は確認されないため
- ウォッシュアウト期を廃止し、プラセボ投与期とし、抗精神病薬の投与を可とした
  理由：再発リスクを軽減するため
- 南アフリカでは、読み書きできない被験者を登録可とした
  理由：読み書きできない被験者を除外することは、南アフリカでは違憲とみなされるため
- 重篤な有害事象の基準を変更した
  - » 入院が必要になった被験者全てとしていたが、治験開始前から有していた病態の治療のために入院した場合は、重篤な有害事象とはしないこととした
  - » 投与完了後、治験薬実施計画書に記載していた非盲検試験ではなく、二重盲検での投与継続を被験者に依頼することに変更した

・下記を変更した（20[redacted]年[redacted]月）。

- アセナピンや関連薬剤の反応性に関する遺伝子多型と統合失調症やその関連疾患の特徴との関連性を調査するため、血液検体の収集、保存、将来の使用を認めた

要約-結論：

2.7.6.54.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.54-1に示した。

1377 名をスクリーニングし、選択/除外基準を満たさず 160 名が脱落した。ただし、160 名のうち、治験薬実施計画書改訂により選択/除外基準を満たした 8 名は無作為割付された。合計 1225 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 913 名、オランザピン 10-20 mg QD 群 312 名）がそれぞれ無作為に割り付けられた。

その後、実際に治験薬を投与されたのは、1219 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 908 名、オランザピン 10-20 mg QD 群 311 名）であり、6 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 5 名、オランザピン 10-20 mg QD 群 1 名）が投与前に中止した。

二重盲検投与期を完了した被験者は 528 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 350 名、オランザピン 10-20 mg QD 群 178 名）であった。

表 2.7.6.54-1 被験者の内訳

被験者の内訳	アセナピン 5-10 mg BID N=913	オランザピン 10-20 mg QD N=312	合計 N=1225
スクリーニング実施者数			1377
割付被験者数	913 (100.0)	312 (100.0)	1225 (100.0)
二重盲検投与被験者数	908 (99.5)	311 (99.7)	1219 (99.5)
1 週時	908 (99.5)	311 (99.7)	1219 (99.5)
2 週時	843 (92.3)	295 (94.6)	1138 (92.9)
3 週時	799 (87.5)	285 (91.3)	1084 (88.5)
4 週時	770 (84.3)	277 (88.8)	1047 (85.5)
6 週時	722 (79.1)	270 (86.5)	992 (81.0)
8 週時	679 (74.4)	260 (83.3)	939 (76.7)
12 週時	621 (68.0)	248 (79.5)	869 (70.9)
16 週時	567 (62.1)	236 (75.6)	803 (65.6)
20 週時	521 (57.1)	229 (73.4)	750 (61.2)
24 週時	495 (54.2)	218 (69.9)	713 (58.2)
28 週時	459 (50.3)	212 (67.9)	671 (54.8)
32 週時	437 (47.9)	203 (65.1)	640 (52.2)
36 週時	418 (45.8)	194 (62.2)	612 (50.0)
40 週時	396 (43.4)	192 (61.5)	588 (48.0)
44 週時	382 (41.8)	189 (60.6)	571 (46.6)
48 週時	370 (40.5)	186 (59.6)	556 (45.4)
52 週時	358 (39.2)	181 (58.0)	539 (44.0)
二重盲検投与完了数	350 (38.3)	178 (57.1)	528 (43.1)

Source: CSR Table 11
該当被験者数、( )内は割合(%)

中止理由を表 2.7.6.54-2に示した。

投与された被験者のうち、56.7%（691/1219 名）が中止した。アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 10-20 mg QD 群ではそれぞれ 61.5%（558/908 名）、42.8%（133/311 名）であり、アセナピン 5-10 mg BID 群での割合が高かった。主な理由は有害事象/重篤な有害事象、効果不十分、同意撤回であった。

表 2.7.6.54-2 中止理由一覧（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311	合計 N=1219
有害事象／重篤な有害事象	155 (17.1)	38 (12.2)	193 (15.8)
原疾患の悪化以外	57 (6.3)	21 (6.8)	78 (6.4)
原疾患の悪化	98 (10.8)	17 (5.5)	115 (9.4)
効果不十分	130 (14.3)	28 (9.0)	158 (13.0)
同意撤回	202 (22.2)	49 (15.8)	251 (20.6)
追跡不能	20 (2.2)	6 (1.9)	26 (2.1)
その他の理由	51 (5.6)	12 (3.9)	63 (5.2)
中止被験者合計	558 (61.5)	133 (42.8)	691 (56.7)
治療効果なし [a)]	228 (25.1)	45 (14.5)	273 (22.4)

Source: CSR Table 13

該当被験者数、( )内は割合(%)

a) 「効果不十分」による中止及び有害事象による中止のうち「原疾患の悪化」の合計

中止被験者割合の群間比較を表 2.7.6.54-3及び全ての中止被験者の中止までの Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.54-1に示した。

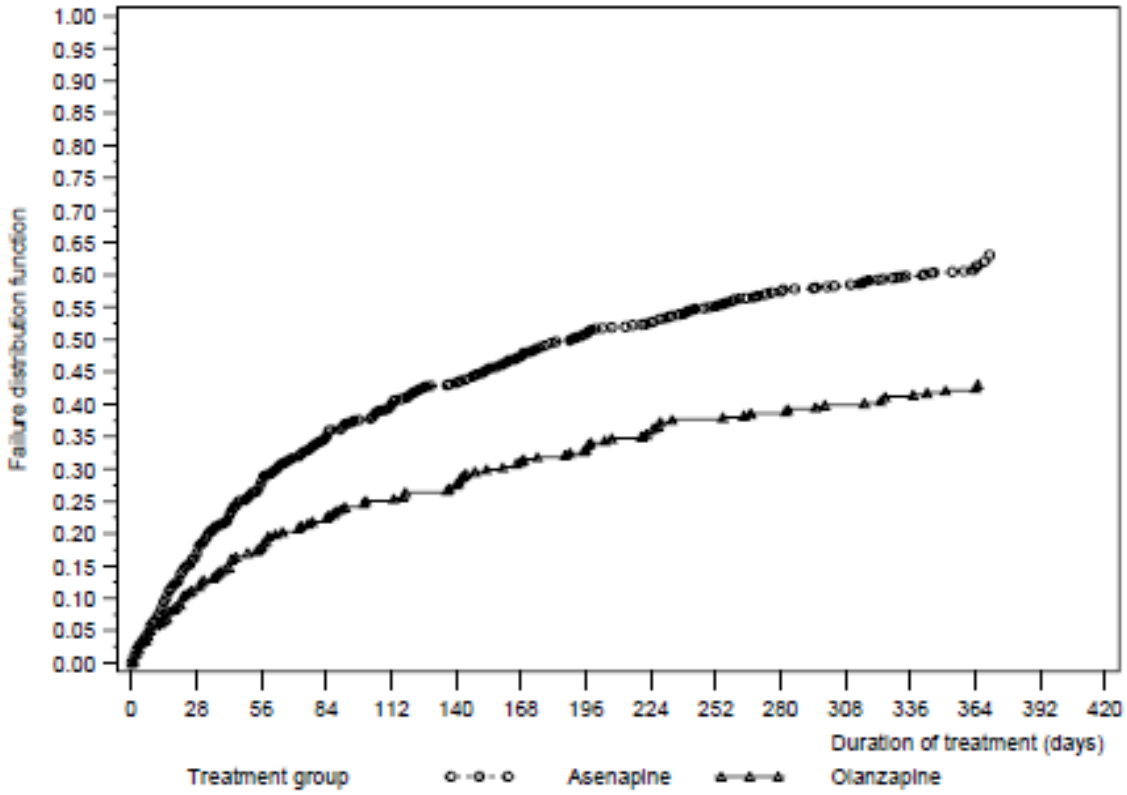
アセナピン 5-10 mg BID 群は、初期では中止被験者割合がオランザピン 10-20 mg QD 群と比較して高く、その後は投与群間で同様であった。

表 2.7.6.54-3 中止被験者割合の群間比較：施設で層別化したログランク検定（AST 集団）

中止理由	p 値
有害事象／重篤な有害事象	0.0015
原疾患の悪化以外	0.4734
原疾患の悪化	0.0004
効果不十分	0.0059
同意撤回	0.0002
追跡不能	0.3763
その他の理由	0.0787
中止被験者合計	< 0.0001
治療効果なし [a)]	< 0.0001

Source: CSR Table 14

a) 「効果不十分」による中止及び有害事象による中止のうち「原疾患の悪化」の合計



Source: CSR Figure 1

図 2.7.6.54-1 全ての中止被験者の中止までの Kaplan-Meier 曲線（AST 集団）

2.7.6.54.1.1 治験期間中の被験者の盲検解除

投与期間中に、盲検を解除したのは、アセナピン 5-10 mg BID 群 23 名、オランザピン 10-20 mg QD 群 4 名であった。

アセナピン 5-10 mg BID 群では、治験責任医師が 3 回、Organon 社の安全性部門が 20 回解除した。

オランザピン 10-20 mg QD 群では、いずれも Organon 社の安全性部門が解除した。

なお、Organon 社の安全性部門が解除した場合でも、Organon 社の臨床開発部門での盲検は保持されていた。一方、治験責任医師が解除した場合、Organon 社の臨床開発部門及び安全性部門での盲検は保持されていた。

2.7.6.54.2 人口統計学的特性

無作為割付されたのち、1 回でも治験薬を投与した AST 集団の 1219 名の人口統計学的特性を表 2.7.6.54-4に示した。

性別では、アセナピン 5-10 mg BID 群の女性の割合は 47.7%とオランザピン 10-20 mg QD 群の 41.5%と比較して高かった。

65 歳以上の被験者は、12 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 7 名、オランザピン 10-20 mg QD 群 5 名）であった。

表 2.7.6.54-4 人口統計学的特性（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311	合計 N=1219
性別, n (%)			
男性	475 (52.3)	182 (58.5)	657 (53.9)
女性	433 (47.7)	129 (41.5)	562 (46.1)
人種, n (%)			
白人	840 (92.5)	289 (92.9)	1129 (92.6)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	50 (5.5)	19 (6.1)	69 (5.7)
アジア人	10 (1.1)	1 (0.3)	11 (0.9)
オーストラリア先住民	1 (0.1)	1 (0.3)	2 (0.2)
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ラテン・アメリカ系、ラテン系	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)
ハワイ先住民又は他の太平洋諸島系	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不明 a)	5 (0.6)	1 (0.3)	6 (0.5)
年齢カテゴリー, n (%)			
18 歳未満	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
18 – 64 歳	900 (99.1)	306 (98.4)	1206 (98.9)
65 歳以上	7 (0.8)	5 (1.6)	12 (1.0)
年齢, 歳			
n	908	311	1219
平均（標準偏差）	36.8 (11.75)	36.2 (12.43)	36.7 (11.93)
中央値	36.0	35.0	35.0
範囲（最小値、最大値）	16, 71	18, 81	16, 81
体重（ベースライン）, kg			
n	902	311	1213
平均（標準偏差）	74.62 (15.79)	73.64 (14.44)	74.37 (15.45)
中央値	73.00	72.50	73.00
範囲（最小値、最大値）	41.5, 143.0	41.8, 121.4	41.5, 143.0
身長, cm			
n	903	310	1213
平均 (標準偏差)	170.6 (9.41)	170.8 (9.58)	170.7 (9.45)
中央値	170.0	170.5	170.0
範囲（最小値、最大値）	145, 196	141, 198	141, 198
BMI, kg/m^2			
n	900	310	1210
平均（標準偏差）	25.61 (4.94)	25.24 (4.59)	25.51 (4.86)
中央値	24.98	24.73	24.91
範囲（最小値、最大値）	15.4, 46.9	15.6, 41.6	15.4, 46.9

Source: CSR Table 16

a) 「その他」、「該当なし」や欠測を含む

生活状況／就労状況等を表 2.7.6.54-5に、生活習慣を表 2.7.6.54-6に、ベースライン時での入院状況を表 2.7.6.54-7にそれぞれ示した。

いずれも、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群の間で明らかな相違は認められなかった。

表 2.7.6.54-5 生活状態／就労状況等（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311	合計 N=1219
婚姻状況, n (%)			
未婚	551 (60.7)	194 (62.4)	745 (61.1)
既婚	190 (20.9)	62 (19.9)	252 (20.7)
別居	17 (1.9)	2 (0.6)	19 (1.6)
離婚	140 (15.4)	47 (15.1)	187 (15.3)
死別	10 (1.1)	6 (1.9)	16 (1.3)
義務教育年数, 年			
n	908	311	1219
平均（標準偏差）	10.2 (2.19)	10.2 (2.20)	10.2 (2.19)
中央値	10.0	10.0	10.0
範囲（最小、最大）	3, 23	0, 18	0, 23
最終学歴, n (%)			
小学校又はそれ以下	203 (22.4)	62 (19.9)	265 (21.7)
中学校	446 (49.1)	157 (50.5)	603 (49.5)
高校又は継続教育	188 (20.7)	67 (21.5)	255 (20.9)
その他の一般教育	69 (7.6)	24 (7.7)	93 (7.6)
不明	2 (0.2)	1 (0.3)	3 (0.2)
継続教育又は職業訓練, n (%)			
職業訓練（1 年未満）	118 (24.0)	32 (20.5)	150 (23.2)
職業訓練（1 年以上）	154 (31.4)	52 (33.3)	206 (31.8)
高校卒業	121 (24.6)	49 (31.4)	170 (26.3)
大学卒業	53 (10.8)	14 (9.0)	67 (10.4)
大学院修了	20 (4.1)	6 (3.8)	26 (4.0)
その他の職業訓練	25 (5.1)	3 (1.9)	28 (4.3)

Source: CSR Table 17

表 2.7.6.54-6 健康関連の生活習慣（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311	合計 N=1219
喫煙歴			
喫煙歴なし	376 (41.4)	137 (44.1)	513 (42.1)
禁煙中	87 (9.6)	29 (9.3)	116 (9.5)
喫煙中	445 (49.0)	145 (46.6)	590 (48.4)
飲酒量			
飲まない	540 (59.5)	192 (61.7)	732 (60.0)
適量	356 (39.2)	112 (36.0)	468 (38.4)
乱用	11 (1.2)	7 (2.3)	18 (1.5)
依存	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
薬物			
不使用	841 (92.6)	291 (93.6)	1132 (92.9)
障害なしの使用	49 (5.4)	15 (4.8)	64 (5.3)
乱用	17 (1.9)	5 (1.6)	22 (1.8)
依存	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)

Source: CSR Table 18

表 2.7.6.54-7 ベースライン時での入院状況（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311	合計 N=1219
入院			
している	436 (48.1)	145 (46.6)	581 (47.7)
していない	471 (51.9)	166 (53.4)	637 (52.3)

Source: CSR Table 19

統合失調症の精神医学的背景を表 2.7.6.54-8に示した。

被験者の 77.8%が統合失調症の妄想型で大多数を占めており、統合失調感情障害の被験者は 13.1%であった。現在のエピソード期間が 1 ヶ月以上 6 ヶ月未満の被験者は 43.9%と約半数であった。ほとんどの被験者は、統合失調症又は統合失調感情障害の過去のエピソードを経験していた。49.7%の被験者が、「挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの」に分類されていた。

表 2.7.6.54-8 精神医学的背景（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311	合計 N=1219
統合失調症罹患歴, n (%)			
あり	855 (94.2)	281 (90.4)	1136 (93.2)
なし	53 (5.8)	30 (9.6)	83 (6.8)
統合失調症の発症年齢、歳			
n	853	281	1134
平均（標準偏差）	26.2 (8.96)	26.9 (8.84)	26.4 (8.93)
中央値	25.0	25.0	25.0
範囲（最小値、最大値）	5, 56	4, 59	4, 59
統合失調症の発症からの年数、年			
n	853	281	1134
平均（標準偏差）	10.9 (9.28)	10.0 (9.12)	10.7 (9.24)
中央値	9.0	7.0	8.0
範囲（最小値、最大値）	0, 46	0, 59	0, 59
入院に至った統合失調症の過去のエピソード数, n (%)			
なし	81 (9.5)	37 (13.2)	118 (10.4)
1	162 (18.9)	52 (18.5)	214 (18.8)
2-3	250 (29.2)	82 (29.2)	332 (29.2)
4 以上	357 (41.8)	107 (38.1)	464 (40.8)
不明	5 (0.6)	3 (1.1)	8 (0.7)
他の精神疾患の罹患歴, n (%)			
あり	95 (10.5)	33 (10.6)	128 (10.5)
なし	801 (88.2)	275 (88.4)	1076 (88.3)
不明	12 (1.3)	3 (1.0)	15 (1.2)
他の精神疾患の発症年齢、歳			
n	94	31	125
平均（標準偏差）	24.4 (9.95)	23.8 (9.77)	24.2 (9.87)
中央値	21.0	23.0	22.0
範囲（最小値、最大値）	5, 49	6, 42	5, 49
他の精神疾患の発症からの年数、年			
n	94	31	125
平均（標準偏差）	12.0 (8.62)	9.8 (8.31)	11.4 (8.56)
中央値	9.5	7.0	9.0
範囲（最小値、最大値）	1, 34	0, 29	0, 34
自殺企図歴, n (%)			
あり	160 (17.6)	54 (17.4)	214 (17.6)
なし	744 (81.9)	255 (82.0)	999 (82.0)
不明	4 (0.4)	2 (0.6)	6 (0.5)

	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311	合計 N=1219
DSM-IV による診断, n (%)			
統合失調症、妄想型	701 (77.2)	247 (79.4)	948 (77.8)
統合失調症、解体型	38 (4.2)	12 (3.9)	50 (4.1)
統合失調症、緊張型	4 (0.4)	1 (0.3)	5 (0.4)
統合失調症、鑑別不能型	43 (4.7)	13 (4.2)	56 (4.6)
統合失調感情障害	122 (13.4)	38 (12.2)	160 (13.1)
増悪を生じる現在のライフイベントの発生, n (%)			
あり	113 (12.4)	33 (10.6)	146 (12.0)
なし	757 (83.4)	261 (83.9)	1018 (83.5)
不明	38 (4.2)	17 (5.5)	55 (4.5)
現在のエピソードの期間, n (%)			
2 週間未満	118 (13.0)	44 (14.1)	162 (13.3)
2 週間以上 1 ヶ月未満	235 (25.9)	64 (20.6)	299 (24.5)
1 ヶ月以上 6 ヶ月未満	399 (43.9)	136 (43.7)	535 (43.9)
6 ヶ月以上 12 ヶ月未満	83 (9.1)	43 (13.8)	126 (10.3)
1 年以上	73 (8.0)	24 (7.7)	97 (8.0)
縦断的経過の分類, n (%)			
単一エピソード・部分寛解	18 (2.0)	14 (4.5)	32 (2.6)
顕著な陰性症状あり	6 (0.7)	4 (1.3)	10 (0.8)
顕著な陰性症状なし	12 (1.3)	10 (3.2)	22 (1.8)
単一エピソード・完全寛解	6 (0.7)	2 (0.6)	8 (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	456 (50.2)	150 (48.2)	606 (49.7)
顕著な陰性症状あり	264 (29.1)	92 (29.6)	356 (29.2)
顕著な陰性症状なし	192 (21.1)	58 (18.6)	250 (20.5)
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	189 (20.8)	61 (19.6)	250 (20.5)
持続性	221 (24.3)	77 (24.8)	298 (24.4)
顕著な陰性症状あり	165 (18.2)	55 (17.7)	220 (18.0)
顕著な陰性症状なし	56 (6.2)	22 (7.1)	78 (6.4)
他の又は特定不能の型	18 (2.0)	7 (2.3)	25 (2.1)

Source: CSR Table 20

ベースライン時の PANSS 合計スコアを表 2.7.6.54-9に示した。
各投与群間で明らかな差は認められなかった。

表 2.7.6.54-9 ベースライン時の PANSS 合計スコア（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311	合計 N=1219
Total PANSS score			
n	908	311	1219
平均（標準偏差）	92.1 (13.38)	92.1 (13.37)	92.1 (13.37)
中央値	91.0	92.0	91.0
範囲（最小値、最大値）	50, 146	63, 148	50, 148
Positive PANSS score			
n	907	311	1218
平均（標準偏差）	23.3 (4.15)	23.0 (4.11)	23.2 (4.14)
中央値	23.0	23.0	23.0
範囲（最小値、最大値）	13, 39	13, 37	13, 39
Negative PANSS score			
n	908	311	1219
平均（標準偏差）	24.0 (5.45)	24.3 (5.45)	24.1 (5.45)
中央値	24.0	24.0	24.0
範囲（最小値、最大値）	7, 42	9, 42	7, 42
General PANSS score			
n	908	311	1219
平均（標準偏差）	44.8 (7.44)	44.7 (7.36)	44.8 (7.42)
中央値	44.0	44.0	44.0
範囲（最小値、最大値）	24, 73	27, 75	24, 75
Positive Marder factor			
n	908	311	1219
平均（標準偏差）	27.6 (4.78)	27.5 (4.77)	27.6 (4.78)
中央値	27.0	27.0	27.0
範囲（最小値、最大値）	15, 47	13, 50	13, 50
Negative Marder factor			
n	908	311	1219
平均（標準偏差）	22.8 (5.74)	23.2 (5.78)	22.9 (5.75)
中央値	23.0	23.0	23.0
範囲（最小値、最大値）	7, 44	9, 41	7, 44
Disorganized thought Marder factor			
n	908	311	1219
平均（標準偏差）	20.9 (4.20)	21.2 (4.33)	21.0 (4.23)
中央値	21.0	22.0	21.0
範囲（最小値、最大値）	7, 37	9, 36	7, 37
Hostility Marder factor			
n	908	311	1219
平均（標準偏差）	9.5 (3.14)	9.2 (2.98)	9.4 (3.10)
中央値	9.0	9.0	9.0
範囲（最小値、最大値）	4, 22	4, 18	4, 22
Depression Marder factor			
n	908	311	1219
平均（標準偏差）	11.2 (3.27)	11.0 (3.37)	11.2 (3.29)
中央値	11.0	11.0	11.0
範囲（最小値、最大値）	4, 27	4, 28	4, 28

Source: CSR Table 21

治験薬の曝露を表 2.7.6.54-10に示した。

曝露日数は、アセナピン 5-10 mg BID 群では 203.4 日、オランザピン 10-20 mg QD 群では 257.0 日であった。この曝露日数の相違は、アセナピン 5-10 mg BID 群で中止例がより多くみられたために生じたものである。アセナピン 5-10 mg BID 群での曝露人年は 505.7 人年、オランザピン 10-20 mg QD 群では 218.8 人年であった。割付比である 3:1 となっていないのは、上記のように、アセナピン 5-10 mg BID 群では中止被験者が多かったためである。

表 2.7.6.54-10 治験薬の曝露（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
曝露, 日数		
n	908	311
平均（標準偏差）	203.4 (149.01)	257.0 (142.53)
中央値	190.0	363.0
範囲（最小値、最大値）	1, 414	1, 406
全曝露量, 人年	505.7	218.8
全曝露量, mg		
n	908	311
平均（標準偏差）	2740.7 (2195.40)	3473.9 (2204.11)
中央値	2585.0	3630.0
範囲（最小値、最大値）	0, 7800	0, 7580
全曝露量, 錠数（アセナピン）又はカプセル数（オランザピン）		
n	908	311
平均（標準偏差）	548.1 (439.08)	347.4 (220.41)
中央値	517.0	363.0
範囲（最小値、最大値）	0, 1560	0, 758
平均 1 日曝露量, mg		
n	908	311
平均（標準偏差）	13.5 (5.08)	13.6 (4.52)
中央値	12.2	11.7
範囲（最小値、最大値）	0, 86	0, 33
平均 1 日曝露量, 錠数（アセナピン）又はカプセル数（オランザピン）		
n	908	311
平均（標準偏差）	2.7 (1.02)	1.4 (0.45)
中央値	2.4	1.2
範囲（最小値、最大値）	0, 17	0, 3

Source: CSR Table 22

治療期間を表 2.7.6.54-11に示した。

アセナピン 5-10 mg BID 群では、197 日以上（28 週以上）曝露した被験者は半分に満たなかった。一方、オランザピン 10-20 mg QD 群では、半分以上の被験者が 358 日以上（51 週以上）曝露した。

表 2.7.6.54-11 治療期間（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
1 日以上 a)	908 (100.0)	311 (100.0)
15 日以上	822 (90.5)	290 (93.2)
29 日以上	755 (83.1)	276 (88.7)
43 日以上	701 (77.2)	265 (85.2)
57 日以上	654 (72.0)	255 (82.0)
85 日以上	590 (65.0)	241 (77.5)
141 日以上	515 (56.7)	225 (72.3)
197 日以上	446 (49.1)	208 (66.9)
253 日以上	407 (44.8)	194 (62.4)
309 日以上	379 (41.7)	187 (60.1)
358 日以上 b)	350 (38.5)	177 (56.9)
365 日以上	219 (24.1)	104 (33.4)

Source: CSR Table 23
該当被験者数、( )内は割合(%)
a) 1 回以上治験薬を服薬した被験者数
b) 試験完了の被験者は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 350 名、オランザピン 10-20 mg QD 群で 178 名であった。表内の数字と異なる理由は、12 名（アセナピン 5-10 mg BID 群：9 名、オランザピン 10-20 mg QD 群：3 名）の被験者は 358 日未満の期間で試験が完了し、11 名（アセナピン 5-10 mg BID 群：9 名、オランザピン 10-20 mg QD 群：2 名）の被験者は 358 日以上の期間で投与中止したため。

治験薬の最頻用量、最大用量、最終用量を表 2.7.6.54-12に示した。

アセナピン 5-10 mg BID 群では、61.8%の被験者の最頻用量が、低用量の 10 mg/day であった。オランザピン 10-20 mg QD 群では、63.7%の被験者の最頻用量が、低用量の 10 mg/day であった。

アセナピン 5-10 mg BID 群では、59.5%の被験者が高用量へ増量しており、オランザピン 10-20 mg QD 群では、54.3%の被験者が高用量へ増量していた。

アセナピン 5-10 mg BID 群では、53.1%の被験者の最終用量は低用量であり、オランザピン 10-20 mg QD 群では、58.5%の被験者の最終用量は低用量であった。

表 2.7.6.54-12 治験薬の最頻用量、最大用量及び最終用量（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
最頻用量		
低用量（10 mg/day）	561 (61.8)	198 (63.7)
高用量（20 mg/day）	347 (38.2)	113 (36.3)
最大用量		
低用量（10 mg/day）	368 (40.5)	142 (45.7)
高用量（20 mg/day）	540 (59.5)	169 (54.3)
最終用量		
低用量（10 mg/day）	482 (53.1)	182 (58.5)
高用量（20 mg/day）	426 (46.9)	129 (41.5)

Source: CSR Table 24
該当被験者数、( )内は割合(%)

ITT 集団の服薬率を表 2.7.6.54-13に示した。アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 10-20 mg QD 群ともに、94.6%の被験者の服薬率が 75% ~ 125%の範囲であった。

表 2.7.6.54-13 服薬率（ITT 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=869	オランザピン 10-20 mg QD N=297
服薬率 – アセナピン及びオランザピン		
75%未満	15 (1.7)	6 (2.0)
75% - 125%未満	822 (94.6)	281 (94.6)
125%以上	32 (3.7)	10 (3.4)
服薬率 – アセナピン		
75%未満	20 (2.3)	8 (2.7)
75% - 125%未満	815 (93.8)	280 (94.3)
125%以上	34 (3.9)	9 (3.0)
服薬率 – オランザピン		
75%未満	13 (1.5)	5 (1.7)
75% - 125%未満	825 (94.9)	282 (94.9)
125%以上	31 (3.6)	10 (3.4)

Source: CSR Table 25
該当被験者数、( )内は服薬率(%)
服薬率 (%)＝被験者が返却しなかった錠数又はカプセル数／服用すべき錠数又はカプセル数×100

併用薬

被験者の 5%以上が併用した薬剤を表 2.7.6.54-14に示した。
睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬、又は抗コリン薬を併用した被験者数を表 2.7.6.54-15に示した。

表 2.7.6.54-14 被験者の 5%以上が併用した薬剤（AST 集団）

薬剤名	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
Lorazepam	213 (23.5)	64 (20.6)
Paracetamol	94 (10.4)	28 (9.0)
Clonazepam	93 (10.2)	19 (6.1)
Zolpidem / 00914901 /	91.0 (10.0)	18 (5.8)
Diazepam	90 (9.9)	26 (8.4)
Phenazepam	73 (8.0)	19 (6.1)
Zopiclone	56 (6.2)	15 (4.8)
Investigational drug [a)]	49 (5.4)	20 (6.4)

Source: CSR Table 26
該当被験者数、( )内は服薬率(%)
a) 日中の鎮静化による治験中止を避けるため、朝食後に服薬する治験薬（カプセル）を夕食後に服薬した場合

表 2.7.6.54-15 睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬、又は抗コリン薬を併用した被験者数（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=908			オランザピン 10-20 mg QD N=311		
	N [a)]	n [b)]	(%)	N [a)]	n [b)]	(%)
Hypnotics						
ベースライン	908	119	(13.1)	311	36	(11.6)
6 週時	701	93	(13.3)	265	25	(9.4)
28 週時	446	32	(7.2)	208	13	(6.3)
52 週時	219	17	(7.8)	104	7	(6.7)
最終評価時	908	137	(15.1)	311	33	(10.6)
Anxiolytics						
ベースライン	908	266	(29.3)	311	89	(28.6)
6 週時	701	205	(29.2)	265	59	(22.3)
28 週時	446	85	(19.1)	208	30	(14.4)
52 週時	219	37	(16.9)	104	12	(11.5)
最終評価時	908	279	(30.7)	311	63	(20.3)
Antidepressants						
ベースライン	908	8	(0.9)	311	5	(1.6)
6 週時	701	56	(8.0)	265	22	(8.3)
28 週時	446	71	(15.9)	208	23	(11.1)
52 週時	219	38	(17.4)	104	16	(15.4)
最終評価時	908	114	(12.6)	311	39	(12.5)
Anticholinergics						
ベースライン	908	8	(0.9)	311	1	(0.3)
6 週時	701	50	(7.1)	265	4	(1.5)
28 週時	446	31	(7.0)	208	3	(1.4)
52 週時	219	18	(8.2)	104	2	(1.9)
最終評価時	908	57	(6.3)	311	5	(1.6)

Source: CSR Table 27

a) 評価時点で中止と判断されていない被験者数

b) 被験者が同一併用薬を服薬した場合は 1 回のみ集計した

2.7.6.54.3 有効性の評価

有効性評価にはITT集団を用いた。ITT集団は、ベースライン時にPANSSの評価を実施し、治験薬服用後のPANSSの評価を1回以上実施した被験者とした。

2.7.6.54.3.1 有効性解析対象集団

スクリーニングした被験者は1377名であった。このうち160名が除外となったが、その主な理由は選択／除外基準を満たさないためであった。なお、除外した160名のうち、治験実施計画書改訂により選択／除外基準を満たした8名は無作為割付された。

無作為割付した被験者は1225名（アセナピン5-10 mg BID群913名、オランザピン10-20 mg QD群312名）であった。このうち、AST集団は1219名（アセナピン5-10 mg BID群908名、オランザピン10-20 mg QD群311名）であった。

ITT集団は1166名（アセナピン5-10 mg BID群869名、オランザピン10-20 mg QD群297名）であった。ITT集団から除外したのは、治験薬服用後のPANSSの評価がない被験者であった。

2.7.6.54.3.2 主要評価項目

主要評価項目であるPANSS合計スコア及びPANSS合計スコアのベースライン時からの変化量（LOCF）を表 2.7.6.54-16に示した。また、PANSS合計スコアのベースライン時からの平均変化量を図 2.7.6.54-2に示した。

ベースライン時のアセナピン5-10 mg BID群のPANSS合計スコア（平均値）は92.1点であった。LOCFデータの結果、6週時のPANSS合計スコアのベースライン時からの平均変化量は-17.9点であり、改善が確認された。最終評価時のPANSS合計スコアのベースライン時からの平均変化量は-21.0点であった。OCデータの場合、6週時のPANSS合計スコアのベースライン時からの平均変化量は-22.1で、52週時では-35.9であった。

一方、オランザピン10-20 mg QD群のベースライン時のPANSS合計スコア（平均値）は92.1点であった。LOCFデータの結果、6週時のPANSS合計スコアのベースライン時からの平均変化量は-19.0点であり、改善が確認された。最終評価時のPANSS合計スコアのベースライン時からの平均変化量は-27.5点であった。OCデータの場合、6週時のPANSS合計スコアのベースライン時からの平均変化量は-21.4で、52週時では-35.4であった。

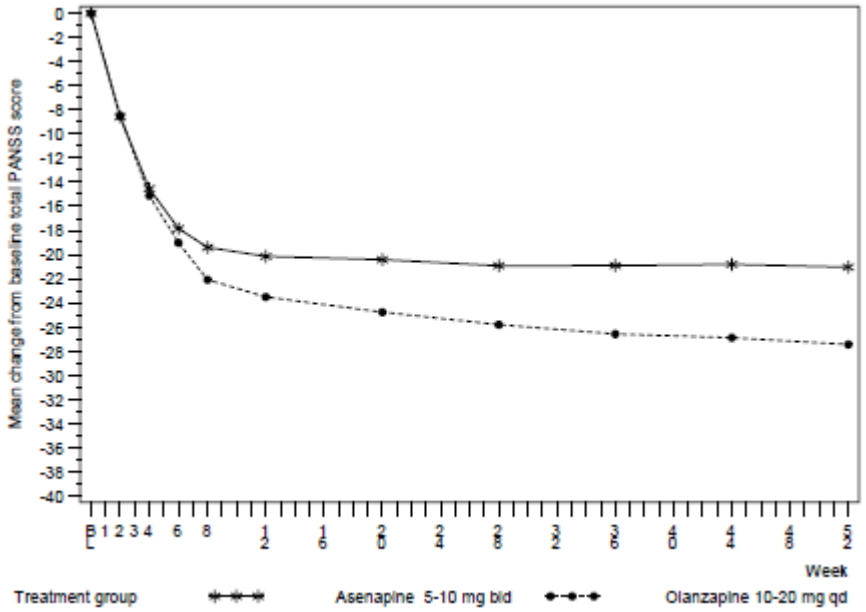
両群ともにPANSS合計スコアの改善が認められた。最終評価時のPANSS合計スコアの減少量はアセナピン5-10 mg BID群に比べ、オランザピン10-20 mg QD群の方が大きかった。

表 2.7.6.54-16 PANSS 合計スコア及びベースライン時からの変化量（LOCF、ITT 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=869	オランザピン 10-20 mg QD N=297
ベースライン, n	869	297
平均（標準偏差）	92.1 (13.31)	92.1 (13.41)
中央値	91.0	92.0
範囲（最小値、最大値）	50, 146	63, 148
6 週時, n	869	297
平均（標準偏差）	74.2 (20.45)	73.1 (19.07)
中央値	72.0	70.0
範囲（最小値、最大値）	31, 161	31, 138
ベースラインの平均（標準偏差）[a)]	92.1 (13.31)	92.1 (13.41)
平均変化量（標準偏差）	-17.9 (17.78)	-19.0 (17.64)
中央値の変化量	-18.0	-17.0
変化量の範囲（最小値、最大値）	-87, 64	-102, 37
28 週時, n	869	297
平均（標準偏差）	71.1 (23.05)	66.3 (21.96)
中央値	69.0	63.0
範囲（最小値、最大値）	30, 161	30, 138
ベースラインの平均（標準偏差）[a)]	92.1 (13.31)	92.1 (13.41)
平均変化量（標準偏差）	-20.9 (21.75)	-25.8 (20.66)
中央値の変化量	-22.0	-27.0
変化量の範囲（最小値、最大値）	-83, 64	-87, 37
最終評価時, n	869	297
平均（標準偏差）	71.0 (23.87)	64.6 (22.75)
中央値	70.0	62.0
範囲（最小値、最大値）	30, 161	30, 138
ベースラインの平均（標準偏差）[a)]	92.1 (13.31)	92.1 (13.41)
平均変化量（標準偏差）	-21.0 (22.78)	-27.5 (21.96)
中央値の変化量	-23.0	-29.0
変化量の範囲（最小値、最大値）	-92, 64	-87, 37

Source: CSR Table 28

a) 当該時点データのある被験者を対象としたベースラインの平均値（標準偏差）



Source: CSR Figure 2

図 2.7.6.54-2 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）

PANSS 合計スコアがベースライン時から 20%以上又は 30%以上減少した被験者数を表 2.7.6.54-17 に示した。

アセナピン 5-10 mg BID 群で、48.4%の被験者は 6 週時に PANSS 合計スコアが 30%以上減少しており、最終評価時では 57.4%の被験者で 30%以上の減少が認められた。

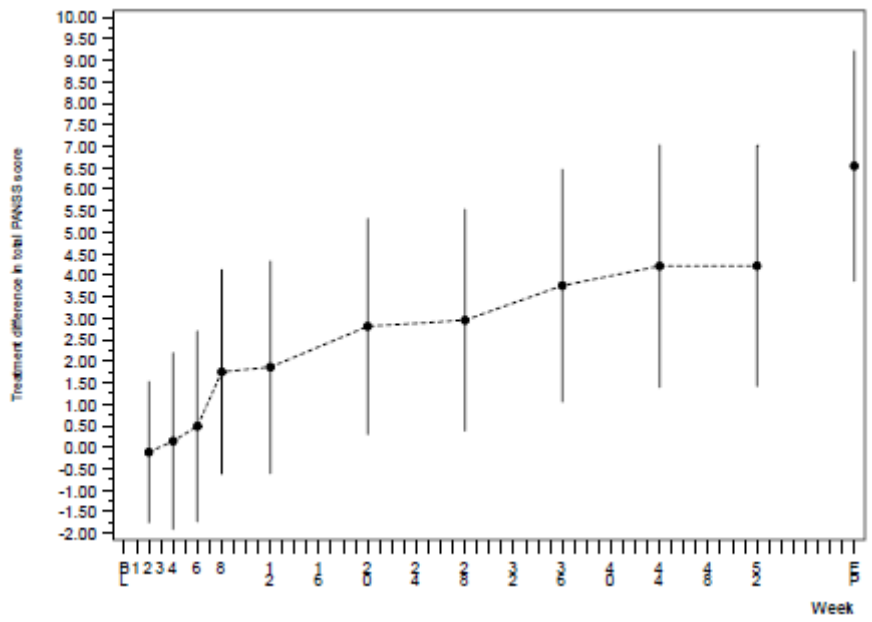
一方、オランザピン 10-20 mg QD 群で、52.5%の被験者は 6 週時に PANSS 合計スコアが 30%以上減少しており、最終評価時では 68.0%の被験者で 30%以上の減少が認められた。

表 2.7.6.54-17 PANSS 合計スコアがベースライン時から 20%以上又は 30%以上減少した被験者数（LOCF、ITT 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=869	オランザピン 10-20 mg QD N=297
Week 6		
≥ 20% reduction	561 (64.6)	195 (65.7)
≥ 30% reduction	421 (48.4)	156 (52.5)
Week 28		
≥ 20% reduction	597 (68.7)	234 (78.8)
≥ 30% reduction	507 (58.3)	201 (67.7)
Endpoint		
≥ 20% reduction	578 (66.5)	231 (77.8)
≥ 30% reduction	499 (57.4)	202 (68.0)

Source: CSR Table 29
該当被験者数、( )内は割合(%)

経時的な PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量の群間差の点推定値、95%信頼区間及び p 値を図 2.7.6.54-3及び表 2.7.6.54-18に示した。



Source: CSR Figure 3

図 2.7.6.54-3 PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量の群間差の点推定値と 95% 信頼区間（OC、ITT 集団）

表 2.7.6.54-18 PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量の群間差の点推定値、95% 信頼区間及び p 値（OC、ITT 集団）

	Estimate (treatment difference)	95% Confidence Interval	P-value
Week 2	-0.12	(-1.75, 1.52)	0.8892
Week 4	0.14	(-1.90, 2.19)	0.8915
Week 6	0.49	(-1.73, 2.70)	0.6655
Week 8	1.75	(-0.62, 4.13)	0.1482
Week 12	1.86	(-0.60, 4.32)	0.1381
Week 20	2.81	(0.31, 5.32)	0.0279
Week 28	2.95	(0.38, 5.53)	0.0245
Week 36	3.76	(1.06, 6.46)	0.0064
Week 44	4.21	(1.40, 7.03)	0.0034
Week 52	4.22	(1.42, 7.01)	0.0032
Endpoint	6.54	(3.87, 9.21)	< 0.0001

Source: CSR Table 30

投与完了した被験者と中止した被験者間の PANSS 合計スコアの差は、無作為欠測を用いている。

2.7.6.54.3.3 副次評価項目

PANSS サブスケール

PANSS サブスケールの解析結果は、PANSS 合計スコアの結果と一致していた。

PANSS Marder 因子

PANSS Marder 因子の解析結果は、PANSS 合計スコアの結果と一致していた。

Clinical Global Impressions – Severity of Illness

CGI-S のスコア及びベースライン時からの変化量を表 2.7.6.54-19に示した。

アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 10-20 mg QD 群の CGI-S 平均スコアはベースライン時でいずれも 4.8 であった。最終評価時のベースライン時からの平均変化量はそれぞれ、-1.2、-1.6 であった。

表 2.7.6.54-19 CGI-S スコア及びベースライン時からの変化量（LOCF、ITT 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=869	オランザピン 10-20 mg QD N=297
ベースライン, n	869	297
平均（標準偏差）	4.8 (0.68)	4.8 (0.71)
中央値	5.0	5.0
範囲（最小値、最大値）	3, 7	4, 7
6 週時, n	869	297
平均（標準偏差）	3.9 (1.13)	3.8 (1.12)
中央値	4.0	4.0
範囲（最小値、最大値）	0, 7	1, 7
ベースラインの平均（標準偏差）[a)]	4.8 (0.68)	4.8 (0.71)
平均変化量（標準偏差）	-1.0 (1.10)	-1.0 (1.04)
中央値の変化量	-1.0	-1.0
変化量の範囲（最小値、最大値）	-5, 3	-4, 2
28 週時, n	869	297
平均（標準偏差）	3.6 (1.33)	3.4 (1.30)
中央値	4.0	3.0
範囲（最小値、最大値）	1, 7	1, 7
ベースラインの平均（標準偏差）[a)]	4.8 (0.68)	4.8 (0.71)
平均変化量（標準偏差）	-1.2 (1.31)	-1.5 (1.23)
中央値の変化量	-1.0	-1.0
変化量の範囲（最小値、最大値）	-5, 3	-5, 2
最終評価時, n	869	297
平均（標準偏差）	3.7 (1.37)	3.2 (1.40)
中央値	4.0	3.0
範囲（最小値、最大値）	1, 7	1, 7
ベースラインの平均（標準偏差）[a)]	4.8 (0.68)	4.8 (0.71)
平均変化量（標準偏差）	-1.2 (1.35)	-1.6 (1.35)
中央値の変化量	-1	-2
変化量の範囲（最小値、最大値）	-5, 3	-5, 2

Source: CSR Table 31

a) 当該時点データのある被験者を対象としたベースラインの平均値（標準偏差）

Clinical Global Impressions – Global Impressions

LOCF データによる CGI-I スコアを表 2.7.6.54-20に示した。

アセナピン 5-10 mg BID 群の CGI-I 平均スコアは、6 週時、28 週時、最終評価時でそれぞれ、2.8、2.8、2.9 であった。一方、オランザピン 10-20 mg QD 群の CGI-I 平均スコアは、6 週時、28 週時、最終評価時でそれぞれ、2.8、2.5、2.4 であった。

表 2.7.6.54-20 CGI-I スコア（LOCF、ITT 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=869	オランザピン 10-20 mg QD N=297
6 週時, n	869	297
平均（標準偏差）	2.8 (1.32)	2.8 (1.25)
中央値	3.0	3.0
範囲（最小値、最大値）	0, 7	1, 7
28 週時, n	869	297
平均（標準偏差）	2.8 (1.55)	2.5 (1.43)
中央値	2.0	2.0
範囲（最小値、最大値）	1, 7	1, 7
最終評価時, n	869	297
平均（標準偏差）	2.9 (1.61)	2.4 (1.47)
中央値	2.0	2.0
範囲（最小値、最大値）	1, 7	1, 7

Source: CSR Table 32

さらに、LOCF データによるカテゴリー別 CGI-I を表 2.7.6.54-21に示した。

アセナピン 5-10 mg BID 群で「中等度改善」以上の被験者の割合は、6 週時、28 週時、最終評価時で 47.6%、53.3%、52.2%であった。加えて、「軽度改善」以上の被験者の割合は、6 週時、28 週時、最終評価時で 74.9%、70.8%、68.1%であった。一方、オランザピン 10-20 mg QD 群で「中等度改善」以上の被験者の割合は、6 週時、28 週時、最終評価時で 49.8%、64.0%、66.0%であった。加えて、「軽度改善」以上の被験者の割合は、6 週時、28 週時、最終評価時で 79.1%、80.5%、80.8%であった。いずれのカテゴリーでも、オランザピン 10-20 mg QD 群で、より高い効果が示された。

表 2.7.6.54-21 カテゴリー別 CGI-I（LOCF、ITT 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=869	オランザピン 10-20 mg QD N=297
6 週時		
軽度改善以下 (≥ 3)	455 (52.4)	149 (50.2)
中等度改善以上 (< 3)	414 (47.6)	148 (49.8)
不変又は悪化 (≥ 4)	218 (25.1)	62 (20.9)
軽度改善以上 (< 4)	651 (74.9)	235 (79.1)
28 週時		
軽度改善以下 (≥ 3)	406 (46.7)	107 (36.0)
中等度改善以上 (< 3)	463 (53.3)	190 (64.0)
不変又は悪化 (≥ 4)	254 (29.2)	58 (19.5)
軽度改善以上 (< 4)	615 (70.8)	239 (80.5)
最終評価時		
軽度改善以下 (≥ 3)	415 (47.8)	101 (34.0)
中等度改善以上 (< 3)	454 (52.2)	196 (66.0)
不変又は悪化 (≥ 4)	277 (31.9)	57 (19.2)
軽度改善以上 (< 4)	592 (68.1)	240 (80.8)

Source: CSR Table 33
該当被験者数、( )内は割合(%)

その他の評価項目

・Subjective Well-being under Neuroleptic treatment
最終評価時点の SWN の合計スコアのベースライン時からの変化量は、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 10-20 mg QD 群それぞれ 8.6、9.2 であり、顕著な差異は認められなかったものの、いずれも改善が認められた。

・12-item Short Form
最終評価時点の SF-12 の Physical Component Scale（PCS）及び Mental Component Scale（MCS）スコアのベースライン時からの変化量は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 1.9、4.7、オランザピン 10-20 mg QD 群で 1.2、5.3 であり、顕著な差異は認められなかったものの、いずれも改善が認められた。

・治療満足度
アセナピン 5-10 mg BID 群で、被験者及び治験責任医師が治験薬の効果を以前の治療と比較して、「非常によくなった」と評価したのは、それぞれ ITT 集団の 34.3%及び 36.9%であった。一方、オランザピン 10-20 mg QD 群では、それぞれ 40.4%及び 48.2%であった。

・Calgary Depression Scale for Schizophrenia
最終評価時点の CDSS スコアのベースライン時からの変化量は、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 10-20 mg QD 群はそれぞれ-1.4、-1.7 であり、いずれも改善していたが、両群間での統計的有意差はなかった。

・医療経済
医療経済として、生活状況、雇用状況ともに両群間での差はなく、生活状況と雇用状況のパターンも類似していた。また、LFS の結果は、両群ともにわずかに改善がみられた。

・入院の有無
ベースライン時に外来で治験に参加した被験者のうち、二重盲検投与期中に 1 回以上入院した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 6.1%であり、オランザピン 10-20 mg QD 群の 3.4%と比較して高かった。また、二重盲検投与期中に入院した回数はアセナピン 5-10 mg BID 群がオランザピン 10-20 mg QD 群より多かった。ただし、平均合計入院日数は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 34.9 日、オランザピン 10-20 mg QD 群で 36.3 日であり、同程度であった。

2.7.6.54.4 安全性の評価

治験開始前に、安全性監査委員会（Safety Oversight Committee; SOC）を設置し、定期的に安全性を評価することで、被験者の安全性を保証することとした。また、評価結果に基づき、SOC は治験の運営に助言できるものとした。

治験中、この業務はアセナピン安全性調査委員会（Data Safety Monitoring Committee; DSMC）に移管した。この委員会は Organon 社と [redacted] 社により設置された独立委員会である。この委員会はアセナピンの治験に参加する被験者の安全性を保証するために、安全性情報を調査する責任を負う。

DSMC は、精神科医、統計家、疫学家など適切な専門家により構成された。一方、DSMC のメンバーに Organon 社及び [redacted] 社の社員、本治験に関連のある医師、独立した最終調査委員会メンバーは含まれなかった。

安全性情報の性質や重大性を考慮し、DSMC は、治験の継続、治験実施計画書の変更、治験の中止について Organon 社及び [redacted] 社に勧告を行うことができることとした。ただし、DSMC は助言機関であり、Organon 社と [redacted] 社が決定権を持つものとした。

2.7.6.54.4.1 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 回でも服用した全ての被験者とした。

無作為割付された被験者 1225 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 913 名、オランザピン 10-20 mg QD 群 312 名）のうち、無作為割付後に、治験薬が投与された全ての被験者 1219 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 908 名、オランザピン 10-20 mg QD 群 311 名）を AST 集団とした。AST 集団から除外したのは、同意撤回 4 名、スクリーニング脱落 1 名、服薬違反 1 名であった。

2.7.6.54.4.2 有害事象の解析

有害事象は新たに発現したあらゆる好ましくない事象、及び被験者が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、同意取得以降、二重盲検投与期の治験薬初回投与後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 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。

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。

発現した有害事象の概要を表 2.7.6.54-22に示した。

有害事象は、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 82.5%（749/908 名）、81.7%（254/311 名）の被験者に発現した。

治験責任医師により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は、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 60.4%（548/908 名）、61.1%（190/311 名）であった。

有害事象のため投与を中止したのは、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 17.1%（155/908 名）、12.2%（38/311 名）であった。このうち、治験責任医師により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は、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 9.6%（87/908 名）、8.4%（26/311 名）であった。

重篤な有害事象は、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 19.2%（174/908 名）、11.6%（36/311 名）の被験者に発現した。このうち、アセナピン 5-10 mg BID 群で 7 名、オランザピン 10-20 mg QD 群で 1 名が死亡した。

表 2.7.6.54-22 発現した有害事象の概要（AST 集団）

カテゴリー	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
有害事象又は重篤な有害事象の発現被験者数		
全ての有害事象	749 (82.5)	254 (81.7)
因果関係の否定できない有害事象	548 (60.4)	190 (61.1)
性別		
女性	433	129
全ての有害事象	355 (82.0)	109 (84.5)
因果関係の否定できない有害事象	251 (58.0)	84 (65.1)
男性	475	182
全ての有害事象	394 (82.9)	145 (79.7)
因果関係の否定できない有害事象	297 (62.5)	106 (58.2)
人種		
アジア人	10	1
全ての有害事象	8 (80.0)	0 (0.0)
因果関係の否定できない有害事象	7 (70.0)	0 (0.0)
オーストラリア先住民	1	1
全ての有害事象	0 (0.0)	1 (100.0)
因果関係の否定できない有害事象	0 (0.0)	1 (100.0)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	50	19
全ての有害事象	49 (98.0)	19 (100.0)
因果関係の否定できない有害事象	40 (80.0)	14 (73.7)
ヒスパニック系又はラテン系	2	0
全ての有害事象	2 (100.0)	0 (0.0)
因果関係の否定できない有害事象	1 (50.0)	0 (0.0)
白人	840	289
全ての有害事象	686 (81.7)	233 (80.6)
因果関係の否定できない有害事象	498 (59.3)	174 (60.2)
不明 [a)]	5	1
全ての有害事象	4 (80.0)	1 (100.0)
因果関係の否定できない有害事象	2 (40.0)	1 (100.0)
程度		
全ての有害事象		
軽度	178 (19.6)	67 (21.5)
中等度	406 (44.7)	135 (43.4)
重度	165 (18.2)	52 (16.7)
因果関係の否定できない有害事象		
軽度	183 (20.2)	63 (20.3)
中等度	285 (31.4)	94 (30.2)
重度	80 (8.8)	33 (10.6)
有害事象により投与中止した被験者数		
全ての有害事象	155 (17.1)	38 (12.2)
因果関係の否定できない有害事象	87 (9.6)	26 (8.4)

カテゴリー	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
重篤な有害事象を発現した被験者数		
全ての重篤な有害事象	174 (19.2)	36 (11.6)
因果関係の否定できない重篤な有害事象	50 (5.5)	7 (2.3)
死亡した被験者数		
全ての死亡	7 (0.8)	1 (0.3)
因果関係の否定できない死亡	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象により投与中止した被験者数		
全ての重篤な有害事象	75 (8.3)	12 (3.9)
因果関係の否定できない重篤な有害事象	33 (3.6)	4 (1.3)

Source: CSR Table 47

( )内は発現率(%) = 発現例数/評価対象例数 × 100

a) 「その他」、「該当なし」及び欠測を含む

2.7.6.54.4.2.1 全ての有害事象

全ての有害事象の一覧を表 2.7.6.54-39に示した。

2.7.6.54.4.2.2 比較的よく見られる有害事象

アセナピン 5-10 mg BID 群の 2%以上で発現した有害事象を表 2.7.6.54-23に示した。

表 2.7.6.54-23 アセナピン群の 2%以上で発現した有害事象（AST 集団）

器官別大分類 基本語	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	45 (5.0)	10 (3.2)
インフルエンザ	36 (4.0)	7 (2.3)
精神障害		
不眠症	170 (18.7)	45 (14.5)
統合失調症	152 (16.7)	45 (14.5)
統合失調症、妄想型	43 (4.7)	11 (3.5)
精神病性障害	34 (3.7)	6 (1.9)
うつ病	119 (13.1)	33 (10.6)
抑うつ気分	22 (2.4)	7 (2.3)
不安	118 (13.0)	22 (7.1)
激越	48 (5.3)	10 (3.2)
緊張	21 (2.3)	2 (0.6)
神経系障害		
鎮静	81 (8.9)	33 (10.6)
傾眠	89 (9.8)	30 (9.6)
浮動性めまい	25 (2.8)	10 (3.2)
アカシジア	89 (9.8)	11 (3.5)
パーキンソニズム	34 (3.7)	6 (1.9)
振戦	23 (2.5)	3 (1.0)
頭痛	83 (9.1)	27 (8.7)
血管障害		
高血圧	23 (2.5)	5 (1.6)

器官別大分類 基本語	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
胃腸障害		
悪心	38 (4.2)	11 (3.5)
嘔吐	28 (3.1)	5 (1.6)
便秘	27 (3.0)	6 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	35 (3.9)	20 (6.4)
無力症	22 (2.4)	7 (2.3)
臨床検査		
体重増加	125 (13.8)	95 (30.5)
体重減少	22 (2.4)	8 (2.6)

Source: CSR Table 51
該当被験者数、( )内は割合(%)
MedDRA ver.9.0（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
各器官別大分類又は基本語で 1 回以上の有害事象が発現した被験者数を示した

2.7.6.54.4.2.3 程度別の有害事象

程度別有害事象の一覧を表 2.7.6.54-40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。

2.7.6.54.4.2.4 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 2.7.6.54-41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。

2.7.6.54.4.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、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 19.2%（174/908 名）、11.6%（36/311 名）の被験者に発現した。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「2.7.6.54.6.1 重篤な有害事象の叙述」に示した。

2.7.6.54.4.3.1 死亡

AST 集団で死亡した被験者を表 2.7.6.54-24に示した。

死亡したのは 9 名で、そのうちアセナピン 5-10 mg BID 群が 8 名、オランザピン 10-20 mg QD 群が 1 名であった。自殺による死亡は、アセナピン 5-10 mg BID 群が 5 名、オランザピン 10-20 mg QD 群が 1 名であった。アセナピン 5-10 mg BID 群の他の 3 名の死亡理由は、肺炎、誤嚥、急性心不全であった。いずれの死亡も、治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし」「おそらく関連なし」と判断した。

表 2.7.6.54-24 死亡（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 5-10 mg	115024	25	男性	白人	18	統合失調症	18	18	重度	関連なし	–	死亡
						自殺既遂	18	18	重度	関連なし	–	死亡
A 5-10 mg	127004	32	男性	白人	151	自殺既遂	152	152	重度	関連なし	–	死亡
A 5-10 mg	130013	31	男性	白人	256	自殺既遂	257	257	重度	おそらく関連なし	–	死亡
A 5-10 mg	131010	25	男性	白人	33	自殺既遂	33	33	重度	おそらく関連なし	–	死亡
A 5-10 mg	186007	52	男性	不明	45	肺炎	40	46	重度	関連なし	–	死亡
						大葉性肺炎	42	46	中等度	おそらく関連なし	–	死亡
A 5-10 mg	242020	50	男性	白人	5	急性心不全	6	6	重度	おそらく関連なし	–	死亡
A 5-10 mg	248014	21	男性	白人	7	自殺既遂	8	8	重度	おそらく関連なし	–	死亡
						統合失調症、妄想型	8	8	重度	おそらく関連なし	–	死亡
A 5-10 mg	219008 a)	33	女性	白人	39	誤嚥	133	133	重度	関連なし	–	死亡
						てんかん	133	133	重度	関連なし	–	死亡
O 10-20 mg	204011	41	男性	白人	375	自殺既遂	376	376	重度	おそらく関連なし	–	死亡

Source: CSR Table 48, Appendix A, Appendix F Listing 8.1.1-A, Listing 8.1.1-A.1
MedDRA ver.9.0（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
投与群: A 5-10 mg – アセナピン 5-10 mg BID 群、O 10-20 mg – オランザピン 10-20 mg QD 群
a) 治験薬投与終了 30 日以降に発現した事象

2.7.6.54.4.3.2 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.6.54-25に、重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.54-26に示した。

アセナピン 5-10 mg BID 群で最も発現率が高かった重篤な有害事象は、統合失調症の悪化[*1)]で、発現率は 13.7%であった（オランザピン 10-20 mg QD 群：8.4%）。

*1) MedDRA の HLGT「統合失調症およびその他の精神障害」に該当する事象

オランザピン 10-20 mg QD 群の 1 名（0.3%）の被験者で、糖尿病が発現した。

自殺に関連する事象[*2)]が発現したのは、アセナピン 5-10 mg BID 群で 2.3%、オランザピン 10-20 mg QD 群で 3.2%であった。

*2) MedDRA の HLGT「自殺および自傷行動 NEC」に該当する事象

表 2.7.6.54-25 重篤な有害事象の発現頻度（AST 集団）

器官別大分類 基本語	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
感染症および寄生虫症	4 (0.4)	0 (0.0)
頚部膿瘍	1 (0.1)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (0.1)	0 (0.0)
大葉性肺炎	1 (0.1)	0 (0.0)
扁桃炎	1 (0.1)	0 (0.0)
細菌性尿路感染	1 (0.1)	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 (0.1)	0 (0.0)
甲状腺腺腫	1 (0.1)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (0.1)	0 (0.0)
貧血	1 (0.1)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	2 (0.2)	1 (0.3)
糖尿病	0 (0.0)	1 (0.3)
低ナトリウム血症	2 (0.2)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
精神障害	151 (16.6)	32 (10.3)
統合失調症	63 (6.9)	13 (4.2)
統合失調症、妄想型	43 (4.7)	10 (3.2)
統合失調感情障害	12 (1.3)	1 (0.3)
精神病性障害	7 (0.8)	2 (0.6)
統合失調症、解体型	1 (0.1)	0 (0.0)
統合失調症、鑑別不能型	1 (0.1)	0 (0.0)
自殺企図	6 (0.7)	5 (1.6)
自殺念慮	11 (1.2)	2 (0.6)
自殺既遂	5 (0.6)	1 (0.3)
故意の自傷行為	1 (0.1)	1 (0.3)
自殺行為	0 (0.0)	1 (0.3)
うつ病	11 (1.2)	1 (0.3)
激越	3 (0.3)	0 (0.0)
不安	3 (0.3)	0 (0.0)
急性ストレス反応	2 (0.2)	0 (0.0)
双極 1 型障害	1 (0.1)	0 (0.0)
激越（易興奮性）	1 (0.1)	0 (0.0)
躁病	1 (0.1)	0 (0.0)
アルコール症	1 (0.1)	1 (0.3)
不安を伴う適応障害	1 (0.1)	0 (0.0)
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (0.1)	0 (0.0)
攻撃性	1 (0.1)	0 (0.0)
注意喚起行動	1 (0.1)	0 (0.0)
錯乱状態	1 (0.1)	0 (0.0)
妄想	1 (0.1)	0 (0.0)
神経系障害	13 (1.4)	2 (0.6)
失神	3 (0.3)	0 (0.0)
意識消失	0 (0.0)	1 (0.3)
傾眠	2 (0.2)	0 (0.0)
錐体外路障害	1 (0.1)	1 (0.3)
アカシジア	1 (0.1)	0 (0.0)
ジストニア	1 (0.1)	0 (0.0)
てんかん	2 (0.2)	0 (0.0)
部分発作	1 (0.1)	0 (0.0)
多発性硬化症	1 (0.1)	0 (0.0)
悪性症候群	1 (0.1)	0 (0.0)
心臓障害	4 (0.4)	0 (0.0)
心不全	1 (0.1)	0 (0.0)
急性心不全	1 (0.1)	0 (0.0)
心室不全	1 (0.1)	0 (0.0)
心筋梗塞	1 (0.1)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (0.3)
横隔膜ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.3)
胃腸障害	2 (0.2)	0 (0.0)
胃腸出血	1 (0.1)	0 (0.0)
胃炎	1 (0.1)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.2)	0 (0.0)
横紋筋融解症	2 (0.2)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (0.1)	0 (0.0)
急性腎不全	1 (0.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.2)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	1 (0.1)	0 (0.0)
薬物特異体質反応	1 (0.1)	0 (0.0)
臨床検査	1 (0.1)	0 (0.0)
体重減少	1 (0.1)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
傷害、中毒および処置合併症	6 (0.7)	5 (1.6)
過量投与	2 (0.2)	1 (0.3)
企図的過量投与	0 (0.0)	1 (0.3)
腹部損傷	0 (0.0)	1 (0.3)
頭部損傷	0 (0.0)	1 (0.3)
交通事故	1 (0.1)	0 (0.0)
大腿骨頚部骨折	0 (0.0)	1 (0.3)
頭蓋骨骨折	1 (0.1)	0 (0.0)
瘢痕ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.3)
アルコール中毒	2 (0.2)	0 (0.0)
第 2 度熱傷	1 (0.1)	0 (0.0)
外科および内科処置	1 (0.1)	0 (0.0)
胃手術	1 (0.1)	0 (0.0)

Source: CSR Table 49
該当被験者数、( )内は割合(%)
MedDRA ver.9.0（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）
各器官別大分類又は基本語で 1 回以上の有害事象が発現した被験者数を示した

表 2.7.6.54-26 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（日後）	終了（日後）	程度	因果関係	処置	転帰
A 5-10 mg	102009	68	女性	白人	64	急性腎不全	64	71	重度	可能性あり	中止	回復
						失神	64	71	重度	可能性あり	中止	回復
						細菌性尿路感染	64	71	記載なし	可能性あり	中止	回復
						低ナトリウム血症	64	71	重度	可能性あり	中止	回復
						心室不全	64	71	記載なし	可能性あり	中止	回復
						横紋筋融解症	64	71	重度	可能性あり	中止	回復
						炎症	100	109	重度	なし	NA	回復
A 5-10 mg	108001	39	女性	白人	254	統合失調症、妄想型	7	73	重度	なし	なし	回復
A 5-10 mg	109001	28	男性	白人	105	統合失調症	104	116	中等度	可能性あり	中止	回復
A 5-10 mg	109002	39	男性	白人	316	アルコール症	317	384	中等度	なし	中止	回復
A 5-10 mg	109003	46	男性	白人	46	失神	35	42	軽度	おそらくなし	中断	回復
						不安を伴う適応障害	46	47	軽度	おそらくなし	なし	回復
A 5-10 mg	109007	36	女性	白人	345	統合失調症	336	345	重度	おそらくなし	なし	回復
A 5-10 mg	110002	46	女性	白人	162	統合失調感情障害	94	111	中等度	おそらくなし	増量	回復
						統合失調感情障害	130	156	中等度	なし	なし	回復
						統合失調感情障害	160	169	中等度	可能性あり	なし	回復
A 5-10 mg	111005	19	男性	白人	73	激越	73	73	中等度	可能性あり	中止	回復
						錯乱状態	73	73	中等度	可能性あり	中止	回復
						過量投与	73	73	中等度	可能性あり	中止	回復
A 5-10 mg	112003	48	女性	白人	38	統合失調症	8	64	重度	なし	なし	回復
A 5-10 mg	115014	41	女性	白人	183	不安	175	214	軽度	なし	なし	回復
A 5-10 mg	115020	35	男性	白人	257	激越	39	40	中等度	なし	なし	回復
						アルコール中毒	213	258	軽度	なし	中止	回復
A 5-10 mg	115024	25	男性	白人	18	統合失調症	18	18	重度	なし	なし	死亡
						自殺既遂	18	18	重度	なし	なし	死亡
A 5-10 mg	115026	44	女性	白人	365	うつ病	69	159	軽度	なし	なし	回復
						抑うつ気分を伴う適応障害	134	157	軽度	なし	なし	回復
						胃手術	269	276	軽度	なし	なし	回復
A 5-10 mg	116001	60	女性	白人	64	精神病性障害	43	116	中等度	おそらくなし	中止	回復
A 5-10 mg	117008	40	男性	白人	168	統合失調症、妄想型	174	－	重度	なし	NA	未回復
A 5-10 mg	119002	46	女性	白人	268	統合失調症	291	301	重度	おそらくなし	NA	回復したが後遺症あり
A 5-10 mg	119005	25	男性	白人	46	統合失調症	46	49	重度	おそらくなし	中止	回復したが後遺症あり
A 5-10 mg	121002	45	男性	白人	12	錐体外路障害	12	93	重度	おそらくあり	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（日後）	終了（日後）	程度	因果関係	処置	転帰
A 5-10 mg	121008	21	男性	白人	80	統合失調症、妄想型	80	85	中等度	おそらくあり	NA	回復
A 5-10 mg	122006	25	男性	白人	54	アルコール中毒	54	54	中等度	可能性あり	中止	回復
						過量投与	54	54	中等度	可能性あり	中止	回復
A 5-10 mg	123004	33	男性	白人	56	うつ病	59	73	中等度	おそらくなし	NA	回復
						自殺企図	59	73	中等度	おそらくなし	NA	回復
						自殺念慮	59	73	中等度	おそらくなし	NA	回復
A 5-10 mg	127004	32	男性	白人	151	自殺既遂	152	152	重度	なし	なし	死亡
A 5-10 mg	128006	21	男性	白人	24	自殺企図	24	64	中等度	可能性あり	中止	回復
A 5-10 mg	130004	49	男性	白人	77	統合失調症、妄想型	71	継続	中等度	なし	中止	未回復
A 5-10 mg	130013	31	男性	白人	256	自殺既遂	257	257	重度	おそらくなし	なし	死亡
A 5-10 mg	131004	48	女性	白人	46	統合失調感情障害	46	95	重度	なし	中止	回復
A 5-10 mg	131010	25	男性	白人	33	自殺既遂	33	33	重度	おそらくなし	なし	死亡
A 5-10 mg	132005	23	男性	白人	393	統合失調症、妄想型	346	365	中等度	おそらくなし	なし	回復
A 5-10 mg	132024	28	女性	白人	121	統合失調症、妄想型	28	66	中等度	あり	増量	回復
						統合失調症、妄想型	114	150	中等度	可能性あり	なし	回復
A 5-10 mg	132027	28	男性	白人	332	頚部膿瘍	138	140	重度	なし	なし	回復
						扁桃炎	138	140	重度	なし	なし	回復
A 5-10 mg	132033	46	男性	白人	265	統合失調感情障害	264	386	中等度	おそらくなし	中止	回復
A 5-10 mg	133003	45	女性	白人	57	うつ病	56	76	重度	おそらくなし	中止	回復
						自殺念慮	56	76	－	おそらくなし	中止	回復
						うつ病	79	106	中等度	なし	NA	回復
						自殺念慮	79	106	中等度	なし	NA	回復
A 5-10 mg	133008	25	男性	白人	46	不安	46	233	中等度	可能性あり	中止	回復
						うつ病	46	233	中等度	可能性あり	中止	回復
A 5-10 mg	134002	53	女性	白人	27	アカシジア	22	22	－	おそらくあり	中止	回復
						自殺企図	22	22	重度	おそらくあり	中止	回復
A 5-10 mg	135001	53	女性	アジア人	55	甲状腺腺腫	45	－	中等度	おそらくなし	なし	未回復
A 5-10 mg	135003	36	男性	白人	9	自殺念慮	9	13	重度	おそらくあり	中止	回復
A 5-10 mg	136006	49	男性	白人	44	統合失調感情障害	46	47	軽度	おそらくなし	中止	回復
A 5-10 mg	137002	22	男性	白人	28	失神	29	29	軽度	おそらくなし	NA	回復
A 5-10 mg	137003	18	男性	白人	236	統合失調症	236	243	重度	なし	中止	回復したが後遺症あり
A 5-10 mg	138005	31	男性	白人	60	統合失調症、妄想型	60	96	重度	可能性あり	中止	回復
A 5-10 mg	139001	27	男性	白人	228	うつ病	52	115	中等度	可能性あり	なし	回復
A 5-10 mg	139004	37	女性	白人	365	うつ病	258	359	中等度	おそらくなし	なし	回復
						統合失調症	258	359	中等度	おそらくなし	なし	回復
A 5-10 mg	139006	54	女性	白人	92	統合失調症、妄想型	43	91	軽度	おそらくなし	なし	回復したが後遺症あり
						うつ病	43	91	軽度	おそらくなし	なし	回復したが後遺症あり
A 5-10 mg	139008	21	男性	白人	83	うつ病	83	103	中等度	おそらくなし	中止	回復
						自殺念慮	83	103	中等度	おそらくなし	中止	回復
A 5-10 mg	139014	30	男性	白人	369	統合失調症	128	210	中等度	可能性あり	なし	回復
A 5-10 mg	139015	39	男性	白人	26	うつ病	26	56	重度	おそらくなし	中止	回復したが後遺症あり
						自殺念慮	26	56	重度	おそらくなし	中止	回復したが後遺症あり
A 5-10 mg	139028	25	男性	白人	59	統合失調症	79	80	中等度	なし	NA	回復
A 5-10 mg	139031	32	男性	白人	18	統合失調症	23	－	軽度	なし	NA	不明
A 5-10 mg	139032	32	女性	白人	126	統合失調症	112	120	軽度	可能性あり	なし	回復したが後遺症あり
						統合失調症	122	126	軽度	可能性あり	中止	回復
A 5-10 mg	139036	25	男性	白人	328	統合失調症	329	336	軽度	おそらくあり	中止	回復
						統合失調症	345	継続	重度	なし	NA	未回復
A 5-10 mg	141002	23	男性	白人	367	非心臓性胸痛	27	28	中等度	おそらくなし	なし	回復
A 5-10 mg	141006	32	男性	白人	55	統合失調症、妄想型	57	127	重度	なし	NA	回復したが後遺症あり
A 5-10 mg	141017	23	男性	白人	105	統合失調症、妄想型	138	140	中等度	なし	NA	回復
A 5-10 mg	146004	32	男性	白人	364	統合失調症	160	163	軽度	なし	なし	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（日後）	終了（日後）	程度	因果関係	処置	転帰
A 5-10 mg	146005	49	男性	不明	68	不安	51	63	重度	なし	なし	回復
						てんかん	51	63	重度	なし	なし	回復
						てんかん	67	68	重度	おそらくあり	中止	回復
A 5-10 mg	146009	31	女性	白人	16	統合失調症	-2	8	中等度	なし	NA	回復
A 5-10 mg	148002	54	女性	白人	144	うつ病	120	188	中等度	おそらくなし	なし	回復
						統合失調症、妄想型	120	188	中等度	おそらくなし	なし	回復
A 5-10 mg	148017	37	女性	白人	15	統合失調症	21	46	軽度	なし	NA	回復
						自殺念慮	21	46	－	なし	NA	回復
A 5-10 mg	148020	58	女性	白人	14	統合失調症	14	68	重度	可能性あり	中止	回復
A 5-10 mg	151007	33	男性	白人	159	統合失調症	159	190	重度	可能性あり	中止	回復
A 5-10 mg	151009	39	男性	白人	225	統合失調症	205	215	重度	可能性あり	なし	回復
A 5-10 mg	151010	28	男性	黒人	315	統合失調症、妄想型	315	335	中等度	おそらくなし	中止	回復
A 5-10 mg	152001	28	男性	白人	365	交通事故	212	337	重度	なし	なし	回復したが後遺症あり
A 5-10 mg	152003	23	女性	白人	36	統合失調症、鑑別不能型	36	82	中等度	おそらくあり	中止	回復
A 5-10 mg	156004	41	男性	白人	29	多発性硬化症	16	－	重度	なし	中止	未回復
A 5-10 mg	175010	33	男性	白人	65	統合失調症、妄想型	32	148	中等度	なし	中止	回復
A 5-10 mg	176004	44	男性	白人	194	統合失調症、妄想型	145	169	中等度	可能性あり	なし	回復
						統合失調症、妄想型	191	206	中等度	可能性あり	なし	回復
A 5-10 mg	177012	44	男性	白人	371	胃腸出血	357	358	軽度	なし	なし	回復
A 5-10 mg	180008	22	女性	白人	365	統合失調症	79	113	中等度	おそらくなし	増量	回復
A 5-10 mg	180012	45	女性	白人	104	統合失調症	106	130	中等度	可能性あり	中止	回復
A 5-10 mg	180015	33	女性	白人	106	統合失調症	111	116	中等度	可能性あり	NA	回復
A 5-10 mg	180016	31	女性	白人	42	統合失調症	42	70	中等度	可能性あり	中止	回復
A 5-10 mg	180018	22	男性	白人	365	自殺企図	288	306	－	おそらくなし	中断	回復
A 5-10 mg	180021	19	女性	白人	238	統合失調症	125	185	中等度	おそらくなし	増量	回復
A 5-10 mg	180030	46	女性	白人	300	統合失調症	305	308	中等度	なし	NA	回復
A 5-10 mg	181006	32	女性	白人	111	自殺念慮	112	120	重度	おそらくなし	NA	回復
A 5-10 mg	181018	45	女性	白人	52	統合失調症	53	86	中等度	おそらくなし	中止	回復
A 5-10 mg	181029	53	男性	白人	72	精神病性障害	94	134	中等度	おそらくなし	NA	回復したが後遺症あり
A 5-10 mg	181036	47	女性	白人	9	統合失調症	9	57	重度	おそらくなし	中止	回復
A 5-10 mg	182006	29	男性	白人	64	統合失調症	55	106	中等度	なし	なし	回復
A 5-10 mg	182008	48	男性	白人	230	統合失調症、妄想型	233	259	中等度	可能性あり	中止	回復
A 5-10 mg	182014	51	女性	白人	240	統合失調感情障害	197	205	軽度	なし	増量	回復
						躁病	231	271	中等度	おそらくなし	なし	回復
A 5-10 mg	182018	66	女性	白人	370	統合失調症、妄想型	236	297	中等度	おそらくなし	なし	回復
A 5-10 mg	182019	26	男性	白人	190	うつ病	171	184	中等度	なし	なし	回復
						統合失調症、妄想型	171	184	中等度	なし	なし	回復
						統合失調症、妄想型	190	243	中等度	おそらくなし	なし	回復
A 5-10 mg	185009	22	男性	白人	155	統合失調症	121	164	重度	おそらくなし	なし	回復
A 5-10 mg	185015	41	女性	黒人	157	統合失調症	161	170	中等度	おそらくなし	NA	回復
A 5-10 mg	185019	29	男性	白人	349	統合失調症	21	37	中等度	おそらくなし	なし	回復
A 5-10 mg	186002	23	男性	黒人	322	統合失調症	336	346	中等度	なし	NA	回復
A 5-10 mg	186007	52	男性	NA	45	統合失調症	1	7	中等度	なし	なし	回復
						統合失調症	13	46	中等度	なし	なし	回復
						大葉性肺炎	42	46	中等度	おそらくなし	なし	死亡
A 5-10 mg	191002	27	女性	白人	22	双極 1 型障害	11	149	－	おそらくなし	中止	回復
						統合失調感情障害	11	149	重度	おそらくなし	中止	回復
A 5-10 mg	192001	38	男性	黒人	365	心筋梗塞	22	23	中等度	おそらくなし	中断	回復したが後遺症あり
A 5-10 mg	193007	32	女性	黒人	365	統合失調症	120	163	中等度	おそらくなし	なし	回復
A 5-10 mg	194001	19	男性	黒人	365	体重減少	340	395	中等度	なし	なし	回復
A 5-10 mg	194003	19	男性	黒人	310	攻撃性	208	253	軽度	おそらくなし	なし	回復
						精神病性障害	308	440	重度	なし	中止	回復
A 5-10 mg	194007	53	女性	黒人	62	精神病性障害	46	62	中等度	可能性あり	なし	回復
A 5-10 mg	195004	25	男性	白人	239	統合失調症、妄想型	240	250	重度	おそらくなし	NA	回復
A 5-10 mg	198002	30	女性	黒人	324	精神病性障害	325	348	重度	おそらくあり	中止	回復
A 5-10 mg	202002	37	男性	白人	174	統合失調症、妄想型	168	185	中等度	可能性あり	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（日後）	終了（日後）	程度	因果関係	処置	転帰
A 5-10 mg	204004	68	女性	白人	294	精神病性障害	290	377	中等度	可能性あり	中止	回復
A 5-10 mg	204006	35	女性	白人	79	低ナトリウム血症	76	82	中等度	可能性あり	中止	回復
						横紋筋融解症	76	82	中等度	可能性あり	中止	回復
A 5-10 mg	204012	33	男性	白人	341	統合失調感情障害	13	41	中等度	可能性あり	中断	回復
						傾眠	251	346	中等度	可能性あり	中止	回復
A 5-10 mg	214002	26	男性	白人	41	統合失調症、妄想型	40	162	中等度	可能性あり	中止	回復
A 5-10 mg	218003	30	男性	白人	195	統合失調症、解体型	11	41	中等度	おそらくなし	なし	回復
A 5-10 mg	219003	34	女性	白人	162	統合失調症	162	185	重度	おそらくなし	NA	回復
A 5-10 mg	219008	33	女性	白人	39	てんかん	37	45	軽度	可能性あり	中止	回復
						統合失調感情障害	59	－	中等度	なし	NA	未回復
						誤嚥	133	133	重度	なし	NA	死亡
						てんかん	133	133	重度	なし	NA	死亡
A 5-10 mg	220003	50	男性	白人	281	心不全	152	161	中等度	おそらくなし	なし	回復
						統合失調感情障害	172	244	軽度	なし	なし	回復
A 5-10 mg	221001	36	男性	白人	63	第 2 度熱傷	28	43	中等度	なし	なし	回復
A 5-10 mg	221003	50	女性	白人	61	統合失調症	57	125	重度	あり	中止	回復
A 5-10 mg	221005	47	女性	白人	367	貧血	51	59	中等度	おそらくなし	なし	回復
A 5-10 mg	221008	51	女性	白人	85	胃炎	99	108	中等度	なし	NA	回復
A 5-10 mg	223006	23	男性	黒人	5	統合失調症	5	15	重度	おそらくなし	中止	回復
A 5-10 mg	223008	26	女性	黒人	169	統合失調症	144	148	重度	可能性あり	なし	回復
A 5-10 mg	223010	23	男性	黒人	29	統合失調症	68	116	重度	おそらくなし	NA	回復
A 5-10 mg	223011	34	女性	黒人	176	統合失調感情障害	157	169	中等度	おそらくなし	なし	回復
						部分発作	169	179	重度	可能性あり	中止	回復
A 5-10 mg	228013	32	女性	白人	74	統合失調症	68	89	中等度	なし	なし	回復
A 5-10 mg	228020	31	女性	白人	6	傾眠	6	7	重度	可能性あり	中止	回復
A 5-10 mg	228021	44	男性	白人	365	急性ストレス反応	152	169	中等度	なし	なし	回復
						自殺念慮	152	169	中等度	なし	なし	回復
A 5-10 mg	231009	60	男性	白人	362	胃腸炎	1	7	中等度	なし	なし	回復
A 5-10 mg	231011	39	男性	白人	29	統合失調症、妄想型	28	79	中等度	可能性あり	中止	回復
A 5-10 mg	232001	30	男性	白人	36	自殺企図	36	36	軽度	おそらくなし	中止	回復
A 5-10 mg	232004	24	男性	白人	189	頭蓋骨骨折	36	40	重度	なし	なし	回復
A 5-10 mg	235001	46	女性	白人	21	統合失調症、妄想型	18	23	中等度	なし	なし	回復
A 5-10 mg	237010	52	女性	白人	23	統合失調症	23	60	重度	なし	なし	回復
						精神病性障害	23	60	重度	なし	なし	回復
A 5-10 mg	237026	27	女性	白人	116	統合失調感情障害	16	34	重度	可能性あり	増量	回復
A 5-10 mg	238001	46	男性	白人	362	激越	262	290	重度	おそらくなし	なし	回復
A 5-10 mg	238009	32	男性	白人	36	自殺企図	36	83	重度	おそらくなし	中止	回復したが後遺症あり
A 5-10 mg	238018	23	女性	白人	181	ジストニア	183	194	重度	なし	NA	回復
A 5-10 mg	238019	47	女性	白人	354	統合失調症	355	380	重度	なし	中止	回復
A 5-10 mg	239001	60	女性	白人	8	悪性症候群	8	8	軽度	可能性あり	中止	回復
A 5-10 mg	240001	35	女性	白人	365	注意喚起行動	118	119	軽度	おそらくなし	なし	回復
A 5-10 mg	240003	46	女性	白人	57	統合失調症	57	67	中等度	おそらくなし	中止	回復
A 5-10 mg	240009	20	女性	白人	84	統合失調症	50	56	中等度	おそらくなし	増量	回復
A 5-10 mg	240011	24	男性	白人	249	統合失調症	163	250	中等度	可能性あり	増量	回復
A 5-10 mg	240015	29	男性	白人	281	統合失調症	155	454	中等度	可能性あり	増量	回復
A 5-10 mg	241001	33	女性	白人	318	統合失調症	318	350	中等度	おそらくなし	中止	回復
A 5-10 mg	241008	50	女性	白人	124	統合失調症	32	59	中等度	おそらくなし	増量	回復
A 5-10 mg	241009	58	女性	白人	192	自殺念慮	192	228	中等度	おそらくなし	中止	回復
A 5-10 mg	241011	57	女性	白人	65	統合失調症	6	57	中等度	おそらくなし	増量	回復
						統合失調症	65	135	中等度	おそらくなし	中止	回復
A 5-10 mg	241012	29	女性	白人	203	統合失調症	168	197	中等度	おそらくなし	増量	回復
						統合失調症	206	254	中等度	おそらくなし	中止	回復
A 5-10 mg	241019	25	男性	白人	84	統合失調症	7	68	中等度	おそらくなし	なし	回復
A 5-10 mg	241025	44	男性	白人	365	統合失調症	99	136	中等度	おそらくなし	増量	回復
A 5-10 mg	241026	54	女性	白人	232	統合失調症	232	308	中等度	おそらくなし	中止	回復
A 5-10 mg	241029	42	女性	白人	269	統合失調症	127	180	中等度	おそらくなし	増量	回復
						統合失調症	269	304	中等度	おそらくなし	中止	回復
A 5-10 mg	241030	44	女性	白人	121	統合失調症	44	215	中等度	おそらくなし	増量	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（日後）	終了（日後）	程度	因果関係	処置	転帰
A 5-10 mg	241035	47	女性	白人	365	統合失調症	162	192	中等度	おそらくなし	増量	回復
A 5-10 mg	241041	57	女性	白人	365	統合失調症	143	継続	中等度	おそらくなし	増量	未回復
A 5-10 mg	242003	25	男性	白人	74	統合失調症、妄想型	79	134	中等度	なし	中止	回復
A 5-10 mg	242007	19	男性	白人	364	統合失調症	88	106	中等度	おそらくなし	増量	回復
A 5-10 mg	242014	47	男性	白人	241	統合失調症、妄想型	252	271	中等度	なし	中止	回復
A 5-10 mg	242020	50	男性	白人	5	急性心不全	6	6	重度	おそらくなし	なし	死亡
A 5-10 mg	242027	23	女性	白人	232	統合失調症、妄想型	233	289	中等度	なし	NA	回復
A 5-10 mg	242029	36	女性	白人	93	統合失調症、妄想型	93	155	中等度	なし	中止	回復
A 5-10 mg	244013	58	女性	白人	109	統合失調症	114	149	中等度	なし	NA	回復
A 5-10 mg	246005	29	男性	白人	365	統合失調症、妄想型	359	393	中等度	なし	増量	回復
A 5-10 mg	246022	31	男性	白人	2	虫垂炎	-2	6	中等度	なし	NA	回復
A 5-10 mg	246026	46	男性	白人	364	統合失調症、妄想型	322	384	中等度	なし	なし	回復
A 5-10 mg	246029	49	女性	白人	316	統合失調症、妄想型	277	351	中等度	なし	なし	回復
A 5-10 mg	247002	33	男性	白人	129	急性ストレス反応	76	96	中等度	なし	増量	回復
						統合失調症、妄想型	76	96	中等度	なし	増量	回復
						自殺念慮	76	96	中等度	なし	増量	回復
						統合失調症	110	250	中等度	可能性あり	増量	回復
A 5-10 mg	247010	43	女性	白人	1	薬物特異体質反応	1	2	中等度	おそらくあり	中止	回復
A 5-10 mg	248014	21	男性	白人	7	自殺既遂	8	8	重度	おそらくなし	なし	死亡
						統合失調症、妄想型	8	8	重度	おそらくなし	なし	死亡
A 5-10 mg	249009	55	男性	白人	364	統合失調症	322	継続	中等度	おそらくなし	なし	未回復
A 5-10 mg	249014	42	女性	白人	243	統合失調感情障害	237	477	重度	なし	中止	回復
A 5-10 mg	249015	33	女性	白人	314	統合失調症、妄想型	265	407	中等度	なし	中止	回復したが後遺症あり
A 5-10 mg	249022	47	女性	白人	198	統合失調症	91	203	軽度	なし	増量	回復
A 5-10 mg	250001	32	男性	白人	56	統合失調症、妄想型	11	82	重度	可能性あり	増量	回復
A 5-10 mg	250003	21	女性	白人	364	統合失調症、妄想型	18	205	重度	可能性あり	増量	回復
A 5-10 mg	250005	20	男性	白人	367	統合失調症、妄想型	61	210	中等度	可能性あり	なし	回復
						激越（易興奮性）	326	397	中等度	なし	中断	回復
						統合失調症	326	397	中等度	なし	中断	回復
A 5-10 mg	250013	24	男性	白人	259	統合失調症	268	323	中等度	なし	NA	回復
A 5-10 mg	251007	39	男性	白人	34	妄想	36	68	重度	おそらくなし	NA	回復
						統合失調症、妄想型	36	68	重度	おそらくなし	NA	回復
A 5-10 mg	251012	52	女性	白人	286	統合失調症、妄想型	282	295	中等度	おそらくなし	なし	回復
A 5-10 mg	251013	28	男性	白人	295	統合失調症、妄想型	136	169	中等度	なし	なし	回復
A 5-10 mg	251014	30	女性	白人	27	統合失調症、妄想型	30	51	軽度	なし	NA	回復したが後遺症あり
A 5-10 mg	252003	26	男性	白人	363	統合失調症、妄想型	50	79	中等度	おそらくあり	なし	回復したが後遺症あり
A 5-10 mg	252005	25	男性	白人	127	統合失調症、妄想型	127	255	重度	おそらくなし	NA	回復
						故意の自傷行為	127	255	重度	おそらくなし	NA	回復
						自殺念慮	127	255	重度	おそらくなし	NA	回復
A 5-10 mg	252010	39	男性	白人	76	統合失調症、妄想型	77	93	軽度	おそらくなし	NA	回復
A 5-10 mg	252012	43	女性	白人	76	統合失調症	72	199	中等度	おそらくなし	なし	回復
A 5-10 mg	252013	20	男性	白人	84	統合失調症、妄想型	90	122	中等度	おそらくなし	NA	回復
A 5-10 mg	252018	35	男性	白人	73	統合失調症、妄想型	86	141	重度	おそらくなし	NA	回復
O 10-20 mg	110009	32	男性	その他	40	統合失調症、妄想型	27	38	中等度	なし	なし	回復
						自殺念慮	27	38	中等度	なし	なし	回復
O 10-20 mg	122004	49	男性	白人	325	自殺企図	323	324	軽度	おそらくなし	中止	回復
						過量投与	323	324	軽度	おそらくなし	中止	回復
O 10-20 mg	126010	56	女性	白人	118	糖尿病	120	126	重度	おそらくあり	NA	回復
O 10-20 mg	132040	59	男性	白人	282	大腿骨頚部骨折	68	80	中等度	なし	なし	回復
O 10-20 mg	133001	42	男性	白人	160	統合失調症	179	213	中等度	なし	NA	回復
O 10-20 mg	139012	42	男性	白人	117	自殺行為	68	83	中等度	おそらくなし	なし	回復
O 10-20 mg	141014	23	男性	白人	228	統合失調症、妄想型	229	255	中等度	おそらくなし	NA	回復
O 10-20 mg	145007	45	女性	白人	189	統合失調症	205	220	重度	おそらくなし	NA	回復
O 10-20 mg	146006	28	女性	白人	100	自殺企図	91	92	軽度	なし	なし	回復
						統合失調症	99	107	中等度	なし	なし	回復
O 10-20 mg	146011	32	女性	黒人	43	統合失調症	43	63	重度	可能性あり	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（日後）	終了（日後）	程度	因果関係	処置	転帰
O 10-20 mg	148019	35	女性	白人	12	統合失調症	12	35	中等度	なし	中止	回復
						統合失調症	39	108	重度	なし	NA	回復
O 10-20 mg	174003	54	女性	白人	143	統合失調症、妄想型	143	156	中等度	おそらくなし	中止	回復
O 10-20 mg	176006	29	男性	白人	364	統合失調症	57	112	中等度	可能性あり	なし	回復
						錐体外路障害	182	253	中等度	可能性あり	なし	回復
O 10-20 mg	180001	20	女性	白人	366	統合失調症、妄想型	45	86	軽度	おそらくなし	増量	回復したが後遺症あり
						自殺念慮	45	86	軽度	おそらくなし	増量	回復したが後遺症あり
O 10-20 mg	180022	42	女性	白人	72	統合失調症	73	93	中等度	可能性あり	中止	回復
O 10-20 mg	181011	36	女性	白人	364	統合失調症	262	290	中等度	おそらくなし	なし	回復
O 10-20 mg	181034	42	男性	白人	4	企図的過量投与	4	49	重度	おそらくなし	中止	回復
						自殺企図	4	49	重度	おそらくなし	中止	回復
						意識消失	4	49	重度	おそらくなし	中止	回復
O 10-20 mg	182010	46	女性	白人	166	統合失調症、妄想型	167	231	中等度	おそらくなし	NA	回復
O 10-20 mg	188002	60	女性	白人	364	瘢痕ヘルニア	238	240	重度	なし	中断	回復
O 10-20 mg	191001	47	男性	白人	361	アルコール症	361	379	中等度	なし	NA	回復
O 10-20 mg	195002	30	男性	白人	29	統合失調症、妄想型	15	45	中等度	可能性あり	なし	回復
O 10-20 mg	198003	41	男性	白人	365	統合失調症、妄想型	283	299	中等度	おそらくなし	なし	回復
O 10-20 mg	202004	41	女性	白人	8	精神病性障害	7	12	重度	おそらくあり	中止	回復
O 10-20 mg	204011	41	男性	白人	375	自殺既遂	376	376	重度	おそらくなし	なし	死亡
O 10-20 mg	214001	36	男性	白人	137	統合失調症、妄想型	100	100	中等度	おそらくなし	なし	回復
						故意の自傷行為	100	100	中等度	おそらくなし	なし	回復
O 10-20 mg	221006	45	男性	白人	197	統合失調症	197	240	中等度	あり	中止	回復
O 10-20 mg	223017	23	男性	黒人	222	横隔膜ヘルニア	222	255	重度	おそらくなし	中止	回復
						腹部損傷	222	255	重度	おそらくなし	中止	回復
						頭部損傷	222	255	重度	おそらくなし	中止	回復
O 10-20 mg	237019	37	女性	白人	1	精神病性障害	2	15	－	なし	中止	回復したが後遺症あり
						自殺企図	2	15	重度	なし	中止	回復したが後遺症あり
O 10-20 mg	240008	43	男性	白人	84	統合失調症	85	122	重度	おそらくなし	中止	回復
O 10-20 mg	241033	31	男性	白人	3	統合失調症	9	43	中等度	おそらくなし	NA	回復
O 10-20 mg	241039	49	女性	白人	299	統合失調症	70	154	中等度	おそらくなし	増量	回復
						自殺企図	300	448	重度	おそらくなし	中止	回復
						統合失調症	300	448	重度	おそらくなし	中止	回復
O 10-20 mg	249018	21	女性	白人	207	うつ病	69	193	中等度	おそらくなし	増量	回復
O 10-20 mg	250022	50	男性	白人	371	統合失調症、妄想型	142	195	中等度	なし	なし	回復
O 10-20 mg	250023	21	女性	白人	364	統合失調症	144	184	中等度	なし	中断	回復
O 10-20 mg	251010	44	男性	白人	295	統合失調症、妄想型	281	351	中等度	なし	なし	回復
O 10-20 mg	252015	39	女性	白人	364	統合失調感情障害	368	378	軽度	なし	NA	回復

Source: CSR Appendix A, Appendix F Listing 8.1.1-B
MedDRA ver.9.0（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）
投与群: A 5-10 mg – アセナピン 5-10 mg BID 群、O 10-20 mg – オランザピン 10-20 mg QD 群
その他: オーストラリア先住民、黒人: 黒人又はアフリカ系アメリカ人
NA: 該当なし

2.7.6.54.4.4 その他の重要な有害事象

2.7.6.54.4.4.1 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.54-27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 5-10 mg BID 群、オランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 17.1%（155/908 名）、12.2%（38/311 名）であった。そのうち、最も多く発現したのは、精神障害（アセナピン 5-10 mg BID 群 11.5%（104/908 名）、オランザピン 10-20 mg QD

群 5.1%（16/311 名））であり、大多数は統合失調症の悪化に関連する事象（アセナピン 5-10 mg BID 群が 9.7%（88/908 名）、オランザピン 10-20 mg QD 群が 4.8%（15/311 名））であった。

表 2.7.6.54-27 投与中止に至った有害事象一覧（AST 集団）

器官別大分類 基本語	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
感染症および寄生虫症	2 (0.2)	0 (0.0)
細菌性尿路感染	1 (0.1)	0 (0.0)
肺炎	1 (0.1)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	2 (0.6)
貧血	0 (0.0)	1 (0.3)
白血球減少症	0 (0.0)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	3 (0.3)	1 (0.3)
糖尿病	0 (0.0)	1 (0.3)
低ナトリウム血症	2 (0.2)	0 (0.0)
過体重	1 (0.1)	0 (0.0)
精神障害	104 (11.5)	16 (5.1)
統合失調症	38 (4.2)	11 (3.5)
統合失調症、妄想型	14 (1.5)	1 (0.3)
精神病性障害	10 (1.1)	2 (0.6)
統合失調感情障害	5 (0.6)	0 (0.0)
統合失調症、鑑別不能型	1 (0.1)	0 (0.0)
自殺企図	4 (0.4)	4 (1.3)
自殺念慮	6 (0.7)	0 (0.0)
自殺既遂	5 (0.6)	0 (0.0)
故意の自傷行為	1 (0.1)	0 (0.0)
うつ病	8 (0.9)	0 (0.0)
大うつ病	1 (0.1)	0 (0.0)
激越	3 (0.3)	0 (0.0)
不安	3 (0.3)	0 (0.0)
妄想症	4 (0.4)	0 (0.0)
軽躁	2 (0.2)	0 (0.0)
双極 1 型障害	1 (0.1)	0 (0.0)
躁病	1 (0.1)	0 (0.0)
不眠症	2 (0.2)	0 (0.0)
睡眠障害	1 (0.1)	0 (0.0)
妄想	1 (0.1)	0 (0.0)
幻聴	1 (0.1)	0 (0.0)
錯乱状態	1 (0.1)	0 (0.0)
アルコール症	1 (0.1)	0 (0.0)
神経系障害	28 (3.1)	6 (1.9)
アカシジア	9 (1.0)	0 (0.0)
振戦	0 (0.0)	2 (0.6)
パーキンソニズム	0 (0.0)	1 (0.3)
ジスキネジア	1 (0.1)	0 (0.0)
ジストニア	1 (0.1)	0 (0.0)
錐体外路障害	1 (0.1)	0 (0.0)
鎮静	5 (0.6)	1 (0.3)
失神	1 (0.1)	1 (0.3)
意識消失	0 (0.0)	1 (0.3)
傾眠	2 (0.2)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (0.1)	0 (0.0)
てんかん	2 (0.2)	0 (0.0)
部分発作	1 (0.1)	0 (0.0)
頭痛	2 (0.2)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
多発性硬化症	1 (0.1)	0 (0.0)
悪性症候群	1 (0.1)	0 (0.0)
心臓障害	3 (0.3)	1 (0.3)
心筋虚血	0 (0.0)	1 (0.3)
急性心不全	1 (0.1)	0 (0.0)
心室不全	1 (0.1)	0 (0.0)
徐脈	1 (0.1)	0 (0.0)
血管障害	1 (0.1)	0 (0.0)
高血圧	1 (0.1)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.1)	1 (0.3)
横隔膜ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.3)
呼吸困難	1 (0.1)	0 (0.0)
胃腸障害	4 (0.4)	1 (0.3)
嘔吐	2 (0.2)	1 (0.3)
悪心	1 (0.1)	0 (0.0)
口の感覚鈍麻	1 (0.1)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (0.1)	0 (0.0)
肝障害	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.2)	1 (0.3)
発疹	1 (0.1)	1 (0.3)
湿疹	1 (0.1)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.3)	0 (0.0)
横紋筋融解症	2 (0.2)	0 (0.0)
開口障害	1 (0.1)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (0.1)	0 (0.0)
急性腎不全	1 (0.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (0.3)	2 (0.6)
疲労	1 (0.1)	1 (0.3)
無力症	0 (0.0)	1 (0.3)
異常感	1 (0.1)	0 (0.0)
薬物特異体質反応	1 (0.1)	0 (0.0)
臨床検査	4 (0.4)	8 (2.6)
体重増加	2 (0.2)	6 (1.9)
肝酵素上昇	1 (0.1)	1 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.3)
心電図 QT 延長	1 (0.1)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.3)	3 (1.0)
過量投与	2 (0.2)	1 (0.3)
企図的過量投与	0 (0.0)	1 (0.3)
腹部損傷	0 (0.0)	1 (0.3)
頭部損傷	0 (0.0)	1 (0.3)
アルコール中毒	2 (0.2)	0 (0.0)

Source: CSR Table 50
該当被験者数、( )内は割合(%)
MedDRA ver.9.0（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
各器官別大分類又は基本語で 1 回以上の有害事象が発現した被験者数を示した

2.7.6.54.4.4.2 錐体外路症状

錐体外路症状に関する有害事象一覧を表 2.7.6.54-28に示した。

錐体外路症状はアセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 17.5%（159/908 名）、8.0%（25/311 名）の被験者で発現した。そのうち、多く発現したのは、アカシジア（アセナピン 5-10 mg BID 群 9.8%（89/908 名）、オランザピン 10-20 mg QD 群 3.5%（11/311 名））、パーキ

ンソニズム（アセナピン 5-10 mg BID 群 3.7%（34/908 名）、オランザピン 10-20 mg QD 群 1.9%（6/311 名））、筋緊張亢進（アセナピン 5-10 mg BID 群 1.5%（14/908 名）、オランザピン 10-20 mg QD 群 1.9%（6/311 名））、ジスキネジア（アセナピン 5-10 mg BID 群 1.3%（12/908 名）、オランザピン 10-20 mg QD 群 1.3%（47/311 名））、ジストニア（アセナピン 5-10 mg BID 群 1.1%（10/908 名）、オランザピン 10-20 mg QD 群 0.0%（0/311 名））であった。

錐体外路症状による有害事象で投与中止に至った被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 1.2%、オランザピン 10-20 mg QD 群で 0.3%であった。

表 2.7.6.54-28 錐体外路症状に関する有害事象の一覧（AST 集団）

基本語	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
錐体外路症状に関する有害事象の合計	159 (17.5)	25 (8.0)
アカシジア	89 (9.8)	11 (3.5)
パーキンソニズム	34 (3.7)	6 (1.9)
筋緊張亢進	14 (1.5)	6 (1.9)
ジスキネジア	12 (1.3)	4 (1.3)
ジストニア	10 (1.1)	0 (0.0)
遅発性ジスキネジア	3 (0.3)	0 (0.0)
筋緊張低下	2 (0.2)	1 (0.3)
眼球回転発作	2 (0.2)	1 (0.3)
錐体外路障害	1 (0.1)	1 (0.3)
運動緩慢	2 (0.2)	0 (0.0)
歯車様固縮	2 (0.2)	0 (0.0)
不随意性筋収縮	2 (0.2)	0 (0.0)
協調運動異常	1 (0.1)	0 (0.0)
企図振戦	1 (0.1)	0 (0.0)
悪性症候群	1 (0.1)	0 (0.0)
パーキンソン病	1 (0.1)	0 (0.0)
パーキンソン歩行	1 (0.1)	0 (0.0)
パーキンソン病安静時振戦	1 (0.1)	0 (0.0)
精神運動亢進	1 (0.1)	0 (0.0)

Source: CSR Table 66
該当被験者数、( )内は割合(%)
MedDRA ver.9.0（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
各基本語で 1 回以上の有害事象が発現した被験者数を示した

・ Simpson-Angus Rating Scale

ベースライン時の SARS 合計スコアの平均値は両群共に 1.2 であったが、最終評価時ではアセナピン 5-10 mg BID 群は 0.8、オランザピン 10-20 mg QD 群は 0.6 だった。ベースライン時から各評価時点の SARS 合計スコアが 1 未満から 1 以上、2 未満から 2 以上、3 以下から 3 超のスコアへ悪化した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群ではそれぞれ 13.8%、10.6%、7.0%、オランザピン 10-20 mg QD 群ではそれぞれ 10.8%、6.2%、4.9%であった。

・ Barnes-Akathisia Rating Scale

ベースライン時と各評価時点の BARS の global clinical assessment of Akathisia のスコアの変化を調べた。ベースライン時から各評価時点のスコアが 2 未満から 2 以上、3 未満から 3 以上のスコアへ悪化した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群ではそれぞれ 7.0%、2.1%、オランザピン 10-20 mg QD 群ではそれぞれ 2.9%、1.0%であった。

・Abnormal Involuntary Movement Scale
AIMS 7 合計スコア（顔面及び口の運動、四肢の運動、躯幹の運動の 7 項目の合計）のベースラインからの変化量に、両群で大きな差異は認められなかった。
ベースライン時から各評価時点で AIMS の severity of abnormal movements（項目 8）が 2 未満から 2 以上へ悪化した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群では 3.8%、オランザピン 10-20 mg QD 群では 1.0%であった。

2.7.6.54.4.5 臨床検査

検査項目毎に、ベースライン後に 1 時点以上で検査結果のある被験者で、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。

- ベースライン時が基準範囲内又は欠測の被験者が、治験薬投与期間中に 1 時点以上で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

2.7.6.54.4.5.1 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 2.7.6.54-29に示した。
血液学的検査に関連する有害事象の発現率は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 1.2%、オランザピン 10-20 mg QD 群で 3.2%であった。

表 2.7.6.54-29 血液学的検査で異常値を示した被験者数（AST 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID N=908		オランザピン 10-20 mg QD N=311	
Test Name	Criteria	N assessed [a]	n [b] (%)	N assessed [a]	n [b] (%)
Hemoglobin	Male: < 100.0 g/L Female: < 80.0 g/L	887	2 (0.2)	304	2 (0.7)
Lymphocytes	< 500/mm^3	886	0 (0.0)	303	0 (0.0)
Neutrophils	< 1,000/mm^3	886	10 (1.1)	303	5 (1.7)
Platelet count	> 700,000/mm^3 < 50,000/mm^3	882 882	2 (0.2) 1 (0.1)	302 302	0 (0.0) 1 (0.3)

Source: CSR Table 52
同一被験者での重複事象は、1 回のみ集計した
異常変動（増加）：基準上限値を超え、かつベースライン値を超える
異常変動（減少）：基準下限値未満、かつベースライン値未満
a) ベースライン時及びベースライン後に 1 時点以上の血液学的検査結果がある被験者数
b) ベースライン後の血液学的検査で異常値を示した被験者数

また、血液学的検査項目で、血液学的検査で異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.54-30に、ベースライン時から最終評価時の変化量を表 2.7.6.54-31に示した。

表 2.7.6.54-30 血液学的検査で異常変動を示した被験者数（AST 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID N=908		オランザピン 10-20 mg QD N=311	
Test Name	High or Low	N at risk [a)]	n (%)	N at risk [a)]	n (%)
Basophils (10^9/L)	L/N→H	886	5 (0.6)	303	0 (0.0)
Eosinophils (10^9/L)	L/N→H	879	19 (2.2)	302	12 (4.0)
Hematocrit	L/N→H	883	18 (2.0)	304	7 (2.3)
	N/H→L	863	57 (6.6)	294	18 (6.1)
Hemoglobin (g/L)	L/N→H	884	23 (2.6)	303	10 (3.3)
	N/H→L	816	96 (11.8)	273	43 (15.8)
Leukocyte count (10^9/L)	L/N→H	835	150 (18.0)	282	38 (13.5)
	N/H→L	837	90 (10.8)	282	40 (14.2)
Lymphocytes (10^9/L)	L/N→H	880	38 (4.3)	301	14 (4.7)
	N/H→L	724	176 (24.3)	241	54 (22.4)
Monocytes (10^9/L)	L/N→H	877	42 (4.8)	301	9 (3.0)
	N/H→L	867	73 (8.4)	292	25 (8.6)
Neutrophils (10^9/L)	L/N→H	856	108 (12.6)	288	28 (9.7)
	N/H→L	879	41 (4.7)	300	18 (6.0)
Platelet count (10^9/L)	L/N→H	873	31 (3.6)	299	7 (2.3)
	N/H→L	863	36 (4.2)	296	22 (7.4)

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 (%)：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）

a) ベースライン時に L/N 又は N/H であり、ベースライン後に 1 時点以上の血液学的検査結果がある被験者数

表 2.7.6.54-31 血液学的検査の変化量（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=908			オランザピン 10-20 mg QD N=311		
	n	平均（標準偏差）	中央値	n	平均（標準偏差）	中央値
Basophils (10^9/L)						
ベースライン	907	0.01 (0.03)	0.00	310	0.01 (0.02)	0.00
変化量 a)	886	0.00 (0.04)	0.00	303	0.00 (0.03)	0.00
Eosinophils (10^9/L)						
ベースライン	907	0.17 (0.14)	0.10	310	0.16 (0.13)	0.10
変化量 a)	886	-0.00 (0.17)	0.00	303	0.01 (0.13)	0.00
Hematocrit						
ベースライン	908	0.4277 (0.0409)	0.4280	311	0.4292 (0.0395)	0.4290
変化量 a)	887	0.0052 (0.0309)	0.0050	304	0.0052 (0.0289)	0.0040
Hemoglobin (g/L)						
ベースライン	908	145.3 (14.1)	146.0	311	145.9 (14.1)	146.0
変化量 a)	887	1.2 (10.1)	1.0	304	1.6 (9.7)	1.0
Leukocyte count (10^9/L)						
ベースライン	908	7.233 (2.328)	6.865	311	7.242 (2.358)	6.850
変化量 a)	887	0.356 (2.209)	0.350	304	0.036 (2.336)	0.070
Lymphocytes (10^9/L)						
ベースライン	907	1.99 (0.67)	1.90	310	2.01 (0.69)	1.90
変化量 a)	886	0.09 (0.60)	0.00	303	0.12 (0.62)	0.10
Monocytes (10^9/L)						
ベースライン	907	0.41 (0.20)	0.40	310	0.41 (0.20)	0.40
変化量 a)	886	0.01 (0.20)	0.00	303	0.03 (0.20)	0.00
Neutrophils (10^9/L)						
ベースライン	907	4.65 (1.93)	4.30	310	4.65 (1.96)	4.30
変化量 a)	886	0.25 (2.03)	0.20	303	-0.14 (2.18)	-0.10
Platelet count (10^9/L)						
ベースライン	903	246.8 (63.8)	240.0	309	249.9 (65.6)	246.0
変化量 a)	882	15.3 (51.2)	14.5	302	12.0 (54.6)	12.0

Source: CSR Table 54

a) 最終評価時点でのベースラインからの変化量

2.7.6.54.4.5.2 生化学的検査

生化学的検査値項目で、異常値を示した被験者数を表 2.7.6.54-32に、異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.54-33に、ベースライン時から最終評価時の変化量を表 2.7.6.54-34に示した。

ALT が異常値を示した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 2.9%、オランザピン 10-20 mg QD 群で 10.9%であった。

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 5-10 mg BID 群で 9.2%、オランザピン 10-20 mg QD 群で 6.6%であった。

表 2.7.6.54-32 生化学的検査項目で異常値を示した被験者数（AST 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID N=908			オランザピン 10-20 mg QD N=311		
Test Name	Criteria [a)]	N assessed [b)]	n	(%)	N assessed [b)]	n	(%)
ALT (U/L)	> 3 × UNL	887	26	2.9	303	33	10.9
	> 5 × UNL	887	8	0.9	303	11	3.6
	> 10 × UNL	887	2	0.2	303	3	1.0
Albumin (g/L)	> 40% below LNL	888	0	0.0	304	0	0.0
Alkaline phosphatase (U/L)	> 10 × UNL	887	0	0.0	304	0	0.0
AST (U/L)	> 3 × UNL	887	8	0.9	303	9	3.0
	> 5 × UNL	887	1	0.1	303	3	1.0
	> 10 × UNL	887	0	0.0	303	0	0.0
Bilirubin total (µmol/L)	> 2 × UNL	887	3	0.3	304	4	1.3
Protein total (g/L)	> 40% below LNL	887	0	0.0	304	0	0.0
γ-GTP (U/L)	> 10 × UNL	887	2	0.2	304	2	0.7
Prolactin (U/L)	> 4 × UNL	878	81	9.2	303	20	6.6
Cholesterol total (mmol/L)	> 50% above UNL	887	17	1.9	304	8	2.6
Glucose fasting (mmol/L)	> 50% above UNL	548	7	1.3	195	3	1.5
	> 50% below LNL	548	0	0.0	195	0	0.0
Triglycerides fasting (mmol/L)	> 5.65 mmol/L above UNL	546	18	3.3	196	8	4.1
Urea nitrogen (mmol/L)	> 3 × UNL	887	0	0.0	304	0	0.0
Creatinine (µmol/L)	> 1.5 × UNL	887	2	0.2	304	2	0.7
Calcium (mmol/L)	> 20% above UNL	887	0	0.0	304	1	0.3
	> 20% below LNL	887	1	0.1	304	0	0.0
Chloride (mmol/L)	> 20% above UNL	888	0	0.0	304	0	0.0
	> 20% below LNL	888	0	0.0	304	0	0.0
Potassium (mmol/L)	> 20% above UNL	887	3	0.3	304	2	0.7
	> 20% below LNL	887	1	0.1	304	0	0.0
Sodium (mmol/L)	> 10% above UNL	888	0	0.0	304	1	0.3
	> 10% below LNL	888	0	0.0	304	0	0.0

Source: CSR Table 55

UNL：基準上限値、LNL：基準下限値

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、及び／又はベースライン時に異常値で更に悪化した被験者数

a) 異常値とする基準

b) ベースライン時及びベースライン後に 1 時点以上の生化学的検査結果がある被験者

表 2.7.6.54-33 生化学的検査で異常変動を示した被験者数（AST 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID N=908			オランザピン 10-20 mg QD N=311		
Test Name	High or Low	N at risk [a)]	n	(%)	N at risk [a)]	n	(%)
ALT (U/L)	L/N→H	764	237	(31.8)	251	131	(52.2)
	N/H→L	887	0	(0.0)	310	0	(0.0)
Albumin (g/L)	L/N→H	811	193	(23.8)	270	68	(25.2)
	N/H→L	888	0	(0.0)	304	0	(0.0)
Globulin (g/L)	L/N→H	872	31	(3.6)	297	11	(3.7)
	N/H→L	886	0	(0.0)	304	1	(0.3)
Alkaline phosphatase (U/L)	L/N→H	846	60	(7.1)	295	34	(11.5)
	N/H→L	886	5	(0.6)	303	1	(0.3)
AST (U/L)	L/N→H	849	151	(17.8)	290	96	(33.1)
	N/H→L	887	0	(0.0)	303	0	(0.0)
Bilirubin total (µmol/L)	L/N→H	868	43	(5.0)	291	12	(4.1)
	N/H→L	887	0	(0.0)	304	0	(0.0)
Protein total (g/L)	L/N→H	881	20	(2.3)	301	6	(2.0)
	N/H→L	864	54	(6.3)	297	27	(9.1)
γ-GTP (U/L)	L/N→H	768	114	(14.8)	273	69	(25.3)
	N/H→L	874	38	(4.3)	299	18	(6.0)
Prolactin (U/L)	L/N→H	342	216	(63.2)	106	75	(70.8)
	N/H→L	859	65	(7.6)	294	6	(2.0)
Cholesterol total (mmol/L)	L/N→H	617	183	(29.7)	218	85	(39.0)
Glucose fasting (mmol/L)	L/N→H	539	20	(3.7)	191	13	(6.8)
	N/H→L	548	12	(2.2)	194	3	(1.5)
Lactate dehydrogenase (U/L)	L/N→H	884	28	(3.2)	303	15	(5.0)
	N/H→L	882	1	(0.1)	303	1	(0.3)
Triglycerides fasting (mmol/L)	L/N→H	379	134	(35.4)	145	83	(57.2)
	N/H→L	525	56	(10.7)	193	22	(11.4)
Urea nitrogen (mmol/L)	L/N→H	885	15	(1.7)	303	12	(4.0)
	N/H→L	667	255	(38.2)	229	79	(34.5)
Creatinine (µmol/L)	L/N→H	832	127	(15.3)	293	49	(16.7)
Calcium (mmol/L)	L/N→H	886	7	(0.8)	301	0	(0.0)
	N/H→L	887	1	(0.1)	303	1	(0.3)
Chloride (mmol/L)	L/N→H	875	68	(7.8)	299	37	(12.4)
	N/H→L	884	15	(1.7)	302	3	(1.0)
Potassium (mmol/L)	L/N→H	882	24	(2.7)	304	12	(3.9)
	N/H→L	883	18	(2.0)	301	6	(2.0)
Sodium (mmol/L)	L/N→H	873	66	(7.6)	298	19	(6.4)
	N/H→L	869	49	(5.6)	298	19	(6.4)

Source: CSR Table 56

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 (%)：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）

a) ベースライン時に L/N 又は N/H であり、ベースライン後に 1 時点以上の生化学的検査結果がある被験者数

表 2.7.6.54-34 生化学的検査の変化量（AST 集団）

Test Name	アセナピン 5-10 mg BID N=908			オランザピン 10-20 mg QD N=311		
	n	平均（標準偏差）	中央値	n	平均（標準偏差）	中央値
ALT (U/L)						
ベースライン	907	23.7 (15.9)	19.0	310	25.8 (18.8)	20.0
変化量 a)	887	1.7 (24.4)	1.0	303	5.4 (39.5)	2.0
Albumin (g/L)						
ベースライン	908	45.78 (3.24)	45.95	311	46.24 (3.34)	46.00
変化量 a)	888	0.51 (3.30)	0.40	304	0.20 (3.44)	0.30
Globulin (g/L)						
ベースライン	907	28.4 (3.7)	28.0	311	28.4 (3.7)	28.0
変化量 a)	887	-0.2 (3.2)	0.0	304	0.2 (3.3)	0.0
Alkaline phosphatase (U/L)						
ベースライン	907	78.1 (23.3)	74.0	311	77.2 (21.2)	75.0
変化量 a)	887	-1.4 (17.4)	-1.0	304	3.8 (20.4)	2.0
AST (U/L)						
ベースライン	907	20.7 (9.1)	19.0	310	21.5 (9.1)	19.0
変化量 a)	887	1.4 (14.7)	0.0	303	2.4 (22.6)	0.0
Bilirubin total (µmol/L)						
ベースライン	907	7.50 (5.19)	6.80	311	8.05 (5.89)	6.80
変化量 a)	887	0.49 (4.80)	0.00	304	-0.11 (5.20)	0.00
Protein total (g/L)						
ベースライン	907	74.2 (4.8)	74.0	311	74.6 (4.8)	74.0
変化量 a)	887	0.3 (5.1)	0.0	304	0.4 (4.9)	0.5
γ-GTP (U/L)						
ベースライン	907	26.7 (27.4)	19.0	311	26.2 (25.1)	19.0
変化量 a)	887	-0.7 (23.4)	0.0	304	5.7 (31.8)	1.0
Prolactin (U/L)						
ベースライン	900	1.1103 (1.2549)	0.5960	310	1.0972 (1.6925)	0.6300
変化量 a)	878	-0.5708 (1.2576)	-0.2300	303	-0.4988 (1.4108)	-0.1700
Cholesterol total (mmol/L)						
ベースライン	907	5.1319 (1.1612)	5.0500	311	5.1117 (1.1332)	4.9730
変化量 a)	887	-0.1559 (0.9309)	-0.1040	304	0.0833 (0.9935)	0.1040
Glucose fasting (mmol/L)						
ベースライン	630	4.988 (0.860)	4.830	219	4.923 (0.875)	4.720
変化量 a)	548	0.133 (1.203)	0.110	195	0.195 (1.395)	0.110
Lactate dehydrogenase (U/L)						
ベースライン	907	154.5 (33.7)	151.0	311	155.3 (34.2)	149.0
変化量 a)	887	8.2 (44.8)	4.0	304	8.0 (43.8)	8.5
Triglycerides fasting (mmol/L)						
ベースライン	626	1.622 (1.114)	1.295	220	1.511 (0.791)	1.350
変化量 a)	546	-0.111 (1.042)	-0.050	196	0.344 (2.289)	0.090
Urea nitrogen (mmol/L)						
ベースライン	907	4.166 (1.226)	4.170	311	4.230 (1.285)	4.170
変化量 a)	887	0.049 (1.214)	0.000	304	0.189 (1.662)	0.160
Creatinine (µmol/L)						
ベースライン	907	76.64 (13.63)	76.00	311	76.75 (12.79)	75.10
変化量 a)	887	0.90 (10.70)	0.90	304	2.36 (10.60)	2.15
Calcium (mmol/L)						
ベースライン	907	2.442 (0.107)	2.450	311	2.451 (0.111)	2.450
変化量 a)	887	0.016 (0.122)	0.000	304	-0.002 (0.134)	0.000
Chloride (mmol/L)						
ベースライン	908	104.8 (2.8)	105.0	311	104.6 (2.8)	105.0
変化量 a)	888	0.2 (3.2)	0.0	304	1.1 (3.5)	1.0
Potassium (mmol/L)						
ベースライン	907	4.31 (0.37)	4.30	311	4.34 (0.36)	4.30
変化量 a)	887	-0.01 (0.47)	0.00	304	-0.05 (0.47)	-0.10
Sodium (mmol/L)						
ベースライン	908	142.3 (3.0)	142.0	311	142.2 (2.7)	142.0
変化量 a)	888	-0.1 (3.5)	0.0	304	0.4 (3.6)	0.0

Source: CSR Table 57

a) 最終評価時点のベースラインからの変化量

2.7.6.54.4.5.3 バイタルサイン、身体所見など他の観察項目

心電図

心電図異常を示した被験者数を表 2.7.6.54-35に、心電図の診断コード分類を表 2.7.6.54-36に示した。

心電図異常に関連する有害事象の発現率は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 2.4%、オランザピン 10-20 mg QD 群で 1.3%であった。そのうち、最も多かった心電図異常に関連する有害事象は、心電図 QT 延長（心電図 QT 補正間隔延長）でありアセナピン 5-10 mg BID 群で 1.2%、オランザピン 10-20 mg QD 群で 0.6%であった。

表 2.7.6.54-35 心電図異常を示した被験者数（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=908		オランザピン 10-20 mg QD N=311	
	N [a)]	n [b)](%)	N [a)]	n [b)](%)
Sinus Bradycardia: < 50 bpm and decrease ≥ 15 bpm over baseline	860	14 (1.6)	293	3 (1.0)
Sinus Tachycardia: > 110 bpm and increase ≥ 15 bpm over baseline	860	11 (1.3)	293	4 (1.4)
PR Interval, Short: ≤ 80 msec and decrease ≥ 15 msec over baseline	856	0 (0.0)	292	0 (0.0)
PR Interval, Long: ≥ 200 msec and increase ≥ 30 msec over baseline	856	10 (1.2)	292	6 (2.1)
QRS, Narrow: ≤ 50 msec and decrease ≥ 15 msec over baseline	860	0 (0.0)	293	0 (0.0)
QRS, Broad/Wide: ≥ 120 msec and increase ≥ 20 msec over baseline	860	3 (0.3)	293	2 (0.7)
QT, Short: ≤ 200 msec	861	0 (0.0)	293	0 (0.0)
QT, Long: ≥ 500 msec	861	1 (0.1)	293	1 (0.3)
QTc, Prolonged: ≥ 500 msec or > 60 msec increase over baseline	861	3 (0.3)	293	2 (0.7)
QTcF, Prolonged: ≥ 450 msec	861	23 (2.7)	293	4 (1.4)
QTcF, Prolonged: ≥ 500 msec	861	0 (0.0)	293	0 (0.0)
QTcF, Prolonged: > 30 msec increase over baseline	860	79 (9.2)	293	21 (7.2)
QTcF, Prolonged: ≥ 30 and ≤ 60 msec increase over baseline	860	78 (9.1)	293	21 (7.2)
QTcF, Prolonged: > 60 msec increase over baseline	860	3 (0.3)	293	1 (0.3)
QTcP, Prolonged: ≥ 450 msec	861	30 (3.5)	293	9 (3.1)
QTcP, Prolonged: ≥ 500 msec	861	0 (0.0)	293	1 (0.3)
QTcP, Prolonged: > 30 msec increase over baseline	860	65 (7.6)	293	20 (6.8)
QTcP, Prolonged: ≥ 30 and ≤ 60 msec increase over baseline	860	64 (7.4)	293	19 (6.5)
QTcP, Prolonged: > 60 msec increase over baseline	860	2 (0.2)	293	2 (0.7)

Source: CSR Table 64

a) ベースライン時及びベースライン後に心電図結果がある被験者数

b) 心電図異常を示した被験者数

QTc = QTc (Bazett) interval; QTcF = QTc (Fridericia) interval; QTcP = QTc (population-based) interval

表 2.7.6.54-36 心電図の診断コード分類（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
Rhythm disturbances (1xxx)	240 (26.4)	74 (23.8)
Axis deviations (2xxx)	38 (4.2)	8 (2.6)
Conduction abnormalities (3xxx)	89 (9.8)	30 (9.6)
Hypertrophy (4xxx)	72 (7.9)	20 (6.4)
ST/T wave abnormalities (5xxx)	63 (6.9)	20 (6.4)
Infarction (6xxx)	28 (3.1)	11 (3.5)
Pacemaker (7xxx)	0 (0.0)	0 (0.0)
Miscellaneous (8xxx)	36 (4.0)	19 (6.1)

Source: CSR Table 65
該当被験者数、( )内は割合(%)
同一分類コードを有する被験者は、1 回のみ集計した

血圧

両群の全ての時点で、血圧の異常変動を示した患者の割合は低かった。また、両群での相違は認められなかった。血圧に関連する有害事象発現率は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 4.0%、オランザピン 10-20 mg QD 群で 2.9%であった。そのうち、もっとも多く発現した有害事象は高血圧であり、アセナピン 5-10 mg BID 群で 2.5%、オランザピン 10-20 mg QD 群で 1.6%であった。

心拍数

両群の全ての時点で、心拍数の異常変動を示した患者の割合は低かった。また、両群での相違は認められなかった。心拍数に関連する有害事象発現率は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 4.2%、オランザピン 10-20 mg QD 群で 5.1%であった。そのうち、もっとも多く発現した有害事象は頻脈であり、アセナピン 5-10 mg BID 群で 1.1%、オランザピン 10-20 mg QD 群で 3.2%であった。

体温

両群の全ての時点で、体温の異常変動を示した患者の割合は低かった。また、両群での相違は認められなかった。体温に関連する有害事象発現率は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 1.8%、オランザピン 10-20 mg QD 群で 2.9%であった。そのうち、もっとも多く発現した有害事象は発熱であり、アセナピン 5-10 mg BID 群で 1.1%、オランザピン 10-20 mg QD 群で 1.6%であった。

呼吸数

両群の全ての時点で、呼吸数の異常変動を示した患者の割合は低かった。また、両群での相違は認められなかった。呼吸数に関連する有害事象発現率は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 1.0%、オランザピン 10-20 mg QD 群で 0.6%であった。そのうち、もっとも多く発現した有害事象は呼吸困難であり、アセナピン 5-10 mg BID 群で 0.8%、オランザピン 10-20 mg QD 群で 0.3%であった。

体重

ベースライン時から体重の異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.54-37に示した。1 時点以上でベースライン時から 7%以上の体重増加が認められた被験者の割合は、オランザピン 10-20 mg QD 群よりアセナピン 5-10 mg BID 群の方が少なかった。

体重に関連する有害事象発現率は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 18.1%、オランザピン 10-20 mg QD 群で 35.7%であった。そのうち、体重増加の発現率は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 13.8%、オランザピン 10-20 mg QD 群で 30.5%であった。一方、体重減少の発現率は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 2.4%、オランザピン 10-20 mg QD 群で 2.6%であった。なお、食欲亢進の発現率は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 1.4%、オランザピン 10-20 mg QD 群で 3.2%であった。

表 2.7.6.54-37 体重の異常変動を示した被験者数（AST 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID N=908			オランザピン 10-20 mg QD N=311		
	Relation to safety limit	N assessed [c]	n [d]	%	N assessed [c]	n [d]	%
Week 6	Decrease [a]	712	7	(1.0)	265	5	(1.9)
	Increase [b]	712	39	(5.5)	265	41	(15.5)
Week 28	Decrease [a]	444	23	(5.2)	209	9	(4.3)
	Increase [b]	444	88	(19.8)	209	81	(38.8)
Week 52	Decrease [a]	347	24	(6.9)	180	6	(3.3)
	Increase [b]	347	78	(22.5)	180	80	(44.4)
Endpoint	Decrease [a]	889	50	(5.6)	305	12	(3.9)
	Increase [b]	889	131	(14.7)	305	110	(36.1)

Source: CSR Table 60

重複して異常変動した被験者は、1 回のみ集計した

a) 異常変動（減少）：ベースライン時から 7%以上減少

b) 異常変動（増加）：ベースライン時から 7%以上増加

c) ベースライン時及びベースライン後に 1 時点以上の体重測定結果がある被験者数

d) 異常変動を示した被験者数

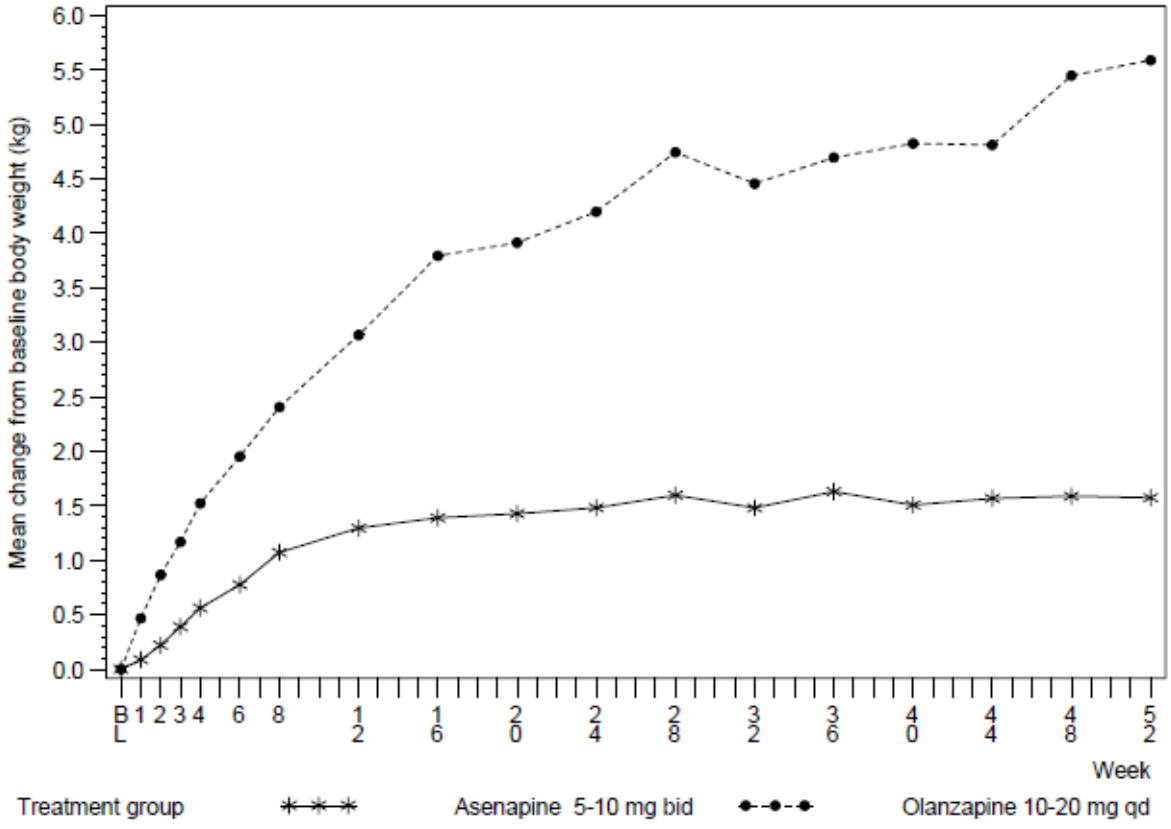
AST 集団で、被験者のベースラインからの体重の変化量（OC）を表 2.7.6.54-38及び図 2.7.6.54-4 に示した。

表 2.7.6.54-38 体重のベースライン時からの平均変化量（OC、AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
ベースライン, n	902	311
平均（標準偏差）	74.62 (15.79)	73.64 (14.44)
中央値	73.00	72.50
範囲（最小値、最大値）	41.5, 143.0	41.8, 121.4
6 週時, n	712	265
平均（標準偏差）	75.68 (16.17)	75.58 (15.08)
中央値	74.00	73.70
範囲（最小値、最大値）	44.0, 145.0	42.5, 127.6
ベースラインの平均（標準偏差）[a)]	74.91 (16.15)	73.62 (14.92)
平均変化量（標準偏差）	0.78 (2.52)	1.95 (3.18)
中央値の変化量	0.50	1.50
変化量の範囲（最小値、最大値）	-7.9, 11.8	-10.4, 13.3
28 週時, n	444	209
平均（標準偏差）	75.92 (15.57)	77.87 (15.01)
中央値	73.95	77.50
範囲（最小値、最大値）	44.0, 138.0	43.7, 118.6
ベースラインの平均（標準偏差）[a)]	74.33 (15.89)	73.13 (14.82)
平均変化量（標準偏差）	1.60 (5.07)	4.74 (7.15)
中央値の変化量	1.00	3.50
変化量の範囲（最小値、最大値）	-22.5, 20.7	-24.0, 25.8
52 週時, n	347	180
平均（標準偏差）	75.40 (14.71)	78.59 (15.05)
中央値	73.80	77.15
範囲（最小値、最大値）	44.0, 126.1	40.0, 119.1
ベースラインの平均（標準偏差）[a)]	73.83 (15.26)	73.00 (15.13)
平均変化量（標準偏差）	1.57 (5.65)	5.59 (8.38)
中央値の変化量	1.10	4.00
変化量の範囲（最小値、最大値）	-25.0, 18.7	-34.0, 34.4
最終評価時, n	889	305
平均（標準偏差）	75.52 (15.67)	77.80 (14.81)
中央値	74.00	76.90
範囲（最小値、最大値）	43.0, 150.8	40.0, 134.6
ベースラインの平均（標準偏差）[a)]	74.61 (15.79)	73.61 (14.51)
平均変化量（標準偏差）	0.91 (4.79)	4.18 (7.62)
中央値の変化量	0.50	2.70
変化量の範囲（最小値、最大値）	-25.0, 18.7	-34.0, 34.4

Source: CSR Table 61

a) 当該時点データのある被験者を対象としたベースラインの平均値（標準偏差）



Source: CSR Figure 5

図 2.7.6.54-4 体重のベースライン時からの平均変化量（OC、AST 集団）

2.7.6.54.5 まとめ

本治験で、アセナピンの安全性及び忍容性は良好であった。アセナピンとオランザピンの安全性プロファイルは同等であった。錐体外路症状に関する有害事象はアセナピンで多く認められ、体重増加及び肝機能関連の有害事象はオランザピンで多く認められた。

アセナピンは統合失調症又は統合失調感情障害の被験者に有効性を示し、主要評価項目（PANSS 合計スコア）及び副次評価項目（PANSS サブスケール、PANSS Marder 因子、CGI-S 及び CGI-I）で、ベースラインからの改善が認められた。なお、有効性の主要評価項目、副次評価項目ともに、オランザピンが優位な結果であった。

被験者の QOL など主観的評価では、アセナピンとオランザピンは同程度の改善が認められた。

2.7.6.54.6 付録

表 2.7.6.54-39 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
感染症および寄生虫症	163 (18.0)	57 (18.3)
鼻咽頭炎	45 (5.0)	10 (3.2)
インフルエンザ	36 (4.0)	7 (2.3)
尿路感染	7 (0.8)	6 (1.9)
ウイルス感染	12 (1.3)	5 (1.6)
鼻炎	9 (1.0)	4 (1.3)
上気道感染	9 (1.0)	4 (1.3)
気管支炎	10 (1.1)	3 (1.0)
胃腸炎	2 (0.2)	3 (1.0)
咽頭炎	7 (0.8)	2 (0.6)
膀胱炎	7 (0.8)	1 (0.3)
扁桃炎	2 (0.2)	2 (0.6)
耳感染	1 (0.1)	2 (0.6)
ウイルス性気道感染	0 (0.0)	2 (0.6)
歯感染	4 (0.4)	0 (0.0)
副鼻腔炎	3 (0.3)	1 (0.3)
せつ	3 (0.3)	0 (0.0)
腟感染	3 (0.3)	0 (0.0)
急性扁桃炎	2 (0.2)	1 (0.3)
慢性気管支炎	2 (0.2)	1 (0.3)
気道感染	2 (0.2)	1 (0.3)
歯膿瘍	2 (0.2)	1 (0.3)
ダニ皮膚炎	1 (0.1)	1 (0.3)
消化管感染	1 (0.1)	1 (0.3)
肺炎	1 (0.1)	1 (0.3)
皮下組織膿瘍	1 (0.1)	1 (0.3)
条虫感染	0 (0.0)	1 (0.3)
慢性扁桃炎	0 (0.0)	1 (0.3)
結膜炎（感染性結膜炎）	0 (0.0)	1 (0.3)
真菌感染	0 (0.0)	1 (0.3)
単純ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.3)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.3)
肺感染	0 (0.0)	1 (0.3)
毛巣嚢胞	0 (0.0)	1 (0.3)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	1 (0.3)
気管支炎（急性気管支炎）	2 (0.2)	0 (0.0)
蜂巣炎	2 (0.2)	0 (0.0)
歯髄炎	2 (0.2)	0 (0.0)
急性腎盂腎炎	2 (0.2)	0 (0.0)
慢性腎盂腎炎	2 (0.2)	0 (0.0)
頚部膿瘍	1 (0.1)	0 (0.0)
子宮頚管炎	1 (0.1)	0 (0.0)
齲歯	1 (0.1)	0 (0.0)
歯槽骨炎	1 (0.1)	0 (0.0)
眼感染	1 (0.1)	0 (0.0)
毛包炎	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚真菌感染	1 (0.1)	0 (0.0)
大葉性肺炎	1 (0.1)	0 (0.0)
下気道感染	1 (0.1)	0 (0.0)
爪真菌症	1 (0.1)	0 (0.0)
爪囲炎	1 (0.1)	0 (0.0)
肛門膿瘍	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚感染	1 (0.1)	0 (0.0)
白癬感染	1 (0.1)	0 (0.0)
気管炎	1 (0.1)	0 (0.0)
細菌性尿路感染	1 (0.1)	0 (0.0)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.1)	0 (0.0)
外陰腟真菌感染	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.54-39 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		アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
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）		4 (0.4)	2 (0.6)
	肺転移	0 (0.0)	1 (0.3)
	菌状息肉症	0 (0.0)	1 (0.3)
	乳腺線維腺腫	1 (0.1)	0 (0.0)
	脂肪腫	1 (0.1)	0 (0.0)
	甲状腺腺腫	1 (0.1)	0 (0.0)
	子宮平滑筋腫	1 (0.1)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害		9 (1.0)	8 (2.6)
	好中球減少症	1 (0.1)	5 (1.6)
	貧血	3 (0.3)	2 (0.6)
	白血球増加症	3 (0.3)	0 (0.0)
	低色素性貧血	0 (0.0)	1 (0.3)
	白血球減少症	0 (0.0)	1 (0.3)
	リンパ節炎	2 (0.2)	0 (0.0)
免疫系障害		4 (0.4)	0 (0.0)
	季節性アレルギー	2 (0.2)	0 (0.0)
	食物アレルギー	1 (0.1)	0 (0.0)
	ヨウ素アレルギー	1 (0.1)	0 (0.0)
代謝および栄養障害		52 (5.7)	27 (8.7)
	食欲亢進	13 (1.4)	10 (3.2)
	高コレステロール血症	9 (1.0)	6 (1.9)
	食欲減退	5 (0.6)	3 (1.0)
	過体重	1 (0.1)	3 (1.0)
	高血糖	2 (0.2)	2 (0.6)
	高脂血症	0 (0.0)	2 (0.6)
	食欲減退（食欲不振）	4 (0.4)	1 (0.3)
	糖尿病	3 (0.3)	1 (0.3)
	高トリグリセリド血症	3 (0.3)	1 (0.3)
	低カリウム血症	3 (0.3)	0 (0.0)
	体重変動	2 (0.2)	1 (0.3)
	過食	2 (0.2)	0 (0.0)
	低ナトリウム血症	2 (0.2)	0 (0.0)
	ビタミンＢ１２欠乏	2 (0.2)	0 (0.0)
	耐糖能障害	1 (0.1)	0 (0.0)
	高尿酸血症	1 (0.1)	0 (0.0)
	肥満	1 (0.1)	0 (0.0)
	多飲症	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.54-39 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		アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
精神障害		507 (55.8)	141 (45.3)
	不眠症	170 (18.7)	45 (14.5)
	統合失調症	152 (16.7)	45 (14.5)
	うつ病	119 (13.1)	33 (10.6)
	不安	118 (13.0)	22 (7.1)
	激越	48 (5.3)	10 (3.2)
	統合失調症、妄想型	43 (4.7)	11 (3.5)
	精神病性障害	34 (3.7)	6 (1.9)
	抑うつ気分	22 (2.4)	7 (2.3)
	緊張	21 (2.3)	2 (0.6)
	自殺企図	6 (0.7)	5 (1.6)
	統合失調感情障害	14 (1.5)	2 (0.6)
	自殺念慮	14 (1.5)	2 (0.6)
	睡眠障害	13 (1.4)	2 (0.6)
	妄想	12 (1.3)	3 (1.0)
	幻聴	12 (1.3)	3 (1.0)
	激越（易興奮性）	10 (1.1)	1 (0.3)
	妄想症	9 (1.0)	2 (0.6)
	抑うつ症状	4 (0.4)	3 (1.0)
	神経過敏	8 (0.9)	1 (0.3)
	軽躁	6 (0.7)	1 (0.3)
	躁病	6 (0.7)	1 (0.3)
	幻覚	5 (0.6)	2 (0.6)
	攻撃性	5 (0.6)	1 (0.3)
	自殺既遂	5 (0.6)	1 (0.3)
	錯乱状態	4 (0.4)	0 (0.0)
	アルコール症	3 (0.3)	1 (0.3)
	悪夢	3 (0.3)	1 (0.3)
	不快気分	3 (0.3)	0 (0.0)
	故意の自傷行為	1 (0.1)	1 (0.3)
	リビド消失	1 (0.1)	1 (0.3)
	被害妄想	1 (0.1)	1 (0.3)
	落ち着きのなさ	1 (0.1)	1 (0.3)
	早朝覚醒型不眠症	0 (0.0)	1 (0.3)
	頭を激しくぶっつける	0 (0.0)	1 (0.3)
	ヒステリー性精神病	0 (0.0)	1 (0.3)
	早漏	0 (0.0)	1 (0.3)
	社交恐怖症	0 (0.0)	1 (0.3)
	自殺行為	0 (0.0)	1 (0.3)
	思考異常	0 (0.0)	1 (0.3)
	急性ストレス反応	2 (0.2)	0 (0.0)
	感情不安定	2 (0.2)	0 (0.0)
	混合性幻覚	2 (0.2)	0 (0.0)
	錯覚	2 (0.2)	0 (0.0)
	初期不眠症	2 (0.2)	0 (0.0)
	リビドー減退	2 (0.2)	0 (0.0)
	大うつ病	2 (0.2)	0 (0.0)
	気分変化	2 (0.2)	0 (0.0)
	精神運動制止遅滞	2 (0.2)	0 (0.0)
	心身症	2 (0.2)	0 (0.0)
	統合失調症、解体型	2 (0.2)	0 (0.0)
	疑い深さ	2 (0.2)	0 (0.0)
	異常行動	1 (0.1)	0 (0.0)
	不安を伴う適応障害	1 (0.1)	0 (0.0)
	抑うつ気分を伴う適応障害	1 (0.1)	0 (0.0)
	感情障害	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.54-39 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		アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
精神障害 （続き）	無オルガズム症	1 (0.1)	0 (0.0)
	注意喚起行動	1 (0.1)	0 (0.0)
	気晴らし食い	1 (0.1)	0 (0.0)
	双極１型障害	1 (0.1)	0 (0.0)
	カタトニー	1 (0.1)	0 (0.0)
	現実感消失	1 (0.1)	0 (0.0)
	失見当識	1 (0.1)	0 (0.0)
	薬物依存	1 (0.1)	0 (0.0)
	ディスフェミア	1 (0.1)	0 (0.0)
	睡眠異常	1 (0.1)	0 (0.0)
	恐怖	1 (0.1)	0 (0.0)
	心気症	1 (0.1)	0 (0.0)
	衝動行為	1 (0.1)	0 (0.0)
	リビドー亢進	1 (0.1)	0 (0.0)
	中期不眠症	1 (0.1)	0 (0.0)
	消極的思考	1 (0.1)	0 (0.0)
	強迫観念	1 (0.1)	0 (0.0)
	強迫性障害	1 (0.1)	0 (0.0)
	オルガズム異常	1 (0.1)	0 (0.0)
	パニック発作	1 (0.1)	0 (0.0)
	妄想性パーソナリティ障害	1 (0.1)	0 (0.0)
	統合失調症、鑑別不能型	1 (0.1)	0 (0.0)
	社会逃避行動	1 (0.1)	0 (0.0)
	ストレス	1 (0.1)	0 (0.0)
	涙ぐむ	1 (0.1)	0 (0.0)
	チック	1 (0.1)	0 (0.0)
神経系障害		359 (39.5)	100 (32.2)
	鎮静	81 (8.9)	33 (10.6)
	傾眠	89 (9.8)	30 (9.6)
	アカシジア	89 (9.8)	11 (3.5)
	頭痛	83 (9.1)	27 (8.7)
	パーキンソニズム	34 (3.7)	6 (1.9)
	浮動性めまい	25 (2.8)	10 (3.2)
	振戦	23 (2.5)	3 (1.0)
	筋緊張亢進	14 (1.5)	6 (1.9)
	ジスキネジア	12 (1.3)	4 (1.3)
	失神	8 (0.9)	4 (1.3)
	過眠症	4 (0.4)	4 (1.3)
	味覚異常	11 (1.2)	1 (0.3)
	ジストニア	10 (1.1)	0 (0.0)
	錯感覚	6 (0.7)	2 (0.6)
	記憶障害	1 (0.1)	2 (0.6)
	注意力障害	4 (0.4)	0 (0.0)
	構語障害	4 (0.4)	0 (0.0)
	遅発性ジスキネジア	3 (0.3)	0 (0.0)
	感覚鈍麻	2 (0.2)	1 (0.3)
	筋緊張低下	2 (0.2)	1 (0.3)
	嗜眠	2 (0.2)	1 (0.3)
	錐体外路障害	1 (0.1)	1 (0.3)
	運動低下	1 (0.1)	1 (0.3)
	自閉症	0 (0.0)	1 (0.3)
	意識消失	0 (0.0)	1 (0.3)
	平衡障害	2 (0.2)	0 (0.0)
	運動緩慢	2 (0.2)	0 (0.0)

表 2.7.6.54-39 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		アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
神経系障害（続き）	歯車様固縮	2 (0.2)	0 (0.0)
	てんかん	2 (0.2)	0 (0.0)
	不随意性筋収縮	2 (0.2)	0 (0.0)
	下肢静止不能症候群	2 (0.2)	0 (0.0)
	味覚消失	1 (0.1)	0 (0.0)
	灼熱感	1 (0.1)	0 (0.0)
	協調運動異常	1 (0.1)	0 (0.0)
	体位性めまい	1 (0.1)	0 (0.0)
	味覚減退	1 (0.1)	0 (0.0)
	企図振戦	1 (0.1)	0 (0.0)
	肋間神経痛	1 (0.1)	0 (0.0)
	中等度精神遅滞	1 (0.1)	0 (0.0)
	運動障害	1 (0.1)	0 (0.0)
	多発性硬化症	1 (0.1)	0 (0.0)
	悪性症候群	1 (0.1)	0 (0.0)
	パーキンソン病	1 (0.1)	0 (0.0)
	パーキンソン歩行	1 (0.1)	0 (0.0)
	パーキンソン病安静時振戦	1 (0.1)	0 (0.0)
	部分発作	1 (0.1)	0 (0.0)
	腓骨神経麻痺	1 (0.1)	0 (0.0)
	睡眠の質低下	1 (0.1)	0 (0.0)
	精神運動亢進	1 (0.1)	0 (0.0)
	神経根炎	1 (0.1)	0 (0.0)
	舌の麻痺	1 (0.1)	0 (0.0)
眼障害		23 (2.5)	6 (1.9)
	霧視	5 (0.6)	0 (0.0)
	結膜炎	4 (0.4)	1 (0.3)
	眼球回転発作	2 (0.2)	1 (0.3)
	眼乾燥	1 (0.1)	1 (0.3)
	眼の炎症	1 (0.1)	1 (0.3)
	流涙増加	0 (0.0)	1 (0.3)
	視力障害	0 (0.0)	1 (0.3)
	調節障害	2 (0.2)	0 (0.0)
	近視	2 (0.2)	0 (0.0)
	眼精疲労	1 (0.1)	0 (0.0)
	眼瞼炎	1 (0.1)	0 (0.0)
	眼刺激	1 (0.1)	0 (0.0)
	眼部腫脹	1 (0.1)	0 (0.0)
	注視麻痺	1 (0.1)	0 (0.0)
	光視症	1 (0.1)	0 (0.0)
	眼球乾燥症	1 (0.1)	0 (0.0)
耳および迷路障害		12 (1.3)	4 (1.3)
	回転性めまい	8 (0.9)	3 (1.0)
	頭位性回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.3)
	耳痛	1 (0.1)	0 (0.0)
	聴覚障害	1 (0.1)	0 (0.0)
	聴覚過敏	1 (0.1)	0 (0.0)
	耳鳴	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.54-39 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		アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
心臓障害		42 (4.6)	19 (6.1)
	頻脈	10 (1.1)	10 (3.2)
	徐脈	7 (0.8)	2 (0.6)
	心室性期外収縮	2 (0.2)	2 (0.6)
	洞性徐脈	5 (0.6)	1 (0.3)
	動悸	4 (0.4)	1 (0.3)
	心筋症	1 (0.1)	1 (0.3)
	伝導障害	1 (0.1)	1 (0.3)
	心筋梗塞	1 (0.1)	1 (0.3)
	洞性頻脈	1 (0.1)	1 (0.3)
	心房拡張	0 (0.0)	1 (0.3)
	心筋虚血	0 (0.0)	1 (0.3)
	狭心症	2 (0.2)	0 (0.0)
	房室ブロック	1 (0.1)	0 (0.0)
	左脚ブロック	1 (0.1)	0 (0.0)
	右脚ブロック	1 (0.1)	0 (0.0)
	心不全	1 (0.1)	0 (0.0)
	急性心不全	1 (0.1)	0 (0.0)
	心粗動	1 (0.1)	0 (0.0)
	洞性不整脈	1 (0.1)	0 (0.0)
	心室不全	1 (0.1)	0 (0.0)
	心室肥大	1 (0.1)	0 (0.0)
	ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1 (0.1)	0 (0.0)
血管障害		39 (4.3)	12 (3.9)
	高血圧	23 (2.5)	5 (1.6)
	低血圧	8 (0.9)	2 (0.6)
	起立性低血圧	4 (0.4)	1 (0.3)
	血腫	1 (0.1)	1 (0.3)
	本態性高血圧症	0 (0.0)	1 (0.3)
	蒼白	0 (0.0)	1 (0.3)
	静脈瘤	0 (0.0)	1 (0.3)
	ほてり	2 (0.2)	0 (0.0)
	動脈硬化症	1 (0.1)	0 (0.0)
	表在性血栓性静脈炎	1 (0.1)	0 (0.0)
	血管脆弱化	1 (0.1)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		30 (3.3)	8 (2.6)
	咳嗽	13 (1.4)	2 (0.6)
	呼吸困難	7 (0.8)	1 (0.3)
	喉頭痛	6 (0.7)	1 (0.3)
	呼吸障害	1 (0.1)	1 (0.3)
	喘息	0 (0.0)	1 (0.3)
	横隔膜ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.3)
	鼻中隔弯曲	0 (0.0)	1 (0.3)
	上気道咳症候群	0 (0.0)	1 (0.3)
	ラ音	0 (0.0)	1 (0.3)
	あくび	0 (0.0)	1 (0.3)
	労作性呼吸困難	1 (0.1)	0 (0.0)
	鼻出血	1 (0.1)	0 (0.0)
	しゃっくり	1 (0.1)	0 (0.0)
	喘鳴	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.54-39 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		アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
胃腸障害		184 (20.3)	44 (14.1)
	悪心	38 (4.2)	11 (3.5)
	嘔吐	28 (3.1)	5 (1.6)
	便秘	27 (3.0)	6 (1.9)
	下痢	15 (1.7)	8 (2.6)
	口内乾燥	12 (1.3)	8 (2.6)
	消化不良	11 (1.2)	7 (2.3)
	流涎過多	17 (1.9)	1 (0.3)
	歯痛	17 (1.9)	1 (0.3)
	口の感覚鈍麻	15 (1.7)	0 (0.0)
	腹痛	8 (0.9)	5 (1.6)
	上腹部痛	13 (1.4)	1 (0.3)
	胃炎	4 (0.4)	0 (0.0)
	放屁	3 (0.3)	1 (0.3)
	口の錯感覚	3 (0.3)	1 (0.3)
	痔核	3 (0.3)	0 (0.0)
	舌痛	2 (0.2)	1 (0.3)
	腹部膨満	0 (0.0)	1 (0.3)
	便失禁	0 (0.0)	1 (0.3)
	胃十二指腸炎	0 (0.0)	1 (0.3)
	歯肉炎	2 (0.2)	0 (0.0)
	歯周炎	2 (0.2)	0 (0.0)
	舌腫脹	2 (0.2)	0 (0.0)
	下腹部痛	1 (0.1)	0 (0.0)
	痔瘻	1 (0.1)	0 (0.0)
	十二指腸炎	1 (0.1)	0 (0.0)
	腸炎	1 (0.1)	0 (0.0)
	心窩部不快感	1 (0.1)	0 (0.0)
	食中毒	1 (0.1)	0 (0.0)
	胃障害	1 (0.1)	0 (0.0)
	胃腸出血	1 (0.1)	0 (0.0)
	消化管運動障害	1 (0.1)	0 (0.0)
	胃食道逆流性疾患	1 (0.1)	0 (0.0)
	歯肉痛	1 (0.1)	0 (0.0)
	裂孔ヘルニア	1 (0.1)	0 (0.0)
	鼠径ヘルニア	1 (0.1)	0 (0.0)
	過敏性腸症候群	1 (0.1)	0 (0.0)
	口腔障害	1 (0.1)	0 (0.0)
	膵炎	1 (0.1)	0 (0.0)
	胃食道逆流性疾患（逆流性食道炎）	1 (0.1)	0 (0.0)
	口内炎	1 (0.1)	0 (0.0)
	舌変色	1 (0.1)	0 (0.0)
	舌乾燥	1 (0.1)	0 (0.0)
	変色歯	1 (0.1)	0 (0.0)
肝胆道系障害		5 (0.6)	1 (0.3)
	胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.3)
	肝障害	2 (0.2)	0 (0.0)
	胆道仙痛	1 (0.1)	0 (0.0)
	胆石症	1 (0.1)	0 (0.0)
	肝臓痛	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.54-39 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		アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
皮膚および皮下組織障害		26 (2.9)	12 (3.9)
	発疹	5 (0.6)	2 (0.6)
	多汗症	3 (0.3)	2 (0.6)
	アレルギー性皮膚炎	3 (0.3)	1 (0.3)
	湿疹	3 (0.3)	1 (0.3)
	紅斑	2 (0.2)	1 (0.3)
	そう痒症	2 (0.2)	1 (0.3)
	間擦疹	1 (0.1)	1 (0.3)
	接触性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.3)
	脂漏	0 (0.0)	1 (0.3)
	脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.3)
	ざ瘡	2 (0.2)	0 (0.0)
	皮膚炎	2 (0.2)	0 (0.0)
	脱毛症	1 (0.1)	0 (0.0)
	皮膚エリテマトーデス	1 (0.1)	0 (0.0)
	皮膚乾燥	1 (0.1)	0 (0.0)
	過角化	1 (0.1)	0 (0.0)
	嵌入爪	1 (0.1)	0 (0.0)
	ばら色粃糠疹	1 (0.1)	0 (0.0)
	皮膚剥脱	1 (0.1)	0 (0.0)
	皮膚色素過剰	1 (0.1)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害		62 (6.8)	22 (7.1)
	背部痛	17 (1.9)	4 (1.3)
	筋肉痛	3 (0.3)	5 (1.6)
	筋固縮	14 (1.5)	3 (1.0)
	筋骨格痛（肩痛）	0 (0.0)	3 (1.0)
	関節痛	8 (0.9)	1 (0.3)
	四肢痛	6 (0.7)	1 (0.3)
	筋痙縮	5 (0.6)	1 (0.3)
	項部硬直	2 (0.2)	1 (0.3)
	開口障害	1 (0.1)	1 (0.3)
	椎間板障害	0 (0.0)	1 (0.3)
	関節硬直	0 (0.0)	1 (0.3)
	重感	0 (0.0)	1 (0.3)
	四肢不快感	2 (0.2)	0 (0.0)
	筋力低下	2 (0.2)	0 (0.0)
	筋骨格硬直	2 (0.2)	0 (0.0)
	横紋筋融解症	2 (0.2)	0 (0.0)
	骨痛	1 (0.1)	0 (0.0)
	滑液包炎	1 (0.1)	0 (0.0)
	肋軟骨炎	1 (0.1)	0 (0.0)
	鼡径部痛	1 (0.1)	0 (0.0)
	筋攣縮	1 (0.1)	0 (0.0)
	筋骨格痛	1 (0.1)	0 (0.0)
	ミオキミア	1 (0.1)	0 (0.0)
	筋炎	1 (0.1)	0 (0.0)
	頚部痛	1 (0.1)	0 (0.0)
	変形性関節症	1 (0.1)	0 (0.0)
	腱炎	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.54-39 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
腎および尿路障害	18 (2.0)	6 (1.9)
血尿	7 (0.8)	3 (1.0)
排尿困難	4 (0.4)	0 (0.0)
頻尿	3 (0.3)	1 (0.3)
腎臓痛	0 (0.0)	1 (0.3)
腹圧性尿失禁	0 (0.0)	1 (0.3)
尿路結石	1 (0.1)	0 (0.0)
遺尿	1 (0.1)	0 (0.0)
腎下垂症	1 (0.1)	0 (0.0)
多尿	1 (0.1)	0 (0.0)
急性腎不全	1 (0.1)	0 (0.0)
慢性腎不全	1 (0.1)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	23 (2.5)	5 (1.6)
性機能不全	1 (0.1)	2 (0.6)
勃起不全	5 (0.6)	1 (0.3)
月経困難症	3 (0.3)	0 (0.0)
無月経	1 (0.1)	1 (0.3)
月経過多	1 (0.1)	1 (0.3)
不正子宮出血	2 (0.2)	0 (0.0)
腺筋症	1 (0.1)	0 (0.0)
乳房腫瘤	1 (0.1)	0 (0.0)
乳房痛	1 (0.1)	0 (0.0)
腟瘤	1 (0.1)	0 (0.0)
線維嚢胞性乳腺疾患	1 (0.1)	0 (0.0)
乳汁漏出症	1 (0.1)	0 (0.0)
閉経期症状	1 (0.1)	0 (0.0)
卵巣嚢胞	1 (0.1)	0 (0.0)
月経前症候群	1 (0.1)	0 (0.0)
前立腺炎	1 (0.1)	0 (0.0)
子宮頚部びらん	1 (0.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	85 (9.4)	39 (12.5)
疲労	35 (3.9)	20 (6.4)
無力症	22 (2.4)	7 (2.3)
発熱	10 (1.1)	5 (1.6)
末梢性浮腫	1 (0.1)	3 (1.0)
非心臓性胸痛	3 (0.3)	2 (0.6)
易刺激性	4 (0.4)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	3 (0.3)	1 (0.3)
異常感	3 (0.3)	0 (0.0)
炎症	1 (0.1)	1 (0.3)
倦怠感	1 (0.1)	1 (0.3)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (0.3)
胸痛	0 (0.0)	1 (0.3)
体温変動感	0 (0.0)	1 (0.3)
異常高熱	0 (0.0)	1 (0.3)
顔面浮腫	2 (0.2)	0 (0.0)
冷感	2 (0.2)	0 (0.0)
熱感	2 (0.2)	0 (0.0)
浮腫	2 (0.2)	0 (0.0)
疼痛	2 (0.2)	0 (0.0)
適用部位皮膚炎	1 (0.1)	0 (0.0)
薬物特異体質反応	1 (0.1)	0 (0.0)
不活発	1 (0.1)	0 (0.0)
臨床検査	206 (22.7)	121 (38.9)
体重増加	125 (13.8)	95 (30.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17 (1.9)	16 (5.1)
血中コレステロール増加	8 (0.9)	9 (2.9)
体重減少	22 (2.4)	8 (2.6)
肝酵素上昇	8 (0.9)	6 (1.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (0.6)	4 (1.3)
心電図ＱＴ延長（心電図QT補正間隔延長）	11 (1.2)	2 (0.6)
血中トリグリセリド増加	6 (0.7)	2 (0.6)
体温上昇	2 (0.2)	2 (0.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.1)	2 (0.6)
血中ビリルビン増加	3 (0.3)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	3 (0.3)	0 (0.0)

表 2.7.6.54-39 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		アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
臨床検査（続き）	心電図異常	3 (0.3)	0 (0.0)
	心拍数増加	3 (0.3)	0 (0.0)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.2)	1 (0.3)
	ヘマトクリット減少	2 (0.2)	1 (0.3)
	ヘモグロビン減少	2 (0.2)	1 (0.3)
	トランスアミナーゼ上昇	1 (0.1)	1 (0.3)
	白血球数減少	1 (0.1)	1 (0.3)
	白血球数増加	1 (0.1)	1 (0.3)
	血中クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (0.3)
	拡張期血圧上昇	0 (0.0)	1 (0.3)
	心電図ＰＲ短縮	0 (0.0)	1 (0.3)
	尿中ブドウ糖陽性	0 (0.0)	1 (0.3)
	肝酵素異常	0 (0.0)	1 (0.3)
	膵酵素減少	0 (0.0)	1 (0.3)
	呼吸数増加	0 (0.0)	1 (0.3)
	血圧上昇	2 (0.2)	0 (0.0)
	心拍数減少	2 (0.2)	0 (0.0)
	心拍数不整	2 (0.2)	0 (0.0)
	血中カリウム減少	1 (0.1)	0 (0.0)
	血中尿素増加	1 (0.1)	0 (0.0)
	角膜反射低下	1 (0.1)	0 (0.0)
	心筋虚血の心電図所見	1 (0.1)	0 (0.0)
	心電図ＰＲ延長	1 (0.1)	0 (0.0)
	心電図ＱＴ延長	1 (0.1)	0 (0.0)
	心電図異常Ｔ波	1 (0.1)	0 (0.0)
	心電図変化	1 (0.1)	0 (0.0)
	グロブリン増加	1 (0.1)	0 (0.0)
	ＱＲＳ軸異常	1 (0.1)	0 (0.0)
	尿中赤血球	1 (0.1)	0 (0.0)
	尿中白血球	1 (0.1)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症		24 (2.6)	14 (4.5)
	挫傷	6 (0.7)	0 (0.0)
	損傷	2 (0.2)	1 (0.3)
	過量投与	2 (0.2)	1 (0.3)
	裂傷	2 (0.2)	1 (0.3)
	靭帯捻挫	1 (0.1)	1 (0.3)
	腹部損傷	0 (0.0)	1 (0.3)
	眼外傷	0 (0.0)	1 (0.3)
	顔面損傷	0 (0.0)	1 (0.3)
	大腿骨頚部骨折	0 (0.0)	1 (0.3)
	手骨折	0 (0.0)	1 (0.3)
	頭部損傷	0 (0.0)	1 (0.3)
	熱射病	0 (0.0)	1 (0.3)
	瘢痕ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.3)
	企図的過量投与	0 (0.0)	1 (0.3)
	靭帯断裂	0 (0.0)	1 (0.3)
	外傷性肺損傷	0 (0.0)	1 (0.3)
	筋損傷	0 (0.0)	1 (0.3)
	処置による疼痛	0 (0.0)	1 (0.3)
	軟部組織損傷	0 (0.0)	1 (0.3)
	アルコール中毒	2 (0.2)	0 (0.0)
	擦過傷	2 (0.2)	0 (0.0)
	動物咬傷	1 (0.1)	0 (0.0)
	第２度熱傷	1 (0.1)	0 (0.0)
	関節損傷	1 (0.1)	0 (0.0)
	四肢損傷	1 (0.1)	0 (0.0)
	下肢骨折	1 (0.1)	0 (0.0)
	交通事故	1 (0.1)	0 (0.0)
	頭蓋骨骨折	1 (0.1)	0 (0.0)
	ストレス骨折	1 (0.1)	0 (0.0)
	サンバーン	1 (0.1)	0 (0.0)
	歯牙破折	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.54-39 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		アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
外科および内科処置		6 (0.7)	1 (0.3)
	抜歯	3 (0.3)	1 (0.3)
	胃手術	1 (0.1)	0 (0.0)
	鼠径部ヘルニア修復	1 (0.1)	0 (0.0)
	歯修復	1 (0.1)	0 (0.0)
社会環境		1 (0.1)	0 (0.0)
	タバコ使用者	1 (0.1)	0 (0.0)

Source: CSR Table 8.1.3-A
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 2.7.6.54-40 程度別有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類	基本語	程度	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
感染症および寄生虫症		重度	6 (0.7)	1 (0.3)
		中等度	62 (6.8)	26 (8.4)
		軽度	94 (10.4)	30 (9.6)
		不明	1 (0.1)	0 (0.0)
	頚部膿瘍	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
	ダニ皮膚炎	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
	急性扁桃炎	中等度	1 (0.1)	1 (0.3)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	気管支炎	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		中等度	6 (0.7)	1 (0.3)
		軽度	3 (0.3)	2 (0.6)
	気管支炎（急性気管支炎）	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	慢性気管支炎	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	1 (0.3)
	蜂巣炎	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	子宮頚管炎	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	条虫感染	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
	慢性扁桃炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
	結膜炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
	膀胱炎	中等度	2 (0.2)	0 (0.0)
		軽度	5 (0.6)	1 (0.3)
	齲歯	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	歯槽骨炎	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	耳感染	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	2 (0.6)
	眼感染	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	毛包炎	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	真菌感染	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
	皮膚真菌感染	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	せつ	軽度	3 (0.3)	0 (0.0)
	胃腸炎	中等度	1 (0.1)	3 (1.0)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	消化管感染	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	単純ヘルペス	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
	帯状疱疹	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
	インフルエンザ	中等度	16 (1.8)	3 (1.0)
		軽度	20 (2.2)	4 (1.3)
	大葉性肺炎	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	下気道感染	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	肺感染	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
	爪真菌症	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	中等度	16 (1.8)	3 (1.0)
		軽度	29 (3.2)	7 (2.3)
	爪囲炎	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	肛門膿瘍	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	咽頭炎	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
		軽度	7 (0.8)	1 (0.3)
	毛巣嚢胞	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
	肺炎	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
	歯髄炎	軽度	2 (0.2)	0 (0.0)
	急性腎盂腎炎	軽度	2 (0.2)	0 (0.0)
	慢性腎盂腎炎	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	気道感染	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	1 (0.3)
	ウイルス性気道感染	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
	鼻炎	中等度	1 (0.1)	1 (0.3)
		軽度	8 (0.9)	3 (1.0)
	副鼻腔炎	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
		軽度	3 (0.3)	0 (0.0)
	皮膚感染	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	皮下組織膿瘍	中等度	1 (0.1)	1 (0.3)
	白癬感染	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.54-40 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
感染症および寄生虫症（続き）	扁桃炎	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.1)	2 (0.6)
	歯膿瘍	重度	1 (0.1)	1 (0.3)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	歯感染	中等度	3 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	気管炎	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	上気道感染	中等度	3 (0.3)	2 (0.6)
		軽度	6 (0.7)	2 (0.6)
	尿路感染	中等度	3 (0.3)	3 (1.0)
		軽度	4 (0.4)	3 (1.0)
	細菌性尿路感染	不明	1 (0.1)	0 (0.0)
	外陰部腟カンジダ症	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	腟感染	軽度	3 (0.3)	0 (0.0)
	ウイルス感染	中等度	6 (0.7)	2 (0.6)
		軽度	6 (0.7)	3 (1.0)
	ウイルス性上気道感染	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
	外陰腟真菌感染	中等度	1 (0.1)	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）		重度	0 (0.0)	1 (0.3)
		中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	3 (0.3)	1 (0.3)
	乳腺線維腺腫	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	脂肪腫	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	肺転移	重度	0 (0.0)	1 (0.3)
	菌状息肉症	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
	甲状腺腺腫	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	子宮平滑筋腫	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害		重度	0 (0.0)	1 (0.3)
		中等度	6 (0.7)	2 (0.6)
		軽度	3 (0.3)	5 (1.6)
	貧血	重度	0 (0.0)	1 (0.3)
		中等度	2 (0.2)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	1 (0.3)
	低色素性貧血	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
	白血球増加症	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	2 (0.2)	0 (0.0)
	白血球減少症	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
	リンパ節炎	中等度	2 (0.2)	0 (0.0)
	好中球減少症	中等度	1 (0.1)	2 (0.6)
		軽度	0 (0.0)	3 (1.0)
免疫系障害		重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	2 (0.2)	0 (0.0)
	食物アレルギー	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
	ヨウ素アレルギー	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	季節性アレルギー	軽度	2 (0.2)	0 (0.0)
代謝および栄養障害		重度	4 (0.4)	1 (0.3)
		中等度	18 (2.0)	15 (4.8)
		軽度	30 (3.3)	11 (3.5)
	食欲減退（食欲不振）	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
		軽度	4 (0.4)	0 (0.0)
	食欲減退	中等度	1 (0.1)	3 (1.0)
		軽度	4 (0.4)	0 (0.0)
	糖尿病	重度	0 (0.0)	1 (0.3)
		中等度	2 (0.2)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	耐糖能障害	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	高コレステロール血症	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.1)	2 (0.6)
		軽度	7 (0.8)	4 (1.3)
	高血糖	軽度	2 (0.2)	2 (0.6)
	高脂血症	重度	0 (0.0)	1 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
	過食	軽度	2 (0.2)	0 (0.0)
	高トリグリセリド血症	中等度	2 (0.2)	1 (0.3)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	高尿酸血症	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	低カリウム血症	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	2 (0.2)	0 (0.0)

表 2.7.6.54-40 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
代謝および栄養障害（続き）	低ナトリウム血症	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	食欲亢進	中等度	8 (0.9)	7 (2.3)
		軽度	5 (0.6)	3 (1.0)
	肥満	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	過体重	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
		軽度	0 (0.0)	2 (0.6)
	多飲症	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
	ビタミンＢ１２欠乏	軽度	2 (0.2)	0 (0.0)
	体重変動	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	1 (0.3)
精神障害		重度	122 (13.4)	23 (7.4)
		中等度	270 (29.7)	82 (26.4)
		軽度	115 (12.7)	36 (11.6)
	異常行動	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	急性ストレス反応	中等度	2 (0.2)	0 (0.0)
	不安を伴う適応障害	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	抑うつ気分を伴う適応障害	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	感情不安定	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	感情障害	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	攻撃性	中等度	4 (0.4)	1 (0.3)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	激越	重度	10 (1.1)	5 (1.6)
		中等度	28 (3.1)	3 (1.0)
		軽度	10 (1.1)	2 (0.6)
	アルコール症	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.1)	1 (0.3)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	無オルガズム症	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
	不安	重度	18 (2.0)	3 (1.0)
		中等度	65 (7.2)	11 (3.5)
		軽度	34 (3.7)	8 (2.6)
		不明	1 (0.1)	0 (0.0)
	注意喚起行動	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	気晴らし食い	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
	双極１型障害	不明	1 (0.1)	0 (0.0)
	カタトニー	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
	自殺既遂	重度	5 (0.6)	1 (0.3)
	錯乱状態	重度	2 (0.2)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	妄想	重度	2 (0.2)	0 (0.0)
		中等度	8 (0.9)	1 (0.3)
		軽度	2 (0.2)	2 (0.6)
	抑うつ気分	重度	2 (0.2)	0 (0.0)
		中等度	7 (0.8)	5 (1.6)
		軽度	13 (1.4)	2 (0.6)
	うつ病	重度	12 (1.3)	1 (0.3)
		中等度	66 (7.3)	20 (6.4)
		軽度	41 (4.5)	12 (3.9)
	抑うつ症状	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		中等度	2 (0.2)	2 (0.6)
		軽度	1 (0.1)	1 (0.3)
	現実感消失	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	失見当識	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	薬物依存	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	ディスフェミア	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	不快気分	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	睡眠異常	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
	早朝覚醒型不眠症	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
	激越（易興奮性）	重度	2 (0.2)	1 (0.3)
		中等度	5 (0.6)	0 (0.0)
		軽度	3 (0.3)	0 (0.0)
	恐怖	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.54-40 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
精神障害（続き）	幻覚	重度	0 (0.0)	2 (0.6)
		中等度	5 (0.6)	0 (0.0)
	幻聴	重度	3 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	8 (0.9)	3 (1.0)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	混合性幻覚	重度	2 (0.2)	0 (0.0)
	頭を激しくぶっつける	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
	心気症	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	軽躁	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		中等度	2 (0.2)	0 (0.0)
		軽度	3 (0.3)	1 (0.3)
	ヒステリー性精神病	重度	0 (0.0)	1 (0.3)
	錯覚	軽度	2 (0.2)	0 (0.0)
	衝動行為	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	初期不眠症	軽度	2 (0.2)	0 (0.0)
	不眠症	重度	13 (1.4)	1 (0.3)
		中等度	78 (8.6)	25 (8.0)
		軽度	79 (8.7)	19 (6.1)
	故意の自傷行為	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
	リビドー減退	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	リビドー亢進	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	リビド消失	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
	大うつ病	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	躁病	重度	2 (0.2)	0 (0.0)
		中等度	3 (0.3)	1 (0.3)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	中期不眠症	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	気分変化	中等度	2 (0.2)	0 (0.0)
	消極的思考	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	神経過敏	中等度	3 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	5 (0.6)	1 (0.3)
	悪夢	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
		軽度	2 (0.2)	0 (0.0)
	強迫観念	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	強迫性障害	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	オルガズム異常	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	パニック発作	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	妄想症	重度	2 (0.2)	1 (0.3)
		中等度	6 (0.7)	1 (0.3)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	妄想性パーソナリティ障害	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
	被害妄想	中等度	1 (0.1)	1 (0.3)
	早漏	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
	精神運動制止遅滞	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	心身症	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	精神病性障害	重度	15 (1.7)	3 (1.0)
		中等度	17 (1.9)	1 (0.3)
		軽度	2 (0.2)	2 (0.6)
	落ち着きのなさ	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	統合失調感情障害	重度	4 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	6 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	4 (0.4)	2 (0.6)
	統合失調症	重度	40 (4.4)	8 (2.6)
		中等度	86 (9.5)	28 (9.0)
		軽度	26 (2.9)	9 (2.9)
	統合失調症、解体型	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	統合失調症、妄想型	重度	11 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	29 (3.2)	9 (2.9)
		軽度	3 (0.3)	2 (0.6)
	統合失調症、鑑別不能型	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.54-40 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
精神障害（続き）	睡眠障害	重度	2 (0.2)	0 (0.0)
		中等度	8 (0.9)	1 (0.3)
		軽度	3 (0.3)	1 (0.3)
	社会逃避行動	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
	社交恐怖症	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
	ストレス	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	自殺行為	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
	自殺念慮	重度	4 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	9 (1.0)	1 (0.3)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
		不明	1 (0.1)	0 (0.0)
	自殺企図	重度	2 (0.2)	3 (1.0)
		中等度	2 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	2 (0.6)
	疑い深さ	中等度	2 (0.2)	0 (0.0)
	涙ぐむ	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
	緊張	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		中等度	11 (1.2)	1 (0.3)
		軽度	9 (1.0)	1 (0.3)
	思考異常	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
	チック	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
神経系障害		重度	35 (3.9)	8 (2.6)
		中等度	164 (18.1)	42 (13.5)
		軽度	160 (17.6)	50 (16.1)
	味覚消失	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	アカシジア	重度	10 (1.1)	0 (0.0)
		中等度	36 (4.0)	5 (1.6)
		軽度	43 (4.7)	6 (1.9)
	自閉症	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
	平衡障害	軽度	2 (0.2)	0 (0.0)
	運動緩慢	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	灼熱感	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
	歯車様固縮	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	協調運動異常	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	注意力障害	中等度	3 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	浮動性めまい	重度	1 (0.1)	1 (0.3)
		中等度	5 (0.6)	2 (0.6)
		軽度	19 (2.1)	7 (2.3)
	体位性めまい	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	構語障害	中等度	2 (0.2)	0 (0.0)
		軽度	2 (0.2)	0 (0.0)
	味覚異常	中等度	2 (0.2)	0 (0.0)
		軽度	9 (1.0)	1 (0.3)
	ジスキネジア	中等度	2 (0.2)	2 (0.6)
		軽度	10 (1.1)	2 (0.6)
	ジストニア	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		中等度	5 (0.6)	0 (0.0)
		軽度	4 (0.4)	0 (0.0)
	てんかん	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	錐体外路障害	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
	頭痛	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		中等度	34 (3.7)	10 (3.2)
		軽度	48 (5.3)	17 (5.5)
	過眠症	重度	0 (0.0)	1 (0.3)
		中等度	2 (0.2)	2 (0.6)
		軽度	2 (0.2)	1 (0.3)
	筋緊張亢進	中等度	5 (0.6)	2 (0.6)
		軽度	9 (1.0)	4 (1.3)
	感覚鈍麻	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.1)	1 (0.3)
	味覚減退	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	運動低下	軽度	1 (0.1)	1 (0.3)
	筋緊張低下	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.1)	1 (0.3)

表 2.7.6.54-40 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
神経系障害（続き）	企図振戦	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	肋間神経痛	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	嗜眠	中等度	2 (0.2)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
	意識消失	重度	0 (0.0)	1 (0.3)
	記憶障害	中等度	0 (0.0)	2 (0.6)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	中等度精神遅滞	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	運動障害	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	多発性硬化症	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
	不随意性筋収縮	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	悪性症候群	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	錯感覚	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	5 (0.6)	2 (0.6)
	パーキンソン病	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	パーキンソン歩行	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	パーキンソン病安静時振戦	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	パーキンソニズム	重度	2 (0.2)	1 (0.3)
		中等度	10 (1.1)	1 (0.3)
		軽度	22 (2.4)	4 (1.3)
	部分発作	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
	腓骨神経麻痺	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
	睡眠の質低下	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	精神運動亢進	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
	神経根炎	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	下肢静止不能症候群	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	鎮静	重度	8 (0.9)	0 (0.0)
		中等度	36 (4.0)	18 (5.8)
		軽度	36 (4.0)	15 (4.8)
		不明	1 (0.1)	0 (0.0)
	傾眠	重度	5 (0.6)	3 (1.0)
		中等度	39 (4.3)	10 (3.2)
		軽度	45 (5.0)	17 (5.5)
	失神	重度	1 (0.1)	1 (0.3)
		中等度	2 (0.2)	1 (0.3)
		軽度	5 (0.6)	2 (0.6)
	遅発性ジスキネジア	軽度	3 (0.3)	0 (0.0)
	舌の麻痺	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	振戦	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		中等度	8 (0.9)	0 (0.0)
		軽度	14 (1.5)	3 (1.0)
眼障害		中等度	5 (0.6)	4 (1.3)
		軽度	18 (2.0)	2 (0.6)
	調節障害	軽度	2 (0.2)	0 (0.0)
	眼精疲労	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	眼瞼炎	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	結膜炎	中等度	2 (0.2)	1 (0.3)
		軽度	2 (0.2)	0 (0.0)
	眼乾燥	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	眼の炎症	軽度	1 (0.1)	1 (0.3)
	眼刺激	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	眼部腫脹	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	注視麻痺	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	流涙増加	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
	近視	軽度	2 (0.2)	0 (0.0)
	眼球回転発作	中等度	2 (0.2)	1 (0.3)
	光視症	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	霧視	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	4 (0.4)	0 (0.0)
	視力障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
	眼球乾燥症	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
耳および迷路障害		中等度	4 (0.4)	0 (0.0)
		軽度	8 (0.9)	4 (1.3)
	耳痛	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	聴覚障害	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	聴覚過敏	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.54-40 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
耳および迷路障害（続き）	耳鳴	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	回転性めまい	中等度	4 (0.4)	0 (0.0)
		軽度	4 (0.4)	3 (1.0)
	頭位性回転性めまい	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
心臓障害		重度	3 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	7 (0.8)	5 (1.6)
		軽度	31 (3.4)	14 (4.5)
		不明	1 (0.1)	0 (0.0)
	狭心症	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	房室ブロック	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	徐脈	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		中等度	3 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	3 (0.3)	2 (0.6)
	左脚ブロック	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	右脚ブロック	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	心不全	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	急性心不全	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
	心粗動	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	心筋症	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	伝導障害	軽度	1 (0.1)	1 (0.3)
	心房拡張	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
	心筋梗塞	中等度	1 (0.1)	1 (0.3)
	心筋虚血	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
	動悸	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
		軽度	4 (0.4)	0 (0.0)
	洞性不整脈	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	洞性徐脈	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	4 (0.4)	1 (0.3)
	洞性頻脈	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	頻脈	中等度	1 (0.1)	2 (0.6)
		軽度	9 (1.0)	8 (2.6)
	心室性期外収縮	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	2 (0.6)
	心室不全	不明	1 (0.1)	0 (0.0)
	心室肥大	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
血管障害		重度	1 (0.1)	1 (0.3)
		中等度	18 (2.0)	8 (2.6)
		軽度	20 (2.2)	3 (1.0)
	動脈硬化症	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	本態性高血圧症	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
	血腫	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	ほてり	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	高血圧	中等度	13 (1.4)	2 (0.6)
		軽度	10 (1.1)	3 (1.0)
	低血圧	重度	1 (0.1)	1 (0.3)
		中等度	1 (0.1)	1 (0.3)
		軽度	6 (0.7)	0 (0.0)
	起立性低血圧	中等度	2 (0.2)	1 (0.3)
		軽度	2 (0.2)	0 (0.0)
	蒼白	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
	表在性血栓性静脈炎	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	静脈瘤	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
	血管脆弱化	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		重度	1 (0.1)	1 (0.3)
		中等度	10 (1.1)	4 (1.3)
		軽度	19 (2.1)	3 (1.0)
	喘息	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
	咳嗽	中等度	3 (0.3)	2 (0.6)
		軽度	10 (1.1)	0 (0.0)
	横隔膜ヘルニア	重度	0 (0.0)	1 (0.3)
	呼吸困難	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		中等度	2 (0.2)	1 (0.3)
		軽度	4 (0.4)	0 (0.0)

表 2.7.6.54-40 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）	労作性呼吸困難	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	鼻出血	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	しゃっくり	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	鼻中隔弯曲	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
	喉頭痛	中等度	3 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	3 (0.3)	1 (0.3)
	上気道咳症候群	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
	ラ音	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
	呼吸障害	軽度	1 (0.1)	1 (0.3)
	喘鳴	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	あくび	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
胃腸障害		重度	9 (1.0)	1 (0.3)
		中等度	57 (6.3)	18 (5.8)
		軽度	118 (13.0)	25 (8.0)
	腹部膨満	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
	腹痛	重度	1 (0.1)	1 (0.3)
		中等度	4 (0.4)	1 (0.3)
		軽度	3 (0.3)	3 (1.0)
	下腹部痛	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	上腹部痛	中等度	6 (0.7)	1 (0.3)
		軽度	7 (0.8)	0 (0.0)
	痔瘻	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	便秘	中等度	5 (0.6)	2 (0.6)
		軽度	22 (2.4)	4 (1.3)
	下痢	中等度	7 (0.8)	5 (1.6)
		軽度	8 (0.9)	3 (1.0)
	口内乾燥	重度	2 (0.2)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.1)	2 (0.6)
		軽度	9 (1.0)	6 (1.9)
	十二指腸炎	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	消化不良	中等度	3 (0.3)	1 (0.3)
		軽度	8 (0.9)	6 (1.9)
	腸炎	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	心窩部不快感	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	便失禁	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
	放屁	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	2 (0.2)	1 (0.3)
	食中毒	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	胃障害	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	胃炎	中等度	2 (0.2)	0 (0.0)
		軽度	2 (0.2)	0 (0.0)
	胃十二指腸炎	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
	胃腸出血	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	消化管運動障害	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	胃食道逆流性疾患	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	歯肉痛	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	歯肉炎	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	舌痛	軽度	2 (0.2)	1 (0.3)
	痔核	軽度	3 (0.3)	0 (0.0)
	裂孔ヘルニア	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	口の感覚鈍麻	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		中等度	5 (0.6)	0 (0.0)
		軽度	9 (1.0)	0 (0.0)
	鼡径ヘルニア	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	過敏性腸症候群	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	悪心	重度	3 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	15 (1.7)	6 (1.9)
		軽度	20 (2.2)	5 (1.6)
	口腔障害	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	膵炎	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	口の錯感覚	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	2 (0.2)	1 (0.3)
	歯周炎	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	胃食道逆流性疾患	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	流涎過多	中等度	4 (0.4)	0 (0.0)
		軽度	13 (1.4)	1 (0.3)
	口内炎	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.54-40 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
胃腸障害（続き）	舌腫脹	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	舌変色	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	舌乾燥	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	変色歯	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	歯痛	重度	2 (0.2)	0 (0.0)
		中等度	5 (0.6)	1 (0.3)
		軽度	10 (1.1)	0 (0.0)
	嘔吐	重度	2 (0.2)	1 (0.3)
		中等度	3 (0.3)	1 (0.3)
		軽度	23 (2.5)	3 (1.0)
肝胆道系障害		重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
		軽度	4 (0.4)	0 (0.0)
	胆道仙痛	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
	胆嚢炎	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
	胆石症	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	肝臓痛	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	肝障害	軽度	2 (0.2)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害		重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		中等度	11 (1.2)	5 (1.6)
		軽度	14 (1.5)	7 (2.3)
	ざ瘡	軽度	2 (0.2)	0 (0.0)
	脱毛症	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	皮膚エリテマトーデス	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	皮膚炎	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	アレルギー性皮膚炎	中等度	3 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
	接触性皮膚炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
	皮膚乾燥	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	湿疹	中等度	2 (0.2)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	1 (0.3)
	紅斑	中等度	1 (0.1)	1 (0.3)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	多汗症	中等度	2 (0.2)	1 (0.3)
		軽度	1 (0.1)	1 (0.3)
	過角化	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	嵌入爪	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	間擦疹	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	ばら色粃糠疹	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	そう痒症	軽度	2 (0.2)	1 (0.3)
	発疹	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	3 (0.3)	2 (0.6)
	脂漏	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
	脂漏性皮膚炎	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
	皮膚剥脱	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	皮膚色素過剰	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害		重度	2 (0.2)	1 (0.3)
		中等度	28 (3.1)	8 (2.6)
		軽度	32 (3.5)	13 (4.2)
	関節痛	中等度	2 (0.2)	0 (0.0)
		軽度	6 (0.7)	1 (0.3)
	背部痛	重度	1 (0.1)	1 (0.3)
		中等度	6 (0.7)	1 (0.3)
		軽度	10 (1.1)	2 (0.6)
	骨痛	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	滑液包炎	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	肋軟骨炎	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	鼡径部痛	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	椎間板障害	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
	関節硬直	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
	四肢不快感	軽度	2 (0.2)	0 (0.0)
	筋固縮	中等度	10 (1.1)	1 (0.3)
		軽度	4 (0.4)	2 (0.6)
	筋痙縮	中等度	2 (0.2)	0 (0.0)
		軽度	3 (0.3)	1 (0.3)

表 2.7.6.54-40 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
筋骨格系および結合組織障害（続き）	筋攣縮	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	筋力低下	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	筋骨格痛	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	筋骨格硬直	軽度	2 (0.2)	0 (0.0)
	筋肉痛	中等度	1 (0.1)	2 (0.6)
		軽度	2 (0.2)	3 (1.0)
	ミオキミア	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	筋炎	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	頚部痛	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	項部硬直	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	1 (0.3)
	変形性関節症	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	四肢痛	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	5 (0.6)	1 (0.3)
	横紋筋融解症	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	重感	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
	肩痛	中等度	0 (0.0)	2 (0.6)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
	腱炎	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	開口障害	中等度	1 (0.1)	1 (0.3)
腎および尿路障害		重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		中等度	4 (0.4)	2 (0.6)
		軽度	13 (1.4)	4 (1.3)
	尿路結石	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	排尿困難	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	3 (0.3)	0 (0.0)
	遺尿	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	血尿	中等度	2 (0.2)	0 (0.0)
		軽度	5 (0.6)	3 (1.0)
	腎下垂症	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	頻尿	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
		軽度	3 (0.3)	0 (0.0)
	多尿	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	急性腎不全	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
	慢性腎不全	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	腎臓痛	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
	腹圧性尿失禁	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
生殖系および乳房障害		中等度	10 (1.1)	5 (1.6)
		軽度	13 (1.4)	0 (0.0)
	腺筋症	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	無月経	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	乳房腫瘤	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	乳房痛	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	腟瘤	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	月経困難症	軽度	3 (0.3)	0 (0.0)
	勃起不全	中等度	3 (0.3)	1 (0.3)
		軽度	2 (0.2)	0 (0.0)
	線維嚢胞性乳腺疾患	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	乳汁漏出症	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	閉経期症状	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	月経過多	中等度	1 (0.1)	1 (0.3)
	不正子宮出血	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	卵巣嚢胞	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	月経前症候群	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	前立腺炎	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	性機能不全	中等度	1 (0.1)	2 (0.6)
	子宮頚部びらん	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		重度	6 (0.7)	0 (0.0)
		中等度	35 (3.9)	14 (4.5)
		軽度	44 (4.8)	25 (8.0)
	適用部位皮膚炎	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	無力症	中等度	11 (1.2)	6 (1.9)
		軽度	11 (1.2)	1 (0.3)
	胸部不快感	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
	胸痛	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)

表 2.7.6.54-40 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）	顔面浮腫	軽度	2 (0.2)	0 (0.0)
	疲労	重度	2 (0.2)	0 (0.0)
		中等度	19 (2.1)	7 (2.3)
		軽度	14 (1.5)	13 (4.2)
	異常感	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	冷感	軽度	2 (0.2)	0 (0.0)
	熱感	軽度	2 (0.2)	0 (0.0)
	体温変動感	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
	異常高熱	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
	薬物特異体質反応	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	炎症	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
	インフルエンザ様疾患	軽度	3 (0.3)	1 (0.3)
	易刺激性	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		中等度	2 (0.2)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	倦怠感	軽度	1 (0.1)	1 (0.3)
	非心臓性胸痛	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	2 (0.2)	2 (0.6)
	浮腫	重度	2 (0.2)	0 (0.0)
	末梢性浮腫	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
		軽度	1 (0.1)	2 (0.6)
	疼痛	軽度	2 (0.2)	0 (0.0)
	発熱	中等度	2 (0.2)	1 (0.3)
		軽度	8 (0.9)	4 (1.3)
	不活発	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
臨床検査		重度	4 (0.4)	17 (5.5)
		中等度	72 (7.9)	48 (15.4)
		軽度	129 (14.2)	56 (18.0)
		不明	1 (0.1)	0 (0.0)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	中等度	6 (0.7)	5 (1.6)
		軽度	11 (1.2)	11 (3.5)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	中等度	2 (0.2)	1 (0.3)
		軽度	3 (0.3)	3 (1.0)
	血中ビリルビン増加	中等度	2 (0.2)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	血中コレステロール増加	中等度	4 (0.4)	3 (1.0)
		軽度	4 (0.4)	6 (1.9)
	血中クレアチニン増加	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
	血中ブドウ糖増加	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	2 (0.2)	0 (0.0)
	血中乳酸脱水素酵素増加	軽度	1 (0.1)	2 (0.6)
	血中カリウム減少	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	拡張期血圧上昇	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
	血圧上昇	軽度	2 (0.2)	0 (0.0)
	血中トリグリセリド増加	中等度	2 (0.2)	0 (0.0)
		軽度	4 (0.4)	2 (0.6)
	血中尿素増加	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	体温上昇	軽度	1 (0.1)	2 (0.6)
		不明	1 (0.1)	0 (0.0)
	角膜反射低下	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	心筋虚血の心電図所見	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	心電図ＰＲ延長	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	心電図ＰＲ短縮	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
	心電図ＱＴ延長（心電図ＱＴ補正間隔延長）	中等度	2 (0.2)	0 (0.0)
		軽度	9 (1.0)	2 (0.6)
	心電図ＱＴ延長	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	心電図異常Ｔ波	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	心電図異常	軽度	3 (0.3)	0 (0.0)
	心電図変化	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
		軽度	2 (0.2)	0 (0.0)
	グロブリン増加	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	尿中ブドウ糖陽性	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
	ヘマトクリット減少	軽度	2 (0.2)	1 (0.3)
	ヘモグロビン減少	軽度	2 (0.2)	1 (0.3)

表 2.7.6.54-40 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
臨床検査（続き）	心拍数減少	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	心拍数増加	軽度	3 (0.3)	0 (0.0)
	心拍数不整	軽度	2 (0.2)	0 (0.0)
	肝酵素異常	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
	肝酵素上昇	重度	1 (0.1)	1 (0.3)
		中等度	3 (0.3)	3 (1.0)
		軽度	4 (0.4)	2 (0.6)
	膵酵素減少	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
	ＱＲＳ軸異常	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	尿中赤血球	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	呼吸数増加	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
	トランスアミナーゼ上昇	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	体重減少	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		中等度	3 (0.3)	5 (1.6)
		軽度	18 (2.0)	3 (1.0)
	体重増加	重度	2 (0.2)	15 (4.8)
		中等度	52 (5.7)	38 (12.2)
		軽度	71 (7.8)	42 (13.5)
	白血球数減少	軽度	1 (0.1)	1 (0.3)
	白血球数増加	重度	0 (0.0)	1 (0.3)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	尿中白血球	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症		重度	2 (0.2)	4 (1.3)
		中等度	10 (1.1)	6 (1.9)
		軽度	12 (1.3)	4 (1.3)
	腹部損傷	重度	0 (0.0)	1 (0.3)
	アルコール中毒	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	動物咬傷	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	第２度熱傷	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	挫傷	中等度	2 (0.2)	0 (0.0)
		軽度	4 (0.4)	0 (0.0)
	擦過傷	軽度	2 (0.2)	0 (0.0)
	眼外傷	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
	顔面損傷	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
	大腿骨頚部骨折	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
	手骨折	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
	頭部損傷	重度	0 (0.0)	1 (0.3)
	熱射病	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
	瘢痕ヘルニア	重度	0 (0.0)	1 (0.3)
	損傷	中等度	1 (0.1)	1 (0.3)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	企図的過量投与	重度	0 (0.0)	1 (0.3)
	関節損傷	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	靱帯捻挫	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	靱帯断裂	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
	四肢損傷	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	下肢骨折	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	外傷性肺損傷	重度	0 (0.0)	1 (0.3)
	筋損傷	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
	過量投与	中等度	2 (0.2)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
	処置による疼痛	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)
	交通事故	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
	裂傷	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.1)	1 (0.3)
	頭蓋骨骨折	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
	軟部組織損傷	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)
	ストレス骨折	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	サンバーン	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)
	歯牙破折	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
外科および内科処置		重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		中等度	2 (0.2)	1 (0.3)
		軽度	3 (0.3)	0 (0.0)
	胃手術	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	鼠径部ヘルニア修復	中等度	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.54-40 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
外科および内科処置（続き）	抜歯	重度	1 (0.1)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.1)	1 (0.3)
		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	歯修復	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
社会環境		軽度	1 (0.1)	0 (0.0)
	タバコ使用者	軽度	1 (0.1)	0 (0.0)

Source: CSR Table 8.1.3-C
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 2.7.6.54-41 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
感染症および寄生虫症		Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	162 (17.8)	57 (18.3)
	蜂巣炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	毛包炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	細菌性尿路感染	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	ダニ皮膚炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	1 (0.3)
	真菌感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	皮膚真菌感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	爪真菌症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	白癬感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	外陰部腟カンジダ症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	外陰腟真菌感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	条虫感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	頚部膿瘍	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	急性扁桃炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	1 (0.3)
	気管支炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	10 (1.1)	3 (1.0)
	気管支炎 （急性気管支炎）	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	慢性気管支炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	1 (0.3)
	子宮頚管炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	慢性扁桃炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	結膜炎（感染性結膜炎）	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	膀胱炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	7 (0.8)	1 (0.3)

表 2.7.6.54-41 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
感染症および寄生虫症（続き）	齲歯	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	歯槽骨炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	耳感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	2 (0.6)
	眼感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	せつ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	3 (0.3)	0 (0.0)
	胃腸炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	3 (1.0)
	消化管感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	1 (0.3)
	大葉性肺炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	下気道感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	肺感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	鼻咽頭炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	45 (5.0)	10 (3.2)
	爪囲炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	肛門膿瘍	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	咽頭炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	7 (0.8)	2 (0.6)
	毛巣嚢胞	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	肺炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	1 (0.3)
	歯髄炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	急性腎盂腎炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	慢性腎盂腎炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	気道感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	1 (0.3)
	鼻炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	9 (1.0)	4 (1.3)

表 2.7.6.54-41 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
感染症および寄生虫症（続き）	副鼻腔炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	3 (0.3)	1 (0.3)
	皮膚感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	皮下組織膿瘍	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	1 (0.3)
	扁桃炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	2 (0.6)
	歯膿瘍	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	1 (0.3)
	歯感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	4 (0.4)	0 (0.0)
	気管炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	上気道感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	9 (1.0)	4 (1.3)
	尿路感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	7 (0.8)	6 (1.9)
	腟感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	3 (0.3)	0 (0.0)
	単純ヘルペス	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	帯状疱疹	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	インフルエンザ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	36 (4.0)	7 (2.3)
	ウイルス性気道感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	2 (0.6)
	ウイルス感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	12 (1.3)	5 (1.6)
	ウイルス性上気道感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
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）		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	4 (0.4)	2 (0.6)
	乳腺線維腺腫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	甲状腺腺腫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	菌状息肉症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	肺転移	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	子宮平滑筋腫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	脂肪腫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.54-41 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
血液およびリンパ系障害		Related	0 (0.0)	7 (2.3)
		Not related	9 (1.0)	1 (0.3)
	貧血	Related	0 (0.0)	1 (0.3)
		Not related	3 (0.3)	1 (0.3)
	低色素性貧血	Related	0 (0.0)	1 (0.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	リンパ節炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	白血球増加症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	3 (0.3)	0 (0.0)
	白血球減少症	Related	0 (0.0)	1 (0.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	好中球減少症	Related	0 (0.0)	5 (1.6)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
免疫系障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	4 (0.4)	0 (0.0)
	食物アレルギー	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	ヨウ素アレルギー	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	季節性アレルギー	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
代謝および栄養障害		Related	36 (4.0)	19 (6.1)
		Not related	16 (1.8)	8 (2.6)
	食欲減退（食欲不振）	Related	3 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	1 (0.3)
	食欲減退	Related	3 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	3 (1.0)
	過食	Related	2 (0.2)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	食欲亢進	Related	13 (1.4)	10 (3.2)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	肥満	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	過体重	Related	1 (0.1)	3 (1.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	体重変動	Related	1 (0.1)	1 (0.3)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	低カリウム血症	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	低ナトリウム血症	Related	2 (0.2)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	多飲症	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.54-41 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
代謝および栄養障害（続き）	糖尿病	Related	2 (0.2)	1 (0.3)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	耐糖能障害	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血糖	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	2 (0.6)
	高コレステロール血症	Related	4 (0.4)	4 (1.3)
		Not related	5 (0.6)	2 (0.6)
	高脂血症	Related	0 (0.0)	2 (0.6)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	高トリグリセリド血症	Related	2 (0.2)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	1 (0.3)
	高尿酸血症	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	ビタミンＢ１２欠乏	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
精神障害		Related	219 (24.1)	46 (14.8)
		Not related	288 (31.7)	95 (30.5)
	不安を伴う適応障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	抑うつ気分を伴う適応障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	急性ストレス反応	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	激越	Related	19 (2.1)	5 (1.6)
		Not related	29 (3.2)	5 (1.6)
	不安	Related	29 (3.2)	2 (0.6)
		Not related	89 (9.8)	20 (6.4)
	恐怖	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	神経過敏	Related	2 (0.2)	0 (0.0)
		Not related	6 (0.7)	1 (0.3)
	強迫観念	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	強迫性障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	パニック発作	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	社交恐怖症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	ストレス	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	緊張	Related	12 (1.3)	1 (0.3)
		Not related	9 (1.0)	1 (0.3)
	カタトニー	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.54-41 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
精神障害（続き）	頭を激しくぶっつける	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	落ち着きのなさ	Related	1 (0.1)	1 (0.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	チック	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	ディスフェミア	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	錯乱状態	Related	2 (0.2)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	失見当識	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	抑うつ気分	Related	6 (0.7)	3 (1.0)
		Not related	16 (1.8)	4 (1.3)
	うつ病	Related	26 (2.9)	3 (1.0)
		Not related	93 (10.2)	30 (9.6)
	抑うつ症状	Related	2 (0.2)	1 (0.3)
		Not related	2 (0.2)	2 (0.6)
	大うつ病	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	消極的思考	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	精神運動制止遅滞	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	涙ぐむ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	妄想	Related	3 (0.3)	2 (0.6)
		Not related	9 (1.0)	1 (0.3)
	現実感消失	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	幻覚	Related	4 (0.4)	1 (0.3)
		Not related	1 (0.1)	1 (0.3)
	幻聴	Related	4 (0.4)	0 (0.0)
		Not related	8 (0.9)	3 (1.0)
	混合性幻覚	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	錯覚	Related	2 (0.2)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	被害妄想	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	思考異常	Related	0 (0.0)	1 (0.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	気晴らし食い	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	衝動行為	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.54-41 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
精神障害（続き）	双極 1 型障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	激越（易興奮性）	Related	3 (0.3)	1 (0.3)
		Not related	7 (0.8)	0 (0.0)
	軽躁	Related	4 (0.4)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	1 (0.3)
	躁病	Related	3 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	3 (0.3)	1 (0.3)
	感情不安定	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	感情障害	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	不快気分	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	気分変化	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	攻撃性	Related	3 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	1 (0.3)
	注意喚起行動	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	妄想症	Related	7 (0.8)	1 (0.3)
		Not related	2 (0.2)	1 (0.3)
	妄想性パーソナリティ障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	社会逃避行動	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	疑い深さ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	異常行動	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	アルコール症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	3 (0.3)	1 (0.3)
	薬物依存	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	ヒステリー性精神病	Related	0 (0.0)	1 (0.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	精神病性障害	Related	16 (1.8)	4 (1.3)
		Not related	18 (2.0)	2 (0.6)
	統合失調感情障害	Related	4 (0.4)	0 (0.0)
		Not related	10 (1.1)	2 (0.6)
	統合失調症	Related	47 (5.2)	9 (2.9)
		Not related	105 (11.6)	36 (11.6)
	統合失調症、解体型	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	統合失調症、妄想型	Related	12 (1.3)	2 (0.6)
		Not related	31 (3.4)	9 (2.9)
	統合失調症、鑑別不能型	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.54-41 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
精神障害（続き）	無オルガズム症	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	リビド一減退	Related	2 (0.2)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	リビド一亢進	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	リビド消失	Related	1 (0.1)	1 (0.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	オルガズム異常	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	早漏	Related	0 (0.0)	1 (0.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	睡眠異常	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	早朝覚醒型不眠症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	初期不眠症	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	不眠症	Related	63 (6.9)	14 (4.5)
		Not related	107 (11.8)	31 (10.0)
	中期不眠症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	悪夢	Related	2 (0.2)	1 (0.3)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	睡眠障害	Related	7 (0.8)	1 (0.3)
		Not related	6 (0.7)	1 (0.3)
	心気症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	心身症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	自殺既遂	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	5 (0.6)	1 (0.3)
	故意の自傷行為	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	1 (0.3)
	自殺行為	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	自殺念慮	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	13 (1.4)	2 (0.6)
	自殺企図	Related	2 (0.2)	0 (0.0)
		Not related	4 (0.4)	5 (1.6)

表 2.7.6.54-41 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
神経系障害		Related	287 (31.6)	85 (27.3)
		Not related	72 (7.9)	15 (4.8)
	舌の麻痺	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	多発性硬化症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	頭痛	Related	21 (2.3)	9 (2.9)
		Not related	62 (6.8)	18 (5.8)
	自閉症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	注意力障害	Related	3 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	記憶障害	Related	1 (0.1)	2 (0.6)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度精神遅滞	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	アカシジア	Related	76 (8.4)	11 (3.5)
		Not related	13 (1.4)	0 (0.0)
	運動緩慢	Related	2 (0.2)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯車様固縮	Related	2 (0.2)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	ジスキネジア	Related	9 (1.0)	2 (0.6)
		Not related	3 (0.3)	2 (0.6)
	ジストニア	Related	8 (0.9)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	錐体外路障害	Related	1 (0.1)	1 (0.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	運動低下	Related	1 (0.1)	1 (0.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	企図振戦	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	運動障害	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	パーキンソン病	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	パーキンソン歩行	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	パーキンソン病安静時振戦	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	パーキンソニズム	Related	26 (2.9)	4 (1.3)
		Not related	8 (0.9)	2 (0.6)
	精神運動亢進	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	遅発性ジスキネジア	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)

表 2.7.6.54-41 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
神経系障害（続き）	振戦	Related	17 (1.9)	2 (0.6)
		Not related	6 (0.7)	1 (0.3)
	味覚消失	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	平衡障害	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	灼熱感	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	協調運動異常	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	浮動性めまい	Related	19 (2.1)	8 (2.6)
		Not related	6 (0.7)	2 (0.6)
	体位性めまい	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	構語障害	Related	2 (0.2)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	味覚異常	Related	11 (1.2)	1 (0.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	感覚鈍麻	Related	0 (0.0)	1 (0.3)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	味覚減退	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	肋間神経痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	嗜眠	Related	2 (0.2)	1 (0.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	意識消失	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	錯感覚	Related	3 (0.3)	2 (0.6)
		Not related	3 (0.3)	0 (0.0)
	下肢静止不能症候群	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	鎮静	Related	75 (8.3)	32 (10.3)
		Not related	6 (0.7)	1 (0.3)
	傾眠	Related	83 (9.1)	30 (9.6)
		Not related	6 (0.7)	0 (0.0)
	失神	Related	4 (0.4)	3 (1.0)
		Not related	4 (0.4)	1 (0.3)
	筋緊張亢進	Related	7 (0.8)	3 (1.0)
		Not related	7 (0.8)	3 (1.0)
	筋緊張低下	Related	2 (0.2)	1 (0.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.54-41 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
神経系障害（続き）	不随意性筋収縮	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	悪性症候群	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	腓骨神経麻痺	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	てんかん	Related	2 (0.2)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	部分発作	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	過眠症	Related	4 (0.4)	4 (1.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	睡眠の質低下	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	神経根炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
眼障害		Related	11 (1.2)	5 (1.6)
		Not related	12 (1.3)	1 (0.3)
	眼球乾燥症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	眼乾燥	Related	1 (0.1)	1 (0.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼部腫脹	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	流涙増加	Related	0 (0.0)	1 (0.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	結膜炎	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	3 (0.3)	1 (0.3)
	眼の炎症	Related	0 (0.0)	1 (0.3)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	眼刺激	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	注視麻痺	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼球回転発作	Related	2 (0.2)	1 (0.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.54-41 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
眼障害（続き）	眼精疲労	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	調節障害	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	近視	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	光視症	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	霧視	Related	4 (0.4)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	視力障害	Related	0 (0.0)	1 (0.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害		Related	7 (0.8)	0 (0.0)
		Not related	5 (0.6)	4 (1.3)
	耳痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	聴覚障害	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	聴覚過敏	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	耳鳴	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	回転性めまい	Related	5 (0.6)	0 (0.0)
		Not related	3 (0.3)	3 (1.0)
	頭位性回転性めまい	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
心臓障害		Related	24 (2.6)	11 (3.5)
		Not related	18 (2.0)	8 (2.6)
	房室ブロック	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	徐脈	Related	5 (0.6)	1 (0.3)
		Not related	2 (0.2)	1 (0.3)
	左脚ブロック	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	右脚ブロック	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	心粗動	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	伝導障害	Related	0 (0.0)	1 (0.3)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	洞性不整脈	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.54-41 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
心臓障害（続き）	洞性徐脈	Related	4 (0.4)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	1 (0.3)
	洞性頻脈	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	1 (0.3)
	頻脈	Related	5 (0.6)	7 (2.3)
		Not related	5 (0.6)	3 (1.0)
	心室性期外収縮	Related	2 (0.2)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	2 (0.6)
	ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	動悸	Related	2 (0.2)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	1 (0.3)
	狭心症	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	心筋梗塞	Related	0 (0.0)	1 (0.3)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	心筋虚血	Related	0 (0.0)	1 (0.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	心不全	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	急性心不全	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	心室不全	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	心筋症	Related	0 (0.0)	1 (0.3)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	心房拡張	Related	0 (0.0)	1 (0.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	心室肥大	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害		Related	19 (2.1)	7 (2.3)
		Not related	20 (2.2)	5 (1.6)
	動脈硬化症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	低血圧	Related	6 (0.7)	2 (0.6)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	起立性低血圧	Related	3 (0.3)	1 (0.3)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	表在性血栓性静脈炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	ほてり	Related	2 (0.2)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.54-41 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
血管障害（続き）	蒼白	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	血管脆弱化	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	血腫	Related	1 (0.1)	1 (0.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	本態性高血圧症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	高血圧	Related	7 (0.8)	3 (1.0)
		Not related	16 (1.8)	2 (0.6)
	静脈瘤	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		Related	6 (0.7)	2 (0.6)
		Not related	24 (2.6)	6 (1.9)
	喘息	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	喘鳴	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	咳嗽	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	13 (1.4)	2 (0.6)
	呼吸困難	Related	4 (0.4)	1 (0.3)
		Not related	3 (0.3)	0 (0.0)
	労作性呼吸困難	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	しゃっくり	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	喉頭痛	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	5 (0.6)	1 (0.3)
	上気道咳症候群	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	ラ音	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	呼吸障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	1 (0.3)
	あくび	Related	0 (0.0)	1 (0.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	横隔膜ヘルニア	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	鼻出血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	鼻中隔弯曲	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)

表 2.7.6.54-41 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
胃腸障害		Related	84 (9.3)	21 (6.8)
		Not related	100 (11.0)	23 (7.4)
	裂孔ヘルニア	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	鼠径ヘルニア	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	歯肉痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	歯肉炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	歯周炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	変色歯	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	歯痛	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	16 (1.8)	1 (0.3)
	膵炎	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	痔瘻	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	食中毒	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	胃障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	胃腸出血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	十二指腸炎	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	腸炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	胃炎	Related	2 (0.2)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	胃十二指腸炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	胃食道逆流性疾患（逆流性食道炎）	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	便秘	Related	8 (0.9)	1 (0.3)
		Not related	19 (2.1)	5 (1.6)
	下痢	Related	0 (0.0)	1 (0.3)
		Not related	15 (1.7)	7 (2.3)
	消化管運動障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	胃食道逆流性疾患	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.54-41 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
胃腸障害（続き）	過敏性腸症候群	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹部膨満	Related	0 (0.0)	1 (0.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹痛	Related	2 (0.2)	1 (0.3)
		Not related	6 (0.7)	4 (1.3)
	下腹部痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	上腹部痛	Related	2 (0.2)	0 (0.0)
		Not related	11 (1.2)	1 (0.3)
	消化不良	Related	4 (0.4)	3 (1.0)
		Not related	7 (0.8)	4 (1.3)
	心窩部不快感	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	便失禁	Related	0 (0.0)	1 (0.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	放屁	Related	1 (0.1)	1 (0.3)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	悪心	Related	23 (2.5)	9 (2.9)
		Not related	15 (1.7)	2 (0.6)
	嘔吐	Related	9 (1.0)	2 (0.6)
		Not related	19 (2.1)	3 (1.0)
	痔核	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	3 (0.3)	0 (0.0)
	口の感覚鈍麻	Related	14 (1.5)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	口腔障害	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	口の錯感覚	Related	3 (0.3)	1 (0.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	口内炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	口内乾燥	Related	10 (1.1)	8 (2.6)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	流涎過多	Related	16 (1.8)	1 (0.3)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	舌痛	Related	2 (0.2)	1 (0.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	舌腫脹	Related	2 (0.2)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	舌変色	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	舌乾燥	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.54-41 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
肝胆道系障害		Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	4 (0.4)	1 (0.3)
	胆道仙痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	胆嚢炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	胆石症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	肝臓痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	肝障害	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害		Related	12 (1.3)	3 (1.0)
		Not related	14 (1.5)	9 (2.9)
	過角化	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	皮膚エリテマトーデス	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	アレルギー性皮膚炎	Related	1 (0.1)	1 (0.3)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	接触性皮膚炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	皮膚乾燥	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	湿疹	Related	3 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	紅斑	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	1 (0.3)
	ばら色粃糠疹	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	そう痒症	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	1 (0.3)
	発疹	Related	4 (0.4)	1 (0.3)
		Not related	1 (0.1)	1 (0.3)
	脂漏性皮膚炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	皮膚剥脱	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	皮膚色素過剰	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	間擦疹	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	1 (0.3)

表 2.7.6.54-41 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
皮膚および皮下組織障害（続き）	ざ瘡	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	脱毛症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	多汗症	Related	3 (0.3)	1 (0.3)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	嵌入爪	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	脂漏	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害		Related	27 (3.0)	10 (3.2)
		Not related	35 (3.9)	12 (3.9)
	骨痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	関節痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	8 (0.9)	1 (0.3)
	関節硬直	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	変形性関節症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	筋固縮	Related	14 (1.5)	3 (1.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋痙縮	Related	2 (0.2)	1 (0.3)
		Not related	3 (0.3)	0 (0.0)
	筋攣縮	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋力低下	Related	2 (0.2)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋肉痛	Related	2 (0.2)	2 (0.6)
		Not related	1 (0.1)	3 (1.0)
	ミオキミア	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	筋炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	項部硬直	Related	2 (0.2)	1 (0.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	横紋筋融解症	Related	2 (0.2)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	開口障害	Related	1 (0.1)	1 (0.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	椎間板障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	背部痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	17 (1.9)	4 (1.3)
	鼡径部痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.54-41 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
筋骨格系および結合組織障害（続き）	四肢不快感	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	筋骨格痛	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格硬直	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	頚部痛	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	四肢痛	Related	0 (0.0)	1 (0.3)
		Not related	6 (0.7)	0 (0.0)
	重感	Related	0 (0.0)	1 (0.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格痛（肩痛）	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	3 (1.0)
	滑液包炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	肋軟骨炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	腱炎	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害		Related	4 (0.4)	1 (0.3)
		Not related	14 (1.5)	5 (1.6)
	腎下垂症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	急性腎不全	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	慢性腎不全	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	排尿困難	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	4 (0.4)	0 (0.0)
	遺尿	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	血尿	Related	2 (0.2)	0 (0.0)
		Not related	5 (0.6)	3 (1.0)
	頻尿	Related	1 (0.1)	1 (0.3)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	多尿	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	腎臓痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	腹圧性尿失禁	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	尿路結石	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.54-41 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
生殖系および乳房障害		Related	9 (1.0)	2 (0.6)
		Not related	14 (1.5)	3 (1.0)
	乳房腫瘤	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	乳房痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	線維嚢胞性乳腺疾患	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	乳汁漏出症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	子宮頚部びらん	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	前立腺炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	閉経期症状	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	無月経	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	月経困難症	Related	2 (0.2)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	月経過多	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	1 (0.3)
	不正子宮出血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	月経前症候群	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	卵巣嚢胞	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	勃起不全	Related	5 (0.6)	1 (0.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	性機能不全	Related	1 (0.1)	1 (0.3)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	腺筋症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	膣瘤	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.54-41 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
一般・全身障害および投与部位の状態		Related	48 (5.3)	16 (5.1)
		Not related	37 (4.1)	23 (7.4)
	適用部位皮膚炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	冷感	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	熱感	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	体温変動感	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	異常高熱	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	発熱	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	10 (1.1)	5 (1.6)
	無力症	Related	14 (1.5)	4 (1.3)
		Not related	8 (0.9)	3 (1.0)
	胸部不快感	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	胸痛	Related	0 (0.0)	1 (0.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	顔面浮腫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	疲労	Related	26 (2.9)	8 (2.6)
		Not related	9 (1.0)	12 (3.9)
	異常感	Related	3 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	炎症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	1 (0.3)
	インフルエンザ様疾患	Related	0 (0.0)	1 (0.3)
		Not related	3 (0.3)	0 (0.0)
	易刺激性	Related	2 (0.2)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	倦怠感	Related	0 (0.0)	1 (0.3)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	非心臓性胸痛	Related	0 (0.0)	1 (0.3)
		Not related	3 (0.3)	1 (0.3)
	浮腫	Related	2 (0.2)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	末梢性浮腫	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	3 (1.0)

表 2.7.6.54-41 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）	疼痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	不活発	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	薬物特異体質反応	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査		Related	157 (17.3)	103 (33.1)
		Not related	49 (5.4)	18 (5.8)
	拡張期血圧上昇	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	血圧上昇	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	心筋虚血の心電図所見	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	心電図ＰＲ延長	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	心電図ＰＲ短縮	Related	0 (0.0)	1 (0.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	心電図ＱＴ延長（心電図ＱＴ補正間隔延長）	Related	11 (1.2)	2 (0.6)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	心電図ＱＴ延長	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	心電図異常Ｔ波	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	心電図異常	Related	3 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	心電図変化	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	心拍数減少	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	心拍数増加	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	心拍数不整	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	ＱＲＳ軸異常	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中乳酸脱水素酵素増加	Related	0 (0.0)	2 (0.6)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	膵酵素減少	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	ヘマトクリット減少	Related	1 (0.1)	1 (0.3)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	ヘモグロビン減少	Related	1 (0.1)	1 (0.3)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.54-41 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
臨床検査（続き）	白血球数減少	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	白血球数増加	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Related	14 (1.5)	13 (4.2)
		Not related	3 (0.3)	3 (1.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Related	3 (0.3)	2 (0.6)
		Not related	2 (0.2)	2 (0.6)
	血中ビリルビン増加	Related	2 (0.2)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	Related	2 (0.2)	1 (0.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝酵素異常	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	肝酵素上昇	Related	5 (0.6)	5 (1.6)
		Not related	3 (0.3)	1 (0.3)
	トランスアミナーゼ上昇	Related	1 (0.1)	1 (0.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中コレステロール増加	Related	6 (0.7)	3 (1.0)
		Not related	2 (0.2)	6 (1.9)
	血中トリグリセリド増加	Related	5 (0.6)	2 (0.6)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	血中ブドウ糖増加	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	角膜反射低下	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	体温上昇	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	2 (0.6)
	呼吸数増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	体重減少	Related	5 (0.6)	1 (0.3)
		Not related	17 (1.9)	7 (2.3)
	体重増加	Related	111 (12.2)	91 (29.3)
		Not related	14 (1.5)	4 (1.3)
	グロブリン増加	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中クレアチニン増加	Related	0 (0.0)	1 (0.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中尿素増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	尿中ブドウ糖陽性	Related	0 (0.0)	1 (0.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿中赤血球	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	尿中白血球	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	血中カリウム減少	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.54-41 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
障害、中毒および処置合併症		Related	3 (0.3)	1 (0.3)
		Not related	21 (2.3)	13 (4.2)
	大腿骨頚部骨折	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	手骨折	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	関節損傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	靭帯捻挫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	1 (0.3)
	四肢損傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	下肢骨折	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	頭蓋骨骨折	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	ストレス骨折	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	アルコール中毒	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	腹部損傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	動物咬傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	挫傷	Related	1 (0.1)	0 (0.0)
		Not related	5 (0.6)	0 (0.0)
	擦過傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	眼外傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	顔面損傷	Related	0 (0.0)	1 (0.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	頭部損傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	損傷	Related	0 (0.0)	1 (0.3)
		Not related	2 (0.2)	0 (0.0)
	靭帯断裂	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	外傷性肺損傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	筋損傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	交通事故	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	裂傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.2)	1 (0.3)

表 2.7.6.54-41 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	アセナピン 5-10 mg BID N=908	オランザピン 10-20 mg QD N=311
障害、中毒および処置合併症（続き）	軟部組織損傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	歯牙破折	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	第２度熱傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	熱射病	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	サンバーン	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	企図的過量投与	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	過量投与	Related	2 (0.2)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	瘢痕ヘルニア	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
	処置による疼痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.3)
外科および内科処置		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	6 (0.7)	1 (0.3)
	胃手術	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	鼠径部ヘルニア修復	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	抜歯	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	3 (0.3)	1 (0.3)
	歯修復	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
社会環境		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)
	タバコ使用者	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.1)	0 (0.0)

Source: CSR 8.1.3-B
MedDRA ver. 9.0（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
被験者あたりの有害事象は治験薬との因果関係が最も強い有害事象で集計した
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

2.7.6.54.6.1 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。

横紋筋融解症、急性腎不全、失神、低ナトリウム血症、心室不全、細菌性尿路感染、炎症（被験者識別番号 102009）

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：68 歳）
性別：	女性	
体重：	79 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与63日後＊	64

事象の詳細

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日、被験者は治験薬の服用を開始した。2 日間にわたり被験者との電話連絡がとれなかった。
投与63日後＊、治験実施病院の職員は警察官とともに被験者の安否確認を行った。被験者は家の中で虚脱状態となっているところを発見され、22 時 00 分頃に救急診療部に搬送された。入院時、被験者のバイタルサインは安定していたが、広範囲にわたる呼気性喘鳴を呈していた。また被験者には紫斑も認められた。MRI により脳血管発作は除外された。被験者は、横紋筋融解症**（横紋筋融解症）**、急性腎不全**（急性腎不全）**、虚脱状態**（失神）**、低ナトリウム血症**（低ナトリウム血症）**、左心室不全**（心室不全）**（水分過剰摂取によるもの）及び尿路感染（大腸菌）（**細菌性尿路感染**）と診断された。最初、セロトニン症候群及び譫妄と疑診されたが、最終的に確定診断されなかった。
投与63日後＊、治験薬投与は中止され、被験者は治験から脱落した。入院中、以下の薬剤が投与された：サルブタモール、生理食塩水、オメプラゾール、炭酸水素ナトリウム、ハロペリドール、フロセミド、ヘパリン、docusate sodium、temazepam、炭酸水素ナトリウム、パラセタモール、リスペリドン、citalopram hydrobromide、レボチロキシンナトリウム及びアセチルサリチル酸。入院中、被験者は覚醒し、自分の状況を認識した。被験者は徐々に回復して帰宅を希望した。　投与70日後＊　、被験者は回復して退院した。

投与99日後＊　、被験者は咳嗽及び呼吸困難を呈して入院した。胸部 X 線写真で左下葉の肺尖に陰影が認められた。最初、肺癌及び組織結核と疑診されたが、組織学的根拠は得られず、X 線写真の陰影は消失した。現時点では、本事象は炎症**（炎症）**であったと考えられる。被験者は治療することなく回復し、　投与108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
舌のしびれ感	同日＊		軽度	なし	未回復	おそらくあり
足元のふらつき	同日＊		軽度	なし	未回復	なし
食欲減退	同日＊	投与4日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
流涎過多	同日＊	投与15日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
不眠症	同日＊	投与32日後＊	中等度	なし	回復	可能性あり
悪心	投与3日後＊	投与24日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
腕の挫傷	投与7日後＊	投与21日後＊	軽度	なし	回復	おそらくなし
血圧上昇	投与13日後＊		軽度	なし	未回復	可能性あり
胸部の赤い発疹（ECG 後）	投与21日後＊	投与21日後＊	軽度	なし	回復	なし
（左）上腕部の赤い発疹	投与21日後＊	投与21日後＊	軽度	なし	回復	おそらくなし
（左）肘部の発疹	投与22日後＊	投与25日後＊	軽度	なし	回復	おそらくなし
尿道灼熱感	投与28日後＊		軽度	なし	未回復	なし
顎/口唇の不随意運動	投与42日後＊		軽度	なし	未回復	可能性あり
うつ病	投与54日後＊		中等度	なし	未回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、横紋筋融解症、急性腎不全、失神、低ナトリウム血症、心室不全及び細菌性尿路感染を治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。治験依頼者の評価では、横紋筋融解症、急性腎不全、失神、低ナトリウム血症、心室不全及び細菌性尿路感染は治験薬と**関連の可能性あり**と判断された。

治験責任医師によると、炎症は**関連なし**とのことであった。
治験依頼者の評価では、炎症は治験薬と**関連なし**と判断された。

アルコール症（被験者識別番号 109002）

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	
体重：	89 kg	
身長：	173 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与315日後＊	316

事象の詳細

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日、被験者は治験薬の服用を開始した。 投与307日後＊ 以降、被験者のアルコール摂取量が増加し、アルコールに依存するようになった（**アルコール症**）。被験者は 2 日ごとに 2 リットルのワインを飲んでいた。
投与316日後＊、被験者は治験実施病院の解毒病棟に入院した。 投与315日後＊ 、治験薬投与は中止され、被験者は治験から脱落した。 投与383日後＊ 、被験者は回復して退院した。

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
舌のしびれ感	同日＊	投与320日後＊	中等度	なし	回復	可能性あり
食欲喪失	投与7日後＊	投与14日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
鎮静	投与7日後＊	投与14日後＊	中等度	なし	回復	可能性あり
筋骨格硬直（筋硬直の病症は不明）	投与8日後＊	投与21日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
頭痛	投与16日後＊	投与16日後＊	軽度	なし	回復	おそらくなし
不安	投与17日後＊	投与19日後＊	中等度	なし	回復	なし
放心状態	投与27日後＊	投与27日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
ウイルス感染	投与32日後＊	投与35日後＊	軽度	なし	回復	なし
他人に心を読まれているという妄想	投与41日後＊	投与41日後＊	軽度	なし	回復	なし
聴覚過敏	投与41日後＊	投与41日後＊	軽度	なし	回復	なし
軽度意識混濁	投与42日後＊		軽度	なし	未回復	可能性あり
浮動性めまい	投与52日後＊	投与98日後＊	軽度	なし	回復	おそらくあり
鎮静	投与52日後＊	投与98日後＊	軽度	なし	回復	おそらくあり
左腹部脂肪腫	投与73日後＊		軽度	なし	未回復	おそらくなし
左下腹部痛	投与73日後＊	投与73日後＊	軽度	なし	回復	おそらくなし
緑色の閃光の幻視	投与97日後＊	投与97日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
うつ病	投与125日後＊		重度	なし	未回復	なし
不安	投与126日後＊		軽度	なし	未回復	可能性あり
アルコール摂取量増加（=アルコール乱用）	投与307日後＊		軽度	なし	未回復	おそらくなし

治験薬との関連性

治験責任医師は、アルコール症を治験薬と**関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、アルコール症は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

失神、不安を伴う適応障害（被験者識別番号 109003）

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：	99 kg
身長：	183 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与45日後*	46

事象の詳細

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は治験薬の服用を開始した。　投与34日後*　、被験者は失神した**（失神）**。被験者は暑い中、水分を取らずに長距離を歩いていたところ、失神して病院に運ばれた。失神の原因は不明である。
投与34日後*、治験薬投与は 1 日中断された。　投与41日後*　、被験者は回復して退院した。

投与45日後*　、被験者は不安定な生活環境によるパニック発作を呈して再入院した。被験者は不安を伴う適応障害**（不安を伴う適応障害）**と診断された。被験者は生活環境が不安定であり移転が必要となる可能性があるため治験脱落を決意した。したがって、　投与45日後*　に治験薬投与は中止された。　投与46日後*　、被験者は回復して退院した。

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6日前*	投与20日後*	中等度		回復	
下痢	投与5日前*	投与6日後*	軽度		回復	
激越	投与5日前*	投与8日後*	軽度		未回復	
悪寒	投与5日前*	投与8日後*	軽度		回復	
発汗	投与5日前*	投与8日後*	軽度		回復	
自殺念慮	投与5日前*	投与13日後*	軽度		回復	
うつ病	投与5日前*	投与27日後*	中等度		回復	
舌のしびれ感	同日*	投与45日後*	軽度	なし	回復	可能性あり
苦味	同日*	投与45日後*	軽度	なし	回復	可能性あり
激越	投与9日後*	投与17日後*	中等度	なし	回復	おそらくなし
不安の悪化	投与9日後*	投与27日後*	重度	なし	回復	おそらくなし
自殺念慮	投与13日後*	投与20日後*	中等度	なし	回復	おそらくなし
妄想観念	投与13日後*	投与27日後*	重度	なし	回復	おそらくなし
血糖値上昇	投与20日後*	投与47日後*	軽度	なし	回復	おそらくなし
不安の悪化	投与32日後*	投与40日後*	重度	なし	回復	可能性あり
不安の悪化	投与43日後*	投与65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、失神を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、失神は治験薬と**関連の可能性あり**と判断された。アセナピンは α1 受容体阻害剤である。理論的にはこれが血管迷走神経不調を誘発していると考えられる。被験者は本事例では治験薬を 1 ヶ月間服用していた。アセナピン服用中であったとしても、血管迷走神経不調をきたすまでの期間がやや長いと考えられる。被験者は厳しい暑さの中、水分を取らずに長距離を歩いていた。この行動が失神の原因である可能性が高い。
上述の事実を全て考慮すると、本事象の原因が治験薬であるとは考え難い。しかし、因果関係を除外することはできない。

治験責任医師は、不安を伴う適応障害を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、不安を伴う適応障害は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

過量投与、激越、錯乱状態（被験者識別番号 111005）

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：19 歳）
性別： 男性
体重： 80 kg
身長： 173 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与72日後 *	73

事象の詳細

20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日、被験者は治験薬の服用を開始した。 投与72日後 * 、被験者は治験薬を 30 ~ 40 錠と過量に服用**（過量投与）**した。被験者が実薬を服用したのかプラセボを服用したのか、又は両方を服用したのかは断定できなかった。被験者は、激越**（激越）**及び錯乱**（錯乱状態）**を伴う中毒症状のため入院した。被験者の胃内容排出を行った。同日、被験者は回復して退院した。このため、 投与75日後 * に被験者は精神病院に入院し、服薬及び幻覚の管理が行われ、電気痙攣療法が開始された。

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
睡眠障害	投与14日後 *		重度	なし	未回復	おそらくあり
インフルエンザ	投与21日後 *	投与22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、過量投与、激越及び錯乱状態を治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。
治験依頼者の評価では、過量投与、激越及び錯乱状態は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。治験薬の過量服用後、被験者が発症した事象は軽微なもののみであり、同日に退院した。しかし、治験責任医師は本有害事象により被験者を精神病院に入院させ、治験薬投与を中止することとした。
本事象は、時間的因果関係が存在するものの、被験薬の影響というよりも基礎疾患の影響によるものである。

不安（被験者識別番号 115014）

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：41 歳）
性別： 女性
体重： 90 kg
身長： 169 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与182日後*	183

事象の詳細

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は治験薬の服用を開始した。 投与174日後* 、被験者は精神病的特徴を伴う大うつ病（うつ病）を発症した。同日、被験者は不安（不安）発作のため入院した。 投与182日後* 、うつ病のため治験薬投与は中止された。 投与213日後* 、不安は回復し、被験者は退院した。本報告の時点ではうつ病は未回復であった。

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
神経過敏の悪化	投与21日後*	投与42日後*	軽度	なし	回復	なし
体重減少	投与182日後*	投与210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、不安を治験薬と**関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、不安は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

治験責任医師は、うつ病を治験薬と**関連なし**と判断した。

激越、アルコール中毒（被験者識別番号 115020）

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： 男性
体重： 81 kg
身長： 182 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与256日後*	257

事象の詳細

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は治験薬の服用を開始した。 投与38日後* 、被験者は急性激越（激越）及び神経過敏のため入院した。治験薬投与は継続され、ジアゼパムが投与された。 投与39日後* 、被験者は回復して退院した。

投与208日後* 、被験者は急性アルコール中毒（アルコール中毒）のため再入院した。 投与213日後* 、被験者は回復して退院した。 投与214日後* 、被験者はアルコール中毒のため再入院した。12 時間の睡眠後、被験者は回復した。被験者は 投与252日後* まで入院を継続した。 投与256日後* 、被験者はアルコール中毒のため再入院した。 投与256日後* 、治験薬投与は中止され、被験者は治験から脱落した。 投与257日後* 、被験者は回復して退院した。

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19日後*		軽度	なし	未回復	可能性あり
性機能不全（インポテンス）	投与42日後*		軽度	減量	未回復	可能性あり
強迫性障害	投与117日後*		中等度	なし	未回復	なし
下痢	投与117日後*	投与209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、激越を治験薬と**関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、激越は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

治験責任医師は、アルコール中毒を治験薬と**関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、アルコール中毒は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

統合失調症、自殺既遂（被験者識別番号 115024）

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：25 歳）
性別： 男性
体重： 77 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与17日後＊	18

事象の詳細

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、25 歳の男性被験者は治験薬の服用を開始した。　投与17日後＊　、被験者は統合失調症（増悪）**（統合失調症）**を呈し、首を吊って自殺した**（自殺既遂）**。
被験者は過去に妄想型統合失調症の診断を受けており、自殺企図の病歴があった。最初に統合失調症又は統合失調感情障害を発症したのは 17 歳の時である。被験者はこの診断により数回入院を繰り返した。他の精神障害は認められなかった。被験者の父親も自殺している（詳細や日時は不明）。

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5日後＊	投与17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、統合失調症及び自殺既遂を治験薬と**関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、統合失調症及び自殺既遂は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

うつ病、抑うつ気分を伴う適応障害、胃手術（被験者識別番号 115026）

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： 女性
体重： 91 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与364日後＊	365

事象の詳細

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は治験薬の服用を開始した。　投与68日後＊　、被験者は抑うつ症状**（うつ病）**の増悪のため入院した。治験薬投与は継続され、治験脱落とはならなかった。　投与91日後＊　、被験者は回復して退院した。

投与133日後＊　、被験者は抑うつ症状を伴う適応障害**（抑うつ気分を伴う適応障害）**を発症した。同日、被験者は入院した。治験薬投与は継続された。　投与156日後＊　、被験者は回復して退院した。

投与268日後＊　、肥満解消のための予定された胃手術**（胃手術）**を受けるため再度入院した。入院中、治験薬投与は継続された。　投与275日後＊　、被験者は回復して退院した。

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14日後＊	投与21日後＊	軽度	なし	回復	なし
不眠症	投与46日後＊	投与53日後＊	軽度	なし	回復	なし
体重増加	投与112日後＊	投与280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、うつ病を治験薬と**関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、うつ病は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

治験責任医師は、抑うつ気分を伴う適応障害を治験薬と**関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、抑うつ気分を伴う適応障害は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

治験責任医師は、胃手術を治験薬と**関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、胃手術は治験薬と**関連なし**と判断された。

錐体外路障害（被験者識別番号 121002）

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：	85 kg	
身長：	171 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与11日後 *	12

事象の詳細

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は治験薬の服用を開始した。治験期間中、被験者は重篤な錐体外路症候群**（錐体外路障害）**を発現した。被験者は飲食を中止し、硬直して発汗を始めた。治験薬投与は中止され、被験者は治験から脱落した。被験者には、クロナゼパム、キナプリル、ジアゼパム及び benzatropine が投与された。　投与92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
軽度固縮（パーキンソニズムに関連）	投与2日前 *	投与7日後 *	軽度		回復	
落ち着きのなさ（アカシジア）	投与3日後 *	投与9日後 *	軽度	なし	回復	可能性あり
不安（増悪）	投与3日後 *	投与9日後 *	軽度	なし	回復	可能性あり
不眠症	投与3日後 *	投与9日後 *	軽度	なし	回復	おそらくなし
鎮静	投与7日後 *		中等度	なし	未回復	おそらくあり
頭痛	投与7日後 *	投与15日後 *	軽度	なし	回復	おそらくなし
錐体外路障害（筋緊張亢進：筋緊張）	投与8日後 *		中等度	なし	未回復	おそらくあり
錐体外路障害（振戦：パーキンソニズムに関連）	投与8日後 *		中等度	なし	未回復	おそらくあり
錐体外路障害-パーキンソニズムに関連した固縮	投与8日後 *		重度	なし	未回復	おそらくあり
高血圧	投与8日後 *	投与15日後 *	中等度	なし	回復	可能性あり
落ち着きのなさ（アカシジア）	投与9日後 *	投与19日後 *	重度	なし	回復	おそらくあり
不眠症	投与9日後 *	投与33日後 *	重度	なし	回復	おそらくあり
不安	投与9日後 *	投与36日後 *	重度	なし	未回復	おそらくあり
嘔吐	投与11日後 *	投与12日後 *	中等度	なし	回復したが後遺症あり	おそらくなし
発熱	投与11日後 *	投与13日後 *	軽度	なし	回復	おそらくなし

治験薬との関連性

治験責任医師は、錐体外路障害を治験薬と**おそらく関連あり**と判断した。
治験依頼者の評価では、錐体外路障害は治験薬と**関連の可能性あり**と判断された。

アルコール中毒、過量投与（被験者識別番号 122006）

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：25 歳）
性別： 男性
体重： 90 kg
身長： 180 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与53日後*	54

事象の詳細

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は治験薬の服用を開始した。投与53日後*、被験者は統合失調症の悪化を呈し、その後ビールを 7 杯飲み、幻覚を生じたためジアゼパム 140 mg を服用した。被験者はアルコール中毒（**アルコール中毒**）及びジアゼパム過量服用（**過量投与**）のため入院した。

緊急治療室で被験者には嘔吐を誘発する目的で塩水が与えられた。しかし、この試みは成功しなかった。被験者には胃洗浄が施され、炭素吸着剤が投与された。同日、被験者は回復して退院した。

治験責任医師の見解は、経過観察のため被験者を精神科診療所に入院させる必要があるであった。被験者には幻覚によるアルコール摂取及び精神病の悪化の病歴がある。自殺企図の病歴は報告されていない。

治験責任医師により、被験者の病状の悪化が重度であったことから、本事象は医学的に重要であると判断された。

その他の有害事象

なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、アルコール中毒及び過量投与を治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。

治験依頼者の評価では、アルコール中毒及び過量投与は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。本被験者の飲酒行動及び薬物摂取は幻覚によるものに過ぎず、これらの幻覚は基礎疾患である統合失調症によるものと考えられる。抗精神病薬の効果は全ての事象に対して認められない。

*新薬情報提供時に置換えた

自殺念慮、自殺企図、うつ病（被験者識別番号 123004）

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：33 歳）
性別： 男性
体重： 69 kg
身長： 175 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与55日後 *	56

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 投与55日後 * まで治験薬を服用していた。被験者が治験参加への同意を撤回したため、治験薬投与は中止された。 投与58日後 * 、被験者は侵入的自殺念慮**（自殺念慮）**を呈し、自殺未遂を繰り返した**（自殺企図）**。これらの自殺未遂は明らかに症状の増悪時期と関連している。また、被験者は重度のうつ病を突然発症した。被験者は入院し、精神病後のうつ病**（うつ病）**と診断された。被験者は電撃療法を受け、オランザピンを 5 日間投与され、その後クロザピン投与に変更された。 投与72日後 * 、被験者は回復して退院した。

被験者の病歴に自殺念慮及び自殺企図はなかった。治験責任医師の見解は、今回の事象は明らかに統合失調症の増悪に関連しているであった。

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
疲労	投与6日後 *	投与10日後 *	中等度	なし	回復	おそらくあり
軽度アカシジア	投与14日後 *	投与24日後 *	軽度	なし	回復	おそらくあり
錯乱状態	投与17日後 *	投与18日後 *	重度	なし	回復	可能性あり
疲労	投与17日後 *	投与18日後 *	重度	なし	回復	可能性あり
錐体外路症状（アカシジア）	投与32日後 *	投与50日後 *	軽度	なし	回復	おそらくあり
うつ病の症状	投与50日後 *	投与72日後 *	重度	なし	データなし	可能性あり
錐体外路症状の悪化（アカシジア）	投与51日後 *	投与56日後 *	中等度	減量	回復	おそらくあり
統合失調症の悪化	投与58日後 *	投与94日後 *	重度	該当せず	回復	可能性あり

治験薬との関連性

治験責任医師は、自殺念慮、自殺企図及びうつ病を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、自殺念慮、自殺企図及びうつ病は治験薬と**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

自殺既遂（被験者識別番号 127004）

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： 85.1 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与150日後*	151

事象の詳細

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は治験薬の服用を開始した。 投与151日後* 、被験者は統合失調症（妄想型）の悪化を呈し、屋根裏部屋で首吊り自殺をした**（自殺既遂）**。自殺が遂行されたのはおそらく午前 5 時と思われる。被験者は遺書を残しており、それには「自分は屋根裏部屋にいて父親だけが自分を訪ねてくるだろう」と書かれていた。

精神病の病歴：被験者には統合失調症又は統合失調感情障害の悪化の病歴があり、このうち 1 回は入院し、2 ~ 3 回は入院しなかった。他の精神障害は、過去及びスクリーニング時に認められなかった。スクリーニング時に実施された試験による。治験参加前及び治験参加中、被験者に自殺の危険性は認められなかった。被験者は過去に 1 度も自殺未遂を図ったことはなかった。被験者にうつ病の病歴はなかったが、統合失調症の症状として陰性症状も認められた。

剖検結果：縊頚による窒息。頚部の索状痕、後方に向かい上昇、深さは不均一（物干し用ロープによる絞扼）。胸膜下に点状に血液が溢流した急性肺気腫。脳腫脹。内臓の急性溢血。体内に大量の暗赤色流動性血液。脂肪肝の所見。顔の細かい擦過傷。皮膚の瘢痕。

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
鎮静	投与68日後*		軽度	減量	未回復	おそらくあり
勃起障害	投与74日後*		中等度	減量	未回復	おそらくあり
性欲消失	投与74日後*		重度	減量	未回復	おそらくあり
不眠症	投与95日後*		中等度	なし	未回復	おそらくなし
妄想の悪化	投与100日後*	投与112日後*	軽度	増量	回復したが後遺症あり	おそらくなし
軽うつ病	投与123日後*	投与151日後*	軽度	なし	データなし	おそらくなし
悪心	投与129日後*	投与132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、自殺既遂を治験薬と**関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、自殺既遂は治験薬と**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

自殺企図（被験者識別番号 128006）

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：21 歳）
性別： 男性
体重： 68 kg
身長： 183 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与23日後 *	24

事象の詳細

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は治験薬の服用を開始した。 投与13日後 * 、治験薬の投与量が増加された。10 日後、被験者は自殺企図のため入院した。被験者はビールを 3 リットル飲み、治験薬ではなくアルプラゾラムを過量服用した（10 錠、全量 20 mg）。結果として、被験者は傾眠を呈した。被験者は中毒症状による自殺企図**（自殺企図）**と診断された。治験薬投与は中止され、被験者は治験から脱落した。被験者には強制利尿が行われ、ハロペリドールが投与された。 投与63日後 * 、被験者は回復して退院した。

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
体重増加	投与開始同月 *	投与約1ヶ月後 *	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、自殺企図を治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。
治験依頼者の評価では、自殺企図は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。有害事象と治験薬との因果関係の評価は、時系列基準、臨床基準及び書誌学的基準により行われた。

自殺既遂（被験者識別番号 130013）

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： 記載なし
身長： 189 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与255日後 *	256

事象の詳細

20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日、32 歳の男性被験者は治験薬の服用を開始した。 投与256日後 * 、被験者は統合失調症の悪化を呈した。被験者は縊頚により自殺した**（自殺既遂）**。

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	投与2日前 *	投与6日後 *	軽度		回復	
肝障害	投与8日後 *		軽度	なし	未回復	おそらくなし
毛包炎（背部に赤色斑）	投与233日後 *	投与256日後 *	中等度	なし	データなし	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、自殺既遂を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、自殺既遂は治験薬と**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 131010）

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：25 歳）
性別：	男性	
体重：	72 kg	
身長：	169 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与32日後*	33

事象の詳細

20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日、被験者は治験薬の服用を開始した。投与32日後*、被験者は縊頚により自殺した**（自殺既遂）**。自殺前の被験者の精神状態は安定しており、うつ病又は統合失調症の悪化を示す徴候は認められていなかった。抗不安薬又は精神活性物質の乱用は見られなかった。これ以前に被験者が自殺念慮を示したことは一度もなかった。剖検結果によると、被験者は縊頚による窒息死であった。剖検は被験者の死後 48 時間に実施された。血中アルコールは検出されず、治験薬の痕跡が若干認められた。

剖検所見：死因：縊頚による窒息
根拠：首に開放した一筋の索状痕（麻のロープの絞扼）
窒息の徴候：
-軽度の脳腫脹
-硬膜静脈洞及び心臓に流動性血液
-胸膜下及び心外膜下の溢血斑（胸膜下及び心外膜下に溢流した血液）
-下肢に散在した静脈瘤（血液溢流）
-軽度の肺腫脹
他の所見：
-右手の甲の蒼白を伴う出血及び皮膚表面の擦過傷
-初期のアテローム性動脈硬化症

被験者の死は変死であった。縊頚による窒息を原因とした死亡では、ロープの頚部圧迫により下記の一連の機序が起こる：
-大きな頚動脈の間にあり、血中の酸素濃度を調節する神経と筋の束（頚動脈小体）が刺激され、急速に意識が消失。
-頭部が屈曲して頚部臓器が持ち上がることで喉頭の入口が舌根により閉塞。
-縊頚の圧力により気道が閉塞するまでの圧迫。

外見所見及び剖検では、被験者の死因となる、死因に関与する、及び被験者の死に他人が関与した徴候となるような暴行を示す機械的外力による他の徴候は何も認められなかった。剖検の際、重篤な病理学的変化は認められず、初期の動脈硬化のみ認められた。被験者が発見された際、生命の徴候はなく、適時及び適切な治療は適応外とした。剖検時、完全に筋肉硬直しており、死斑はたとえ硬い物を用いても形成されたとは考えられず、死亡から剖検までに 48 時間経過していたことを示している。遺体の血液を用いた化学的中毒検査でアルコールは 0.00 g/kg であった。

その他の有害事象

なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、自殺既遂を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、自殺既遂は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

扁桃炎、頚部膿瘍（被験者識別番号 132027）

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：	134 kg
身長：	176 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与331日後*	332

事象の詳細

20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日、被験者は治験薬の服用を開始した。 投与132日後* から扁桃炎を発症した。 投与137日後* 、被験者は扁桃炎**（扁桃炎）**及び頚部膿瘍**（頚部膿瘍）**のため入院した。 投与138日後* 、被験者は頚部膿瘍の外科手術を受けた。被験者にはアモキシシリンが投与された。治験薬投与は継続され、 投与139日後* に被験者は回復して退院した。

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
鎮静	投与2日後*	投与25日後*	中等度	なし	回復	おそらくあり
インフルエンザ	投与28日後*	投与47日後*	中等度	なし	回復	なし
不安	投与75日後*	投与93日後*	中等度	中断	回復	おそらくあり
幻覚の悪化（幻聴）（統合失調症の症状）	投与75日後*	投与93日後*	中等度	中断	回復	おそらくあり
扁桃炎	投与132日後*	投与143日後*	中等度	なし	回復	なし
被害妄想	投与205日後*	投与213日後*	中等度	なし	回復	可能性あり
被害妄想	投与216日後*	投与231日後*	中等度	なし	回復	可能性あり
妄想の悪化	投与216日後*	投与231日後*	中等度	なし	回復	可能性あり
幻聴（統合失調症の症状）	投与326日後*	投与345日後*	重度	中断	回復	おそらくあり

治験薬との関連性

治験責任医師は、扁桃炎及び頚部膿瘍を治験薬と**関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、扁桃炎及び頚部膿瘍は治験薬と**関連なし**と判断された。

うつ病、自殺念慮、うつ病、自殺念慮（被験者識別番号 133003）

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： 女性
体重： 66.9 kg
身長： 158 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与56日後 *	57

事象の詳細

20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日、被験者は治験薬の服用を開始した。 投与55日後 * 、被験者は入院した。被験者は精神病後のうつ病**（うつ病）**及び自殺念慮**（自殺念慮）**を呈した。自殺念慮の重症度は、入院が必要な程度であった。被験者は自殺傾向の発作の病歴はなかった。退院後の生活に対処するための新しい仕事における問題及び家庭における問題が、抑うつ症状を発症する一因となった可能性のある要素として報告された。治験薬投与は中止され、被験者は治験から脱落した。被験者にはロラゼパムが投与された。 投与75日後 * 、被験者は回復して診療所に移された。

3 日後の 投与78日後 * 、被験者は再び自殺念慮を呈した。被験者は再入院した。被験者は統合失調症後のうつ病**（うつ病）**及び自殺念慮**（自殺念慮）**と診断された。被験者には退院後の生活に対処するための家庭における問題があった。被験者は診療所に滞在中、半日を家庭で過ごす必要があり、このことがうつ病発症の一因となったと報告された。被験者にはミルタザピン、オランザピン及び citalopram が投与された。 投与105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
パニック発作	投与3日前 *	投与3日前 *	軽度		回復	
背部痛	同日 *	投与4日後 *	軽度	なし	回復	なし
浮動性めまい	投与1日後 *	投与1日後 *	軽度	なし	回復	可能性あり
パニック発作	投与4日後 *	投与4日後 *	軽度	なし	回復	可能性あり
浮動性めまい	投与6日後 *	投与6日後 *	軽度	なし	回復	可能性あり

治験薬との関連性

治験責任医師は、最初のうつ病及び自殺念慮を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、最初のうつ病及び自殺念慮は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

治験責任医師は、2 回目のうつ病及び自殺念慮を治験薬と**関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、2 回目のうつ病及び自殺念慮は治験薬と**関連なし**と判断された。

うつ病、不安（被験者識別番号 133008）

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：25 歳）
性別：	男性	
体重：	67.8 kg	
身長：	186 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与45日後*	46

事象の詳細

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は治験薬の服用を開始した。 投与45日後* 、被験者は（中等度から重度の）抑うつ症状、悲嘆、興味喪失及び非特異的不安のため入院した。被験者は統合失調症後のうつ病**（うつ病）**及び不安**（不安）**と診断された。治験薬投与は中止され、被験者は治験脱落となった。被験者にはロラゼパムが投与された。
投与232日後*、被験者は回復して退院した。

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
嘔吐	投与6日後*	投与21日後*	軽度	なし	回復	おそらくなし
非特異的心室内伝導遅延	投与21日後*	投与42日後*	軽度	なし	回復	なし
右心室伝導遅延	投与45日後*	投与49日後*	軽度	該当せず	回復	なし
咳嗽	投与46日後*		軽度	該当せず	未回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、うつ病及び不安を治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。
治験依頼者の評価では、うつ病及び不安は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。抗精神病薬の効果が全事象で認められない。弊社の見解では、症状の増悪/悪化の原因は治験薬ではなく治療対象である原疾患の可能性が高いと判断した。

アカシジア、自殺企図（被験者識別番号 134002）

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：53 歳）
性別：	女性	
体重：	61.7 kg	
身長：	158 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与26日後*	27

事象の詳細

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は治験薬の服用を開始した。投与18日後*、被験者はアカシジア**（アカシジア）**を発症した。 投与21日後* 、被験者はリチウム中毒による自殺を試みた**（自殺企図）**。治験実施施設の職員によると、被験者は重度のアカシジアのため自殺傾向があった。本治験期間中、被験者は再度自殺を試みることはなかった。
投与26日後*、治験薬投与は中止された。 投与30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
下肢の不快感	投与2日後*	投与7日後*	軽度	なし	回復	おそらくなし
悪夢	投与2日後*	投与9日後*	軽度	なし	回復	可能性あり
アカシジア	投与14日後*	投与18日後*	中等度	なし	回復	おそらくあり
嘔吐	投与21日後*	投与21日後*	重度	なし	回復	なし
うつ病	投与26日後*		軽度	該当せず	未回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、アカシジア及び自殺企図を治験薬と**おそらく関連あり**と判断した。
治験依頼者の評価では、アカシジア及び自殺企図は治験薬と**関連の可能性あり**と判断された。

甲状腺腺腫（被験者識別番号 135001）

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：53 歳）
性別：	女性	
体重：	51.8 kg	
身長：	164 cm	
人種：	アジア人	

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 BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与54日後＊	55

事象の詳細

投与約1年前＊、被験者は超音波検査により甲状腺に結節が 1 個あると診断された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は治験薬の服用を開始した。 投与44日後＊ 、超音波により退行性病変である甲状腺の結節が 11 個認められた。被験者は甲状腺の嚢胞腺腫**（甲状腺腺腫）**と診断された。被験者が追跡不能となったため、重篤な有害事象の最終的な転帰に関する情報は得られていない。

投与54日後＊ 、治験薬投与は 投与2日後＊ に発症した重度の不安（不安）及びの重度の運動性不穏状態（アカシジア）のため中止された。 投与60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
背部痛	投与約1ヶ月後＊	投与23日後＊	軽度	なし	回復	なし
鎮静	投与7日後＊	投与55日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
口内乾燥	投与8日後＊	投与24日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
高血圧の増悪	投与52日後＊	投与55日後＊	軽度	なし	回復	なし
耐糖能異常	投与56日後＊		軽度	該当せず	データなし	可能性あり
鎮静	投与56日後＊		軽度	該当せず	未回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、甲状腺腺腫を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、甲状腺腺腫は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

治験責任医師は、不安及びアカシジアを治験薬と**おそらく関連あり**と判断した。

自殺念慮（被験者識別番号 135003）

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：	男性	
体重：	72 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与8日後＊	9

事象の詳細

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は治験薬の服用を開始した。 投与6日後＊ 、治験薬の投与量が増加された。治験薬増量後の 投与8日後＊ 、被験者は激越を呈し、自殺行為に及んだ**（自殺念慮）**。治験薬投与は中止され、被験者は治験から脱落した。被験者にはロラゼパムが投与された。 投与12日後＊ 、被験者は回復し、激越及び自殺念慮は消失した。

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1日前＊	投与1日前＊	軽度		回復	
悪心	投与1日前＊	投与1日前＊	軽度		回復	
悪心	投与2日後＊	投与2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、自殺念慮を治験薬と**おそらく関連あり**と判断した。
治験依頼者の評価では、自殺念慮は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。激越及び自殺傾向は被験者の既存の病状の悪化によるものである。

失神（被験者識別番号 137002）

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：	78 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与27日後＊	28

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日から 投与27日後＊ まで治験薬を服用していた。投与27日後＊、効果不十分のため治験薬投与は中止された。投与28日後＊、被験者は音楽療法の場に突然現れ、椅子に腰掛けて崩れ落ちた**（失神）**。すぐに医師の診察を受けた。下肢を高い状態にした後、30 秒以内に被験者は意識を取り戻した。被験者は、失神する前にめまいを感じたこと、ここ数日あまり水分を摂取していないと述べた。30 ~ 45 分後に採血したところ、被験者は再度倒れ、30 秒間の意識消失を 2 度起こした。同日、被験者は回復したが、経過観察のため 3 日間入院した。心電図検査（ECG）が実施されたが、異常は認められなかった。 投与32日後＊ 、被験者は退院した。

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
悪心	投与2日前＊	投与1日後＊	軽度		回復	
嘔吐	投与2日前＊	投与1日後＊	軽度		回復	
悪心	投与4日後＊	投与4日後＊	軽度	なし	回復	なし
鎮静（日中）	投与6日後＊	投与27日後＊	軽度		回復	おそらくあり
浮動性めまい	投与33日後＊	投与33日後＊	軽度	該当せず	回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、失神を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、失神は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

うつ病（被験者識別番号 139001）

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：	男性	
体重：	81.7 kg	
身長：	184 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与227日後＊	228

事象の詳細

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日、被験者は治験薬の服用を開始した。 投与51日後＊ 、被験者は中等度のうつ病及び自殺念慮（軽度）のため入院した。被験者は精神病後のうつ病**（うつ病）**と診断された。治験薬投与は継続され、ミルタザピン投与が開始された。 投与114日後＊ 、被験者は回復して退院した。

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
右腕の母斑細胞性母斑	投与3日前＊	投与25日後＊	軽度		回復	
結膜炎	投与4日後＊	投与15日後＊	中等度	なし	回復	おそらくなし
長距離ジョギング後の膝の疼痛	投与12日後＊	投与19日後＊	中等度	なし	回復	おそらくなし
鎮静	投与約2ヶ月後＊		中等度	中止	未回復	おそらくあり
体重増加	投与82日後＊	投与227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、うつ病を治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。
治験依頼者の評価では、うつ病は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。抗精神病薬の効果が全事象で認められない。被験者は精神病後のうつ病を呈したが、これは基礎疾患におそらく関連すると考えられる。

うつ病、統合失調症（被験者識別番号 139004）

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：37 歳）
性別： 女性
体重： 63 kg
身長： 161 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与364日後＊	365

事象の詳細

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は治験薬の服用を開始した。 投与257日後＊ 、被験者は統合失調症**（統合失調症）**の増悪及び抑うつ症状**（うつ病）**のため入院した。治験薬投与は継続され、被験者には更にエスシタロプラムが投与された。 投与358日後＊ 、被験者は回復して退院した。

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
上腹部痛	投与144日後＊	投与約7ヶ月後＊	中等度	なし	回復	おそらくなし
頭痛	投与144日後＊	投与約7ヶ月後＊	中等度	なし	回復	おそらくあり
鎮静	投与144日後＊	投与約7ヶ月後＊	重度	なし	回復	可能性あり
左腕の不随意運動	投与約6ヶ月後＊		軽度	なし	未回復	おそらくなし
体重増加	投与257日後＊	投与364日後＊	中等度	なし	回復したが後遺症あり	可能性あり
頭痛	投与262日後＊	投与308日後＊	中等度	なし	回復したが後遺症あり	可能性あり

治験薬との関連性

治験責任医師は、統合失調症及びうつ病を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、統合失調症及びうつ病は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

うつ病、統合失調症、妄想型（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：54 歳）
性別：	女性
体重：	60 kg
身長：	168 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与91日後 *	92

事象の詳細

20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日、被験者は治験薬の服用を開始した。 投与42日後 * 、被験者は抑うつ症候群のため入院し、妄想型統合失調症（**統合失調症、妄想型**）及び寛解後の抑うつ症候群**（うつ病）**と診断された。治験薬投与は継続され、治験から脱落しなかった。被験者には更にエスシタロプラムが投与された。 投与90日後 * 、被験者は後遺症（一部の抑うつ症状）があったものの、寛解後の抑うつ症候群から回復し、同日に退院した。

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
疲労	投与20日後 *		中等度	なし	データなし	おそらくあり
鼓腸	投与27日後 *		軽度	なし	データなし	可能性あり
意欲喪失	投与27日後 *		軽度	なし	データなし	おそらくなし
食欲喪失	投与27日後 *	投与35日後 *	軽度	なし	回復	可能性あり
悲嘆	投与27日後 *	投与35日後 *	軽度	なし	回復したが後遺症あり	おそらくなし
抑うつ症候群	投与35日後 *	投与41日後 *	軽度	なし	回復したが後遺症あり	おそらくなし
抑うつ症候群	投与42日後 *	投与68日後 *	中等度	なし	回復したが後遺症あり	おそらくなし
抑うつ症候群	投与69日後 *		重度	なし	データなし	おそらくなし

治験薬との関連性

治験責任医師は、うつ病を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、うつ病は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

うつ病、自殺念慮（被験者識別番号 139008）

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：21 歳）
性別： 男性
体重： 85.5 kg
身長： 175 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与82日後*	83

事象の詳細

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日、被験者は治験薬の服用を開始した。 投与17日後＊ 以降、被験者は軽度のうつ病を発症した。投与82日後*、被験者は自殺念慮を伴ううつ病を発症した。被験者はうつ病**（うつ病）**及び自殺念慮**（自殺念慮）**と診断された。治験薬投与は中止され、被験者は治験から脱落した。被験者にはオランザピン、ミルタザピン及びリチウムが投与された。 投与102日後＊ の退院時には、被験者はうつ病及び自殺念慮は回復していた。

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
うつ病	投与17日後*	投与102日後*	軽度	なし	回復したが後遺症あり	おそらくなし
咽頭痛	投与20日後*	投与22日後*	軽度	なし	回復	可能性あり
咳嗽	投与43日後*	投与66日後*	軽度	なし	回復	なし
アカシジア	投与66日後*	投与74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、うつ病及び自殺念慮を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、うつ病及び自殺念慮は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

自殺念慮、うつ病（被験者識別番号 139015）

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
体重： 86 kg
身長： 179 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与25日後*	26

事象の詳細

20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted]日、被験者は治験薬の服用を開始した。 投与25日後＊ 、被験者は自殺念慮**（自殺念慮）**を伴ううつ病**（うつ病）**を発症した。治験薬投与は中止され、被験者は治験から脱落した。被験者にはリチウムが投与された。 投与55日後＊ 、被験者は後遺症（うつ病は改善傾向だが症状は継続）があったものの、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
うつ病	投与6日後*		中等度	なし	未回復	おそらくなし

治験薬との関連性

治験責任医師は、うつ病及び自殺念慮を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、うつ病及び自殺念慮は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

非心臓性胸痛（被験者識別番号 141002）

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：23 歳）
性別： 男性
体重： 80 kg
身長： 178 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与366日後*	367

事象の詳細

20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日、被験者は治験薬の服用を開始した。 投与26日後* の晩に、被験者は中等度の拍動性胸痛のため入院した。被験者は左上腕への疼痛の放散も報告したが、左肩若しくは左上腕に疼痛はなかった。被験者の身体学的検査、臨床検査結果、心電図及びモニタリングでは、病的所見は認められなかった。被験者は鎮痛薬を投与され、回復した。翌日の 投与27日後* に被験者は退院した。
治験責任医師の意見では、胸痛は心身症的な原因によるものであり、主要診断である統合失調症の一症状であるとのことであった**（非心臓性胸痛）**。

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
動悸	投与19日後*	投与23日後*	軽度	なし	回復	おそらくなし
ALT 増加	投与21日後*	投与42日後*	軽度	なし	回復	可能性あり
頭痛	投与25日後*	投与25日後*	中等度	なし	回復	おそらくなし
頭痛	投与39日後*	投与39日後*	中等度	なし	回復	おそらくなし
上腹部痛	投与42日後*	投与84日後*	軽度	なし	回復	なし
関節痛、膝	投与68日後*	投与75日後*	軽度	なし	回復	なし
頭痛、間欠性	投与81日後*	投与366日後*	軽度	なし	回復したが後遺症あり	おそらくなし
動悸	投与148日後*	投与148日後*	軽度	なし	回復	なし
霧視	投与151日後*	投与196日後*	軽度	なし	回復	なし
動悸	投与206日後*	投与206日後*	軽度	なし	回復	おそらくなし
筋固縮（硬直 - パーキンソニズムに関連しない）	投与213日後*	投与280日後*	軽度	なし	回復	可能性あり
回転性めまい	投与221日後*	投与222日後*	軽度	なし	回復	おそらくなし
鼻咽頭炎	投与294日後*	投与301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、非心臓性胸痛を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、非心臓性胸痛は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

不安、てんかん、てんかん（被験者識別番号 146005）

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： 99.9 kg
身長： 169 cm
人種： 該当せず

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 BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与67日後＊	68

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日から治験薬を服用していた。被験者は 投与48日後＊ から治験薬の投与を中止していた。 投与50日後＊ に被験者は不安（**不安**）のため入院したが、これはその後（検査後に）、被験者が不安発作の前に経験していたてんかん発作（**てんかん**）に続発すると考えられた。治験薬の投与は再開された。被験者は治験から脱落しなかった。被験者は回復し、 投与62日後＊ に退院した。

投与66日後＊に被験者は、1 日のうちに 3 度のてんかん発作（**てんかん**）が起こったため、再度入院した。治験薬の投与は中止され、被験者は治験から脱落した。被験者はクロナゼパムを投与された。脳の断層撮影検査では異常はみられなかった。 投与67日後＊ に被験者は回復した。

その他の有害事象

なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、てんかん及び不安の初回の発作を治験薬と**関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、てんかん及び不安の初回の発作は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

治験責任医師は、てんかん及び不安の 2 回目の発作を治験薬と**おそらく関連あり**と判断した。
治験依頼者の評価では、てんかん及び不安の 2 回目の発作は治験薬と**関連の可能性あり**と判断された。

うつ病、統合失調症、妄想型（被験者識別番号 148002）

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：54 歳）
性別： 女性
体重： 52 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 5-10 mg BID	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与143日後＊	144

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日から治験薬を服用していた。 投与119日後＊ に被験者は、迫害観念を伴う不安と苦悩（**統合失調症、妄想型**）、悲壮感及びうつ病（**うつ病**）を経験した。被験者は入院し、アミトリプチリンとロラゼパムにより治療された。治験薬の投与は継続された。被験者は治験から脱落しなかった。投与約9ヶ月後＊に、被験者の精神病の症状に明らかな改善がみられると報告された。被験者は苦悩が軽減し、異常な思考は報告していない。被験者は治験中に自殺念慮を示していない。被験者の社会能力は徐々に改善している。被験者は回復し、 投与187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
外陰膣真菌感染	投与19日後＊	投与28日後＊	中等度	なし	回復	なし
疲労	投与24日後＊	投与25日後＊	中等度	減量	回復	可能性あり
鼓腸	投与31日後＊		中等度	なし	データなし	おそらくなし
倦怠感	投与31日後＊	投与31日後＊	軽度	なし	回復	おそらくなし

治験薬との関連性

治験責任医師は、統合失調症、妄想型及びうつ病を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、統合失調症、妄想型及びうつ病は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

統合失調症、自殺念慮（被験者識別番号 148017）

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：37 歳）
性別： 女性
体重： 90 kg
身長： 162 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 5-10 mg BID	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与14日後*	15

事象の詳細

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は治験薬の服用を開始した。 投与2日後* 、被験者は軽度の悪心**（悪心）**を発症した。治験薬投与はこの有害事象（悪心）のため 投与14日後* に中止された。被験者は同日に回復した。
投与20日後* より被験者は自殺念慮、悲壮感及び不眠症を呈した。被験者は入院し、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。被験者はオランザピンとシアメマジンにより治療された。被験者は回復し、投与45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
悪心	投与2日後*	投与14日後*	軽度	中止	回復	おそらくなし
便秘	投与2日後*	投与15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、悪心を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
治験責任医師は、統合失調症及び自殺念慮を治験薬と**関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、統合失調症及び自殺念慮は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

交通事故（被験者識別番号 152001）

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： 69 kg
身長： 175 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 QD	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与364日後*	365

事象の詳細

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は治験薬の服用を開始した。 投与211日後* 、被験者は交通事故**（交通事故）**に巻き込まれた。被験者は同日に外傷病棟に入院した。被験者には頭蓋外傷、右手首の骨折、左脚の 2 本の骨の骨折、左鎖骨骨折及び前頭部の創傷があった。血中アルコール濃度は 2.35 g/L であった。
治験薬の投与は継続され、被験者は治験から脱落しなかった。 投与239日後* から 投与332日後* まで、及び 投与335日後* から 投与336日後* まで、被験者はリハビリテーション科に入院した。 投与245日後* 、右腓腹静脈の深部静脈血栓症（おそらく最近の）が発見され、Previscan®（ペントキシフィリン）による治療を受けた。投与359日後* に、被験者は後遺症（歩行困難）はあるが回復した。

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
体重増加	投与42日後*		中等度	なし	未回復	可能性あり
アカシジア	投与142日後*	投与287日後*	中等度	なし	回復	おそらくあり
疲労骨折	投与149日後*	投与196日後*	中等度	なし	回復	なし
気分障害	投与196日後*	投与287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、交通事故を治験薬と**関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、交通事故は治験薬と**関連なし**と判断された。

多発性硬化症（被験者識別番号 156004）

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：41 歳）
性別： 男性
体重： 54 kg
身長： 165 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 5-10 mg BID	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] 日から治験薬を服用していた。被験者の既往歴には、投与約1年前*から左脚の錐体路症候群があった。 投与15日後* 、被験者は左脚の錐体路症状及び左側の顔面非対称を呈し、多発性硬化症**（多発性硬化症）**が疑われた。治験薬の投与は 投与28日後* に中止され、被験者は治験から脱落した。 投与48日後* に実施された MRI スキャンでは、脱髄性病変が主に半楕円形中心と脳室周囲の位置に認められた。被験者の年齢を考慮すれば、多発性硬化症の病変であることが明らかに示唆された。この重篤な有害事象の症状は、慢性の病態であることから、報告時にはまだ未回復であった。

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
下痢	投与30日後*	投与31日後*	軽度	該当せず	回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、多発性硬化症を治験薬と**関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、多発性硬化症は治験薬と**関連なし**と判断された。

胃腸出血（被験者識別番号 177012）

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： 77 kg
身長： 179 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与370日後*	371

事象の詳細

20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は治験薬の服用を開始した。 投与9日前* 、被験者は胃腸出血の疑い**（胃腸出血）**のため内科に入院した。被験者は嘔吐及び腹痛を呈した。観察により、疑われた胃腸出血は確認されなかった。治験薬の投与は継続され、被験者は治験から脱落しなかった。被験者はパントプラゾール、セフロキシム及びエタンシラートによる治療を受けた。輸液が施され、被験者は食事療法を開始した。 投与357日後* 、被験者は回復し、退院した。フォローアップを容易にするために被験者は同日に精神科病棟に転科となり、医学的な理由及び重要な医学的変化は発生していなかった。統合失調症の悪化は認められなかった。 投与373日後* 、被験者は精神科病棟から退院した。

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
便秘	投与5日後*	投与12日後*	中等度	なし	回復	なし
頭痛	投与12日後*	投与12日後*	中等度	なし	回復	なし
性的興奮（増加）	投与28日後*	投与34日後*	中等度	なし	回復	なし
体重増加	投与252日後*		軽度	なし	未回復	可能性あり
膵炎（疑い）	投与370日後*		軽度	なし	未回復	可能性あり

治験薬との関連性

治験責任医師は、胃腸出血を治験薬と**関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、胃腸出血は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

自殺企図（被験者識別番号 180018）

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： 68.3 kg
身長： 181 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与364日後*	365

事象の詳細

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は治験薬の服用を開始した。 投与286日後* 、被験者は自殺する意図でアンフェタミンを過量に（約 30 錠）服用した**（自殺企図）**。 投与287日後* に被験者は入院した。被験者は過量投与による頭痛、高血圧及び譫妄を呈した。被験者は水分と電解質の静脈内補給による治療を受けた。治験薬の投与は 1 日中断され、 投与288日後* に再開された。被験者は回復し、 投与305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

治験責任医師は、自殺企図を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、自殺企図は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

自殺念慮（被験者識別番号 181006）

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
体重： 81.2 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与110日後*	111

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から治験薬を服用していた。 投与92日後* より、うつ病に対しセルトラリンが追加投与された。 投与108日後* に被験者のうつ病は、重度まで悪化した。治験薬の投与はこの有害事象（うつ病［**うつ病**］）のため 投与110日後* に中止された。
定期診察で医師は、被験者の状態が非常に悪いことに気付いたが、薬剤の変更あるいは入院を望まなかった。しかし 投与111日後* 、被験者は自殺念慮**（自殺念慮）**のため入院し、リスペリドンを投与された。被験者は回復し、投与119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
うつ病	投与90日後*	投与102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、うつ病を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
治験責任医師は、自殺念慮を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、自殺念慮は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

統合失調感情障害、躁病（被験者識別番号 182014）

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：	女性
体重：	71 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与239日後*	240

事象の詳細

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は治験薬の服用を開始した。 投与196日後* 、被験者は妄想症の悪化のため入院し、統合失調感情障害**（統合失調感情障害）**と診断された。治験薬の用量が 2 日間にわたり徐々に増量された。投与198日後* に、被験者は高用量の薬剤を服用していた。被験者は回復し、 投与204日後* に退院した。

投与222日後* より被験者は極度に活動的となり、不眠を経験し、刺激され易く、無益な買い物をし、不合理な活動を行っていた。被験者は 投与230日後* に入院し、統合失調感情障害の躁状態の悪化**（躁病）**と診断された。被験者はおそらく自己判断で治験薬の投与を 投与222日後*から投与224日後*まで中断していた（それ以前にも中断していた可能性がある）。被験者は再び治験薬を高用量で投与されたが、 投与239日後* に治験への参加を中止した。中止の理由は、治験薬の服薬不遵守であった。被験者はロラゼパム、オランザピン及びバルプロ酸による治療を受けた。被験者は回復し、 投与270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2日前*	投与2日前*	軽度		回復	
咽頭痛	投与2日後*	投与7日後*	軽度	なし	回復	なし
鼻咽頭炎	投与13日後*	投与21日後*	軽度	なし	回復	なし
失神	投与209日後*	投与209日後*	軽度	なし	回復	可能性あり
躁病	投与222日後*		中等度	なし	未回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、統合失調感情障害を治験薬と**関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、統合失調感情障害は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

治験責任医師は、躁病を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、躁病は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

うつ病、統合失調症、妄想型、統合失調症、妄想型（被験者識別番号 182019）

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：26 歳）
性別：	男性
体重：	74.5 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与189日後*	190

事象の詳細

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は治験薬の服用を開始した。入院の前週に、被験者は婚約者との心的外傷による心理的ストレス下にあり、その結果として 投与170日後* に再入院した。被験者は妄想型統合失調症**（統合失調症、妄想型）**及び抑うつ反応**（うつ病）**と診断された。治験薬の投与は継続され、被験者はフルボキサミン、ロラゼパム及びジアゼパムによる治療を受けた。被験者は 投与183日後* に退院した。退院時、被験者は妄想症状を呈していなかった。また、被験者の気分と活動性は改善していた。

投与約6ヶ月後*半ばから被験者は極度に活発となり、刺激され易く、不眠と不安を呈した。被験者は母親に、（6 階の）窓から飛び降りると話していた。被験者は、治験薬の服用を 投与187日後* に自己判断で中止していた。

投与189日後*に被験者は入院し、妄想型統合失調症**（統合失調症、妄想型）**と診断された。被験者の治験薬投与の再開が 投与189日後* に計画されていたが、被験者は治験薬の服用を拒否した。 投与192日後* に被験者は治験参加への同意を撤回した。同日にズクロペンチキソールによる治療が開始された。被験者は 投与242日後* に、良好な精神状態で退院した。

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1日後*	投与3日後*	軽度	なし	回復	なし
鼻咽頭炎	投与8日後*	投与22日後*	軽度	なし	回復	なし
不眠症	投与19日後*	投与19日後*	軽度	なし	回復	なし
アカシジア	投与約1ヶ月後*	投与29日後*	軽度	なし	回復	可能性あり
一過性の筋硬直（薬剤誘発性パーキンソン症候群に関連する）	投与29日後*	投与31日後*	軽度	なし	回復	可能性あり
一過性の筋硬直（薬剤誘発性パーキンソン症候群に関連する）	投与49日後*	投与49日後*	軽度	なし	回復	可能性あり
鼻咽頭炎	投与55日後*	投与69日後*	中等度	なし	回復	なし
肝臓痛	投与60日後*	投与70日後*	軽度	なし	回復	なし
不眠症	投与88日後*	投与99日後*	軽度	なし	回復	なし
軽うつ病	投与96日後*	投与189日後*	軽度	なし	回復	なし
嘔吐	投与99日後*	投与101日後*	軽度	なし	回復	なし
上腹部痛	投与189日後*	投与194日後*	軽度	なし	回復	おそらくなし
耳感染	投与197日後*	投与217日後*	中等度	該当せず	回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、うつ病及び統合失調症、妄想型の初回の発症を治験薬と**関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、うつ病及び統合失調症、妄想型の初回の発症は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

治験責任医師は、統合失調症、妄想型の 2 回目の発症を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、統合失調症、妄想型の 2 回目の発症は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

大葉性肺炎、統合失調症、統合失調症（被験者識別番号 186007）

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：52 歳）
性別： 男性
体重： 61.8 kg
身長： 165 cm
人種：

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 BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与44日後 *	45

事象の詳細

試験前のウォッシュアウト期間である　投与4日前 *　に、被験者は統合失調症の悪化を経験した。被験者はこの事象のため　同日 *　に入院した。被験者は統合失調症**（統合失調症）**と診断された。重篤な有害事象が発現していたが、被験者は治験への参加を継続した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、治験薬の服用を開始し、更に被験者はロラゼパムも投与された。被験者は回復し、　投与6日後 *　に退院した。

投与12日後 *　に被験者は再入院した。被験者は統合失調症**（統合失調症）**と診断された。治験薬の投与は継続され、ロラゼパムによる治療は継続された。被験者は　投与26日後 *　に回復したが、入院を続けた。

投与39日後 *　、被験者は湿性咳嗽を経験した。　投与41日後 *　に、被験者は発熱とやや息切れを呈しているのが認められた。被験者は救急病棟に転科となり、左下肺葉の肺炎**（大葉性肺炎）**と診断された。被験者はアンピシリンの静注（及び必要に応じ酸素投与）による治療を受け、改善した。　投与43日後 *　、被験者は精神科病棟に戻った。そこで被験者は虚脱状態となった。被験者は褐色の喀痰を喀出した後、呼吸が停止した。被験者は　投与45日後 *　、7:45 AM に死亡した。

報告された死因は気管支肺炎であり、治験責任医師によれば、被験者の死亡の一因となるその他の医学的な問題及び臨床徴候はなかった。剖検は実施されなかった。

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
統合失調症の悪化	投与4日前 *	投与6日後 *	中等度		回復	
擦過傷部位の疼痛	同日 *	投与5日後 *	軽度		回復	
擦過傷–軽微	同日 *	投与8日後 *	軽度	なし	回復	なし
発熱	投与20日後 *	投与24日後 *	中等度	なし	回復	なし
上気道感染	投与20日後 *	投与26日後 *	中等度	なし	回復	なし
後頭部のおでき	投与33日後 *		軽度	なし	未回復	なし
肺炎	投与39日後 *	投与45日後 *	重度	なし	死亡	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、統合失調症の初回の発症を治験薬と**関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、統合失調症の初回の発症は治験薬と**関連なし**と判断された。

治験責任医師は、統合失調症の 2 回目の発症を治験薬と**関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、統合失調症の 2 回目の発症は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

治験責任医師は、大葉性肺炎を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、大葉性肺炎は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

双極 I 型障害、統合失調感情障害（被験者識別番号 191002）

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： 78 kg
身長： 169 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与21日後 *	22

事象の詳細

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は治験薬の服用を開始した。 投与2日後 * に被験者は重症躁病を呈した。被験者はこの重度の有害事象のため 投与10日後 * に入院し、統合失調感情障害の躁病相**（統合失調感情障害）**と診断された。治験薬の投与は継続され、変更はされなかった。被験者は Topamax®（トピラマート）、ジプレキサ®（オランザピン）及びロラゼパムによる治療を受けた。被験者は回復し、 投与13日後 * に退院した。

投与49日後 * に被験者は同意を撤回し、治験から脱落した。 投与131日後 * に被験者は再発し、再度入院した。被験者は精神病（混合性エピソード）を伴ううつ病及び躁病**（双極 1 型障害）**と診断された。被験者は Clopixol®（ズクロペンチキソール）及び Lamictin®（ラモトリギン）による治療を受けた。被験者は 投与148日後 * に退院した。報告時において、被験者にはまだ精神病を伴ううつ病相があった（部分寛解）。

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2日後 *		中等度	なし	データ入手不可能	おそらくなし
軽躁	投与2日後 *		中等度	なし	データ入手不可能	おそらくなし

治験薬との関連性

治験責任医師は、統合失調感情障害及び双極 1 型障害は治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、統合失調感情障害及び双極 1 型障害は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

心筋梗塞（被験者識別番号 192001）

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：38 歳）
性別： 男性
体重： 60 kg
身長： 170 cm
人種： 黒人あるいはアフリカ系アメリカ人

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 BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与364日後 *	365

事象の詳細

胸痛の既往歴のある 38 歳の男性被験者は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬の服用を開始した。 投与18日後 * から 投与20日後 * まで、被験者は非典型的な胸痛を経験した。被験者はパラセタモール、アセチルサリチル酸及びカフェインによる治療を受けた。Week 3 診察時に実施された心電図は、異常と報告された。心臓専門医にコンサルテーションを受け、トロポニン T の検査結果が陽性であった。被験者はさらなる検査のため、 投与21日後 * に入院した。治験薬の投与は同日に中断された。最終診断のために血管造影が 投与22日後 * に実施された。心筋梗塞**（心筋梗塞）**（右冠動脈後下行枝の閉塞）が確認された。治験薬の投与は継続され、被験者はイソソルビドによる治療を受けた。被験者は後遺症はあるが回復し 投与22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3日前 *		軽度		未回復	
胸痛の悪化（心臓関連）	投与18日後 *	投与20日後 *	重度	中断	回復	おそらくなし

治験薬との関連性

治験責任医師は、心筋梗塞を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、心筋梗塞は治験薬と**関連の可能性あり**と判断された。この被験者には胸痛及び高血圧があったことが知られている。しかし、被験者は循環器系の事象が予期されない若い男性であった。トロポニン T 検査の陽性結果が循環器系の異常を強く示唆している。心電図の異常（非典型的であるが）及び胸痛の愁訴が、心筋組織が障害されていたという仮定を更に裏付ける。

体重減少（被験者識別番号 194001）

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：19 歳）
性別： 男性
体重： 56.1 kg
身長： 174 cm
人種： 黒人あるいはアフリカ系アメリカ人

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 BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与364日後*	365

事象の詳細

20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日、被験者は治験薬の服用を開始した。 投与339日後* に被験者は観察及び食生活のモニタリングのため入院した。被験者には食物を買う金がなかったため、体重減少**（体重減少）**を経験していた。 投与364日後* に、治験実施計画書に従い治験薬の投与は中止された（有害事象のためではない）。被験者は回復し、投与394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
傾眠	投与20日後*	投与22日後*	中等度	減量	回復したが後遺症あり	おそらくあり
体重増加	投与84日後*	投与309日後*	中等度	なし	回復	おそらくあり
傾眠	投与87日後*	投与87日後*	軽度	なし	回復	おそらくなし
下痢	投与314日後*	投与332日後*	軽度	なし	回復	なし
嘔吐	投与314日後*	投与332日後*	軽度	なし	回復	なし
頭痛	投与314日後*	投与339日後*	軽度	なし	回復	なし
入眠困難	投与315日後*	投与394日後*	軽度	なし	回復	可能性あり

治験薬との関連性

治験責任医師は、体重減少を治験薬と**関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、体重減少は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

攻撃性、精神病性障害（被験者識別番号 194003）

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：19 歳）
性別：	男性
体重：	52.8 kg
身長：	160 cm
人種：	黒人あるいはアフリカ系アメリカ人

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 BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与309日後*	310

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から治験薬を服用していた。 投与207日後* 、被験者は攻撃的行動**（攻撃性）**のため入院した。被験者は父親により病院に連れて来られた。治験薬の投与は継続された。被験者はこの重篤な有害事象が原因で治験から脱落しなかった。被験者は回復し、 投与252日後* に退院した。

投与307日後* 、被験者は精神病の再発のため入院した**（精神病性障害）**。被験者は言葉による会話をしていなかった。被験者は非常に妄想的で、客観的に幻覚があった。被験者は協力的でなく、攻撃的であった。被験者は日常の全ての活動において監視を必要とする。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371日後* に被験者は回復した。 投与439日後* に被験者は退院した。

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
QT 延長症候群	投与329日後*		中等度	該当せず	未回復	可能性あり

治験薬との関連性

治験責任医師は、攻撃性を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、攻撃性は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

治験責任医師は、精神病性障害を治験薬と**関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、精神病性障害は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

低ナトリウム血症、横紋筋融解症（被験者識別番号 204006）

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： 77.4 kg
身長： 171 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与78日後 *	79

事象の詳細

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は治験薬の服用を開始した。　投与75日後 *　に被験者は約 5 ~ 6 リットルの水を飲み、痙攣発作を起こした後、同日に入院した。被験者は、ジストニア運動及び尿道括約筋の制御喪失と共に、突然意識を失った。その後、被験者の活動性は低下したままで、精神運動性激越は示さなかった。浮動性めまい、悪心及び嘔吐も発現し、自発的に消失した。ナトリウム、塩素、カリウム、カルシウム及びマグネシウムの異常値が、尿素レベルの増加と共に検出された。被験者は高張性食塩水治療及びフロセミドにより治療された。被験者は原発性多飲症に続発する低浸透圧性低ナトリウム血症**（低ナトリウム血症）**と診断された。その 24 時間後に被験者の CPK 及び肝酵素値の増加が認められた。被験者は横紋筋融解症**（横紋筋融解症）**と診断され、CPK 最大値は 30,402 U/L であった。輸液療法後、被験者の血漿中ナトリウム濃度は正常化し、被験者は反応性の増加を自覚し、発熱し始めた。24 時間後に浸透圧は正常化し、発熱は鎮静し、被験者に意識はあった。CPK 値は集中治療室からの退院時に低下しつつあった。

入院中、被験者は精神病プロセスの治療も受けた（統合失調症の悪化はなかった）。治験薬の投与は 投与76日後 * に中断され（朝の投与分が服用されなかった）、同日に再開された（夜の投与分）。治験薬の投与は 投与78日後 * に中止された。報告時に被験者は回復していなかった。

その他の有害事象

なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、低ナトリウム血症及び横紋筋融解症を治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。
治験依頼者の評価では、低ナトリウム血症及び横紋筋融解症は治験薬と**関連の可能性あり**と判断された。

統合失調感情障害、傾眠（被験者識別番号 204012）

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：33 歳）
性別：	男性
体重：	96.2 kg
身長：	183.5 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与340日後*	341

事象の詳細

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は治験薬の服用を開始した。 投与12日後* 、被験者は統合失調感情障害の悪化**（統合失調感情障害）**のため入院した。 投与13日後* に治験薬の投与は 1 日中断され、被験者はオランザピン及びクロナゼパムによる治療を受けた。治験薬の投与は 投与14日後* に再開された。被験者は回復し、 投与40日後* に退院した。

投与250日後* に被験者は傾眠**（傾眠）**を呈した。被験者は午後に 4 時間、夜に 8 ~ 9 時間眠っていた。被験者は治験参加の継続を希望しなかった。治験薬の投与は 投与340日後* に中止され（治験責任医師により確認された日付）、被験者は治験から脱落した。被験者は 投与345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
GOT 増加（GOT 最大値 804 IU/L）	投与13日後*	投与23日後*	軽度	なし	回復	可能性あり
歯牙感染に起因する白血球増多	投与15日後*	投与23日後*	軽度	なし	回復	なし
傾眠	投与169日後*	投与191日後*	中等度	減量	回復	おそらくなし
体重増加	投与197日後*		軽度	なし	未回復	可能性あり

治験薬との関連性

治験責任医師は、統合失調感情障害を治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。
治験依頼者の評価では、統合失調感情障害は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。抗精神病薬は全例においては効果を示していない。我々の見解によれば、症状の増悪/悪化の原因は、治験薬投与よりも、治療対象である原疾患の状態である可能性がより高い。

治験責任医師は、傾眠を治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。
治験依頼者の評価では、傾眠は治験薬と**関連の可能性あり**と判断された。

てんかん、統合失調感情障害、てんかん、誤嚥（被験者識別番号 219008）

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：33 歳）
性別： 女性
体重： 88.1 kg
身長： 167 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与38日後 *	39

事象の詳細

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は治験薬の服用を開始した。 投与36日後 * 、被験者は地域病院の神経内科に入院した（てんかん発作の発現後であった可能性がある）。親戚から得られた情報によれば、被験者は約 5 分間意識を消失しており、その間に嘔吐し、全身の「捩れ」が観察された。この反応は 1 回のみ起こった。
入院時に被験者は、極めて内気で憂鬱であるように見えた。舌を噛んではおらず、心肺は正常で、触診により肝臓と脾臓の肥大はなかった。糖尿病は食事管理によりコントロールされていた。血糖の値が基準範囲内であったため、経口抗糖尿病薬の投与は中止された。真のてんかん発作が起こったのかどうかは、明らかにする必要がある。被験者の父親及び義母の訪問時に、義母が被験者の飲み物に何かを入れたためにてんかん発作が起こったのだと被験者は語った。
被験者のパートナーは、被験者が年の初めに無管理で薬を数錠服用し、明らかな自殺傾向はなかったものの、この行為により被験者自身を危険に陥れたと語った。入院時、被験者に自殺念慮は認められなかった。被験者はてんかん反応**（てんかん）**と診断された。更に精神科的治療を受けるため、治験実施病院に 投与38日後 * に転院した。被験者は自らの依頼により 投与44日後 * に退院した。てんかん発作後、治験薬の投与は中止された。
投与58日後 * 、被験者は統合失調感情障害の悪化**（統合失調感情障害）**のため再入院を余儀なくされた。被験者の精神的状態は改善した。そのため被験者は外来にて治療された（外来にて午前 9 時から午後 4 時まで）。
投与132日後 * に帰宅した後、被験者はてんかん反応**（てんかん）**を起こした可能性がある。被験者は嘔吐し、誤嚥した**（誤嚥）**。その結果、被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。

被験者は 投与約1年3ヶ月前 * に 1 回てんかん発作を起こしていた可能性がある。投与約1年1ヶ月前 * に記録された脳電図では診断を確定できなかった。被験者は、投与約1年前 * から投与3日前 * までバルプロ酸ナトリウム/バルプロ酸を予防的療法として服用していた。

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
うつ病の悪化	投与43日後 *		中等度	該当せず	未回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、てんかんの初回の発作を治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。
治験依頼者の評価では、てんかんの初回の発作は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。経時的並びに症候学基準に基づき、治験薬の使用と本事象の発作との因果関係は「おそらくない」。

治験責任医師は、統合失調感情障害を治験薬と**関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、統合失調感情障害は治験薬と**関連なし**と判断された。

治験責任医師は、誤嚥及びてんかんの 2 回目の発作を治験薬と**関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、誤嚥及びてんかんの 2 回目の発作は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

統合失調感情障害、心不全（被験者識別番号 220003）

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：50 歳）
性別：	男性	
体重：	102.5 kg	
身長：	164 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与280日後 *	281

事象の詳細

治験薬を投与されていた被験者は、息切れ及び胸部圧迫性疼痛（5 時間持続）のため 投与151日後 * に入院した。被験者は心不全の悪化**（心不全）**と診断された。治験薬の投与は継続され、被験者は治験から脱落しなかった。被験者はメトプロロール、Polfilin®（ペントキシフィリン）、ニトログリセリン、Clexane®（エノキサパリン）、フロセミド、Enarenal®（エナラプリル）及びアセチルサリチル酸により治療された。被験者は回復し、 投与160日後 * に退院した。

投与171日後 * 、被験者は不安の増大、抑うつ気分及び侵入的想起のため入院した。これらの愁訴は、娘と口論した後に発現した。被験者は統合失調性障害の悪化**（統合失調感情障害）**と診断された。治験薬の投与は継続され、被験者は治験から脱落しなかった。抗うつ薬はセルトラリンからフルオキセチンに変更された。被験者は回復し、投与243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
高コレステロール血症	投与1日前 *		中等度		未回復	
頭頂部・後頭部の疼痛	投与5日後 *	投与6日後 *	軽度	なし	回復	可能性あり
不眠症	投与13日後 *	投与111日後 *	中等度	なし	回復	なし
血尿	投与111日後 *		中等度	なし	未回復	なし
入院時の患者自身の声の変化	投与137日後 *		軽度	なし	未回復	可能性あり
高尿酸血症	投与151日後 *		中等度	なし	未回復	可能性あり

治験薬との関連性

治験責任医師は、心不全を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、心不全は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

治験責任医師は、統合失調感情障害を治験薬と**関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、統合失調感情障害は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

第 2 度熱傷（被験者識別番号 221001）

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： 男性
体重： 80 kg
身長： 177 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与62日後*	63

事象の詳細

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は治験薬の服用を開始した。 投与27日後* に被験者は火に間接的に接触したことによる左足の熱傷（2 度 a/2 度 b）**（第 2 度熱傷）**のため入院した。被験者は、ペフロキサシン及びシプロフロキサシンによる治療を受けた。被験者は回復し、 投与42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
頭痛	投与4日後*	投与4日後*	軽度	なし	回復	可能性あり
不眠症	投与5日後*	投与5日後*	中等度	なし	回復	可能性あり
頭痛	投与7日後*	投与7日後*	軽度	なし	回復	可能性あり
頭痛	投与14日後*	投与14日後*	中等度	なし	回復	可能性あり
頭痛	投与20日後*	投与22日後*	軽度	なし	回復	可能性あり
不眠症	投与53日後*		軽度	なし	未回復	可能性あり

治験薬との関連性

治験責任医師は、第 2 度熱傷を治験薬と**関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、第 2 度熱傷は治験薬と**関連なし**と判断された。

貧血（被験者識別番号 221005）

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： 女性
体重： 63.2 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与366日後*	367

事象の詳細

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は治験薬の服用を開始した。 投与43日後* に、ヘモグロビン値とヘマトクリットの持続的な低下が認められた。被験者は 投与50日後* に入院し、貧血**（貧血）**と診断された。治験薬の投与は継続された。被験者は 投与58日後* に退院した。貧血は 投与85日後* に消失した。

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
貧血	投与5日前*		軽度		未回復	
血尿	投与5日前*		軽度		未回復	
血尿の悪化	投与8日後*	投与43日後*	中等度	なし	回復	なし
貧血の悪化	投与43日後*	投与85日後*	中等度	なし	回復	おそらくなし
胃食道逆流症	投与52日後*		中等度	なし	未回復	なし
裂孔ヘルニア	投与52日後*		中等度	なし	未回復	なし
皮膚紅斑	投与106日後*	投与115日後*	軽度	なし	回復	なし
鼻咽頭炎	投与324日後*	投与331日後*	中等度	なし	回復	なし
食欲喪失	投与324日後*	投与341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、貧血を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、貧血は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

胃炎（慢性胃炎 a)）（被験者識別番号 221008）

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：	女性	
体重：	69.8 kg	
身長：	151 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与84日後 *	85

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日から 投与84日後 * まで治験薬を服用していた。 投与84日後 * に被験者は効果不十分のため治験参加を撤回した。 投与97日後 * に被験者は嘔吐及び腹痛を発症した。被験者は 投与98日後 * に、検査目的で入院した。被験者は慢性胃炎の悪化**（胃炎）**と診断された。被験者はランソプラゾール、パパベリン及びドロタベリンによる治療を受けた。被験者は回復し、 投与107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
頭痛	投与53日後 *	投与61日後 *	中等度	なし	回復	おそらくなし
不安（重症度の上昇）	投与60日後 *	投与60日後 *	重度	なし	回復	おそらくなし
失神	投与60日後 *	投与60日後 *	軽度	なし	回復	おそらくなし
不安（重症度の上昇）	投与77日後 *	投与113日後 *	重度	なし	回復	なし
嘔吐	投与97日後 *	投与99日後 *	中等度	該当せず	回復	なし
腹痛	投与97日後 *	投与107日後 *	中等度	該当せず	回復	なし

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。
治験依頼者の評価では、胃炎は治験薬と**関連なし**と判断された。

a) 2.7.4 で集計している基本語

部分発作、統合失調感情障害（被験者識別番号 223011）

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：34 歳）
性別：	女性
体重：	75.6 kg
身長：	160 cm
人種：	黒人あるいはアフリカ系アメリカ人

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 BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与175日後*	176

事象の詳細

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は治験薬の服用を開始した。投与156日後* に被験者は統合失調症の悪化のため入院した。被験者は不眠症、持続する頭痛、幻聴、錯乱及び命令されている状態を呈した。被験者は統合失調感情障害の再発（**統合失調感情障害**）と診断された。治験薬の投与は継続され、被験者は治験から脱落しなかった。さらに、被験者はオキサゼパム及び Panadol®（パラセタモール）の用量漸増による治療を受けた。被験者は回復し、 投与168日後* に退院した。

投与168日後* に被験者はてんかん症状（触覚性幻覚及び味覚性幻覚）を呈し、脳電図（側頭葉てんかんの除外診断）により精神病の悪化の要因の可能性があるてんかん性活動が示唆された。被験者は焦点性てんかん（**部分発作**）を伴う統合失調感情障害と診断された。治験薬の投与は 投与175日後* に中止され、被験者は治験から脱落した。被験者はカルバマゼピンによる治療を受けた。被験者は回復し、 投与178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
中期不眠症	投与15日後*	投与19日後*	軽度	なし	回復	なし
頭痛	投与23日後*	投与53日後*	中等度	なし	回復	可能性あり
鎮静	投与23日後*	投与53日後*	中等度	なし	回復	可能性あり
鎮静	投与100日後*	投与103日後*	重度	中止	回復	おそらくなし
夜間の幻聴	投与100日後*	投与106日後*	軽度	減量	回復したが後遺症あり	おそらくなし

治験薬との関連性

治験責任医師は、統合失調感情障害を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、統合失調感情障害は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

治験責任医師は、部分発作を治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。
治験依頼者の評価では、部分発作は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。本有害事象と治験薬の使用との因果関係の評価は、経時的、臨床的及び文献による基準に基づく。

傾眠（被験者識別番号 228020）

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：	女性	
体重：	57.8 kg	
身長：	168 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与5日後 *	6

事象の詳細

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は治験薬の服用を開始した。投与5日後 * の晩、午後 8:30 頃に被験者は傾眠**（傾眠）**及び嘔吐（1 回のみ）を呈し、看護婦に観察された。バイタルサインは基準範囲内であった。傾眠は午後 9 時頃には増強しており、当直医が呼ばれ胃洗浄を実施することを決定した。医師は、被験者が薬剤を追加して服用したことを疑った（自殺企図の可能性）。吐瀉物にも胃の内容物にも錠剤はなかった。午後 11 時に被験者の精神的及び身体的状態にいかなる改善も認められなかったため、当直医は被験者を毒性学病棟に転棟させることを決定した。治験薬の投与は 投与5日後 * に中止された。 投与6日後 * に被験者は混合薬物中毒と診断され、良好な身体的状態で再び精神科病棟に転棟した。この診断は、ベンゾジアゼピンの有毒濃度である 41 ng/mL のみに基づいていた。

その他の有害事象

なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、傾眠を治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。
治験依頼者の評価では、傾眠は治験薬と**関連の可能性あり**と判断された。

急性ストレス反応、自殺念慮（被験者識別番号 228021）

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：	88.1 kg	
身長：	176 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与364日後 *	365

事象の詳細

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は治験薬の服用を開始した。 投与147日後 * に、被験者は不安、抑うつ気分、絶望感及び不眠症を呈した。これらの症状は、被験者が裁判所から、年金が第三者に譲渡されたという情報を含んだ手紙を受け取ったことがきっかけとなり発現した。 投与151日後 * に被験者には自殺傾向があったが、実際に自殺を試みはしなかった。被験者は 投与151日後 * に、ストレス反応**（急性ストレス反応）**及び自殺念慮**（自殺念慮）**と診断され入院した。治験薬の投与は継続され、被験者は治験から脱落しなかった。被験者はジアゼパムによる治療を受けた。被験者は回復し、 投与168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	同日 *	投与14日後 *	中等度	なし	回復	可能性あり
失神	投与47日後 *	投与47日後 *	中等度	なし	回復	可能性あり
ストレス反応	投与147日後 *	投与168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、急性ストレス反応及び自殺念慮を治験薬と**関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、急性ストレス反応及び自殺念慮は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

胃腸炎（被験者識別番号 231009）

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：60 歳）
性別： 男性
体重： 72 kg
身長： 176 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与361日後*	362

事象の詳細

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日、被験者は治験薬の服用を開始した。同日に被験者は下痢のため入院した。被験者は胃腸炎**（胃腸炎）**と診断された。治験薬の投与は継続され、被験者はロペラミド、乳酸、生理溶液 500 mL＋7.5%塩化カリウムの点滴、リンゲル液及びカリウムの点滴により治療された。被験者は回復し、 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
下痢	投与1日前*	投与6日後*	中等度		回復	
胃腸炎	同日*	投与6日後*	中等度		回復	
うつ病	投与6日後*		軽度	なし	未回復	おそらくなし
結膜炎	投与50日後*	投与60日後*	軽度	なし	回復	可能性あり
鎮静	投与75日後*	投与364日後*	軽度	なし	回復	可能性あり

治験薬との関連性

治験責任医師は、胃腸炎を治験薬と**関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、胃腸炎は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

自殺企図（被験者識別番号 232001）

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： 78.5 kg
身長： 173 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与35日後*	36

事象の詳細

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は治験薬の服用を開始した。 投与35日後* に被験者は自殺を試みた**（自殺企図）**。被験者は自分の手首を切ろうとした。被験者は外科的治療を必要とせず、同日に回復した。治験薬の投与は中止され、被験者は治験から脱落した。

投与約2年前*被験者は自分の手首を切ろうし（その他の情報は入手不可能）、 投与143日前* にはメルペロン（100 錠）及びゾルピデム（15 錠）を過量服用したため入院した。

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
自殺企図	投与1日前*	投与1日前*	軽度		回復	
統合失調症の悪化	投与1日後*	投与37日後*	中等度	増量	回復	おそらくなし
不眠症	投与7日後*	投与16日後*	軽度	なし	回復	おそらくあり

治験薬との関連性

治験責任医師は、自殺企図を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、自殺企図は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

頭蓋骨骨折（被験者識別番号 232004）

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：24 歳）
性別： 男性
体重： 91.9 kg
身長： 183 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与188日後*	189

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から治験薬を服用していた。 投与35日後* に被験者は浴室で転倒し、頭を打った。この転倒により、被験者は 投与38日後* に病院に搬送された。被験者は頭蓋骨の重複骨折**（頭蓋骨骨折）**と診断された。被験者は入院を拒否したため、入院とはならなかった。被験者は 投与39日後* に病院から去った。被験者は 投与84日後* に最後の診察を受け、この事故に起因する問題は何も訴えなかった。
この事象は、損傷の種類や短時間の意識消失のため、致命的とみなされる。

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
悪心	投与4日後*	投与7日後*	中等度	なし	回復	可能性あり
疲労	投与4日後*	投与11日後*	中等度	なし	回復	可能性あり
間欠性疲労感	投与17日後*	投与203日後*	軽度	なし	回復	可能性あり
鼻咽頭炎	投与77日後*	投与84日後*	軽度	なし	回復	なし
統合失調症の悪化	投与約4ヶ月後*	投与140日後*	中等度	なし	回復	可能性あり
統合失調症の悪化	投与182日後*	投与197日後*	中等度	中止	回復	可能性あり

治験薬との関連性

治験責任医師は、頭蓋骨骨折を治験薬と**関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、頭蓋骨骨折は治験薬と**関連なし**と判断された。

激越（被験者識別番号 238001）

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： 87.8 kg
身長： 176 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与361日後*	362

事象の詳細

20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は治験薬の服用を開始した。Week 36 の診察で被験者は統合失調症の一部の症状の悪化を報告した。しかし、統合失調症の症状はまだベースライン時のレベル未満であった。 投与249日後* に被験者は激越**（激越）**を発現した。被験者 投与261日後* に入院した。治験薬の投与は継続され、被験者はロラゼパムにより治療された。被験者は回復し、 投与289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
QTc 間隔の延長	投与8日前*		軽度		未回復	
傾眠	同日*	投与11日後*	中等度	なし	回復	可能性あり
頭痛	投与11日後*	投与11日後*	軽度	なし	回復	おそらくなし
激越	投与18日後*	投与41日後*	軽度	増量	回復	可能性あり
筋収縮（骨格筋［ふくらはぎ］）	投与164日後*	投与164日後*	中等度	なし	回復	おそらくなし
心室期外収縮	投与166日後*	投与197日後*	中等度	なし	回復	可能性あり
激越	投与249日後*	投与335日後*	重度	なし	回復	おそらくなし

治験薬との関連性

治験責任医師は、激越を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、激越は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

自殺企図（被験者識別番号 238009）

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：	97.8 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与35日後＊	36

事象の詳細

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日、被験者は治験薬の服用を開始した。 投与35日後＊ に被験者は統合失調症の症状の悪化（被害妄想、関係妄想及び不安）を呈した。被験者はアルプラゾラム 25 mg 錠を約 50 錠服用して自殺を試みた**（自殺企図）**。アルプラゾラムの嚥下後、被験者は脱力感を自覚し、深い眠りに陥った。被験者は救急科に入院した。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 投与38日後＊ に深い眠りから覚め、後遺症（意識障害 - 深い眠り、無力症）はあるが回復した。被験者は 投与82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
高トリグリセリド血症	投与8日後＊	投与15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、自殺企図を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、自殺企図は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

ジストニア（被験者識別番号 238018）

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：23 歳）
性別：	女性	
体重：	73.3 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与180日後＊	181

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 投与180日後＊ まで治験薬を服用していた。治験薬の投与は効果不十分のため中止された。被験者は治験責任医師に知らせずにハロペリドールを服用し始めた。ハロペリドールの服用後、被験者は急性ジストニア**（ジストニア）**（動眼筋）を発症し、被験者は 投与182日後＊ に入院した。被験者はクロラゼプ酸による治療を受けた。被験者は回復し、 投与193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
鎮静	投与1日後＊		軽度	なし	未回復	可能性あり
肝酵素増加	投与21日後＊	投与42日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
体重増加	投与42日後＊	投与169日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
頻脈	投与140日後＊	投与193日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
下痢	投与179日後＊	投与187日後＊	軽度	なし	回復	おそらくなし

治験薬との関連性

治験責任医師は、ジストニアを治験薬と**関連あり**と判断した。
治験依頼者の評価では、ジストニアは治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

悪性症候群（被験者識別番号 239001）

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：60 歳）
性別： 女性
体重： 66 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
アセナピン 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与7日後 *	8

事象の詳細

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は治験薬の服用を開始した。効果不十分のため、　投与6日後 *　に用量が 2 倍に増量された。　投与7日後 *　に被験者は低体温（37.5°C）、唾液分泌亢進、重度の筋固縮及び高心拍数（120 bpm）を発現した。被験者は初期の悪性症候群（**悪性症候群**）と診断された。治験薬の投与は中止され、被験者は治験から脱落した。被験者はプロメタジン及びフェナゼパムによる治療を受けた。30 分以内に被験者の状態は改善し、回復した。治験責任医師は重要な医学的事象とみなした。

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
頭痛	投与5日後 *	投与8日後 *	中等度	なし	回復	可能性あり
高血圧	投与6日後 *	投与6日後 *	軽度	なし	回復	可能性あり
嘔吐	投与6日後 *	投与6日後 *	軽度	なし	回復	可能性あり
統合失調症の悪化	投与6日後 *	投与12日後 *	重度	増量	回復	なし
膝の疼痛	投与9日後 *	投与12日後 *	軽度	該当せず	回復	なし
無力症	投与9日後 *	投与12日後 *	軽度	該当せず	回復	なし
激越	投与12日後 *	投与12日後 *	中等度	該当せず	回復	なし
背部痛	投与12日後 *	投与12日後 *	軽度	該当せず	回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、悪性症候群を治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。
治験依頼者の評価では、悪性症候群は治験薬と**関連の可能性あり**と判断された。

注意喚起行動（被験者識別番号 240001）

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： 66 kg
身長： 178 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与364日後*	365

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から治験薬を服用していた。 投与117日後* に被験者は母親と口論した。その後、被験者はフェナゼパム 25 錠を服用したと報告した。被験者はこの自殺企図（診断：操作的自殺企図）**（注意喚起行動）**のため、 投与117日後* 、21 時 40 分に入院した。被験者はいかなる中毒症状も呈しておらず、胃洗浄は実施されなかった。後になって被験者はフェナゼパムの錠剤を全く服用していなかったと話した。治験薬の投与は継続され、被験者は治験から脱落しなかった。被験者はグルコサミン溶液、食塩水、及びビタミン C 溶液による治療を受けた。当初、被験者は個人的な理由により帰宅を望まなかった。被験者は「自宅よりも良い」と語った。被験者は回復し、 投与118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
幻覚行動の悪化	投与7日後*	投与12日後*	中等度	増量	回復	可能性あり
副鼻腔炎	投与8日後*	投与15日後*	軽度	なし	回復	なし
統合失調症の悪化	投与90日後*	投与94日後*	軽度	増量	回復	おそらくなし
乳腺線維腺腫	投与119日後*		軽度	なし	未回復	なし
慢性歯髄炎の悪化	投与124日後*	投与125日後*	軽度	なし	回復	なし
インフルエンザ	投与230日後*	投与234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、注意喚起行動を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、注意喚起行動は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

自殺念慮（被験者識別番号 241009）

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：58 歳）
性別： 女性
体重： 61.9 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与191日後*	192

事象の詳細

20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は治験薬の服用を開始した。治験期間中に被験者の状態は著しく改善した。投与191日後* に被験者は自殺念慮**（自殺念慮）**のため入院した。治験薬の投与は中止され、被験者は治験から脱落した。被験者はフェナゼパムによる治療を受けた。被験者は回復し、 投与227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
アカシジア	投与27日後*	投与36日後*	中等度	なし	回復	可能性あり
無力症	投与195日後*	投与197日後*	中等度	該当せず	回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、自殺念慮を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、自殺念慮は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

急性心不全（被験者識別番号 242020）

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：50 歳）
性別： 男性
体重： 73.7 kg
身長： 168 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 5-10 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] 日から治験薬を服用していた。 投与5日後 * 、3 時 10 分に被験者はベッド付近で倒れて死亡しているのを発見された。看護師は、2 時 00 分には被験者がベッドの上で眠っていたのを見ていた。剖検は 投与7日後 * に実施された。予備報告書には、軽度の冠動脈硬化症の存在下で急性冠動脈不全が示されている。実施された剖検及び顕微鏡検査により、以下の異常が検出された。

1. 大脳半球の皮質における重度の低酸素症又は無酸素症の徴候が、いわゆる「虚血型」に一致する神経細胞の変化により証拠づけられる。このような変化は、延髄には観察されない。
2. 大脳半球の皮質における小さな（半径 40 ~ 100 µm）新鮮な出血巣（微小血管からの出血に由来する可能性が最も高い）。延髄には出血は観察されない。
3. 大動脈及び冠動脈における動脈硬化の初期徴候
4. 左右両肺の最上部における肺気腫
5. コロイド結節性甲状腺腫。

上記の因子のいずれも突然死を説明することができない。

剖検において検出できないいくつかの因子が原因で、大脳半球の皮質に重度の低酸素症又は無酸素症を引き起こした大脳半球の脳跛行が存在した可能性が最も高い。そして低酸素症又は無酸素症により微小血管壁に透過性の障害が起こり、大脳半球の皮質で微小の出血が起こった。更に、何らかの機能的変化により、大脳半球の皮質における変化が、突然死の直接的な原因となった急性反射性心停止（**急性心不全**）を引き起こしたと推測することもできる。重要な病歴はなかった。いかなる重要な併存疾患も報告されなかった。心臓に関連する徴候及び症状はなかった。

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
激越	同日 *	投与5日後 *	中等度	なし	データ入手不可能	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、急性心不全を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、急性心不全は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

虫垂炎（被験者識別番号 246022）

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：	85 kg	
身長：	175 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与1日後 *	2

事象の詳細

被験者は　投与2日前 *　に無作為割付された。治験薬の初回投与は　投与2日前 *　午後 6 時 30 分に行われる予定であった。しかし、被験者は治験薬を服用しなかった。午後 5 時に被験者は無力症、悪心、胃痛の症状を呈し、体温は 36.7°C であった。被験者はこれらの症状のため入院し、急性虫垂炎**（虫垂炎）**と診断された。被験者は同日の夕方に外科手術を受けた。　投与5日後 *　に被験者は回復し、退院した。被験者は治験薬を　同日 * と投与1日後 * のみ服用した。治験薬の投与は中止され、被験者は試験参加への同意を撤回した後、治験から脱落した。被験者は、試験参加への同意の撤回理由を説明することを拒否した。

その他の有害事象

なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、虫垂炎を治験薬と**関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、虫垂炎は治験薬と**関連なし**と判断された。

急性ストレス反応、自殺念慮、統合失調症、妄想型、統合失調症（被験者識別番号 247002）

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：33 歳）
性別： 男性
体重： 71.3 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与128日後*	129

事象の詳細

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は治験薬の服用を開始した。投与11日後*と投与12日後*に被験者はいくつかの心的外傷を経験し、その結果　投与75日後*　に入院となった。更に被験者は、被害妄想、苦悩及び不安を伴う**（統合失調症、妄想型）**急性ストレス症候群**（急性ストレス反応）**を発症した。自殺の意図**（自殺念慮）**もまた出現した。治験薬の投与は継続され、用量が増量された。被験者は回復し、　投与95日後*　に退院した。
投与100日後*に用量は再び低用量に減量された。　投与109日後*　、被験者は妄想、言語性幻覚、不安及び興奮のため再入院した。被験者は妄想型統合失調症の悪化**（統合失調症）**と診断された。治験薬の用量は同日に増量され、被験者は治験から脱落しなかった。被験者は回復し、　投与249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
錐体外路症状（アカシジア）	投与16日後*		軽度	なし	未回復	可能性あり
錐体外路症状（筋固縮：パーキンソニズムに関連する）	投与16日後*		軽度	なし	未回復	可能性あり
不安	投与72日後*		重度	増量	未回復	なし
妄想	投与72日後*		中等度	増量	未回復	なし
自殺の意図	投与73日後*	投与84日後*	軽度	増量	回復	なし
慢性気管支炎	投与84日後*		軽度	なし	未回復	なし
歯周炎	投与85日後*	投与91日後*	中等度	なし	回復	なし
抜歯	投与88日後*	投与88日後*	中等度	なし	回復したが後遺症あり	なし
歯槽の炎症	投与91日後*	投与95日後*	軽度	なし	回復	なし
近視	投与105日後*		軽度	なし	未回復	なし
インフルエンザ	投与109日後*	投与110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、急性ストレス反応、統合失調症、妄想型及び自殺念慮を治験薬と**関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、急性ストレス反応、統合失調症、妄想型及び自殺念慮は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

治験責任医師は、統合失調症を治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。
治験依頼者の評価では、統合失調症は治験薬と**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

薬物特異体質反応（被験者識別番号 247010）

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：	女性	
体重：	67.3 kg	
身長：	175 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 5-10 mg BID	5	mg	舌下	20[redacted]	同日 *	1

事象の詳細

20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日、被験者は治験薬の服用を開始した。被験者は悪心、嘔吐、浮動性めまいから失神に至り、その後同日に血管神経性浮腫を発症した（**薬物特異体質反応**）。失神は治験薬の投与から 30 ~ 40 分後に発現し、3 ~ 4 分間持続した。被験者は Dimedrol® (ジフェンヒドラミン) 及びアドレナリンによる治療を受けた。治験薬の投与は 同日 * に中止され、被験者は治験から脱落した。被験者は 投与1日後 * に回復した。

この重篤な有害事象は、被験者の命を脅かし、緊急処置を必要としたため、「その他」の基準に基づき報告された。既知のアレルギーはなかった。

その他の有害事象

なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、薬物特異体質反応を治験薬と**おそらく関連あ**りと判断した。

治験依頼者の評価では、薬物特異体質反応は治験薬と**関連の可能性あり**と判断された。

自殺既遂、統合失調症、妄想型（被験者識別番号 248014）

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：21 歳）
性別：	男性	
体重：	56.3 kg	
身長：	168 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与6日後 *	7

事象の詳細

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は治験薬の服用を開始した。 投与7日後 * に被験者は高い建物から飛び降り自殺した（**自殺既遂；統合失調症、妄想型**）。

被験者には自殺企図、自殺念慮及び/又は自傷行為の既往があった（詳細な情報は得られていない）。

その他の有害事象

なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、統合失調症、妄想型及び自殺既遂を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。

治験依頼者の評価では、統合失調症、妄想型及び自殺既遂は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

激越、統合失調症、統合失調症、妄想型（被験者識別番号 250005）

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：20 歳）
性別： 男性
体重： 65 kg
身長： 181 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与366日後*	367

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から治験薬を服用していた。 投与60日後* に被験者は不眠症を呈し、易刺激的であり、興奮していた。被験者は入院し、妄想型統合失調症（の悪化）**（統合失調症、妄想型）**と診断された。被験者はハロペリドール及びパロキセチン塩酸塩による治療を受けた。被験者は回復し、 投与209日後* に退院した。

投与325日後* に被験者は、興奮及び統合失調症の悪化を呈した。被験者は 投与325日後* に入院し、統合失調症の悪化**（統合失調症）**及び興奮**（激越）**と診断された。治験薬の投与は 投与326日後* に中断され、投与328日後*に再開された。更に被験者はハロペリドール、Cyclodol®（トリヘキシフェニジル）、アミナジン及び Dimedrol®（ジフェンヒドラミン）を投与された。被験者は回復し、 投与396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
頭痛	投与28日後*	投与33日後*	軽度	なし	回復	可能性あり
易刺激性	投与41日後*	投与112日後*	中等度	なし	回復	なし
不眠症	投与77日後*	投与109日後*	中等度	なし	回復	なし
激越	投与112日後*	投与324日後*	中等度	なし	回復	なし
幻聴	投与177日後*	投与239日後*	中等度	なし	回復	なし
体重増加	投与254日後*		中等度	なし	未回復	可能性あり
激越	投与324日後*	投与330日後*	重度	中断	回復	おそらくなし

治験薬との関連性

治験責任医師は、統合失調症、妄想型を治験薬と**関連の可能性あ**りと判断した。
治験依頼者の評価では、統合失調症、妄想型は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

治験責任医師は、統合失調症及び易興奮性を治験薬と**関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、統合失調症及び易興奮性は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

妄想、統合失調症、妄想型（被験者識別番号 251007）

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
体重： 82.6 kg
身長： 175 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与33日後 *	34

事象の詳細

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は治験薬の服用を開始した。 投与33日後 * に被験者は幻覚妄想発作を経験し、興奮状態を発現した。被験者は 投与35日後 * に入院し、妄想型統合失調症の悪化**（統合失調症、妄想型）**及び情動妄想発作**（妄想）**と診断された。被験者は治験薬の服用を中止することを決心し、同意を撤回し、治験から脱落した。被験者はハロペリドール、Cyclodol®（トリヘキシフェニジル）、フェナゼパム及びアミトリプチリンによる治療を受けた。被験者は回復し、 投与67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
肘の硬直:パーキンソンに関連しない	投与21日後 *		軽度	なし	未回復	可能性あり
肩の震え:パーキンソンに関連しない	投与21日後 *		中等度	なし	未回復	可能性あり
妄想型統合失調症の悪化	投与33日後 *	投与67日後 *	重度	中止	回復	おそらくなし

治験薬との関連性

治験責任医師は、統合失調症、妄想型及び妄想を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、統合失調症、妄想型及び妄想は治験薬と**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

自殺念慮、故意の自傷行為、統合失調症、妄想型（被験者識別番号 252005）

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：25 歳）
性別： 男性
体重： 76.6 kg
身長： 178 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与126日後*	127

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 投与126日後* まで治験薬を服用していた。被験者は自己判断で治験薬の服用を中止した。同日に被験者は、自殺するよう命令する声を聞いた。被験者はナイフで自分の腹部を傷つけた。被験者は、腹部の穿刺創により外科病棟に入院した。投与128日後*に被験者は精神科病棟に転科した。被験者は妄想型統合失調症**（統合失調症、妄想型）**、自殺念慮**（自殺念慮）**及び故意の自傷行為**（故意の自傷行為）**と診断された。被験者はハロペリドール、アミトリプチリン及びジアゼパムによる治療を受けた。被験者は回復し、 投与254日後* に退院した。治験責任医師によれば、この重篤な有害事象は治験薬の投与中止により生じたのではなく、統合失調症の悪化に起因し、適正な治療を受けていなかった。他の抗精神病薬を処方することによっても、精神病の悪化を改善させることはできなかった。

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
固縮：パーキンソニズムでない（錐体外路症状）	投与2日後*	投与7日後*	軽度	なし	回復	なし
気管支炎	投与2日後*	投与15日後*	中等度	なし	回復	なし
不安	投与19日後*	投与21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、統合失調症、妄想型、自殺念慮及び故意の自傷行為を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
治験依頼者の評価では、統合失調症、妄想型、自殺念慮及び故意の自傷行為は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

2.7.6.55 25520 試験【5.3.5.1-16】

治験の表題	Long-term efficacy and safety evaluation of asenapine (10-20 mg/day) in subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder, in a multicenter trial using olanzapine (10-20 mg/day) as a control
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]を含む計 75 名
実施医療機関	[redacted]を含む全 72 施設 実施国：オーストラリア、ベルギー、チェコ共和国、フランス、ドイツ、ポーランド、ロシア連邦、南アフリカ、スペイン
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

25517 試験を完了し、その後も治験薬による治療を継続する患者を対象に、アセナピン長期投与の安全性及び有効性を評価する。オランザピンを実薬対照群として使用する。

治験方法

本治験は、25517 試験を完了し、その後も治験薬による治療を継続する患者を対象に、アセナピン長期投与の安全性及び有効性を評価する多施設共同、オランザピン対照、長期安全性試験である。

25520 試験は、25517 試験で治療が有益と判断された患者が治療を続けることができる、いわゆる人道的な試験であった。Interactive Voice Response System（IVRS）で治験薬の割付を行った。25517 試験の開鍵日まで二重盲検を維持し、25517 試験の開鍵後は、単盲検で投与を継続した。治験責任医師に本治験の中止が連絡された後は、非盲検で試験を継続した。

25517 試験が完了し被験者の割付が明らかになったため、25520 試験の中止が決定された。注意すべき点として、全ての被験者は試験中止前、1 年以上の二重盲検投与を受けていた。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時

・ 25517 試験を有益に完了し、その後も治験薬による治療の継続を望む患者

解析時

・ 25517 試験完了被験者(完了後死亡した 1 名を除く):527 名(アセナピン 5-10 mg 1 日 2 回(BID)群 350 名、オランザピン 10-20 mg 1 日 1 回（QD）群 177 名）
・ 組入れ被験者：440 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 290 名、オランザピン 10-20 mg QD 群 150 名）
・ All subjects-treated group（AST 集団）：440 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 290 名、オランザピン 10-20 mg QD 群 150 名）
・ Intention-to-treat group（ITT 集団）：414 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 267 名、オランザピン 10-20 mg QD 群 147 名）

被験者数の設定根拠

25517 試験を完了し、その後も治験薬による治療の継続を望む患者を対象としたため、被験者数は設定しなかった。25517 試験の計画時被験者数 1200 名から、約 400 名が本治験を継続すると予測された。

対象及び主要な選択・除外基準

25517 試験を完了した被験者のうち、本治験の目的と性質について説明を受けた後、同意文書に署名した者（南アフリカの文字が読めない被験者の場合、立会人の前で口頭同意した者）を本治験に組み入れた。

25517 試験と同様、(1) 選択条件を満たさない者、又は(2) 特定の医学的状態又は特定の併用薬のために、試験結果の解釈が不明瞭になる又は治療不成功や許容できない有害事象のリスクが増大すると治験責任医師が判断した者は検討から除外することとした。

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]

・ アセナピンプラセボ : ロット番号 [redacted]

・ 対照薬、製造番号

・ オランザピン 10 mg : ロット番号 [redacted]

・ オランザピンプラセボ : ロット番号 [redacted]

剤型

・ アセナピン及びアセナピンプラセボの舌下錠は、いずれも見分けがつかず、舌下投与後 [redacted] 以内に崩壊するよう製造された

・ オランザピン及びオランザピンプラセボのカプセル剤は、いずれも見分けがつかない経口用カプセル剤

投与量・投与方法

治験期間中、被験者は治験薬を 1 日 2 回服用するように治験責任医師が指導した。25520 試験では、再割付せず、25517 試験と同じ投与群で継続した。

投薬方法を下表に示した。

1 日用量	低用量		高用量	
	カプセル剤	舌下錠	カプセル剤	舌下錠
朝				
朝食 10 分後	1		2	
朝食 15 分後		1		2
夜				
夕食 15 分後		1		2

Source: CSR Table 1

治療期間

本治験は試験中止が決定されるまで継続されたため、治療期間は被験者ごとに異なっていた。

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

主要評価項目：陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS）合計スコア

副次評価項目：

- PANSS サブスケール及び Marder 因子、Clinical Global Impressions – Severity of Illness（CGI-S）及び Clinical Global Impressions – Global Improvement（CGI-I）
- ヘルスアウトカム：

  以下の評価項目などを用いて、生活の質（Quality of Life; QOL）、治療満足度、医療経済を評価した

  » Subjective Well-being under Neuroleptic treatment（SWN）
  » 12-item Short Form（SF-12）
  » Calgary Depression Scale for Schizophrenia（CDSS）
  » Level of Function Scale（LFS）
  » 入院の有無

安全性

二重盲検投与開始から投与終了 7 日後までの有害事象の発現を評価した。

- 臨床検査（血液学的検査、生化学的検査及び尿検査）
- バイタルサイン
- 体重、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-Augus 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

有効性評価項目及びその他の評価項目について、25517 試験の評価時点を含む各評価時点で得られた測定結果の要約統計量を算出した。

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 9.1 でコーディングした[*1]。各群の有害事象、致死的及び非致死的な重篤な有害事象、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、高位グループ語、基本語、最高重症度、及び治験薬との関連別に要約した。また、臨床検査値、バイタルサイン、心電図について、著明に異常な変化を記録した被験者数及び割合を、治験依頼者が事前に規定した基準に従って、投与群ごとに要約した。臨床検査値について、シフト解析を実施した。また、各来院時の臨床検査値、バイタルサイン、体重、心電図、SARS スコア、BARS スコア及び AIMS スコアについて、投与群ごとに要約統計量を算出した。これらのデータは全て、25517 試験と 25520 試験を合わせた期間と 25520 試験のみの期間の両方について示した。

*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。

統計解析では、以下の定義を使用した。

- 25517 試験ベースライン：25517 試験で初回治験薬投与以前に実施された最後の測定値。
- 25520 試験ベースライン：25517 試験で投与期間中に実施された最後の測定値。最終評価時点の解析では、25517 試験の治療期間後のデータは使用しなかった。
- 最終評価時点:25520 試験で投与期間中に実施された最後の測定値。最終評価時点の解析では、25520 試験治療期間後のデータは使用しなかった。

要約-結論：

2.7.6.55.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.55-1に示した。

25517 試験を完了した 528 名のうち、死亡した 1 名を除く 527 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 350 名、オランザピン 10-20 mg QD 群 177 名）をスクリーニングし、440 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 290 名、オランザピン 10-20 mg QD 群 150 名）を 25520 試験に組み入れた。25520 試験に組み入れなかった 87 名及び 25517 試験を中止したが誤って登録票に記載された 7 名は、「治験継続の拒否（37 名）」、「医療上又は実務上の理由による脱落（57 名）」のため、本治験に組み入れられなかった。

試験を完了した被験者は 326 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 203 名、オランザピン 10-20 mg QD 群 123 名）であった。

中止理由の内訳を表 2.7.6.55-2に示した。

中止した被験者は 114 名であった。早期中止した被験者の割合は、オランザピン 10-20 mg QD 群（18%）と比較し、アセナピン 5-10 mg BID 群（30%）の方が高かった。中止理由としてアセナピン 5-10 mg BID 群が多かったのは、有害事象（アセナピン 5-10 mg BID 群 10.3%、オランザピン 10-20 mg QD 群 2.0%）、効果不十分（アセナピン 5-10 mg BID 群 2.4%、オランザピン 10-20 mg QD 群 0.7%）、及びその他の理由（アセナピン 5-10 mg BID 群 5.2%、オランザピン 10-20 mg QD 群 2.0%）であった。同意撤回（アセナピン 5-10 mg BID 群 11.0%、オランザピン 10-20 mg QD 群 12.7%）による中止は同じような割合であった。「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」で中止した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 10.3%と 1.3%であった。

2.7.6.55.1.1 治験期間中の被験者の盲検解除

25517 試験の開鍵前に 25520 試験の盲検を解除したのはアセナピン 5-10 mg BID 群の 3 名のみであった。いずれも Organon 社の安全性部門が当局報告のため盲検を解除した。なお、治験担当者及び治験責任医師への盲検性は、盲検解除後も維持された。

25517 試験の開鍵後に 25520 試験の盲検を解除したのはアセナピン 5-10 mg BID 群で 41 名、オランザピン 10-20 mg QD 群で 32 名であった。いずれも治験依頼者の試験中止決定後、治験責任医師が盲検を解除した。

表 2.7.6.55-1 被験者数の内訳（25517 試験完了被験者）

	アセナピン 5-10 mg BID N=350	オランザピン 10-20 mg QD N=177	合計 N=527
25517 試験完了数	350 (100.0)	177 (100.0)	527 (100.0)
組入れ数	290 (82.9)	150 (84.7)	440 (83.5)
56 週時	289 (82.6)	150 (84.7)	439 (83.3)
60 週時	284 (81.1)	148 (83.6)	432 (82.0)
64 週時	271 (77.4)	147 (83.1)	418 (79.3)
68 週時	263 (75.1)	144 (81.4)	407 (77.2)
72 週時	260 (74.3)	142 (80.2)	402 (76.3)
76 週時	247 (70.6)	141 (79.7)	388 (73.6)
80 週時	234 (66.9)	130 (73.4)	364 (69.1)
84 週時	223 (63.7)	119 (67.2)	342 (64.9)
88 週時	205 (58.6)	105 (59.3)	310 (58.8)
92 週時	176 (50.3)	95 (53.7)	271 (51.4)
96 週時	154 (44.0)	84 (47.5)	238 (45.2)
100 週時	124 (35.4)	71 (40.1)	195 (37.0)
104 週時	90 (25.7)	46 (26.0)	136 (25.8)
108 週時	84 (24.0)	43 (24.3)	127 (24.1)
112 週時	72 (20.6)	43 (24.3)	115 (21.8)
116 週時	66 (18.9)	41 (23.2)	107 (20.3)
120 週時	52 (14.9)	35 (19.8)	87 (16.5)
124 週時	40 (11.4)	30 (16.9)	70 (13.3)
128 週時	30 (8.6)	20 (11.3)	50 (9.5)
132 週時	22 (6.3)	12 (6.8)	34 (6.5)
136 週時	12 (3.4)	6 (3.4)	18 (3.4)
140 週時	9 (2.6)	3 (1.7)	12 (2.3)
144 週時	7 (2.0)	1 (0.6)	8 (1.5)
148 週時	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.6)
152 週時	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
25520 試験完了数 [a)]	203 (58.0)	123 (69.5)	326 (61.9)

Source: CSR Table 13

該当被験者数、（ ）内は割合(%)

a) 治験依頼者が試験中止を決定するまで試験を継続していた被験者

表 2.7.6.55-2 中止理由の一覧（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150	合計 N=440
有害事象又は重篤な有害事象	30 (10.3)	3 (2.0)	33 (7.5)
原疾患の悪化以外	7 (2.4)	2 (1.3)	9 (2.0)
原疾患の悪化	23 (7.9)	1 (0.7)	24 (5.5)
効果不十分	7 (2.4)	1 (0.7)	8 (1.8)
同意撤回	32 (11.0)	19 (12.7)	51 (11.6)
追跡不能	3 (1.0)	1 (0.7)	4 (0.9)
その他	15 (5.2)	3 (2.0)	18 (4.1)
中止被験者合計	87 (30.0)	27 (18.0)	114 (25.9)
治療効果なし [a)]	30 (10.3)	2 (1.3)	32 (7.3)

Source: CSR Table 14

該当被験者数、（ ）内は割合(%)

a) 「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」の合計

2.7.6.55.2 人口統計学的特性

25517 試験及び 25520 試験のベースライン時の人口統計学的特性を表 2.7.6.55-3に示した。25517 試験ベースライン時の生活状態／就労状況等を表 2.7.6.55-4に、生活習慣を表 2.7.6.55-5に示した。

人種、年齢、身長に関して、両投与群の背景に違いはなかった。女性の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群（46.2%）はオランザピン 10-20 mg QD 群（41.3%）と比較してわずかに多かった。被験者 4 名が 65 歳以上であった。体重の平均値は、25520 試験ベースライン時はアセナピン 5-10 mg BID 群で 76.4 kg、オランザピン 10-20 mg QD 群で 78.8 kg、25517 試験ベースライン時はアセナピン 5-10 mg BID 群で 74.7 kg、オランザピン 10-20 mg QD 群で 73.4 kg であった。Body Mass Index（BMI）の平均値は、25520 試験ベースライン時はアセナピン 5-10 mg BID 群で 26.0 kg/m^2、オランザピン 10-20 mg QD 群で 27.0 kg/m^2、25517 試験ベースライン時はアセナピン 5-10 mg BID 群で 25.4 kg/m^2、オランザピン 10-20 mg QD 群で 25.1 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.55-3 人口統計学的特性（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150	合計 N=440
性別, n (%)			
男性	156 (53.8)	88 (58.7)	244 (55.5)
女性	134 (46.2)	62 (41.3)	196 (44.5)
人種, n (%)			
白人	271 (93.4)	145 (96.7)	416 (94.5)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	16 (5.5)	5 (3.3)	21 (4.8)
アジア人	3 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
オーストラリア先住民	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ラテン・アメリカ系、ラテン系	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ハワイ先住民又は他の太平洋諸島系島民	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25517 試験ベースライン時の年齢カテゴリー, n (%)			
18 歳未満	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
18 – 64 歳	287 (99.0)	148 (98.7)	435 (98.9)
65 歳以上	2 (0.7)	2 (1.3)	4 (0.9)
25517 試験ベースライン時の年齢, 歳			
n	290	150	440
平均（標準偏差）	37.1 (11.92)	36.5 (12.55)	36.9 (12.13)
中央値	37.0	35.0	36.0
範囲（最小値、最大値）	16, 68	18, 77	16, 77
25517 試験ベースライン時の体重, kg			
n	289	150	439
平均（標準偏差）	74.66 (15.41)	73.39 (15.43)	74.23 (15.41)
中央値	72.00	72.00	72.00
範囲（最小値、最大値）	41.5, 122.6	41.8, 117.5	41.5, 122.6
25520 試験ベースライン時の体重, kg			
n	290	150	440
平均（標準偏差）	76.44 (14.96)	78.78 (15.42)	77.24 (15.14)
中央値	74.20	77.15	75.30
範囲（最小値、最大値）	44.0, 126.1	40.0, 119.1	40.0, 126.1
25517 試験ベースライン時の身長, cm			
n	290	150	440
平均（標準偏差）	171.4 (8.80)	170.7 (9.94)	171.1 (9.20)
中央値	171.0	170.5	171.0
範囲（最小値、最大値）	150, 196	141, 198	141, 198
25517 試験ベースライン時の BMI, kg/m^2			
n	289	150	439
平均（標準偏差）	25.40 (4.75)	25.11 (4.55)	25.30 (4.68)
中央値	24.68	24.65	24.67
範囲（最小値、最大値）	16.6, 41.4	15.6, 41.1	15.6, 41.4
25520 試験ベースライン時の BMI, kg/m^2			
n	290	150	440
平均（標準偏差）	26.02 (4.69)	27.00 (4.63)	26.35 (4.69)
中央値	25.35	26.68	25.81
範囲（最小値、最大値）	16.6, 41.3	14.9, 43.7	14.9, 43.7

Source: CSR Table 16
BMI: Body Mass Index

表 2.7.6.55-4 生活状態／就労状況等（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150	合計 N=440
婚姻状況, n (%)			
未婚	164 (56.6)	94 (62.7)	258 (58.6)
既婚	71 (24.5)	32 (21.3)	103 (23.4)
別居	3 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
離婚	48 (16.6)	22 (14.7)	70 (15.9)
死別	4 (1.4)	2 (1.3)	6 (1.4)
義務教育年数, 年			
n	290	150	440
平均（標準偏差）	10.0 (2.02)	10.2 (1.96)	10.0 (2.00)
中央値	10.0	10.0	10.0
範囲（最小値、最大値）	4, 18	6, 17	4, 18
最終学歴, n (%)			
小学校又はそれ以下	61 (21.0)	24 (16.0)	85 (19.3)
中学校	138 (47.6)	82 (54.7)	220 (50.0)
高校又は大学	67 (23.1)	33 (22.0)	100 (22.7)
専門学校	23 (7.9)	11 (7.3)	34 (7.7)
不明	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
継続教育又は職業訓練, n (%)			
職業訓練（1 年未満）	31 (21.4)	12 (17.9)	43 (20.3)
職業訓練（1 年以上）	35 (24.1)	19 (28.4)	54 (25.5)
高校卒業	54 (37.2)	27 (40.3)	81 (38.2)
大学卒業	15 (10.3)	6 (9.0)	21 (9.9)
大学院修了	7 (4.8)	2 (3.0)	9 (4.2)
その他の職業訓練	3 (2.1)	1 (1.5)	4 (1.9)

Source: CSR Table 17
該当被験者数、（ ）内は割合(%)

表 2.7.6.55-5 生活習慣（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150	合計 N=440
喫煙歴			
喫煙歴なし	130 (44.8)	79 (52.7)	209 (47.5)
喫煙歴あり	33 (11.4)	11 (7.3)	44 (10.0)
喫煙中	127 (43.8)	60 (40.0)	187 (42.5)
飲酒			
飲まない	183 (63.1)	101 (67.3)	284 (64.5)
適量	106 (36.6)	48 (32.0)	154 (35.0)
乱用	1 (0.3)	1 (0.7)	2 (0.5)
依存	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
物質			
不使用	278 (95.9)	147 (98.0)	425 (96.6)
障害なしの使用	10 (3.4)	3 (2.0)	13 (3.0)
乱用	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
依存	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)

Source: CSR Table 18
該当被験者数、（ ）内は割合(%)

精神医学的背景を表 2.7.6.55-6に示した。

被験者の 79.5%が統合失調症の妄想型で大多数を占めており、統合失調感情障害の被験者は 12.3%であった。現在のエピソードが 1～6 ヶ月の被験者は 47.7%と約半数であった。被験者の 94.3%は、統合失調症又は統合失調感情障害の前のエピソードを経験していた。被験者の 47.3%が、「挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの」に分類されていた。AST 集団と ITT 集団で明らかな違いはなかった。

表 2.7.6.55-6 精神医学的背景（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150	合計 N=440
統合失調症罹患歴, n (%)			
あり	275 (94.8)	140 (93.3)	415 (94.3)
なし	15 (5.2)	10 (6.7)	25 (5.7)
統合失調症の発症年齢、歳			
n	275	140	415
平均（標準偏差）	27.5 (9.40)	26.6 (8.57)	27.2 (9.13)
中央値	25.0	25.0	25.0
範囲（最小値、最大値）	11, 56	12, 59	11, 59
統合失調症の発症からの年数、年			
n	275	140	415
平均（標準偏差）	9.9 (8.67)	9.9 (9.35)	9.9 (8.89)
中央値	7.0	7.0	7.0
範囲（最小値、最大値）	0, 44	0, 42	0, 44
入院に至った統合失調症の過去のエピソード数、n (%)			
なし	31 (11.3)	20 (14.3)	51 (12.3)
1	71 (25.8)	29 (20.7)	100 (24.1)
2-3	92 (33.5)	45 (32.1)	137 (33.0)
4 以上	81 (29.5)	46 (32.9)	127 (30.6)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
他の精神疾患の罹患歴, n (%)			
あり	21 (7.2)	11 (7.3)	32 (7.3)
なし	264 (91.0)	139 (92.7)	403 (91.6)
不明	5 (1.7)	0 (0.0)	5 (1.1)
他の精神疾患の発症年齢、歳			
n	20	9	29
平均（標準偏差）	28.4 (10.91)	27.8 (11.23)	28.2 (10.81)
中央値	28.0	30.0	28.0
範囲（最小、最大）	14, 49	10, 39	10, 49
他の精神疾患の発症からの年数、年			
n	20	9	29
平均（標準偏差）	12.7 (8.99)	12.8 (5.76)	12.7 (8.02)
中央値	9.0	13.0	12.0
範囲（最小、最大）	2, 30	4, 22	2, 30
自殺企図歴, n (%)			
あり	35 (12.1)	19 (12.7)	54 (12.3)
なし	254 (87.6)	131 (87.3)	385 (87.5)
不明	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
DSM-IV による診断, n (%)			
統合失調症, 妄想型	230 (79.3)	120 (80.0)	350 (79.5)
統合失調症, 解体型	10 (3.4)	4 (2.7)	14 (3.2)
統合失調症, 緊張型	1 (0.3)	1 (0.7)	2 (0.5)
統合失調症, 鑑別不能型	13 (4.5)	7 (4.7)	20 (4.5)
統合失調感情障害	36 (12.4)	18 (12.0)	54 (12.3)

	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150	合計 N=440
ライフイベントの発生, n (%)			
あり	31 (10.7)	14 (9.3)	45 (10.2)
なし	253 (87.2)	135 (90.0)	388 (88.2)
不明	6 (2.1)	1 (0.7)	7 (1.6)
現在のエピソードの期間, n (%)			
2 週間未満	36 (12.4)	26 (17.3)	62 (14.1)
2 週間以上 1 ヶ月未満	71 (24.5)	31 (20.7)	102 (23.2)
1 ヶ月以上 6 ヶ月未満	144 (49.7)	66 (44.0)	210 (47.7)
6 ヶ月以上 12 ヶ月未満	28 (9.7)	17 (11.3)	45 (10.2)
1 年以上	11 (3.8)	10 (6.7)	21 (4.8)
縦断的経過の分類, n (%)			
単一エピソード・部分寛解	5 (1.7)	5 (3.3)	10 (2.3)
顕著な陰性症状あり	2 (0.7)	2 (1.3)	4 (0.9)
顕著な陰性症状なし	3 (1.0)	3 (2.0)	6 (1.4)
単一エピソード・完全寛解	2 (0.7)	1 (0.7)	3 (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	135 (46.6)	73 (48.7)	208 (47.3)
顕著な陰性症状あり	74 (25.5)	45 (30.0)	119 (27.0)
顕著な陰性症状なし	61 (21.0)	28 (18.7)	89 (20.2)
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	77 (26.6)	29 (19.3)	106 (24.1)
持続性	63 (21.7)	40 (26.7)	103 (23.4)
顕著な陰性症状あり	53 (18.3)	32 (21.3)	85 (19.3)
顕著な陰性症状なし	10 (3.4)	8 (5.3)	18 (4.1)
他の又は特定不能の型	8 (2.8)	2 (1.3)	10 (2.3)

Source: CSR Table 19
該当被験者数、（ ）内は割合(%)

25517 試験及び 25520 試験ベースライン時の PANSS 合計スコアを表 2.7.6.55-7に示した。
両群間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.6.55-7 25517 試験及び 25520 試験ベースライン時の PANSS 合計スコア（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150	合計 N=440
Total PANSS score at baseline 25517			
n	290	150	440
平均（標準偏差）	90.9 (13.05)	90.4 (12.65)	90.7 (12.90)
中央値	90.0	89.0	90.0
範囲（最小値、最大値）	50, 141	65, 129	50, 141
Total PANSS score at baseline 25520			
n	290	150	440
平均（標準偏差）	54.1 (15.47)	55.3 (15.26)	54.5 (15.39)
中央値	53.0	55.5	54.0
範囲（最小値、最大値）	30, 101	30, 109	30, 109
Positive PANSS score at baseline 25517			
n	290	150	440
平均（標準偏差）	22.9 (4.17)	22.4 (3.72)	22.7 (4.02)
中央値	23.0	22.0	22.0
範囲（最小値、最大値）	13, 39	15, 31	13, 39
Positive PANSS score at baseline 25520			
n	290	150	440
平均（標準偏差）	11.2 (3.97)	11.2 (3.99)	11.2 (3.97)
中央値	10.0	10.0	10.0
範囲（最小値、最大値）	7, 24	7, 28	7, 28
Negative PANSS score at baseline 25517			
n	290	150	440
平均（標準偏差）	23.8 (5.31)	24.3 (5.16)	24.0 (5.26)
中央値	24.0	24.0	24.0
範囲（最小値、最大値）	7, 41	13, 41	7, 41
Negative PANSS score at baseline 25520			
n	290	150	440
平均（標準偏差）	15.7 (5.61)	16.4 (5.60)	15.9 (5.61)
中央値	15.0	16.0	16.0
範囲（最小値、最大値）	7, 28	7, 33	7, 33
General PANSS score at baseline 25517			
n	290	150	440
平均（標準偏差）	44.1 (7.18)	43.7 (6.79)	44.0 (7.05)
中央値	44.0	43.0	44.0
範囲（最小値、最大値）	25, 73	27, 65	25, 73
General PANSS score at baseline 25520			
n	290	150	440
平均（標準偏差）	27.2 (7.80)	27.8 (7.76)	27.4 (7.78)
中央値	27.0	27.0	27.0
範囲（最小値、最大値）	16, 51	16, 48	16, 51

Source: CSR Table 20

CGI、CDSS、extrapyramidal symptom severity、SF-12、SWN、Level of Functioning、薬歴、臨床検査に関して、25517 試験ベースライン時及び 25520 試験ベースライン時若しくは AST 集団及び ITT 集団の両群間に臨床的に意義のある差は認められなかった。

25517 試験及び 25520 試験の治験薬の曝露を表 2.7.6.55-8に示した。

25517 試験及び 25520 試験の曝露日数は、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 676.3 日、692.5 日であった。

表 2.7.6.55-8 治験薬の曝露（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
25517 試験及び 25520 試験		
曝露, 日数		
n	290	150
平均（標準偏差）	676.3 (148.09)	692.5 (140.66)
中央値	672.0	677.0
範囲（最小値、最大値）	374, 1065	379, 996
曝露人年,人年	536.9	284.4
全曝露量, mg		
n	290	150
平均（標準偏差）	9005.0 (3224.94)	9195.9 (3080.37)
中央値	8237.5	8780.0
範囲（最小値、最大値）	3810, 20250	3730, 17900
全曝露錠数（アセナピン）又はカプセル数（オランザピン）		
n	290	150
平均（標準偏差）	1801.0 (644.99)	919.6 (308.04)
中央値	1647.5	878.0
範囲（最小値、最大値）	762, 4050	373, 1790
平均 1 日曝露量, mg		
n	290	150
平均（標準偏差）	13.4 (4.05)	13.4 (4.09)
中央値	10.9	11.0
範囲（最小値、最大値）	9, 20	9, 20
平均 1 日曝露錠数（アセナピン）又はカプセル数（オランザピン）		
n	290	150
平均（標準偏差）	2.7 (0.81)	1.3 (0.41)
中央値	2.2	1.1
範囲（最小値、最大値）	2, 4	1, 2
25520 試験のみ		
曝露, 日数		
n	290	150
平均（標準偏差）	311.0 (146.10)	327.4 (139.63)
中央値	307.0	310.0
範囲（最小値、最大値）	10, 653	15, 631
曝露人年,人年	246.9	134.4
全曝露量, mg		
n	290	150
平均（標準偏差）	4118.6 (2362.97)	4322.2 (2182.49)
中央値	3590.0	3960.0
範囲（最小値、最大値）	100, 12870	150, 11380
全曝露錠数（アセナピン）又はカプセル数（オランザピン）		
n	290	150
平均（標準偏差）	823.7 (472.59)	432.2 (218.25)
中央値	718.0	396.0
範囲（最小値、最大値）	20, 2574	15, 1138
平均 1 日曝露量, mg		
n	290	150
平均（標準偏差）	13.4 (4.58)	13.4 (4.60)
中央値	10.2	10.2
範囲（最小値、最大値）	7, 26	7, 21
平均 1 日曝露錠数（アセナピン）又はカプセル数（オランザピン）		
n	290	150
平均（標準偏差）	2.7 (0.92)	1.3 (0.46)
中央値	2	1
範囲（最小値、最大値）	1, 5	1, 2

Source: CSR Table 21

治療期間を表 2.7.6.55-9に示した。

700 日を超えて治療を継続した被験者は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 108 名（37.2%）、オランザピン 10-20 mg QD 群で 56 名（37.3%）であった。

表 2.7.6.55-9 治療期間（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
365 日以上	290 (100.0)	150 (100.0)
449 日以上	269 (92.8)	147 (98.0)
533 日以上	245 (84.5)	137 (91.3)
617 日以上	191 (65.9)	101 (67.3)
701 日以上	108 (37.2)	56 (37.3)
785 日以上	70 (24.1)	42 (28.0)
869 日以上	37 (12.8)	25 (16.7)
953 日以上	10 (3.4)	3 (2.0)
1037 日以上	3 (1.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table 22
該当被験者数、（ ）内は割合(%)

治験薬の最頻用量、最高用量及び最終用量を表 2.7.6.55-10に、治験薬の服薬率を表 2.7.6.55-11に示した。

表 2.7.6.55-10 治験薬の最頻用量、最高用量及び最終用量（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
25517 試験及び 25520 試験		
最頻用量		
低用量 (10 mg/day)	184 (63.4)	99 (66.0)
高用量 (20 mg/day)	106 (36.6)	51 (34.0)
最高用量		
低用量 (10 mg/day)	111 (38.3)	63 (42.0)
高用量 (20 mg/day)	179 (61.7)	87 (58.0)
最終用量		
低用量 (10 mg/day)	179 (61.7)	96 (64.0)
高用量 (20 mg/day)	111 (38.3)	54 (36.0)
25520 試験のみ		
最頻用量		
低用量 (10 mg/day)	186 (64.1)	99 (66.0)
高用量 (20 mg/day)	104 (35.9)	51 (34.0)
最高用量		
低用量 (10 mg/day)	156 (53.8)	84 (56.0)
高用量 (20 mg/day)	134 (46.2)	66 (44.0)
最終用量		
低用量 (10 mg/day)	179 (61.7)	96 (64.0)
高用量 (20 mg/day)	111 (38.3)	54 (36.0)

Source: CSR Table 23
該当被験者数、（ ）内は割合(%)

表 2.7.6.55-11 治験薬の服薬率（ITT 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=267	オランザピン 10-20 mg QD N=147
25517 試験及び 25520 試験		
服薬率 – アセナピン及びオランザピン		
75%未満	1 (0.4)	0 (0.0)
75% - 125%	266 (99.6)	147 (100.0)
125%以上	0 (0.0)	0 (0.0)
服薬率 – アセナピン		
75%未満	1 (0.4)	0 (0.0)
75% - 125%	266 (99.6)	147 (100.0)
125%以上	0 (0.0)	0 (0.0)
服薬率 – オランザピン		
75%未満	0 (0.0)	0 (0.0)
75% - 125%	267 (100.0)	147 (100.0)
125%以上	0 (0.0)	0 (0.0)
25520 試験のみ		
服薬率 – アセナピン及びオランザピン		
75%未満	2 (0.7)	2 (1.4)
75% - 125%	265 (99.3)	145 (98.6)
125%以上	0 (0.0)	0 (0.0)
服薬率 – アセナピン		
75%未満	2 (0.7)	2 (1.4)
75% - 125%	265 (99.3)	145 (98.6)
125%以上	0 (0.0)	0 (0.0)
服薬率 – オランザピン		
75%未満	1 (0.4)	1 (0.7)
75% - 125%	265 (99.3)	145 (98.6)
125%以上	1 (0.4)	1 (0.7)

Source: CSR Table 24

服薬率、（ ）内は割合（%）=被験者が返却しなかった錠数/服用すべき錠数×100

5%以上の被験者が併用した薬剤を表 2.7.6.55-12に示した。また、睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬、又は抗コリン薬を併用した被験者数を表 2.7.6.55-13に示した。

25517 試験及び 25520 試験では、パラセタモール、ロラゼパム及びゾルピデムの併用率はアセナピン 5-10 mg BID 群でそれぞれ 17.9%、17.6%、11.0%であり、オランザピン 10-20 mg QD 群で 15.3%、13.3%、6.0%であった。25520 試験のみでは、パラセタモールの併用率はアセナピン 5-10 mg BID 群で 6.9%、オランザピン 10-20 mg QD 群で 8.7%であった。

表 2.7.6.55-12 5%以上の被験者が併用した薬剤（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
25517 試験及び 25520 試験		
Paracetamol	52 (17.9)	23 (15.3)
Lorazepam	51 (17.6)	20 (13.3)
Zolpidem /00914901/	32 (11.0)	9 (6.0)
Clonazepam	27 (9.3)	13 (8.7)
Diazepam	25 (8.6)	12 (8.0)
Phenazepam	22 (7.6)	10 (6.7)
Alprazolam	12 (4.1)	11 (7.3)
Trihexyphenidyl	21 (7.2)	5 (3.3)
Ibuprofen	17 (5.9)	8 (5.3)
Zopiclone	15 (5.2)	4 (2.7)
Sertraline	11 (3.8)	8 (5.3)
Ascorbic acid	7 (2.4)	8 (5.3)
25520 試験のみ		
Paracetamol	20 (6.9)	13 (8.7)

Source: CSR Table 25
該当被験者数、（ ）内は割合(%)

表 2.7.6.55-13 睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬又は抗コリン薬を併用した被験者数（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=290			オランザピン 10-20 mg QD N=150		
	N [a]	n [b]	(%)	N [a]	n [b]	(%)
Hypnotics						
25517 試験ベースライン	290	21	(7.2)	150	12	(8.0)
25520 試験ベースライン	290	21	(7.2)	150	6	(4.0)
76 週時	245	18	(7.3)	137	7	(5.1)
100 週時	108	16	(14.8)	56	4	(7.1)
最終評価時	290	31	(10.7)	150	7	(4.7)
Anxiolytics						
25517 試験ベースライン	290	61	(21.0)	150	31	(20.7)
25520 試験ベースライン	290	46	(15.9)	150	19	(12.7)
76 週時	245	43	(17.6)	137	17	(12.4)
100 週時	108	26	(24.1)	56	10	(17.9)
最終評価時	290	61	(21.0)	150	25	(16.7)
Antidepressants						
25517 試験ベースライン	290	2	(0.7)	150	2	(1.3)
25520 試験ベースライン	290	42	(14.5)	150	21	(14.0)
76 週時	245	41	(16.7)	137	20	(14.6)
100 週時	108	22	(20.4)	56	6	(10.7)
最終評価時	290	49	(16.9)	150	20	(13.3)
Anticholinergics						
25517 試験ベースライン	290	0	(0.0)	150	0	(0.0)
25520 試験ベースライン	290	23	(7.9)	150	3	(2.0)
76 週時	245	23	(9.4)	137	2	(1.5)
100 週時	108	7	(6.5)	56	0	(0.0)
最終評価時	290	28	(9.7)	150	4	(2.7)

Source: CSR Table 26
該当被験者数、（ ）内は割合(%)
a) 各評価時点よりも治療期間の方が長い被験者数
b) 被験者は各薬剤及び各評価時点で 1 回のみ集計した

2.7.6.55.3 有効性の評価

有効性評価にはITT集団を用いた。ITT集団は、25517試験ベースライン時及び25520試験の治療期開始後のPANSSの評価を1回以上実施した被験者とした。

2.7.6.55.3.1 有効性解析対象集団

組入れ被験者440名（アセナピン5-10 mg BID群290名、オランザピン10-20 mg QD群150名）のうち、25520試験の治療期開始後のPANSSの評価を1回以上実施した被験者414名（アセナピン5-10 mg BID群267名、オランザピン10-20 mg QD群147名）をITT集団とした。

2.7.6.55.3.2 主要評価項目

主要評価項目であるObserved Case（OC）解析によるPANSS合計スコアの25517試験ベースライン時及び25520試験ベースライン時からの変化量を表 2.7.6.55-14に示した。

アセナピン5-10 mg BID群のPANSS合計スコアの平均は25517試験ベースライン時は90.6であった。76週時（253名）のPANSS合計スコアの25517試験ベースライン時からの平均変化量は-36.7、25520試験ベースライン時からは0.6であり、改善が確認された。124週時（66名）のPANSS合計スコアの25517試験ベースライン時からの平均変化量は-40.8、25520試験ベースライン時からは1.2であった。

一方、オランザピン10-20 mg QD群の25517試験ベースライン時のPANSS合計スコアの平均は90.5であった。76週時（145名）のPANSS合計スコアの25517試験ベースライン時からの平均変化量は-36.6、25520試験ベースライン時からは-1.1であり、改善が確認された。124週時（42名）のPANSS合計スコアの25517試験ベースライン時からの平均変化量は-39.5、25520試験ベースライン時からは-1.5であった。

25517試験ベースライン時で両群ともに同程度のPANSS合計スコアであり、25520試験ベースライン時も同程度の改善を示していた。PANSS合計スコアの改善は25520試験を通して維持された。

表 2.7.6.55-14 PANSS 合計スコアの変化量（OC、ITT 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=267	オランザピン 10-20 mg QD N=147
Baseline 25517, n	267	147
Mean (SD)	90.6 (12.64)	90.5 (12.64)
Median	89.0	89.0
Range	62, 141	65, 129
Baseline 25520, n	267	147
Mean (SD)	53.5 (15.13)	55.2 (15.27)
Median	52.0	55.0
Range	30, 101	30, 109
Baseline 25517 Mean (SD) [a)]	90.6 (12.64)	90.5 (12.64)
Mean Change from baseline 25517(SD)	-37.0 (15.61)	-35.3 (15.41)
Median Change from baseline 25517	-35.0	-35.0
Range of Changes from baseline 25517	-85, 4	-82, 0
Week 76, n	253	145
Mean (SD)	53.9 (15.71)	54.0 (14.26)
Median	53.0	54.0
Range	30, 111	30, 107
Baseline 25517 Mean (SD) [a)]	90.6 (12.63)	90.6 (12.70)
Mean Change from baseline 25517(SD)	-36.7 (16.70)	-36.6 (15.25)
Median Change from baseline 25517	-36.0	-37.0
Range of Changes from baseline 25517	-84, 14	-81, -1
Baseline 25520 Mean (SD) [b)]	53.3 (14.69)	55.1 (15.32)
Mean Change from baseline 25520(SD)	0.6 (7.91)	-1.1 (6.20)
Median Change from baseline 25520	0.0	-1.0
Range of Changes from baseline 25520	-26, 32	-21, 24
Week 100, n	182	99
Mean (SD)	52.6 (14.92)	51.4 (13.85)
Median	51.0	49.0
Range	30, 100	30, 91
Baseline 25517 Mean (SD) [a)]	89.9 (12.50)	89.3 (13.11)
Mean Change from baseline 25517 (SD)	-37.2 (16.75)	-37.9 (16.54)
Median Change from baseline 25517	-36.0	-39.0
Range of Changes from baseline 25517	-90, 1	-81, 8
Baseline 25520 Mean (SD) [b)]	52.1 (14.66)	52.7 (15.19)
Mean Change from baseline 25520 (SD)	0.5 (9.85)	-1.3 (8.18)
Median Change from baseline 25520	-1.0	-1.0
Range of Changes from baseline 25520	-27, 43	-23, 29
Week 124, n	66	42
Mean (SD)	51.4 (14.78)	49.3 (14.11)
Median	50.5	47.0
Range	30, 89	30, 77
Baseline 25517 Mean (SD) [a)]	92.2 (15.03)	88.8 (12.30)
Mean Change from baseline 25517(SD)	-40.8 (20.68)	-39.5 (17.49)
Median Change from baseline 25517	-36.0	-38.0
Range of Changes from baseline 25517	-93, 4	-82, -4
Baseline 25520 Mean (SD) [b)]	50.2 (14.54)	50.8 (16.31)
Mean Change from baseline 25520 (SD)	1.2 (11.22)	-1.5 (10.95)
Median Change from baseline 25520	0.0	-0.5
Range of Changes from baseline 25520	-22, 40	-54, 16
Endpoint 25520, n	267	147
Mean (SD)	55.2 (16.41)	54.4 (15.11)
Median	54.0	53.0
Range	30, 123	30, 107
Baseline 25517 Mean (SD) [a)]	90.6 (12.64)	90.5 (12.64)
Mean Change from baseline 25517 (SD)	-35.4 (17.40)	-36.1 (16.55)
Median Change from baseline 25517	-34.0	-36.0
Range of Changes from baseline 25517	-92, 26	-82, 8
Baseline 25520 Mean (SD) [b)]	53.5 (15.13)	55.2 (15.27)
Mean Change from baseline 25520(SD)	1.7 (11.01)	-0.8 (9.46)
Median Change from baseline 25520	-1.0	-1.0
Range of Changes from baseline 25520	-27, 43	-54, 38

Source: CSR Table 27

a) 各観察時点を完了した被験者の 25517 試験ベースライン時の平均値（標準偏差）

b) 各観察時点を完了した被験者の 25520 試験ベースライン時の平均値（標準偏差）

PANSS 合計スコアが 25517 試験ベースライン時から 20%以上又は 30%以上減少した被験者数について OC データによる結果を表 2.7.6.55-15に示した。

アセナピン 5-10 mg BID 群で、88.9%の被験者は 76 週時に PANSS 合計スコアが 30%以上減少しており、124 週時では 93.9%の被験者に 30%以上の減少が認められた。

一方、オランザピン 10-20 mg QD 群で、89.0%の被験者は 76 週時に PANSS 合計スコアが 30%以上減少しており、124 週時では 92.9%の被験者に 30%以上の減少が認められた。

表 2.7.6.55-15 PANSS 合計スコアのベースライン時から 20%以上又は 30%以上減少した被験者数（OC、ITT 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=267			オランザピン 10-20 mg QD N=147		
	N	n	(%)	N	n	(%)
Baseline 25520						
≥ 20% reduction	267	260	(97.4)	147	140	(95.2)
≥ 30% reduction	267	244	(91.4)	147	130	(88.4)
Week 76						
≥ 20% reduction	253	241	(95.3)	145	138	(95.2)
≥ 30% reduction	253	225	(88.9)	145	129	(89.0)
Week 100						
≥ 20% reduction	182	173	(95.1)	99	94	(94.9)
≥ 30% reduction	182	164	(90.1)	99	89	(89.9)
Week 124						
≥ 20% reduction	66	64	(97.0)	42	40	(95.2)
≥ 30% reduction	66	62	(93.9)	42	39	(92.9)
Endpoint 25520						
≥ 20% reduction	267	248	(92.9)	147	137	(93.2)
≥ 30% reduction	267	229	(85.8)	147	131	(89.1)

Source: CSR Table 28

該当被験者数、（ ）内は割合（%）

2.7.6.55.3.3 副次評価項目

PANSS サブスケール

PANSS サブスケールに関する解析結果は、PANSS 合計スコアの結果と一致していた。

PANSS Marder 因子

PANSS Marder 因子に関する解析結果は、PANSS 合計スコアの結果と一致していた。

Clinical Global Impressions – Severity of Illness

CGI-S スコアの OC データによる変化量を表 2.7.6.55-16に示した。

25517 試験ベースライン時のアセナピン 5-10 mg BID 群の平均 CGI-S スコアは 4.7 であった。25517 試験ベースライン時からの平均変化量は 76 週時（247 名）で-2.0 であり、124 週時で-2.2 であった。25520 試験ベースライン時からの変化量は 76 週時及び 124 週時（148 名）で 0.0 であった。25517 試験ベースライン時の CGI-S スコアは「中等度の精神疾患」から「重度の精神疾患」の範囲であり、76 週時及び 124 週時では、「正常」から「顕著な精神疾患」の範囲であった。

一方、25517 試験ベースライン時のオランザピン 10-20 mg QD 群の平均 CGI-S スコアは 4.7 であった。25517 試験ベースライン時からの CGI-S スコアの平均変化量は 76 週時で-2.1 であり、124 週時で-2.4 であった。25520 試験ベースライン時からの変化量は 76 週時で-0.1 であり、124 週時で-0.0 であった。25517 試験ベースライン時の CGI-S スコアは「中等度の精神疾患」から「重度の精神疾患」の範囲であり、76 週時及び 124 週時では、「正常」から「顕著な精神疾患」の範囲であった。

両群とも 25520 試験ベースライン時と比較し、CGI-S スコアの改善は 25520 試験を通して維持された。

表 2.7.6.55-16 CGI-S スコアの変化量（OC、ITT 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=267	オランザピン 10-20 mg QD N=147
Baseline 25517, n	267	147
Mean (SD)	4.7 (0.67)	4.7 (0.67)
Median	5.0	5.0
Range	4, 6	4, 6
Baseline 25520, n	267	147
Mean (SD)	2.7 (0.94)	2.7 (0.98)
Median	3.0	3.0
Range	1, 5	1, 5
Baseline 25517 Mean (SD) [a)]	4.7 (0.67)	4.7 (0.67)
Mean Change from baseline 25517 (SD)	-2.0 (1.05)	-2.0 (1.05)
Median Change from baseline 25517	-2.0	-2.0
Range of Changes from baseline 25517	-5, 0	-5, 0
Week 76, n	247	141
Mean (SD)	2.6 (0.89)	2.6 (0.94)
Median	3.0	3.0
Range	1, 5	1, 5
Baseline 25517 Mean (SD) [a)]	4.7 (0.67)	4.7 (0.67)
Mean Change from baseline 25517(SD)	-2.0 (1.01)	-2.1 (1.00)
Median Change from baseline 25517	-2.0	-2.0
Range of Changes from baseline 25517	-5, 1	-5, 0
Baseline 25520 Mean (SD) [b)]	2.6 (0.90)	2.7 (0.98)
Mean Change from baseline 25520 (SD)	0.0 (0.57)	-0.1 (0.50)
Median Change from baseline 25520	0.0	0.0
Range of Changes from baseline 25520	-2, 2	-2, 1
Week 100, n	149	83
Mean (SD)	2.6 (0.90)	2.5 (0.93)
Median	3.0	2.0
Range	1, 5	1, 5
Baseline 25517 Mean (SD) [a)]	4.7 (0.69)	4.6 (0.67)
Mean Change from baseline 25517 (SD)	-2.1 (1.05)	-2.1 (1.00)
Median Change from baseline 25517	-2.0	-2.0
Range of Changes from baseline 25517	-5, 0	-5, 0
Baseline 25520 Mean (SD) [b)]	2.6 (0.92)	2.5 (1.04)
Mean Change from baseline 25520 (SD)	0.0 (0.68)	0.0 (0.64)
Median Change from baseline 25520	0.0	0.0
Range of Changes from baseline 25520	-2, 3	-1, 3

	アセナピン 5-10 mg BID N=267	オランザピン 10-20 mg QD N=147
Week 124, n	48	35
Mean (SD)	2.6 (0.96)	2.3 (0.98)
Median	2.0	2.0
Range	1, 5	1, 5
Baseline 25517 Mean (SD) [a)]	4.8 (0.73)	4.7 (0.68)
Mean Change from baseline 25517 (SD)	-2.2 (1.12)	-2.4 (0.95)
Median Change from baseline 25517	-2.0	-2.0
Range of Changes from baseline 25517	-4, 0	-4, -1
Baseline 25520 Mean (SD) [b)]	2.6 (1.01)	2.3 (1.07)
Mean Change from baseline 25520 (SD)	0.0 (0.83)	-0.0 (0.79)
Median Change from baseline 25520	0.0	0.0
Range of Changes from baseline 25520	-2, 2	-3, 2
Endpoint 25520, n	267	147
Mean (SD)	2.7 (1.00)	2.6 (1.03)
Median	3.0	3.0
Range	1, 6	1, 6
Baseline 25517 Mean (SD) [a)]	4.7 (0.67)	4.7 (0.67)
Mean Change from baseline 25517 (SD)	-2.0 (1.07)	-2.0 (1.03)
Median Change from baseline 25517	-2.0	-2.0
Range of Changes from baseline 25517	-5, 1	-5, 0
Baseline 25520 Mean (SD) [b)]	2.7 (0.94)	2.7 (0.98)
Mean Change from baseline 25520 (SD)	0.1 (0.79)	-0.1 (0.78)
Median Change from baseline 25520	0.0	0.0
Range of Changes from baseline 25520	-2, 4	-3, 4

Source: CSR Table 29

a) 各観察時点を完了した被験者の 25517 試験ベースライン時の平均値（標準偏差）

b) 各観察時点を完了した被験者の 25520 試験ベースライン時の平均値（標準偏差）

Clinical Global Impressions – Global Improvement

CGI-I スコアの OC データによる結果を表 2.7.6.55-17に示した。

アセナピン 5-10 mg BID 群の平均 CGI-I スコアは、76 週時及び 124 週時で 1.7 であった。

一方、オランザピン 10-20 mg QD 群の平均 CGI-I スコアは、76 週時、124 週時でそれぞれ 1.7、1.5 であった。

両群とも 25520 試験ベースライン時と比較し、CGI-I スコアの改善は 25520 試験を通して維持された。

表 2.7.6.55-17 CGI-I スコア（OC、ITT 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=267	オランザピン 10-20 mg QD N=147
Baseline 25520, n	267	147
Mean (SD)	1.7 (0.71)	1.7 (0.80)
Median	2.0	2.0
Range	1, 5	1, 5
Week 76, n	247	141
Mean (SD)	1.7 (0.83)	1.7 (0.78)
Median	2.0	2.0
Range	1, 5	1, 4
Week 100, n	149	83
Mean (SD)	1.7 (0.78)	1.7 (0.84)
Median	2.0	1.0
Range	1, 5	1, 4
Week 124, n	48	35
Mean (SD)	1.7 (0.75)	1.5 (0.82)
Median	2.0	1.0
Range	1, 4	1, 5
Endpoint 25520, n	267	147
Mean (SD)	1.8 (0.95)	1.8 (0.96)
Median	2.0	2.0
Range	0, 6	1, 6

Source: CSR Table 30

さらに、カテゴリー別 CGI-I の OC データによる結果を表 2.7.6.55-18に示した。

アセナピン 5-10 mg BID 群で「中等度改善」以上の被験者の割合は、76 週時、124 週時でそれぞれ 88.7%、91.7%であった。加えて、「軽度改善」以上の被験者の割合は、76 週時、124 週時でそれぞれ 96.0%、95.8%であった。

一方、オランザピン 10-20 mg QD 群で「中等度改善」以上の被験者の割合は、76 週時、124 週時でそれぞれ 87.2%、94.3%であった。加えて、「軽度改善」以上の被験者の割合は、76 週時、124 週時でそれぞれ 96.5%、97.1%であった。

両群の「中等度改善」以上（2 点以下）、「軽度改善」以上（3 点以下）の被験者の割合は同程度であった。

表 2.7.6.55-18 カテゴリー別 CGI-I（OC、ITT 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=267	オランザピン 10-20 mg QD N=147
Baseline 25520		
「軽度改善」以下（3 点以上）	27 (10.1)	17 (11.6)
「中等度改善」以上（2 点以下）	240 (89.9)	130 (88.4)
不変又は悪化（4 点以上）	4 (1.5)	5 (3.4)
「軽度改善」以上（3 点以下）	263 (98.5)	142 (96.6)
Week 76		
「軽度改善」以下（3 点以上）	28 (11.3)	18 (12.8)
「中等度改善」以上（2 点以下）	219 (88.7)	123 (87.2)
不変又は悪化（4 点以上）	10 (4.0)	5 (3.5)
「軽度改善」以上（3 点以下）	237 (96.0)	136 (96.5)
Week 100		
「軽度改善」以下（3 点以上）	17 (11.4)	12 (14.5)
「中等度改善」以上（2 点以下）	132 (88.6)	71 (85.5)
不変又は悪化（4 点以上）	3 (2.0)	4 (4.8)
「軽度改善」以上（3 点以下）	146 (98.0)	79 (95.2)
Week 124		
「軽度改善」以下（3 点以上）	4 (8.3)	2 (5.7)
「中等度改善」以上（2 点以下）	44 (91.7)	33 (94.3)
不変又は悪化（4 点以上）	2 (4.2)	1 (2.9)
「軽度改善」以上（3 点以下）	46 (95.8)	34 (97.1)
Endpoint 25520		
「軽度改善」以下（3 点以上）	40 (15.0)	23 (15.6)
「中等度改善」以上（2 点以下）	227 (85.0)	124 (84.4)
不変又は悪化（4 点以上）	14 (5.2)	9 (6.1)
「軽度改善」以上（3 点以下）	253 (94.8)	138 (93.9)

Source: CSR Table 31
該当被験者数、（ ）内は割合(%)

Subjective Well-being under Neuroleptic Treatment

25517 試験ベースライン時のアセナピン 5-10 mg BID 群の平均 SWN 合計スコアは 75.6 であった。100 週時の 25517 試験ベースライン時及び 25520 試験ベースライン時からの変化量はそれぞれ 14.5、-1.2 であった。

一方、25517 試験ベースライン時のオランザピン 10-20 mg QD 群の平均 SWN 合計スコアは 75.1 であった。100 週時の 25517 試験ベースライン時及び 25520 試験ベースライン時からの変化量はそれぞれ 15.6、1.5 であった。

両群の 25517 試験ベースライン時の SWN 合計スコア及び、25520 試験ベースライン時の改善変化量は同程度であった。SWN 合計スコアの改善は 25520 試験を通して維持された。また、SWN サブ評価に関する解析結果は、SWN 合計スコアの結果と一致していた。

12-item Short Form

25517 試験ベースライン時のアセナピン 5-10 mg BID 群の PCS 及び MCS スコア（平均）はそれぞれ、44.2 及び 38.1 でありオランザピン 10-20 mg QD 群のスコアはそれぞれ 44.8 及び 37.0 であった。100 週時の PCS 及び MCS のスコアの 25517 試験ベースライン時からの平均変化量は、アセナピン 5-10

mg BID 群でそれぞれ 3.1、7.8、オランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 1.5、8.3 であった。100 週時の PCS 及び MCS のスコアの 25520 試験ベースライン時からの平均変化量は、アセナピン 5-10 mg BID 群でそれぞれ 0.3、0.3、オランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ-0.2、0.5 であった。

両群の 25517 試験ベースライン時の SF-12 スコア及び 25520 試験ベースライン時の改善変化量は同程度であった。SF-12 スコアの改善は 25520 試験を通して維持された。

Calgary Depression Scale for Schizophrenia

25517 試験ベースライン時のアセナピン 5-10 mg BID 群の平均 CDSS スコアは 3.7 であった。76 週時の CDSS の 25517 試験ベースライン時及び 25520 試験ベースライン時からの平均変化量はアセナピン 5-10 mg BID 群でそれぞれ-2.5、0.1 であった。124 週時の CDSS の 25517 試験ベースライン時及び 25520 試験ベースライン時からの平均変化量はそれぞれ-3.5、-0.4 であった。

一方、25517 試験ベースライン時のオランザピン 10-20 mg QD 群の平均 CDSS スコアは 4.1 であった。76 週時の CDSS の 25517 試験ベースライン時及び 25520 試験ベースライン時からの平均変化量はオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ-3.2、-0.3 であった。124 週時の CDSS の 25517 試験ベースライン時及び 25520 試験ベースライン時からの平均変化量はそれぞれ-3.5、-0.4 であった。

Abbreviated Level of Functioning Scale

両群の 25517 試験ベースライン時から 25520 試験ベースライン時の改善は、“Frequency of social contacts”及び被験者評価の“Quality of those relations”の項目で見られた。また、“Employed continuously”の被験者が多く、“Quality of useful work”では“very competent/moderately competent”の被験者が多く、これらの項目でも改善が見られた。

両群の改善に顕著な差は認められなかった。これらの改善は 25520 試験を通して維持された。

入院の有無

外来患者として本治験に参加した被験者のうち、治療期間中に一度でも入院した被験者数の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 15.0%であり、オランザピン 10-20 mg QD 群の 10.2%と比較して高くなっていた。また、平均合計入院日数は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 51.1 日、オランザピン 10-20 mg QD 群で 82.7 日であった。

追加解析

本治験で収集されたデータの信頼性に疑いのあるデータが含まれることによる影響を検討するため、施設 CZ_061 の被験者のデータを除いて追加解析した。施設 CZ_061 の被験者のデータを含む場合と含まない場合の解析結果を比較した場合、治験薬が主要な有効・安全性評価項目に及ぼす影響に関する解釈は、同じであることが分かった。

2.7.6.55.4 安全性の評価

安全性評価には AST 集団を用いた。AST 集団は、本治験に組み入れた被験者とした。

2.7.6.55.4.1 安全性解析対象集団

25517 試験を完了した被験者 527 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 350 名、オランザピン 10-20 mg QD 群 177 名）のうち、組入れ被験者は 440 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 290 名、オランザピン 10-20 mg QD 群 150 名）であり、全被験者を AST 集団とした。

2.7.6.55.4.2 有害事象の解析

全ての有害事象及び重篤な有害事象は、治験責任医師によって記載された医師記載名を MedDRA Ver.9.1 を用いてコーディングした。

治験薬と関連がある有害事象は治験責任医師に従い、「明らかに関連あり」「おそらく関連あり」「関連の可能性あり」と定義した。治験薬と関連のない有害事象は「おそらく関連なし」「関連なし」と定義した。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。

25517 試験で発現した有害事象と 25520 試験で発現した有害事象は表を分けて集計し、25517 試験及び 25520 試験の全期間で発現した有害事象及び 25520 試験のみで発現した有害事象の表を示した。25517 試験で報告された有害事象は、MedDRA Ver.9.0 を用いてコーディングし、25520 試験で報告された有害事象は上記の通り、MedDRA Ver.9.1 を用いてコーディングした。有害事象を合わせることができるよう、25517 試験で報告された有害事象は、MedDRA Ver.9.1 を用いて再コーディングした。なお、これらの和訳には MedDRA/J Ver.17.0 を用いた。

離脱症状の可能性を評価するために、有害事象は治療中止 7 日後までを収集期間とした。

25517 試験及び 25520 試験で発生した有害事象発現頻度の概括を表 2.7.6.55-19、表 2.7.6.55-20に示した。

25517試験及び25520試験で、1回以上有害事象が発現した被験者の割合は、アセナピン5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 87.6%（254/290 名）、88.0%（132/150 名）であり、同程度であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象が 1 回以上発現した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 67.6%（196/290 名）、63.3%（95/150 名）であった。有害事象の程度は両群とも軽度又は中等度が多かった。

投与中止に至った有害事象の割合はアセナピン 5-10 mg BID 群で 10.3%（30/290 名）であり、オランザピン 10-20 mg QD 群の 2.0%（3/150 名）と比較して高かった。治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象の割合はアセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 3.1%（9/290 名）、1.3%（2/150 名）であった。

重篤な有害事象の発現率はアセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 24.5%（71/290 名）、10.7%（16/150 名）であり、アセナピン 5-10 mg BID 群の方が高かった。死亡した被験者は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 3 名（1.0%、いずれも 25520 試験）いたが、オランザピン 10-20 mg QD 群では認められなかった。

25520 試験のみで、1 回以上有害事象が発現した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 62.1%（180/290 名）、54.7%（82/150 名）であり、アセナピン 5-10 mg BID 群の方がわずかに高かった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象が 1 回以上発現した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 26.9%（78/290 名）、22.7%（34/150 名）であった。有害事象の程度は両群とも軽度又は中等度が多かった。

投与中止に至った有害事象が発現した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 9.7%（28/290 名）、2.0%（3/150 名）であり、アセナピン 5-10 mg BID 群の方が高かった。注意すべき点として、アセナピン 5-10 mg BID 群の 2 名は 25517 試験に発現した有害事象により本治験中に中止した。そのため、その 2 名は表 2.7.6.55-20に反映されていない。治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象が発現した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 2.8%（8/290 名）、1.3%（2/150 名）であった。重篤な有害事象の発現率はアセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 18.6%（54/290 名）、8.0%（12/150 名）であり、アセナピン 5-10 mg BID 群の方が高かった。

表 2.7.6.55-19 25517 試験及び 25520 試験の有害事象発現頻度の概括（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
25517 試験及び 25520 試験		
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	254 (87.6)	132 (88.0)
因果関係の否定できない有害事象	196 (67.6)	95 (63.3)
性別		
女性	134	62
全ての有害事象	119 (88.8)	55 (88.7)
因果関係の否定できない有害事象	92 (68.7)	44 (71.0)
男性	156	88
全ての有害事象	135 (86.5)	77 (87.5)
因果関係の否定できない有害事象	104 (66.7)	51 (58.0)
人種		
アジア人	3	0
全ての有害事象	3 (100.0)	0 (0.0)
因果関係の否定できない有害事象	3 (100.0)	0 (0.0)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	16	5
全ての有害事象	15 (93.8)	5 (100.0)
因果関係の否定できない有害事象	15 (93.8)	5 (100.0)
白人	271	145
全ての有害事象	236 (87.1)	127 (87.6)
因果関係の否定できない有害事象	178 (65.7)	90 (62.1)
程度		
全ての有害事象		
軽度	60 (20.7)	36 (24.0)
中等度	153 (52.8)	76 (50.7)
重度	41 (14.1)	20 (13.3)
因果関係の否定できない有害事象		
軽度	73 (25.2)	38 (25.3)
中等度	107 (36.9)	47 (31.3)
重度	16 (5.5)	10 (6.7)
有害事象により中止した被験者		
全ての有害事象	30 (10.3)	3 (2.0)
因果関係の否定できない有害事象	9 (3.1)	2 (1.3)
重篤な有害事象		
全ての重篤な有害事象	71 (24.5)	16 (10.7)
因果関係の否定できない重篤な有害事象	12 (4.1)	2 (1.3)
死亡		
全ての死亡	3 (1.0)	0 (0.0)
因果関係の否定できない死亡	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象により中止した被験者		
全ての重篤な有害事象	20 (6.9)	2 (1.3)
因果関係の否定できない重篤な有害事象	3 (1.0)	1 (0.7)

Source: CSR Table 39

（ ）内は発現率（%）=発現被験者数/評価対象被験者数 ×100

表 2.7.6.55-20 25520 試験の有害事象発現頻度の概括（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
25520 試験のみ		
有害事象又は重篤な有害事象発現被験者		
全ての有害事象	180 (62.1)	82 (54.7)
因果関係の否定できない有害事象	78 (26.9)	34 (22.7)
性別		
女性	134	62
全ての有害事象	79 (59.0)	36 (58.1)
因果関係の否定できない有害事象	35 (26.1)	14 (22.6)
男性	156	88
全ての有害事象	101 (64.7)	46 (52.3)
因果関係の否定できない有害事象	43 (27.6)	20 (22.7)
人種		
アジア人	3	0
全ての有害事象	3 (100.0)	0 (0.0)
因果関係の否定できない有害事象	1 (33.3)	0 (0.0)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	16	5
全ての有害事象	15 (93.8)	4 (80.0)
因果関係の否定できない有害事象	8 (50.0)	3 (60.0)
白人	271	145
全ての有害事象	162 (59.8)	78 (53.8)
因果関係の否定できない有害事象	69 (25.5)	31 (21.4)
程度		
全ての有害事象		
軽度	53 (18.3)	28 (18.7)
中等度	97 (33.4)	44 (29.3)
重度	30 (10.3)	10 (6.7)
因果関係の否定できない有害事象		
軽度	35 (12.1)	15 (10.0)
中等度	33 (11.4)	17 (11.3)
重度	10 (3.4)	2 (1.3)
有害事象により中止した被験者		
全ての有害事象	28 (9.7)	3 (2.0)
因果関係の否定できない有害事象	8 (2.8)	2 (1.3)
重篤な有害事象		
全ての重篤な有害事象	54 (18.6)	12 (8.0)
因果関係の否定できない重篤な有害事象	9 (3.1)	2 (1.3)
死亡		
全ての死亡	3 (1.0)	0 (0.0)
因果関係の否定できない死亡	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象により中止した被験者		
全ての重篤な有害事象	20 (6.9)	2 (1.3)
因果関係の否定できない重篤な有害事象	3 (1.0)	1 (0.7)

Source: CSR Table 39

（ ）内は発現率（%）=発現被験者数/評価対象被験者数 ×100

2.7.6.55.4.2.1 全ての有害事象

全ての有害事象の一覧を表 2.7.6.55-40及び表 2.7.6.55-41に示した。

2.7.6.55.4.2.2 比較的よく見られる有害事象

25517 試験及び 25520 試験のアセナピン 5-10 mg BID 群で 2%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.6.55-21、表 2.7.6.55-22に示した。

25517 試験及び 25520 試験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、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（27.2%（79/290 名）、38.0%（57/150 名））
- 不眠症（24.8%（72/290 名）、20.0%（30/150 名））
- 統合失調症（23.8%（69/290 名）、15.3%（23/150 名））
- うつ病（19.3%（56/290 名）、15.3%（23/150 名））
- 不安（15.2%（44/290 名）、17.3%（26/150 名））
- 頭痛（15.2%（44/290 名）、11.3%（17/150 名））
- 傾眠（13.8%（40/290 名）、10.0%（15/150 名））
- アカシジア（10.7%（31/290 名）、6.0%（9/150 名））
- 鎮静（10.3%（30/290 名）、9.3%（14/150 名））
- インフルエンザ（10.3%（30/290 名）、8.0%（12/150 名））

25520 試験のみに比較的よく見られ、両群で注目に値する発現率の違いが認められた有害事象は、以下の通りであった。両群で他の有害事象に注目に値する違いはなかった。

- 統合失調症（15.5%（45/290 名）、4.7%（7/150 名））
- 不眠症（10.7%（31/290 名）、7.3%（11/150 名））
- 不安（5.9%（17/290 名）、10.0%（15/150 名））
- 鼻咽頭炎（1.7%（5/290 名）、6.0%（9/150 名））

25520 試験では、自殺企図がアセナピン 5-10 mg BID 群で 1 名（0.3%）あったが、オランザピン 10-20 mg QD 群では認められなかった。糖尿病はアセナピン 5-10 mg BID 群で 2 名（0.7%）認められたが、オランザピン 10-20 mg QD 群では認められなかった。

表 2.7.6.55-21 25517 試験及び 25520 試験のアセナピン 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）

器官別大分類 基本語 （25517 試験及び 25520 試験）	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
感染症および寄生虫症		
インフルエンザ	30 (10.3)	12 (8.0)
ウイルス感染	6 (2.1)	2 (1.3)
鼻咽頭炎	26 (9.0)	11 (7.3)
鼻炎	11 (3.8)	5 (3.3)
代謝および栄養障害		
高コレステロール血症	6 (2.1)	6 (4.0)
精神障害		
不眠症	72 (24.8)	30 (20.0)
統合失調症	69 (23.8)	23 (15.3)
統合失調症、妄想型	12 (4.1)	9 (6.0)
精神病性障害	11 (3.8)	1 (0.7)
うつ病	56 (19.3)	23 (15.3)
抑うつ気分	11 (3.8)	5 (3.3)
不安	44 (15.2)	26 (17.3)
激越	17 (5.9)	3 (2.0)
緊張	11 (3.8)	1 (0.7)
妄想	7 (2.4)	2 (1.3)
神経系障害		
頭痛	44 (15.2)	17 (11.3)
傾眠	40 (13.8)	15 (10.0)
鎮静	30 (10.3)	14 (9.3)
浮動性めまい	7 (2.4)	2 (1.3)
アカシジア	31 (10.7)	9 (6.0)
パーキンソニズム	11 (3.8)	3 (2.0)
ジスキネジア	6 (2.1)	2 (1.3)
振戦	6 (2.1)	1 (0.7)
心臓障害		
頻脈	7 (2.4)	6 (4.0)
血管障害		
高血圧	11 (3.8)	5 (3.3)
胃腸障害		
悪心	16 (5.5)	6 (4.0)
嘔吐	11 (3.8)	4 (2.7)
消化不良	8 (2.8)	4 (2.7)
上腹部痛	8 (2.8)	2 (1.3)
腹痛	7 (2.4)	2 (1.3)
下痢	6 (2.1)	8 (5.3)
便秘	13 (4.5)	3 (2.0)
歯痛	11 (3.8)	3 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	10 (3.4)	3 (2.0)
背部痛	9 (3.1)	5 (3.3)
筋固縮	7 (2.4)	2 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	19 (6.6)	10 (6.7)
無力症	10 (3.4)	5 (3.3)
臨床検査		
体重増加	79 (27.2)	57 (38.0)
体重減少	16 (5.5)	2 (1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (3.8)	7 (4.7)
血中コレステロール増加	7 (2.4)	5 (3.3)

Source: CSR Table 43

該当被験者数、（ ）内は割合(%)

MedDRA ver. 9.1（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

各器官別大分類又は基本語で 1 回以上の有害事象が発現した被験者数を示した

表 2.7.6.55-22 25520 試験のアセナピン 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）

器官別大分類 基本語 （25520 試験のみ）	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
感染症および寄生虫症		
インフルエンザ	10 (3.4)	8 (5.3)
鼻咽頭炎	5 (1.7)	9 (6.0)
精神障害		
統合失調症	45 (15.5)	7 (4.7)
統合失調症、妄想型	9 (3.1)	5 (3.3)
精神病性障害	7 (2.4)	1 (0.7)
不眠症	31 (10.7)	11 (7.3)
不安	17 (5.9)	15 (10.0)
緊張	6 (2.1)	0 (0.0)
うつ病	20 (6.9)	9 (6.0)
神経系障害		
頭痛	18 (6.2)	10 (6.7)
アカシジア	7 (2.4)	3 (2.0)
鎮静	7 (2.4)	3 (2.0)
胃腸障害		
悪心	6 (2.1)	3 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	6 (2.1)	2 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	8 (2.8)	2 (1.3)
臨床検査		
体重増加	19 (6.6)	8 (5.3)
体重減少	7 (2.4)	0 (0.0)

Source: CSR Table 43
該当被験者数、（ ）内は割合(%)
MedDRA version 9.1（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
各器官別大分類又は基本語で 1 回以上の有害事象が発現した被験者数を示した

2.7.6.55.4.2.3 程度別の有害事象

25517 試験及び 25520 試験の程度別有害事象の一覧を表 2.7.6.55-42及び表 2.7.6.55-43 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。

2.7.6.55.4.2.4 因果関係別有害事象の一覧

25517試験及び25520試験の因果関係別有害事象の一覧を表 2.7.6.55-44及び表 2.7.6.55-45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、「おそらく関連なし」「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。

2.7.6.55.4.3 重篤な有害事象

死亡を含む重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.55-26に示した。

25520 試験でアセナピン 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「2.7.6.55.6.1 重篤な有害事象の叙述」に示した。

2.7.6.55.4.3.1 死亡

25520 試験で死亡した被験者を表 2.7.6.55-23に示した。

死亡したのは 3 名で、全てアセナピン 5-10 mg BID 群である。被験者識別番号 246021 は治験薬を 429 日間服用後の治療中に心不全（医師記載名：Acute cardiac insufficiency）により死亡した。被験者識別番号 241041 は治験薬を 470 日間服用し、服薬中止 4 日後に動脈硬化症（医師記載名：Disseminated arteriosclerosis）と肺塞栓症（医師記載名：Tromboembolism of pulmonary artery）により死亡した。被験者識別番号 132017 は治験薬を 505 日間服用し、服薬中止 16 日後に原因不明であるが死亡した。いずれの死亡も、治験薬との因果関係は治験責任医師が「おそらく関連なし」「関連なし」と判断した。

表 2.7.6.55-23 25520 試験における死亡（AST 集団）

投与量 a)	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 b)（日後）	終了（日後）	程度	因果関係 c)	処置	転帰
A 20 mg	132017	44	女性	白人	505	死亡	16	–	重度	なし	なし	死亡
A 20 mg	241041	57	女性	白人	470	動脈硬化症	4	–	重度	おそらくなし	中止	死亡
					470	肺塞栓症	4	–	重度	おそらくなし	中止	死亡
A 20 mg	246021	57	男性	白人	429	心不全	1	–	重度	なし	なし	死亡

Source: CSR Table 40、Appendix F Listing 8.1.1-A
MedDRA ver. 9.1（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
a) 発現時の 1 日服用量
b) 服薬中止から死亡までの日数
c) 治験責任医師が判断した治験薬との因果関係

2.7.6.55.4.3.2 死亡以外の重篤な有害事象

25517 試験及び 25520 試験での重篤な有害事象が 1 回以上発現した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 24.5%（71/290 名）、10.7%（16/150 名）であった（表 2.7.6.55-19）。25520 試験では、それぞれ 18.6%（54/290 名）、8.0%（12/150 名）であった（表 2.7.6.55-20）。

25517 試験及び 25520 試験での重篤な有害事象を表 2.7.6.55-24、表 2.7.6.55-25に示した。

25517 試験及び 25520 試験で、アセナピン 5-10 mg BID 群で最も高頻度に報告されたのは「統合失調症の悪化*1)」であり、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 18.3%（53/290 名）、9.3%（14/150 名）であった。

*1) MedDRA の HLGT で「統合失調症およびその他の精神障害」に該当する事象

自殺関連の事象*2)が発現した被験者の割合は両群ともに 0.7%（2/290 名、1/150 名）であった。

*2) MedDRA の HLGT で「自殺および自傷行動 NEC」に該当する事象

アセナピン 5-10 mg BID 群のみで複数被験者に認められた事象は、以下の通りであった。

・激越 3 名（1.0%）
・うつ病 4 名（1.4%）

また、錐体外路障害はオランザピン 10-20 mg QD 群のみで 1 名（0.7%）に発現した。

25520 試験でアセナピン 5-10 mg BID 群で高頻度に報告されたのは「統合失調症の悪化」であり、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 14.5%（42/290 名）、6.7%（10/150 名）に発現した。自殺企図はアセナピン 5-10 mg BID 群のみで 1 名（0.3%）に発現した。

表 2.7.6.55-24 25517 試験及び 25520 試験で発現した重篤な有害事象（AST 集団）

器官別大分類 基本語 （25517 試験及び 25520 試験）	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
感染症および寄生虫症	1 (0.3)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (0.3)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (0.3)	0 (0.0)
貧血	1 (0.3)	0 (0.0)
精神障害	61 (21.0)	14 (9.3)
統合失調症	36 (12.4)	4 (2.7)
統合失調症、妄想型	12 (4.1)	8 (5.3)
統合失調感情障害	3 (1.0)	1 (0.7)
統合失調症、鑑別不能型	2 (0.7)	1 (0.7)
精神病性障害	1 (0.3)	1 (0.7)
激越	3 (1.0)	0 (0.0)
急性ストレス反応	1 (0.3)	0 (0.0)
強迫性障害	1 (0.3)	0 (0.0)
うつ病	4 (1.4)	0 (0.0)
自殺念慮	1 (0.3)	1 (0.7)
自殺企図	1 (0.3)	0 (0.0)
カタトニー	1 (0.3)	0 (0.0)
落ち着きのなさ	1 (0.3)	0 (0.0)
攻撃性	1 (0.3)	0 (0.0)
注意喚起行動	1 (0.3)	0 (0.0)
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (0.3)	0 (0.0)
転換性障害	1 (0.3)	0 (0.0)
神経系障害	2 (0.7)	1 (0.7)
錐体外路障害	0 (0.0)	1 (0.7)
失神	1 (0.3)	0 (0.0)
痙攣	1 (0.3)	0 (0.0)
眼障害	1 (0.3)	0 (0.0)
角膜炎	1 (0.3)	0 (0.0)
心臓障害	1 (0.3)	0 (0.0)
心不全	1 (0.3)	0 (0.0)
血管障害	1 (0.3)	0 (0.0)
動脈硬化症	1 (0.3)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3)	0 (0.0)
肺塞栓症	1 (0.3)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (0.3)	0 (0.0)
胃腸出血	1 (0.3)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (0.7)
胆石症	0 (0.0)	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3)	0 (0.0)
軟骨疾患	1 (0.3)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (0.7)
腎結石症	0 (0.0)	1 (0.7)
生殖系および乳房障害	1 (0.3)	0 (0.0)
子宮頸部上皮異形成	1 (0.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.7)	0 (0.0)
死亡	1 (0.3)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	1 (0.3)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	4 (1.4)	0 (0.0)
靭帯断裂	1 (0.3)	0 (0.0)
交通事故	1 (0.3)	0 (0.0)
各種物質毒性	1 (0.3)	0 (0.0)
妊娠時曝露	1 (0.3)	0 (0.0)
外科および内科処置	2 (0.7)	0 (0.0)
胃手術	1 (0.3)	0 (0.0)
人工流産	1 (0.3)	0 (0.0)
社会環境	1 (0.3)	0 (0.0)
薬物乱用者	1 (0.3)	0 (0.0)

Source: CSR Table 41

該当被験者数、（ ）内は割合(%)

MedDRA version 9.1（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
各器官別大分類又は基本語で 1 回以上の有害事象が発現した被験者数を示した

表 2.7.6.55-25 25520 試験で発現した重篤な有害事象（AST 集団）

器官別大分類 基本語 （25520 試験のみ）	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
精神障害	47 (16.2)	10 (6.7)
統合失調症	27 (9.3)	2 (1.3)
統合失調症、妄想型	9 (3.1)	5 (3.3)
統合失調感情障害	3 (1.0)	1 (0.7)
統合失調症、鑑別不能型	2 (0.7)	1 (0.7)
精神病性障害	1 (0.3)	1 (0.7)
うつ病	2 (0.7)	0 (0.0)
激越	1 (0.3)	0 (0.0)
強迫性障害	1 (0.3)	0 (0.0)
カタトニー	1 (0.3)	0 (0.0)
落ち着きのなさ	1 (0.3)	0 (0.0)
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (0.3)	0 (0.0)
攻撃性	1 (0.3)	0 (0.0)
転換性障害	1 (0.3)	0 (0.0)
自殺企図	1 (0.3)	0 (0.0)
神経系障害	2 (0.7)	0 (0.0)
失神	1 (0.3)	0 (0.0)
痙攣	1 (0.3)	0 (0.0)
眼障害	1 (0.3)	0 (0.0)
角膜炎	1 (0.3)	0 (0.0)
心臓障害	1 (0.3)	0 (0.0)
心不全	1 (0.3)	0 (0.0)
血管障害	1 (0.3)	0 (0.0)
動脈硬化症	1 (0.3)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3)	0 (0.0)
肺塞栓症	1 (0.3)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (0.7)
胆石症	0 (0.0)	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3)	0 (0.0)
軟骨疾患	1 (0.3)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (0.7)
腎結石症	0 (0.0)	1 (0.7)
生殖系および乳房障害	1 (0.3)	0 (0.0)
子宮頸部上皮異形成	1 (0.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.3)	0 (0.0)
死亡	1 (0.3)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	1 (0.3)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.0)	0 (0.0)
各種物質毒性	1 (0.3)	0 (0.0)
靭帯断裂	1 (0.3)	0 (0.0)
妊娠時曝露	1 (0.3)	0 (0.0)
外科および内科処置	1 (0.3)	0 (0.0)
人工流産	1 (0.3)	0 (0.0)
社会環境	1 (0.3)	0 (0.0)
薬物乱用者	1 (0.3)	0 (0.0)

Source: CSR Table 41
該当被験者数、（ ）内は割合(%)
MedDRA version 9.1（和訳には MedDRA/J ver17.0 を用いた）
各器官別大分類又は基本語で 1 回以上の有害事象が発現した被験者数を示した

表 2.7.6.55-26 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（日後）	終了（日後）	程度	因果関係	処置	転帰
A 5-10 mg	115026	44	女性	白人	813	うつ病	69	159	軽度	なし	なし	回復
					813	抑うつ気分を伴う適応障害	134	157	軽度	なし	なし	回復
					813	胃手術	269	276	軽度	なし	なし	回復
					813	抑うつ気分を伴う適応障害	442	467	軽度	なし	なし	回復
					813	抑うつ気分を伴う適応障害	536	547	軽度	なし	なし	回復
					813	抑うつ気分を伴う適応障害	618	655	軽度	なし	なし	回復
					813	抑うつ気分を伴う適応障害	746	764	軽度	なし	なし	回復
					813	抑うつ気分を伴う適応障害	826	848	軽度	なし	NA	回復
A 5-10 mg	121004	37	男性	白人	897	統合失調症、鑑別不能型	525	731	中等度	なし	なし	回復
A 5-10 mg	126003	21	女性	白人	821	各種物質毒性	535	561	中等度	なし	なし	回復
					821	統合失調症、妄想型	535	561	中等度	なし	なし	回復
					821	薬物乱用	835	850	軽度	なし	NA	回復
A 5-10 mg	130009	25	男性	白人	631	統合失調感情障害	589	663	中等度	なし	増量	回復
A 5-10 mg	131007	32	女性	白人	801	子宮頸部上皮異形成	678	680	中等度	なし	なし	回復
A 5-10 mg	132002	25	男性	白人	506	統合失調症、妄想型	506	581	中等度	可能性あり	中止	回復
A 5-10 mg	132005	23	男性	白人	694	統合失調症、妄想型	346	365	中等度	おそらくなし	なし	回復
					694	統合失調症、妄想型	490	502	中等度	おそらくなし	なし	回復
					694	統合失調症、妄想型	615	623	中等度	おそらくなし	なし	回復したが後遺症あり
					694	統合失調症、妄想型	691	711	中等度	おそらくなし	中止	回復
A 5-10 mg	132017	44	女性	白人	505	死亡	491	521	重度	なし	なし	死亡
A 5-10 mg	139004	37	女性	白人	747	うつ病	258	359	中等度	おそらくなし	なし	回復
					747	統合失調症	258	359	中等度	おそらくなし	なし	回復
					747	統合失調症	635	705	軽度	おそらくなし	なし	回復
					747	失神	739	743	重度	おそらくあり	なし	回復
A 5-10 mg	139014	30	男性	白人	553	統合失調症	128	210	中等度	可能性あり	なし	回復
A 5-10 mg	141002	23	男性	白人	617	非心臓性胸痛	27	28	中等度	おそらくなし	なし	回復
					617	軟骨疾患	447	500	中等度	なし	なし	回復したが後遺症あり
					617	靭帯断裂	447	500	中等度	なし	なし	回復したが後遺症あり
					617	統合失調症、妄想型	606	651	中等度	おそらくなし	増量	未回復
A 5-10 mg	146004	32	男性	白人	698	統合失調症	160	163	軽度	なし	なし	回復
A 5-10 mg	152001	28	男性	白人	702	交通事故	212	337	重度	なし	なし	回復したが後遺症あり
A 5-10 mg	152006	23	男性	白人	420	統合失調症、鑑別不能型	420	445	中等度	おそらくなし	中止	回復
A 5-10 mg	156001	48	男性	白人	408	統合失調症	408	792	重度	おそらくあり	中止	回復
A 5-10 mg	176007	47	男性	白人	840	統合失調症、妄想型	369	523	中等度	可能性あり	なし	回復
A 5-10 mg	177012	44	男性	白人	875	胃腸出血	357	358	軽度	なし	なし	回復
A 5-10 mg	178003	49	男性	白人	782	統合失調症	782	801	重度	なし	中止	回復
					782	統合失調症	802	849	重度	なし	NA	回復
A 5-10 mg	178006	48	男性	白人	901	角膜炎	845	871	中等度	なし	なし	回復
A 5-10 mg	178023	32	男性	白人	657	統合失調症、妄想型	641	683	重度	なし	中止	回復
A 5-10 mg	180008	22	女性	白人	889	統合失調症	79	113	中等度	おそらくなし	増量	回復
A 5-10 mg	180018	22	男性	白人	401	自殺企図	288	306	－	おそらくなし	中断	回復
					401	統合失調症	401	429	重度	おそらくなし	中止	回復
					401	自殺企図	401	429	重度	おそらくなし	中止	回復
A 5-10 mg	181003	50	男性	白人	922	統合失調症	930	978	中等度	なし	NA	回復
A 5-10 mg	181005	35	男性	白人	614	統合失調症	623	836	軽度	なし	NA	回復
A 5-10 mg	181009	47	男性	白人	881	統合失調症	881	1059	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（日後）	終了（日後）	程度	因果関係	処置	転帰
A 5-10 mg	181010	40	女性	白人	938	うつ病	777	850	重度	おそらくなし	中断	回復
					938	転換性障害	943	965	中等度	なし	NA	回復
A 5-10 mg	181012	48	男性	白人	920	痙攣	373	374	重度	可能性あり	中断	回復
A 5-10 mg	181015	45	女性	白人	860	統合失調症	868	904	中等度	なし	NA	回復
A 5-10 mg	181017	53	男性	白人	629	統合失調症	631	718	重度	おそらくなし	中止	回復
A 5-10 mg	181020	27	男性	白人	854	統合失調症	855	984	中等度	おそらくなし	中止	回復
A 5-10 mg	181030	41	男性	白人	745	統合失調症	774	856	重度	おそらくなし	NA	回復
A 5-10 mg	181031	51	女性	白人	721	うつ病	721	769	中等度	おそらくなし	中止	回復
A 5-10 mg	181037	48	男性	白人	621	統合失調症	626	676	中等度	おそらくなし	NA	回復
A 5-10 mg	181039	47	男性	白人	604	統合失調症	624	698	中等度	なし	NA	回復
A 5-10 mg	181040	26	女性	白人	570	統合失調症	599	682	中等度	おそらくなし	NA	回復
A 5-10 mg	184004	30	女性	白人	540	統合失調症、妄想型	559	613	中等度	可能性あり	NA	回復
A 5-10 mg	185019	29	男性	白人	426	統合失調症	21	37	中等度	おそらくなし	なし	回復
A 5-10 mg	189002	21	女性	その他	433	精神病性障害	429	435	中等度	おそらくなし	中止	回復
A 5-10 mg	190003	23	男性	その他	504	強迫性障害	470	479	重度	可能性あり	なし	回復したが後遺症あり
					504	強迫性障害	510	528	重度	なし	NA	回復したが後遺症あり
A 5-10 mg	193007	32	女性	その他	840	統合失調症	120	163	中等度	おそらくなし	なし	回復
					840	統合失調症	851	869	重度	可能性あり	NA	回復
A 5-10 mg	193013	31	男性	その他	492	激越	449	471	軽度	なし	なし	回復
					492	落ち着きのなさ	449	471	軽度	なし	なし	回復
					492	攻撃性	492	539	中等度	なし	中止	回復
					492	激越	492	539	中等度	なし	中止	回復
A 5-10 mg	194006	25	男性	その他	686	統合失調症	637	704	中等度	おそらくなし	なし	該当データなし
A 5-10 mg	194011	27	男性	その他	617	統合失調症	611	640	重度	なし	NA	回復
A 5-10 mg	221005	47	女性	白人	927	貧血	51	59	中等度	おそらくなし	なし	回復
A 5-10 mg	223007	23	男性	その他	679	統合失調症	672	継続	重度	可能性あり	中止	未回復
A 5-10 mg	226004	25	男性	白人	757	統合失調感情障害	651	682	軽度	おそらくなし	なし	回復
A 5-10 mg	228009	28	男性	白人	426	カタトニー	418	469	重度	おそらくなし	中止	回復
					426	統合失調症	418	469	重度	おそらくなし	中止	回復
A 5-10 mg	228011	25	男性	白人	437	統合失調症	435	581	中等度	おそらくなし	中止	回復
A 5-10 mg	228021	44	男性	白人	617	急性ストレス反応	152	169	中等度	なし	なし	回復
					617	自殺念慮	152	169	中等度	なし	なし	回復
A 5-10 mg	231002	49	女性	白人	651	統合失調感情障害	657	722	重度	おそらくなし	NA	回復
A 5-10 mg	231009	60	男性	白人	812	胃腸炎	1	7	中等度	なし	なし	回復
A 5-10 mg	238001	46	男性	白人	398	激越	262	290	重度	おそらくなし	なし	回復
A 5-10 mg	238016	43	男性	白人	622	統合失調症	638	681	重度	なし	NA	回復
A 5-10 mg	240001	35	女性	白人	414	注意喚起行動	118	119	軽度	おそらくなし	なし	回復
A 5-10 mg	240016	29	男性	白人	644	統合失調症	537	601	中等度	おそらくなし	増量	回復
A 5-10 mg	241004	59	女性	白人	702	統合失調症	495	620	中等度	おそらくなし	なし	回復
A 5-10 mg	241023	44	女性	白人	670	統合失調症	477	532	中等度	おそらくなし	なし	回復
A 5-10 mg	241025	44	男性	白人	669	統合失調症	99	136	中等度	おそらくなし	増量	回復
					669	統合失調症	506	541	中等度	なし	なし	回復
					669	統合失調症	669	714	中等度	おそらくなし	中止	回復
A 5-10 mg	241035	47	女性	白人	638	統合失調症	162	192	中等度	おそらくなし	増量	回復
A 5-10 mg	241041	57	女性	白人	470	統合失調症	143	474	中等度	おそらくなし	増量	該当データなし
					470	動脈硬化症	470	474	重度	おそらくなし	中止	死亡
					470	肺塞栓症	470	474	重度	おそらくなし	中止	死亡
A 5-10 mg	241042	36	女性	白人	584	統合失調症	453	481	中等度	おそらくなし	なし	回復
A 5-10 mg	242007	19	男性	白人	701	統合失調症	88	106	中等度	おそらくなし	増量	回復
A 5-10 mg	242008	28	女性	白人	679	妊娠時曝露	676	676	軽度	なし	なし	回復
					679	人工流産	676	676	軽度	なし	なし	回復
A 5-10 mg	246005	29	男性	白人	688	統合失調症、妄想型	359	393	中等度	なし	増量	回復
A 5-10 mg	246021	57	男性	白人	429	心不全	430	430	重度	なし	なし	死亡
A 5-10 mg	246026	46	男性	白人	573	統合失調症、妄想型	322	384	中等度	なし	なし	回復
A 5-10 mg	249009	55	男性	白人	455	統合失調症	322	615	中等度	おそらくなし	なし	回復
A 5-10 mg	250003	21	女性	白人	686	統合失調症、妄想型	18	205	重度	可能性あり	増量	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（日後）	終了（日後）	程度	因果関係	処置	転帰
A 5-10 mg	250005	20	男性	白人	686	統合失調症、妄想型	61	210	中等度	可能性あり	なし	回復
					686	激越	326	397	中等度	なし	中断	回復
					686	統合失調症	326	397	中等度	なし	中断	回復
					686	統合失調症、妄想型	618	717	重度	なし	なし	回復
A 5-10 mg	250019	47	女性	白人	498	統合失調症	505	598	中等度	なし	NA	回復
A 5-10 mg	252006	24	男性	白人	691	統合失調症、妄想型	552	556	中等度	おそらくなし	なし	回復
O 10-20 mg	117006	47	男性	白人	950	統合失調症、妄想型	734	継続	中等度	おそらくなし	なし	回復
O 10-20 mg	121007	21	男性	白人	841	統合失調症、鑑別不能型	754	778	軽度	おそらくなし	増量	回復
O 10-20 mg	176006	29	男性	白人	644	統合失調症	57	112	中等度	可能性あり	なし	回復
					644	錐体外路障害	182	253	中等度	可能性あり	なし	回復
					644	統合失調症、妄想型	371	519	軽度	なし	中断	回復
					644	統合失調症、妄想型	648	747	中等度	可能性あり	なし	回復
O 10-20 mg	178002	44	男性	白人	909	胆石症	910	924	重度	なし	中止	回復
O 10-20 mg	178032	36	女性	白人	583	腎結石症	591	594	重度	なし	NA	回復
O 10-20 mg	180001	20	女性	白人	917	統合失調症、妄想型	45	86	軽度	おそらくなし	増量	回復したが後遺症あり
					917	自殺念慮	45	86	軽度	おそらくなし	増量	回復したが後遺症あり
O 10-20 mg	181011	36	女性	白人	909	統合失調症	262	290	中等度	おそらくなし	なし	回復
					909	統合失調症	917	953	中等度	なし	NA	回復
O 10-20 mg	198003	41	男性	白人	883	統合失調症、妄想型	283	299	中等度	おそらくなし	なし	回復
O 10-20 mg	204005	53	女性	白人	450	精神病性障害	448	491	中等度	可能性あり	中止	回復
O 10-20 mg	204007	53	男性	白人	659	統合失調症、妄想型	660	666	中等度	なし	NA	回復
O 10-20 mg	238020	37	女性	白人	534	統合失調感情障害	467	532	重度	なし	なし	回復
O 10-20 mg	249004	19	女性	白人	459	統合失調症	452	480	中等度	おそらくなし	NA	回復
O 10-20 mg	250022	50	男性	白人	559	統合失調症、妄想型	142	195	中等度	なし	なし	回復
O 10-20 mg	250023	21	女性	白人	544	統合失調症	144	184	中等度	なし	中断	回復
O 10-20 mg	251006	51	男性	白人	676	統合失調症、妄想型	609	649	軽度	なし	増量	回復
O 10-20 mg	251015	54	女性	白人	593	統合失調症、妄想型	598	657	中等度	おそらくなし	NA	回復

Source: CSR Appendix F Listing 8.1.1−B.3、Appendix F Listing 1.2−A（治療期間（日））、Appendix G Listing 02（年齢・性別・人種）
MedDRA Ver9.1（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
投与群：A 5-10 mg–アセナピン 5-10 mg BID 群、O 10-20 mg–オランザピン 10-20 mg QD 群
その他：黒人又はアフリカ系アメリカ人
NA：該当なし、－：データベースに情報なし、網掛けは 25517 試験で発現した事象

2.7.6.55.4.4 その他の重要な有害事象

2.7.6.55.4.4.1 投与中止に至った有害事象

25520 試験で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 5-10 mg BID 群、オランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 10.3%（30/290 名）、2.0%（3/150 名）であった（表 2.7.6.55-19）。なお、アセナピン 5-10 mg BID 群の 2 名は 25517 試験に発現した有害事象により本治験中に中止しているため、この 2 名は表 2.7.6.55-20に反映されていない。

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.55-27に示した。

アセナピン 5-10 mg BID 群で高頻度に報告されたのは、器官別大分類で「精神障害」であり、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 8.6%（25/290 名）、0.7%（1/150 名）であった。その中で最も多い有害事象は「統合失調症の悪化」に関連する事象であった。

アセナピン 5-10 mg BID 群のみで投与中止に至った事象は、自殺企図 1 名（0.3%）、心不全 1 名（0.3%）であった。一方、オランザピン 10-20 mg QD 群のみ投与中止に至った事象は体重増加 1 名（0.7%）であった。

表 2.7.6.55-27 25520 試験における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 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
精神障害	25 (8.6)	1 (0.7)
統合失調症	14 (4.8)	0 (0.0)
統合失調症、妄想型	3 (1.0)	0 (0.0)
精神病性障害	1 (0.3)	1 (0.7)
統合失調症、鑑別不能型	1 (0.3)	0 (0.0)
激越	1 (0.3)	0 (0.0)
強迫性障害	1 (0.3)	0 (0.0)
うつ病	1 (0.3)	0 (0.0)
精神運動制止遅滞	1 (0.3)	0 (0.0)
攻撃性	1 (0.3)	0 (0.0)
妄想症	1 (0.3)	0 (0.0)
カタトニー	1 (0.3)	0 (0.0)
無オルガズム症	1 (0.3)	0 (0.0)
自殺企図	1 (0.3)	0 (0.0)
眼障害	1 (0.3)	0 (0.0)
霧視	1 (0.3)	0 (0.0)
心臓障害	1 (0.3)	0 (0.0)
心不全	1 (0.3)	0 (0.0)
血管障害	1 (0.3)	0 (0.0)
動脈硬化症	1 (0.3)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3)	0 (0.0)
肺塞栓症	1 (0.3)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (0.7)
胆石症	0 (0.0)	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.7)	0 (0.0)
死亡	1 (0.3)	0 (0.0)
無力症	1 (0.3)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	1 (0.7)
体重増加	0 (0.0)	1 (0.7)

Source: CSR Table 42
該当被験者数、（ ）内は割合(%)
MedDRA version 9.1（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
各器官別大分類又は基本語で 1 回以上の有害事象が発現した被験者数を示した

2.7.6.55.4.4.2 錐体外路症状

25517 試験及び 25520 試験における錐体外路症状に関する有害事象の発現率を表 2.7.6.55-28、表 2.7.6.55-29に示した。

25517 試験及び 25520 試験の錐体外路症状に関する有害事象の発現率は、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 20.0%（58/290 名）、10.7%（16/150 名）であった。25520 試験のみの発現率は、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 4.5%（13/290 名）、3.3%（5/150 名）であった。

アセナピン 5-10 mg BID 群の錐体外路症状の発現率及び抗コリン薬の併用率はオランザピン 10-20 mg QD 群と比較して高く、発現率及び併用率は相関していた（表 2.7.6.55-13）。

表 2.7.6.55-28 25517 試験及び 25520 試験での錐体外路症状に関する有害事象の発現率（AST 集団）

基本語 （25517 試験及び 25520 試験）	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
錐体外路症状に関する有害事象の合計	58 (20.0)	16 (10.7)
アカシジア	31 (10.7)	9 (6.0)
パーキンソニズム	11 (3.8)	3 (2.0)
筋緊張亢進	5 (1.7)	4 (2.7)
ジスキネジア	6 (2.1)	2 (1.3)
ジストニア	5 (1.7)	0 (0.0)
錐体外路障害	0 (0.0)	2 (1.3)
歯車様固縮	2 (0.7)	0 (0.0)
不随意性筋収縮	2 (0.7)	0 (0.0)
パーキンソン病安静時振戦	1 (0.3)	1 (0.7)
眼球回転発作	0 (0.0)	1 (0.7)
遅発性ジスキネジア	1 (0.3)	0 (0.0)

Source: CSR Table 56
該当被験者数、（　）内は割合(%)
MedDRA ver. 9.1（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
各器官別大分類又は基本語で 1 回以上の有害事象が発現した被験者数を示した

表 2.7.6.55-29 25520 試験のみでの錐体外路症状に関する有害事象の発現率（AST 集団）

基本語 （25520 試験のみ）	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
錐体外路症状に関する有害事象の合計	13 (4.5)	5 (3.3)
アカシジア	7 (2.4)	3 (2.0)
パーキンソニズム	3 (1.0)	0 (0.0)
筋緊張亢進	1 (0.3)	1 (0.7)
錐体外路障害	0 (0.0)	1 (0.7)
パーキンソン病安静時振戦	0 (0.0)	1 (0.7)
歯車様固縮	1 (0.3)	0 (0.0)
ジスキネジア	1 (0.3)	0 (0.0)
ジストニア	1 (0.3)	0 (0.0)

Source: CSR Table 56
該当被験者数、（　）内は割合(%)
MedDRA ver. 9.1（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
各器官別大分類又は基本語で 1 回以上の有害事象が発現した被験者数を示した

・ Simpson Angus Rating Scale

25517 試験ベースラインでは、SARS 合計スコアはアセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 0.9、1.4 であった。25520 試験ベースライン時及び最終評価時の 25517 試験ベースライン時からの変化量は、共にアセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ-0.6、-1.0 であった。

25517 試験及び 25520 試験のアセナピン 5-10 mg BID 群の SARS 合計スコアが 1 以上、2 以上及び 3 を超えるスコアへ悪化した被験者の割合はそれぞれ 15.9%、12.4%、4.8%であった。オランザピン 10-20 mg QD 群では、それぞれ 10.7%、6.0%、6.0%であった。

25520 試験のみのアセナピン 5-10 mg BID 群の SARS 合計スコアが 1 以上、2 以上及び 3 を超えるスコアへ悪化した被験者の割合はそれぞれ 6.4%、5.2%、2.2%であった。オランザピン 10-20 mg QD 群では、それぞれ 1.4%、0.7%、2.0%であった。

・Barnes Akathisia Rating Scale
25517 試験及び 25520 試験のアセナピン 5-10 mg BID 群の BARS スコアが 2 以上又は 3 以上のスコアへ悪化した被験者の割合はそれぞれ 6.9%、1.0%であり、オランザピン 10-20 mg QD 群ではそれぞれ 2.0%、2.0%であった。
25520 試験のみのアセナピン 5-10 mg BID 群の BARS スコアが 2 以上又は 3 以上のスコアへ悪化した被験者の割合はそれぞれ 2.6%、0.4%であり、オランザピン 10-20 mg QD 群ではそれぞれ 0%、0.7%であった。

・Abnormal Involuntary Movement Scale
AIMS 7 合計スコア（顔面及び口の運動、四肢の運動、躯幹の運動の 7 項目の合計）の 25517 試験ベースラインの平均値は、両群で同程度であった。25520 試験ベースライン時との変化量は、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ-0.2、-0.3 であった。最終評価時との変化量は、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ-0.1、-0.2 であった。
25517 試験及び 25520 試験の AIMS severity of abnormal movements（item 8）が 2 以上のスコアへ悪化した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 3.4%、0.7%であった。
25520 試験のみの AIMS severity of abnormal movements（item 8）が 2 以上のスコアへ悪化した被験者は両群共認められなかった。

2.7.6.55.4.5 臨床検査

検査項目ごとに、ベースライン後に 1 時点以上で検査結果のある被験者で、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。

- ベースライン時が基準範囲内又は欠測の被験者が、治験薬投与期間中に 1 時点以上で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

2.7.6.55.4.5.1 血液学的検査

25517 試験及び 25520 試験で血液学的検査で異常値を示した被験者数を表 2.7.6.55-30に、治療期に異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.55-31に示した。

表 2.7.6.55-30 血液学的検査で異常値を示した被験者数（AST 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID N=290			オランザピン 10-20 mg QD N=150		
	Criteria	N assessed[a)]	n[b)]	(%)	N assessed[a)]	n[b)]	(%)
25517 試験及び 25520 試験							
Hemoglobin (g/L)	Male: < 100.0 g/L, Female: < 80.0 g/L	290	0	(0.0)	150	0	(0.0)
Leukocyte count (10^9/L)	> 16,000/mm^3	290	12	(4.1)	150	1	(0.7)
	< 2,000/mm^3	290	0	(0.0)	150	0	(0.0)
Lymphocytes (10^9/L)	< 500/mm^3	290	0	(0.0)	149	0	(0.0)
Monocytes (10^9/L)	> 1,000/mm^3	290	17	(5.9)	149	3	(2.0)
Neutrophils (10^9/L)	< 1,000/mm^3	290	4	(1.4)	149	4	(2.7)
Platelet count (10^9/L)	> 700,000/mm^3	286	1	(0.3)	149	0	(0.0)
	< 50,000/mm^3	286	1	(0.3)	149	0	(0.0)
25520 試験のみ							
Hemoglobin (g/L)	Male: < 100.0 g/L, Female: < 80.0 g/L	276	0	(0.0)	150	0	(0.0)
Leukocyte count (10^9/L)	> 16,000/mm^3	276	6	(2.2)	150	1	(0.7)
	< 2,000/mm^3	276	0	(0.0)	150	0	(0.0)
Lymphocytes (10^9/L)	< 500/mm^3	276	0	(0.0)	149	0	(0.0)
Monocytes (10^9/L)	> 1,000/mm^3	276	4	(1.4)	149	2	(1.3)
Neutrophils (10^9/L)	< 1,000/mm^3	276	0	(0.0)	149	1	(0.7)
Platelet count (10^9/L)	> 700,000/mm^3	272	0	(0.0)	149	0	(0.0)
	< 50,000/mm^3	272	1	(0.4)	149	0	(0.0)

Source: CSR Table 44

同一被験者での重複事象は、1 回のみ集計した

異常変動（増加）：基準上限値超かつ 25517 試験ベースライン値超

異常変動（減少）：基準下限値未満かつ 25517 試験ベースライン値未満

a) 25517 試験ベースライン時及び 25517 試験ベースライン後に 1 時点以上の血液学的検査結果がある被験者数

b) 25517 試験ベースライン後に血液学的検査で異常値を示した被験者数

表 2.7.6.55-31 血液学的検査で異常変動を示した被験者数（AST 集団）

	High or Low	アセナピン 5-10 mg BID N=290			オランザピン 10-20 mg QD N=150		
		N at risk [a]	n [b]	(%) [b]	N at risk [a]	n [b]	(%) [b]
25517 試験及び 25520 試験							
Basophils (10^9/L)	L/N→H	290	3	(1.0)	149	0	(0.0)
Eosinophils (10^9/L)	L/N→H	288	11	(3.8)	148	7	(4.7)
Hematocrit (1)	L/N→H	289	15	(5.2)	150	4	(2.7)
	N/H→L	278	26	(9.4)	145	11	(7.6)
Hemoglobin (g/L)	L/N→H	289	14	(4.8)	149	7	(4.7)
	N/H→L	258	45	(17.4)	137	24	(17.5)
Leukocyte count (10^9/L)	L/N→H	275	74	(26.9)	144	23	(16.0)
	N/H→L	271	47	(17.3)	138	28	(20.3)
Lymphocytes (10^9/L)	L/N→H	289	26	(9.0)	149	10	(6.7)
	N/H→L	235	84	(35.7)	112	38	(33.9)
Monocytes (10^9/L)	L/N→H	289	18	(6.2)	148	2	(1.4)
	N/H→L	281	45	(16.0)	143	18	(12.6)
Neutrophils (10^9/L)	L/N→H	281	56	(19.9)	144	14	(9.7)
	N/H→L	286	24	(8.4)	148	13	(8.8)
Platelet count (10^9/L)	L/N→H	284	16	(5.6)	147	6	(4.1)
	N/H→L	279	21	(7.5)	144	16	(11.1)
25520 試験のみ							
Basophils (10^9/L)	L/N→H	276	0	(0.0)	149	0	(0.0)
Eosinophils (10^9/L)	L/N→H	274	3	(1.1)	148	3	(2.0)
Hematocrit (1)	L/N→H	275	5	(1.8)	150	3	(2.0)
	N/H→L	264	11	(4.2)	145	5	(3.4)
Hemoglobin (g/L)	L/N→H	275	8	(2.9)	149	4	(2.7)
	N/H→L	245	24	(9.8)	137	6	(4.4)
Leukocyte count (10^9/L)	L/N→H	261	35	(13.4)	144	13	(9.0)
	N/H→L	258	19	(7.4)	138	13	(9.4)
Lymphocytes (10^9/L)	L/N→H	275	9	(3.3)	149	8	(5.4)
	N/H→L	223	33	(14.8)	112	18	(16.1)
Monocytes (10^9/L)	L/N→H	275	4	(1.5)	148	1	(0.7)
	N/H→L	267	19	(7.1)	143	7	(4.9)
Neutrophils (10^9/L)	L/N→H	267	22	(8.2)	144	4	(2.8)
	N/H→L	273	9	(3.3)	148	4	(2.7)
Platelet count (10^9/L)	L/N→H	270	5	(1.9)	147	3	(2.0)
	N/H→L	265	14	(5.3)	144	3	(2.1)

Source: CSR Table 45

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

a) ベースライン時に L/N 又は N/H であり、ベースライン後 1 時点以上の血液学的検査結果がある被験者数

b) 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）

25517 試験及び 25520 試験で各評価時点の血液学的検査項目の 25517 試験ベースライン時からの変化量を表 2.7.6.55-32に示した。

25517 試験及び 25520 試験の血液学的検査項目パラメータに注目に値する変化は認められなかった。両群の 25520 試験ベースライン時の血液学的検査値と比較して、25520 試験を通して各評価時点で同程度であり、両群間に注目に値する違いは認められなかった。

表 2.7.6.55-32 各評価時点の血液学的検査項目の25517試験ベースライン時からの変化量（OC、AST集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=290			オランザピン 10-20 mg QD N=150		
	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median
Basophils (10^9/L)						
Baseline 25517	290	0.01 (0.03)	0.00	149	0.00 (0.01)	0.00
Change Baseline 25520 a)	290	0.00 (0.04)	0.00	149	0.00 (0.02)	0.00
Change Week 76	247	0.00 (0.04)	0.00	137	0.00 (0.02)	0.00
Change Week 100	145	0.00 (0.03)	0.00	80	0.00 (0.03)	0.00
Change Week 124	49	-0.01 (0.03)	0.00	34	0.01 (0.03)	0.00
Change Endpoint 25520	290	0.00 (0.03)	0.00	149	0.00 (0.02)	0.00
Eosinophils (10^9/L)						
Baseline 25517	290	0.16 (0.14)	0.10	149	0.15 (0.12)	0.10
Change Baseline 25520 a)	290	0.01 (0.20)	0.00	149	0.02 (0.13)	0.00
Change Week 76	247	-0.00(0.14)	0.00	137	0.01 (0.14)	0.00
Change Week 100	145	-0.02 (0.13)	0.00	80	0.03 (0.13)	0.00
Change Week 124	49	0.01 (0.12)	0.00	34	0.04 (0.10)	0.00
Change Endpoint 25520	290	0.01 (0.14)	0.00	149	0.01 (0.14)	0.00
Hematocrit						
Baseline 25517	290	0.4263 (0.0431)	0.4280	150	0.4290 (0.0394)	0.4270
Change Baseline 25520 a)	290	0.0092 (0.0326)	0.0090	150	0.0080 (0.0275)	0.0060
Change Week 76	248	0.0091 (0.0342)	0.0090	139	0.0069 (0.0267)	0.0080
Change Week 100	145	0.0058 (0.0326)	0.0050	80	0.0048 (0.0265)	0.0020
Change Week 124	49	0.0057 (0.0284)	0.0070	35	0.0040 (0.0261)	0.0030
Change Endpoint 25520	290	0.0082 (0.0338)	0.0075	150	0.0058 (0.0296)	0.0060
Hemoglobin (g/L)						
Baseline 25517	290	144.6 (15.0)	145.5	150	146.5 (14.1)	147.0
Change Baseline 25520 a)	290	2.6 (10.8)	2.0	150	1.8 (9.1)	1.0
Change Week 76	248	1.6 (11.2)	2.0	139	0.4 (8.8)	0.0
Change Week 100	145	2.2 (10.6)	2.0	80	1.5 (8.7)	0.5
Change Week 124	49	0.9 (8.9)	1.0	35	0.3 (8.0)	0.0
Change Endpoint 25520	290	2.1 (11.3)	2.0	150	0.6 (9.1)	0.0
Leukocyte count (10^9/L)						
Baseline 25517	290	7.106 (2.131)	6.860	150	6.825 (2.076)	6.590
Change Baseline 25520 a)	290	0.435 (2.208)	0.390	150	0.034 (2.170)	0.060
Change Week 76	248	0.442 (2.092)	0.355	138	0.068 (2.073)	0.150
Change Week 100	145	0.497 (1.741)	0.300	80	0.230 (2.113)	0.475
Change Week 124	49	0.853 (1.558)	0.680	34	0.378 (1.515)	0.580
Change Endpoint 25520	290	0.592 (2.081)	0.455	150	0.222 (2.070)	0.330
Lymphocytes (10^9/L)						
Baseline 25517	290	1.91 (0.60)	1.80	149	1.90 (0.61)	1.80
Change Baseline 25520 a)	290	0.15 (0.56)	0.10	149	0.18 (0.58)	0.20
Change Week 76	247	0.21 (0.53)	0.20	137	0.18 (0.71)	0.20
Change Week 100	145	0.18 (0.64)	0.20	80	0.22 (0.67)	0.20
Change Week 124	49	0.26 (0.54)	0.20	34	0.21 (0.45)	0.25
Change Endpoint 25520	290	0.31 (0.58)	0.30	149	0.29 (0.69)	0.20
Monocytes (10^9/L)						
Baseline 25517	290	0.39 (0.18)	0.40	149	0.39 (0.19)	0.30
Change Baseline 25520 a)	290	0.03 (0.19)	0.00	149	0.04 (0.19)	0.10
Change Week 76	247	0.05 (0.19)	0.10	137	0.02 (0.22)	0.00
Change Week 100	145	0.06 (0.17)	0.10	80	0.05 (0.17)	0.10
Change Week 124	49	0.00 (0.17)	0.00	34	0.01 (0.18)	0.00
Change Endpoint 25520	290	0.03 (0.18)	0.00	149	0.01 (0.19)	0.00
Neutrophils (10^9/L)						
Baseline 25517	290	4.61 (1.79)	4.40	149	4.39 (1.76)	4.10
Change Baseline 25520 a)	290	0.24 (1.98)	0.25	149	-0.24 (2.00)	-0.20
Change Week 76	247	0.20 (1.86)	0.20	137	-0.16 (1.90)	-0.10
Change Week 100	145	0.27 (1.53)	0.10	80	-0.08 (1.80)	0.20
Change Week 124	49	0.59 (1.34)	0.50	34	0.10 (1.36)	0.10
Change Endpoint 25520	290	0.23 (1.85)	0.20	149	-0.12 (1.80)	0.10
Platelet count (10^9/L)						
Baseline 25517	286	244.1 (62.7)	235.0	149	236.0 (61.9)	228.0
Change Baseline 25520 a)	286	23.9 (49.8)	21.0	149	18.3 (51.3)	13.0
Change Week 76	244	18.7 (46.3)	23.5	138	25.5 (53.6)	18.5
Change Week 100	143	21.4 (43.7)	21.0	80	23.7 (53.1)	18.5
Change Week 124	48	19.0 (47.7)	26.5	35	16.8 (53.4)	23.0
Change Endpoint 25520	286	19.3 (55.3)	21.0	149	26.0 (55.0)	23.0

Source: CSR Table 46

a) 25517 試験ベースライン時から 25520 試験ベースライン時の変化量

2.7.6.55.4.5.2 生化学的検査

25517 試験及び 25520 試験で生化学的検査で異常値を示した被験者数及び割合を表 2.7.6.55-33に、治療期に異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.55-34に示した。

25517 試験及び 25520 試験で、肝臓に関連する検査項目で異常値が認められたのは、ALT、AST、総ビリルビンで、その他の肝臓に関連する検査項目の異常値に注目に値する数値は認められなかった。

総コレステロール、空腹時血糖値、空腹時トリグリセリド値が異常値を示した割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群でそれぞれ 3.4%（10/290 名）、2.3%（5/214 名）及び 5.2%（11/213 名）、オランザピン 10-20 mg QD 群で 2.7%（4/150 名）、0.9%（1/115 名）及び 3.4%（4/116 名）であった。

プロラクチンが異常値を示した割合はアセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 14.5%（42/289 名）、11.3%（17/150 名）であった。

その他の腎臓及び電解質に関連する検査項目の異常値に注目に値する数値は認められなかった。

25520 試験のみで、両投与群で肝臓に関連する検査項目で異常値が認められたのは ALT であった。総ビリルビンはオランザピン 10-20 mg QD 群のみで異常値がみられた。その他の肝臓に関連する検査項目の異常値に注目に値する数値は認められなかった。

総コレステロール、空腹時血糖値、空腹時トリグリセリド値が異常値を示した割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群でそれぞれ 0.4%（1/276 名）、1.0%（2/191 名）及び 3.7%（7/190 名）、オランザピン 10-20 mg QD 群で 0.0%（0/150 名）、0.9%（1/107 名）及び 1.9%（2/108 名）であった。

プロラクチンが異常値を示した割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 9.2%（25/273 名）、7.3%（11/150 名）であった。

その他の腎臓に関連する検査項目の異常値に注目に値する数値は認められなかった。

表 2.7.6.55-33 生化学的検査で異常値を示した被験者数（AST 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID N=290			オランザピン 10-20 mg QD N=150		
	Criteria[a)]	N assessed[b)]	n [c)]	(%)	N assessed [b)]	n [c)]	(%)
25517 試験及び 25520 試験							
ALT (U/L)	> 3 × UNL	290	16	(5.5)	149	22	(14.8)
	> 5 × UNL	290	6	(2.1)	149	8	(5.4)
	> 10 × UNL	290	2	(0.7)	149	1	(0.7)
Albumin (g/L)	> 40% below LNL	290	0	(0.0)	150	0	(0.0)
Alkaline phosphatase (U/L)	> 10 × UNL	290	0	(0.0)	150	0	(0.0)
AST (U/L)	> 3 × UNL	290	4	(1.4)	149	6	(4.0)
	> 5 × UNL	290	2	(0.7)	149	2	(1.3)
	> 10 × UNL	290	0	(0.0)	149	0	(0.0)
Bilirubin total (μmol/L)	> 2 × UNL	290	1	(0.3)	150	4	(2.7)
Protein total (g/L)	> 40% below LNL	290	0	(0.0)	150	0	(0.0)
γ-GTP (U/L)	> 10 × UNL	290	2	(0.7)	150	0	(0.0)
Prolactin (U/L)	> 4 × UNL	289	42	(14.5)	150	17	(11.3)
Cholesterol total (mmol/L)	> 50% above UNL	290	10	(3.4)	150	4	(2.7)
Glucose fasting (mmol/L)	> 50% above UNL	214	5	(2.3)	115	1	(0.9)
	> 50% below LNL	214	0	(0.0)	115	0	(0.0)
Triglycerides fasting (mmol/L)	> 5.65 mmol/L above UNL	213	11	(5.2)	116	4	(3.4)
Urea nitrogen (mmol/L)	> 3 × UNL	290	0	(0.0)	150	0	(0.0)
Creatinine(μmol/L)	> 1.5 × UNL	290	1	(0.3)	150	1	(0.7)
Calcium (mmol/L)	> 20% above UNL	290	0	(0.0)	150	1	(0.7)
	> 20% below LNL	290	0	(0.0)	150	0	(0.0)
Chloride (mmol/L)	> 20% above UNL	290	0	(0.0)	150	0	(0.0)
	> 20% below LNL	290	0	(0.0)	150	0	(0.0)
Potassium (mmol/L)	> 20% above UNL	290	3	(1.0)	150	1	(0.7)
	> 20% below LNL	290	0	(0.0)	150	0	(0.0)
Sodium (mmol/L)	> 10% above UNL	290	0	(0.0)	150	0	(0.0)
	> 10% below LNL	290	0	(0.0)	150	0	(0.0)
25520 試験のみ							
ALT (U/L)	> 3 × UNL	276	8	(2.9)	149	6	(4.0)
	> 5 × UNL	276	4	(1.4)	149	3	(2.0)
	> 10 × UNL	276	0	(0.0)	149	0	(0.0)
Albumin (g/L)	> 40% below LNL	276	0	(0.0)	150	0	(0.0)
Alkaline phosphatase (U/L)	> 10 × UNL	276	0	(0.0)	150	0	(0.0)
AST (U/L)	> 3 × UNL	276	1	(0.4)	149	1	(0.7)
	> 5 × UNL	276	1	(0.4)	149	0	(0.0)
	> 10 × UNL	276	0	(0.0)	149	0	(0.0)
Bilirubin total(μmol/L)	> 2 × UNL	276	0	(0.0)	150	3	(2.0)
Protein total (g/L)	> 40% below LNL	276	0	(0.0)	150	0	(0.0)
γ-GTP (U/L)	> 10 × UNL	276	1	(0.4)	150	0	(0.0)
Prolactin (U/L)	> 4 × UNL	273	25	(9.2)	150	11	(7.3)
Cholesterol total (mmol/L)	> 50% above UNL	276	1	(0.4)	150	0	(0.0)
Glucose fasting (mmol/L)	> 50% above UNL	191	2	(1.0)	107	1	(0.9)
	> 50% below LNL	191	0	(0.0)	107	0	(0.0)
Triglycerides fasting (mmol/L)	> 5.65 mmol/L above UNL	190	7	(3.7)	108	2	(1.9)
Urea nitrogen (mmol/L)	> 3 × UNL	276	0	(0.0)	150	0	(0.0)
Creatinine(μmol/L)	> 1.5 × UNL	276	0	(0.0)	150	1	(0.7)
Calcium (mmol/L)	> 20% above UNL	276	0	(0.0)	150	1	(0.7)
	> 20% below LNL	276	0	(0.0)	150	0	(0.0)
Chloride (mmol/L)	> 20% above UNL	276	0	(0.0)	150	0	(0.0)
	> 20% below LNL	276	0	(0.0)	150	0	(0.0)
Potassium (mmol/L)	> 20% above UNL	276	1	(0.4)	150	0	(0.0)
	> 20% below LNL	276	0	(0.0)	150	0	(0.0)
Sodium (mmol/L)	> 10% above UNL	276	0	(0.0)	150	0	(0.0)
	> 10% below LNL	276	0	(0.0)	150	0	(0.0)

Source: CSR Table 47

UNL：基準上限値、LNL：基準下限値

同一被験者での重複事象は、1 回のみ集計した

異常変動（増加）：基準上限値超かつ 25517 試験ベースライン値超

異常変動（減少）：基準下限値未満かつ 25517 試験ベースライン値未満

a) 異常値とする基準

b) 25517 試験ベースライン時及び 25517 試験ベースライン後に 1 時点以上の生化学的検査結果がある被験者数

c) 25517 試験ベースライン後に異常値を示した被験者数

表 2.7.6.55-34 生化学的検査項目の異常変動を示した被験者数（AST 集団）

	High or Low	アセナピン 5-10 mg BID N=290			オランザピン 10-20 mg QD N=150		
		N at risk [a]	n [b]	(%) [b]	N at risk [a]	n [b]	(%) [b]
25517 試験及び 25520 試験							
ALT (U/L)	L/N→H	235	108	(46.0)	122	78	(63.9)
	N/H→L	290	0	(0.0)	149	0	(0.0)
Albumin (g/L)	L/N→H	265	87	(32.8)	132	48	(36.4)
	N/H→L	290	0	(0.0)	150	0	(0.0)
Globulin (g/L)	L/N→H	286	16	(5.6)	147	8	(5.4)
	N/H→L	290	0	(0.0)	150	0	(0.0)
Alkaline phosphatase (U/L)	L/N→H	276	35	(12.7)	144	24	(16.7)
	N/H→L	289	3	(1.0)	150	2	(1.3)
AST (U/L)	L/N→H	278	87	(31.3)	141	50	(35.5)
	N/H→L	290	0	(0.0)	149	0	(0.0)
Bilirubin total (μmol/L)	L/N→H	284	21	(7.4)	143	10	(7.0)
	N/H→L	290	0	(0.0)	150	0	(0.0)
Protein total (g/L)	L/N→H	289	7	(2.4)	149	4	(2.7)
	N/H→L	285	28	(9.8)	147	17	(11.6)
γ-GTP (U/L)	L/N→H	254	64	(25.2)	137	52	(38.0)
	N/H→L	283	21	(7.4)	146	13	(8.9)
Prolactin (U/L)	L/N→H	126	99	(78.6)	51	44	(86.3)
	N/H→L	282	29	(10.3)	146	4	(2.7)
Cholesterol total (mmol/L)	L/N→H	209	84	(40.2)	110	58	(52.7)
Glucose fasting (mmol/L)	L/N→H	211	11	(5.2)	113	6	(5.3)
	N/H→L	214	6	(2.8)	114	2	(1.8)
Lactate dehydrogenase (U/L)	L/N→H	290	19	(6.6)	149	9	(6.0)
	N/H→L	289	1	(0.3)	149	1	(0.7)
Triglycerides fasting (mmol/L)	L/N→H	149	77	(51.7)	88	59	(67.0)
	N/H→L	205	34	(16.6)	114	18	(15.8)
Urea nitrogen (mmol/L)	L/N→H	289	6	(2.1)	149	9	(6.0)
	N/H→L	220	124	(56.4)	108	45	(41.7)
Creatinine (μmol/L)	L/N→H	271	66	(24.4)	147	39	(26.5)
Calcium (mmol/L)	L/N→H	289	4	(1.4)	147	1	(0.7)
	N/H→L	290	0	(0.0)	149	0	(0.0)
Chloride (mmol/L)	L/N→H	286	41	(14.3)	147	27	(18.4)
	N/H→L	288	8	(2.8)	150	0	(0.0)
Potassium (mmol/L)	L/N→H	289	22	(7.6)	150	10	(6.7)
	N/H→L	289	7	(2.4)	147	4	(2.7)
Sodium (mmol/L)	L/N→H	286	41	(14.3)	147	17	(11.6)
	N/H→L	286	22	(7.7)	150	6	(4.0)
25520 試験のみ							
ALT (U/L)	L/N→H	223	49	(22.0)	122	38	(31.1)
	N/H→L	276	0	(0.0)	149	0	(0.0)
Albumin (g/L)	L/N→H	253	36	(14.2)	132	19	(14.4)
	N/H→L	276	0	(0.0)	150	0	(0.0)
Globulin (g/L)	L/N→H	272	4	(1.5)	147	5	(3.4)
	N/H→L	276	0	(0.0)	150	0	(0.0)
Alkaline phosphatase (U/L)	L/N→H	263	18	(6.8)	144	12	(8.3)
	N/H→L	275	0	(0.0)	150	1	(0.7)
AST (U/L)	L/N→H	265	44	(16.6)	141	11	(7.8)
	N/H→L	276	0	(0.0)	149	0	(0.0)
Bilirubin total (μmol/L)	L/N→H	270	11	(4.1)	143	8	(5.6)
	N/H→L	276	0	(0.0)	150	0	(0.0)
Protein total (g/L)	L/N→H	275	1	(0.4)	149	1	(0.7)
	N/H→L	272	8	(2.9)	147	4	(2.7)
γ-GTP (U/L)	L/N→H	241	35	(14.5)	137	35	(25.5)
	N/H→L	272	7	(2.6)	146	7	(4.8)
Prolactin (U/L)	L/N→H	117	57	(48.7)	51	30	(58.8)
	N/H→L	266	13	(4.9)	146	2	(1.4)
Cholesterol total (mmol/L)	L/N→H	197	49	(24.9)	110	32	(29.1)
Glucose fasting (mmol/L)	L/N→H	188	2	(1.1)	105	1	(1.0)
	N/H→L	191	2	(1.0)	106	0	(0.0)

	High or Low	アセナピン 5-10 mg BID N=290			オランザピン 10-20 mg QD N=150		
		N at risk [a]	n [b]	(%) [b]	N at risk [a]	n [b]	(%) [b]
Lactate dehydrogenase (U/L)	L/N→H	276	11	(4.0)	149	2	(1.3)
	N/H→L	275	1	(0.4)	149	1	(0.7)
Triglycerides fasting (mmol/L)	L/N→H	129	31	(24.0)	82	32	(39.0)
	N/H→L	184	18	(9.8)	106	7	(6.6)
Urea nitrogen (mmol/L)	L/N→H	275	1	(0.4)	149	5	(3.4)
	N/H→L	209	65	(31.1)	108	30	(27.8)
Creatinine (μmol/L)	L/N→H	257	33	(12.8)	147	22	(15.0)
Calcium (mmol/L)	L/N→H	275	0	(0.0)	147	1	(0.7)
	N/H→L	276	0	(0.0)	149	0	(0.0)
Chloride (mmol/L)	L/N→H	273	13	(4.8)	147	12	(8.2)
	N/H→L	274	4	(1.5)	150	0	(0.0)
Potassium (mmol/L)	L/N→H	275	9	(3.3)	150	1	(0.7)
	N/H→L	275	4	(1.5)	147	2	(1.4)
Sodium (mmol/L)	L/N→H	272	11	(4.0)	147	6	(4.1)
	N/H→L	272	8	(2.9)	150	2	(1.3)

Source: CSR Table 48

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 (%)

a) ベースライン時に L/N 又は N/H であり、ベースライン後 1 時点以上の生化学的検査結果がある被験者数

b) 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）

25517 試験及び 25520 試験で各観察時点の生化学的検査項目の 25517 試験ベースライン時からの変化を表 2.7.6.55-35に示した。

代謝、電解質及び腎臓に関する項目の 25517 試験ベースライン時から 76 週時及び 124 週時の平均変化量は両群間で小さい又は同程度であった。

表 2.7.6.55-35 25520試験における各時点の生化学的検査項目の25517試験ベースライン時からの変化（OC、AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=290			オランザピン 10-20 mg QD N=150		
	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median
ALT (U/L)						
Baseline 25517	290	24.6 (14.4)	21.0	149	25.7 (20.9)	19.0
Change Baseline 25520 [a]	290	2.3 (32.5)	0.0	149	2.1 (25.4)	2.0
Change Week 76	248	1.6 (20.7)	0.0	139	4.2 (24.8)	2.0
Change Week 100	146	0.2 (18.7)	1.0	79	4.6 (20.6)	3.0
Change Week 124	49	-1.7 (17.7)	-2.0	34	-0.8 (11.0)	1.0
Change Endpoint 25520	290	1.3 (22.0)	0.0	149	0.9 (25.4)	2.0
Albumin (g/L)						
Baseline 25517	290	45.78 (3.10)	46.00	150	46.49 (3.33)	46.30
Change Baseline 25520 [a]	290	0.62 (3.19)	0.50	150	0.53 (3.36)	0.55
Change Week 76	248	0.45 (3.05)	0.50	140	0.25 (3.12)	-0.20
Change Week 100	146	0.57 (2.95)	0.45	80	0.10 (3.05)	0.20
Change Week 124	49	0.98 (2.74)	1.00	35	-0.13 (2.55)	-0.10
Change Endpoint 25520	290	0.48 (3.04)	0.40	150	0.11 (3.31)	0.00
Globulin (g/L)						
Baseline 25517	290	28.6 (3.6)	28.0	150	28.3 (3.6)	28.0
Change Baseline 25520 [a]	290	-0.4 (3.1)	0.0	150	0.2 (3.3)	0.0
Change Week 76	248	0.0 (3.2)	0.0	140	0.3 (3.1)	0.0
Change Week 100	146	-0.2 (3.0)	0.0	80	-0.3 (3.0)	0.0
Change Week 124	49	-0.1 (3.0)	0.0	35	0.3 (2.4)	0.0
Change Endpoint 25520	290	-0.1 (3.1)	0.0	150	0.2 (3.1)	0.0

	アセナピン 5-10 mg BID N=290			オランザピン 10-20 mg QD N=150		
	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median
Alkaline phosphatase (U/L)						
Baseline 25517	290	78.7 (24.0)	75.0	150	76.1 (21.8)	75.0
Change Baseline 25520 [a)]	290	-2.6 (16.9)	-2.0	150	3.1 (21.8)	1.0
Change Week 76	248	-1.4 (18.1)	-1.0	140	1.0 (18.2)	-1.0
Change Week 100	146	-1.7 (18.0)	-0.5	80	0.1 (17.6)	0.5
Change Week 124	49	2.3 (17.7)	4.0	35	3.9 (20.1)	0.0
Change Endpoint 25520	290	-2.2 (17.8)	-2.0	150	1.8 (19.2)	1.0
AST (U/L)						
Baseline 25517	290	21.1 (8.6)	19.0	149	21.7 (10.7)	19.0
Change Baseline 25520 [a)]	290	1.5 (16.7)	0.0	149	0.4 (16.0)	0.0
Change Week 76	248	1.2 (11.4)	0.0	139	0.5 (11.7)	1.0
Change Week 100	146	2.1 (21.1)	-1.0	79	0.9 (8.1)	0.0
Change Week 124	49	-0.6 (7.2)	-1.0	34	-0.3 (6.4)	0.0
Change Endpoint 25520	290	1.4 (16.8)	-0.5	149	-0.8 (12.4)	0.0
Bilirubin total (umol/L)						
Baseline 25517	290	7.72 (5.68)	6.80	150	8.21 (6.24)	6.80
Change Baseline 25520 [a)]	290	0.32 (4.44)	0.00	150	-0.10 (5.24)	0.00
Change Week 76	248	0.66 (4.03)	0.00	140	-0.01 (4.25)	0.00
Change Week 100	146	0.93 (4.35)	0.00	80	0.11 (4.85)	0.00
Change Week 124	49	0.75 (3.46)	0.00	35	0.61 (5.63)	0.00
Change Endpoint 25520	290	0.92 (5.17)	1.50	150	0.82 (5.32)	0.00
Protein total (g/L)						
Baseline 25517	290	74.4 (4.5)	74.0	150	74.7 (4.8)	74.0
Change Baseline 25520 [a)]	290	0.2 (4.8)	0.0	150	0.7 (4.8)	1.0
Change Week 76	248	0.4 (4.9)	1.0	140	0.6 (4.8)	0.0
Change Week 100	146	0.4 (4.5)	1.0	80	-0.1 (4.4)	0.0
Change Week 124	49	0.9 (4.9)	1.0	35	0.2 (4.0)	1.0
Change Endpoint 25520	290	0.4 (4.8)	1.0	150	0.3 (4.8)	1.0
γ-GTP (U/L)						
Baseline 25517	290	28.0 (33.4)	20.0	150	23.6 (16.8)	19.0
Change Baseline 25520 [a)]	290	-1.1 (30.6)	0.0	150	6.3 (28.6)	2.0
Change Week 76	248	-1.1 (35.5)	0.0	140	4.9 (15.9)	2.0
Change Week 100	146	0.2 (50.1)	1.0	80	4.4 (16.6)	3.0
Change Week 124	49	-3.8 (30.0)	0.0	35	2.9 (11.2)	3.0
Change Endpoint 25520	290	0.9 (39.5)	1.0	150	5.3 (18.2)	2.0
Prolactin (U/L)						
Baseline 25517	289	1.0124 (1.1587)	0.5260	150	1.2327 (2.0960)	0.6425
Change Baseline 25520 [a)]	289	-0.5198 (1.1148)	-0.1760	150	-0.5646 (1.5548)	-0.1930
Change Week 76	246	-0.5063 (1.2011)	-0.1610	139	-0.6017 (1.9988)	-0.1990
Change Week 100	142	-0.4130 (1.1227)	-0.1145	79	-0.3281 (0.8290)	-0.0850
Change Week 124	47	-0.3010 (1.0683)	-0.0240	35	-0.6259 (1.2575)	-0.1990
Change Endpoint 25520	289	-0.4775 (1.1862)	-0.1710	150	-0.7416 (1.9802)	-0.2305
Cholesterol total (mmol/L)						
Baseline 25517	290	5.1374 (1.1216)	5.1280	150	5.1303 (1.1048)	4.8820
Change Baseline 25520 [a)]	290	-0.1567 (0.9149)	-0.1015	150	0.1046 (0.9641)	0.0520
Change Week 76	248	-0.1637 (0.9653)	-0.1035	140	-0.0159 (0.9817)	0.0420
Change Week 100	146	-0.1734 (0.9045)	-0.1035	80	0.0119 (1.1360)	0.0125
Change Week 124	49	-0.4938 (1.0335)	-0.5960	35	-0.1549 (0.8447)	-0.3100
Change Endpoint 25520	290	-0.1577 (0.9201)	-0.1685	150	-0.1145 (1.0311)	-0.1165
Glucose fasting (mmol/L)						
Baseline 25517	224	5.003 (0.770)	4.830	119	4.874 (0.883)	4.720
Change Baseline 25520 [a)]	224	0.181 (1.368)	0.110	119	0.138 (1.308)	0.110
Change Week 76	156	0.104 (1.147)	0.085	91	0.279 (1.587)	0.110
Change Week 100	90	0.034 (0.852)	0.110	46	0.127 (0.953)	0.195
Change Week 124	26	0.115 (0.827)	0.165	21	0.074 (1.087)	0.170
Change Endpoint 25520	224	0.213 (0.974)	0.160	119	0.198 (1.097)	0.120
Lactate dehydrogenase (U/L)						
Baseline 25517	290	156.6 (31.8)	151.5	150	157.5 (38.1)	149.0
Change Baseline 25520 [a)]	290	10.0 (42.9)	8.0	150	6.4 (48.6)	5.0
Change Week 76	248	8.3 (32.1)	7.5	140	5.4 (40.1)	8.0
Change Week 100	146	10.6 (35.9)	9.0	80	7.9 (33.2)	6.0
Change Week 124	49	9.9 (28.6)	10.0	35	9.9 (33.6)	5.0
Change Endpoint 25520	290	10.2 (40.3)	7.5	150	1.8 (39.2)	4.0

	アセナピン 5-10 mg BID N=290			オランザピン 10-20 mg QD N=150		
	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median
Triglycerides fasting (mmol/L)						
Baseline 25517	223	1.583 (1.014)	1.290	120	1.400 (0.642)	1.210
Change Baseline 25520 [a)]	205	0.087 (1.005)	0.010	114	0.213 (1.018)	0.065
Change Week 76	155	0.068 (1.114)	-0.040	92	0.345 (0.904)	0.280
Change Week 100	89	0.164 (1.451)	-0.050	47	0.151 (1.055)	-0.010
Change Week 124	25	0.117 (1.605)	-0.090	21	0.133 (0.667)	0.100
Change Endpoint 25520	213	0.061 (0.956)	-0.010	116	0.211 (0.871)	0.060
Urea nitrogen (mmol/L)						
Baseline 25517	290	4.180 (1.253)	4.170	150	4.187 (1.309)	4.000
Change Baseline 25520 [a)]	290	0.018 (1.202)	0.000	150	0.325 (1.406)	0.330
Change Week 76	248	-0.010 (1.361)	0.000	140	0.187 (1.347)	0.080
Change Week 100	146	0.055 (1.395)	0.165	80	0.064 (1.326)	0.000
Change Week 124	49	0.046 (1.013)	0.000	35	0.107 (1.260)	0.000
Change Endpoint 25520	290	0.085 (1.400)	0.000	150	0.082 (1.346)	0.000
Creatinine (umol/L)						
Baseline 25517	290	76.06 (13.30)	76.00	150	77.00 (12.92)	75.55
Change Baseline 25520 [a)]	290	1.66 (10.12)	1.80	150	3.18 (9.50)	2.65
Change Week 76	248	1.67 (10.22)	0.90	140	3.34 (10.56)	3.55
Change Week 100	146	3.27 (10.92)	2.70	80	3.29 (11.27)	2.65
Change Week 124	49	2.59 (8.02)	3.60	35	3.85 (8.57)	1.80
Change Endpoint 25520	290	1.44 (10.23)	0.90	150	3.13 (11.73)	1.80
Calcium (mmol/L)						
Baseline 25517	290	2.441 (0.108)	2.450	150	2.459 (0.120)	2.450
Change Baseline 25520 [a)]	290	0.013 (0.135)	0.000	150	-0.001 (0.145)	0.000
Change Week 76	248	-0.065 (0.150)	-0.100	140	-0.090 (0.145)	-0.100
Change Week 100	146	-0.082 (0.140)	-0.100	80	-0.086 (0.153)	-0.100
Change Week 124	49	-0.094 (0.131)	-0.100	35	-0.131 (0.114)	-0.150
Change Endpoint 25520	290	-0.092 (0.145)	-0.100	150	-0.111 (0.132)	-0.100
Chloride (mmol/L)						
Baseline 25517	290	104.9 (2.8)	105.0	150	104.7 (2.5)	105.0
Change Baseline 25520 [a)]	290	0.2 (3.0)	0.0	150	0.9 (3.3)	1.0
Change Week 76	248	0.5 (3.5)	0.5	140	0.8 (3.0)	1.0
Change Week 100	146	0.5 (3.1)	1.0	80	1.0 (2.9)	1.0
Change Week 124	49	0.8 (2.7)	1.0	35	2.0 (3.3)	2.0
Change Endpoint 25520	290	0.4 (3.4)	0.5	150	1.0 (3.0)	1.0
Potassium (mmol/L)						
Baseline 25517	290	4.32 (0.34)	4.30	150	4.31 (0.39)	4.30
Change Baseline 25520 [a)]	290	0.03 (0.46)	0.00	150	0.01 (0.49)	0.00
Change Week 76	248	0.03 (0.43)	0.00	140	-0.00 (0.46)	-0.05
Change Week 100	145	0.07 (0.47)	0.00	80	0.06 (0.46)	0.00
Change Week 124	48	0.14 (0.38)	0.10	35	0.12 (0.33)	0.10
Change Endpoint 25520	290	0.05 (0.48)	0.00	150	0.04 (0.42)	0.00
Sodium (mmol/L)						
Baseline 25517	290	142.1 (2.8)	142.0	150	142.4 (2.5)	142.0
Change Baseline 25520 [a)]	290	-0.0 (3.1)	0.0	150	0.5 (3.2)	1.0
Change Week 76	248	0.3 (3.3)	0.0	140	0.3 (3.1)	0.0
Change Week 100	146	0.2 (3.3)	0.0	80	0.5 (3.1)	1.0
Change Week 124	49	-0.2 (2.7)	0.0	35	0.7 (2.9)	0.0
Change Endpoint 25520	290	0.3 (3.4)	0.0	150	0.8 (3.2)	1.0

Source: CSR Table 49

a) 25517 試験ベースライン時から 25520 試験ベースライン時の変化量

2.7.6.55.4.6 バイタルサイン、身体学的検査など他の観察項目

心電図

心電図異常を示した被験者数を表 2.7.6.55-36に、心電図異常を示した被験者の診断コード分類を表 2.7.6.55-37に示した。

25517 試験及び 25520 試験で、QTcF が 500 msec 以上延長した被験者はいなかった。また、25517 試験のベースライン時と比較して 60 msec 超の延長を認めた被験者は、アセナピン 5-10 mg BID 群及びオランザピン 10-20 mg QD 群共に 0.7%（それぞれ 2/290 名、1/150 名）であった。

25520 試験のみで 25517 試験のベースライン時と比較して QTcF が 60 msec 超の延長を認めた被験者は、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 0.4%（1/261 名）、0.7%（1/145 名）であった。

25517 試験及び 25520 試験、QTcF が 450 msec 以上延長した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 4.8%（14/290 名）、0.7%（1/150 名）、25520 試験のみでは、それぞれ 3.8%（10/261 名）、0%（0/145 名）であった。

25517 試験及び 25520 試験の心電図に関連する有害事象の発現率はアセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 5.5%（16/290 名）、3.3%（5/150 名）、25520 試験のみでの発現率は、それぞれ 3.1%（9/290 名）、2.7%（4/150 名）であった。最もよく発現した心電図に関連する有害事象は心電図 QT 延長であり、25517 試験及び 25520 試験での発現率はアセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 1.7%（5/290 名）、2.0%（3/150 名）、25520 試験のみでの発現率は、1.0%（3/290 名）、2.0%（3/150 名）であった。

表 2.7.6.55-36 心電図異常を示した被験者数（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=290		オランザピン 10-20 mg QD N=150	
	N [a)]	n [b)] (%)	N [a)]	n [b)] (%)
25517 試験及び 25520 試験				
Sinus Bradycardia: < 50 bpm and decrease ≥ 15 bpm over baseline 25517	290	6 (2.1)	150	2 (1.3)
Sinus Tachycardia: > 110 bpm and increase ≥ 15 bpm over baseline 25517	290	9 (3.1)	150	2 (1.3)
PR Interval, Short: ≤ 80 msec and decrease ≥ 15 msec over baseline 25517	288	1 (0.3)	149	0 (0.0)
PR Interval, Long: ≥ 200 msec and increasing ≥ 30 msec over baseline 25517	288	7 (2.4)	149	5 (3.4)
QRS, Narrow: ≤ 50 msec and decrease ≥ 15 msec over baseline 25517	290	0 (0.0)	150	0 (0.0)
QRS, Broad/Wide: ≥ 120 msec and increase ≥ 20 msec over baseline 25517	290	1 (0.3)	150	0 (0.0)
QT, Short: ≤ 200 msec	290	2 (0.7)	150	0 (0.0)
QT, Long: ≥ 500 msec	290	0 (0.0)	150	0 (0.0)
QTc, Prolonged: ≥ 500 msec or > 60 msec increase over baseline 25517	290	2 (0.7)	150	0 (0.0)
QTcF, Prolonged: ≥ 450 msec	290	14 (4.8)	150	1 (0.7)
QTcF, Prolonged: ≥ 500 msec	290	0 (0.0)	150	0 (0.0)
QTcF, Prolonged: > 30 msec increase over baseline 25517	290	49 (16.9)	150	16 (10.7)
QTcF, Prolonged: ≥ 30 and ≤ 60 msec increase over baseline 25517	290	49 (16.9)	150	16 (10.7)
QTcF, Prolonged: > 60 msec increase over baseline 25517	290	2 (0.7)	150	1 (0.7)
QTcP, Prolonged: ≥ 450 msec	290	14 (4.8)	150	6 (4.0)
QTcP, Prolonged: ≥ 500 msec	290	0 (0.0)	150	0 (0.0)
QTcP, Prolonged: > 30 msec increase over baseline 25517	290	48 (16.6)	150	16 (10.7)
QTcP, Prolonged: ≥ 30 and ≤ 60 msec increase over baseline 25517	290	48 (16.6)	150	16 (10.7)
QTcP, Prolonged: > 60 msec increase over baseline 25517	290	1 (0.3)	150	0 (0.0)
25520 試験のみ				
Sinus Bradycardia: < 50 bpm and decrease ≥ 15 bpm over baseline 25517	261	3 (1.1)	146	1 (0.7)
Sinus Tachycardia: > 110 bpm and increase ≥ 15 bpm over baseline 25517	261	6 (2.3)	146	1 (0.7)
PR Interval, Short: ≤ 80 msec and decrease ≥ 15 msec over baseline 25517	259	1 (0.4)	145	0 (0.0)
PR Interval, Long: ≥ 200 msec and increasing ≥ 30 msec over baseline 25517	259	2 (0.8)	145	3 (2.1)
QRS, Narrow: ≤ 50 msec and decrease ≥ 15 msec over baseline 25517	261	0 (0.0)	146	0 (0.0)
QRS, Broad/Wide: ≥ 120 msec and increase ≥ 20 msec over baseline 25517	261	0 (0.0)	146	0 (0.0)
QT, Short: ≤ 200 msec	261	2 (0.8)	145	0 (0.0)
QT, Long: ≥ 500 msec	261	0 (0.0)	145	0 (0.0)
QTc, Prolonged: ≥ 500 msec or > 60 msec increase over baseline 25517	261	2 (0.8)	145	0 (0.0)
QTcF, Prolonged: ≥ 450 msec	261	10 (3.8)	145	0 (0.0)
QTcF, Prolonged: ≥ 500 msec	261	0 (0.0)	145	0 (0.0)
QTcF, Prolonged: > 30 msec increase over baseline 25517	261	26 (10.0)	145	6 (4.1)
QTcF, Prolonged: ≥ 30 and ≤ 60 msec increase over baseline 25517	261	26 (10.0)	145	6 (4.1)
QTcF, Prolonged: > 60 msec increase over baseline 25517	261	1 (0.4)	145	1 (0.7)
QTcP, Prolonged: ≥ 450 msec	261	9 (3.4)	145	3 (2.1)
QTcP, Prolonged: ≥ 500 msec	261	0 (0.0)	145	0 (0.0)
QTcP, Prolonged: > 30 msec increase over baseline 25517	261	23 (8.8)	145	9 (6.2)
QTcP, Prolonged: ≥ 30 and ≤ 60 msec increase over baseline 25517	261	23 (8.8)	145	9 (6.2)
QTcP, Prolonged: > 60 msec increase over baseline 25517	261	1 (0.4)	145	0 (0.0)

Source: CSR Table 54

該当被験者数、（ ）内は割合(%)

a) 25517 試験ベースライン時及び 25517 試験ベースライン後に心電図結果がある被験者数

b) 25517 試験ベースライン後に異常値を示した被験者数

QTc = QTc (Bazett) interval; QTcF = QTc (Fridericia) interval; QTcP = QTc (population-based) interval

表 2.7.6.55-37 心電図異常を示した被験者の診断コード分類（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
25517 試験及び 25520 試験		
Rhythm disturbances (1xxx)	123 (42.4)	47 (31.3)
Axis deviations (2xxx)	21 (7.2)	3 (2.0)
Conduction abnormalities (3xxx)	48 (16.6)	21 (14.0)
Hypertrophy (4xxx)	35 (12.1)	11 (7.3)
ST/T wave abnormalities (5xxx)	32 (11.0)	9 (6.0)
Infarction (6xxx)	13 (4.5)	6 (4.0)
Pacemaker (7xxx)	0 (0.0)	0 (0.0)
Miscellaneous (8xxx)	17 (5.9)	10 (6.7)
25520 試験のみ		
Rhythm disturbances (1xxx)	61 (21.0)	33 (22.0)
Axis deviations (2xxx)	8 (2.8)	3 (2.0)
Conduction abnormalities (3xxx)	21 (7.2)	15 (10.0)
Hypertrophy (4xxx)	17 (5.9)	4 (2.7)
ST/T wave abnormalities (5xxx)	18 (6.2)	7 (4.7)
Infarction (6xxx)	9 (3.1)	4 (2.7)
Pacemaker (7xxx)	0 (0.0)	0 (0.0)
Miscellaneous (8xxx)	8 (2.8)	2 (1.3)

Source: CSR Table 55
該当被験者数、（ ）内は割合(%)
同一分類コードを有する被験者は 1 回のみ集計した

血圧

両群間で注目に値する血圧の異常変動に差異は認められなかった。

25517 試験及び 25520 試験の血圧に関連する有害事象の発現率は、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 5.5%（16/290 名）、7.3%（11/150 名）であった。25520 試験のみの発現率は、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 2.8%（8/290 名）、4.0%（6/150 名）であった。最もよく発現した血圧に関連する有害事象は高血圧であり、25517 試験及び 25520 試験の発現率はアセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 3.8%（11/290 名）、3.3%（5/150 名）であった。25520 試験のみの発現率はアセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 1.4%（4/290 名）、1.3%（2/150 名）であった。

心拍数

両群間で注目に値する心拍数の異常変動に差異は認められなかった。

25517 試験及び 25520 試験の心拍数に関連する有害事象の発現率はアセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 5.9%（17/290 名）、8.0%（12/150 名）であった。25520 試験のみの発現率は、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 2.4%（7/290 名）、5.3%（8/150 名）であった。最もよく発現した心拍数に関連する有害事象は頻脈であり、25517 試験及び 25520 試験の発現率はアセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 2.4%（7/290 名）、4.0%（6/150 名）であった。25520 試験のみの発現率は、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 1.0%（3/290 名）、2.0%（3/150 名）であった。

体温

両群間で注目に値する体温の異常変動に差異は認められなかった。

25517 試験及び 25520 試験の体温に関連する有害事象の発現率は、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 1.4%（4/290 名）、4.0%（6/150 名）であった。25520 試験のみでは認められなかった。最もよく発現した体温に関連する有害事象は発熱であり、発現率はアセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 1.0%（3/290 名）、2.7%（4/150 名）であった。

呼吸数

両群間で注目に値する呼吸数の異常変動に差異は認められなかった。

25517 試験及び 25520 試験の呼吸数に関連する有害事象（呼吸困難）の発現率は、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 1.0%（3/290 名）、0.7%（1/150 名）であった。25520 試験のみの発現率は、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 0.3%（1/290 名）、0%（0/150 名）であった。

体重

25517 試験ベースライン時から 7%以上の体重の増減が 1 回以上認められた被験者数を表 2.7.6.55-38に示した。

体重が 7%以上増加した被験者の割合は、2 週目以降オランザピン 10-20 mg QD 群よりアセナピン 5-10 mg BID 群の方が低かった。体重が 7%以上減少した被験者の割合は、16 週目以降オランザピン 10-20 mg QD 群よりアセナピン 5-10 mg BID 群の方が高かった。

25517 試験及び 25520 試験の体重に関連する有害事象の発現率は、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 33.8%（98/290 名）、42.7%（64/150 名）、25520 試験のみでの発現率は、それぞれ 9.0%（26/290 名）、6.0%（9/150 名）であった。発現率の高かった体重に関連する有害事象は体重増加であり、25517 試験及び 25520 試験の発現率は、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 10-20 mg QD 群でそれぞれ 27.2%（79/290 名）、38.0%（57/150 名）、25520 試験のみでの発現率はそれぞれ 6.6%（19/290 名）、5.3%（8/150 名）であった。

25517 試験ベースライン時からの OC データによる体重の変化量を表 2.7.6.55-39に、図 2.7.6.55-1に示した。

アセナピン 5-10 mg BID 群の平均値（中央値）は、25517 試験ベースライン時では 74.7 kg（72.0 kg）であり、25517 試験ベースライン時からの変化量の平均値（中央値）は、76 週時では 1.6 kg（1.5 kg）、100 週時では 0.9 kg（0.8 kg）であった。

一方、オランザピン 10-20 mg QD 群の平均値（中央値）は、25517 試験ベースライン時では 73.4 kg（72.0 kg）であり、25517 試験ベースライン時からの変化量の平均値（中央値）は、76 週時では 5.1 kg（4.1 kg）、100 週時では 5.9 kg（4.8 kg）であった。

両群間の 25517 試験ベースライン時の平均体重は同程度であった。25517 試験ベースライン時からの変化量の平均及び中央値はオランザピン 10-20 mg QD 群よりアセナピン 5-10 mg BID 群の方が全ての評価時点で低かった。25520 試験期間中で平均体重のさらなる増加は認められなかった。

表 2.7.6.55-38 体重の 25517 試験ベースライン時からの 7%以上の増減（AST 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID N=290			オランザピン 10-20 mg QD N=150		
	Relation to safety limit	N assessed [a]	n [b]	%	N assessed [a]	n [b]	%
Baseline 25520	Decrease [c]	289	23	(8.0)	150	5	(3.3)
	Increase [d]	289	66	(22.8)	150	64	(42.7)
Week 76	Decrease [c]	240	26	(10.8)	140	9	(6.4)
	Increase [d]	240	61	(25.4)	140	59	(42.1)
Week 100	Decrease [c]	119	18	(15.1)	71	4	(5.6)
	Increase [d]	119	31	(26.1)	71	34	(47.9)
Week 124	Decrease [c]	36	7	(19.4)	30	1	(3.3)
	Increase [d]	36	3	(8.3)	30	10	(33.3)
Endpoint 25520	Decrease [c]	289	36	(12.5)	150	10	(6.7)
	Increase [d]	289	81	(28.0)	150	60	(40.0)

Source: CSR Table 52

重複して異常変動を示した被験者は、1 回のみ集計した

a) 25517 試験ベースライン時及び 25517 試験ベースライン後に体重測定結果がある被験者数

b) 25517 試験ベースライン後に異常変動を示した被験者数

c) 異常変動（減少）：25517 試験ベースライン時から 7%以上減少

d) 異常変動（増加）：25517 試験ベースライン時から 7%以上増加

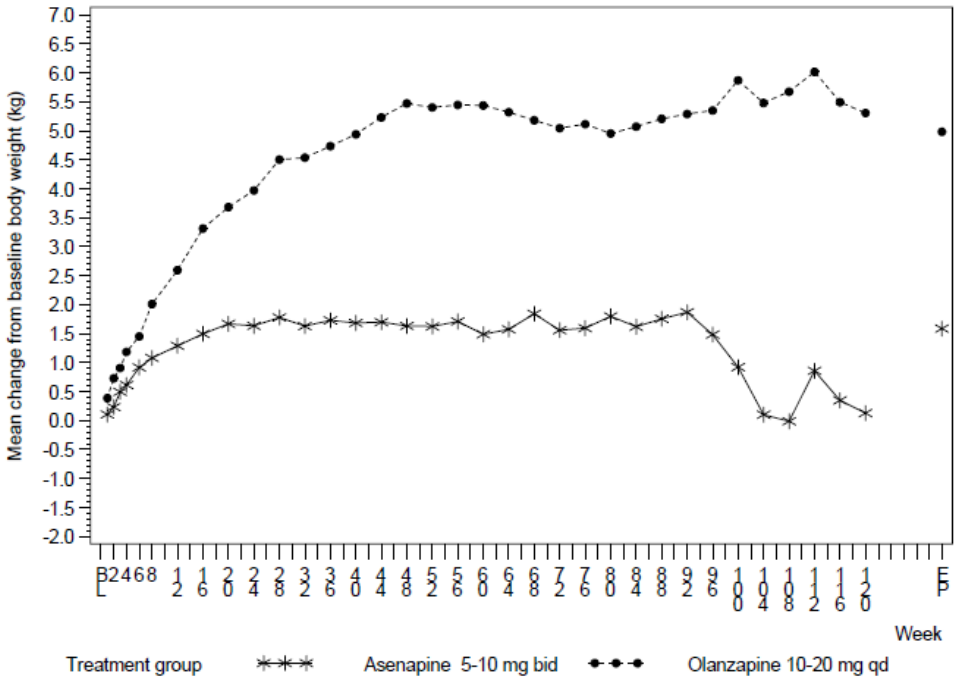


図 2.7.6.55-1 体重の 25517 試験ベースライン時からの変化量（平均値）（OC、AST 集団）

Source: CSR Figure 2

表 2.7.6.55-39 体重の 25517 試験ベースライン時からの変化量（OC、AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
Baseline 25517, n	289	150
Mean (SD)	74.66 (15.41)	73.39 (15.43)
Median	72.00	72.00
Range	41.5, 122.6	41.8, 117.5
Baseline 25520, n	289	150
Mean (SD)	76.31 (14.83)	78.78 (15.42)
Median	74.20	77.15
Range	44.0, 126.1	40.0, 119.1
Baseline 25517 Mean (SD) [a)]	74.66 (15.41)	73.39 (15.43)
Mean Change from baseline 25517 (SD)	1.65 (5.98)	5.40 (7.73)
Median Change from baseline 25517	1.20	3.85
Range of Changes from baseline 25517	-25.0, 18.7	-15.0, 30.0
Week 76, n	240	140
Mean (SD)	76.67 (14.87)	79.04 (15.40)
Median	75.90	79.00
Range	41.9, 127.6	43.0, 117.0
Baseline 25517 Mean (SD) [a)]	75.08 (15.35)	73.92 (15.45)
Mean Change from baseline 25517 (SD)	1.59 (6.56)	5.11 (8.62)
Median Change from baseline 25517	1.50	4.05
Range of Changes from baseline 25517	-24.9, 24.0	-16.0, 36.0
Week 100, n	119	71
Mean (SD)	78.07 (14.52)	80.05 (14.65)
Median	76.00	79.10
Range	47.5, 120.3	50.9, 114.0
Baseline 25517 Mean (SD) [a)]	77.15 (14.65)	74.18 (15.66)
Mean Change from baseline 25517 (SD)	0.92 (7.48)	5.87 (9.27)
Median Change from baseline 25517	0.80	4.80
Range of Changes from baseline 25517	-29.2, 18.1	-19.0, 41.0
Week 124, n	36	30
Mean (SD)	79.56 (13.81)	80.63 (15.47)
Median	79.25	80.85
Range	55.0, 118.0	54.0, 124.0
Baseline 25517 Mean (SD) [a)]	80.58 (13.58)	75.96 (16.22)
Mean Change from baseline 25517 (SD)	-1.02 (6.24)	4.67 (8.33)
Median Change from baseline 25517	-0.05	4.00
Range of Changes from baseline 25517	-19.3, 12.5	-6.1, 32.3
Endpoint 25520, n	289	150
Mean (SD)	76.25 (15.05)	78.37 (15.71)
Median	74.40	76.75
Range	43.9, 129.6	43.0, 124.0
Baseline 25517 Mean (SD) [a)]	74.66 (15.41)	73.39 (15.43)
Mean Change from baseline 25517 (SD)	1.59 (7.27)	4.98 (9.11)
Median Change from baseline 25517	1.20	4.05
Range of Changes from baseline 25517	-28.2, 27.5	-19.0, 41.0

Source: CSR Table 53

a) 各評価時点を完了した被験者の 25517 試験ベースライン時の平均値（標準偏差）

2.7.6.55.5 まとめ

25520 試験の最高 2.5 年間の長期投与試験で、アセナピン及びオランザピンの安全性及び忍容性が良好であった。本治験で、精神疾患に関連する有害事象がアセナピン 5-10 mg BID 群に高頻度で認められた。一方、肝酵素の増加がオランザピン 10-20 mg QD 群に高頻度で認められた。アセナピン 5-10 mg BID 群で 3 名が死亡したが、全て治験責任医師によってアセナピンとの因果関係は否定された。アセナピン 5-10 mg BID 群はオランザピン 10-20 mg QD 群より、有害事象及び投与中止に至った有害事象が多かった。これらを除くと安全性に関する両群の結果は同等であった。

アセナピンは全ての有効性評価項目に関して、25517 試験で改善が認められ、25520 試験でも持続した。このことから、アセナピンは長期有効性が示された。これはオランザピンでも同様の改善が認められた。

2.7.6.55.6 付録

表 2.7.6.55-40 25520 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	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
感染症および寄生虫症	36 (12.4)	24 (16.0)
鼻咽頭炎	5 (1.7)	9 (6.0)
インフルエンザ	10 (3.4)	8 (5.3)
鼻炎	5 (1.7)	4 (2.7)
尿路感染	3 (1.0)	3 (2.0)
咽頭炎	0 (0.0)	2 (1.3)
気管支炎	3 (1.0)	0 (0.0)
膀胱炎	2 (0.7)	1 (0.7)
中耳炎	2 (0.7)	0 (0.0)
副鼻腔炎	2 (0.7)	0 (0.0)
歯膿瘍	0 (0.0)	1 (0.7)
ダニ皮膚炎	1 (0.3)	0 (0.0)
急性扁桃炎	1 (0.3)	0 (0.0)
せつ	1 (0.3)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (0.3)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (0.3)	0 (0.0)
肺炎	1 (0.3)	0 (0.0)
ウイルス性気道感染	1 (0.3)	0 (0.0)
皮下組織膿瘍	1 (0.3)	0 (0.0)
足部白癬	1 (0.3)	0 (0.0)
扁桃炎	1 (0.3)	0 (0.0)
腟感染	1 (0.3)	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)	2 (0.7)	0 (0.0)
メラノサイト性母斑	1 (0.3)	0 (0.0)
子宮平滑筋腫	1 (0.3)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	6 (2.1)	1 (0.7)
白血球増加症	2 (0.7)	0 (0.0)
白血球減少症	2 (0.7)	0 (0.0)
好中球減少症	1 (0.3)	1 (0.7)
赤血球大小不同症	1 (0.3)	0 (0.0)
顆粒球減少症	1 (0.3)	0 (0.0)
低色素血	1 (0.3)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	10 (3.4)	8 (5.3)
高コレステロール血症	3 (1.0)	4 (2.7)
高血糖	2 (0.7)	2 (1.3)
高トリグリセリド血症	2 (0.7)	1 (0.7)
食欲減退	2 (0.7)	0 (0.0)
糖尿病	2 (0.7)	0 (0.0)
食欲減退（食欲不振）	0 (0.0)	1 (0.7)
脂質異常症	0 (0.0)	1 (0.7)
食欲亢進	0 (0.0)	1 (0.7)
低カリウム血症	1 (0.3)	0 (0.0)

有害事象名 器官別大分類 基本語	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
精神障害	117 (40.3)	35 (23.3)
統合失調症	45 (15.5)	7 (4.7)
不眠症	31 (10.7)	11 (7.3)
不安	17 (5.9)	15 (10.0)
うつ病	20 (6.9)	9 (6.0)
統合失調症、妄想型	9 (3.1)	5 (3.3)
精神病性障害	7 (2.4)	1 (0.7)
緊張	6 (2.1)	0 (0.0)
妄想	4 (1.4)	1 (0.7)
攻撃性	4 (1.4)	0 (0.0)
激越	3 (1.0)	2 (1.3)
抑うつ気分	3 (1.0)	1 (0.7)
統合失調感情障害	3 (1.0)	1 (0.7)
軽躁	3 (1.0)	0 (0.0)
神経過敏	3 (1.0)	0 (0.0)
妄想症	3 (1.0)	0 (0.0)
幻聴	2 (0.7)	1 (0.7)
統合失調症、鑑別不能型	2 (0.7)	1 (0.7)
感情不安定	2 (0.7)	0 (0.0)
カタトニー	2 (0.7)	0 (0.0)
睡眠障害	1 (0.3)	1 (0.7)
睡眠異常	0 (0.0)	1 (0.7)
頭を激しくぶつつける	0 (0.0)	1 (0.7)
ニコチン依存	0 (0.0)	1 (0.7)
自殺念慮	0 (0.0)	1 (0.7)
異常行動	1 (0.3)	0 (0.0)
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (0.3)	0 (0.0)
アルコール離脱症候群	1 (0.3)	0 (0.0)
アルコール症	1 (0.3)	0 (0.0)
無オルガズム症	1 (0.3)	0 (0.0)
身体疾患による不安障害	1 (0.3)	0 (0.0)
転換性障害	1 (0.3)	0 (0.0)
抑うつ症状	1 (0.3)	0 (0.0)
高揚状態	1 (0.3)	0 (0.0)
幻覚	1 (0.3)	0 (0.0)
故意の自傷行為	1 (0.3)	0 (0.0)
大うつ病	1 (0.3)	0 (0.0)
悪夢	1 (0.3)	0 (0.0)
強迫観念	1 (0.3)	0 (0.0)
強迫性障害	1 (0.3)	0 (0.0)
パニック発作	1 (0.3)	0 (0.0)
落ち着きのなさ	1 (0.3)	0 (0.0)

表 2.7.6.55-40 25520 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	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
精神障害（続き）		
統合失調症、解体型	1 (0.3)	0 (0.0)
社会逃避行動	1 (0.3)	0 (0.0)
ストレス	1 (0.3)	0 (0.0)
自殺企図	1 (0.3)	0 (0.0)
神経系障害	50 (17.2)	20 (13.3)
頭痛	18 (6.2)	10 (6.7)
アカシジア	7 (2.4)	3 (2.0)
鎮静	7 (2.4)	3 (2.0)
浮動性めまい	5 (1.7)	1 (0.7)
傾眠	5 (1.7)	1 (0.7)
注意力障害	2 (0.7)	2 (1.3)
パーキンソニズム	3 (1.0)	0 (0.0)
錯感覚	2 (0.7)	0 (0.0)
失神	2 (0.7)	0 (0.0)
筋緊張亢進	1 (0.3)	1 (0.7)
錐体外路障害	0 (0.0)	1 (0.7)
仮面状顔貌	0 (0.0)	1 (0.7)
パーキンソン病安静時振戦	0 (0.0)	1 (0.7)
歯車様固縮	1 (0.3)	0 (0.0)
痙攣	1 (0.3)	0 (0.0)
意識レベルの低下	1 (0.3)	0 (0.0)
ジスキネジア	1 (0.3)	0 (0.0)
ジストニア	1 (0.3)	0 (0.0)
感覚鈍麻	1 (0.3)	0 (0.0)
運動低下	1 (0.3)	0 (0.0)
片頭痛	1 (0.3)	0 (0.0)
神経痛	1 (0.3)	0 (0.0)
下肢静止不能症候群	1 (0.3)	0 (0.0)
眼障害	3 (1.0)	0 (0.0)
瞬目過多	1 (0.3)	0 (0.0)
角膜炎	1 (0.3)	0 (0.0)
霧視	1 (0.3)	0 (0.0)
耳および迷路障害	5 (1.7)	4 (2.7)
回転性めまい	2 (0.7)	4 (2.7)
耳痛	2 (0.7)	0 (0.0)
耳垢栓塞	1 (0.3)	0 (0.0)

有害事象名 器官別大分類 基本語	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
心臓障害	10 (3.4)	10 (6.7)
頻脈	3 (1.0)	3 (2.0)
徐脈	1 (0.3)	3 (2.0)
狭心症	2 (0.7)	0 (0.0)
動悸	2 (0.7)	0 (0.0)
心障害	0 (0.0)	1 (0.7)
冠動脈疾患	0 (0.0)	1 (0.7)
洞性徐脈	0 (0.0)	1 (0.7)
洞性頻脈	0 (0.0)	1 (0.7)
左脚ブロック	1 (0.3)	0 (0.0)
心不全	1 (0.3)	0 (0.0)
血管障害	9 (3.1)	4 (2.7)
高血圧	4 (1.4)	2 (1.3)
低血圧	3 (1.0)	2 (1.3)
動脈硬化症	1 (0.3)	0 (0.0)
起立性低血圧	1 (0.3)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (2.1)	5 (3.3)
鼻出血	0 (0.0)	2 (1.3)
喉頭痛	0 (0.0)	2 (1.3)
咳嗽	2 (0.7)	1 (0.7)
呼吸困難	1 (0.3)	0 (0.0)
過換気	1 (0.3)	0 (0.0)
肺塞栓症	1 (0.3)	0 (0.0)
呼吸窮迫	1 (0.3)	0 (0.0)
胃腸障害	25 (8.6)	14 (9.3)
嘔吐	5 (1.7)	4 (2.7)
悪心	6 (2.1)	3 (2.0)
上腹部痛	4 (1.4)	2 (1.3)
歯痛	4 (1.4)	2 (1.3)
腹痛	4 (1.4)	1 (0.7)
便秘	1 (0.3)	2 (1.3)
下痢	3 (1.0)	1 (0.7)
消化不良	3 (1.0)	1 (0.7)
齲歯	0 (0.0)	1 (0.7)
胃障害	0 (0.0)	1 (0.7)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (0.7)
下腹部痛	1 (0.3)	0 (0.0)
おくび	1 (0.3)	0 (0.0)
放屁	1 (0.3)	0 (0.0)
胃潰瘍	1 (0.3)	0 (0.0)
胃炎	1 (0.3)	0 (0.0)
歯肉肥厚	1 (0.3)	0 (0.0)
胃酸過多	1 (0.3)	0 (0.0)
過敏性腸症候群	1 (0.3)	0 (0.0)
膵炎	1 (0.3)	0 (0.0)

表 2.7.6.55-40 25520 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	アセナピン 5-10 mg BID	オランザピン 10-20 mg QD
基本語	N=290	N=150
肝胆道系障害	1 (0.3)	1 (0.7)
胆石症	0 (0.0)	1 (0.7)
肝障害	1 (0.3)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	6 (2.1)	2 (1.3)
湿疹	1 (0.3)	2 (1.3)
脱毛症	2 (0.7)	0 (0.0)
間擦疹	0 (0.0)	1 (0.7)
皮膚症	1 (0.3)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	1 (0.3)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	1 (0.3)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	17 (5.9)	10 (6.7)
関節痛	6 (2.1)	2 (1.3)
背部痛	4 (1.4)	3 (2.0)
筋痙縮	0 (0.0)	2 (1.3)
筋骨格痛	2 (0.7)	1 (0.7)
筋固縮	1 (0.3)	1 (0.7)
頚部痛	1 (0.3)	1 (0.7)
四肢痛	1 (0.3)	1 (0.7)
骨痛	0 (0.0)	1 (0.7)
筋骨格痛（殿部痛）	0 (0.0)	1 (0.7)
関節炎	1 (0.3)	0 (0.0)
軟骨疾患	1 (0.3)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (0.3)	0 (0.0)
腱炎	1 (0.3)	0 (0.0)
腎および尿路障害	2 (0.7)	3 (2.0)
血尿	0 (0.0)	1 (0.7)
腎結石症	0 (0.0)	1 (0.7)
腎嚢胞	0 (0.0)	1 (0.7)
糖尿	1 (0.3)	0 (0.0)
白血球尿	1 (0.3)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	4 (1.4)	3 (2.0)
乳汁漏出症	0 (0.0)	1 (0.7)
不正子宮出血	0 (0.0)	1 (0.7)
骨盤痛	0 (0.0)	1 (0.7)
子宮頚部上皮異形成	1 (0.3)	0 (0.0)
月経困難症	1 (0.3)	0 (0.0)
不規則月経	1 (0.3)	0 (0.0)
性機能不全	1 (0.3)	0 (0.0)
外陰異形成	1 (0.3)	0 (0.0)

有害事象名 器官別大分類	アセナピン 5-10 mg BID	オランザピン 10-20 mg QD
基本語	N=290	N=150
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (5.9)	6 (4.0)
疲労	8 (2.8)	2 (1.3)
無力症	5 (1.7)	2 (1.3)
胸痛	0 (0.0)	1 (0.7)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (0.7)
死亡	1 (0.3)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	1 (0.3)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	1 (0.3)	0 (0.0)
潰瘍	1 (0.3)	0 (0.0)
臨床検査	41 (14.1)	16 (10.7)
体重増加	19 (6.6)	8 (5.3)
体重減少	7 (2.4)	0 (0.0)
心電図QT延長（心電図QT補正間隔延長）	3 (1.0)	3 (2.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.7)	2 (1.3)
心電図QT延長	4 (1.4)	1 (0.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	2 (1.3)
血圧上昇	0 (0.0)	2 (1.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.0)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	1 (0.3)	1 (0.7)
好中球数減少	1 (0.3)	1 (0.7)
血中コレステロール増加	0 (0.0)	1 (0.7)
白血球数減少	0 (0.0)	1 (0.7)
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	0 (0.0)
収縮期血圧低下	1 (0.3)	0 (0.0)
血中トリグリセリド減少	1 (0.3)	0 (0.0)
血中尿素減少	1 (0.3)	0 (0.0)
心電図異常T波	1 (0.3)	0 (0.0)
心電図異常	1 (0.3)	0 (0.0)
血小板数減少	1 (0.3)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	8 (2.8)	4 (2.7)
擦過傷	0 (0.0)	1 (0.7)
転倒	0 (0.0)	1 (0.7)
外傷後疼痛	0 (0.0)	1 (0.7)
腱損傷	0 (0.0)	1 (0.7)
熱傷	0 (0.0)	1 (0.7)
吻合部潰瘍	1 (0.3)	0 (0.0)
第1度熱傷	1 (0.3)	0 (0.0)
妊娠時曝露	1 (0.3)	0 (0.0)
体内異物	1 (0.3)	0 (0.0)
関節損傷	1 (0.3)	0 (0.0)
靭帯捻挫	1 (0.3)	0 (0.0)
靭帯断裂	1 (0.3)	0 (0.0)
橈骨骨折	1 (0.3)	0 (0.0)
交通事故	1 (0.3)	0 (0.0)
各種物質毒性	1 (0.3)	0 (0.0)
外科および内科処置	1 (0.3)	0 (0.0)
人工流産	1 (0.3)	0 (0.0)
社会環境	2 (0.7)	0 (0.0)
薬物乱用者	2 (0.7)	0 (0.0)

Source: CSR Appendix F Table 8.1.3−A.2（25520）
MedDRA Ver.9.1（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（%）
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 2.7.6.55-41 25517 試験及び 25520 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	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
感染症および寄生虫症	97 (33.4)	46 (30.7)
インフルエンザ	30 (10.3)	12 (8.0)
鼻咽頭炎	26 (9.0)	11 (7.3)
鼻炎	11 (3.8)	5 (3.3)
尿路感染	5 (1.7)	4 (2.7)
ウイルス感染	6 (2.1)	2 (1.3)
咽頭炎	4 (1.4)	3 (2.0)
胃腸炎	2 (0.7)	3 (2.0)
膀胱炎	5 (1.7)	2 (1.3)
上気道感染	5 (1.7)	2 (1.3)
気管支炎	5 (1.7)	1 (0.7)
副鼻腔炎	5 (1.7)	0 (0.0)
歯膿瘍	1 (0.3)	2 (1.3)
気管支炎（急性気管支炎）	3 (1.0)	0 (0.0)
急性扁桃炎	2 (0.7)	1 (0.7)
皮下組織膿瘍	2 (0.7)	1 (0.7)
扁桃炎	2 (0.7)	1 (0.7)
せつ	2 (0.7)	0 (0.0)
中耳炎	2 (0.7)	0 (0.0)
ダニ皮膚炎	1 (0.3)	1 (0.7)
皮膚真菌感染	1 (0.3)	1 (0.7)
消化管感染	1 (0.3)	1 (0.7)
帯状疱疹	1 (0.3)	1 (0.7)
気道感染	1 (0.3)	1 (0.7)
慢性気管支炎	0 (0.0)	1 (0.7)
条虫感染	0 (0.0)	1 (0.7)
慢性扁桃炎	0 (0.0)	1 (0.7)
耳感染	0 (0.0)	1 (0.7)
肺感染	0 (0.0)	1 (0.7)
毛巣嚢胞	0 (0.0)	1 (0.7)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	1 (0.7)
爪真菌症	1 (0.3)	0 (0.0)
爪囲炎	1 (0.3)	0 (0.0)
肛門膿瘍	1 (0.3)	0 (0.0)
肺炎	1 (0.3)	0 (0.0)

有害事象名 器官別大分類 基本語	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
感染症および寄生虫症（続き）		
歯髄炎	1 (0.3)	0 (0.0)
ウイルス性気道感染	1 (0.3)	0 (0.0)
皮膚感染	1 (0.3)	0 (0.0)
足部白癬	1 (0.3)	0 (0.0)
歯感染	1 (0.3)	0 (0.0)
膣感染	1 (0.3)	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）	3 (1.0)	0 (0.0)
乳腺線維腺腫	1 (0.3)	0 (0.0)
メラノサイト性母斑	1 (0.3)	0 (0.0)
子宮平滑筋腫	1 (0.3)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	11 (3.8)	3 (2.0)
好中球減少症	2 (0.7)	2 (1.3)
白血球増加症	3 (1.0)	0 (0.0)
貧血	2 (0.7)	0 (0.0)
白血球減少症	2 (0.7)	0 (0.0)
低色素性貧血	0 (0.0)	1 (0.7)
赤血球大小不同症	1 (0.3)	0 (0.0)
顆粒球減少症	1 (0.3)	0 (0.0)
低色素血	1 (0.3)	0 (0.0)
リンパ節炎	1 (0.3)	0 (0.0)
免疫系障害	4 (1.4)	0 (0.0)
季節性アレルギー	2 (0.7)	0 (0.0)
食物アレルギー	1 (0.3)	0 (0.0)
ヨウ素アレルギー	1 (0.3)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	23 (7.9)	17 (11.3)
高コレステロール血症	6 (2.1)	6 (4.0)
食欲亢進	4 (1.4)	5 (3.3)
過体重	0 (0.0)	3 (2.0)
高血糖	2 (0.7)	2 (1.3)
食欲減退	3 (1.0)	1 (0.7)
高トリグリセリド血症	3 (1.0)	1 (0.7)
糖尿病	3 (1.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	2 (0.7)	0 (0.0)
食欲減退（食欲不振）	1 (0.3)	1 (0.7)
脂質異常症	0 (0.0)	1 (0.7)
高脂血症	0 (0.0)	1 (0.7)
過食	1 (0.3)	0 (0.0)
栄養障害	1 (0.3)	0 (0.0)
体重変動	1 (0.3)	0 (0.0)

表 2.7.6.55-41 25517 試験及び 25520 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	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
精神障害	175 (60.3)	74 (49.3)
不眠症	72 (24.8)	30 (20.0)
統合失調症	69 (23.8)	23 (15.3)
うつ病	56 (19.3)	23 (15.3)
不安	44 (15.2)	26 (17.3)
統合失調症、妄想型	12 (4.1)	9 (6.0)
激越	17 (5.9)	3 (2.0)
抑うつ気分	11 (3.8)	5 (3.3)
精神病性障害	11 (3.8)	1 (0.7)
緊張	11 (3.8)	1 (0.7)
妄想	7 (2.4)	2 (1.3)
幻聴	4 (1.4)	3 (2.0)
攻撃性	5 (1.7)	0 (0.0)
睡眠障害	4 (1.4)	1 (0.7)
軽躁	4 (1.4)	0 (0.0)
妄想症	4 (1.4)	0 (0.0)
自殺念慮	1 (0.3)	2 (1.3)
抑うつ症状	3 (1.0)	1 (0.7)
神経過敏	3 (1.0)	1 (0.7)
統合失調感情障害	3 (1.0)	1 (0.7)
感情不安定	3 (1.0)	0 (0.0)
統合失調症、鑑別不能型	2 (0.7)	1 (0.7)
アルコール症	2 (0.7)	0 (0.0)
カタトニー	2 (0.7)	0 (0.0)
不快気分	2 (0.7)	0 (0.0)
幻覚	2 (0.7)	0 (0.0)
精神運動制止遅滞	2 (0.7)	0 (0.0)
ストレス	2 (0.7)	0 (0.0)
疑い深さ	2 (0.7)	0 (0.0)
睡眠異常	1 (0.3)	1 (0.7)
落ち着きのなさ	1 (0.3)	1 (0.7)
早朝覚醒型不眠症	0 (0.0)	1 (0.7)
頭を激しくぶつつける	0 (0.0)	1 (0.7)
ニコチン依存	0 (0.0)	1 (0.7)
被害妄想	0 (0.0)	1 (0.7)
異常行動	1 (0.3)	0 (0.0)
急性ストレス反応	1 (0.3)	0 (0.0)
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (0.3)	0 (0.0)
感情障害	1 (0.3)	0 (0.0)
アルコール離脱症候群	1 (0.3)	0 (0.0)
無オルガズム症	1 (0.3)	0 (0.0)
身体疾患による不安障害	1 (0.3)	0 (0.0)
注意喚起行動	1 (0.3)	0 (0.0)
錯乱状態	1 (0.3)	0 (0.0)
転換性障害	1 (0.3)	0 (0.0)
現実感消失	1 (0.3)	0 (0.0)
失見当識	1 (0.3)	0 (0.0)
ディスフェミア	1 (0.3)	0 (0.0)
高揚状態	1 (0.3)	0 (0.0)
心気症	1 (0.3)	0 (0.0)
衝動行為	1 (0.3)	0 (0.0)

有害事象名 器官別大分類 基本語	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
精神障害（続き）		
初期不眠症	1 (0.3)	0 (0.0)
故意の自傷行為	1 (0.3)	0 (0.0)
リビドー亢進	1 (0.3)	0 (0.0)
大うつ病	1 (0.3)	0 (0.0)
気分変化	1 (0.3)	0 (0.0)
悪夢	1 (0.3)	0 (0.0)
強迫観念	1 (0.3)	0 (0.0)
強迫性障害	1 (0.3)	0 (0.0)
オルガズム異常	1 (0.3)	0 (0.0)
パニック発作	1 (0.3)	0 (0.0)
心身症	1 (0.3)	0 (0.0)
統合失調症、解体型	1 (0.3)	0 (0.0)
社会逃避行動	1 (0.3)	0 (0.0)
自殺企図	1 (0.3)	0 (0.0)
神経系障害	138 (47.6)	53 (35.3)
頭痛	44 (15.2)	17 (11.3)
傾眠	40 (13.8)	15 (10.0)
アカシジア	31 (10.7)	9 (6.0)
鎮静	30 (10.3)	14 (9.3)
パーキンソニズム	11 (3.8)	3 (2.0)
筋緊張亢進	5 (1.7)	4 (2.7)
浮動性めまい	7 (2.4)	2 (1.3)
ジスキネジア	6 (2.1)	2 (1.3)
振戦	6 (2.1)	1 (0.7)
失神	5 (1.7)	2 (1.3)
ジストニア	5 (1.7)	0 (0.0)
注意力障害	4 (1.4)	2 (1.3)
過眠症	1 (0.3)	2 (1.3)
錐体外路障害	0 (0.0)	2 (1.3)
味覚異常	3 (1.0)	0 (0.0)
錯感覚	2 (0.7)	1 (0.7)
歯車様固縮	2 (0.7)	0 (0.0)
感覚鈍麻	2 (0.7)	0 (0.0)
不随意性筋収縮	2 (0.7)	0 (0.0)
パーキンソン病安静時振戦	1 (0.3)	1 (0.7)
自閉症	0 (0.0)	1 (0.7)
仮面状顔貌	0 (0.0)	1 (0.7)
睡眠の質低下	0 (0.0)	1 (0.7)
味覚消失	1 (0.3)	0 (0.0)
痙攣	1 (0.3)	0 (0.0)
意識レベルの低下	1 (0.3)	0 (0.0)
構語障害	1 (0.3)	0 (0.0)
運動低下	1 (0.3)	0 (0.0)
嗜眠	1 (0.3)	0 (0.0)
記憶障害	1 (0.3)	0 (0.0)
片頭痛	1 (0.3)	0 (0.0)
中等度精神遅滞	1 (0.3)	0 (0.0)
神経痛	1 (0.3)	0 (0.0)

表 2.7.6.55-41 25517 試験及び 25520 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	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
精神障害（続き）		
神経根炎	1 (0.3)	0 (0.0)
下肢静止不能症候群	1 (0.3)	0 (0.0)
遅発性ジスキネジア	1 (0.3)	0 (0.0)
眼障害	12 (4.1)	3 (2.0)
結膜炎	2 (0.7)	1 (0.7)
霧視	2 (0.7)	0 (0.0)
流涙増加	0 (0.0)	1 (0.7)
眼球回転発作	0 (0.0)	1 (0.7)
眼瞼炎	1 (0.3)	0 (0.0)
瞬目過多	1 (0.3)	0 (0.0)
眼の炎症	1 (0.3)	0 (0.0)
眼刺激	1 (0.3)	0 (0.0)
注視麻痺	1 (0.3)	0 (0.0)
角膜炎	1 (0.3)	0 (0.0)
近視	1 (0.3)	0 (0.0)
眼球乾燥症	1 (0.3)	0 (0.0)
耳および迷路障害	8 (2.8)	4 (2.7)
回転性めまい	4 (1.4)	4 (2.7)
耳痛	3 (1.0)	0 (0.0)
耳垢栓塞	1 (0.3)	0 (0.0)
心臓障害	29 (10.0)	15 (10.0)
頻脈	7 (2.4)	6 (4.0)
徐脈	3 (1.0)	3 (2.0)
動悸	4 (1.4)	1 (0.7)
洞性徐脈	3 (1.0)	1 (0.7)
狭心症	3 (1.0)	0 (0.0)
左脚ブロック	2 (0.7)	0 (0.0)
心室性期外収縮	1 (0.3)	1 (0.7)
心障害	0 (0.0)	1 (0.7)
伝導障害	0 (0.0)	1 (0.7)
冠動脈疾患	0 (0.0)	1 (0.7)
洞性頻脈	0 (0.0)	1 (0.7)
房室ブロック	1 (0.3)	0 (0.0)
右脚ブロック	1 (0.3)	0 (0.0)
心不全	1 (0.3)	0 (0.0)
心粗動	1 (0.3)	0 (0.0)
心筋症	1 (0.3)	0 (0.0)
心室肥大	1 (0.3)	0 (0.0)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1 (0.3)	0 (0.0)
血管障害	20 (6.9)	11 (7.3)
高血圧	11 (3.8)	5 (3.3)
低血圧	4 (1.4)	3 (2.0)
動脈硬化症	2 (0.7)	0 (0.0)
血腫	1 (0.3)	1 (0.7)
起立性低血圧	1 (0.3)	1 (0.7)
静脈瘤	0 (0.0)	1 (0.7)
表在性血栓性静脈炎	1 (0.3)	0 (0.0)
血管脆弱化	1 (0.3)	0 (0.0)

有害事象名 器官別大分類 基本語	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (3.8)	9 (6.0)
喉頭痛	1 (0.3)	3 (2.0)
咳嗽	4 (1.4)	1 (0.7)
鼻出血	0 (0.0)	2 (1.3)
呼吸困難	3 (1.0)	1 (0.7)
喘息	0 (0.0)	1 (0.7)
呼吸障害	0 (0.0)	1 (0.7)
過換気	1 (0.3)	0 (0.0)
肺塞栓症	1 (0.3)	0 (0.0)
呼吸窮迫	1 (0.3)	0 (0.0)
胃腸障害	67 (23.1)	32 (21.3)
悪心	16 (5.5)	6 (4.0)
下痢	6 (2.1)	8 (5.3)
便秘	13 (4.5)	3 (2.0)
嘔吐	11 (3.8)	4 (2.7)
歯痛	11 (3.8)	3 (2.0)
口内乾燥	2 (0.7)	5 (3.3)
消化不良	8 (2.8)	4 (2.7)
上腹部痛	8 (2.8)	2 (1.3)
腹痛	7 (2.4)	2 (1.3)
胃炎	3 (1.0)	0 (0.0)
放屁	2 (0.7)	0 (0.0)
口の感覚鈍麻	2 (0.7)	0 (0.0)
流涎過多	2 (0.7)	0 (0.0)
胃障害	1 (0.3)	1 (0.7)
齲歯	0 (0.0)	1 (0.7)
便失禁	0 (0.0)	1 (0.7)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (0.7)
舌癌	0 (0.0)	1 (0.7)
下腹部痛	1 (0.3)	0 (0.0)
十二指腸炎	1 (0.3)	0 (0.0)
おくび	1 (0.3)	0 (0.0)
食中毒	1 (0.3)	0 (0.0)
胃潰瘍	1 (0.3)	0 (0.0)
胃腸出血	1 (0.3)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	1 (0.3)	0 (0.0)
歯肉肥厚	1 (0.3)	0 (0.0)
裂孔ヘルニア	1 (0.3)	0 (0.0)
胃酸過多	1 (0.3)	0 (0.0)
鼠径ヘルニア	1 (0.3)	0 (0.0)
過敏性腸症候群	1 (0.3)	0 (0.0)
膵炎	1 (0.3)	0 (0.0)
歯周炎	1 (0.3)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (0.3)	2 (1.3)
胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.7)
胆石症	0 (0.0)	1 (0.7)
肝障害	1 (0.3)	0 (0.0)

表 2.7.6.55-41 25517 試験及び 25520 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	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
皮膚および皮下組織障害	14 (4.8)	6 (4.0)
湿疹	2 (0.7)	3 (2.0)
脱毛症	2 (0.7)	0 (0.0)
発疹	2 (0.7)	0 (0.0)
間擦疹	1 (0.3)	1 (0.7)
そう痒症	1 (0.3)	1 (0.7)
脂漏	0 (0.0)	1 (0.7)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.7)
ざ瘡	1 (0.3)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)	0 (0.0)
皮膚症	1 (0.3)	0 (0.0)
紅斑	1 (0.3)	0 (0.0)
過角化	1 (0.3)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	1 (0.3)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	1 (0.3)	0 (0.0)
皮膚剥脱	1 (0.3)	0 (0.0)
皮膚色素過剰	1 (0.3)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	33 (11.4)	17 (11.3)
関節痛	10 (3.4)	3 (2.0)
背部痛	9 (3.1)	5 (3.3)
筋固縮	7 (2.4)	2 (1.3)
筋骨格痛	2 (0.7)	2 (1.3)
筋痙縮	1 (0.3)	2 (1.3)
四肢痛	3 (1.0)	1 (0.7)
頚部痛	2 (0.7)	1 (0.7)
筋肉痛	1 (0.3)	1 (0.7)
骨痛	0 (0.0)	1 (0.7)
筋骨格痛（殿部痛）	0 (0.0)	1 (0.7)
椎間板障害	0 (0.0)	1 (0.7)
開口障害	0 (0.0)	1 (0.7)
関節炎	1 (0.3)	0 (0.0)
軟骨疾患	1 (0.3)	0 (0.0)
肋軟骨炎	1 (0.3)	0 (0.0)
鼡径部痛	1 (0.3)	0 (0.0)
ミオキミア	1 (0.3)	0 (0.0)
項部硬直	1 (0.3)	0 (0.0)
腱炎	1 (0.3)	0 (0.0)
腎および尿路障害	9 (3.1)	5 (3.3)
血尿	4 (1.4)	2 (1.3)
頻尿	2 (0.7)	1 (0.7)
腎結石症	0 (0.0)	1 (0.7)
腎嚢胞	0 (0.0)	1 (0.7)
腹圧性尿失禁	0 (0.0)	1 (0.7)
排尿困難	1 (0.3)	0 (0.0)
糖尿	1 (0.3)	0 (0.0)
白血球尿	1 (0.3)	0 (0.0)
多尿	1 (0.3)	0 (0.0)
尿路の炎症	1 (0.3)	0 (0.0)

有害事象名 器官別大分類 基本語	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
生殖系および乳房障害	13 (4.5)	5 (3.3)
月経困難症	4 (1.4)	0 (0.0)
性機能不全	2 (0.7)	0 (0.0)
勃起不全	1 (0.3)	1 (0.7)
乳汁漏出症	1 (0.3)	1 (0.7)
無月経	0 (0.0)	1 (0.7)
月経過多	0 (0.0)	1 (0.7)
不正子宮出血	0 (0.0)	1 (0.7)
骨盤痛	0 (0.0)	1 (0.7)
腺筋症	1 (0.3)	0 (0.0)
乳房痛	1 (0.3)	0 (0.0)
子宮頚部上皮異形成	1 (0.3)	0 (0.0)
閉経期症状	1 (0.3)	0 (0.0)
不規則月経	1 (0.3)	0 (0.0)
月経前症候群	1 (0.3)	0 (0.0)
外陰異形成	1 (0.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	40 (13.8)	22 (14.7)
疲労	19 (6.6)	10 (6.7)
無力症	10 (3.4)	5 (3.3)
発熱	3 (1.0)	4 (2.7)
末梢性浮腫	1 (0.3)	2 (1.3)
胸痛	0 (0.0)	2 (1.3)
非心臓性胸痛	2 (0.7)	0 (0.0)
疼痛	2 (0.7)	0 (0.0)
異常感	1 (0.3)	1 (0.7)
炎症	1 (0.3)	1 (0.7)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (0.7)
体温変動感	0 (0.0)	1 (0.7)
死亡	1 (0.3)	0 (0.0)
冷感	1 (0.3)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	1 (0.3)	0 (0.0)
易刺激性	1 (0.3)	0 (0.0)
潰瘍	1 (0.3)	0 (0.0)
臨床検査	118 (40.7)	72 (48.0)
体重増加	79 (27.2)	57 (38.0)
体重減少	16 (5.5)	2 (1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (3.8)	7 (4.7)
血中コレステロール増加	7 (2.4)	5 (3.3)
心電図QT延長（心電図QT補正間隔延長）	5 (1.7)	3 (2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.7)	2 (1.3)
血中トリグリセリド増加	4 (1.4)	2 (1.3)
心電図QT延長	4 (1.4)	1 (0.7)
肝酵素上昇	3 (1.0)	2 (1.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	2 (1.3)
血圧上昇	0 (0.0)	2 (1.3)
心電図異常	2 (0.7)	0 (0.0)
ヘマトクリット減少	1 (0.3)	1 (0.7)
好中球数減少	1 (0.3)	1 (0.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	1 (0.7)
拡張期血圧上昇	0 (0.0)	1 (0.7)

表 2.7.6.55-41 25517 試験及び 25520 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	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
臨床検査(続き)		
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	1 (0.7)
肝酵素異常	0 (0.0)	1 (0.7)
膵酵素減少	0 (0.0)	1 (0.7)
白血球数減少	0 (0.0)	1 (0.7)
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	1 (0.3)	0 (0.0)
収縮期血圧低下	1 (0.3)	0 (0.0)
血中トリグリセリド減少	1 (0.3)	0 (0.0)
血中尿素減少	1 (0.3)	0 (0.0)
角膜反射低下	1 (0.3)	0 (0.0)
心筋虚血の心電図所見	1 (0.3)	0 (0.0)
心電図PR延長	1 (0.3)	0 (0.0)
心電図異常T波	1 (0.3)	0 (0.0)
心拍数増加	1 (0.3)	0 (0.0)
血小板数減少	1 (0.3)	0 (0.0)
QRS軸異常	1 (0.3)	0 (0.0)
白血球数増加	1 (0.3)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	15 (5.2)	7 (4.7)
靭帯捻挫	2 (0.7)	0 (0.0)
交通事故	2 (0.7)	0 (0.0)
靭帯断裂	1 (0.3)	1 (0.7)
擦過傷	0 (0.0)	1 (0.7)
転倒	0 (0.0)	1 (0.7)
熱射病	0 (0.0)	1 (0.7)
筋損傷	0 (0.0)	1 (0.7)
外傷後疼痛	0 (0.0)	1 (0.7)
軟部組織損傷	0 (0.0)	1 (0.7)
腱損傷	0 (0.0)	1 (0.7)
熱傷	0 (0.0)	1 (0.7)
吻合部潰瘍	1 (0.3)	0 (0.0)
第1度熱傷	1 (0.3)	0 (0.0)
挫傷	1 (0.3)	0 (0.0)
妊娠時曝露	1 (0.3)	0 (0.0)
体内異物	1 (0.3)	0 (0.0)
損傷	1 (0.3)	0 (0.0)
関節損傷	1 (0.3)	0 (0.0)
四肢損傷	1 (0.3)	0 (0.0)
橈骨骨折	1 (0.3)	0 (0.0)
裂傷	1 (0.3)	0 (0.0)
ストレス骨折	1 (0.3)	0 (0.0)
各種物質毒性	1 (0.3)	0 (0.0)
歯牙破折	1 (0.3)	0 (0.0)
外科および内科処置	4 (1.4)	0 (0.0)
人工流産	1 (0.3)	0 (0.0)
胃手術	1 (0.3)	0 (0.0)
鼠径部ヘルニア修復	1 (0.3)	0 (0.0)
抜歯	1 (0.3)	0 (0.0)
社会環境	2 (0.7)	0 (0.0)
薬物乱用者	2 (0.7)	0 (0.0)

Source: CSR Appendix F Table 8.1.3−A.3
MedDRA Ver.9.1（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（%）
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 2.7.6.55-42 25520 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	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
感染症および寄生虫症		中等度	18 (6.2)	10 (6.7)
		軽度	18 (6.2)	14 (9.3)
	ダニ皮膚炎	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	急性扁桃炎	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	気管支炎	中等度	2 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	膀胱炎	中等度	1 (0.3)	1 (0.7)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	せつ	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	胃腸炎	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	帯状疱疹	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	インフルエンザ	中等度	3 (1.0)	3 (2.0)
		軽度	7 (2.4)	5 (3.3)
	鼻咽頭炎	中等度	1 (0.3)	2 (1.3)
		軽度	4 (1.4)	7 (4.7)
	中耳炎	軽度	2 (0.7)	0 (0.0)
	咽頭炎	中等度	0 (0.0)	2 (1.3)
	肺炎	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	ウイルス性気道感染	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	鼻炎	中等度	1 (0.3)	1 (0.7)
		軽度	4 (1.4)	3 (2.0)
	副鼻腔炎	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	皮下組織膿瘍	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	足部白癬	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	扁桃炎	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	歯膿瘍	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
	尿路感染	中等度	3 (1.0)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	2 (1.3)
	腟感染	中等度	1 (0.3)	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）		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	メラノサイト性母斑	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	子宮平滑筋腫	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害		中等度	2 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	4 (1.4)	1 (0.7)
	赤血球大小不同症	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	顆粒球減少症	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	低色素血	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	白血球増加症	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	白血球減少症	軽度	2 (0.7)	0 (0.0)
	好中球減少症	軽度	1 (0.3)	1 (0.7)
代謝および栄養障害		重度	0 (0.0)	1 (0.7)
		中等度	3 (1.0)	5 (3.3)
		軽度	7 (2.4)	2 (1.3)
	食欲減退 (食欲不振)	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
	食欲減退	軽度	2 (0.7)	0 (0.0)
	糖尿病	中等度	2 (0.7)	0 (0.0)
	脂質異常症	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
	高コレステロール血症	重度	0 (0.0)	1 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	2 (1.3)
		軽度	3 (1.0)	1 (0.7)
	高血糖	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.3)	2 (1.3)
	高トリグリセリド血症	軽度	2 (0.7)	1 (0.7)
	低カリウム血症	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	食欲亢進	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
精神障害		重度	21 (7.2)	4 (2.7)
		中等度	71 (24.5)	17 (11.3)
		軽度	25 (8.6)	14 (9.3)
	異常行動	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	抑うつ気分を伴う適応障害	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	感情不安定	中等度	2 (0.7)	0 (0.0)
	攻撃性	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	3 (1.0)	0 (0.0)
	激越	重度	0 (0.0)	1 (0.7)
		中等度	3 (1.0)	1 (0.7)
	アルコール離脱症候群	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)

表 2.7.6.55-42 25520 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	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
精神障害（続き）	アルコール症	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	無オルガズム症	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	不安	重度	1 (0.3)	1 (0.7)
		中等度	11 (3.8)	7 (4.7)
		軽度	5 (1.7)	7 (4.7)
	身体疾患による不安障害	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	カタトニー	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	転換性障害	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	妄想	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	1 (0.7)
		軽度	2 (0.7)	0 (0.0)
	抑うつ気分	中等度	2 (0.7)	1 (0.7)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	うつ病	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	11 (3.8)	4 (2.7)
		軽度	8 (2.8)	5 (3.3)
	抑うつ症状	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	睡眠異常	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	高揚状態	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	幻覚	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	幻聴	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	頭を激しくぶっつける	重度	0 (0.0)	1 (0.7)
	軽躁	軽度	3 (1.0)	0 (0.0)
	不眠症	中等度	15 (5.2)	5 (3.3)
		軽度	16 (5.5)	6 (4.0)
	故意の自傷行為	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	大うつ病	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	神経過敏	中等度	3 (1.0)	0 (0.0)
	ニコチン依存	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
	悪夢	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	強迫観念	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
	強迫性障害	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
	パニック発作	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	妄想症	中等度	2 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	精神病性障害	中等度	4 (1.4)	1 (0.7)
		軽度	3 (1.0)	0 (0.0)
	落ち着きのなさ	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	統合失調感情障害	重度	1 (0.3)	1 (0.7)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	統合失調症	重度	12 (4.1)	0 (0.0)
		中等度	23 (7.9)	4 (2.7)
		軽度	10 (3.4)	3 (2.0)
	統合失調症、解体型	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	統合失調症、妄想型	重度	2 (0.7)	0 (0.0)
		中等度	7 (2.4)	4 (2.7)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	統合失調症、鑑別不能型	中等度	2 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	睡眠障害	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	社会逃避行動	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	ストレス	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
	自殺念慮	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
	自殺企図	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
	緊張	中等度	2 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	4 (1.4)	0 (0.0)
神経系障害		重度	4 (1.4)	0 (0.0)
		中等度	20 (6.9)	14 (9.3)
		軽度	26 (9.0)	6 (4.0)
	アカシジア	中等度	1 (0.3)	1 (0.7)
		軽度	6 (2.1)	2 (1.3)
	歯車様固縮	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	痙攣	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
	意識レベルの低下	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)

表 2.7.6.55-42 25520 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	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
神経系障害（続き）	注意力障害	中等度	2 (0.7)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	浮動性めまい	中等度	2 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	3 (1.0)	1 (0.7)
	ジスキネジア	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	ジストニア	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
	錐体外路障害	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
	頭痛	中等度	8 (2.8)	8 (5.3)
		軽度	10 (3.4)	2 (1.3)
	筋緊張亢進	中等度	1 (0.3)	1 (0.7)
	感覚鈍麻	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
	運動低下	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	仮面状顔貌	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	片頭痛	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	神経痛	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	錯感覚	中等度	2 (0.7)	0 (0.0)
	パーキンソン病安静時振戦	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	パーキンソニズム	軽度	3 (1.0)	0 (0.0)
	下肢静止不能症候群	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	鎮静	中等度	2 (0.7)	2 (1.3)
		軽度	5 (1.7)	1 (0.7)
	傾眠	中等度	3 (1.0)	1 (0.7)
		軽度	2 (0.7)	0 (0.0)
	失神	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
眼傷害		中等度	2 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	瞬目過多	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	角膜炎	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	霧視	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
耳および迷路障害		中等度	1 (0.3)	3 (2.0)
		軽度	4 (1.4)	1 (0.7)
	耳垢栓塞	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	耳痛	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	回転性めまい	中等度	0 (0.0)	3 (2.0)
		軽度	2 (0.7)	1 (0.7)
心臓障害		重度	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	2 (0.7)	3 (2.0)
		軽度	7 (2.4)	7 (4.7)
	狭心症	軽度	2 (0.7)	0 (0.0)
	徐脈	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	1 (0.3)	2 (1.3)
	左脚ブロック	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	心障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	心不全	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
	冠動脈疾患	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	動悸	軽度	2 (0.7)	0 (0.0)
	洞性徐脈	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	洞性頻脈	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
	頻脈	中等度	2 (0.7)	1 (0.7)
		軽度	1 (0.3)	2 (1.3)
血管障害		重度	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	2 (0.7)	3 (2.0)
		軽度	6 (2.1)	1 (0.7)
	動脈硬化症	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
	高血圧	中等度	1 (0.3)	2 (1.3)
		軽度	3 (1.0)	0 (0.0)
	低血圧	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	3 (1.0)	1 (0.7)
	起立性低血圧	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		重度	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	2 (0.7)	1 (0.7)
		軽度	3 (1.0)	4 (2.7)
	咳嗽	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.3)	1 (0.7)
	呼吸困難	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	鼻出血	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.7)

表 2.7.6.55-42 25520 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	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）	過換気	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	喉頭痛	軽度	0 (0.0)	2 (1.3)
	肺塞栓症	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
	呼吸窮迫	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
胃腸障害		重度	0 (0.0)	1 (0.7)
		中等度	9 (3.1)	5 (3.3)
		軽度	16 (5.5)	8 (5.3)
	腹痛	中等度	2 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	2 (0.7)	1 (0.7)
	下腹部痛	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	上腹部痛	中等度	1 (0.3)	1 (0.7)
		軽度	3 (1.0)	1 (0.7)
	便秘	重度	0 (0.0)	1 (0.7)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	齲歯	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
	下痢	軽度	3 (1.0)	1 (0.7)
	消化不良	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	3 (1.0)	0 (0.0)
	おくび	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	放屁	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	胃障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	胃潰瘍	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	胃炎	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	胃腸障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	歯肉肥厚	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	胃酸過多	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	過敏性腸症候群	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	悪心	中等度	1 (0.3)	1 (0.7)
		軽度	5 (1.7)	2 (1.3)
	膵炎	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	歯痛	中等度	2 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	2 (0.7)	2 (1.3)
	嘔吐	中等度	0 (0.0)	3 (2.0)
		軽度	5 (1.7)	1 (0.7)
肝胆道系障害		重度	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	胆石症	重度	0 (0.0)	1 (0.7)
	肝障害	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害		中等度	5 (1.7)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.3)	2 (1.3)
	脱毛症	中等度	2 (0.7)	0 (0.0)
	皮膚症	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	湿疹	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	2 (1.3)
	間擦疹	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	丘疹性皮疹	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	そう痒性皮疹	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害		重度	1 (0.3)	1 (0.7)
		中等度	7 (2.4)	3 (2.0)
		軽度	9 (3.1)	6 (4.0)
	関節痛	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	2 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	3 (1.0)	2 (1.3)
	関節炎	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	背部痛	重度	0 (0.0)	1 (0.7)
		中等度	3 (1.0)	1 (0.7)
		軽度	1 (0.3)	1 (0.7)
	骨痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	筋骨格痛 (殿部痛)	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
	軟骨疾患	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	筋固縮	軽度	1 (0.3)	1 (0.7)
	筋痙縮	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	筋骨格痛	軽度	2 (0.7)	1 (0.7)
	筋肉痛	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	頚部痛	軽度	1 (0.3)	1 (0.7)
	四肢痛	軽度	1 (0.3)	1 (0.7)
	腱炎	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)

表 2.7.6.55-42 25520 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	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
腎および尿路障害		重度	0 (0.0)	1 (0.7)
		中等度	1 (0.3)	1 (0.7)
		軽度	1 (0.3)	1 (0.7)
	糖尿	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	血尿	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	白血球尿	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	腎結石症	重度	0 (0.0)	1 (0.7)
	腎嚢胞	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
生殖系および乳房障害		中等度	3 (1.0)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.3)	3 (2.0)
	子宮頚部上皮異形成	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	月経困難症	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	乳汁漏出症	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	不規則月経	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	不正子宮出血	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	骨盤痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	性機能不全	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	外陰異形成	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		重度	2 (0.7)	0 (0.0)
		中等度	6 (2.1)	2 (1.3)
		軽度	9 (3.1)	4 (2.7)
	無力症	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	2 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	2 (0.7)	2 (1.3)
	胸痛	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
	死亡	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
	疲労	中等度	3 (1.0)	1 (0.7)
		軽度	5 (1.7)	1 (0.7)
	インフルエンザ様疾患	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	非心臓性胸痛	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	末梢性浮腫	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	潰瘍	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
臨床検査		重度	0 (0.0)	1 (0.7)
		中等度	16 (5.5)	6 (4.0)
		軽度	25 (8.6)	9 (6.0)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	中等度	5 (1.7)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	中等度	2 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	血中ビリルビン増加	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	血中コレステロール増加	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	血圧上昇	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	収縮期血圧低下	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	血中トリグリセリド減少	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	血中トリグリセリド増加	軽度	1 (0.3)	1 (0.7)
	血中尿素減少	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	心電図ＱＴ延長 (心電図ＱＴ補正間隔延長)	中等度	2 (0.7)	1 (0.7)
		軽度	1 (0.3)	2 (1.3)
	心電図ＱＴ延長	軽度	4 (1.4)	1 (0.7)
	心電図異常Ｔ波	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	心電図異常	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	軽度	1 (0.3)	2 (1.3)
	好中球数減少	中等度	1 (0.3)	1 (0.7)
	血小板数減少	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	体重減少	中等度	3 (1.0)	0 (0.0)
		軽度	4 (1.4)	0 (0.0)
	体重増加	重度	0 (0.0)	1 (0.7)
		中等度	5 (1.7)	2 (1.3)
		軽度	14 (4.8)	5 (3.3)
	白血球数減少	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症		中等度	3 (1.0)	0 (0.0)
		軽度	5 (1.7)	4 (2.7)
	吻合部潰瘍	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	第１度熱傷	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	妊娠時曝露	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	擦過傷	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	転倒	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)

表 2.7.6.55-42 25520 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	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
傷害、中毒および処置合併症（続き）	体内異物	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	関節損傷	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	靭帯捻挫	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	靭帯断裂	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	外傷後疼痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	橈骨骨折	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	交通事故	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	腱損傷	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	各種物質毒性	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	熱傷	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
外科および内科処置		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	人工流産	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
社会環境		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	薬物乱用者	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)

Source: CSR Appendix F Table 8.1.3−C.2
MedDRA Ver.9.1（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（%）
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 2.7.6.55-43 25517 試験及び 25520 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	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
感染症および寄生虫症		重度	1 (0.3)	1 (0.7)
		中等度	44 (15.2)	20 (13.3)
		軽度	52 (17.9)	25 (16.7)
	ダニ皮膚炎	軽度	1 (0.3)	1 (0.7)
	急性扁桃炎	中等度	1 (0.3)	1 (0.7)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	気管支炎	中等度	3 (1.0)	1 (0.7)
		軽度	2 (0.7)	0 (0.0)
	気管支炎 (急性気管支炎)	中等度	3 (1.0)	0 (0.0)
	慢性気管支炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	条虫感染	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	慢性扁桃炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	膀胱炎	中等度	2 (0.7)	1 (0.7)
		軽度	3 (1.0)	1 (0.7)
	耳感染	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	皮膚真菌感染	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	せつ	軽度	2 (0.7)	0 (0.0)
	胃腸炎	中等度	2 (0.7)	3 (2.0)
	消化管感染	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	帯状疱疹	中等度	1 (0.3)	1 (0.7)
	インフルエンザ	中等度	11 (3.8)	4 (2.7)
		軽度	19 (6.6)	8 (5.3)
	肺感染	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	爪真菌症	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	中等度	11 (3.8)	3 (2.0)
		軽度	15 (5.2)	8 (5.3)
	中耳炎	軽度	2 (0.7)	0 (0.0)
	爪囲炎	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	肛門膿瘍	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	咽頭炎	中等度	0 (0.0)	2 (1.3)
		軽度	4 (1.4)	1 (0.7)
	毛巣嚢胞	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
	肺炎	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	歯髄炎	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	気道感染	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	ウイルス性気道感染	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	鼻炎	中等度	1 (0.3)	1 (0.7)
		軽度	10 (3.4)	4 (2.7)
	副鼻腔炎	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	4 (1.4)	0 (0.0)
	皮膚感染	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	皮下組織膿瘍	中等度	1 (0.3)	1 (0.7)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	足部白癬	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	扁桃炎	中等度	2 (0.7)	1 (0.7)
	歯膿瘍	重度	1 (0.3)	1 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
	歯感染	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	上気道感染	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	5 (1.7)	1 (0.7)
	尿路感染	中等度	4 (1.4)	2 (1.3)
		軽度	1 (0.3)	2 (1.3)
	膣感染	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	ウイルス感染	中等度	3 (1.0)	0 (0.0)
		軽度	3 (1.0)	2 (1.3)
	ウイルス性上気道感染	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
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）		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	2 (0.7)	0 (0.0)
	乳腺線維腺腫	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	メラノサイト性母斑	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	子宮平滑筋腫	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害		中等度	7 (2.4)	0 (0.0)
		軽度	4 (1.4)	3 (2.0)
	貧血	中等度	2 (0.7)	0 (0.0)
	赤血球大小不同症	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)

表 2.7.6.55-43 25517 試験及び 25520 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	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
血液およびリンパ系障害（続き）	顆粒球減少症	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	低色素血	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	低色素性貧血	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	白血球増加症	中等度	2 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	白血球減少症	軽度	2 (0.7)	0 (0.0)
	リンパ節炎	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	好中球減少症	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.3)	2 (1.3)
免疫系障害		重度	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	2 (0.7)	0 (0.0)
	食物アレルギー	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
	ヨウ素アレルギー	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	季節性アレルギー	軽度	2 (0.7)	0 (0.0)
代謝および栄養障害		重度	0 (0.0)	1 (0.7)
		中等度	10 (3.4)	9 (6.0)
		軽度	13 (4.5)	7 (4.7)
	食欲減退 (食欲不振)	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	食欲減退	軽度	3 (1.0)	1 (0.7)
	糖尿病	中等度	3 (1.0)	0 (0.0)
	脂質異常症	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
	高コレステロール血症	重度	0 (0.0)	1 (0.7)
		中等度	2 (0.7)	2 (1.3)
		軽度	4 (1.4)	3 (2.0)
	高血糖	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.3)	2 (1.3)
	高脂血症	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
	過食	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	高トリグリセリド血症	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	2 (0.7)	1 (0.7)
	低カリウム血症	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	食欲亢進	中等度	3 (1.0)	4 (2.7)
		軽度	1 (0.3)	1 (0.7)
	栄養障害	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	過体重	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	2 (1.3)
	体重変動	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
精神障害		重度	26 (9.0)	6 (4.0)
		中等度	107 (36.9)	42 (28.0)
		軽度	42 (14.5)	26 (17.3)
	異常行動	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	急性ストレス反応	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	抑うつ気分を伴う適応障害	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	感情不安定	中等度	2 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	感情障害	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	攻撃性	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	4 (1.4)	0 (0.0)
	激越	重度	3 (1.0)	1 (0.7)
		中等度	8 (2.8)	1 (0.7)
		軽度	6 (2.1)	1 (0.7)
	アルコール離脱症候群	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	アルコール症	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	無オルガズム症	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	不安	重度	1 (0.3)	3 (2.0)
		中等度	32 (11.0)	10 (6.7)
		軽度	11 (3.8)	13 (8.7)
	身体疾患による不安障害	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	注意喚起行動	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	カタトニー	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	錯乱状態	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
	転換性障害	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)

表 2.7.6.55-43 25517 試験及び 25520 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	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
精神障害（続き）	妄想	重度	2 (0.7)	0 (0.0)
		中等度	3 (1.0)	1 (0.7)
		軽度	2 (0.7)	1 (0.7)
	抑うつ気分	中等度	5 (1.7)	4 (2.7)
		軽度	6 (2.1)	1 (0.7)
	うつ病	重度	2 (0.7)	0 (0.0)
		中等度	32 (11.0)	12 (8.0)
		軽度	22 (7.6)	11 (7.3)
	抑うつ症状	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	3 (1.0)	0 (0.0)
	現実感消失	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	失見当識	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	ディスフェミア	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	不快気分	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	睡眠異常	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	早朝覚醒型不眠症	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	高揚状態	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	幻覚	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	幻聴	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	3 (1.0)	3 (2.0)
	頭を激しくぶっつける	重度	0 (0.0)	1 (0.7)
	心気症	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	軽躁	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	3 (1.0)	0 (0.0)
	衝動行為	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	初期不眠症	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	不眠症	重度	2 (0.7)	0 (0.0)
		中等度	29 (10.0)	17 (11.3)
		軽度	41 (14.1)	13 (8.7)
	故意の自傷行為	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	リビドー亢進	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	大うつ病	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	気分変化	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
	神経過敏	中等度	3 (1.0)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	ニコチン依存	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
	悪夢	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	強迫観念	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
	強迫性障害	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
	オルガズム異常	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	パニック発作	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	妄想症	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	2 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	被害妄想	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
	精神運動制止遅滞	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	心身症	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	精神病性障害	中等度	7 (2.4)	1 (0.7)
		軽度	4 (1.4)	0 (0.0)
	落ち着きのなさ	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	統合失調感情障害	重度	1 (0.3)	1 (0.7)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	統合失調症	重度	13 (4.5)	1 (0.7)
		中等度	39 (13.4)	13 (8.7)
		軽度	17 (5.9)	9 (6.0)
	統合失調症、解体型	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	統合失調症、妄想型	重度	3 (1.0)	0 (0.0)
		中等度	9 (3.1)	6 (4.0)
		軽度	0 (0.0)	3 (2.0)
	統合失調症、鑑別不能型	中等度	2 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.7)

表 2.7.6.55-43 25517 試験及び 25520 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	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
精神障害（続き）	睡眠障害	中等度	2 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	2 (0.7)	1 (0.7)
	社会逃避行動	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	ストレス	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	自殺念慮	中等度	1 (0.3)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	自殺企図	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
	疑い深さ	中等度	2 (0.7)	0 (0.0)
	緊張	中等度	4 (1.4)	0 (0.0)
		軽度	7 (2.4)	1 (0.7)
神経系障害		重度	9 (3.1)	3 (2.0)
		中等度	66 (22.8)	28 (18.7)
		軽度	63 (21.7)	22 (14.7)
	味覚消失	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	アカシジア	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	10 (3.4)	6 (4.0)
		軽度	20 (6.9)	3 (2.0)
	自閉症	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	歯車様固縮	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	痙攣	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
	意識レベルの低下	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	注意力障害	中等度	3 (1.0)	1 (0.7)
		軽度	1 (0.3)	1 (0.7)
	浮動性めまい	中等度	2 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	5 (1.7)	2 (1.3)
	構語障害	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	味覚異常	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	2 (0.7)	0 (0.0)
	ジスキネジア	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	5 (1.7)	2 (1.3)
	ジストニア	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	2 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	2 (0.7)	0 (0.0)
	錐体外路障害	中等度	0 (0.0)	2 (1.3)
	頭痛	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	20 (6.9)	10 (6.7)
		軽度	23 (7.9)	7 (4.7)
	過眠症	重度	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	1 (0.3)	1 (0.7)
	筋緊張亢進	中等度	2 (0.7)	2 (1.3)
		軽度	3 (1.0)	2 (1.3)
	感覚鈍麻	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	運動低下	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	嗜眠	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	仮面状顔貌	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	記憶障害	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	片頭痛	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	中等度精神遅滞	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	不随意性筋収縮	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	神経痛	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	錯感覚	中等度	2 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	パーキンソン病安静時振戦	軽度	1 (0.3)	1 (0.7)
	パーキンソニズム	中等度	3 (1.0)	0 (0.0)
		軽度	8 (2.8)	3 (2.0)
	睡眠の質低下	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	神経根炎	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	下肢静止不能症候群	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	鎮静	重度	3 (1.0)	0 (0.0)
		中等度	9 (3.1)	7 (4.7)
		軽度	18 (6.2)	7 (4.7)
	傾眠	重度	1 (0.3)	2 (1.3)
		中等度	19 (6.6)	7 (4.7)
		軽度	20 (6.9)	6 (4.0)

表 2.7.6.55-43 25517 試験及び 25520 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	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
神経系障害（続き）	失神	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	2 (0.7)	1 (0.7)
		軽度	2 (0.7)	1 (0.7)
	遅発性ジスキネジア	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	振戦	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	5 (1.7)	1 (0.7)
眼障害		中等度	2 (0.7)	3 (2.0)
		軽度	10 (3.4)	0 (0.0)
	眼瞼炎	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	結膜炎	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	2 (0.7)	0 (0.0)
	瞬目過多	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	眼の炎症	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	眼刺激	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	注視麻痺	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	角膜炎	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	流涙増加	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
	近視	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	眼球回転発作	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
	霧視	軽度	2 (0.7)	0 (0.0)
	眼球乾燥症	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
耳および迷路障害		中等度	2 (0.7)	3 (2.0)
		軽度	6 (2.1)	1 (0.7)
	耳垢栓塞	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	耳痛	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	2 (0.7)	0 (0.0)
	回転性めまい	中等度	1 (0.3)	3 (2.0)
		軽度	3 (1.0)	1 (0.7)
心臓障害		重度	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	4 (1.4)	4 (2.7)
		軽度	24 (8.3)	11 (7.3)
	狭心症	軽度	3 (1.0)	0 (0.0)
	房室ブロック	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	徐脈	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	3 (1.0)	2 (1.3)
	左脚ブロック	軽度	2 (0.7)	0 (0.0)
	右脚ブロック	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	心障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	心不全	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
	心粗動	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	心筋症	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	伝導障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	冠動脈疾患	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	動悸	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	4 (1.4)	0 (0.0)
	洞性徐脈	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	2 (0.7)	1 (0.7)
	洞性頻脈	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
	頻脈	中等度	2 (0.7)	1 (0.7)
		軽度	5 (1.7)	5 (3.3)
	心室性期外収縮	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	心室肥大	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
血管障害		重度	2 (0.7)	0 (0.0)
		中等度	7 (2.4)	8 (5.3)
		軽度	11 (3.8)	3 (2.0)
	動脈硬化症	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	血腫	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	高血圧	中等度	5 (1.7)	3 (2.0)
		軽度	6 (2.1)	2 (1.3)
	低血圧	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	2 (1.3)
		軽度	3 (1.0)	1 (0.7)
	起立性低血圧	中等度	1 (0.3)	1 (0.7)

表 2.7.6.55-43 25517 試験及び 25520 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	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
血管障害（続き)	表在性血栓性静脈炎	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	静脈瘤	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
	血管脆弱化	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		重度	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	4 (1.4)	2 (1.3)
		軽度	6 (2.1)	7 (4.7)
	喘息	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	咳嗽	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	3 (1.0)	1 (0.7)
	呼吸困難	中等度	3 (1.0)	1 (0.7)
	鼻出血	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	過換気	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	喉頭痛	軽度	1 (0.3)	3 (2.0)
	肺塞栓症	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
	呼吸障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	呼吸窮迫	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
胃腸障害		重度	2 (0.7)	1 (0.7)
		中等度	24 (8.3)	13 (8.7)
		軽度	41 (14.1)	18 (12.0)
	腹痛	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	3 (1.0)	1 (0.7)
		軽度	3 (1.0)	1 (0.7)
	下腹部痛	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	上腹部痛	中等度	3 (1.0)	2 (1.3)
		軽度	5 (1.7)	0 (0.0)
	便秘	重度	0 (0.0)	1 (0.7)
		中等度	5 (1.7)	0 (0.0)
		軽度	8 (2.8)	2 (1.3)
	齲歯	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
	下痢	中等度	2 (0.7)	3 (2.0)
		軽度	4 (1.4)	5 (3.3)
	口内乾燥	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	2 (0.7)	4 (2.7)
	十二指腸炎	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	消化不良	中等度	1 (0.3)	1 (0.7)
		軽度	7 (2.4)	3 (2.0)
	おくび	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	便失禁	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	放屁	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	食中毒	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	胃障害	軽度	1 (0.3)	1 (0.7)
	胃潰瘍	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	胃炎	軽度	3 (1.0)	0 (0.0)
	胃腸障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	胃腸出血	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	胃食道逆流性疾患	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	歯肉肥厚	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	裂孔ヘルニア	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	胃酸過多	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	口の感覚鈍麻	軽度	2 (0.7)	0 (0.0)
	鼠径ヘルニア	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	過敏性腸症候群	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	悪心	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	5 (1.7)	3 (2.0)
		軽度	10 (3.4)	3 (2.0)
	膵炎	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	歯周炎	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	流涎過多	軽度	2 (0.7)	0 (0.0)
	舌痙攣	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	歯痛	中等度	6 (2.1)	1 (0.7)
		軽度	5 (1.7)	2 (1.3)
	嘔吐	中等度	1 (0.3)	3 (2.0)
		軽度	10 (3.4)	1 (0.7)

表 2.7.6.55-43 25517 試験及び 25520 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	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
肝胆道系障害		重度	0 (0.0)	1 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	胆嚢炎	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
	胆石症	重度	0 (0.0)	1 (0.7)
	肝障害	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害		中等度	7 (2.4)	3 (2.0)
		軽度	7 (2.4)	3 (2.0)
	ざ瘡	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	脱毛症	中等度	2 (0.7)	0 (0.0)
	アレルギー性皮膚炎	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	皮膚症	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	湿疹	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.3)	3 (2.0)
	紅斑	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	過角化	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	間擦疹	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	そう痒症	軽度	1 (0.3)	1 (0.7)
	発疹	軽度	2 (0.7)	0 (0.0)
	丘疹性皮疹	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	そう痒性皮疹	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	脂漏	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
	脂漏性皮膚炎	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
	皮膚剥脱	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	皮膚色素過剰	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害		重度	1 (0.3)	1 (0.7)
		中等度	15 (5.2)	10 (6.7)
		軽度	17 (5.9)	6 (4.0)
	関節痛	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	2 (0.7)	1 (0.7)
		軽度	7 (2.4)	2 (1.3)
	関節炎	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	背部痛	重度	0 (0.0)	1 (0.7)
		中等度	5 (1.7)	2 (1.3)
		軽度	4 (1.4)	2 (1.3)
	骨痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	筋骨格痛 (殿部痛)	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
	軟骨疾患	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	肋軟骨炎	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	胤径部痛	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	椎間板障害	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
	筋固縮	中等度	4 (1.4)	1 (0.7)
		軽度	3 (1.0)	1 (0.7)
	筋痙縮	中等度	1 (0.3)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	筋骨格痛	中等度	0 (0.0)	2 (1.3)
		軽度	2 (0.7)	0 (0.0)
	筋肉痛	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	ミオキミア	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	頚部痛	軽度	2 (0.7)	1 (0.7)
	項部硬直	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	四肢痛	軽度	3 (1.0)	1 (0.7)
	腱炎	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	開口障害	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
腎および尿路障害		重度	0 (0.0)	1 (0.7)
		中等度	3 (1.0)	2 (1.3)
		軽度	6 (2.1)	2 (1.3)
	排尿困難	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	糖尿	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	血尿	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	3 (1.0)	2 (1.3)
	白血球尿	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	腎結石症	重度	0 (0.0)	1 (0.7)
	頻尿	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	2 (0.7)	0 (0.0)

表 2.7.6.55-43 25517 試験及び 25520 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	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
腎および尿路障害（続き）	多尿	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	腎嚢胞	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
	腹圧性尿失禁	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	尿路の炎症	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害		中等度	7 (2.4)	3 (2.0)
		軽度	6 (2.1)	2 (1.3)
	腺筋症	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	無月経	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
	乳房痛	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	子宮頚部上皮異形成	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	月経困難症	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	3 (1.0)	0 (0.0)
	勃起不全	中等度	1 (0.3)	1 (0.7)
	乳汁漏出症	軽度	1 (0.3)	1 (0.7)
	閉経期症状	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	月経過多	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
	不規則月経	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	不正子宮出血	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	骨盤痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	月経前症候群	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	性機能不全	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	外陰異形成	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状…		重度	2 (0.7)	0 (0.0)
		中等度	17 (5.9)	7 (4.7)
		軽度	21 (7.2)	15 (10.0)
	無力症	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	4 (1.4)	2 (1.3)
		軽度	5 (1.7)	3 (2.0)
	胸部不快感	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	胸痛	中等度	0 (0.0)	2 (1.3)
	死亡	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
	疲労	中等度	10 (3.4)	2 (1.3)
		軽度	9 (3.1)	8 (5.3)
	異常感	中等度	1 (0.3)	1 (0.7)
	冷感	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	体温変動感	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	炎症	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	インフルエンザ様疾患	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	易刺激性	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	非心臓性胸痛	中等度	2 (0.7)	0 (0.0)
	末梢性浮腫	軽度	1 (0.3)	2 (1.3)
	疼痛	軽度	2 (0.7)	0 (0.0)
	発熱	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	3 (1.0)	3 (2.0)
	潰瘍	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
臨床検査		重度	0 (0.0)	9 (6.0)
		中等度	50 (17.2)	24 (16.0)
		軽度	68 (23.4)	39 (26.0)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	中等度	8 (2.8)	3 (2.0)
		軽度	3 (1.0)	4 (2.7)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	中等度	3 (1.0)	1 (0.7)
		軽度	2 (0.7)	1 (0.7)
	血中ビリルビン増加	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	血中コレステロール増加	中等度	4 (1.4)	1 (0.7)
		軽度	3 (1.0)	4 (2.7)
	血中ブドウ糖増加	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	血中乳酸脱水素酵素増加	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	拡張期血圧上昇	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
	血圧上昇	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	収縮期血圧低下	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	血中トリグリセリド減少	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	血中トリグリセリド増加	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	3 (1.0)	2 (1.3)
	血中尿素減少	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	角膜反射低下	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)

表 2.7.6.55-43 25517 試験及び 25520 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	アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
臨床検査（続き）	心筋虚血の心電図所見	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	心電図ＰＲ延長	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	心電図ＱＴ延長 (心電図ＱＴ補正間隔延長)	中等度	2 (0.7)	1 (0.7)
		軽度	3 (1.0)	2 (1.3)
	心電図ＱＴ延長	軽度	4 (1.4)	1 (0.7)
	心電図異常Ｔ波	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	心電図異常	軽度	2 (0.7)	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)	1 (0.7)
		軽度	1 (0.3)	1 (0.7)
	ヘマトクリット減少	軽度	1 (0.3)	1 (0.7)
	ヘモグロビン減少	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	心拍数増加	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	肝酵素異常	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
	肝酵素上昇	中等度	2 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.3)	2 (1.3)
	好中球数減少	中等度	1 (0.3)	1 (0.7)
	膵酵素減少	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	血小板数減少	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	QRS軸異常	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	体重減少	中等度	5 (1.7)	0 (0.0)
		軽度	11 (3.8)	2 (1.3)
	体重増加	重度	0 (0.0)	9 (6.0)
		中等度	31 (10.7)	19 (12.7)
		軽度	48 (16.6)	29 (19.3)
	白血球数減少	中等度	0 (0.0)	1 (0.7)
	白血球数増加	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症		重度	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	4 (1.4)	1 (0.7)
		軽度	10 (3.4)	6 (4.0)
	吻合部潰瘍	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	第１度熱傷	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	挫傷	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	妊娠時曝露	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	擦過傷	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	転倒	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	体内異物	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	熱射病	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	損傷	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	関節損傷	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	靭帯捻挫	軽度	2 (0.7)	0 (0.0)
	靭帯断裂	中等度	1 (0.3)	1 (0.7)
	四肢損傷	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	筋損傷	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	外傷後疼痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	橈骨骨折	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	交通事故	重度	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	裂傷	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	軟部組織損傷	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	ストレス骨折	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	腱損傷	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	各種物質毒性	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	熱傷	軽度	0 (0.0)	1 (0.7)
	歯牙破折	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
外科および内科処置		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	3 (1.0)	0 (0.0)
	人工流産	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	胃手術	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	鼡径部ヘルニア修復	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
	抜歯	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
社会環境		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)
	薬物乱用者	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)

Source: CSR Appendix F Table 8.1.3−C.3
MedDRA Ver.9.1（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（%）
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 2.7.6.55-44 25520 試験の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 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
感染症および寄生虫症		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	36 (12.4)	24 (16.0)
	ダニ皮膚炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	足部白癬	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	急性扁桃炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	気管支炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	3 (1.0)	0 (0.0)
	膀胱炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.7)	1 (0.7)
	せつ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	胃腸炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	5 (1.7)	9 (6.0)
	中耳炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
	咽頭炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	2 (1.3)
	肺炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	鼻炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	5 (1.7)	4 (2.7)
	副鼻腔炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
	皮下組織膿瘍	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	扁桃炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	歯膿瘍	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	尿路感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	3 (1.0)	3 (2.0)
	腟感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	帯状疱疹	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	インフルエンザ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	10 (3.4)	8 (5.3)
	ウイルス性気道感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	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）		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
	メラノサイト性母斑	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	子宮平滑筋腫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害		Related	2 (0.7)	1 (0.7)
		Not related	4 (1.4)	0 (0.0)
	赤血球大小不同症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	低色素血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	顆粒球減少症	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球増加症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
	白血球減少症	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	好中球減少症	Related	1 (0.3)	1 (0.7)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.55-44 25520 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	基本語		アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
代謝および栄養障害		Related	5 (1.7)	5 (3.3)
		Not related	5 (1.7)	3 (2.0)
	食欲減退 (食欲不振)	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	食欲減退	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	食欲亢進	Related	0 (0.0)	1 (0.7)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	低カリウム血症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	糖尿病	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	高血糖	Related	0 (0.0)	1 (0.7)
		Not related	2 (0.7)	1 (0.7)
	脂質異常症	Related	0 (0.0)	1 (0.7)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	高コレステロール血症	Related	2 (0.7)	3 (2.0)
		Not related	1 (0.3)	1 (0.7)
	高トリグリセリド血症	Related	2 (0.7)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
精神障害		Related	25 (8.6)	4 (2.7)
		Not related	92 (31.7)	31 (20.7)
	抑うつ気分を伴う適応障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	激越	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	3 (1.0)	2 (1.3)
	不安	Related	4 (1.4)	0 (0.0)
		Not related	13 (4.5)	15 (10.0)
	身体疾患による不安障害	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	神経過敏	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	3 (1.0)	0 (0.0)
	強迫観念	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	強迫性障害	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	パニック発作	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	ストレス	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	緊張	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	6 (2.1)	0 (0.0)
	カタトニー	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	頭を激しくぶっつける	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	落ち着きのなさ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	抑うつ気分	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	3 (1.0)	1 (0.7)
	うつ病	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	19 (6.6)	9 (6.0)
	抑うつ症状	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	大うつ病	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	妄想	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	3 (1.0)	1 (0.7)
	幻覚	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	幻聴	Related	0 (0.0)	1 (0.7)
		Not related	2 (0.7)	0 (0.0)

表 2.7.6.55-44 25520 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	基本語		アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
精神障害（続き）	軽躁	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
	感情不安定	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
	高揚状態	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	攻撃性	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	4 (1.4)	0 (0.0)
	妄想症	Related	2 (0.7)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	社会逃避行動	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	異常行動	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	アルコール離脱症候群	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	アルコール症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	ニコチン依存	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	精神病性障害	Related	0 (0.0)	1 (0.7)
		Not related	7 (2.4)	0 (0.0)
	統合失調感情障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	3 (1.0)	1 (0.7)
	統合失調症	Related	5 (1.7)	0 (0.0)
		Not related	40 (13.8)	7 (4.7)
	統合失調症、解体型	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	統合失調症、妄想型	Related	3 (1.0)	1 (0.7)
		Not related	6 (2.1)	4 (2.7)
	統合失調症、鑑別不能型	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.7)	1 (0.7)
	無オルガズム症	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	睡眠異常	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	不眠症	Related	5 (1.7)	1 (0.7)
		Not related	26 (9.0)	10 (6.7)
	悪夢	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	睡眠障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	1 (0.7)
	転換性障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	故意の自傷行為	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	自殺念慮	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	自殺企図	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
神経系障害		Related	23 (7.9)	9 (6.0)
		Not related	27 (9.3)	11 (7.3)
	頭痛	Related	1 (0.3)	1 (0.7)
		Not related	17 (5.9)	9 (6.0)
	片頭痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	注意力障害	Related	0 (0.0)	1 (0.7)
		Not related	2 (0.7)	1 (0.7)
	アカシジア	Related	5 (1.7)	3 (2.0)
		Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
	歯車様固縮	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	ジスキネジア	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.55-44 25520 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	基本語		アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
神経系障害（続き）	ジストニア	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	錐体外路障害	Related	0 (0.0)	1 (0.7)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	運動低下	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	仮面状顔貌	Related	0 (0.0)	1 (0.7)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	パーキンソン病安静時振戦	Related	0 (0.0)	1 (0.7)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	パーキンソニズム	Related	2 (0.7)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	意識レベルの低下	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	浮動性めまい	Related	2 (0.7)	0 (0.0)
		Not related	3 (1.0)	1 (0.7)
	感覚鈍麻	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	神経痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	錯感覚	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	下肢静止不能症候群	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	鎮静	Related	5 (1.7)	3 (2.0)
		Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
	傾眠	Related	3 (1.0)	1 (0.7)
		Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
	失神	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	筋緊張亢進	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	1 (0.7)
	痙攣	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害		Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
	角膜炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	瞬目過多	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	霧視	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害		Related	0 (0.0)	1 (0.7)
		Not related	5 (1.7)	3 (2.0)
	耳痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
	耳垢栓塞	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	回転性めまい	Related	0 (0.0)	1 (0.7)
		Not related	2 (0.7)	3 (2.0)
心臓障害		Related	4 (1.4)	4 (2.7)
		Not related	6 (2.1)	6 (4.0)
	徐脈	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	3 (2.0)
	左脚ブロック	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	洞性徐脈	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	洞性頻脈	Related	0 (0.0)	1 (0.7)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	頻脈	Related	2 (0.7)	3 (2.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	心障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)

表 2.7.6.55-44 25520 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	基本語		アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
心臓障害（続き）	動悸	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
	狭心症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
	冠動脈疾患	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	心不全	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
血管障害		Related	4 (1.4)	2 (1.3)
		Not related	5 (1.7)	2 (1.3)
	動脈硬化症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	低血圧	Related	2 (0.7)	2 (1.3)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	起立性低血圧	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	高血圧	Related	2 (0.7)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.7)	2 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		Related	0 (0.0)	1 (0.7)
		Not related	6 (2.1)	4 (2.7)
	肺塞栓症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	咳嗽	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.7)	1 (0.7)
	呼吸困難	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	過換気	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	喉頭痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	2 (1.3)
	呼吸窮迫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	鼻出血	Related	0 (0.0)	1 (0.7)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
胃腸障害		Related	3 (1.0)	4 (2.7)
		Not related	22 (7.6)	10 (6.7)
	齲歯	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	歯肉肥厚	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	歯痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	4 (1.4)	2 (1.3)
	膵炎	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	胃腸障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	胃酸過多	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	胃炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	便秘	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	2 (1.3)
	下痢	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.7)	1 (0.7)
	過敏性腸症候群	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	腹痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	4 (1.4)	1 (0.7)
	下腹部痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	上腹部痛	Related	0 (0.0)	1 (0.7)
		Not related	4 (1.4)	1 (0.7)
	消化不良	Related	0 (0.0)	1 (0.7)
		Not related	3 (1.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.55-44 25520 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	基本語		アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
胃腸障害（続き）	おくび	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	放屁	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	悪心	Related	1 (0.3)	2 (1.3)
		Not related	5 (1.7)	1 (0.7)
	嘔吐	Related	1 (0.3)	2 (1.3)
		Not related	4 (1.4)	2 (1.3)
	胃潰瘍	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
肝胆道系障害		Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	胆石症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	肝障害	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害		Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	5 (1.7)	2 (1.3)
	皮膚症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	湿疹	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	2 (1.3)
	丘疹性皮疹	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	そう痒性皮疹	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	間擦疹	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	脱毛症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害		Related	1 (0.3)	1 (0.7)
		Not related	16 (5.5)	9 (6.0)
	骨痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	関節痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	6 (2.1)	2 (1.3)
	関節炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	筋固縮	Related	0 (0.0)	1 (0.7)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	筋痙縮	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	2 (1.3)
	筋肉痛	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	背部痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	4 (1.4)	3 (2.0)
	筋骨格痛 (殿部痛)	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	筋骨格痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.7)	1 (0.7)
	頚部痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	1 (0.7)
	四肢痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	1 (0.7)
	軟骨疾患	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	腱炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)

表 2.7.6.55-44 25520 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	基本語		アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
腎および尿路障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.7)	3 (2.0)
	腎嚢胞	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	糖尿	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	血尿	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	白血球尿	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	腎結石症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
生殖系および乳房障害		Related	0 (0.0)	1 (0.7)
		Not related	4 (1.4)	2 (1.3)
	乳汁漏出症	Related	0 (0.0)	1 (0.7)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	子宮頚部上皮異形成	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	月経困難症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	不規則月経	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	不正子宮出血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	骨盤痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	性機能不全	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	外陰異形成	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		Related	6 (2.1)	0 (0.0)
		Not related	11 (3.8)	6 (4.0)
	死亡	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	無力症	Related	2 (0.7)	0 (0.0)
		Not related	3 (1.0)	2 (1.3)
	胸痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	疲労	Related	4 (1.4)	0 (0.0)
		Not related	4 (1.4)	2 (1.3)
	インフルエンザ様疾患	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	非心臓性胸痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	末梢性浮腫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	潰瘍	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
臨床検査		Related	28 (9.7)	10 (6.7)
		Not related	13 (4.5)	6 (4.0)
	血圧上昇	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	2 (1.3)
	収縮期血圧低下	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	心電図ＱＴ延長 (心電図ＱＴ補正間隔延長)	Related	3 (1.0)	2 (1.3)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	心電図ＱＴ延長	Related	2 (0.7)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.7)	1 (0.7)
	心電図異常Ｔ波	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	心電図異常	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.55-44 25520 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	基本語		アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
臨床検査（続き）	好中球数減少	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	血小板数減少	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球数減少	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Related	3 (1.0)	1 (0.7)
		Not related	2 (0.7)	1 (0.7)
	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)
		Not related	3 (1.0)	0 (0.0)
	血中ビリルビン増加	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	Related	1 (0.3)	2 (1.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中コレステロール増加	Related	0 (0.0)	1 (0.7)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中トリグリセリド減少	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中トリグリセリド増加	Related	1 (0.3)	1 (0.7)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	体重減少	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	7 (2.4)	0 (0.0)
	体重増加	Related	17 (5.9)	8 (5.3)
		Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
	血中尿素減少	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	8 (2.8)	4 (2.7)
	関節損傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	靭帯捻挫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	橈骨骨折	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	各種物質毒性	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	擦過傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	転倒	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	体内異物	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	靭帯断裂	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	外傷後疼痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	交通事故	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	腱損傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	第 1 度熱傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	熱傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	妊娠時曝露	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	吻合部潰瘍	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)

表 2.7.6.55-44 25520 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	基本語		アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
外科および内科処置		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	人工流産	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
社会環境		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
	薬物乱用者	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.7)	0 (0.0)

Source: CSR Appendix F Table 8.1.3−B.2
MedDRA Ver.9.1（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（%）
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場合は、1回とカウントした
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

表 2.7.6.55-45 25517 試験及び 25520 試験の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 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
感染症および寄生虫症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	97 (33.4)	46 (30.7)
ダニ皮膚炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	1 (0.7)
皮膚真菌感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	1 (0.7)
爪真菌症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
足部白癬	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
条虫感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
急性扁桃炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	2 (0.7)	1 (0.7)
気管支炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	5 (1.7)	1 (0.7)
気管支炎 (急性気管支炎)	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	3 (1.0)	0 (0.0)
慢性気管支炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
慢性扁桃炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
膀胱炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	5 (1.7)	2 (1.3)
耳感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
せつ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
胃腸炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	2 (0.7)	3 (2.0)
消化管感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	1 (0.7)
肺感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
鼻咽頭炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	26 (9.0)	11 (7.3)
中耳炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
爪囲炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
肛門膿瘍	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
咽頭炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	4 (1.4)	3 (2.0)
毛巣嚢胞	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
肺炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
歯髄炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
気道感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	1 (0.7)
鼻炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	11 (3.8)	5 (3.3)
副鼻腔炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	5 (1.7)	0 (0.0)
皮膚感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
皮下組織膿瘍	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	2 (0.7)	1 (0.7)
扁桃炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	2 (0.7)	1 (0.7)
歯膿瘍	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	2 (1.3)
歯感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)

表 2.7.6.55-45 25517 試験及び 25520 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	基本語		アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
感染症および寄生虫症（続き）	上気道感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	5 (1.7)	2 (1.3)
	尿路感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	5 (1.7)	4 (2.7)
	腟感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	帯状疱疹	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	1 (0.7)
	インフルエンザ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	30 (10.3)	12 (8.0)
	ウイルス性気道感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	ウイルス感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	6 (2.1)	2 (1.3)
	ウイルス性上気道感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
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）		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	3 (1.0)	0 (0.0)
	乳腺線維腺腫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	メラノサイト性母斑	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	子宮平滑筋腫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害		Related	2 (0.7)	3 (2.0)
		Not related	9 (3.1)	0 (0.0)
	貧血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
	低色素性貧血	Related	0 (0.0)	1 (0.7)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	赤血球大小不同症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	低色素血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	リンパ節炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	顆粒球減少症	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球増加症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	3 (1.0)	0 (0.0)
	白血球減少症	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	好中球減少症	Related	1 (0.3)	2 (1.3)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
免疫系障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	4 (1.4)	0 (0.0)
	食物アレルギー	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	ヨウ素アレルギー	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	季節性アレルギー	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
代謝および栄養障害		Related	17 (5.9)	13 (8.7)
		Not related	6 (2.1)	4 (2.7)
	食欲減退(食欲不振)	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	1 (0.7)
	食欲減退	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.7)	1 (0.7)
	過食	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	食欲亢進	Related	4 (1.4)	5 (3.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	栄養障害	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	過体重	Related	0 (0.0)	3 (2.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	体重変動	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.55-45 25517 試験及び 25520 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	基本語		アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
代謝および栄養障害（続き）	低カリウム血症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
	糖尿病	Related	3 (1.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血糖	Related	0 (0.0)	1 (0.7)
		Not related	2 (0.7)	1 (0.7)
	脂質異常症	Related	0 (0.0)	1 (0.7)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	高コレステロール血症	Related	5 (1.7)	4 (2.7)
		Not related	1 (0.3)	2 (1.3)
	高脂血症	Related	0 (0.0)	1 (0.7)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	高トリグリセリド血症	Related	3 (1.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
精神障害		Related	72 (24.8)	15 (10.0)
		Not related	103 (35.5)	59 (39.3)
	抑うつ気分を伴う適応障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	急性ストレス反応	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	激越	Related	6 (2.1)	1 (0.7)
		Not related	11 (3.8)	2 (1.3)
	不安	Related	9 (3.1)	0 (0.0)
		Not related	35 (12.1)	26 (17.3)
	身体疾患による不安障害	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	神経過敏	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	3 (1.0)	1 (0.7)
	強迫観念	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	強迫性障害	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	パニック発作	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	ストレス	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
	緊張	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	11 (3.8)	1 (0.7)
	カタトニー	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	頭を激しくぶっつける	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	落ち着きのなさ	Related	0 (0.0)	1 (0.7)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	ディスフェミア	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	錯乱状態	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	失見当識	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	抑うつ気分	Related	3 (1.0)	2 (1.3)
		Not related	8 (2.8)	3 (2.0)
	うつ病	Related	13 (4.5)	1 (0.7)
		Not related	43 (14.8)	22 (14.7)
	抑うつ症状	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	3 (1.0)	1 (0.7)
	大うつ病	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	精神運動制止遅滞	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	妄想	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	6 (2.1)	2 (1.3)
	現実感消失	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.55-45 25517 試験及び 25520 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	基本語		アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
精神障害（続き）	幻覚	Related	2 (0.7)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	幻聴	Related	1 (0.3)	1 (0.7)
		Not related	3 (1.0)	2 (1.3)
	被害妄想	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	衝動行為	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽躁	Related	3 (1.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	感情不安定	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	3 (1.0)	0 (0.0)
	感情障害	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	不快気分	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	高揚状態	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	気分変化	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	攻撃性	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	4 (1.4)	0 (0.0)
	注意喚起行動	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	妄想症	Related	3 (1.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	社会逃避行動	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	疑い深さ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
	異常行動	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	アルコール離脱症候群	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	アルコール症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
	ニコチン依存	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	精神病性障害	Related	1 (0.3)	1 (0.7)
		Not related	10 (3.4)	0 (0.0)
	統合失調感情障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	3 (1.0)	1 (0.7)
	統合失調症	Related	11 (3.8)	2 (1.3)
		Not related	58 (20.0)	21 (14.0)
	統合失調症、解体型	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	統合失調症、妄想型	Related	5 (1.7)	2 (1.3)
		Not related	7 (2.4)	7 (4.7)
	統合失調症、鑑別不能型	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.7)	1 (0.7)
	無オルガズム症	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	リビドー亢進	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	オルガズム異常	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	睡眠異常	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	早朝覚醒型不眠症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	初期不眠症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	不眠症	Related	22 (7.6)	7 (4.7)
		Not related	50 (17.2)	23 (15.3)

表 2.7.6.55-45 25517 試験及び 25520 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	基本語		アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
精神障害（続き）	悪夢	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	睡眠障害	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	3 (1.0)	1 (0.7)
	転換性障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	心気症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	心身症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	故意の自傷行為	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	自殺念慮	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	2 (1.3)
	自殺企図	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
神経系障害		Related	104 (35.9)	42 (28.0)
		Not related	34 (11.7)	11 (7.3)
	頭痛	Related	7 (2.4)	3 (2.0)
		Not related	37 (12.8)	14 (9.3)
	片頭痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	自閉症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	注意力障害	Related	1 (0.3)	1 (0.7)
		Not related	3 (1.0)	1 (0.7)
	記憶障害	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度精神遅滞	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	アカシジア	Related	25 (8.6)	9 (6.0)
		Not related	6 (2.1)	0 (0.0)
	歯車様固縮	Related	2 (0.7)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	ジスキネジア	Related	4 (1.4)	1 (0.7)
		Not related	2 (0.7)	1 (0.7)
	ジストニア	Related	4 (1.4)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	錐体外路障害	Related	0 (0.0)	2 (1.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	運動低下	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	仮面状顔貌	Related	0 (0.0)	1 (0.7)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	パーキンソン病安静時振戦	Related	1 (0.3)	1 (0.7)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	パーキンソニズム	Related	7 (2.4)	2 (1.3)
		Not related	4 (1.4)	1 (0.7)
	遅発性ジスキネジア	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	振戦	Related	6 (2.1)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	味覚消失	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	意識レベルの低下	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	浮動性めまい	Related	2 (0.7)	0 (0.0)
		Not related	5 (1.7)	2 (1.3)
	構語障害	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	味覚異常	Related	3 (1.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	感覚鈍麻	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
	嗜眠	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	神経痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)

表 2.7.6.55-45 25517 試験及び 25520 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	基本語		アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
神経系障害（続き）	錯感覚	Related	1 (0.3)	1 (0.7)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	下肢静止不能症候群	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	鎮静	Related	27 (9.3)	14 (9.3)
		Not related	3 (1.0)	0 (0.0)
	傾眠	Related	38 (13.1)	15 (10.0)
		Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
	失神	Related	3 (1.0)	1 (0.7)
		Not related	2 (0.7)	1 (0.7)
	筋緊張亢進	Related	2 (0.7)	3 (2.0)
		Not related	3 (1.0)	1 (0.7)
	不随意性筋収縮	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	痙攣	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	過眠症	Related	1 (0.3)	2 (1.3)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	睡眠の質低下	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	神経根炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
眼障害		Related	3 (1.0)	2 (1.3)
		Not related	9 (3.1)	1 (0.7)
	眼球乾燥症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	流涙増加	Related	0 (0.0)	1 (0.7)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	結膜炎	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	1 (0.7)
	眼の炎症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	眼刺激	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	角膜炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	瞬目過多	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	注視麻痺	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼球回転発作	Related	0 (0.0)	1 (0.7)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	近視	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	霧視	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
耳および迷路障害		Related	0 (0.0)	1 (0.7)
		Not related	8 (2.8)	3 (2.0)
	耳痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	3 (1.0)	0 (0.0)
	耳垢栓塞	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	回転性めまい	Related	0 (0.0)	1 (0.7)
		Not related	4 (1.4)	3 (2.0)

表 2.7.6.55-45 25517 試験及び 25520 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 基本語		アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
心臓障害	Related	15 (5.2)	6 (4.0)
	Not related	14 (4.8)	9 (6.0)
房室ブロック	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
徐脈	Related	1 (0.3)	1 (0.7)
	Not related	2 (0.7)	2 (1.3)
左脚ブロック	Related	2 (0.7)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
右脚ブロック	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
心粗動	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
伝導障害	Related	0 (0.0)	1 (0.7)
	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性徐脈	Related	2 (0.7)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	1 (0.7)
洞性頻脈	Related	0 (0.0)	1 (0.7)
	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	Related	4 (1.4)	4 (2.7)
	Not related	3 (1.0)	2 (1.3)
心室性期外収縮	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
心障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
動悸	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
	Not related	3 (1.0)	1 (0.7)
狭心症	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
	Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
冠動脈疾患	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
心不全	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
心筋症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
心室肥大	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	Related	10 (3.4)	7 (4.7)
	Not related	10 (3.4)	4 (2.7)
動脈硬化症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
低血圧	Related	3 (1.0)	3 (2.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
起立性低血圧	Related	1 (0.3)	1 (0.7)
	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
表在性血栓性静脈炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
血管脆弱化	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
血腫	Related	1 (0.3)	1 (0.7)
	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	Related	5 (1.7)	2 (1.3)
	Not related	6 (2.1)	3 (2.0)
静脈瘤	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)

表 2.7.6.55-45 25517 試験及び 25520 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 基本語		アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Related	0 (0.0)	2 (1.3)
	Not related	11 (3.8)	7 (4.7)
喘息	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
肺塞栓症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
咳嗽	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	4 (1.4)	1 (0.7)
呼吸困難	Related	0 (0.0)	1 (0.7)
	Not related	3 (1.0)	0 (0.0)
過換気	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
喉頭痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	3 (2.0)
呼吸障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
呼吸窮迫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
鼻出血	Related	0 (0.0)	1 (0.7)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
胃腸障害	Related	20 (6.9)	11 (7.3)
	Not related	47 (16.2)	21 (14.0)
裂孔ヘルニア	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
鼠径ヘルニア	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
齲歯	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
歯肉肥厚	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
歯周炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
歯痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	11 (3.8)	3 (2.0)
膵炎	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
食中毒	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
胃障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	1 (0.7)
胃腸障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
胃酸過多	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
胃腸出血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
十二指腸炎	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
	Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
便秘	Related	4 (1.4)	0 (0.0)
	Not related	9 (3.1)	3 (2.0)
下痢	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
	Not related	5 (1.7)	8 (5.3)
胃食道逆流性疾患	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
過敏性腸症候群	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
腹痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	7 (2.4)	2 (1.3)
下腹部痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)

表 2.7.6.55-45 25517 試験及び 25520 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	基本語		アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
胃腸障害（続き）	上腹部痛	Related	1 (0.3)	1 (0.7)
		Not related	7 (2.4)	1 (0.7)
	消化不良	Related	3 (1.0)	1 (0.7)
		Not related	5 (1.7)	3 (2.0)
	おくび	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	便失禁	Related	0 (0.0)	1 (0.7)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	放屁	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
	悪心	Related	6 (2.1)	4 (2.7)
		Not related	10 (3.4)	2 (1.3)
	嘔吐	Related	3 (1.0)	2 (1.3)
		Not related	8 (2.8)	2 (1.3)
	胃潰瘍	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	口の感覚鈍麻	Related	2 (0.7)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	口内乾燥	Related	1 (0.3)	5 (3.3)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	流涎過多	Related	2 (0.7)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	舌痙攣	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
肝胆道系障害		Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	2 (1.3)
	胆嚢炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	胆石症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	肝障害	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害		Related	5 (1.7)	0 (0.0)
		Not related	9 (3.1)	6 (4.0)
	過角化	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	アレルギー性皮膚炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	皮膚症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	湿疹	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	3 (2.0)
	紅斑	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	そう痒症	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	発疹	Related	2 (0.7)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	丘疹性皮疹	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	そう痒性皮疹	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	脂漏性皮膚炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
	皮膚剥脱	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	皮膚色素過剰	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
	間擦疹	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	1 (0.7)
	ざ瘡	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
	脱毛症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
	脂漏	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not related	0 (0.0)	1 (0.7)

表 2.7.6.55-45 25517 試験及び 25520 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 基本語		アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
筋骨格系および結合組織障害	Related	8 (2.8)	3 (2.0)
	Not related	25 (8.6)	14 (9.3)
骨痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
関節痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	10 (3.4)	3 (2.0)
関節炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
筋固縮	Related	6 (2.1)	2 (1.3)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
筋痙縮	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	2 (1.3)
筋肉痛	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
ミオキミア	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
項部硬直	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
開口障害	Related	0 (0.0)	1 (0.7)
	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
背部痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	9 (3.1)	5 (3.3)
筋骨格痛 (殿部痛)	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
胤径部痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
筋骨格痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	2 (0.7)	2 (1.3)
頚部痛	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	1 (0.7)
四肢痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	3 (1.0)	1 (0.7)
軟骨疾患	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
肋軟骨炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
腱炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
腎および尿路障害	Related	2 (0.7)	1 (0.7)
	Not related	7 (2.4)	4 (2.7)
尿路の炎症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
腎嚢胞	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
排尿困難	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
糖尿	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
血尿	Related	2 (0.7)	0 (0.0)
	Not related	2 (0.7)	2 (1.3)
白血球尿	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
頻尿	Related	0 (0.0)	1 (0.7)
	Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
多尿	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
腹圧性尿失禁	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
腎結石症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)

表 2.7.6.55-45 25517 試験及び 25520 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 基本語		アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
生殖系および乳房障害	Related	4 (1.4)	2 (1.3)
	Not related	9 (3.1)	3 (2.0)
乳房痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
乳汁漏出症	Related	0 (0.0)	1 (0.7)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
子宮頚部上皮異形成	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
閉経期症状	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
無月経	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
月経困難症	Related	2 (0.7)	0 (0.0)
	Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
月経過多	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
不規則月経	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
不正子宮出血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
月経前症候群	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
骨盤痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
勃起不全	Related	1 (0.3)	1 (0.7)
	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
性機能不全	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
腺筋症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
外陰異形成	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	Related	19 (6.6)	5 (3.3)
	Not related	21 (7.2)	17 (11.3)
冷感	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
体温変動感	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
発熱	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	3 (1.0)	4 (2.7)
死亡	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
無力症	Related	7 (2.4)	2 (1.3)
	Not related	3 (1.0)	3 (2.0)
胸部不快感	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
胸痛	Related	0 (0.0)	1 (0.7)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
疲労	Related	12 (4.1)	2 (1.3)
	Not related	7 (2.4)	8 (5.3)
異常感	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
炎症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	1 (0.7)
インフルエンザ様疾患	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
易刺激性	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
末梢性浮腫	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	2 (1.3)
疼痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
潰瘍	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)

表 2.7.6.55-45 25517 試験及び 25520 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		アセナピン 5-10 mg BID	オランザピン 10-20 mg QD
基本語		N=290	N=150
臨床検査	Related	96 (33.1)	61 (40.7)
	Not related	22 (7.6)	11 (7.3)
拡張期血圧上昇	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
血圧上昇	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	2 (1.3)
収縮期血圧低下	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
心筋虚血の心電図所見	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
心電図ＰＲ延長	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図ＱＴ延長（心電図ＱＴ補正間隔延長）	Related	5 (1.7)	2 (1.3)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
心電図ＱＴ延長	Related	2 (0.7)	0 (0.0)
	Not related	2 (0.7)	1 (0.7)
心電図異常Ｔ波	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
心電図異常	Related	2 (0.7)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
ＱＲＳ軸異常	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	Related	0 (0.0)	1 (0.7)
	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
膵酵素減少	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
ヘマトクリット減少	Related	1 (0.3)	1 (0.7)
	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	Related	0 (0.0)	1 (0.7)
	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
血小板数減少	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
白血球数増加	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Related	9 (3.1)	4 (2.7)
	Not related	2 (0.7)	3 (2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Related	2 (0.7)	1 (0.7)
	Not related	3 (1.0)	1 (0.7)
血中ビリルビン増加	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	Related	1 (0.3)	2 (1.3)
	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
肝酵素異常	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
肝酵素上昇	Related	2 (0.7)	1 (0.7)
	Not related	1 (0.3)	1 (0.7)
血中コレステロール増加	Related	5 (1.7)	2 (1.3)
	Not related	2 (0.7)	3 (2.0)
血中トリグリセリド減少	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	Related	4 (1.4)	2 (1.3)
	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜反射低下	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	Related	6 (2.1)	0 (0.0)
	Not related	10 (3.4)	2 (1.3)
体重増加	Related	69 (23.8)	55 (36.7)
	Not related	10 (3.4)	2 (1.3)
血中尿素減少	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.55-45 25517 試験及び 25520 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 基本語		アセナピン 5-10 mg BID N=290	オランザピン 10-20 mg QD N=150
傷害、中毒および処置合併症	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
	Not related	14 (4.8)	7 (4.7)
関節損傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
靭帯捻挫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
四肢損傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
橈骨骨折	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
ストレス骨折	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
各種物質毒性	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
挫傷	Related	1 (0.3)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	0 (0.0)
擦過傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
転倒	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
体内異物	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
損傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
靭帯断裂	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	1 (0.7)
筋損傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
外傷後疼痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
交通事故	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
裂傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
軟部組織損傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
腱損傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
歯牙破折	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
第１度熱傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
熱射病	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
熱傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	0 (0.0)	1 (0.7)
妊娠時曝露	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
吻合部潰瘍	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
外科および内科処置	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	4 (1.4)	0 (0.0)
胃手術	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
鼡径部ヘルニア修復	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
抜歯	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
人工流産	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	1 (0.3)	0 (0.0)
社会環境	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	2 (0.7)	0 (0.0)
薬物乱用者	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not related	2 (0.7)	0 (0.0)

Source: CSR Appendix F Table 8.1.3−B.3
MedDRA Ver.9.1（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（%）
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

2.7.6.55.6.1 重篤な有害事象の叙述

25520 試験期間中にアセナピン 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。

抑うつ気分を伴う適応障害（被験者識別番号 115026）

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： 女性
体重： 91 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	経口	投与約1年前*	投与1日前*	367
アセナピン 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	経口	20[redacted]	投与448日後*	449

事象の詳細

被験者は本治験への参加前に同じ投与群で 52 週間投与試験（ACTAMESA、25517 試験）を完了していた。
被験者は 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日より 25520 試験で治験薬の服用を開始した。 投与77日後* に入院した。被験者は家族の問題のため抑うつ状態及び精神的に不安定な状態であった。被験者は軽度の抑うつ症状を伴う適応障害（**抑うつ気分を伴う適応障害**）と診断された。治験薬の投与は継続された。入院後、被験者の気分は大きく改善した。
投与102日後*、被験者は回復し退院した。
投与171日後* 、被験者は再度入院し、抑うつ症状の悪化を伴う適応障害（**抑うつ気分を伴う適応障害**）と診断された。治験薬の投与は継続され、venlafaxine、アルプラゾラム、パロキセチン及びフルラゼパムによる治療が継続された。 投与182日後* 、被験者は回復し退院した。
投与253日後* 、被験者は再入院し、抑うつ症状の悪化を伴う適応障害（**抑うつ気分を伴う適応障害**）と診断された。治験薬の投与は継続された。 投与290日後* 、被験者は回復し退院した。
投与381日後* 、被験者は再び入院し、抑うつ症状を伴う適応障害（**抑うつ気分を伴う適応障害**）と再度診断された。治験薬の投与は継続され、デュロキセチン及びクロラゼプ酸で治療された。 投与399日後* 、被験者は回復し退院した。
投与448日後* 、治験依頼者の決定により治験薬の投与が中止された。 投与461日後* 、被験者は入院し抑うつ症状を伴う適応障害（**抑うつ気分を伴う適応障害**）と診断された。デュロキセチン塩酸塩及びクロラゼプ酸二カリウムで治療された。 投与483日後* 、被験者は回復し退院した。
被験者は本治験の前（25517 試験中）に 3 回入院した。胃手術（肥満緩和のため）で 1 回、抑うつ気分を伴う適応障害及びうつ病で 2 回入院した。

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
抑うつ症状	投与87日後*	投与102日後*	軽度	なし	回復	なし
副鼻腔炎	投与93日後*	投与108日後*	軽度	なし	回復	なし
第 1 度熱傷	投与98日後*	投与105日後*	軽度	なし	回復	なし
吻合部潰瘍	投与約6ヶ月後*		軽度	なし	未回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、報告された抑うつ気分を伴う適応障害 5 件いずれも治験薬と**関連なし**と判断した。
社内評価では、報告された抑うつ気分を伴う適応障害 5 件いずれも治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

統合失調症、妄想型、各種物質毒、薬物乱用（被験者識別番号 126003）

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：21 歳）
性別：	女性	
体重：	57 kg	
身長：	164 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 5-10 mg BID	10～20	mg	経口	投与364日前*	投与1日前*	364
アセナピン 5-10 mg BID	10～20	mg	経口	20[redacted]	投与456日後*	457

事象の詳細

被験者は本治験への参加前に同じ投与群で 52 週間の試験（ACTAMESA、25517 試験）を完了していた。
被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より 25520 試験で治験薬の服用を開始した。 投与170日後* 、被験者は急性薬物中毒（**統合失調症、妄想型、各種物質毒性**）で入院した。入院時、被験者は混乱、せん妄状態かつ非協力的で、舌のもつれがあった。服用した薬剤及びその量について、被験者の言うことが何度も変わった。短時間の睡眠をとり意識状態が改善した後、被験者は前日に服薬を忘れたため処方された量よりも多く服用したと話した。また、エクスタシー3錠を服用したことも確認した。被験者は故意の服薬又は自殺傾向については否定した。被験者はさらなる治療のため精神科に転科した。 投与196日後* 、被験者は回復し退院した。
治験薬の投与は 投与456日後* に中止された。 投与470日後* 、被験者の両親が、被験者がアンフェタミンを使用しているのではないかとの疑いを持った。被験者はアンフェタミン依存症の疑いの観察及び確認のため入院した。被験者はアリピプラゾールで治療された。毒物検査で、アンフェタミン依存症（**薬物乱用**）疑いの診断が証明された。 投与485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
うつ病	投与307日前*	投与470日後*	軽度	なし	回復	なし
精神内の緊張	投与307日前*	投与470日後*	軽度	なし	回復	なし
鼻炎	投与約6ヶ月後*	投与約6ヶ月後*	軽度	なし	回復	なし

治験薬との関連性

治験担当医師は、統合失調症、妄想型及び治療薬毒性は治験薬と**関連なし**と判断した。
社内評価では、統合失調症、妄想型及び治療薬毒性は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

治験担当医師は、薬物乱用は治験薬と**関連なし**と判断した。
社内評価では、薬物乱用は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

子宮頚部上皮異形成（被験者識別番号 131007）

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	
体重：	59 kg	
身長：	164 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	経口	投与約1年前*	投与1日前*	365
アセナピン 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	経口	20[redacted]	投与435日後*	436

事象の詳細

被験者は本治験への参加前に同じ投与群で 52 週間の試験（ACTAMESA、25517 試験）を完了していた。
被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より 25520 試験で治験薬の服用を開始した。 投与209日後* 、婦人科の定期検診で子宮頚部上皮異形成（**子宮頚部上皮異形成**）が認められた。腟炎のため手術は延期した。 投与312日後* 、被験者は過形成のため入院した。 投与313日後* 、外科的円錐切除術が実施された。 投与314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
体重増加	投与223日前*		軽度	なし	未回復	可能性あり
膣炎	投与209日後*	投与243日後*	中等度	なし	回復	なし
悪心	投与438日後*	投与438日後*	軽度	該当なし	回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、子宮頚部上皮異形成は治験薬と**関連なし**と判断した。
社内評価では、子宮頚部上皮異形成は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

死亡（被験者識別番号 132017）

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： 女性
体重： 61 kg
身長： 164 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	経口	約1年前*	投与1日前*	365
アセナピン 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	経口	20[redacted]	投与139日後*	140

事象の詳細

被験者は本治験への参加前に同じ投与群で 52 週間の試験（ACTAMESA、25517 試験）を完了していた。
被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より 25520 試験で治験薬の服用を開始した。 投与139日後* 、治験実施施設で定期来院した。被験者には統合失調症に起因する健康上の問題はなかった。被験者は処方薬以外の薬剤は服用していなかった。他の医師の元への通院はしておらず、その来院時以前は入院していなかった。被験者は治験実施計画書に従って治験薬を服用していた。バイタルサインが測定され、正常であった。
投与153日後* 、介護者が連絡をとり、被験者が元気であることを確認した。 投与174日後* 、被験者が自宅で死亡（**死亡**）しているのが発見された。警察が遺体を収容し剖検を行った。剖検診断：皮膚及び臓器の腐敗進行のため、死因の断定は不可能である。剖検報告書による死亡推定日： 投与139日後* 。
剖検のその他の所見：皮膚及び臓器の腐敗進行のため、原疾患、合併症及び死因は断定できなかった。二次所見：小腸のヘマチン内容物、メレナ、子宮筋の平滑筋腫、右腎の萎縮及び水腎症、深刻なアルコール依存症。中毒又は過量投与の徴候は認められなかった。
被験者の死亡を説明し得る問題は報告されなかった。

その他の有害事象

報告されていない

治験薬との関連性

治験担当医師は、死亡は治験薬と**関連なし**と判断した。
社内評価では、死亡は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

統合失調症、失神（被験者識別番号 139004）

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：37 歳）
性別： 女性
体重： 63 kg
身長： 161 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	経口	投与364日前 *	投与1日前 *	364
アセナピン 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	経口	20[redacted]	投与382日後 *	383

事象の詳細

被験者は本治験への参加前に同じ投与群で 52 週間投与試験（ACTAMESA、25517 試験）を完了していた。
被験者は 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日より 25520 試験で治験薬の服用を開始した。 投与270日後 * 、被験者は統合失調症（**統合失調症**）のため入院した。入院は被験者自身の希望を受けてのことであった。治験薬の投与は継続された。
投与340日後 * 、被験者は回復し退院した。
投与374日後 * の朝食時、被験者は「両目が反転」して浮動性めまいを呈し、声を聞いた後に意識を消失した（時刻不明）。その後被験者は潜在的に 2 分間見当識を保った。失神（**失神**）が生じたのは 1 回のみであった。
失神の原因は不明であった。被験者は通常の朝食を食べており、アルコールは摂取していなかった。
本事象の発現のその他の危険因子の報告はなかった。同日、被験者は入院し、心疾患又は発作が除外された。毎日の生活で、被験者は心臓に関する訴え又は不整脈の自覚はなかった。脳波検査及び心電図検査では異常はなかった。治験薬の投与は継続され、被験者は治験参加を継続した。被験者に対し酸素投与による治療が実施された。
投与378日後 * 、被験者は回復し退院した。
本治験の前に、被験者は統合失調症及びうつ病のため 1 回入院した。

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
左腕不随意運動	投与約6ヶ月前 *		軽度	なし	未回復	おそらくなし
体重増加	投与107日前 *		中等度	なし	未回復	可能性あり
鼻咽頭炎	投与287日後 *	投与299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、統合失調症は治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
社内評価では、統合失調症は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

治験責任医師は、失神は治験薬と**おそらく関連あり**と判断した。
社内評価では、失神は治験薬と**関連の可能性あり**と判定された。

軟骨疾患、靭帯断裂、統合失調症、妄想型（被験者識別番号 141002）

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：23 歳）
性別：	男性
体重：	80 kg
身長：	178 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	経口	投与約1年前*	投与1日前*	365
アセナピン 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	経口	20[redacted]	投与250日後*	251

事象の詳細

被験者は本治験への参加前に同じ投与群で 52 週間の試験（ACTAMESA、25517 試験）を完了していた。
被験者は 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日より 25520 試験で治験薬の服用を開始した。 投与13日前* （25517 試験期間中）より、被験者は右膝痛を呈していた。 投与80日後* 、被験者は右膝関節の疼痛増強のため整形外科病棟に入院した。診断的関節鏡検査が実施され、被験者は右膝関節の軟骨病変（前十字靭帯の陳旧性断裂）（**軟骨疾患、靭帯断裂**）と診断された。 投与83日後* 、被験者は退院した。靭帯の選択的前部形成が計画された。外科手術まで、完全圧迫を伴う可動化及び筋肉増強を伴う集中的な理学療法が推奨された。
投与131日後* 、被験者は再入院し、計画されていた陳旧性靭帯断裂の外科的修復が実施された。投与133日後* 、被験者は後遺症（運動による術後疼痛増強）がみられるものの回復し、退院した。 投与284日後* 、右膝痛は軽快した。いずれの入院期間中も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235日後* より被験者は統合失調症の症状悪化を呈し、 投与239日後* 、被験者は精神科病棟に入院した。被験者の意識は清明かつクリアで、完全に見当識を保っていた。被験者の感情は不十分であった。被験者は悲しみと無力さを感じており、苛立ちやすく、不信感が非常に強かったが、会話中は笑っていた。典型的な機能障害及び被害妄想が存在した。被験者は妄想型統合失調症（**統合失調症、妄想型**）と診断され、治療のため治験薬が増量された。
投与250日後*、治験薬は無効のため中止され、被験者は治験から脱落した。 投与251日後* 、リスペリドンで被験者は治療された。被験者はリスペリドン投与中、座位中の重度の不安を訴えた。 投与284日後* 、被験者は退院した。 投与285日後* 、被験者は回復した。
本治験の前に（25517 試験中）、被験者は非心臓性胸痛のため 1 回入院した。

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
頭痛、間欠性	投与285日前*		軽度	なし	未回復	おそらくなし
既存の状態である右膝軟骨疾患の悪化	投与13日前*		中等度	なし	未回復	なし
統合失調症の症状悪化	投与235日後*		中等度	増量	未回復	おそらくなし

治験薬との関連性

治験責任医師は、軟骨疾患及び靭帯断裂は治験薬と**関連なし**と判断した。
社内評価では、軟骨疾患及び靭帯断裂は治験薬と**関連なし**と判定された。

治験責任医師は、統合失調症、妄想型は治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
社内評価では、統合失調症、妄想型は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

角膜炎（被験者識別番号 178006）

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：	82.5 kg
身長：	166 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	経口	投与361日前*	投与1日前*	361
アセナピン 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	経口	20[redacted]	投与539日後*	540

事象の詳細

被験者は本治験への参加前に同じ投与群で 52 週間の試験（ACTAMESA、25517 試験）を完了していた。
被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より 25520 試験で治験薬の服用を開始した。 投与483日後＊ 、被験者は左眼の疼痛及び炎症過程のため入院した。被験者は左眼の角膜炎（**角膜炎**）と診断され、グリセロール、マンニトール及びチモロールで治療された。治験薬の投与は継続された。 投与509日後＊ 、被験者は回復し退院した。

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、角膜炎は治験薬と**関連なし**と判断した。
社内評価では、角膜炎は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

統合失調症、自殺企図（被験者識別番号 180018）

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：	68.3 kg
身長：	181 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	経口	投与364日前*	投与1日前*	364
アセナピン 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	経口	20[redacted]	投与36日後*	37

事象の詳細

被験者は本治験への参加前に同じ投与群で 52 週間の試験（ACTAMESA、25517 試験）を完了していた。
被験者は 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日より 25520 試験で治験薬の服用を開始した。 投与36日後＊ 、被験者はナイフで腹部を刺して自殺を図った。被験者は胆嚢及び腹壁に傷を負った。同日、被験者は入院し統合失調症（**統合失調症**）及び自殺企図（**自殺企図**）と診断された。治験薬の投与は中止され（最終投与日 投与35日後＊ ）、被験者は治験から脱落した。被験者は開腹術、胆嚢切除、腹壁外傷の縫合及び腹腔ドレナージを受けた。被験者は術後呼吸不全を発現し、受動的酸素療法、呼吸器リハビリテーションを受けた。被験者の呼吸及び循環状態は安定した。 投与43日後＊ 、被験者は精神科病棟に転科した。 投与64日後＊ 、被験者は回復し退院した。
本治験の前に、被験者は自殺企図のため 1 回入院した。

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、統合失調症及び自殺企図は治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
社内評価では、統合失調症及び自殺企図は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

うつ病、転換性障害（被験者識別番号 181010）

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：	71.2 kg	
身長：	180 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	経口	投与364日前*	投与1日前*	363
アセナピン 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	経口	20[redacted]	投与573日後*	574

事象の詳細

被験者は本治験への参加前に同じ投与群で 52 週間の試験（ACTAMESA、25517 試験）を完了していた。
被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より 25520 試験で治験薬の服用を開始した。 投与411日後＊ 、被験者は不安を伴ううつ病を呈した。 投与412日後＊ 、被験者は自宅での口論の末に気分障害のため入院し、治験薬の投与は中断された。被験者は統合失調症の経過中のうつ病（**うつ病**）と診断された。被験者に対しロラゼパム及びジヒドロエルゴトキシンメシル酸塩で治療された。 投与414日後＊ 、治験薬の投与が再開された。 投与417日後＊ 、被験者はさらなる治療のため治験実施施設に転院した。 投与485日後＊ 、被験者は回復し退院した。
投与573日後＊ 、被験者は治験薬の服用を中止した。 投与578日後＊ 、被験者はクリニックに来院し直ちに治験来院検査を行うよう求めた。被験者は列に並んで待たなければならず、被験者は怒って救急車を呼ぶことを決め、別の病院に搬送された。被験者は芝居がかった感じで自殺念慮を報告したが、それらは入院直後には迅速に改善した。被験者はヒステリー反応（**転換性障害**）と診断され、リスペリドン及びミルタザピンで治療された。 投与600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
月経前症候群	投与18日前*		軽度	なし	未回復	おそらくなし
胸痛（非心臓関連性）	投与307日後*	投与314日後*	中等度	なし	回復	おそらくなし
不安	投与323日後*	投与323日後*	中等度	なし	回復	なし
不安	投与332日後*	投与333日後*	中等度	なし	回復	なし
気管支炎	投与335日後*	投与341日後*	中等度	なし	回復	なし
不安	投与340日後*	投与342日後*	中等度	なし	回復	なし
関節痛	投与341日後*	投与345日後*	軽度	なし	回復	なし
不安	投与348日後*	投与349日後*	中等度	なし	回復	なし
統合失調症の経過中のうつ病	投与411日後*	投与416日後*	重度	中断	回復、後遺症あり	なし
腹痛	投与418日後*	投与419日後*	軽度	なし	回復	なし
不安	投与418日後*	投与420日後*	中等度	なし	回復	なし
腹部高酸血症	投与418日後*	投与485日後*	中等度	なし	回復	なし
悪心	投与419日後*	投与424日後*	中等度	なし	回復	なし
不安	投与424日後*	投与424日後*	中等度	なし	回復	なし
不安	投与428日後*	投与428日後*	中等度	なし	回復	なし
副鼻腔炎	投与429日後*	投与442日後*	中等度	なし	回復	なし
パーキンソニズム	投与431日後*	投与466日後*	軽度	なし	回復	可能性あり
不安	投与432日後*	投与432日後*	中等度	なし	回復	なし
胸痛（非心臓関連性）	投与434日後*	投与438日後*	軽度	なし	回復	おそらくなし
歯痛	投与592日後*	投与594日後*	中等度	該当なし	回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、うつ病は治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
社内評価では、うつ病は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

治験責任医師は、転換性障害は治験薬と**関連なし**と判断した。
社内評価では、転換性障害は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

痙攣（被験者識別番号 181012）

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：	82.2 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	経口	投与363日前 *	投与1日前 *	363
アセナピン 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	経口	20[redacted]	投与556日後 *	557

事象の詳細

被験者は本治験への参加前に同じ投与群で 52 週間の試験（ACTAMESA、25517 試験）を完了していた。
被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より 25520 試験で治験薬の服用を開始した。　投与9日後 *　、被験者は全身発作を発現した。被験者は昏睡状態となり、同日入院した。脳波検査、MRI 又は CT スキャンは施行されなかった。心電図検査は正常であった。神経学的検査で、中枢神経系の局所的損傷の徴候は認められなかった。入院中に被験者はてんかん（**痙攣**）と診断された。しかし治験責任医師は、脳波検査が実施されていないためこの診断に同意しなかった。治験責任医師の意見では、発作はカフェインの過剰摂取により誘発されたとのことであった。被験者に対し酸素療法、マンニトール、フロセミド、メトプロロール、Euphyllin®（アミノフィリン）、等張液、クロルプロチキセン及びフェニトインで治療が行われた。被験者は、　投与9日後 *　の夕方及び　投与10日後 *　の朝は治験薬を服用していなかった。　投与10日後 *　の夕方に治験薬の投与が再開された。　投与10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
糖尿病	投与341日後 *		中等度	なし	未回復	可能性あり
糖尿	投与341日後 *		中等度	なし	未回復	なし
高血糖	投与341日後 *		中等度	なし	未回復	なし
傾眠	投与414日後 *	投与414日後 *	中等度	減量	回復	おそらくあり

治験薬との関連性

治験責任医師は、痙攣は治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。
社内評価では、痙攣は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。有害事象と治験薬との因果関係の評価は、経時的、臨床的及び文献的基準に基づく。

うつ病（被験者識別番号 181031）

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：	女性	
体重：	78.7 kg	
身長：	166 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	経口	投与364日前 *	投与1日前 *	364
アセナピン 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	経口	20[redacted]	投与356日後 *	357

事象の詳細

被験者は本治験への参加前に同じ投与群で 52 週間の試験（ACTAMESA、25517 試験）を完了していた。
被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より 25520 試験で治験薬の服用を開始した。 投与347日後* 、被験者は著明な精神遅滞、不眠症、不安を伴う著しい抑うつ状態となった。投与356日後*、被験者は入院し、うつ病（**うつ病**）と診断された。
投与356日後 * に治験薬の投与は中止され、被験者は治験脱落した。被験者に対しクロミプラミン、レボメプロマジン及びクロナゼパムで治療された。 投与404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
不眠症	投与117日後 *	投与365日後 *	中等度	なし	回復	おそらくなし
胃痛	投与124日後 *	投与125日後 *	中等度	中断	回復	おそらくなし
低カリウム血症	投与357日後 *	投与369日後 *	中等度	該当なし	回復	なし
右上肢痛	投与368日後 *	投与368日後 *	中等度	該当なし	回復	なし
背部痛	投与368日後 *	投与380日後 *	中等度	該当なし	回復	なし
歯随炎	投与372日後 *	投与380日後 *	中等度	該当なし	回復	なし
肝酵素上昇（ALAT）	投与387日後 *		軽度	該当なし	未回復	なし
静脈の循環機能低下	投与388日後 *		中等度	該当なし	未回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、うつ病は治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
社内評価では、うつ病は治験薬と**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

強迫性障害（被験者識別番号 190003）

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：23 歳）
性別：	男性
体重：	52 kg
身長：	177 cm
人種：	黒人又はアフリカ系アメリカ人

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 BID	10 ~ 20	mg	経口	投与364日前*	投与1日前*	363
アセナピン 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	経口	20[redacted]	投与139日後*	140

事象の詳細

被験者は本治験への参加前に同じ投与群で 52 週間の試験（ACTAMESA、25517 試験）を完了していた。
被験者は 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日より 25520 試験で治験薬の服用を開始した。 投与56日後* より、被験者はいくつかの儀式的行動を始め、治験責任医師により統合失調症の徴候と判断された。これらの儀式は時間と共に悪化した。
投与105日後*、被験者は入院した。被験者は強迫性障害の重度の症状（**強迫性障害**）、特に強迫性の洗浄を示した。これにより自傷した顔面及び体に感染のリスクを伴う擦過傷が生じた。治験薬の投与は継続され、被験者は治験継続した。被験者は fluoxetine 及び行動療法で治療された。 投与114日後* 、被験者は退院した。被験者は回復したが後遺症がみられた（強迫性障害の継続、ただし中等度に改善した）。
退院後も強迫性障害は継続したが、中等度であった。 投与139日後* 、治験薬の投与が中止された。同日、治験責任医師が被験者を診療し、被験者は重度の強迫性障害の症状のため治験から脱落した。 投与145日後* 、被験者は強迫性障害（**強迫性障害**）のため再度入院した。被験者は fluoxetine、ハロペリドール、ロラゼパム、zoplicone 及び行動療法で治療された。 投与163日後* 、被験者は退院した。被験者は回復したが後遺症がみられた（強迫性障害は依然として中等度であった）。被験者は自身の症状をより良好にコントロールしていると報告された。

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
左室肥大	投与168日前*		軽度	なし	未回復	おそらくあり
体重増加	同日*		中等度	なし	未回復	おそらくあり
前額擦過傷（自傷）	投与49日後*	投与71日後*	中等度	なし	回復	なし
強迫性障害	投与53日後*	投与84日後*	中等度	なし	回復	おそらくあり
顔面擦過傷（自傷）	投与84日後*	投与106日後*	中等度	なし	回復	なし
強迫性障害	投与85日後*	投与112日後*	重度	なし	回復	おそらくあり
陰茎擦過傷（自傷）	投与104日後*	投与106日後*	中等度	なし	回復	なし
不眠症	投与110日後*	投与111日後*	中等度	なし	回復	なし
強迫性障害	投与113日後*	投与139日後*	中等度	なし	回復	おそらくあり
食欲不振	投与131日後*		軽度	なし	未回復	なし
嘔吐	投与139日後*	投与139日後*	軽度	なし	回復	なし
悪心	投与139日後*	投与141日後*	軽度	なし	回復	なし
強迫性障害	投与139日後*	投与162日後*	重度	中止	回復	おそらくあり
不眠症	投与143日後*	投与155日後*	中等度	該当なし	回復	なし
強迫性障害	投与163日後*		中等度	該当なし	未回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、1 回目の強迫性障害は治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。
社内評価では、1 回目の強迫性障害は治験薬とおそらく関連なしと判定された。被験者が発現した強迫性障害は、被験者の基礎疾患の結果である可能性が高い。抗精神病薬が全ての事象に有効性を示すわけではない。我々の見解では、症状の悪化／増悪は治験薬よりも治療を受けている基礎疾患によって生じる可能性の方が高い。
治験責任医師は、2 回目の強迫性障害は治験薬と**関連なし**と判断した。
社内評価では、2 回目の強迫性障害は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

激越、落ち着きのなさ、攻撃性（被験者識別番号 193013）

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：	62.2 kg
身長：	176 cm
人種：	黒人又はアフリカ系アメリカ人

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 BID	10 ~ 20	mg	経口	投与364日前*	投与1日前*	364
アセナピン 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	経口	20[redacted]	投与127日後*	128

事象の詳細

被験者は本治験への参加前に同じ投与群で 52 週間の試験（ACTAMESA、25517 試験）を完了していた。
被験者は 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日より 25520 試験で治験薬の服用を開始した。　投与84日後*　、被験者は激越（**激越**）及び落ち着きのなさ（**落ち着きのなさ**）のため入院した。治験薬の投与は継続された。　投与106日後*　、被験者は回復し退院した。
投与127日後*　、被験者は激越及び攻撃性（**攻撃性**）のため入院した。同日、治験薬の投与は中止され、被験者は治験から脱落した。被験者はハロペリドールで治療された。　投与174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

治験責任医師は、激越及び落ち着きのなさは治験薬と**関連なし**と判断した。
社内評価では、激越及び落ち着きのなさは治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

治験責任医師は、攻撃性は治験薬と**関連なし**と判断した。
社内評価では、攻撃性は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

統合失調症、カタトニー（被験者識別番号 228009）

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：	88.2 kg
身長：	175 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	経口	投与362日前*	投与1日前*	362
アセナピン 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	経口	20[redacted]	投与63日後*	64

事象の詳細

被験者は本治験への参加前に同じ投与群で 52 週間の試験（ACTAMESA、25517 試験）を完了していた。
被験者は 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日より 25520 試験で治験薬の服用を開始した。　投与55日後*　、被験者は統合失調症の増悪（**統合失調症**）のため入院した。　投与63日後*　、治験薬の投与は中止された。被験者に対し、ハロペリドール、ジアゼパム及びリスペリドンで治療された。被験者の状態は改善し、治験実施施設への転院が計画された。
しかし　投与82日後*　、被験者はカタトニー（**カタトニー**）を発現し、入院を延長しなければならなかった。被験者は、コカルボキシラーゼ、チアミン、グルコース、アスコルビン酸、ピラセタム、cinnarizine、ブロモクリプチン及び電気ショック療法で治療された。投与106日後*　、被験者はカタトニーから回復し退院した。　投与162日後*　、被験者は統合失調症の増悪から回復した。

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
眼球乾燥症	投与25日前*		軽度	なし	未回復	おそらくなし
背部痛	投与24日後*	投与35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、統合失調症及びカタトニーは治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
社内評価では、統合失調症及びカタトニーは治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

肺塞栓症、動脈硬化症（被験者識別番号 241041）

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：57 歳）
性別：	女性	
体重：	52 kg	
身長：	158 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	経口	投与364日前*	投与1日前*	364
アセナピン 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	経口	20[redacted]	投与105日後*	106

事象の詳細

被験者は本治験への参加前に同じ投与群で 52 週間の試験（ACTAMESA、25517 試験）を完了していた。
被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より 25520 試験で治験薬の服用を開始した。 投与105日後* 14 時 30 分、被験者は胸郭上部及び顔面にチアノーゼを発現し、呼吸困難となった。臨床死となった際、被験者は救急医による診察を受けていた。蘇生処置が実施された（nikethamide、プレドニゾロン、塩化ナトリウム等張液、リドカイン、テオフィリン、アトロピン、エピネフリン、ドパミン、塩化カルシウム、chloropyramine による治療を含む）：心臓活動及び呼吸が回復し、被験者は ICU に転床し、複数の薬剤で治療された（生理食塩水、アミノフィリン、ヘパリン、ファモチジン、塩酸チアミン、ピリドキシン、フロセミド、セフォタキシム、ベラパミル、アスパラギン酸カリウム、アスパラギン酸マグネシウム、デキサメタゾン及びチトクロム C を含む）。
当初は被験者のアナフィラキシーショックの発現が疑われた。その後、診断は肺動脈の血栓塞栓症（**肺塞栓症**）及び散在性の動脈硬化症（**動脈硬化症**）に変更された。被験者は昏睡状態で、脳浮腫、蘇生後症候群及び脳症の徴候が認められた。 投与109日後* 8 時 25 分、被験者は急性循環停止を発現し、蘇生を試みたが 投与109日後* 8 時 55 分に死亡した。
剖検報告書において、心血管障害及び脳血管障害を伴うグレード 3 の全身性アテローム性動脈硬化症のため死亡と確認された。
この試験の前に（25517 試験中）、被験者は統合失調症の悪化のため入院した。この重篤な有害事象発現時には被験者は未回復で、入院継続中であった。

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
不眠症	投与69日前*	投与10日後*	軽度	なし	回復	おそらくなし

治験薬との関連性

治験責任医師は、統合失調症は治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
社内評価では、統合失調症は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

治験責任医師は、肺塞栓症及び動脈硬化症は治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
社内評価では、肺塞栓症及び動脈硬化症は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

人工流産、妊娠時曝露（被験者識別番号 242008）

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： 女性
体重： 55.1 kg
身長： 171 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	経口	投与364日前*	投与1日前*	364
アセナピン 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	経口	20[redacted]	投与314日後*	315

事象の詳細

被験者は本治験への参加前に同じ投与群で 52 週間の試験（ACTAMESA、25517 試験）を完了していた。
被験者は 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日より 25520 試験で治験薬の服用を開始した。 投与311日後* 、被験者は妊娠 3 週目に治療的流産（**人工流産**）を受けた（**妊娠時曝露**）。被験者は入院しなかった。被験者は妊娠を治験責任医師に報告しなかった。被験者は避妊法を使用していなかった。 投与311日後* 、被験者は回復した。 投与314日後* 、治験薬の投与は中止された（治験依頼者の判断）。

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
うつ病	投与63日後*	投与98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、妊娠時曝露及び人工流産は治験薬と**関連なし**と判断した。
社内評価では、妊娠時曝露及び人工流産は治験薬と**関連なし**と判定された。

心不全（被験者識別番号 246021）

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：57 歳）
性別： 男性
体重： 59 kg
身長： 169 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	経口	投与363日前*	投与1日前*	363
アセナピン 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	経口	20[redacted]	投与65日後*	66

事象の詳細

被験者は本治験への参加前に同じ投与群で 52 週間の試験（ACTAMESA、25517 試験）を完了していた。
被験者は 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日より 25520 試験で治験薬の服用を開始した。 投与66日後* 、被験者は睡眠中に死亡した。剖検が実施されたが、剖検報告書は得られなかった。死因は急性心不全（**心不全**）と評価された。その他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
うつ病	投与1日後*	投与13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、心不全は治験薬と**関連なし**と判断した。
社内評価では、心不全は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

統合失調症、激越、統合失調症、妄想型（被験者識別番号 250005）

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：20 歳）
性別： 男性
体重： 65 kg
身長： 181 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 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	経口	投与約1年前*	投与1日前*	366
アセナピン 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	経口	20[redacted]	投与319日後*	320

事象の詳細

被験者は本治験への参加前に同じ投与群で 52 週間の試験（ACTAMESA、25517 試験）を完了していた。
被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より 25520 試験で治験薬の服用を開始した。 投与41日前* 、被験者は興奮及び統合失調症の悪化を呈した。 投与41日前* 、被験者は入院し統合失調症の悪化（**統合失調症**）及び興奮（**激越**）と診断された。 投与40日前* に治験薬の投与は中断され、 投与38日前* に再開された。 投与30日後* 、被験者は回復し退院した。
投与251日後* 、被験者は統合失調症の悪化、不眠症、興奮及び攻撃性のため再入院した。被験者は統合失調症、妄想型（**統合失調症、妄想型**）と診断された。治験薬の投与は継続され、被験者はハロペリドール、Aminazinum®（クロルプロマジン）及び Dimedrolum®（ジフェンヒドラミン）で治療された。 投与350日後* 、被験者は回復し退院した。
本治験の前に（25517 試験中）、被験者は統合失調症、妄想型のため 1 回入院した。

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
体重増加	投与112日前*		中等度	なし	未回復	可能性あり
激越	投与21日後*	投与313日後*	中等度	なし	回復	なし
不眠症	投与164日後*		中等度	なし	未回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、統合失調症及び激越は治験薬と**関連なし**と判断した。
社内評価では、統合失調症及び激越は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

治験責任医師は、統合失調症、妄想型は治験薬と**関連なし**と判断した。
社内評価では、統合失調症、妄想型は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

2.7.6.56 25543 試験【5.3.5.1-17】

治験の表題	A Multicenter, Double-Blind, Flexible-Dose, 6-Month Trial Comparing the Efficacy and Safety of Asenapine With Olanzapine in Stable Subjects With Predominant, Persistent Negative Symptoms of Schizophrenia
治験依頼者	Organon and [redacted]（途中から Organon のみ）
治験責任医師名	[redacted]を含む計 77 名
実施医療機関	[redacted]を含む全 77 施設（割付被験者の登録は 72 施設） 実施国：ドイツ、フランス、ハンガリー、ポーランド、オーストラリア、チェコ、デンマーク、スペイン、フィンランド、イギリス、イタリア、スウェーデン、南アフリカ、ノルウェー、ルーマニア、ロシア
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：

陰性症状が優勢な統合失調症患者を対象としてアセナピン 5 ~ 10 mg 1 日 2 回投与の有効性をオランザピン 5 ~ 20 mg 1 日 1 回投与と比較する。

副次目的：

陰性症状が優勢な統合失調症患者の社会心理的機能へのアセナピンの有効性をオランザピンと比較する。

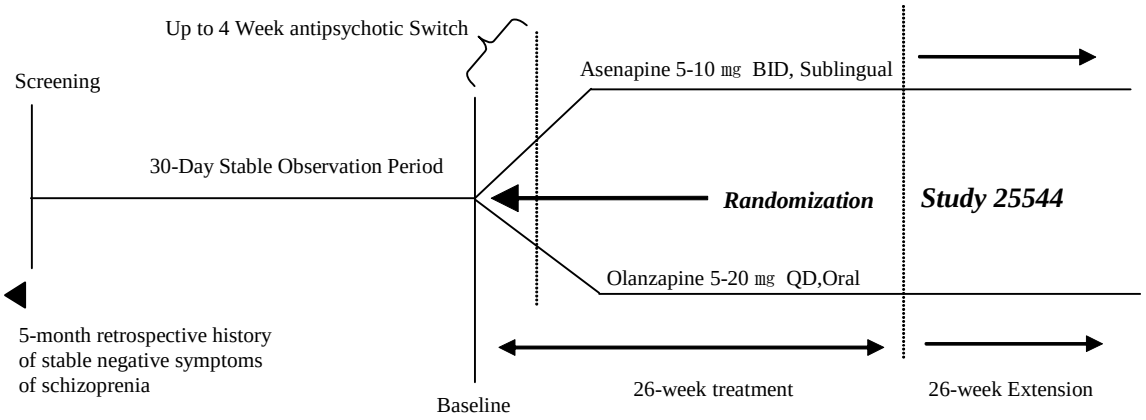
そのほか、以下の項目についてアセナピンの治療効果をオランザピンと比較する。

- 統合失調症の他の症状尺度（陽性症状、思考解体、敵意／興奮、不安／抑うつ、総合精神病理）
- 安全性及び忍容性（実施医療機関における眼科検査を含む）
- 患者の Quality of life（QOL）及び機能
- 認知機能

治験方法

本治験は、陰性症状が優勢な統合失調症患者を対象とした無作為化、二重盲検、多施設共同の第 III 相試験であった。

本治験は、30 日間の観察期と 26 週間の二重盲検投与期（4 週間までの漸減漸増期と 22 週間の単独治療期）で構成された。本治験を終了し、継続投与試験（25544 試験）に参加した被験者は更に 26 週間の投与を継続した。本治験を終了し、継続投与試験に参加しなかった被験者には、投与終了時から 7 日後に追跡調査を実施した。また、投与終了時から 30 日後に被験者へ連絡し、この間に重篤な有害事象が発現したかどうか、あるいは未回復の重篤な有害事象の状況について確認した。



被験者数（計画時及び解析時）

・計画時

444 名（アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群、各 222 名）

・解析時

- 同意取得数: 576 名
- 二重盲検投与期割付数: 481 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 241 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 240 名）
- All-Subjects-Treated group（AST 集団）: 481 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 241 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 240 名）
- Intent-to-Treat group（ITT 集団）: 433 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 216 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 217 名）

被験者数の設定根拠

陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS）の陰性症状に関するサブスケール（PANSS サブスケール陰性症状）と陰性症状評価尺度（Negative Symptoms Assessment; NSA）を対応づけたアセナピンの先行試験のデータより、アセナピンとオランザピンの NSA 変化量の群間差を 2 点、標準偏差を 7.5 点としたとき、検出力 80%でオランザピンとの差を検出するためには各群 222 名の被験者が必要であった。本治験は、中間解析で effect size 及び分散の仮定を再評価するアダプティブデザインを起用した。アダプティブデザインには、タイプ I エラーをコントロールするために Cui, Hung, Wang の方法[1)]を適用し、必要に応じて被験者数を訂正するための条件を加えた。

1) Cui L, Hung HM, Wang SJ. Modification of sample size in group sequential clinical trials. Biometrics 1999; 55:853-57

対象及び主要な選択・除外基準

選択基準

・年齢、性別

(1) 18 歳以上

(2) 男女（女性の場合、授乳中及び妊娠中でないこととし、治験責任医師が容認した適切な避妊法を実施しているか妊娠可能でないこと）

・手順に関する要件

(3) スクリーニング実施前に同意書に署名する

(4) 治験責任医師、治験スタッフ、インフォームドコンセントで十分理解できる

(5) 介護者又は特定の責任を負える人間（又は代諾者）がいる（家族、ソーシャルワーカー、社会福祉士、看護師など）

・診断

(6) Mini International Neuropsychiatric Interview に基づく、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-Revised; DSM-IV-TR）により定義された妄想型（295.30）、解体型（295.10）、緊張型（295.20）、残遺型（295.60）、鑑別不能型（295.90）の統合失調症と診断されている

(7) スクリーニング時及びベースライン時の PANSS サブスケール陰性症状評価尺度が 20 点以上で、PANSS Marder 陰性症状因子のうち 3 項目以上のスコアが 4 点以上である

(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評価尺度が PANSS サブスケール陰性症状評価尺度より低い

(9) スクリーニング開始前 5 ヶ月間の症状が以下のように安定している

- 統合失調症の症状に著しい変化がない（治療薬又は治療薬の投与量の変更が許容される）
- 過去 5 ヶ月間に統合失調症のために入院していない
- 過去 5 ヶ月間に統合失調症の悪化のために精神科の治療レベルが高くなっていない
- 過去 5 ヶ月間に統合失調症の悪化のために拘禁、収監されていない

除外基準

・医学的状態

(1) 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（腎臓、肝臓、内分泌、呼吸器、心血管、血液、免疫、脳血管、BMI が 18.5 未満又は 35 より大きい、悪性腫瘍）を有し、安全性・有効性が適切に評価できないと治験責任医師により判断される

(2) スクリーニング時に臨床検査値、バイタルサイン、身体学的検査、心電図に臨床的に重要な異常がある

(3) スクリーニング時に血清妊娠検査が陽性であるか授乳中である、又は治験期間中に妊娠を希望している

(4) 狭隅角緑内障である

(5) 幼少期以降も痙攣性疾患を有する又は痙攣予防のための抗痙攣薬を服用している

(6) HIV 検査が陽性である

(7) 悪性症候群の既往がある

・精神疾患

(8) 簡約版錐体外路症状評価尺度（Extrapyramidal Symptom Rating Scale Abbreviated; ESRS-A）の全体的パーキソニズム評価が 3 点以上である

(9) 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）の評価が 9 点以上で定義されるうつ症状を有する

(10) 妄想、幻覚による行動、興奮、誇大性、猜疑心／迫害感の項目などの PANSS サブスケール（陽性症状）の 2 項目以上の評価が 4 点以上である

(11) 薬物乱用による精神病性障害又は行動障害を有する

(12) スクリーニング開始前の 5 ヶ月間に、DSM-IV-TR により薬物乱用（又は薬物依存）と診断された。ただし、ニコチンは除く

(13) 統合失調症以外の第 I 軸精神障害を合併している。又はうつ病などの統合失調症以外の一次診断がされている

(14) 精神遅滞又は重度の器質性脳症候群と診断されている

(15) 自傷行為又は他者を傷つける恐れがある
(16) スクリーニング時に InterSePT Scale for Suicidal Thinking Modified version（ISST-modified）の項目 7、10、11 のいずれかが 2 点である
・薬物治療
(17) 直近 5 ヶ月間のうち 3 ヶ月以上、適量のオランザピンで治療されたことがあり、陰性症状の治療に対して効果不十分である
(18) オランザピンに対して過敏症歴がある
(19) 直近 5 ヶ月間に、薬剤抵抗性の統合失調症のためにクロザピンで治療されたことがある（薬剤抵抗性：クロザピンの処方前に 2 種類以上の抗精神病薬で効果不十分である）
(20) スクリーニング開始前 5 ヶ月間に、第 I 軸のうつ病の治療目的で抗うつ薬又は気分安定剤を使用した、又は、臨床的に不安定なうつ症状のために抗うつ薬を使用したか投与量を変更した
(21) 過去にアセナピンの治験に参加したことがある
(22) ベースライン前 30 日以内に治験薬を服用したことがある
(23) 高用量のベンゾジアゼピンでの治療が必要である（高用量：1 日 4 mg 以上のロラゼパム又はこれと等価な薬剤）
(24) 治験責任医師が本治験への参加を不適当と判断した
・上記の除外基準に抵触する場合でも以下の除外基準（25）及び（26）の両方に該当する患者は無作為化対象とする
(25) スクリーニング時からベースラインまでの期間で Clinical Global Impressions - Severity of illness（CGI-S）スコアが同じ評価である
(26) ベースライン時の PANSS 合計スコア及び PANSS サブスケール; 陰性症状（Marder 因子）スコアがスクリーニング時の±20%以内である。

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 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
・アセナピンとアセナピンプラセボは [redacted]以内に崩壊する見分けがつかない舌下錠
・オランザピン 5 mg とオランザピン 5 mg プラセボは見分けがつかないフィルムコート錠
・オランザピン 10 mg とオランザピン 10 mg プラセボは見分けがつかないフィルムコート錠

投与方法

1) 観察期開始時 ~ 漸減漸増期

被験者は、観察期開始時から少なくとも Day 1 までは前治療薬を継続して服用した。その後、二重盲検投与期で投与群に割り付け、Day 1 から治験薬投与開始後前治療薬の漸減を試みた。漸減漸増期間は 14 日以内を推奨したが、必要な場合は最大 28 日間まで許容した。

2) 二重盲検投与期

投与群への割付後の治験薬の投与スケジュールを以下に示した。

投与群	N	薬剤名	剤型	開始用量	用量幅	投与期間	継続投与試験
1	222	アセナピン	速崩性の錠剤	5 mg SL BID × 1 week	5-10 mg SL BID	26 週間	26 週間
2	222	オランザピン	フィルムコートの錠剤	10 mg PO QD × 1 week	5-20 mg PO QD	26 週間	26 週間

Source: CSR Table 3

BID = 1 日 2 回、PO = 経口投与、QD = 1 日 1 回、SL = 舌下投与

二重盲検投与期での投与方法はダブルダミー法を採用した。二重盲検投与期で投与群に割り付けた全ての被験者は、Day 1 の朝から治験薬の服用を開始した。各被験者が服用する 1 日用量は、3 錠のフィルムコート錠（オランザピン 5 mg 錠、オランザピン 10 mg 錠、又はそのプラセボ）と、2 錠の速崩性舌下錠（アセナピン 5 mg 錠、アセナピン 10 mg 錠、又はそのプラセボ）の組合せで構成された。フィルムコート錠は 1 日 1 回、おおよそ午前 9 時に服用した。速崩性舌下錠は 1 日 2 回、おおよそ午前 9:00 と午後 9:00 に服用した。治験薬は自己投与することとし、その補助を介護者が行った。フィルムコート錠は、水と一緒に服用した。速崩性舌下錠はフィルムコート錠の後に服用し、服用後少なくとも 10 分間は食事、水、喫煙を禁止した。

・ オランザピン 5-20 mg QD 群の被験者は、投与開始後 1 週間はオランザピン 10 mg を 1 日 1 回服用し、2 週目以降はオランザピン 5-20 mg を 1 日 1 回服用した。
・ アセナピン 5-10 mg BID 群の被験者は、投与開始後 1 週間はアセナピン 5 mg を 1 日 2 回服用し、2 週目以降はアセナピン 5 mg 又は 10 mg を 1 日 2 回服用した。
・ 2 週目以降の各投与群の用量は、治験責任医師のみの判断で変更可能であった。用量の変更は、被験者の来院時に被験者の症状及び忍容性に基づいて判断した。ただし、容認し得ない有害事象が発生し緊急の場合には来院を待たずに用量を変更することができた。

治療期間

二重盲検投与期間：26 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

全ての有効性評価は朝の治験薬服用後 1 ~ 10 時間で実施した。

・ 有効性
  - NSA：16 項目からなる統合失調症の陰性症状を評価するための臨床評価尺度
  - PANSS：30 項目からなる統合失調症の症状を評価するための臨床評価尺度
  - CGI-S：7 段階で評価される統合失調症の臨床全般重症度尺度
  - Clinical Global Impressions - Improvement（CGI-I）：7 段階で評価される統合失調症の臨床全般改善度尺度
  - CDSS：9 項目からなる統合失調症患者のうつ症状を評価するための臨床評価尺度

- CNS Vital Signs Neurocognitive Test Battery：作業記憶、視覚記憶、言語記憶及び学習、処理のスピード、注意、不眠、論理的思考、問題解決、社会的認知の認知領域を評価するための神経心理学試験で構成される電子的認知評価バッテリ

・Quality of Life（QOL）の評価
- Quality of Life Scale（QLS）：21 項目からなる心理社会的機能を評価するための臨床評価尺度（対人関係、役割遂行、精神内界、共通の目標、活動）
- Level of Function Scale（LOF）：9 項目からなる機能的アウトカムを評価するための臨床評価尺度
- Personal Evaluation of Transitions and Treatments（PETiT）：30 項目からなる治療に対する患者の主観的体験の評価を行う質問票（薬剤を評価するためのサブスケールを含む）
- Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire（Q-LES-Q）の Leisure Time Activities and Social Relations Subscales：患者の余暇活動への関わり及び他人との交流を評価するための Q-LES-Q の 2 つの患者記入式サブスケールからなる評価尺度
- Client Services Receipt Inventory：医療施設の職員が、過去 3 ヶ月以上にわたり患者が使用したリソースを評価するために使用する、インタビューに基づく評価尺度

・安全性
- 安全性は併用薬の使用状況、有害事象のモニタリング、体重、腹囲、バイタルサイン、身体学的検査、心電図、プロラクチンの測定値、グルコース代謝及び脂質代謝を含む臨床検査値などの結果から評価した。
- 錐体外路症状は ESRS-A により評価した。
- 視覚評価は、選出した医療機関で視力、視野及び色覚を評価した。評価はベースライン（又は観察期間中）と Day 182 に実施した。全ての視覚評価は現地の眼科医より指導を受けた。

・治験終了後の評価

本治験を終了し、継続投与試験に参加しなかった被験者には、投与終了時から 7 日後に追跡調査を実施した。この段階では、全ての併用薬及び新たに発生したか継続中の有害事象を記録した。また、治験終了時から 30 日後に被験者へ連絡し、この間に重篤な有害事象が発現したかどうか、あるいは未回復の重篤な有害事象の状況について確認した。

統計手法

・有効性に関する主要評価項目
- 有効性に関する主要評価項目は、NSA の合計スコアのベースライン時から 26 週後までの変化量とした。本解析では、反復測定データに対する混合効果モデル（Mixed Model for Repeated Measures; MMRM）を適用し、アセナピンをオランザピンと比較した。全ての仮説検定は有意水準 $\alpha = 0.05$（両側）で行った。
- NSA の合計スコアのベースライン時から各来院時までの変化量の感度分析を、ベースラインの NSA 合計スコア及び陰性症状の持続時間を共変量とした共分散分析（Analysis of Covariance; ANCOVA）により実施した。感度分析は、欠測値に Last Observation Carried Forward（LOCF）を適用したデータと、観測値（Observed Case; OC）のみを用いたデータの 2 つの方法で実施した。

・副次評価項目
- 主要な副次評価項目は、QLS 合計スコアのベースライン時からの変化量とし、MMRM を用いて解析した。更に、QLS の合計スコアのベースライン時から各来院時までの変化量の感度分析を、ベースラインの QLS 合計スコア及び陰性症状の持続時間を共変量とした

ANCOVA を用いて実施した。感度分析は、LOCF データ及び OC データの 2 つの方法で実施した。

・その他の副次評価項目

- その他の副次評価項目は、PANSS、CDSS、CNS vital signs、PETiT、LOF、Q-LES-Q、CGI-S、CGI-I、CGI-I レスポンダー（“著明改善”及び“中等度改善”と評価された被験者を CGI-I レスポンダーと定義した）、CGI-I レスポンダーと最初に評価されるまでの時間、とした。
- PANSS、CDSS、CGI-S は MMRM を用いて、アセナピン 5-10mg BID 群をオランザピン 5-20mg QD 群と比較した。更に LOCF データ及び OC データでの解析も行った。
- CNS vital signs、PETiT、LOF、Q-LES-Q は LOCF データ及び OC データを適用した解析を行った。
- CGI については記述統計量を算出し、CGI の反応割合について Cochran-Mantel-Haentzel 検定により投与群を比較した。
- 初めて CGI-I レスポンダーと評価されるまでの時間は、Kaplan-Meier (KM) product limit method 及び Cox's proportional hazard model を用いて、投与群を比較した。陰性症状の持続時間を層別因子とした層別解析も行った（層別因子の区分：2 年以下、2 年より長い）。

・実施医療機関の統合

割付被験者数が 10 名に満たない実施医療機関がある場合は、国内で実施医療機関の割付被験者数が最も少ない実施医療機関から順番にデータを統合し、被験者数が 10 名以上になる集団を新たに作成した（統合した実施医療機関）。国内の実施医療機関のデータを統合した結果 10 名以上に満たなかった場合は、同様の方法で、新たな実施医療機関が 10 名以上になるまで同じ地域内で隣国の実施医療機関と統合し、解析に用いた。

中間解析

被験者数を設定する effect size 及び分散の仮定を再評価するために中間解析を実施した。中間解析は、120 名の被験者の Day 182 時点の NSA 及び QLS のデータを入手した場合か、120 名の被験者が治験を中止した場合に実施することとした。被験者数の変更の要否を決定するためのデータ解析及び解析結果の評価は、[redacted] 社、Organon 社及び [redacted] 社の外部かつ中立な立場の組織である中間解析審査委員会が行った。本治験では、タイプ I エラーの増加を防ぐために Cui, Hung, Wang らのアダプティブの方法[1)]を適用した。

1) Cui L, Hung HM, Wang SJ. Modification of sample size in group sequential clinical trials. Biometrics 1999; 55:853-57.

治験チームの主要なメンバーには、治験データが固定されるまで盲検を解除しなかった。中間解析審査委員会のメンバー及び独立した解析チームの帳票の作成担当者にのみ、データの固定前に盲検を解除した。実施医療機関のスタッフ及び被験者には、継続投与試験である 25544 試験が完了するまで盲検を解除しなかった。

解析計画の変更

データベースを固定する前に、主要な有効性評価項目の解析手法を、LOCF データを用いた ANCOVA から MMRM 解析に変更した。変更の理由は、過去のアセナピンの治験での欠測値のパターンが完全にランダム（missing completely at random; MCAR）ではなかったためである。

加えて、ITT 集団では、過去にアセナピンの治験への参加歴があった被験者 2 名と、データが科学的に不正であると認められた 3 施設（施設番号 111、157、102）の被験者を除外したため、被験者数が AST 集団よりも少なかった。

要約-結論：

2.7.6.56.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.56-1に示した。同意取得した 576 名についてスクリーニングし、そのうち 481 名がエントリー基準を満たし、241 名をアセナピン 5-10 mg BID 群に、240 名をオランザピン 5-20 mg QD 群に無作為に割り付けた。割り付けられた全ての被験者は、少なくとも 1 回は治験薬を服用した（AST 集団）。

二重盲検投与期を完了した被験者はアセナピン 5-10 mg BID 群 64.7%（156/241 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 80.4%（193/240 名）であった。中止理由は、アセナピン 5-10 mg BID 群では有害事象又は重篤な有害事象の発現による中止が最も多かった（アセナピン 5-10 mg BID 群 : 14.9%（36/241 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群：7.5%（18/240 名））。一方、オランザピン 5-20 mg QD 群では同意撤回が最も多かった（アセナピン 5-10 mg BID 群 : 12.9%（31/241 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群：7.9%（19/240 名））。有害事象又は重篤な有害事象の発現により中止した被験者のうち、統合失調症に関連する有害事象又は重篤な有害事象により中止した被験者はアセナピン 5-10 mg BID 群で 9.1%（22/241 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 2.5%（6/240 名）であった。

表 2.7.6.56-1 被験者の内訳

	アセナピン 5-10 mg BID	オランザピン 5-20 mg QD
Subject Disposition	n (%)	n (%)
Subjects Screened	576	
Withdrew During Screening	95	
Did not meet criteria	48	
Adverse Event	5	
Withdrew Consent	25	
Lost to follow-up	3	
Randomized Subjects	241	240
All-Subjects-Treated [a)]	241	240
Intent-to-Treat [b)]	216	217
Withdrew During Double-Blind, n (%) [c)]	85 (35.3)	47 (19.6)
Adverse Event	36 (14.9)	18 (7.5)
Worsening of schizophrenia: Yes	22 (9.1)	6 (2.5)
Worsening of schizophrenia: No	14 (5.8)	12 (5.0)
Lack of Efficacy	7 (2.9)	5 (2.1)
Withdrew Consent	31 (12.9)	19 (7.9)
Lost to follow-up	4 (1.7)	1 (0.4)
Other	7 (2.9)	4 (1.7)
Completed Double-Blind	156 (64.7)	193 (80.4)
Continuted into extension	134 (55.6)	172 (71.7)
Not continuted into extension	22 (9.1)	21 (8.8)
Did not meet criteria	4 (1.7)	3 (1.3)
Did not Consent	13 (5.4)	17 (7.1)
Missing	5 (2.1)	1 (0.4)

Source: CSR Table6

a) 無作為割り付けされ、治験薬を 1 回以上服用した被験者数

b) 無作為割り付けされ、治験薬を 1 回以上服用し、ベースライン以降の NSA 合計スコアのデータが 1 つ以上ある被験者

c) 投与終了時の CRF に治験責任医師が記載した内容に基づく

2.7.6.56.1.1 治験期間中の被験者の盲検解除

治験期間中に 5 名の被験者の盲検を解除した。盲検を解除した理由を表 2.7.6.56-2に示した。各被験者の盲検は、Organon 社の医薬安全調査部が重篤な有害事象を当局に報告する目的で解除し、治験チーム及び治験責任医師には盲検化されたままであった。これらの被験者に関するデータは全て適切なデータセットに含めた。

表 2.7.6.56-2 25543 試験で盲検を解除した被験者

被験者識別番号	性別/年齢	投与群	医師記載名	基本語	器官別大分類	転帰
125005	男性/65	アセナピン 5-10 mg BID	Completed suicide	自殺既遂	精神障害	死亡
121002	男性/29	オランザピン 5-20 mg QD	Interstitial nephritis	尿細管間質性腎炎	腎および尿路障害	未回復
118004	男性/45	オランザピン 5-20 mg QD	Exacerbation of schizophrenia of paranoid type	統合失調症、妄想型	精神障害	回復
111008	男性/29	アセナピン 5-10 mg BID	Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	心臓障害	回復
121012	女性/65	アセナピン 5-10 mg BID	New onset AV block [first degree]	第一度房室ブロック	心臓障害	回復

Source: CSR Table7
MedDRA ver. 10.0（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

治験実施計画書から逸脱した 2 名の被験者は過去に、他のアセナピンの治験への参加歴があった。逸脱した2名の内訳を表 2.7.6.56-3に示した。この2名は有効性の評価である ITT 集団から除外した。しかし、安全性の評価である AST 集団には含めた。

選択基準、除外基準から逸脱した被験者の内訳を表 2.7.6.56-4に示した。

表 2.7.6.56-3 過去に他のアセナピンの治験への参加歴がある被験者の内訳

被験者	25543 試験の被験者識別番号		25543 試験への参加日	他のアセナピンの治験の参加期間（他の治験識別番号）
	アセナピン 5-10 mg BID	オランザピン 5-20 mg QD		
1		194002	20[redacted]	25517 試験: 20[redacted]-20[redacted] 25520 試験: 20[redacted]-20[redacted]
2	194003		20[redacted]	25517 試験: 20[redacted]-20[redacted] 25520 試験: 20[redacted]-20[redacted]

Source: CSR Table8

表 2.7.6.56-4 選択/除外基準から逸脱した被験者の内訳

	アセナピン 5-10 mg BID	オランザピン 5-20 mg QD	被験者識別番号
Criterion	n	n	
Subject does not meet exclusion 9	0	1	151002
Subject does not meet exclusion 10	0	1	121010
Subject does not meet exclusion 19	0	1	159002
Subject does not meet exclusion 21	0	1	194002
Subject does not meet exclusion 21	1	0	194003
Subject does not meet inclusion 7	1	0	150001
Subject does not meet exclusion 2	0	1	140004
Subject does not meet exclusion 20	1	0	147002
Subject does not meet exclusion 10	1	0	148003
Subject does not meet exclusion 20	1	0	158005
Subject does not meet exclusion 20	1	0	159003

Source: CSR Table9

2.7.6.56.2 人口統計学的特性

無作為割り付けされた後に 1 回以上二重盲検投与期の治験薬を服用した AST 集団の 481 名の人口統計学的特性を表 2.7.6.56-5に示した。全体の平均年齢は 40.5 歳（最小値 18 歳、最大値 73 歳）であった。最も人数が多い年齢カテゴリーは両群とも 18 ~ 64 歳で、65 歳以上はアセナピン 5-10 mg BID 群で 4.1%（10/241 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 2.1%（5/240 名）であった。全体の性別は、女性が 31.8%（153/481 名）、男性が 68.2%（328/481 名）であった。全体の体重の平均値は、79.8 kg（最小値 43 kg、最大値 140 kg）で、BMI の平均値は 26.7 kg/m^2（最小値 16.4 kg/m^2、最大値 44.4 kg/m^2）であった。年齢、人種、体重、BMI、婚姻状況、学歴の分布は 2 群間で同等であった。

表 2.7.6.56-5 人口統計学的特性（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID	オランザピン 5-20 mg QD	合計
特性	N=241	N=240	N=481
性別、n (%)			
男性	164 (68.0)	164 (68.3)	328 (68.2)
女性	77 (32.0)	76 (31.7)	153 (31.8)
閉経前	48 (62.3)	51 (67.1)	99 (64.7)
閉経後	29 (37.7)	25 (32.9)	54 (35.3)
人種、n (%)			
白人	216 (89.6)	214 (89.2)	430 (89.4)
黒人	16 (6.6)	17 (7.1)	33 (6.9)
アジア人	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
その他	9 (3.7)	8 (3.3)	17 (3.5)
年齢カテゴリー、n (%)			
18 - 64 歳	231 (95.9)	235 (97.9)	466 (96.9)
65 歳以上	10 (4.1)	5 (2.1)	15 (3.1)
年齢、歳			
n	241	240	481
平均（標準偏差）	40.7 (12.73)	40.3 (11.65)	40.5 (12.19)
中央値	40	40	40
範囲（最小値、最大値）	18.0,73.0	19.0,71.0	18.0,73.0
体重、kg			
n	241	239	480
平均（標準偏差）	79.3 (15.89)	80.3 (16.07)	79.8 (15.97)
中央値	79	79	79
範囲（最小値、最大値）	44.0,122.2	43.0,140.0	43.0,140.0
BMI、kg/m^2			
n	241	239	480
平均（標準偏差）	26.6 (4.53)	26.9 (4.83)	26.7 (4.68)
中央値	26	26	26
範囲（最小値、最大値）	16.4,41.0	17.5,44.4	16.4,44.4
利き手, n (%)			
左	10 (4.1)	14 (5.8)	24 (5.0)
右	231 (95.9)	226 (94.2)	457 (95.0)
婚姻状況、n (%)			
既婚	38 (15.8)	38 (15.8)	76 (15.8)
死別	7 (2.9)	3 (1.3)	10 (2.1)
離婚	26 (10.8)	39 (16.3)	65 (13.5)
別居	8 (3.3)	4 (1.7)	12 (2.5)
未婚	162 (67.2)	156 (65.0)	318 (66.1)
最終学歴、n (%)			
小学校	54 (22.4)	56 (23.3)	110 (22.9)
中学校/高校	140 (58.1)	140 (58.3)	280 (58.2)
大学卒業以上	47 (19.5)	44 (18.3)	91 (18.9)
冠動脈疾患の家族歴、n (%)			
あり	52 (21.6)	61 (25.4)	113 (23.5)
なし	165 (68.5)	157 (65.4)	322 (66.9)
不明	24 (10.0)	22 (9.2)	46 (9.6)
糖尿病の家族歴、n (%)			
あり	44 (18.3)	59 (24.6)	103 (21.4)
なし	176 (73.0)	170 (70.8)	346 (71.9)
不明	21 (8.7)	11 (4.6)	32 (6.7)

Source: CSR Table10

N：AST 集団の被験者数、n：データのある被験者数、BMI：体格指数、

百分率の分母は、各投与群及び背景因子のカテゴリーが欠測でない被験者数とした

ホルモン状態に関する事項の分母は各投与群の女性の被験者数とした

物質の使用、喫煙歴、飲酒歴は被験者の自己報告に従い記録した。ベースライン時の薬物等使用状況（薬物の使用、喫煙歴、飲酒歴）の投与群ごとの一覧を表 2.7.6.56-6に示した。ベースライン時の物質の使用、喫煙歴、飲酒歴の分布は 2 群間で同等であった。

生活状態／就労／逮捕歴の内訳を表 2.7.6.56-7に示した。2 群間の生活状態／就労／逮捕歴の分布に差は認められなかった。

表 2.7.6.56-6 ベースライン時の薬物使用状況の一覧（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID		オランザピン 5-20 mg QD		合計	
	N=241		N=240		N=481	
背景因子	過去 6 ヶ月	過去 1 ヶ月	過去 6 ヶ月	過去 1 ヶ月	過去 6 ヶ月	過去 1 ヶ月
Sedatives						
Baseline	n=241	n=241	n=240	n=240	n=481	n=481
None	223 (92.5)	224 (92.9)	222 (92.5)	228 (95.0)	445 (92.5)	452 (94.0)
1 to 5 times	9 (3.7)	8 (3.3)	12 (5.0)	9 (3.8)	21 (4.4)	17 (3.5)
6 to 20 times	2 (0.8)	6 (2.5)	3 (1.3)	2 (0.8)	5 (1.0)	8 (1.7)
> 20 times	7 (2.9)	3 (1.2)	3 (1.3)	1 (0.4)	10 (2.1)	4 (0.8)
Stimulants						
Baseline	n=241	n=241	n=240	n=240	n=481	n=481
None	239 (99.2)	241 (100.0)	238 (99.2)	240 (100.0)	477 (99.2)	481 (100.0)
1 to 5 times	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	4 (0.8)	0 (0.0)
Marijuana						
Baseline	n=241	n=241	n=240	n=240	n=481	n=481
None	228 (94.6)	236 (97.9)	231 (96.3)	236 (98.3)	459 (95.4)	472 (98.1)
1 to 5 times	10 (4.1)	4 (1.7)	9 (3.8)	4 (1.7)	19 (4.0)	8 (1.7)
6 to 20 times	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)
> 20 times	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Other						
Baseline	n=241	n=241	n=240	n=240	n=481	n=481
None	240 (99.6)	241 (100.0)	240 (100.0)	240 (100.0)	480 (99.8)	481 (100.0)
> 20 times	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Smoking, daily use						
Baseline	n=241	n=241	n=240	n=240	n=481	n=481
None	133 (55.2)	133 (55.2)	144 (60.0)	145 (60.4)	277 (57.6)	278 (57.8)
< 1 pack per day	75 (31.1)	77 (32.0)	59 (24.6)	57 (23.8)	134 (27.9)	134 (27.9)
1 to 2 packs per day	29 (12.0)	29 (12.0)	34 (14.2)	35 (14.6)	63 (13.1)	64 (13.3)
> 2 packs per day	4 (1.7)	2 (0.8)	3 (1.3)	3 (1.3)	7 (1.5)	5 (1.0)
Alcohol use, drinks per week						
Baseline	n=241	n=241	n=240	n=240	n=481	n=481
<1	209 (86.7)	211 (87.6)	203 (84.6)	207 (86.3)	412 (85.7)	418 (86.9)
1-6	27 (11.2)	27 (11.2)	32 (13.3)	30 (12.5)	59 (12.3)	57 (11.9)
7-12	5 (2.1)	3 (1.2)	4 (1.7)	2 (0.8)	9 (1.9)	5 (1.0)
13-18	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
35+		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)

Source: CSR Table11

N：AST 集団の被験者数、n：データのある被験者数、n (%)：各項目に該当する AST 集団の被験者数と百分率

ベースラインの最小二乗平均及び 95%信頼区間は、投与群及び統合した実施医療機関を固定効果とした ANOVA モデルに基づいて算出した

最小二乗平均の変化量は、投与群及び統合した実施医療機関を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づいて算出した

p 値は投与群とプラセボの最小二乗平均の変化量の差に基づいて算出した

表 2.7.6.56-7 ベースライン時の生活状態／就労／逮捕歴の内訳（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID	オランザピン 5-20 mg QD	合計
	N=241	N=240	N=481
Current living situation			
Baseline	n=240	n=236	n=476
Spouse or significant other	49 (20.4)	63 (26.7)	112 (23.5)
Other family member or roommate	117 (48.8)	98 (41.5)	215 (45.2)
Alone	40 (16.7)	36 (15.3)	76 (16.0)
Residential treatment center	15 (6.3)	24 (10.2)	39 (8.2)
Institution	19 (7.9)	15 (6.4)	34 (7.1)
Level of independence			
Baseline	n=240	n=236	n=476
Always	80 (33.3)	66 (28.0)	146 (30.7)
Some	122 (50.8)	143 (60.6)	265 (55.7)
Not at all	38 (15.8)	27 (11.4)	65 (13.7)
Employment status			
Baseline (and prior 6 months)	n=240	n=236	n=476
Full time continuous	12 (5.0)	12 (5.1)	24 (5.0)
Full time intermittent	1 (0.4)	6 (2.5)	7 (1.5)
Part time continuous	10 (4.2)	8 (3.4)	18 (3.8)
Part time intermittent	8 (3.3)	11 (4.7)	19 (4.0)
Never employed	56 (23.3)	51 (21.6)	107 (22.5)
Not currently but has in past	153 (63.8)	148 (62.7)	301 (63.2)
Retired	38 (24.8)	42 (28.4)	80 (26.6)
Student	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
Unemployed	29 (19.0)	26 (17.6)	55 (18.3)
Disabled	70 (45.8)	61 (41.2)	131 (43.5)
Other	8 (5.2)	11 (7.4)	19 (6.3)
Arrests			
Number of time subjects has been arrested	n=240	n=236	n=476
None	230 (95.8)	230 (97.5)	460 (96.6)
1-3	9 (3.8)	6 (2.5)	15 (3.2)
4-8	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Degree of arrest prior to baseline	n=10	n=6	n=16
Major	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (6.3)
Minor	10 (100.0)	5 (83.3)	15 (93.8)

Source: CSR Table12

N：AST 集団の被験者数、n (%)：各項目に該当する AST 集団の被験者数と百分率

原疾患の病態及び既往歴の有無を表 2.7.6.56-8に示した。

全体の 92.7%（446/481 名）は I 軸又は II 軸の精神疾患の既往歴がなかった。原疾患の病態及び既往歴の分布は、2 群間で同等であった。両群とも、直近で診断された精神疾患のうち妄想型統合失調症（DSM-IV 295.30）と診断された患者が多く、全体では 62.6%（301/481 名）であった。統合失調症以外の I 軸又は II 軸の精神疾患を併発していた被験者の分布も 2 群間で類似していた。

表 2.7.6.56-8 原疾患の病態及び既往歴の有無（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID	オランザピン 5-20 mg QD	合計
	N=241	N=240	N=481
Previous Psychiatric Diagnosis			
Other Axis I or Axis II			
None	224 (92.9)	222 (92.5)	446 (92.7)
Any	17 (7.1)	18 (7.5)	35 (7.3)
Adjustment disorder	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
Alcohol use	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
Alcoholism	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)
Anxiety disorder	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.4)
Bipolar disorder	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Borderline personality disorder	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.4)
Conversion disorder	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
Delusion	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Depressed mood	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
Depression	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Drug abuser	4 (1.7)	2 (0.8)	6 (1.2)
Drug dependence	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
Dysthymic disorder	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
Major depression	3 (1.2)	3 (1.3)	6 (1.2)
Paranoid personality disorder	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Personality disorder	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Psychotic disorder	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Schizoaffective disorder	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
Schizophrenia, paranoid type	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
Schizophrenia, undifferentiated type	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
Schizophreniform disorder	0 (0.0)	3 (1.3)	3 (0.6)
Schizotypal personality disorder	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
Social phobia	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Current Psychiatric Diagnosis			
Principal Diagnosis			
Schizophrenia, catatonic type (DSM-IV 295.20)	3 (1.2)	1 (0.4)	4 (0.8)
Schizophrenia, disorganized type (DSM-IV 295.10)	9 (3.7)	5 (2.1)	14 (2.9)
Schizophrenia, paranoid type (DSM-IV 295.30)	152 (63.1)	149 (62.1)	301 (62.6)
Schizophrenia, residual type (DSM-IV 295.60)	41 (17.0)	38 (15.8)	79 (16.4)
Schizophrenia, undifferentiated type (DSM-IV 295.90)	36 (14.9)	47 (19.6)	83 (17.3)
Other Current Axis I or Axis II			
None	236 (97.9)	239 (99.6)	475 (98.8)
Any	5 (2.1)	1 (0.4)	6 (1.2)
Mental retardation severity unspecified	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Mild mental retardation	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)
Obsessive-compulsive disorder	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Schizophrenia, residual type	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Schizophrenia, undifferentiated type	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
Years since onset of schizophrenia			
<5	52 (21.6)	54 (22.5)	106 (22.0)
5-10	66 (27.4)	68 (28.3)	134 (27.9)
10-15	33 (13.7)	31 (12.9)	64 (13.3)
15-20	29 (12.0)	33 (13.8)	62 (12.9)
≥20	61 (25.3)	54 (22.5)	115 (23.9)
Age at onset of illness			
n	241	240	481
Mean (SD)	27.7 (10.26)	28.1 (9.36)	27.9 (9.81)
Median	25	26	25
Range	10, 70	10, 66	10, 70
History of suicide attempts			
Yes	29 (12.0)	31 (12.9)	60 (12.5)
1 attempt	22 (9.1)	20 (8.3)	42 (8.7)
2-3 attempts	6 (2.5)	9 (3.8)	15 (3.1)
4 or more attempts	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Unknown	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
No	210 (87.1)	207 (86.3)	417 (86.7)
Unknow	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (0.8)
Duration of present episode			
≤1 year	20 (8.3)	20 (8.3)	40 (8.3)
1 to < 2 years	29 (12.0)	39 (16.3)	68 (14.1)

	アセナピン 5-10 mg BID	オランザピン 5-20 mg QD	合計
	N=241	N=240	N=481
2 to < 5 years	78 (32.4)	72 (30.0)	150 (31.2)
> 5 years	114 (47.3)	109 (45.4)	223 (46.4)
Longitudinal course			
Single episode in partial remission	26 (10.8)	25 (10.4)	51 (10.6)
With prominent negative symptoms	26 (10.8)	25 (10.4)	51 (10.6)
Episodic with interepisodic residual symptoms	117 (48.5)	128 (53.3)	245 (50.9)
With prominent negative symptoms	112 (46.5)	125 (52.1)	237 (49.3)
Without prominent negative symptoms	5 (2.1)	3 (1.3)	8 (1.7)
Continuous	96 (39.8)	85 (35.4)	181 (37.6)
With prominent negative symptoms	95 (39.4)	83 (34.6)	178 (37.0)
Without prominent negative symptoms	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
Other or unspecified pattern	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (0.8)

Source: CRS Table13

N：AST 集団の被験者数、n (%)：各項目に該当する AST 集団の被験者数と百分率、DSM-IV：精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版

百分率の分母は各群の被験者数とした。既往の精神疾患は eCRF の“継続”にマークがないこととした

治験薬の曝露及び服薬率を表 2.7.6.56-9に示した。

AST 集団の平均投与期間は、アセナピン 5-10 mg BID 群が 143.7 日、オランザピン 5-20 mg QD 群が 162.8 日であった。試験全体でのアセナピンの 1 日投与量の中央値は 15 mg、最頻値は 20.0 mg であった。試験全体でのオランザピンの 1 日投与量の中央値は 11 mg、最頻値は 10.0 mg であった。

全被験者の服薬率は、アセナピン 5-10 mg BID 群の 3 名及びオランザピン 5-20 mg QD の 1 名の計 4 名を除き、75 ~ 125%であった。被験者識別番号 137001 及び 176010 はアセナピンの全処方量のうち、それぞれ 50.0%及び 40.0%を服薬した。被験者識別番号 139022 は治験薬を処方されたが 1 錠も服薬しなかったため服薬率が 0%となった。この被験者は同意撤回し治験を中止した。被験者識別番号 158007 はオランザピンの全処方量のうち 55.56%を服薬した。

服薬率が 100 ~ 125%の区分での最高服薬率は、アセナピン 5-10 mg BID 群では 108.44%、オランザピン 5-20 mg QD では 104.37%であった。

表 2.7.6.56-9 治験薬の曝露及び服薬率（AST 集団）

Exposure	アセナピン 5-10 mg BID	オランザピン 5-20 mg QD
	N=241	N=240
Number of days exposed		
Total (patients x days)	34637	39067
Mean (SD)	143.7 (62.72)	162.8 (50.44)
Median	182	182
Range	1, 218	1, 199
Drug accountability (%)		
Total Daily Dose		
Mean (SD)	14.4 (4.05)	12.5 (4.16)
Median	15	11
Modal	20.0	10.0
Range	5, 29	5, 19
Drug accountability (%)		
< 75%	3 (1.2)	1 (0.4)
75% - < 100%	164 (68.0)	116 (48.3)
100% - 125%	74 (30.7)	123 (51.3)

Source: CSR Table14

N：AST 集団の被験者数、SD：標準偏差

1 週ごとの治験薬の投与量を表 2.7.6.56-10に示した。

群内の 1 週間の投与量の最頻値は、アセナピン 5-10 mg BID 群では 5mg BID の集団と 10 mg BID の集団でほぼ同じであったのに対し、オランザピン 5-20 mg QD 群では 10 mg QD の集団が他の集団に比べて最頻値が高かった（46.7%）。

表 2.7.6.56-10 週ごとの治験薬の投与量（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=241			オランザピン 5-20 mgQD N=240				
Week	n[a)]	5 mg BID	10 mg BID	n[a)]	5 mg QD	10 mg QD	15 mg QD	20 mg QD
Week 1	241	241 (100.0)	1 (0.4)	240	1 (0.4)	240 (100.0)	3 (1.3)	0 (0.0)
Week 2	233	180 (77.3)	53 (22.7)	233	13 (5.6)	175 (75.1)	45 (19.3)	2 (0.9)
Week 3	231	145 (62.8)	87 (37.7)	231	16 (6.9)	148 (64.1)	47 (20.3)	22 (9.5)
Week 4	228	127 (55.7)	101 (44.3)	227	18 (7.9)	121 (53.3)	50 (22.0)	39 (17.2)
Week 5	218	108 (49.5)	111 (50.9)	222	17 (7.7)	105 (47.3)	55 (24.8)	45 (20.3)
Week 6	204	102 (50.0)	103 (50.5)	212	17 (8.0)	94 (44.3)	58 (27.4)	43 (20.3)
Week 7	203	96 (47.3)	107 (52.7)	220	20 (9.1)	91 (41.4)	60 (27.3)	49 (22.3)
Week 8	193	90 (46.6)	103 (53.4)	208	21 (10.1)	79 (38.0)	60 (28.8)	48 (23.1)
Week 9	194	89 (45.9)	105 (54.1)	216	23 (10.6)	88 (40.7)	51 (23.6)	54 (25.0)
Week 10	189	88 (46.6)	101 (53.4)	215	23 (10.7)	88 (40.9)	51 (23.7)	53 (24.7)
Week 11	188	88 (46.8)	101 (53.7)	212	23 (10.8)	87 (41.0)	50 (23.6)	52 (24.5)
Week 12	178	83 (46.6)	96 (53.9)	206	24 (11.7)	83 (40.3)	47 (22.8)	52 (25.2)
Week 13	181	80 (44.2)	102 (56.4)	212	26 (12.3)	87 (41.0)	46 (21.7)	53 (25.0)
Week 14	176	78 (44.3)	99 (56.3)	212	25 (11.8)	88 (41.5)	45 (21.2)	54 (25.5)
Week 15	176	79 (44.9)	98 (55.7)	209	25 (12.0)	86 (41.1)	46 (22.0)	52 (24.9)
Week 16	169	75 (44.4)	95 (56.2)	201	25 (12.4)	81 (40.3)	44 (21.9)	51 (25.4)
Week 17	173	74 (42.8)	100 (57.8)	205	24 (11.7)	83 (40.5)	45 (22.0)	53 (25.9)
Week 18	170	74 (43.5)	97 (57.1)	208	25 (12.0)	84 (40.4)	45 (21.6)	54 (26.0)
Week 19	170	73 (42.9)	98 (57.6)	207	25 (12.1)	84 (40.6)	45 (21.7)	53 (25.6)
Week 20	162	69 (42.6)	93 (57.4)	199	24 (12.1)	78 (39.2)	45 (22.6)	52 (26.1)
Week 21	165	70 (42.4)	95 (57.6)	204	26 (12.7)	77 (37.7)	48 (23.5)	53 (26.0)
Week 22	159	68 (42.8)	91 (57.2)	199	26 (13.1)	74 (37.2)	48 (24.1)	52 (26.1)
Week 23	161	68 (42.2)	93 (57.8)	200	26 (13.0)	77 (38.5)	45 (22.5)	52 (26.0)
Week 24	159	68 (42.8)	91 (57.2)	200	26 (13.0)	77 (38.5)	45 (22.5)	52 (26.0)
Week 25	157	66 (42.0)	91 (58.0)	197	26 (13.2)	76 (38.6)	44 (22.3)	51 (25.9)
Week 26	132	56 (42.4)	77 (58.3)	160	23 (14.4)	61 (38.1)	37 (23.1)	41 (25.6)
Modal dose, n (%) [b)]		118 (49.0)	123 (51.0)		27 (11.3)	112 (46.7)	47 (19.6)	54 (22.5)
Maximum dose, n (%) [b)]		80 (33.2)	161 (66.8)		0 (0.0)	107 (44.6)	60 (25.0)	73 (30.4)
Final dose, n (%) [b)]		104 (43.2)	137 (56.8)		32 (13.3)	93 (38.8)	55 (22.9)	60 (25.0)

Source: CSR Table15

N：AST 集団の被験者数、n (%)：各項目に該当する AST 集団の被験者数と百分率

a) 第 X 週に利用可能な被験者のデータ数で、百分率の分母とした。複数の用量レベルに該当する被験者が存在する場合は、n は重複してカウントした

b) 分母は各群の被験者数とした

治験期間中に使用した併用薬の 3 区分（前治療、ベースラインから Day 28、Day 28 から最終時点）ごとの一覧を表 2.7.6.56-11に示した。

表 2.7.6.56-11 抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定剤の前治療薬又は併用薬の一覧（AST 集団）

薬剤分類	アセナピン 5-10 mg BID	オランザピン 5-20 mg QD
	N=241	N=240
PRIOR USE		
Anti-psychotic	232 (96.3)	230 (95.8)
Anti-depressant	52 (21.6)	45 (18.8)
Mood stabilizers	91 (37.8)	82 (34.2)
IN-TREATMENT USE		
Anti-psychotic	146 (60.6)	135 (56.3)
--Baseline to 28 days	143 (59.3)	131 (54.6)
--After 28 days	27 (11.2)	19 (7.9)
Anti-depressant	49 (20.3)	40 (16.7)
--Baseline to 28 days	20 (8.3)	16 (6.7)
--After 28 days	11 (4.6)	9 (3.8)
Mood stabilizers	103 (42.7)	83 (34.6)
--Baseline to 28 days	70 (29.0)	49 (20.4)
--After 28 days	52 (21.6)	27 (11.3)

Source: CSR Table16
N：AST 集団の被験者数、n (%)：各項目に該当する AST 集団の被験者数と百分率
被験者はそれぞれの治療薬の区分に含めた

併用薬の有無及び併用されたいずれかの群で 10%以上併用された薬剤群（ATC コード分類）を表 2.7.6.56-12に示した。両群で最も一般的に併用されていた薬剤は、精神抑制薬であった（アセナピン 5-10 mg BID 群 72.2%（174/241 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 65.8%（158/240 名））。併用禁止薬である精神抑制薬のうち、ジアゼパム及びクロナゼパムを使用した被験者の割合はいずれの群でも 10%未満であった（ジアゼパム：アセナピン 5-10 mg BID 群 7.9%（19/241 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 5.4%（13/240 名）、クロナゼパム：アセナピン 5-10 mg BID 群 6.6%（16/241 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 5.0%（12/240 名））。抗パーキンソン病薬は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 18.3%（44/241 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 15.0%（36/240 名）の被験者に併用された。

表 2.7.6.56-12 併用薬の有無及びいずれかの群で 10%以上併用された薬剤群の一覧：ATC 分類（AST 集団）

併用薬の有無	アセナピン 5-10 mg BID N = 241	オランザピン 5-20 mg QD N = 240
なし	40 (16.6)	50 (20.8)
あり	201 (83.4)	190 (79.2)
精神抑制薬	174 (72.2)	158 (65.8)
リスペリドン	39 (16.2)	38 (15.8)
オランザピン	32 (13.3)	24 (10.0)
ロラゼパム	24 (10.0)	18 (7.5)
ハロペリドール	26 (10.8)	16 (6.7)
精神刺激薬	49 (20.3)	38 (15.8)
抗パーキンソン薬	44 (18.3)	36 (15.0)
鎮痛薬	30 (12.4)	31 (12.9)

Source: Section 11.4.2.2
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：治験開始前から治験期間中及び治験薬投与終了時から 7 日後までに使用された薬剤

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の投与を開始した被験者の内訳を表 2.7.6.56-13に示した。治験期間中に錐体外路症状の治療を開始した被験者の割合はアセナピン 5-10 mg BID 群で 7.5%（18/241 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 4.6%（11/240 名）であった。

表 2.7.6.56-13 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	アセナピン 5-10 mg BID （N = 241）	オランザピン 5-20 mg QD （N = 240）
錐体外路症状	18 (7.5)	11 (4.6)
激越	17 (7.1)	12 (5.0)
不眠症	43 (17.8)	29 (12.1)

Source: Section 11.4.2.3
被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数/評価対象被験者数×100

2.7.6.56.3 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、ベースライン後の NSA の評価を 1 回以上実施した被験者とした。

2.7.6.56.3.1 有効性解析対象集団

無作為に割り付けた被験者は 481 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 241 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 240 名）であった。このうち、ITT 集団は 433 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 216 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 217 名）であった。

ITT 集団からは、過去に他のアセナピンの治験への参加歴があった被験者 2 名と、データが科学的に不正であると認められた 3 施設（施設番号：111、157、102）の被験者を除外した。この ITT 集団を用いて全ての有効性評価を実施することとしたが、主要評価項目及び主要な副次評価項目の感度分析には 157 番の施設を含めた。科学的な不正行為の内容は監査では断定できなかったが、Organon 社はデータの信頼性と品質への疑いを無視することは難しいと判断した。したがって、このデータは有効性の主要解析からは除外し、感度分析には含めることとした。

2.7.6.56.3.2 主要評価項目

主要評価項目である NSA 合計スコアの変化量を表 2.7.6.56-14に示した。

Day 182 時点のアセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群の NSA 合計スコアのベースラインからの変化量に統計的に有意な差はなかった（p = 0.7869）。各群の被験者のベースラインからの変化量の経時的変化も同程度であった。

陰性症状が持続した（persistent negative symptoms; PNS）期間が 2 年以上である被験者でも、2 群間の主要評価項目に統計的に有意な差はなかった（p = 0.7277）。

主要評価項目の MMRM 解析と同様の結果は、LOCF データ及び OC データを用いた ANCOVA でも得られた。

「2.7.6.56.3.1 有効性解析対象集団」で上述したように、主要評価項目の感度分析は ITT 集団に 157 番の施設を加えた集団に対して実施した。157 番の施設を加えた解析でも、2 群間に統計的に有意な差はなかった（p = 0.4975）。

表 2.7.6.56-14 NSA 合計スコアのベースライン時からの変化量の経時測定データ解析（ITT 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID N=216	オランザピン 5-20 mg QD N=217
Visit			
Overall	LS Mean Change (SE) [a)]	-7.8 (0.45)	-7.9 (0.44)
	p-value [a)]	0.945	
Day 7	LS Mean Change (SE) [a)]	-1.2 (0.28)	-1.3 (0.27)
	p-value [a]	0.8501	
Day 14	LS Mean Change (SE) [a)]	-3 (0.36)	-3.2 (0.36)
	p-value [a)]	0.6955	
Day 21	LS Mean Change (SE) [a)]	-4.9 (0.41)	-5 (0.4)
	p-value [a)]	0.9313	
Day 28	LS Mean Change (SE) [a)]	-6.3 (0.45)	-6.2 (0.44)
	p-value [a)]	0.9772	
Day 42	LS Mean Change (SE) [a)]	-8 (0.5)	-7.7 (0.49)
	p-value [a)]	0.6189	
Day 56	LS Mean Change (SE) [a)]	-9 (0.59)	-9 (0.57)
	p-value [a)]	0.9783	
Day 84	LS Mean Change (SE) [a)]	-10.4 (0.67)	-10.2 (0.64)
	p-value [a)]	0.8732	
Day 112	LS Mean Change (SE) [a)]	-11.3 (0.7)	-11.4 (0.67)
	p-value [a)]	0.951	
Day 140	LS Mean Change (SE) [a)]	-12 (0.76)	-12.2 (0.72)
	p-value [a)]	0.8118	
Day 182	LS Mean Change (SE) [a)]	-12.2 (0.81)	-12.5 (0.76)
	p-value [a)]	0.7869	

Source: CSR Table17

SE：標準誤差

a) 混合効果モデルは、投与群及び施設（統合）を固定効果とし、評価項目のベースライン値及び陰性症状の持続期間を共変量とした。

共分散構造：UN：無構造

p 値はアセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群の変化量（最小二乗平均）の差に基づく

2.7.6.56.3.3 副次評価項目

Negative Symptoms Assessment 全般スコア及び因子

NSA 全般スコアのベースライン時からの変化量の MMRM 解析の結果を表 2.7.6.56-15に示した。

全ての時点に対する NSA 全般スコアの MMRM 解析の結果は、主要解析である NSA 合計スコアの解析結果と一致した。NSA 因子に対する MMRM 解析の結果も同様であった。さらに、これらと同様の結果は LOCF データ及び OC データを用いた ANCOVA でも得られた。

表 2.7.6.56-15 NSA 全般スコアのベースライン時からの変化量の経時測定データ解析（ITT 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID N=216	オランザピン 5-20 mg QD N=217
Visit			
Overall	LS Mean Change (SE) [a)]	-0.6 (0.04)	-0.6 (0.04)
	p-value [a)]	0.2927	
Day 7	LS Mean Change (SE) [a)]	-0.1 (0.02)	-0.1 (0.02)
	p-value [a)]	0.4584	
Day 14	LS Mean Change (SE) [a)]	-0.2 (0.03)	-0.2 (0.03)
	p-value [a)]	0.6893	
Day 21	LS Mean Change (SE) [a)]	-0.4 (0.04)	-0.3 (0.04)
	p-value [a)]	0.5212	
Day 28	LS Mean Change (SE) [a)]	-0.5 (0.05)	-0.4 (0.04)
	p-value [a)]	0.3438	
Day 42	LS Mean Change (SE) [a)]	-0.6 (0.05)	-0.5 (0.05)
	p-value [a)]	0.4378	
Day 56	LS Mean Change (SE) [a)]	-0.7 (0.06)	-0.6 (0.05)
	p-value [a)]	0.4162	
Day 84	LS Mean Change (SE) [a)]	-0.8 (0.06)	-0.7 (0.06)
	p-value [a)]	0.3295	
Day 112	LS Mean Change (SE) [a)]	-0.9 (0.07)	-0.8 (0.06)
	p-value [a)]	0.3633	
Day 140	LS Mean Change (SE) [a)]	-1 (0.07)	-0.9 (0.07)
	p-value [a)]	0.4936	
Day 182	LS Mean Change (SE) [a)]	-1.1 (0.08)	-1 (0.07)
	p-value [a)]	0.2433	

Source: CSR Table18

SE：標準誤差

a) 混合効果モデルは、投与群及び施設（統合）を固定効果とし、評価項目のベースライン値及び陰性症状の持続期間を共変量とした。

共分散構造：UN：無構造

p 値はアセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群の変化量（最小二乗平均）の差に基づく

Quality of Life Scale

QLS 合計スコアの MMRM 解析の結果を表 2.7.6.56-16に示した。

2 群間の Day 182 時点の QLS 合計スコアのベースラインからの変化量に統計的に有意な差はなかった（p = 0.9298）。

QLS サブスケールスコアの OC データによる ANCOVA では、MMRM 解析と同様の結果が得られた。

表 2.7.6.56-16 QLS 合計スコアのベースライン時からの変化量の経時測定データ解析（ITT 集団）

Visit		アセナピン 5-10 mg BID N=216	オランザピン 5-20 mg QD N=217
Overall	LS Mean Change (SE) [a)]	10.1 (0.91)	9.2 (0.85)
	p-value [a)]	0.4691	
Day 56	LS Mean Change (SE) [a)]	7.5 (0.86)	6.7 (0.81)
	p-value [a)]	0.4929	
Day 112	LS Mean Change (SE) [a)]	11.1 (1.01)	9.1 (0.94)
	p-value [a)]	0.1419	
Day 182	LS Mean Change (SE) [a)]	11.7 (1.14)	11.8 (1.05)
	p-value [a)]	0.9298	

Source: CSR Table19

SE：標準誤差

a) 混合効果モデルは、投与群及び施設（統合）を固定効果とし、評価項目のベースライン値及び陰性症状の持続期間を共変量とした。

共分散構造：UN：無構造

p 値はアセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群の変化量（最小二乗平均）の差に基づく

PANSS 合計スコア、PANSS サブスケール、PANSS Marder 因子

PANSS 合計スコアの MMRM 解析の結果を表 2.7.6.56-17に示した。

2 群間の Day 182 時点の PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量に、統計的に有意な差はなかった（p = 0.6639）。陰性症状の持続期間が 2 年以上か 2 年未満かにかかわらず、同様の結果が得られた。

PANSS サブスケールでは、Day 84 からエンドポイントまでの全時点で、オランザピン 5-20 mg QD 群の陽性症状評価尺度のベースライン時からの変化量（LOCF）が、アセナピン 5-10 mg BID 群に比べて統計的に有意な改善を示した（p < 0.05）。PANSS Marder 因子では、Day 140 から Day 182 までの全時点で、オランザピン 5-20 mg QD 群の敵意／興奮因子のベースライン時からの変化量（LOCF）が、アセナピン 5-10 mg BID 群に比べて統計的に有意な改善を示した（p < 0.05）。不安／抑うつ因子のベースライン時からの変化量（LOCF）は、Day 112 及び Day 140 時点でオランザピン 5-20 mg QD 群がアセナピン 5-10 mg BID 群に比べて統計的に有意な改善を示した（両時点とも p = 0.04）。

表 2.7.6.56-17 PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量の経時測定データ解析（ITT 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID N=216	オランザピン 5-20 mg QD N=217
Visit			
Overall	LS Mean Change (SE) [a)]	-8.5 (0.53)	-8.8 (0.52)
	p-value [a)]	0.7034	
Day 7	LS Mean Change (SE) [a)]	-1.8 (0.45)	-1.6 (0.43)
	p-value [a)]	0.7772	
Day 14	LS Mean Change (SE) [a)]	-3.6 (0.44)	-3.3 (0.44)
	p-value [a)]	0.6018	
Day 21	LS Mean Change (SE) [a)]	-4.9 (0.58)	-5 (0.58)
	p-value [a)]	0.9223	
Day 28	LS Mean Change (SE) [a)]	-7 (0.51)	-7 (0.51)
	p-value [a)]	0.9555	
Day 42	LS Mean Change (SE) [a)]	-8.2 (0.76)	-8.7 (0.77)
	p-value [a)]	0.6424	
Day 56	LS Mean Change (SE) [a)]	-9.6 (0.74)	-9.7 (0.73)
	p-value [a)]	0.9094	
Day 84	LS Mean Change (SE) [a)]	-11.1 (0.85)	-11.8 (0.82)
	p-value [a)]	0.5772	
Day 112	LS Mean Change (SE) [a)]	-12.4 (0.85)	-12.7 (0.81)
	p-value [a)]	0.8307	
Day 140	LS Mean Change (SE) [a)]	-12.6 (0.91)	-13.8 (0.86)
	p-value [a)]	0.359	
Day 182	LS Mean Change (SE) [a)]	-13.6 (0.93)	-14.2 (0.87)
	p-value [a)]	0.6639	

Source: CSR Table20

SE：標準誤差

a) 混合効果モデルは、投与群及び施設（統合）を固定効果とし、評価項目のベースライン値及び陰性症状の持続期間を共変量とした。

p 値はアセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群の変化量（最小二乗平均）の差に基づく

Clinical Global Impressions - Severity of Ilness

CGI-S スコアの MMRM 解析の結果を表 2.7.6.56-18に示した。

2 群間の Day 182 時点の CGI-S スコアのベースライン時からの変化量に統計的に有意な差はなかった（p = 0.452）。

表 2.7.6.56-18 CGI-S スコアのベースライン時からの変化量の経時測定データ解析（ITT 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID N=216	オランザピン 5-20 mg QD N=217
Visit			
Overall	LS Mean Change (SE) [a)]	-0.4 (0.04)	-0.5 (0.04)
	p-value [a)]	0.6834	
Day 7	LS Mean Change (SE) [a)]	0 (0.02)	0 (0.02)
	p-value [a)]	0.8815	
Day 14	LS Mean Change (SE) [a)]	-0.1 (0.03)	-0.1 (0.03)
	p-value [a)]	0.9717	
Day 21	LS Mean Change (SE) [a)]	-0.2 (0.04)	-0.2 (0.04)
	p-value [a)]	0.9153	
Day 28	LS Mean Change (SE) [a)]	-0.3 (0.04)	-0.3 (0.04)
	p-value [a)]	0.5968	
Day 42	LS Mean Change (SE) [a)]	-0.4 (0.05)	-0.5 (0.05)
	p-value [a)]	0.8641	
Day 56	LS Mean Change (SE) [a)]	-0.5 (0.06)	-0.5 (0.05)
	p-value [a)]	0.9463	
Day 84	LS Mean Change (SE) [a)]	-0.6 (0.06)	-0.6 (0.06)
	p-value [a)]	0.2292	
Day 112	LS Mean Change (SE) [a)]	-0.7 (0.07)	-0.7 (0.06)
	p-value [a)]	0.7969	
Day 140	LS Mean Change (SE) [a)]	-0.8 (0.07)	-0.8 (0.06)
	p-value [a)]	0.8205	
Day 182	LS Mean Change (SE) [a)]	-0.8 (0.07)	-0.9 (0.07)
	p-value [a)]	0.452	

Source: CSR Table21

SE：標準誤差

a) 混合効果モデルは、投与群及び施設（統合）を固定効果とし、評価項目のベースライン値及び陰性症状の持続期間を共変量とした

p 値はアセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群の変化量（最小二乗平均）の差に基づく

Clinical Global Impressions - Global Improvement

CGI-I レスポンダーの割合について Cochran Mantel-Haentzel 検定の結果を表 2.7.6.56-19に示した。

CGI-I スコアで中等度改善以上（CGI-I スコアが 2 点以下）と評価された被験者を CGI-I レスポンダーと定義した。2 群間の Day 182 時点の CGI-I レスポンダーの割合に、統計的に有意な差はなかった（p = 0.1883）。

表 2.7.6.56-19 投与終了時の CGI-I レスポンダーの割合（ITT 集団）

Subject Response	アセナピン 5-10 mg BID N=216	オランザピン 5-20 mg QD N=217
Day 182, n	111	153
Responders [a], n (%)	51 (45.9)	84 (54.9)
Non-Responders, n (%)	60 (54.1)	69 (45.1)
P-value	0.1883	

Source: CSR Table22

CGI-I：臨床全般印象度－改善度

a) CGI-I レスポンダーは CGI-I スコアで中等度改善以上（CGI-I が 2 以下）の被験者とした。

アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群を比較した p 値は、陰性症状の持続期間で調整した Cochran Mantel-Haentzel 検定に基づく

CGI-I レスポンダーと初めて評価されるまでの時間の Cox の比例ハザードモデルによる解析結果を表 2.7.6.56-20に示した。2 群間の CGI-I レスポンダーと初めて評価されるまでの時間に、統計的に有意な差はなかった（p = 0.2644）。

表 2.7.6.56-20 CGI-I レスポンダーと評価されるまでの時間の Cox の比例ハザード比（ITT 集団）

		<2 年 [a]	≥2 年 [a]
Visit	アセナピン/オランザピン	アセナピン/オランザピン	アセナピン/オランザピン
Hazard ratio	0.868	0.961	0.668
95% CI for hazard ratio	(0.678, 1.113)	(0.720, 1.282)	(0.408, 1.094)
P-value	0.2644	0.7859	0.1087

Source: CSR Table23

a) 陰性症状の持続期間が 2 年未満又は 2 年以上

その他の評価

- Calgary Depression Scale for Schizophrenia
  LOCF データを用いた解析で、Day 28 からエンドポイントの各時点で、オランザピン 5-20 mg QD 群の CDSS 合計スコアのベースラインからの変化量がアセナピン 5-10 mg BID 群に比べて統計的に有意な改善を示した（p < 0.05、ANCOVA）。OC データでも同様の結果が得られた。
- 認知機能評価
  OC データを用いた解析で、CNS vital signs cognitive battery の測定結果のうち、持続性注意領域を除く全ての認知機能領域では、2 群間に統計的な有意差はなかった。持続性注意機能では、オランザピン 5-20 mg QD 群がアセナピン 5-10 mg BID 群に比べて統計的に有意な改善を示した（p = 0.0379、ANCOVA（OC））。
- Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire
  OC データを用いた解析で、2 群間のエンドポイント時点の Q-LES-Q の余暇活動のベースラインからの変化量に統計的な有意差はなかった（p =0.0730、ANCOVA）。Q-LES-Q の社会関係のベースラインからの変化量も同様であった（p = 0.1862、ANCOVA）。
- Personal Evaluation of Transitions and Treatments
  OC データを用いた解析で、オランザピン 5-20 mg QD 群の Day 182 時点の PETiT 合計スコアのベースラインからの変化量がアセナピン 5-10 mg BID 群に比べて統計的に有意な改善を示した（p = 0.0021、ANCOVA）。
- Level of Function Scale
  OC データを用いた解析で、2 群間の Day 182 時点の LOF 合計スコアのベースラインからの変化量に統計的な有意差はなかった（p = 0.0620）。

2.7.6.56.4 安全性の評価

アセナピン安全性調査委員会（Data Safety Monitoring Committee; DSMC）は、本治験の参加被験者の安全性を保障するため、アセナピンの臨床プログラムで利用可能な全ての安全性データを盲検下及び非盲検下で評価した。また、これらの評価結果に基づき、治験依頼者に対して治験の運営に関して勧告を行った。

DSMC による審査は全 6 回（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）行われ、いずれも本治験の継続が承認された。

2.7.6.56.4.1 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、無作為割付後に二重盲検投与期の治療薬を 1 回以上服用した全ての被験者とした。

同意取得した 576 名のうち、無作為割り付けされた 481 名の被験者（アセナピン 5-10 mg BID 群 241 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 240 名）を AST 集団とした。治験薬に割り付けられた全ての被験者は、二重盲検投与期に少なくとも 1 回は治験薬を服用した。

2.7.6.56.4.2 有害事象の解析

有害事象は同意取得以降に被験者に発現したあらゆる好ましくない事象と定義した。

ベースライン以降に発現又は悪化した有害事象を集計対象とした。有害事象のベースラインは、同意取得日から二重盲検投与期の初回投与日までの期間とした。二重盲検投与期以降に発現又は悪化した事象の収集終了日は以下のように定義した。

- 治験を中止した被験者又は 26 週間の継続投与試験に参加しなかった被験者の非重篤な有害事象は最終投与日から 7 日後
- 治験を中止した被験者又は 26 週間の継続投与試験に参加しなかった被験者の重篤な有害事象は最終投与日から 30 日後
- 26 週間の継続投与試験に参加した被験者の有害事象及び重篤な有害事象は、継続投与試験の初回服薬日

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. 10.0、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。

有害事象の発現日が欠測の場合は、以下の基準で消失日に基づきスクリーニング期と二重盲検投与期のどちらの期間中に有害事象が発現したかを判断した。

消失日が治験薬の初回投与日より前である場合はベースライン期間中に発現したと判断した。また、治験薬の初回投与日又はそれ以降に消失した場合、及び、上述した二重盲検投与期以降に発現又は悪化した事象の収集終了日又はそれ以前に消失した場合は、二重盲検投与期に発現したと判断した。発現日と消失日の両方が欠測の場合は、有害事象は二重盲検投与期に発現したと判断した。

有害事象の重症度が欠測の場合は、補完は行わなかった。

解析の目的のために、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、治験薬との因果関係が「関連の可能性あり」、「おそらく関連あり」、「関連あり」とした。二重盲検投与期以降に発現又は悪化した有害事象の治験薬との因果関係が欠測の場合は、補完は行わなかった。

有害事象の概要を表 2.7.6.56-21に示した。有害事象は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 74.7%（180/241 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 68.8%（165/240 名）の被験者に発現した。副作用は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 55.2%（133/241 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 54.6%（131/240 名）の被験者に発現した。

有害事象の程度は、軽度又は中等度が多かった。重度の有害事象が 1 回以上発現した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 12.4%（30/241 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 7.1%（17/240 名）であった。

有害事象が原因で治験を中止した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 14.9%（36/241 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 7.1%（17/240 名）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象が原因で治験を中止した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 12.4%（30/241 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 6.3%（15/240 名）であった。

死亡被験者数は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 2 名（被験者識別番号 125005 は自殺既遂し、治験薬との因果関係は「関連の可能性あり」と判断された。被験者識別番号 143006 は遠隔転移を伴う肺癌を発現し、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 1 名（被験者識別番号 125006 は自殺既遂し、治験薬との因果関係は「関連なし」とされた）であった。

表 2.7.6.56-21 有害事象の概要（AST 集団）

カテゴリー	アセナピン 5-10 mg BID N=241	オランザピン 5-20 mg QD N=240
Subjects with AEs		
All AEs	180 (74.7)	165 (68.8)
Related AEs	133 (55.2)	131 (54.6)
Subjects with AEs by gender		
Female	77	76
All AEs	50 (64.9)	52 (68.4)
Related AEs	37 (48.1)	45 (59.2)
Male	164	164
All AEs	130 (79.3)	113 (68.9)
Related AEs	96 (58.5)	86 (52.4)
Subjects with AEs by race		
Caucasian	216	214
All AEs	158 (73.1)	141 (65.9)
Related AEs	113 (52.3)	109 (50.9)
Black	16	17
All AEs	16 (100.0)	16 (94.1)
Related AEs	14 (87.5)	14 (82.4)
Asian	0	1
All AEs	0	1 (100.0)
Related AEs	0	1 (100.0)
Other	9	8
All AEs	6 (66.7)	7 (87.5)
Related AEs	6 (66.7)	7 (87.5)
Subjects with AEs/SAEs by maximum intensity		
All AEs		
Mild	51 (21.2)	57 (23.8)
Moderate	99 (41.1)	91 (37.9)
Severe	30 (12.4)	17 (7.1)
Related AEs		
Mild	42 (17.4)	56 (23.3)
Moderate	73 (30.3)	64 (26.7)
Severe	18 (7.5)	11 (4.6)
Subjects discontinued due to AEs		
All AEs	36 (14.9)	17 (7.1)
Related AEs	30 (12.4)	15 (6.3)
Subjects with SAEs		
All SAEs	26 (10.8)	14 (5.8)
Related SAEs	11 (4.6)	8 (3.3)
Deaths		
All SAEs	2 (0.8)	1 (0.4)
Related SAEs	1 (0.4)	0 (0.0)
Subjects discontinued due to SAEs		
All SAEs	10 (4.1)	6 (2.5)
Related SAEs	5 (2.1)	4 (1.7)

Source: CSR Table29

N：AST 集団の被験者数、n (%)：各項目に該当する AST 集団の被験者数と百分率

AE：有害事象、SAE：重篤な有害事象

AEs 又は SAEs が原因で治験を中止した被験者以外の集計は、有害事象の eCRF に記載された二重盲検投与期以降に発現又は悪化した AEs 又は SAEs に基づく。AEs 又は SAEs が原因で治験を中止した治験の集計は、治験終了時の eCRF に記載された治験中止の原因となった全ての AEs（同意取得後に発現又は悪化した AEs）に基づく。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、治験薬との因果関係が「関連の可能性あり」、「おそらく関連あり」、「関連あり」と判断された有害事象とした。

2.7.6.56.4.2.1 全ての有害事象

全ての有害事象の一覧を表 2.7.6.56-42に示した。

2.7.6.56.4.2.2 比較的よくみられる有害事象

アセナピン 5-10 mg BID 群又はオランザピン 5-20 mg QD 群で被験者の 2%以上に 1 回以上発現した有害事象の一覧を表 2.7.6.56-22に示した。

・最もよくみられた有害事象（MedDRA の器官別大分類別）

有害事象を 1 回以上発現した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 74.7%（180/241 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 68.8%（165/240 名）であった。器官別大分類別の有害事象で最もよくみられた事象は、神経系障害（アセナピン 5-10 mg BID 群 20.7%、オランザピン 5-20 mg QD 群 17.9%）、精神障害（アセナピン 5-10 mg BID 群 18.3%、オランザピン 5-20 mg QD 群 12.1%）、感染症および寄生虫症（アセナピン 5-10 mg BID 群 10.4%、オランザピン 5-20 mg QD 群 9.2%）、胃腸障害（アセナピン 5-10 mg BID 群 10.4%、オランザピン 5-20 mg QD 群 7.1%）、臨床検査（アセナピン 5-10 mg BID 群 8.3%、オランザピン 5-20 mg QD 群 22.1%）であった。

・最もよくみられた有害事象（MedDRA の基本語別）

アセナピン 5-10 mg BID 群で 5%以上の被験者に発現した有害事象は、不眠症（アセナピン 5-10 mg BID 群 15.8%、オランザピン 5-20 mg QD 群 10.8%）、頭痛（アセナピン 5-10 mg BID 群 12.9%、オランザピン 5-20 mg QD 群 9.6%）、傾眠（アセナピン 5-10 mg BID 群 12.4%、オランザピン 5-20 mg QD 群 11.3%）、不安（アセナピン 5-10 mg BID 群 9.5%、オランザピン 5-20 mg QD 群 8.3%）、統合失調症（アセナピン 5-10 mg BID 群 7.1%、オランザピン 5-20 mg QD 群 3.8%）、激越（アセナピン 5-10 mg BID 群 6.2%、オランザピン 5-20 mg QD 群 1.3%）、悪心（アセナピン 5-10 mg BID 群 5.4%、オランザピン 5-20 mg QD 群 3.8%）であった。これらのうち激越は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 5%以上の被験者に発現し、かつオランザピン 5-20 mg QD 群の 2 倍以上の発現割合であった。オランザピン 5-20 mg QD 群で 10%以上の被験者に発現した有害事象は、体重増加（アセナピン 5-10 mg BID 群 4.6%、オランザピン 5-20 mg QD 群 21.3%）、傾眠（アセナピン 5-10 mg BID 群 12.4%、オランザピン 5-20 mg QD 群 11.3%）、不眠症（アセナピン 5-10 mg BID 群 15.8%、オランザピン 5-20 mg QD 群 10.8%）であった。

・重度の有害事象

治験を通して、有害事象の程度は軽度又は中等度が多かった。重度の有害事象が 1 回以上発現した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群が 12.4%（30/241 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群が 7.1%（17/240 名）であった。

重度の有害事象は、MedDRA の器官別大分類で精神障害に分類される事象が多かった。最もよく発現した重度の有害事象は統合失調症（アセナピン 5-10 mg BID 群 2.1%、オランザピン 5-20 mg QD 群 2.1%）であった。

表 2.7.6.56-22 いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した有害事象の一覧（AST 集団）

基本語	アセナピン 5-10 mg BID N=241	オランザピン 5-20 mg QD N=240
有害事象発現被験者数（%）	180 (74.7)	165 (68.8)
不眠症	38 (15.8)	26 (10.8)
頭痛	31 (12.9)	23 (9.6)
傾眠	30 (12.4)	27 (11.3)
不安	23 (9.5)	20 (8.3)
統合失調症	17 (7.1)	9 (3.8)
激越	15 (6.2)	3 (1.3)
悪心	13 (5.4)	9 (3.8)
疲労	11 (4.6)	16 (6.7)
体重増加	11 (4.6)	51 (21.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9 (3.7)	4 (1.7)
抑うつ症状	9 (3.7)	10 (4.2)
浮動性めまい	9 (3.7)	5 (2.1)
体重減少	8 (3.3)	2 (0.8)
アカシジア	7 (2.9)	3 (1.3)
下痢	7 (2.9)	6 (2.5)
インフルエンザ	7 (2.9)	10 (4.2)
鼻咽頭炎	7 (2.9)	7 (2.9)
鎮静	7 (2.9)	9 (3.8)
嘔吐	7 (2.9)	5 (2.1)
統合失調症、妄想型	6 (2.5)	3 (1.3)
緊張	6 (2.5)	4 (1.7)
血中インスリン増加	5 (2.1)	5 (2.1)
パーキンソニズム	5 (2.1)	4 (1.7)
落ち着きのなさ	5 (2.1)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.7)	8 (3.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.7)	5 (2.1)
食欲亢進	3 (1.2)	6 (2.5)
上気道感染	3 (1.2)	5 (2.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	9 (3.8)
血中ブドウ糖増加	2 (0.8)	8 (3.3)
関節痛	1 (0.4)	7 (2.9)
背部痛	1 (0.4)	9 (3.8)

Source: CSR Table32
N：AST 集団の被験者数、n (%)：各項目に該当する AST 集団の被験者数と百分率
AE：有害事象
MedDRA ver. 10.0（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

2.7.6.56.4.2.3 程度別の有害事象

程度別有害事象の一覧を表 2.7.6.56-43に示した。

2.7.6.56.4.2.4 因果関係別有害事象

因果関係別有害事象の一覧を表 2.7.6.56-44に示した。

2.7.6.56.4.3 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を表 2.7.6.56-23に、死亡を含む重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.56-24に示した。重篤な有害事象（統合失調症の悪化を除く）の叙述を 2.7.6.56.6.1に示した。

2.7.6.56.4.3.1 死亡

二重盲検投与期に 3 名（アセナピン 5-10 mg BID 群で 2 名、オランザピン 5-20 mg QD 群で 1 名）が死亡した。この他に、被験者識別番号 126001 は、スクリーニングを失敗し治験薬を一度も服用しなかったが、その後死亡した。二重盲検期に治験薬を服用した 3 名に発現した事象の要約を以下に示した。

- アセナピン 5-10 mg BID 群の被験者識別番号 125005 は、Day 28 より前の漸増漸減期に自殺既遂し、死亡した。治験薬との因果関係は「関連の可能性あり」と判断された。
- オランザピン 5-20 mg QD 群の被験者識別番号 125006 は、統合失調症、妄想型が報告され、30 日間の観察期間中に自殺既遂した。治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。
- アセナピン 5-10 mg BID 群の被験者識別番号 143006 は治験薬投与開始 3 日後に結核の疑いで入院した。被験者は 1 ヶ月後に遠隔転移を伴う肺癌と診断され、次いで洞性頻脈、心電図 R 波上昇不良、左脚ブロック、QRS 軸異常と診断された後、死亡した。治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

2.7.6.56.4.3.2 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群では 10.8%（26/241 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群では 5.8%（14/240 名）であった。全ての重篤な有害事象は、二重盲検投与期間以降に発現した事象であった。両群で多く報告された重篤な有害事象は、MedDRA の基本語で統合失調症又は統合失調症、妄想型にコーディングされる統合失調症（原疾患）に関連するものであった。他の重篤な有害事象は全て、どちらの投与群でも 2 名以下の被験者に発現した。重篤な有害事象のうち因果関係が否定されなかった事象は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 4.6%（11/241 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 3.3%（8/240 名）であった（表 2.7.6.56-21）。

重篤な有害事象が原因で治験中止に至った被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 4.1%（10/241 名）オランザピン 5-20 mg QD 群で 2.5%（6/240 名）であり、中止理由は精神障害が多かった。

表 2.7.6.56-23 重篤な有害事象（AST 集団）

基本語	アセナピン 5-10 mg BID N=241	オランザピン 5-20 mg QD N=240
重篤な有害事象発現被験者数（%）	26 (10.8)	14 (5.8)
統合失調症、妄想型	6 (2.5)	3 (1.3)
統合失調症	5 (2.1)	3 (1.3)
不安	2 (0.8)	1 (0.4)
自殺企図	2 (0.8)	0 (0.0)
急性冠動脈症候群	1 (0.4)	0 (0.0)
激越	1 (0.4)	0 (0.0)
第一度房室ブロック	1 (0.4)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4)	0 (0.0)
血液浸透圧異常	1 (0.4)	0 (0.0)
細菌性気管支炎	1 (0.4)	0 (0.0)
潰瘍性大腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)
自殺既遂	1 (0.4)	1 (0.4)
熱疲労	1 (0.4)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (0.4)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	1 (0.4)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う肺癌	1 (0.4)	0 (0.0)
マグネシウム欠乏	1 (0.4)	0 (0.0)
精神病性障害	1 (0.4)	0 (0.0)
統合失調症、鑑別不能型	1 (0.4)	0 (0.0)
睡眠障害	1 (0.4)	0 (0.0)
性的虐待の被害者	1 (0.4)	0 (0.0)
創傷	1 (0.4)	0 (0.0)
胆管結石	0 (0.0)	1 (0.4)
急性胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.4)
脱水	0 (0.0)	1 (0.4)
うつ病	0 (0.0)	1 (0.4)
薬物の解毒	0 (0.0)	1 (0.4)
電解質失調	0 (0.0)	1 (0.4)
転倒	0 (0.0)	1 (0.4)
前腕骨折	0 (0.0)	1 (0.4)
肝機能異常	0 (0.0)	1 (0.4)
感染	0 (0.0)	1 (0.4)
尿細管間質性腎炎	0 (0.0)	1 (0.4)
精神運動亢進	0 (0.0)	1 (0.4)
逆行性健忘	0 (0.0)	1 (0.4)
自殺念慮	0 (0.0)	1 (0.4)
臍ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.4)

Source: CSR Table30

N：AST 集団の被験者数、n (%)：各項目に該当する AST 集団の被験者数と百分率

MedDRA ver. 10.0（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

表 2.7.6.56-24 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（日後）	終了（日後）	程度	因果関係	処置	転帰
A	104002	25	男性	白人	197	熱疲労	127	133	軽度	なし	なし	回復
A	104006	26	女性	白人	29	統合失調症、妄想型	29	94	重度	おそらくなし	中止	回復したが後遺症あり
A	108001	29	男性	白人	113	不安	111	119	中等度	おそらくなし	なし	回復
A	108003	55	女性	白人	182	性的虐待の被害者	123	130	中等度	なし	なし	回復
A	111008	29	男性	白人	183	急性冠動脈症候群	27	29	中等度	可能性あり	一時中断	回復
A	113001	36	男性	白人	183	不安	168	191	重度	おそらくなし	なし	回復
A	113005	51	男性	白人	50	激越	50	66	中等度	おそらくなし	中止	回復
					50	統合失調症	50	66	中等度	おそらくなし	中止	回復
					50	睡眠障害	50	66	中等度	おそらくなし	中止	回復
A	118012	41	男性	白人	179	創傷	131	139	軽度	なし	なし	回復
A	120009	24	男性	白人	192	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	33	34	軽度	おそらくなし	一時中断	回復
A	121012	65	女性	白人	35	第一度房室ブロック	35	38	中等度	可能性あり	-	回復
A	125005	64	男性	白人	30	自殺既遂	31	31	重度	可能性あり	NA	死亡
A	128003	32	男性	白人	191	統合失調症、鑑別不能型	206	219	重度	なし	NA	回復
A	131001	52	男性	白人	6	統合失調症、妄想型	7	20	中等度	可能性あり	中止	回復したが後遺症あり
A	131002	43	男性	白人	80	統合失調症、妄想型	80	128	重度	おそらくあり	中止	回復したが後遺症あり
A	133002	48	男性	白人	202	潰瘍性大腸炎	111	126	中等度	なし	なし	回復したが後遺症あり
					202	統合失調症	149	215	中等度	おそらくあり	なし	回復
A	143006	67	女性	白人	92	遠隔転移を伴う肺癌	4	11	軽度	なし	なし	死亡
A	151001	55	男性	白人	124	低カリウム血症	124	129	重度	おそらくなし	中止	回復
					124	低ナトリウム血症	124	129	重度	おそらくなし	中止	回復
					124	マグネシウム欠乏	124	129	重度	おそらくなし	中止	回復
					124	血液浸透圧異常	124	129	重度	おそらくなし	中止	回復
					124	細菌性気管支炎	124	129	重度	おそらくなし	中止	回復
A	158005	25	男性	白人	188	自殺企図	129	161	中等度	おそらくなし	なし	回復
A	161023	27	女性	白人	57	精神病性障害	59	98	重度	可能性あり	中止	回復
A	172001	36	女性	白人	51	統合失調症、妄想型	51	61	重度	おそらくあり	中止	回復
A	173005	55	女性	白人	48	統合失調症、妄想型	47	65	重度	おそらくあり	中止	回復
A	176012	67	女性	白人	32	統合失調症	32	147	重度	なし	中止	回復
A	176014	53	女性	白人	175	統合失調症	172	264	中等度	なし	なし	回復
A	179003	51	男性	白人	183	統合失調症、妄想型	106	113	中等度	可能性あり	増量	回復
A	181006	47	男性	白人	58	統合失調症	49	99	中等度	可能性あり	増量	回復
A	194004	36	男性	白人	150	自殺企図	150	152	軽度	なし	中止	回復
O	105005	45	男性	白人	147	薬物の解毒	136	185	軽度	おそらくなし	増量	回復
O	108002	28	男性	白人	73	うつ病	70	104	中等度	おそらくなし	中止	回復
					73	自殺念慮	70	104	中等度	おそらくなし	中止	回復
O	109002	40	男性	白人	5	不安	5	14	中等度	なし	NA	回復
O	118004	45	男性	白人	154	脱水	165	200	-	可能性あり	中止	回復
					154	電解質失調	165	200	-	可能性あり	中止	回復
					154	肝機能異常	165	200	-	可能性あり	中止	回復
					154	統合失調症、妄想型	165	200	重度	可能性あり	中止	回復
O	121002	28	男性	白人	95	尿細管間質性腎炎	98	206	軽度	可能性あり	中止	回復
O	125006	51	男性	白人	170	統合失調症、妄想型	191	191	重度	なし	NA	死亡
					170	自殺既遂	191	191	重度	なし	NA	死亡
O	134012	53	男性	白人	64	統合失調症	89	141	軽度	可能性あり	NA	回復
O	138001	33	男性	白人	183	精神運動亢進	183	213	軽度	可能性あり	中止	回復
O	148005	66	男性	白人	10	統合失調症	29	42	重度	あり	中止	回復
O	159002	31	男性	白人	183	前腕骨折	184	185	中等度	なし	なし	回復
					183	感染	184	185	中等度	なし	なし	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（日後）	終了（日後）	程度	因果関係	処置	転帰
O	176002	42	女性	白人	197	閉塞性臍ヘルニア	83	88	重度	なし	一時中断	回復
					197	急性胆嚢炎	173	188	重度	なし	なし	回復したが後遺症あり
					197	胆管結石	173	188	重度	なし	なし	回復したが後遺症あり
O	176013	46	男性	白人	93	転倒	86	-	重度	おそらくなし	不明	NA
					93	逆行性健忘	86	-	重度	おそらくなし	不明	NA
O	193004	34	男性	白人	183	統合失調症	136	194	軽度	おそらくなし	増量	回復
O	194010	37	男性	白人	52	統合失調症、妄想型	52	112	中等度	おそらくなし	中止	回復

Source: Listing 12.2.1.4, Listing12.2.1.6
MedDRA ver. 10.0（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
投与群: A –アセナピン 5-10 mg BID 群、O –オランザピン 5-20 mg BID 群、
NA：該当なし、-：データベースに情報なし

2.7.6.56.4.4 その他の重要な有害事象

2.7.6.56.4.4.1 投与中止に至った有害事象

いずれかの投与群で 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.56-25に示した。

EOT フォームのデータに基づく集計では、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 5-10 mg BID 群で 14.9%（36/241 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 7.5%（18/240 名）であった。アセナピン 5-10 mg BID 群はオランザピン 5-20 mg QD 群に比べて統合失調症、統合失調症妄想型、妄想、落ち着きのなさの発現により投与中止に至った被験者の割合が高かった。副作用（重篤な副作用を含む）により投与中止に至った被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 12.4%（30/241 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 6.3%（15/240 名）であった（表 2.7.6.56-21）。

中止に至った有害事象のうち両群で最もよく報告された事象は統合失調症であり、アセナピン 5-10 mg BID 群で 2.1%（5/241 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 1.7%（4/240 名）であった。一方で、統合失調症、妄想型により中止に至った被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群が 2.1%（5/241 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群が 0.8%（2/240 名）であった。

アセナピン 5-10 mg BID 群で 1 名以上の被験者に発現した中止に至った有害事象は、妄想及び落ち着きのなさであり、発現割合はいずれもアセナピン 5-10 mg BID 群で 1.2%（3/241 名）であった。同様に、不安、勃起不全、悪心、精神病性障害の発現割合はいずれもアセナピン 5-10 mg BID 群で 0.8%（2/241 名）であった。

表 2.7.6.56-25 いずれかの投与群で 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象の一覧（AST 集団）

基本語	アセナピン 5-10 mg BID N=241	オランザピン 5-20 mg QD N=240
Subjects who discontinued due to an AE (according to EOT form)	36 (14.9)	18 (7.5)
Subjects who discontinued due to an AE (according to AE action taken STOP)	34 (14.1)	17 (7.1)
統合失調症	5 (2.1)	4 (1.7)
統合失調症、妄想型	5 (2.1)	2 (0.8)
妄想	3 (1.2)	0 (0.0)
落ち着きのなさ	3 (1.2)	0 (0.0)
不安	2 (0.8)	2 (0.8)
勃起不全	2 (0.8)	0 (0.0)
悪心	2 (0.8)	1 (0.4)
精神病性障害	2 (0.8)	0 (0.0)
体重増加	1 (0.4)	2 (0.8)

Source: CSR Table31
N：AST 集団の被験者数、n (%)：各項目に該当する AST 集団の被験者数と百分率
AE：有害事象、EOT：End of treatment
MedDRA ver. 10.0（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

2.7.6.56.4.4.2 錐体外路症状

錐体外路症状に関する有害事象の一覧を器官別大分類及び基本語別に表 2.7.6.56-26に示した。錐体外路症状に関する全ての有害事象の程度は軽度又は中等度であり、これらの事象により治験中止に至った被験者はいなかった。また、錐体外路症状の重症度のベースラインからの変化は ESRS-A で評価した。エンドポイント時点の ESRS-A スコアのベースラインからの変化量の平均値は、2 群間で類似していた。

表 2.7.6.56-26 錐体外路症状に関する有害事象の一覧（器官別大分類及び基本語別）（AST 集団）

器官別大分類	基本語	アセナピン 5-10 mg BID N=241	オランザピン 5-20 mg QD N=240
Subjects with at least one EPS AE		20 (8.3)	8 (3.3)
神経系障害		19 (7.9)	8 (3.3)
	アカシジア	7 (2.9)	3 (1.3)
	運動緩慢	2 (0.8)	0 (0.0)
	ジスキネジア	2 (0.8)	1 (0.4)
	ジストニア	4 (1.7)	3 (1.3)
	パーキンソニズム	5 (2.1)	4 (1.7)
眼障害		1 (0.4)	0 (0.0)
	眼球回転発作	1 (0.4)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (0.4)	0 (0.0)
	歩行障害	1 (0.4)	0 (0.0)

Source: CSR Table53
N：AST 集団の被験者数、n (%)：各項目に該当する AST 集団の被験者数と百分率
EPS：錐体外路症状、AE：有害事象
MedDRA ver. 10.0（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

2.7.6.56.4.5 臨床検査

臨床検査値は以下について考察した。

- 異常値
- ベースライン後の値が正常（基準）範囲外であるリスク被験者数及びリスク被験者の割合
- ベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）、中央値、最小値、最大値
- 個々の被験者のデータ

なお、臨床検査値の考察では以下で定義した用語を使用した。

・評価被験者：特定の臨床検査値を測定した被験者
・評価可能被験者：ベースライン値がありベースライン後に 1 回以上測定値がある被験者
・リスク被験者：ベースライン値が指定した区分に変動する可能性のある評価可能被験者

2.7.6.56.4.5.1 プロラクチン

ベースライン後にプロラクチン値が異常値を示した被験者の割合を表 2.7.6.56-27に示した。両群とも、ベースライン後のプロラクチン値が異常な減少を示した被験者はいなかった。ベースライン後のプロラクチン値が異常な増加を示した被験者は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 7.0%（16/241 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 3.5%（8/240 名）であった。

二重盲検投与期にプロラクチン値が異常変動した被験者の割合を表 2.7.6.56-28に示した。正常範囲内又は正常範囲の下限未満であったプロラクチンのベースライン値が、二重盲検投与期に正常範囲の上限を超えたリスク被験者の割合は、両群で同程度であった（アセナピン 5-10 mg BID 群 38.5%（47/122 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 32.0%（40/125 名））。

ベースライン時及び最終測定時点のプロラクチン値とその変化量を表 2.7.6.56-29に示した。

プロラクチン値のベースライン時から最終測定時点までの平均変化量は両群で類似しており、ベースラインから減少していた。

表 2.7.6.56-27 ベースライン後にプロラクチン値が異常値を示した被験者の割合（AST 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID N=241		オランザピン 5-20 mg QD N=240	
Test Name		N Assessed*	n (%)	N Assessed*	n (%)
Prolactin	Increase	227	16 (7.0)	231	8 (3.5)
	Decrease	227	0 (0.0)	231	0 (0.0)

Source: CSR Table34
N Assessed*：ベースライン後の臨床検査値の測定結果が 1 つ以上ある被験者の数
臨床検査値の異常変動及び異常値の定義は、CSR Appendix 1.5.2 の臨床評価に関するガイドラインに記載した。臨床検査値は最終投与日から 7 日以内に測定した

表 2.7.6.56-28 二重盲検投与期にプロラクチン値が異常変動した被験者の割合（AST 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID N=241		オランザピン 5-20 mg QD N=240	
Test Name	High or Low	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)
Prolactin	H	122	47 (38.5)	125	40 (32.0)
	L	225	4 (1.8)	229	2 (0.9)

Source: CSR Table35
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（リスク被験者数）：ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数
N：AST 集団の被験者数、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）
最終評価は最終投与日の 7 日以内に実施した

表 2.7.6.56-29 ベースライン時及び最終測定時点のプロラクチン値とその変化量（AST 集団）

アセナピン 5-10 mg BID					
Baseline					
Test Name	N	Mean	Median	SD	Range
Prolactin	241	33.871743	18.44	38.205552	(1.09,252.4)
Last assessment					
	220	20.609455	12.27	24.043047	(1.28,208.32)
Difference					
	220	-12.35218	-4.865	36.819477	(-187.91,97.79)
オランザピン 5-20 mg QD					
Baseline					
Test Name	N	Mean	Median	SD	Range
Prolactin	240	33.028625	18.335	38.20163	(0.82,211.56)
Last assessment					
	223	21.261166	13.83	34.78039	(2.23,439)
Difference					
	223	-10.69767	-2.52	39.410614	(-189.22,248.15)

Source: CSR Table36
N：AST 集団の被験者数、プロラクチンの単位：ug/L
SD：標準偏差

2.7.6.56.4.5.2 代謝に関する臨床検査

代謝に関する臨床検査の検査項目別にベースライン後の測定値が異常値を示した被験者の割合を表 2.7.6.56-30に示した。

アセナピン 5-10 mg BID 群で異常値を示した項目は、血糖値及び HbA1c のみであった（表 2.7.6.56-30）。血糖値の異常な増加を示した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 3.1%（7/227 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 2.6%（6/231 名）であった。HbA1c の異常な増加を示した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 0.9%（2/225 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 1.3%（3/229 名）であった。

表 2.7.6.56-30 ベースライン後に代謝に関する臨床検査値が異常値を示した被験者の割合（AST 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID N=241		オランザピン 5-20 mg QD N=240	
Test Name		N Assessed[a)]	n (%)	N Assessed[a)]	n (%)
Cholesterol total	Increase	228	0 (0.0)	231	0 (0.0)
	Decrease	228	0 (0.0)	231	0 (0.0)
Glucose	Increase	227	7 (3.1)	231	6 (2.6)
	Decrease	227	0 (0.0)	231	0 (0.0)
Glucose fasting	Increase	5	0 (0.0)	6	0 (0.0)
	Decrease	5	0 (0.0)	6	0 (0.0)
HDL-Cholesterol	Increase	228	0 (0.0)	231	0 (0.0)
	Decrease	228	0 (0.0)	231	0 (0.0)
HbA1c (%)	Increase	225	2 (0.9)	229	3 (1.3)
Insulin total fasting	Increase	5	0 (0.0)	6	0 (0.0)
	Decrease	5	0 (0.0)	6	0 (0.0)
Insulin total non fasting	Increase	220	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	Decrease	220	0 (0.0)	227	0 (0.0)
LDL-Cholesterol	Increase	228	0 (0.0)	230	0 (0.0)
	Decrease	228	0 (0.0)	230	0 (0.0)
Triglycerides (TG)	Increase	227	0 (0.0)	231	0 (0.0)
	Decrease	227	0 (0.0)	231	0 (0.0)
Triglycerides fasting	Increase	5	0 (0.0)	6	0 (0.0)
	Decrease	5	0 (0.0)	6	0 (0.0)

Source: CSR Table37

a）N：ベースライン後の臨床検査値の測定結果が 1 つ以上ある被験者数

n：ベースライン後に、悪化したことによる異常値又は（ベースラインの測定値が欠測である被験者は）新たに発生した異常値が 1 つ以上ある被験者数

臨床検査値の異常変動及び異常値の定義は、CSR Appendix 1.5.2 の臨床評価に関するガイドラインに記載した。臨床検査値は最終投与日から 7 日以内に測定した

二重盲検投与期に代謝に関する臨床検査値が異常変動した被験者の割合を表 2.7.6.56-31に示した。

治験期間中に血糖値が基準値超に変動したリスク被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 17.8%（34/191 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 17.2%（35/203 名）であった。二重盲検投与期に HbA1c 値が異常値超に変動した被験者はいずれの群にもいなかった。他の検査項目では、検査値が変動した被験者の割合は、HDL コレステロール及び LDL コレステロールの基準値超の変動並びに基準値未満への変動を除いて、両群で同程度であった。

表 2.7.6.56-31 二重盲検投与期に代謝に関する臨床検査値が異常変動した被験者の割合（AST 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID N=241		オランザピン 5-20 mg QD N=240	
Test Name	High or Low	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)
Cholesterol total	L/N→H	207	14 (6.8)	208	16 (7.7)
	N/H→L	198	26 (13.1)	203	22 (10.8)
Glucose	L/N→H	191	34 (17.8)	203	35 (17.2)
	N/H→L	220	9 (4.1)	221	6 (2.7)
Glucose fasting	L/N→H	4	0 (0.0)	6	0 (0.0)
	N/H→L	5	0 (0.0)	6	0 (0.0)
HDL-Cholesterol	L/N→H	215	13 (6.0)	215	8 (3.7)
	N/H→L	214	9 (4.2)	219	17 (7.8)
Insulin total fasting	L/N→H	4	0 (0.0)	5	2 (40.0)
	N/H→L	4	0 (0.0)	5	0 (0.0)
Insulin total non fasting	L/N→H	191	42 (22.0)	190	39 (20.5)
	N/H→L	205	7 (3.4)	200	4 (2.0)
LDL-Cholesterol	L/N→H	214	10 (4.7)	210	15 (7.1)
	N/H→L	200	28 (14.0)	203	21 (10.3)
Triglycerides (TG)	L/N→H	195	24 (12.3)	198	32 (16.2)
	N/H→L	220	9 (4.1)	217	8 (3.7)
Triglycerides fasting	L/N→H	5	0 (0.0)	5	0 (0.0)
	N/H→L	5	0 (0.0)	6	0 (0.0)

Source: CSR Table38
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（リスク被験者数）：ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数
n (%): 二重盲検投与期に H 又は L の異常変動を示した被験者数（割合）
最終評価は最終投与日から 7 日以内に実施した

2.7.6.56.4.5.3 その他の生化学的検査

検査項目別に、ベースライン後の測定値が異常値を示した被験者の割合を表 2.7.6.56-32に示した。

異常値を示した被験者の割合が高かった検査項目は、アセナピン 5-10 mg BID 群では ALT、AST、CK であり、オランザピン 5-20 mg QD 群では ALT、CK であった。その他の検査項目（総ビリルビン、クレアチニン、カリウム、甲状腺刺激ホルモン（TSH））では、両群で 1 名ずつ異常値超に変動した被験者が報告された。

表 2.7.6.56-32 ベースライン後にその他の生化学的検査の値が異常値を示した被験者の割合（AST 集団）

Test Name		アセナピン 5-10 mg BID N=241		オランザピン 5-20 mg QD N=240	
		N Assessed [a)]	n (%)	N Assessed [a)]	n (%)
ALT	Increase	228	8 (3.5)	231	6 (2.6)
	Decrease	228	0 (0.0)	231	0 (0.0)
ALP	Increase	228	0 (0.0)	231	0 (0.0)
	Decrease	228	0 (0.0)	231	0 (0.0)
AST	Increase	226	5 (2.2)	231	1 (0.4)
	Decrease	226	0 (0.0)	231	0 (0.0)
Albumin	Increase	228	0 (0.0)	231	0 (0.0)
	Decrease	228	0 (0.0)	231	0 (0.0)
BUN	Increase	228	0 (0.0)	231	0 (0.0)
	Decrease	228	0 (0.0)	231	0 (0.0)
Bilirubin total	Increase	226	0 (0.0)	229	1 (0.4)
	Decrease	226	0 (0.0)	229	0 (0.0)
Ca	Increase	228	0 (0.0)	231	0 (0.0)
	Decrease	228	0 (0.0)	231	0 (0.0)
Carbon Dioxide	Increase	228	0 (0.0)	231	0 (0.0)
	Decrease	228	0 (0.0)	231	0 (0.0)
Cl	Increase	228	0 (0.0)	231	0 (0.0)
	Decrease	228	0 (0.0)	231	0 (0.0)
Creatine Phosphokinase	Increase	228	4 (1.8)	231	2 (0.9)
	Decrease	228	0 (0.0)	231	0 (0.0)
Creatinine	Increase	228	1 (0.4)	231	0 (0.0)
	Decrease	228	0 (0.0)	231	0 (0.0)
γ-GTP	Increase	228	0 (0.0)	231	0 (0.0)
	Decrease	228	0 (0.0)	231	0 (0.0)
K	Increase	228	1 (0.4)	231	0 (0.0)
	Decrease	228	0 (0.0)	231	0 (0.0)
Na	Increase	228	0 (0.0)	231	0 (0.0)
	Decrease	228	0 (0.0)	231	0 (0.0)
Phosphate	Increase	228	0 (0.0)	231	0 (0.0)
	Decrease	228	0 (0.0)	231	0 (0.0)
Protein total	Increase	228	0 (0.0)	231	0 (0.0)
	Decrease	228	0 (0.0)	231	0 (0.0)
TSH	Increase	21	1 (4.8)	16	0 (0.0)
	Decrease	21	0 (0.0)	16	0 (0.0)

Source: CSR Table40

a）N：ベースライン後の臨床検査値の測定結果が 1 つ以上ある被験者数

n：ベースライン後に、悪化したことによる異常値又は（ベースラインの測定値が欠測である被験者は）新たに発生した異常値が 1 つ以上ある被験者数

臨床検査値の異常変動及び異常値の定義は、CSR Appendix 1.5.2 の臨床評価に関するガイドラインに記載した

最終評価は最終投与日から 7 日以内に実施した

二重盲検投与期にその他の生理学的検査の検査値が異常変動した被験者の割合を表 2.7.6.56-33に示した。アセナピン 5-10 mg BID 群及びオランザピン 5-20 mg QD 群のリスク被験者では、検査値の変動は主に ALT、AST、CK で生じた。アセナピン 5-10 mg BID 群及びオランザピン 5-20 mg QD 群のリスク被験者のうち、二重盲検投与期に ALT、AST、CK が基準値超に変動した被験者の割合は各々、17.3%（34/196 名）及び 26.0%（50/192 名）、11.3%（23/204 名）及び 21.6%（46/213 名）、28.6%（55/192 名）及び 18.7%（36/193 名）であった。リスク被験者のうち、TSH が基準値未満に変動した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 5.0%（1/20 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 6.3%（1/16 名）であった。しかし、TSH を測定した被験者が少なく、考察が難しかった。

表 2.7.6.56-33 二重盲検投与期にその他の生化学的検査の値が異常変動した被験者の割合（AST 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID N=241		オランザピン 5-20 mg QD N=240	
Test Name	High or Low	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)
ALT	L/N→H	196	34 (17.3)	192	50 (26.0)
	N/H→L	228	0 (0.0)	231	0 (0.0)
ALP	L/N→H	218	11 (5.0)	217	10 (4.6)
	N/H→L	228	2 (0.9)	231	1 (0.4)
AST	L/N→H	204	23 (11.3)	213	46 (21.6)
	N/H→L	226	0 (0.0)	231	0 (0.0)
Albumin	L/N→H	223	8 (3.6)	226	6 (2.7)
	N/H→L	227	0 (0.0)	230	2 (0.9)
BUN	L/N→H	226	9 (4.0)	231	3 (1.3)
	N/H→L	228	1 (0.4)	231	2 (0.9)
Bilirubin total	L/N→H	218	4 (1.8)	222	6 (2.7)
	N/H→L	224	0 (0.0)	229	0 (0.0)
Ca	L/N→H	226	8 (3.5)	229	7 (3.1)
	N/H→L	228	0 (0.0)	230	1 (0.4)
Carbon Dioxide	L/N→H	228	3 (1.3)	229	1 (0.4)
	N/H→L	227	3 (1.3)	231	3 (1.3)
Cl	L/N→H	228	0 (0.0)	231	0 (0.0)
	N/H→L	227	1 (0.4)	230	3 (1.3)
Creatine Phosphokinase	L/N→H	192	55 (28.6)	193	36 (18.7)
	N/H→L	228	0 (0.0)	231	0 (0.0)
Creatinine	L/N→H	216	11 (5.1)	217	8 (3.7)
	N/H→L	228	0 (0.0)	231	0 (0.0)
γ-GTP	L/N→H	199	15 (7.5)	207	22 (10.6)
	N/H→L	224	4 (1.8)	228	4 (1.8)
K	L/N→H	228	5 (2.2)	231	2 (0.9)
	N/H→L	228	1 (0.4)	231	0 (0.0)
Na	L/N→H	227	4 (1.8)	231	5 (2.2)
	N/H→L	225	2 (0.9)	230	5 (2.2)
Phosphate	L/N→H	227	2 (0.9)	231	1 (0.4)
	N/H→L	223	3 (1.3)	227	5 (2.2)
Protein total	L/N→H	226	11 (4.9)	225	4 (1.8)
	N/H→L	228	0 (0.0)	230	0 (0.0)
TSH	L/N→H	19	0 (0.0)	16	0 (0.0)
	N/H→L	20	1 (5.0)	16	1 (6.3)

Source: CSR Table41
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（リスク被験者数）: ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数
n (%): 二重盲検投与期に H 又は L の異常変動を示した被験者数（割合）
最終評価は最終投与日から 7 日以内に実施した。

2.7.6.56.4.5.4 血液学的検査

検査項目別に、ベースライン後の測定値が異常値を示した被験者の割合を表 2.7.6.56-34に示した。

アセナピン 5-10 mg BID 群で、絶対好中球数が異常に減少した被験者及び白血球数が異常に増加した被験者の割合はそれぞれ 0.4%（1/224 名）であった。オランザピン 5-20 mg QD 群で、白血球数が異常に増加した被験者の割合は 1.3%（3/228 名）であった。

表 2.7.6.56-34 ベースライン後に血液学的検査の値が異常値を示した被験者の割合（AST 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID N=241		オランザピン 5-20 mg QD N=240	
Test Name		N Assessed*	n (%)	N Assessed*	n (%)
Basophils (%)	Increase	224	0 (0.0)	228	0 (0.0)
	Decrease	224	0 (0.0)	228	0 (0.0)
Basophils, Absolutes	Increase	224	0 (0.0)	228	0 (0.0)
	Decrease	224	0 (0.0)	228	0 (0.0)
Eosinophils (%)	Increase	224	0 (0.0)	228	0 (0.0)
	Decrease	224	0 (0.0)	228	0 (0.0)
Eosinophils, Absolutes	Increase	224	0 (0.0)	228	0 (0.0)
	Decrease	224	0 (0.0)	228	0 (0.0)
Hematocrit (%)	Increase	224	0 (0.0)	228	0 (0.0)
	Decrease	224	0 (0.0)	228	0 (0.0)
Hemoglobin	Increase	224	0 (0.0)	228	0 (0.0)
	Decrease	224	0 (0.0)	228	0 (0.0)
Lymphocytes (%)	Increase	224	0 (0.0)	228	0 (0.0)
	Decrease	224	0 (0.0)	228	0 (0.0)
Lymphocytes, Absolutes	Increase	224	0 (0.0)	228	0 (0.0)
	Decrease	224	0 (0.0)	228	0 (0.0)
MCH	Increase	224	0 (0.0)	228	0 (0.0)
	Decrease	224	0 (0.0)	228	0 (0.0)
MCHC	Increase	224	0 (0.0)	228	0 (0.0)
	Decrease	224	0 (0.0)	228	0 (0.0)
MCV	Increase	224	0 (0.0)	228	0 (0.0)
	Decrease	224	0 (0.0)	228	0 (0.0)
Monocytes (%)	Increase	224	0 (0.0)	228	0 (0.0)
	Decrease	224	0 (0.0)	228	0 (0.0)
Monocytes, Absolutes	Increase	224	0 (0.0)	228	0 (0.0)
	Decrease	224	0 (0.0)	228	0 (0.0)
Neutrophils (%)	Increase	224	0 (0.0)	228	0 (0.0)
	Decrease	224	0 (0.0)	228	0 (0.0)
Neutrophils, Absolutes	Increase	224	0 (0.0)	228	0 (0.0)
	Decrease	224	1 (0.4)	228	0 (0.0)
Platelet count	Increase	224	0 (0.0)	228	0 (0.0)
	Decrease	224	0 (0.0)	228	0 (0.0)
RBC	Increase	224	0 (0.0)	228	0 (0.0)
	Decrease	224	0 (0.0)	228	0 (0.0)
WBC	Increase	224	1 (0.4)	228	3 (1.3)
	Decrease	224	0 (0.0)	228	0 (0.0)

Source: CSR Table43
N Assessed*：ベースライン後の臨床検査値の測定結果が 1 つ以上ある被験者数
n：ベースライン後に、悪化したことによる異常値又は（ベースラインの測定値が欠測である被験者は）新たに発生した異常値が 1 つ以上ある被験者数
臨床検査値の異常変動及び異常値の定義は、CSR Appendix 1.5.2 の臨床評価に関するガイドラインに記載した。
最終評価は最終投与日から 7 日以内に実施した

二重盲検投与期に血液学的検査の値が異常変動した被験者の割合を表 2.7.6.56-35に示した。

二重盲検投与期に絶対好中球数が基準値超に変動した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群のリスク被験者で 14.8%（30/203 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群のリスク被験者で 9.3%（20/214 名）であった。また、白血球数が基準値超に変動した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群のリスク被験者で 11.8%（24/203 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群のリスク被験者で 6.0%（13/217 名）であった。

表 2.7.6.56-35 二重盲検投与期に血液学的検査の値が異常変動した被験者の割合（AST 集団）

		アセナピン 5-10mg BID N=241		オランザピン 5-20mg QD N=240	
Test Name	High or Low	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)
Basophils (%)	L/N→H	218	8 (3.7)	223	10 (4.5)
	N/H→L	220	0 (0.0)	227	0 (0.0)
Basophils, Absolutes	L/N→H	220	2 (0.9)	227	3 (1.3)
	N/H→L	220	0 (0.0)	227	0 (0.0)
Eosinophils (%)	L/N→H	217	5 (2.3)	224	7 (3.1)
	N/H→L	220	0 (0.0)	227	0 (0.0)
Eosinophils, Absolutes	L/N→H	218	1 (0.5)	224	7 (3.1)
	N/H→L	220	0 (0.0)	227	0 (0.0)
Hematocrit (%)	L/N→H	215	5 (2.3)	225	5 (2.2)
	N/H→L	218	5 (2.3)	223	5 (2.2)
Hemoglobin	L/N→H	215	1 (0.5)	227	3 (1.3)
	N/H→L	214	3 (1.4)	220	9 (4.1)
Lymphocytes (%)	L/N→H	215	2 (0.9)	223	7 (3.1)
	N/H→L	211	11 (5.2)	222	15 (6.8)
Lymphocytes, Absolutes	L/N→H	219	7 (3.2)	226	4 (1.8)
	N/H→L	216	3 (1.4)	222	5 (2.3)
MCH	L/N→H	220	0 (0.0)	226	3 (1.3)
	N/H→L	216	0 (0.0)	225	1 (0.4)
MCHC	L/N→H	220	0 (0.0)	227	1 (0.4)
	N/H→L	210	10 (4.8)	219	8 (3.7)
MCV	L/N→H	207	14 (6.8)	209	12 (5.7)
	N/H→L	215	1 (0.5)	223	3 (1.3)
Monocytes (%)	L/N→H	213	8 (3.8)	223	10 (4.5)
	N/H→L	219	4 (1.8)	226	5 (2.2)
Monocytes, Absolutes	L/N→H	216	2 (0.9)	226	2 (0.9)
	N/H→L	220	0 (0.0)	227	2 (0.9)
Neutrophils (%)	L/N→H	203	21 (10.3)	216	24 (11.1)
	N/H→L	216	3 (1.4)	224	8 (3.6)
Neutrophils, Absolutes	L/N→H	203	30 (14.8)	214	20 (9.3)
	N/H→L	214	8 (3.7)	221	7 (3.2)
Platelet count	L/N→H	205	10 (4.9)	222	15 (6.8)
	N/H→L	218	2 (0.9)	225	2 (0.9)
RBC	L/N→H	219	1 (0.5)	226	0 (0.0)
	N/H→L	212	11 (5.2)	215	10 (4.7)
WBC	L/N→H	203	24 (11.8)	217	13 (6.0)
	N/H→L	214	7 (3.3)	222	8 (3.6)

Source: CSR Table44
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（リスク被験者数）：ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数
n (%): 二重盲検投与期に H 又は L の異常変動を示した被験者数（割合）
最終評価は最終投与日から 7 日以内に実施した

2.7.6.56.4.6 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

検査項目別に、ベースライン後の測定値が異常値を示した被験者の割合を表 2.7.6.56-36に示した。ベースライン後の検査値が異常値を示した被験者の割合は、両群で同程度であった。

表 2.7.6.56-36 ベースライン後にバイタルサインの値が異常値を示した被験者の割合（AST 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID		オランザピン 5-20 mg QD	
		N=241		N=240	
Vital Sign	Direction	N Assessed*	n** (%)	N Assessed*	n** (%)
Sitting Blood Pressure					
Systolic Blood Pressure	Decrease	239	2 (0.8)	238	1 (0.4)
	Increase	239	2 (0.8)	238	0 (0.0)
Diastolic Blood Pressure	Decrease	239	0 (0.0)	238	1 (0.4)
	Increase	239	3 (1.3)	238	5 (2.1)
Sitting Heart Rate	Decrease	239	3 (1.3)	238	0 (0.0)
	Increase	239	6 (2.5)	238	5 (2.1)

Source: CSR Table46

N*：ベースライン値と最終評価値の検査結果がある被験者数

n**：バイタルサインの変動が異常変動の基準に合致した被験者数

複数の異常値があった被験者は、検査項目につき 1 回のみカウントした

異常な減少は以下のように定義した

心拍数：50 bpm 以下かつベースラインから 50 bpm 以上減少した

収縮期血圧： 90 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上低下した

拡張期血圧：50 mmHg 以下かつベースラインから 15 mmHg 以上低下した

異常な増加は以下のように定義した

心拍数：110 bpm 以上かつベースラインから 15 bpm 以上増加した

収縮期血圧：180 mmHg 以上かつベースラインから 20 mmHg 以上上昇した

拡張期血圧：105 mmHg 以上かつベースラインから 15 mmHg 以上上昇した

心電図

心電図異常は 1 名（アセナピン 5-10 mg BID 群）で観察された。心電図異常の詳細は、2.7.6.56.4.3.1 に記載した。

体重

体重のベースライン時から各測定時点までの変化量の要約を表 2.7.6.56-37に示した。

ベースライン時から投与終了時点までに臨床的に意味のある体重増加（7%以上の増加）があった被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 7.9%（19/241 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 24.6%（59/240 名）であった。ベースラインから投与終了時点までに臨床的に意味のある体重減少（7%以上の減少）があった被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 11.6%（28/241 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 3.3%（8/240 名）であった。

ベースラインから投与終了時点までの体重の変化量の平均値（中央値）は、アセナピン 5-10 mg BID 群で-0.4 kg（0 kg）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 2.9 kg（2 kg）であった。

表 2.7.6.56-37 体重のベースライン時からの変化量の要約（AST 集団）

Change from baseline	アセナピン 5-10 mg BID N=241	オランザピン 5-20 mg QD N=240
Baseline Weight, kg	n=241	n=239
Mean (SD)	79.4 (15.90)	80.3 (16.06)
Median	79	79
Range	44, 122	43, 140
Day 7 Change	n=235	n=234
Mean (SD)	0.3 (1.94)	0.5 (1.51)
Median	0	0
Range	-5, 22	-7, 8
Day 28 Change	n=222	n=224
Mean (SD)	0.4 (2.60)	1.4 (2.88)
Median	0	1
Range	-7, 23	-13, 23
Day 56 Change	n=203	n=218
Mean (SD)	0.3 (4.72)	2.1 (3.98)
Median	0	1
Range	-49, 24	-12, 20
Day 84 Change	n=184	n=216
Mean (SD)	0.1 (3.71)	2.5 (4.18)
Median	0	2
Range	-14, 18	-12, 19
Day 112 Change	n=173	n=210
Mean (SD)	-0.0 (3.88)	2.8 (4.71)
Median	0	2
Range	-17, 13	-13, 21
Day 140 Change	n=167	n=207
Mean (SD)	-0.2 (4.46)	3.0 (4.92)
Median	0	3
Range	-14, 16	-11, 20
Day 182 Change	n=152	n=194
Mean (SD)	-0.5 (5.51)	3.5 (5.44)
Median	0	3
Range	-18, 26	-14, 24
End of Treatment Change	n=238	n=236
Mean (SD)	-0.4 (4.81)	2.9 (5.33)
Median	0	2
Range	-18, 26	-14, 24
Clinically Relevant Weight Change from Baseline to Endpoint*, n (%)		
>= 7% Gain	19 (7.9)	59 (24.6)
>= 7% Loss	28 (11.6)	8 (3.3)

Source: CSR Table48

体重増加又は減少の割合：（投与終了時の体重 - ベースライン時の体重）× 100 / ベースライン時の体重

SD：標準偏差

Body Mass Index

BMI のベースライン時からの変化を表 2.7.6.56-38に示した。

両群とも、ベースライン時の BMI の区分と投与終了時の BMI の区分が同じである被験者が多かった。投与終了時にベースライン時よりも体重が増加し BMI の区分が上がった被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 7.88%（19/241 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 22.5%（54/240 名）であった。投与終了時にベースライン時よりも体重が減少し BMI の区分が下がった被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 9.96%（24/241 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 3.33%（8/240 名）であった。

表 2.7.6.56-38 BMI のベースライン時からの変化（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
アセナピン 5-10 mg BID (N=241)						
< 18.5	1 (0.4)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5 -< 25.0	1 (0.4)	80 (33.6)	9 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0 -< 30.0	0 (0.0)	9 (3.8)	70 (29.4)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0 -< 35.0	0 (0.0)	1 (0.4)	12 (5.0)	40 (16.8)	4 (1.7)	0 (0.0)
35.0 -< 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (1.3)	0 (0.0)
≥ 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
オランザピン 5-20 mg QD (N=240)						
< 18.5	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5 -< 25.0	1 (0.4)	72 (30.5)	19 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0 -< 30.0	0 (0.0)	3 (1.3)	63 (26.7)	18 (7.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0 -< 35.0	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)	30 (12.7)	15 (6.4)	0 (0.0)
35.0 -< 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.1)	1 (0.4)
≥ 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)

Source: CSR Table49

N：AST 集団の被験者数、N*：ベースライン値と投与終了時の値が両方ある被験者数とし、割合算出の分母に使用

n (%)：各項目に該当する AST 集団の被験者数と百分率

BMI < 18.5: 低体重、18.5 -< 25.0: 正常、25.0 -< 30.0: 過体重、30.0 -< 34.9, 35.0 -< 40.0, ≥ 40.0: 肥満

腹囲

腹囲のベースライン時から各測定時点までの変化量の要約を表 2.7.6.56-39に示した。

投与終了時の腹囲のベースライン時からの変化量の平均値（中央値）は、アセナピン 5-10 mg BID 群で-0.6 cm（0.0 cm）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 2.3 cm（1.0 cm）であった。

表 2.7.6.56-39 腹囲のベースラインからの変化量の要約（AST 集団）

Change from baseline	アセナピン 5-10 mg BID N=241	オランザピン 5-20 mg QD N=240
Baseline, cm	n=241	n=237
Mean (SD)	94.1 (13.91)	94.1 (13.44)
Median	93	95
Range	61, 140	60, 142
Day 7 Change	n=236	n=232
Mean (SD)	0.3 (2.44)	0.3 (2.92)
Median	0	0
Range	-20, 9	-22, 16
Day 28 Change	n=222	n=221
Mean (SD)	0.2 (2.98)	0.7 (3.49)
Median	0	0
Range	-13, 10	-17, 11
Day 56 Change	n=203	n=217
Mean (SD)	0.4 (3.93)	1.3 (3.90)
Median	0	1
Range	-14, 12	-10, 22
Day 84 Change	n=185	n=214
Mean (SD)	-0.1 (4.38)	2.0 (4.45)
Median	0	2
Range	-15, 11	-12, 17
Day 112 Change	n=173	n=207
Mean (SD)	-0.4 (4.84)	2.0 (4.73)
Median	0	1
Range	-17, 11	-15, 17
Day 140 Change	n=167	n=206
Mean (SD)	0.8 (16.06)	2.2 (5.41)
Median	0	1
Range	-16, 197	-15, 19
Day 182 Change	n=152	n=192
Mean (SD)	-0.7 (5.88)	2.7 (6.12)
Median	0	2
Range	-24, 16	-14, 21
End of Treatment Change	n=238	n=234
Mean (SD)	-0.6 (5.27)	2.3 (5.87)
Median	0	1
Range	-24, 16	-14, 21

Source: CSR Table50

N：AST 集団の被験者数、n：各時点で腹囲の測定結果がある被験者数

SD：標準偏差

2.7.6.56.4.7 メタボリックシンドローム

各時点の National Cholesterol Education Program（NCEP）の 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要約を表 2.7.6.56-40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（NCEP ATP III）に合致した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 12.44%（28/225 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 10.43%（24/230 名）であった。投与終了時にメタボリックシンドローム診断基準（NCEP ATP III）に合致した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 12.44%（28/225 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 14.35%（33/230 名）であった。つまり、アセナピン 5-10 mg BID 群では投与終了時に診断基準に合致する被験者の割合は増加しなかったのに対し、オランザピン 5-20 mg QD 群では増加した。

表 2.7.6.56-40 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の要約（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=241		オランザピン 5-20 mg QD N=240	
Visit	N Assessed [a)]	n [b)] (%)	N Assessed [a)]	n [b)] (%)
Screening	225	29 (12.89)	230	22 (9.57)
Baseline	225	28 (12.44)	230	24 (10.43)
Day 28	216	22 (10.19)	219	22 (10.05)
Day 84	178	18 (10.11)	211	28 (13.27)
Day 182	157	19 (12.10)	198	30 (15.15)
Endpoint	225	28 (12.44)	230	33 (14.35)
Post-treatment	15	3 (20.00)	6	0 (0.00)

Source: CSR Table51

a) N はベースライン値があり、ベースライン後の値がある被験者数とし、割合算出の分母に使用した

b) n はメタボシックシンドロームの基準を満たす被験者数

NCEP ATP III：National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Panel III)

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

メタボシックシンドロームの有無のベースライン時からの変化を表 2.7.6.56-41に示した。

ベースライン時に NCEP の基準でメタボリックシンドロームと診断されなかった被験者のうち、投与終了時にメタボリックシンドロームと診断された被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 7.11%（14/197 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 9.71%（20/206 名）であった。

表 2.7.6.56-41 メタボリックシンドロームの有無のベースライン時からの変化（AST 集団）

	End of Treatment			
	アセナピン 5-10 mg BID N=241		オランザピン 5-20 mg QD N=240	
Baseline	Yes	No	Yes	No
Yes	14 (50.00)	14 (50.00)	13 (54.17)	11 (45.83)
No	14 (7.11)	183 (92.89)	20 (9.71)	186 (90.29)

Source: CSR Table52

n (%)：各項目に該当する AST 集団の被験者数と百分率

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

ベースライン値と投与終了時の値が両方ある被験者数を割合算出の分母に使用した

2.7.6.56.5 まとめ

有効性成績に関して、主要評価項目である二重盲検投与期 26 週後（中止）の NSA 合計スコアのベースラインからの変化量は、MMRM 解析、LOCF データ、OC データを用いた ANCOVA のいずれの解析でも、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群で統計的な有意差は認められなかった。QLS でも、統計的に有意な群間差は認められなかった。副次評価項目に関する結果は、主要評価項目の結果を裏付けるものであった。

アセナピンとオランザピンは、NSA 合計スコア及び副次評価項目（NSA 全般スコア、PANSS サブスケール陰性症状評価尺度、PANSS Marder 陰性症状因子、CGI など）の改善を示したことから、陰性症状に対して臨床的に意味のある治療効果を持つ可能性が示唆された。いずれの治療法もうつ症状と陽性症状に対する効果は僅かで、陰性症状に対する治療効果は二次的でないことが示唆された。

安全性成績に関して、陰性症状が優勢な統合失調症の被験者へのアセナピン 5-10 mg BID は、安全かつ忍容性が高かった。アセナピンはオランザピンより、体重増加及びメタボリックシンドロームへの移行に対する忍容性が高かった。両群のプロラクチン値は経時的に増加しなかった。また、両群の錐体外路症状の発現割合は低かった。

2.7.6.56.6 付録

表 2.7.6.56-42 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 5-10mg BID N=241	オランザピン 5-20mg QD N=240
有害事象発現被験者数 （%）		180 (74.7)	165 (68.8)
感染症および寄生虫症		38 (15.8)	34 (14.2)
	インフルエンザ	7 (2.9)	10 (4.2)
	鼻咽頭炎	7 (2.9)	7 (2.9)
	鼻炎	3 (1.2)	2 (0.8)
	上気道感染	3 (1.2)	5 (2.1)
	急性扁桃炎	2 (0.8)	0 (0.0)
	気管支炎	2 (0.8)	3 (1.3)
	歯膿瘍	2 (0.8)	1 (0.4)
	尿路感染	2 (0.8)	0 (0.0)
	ウイルス感染	2 (0.8)	0 (0.0)
	ウイルス性上気道感染	2 (0.8)	1 (0.4)
	卵管卵巣炎	1 (0.4)	0 (0.0)
	細菌性気管支炎	1 (0.4)	0 (0.0)
	膀胱炎	1 (0.4)	1 (0.4)
	耳感染	1 (0.4)	0 (0.0)
	胃腸炎	1 (0.4)	1 (0.4)
	性器カンジダ症	1 (0.4)	0 (0.0)
	下気道感染	1 (0.4)	0 (0.0)
	外耳炎	1 (0.4)	1 (0.4)
	咽頭炎	1 (0.4)	0 (0.0)
	副鼻腔気管支炎	1 (0.4)	0 (0.0)
	副鼻腔炎	1 (0.4)	2 (0.8)
	結核	1 (0.4)	0 (0.0)
	癰	0 (0.0)	1 (0.4)
	丹毒	0 (0.0)	1 (0.4)
	帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.4)
	感染	0 (0.0)	1 (0.4)
	中耳炎	0 (0.0)	1 (0.4)
	爪囲炎	0 (0.0)	1 (0.4)
	気道感染	0 (0.0)	1 (0.4)
	足部白癬	0 (0.0)	1 (0.4)
	歯感染	0 (0.0)	1 (0.4)
	創傷感染	0 (0.0)	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1 (0.4)	2 (0.8)
	遠隔転移を伴う肺癌	1 (0.4)	0 (0.0)
	遠隔転移を伴う新生物	1 (0.4)	0 (0.0)
	脂肪腫	0 (0.0)	1 (0.4)
	メラノサイト性母斑	0 (0.0)	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害		1 (0.4)	3 (1.3)
	鉄欠乏性貧血	1 (0.4)	0 (0.0)
	貧血	0 (0.0)	1 (0.4)
	赤血球増加症	0 (0.0)	1 (0.4)
	血小板減少症	0 (0.0)	1 (0.4)
免疫系障害		2 (0.8)	0 (0.0)
	季節性アレルギー	2 (0.8)	0 (0.0)

表 2.7.6.56-42 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 5-10mg BID N=241	オランザピン 5-20mg QD N=240
代謝および栄養障害		14 (5.8)	14 (5.8)
	食欲減退（食欲不振）	3 (1.2)	3 (1.3)
	食欲亢進	3 (1.2)	6 (2.5)
	食欲減退	2 (0.8)	1 (0.4)
	糖尿病	1 (0.4)	1 (0.4)
	高血糖	1 (0.4)	2 (0.8)
	高カリウム血症	1 (0.4)	0 (0.0)
	低カリウム血症	1 (0.4)	0 (0.0)
	低ナトリウム血症	1 (0.4)	1 (0.4)
	マグネシウム欠乏	1 (0.4)	0 (0.0)
	代謝症候群	1 (0.4)	0 (0.0)
	肥満	1 (0.4)	0 (0.0)
	脱水	0 (0.0)	1 (0.4)
	電解質失調	0 (0.0)	1 (0.4)
精神障害		98 (40.7)	61 (25.4)
	不眠症	38 (15.8)	26 (10.8)
	不安	23 (9.5)	20 (8.3)
	統合失調症	17 (7.1)	9 (3.8)
	激越	15 (6.2)	3 (1.3)
	抑うつ症状	9 (3.7)	10 (4.2)
	統合失調症、妄想型	6 (2.5)	3 (1.3)
	緊張	6 (2.5)	4 (1.7)
	落ち着きのなさ	5 (2.1)	0 (0.0)
	妄想	4 (1.7)	2 (0.8)
	幻覚	3 (1.2)	1 (0.4)
	アルコール乱用	2 (0.8)	0 (0.0)
	早朝覚醒型不眠症	2 (0.8)	1 (0.4)
	精神病性障害	2 (0.8)	0 (0.0)
	自殺念慮	2 (0.8)	3 (1.3)
	自殺企図	2 (0.8)	0 (0.0)
	異常行動	1 (0.4)	0 (0.0)
	異常な夢	1 (0.4)	0 (0.0)
	歯ぎしり	1 (0.4)	0 (0.0)
	自殺既遂	1 (0.4)	1 (0.4)
	強迫行為	1 (0.4)	0 (0.0)
	錯乱状態	1 (0.4)	1 (0.4)
	抑うつ気分	1 (0.4)	1 (0.4)
	うつ病	1 (0.4)	2 (0.8)
	失見当識	1 (0.4)	0 (0.0)
	幻聴	1 (0.4)	1 (0.4)
	錯覚	1 (0.4)	1 (0.4)
	大うつ病	1 (0.4)	0 (0.0)
	躁病	1 (0.4)	0 (0.0)
	中期不眠症	1 (0.4)	0 (0.0)
	気分変化	1 (0.4)	0 (0.0)
	神経過敏	1 (0.4)	1 (0.4)
	パニック発作	1 (0.4)	1 (0.4)
	精神症状	1 (0.4)	0 (0.0)
	精神運動制止遅滞	1 (0.4)	0 (0.0)
	統合失調症、鑑別不能型	1 (0.4)	0 (0.0)

表 2.7.6.56-42 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 5-10mg BID N=241	オランザピン 5-20mg QD N=240
精神障害（続き）	睡眠障害	1 (0.4)	0 (0.0)
	関連妄想	0 (0.0)	1 (0.4)
	情動障害	0 (0.0)	1 (0.4)
	多幸気分	0 (0.0)	1 (0.4)
	恐怖	0 (0.0)	1 (0.4)
	罪責感	0 (0.0)	1 (0.4)
	リビド消失	0 (0.0)	1 (0.4)
	ニコチン依存	0 (0.0)	1 (0.4)
	強迫性障害	0 (0.0)	2 (0.8)
	昏眠	0 (0.0)	1 (0.4)
	思考途絶	0 (0.0)	1 (0.4)
神経系障害		84 (34.9)	68 (28.3)
	頭痛	31 (12.9)	23 (9.6)
	傾眠	30 (12.4)	27 (11.3)
	浮動性めまい	9 (3.7)	5 (2.1)
	アカシジア	7 (2.9)	3 (1.3)
	鎮静	7 (2.9)	9 (3.8)
	パーキンソニズム	5 (2.1)	4 (1.7)
	ジストニア	4 (1.7)	3 (1.3)
	視野欠損	4 (1.7)	2 (0.8)
	運動緩慢	2 (0.8)	0 (0.0)
	よだれ	2 (0.8)	1 (0.4)
	ジスキネジア	2 (0.8)	1 (0.4)
	顔面不全麻痺	2 (0.8)	0 (0.0)
	会話障害	2 (0.8)	0 (0.0)
	振戦	2 (0.8)	0 (0.0)
	灼熱感	1 (0.4)	0 (0.0)
	小脳性運動失調	1 (0.4)	0 (0.0)
	注意力障害	1 (0.4)	0 (0.0)
	構語障害	1 (0.4)	1 (0.4)
	味覚異常	1 (0.4)	0 (0.0)
	感覚鈍麻	1 (0.4)	2 (0.8)
	片頭痛	1 (0.4)	0 (0.0)
	パーキンソン病安静時振戦	1 (0.4)	0 (0.0)
	過眠症	0 (0.0)	1 (0.4)
	記憶障害	0 (0.0)	1 (0.4)
	ミオクローヌス	0 (0.0)	1 (0.4)
	錯感覚	0 (0.0)	1 (0.4)
	精神運動亢進	0 (0.0)	1 (0.4)
	逆行性健忘	0 (0.0)	1 (0.4)
	失神	0 (0.0)	1 (0.4)
眼障害		7 (2.9)	5 (2.1)
	視野欠損	3 (1.2)	1 (0.4)
	眼乾燥	1 (0.4)	0 (0.0)
	眼運動障害	1 (0.4)	1 (0.4)
	眼瞼浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)
	眼球回転発作	1 (0.4)	0 (0.0)
	調節障害	0 (0.0)	1 (0.4)
	眼の炎症	0 (0.0)	1 (0.4)
	流涙増加	0 (0.0)	1 (0.4)
	黄斑変性	0 (0.0)	1 (0.4)

表 2.7.6.56-42 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 5-10mg BID N=241	オランザピン 5-20mg QD N=240
耳および迷路障害		2 (0.8)	4 (1.7)
	回転性めまい	2 (0.8)	3 (1.3)
	耳痛	0 (0.0)	1 (0.4)
心臓障害		8 (3.3)	6 (2.5)
	洞性頻脈	2 (0.8)	0 (0.0)
	急性冠動脈症候群	1 (0.4)	0 (0.0)
	第一度房室ブロック	1 (0.4)	1 (0.4)
	左脚ブロック	1 (0.4)	0 (0.0)
	冠動脈疾患	1 (0.4)	0 (0.0)
	心筋梗塞	1 (0.4)	0 (0.0)
	心筋虚血	1 (0.4)	0 (0.0)
	頻脈	1 (0.4)	1 (0.4)
	期外収縮	0 (0.0)	2 (0.8)
	動悸	0 (0.0)	2 (0.8)
血管障害		7 (2.9)	9 (3.8)
	高血圧	4 (1.7)	4 (1.7)
	拡張期高血圧	1 (0.4)	1 (0.4)
	間欠性跛行	1 (0.4)	0 (0.0)
	蒼白	1 (0.4)	0 (0.0)
	大動脈硬化症	0 (0.0)	1 (0.4)
	起立性低血圧	0 (0.0)	2 (0.8)
	静脈炎	0 (0.0)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		12 (5.0)	12 (5.0)
	咳嗽	4 (1.7)	3 (1.3)
	慢性気管支炎	2 (0.8)	0 (0.0)
	呼吸困難	2 (0.8)	0 (0.0)
	喘鳴	2 (0.8)	0 (0.0)
	気管支痙攣	1 (0.4)	0 (0.0)
	鼻出血	1 (0.4)	1 (0.4)
	喉頭痛	1 (0.4)	3 (1.3)
	呼吸障害	1 (0.4)	2 (0.8)
	肺気腫	0 (0.0)	1 (0.4)
	鼻閉	0 (0.0)	1 (0.4)
	アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	1 (0.4)
胃腸障害		43 (17.8)	32 (13.3)
	悪心	13 (5.4)	9 (3.8)
	下痢	7 (2.9)	6 (2.5)
	嘔吐	7 (2.9)	5 (2.1)
	口内乾燥	4 (1.7)	3 (1.3)
	上腹部痛	3 (1.2)	3 (1.3)
	消化不良	3 (1.2)	4 (1.7)
	口の感覚鈍麻	3 (1.2)	0 (0.0)
	流涎過多	3 (1.2)	0 (0.0)
	歯痛	3 (1.2)	2 (0.8)
	便秘	2 (0.8)	3 (1.3)
	腹痛	1 (0.4)	2 (0.8)
	潰瘍性大腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)
	齲歯	1 (0.4)	0 (0.0)
	嚥下障害	1 (0.4)	0 (0.0)
	放屁	1 (0.4)	0 (0.0)
	胃炎	1 (0.4)	0 (0.0)
	胃食道逆流性疾患	1 (0.4)	0 (0.0)
	口腔内潰瘍形成	1 (0.4)	0 (0.0)
	肛門周囲痛	1 (0.4)	0 (0.0)
	唾液腺腫大	1 (0.4)	0 (0.0)

表 2.7.6.56-42 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 5-10mg BID N=241	オランザピン 5-20mg QD N=240
胃腸障害（続き）	腹部不快感	1 (0.4)	0 (0.0)
	小腸炎	0 (0.0)	1 (0.4)
	食中毒	0 (0.0)	1 (0.4)
	胃腸出血	0 (0.0)	1 (0.4)
	歯肉炎	0 (0.0)	1 (0.4)
	舌痛	0 (0.0)	1 (0.4)
	血便排泄	0 (0.0)	1 (0.4)
	痔核	0 (0.0)	1 (0.4)
	過敏性腸症候群	0 (0.0)	1 (0.4)
	閉塞性臍ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.4)
肝胆道系障害		2 (0.8)	5 (2.1)
	肝臓痛	1 (0.4)	0 (0.0)
	脂肪肝	1 (0.4)	0 (0.0)
	胆管結石	0 (0.0)	1 (0.4)
	胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.4)
	急性胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.4)
	胆石症	0 (0.0)	1 (0.4)
	慢性肝炎	0 (0.0)	1 (0.4)
	肝機能異常	0 (0.0)	1 (0.4)
	肝炎	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害		2 (0.8)	6 (2.5)
	皮膚炎	1 (0.4)	0 (0.0)
	そう痒症	1 (0.4)	0 (0.0)
	湿疹	0 (0.0)	1 (0.4)
	多汗症	0 (0.0)	1 (0.4)
	光線過敏性反応	0 (0.0)	1 (0.4)
	乾癬	0 (0.0)	1 (0.4)
	皮膚炎（皮膚の炎症）	0 (0.0)	1 (0.4)
	皮膚潰瘍	0 (0.0)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害		10 (4.1)	27 (11.3)
	筋痙縮	2 (0.8)	1 (0.4)
	関節痛	1 (0.4)	7 (2.9)
	背部痛	1 (0.4)	9 (3.8)
	側腹部痛	1 (0.4)	0 (0.0)
	筋固縮	1 (0.4)	1 (0.4)
	筋骨格痛	1 (0.4)	3 (1.3)
	四肢痛	1 (0.4)	3 (1.3)
	姿勢異常	1 (0.4)	0 (0.0)
	重感	1 (0.4)	0 (0.0)
	骨痛	0 (0.0)	2 (0.8)
	四肢不快感	0 (0.0)	1 (0.4)
	筋緊張	0 (0.0)	2 (0.8)
	筋骨格系胸痛	0 (0.0)	1 (0.4)
	筋骨格硬直	0 (0.0)	1 (0.4)
	筋肉痛	0 (0.0)	3 (1.3)
	頚部痛	0 (0.0)	1 (0.4)
	骨端症	0 (0.0)	1 (0.4)

表 2.7.6.56-42 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 5-10mg BID N=241	オランザピン 5-20mg QD N=240
腎および尿路障害		6 (2.5)	3 (1.3)
	尿失禁	3 (1.2)	0 (0.0)
	頻尿	2 (0.8)	0 (0.0)
	排尿困難	1 (0.4)	0 (0.0)
	切迫性尿失禁	1 (0.4)	0 (0.0)
	血尿	0 (0.0)	2 (0.8)
	尿細管間質性腎炎	0 (0.0)	1 (0.4)
	蛋白尿	0 (0.0)	1 (0.4)
生殖系および乳房障害		5 (2.1)	3 (1.3)
	勃起不全	3 (1.2)	0 (0.0)
	無月経	1 (0.4)	0 (0.0)
	性機能不全	1 (0.4)	1 (0.4)
	過少月経	0 (0.0)	1 (0.4)
	腟出血	0 (0.0)	1 (0.4)
先天性、家族性および遺伝性障害		2 (0.8)	1 (0.4)
	色覚異常	2 (0.8)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態		17 (7.1)	26 (10.8)
	疲労	11 (4.6)	16 (6.7)
	無力症	3 (1.2)	4 (1.7)
	インフルエンザ様疾患	3 (1.2)	1 (0.4)
	非心臓性胸痛	3 (1.2)	1 (0.4)
	歩行障害	1 (0.4)	0 (0.0)
	倦怠感	1 (0.4)	1 (0.4)
	発熱	1 (0.4)	0 (0.0)
	冷感	0 (0.0)	1 (0.4)
	易刺激性	0 (0.0)	1 (0.4)
	末梢性浮腫	0 (0.0)	2 (0.8)
	疼痛	0 (0.0)	1 (0.4)
臨床検査		47 (19.5)	73 (30.4)
	体重増加	11 (4.6)	51 (21.3)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9 (3.7)	4 (1.7)
	体重減少	8 (3.3)	2 (0.8)
	血中インスリン増加	5 (2.1)	5 (2.1)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.7)	8 (3.3)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.7)	5 (2.1)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	9 (3.8)
	血中ブドウ糖増加	2 (0.8)	8 (3.3)
	血中トリグリセリド増加	2 (0.8)	4 (1.7)
	ＱＲＳ軸異常（心電図R波上昇不良）	2 (0.8)	0 (0.0)
	血中コレステロール増加	1 (0.4)	2 (0.8)
	血中ブドウ糖異常	1 (0.4)	0 (0.0)
	血液浸透圧異常	1 (0.4)	0 (0.0)
	血圧上昇	1 (0.4)	1 (0.4)
	体温上昇	1 (0.4)	0 (0.0)
	色覚検査異常	1 (0.4)	1 (0.4)
	角膜反射低下	1 (0.4)	0 (0.0)
	心電図異常ＱＲＳ群	1 (0.4)	0 (0.0)
	肝酵素上昇	1 (0.4)	0 (0.0)
	眼圧上昇	1 (0.4)	0 (0.0)
	低比重リポ蛋白増加	1 (0.4)	1 (0.4)
	好中球数増加	1 (0.4)	0 (0.0)

表 2.7.6.56-42 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 5-10mg BID N=241	オランザピン 5-20mg QD N=240
臨床検査（続き）	ＱＲＳ軸異常	1 (0.4)	0 (0.0)
	洞調律	1 (0.4)	0 (0.0)
	トランスアミナーゼ上昇	1 (0.4)	0 (0.0)
	白血球数減少	1 (0.4)	1 (0.4)
	白血球数増加	1 (0.4)	1 (0.4)
	血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (0.4)
	血中クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (0.4)
	血中尿素増加	0 (0.0)	1 (0.4)
	尿中血陽性	0 (0.0)	1 (0.4)
	心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	1 (0.4)
	心電図異常Ｔ波	0 (0.0)	1 (0.4)
	好酸球数増加	0 (0.0)	1 (0.4)
	好中球数減少	0 (0.0)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症		6 (2.5)	2 (0.8)
	創傷	2 (0.8)	0 (0.0)
	転倒	1 (0.4)	1 (0.4)
	手骨折	1 (0.4)	0 (0.0)
	熱疲労	1 (0.4)	0 (0.0)
	交通事故	1 (0.4)	0 (0.0)
	挫傷	0 (0.0)	1 (0.4)
	前腕骨折	0 (0.0)	1 (0.4)
外科および内科処置		1 (0.4)	3 (1.3)
	抜歯	1 (0.4)	0 (0.0)
	歯科手術	0 (0.0)	1 (0.4)
	デンタルケア	0 (0.0)	1 (0.4)
	薬物の解毒	0 (0.0)	1 (0.4)
社会環境		1 (0.4)	1 (0.4)
	性的虐待の被害者	1 (0.4)	0 (0.0)
	身体的暴行	0 (0.0)	1 (0.4)

Source: CSR Table11.7.1.2.1
MedDRA ver. 10.0（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、二重盲検投与期以降に発現した有害事象を対象とした

表 2.7.6.56-43 程度別有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類	基本語	程度	アセナピン 5-10mg BID N=241	オランザピン 5-20mg QD N=240
有害事象発現被験者数（%）			180 (74.7)	165 (68.8)
感染症および寄生虫症	急性扁桃炎	中等度	2 (0.8)	0 (0.0)
	卵管卵巣炎	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	気管支炎	軽度	1 (0.4)	2 (0.8)
		中等度	1 (0.4)	2 (0.8)
	細菌性気管支炎	重度	1 (0.4)	0 (0.0)
	癰	中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	膀胱炎	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	耳感染	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
	丹毒	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	胃腸炎	軽度	1 (0.4)	1 (0.4)
	性器カンジダ症	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
	帯状疱疹	中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	感染	中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	インフルエンザ	軽度	4 (1.7)	3 (1.3)
		中等度	3 (1.2)	7 (2.9)
	下気道感染	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	軽度	6 (2.5)	7 (2.9)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
	外耳炎	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	1 (0.4)
	中耳炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	爪囲炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	咽頭炎	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	気道感染	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	鼻炎	軽度	3 (1.2)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	副鼻腔気管支炎	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
	副鼻腔炎	軽度	1 (0.4)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	足部白癬	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	歯膿瘍	軽度	2 (0.8)	1 (0.4)
	歯感染	中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	結核	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	上気道感染	中等度	2 (0.8)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.4)	5 (2.1)
	尿路感染	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
	ウイルス感染	軽度	2 (0.8)	0 (0.0)
	ウイルス性上気道感染	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	1 (0.4)
	創傷感染	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	脂肪腫	中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	遠隔転移を伴う肺癌	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	メラノサイト性母斑	中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	遠隔転移を伴う新生物	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	鉄欠乏性貧血	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	赤血球増加症	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	血小板減少症	中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
免疫系障害	季節性アレルギー	中等度	2 (0.8)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	食欲減退（食欲不振）	軽度	2 (0.8)	2 (0.8)
		中等度	1 (0.4)	1 (0.4)
	食欲減退	軽度	2 (0.8)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	脱水		0 (0.0)	1 (0.4)
	糖尿病	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	電解質失調		0 (0.0)	1 (0.4)
	高血糖	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	2 (0.8)
	高カリウム血症	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	低カリウム血症	重度	1 (0.4)	0 (0.0)
	低ナトリウム血症	重度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	食欲亢進	軽度	2 (0.8)	4 (1.7)
		中等度	1 (0.4)	2 (0.8)
	マグネシウム欠乏	重度	1 (0.4)	0 (0.0)
	代謝症候群	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
	肥満	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)

表 2.7.6.56-43 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

			アセナピン 5-10mg BID	オランザピン 5-20mg QD
器官別大分類	基本語	程度	N=241	N=240
精神障害	異常行動	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
	異常な夢	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
	激越	中等度	9 (3.7)	2 (0.8)
		軽度	8 (3.3)	1 (0.4)
	アルコール乱用	中等度	2 (0.8)	0 (0.0)
	不安	中等度	14 (5.8)	13 (5.4)
		軽度	9 (3.7)	12 (5.0)
		重度	1 (0.4)	2 (0.8)
	歯ぎしり	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
	自殺既遂	重度	1 (0.4)	1 (0.4)
	強迫行為	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
	錯乱状態	重度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	妄想	中等度	2 (0.8)	2 (0.8)
		重度	2 (0.8)	0 (0.0)
	関連妄想	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	抑うつ気分	軽度	1 (0.4)	1 (0.4)
	うつ病	軽度	1 (0.4)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	抑うつ症状	軽度	7 (2.9)	5 (2.1)
		中等度	2 (0.8)	5 (2.1)
	失見当識	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
	早朝覚醒型不眠症	軽度	1 (0.4)	1 (0.4)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)
	情動障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	多幸気分	中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	恐怖	重度	0 (0.0)	1 (0.4)
	罪責感	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	幻覚	中等度	2 (0.8)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.4)	1 (0.4)
	幻聴	中等度	1 (0.4)	1 (0.4)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)
	錯覚	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	不眠症	中等度	25 (10.4)	8 (3.3)
		軽度	16 (6.6)	20 (8.3)
		重度	2 (0.8)	1 (0.4)
	リビド消失	中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	大うつ病	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	躁病	重度	1 (0.4)	0 (0.0)
	中期不眠症	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	気分変化	重度	1 (0.4)	0 (0.0)
	神経過敏	軽度	1 (0.4)	1 (0.4)
	ニコチン依存	中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	強迫性障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	パニック発作	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	精神症状	重度	1 (0.4)	0 (0.0)
	精神運動制止遅滞	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	精神病性障害	重度	2 (0.8)	0 (0.0)
	落ち着きのなさ	中等度	3 (1.2)	0 (0.0)
		軽度	2 (0.8)	0 (0.0)
	統合失調症	中等度	8 (3.3)	4 (1.7)
		軽度	5 (2.1)	4 (1.7)
		重度	5 (2.1)	5 (2.1)
	統合失調症、妄想型	重度	4 (1.7)	2 (0.8)
		中等度	2 (0.8)	1 (0.4)
	統合失調症、鑑別不能型	重度	1 (0.4)	0 (0.0)
	睡眠障害	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
	昏眠	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	自殺念慮	軽度	2 (0.8)	2 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	自殺企図	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
	緊張	中等度	4 (1.7)	3 (1.3)
		軽度	3 (1.2)	2 (0.8)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)
	思考途絶	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)

表 2.7.6.56-43 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	アセナピン 5-10mg BID N=241	オランザピン 5-20mg QD N=240
神経系障害	アカシジア	軽度	5 (2.1)	2 (0.8)
		中等度	3 (1.2)	1 (0.4)
	運動緩慢	軽度	2 (0.8)	0 (0.0)
	灼熱感	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	小脳性運動失調	重度	1 (0.4)	0 (0.0)
	注意力障害	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	浮動性めまい	軽度	6 (2.5)	4 (1.7)
		中等度	2 (0.8)	1 (0.4)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)
	よだれ	軽度	2 (0.8)	1 (0.4)
	構語障害	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	味覚異常	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	ジスキネジア	軽度	2 (0.8)	1 (0.4)
	ジストニア	中等度	3 (1.2)	2 (0.8)
		軽度	2 (0.8)	1 (0.4)
	顔面不全麻痺	軽度	2 (0.8)	0 (0.0)
	頭痛	軽度	24 (10.0)	17 (7.1)
		中等度	12 (5.0)	5 (2.1)
		重度	1 (0.4)	2 (0.8)
	過眠症	中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	感覚鈍麻	軽度	1 (0.4)	2 (0.8)
	記憶障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	片頭痛	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	ミオクローヌス	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	錯感覚	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	パーキンソン病安静時振戦	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	パーキンソニズム	軽度	3 (1.2)	3 (1.3)
		中等度	3 (1.2)	1 (0.4)
	精神運動亢進	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	逆行性健忘	重度	0 (0.0)	1 (0.4)
	鎮静	軽度	5 (2.1)	7 (2.9)
		中等度	2 (0.8)	3 (1.3)
	傾眠	軽度	24 (10.0)	20 (8.3)
		中等度	9 (3.7)	12 (5.0)
	会話障害	軽度	2 (0.8)	0 (0.0)
	失神	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	振戦	中等度	2 (0.8)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	視野欠損	軽度	3 (1.2)	1 (0.4)
		中等度	1 (0.4)	1 (0.4)
眼障害	調節障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	眼乾燥	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
	眼の炎症	中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	眼運動障害	中等度	1 (0.4)	1 (0.4)
	眼瞼浮腫	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	流涙増加	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	黄斑変性	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	眼球回転発作	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
	視野欠損	軽度	2 (0.8)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	1 (0.4)
耳および迷路障害	耳痛	中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	回転性めまい	軽度	1 (0.4)	1 (0.4)
		中等度	1 (0.4)	2 (0.8)
心臓障害	急性冠動脈症候群	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
	第一度房室ブロック	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	左脚ブロック	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	冠動脈疾患	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	期外収縮	軽度	0 (0.0)	2 (0.8)
	心筋梗塞	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	心筋虚血	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
	動悸	軽度	0 (0.0)	2 (0.8)
	洞性頻脈	軽度	2 (0.8)	0 (0.0)
	頻脈	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
血管障害	大動脈硬化症	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	拡張期高血圧	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	高血圧	中等度	3 (1.2)	1 (0.4)
		軽度	2 (0.8)	3 (1.3)
	間欠性跛行	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	起立性低血圧	軽度	0 (0.0)	2 (0.8)
	蒼白	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
	静脈炎	中等度	0 (0.0)	1 (0.4)

表 2.7.6.56-43 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	アセナピン 5-10mg BID N=241	オランザピン 5-20mg QD N=240
呼吸器、胸郭および縦隔障害	慢性気管支炎	軽度	2 (0.8)	0 (0.0)
	気管支痙攣	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
	咳嗽	軽度	3 (1.2)	2 (0.8)
		中等度	1 (0.4)	1 (0.4)
	呼吸困難	軽度	2 (0.8)	0 (0.0)
	肺気腫	中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	鼻出血	軽度	1 (0.4)	1 (0.4)
	鼻閉	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	喉頭痛	軽度	1 (0.4)	2 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	呼吸障害	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	2 (0.8)
	アレルギー性鼻炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	喘鳴	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
胃腸障害	腹痛	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	2 (0.8)
	上腹部痛	軽度	2 (0.8)	1 (0.4)
		中等度	1 (0.4)	2 (0.8)
	潰瘍性大腸炎	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)
	便秘	軽度	2 (0.8)	2 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	齲歯	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
	下痢	軽度	6 (2.5)	4 (1.7)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	2 (0.8)
	口内乾燥	中等度	3 (1.2)	1 (0.4)
		軽度	2 (0.8)	2 (0.8)
	消化不良	軽度	3 (1.2)	3 (1.3)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)
	嚥下障害	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	小腸炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	放屁	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	食中毒	中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	胃炎	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
	胃腸出血	中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	胃食道逆流性疾患	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
	歯肉炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	舌痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	血便排泄	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	痔核	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	口の感覚鈍麻	軽度	3 (1.2)	0 (0.0)
	過敏性腸症候群	中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	口腔内潰瘍形成	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
	悪心	軽度	12 (5.0)	6 (2.5)
		中等度	1 (0.4)	3 (1.3)
	肛門周囲痛	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
	唾液腺腫大	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	流涎過多	軽度	3 (1.2)	0 (0.0)
	腹部不快感	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	歯痛	軽度	2 (0.8)	1 (0.4)
		中等度	1 (0.4)	1 (0.4)
	閉塞性臍ヘルニア	重度	0 (0.0)	1 (0.4)
	嘔吐	軽度	4 (1.7)	3 (1.3)
		中等度	3 (1.2)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)
肝胆道系障害	胆管結石	重度	0 (0.0)	1 (0.4)
	胆嚢炎	中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	急性胆嚢炎	重度	0 (0.0)	1 (0.4)
	胆石症	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	慢性肝炎	中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	肝機能異常		0 (0.0)	1 (0.4)
	肝臓痛	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	脂肪肝	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	肝炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)

表 2.7.6.56-43 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

			アセナピン 5-10mg BID	オランザピン 5-20mg QD
器官別大分類	基本語	程度	N=241	N=240
皮膚および皮下組織障害	皮膚炎	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	湿疹	中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	多汗症	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	光線過敏性反応	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	そう痒症	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	乾癬	中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	皮膚炎（皮膚の炎症）	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	皮膚潰瘍	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	中等度	1 (0.4)	2 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	5 (2.1)
	背部痛	軽度	1 (0.4)	5 (2.1)
		中等度	0 (0.0)	4 (1.7)
	骨痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	側腹部痛	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
	四肢不快感	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	筋固縮	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	筋痙縮	軽度	2 (0.8)	1 (0.4)
	筋緊張	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	筋骨格系胸痛	中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	筋骨格痛	軽度	1 (0.4)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)
	筋骨格硬直	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	筋肉痛	軽度	0 (0.0)	2 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	頚部痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	骨端症	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	四肢痛	中等度	1 (0.4)	2 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	2 (0.8)
	姿勢異常	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	重感	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
腎および尿路障害	排尿困難	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
	血尿	軽度	0 (0.0)	2 (0.8)
	尿細管間質性腎炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	頻尿	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
	蛋白尿	中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	切迫性尿失禁	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
	尿失禁	軽度	2 (0.8)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	無月経	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
	勃起不全	中等度	2 (0.8)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	過少月経	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	性機能不全	中等度	1 (0.4)	1 (0.4)
	膣出血	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
先天性、家族性および遺伝性障害	色覚異常	軽度	1 (0.4)	1 (0.4)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	軽度	1 (0.4)	1 (0.4)
		中等度	1 (0.4)	3 (1.3)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)
	疲労	軽度	6 (2.5)	10 (4.2)
		中等度	5 (2.1)	6 (2.5)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)
	冷感	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	歩行障害	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	インフルエンザ様疾患	軽度	3 (1.2)	1 (0.4)
	易刺激性	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	倦怠感	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	非心臓性胸痛	軽度	2 (0.8)	1 (0.4)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
	末梢性浮腫	軽度	0 (0.0)	2 (0.8)
	疼痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	発熱	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)

表 2.7.6.56-43 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	アセナピン 5-10mg BID N=241	オランザピン 5-20mg QD N=240
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	軽度	1 (0.4)	6 (2.5)
		中等度	1 (0.4)	3 (1.3)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	2 (0.8)	5 (2.1)
		中等度	2 (0.8)	3 (1.3)
	血中アルカリホスファターゼ増加	中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	血中コレステロール増加	軽度	1 (0.4)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	軽度	4 (1.7)	3 (1.3)
		重度	4 (1.7)	1 (0.4)
		中等度	2 (0.8)	0 (0.0)
	血中クレアチニン増加	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	血中ブドウ糖異常	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
	血中ブドウ糖増加	軽度	1 (0.4)	7 (2.9)
		重度	1 (0.4)	1 (0.4)
	血中インスリン増加	中等度	3 (1.2)	1 (0.4)
		軽度	2 (0.8)	4 (1.7)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)
	血液浸透圧異常	重度	1 (0.4)	0 (0.0)
	血圧上昇	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	血中トリグリセリド増加	軽度	1 (0.4)	2 (0.8)
		中等度	1 (0.4)	2 (0.8)
	血中尿素増加	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	尿中血陽性	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	体温上昇	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	色覚検査異常	軽度	1 (0.4)	1 (0.4)
	角膜反射低下	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
	心電図異常QRS群	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	心電図QT延長	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	心電図異常T波	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	QRS軸異常	軽度	2 (0.8)	0 (0.0)
	好酸球数増加	中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	中等度	2 (0.8)	1 (0.4)
		軽度	1 (0.4)	3 (1.3)
		重度	1 (0.4)	1 (0.4)
	肝酵素上昇	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
	眼圧上昇	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	低比重リポ蛋白増加	軽度	1 (0.4)	1 (0.4)
	好中球数減少	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	好中球数増加	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	QRS軸異常	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	洞調律	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	トランスアミナーゼ上昇	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	体重減少	軽度	6 (2.5)	0 (0.0)
		中等度	2 (0.8)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)
	体重増加	中等度	7 (2.9)	19 (7.9)
		軽度	4 (1.7)	32 (13.3)
	白血球数減少	軽度	1 (0.4)	1 (0.4)
	白血球数増加	軽度	1 (0.4)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	挫傷	中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	転倒	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)
	前腕骨折	中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	手骨折	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
	熱疲労	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
	交通事故	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
	創傷	軽度	2 (0.8)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
外科および内科処置	歯科手術	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	デンタルケア	重度	0 (0.0)	1 (0.4)
	薬物の解毒	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
	抜歯	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
社会環境	身体的暴行	中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
	性的虐待の被害者	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)

Source: CSR Table11.7.1.3

MedDRA ver. 10.0（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、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 2.7.6.56-44 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 5-10mg BID N=241	オランザピン5-20mg QD N=240
感染症および寄生虫症		Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	37 (15.4)	34 (14.2)
	急性扁桃炎	Not Related	2 (0.8)	0 (0.0)
	卵管卵巣炎	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	気管支炎	Not Related	2 (0.8)	3 (1.3)
	細菌性気管支炎	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	癰	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	膀胱炎	Not Related	1 (0.4)	1 (0.4)
	耳感染	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	丹毒	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	胃腸炎	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	性器カンジダ症	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	帯状疱疹	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	感染	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	インフルエンザ	Not Related	7 (2.9)	10 (4.2)
	下気道感染	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	Not Related	7 (2.9)	7 (2.9)
	外耳炎	Not Related	1 (0.4)	1 (0.4)
	中耳炎	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	爪囲炎	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	咽頭炎	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	気道感染	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	鼻炎	Not Related	3 (1.2)	2 (0.8)
	副鼻腔気管支炎	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	副鼻腔炎	Not Related	1 (0.4)	2 (0.8)
	足部白癬	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	歯膿瘍	Not Related	2 (0.8)	1 (0.4)
	歯感染	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	結核	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	上気道感染	Not Related	3 (1.2)	5 (2.1)
	尿路感染	Not Related	2 (0.8)	0 (0.0)
	ウイルス感染	Not Related	2 (0.8)	0 (0.0)
	ウイルス性上気道感染	Not Related	2 (0.8)	1 (0.4)
	創傷感染	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		Not Related	1 (0.4)	2 (0.8)
	脂肪腫	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	遠隔転移を伴う肺癌	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	メラノサイト性母斑	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	遠隔転移を伴う新生物	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害		Related	0 (0.0)	2 (0.8)
		Not Related	1 (0.4)	1 (0.4)
	貧血	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	鉄欠乏性貧血	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	赤血球増加症	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	血小板減少症	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
免疫系障害		Not Related	2 (0.8)	0 (0.0)
	季節性アレルギー	Not Related	2 (0.8)	0 (0.0)

表 2.7.6.56-44 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 5-10mg BID N=241	オランザピン5-20mg QD N=240
代謝および栄養障害		Related	8 (3.3)	10 (4.2)
		Not Related	6 (2.5)	4 (1.7)
	食欲減退(食欲不振)	Related	2 (0.8)	2 (0.8)
		Not Related	1 (0.4)	1 (0.4)
	食欲減退	Related	2 (0.8)	1 (0.4)
	脱水	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	糖尿病	Not Related	1 (0.4)	1 (0.4)
	電解質失調	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	高血糖	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	1 (0.4)	1 (0.4)
	高カリウム血症	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	低カリウム血症	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	低ナトリウム血症	Not Related	1 (0.4)	1 (0.4)
	食欲亢進	Related	3 (1.2)	6 (2.5)
	マグネシウム欠乏	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	代謝症候群	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	肥満	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
精神障害		Related	60 (24.9)	38 (15.8)
		Not Related	56 (23.2)	38 (15.8)
	異常行動	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	異常な夢	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	激越	Related	8 (3.3)	2 (0.8)
		Not Related	11 (4.6)	1 (0.4)
	アルコール乱用	Not Related	2 (0.8)	0 (0.0)
	不安	Related	10 (4.1)	8 (3.3)
		Not Related	14 (5.8)	14 (5.8)
	歯ぎしり	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	自殺既遂	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	強迫行為	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	錯乱状態	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	妄想	Related	4 (1.7)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	関連妄想	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	抑うつ気分	Not Related	1 (0.4)	1 (0.4)
	うつ病	Not Related	1 (0.4)	2 (0.8)
	抑うつ症状	Related	2 (0.8)	2 (0.8)
		Not Related	7 (2.9)	8 (3.3)
	失見当識	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	早朝覚醒型不眠症	Related	1 (0.4)	1 (0.4)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	情動障害	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	多幸気分	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	恐怖	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	罪責感	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	幻覚	Related	3 (1.2)	1 (0.4)
	幻聴	Related	1 (0.4)	1 (0.4)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	錯覚	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	不眠症	Related	26 (10.8)	16 (6.7)
		Not Related	17 (7.1)	12 (5.0)

表 2.7.6.56-44 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

			アセナピン 5-10mg BID	オランザピン5-20mg QD
	有害事象名		N=241	N=240
器官別大分類	基本語	因果関係		
精神障害（続き）	リビド消失	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	大うつ病	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	躁病	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	中期不眠症	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	気分変化	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	神経過敏	Not Related	1 (0.4)	1 (0.4)
	ニコチン依存	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	強迫性障害	Not Related	0 (0.0)	2 (0.8)
	パニック発作	Not Related	1 (0.4)	1 (0.4)
	精神症状	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	精神運動制止遅滞	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	精神病性障害	Related	2 (0.8)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	落ち着きのなさ	Related	2 (0.8)	0 (0.0)
		Not Related	3 (1.2)	0 (0.0)
	統合失調症	Related	8 (3.3)	7 (2.9)
		Not Related	10 (4.1)	2 (0.8)
	統合失調症、妄想型	Related	5 (2.1)	1 (0.4)
		Not Related	1 (0.4)	2 (0.8)
	統合失調症、鑑別不能型	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	睡眠障害	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	昏眠	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	自殺念慮	Related	1 (0.4)	1 (0.4)
		Not Related	1 (0.4)	2 (0.8)
	自殺企図	Not Related	2 (0.8)	0 (0.0)
	緊張	Related	5 (2.1)	4 (1.7)
		Not Related	1 (0.4)	1 (0.4)
	思考途絶	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
神経系障害		Related	65 (27.0)	51 (21.3)
		Not Related	29 (12.0)	23 (9.6)
	アカシジア	Related	7 (2.9)	2 (0.8)
		Not Related	1 (0.4)	1 (0.4)
	運動緩慢	Related	2 (0.8)	0 (0.0)
	灼熱感	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	小脳性運動失調	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	注意力障害	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	浮動性めまい	Related	7 (2.9)	4 (1.7)
		Not Related	3 (1.2)	1 (0.4)
	よだれ	Related	2 (0.8)	1 (0.4)
	構語障害	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	味覚異常	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	ジスキネジア	Related	2 (0.8)	1 (0.4)
	ジストニア	Related	4 (1.7)	2 (0.8)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	顔面不全麻痺	Related	2 (0.8)	0 (0.0)
	頭痛	Related	10 (4.1)	9 (3.8)
		Not Related	21 (8.7)	15 (6.3)
	過眠症	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	感覚鈍麻	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (0.8)
	記憶障害	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	片頭痛	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)

表 2.7.6.56-44 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 5-10mg BID N=241	オランザピン5-20mg QD N=240
神経系障害（続き）	ミオクローヌス	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	錯感覚	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	パーキンソン病安静時振戦	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	パーキンソニズム	Related	4 (1.7)	4 (1.7)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	精神運動亢進	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	逆行性健忘	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	鎮静	Related	6 (2.5)	8 (3.3)
		Not Related	1 (0.4)	1 (0.4)
	傾眠	Related	29 (12.0)	27 (11.3)
		Not Related	1 (0.4)	2 (0.8)
	会話障害	Related	2 (0.8)	0 (0.0)
	失神	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	振戦	Related	2 (0.8)	0 (0.0)
	視野欠損	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	3 (1.2)	2 (0.8)
眼障害		Related	4 (1.7)	2 (0.8)
		Not Related	3 (1.2)	3 (1.3)
	調節障害	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	眼乾燥	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	眼の炎症	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	眼運動障害	Related	1 (0.4)	1 (0.4)
	眼瞼浮腫	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	流涙増加	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	黄斑変性	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	眼球回転発作	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	視野欠損	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	2 (0.8)	1 (0.4)
耳および迷路障害		Related	2 (0.8)	2 (0.8)
		Not Related	0 (0.0)	2 (0.8)
	耳痛	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	回転性めまい	Related	2 (0.8)	2 (0.8)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
心臓障害		Related	2 (0.8)	2 (0.8)
		Not Related	6 (2.5)	4 (1.7)
	急性冠動脈症候群	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	第一度房室ブロック	Related	1 (0.4)	1 (0.4)
	左脚ブロック	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	冠動脈疾患	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	期外収縮	Not Related	0 (0.0)	2 (0.8)
	心筋梗塞	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	心筋虚血	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	動悸	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	洞性頻脈	Not Related	2 (0.8)	0 (0.0)
	頻脈	Not Related	1 (0.4)	1 (0.4)

表 2.7.6.56-44 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

			アセナピン 5-10mg BID	オランザピン5-20mg QD
	有害事象名		N=241	N=240
器官別大分類	基本語	因果関係		
血管障害		Related	4 (1.7)	4 (1.7)
		Not Related	3 (1.2)	5 (2.1)
	大動脈硬化症	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	拡張期高血圧	Related	1 (0.4)	1 (0.4)
	高血圧	Related	2 (0.8)	2 (0.8)
		Not Related	2 (0.8)	2 (0.8)
	間欠性跛行	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	起立性低血圧	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	蒼白	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	静脈炎	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		Related	0 (0.0)	2 (0.8)
		Not Related	12 (5.0)	10 (4.2)
	慢性気管支炎	Not Related	2 (0.8)	0 (0.0)
	気管支痙攣	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	咳嗽	Not Related	4 (1.7)	3 (1.3)
	呼吸困難	Not Related	2 (0.8)	0 (0.0)
	肺気腫	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	鼻出血	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	鼻閉	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	喉頭痛	Not Related	1 (0.4)	3 (1.3)
	呼吸障害	Not Related	1 (0.4)	2 (0.8)
	アレルギー性鼻炎	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	喘鳴	Not Related	2 (0.8)	0 (0.0)
胃腸障害		Related	24 (10.0)	14 (5.8)
		Not related	24 (10.0)	21 (8.8)
	腹痛	Related	1 (0.4)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	上腹部痛	Related	1 (0.4)	2 (0.8)
		Not Related	2 (0.8)	2 (0.8)
	潰瘍性大腸炎	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	便秘	Related	2 (0.8)	2 (0.8)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	齲歯	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	下痢	Related	1 (0.4)	1 (0.4)
		Not Related	6 (2.5)	5 (2.1)
	口内乾燥	Related	2 (0.8)	3 (1.3)
		Not Related	2 (0.8)	0 (0.0)
	消化不良	Related	1 (0.4)	1 (0.4)
		Not Related	2 (0.8)	3 (1.3)
	嚥下障害	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	小腸炎	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	放屁	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	食中毒	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	胃炎	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	胃腸出血	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	胃食道逆流性疾患	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	歯肉炎	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	舌痛	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	血便排泄	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	痔核	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	口の感覚鈍麻	Related	2 (0.8)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)

表 2.7.6.56-44 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

			アセナピン 5-10mg BID	オランザピン5-20mg QD
	有害事象名		N=241	N=240
器官別大分類	基本語	因果関係		
胃腸障害（続き）	過敏性腸症候群	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	口腔内潰瘍形成	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	悪心	Related	11 (4.6)	6 (2.5)
		Not Related	2 (0.8)	3 (1.3)
	肛門周囲痛	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	唾液腺腫大	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	流涎過多	Related	3 (1.2)	0 (0.0)
	腹部不快感	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	歯痛	Not Related	3 (1.2)	2 (0.8)
	閉塞性臍ヘルニア	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	嘔吐	Related	4 (1.7)	3 (1.3)
		Not Related	3 (1.2)	2 (0.8)
肝胆道系障害		Related	0 (0.0)	2 (0.8)
		Not Related	2 (0.8)	3 (1.3)
	胆管結石	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	胆嚢炎	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	急性胆嚢炎	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	胆石症	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	慢性肝炎	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	肝機能異常	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	肝臓痛	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	脂肪肝	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	肝炎	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害		Related	1 (0.4)	1 (0.4)
		Not Related	1 (0.4)	5 (2.1)
	皮膚炎	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	湿疹	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	多汗症	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	光線過敏性反応	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	そう痒症	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	乾癬	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	皮膚炎（皮膚の炎症）	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	皮膚潰瘍	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害		Related	4 (1.7)	12 (5.0)
		Not Related	6 (2.5)	18 (7.5)
	関節痛	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	7 (2.9)
	背部痛	Not Related	1 (0.4)	9 (3.8)
	骨痛	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	側腹部痛	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	四肢不快感	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	筋固縮	Related	1 (0.4)	1 (0.4)
	筋痙縮	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	1 (0.4)
	筋緊張	Related	0 (0.0)	2 (0.8)
	筋骨格系胸痛	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	筋骨格痛	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	1 (0.4)	2 (0.8)
	筋骨格硬直	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	筋肉痛	Related	0 (0.0)	3 (1.3)
	頚部痛	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	骨端症	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)

表 2.7.6.56-44 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 5-10mg BID N=241	オランザピン5-20mg QD N=240
筋骨格系および結合組織障害（つづき）	四肢痛	Related	0 (0.0)	2 (0.8)
		Not Related	1 (0.4)	1 (0.4)
	姿勢異常	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	重感	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
腎および尿路障害		Related	4 (1.7)	1 (0.4)
		Not Related	2 (0.8)	2 (0.8)
	排尿困難	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	血尿	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	尿細管間質性腎炎	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	頻尿	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	蛋白尿	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	切迫性尿失禁	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	尿失禁	Related	3 (1.2)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害		Related	5 (2.1)	2 (0.8)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	無月経	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	勃起不全	Related	3 (1.2)	0 (0.0)
	過少月経	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	性機能不全	Related	1 (0.4)	1 (0.4)
	腟出血	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
先天性、家族性および遺伝性障害		Related	1 (0.4)	1 (0.4)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	色覚異常	Related	1 (0.4)	1 (0.4)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		Related	11 (4.6)	20 (8.3)
		Not Related	7 (2.9)	8 (3.3)
	無力症	Related	3 (1.2)	4 (1.7)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	疲労	Related	8 (3.3)	16 (6.7)
		Not Related	3 (1.2)	2 (0.8)
	冷感	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	歩行障害	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	インフルエンザ様疾患	Not Related	3 (1.2)	1 (0.4)
	易刺激性	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	倦怠感	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	非心臓性胸痛	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	2 (0.8)	1 (0.4)
	末梢性浮腫	Not Related	0 (0.0)	2 (0.8)
	疼痛	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	発熱	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
臨床検査		Related	28 (11.6)	56 (23.3)
		Not Related	23 (9.5)	24 (10.0)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Related	1 (0.4)	6 (2.5)
		Not Related	1 (0.4)	3 (1.3)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Related	2 (0.8)	5 (2.1)
		Not Related	2 (0.8)	3 (1.3)
	血中アルカリホスファターゼ増加	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	血中コレステロール増加	Related	1 (0.4)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Related	4 (1.7)	0 (0.0)
		Not Related	5 (2.1)	4 (1.7)
	血中クレアチニン増加	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	血中ブドウ糖異常	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	血中ブドウ糖増加	Related	0 (0.0)	4 (1.7)
		Not Related	2 (0.8)	5 (2.1)

表 2.7.6.56-44 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 5-10mg BID N=241	オランザピン5-20mg QD N=240
臨床検査（続き）	血中インスリン増加	Related	3 (1.2)	4 (1.7)
		Not Related	2 (0.8)	1 (0.4)
	血液浸透圧異常	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	血圧上昇	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	血中トリグリセリド増加	Related	1 (0.4)	3 (1.3)
		Not Related	1 (0.4)	1 (0.4)
	血中尿素増加	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	尿中血陽性	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	体温上昇	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	色覚検査異常	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	角膜反射低下	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	心電図異常QRS群	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	心電図QT延長	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	心電図異常Ｔ波	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	QRS軸異常（心電図R波上昇不良）	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	好酸球数増加	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	Related	1 (0.4)	2 (0.8)
		Not Related	3 (1.2)	3 (1.3)
	肝酵素上昇	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	眼圧上昇	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	低比重リポ蛋白増加	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	好中球数減少	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	好中球数増加	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	QRS軸異常	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	洞調律	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	トランスアミナーゼ上昇	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	体重減少	Related	5 (2.1)	0 (0.0)
		Not Related	3 (1.2)	2 (0.8)
	体重増加	Related	11 (4.6)	48 (20.0)
		Not Related	0 (0.0)	3 (1.3)
	白血球数減少	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	白血球数増加	Not Related	1 (0.4)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症		Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	5 (2.1)	2 (0.8)
	挫傷	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	転倒	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	前腕骨折	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	手骨折	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	熱疲労	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	交通事故	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	創傷	Not Related	2 (0.8)	0 (0.0)

表 2.7.6.56-44 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

			アセナピン 5-10mg BID	オランザピン5-20mg QD
	有害事象名		N=241	N=240
器官別大分類	基本語	因果関係		
外科および内科処置		Not Related	1 (0.4)	3 (1.3)
	歯科手術	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	デンタルケア	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	薬物の解毒	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	抜歯	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
社会環境		Not Related	1 (0.4)	1 (0.4)
	身体的暴行	Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	性的虐待の被害者	Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)

Source: CSR Table11.7.1.4

MedDRA ver. 10.0（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

2.7.6.56.6.1 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。

熱疲労（被験者識別番号 104002）

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：25 歳）
性別：	男性	
体重：	85.6 kg	
身長：	190 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196日後*	197

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125日後* に被験者は、おそらく暑い天候によると思われる異常な鎮静及び抑うつ反応を経験した。 投与126日後* 、被験者は非常に暑い天候における異常な鎮静及び抑うつ反応のため精神科病棟に入院し、暑い天候に対する不適応（**熱疲労**）と診断された。治験薬の投与は、用量調節なしで継続された。被験者はジアゼパム（5 mg）の単回投与を受けた。 投与127日後* 、被験者は回復したが、規則正しい日常生活と睡眠パターンの強化による安定化のため病棟に留まった。被験者は 投与132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34日前*		中等度	該当せず	未回復	なし
鼻咽頭炎	投与7日前*	投与2日後*	中等度	なし	回復	なし
体重減少	同日*	投与154日後*	中等度	なし	回復	可能性あり
右眼の色覚異常	投与1日後*		軽度	なし	未回復	なし
鼻咽頭炎	投与20日後*	投与27日後*	軽度	なし	回復	なし
顎のジスキネジア	投与98日後*		軽度	なし	未回復	可能性あり
うつ病	投与125日後*	投与127日後*	軽度	なし	回復	なし
異常な鎮静	投与125日後*	投与127日後*	軽度	なし	回復	なし

治験薬との関連性

治験担当医師は、熱疲労は治験薬と**関連なし**と判断した。
社内評価では、熱疲労は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

不安（被験者識別番号 108001）

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： 73 kg
身長： 178 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112日後*	113

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 投与110日後* に、重度の再発性不安エピソード及び解体した思考内容のため入院した。被験者は、統合失調症に伴う不安を示す再発性急性エピソード**（不安）**と診断された。 投与112日後* 、効果不十分のため治験薬の投与は中止された。被験者は cyamemazine、amisulpride 及びクロミプラミンにより治療された。被験者は回復し、 投与118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

治験担当医師は、不安は治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
社内評価では、不安は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

性的虐待の被害者（被験者識別番号 108003）

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： 85 kg
身長： 168 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181日後*	182

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131日後* の朝に被験者は、悲壮感及び不安を呈して来院した。被験者は、2 回の週末（ 投与122日後* と 投与128日後* ）にある男により性的に虐待されたと語った**（性的虐待の被害者）**。この虐待は、治験担当医師により証明、確認された。また、左右下肢の内側部に血腫が認められた。治験薬の投与は継続され、被験者は 投与159日後* に回復した。本症例は、医学的に重要であるため治験担当医師により「重篤」と評価された。

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
大腿部の疼痛	投与132日後*		中等度	なし	未回復	おそらくなし

治験薬との関連性

治験担当医師は、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**関連なし**と判定された。

急性冠動脈症候群（被験者識別番号 111008）

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：	119 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182日後*	183

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26日後* 、被験者は定期心電図検査施行中に V2 ~ V6 の ST 上昇を指摘された。被験者は完全に無症状であった。被験者は 投与26日後* に入院した。入院時には胸痛はなかったが、その後に被験者は胸痛と胸部圧迫感を訴え、食べ過ぎのせいだと考えていた。疼痛は 2 分ほどしか持続しなかった。心電図検査及びバイオマーカー検査に基づき、急性心筋梗塞は除外された。被験者は急性冠動脈症候群**（急性冠動脈症候群）**と診断された。治験薬の投与は 投与26日後* に中断された。被験者はニトログリセリン、分画ヘパリン、メトプロロール、アセチルサリチル酸、アトルバスタチン及びトリメタジジンによる治療を受けた。被験者は回復し、 投与28日後* に退院した。治験薬の投与は 投与29日後* に再開された。

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
不眠症の悪化	投与7日後*		軽度	なし	未回復	おそらくなし
頭痛	投与85日後*	投与117日後*	軽度	なし	回復	なし

治験薬との関連性

治験担当医師は、急性冠動脈症候群は治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。
社内評価では、急性冠動脈症候群は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

不安（被験者識別番号 113001）

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：	男性	
体重：	89 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182日後*	183

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。被験者は恐怖感のため入院することを希望した。被験者は 投与166日後* にラジオを聴いていたときに、この日がアンチキリストの誕生日とされているという知らせを聞いたと報告した。発症時に宗教的な種類の妄想を呈していたことから、この知らせは被験者にとって重要な意義があった。被験者は 投与167日後* に入院し、統合失調症の不安状態**（不安）**と診断された。治験薬の投与は継続され、被験者はクロナゼパム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
悪心	同日*	同日*	軽度	なし	回復	可能性あり

治験薬との関連性

治験担当医師は、不安は治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
社内評価では、不安は治験薬と**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

激越、睡眠障害、統合失調症（被験者番号 113005）

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： 95 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49日後 *	50

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。被験者は緊張した状態となり、非常に興奮しているように見えた。被験者はよくしゃべり、極度に活動的であった。被験者は欲求不満に対し我慢ができなかった。被験者は将来に対する野心的な計画を抱いていたが、思考は論理的でなかった。妄想はなく、幻覚の徴候はみられなかった。家族は、被験者の起床が早いと報告した。被験者は、睡眠障害の治療のために病棟に入院することを承知した。被験者は 投与49日後 * に入院した。治験薬の投与は同日に中止され、被験者は治験参加を中止した。被験者は激越**（激越）**及び睡眠障害**（睡眠障害）**と診断された。被験者は zuclopenthixol acetate 及びクロナゼパムを投与された。
投与61日後*に被験者は病気休暇のため退院したが、再発はみられなかった。 投与65日後 * に被験者は回復してようやく退院した。

その他の有害事象

なし

治験薬との関連性

治験担当医師は、激越及び睡眠障害は治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
社内評価では、激越及び睡眠障害は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

創傷（被験者識別番号 118012）

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：41 歳）
性別： 男性
体重： 78.1 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]	投与178日後 *	179

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130日後 * 、被験者は性交中にガールフレンドにより傷害された。ガールフレンドは被験者の胸部にナイフを突き刺した。被験者は非常に驚き、ガールフレンドになぜそんなことをしたのかと尋ねた。ガールフレンドは、被験者が不死身であり死ぬことはないと応えた。その後ガールフレンドは緊急電話をかけ、被験者は地域の病院に搬送され、外科病棟に入院した。被験者のガールフレンドは、統合失調症により不定期的に治療されていた。被験者は胸部の刺創**（創傷）**と診断された。緊急外科手術が施行された。治験薬の投与は継続され、オーグメンチン®（アモキシシリン水和物、クラブラン酸カリウム）、メタミゾール、抗破傷風ヒト免疫グロブリン、沈降破傷風トキソイド、及び非経口的な水分補給による治療が施された。
投与132日後*に被験者は治験責任医師による診察を受けた。被験者は良好な呼びかけ応答を示し、落ち着いていた。被験者は精神状態について、気分が良いと述べた。精神状態は安定していた。被験者は回復し、 投与138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
体重減少	投与178日後 *		軽度	なし	未回復	なし

治験薬との関連性

治験担当医師は、創傷は治験薬と**関連なし**と判断した。
社内評価では、創傷は治験薬と**関連なし**と判定された。

血中クレアチンホスホキナーゼ増加（被験者識別番号 120009）

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：24 歳）
性別： 男性
体重： 87 kg
身長： 182 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191日後*	192

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32日後* 、被験者はクレアチンホスホキナーゼ（creatine phosphokinase ；CPK）増加**（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）**を指摘された。被験者は再び医師の診察を受け、一晩病院で観察と静脈内輸液を受けた。CPK 増加は、激しいトレーニングと運動に起因する可能性があると報告された。被験者は、運動誘発性の CPK 増加と診断された。治験薬の投与は中断された（最終投与日： 投与31日後* ）。治験薬の投与は 投与34日後* に再開された。被験者は 投与84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
頭痛	投与27日前*	投与27日前*	軽度	該当せず	回復	なし
脂肪肝	投与31日後*		軽度	なし	未回復	なし
不安	投与56日後*		中等度	増量	未回復	おそらくなし
高血圧	投与84日後*	投与112日後*	中等度	なし	回復	おそらくなし
不眠症	投与84日後*	投与130日後*	中等度	増量	回復	なし
頻脈	投与111日後*	投与134日後*	中等度	なし	回復	おそらくなし

治験薬との関連性

治験担当医師は、血中 CPK 増加は治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
社内評価では、血中 CPK 増加は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

第一度房室ブロック（被験者識別番号 121012）

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：65 歳）
性別： 女性
体重： 66.9 kg
身長： 145 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34日後*	35

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34日後* に治験担当医師は前回診察時の CPK 値の結果を受け取った。CPK 値が増加していたため、被験者は直ちに再度診察を受けた。心電図検査により第一度房室ブロックが認められ、房室ブロック**（第一度房室ブロック）**の新規発現と診断された。被験者は検査目的で救急科に送られた。 投与34日後* に治験薬の投与は中止され、被験者は治験参加を中止した。PR 間隔は 投与37日後* までに正常化した。被験者には虚血性疼痛又は呼吸困難の既往はなかった。被験者は回復し、 投与37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
上気道感染	投与12日前*	投与4日前*	軽度	該当せず	回復	なし
CPK 増加	投与27日後*	投与48日後*	重度	中止	回復	おそらくあり

治験薬との関連性

治験担当医師は、第一度房室ブロックは治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。
社内評価では、第一度房室ブロックは治験薬と**関連の可能性あり**と判定された。

自殺既遂（被験者識別番号 125005）

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	
体重：	79 kg	
身長：	178 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29日後＊	30

事象の詳細

被験者は 投与210日前＊ のスクリーニング検査を受けなかった。被験者は 投与38日前＊ に改めてスクリーニング検査を受けた。 投与8日前＊ に計画されていた被験者の無作為化は、被験者には慢性的に自殺傾向があると評価されたため延期された。自殺念慮はその時点ではみられなかったが、被験者は過去の考えについて語っていた。治験担当医師は、この被験者を高リスクとみなさなかった。

治験実施計画書修正 II の承認に関する確認が受領され､過去の抗うつ薬の使用に関する被験者の適格性が確認されてから、治験依頼者、医学的モニター及び治験担当医師の間で議論した後、被験者の無作為化がなされた。被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬の投与を開始した。その後の評価において、被験者はいかなる自殺念慮も示さなかった。被験者は自発的に、自分がより活動的で元気であると報告した。 投与28日後＊ 、思考の曖昧さと秩序のなさなどの症状が持続するため、薬剤が増量された。 投与30日後＊ 、被験者は森の中で発見された。被験者は首を吊って自殺していた**（自殺既遂）**。

被験者の最終検査は 投与28日後＊ に行われた。被験者の気分は良好で、いかなる自殺念慮もなく、このような考えを起こすきっかけはみられなかった。被験者は次の数日間にガーデニングの予定を立てており、気分は良く活発であると報告した。また、旅行の計画もあった。検査時に被験者は不眠症を訴え、ロラゼパム 1 mg 錠を 2 錠供給された。この行動は、最後の数週間に被験者と接触のあった全ての療法士の間でも、全く予想しなかったと報告された。剖検は行われなかった。

その他の有害事象

なし

治験薬との関連性

治験担当医師は、自殺既遂は治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。

社内評価では、自殺既遂は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

瘍性大腸炎（被験者識別番号 133002）

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：	89 kg	
身長：	166 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201日後＊	202

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84日後＊ 、被験者は潰瘍性大腸炎**（潰瘍性大腸炎）**と診断された。被験者は 投与110日後＊ に入院した。治験薬の投与は継続され、被験者は食事療法を開始し、プレドニゾンを投与された。被験者は回復したが、後遺症が残った：依然として症状はあるが、重篤な有害事象の発現時よりも状態は改善していた。被験者は 投与125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
潰瘍性大腸炎の悪化	投与84日後＊	投与147日後＊	重度	なし	回復	おそらくなし

治験薬との関連性

治験担当医師は、潰瘍性大腸炎は治験薬と**関連なし**と判断した。

社内評価では、潰瘍性大腸炎は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

遠隔転移を伴う肺癌（被験者識別番号 143006）

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：67 歳）
性別： 女性
体重： 57 kg
身長： 155 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91日後*	92

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3日後 *　に被験者は、結核を疑われたため入院した。投与約1ヶ月前 * に地方政府提供のス結核クリーニング計画の一環として実施された X 線検査の後、　投与2日後 *　に結核の疑いが生じた。この X 線検査により、右肺の変化が検出された。被験者は長年にわたる喫煙者であった。

投与31日後 *　の時点で、結核の疑いは確定していなかった。被験者の喀痰中に結核菌は検出されなかった。喀痰の顕微鏡下での直接観察により、アシネトバクター属が検出された。この時点で、被験者は結核の疑いと診断された。入院中に、鉄欠乏性貧血及び慢性気管支炎が（重篤でない）有害事象として　投与7日後 *　に診断された。治験薬の投与は継続され、被験者はシプロフロキサシン、アンブロキソール塩酸塩、及び硫酸鉄による治療を受けた。被験者は　投与10日後 *　に、良好な全身状態で退院した。

投与37日後 *　に実施された臨床検査では、鉄欠乏性貧血の診断は確定せず、被験者は硫酸鉄の服用を貧血予防のために継続した。　投与約3ヶ月後*の初めに確認のための　肺 X 線検査が実施され、このときに放射線科医が変化の進行を確認し、癌の肺への転移の疑い（**遠隔転移を伴う肺癌**）と評価した。

この重篤な有害事象に加え、被験者はまた　投与91日後 *　より、軽度の洞性頻脈（洞性頻脈）、軽度の R 波上昇不良（心電図 R 波上昇不良）、軽度の左脚前枝ブロック（左脚ブロック）、及び軽度の左軸偏位（QRS 軸異常）を経験していた。重篤な有害事象及び上記の有害事象を理由に、被験者は　投与91日後 *　に治験参加を中止した。

投与103日後 *　の午後、被験者は養護施設で死亡した。剖検は行われなかった。　投与104日後 *　付の死亡診断書には、死因として心不全と呼吸不全が確定された。主要な死因は、アテローム性動脈硬化症と記載された。治験担当医師は、これを説明できなかった。治験担当医師は、報告された重篤な有害事象と被験者の死亡との間に関連があると考えている。治験担当医師の意見によれば、X 線検査でみられた変化は、主に結核の疑いとして記述されたが、その後（約 4 ヶ月後）肺への転移と記載されており、これが被験者の死亡の原因となったと考えられる。

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
結核の疑い	投与3日後 *	投与10日後 *	軽度	なし	回復したが後遺症あり	なし
慢性気管支炎	投与7日後 *		軽度	なし	未回復	なし
鉄欠乏性貧血	投与7日後 *	投与37日後 *	軽度	なし	回復	なし

治験薬との関連性

治験担当医師は、遠隔転移を伴う肺癌は治験薬と**関連なし**と判断した。
社内評価では、遠隔転移を伴う肺癌は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

血液浸透圧異常、低ナトリウム血症、マグネシウム欠乏、細菌性気管支炎、低カリウム血症（被験者識別番号 151001）

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：	男性
体重：	78 kg
身長：	184 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123日後*	124

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日より治験薬を投与されていた。 投与123日後＊ に被験者は高血圧を発現し、その後昏睡のため入院した。昏睡に至る原因となった事象の正確な経過は不明である。被験者は救急部で、低浸透圧**（血液浸透圧異常）**、低ナトリウム血症**（低ナトリウム血症）**、マグネシウム欠乏**（マグネシウム欠乏）**、化膿性気管支炎**（細菌性気管支炎）**、及び低カリウム血症**（低カリウム血症）**と診断された。

治験担当医師は、正しい最終診断は不明であると言う。治験薬の投与は中止され、被験者は治験参加を中止した。電解質異常を減少させることを目的とした治療が行われた。被験者は酸素療法、生理食塩液の輸液、ヘパリン（分画）／ナトリウム塩、ファモチジン、テオフィリン、及びフェノテロール／イプラトロピウムにより治療された。被験者は回復し、 投与128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
不安	投与23日後*	投与123日後*	中等度	なし	回復	なし
激越	投与120日後*	投与123日後*	軽度	なし	回復したが後遺症あり	なし
慢性気管支炎	投与123日後*		軽度	なし	未回復	なし

治験薬との関連性

治験担当医師は、血液浸透圧異常、低ナトリウム血症、マグネシウム欠乏、細菌性気管支炎及び低カリウム血症は治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。

社内評価では、血液浸透圧異常、低ナトリウム血症、マグネシウム欠乏、細菌性気管支炎及び低カリウム血症は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

自殺企図（被験者識別番号 158005）

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：25 歳）
性別：	男性	
体重：	93 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]	投与187日後*	188

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 投与128日後* に自殺を企図したが未遂に終わった。被験者の家族は、被験者が友人からビジネスに関する悪い知らせを受けたために自殺を企図したのだと報告した。しかし被験者自身は、「トーマス」の声による幻聴を伴う精神病性障害の増強を経験していたと報告した。頭の中の声（被験者の入院後に消失した）が、自殺を企図した夜に被験者に対し、被験者は「腐敗し」、「邪悪」であり、被験者が「自身を始末」しなければならないと語った。被験者はネクタイで首を吊った。ネクタイは破れ、被験者は上腕に浅い切り傷を負った。首に損傷はなく、切り傷は縫合を必要としなかった。 投与129日後* に被験者は入院した。被験者は自殺企図（**自殺企図**）と診断された。治験薬の投与は継続され、鎮静剤としてロラゼパムを投与された。主治医がこの自殺企図をうつ病に起因するものではなく、むしろ幻聴の命令によるものであると考えたため、被験者は抗うつ薬を投与されなかった。 投与143日後* には被験者は落ち着いており、精神病状態ではなく、自殺企図について後悔しており、気分は安定していた。被験者は回復し、 投与160日後* に退院した。

重篤な有害事象発現時に被験者はまた、いくつかの外的ストレス要因も経験しており、それが状態を悪化させた可能性がある。被験者のおばが重篤な有害事象発現の数日前に亡くなっており、更にビジネスパートナーが、被験者が病気であるためもはや継続できなくなったパートナーシップを解消したいと述べていた。

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
トリグリセリド増加	投与40日前*	投与26日後*	重度	なし	回復	なし
激越	投与6日後*	投与7日後*	中等度	なし	回復	可能性あり
幻聴	投与51日後*	投与52日後*	中等度	なし	回復	なし
精神病性障害の悪化（幻聴）	投与128日後*	投与160日後*	重度	なし	回復	可能性あり

治験薬との関連性

治験担当医師は、自殺企図は治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
社内評価では、自殺企図は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

自殺企図（被験者識別番号 194004）

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： 男性
体重： 95 kg
身長： 184 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149日後*	150

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149日後* 、社会的理由で 2 日間の予定で病院から自宅に戻った。帰宅時に被験者は不安を感じ、自宅にいて生活を管理することは決してできないだろうと思った。被験者は zuclopenthixol の過量投与（投与量は不明）により自殺を図った**（自殺企図）**。被験者は、自宅に持っていた以前の治療薬の zuclopenthixol を服用した。被験者は治験開始前の 2 ヵ月間に、この薬を服用していなかった。被験者は解毒治療を必要としなかった。治験薬の投与は中止され、被験者は治験参加を中止した。被験者は 投与151日後* に回復した。

被験者には自殺企図の既往歴があるが、スクリーニング時に治験担当医師により自殺のリスクはないと判断されていた。

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
アルコール乱用	投与12日後*	投与13日後*	中等度	なし	回復	なし
アルコール乱用	投与81日後*	投与81日後*	中等度	なし	回復したが後遺症あり	なし
ALT 増加	投与82日後*	投与97日後*	中等度	なし	回復	なし
AST 増加	投与82日後*	投与97日後*	中等度	なし	回復	なし
GGT 増加	投与82日後*	投与97日後*	中等度	なし	回復	なし
不安	投与96日後*	投与96日後*	軽度	なし	回復	おそらくなし
不安	投与110日後*	投与128日後*	軽度	なし	回復	おそらくなし
統合失調症の悪化	投与149日後*		中等度	該当せず	未回復	可能性あり

治験薬との関連性

治験担当医師は、自殺企図は治験薬と**関連なし**と判断した。
社内評価では、自殺企図は治験薬と**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

2.7.6.57 25544 試験【5.3.5.1-18】

治験の表題	A Multicenter, Double- Blind, Flexible- Dose, 6- Month Extention Trial Comparing the Safety and Efficacy of Asenapine With Olanzapine in Subjects who Completed Protocol 25543
治験依頼者	Organon and [redacted]（途中から Organon のみ）
治験責任医師名	[redacted]を含む計 62 名
実施医療機関	[redacted]を含む全 62 施設 実施国：ドイツ、フランス、ハンガリー、ポーランド、スウェーデン、オーストラリア、チェコ、スペイン、フィンランド、イギリス、イタリア、スコットランド、南アフリカ、ルーマニア、ロシア
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：

陰性症状が優勢な統合失調症患者への長期間のアセナピン 1 日 2 回投与の有効性と安全性をオランザピン 1 日 1 回投与と比較すること

副次目的：

Quality of Life（QOL）及び被験者の機能性転帰を評価すること

その他の目的：

以下の項目に対するアセナピンの治療効果をオランザピンと比較すること

- 全般的症状コントロール
- 統合失調症の他の症状尺度（陽性症状、思考解体、敵意／興奮、不安／抑うつ、総合精神病理）
- 安全性及び忍容性（参加施設での眼科検診を含む）
- 認知機能
- うつ病

治験方法

本治験は、26 週間の 25543 試験を完了した被験者を対象とした、可変用量、多施設共同、無作為化、実薬対照二重盲検比較試験（第 III 相）であった。治験実施計画書には、25543 試験及び 25544 試験を通した 1 年間の治験期間の後半部分を記載した。本治験の二重盲検投与期では、被験者は 25543 試験の二重盲検投与期の投与終了時（25543 試験の Day 182 時点）と同様の下記の治療薬及び用量の服用を継続した。

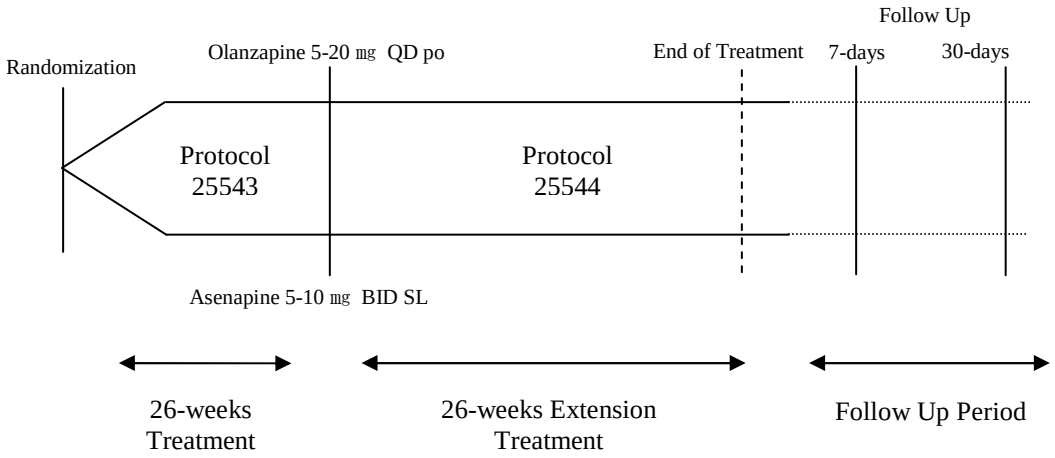
・アセナピン 5 ~ 10 mg 1 日 2 回投与（アセナピン 5-10 mg BID 群）

・オランザピン 5 ~ 20 mg 1 日 1 回投与（オランザピン 5-20 mg QD 群）

被験者に対し、治験薬の投与終了日の 7 日後に追跡調査を実施し、治験薬の投与終了日の 30 日後に電話で重篤な有害事象の発現状況及び経過を確認した。

26 週間の継続投与試験である本治験は、全被験者が治療を終了するか早期中止するまで、又は経営上の中止判断があるまで継続することとした。治験を早期脱落した被験者は、Client Services Receipt

Inventory（CSRI）及び Personal Evaluation of Transitions and Treatments(PETiT）、Clinical Global Impressions（CGI）の評価を完了するために、本治験で計画された医療施設への訪問を継続した。



被験者数（計画時及び解析時）

計画時

・25543 試験を完了し治療が有益であった適格な被験者を長期継続投与試験に組み入れた

解析時

・継続投与試験組入れ：306 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 134 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 172 名）

・All-Subjects-Treated group（AST 集団）：306 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 134 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 172 名）

・Intent-to-Treat group（ITT 集団）：279 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 122 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 157 名）

被験者数の設定根拠

被験者数は 25543 試験を完了し本治験を継続する被験者の人数とした。

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、治験に参加するかどうかを判断する時間が十分与えられ、治験への参加について自由意思による同意取得を文書により取得できる。同意能力を欠く被験者は、合法的に認められた代理人が文書による同意を行い、本治験への参加意思を被験者から確認できる場合は、本治験に参加することができる
2) 25543 試験を完了し、治療を継続することにより被験者が恩恵を受けることができると治験責任医師が判断した
3) 25543 試験での治験薬の服薬コンプライアンスの程度が許容できると治験責任医師が判断した
4) 本治験に参加するにあたり、25543 試験での全人口統計学的データ及び選択基準に継続して適合している

除外基準

1) 安全性評価又は有効性評価の解釈を妨げるようなコントロール不良で不安定、臨床的に重要な医学的状態を有する（腎臓、肝臓、内分泌、呼吸器、心血管、血液、免疫、脳血管疾患、Body Mass Index（BMI）が 18.5 未満又は 35 超又は悪性腫瘍など）と治験責任医師が判断した
2) 臨床検査値、バイタルサイン、身体学的検査所見、心電図に、安全性評価又は有効性評価の解釈を妨げるような臨床的に重要な異常があると治験責任医師が判断した
3) 投与終了時（25543 試験の Day 182 又は 25544 試験ベースライン時）に血清妊娠検査が陽性であるか授乳中である、又は治験期間中に妊娠を希望している
4) 高用量のベンゾジアゼピンでの治療が必要である（高用量 : 1 日 4 mg 以上のロラゼパム又はこれと等価な薬剤）
5) 治験責任医師が本治験への参加を不適当と判断した
6) 自傷行為又は他者を傷つける恐れがある
7) スクリーニング時の InterSePT Scale for Suicidal Thinking-Modified（ISST-Modified）の項目 7、10、11 のいずれかのスコアが 2 点である

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 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に設計した
・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

25543 試験での投与群割付後からの治験薬の投与スケジュールを以下に示した。

投与群	N	薬剤名	剤型	開始用量	用量幅	25543 試験投与期間	25544 試験投与期間
1	222	アセナピン	速崩性の錠剤	5 mg SL BID × 1 week	5-10 mg SL BID	26 週間	26 週間
2	222	オランザピン	フィルムコートの錠剤	10 mg PO QD × 1 week	5-20 mg PO QD	26 週間	26 週間

Source: CSR Table3
BID：1 日 2 回投与、PO：経口投与、QD：1 日 1 回投与、SL：舌下投与

25543 試験の二重盲検投与期でのアセナピン及びアセナピンプラセボ（速崩性の舌下錠）、オランザピン及びオランザピンプラセボ（フィルムコート錠）の投与方法には、ダブルダミー法を採用した。各被験者が服用する 1 日用量は、3 錠の経口フィルムコート錠（オランザピン 5 mg 錠又はそのプラセボを 1 錠、オランザピン 10 mg 錠又はそのプラセボを 2 錠）、2 錠の速崩性舌下錠（アセナピン 5 mg 錠、アセナピン 10 mg 錠又はアセナピンプラセボ）の組合せで構成された。経口フィルムコート錠は 1 日 1 回、およそ午前 9 時に服用した。速崩性舌下錠は 1 日 2 回、およそ午前 9 時と午後 9 時に服用した。治験薬は被験者自身で服用することとし、その補助を介護者が行った。経口フィルムコート錠は水と一緒に服用した。速崩性舌下錠は経口フィルムコート錠の後に服用し、服用後少なくとも 10 分間は飲食及び喫煙を禁止した。
治験責任医師は、25543 試験の Day 182 時点（25544 試験ベースライン時）及び各来院の後に、薬剤の調剤及び該当する場合は用量変更のために Interactive Voice Response System（IVRS）を使用した。用量は治験責任医師の判断のみで変更可能であった。用量変更は被験者の来院時に被験者の症状及び忍容性に基づいて判断した。ただし、容認し得ない有害事象が発生し緊急の場合には来院を待たずに用量を変更することができた。

治療期間

継続投与期間（二重盲検投与期）：26 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

全ての有効性の評価は朝の治験薬服用後 1 ~ 10 時間に実施した。

有効性評価項目

- Negative Symptoms Assessment（NSA）：16 項目からなる統合失調症の陰性症状を評価するための臨床評価尺度
- Quality of Life Scale（QLS）：21 項目からなる心理社会的機能を評価するための臨床評価尺度（対人関係、道具的役割、精神内部基盤、日常的な事柄）
- 陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS）：30 項目からなる統合失調症の症状を評価するための臨床評価尺度
- Clinical Global Impressions – Severity of Illness（CGI-S）：7 段階で評価される統合失調症の臨床全般重症度尺度
- Clinical Global Impressions – Global Improvement（CGI-I）：7 段階で評価される統合失調症の臨床全般改善度尺度
- 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）：9 項目からなる統合失調症患者のうつ症状を評価するための臨床評価尺度
- CNS Vital Signs Neurocognitive Test Battery：作業記憶、視覚記憶及び言語記憶及び学習、処理のスピード、注意、覚醒状態、論理的思考、問題解決、社会的認知 7 つの認知領域を評価するための神経心理学テストで構成されるコンピュータ化された認知機能検査バッテリ
- Level of Function Scale（LOF）：9 項目からなる機能的転帰を評価する臨床医による臨床評価尺度
- PETiT : 30 項目からなる治療に対する患者の主観的評価を行う質問票（薬剤を評価するためのサブスケールを含む）

- Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire（Q-LES-Q）の Leisure Time Activities and Social Relations Subscales：患者の余暇活動への関わり及び他者との交流を評価するための Q-LES-Q のサブスケール 2 項目からなる評価尺度
- CSRI：医療施設の職員が使用し、過去 3 ヶ月にわたり患者が使用したリソースを評価するインタビューに基づく評価尺度

安全性評価項目

安全性は併用薬の使用状況、有害事象のモニタリング、体重、腹囲、バイタルサイン、身体学的検査、心電図、プロラクチン濃度、グルコース代謝及び脂質代謝を含む臨床検査値などの結果から評価した。錐体外路症状は簡約版錐体外路症状評価尺度（Extrapyramidal Symptom Rating Scale-Abbreviated; ESRS-A）により評価した。視覚評価は、選出した医療機関で視力、視野及び色覚を評価した。全ての視覚評価は現地の眼科医より指導を受けた。

治験終了後の評価

被験者は、投与終了後に追跡調査を実施し、投与終了日から 7 日後に来院した。この段階では、全ての併用薬及び新規又は継続中の有害事象を記録した。また、治験終了時から 30 日後に被験者へ連絡し、この間に重篤な有害事象が発現したかどうか、あるいは未回復の重篤な有害事象の状況について確認した。

統計手法

有効性

主要評価項目

有効性に関する主要評価項目は、NSA 合計スコアの 25543 試験ベースライン時から Day 365 までの変化量とした。本解析では、反復測定データに対する混合効果モデル（mixed model for repeated measures; MMRM）を適用し、アセナピンをオランザピンと比較した。全ての仮説検定は有意水準 $\alpha = 0.05$（両側）で行った。加えて、NSA 合計スコアの 25543 試験ベースライン時から各来院時までの変化量の感度分析を、25543 試験ベースライン時の NSA 合計スコア及び陰性症状の持続時間を共変量とした共分散分析（analysis of covariance; ANCOVA）により実施した。感度分析は、欠測値に last observation carried forward（LOCF）を適用したデータと、観測値（Observed Case; OC）のみを用いたデータの 2 つの方法で実施した。全ての有効性の解析は、施設 157 をデータに含めた場合と除外した場合の 2 つの場合について実施した（当施設は、科学的に不正な行為を行った疑いがあったため）。

副次評価項目

主要な副次評価項目は、QLS 合計スコアの 25543 試験ベースライン時からの変化量とし、MMRM を用いて解析した。さらに、QLS 合計スコアの 25543 試験ベースライン時から各来院時点までの変化量の感度分析を、25543 試験ベースライン時の QLS 合計スコア及び陰性症状の持続時間を共変量とした ANCOVA を用いて実施した。感度分析は LOCF データ及び OC データの 2 つの方法で実施した。全ての解析は、施設 157 をデータに含めた場合と除外した場合の 2 つの場合について実施した（当施設は、科学的に不正な行為を行った疑いがあったため）。

その他の副次評価項目

その他の副次評価項目は、PANSS、CDSS、CNS vital signs、PETiT、LOF、Q-LES-Q、CGI-S、CGI-I、CGI-I レスポンダー（「著明改善」及び「中等度改善」と評価された被験者をレスポンダーと定義した）、CGI-I レスポンダーと最初に評価されるまでの時間、とした。全て

の解析は、施設 157 をデータに含めた場合と除外した場合の 2 つの場合について実施した（当施設は、科学的に不正な行為を行った疑いがあったため）。

- PANSS、CDSS、CGI-S は MMRM を用いて、アセナピンとオランザピンとの差を比較した。さらに LOCF データ及び OC データでの ANCOVA を行った。
- CNS vital signs、PETiT、LOF、Q-LES-Q は LOCF データ及び OC データで解析した。
- CGI は記述統計量を算出し、CGI レスポンダーの割合について Cochran Mantel-Haentzel 検定により投与群を比較した。
- 初めて CGI-I レスポンダーと評価されるまでの時間は、Kaplan-Meier (KM) product limit method 及び Cox's proportional hazard model を用いて、投与群を比較した。陰性症状の持続時間による層別解析も行った（層別因子の区分：2 年未満、2 年以上）。

安全性

安全性評価項目

安全性評価項目は、有害事象、併用薬の使用状況、バイタルサイン（心拍数及び血圧）、体重、腹囲、心電図、身体学的検査、臨床検査値の所見（血液学的検査、生化学的検査、尿検査）、ESRS-A スコア、視覚評価であった。安全性評価項目の解析は全て 25543 試験及び 25544 試験の二重盲検投与期について行った。有害事象の発現割合は、投与群ごとに器官別大分類別及び基本語別に要約した。併用薬の使用割合は、投与群ごとに薬効分類別及び基本語別に要約した。バイタルサインのパラメーター、体重、腹囲は、投与群別に各測定時点でのベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。また、ベースライン値及び測定時点ごとの実測値の要約統計量も算出した。加えて、バイタルサインの異常変動の発現割合及び BMI のベースラインから投与終了時までの値の変化を要約した。BMI のベースラインから投与終了時までの値の変化は、低体重（18.5 kg/m^2 未満）、普通（18.5 ~ 24.9 kg/m^2）、体重過多（25.0 ~ 29.9 kg/m^2）、肥満（30.0 kg/m^2 以上）と分類した。体重の各測定時点でのベースラインからの変化量は、統計解析計画書に則り MMRM 及び OC データを用いて解析した。メタボリックシンドロームの被験者の割合は、評価時点ごとに投与群別に要約した。加えて、メタボリックシンドロームのベースラインから投与終了時までの発現の変化（有・無）を要約した。心電図異常及び身体学的検査所見は一覧表に示した。臨床検査値は、ベースライン値、投与終了時の値、ベースラインから投与終了時までの変化量の要約統計量を算出した。加えて、臨床検査値は、異常変動及び値の変化（基準値未満・基準値超）、治験期間を通した経時的な測定値の要約統計量（平均・中央値）を算出した。ESRS-A の各測定時点でのベースラインからの変化量は、各 ESRS-A スコアを基に計算した。ESRS-A のベースラインからの最大増加量も算出した。視覚評価は、セントラルリーダーが 3 種の評価結果を基に正常又は異常との臨床的判断を行った。セントラルリーダーの臨床的な解釈は視覚評価の結果を報告する際に使用した。

実施医療機関の統合

割付被験者数が 10 名に満たない治験実施施設がある場合は、国内で治験実施施設の割付被験者数が最も少ない治験実施施設から順番にデータを統合し、被験者数が 10 名以上になる集団を新たに作成した（統合した治験実施施設）。国内の治験実施施設のデータを統合した結果 10 名以上に満たなかった場合は、同様の方法で、同じ地域内で隣国の治験実施施設と統合し、施設ごとの解析に用いた。

解析計画の変更

ITT 集団から施設 111 及び施設 157 を除外した。施設 111 では心電図データにゆれがあったため、施設 157 では監査では科学的不正は特定できなかったもののデータの質と信頼性に問題があったため、有効性解析からこれらのデータを除外することとした。したがって、ITT 集団の被験者数は AST 集団よりも少ない。なお、感度分析では施設 157 の有効性データを含めた。

要約-結論：

2.7.6.57.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.57-1に示した。

先行して実施した 26 週間の 25543 試験を完了し、継続投与試験である 25544 試験に参加した被験者は 306 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 134 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 172 名）であった。この集団は AST 集団（25544 試験の二重盲検投与期の治験薬を 1 回以上服用した被験者）を構成した。

治験を完了した被験者の割合は 86.9%（266/306 名）であり、アセナピン 5-10 mg BID 群で 84.3%（113/134 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 89.0%（153/172 名）であった。中止理由は、アセナピン 5-10 mg BID 群では有害事象による中止が多く（アセナピン 5-10 mg BID 群 7.5%（10/134 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 4.1%（7/172 名））、オランザピン 5-20 mg QD 群では同意撤回が多かった（アセナピン 5-10 mg BID 群 2.2%（3/134 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 5.2%（9/172 名））。有害事象により中止した被験者のうち、アセナピン 5-10 mg BID 群で 3.7%（5/134 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 1.7%（3/172 名）の被験者が統合失調症（原疾患）に関連する有害事象により中止した。

報告書の作成中に、被験者識別番号 190508 がオランザピン 5-20 mg QD 群に割り付けられていたにもかかわらず、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日の間に誤ってアセナピン（5 mg）を 2 錠服用していたことが発覚した。この被験者が治験薬を間違えて服用していた期間は、この被験者に関する有害事象報告も併用薬を使用した報告もなかった。報告書ではこの被験者をオランザピン 5-20 mg QD 群に含めた。

表 2.7.6.57-1 被験者の内訳

	アセナピン 5-10 mg BID (N=134)	オランザピン 5-20 mg QD (N=172)	合計 (N=306)
Subject Disposition	n (%)	n (%)	n (%)
All-Subjects-Treated[a)]	134	172	306
Intent-to-Treat (Primary analysis)[b)]	122	157	279
Discontinued During Double- Blind, n (%)[c)]	21 (15.7)	19 (11.0)	40 (13.1)
Adverse Event	10 (7.5)	7 (4.1)	17 (5.6)
Worsening of schizophrenia: Yes	5 (3.7)	3 (1.7)	8 (2.6)
Worsening of schizophrenia: No	5 (3.7)	4 (2.3)	9 (2.9)
Withdrew Consent	3 (2.2)	9 (5.2)	12 (3.9)
Other	8 (6.0)	3 (1.7)	11 (3.6)
Completed Double-Blind	113 (84.3)	153 (89.0)	266 (86.9)

Source: CSR Table5

N：AST 集団の全被験者数、n (%)：各項目に該当する AST 集団の被験者数と百分率

a) 25544 試験の治験薬を 1 回以上服用した被験者数

b) 25544 試験の治験薬を 1 回以上服用し、ベースライン以降の NSA の評価結果が 1 つ以上ある被験者（ただし 111 番及び施設 157 は除く）

c) 投与終了時の CRF に治験責任医師が記載した内容に基づく

治験実施計画書からの逸脱を表 2.7.6.57-2に示した。

25544 試験の治験実施計画書からの逸脱があった被験者は、53 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 20 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 33 名）であった。治験薬の数を間違えて処方された被験者は、オランザピン 5-20 mg QD 群で 3 名（被験者識別番号 161020、161514、189503）、アセナピン 5-10 mg BID 群で 1 名（被験者識別番号 197509）であった（アセナピン 5-10 mg BID 群の被験者は、アセナピン 10 mg が処方される代わりに 5 mg が処方された）。しかし、これらの被験者は治験薬を交差して服用していなかったため逸脱とはしなかった。また、施設 192 及び施設 193 は視覚評価のデータにゆれがあったため、これらのデータを逸脱と取り扱った。

表 2.7.6.57-2 25544 試験の治験実施計画書からの逸脱（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID (N=134)	オランザピン 5-20 mg QD (N=172)	合計 (N=306)
Protocol deviation	n	n	n
Any protocol deviation	20	33	53
Actual study ratings done by unapproved rater	3	3	6
ISST not done at baseline	4	5	9
Poor compliance throughout 25544	0	2	2
Poor compliance before entering 25544	1	0	1
Any Subject who took forbidden concomitant medication	11[a)]	23[b)]	34
Subjects took forbidden concomitant medication (haloperidol)	1[*]	0	1
Subjects took forbidden concomitant medication (Cyamemazine)	1	0	1
Subject took forbidden concomitant medication (Clonazepam) [1)]	4	11	11
Subjects took forbidden concomitant medication (Carbamazepine)	0	1	1
Subjects took forbidden concomitant medication (Diazepam) [2)]	3	6 [b)]	8
Subjects took forbidden concomitant medication (Clorazepate dipotassium)	1	1	2
Subjects took forbidden concomitant medication (Chlordiazepoxide)	0	1 [b)]	1
Subjects took forbidden concomitant medication (Chlorprothixene)	0	3	2
Subject took forbidden concomitant medication (Olanzapine)	1 [a)]	1	1
Subjects took forbidden concomitant medication (Levomepromazine)	1	0	1

Source: CSR Table6

N：AST 集団の全被験者数

a) 1 名の被験者が併用禁止薬であるオランザピンとハロペリドールの 2 剤を使用したが、1 回のみ集計した

b) 1 名の被験者が併用禁止薬であるジアゼパムとクロルジアゼポキシドの 2 剤を使用したが、1 回のみ集計した

1) オランザピン 5-20 mg QD 群の 1 名の被験者（被験者識別番号 197503）はクロナゼパムを 1 日のみ使用したが治験実施計画書から逸脱した被験者とはしていない

2) オランザピン 5-20 mg QD 群の 2 名の被験者（被験者識別番号 176508 及び 176510）はジアゼパムを 1 日のみ使用したが治験実施計画書から逸脱した被験者とはしていない

2.7.6.57.1.1 治験期間中の被験者の盲検解除

25544 試験で盲検を解除した被験者はいなかった。

2.7.6.57.2 人口統計学的特性

25543 試験ベースライン時の人口統計学的特性を表 2.7.6.57-3に示した。

継続投与試験である 25544 試験に参加した被験者 306 名の平均年齢は 40.4 歳（範囲 : 18 歳～71 歳）であった。最も人数が多い年齢区分は両群とも 18 歳 ~ 64 歳で、65 歳以上はアセナピン 5-10 mg BID

群で 2.2%（3/134 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 2.3%（4/172 名）であった。全体では女性が 31.4%（96/306 名）、男性が 68.6%（210/306 名）であった。平均体重は 81.0 kg（範囲：45.4 kg～137.5 kg）、平均 BMI は 27.2 kg/m^2（範囲：16.5 kg/m^2～44.6 kg/m^2）であった。両群の年齢、人種、結婚歴、学歴の分布は類似していた。アセナピン 5-10 mg BID 群の平均体重（76.8 kg）はオランザピン 5-20 mg QD 群（84.3 kg）に比べてわずかに低かった。

表 2.7.6.57-3 25543 試験ベースライン時の人口統計学的特性（AST 集団）

背景因子	アセナピン 5-10 mg BID (N=134)	オランザピン 5-20 mg QD (N=172)	合計 (N=306)
Gender, n (%)			
Male	91 (67.9)	119 (69.2)	210 (68.6)
Female	43 (32.1)	53 (30.8)	96 (31.4)
Premenopausal	25 (58.1)	38 (71.7)	63 (65.6)
Postmenopausal	18 (41.9)	15 (28.3)	33 (34.4)
Race, n (%)			
Caucasian	114 (85.1)	151 (87.8)	265 (86.6)
Black	14 (10.4)	15 (8.7)	29 (9.5)
Asian	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Other	6 (4.5)	5 (2.9)	11 (3.6)
Age, category			
18-64 years	131 (97.8)	168 (97.7)	299 (97.7)
≥65 years	3 (2.2)	4 (2.3)	7 (2.3)
Age, years			
Mean (SD)	39.9 (12.2)	40.7 (11.7)	40.4 (11.9)
Median	38.5	40.5	40.0
Range	18-68	19-71	18-71
Weight, kg			
Mean (SD)	76.8 (15.3)	84.3 (16.6)	81.0 (16.4)
Median	76.0	83.0	79.8
Range	45.4-120.0	49.4-137.5	45.4-137.5
BMI, kg/m^2			
Mean (SD)	26.0 (4.5)	28.2 (5.2)	27.2 (5.1)
Median	25.4	27.6	26.6
Range	18.0-41.0	16.5-44.6	16.5-44.6
Handedness, n (%)			
Right	126 (94.0)	162 (94.2)	288 (94.1)
Left	8 (6.0)	10 (5.8)	18 (5.9)
Current marital status, n (%)			
Presently married	25 (18.7)	30 (17.4)	55 (18.0)
Widowed	4 (3.0)	3 (1.7)	7 (2.3)
Divorced	13 (9.7)	30 (17.4)	43 (14.1)
Separated	3 (2.2)	4 (2.3)	7 (2.3)
Never married	89 (66.4)	105 (61.0)	194 (63.4)
Education, n (%)			
Primary school	34 (25.4)	39 (22.7)	73 (23.9)
Secondary or high school	80 (59.7)	100 (58.1)	180 (58.8)
Univerity or non-university high school	20 (14.9)	33 (19.2)	53 (17.3)
Family history of coronary artery disease, n (%)			
Yes	29 (21.6)	43 (25.0)	72 (23.5)
No	92 (68.7)	113 (65.7)	205 (67.0)
Unknown	13 (9.7)	16 (9.3)	29 (9.5)
Family history of diabetes, n (%)			
Yes	23 (17.2)	42 (24.4)	65 (21.2)
No	102 (76.1)	121 (70.3)	223 (72.9)
Unknown	9 (6.7)	9 (5.2)	18 (5.9)

Source: CSR Table7

N：AST 集団の全被験者数、n (%)：各人口統計学的特性に該当する被験者数と百分率

百分率の分母は各群及び各区分で欠測値のない被験者数とした。ホルモン状態に関する項目の百分率の分母は各群の女性被験者数とした

物質の使用、喫煙歴、飲酒歴は被験者の自己報告に従い記録した。25543 試験ベースライン時の物質使用状況の投与群ごとの内訳を表 2.7.6.57-4に、生活状況、職業、逮捕歴の内訳を表 2.7.6.57-5に示した。

ベースライン時の分布は 2 群間で類似していた。

表 2.7.6.57-4 25543 試験ベースライン時の物質使用状況の内訳（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID (N=134)	オランザピン 5-20 mg QD (N=172)	合計 (N=306)
背景因子	1 ヶ月前 a)	1 ヶ月前 a)	1 ヶ月前 a)
Sedatives			
25543 Baseline	n=134	n=172	n=306
None	127 (94.8)	162 (94.2)	289 (94.4)
1 to 5 times	3 (2.2)	8 (4.7)	11 (3.6)
6 to 20 times	2 (1.5)	2 (1.2)	4 (1.3)
> 20 times	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)
Stimulants			
25543 Baseline	n=134	n=172	n=306
None	134 (100.0)	172 (100.0)	306 (100.0)
Marijuana			
25543 Baseline	n=134	n=172	n=306
None	132 (98.5)	171 (99.4)	303 (99.0)
1 to 5 times	2 (1.5)	1 (0.6)	3 (1.0)
Other			
25543 Baseline	n=134	n=172	n=306
None	134 (100.0)	172 (100.0)	306 (100.0)

Source: CSR Table8

N：AST 集団の全被験者数、n (%)：各項目に該当する AST 集団の被験者数と百分率

a) 25543 試験ベースライン時の 1 ヶ月前

表 2.7.6.57-5 25543 試験ベースライン時の生活状況、職業、逮捕歴の内訳（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID (N=134)	オランザピン 5-20 mg QD (N=172)	合計 (N=306)
Current living situation			
25543 Baseline	n=134	n=170	n=304
Spouse or significant other	29 (21.6)	46 (27.1)	75 (24.7)
Other family member or roommate	66 (49.3)	73 (42.9)	139 (45.7)
Alone	20 (14.9)	27 (15.9)	47 (15.5)
Residential treatment center	9 (6.7)	16 (9.4)	25 (8.2)
Institution	10 (7.5)	8 (4.7)	18 (5.9)
Level of independence			
25543 Baseline	n=134	n=170	n=304
Always	43 (32.1)	52 (30.6)	95 (31.3)
Some	68 (50.7)	102 (60.0)	170 (55.9)
Not at all	23 (17.2)	16 (9.4)	39 (12.8)
Employment status			
25543 Baseline (and prior 6 months)	n=134	n=170	n=304
Full time continuous	9 (6.7)	10 (5.9)	19 (6.3)
Full time intermittent	0 (0.0)	4 (2.4)	4 (1.3)
Part time continuous	8 (6.0)	7 (4.1)	15 (4.9)
Part time intermittent	5 (3.7)	7 (4.1)	12 (3.9)
Never employed	33 (24.6)	36 (21.2)	69 (22.7)
Not currently but has in past	79 (59.0)	106 (62.4)	185 (60.9)
Retired	21 (26.6)	31 (29.2)	52 (28.1)
Student	1 (1.3)	1 (0.9)	2 (1.1)
Unemployed	15 (19.0)	16 (15.1)	31 (16.8)
Disabled	33 (41.8)	44 (41.5)	77 (41.6)
Other	5 (6.3)	8 (7.5)	13 (7.0)
Arrests a)			
25543 Baseline	n=134	n=171	n=305
None	134 (100.0)	171 (100.0)	305 (100.0)

Source: CSR Table9

N：AST 手段の全被験者数、n (%)：各項目に該当する AST 集団の被験者数と百分率

a) 逮捕された回数

25543 試験ベースライン時の統合失調症の精神科診断及び既往歴の内訳を表 2.7.6.57-6に示した。直近の精神科診断で「統合失調症、妄想型」（DSM-IV 295.30）と診断された被験者は全体の 65.0%（199/306 名）であり両群で共通して最も多かった。全体の被験者の 99.3%（304/306 名）は第 I 軸又は第 II 軸の精神疾患の既往歴がなかった。両群の精神疾患の既往歴、疾患の経時的な経過、診断も類似していた。

表 2.7.6.57-6 25543 試験ベースライン時の統合失調症の精神科診断及び既往歴の内訳（AST 集団）

精神医学的な病歴	アセナピン 5-10 mg BID (N=134)	オランザピン 5-20 mg QD (N=172)	合計 (N=306)
Principal Current Diagnosis			
Schizophrenia, catatonic type (DSM-IV 295.20)	2 (1.5)	1 (0.6)	3 (1.0)
Schizophrenia, disorganized type (DSM-IV 295.10)	7 (5.2)	3 (1.7)	10 (3.3)
Schizophrenia, paranoid type (DSM-IV 295.30)	84 (62.7)	115 (66.9)	199 (65.0)
Schizophrenia, residual type (DSM-IV 295.60)	22 (16.4)	23 (13.4)	45 (14.7)
Schizophrenia, undifferentiated type (DSM-IV 295.90)	19 (14.2)	30 (17.4)	49 (16.0)
Other Axis I or Axis II			
None	133 (99.3)	171 (99.4)	304 (99.3)
Any	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
Mild mental retardation	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
Schizophrenia, undifferentiated type	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Years since onset of schizophrenia			
Less than 5 years	29 (21.6)	32 (18.6)	61 (19.9)
5 to 9 years	38 (28.4)	47 (27.3)	85 (27.8)
10 to 14 years	21 (15.7)	25 (14.5)	46 (15.0)
15 to 19 years	12 (9.0)	25 (14.5)	37 (12.1)
20 years or more	34 (25.4)	43 (25.0)	77 (25.2)
Age at onset of illness			
Mean (SD)	27.9 (10.4)	28.3 (9.5)	28.1 (9.9)
Median	25.0	26.0	26.0
Range	10-64	10-66	10-66
Number of suicide attempts			
Yes	16 (11.9)	21 (12.2)	37 (12.1)
1 attempt	13 (9.7)	14 (8.1)	27 (8.8)
2-3 attempts	3 (2.2)	6 (3.5)	9 (2.9)
4 or more attempts	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
No	117 (87.3)	150 (87.2)	267 (87.3)
Duration of schizophrenia symptoms			
Less than 10 years	67 (50.0)	79 (45.9)	146 (47.7)
10 to 20 years	33 (24.6)	50 (29.1)	83 (27.1)
20 to 30 years	20 (14.9)	27 (15.7)	47 (15.4)
30 to 40 years	11 (8.2)	13 (7.6)	24 (7.8)
40 to 50 years	3 (2.2)	3 (1.7)	6 (2.0)
Longitudinal course			
Single episode in partial remission	17 (12.7)	20 (11.6)	37 (12.1)
With prominent negative symptoms	17 (12.7)	20 (11.6)	37 (12.1)
Episodic with interepisodic residual symptoms	65 (48.5)	89 (51.7)	154 (50.3)
With prominent negative symptoms	63 (47.0)	87 (50.6)	150 (49.0)
Without prominent negative symptoms	2 (1.5)	2 (1.2)	4 (1.3)
Continuous	51 (38.1)	61 (35.5)	112 (36.6)
With prominent negative symptoms	50 (37.3)	59 (34.3)	109 (35.6)
Without prominent negative symptoms	1 (0.7)	2 (1.2)	3 (1.0)
Other or unspecified pattern	1 (0.7)	2 (1.2)	3 (1.0)

Source: CSR Table10

N：AST 集団の全被験者数、n (%)：各項目に該当する AST 集団の被験者数と百分率、DSM-IV：精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版、SD：標準偏差

分母は各群の被験者数とした

25543 試験及び 25544 試験の服薬率の内訳を表 2.7.6.57-7に示した。

アセナピン 5-10 mg BID 群の 1 名を除いた被験者の服薬率は 75% ~ 125%であった。アセナピン 5-10 mg BID 群の被験者識別番号 161510 は、治験を開始して 8 日後に同意撤回し、アセナピンの服薬率は 0.0%であった。服薬率が 100% ~ 125%の区分に該当する被験者の最高服薬率は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 119.89%、オランザピン 5-20 mg QD 群で 104.25%であった。

25543 試験及び 25544 試験の投与期間の内訳を表 2.7.6.57-8に示した。

AST 集団の平均投与期間は、アセナピン 5-10 mg BID 群は 352.9 日、オランザピン 5-20 mg QD 群は 354.6 日であった。治験全体を通して、アセナピンの 1 日投与量の中央値は 20 mg、最頻値は 20 mg であった。オランザピンの 1 日投与量の中央値は 10 mg、最頻値は 10 mg であった。

投与期間のカテゴリー別の内訳を表 2.7.6.57-9に示した。

25543 試験及び 25544 試験の総投与期間が 322 日以上であった被験者は、各群で約 90%以上であった。また、25543 試験及び 25544 試験の総投与期間が 364 日以上であった被験者は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 67.9%（91/134 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 71.5%（123/172 名）であった。

表 2.7.6.57-7 25543 試験及び 25544 試験の服薬率の内訳（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID (N=134)	オランザピン 5-20 mg QD (N=172)	合計 (N=306)
Overall dosing compliance, %			
N	134	172	306
Mean (SD)	99.0 (5.8)	98.9 (2.7)	98.9 (4.3)
Median	99.5	99.5	99.5
Range	37.5-112.4	79.9-106.2	37.5-112.4
Overall dosing compliance, n (%)			
< 75%	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
75% - 100%	110 (82.1)	159 (92.4)	269 (87.9)
100% - 125%	23 (17.2)	13 (7.6)	36 (11.8)

Source: CSR Table11

N：AST 集団の総被験者数、n (%)：各項目に該当する AST 集団の被験者数と百分率

SD：標準偏差

表 2.7.6.57-8 25543 試験及び 25544 試験の投与期間の内訳（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID (N=134)	オランザピン 5-20 mg QD (N=172)
Exposure		
Number of days exposed		
Total (patients × days)	47295	60988
Mean (SD)	352.9 (37.06)	354.6 (32.89)
Median	364	364
Range	188, 396	208, 396
Drug accountability (%)		
Total Daily Dose		
Mean (SD)	15.9 (4.66)	12.8 (5.16)
Median	20	10
Modal	20.0	10.0
Range	10, 21	5, 20

Source: CSR Table12

N：AST 集団の総被験者数、SD：標準偏差

表 2.7.6.57-9 25543 試験及び 25544 試験の投与期間のカテゴリー別の内訳（AST 集団）

投与期間	アセナピン 5-10 mg BID (N=134)	オランザピン 5-20 mg QD (N=172)	合計 (N=306)
25544 baseline	134 (100.0)	172 (100.0)	306 (100.0)
≥ 210 days	132 (98.5)	171 (99.4)	303 (99.0)
≥ 238 days	129 (96.3)	167 (97.1)	296 (96.7)
≥ 266 days	126 (94.0)	165 (95.9)	291 (95.1)
≥ 294 days	123 (91.8)	158 (91.9)	281 (91.8)
≥ 322 days	120 (89.6)	157 (91.3)	277 (90.5)
≥ 364 days	91 (67.9)	123 (71.5)	214 (69.9)

Source: CSR Table13

n (%)：各項目に該当する AST 集団の被験者数と百分率

1 週ごとの投与量の内訳を表 2.7.6.57-10に示した。

アセナピンの投与量の最頻値が 10 mg BID であった被験者が 5 mg BID であった被験者に比べて多かった（それぞれ 59.7%（80/134 名）、40.3%（54/134 名））。オランザピンの投与量の最頻値が、5 mg QD、10 mg QD、15 mg QD、20 mg QD であった被験者の割合はそれぞれ 15.7%（27/172 名）、37.2%（64/172 名）、20.3%（35/172 名）、26.7%（46/172 名）であった。

表 2.7.6.57-10 1 週ごとの投与量の内訳（AST 集団、被験者の割合）

	アセナピン 5-10 mg BID (N=134)			オランザピン 5-20 mg QD (N=172)				
Week	n	5 mg BID	10 mg BID	n	5 mg QD	10 mg QD	15 mg QD	20 mg QD
Week 26	134	52 (38.8)	82 (61.2)	172	23 (13.4)	70 (40.7)	35 (20.3)	45 (26.2)
Week 27	132	52 (39.4)	80 (60.6)	172	23 (13.4)	70 (40.7)	34 (19.8)	45 (26.2)
Week 28	133	53 (39.8)	80 (60.2)	172	23 (13.4)	70 (40.7)	34 (19.8)	45 (26.2)
Week 29	130	53 (40.8)	77 (59.2)	169	22 (13.0)	70 (41.4)	32 (18.9)	45 (26.6)
Week 30	130	51 (39.2)	79 (60.8)	169	26 (15.4)	65 (38.5)	35 (20.7)	43 (25.4)
Week 31	130	51 (39.2)	79 (60.8)	169	26 (15.4)	65 (38.5)	36 (21.3)	42 (24.9)
Week 32	129	51 (39.5)	78 (60.5)	168	25 (14.9)	65 (38.7)	36 (21.4)	42 (25.0)
Week 33	126	51 (40.5)	75 (59.5)	163	24 (14.7)	64 (39.3)	32 (19.6)	43 (26.4)
Week 34	129	51 (39.5)	78 (60.5)	166	26 (15.7)	63 (38.0)	33 (19.9)	44 (26.5)
Week 35	129	51 (39.5)	78 (60.5)	166	25 (15.1)	64 (38.6)	33 (19.9)	44 (26.5)
Week 36	127	50 (39.4)	77 (60.6)	165	25 (15.2)	64 (38.8)	33 (20.0)	43 (26.1)
Week 37	123	48 (39.0)	75 (61.0)	161	25 (15.5)	64 (39.8)	32 (19.9)	40 (24.8)
Week 38	126	47 (37.3)	79 (62.7)	162	23 (14.2)	63 (38.9)	35 (21.6)	41 (25.3)
Week 39	124	47 (37.9)	77 (62.1)	161	24 (14.9)	62 (38.5)	34 (21.1)	41 (25.5)
Week 40	124	48 (38.7)	77 (62.1)	160	23 (14.4)	62 (38.8)	34 (21.3)	41 (25.6)
Week 41	122	49 (40.2)	74 (60.7)	154	23 (14.9)	62 (40.3)	31 (20.1)	38 (24.7)
Week 42	122	50 (41.0)	73 (59.8)	158	25 (15.8)	60 (38.0)	32 (20.3)	41 (25.9)
Week 43	122	50 (41.0)	72 (59.0)	157	25 (15.9)	60 (38.2)	32 (20.4)	40 (25.5)
Week 44	122	50 (41.0)	72 (59.0)	155	25 (16.1)	59 (38.1)	32 (20.6)	39 (25.2)
Week 45	120	50 (41.7)	70 (58.3)	155	25 (16.1)	59 (38.1)	32 (20.6)	39 (25.2)
Week 46	117	49 (41.9)	68 (58.1)	156	25 (16.0)	57 (36.5)	34 (21.8)	40 (25.6)
Week 47	114	49 (43.0)	65 (57.0)	153	24 (15.7)	57 (37.3)	33 (21.6)	39 (25.5)
Week 48	115	49 (42.6)	66 (57.4)	154	24 (15.6)	56 (36.4)	35 (22.7)	39 (25.3)
Week 49	113	48 (42.5)	65 (57.5)	153	24 (15.7)	55 (35.9)	35 (22.9)	39 (25.5)
Week 50	108	46 (42.6)	62 (57.4)	147	23 (15.6)	51 (34.7)	35 (23.8)	38 (25.9)
Week 51	80	36 (45.0)	44 (55.0)	115	21 (18.3)	35 (30.4)	26 (22.6)	33 (28.7)
Modal dose, n (%) [a)]		54 (40.3)	80 (59.7)		27 (15.7)	64 (37.2)	35 (20.3)	46 (26.7)
Maximum dose, n (%)[a)]		46 (34.3)	88 (65.7)		22 (12.8)	66 (38.4)	35 (20.3)	49 (28.5)
Final dose, n (%)[a)]		56 (41.8)	78 (58.2)		30 (17.4)	59 (34.3)	36 (20.9)	47 (27.3)

Source: CSR Table14

Week 26 ： 25544 試験の開始時

n：第 X 週に百分率の分母として利用可能な被験者数とした。全ての用量レベルに該当する被験者が存在する場合は、重複して集計した

a) 各群の総被験者数を百分率の分母とした

治験期間中に使用した併用薬の 3 区分（二重盲検投与期開始前、ベースラインから Day 28、Day 28 から 25544 試験の投与終了時点）ごとの内訳を表 2.7.6.57-11に示した。

併用薬の有無及び併用された薬剤群（ATC コード分類）を表 2.7.6.57-12に、25544 試験中に錐体外路症状、激越、不眠症に対する治療を開始した被験者の内訳を表 2.7.6.57-13に示した。

両群で最も一般的に併用された薬剤は、精神抑制薬であった（アセナピン 5-10 mg BID 群 85.8%（115/134 名））、オランザピン 5-20 mg QD 群 75.6%（130/172 名））。併用禁止薬である精神抑制薬のジアゼパム及びクロナゼパムの両群での併用割合は、10%未満であった（アセナピン 5-10 mg BID 群及びオランザピン 5-20 mg QD 群でそれぞれジアゼパムの併用割合は 5.2%（7/134 名）及び 7.0%（12/172 名）、クロナゼパムの併用割合は 9.0%（12/134 名）及び 7.0%（12/172 名））。抗パーキンソン薬の併用割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 23.9%（32/134 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 17.4%（30/172 名）であった。

25544 試験中に錐体外路症状に対する治療を開始した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 9.0%（12/134 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 5.2%（9/172 名）であった。

表 2.7.6.57-11 抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定剤の前治療薬又は併用薬の内訳（AST 集団）

薬剤分類	アセナピン 5-10 mg BID (N=134)	オランザピン 5-20 mg QD (N=172)
PRIOR USE		
Anti-psychotic	132 (98.5)	168 (97.7)
Anti-depressant	27 (20.1)	32 (18.6)
Mood stabilizers	56 (41.8)	62 (36.0)
IN-STUDY USE		
Anti-psychotic	97 (72.4)	118 (68.6)
--Baseline to 28 days	88 (65.7)	100 (58.1)
--After 28 days	35 (26.1)	50 (29.1)
Anti-depressant	28 (20.9)	26 (15.1)
--Baseline to 28 days	20 (14.9)	14 (8.1)
--After 28 days	16 (11.9)	7 (4.1)
Mood stabilizers	65 (48.5)	62 (36.0)
--Baseline to 28 days	50 (37.3)	40 (23.3)
--After 28 days	46 (34.3)	27 (15.7)

Source: CSR Table15

n (%)：各項目に該当する AST 集団の被験者数と百分率

被験者は各治療区分に該当した

表 2.7.6.57-12 併用薬の有無及びいずれかの群で併用割合が 10%以上であった薬剤群の内訳：ATC 分類（AST 集団）

併用薬の有無	アセナピン 5-10 mg BID (N=134)	オランザピン 5-20 mg QD (N=172)
なし	9 (6.7)	23 (13.4)
あり	125 (93.3)	149 (86.6)
精神抑制薬	115 (85.8)	130 (75.6)
リスペリドン	32 (23.9)	32 (18.6)
オランザピン	29 (21.6)	36 (20.9)
ロラゼパム	18 (13.4)	12 (7.0)
ハロペリドール	14 (10.4)	16 (9.3)
抗パーキンソン薬	32 (23.9)	30 (17.4)
精神刺激薬	30 (22.4)	24 (14.0)
鎮痛薬	28 (20.9)	33 (19.2)
パラセタモール	19 (14.2)	23 (13.4)
体系的使用が目的の抗菌薬	14 (10.4)	21 (12.2)
抗炎症及び抗リウマチ製剤	16 (11.9)	15 (8.7)

Source: CSR Table 11.4.2.2

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：2543 試験の開始前から 25544 試験の投与終了時から 7 日後までに使用された併用薬

表 2.7.6.57-13 25544 試験中に、錐体外路症状、激越、不眠症に対する治療を開始した被験者の内訳（AST 集団）

投与理由	アセナピン 5-10 mg BID（N=134）	オランザピン 5-20 mg QD（N=172）
錐体外路症状	12 (9.0)	9 (5.2)
激越	10 (7.5)	8 (4.7)
不眠症	26 (19.4)	19 (11.0)

Source: CSR Table 11.4.2.3
被験者（割合）で示した

2.7.6.57.3 有効性の評価

有効性の評価には ITT 集団を用いた。ITT 集団は、25544 試験で二重盲検投与期の治験薬を 1 回以上服用し、ベースライン時以降の NSA 合計スコアの評価を 1 回以上実施した被験者とした。

2.7.6.57.3.1 有効性解析対象集団

111 番及び施設 157 を除外した。施設 111 では心電図データにゆれがあったため、施設 157 では監査では科学的不正は特定できなかったもののデータの質と信頼性に問題があったため、有効性解析からこれらのデータを除外した。したがって、ITT 集団は 279 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 122 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 157 名）であった。

2.7.6.57.3.2 主要評価項目

NSA 合計スコアの 25543 試験ベースライン時から Day 365 までの変化量の反復測定データに対する混合効果モデル（mixed model for repeated measures; MMRM）解析の結果を表 2.7.6.57-14に示した。

Day 365 での NSA 合計スコアの変化量の最小二乗平均（標準誤差）は、アセナピン 5-10 mg BID 群では-16.9 ± 0.98（25543 試験ベースライン時の NSA 合計スコア：61.7 ± 0.85）、オランザピン 5-20 mg QD 群では-15.4 ± 0.85（25543 試験ベースライン時の NSA 合計スコア：60.4 ± 0.74）であった（p = 0.2344）。アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群の NSA 合計スコアのベースライン時からの平均変化量の経時的推移は類似していた。

主要評価項目である Day 365 の NSA 合計スコアの 25543 試験ベースライン時からの変化量の MMRM 解析の結果は、LOCF データ及び OC データによる ANCOVA の結果と類似していた。

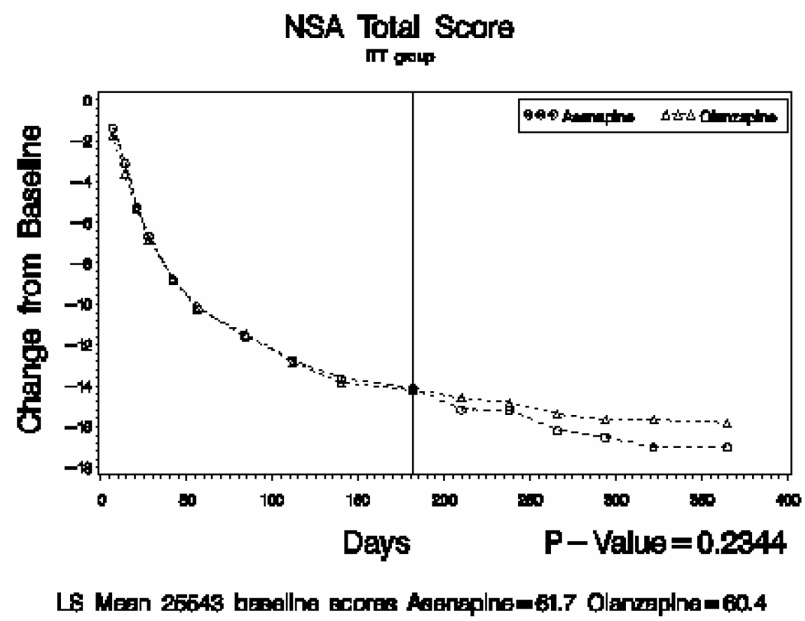
表 2.7.6.57-14 NSA 合計スコアの 25543 試験ベースライン時から Day 365 までの変化量の MMRM 解析（25544 試験の ITT 集団）

Visit		アセナピン 5-10 mg BID (N=122)	オランザピン 5-20 mg QD (N=157)
Overall	LS Mean Change (SE)	-11.2 (0.62)	-10.8 (0.55)
	p-value	0.5791	
Day 7	LS Mean Change (SE)	-0.9 (0.37)	-1.3 (0.32)
	p-value	0.4453	
Day 14	LS Mean Change (SE)	-2.7 (0.49)	-3.1 (0.43)
	p-value	0.484	
Day 21	LS Mean Change (SE)	-4.8 (0.54)	-4.8 (0.48)
	p-value	0.9974	
Day 28	LS Mean Change (SE)	-6.3 (0.57)	-6.3 (0.5)
	p-value	0.9617	
Day 42	LS Mean Change (SE)	-8.4 (0.63)	-8.2 (0.55)
	p-value	0.8344	
Day 56	LS Mean Change (SE)	-9.8 (0.71)	-9.7 (0.62)
	p-value	0.9135	
Day 84	LS Mean Change (SE)	-11.3 (0.78)	-10.9 (0.69)
	p-value	0.705	
Day 112	LS Mean Change (SE)	-12.4 (0.8)	-12.3 (0.71)
	p-value	0.8928	
Day 140	LS Mean Change (SE)	-13.3 (0.85)	-13.3 (0.75)
	p-value	0.9446	
Day 182	LS Mean Change (SE)	-13.8 (0.87)	-13.6 (0.76)
	p-value	0.8361	
Day 210	LS Mean Change (SE)	-14.8 (0.85)	-14 (0.75)
	p-value	0.4424	
Day 238	LS Mean Change (SE)	-14.9 (0.86)	-14.3 (0.76)
	p-value	0.5444	
Day 266	LS Mean Change (SE)	-15.9 (0.9)	-14.9 (0.79)
	p-value	0.3797	
Day 294	LS Mean Change (SE)	-16.2 (0.9)	-15.1 (0.8)
	p-value	0.3507	
Day 322	LS Mean Change (SE)	-16.9 (0.89)	-15.3 (0.79)
	p-value	0.1748	
Day 365	LS Mean Change (SE)	-16.9 (0.98)	-15.4 (0.85)
	p-value	0.2344	

Source: CSR Table 16
施設 111 及び施設 157 は除く
混合効果モデルは、投与群及び施設（統合）を固定効果とし、評価項目のベースライン値及び陰性症状の持続期間を共変量とした
共分散構造：UN：無構造、p 値はアセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群の変化量（最小二乗平均）の差に基づく

NSA 合計スコアの 25543 試験ベースライン時からの変化量を図 2.7.6.57-1に示した。

25543 試験及び 25544 試験の 1 年間の結果は主要試験である 25543 試験の結果と同様に、26 週時での NSA 合計スコアのベースライン時からの変化量に関して、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群に統計的に有意な差はなかった。これは、MMRM 解析（p = 0.7869）、LOCF データ及び OC データによる ANCOVA でも同様の結果であった。Day 365 では 2 群間の NSA 合計スコア変化量に統計的に有意な差はなかったものの、1 年間の治験終了時ではアセナピン 5-10 mg BID 群の NSA 合計スコア変化量はオランザピン 5-20 mg QD 群に比べて数値的に大きかった。この差は、Day 238 から治験終了時点である Day 365 まで観察された。



Source: CSR Figure1

図 2.7.6.57-1 NSA 合計スコア：25543 試験ベースライン時からの変化量（25543 試験及び 25544 試験の MMRM 解析）

2.7.6.57.3.3 副次評価項目

Negative Symptoms Assessment 全般スコア及び因子

NSA 全般スコアの 25543 試験ベースライン時からの変化量の MMRM 解析の結果を表 2.7.6.57-15 に示した。

Day 365 の NSA 全般スコアの MMRM 解析の結果は、主要解析である NSA 合計スコアの解析結果と一致した。Day 365 の NSA 因子に対する MMRM 解析の結果も同様であった。これらと同様の結果は LOCF データ及び OC データによる ANCOVA でも得られた。

表 2.7.6.57-15 NSA 全般スコアの 25543 試験ベースライン時からの変化量の MMRM 解析
（25544 試験の ITT 集団）

Visit		アセナピン 5-10 mg BID (N=122)	オランザピン 5-20 mg QD (N=157)
Overall	LS Mean Change (SE)	-3.7 (0.08)	-3.8 (0.07)
	p-value	0.5576	
Day 7	LS Mean Change (SE)	-2.8 (0.08)	-3 (0.07)
	p-value	0.2398	
Day 14	LS Mean Change (SE)	-2.9 (0.08)	-3.1 (0.07)
	p-value	0.1998	
Day 21	LS Mean Change (SE)	-3.1 (0.08)	-3.2 (0.07)
	p-value	0.3748	
Day 28	LS Mean Change (SE)	-3.2 (0.08)	-3.3 (0.07)
	p-value	0.3341	
Day 42	LS Mean Change (SE)	-3.3 (0.09)	-3.5 (0.08)
	p-value	0.1395	
Day 56	LS Mean Change (SE)	-3.5 (0.09)	-3.6 (0.08)
	p-value	0.4047	
Day 84	LS Mean Change (SE)	-3.6 (0.09)	-3.7 (0.08)
	p-value	0.5007	
Day 112	LS Mean Change (SE)	-3.7 (0.09)	-3.8 (0.08)
	p-value	0.4126	
Day 140	LS Mean Change (SE)	-3.8 (0.09)	-3.9 (0.08)
	p-value	0.2841	
Day 182	LS Mean Change (SE)	-3.9 (0.09)	-4 (0.08)
	p-value	0.7178	
Day 210	LS Mean Change (SE)	-4.2 (0.1)	-4.2 (0.09)
	p-value	0.9456	
Day 238	LS Mean Change (SE)	-4.2 (0.1)	-4.2 (0.09)
	p-value	0.7013	
Day 266	LS Mean Change (SE)	-4.2 (0.1)	-4.2 (0.09)
	p-value	0.8921	
Day 294	LS Mean Change (SE)	-4.3 (0.1)	-4.2 (0.09)
	p-value	0.8986	
Day 322	LS Mean Change (SE)	-4.3 (0.1)	-4.3 (0.09)
	p-value	0.9797	
Day 365	LS Mean Change (SE)	-4.3 (0.1)	-4.3 (0.09)
	p-value	0.5122	

Source: CSR Table17
NSA：Negative Symptoms Assessment、SE：標準誤差
施設 111 及び施設 157 は除く
混合効果モデルは、投与群及び施設（統合）を固定効果とし、評価項目のベースライン値及び陰性症状の持続期間を共変量とした。共分散構造：UN：無構造、p 値はアセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群の変化量（最小二乗平均）の差に基づく

Quality of Life Scale

QLS 合計スコアの 25543 試験ベースラインからの変化量の MMRM 解析の結果を表 2.7.6.57-16に示した。

Day 365 での QLS 合計スコアの変化量の最小二乗平均（標準誤差）は、アセナピン 5-10 mg BID 群では 18.7 ± 1.64（25543 試験ベースライン時の QLS 合計スコア：45.1 ± 1.63）、オランザピン 5-20 mg QD 群では 16.4 ± 1.4（25543 試験ベースライン時の QLS 合計スコア：47.7 ± 1.42）であった（p = 0.2838）。

NSA 合計スコアと同様に、2 群間の Day 365 の QLS 合計スコアの変化量に統計的に有意な差はなかったが、Day 238 時点から治験終了時の Day 365 まではアセナピン 5-10 mg BID 群の QLS 合計スコアの変化量はオランザピン 5-20 mg QD 群よりも大きかった。

QLS 合計スコアの LOCF データ及び OC データによる ANCOVA から、MMRM 解析と同様の結論が得られた。

表 2.7.6.57-16 QLS 合計スコアの 25543 試験ベースライン時からの変化量の MMRM 解析（25544 試験の ITT 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID (N=122)	オランザピン 5-20 mg QD (N=157)
Visit			
Overall	LS Mean Change (SE)	14.7 (1.18)	13.1 (1.03)
	p-value	0.2703	
Day 56	LS Mean Change (SE)	8.2 (1.09)	8 (0.96)
	p-value	0.9286	
Day 112	LS Mean Change (SE)	12.5 (1.21)	10.7 (1.06)
	p-value	0.2271	
Day 182	LS Mean Change (SE)	14.2 (1.28)	14 (1.11)
	p-value	0.8657	
Day 238	LS Mean Change (SE)	17.3 (1.4)	14.7 (1.22)
	p-value	0.126	
Day 294	LS Mean Change (SE)	17.5 (1.47)	15.1 (1.27)
	p-value	0.1889	
Day 365	LS Mean Change (SE)	18.7 (1.64)	16.4 (1.4)
	p-value	0.2838	

Source: CSR Table18
SE：標準誤差
施設 111 及び施設 157 は除く
混合効果モデルは、投与群及び施設（統合）を固定効果とし、評価項目のベースライン値及び陰性症状の持続期間を共変量とした。共分散構造：UN：無構造、p 値はアセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群の変化量（最小二乗平均）の差に基づく

PANSS 合計スコア、PANSS サブスケール、PANSS Marder 因子

PANSS 合計スコアの MMRM 解析の結果を表 2.7.6.57-17に示した。

Day 365 の PANSS 合計スコアの 25543 試験ベースライン時からの変化量に、2 群間で統計的に有意な差はなかった（p = 0.7612）。

PANSS サブスケール及び PANSS Marder 因子を LOCF データ及び OC データによる ANCOVA の結果、以下に記載した内容を除いて、MMRM 解析と同様の結論を導いた。

PANSS サブスケール陽性症状評価尺度のベースライン時からの変化量を OC データ（施設 157 を含む）で解析した結果、Day 365 でオランザピン 5-20 mg QD 群がアセナピン 5-10 mg BID 群に対して統計的に有意な改善を示した（p < 0.05）。PANSS Marder 敵意／興奮因子のベースライン時からの変化量を OC データで解析した結果、Day 365 でオランザピン 5-20 mg QD 群がアセナピン 5-10 mg BID

群に対して統計的に有意な改善を示した（$p < 0.05$）。この結論は施設 157 を解析に含めるか否かにかかわらず同様に得られた。さらに、25543 試験、25544 試験のいずれのベースライン時からの変化量でも同様の結果が得られ、治験期間を通して結果は変わらなかった。これらの統計的な差が非常に小さかったことから、これらの差は偶然得られたものであり、臨床的に重要な差ではないと考えられた。

表 2.7.6.57-17 PANSS 合計スコアの 25543 試験ベースラインからの変化量の MMRM 解析（25544 試験の ITT 集団）

Visit		アセナピン 5-10 mg BID (N=122)	オランザピン 5-20 mg QD (N=157)
Overall	LS Mean Change (SE)	-12.3 (0.73)	-12.1 (0.64)
	p-value	0.7848	
Day 7	LS Mean Change (SE)	-0.5 (0.59)	-1.7 (0.53)
	p-value	0.0914	
Day 14	LS Mean Change (SE)	-2.6 (0.62)	-3.1 (0.54)
	p-value	0.5005	
Day 21	LS Mean Change (SE)	-4.5 (0.8)	-4.9 (0.7)
	p-value	0.6586	
Day 28	LS Mean Change (SE)	-6.6 (0.67)	-7.3 (0.59)
	p-value	0.4122	
Day 42	LS Mean Change (SE)	-9.4 (0.88)	-8.6 (0.79)
	p-value	0.4983	
Day 56	LS Mean Change (SE)	-10.9 (0.86)	-10.2 (0.75)
	p-value	0.5635	
Day 84	LS Mean Change (SE)	-12.6 (0.96)	-12.4 (0.84)
	p-value	0.8727	
Day 112	LS Mean Change (SE)	-14.3 (0.93)	-13.5 (0.82)
	p-value	0.4868	
Day 140	LS Mean Change (SE)	-14.8 (0.98)	-14.9 (0.86)
	p-value	0.9423	
Day 182	LS Mean Change (SE)	-16 (0.99)	-15.5 (0.87)
	p-value	0.6632	
Day 210	LS Mean Change (SE)	-16.2 (1.05)	-15.7 (0.92)
	p-value	0.7293	
Day 238	LS Mean Change (SE)	-16.7 (1.07)	-16.2 (0.94)
	p-value	0.73	
Day 266	LS Mean Change (SE)	-17.2 (1.05)	-16.8 (0.93)
	p-value	0.7673	
Day 294	LS Mean Change (SE)	-17.9 (1.01)	-17 (0.89)
	p-value	0.4936	
Day 322	LS Mean Change (SE)	-18.7 (1.03)	-17.5 (0.9)
	p-value	0.3662	
Day 365	LS Mean Change (SE)	-18.3 (1.13)	-17.8 (0.97)
	p-value	0.7612	

Source: CSR Table19
SE：標準誤差
111 番及び施設 157 は除く
混合効果モデルは、投与群及び施設（統合）を固定効果とし、評価項目のベースライン値及び陰性症状の持続期間を共変量とした。共分散構造：UN：無構造、p 値はアセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群の変化量（最小二乗平均）の差に基づく

Clinical Global Impressions - Severity of Ilness

CGI-S 合計スコアの MMRM 解析の結果を表 2.7.6.57-18に示した。

2 群間の CGI-S スコアの 25543 試験ベースライン時から Day 365 までの変化量に統計的に有意な差はなかった（$p = 0.9893$）。また、25544 試験のベースライン時からの変化量も同様であった。CGI-S スコアを LOCF データ及び OC データによる ANCOVA の結果、MMRM 解析と同様の結論であった。

表 2.7.6.57-18 CGI-S スコアの 25543 試験ベースライン時からの変化量の MMRM 解析（25544 試験の ITT 集団）

Visit		アセナピン 5-10 mg BID (N=122)	オランザピン 5-20 mg QD (N=157)
Overall	LS Mean Change (SE)	-0.7 (0.06)	-0.7 (0.05)
	p-value	0.5551	
Day 7	LS Mean Change (SE)	0 (0.03)	0 (0.02)
	p-value	0.7445	
Day 14	LS Mean Change (SE)	-0.1 (0.04)	-0.1 (0.03)
	p-value	0.3511	
Day 21	LS Mean Change (SE)	-0.2 (0.05)	-0.2 (0.04)
	p-value	0.912	
Day 28	LS Mean Change (SE)	-0.3 (0.05)	-0.3 (0.05)
	p-value	0.7982	
Day 42	LS Mean Change (SE)	-0.4 (0.06)	-0.5 (0.05)
	p-value	0.0492	
Day 56	LS Mean Change (SE)	-0.5 (0.07)	-0.5 (0.06)
	p-value	0.6473	
Day 84	LS Mean Change (SE)	-0.6 (0.07)	-0.7 (0.06)
	p-value	0.3018	
Day 112	LS Mean Change (SE)	-0.7 (0.07)	-0.8 (0.07)
	p-value	0.5696	
Day 140	LS Mean Change (SE)	-0.8 (0.08)	-0.9 (0.07)
	p-value	0.5355	
Day 182	LS Mean Change (SE)	-0.9 (0.08)	-1 (0.07)
	p-value	0.4216	
Day 210	LS Mean Change (SE)	-0.9 (0.08)	-1 (0.07)
	p-value	0.4841	
Day 238	LS Mean Change (SE)	-1 (0.08)	-1 (0.07)
	p-value	0.9766	
Day 266	LS Mean Change (SE)	-1 (0.08)	-1 (0.07)
	p-value	0.7738	
Day 294	LS Mean Change (SE)	-1 (0.08)	-1 (0.07)
	p-value	0.8267	
Day 322	LS Mean Change (SE)	-1.1 (0.08)	-1 (0.07)
	p-value	0.9168	
Day 365	LS Mean Change (SE)	-1.1 (0.09)	-1.1 (0.08)
	p-value	0.9893	

Source: CSR Table20
SE：標準誤差、施設 111 及び施設 157 は除く
混合効果モデルは、投与群及び施設（統合）を固定効果とし、評価項目のベースライン値及び陰性症状の持続期間を共変量とした
共分散構造：UN：無構造、p 値はアセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群の変化量（最小二乗平均）の差に基づく

Clinical Global Impressions - Global Improvement

CGI-I レスポンダーの割合に対する Cochran Mantel-Haentzel 検定の結果を表 2.7.6.57-19に示した。

CGI-I スコアで中等度改善以上（CGI-I スコアが 2 点以下）と評価された被験者を CGI-I レスポンダーと定義した。Day 365 の CGI-I レスポンダーの割合に、2 群間で統計的に有意な差はなかった（p = 0.6884）。この結論は、治験期間中の他のどの時点でも同様であった。Day 210 及び Day 365 の CGI-I レスポンダーの割合はアセナピン 5-10 mg BID 群に比べてオランザピン 5-20 mg QD 群で高かったが、治験期間中の他の時点ではアセナピン 5-10 mg BID 群の方が高かった。25543 試験の終了時では、CGI-I レスポンダーの割合はアセナピン 5-10 mg BID 群に比べてオランザピン 5-20 mg QD 群で高かった。

表 2.7.6.57-19 25544 試験期間中の CGI-I レスポンダーの割合（25544 試験の ITT 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID (N=122)	オランザピン 5-20 mg QD (N=157)
Subject Response		
Day 210, n	117	155
Responders, n (%)	63 (53.8)	87 (56.1)
Non-Responders, n (%)	54 (46.2)	68 (43.9)
P-value	0.7905	
Day 238, n	119	152
Responders, n (%)	65 (54.6)	81 (53.3)
Non-Responders, n (%)	54 (45.4)	71 (46.7)
P-value	0.7169	
Day 266, n	116	145
Responders, n (%)	68 (58.6)	80 (55.2)
Non-Responders, n (%)	48 (41.4)	65 (44.8)
P-value	0.5093	
Day 294, n	111	149
Responders, n (%)	64 (57.7)	85 (57.0)
Non-Responders, n (%)	47 (42.3)	64 (43.0)
P-value	0.8404	
Day 322, n	113	145
Responders, n (%)	69 (61.1)	86 (59.3)
Non-Responders, n (%)	44 (38.9)	59 (40.7)
P-value	0.7118	
Day 365, n	79	118
Responders, n (%)	45 (57.0)	72 (61.0)
Non-Responders, n (%)	34 (43.0)	46 (39.0)
P-value	0.6884	

Source: CSR Table21
レスポンダーは CGI-I スコアで中等度改善以上（CGI-I が 2 以下）の被験者とした
アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群を比較した p 値は、陰性症状の持続期間で調整した Cochran Mantel-Haentzel 検定に基づく

CGI-I レスポンダーと初めて評価されるまでの時間の Cox の比例ハザードモデルによる解析結果を表 2.7.6.57-20に示した。

CGI-I レスポンダーと初めて評価されるまでの時間に、2 群間で統計的に有意な差はなかった（p = 0.7306）。オランザピン 5-20 mg QD 群に対するアセナピン 5-10 mg BID 群のハザード比は 0.952 であり、CGI-I レスポンダーと初めて評価されるまでの時間はアセナピン 5-10 mg BID 群に比べてオランザピン 5-20 mg QD 群で短かった。この数値の差は、陰性症状の持続時間が 2 年以上の被験者群でより大きかった（ハザード比：0.717）。

表 2.7.6.57-20 CGI-I レスポンダーと評価されるまでの時間の Cox の比例ハザード比（ITT 集団）

		陰性症状の持続期間が 2 年未満	陰性症状の持続期間が 2 年以上
CGI-I response	アセナピン/オランザピン	アセナピン/オランザピン	アセナピン/オランザピン
Hazard ratio	0.952	1.045	0.717
95% CI for hazard ratio	(0.720, 1.258)	(0.751, 1.454)	(0.422, 1.219)
P-value	0.7306	0.7942	0.2198

Source: CSR Table22
施設 111 及び施設 157 は除く

その他の評価

- Calgary Depression Scale for Schizophrenia
  LOCF データを用いた解析で、25543 試験及び 25544 試験の期間を通して、2 群間の CDSS 合計スコアのベースライン時からの変化量に統計的に有意な差はなかった（p = 0.6467、投与終了時、ANCOVA）。これは、オランザピン 5-20 mg QD 群の CDSS 合計スコアのベースライン時からの変化量がアセナピン 5-10 mg BID 群に比べて統計的に有意な改善を示した 25543 試験の結果（p < 0.05; 25543 試験の報告書）と異なっていた。
- 認知機能評価
  OC データを用いた解析で、CNS vital signs cognitive battery の測定結果のうち、持続性注意機能を除く全ての認知領域では、2 群間に統計的に有意な差はなかった。持続性注意機能では、オランザピン 5-20 mg QD 群がアセナピン 5-10 mg BID 群に比べて統計的に有意な改善を示した（p = 0.0382、ANCOVA）。持続性注意機能は、25543 試験でも 2 群間に有意差が得られたため、25543 試験及び 25544 試験の期間を通して維持されていたと考えた。
- Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire
  OC データを用いた解析で、Day 365 の Q-LES-Q の余暇活動サブスケールスコアの、25543 試験ベースライン時からの変化量に、2 群間で統計的に有意な差はなかった（p = 0.8588、ANCOVA）。Q-LES-Q の社会関係の 25543 試験ベースライン時からの変化量も統計的に有意な差はなかった（p = 0.4941、ANCOVA）。
- Personal Evaluation of Transitions and Treatments
  OC データを用いた解析で、Day 365 の PETiT 合計スコアの 25543 試験ベースライン時からの変化量に、2 群間で統計的に有意な差はなかった（p = 0.7903、ANCOVA）。
  OC データを用いた解析で、Day 365 の PETiT Experience with Treatment サブスケールスコアの 25543 試験ベースライン時からの変化量に、2 群間で統計的に有意な差はなかった（p = 0.9599、ANCOVA）。PETiT Attitude toward Medication サブスケールスコアの 25543 試験ベースライン時からの変化量も統計的に有意な差はなかった（p = 0.5121、ANCOVA）。
- Level of Function Scale
  OC データを用いた解析で、Day 365 の LOF 合計スコアの 25543 試験ベースライン時からの変化量に、2 群間で統計的に有意な差はなかった（p = 0.1681、ANCOVA）。

2.7.6.57.4 安全性の評価

データ安全性モニタリング委員会（Data Safety Monitoring Committee; DSMC）は、本治験の参加被験者の安全性を保障するため、アセナピンの臨床プログラムで利用可能な全ての安全性データを盲検下及び非盲検下で評価した。これらの評価結果に基づき、治験の運営に関して治験依頼者に勧告を行った。

DSMC による審査は全 6 回（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）行われ、いずれも本治験の継続が承認された。

2.7.6.57.4.1 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、無作為割付後に二重盲検投与期の治験薬を 1 回以上服用した全ての被験者とした。

26 週間の 25543 試験を完了し継続投与試験である本治験を続けた 306 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 134 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 172 名）の被験者を AST 集団とした。

2.7.6.57.4.2 有害事象の解析

有害事象は同意取得後に被験者に発現したあらゆる好ましくない事象と定義した。

二重盲検期以降に発現又は悪化した有害事象を集計対象とした。25543 試験での有害事象のベースラインは、同意取得日から二重盲検投与期の初回投与日までの期間とした。本治験での有害事象のベースラインは、薬剤使用記録のデータセット中の投与開始時、有効性の最終評価時又は Day 182 時点とした。有害事象の収集終了日は以下のように定義した。

・非重篤な有害事象は最終投与日から 7 日後
・治験中止の原因となった重篤な有害事象は最終投与日から 30 日後

有害事象の発現日が欠測の場合は、以下の基準で消失日に基づき有害事象が二重盲検投与期間中に発現したかどうかを判断した。

有害事象の消失日が治験薬の初回投与日以前の場合は、ベースライン期間中に発現したと判断した。有害事象の消失日が治験薬の初回投与日以降の場合、及び有害事象の収集終了日以前の場合は、二重盲検投与期間中に発現したと判断した。発現日及び消失日が両方とも欠測の場合は、有害事象は二重盲検投与期間中に発現したと判断した。

有害事象の重症度が欠測の場合は、補完は行わず、欠測のままとした。

解析の目的に沿って、治験薬との因果関係が「関連の可能性あり」、「おそらく関連あり」、「関連あり」と判断された有害事象を副作用とした。有害事象の治験薬との因果関係が欠測の場合は、補完は行わず、欠測のままとした。

有害事象は Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）ver. 10.0 でコーディングした。なお、和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた。有害事象の発現割合は投与群ごとに器官別大分類別及び基本語別で集計した。その他に以下の集計を行った。

・有害事象の発現頻度の降順での集計（基本語）
・有害事象の器官別大分類別、基本語別、最大重症度別の集計
・重度の有害事象の降順での発現頻度の集計（基本語）
・副作用の器官別大分類別及び基本語別の集計
・副作用の発現頻度の降順での集計（基本語）
・重篤な有害事象の発現頻度の降順での集計（基本語）

・治験中止に至った重篤な有害事象の発現頻度の降順での集計（基本語）

同一被験者に同一の基本語の有害事象が複数発現した場合は、器官別大分類別及び基本語別には 1 回のみ集計した。この場合の最大重症度は、複数回発現した同一事象のうち最も高い重症度とした。

有害事象の概要を表 2.7.6.57-21に示した。

25544 試験に参加した被験者の有害事象の発現割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 85.1%（114/134 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 74.4%（128/172 名）であった。副作用は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 58.2%（78/134 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 58.1%（100/172 名）の被験者に発現した。

有害事象の程度は、軽度又は中等度が多かった。25543 試験及び 25544 試験の期間中に重度の有害事象が 1 回以上発現した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 11.9%（16/134 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 5.2%（9/172 名）であった。

25543 試験及び 25544 試験の期間中に有害事象が原因で治験を中止した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 7.5%（10/134 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 4.1%（7/172 名）であった。副作用が原因で治験を中止した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 3.7%（5/134 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 1.7%（3/172 名）であった。

25544 試験中に死亡した被験者はいなかった。しかし、投与終了日から約 2.5 ヶ月後に心筋梗塞により死亡した被験者がオランザピン 5-20 mg QD 群で 1 名（被験者識別番号 121503）報告された。全体で、重篤な有害事象が原因で治験を中止した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 3.0%（4/134 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 0.6%（1/172 名）であった。

表 2.7.6.57-21 25543 試験及び 25544 試験に発現した有害事象の概要（AST 集団）

カテゴリー	アセナピン 5-10 mg BID (N=134)	オランザピン 5-20 mg QD (N=172)
Subjects with AEs/SAEs		
All AEs/SAEs	114 (85.1)	128 (74.4)
Related AEs/SAEs	78 (58.2)	100 (58.1)
Subjects with AEs/SAEs by gender		
Female	43	53
All AEs/SAEs	35 (81.4)	41 (77.4)
Related AEs/SAEs	22 (51.2)	32 (60.4)
Male	91	119
All AEs/SAEs	79 (86.8)	87 (73.1)
Related AEs/SAEs	56 (61.5)	68 (57.1)
Subjects with AEs/SAEs by race		
Caucasian	114	151
All AEs/SAEs	94 (82.5)	108 (71.5)
Related AEs/SAEs	61 (53.5)	82 (54.3)
Black	14	15
All AEs/SAEs	14 (100.0)	14 (93.3)
Related AEs/SAEs	13 (92.9)	12 (80.0)
Asian	0	1
All AEs/SAEs	0 (0.0)	1 (100.0)
Related AEs/SAEs	0 (0.0)	1 (100.0)
Other	6	5
All AEs/SAEs	6 (100.0)	5 (100.0)
Related AEs/SAEs	4 (66.7)	5 (100.0)
Subjects with AEs/SAEs by maximum intensity		
All AEs/SAEs		
Mild	41 (30.6)	44 (25.6)
Moderate	57 (42.5)	75 (43.6)
Severe	16 (11.9)	9 (5.2)
Related AEs/SAEs		
Mild	28 (20.9)	43 (25.0)
Moderate	45 (33.6)	53 (30.8)
Severe	5 (3.7)	4 (2.3)
Subjects discontinued due to AEs/SAEs		
All AEs/SAEs	10 (7.5)	7 (4.1)
Related AEs/SAEs	5 (3.7)	3 (1.7)
Subjects with SAEs		
All SAEs	15 (11.2)	7 (4.1)
Related SAEs	7 (5.2)	1 (0.6)
Deaths [a)]	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects discontinued due to SAEs		
All SAEs	4 (3.0)	1 (0.6)
Related SAEs	3 (2.2)	0 (0.0)

Source: CSR Table27

n (%)：各項目に該当する AST 集団の被験者数と百分率

Related：治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された

a) 被験者識別番号 121503 が投与終了日から約 2.5 ヶ月後に心筋梗塞のため死亡したが、本集計には含まれていない

2.7.6.57.4.2.1 全ての有害事象

全ての有害事象の一覧を表 2.7.6.57-45に示した。

2.7.6.57.4.2.2 比較的よく見られる有害事象

アセナピン 5-10 mg BID 群及びオランザピン 5-20 mg QD 群で被験者の 5%以上に発現した有害事象の内訳を表 2.7.6.57-22に、果関係が否定できない有害事象の内訳を表 2.7.6.57-23に示した。

表 2.7.6.57-22 25543 試験及び 25544 試験の期間中にいずれかの群で 5%以上の被験者に発現した有害事象の内訳（AST 集団）

基本語	アセナピン 5-10 mg BID (N=134)	オランザピン 5-20 mg QD (N=172)
有害事象発現被験者数（%）	114 (85.1)	128 (74.4)
頭痛	23 (17.2)	19 (11.0)
不眠症	21 (15.7)	22 (12.8)
傾眠	16 (11.9)	19 (11.0)
不安	13 (9.7)	11 (6.4)
統合失調症	13 (9.7)	8 (4.7)
インフルエンザ	12 (9.0)	9 (5.2)
悪心	9 (6.7)	7 (4.1)
体重減少	9 (6.7)	6 (3.5)
激越	8 (6.0)	1 (0.6)
抑うつ症状	8 (6.0)	4 (2.3)
体重増加	8 (6.0)	48 (27.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (5.2)	4 (2.3)
疲労	7 (5.2)	12 (7.0)
鼻咽頭炎	7 (5.2)	9 (5.2)
下痢	6 (4.5)	9 (5.2)
血中インスリン増加	5 (3.7)	12 (7.0)
血中ブドウ糖増加	3 (2.2)	9 (5.2)
背部痛	1 (0.7)	9 (5.2)

Source: CSR Table30
N：全被験者数、n (%)：各項目に該当する AST 集団の被験者数と百分率
MedDRA ver. 10.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）

表 2.7.6.57-23 25543 試験及び 25544 試験の期間中にいずれかの群で 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の内訳（AST 集団）

基本語	アセナピン 5-10 mg BID (N=134)	オランザピン 5-20 mg QD (N=172)
因果関係の否定できない有害事象発現被験者数（%）	78 (58.2)	100 (58.1)
不眠症	16 (11.9)	10 (5.8)
傾眠	16 (11.9)	19 (11.0)
体重増加	8 (6.0)	45 (26.2)
不安	7 (5.2)	3 (1.7)
頭痛	7 (5.2)	8 (4.7)
統合失調症	7 (5.2)	4 (2.3)
疲労	3 (2.2)	10 (5.8)

Source: CSR Table31
MedDRA ver. 10.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
n (%)：各項目に該当する AST 集団の被験者数と百分率

2.7.6.57.4.2.3 程度別の有害事象

程度別有害事象の一覧を表 2.7.6.57-46に示した。

治験を通して、有害事象の程度は軽度又は中等度が多かった。重度の有害事象が 1 回以上発現した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群が 11.9%（16/134 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群が 5.2%（9/172 名）であった。最もよく発現した重度の有害事象は統合失調症（アセナピン 5-10 mg BID 群 2.2%、オランザピン 5-20 mg QD 群 1.2%）であった。

2.7.6.57.4.2.4 因果関係別有害事象

因果関係別有害事象の一覧を表 2.7.6.57-47に示した。

2.7.6.57.4.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.57-24に示した。長期投与試験に組み入れられた被験者のうちアセナピン 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「2.7.6.57.6.1 重篤な有害事象の叙述」に示した。

2.7.6.57.4.3.1 死亡

25543 試験及び 25544 試験の期間中又は 30 日間の追跡期間中に死亡した被験者はいなかった。

オランザピン 5-20 mg QD 群の被験者識別番号 121503 は、本治験の完了後、投与終了日から約 2.5 ヶ月後に心筋梗塞のため死亡した。

2.7.6.57.4.3.2 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象の内訳を表 2.7.6.57-25に示した。

重篤な有害事象の発現割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群では 11.2%（15/134 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群では 4.1%（7/172 名）であり、被験者 22 名に発現した。

表 2.7.6.57-24 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 5-10 mg	104502	25	男性	白人	139	熱疲労	127	133	軽度	なし	なし	回復
					139	神経過敏	223	228	軽度	なし	なし	回復
					139	ストレス	223	228	軽度	なし	なし	回復
					139	神経過敏	251	254	軽度	なし	なし	回復したが後遺症あり
					139	ストレス	251	254	軽度	なし	なし	回復したが後遺症あり
					139	神経過敏	259	371	軽度	なし	なし	回復
					139	ストレス	259	371	軽度	なし	なし	回復
					139	神経過敏	27	32	軽度	なし	なし	回復
					139	ストレス	27	32	軽度	なし	なし	回復
					139	神経過敏	55	58	軽度	なし	なし	回復したが後遺症あり
					139	ストレス	55	58	軽度	なし	なし	回復したが後遺症あり
					139	神経過敏	63	175	軽度	なし	なし	回復
					139	ストレス	63	175	軽度	なし	なし	回復
A 5-10mg	108503	55	女性	白人	190	性的虐待の被害者	123	130	中等度	なし	なし	回復
					190	不安	261	266	中等度	可能性あり	なし	回復
					190	精神病性障害	261	266	中等度	可能性あり	なし	回復
					190	不安	79	84	中等度	可能性あり	なし	回復
					190	精神病性障害	79	84	中等度	可能性あり	なし	回復
A 5-10mg	111505	36	男性	白人	133	サルモネラ症	263	271	軽度	なし	なし	回復
					133	サルモネラ症	81	89	軽度	なし	なし	回復
A 5-10mg	111508	29	男性	白人	75	急性冠動脈症候群	27	29	中等度	可能性あり	一時中断	回復
A 5-10mg	113501	36	男性	白人	180	不安	168	191	重度	おそらくなし	なし	回復
A 5-10 mg	113503	44	女性	白人	170	統合失調症	352	364	中等度	可能性あり	中止	回復
					170	統合失調症	170	182	中等度	可能性あり	中止	回復
A 5-10 mg	118506	41	男性	白人	184	創傷	131	139	軽度	なし	なし	回復
A 5-10 mg	133502	48	男性	白人	188	潰瘍性大腸炎	111	126	中等度	なし	なし	回復したが後遺症あり
					188	統合失調症	149	215	中等度	おそらくあり	なし	回復
A 5-10 mg	134501	61	女性	白人	170	統合失調症	354	417	中等度	可能性あり	中止	回復したが後遺症あり
					170	統合失調症	169	232	中等度	可能性あり	中止	回復したが後遺症あり
A 5-10 mg	158504	25	男性	白人	190	自殺企図	129	161	中等度	おそらくなし	なし	回復
A 5-10 mg	174501	51	女性	白人	25	統合失調症	210	258	中等度	可能性あり	中止	回復
					25	統合失調症	25	73	中等度	可能性あり	中止	回復
A 5-10 mg	176503	29	女性	白人	191	転倒	336	470	重度	なし	なし	回復
					191	腓骨骨折	336	470	重度	なし	なし	回復
					191	転倒	154	288	重度	なし	なし	回復
					191	腓骨骨折	154	288	重度	なし	なし	回復
A 5-10 mg	176505	37	男性	白人	98	統合失調症	283	319	重度	なし	NA	回復
					98	統合失調症	102	138	重度	なし	NA	回復
A 5-10 mg	176509	68	女性	白人	113	認知症	190	X	軽度	なし	中止	未回復
					113	認知症	10	X	軽度	なし	中止	未回復
A 5-10 mg	179503	51	男性	白人	184	統合失調症、妄想型	106	113	中等度	可能性あり	一時中断	回復
O 5-20 mg	134503	46	男性	白人	121	統合失調症	310	432	重度	可能性あり	NA	回復
					121	統合失調症	132	254	重度	可能性あり	NA	回復
O 5-20 mg	134505	60	男性	白人	184	脱水	338	339	中等度	おそらくなし	なし	回復
					184	悪心	338	339	中等度	おそらくなし	なし	回復
					184	嘔吐	338	339	中等度	おそらくなし	なし	回復
					184	脱水	157	158	中等度	おそらくなし	なし	回復
					184	悪心	157	158	中等度	おそらくなし	なし	回復
					184	嘔吐	157	158	中等度	おそらくなし	なし	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（基本語）	発現（日後）	終了（日後）	程度	因果関係	処置	転帰
O 5-20 mg	159502	43	男性	白人	190	統合失調症	400	404	軽度	おそらくなし	NA	回復
					190	統合失調症	218	222	軽度	おそらくなし	NA	回復
O 5-20 mg	159504	31	男性	白人	195	前腕骨折	184	185	中等度	なし	なし	回復
					195	感染	184	185	中等度	なし	なし	回復
O 5-20 mg	176501	42	女性	白人	169	閉塞性臍ヘルニア	83	88	重度	なし	一時中断	回復
					169	急性胆嚢炎	173	188	重度	なし	なし	回復したが後遺症あり
					169	胆管結石	173	188	重度	なし	なし	回復したが後遺症あり
					169	外科手術	267	270	重度	なし	なし	回復
					169	外科手術	71	74	重度	なし	なし	回復
O 5-20 mg	181502	53	男性	白人	47	統合失調症	227	260	重度	おそらくなし	中止	回復
					47	統合失調症	47	80	重度	おそらくなし	中止	回復
O 5-20 mg	193504	34	男性	白人	184	統合失調症	136	194	軽度	おそらくなし	増量	回復

Source: CSR Listing 12.2.1.4、Listing 12.2.1.6
MedDRA ver. 10.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
治療期間：長期投与試験の投与日数、NA：該当なし
発現、終了（日数）：短期投与試験のベースライン時からの日数
投与群：A 5-10mg‐ アセナピン 5-10 mg BID 群、O 5-20 mg‐ オランザピン 5-20 mg QD 群

表 2.7.6.57-25 25543 試験及び 25544 試験の期間中に発現した重篤な有害事象の内訳（AST 集団）

基本語	アセナピン 5-10 mg BID (N=134)	オランザピン 5-20 mg QD (N=172)
重篤な有害事象発現被験者数（%）	15 (11.2)	7 (4.1)
統合失調症	5 (3.7)	4 (2.3)
不安	2 (1.5)	0 (0.0)
急性冠動脈症候群	1 (0.7)	0 (0.0)
潰瘍性大腸炎	1 (0.7)	0 (0.0)
認知症	1 (0.7)	0 (0.0)
転倒	1 (0.7)	0 (0.0)
腓骨骨折	1 (0.7)	0 (0.0)
熱疲労	1 (0.7)	0 (0.0)
神経過敏	1 (0.7)	0 (0.0)
精神病性障害	1 (0.7)	0 (0.0)
サルモネラ症	1 (0.7)	0 (0.0)
統合失調症、妄想型	1 (0.7)	0 (0.0)
ストレス	1 (0.7)	0 (0.0)
自殺企図	1 (0.7)	0 (0.0)
性的虐待の被害者	1 (0.7)	0 (0.0)
創傷	1 (0.7)	0 (0.0)
胆管結石	0 (0.0)	1 (0.6)
急性胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.6)
脱水	0 (0.0)	1 (0.6)
前腕骨折	0 (0.0)	1 (0.6)
感染	0 (0.0)	1 (0.6)
悪心	0 (0.0)	1 (0.6)
外科手術	0 (0.0)	1 (0.6)
閉塞性臍ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.6)
嘔吐	0 (0.0)	1 (0.6)

Source: CSR Table28
MedDRA ver. 10.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
n (%)：各項目に該当する AST 集団の被験者数と百分率

2.7.6.57.4.4 その他の重要な有害事象

2.7.6.57.4.4.1 投与中止に至った有害事象

25543 試験及び 25544 試験の期間中に発現した投与中止に至った有害事象のうちいずれかの投与群で 1 名以上に発現した事象の内訳を表 2.7.6.57-26に示した。

25543 試験及び 25544 試験の二重盲検投与期間中に有害事象が原因で投与を中止した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群 7.5%（10/134 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 4.1%（7/172 名）であった。統合失調症による 25544 試験の中止は、アセナピン 5-10 mg BID 群がオランザピン 5-20 mg QD 群に比べて多く（それぞれ、3.7%（5/134 名）及び 1.2%（2/172 名））、両群で最も多い事象であった。その他の投与中止に至った有害事象は、どちらかの投与群で 1 名のみに発現した。

重篤な有害事象が原因で 25544 試験を中止した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群 3.0%（4/134 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 0.6%（1/172 名）で、精神疾患による中止が多かった。

表 2.7.6.57-26 25543 試験及び 25544 試験の期間中にいずれかの投与群で 1 名以上に発現し投与中止に至った有害事象の内訳（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID (N=134)	オランザピン 5-20 mg QD (N=172)
投与中止に至った（重篤な）有害事象発現被験者数（%）[a]	10 (7.5)	7 (4.1)
統合失調症	5 (3.7)	2 (1.2)[b]
認知症	1 (0.7)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	1 (0.7)	0 (0.0)
HIV 検査陽性	1 (0.7)	0 (0.0)
インフルエンザ	1 (0.7)	0 (0.0)
悪心	1 (0.7)	0 (0.0)
妄想症	1 (0.7)	0 (0.0)
落ち着きのなさ	1 (0.7)	0 (0.0)
季節性アレルギー	1 (0.7)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	1 (0.6)
血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加	0 (0.0)	1 (0.6)
CD4 リンパ球減少	0 (0.0)	1 (0.6)
脱水	0 (0.0)	1 (0.6)
妄想	0 (0.0)	1 (0.6)
幻覚	0 (0.0)	1 (0.6)
免疫抑制	0 (0.0)	1 (0.6)
総蛋白増加	0 (0.0)	1 (0.6)
体重減少	0 (0.0)	1 (0.6)

Source: CSR Table29

（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）

治験責任医師により報告された有害事象は MedDRA ver. 10.0 を用いてコーディングした

n (%)：各項目に該当する AST 集団の被験者数と百分率

a) 症例報告書の最終評価による

b) 1 名の被験者は有害事象又は重篤な有害事象により中止したが‘有害事象の処置で「中止」とされていなかったためデータには含めなかった

2.7.6.57.4.4.2 錐体外路症状

錐体外路症状に関する有害事象の器官別大分類別及び基本語別の内訳を表 2.7.6.57-27に示した。

25543 試験及び 25544 試験の二重盲検投与期間中に錐体外路症状に関する有害事象が発現した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群 10.4%（14/134 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 4.1%（7/172 名）であった。アセナピン 5-10 mg BID 群の 2%以上の被験者に発現した錐体外路症状又は運動機能障害に関する有害事象は、アカシジア（アセナピン 5-10 mg BID 群 4.5%（6/134 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 1.2%（2/172 名））、パーキンソニズム（アセナピン 5-10 mg BID 群 3.0%（4/134 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 2.3%（4/172 名））、ジストニア（アセナピン 5-10 mg BID 群 2.2%（3/134 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 1.2%（2/172 名））であった。錐体外路症状に関する全ての有害事象の程度は軽度又は中等度であり、これらの事象により投与中止に至った被験者はいなかった。

錐体外路症状の重症度のベースライン時からの変化は簡約版錐体外路症状評価尺度（Extrapyramidal Symptom Rating Scale; ESRS-A）で評価した。エンドポイント時点の ESRS-A スコアのベースライン時からの変化量は、2 群間で類似していた。

表 2.7.6.57-27 25543 試験及び 25544 試験の二重盲検投与期間中に発現した錐体外路症状に関する有害事象の器官別大分類別及び基本語別の内訳（AST 集団）

器官別大分類／基本語	アセナピン 5-10 mg BID (N=134)	オランザピン 5-20 mg QD (N=172)
Subjects with at least one EPS-related AE	14 (10.4)	7 (4.1)
神経系障害	14 (10.4)	7 (4.1)
アカシジア	6 (4.5)	2 (1.2)
パーキンソニズム	4 (3.0)	4 (2.3)
ジストニア	3 (2.2)	2 (1.2)
運動緩慢	1 (0.7)	0 (0.0)
ジスキネジア	1 (0.7)	1 (0.6)
運動過多	1 (0.7)	0 (0.0)
仮面状顔貌	1 (0.7)	0 (0.0)

Source: CSR Table51
MedDRA ver. 10.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
n (%)：各項目に該当する AST 集団の被験者数と百分率

表 2.7.6.57-28 25543 試験及び 25544 試験の二重盲検投与期間中に発現した錐体外路症状に関する有害事象の臨床的に関連する分類別の内訳（AST 集団）

カテゴリー	基本語	アセナピン 5-10 mg BID (N=134)	オランザピン 5-20 mg QD (N=172)
Subjects with at least one EPS-related AE		14 (10.4)	7 (4.1)
アカシジア		6 (4.5)	2 (1.2)
	アカシジア	6 (4.5)	2 (1.2)
	運動過多	1 (0.7)	0 (0.0)
ジスキネジア		1 (0.7)	1 (0.6)
	ジスキネジア	1 (0.7)	1 (0.6)
ジストニア		3 (2.2)	2 (1.2)
	ジストニア	3 (2.2)	2 (1.2)
パーキンソニズム		5 (3.7)	4 (2.3)
	パーキンソニズム	4 (3.0)	4 (2.3)
	仮面状顔貌	1 (0.7)	0 (0.0)

Source: CSR Table52
MedDRA ver. 10.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
n (%)：各項目に該当する AST 集団の被験者数と百分率、EPS：錐体外路症状、AE：有害事象

2.7.6.57.4.5 臨床検査

臨床検査値は以下の点について検討した。

1) 異常値

2) ベースライン以降の値が正常（基準）範囲外であるリスク被験者数及びリスク被験者の割合

3) ベースライン時からの変化量の平均値（標準偏差）、中央値、最小値、最大値

なお、臨床検査値の考察では以下で定義した用語を使用した。

・評価被験者：特定の臨床検査値を測定した被験者

・評価可能被験者：ベースライン値がありベースライン以降に 1 回以上測定値がある被験者

・リスク被験者：ベースライン値が指定した区分に変動する可能性がある評価可能被験者

2.7.6.57.4.5.1 プロラクチン

25543 試験及び 25544 試験の期間中で、25543 試験ベースライン以降にプロラクチン値が異常値（基準値上限の 4 倍以上）した被験者の割合を表 2.7.6.57-29に、異常変動した被験者の割合を表 2.7.6.57-30に示した。

25543 試験ベースライン時及び最終測定時点のプロラクチン値とその変化量を表 2.7.6.57-31に示した。25543 試験のベースライン時から最終測定時までの平均変化量は両群で類似していた。

表 2.7.6.57-29 25543 試験及び 25544 試験の期間中で、25543 試験ベースライン以降のプロラクチン値が異常値を示した被験者の割合（AST 集団）

Test Name		アセナピン 5-10 mg BID (N=134)		オランザピン 5-20 mg QD (N=172)	
Prolactin		N Assessed*	n (%)	N Assessed*	n (%)
	Increase	132	20 (15.2)	171	11 (6.4)
	Decrease	132	0 (0.0)	171	0 (0.0)

Source: CSR Table32

N Asssessed*：ベースライン以降の臨床検査値の測定値が 1 つ以上ある被験者

臨床検査値の異常変動及び異常値の定義は、CSR Listing 12.2.2.1 及び Appendix G（臨床検査値の評価に関するガイドライン）に記載した。臨床検査は最終投与日から 7 日以内に実施した

表 2.7.6.57-30 25543 試験及び 25544 試験の二重盲検投与期間中に、プロラクチン値が異常変動した被験者の割合（AST 集団）

Test Name		アセナピン 5-10 mg BID (N=134)		オランザピン 5-20 mg QD (N=172)	
Prolactin	High or Low	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)
	H	70	30 (42.9)	91	21 (23.1)
	L	130	4 (3.1)	169	2 (1.2)

Source: CSR Table33

‘H’に関する N at Risk：ベースライン時の測定値が基準範囲内又は基準値下限未満であった被験者、‘L’に関する N at Risk：ベースライン時の測定値が基準範囲内又は基準値上限を超えていた被験者、n : ベースライン時と異なる区分に測定値が変動した被験者数の最終測定は最終投与日の 7 日以内に実施した

表 2.7.6.57-31 25543 試験ベースライン時及び最終測定時点のプロラクチン値とその変化量（AST 集団）

Prolactin	Units	N	Mean	Median	SD	Range
アセナピン 5 - 10 mg BID						
Baseline	µg/L	134	34.45	19.86	37.20	(1.03, 195.7)
Last assessment	µg/L	125	19.11	11.88	20.65	(2.33, 121.1)
Difference	µg/L	125	-14.57	-5.88	34.41	(-181.41, 71.5)
オランザピン 5 - 20 mg QD						
Baseline	µg/L	172	31.09	18.48	34.27	(0.82, 198.1)
Last assessment	µg/L	165	17.57	13.12	18.20	(2.86, 174.5)
Difference	µg/L	165	-13.54	-3.96	35.23	(-178.7, 134.0)

Source: CSR Table34
SD：標準偏差

2.7.6.57.4.5.2 代謝に関する臨床検査

代謝に関する臨床検査値が、25543 試験ベースライン以降に異常値を示した被験者の割合を表 2.7.6.57-32に示した。

代謝に関する臨床検査のうち異常値を示した項目は、HbA1c 及び LDL コレステロールのみであった。HbA1c の異常値は、両群で観察された（アセナピン 5-10 mg BID 群 2.3%（3/134 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 4.1%（7/172 名））。LDL コレステロールの異常な増加は、オランザピン 5-20 mg QD 群の 1 名のみ（0.6%）で観察された。

表 2.7.6.57-32 代謝に関する臨床検査値が、25543 試験ベースライン以降に異常値を示した被験者の割合（AST 集団）

Test Name		アセナピン 5-10 mg BID (N=134)		オランザピン 5-20 mg QD (N=172)	
		N*	n (%)	N*	n (%)
Cholesterol total	Increase	134	0 (0.0)	171	0 (0.0)
	Decrease	134	0 (0.0)	171	0 (0.0)
Glucose	Increase	133	0 (0.0)	171	0 (0.0)
	Decrease	133	0 (0.0)	171	0 (0.0)
HDL-Cholesterol	Increase	134	0 (0.0)	171	0 (0.0)
	Decrease	134	0 (0.0)	171	0 (0.0)
HbA1C (%)	Increase	132	3 (2.3)	171	7 (4.1)
	Decrease	132	0 (0.0)	171	0 (0.0)
Insulin total	Increase	131	0 (0.0)	170	0 (0.0)
	Decrease	131	0 (0.0)	170	0 (0.0)
LDL-Cholesterol	Increase	134	0 (0.0)	169	1 (0.6)
	Decrease	134	0 (0.0)	169	0 (0.0)
TG	Increase	134	0 (0.0)	171	0 (0.0)
	Decrease	134	0 (0.0)	171	0 (0.0)

Source: CSR Table35
N*：ベースライン以降の臨床検査値の測定値が 1 つ以上ある被験者、n：ベースライン以降に臨床検査値が悪化し 1 回以上異常値を示した被験者数値又は（ベースラインの測定値が欠測である被験者は）新たに 1 回以上異常値を示した被験者数
臨床検査値の異常変動及び異常値の定義は、CSR Listing 12.2.2.1 及び Appendix G（臨床検査値の評価に関するガイドライン）に記載した。臨床検査は最終投与日から 7 日以内に実施した

25543 試験及び 25544 試験の二重盲検投与期間中に代謝に関する臨床検査値が異常変動した被験者（25544 試験に組み入れた被験者）の内訳を表 2.7.6.57-33に示した。

グルコース、インスリン、TG 以外の代謝に関する臨床検査値の変動は、両群とも比較的小さく類似していた。治験期間中にグルコースが基準値超に変動した被験者はアセナピン 5-10 mg BID 群のリスク被験者の 19.3%（22/114 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群のリスク被験者の 21.3%（32/150 名）であった。インスリンが基準値超に変動した被験者はアセナピン 5-10 mg BID 群のリスク被験者の 15.9%（18/113 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群のリスク被験者の 23.4%（34/145 名）であった。TG が基準値超に変動した被験者はアセナピン 5-10 mg BID 群のリスク被験者の 10.4%（12/115 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群のリスク被験者の 20.8%（30/144 名）であった。

両群の代謝に関する臨床検査値異常による有害事象の発現割合は、血中インスリン増加（アセナピン 5-10 mg BID 群 3.7%（5/134 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 7.0%（12/172 名））及び血中ブドウ糖増加（アセナピン 5-10 mg BID 群 2.2%（3/134 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 5.2%（9/172 名））、血中トリグリセリド増加（アセナピン 5-10 mg BID 群 0.0%（0/134 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 4.1%（7/172 名））以外は両群で類似していた。

代謝に関する検査項目の、25543 試験ベースライン値及び最終測定値とその変化量（25544 試験に組み入れた被験者）の内訳を表 2.7.6.57-34に示した。

25543 試験ベースライン時から最終測定時点までのインスリンの平均変化量（標準偏差）は、アセナピン 5-10 mg BID 群で-0.38 μIU/mL（19.1 μIU/mL）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 5.28 μIU/mL（23.5 μIU/mL）であった。TG の 25543 試験ベースライン時から最終測定時点までの平均変化量（標準偏差）は、アセナピン 5-10 mg BID 群で-0.18 mmol/L（0.93 mmol/L）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 0.27 mmol/L（1.1 mmol/L）であった。グルコースの 25543 試験ベースライン時から最終測定時点までの平均変化量（標準偏差）は、アセナピン 5-10 mg BID 群 0.07 mmol/L（1.57 mmol/L）、オランザピン 5-20 mg QD 群 0.39 mmol/L（2.01 mmol/L）であった。他の項目の変化量は小さく、両群で類似していた。

表 2.7.6.57-33 25543試験及び25544試験の二重盲検投与期間中に代謝に関する臨床検査値が異常変動した被験者（25544 試験に組み入れた被験者）の内訳（AST 集団）

Test Name		アセナピン 5-10 mg BID (N=134)		オランザピン 5-20 mg QD (N=172)	
	High or Low	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)
Cholesterol total	H	121	5 (4.1)	155	13 (8.4)
	L	117	14 (12.0)	147	12 (8.2)
Glucose	H	114	22 (19.3)	150	32 (21.3)
	L	128	6 (4.7)	165	5 (3.0)
HDL-Cholesterol	H	127	11 (8.7)	161	7 (4.3)
	L	125	6 (4.8)	164	20 (12.2)
HbA1C (%)	L	131	1 (0.8)	170	0 (0.0)
Insulin total	H	113	18 (15.9)	145	34 (23.4)
	L	122	5 (4.1)	157	4 (2.5)
LDL-Cholesterol	H	125	12 (9.6)	158	13 (8.2)
	L	120	14 (11.7)	146	9 (6.2)
TG	H	115	12 (10.4)	144	30 (20.8)
	L	130	13 (10.0)	162	9 (5.6)

Source: CSR Table36

‘L’に関する N at Risk：ベースライン時の測定値が正常範囲内又は正常範囲の上限を超えていた被験者、‘H’に関する N at Risk：ベースライン時の測定値が正常範囲内又は正常範囲の下限未満であった被験者、最終測定は最終投与日の 7 日以内に実施した

表 2.7.6.57-34 代謝に関する検査項目の、25543 試験ベースライン値及び最終測定値とその変化量（25544 試験に組み入れた被験者）の内訳（AST 集団）

Test Name	Units	N	Mean	Median	SD	Range
アセナピン 5-10 mg BID						
Cholesterol total						
Baseline	mmol/L	134	5.15	4.97	1.09	(2.53,8.32)
Last assessment	mmol/L	127	5.13	5.05	1.07	(2.96,8.23)
Difference	mmol/L	127	-0.02	0.08	0.88	(-3.38,2.91)
Glucose						
Baseline	mmol/L	131	5.63	5.3	1.59	(3.7,18)
Last assessment	mmol/L	126	5.70	5.3	1.48	(3.5,13.7)
Difference	mmol/L	123	0.07	0	1.57	(-7.3,7.4)
HDL-Cholesterol						
Baseline	mmol/L	134	1.26	1.23	0.33	(0.67,2.52)
Last assessment	mmol/L	127	1.32	1.26	0.34	(0.65,2.44)
Difference	mmol/L	127	0.05	0.05	0.27	(-0.95,0.92)
HbA1C (%)						
Baseline	%	132	5.41	5.3	0.60	(4.5,8.5)
Last assessment	%	124	5.55	5.5	0.60	(4.2,8.5)
Difference	%	123	0.12	0.1	0.45	(-2.5,2.1)
Insulin total						
Baseline	µIU/mL	125	11.23	6.51	17.09	(0.91,161)
Last assessment	µIU/mL	126	10.90	6.7	11.54	(1.41,72.3)
Difference	µIU/mL	120	-0.38	0.49	19.09	(-145,55.9)
LDL-Cholesterol						
Baseline	mmol/L	134	3.11	2.975	0.95	(0.87,6.35)
Last assessment	mmol/L	126	3.11	3.03	0.86	(1.31,5.95)
Difference	mmol/L	126	0.01	0.12	0.75	(-3,1.73)
TG						
Baseline	mmol/L	131	1.72	1.46	0.89	(0.49,4.79)
Last assessment	mmol/L	127	1.52	1.31	0.99	(0.46,7.82)
Difference	mmol/L	124	-0.18	-0.19	0.93	(-2.39,6.06)
オランザピン 5-20mg QD 群						
Cholesterol total	Units	N	Mean	Median	SD	Range
Baseline	mmol/L	172	5.21	5.05	1.22	(2.67,10.6)
Last assessment	mmol/L	167	5.39	5.32	1.19	(2.84,10.3)
Difference	mmol/L	167	0.16	0.11	0.82	(-2.17,2.26)
Glucose						
Baseline	mmol/L	168	5.50	5.3	1.04	(3.7,12)
Last assessment	mmol/L	165	5.91	5.5	2.23	(3.5,26.1)
Difference	mmol/L	161	0.39	0.1	2.01	(-3.4,17.9)
HDL-Cholesterol						
Baseline	mmol/L	171	1.26	1.22	0.33	(0.71,2.39)
Last assessment	mmol/L	166	1.17	1.11	0.33	(0.53,2.11)
Difference	mmol/L	165	-0.07	-0.06	0.25	(-0.95,0.83)
HbA1C (%)						
Baseline	%	171	5.42	5.4	0.54	(4.3,7.4)
Last assessment	%	163	5.65	5.5	0.84	(4.6,11.4)
Difference	%	162	0.23	0.2	0.61	(-0.7,6)
Insulin total						
Baseline	µIU/mL	159	10.11	7.23	8.60	(1.76,58.2)
Last assessment	µIU/mL	165	15.90	9.06	23.76	(0.9,218)
Difference	µIU/mL	154	5.28	0.91	23.45	(-27.58,208)
LDL-Cholesterol						
Baseline	mmol/L	171	3.20	3.07	1.08	(0.71,7.73)
Last assessment	mmol/L	162	3.31	3.24	1.08	(1.22,7.88)
Difference	mmol/L	162	0.10	0.06	0.73	(-1.95,2.09)
TG						
Baseline	mmol/L	168	1.73	1.44	1.07	(0.36,5.86)
Last assessment	mmol/L	167	2.04	1.68	1.32	(0.29,8.09)
Difference	mmol/L	163	0.27	0.21	1.06	(-2.78,6.42)

Source: CSR Table37

2.7.6.57.4.5.3 その他の生化学的検査

その他の生化学的検査値が 25543 試験ベースライン以降に異常値を示した被験者の割合を表 2.7.6.57-35に示した。

異常値は、ALT 及び AST、ビリルビン、クレアチンホスホキナーゼで認められた。

両群ともに異常値を示した被験者が多かった検査項目は、ALT（アセナピン 5-10 mg BID 群 2.3%（3/133 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 2.3%（4/171 名））であった。ALT 以外の検査項目で異常値を示した被験者は、いずれの群でも 2 名以上認められなかった。

表 2.7.6.57-35 その他の生化学的検査値が 25543 試験ベースライン以降に異常値を示した被験者の割合（AST 集団）

Test Name		アセナピン 5-10 mg BID (N=134)		オランザピン 5-20 mg QD (N=172)	
		N Assessed*	n (%)	N Assessed*	n (%)
ALT	Increase	133	3 (2.3)	171	4 (2.3)
	Decrease	133	0 (0.0)	171	0 (0.0)
ALP	Increase	134	0 (0.0)	171	0 (0.0)
	Decrease	134	0 (0.0)	171	0 (0.0)
AST	Increase	133	0 (0.0)	171	1 (0.6)
	Decrease	133	0 (0.0)	171	0 (0.0)
Albumin	Increase	133	0 (0.0)	171	0 (0.0)
	Decrease	133	0 (0.0)	171	0 (0.0)
BUN	Increase	134	0 (0.0)	171	0 (0.0)
	Decrease	134	0 (0.0)	171	0 (0.0)
Bilirubin total	Increase	132	1 (0.8)	170	1 (0.6)
	Decrease	132	0 (0.0)	170	0 (0.0)
Ca	Increase	134	0 (0.0)	171	0 (0.0)
	Decrease	134	0 (0.0)	171	0 (0.0)
Carbon Dioxide	Increase	133	0 (0.0)	171	0 (0.0)
	Decrease	133	0 (0.0)	171	0 (0.0)
Cl	Increase	134	0 (0.0)	171	0 (0.0)
	Decrease	134	0 (0.0)	171	0 (0.0)
Creatine Phosphokinase	Increase	133	1 (0.8)	171	0 (0.0)
	Decrease	133	0 (0.0)	171	0 (0.0)
Creatinine	Increase	134	0 (0.0)	171	0 (0.0)
	Decrease	134	0 (0.0)	171	0 (0.0)
γ-GTP	Increase	133	0 (0.0)	171	0 (0.0)
	Decrease	133	0 (0.0)	171	0 (0.0)
K	Increase	134	0 (0.0)	171	0 (0.0)
	Decrease	134	0 (0.0)	171	0 (0.0)
Na	Increase	134	0 (0.0)	171	0 (0.0)
	Decrease	134	0 (0.0)	171	0 (0.0)
Phosphate	Increase	134	0 (0.0)	171	0 (0.0)
	Decrease	134	0 (0.0)	171	0 (0.0)
Protein total	Increase	134	0 (0.0)	171	0 (0.0)
	Decrease	134	0 (0.0)	171	0 (0.0)

Source: CSR Table38

N Assessed*：ベースライン以降の臨床検査値の測定値が 1 つ以上ある被験者、n：ベースライン以降に臨床検査値が悪化し、1 回以上異常値を示した被験者数又は（ベースラインの測定値が欠測である被験者は）新たに 1 回以上異常値を示した被験者数

臨床検査値の異常変動及び異常値の定義は、CSR Listing 12.2.2.1 及び Appendix G（臨床検査値の評価に関するガイドライン）に記載した

臨床検査は最終投与日から 7 日以内に実施した

25543 試験及び 25544 試験の二重盲検投与期間中にその他の生化学的検査値が異常変動した被験者の内訳を表 2.7.6.57-36に示した。

両群で最も影響を受けた検査項目は、ALT、AST、クレアチニンンホスホキナーゼであった。ALT 及び AST、クレアチンホスホキナーゼが治験期間中に基準値超に変動した被験者の割合は、アセナ

ピン 5-10 mg BID 群及びオランザピン 5-20 mg QD 群のリスク被験者のうち、それぞれ、15.4%（18/117 名）及び 23.6%（34/144 名）、14.3%（17/119 名）及び 14.4%（23/160 名）、35.4%（40/113 名）及び 24.1%（34/141 名）であった。

表 2.7.6.57-36 25543 試験及び 25544 試験の二重盲検投与期間中にその他の生化学的検査値が異常変動した被験者の内訳（AST 集団）

Test Name		アセナピン 5-10 mg BID (N=134)		オランザピン 10-20 mg QD (N=172)	
	High or Low	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)
ALT	H	117	18 (15.4)	144	34 (23.6)
	L	133	3 (2.3)	171	1 (0.6)
ALP	H	125	10 (8.0)	164	10 (6.1)
	L	134	1 (0.7)	171	1 (0.6)
AST	H	119	17 (14.3)	160	23 (14.4)
	L	132	1 (0.8)	171	2 (1.2)
Albumin	H	125	8 (6.4)	162	8 (4.9)
	L	133	0 (0.0)	168	3 (1.8)
BUN	H	133	4 (3.0)	170	2 (1.2)
	L	134	1 (0.7)	171	1 (0.6)
Bilirubin total	H	128	4 (3.1)	164	7 (4.3)
	L	131	3 (2.3)	166	6 (3.6)
Ca	H	130	4 (3.1)	167	6 (3.6)
	L	134	0 (0.0)	170	0 (0.0)
Carbon Dioxide	H	133	3 (2.3)	170	2 (1.2)
	L	133	2 (1.5)	171	6 (3.5)
Cl	H	134	0 (0.0)	171	1 (0.6)
	L	134	2 (1.5)	171	3 (1.8)
Creatine Phosphokinase	H	113	40 (35.4)	141	34 (24.1)
	L	133	0 (0.0)	171	0 (0.0)
Creatinine	H	127	3 (2.4)	163	3 (1.8)
	L	134	0 (0.0)	171	0 (0.0)
γ-GTP	H	132	10 (8.3)	153	21 (13.7)
	L	128	4 (3.1)	165	6 (3.6)
K	H	133	6 (4.5)	171	1 (0.6)
	L	133	0 (0.0)	171	1 (0.6)
Na	H	134	5 (3.7)	171	4 (2.3)
	L	131	1 (0.8)	170	4 (2.4)
Phosphate	H	134	0 (0.0)	171	0 (0.0)
	L	132	4 (3.0)	169	8 (4.7)
Protein total	H	130	8 (6.2)	165	13 (7.9)
	L	134	0 (0.0)	170	0 (0.0)

Source: CSR Table11.7.2.3.3.1

‘L’に関する N at Risk：ベースライン時の測定値が正常範囲内又は正常範囲の上限を超えていた被験者、‘H’に関する N at Risk：ベースライン時の測定値が正常範囲内又は正常範囲の下限未満であった被験者、n：ベースライン時と異なる区分に測定値が変動した被験者の数

最終測定は最終投与日の 7 日以内に実施した

血液学的検査

血液学的検査値が 25543 試験ベースライン以降に異常値を示した被験者の割合を表 2.7.6.57-37に示した。

アセナピン 5-10 mg BID 群で異常値を示した項目は、好酸球（被験者の 1.5%（2/132 名））、ヘマトクリット（被験者の 1.5%（2/132 名））、ヘモグロビン（被験者の 0.8%（1/132 名））、好中球（被験者の 0.8%（1/132 名））、白血球数（被験者の 1.5%（2/132 名））であった。オランザピン 5-20 mg QD 群では、好酸球（被験者の 2.9%（5/170 名））、ヘマトクリット（被験者の 1.2%（2/170 名））、ヘモグロビン（被験者の 0.6%（1/170 名））、好中球（被験者の 1.2%（2/170 名））、白血球数（被験者の 0.6%（1/170 名））であった。

表 2.7.6.57-37 血液学的検査値が 25543 試験ベースライン以降に異常値を示した被験者の割合（AST 集団）

Test Name		アセナピン 5-10mg BID (N=134)		オランザピン 5-20mg QD (N=172)	
		N Assessed*	n (%)	N Assessed*	n (%)
Basophils (%)	Increase	132	0 (0.0)	170	0 (0.0)
	Decrease	132	0 (0.0)	170	0 (0.0)
Basophils, Absolutes	Increase	132	0 (0.0)	170	0 (0.0)
	Decrease	132	0 (0.0)	170	0 (0.0)
Eosinophils (%)	Increase	132	0 (0.0)	170	0 (0.0)
	Decrease	132	0 (0.0)	170	0 (0.0)
Eosinophils, Absolutes	Increase	132	2 (1.5)	170	5 (2.9)
	Decrease	132	0 (0.0)	170	0 (0.0)
Hematocrit (%)	Increase	132	0 (0.0)	170	0 (0.0)
	Decrease	132	2 (1.5)	170	2 (1.2)
Hemoglobin	Increase	132	0 (0.0)	170	0 (0.0)
	Decrease	132	1 (0.8)	170	1 (0.6)
Lymphocytes (%)	Increase	132	0 (0.0)	170	0 (0.0)
	Decrease	132	0 (0.0)	170	0 (0.0)
Lymphocytes, Absolutes	Increase	132	0 (0.0)	170	0 (0.0)
	Decrease	132	0 (0.0)	170	0 (0.0)
MCH	Increase	132	0 (0.0)	170	0 (0.0)
	Decrease	132	0 (0.0)	170	0 (0.0)
MCHC	Increase	132	0 (0.0)	170	0 (0.0)
	Decrease	132	0 (0.0)	170	0 (0.0)
MCV	Increase	132	0 (0.0)	170	0 (0.0)
	Decrease	132	0 (0.0)	170	0 (0.0)
Monocytes (%)	Increase	132	0 (0.0)	170	0 (0.0)
	Decrease	132	0 (0.0)	170	0 (0.0)
Monocytes, Absolutes	Increase	132	0 (0.0)	170	0 (0.0)
	Decrease	132	0 (0.0)	170	0 (0.0)
Neutrophils (%)	Increase	132	0 (0.0)	170	0 (0.0)
	Decrease	132	0 (0.0)	170	0 (0.0)
Neutrophils, Absolutes	Increase	132	0 (0.0)	170	0 (0.0)
	Decrease	132	1 (0.8)	170	2 (1.2)
Platelet count	Increase	131	0 (0.0)	169	0 (0.0)
	Decrease	131	0 (0.0)	169	0 (0.0)
RBC	Increase	132	0 (0.0)	170	0 (0.0)
	Decrease	132	0 (0.0)	170	0 (0.0)
WBC	Increase	132	2 (1.5)	170	1 (0.6)
	Decrease	132	0 (0.0)	170	0 (0.0)

Source: CSR Table41

N Assessed*：ベースライン以降の臨床検査値の測定値が 1 つ以上ある被験者、n：ベースライン以降に臨床検査値が悪化し、1 回以上異常値を示した被験者数又は（ベースラインの測定値が欠測である被験者は）新たに 1 回以上異常値を示した被験者数

臨床検査値の異常変動及び異常値の定義は、CSR Listing 12.2.2.1 及び Appendix G（臨床検査値の評価に関するガイドライン）に記載した

臨床検査は最終投与日から 7 日以内に実施した

25543 試験及び 25544 試験の二重盲検投与期間中に血液学的検査値が異常変動した被験者の内訳を表 2.7.6.57-38に示した。

治験期間中に両群で特に変動が目立った検査項目は、MCHC、MCV、好中球、赤血球数であった。

アセナピン 5-10 mg BID 群及びオランザピン 5-20 mg QD 群のリスク被験者に以下の変動が認められた。低 MCHC 値（それぞれ 11.3%（14/124 名）及び 12.8%（21/164 名））、高 MCV 値（それぞれ 18.2%（22/121 名）及び 10.1%（15/148 名））、好中球（%）の基準値超（それぞれ 11.6%（14/121 名）及び 9.2%（15/163 名））、絶対好中球の基準値超（それぞれ 10.7%（13/122 名）及び 7.5%（12/159 名））、低赤血球数（それぞれ 16.1%（20/124 名）及び 9.8%（15/153 名））。

その他の血液学的検査項目の変動は小さく、リスク被験者の割合は両群で類似していた。

表 2.7.6.57-38 25543試験及び25544試験の二重盲検投与期間中に血液学的検査値が異常変動した被験者の内訳（AST 集団）

Test Name		アセナピン 5-10mg BID (N=134)		オランザピン 5-20mg QD (N=172)	
	High or Low	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)
Basophils (%)	H	126	4 (3.2)	163	3 (1.8)
	L	131	0 (0.0)	169	0 (0.0)
Basophils, Absolutes	H	130	1 (0.8)	169	4 (2.4)
	L	131	0 (0.0)	169	0 (0.0)
Eosinophils (%)	H	129	6 (4.7)	165	9 (5.5)
	L	131	0 (0.0)	169	0 (0.0)
Eosinophils, Absolutes	H	130	2 (1.5)	167	5 (3.0)
	L	131	0 (0.0)	169	0 (0.0)
Hematocrit (%)	H	127	5 (3.9)	167	9 (5.4)
	L	126	4 (3.2)	163	4 (2.5)
Hemoglobin	H	129	2 (1.6)	169	4 (2.4)
	L	126	2 (1.6)	162	6 (3.7)
Lymphocytes (%)	H	128	2 (1.6)	166	3 (1.8)
	L	127	8 (6.3)	165	9 (5.5)
Lymphocytes, Absolutes	H	131	4 (3.1)	168	5 (3.0)
	L	128	2 (1.6)	166	6 (3.6)
MCH	H	131	2 (1.5)	166	7 (4.2)
	L	128	1 (0.8)	166	6 (3.6)
MCHC	H	131	0 (0.0)	169	0 (0.0)
	L	124	14 (11.3)	164	21 (12.8)
MCV	H	121	22 (18.2)	148	15 (10.1)
	L	128	0 (0.0)	165	4 (2.4)
Monocytes (%)	H	127	5 (3.9)	166	6 (3.6)
	L	130	4 (3.1)	168	5 (3.0)
Monocytes, Absolutes	H	128	1 (0.8)	167	3 (1.8)
	L	131	0 (0.0)	169	1 (0.6)
Neutrophils (%)	H	121	14 (11.6)	163	15 (9.2)
	L	129	3 (2.3)	167	4 (2.4)
Neutrophils, Absolutes	H	122	13 (10.7)	159	12 (7.5)
	L	124	4 (3.2)	164	7 (4.3)
Platelet count	H	121	8 (6.6)	165	9 (5.5)
	L	128	1 (0.8)	166	3 (1.8)
RBC	H	131	0 (0.0)	168	4 (2.4)
	L	124	20 (16.1)	153	15 (9.8)
WBC	H	124	10 (8.1)	162	11 (6.8)
	L	125	4 (3.2)	165	6 (3.6)

Source: CSR Table42

‘L’に関する N at Risk：ベースライン時の測定値が正常範囲内又は正常範囲の上限を超えていた被験者、‘H’に関する N at Risk：ベースライン時の測定値が正常範囲内又は正常範囲の下限未満であった被験者、n：ベースライン時と異なる区分に測定値が変動した被験者の数

最終測定は最終投与日の 7 日以内に実施した

2.7.6.57.4.6 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

バイタルサインがベースライン以降に異常値を示した被験者の割合を表 2.7.6.57-39に示した。

ベースライン以降の検査値が異常値を示した被験者の割合は、両群で同程度であった。

表 2.7.6.57-39 25543 試験及び 25544 試験の二重盲検投与期間中に、バイタルサインがベースライン以降に異常値を示した被験者の割合（AST 集団）

Test Name		アセナピン 5-10 mg BID (N=134)		オランザピン 5-20 mg QD (N=172)	
Vital sign	Direction	N assessed*	n (%)**	N assessed*	n (%)**
Sitting systolic blood pressure (mmHg)	Increase	134	3 (2.24)	172	4 (2.33)
	Decrease	134	2 (1.49)	172	5 (2.91)
Sitting diastolic blood pressure (mmHg)	Increase	134	0 (0.00)	172	0 (0.00)
	Decrease	134	1 (0.75)	172	3 (1.74)
Sitting heart rate (bpm)	Increase	134	0 (0.00)	172	0 (0.00)
	Decrease	134	1 (0.75)	172	2 (1.16)

Source: CSR Table44
N assessed* : ベースライン値及び最終測定値の検査結果が両方ある被験者数、n** : バイタルサインの変動が異常変動の基準に合致した被験者数
複数の異常値があった被験者は、検査項目につき 1 回のみ集計した
異常な減少は以下のように定義した
　心拍数：50 bpm 以下かつベースラインから 15 bpm 以上減少した
　収縮期血圧：90 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上減少した
　拡張期血圧：50 mmHg 以下かつベースラインから 15 mmHg 以上減少した
異常な増加は以下のように定義した
　心拍数：110 bpm 以上かつベースラインから 15 bpm 以上増加した
　収縮期血圧：180 mmHg 以上かつベースラインから 20 mmHg 以上増加した
　拡張期血圧：105 mmHg 以上かつベースラインから 15 mmHg 以上増加した

心電図

臨床的に重要な心電図所見に関する有害事象が原因で治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。25543 試験及び 25544 試験の二重盲検投与期間（25543 試験ベースライン又は二重盲検投与期間を含む）を通して、臨床的に重要な心電図所見は 8 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 5 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 3 名）に観察された。このうち 4 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 2 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 2 名）に関する心電図所見は、25543 試験の二重盲検投与期のみで観察された。また、2 名（オランザピン 5-20 mg QD 群）に関する臨床的に重要な心電図所見は、25543 試験ベースライン時に既に報告された。

- 被験者識別番号 144502（アセナピン 5-10 mg BID 群）に関する臨床的に重要な心電図所見は、有害事象の冠動脈疾患と判断され Day 28 に報告された。
- 被験者識別番号 192502（アセナピン 5-10 mg BID 群）に関する臨床的に重要な洞性頻脈は有害事象として Day 112 に報告された。
- 被験者識別番号 134501（アセナピン 5-10 mg BID 群）に関する臨床的に重要な心電図所見である心電図異常 Q 波、左房肥大、右脚ブロックは全て有害事象として Day 365 に報告された。
- 被験者識別番号 161505（アセナピン 5-10 mg BID 群）に関する臨床的に重要な洞性除脈は Day 365 に有害事象として報告された。
- 心筋症の既往歴がある被験者識別番号 194501（アセナピン 5-10 mg BID 群）に関する臨床的に重要な心電図所見は Day 266 以降に報告された。この被験者の心筋虚血は有害事象として報告された。
- 冠動脈疾患及び心筋梗塞の既往歴がある被験者識別番号 202502（オランザピン 5-20 mg QD 群）の臨床的に重要な QT 延長は 25543 試験ベースライン以降に報告された。
- 虚血性心疾患の既往歴がある被験者識別番号 161517（オランザピン 5-20 mg QD 群）に関する臨床的に重要な心電図所見は、スクリーニング時（25543 試験ベースラインより前）にのみ、虚血に一致する ST-T 変化が報告された。

・被験者識別番号 176508（オランザピン 5-20 mg QD 群）に関する臨床的に重要な心電図所見は、有害事象の期外収縮及び異常 T 波と判断され、Day 112 に報告された。

体重

体重の 25543 試験ベースライン時からの変化量の MMRM 解析の結果を表 2.7.6.57-40に示した。

体重の合計値に関する MMRM 解析の結果、25543 試験ベースライン時から Day 365 までの体重の変化量は、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群で統計的に有意な差が認められた（$p < 0.0001$）。25543 試験ベースライン時から Day 365 までの体重の変化量の最小二乗平均は、アセナピン 5-10 mg BID 群で-1.4 kg、オランザピン 5-20 mg QD 群で 4.0 kg であった。

有害事象として報告された体重増加の発現割合は、オランザピン 5-20 mg QD 群で 27.9%（48/172 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群で 6.0%（8/134 名）であった。

25543 試験ベースライン時から投与終了時点までに臨床的に重要な体重増加（7%以上の増加）があった被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 11.3%（15/134 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 33.9%（58/172 名）であった。25543 試験ベースライン時から投与終了時点までに臨床的に重要な体重減少（7%以上の減少）があった被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 21.8%（29/134 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 4.7%（8/172 名）であった。

表 2.7.6.57-40 体重の 25543 試験ベースラインからの変化量の MMRM 解析（AST 集団）

Visit		アセナピン 5-10 mg BID (N=134)	オランザピン 5-20 mg QD (N=172)
Overall	LS Mean Change (SE)	-0.5 (0.39)	3 (0.34)
	p-value	<.0001	
Day 7	LS Mean Change (SE)	0.3 (0.19)	0.5 (0.16)
	p-value	0.4595	
Day 28	LS Mean Change (SE)	0.4 (0.27)	1.4 (0.23)
	p-value	0.0015	
Day 56	LS Mean Change (SE)	0.5 (0.33)	2.3 (0.29)
	p-value	<.0001	
Day 84	LS Mean Change (SE)	0.1 (0.35)	2.6 (0.31)
	p-value	<.0001	
Day 112	LS Mean Change (SE)	0 (0.38)	2.9 (0.34)
	p-value	<.0001	
Day 140	LS Mean Change (SE)	-0.3 (0.41)	3.1 (0.36)
	p-value		
Day 182	LS Mean Change (SE)	-0.7 (0.47)	3.5 (0.41)
	p-value	<.0001	
Day 210	LS Mean Change (SE)	-1 (0.5)	3.7 (0.44)
	p-value	<.0001	
Day 238	LS Mean Change (SE)	-1.1 (0.52)	3.7 (0.46)
	p-value	<.0001	
Day 266	LS Mean Change (SE)	-1.4 (0.54)	3.7 (0.47)
	p-value	<.0001	
Day 294	LS Mean Change (SE)	-1.2 (0.55)	3.9 (0.49)
	p-value	<.0001	
Day 322	LS Mean Change (SE)	-1 (0.58)	4.1 (0.51)
	p-value	<.0001	
Day 365	LS Mean Change (SE)	-1.4 (0.61)	4 (0.54)
	p-value	<.0001	

Source: CSR Table46

混合効果モデルは、投与群及び施設（統合）を固定効果とし、評価項目のベースライン値及び陰性症状の持続期間を共変量とした

共分散構造：UN：無構造

p 値はアセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群の変化量（最小二乗平均）の差に基づく

Body Mass Index

BMI の 25543 試験ベースライン時から投与終了時までの値の変化を表 2.7.6.57-41に示した。

両群とも、ベースライン時の BMI の区分と投与終了時の BMI の区分が同じである被験者が多かった。投与終了時にベースライン時よりも体重が増加し BMI の区分が上がった被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 9.0%（12/133 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 31.0%（53/171 名）であった。投与終了時にベースライン時よりも体重が減少し BMI の区分が下がった被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 20.3%（27/133 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 4.7%（8/171 名）であった。

表 2.7.6.57-41 BMI の 25543 試験ベースライン時から投与終了時までの値の変化（25544 試験の AST 集団）

	End of Treatment					
Baseline BMI (kg/m2)	<18.5	18.5 - 24.9	25.0 - 29.9	30.0 - 34.9	35.0 - 39.9	≥40.0
アセナピン 5-10mg BID (N=133)						
<18.5	1 (0.8)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5 - 24.9	2 (1.5)	46 (34.6)	4 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0 - 29.9	0 (0.0)	12 (9.0)	31 (23.3)	4 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0 - 34.9	0 (0.0)	2 (1.5)	9 (6.8)	16 (12.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
35.0 - 39.9	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
オランザピン 5-20mg QD (N=171)						
<18.5	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5 - 24.9	1 (0.6)	40 (23.4)	23 (13.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0 - 29.9	0 (0.0)	5 (2.9)	41 (24.0)	16 (9.4)	1 (0.6)	0 (0.0)
30.0 - 34.9	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	24 (14.0)	9 (5.3)	2 (1.2)
35.0 - 39.9	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	1 (0.6)
≥40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.8)
合計(N=304)						
<18.5	1 (0.3)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5 - 24.9	3 (1.0)	86 (28.3)	27 (8.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0 - 29.9	0 (0.0)	17 (5.6)	72 (23.7)	20 (6.6)	1 (0.3)	0 (0.0)
30.0 - 34.9	0 (0.0)	2 (0.7)	11 (3.6)	40 (13.2)	10 (3.3)	3 (1.0)
35.0 - 39.9	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)
≥40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (1.0)

Source: CSR Table47

N：総被験者数、N*：ベースライン値と投与終了時の値が両方ある被験者の数とし、割合算出の分母に使用、n (%)：各項目に該当する AST 集団の被験者数と百分率

BMI < 18.5：低体重、18.5 - 24.9：普通、25.0 - 29.9：過体重、30.0-34.9, 35.0-39.9, ≥ 40.0：肥満

腹囲

腹囲の 25543 試験ベースライン時からの変化量の要約を表 2.7.6.57-42に示した。

投与終了時の腹囲のベースライン時からの変化量の平均値（中央値）は、アセナピン 5-10 mg BID 群で-2.3 cm（-1.0 cm）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 2.4 cm（1.0 cm）であった。

表 2.7.6.57-42 腹囲の 25543 試験ベースライン時からの変化量の要約（AST 集団）

Change from Baseline	アセナピン 5-10 mg BID (N=134)	オランザピン 5-20 mg QD (N=172)
Baseline	n=134	n=171
Mean (SD)	92.6 (13.9)	94.3 (13.6)
Median	93.0	95.0
Range	62, 140	62, 141
25544 Baseline Change	n=134	n=172
Mean (SD)	-0.9 (5.8)	2.6 (6.1)
Median	0.0	2.0
Range	-24, 16	-14, 21
Week 30 Change	n=128	n=168
Mean (SD)	-0.8 (5.9)	2.5 (5.8)
Median	0.0	2.0
Range	-19, 18	-15, 19
Week 34 Change	n=128	n=166
Mean (SD)	-1.2 (5.9)	2.7 (6.3)
Median	-0.2	1.0
Range	-19, 16	-14, 20
Week 38 Change	n=124	n=158
Mean (SD)	-2.0 (6.3)	2.6 (6.9)
Median	-0.3	2.0
Range	-32, 17	-18, 22
Week 42 Change	n=119	n=161
Mean (SD)	-1.9 (6.2)	2.6 (7.1)
Median	-0.5	2.0
Range	-21, 16	-18, 21
Week 46 Change	n=119	n=155
Mean (SD)	-1.7 (6.6)	2.8 (7.5)
Median	0.0	2.0
Range	-22, 16	-20, 23
Week 52 Change	n=87	n=130
Mean (SD)	-2.6 (6.4)	2.4 (7.2)
Median	-1.0	1.0
Range	-22, 18	-20, 24
Endpoint Change	n=133	n=171
Mean (SD)	-2.3 (6.4)	2.4 (7.5)
Median	-1.0	1.0
Range	-22, 18	-20, 24

Source: CSR Table48

N：総被験者数、n：各時点で腹囲の測定結果がある被験者数、SD：標準偏差

2.7.6.57.4.7 メタボリックシンドローム

各時点の第三次米国コレステロール教育プログラム・成人治療パネル（National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel ; NCEP ATP III）のメタボリックシンドローム診断基準に合致する被験者数の要約を表 2.7.6.57-43に示した。

25543 試験ベースライン時に、NCEP ATP III のメタボリックシンドローム診断基準に合致した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 20.9%（28/134 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 25.7%（44/171 名）であった。一方で、25544 試験のベースライン時に、NCEP ATP III のメタボリックシンドローム診断基準に合致した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 16.2%（21/130 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 33.1%（56/169 名）であった。投与終了時に、NCEP ATP III のメタボリックシンドローム診断基準に合致した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 17.6%（22/125 名）、

オランザピン 5-20 mg QD 群で 35.6%（58/163 名）であった。つまり、投与終了時に、アセナピン 5-10 mg BID 群では 25543 試験ベースライン時と比較して NECP ATP III のメタボリックシンドローム診断基準に合致する被験者数の割合は減少したのに対し、オランザピン 5-20 mg QD 群では反対に増加した。

表 2.7.6.57-43 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の割合（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID (N=134)		オランザピン 5-20 mg QD (N=172)	
Visit	N Assessed*	n** (%)	N Assessed*	n** (%)
25543 Baseline	134	28 (20.9)	171	44 (25.7)
25544 Baseline	130	21 (16.2)	169	56 (33.1)
Week 38	113	19 (16.8)	150	47 (31.3)
Week 52	84	12 (14.3)	123	46 (37.4)
Endpoint	125	22 (17.6)	163	58 (35.6)

Source: CSR Table49

N Assessed*：ベースライン値及びベースライン以降の値が両方ある被験者数。割合算出の分母に使用

n**：メタボシックシンドロームの基準に合致する被験者数

NCEP ATP III：National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Panel III)

NCEP ATP III の基準に則り、以下に定義したリスク要因のうち 3 つ以上に該当する被験者をメタボリックシンドロームと診断した

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

- 男性の腹囲 > 102 cm、女性の腹囲 > 88 cm
- TG ≥ 150 mg
- 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

メタボシックシンドローム診断の 25543 試験ベースライン時から投与終了時までに変化した被験者の割合を表 2.7.6.57-44に示した。

25543 試験ベースライン時に NCEP ATP III でメタボリックシンドロームと診断されなかった被験者のうち、投与終了時にメタボリックシンドロームと診断された被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 8.0%（10/134 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 17.8%（29/172 名）であった。

表 2.7.6.57-44 メタボシックシンドロームの 25543 試験ベースライン時から投与終了時までに変化した被験者の割合（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID (N=134)		オランザピン 5-20 mg QD (N=172)	
Baseline	Yes	No	Yes	No
Yes	12 (9.6)	12 (9.6)	29 (17.8)	12 (7.4)
No	10 (8.0)	91 (72.8)	29 (17.8)	93 (57.1)

Source: CSR Table50

n (%)：各項目に該当する AST 集団の被験者数と百分率

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

- 男性の腹囲 > 102 cm、女性の腹囲 > 88 cm
- TG ≥ 150 mg
- 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

ベースライン値と投与終了時の値が両方ある被験者数を割合算出の分母に使用した

各群の割合の合計は 100%

2.7.6.57.5 まとめ

有効性成績に関して、主要評価項目である 1 年間（25543 試験及び 25544 試験）の NSA 合計スコアの 25543 試験ベースライン時からの変化量は、MMRM 解析、LOCF データ及び OC データを用いたいずれの解析でもアセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群で統計的に有意な差は認められなかった。QLS 合計スコアでも同様に、統計的に有意な群間差は認められなかった。副次評価項目に関する結果は、主要評価項目の結果を裏付けるものであった。アセナピンとオランザピンは、NSA 合計スコア及び副次評価項目（NSA 全般スコア、PANSS サブスケール陰性症状評価尺度、PANSS Marder 陰性症状因子、CGI など）の改善を示したことから、陰性症状に対して臨床的に重要な治療効果を持つ可能性が示唆された。いずれの治療法もうつ症状と陽性症状に対する効果はわずかで、陰性症状に対する治療効果が一次的であることが示唆された。

安全性成績に関して、陰性症状が優勢な統合失調症の被験者へのアセナピン 5-10 mg BID 投与は、安全かつ忍容性が高かった。両群のプロラクチン値は経時的に増加しなかった。アセナピン 5-10 mg BID 群はオランザピン 5-20 mg QD 群より、体重増加及びメタボリックシンドロームへの移行に対する忍容性が高かった。さらに、両群での錐体外路症状の発現割合は低かった。

2.7.6.57.6 付録

表 2.7.6.57-45 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 5-10 mg BID (N=134)	オランザピン 5-20 mg QD (N=172)	合計 (N=306)
		114 (85.1)	128 (74.4)	242 (79.1)
血液およびリンパ系障害		0 (0.0)	3 (1.7)	3 (1.0)
	貧血	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.7)
	赤血球増加症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
心臓障害		5 (3.7)	6 (3.5)	11 (3.6)
	急性冠動脈症候群	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	徐脈	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	冠動脈疾患	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	心筋虚血	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	洞性頻脈	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	期外収縮	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.7)
	虚血性心筋症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	動悸	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.7)
	頻脈	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
先天性、家族性および遺伝性障害		3 (2.2)	2 (1.2)	5 (1.6)
	色覚異常	2 (1.5)	1 (0.6)	3 (1.0)
	ジルベール症候群	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	包茎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
耳および迷路障害		2 (1.5)	4 (2.3)	6 (2.0)
	耳痛	1 (0.7)	2 (1.2)	3 (1.0)
	回転性めまい	1 (0.7)	2 (1.2)	3 (1.0)
内分泌障害		1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	甲状腺腫	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
眼障害		6 (4.5)	9 (5.2)	15 (4.9)
	視野欠損	3 (2.2)	3 (1.7)	6 (2.0)
	眼の障害	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)
	眼乾燥	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	眼瞼浮腫	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	調節障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	結膜炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	眼の炎症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	眼運動障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	緑内障	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	流涙増加	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	黄斑変性	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)

表 2.7.6.57-45 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 5-10 mg BID (N=134)	オランザピン 5-20 mg QD (N=172)	合計 (N=306)
胃腸障害		26 (19.4)	30 (17.4)	56 (18.3)
	悪心	9 (6.7)	7 (4.1)	16 (5.2)
	下痢	6 (4.5)	9 (5.2)	15 (4.9)
	嘔吐	4 (3.0)	5 (2.9)	9 (2.9)
	上腹部痛	3 (2.2)	4 (2.3)	7 (2.3)
	口内乾燥	3 (2.2)	0 (0.0)	3 (1.0)
	腹痛	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)
	消化不良	2 (1.5)	4 (2.3)	6 (2.0)
	歯痛	2 (1.5)	2 (1.2)	4 (1.3)
	潰瘍性大腸炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	便秘	1 (0.7)	2 (1.2)	3 (1.0)
	齲歯	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	胃食道逆流性疾患	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	口の感覚鈍麻	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	口腔内潰瘍形成	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	流涎過多	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
	変色歯	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	小腸炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	歯肉炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	舌痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	過敏性腸症候群	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	慢性膵炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	閉塞性臍ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		12 (9.0)	23 (13.4)	35 (11.4)
	疲労	7 (5.2)	12 (7.0)	19 (6.2)
	非心臓性胸痛	3 (2.2)	1 (0.6)	4 (1.3)
	インフルエンザ様疾患	2 (1.5)	2 (1.2)	4 (1.3)
	無力症	1 (0.7)	4 (2.3)	5 (1.6)
	嚢胞	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
	倦怠感	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
	末梢性浮腫	1 (0.7)	3 (1.7)	4 (1.3)
	易刺激性	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	疼痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
肝胆道系障害		0 (0.0)	5 (2.9)	5 (1.6)
	胆管結石	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	急性胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	慢性胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	胆石症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	慢性肝炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	肝炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	慢性活動性肝炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
免疫系障害		1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
	季節性アレルギー	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	免疫抑制	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)

表 2.7.6.57-45 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 5-10 mg BID (N=134)	オランザピン 5-20 mg QD (N=172)	合計 (N=306)
感染症および寄生虫症		37 (27.6)	41 (23.8)	78 (25.5)
	インフルエンザ	12 (9.0)	9 (5.2)	21 (6.9)
	鼻咽頭炎	7 (5.2)	9 (5.2)	16 (5.2)
	上気道感染	4 (3.0)	6 (3.5)	10 (3.3)
	ウイルス性上気道感染	3 (2.2)	4 (2.3)	7 (2.3)
	急性扁桃炎	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)
	歯膿瘍	2 (1.5)	1 (0.6)	3 (1.0)
	尿路感染	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)
	ダニ皮膚炎	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
	卵管卵巣炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	気管支炎	1 (0.7)	2 (1.2)	3 (1.0)
	耳感染	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	皮膚真菌感染	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	胃腸炎	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
	性器カンジダ症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	下気道感染	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	外耳炎	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
	中耳炎	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
	鼻炎	1 (0.7)	2 (1.2)	3 (1.0)
	サルモネラ症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	副鼻腔気管支炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	副鼻腔炎	1 (0.7)	3 (1.7)	4 (1.3)
	回虫症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	体部白癬	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	癰	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	膀胱炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	丹毒	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	ジアルジア症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	爪囲炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	扁桃周囲膿瘍	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	膿皮症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	気道感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	足部白癬	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	歯感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	ウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	創傷感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)

表 2.7.6.57-45 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 5-10 mg BID (N=134)	オランザピン 5-20 mg QD (N=172)	合計 (N=306)
傷害、中毒および処置合併症		10 (7.5)	5 (2.9)	15 (4.9)
	手骨折	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)
	裂傷	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)
	創傷	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)
	転倒	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	腓骨骨折	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	熱疲労	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	靭帯捻挫	1 (0.7)	2 (1.2)	3 (1.0)
	処置による疼痛	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
	交通事故	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	挫傷	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	前腕骨折	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	熱傷	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
臨床検査		34 (25.4)	77 (44.8)	111 (36.3)
	体重減少	9 (6.7)	6 (3.5)	15 (4.9)
	体重増加	8 (6.0)	48 (27.9)	56 (18.3)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (5.2)	4 (2.3)	11 (3.6)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (3.7)	6 (3.5)	11 (3.6)
	血中インスリン増加	5 (3.7)	12 (7.0)	17 (5.6)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (3.0)	7 (4.1)	11 (3.6)
	血中ブドウ糖増加	3 (2.2)	9 (5.2)	12 (3.9)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.5)	7 (4.1)	9 (2.9)
	血中コレステロール増加	1 (0.7)	2 (1.2)	3 (1.0)
	血中ブドウ糖異常	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	色覚検査異常	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	心電図異常T波	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
	HIV検査陽性	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	ヘマトクリット減少	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	低比重リポ蛋白増加	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
	リンパ球数増加	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	リンパ球形態異常	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	平均赤血球容積増加	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	赤血球数減少	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	血中クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	血圧上昇	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	血中ナトリウム減少	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	7 (4.1)	7 (2.3)
	血中尿素増加	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	体温上昇	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	CD4リンパ球減少	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	血液学的検査異常	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	血小板数増加	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	総蛋白増加	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	尿蛋白	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	白血球数減少	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.7)
	白血球数増加	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)

表 2.7.6.57-45 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 5-10 mg BID (N=134)	オランザピン 5-20 mg QD (N=172)	合計 (N=306)
代謝および栄養障害		11 (8.2)	12 (7.0)	23 (7.5)
	食欲亢進	3 (2.2)	4 (2.3)	7 (2.3)
	食欲減退（食欲不振）	2 (1.5)	2 (1.2)	4 (1.3)
	糖尿病	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)
	食欲減退	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	高血糖	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
	高カリウム血症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	肥満	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	過体重	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	脱水	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.7)
	高蛋白血症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	高トリグリセリド血症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	低ナトリウム血症	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.7)
	2型糖尿病	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害		9 (6.7)	27 (15.7)	36 (11.8)
	関節痛	1 (0.7)	7 (4.1)	8 (2.6)
	背部痛	1 (0.7)	9 (5.2)	10 (3.3)
	骨痛	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
	筋固縮	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	筋痙縮	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
	筋力低下	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	筋骨格痛	1 (0.7)	2 (1.2)	3 (1.0)
	筋肉痛	1 (0.7)	2 (1.2)	3 (1.0)
	四肢痛	1 (0.7)	5 (2.9)	6 (2.0)
	関節炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	鼡径部痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	関節滲出液	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	筋緊張	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	筋骨格系胸痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	筋骨格硬直	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	頚部痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	骨端症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
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）		0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.7)
	脂肪腫	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	メラノサイト性母斑	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
神経系障害		54 (40.3)	49 (28.5)	103 (33.7)
	頭痛	23 (17.2)	19 (11.0)	42 (13.7)
	傾眠	16 (11.9)	19 (11.0)	35 (11.4)
	アカシジア	6 (4.5)	2 (1.2)	8 (2.6)
	浮動性めまい	5 (3.7)	3 (1.7)	8 (2.6)
	鎮静	5 (3.7)	8 (4.7)	13 (4.2)
	パーキンソニズム	4 (3.0)	4 (2.3)	8 (2.6)
	視野欠損	4 (3.0)	3 (1.7)	7 (2.3)
	ジストニア	3 (2.2)	2 (1.2)	5 (1.6)
	振戦	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)
	運動緩慢	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	小脳性運動失調	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	認知症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	注意力障害	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)

表 2.7.6.57-45 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 5-10 mg BID (N=134)	オランザピン 5-20 mg QD (N=172)	合計 (N=306)
神経系障害（続き）	よだれ	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
	ジスキネジア	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
	顔面不全麻痺	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	運動過多	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	仮面状顔貌	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	片頭痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	パーキンソン病安静時振戦	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	神経根炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	会話障害	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	失神	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
	健忘	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	無嗅覚	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	感覚鈍麻	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.7)
	記憶障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
精神障害		53 (39.6)	43 (25.0)	96 (31.4)
	不眠症	21 (15.7)	22 (12.8)	43 (14.1)
	不安	14 (10.4)	11 (6.4)	25 (8.2)
	統合失調症	14 (10.4)	8 (4.7)	22 (7.2)
	激越	8 (6.0)	1 (0.6)	9 (2.9)
	抑うつ症状	8 (6.0)	4 (2.3)	12 (3.9)
	緊張	6 (4.5)	3 (1.7)	9 (2.9)
	うつ病	3 (2.2)	1 (0.6)	4 (1.3)
	神経過敏	2 (1.5)	1 (0.6)	3 (1.0)
	精神病性障害	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)
	歯ぎしり	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	妄想	1 (0.7)	3 (1.7)	4 (1.3)
	抑うつ気分	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	失見当識	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	早朝覚醒型不眠症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	情動障害	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
	幻覚	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
	幻聴	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	大うつ病	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	中期不眠症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	パニック発作	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
	妄想症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	精神運動制止遅滞	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	落ち着きのなさ	1 (0.7)	2 (1.2)	3 (1.0)
	統合失調症、妄想型	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	社会逃避行動	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	ストレス	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	自殺念慮	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	自殺企図	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	怒り	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	敵意	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	強迫性障害	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.7)
	思考途絶	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)

表 2.7.6.57-45 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 5-10 mg BID (N=134)	オランザピン 5-20 mg QD (N=172)	合計 (N=306)
腎および尿路障害		4 (3.0)	2 (1.2)	6 (2.0)
	頻尿	3 (2.2)	0 (0.0)	3 (1.0)
	排尿困難	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	血尿	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
	尿意切迫	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	夜間頻尿	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	蛋白尿	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
生殖系および乳房障害		1 (0.7)	2 (1.2)	3 (1.0)
	勃起不全	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
	腟出血	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		7 (5.2)	13 (7.6)	20 (6.5)
	咳嗽	4 (3.0)	6 (3.5)	10 (3.3)
	気管支痙攣	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	呼吸困難	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	喉頭痛	1 (0.7)	2 (1.2)	3 (1.0)
	呼吸障害	1 (0.7)	2 (1.2)	3 (1.0)
	喘鳴	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	肺気腫	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害		3 (2.2)	7 (4.1)	10 (3.3)
	皮膚炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	異汗性湿疹	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	そう痒症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	乾癬	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	発疹	1 (0.7)	2 (1.2)	3 (1.0)
	皮膚嚢腫	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	湿疹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	嵌入爪	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.7)
	皮膚炎（皮膚の炎症）	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.7)
	皮膚潰瘍	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
社会環境		1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
	性的虐待の被害者	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
	身体的暴行	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
外科および内科処置		2 (1.5)	2 (1.2)	4 (1.3)
	抜歯	2 (1.5)	1 (0.6)	3 (1.0)
	外科手術	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
血管障害		3 (2.2)	11 (6.4)	14 (4.6)
	高血圧	2 (1.5)	5 (2.9)	7 (2.3)
	起立性低血圧	1 (0.7)	2 (1.2)	3 (1.0)
	大動脈硬化症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	低血圧	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	静脈炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	静脈瘤	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)

Source: CSR Table11.7.1.2.1
MedDRA ver. 10.0（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 2.7.6.57-46 程度別有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類	基本語	程度	アセナピン 5-10 mg BID N=134	オランザピン 5-20 mg QD N=172
血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	0 (0.0)	2 (1.2)
	赤血球増加症	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
心臓障害	急性冠動脈症候群	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
	徐脈	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	冠動脈疾患	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	期外収縮	軽度	0 (0.0)	2 (1.2)
	虚血性心筋症	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	心筋虚血	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
	動悸	軽度	0 (0.0)	2 (1.2)
	洞性頻脈	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	頻脈	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
先天性、家族性および遺伝性障害	色覚異常	軽度	2 (1.5)	1 (0.6)
	ジルベール症候群	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
	包茎	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
耳および迷路障害	耳痛	中等度	0 (0.0)	2 (1.2)
		軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	回転性めまい	中等度	1 (0.7)	1 (0.6)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
内分泌障害	甲状腺腫	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
眼障害	調節障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	結膜炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	眼乾燥	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
	眼の障害	軽度	2 (1.5)	0 (0.0)
	眼の炎症	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
	眼運動障害	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
	眼瞼浮腫	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	緑内障	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
	流涙増加	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	黄斑変性	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	視野欠損	中等度	1 (0.7)	2 (1.2)
		軽度	2 (1.5)	1 (0.6)
胃腸障害	腹痛	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	上腹部痛	中等度	0 (0.0)	3 (1.7)
		軽度	3 (2.2)	1 (0.6)
	潰瘍性大腸炎	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
	便秘	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		軽度	1 (0.7)	1 (0.6)
	齲歯	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
	下痢	重度	1 (0.7)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	4 (2.3)
		軽度	4 (3.0)	5 (2.9)
	口内乾燥	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	2 (1.5)	0 (0.0)
	消化不良	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.7)	4 (2.3)
	小腸炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	胃食道逆流性疾患	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
	歯肉炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	舌痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	口の感覚鈍麻	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	過敏性腸症候群	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
	口腔内潰瘍形成	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
	悪心	中等度	2 (1.5)	2 (1.2)
		軽度	7 (5.2)	5 (2.9)
	慢性膵炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	流涎過多	軽度	1 (0.7)	1 (0.6)
	変色歯	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	歯痛	中等度	1 (0.7)	1 (0.6)
		軽度	1 (0.7)	1 (0.6)
	閉塞性臍ヘルニア	重度	0 (0.0)	1 (0.6)
	嘔吐	中等度	2 (1.5)	1 (0.6)
		軽度	2 (1.5)	4 (2.3)

表 2.7.6.57-46 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	アセナピン 5-10 mg BID N=134	オランザピン 5-20 mg QD N=172
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	中等度	0 (0.0)	3 (1.7)
		軽度	1 (0.7)	1 (0.6)
	嚢胞	軽度	1 (0.7)	1 (0.6)
	疲労	重度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	3 (2.2)	5 (2.9)
		軽度	4 (3.0)	6 (3.5)
	インフルエンザ様疾患	軽度	2 (1.5)	2 (1.2)
	易刺激性	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	倦怠感	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	非心臓性胸痛	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	2 (1.5)	1 (0.6)
	末梢性浮腫	中等度	1 (0.7)	1 (0.6)
		軽度	0 (0.0)	2 (1.2)
	疼痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
肝胆道系障害	胆管結石	重度	0 (0.0)	1 (0.6)
	胆嚢炎	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
	急性胆嚢炎	重度	0 (0.0)	1 (0.6)
	慢性胆嚢炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	胆石症	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	慢性肝炎	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
	肝炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	慢性活動性肝炎	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
免疫系障害	免疫抑制	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
	季節性アレルギー	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	ダニ皮膚炎	軽度	1 (0.7)	1 (0.6)
	急性扁桃炎	中等度	2 (1.5)	0 (0.0)
	卵管卵巣炎	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	回虫症	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	体部白癬	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	気管支炎	軽度	1 (0.7)	2 (1.2)
	癰	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
	膀胱炎	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
	耳感染	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
	丹毒	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	皮膚真菌感染	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
	胃腸炎	軽度	1 (0.7)	1 (0.6)
	ウイルス性胃腸炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	性器カンジダ症	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
	ジアルジア症	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	帯状疱疹	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
	感染	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
	インフルエンザ	中等度	6 (4.5)	7 (4.1)
		軽度	6 (4.5)	2 (1.2)
	下気道感染	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		軽度	7 (5.2)	8 (4.7)
	外耳炎	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	中耳炎	軽度	1 (0.7)	1 (0.6)
	爪囲炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	扁桃周囲膿瘍	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
	膿皮症	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	気道感染	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	鼻炎	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		軽度	1 (0.7)	1 (0.6)
	サルモネラ症	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	副鼻腔気管支炎	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
	副鼻腔炎	中等度	0 (0.0)	2 (1.2)
		軽度	1 (0.7)	1 (0.6)
	足部白癬	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	歯膿瘍	軽度	2 (1.5)	1 (0.6)
	歯感染	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
	上気道感染	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	3 (2.2)	6 (3.5)
	尿路感染	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	ウイルス感染	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	ウイルス性上気道感染	軽度	3 (2.2)	4 (2.3)
	創傷感染	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)

表 2.7.6.57-46 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	アセナピン 5-10 mg BID N=134	オランザピン 5-20 mg QD N=172
傷害、中毒および処置合併症	挫傷	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
	転倒	重度	1 (0.7)	0 (0.0)
	腓骨骨折	重度	1 (0.7)	0 (0.0)
	前腕骨折	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
	手骨折	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	熱疲労	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	靭帯捻挫	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		軽度	1 (0.7)	1 (0.6)
	処置による疼痛	軽度	1 (0.7)	1 (0.6)
	交通事故	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
	裂傷	軽度	2 (1.5)	0 (0.0)
	熱傷	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	創傷	軽度	2 (1.5)	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	中等度	1 (0.7)	2 (1.2)
		軽度	3 (2.2)	5 (2.9)
	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 (0.7)	2 (1.2)
		軽度	4 (3.0)	4 (2.3)
	血中コレステロール増加	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		軽度	1 (0.7)	1 (0.6)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	重度	2 (1.5)	0 (0.0)
		中等度	3 (2.2)	0 (0.0)
		軽度	2 (1.5)	4 (2.3)
	血中クレアチニン増加	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	血中ブドウ糖異常	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
	血中ブドウ糖増加	重度	1 (0.7)	1 (0.6)
		中等度	1 (0.7)	1 (0.6)
		軽度	1 (0.7)	7 (4.1)
	ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	血中インスリン増加	重度	1 (0.7)	1 (0.6)
		中等度	1 (0.7)	5 (2.9)
		軽度	2 (1.5)	6 (3.5)
	血圧上昇	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
	血中ナトリウム減少	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	血中トリグリセリド増加	中等度	0 (0.0)	3 (1.7)
		軽度	0 (0.0)	4 (2.3)
	血中尿素増加	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	体温上昇	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
	ＣＤ４リンパ球減少	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
	色覚検査異常	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	心電図異常Ｔ波	軽度	1 (0.7)	1 (0.6)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	重度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		軽度	1 (0.7)	5 (2.9)
	ＨＩＶ検査陽性	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
	ヘマトクリット減少	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	血液学的検査異常	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
	低比重リポ蛋白増加	軽度	1 (0.7)	1 (0.6)
	リンパ球数増加	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	リンパ球形態異常	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	平均赤血球容積増加	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	血小板数増加	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	総蛋白増加	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
	尿蛋白	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	赤血球数減少	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	体重減少	重度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	2 (1.5)	2 (1.2)
		軽度	7 (5.2)	3 (1.7)
	体重増加	中等度	6 (4.5)	18 (10.5)
		軽度	2 (1.5)	30 (17.4)
	白血球数減少	軽度	0 (0.0)	2 (1.2)
	白血球数増加	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)

表 2.7.6.57-46 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	アセナピン 5-10 mg BID N=134	オランザピン 5-20 mg QD N=172
代謝および栄養障害	食欲減退（食欲不振）	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		軽度	2 (1.5)	1 (0.6)
	食欲減退	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	脱水	重度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
	糖尿病	軽度	2 (1.5)	0 (0.0)
	高血糖	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	高カリウム血症	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	高蛋白血症	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	高トリグリセリド血症	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
	低ナトリウム血症	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	食欲亢進	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	2 (1.5)	4 (2.3)
	肥満	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	過体重	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	２型糖尿病	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	中等度	1 (0.7)	1 (0.6)
		軽度	0 (0.0)	6 (3.5)
	関節炎	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
	背部痛	重度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	4 (2.3)
		軽度	1 (0.7)	4 (2.3)
	骨痛	軽度	1 (0.7)	1 (0.6)
	胤径部痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	関節滲出液	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
	筋固縮	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	筋痙縮	軽度	1 (0.7)	1 (0.6)
	筋緊張	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
	筋力低下	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	筋骨格系胸痛	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
	筋骨格痛	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		軽度	1 (0.7)	1 (0.6)
	筋骨格硬直	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	筋肉痛	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		軽度	1 (0.7)	1 (0.6)
	頚部痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	骨端症	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	四肢痛	中等度	1 (0.7)	3 (1.7)
		軽度	0 (0.0)	2 (1.2)
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）	脂肪腫	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
	メラノサイト性母斑	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
神経系障害	アカシジア	中等度	2 (1.5)	0 (0.0)
		軽度	4 (3.0)	2 (1.2)
	健忘	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
	無嗅覚	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	運動緩慢	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	小脳性運動失調	重度	1 (0.7)	0 (0.0)
	認知症	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	注意力障害	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	浮動性めまい	重度	1 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	4 (3.0)	3 (1.7)
	よだれ	軽度	1 (0.7)	1 (0.6)
	ジスキネジア	軽度	1 (0.7)	1 (0.6)
	ジストニア	中等度	2 (1.5)	1 (0.6)
		軽度	1 (0.7)	1 (0.6)
	顔面不全麻痺	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	頭痛	重度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	7 (5.2)	4 (2.3)
		軽度	16 (11.9)	14 (8.1)
	運動過多	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
	感覚鈍麻	軽度	0 (0.0)	2 (1.2)
	仮面状顔貌	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
	記憶障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	片頭痛	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	パーキンソン病安静時振戦	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	パーキンソニズム	中等度	2 (1.5)	1 (0.6)
		軽度	2 (1.5)	3 (1.7)

表 2.7.6.57-46 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	アセナピン 5-10 mg BID N=134	オランザピン 5-20 mg QD N=172
神経系障害（続き）	神経根炎	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	鎮静	中等度	2 (1.5)	1 (0.6)
		軽度	3 (2.2)	7 (4.1)
	傾眠	中等度	3 (2.2)	4 (2.3)
		軽度	13 (9.7)	15 (8.7)
	会話障害	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	失神	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	振戦	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	視野欠損	中等度	1 (0.7)	2 (1.2)
		軽度	3 (2.2)	1 (0.6)
精神障害	激越	中等度	3 (2.2)	1 (0.6)
		軽度	5 (3.7)	0 (0.0)
	怒り	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	不安	重度	1 (0.7)	0 (0.0)
		中等度	7 (5.2)	4 (2.3)
		軽度	6 (4.5)	7 (4.1)
	歯ぎしり	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
	妄想	中等度	1 (0.7)	2 (1.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	抑うつ気分	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	うつ病	中等度	1 (0.7)	1 (0.6)
		軽度	2 (1.5)	0 (0.0)
	抑うつ症状	中等度	4 (3.0)	2 (1.2)
		軽度	4 (3.0)	2 (1.2)
	失見当識	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
	早朝覚醒型不眠症	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	情動障害	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	幻覚	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	幻聴	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
	敵意	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	不眠症	重度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	11 (8.2)	6 (3.5)
		軽度	10 (7.5)	15 (8.7)
	大うつ病	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	中期不眠症	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	神経過敏	軽度	2 (1.5)	1 (0.6)
	強迫性障害	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	パニック発作	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	妄想症	重度	1 (0.7)	0 (0.0)
	精神運動制止遅滞	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	精神病性障害	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	落ち着きのなさ	中等度	0 (0.0)	2 (1.2)
		軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	統合失調症	重度	1 (0.7)	2 (1.2)
		中等度	6 (4.5)	2 (1.2)
		軽度	7 (5.2)	4 (2.3)
	統合失調症、妄想型	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
	社会逃避行動	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
	ストレス	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	自殺念慮	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	自殺企図	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
	緊張	中等度	3 (2.2)	2 (1.2)
		軽度	3 (2.2)	1 (0.6)
	思考途絶	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
腎および尿路障害	排尿困難	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	血尿	軽度	1 (0.7)	1 (0.6)
	尿意切迫	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	夜間頻尿	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	頻尿	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	2 (1.5)	0 (0.0)
	蛋白尿	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)

表 2.7.6.57-46 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	アセナピン 5-10 mg BID N=134	オランザピン 5-20 mg QD N=172
生殖系および乳房障害	勃起不全	軽度	1 (0.7)	1 (0.6)
	膣出血	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	気管支痙攣	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
	慢性閉塞性肺疾患	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
	咳嗽	中等度	1 (0.7)	1 (0.6)
		軽度	3 (2.2)	5 (2.9)
	呼吸困難	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	肺気腫	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
	喉頭痛	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		軽度	1 (0.7)	1 (0.6)
	呼吸障害	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	2 (1.2)
	アレルギー性鼻炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	喘鳴	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	皮膚嚢腫	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
	皮膚炎	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	異汗性湿疹	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	湿疹	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
	嵌入爪	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	そう痒症	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	乾癬	軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
	発疹	軽度	1 (0.7)	2 (1.2)
	皮膚炎（皮膚の炎症）	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	皮膚潰瘍	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
社会環境	身体的暴行	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
	性的虐待の被害者	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)
外科および内科処置	外科手術	重度	0 (0.0)	1 (0.6)
	抜歯	中等度	1 (0.7)	1 (0.6)
		軽度	1 (0.7)	0 (0.0)
血管障害	大動脈硬化症	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	高血圧	中等度	0 (0.0)	2 (1.2)
		軽度	2 (1.5)	3 (1.7)
	低血圧	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
	起立性低血圧	軽度	1 (0.7)	2 (1.2)
	静脈炎	中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
	静脈瘤	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)

Source: CSR Table11.7.1.4.1

MedDRA ver. 10.0（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、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 2.7.6.57-47 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	アセナピン 5-10 mg BID N=134	オランザピン 5-20 mg QD N=172
			76 (56.7)	89 (51.7)
感染症および寄生虫症		Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	20 (14.9)	24 (14.0)
	ダニ皮膚炎	Not Related	1 (0.7)	1 (0.6)
	回虫症	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	体部白癬	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	気管支炎	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	丹毒	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	皮膚真菌感染	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	ウイルス性胃腸炎	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	ジアルジア症	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	インフルエンザ	Not Related	7 (5.2)	3 (1.7)
	鼻咽頭炎	Not Related	5 (3.7)	5 (2.9)
	中耳炎	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	爪囲炎	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	扁桃周囲膿瘍	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	膿皮症	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	鼻炎	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	サルモネラ症	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	副鼻腔炎	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	上気道感染	Not Related	2 (1.5)	2 (1.2)
	ウイルス感染	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	ウイルス性上気道感染	Not Related	3 (2.2)	4 (2.3)
血液およびリンパ系障害		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	貧血	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
免疫系障害		Not Related	1 (0.7)	1 (0.6)
	免疫抑制	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	季節性アレルギー	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
内分泌障害		Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	甲状腺腫	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
代謝および栄養障害		Related	0 (0.0)	2 (1.2)
		Not Related	3 (2.2)	4(2.3)
	脱水	Not Related	0 (0.0)	2 (1.2)
	糖尿病	Not Related	2 (1.5)	0 (0.0)
	高血糖	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	高蛋白血症	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	高トリグリセリド血症	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	低ナトリウム血症	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	過体重	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	２型糖尿病	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
精神障害		Related	7 (5.2)	5 (2.9)
		Not Related	19 (14.2)	15 (8.7)
	激越	Not Related	3 (2.2)	0 (0.0)
	怒り	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	不安	Related	2 (1.5)	0 (0.0)
		Not Related	4 (3.0)	6 (3.5)
	妄想	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	1 (0.7)	1 (0.6)
	うつ病	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	2 (1.5)	1 (0.6)
	抑うつ症状	Related	1 (0.7)	0 (0.0)
		Not Related	3 (2.2)	1 (0.6)
	情動障害	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	幻覚	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	敵意	Related	0 (0.0)	1 (0.6)

表 2.7.6.57-47 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	アセナピン 5-10 mg BID N=134	オランザピン 5-20 mg QD N=172
精神障害（続き）	不眠症	Related	2 (1.5)	0 (0.0)
		Not Related	3 (2.2)	6 (3.5)
	神経過敏	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	強迫性障害	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	妄想症	Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	精神病性障害	Related	1 (0.7)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	落ち着きのなさ	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	1 (0.7)	1 (0.6)
	統合失調症	Related	4 (3.0)	2 (1.2)
		Not Related	5 (3.7)	2 (1.2)
	社会逃避行動	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	ストレス	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	緊張	Not Related	1 (0.7)	1 (0.6)
神経系障害		Related	6 (4.5)	6 (3.5)
		Not Related	13 (9.7)	8 (4.7)
	アカシジア	Related	3 (2.2)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	健忘	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	無嗅覚	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	認知症	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	ジスキネジア	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	頭痛	Related	0 (0.0)	3 (1.7)
		Not Related	7 (5.2)	4 (2.3)
	運動過多	Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	パーキンソニズム	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	神経根炎	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	傾眠	Related	1 (0.7)	1 (0.6)
	失神	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	振戦	Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	視野欠損（暗点）	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	2 (1.5)	2 (1.2)
眼障害		Related	0 (0.0)	2 (1.2)
		Not Related	3 (2.2)	3 (1.7)
	結膜炎	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	眼乾燥	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	眼の障害	Not Related	2 (1.5)	0 (0.0)
	緑内障	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	視野欠損	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	1 (0.7)	2 (1.2)
耳および迷路障害		Not Related	1 (0.7)	1 (0.6)
	耳痛	Not Related	1 (0.7)	1 (0.6)
心臓障害		Related	1 (0.7)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	徐脈	Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	虚血性心筋症	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
血管障害		Not Related	3 (2.2)	4 (2.3)
	高血圧	Not Related	2 (1.5)	2 (1.2)
	低血圧	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	起立性低血圧	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	静脈瘤	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)

表 2.7.6.57-47 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	アセナピン 5-10 mg BID N=134	オランザピン 5-20 mg QD N=172
呼吸器、胸郭および縦隔障害		Not Related	2 (1.5)	5 (2.9)
	慢性閉塞性肺疾患	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	咳嗽	Not Related	1 (0.7)	4 (2.3)
	喉頭痛	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
胃腸障害		Related	3 (2.2)	2 (1.2)
		Not Related	7 (5.2)	8 (4.7)
	腹痛	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	上腹部痛	Not Related	1 (0.7)	1 (0.6)
	便秘	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	下痢	Not Related	3 (2.2)	4 (2.3)
	消化不良	Not Related	1 (0.7)	1 (0.6)
	悪心	Related	2 (1.5)	1 (0.6)
		Not Related	3 (2.2)	2 (1.2)
	慢性膵炎	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	流涎過多	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	変色歯	Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	歯痛	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	嘔吐	Related	1 (0.7)	1 (0.6)
		Not Related	1 (0.7)	1 (0.6)
肝胆道系障害		Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	慢性胆嚢炎	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	慢性活動性肝炎	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害		Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	3 (2.2)	4 (2.3)
	皮膚炎	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	異汗性湿疹	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	嵌入爪	Not Related	0 (0.0)	2 (1.2)
	そう痒症	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	乾癬	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	発疹	Not Related	1 (0.7)	2 (1.2)
	皮膚炎（皮膚の炎症）	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害		Related	1 (0.7)	0 (0.0)
		Not Related	3 (2.2)	11 (6.4)
	関節痛	Not Related	0 (0.0)	4 (2.3)
	関節炎	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	背部痛	Not Related	0 (0.0)	2 (1.2)
	骨痛	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	鼡径部痛	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	関節滲出液	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	筋痙縮	Not Related	1 (0.7)	1 (0.6)
	筋力低下	Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	筋骨格痛	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	筋肉痛	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	四肢痛	Not Related	0 (0.0)	3 (1.7)
腎および尿路障害		Not Related	2 (1.5)	0 (0.0)
	排尿困難	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	血尿	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	尿意切迫	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	夜間頻尿	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	頻尿	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)

表 2.7.6.57-47 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	アセナピン 5-10 mg BID N=134	オランザピン 5-20 mg QD N=172
生殖系および乳房障害		Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	勃起不全	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
先天性、家族性および遺伝性障害		Not Related	2 (1.5)	1 (0.6)
	色覚異常	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	ジルベール症候群	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	包茎	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態		Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	6 (4.5)	7 (4.1)
	無力症	Not Related	1 (0.7)	1 (0.6)
	嚢胞	Not Related	1 (0.7)	1 (0.6)
	疲労	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	2 (1.5)	3 (1.7)
	インフルエンザ様疾患	Not Related	1 (0.7)	1 (0.6)
	末梢性浮腫	Not Related	1 (0.7)	1 (0.6)
臨床検査		Related	8 (6.0)	23 (13.4)
		Not Related	11 (8.2)	18 (10.5)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Related	3 (2.2)	3 (1.7)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Related	2 (1.5)	3 (1.7)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	血中コレステロール増加	Related	1 (0.7)	1 (0.6)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Related	2 (1.5)	1 (0.6)
		Not Related	2 (1.5)	2 (1.2)
	血中ブドウ糖増加	Related	1 (0.7)	2 (1.2)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	血中インスリン増加	Related	1 (0.7)	3 (1.7)
		Not Related	2 (1.5)	4 (2.3)
	血圧上昇	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	血中ナトリウム減少	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	血中トリグリセリド増加	Related	0 (0.0)	4 (2.3)
	体温上昇	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	ＣＤ４リンパ球減少	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	色覚検査異常	Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	心電図異常Ｔ波	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Related	0 (0.0)	4 (2.3)
	ＨＩＶ検査陽性	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	ヘマトクリット減少	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	血液学的検査異常	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	低比重リポ蛋白増加	Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	リンパ球数増加	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	リンパ球形態異常	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	平均赤血球容積増加	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	血小板数増加	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	総蛋白増加	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	尿蛋白	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	赤血球数減少	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	体重減少	Related	1 (0.7)	0 (0.0)
		Not Related	3 (2.2)	3 (1.7)
	体重増加	Related	0 (0.0)	9 (5.2)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.2)
	白血球数減少	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)

表 2.7.6.57-47 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	アセナピン 5-10 mg BID N=134	オランザピン 5-20 mg QD N=172
傷害、中毒および処置合併症		Not Related	5 (3.7)	4 (2.3)
	転倒	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	腓骨骨折	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	手骨折	Not Related	1 (0.7)	0 (0.0)
	靭帯捻挫	Not Related	1 (0.7)	2 (1.2)
	処置による疼痛	Not Related	1 (0.7)	1 (0.6)
	裂傷	Not Related	2 (1.5)	0 (0.0)
	熱傷	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
外科および内科処置		Not Related	1 (0.7)	2 (1.2)
	外科手術	Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	抜歯	Not Related	1 (0.7)	1 (0.6)

Source: CSR Table 11.7.1.5.2
MedDRA ver. 10.0（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

2.7.6.57.6.1 重篤な有害事象の叙述

長期投与試験に組み入れられた被験者のうちアセナピン 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。

神経過敏、ストレス（被験者識別番号 104502）

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：25 歳）
性別：	男性
体重：	81.2 kg
身長：	190 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	投与196日前＊	同日＊	197
アセナピン	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与138日後＊	139

事象の詳細

被験者は　投与196日前＊　に治験薬の投与を開始した。被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にこの継続試験に登録された。

投与17日後＊　に被験者は、落ち着きのなさの増強を経験した。被験者はまた、新しいアパートに最近引っ越したことが原因で、神経過敏及びストレスの症状を発現した。　投与26~27日後＊　の夜に被験者は、神経過敏**（神経過敏）**及びストレス**（ストレス）**の予備診断で、落ち着きを取り戻すために精神科開放病棟に入院した。治験薬の投与は継続され、被験者はロラゼパムとビペリデン塩酸塩を投与された。被験者は回復し、　投与31日後＊　に退院した。

投与53日後＊　に被験者は、神経過敏**（神経過敏）**及びストレス**（ストレス）**を経験した。

投与54日後＊　に被験者は、別の町（Rostock）の精神科で、神経過敏及びストレスのため 2 度目の入院となった。「被験者は自宅でロラゼパムを切らしており、普段のように管理することができなかった」と報告された。治験薬の投与は継続された。　投与57日後＊　に被験者は退院した。被験者は後遺症はあったが回復しており、ベルリンに戻ることが可能になるとすぐに退院した。

投与62日後＊　に、被験者は再び（ベルリンで）病棟に入院した。「被験者は、異なるルームメート達とシェアする新しいアパートに引っ越したため、統合失調症の症状が悪化した」と報告された。被験者は、精神症状の悪化により神経過敏**（神経過敏）**及びストレス**（ストレス）**を発現したと診断された。治験薬の投与は継続された。被験者は　投与174日後＊　に回復した。

投与135日後＊　に被験者は（アカシジアではない性質の）落ち着きのなさの中等度の増強（落ち着きのなさ）及び中等度のインフルエンザ感染（インフルエンザ）を経験した。これらの有害事象のため、治験薬の投与は投与227日前＊に中止された。被験者は　投与147日後＊　にインフルエンザ感染から回復した。（アカシジアではない性質の）落ち着きのなさの増強は、データベースロック時にも存在している。

被験者は以前（最初の 25543 試験中）、投与70日前＊から投与64日前＊まで暑い天候に対する不適応のため入院していた。

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
激越	投与230日前＊		中等度	該当せず	未回復	なし
鼻咽頭炎	投与207日前＊	投与194日前＊	中等度	なし	回復	なし
体重減少	投与196日前＊	投与42日前＊	中等度	なし	回復	可能性あり
右眼の色覚障害	投与195日前＊		軽度	なし	未回復	なし
鼻咽頭炎	投与176日前＊	投与169日前＊	軽度	なし	回復	なし
顎のジスキネジア	投与98日前＊	投与80日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
うつ病	投与71日前＊	投与69日前＊	軽度	なし	回復	なし
異常な鎮静	投与71日前＊	投与69日前＊	軽度	なし	回復	なし
落ち着きのなさの増強(アカシジアではない性質)	投与17日後＊	投与31日後＊	軽度	なし	回復	なし
神経過敏	投与53日後＊		軽度	なし	未回復	なし
ストレス	投与53日後＊		軽度	なし	未回復	なし
耳痛	投与88日後＊	投与94日後＊	軽度	なし	回復	なし
頭痛	投与93日後＊	投与93日後＊	軽度	なし	回復	なし
中等度の抑うつ症状	投与96日後＊		中等度	なし	未回復	なし
疲労	投与98日後＊	投与99日後＊	軽度	なし	回復	なし
インフルエンザ感染	投与135日後＊	投与147日後＊	中等度	中止	回復	なし

落ち着きのなさの増強(アカシジアではない性質)	投与135日後*		中等度	中止	未回復	なし
両手の異汗性湿疹	投与136日後*	投与158日後*	軽度	なし	回復	なし
下痢	投与141日後*	投与141日後*	軽度	該当せず	回復	なし
下痢	投与150日後*	投与150日後*	軽度	該当せず	回復	なし

治験薬との関連性
治験責任医師は、神経過敏及びストレスの最初のエピソードは治験薬と**関連なし**と判断した。
社内評価では、神経過敏及びストレスの最初のエピソードは治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。
治験責任医師は、神経過敏及びストレスの 2 回目のエピソードは治験薬と**関連なし**と判断した。
社内評価では、神経過敏及びストレスの 2 回目のエピソードは治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。
治験責任医師は、神経過敏及びストレスの 3 回目のエピソードは治験薬と**関連なし**と判断した。
社内評価では、神経過敏及びストレスの 3 回目のエピソードは治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

精神病性障害、不安（被験者識別番号 108503）

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： 67.4 kg
身長： 168 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	投与182日前*	投与1日前*	182
アセナピン	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与189日後*	190

事象の詳細
被験者は 投与182日前* に治験薬の投与を開始した。被験者は 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日にこの継続試験に登録された。
投与78日後* に、被験者は不安定さを伴う不安を自覚し、泣いていた。被験者は自分のアパートの中を、衣服を着けずに歩いていた。「被験者は入院し、精神病性障害**（精神病性障害）**による不安発作**（不安）**と診断された」と報告された。治験薬の投与は継続され、被験者はロラゼパムを投与された。被験者は回復し、 投与83日後* に退院した。
被験者は以前（最初の 25543 試験中）、 投与51日前* に性的虐待の被害者と診断されており、これは重篤な有害事象として報告された。

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
大腿部の疼痛	投与50日前*		中等度	なし	未回復	おそらくなし

治験薬との関連性
治験責任医師は、不安及び精神病性障害は治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。
社内評価では、不安及び精神病性障害は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

サルモネラ症（被験者識別番号 111505）

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： 男性
体重： 65 kg
身長： 180 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	投与182日前*	投与1日前*	182
アセナピン	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与132日後*	133

事象の詳細

被験者は 投与182日前* に治験薬の投与を開始した。被験者は 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日にこの継続試験に登録された。被験者は、休暇中に自宅で生卵を食べた。その直後に被験者はサルモネラ症**（サルモネラ症）**の臨床徴候を発現した。 投与80日後* に、感染症病棟に入院した。治験薬の投与は継続され、被験者は静脈内輸液、メトクロプラミド、メタミゾール、パパベリン、drotaverine、スクラルファート及びシプロフロキサシンにより治療された。被験者は回復し、 投与88日後* に退院した。治験薬の投与は継続されたが、入院中に被験者は腹部症状を理由に治験薬の朝の投与を 2 回実施していなかった。

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
右手の骨折	投与43日後*	投与75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、サルモネラ症は治験薬と**関連なし**と判断した。
社内評価では、サルモネラ症は治験薬と**関連なし**と判定された。

急性冠動脈症候群（被験者識別番号 111508）

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： 119 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	投与183日前*	投与1日前*	183
アセナピン	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与74日後*	75

事象の詳細

被験者は 投与183日前* に治験薬の投与を開始した。 投与157日前* 、被験者は定期心電図検査施行中に V2～V6 の ST 上昇を指摘された。被験者は完全に無症状であった。被験者は 投与157日前* に入院した。入院時には胸痛はなかったが、その後に被験者は胸痛と胸部圧迫感を訴え、食べ過ぎのせいだと考えていた。疼痛は 2 分ほどしか持続しなかった。心電図検査及びバイオマーカー検査に基づき、急性心筋梗塞は除外された。被験者は急性冠動脈症候群**（急性冠動脈症候群）**と診断された。治験薬の投与は 投与157日前* に中断された。被験者はニトログリセリン、分画ヘパリン、metoprolol succinate、アセチルサリチル酸、アトルバスタチン及びトリメタジジンによる治療を受けた。被験者は回復し、 投与155日前* に退院した。治験薬の投与は 投与154日前* に再開された。20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日に、被験者はこの継続試験に登録された。

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
不眠症の悪化	投与176日前*		軽度	なし	未回復	おそらくなし
頭痛	投与98日前*	投与66日前*	軽度	なし	回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、急性冠動脈症候群は治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。
社内評価では、急性冠動脈症候群は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

不安（被験者識別番号 113501）

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： 男性
体重： 89 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	投与182日前*	同日*	183
アセナピン	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与179日後*	180

事象の詳細

被験者は　投与182日前*　より治験薬を投与されていた。被験者は恐怖感のため入院することを希望した。被験者は　投与16日前*　にラジオを聴いていたときに、この日がアンチキリストの誕生日とされているという知らせを聞いたと報告した。発症時に宗教的な種類の妄想を呈していたため、この知らせは被験者にとって重要な意義があった。被験者は　投与15日前*　に入院し、統合失調症の不安状態**（不安）**と診断された。治験薬の投与は継続され、被験者はクロナゼパムによる治療を受けた。被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日にこの継続試験に登録された。被験者は回復し、　投与8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
悪心	投与182日前*	投与182日前*	軽度	なし	回復	可能性あり

治験薬との関連性

治験責任医師は、不安は治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
社内評価では、不安は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

転倒、腓骨骨折（被験者識別番号 176503）

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： 女性
体重： 86 kg
身長： 158 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	投与182日前*	同日*	183
アセナピン	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与190日後*	191

事象の詳細

被験者は　投与182日前*　に治験薬の投与を開始した。20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日に、被験者はこの継続試験に登録された。　投与153日後*　に被験者は偶然つまずいて転倒した。被験者は、転倒**（転倒）**を説明できるような浮動性めまい又はその他の医学的要因は経験していなかった。飲食のパターンは正常であった。被験者は入院し、右腓骨の粉砕骨折**（腓骨骨折）**と診断された。治験薬の投与は継続され、被験者は治験から脱落しなかった。被験者は外科的治療を受け、足がギプスで固定された。 投与287日後* に被験者は回復した。

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
治験開始時以来、7 kg の体重増加	投与97日前*		中等度	なし	未回復	おそらくあり
足の浮腫	投与1日後*	投与25日後*	中等度	なし	回復	なし
不安	投与29日後*		中等度	なし	未回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、転倒及び腓骨骨折は治験薬と**関連なし**と判断した。
社内評価では、転倒及び腓骨骨折は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

認知症（被験者識別番号 176509）

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：68 歳）
性別： 女性
体重： 107 kg
身長： 167 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	投与180日前*	同日 *	181
アセナピン	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与112日後*	113

事象の詳細

被験者は　投与180日前 *　に治験薬の投与を開始した。20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に、被験者はこの継続試験に登録された。　投与104日前 *　に、被験者は失見当識を経験した。被験者が 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日に 25544 試験への参加を開始した時点で、本事象は継続中であった。「　投与9日後 *　より、被験者は更に一時的な失見当識、記憶障害、及び実行機能障害を訴えていた」と報告された。　投与51日後 *　に、被験者は地域の精神科医により認知症**（認知症）**と診断された。当初治験責任医師はこの診断に同意せず、被験者が錐体外路症状のために投与されていた薬剤が原因で認知機能障害が起こったという意見を持っていた。　投与111日後 *　に地域の精神科医と治験責任医師は、認知症という診断に同意した。治験薬の投与は中止され（最終投与日：　投与112日後 *　）、被験者は治験から脱落した。被験者はミルタザピンにより治療された。認知症は慢性の病態であるため、被験者は回復しなかった。

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
失見当識	投与104日前*		中等度	なし	未回復	おそらくなし
口内乾燥	投与90日前*		中等度	なし	未回復	なし
治験開始以降の体重増加	投与63日前*		中等度	なし	未回復	可能性あり
失見当識	投与104日前*		中等度	なし	未回復	おそらくなし

治験薬との関連性

治験責任医師は、認知症は治験薬と**関連なし**と判断した。
社内評価では、認知症は治験薬と**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

2.7.6.58 A7501013 試験【5.3.5.1-19】

治験の表題	A multicenter, double-bind, flexible-dose, 6-month trial comparing the efficacy and safety of asenapine with olanzapine in stable subjects with predominant, persistent negative symptoms of schizophrenia
治験依頼者	Organon and [redacted]（途中から Organon のみ）
治験責任医師名	[redacted]を含む計 97 名
実施医療機関	[redacted]を含む計 97 施設（割付被験者の登録は 80 施設） 実施国：米国、カナダ、チリ、ブラジル、メキシコ
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：

陰性症状が優勢な統合失調症の治療を対象としてアセナピンの有効性をオランザピンと比較する。

副次目的：

陰性症状が優勢な統合失調症患者の体重および社会心理的機能におけるアセナピンの有効性をオランザピンと比較する。

追加目的：

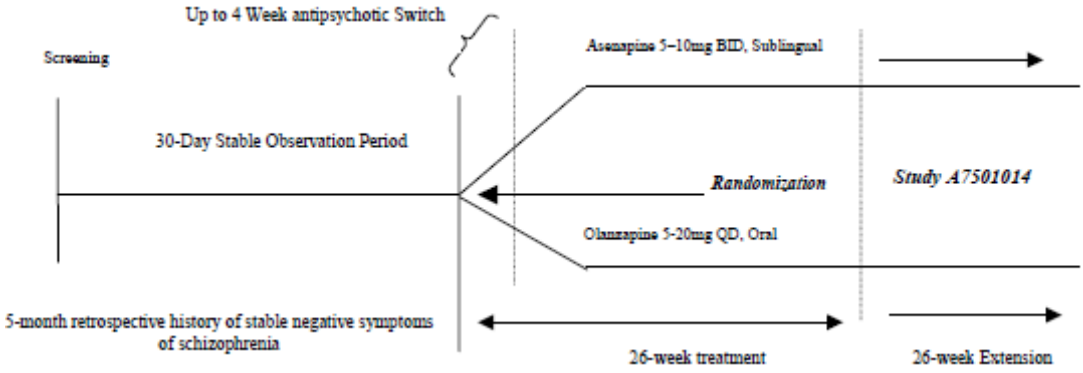
以下の項目におけるアセナピンの有効性をオランザピンと比較する。

- 陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS）Marder 陰性症状因子を除く PANSS Marder 因子（陽性症状、思考解体、敵意／興奮、不安／抑うつ及び総合精神病理）
- 神経認知及び認知機能
- Quality of life（QOL）
- 安全性及び忍容性

治験方法

本治験は、陰性症状が優勢な統合失調症を対象とし、アセナピンの舌下投与による有効性及び忍容性を、オランザピンを対照として評価する多施設共同無作為化二重盲検比較試験（第 III 相）であった。

本治験は、統合失調症の治療期間 1 年間のうち開始 26 週間を対象とした。主に外来診療で実施し、30 日間の観察期、26 週間の二重盲検投与期（4 週間までの漸減漸増期と 22 週間の単剤療法期）で構成された。本治験を終了し、継続投与試験（A7501014 試験）に参加した被験者は、さらに 26 週間の投与を継続し、アセナピンの安全性及び有効性を継続して評価した。継続投与試験に参加しなかった被験者は、投与終了時から 7 日後に追跡調査した。



被験者数（計画時及び解析時）

計画時

・444 名（アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群、各 222 名）

解析時

All Subjects Treated（AST）集団

・被験者 468 名（アセナピン 5-10 mg BID 群：244 名、オランザピン 5-20 mg QD 群：224 名）

Intent-to-treat（ITT）集団

・被験者 452 名（アセナピン 5-10 mg BID 群：234 名、オランザピン 5-20 mg QD 群：218 名）

被験者数の設定根拠

PANSS の陰性症状に関するサブスケール（PANSS サブスケール陰性症状）と陰性症状評価尺度（Negative Symptoms Assessment; NSA）を対応付けしたアセナピンの先行試験のデータより、アセナピンとオランザピンの NSA 変化量の群間差を 2 点、標準偏差を 7.5 点としたとき、検出力 80%でオランザピンとの差を検出するためには各群 222 名の被験者が必要であった。

診断及び主要な選択・除外基準

統合失調症と診断された患者のうち、以下の選択基準を全て満たす患者を、本治験に組み入れた。

選択基準

人口統計学的背景

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）、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) 試験の目的及び方法を記載した同意説明文書に署名し、試験に参加する意思がある（被験者の参加意思を確認した場合、法定代理人の署名でも参加可とした）
4) 治験責任医師、治験スタッフ（評価者を含む）と十分な会話ができ、同意説明文書の内容を十分に理解できる
5) 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、ケースワーカー又は看護師など）がいると治験責任医師が判断できる
6) 同意取得時に、妄想型（DSM-IV 295.30）、解体型（DSM-IV 295.10）、緊張型（DSM-IV 295.20）、残遺型（DSM-IV 295.60）又は鑑別不能型（DSM-IV 295.90）の統合失調症と診断されている（the M.I.N.I. interview を用いる）

疾患

7) 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（陰性症状）スコアが 20 点以上であり、陰性症状（情動の平板化［N1］、情動的ひきこもり［N2］、疎通性の障害［N3］、受動性／意欲低下による社会的ひきこもり［N4］、会話の自発性と流暢さの欠如［N6］、運動減退［G7］、自主的な社会回避［G16］）のうち 3 つ以上の項目で 4 点（中等度）以上である
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）スコアが PANSS サブスケール（陰性症状）スコアより低い
9) スクリーニング開始前 5 ヶ月間の症状が以下のように安定している
   - 統合失調症の症状に著しい変化がない（治療薬又は治療薬の投与量の変化が許容される程度である）
   - 過去 5 ヶ月間に統合失調症のために入院していない
   - 過去 5 ヶ月間に統合失調症の悪化のために精神科の治療レベルが高くなっていない
   - 過去 5 ヶ月間に統合失調症の悪化のために拘禁、収監されていない

除外基準

医学的基準

1) 臨床的に明らかな不良がある（腎臓、肝臓、内分泌、呼吸器、心血管、血液、免疫、脳血管の疾患、食欲不振（体格指数（body mass index; BMI）が 18.5 未満）又は肥満（BMI が 35 より大きい）、悪性腫瘍など）
2) スクリーニング時に臨床検査値、バイタルサイン、理学的検査所見、心電図に臨床的に明らかな異常がある
3) スクリーニング時の血清妊娠検査が陽性であるか授乳中である、又は治験期間中に妊娠を希望している
4) 狭隅角緑内障である
5) 幼少期以降も痙攣性疾患があるか、痙攣予防のための抗痙攣薬を服用している
6) HIV 検査が陽性である
7) 悪性症候群の既往がある

精神病理学

8) 簡易版錐体外路症状評価尺度（Extrapyramidal Symptoms Rating Scale Abbreviated; ESRS-A）の全体的パーキソニズム評価が 3 点以上である
9) カルガリーうつ病評価尺度（Calgary Depression Scale; CDS）の評価が 9 点以上で定義されるうつ症状がある
10) 妄想、幻覚による行動、興奮、誇大性、猜疑心/迫害感の項目から構成される PANSS サブスケール（陽性症状）の 2 項目以上の評価が 4 点以上である
11) 薬物乱用による精神病性障害又は行動障害がある
12) スクリーニング開始前の 5 ヶ月間に、DSM-IV により薬物乱用（又は薬物依存）と診断されている。ただし、ニコチンは除く
13) 統合失調症以外の第 I 軸精神病性障害を合併している。又は抑うつなどの統合失調症以外の一次診断がされている
14) 精神遅滞又は重度の器質性脳症候群と診断されている
15) 自傷行為又は他者を傷つける恐れがある

16) スクリーニング時に InterSePT Scale for Suicidal Thinking-Modified（ISST-modified）の項目 7、10、11 のいずれかが 2 点である

薬物治療

17) 直近 5 ヶ月間のうち 3 ヶ月以上、適量のオランザピンで治療されたことがあり、陰性症状の治療に対して効果不十分である
18) オランザピンに対して過敏症がある
19) 直近 5 ヶ月間に、薬剤抵抗性の統合失調症のためにクロザピンで治療されたことがある（薬剤抵抗性：2 種類以上の抗精神病薬で効果不十分である）
20) スクリーニング開始前 5 ヶ月間に、第 I 軸のうつ病の治療目的で抗うつ薬又は気分安定剤を使用した、又は、臨床的に不安定なうつ症状のために抗うつ薬を新たに使用したか 1 日投与量を変更した
21) 過去にアセナピンの治験に参加したことがある
22) ベースライン前 30 日以内に他の治験薬を服用したことがある
23) 高用量のベンゾジアゼピンでの治療が必要である（高用量 : 1 日 4 mg 以上のロラゼパム又はこれと等価な薬剤）
24) 治験責任医師が本治験への参加を不適当と判断した

上記の除外基準に抵触する場合でも 25)及び 26)の両方に該当する患者は無作為化対象とした。

25) スクリーニング時からベースラインまでの期間で Clinical Global Impression Scale - Severity of illness（CGI-S）スコアが同じ評価である
26) ベースライン時の PANSS 合計スコア及び PANSS 陰性症状尺度（Marder 因子）スコアがスクリーニング時の±20.0%以内である

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 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　不明）
・オランザピン 10 mg（ロット番号　不明）
・オランザピン 5 mg プラセボ（ロット番号　不明）
・オランザピン 10 mg プラセボ（ロット番号　不明）

剤型

・アセナピン 5-10 mg、アセナピンプラセボはいずれも見分けがつかない舌下錠で [redacted]以内に崩壊する。
・オランザピン 5 mg とオランザピン 5 mg プラセボは見分けがつかないフィルムコート錠
・オランザピン 10 mg とオランザピン 10 mg プラセボは見分けがつかないフィルムコート錠

投与方法

1) 観察期開始時～漸減漸増期

被験者は、観察期開始時から少なくとも Day 1 までは前治療薬を継続して服用した。その後、二重盲検投与期で投与群に割り付け、治験薬投与の開始に伴い前治療薬を漸減して中止した。漸減漸増期間は 14 日以内を推奨したが、必要な場合は最大 28 日間まで許容した。

2) 二重盲検投与期

投与群への割付後の治験薬の投与スケジュールを以下に示した。

投与群	N	薬剤名	剤型	開始用量	用量幅	投与期間	継続投与試験
1	222	アセナピン	速崩性の錠剤	5 mg SL BID × 1 week	5-10 mg SL BID	26 週間	26 週間
2	222	オランザピン	フィルムコートの錠剤	10 mg PO QD × 1 week	5-20 mg PO QD	26 週間	26 週間

Source: CSR Table 2

BID = 1 日 2 回、PO = 経口投与、QD = 1 日 1 回、SL = 舌下投与

- 二重盲検投与期での投与方法はダブルダミー法を採用した。二重盲検投与期で投与群に割り付けた全ての被験者は、Day 1 の朝から治験薬の服用を開始した。各被験者が服用する 1 日用量は、3 錠の経口フィルムコート錠（オランザピン 5 mg 錠、オランザピン 10 mg 錠、又はそのプラセボ）と、1 錠の速崩性舌下錠（アセナピン 5 mg 錠、アセナピン 10 mg 錠、又はそのプラセボ）の組合せで構成された。経口フィルムコート錠は 1 日 1 回、おおよそ午前 9 時に服用した。速崩性舌下錠は 1 日 2 回、おおよそ午前 9 時と午後 9 時に服用した。治験薬は自己投与することとし、その補助を介護者が行った。経口フィルムコート錠は、水と一緒に服用した。速崩性舌下錠又はそのプラセボは経口フィルムコート錠の 5 分後に服用した。速崩性舌下錠は被験者の舌の下に置き、薬剤が崩壊するまで飲み込まないよう指導された。速崩性舌下錠服用後少なくとも 10 分間は食事、水、喫煙を禁止した。
- オランザピン 5-20 mg QD 群の被験者は、投与開始後 1 週間はオランザピン 10 mg を 1 日 1 回服用し、2 週目以降はオランザピン 5-20 mg を 1 日 1 回服用した。
- アセナピン 5-10 mg BID 群の被験者は、投与開始後 1 週間はアセナピン 5 mg を 1 日 2 回服用し、2 週目以降はアセナピン 5 mg 又は 10 mg を 1 日 2 回服用した。
- 2 週目以降の各投与群の用量は、治験責任医師のみの判断で変更可能であった。用量の変更は、被験者の来院時に被験者の症状及び忍容性に基づいて判断した。ただし、容認し得ない有害事象が発生し緊急の場合には来院を待たずに用量を変更することができた。

治療期間

二重盲検投与期：6 ヶ月間（26 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

NSA 合計スコアのベースラインからの変化量

副次評価項目

- CGI-S
- Clinical Global Impression Scale-Improvement（CGI-I）
- 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）及びサブスケール（陽性症状、陰性症状、総合精神病理））

・体重
・Quality of Life Scale（QLS）
・CDSS
・Global Cognitive Function scale（CogFu）
・Central Nervous System（CNS）Vital Signs Neurocognitive Test Battery
・Personal Evaluations of Transitions and Treatments（PETiT）
・Level of Function（LOF）Scale
・Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire（Q-LES-Q）

安全性
・併用薬の使用
・有害事象のモニタリング
・体重
・腹囲
・BMI
・メタボリックシンドロームの有無
・バイタルサイン（心拍数、血圧及び呼吸数）
・身体的所見
・心電図
・プロラクチン、糖代謝指標（HbA1c、脂質パネルを含む）などの臨床検査値（血液学的検査及び生化学検査）
・眼科検査（可能な施設）
・錐体外路症状： ESRS-A を用いて評価した

統計手法

有効性に関する主要評価項目

主要評価項目は、Day 182 の NSA 合計スコアのベースラインからの変化量とした。
主要解析は、反復測定データに対する混合効果モデル（mixed model analysis using repeated measures; MMRM）を適用し、オランザピンとアセナピンを比較した。
副次解析として、実施医療機関と治療の相互作用を検討した。Type III の平方和を用いて、主効果及び相互作用の双方を検定した。さらに、脱落の感度を、治療と実施医療機関を固定効果、ベースラインの NSA 合計スコア及び陰性症状の持続期間を共変量とした共分散分析（ANCOVA）により検討し、Last Observation Carried Forward（LOCF）データ及び Observed Case（OC）データの双方を対象に実施した。被験者数が少数の施設ではデータを統合して解析を行った。

有効性に関する主要な副次評価項目

主要な副次評価項目は、Day 182 の体重及び QLS 合計スコアのベースラインからの変化量とした。両評価項目は、主要評価項目が有意水準 5%で統計学的に有意であった場合にのみ一括して検定した。MMRM を用いて解析し、本モデルの共変量は、ベースライン時の主要な各副次評価項目の測定結果及び陰性症状持続期間とした。本解析は、評価項目の多重比較を調整するために Bonferroni 法を用い、2.5%の名義的有意水準で検定した。他の全ての比較を副次的とみなし、主要解析の所見を裏付けるために使用したため、それ以外の多重比較の調整は行わなかった。また、治療、実施医療機関を固定効果、ベースラインでの測定結果及び陰性症状の持

続期間を共変量とした ANCOVA により解析した。LOCF データ及び OC データの双方を対象に実施した。被験者数が少数の施設では主要解析と同様にデータを統合して解析を行った。

有効性に関するその他の副次評価項目

その他の副次評価項目は、連続変数（PANSS 合計スコア、サブスケール及び Marder 因子、NSA 合計スコア及び因子別スコア、QLS サブスケールスコア、体重のベースラインからの変化量、CDSS、CNS Vital Signs、CogFu、LOF、PETiT、Q-LES-Q）、順位変数（CGI-S、CGI-I）及び 2 分変数（「著明改善」及び「中等度改善」と定義した CGI-I レスポンダー）とした。連続変数及び順位変数は、ベースラインから各来院時及び最終評価時までの変化量として報告した。MMRM 及び／又は ANCOVA を用いて統計学的有意性を検定した。CGI-I レスポンダーは、来院別に作表し、陰性症状持続期間で層別化して Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）のカイ二乗検定を用いて解析した。

安全性

治験薬投与後に発現した有害事象及び重篤な有害事象に関する治験責任医師の用語は、医薬規制用語集（MedDRA）の基本語に変換した。治験薬投与後に発現した有害事象及び重篤な有害事象を標準の報告表から要約し、記述的に解析した。予め定義した基準を用いて、臨床検査値の顕著な異常及び臨床的に重要な変化を特定した。試験期間中に臨床的に重要な臨床検査値の変化がみられた被験者及び測定値が基準範囲超又は未満に変化した被験者の割合を投与群別に要約した。記述統計量を用いて、ベースライン時の臨床検査値、最終評価時の臨床検査値及び臨床検査値のベースラインからの変化量を投与群別に要約した。身体的所見の悪化、バイタルサイン、体重、BMI 及び腹囲の臨床的に重要な可能性のある変化を投与群別に要約し、記述的に解析した。メタボリックシンドロームの診断に関する National Cholesterol Education Program の Adult Treatment Panel III（NCEP ATP III）基準に該当すると評価された被験者の例数及び割合を投与群別に要約した。錐体外路症状（パーキンソニズム、ジストニア、ジスキネジア及びアカシジアの尺度並びに CGI 評価尺度）のデータは、投与群別に作表し、記述統計量により要約した。

中間解析

中間解析は、120 名の被験者が Week 26 の NSA 及び QLS のデータを入手した場合、または早期終了した場合に実施した。120 名の Week 26 の NSA 及び QLS データの入手を確実にするために、中間解析は 150 名での最初のコホートの治療期が終了した時点で行った。

本治験は、中間解析により効果やばらつきの仮定を再評価するアダプティブデザインを使用した。アダプティブデザインは Cui、Hung、Wang の手法を用いた。中間解析は必要に応じて被験者数を変更することとしたが、本治験の中間解析結果では、サンプルサイズの変更を必要としなかった。

計画の変更

治験依頼者を [redacted] 及び Organon から、Organon のみに変更した（Amendment 5）。

主要な有効性評価項目の解析手法を、LOCF 法を用いた ANCOVA から MMRM 解析に変更した。変更の理由は、過去のアセナピンの治験での欠測値のパターンが完全にランダム（missing completely at random; MCAR）ではなかったためである（Amendment 6）。

要約-結論：

2.7.6.58.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.58-1に示した。同意取得した 803 名をスクリーニングしたところ、468 名がエントリー基準を満たし、244 名をアセナピン 5-10 mg BID 群に、224 名をオランザピン 5-20 mg QD 群に無作為に割り付けた。

割り付けられた全ての被験者は、少なくとも 1 回は治験薬を服用した。AST 集団は、無作為割り付け後に二重盲検投与期の治療薬を 1 回以上服用した被験者とし、全ての被験者（アセナピン 5-10 mg BID 群 244 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 224 名）が AST 集団に該当とした。

二重盲検投与期を完了した被験者はアセナピン 5-10 mg BID 群 49.6%（121/244 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 63.8%（143/224 名）であった。いずれの群も中止理由は有害事象によるもの（アセナピン 5-10 mg BID 群：17.2%（42/244 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群：13.4%（30/224 名））及び同意撤回によるもの（アセナピン 5-10 mg BID 群：13.1%（32/244 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群：11.6%（26/224 名））が多かった。有害事象により中止した被験者のうち、統合失調症に関する有害事象により中止した被験者はアセナピン 5-10 mg BID 群で 10.2%（25/244 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 7.1%（16/224 名）であった。

表 2.7.6.58-1 被験者の内訳

Subject Disposition	アセナピン 5-10 mg BID	オランザピン 5-20 mg QD	全被験者
Subjects screened			803
Withdrawn during screening			335
Did not meet criteria			249
Adverse event			5
Withdrew consent			61
Lost to follow-up			19
Other			1
Randomized subjects	244	224	468
All Subjects Treated	244	224	468
Intent-to-treat	234	218	452
Withdrawn during double-blind, n(%)	123(50.4)	81(36.2)	204(43.6)
Adverse event	42(17.2)	30(13.4)	72(15.4)
AE due to disease under study	25(10.2)	16(7.1)	41(8.8)
Lack of efficacy	12(4.9)	7(3.1)	19(4.1)
Withdrew consent	32(13.1)	26(11.6)	58(12.4)
Lost to follow-up	12(4.9)	5(2.2)	17(3.6)
Other	25(10.2)	13(5.8)	38(8.1)
Completed double-blind, n(%)	121(49.6)	143(63.8)	264(56.4)

Source: CSR Table 4

Subjects screened：被験者識別番号を付与された被験者

Withdrawn during screening：無作為割付されなかった被験者

Randomized subjects：無作為割付された被験者

All Subjects Treated：二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服薬した被験者

Intent-to-treat：二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服薬し、ベースライン以降に 1 回以上 NSA 評価を実施した無作為割付された被験者

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

2.7.6.58.1.1 治験期間中の被験者の盲検解除

治験期間中に 5 名の被験者の盲検を解除した。盲検を解除した理由の内訳を表 2.7.6.58-2に示した。各被験者の盲検は、Organon 社の医薬安全調査部が重篤な有害事象を当局に報告する目的で解除し、治験チーム及び責任医師には盲検化されたままであった。これらの被験者に関するデータは全て適切なデータセットに含めた。

表 2.7.6.58-2 A7501013 試験で盲検を解除した被験者

被験者識別番号	性別/年齢	治療群	医師記載名	基本語	器官別大分類	転帰
10181002	F/48	オランザピン 5-20 mg QD	自殺念慮	自殺念慮	精神障害	回復
10601009	M/18	オランザピン 5-20 mg QD	発作性危機：強直性間代性/大発作	大発作痙攣	神経系障害	回復
10641024	F/21	オランザピン 5-20 mg QD	心室性期外収縮	心室性期外収縮	心臓障害	回復
10751010	F/33	アセナピン 5-10 mg BID	全般てんかん	大発作痙攣	神経系障害	回復
11201002	M/60	オランザピン 5-20 mg QD	汎血球減少症	汎血球減少症	血液およびリンパ系障害	回復

Source: CSR Table 5

過去に、他のアセナピンの治験への参加歴又は本治験への重複した組入れがあった被験者は 4 名であり、治験実施計画書からの逸脱とされた。過去にアセナピンの治験への参加歴がある被験者の一覧表を表 2.7.6.58-3に示した。

このうち、3 名（被験者識別番号 10221023、10471025、10631003）は ITT 集団から除外した。被験者識別番号 10901003 は ITT 集団に含めたが、A7501013 試験への再組入れ後の有効性データは除外した。同様に、被験者識別番号 10181007 は ITT 集団に含めたが、041023 試験への組入れ後の有効性データは除外した。また、全ての被験者は安全性の評価集団である AST 集団に含めた。

表 2.7.6.58-3 過去にアセナピンの治験への参加歴がある被験者の一覧表

Subject	Subject's ID in Trial A7501013: アセナピン 5-10 mg BID	Subject's ID in Trial A7501013: オランザピン 5-20mg QD	Date of participation in trial A7501013	Dates of participation in other asenapine trial(s) (number of other trial)
1	10221023[a)]		[redacted]	041-022 : [redacted]
2	10471025[a)]		[redacted]	041-021 : [redacted]
3		10631003[a)]	[redacted]	
	10901003[b)]		[redacted]	
4		10181007[c)]	[redacted]	041-023: [redacted]

Source: CSR Table 6

a) A7501013 試験の ITT 集団から除外された被験者

b) A7501013 試験再組入れ後、有効性解析から除外された被験者

c) 041023 試験組入れ後、有効性解析から除外された被験者

選択基準、除外基準から逸脱した被験者の内訳を表 2.7.6.58-4 に示した。

表 2.7.6.58-4 選択／除外基準から逸脱した被験者の内訳

Subject does not meet:	アセナピン 5-10 mg BID n	オランザピン 5-20 mg QD n	Subject Numbers
Inclusion Criterion 7	6	1	10041002, 10041003, 10051002, 10141001, 10221007, 10351001, 10571013
Inclusion Criterion 8	8	3	10051002, 10041002, 10041003, 10121001, 10141001, 10221002, 10291004, 10901003, 10181007, 10351005, 10641009
Exclusion Criterion 1	0	3	10291003, 10761006
Exclusion Criterion 2	3	2	10211010, 10601007, 11091005, 11091003, 11091011
Exclusion Criterion 5	0	1	10291007
Exclusion Criterion 7	0	1	10601001
Exclusion Criterion 8	1	0	10731002
Exclusion Criterion 9	3	2	10061007, 10041002, 10171005, 10121006, 10171009
Exclusion Criterion 10	13	7	10041003, 10051002, 10151013, 10171001, 10181003, 10181006, 10181008, 10221002, 10221007, 10471003, 10761002, 10801007, 10831001, 10081001, 10161002, 10181013, 10291002, 10631017, 10661002, 10801006
Exclusion Criterion 13	0	1	10521006
Exclusion Criterion 19	0	1	10291005
Exclusion Criterion 20	1	1	10471025, 10631003
Exclusion Criterion 21	2	1	10221023, 10601007, 11091005
Exclusion Criterion 24	4	4	10051002, 10171005, 10211010, 10221007, 10081001, 10151008, 10211001, 10291007
Exclusion Criterion 25	2	3	10051002, 10141001, 10081001, 10291007,10631017

Source: CSR Table 7

2.7.6.58.2 人口統計学的特性

無作為割り付けされた後に 1 回以上二重盲検投与期の治験薬を服用した AST 集団の 468 名の人口統計学的特性を表 2.7.6.58-5に示した。

全体の平均年齢は 42.9 歳（最小値 18 歳、最大値 80 歳）であった。最も人数が多い年齢区分はいずれの群も 18 ~ 64 歳で、65 歳以上はアセナピン 5-10 mg BID 群で 2.0%（5/244 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 3.1%（7/224 名）であった。全体の性別は、女性が 26.1%（122/468 名）、男性が 73.9%（346/468 名）であった。全体の体重の平均値は、84.8 kg（最小値 42 kg、最大値 188 kg）で BMI の平均値は 28.5 kg/m^2（最小値 17 kg/m^2、最大値 55 kg/m^2）であった。

年齢、人種、体重、BMI、結婚歴、学歴の分布は 2 群間で類似していた。

表 2.7.6.58-5 人口統計学的特性（AST 集団）

Characteristics	アセナピン 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224	全被験者 N=468
Sex, n (%)	244	224	468
Male	176 (72.1)	170 (75.9)	346 (73.9)
Female	68 (27.9)	54 (24.1)	122 (26.1)
Premenarchal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Premenopausal	36 (52.9)	30 (55.6)	66 (54.1)
Postmenopausal (for at least one year)	32 (47.1)	24 (44.4)	56 (45.9)
Race, n (%)	244	224	468
Caucasian	110 (45.1)	95 (42.4)	205 (43.8)
Black	98 (40.2)	95 (42.4)	193 (41.2)
Asian	5 (2.0)	2 (0.9)	7 (1.5)
Other	31 (12.7)	32 (14.3)	63 (13.5)
Age category, n (%)	244	224	468
< 18 years	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18 - 64 years	239 (98.0)	217 (96.9)	456 (97.4)
>= 65 years	5 (2.0)	7 (3.1)	12 (2.6)
Age(years), n	244	224	468
Mean (SD)	43.1 (11.43)	42.8 (11.27)	42.9 (11.34)
Median	45.0	45.0	45.0
Range	18, 75	18, 80	18, 80
Weight (kg), n	244	224	468
Mean (SD)	84.0 (19.01)	85.7 (18.71)	84.8 (18.86)
Median	82.1	83.9	82.5
Range	46, 188	42, 150	42, 188
BMI (kg/m^2), n	244	224	468
Mean (SD)	28.3 (5.72)	28.8 (5.81)	28.5 (5.76)
Median	27.5	28.3	28.0
Range	18, 55	17, 51	17, 55
Handedness, n (%)	244	224	468
Left	27 (11.1)	28 (12.5)	55 (11.8)
Right	217 (88.9)	196 (87.5)	413 (88.2)
Current marital status, n (%)	244	224	468
Married	24 (9.8)	17 (7.6)	41 (8.8)
Widowed	4 (1.6)	2 (0.9)	6 (1.3)
Divorced	33 (13.5)	36 (16.1)	69 (14.7)
Separated	11 (4.5)	7 (3.1)	18 (3.8)
Never married	172 (70.5)	162 (72.3)	334 (71.4)
Education, n (%)	244	224	468
Elementary school (up to 8 years)	29 (11.9)	38 (17.0)	67 (14.3)
High school/secondary school (up to 12 years)	161 (66.0)	132 (58.9)	293 (62.6)
University or higher (13 or higher)	54 (22.1)	54 (24.1)	108 (23.1)
Family history of coronary artery disease, n (%)	244	224	468
Yes	52 (21.3)	41 (18.3)	93 (19.9)
No	161 (66.0)	151 (67.4)	312 (66.7)
Unknown	31 (12.7)	32 (14.3)	63 (13.5)
Family history of diabetes, n (%)	244	224	468
Yes	74 (30.3)	75 (33.5)	149 (31.8)
No	148 (60.7)	127 (56.7)	275 (58.8)
Unknown	22 (9.0)	22 (9.8)	44 (9.4)

Source: CSR Table 8

SD：標準偏差

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

ホルモン状態に関する事項は女性の被験者を対象とした

統合失調症の現病歴を表 2.7.6.58-6に示した。

全体の 97.4%（456/468 名）は I 軸又は II 軸の精神疾患の現病歴がなかった。精神疾患の既往歴の分布は、2 群間で類似していた。いずれ群も、直近で診断された精神疾患のうち妄想型統合失調症（DSM-IV 295.30）と診断された患者が多く、全体では 68.6%（321 /468 名）であった。統合失調症以外の I 軸又は II 軸の精神疾患を併発していた被験者の分布も 2 群間で類似していた。

また、統合失調症の病歴の要約を表 2.7.6.58-7に示した。

表 2.7.6.58-6 統合失調症の現病歴（AST 集団）

Psychiatric Diagnosis	アセナピン 5-10 mg BID N=244 n (%)	オランザピン 5-20 mg QD N=224 n (%)	全被験者 N=468 n (%)
Current diagnosis			
Schizophrenia, of the paranoid type (DSM-IV 295.30)	169 (69.3)	152 (67.9)	321 (68.6)
Schizophrenia, disorganized type (DSM-IV 295.10)	7 (2.9)	6 (2.7)	13 (2.8)
Schizophrenia, catatonic type (DSM-IV 295.20)	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
Schizophrenia, undifferentiated type (DSM-IV 295.90)	44 (18.0)	38 (17.0)	82 (17.5)
Schizophrenia, residual type (DSM-IV 295.60)	22 (9.0)	27 (12.1)	49 (10.5)
Schizoaffective disorder (DSM-IV 295.70)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other Axis I and Axis II disorders			
No current disorder	238 (97.5)	218(97.3)	456 (97.4)
Any current disorder	6 (2.5)	6 (2.7)	12 (2.6)
Alcohol abuse	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Antisocial personality disorder	1 (0.4)	2 (0.9)	3 (0.6)
Anxiety	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.4)
Dependent personality disorder	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Panic disorder	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
Panic disorder with agoraphobia	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Schizoaffective disorder	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Schizoid personality disorder	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Self esteem decreased	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)

Source: CSR Table 9

SD：標準偏差

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 2.7.6.58-7 統合失調症病歴（AST 集団）

Schizophrenia Diagnosis	アセナピン 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224	全被験者 N=468
Number of hospitalizations within the past year for schizophrenia, n (%)			
Unknown	1 (0.4)	2 (0.9)	3 (0.6)
None	193 (79.1)	173 (77.2)	366 (78.2)
1	33 (13.5)	29 (12.9)	62 (13.2)
2 to 3	11 (4.5)	15 (6.7)	26 (5.6)
4+	6 (2.5)	5 (2.2)	11 (2.4)
Duration of most recent hospitalization (days)			
n	55	64	119
Mean (SD)	109.1 (292.05)	56.2 (146.06)	80.7 (226.11)
Range	1, 1820	1, 920	1, 1820
Number of suicide attempts, n (%)			
Unknown	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
None	184 (75.4)	180 (80.4)	364 (77.8)
Any	59 (24.2)	44 (19.6)	103 (22.0)
1	33 (55.9)	22 (50.0)	55 (53.4)
2 to 3	18 (30.5)	19 (43.2)	37 (35.9)
4+	7 (11.9)	3 (6.8)	10 (9.7)
Unknown	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.0)
Classification of longitudinal course, n (%)			
Single episode, partial remission	19 (7.8)	31 (13.8)	50 (10.7)
With prominent negative symptoms	19 (7.8)	31 (13.8)	50 (10.7)
Without prominent negative symptoms	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Single episode, full remission	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Episodic w/interepisodic residual symptoms	102 (41.8)	92 (41.1)	194 (41.5)
With prominent negative symptoms	100 (41.0)	90 (40.2)	190 (40.6)
Without prominent negative symptoms	2 (0.8)	2 (0.9)	4 (0.9)
Episodic w/no interepisodic residual symptoms	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Continuous	121 (49.6)	101 (45.1)	222 (47.4)
With prominent negative symptoms	119 (48.8)	101 (45.1)	220 (47.0)
Without prominent negative symptoms	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)
Other or unspecified pattern	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Duration of predominant, persistent negative symptoms, n (%)			
< 1 year	18 (7.4)	15 (6.7)	33 (7.1)
1 to < 2 years	31 (12.7)	37 (16.5)	68 (14.5)
2 to 5 years	60 (24.6)	40 (17.9)	100 (21.4)
> 5 years	135 (55.3)	132 (58.9)	267 (57.1)

Source: CSR Table 10
SD：標準偏差
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

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.58-8に示した。平均治療期間はアセナピン 5-10 mg BID 群で 121.6 日間、オランザピン 5-20 mg QD 群で 143.6 日間であった。治療期間を通じ、一日平均投与量はアセナピン 5-10 mg BID 群で 14.5 mg、オランザピン 5-20 mg QD 群で 14.0 mg であった。

表 2.7.6.58-8 治験薬の曝露状況（AST 集団）

Exposure	アセナピン 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
Number of days exposed		
Total (subjects x days)	29670	32165
Mean (SD)	121.6 (72.13)	143.6 (62.92)
Median	166.0	182.0
Range	1, 251	1, 227
Total daily dose (mg/day)		
Mean (SD)	14.5 (4.35)	14.0 (4.02)
Median	15.9	14.2
Modal	20.0	20.0
Range	4, 22	5, 20

Source: CSR Table 11
SD：標準偏差
Modal：the mode of the subjects' modes
アセナピンの 1 日用量：10 ~ 20 mg、オランザピンの 1 日用量：5 ~ 20 mg

治験期間中に使用した併用薬の 3 区分（二重盲検投与期開始前、ベースラインから Day 28、Day 28 から最終時点）ごとの内訳を表 2.7.6.58-9に示した。

表 2.7.6.58-9 抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定剤の前治療薬又は併用薬の内訳（AST 集団）

Medication category	アセナピン 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
PRIOR USE		
Anti-psychotic	229 (93.9)	217 (96.9)
Anti-depressant	54 (22.1)	60 (26.8)
Mood stabilizers	79 (32.4)	59 (26.3)
IN-TREATMENT USE		
Anti-psychotic	210 (86.1)	190 (84.8)
--Baseline to 28 days	188 (77.0)	177 (79.0)
--After 28 days	54 (22.1)	38 (17.0)
Anti-depressant	49 (20.1)	55 (24.6)
--Baseline to 28 days	11 (4.5)	10 (4.5)
--After 28 days	8 (3.3)	6 (2.7)
Mood stabilizers	105 (43.0)	75 (33.5)
--Baseline to 28 days	60 (24.6)	42 (18.8)
--After 28 days	37 (15.2)	26 (11.6)

Source: CSR Table 12
被験者が抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定剤を使用した場合、その被験者は 3 つの薬剤それぞれに集計された

2.7.6.58.3 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、ベースライン後の NSA の評価を 1 回以上実施した被験者とした。

2.7.6.58.3.1 有効性解析対象集団

無作為に割り付けた被験者は 468 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 244 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 224 名）であった。このうち、ITT 集団は 452 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 234 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 218 名）であった。

ITT 集団からは、ベースライン後の NSA の評価を受けていない 13 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 8 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 5 名）の被験者を除外した。また、過去に他のアセナピンの治験への参加歴がある 3 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 2 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 1 名）も除外した。

2.7.6.58.3.2 主要評価項目

NSA 合計スコア MMRM 解析の結果を表 2.7.6.58-10に示した。

Day 182 のアセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群の NSA 合計スコアのベースラインからの変化量に統計的に有意な差は見られなかった（p = 0.7177）。各群のベースラインからの経時的変化量も Day 14（p = 0.0320）及び Day 84（p = 0.0434）を除き、同程度であった。陰性症状の持続期間が 2 年以上か 2 年未満かに関わらず、2 群間の主要評価項目に統計的に有意な差はなかった。さらに、LOCF データ及び OC データによる ANCOVA でもこれらと同様の結果が得られた。

表 2.7.6.58-10 NSA 合計スコアのベースラインからの変化量の MMRM 解析（ITT 集団）

Visit	アセナピン 5-10 mg BID N=234	オランザピン 5-20 mg QD N=218
Change from Baseline to Day 7, n	230	210
LS mean Change (SE)	-2.2 (0.33)	-1.5 (0.34)
p-value	0.1669	—
Change from Baseline to Day 14, n	217	200
LS mean Change (SE)	-4.0 (0.45)	-2.6 (0.46)
p-value	0.0320	—
Change from Baseline to Day 21, n	206	200
LS mean Change (SE)	-4.9 (0.49)	-4.2 (0.50)
p-value	0.3197	—
Change from Baseline to Day 28, n	192	187
LS mean Change (SE)	-5.3 (0.58)	-5.3 (0.59)
p-value	0.9948	—
Change from Baseline to Day 42, n	167	175
LS mean Change (SE)	-6.8 (0.58)	-6.5 (0.58)
p-value	0.7810	—
Change from Baseline to Day 56, n	150	167
LS mean Change (SE)	-8.5 (0.66)	-7.3 (0.65)
p-value	0.1963	—
Change from Baseline to Day 84, n	131	150
LS mean Change (SE)	-9.1 (0.72)	-7.1 (0.70)
p-value	0.0434	—
Change from Baseline to Day 112, n	119	133
LS mean Change (SE)	-9.5 (0.80)	-8.8 (0.77)
p-value	0.5097	—
Change from Baseline to Day 140, n	104	123
LS mean Change (SE)	-9.9 (0.83)	-9.1 (0.80)
p-value	0.5046	—
Change from Baseline to Day 182, n	81	102
LS mean Change (SE)	-9.7 (0.95)	-9.2 (0.89)
p-value	0.7177	—
Overall		
LS mean Change (SE)	-7.0 (0.48)	-6.2 (0.48)
p-value	0.2305	—

Source: CSR Table 13

SE：標準誤差

投与群、実施医療機関、来院時、来院時と治療の相互作用を固定効果とし、ベースライン値及び陰性症状持続期間を共変量としたモデルに基づいて算出した

p 値はアセナピンとオランザピンの最小二乗平均の差に基づいて算出した

2.7.6.58.3.3 副次評価項目

Negative Symptoms Assessment 全般スコア

NSA 全般スコアの MMRM 解析の結果を表 2.7.6.58-11に示した。

Day 182 のアセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群の NSA 全般スコアのベースラインからの変化量に統計的に有意な差はなかった（p = 0.8350）。陰性症状の持続期間が 2 年以上か 2 年未満かに関わらず、同様の結果が得られた。ベースラインからの経時的変化量も 2 群間で同程度であった。さらに、LOCF データ及び OC データによる ANCOVA でもこれらと同様の結果が得られた。

表 2.7.6.58-11 NSA 全般スコアのベースラインからの変化量の MMRM 解析（ITT 集団）

Visit	アセナピン 5-10 mg BID N=234	オランザピン 5-20 mg QD N=218
Change from Baseline to Day 7, n	230	210
LS mean Change (SE)	-0.1 (0.03)	-0.1 (0.03)
p-value	0.1023	―
Change from Baseline to Day 14, n	217	200
LS mean Change (SE)	-0.2 (0.04)	-0.2 (0.04)
p-value	0.4567	―
Change from Baseline to Day 21, n	206	200
LS mean Change (SE)	-0.3 (0.05)	-0.3 (0.05)
p-value	0.7199	―
Change from Baseline to Day 28, n	192	187
LS mean Change (SE)	-0.4 (0.05)	-0.4 (0.05)
p-value	0.9391	―
Change from Baseline to Day 42, n	167	175
LS mean Change (SE)	-0.5 (0.05)	-0.5 (0.05)
p-value	0.2620	―
Change from Baseline to Day 56, n	150	167
LS mean Change (SE)	-0.6 (0.06)	-0.5 (0.06)
p-value	0.1738	―
Change from Baseline to Day 84, n	131	150
LS mean Change (SE)	-0.7 (0.06)	-0.6 (0.06)
p-value	0.0699	―
Change from Baseline to Day 112, n	119	133
LS mean Change (SE)	-0.8 (0.07)	-0.7 (0.06)
p-value	0.3443	―
Change from Baseline to Day 140, n	104	123
LS mean Change (SE)	-0.8 (0.08)	-0.8 (0.07)
p-value	0.8545	―
Change from Baseline to Day 182, n	81	102
LS mean Change (SE)	-0.8 (0.08)	-0.8 (0.08)
p-value	0.8350	―
Overall		
LS mean Change (SE)	-0.5 (0.04)	-0.5 (0.04)
p-value	0.3381	―

Source: CSR Table 16

SE：標準誤差

投与群、治験実施施設、観察時、観察時の治療を固定効果とし、ベースライン値及び陰性症状持続期間を共変量としたモデルに基づいて算出した

p 値はアセナピンとオランザピンの最小二乗平均の変化量の差に基づいて算出した

Clinical Global Impressions - Severity of Illness

CGI-S スコアの MMRM 解析の結果を表 2.7.6.58-12に示した。

Day 182 のアセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群の CGI-S スコアのベースラインからの変化量に、統計的に有意な差はなかった（p = 0.7195）。陰性症状の持続期間が 2 年以上か 2 年未満かに関わらず、同様の結果が得られた。Day 7 のアセナピン 5-10 mg BID 群の有意な改善を除き、各群のベースラインからの経時的変化量も同程度であった。さらに、LOCF データ及び OC データによる ANCOVA でもこれらと同様の結果が得られた。

表 2.7.6.58-12 CGI-S スコアのベースラインからの変化量の MMRM 解析（ITT 集団）

Visit	アセナピン 5-10 mg BID N=234	オランザピン 5-20 mg QD N=218
Change from Baseline to Day 7, n	230	210
LS mean Change (SE)	-0.1 (0.03)	-0.0 (0.03)
p-value	0.0479	—
Change from Baseline to Day 14, n	217	200
LS mean Change (SE)	-0.1 (0.03)	-0.1 (0.03)
p-value	0.1654	—
Change from Baseline to Day 21, n	205	199
LS mean Change (SE)	-0.2 (0.04)	-0.1 (0.04)
p-value	0.2268	—
Change from Baseline to Day 28, n	192	188
LS mean Change (SE)	-0.2 (0.04)	-0.3 (0.04)
p-value	0.8545	—
Change from Baseline to Day 42, n	167	174
LS mean Change (SE)	-0.3 (0.05)	-0.3 (0.05)
p-value	0.7131	—
Change from Baseline to Day 56, n	149	166
LS mean Change (SE)	-0.5 (0.05)	-0.4 (0.05)
p-value	0.1954	—
Change from Baseline to Day 84, n	130	150
LS mean Change (SE)	-0.5 (0.05)	-0.4 (0.05)
p-value	0.3354	—
Change from Baseline to Day 112, n	119	133
LS mean Change (SE)	-0.5 (0.06)	-0.5 (0.06)
p-value	0.7755	—
Change from Baseline to Day 140, n	104	123
LS mean Change (SE)	-0.5 (0.07)	-0.5 (0.06)
p-value	0.8254	—
Change from Baseline to Day 182, n	81	102
LS mean Change (SE)	-0.5 (0.07)	-0.6 (0.06)
p-value	0.7195	—
Overall		
LS mean Change (SE)	-0.3 (0.04)	-0.3 (0.04)
p-value	0.5603	—

Source: CSR Table 18

SE：標準誤差

投与群、治験実施施設、観察時、観察時の治療を固定効果とし、ベースライン値及び陰性症状持続期間を共変量としたモデルに基づいて算出した

p 値はアセナピンとオランザピンの最小二乗平均の変化量の差に基づいて算出した

Clinical Global Impressions - Global Improvement

LOCF データによる CGI レスポンダーの要約を表 2.7.6.58-13に示した。

CGI-I レスポンダーは、CGI-I で“著明改善”又は“中等度改善”が得られた被験者と定義した。Day 182 での LOCF データによる解析では 2 群間に統計学的に有意な差はなく（p = 0.5653）、試験期間中のどの時点でも同様であった。Day 21 を除き、OC データによる解析でも同様の結果が得られた。

OC データでは、Day 21 でアセナピン 5-10 mg BID 群が 12.7%、オランザピン 5-20 mg QD 群が 7.0%を示し、統計学的有意差が認められた（p = 0.0477）。Day 21 の LOCF データによる解析結果は、統計学的有意差はないものの、OC データによる解析結果と同様であり、アセナピン 5-10 mg BID 群が 11.5%、オランザピン 5-20 mg QD 群が 6.9%を示した。

表 2.7.6.58-13 CGI レスポンダーの要約（LOCF、ITT 集団）

Visit	アセナピン 5-10 mg BID N=234	オランザピン 5-20 mg QD N=218
Day 7, n	230	209
Responders, n (%)	6 (2.6)	1 (0.5)
Non-Responders, n (%)	224 (97.4)	208 (99.5)
p-value	0.0689	—
Day 14, n	234	217
Responders, n (%)	10 (4.3)	7 (3.2)
Non-Responders, n (%)	224 (95.7)	210 (96.8)
p-value	0.5417	—
Day 21, n	234	217
Responders, n (%)	27 (11.5)	15 (6.9)
Non-Responders, n (%)	207 (88.5)	202 (93.1)
p-value	0.0813	—
Day 28, n	234	217
Responders, n (%)	32 (13.7)	26 (12.0)
Non-Responders, n (%)	202 (86.3)	191 (88.0)
p-value	0.5469	—
Day 42, n	234	217
Responders, n (%)	39 (16.7)	33 (15.2)
Non-Responders, n (%)	195 (83.3)	184 (84.8)
p-value	0.5964	—
Day 56, n	234	217
Responders, n (%)	51 (21.8)	45 (20.7)
Non-Responders, n (%)	183 (78.2)	172 (79.3)
p-value	0.6988	—
Day 84, n	234	217
Responders, n (%)	53 (22.6)	45 (20.7)
Non-Responders, n (%)	181 (77.4)	172 (79.3)
p-value	0.5771	—
Day 112, n	234	217
Responders, n (%)	56 (23.9)	48 (22.1)
Non-Responders, n (%)	178 (76.1)	169 (77.9)
p-value	0.5760	—
Day 140, n	234	217
Responders, n (%)	59 (25.2)	56 (25.8)
Non-Responders, n (%)	175 (74.8)	161 (74.2)
p-value	0.9805	—
Day 182, n	234	217
Responders, n (%)	57 (24.4)	59 (27.2)
Non-Responders, n (%)	177 (75.6)	158 (72.8)
p-value	0.5653	—

Source: CSR Table 19
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
CGI-I レスポンダーは、観察時に“著明改善”又は“中等度改善”が得られた被験者とした
アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群を比較した
p 値は、陰性症状の持続期間で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定に基づく

PANSS 合計スコア

PANSS 合計スコアの MMRM 解析の結果を表 2.7.6.58-14に示した。

Day 182 のアセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量に、統計的に有意な差はなかった（p = 0.1727）。陰性症状の持続期間が 2 年以上か 2 年未満かに関わらず、同様の結果が得られた。各群のベースラインからの経時的変化量も同程度であった。しかし、LOCF による ANCOVA の解析結果では、Day 182 でのオランザピン 5-20 mg QD 群が統計学的に有意に改善した（p = 0.0351）。その他の時点では有意な差はなかった。OC による ANCOVA の解析結果では Day 182 で 2 群間に有意な差はなかった。

表 2.7.6.58-14 PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量の MMRM 解析（ITT 集団）

Visit	アセナピン 5-10 mg BID N=234	オランザピン 5-20 mg QD N=218
Change from Baseline to Day 14, n	213	196
LS mean Change (SE)	-3.8 (0.54)	-4.2 (0.55)
p-value	0.5921	―
Change from Baseline to Day 28, n	188	184
LS mean Change (SE)	-6.6 (0.69)	-7.6 (0.69)
p-value	0.3013	―
Change from Baseline to Day 56, n	150	167
LS mean Change (SE)	-10.1 (0.78)	-9.3 (0.76)
p-value	0.4404	―
Change from Baseline to Day 84, n	131	149
LS mean Change (SE)	-10.7 (0.85)	-9.8 (0.82)
p-value	0.4412	―
Change from Baseline to Day 112, n	119	133
LS mean Change (SE)	-10.7 (0.93)	-11.0 (0.90)
p-value	0.8206	―
Change from Baseline to Day 140, n	104	123
LS mean Change (SE)	-9.6 (1.17)	-12.1 (1.11)
p-value	0.1206	―
Change from Baseline to Day 182, n	81	101
LS mean Change (SE)	-11.6 (1.14)	-13.8 (1.07)
p-value	0.1727	―
Overall		
LS mean Change (SE)	-9.0 (0.70)	-9.7 (0.68)
p-value	0.4957	―

Source: CSR Table 20

SE：標準誤差

投与群、実施医療機関、来院時、来院時と治療の相互作用を固定効果とし、ベースライン値及び陰性症状持続期間を共変量としたモデルに基づいて算出した

p 値はアセナピンとオランザピンの最小二乗平均の差に基づいて算出した

PANSS Marder 陰性症状因子

PANSS Marder 陰性症状因子の MMRM 解析の結果を表 2.7.6.58-15に示した。

Day 182 のアセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群の PANSS Marder 陰性症状因子のベースラインからの変化量に、統計的に有意な差はなかった（p = 0.6644）。陰性症状の持続期間が 2 年以上か 2 年未満かに関わらず、同様の結果であった。各群のベースラインからの経時的変化量も同程度であった。さらに、LOCF データ及び OC データによる ANCOVA でもこれらと同様の結果が得られた。

表 2.7.6.58-15 PANSS Marder 陰性症状因子のベースラインからの変化量の MMRM 解析（ITT 集団）

Visit	アセナピン 5-10 mg BID N=234	オランザピン 5-20 mg QD N=218
Change from Baseline to Day 14, n	213	196
LS mean Change (SE)	-2.8 (0.23)	-2.6 (0.23)
p-value	0.4777	―
Change from Baseline to Day 28, n	188	184
LS mean Change (SE)	-4.1 (0.29)	-4.1 (0.29)
p-value	0.9656	―
Change from Baseline to Day 56, n	150	167
LS mean Change (SE)	-5.6 (0.32)	-4.9 (0.31)
p-value	0.1061	―
Change from Baseline to Day 84, n	131	149
LS mean Change (SE)	-6.0 (0.35)	-5.2 (0.33)
p-value	0.1139	―
Change from Baseline to Day 112, n	119	133
LS mean Change (SE)	-6.7 (0.39)	-5.7 (0.37)
p-value	0.0693	―
Change from Baseline to Day 140, n	104	123
LS mean Change (SE)	-6.7 (0.44)	-6.1 (0.41)
p-value	0.3075	―
Change from Baseline to Day 182, n	81	101
LS mean Change (SE)	-7.0 (0.48)	-6.7 (0.45)
p-value	0.6644	―
Overall		
LS mean Change (SE)	-5.6 (0.28)	-5.1 (0.27)
p-value	0.1864	―

Source: CSR Table 21

SE：標準誤差

投与群、実施医療機関、来院時、来院時と治療の相互作用を固定効果とし、ベースライン値及び陰性症状持続期間を共変量としたモデルに基づいて算出した

p 値はアセナピンとオランザピンの最小二乗平均の差に基づいて算出した

その他の PANSS Marder 因子

PANSS Marder 陰性症状因子を除く PANSS Marder 因子の LOCF データの解析結果を表 2.7.6.58-16 に示した。

PANSS Marder 陽性症状因子と PANSS Marder 思考解体因子で、Day 182 のオランザピン 5-20 mg QD 群がアセナピン 5-10 mg BID 群に対し有意に改善した（p = 0.0037、p = 0.0430）。OC データによる解析結果では、いずれの因子でも 2 群間に有意な差はなかった。

PANSS Marder 敵意／興奮スコア因子、PANSS Marder 不安／抑うつ因子で、Day 140（p = 0.0036、p = 0.0137）と Day 182（p = 0.0236、p = 0.0014）のオランザピン 5-20 mg QD 群がアセナピン 5-10 mg BID 群に対し有意に改善した。OC データの解析結果では、いずれの因子でも Day 182 で 2 群間に有意な差はなかったが、Day 56 では PANSS Marder 不安／抑うつ因子でアセナピン 5-10 mg BID 群がオランザピン 5-20 mg QD 群に対し有意に改善した（p = 0.0225）。

表 2.7.6.58-16 PANSS Marder 陰性症状因子を除く PANSS Marder 因子のベースラインから Day 182 の変化量のデータ解析（LOCF、ITT 集団）

Visit	アセナピン 5-10 mg BID N=234	オランザピン 5-20 mg QD N=218
PANSS Marder Factor Positive Symptom Score		
Change from Baseline to Day 182, n	228	217
LS mean Change [a)] (SE)	-0.8 (0.32)	-2.0 (0.31)
p-value [a)]	0.0037	―
PANSS Marder Factor Disorganized Thought Symptom Score		
Change from Baseline to Day 182, n	228	216
LS mean Change [a)] (SE)	-1.4 (0.29)	-2.2 (0.29)
p-value [a)]	0.0430	―
PANSS Marder Factor Hostility/Excitement Symptom Score		
Change from Baseline to Day 182, n	228	217
LS mean Change [a)] (SE)	0.4 (0.16)	-0.1 (0.16)
p-value [a)]	0.0236	―
PANSS Marder Factor Anxiety/Depression Symptom Score		
Change from Baseline to Day 182, n	228	217
LS mean Change [a)] (SE)	-0.3 (0.20)	-1.1 (0.20)
p-value [a)]	0.0014	―

Source: CSR Table 22

SE：標準誤差

a) 投与群及び実施医療機関を固定効果とし、ベースライン値及び陰性症状持続期間を共変量としたモデルに基づいて算出した

p 値はアセナピンとオランザピンの最小二乗平均の差に基づいて算出した

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 MMRM 解析の結果を表 2.7.6.58-17に示した。

Day 182 のアセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群の 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に、統計的に有意な差はなかった（p = 0.7566）。陰性症状の持続期間が 2 年以上か 2 年未満かに関わらず、同様の結果であった。各群のベースラインからの経時的変化量も同程度であった。さらに、LOCF データ及び OC データによる ANCOVA でもこれらと同様の結果が得られた。

表 2.7.6.58-17 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 解析（ITT 集団）

Visit	アセナピン 5-10 mg BID N=234	オランザピン 5-20 mg QD N=218
Change from Baseline to Day 14, n	213	196
LS mean Change (SE)	-2.3 (0.21)	-2.5 (0.22)
p-value	0.6772	―
Change from Baseline to Day 28, n	188	184
LS mean Change (SE)	-3.7 (0.27)	-3.9 (0.27)
p-value	0.5684	―
Change from Baseline to Day 56, n	150	167
LS mean Change (SE)	-4.9 (0.31)	-4.9 (0.30)
p-value	0.9859	―
Change from Baseline to Day 84, n	131	149
LS mean Change (SE)	-5.4 (0.34)	-4.9 (0.33)
p-value	0.3032	―
Change from Baseline to Day 112, n	119	133
LS mean Change (SE)	-6.0 (0.37)	-5.7 (0.36)
p-value	0.4456	―
Change from Baseline to Day 140, n	104	123
LS mean Change (SE)	-6.0 (0.43)	-6.0 (0.40)
p-value	0.9780	―
Change from Baseline to Day 182, n	81	101
LS mean Change (SE)	-6.3 (0.48)	-6.5 (0.44)
p-value	0.7566	―
Overall		
LS mean Change (SE)	-5.0 (0.27)	-4.9 (0.26)
p-value	0.8961	―

Source: CSR Table 23

SE：標準誤差

投与群、実施医療機関、来院時、来院時と治療の相互作用を固定効果とし、ベースライン値及び陰性症状持続期間を共変量としたモデルに基づいて算出した

p 値はアセナピンとオランザピンの最小二乗平均の差に基づいて算出した

その他の PANSS サブスケール

PANSS サブスケール陰性症状尺度を除く PANSS サブスケールの LOCF データの解析結果を表 2.7.6.58-18に示した。

PANSS サブスケール陽性症状尺度で、Day 140（p = 0.0224）及び Day 182（p = 0.0039）のオランザピン 5-20 mg QD 群がアセナピン 5-10 mg BID 群に対し有意に改善した。OC データによる解析結果では、Day 182 で 2 群間に有意な差はなかった。

PANSS サブスケール全般的精神症状尺度で、Day 182 のオランザピン 5-20 mg QD 群がアセナピン 5-10 mg BID 群に対し有意に改善した（p = 0.0190）。OC データの解析結果では、Day 182 で 2 群間に有意な差はなかった。

表 2.7.6.58-18 PANSS サブスケール陰性症状尺度を除く PANSS サブスケールのベースラインから Day 182 の変化量のデータ解析（LOCF、ITT 集団）

Visit	アセナピン 5-10 mg BID N=234	オランザピン 5-20 mg QD N=218
PANSS Positive Subscale Score		
Change from Baseline to Day 182, n	228	217
LS mean Change [a)] (SE)	0.1 (0.28)	-0.9 (0.28)
p-value [a)]	0.0039	―
PANSS General Psychopathology Subscale Score		
Change from Baseline to Day 182, n	228	217
LS mean Change [a)] (SE)	-3.0 (0.52)	-4.5 (0.52)
p-value [a)]	0.0190	―

Source: CSR Table 24
SE：標準誤差
a) 投与群及び実施医療機関を固定効果とし、ベースライン値及び陰性症状持続期間を共変量とした ANCOVA モデルに基づいて算出した
p 値はアセナピンとオランザピンの最小二乗平均の差に基づいて算出した

その他の評価項目

・体重

体重変化の MMRM 解析の結果、Day 56 から最終評価時までの全時点で、オランザピン 5-20 mg QD 群がアセナピン 5-10 mg BID 群に対し有意に増加した。Day 182 で最小二乗平均の変化量はアセナピン 5-10 mg BID 群が-0.0 kg、オランザピン 5-20 mg QD 群が 2.6 kg であった。また、LOCF データ及び OC データによる ANCOVA でもこれらと同様の結果が得られた。

・Quality of Life Scale

QLS 合計スコアの MMRM 解析の結果、アセナピン 5-10 mg BID 群がオランザピン 5-20 mg QD 群に対しより改善したが、ベースラインから Day 182 の変化量に統計学的な有意差はなかった（p = 0.0565）。この結果は、陰性症状の持続期間が 2 年以上か 2 年未満かに関わらず、同様であった。また、LOCF データ及び OC データによる ANCOVA でもこれらと同様の結果が得られた。

QLS 対人関係サブスケールの MMRM 解析の結果、Day 182 でアセナピン 5-10 mg BID 群がオランザピン 5-20 mg QD 群に対し有意に改善した（p = 0.0074）。また、LOCF データでは、Day 56（p = 0.0148）、Day 112（p = 0.0136）、Day 182（p = 0.0085）で、OC データでは、Day 56

（p = 0.0357）でアセナピン 5-10 mg BID 群が有意に改善した。OC データによる解析結果では、Day 182 で 2 群間に有意な差はなかった。
QLS 道具的役割、精神内部基盤、日常的な事柄サブスケールの MMRM 解析の結果、Day 182 のアセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群に、統計的に有意な差はなかった（p = 0.6921; p = 0.2570; p = 0.0678）。また、LOCF データ及び OC データによる ANCOVA でもこれらと同様の結果が得られた。

・ Calgary Depression Scale for Schizophrenia
CDSS 合計スコアの LOCF データ及び OC データによる解析結果では、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群のベースラインから Day 182 及び試験を通じた変化量に、一部を除き統計的に有意な差はなかった。OC データでのみ、Day 28（p = 0.0217）及び Day 112（p = 0.0255）でオランザピン 5-20 mg QD 群がアセナピン 5-10 mg BID 群に対し有意に改善した。

・ Global Cognitive Function scale
CogFu Global Assessment の LOCF データ及び OC データによる解析結果では、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群のベースラインから Day 182 及び試験を通じた変化量に、一部を除き有意差はなかった。OC データによる解析結果でのみ、Day 42（p = 0.0293）でアセナピン 5-10 mg BID 群がオランザピン 5-20 mg QD 群に対し有意に改善した。
CogFu Global Impression of Severity of Cognitive Impairment scores の LOCF データ及び OC データで解析した結果、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群のベースラインから Day 182 及び試験を通じた変化量に、一部を除き有意差はなかった。

・ Central Nervous System Vital Signs Neurocognitive Test Battery
CNS-VS cognitive battery domains の LOCF データによる解析結果では、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群間に、一部を除き有意差はなかった。The verbal memory domain では Day 42（p = 0.0289）で、the social acuity domain では Day 182（p = 0.0270）で、アセナピン 5-10 mg BID 群がオランザピン 5-20 mg QD 群に対し有意に改善した。
また、OC データでも一部を除き LOCF データと同様の結果が得られた。The social acuity domain では、Day 42（p = 0.0489）及び Day 182（p = 0.0330）で、アセナピン 5-10 mg BID 群がオランザピン 5-20 mg QD 群に対し有意に改善した。

・ Personal Evaluations of Transitions and Treatments
PETiT 合計スコアの OC データによる解析結果では、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群のベースラインから Day 182 及び試験を通じた変化量に、有意差はなかった。
PETiT Treatment impact on Psychosocial Functioning and Quality of Life Subscale scores の LOCF データ及び OC データによる解析結果では、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群のベースラインから Day 182 及び試験を通じた変化量に、有意差はなかった。
The PETiT Medication, Tolerability, and Treatment Subscale score の OC データによる解析結果では、ベースラインから最終評価時の変化量は、オランザピン 5-20 mg QD 群で有意に改善した（p = 0.0103）。

・Level of Function Scale
LOF 合計スコアの LOCF データ及び OC データによる解析結果では、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群のベースラインから Day 182 及び試験を通じた変化量に、一部を除き有意差はなかった。OC データによる解析結果でのみ、Day 56（p = 0.0389）でアセナピン 5-10 mg BID 群がオランザピン 5-20 mg QD 群に対し有意に改善した。

・Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire
Q-LES-Q 余暇活動サブスケールスコア及び Q-LES-Q 社会的関係サブスケールスコアの LOCF データ及び OC データによる解析結果では､アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群のベースラインから Day 182 及び試験を通じた変化量に、それぞれ有意差はなかった（LOCF p = 0.3930 及び p = 0.8563）。

・早期終了
早期終了した被験者は、Day 14 から試験終了までアセナピン 5-10 mg BID 群がオランザピン 5-20 mg QD 群よりも多い傾向にあった。
Kaplan Meier estimation では、同意撤回、フォローアップ不能、有効性の欠如、有害事象による早期終了は、アセナピン 5-10 mg BID 群がオランザピン 5-20 mg QD 群に対しほとんどの時点で多い傾向にあったが、2 群間に統計学的有意差はなかった。

2.7.6.58.4 安全性の評価

安全性評価には AST 集団を用いた。AST 集団は、無作為割り付け後に二重盲検投与期の治療薬を 1 回以上服用した被験者とした。

2.7.6.58.4.1 安全性解析対象集団

無作為に割り付けた被験者 468 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 244 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 224 名）全てが、少なくとも 1 回は治験薬を服用した（AST 集団）。

2.7.6.58.4.2 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、及び同意取得時で有していた事象が有害事象集積期間中に悪化した場合とした。

中止した被験者又は長期投与試験に移行しない被験者は､ベースラインから最終評価時又は治験薬投与終了 7 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、ベースラインから最終評価時又は長期投与試験の初回投与前までを収集期間とした。

有害事象は、MedDRA ver. 11.1 を使用し器官別大分類及び基本語にコーディングした。なお、日本語には MedDRA/J ver. 17.0 を用いて読み替えた。

有害事象の概要を表 2.7.6.58-19に示した。

有害事象はアセナピン 5-10 mg BID 群で 77.9%（190/244 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 82.1%（184/224 名）の被験者に発現した。因果関係の否定できない有害事象は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 64.8%（158/244 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 61.2%（137/224 名）の被験者に発現した。

有害事象の程度は軽度又は中等度が多かった。重度の有害事象が 1 回以上発現した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 13.1%（32/244 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 9.4%（21/224 名）であった。

表 2.7.6.58-19 有害事象の概要（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
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	190 (77.9)	184 (82.1)
因果関係の否定できない有害事象	158 (64.8)	137 (61.2)
性別		
男性	176	170
全ての有害事象	135 (76.7)	143 (84.1)
因果関係の否定できない有害事象	111 (63.1)	104 (61.2)
女性	68	54
全ての有害事象	55 (80.9)	41 (75.9)
因果関係の否定できない有害事象	47 (69.1)	33 (61.1)
人種		
白人	110	95
全ての有害事象	83 (75.5)	82 (86.3)
因果関係の否定できない有害事象	72 (65.5)	61 (64.2)
黒人	98	95
全ての有害事象	78 (79.6)	76 (80.0)
因果関係の否定できない有害事象	65 (66.3)	58 (61.1)
アジア人	5	2
全ての有害事象	4 (80.0)	2 (100.0)
因果関係の否定できない有害事象	3 (60.0)	2 (100.0)
その他	31	32
全ての有害事象	25 (80.6)	24 (75.0)
因果関係の否定できない有害事象	18 (58.1)	16 (50.0)
程度		
軽度	62 (25.4)	73 (32.6)
中等度	96 (39.3)	90 (40.2)
重度	32 (13.1)	21 (9.4)
因果関係の否定できない有害事象		
軽度	66 (27.0)	64 (28.6)
中等度	74 (30.3)	60 (26.8)
重度	18 (7.4)	13 (5.8)
有害事象により中止した被験者		
全ての有害事象	40 (16.4)	30 (13.4)
因果関係の否定できない有害事象	30 (12.3)	20 (8.9)
重篤な有害事象		
全ての有害事象	28 (11.5)	15 (6.7)
因果関係の否定できない有害事象	9 (3.7)	7 (3.1)
死亡		
全ての有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
因果関係の否定できない有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象により中止した被験者		
全ての有害事象	13 (5.3)	11 (4.9)
因果関係の否定できない有害事象	4 (1.6)	5 (2.2)

Source: CSR Table 31

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

有害事象は二重盲検投与期の 1 回目の投与後に発現した事象とした。早期終了した被験者又は延長試験に組み入れられなかった被験者は最終投与の 7 日後まで（有害事象）又は 30 日後まで（重篤な有害事象）を集積期間とした。

2.7.6.58.4.2.1 全ての有害事象

表 2.7.6.58-43に示した。

2.7.6.58.4.2.2 比較的よく見られる有害事象

アセナピン 5-10 mg BID 群又はオランザピン 5-20 mg QD 群で被験者の 2%以上に発現した有害事象の内訳を表 2.7.6.58-20に示した。

最もよく有害事象が報告された器官別大分類は、以下のとおりであった（それぞれ、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群）。

・神経系障害（48.8%、50.9%）
・精神障害（37.7%、28.6%）
・臨床検査（18.9%、30.8%）
・胃腸障害（25.8%、22.8%）

アセナピン 5-10 mg BID 群で 5%以上の被験者に発現した有害事象は、以下のとおりであった（それぞれ、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群）。

・不眠症（17.6%、11.6%）
・傾眠（14.8%、19.2%）
・頭痛（13.5%、10.3%）
・不安（10.7%、7.1%）
・体重増加（9.4%、21.4%）
・アカシジア（9.0%、5.8%）
・悪心（8.2%、4.9%）
・浮動性めまい（7.4%、9.4%）
・鎮静（6.6%、7.6%）
・統合失調症（6.1%、5.4%）

さらに、アセナピン 5-10 mg BID 群で 4.9%の被験者に発現した有害事象は、以下のとおりであった（それぞれ、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群）。

・味覚異常（4.9%、0.9%）
・疲労（4.9%、3.6 %）
・パーキンソニズム（4.9%、4.5%）

不眠症の発現率はアセナピン 5-10 mg BID 群がオランザピン 5-20 mg QD 群より 5%以上高かった。

味覚異常の発現率はアセナピン 5-10 mg BID 群がオランザピン 5-20 mg QD 群の 2 倍以上高かった。

体重増加の発現率は、オランザピン 5-20 mg QD 群がアセナピン 5-10 mg BID 群より 5%以上高く、かつ 2 倍以上であった。

口内乾燥の発現率はオランザピン 5-20 mg QD 群がアセナピン 5-10 mg BID 群より 4.3%以上高く、かつ 2 倍以上であった。

表 2.7.6.58-20 いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した有害事象の内訳（AST 集団）

基本語	アセナピン 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
有害事象発現被験者数（%）	190 (77.9)	184 (82.1)
不眠症	43 (17.6)	26 (11.6)
傾眠	36 (14.8)	43 (19.2)
頭痛	33 (13.5)	23 (10.3)
不安	26 (10.7)	16 (7.1)
体重増加	23 (9.4)	48 (21.4)
アカシジア	22 (9.0)	13 (5.8)
悪心	20 (8.2)	11 (4.9)
浮動性めまい	18 (7.4)	21 (9.4)
鎮静	16 (6.6)	17 (7.6)
統合失調症	15 (6.1)	12 (5.4)
味覚異常	12 (4.9)	2 (0.9)
疲労	12 (4.9)	8 (3.6)
パーキンソニズム	12 (4.9)	10 (4.5)
口の感覚鈍麻	11 (4.5)	2 (0.9)
易刺激性	11 (4.5)	5 (2.2)
鼻咽頭炎	11 (4.5)	10 (4.5)
嘔吐	11 (4.5)	3 (1.3)
体重減少	11 (4.5)	2 (0.9)
激越	10 (4.1)	6 (2.7)
下痢	10 (4.1)	8 (3.6)
便秘	9 (3.7)	3 (1.3)
口内乾燥	9 (3.7)	18 (8.0)
消化不良	8 (3.3)	4 (1.8)
食欲亢進	8 (3.3)	12 (5.4)
統合失調症、妄想型	7 (2.9)	6 (2.7)
自殺念慮	7 (2.9)	1 (0.4)
妄想症	6 (2.5)	4 (1.8)
精神病性障害	6 (2.5)	1 (0.4)
上気道感染	6 (2.5)	4 (1.8)
ジスキネジア	5 (2.0)	2 (0.9)
霧視	5 (2.0)	0 (0.0)
上腹部痛	4 (1.6)	6 (2.7)
背部痛	4 (1.6)	5 (2.2)
幻聴	4 (1.6)	5 (2.2)
高血圧	4 (1.6)	5 (2.2)
振戦	4 (1.6)	6 (2.7)
咳嗽	3 (1.2)	5 (2.2)
インフルエンザ	3 (1.2)	5 (2.2)

Source: CSR Table 34
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
MedDRA ver. 11.1（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

2.7.6.58.4.2.3 程度別の有害事象

程度別の有害事象を表 2.7.6.58-44に示した。

2.7.6.58.4.2.4 重度の有害事象

重度の有害事象が 1 回以上発現した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群が 13.1%（32/244 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群が 9.4%（21/224 名）であった。また、重度の因果関係の否定できない有害事象が 1 回以上発現した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群が 7.4%（18/244 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群が 5.8%（13/224 名）であった（表 2.7.6.58-19）。

重度の有害事象は、MedDRA で精神障害又は神経系障害と分類される事象が多かった。最も多く発現した重度の有害事象は統合失調症（アセナピン 5-10 mg BID 群 3.3%、オランザピン 5-20 mg QD 群 1.8%）であった。

その他の重度の有害事象の発現率は、いずれの投与群でも 2%未満であった。

2.7.6.58.4.2.5 因果関係別の有害事象

因果関係別の有害事象を表 2.7.6.58-45に示した。

2.7.6.58.4.3 重篤な有害事象

2.7.6.58.4.3.1 死亡

治験期間中に死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.58.4.3.2 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.58-21に、重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.58-22に示した。重篤な有害事象の発現割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群では 11.5%（28/244 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群では 6.7%（15/224 名）であった。

よく見られた重篤な有害事象は、統合失調症に関連するものであった。自殺念慮はアセナピン 5-10 mg BID 群 4 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 1 名、殺人念慮は各群 1 名に発現した。

表 2.7.6.58-21 重篤な有害事象（AST 集団）

器官別大分類 基本語	アセナピン 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
重篤な有害事象発現被験者数（%）	28 (11.5)	15 (6.7)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (0.4)
汎血球減少症	0 (0.0)	1 (0.4)
心臓障害	0 (0.0)	2 (0.9)
心房細動	0 (0.0)	1 (0.4)
心室性期外収縮	0 (0.0)	1 (0.4)
一般・全身傷害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (0.4)
発熱	0 (0.0)	1 (0.4)
肝胆道系障害	1 (0.4)	0 (0.0)
慢性胆嚢炎	1 (0.4)	0 (0.0)
胆石症	1 (0.4)	0 (0.0)
陶器様胆嚢	1 (0.4)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	1 (0.4)	1 (0.4)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0 (0.0)	1 (0.4)
気管支炎	1 (0.4)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (0.4)	0 (0.0)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.4)	0 (0.0)
神経系障害	2 (0.8)	1 (0.4)
出血性卒中	1 (0.4)	0 (0.0)
大発作痙攣	1 (0.4)	1 (0.4)
精神障害	23 (9.4)	11 (4.9)
殺人念慮	1 (0.4)	1 (0.4)
アルコール乱用	1 (0.4)	0 (0.0)
統合失調症	11 (4.5)	9 (4.0)
統合失調症、妄想型	7 (2.9)	6 (2.7)
精神病性障害	4 (1.6)	0 (0.0)
統合失調症、鑑別不能型	1 (0.4)	0 (0.0)
自殺念慮	4 (1.6)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.4)	0 (0.0)

Source: CSR Table 32
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
MedDRA ver. 11.1（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 2.7.6.58-22 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
A	10021005	48	男	黒人	40	統合失調症、妄想型	36	41	中等度	おそらくあり	中止	回復
A	10051002	46	男	黒人	83	統合失調症	79	90	中等度	可能性あり	中止	回復
A	10061007	55	女	白人	46	統合失調症	48	63	重度	おそらくなし	なし	回復
A	10071016	39	男	白人	54	統合失調症	56	58	重度	なし	NA	回復
A	10161021	44	男	黒人	38	精神病性障害	42	59	中等度	おそらくなし	中止	回復
A	10221002	55	男	白人	162	統合失調症	163	176	中等度	おそらくなし	中止	回復
A	10221012	39	女	黒人	27	統合失調症	27	37	重度	可能性あり	中止	回復
A	10221026	48	男	黒人	68	統合失調症	70	76	中等度	おそらくなし	NA	回復
A	10251014	53	女	白人	184	気管支炎	180	182	中等度	なし	なし	回復
						慢性閉塞性肺疾患	180	182	中等度	なし	なし	回復
A	10251015	55	女	白人	190	慢性胆嚢炎	127	147	重度	なし	なし	回復したが後遺症あり
						胆石症	127	147	重度	なし	なし	回復したが後遺症あり
						陶器様胆嚢	127	147	重度	なし	なし	回復したが後遺症あり
A	10271011	72	女	白人	122	出血性卒中	122	138	重度	おそらくなし	中止	回復したが後遺症あり
A	10291013	50	男	黒人	14	コントロール不良の糖尿病	23	24	重度	おそらくなし	NA	回復
A	10391002	46	男	その他	115	統合失調症、妄想型	115	125	重度	おそらくなし	NA	回復
A	10471003	39	男	黒人	117	精神病性障害	120	128	軽度	なし	中止	回復
A	10471008	61	男	黒人	56	精神病性障害	56	59	軽度	なし	中止	回復
A	10471030	44	女	黒人	155	統合失調症、妄想型	154	160	中等度	可能性あり	中止	回復
						自殺念慮	154	160	中等度	可能性あり	中止	回復
A	10471034	70	女	黒人	162	統合失調症、妄想型	145	157	中等度	可能性あり	NA	回復
						自殺念慮	145	157	中等度	可能性あり	NA	回復
A	10501003	51	男	黒人	22	精神病性障害	26	30	重度	可能性あり	なし	回復
A	10511004	36	男	白人	183	統合失調症	192	261	中等度	なし	NA	回復
A	10621010	46	男	白人	108	アルコール乱用	123	141	中等度	なし	NA	回復
						統合失調症、妄想型	123	141	中等度	なし	NA	回復
A	10631005	39	男	アジア人	186	殺人念慮	95	99	重度	可能性あり	なし	回復
						統合失調症	95	99	重度	可能性あり	なし	回復
						自殺念慮	95	99	重度	可能性あり	なし	回復
A	10641005	21	男	黒人	36	統合失調症、妄想型	42	57	重度	おそらくなし	NA	回復
A	10751010	33	女	白人	168	大発作痙攣	147	147	中等度	可能性あり	なし	回復
A	10761016	31	男	その他	34	統合失調症	36	-	重度	なし	NA	NA
A	10811001	26	男	その他	139	統合失調症	126	148	重度	おそらくなし	中止	回復
A	10901007	42	男	その他	81	統合失調症､鑑別不能型	81	82	重度	なし	中止	回復
						自殺念慮	81	82	重度	なし	中止	回復
A	11131001	45	男	白人	44	統合失調症	47	57	重度	可能性あり	NA	回復
A	11141001	24	男	白人	186	統合失調症、妄想型	215	268	重度	おそらくなし	NA	継続
O	10071002	50	男	白人	14	統合失調症	14	22	重度	おそらくなし	中止	回復
O	10181002	48	女	黒人	126	統合失調症	130	142	中等度	可能性あり	NA	回復
						自殺念慮	130	142	中等度	可能性あり	NA	回復
						統合失調症、妄想型	153	162	重度	なし	NA	回復
O	10241007	49	男	黒人	75	統合失調症、妄想型	77	86	重度	なし	中止	回復
O	10271005	66	男	白人	58	心房細動	59	150	中等度	おそらくなし	中止	回復
O	10471018	34	男	黒人	144	統合失調症	144	151	軽度	おそらくなし	中止	回復
O	10511006	42	男	白人	181	統合失調症、妄想型	64	69	軽度	なし	なし	回復
						統合失調症	177	196	中等度	可能性あり	中止	回復
O	10521006	22	男	白人	54	統合失調症	55	69	重度	可能性あり	中止	回復
O	10601009	18	男	白人	175	大発作痙攣	157	157	重度	可能性あり	なし	回復
O	10641014	23	男	黒人	128	統合失調症	114	121	重度	おそらくなし	なし	回復
						統合失調症、妄想型	155	179	中等度	なし	NA	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（基本語）	発現（日後）	終了（日後）	程度	因果関係	処置	転帰
O	10641024	21	女	黒人	32	統合失調症	33	40	重度	可能性あり	中止	回復
						心室性期外収縮	33	40	中等度	可能性あり	中止	回復
O	10771009	22	男	白人	4	統合失調症	5	13	中等度	なし	中止	回復
						統合失調症	15	18	中等度	なし	NA	継続
						統合失調症、妄想型	25	36	中等度	なし	NA	回復
O	10831004	61	女	白人	13	クロストリジウム･ディフィシレ大腸炎	4	12	中等度	なし	なし	回復したが後遺症あり
O	11081002	42	男	黒人	64	統合失調症、妄想型	65	127	中等度	可能性あり	中止	回復
O	11201002	60	男	白人	10	汎血球減少症	10	16	中等度	可能性あり	中止	回復
						発熱	10	16	中等度	可能性あり	中止	回復
O	11221002	39	男	白人	63	殺人念慮	63	72	中等度	おそらくなし	中止	回復
						統合失調症	63	72	中等度	おそらくなし	中止	回復

Source：Listing 12.2.1.5、12.1.5
MedDRA ver. 11.1（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
投与群：A–アセナピン 5-10 mg BID 群、O–オランザピン 5-20 mg QD 群

2.7.6.58.4.4 その他の重要な有害事象

2.7.6.58.4.4.1 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 2.7.6.58-23に示した。

有害事象の発現により治験を中止した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 16.4%（40/244 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 13.4%（30/224 名）であった。因果関係の否定できない有害事象の発現により治験を中止した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 12.3%（30/244 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 8.9%（20/224 名）であった。

投与中止に至った有害事象のうち、いずれの群でも「統合失調症の悪化」が最も多く発現した。

表 2.7.6.58-23 投与中止に至った有害事象の一覧（AST 集団）

基本語	アセナピン 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
投与中止に至った有害事象発現被験者数	40 (16.4)	30 (13.4)
統合失調症	10 (4.1)	10 (4.5)
精神病性障害	5 (2.0)	0 (0.0)
アカシジア	3 (1.2)	0 (0.0)
不安	3 (1.2)	2 (0.9)
浮動性めまい	3 (1.2)	1 (0.4)
統合失調症、妄想型	3 (1.2)	2 (0.9)
自殺念慮	3 (1.2)	0 (0.0)
妄想症	2 (0.8)	4 (1.8)
パーキンソニズム	2 (0.8)	0 (0.0)
鎮静	2 (0.8)	1 (0.4)
傾眠	2 (0.8)	1 (0.4)
攻撃性	1 (0.4)	0 (0.0)
激越	1 (0.4)	1 (0.4)
協調運動異常	1 (0.4)	0 (0.0)
妄想	1 (0.4)	2 (0.9)
よだれ	1 (0.4)	0 (0.0)
味覚異常	1 (0.4)	0 (0.0)
ジスキネジア	1 (0.4)	0 (0.0)
疲労	1 (0.4)	1 (0.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0 (0.0)
出血性卒中	1 (0.4)	0 (0.0)
幻覚	1 (0.4)	0 (0.0)
頭痛	1 (0.4)	0 (0.0)
口の感覚鈍麻	1 (0.4)	0 (0.0)
躁病	1 (0.4)	0 (0.0)
片頭痛	1 (0.4)	0 (0.0)
悪心	1 (0.4)	1 (0.4)
四肢痛	1 (0.4)	0 (0.0)
全身性皮疹	1 (0.4)	0 (0.0)
統合失調症、鑑別不能型	1 (0.4)	0 (0.0)
霧視	1 (0.4)	0 (0.0)
嘔吐	1 (0.4)	0 (0.0)
異常行動	0 (0.0)	1 (0.4)
怒り	0 (0.0)	1 (0.4)
食欲減退	0 (0.0)	1 (0.4)
心房細動	0 (0.0)	1 (0.4)
うっ血性心不全	0 (0.0)	1 (0.4)
糖尿病	0 (0.0)	1 (0.4)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (0.4)
幻聴	0 (0.0)	2 (0.9)
頭部動揺	0 (0.0)	1 (0.4)
殺人念慮	0 (0.0)	1 (0.4)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	1 (0.4)
不眠症	0 (0.0)	3 (1.3)
易刺激性	0 (0.0)	1 (0.4)
肝機能検査異常	0 (0.0)	1 (0.4)
筋攣縮	0 (0.0)	1 (0.4)

基本語	アセナピン 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
肥満	0 (0.0)	1 (0.4)
汎血球減少症	0 (0.0)	1 (0.4)
発熱	0 (0.0)	1 (0.4)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (0.4)
遅発性ジスキネジア	0 (0.0)	1 (0.4)
緊張	0 (0.0)	1 (0.4)
歯痛	0 (0.0)	1 (0.4)
振戦	0 (0.0)	1 (0.4)
心室性期外収縮	0 (0.0)	1 (0.4)
体重増加	0 (0.0)	2 (0.9)

Source: CSR Table 33
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
MedDRA ver. 11.1（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）

2.7.6.58.4.4.2 錐体外路症状

錐体外路症状に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.58-24に示した。

錐体外路症状に関する有害事象が発現した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 16.4%（40/244 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 12.1%（27/244 名）であった。

アセナピン 5-10 mg BID 群で 2%を超える被験者に発現した錐体外路症状又は運動障害に関する有害事象は、以下のとおりであった（それぞれ、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群）。

・アカシジア（9.0%（22/244 名）、5.8%（13/224 名））
・パーキンソニズム（4.9%（12/244 名）、4.5%（10/224 名））

錐体外路症状に関する重度の有害事象は、アセナピン 5-10 mg BID 群の 4 名に発現した。その内訳は、アカシジア（1 名）、パーキンソニズム（1 名）、ジストニア（2 名）であった。その他の錐体外路症状に関する有害事象の程度は軽度又は中等度であった。

被験者 5 名が錐体外路症状に関する有害事象により中止した（アセナピン 5-10 mg BID 群 3 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 2 名）。

錐体外路症状の重症度のベースラインからの変化は ESRS-A で評価した。OC データで解析した結果、ESRS-A Akathisia Scores は Day 182 で、オランザピン 5-20 mg QD 群がアセナピン 5-10 mg BID 群に対し有意に改善した（p = 0.0316）。ESRS-A Parkinsonism Total Score、ESRS-A Dystonia Total Score、ESRRS-A Dyskinesia Total Score は Day 182 で、2 群間で有意差はなかった。

表 2.7.6.58-24 錐体外路症状に関する有害事象の内訳（AST 集団）

器官別大分類 基本語	アセナピン 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
錐体外路症状に関する有害事象が発現した被験者数（%）	40 (16.4)	27 (12.1)
一般・全身傷害および投与部位の状態	1 (0.4)	1 (0.4)
歩行障害	1 (0.4)	1 (0.4)
神経系障害	39 (16.0)	26 (11.6)
アカシジア	22 (9.0)	13 (5.8)
パーキンソニズム	12 (4.9)	10 (4.5)
ジスキネジア	5 (2.0)	2 (0.9)
ジストニア	4 (1.6)	1 (0.4)
運動緩慢	1 (0.4)	0 (0.0)
遅発性ジスキネジア	1 (0.4)	2 (0.9)
歯車様固縮	0 (0.0)	1 (0.4)
頭部動揺	0 (0.0)	1 (0.4)

Source: CSR Table 60
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
MedDRA ver. 11.1（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）

2.7.6.58.4.5 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通りとした。

- ベースライン時が正常範囲内の被験者が、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値を超えた場合
- ベースライン時が基準範囲外であった被験者が、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

2.7.6.58.4.5.1 プロラクチン及びインスリン

インスリンが異常値を示した被験者はいなかった。プロラクチンが異常な増加を示した被験者は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 3.3%（7/214 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 1.0%（2/201 名）であり、いずれの群ともに 5%未満であった。プロラクチンが異常な減少を示した被験者はいなかった。

最終評価時にプロラクチン又はインスリンが低値又は高値に変動した被験者の割合を表 2.7.6.58-25に示した。プロラクチンで、ベースライン時に正常値又は低値であった被験者が最終評価時で高値となった割合は、いずれの群でも同等であった（アセナピン 5-10 mg BID 群及びオランザピン 5-20 mg QD 群ともに 13.7%）。また、インスリンで、ベースライン時に正常値又は低値であった被験者が最終評価時で高値となった割合はいずれの群でも同程度であった（アセナピン 5-10 mg BID 群 13.7%、オランザピン 5-20 mg QD 群 12.1%）。

二重盲検投与期間中にプロラクチン又はインスリンが低値又は高値に変動した被験者の割合を表 2.7.6.58-26に示した。二重盲検投与期間中に、プロラクチンが高値となった被験者（アセナピン 5-10 mg BID 群 28.8%、オランザピン 5-20 mg QD 群 22.1%）、低値となった被験者（アセナピン 5-10 mg BID 群 7.3%、オランザピン 5-20 mg QD 群 2.7%）の割合は、ともにアセナピン 5-10 mg BID 群で高かった。

プロラクチン及びインスリンのベースラインから最終測定時点までの変化量の要約を表2.7.6.58-27に示した。プロラクチンの、ベースラインから最終測定時点までの平均変化量は、いずれの群でも類似しており、ベースラインから減少した。

表 2.7.6.58-25 最終評価時にプロラクチン又はインスリンが低値又は高値に変動した被験者の割合（AST 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID N=244		オランザピン 5-20 mg QD N=224	
Test Name	High or Low	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)
Prolactin	H	139	19 (13.7)	131	18 (13.7)
	L	206	6 (2.9)	186	2 (1.1)
Insulin, Fasting	H	153	21 (13.7)	149	18 (12.1)
	L	164	6 (3.7)	170	3 (1.8)

Source: CSR Table 45

“L”に関する N at Risk：ベースライン時及び 1 回以上のベースライン以降の測定値が正常範囲内又は正常範囲の上限を超えていた被験者

“H”に関する N at Risk：ベースライン時及び 1 回以上のベースライン以降の測定値が正常範囲内又は正常範囲の下限未満であった被験者

表 2.7.6.58-26 二重盲検投与期間中にプロラクチン又はインスリンが低値又は高値に変動した被験者の割合（AST 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID N=244		オランザピン 5-20 mg QD N=224	
Test Name	High or Low	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)
Prolactin	H	139	40 (28.8)	131	29 (22.1)
	L	206	15 (7.3)	186	5 (2.7)
Insulin, Fasting	H	153	36 (23.5)	149	28 (18.8)
	L	164	11 (6.7)	170	5 (2.9)

Source: CSR Table 46

“L”に関する N at Risk：ベースライン時及び 1 回以上のベースライン以降の測定値が正常範囲内又は正常範囲の上限を超えていた被験者

“H”に関する N at Risk：ベースライン時及び 1 回以上のベースライン以降の測定値が正常範囲内又は正常範囲の下限未満であった被験者

表 2.7.6.58-27 ベースライン時及び最終測定時点のプロラクチン及びインスリンの検査値とその変化量（AST 集団）

Test	Unit	Baseline					Study Endpoint					Difference				
Name		N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range
Treatment Group：アセナピン 5-10 mg BID																
Prolact	mIU/L	240	593.2	265	1525.58	11,22154	214	423.9	180	1476.69	40,20946	214	-156.7	-55	607.70	-3937,1630
InFst	pmol/L	225	113.3	63	158.07	6,1042	178	117.5	76	124.91	5,820	178	1.4	14	160.34	-973,604
Treatment Group：オランザピン 5-20 mg QD																
Prolact	mIU/L	220	486.5	276	601.07	10,4918	201	310.2	242	243.95	10,1658	201	-162.2	-25	555.83	-4134,1215
InFst	pmol/L	209	99.0	67	99.74	8,945	180	139.2	80	174.28	5,1347	180	42.7	16	144.96	-311,913

Source: CSR Table 47

Prolact：Proractin

InFst：Insulin, Fasting

2.7.6.58.4.5.2 代謝に関する臨床検査

検査項目別に、ベースライン以降に代謝に関する臨床検査値が異常値を示した被験者の割合を表 2.7.6.58-28に示した。治験期間中に検査値が低値又は高値に変動した被験者の内訳を表 2.7.6.58-29に示した。各検査項目のベースラインから最終測定時点までの変化量の要約を表 2.7.6.58-30に示した。

代謝に関する臨床検査値で、2 名以上で異常値を示した項目は、以下のとおりであった（それぞれ、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群）。

・ 空腹時トリグリセリド（4.3%（3/70 名）、2.9%（2/68 名））
・ HbA1c（3.1%（7/223 名）、2.4%（5/208 名））
・ 空腹時血糖値（2.6%（5/192 名）、2.6%（5/190 名））

LDL 及びコレステロールの異常値を示した被験者は、いずれの群でも 1 名以下であった。

表 2.7.6.58-28 ベースライン以降に代謝に関する臨床検査値が異常値を示した被験者の割合（AST 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID N=244		オランザピン 5-20 mg QD N=224	
Test Name	Direction	N Assessed	n (%)	N Assessed	n (%)
Cholesterol, Total	Increase	224	1 (0.4)	210	0 (0.0)
	Decrease		0 (0.0)		0 (0.0)
LDL	Increase	216	1 (0.5)	208	1 (0.5)
	Decrease		0 (0.0)		0 (0.0)
Triglycerides, Fasting	Increase	70	3 (4.3)	68	2 (2.9)
	Decrease		0 (0.0)		0 (0.0)
Glucose, Fasting	Increase	192	5 (2.6)	190	5 (2.6)
	Decrease		0 (0.0)		0 (0.0)
HbA1c	Increase	223	7 (3.1)	208	5 (2.4)
	Decrease		0 (0.0)		0 (0.0)

Source: CSR Table 40
N assessed：ベースライン及び 1 回以上のベースライン以降の測定値がある被験者
n (%)： 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 2.7.6.58-29 二重盲検投与期間中に代謝に関する臨床検査値が低値又は高値に変動した被験者の割合（AST 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID N=244		オランザピン 5-20 mg QD N=224	
Test Name	High or Low	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)
Cholesterol, Total	H	182	23 (12.6)	180	21 (11.7)
	L	224	0 (0.0)	210	0 (0.0)
HDL	H	215	3 (1.4)	206	5 (2.4)
	L	163	35 (21.5)	151	43 (28.5)
LDL	H	187	18 (9.6)	184	19 (10.3)
	L	216	2 (0.9)	208	0 (0.0)
Triglycerides, Fasting	H	38	16 (42.1)	39	14 (35.9)
	L	70	0 (0.0)	68	0 (0.0)
Glucose, Fasting	H	167	39 (23.4)	165	34 (20.6)
	L	190	5 (2.6)	185	12 (6.5)
HbA1c	H	190	22 (11.6)	183	25 (13.7)
	L	223	1 (0.4)	208	0 (0.0)

Source: CSR Table 42

“L”に関する N at Risk：ベースライン時及び 1 回以上のベースライン以降の測定値が正常範囲内又は正常範囲の上限を超えていた被験者

“H”に関する N at Risk：ベースライン時及び 1 回以上のベースライン以降の測定値が正常範囲内又は正常範囲の下限未満であった被験者

表 2.7.6.58-30 ベースライン時及び最終測定時点の代謝に関する臨床検査値とその変化量（AST 集団）

Test	Unit	Baseline					Study Endpoint					Difference				
Name		N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range
Treatment Group：アセナピン 5-10 mg BID																
Cholest	mmol/L	244	4.963	4.93	1.0136	2.54,9.14	224	5.014	4.87	1.1310	2.69,9.56	224	0.032	-0.05	0.8426	-2.27,4.12
HDL	mmol/L	244	1.233	1.18	0.3839	0.44,3.16	224	1.218	1.19	0.3426	0.44,2.67	224	-0.003	0.02	0.2163	-0.90,0.54
LDL	mmol/L	238	2.908	2.80	0.8760	1.19,7.28	216	2.886	2.77	0.9336	1.11,7.04	216	-0.034	-0.08	0.6777	-1.99,2.36
TG	mmol/L	100	1.847	1.55	1.2576	0.46,7.61	70	2.117	1.65	2.2147	0.38,18.44	70	0.186	0.11	2.3310	-5.45,16.74
Glucose	mmol/L	233	5.460	5.11	1.6831	1.78,21.59	192	5.630	5.25	1.8164	3.50,17.59	192	0.224	0.17	1.6673	-6.28,13.32
HbA1c	%	243	5.74	5.6	0.901	4.1,12.7	223	5.83	5.7	0.989	4.2,11.8	223	0.10	0.1	0.579	-3.2,4.4
Treatment Group：オランザピン 5-20 mg QD																
Cholest	mmol/L	224	4.830	4.83	0.9518	2.64,8.42	210	4.910	4.87	0.9129	2.46,7.82	210	0.056	0.00	0.7596	-3.37,2.51
HDL	mmol/L	224	1.216	1.16	0.3392	0.70,2.87	210	1.189	1.10	0.3623	0.50,2.77	210	-0.036	-0.04	0.1975	-0.59,0.67
LDL	mmol/L	223	2.817	2.73	0.8161	0.96,6.16	208	2.850	2.81	0.8281	0.83,5.57	208	0.005	-0.01	0.6763	-3.13,2.33
TG	mmol/L	90	1.805	1.47	1.2829	0.65,9.74	68	1.858	1.60	0.9388	0.46,4.97	68	0.085	0.16	0.7567	-2.27,1.99
Glucose	mmol/L	213	5.306	5.11	1.1073	2.72,13.21	190	5.307	5.16	1.0099	2.78,12.49	190	0.021	0.06	1.3671	-7.66,5.94
HbA1c	%	222	5.63	5.6	0.533	4.5,9.2	208	5.73	5.7	0.614	4.3,9.0	208	0.12	0.1	0.413	-1.2,2.7

Source: CSR Table 43

2.7.6.58.4.5.3 その他の生化学的検査

検査項目別に、ベースライン以降の検査値が異常値を示した被験者の割合を表 2.7.6.58-31に示した。二重盲検投与期間中に検査値が低値又は高値に変動した被験者の内訳を表 2.7.6.58-32に示した。各検査項目のベースラインから最終測定時点までの変化量の要約を表 2.7.6.58-33に示した。

異常値を示した被験者の割合は、いずれの群でも 2.9%以下であり、低かった。検査値が異常値を示した被験者の割合が最も高かった項目は、アセナピン 5-10 mg BID 群で CK、AST 及び ALT、オランザピン 5-20 mg QD 群で ALT 及び AST であった。

表 2.7.6.58-31 ベースライン以降にその他の生化学的検査の値が異常値を示した被験者の割合（AST 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID N=244		オランザピン 5-20 mg QD N=224	
Test Name	Direction	N Assessed	n (%)	N Assessed	n (%)
Sodium	Increase	226	0 (0.0)	210	0 (0.0)
	Decrease		0 (0.0)		1 (0.5)
Potassium	Increase	225	0 (0.0)	210	0 (0.0)
	Decrease		1 (0.4)		0 (0.0)
Chloride	Increase	226	0 (0.0)	210	0 (0.0)
	Decrease		0 (0.0)		0 (0.0)
Calcium	Increase	226	0 (0.0)	210	0 (0.0)
	Decrease		1 (0.4)		0 (0.0)
Phosphate	Increase	226	0 (0.0)	210	0 (0.0)
	Decrease		0 (0.0)		0 (0.0)
CK	Increase	226	5 (2.2)	210	1 (0.5)
	Decrease		0 (0.0)		0 (0.0)
BUN	Increase	226	0 (0.0)	210	0 (0.0)
	Decrease		0 (0.0)		0 (0.0)
Creatinine	Increase	226	0 (0.0)	210	1 (0.5)
	Decrease		0 (0.0)		0 (0.0)
Protein, Total	Increase	226	0 (0.0)	210	0 (0.0)
	Decrease		0 (0.0)		0 (0.0)
Albumin	Increase	226	0 (0.0)	210	0 (0.0)
	Decrease		0 (0.0)		0 (0.0)
Bilirubin, Total	Increase	226	1 (0.4)	210	0 (0.0)
	Decrease		0 (0.0)		0 (0.0)
AST	Increase	226	3 (1.3)	210	2 (1.0)
	Decrease		0 (0.0)		0 (0.0)
ALT	Increase	226	2 (0.9)	210	6 (2.9)
	Decrease		0 (0.0)		0 (0.0)
γ-GTP	Increase	226	1 (0.4)	210	0 (0.0)
	Decrease		0 (0.0)		0 (0.0)
ALP	Increase	226	0 (0.0)	210	0 (0.0)
	Decrease		0 (0.0)		0 (0.0)

Source: CSR Table 36

N assessed：ベースライン及び 1 回以上のベースライン以降の測定値がある被験者

n (%)： 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 2.7.6.58-32 二重盲検投与期間中にその他の生化学的検査の値が低値又は高値に変動した被験者の割合（AST 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID N=244		オランザピン 5-20 mg QD N=224	
Test Name	High or Low	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)
Sodium	H	226	5 (2.2)	209	1 (0.5)
	L	215	6 (2.8)	202	5 (2.5)
Potassium	H	222	4 (1.8)	209	3 (1.4)
	L	219	5 (2.3)	205	12 (5.9)
Chloride	H	223	10 (4.5)	209	7 (3.3)
	L	202	28 (13.9)	198	30 (15.2)
Bicarbonate	H	216	13 (6.0)	203	21 (10.3)
	L	206	34 (16.5)	185	38 (20.5)
Calcium	H	219	11 (5.0)	206	10 (4.9)
	L	224	10 (4.5)	206	11 (5.3)
Phosphate	H	220	11 (5.0)	197	11 (5.6)
	L	215	13 (6.0)	204	13 (6.4)
CK	H	186	37 (19.9)	180	25 (13.9)
	L	222	13 (5.9)	206	9 (4.4)
BUN	H	224	6 (2.7)	206	1 (0.5)
	L	218	7 (3.2)	205	10 (4.9)
Creatinine	H	217	5 (2.3)	201	7 (3.5)
	L	208	9 (4.3)	195	9 (4.6)
Protein, Total	H	205	33 (16.1)	188	25 (13.3)
	L	223	6 (2.7)	208	3 (1.4)
Albumin	H	218	12 (5.5)	202	9 (4.5)
	L	226	0 (0.0)	210	1 (0.5)
Bilirubin, Total	H	216	14 (6.5)	205	5 (2.4)
	L	226	0 (0.0)	210	1 (0.5)
AST	H	201	28 (13.9)	191	33 (17.3)
	L	224	0 (0.0)	208	0 (0.0)
ALT	H	196	40 (20.4)	188	45 (23.9)
	L	221	5 (2.3)	204	7 (3.4)
γ-GTP	H	197	29 (14.7)	184	24 (13.0)
	L	226	1 (0.4)	210	2 (1.0)
ALP	H	217	8 (3.7)	200	12 (6.0)
	L	225	0 (0.0)	207	2 (1.0)

Source: CSR Table 38

“L”に関する N at Risk：ベースライン時及び 1 回以上のベースライン以降の測定値が正常範囲内又は正常範囲の上限を超えていた被験者

“H”に関する N at Risk：ベースライン時及び 1 回以上のベースライン以降の測定値が正常範囲内又は正常範囲の下限未満であった被験者

表 2.7.6.58-33 ベースライン時及び最終測定時点のその他の生化学的検査の値とその変化量（AST 集団）

Test		Baseline					Study Endpoint					Difference				
Name	Unit	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range
Treatment Group：アセナピン 5-10 mg BID																
Na	mmol/L	244	139.7	140	2.69	128,146	226	139.6	140	2.63	131,148	226	0.0	0	2.71	-8,14
K	mmol/L	243	4.17	4.1	0.416	3.0,5.8	225	4.17	4.1	0.382	3.1,5.8	225	0.00	0.0	0.435	-1.7,1.8
Cl	mmol/L	244	102.5	103	3.08	90,111	226	102.7	103	3.03	94,110	226	0.1	0	2.85	-8,15
HCO_3	mmol/L	243	25.2	25	2.63	18,32	225	24.9	25	2.76	17,37	225	-0.3	0	3.38	-9,13
Ca	mmol/L	244	2.408	2.40	0.1037	2.10,2.88	226	2.403	2.40	0.1076	1.70,2.70	226	-0.005	0.00	0.1078	-0.60,0.28
PO_4	mmol/L	244	1.135	1.16	0.1849	0.58,1.71	226	1.116	1.13	0.1885	0.52,1.68	226	-0.015	-0.03	0.1808	-0.39,0.48
CK	U/L	244	176.7	122	158.67	20,1112	226	407.2	136	2604.04	17,38585	226	230.9	7	2600.02	-860,38455
BUN	mmol/L	244	4.136	3.93	1.4625	1.40,10.00	226	4.340	4.28	1.5020	1.40,11.78	226	0.168	0.00	1.4023	-4.29,5.00
CRE	umol/L	244	89.2	88	19.16	44,220	226	90.3	88	17.20	53,141	226	1.1	0	13.79	-122,45
TP	g/L	244	73.4	73	5.24	50,90	226	73.9	74	5.42	62,89	226	0.4	0	4.56	-17,21
ALB	g/L	244	45.0	45	3.27	35,54	226	45.1	45	3.21	38,52	226	0.2	0	2.65	-8,7
TBIL	umol/L	244	8.55	7.0	6.705	1.7,79.4	226	8.53	7.0	6.183	1.7,56.8	226	-0.11	0.0	3.627	-22.6,11.9
AST	U/L	244	26.4	23	17.63	10,224	226	29.8	24	32.59	12,443	226	2.8	1	32.33	-119,421
ALT	U/L	244	31.2	24	25.16	4,229	226	33.2	24	25.69	7,206	226	1.1	0	18.01	-60,116
γ-GTP	U/L	244	34.5	26	29.37	6,216	226	37.6	26	40.53	6,305	226	2.2	0	25.66	-71,292
ALP	U/L	244	83.6	79	23.56	31,176	226	84.7	81	24.22	32,175	226	0.7	0	14.77	-50,96
Treatment Group：オランザピン 5-20 mg QD																
Na	mmol/L	224	139.4	139	2.55	130,147	210	139.9	140	3.10	118,146	210	0.4	1	2.79	-14,12
K	mmol/L	224	4.17	4.1	0.369	3.1,5.3	210	4.12	4.1	0.415	3.2,6.1	210	-0.06	-0.1	0.459	-1.6,1.2
Cl	mmol/L	224	102.4	103	2.56	92,109	210	102.9	103	3.08	89,112	210	0.4	0	2.86	-7,8
HCO_3	mmol/L	224	25.0	25	2.80	17,32	210	25.0	25	3.16	15,33	210	0.1	0	3.24	-12,10
Ca	mmol/L	224	2.395	2.40	0.1131	1.85,2.95	210	2.398	2.40	0.1080	1.85,2.83	210	-0.002	0.00	0.1076	-0.38,0.36
PO_4	mmol/L	224	1.147	1.13	0.1851	0.68,1.65	210	1.133	1.13	0.2011	0.48,2.16	210	-0.017	-0.03	0.2154	-0.52,1.42
CK	U/L	224	176.0	127	253.66	34,3368	210	174.6	133	182.05	33,2068	210	-5.7	1	262.51	-3293,1200
BUN	mmol/L	224	4.242	3.93	1.4982	1.40,10.71	210	4.354	4.28	1.4397	1.43,9.30	210	0.117	0.35	1.3729	-4.64,3.93
CRE	umol/L	224	92.2	88	26.39	52,389	210	91.8	88	17.15	53,177	210	-0.8	0	24.06	-283,80
TP	g/L	224	73.8	74	5.12	60,94	210	73.6	74	5.01	54,87	210	-0.3	0	4.54	-20,14
ALB	g/L	224	45.0	45	3.08	36,53	210	44.8	45	2.96	31,52	210	-0.2	0	2.83	-9,9
TBIL	umol/L	224	7.68	6.8	3.646	1.7,24.0	210	7.54	6.8	3.132	1.7,20.5	210	-0.26	0.0	3.018	-12.0,8.7
AST	U/L	224	24.8	22	10.59	11,91	210	28.5	24	19.60	12,226	210	3.7	1	17.65	-47,177
ALT	U/L	224	27.9	23	19.68	5,177	210	36.4	27	37.52	4,316	210	8.0	2	29.38	-47,229
γ-GTP	U/L	224	37.2	26	47.01	4,528	210	42.3	27	50.47	7,400	210	4.1	1	45.80	-517,296
ALP	U/L	224	83.2	80	25.79	34,236	210	86.4	82	26.03	33,194	210	2.8	2	17.30	-151,59

Source: CSR Table 39

2.7.6.58.4.5.4 血液学的検査

検査項目別に、ベースライン以降の測定値が異常値を示した被験者の割合を表 2.7.6.58-34に示した。二重盲検投与期間中に検査値が低値又は高値に変動した被験者の内訳を表 2.7.6.58-35に示した。各検査項目のベースラインから最終測定時点までの変化量の要約を表 2.7.6.58-36に示した。

アセナピン 5-10 mg BID 群で、白血球数が増加及び減少した被験者の割合はそれぞれ 0.9%（2/219 名）、0.9%（2/219 名）であった。さらに、好中球数が減少した被験者の割合は 1.4%（3/219 名）であった。オランザピン 5-20 mg QD 群で、白血球数が増加した被験者の割合は 0.5%（1/209 名）、好中球数及びリンパ球数が減少した被験者の割合はそれぞれ 1.0%（2/209 名）、0.5%（1/209 名）であった。

表 2.7.6.58-34 ベースライン以降に血液学的検査の値が異常値を示した被験者の割合（AST 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID N=244		オランザピン 5-20 mg QD N=224	
Test Name	Direction	N Assessed	n (%)	N Assessed	n (%)
Hemoglobin	Increase	221	0 (0.0)	209	0 (0.0)
	Decrease		0 (0.0)		0 (0.0)
WBC	Increase	219	2 (0.9)	209	1 (0.5)
	Decrease		2 (0.9)		0 (0.0)
Neutrophils (Abs)	Increase	219	0 (0.0)	209	0 (0.0)
	Decrease		3 (1.4)		2 (1.0)
Total Lymphs (Abs)	Increase	219	0 (0.0)	209	0 (0.0)
	Decrease		0 (0.0)		1 (0.5)
Platelets	Increase	219	0 (0.0)	209	0 (0.0)
	Decrease		0 (0.0)		0 (0.0)

Source: CSR Table 49

N assessed：ベースライン及び 1 回以上のベースライン以降の測定値がある被験者

n (%)： 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 2.7.6.58-35 二重盲検投与期間中に血液学的検査の値が低値又は高値に変動した被験者の割合（AST 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID N=244		オランザピン 5-20 mg QD N=224	
Test Name	High or Low	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)
Hemoglobin	H	217	8 (3.7)	206	3 (1.5)
	L	210	11 (5.2)	192	18 (9.4)
Hematocrit	H	213	11 (5.2)	204	7 (3.4)
	L	210	8 (3.8)	198	13 (6.6)
RBC	H	204	15 (7.4)	201	8 (4.0)
	L	209	8 (3.8)	196	8 (4.1)
WBC	H	209	19 (9.1)	194	11 (5.7)
	L	214	1 (0.5)	205	7 (3.4)
Neutrophils (Abs)	H	201	22 (10.9)	192	14 (7.3)
	L	207	1 (0.5)	203	12 (5.9)
Total Lymphs (Abs)	H	198	26 (13.1)	194	21 (10.8)
	L	215	5 (2.3)	206	2 (1.0)
Monocytes (Abs)	H	213	12 (5.6)	202	6 (3.0)
	L	196	28 (14.3)	182	39 (21.4)
Eosinophils (Abs)	H	208	7 (3.4)	204	8 (3.9)
	L	204	13 (6.4)	192	19 (9.9)
Basophils (Abs)	H	219	0 (0.0)	209	0 (0.0)
	L	219	0 (0.0)	209	0 (0.0)
Platelets	H	215	4 (1.9)	204	7 (3.4)
	L	218	3 (1.4)	203	3 (1.5)

Source: CSR Table 51

“L”に関する N at Risk：ベースライン時及び 1 回以上のベースライン以降の測定値が正常範囲内又は正常範囲の上限を超えていた被験者

“H”に関する N at Risk：ベースライン時及び 1 回以上のベースライン以降の測定値が正常範囲内又は正常範囲の下限未満であった被験者

表 2.7.6.58-36 ベースライン時及び最終測定時点の血液学的検査の値とその変化量（AST 集団）

Test Name	Unit	Baseline					Study Endpoint					Difference				
		N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range
Treatment Group: アセナピン 5-10 mg BID																
Hb	g/L	242	147.0	148	14.78	104,185	221	148.7	151	14.86	104,188	221	1.3	2	8.98	-29,25
Ht	%	242	43.9	44	4.22	31,54	221	44.2	44	4.20	30,59	221	0.3	0	2.90	-9,10
RBC	10^12/L	242	4.857	4.90	0.5010	3.24,6.10	221	4.921	4.93	0.4791	3.00,6.30	221	0.043	0.06	0.3038	-1.00,0.94
WBC	10^9/L	241	7.01	6.8	2.074	1.8,16.4	219	7.40	7.2	2.295	1.5,19.3	219	0.36	0.3	1.687	-5.4,8.8
Neut	10^9/L	241	4.271	4.16	1.7530	0.83,12.68	219	4.530	4.28	1.9488	0.70,14.87	219	0.261	0.23	1.5173	-4.94,7.80
TLymph	10^9/L	241	2.067	1.96	0.7135	0.85,6.14	219	2.141	2.06	0.7290	0.60,4.56	219	0.050	0.03	0.5281	-2.70,1.62
Mono	10^9/L	241	0.458	0.42	0.1832	0.00,1.37	219	0.502	0.48	0.1968	0.08,1.37	219	0.043	0.04	0.1631	-0.47,0.45
Eosin	10^9/L	241	0.193	0.14	0.2072	0.00,2.03	219	0.184	0.14	0.1752	0.00,1.45	219	-0.013	0.00	0.1229	-0.77,0.56
Baso	10^9/L	241	0.042	0.03	0.0355	0.00,0.20	219	0.041	0.03	0.0327	0.00,0.20	219	-0.001	0.00	0.0405	-0.14,0.16
PLT	10^9/L	241	262.5	256	57.16	132,524	219	269.6	259	62.72	143,480	219	8.6	5	40.13	-195,128
Treatment Group：オランザピン 5-20 mg QD																
Hb	g/L	224	146.5	147	16.17	82,197	209	147.5	147	14.99	112,194	209	0.0	0	9.20	-31,41
Ht	%	224	43.7	44	4.61	31,56	209	43.6	44	4.23	33,58	209	-0.4	0	2.90	-9,10
RBC	10^12/L	224	4.876	4.86	0.5248	3.60,6.86	209	4.889	4.86	0.4833	3.48,7.00	209	-0.012	-0.02	0.3030	-0.91,1.13
WBC	10^9/L	224	6.87	6.4	2.263	2.7,15.3	209	7.03	6.7	2.137	2.8,13.1	209	0.19	0.3	1.539	-6.8,5.5
Neut	10^9/L	224	4.226	3.86	1.8750	1.17,11.64	209	4.303	3.97	1.8260	1.14,10.27	209	0.099	0.16	1.3968	-6.45,3.88
TLymph	10^9/L	224	1.995	1.92	0.6795	0.52,5.60	209	2.036	1.93	0.7251	0.76,4.98	209	0.047	0.02	0.4975	-1.31,1.55
Mono	10^9/L	224	0.468	0.44	0.1903	0.11,1.24	209	0.481	0.46	0.1905	0.06,1.31	209	0.012	-0.01	0.1693	-0.43,0.70
Eosin	10^9/L	224	0.164	0.12	0.1391	0.00,1.28	209	0.175	0.13	0.1500	0.00,1.29	209	0.010	0.00	0.0830	-0.31,0.35
Baso	10^9/L	224	0.040	0.03	0.0376	0.00,0.20	209	0.037	0.03	0.0301	0.00,0.18	209	-0.001	0.00	0.0399	-0.19,0.10
PLT	10^9/L	224	259.8	253	70.44	10,557	209	262.8	253	67.97	73,475	209	4.5	4	43.27	-100,286

Source: CSR Table 52

2.7.6.58.4.6 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

検査項目別に、ベースライン以降の測定値が異常値を示した被験者の割合を表 2.7.6.58-37に示した。ベースライン以降の検査値が異常値を示した被験者の割合は、いずれの群でも同程度であった。

表 2.7.6.58-37 ベースライン以降にバイタルサインの値が異常値を示した被験者の割合（AST 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID N=244		オランザピン 5-20 mg QD N=224	
Vital Sign	Direction	N Assessed	n (%)	N Assessed	n (%)
Sitting Blood Pressure					
Systolic Blood Pressure	Increase	238	0 (0.0)	221	2 (0.9)
	Decrease	238	6 (2.5)	221	3 (1.4)
Diastolic Blood Pressure	Increase	238	3 (1.3)	221	3 (1.4)
	Decrease	238	4 (1.7)	221	0 (0.0)
Sitting Heart Rate	Increase	238	5 (2.1)	221	8 (3.6)
	Decrease	238	1 (0.4)	221	1 (0.5)

Source: CSR Table 54

N Assessed：ベースライン及び 1 回以上のベースライン以降の測定値がある被験者

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

同一検査項目の異常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

異常な減少は以下のように定義した。

・心拍数：50 bpm 以下かつベースラインから 15 bpm 以上減少した

・収縮期血圧：90 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上減少した

・拡張期血圧：50 mmHg 以下かつベースラインから 15 mmHg 以上減少した

異常な増加は以下のように定義した。

・心拍数：110 bpm 以上かつベースラインから 15 bpm 以上増加した

・収縮期血圧：180 mmHg 以上かつベースラインから 20 mmHg 以上増加した
・拡張期血圧：105 mmHg 以上かつベースラインから 15 mmHg 以上増加した

各検査項目のベースラインから最終測定時点までの変化量の要約を表 2.7.6.58-38に示した。各測定時点でのいずれの群もベースラインからの変化量は小さく、同程度であった。

表 2.7.6.58-38 バイタルサインのベースラインからの変化量の要約（AST 集団）

Vital Sign	アセナピン 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
Day 7		
Sitting Blood Pressure		
Systolic Blood Pressure, mmHg	n=231	n=208
Mean (SD)	2.7 (10.75)	1.1 (12.57)
Median	1.0	0.0
Range	-23, 39	-64, 30
Diastolic Blood Pressure, mmHg	n=231	n=208
Mean (SD)	0.8 (8.44)	0.8 (8.99)
Median	0.0	0.0
Range	-20, 28	-32, 32
Sitting Heart Rate, bpm	n=231	n=209
Mean (SD)	2.3 (10.19)	3.0 (10.21)
Median	2.0	2.0
Range	-32, 40	-32, 36
Day 28		
Sitting Blood Pressure		
Systolic Blood Pressure, mmHg	n=190	n=180
Mean (SD)	2.3 (12.99)	-0.7 (14.30)
Median	0.0	0.0
Range	-32, 53	-50, 37
Diastolic Blood Pressure, mmHg	n=190	n=180
Mean (SD)	0.6 (9.99)	0.0 (8.89)
Median	0.0	0.0
Range	-41, 28	-34, 26
Sitting Heart Rate, bpm	n=190	n=180
Mean (SD)	1.1 (9.96)	2.9 (11.49)
Median	0.0	4.0
Range	-20, 39	-36, 38
Day 56		
Sitting Blood Pressure		
Systolic Blood Pressure, mmHg	n=154	n=167
Mean (SD)	1.0 (13.74)	1.1 (13.97)
Median	0.0	2.0
Range	-44, 49	-48, 39
Diastolic Blood Pressure, mmHg	n=154	n=167
Mean (SD)	1.2 (10.29)	0.1 (9.76)
Median	0.0	0.0
Range	-28, 35	-36, 30
Sitting Heart Rate, bpm	n=154	n=167
Mean (SD)	1.2 (11.32)	2.5 (10.58)
Median	1.0	2.0
Range	-38, 40	-28, 32

Vital Sign	アセナピン 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
Day 84		
Sitting Blood Pressure		
Systolic Blood Pressure, mmHg	n=133	n=150
Mean (SD)	1.3 (13.56)	-0.1 (13.92)
Median	1.0	0.0
Range	-42, 37	-48, 34
Diastolic Blood Pressure, mmHg	n=133	n=150
Mean (SD)	0.5 (9.63)	-0.2 (9.99)
Median	0.0	0.0
Range	-33, 24	-28, 26
Sitting Heart Rate, bpm	n=133	n=150
Mean (SD)	2.0 (11.29)	2.0 (10.13)
Median	2.0	2.0
Range	-26, 31	-30, 32
Day 112		
Sitting Blood Pressure		
Systolic Blood Pressure, mmHg	n=121	n=134
Mean (SD)	0.5 (14.92)	0.8 (14.58)
Median	0.0	0.0
Range	-48, 50	-48, 38
Diastolic Blood Pressure, mmHg	n=121	n=134
Mean (SD)	0.4 (9.16)	-0.9 (9.82)
Median	0.0	0.0
Range	-23, 30	-28, 25
Sitting Heart Rate, bpm	n=121	n=134
Mean (SD)	1.6 (12.74)	2.0 (11.51)
Median	0.0	2.0
Range	-49, 36	-44, 28
Day 140		
Sitting Blood Pressure		
Systolic Blood Pressure, mmHg	n=103	n=121
Mean (SD)	1.2 (14.81)	0.3 (14.61)
Median	0.0	0.0
Range	-40, 54	-45, 43
Diastolic Blood Pressure, mmHg	n=103	n=121
Mean (SD)	0.8 (11.10)	-1.1 (10.09)
Median	2.0	0.0
Range	-33, 31	-31, 25
Sitting Heart Rate, bpm	n=103	n=121
Mean (SD)	2.6 (11.88)	3.0 (13.35)
Median	0.0	4.0
Range	-40, 37	-39, 45
Day 182		
Sitting Blood Pressure		
Systolic Blood Pressure, mmHg	n=81	n=102
Mean (SD)	-0.1 (14.29)	0.3 (16.83)
Median	0.0	0.0
Range	-32, 36	-60, 44
Diastolic Blood Pressure, mmHg	n=81	n=102
Mean (SD)	0.2 (11.61)	-0.3 (10.52)
Median	0.0	0.0
Range	-33, 36	-25, 30
Sitting Heart Rate, bpm	n=81	n=102
Mean (SD)	0.6 (11.75)	2.4 (11.40)
Median	0.0	2.0
Range	-30, 37	-28, 38

Vital Sign	アセナピン 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
Day 189		
Sitting Blood Pressure		
Systolic Blood Pressure, mmHg	n=34	n=35
Mean (SD)	2.7 (15.52)	-2.7 (13.84)
Median	0.5	0.0
Range	-25, 38	-36, 20
Diastolic Blood Pressure, mmHg	n=34	n=35
Mean (SD)	1.2 (9.08)	-0.5 (9.85)
Median	1.0	0.0
Range	-17, 28	-26, 20
Sitting Heart Rate, bpm	n=34	n=35
Mean (SD)	1.3 (12.05)	-0.2 (16.04)
Median	-1.5	3.0
Range	-20, 30	-46, 30
Study Endpoint		
Sitting Blood Pressure		
Systolic Blood Pressure, mmHg	n=238	n=221
Mean (SD)	1.1 (14.09)	0.2 (14.46)
Median	0.0	2.0
Range	-40, 49	-44, 38
Diastolic Blood Pressure, mmHg	n=238	n=221
Mean (SD)	0.5 (10.56)	-0.6 (9.35)
Median	0.0	0.0
Range	'-41, 43	-28, 32
Sitting Heart Rate, bpm	n=238	n=221
Mean (SD)	1.3 (12.31)	1.7 (12.64)
Median	1.0	2.0
Range	-32, 40	-46, 38

Source: CSR Table 55

n：ベースラインと該当観察日の両方のデータがある被験者

心電図

臨床的に重要な心電図異常は、ほとんどの被験者に発現しなかった。心電図異常が発現した被験者は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 1 名、オランザピン 5-20 mg QD 群で 4 名であった。そのうち、オランザピン 5-20 mg QD 群の 3 名の心電図異常は、スクリーニング又はベースラインのみで認められた。

オランザピン 5-20 mg QD 群の 1 名に、心室性期外収縮が認められ、重篤な有害事象と判断された。治験薬との因果関係は、「おそらく関連あり」と判断された。被験者は、治験薬の投与を中止された。

体重

体重のベースラインから各測定時点までの変化量の要約を表 2.7.6.58-39に示した。

ベースラインから投与終了時点までに臨床的に意味のある体重増加（7%以上の増加）があった被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 8.0%（19/244 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 18.6%（41/224 名）であった。

ベースラインから投与終了時点までに臨床的に意味のある体重減少（7%以上の減少）があった被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 4.2%（10/244 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 3.2%（7/224 名）であった。

表 2.7.6.58-39 体重のベースラインからの変化量の要約（AST 集団）

Change from Baseline	アセナピン 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
Baseline Weight (kg)	n=244	n=224
Mean (SD)	84.2 (19.14)	86.0 (18.94)
Median	82.2	84.9
Range	48, 184	41, 159
Day 7 Change	n=231	n=209
Mean (SD)	0.3 (1.32)	0.4 (1.43)
Median	0.3	0.3
Range	-6, 4	-5, 7
Day 28 Change	n=190	n=180
Mean (SD)	0.8 (2.29)	1.1 (2.89)
Median	0.5	0.9
Range	-5, 10	-21, 10
Day 56 Change	n=154	n=167
Mean (SD)	0.7 (2.83)	1.8 (3.61)
Median	0.5	1.4
Range	-7, 10	-21, 16
Day 84 Change	n=133	n=150
Mean (SD)	0.5 (3.25)	2.1 (4.24)
Median	0.2	1.8
Range	-7, 11	-21, 14
Day 112 Change	n=121	n=134
Mean (SD)	0.2 (3.69)	2.7 (4.39)
Median	0.5	2.3
Range	-9, 12	-12,14
Day 140 Change	n=104	n=121
Mean (SD)	0.5 (3.86)	2.9 (5.14)
Median	0.5	2.3
Range	-9, 11	-13, 17
Day 182 Change	n=81	n=102
Mean (SD)	0.1 (3.52)	2.7 (5.12)
Median	0.0	2.3
Range	-12, 10	-13, 18
Day 189 Change	n=34	n=35
Mean (SD)	1.0 (4.56)	3.3 (5.75)
Median	0.7	3.1
Range	-7, 11	-14, 14
Study Endpoint Change	n=238	n=221
Mean (SD)	0.2 (3.69)	2.2 (5.17)
Median	0.0	1.5
Range	-12, 15	-21, 18
Clinically Relevant Weight Change*, n (%)		
>=7% Gain	19 (8.0)	41 (18.6)
>=7% Loss	10 (4.2)	7 (3.2)

Source: CSR Table 56

n：ベースラインと該当観察日の両方のデータがある被験者

Body Mass Index

BMI のベースライン時と投与終了時のシフト表を表 2.7.6.58-40に示した。

いずれの群も、ベースライン時の BMI の区分と投与終了時の BMI の区分が同じである被験者が多かった。

投与終了時にベースライン時よりも体重が増加し BMI の区分が上がった被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 11.3%（27/238 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 21.7%（48/221 名）であった。

投与終了時にベースライン時よりも体重が減少し BMI の区分が下がった被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 7.6%（18/238 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 6.3%（14/221 名）であった。

表 2.7.6.58-40 BMI のベースラインからの変化（AST 集団）

	Study Endpoint					
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
アセナピン 5-10 mg BID N=238						
<18.5	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5 -< 25.0	1 (0.4)	67 (28.2)	6 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0 -< 30.0	0 (0.0)	9 (3.8)	57 (23.9)	13 (5.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0 -< 35.0	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (2.9)	43 (18.1)	4 (1.7)	0 (0.0)
35.0 -< 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	20 (8.4)	3 (1.3)
>=40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.1)
オランザピン 5-20 mg QD N=221						
<18.5	2 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5 -< 25.0	0 (0.0)	46 (20.8)	14 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0 -< 30.0	0 (0.0)	4 (1.8)	48 (21.7)	14 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0 -< 35.0	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (3.6)	45 (20.4)	15 (6.8)	0 (0.0)
35.0 -< 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	10 (4.5)	4 (1.8)
>=40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (3.6)

Source: CSR Table 57

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

BMI が 18.5 未満：やせ、18.5 以上 25.0 未満：普通、25.0 以上 30.0 未満：体重過多、30.0 以上：肥満とした。

腹囲

投与終了時の腹囲のベースラインからの変化量の平均値（中央値）は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 0.5 cm（0.0 cm）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 2.0 cm（1.3 cm）であった。

2.7.6.58.4.7 メタボリックシンドローム

各時点の National Cholesterol Education Program (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要約を表 2.7.6.58-41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（NCEP ATP III）に合致した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 22.1%（54/244 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 20.5%（46/224 名）であった。

投与終了時に、メタボリックシンドローム診断基準（NCEP ATP III）に合致した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 23.6%（53/225 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 23.3%（49/210 名）であった。

表 2.7.6.58-41 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の要約（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=244		オランザピン 5-20 mg QD N=224	
	N Assessed	n (%)	N Assessed	n (%)
Baseline	244	54 (22.1)	224	46 (20.5)
Day 28	181	31 (17.1)	176	37 (21.0)
Day 84	130	24 (18.5)	147	26 (17.7)
Day 182	76	17 (22.4)	99	17 (17.2)
Study Endpoint	225	53 (23.6)	210	49 (23.3)

Source: CSR Table 58

N assessed：ベースライン及び 1 回以上のベースライン以降の測定値がある被験者

n (%)： 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

NCEP ATP III：National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Panel III)

NCEP ATP III の基準に則り、以下で定義したリスク要因のうち 3 つ以上に該当する被験者をメタボリックシンドロームと診断した。

・胴囲が、男性の場合は 102 cm よりも大きい、女性の場合は 88 cm よりも大きい
・トリグリセリドが 150 mg/dL 以上
・HDL コレステロールが、男性の場合は 40 mg/dL 未満、女性の場合は 50 mg/dL 未満
・座位での収縮期血圧/拡張期血圧が、130/85 mmHg 以上
・空腹時血糖値が 110 mg/dL 以上

メタボシックシンドロームの有無のベースライン時と投与終了時のシフト表を表 2.7.6.58-42に示した。

ベースライン時に NCEP の基準でメタボリックシンドロームと診断されなかった被験者のうち、投与終了時にメタボリックシンドロームと診断された被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 8.9%（20/225 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 11.9%（25/210 名）であった。

表 2.7.6.58-42 メタボリックシンドロームの有無のベースラインからの変化（AST 集団）

	Study Endpoint			
	アセナピン 5-10 mg BID N=225		オランザピン 5-20 mg QD N=210	
Baseline	Yes	No	Yes	No
Yes	33 (14.7)	18 (8.0)	24 (11.4)	17 (8.1)
No	20 (8.9)	154 (68.4)	25 (11.9)	144 (68.6)

Source: CSR Table 59

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

以下で定義したリスク要因のうち 3 つ以上が存在する被験者をメタボリックシンドロームと診断した

・胴囲が、男性の場合は 102 cm よりも大きい、女性の場合は 88 cm よりも大きい
・トリグリセリドが 150 mg/dL 以上
・HDL コレステロールが、男性の場合は 40 mg/dL 未満、女性の場合は 50 mg/dL 未満
・座位での収縮期血圧/拡張期血圧が、130/85 mmHg 以上
・空腹時血糖値が 110 mg/dL 以上

2.7.6.58.5 まとめ

有効性について、主要評価項目である NSA 合計スコアのベースラインから Day 182 の変化量は、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群に統計学的な有意差はなかった。QLS 合計スコアも、アセナピン 5-10 mg BID 群がオランザピン 5-20 mg QD 群に対しより改善したものの、統計学的な有意差はなかった。体重の平均変化量は Day 56 から最終評価時までの全時点でオランザピン 5-20 mg QD 群がアセナピン 5-10 mg BID 群に対し有意に増加した。副次評価項目に関する結果は、主要評価項目の結果を裏付けるものであった。

アセナピンとオランザピンは、NSA 合計スコア及び副次評価項目（NSA 全般スコア、PANSS サブスケール陰性症状評価尺度、PANSS Marder 陰性症状因子、CGI など）の改善を示したことから、陰性症状に対して臨床的に意味のある治療効果を持つ可能性が示唆された。いずれの治療法も、うつ症状と陽性症状に対する効果は僅かで、陰性症状に対する治療効果は二次的でないことが示唆された。

安全性について、統合失調症の持続的な陰性症状を有する被験者を対象とした本治験では、アセナピンは概して忍容性が良好であった。

2.7.6.58.6 付録

表 2.7.6.58-43 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 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
	有害事象発現被験者数 (%)	190 (77.9)	184 (82.1)
血液およびリンパ系障害		3 (1.2)	3 (1.3)
	大球性貧血	1 (0.4)	0 (0.0)
	汎血球減少症	0 (0.0)	1 (0.4)
	血小板増加症	0 (0.0)	1 (0.4)
	白血球増加症	1 (0.4)	1 (0.4)
	リンパ球増加症	1 (0.4)	0 (0.0)
	好中球減少症	0 (0.0)	1 (0.4)
心臓障害		6 (2.5)	5 (2.2)
	頻脈	2 (0.8)	2 (0.9)
	徐脈	1 (0.4)	0 (0.0)
	洞性不整脈	1 (0.4)	0 (0.0)
	洞性徐脈	1 (0.4)	0 (0.0)
	心房細動	0 (0.0)	1 (0.4)
	心室性期外収縮	0 (0.0)	1 (0.4)
	動悸	1 (0.4)	1 (0.4)
	狭心症	1 (0.4)	0 (0.0)
	うっ血性心不全	0 (0.0)	1 (0.4)
先天性、家族性および遺伝性障害		0 (0.0)	1 (0.4)
	色覚異常	0 (0.0)	1 (0.4)
耳および迷路障害		1 (0.4)	1 (0.4)
	耳痛	1 (0.4)	1 (0.4)
内分泌障害		0 (0.0)	1 (0.4)
	甲状腺機能低下症	0 (0.0)	1 (0.4)
眼障害		6 (2.5)	9 (4.0)
	白内障	0 (0.0)	1 (0.4)
	眼痛	1 (0.4)	0 (0.0)
	眼乾燥	0 (0.0)	2 (0.9)
	前房出血	0 (0.0)	1 (0.4)
	日光網膜症	0 (0.0)	1 (0.4)
	霧視	5 (2.0)	0 (0.0)
	視神経障害	0 (0.0)	1 (0.4)
	視野欠損	0 (0.0)	3 (1.3)
胃腸障害		63 (25.8)	51 (22.8)
	臍ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.4)
	肛門直腸障害	1 (0.4)	0 (0.0)
	歯痛	4 (1.6)	4 (1.8)
	齲歯	1 (0.4)	1 (0.4)
	歯の知覚過敏	0 (0.0)	1 (0.4)
	胃障害	1 (0.4)	0 (0.0)
	血便排泄	1 (0.4)	2 (0.9)
	胃炎	0 (0.0)	2 (0.9)
	下痢	10 (4.1)	8 (3.6)
	便秘	9 (3.7)	3 (1.3)
	胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	2 (0.9)
	悪心	20 (8.2)	11 (4.9)
	嘔吐	11 (4.5)	3 (1.3)

表 2.7.6.58-43 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	アセナピン 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
胃腸障害（続き）	消化不良	8 (3.3)	4 (1.8)
	上腹部痛	4 (1.6)	6 (2.7)
	腹部不快感（胃不快感）	3 (1.2)	3 (1.3)
	放屁	2 (0.8)	1 (0.4)
	腹痛	1 (0.4)	0 (0.0)
	変色便	1 (0.4)	0 (0.0)
	消化器痛	1 (0.4)	0 (0.0)
	腹部不快感	0 (0.0)	1 (0.4)
	硬便	0 (0.0)	1 (0.4)
	胃潰瘍	0 (0.0)	1 (0.4)
	直腸潰瘍	0 (0.0)	1 (0.4)
	痔核	1 (0.4)	0 (0.0)
	口の感覚鈍麻	11 (4.5)	2 (0.9)
	口の錯感覚	1 (0.4)	1 (0.4)
	口内乾燥	9 (3.7)	18 (8.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		36 (14.8)	23 (10.3)
	発熱	0 (0.0)	1 (0.4)
	疲労	12 (4.9)	8 (3.6)
	易刺激性	11 (4.5)	5 (2.2)
	無力症	4 (1.6)	0 (0.0)
	非心臓性胸痛	2 (0.8)	1 (0.4)
	疼痛	2 (0.8)	0 (0.0)
	胸痛	1 (0.4)	0 (0.0)
	活力増進	1 (0.4)	0 (0.0)
	異常感	1 (0.4)	0 (0.0)
	歩行障害	1 (0.4)	1 (0.4)
	インフルエンザ様疾患	1 (0.4)	0 (0.0)
	不活発	1 (0.4)	0 (0.0)
	口渇	1 (0.4)	0 (0.0)
	胸部不快感	0 (0.0)	1 (0.4)
	脂肪組織増加	0 (0.0)	1 (0.4)
	空腹	0 (0.0)	1 (0.4)
	末梢性浮腫	0 (0.0)	4 (1.8)
	腫脹	0 (0.0)	1 (0.4)
肝胆道系障害		1 (0.4)	0 (0.0)
	慢性胆嚢炎	1 (0.4)	0 (0.0)
	胆石症	1 (0.4)	0 (0.0)
	胆嚢障害	1 (0.4)	0 (0.0)
	陶器様胆嚢	1 (0.4)	0 (0.0)
免疫系障害		1 (0.4)	2 (0.9)
	過敏症	1 (0.4)	0 (0.0)
	季節性アレルギー	0 (0.0)	2 (0.9)

表 2.7.6.58-43 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	アセナピン 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
感染症および寄生虫症		31 (12.7)	37 (16.5)
	細菌感染	0 (0.0)	1 (0.4)
	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0 (0.0)	1 (0.4)
	体部白癬	1 (0.4)	0 (0.0)
	足部白癬	1 (0.4)	0 (0.0)
	癜風	0 (0.0)	1 (0.4)
	鼻咽頭炎	11 (4.5)	10 (4.5)
	上気道感染	6 (2.5)	4 (1.8)
	眼感染	4 (1.6)	0 (0.0)
	気管支炎	2 (0.8)	2 (0.9)
	鼻炎	2 (0.8)	1 (0.4)
	歯感染	2 (0.8)	1 (0.4)
	せつ	1 (0.4)	0 (0.0)
	下気道感染	1 (0.4)	1 (0.4)
	乳腺炎	1 (0.4)	0 (0.0)
	中耳炎	1 (0.4)	0 (0.0)
	咽頭炎	1 (0.4)	0 (0.0)
	肺炎	1 (0.4)	0 (0.0)
	尿路感染	1 (0.4)	3 (1.3)
	膣感染	1 (0.4)	0 (0.0)
	膿瘍	0 (0.0)	1 (0.4)
	歯肉膿瘍	0 (0.0)	1 (0.4)
	腎盂腎炎	0 (0.0)	1 (0.4)
	気道感染	0 (0.0)	2 (0.9)
	副鼻腔炎	0 (0.0)	3 (1.3)
	歯膿瘍	0 (0.0)	1 (0.4)
	尿道炎	0 (0.0)	1 (0.4)
	トリコモナス症	1 (0.4)	0 (0.0)
	インフルエンザ	3 (1.2)	5 (2.2)
	ウイルス性胃腸炎	1 (0.4)	2 (0.9)
	眼帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.4)
	ウイルス感染	0 (0.0)	2 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症		9 (3.7)	7 (3.1)
	靱帯捻挫	2 (0.8)	0 (0.0)
	足骨折	1 (0.4)	1 (0.4)
	四肢損傷	1 (0.4)	0 (0.0)
	足関節部骨折	0 (0.0)	1 (0.4)
	アルコール中毒	1 (0.4)	0 (0.0)
	フューム吸引性呼吸障害	1 (0.4)	0 (0.0)
	熱傷	1 (0.4)	0 (0.0)
	動物による引っかき傷	1 (0.4)	0 (0.0)
	節足動物咬傷	1 (0.4)	2 (0.9)
	擦過傷	1 (0.4)	0 (0.0)
	歯牙破折	1 (0.4)	0 (0.0)
	脳挫傷	0 (0.0)	1 (0.4)
	挫傷	0 (0.0)	1 (0.4)
	眼外傷	0 (0.0)	1 (0.4)
	転倒	0 (0.0)	1 (0.4)
	肉離れ	0 (0.0)	1 (0.4)
	処置による疼痛	1 (0.4)	0 (0.0)

表 2.7.6.58-43 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	アセナピン 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
臨床検査		46 (18.9)	69 (30.8)
	心拍数増加	1 (0.4)	0 (0.0)
	ＱＲＳ軸異常	1 (0.4)	0 (0.0)
	血圧上昇	0 (0.0)	3 (1.3)
	心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	1 (0.4)
	血中インスリン増加	4 (1.6)	4 (1.8)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.8)	1 (0.4)
	アミラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.4)
	リパーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.4)
	好中球数減少	1 (0.4)	0 (0.0)
	血小板数減少	0 (0.0)	1 (0.4)
	白血球数増加	0 (0.0)	1 (0.4)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	2 (0.9)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	1 (0.4)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.4)
	肝酵素上昇	0 (0.0)	2 (0.9)
	肝機能検査異常	0 (0.0)	1 (0.4)
	血中トリグリセリド増加	2 (0.8)	3 (1.3)
	血中コレステロール増加	1 (0.4)	0 (0.0)
	血中ブドウ糖増加	3 (1.2)	2 (0.9)
	血中ブドウ糖減少	1 (0.4)	0 (0.0)
	グリコヘモグロビン増加	0 (0.0)	1 (0.4)
	酸素飽和度低下	0 (0.0)	1 (0.4)
	色覚検査異常	0 (0.0)	2 (0.9)
	体重増加	23 (9.4)	48 (21.4)
	体重減少	11 (4.5)	2 (0.9)
	呼吸音異常	0 (0.0)	1 (0.4)
	握力低下	0 (0.0)	1 (0.4)
	ウエスト周囲径増加	0 (0.0)	1 (0.4)
	血中尿素増加	0 (0.0)	1 (0.4)
	乳房生検	0 (0.0)	1 (0.4)
	血中カリウム減少	0 (0.0)	1 (0.4)
代謝および栄養障害		18 (7.4)	26 (11.6)
	代謝性アシドーシス	0 (0.0)	1 (0.4)
	食欲亢進	8 (3.3)	12 (5.4)
	食欲減退	4 (1.6)	0 (0.0)
	過体重	1 (0.4)	0 (0.0)
	食欲減退（食欲不振）	0 (0.0)	2 (0.9)
	肥満	0 (0.0)	1 (0.4)
	脱水	1 (0.4)	0 (0.0)
	高カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.4)
	低カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.4)
	低ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (0.4)
	コントロール不良の糖尿病	1 (0.4)	0 (0.0)
	糖尿病	0 (0.0)	2 (0.9)
	耐糖能障害	0 (0.0)	1 (0.4)
	高インスリン血症	0 (0.0)	1 (0.4)
	２型糖尿病	0 (0.0)	2 (0.9)
	高トリグリセリド血症	2 (0.8)	3 (1.3)
	高コレステロール血症	1 (0.4)	0 (0.0)
	高脂血症	1 (0.4)	0 (0.0)
	脂質異常症	0 (0.0)	1 (0.4)
	ビタミンＢ１２欠乏	0 (0.0)	1 (0.4)

表 2.7.6.58-43 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	アセナピン 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
筋骨格系および結合組織障害		21 (8.6)	16 (7.1)
	骨粗鬆症	1 (0.4)	0 (0.0)
	顎痛	1 (0.4)	0 (0.0)
	関節痛	3 (1.2)	0 (0.0)
	関節腫脹	0 (0.0)	1 (0.4)
	肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0)	1 (0.4)
	筋緊張	1 (0.4)	0 (0.0)
	筋攣縮	1 (0.4)	2 (0.9)
	筋力低下	1 (0.4)	0 (0.0)
	筋肉痛	1 (0.4)	0 (0.0)
	筋炎	1 (0.4)	0 (0.0)
	筋痙縮	0 (0.0)	3 (1.3)
	背部痛	4 (1.6)	5 (2.2)
	筋骨格痛	3 (1.2)	1 (0.4)
	頚部痛	3 (1.2)	0 (0.0)
	筋骨格硬直	2 (0.8)	2 (0.9)
	筋骨格系胸痛	1 (0.4)	0 (0.0)
	四肢痛	1 (0.4)	2 (0.9)
	滑液嚢腫	0 (0.0)	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1 (0.4)	0 (0.0)
	皮膚乳頭腫	1 (0.4)	0 (0.0)
神経系障害		119 (48.8)	114 (50.9)
	出血性卒中	1 (0.4)	0 (0.0)
	頭痛	33 (13.5)	23 (10.3)
	片頭痛	3 (1.2)	0 (0.0)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.4)	0 (0.0)
	緊張性頭痛	0 (0.0)	2 (0.9)
	注意力障害	1 (0.4)	0 (0.0)
	記憶障害	0 (0.0)	1 (0.4)
	アカシジア	22 (9.0)	13 (5.8)
	パーキンソニズム	12 (4.9)	10 (4.5)
	ジスキネジア	5 (2.0)	2 (0.9)
	ジストニア	4 (1.6)	1 (0.4)
	振戦	4 (1.6)	6 (2.7)
	口下顎ジストニア	2 (0.8)	1 (0.4)
	運動緩慢	1 (0.4)	0 (0.0)
	錐体外路障害	1 (0.4)	0 (0.0)
	精神運動亢進	1 (0.4)	1 (0.4)
	遅発性ジスキネジア	1 (0.4)	2 (0.9)
	歯車様固縮	0 (0.0)	1 (0.4)
	頭部動揺	0 (0.0)	1 (0.4)
	傾眠	36 (14.8)	43 (19.2)
	浮動性めまい	18 (7.4)	21 (9.4)
	鎮静	16 (6.6)	17 (7.6)
	味覚異常	12 (4.9)	2 (0.9)
	よだれ	3 (1.2)	3 (1.3)
	協調運動異常	1 (0.4)	0 (0.0)
	頭部不快感	1 (0.4)	0 (0.0)
	感覚鈍麻	1 (0.4)	0 (0.0)
	嗜眠	1 (0.4)	3 (1.3)
	錯感覚	1 (0.4)	2 (0.9)
	下肢静止不能症候群	1 (0.4)	1 (0.4)

表 2.7.6.58-43 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	アセナピン 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
神経系障害（続き）	平衡障害	0 (0.0)	2 (0.9)
	構語障害	0 (0.0)	1 (0.4)
	失神寸前の状態	0 (0.0)	1 (0.4)
	感覚障害	0 (0.0)	1 (0.4)
	視野欠損	4 (1.6)	3 (1.3)
	大発作痙攣	1 (0.4)	1 (0.4)
	過眠症	3 (1.2)	2 (0.9)
	坐骨神経痛	0 (0.0)	1 (0.4)
精神障害		92 (37.7)	64 (28.6)
	不安	26 (10.7)	16 (7.1)
	激越	10 (4.1)	6 (2.7)
	身体疾患による不安障害	1 (0.4)	0 (0.0)
	神経過敏	1 (0.4)	1 (0.4)
	パニック発作	1 (0.4)	0 (0.0)
	緊張	0 (0.0)	1 (0.4)
	落ち着きのなさ	2 (0.8)	1 (0.4)
	歯ぎしり	1 (0.4)	0 (0.0)
	錯乱状態	0 (0.0)	1 (0.4)
	失見当識	0 (0.0)	1 (0.4)
	抑うつ症状	4 (1.6)	1 (0.4)
	うつ病	3 (1.2)	4 (1.8)
	抑うつ気分	1 (0.4)	0 (0.0)
	精神運動制止遅滞	1 (0.4)	0 (0.0)
	幻聴	4 (1.6)	5 (2.2)
	妄想	3 (1.2)	2 (0.9)
	幻覚	2 (0.8)	0 (0.0)
	錯覚	1 (0.4)	0 (0.0)
	躁病	1 (0.4)	0 (0.0)
	双極１型障害	0 (0.0)	1 (0.4)
	怒り	1 (0.4)	1 (0.4)
	気分動揺	1 (0.4)	0 (0.0)
	気分変化	0 (0.0)	1 (0.4)
	妄想症	6 (2.5)	4 (1.8)
	攻撃性	2 (0.8)	0 (0.0)
	殺人念慮	1 (0.4)	1 (0.4)
	異常行動	0 (0.0)	1 (0.4)
	アルコール乱用	2 (0.8)	0 (0.0)
	統合失調症	15 (6.1)	12 (5.4)
	統合失調症、妄想型	7 (2.9)	6 (2.7)
	精神病性障害	6 (2.5)	1 (0.4)
	統合失調症、鑑別不能型	1 (0.4)	0 (0.0)
	リビドー減退	1 (0.4)	0 (0.0)
	リビドー亢進	1 (0.4)	0 (0.0)
	リビド消失	0 (0.0)	1 (0.4)
	不眠症	43 (17.6)	26 (11.6)
	異常な夢	2 (0.8)	1 (0.4)
	悪夢	2 (0.8)	1 (0.4)
	睡眠障害	2 (0.8)	2 (0.9)
	早朝覚醒型不眠症	1 (0.4)	0 (0.0)
	初期不眠症	1 (0.4)	3 (1.3)
	自殺念慮	7 (2.9)	1 (0.4)

表 2.7.6.58-43 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	アセナピン 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
腎および尿路障害		4 (1.6)	0 (0.0)
	排尿困難	1 (0.4)	0 (0.0)
	頻尿	1 (0.4)	0 (0.0)
	多尿	1 (0.4)	0 (0.0)
	尿閉	1 (0.4)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害		5 (2.0)	4 (1.8)
	乳汁漏出症	2 (0.8)	0 (0.0)
	乳房石灰化	0 (0.0)	1 (0.4)
	乳房痛	0 (0.0)	1 (0.4)
	月経困難症	0 (0.0)	1 (0.4)
	陰茎痛	1 (0.4)	0 (0.0)
	良性前立腺肥大症	0 (0.0)	1 (0.4)
	射精遅延	1 (0.4)	0 (0.0)
	勃起不全	1 (0.4)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		17 (7.0)	11 (4.9)
	喘息	1 (0.4)	1 (0.4)
	慢性閉塞性肺疾患	1 (0.4)	0 (0.0)
	呼吸困難	4 (1.6)	1 (0.4)
	咳嗽	3 (1.2)	5 (2.2)
	鼻漏	3 (1.2)	1 (0.4)
	労作性呼吸困難	2 (0.8)	1 (0.4)
	睡眠時無呼吸症候群	1 (0.4)	0 (0.0)
	口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (0.4)
	副鼻腔うっ血	3 (1.2)	1 (0.4)
	鼻出血	1 (0.4)	1 (0.4)
	鼻閉	1 (0.4)	1 (0.4)
	アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害		14 (5.7)	12 (5.4)
	過角化	1 (0.4)	0 (0.0)
	発疹	3 (1.2)	4 (1.8)
	水疱	2 (0.8)	0 (0.0)
	接触性皮膚炎	2 (0.8)	1 (0.4)
	そう痒症	1 (0.4)	2 (0.9)
	全身性皮疹	1 (0.4)	0 (0.0)
	痂皮	1 (0.4)	0 (0.0)
	皮膚変色	1 (0.4)	0 (0.0)
	皮膚剥脱	1 (0.4)	0 (0.0)
	皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.4)
	薬疹	0 (0.0)	1 (0.4)
	丘疹性皮疹	0 (0.0)	1 (0.4)
	多汗症	2 (0.8)	0 (0.0)
	ざ瘡	0 (0.0)	1 (0.4)
	脱毛症	0 (0.0)	2 (0.9)
外科および内科処置		1 (0.4)	1 (0.4)
	乳房腫瘤摘除	0 (0.0)	1 (0.4)
	抜歯	1 (0.4)	0 (0.0)
血管障害		5 (2.0)	6 (2.7)
	潮紅	1 (0.4)	0 (0.0)
	ほてり	0 (0.0)	1 (0.4)
	高血圧	4 (1.6)	5 (2.2)

Source: CSR Table 11.7.1.2

MedDRA ver. 11.1（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 名として発現被験者数を集計した

有害事象は二重盲検投与期の 1 回目の投与後に発現した事象とした。早期終了した被験者又は延長試験に組み入れられなかった被験者は最終投与の 7 日後まで（有害事象）又は 30 日後まで（重篤な有害事象）を集積期間とした

表 2.7.6.58-44 程度別有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類	基本語	程度	アセナピン 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
有害事象発現被験者数（%）			190 (77.9)	184 (82.1)
血液およびリンパ系障害	大球性貧血	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	汎血球減少症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	血小板増加症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球増加症	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	リンパ球増加症	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	好中球減少症	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	頻脈	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	2 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	徐脈	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	洞性不整脈	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	洞性徐脈	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	心房細動	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	心室性期外収縮	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	動悸	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	狭心症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	うっ血性心不全	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	色覚異常	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	耳痛	軽度	1 (0.4)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	甲状腺機能低下症	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	白内障	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)
	眼乾燥	軽度	0 (0.0)	2 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	前房出血	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	日光網膜症	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.58-44 程度別有害事象の一覧（続き）

器官別大分類	基本語	程度	アセナピン 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
眼障害（続き）	霧視	軽度	5 (2.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	視神経障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	視野欠損	軽度	0 (0.0)	2 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	臍ヘルニア	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	肛門直腸障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯痛	軽度	2 (0.8)	1 (0.4)
		中等度	2 (0.8)	3 (1.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	齲歯	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯の知覚過敏	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	血便排泄	軽度	1 (0.4)	2 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃炎	軽度	0 (0.0)	2 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	下痢	軽度	7 (2.9)	6 (2.7)
		中等度	3 (1.2)	2 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	便秘	軽度	4 (1.6)	2 (0.9)
		中等度	5 (2.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃食道逆流性疾患	軽度	0 (0.0)	2 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪心	軽度	13 (5.3)	9 (4.0)
		中等度	7 (2.9)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)
	嘔吐	軽度	5 (2.0)	3 (1.3)
		中等度	5 (2.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)
	消化不良	軽度	7 (2.9)	1 (0.4)
		中等度	1 (0.4)	3 (1.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	上腹部痛	軽度	3 (1.2)	5 (2.2)
		中等度	1 (0.4)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹部不快感	軽度	2 (0.8)	2 (0.9)
		中等度	1 (0.4)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	放屁	軽度	2 (0.8)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	変色便	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	消化器痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.58-44 程度別有害事象の一覧（続き）

器官別大分類	基本語	程度	アセナピン 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
胃腸障害（続き）	腹部不快感	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	硬便	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃潰瘍	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	直腸潰瘍	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	痔核	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	口の感覚鈍麻	軽度	10 (4.1)	1 (0.4)
		中等度	1 (0.4)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	口の錯感覚	軽度	1 (0.4)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	口内乾燥	軽度	8 (3.3)	15 (6.7)
		中等度	1 (0.4)	3 (1.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	疲労	軽度	8 (3.3)	7 (3.1)
		中等度	4 (1.6)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	易刺激性	軽度	7 (2.9)	1 (0.4)
		中等度	4 (1.6)	4 (1.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	無力症	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	3 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	非心臓性胸痛	軽度	1 (0.4)	1 (0.4)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	疼痛	軽度	2 (0.8)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	胸痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	活力増進	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	異常感	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	歩行障害	軽度	1 (0.4)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	インフルエンザ様疾患	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	不活発	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	口渇	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	胸部不快感	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	脂肪組織増加	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.58-44 程度別有害事象の一覧（続き）

器官別大分類	基本語	程度	アセナピン 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
一般・全身障害および投与部位の態(続き)	空腹	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	末梢性浮腫	軽度	0 (0.0)	2 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	2 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	腫脹	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	慢性胆嚢炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)
	胆石症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)
	胆嚢障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	陶器様胆嚢	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)
免疫系障害	過敏症	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	季節性アレルギー	軽度	0 (0.0)	2 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	細菌感染	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	体部白癬	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	足部白癬	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	癜風	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	軽度	8 (3.3)	8 (3.6)
		中等度	3 (1.2)	2 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	上気道感染	軽度	2 (0.8)	3 (1.3)
		中等度	4 (1.6)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼感染	軽度	3 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	気管支炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	2 (0.8)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻炎	軽度	2 (0.8)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯感染	軽度	1 (0.4)	1 (0.4)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	せつ	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	下気道感染	軽度	1 (0.4)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	乳腺炎	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.58-44 程度別有害事象の一覧（続き）

器官別大分類	基本語	程度	アセナピン 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
感染症および寄生虫症（続き）	中耳炎	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	咽頭炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	肺炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿路感染	軽度	0 (0.0)	3 (1.3)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	腟感染	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	膿瘍	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯肉膿瘍	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	腎盂腎炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	気道感染	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	副鼻腔炎	軽度	0 (0.0)	2 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯膿瘍	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿道炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	トリコモナス症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	インフルエンザ	軽度	3 (1.2)	4 (1.8)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	ウイルス性胃腸炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	2 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼帯状疱疹	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	ウイルス感染	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	靭帯捻挫	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	足骨折	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)
	四肢損傷	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)
	足関節部骨折	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)
	アルコール中毒	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	フューム吸引性呼吸障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.58-44 程度別有害事象の一覧（続き）

器官別大分類	基本語	程度	アセナピン 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
傷害、中毒および処置合併症（続き）	熱傷	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	動物による引っかき傷	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	節足動物咬傷	軽度	1 (0.4)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	擦過傷	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯牙破折	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	脳挫傷	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	挫傷	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼外傷	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	転倒	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	肉離れ	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	処置による疼痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	心拍数増加	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	ＱＲＳ軸異常	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	血圧上昇	軽度	0 (0.0)	2 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	心電図ＱＴ延長	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中インスリン増加	軽度	4 (1.6)	2 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	2 (0.9)
		重度	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)	1 (0.4)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)
	アミラーゼ増加	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	リパーゼ増加	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	好中球数減少	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	血小板数減少	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球数増加	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (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	2 (0.8)	2 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.58-44 程度別有害事象の一覧（続き）

器官別大分類	基本語	程度	アセナピン 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
臨床検査（続き）	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)
		中等度	2 (0.8)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	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)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝酵素上昇	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝機能検査異常	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中トリグリセリド増加	軽度	1 (0.4)	1 (0.4)
		中等度	1 (0.4)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)
	血中コレステロール増加	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中ブドウ糖増加	軽度	2 (0.8)	2 (0.9)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中ブドウ糖減少	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	グリコヘモグロビン増加	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	酸素飽和度低下	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	色覚検査異常	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	体重増加	軽度	16 (6.6)	19 (8.5)
		中等度	6 (2.5)	26 (11.6)
		重度	1 (0.4)	3 (1.3)
	体重減少	軽度	7 (2.9)	1 (0.4)
		中等度	4 (1.6)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	呼吸音異常	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	握力低下	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	ウエスト周囲径増加	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中尿素増加	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	乳房生検	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中カリウム減少	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	代謝性アシドーシス	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	食欲亢進	軽度	5 (2.0)	7 (3.1)
		中等度	3 (1.2)	5 (2.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	食欲減退	軽度	3 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	過体重	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.58-44 程度別有害事象の一覧（続き）

器官別大分類	基本語	程度	アセナピン 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
代謝および栄養障害（続き）	食欲減退	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	肥満	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	脱水	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高カリウム血症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	低カリウム血症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	低ナトリウム血症	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	コントロール不良の糖尿病	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)
	糖尿病	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	2 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	耐糖能障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高インスリン血症	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	２型糖尿病	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高トリグリセリド血症	軽度	2 (0.8)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	2 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高コレステロール血症	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高脂血症	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	脂質異常症	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	ビタミンＢ１２欠乏	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	骨粗鬆症	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	顎痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節痛	軽度	3 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節腫脹	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	肩回旋筋腱板症候群	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋緊張	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋攣縮	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	2 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.58-44 程度別有害事象の一覧（続き）

器官別大分類	基本語	程度	アセナピン 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
筋骨格系および結合組織障害（続き）	筋力低下	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋肉痛	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋炎	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋痙縮	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	3 (1.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	背部痛	軽度	4 (1.6)	2 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	3 (1.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	3 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	頚部痛	軽度	2 (0.8)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格硬直	軽度	1 (0.4)	1 (0.4)
		中等度	1 (0.4)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格系胸痛	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	四肢痛	軽度	0 (0.0)	2 (0.9)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	滑液嚢腫	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	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）	皮膚乳頭腫	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	出血性卒中	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)
	頭痛	軽度	19 (7.8)	19 (8.5)
		中等度	13 (5.3)	4 (1.8)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)
	片頭痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	2 (0.8)	0 (0.0)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	緊張性頭痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	注意力障害	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	記憶障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	アカシジア	軽度	13 (5.3)	9 (4.0)
		中等度	8 (3.3)	4 (1.8)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)
	パーキンソニズム	軽度	7 (2.9)	9 (4.0)
		中等度	4 (1.6)	1 (0.4)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)
	ジスキネジア	軽度	3 (1.2)	2 (0.9)
		中等度	2 (0.8)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	ジストニア	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	2 (0.8)	0 (0.0)
		重度	2 (0.8)	0 (0.0)

表 2.7.6.58-44 程度別有害事象の一覧（続き）

器官別大分類	基本語	程度	アセナピン 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
神経系障害（続き）	振戦	軽度	3 (1.2)	5 (2.2)
		中等度	1 (0.4)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	口下顎ジストニア	軽度	2 (0.8)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	運動緩慢	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	錐体外路障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	精神運動亢進	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	遅発性ジスキネジア	軽度	1 (0.4)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯車様固縮	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	頭部動揺	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	傾眠	軽度	24 (9.8)	27 (12.1)
		中等度	9 (3.7)	12 (5.4)
		重度	3 (1.2)	4 (1.8)
	浮動性めまい	軽度	12 (4.9)	20 (8.9)
		中等度	6 (2.5)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	鎮静	軽度	11 (4.5)	12 (5.4)
		中等度	5 (2.0)	4 (1.8)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)
	味覚異常	軽度	7 (2.9)	2 (0.9)
		中等度	4 (1.6)	0 (0.0)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)
	よだれ	軽度	2 (0.8)	3 (1.3)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	協調運動異常	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	頭部不快感	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	感覚鈍麻	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	嗜眠	軽度	1 (0.4)	3 (1.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	錯感覚	軽度	1 (0.4)	2 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	下肢静止不能症候群	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	平衡障害	軽度	0 (0.0)	2 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	構語障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	失神寸前の状態	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	感覚障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.58-44 程度別有害事象の一覧（続き）

器官別大分類	基本語	程度	アセナピン 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
神経系障害（続き）	視野欠損	軽度	4 (1.6)	2 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	大発作痙攣	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)
	過眠症	軽度	1 (0.4)	2 (0.9)
		中等度	2 (0.8)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	坐骨神経痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	不安	軽度	9 (3.7)	8 (3.6)
		中等度	15 (6.1)	7 (3.1)
		重度	2 (0.8)	1 (0.4)
	激越	軽度	2 (0.8)	3 (1.3)
		中等度	7 (2.9)	2 (0.9)
		重度	1 (0.4)	1 (0.4)
	身体疾患による不安障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	神経過敏	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	パニック発作	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	緊張	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	落ち着きのなさ	軽度	2 (0.8)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯ぎしり	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	錯乱状態	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	失見当識	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	抑うつ症状	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	3 (1.2)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	うつ病	軽度	1 (0.4)	4 (1.8)
		中等度	2 (0.8)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	抑うつ気分	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)
	精神運動制止遅滞	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	幻聴	軽度	2 (0.8)	1 (0.4)
		中等度	1 (0.4)	3 (1.3)
		重度	1 (0.4)	1 (0.4)
	妄想	軽度	2 (0.8)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	2 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	幻覚	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	錯覚	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	躁病	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)

表 2.7.6.58-44 程度別有害事象の一覧（続き）

器官別大分類	基本語	程度	アセナピン 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
精神障害（続き）	双極 1 型障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	怒り	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	気分動揺	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	気分変化	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	妄想症	軽度	1 (0.4)	1 (0.4)
		中等度	4 (1.6)	1 (0.4)
		重度	1 (0.4)	2 (0.9)
	攻撃性	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	2 (0.8)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	殺人念慮	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)
	異常行動	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	アルコール乱用	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)
	統合失調症	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	7 (2.9)	7 (3.1)
		重度	8 (3.3)	4 (1.8)
	統合失調症、妄想型	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	4 (1.6)	3 (1.3)
		重度	3 (1.2)	2 (0.9)
	精神病性障害	軽度	2 (0.8)	1 (0.4)
		中等度	3 (1.2)	0 (0.0)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)
	統合失調症、鑑別不能型	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)
	リビドー減退	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	リビドー亢進	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	リビド消失	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	不眠症	軽度	17 (7.0)	12 (5.4)
		中等度	25 (10.2)	13 (5.8)
		重度	1 (0.4)	1 (0.4)
	異常な夢	軽度	1 (0.4)	1 (0.4)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪夢	軽度	1 (0.4)	1 (0.4)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	睡眠障害	軽度	2 (0.8)	2 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	早朝覚醒型不眠症	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	初期不眠症	軽度	0 (0.0)	2 (0.9)
		中等度	1 (0.4)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	自殺念慮	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	4 (1.6)	1 (0.4)
		重度	2 (0.8)	0 (0.0)

表 2.7.6.58-44 程度別有害事象の一覧（続き）

器官別大分類	基本語	程度	アセナピン 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
腎および尿路障害	排尿困難	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	頻尿	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	多尿	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿閉	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	乳汁漏出症	軽度	2 (0.8)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	乳房石灰化	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	乳房痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	月経困難症	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	陰茎痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	良性前立腺肥大症	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	射精遅延	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	勃起不全	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	慢性閉塞性肺疾患	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	呼吸困難	軽度	4 (1.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	咳嗽	軽度	1 (0.4)	5 (2.2)
		中等度	2 (0.8)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻漏	軽度	3 (1.2)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	労作性呼吸困難	軽度	2 (0.8)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	睡眠時無呼吸症候群	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔咽頭痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	副鼻腔うっ血	軽度	2 (0.8)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻出血	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻閉	軽度	1 (0.4)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.58-44 程度別有害事象の一覧（続き）

器官別大分類	基本語	程度	アセナピン 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）	アレルギー性鼻炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	過角化	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	発疹	軽度	2 (0.8)	3 (1.3)
		中等度	1 (0.4)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	水疱	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	接触性皮膚炎	軽度	1 (0.4)	1 (0.4)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	そう痒症	軽度	1 (0.4)	2 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	全身性皮疹	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	痂皮	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚変色	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚剥脱	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	薬疹	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	丘疹性皮疹	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	多汗症	軽度	2 (0.8)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	ざ瘡	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	脱毛症	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)
外科および内科処置	乳房腫瘤摘除	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	抜歯	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.58-44 程度別有害事象の一覧（続き）

器官別大分類	基本語	程度	アセナピン 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
血管障害	潮紅	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	ほてり	軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血圧	軽度	4 (1.6)	3 (1.3)
		中等度	0 (0.0)	2 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table 11.7.1.3
MedDRA ver. 11.1（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
有害事象は二重盲検投与期の 1 回目の投与後に発現した事象とした。早期終了した被験者又は延長試験に組み入れられなかった被験者は最終投与の 7 日後まで（有害事象）又は 30 日後まで（重篤な有害事象）を集積期間とした

表 2.7.6.58-45 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 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
	有害事象発現被験者数 (%)		190 (77.9)	184 (82.1)
血液およびリンパ系障害		Related	0 (0.0)	2 (0.9)
		Not Related	3 (1.2)	1 (0.4)
	大球性貧血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	汎血球減少症	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	血小板増加症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	白血球増加症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	1 (0.4)
	リンパ球増加症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	好中球減少症	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害		Related	2 (0.8)	2 (0.9)
		Not Related	4 (1.6)	3 (1.3)
	頻脈	Related	2 (0.8)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	徐脈	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	洞性不整脈	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	洞性徐脈	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	心房細動	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	心室性期外収縮	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	動悸	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	狭心症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	うっ血性心不全	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
先天性、家族性および遺伝性障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	色覚異常	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
耳および迷路障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	1 (0.4)
	耳痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	1 (0.4)
内分泌障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	甲状腺機能低下症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)

表 2.7.6.58-45 因果関係別有害事象の一覧（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 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
眼障害		Related	3 (1.2)	2 (0.9)
		Not Related	3 (1.2)	7 (3.1)
	白内障	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	眼痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	眼乾燥	Related	0 (0.0)	2 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	前房出血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	日光網膜症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	霧視	Related	3 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	2 (0.8)	0 (0.0)
	視神経障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	視野欠損	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	3 (1.3)
胃腸障害		Related	43 (17.6)	29 (12.9)
		Not Related	20 (8.2)	22 (9.8)
	臍ヘルニア	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	肛門直腸障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	歯痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	4 (1.6)	4 (1.8)
	齲歯	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	1 (0.4)
	歯の知覚過敏	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	胃障害	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	血便排泄	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (0.9)
	胃炎	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	下痢	Related	4 (1.6)	5 (2.2)
		Not Related	6 (2.5)	3 (1.3)
	便秘	Related	4 (1.6)	2 (0.9)
		Not Related	5 (2.0)	1 (0.4)
	胃食道逆流性疾患	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (0.9)
	悪心	Related	15 (6.1)	5 (2.2)
		Not Related	5 (2.0)	6 (2.7)
	嘔吐	Related	9 (3.7)	1 (0.4)
		Not Related	2 (0.8)	2 (0.9)
	消化不良	Related	4 (1.6)	0 (0.0)
		Not Related	4 (1.6)	4 (1.8)
	上腹部痛	Related	1 (0.4)	4 (1.8)
		Not Related	3 (1.2)	2 (0.9)
	腹部不快感（胃不快感）	Related	3 (1.2)	2 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)

表 2.7.6.58-45 因果関係別有害事象の一覧（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 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
胃腸障害（続き）	放屁	Related	1 (0.4)	1 (0.4)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	腹痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	変色便	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	消化器痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	腹部不快感	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	硬便	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃潰瘍	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	直腸潰瘍	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	痔核	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	口の感覚鈍麻	Related	10 (4.1)	2 (0.9)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	口の錯感覚	Related	1 (0.4)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	口内乾燥	Related	8 (3.3)	16 (7.1)
		Not Related	1 (0.4)	2 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態		Related	20 (8.2)	11 (4.9)
		Not Related	16 (6.6)	12 (5.4)
	発熱	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	疲労	Related	8 (3.3)	4 (1.8)
		Not Related	4 (1.6)	4 (1.8)
	易刺激性	Related	6 (2.5)	4 (1.8)
		Not Related	5 (2.0)	1 (0.4)
	無力症	Related	2 (0.8)	0 (0.0)
		Not Related	2 (0.8)	0 (0.0)
	非心臓性胸痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (0.8)	1 (0.4)
	疼痛	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	胸痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	活力増進	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	異常感	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	歩行障害	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	インフルエンザ様疾患	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	不活発	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	口渇	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.58-45 因果関係別有害事象の一覧（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 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）	胸部不快感	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	脂肪組織増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	空腹	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	末梢性浮腫	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	3 (1.3)
	腫脹	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
肝胆道系障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	慢性胆嚢炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	胆石症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	胆嚢障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	陶器様胆嚢	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
免疫系障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	2 (0.9)
	過敏症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	季節性アレルギー	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (0.9)
感染症および寄生虫症		Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	31 (12.7)	36 (16.1)
	細菌感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	体部白癬	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	足部白癬	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	癜風	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	鼻咽頭炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	11 (4.5)	10 (4.5)
	上気道感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	6 (2.5)	4 (1.8)
	眼感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	4 (1.6)	0 (0.0)
	気管支炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (0.8)	2 (0.9)
	鼻炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (0.8)	1 (0.4)
	歯感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (0.8)	1 (0.4)

表 2.7.6.58-45 因果関係別有害事象の一覧（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 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
感染症および寄生虫症（続き）	せつ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	下気道感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	1 (0.4)
	乳腺炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	中耳炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	咽頭炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	肺炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	尿路感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	3 (1.3)
	腟感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	膿瘍	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	歯肉膿瘍	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	腎盂腎炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	気道感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (0.9)
	副鼻腔炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	3 (1.3)
	歯膿瘍	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	尿道炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	トリコモナス症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	インフルエンザ	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	3 (1.2)	4 (1.8)
	ウイルス性胃腸炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	2 (0.9)
	眼帯状疱疹	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	ウイルス感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症		Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	9 (3.7)	6 (2.7)
	靭帯捻挫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (0.8)	0 (0.0)
	足骨折	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	1 (0.4)
	四肢損傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)

表 2.7.6.58-45 因果関係別有害事象の一覧（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 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
傷害、中毒および処置合併症（続き）	足関節部骨折	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	アルコール中毒	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	フューム吸引性呼吸障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	熱傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	動物による引っかき傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	節足動物咬傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	2 (0.9)
	擦過傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	歯牙破折	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	脳挫傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	挫傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	眼外傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	転倒	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	肉離れ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	処置による疼痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
臨床検査		Related	27 (11.1)	53 (23.7)
		Not Related	19 (7.8)	16 (7.1)
	心拍数増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	ＱＲＳ軸異常	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	血圧上昇	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	2 (0.9)
	心電図ＱＴ延長	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中インスリン増加	Related	0 (0.0)	2 (0.9)
		Not Related	4 (1.6)	2 (0.9)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	1 (0.4)
	アミラーゼ増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	リパーゼ増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	好中球数減少	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	血小板数減少	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球数増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Related	1 (0.4)	1 (0.4)
		Not Related	1 (0.4)	1 (0.4)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (0.8)	1 (0.4)
	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)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.58-45 因果関係別有害事象の一覧（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 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
臨床検査（続き）	肝酵素上昇	Related	0 (0.0)	2 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝機能検査異常	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中トリグリセリド増加	Related	1 (0.4)	1 (0.4)
		Not Related	1 (0.4)	2 (0.9)
	血中コレステロール増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	血中ブドウ糖増加	Related	1 (0.4)	2 (0.9)
		Not Related	2 (0.8)	0 (0.0)
	血中ブドウ糖減少	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	グリコヘモグロビン増加	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	酸素飽和度低下	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	色覚検査異常	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (0.9)
	体重増加	Related	20 (8.2)	46 (20.5)
		Not Related	3 (1.2)	2 (0.9)
	体重減少	Related	4 (1.6)	1 (0.4)
		Not Related	7 (2.9)	1 (0.4)
	呼吸音異常	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	握力低下	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	ウエスト周囲径増加	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中尿素増加	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	乳房生検	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	血中カリウム減少	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
代謝および栄養障害		Related	13 (5.3)	18 (8.0)
		Not Related	5 (2.0)	8 (3.6)
	代謝性アシドーシス	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	食欲亢進	Related	8 (3.3)	12 (5.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	食欲減退	Related	3 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	過体重	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	食欲減退（食欲不振）	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	肥満	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	脱水	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	高カリウム血症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	低カリウム血症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	低ナトリウム血症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	コントロール不良の糖尿病	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	糖尿病	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)

表 2.7.6.58-45 因果関係別有害事象の一覧（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 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
代謝および栄養障害（続き）	耐糖能障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	高インスリン血症	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	２型糖尿病	Related	0 (0.0)	2 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	高トリグリセリド血症	Related	1 (0.4)	3 (1.3)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	高コレステロール血症	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	高脂血症	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	脂質異常症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	ビタミンＢ１２欠乏	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害		Related	5 (2.0)	3 (1.3)
		Not Related	16 (6.6)	13 (5.8)
	骨粗鬆症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	顎痛	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	3 (1.2)	0 (0.0)
	関節腫脹	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	肩回旋筋腱板症候群	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	筋緊張	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋攣縮	Related	1 (0.4)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	筋力低下	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	筋肉痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	筋炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	筋痙縮	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	2 (0.9)
	背部痛	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	3 (1.2)	5 (2.2)
	筋骨格痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	3 (1.2)	1 (0.4)
	頚部痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	3 (1.2)	0 (0.0)
	筋骨格硬直	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	2 (0.9)
	筋骨格系胸痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	四肢痛	Related	1 (0.4)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	滑液嚢腫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	皮膚乳頭腫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)

表 2.7.6.58-45 因果関係別有害事象の一覧（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 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
神経系障害		Related	104 (42.6)	90 (40.2)
		Not Related	15 (6.1)	24 (10.7)
	出血性卒中	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	頭痛	Related	24 (9.8)	9 (4.0)
		Not Related	9 (3.7)	14 (6.3)
	片頭痛	Related	3 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	緊張性頭痛	Related	0 (0.0)	2 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	注意力障害	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	記憶障害	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	アカシジア	Related	20 (8.2)	9 (4.0)
		Not Related	2 (0.8)	4 (1.8)
	パーキンソニズム	Related	9 (3.7)	9 (4.0)
		Not Related	3 (1.2)	1 (0.4)
	ジスキネジア	Related	4 (1.6)	2 (0.9)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	ジストニア	Related	4 (1.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	振戦	Related	4 (1.6)	5 (2.2)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	口下顎ジストニア	Related	2 (0.8)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	運動緩慢	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	錐体外路障害	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	精神運動亢進	Related	1 (0.4)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	遅発性ジスキネジア	Related	0 (0.0)	2 (0.9)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	歯車様固縮	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	頭部動揺	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	傾眠	Related	33 (13.5)	40 (17.9)
		Not Related	3 (1.2)	3 (1.3)
	浮動性めまい	Related	17 (7.0)	15 (6.7)
		Not Related	1 (0.4)	6 (2.7)
	鎮静	Related	16 (6.6)	16 (7.1)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	味覚異常	Related	12 (4.9)	2 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	よだれ	Related	3 (1.2)	2 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	協調運動異常	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	頭部不快感	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	感覚鈍麻	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)

表 2.7.6.58-45 因果関係別有害事象の一覧（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 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
神経系障害（続き）	嗜眠	Related	1 (0.4)	2 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	錯感覚	Related	1 (0.4)	2 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	下肢静止不能症候群	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	平衡障害	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	構語障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	失神寸前の状態	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	感覚障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	視野欠損	Related	2 (0.8)	0 (0.0)
		Not Related	2 (0.8)	3 (1.3)
	大発作痙攣	Related	1 (0.4)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	過眠症	Related	3 (1.2)	2 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	坐骨神経痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
精神障害		Related	63 (25.8)	40 (17.9)
		Not Related	29 (11.9)	24 (10.7)
	不安	Related	17 (7.0)	10 (4.5)
		Not Related	9 (3.7)	6 (2.7)
	激越	Related	6 (2.5)	2 (0.9)
		Not Related	4 (1.6)	4 (1.8)
	身体疾患による不安障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	神経過敏	Related	1 (0.4)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	パニック発作	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	緊張	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	落ち着きのなさ	Related	2 (0.8)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	歯ぎしり	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	錯乱状態	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	失見当識	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	抑うつ症状	Related	2 (0.8)	1 (0.4)
		Not Related	2 (0.8)	0 (0.0)
	うつ病	Related	1 (0.4)	2 (0.9)
		Not Related	2 (0.8)	2 (0.9)
	抑うつ気分	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	精神運動制止遅滞	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	幻聴	Related	1 (0.4)	4 (1.8)
		Not Related	3 (1.2)	1 (0.4)
	妄想	Related	2 (0.8)	1 (0.4)
		Not Related	1 (0.4)	1 (0.4)
	幻覚	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)

表 2.7.6.58-45 因果関係別有害事象の一覧（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 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
精神障害（続き）	錯覚	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	躁病	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	双極 1 型障害	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	怒り	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	気分動揺	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	気分変化	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	妄想症	Related	3 (1.2)	2 (0.9)
		Not Related	3 (1.2)	2 (0.9)
	攻撃性	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	殺人念慮	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	異常行動	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	アルコール乱用	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (0.8)	0 (0.0)
	統合失調症	Related	6 (2.5)	5 (2.2)
		Not Related	9 (3.7)	7 (3.1)
	統合失調症、妄想型	Related	3 (1.2)	1 (0.4)
		Not Related	4 (1.6)	5 (2.2)
	精神病性障害	Related	3 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	3 (1.2)	1 (0.4)
	統合失調症、鑑別不能型	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	リビドー減退	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	リビドー亢進	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	リビド消失	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	不眠症	Related	27 (11.1)	19 (8.5)
		Not Related	16 (6.6)	7 (3.1)
	異常な夢	Related	1 (0.4)	1 (0.4)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	悪夢	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	1 (0.4)
	睡眠障害	Related	2 (0.8)	2 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	早朝覚醒型不眠症	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	初期不眠症	Related	1 (0.4)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	2 (0.9)
	自殺念慮	Related	5 (2.0)	1 (0.4)
		Not Related	2 (0.8)	0 (0.0)
腎および尿路障害		Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	3 (1.2)	0 (0.0)
	排尿困難	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	頻尿	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	多尿	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	尿閉	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)

表 2.7.6.58-45 因果関係別有害事象の一覧（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 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
生殖系および乳房障害		Related	3 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	2 (0.8)	4 (1.8)
	乳汁漏出症	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	乳房石灰化	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	乳房痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	月経困難症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	陰茎痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	良性前立腺肥大症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	射精遅延	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	勃起不全	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		Related	4 (1.6)	1 (0.4)
		Not Related	13 (5.3)	10 (4.5)
	喘息	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	1 (0.4)
	慢性閉塞性肺疾患	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	呼吸困難	Related	2 (0.8)	0 (0.0)
		Not Related	2 (0.8)	1 (0.4)
	咳嗽	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	3 (1.2)	5 (2.2)
	鼻漏	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	2 (0.8)	1 (0.4)
	労作性呼吸困難	Related	1 (0.4)	1 (0.4)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	睡眠時無呼吸症候群	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	口腔咽頭痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	副鼻腔うっ血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	3 (1.2)	1 (0.4)
	鼻出血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	1 (0.4)
	鼻閉	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	1 (0.4)
	アレルギー性鼻炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害		Related	6 (2.5)	6 (2.7)
		Not Related	8 (3.3)	6 (2.7)
	過角化	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	発疹	Related	1 (0.4)	2 (0.9)
		Not Related	2 (0.8)	2 (0.9)
	水疱	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	接触性皮膚炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (0.8)	1 (0.4)
	そう痒症	Related	1 (0.4)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	全身性皮疹	Related	1 (0.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.58-45 因果関係別有害事象の一覧（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 5-10 mg BID N=244	オランザピン 5-20 mg QD N=224
皮膚および皮下組織障害（続き）	痂皮	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	皮膚変色	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	皮膚剥脱	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	皮膚炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	薬疹	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	丘疹性皮疹	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	多汗症	Related	2 (0.8)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	ざ瘡	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	脱毛症	Related	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
外科および内科処置		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	1 (0.4)
	乳房腫瘤摘除	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	抜歯	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
血管障害		Related	2 (0.8)	1 (0.4)
		Not Related	3 (1.2)	5 (2.2)
	潮紅	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.4)	0 (0.0)
	ほてり	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.4)
	高血圧	Related	2 (0.8)	1 (0.4)
		Not Related	2 (0.8)	4 (1.8)

Source: CSR Table 11.7.1.4

MedDRA ver. 11.1（翻訳には 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

有害事象は二重盲検投与期の 1 回目の投与後に発現した事象とした。早期終了した被験者又は延長試験に組み入れられなかった被験者は最終投与の 7 日後まで（有害事象）又は 30 日後まで（重篤な有害事象）を集積期間とした

2.7.6.58.6.1 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。

気管支炎、慢性閉塞性肺疾患（被験者識別番号 10251014）

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：53 歳）
性別：	女性	
体重：	83.9 kg	
身長：	167.6 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 5-10 mg	18.2	mg	舌下	20[redacted]	投与183日後*	184

事象の詳細

本被験者は慢性閉塞性肺疾患の既往歴があった。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*（日付不明）から、気管支炎（**気管支炎**）及び慢性閉塞性肺疾患増悪（**慢性閉塞性肺疾患**）を発現したため、 投与179日後＊ に入院した。治験薬の投与は継続された。被験者はプレドニゾン、アジスロマイシン、ジフェンヒドラミン塩酸塩、塩酸プソイドエフェドリンの投与を受けて回復し、 投与181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1日後*	投与28日後*	中等度	なし	回復	可能性あり
口渇	投与8日後*	投与71日後*	中等度	なし	回復	可能性あり
鎮静	投与8日後*	投与28日後*	軽度	なし	回復	可能性あり
気管支炎	投与約6ヶ月後*	投与179日後*	中等度	なし	回復、後遺症あり	なし
慢性閉塞性肺疾患	投与約6ヶ月後*	投与179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。

*新薬情報提供時に置換えた

慢性胆嚢炎、胆石症、陶器様胆嚢（被験者識別番号 10251015）

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：	58.1 kg
身長：	144.8 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 5-10 mg	17.4	mg	舌下	20[redacted]	投与189日後*	190

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126日後 * に悪心及び便秘を訴えて内科医を受診した。超音波検査が実施され、慢性胆嚢炎（**慢性胆嚢炎**）及び陶器様胆嚢（**陶器様胆嚢**）を伴う胆石症（**胆石症**）と診断された。同日、胆石摘出を目的として入院した。外科手術中、胆嚢切除を要することがわかり、切除した。治験薬の投与は継続され、被験者は治験参加を継続した。被験者は後遺症（胆嚢切除）があるが回復し、 投与146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
骨粗鬆症	投与約1ヶ月後*		軽度	なし	未回復	なし
胆嚢障害	投与126日後*	投与126日後*	中等度	なし	回復、後遺症あり	なし
便秘	投与126日後*	投与146日後*	中等度	なし	回復	なし
悪心	投与126日後*	投与146日後*	中等度	なし	回復	なし
不安	投与135日後*	投与146日後*	中等度	なし	回復	なし
肛門直腸不快感	投与135日後*	投与146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。

出血性卒中（被験者識別番号 10271011）

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：72 歳）
性別：	女性
体重：	54 kg
身長：	152.4 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 5-10 mg	19.4	mg	舌下	20[redacted]	投与121日後*	122

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121日後 * 21:00 に突然錯乱状態となり、体の右側の感覚消失及び感覚運動障害を発現した。緊急治療室に運ばれ、脳血管発作を避けるため入院となった。治験薬の投与は中止され、被験者は治験から脱落した。脳及び腹部 CT スキャンの結果、出血性卒中（**出血性卒中**）と診断を受け、神経内科病棟でアスピリンを投与され、床上安静を指示された。被験者は後遺症（体の右側の脱力症）があるが回復し、 投与137日後 * に退院した。被験者には高コレステロール血症の既往歴があり、家族歴は不明である。

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
体重増加	投与110日後*		軽度	なし	未回復	可能性あり
胃酸過多	投与137日後*		中等度	該当せず	未回復	おそらくなし
尿路感染	投与137日後*		中等度	該当せず	未回復	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**おそらく関連なし**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。

コントロール不良の糖尿病（被験者識別番号 10291013）

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：50 歳）
性別：	男性
体重：	106.1 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 5-10 mg	13.2	mg	舌下	20[redacted]	投与13日後＊	14

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日～ 投与13日後＊ に治験薬を服用し、 投与15日後＊ に治験参加への同意を撤回した。 投与16日後＊ 、血中ブドウ糖増加により緊急治療室を受診し、ロシグリダゾンを処方されて退院した。
投与22日後＊、高血糖により受診し、血中ブドウ糖増加（809 mg/dL）のため入院した。脈拍数の増加（121 bpm）も認められた。被験者は覚醒しており、人物、場所、時間の認識があった。被験者は既存のコントロール不良の 2 型糖尿病（**コントロール不良の糖尿病**）の悪化と診断され、ロシグリダゾンと Glucovance®（グリベンクラミド及びメトホルミン）の投与を受けた。被験者は回復し、 投与23日後＊ に退院した。退院時にブドウ糖値は 269 mg/dL であった。被験者には 2 型糖尿病の既往歴があったが、投与約7ヶ月前＊以来安定していたと報告されていた。 投与2日後＊ のベースライン時の HbA1c 及び空腹時血糖が著しく高かった（それぞれ 7.6%及び 241 mg/dL）。糖尿病薬の服薬不遵守があったと報告されていた。

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
血中ブドウ糖増加	投与7日後＊	投与21日後＊	中等度	なし	回復	可能性あり
不眠症	投与13日後＊		軽度	なし	未回復	おそらくなし
易刺激性	投与15日後＊		中等度	該当せず	未回復	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**おそらく関連なし**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。

統合失調症　妄想型、自殺念慮（被験者識別番号 10471030）

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：	女性
体重：	82.3 kg
身長：	167.6 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	19.3	mg	舌下	20[redacted]	投与154日後＊	155

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153日後＊ 、異常行動、独語の増加、声に対する返事などの精神病性障害のため入院した。被験者は頭を振り、医師と話したがらなかった。易刺激性がみられ、無秩序並びに徘徊癖及び故意の自傷行為のリスクといった危険な行為が認められた。運動低下、言語緩慢、不安、情動障害を示し、自殺念慮（**自殺念慮**）があった。被験者は統合失調症、妄想型（**統合失調症、妄想型**）と診断された。
投与154日後＊、治験薬の投与は中止され、被験者は治験から脱落した。リスペリドン、benzatropine mesilate、エスシタロプラムシュウ酸塩による治療が開始されると、被験者は劇的に改善した。被験者は回復し、 投与159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
血圧上昇	投与37日前＊		軽度	なし	未回復	可能性あり
体重増加	投与113日後＊		軽度	なし	未回復	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。

統合失調症　妄想型、自殺念慮（被験者識別番号 10471034）

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：	女性
体重：	60.8 kg
身長：	167.6 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	17.4	mg	舌下	20[redacted]	投与161日後＊	162

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、 投与140日後＊ に中止することを決心した。その理由は特定されなかった。 投与143日後＊ 、幻聴（**統合失調症、妄想型**）及び自殺念慮（**自殺念慮**）を伴う精神病性障害を発現したため、 投与144日後＊ に入院した。同日にセロクエル®（クエチアピン）の経口投与が開始された。被験者は回復し、 投与156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
精神病性障害（不明）	投与143日後＊	投与156日後＊	軽度	該当せず	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。

アルコール乱用、統合失調症、妄想型（被験者識別番号 10621010）

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：	65.3 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 5-10 mg	19	mg	舌下	20[redacted]	投与107日後＊	108

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日～ 投与107日後＊ に治験薬を服用し、治療効果不十分のために治験薬参加を中止した。 投与107日後＊ 及び 投与114日後＊ 、リスペリドン及びガバペンチンの錠剤を処方されたが、調剤されず、いずれの錠剤も服用しなかった。 投与121日後＊ に被験者は緊急治療室を受診し、幻聴、中毒の妄想症、不安、恐怖、酷評されている気分、体重の減少を訴えた。緊急治療室受診前夜及び当日朝にビールを飲んだとも報告した。緊急治療室でオランザピン、procyclidine hydrochloride、ガバペンチン、リスペリドンの投与を受けた。 投与122日後＊ に入院し、統合失調症、妄想型（**統合失調症、妄想型**）及び物質乱用（アルコール）（**アルコール乱用**）と診断された。入院初日にリスペリドン、procyclidine hydrochloride、ガバペンチン、クロルプロマジン塩酸塩を投与され、入院中にリスペリドン及びガバペンチンは中止された。被験者は長時間作用型ハロペリドールの注射を受け、バルプロ酸ナトリウムの投与が開始された。被験者は回復し、 投与140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
鼻咽頭炎	投与12日後＊	投与22日後＊	中等度	なし	回復	なし
不安	投与16日後＊	投与30日後＊	軽度	なし	回復	おそらくなし
振戦（パーキンソニズム）	投与17日後＊	投与99日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
不安	投与45日後＊	投与65日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
歯痛	投与81日後＊	投与83日後＊	中等度	なし	回復	なし
不安	投与100日後＊		中等度	なし	未回復	可能性あり
振戦（パーキンソニズム）	投与100日後＊		中等度	なし	未回復	可能性あり
体重減少	投与107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。

殺人念慮、統合失調症、自殺念慮（被験者識別番号 10631005）

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
体重：	65.5 kg
身長：	173 cm
人種：	アジア人

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	18.7	mg	舌下	20[redacted]	投与185日後*	186

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94日後*　、自分の保護観察官の事務所で、声が聞こえたこと、自殺を計画して他人を傷つけることを考えていた可能性を認めた。その後、強制入院（治療及び鑑定のための 72 時間の拘束）に付されて鑑定を受け、非自発的入院患者として精神科に入院となり、うつ病の特徴を伴う統合失調症、自殺念慮（**自殺念慮**）及び殺人念慮（**殺人念慮**）と診断された。病棟の環境療法に参加し、個別及びグループ心理療法を受けた。オランザピンが処方されたが、被験者は入院中に処方された薬剤（オランザピン）を服用しなかったと報告した。被験者は安定し、思考過程には目的指向性があった。知覚異常又は妄想を否定し、自殺念慮又は殺人念慮はないと言った。強制入院は中止され、被験者は自発的入院患者として署名した。最終診断は、統合失調症増悪（**統合失調症**）に変更された。被験者は回復し、　投与98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7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。

*新薬情報提供時に置換えた

大発作痙攣（被験者識別番号 10751010）

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：33 歳）
性別：	女性	
体重：	78 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 5-10 mg	19.9	mg	舌下	20[redacted]	投与167日後＊	168

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146日後＊ 15:00 に強直性痙攣を起こした。介護者は、てんかん発作のように見える意識消失及び不随意運動（**大発作痙攣**）を報告した。被験者は舌を噛んでいたが、括約筋の弛緩は起こらなかった。緊急治療室に搬送され、意識があって時間及び場所を認識していると確認された。動脈圧は正常（152/73 mmHg）で、著しい神経学的徴候はみられなかった。ジアゼパムの筋肉内注射を受け、同日（投与146日後＊）、痙攣から回復したと考えられた。治験薬の投与は継続され、 投与147日後＊ にかかりつけの精神科医の診察を受けた。被験者は安定しており、他の痙攣エピソードはなかった。この発作について明確な説明がつかなかったため、 投与161日後＊ 、神経学的評価が実施された。被験者には約 6 ヶ月前から睡眠中に頭部と四肢の運動のエピソードがあったと報告された。このエピソードは数分間持続し、意識変容状態を伴った。神経内科医は、治験の対象である痙攣と推測した。脳 CT スキャンでは左側の頭頂～後頭部領域の強調が認められた。これはアーチファクト由来又は小さな血管腫又は過誤腫に一致する可能性があった。 投与302日後＊ に脳波検査が実施され、原発性全身発作に一致するびまん性のてんかん様活動を示したため、全般てんかんと診断された。被験者には過去に痙攣の既往歴はなかった。

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
易刺激性	投与11日後＊	投与15日後＊	軽度	増量	回復	可能性あり
落ち着きのなさ（アカシジアではない）	投与11日後＊	投与15日後＊	軽度	増量	回復	可能性あり
不安	投与11日後＊	投与28日後＊	軽度	増量	回復	可能性あり
傾眠	投与15日後＊	投与28日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
高トリグリセリド血症	投与32日後＊	投与83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**関連の可能性あり**と判断された。

統合失調症、鑑別不能型、自殺念慮（被験者識別番号 10901007）

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： 91.2 kg
身長： 180.3 cm
人種： ヒスパニック

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	9.4	mg	舌下	20[redacted]	投与80日後 *	81

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80日後 *　に自殺念慮（**自殺念慮**）のため入院し、統合失調症、鑑別不能型（**統合失調症、鑑別不能型**）及び自殺念慮と診断された。治験薬の投与は中止され、被験者は治験から脱落した。被験者はリスペリドン及び塩酸セルトラリンにより治療を受けて回復し、　投与81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
不安	投与5日前 *	投与112日後 *	軽度	なし	回復	なし
傾眠	投与3日後 *	投与6日後 *	重度	なし	回復	可能性あり
易刺激性	投与3日後 *	投与9日後 *	中等度	なし	回復	おそらくなし
嗜眠	投与10日後 *	投与112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。

2.7.6.59 A7501014 試験【5.3.5.1-20】

治験の表題	A Multicenter, Double-Blind, Flexible-Dose, 6-Month Extension Trial Comparing the Safety and Efficacy of Asenapine With Olanzapine in Subjects who Completed Protocol A7501013
治験依頼者	Organon and [redacted]（途中から Organon のみ）
治験責任医師名	[redacted]を含む計 84 名
実施医療機関	[redacted]を含む全 84 施設（被験者の登録は 56 施設） 実施国：ブラジル、カナダ、チリ、メキシコ、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	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：

陰性症状が優勢な統合失調症患者を対象としオランザピンを対照としてアセナピンの長期有効性と安全性を評価する

副次目的：

統合失調症の Quality of life（QOL）の改善を評価する

A7501013 試験で重要な副次目的であった体重変化を引き続き評価する

その他の目的：

以下の項目に対するアセナピンの治療効果をオランザピンと比較する

- 全般的症状コントロール
- 陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale; 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、総合精神病理）
- 神経認知及び認知機能
- 不安
- 抑うつ
- QOL 及び患者の機能性

治験方法

本治験は、陰性症状が優勢な統合失調症患者を対象とする 6 ヶ月間の A7501013 試験を完了した被験者を対象とした可変用量の、多施設共同無作為化実薬対照二重盲検比較試験（第 III 相）であった。

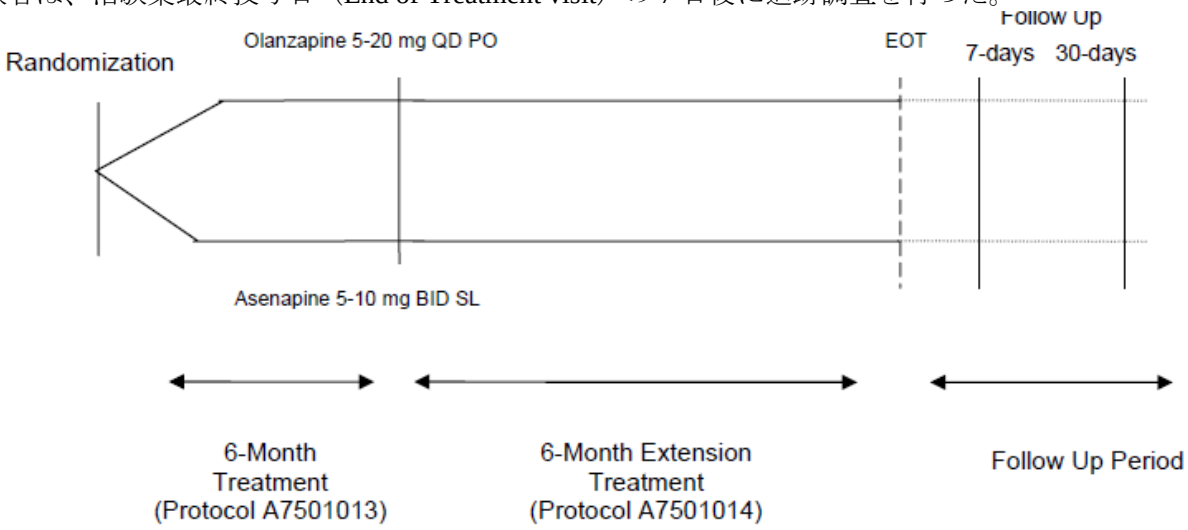
本治験では、統合失調症の治療期間 1 年間のうち後半部分を対象とした。本治験の二重盲検投与期では、被験者は A7501013 試験の二重盲検投与期の投与終了時（A7501013 試験の Day 182）と同様の下記の治療薬及び用量の服用を継続した。

・アセナピン 5 ~ 10 mg 1 日 2 回投与（アセナピン 5-10 mg BID 群）

・オランザピン 5 ~ 20 mg 1 日 1 回投与（オランザピン 5-20 mg QD 群）

6 ヶ月間の継続投与試験である本治験は、全被験者が治療を終了するか早期中止するまで継続した。治験を早期脱落した被験者は、資源活用データ（Client Service Receipt Inventory; CSRI）、QOL 評価（Personal Evaluation of Transitions and Treatments; PETiT）及び Clinical Global Impressions - Global

Improvement（CGI-I）の評価を完了するために、本治験で計画された医療施設への来院を継続した。被験者は、治験薬最終投与日（End of Treatment visit）の 7 日後に追跡調査を行った。



被験者数（計画時及び解析時）

計画時

・A7501013 試験を完了し、治療が有益であった適格な被験者を A7501014 試験に組み入れた

解析時

・組入れ：196 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 86 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 110 名）

・All-Subjects-Treated group（AST 集団）：195 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 85 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 110 名）

・Intent-to-treat group（ITT 集団）: 193 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 83 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 110 名）

被験者数の設定根拠

被験者数は、A7501013 試験を完了し、本治験を継続する被験者の人数とした。

対象及び選択・除外基準

選択基準

1) 本治験の説明を受けた後、治験への参加について自由意思による同意取得を文書により取得できる。同意能力を欠く被験者は、合法的に認められた代理人が文書による同意を行い、本治験への参加意思を被験者から確認できる場合は、本治験に参加することができる
2) A7501013 試験を完了し、治療を継続することにより被験者に有益だと治験責任医師が判断した
3) A7501013 試験での治験薬の服薬コンプライアンスの程度が許容できると治験責任医師が判断した
4) 本治験に参加するにあたり、A7501013 試験での全人口統計学データ及び選択基準が変化していない

除外基準

1) 安全性評価又は有効性評価の解釈を妨げるような臨床的に明らかな不安定でコントロール不良の疾患がある（腎臓、肝臓、内分泌、呼吸器、心血管、血液、免疫、脳血管系疾患、Body Mass Index（BMI）が 18.5 未満又は 35 より大きい、悪性腫瘍など）と治験責任医師が判断した

2) 臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、心電図に、安全性評価又は有効性評価の解釈を妨げるような臨床的に明らかな異常があると治験責任医師が判断した
3) 投与終了時／A7501013 試験の Day 182 又は A7501014 試験ベースライン時に血清妊娠検査が陽性であるか授乳中である。又は治験期間中に妊娠を希望している
4) 高用量のベンゾジアゼピンでの治療が必要である（高用量 : 1 日 4 mg 以上のロラゼパム又は等価な薬剤）
5) 治験責任医師が本治験への参加を不適当と判断した
6) 自傷行為又は他者を傷つける恐れがある
7) スクリーニング時の InterSePT Scale for Suicidal Thinking-Modified（ISST-modified）の項目 7、10、11 のいずれかが 2 点である

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 5 mg（ロット番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]ほか）
・アセナピン 10 mg（ロット番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] ほか）
・アセナピンプラセボ：（ロット番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]ほか）
・オランザピン 5 mg：（ロット番号　不明）
・オランザピン 10 mg：（ロット番号　不明）
・オランザピン 5 mg プラセボ：（ロット番号　不明）
・オランザピン 10 mg プラセボ：（ロット番号　不明）

剤型

・アセナピン 5 mg、10 mg、アセナピンプラセボはいずれも見分けがつかない舌下錠で、[redacted]以内に崩壊する
・オランザピン 5 mg とオランザピン 5 mg プラセボは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 とオランザピン 10 mg プラセボはいずれも見分けがつかないフィルムコート錠

投与量

A7501014 試験での投与群割付後からの治験薬の投与スケジュールを以下に示した。

Group	Drug	Dosage Form	Starting Dose	Dose Range	Duration
1	アセナピン	Fast dissolving tablets	End of treatment dose in previous trial	5-10 mg SL BID	26 weeks
2	オランザピン	Film-coated Tablets		5-20 mg PO QD	

Source: CSR Table 2
BID=1 日 2 回投与、PO=経口投与、QD=1 日 1 回投与、SL=舌下投与

二重盲検投与期での投与方法はダブルダミー法を採用した。二重盲検投与期で投与群に割り付けた全ての被験者は、Day 1 の朝から治験薬の服用を開始した。各被験者が服用する 1 日用量は、3 錠の経口フィルムコート錠（オランザピン 5 mg 錠、オランザピン 10 mg 錠、又はそのプラセボ）と、1 錠の速崩性舌下錠（アセナピン 5 mg 錠、アセナピン 10 mg 錠、又はそのプラセボ）の組合せで構成された。経口フィルムコート錠は 1 日 1 回、おおよそ午前 9 時に服用した。速崩性舌下錠は 1 日 2 回、おおよそ午前 9 時と午後 9 時に服用した。治験薬は自己投与することとし、その補助を介護者が行った。経口フィルムコート錠は、水と一緒に服用した。速崩性舌下錠又はそのプラセボは経口フィルムコート錠の 5 分後に服用した。速崩性舌下錠は被験者

の舌の下に置き、薬剤が崩壊するまで飲み込まないよう指導された。服用後少なくとも 10 分間は食事、水、喫煙を禁止した。
治験責任医師は、A7501013 試験の Day 182（A7501014 試験ベースライン時）及び各来院の後に、薬剤の調剤及び該当する場合は用量変更のために音声自動応答（Interactive Voice Response System; IVRS）システムを使用した。用量は、治験責任医師の判断でのみ変更可能であった。用量変更は、被験者の来院時に被験者の症状及び忍容性に基づいて判断した。ただし、容認し得ない有害事象が発生した緊急の場合には来院を待たずに用量を変更することができた。

治療期間

二重盲検投与期間：1 年間（A7501013 試験の 6 ヶ月間を含む）

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

・陰性症状評価尺度（Negative Symptom Assessment; NSA）合計スコアの A7501013 試験ベースライン時から Week 52 の変化量

副次評価項目

・Clinical Global Impressions - Severity of Ilness（CGI-S）
・CGI-I
・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）及びサブスケール（陽性症状、陰性症状、総合精神病理））
・体重
・QOL 尺度（Quality of life scale; QLS）
・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）
・Cognitive function scale（CogFu）
・Central Nervous System（CNS）Vital Signs Neurocognitive Test Battery
・PETiT
・Level of Function（LOF）Scale
・Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire（Q-LES-Q）
・資源活用データ（CSRI）を用い、探索的評価項目として評価した

安全性

・併用薬の使用
・有害事象のモニタリング
・体重
・腹囲
・BMI
・メタボリックシンドロームの有無
・バイタルサイン（心拍数、血圧及び呼吸数）
・身体所見
・心電図

・糖代謝指標（HbA1c、脂質パネルを含む）、プロラクチンなどの臨床検査値（血液学的検査及び生化学検査）
・眼科検査（可能な施設）
・錐体外路症状 ; 簡約版錐体外路症状評価尺度（Extrapyramidal Symptom Rating Scale-Abbreviated; ESRS-A）を用いて評価した

統計手法

有効性に関する主要評価項目

主要評価項目は、NSA 合計スコアの A7501013 試験ベースライン時から Week 52 の変化量とした。本解析では、反復測定データに対する混合効果モデル（mixed model for repeated measures; MMRM）解析を用いてオランザピンとアセナピンを比較した。本モデルの従属変数は、A7501013 試験ベースライン時から各来院時までの NSA スコアの変化量であった。共変量は、治療効果、治験実施施設、来院、来院と治療の交互作用並びに A7501013 試験ベースライン時の NSA 合計スコア及び陰性症状の持続期間（2 水準：2 年未満、2 年以上）であった。治験実施施設と治療の交互作用を確認したが、有意な場合にのみ結果を示した。Type III の平方和を用いて、主効果及び交互作用の双方を検定した。さらに、脱落の感度を、治療効果及び治験実施施設並びに A7501013 試験ベースライン時の NSA 合計スコア及び陰性症状の持続期間を共変量として共分散分析（Analysis of Covariance; ANCOVA）により検討した。Last Observation Carried Forward（LOCF）データ及び Observed Case（OC）データの双方を対象に実施した。被験者数が少数の施設ではデータを併合して解析を行った。

有効性に関する主要な副次評価項目

主要な副次評価項目は、QLS 合計スコアの A7501013 試験ベースライン時から Week 52 の変化量とした。本解析も、MMRM 解析を用いて実施した。本モデルの共変量は、治療効果、治験実施施設、来院、来院と治療の交互作用並びに A7501013 試験ベースライン時の QLS 合計スコア及び 2 水準の陰性症状持続期間であった。治療効果、治験実施施設並びに A7501013 試験ベースライン時の QLS 合計スコア及び A7501013 試験ベースライン時での陰性症状持続期間（2 水準）を共変量として、ANCOVA を用いて解析した。LOCF データ及び OC データの双方を対象に実施した。被験者数が少数の施設では主要解析と同様にデータを併合して解析を行った。

体重の A7501013 試験ベースライン時から Day 182 の変化量は、A7501013 試験の主要な副次評価項目としており、本治験（A7501014 試験）でも体重の A7501013 試験ベースライン時から Week 52 の変化量に特に着目した。体重変化量も MMRM で解析した。

有効性に関するその他の副次評価項目

その他の副次評価項目は、連続変数（PANSS 合計スコア、サブスケール及び Marder 因子）、NSA 全般スコア及び因子別スコア、QLS 下位尺度スコア、体重の A7501013 試験ベースライン時からの変化量、CDSS、CNS Vital Sign Neurocognitive Test Battery、CogFu、LOF、PETiT、Q-LES-Q）、順位変数（CGI-S、CGI-I）及び 2 分変数（「著明改善」及び「中等度改善」と定義した CGI-I レスポンダー）とした。連続変数及び順位変数は、A7501013 試験ベースライン時から各来院時及び最終評価時点までの変化量として報告した。MMRM 及び／又は ANCOVA を用いて統計学的有意性を検定した。CGI-I レスポンダーは、来院別に作表し、陰性症状持続期間で層別化して Cochran-Mantel-Haenzsel（CMH）のカイ二乗検定を用いて解析した。

安全性

治験薬投与後に発現した有害事象及び重篤な有害事象に関する治験責任医師の用語は、医薬規制用語集（MedDRA）の基本語に変換した。治験薬投与後に発現した有害事象及び重篤な有害事象を標準的な表に要約し、記述的に解析した。予め定義した基準を用いて、臨床検査値の顕著な異常及び臨床的に重要な変化を定義した。治験中に臨床的に重要な臨床検査値の変化が認められた被験者及び測定値が基準範囲以上又は以下に変化した被験者の割合を投与群別に要約した。記述統計量を用いて、A7501013 試験ベースライン時の臨床検査値、最終評価時点の臨床検査値及び臨床検査値の A7501013 試験ベースライン時からの変化量を投与群別に要約した。身体所見の有害な変化並びにバイタルサイン、体重、BMI 及び腹囲の臨床的に重要な変化を投与群別に要約し、記述的に解析した。メタボリックシンドロームの診断に関する National Cholesterol Education Program の Adult Treatment Panel III（NCEP ATP III）の基準に該当すると評価された被験者の例数及び割合を投与群別に要約した。錐体外路症状（パーキンソニズム、ジストニア、ジスキネジア及びアカシジアの各尺度並びに CGI 尺度）のデータは、投与群別に作表し、記述統計量により要約した。

中間解析

本治験では、中間解析を行わなかった。

計画の変更

治験依頼者を [redacted] 及び Organon から、Organon のみに変更した（Amendment 2）。

主要な有効性評価項目の解析手法を、LOCF 法を用いた ANCOVA から MMRM 解析に変更した。変更の理由は、過去のアセナピンの治験での欠測値のパターンが完全にランダム（missing was not completely at random; MCAR）ではなかったためである（Amendment 3）。

要約-結論

2.7.6.59.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.59-1に示した。同意取得した 196 名についてスクリーニングし、86 名がアセナピンを、110 名がオランザピンを継続した。二重盲検投与期を完了した被験者はアセナピン 5-10 mg BID 群 66.3%（57/86 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 80.9%（89/110 名）であった。

両投与群で、中止理由は有害事象によるもの（アセナピン 5-10 mg BID 群：8.1%（7/86 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 : 3.6%（4/110 名））、同意撤回によるもの（アセナピン 5-10 mg BID 群 : 3.5%（3/86 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 : 4.5%（5/110 名））、その他（アセナピン 5-10 mg BID 群：18.6%（16/86 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群：9.1%（10/110 名））が多かった。有害事象により中止した被験者のうち、統合失調症に関する有害事象により中止した被験者はアセナピン 5-10 mg BID 群で 5.8%（5/86 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 0.9%（1/110 名）であった。

その他の理由により中止した被験者のうち､治験薬の使用期限によるもの(アセナピン 5-10 mg BID 群：11/16 名、オランザピン 5-20 mg QD 群：8/10 名）が多かった。盲検化されたオランザピンの製造者の問題により、施設搬入済みの治験薬の使用期限である 20[redacted] 年 [redacted] 月までに新たな治験薬の搬入をすることができなかった。そのため、予定されていた治験終了日（20[redacted]年 [redacted] 月）を数週間早め、20[redacted] 年 [redacted] 月までに該当する全ての被験者の治験を終了する必要があった。被験者は、20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日までに報告を受け、施設は EC 又は IRB への通知を指示された。治験薬の使用期限により中止した 19 名の被験者は、少なくとも 322 日間の治療を受けた。

表 2.7.6.59-1 被験者の内訳

Subject Disposition	アセナピン 5-10 mg BID	オランザピン 5-20 mg QD	全被験者
Subjects screened			196
Randomized subjects	86	110	196
All Subjects Treated	85	110	195
Intent-to-treat	83	110	193
Withdrawn during double-blind, n(%)	29 (33.7)	21 (19.1)	50 (25.5)
Adverse event	7 (8.1)	4 (3.6)	11 (5.6)
AE due to disease under study	5 (5.8)	1 (0.9)	6 (3.1)
Lack of efficacy	2 (2.3)	2 (1.8)	4 (2.0)
Withdrew consent	3 (3.5)	5 (4.5)	8 (4.1)
Lost to follow-up	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
Other	16 (18.6)	10 (9.1)	26 (13.3)
Completed double-blind, n(%)	57 (66.3)	89 (80.9)	146 (74.5)

Source: CSR Table 4
Subjects screened：被験者識別番号を付与された被験者
Randomized subjects：無作為割付された被験者
All Subjects Treated：二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服用した被験者
Intent-to-treat：A7501014 の二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服用し、ベースライン以降に 1 回以上 NSA 評価を実施した無作為割付された被験者
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

2.7.6.59.1.1 治験期間中の被験者の盲検解除

治験期間中に 2 名の被験者の盲検を解除した。盲検を解除した被験者の内訳を表 2.7.6.59-2に示した。各被験者の盲検は、Organon の医薬安全調査部が重篤な有害事象を当局に報告する目的で解除し、治験チーム及び治験責任医師には盲検化されたままであった。これらの被験者に関するデータは全て適切なデータセットに含めた。

表 2.7.6.59-2 A7501014 試験で盲検を解除した被験者の内訳

Patient Number	Gender/ Age	Treatment	Clinical term	Preferred term	SOC term	Outcome
10271006	F/54	アセナピン 5-10 mg BID	Hyponatraemia	Hyponatraemia	Metabolism and Nutritional Disorders	Recovered
10641004	M/53	オランザピン 5-20 mg QD	Gastritis	Gastritis	Gastrointestinal Disorders	Recovered

Source: CSR Table 5

A7501014 試験治験実施計画書から逸脱した被験者はいなかった。A7501013 試験中に選択基準、除外基準から逸脱し、A7501014 試験に組み入れられた被験者を表 2.7.6.59-3に示した。

表 2.7.6.59-3 A7501013 試験で選択／除外基準から逸脱した被験者の内訳（A7501014 試験 AST 集団）

Subject does not meet:	アセナピン 5-10 mg BID n	オランザピン 5-20 mg QD n	Subject Numbers
Inclusion Criterion 7	1	1	10221007, 10571013
Exclusion Criterion 2	2	2	10601007, 11091005, 11091003, 11091011
Exclusion Criterion 5	0	1	10291007
Exclusion Criterion 9	1	1	10171005, 10171009
Exclusion Criterion 10	4	3	10151013, 10171001, 10181008, 10221007, 10161002, 10181013, 10291002
Exclusion Criterion 21	1	1	10601007, 11091005
Exclusion Criterion 24	2	1	10171005, 10221007, 10291007
Exclusion Criterion 25	0	1	10291007

Source: CSR Table 6
選択基準・除外基準は、A7501013 試験を参照

2.7.6.59.2 人口統計学的特性

AST 集団の A7501013 試験ベースライン時の人口統計学的特性を表 2.7.6.59-4に示した。

A7501014 試験に参加した被験者 195 名の平均年齢は 43.9 歳（最小値 18 歳、最大値 80 歳）であった。最も人数が多かった年齢区分は両群とも 18 ~ 64 歳で、65 歳以上はアセナピン 5-10 mg BID 群で 1.2%（1/85 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 1.8%（2/110 名）であった。全体の性別は、女性が 23.1%（45/195 名）、男性が 76.9%（150/195 名）であった。全体の体重の平均値は、84.2 kg（最小値 49 kg、最大値 188 kg）で BMI の平均値は 28.3 kg/m^2（最小値 18 kg/m^2、最大値 55 kg/m^2）であった。年齢、人種、体重、BMI、結婚歴、学歴の分布は 2 群間で類似していた。

表 2.7.6.59-4 A7501013 試験ベースライン時の人口統計学的特性（AST 集団）

Characteristics	アセナピン 5-10 mg BID N=85	オランザピン 5-20 mg QD N=110	全被験者 N=195
Sex, n(%)	85	110	195
Male	67 (78.8)	83 (75.5)	150 (76.9)
Female	18 (21.2)	27 (24.5)	45 (23.1)
Premenarchal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Premenopausal	8 (44.4)	16 (59.3)	24 (53.3)
Postmenopausal (for at least one year)	10 (55.6)	11 (40.7)	21 (46.7)
Race, n(%)	85	110	195
Caucasian	46 (54.1)	55 (50.0)	101 (51.8)
Black	27 (31.8)	44 (40.0)	71 (36.4)
Asian	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
Other	11 (12.9)	11 (10.0)	22 (11.3)
Age category, n(%)	85	110	195
< 18 years	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18 - 64 years	84 (98.8)	108 (98.2)	192 (98.5)
>=65 years	1 (1.2)	2 (1.8)	3 (1.5)
Age (years), n	85	110	195
Mean (SD)	44.4 (10.56)	43.5 (11.03)	43.9 (10.81)
Median	45	46	46
Range	23, 67	18, 80	18, 80
Weight (kg), n	85	110	195
Mean (SD)	84.7 (20.78)	83.8 (16.77)	84.2 (18.57)
Median	80	80.7	80.4
Range	49, 188	54, 124	49, 188
BMI (kg/m^2), n	85	110	195
Mean (SD)	28.0 (5.78)	28.5 (5.47)	28.3 (5.60)
Median	26.9	28.3	28
Range	18, 55	18, 44	18, 55
Handedness, n(%)	85	110	195
Left	7 (8.2)	17 (15.5)	24 (12.3)
Right	78 (91.8)	93 (84.5)	171 (87.7)
Current marital status, n(%)	85	110	195
Married	11 (12.9)	9 (8.2)	20 (10.3)
Widowed	3 (3.5)	1 (0.9)	4 (2.1)
Divorced	9 (10.6)	19 (17.3)	28 (14.4)
Separated	3 (3.5)	5 (4.5)	8 (4.1)
Never married	59 (69.4)	76 (69.1)	135 (69.2)
Education, n(%)	85	110	195
Elementary school (up to 8 years)	16 (18.8)	24 (21.8)	40 (20.5)
High school/secondary school (up to 12 years)	48 (56.5)	66 (60.0)	114 (58.5)
University or higher (13 or higher)	21 (24.7)	20 (18.2)	41 (21.0)
Family history of coronary artery disease, n(%)	85	110	195
Yes	24 (28.2)	21 (19.1)	45 (23.1)
No	52 (61.2)	76 (69.1)	128 (65.6)
Unknown	9 (10.6)	13 (11.8)	22 (11.3)
Family history of diabetes, n(%)	85	110	195
Yes	23 (27.1)	38 (34.5)	61 (31.3)
No	54 (63.5)	65 (59.1)	119 (61.0)
Unknown	8 (9.4)	7 (6.4)	15 (7.7)

Source: CSR Table 7

SD：標準偏差

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

ホルモン状態に関する事項は女性の被験者を対象とした

試験ベースライン時の統合失調症の既往歴を表 2.7.6.59-5に示した。

全体の 83.1%（162/195 名）は I 軸又は II 軸の精神疾患の既往歴がなかった。精神疾患の既往歴の分布は、2 群間で類似していた。両群とも、直近で診断された精神疾患のうち妄想型統合失調症（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 295.30））と診断された患者が多く、全体では 65.6%（128 名/195 名）であった。統合失調症以外の I 軸又は II 軸の精神疾患を併発していた被験者の分布も 2 群間で類似していた。

また、統合失調症の病歴の要約を表 2.7.6.59-6に示した。

表 2.7.6.59-5 A7501013 試験ベースライン時の統合失調症の既往歴（AST 集団）

Psychiatric Diagnosis	アセナピン 5-10 mg BID N=85 n (%)	オランザピン 5-20 mg QD N=110 n (%)	全被験者 N=195 n (%)
Current diagnosis			
Schizophrenia, of the paranoid type (DSM-IV 295.30)	56 (65.9)	72 (65.5)	128 (65.6)
Schizophrenia, disorganized type (DSM-IV 295.10)	3 (3.5)	5 (4.5)	8 (4.1)
Schizophrenia, catatonic type (DSM-IV 295.20)	1 (1.2)	1 (0.9)	2 (1.0)
Schizophrenia, undifferentiated type (DSM-IV 295.90)	16 (18.8)	14 (12.7)	30 (15.4)
Schizophrenia, residual type (DSM-IV 295.60)	9 (10.6)	18 (16.4)	27 (13.8)
Schizoaffective disorder (DSM-IV 295.70)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other Axis I and Axis II disorders			
No current disorder	83 (97.6)	107 (97.3)	190 (97.4)
Any current disorder	2 (2.4)	3 (2.7)	5 (2.6)
Alcohol abuse	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
Antisocial personality disorder	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
Anxiety	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
Panic disorder with agoraphobia	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
Self esteem decreased	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)

Source: CSR Table 8
現在の精神疾患は『継続』と判定された疾患とした
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 2.7.6.59-6 A7501013 試験ベースライン時の統合失調症病歴（AST 集団）

Schizophrenia Diagnosis	アセナピン 5-10 mg BID N=85	オランザピン 5-20 mg QD N=110	全被験者 N=195
Number of hospitalizations within the past year for schizophrenia, n (%)			
Unknown	0 (0.0)	2 (1.8)	2 (1.0)
None	74 (87.1)	95 (86.4)	169 (86.7)
1	6 (7.1)	8 (7.3)	14 (7.2)
2 to 3	3 (3.5)	5 (4.5)	8 (4.1)
4+	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.0)
Duration of most recent hospitalization (days)			
n	20	35	55
Mean (SD)	114.7 (250.07)	31.1 (57.66)	61.5 (160.45)
Range	8, 879	2, 352	2, 879
Number of suicide attempts, n (%)			
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
None	69 (81.2)	91 (82.7)	160 (82.1)
Any	16 (18.8)	19 (17.3)	35 (17.9)
1	10 (62.5)	11 (57.9)	21 (60.0)
2 to 3	4 (25.0)	7 (36.8)	11 (31.4)
4+	2 (12.5)	1 (5.3)	3 (8.6)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Classification of longitudinal course, n (%)			
Single episode, partial remission	6 (7.1)	14 (12.7)	20 (10.3)
With prominent negative symptoms	6 (7.1)	14 (12.7)	20 (10.3)
Without prominent negative symptoms	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Single episode, full remission	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Episodic w/interepisodic residual symptoms	35 (41.2)	39 (35.5)	74 (37.9)
With prominent negative symptoms	35 (41.2)	38 (34.5)	73 (37.4)
Without prominent negative symptoms	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
Episodic w/no interepisodic residual symptoms	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
Continuous	43 (50.6)	57 (51.8)	100 (51.3)
With prominent negative symptoms	43 (50.6)	57 (51.8)	100 (51.3)
Without prominent negative symptoms	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other or unspecified pattern	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Duration of predominant, persistent negative symptoms, n (%)			
< 1 year	5 (5.9)	5 (4.5)	10 (5.1)
1 to < 2 years	14 (16.5)	20 (18.2)	34 (17.4)
2 to 5 years	17 (20.0)	18 (16.4)	35 (17.9)
> 5 years	49 (57.6)	67 (60.9)	116 (59.5)

Source: CSR Table 9

SD：標準偏差

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

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.59-7に示した。平均治療期間はアセナピン 5-10 mg BID 群で 340.7 日間、オランザピン 5-20 mg QD 群で 352.2 日間であった。治療期間を通じて 1 日平均投与量はアセナピン 5-10 mg BID 群で 16.0 mg、オランザピン 5-20 mg QD 群で 14.8 mg であった。

表 2.7.6.59-7 治験薬の曝露状況（AST 集団）

Exposure	アセナピン 5-10 mg BID N=85	オランザピン 5-20 mg QD N=110
Number of days exposed		
Total (subjects × days)	28957	38746
Mean (SD)	340.7 (47.03)	352.2 (36.83)
Median	363.0	364.0
Range	181, 389	192, 393
Total daily dose (mg/day)		
Mean (SD)	16.0 (4.26)	14.8 (4.32)
Median	18.7	14.8
Modal	20.0	20.0
Range	8, 21	5, 20

Source: CSR Table 10
SD：標準偏差
Modal：the mode of the subjects' modes
アセナピンの 1 日用量：10 ~ 20 mg、オランザピンの 1 日用量：5 ~ 20 mg

治験期間中に使用した併用薬の 3 区分（二重盲検期開始前、A7501013 試験ベースライン時から Day 28、Day 28 から最終評価時点）ごとの一覧を表 2.7.6.59-8に示した。

表 2.7.6.59-8 抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定剤の前治療薬又は併用薬の一覧（AST 集団）

Medication category	アセナピン 5-10 mg BID N=85	オランザピン 5-20 mg QD N=110
PRIOR USE		
Anti-psychotic	84 (98.8)	107 (97.3)
Anti-depressant	18 (21.2)	22 (20.0)
Mood stabilizers	20 (23.5)	25 (22.7)
IN-TREATMENT USE		
Anti-psychotic	74 (87.1)	95 (86.4)
--Baseline to 28 days	68 (80.0)	94 (85.5)
--After 28 days	32 (37.6)	32 (29.1)
Anti-depressant	20 (23.5)	20 (18.2)
--Baseline to 28 days	7 (8.2)	5 (4.5)
--After 28 days	6 (7.1)	3 (2.7)
Mood stabilizers	26 (30.6)	36 (32.7)
--Baseline to 28 days	16 (18.8)	21 (19.1)
--After 28 days	15 (17.6)	18 (16.4)

Source: CSR Table 11
被験者が抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定剤を使用した場合、その被験者は 3 つの薬剤それぞれに集計された

2.7.6.59.3 有効性の評価

有効性評価にはITT集団を用いた。ITT集団は、A7501014試験で治験薬を1回以上服用し、A7501013試験ベースライン時以降のNSA合計スコアの評価を1回以上実施した被験者とした。

2.7.6.59.3.1 有効性解析対象集団

A7501013試験を完了し、A7501014試験に組み入れられた被験者は196名（アセナピン5-10 mg BID群86名、オランザピン5-20 mg QD群110名）であった。このうち、ITT集団は193名（アセナピン5-10 mg BID群83名、オランザピン5-20 mg QD群110名）であった。

A7501014試験に組み入れられたアセナピン5-10 mg BID群の3名をITT集団から除外した。除外理由は、A7501014試験で治験薬を服用しなかったため（1名）、A7501014試験でベースライン時以降のNSAの評価を受けていないため（2名）であった。

2.7.6.59.3.2 主要評価項目

NSA合計スコアMMRM解析の結果を表 2.7.6.59-9に示した。

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

表 2.7.6.59-9 NSA 合計スコアの A7501013 試験ベースライン時からの変化量の MMRM 解析（ITT 集団）

Visit	アセナピン 5-10 mg BID N=83	オランザピン 5-20 mg QD N=110
Change from Baseline to Week 1, n	82	107
LS mean Change (SE)	-2.3 (0.50)	-2.0 (0.43)
p-value	0.6077	-
Change from Baseline to Week 2, n	83	105
LS mean Change (SE)	-4.6 (0.64)	-3.0 (0.56)
p-value	0.0553	-
Change from Baseline to Week 3, n	80	107
LS mean Change (SE)	-6.1 (0.79)	-5.5 (0.69)
p-value	0.5416	-
Change from Baseline to Week 4, n	81	101
LS mean Change (SE)	-7.2 (0.89)	-6.0 (0.77)
p-value	0.3167	-
Change from Baseline to Week 6, n	80	101
LS mean Change (SE)	-8.7 (0.86)	-7.3 (0.75)
p-value	0.2110	-
Change from Baseline to Week 8, n	74	98
LS mean Change (SE)	-10.5 (0.98)	-7.8 (0.85)
p-value	0.0339	-
Change from Baseline to Week 12, n	68	94
LS mean Change (SE)	-10.8 (1.04)	-7.7 (0.90)
p-value	0.0258	-
Change from Baseline to Week 16, n	68	89
LS mean Change (SE)	-12.3 (1.09)	-9.4 (0.94)
p-value	0.0447	-
Change from Baseline to Week 20, n	71	88
LS mean Change (SE)	-12.0 (1.15)	-10.1 (1.00)
p-value	0.2108	-
Change from Baseline to Week 26, n	58	76
LS mean Change (SE)	-12.2 (1.26)	-10.4 (1.09)
p-value	0.2786	-
Change from Baseline to Week 30, n	69	90
LS mean Change (SE)	-13.9 (1.28)	-10.2 (1.11)
p-value	0.0285	-
Change from Baseline to Week 34, n	67	87
LS mean Change (SE)	-14.1 (1.30)	-10.4 (1.13)
p-value	0.0323	-
Change from Baseline to Week 38, n	61	84
LS mean Change (SE)	-14.0 (1.30)	-11.0 (1.13)
p-value	0.0893	-
Change from Baseline to Week 42, n	61	85
LS mean Change (SE)	-14.9 (1.33)	-11.2 (1.15)
p-value	0.0321	-
Change from Baseline to Week 46, n	59	82
LS mean Change (SE)	-14.6 (1.38)	-11.4 (1.19)
p-value	0.0726	-
Change from Baseline to Week 52, n	51	79
LS mean Change (SE)	-15.8 (1.48)	-11.0 (1.27)
p-value	0.0148	-
Overall		
LS mean Change (SE)	-10.9 (0.88)	-8.4 (0.76)
p-value	0.0320	-

Source: CSR Table 12

SE：標準誤差

投与群、治験実施施設、観察時、観察時の治療を固定効果とし、ベースライン値及び陰性症状持続期間を共変量としたモデルに基づいて算出した

p 値はアセナピン群とオランザピン群の最小二乗平均の変化量の差に基づいて算出した

2.7.6.59.3.3 副次評価項目

Negative Symptoms Assessment 全般スコア

NSA 全般スコアの MMRM 解析の結果を表 2.7.6.59-10に示した。

Week 52 のアセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群の NSA 全般スコアの A7501013 試験ベースライン時からの変化量に統計的に有意な差は見られなかった（p = 0.1255）。各群の A7501013 試験ベースライン時からの経時的変化量も同程度であった。

表 2.7.6.59-10 NSA 全般スコアの A7501013 試験ベースライン時からの変化量の MMRM 解析（ITT 集団）

Visit	アセナピン 5-10 mg BID N=83	オランザピン 5-20 mg QD N=110
Change from Baseline to Week 1, n	82	107
LS mean Change (SE)	-0.1 (0.05)	-0.1 (0.05)
p-value	0.5613	—
Change from Baseline to Week 2, n	83	105
LS mean Change (SE)	-0.2 (0.06)	-0.2 (0.05)
p-value	0.8077	—
Change from Baseline to Week 3, n	80	107
LS mean Change (SE)	-0.4 (0.08)	-0.4 (0.07)
p-value	0.7033	—
Change from Baseline to Week 4, n	81	101
LS mean Change (SE)	-0.5 (0.08)	-0.4 (0.07)
p-value	0.6702	—
Change from Baseline to Week 6, n	80	101
LS mean Change (SE)	-0.6 (0.08)	-0.5 (0.07)
p-value	0.5088	—
Change from Baseline to Week 8, n	74	98
LS mean Change (SE)	-0.8 (0.09)	-0.6 (0.07)
p-value	0.1621	—
Change from Baseline to Week 12, n	68	94
LS mean Change (SE)	-0.7 (0.09)	-0.6 (0.08)
p-value	0.4158	—
Change from Baseline to Week 16, n	68	89
LS mean Change (SE)	-0.8 (0.09)	-0.8 (0.08)
p-value	0.4274	—
Change from Baseline to Week 20, n	71	88
LS mean Change (SE)	-0.8 (0.10)	-0.9 (0.09)
p-value	0.4344	—
Change from Baseline to Week 26, n	58	76
LS mean Change (SE)	-0.9 (0.10)	-1.0 (0.09)
p-value	0.5278	—
Change from Baseline to Week 30, n	69	90
LS mean Change (SE)	-1.0 (0.11)	-0.9 (0.09)
p-value	0.6017	—
Change from Baseline to Week 34, n	67	87
LS mean Change (SE)	-1.0 (0.11)	-0.9 (0.09)
p-value	0.7770	—
Change from Baseline to Week 38, n	61	84
LS mean Change (SE)	-1.0 (0.11)	-0.9 (0.09)
p-value	0.6974	—

Visit	アセナピン 5-10 mg BID N=83	オランザピン 5-20 mg QD N=110
Change from Baseline to Week 42, n	61	85
LS mean Change (SE)	-1.0 (0.11)	-0.9 (0.09)
p-value	0.6867	―
Change from Baseline to Week 46, n	59	82
LS mean Change (SE)	-1.1 (0.12)	-0.9 (0.10)
p-value	0.2740	―
Change from Baseline to Week 52, n	51	79
LS mean Change (SE)	-1.2 (0.12)	-0.9 (0.10)
p-value	0.1255	―
overall		
LS mean Change (SE)	-0.7 (0.07)	-0.7 (0.06)
p-value	0.5302	―

Source: CSR Table 14
SE：標準誤差
投与群、治験実施施設、観察時、観察時の治療を固定効果とし、ベースライン値及び陰性症状持続期間を共変量としたモデルに基づいて算出した
p 値はアセナピン群とオランザピン群の最小二乗平均の変化量の差に基づいて算出した

Clinical Global Impressions - Severity of Illness

CGI-S スコアの MMRM 解析の結果、Week 52 のアセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群の CGI-S スコアの A7501013 試験ベースライン時からの変化量に統計的に有意な差は見られなかった（p = 0.2551）。

Clinical Global Impressions - Global Improvement

CGI-I レスポンダーを、CGI-I で“著明改善”又は“中等度改善”が得られた被験者と定義した。Week 52 での LOCF データでは 2 群間に統計学的に有意な差はなく（p = 0.1986）、Week 16 のアセナピン群の有意な上昇を除き、試験期間中のどの時点でも同様であった。これらの結果は、OC データでも同様であった。

PANSS 合計スコア

PANSS 合計スコアの MMRM 解析の結果を表 2.7.6.59-11に示した。

Week 52 のアセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群の PANSS 合計スコアの A7501013 試験ベースライン時からの変化量は、陰性症状の持続期間が 2 年以上か 2 年未満かに関わらず、統計的に有意な差はなかった（p = 0.6710）。各群の A7501013 試験ベースライン時からの経時的変化量も同程度であった。

表 2.7.6.59-11 PANSS 合計スコアの A7501013 試験ベースライン時からの変化量の MMRM 解析（ITT 集団）

Visit	アセナピン 5-10 mg BID N = 83	オランザピン 5-20 mg QD N = 110
Change from Baseline to Week 2, n	83	103
LS mean Change (SE)	-5.3 (0.84)	-4.9 (0.73)
p-value	0.7479	―
Change from Baseline to Week 4, n	81	98
LS mean Change (SE)	-8.2 (1.09)	-8.3 (0.96)
p-value	0.9511	―
Change from Baseline to Week 8, n	74	98
LS mean Change(SE)	-12.1 (1.14)	-10.0 (0.98)
p-value	0.1508	―
Change from Baseline to Week 12, n	68	93
LS mean Change (SE)	-13.7 (1.18)	-10.8 (1.01)
p-value	0.0558	―
Change from Baseline to Week 16, n	67	89
LS mean Change (SE)	-13.9 (1.24)	-12.4 (1.06)
p-value	0.3338	―
Change from Baseline to Week 20, n	71	88
LS mean Change (SE)	-14.4 (1.36)	-13.3 (1.17)
p-value	0.5413	―
Change from Baseline to Week 26, n	58	75
LS mean Change (SE)	-15.4 (1.49)	-15.0 (1.29)
p-value	0.8248	―
Change from Baseline to Week 30, n	69	91
LS mean Change (SE)	-15.4 (1.47)	-15.1 (1.28)
p-value	0.8631	―
Change from Baseline to Week 34, n	67	87
LS mean Change(SE)	-13.7 (1.54)	-14.6 (1.34)
p-value	0.6419	―
Change from Baseline to Week 38, n	61	84
LS mean Change (SE)	-15.2 (1.56)	-15.0 (1.35)
p-value	0.9339	―
Change from Baseline to Week 42, n	61	85
LS mean Change (SE)	-15.5 (1.54)	-14.4 (1.32)
p-value	0.5739	―
Change from Baseline to Week 46, n	59	82
LS mean Change (SE)	-16.5 (1.55)	-16.1 (1.34)
p-value	0.8647	―
Change from Baseline to Week 52, n	51	79
LS mean Change(SE)	-16.9 (1.59)	-16.0 (1.36)
p-value	0.6710	―
Overall		
LS mean Change (SE)	-13.6 (1.12)	-12.8 (0.96)
p-value	0.5834	―

Source: CSR Table 18

投与群、治験実施施設、観察時、観察時の治療を固定効果とし、ベースライン値及び陰性症状持続期間を共変量としたモデルに基づいて算出した

p 値はアセナピン群とオランザピン群の最小二乗平均の変化量の差に基づいて算出した

PANSS Marder 陰性症状因子

PANSS Marder 陰性症状因子の MMRM 解析の結果を表 2.7.6.59-12に示した。

Week 52 の PANSS Marder 陰性症状因子の A7501013 試験ベースライン時からの変化量はアセナピン 5-10 mg BID 群がオランザピン 5-20 mg QD 群に対して統計的に有意に改善した（p = 0.0226）。試験を通した各群の A7501013 試験ベースライン時からの変化量は同程度であり、統計学的有意差はなかった。

LOCF データ及び OC データによる ANCOVA でもこれらと同様に統計学的有意差は認められなかった。OC 解析では、Week 42 でのみアセナピン 5-10 mg BID 群がオランザピン 5-20 mg QD 群に対して有意に改善した（p = 0.0281）。

表 2.7.6.59-12 PANSS Marder 陰性症状因子の A7501013 試験ベースライン時からの変化量の MMRM 解析（ITT 集団）

Visit	アセナピン 5-10 mg BID N=83	オランザピン 5-20 mg QD N=110
Change from Baseline to Week 2, n	83	103
LS mean Change (SE)	-3.0 (0.38)	-2.9 (0.33)
p-value	0.7082	-
Change from Baseline to Week 4, n	81	98
LS mean Change (SE)	-4.5 (0.47)	-4.1 (0.42)
p-value	0.5666	-
Change from Baseline to Week 8, n	74	98
LS mean Change (SE)	-6.0 (0.47)	-5.0 (0.41)
p-value	0.0859	-
Change from Baseline to Week 12, n	68	93
LS mean Change (SE)	-6.5 (0.51)	-5.4 (0.43)
p-value	0.0868	-
Change from Baseline to Week 16, n	67	89
LS mean Change (SE)	-7.3 (0.51)	-6.1 (0.44)
p-value	0.0759	-
Change from Baseline to Week 20, n	71	88
LS mean Change (SE)	-7.7 (0.57)	-6.5 (0.50)
p-value	0.1141	-
Change from Baseline to Week 26, n	58	75
LS mean Change (SE)	-7.9 (0.62)	-7.4 (0.53)
p-value	0.5166	-
Change from Baseline to Week 30, n	69	91
LS mean Change (SE)	-8.6 (0.59)	-8.0 (0.51)
p-value	0.4275	-
Change from Baseline to Week 34, n	67	87
LS mean Change (SE)	-8.2 (0.62)	-7.7 (0.54)
p-value	0.5751	-
Change from Baseline to Week 38, n	61	84
LS mean Change (SE)	-8.6 (0.62)	-7.7 (0.53)
p-value	0.2746	-
Change from Baseline to Week 42, n	61	85
LS mean Change (SE)	-9.2 (0.61)	-7.4 (0.52)
p-value	0.0222	-
Change from Baseline to Week 46, n	59	82
LS mean Change (SE)	-9.2 (0.66)	-8.0 (0.57)
p-value	0.1665	-
Change from Baseline to Week 52, n	51	79
LS mean Change (SE)	-9.6 (0.68)	-7.5 (0.58)
p-value	0.0226	-
Overall		
LS mean Change (SE)	-7.4 (0.46)	-6.4 (0.39)
p-value	0.0989	-

Source: CSR Table 19

投与群、治験実施施設、観察時、観察時の治療を固定効果とし、ベースライン値及び陰性症状持続期間を共変量としたモデルに基づいて算出した

p 値はアセナピン群とオランザピン群の最小二乗平均の変化量の差に基づいて算出した

その他の PANSS Marder 因子

PANSS Marder 陰性症状因子を除く PANSS Marder 因子の LOCF データの解析結果を表 2.7.6.59-13 に示した。

Week 52 の PANSS Marder 陽性症状因子、PANSS Marder 思考解体因子及び PANSS Marder 不安／抑うつ因子について、オランザピン 5-20 mg QD 群とアセナピン 5-10 mg BID 群に統計学的な有意差はなかった（p = 0.1023、p = 0.9405、p = 0.2658）。その他の時点でも、いずれの因子についても 2 群間に有意な差はなかった。OC データでもこれらと同様の結果が得られた。

表 2.7.6.59-13 PANSS Marder 陰性症状因子を除く PANSS Marder 因子の A7501013 試験ベースライン時から Week 52 の変化量のデータ解析（LOCF、ITT 集団）

Visit	アセナピン 5-10 mg BID N=83	オランザピン 5-20 mg QD N=110
PANSS Marder Factor Positive Symptom Score		
Change from Baseline to Week 52, n	83	110
LS mean Change (SE)	-1.9 (0.58)	-2.9 (0.51)
p-value [a)]	0.1023	-
PANSS Marder Factor Disorganized Thought Symptom Score		
Change from Baseline to Week 52, n	83	110
LS mean Change (SE)	-3.7 (0.51)	-3.7 (0.45)
p-value [a)]	0.9405	-
PANSS Marder Factor Hostility/Excitement Symptom Score		
Change from Baseline to Week 52, n	83	110
LS mean Change (SE)	0.3 (0.26)	-0.3 (0.23)
p-value [a)]	0.0661	-
PANSS Marder Factor Anxiety/Depression Symptom Score		
Change from Baseline to Week 52, n	83	110
LS mean Change (SE)	-0.9 (0.30)	-1.3 (0.26)
p-value [a)]	0.2658	-

Source: CSR Table 20

a) 投与群及び統合した治験実施施設を固定効果とし、ベースライン値及び陰性症状持続期間を共変量とした ANCOVA モデルに基づいて算出した

p 値はアセナピン群とオランザピン群の最小二乗平均の変化量の差に基づいて算出した

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 MMRM 解析の結果を表 2.7.6.59-14に示した。

Week 52 のアセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群の PANSS サブスケール陰性症状尺度の A7501013 試験ベースライン時からの変化量に、統計的に有意な差はなかった（p = 0.1425）。各群の A7501013 試験ベースライン時からの経時的変化量も同程度であった。さらに、LOCF データ及び OC データによる ANCOVA でもこれらと同様の結果が得られた。

表 2.7.6.59-14 PANSS サブスケール陰性症状尺度の A7501013 試験ベースライン時からの変化量の MMRM 解析（ITT 集団）

Visit	アセナピン 5-10 mg BID N=83	オランザピン 5-20 mg QD N=110
Change from Baseline to Week 2, n	83	103
LS mean Change (SE)	-2.7 (0.34)	-2.8 (0.30)
p-value	0.8165	-
Change from Baseline to Week 4, n	81	98
LS mean Change (SE)	-4.0 (0.44)	-3.9 (0.38)
p-value	0.868	-
Change from Baseline to Week 8, n	74	98
LS mean Change (SE)	-5.2 (0.46)	-4.9 (0.39)
p-value	0.6094	-
Change from Baseline to Week 12, n	68	93
LS mean Change (SE)	-5.9 (0.49)	-5.1 (0.42)
p-value	0.2278	-
Change from Baseline to Week 16, n	67	89
LS mean Change (SE)	-6.7 (0.48)	-6.0 (0.42)
p-value	0.2426	-
Change from Baseline to Week 20, n	71	88
LS mean Change (SE)	-6.9 (0.56)	-6.4 (0.48)
p-value	0.4856	-
Change from Baseline to Week 26, n	58	75
LS mean Change (SE)	-7.2 (0.62)	-7.1 (0.53)
p-value	0.8462	-
Change from Baseline to Week 30, n	69	91
LS mean Change (SE)	-7.8 (0.60)	-7.7 (0.52)
p-value	0.8916	-
Change from Baseline to Week 34, n	67	87
LS mean Change (SE)	-7.4 (0.60)	-7.6 (0.52)
p-value	0.8549	-
Change from Baseline to Week 38, n	61	84
LS mean Change (SE)	-7.8 (0.60)	-7.5 (0.52)
p-value	0.6706	-
Change from Baseline to Week 42, n	61	85
LS mean Change (SE)	-8.2 (0.60)	-7.1 (0.52)
p-value	0.1646	-
Change from Baseline to Week 46, n	59	82
LS mean Change (SE)	-8.3 (0.62)	-7.7 (0.54)
p-value	0.5149	-
Change from Baseline to Week 52, n	51	79
LS mean Change (SE)	-8.6 (0.62)	-7.4 (0.53)
p-value	0.1425	-
Overall		
LS mean Change (SE)	-6.7 (0.44)	-6.3 (0.38)
p-value	0.4537	-

Source: CSR Table 21

投与群、治験実施施設、観察時、観察時の治療を固定効果とし、ベースライン値及び陰性症状持続期間を共変量としたモデルに基づいて算出した

p 値はアセナピン群とオランザピン群の最小二乗平均の変化量の差に基づいて算出した

その他の PANSS サブスケール

PANSS サブスケール陰性症状尺度を除く PANSS サブスケールの LOCF データによる解析結果を表 2.7.6.59-15に示した。

PANSS サブスケール陽性症状尺度について、Week 46（p = 0.0422）及び Week 52（p = 0.0417）で、オランザピン 5-20 mg QD 群がアセナピン 5-10 mg BID 群に対し有意に改善した。OC 解析では、Week 52 を含むどの時点でも 2 群間に有意な差はなかった。

PANSS サブスケール全般的精神症状尺度について、Week 52 及びほかのどの時点でも 2 群間に有意な差はなかった（p = 0.5884）。OC データでも同様の結果が得られた。

表 2.7.6.59-15 PANSS サブスケール陰性症状尺度を除く PANSS サブスケールの A7501013 試験ベースライン時から Week 52 の変化量のデータ解析（LOCF、ITT 集団）

Visit	アセナピン 5-10 mg BID N=83	オランザピン 5-20 mg QD N=110
PANSS Positive Subscale Score		
Change from Baseline to Week 52, n	83	110
LS mean Change[a)] (SE)	-0.4 (0.47)	-1.5 (0.41)
p-value[a)]	0.0417	-
PANSS General Psychopathology Subscale Score		
Change from Baseline to Week 52, n	83	110
LS mean Change[a)] (SE)	-6.4 (0.94)	-7.0 (0.83)
p-value[a)]	0.5884	-

Source: CSR Table 22

a) 投与群、統合した治験実施施設及び陰性症状持続期間を固定効果とした ANOVA モデルに基づいて算出した。投与群及び統合した治験実施施設を固定効果とし、ベースライン値及び陰性症状持続期間を共変量とした ANCOVA モデルに基づいて算出した

p 値はアセナピン群とオランザピン群の最小二乗平均の変化量の差に基づいて算出した。

その他の評価項目

・体重

体重変化の MMRM 解析の結果、Week 52 のアセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群の体重の A7501013 試験ベースライン時からの変化量に、統計的に有意な差はなかった（p = 0.3460）。対照的に、Week 12（p = 0.0185）、Week 16（p = 0.0108）、Week 20（p = 0.0486）、Week 26（p = 0.0236）、Week 30（p = 0.0049）、Week 34（p = 0.0217）、Week 42（p = 0.0338）、また、治験を通じて（p = 0.0259）統計学的有意差が見られた。これらの時点では、両群とも体重が増加したが、アセナピン 5-10 mg BID 群（変化量の最小二乗平均値：0.7 kg から 1.1 kg）がオランザピン 5-20 mg QD 群（変化量の最小二乗平均値：1.9 kg から 3.1 kg）より増加量が少なかった。

LOCF データ及び OC データによる解析結果でもこれらと同様の結果が得られた。両解析において、Week 12 から Week 46 でオランザピン 5-20 mg QD 群がアセナピン 5-10 mg BID 群に対し有意に増加した。

・Quality Life of Scale

QLS 合計スコアの MMRM 解析の結果、両群ともに A7501013 試験ベースライン時から改善し、A7501013 試験ベースライン時から Week 52 の変化量に統計学的な有意差はなかった（p =

0.8100）。各群の A7501013 試験ベースライン時からの経時的変化量も同程度であった。また、LOCF データ及び OC データによる解析結果でもこれらと同様の結果が得られた。
QLS Instrumental Role Subscale Scores の MMRM 解析及び OC 解析の結果、Week 52（p = 0.0492）で、オランザピン 5-20 mg QD 群がアセナピン 5-10 mg BID 群に対し有意に改善した。LOCF データによる解析結果では、Week 52 で 2 群間に統計学的な有意差はなかった。
QLS Common Object and Activities Subscale Scores の MMRM 解析では Week 34（p = 0.0468）及び Week 42（p = 0.0048）で、LOCF データによる解析結果では Week 34（p = 0.0063）及び Week 42（p = 0.0029）で、OC データによる解析結果では Week 42（p = 0.0098）でアセナピン 5-10 mg BID 群がオランザピン 5-20 mg QD 群に対し有意に改善した。Week 52 では、いずれの解析でも 2 群間に統計学的な有意差はなかった。
QLS 対人関係サブスケール及び Intrapsychic Foundations Subscale Scores の MMRM 解析の結果、Week 52 で 2 群間に、統計的に有意な差はなかった（p = 0.5260、p = 0.4642）。また、LOCF データ及び OC データによる解析結果でもこれらと同様の結果が得られた。

・ Calgary Depression Scale for Schizophrenia
CDSS 合計スコアの LOCF データ及び OC データによる解析結果では、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群の A7501013 試験ベースライン時から Week 52、また試験を通じた変化量に、一部を除き統計的な有意差はなかった。LOCF データによる解析結果でのみ、Week 4（p = 0.0289）でオランザピン 5-20 mg QD 群がアセナピン 5-10 mg BID 群に対し有意に改善した。

・ Cognitive function scale
CogFu Grobal Assessment の LOCF データ及び OC データによる解析結果では、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群の A7501013 試験ベースライン時から Week 52（p = 0.6883）、また試験を通じた変化量に統計学的な有意差はなかった。

・ Central Nervous System Vital Signs Neurocognitive Test Battery
CNS - Visual Signs cognitive battery social acuity domain の LOCF データの解析結果では、Week 6（p = 0.0026）また Week 52（p = 0.001）まで通じて、アセナピン 5-10 mg BID 群がオランザピン 5-20 mg QD 群に対し有意に改善した。OC データでも同様の結果が得られた。
その他の CNS - Visual Signs cognitive battery domains の LOCF データ及び OC データによる解析結果では、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群間に、一部を除き有意差はなかった。verbal memory domain では Week 6（p = 0.0027（LOCF）、p = 0.0019（OC））で、アセナピン 5-10 mg BID 群がオランザピン 5-20 mg QD 群に対し有意に改善した。また、LOCF データによる解析結果では、A7501013 試験ベースライン時から Week 52 の変化量の平均値はアセナピン 5-10 mg BID 群で-0.3（7.84）、オランザピン 5-20 mg QD 群で-1.3（8.64）であった。

・ Personal Evaluations of Transitions and Treatments
PETiT 合計スコアの OC データを用いて解析した結果、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群の A7501013 試験ベースライン時から Week 52、また試験を通じた変化量に有意差はなかった（p = 0.7720）。PETiT Treatment impact on Psychosocial Functioning and Quality of Life Subscale scores の LOCF データによる解析結果では、アセナピン 5-10 mg BID 群とオラ

ンザピン 5-20 mg QD 群の A7501013 試験ベースライン時から Week 52、また試験を通じた変化量に有意差はなかった。OC データによる解析結果では、A7501013 試験ベースライン時から Week 38 でアセナピン 5-10 mg BID 群が有意に変動した。
PETiT Medication, Tolerability, and Treatment Subscale score の OC データを解析した結果、A7501013 試験ベースライン時から Week 52、また試験を通じた変化量に有意差はなかった。

・ Level of Function Scale
LOF 合計スコアの LOCF データ及び OC データデータによる解析結果では、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群の A7501013 試験ベースライン時から Week 52（p = 0.8502）、また試験を通じた変化量に、有意差はなかった。

・ Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire
Q-LES-Q 余暇活動サブスケールスコア及び Q-LES-Q 社会関係サブスケールスコアの LOCF データ及び OC データによる解析結果では、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群の A7501013 試験ベースライン時から Week 52、また試験を通じた変化量にそれぞれ有意差はなかった（p = 0.6253、p = 0.6908）。

2.7.6.59.4 安全性の評価

安全性評価には AST 集団を用いた。AST 集団は、A7501014 試験で治験薬を 1 回以上服用した被験者とした。

2.7.6.59.4.1 安全性解析対象集団

A7501013 試験を完了し、A7501014 試験に組み入れられた被験者は 196 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 86 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 110 名）のうち 195 名（アセナピン 5-10 mg BID 群 85 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 110 名）を AST 集団とした。

A7501014 試験に組み入れられたアセナピン 5-10 mg BID 群のうち 1 名は、治験薬を服用する前に同意を撤回したため、AST 集団から除外した。

2.7.6.59.4.2 有害事象の解析

有害事象は A7501013 試験を完了し、A7501014 試験に組み入れられた被験者における 1 年間の治療期間に発現したものを示した。

有害事象は、最新の MedDRA ver. 11.1/12.0 を使用し器官別大分類及び基本語にコーディングした。なお、日本語には MedDRA/J ver. 17.0 を用いて読み替えた。

有害事象の概要を表 2.7.6.59-16に示した。

有害事象は、1 年間の治療期間にアセナピン 5-10 mg BID 群で 82.4%（70/85 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 90.9%（100/110 名）の被験者に発現した。因果関係の否定できない有害事象は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 71.8%（61/85 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 73.6%（81/110 名）の被験者に発現した。

有害事象の程度は軽度又は中等度が多かった。重度の有害事象が 1 回以上発現した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 11.8%（10/85 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 10.0%（11/110 名）であった。

表 2.7.6.59-16 有害事象の概要（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=85	オランザピン 5-20 mg QD N=110
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 (82.4)	100 (90.9)
因果関係の否定できない有害事象	61 (71.8)	81 (73.6)
性別		
男性	67	83
全ての有害事象	55 (82.1)	76 (91.6)
因果関係の否定できない有害事象	47 (70.1)	58 (69.9)
女性	18	27
全ての有害事象	15 (83.3)	24 (88.9)
因果関係の否定できない有害事象	14 (77.8)	23 (85.2)
人種		
白人	46	55
全ての有害事象	38 (82.6)	51 (92.7)
因果関係の否定できない有害事象	35 (76.1)	44 (80.0)
黒人	27	44
全ての有害事象	23 (85.2)	40 (90.9)
因果関係の否定できない有害事象	20 (74.1)	32 (72.7)
アジア人	1	0
全ての有害事象	1 (100.0)	0 (0.0)
因果関係の否定できない有害事象	1 (100.0)	0 (0.0)
その他	11	11
全ての有害事象	8 (72.7)	9 (81.8)
因果関係の否定できない有害事象	5 (45.5)	5 (45.5)
程度		
全ての有害事象		
軽度	16 (18.8)	43 (39.1)
中等度	44 (51.8)	46 (41.8)
重度	10 (11.8)	11 (10.0)
因果関係の否定できない有害事象		
軽度	23 (27.1)	37 (33.6)
中等度	31 (36.5)	35 (31.8)
重度	7 (8.2)	9 (8.2)
有害事象により中止した被験者		
全ての有害事象	7 (8.2)	4 (3.6)
因果関係の否定できない有害事象	1 (1.2)	4 (3.6)
重篤な有害事象		
全ての有害事象	5 (5.9)	5 (4.5)
因果関係の否定できない有害事象	2 (2.4)	3 (2.7)
死亡		
全ての有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
因果関係の否定できない有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象により中止した被験者		
全ての有害事象	3 (3.5)	1 (0.9)
因果関係の否定できない有害事象	1 (1.2)	1 (0.9)

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

有害事象は二重盲検期の 1 回目の投与後に発現した事象とした。早期終了した被験者又は A7501014 試験に組み入れられなかった被験者は最終投与の 7 日後まで（有害事象）又は 30 日後（重篤な有害事象）までを集積期間とした。

2.7.6.59.4.2.1 全ての有害事象

全ての有害事象の一覧を表 2.7.6.59-38に示した。

2.7.6.59.4.2.2 比較的よく見られる有害事象

アセナピン 5-10 mg BID 群及びオランザピン 5-20 mg QD 群で被験者の 2%以上に発現した有害事象を表 2.7.6.59-17に示した。

不眠症、不安、易刺激性の発現率はアセナピン 5-10 mg BID 群がオランザピン 5-20 mg QD 群より 5%以上高く、易刺激性、下痢、味覚異常、ジスキネジア、高トリグリセリド血症、口の感覚鈍麻はアセナピン 5-10 mg BID 群がオランザピン 5-20 mg QD 群の 2 倍以上の発現率であった。

傾眠、鎮静、頭痛、体重増加の発現率は、オランザピン 5-20 mg QD 群がアセナピン 5-10 mg BID 群より 5%以上高く、鎮静はオランザピン 5-20 mg QD 群がアセナピン 5-10 mg BID 群の 2 倍以上の発現率であった。

表 2.7.6.59-17 いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した有害事象（AST 集団）

基本語	アセナピン 5-10 mg BID N=85	オランザピン 5-20 mg QD N=110
有害事象発現被験者数（%）	70 (82.4)	100 (90.9)
不眠症	19 (22.4)	14 (12.7)
傾眠	17 (20.0)	30 (27.3)
体重増加	14 (16.5)	35 (31.8)
不安	11 (12.9)	8 (7.3)
頭痛	8 (9.4)	16 (14.5)
体重減少	8 (9.4)	6 (5.5)
アカシジア	7 (8.2)	6 (5.5)
下痢	7 (8.2)	4 (3.6)
浮動性めまい	7 (8.2)	11 (10.0)
疲労	7 (8.2)	6 (5.5)
鼻咽頭炎	7 (8.2)	12 (10.9)
血中インスリン増加	6 (7.1)	4 (3.6)
易刺激性	6 (7.1)	1 (0.9)
口内乾燥	5 (5.9)	7 (6.4)
悪心	5 (5.9)	7 (6.4)
便秘	4 (4.7)	5 (4.5)
味覚異常	4 (4.7)	0 (0.0)
ジスキネジア	4 (4.7)	2 (1.8)
高トリグリセリド血症	4 (4.7)	1 (0.9)
口の感覚鈍麻	4 (4.7)	1 (0.9)
鎮静	4 (4.7)	11 (10.0)
無力症	3 (3.5)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (3.5)	1 (0.9)
血中ブドウ糖増加	3 (3.5)	2 (1.8)
食欲減退	3 (3.5)	1 (0.9)
消化不良	3 (3.5)	3 (2.7)
呼吸困難	3 (3.5)	1 (0.9)
ジストニア	3 (3.5)	0 (0.0)
勃起不全	3 (3.5)	1 (0.9)
高血圧	3 (3.5)	4 (3.6)

基本語	アセナピン 5-10 mg BID N=85	オランザピン 5-20 mg QD N=110
食欲亢進	3 (3.5)	8 (7.3)
パーキンソニズム	3 (3.5)	6 (5.5)
鼻漏	3 (3.5)	1 (0.9)
視野欠損	3 (3.5)	1 (0.9)
上腹部痛	2 (2.4)	4 (3.6)
激越	2 (2.4)	1 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.4)	4 (3.6)
アルコール乱用	2 (2.4)	0 (0.0)
背部痛	2 (2.4)	5 (4.5)
血中トリグリセリド増加	2 (2.4)	3 (2.7)
咳嗽	2 (2.4)	2 (1.8)
グリコヘモグロビン増加	2 (2.4)	2 (1.8)
多汗症	2 (2.4)	0 (0.0)
過眠症	2 (2.4)	1 (0.9)
筋骨格痛	2 (2.4)	1 (0.9)
筋肉痛	2 (2.4)	0 (0.0)
妄想症	2 (2.4)	1 (0.9)
頻尿	2 (2.4)	1 (0.9)
精神病性傷害	2 (2.4)	1 (0.9)
発疹	2 (2.4)	1 (0.9)
落ち着きのなさ	2 (2.4)	0 (0.0)
睡眠時無呼吸症候群	2 (2.4)	0 (0.0)
頻脈	2 (2.4)	1 (0.9)
遅発性ジスキネジア	2 (2.4)	1 (0.9)
扁桃炎	2 (2.4)	0 (0.0)
歯感染	2 (2.4)	0 (0.0)
歯痛	2 (2.4)	4 (3.6)
振戦	2 (2.4)	0 (0.0)
上気道感染	2 (2.4)	4 (3.6)
霧視	2 (2.4)	2 (1.8)
嘔吐	2 (2.4)	4 (3.6)
血圧上昇	1 (1.2)	3 (2.7)
うつ病	1 (1.2)	3 (2.7)
インフルエンザ	1 (1.2)	6 (5.5)
嗜眠	1 (1.2)	3 (2.7)
統合失調症	1 (1.2)	4 (3.6)
副鼻腔うっ血	1 (1.2)	3 (2.7)
2 型糖尿病	0 (0.0)	3 (2.7)

Source: CSR Table 33
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
MedDRA ver. 11.1/12.0（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

2.7.6.59.4.2.3 程度別の有害事象

程度別の有害事象の一覧を表 2.7.6.59-39に示した。

2.7.6.59.4.2.4 重度の有害事象

重度の有害事象が 1 回以上発現した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群が 11.8%（10/85 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群が 10.0%（11/110 名）であった。また、因果関係の否定できない重度の有害事象が 1 回以上発現した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群が 8.2%（7/85 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群が 8.2%（9/110 名）であった（表 2.7.6.59-16）。

最も多く発現した重度の有害事象はジストニア（アセナピン 5-10 mg BID 群 2.4%、オランザピン 5-20 mg QD 群 0%）、傾眠（アセナピン 5-10 mg BID 群 1.2%、オランザピン 5-20 mg QD 群 2.7%）、体重増加（アセナピン 5-10 mg BID 群 0%、オランザピン 5-20 mg QD 群 2.7%）であった。

以上を除くと、いずれの投与群でも、重度の有害事象が発現した被験者は 2%未満であった。

2.7.6.59.4.2.5 因果関係別有害事象

因果関係別有害事象の一覧を表 2.7.6.59-40に示した。

2.7.6.59.4.3 重篤な有害事象

2.7.6.59.4.3.1 死亡

治験期間中に死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.59.4.3.2 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.59-18に、重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.59-19に示した。重篤な有害事象の発現割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群では 5.9%（5/85 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群では 4.5%（5/110 名）であった。

よく見られた重篤な有害事象は、統合失調症に関連するものであった。

表 2.7.6.59-18 重篤な有害事象（AST 集団）

器官別大分類 基本語	アセナピン 5-10 mg BID N=85	オランザピン 5-20 mg QD N=110
重篤な有害事象発現被験者数（%）	5 (5.9)	5 (4.5)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (0.9)
胃炎	0 (0.0)	1 (0.9)
代謝および栄養障害	1 (1.2)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	1 (1.2)	0 (0.0)
神経系障害	1 (1.2)	1 (0.9)
大発作痙攣	1 (1.2)	1 (0.9)
精神障害	3 (3.5)	3 (2.7)
アルコール乱用	1 (1.2)	0 (0.0)
精神病性障害	1 (1.2)	0 (0.0)
統合失調症、妄想型	1 (1.2)	0 (0.0)
統合失調症	0 (0.0)	3 (2.7)

Source: CSR Table 31
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
MedDRA ver. 11.1/12.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）

表 2.7.6.59-19 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（日後）	終了（日後）	程度	因果関係	処置	転帰
A	10251009	48	男	白人	303	精神病性障害	303	309	中等度	なし	中止	回復
A	10271006	53	女	白人	335	低ナトリウム血症	335	337	中等度	可能性あり	中止	回復
A	10721001	51	男	その他	231	アルコール乱用	230	238	軽度	なし	中止	回復
A	10751010	33	女	白人	312	大発作痙攣	147	147	中等度	可能性あり	なし	回復
A	10981002	28	男	白人	181	統合失調症、妄想型	183	194	重度	なし	NA	回復
O	10221004	35	男	白人	234	統合失調症	234	244	軽度	なし	NA	回復
O	10221011	34	男	黒人	303	統合失調症	303	313	中等度	可能性あり	中止	回復
O	10601009	18	男	白人	362	大発作痙攣	157	157	重度	可能性あり	なし	回復
O	10641004	52	男	黒人	361	胃炎	200	201	重度	可能性あり	なし	回復
O	10831019	57	女	黒人	361	統合失調症	237	242	中等度	おそらくなし	増量	回復

Source: Listing 12.1.5、Listing 12.2.1.5
MedDRA ver. 11.1/12.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
NA：該当なし
投与群：A–アセナピン 5-10 mg BID 群、O–オランザピン 5-20 mg QD 群

2.7.6.59.4.4 その他の重要な有害事象

2.7.6.59.4.4.1 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 2.7.6.59-20に示した。

A7501014 試験期間中に有害事象の発現により治験を中止した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 8.2%（7/85 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 3.6%（4/110 名）であった。因果関係の否定できない有害事象の発現により治験を中止した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 1.2%（1/85 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 3.6%（4/110 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、アルコール乱用と精神病性障害であり、アセナピン 5-10 mg BID 群でのみ 2.4%（2/85 名）発現した。

表 2.7.6.59-20 投与中止に至った有害事象の一覧（AST 集団）

基本語	アセナピン 5-10 mg BID N=85	オランザピン 5-20 mg QD N=110
投与中止に至った有害事象発現被験者数（%）	7 (8.2)	4 (3.6)
アルコール乱用	2 (2.4)	0 (0.0)
精神病性障害	2 (2.4)	0 (0.0)
異常行動	1 (1.2)	0 (0.0)
無力症	1 (1.2)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (1.2)	0 (0.0)
転倒	1 (1.2)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	1 (1.2)	0 (0.0)
妄想症	1 (1.2)	0 (0.0)
思考異常	1 (1.2)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	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)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	1 (0.9)
うつ病	0 (0.0)	1 (0.9)
グリコヘモグロビン増加	0 (0.0)	1 (0.9)
統合失調症	0 (0.0)	1 (0.9)

Source: CSR Table 32
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
MedDRA ver. 11.1/12.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）

2.7.6.59.4.4.2 錐体外路症状

錐体外路症状に関する有害事象を表 2.7.6.59-21に示した。

錐体外路症状に関する有害事象が発現した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 23.5%（20/85 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 10.0%（11/110 名）であった。

錐体外路症状に関する有害事象のうち、重度のものは、アセナピン 5-10 mg BID 群の 2 名に発現したジストニア、オランザピン 5-20 mg QD 群の 1 名に発現したアカシジアであった。その他の錐体外路症状に関する有害事象は、軽度又は中等度であった。

錐体外路症状に関する有害事象の発現により中止した被験者はいなかった。

錐体外路症状の重症度の A7501013 試験ベースライン時からの変化は ESRS-A で評価した。OC 解析の結果、ESRS-A Akathisia Score、ESRS-A Parkinsonism Total Score、ESRS-A Dystonia Total Score、ESRS-A Dyskinesia Total Score は、Week 52 で、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群に有意な差はなかった。ESRS-A Dystonia Total Score は、Week 30、Week 34、Week 42、終了時で、オランザピン 5-20 mg QD 群ではわずかな改善があり、アセナピン 5-10 mg BID 群では変化がないか、わずかに悪化していた。

表 2.7.6.59-21 錐体外路症状に関する有害事象（器官別大分類及び基本語別）（AST 集団）

器官別大分類 基本語	アセナピン 5-10 mg BID N=85	オランザピン 5-20 mg QD N=110
錐体外路症状に関する有害事象が発現した被験者数（%）	20 (23.5)	11 (10.0)
一般・全身傷害および投与部位の状態	1 (1.2)	0 (0.0)
歩行障害	1 (1.2)	0 (0.0)
神経系障害	19 (22.4)	11 (10.0)
アカシジア	7 (8.2)	6 (5.5)
ジスキネジア	4 (4.7)	2 (1.8)
ジストニア	3 (3.5)	0 (0.0)
パーキンソニズム	3 (3.5)	6 (5.5)
遅発性ジスキネジア	2 (2.4)	1 (0.9)
運動緩慢	1 (1.2)	0 (0.0)
運動過多	1 (1.2)	0 (0.0)

Source: CSR Table 59
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
MedDRA ver. 11.1/12.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）

2.7.6.59.4.5 臨床検査

検査項目ごとに、A7501013 試験ベースライン後に 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。

- A7501013 試験ベースライン時が正常範囲内の被験者が、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値を超えた場合
- A7501013 試験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 A7501013 試験ベースライン時よりも悪化した場合

2.7.6.59.4.5.1 プロラクチン及びインスリン

二重盲検投与期間中にプロラクチン又はインスリンが低値又は高値に変動した被験者の割合を表 2.7.6.59-22に示した。A7501013 試験ベースライン時から二重盲検投与期間の間に、プロアクチン値が高値となる被験者（アセナピン 5-10 mg BID 群 52.9%、オランザピン 5-20 mg QD 群 33.3%）、低値となる被験者（アセナピン 5-10 mg BID 群 11.4%、オランザピン 5-20 mg QD 群 5.9%）の割合は、ともにアセナピン 5-10 mg BID 群で高かった。

プロラクチン及びインスリンの A7501013 試験ベースライン時から最終評価時点までの変化量の要約を表 2.7.6.59-23に示した。プロラクチンの A7501013 試験ベースライン時から最終評価時点までの平均変化量は両群で類似しており、A7501013 試験ベースライン時から減少した。

表 2.7.6.59-22 二重盲検投与期間中にプロラクチン又はインスリンが低値又は高値に変動した被験者の割合（AST 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID N=85		オランザピン 5-20 mg QD N=110	
Test Name	High or Low	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)
Prolactin	H	51	27 (52.9)	72	24 (33.3)
	L	79	9 (11.4)	101	6 (5.9)
Insulin, Fasting	H	70	25 (35.7)	85	26 (30.6)
	L	74	6 (8.1)	97	7 (7.2)

Source: CSR Table 45

“L”に関する N at Risk：ベースライン時及び 1 回以上のベースライン以降の測定値が正常範囲内又は正常範囲の上限を超えていた被験者

“H”に関する N at Risk：ベースライン時及び 1 回以上のベースライン以降の測定値が正常範囲内又は正常範囲の下限未満であった被験者

表 2.7.6.59-23 A7501013 試験ベースライン時及び最終評価時点のプロラクチン及びインスリンとその変化量（AST 集団）

Test		Baseline					Study Endpoint					Difference				
Name	Unit	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range
Treatment Group：アセナピン 5-10 mg BID																
Prolact	mIU/L	84	439.8	269	534.23	11, 4092	84	285.1	190	263.57	42, 1397	84	-154.6	-89	554.06	-3520, 1334
InFst	pmol/L	79	123.8	63	189.13	7, 1042	79	121.0	69	141.03	15, 778	79	-2.8	7	214.56	-923, 638
Treatment Group：オランザピン 5-20 mg QD																
Prolact	mIU/L	109	429.0	246	484.07	10, 2714	109	312.9	195	328.83	10, 1685	109	-116.1	-38	451.19	-2301, 1494
InFst	pmol/L	103	96.4	67	86.45	14, 458	103	165.7	97	210.53	9, 1215	103	69.3	11	195.21	-304, 1034

Source: CSR Table 46

2.7.6.59.4.5.2 代謝に関する臨床検査

検査項目別に、A7501013 試験ベースライン以降の測定値が異常値を示した被験者の割合を表 2.7.6.59-24に示した。治験期間中に検査値が低値又は高値に変動した被験者の内訳を表 2.7.6.59-25に示した。各検査項目の A7501013 試験ベースライン時から最終評価時点までの変化量の要約を表 2.7.6.59-26に示した。

両群ともに、代謝異常は空腹時血糖値（アセナピン 5-10 mg BID 群 6.1%（5/82、オランザピン 5-20 mg QD 群 6.7%（7/105 名））、空腹時トリグリセリド（アセナピン 5-10 mg BID 群 7.5%（3/40 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 4.3%（2/46 名））、HbA1c（アセナピン 5-10 mg BID 群 6.0%（5/84 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 4.6%（5/108 名））で発現した。総コレステロールの異常値を示した被験者は、アセナピン 5-10 mg BID 群の 2 名であった。

表 2.7.6.59-24 A7501013 試験ベースライン以降に代謝に関する臨床検査値が異常値を示した被験者の割合（AST 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID (N=85)			オランザピン 5-20 mg QD (N=110)		
Test Name	Direction	N Assessed	n	(%)	N Assessed	n	(%)
Cholesterol, Total	Increase	85	2	(2.4)	110	0	(0.0)
	Decrease		0	(0.0)		0	(0.0)
LDL	Increase	82	0	(0.0)	110	0	(0.0)
	Decrease		0	(0.0)		0	(0.0)
Triglycerides, Fasting	Increase	40	3	(7.5)	46	2	(4.3)
	Decrease		0	(0.0)		0	(0.0)
Glucose, Fasting	Increase	82	5	(6.1)	105	7	(6.7)
	Decrease		0	(0.0)		0	(0.0)
HbA1c	Increase	84	5	(6.0)	108	5	(4.6)
	Decrease		0	(0.0)		0	(0.0)

Source: CSR Table 39

N Assessed：ベースライン時及び 1 回以上のベースライン以降の測定値がある被験者

表 2.7.6.59-25 二重盲検投与期間中に代謝に関する臨床検査値が低値又は高値に変動した被験者の割合（AST 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID N=85		オランザピン 5-20 mg QD N=110	
Test Name	High or Low	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)
Cholesterol, Total	H	68	19 (27.9)	94	13 (13.8)
	L	85	0 (0.0)	110	0 (0.0)
HDL	H	83	1 (1.2)	109	2 (1.8)
	L	57	20 (35.1)	76	33 (43.4)
LDL	H	71	15 (2.1)	98	15 (15.3)
	L	82	1 (1.2)	110	0 (0.0)
Triglycerides, Fasting	H	23	11 (47.8)	29	10 (34.5)
	L	40	0 (0.0)	46	0 (0.0)
Glucose, Fasting	H	71	27 (38.0)	94	33 (35.1)
	L	82	2 (2.4)	102	8 (7.8)
HbA1c	H	73	17 (23.3)	95	20 (21.1)
	L	84	0 (0.0)	108	0 (0.0)

Source: CSR Table 41

“L”に関する N at Risk：ベースライン時及び 1 回以上のベースライン以降の測定値が正常範囲内又は正常範囲の上限を超えていた被験者

“H”に関する N at Risk：ベースライン時及び 1 回以上のベースライン以降の測定値が正常範囲内又は正常範囲の下限未満であった被験者

表 2.7.6.59-26 A7501013 試験ベースライン時及び最終評価時点の代謝に関する臨床検査値とその変化量（AST 集団）

Test Name	Unit	Baseline					Study Endpoint					Difference				
		N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range
Treatment Group：アセナピン 5-10 mg BID																
Cholest	mmol/L	85	4.968	4.97	0.9194	2.80, 7.46	85	5.126	4.84	1.4110	3.06, 12.41	85	0.158	0.08	1.2135	-1.99, 7.90
HDL	mmol/L	85	1.136	1.11	0.3264	0.44, 2.75	85	1.148	1.11	0.2951	0.49, 2.12	85	0.012	0.01	0.2146	-0.96, 0.59
LDL	mmol/L	82	2.917	2.95	0.7585	1.24, 5.13	82	3.002	2.85	0.9923	1.09, 5.75	82	0.084	0.12	0.7382	-1.57, 1.96
Trigly	mmol/L	45	1.887	1.55	1.2221	0.49, 6.69	40	2.344	1.67	2.8831	0.49, 18.44	40	0.540	0.13	2.7652	-1.28, 16.74
Glucose	mmol/L	82	5.564	5.25	1.3909	4.27, 11.60	82	5.748	5.22	1.8977	4.00, 15.48	82	0.184	0.00	1.5384	-4.00, 9.37
HbA1c	%	84	5.69	5.7	0.719	4.2, 9.4	84	5.83	5.7	0.871	4.5, 9.8	84	0.15	0.1	0.671	-2.0, 4.1
Treatment Group：オランザピン 5-20 mg QD																
Cholest	mmol/L	110	4.807	4.76	0.8978	2.85, 6.99	110	4.812	4.74	0.9159	2.98, 7.72	110	0.004	0.06	0.9299	-3.62, 2.38
HDL	mmol/L	110	1.198	1.14	0.3084	0.75, 2.38	110	1.137	1.09	0.3551	0.52, 2.56	110	-0.060	-0.08	0.1991	-0.44, 0.53
LDL	mmol/L	110	2.841	2.68	0.7793	1.06, 4.79	110	2.830	2.82	0.8430	0.93, 4.69	110	-0.011	0.03	0.7789	-3.05, 2.04
Trigly	mmol/L	55	1.773	1.39	1.1038	0.65, 4.95	46	1.851	1.58	1.0626	0.46, 5.14	46	0.079	0.03	0.7979	-2.27, 1.93
Glucose	mmol/L	105	5.137	5.05	0.8345	2.72, 8.49	105	5.512	5.33	1.2802	3.11, 12.60	105	0.375	0.28	1.3727	-5.38, 7.90
HbA1c	%	108	5.60	5.6	0.457	4.5, 7.6	108	5.79	5.7	0.761	4.6, 11.0	108	0.19	0.1	0.657	-1.6, 4.7

Source: CSR Table 42

2.7.6.59.4.5.3 その他の生化学的検査

検査項目別に、A7501013 試験ベースライン以降の測定値が異常値を示した被験者の割合を表 2.7.6.59-27に示した。治験期間中に検査値が低値又は高値に変動した被験者の割合を表 2.7.6.59-28に示した。各検査項目の A7501013 試験ベースライン時から最終評価時点までの変化量の要約を表 2.7.6.59-29に示した。

異常値を示した被験者の割合は、いずれの群でも 2.4%以下であり、低かった。最も発現頻度が高かった項目は、アセナピン 5-10 mg BID 群で CK、オランザピン 5-20 mg QD 群で CK、ALT であった。

表 2.7.6.59-27 A7501013 試験ベースライン以降にその他の生化学的検査の値が異常値を示した被験者の割合（AST 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID N=85		オランザピン 5-20 mg QD N=110	
Test Name	Direction	N Assessed	n (%)	N Assessed	n (%)
Sodium	Increase	85	0 (0.0)	110	0 (0.0)
	Decrease		0 (0.0)		0 (0.0)
Potassium	Increase	85	0 (0.0)	110	0 (0.0)
	Decrease		1 (1.2)		0 (0.0)
Chloride	Increase	85	0 (0.0)	110	0 (0.0)
	Decrease		0 (0.0)		0 (0.0)
Calcium	Increase	85	0 (0.0)	110	0 (0.0)
	Decrease		0 (0.0)		0 (0.0)
Phosphate	Increase	85	0 (0.0)	110	0 (0.0)
	Decrease		0 (0.0)		1 (0.9)
CK	Increase	85	2 (2.4)	110	2 (1.8)
	Decrease		0 (0.0)		0 (0.0)
BUN	Increase	85	0 (0.0)	110	0 (0.0)
	Decrease		0 (0.0)		0 (0.0)
Creatinine	Increase	85	0 (0.0)	110	0 (0.0)
	Decrease		0 (0.0)		0 (0.0)
Protein, Total	Increase	85	0 (0.0)	110	0 (0.0)
	Decrease		0 (0.0)		0 (0.0)
Albumin	Increase	85	0 (0.0)	110	0 (0.0)
	Decrease		0 (0.0)		0 (0.0)
Bilirubin, Total	Increase	85	1 (1.2)	110	0 (0.0)
	Decrease		0 (0.0)		0 (0.0)
AST	Increase	85	1 (1.2)	110	1 (0.9)
	Decrease		0 (0.0)		0 (0.0)
ALT	Increase	85	1 (1.2)	110	2 (1.8)
	Decrease		0 (0.0)		0 (0.0)
GGT	Increase	85	1 (1.2)	110	0 (0.0)
	Decrease		0 (0.0)		0 (0.0)
Alk Phos	Increase	85	0 (0.0)	110	0 (0.0)
	Decrease		0 (0.0)		0 (0.0)

Source: CSR Table 35

N Assessed：ベースライン時及び 1 回以上のベースライン以降の測定値がある被験者

表 2.7.6.59-28 二重盲検投与期間中にその他の生化学的検査の値が低値又は高値に変動した被験者の割合（AST 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID N=85		オランザピン 5-20 mg QD N=110	
Test Name	High or Low	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)
Sodium	H	85	4 (4.7)	110	2 (1.8)
	L	81	2 (2.5)	107	5 (4.7)
Potassium	H	85	3 (3.5)	109	3 (2.8)
	L	81	3 (3.7)	107	7 (6.5)
Chloride	H	85	9 (10.6)	110	7 (6.4)
	L	75	17 (22.7)	104	26 (25.0)
Bicarbonate	H	79	14 (17.7)	106	19 (17.9)
	L	77	26 (33.8)	99	28 (28.3)
Calcium	H	83	6 (7.2)	108	11 (10.2)
	L	84	4 (4.8)	108	11 (10.2)
Phosphate	H	82	5 (6.1)	103	11 (10.7)
	L	79	6 (7.6)	107	13 (12.1)
CK	H	71	14 (19.7)	94	17 (18.1)
	L	84	8 (9.5)	106	8 (7.5)
BUN	H	84	4 (4.8)	108	0 (0.0)
	L	83	6 (7.2)	107	5 (4.7)
Creatinine	H	79	3 (3.8)	105	4 (3.8)
	L	74	10 (13.5)	97	12 (12.4)
Protein, Total	H	74	18 (24.3)	92	20 (21.7)
	L	84	2 (2.4)	108	1 (0.9)
Albumin	H	81	9 (11.1)	103	8 (7.8)
	L	85	0 (0.0)	110	1 (0.9)
Bilirubin, Total	H	81	7 (8.6)	105	4 (3.8)
	L	85	0 (0.0)	110	1 (0.9)
AST	H	78	19 (24.4)	102	24 (23.5)
	L	84	0 (0.0)	109	0 (0.0)
ALT	H	77	22 (28.6)	103	32 (31.1)
	L	83	4 (4.8)	106	4 (3.8)
GGT	H	76	15 (19.7)	99	16 (16.2)
	L	85	1 (1.2)	110	0 (0.0)
Alk Phos	H	83	9 (10.8)	102	10 (9.8)
	L	85	0 (0.0)	108	1 (0.9)

Source: CSR Table 37

“L”に関する N at Risk：ベースライン時及び 1 回以上のベースライン以降の測定値が正常範囲内又は正常範囲の上限を超えていた被験者

“H”に関する N at Risk：ベースライン時及び 1 回以上のベースライン以降の測定値が正常範囲内又は正常範囲の下限未満であった被験者

表 2.7.6.59-29 A7501013 試験ベースライン時及び最終評価時点のその他の生化学的検査の値とその変化量（AST 集団）

Treatment Group：アセナピン 5-10 mg BID																
		Baseline					Study Endpoint					Difference				
Test name	Unit	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range
Na	mmol/L	85	139.8	140	2.83	128, 146	85	139.6	140	2.78	132, 147	85	-0.2	-1	2.93	-9, 7
K	mmol/L	85	4.15	4.1	0.386	3.0, 5.1	85	4.17	4.1	0.339	3.3, 5.1	85	0.02	0.0	0.363	-0.8, 1.1
Cl	mmol/L	85	102.6	103	2.92	90, 107	85	102.3	102	3.10	95, 112	85	-0.3	0	2.83	-6, 9
HCO_3	mmol/L	84	25.1	25	2.73	18, 31	84	25.5	26	3.16	19, 33	84	0.5	0	3.40	-7, 10
Ca	mmol/L	85	2.395	2.38	0.0978	2.12, 2.73	85	2.401	2.40	0.1011	2.08, 2.58	85	0.006	0.00	0.1051	-0.28, 0.25
PO_4	mmol/L	85	1.121	1.13	0.2003	0.58, 1.71	85	1.100	1.07	0.1703	0.78, 1.49	85	-0.021	-0.04	0.1916	-0.52, 0.48
CK	U/L	85	175.3	117	167.04	20, 1112	85	186.7	130	187.82	17, 1342	85	11.4	-2	157.19	-528, 815
BUN	mmol/L	85	4.310	4.28	1.4554	1.40, 10.00	85	4.490	4.64	1.4421	1.79, 8.21	85	0.181	0.04	1.4044	-3.26, 3.92
Creat	µmol/L	85	88.6	88	19.30	44, 150	85	91.2	88	19.24	53, 150	85	2.6	0	12.85	-27, 36
TProt	g/L	85	73.7	74	5.52	50, 84	85	74.4	74	5.31	63, 87	85	0.7	1	4.60	-8, 19
Alb	g/L	85	45.2	46	3.24	38, 52	85	45.5	46	3.20	38, 53	85	0.4	0	2.95	-6, 7
TBili	µmol/L	85	8.91	7.4	5.388	3.0, 42.1	85	9.57	7.5	8.567	3.4, 76.5	85	0.66	0.3	5.143	-10.4, 34.4
AST	U/L	85	25.8	22	14.65	11, 110	85	26.8	23	13.47	11, 99	85	1.0	1	12.18	-73, 27
ALT	U/L	85	29.1	21	19.49	5, 103	85	33.4	27	24.40	7, 161	85	4.3	2	17.49	-60, 58
GGT	U/L	85	32.9	24	27.79	6, 181	85	34.6	24	33.63	8, 211	85	1.7	1	18.50	-82, 73
AlkPh	U/L	85	82.6	78	23.08	49, 176	85	85.2	82	25.81	43, 181	85	2.6	-1	20.88	-54, 77
Treatment Group：オランザピン 5-20 mg QD																
		Baseline					Study Endpoint					Difference				
Test name	Unit	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range
Na	mmol/L	110	139.8	140	2.42	131, 145	110	140.0	140	2.35	133, 146	110	0.2	0	2.6	-7, 7
K	mmol/L	110	4.18	4.1	0.398	3.4, 5.3	110	4.17	4.1	0.397	3.0, 5.4	110	-0.01	0.0	0.484	-1.4, 1.2
Cl	mmol/L	110	102.6	103	2.41	92, 107	110	102.8	103	2.59	96, 109	110	0.3	0	2.78	-7, 8
HCO_3	mmol/L	110	25.2	26	2.77	18, 32	110	25.2	26	3.14	17, 32	110	0.0	0	3.13	-7, 8
Ca	mmol/L	110	2.394	2.40	0.1009	2.13, 2.70	110	2.383	2.38	0.0973	2.15, 2.60	110	-0.011	0.00	0.1047	-0.28, 0.18
PO_4	mmol/L	110	1.148	1.15	0.1880	0.68, 1.65	110	1.124	1.13	0.2096	0.39, 1.68	110	-0.024	-0.03	0.1874	-0.45, 0.42
CK	U/L	110	165.0	126	154.78	34, 1261	110	163.3	125	143.68	22, 975	110	-1.6	7	87.25	-344, 269
BUN	mmol/L	110	4.135	3.93	1.4988	1.43, 10.71	110	4.076	3.93	1.4488	1.43, 9.64	110	-0.059	0.00	1.1144	-3.93, 2.50
Creat	µmol/L	110	89.5	88	17.91	52, 159	110	88.9	88	17.42	51, 159	110	-0.5	0	13.05	-44, 35
TProt	g/L	110	74.3	75	5.31	60, 86	110	73.5	74	5.81	49, 85	110	-0.8	-1	4.51	-21, 13
Alb	g/L	110	45.1	45	3.39	36, 53	110	44.5	45	3.83	24, 53	110	-0.6	0	3.13	-13, 9
TBili	µmol/L	110	8.26	7.0	3.961	1.7, 24.0	110	8.12	6.8	3.548	3.4, 20.5	110	-0.14	0.0	3.164	-13.7, 7.7
AST	U/L	110	24.4	22	9.13	11, 62	110	29.1	24	21.01	12, 190	110	4.7	2	17.10	-11, 141
ALT	U/L	110	26.9	23	16.16	5, 88	110	35.5	24	38.27	7, 344	110	8.6	3	30.31	-31, 257
GGT	U/L	110	32.5	26	23.30	7, 126	110	37.9	27	34.27	8, 192	110	5.4	1	20.56	-58, 88
AlkPh	U/L	110	85.7	81	25.66	36, 156	110	88.9	86	25.67	40, 184	110	3.2	2	15.24	-33, 39

Source: CSR Table 38

2.7.6.59.4.5.4 血液学的検査

検査項目別に、A7501013 試験ベースライン以降の測定値が異常値を示した被験者の割合を表 2.7.6.59-30に示した。治験期間中に検査値が低値又は高値に変動した被験者の割合を表 2.7.6.59-31に示した。各検査項目の A7501013 試験ベースライン時から最終評価時点までの変化量の要約を表 2.7.6.59-32に示した。

アセナピン 5-10 mg BID 群で、白血球数が増加及び減少した被験者の割合はそれぞれ 3.6%（3/84 名）、1.2%（1/84 名）であった。さらに、白血球が減少したのと同じ被験者で、好中球数が減少した（1.2%（1/84 名））。オランザピン 5-20 mg QD 群で、白血球数が異常に増加した被験者の割合は 1.8%（2/110 名）、好中球数及びリンパ球数が減少した被験者の割合はそれぞれ 0.9%（1/110 名）であった。

表 2.7.6.59-30 A7501013 試験ベースライン以降に血液学的検査の値が異常値を示した被験者の割合（AST 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID N=85			オランザピン 5-20 mg QD N=110		
Test Name	Direction	N Assessed	n	(%)	N Assessed	n	(%)
Hemoglobin	Increase	84	0	(0.0)	110	0	(0.0)
	Decrease		0	(0.0)		0	(0.0)
WBC	Increase	84	3	(3.6)	110	2	(1.8)
	Decrease		1	(1.2)		0	(0.0)
Neutrophils (Abs)	Increase	84	0	(0.0)	110	0	(0.0)
	Decrease		1	(1.2)		1	(0.9)
Total Lymphs (Abs)	Increase	84	0	(0.0)	110	0	(0.0)
	Decrease		0	(0.0)		1	(0.9)
Platelets	Increase	83	0	(0.0)	110	0	(0.0)
	Decrease		0	(0.0)		0	(0.0)

Source: CSR Table 48

N Assessed：ベースライン時及び 1 回以上のベースライン以降の測定値がある被験者

表 2.7.6.59-31 二重盲検投与期間中に血液学的検査の値が低値又は高値に変動した被験者の割合（AST 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID N=85		オランザピン 5-20 mg QD N=110	
Test Name	High or Low	N at Risk	n (%)	N at Risk	n (%)
Hemoglobin	H	84	3 (3.6)	108	2 (1.9)
	L	79	5 (6.3)	100	16 (16.0)
Hematocrit	H	81	6 (7.4)	108	8 (7.4)
	L	77	3 (3.9)	104	11 (10.6)
RBC	H	80	7 (8.8)	105	6 (5.7)
	L	79	5 (6.3)	104	5 (4.8)
WBC	H	81	16 (19.8)	102	9 (8.8)
	L	82	1 (1.2)	107	3 (2.8)
Neutrophils (Abs)	H	77	8 (10.4)	101	8 (7.9)
	L	78	2 (2.6)	108	6 (5.6)
Total Lymphs (Abs)	H	75	19 (25.3)	100	15 (15.0)
	L	81	3 (3.7)	107	2 (1.9)
Monocytes (Abs)	H	80	11 (13.8)	106	5 (4.7)
	L	76	16 (21.1)	94	28 (29.8)
Eosinophils (Abs)	H	75	7 (9.3)	107	6 (5.6)
	L	80	8 (10.0)	100	17 (17.0)
Basophils (Abs)	H	84	0 (0.0)	110	0 (0.0)
	L	84	0 (0.0)	110	0 (0.0)
Platelets	H	83	1 (1.2)	106	3 (2.8)
	L	83	3 (3.6)	110	1 (0.9)

Source: CSR Table 50

“L”に関する N at Risk：ベースライン時及び 1 回以上のベースライン以降の測定値が正常範囲内又は正常範囲の上限を超えていた被験者

“H”に関する N at Risk：ベースライン時及び 1 回以上のベースライン以降の測定値が正常範囲内又は正常範囲の下限未満であった被験者

表 2.7.6.59-32 A7501013 試験ベースライン時及び最終評価時点の血液学的検査の値とその変化量（AST 集団）

Test Name	Unit	Baseline N	Mean	Med	SD	Range	Study Endpoint N	Mean	Med	SD	Range	Difference N	Mean	Med	SD	Range
Treatment Group：アセナピン 5-10 mg BID																
Hgb	g/L	84	148.0	150	13.35	119, 176	84	150.5	151	12.48	121, 186	84	2.5	2	9.26	-23, 23
Hct	%	84	44.0	44	3.83	36, 54	84	44.5	45	3.28	38, 52	84	0.5	1	2.89	-7, 8
RBC	10^12/L	84	4.873	4.91	0.4383	3.72, 5.90	84	4.961	4.98	0.4279	3.85, 6.12	84	0.088	0.11	0.2948	-0.79, 0.91
WBC	10^9/L	84	7.22	7.6	2.250	2.6, 16.4	84	7.52	7.3	2.637	3.4, 19.5	84	0.30	0.1	2.041	-5.0, 9.9
Neut	10^9/L	84	4.308	4.45	1.9686	0.83, 12.68	84	4.508	4.05	2.3242	1.10, 16.02	84	0.200	0.17	1.9893	-5.02, 10.02
TLymph	10^9/L	84	2.195	2.16	0.7425	0.85, 4.40	84	2.221	2.19	0.7185	0.90, 3.65	84	0.026	-0.02	0.4927	-1.08, 1.90
Mono	10^9/L	84	0.483	0.46	0.1866	0.19, 1.03	84	0.522	0.49	0.2120	0.18, 1.21	84	0.039	0.03	0.1801	-0.46, 0.64
Eosin	10^9/L	84	0.241	0.15	0.2992	0.00, 2.03	84	0.217	0.15	0.2246	0.00, 1.35	84	-0.025	-0.01	0.1944	-0.78, 0.88
Baso	10^9/L	84	0.042	0.03	0.0330	0.00, 0.11	84	0.039	0.03	0.0335	0.00, 0.17	84	-0.003	0.00	0.0459	-0.09, 0.15
Plate	10^9/L	83	253.5	255	46.40	156, 405	83	269.0	265	53.87	161, 419	83	15.5	14	40.66	-76, 103
Treatment Group：オランザピン 5-20 mg QD																
Hgb	g/L	110	146.7	145	16.39	82, 197	110	146.3	146	15.50	95, 186	110	-0.4	0	9.28	-19, 47
Hct	%	110	43.8	44	4.47	31, 56	110	43.1	43	4.25	29,53	110	-0.6	-1	2.59	-8, 8
RBC	10^12/L	110	4.891	4.85	0.4853	3.70, 6.86	110	4.859	4.86	0.4646	3.66, 6.80	110	-0.032	-0.04	0.2624	-0.64, 0.85
WBC	10^9/L	110	6.81	6.3	2.226	2.7, 13.6	110	7.18	6.6	2.801	2.8, 24.3	110	0.36	0.2	2.205	-4.7, 14.4
Neut	10^9/L	110	4.180	3.80	1.8214	1.50, 10.04	110	4.429	3.84	2.4321	1.32, 20.75	110	0.250	0.18	2.0403	-4.39, 13.65
TLymph	10^9/L	110	1.961	1.87	0.7617	0.52, 5.60	110	2.022	2.00	0.8281	0.62, 6.66	110	0.062	0.02	0.4840	-0.93, 2.03
Mono	10^9/L	110	0.461	0.43	0.1925	0.11, 1.22	110	0.514	0.49	0.2169	0.11, 1.55	110	0.053	0.02	0.1940	-0.38, 0.92
Eosin	10^9/L	110	0.170	0.12	0.1576	0.00, 1.28	110	0.173	0.12	0.1450	0.00, 0.81	110	0.004	0.00	0.0932	-0.47, 0.37
Baso	10^9/L	110	0.039	0.03	0.0354	0.00, 0.20	110	0.034	0.03	0.0274	0.00, 0.17	110	-0.005	0.00	0.0397	-0.18, 0.12
Plate	10^9/L	110	256.0	250	65.00	148, 487	110	261.2	251	69.83	136, 528	110	5.2	4	37.73	-90, 86

Source: CSR Table 51

2.7.6.59.4.6 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

検査項目別に、A7501013 試験ベースライン以降の測定値が異常値を示した被験者の割合を表 2.7.6.59-33に示した。A7501013 試験ベースライン以降の検査値が異常値を示した被験者の割合は、極めて少なかった。収縮期血圧及び拡張期血圧がアセナピン 5-10 mg BID 群でオランザピン 5-20 mg QD 群に対して有意に減少した。

表 2.7.6.59-33 A7501013 試験ベースライン時以降にバイタルサインの値が異常値を示した被験者の割合（AST 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID N=85			オランザピン 5-20 mg QD N=110		
Vital Sign	Direction	N Assessed	n	(%)	N Assessed	n	(%)
Sitting Blood Pressure							
Systolic Blood Pressure	Increase	85	0	(0.0)	110	2	(1.8)
	Decrease	85	4	(4.7)	110	1	(0.9)
Diastolic Blood Pressure	Increase	85	1	(1.2)	110	3	(2.7)
	Decrease	85	3	(3.5)	110	0	(0.0)
Sitting Heart Rate	Increase	85	4	(4.7)	110	5	(4.5)
	Decrease	85	1	(1.2)	110	3	(2.7)

Source: CSR Table 53
N Assessed：ベースライン時及び 1 回以上のベースライン以降の測定値がある被験者
n：バイタルサインの変動が異常変動の基準に合致した被験者
同一検査項目の異常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
異常な減少は以下のように定義した。
心拍数：50 bpm 以下かつベースライン時から 15 bpm 以上減少した
収縮期血圧：90 mmHg 以下かつベースライン時から 20 mmHg 以上減少した
拡張期血圧：50 mmHg 以下かつベースライン時から 15 mmHg 以上減少した
異常な増加は以下のように定義した。
心拍数：110 bpm 以上かつベースライン時から 15 bpm 以上増加した
収縮期血圧：180 mmHg 以上かつベースライン時から 20 mmHg 以上増加した
拡張期血圧：105 mmHg 以上かつベースライン時から 15 mmHg 以上増加した

心電図

アセナピン 5-10 mg BID 群では、心電図異常はなかった。オランザピン 5-20 mg QD 群では、3 名の異常が報告された。2 名はスクリーニング時のみの異常であり、1 名は、QT 延長、左軸偏位、束ブロック、左室肥大を経験した。

体重

体重の A7501013 試験ベースライン時から各測定時点までの変化量の要約を表 2.7.6.59-34に示した。

A7501013 試験ベースライン時から投与終了時点までに臨床的に意味のある体重増加（7%以上の増加）があった被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 17.6%（15/85 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 30.0%（33/110 名）であった。A7501013 試験ベースライン時から投与終了時点までに臨床的に意味のある体重減少（7%以上の減少）があった被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 9.4%（8/85 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 7.3%（8/110 名）であった。

表 2.7.6.59-34 体重の A7501013 試験ベースライン時からの変化量の要約（AST 集団）

Change from Baseline	アセナピン 5-10 mg BID N=85	オランザピン 5-20 mg QD N=110
Baseline Weight (kg)	n=85	n=110
Mean (SD)	84.6 (20.67)	84.0 (16.98)
Median	80.0	80.7
Range	49,184	55,126
Week 1 Change	n=82	n=103
Mean (SD)	0.3 (1.24)	0.5 (1.11)
Median	0.0	0.5
Range	-2, 4	-3, 3
Week 4 Change	n=81	n=96
Mean (SD)	0.8 (2.21)	0.7 (2.85)
Median	0.6	0.5
Range	-5, 7	-21, 5
Week 8 Change	n=76	n=97
Mean (SD)	1.0 (2.52)	1.5 (3.53)
Median	0.7	1.0
Range	-7, 8	-21, 9
Week 12 Change	n=70	n=92
Mean (SD)	0.6 (3.01)	2.0 (4.17)
Median	0.3	1.9
Range	-7, 9	-21, 13
Week 16 Change	n=69	n=89
Mean (SD)	0.7 (3.46)	2.5 (3.94)
Median	0.7	2.1
Range	-8, 10	-9, 12
Week 20 Change	n=72	n=86
Mean (SD)	1.0 (3.77)	2.8 (4.57)
Median	1.1	2.0
Range	-8, 11	-8, 17
Week 26 Change	n=59	n=76
Mean (SD)	0.3 (3.49)	2.6 (4.64)
Median	0.3	2.1
Range	-7, 10	-10, 18
Week 27 Change	n=16	n=19
Mean (SD)	1.9 (4.98)	2.9 (5.24)
Median	1.9	2.7
Range	-7, 11	-11, 11
Week 30 Change	n=72	n=91
Mean (SD)	0.4 (3.94)	3.4 (5.46)
Median	0.1	2.3
Range	-10, 11	-13, 18
Week 34 Change	n=67	n=87
Mean (SD)	0.9 (4.20)	3.4 (5.61)
Median	0.9	2.8
Range	-7, 13	-8, 20
Week 38 Change	n=62	n=83
Mean (SD)	1.2 (4.91)	3.7 (5.50)
Median	1.3	3.2
Range	-9, 20	-9, 17
Week 42 Change	n=60	n=85
Mean (SD)	0.8 (5.16)	3.7 (5.92)
Median	1.3	3.1
Range	-12, 17	-9, 19
Week 46 Change	n=59	n=82
Mean (SD)	1.3 (5.39)	3.4 (5.93)

Change from Baseline	アセナピン 5-10 mg BID N=85	オランザピン 5-20 mg QD N=110
Median	1.5	3.3
Range	-12, 15	-10, 17
Week 52 Change	n=51	n=79
Mean (SD)	1.5 (6.17)	3.0 (6.23)
Median	1.0	2.9
Range	-12, 18	-14, 18
Study Endpoint Change	n=85	n=110
Mean (SD)	0.8 (5.66)	2.5 (6.48)
Median	0.7	2.2
Range	-12, 18	-20, 19
Clinically Relevant Weight Change*, n (%)		
>=7% Gain	15 (17.6)	33 (30.0)
>=7% Loss	8 (9.4)	8 (7.3)

Source: CSR Table 55
n：ベースライン時と該当観察日の両方のデータがある被験者

Body Mass Index

BMI の A7501013 試験ベースライン時と投与終了時のシフト表を表 2.7.6.59-35に示した。

両群とも、A7501013 試験ベースライン時の BMI の区分と投与終了時の BMI の区分が同じである被験者が多かった。投与終了時に A7501013 試験ベースライン時よりも体重が増加し BMI の区分が上がった被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 14.1%（12/85 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 22.7%（25/110 名）であった。投与終了時に A7501013 試験ベースライン時よりも体重が減少し BMI の区分が下がった被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 14.1%（12/85 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 5.5%（6/110 名）であった。

表 2.7.6.59-35 BMI の A7501013 試験ベースライン時からの変化（AST 集団）

	Study Endpoint					
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
アセナピン 5-10 mg BID	N=85					
<18.5	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5 -< 25.0	1 (1.2)	20 (23.5)	4 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0 -< 30.0	0 (0.0)	7 (8.2)	18 (21.2)	4 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0 -< 35.0	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.7)	15 (17.6)	3 (3.5)	0 (0.0)
35.0 -< 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.7)	1 (1.2)
>=40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
オランザピン 5-20 mg QD	N=110					
<18.5	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5 -< 25.0	0 (0.0)	21 (19.1)	10 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0 -< 30.0	0 (0.0)	2 (1.8)	25 (22.7)	5 (4.5)	1 (0.9)	0 (0.0)
30.0 -< 35.0	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)	20 (18.2)	9 (8.2)	0 (0.0)
35.0 -< 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)	9 (8.2)	0 (0.0)
>=40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)

Source: CSR Table 56
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
BMI が 18.5 未満：低体重、18.5 以上 25.0 未満：普通、25.0 以上 30.0 未満：体重過多、30.0 以上：肥満とした

腹囲

投与終了時の腹囲の A7501013 試験ベースライン時からの変化量の平均値（中央値）は、アセナピン 5-10 mg BID 群で-0.5 cm（0.0 cm）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 2.1 cm（2.0 cm）であった。

2.7.6.59.4.7 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要約を表 2.7.6.59-36に示した。

A7501013 試験ベースライン時に、メタボリックシンドローム診断基準（NCEP ATP III）に合致した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 23.5%（20/85 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 20.0%（22/110 名）であった。投与終了時にメタボリックシンドローム診断基準（NCEP ATP III）に合致した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で 28.2%（24/85 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 30.0%（33/110 名）であった。つまり、両群でベースライン時に比べて投与終了時により多くの被験者がメタボリックシンドローム診断基準に合致した。

しかし、Week 38 及び Week 52 では、メタボリックシンドローム診断基準（NCEP ATP III）に合致した被験者の割合は、アセナピン 5-10 mg BID 群で減少し（それぞれ 14.0%、17.0%）、オランザピン 5-20 mg QD 群で増加していた（それぞれ、26.6%、26.4%）。

表 2.7.6.59-36 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要約（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID N=85		オランザピン 5-20 mg QD N=110	
	N Assessed	n (%)	N Assessed	n (%)
Baseline	85	20 (23.5)	110	22 (20.0)
Week 4	78	13 (16.7)	95	21 (22.1)
Week 12	67	14 (20.9)	93	18 (19.4)
Week 26	55	11 (20.0)	74	15 (20.3)
Week 38	57	8 (14.0)	79	21 (26.6)
Week 52	47	8 (17.0)	72	19 (26.4)
Study Endpoint	85	24 (28.2)	110	33 (30.0)

Source: CSR Table 57

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

NCEP ATP III：National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Panel III)

NCEP ATP III の基準に則り、以下で定義したリスク要因のうち 3 つに該当する被験者をメタボリックシンドロームと診断した

- 胴囲が、男性の場合は 102 cm よりも大きい、女性の場合は 88 cm よりも大きい
- トリグリセリドが 150 mg/dL 以上
- HDL コレステロールが、男性の場合は 40 mg/dL 未満、女性の場合は 50 mg/dL 未満
- 座位での収縮期血圧／拡張期血圧が、130/85 mmHg 以上
- 空腹時血糖値が 110 mg/dL 以上

メタボシックシンドロームの有無の A7501013 試験ベースライン時と投与終了時のシフト表を表 2.7.6.59-37に示した。

A7501013 試験ベースライン時に NCEP ATP III の基準でメタボリックシンドロームと診断されなかった被験者のうち、投与終了時にメタボリックシンドロームと診断された被験者の割合は、アセナ

ピン 5-10 mg BID 群で 11.8%（10/85 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 14.5%（16/110 名）であった。

表 2.7.6.59-37 メタボリックシンドロームの有無の A7501013 試験ベースライン時からの変化（AST 集団）

	Study Endpoint			
	アセナピン 5-10 mg BID N=85		オランザピン 5-20 mg QD N=110	
Baseline	Yes	No	Yes	No
Yes	14 (16.5)	6 (7.1)	17 (15.5)	5 (4.5)
No	10 (11.8)	55 (64.7)	16 (14.5)	72 (65.5)

Source: CSR Table 58

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

以下で定義したリスク要因のうち 3 つ以上が存在する被験者をメタボリックシンドロームと診断した

- 胴囲が、男性の場合は 102 cm よりも大きい、女性の場合は 88 cm よりも大きい
- トリグリセリドが 150 mg/dL 以上
- HDL コレステロールが、男性の場合は 40 mg/dL 未満、女性の場合は 50 mg/dL 未満
- 座位での収縮期血圧／拡張期血圧が、130/85 mmHg 以上
- 空腹時血糖値が 110 mg/dL 以上

2.7.6.59.5 まとめ

有効性に関して、主要評価項目である NSA 合計スコアの A7501013 試験ベースライン時から Week 52 の変化量は、アセナピン 5-10 mg BID 群がオランザピン 5-20 mg QD 群に対して統計的に有意に改善した。副次評価項目については、QLS 合計スコアの改善は認められたが、A7501013 試験ベースライン時から Week 52 の変化量に両群間の有意差はなかった。副次評価項目に関する結果は、主要評価項目の結果を裏付けるものであった。

アセナピンとオランザピンは、NSA 合計スコア及び副次評価項目（NSA 全般スコア、PANSS サブスケール陰性症状尺度、PANSS Marder 陰性症状因子、CGI など）の改善を示したことから、陰性症状に対して臨床的に意味のある治療効果を持つ可能性が示唆された。いずれの治療法も、うつ症状と陽性症状に対する効果はわずかで、陰性症状に対する治療効果は二次的でないことが示唆された。

安全性に関して、統合失調症の持続的な陰性症状を有する被験者を対象とした本治験では、1 年間の投与期間を通じてアセナピンは概して忍容性が良好であった。

1 年間の投与期間を通して、統合失調症の持続的な陰性症状を有する被験者に対して、アセナピンは概して忍容性が良好であった。アセナピンは、オランザピンに対して体重増加が少なかったが、錐体外路症状の発現率が高かった。

2.7.6.59.6 付録

表 2.7.6.59-38 全ての有害事象の一覧（AST 集団）

		アセナピン	オランザピン
	有害事象名	5-10 mg BID	5-20 mg QD
器官別大分類	基本語	N=85	N=110
	有害事象発現被験者数（%）	70 (82.4)	100 (90.9)
血液およびリンパ系障害		1 (1.2)	0 (0.0)
	白血球増加症	1 (1.2)	0 (0.0)
心臓障害		3 (3.5)	2 (1.8)
	頻脈	2 (2.4)	1 (0.9)
	徐脈	1 (1.2)	0 (0.0)
	洞性徐脈	1 (1.2)	0 (0.0)
	心房細動	0 (0.0)	1 (0.9)
耳および迷路障害		0 (0.0)	1 (0.9)
	耳痛	0 (0.0)	1 (0.9)
内分泌障害		0 (0.0)	1 (0.9)
	甲状腺機能低下症	0 (0.0)	1 (0.9)
眼障害		2 (2.4)	6 (5.5)
	眼乾燥	0 (0.0)	1 (0.9)
	前房出血	0 (0.0)	1 (0.9)
	眼刺激	0 (0.0)	1 (0.9)
	霧視	2 (2.4)	2 (1.8)
	視野欠損（暗点）	0 (0.0)	1 (0.9)
胃腸障害		24 (28.2)	31 (28.2)
	歯痛	2 (2.4)	4 (3.6)
	歯肉痛	0 (0.0)	1 (0.9)
	歯状態不良	0 (0.0)	1 (0.9)
	歯の知覚過敏	0 (0.0)	1 (0.9)
	血便排泄	0 (0.0)	1 (0.9)
	胃炎	0 (0.0)	1 (0.9)
	下痢	7 (8.2)	4 (3.6)
	便秘	4 (4.7)	5 (4.5)
	悪心	5 (5.9)	7 (6.4)
	消化不良	3 (3.5)	3 (2.7)
	上腹部痛	2 (2.4)	4 (3.6)
	嘔吐	2 (2.4)	4 (3.6)
	腹部不快感	1 (1.2)	2 (1.8)
	腹痛	1 (1.2)	1 (0.9)
	変色便	1 (1.2)	0 (0.0)
	放屁	1 (1.2)	0 (0.0)
	腹部不快感	0 (0.0)	2 (1.8)
	胃潰瘍	0 (0.0)	1 (0.9)
	痔核	1 (1.2)	0 (0.0)
	口の感覚鈍麻	4 (4.7)	1 (0.9)
	口の錯感覚	1 (1.2)	0 (0.0)
	口内乾燥	5 (5.9)	7 (6.4)
一般・全身障害および投与部位の状態		21 (24.7)	10 (9.1)
	疲労	7 (8.2)	6 (5.5)
	易刺激性	6 (7.1)	1 (0.9)
	無力症	3 (3.5)	0 (0.0)
	胸痛	1 (1.2)	0 (0.0)
	活力増進	1 (1.2)	0 (0.0)

表 2.7.6.59-38 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 5-10 mg BID N=85	オランザピン 5-20 mg QD N=110
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）	歩行障害	1 (1.2)	0 (0.0)
	非心臓性胸痛	1 (1.2)	0 (0.0)
	疼痛	1 (1.2)	0 (0.0)
	胸部不快感	0 (0.0)	1 (0.9)
	末梢性浮腫	0 (0.0)	2 (1.8)
	腫瘤	1 (1.2)	0 (0.0)
免疫系障害		1 (1.2)	2 (1.8)
	過敏症	1 (1.2)	0 (0.0)
	季節性アレルギー	0 (0.0)	2 (1.8)
感染症および寄生虫症		15 (17.6)	31 (28.2)
	毛包炎	1 (1.2)	0 (0.0)
	細菌感染	0 (0.0)	1 (0.9)
	細菌性咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.9)
	ダニ皮膚炎	1 (1.2)	0 (0.0)
	体部白癬	1 (1.2)	0 (0.0)
	足部白癬	1 (1.2)	0 (0.0)
	癜風	0 (0.0)	1 (0.9)
	鼻咽頭炎	7 (8.2)	12 (10.9)
	扁桃炎	2 (2.4)	0 (0.0)
	歯感染	2 (2.4)	0 (0.0)
	上気道感染	2 (2.4)	4 (3.6)
	眼感染	1 (1.2)	0 (0.0)
	咽頭炎	1 (1.2)	0 (0.0)
	尿路感染	1 (1.2)	1 (0.9)
	膿瘍	0 (0.0)	1 (0.9)
	気管支炎	0 (0.0)	1 (0.9)
	胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.9)
	下気道感染	0 (0.0)	1 (0.9)
	気道感染	0 (0.0)	2 (1.8)
	副鼻腔炎	0 (0.0)	2 (1.8)
	歯膿瘍	0 (0.0)	1 (0.9)
	トリコモナス症	1 (1.2)	0 (0.0)
	ウイルス性胃腸炎	1 (1.2)	2 (1.8)
	インフルエンザ	1 (1.2)	6 (5.5)
	ウイルス感染	0 (0.0)	2 (1.8)
傷害、中毒および処置合併症		3 (3.5)	6 (5.5)
	靭帯捻挫	1 (1.2)	0 (0.0)
	足関節部骨折	0 (0.0)	1 (0.9)
	足骨折	0 (0.0)	1 (0.9)
	アルコール中毒	1 (1.2)	0 (0.0)
	熱傷	1 (1.2)	0 (0.0)
	動物による引っかき傷	1 (1.2)	0 (0.0)
	転倒	1 (1.2)	1 (0.9)
	節足動物咬傷	0 (0.0)	1 (0.9)
	挫傷	0 (0.0)	1 (0.9)
	眼外傷	0 (0.0)	1 (0.9)
	肉離れ	0 (0.0)	1 (0.9)
	処置による疼痛	0 (0.0)	1 (0.9)

表 2.7.6.59-38 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 5-10 mg BID N=85	オランザピン 5-20 mg QD N=110
臨床検査		30 (35.3)	50 (45.5)
	血圧上昇	1 (1.2)	3 (2.7)
	心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	1 (0.9)
	血中インスリン増加	6 (7.1)	4 (3.6)
	血中インスリン減少	1 (1.2)	0 (0.0)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (3.5)	1 (0.9)
	好中球数減少	1 (1.2)	1 (0.9)
	白血球数増加	0 (0.0)	1 (0.9)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.4)	4 (3.6)
	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	2 (1.8)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (1.8)
	肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (0.9)
	血中トリグリセリド増加	2 (2.4)	3 (2.7)
	血中コレステロール増加	1 (1.2)	0 (0.0)
	高比重リポ蛋白減少	1 (1.2)	1 (0.9)
	血中ブドウ糖増加	3 (3.5)	2 (1.8)
	グリコヘモグロビン増加	2 (2.4)	2 (1.8)
	眼圧上昇	1 (1.2)	0 (0.0)
	色覚検査異常	0 (0.0)	2 (1.8)
	体重増加	14 (16.5)	35 (31.8)
	体重減少	8 (9.4)	6 (5.5)
	ウエスト周囲径増加	1 (1.2)	1 (0.9)
	尿蛋白	1 (1.2)	0 (0.0)
	血中尿素増加	0 (0.0)	1 (0.9)
代謝および栄養障害		14 (16.5)	19 (17.3)
	食欲減退	3 (3.5)	1 (0.9)
	食欲亢進	3 (3.5)	8 (7.3)
	体重変動	1 (1.2)	0 (0.0)
	過体重	0 (0.0)	1 (0.9)
	低ナトリウム血症	1 (1.2)	0 (0.0)
	高カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.9)
	糖尿病	1 (1.2)	2 (1.8)
	高血糖	1 (1.2)	0 (0.0)
	耐糖能障害	0 (0.0)	1 (0.9)
	高インスリン血症	0 (0.0)	1 (0.9)
	２型糖尿病	0 (0.0)	3 (2.7)
	高トリグリセリド血症	4 (4.7)	1 (0.9)
	高コレステロール血症	1 (1.2)	1 (0.9)
	高脂血症	1 (1.2)	0 (0.0)
	高尿酸血症	0 (0.0)	1 (0.9)
	ビタミンＢ１２欠乏	0 (0.0)	1 (0.9)

表 2.7.6.59-38 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 5-10 mg BID N=85	オランザピン 5-20 mg QD N=110
筋骨格系および結合組織障害		10 (11.8)	14 (12.7)
	顎痛	1 (1.2)	0 (0.0)
	関節痛	1 (1.2)	0 (0.0)
	関節腫脹	0 (0.0)	1 (0.9)
	変形性関節症	0 (0.0)	1 (0.9)
	筋肉痛	2 (2.4)	0 (0.0)
	筋緊張	1 (1.2)	0 (0.0)
	筋力低下	1 (1.2)	0 (0.0)
	筋痙縮	0 (0.0)	2 (1.8)
	筋攣縮	0 (0.0)	1 (0.9)
	背部痛	2 (2.4)	5 (4.5)
	筋骨格痛	2 (2.4)	1 (0.9)
	筋骨格系胸痛	1 (1.2)	0 (0.0)
	筋骨格硬直	1 (1.2)	2 (1.8)
	頚部痛	1 (1.2)	0 (0.0)
	四肢痛	0 (0.0)	2 (1.8)
	滑液嚢腫	0 (0.0)	1 (0.9)
神経系障害		47 (55.3)	62 (56.4)
	頭痛	8 (9.4)	16 (14.5)
	片頭痛	1 (1.2)	1 (0.9)
	緊張性頭痛	0 (0.0)	1 (0.9)
	アカシジア	7 (8.2)	6 (5.5)
	ジスキネジア	4 (4.7)	2 (1.8)
	ジストニア	3 (3.5)	0 (0.0)
	パーキンソニズム	3 (3.5)	6 (5.5)
	遅発性ジスキネジア	2 (2.4)	1 (0.9)
	振戦	2 (2.4)	0 (0.0)
	運動緩慢	1 (1.2)	0 (0.0)
	運動過多	1 (1.2)	0 (0.0)
	口下顎ジストニア	1 (1.2)	1 (0.9)
	傾眠	17 (20.0)	30 (27.3)
	浮動性めまい	7 (8.2)	11 (10.0)
	味覚異常	4 (4.7)	0 (0.0)
	鎮静	4 (4.7)	11 (10.0)
	よだれ	1 (1.2)	1 (0.9)
	嗜眠	1 (1.2)	3 (2.7)
	錯感覚	1 (1.2)	2 (1.8)
	下肢静止不能症候群	1 (1.2)	1 (0.9)
	感覚障害	0 (0.0)	1 (0.9)
	視野欠損	3 (3.5)	1 (0.9)
	大発作痙攣	1 (1.2)	1 (0.9)
	過眠症	2 (2.4)	1 (0.9)

表 2.7.6.59-38 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 5-10 mg BID N=85	オランザピン 5-20 mg QD N=110
精神障害		33 (38.8)	30 (27.3)
	不安	11 (12.9)	8 (7.3)
	激越	2 (2.4)	1 (0.9)
	身体疾患による不安障害	1 (1.2)	0 (0.0)
	パニック発作	1 (1.2)	0 (0.0)
	神経過敏	0 (0.0)	1 (0.9)
	落ち着きのなさ	2 (2.4)	0 (0.0)
	失見当識	0 (0.0)	1 (0.9)
	抑うつ気分	1 (1.2)	0 (0.0)
	うつ病	1 (1.2)	3 (2.7)
	抑うつ症状	1 (1.2)	1 (0.9)
	精神運動制止遅滞	1 (1.2)	0 (0.0)
	幻聴	1(1.2)	0(0.0)
	妄想	1 (1.2)	0 (0.0)
	思考異常	1 (1.2)	0 (0.0)
	気分変化	0 (0.0)	1 (0.9)
	妄想症	2 (2.4)	1 (0.9)
	異常行動	1 (1.2)	0 (0.0)
	アルコール乱用	2 (2.4)	0 (0.0)
	精神病性障害	2 (2.4)	1 (0.9)
	統合失調症	1 (1.2)	4 (3.6)
	統合失調症、妄想型	1 (1.2)	0 (0.0)
	リビドー減退	1 (1.2)	2 (1.8)
	不眠症	19 (22.4)	14 (12.7)
	悪夢	1 (1.2)	0 (0.0)
	睡眠障害	1 (1.2)	2 (1.8)
	異常な夢	0 (0.0)	1 (0.9)
	初期不眠症	0 (0.0)	1 (0.9)
腎および尿路障害		4 (4.7)	1 (0.9)
	高窒素血症	1 (1.2)	0 (0.0)
	頻尿	2 (2.4)	1 (0.9)
	多尿	1 (1.2)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害		4 (4.7)	4 (3.6)
	乳汁漏出症	1 (1.2)	0 (0.0)
	乳房不快感	0 (0.0)	1 (0.9)
	乳房痛	0 (0.0)	1 (0.9)
	月経困難症	0 (0.0)	1 (0.9)
	陰茎痛	1 (1.2)	0 (0.0)
	勃起不全	3 (3.5)	1 (0.9)
	射精不能	1 (1.2)	0 (0.0)

表 2.7.6.59-38 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 5-10 mg BID N=85	オランザピン 5-20 mg QD N=110
呼吸器、胸郭および縦隔障害		12 (14.1)	10 (9.1)
	喘息	1 (1.2)	1 (0.9)
	呼吸困難	3 (3.5)	1 (0.9)
	鼻漏	3 (3.5)	1 (0.9)
	咳嗽	2 (2.4)	2 (1.8)
	睡眠時無呼吸症候群	2 (2.4)	0 (0.0)
	労作性呼吸困難	1 (1.2)	0 (0.0)
	いびき	1 (1.2)	0 (0.0)
	口腔咽頭痛	0 (0.0)	2 (1.8)
	上気道うっ血	0 (0.0)	1 (0.9)
	鼻閉	1 (1.2)	1 (0.9)
	副鼻腔うっ血	1 (1.2)	3 (2.7)
	鼻出血	0 (0.0)	1 (0.9)
	アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害		5 (5.9)	7 (6.4)
	発疹	2 (2.4)	1 (0.9)
	接触性皮膚炎	1 (1.2)	0 (0.0)
	皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.9)
	アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.9)
	そう痒症	0 (0.0)	1 (0.9)
	丘疹性皮疹	0 (0.0)	1 (0.9)
	多汗症	2 (2.4)	0 (0.0)
	ざ瘡	0 (0.0)	1 (0.9)
	脱毛症	0 (0.0)	1 (0.9)
	内出血発生の増加傾向	1 (1.2)	0 (0.0)
外科および内科処置		0 (0.0)	1 (0.9)
	抜歯	0 (0.0)	1 (0.9)
血管障害		4 (4.7)	4 (3.6)
	潮紅	1 (1.2)	0 (0.0)
	高血圧	3 (3.5)	4 (3.6)

Source: CSR Table 11.7.1.2
MedDRA ver. 11.1/12.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた、（ ）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、1 回としてカウントした
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

表 2.7.6.59-39 程度別有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類	基本語	程度	アセナピン 5-10 mg BID N=85	オランザピン 5-20 mg QD N=110
有害事象発現被験者数（%）			70 (82.4)	100 (90.9)
血液およびリンパ系障害	白血球増加症	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	頻脈	軽度	1 (1.2)	1 (0.9)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	徐脈	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	洞性徐脈	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	心房細動	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	耳痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	甲状腺機能低下症	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	眼乾燥	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	前房出血	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼刺激	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	霧視	軽度	2 (2.4)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	視野欠損	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	歯痛	軽度	1 (1.2)	2 (1.8)
		中等度	1 (1.2)	2 (1.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯肉痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯状態不良	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯の知覚過敏	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	血便排泄	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.9)
	下痢	軽度	6 (7.1)	3 (2.7)
		中等度	1 (1.2)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	便秘	軽度	1 (1.2)	4 (3.6)
		中等度	3 (3.5)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪心	軽度	4 (4.7)	5 (4.5)
		中等度	1 (1.2)	2 (1.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	消化不良	軽度	2 (2.4)	1 (0.9)
		中等度	1 (1.2)	2 (1.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.59-39 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	アセナピン 5-10 mg BID N=85	オランザピン 5-20 mg QD N=110
胃腸障害（続き）	上腹部痛	軽度	1 (1.2)	3 (2.7)
		中等度	1 (1.2)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	嘔吐	軽度	1 (1.2)	4 (3.6)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹部不快感	軽度	1 (1.2)	2 (1.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	変色便	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	放屁	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃不快感	軽度	0 (0.0)	2 (1.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃潰瘍	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	痔核	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	口の感覚鈍麻	軽度	3 (3.5)	1 (0.9)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	口の錯感覚	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	口内乾燥	軽度	4 (4.7)	7 (6.4)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	軽度	3 (3.5)	6 (5.5)
		中等度	4 (4.7)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	易刺激性	軽度	5 (5.9)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	無力症	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	1 (1.2)	0 (0.0)
	胸痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	活力増進	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	歩行障害	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	非心臓性胸痛	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	疼痛	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	胸部不快感	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	末梢性浮腫	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	腫瘤	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.59-39 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	アセナピン 5-10 mg BID N=85	オランザピン 5-20 mg QD N=110
免疫系障害	過敏症	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	季節性アレルギー	軽度	0 (0.0)	2 (1.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	毛包炎	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	細菌感染	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	細菌性咽頭炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	ダニ皮膚炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	体部白癬	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	足部白癬	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	癜風	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	軽度	5 (5.9)	9 (8.2)
		中等度	2 (2.4)	3 (2.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	扁桃炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	2 (2.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯感染	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	上気道感染	軽度	0 (0.0)	3 (2.7)
		中等度	2 (2.4)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼感染	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	咽頭炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿路感染	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	膿瘍	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	気管支炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃腸炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	下気道感染	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	気道感染	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	副鼻腔炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.59-39 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	アセナピン 5-10 mg BID N=85	オランザピン 5-20 mg QD N=110
感染症および寄生虫症（続き）	歯膿瘍	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	トリコモナス症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	ウイルス性胃腸炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	2 (1.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	インフルエンザ	軽度	1 (1.2)	3 (2.7)
		中等度	0 (0.0)	3 (2.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	ウイルス感染	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	靭帯捻挫	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	足関節部骨折	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.9)
	足骨折	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	アルコール中毒	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	熱傷	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	動物による引っかき傷	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	転倒	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (1.2)	0 (0.0)
	節足動物咬傷	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	挫傷	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼外傷	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	肉離れ	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	処置による疼痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	血圧上昇	軽度	1 (1.2)	2 (1.8)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	心電図ＱＴ延長	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中インスリン増加	軽度	3 (3.5)	3 (2.7)
		中等度	2 (2.4)	1 (0.9)
		重度	1 (1.2)	0 (0.0)
	血中インスリン減少	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	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)
		中等度	2 (2.4)	1 (0.9)
		重度	1 (1.2)	0 (0.0)

表 2.7.6.59-39 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	アセナピン 5-10 mg BID N=85	オランザピン 5-20 mg QD N=110
臨床検査（続き）	好中球数減少	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球数増加	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (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	2 (2.4)	3 (2.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.9)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	軽度	1 (1.2)	2 (1.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	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)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.9)
	肝酵素上昇	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中トリグリセリド増加	軽度	0 (0.0)	2 (1.8)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	1 (1.2)	1 (0.9)
	血中コレステロール増加	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高比重リポ蛋白減少	軽度	1 (1.2)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中ブドウ糖増加	軽度	3 (3.5)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	グリコヘモグロビン増加	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	2 (1.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼圧上昇	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	色覚検査異常	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	体重増加	軽度	8 (9.4)	17 (15.5)
		中等度	6 (7.1)	15 (13.6)
		重度	0 (0.0)	3 (2.7)
	体重減少	軽度	4 (4.7)	2 (1.8)
		中等度	4 (4.7)	4 (3.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	ウエスト周囲径増加	軽度	1 (1.2)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿蛋白	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中尿素増加	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	食欲減退	軽度	3 (3.5)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	食欲亢進	軽度	1 (1.2)	5 (4.5)
		中等度	2 (2.4)	3 (2.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	体重変動	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	過体重	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.59-39 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	アセナピン 5-10 mg BID N=85	オランザピン 5-20 mg QD N=110
代謝および栄養障害（続き）	低ナトリウム血症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高カリウム血症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	糖尿病	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	2 (1.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血糖	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	耐糖能障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高インスリン血症	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	２型糖尿病	軽度	0 (0.0)	2 (1.8)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高トリグリセリド血症	軽度	2 (2.4)	0 (0.0)
		中等度	2 (2.4)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高コレステロール血症	軽度	1 (1.2)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高脂血症	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高尿酸血症	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	ビタミンＢ１２欠乏	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	顎痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節痛	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節腫脹	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	変形性関節症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋肉痛	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋緊張	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋力低下	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋痙縮	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋攣縮	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	背部痛	軽度	1 (1.2)	2 (1.8)
		中等度	1 (1.2)	3 (2.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.59-39 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	アセナピン 5-10 mg BID N=85	オランザピン 5-20 mg QD N=110
筋骨格系および結合組織障害（続き）	筋骨格痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	2 (2.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格系胸痛	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格硬直	軽度	1 (1.2)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	頚部痛	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	四肢痛	軽度	0 (0.0)	2 (1.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	滑液嚢腫	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	頭痛	軽度	4 (4.7)	12 (10.9)
		中等度	4 (4.7)	4 (3.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	片頭痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	緊張性頭痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	アカシジア	軽度	6 (7.1)	3 (2.7)
		中等度	1 (1.2)	2 (1.8)
		重度	0 (0.0)	1 (0.9)
	ジスキネジア	軽度	2 (2.4)	2 (1.8)
		中等度	2 (2.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	ジストニア	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	2 (2.4)	0 (0.0)
	パーキンソニズム	軽度	2 (2.4)	5 (4.5)
		中等度	1 (1.2)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	遅発性ジスキネジア	軽度	1 (1.2)	1 (0.9)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	振戦	軽度	2 (2.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	運動緩慢	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	運動過多	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	口下顎ジストニア	軽度	1 (1.2)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	傾眠	軽度	10 (11.8)	20 (18.2)
		中等度	6 (7.1)	7 (6.4)
		重度	1 (1.2)	3 (2.7)
	浮動性めまい	軽度	5 (5.9)	11 (10.0)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	1 (1.2)	0 (0.0)
	味覚異常	軽度	3 (3.5)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	鎮静	軽度	2 (2.4)	8 (7.3)
		中等度	2 (2.4)	3 (2.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.59-39 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	アセナピン 5-10 mg BID N=85	オランザピン 5-20 mg QD N=110
神経系障害（続き）	よだれ	軽度	1 (1.2)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	嗜眠	軽度	1 (1.2)	3 (2.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	錯感覚	軽度	1 (1.2)	2 (1.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	下肢静止不能症候群	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	感覚障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	視野欠損	軽度	3 (3.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	大発作痙攣	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.9)
	過眠症	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	2 (2.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	不安	軽度	7 (8.2)	5 (4.5)
		中等度	4 (4.7)	3 (2.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	激越	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	1 (0.9)
		重度	1 (1.2)	0 (0.0)
	身体疾患による不安障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	パニック発作	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	神経過敏	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	落ち着きのなさ	軽度	2 (2.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	失見当識	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	抑うつ気分	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (1.2)	0 (0.0)
	うつ病	軽度	1 (1.2)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	2 (1.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	抑うつ症状	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	精神運動制止遅滞	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	妄想	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	幻聴	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	思考異常	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.59-39 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	アセナピン 5-10 mg BID N=85	オランザピン 5-20 mg QD N=110
精神障害（続き）	気分変化	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	妄想症	軽度	1 (1.2)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (1.2)	0 (0.0)
	異常行動	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (1.2)	0 (0.0)
	アルコール乱用	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (1.2)	0 (0.0)
	精神病性障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	2 (2.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	統合失調症	軽度	1 (1.2)	2 (1.8)
		中等度	0 (0.0)	2 (1.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	統合失調症、妄想型	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (1.2)	0 (0.0)
	リビドー減退	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	1 (1.2)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	不眠症	軽度	10 (11.8)	5 (4.5)
		中等度	8 (9.4)	9 (8.2)
		重度	1 (1.2)	0 (0.0)
	悪夢	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	睡眠障害	軽度	1 (1.2)	2 (1.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	異常な夢	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	初期不眠症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	高窒素血症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	頻尿	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	多尿	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	乳汁漏出症	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	乳房不快感	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	乳房痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	月経困難症	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	陰茎痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	勃起不全	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	3 (3.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	射精不能	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.59-39 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	アセナピン 5-10 mg BID N=85	オランザピン 5-20 mg QD N=110
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	呼吸困難	軽度	3 (3.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻漏	軽度	3 (3.5)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	咳嗽	軽度	1 (1.2)	2 (1.8)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	睡眠時無呼吸症候群	軽度	2 (2.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	労作性呼吸困難	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	いびき	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔咽頭痛	軽度	0 (0.0)	2 (1.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	上気道うっ血	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻閉	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	副鼻腔うっ血	軽度	0 (0.0)	2 (1.8)
		中等度	1 (1.2)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻出血	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	アレルギー性鼻炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	発疹	軽度	1 (1.2)	1 (0.9)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	接触性皮膚炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	アトピー性皮膚炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	そう痒症	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	丘疹性皮疹	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	多汗症	軽度	1 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	ざ瘡	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	脱毛症	軽度	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	内出血発生の増加傾向	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.59-39 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	アセナピン 5-10 mg BID N=85	オランザピン 5-20 mg QD N=110
外科および内科処置	抜歯	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	潮紅	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血圧	軽度	3 (3.5)	3 (2.7)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table11.7.1.3
MedDRA ver. 11.1/12.0（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 2.7.6.59-40 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 5-10 mg BID	オランザピン 5-20 mg QD
器官別大分類	基本語	因果関係	N=85	N=110
	有害事象発現被験者数（%）		70 (82.4)	100 (90.9)
血液およびリンパ系障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	白血球増加症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
心臓障害		Related	2 (2.4)	1 (0.9)
		Not Related	1 (1.2)	1 (0.9)
	頻脈	Related	2 (2.4)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	徐脈	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	洞性徐脈	Related	1 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	心房細動	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
耳および迷路障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	耳痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
内分泌障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	甲状腺機能低下症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
眼障害		Related	1 (1.2)	1 (0.9)
		Not Related	1 (1.2)	5 (4.5)
	眼乾燥	Related	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	前房出血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	眼刺激	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	霧視	Related	1 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	2 (1.8)
	視野欠損（暗点）	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
胃腸障害		Related	18 (21.2)	16 (14.5)
		Not Related	6 (7.1)	15 (13.6)
	歯痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (2.4)	4 (3.6)
	歯肉痛	Related	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯状態不良	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	歯の知覚過敏	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	血便排泄	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	胃炎	Related	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.59-40 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 5-10 mg BID	オランザピン 5-20 mg QD
器官別大分類	基本語	因果関係	N=85	N=110
胃腸障害（続き）	下痢	Related	3 (3.5)	2 (1.8)
		Not Related	4 (4.7)	2 (1.8)
	便秘	Related	3 (3.5)	4 (3.6)
		Not Related	1 (1.2)	1 (0.9)
	悪心	Related	3 (3.5)	4 (3.6)
		Not Related	2 (2.4)	3 (2.7)
	消化不良	Related	2 (2.4)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	3 (2.7)
	上腹部痛	Related	0 (0.0)	4 (3.6)
		Not Related	2 (2.4)	0 (0.0)
	嘔吐	Related	1 (1.2)	1 (0.9)
		Not Related	1 (1.2)	3 (2.7)
	腹部不快感	Related	1 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.8)
	腹痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	1 (0.9)
	変色便	Related	1 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	放屁	elated	1 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹部不快感	Related	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	胃潰瘍	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	痔核	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	口の感覚鈍麻	Related	4 (4.7)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	口の錯感覚	Related	1 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	口内乾燥	Related	5 (5.9)	6 (5.5)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態		Related	11 (12.9)	3 (2.7)
		Not Related	10 (11.8)	7 (6.4)
	疲労	Related	3 (3.5)	2 (1.8)
		Not Related	4 (4.7)	4 (3.6)
	易刺激性	Related	5 (5.9)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	1 (0.9)
	無力症	Related	1 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	2 (2.4)	0 (0.0)
	胸痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	活力増進	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	歩行障害	Related	1 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.59-40 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 5-10 mg BID	オランザピン 5-20 mg QD
器官別大分類	基本語	因果関係	N=85	N=110
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）	非心臓性胸痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	疼痛	Related	1 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	胸部不快感	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	末梢性浮腫	Related	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	腫瘤	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
免疫系障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	2 (1.8)
	過敏症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	季節性アレルギー	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.8)
感染症および寄生虫症		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	15 (17.6)	31 (28.2)
	毛包炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	細菌感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	細菌性咽頭炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	ダニ皮膚炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	体部白癬	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	足部白癬	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	癜風	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	鼻咽頭炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	7 (8.2)	12 (10.9)
	扁桃炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (2.4)	0 (0.0)
	歯感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (2.4)	0 (0.0)
	上気道感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (2.4)	4 (3.6)
	眼感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	咽頭炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)

表 2.7.6.59-40 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 5-10 mg BID N=85	オランザピン 5-20 mg QD N=110
感染症および寄生虫症（続き）	尿路感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	1 (0.9)
	膿瘍	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	気管支炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	胃腸炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	下気道感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	気道感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.8)
	副鼻腔炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.8)
	歯膿瘍	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	トリコモナス症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	ウイルス性胃腸炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	2 (1.8)
	インフルエンザ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	6 (5.5)
	ウイルス感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.8)
傷害、中毒および処置合併症		Related	1 (1.2)	1 (0.9)
		Not Related	2 (2.4)	5 (4.5)
	靭帯捻挫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	足関節部骨折	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	足骨折	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	アルコール中毒	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	熱傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	動物による引っかき傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	転倒	Related	1 (1.2)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	節足動物咬傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	挫傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	眼外傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	肉離れ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	処置による疼痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)

表 2.7.6.59-40 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 5-10 mg BID	オランザピン 5-20 mg QD
器官別大分類	基本語	因果関係	N=85	N=110
臨床検査		Related	17 (20.0)	42 (38.2)
		Not Related	13 (15.3)	8 (7.3)
	血圧上昇	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	3 (2.7)
	心電図ＱＴ延長	Related	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中インスリン増加	Related	2 (2.4)	2 (1.8)
		Not Related	4 (4.7)	2 (1.8)
	血中インスリン減少	Related	1 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Related	1 (1.2)	1 (0.9)
		Not Related	2 (2.4)	0 (0.0)
	好中球数減少	Related	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	白血球数増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Related	1 (1.2)	3 (2.7)
		Not Related	1 (1.2)	1 (0.9)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Related	0 (0.0)	2 (1.8)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	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 (1.8)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝酵素上昇	Related	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中トリグリセリド増加	Related	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	2 (2.4)	2 (1.8)
	血中コレステロール増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	高比重リポ蛋白減少	Related	1 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	血中ブドウ糖増加	Related	1 (1.2)	2 (1.8)
		Not Related	2 (2.4)	0 (0.0)
	グリコヘモグロビン増加	Related	0 (0.0)	2 (1.8)
		Not Related	2 (2.4)	0 (0.0)
	眼圧上昇	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	色覚検査異常	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.8)
	体重増加	Related	12 (14.1)	34 (30.9)
		Not Related	2 (2.4)	1 (0.9)
	体重減少	Related	2 (2.4)	2 (1.8)
		Not Related	6 (7.1)	4 (3.6)
	ウエスト周囲径増加	Related	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	尿蛋白	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	血中尿素増加	Related	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.59-40 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 5-10 mg BID	オランザピン 5-20 mg QD
器官別大分類	基本語	因果関係	N=85	N=110
代謝および栄養障害		Related	13 (15.3)	12 (10.9)
		Not Related	1 (1.2)	7 (6.4)
	食欲減退	Related	3 (3.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	食欲亢進	Related	3 (3.5)	8 (7.3)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	体重変動	Related	1 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	過体重	Related	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	低ナトリウム血症	Related	1 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	高カリウム血症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	糖尿病	Related	1 (1.2)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	高血糖	Related	1 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	耐糖能障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	高インスリン血症	Related	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	２型糖尿病	Related	0 (0.0)	3 (2.7)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	高トリグリセリド血症	Related	2 (2.4)	1 (0.9)
		Not Related	2 (2.4)	0 (0.0)
	高コレステロール血症	Related	1 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	高脂血症	Related	1 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	高尿酸血症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	ビタミンＢ１２欠乏	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害		Related	2 (2.4)	3 (2.7)
		Not Related	8 (9.4)	11 (10.0)
	顎痛	Related	1 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	関節腫脹	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)

表 2.7.6.59-40 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 5-10 mg BID	オランザピン 5-20 mg QD
器官別大分類	基本語	因果関係	N=85	N=110
筋骨格系および結合組織障害（続き）	変形性関節症	Related	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋肉痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (2.4)	0 (0.0)
	筋緊張	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	筋力低下	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	筋痙縮	Related	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	筋攣縮	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	背部痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (2.4)	5 (4.5)
	筋骨格痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (2.4)	1 (0.9)
	筋骨格系胸痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	筋骨格硬直	Related	1 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.8)
	頚部痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	四肢痛	Related	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	滑液嚢腫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
神経系障害		Related	39 (45.9)	50 (45.5)
		Not Related	8 (9.4)	12 (10.9)
	頭痛	Related	5 (5.9)	9 (8.2)
		Not Related	3 (3.5)	7 (6.4)
	片頭痛	Related	1 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	緊張性頭痛	Related	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	アカシジア	Related	6 (7.1)	5 (4.5)
		Not Related	1 (1.2)	1 (0.9)
	ジスキネジア	Related	4 (4.7)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	ジストニア	Related	3 (3.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	パーキンソニズム	Related	3 (3.5)	5 (4.5)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	遅発性ジスキネジア	Related	1 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	1 (0.9)
	振戦	Related	2 (2.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.59-40 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 5-10 mg BID	オランザピン 5-20 mg QD
器官別大分類	基本語	因果関係	N=85	N=110
神経系障害（続き）	運動緩慢	Related	1 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	運動過多	Related	1 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	口下顎ジストニア	Related	1 (1.2)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	傾眠	Related	16 (18.8)	26 (23.6)
		Not Related	1 (1.2)	4 (3.6)
	浮動性めまい	Related	6 (7.1)	8 (7.3)
		Not Related	1 (1.2)	3 (2.7)
	味覚異常	Related	4 (4.7)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	鎮静	Related	4 (4.7)	10 (9.1)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	よだれ	Related	1 (1.2)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	嗜眠	Related	1 (1.2)	2 (1.8)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	錯感覚	Related	0 (0.0)	2 (1.8)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	下肢静止不能症候群	Related	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	感覚障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	視野欠損	Related	1 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	2 (2.4)	1 (0.9)
	大発作痙攣	Related	1 (1.2)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	過眠症	Related	2 (2.4)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害		Related	21 (24.7)	21 (19.1)
		Not Related	12 (14.1)	9 (8.2)
	不安	Related	7 (8.2)	3 (2.7)
		Not Related	4 (4.7)	5 (4.5)
	激越	Related	2 (2.4)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	身体疾患による不安障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	パニック発作	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	神経過敏	Related	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	落ち着きのなさ	Related	2 (2.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	失見当識	Related	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	抑うつ気分	Related	1 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	うつ病	Related	1 (1.2)	2 (1.8)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)

表 2.7.6.59-40 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 5-10 mg BID	オランザピン 5-20 mg QD
器官別大分類	基本語	因果関係	N=85	N=110
精神障害（続き）	抑うつ症状	Related	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	精神運動制止遅滞	Related	1 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	妄想	Related	1 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	幻聴	Related	1 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	思考異常	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	気分変化	Related	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	妄想症	Related	1 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	1 (0.9)
	異常行動	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	アルコール乱用	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (2.4)	0 (0.0)
	精神病性障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (2.4)	1 (0.9)
	統合失調症	Related	1 (1.2)	2 (1.8)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.8)
	統合失調症、妄想型	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	リビドー減退	Related	1 (1.2)	2 (1.8)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	不眠症	Related	8 (9.4)	10 (9.1)
		Not Related	11 (12.9)	4 (3.6)
	悪夢	Related	1 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	睡眠障害	Related	1 (1.2)	2 (1.8)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	異常な夢	Related	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	初期不眠症	Related	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害		Related	1 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	3 (3.5)	1 (0.9)
	高窒素血症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	頻尿	Related	1 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	1 (0.9)
	多尿	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)

表 2.7.6.59-40 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 5-10 mg BID	オランザピン 5-20 mg QD
器官別大分類	基本語	因果関係	N=85	N=110
生殖系および乳房障害		Related	4 (4.7)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	4 (3.6)
	乳汁漏出症	Related	1 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	乳房不快感	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	乳房痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	月経困難症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	陰茎痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	勃起不全	Related	3 (3.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	射精不能	Related	1 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		Related	1 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	11 (12.9)	10 (9.1)
	喘息	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	1 (0.9)
	呼吸困難	Related	1 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	2 (2.4)	1 (0.9)
	鼻漏	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	3 (3.5)	1 (0.9)
	咳嗽	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (2.4)	2 (1.8)
	睡眠時無呼吸症候群	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (2.4)	0 (0.0)
	労作性呼吸困難	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	いびき	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	口腔咽頭痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.8)
	上気道うっ血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	鼻閉	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	1 (0.9)
	副鼻腔うっ血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	3 (2.7)
	鼻出血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	アレルギー性鼻炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)

表 2.7.6.59-40 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 5-10 mg BID	オランザピン 5-20 mg QD
器官別大分類	基本語	因果関係	N=85	N=110
皮膚および皮下組織障害		Related	3 (3.5)	3 (2.7)
		Not Related	2 (2.4)	4 (3.6)
	発疹	Related	1 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	1 (0.9)
	接触性皮膚炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	皮膚炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	アトピー性皮膚炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	そう痒症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	丘疹性皮疹	Related	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	多汗症	Related	2 (2.4)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	ざ瘡	Related	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	脱毛症	Related	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	内出血発生の増加傾向	Related	1 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
	抜歯	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.9)
血管障害		Related	2 (2.4)	1 (0.9)
		Not Related	2 (2.4)	3 (2.7)
	潮紅	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.2)	0 (0.0)
	高血圧	Related	2 (2.4)	1 (0.9)
		Not Related	1 (1.2)	3 (2.7)

Source: CSR Table 11.7.1.4
MedDRA ver. 11.1/12.0（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

2.7.6.59.6.1 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。

低ナトリウム血症（被験者識別番号 10271006）

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：53 歳）
性別：	女性
体重：	71 kg
身長：	167.6 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 5-10 mg	19.8	mg	舌下	20[redacted]	投与334日後*	335

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334日後* に浮動性めまいと無力症を感じて階段から転落し、顔面に挫傷を負った。同日（ 投与334日後* ）被験者は入院し、低ナトリウム血症（**低ナトリウム血症**）と診断された（ナトリウム値 116 meq/L）。低ナトリウム血症の原因は特定できなかった。治験責任医師は、低ナトリウム血症は抗利尿ホルモン不適合分泌が原因ではないと報告した。治験薬の投与は 投与334日後* に中止され、被験者は治験から脱落した。被験者は、生理食塩溶液の静脈内投与を受け、 投与336日後* に回復して退院した。

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
転倒	投与334日後*	投与334日後*	重度	中止	回復	可能性あり
浮動性めまい	投与334日後*	投与336日後*	重度	中止	回復	可能性あり
無力症	投与334日後*	投与336日後*	重度	中止	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、治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。

アルコール乱用（被験者識別番号 10721001）

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：	72 kg
身長：	170 cm
人種：	ヒスパニック

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	19.4	mg	舌下	20[redacted]	投与230日後*	231

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229日後* に不品行を起こす量のアルコールを摂取した。被験者は不機嫌で苛立ちが増し、扱いが困難であった。被験者は入院し、アルコール乱用（**アルコール乱用**）による不品行と診断された。治験薬の投与は 投与230日後* に中止され、被験者は治験から脱落した。 投与237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
腹痛	投与61日後*	投与61日後*	中等度	なし	回復	なし
下痢	投与61日後*	投与61日後*	中等度	なし	回復	なし
高窒素血症の悪化	投与184日後*	投与240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、治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。

大発作痙攣（被験者識別番号 10751010）

被験者の記述的要約の理由
中止（有害事象は以前の試験 A7501013 で発現。今回の試験で中止が決定）

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：33 歳）
性別：	女性	
体重：	78 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 5-10 mg	19.8	mg	舌下	投与153日前*	投与144日後*	312

事象の詳細
被験者は　投与153日前*　に治験薬の服用を開始し（A7501013 試験）、　投与21日前*　15：00 に強直性痙攣を発現した。介護者は、てんかん発作（**大発作痙攣**）のように見える意識消失及び不随意運動を報告した。被験者は舌を噛んでいたが括約筋の弛緩は起こらなかった。緊急治療室に搬送され、意識があり時間及び場所を認識していると確認された。動脈圧は正常（152/73）で、著しい神経学的徴候はみられなかった。ジアゼパムの筋肉内注射を受け、同日（　投与21日前*　）、痙攣から回復したと考えられた。治験薬の投与は継続され、　投与20日前*　にかかりつけの精神科医の診察を受けた。被験者は安定しており、他の痙攣症状はなかった。
この発作について明確な説明がつかなかったため、　投与6日前*　、神経学的評価が実施された。被験者には約 6 ヶ月前から睡眠中に頭部と四肢の運動の症状があったと報告された。この症状は数分間持続し、意識変容状態を伴った。神経内科医は、治験の対象である痙攣と推測した。脳 CT スキャンでは左側の頭頂～後頭部領域の強調が認められた。これはアーチファクト由来又は小さな血管腫又は過誤腫に一致する可能性があった。
被験者は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に A7501014 試験で治験薬の服用を開始した。
　投与135日後*　に脳波検査が実施され、てんかんに一致するびまん性のてんかん様活動を示したため、てんかんと診断された。このため、　投与144日後*　に被験者は治験薬の投与を中止し、本治験から脱落した。
被験者には過去に痙攣の既往歴はなかった。

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
易刺激性	投与156日前*	投与152日前*	軽度	増量	回復	可能性あり
落ち着きのなさ（アカシジアではない）	投与156日前*	投与152日前*	軽度	増量	回復	可能性あり
不安	投与156日前*	投与139日前*	軽度	増量	回復	可能性あり
傾眠	投与152日前*	投与139日前*	軽度	なし	回復	可能性あり
高トリグリセリド血症	投与135日前*	投与84日前*	軽度	なし	回復	なし

治験薬との関連性
治験責任医師は、本事象を治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。
社内評価では、治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。

2.7.6.60 P05896 試験【5.3.5.1-21】

治験の表題	An 8-Week, Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized, Fixed-Dose Efficacy and Safety Trial of Asenapine in Adolescent Subjects With Schizophrenia
治験依頼者	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc.
治験責任医師名	[redacted]を含む計 79 名
実施医療機関	全 79 施設 実施国：インド、米国、ロシア、ウクライナ、セルビア、コロンビア、ルーマニア、南アフリカ、ボスニア・ヘルツェゴビナ、クロアチア、フィリピン、メキシコ、韓国
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 IIIb 相
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

試験方法の概要

目的

主要目的：

青年期統合失調症患者（年齢 12～17 歳）を対象として、アセナピンのプラセボに対する Day 56 時点の Positive and Negative Syndrome Score（PANSS）合計スコアを評価し、臨床的及び統計学的に優越性を証明する

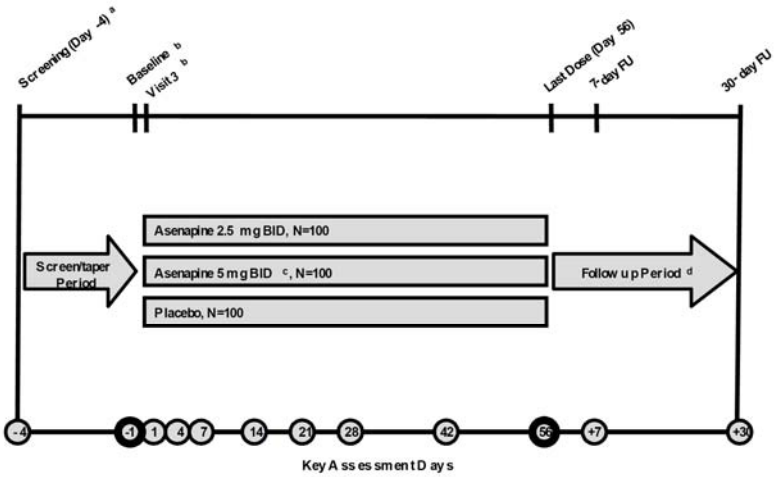
副次目的：

Clinical Global Impressions – Severity of illness（CGI-S）の Day 56 時点のベースラインからの変化量におけるアセナピンの有効性をプラセボと比較する

治験方法

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}）の基準に基づく統合失調症の青年期患者を対象とし、アセナピンの有効性及び安全性を比較する 8 週間の無作為化プラセボ対照二重盲検固定用量比較試験であった

本治験は、スクリーニング／漸減期、8 週間の二重盲検投与期及びフォローアップ期で構成された。無作為割付までのスクリーニング期は、3 ~ 10 日が推奨されたが、治験依頼者の承認により変更できるものとした。Visit 3（Day 1）に被験者約 300 名を、アセナピン 2.5 mg 1 日 2 回投与（アセナピン 2.5 mg BID 群）、アセナピン 5 mg 1 日 2 回投与（アセナピン 5 mg BID 群）又はプラセボ群に 1:1:1 の割合で無作為に割り付けた。アセナピン投与群のいずれかに割り付けられた被験者には、アセナピンの速溶性ブラックチェリースクラロースフレーバー舌下錠（以降、ブラックチェリーフレーバーとする）を投与した。アセナピン 5 mg BID 群に無作為割付された被験者には、アセナピン 2.5 mg 1 日 2 回を Visit 4（Day 4）まで投与し、その後、Visit 4 の夕方からアセナピンを 5 mg 1 日 2 回に増量した。フォローアップ期間では、7 日間の追跡調査を行い、早期に中止した被験者又は継続試験（P05897 試験）に参加しなかった被験者に対し 30 日間の追跡調査を行った



被験者数（計画時及び解析時）

計画時：300 名（各群 100 名）

解析時：

All subjects-treatment group（AST 集団）：306 名

（プラセボ群 102 名、アセナピン 2.5 mg BID 群 98 名、アセナピン 5 mg BID 群 106 名）

Full analysis set（FAS 集団）：300 名

（プラセボ群 100 名、アセナピン 2.5 mg BID 群 96 名、アセナピン 5 mg BID 群 104 名）

被験者数の設定根拠

予定した目標被験者 300 名を、3 投与群に各群 100 名を無作為に割り付ける計画とした。繰り返し測定値に対する混合モデル（mixed model analysis using repeated measures; MMRM）を用いた Day 56 の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を指標とすると、統合失調症の症状改善に関してプラセボと比較した少なくとも 1 用量のアセナピンの優越性を立証する上で少なくとも 85%の検出力が計画された。この検出力は、アセナピンの成人統合失調症患者を対象とした臨床試験及び統合失調症の青年期（無作為に割り付けた時点で年齢 12～17 歳）を登録した他の統合失調症治療薬の臨床試験に関する公表文献から得られた（共）分散及び脱落率（8 週間後に 40%の脱落）の推定を基に、プラセボとアセナピン 2.5 mg BID 群又はアセナピン 5 mg BID 群との変化量の差を 8 と想定し、両側有意水準 0.05 及び多重性について補正するために Hochberg 法を用いた場合の値である。

当初に予定した登録数の 90%に到達した時点、すなわち無作為割付した患者数が 270 名に到達した時点のばらつきに基づく盲検被験者数の再計算を予定どおり実施し、93%の検出力が得られた。

診断及び主要な選択・除外基準

選択基準

1) 被験者の（両）親又は法定代理人が試験への参加を望んで同意説明文書に署名し、被験者が参加の意思を示すこと

被験者の（両）親又は法定代理人が遺伝薬理学的試験の同意説明文書に別途署名し、被験者が参加の意思を示すこと

被験者の（両）親又は法定代理人が遺伝薬理学的試験の同意説明文書への署名を望まない、又は被験者が参加の意思を示さない場合でも試験に参加することができる。この場合、遺伝薬理学的サンプルを採取してはならない。

2) アセント取得時 12 歳以上で、治験薬の無作為割付時点で 18 歳未満である。性別、人種及び民族は問わない。
3) Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version（K-SADS-PL）により妄想型（295.30）、解体型（295.10）、鑑別不能型（295.90）の統合失調症と診断されている
4) スクリーニング時及びベースライン時の最小 PANSS 合計スコアが 80 以上である
5) スクリーニング時及びベースライン時の CGI-S スコアが 4（中等度の精神疾患）以上である
6) スクリーニング時及びベースライン時の PANSS 陽性症状サブスケール（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）以上である
7) 男性、妊娠の可能性のない女性（避妊手術した女性）、妊娠していない女性、性的に活動的でない女性、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
8) 治験責任医師、治験スタッフ（評価者を含む）と十分な会話ができ、同意説明文書の内容を十分に理解できる
9) 被験者の治験遂行をサポートする介護人（被験者と同居する両親又は法定代理人）がいると治験責任医師が判断できる
10) ベースライン前に、併用禁止薬の中枢神経系用薬（抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定剤を含む）を漸減し投与終了すること。持効性抗精神病薬の投与サイクルをベースライン前に終了すること。
11) 治験期間中に、正式な、構造化された心理療法を開始しない（心理療法はスクリーニングの 3 ヶ月前までに開始し、セッションの期間、頻度を変更しない）

除外基準

1) 安全性及び有効性の判定に影響を及ぼす、コントロール不良な不安定で臨床的に明らかな病状（腎臓、内分泌、肝臓、呼吸器、心血管、血液、免疫又は脳血管の各疾患、悪性腫瘍など）がある
2) スクリーニング時に、治験参加を困難にするような臨床的に明らかな臨床検査、バイタルサイン、身体検査、ECG 所見の異常がある
3) スクリーニング時の血清妊娠検査が陽性である、又は治験薬投与期間中及び治験薬投与終了後少なくとも 1 か月後までに妊娠を希望している
4) 授乳中の被験者
5) コントロール不良の又は不安定な糖尿病、又はスクリーニング時及びベースライン時に臨床的に明らかな血糖値の異常がある
6) 発作障害又はその疑い（熱性でない）がある
7) HIV 検査が陽性である
8) 神経弛緩薬性悪性症候群の病歴がある
9) 遅発性ジスキネジア又は遅発性ジストニアの病歴がある
10) 統合失調感情障害（295.70）、残遺型（295.60）、緊張型（295.20）、「連続的」、「単一エピソード・部分寛解」又は「単一エピソード・完全寛解」と診断されている
11) 現在の症状及び機能障害の主な要因と診断された統合失調症以外の I 軸の精神疾患を合併している患者、又は統合失調症以外の I 軸の精神疾患が 1 次診断されている
12) 精神遅滞又は器質性脳障害の診断あるいはその疑いがある

13) スクリーニング時に尿中から処方箋で説明されない薬物又はアルコールが検出される。アルコール、大麻又はその他の中枢神経系用薬が検出され、アルコール又は薬物のスクリーニング手順のガイドラインに従った結果、治験責任医師に不適と判断された被験者
14) 過去 6 ヶ月以内に DSM-IV-TR^{TM} による物質乱用又は物質依存（ニコチンは除く）の基準に合致している
15) 物質誘発性又は物質乱用によると考えられる精神病性障害あるいは行動障害を有する
16) 自己又は他人を傷つける差し迫った危険性があると判断される
17) 現在強制入院していない
18) ベースライン時までの併用禁止薬の中止に同意しない、又は不安定となったり自殺傾向が高まることなく併用禁止薬を漸減することができないと治験責任医師が判断した
19) 治療抵抗性統合失調症の治療のためにクロザピンを服用している、又は 2 種類以上の抗精神病薬の適正使用に対し治療抵抗性を示している
20) 無作為化前 6 ヶ月以内に治験薬を服薬した
21) 他の治験に参加している
22) 以前にアセナピンの試験に参加したことがある
23) 以前に市販のアセナピンを使用したことがある
24) 治験責任医師により現疾患の治療を遵守できないと判断された
25) 本治験の治験の直接的な関係者又はその家族である
26) 試験の評価又は試験への参加を妨げると治験責任医師が考える、統合失調症以外の臨床的に明らかな状態又は状況を有する

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 2.5 mg（ロット番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]）
・アセナピン 5 mg（ロット番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]）
・プラセボアセナピン n/a（ロット番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]）

治療期間

8 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

主要評価項目

・Day 56 時点の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量

副次評価項目

・Day 56 時点の CGI-S のベースラインからの変化量
・Clinical Global Impressions - Global Improvement（GCI-I）
・Day 56 時点の PANSS 合計スコアに基づいた用量反応関係
・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）及びサブスケール（陽性症状、陰性症状、陽性及び陰性症状、総合精神病理））
・PANSS 合計スコアの 30%レスポンダーの割合
・PANSS での寛解者の割合

・Children’s Global Assessment Scale（CGAS）
・Pediatric Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire（PQ-LES-Q）

統計手法

有効性：

有効性の解析にはFAS集団を用いた。FAS集団は、無作為割付され、治験薬を少なくとも1回投与され、ベースライン及び少なくとも1回のベースライン後の投与中PANSS合計スコアの双方が得られた被験者から構成された。被験者を、無作為に割り付けた投与群に組み入れた。

有効性の主要評価項目は、Day 56のPANSS合計スコアのベースラインからの変化量であった。有効性の主要変数は、MMRMを用いて解析した。本モデルの項には、（併合した）実施医療施設、投与群、来院、ベースラインのPANSS合計スコア、投与群と来院の交互作用を含め、ベースラインのPANSS合計スコアと来院の交互作用を共変量として含めた。反復測定の（共）分散にはいかなる構造も想定せず、モデルのパラメータは、制限付き最尤推定法を用いて推定した。Day 56のプラセボと各アセナピン用量の比較に関する最小二乗推定値は、本モデルから算出した。アセナピンとプラセボの2つの比較のそれぞれの統計学的有意性は、Hochberg法を用いて両側有意水準0.05で評価した。

有効性の重要な副次評価項目は、Day 56のGCI-Sスコアのベースラインからの変化量であり、有効性の主要評価項目と同様の方法で解析した。有効性の主要評価項目に関する2つの帰無仮説（主要評価項目に関する2用量とプラセボの比較）が棄却された場合に限り、有効性の重要な副次評価項目に関する2つの仮説（重要な副次評価項目に関する2用量とプラセボの比較）の検定をHochberg法を用いて両側有意水準0.05で実施した。

本治験中は、外部のデータモニタリング委員会（data monitoring committee; DMC）が非盲検で試験データを評価した。

安全性：

無作為割付され、治験薬を少なくとも1回投与された全被験者と定義したAST集団を用いて、安全性解析を実施した。治験薬を投与された全被験者は、実際の投与に従った投与群に組み入れ、安全性解析を実施した。安全性及び忍容性は、試験期間中に収集した全ての安全性データを臨床的及び統計学的に検討して評価した。安全性評価項目の解析では、予め定義した階層により適用した統計手法の厳密さが決定される多層的アプローチを用いた。第1層の事象には、基本語の傾眠、鎮静及び過眠症の併合、浮動性めまい、不眠症、口の感覚鈍麻及び味覚異常の併合、錐体外路症候群のMedDRA標準検索式（Standardised MedDRA Queries; SMQ）（狭域）、アカシジア及びベースラインから最終評価時までの7%以上の体重増加を採用した。第1層の事象に関する投与群間の比較は、MiettinenとNurminenの方法を用いて治験薬投与による発現率の差のp値及び95%信頼区間により行った。その他の安全性事象は、第2層又は第3層の事象とみなした。第2層の事象は、特定の有害事象（投与群の1群で4名以上の被験者に発現した事象の基本語／器官別大分類／MedDRA SMQ）、臨床検査値（空腹時血糖値、空腹時トリグリセリド値、空腹時コレステロール値、プロラクチン値、空腹時インスリン値及びHbA1c値）のベースラインから最終評価時までの変化量であった。第2層の事象は、投与群間の比較で得られた点推定値と95%信頼区間により評価した。残りの安全性事象は第3層とみなし、投与群別の点推定値のみを算出した。

要約-結論：

2.7.6.60.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.60-1に示した。同意取得した 353 名についてスクリーニングし、そのうち 306 名が組入れ基準を満たし、102 名をプラセボ群に、98 名をアセナピン 2.5 mg BID 群に、106 名をアセナピン 5 mg BID 群に無作為に割り付けた。割り付けられた全ての被験者は、少なくとも 1 回は治験薬を服用した。治験を中止したのは 60 名（プラセボ群 21 名、アセナピン 2.5 mg BID 群 17 名、アセナピン 5 mg BID 群 22 名）で、中止理由は、有害事象による中止、同意撤回、治療効果なしが多かった。治験を完了したのは 246 名（プラセボ群 81 名、アセナピン 2.5 mg BID 群 81 名、アセナピン 5 mg BID 群 84 名）で、このうち継続試験に登録したのは 204 名（プラセボ群 64 名、アセナピン 2.5 mg BID 群 69 名、アセナピン 5 mg BID 群 71 名）であった。

表 2.7.6.60-1 被験者の内訳（AST 集団）

	プラセボ	アセナピン 2.5 mg BID	アセナピン 5 mg BID	計
Subject Disposition	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Randomized and Treated	102 (100.0)	98 (100.0)	106 (100.0)	306 (100.0)
Discontinued Treatment Phase	21 (20.6)	17 (17.3)	22 (20.8)	60 (19.6)
Adverse event	3 (2.9)	6 (6.1)	8 (7.5)	17 (5.6)
AE/SAE due to disease under study	3 (2.9)	3 (3.1)	4 (3.8)	10 (3.3)
Treatment failure	7 (6.9)	4 (4.1)	5 (4.7)	16 (5.2)
Lost to follow up	4 (3.9)	2 (2.0)	0 (0.0)	6 (2.0)
Subject withdrew consent	4 (3.9)	5 (5.1)	7 (6.6)	16 (5.2)
Non-compliance with protocol	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	4 (1.3)
Did not meet protocol eligibility	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Administrative	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Completed Treatment Phase	81 (79.4)	81 (82.7)	84 (79.2)	246 (80.4)
Continued in extension trial	64 (62.7)	69 (70.4)	71 (67.0)	204 (66.7)

Source: CSR Table 10-1

n (%): 各項目に該当する被験者数と AST 集団の各投与群の被験者数に対する百分率

2.7.6.60.1.1 治験期間中の被験者の盲検解除

治験期間中に重篤かつ予期しない有害事象が発現したために、治験依頼者の安全性評価者により被験者 5 名の盲検を解除した。

プラセボ群 3 名（被験者識別番号 100155、100344、100392）、アセナピン 5 mg BID 群 1 名（被験者識別番号 100211）は、統合失調症が発現し、治験薬との因果関係ありと判定された。

アセナピン 2.5 mg BID 群 1 名（被験者識別番号 100164）は、幻聴が発現し、治験薬との因果関係ありと判定された。

これらの被験者の情報は治験責任医師には開示されたが、治験依頼者の担当者及び施設担当者には盲検が維持された。これらの被験者は AST 集団に含めた。

2.7.6.60.1.2 逸脱

逸脱により有効性及び安全性解析から除外された被験者はいなかった。

FAS 集団による有効性解析には、被験者は実際に投与された投与群でなく“無作為化された投与群”を用いた。盲検解除前に、5 名の被験者が無作為化された投与群とは異なる治験薬を投与された

可能性を確認した。盲検解除後に、以下の通り、被験者 5 名のうち 4 名は、二重盲検投与期の数日間、異なる投与群の治験薬が投与されていたことを特定した。

- 被験者識別番号 100097 はプラセボ群に割り付けられ、アセナピン 5 mg を 2 錠投与された。
- 被験者識別番号 100326 はアセナピン 5 mg BID 群に割り付けられ、アセナピン 2.5 mg を 8 錠投与された。
- 被験者識別番号 100029 はプラセボ群に割り付けられ、アセナピン 2.5 mg を 4 錠投与された。
- 被験者識別番号 100080 はアセナピン 2.5 mg BID 群に割り付けられ、プラセボを 15 錠投与された。

2.7.6.60.2 人口統計学的特性

無作為割付された後に 1 回以上治験薬を服用した AST 集団の 306 名の人口統計学的特性を表 2.7.6.60-2に、統合失調症の既往歴を表 2.7.6.60-3に、合併症の発現率（いずれかの群で 3%以上の発現率）を表 2.7.6.60-4に示した。

平均年齢は 15.3 歳、年齢及び性別で補正した BMI 平均値は 54.5%であった。15 歳以下の被験者の割合は、プラセボ群（39.2%）及びアセナピン 5 mg BID 群（42.5%）に対し、アセナピン 2.5 mg BID 群（53.1%）が高かった。

表 2.7.6.60-2 人口統計学的特性（AST 集団）

	プラセボ N=102	アセナピン 2.5 mg BID N=98	アセナピン 5 mg BID N=106	計 N=306
Sex (n, %)				
Female	40 (39.2)	36 (36.7)	39 (36.8)	115 (37.6)
Male	62 (60.8)	62 (63.3)	67 (63.2)	191 (62.4)
Race (n, %)				
White	57 (55.9)	54 (55.1)	55 (51.9)	166 (54.2)
Non-White	45 (44.1)	44 (44.9)	51 (48.1)	140 (45.8)
Asian	34 (33.3)	33 (33.7)	36 (34.0)	103 (33.7)
Black or African American	6 (5.9)	7 (7.1)	10 (9.4)	23 (7.5)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)
Multiracial	5 (4.9)	4 (4.1)	4 (3.8)	13 (4.2)
Race (n, %)				
White	57 (55.9)	54 (55.1)	55 (51.9)	166 (54.2)
Asian	34 (33.3)	33 (33.7)	36 (34.0)	103 (33.7)
Others	11 (10.8)	11 (11.2)	15 (14.2)	37 (12.1)
Ethnicity (n, %)				
Hispanic or Latino	8 (7.8)	3 (3.1)	10 (9.4)	21 (6.9)
Not Hispanic or Latino	94 (92.2)	95 (96.9)	96 (90.6)	285 (93.1)
Age (yrs.)				
Mean (SD)	15.4 (1.4)	15.2 (1.5)	15.4 (1.5)	15.3 (1.5)
Median	16.0	15.0	16.0	16.0
Range	12 - 17	12 - 17	11 - 18	11 - 18

	プラセボ N=102	アセナピン 2.5 mg BID N=98	アセナピン 5 mg BID N=106	計 N=306
Age (yrs.) (n, %)				
11	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)
12	4 (3.9)	9 (9.2)	5 (4.7)	18 (5.9)
13	12 (11.8)	8 (8.2)	7 (6.6)	27 (8.8)
14	8 (7.8)	10 (10.2)	10 (9.4)	28 (9.2)
15	16 (15.7)	25 (25.5)	22 (20.8)	63 (20.6)
16	37 (36.3)	24 (24.5)	34 (32.1)	95 (31.0)
17	25 (24.5)	22 (22.4)	26 (24.5)	73 (23.9)
18	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)
Age (yrs.) (n, %)				
<=15	40 (39.2)	52 (53.1)	45 (42.5)	137 (44.8)
>15	62 (60.8)	46 (46.9)	61 (57.5)	169 (55.2)
Region (n, %)				
US	14 (13.7)	15 (15.3)	20 (18.9)	49 (16.0)
Non-US	88 (86.3)	83 (84.7)	86 (81.1)	257 (84.0)
Weight (kg)				
Mean (SD)	60.5 (16.4)	58.4 (15.1)	62.2 (16.1)	60.4 (15.9)
Median	57.5	56.0	60.0	58.3
Range	35.1 - 114.7	32.8 - 114.3	33.3 - 125.1	32.8 - 125.1
Weight (Percentile for age and sex)				
Mean (SD)	50.4 (34.5)	49.7 (33.9)	55.6 (32.6)	52.0 (33.7)
Median	51.7	55.7	60.0	55.2
Range	0.0 - 99.7	0.0 - 99.6	0.1 - 99.8	0.0 - 99.8
Abdominal girth (cm)				
Mean (SD)	77.0 (13.3)	76.1 (12.4)	78.1 (12.8)	77.1 (12.8)
Median	73.6	74.0	75.0	74.0
Range	52.0 - 137.0	54.0 - 120.7	60.0 - 115.0	52.0 - 137.0
Height (cm)				
Mean (SD)	165.5 (10.3)	164.2 (10.4)	165.8 (11.3)	165.2 (10.7)
Median	165.8	164.1	165.3	165.0
Range	140.0 - 192.0	140.0 - 190.0	134.6 - 189.7	134.6 - 192.0
Height (Percentile for age and sex)				
Mean (SD)	42.7 (31.4)	39.8 (31.3)	44.4 (32.3)	42.4 (31.6)
Median	36.1	32.8	45.4	36.4
Range	0.0 - 99.9	0.0 - 98.5	0.0 - 99.3	0.0 - 99.9
BMI (kg/m^2)				
Mean (SD)	21.9 (4.9)	21.5 (4.7)	22.5 (4.6)	22.0 (4.7)
Median	21.0	20.3	21.7	20.9
Range	14.8 - 44.5	14.6 - 41.9	16.3 - 39.5	14.6 - 44.5
BMI (Percentile for age and sex)				
Mean (SD)	53.1 (32.8)	52.0 (32.3)	58.2 (31.0)	54.5 (32.0)
Median	59.9	56.4	62.8	60.5
Range	0.1 - 99.4	0.0 - 99.4	0.4 - 99.7	0.0 - 99.7

Source: CSR Table 10-3

SD: 標準偏差

年齢は誕生月の 15 日を用いて算出したため、数名の被験者はプロトコル範囲を逸脱したようにみえるが、これらの被験者は、同意取得時にプロトコル範囲内であったことを確認した

表 2.7.6.60-3 統合失調症の既往歴（AST 集団）

	プラセボ N=102	アセナピン 2.5 mg BID N=98	アセナピン 5 mg BID N=106	計 N=306
Age of onset of schizophrenia (yrs.)				
n	102	98	106	306
Mean (SD)	13.8 (2.2)	13.2 (2.7)	13.4 (2.7)	13.5 (2.6)
Median	14.0	14.0	14.0	14.0
Range	5 - 17	4 - 17	3 - 17	3 - 17
Years since onset of schizophrenia (n, %)				
n	102	98	106	306
<1 year	25 (24.5)	20 (20.4)	25 (23.6)	70 (22.9)
1 - <2 years	41 (40.2)	33 (33.7)	31 (29.2)	105 (34.3)
2 - <3 years	22 (21.6)	17 (17.3)	22 (20.8)	61 (19.9)
3 - <4 years	5 (4.9)	12 (12.2)	8 (7.5)	25 (8.2)
4 - <5 years	0 (0.0)	5 (5.1)	9 (8.5)	14 (4.6)
>=5 years	9 (8.8)	11 (11.2)	11 (10.4)	31 (10.1)
Current Diagnosis (n, %)				
n	102	98	106	306
Schizophrenia, of the paranoid type (DSM-IV-TR 295.30)	74 (72.5)	82 (83.7)	85 (80.2)	241 (78.8)
Schizophrenia, disorganized type (DSM-IV-TR 295.10)	6 (5.9)	5 (5.1)	10 (9.4)	21 (6.9)
Schizophrenia, undifferentiated type (DSM-IV-TR 295.90)	22 (21.6)	11 (11.2)	11 (10.4)	44 (14.4)
Has subject had any other Axis I or Axis II disorders during lifetime (n, %)				
n	102	98	106	306
No	92 (90.2)	89 (90.8)	99 (93.4)	280 (91.5)
Yes	10 (9.8)	9 (9.2)	7 (6.6)	26 (8.5)
Other Axis I or Axis II - Lifetime (n, %)				
n	10	9	7	26
Adjustment Disorder	1 (10.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (7.7)
Adolescent Antisocial Disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (3.8)
Anxiety Disorders	5 (50.0)	2 (22.2)	3 (42.9)	10 (38.5)
Attention Deficit Disorders	5 (50.0)	3 (33.3)	4 (57.1)	12 (46.2)
Borderline Intellectual Functioning	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
Brief Psychotic Disorder	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.8)
Communication Disorders	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.8)
Conduct Disorders	2 (20.0)	4 (44.4)	1 (14.3)	7 (26.9)
Depressive Disorders	1 (10.0)	3 (33.3)	3 (42.9)	7 (26.9)
Enuresis	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
Impulse Control Disorders	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	2 (7.7)
Learning Disorders	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	2 (7.7)
Mood Disorder NOS	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
Sleep Disorders	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
Substance Abuse	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
Substance Dependence	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)

	プラセボ N=102	アセナピン 2.5 mg BID N=98	アセナピン 5 mg BID N=106	計 N=306
Other Axis I or Axis II Continuing (n, %)				
n	6	3	5	14
Adolescent Antisocial Disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (7.1)
Anxiety Disorders	3 (50.0)	0 (0.0)	3 (60.0)	6 (42.9)
Attention Deficit Disorders	5 (83.3)	2 (66.7)	3 (60.0)	10 (71.4)
Communication Disorders	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (7.1)
Conduct Disorders	2 (33.3)	1 (33.3)	1 (20.0)	4 (28.6)
Depressive Disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (7.1)
Impulse Control Disorders	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (7.1)
Learning Disorders	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (14.3)
Mood Disorder NOS	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
Sleep Disorders	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
Precipitating life events present for current episode (n, %)				
n	102	98	106	306
Yes	6 (5.9)	3 (3.1)	8 (7.5)	17 (5.6)
No	95 (93.1)	92 (93.9)	93 (87.7)	280 (91.5)
Unknown	1 (1.0)	3 (3.1)	5 (4.7)	9 (2.9)
Duration of present episode (n, %)				
n	102	97	106	305
<= 2 weeks	4 (3.9)	11 (11.3)	9 (8.5)	24 (7.9)
<= 4 weeks	27 (26.5)	25 (25.8)	23 (21.7)	75 (24.6)
<= 6 weeks	20 (19.6)	15 (15.5)	15 (14.2)	50 (16.4)
<= 8 weeks	19 (18.6)	20 (20.6)	24 (22.6)	63 (20.7)
> 8 weeks	32 (31.4)	26 (26.8)	35 (33.0)	93 (30.5)
Longitudinal course (n, %)				
n	102	98	106	306
Single episode in partial remission	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
With prominent negative symptoms	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Without prominent negative symptoms	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Single episode in full remission	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Episodic with interepisode residual symptoms	61 (59.8)	63 (64.3)	61 (57.5)	185 (60.5)
With prominent negative symptoms	34 (33.3)	34 (34.7)	37 (34.9)	105 (34.3)
Without prominent negative symptoms	27 (26.5)	29 (29.6)	24 (22.6)	80 (26.1)
Episodic with no interepisode residual symptoms	9 (8.8)	10 (10.2)	14 (13.2)	33 (10.8)
Continuous	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
With prominent negative symptoms	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Without prominent negative symptoms	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other or unspecified pattern	3 (2.9)	3 (3.1)	2 (1.9)	8 (2.6)
NA, less than one year has elapsed since the initial onset of active phase symptoms	29 (28.4)	23 (23.5)	29 (27.4)	81 (26.5)
Naïve to antipsychotic treatment (n, %)				
n	102	98	106	306
Yes	16 (15.7)	12 (12.2)	13 (12.3)	41 (13.4)
No	86 (84.3)	86 (87.8)	93 (87.7)	265 (86.6)

Source: CSR Table 10-4

SD: 標準偏差

同意取得日から治験薬の初回服用までに収集したデータを示した

発症年齢は誕生日（誕生月の 15 日）と発症年（発症年の 7 月 15 日）を使用し、発症してからの年数は質問日と発症年を使用して算出した

表 2.7.6.60-4 いずれかの治療群で 3%以上の発現率を示す合併症の発現率（AST 集団）

	プラセボ N=102 n (%)	アセナピン 2.5 mg BID N=98 n (%)	アセナピン 5 mg BID N=106 n (%)	計 N=306 n (%)
With one or more conditions	38 (37.3)	40 (40.8)	41 (38.7)	119 (38.9)
Psychiatric disorders	16 (15.7)	20 (20.4)	12 (11.3)	48 (15.7)
Schizophrenia	3 (2.9)	8 (8.2)	3 (2.8)	14 (4.6)
Insomnia	3 (2.9)	4 (4.1)	2 (1.9)	9 (2.9)
Infections and infestations	8 (7.8)	18 (18.4)	7 (6.6)	33 (10.8)
Varicella	1 (1.0)	3 (3.1)	1 (0.9)	5 (1.6)
Nervous system disorders	11 (10.8)	13 (13.3)	9 (8.5)	33 (10.8)
Headache	6 (5.9)	1 (1.0)	4 (3.8)	11 (3.6)
Encephalopathy neonatal	1 (1.0)	3 (3.1)	0 (0.0)	4 (1.3)
Myotonia	0 (0.0)	3 (3.1)	0 (0.0)	3 (1.0)
Gastrointestinal disorders	11 (10.8)	4 (4.1)	7 (6.6)	22 (7.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (3.9)	6 (6.1)	11 (10.4)	21 (6.9)
Asthma	1 (1.0)	3 (3.1)	5 (4.7)	9 (2.9)
Eye disorders	6 (5.9)	7 (7.1)	5 (4.7)	18 (5.9)
Myopia	4 (3.9)	3 (3.1)	2 (1.9)	9 (2.9)
Retinal vascular disorder	1 (1.0)	3 (3.1)	0 (0.0)	4 (1.3)
Metabolism and nutrition disorders	5 (4.9)	9 (9.2)	3 (2.8)	17 (5.6)
Obesity	5 (4.9)	5 (5.1)	2 (1.9)	12 (3.9)
Surgical and medical procedures	6 (5.9)	4 (4.1)	7 (6.6)	17 (5.6)
Immune system disorders	2 (2.0)	5 (5.1)	8 (7.5)	15 (4.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (2.9)	6 (6.1)	6 (5.7)	15 (4.9)
Acne	2 (2.0)	3 (3.1)	2 (1.9)	7 (2.3)
Injury, poisoning and procedural complications	4 (3.9)	5 (5.1)	3 (2.8)	12 (3.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (4.9)	5 (5.1)	2 (1.9)	12 (3.9)
Congenital, familial and genetic disorders	2 (2.0)	2 (2.0)	5 (4.7)	9 (2.9)
Endocrine disorders	1 (1.0)	7 (7.1)	0 (0.0)	8 (2.6)
Reproductive system and breast disorders	1 (1.0)	4 (4.1)	3 (2.8)	8 (2.6)
Blood and lymphatic system disorders	1 (1.0)	3 (3.1)	2 (1.9)	6 (2.0)

Source: CSR Table 10-5

n (%): 各項目に該当する被験者数と AST 集団の各投与群の被験者数に対する百分率

前治療薬を使用した被験者数（いずれかの群で 3%以上の使用率）を表 2.7.6.60-5に、統合失調症治療薬による前治療歴のある被験者数を表 2.7.6.60-6に、併用薬を使用した被験者数（いずれかの群で 3%以上の使用率）を表 2.7.6.60-7に、治験薬服薬率を表 2.7.6.60-8に示した。

前治療薬は、治験薬の初回投与の前に投与された薬剤とし、治験期間中も継続して使用された薬剤を含めた。開始日が不明又は開始日及び終了日が不明の薬剤も前治療薬とした。前治療薬を使用した被験者の割合は、各群で同等であった。AST 群で、治験開始 30 日以内に最も使用された薬剤は、リスペリドン、ロラゼパム、オランザピン、トリヘキシフェニジルであった。

被験者の約 32%が統合失調症治療薬の治療未経験者であった。統合失調症治療薬の前治療の使用状況は、投与群間で違いがなかった。

併用薬は、治験薬の投与開始時又は開始後から投与終了までに使用した全ての薬剤とした。投与終了日が不明、又は治験薬投与開始時若しくは開始後に終了した前治療薬は併用薬と考えた。プラセボ群に比較してアセナピン 2.5 mg BID 群及びアセナピン 5 mg BID 群で使用頻度が高かったトリヘキシフェニジルを除き、併用薬を使用した被験者の割合は、投与群間で同等だった。

表 2.7.6.60-5 前治療薬を使用した被験者数（いずれかの群で 3%以上の使用率）（AST 集団）

	プラセボ N=102 n (%)	アセナピン 2.5 mg BID N=98 n (%)	アセナピン 5 mg BID N=106 n (%)	計 N=306 n (%)
With one or more prior medications	74 (72.5)	80 (81.6)	79 (74.5)	233 (76.1)
Other antipsychotics	31 (30.4)	32 (32.7)	37 (34.9)	100 (32.7)
Risperidone	28 (27.5)	28 (28.6)	31 (29.2)	87 (28.4)
Aripiprazole	2 (2.0)	5 (5.1)	7 (6.6)	14 (4.6)
Benzodiazepine derivatives	24 (23.5)	24 (24.5)	28 (26.4)	76 (24.8)
Lorazepam	17 (16.7)	14 (14.3)	16 (15.1)	47 (15.4)
Diazepam	3 (2.9)	3 (3.1)	6 (5.7)	12 (3.9)
Clonazepam	2 (2.0)	3 (3.1)	4 (3.8)	9 (2.9)
Phenazepam	2 (2.0)	3 (3.1)	3 (2.8)	8 (2.6)
Diazepines, oxazepines, thiazepines and oxepines	23 (22.5)	24 (24.5)	18 (17.0)	65 (21.2)
Olanzapine	17 (16.7)	18 (18.4)	10 (9.4)	45 (14.7)
Quetiapine	4 (3.9)	6 (6.1)	4 (3.8)	14 (4.6)
Clozapine	2 (2.0)	1 (1.0)	4 (3.8)	7 (2.3)
Tertiary amines	8 (7.8)	19 (19.4)	17 (16.0)	44 (14.4)
Trihexyphenidyl	8 (7.8)	17 (17.3)	16 (15.1)	41 (13.4)
Butyrophenone derivatives	6 (5.9)	10 (10.2)	11 (10.4)	27 (8.8)
Haloperidol	6 (5.9)	10 (10.2)	10 (9.4)	26 (8.5)
Phenothiazines with piperazine structure	4 (3.9)	7 (7.1)	8 (7.5)	19 (6.2)
Trifluoperazine	4 (3.9)	7 (7.1)	4 (3.8)	15 (4.9)
Phenothiazines with aliphatic side-chain	4 (3.9)	7 (7.1)	6 (5.7)	17 (5.6)
Chlorpromazine	4 (3.9)	5 (5.1)	5 (4.7)	14 (4.6)
Selective serotonin reuptake inhibitors	2 (2.0)	8 (8.2)	4 (3.8)	14 (4.6)
Sertraline	1 (1.0)	4 (4.1)	1 (0.9)	6 (2.0)
Thioxanthene derivatives	3 (2.9)	6 (6.1)	4 (3.8)	13 (4.2)
Zuclopenthixol	1 (1.0)	5 (5.1)	2 (1.9)	8 (2.6)
Phenothiazines with piperidine structure	7 (6.9)	0 (0.0)	4 (3.8)	11 (3.6)
Thioridazine	6 (5.9)	0 (0.0)	3 (2.8)	9 (2.9)
Anilides	0 (0.0)	2 (2.0)	7 (6.6)	9 (2.9)
Paracetamol	0 (0.0)	1 (1.0)	6 (5.7)	7 (2.3)
Fatty acid derivatives	3 (2.9)	1 (1.0)	5 (4.7)	9 (2.9)
Valproic acid	3 (2.9)	1 (1.0)	5 (4.7)	9 (2.9)
Benzamides	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (3.8)	8 (2.6)
Non-selective monoamine reuptake inhibitors	1 (1.0)	4 (4.1)	1 (0.9)	6 (2.0)
Ethers of tropine or tropine derivatives	1 (1.0)	3 (3.1)	1 (0.9)	5 (1.6)
Benzatropine	1 (1.0)	3 (3.1)	1 (0.9)	5 (1.6)

Source: CSR Table 10-6

n (%): 各項目に該当する被験者数と AST 集団の各投与群の被験者数に対する百分率

それぞれの薬剤を 1 回のみ集計した。複数薬剤を使用した被験者は、カテゴリーごとに 1 回として集計した

表 2.7.6.60-6 統合失調症治療薬による前治療歴のある被験者数（AST 集団）

	プラセボ N=102 n (%)	アセナピン 2.5 mg BID N=98 n (%)	アセナピン 5 mg BID N=106 n (%)	計 N=306 n (%)
With one or more prior antipsychotic medications	65 (63.7)	71 (72.4)	71 (67.0)	207 (67.6)
Atypical antipsychotic	53 (52.0)	55 (56.1)	54 (50.9)	162 (52.9)
Risperidone	28 (27.5)	28 (28.6)	31 (29.2)	87 (28.4)
Olanzapine	17 (16.7)	18 (18.4)	10 (9.4)	45 (14.7)
Aripiprazole	2 (2.0)	5 (5.1)	7 (6.6)	14 (4.6)
Quetiapine	4 (3.9)	6 (6.1)	4 (3.8)	14 (4.6)
Clozapine	2 (2.0)	1 (1.0)	4 (3.8)	7 (2.3)
Amisulpride	2 (2.0)	2 (2.0)	1 (0.9)	5 (1.6)
Sulpiride	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.8)	3 (1.0)
Ziprasidone	1 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	3 (1.0)
Lurasidone	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (0.7)
Paliperidone	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
Sertindole	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)
Typical antipsychotic	19 (18.6)	23 (23.5)	25 (23.6)	67 (21.9)
Haloperidol	6 (5.9)	10 (10.2)	10 (9.4)	26 (8.5)
Trifluoperazine	4 (3.9)	7 (7.1)	4 (3.8)	15 (4.9)
Chlorpromazine	4 (3.9)	5 (5.1)	5 (4.7)	14 (4.6)
Thioridazine	6 (5.9)	0 (0.0)	3 (2.8)	9 (2.9)
Zuclopenthixol	1 (1.0)	5 (5.1)	2 (1.9)	8 (2.6)
Chlorprothixene	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (0.9)	4 (1.3)
Levomepromazine	0 (0.0)	2 (2.0)	1 (0.9)	3 (1.0)
Flupentixol	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.7)
Fluphenazine	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.7)
Periciazine	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (0.7)
Perphenazine	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.7)
Melperone	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)

Source: CSR Table 10-7

n (%): 各項目に該当する被験者数と AST 集団の各投与群の被験者数に対する百分率

各被験者について、各薬剤、各カテゴリーに 1 回のみ集計した。スクリーニング以前の使用であると報告された薬剤を集計した

表 2.7.6.60-7 併用薬を使用した被験者数（いずれかの群で 3%以上の使用率）（AST 集団）

	プラセボ N=102 n (%)	アセナピン 2.5 mg BID N=98 n (%)	アセナピン 5 mg BID N=106 n (%)	計 N=306 n (%)
With one or more concomitant medications	35 (34.3)	37 (37.8)	49 (46.2)	121 (39.5)
Benzodiazepine derivatives	23 (22.5)	16 (16.3)	28 (26.4)	67 (21.9)
Lorazepam	20 (19.6)	12 (12.2)	24 (22.6)	56 (18.3)
Clonazepam	0 (0.0)	1 (1.0)	4 (3.8)	5 (1.6)
Anilides	4 (3.9)	9 (9.2)	9 (8.5)	22 (7.2)
Paracetamol	4 (3.9)	8 (8.2)	7 (6.6)	19 (6.2)
Tertiary amines	2 (2.0)	5 (5.1)	11 (10.4)	18 (5.9)
Trihexyphenidyl	2 (2.0)	5 (5.1)	11 (10.4)	18 (5.9)
Propionic acid derivatives	2 (2.0)	3 (3.1)	4 (3.8)	9 (2.9)
Ibuprofen	2 (2.0)	3 (3.1)	4 (3.8)	9 (2.9)
Benzodiazepine related drugs	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (3.8)	6 (2.0)
Zolpidem	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (3.8)	6 (2.0)
Piperazine derivatives	0 (0.0)	3 (3.1)	2 (1.9)	5 (1.6)
Cetirizine	0 (0.0)	3 (3.1)	2 (1.9)	5 (1.6)

Source: CSR Table 10-8

n (%): 各項目に該当する被験者数と AST 集団の各投与群の被験者数に対する百分率

各被験者について、各薬剤、各カテゴリーに 1 回のみ集計した。二重盲検の治験薬の最終投与後の薬剤は集計外とした

表 2.7.6.60-8 治験薬服薬率（AST 集団）

	プラセボ N=102 n (%)	アセナピン 2.5 mg BID N=98 n (%)	アセナピン 5 mg BID N=106 n (%)	計 N=306 n (%)
Compliance (n, %)				
>125	3 (2.9)	1 (1.0)	1 (0.9)	5 (1.6)
>110 to <=125	2 (2.0)	2 (2.0)	2 (1.9)	6 (2.0)
>100 to <=110	75 (73.5)	74 (75.5)	73 (68.9)	222 (72.5)
>75 to <=100	22 (21.6)	21 (21.4)	29 (27.4)	72 (23.5)
<=75	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)
Compliance (%)				
n	102	98	106	306
Mean (SD)	102.3 (6.8)	102.1 (4.7)	100.5 (8.6)	101.6 (6.9)
Median	101.8	101.8	101.8	101.8
Interquartile range	101 - 103	101 - 103	100 - 102	101 - 103
Range	80 - 140	85 - 133	33 - 136	33 - 140

Source: CSR Table 10-11

SD: 標準偏差

n (%): 各項目に該当する被験者数と AST 集団の各投与群の被験者数に対する百分率

返却治験薬がない場合には、治験期間中に予定された投与量を超えることなく、全ての治験薬を服用したとみなした

錠剤単位で集計した

2.7.6.60.3 有効性の評価

2.7.6.60.3.1 有効性解析対象集団

有効性評価にはFAS集団を用いた。FAS集団は、無作為割付され、治験薬を少なくとも1回投与され、ベースライン及び少なくとも1回のベースライン後の投与中PANSS合計スコアの双方が得られた被験者とした。FAS集団は300名（プラセボ群100名、アセナピン2.5 mg BID群96名、アセナピン5 mg BID群104名）であった。

2.7.6.60.3.2 主要評価項目

PANSS合計スコアのMMRM解析の結果を表 2.7.6.60-9に、平均変化量の推移を図 2.7.6.60-1に示した。

Day 56時点のプラセボに対するアセナピン2.5 mg BID群及びアセナピン5 mg BID群のPANSS合計スコアのベースラインからの変化量に統計学的な有意差はみられなかった。アセナピン2.5 mg BID群とプラセボ群では、Day 56時点のPANSS合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均の差は-4.8（95% CI: -9.9 ~ 0.4、Hochberg法による多重性調整後のp値: 0.070）であり、アセナピン5 mg BID群とプラセボ群の差は-5.6（95% CI: -10.7 ~ -0.5、Hochberg法による多重性調整後のp値: 0.064）であった。

表 2.7.6.60-9 Day 56時点のPANSS合計スコアのベースラインから変化量（MMRM解析）（FAS集団）

		Baseline		Day 56		Change from Baseline at Day 56			
Treatment	N	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	LS Mean	(95% CI)[a]
プラセボ	77	97.7	(10.2)	79.9	(19.4)	-17.8	(17.8)	-17.1	(-20.7, -13.5)
アセナピン 2.5 mg BID	72	97.5	(9.2)	73.9	(19.4)	-23.7	(18.6)	-21.8	(-25.5, -18.2)
アセナピン 5 mg BID	79	98.0	(11.0)	72.5	(18.3)	-25.5	(16.9)	-22.7	(-26.3, -19.1)

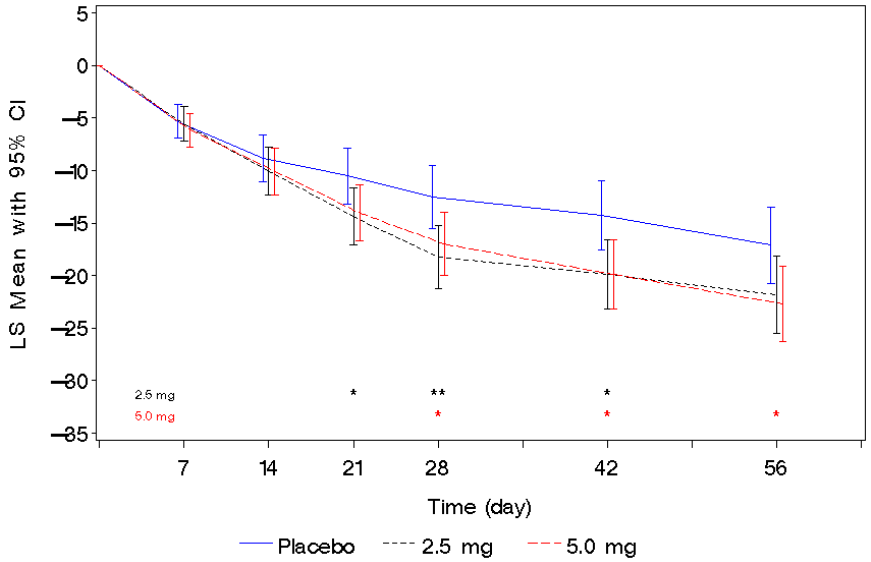
Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)	p-Value	Adjusted p-Value
アセナピン 2.5 mg vs. プラセボ	-4.8 (-9.9, 0.4)	0.070	0.070
アセナピン 5 mg vs. プラセボ	-5.6 (-10.7, -0.5)	0.032	0.064

Source: CSR Table 11-1

SD: 標準偏差、LS Mean: 最小二乗平均、CI: 信頼区間、N: 被験者数

a) MMRMモデルの共変量には、（併合した）施設、投与群、来院、ベースラインのPANSS合計スコア、投与群と来院の交互作用及びベースラインのPANSS合計スコアと来院の交互作用を項として含めた。反復測定の分散共分散行列には無構造を用いた。

Adjusted p-Value: Hochberg法による多重性調整を用いた



Source: CSR Figure 11-1
***p 値 < 0.001、**p 値 < 0.01、*p 値 < 0.05
LS Mean: 最小二乗平均

図 2.7.6.60-1 PANSS 合計スコアのベースラインからの平均変化量の推移（MMRM 解析）（FAS 集団）

2.7.6.60.3.3 副次評価項目

主要目的が達成されなかったため、副次評価項目の検証的な検定は行わなかった。

1) Clinical Global Impressions – Severity of illness【CSR 11.1.2】
Day 56 時点の、プラセボに対するアセナピン 5 mg BID 群の CGI-S スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均の差は、-0.3 であり、統計学的な有意差が認められた（p = 0.024）。アセナピン 2.5 mg BID 群では統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.218）。

2) Clinical Global Impressions – Global Improvement【CSR 11.1.3.6】
Day 56 時点の、プラセボに対するアセナピン 5 mg BID 群の CGI-I スコアの最小二乗平均の差は、-0.5 であり、統計学的な有意差が認められた（p = 0.003）。アセナピン 2.5 mg BID 群では統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.094）。

3) PANSS 合計スコアの 30%レスポンダーの割合【CSR 11.1.3.4】
最終評価時の、プラセボに対するアセナピン 2.5 mg BID 群及びアセナピン 5 mg BID 群の PANSS 合計スコアの 30%レスポンダーのオッズ比は、2.0（p = 0.028）及び 1.8（p = 0.048）であった。
Day 56 時点及び最終評価時点でのみ、アセナピン両群でプラセボ群に対し統計学的に有意なオッズ比が認められた。

4) PANSS での寛解者の割合【CSR 11.1.3.5】

PANSS での寛解者は、PANSS 項目 P1、P2、P3、N1、N4、N6、G5、G9 の重症度が軽度を超えない被験者とした。PANSS での寛解者の割合はアセナピン投与群（両群約 42%）がプラセボ群（約 34%）より高かった。

5) Children’s Global Assessment Scale【CSR 11.1.3.7】

Day 56 時点の、プラセボに対するアセナピン 5 mg BID 群の CGAS のベースラインからの変化量の最小二乗平均の差は、4.2 であり、統計学的な有意差が認められた（p = 0.017）。アセナピン 2.5 mg BID 群では 1.4 で、統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.417）。

6) Pediatric Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire【CSR 11.1.3.8】

Day 56 時点の、プラセボに対するアセナピン 5 mg BID 群の PQ-LES-Q スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均の差は、2.1 であり、統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.064）。アセナピン 2.5 mg BID 群では 0.6 で、統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.600）。

2.7.6.60.4 安全性の評価

2.7.6.60.4.1 安全性解析対象集団

安全性解析対象集団は、無作為割付され、治験薬を少なくとも 1 回投与された全被験者である AST 集団とした。AST 集団は 306 名（プラセボ群 102 名、アセナピン 2.5 mg BID 群 98 名、アセナピン 5 mg BID 群 106 名）であった。

2.7.6.60.4.2 有害事象の解析

有害事象は治験薬投与開始日以降に発現したあらゆる好ましくない事象とした。有害事象の収集期間は治験薬投与終了 7 日後まで、重篤な有害事象は治験薬投与終了 30 日後までとした。

有害事象は、MedDRA ver. 15.1 を使用し、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. 17.1 を用いた。

有害事象の概要を表 2.7.6.60-10に示した。

表 2.7.6.60-10 有害事象の概要（AST 集団）

	プラセボ N=102 n (%)	アセナピン 2.5 mg BID N=98 n (%)	アセナピン 5 mg BID N=106 n (%)
有害事象発現被験者数			
有害事象あり	48 (47.1)	61 (62.2)	72 (67.9)
有害事象なし	54 (52.9)	37 (37.8)	34 (32.1)
治験薬投与後の有害事象	48 (47.1)	61 (62.2)	71 (67.0)
治験薬投与後の因果関係の否定できない有害事象	34 (33.3)	50 (51.0)	60 (56.6)
重篤な有害事象	3 (2.9)	3 (3.1)	3 (2.8)
因果関係の否定できない重篤な有害事象	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中止に至った有害事象	3 (2.9)	6 (6.1)	8 (7.5)
中止に至った因果関係の否定できない有害事象	2 (2.0)	2 (2.0)	6 (5.7)
中止に至った重篤な有害事象	2 (2.0)	3 (3.1)	1 (0.9)
中止に至った因果関係の否定できない重篤な有害事象	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table 12-4

有害事象の収集時期はベースラインから投薬終了日の 7 日後、重篤な有害事象は投薬終了日の 30 日後まで

治験薬投与後の有害事象：ベースライン以降に新たに発現した事象又はベースライン以降に悪化した事象

因果関係の否定できない：治験責任医師により因果関係が「可能性あり」、「おそらくあり」と判断された事象

n (%)：各項目に該当する被験者数と AST 集団の各投与群の被験者数に対する百分率

2.7.6.60.4.2.1 全ての有害事象

全ての有害事象の一覧を表 2.7.6.60-32に示した。

2.7.6.60.4.2.2 比較的よく見られる有害事象

いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した有害事象の内訳を表 2.7.6.60-11に示した。

有害事象が最もよく報告された器官別大分類別は、神経系障害、精神障害、胃腸障害であった。神経系障害がプラセボ（13.7%）に対してアセナピン投与群で発現率が高かった（アセナピン 2.5 mg BID 群 36.7%、アセナピン 5 mg BID 群 48.1%）。

表 2.7.6.60-11 二重盲検投与期にいずれかの群で 2%以上の被験者に発現した有害事象の内訳（AST 集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ N=102 n (%)	アセナピン 2.5 mg BID N=98 n (%)	アセナピン 5 mg BID N=106 n (%)
有害事象発現被験者数（%）	48 (47.1)	61 (62.2)	71 (67.0)
神経系障害	14 (13.7)	36 (36.7)	51 (48.1)
傾眠	7 (6.9)	20 (20.4)	18 (17.0)
頭痛	6 (5.9)	7 (7.1)	8 (7.5)
鎮静	2 (2.0)	4 (4.1)	12 (11.3)
アカシジア	1 (1.0)	4 (4.1)	7 (6.6)
浮動性めまい	1 (1.0)	7 (7.1)	2 (1.9)
振戦	3 (2.9)	0 (0.0)	5 (4.7)
味覚異常	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (2.8)
パーキンソニズム	0 (0.0)	1 (1.0)	4 (3.8)
ジストニア	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (2.8)
精神障害	15 (14.7)	18 (18.4)	24 (22.6)
不眠症	6 (5.9)	5 (5.1)	10 (9.4)
統合失調症	7 (6.9)	2 (2.0)	5 (4.7)
激越	4 (3.9)	2 (2.0)	4 (3.8)
不安	3 (2.9)	2 (2.0)	4 (3.8)
睡眠障害	0 (0.0)	3 (3.1)	1 (0.9)
自殺念慮	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.9)
胃腸障害	15 (14.7)	16 (16.3)	15 (14.2)
悪心	8 (7.8)	2 (2.0)	2 (1.9)
口の感覚鈍麻	1 (1.0)	5 (5.1)	5 (4.7)
口の錯感覚	0 (0.0)	3 (3.1)	3 (2.8)
上腹部痛	2 (2.0)	0 (0.0)	3 (2.8)
流涎過多	2 (2.0)	2 (2.0)	1 (0.9)
嘔吐	3 (2.9)	2 (2.0)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.9)
口内乾燥	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	9 (8.8)	8 (8.2)	12 (11.3)
鼻咽頭炎	2 (2.0)	4 (4.1)	3 (2.8)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.8)
気道感染	2 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (4.9)	8 (8.2)	7 (6.6)
発熱	2 (2.0)	3 (3.1)	2 (1.9)
無力症	0 (0.0)	2 (2.0)	1 (0.9)
疲労	1 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	5 (4.9)	6 (6.1)	6 (5.7)
食欲亢進	2 (2.0)	3 (3.1)	4 (3.8)
食欲減退	2 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
臨床検査	3 (2.9)	5 (5.1)	5 (4.7)
体重増加	1 (1.0)	4 (4.1)	3 (2.8)

器官別大分類 基本語	プラセボ N=102 n (%)	アセナピン 2.5 mg BID N=98 n (%)	アセナピン 5 mg BID N=106 n (%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (3.9)	3 (3.1)	5 (4.7)
筋固縮	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.0)	5 (5.1)	3 (2.8)
鼻出血	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	3 (2.9)	3 (3.1)	2 (1.9)
ざ瘡	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
そう痒症	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (1.0)	2 (2.0)	2 (1.9)
心臓障害	1 (1.0)	0 (0.0)	4 (3.8)
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.0)	2 (2.0)	1 (0.9)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.8)
眼障害	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table 12-5
MedDRA ver. 15.1（和訳には MedDRA/J ver. 17.1 を用いた）
被験者はそれぞれの MedDRA 器官別大分類及び基本語に 1 回のみ集計された
n (%)：各項目に該当する被験者数と AST 集団の各投与群の被験者数に対する百分率

2.7.6.60.4.2.3 程度別の有害事象

程度別有害事象の一覧を表 2.7.6.60-33に示した。

2.7.6.60.4.2.4 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 2.7.6.60-34に示した。

2.7.6.60.4.3 重篤な有害事象

2.7.6.60.4.3.1 死亡

治験期間中に死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.60.4.3.2 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.60-12に、重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.60-13に示した。

重篤な有害事象の発現率は、投与群間で同程度であった（プラセボ群 2.9%、アセナピン 2.5 mg BID 群 3.1%、アセナピン 5 mg BID 群 2.8%）。最もよく報告された重篤な有害事象は、統合失調症の悪化であった。

表 2.7.6.60-12 重篤な有害事象（AST 集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ N=102 n (%)	アセナピン 2.5 mg BID N=98 n (%)	アセナピン 5 mg BID N=106 n (%)
重篤な有害事象発現被験者数（%）	3 (2.9)	3 (3.1)	3 (2.8)
精神障害	3 (2.9)	2 (2.0)	2 (1.9)
統合失調症	3 (2.9)	1 (1.0)	2 (1.9)
幻聴	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
肺炎	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
腸チフス熱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

Source: CSR Table 12-13
MedDRA ver. 15.1（和訳には MedDRA/J ver. 17.1 を用いた）
n(%)：各項目に該当する被験者数と AST 集団の各投与群の被験者数に対する百分率

表 2.7.6.60-13 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）[a]	終了（日後）[a]	程度	因果関係	処置	転帰
P	100344	17	男	白人	56	統合失調症	40	47	重度	可能性あり	あり	−
P	100392	16	男	その他	27	統合失調症	27	61(34)	重度	おそらくなし	中止	−
P	100155	16	女	アジア人	17	統合失調症	17	28(11)	重度	おそらくあり	中止	−
2.5 mg	100164	15	男	その他	10	幻聴	10	29(19)	重度	おそらくあり	中止	−
2.5 mg	100035	15	男	白人	63	肺炎	63	84(21)	中等度	おそらくなし	中止	−
2.5 mg	100087	13	女	白人	10	統合失調症	10	40(30)	重度	おそらくなし	中止	−
5 mg	100235	17	男	黒人	8	統合失調症	8	15(7)	重度	おそらくなし	中止	−
5 mg	100211	17	男	白人	3	統合失調症	5(2)	19(16)	中等度	可能性あり	あり	−
5 mg	100170	16	女	アジア人	57	腸チフス熱	52	56	中等度	おそらくなし	あり	−

Source: CSR Table 12-14
a) ( )内は最終投与日からの日数
MedDRA ver. 15.1（和訳には MedDRA/J ver. 17.1 を用いた）
投与群: P - プラセボ群、2.5 mg - アセナピン 2.5 mg BID 群、5 mg - アセナピン 5 mg BID 群

2.7.6.60.4.4 その他の重要な有害事象

2.7.6.60.4.4.1 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 2.7.6.60-14に示した。

有害事象のために治験を中止した被験者の割合は、プラセボ群で 2.9%、アセナピン 2.5 mg BID 群で 6.1%、アセナピン 5 mg BID 群で 7.5%であった。投与中止に至った被験者が最も多かった有害事象は、統合失調症の悪化であり、プラセボ群 2 名、アセナピン 2.5 mg BID 群 1 名、アセナピン 5 mg BID 群 3 名に発現した。

表 2.7.6.60-14 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=102 n (%)	アセナピン 2.5 mg BID N=98 n (%)	アセナピン 5 mg BID N=106 n (%)
有害事象発現被験者数（%）	3 (2.9)	6 (6.1)	8 (7.5)
精神障害	2 (2.0)	4 (4.1)	4 (3.8)
統合失調症	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (2.8)
激越	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
うつ病	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
幻聴	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
神経系障害	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (2.8)
アカシジア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
鎮静	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
傾眠	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
赤血球増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
胃腸障害	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

Source: CSR Table 12-15
MedDRA ver. 15.1（和訳には MedDRA/J ver. 17.1 を用いた）
被験者はそれぞれの MedDRA 器官別大分類及び基本語に 1 回のみ集計された
n (%): 各項目に該当する被験者数と AST 集団の各投与群の被験者数に対する百分率

2.7.6.60.4.4.2 口腔内に関する有害事象

口の感覚鈍磨及び味覚異常を発現した被験者の割合は、プラセボ群で 2.9%、アセナピン 2.5 mg BID 群で 6.1%、アセナピン 5 mg BID 群で 7.5%であった。両アセナピン投与群とプラセボ群の発現率に統計学的な有意差はなかった。

2.7.6.60.4.4.3 錐体外路症候群

錐体外路症候群（SMQ 狭義）に関する有害事象及びアカシジア（基本語）を第 1 層と定義した。さらに、錐体外路症候群（SMQ 広義）に関する有害事象及び錐体外路症候群に関する事象（アカシジア、ジスキネジア、ジストニア、パーキンソン様事象；SMQ 狭義／広義）がいずれかの群で 4 名以上発現した場合に第 2 層と定義した。

錐体外路症候群（SMQ 狭義）に関する有害事象を表 2.7.6.60-15に示した。

アセナピン 5 mg BID 群の 1 名（被験者識別番号 100211）が重度のアカシジアを発現したが、その他の事象は全て軽度又は中等度であった。重度のアカシジアを発現した被験者は有害事象により治験を中止したが、重篤な有害事象とはされなかった。

第 1 層の錐体外路症候群（SMQ 狭義）に関する有害事象についてプラセボ群とアセナピン投与群に統計学的な有意差はなかった。

表 2.7.6.60-15 錐体外路症候群（SMQ 狭義）に関する有害事象の発現率（AST 集団）

	プラセボ N=102 n (%)	アセナピン 2.5 mg BID N=98 n (%)	アセナピン 5 mg BID N=106 n (%)
錐体外路症候群（SMQ）（狭義）	4 (3.9)	5 (5.1)	11 (10.4)
アカシジア（SMQ）（狭義）	1 (1.0)	4 (4.1)	7 (6.6)
アカシジア	1 (1.0)	4 (4.1)	7 (6.6)
パーキンソン様事象（SMQ）（狭義）	2 (2.0)	1 (1.0)	4 (3.8)
パーキソニズム	0 (0.0)	1 (1.0)	4 (3.8)
筋固縮	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ジストニア（SMQ）（狭義）	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (2.8)
ジストニア	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (2.8)
眼球回転発作	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ジスキネジア（SMQ）（狭義）	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ジスキネジア	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼球回転発作	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table 12-18
MedDRA ver. 15.1（和訳には MedDRA/J ver. 17.1 を用いた）
被験者はそれぞれの MedDRA SMQ 及び基本語に 1 回のみ集計された
n (%)：各項目に該当する被験者数と AST 集団の各投与群の被験者数に対する百分率
錐体外路症候群（SMQ 狭義）に関する有害事象及びアカシジア（基本語）を第 1 層と定義した

錐体外路症候群（SMQ 広義）に関する有害事象の発現率を表 2.7.6.60-16に示した。

錐体外路症候群（SMQ 広義）に関する有害事象及びアカシジア（SMQ 広義）の発現率は、プラセボ群に対しアセナピン 5 mg BID 群が高かった。錐体外路症候群（SMQ 広義）及びパーキンソン様事象（SMQ 広義）の発現率は、アセナピン 2.5 mg BID 群に対し 5 mg BID 群が高かった。

表 2.7.6.60-16 錐体外路症候群（SMQ 広義）に関する有害事象の発現率（AST 集団）

	プラセボ N=102 n (%)	アセナピン 2.5 mg BID N=98 n (%)	アセナピン 5 mg BID N=106 n (%)
錐体外路症候群（SMQ）（広義）	7 (6.9)	7 (7.1)	19 (17.9)
アカシジア（SMQ）（広義）	2 (2.0)	6 (6.1)	9 (8.5)
アカシジア	1 (1.0)	4 (4.1)	7 (6.6)
落ち着きのなさ	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.9)
精神運動亢進	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
パーキンソン様事象（SMQ）（広義）	4 (3.9)	1 (1.0)	10 (9.4)
振戦	3 (2.9)	0 (0.0)	5 (4.7)
パーキソニズム	0 (0.0)	1 (1.0)	4 (3.8)
筋固縮	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
ジストニア（SMQ）（広義）	2 (2.0)	1 (1.0)	5 (4.7)
ジストニア	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (2.8)
筋痙縮	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
眼球回転発作	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ジスキネジア（SMQ）（広義）	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ジスキネジア	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼球回転発作	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table 12-19
MedDRA ver. 15.1（和訳には MedDRA/J ver. 17.1 を用いた）
n (%): 各項目に該当する被験者数と AST 集団の各投与群の被験者数に対する百分率
SMQ は、いずれかの群で 4 名以上発現した事象を第 2 層として定義した

2.7.6.60.4.4.4 コロンビア自殺評価スケール

コロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale; C-SSRS）の結果を、FDA のドラフトガイダンスに従い、「自殺念慮」「自殺行動」「自殺の意思のない自傷行動」の自殺評価カテゴリーに分類し表 2.7.6.60-17に示した。

治験期間中に自殺行動の有害事象はなかった。

治験責任医師が、自殺念慮が新規に発現した、又はベースライン時から悪化した臨床的に重要な事象と判断した場合には、自殺関連の有害事象として報告された。プラセボ群 2 名（2.0%）、アセナピン 2.5 mg BID 群 5 名（5.1%）及びアセナピン 5 mg BID 群 3 名（2.8%）で二重盲検投与期に C-SSRS に基づく自殺念慮が発現した。これらの被験者のうち、4 名（アセナピン投与群各 2 名（2.0%及び 1.9%））に有害事象として自殺念慮が報告された。いずれも重篤な有害事象とは判断されず、投与中止にも至らなかった。

表 2.7.6.60-17 自殺評価カテゴリー（AST 集団）

	プラセボ N=102 n (%)	アセナピン 2.5 mg BID N=98 n (%)	アセナピン 5 mg BID N=106 n (%)
発現なし	98 (96.1)	92 (93.9)	103 (97.2)
自殺念慮	2 (2.0)	5 (5.1)	3 (2.8)
Passive	1 (1.0)	5 (5.1)	3 (2.8)
Active - nonspecific (no method, intent, or plan)	2 (2.0)	2 (2.0)	1 (0.9)
Active - method, but no intent or plan	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
Active - intent, with or without a method, but no plan	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
Active - method, intent and plan	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
自殺行動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Preparatory actions toward imminent suicidal behaviors	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Aborted attempt	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Interrupted attempt	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Suicide attempt	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Completed suicide	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自殺念慮及び/又は自殺行動	2 (2.0)	5 (5.1)	3 (2.8)
自殺の意思のない自傷行動	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (0.9)

Source: CSR Display 14.3-3.2.1

n (%): 各項目に該当する被験者数と AST 集団の各投与群の被験者数に対する百分率

2.7.6.60.4.4.5 厳密にモニターした事象

本治験では次の事象を予め厳密にモニターした事象（closely monitored event; CME）と定義した。

- 胆汁うっ滞は伴わず、ALP 値が基準値上限（ULN）の 2 倍未満及び総ビリルビン値が ULN の 2 倍以上を示し、アラニンアミノトランスフェラーゼ値（ALT）及び／又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値（AST）が ULN の 3 倍以上と定義した Hy’s Law による薬剤誘発性肝障害
- 遅発性ジスキネジア
- 起立性反応を含むあらゆる原因による失神
- 糖尿病の新規発症
- ジストニア
- 薬物過敏反応

CME の発現率を表 2.7.6.60-18に示した。

1件以上のCMEが発現した被験者は、プラセボ群2名（2.0%）、アセナピン2.5 mg BID群2名（2.0%）、アセナピン5 mg BID群3名（2.8%）であった。このうちジストニアは、プラセボ群1名（1.0%）（眼球回転発作）、アセナピン2.5 mg BID群1名（1.0%）、アセナピン5 mg BID群3名（2.8%）に、薬物過敏反応は、プラセボ群1名（そう痒症）、アセナピン2.5 mg BID群1名（発疹）、アセナピン2.5 mg BID群1名（くしゃみ及び顔面潮紅を含む過敏症）に発現した。概して、程度は軽度から中等度であり、試験中止には至らなかった。Hy's Lawによる薬剤誘発性肝障害、遅発性ジスキネジア、失神及び糖尿病の新規発症に関する報告はなかった。

表 2.7.6.60-18 CMEの発現率（AST集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ N=102 n (%)	アセナピン 2.5 mg BID N=98 n (%)	アセナピン 5 mg BID N=106 n (%)
CME発現被験者数（%）	2 (2.0)	2 (2.0)	3 (2.8)
神経系障害	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (2.8)
ジストニア	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (2.8)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
そう痒症	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼球回転発作	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
過敏症	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table 12-22
MedDRA ver. 15.1（和訳にはMedDRA/J ver. 17.1を用いた）
n (%): 各項目に該当する被験者数とAST集団の各投与群の被験者数に対する百分率
CME: closely monitored event
被験者はそれぞれのMedDRA器官別大分類及び基本語に1回のみ集計された。二重盲検投与期外の事象も集計に含めた。

2.7.6.60.4.5 臨床検査

2.7.6.60.4.5.1 プロラクチン

プロラクチン値及び他のホルモンのベースラインから最終評価時点までの変化量の要約を表2.7.6.60-19に、二重盲検投与期中にプロラクチン値及び他のホルモンが低値又は高値に変動した被験者の割合を表 2.7.6.60-20に示した。

全ての投与群で、プロラクチン値及び他のホルモンはベースラインから最終評価時点まで同様に減少した。

表 2.7.6.60-19 ベースライン及び最終評価時点のプロラクチン値及び他のホルモンとその変化量（AST 集団）

Parameter		プラセボ N=102			アセナピン 2.5 mg BID N=98			アセナピン 5 mg BID N=106		
		n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median
Prolactin (µg/L)	Baseline	79	21.828 (25.316)	11.700	80	26.050 (27.460)	16.750	85	24.348 (25.379)	12.400
	Endpoint	79	12.727 (16.011)	7.300	80	16.964 (22.374)	7.500	85	14.306 (15.166)	8.600
	Change	79	-9.101 (23.618)	-2.600	80	-9.086 (28.921)	-2.600	85	-10.042 (26.643)	-2.600
Estradiol [a)] (pmol/L)	Baseline	33	214.25 (188.69)	139.50	29	335.58 (575.88)	146.84	28	245.69 (220.96)	148.68
	Endpoint	33	349.63 (320.60)	201.91	29	279.12 (318.46)	172.54	28	332.09 (240.97)	238.62
	Change	33	135.38 (233.66)	36.71	29	-56.46 (325.53)	14.68	28	86.40 (247.26)	73.42
Follicle stimulating hormone (U/L)	Baseline	79	4.96 (6.95)	3.80	79	4.61 (4.42)	3.80	84	4.92 (5.56)	4.05
	Endpoint	79	4.80 (5.70)	3.50	79	4.39 (2.37)	4.10	84	4.64 (3.55)	3.80
	Change	79	-0.15 (2.24)	0.10	79	-0.22 (3.59)	0.20	84	-0.28 (3.13)	0.15
Luteinizing hormone (U/L)	Baseline	80	5.44 (6.10)	3.95	79	4.23 (3.76)	3.00	84	4.93 (5.83)	3.90
	Endpoint	80	5.22 (4.31)	4.55	79	4.06 (2.97)	3.30	84	4.56 (3.39)	3.70
	Change	80	-0.22 (5.07)	0.00	79	-0.16 (3.91)	0.10	84	-0.38 (6.06)	-0.20
Luteinizing hormone releasing hormone (ng/mL)	Baseline	64	1.1492 (0.5071)	0.9540	63	1.0882 (0.4992)	0.9840	73	1.1157 (0.6092)	1.0070
	Endpoint	64	1.1809 (0.5194)	1.0245	63	1.0833 (0.4266)	1.0070	73	1.1415 (0.5165)	1.0230
	Change	64	0.0317 (0.4499)	-0.0340	63	-0.0049 (0.5030)	0.0040	73	0.0258 (0.4301)	0.0370
Testosterone [b)] (nmol/L)	Baseline	47	12.58 (5.71)	13.11	50	10.53 (6.68)	10.19	53	11.86 (5.57)	11.23
	Endpoint	47	12.87 (5.55)	13.14	50	10.85 (5.80)	10.40	53	11.33 (5.64)	11.48
	Change	47	0.29 (4.27)	0.28	50	0.33 (4.37)	0.76	53	-0.53 (4.42)	-0.28

Source: CSR Table 12-29
SD: 標準偏差
a) Estradiol は女性被験者のみ測定した
b) Testosterone は男性被験者のみ測定した
n: ベースライン及び二重盲検投与期中に少なくとも 1 回測定値を有する被験者数

表 2.7.6.60-20 二重盲検投与期中にプロラクチン値及び他のホルモンが低値又は高値に変動した被験者の割合（AST 集団）

Parameter	PDLC	プラセボ N=102		アセナピン 2.5 mg BID N=98		アセナピン 5 mg BID N=106	
		n	%	n	%	n	%
Prolactin (µg/L)	Number of subjects	79		80		85	
	>= 1.1 ULN	10	(12.7)	18	(22.5)	16	(18.8)
Estradiol [a)] (pmol/L)	Number of subjects	34		29		31	
	<= 0.8 LLN	0		0		0	
	>= 1.2 ULN	0		0		0	
Follicle stimulating hormone (U/L)	Number of subjects	79		79		85	
	<= 0.8 LLN	0		1	(1.3)	1	(1.2)
	>= 1.2 ULN	1	(1.3)	1	(1.3)	2	(2.4)
Luteinizing hormone (U/L)	Number of subjects	80		79		85	
	<= 0.8 LLN	1	(1.3)	1	(1.3)	2	(2.4)
	>= 1.2 ULN	3	(3.8)	1	(1.3)	3	(3.5)

Source: CSR Table 12-34
LLN: Lower Limit Normal; ULN: Upper Limit Normal; PDLC: Predefined Limit of Change
n: 二重盲検投与期中に PDLC に該当した被験者数
a) Estradiol は女性被験者のみ測定した

2.7.6.60.4.5.2 代謝に関する臨床検査

代謝に関する臨床検査項目のベースラインから最終評価時点までの変化量の要約を表 2.7.6.60-21 に、二重盲検治験期間中に代謝に関する臨床検査値が低値又は高値に変動した被験者の割合を表 2.7.6.60-22に示した。

アセナピン 2.5 mg BID 群とプラセボ群で空腹時コレステロール値の平均変化量に差が認められ、アセナピン 5 mg BID 群とプラセボ群で空腹時血中ブドウ糖値の平均変化量に差が認められた。その他の項目に関しては変化量は小さく投与群間で同程度であった。

表 2.7.6.60-21 ベースライン及び最終評価時点の代謝に関する臨床検査値とその変化量（AST 集団）

		プラセボ N=102			アセナピン 2.5 mg BID N=98			アセナピン 5 mg BID N=106		
Parameter		n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median
Cholesterol (mmol/L)	Baseline	95	4.118 (0.893)	4.080	94	4.090 (0.925)	4.050	98	4.064 (0.809)	3.935
	Endpoint	95	3.799 (0.765)	3.680	94	4.021 (0.936)	3.915	98	3.952 (0.805)	3.870
	Change	95	-0.318 (0.588)	-0.260	94	-0.069 (0.811)	-0.175	98	-0.113 (0.612)	-0.140
Cholesterol (fasting) [a)] (mmol/L)	Baseline	84	4.194 (0.900)	4.120	82	4.134 (0.949)	4.115	90	4.040 (0.823)	3.910
	Endpoint	84	3.889 (0.764)	3.785	82	4.087 (0.945)	4.070	90	3.951 (0.822)	3.850
	Change	84	-0.305 (0.623)	-0.200	82	-0.047 (0.792)	-0.165	90	-0.089 (0.639)	-0.135
Cholesterol, high density (mmol/L)	Baseline	90	1.257 (0.335)	1.220	91	1.298 (0.332)	1.270	93	1.250 (0.300)	1.230
	Endpoint	90	1.224 (0.321)	1.130	91	1.283 (0.317)	1.240	93	1.231 (0.299)	1.190
	Change	90	-0.032 (0.245)	-0.075	91	-0.015 (0.232)	-0.010	93	-0.019 (0.242)	-0.030
Cholesterol, high density (fasting) [a)] (mmol/L)	Baseline	81	1.286 (0.343)	1.240	76	1.322 (0.332)	1.275	84	1.234 (0.297)	1.200
	Endpoint	81	1.246 (0.298)	1.150	76	1.290 (0.322)	1.245	84	1.240 (0.303)	1.230
	Change	81	-0.040 (0.233)	-0.080	76	-0.032 (0.234)	-0.015	84	0.006 (0.243)	0.000
Calculated low density lipoprotein (mmol/L)	Baseline	90	2.3231 (0.7712)	2.2500	91	2.3348 (0.7413)	2.3100	93	2.2914 (0.7316)	2.1500
	Endpoint	90	2.1142 (0.6307)	2.1500	91	2.2604 (0.7724)	2.1800	93	2.1931 (0.6926)	2.0800
	Change	90	-0.2089 (0.5623)	-0.1600	91	-0.0744 (0.6715)	-0.1100	93	-0.0983 (0.4844)	-0.1300
Calculated low density lipoprotein(fasting) [a)] (mmol/L)	Baseline	81	2.3717 (0.7813)	2.3000	76	2.3530 (0.7656)	2.3150	83	2.2699 (0.7510)	2.1100
	Endpoint	81	2.1763 (0.6108)	2.2800	76	2.2707 (0.7436)	2.2800	83	2.1904 (0.7129)	2.0800
	Change	81	-0.1954 (0.5980)	-0.1300	76	-0.0824 (0.6341)	-0.1100	83	-0.0795 (0.4980)	-0.1300
Triglycerides (mmol/L)	Baseline	95	1.189 (0.843)	0.930	94	1.103 (0.675)	0.960	98	1.134 (0.668)	0.955
	Endpoint	95	1.008 (0.624)	0.800	94	1.086 (0.661)	0.945	98	1.151 (0.567)	1.035
	Change	95	-0.180 (0.751)	-0.070	94	-0.017 (0.689)	0.055	98	0.017 (0.767)	0.020
Triglycerides (fasting) [a)] (mmol/L)	Baseline	84	1.163 (0.852)	0.905	82	1.137 (0.702)	0.970	90	1.157 (0.676)	0.995
	Endpoint	84	1.056 (0.809)	0.775	82	1.126 (0.674)	0.965	90	1.137 (0.542)	1.025
	Change	84	-0.106 (0.870)	-0.035	82	-0.011 (0.692)	0.035	90	-0.020 (0.764)	-0.020
Glucose (mmol/L)	Baseline	95	5.04 (0.59)	5.00	94	4.89 (0.68)	4.90	98	4.92 (0.61)	4.90
	Endpoint	95	4.90 (0.58)	4.90	94	4.96 (0.69)	4.85	98	4.96 (0.71)	5.00
	Change	95	-0.14 (0.69)	-0.10	94	0.07 (0.74)	0.10	98	0.04 (0.76)	0.10
Glucose (fasting) [a)] (mmol/L)	Baseline	84	5.07 (0.55)	5.00	82	4.98 (0.63)	4.90	90	4.91 (0.54)	4.90
	Endpoint	84	4.93 (0.53)	4.90	82	4.97 (0.74)	4.80	90	5.02 (0.69)	5.10
	Change	84	-0.14 (0.60)	-0.10	82	-0.01 (0.72)	0.05	90	0.12 (0.69)	0.10
Hemoglobin A1c (1)	Baseline	80	0.0512 (0.0031)	0.0510	77	0.0516 (0.0035)	0.0520	82	0.0519 (0.0033)	0.0515
	Endpoint	80	0.0513 (0.0033)	0.0510	77	0.0510 (0.0042)	0.0510	82	0.0513 (0.0044)	0.0510
	Change	80	0.0001 (0.0026)	0.0000	77	-0.0005 (0.0029)	0.0000	82	-0.0006 (0.0031)	0.0000
Insulin (pmol/L)	Baseline	80	66.116 (85.625)	42.365	80	60.994 (69.908)	45.143	85	51.172 (50.191)	28.475
	Endpoint	80	62.418 (69.081)	36.461	80	67.974 (53.818)	56.255	85	86.077 (84.126)	60.422
	Change	80	-3.698 (99.605)	0.000	80	6.980 (74.813)	2.431	85	34.905 (77.376)	20.141
Insulin (fasting) [a)] (pmol/L)	Baseline	65	69.012 (89.228)	44.448	64	50.406 (48.726)	42.365	75	50.430 (51.463)	25.697
	Endpoint	65	66.148 (68.546)	41.670	64	66.075 (47.643)	56.949	75	85.414 (85.153)	60.422
	Change	65	-2.863 (102.538)	1.389	64	15.670 (52.442)	11.459	75	34.984 (76.923)	20.835

Source: CSR Table 12-26

SD: 標準偏差

a) 絶食した被験者のみ集計した

n (%): 各項目に該当する被験者数と AST 集団の各投与群の被験者数に対する百分率

表 2.7.6.60-22 二重盲検投与期中に代謝に関する臨床検査値が低値又は高値に変動した被験者の割合（AST 集団）

Parameter	PDLC	プラセボ N=102		アセナピン 2.5 mg BID N=98		アセナピン 5 mg BID N=106	
		n	%	n	%	n	%
Cholesterol (mmol/L)	Number of subjects	95		94		98	
	>= 4.3962 & < 5.172	26	(27.4)	33	(35.1)	30	(30.6)
	>= 5.172	11	(11.6)	16	(17.0)	14	(14.3)
Cholesterol (fasting) [a)] (mmol/L)	Number of subjects	85		85		92	
	>= 4.3962 & < 5.172	25	(29.4)	29	(34.1)	26	(28.3)
	>= 5.172	11	(12.9)	13	(15.3)	13	(14.1)
Cholesterol, high density (mmol/L)	Number of subjects	90		91		93	
	< 1.0344	31	(34.4)	28	(30.8)	38	(40.9)
Cholesterol, high density (fasting) [a)] (mmol/L)	Number of subjects	82		79		86	
	< 1.0344	21	(25.6)	24	(30.4)	32	(37.2)
Calculated low density lipoprotein (mmol/L)	Number of subjects	90		91		93	
	>= 3.3618	6	(6.7)	7	(7.7)	6	(6.5)
Calculated low density lipoprotein (fasting) [a)] (mmol/L)	Number of subjects	82		79		85	
	>= 2.8446 & < 3.3618	13	(15.9)	12	(15.2)	10	(11.8)
	>= 3.3618	6	(7.3)	6	(7.6)	6	(7.1)
Triglycerides (mmol/L)	Number of subjects	95		94		98	
	>= 5.645	0		0		0	
Triglycerides (fasting) [a)] (mmol/L)	Number of subjects	85		85		92	
	>= 1.6935 & < 2.258	10	(11.8)	15	(17.6)	24	(26.1)
	>= 2.258	11	(12.9)	7	(8.2)	17	(18.5)
Glucose (mmol/L)	Number of subjects	95		94		98	
	<= 2.49795	1	(1.1)	1	(1.1)	1	(1.0)
	>= 7.7714 & < 11.102	0		1	(1.1)	1	(1.0)
	>= 11.102	0		0		2	(2.0)
Glucose (fasting) [a)] (mmol/L)	Number of subjects	85		85		92	
	<= 2.49795	1	(1.2)	1	(1.2)	0	
	>= 5.551 & < 6.99426	20	(23.5)	22	(25.9)	27	(29.3)
	>= 6.99426	2	(2.4)	2	(2.4)	2	(2.2)
Hemoglobin A1c (1)	Number of subjects	81		78		83	
	> = 7.0	0		0		0	
Insulin (pmol/L)	Number of subjects	80		80		85	
	<= 0.8 LLN	38	(47.5)	25	(31.3)	23	(27.1)
	>= 1.2 ULN	4	(5.0)	2	(2.5)	8	(9.4)
Insulin (fasting) [a)] (pmol/L)	Number of subjects	70		73		79	
	<= 0.8 LLN	31	(44.3)	23	(31.5)	22	(27.8)
	>= 1.2 ULN	3	(4.3)	1	(1.4)	7	(8.9)

Source: CSR Table 12-32

LLN: Lower Limit Normal; ULN: Upper Limit Normal; PDLC: Predefined Limit of Change.

n: 二重盲検投与期中に PDLC に該当した被験者数

a) 絶食した被験者のみ集計した

2.7.6.60.4.5.3 その他の生化学的検査

その他の生化学的検査項目のベースラインから最終評価時点までの変化量の要約を表 2.7.6.60-23に、二重盲検投与期中にその他の生化学的検査値が低値又は高値に変動した被験者の割合を表2.7.6.60-24に示した。

ベースラインから最終評価時点までの生化学的検査項目の平均変化量は、クレアチンキナーゼ増加（アセナピン 2.5 mg BID 群）を除いて、概ね投与群間で同程度であった。ALT 値の変化量の基準範囲（Pre-defined Limit of Change; PDLC）水準（ULN の 3 倍以上）に該当した被験者の割合は、プラセボ群で 1.1%、アセナピン 2.5 mg BID 群で 2.1%、アセナピン 5 mg BID 群で 6.1%であった。

ALT 値の増加（ULN の 3 倍以上）は、ベースラインの正常値から Day 14 で PDLC に該当した被験者の割合はアセナピン投与群で高かったが、最終評価時にほとんどがベースライン値に戻ったことから、一過性と考えられた。

表 2.7.6.60-23 ベースライン及び最終評価時点のその他の生化学的検査の値とその変化量
（AST 集団）

		プラセボ N=102			アセナピン 2.5 mg BID N=98			アセナピン 5 mg BID N=106		
Parameter		n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median
Sodium (mmol/L)	Baseline	95	141.2 (2.0)	141.0	94	141.0 (2.2)	141.0	98	141.1 (2.5)	141.0
	Endpoint	95	141.3 (2.5)	141.0	94	141.3 (2.5)	141.5	98	141.1 (2.1)	141.0
	Change	95	0.2 (2.4)	0.0	94	0.4 (2.4)	1.0	98	0.1 (2.7)	0.0
Potassium (mmol/L)	Baseline	95	4.37 (0.33)	4.40	94	4.37 (0.31)	4.30	98	4.42 (0.29)	4.40
	Endpoint	95	4.37 (0.43)	4.30	94	4.39 (0.37)	4.35	98	4.40 (0.32)	4.40
	Change	95	0.00 (0.43)	0.00	94	0.02 (0.37)	0.00	98	-0.02 (0.36)	0.00
Chloride (mmol/L)	Baseline	95	103.1 (2.5)	103.0	94	103.3 (2.5)	103.0	98	103.4 (2.9)	103.0
	Endpoint	95	103.6 (2.6)	103.0	94	103.4 (2.6)	103.0	98	103.2 (2.0)	103.0
	Change	95	0.5 (2.6)	1.0	94	0.1 (2.8)	0.0	98	-0.1 (2.9)	0.0
Bicarbonate	Baseline	95	23.6 (2.3)	24.0	94	23.3 (2.8)	23.0	98	23.2 (3.0)	23.0
(mmol/L)	Endpoint	95	22.2 (2.7)	23.0	94	22.3 (2.4)	22.0	98	22.4 (2.3)	23.0
	Change	95	-1.4 (3.1)	-1.0	94	-1.1 (2.6)	-1.0	98	-0.8 (2.8)	-1.0
Blood urea nitrogen	Baseline	95	3.54 (1.01)	3.50	94	3.83 (1.20)	3.80	98	3.90 (1.31)	3.60
(mmol/L)	Endpoint	95	3.50 (1.15)	3.50	94	3.82 (1.08)	3.65	98	3.91 (1.13)	3.90
	Change	95	-0.04 (1.02)	0.00	94	-0.01 (1.18)	0.00	98	0.01 (1.19)	0.05
Creatinine (µmol/L)	Baseline	95	61.505 (13.180)	61.000	94	60.989 (13.150)	60.000	98	61.745 (14.929)	60.000
	Endpoint	95	61.463 (13.146)	61.000	94	61.436 (13.396)	60.500	98	61.500 (13.946)	58.500
	Change	95	-0.042 (7.060)	0.000	94	0.447 (6.415)	0.000	98	-0.245 (9.621)	1.000
Calcium (mmol/L)	Baseline	95	2.385 (0.115)	2.380	94	2.371 (0.114)	2.375	98	2.387 (0.108)	2.380
	Endpoint	95	2.373 (0.108)	2.370	94	2.360 (0.124)	2.370	98	2.399 (0.111)	2.385
	Change	95	-0.013 (0.109)	-0.010	94	-0.012 (0.112)	-0.015	98	0.012 (0.089)	0.010
Phosphorus	Baseline	95	1.371 (0.211)	1.350	94	1.404 (0.296)	1.415	98	1.343 (0.200)	1.345
(mmol/L)	Endpoint	95	1.331 (0.217)	1.350	94	1.392 (0.240)	1.350	98	1.358 (0.221)	1.325
	Change	95	-0.040 (0.180)	-0.030	94	-0.012 (0.223)	0.000	98	0.016 (0.203)	0.030
Magnesium	Baseline	95	0.821 (0.057)	0.830	94	0.816 (0.055)	0.810	98	0.817 (0.062)	0.800
(mmol/L)	Endpoint	95	0.823 (0.055)	0.810	94	0.823 (0.056)	0.810	98	0.811 (0.070)	0.800
	Change	95	0.002 (0.061)	0.000	94	0.007 (0.060)	0.000	98	-0.006 (0.060)	-0.005
Aspartate	Baseline	95	23.3 (9.2)	21.0	94	22.8 (7.6)	21.0	98	24.1 (9.6)	21.0
aminotransferase	Endpoint	95	22.1 (7.0)	20.0	94	22.3 (6.6)	21.0	98	23.9 (9.6)	21.5
(AST) (U/L)	Change	95	-1.2 (8.5)	-1.0	94	-0.6 (7.3)	1.0	98	-0.2 (10.1)	0.0
Alanine	Baseline	95	19.9 (10.4)	17.0	94	18.5 (9.5)	16.0	98	21.6 (15.1)	17.0
aminotransferase	Endpoint	95	17.8 (10.2)	14.0	94	17.8 (8.6)	16.0	98	21.7 (14.9)	17.0
(ALT) (U/L)	Change	95	-2.2 (10.0)	-1.0	94	-0.7 (9.8)	0.0	98	0.1 (13.5)	0.0
Alkaline	Baseline	95	127.2 (80.3)	100.0	94	141.0 (79.8)	116.0	98	130.5 (71.3)	107.5
phosphatase (U/L)	Endpoint	95	128.3 (88.1)	100.0	94	143.7 (83.9)	115.0	98	129.4 (72.1)	106.5
	Change	95	1.1 (22.7)	-1.0	94	2.7 (24.9)	2.0	98	-1.1 (26.2)	-1.0
Total bilirubin	Baseline	95	7.5 (5.9)	6.0	94	7.0 (4.7)	5.0	98	7.7 (6.2)	6.0
(umol/L)	Endpoint	95	8.7 (6.7)	7.0	94	7.8 (5.6)	7.0	98	7.0 (5.7)	5.0
	Change	95	1.2 (3.9)	1.0	94	0.8 (3.8)	1.0	98	-0.7 (3.7)	0.0
Protein, total (g/L)	Baseline	95	74.18 (4.35)	74.00	94	73.55 (4.75)	74.00	98	74.23 (4.42)	74.00
	Endpoint	95	73.41 (4.38)	73.00	94	73.79 (4.61)	73.50	98	73.80 (4.00)	73.50
	Change	95	-0.77 (4.95)	-1.00	94	0.23 (4.68)	0.00	98	-0.44 (3.75)	0.00
Albumin (g/L)	Baseline	95	47.58 (3.05)	47.00	94	46.67 (3.00)	47.00	98	47.47 (2.77)	48.00
	Endpoint	95	47.39 (3.06)	47.00	94	46.93 (3.22)	47.00	98	47.26 (2.73)	47.00
	Change	95	-0.19 (3.00)	0.00	94	0.26 (2.83)	0.00	98	-0.21 (2.49)	0.00
Gamma glutamyl	Baseline	95	15.7 (9.0)	13.0	94	16.2 (13.6)	13.0	98	17.1 (9.3)	14.0
transferase (U/L)	Endpoint	95	14.3 (8.4)	12.0	94	14.9 (7.6)	13.0	98	17.2 (9.3)	14.0
	Change	95	-1.4 (6.6)	-1.0	94	-1.3 (11.8)	0.5	98	0.1 (6.1)	0.0
Lactate	Baseline	95	174.5 (32.3)	168.0	94	169.1 (33.4)	167.0	98	169.0 (32.1)	168.5
dehydrogenase	Endpoint	95	175.5 (36.7)	167.0	94	171.4 (36.6)	162.0	98	167.2 (32.6)	167.5
(U/L)	Change	95	1.0 (28.2)	3.0	94	2.3 (30.2)	2.5	98	-1.8 (24.4)	-3.0
Creatine kinase	Baseline	95	146.4 (193.6)	107.0	94	142.6 (154.4)	109.0	98	154.7 (132.7)	118.5
(U/L)	Endpoint	95	138.9 (113.3)	104.0	94	153.6 (151.4)	123.5	98	157.7 (141.7)	113.5
	Change	95	-7.5 (212.9)	8.0	94	11.0 (175.2)	12.0	98	3.0 (136.5)	2.0

Source: CSR Table 12-24

SD: 標準偏差; Change: Change from Baseline to Endpoint

n (%): 各項目に該当する被験者数と AST 集団の各投与群の被験者数に対する百分率

表 2.7.6.60-24 二重盲検投与期中にその他の生化学的検査の値が低値又は高値に変動した被験者の割合（AST 集団）

		プラセボ N=102		アセナピン 2.5 mg BID N=98		アセナピン 5 mg BID N=106	
Parameter	PDLC	n	%	n	%	n	%
Sodium (mmol/L)	Number of subjects	95		94		98	
	<= 0.8 LLN	0		0		0	
	>= 1.2 ULN	0		0		0	
Potassium (mmol/L)	Number of subjects	95		94		98	
	<= 0.9 LLN	0		1	(1.1)	0	
	>= 1.1 ULN	1	(1.1)	0		0	
Chloride (mmol/L)	Number of subjects	95		94		98	
	<= 0.8 LLN	0		0		0	
	>= 1.2 ULN	0		0		0	
Bicarbonate (mmol/L)	Number of subjects	95		94		98	
	<= 0.8 LLN	3	(3.2)	1	(1.1)	2	(2.0)
	>= 1.5 ULN	0		0		0	
Blood urea nitrogen (mmol/L)	Number of subjects	95		94		98	
	>= 1.1 ULN	2	(2.1)	4	(4.3)	2	(2.0)
Creatinine (µmol/L)	Number of subjects	95		94		98	
	>= 1.1 ULN	0		0		0	
Calcium (mmol/L)	Number of subjects	95		94		98	
	<= 0.9 LLN	0		0		0	
	>= 1.1 ULN	0		0		0	
Phosphorus (mmol/L)	Number of subjects	95		94		98	
	<= 0.9 LLN	0		0		2	(2.0)
	>= 1.1 ULN	5	(5.3)	8	(8.5)	3	(3.1)
Magnesium (mmol/L)	Number of subjects	95		94		98	
	<= 0.9 LLN	0		0		0	
	>= 1.1 ULN	2	(2.1)	0		4	(4.1)
Aspartate aminotransferase (AST) (U/L)	Number of subjects	95		94		98	
	>= 3 ULN	0		1	(1.1)	1	(1.0)
Alanine aminotransferase (ALT) (U/L)	Number of subjects	95		94		98	
	>= 3 ULN	1	(1.1)	2	(2.1)	6	(6.1)
Alkaline phosphatase (U/L)	Number of subjects	95		94		98	
	>= 3 ULN	0		0		0	
Total bilirubin (µmol/L)	Number of subjects	95		94		98	
	>= 1.5 ULN	3	(3.2)	2	(2.1)	2	(2.0)
Protein, total (g/L)	Number of subjects	95		94		98	
	<= 0.8 LLN	0		0		0	
	>= 1.2 ULN	0		0		0	
Albumin (g/L)	Number of subjects	95		94		98	
	<= 0.8 LLN	0		0		0	
	>= 1.2 ULN	7	(7.4)	4	(4.3)	5	(5.1)
Gamma glutamyl transferase (U/L)	Number of subjects	95		94		98	
	>= 3 ULN	0		0		0	
Lactate dehydrogenase (U/L)	Number of subjects	95		94		98	
	>= 3 ULN	0		0		0	
Creatine kinase (U/L)	Number of subjects	95		94		98	
	>= 3 ULN	6	(6.3)	8	(8.5)	5	(5.1)

Source: CSR Table 12-31

LLN: Lower Limit Normal; ULN: Upper Limit Normal; PDLC: Predefined Limit of Change.

n: 二重盲検投与期中に PDLC に該当した被験者数

2.7.6.60.4.5.4 血液学的検査

血液学的検査項目のベースラインから最終評価時点までの変化量の要約を表 2.7.6.60-25に、二重盲検投与期中に血液学的検査値が低値又は高値に変動した被験者の割合を表 2.7.6.60-26に示した。

ベースラインから最終評価時までの血液学的パラメータの平均変化量は、血小板数増加（アセナピン 5 mg BID 群）を除いて、概ね投与群間で同程度であった。

表 2.7.6.60-25 ベースライン及び最終評価時点の血液学的検査の値とその変化量（AST 集団）

		プラセボ N=102			アセナピン 2.5 mg BID N=98			アセナピン 5 mg BID N=106		
Parameter		n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median
Hemoglobin (g/L)	Baseline	95	137.4 (15.0)	136.0	94	134.2 (15.6)	135.0	97	137.7 (16.0)	142.0
	Endpoint	95	136.1 (14.0)	137.0	94	134.7 (17.0)	135.5	97	136.6 (16.7)	139.0
	Change	95	-1.2 (8.3)	-1.0	94	0.5 (7.3)	1.0	97	-1.1 (8.1)	-1.0
Hematocrit (V/V)	Baseline	95	0.443 (0.043)	0.440	94	0.432 (0.042)	0.426	97	0.447 (0.043)	0.449
	Endpoint	95	0.442 (0.039)	0.444	94	0.438 (0.046)	0.432	97	0.441 (0.046)	0.445
	Change	95	-0.002 (0.028)	-0.003	94	0.006 (0.028)	0.004	97	-0.005 (0.025)	-0.003
Erythrocyte count (10^{12}/L)	Baseline	95	4.826 (0.535)	4.860	94	4.765 (0.514)	4.735	97	4.911 (0.487)	4.860
	Endpoint	95	4.817 (0.498)	4.870	94	4.817 (0.508)	4.820	97	4.891 (0.510)	4.840
	Change	95	-0.009 (0.288)	-0.040	94	0.053 (0.280)	0.030	97	-0.020 (0.260)	0.000
Leukocyte count (10^9/L)	Baseline	95	7.34 (2.40)	6.73	94	6.52 (1.86)	6.59	97	6.74 (1.91)	6.57
	Endpoint	95	6.78 (2.09)	6.43	94	6.51 (1.92)	6.24	97	6.66 (2.03)	6.42
	Change	95	-0.56 (2.22)	-0.52	94	-0.02 (2.00)	0.13	97	-0.08 (1.79)	-0.02
Platelet count (10^9/L)	Baseline	92	286.1 (71.7)	284.0	92	289.7 (82.6)	278.5	97	284.1 (74.8)	284.0
	Endpoint	92	284.6 (75.7)	271.0	92	287.1 (83.9)	279.5	97	299.7 (71.9)	297.0
	Change	92	-1.5 (50.6)	-2.5	92	-2.6 (63.8)	0.0	97	15.6 (58.2)	16.0
Neutrophils (10^9/L)	Baseline	95	4.405 (2.098)	3.640	94	3.780 (1.510)	3.735	97	4.008 (1.593)	3.860
	Endpoint	95	3.894 (1.615)	3.580	94	3.759 (1.693)	3.300	97	3.953 (1.595)	3.650
	Change	95	-0.511 (1.955)	-0.280	94	-0.021 (1.796)	-0.005	97	-0.054 (1.492)	0.110
Lymphocytes (10^9/L)	Baseline	95	2.229 (0.766)	2.040	94	2.047 (0.663)	1.955	97	2.033 (0.540)	2.030
	Endpoint	95	2.223 (0.732)	2.060	94	2.046 (0.518)	2.005	97	2.042 (0.588)	1.970
	Change	95	-0.006 (0.718)	-0.060	94	-0.001 (0.659)	0.000	97	0.008 (0.571)	0.030
Monocytes (10^9/L)	Baseline	95	0.444 (0.220)	0.420	94	0.418 (0.157)	0.410	97	0.421 (0.208)	0.420
	Endpoint	95	0.417 (0.182)	0.400	94	0.430 (0.190)	0.385	97	0.434 (0.192)	0.400
	Change	95	-0.027 (0.182)	-0.020	94	0.012 (0.215)	-0.010	97	0.013 (0.180)	0.020
Eosinophils (10^9/L)	Baseline	95	0.205 (0.204)	0.140	94	0.224 (0.291)	0.140	97	0.201 (0.221)	0.140
	Endpoint	95	0.181 (0.201)	0.120	94	0.201 (0.221)	0.130	97	0.187 (0.175)	0.140
	Change	95	-0.024 (0.139)	-0.020	94	-0.023 (0.219)	0.000	97	-0.014 (0.130)	0.000
Basophils (10^9/L)	Baseline	95	0.068 (0.045)	0.060	94	0.061 (0.042)	0.050	97	0.071 (0.045)	0.060
	Endpoint	95	0.065 (0.037)	0.060	94	0.062 (0.037)	0.050	97	0.064 (0.046)	0.060
	Change	95	-0.002 (0.051)	0.000	94	0.001 (0.046)	0.000	97	-0.007 (0.060)	0.000

Source: CSR Table 12-23

SD: Standard Deviation; Change: Change from Baseline to Endpoint.

n (%): 各項目に該当する被験者数と AST 集団の各投与群の被験者数に対する百分率

表 2.7.6.60-26 二重盲検投与期中に血液学的検査の値が低値又は高値に変動した被験者の割合（AST 集団）

		プラセボ N=102		アセナピン 2.5 mg BID N=98		アセナピン 5 mg BID N=106	
Parameter	PDLC	n	%	n	%	n	%
Hemoglobin (g/L)	Number of subjects	95		94		97	
	<= 0.9 LLN	1	(1.1)	5	(5.3)	6	(6.2)
	>= 1.1 ULN	11	(11.6)	9	(9.6)	13	(13.4)
Hematocrit (V/V)	Number of subjects	95		94		97	
	<= 0.9 LLN	0		0		1	(1.0)
	>= 1.1 ULN	65	(68.4)	51	(54.3)	68	(70.1)
Erythrocyte count (10^{12}/L)	Number of subjects	95		94		97	
	<= 0.8 LLN	0		0		0	
	>= 1.2 ULN	3	(3.2)	3	(3.2)	6	(6.2)
Leukocyte count (10^9/L)	Number of subjects	95		94		97	
	<= 0.8 LLN	13	(13.7)	17	(18.1)	15	(15.5)
	>= 1.2 ULN	9	(9.5)	5	(5.3)	7	(7.2)
Platelet count (10^9/L)	Number of subjects	92		93		97	
	<= 100	0		2	(2.2)	0	
	>= 600	0		0		1	(1.0)
Neutrophils (10^9/L)	Number of subjects	95		94		97	
	<= 1.5 (Mild)	4	(4.2)	6	(6.4)	5	(5.2)
	<= 1.0 (Moderate)	2	(2.1)	2	(2.1)	1	(1.0)
	<= 0.5 (Severe)	1	(1.1)	0		0	
	>= 10.0	3	(3.2)	0		2	(2.1)
Lymphocytes (10^9/L)	Number of subjects	95		94		97	
	<= 0.8 LLN	2	(2.1)	1	(1.1)	3	(3.1)
	>= 1.2 ULN	33	(34.7)	31	(33.0)	26	(26.8)
Monocytes (10^9/L)	Number of subjects	95		94		97	
	>= 1.2 ULN	3	(3.2)	0		4	(4.1)
Eosinophils (10^9/L)	Number of subjects	95		94		97	
	>= 1.0	1	(1.1)	4	(4.3)	3	(3.1)
Basophils (10^9/L)	Number of subjects	95		94		97	
	>= 1.2 ULN	0		0		2	(2.1)

Source: CSR Table 12-30
LLN: Lower Limit Normal; ULN: Upper Limit Normal; PDLC: Predefined Limit of Change.
n = 二重盲検投与期中に PDLC に該当した被験者数

2.7.6.60.4.6 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

バイタルサイン検査項目のベースラインから最終評価時点までの変化量の要約を表 2.7.6.60-27に、二重盲検投与期中にバイタルサインが低値又は高値に変動した被験者の割合を表 2.7.6.60-28に示した。

バイタルサインパラメータの平均変化量は投与群間で同程度であった。ベースライン後に PDLC 水準に該当した被験者の割合は、アセナピン投与群とプラセボ群で臨床的に意義のある差はなかった。

表 2.7.6.60-27 ベースライン及び最終評価時点のバイタルサインとその変化量（AST 集団）

		プラセボ N=102			アセナピン 2.5 mg BID N=98			アセナピン 5 mg BID N=106		
Parameter		n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median
Supine SBP (mmHg)	Baseline	101	114.2 (10.6)	112.0	97	113.9 (7.7)	114.0	106	113.0 (9.2)	112.0
	Endpoint	101	114.5 (10.5)	115.0	97	113.9 (9.7)	114.0	106	114.9 (9.8)	115.0
	Change	101	0.3 (8.3)	0.0	97	0.0 (7.7)	0.0	106	1.9 (9.4)	0.0
Standing SBP (mmHg)	Baseline	100	114.5 (9.5)	115.0	97	113.2 (7.7)	113.0	104	114.8 (8.2)	115.0
	Endpoint	100	115.3 (9.8)	116.0	97	114.7 (9.8)	115.0	104	115.6 (9.0)	116.0
	Change	100	0.9 (7.8)	0.0	97	1.5 (9.0)	0.0	104	0.8 (9.0)	0.0
Standing DBP (mmHg)	Baseline	101	72.9 (8.5)	72.0	97	72.1 (7.5)	72.0	106	70.9 (8.5)	70.0
	Endpoint	101	72.1 (8.2)	72.0	97	71.6 (8.3)	72.0	106	72.0 (8.9)	71.0
	Change	101	-0.8 (7.9)	0.0	97	-0.5 (7.5)	0.0	106	1.1 (7.8)	0.0
Supine DBP (mmHg)	Baseline	100	74.4 (7.0)	75.0	97	74.3 (6.9)	74.0	104	74.1 (7.4)	74.0
	Endpoint	100	74.2 (7.7)	75.0	97	74.3 (6.7)	74.0	104	75.4 (7.2)	75.0
	Change	100	-0.2 (7.0)	0.0	97	0.1 (7.8)	0.0	104	1.3 (6.3)	0.0
Supine pulse (bpm)	Baseline	101	78.8 (11.8)	76.0	97	77.1 (10.5)	76.0	104	76.1 (10.2)	76.0
	Endpoint	101	76.5 (10.7)	76.0	97	76.7 (9.6)	76.0	104	78.3 (11.3)	78.0
	Change	101	-2.3 (10.7)	-2.0	97	-0.4 (9.6)	-1.0	104	2.2 (10.2)	0.5
Standing pulse (bpm)	Baseline	100	84.7 (11.6)	83.0	97	81.7 (9.4)	80.0	103	82.2 (11.7)	80.0
	Endpoint	100	82.3 (12.1)	80.0	97	82.4 (11.2)	81.0	103	83.2 (11.0)	82.0
	Change	100	-2.4 (11.4)	-2.0	97	0.7 (10.5)	0.0	103	1.0 (11.0)	0.0

Source: CSR Table 12-37

SD: Standard Deviation; SBP: Systolic Blood Pressure; DBP: Diastolic Blood Pressure; Change: Change from Baseline to Endpoint.

n (%): 各項目に該当する被験者数と AST 集団の各投与群の被験者数に対する百分率

表 2.7.6.60-28 二重盲検投与期中にバイタルサインが低値又は高値に変動した被験者の割合（AST 集団）

Parameter	PDLC	プラセボ N=102 n (%)	アセナピン 2.5 mg BID N=98 n (%)	アセナピン 5 mg BID N=106 n (%)
Supine SBP (mmHg)	Number of Subjects	101	97	106
	Upper limit	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (4.7)
	Lower limit	3 (3.0)	2 (2.1)	1 (0.9)
Standing SBP (mmHg)	Number of Subjects	100	97	104
	Upper limit	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (3.8)
	Lower limit	2 (2.0)	0 (0.0)	5 (4.8)
Supine DBP (mmHg)	Number of Subjects	101	97	106
	Upper limit	10 (9.9)	9 (9.3)	13 (12.3)
	Lower limit	5 (5.0)	5 (5.2)	4 (3.8)
Standing DBP (mmHg)	Number of Subjects	100	97	104
	Upper limit	7 (7.0)	9 (9.3)	16 (15.4)
	Lower limit	2 (2.0)	2 (2.1)	2 (1.9)
Supine pulse (bpm)	Number of Subjects	101	97	104
	Upper limit	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
	Lower limit	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Standing pulse (bpm)	Number of Subjects	100	97	103
	Upper limit	2 (2.0)	2 (2.1)	5 (4.9)
	Lower limit	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table 12-38

SBP: Systolic Blood Pressure; DBP: Diastolic Blood Pressure; PDLC: Predefined Limit of Change.

n: 二重盲検投与期中に PDLC に該当した被験者数

身体所見

体重、身長、BMI、腹囲のベースラインから最終評価時点までの変化量の要約を表 2.7.6.60-29に示した。

表 2.7.6.60-29 ベースライン及び最終評価時点の体重、身長、BMI、腹囲とその変化量（AST 集団）

Parameter		プラセボ N=102			アセナピン 2.5 mg BID N=98			アセナピン 5 mg BID N=106		
		n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median
Height (cm)	Baseline	98	165.32 (10.36)	165.35	95	164.40 (10.40)	164.20	99	166.44 (11.09)	167.00
	Endpoint	98	165.57 (10.43)	165.45	95	164.61 (10.38)	165.00	99	166.66 (11.19)	167.00
	Change	98	0.26 (0.67)	0.00	95	0.21 (0.65)	0.00	99	0.23 (0.65)	0.00
Weight (kg)	Baseline	98	60.51 (16.69)	57.05	95	58.78 (15.13)	56.00	99	63.03 (16.17)	61.20
	Endpoint	98	60.62 (16.47)	57.40	95	60.08 (15.20)	58.30	99	64.38 (16.94)	61.40
	Change	98	0.11 (2.25)	0.30	95	1.30 (2.13)	1.00	99	1.35 (2.45)	1.00
BMI (kg/m^2)	Baseline	98	21.95 (5.03)	21.00	95	21.61 (4.73)	20.54	99	22.56 (4.49)	22.18
	Endpoint	98	21.93 (4.90)	20.88	95	22.04 (4.74)	21.03	99	22.96 (4.66)	22.31
	Change	98	-0.02 (0.84)	0.10	95	0.43 (0.78)	0.32	99	0.40 (0.83)	0.33
Abdominal girth (cm)	Baseline	98	77.12 (13.23)	74.00	95	76.03 (12.26)	75.00	99	78.35 (12.64)	75.00
	Endpoint	98	76.37 (12.35)	74.00	95	77.24 (12.20)	76.00	99	78.95 (12.41)	75.00
	Change	98	-0.75 (4.59)	0.00	95	1.21 (2.73)	1.00	99	0.60 (2.72)	0.00

Source: CSR Table 12-39

SD: Standard Deviation; BMI: Body Mass Index; Change: Change from Baseline to Endpoint.

n (%): 各項目に該当する被験者数と AST 集団の各投与群の被験者数に対する百分率

心電図

心電図パラメータのベースラインから最終評価時点までの変化量の要約を表 2.7.6.60-30に、二重盲検投与期中に検査値が低値又は高値に変動した被験者の割合を表 2.7.6.60-31に示した。

QT、Fridericia による補正 QTc（QTcF）、心拍数及び PR 間隔を含む心電図パラメータは、アセナピン投与群とプラセボ群で臨床的に意義のある差はなかった。投与期に起立性低血圧が発現した被験者数及び割合は、投与群間で同程度であった。

表 2.7.6.60-30 ベースライン及び最終評価時点の心電図パラメータとその変化量（AST 集団）

		プラセボ N=102			アセナピン 2.5 mg BID N=98			アセナピン 5 mg BID N=106		
Parameter		n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median
Heart rate (bpm)	Baseline	90	79.0 (14.1)	78.0	92	78.7 (13.7)	78.5	94	79.4 (15.7)	77.0
	Endpoint	90	75.3 (14.0)	75.0	92	76.0 (12.7)	76.0	94	79.6 (13.9)	78.0
	Change	90	-3.7 (15.5)	-4.0	92	-2.7 (14.0)	-5.0	94	0.2 (15.1)	0.5
RR interval (msec)	Baseline	90	785.7 (153.8)	770.5	92	785.3 (135.3)	764.0	94	784.5 (150.0)	779.0
	Endpoint	90	823.4 (148.1)	804.5	92	811.2 (135.5)	789.0	94	777.0 (136.1)	765.5
	Change	90	37.7 (154.5)	39.5	92	25.9 (143.4)	56.5	94	-7.6 (138.8)	-2.5
PR interval (msec)	Baseline	90	137.0 (19.0)	137.5	92	138.8 (18.7)	138.0	94	141.3 (19.0)	139.5
	Endpoint	90	136.4 (17.9)	137.0	92	139.4 (17.7)	138.0	94	143.1 (18.3)	142.0
	Change	90	-0.6 (13.5)	0.0	92	0.6 (10.5)	1.0	94	1.7 (11.7)	1.5
QRS complex (msec)	Baseline	90	90.0 (9.0)	89.0	92	90.3 (8.2)	90.0	94	90.4 (9.8)	90.5
	Endpoint	90	91.3 (9.5)	90.0	92	91.2 (8.6)	90.0	94	90.2 (10.3)	90.0
	Change	90	1.2 (5.1)	1.0	92	0.9 (6.7)	1.0	94	-0.2 (5.9)	0.0
QT interval (msec)	Baseline	90	366.1 (30.6)	364.5	92	368.3 (25.5)	367.0	94	364.8 (31.3)	368.5
	Endpoint	90	375.2 (29.6)	377.5	92	372.3 (25.2)	372.0	94	364.1 (27.2)	363.0
	Change	90	9.0 (30.0)	13.0	92	4.0 (23.9)	3.0	94	-0.7 (25.2)	0.5
QTc Bazett (msec)	Baseline	90	415.8 (20.9)	417.5	92	418.2 (23.1)	416.0	94	414.6 (21.9)	415.5
	Endpoint	90	416.2 (22.9)	413.5	92	415.9 (23.5)	419.5	94	415.6 (21.7)	416.0
	Change	90	0.4 (21.1)	-1.5	92	-2.3 (19.8)	-5.0	94	0.9 (20.1)	2.0
QTc Fridericia (msec)	Baseline	90	398.1 (18.1)	398.0	92	400.6 (18.0)	398.5	94	397.0 (19.2)	398.0
	Endpoint	90	401.7 (19.3)	401.0	92	400.5 (18.5)	399.5	94	397.4 (17.8)	397.0
	Change	90	3.5 (17.0)	2.0	92	-0.1 (13.3)	-1.5	94	0.4 (14.5)	0.5

Source: CSR Table 12-47

SD: Standard Deviation; bpm: beats per minute; QT: Time from beginning of the QRS complex to the end of the T-wave;

QTc: QT interval corrected for heart rate; QTc Fridericia: QTc calculated using the Fridericia formula; QTc Bazett: QTc calculated using the Bazett formula; Change: Change from Baseline to Endpoint.

n (%): 各項目に該当する被験者数と AST 集団の各投与群の被験者数に対する百分率

表 2.7.6.60-31 二重盲検投与期中に心電図パラメータが低値又は高値に変動した被験者の割合（AST 集団）

Parameter	PDLC	プラセボ N=102 n (%)	アセナピン 2.5 mg BID N=98 n (%)	アセナピン 5 mg BID N=106 n (%)
Heart rate (bpm)	Number of Subjects	90	92	94
	Upper limit	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Lower limit	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
RR interval (msec)	Number of Subjects	90	92	94
	Upper limit	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Lower limit	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
RR interval (msec)	Number of Subjects	91	92	94
	Value <500 msec	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Value >1200 msec	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
PR interval (msec)	Number of Subjects	90	92	94
	Upper limit	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
QRS complex (msec)	Number of Subjects	90	92	94
	Upper limit	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
QTc Bazett (msec)	Number of Subjects	91	92	94
	Value >=450 msec	8 (8.8)	5 (5.4)	8 (8.5)
	Value >=480 msec	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	Value >=500 msec	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
QTc Bazett (msec)	Number of Subjects	90	92	94
	Increase >=30 msec	10 (11.1)	6 (6.5)	10 (10.6)
	Increase >=60 msec	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
QTc Fridericia (msec)	Number of Subjects	91	92	94
	Value >=450 msec	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
	Value >=480 msec	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	Value >=500 msec	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
QTc Fridericia (msec)	Number of Subjects	90	92	94
	Increase >=30 msec	5 (5.6)	2 (2.2)	2 (2.1)
	Increase >=60 msec	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table 12-48

bpm: beats per minute; PDLC: Predefined Limit of Change; QT: Time from beginning of the QRS complex to the end of the T-wave;

QTc: QT interval corrected for heart rate; QTc Fridericia: QTc calculated using the Fridericia formula; QTc Bazett: QTc calculated using the Bazett formula.

n : 二重盲検投与期中に PDLC に該当した被験者数

RR interval、QTc Fridericia、QTc Bazett の PDLC はベースライン後に二重盲検投与期の値がある被験者、その他の項目の PDLC はベースライン及びベースライン後の二重盲検投与期の値がある被験者を対象とした

2.7.6.60.4.7 メタボリックシンドローム

International Diabetes Federation（IDF）の基準によりメタボリックシンドロームを判定した。ベースライン時に基準を満たさず、投与期間中のいずれかの来院又は最終評価時点で肥満を含む 5 項目中 3 項目の基準を満たした被験者は、プラセボ群 0 名、アセナピン 2.5 mg BID 群 1 名、アセナピン 5 mg BID 群 2 名で、プラセボ群と比較してアセナピン投与群の方が多かった。

2.7.6.60.5 まとめ

有効性に関して、主要評価項目である PANSS 合計スコアのベースラインから Day 56 時点の変化量は、プラセボ群とアセナピン 2.5 mg BID 群及びアセナピン 5 mg BID 群に統計学的な有意差はなかった。主要目的が達成されなかったため、副次評価項目である CGI-S スコアに関して検証的な検定は行わなかった。未調整 p 値に基づくと、CGI-S スコアのベースラインから Day 56 時点の変化量は、プラセボ群と比較しアセナピン 5 mg BID 群で統計学的に有意に改善した。

主要仮説は証明されなかったが、副次評価項目及び主要評価項目の感度分析から、本治験の被験者に対して多少の治療上の有益性があったことが示唆される。

安全性及び忍容性に関して、アセナピン固定用量の 2.5 mg 1 日 2 回及び 5 mg 1 日 2 回は、錐体外路症候群、空腹時血中ブドウ糖値増加及び最終評価時の臨床的に重要な体重増加（ベースラインから 7%以上の増加）の発現に関する明らかな用量反応を除き、同程度と考えられる。鎮静及び傾眠は、プラセボと比較してアセナピン両用量でよく見られた。

2.5 mg 1 日 2 回及び 5 mg 1 日 2 回の用量のアセナピンは、統合失調症の急性増悪を有する青年期被験者に対して、概して安全であり、忍容性は良好であった。

2.7.6.60.6 付録

表 2.7.6.60-32 全ての有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ N=102		アセナピン 2.5 mg BID N=98		アセナピン 5 mg BID N=106	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象発現被験者数（%）	48	(47.1)	61	(62.2)	71	(67.0)
神経系障害	14	(13.7)	36	(36.7)	51	(48.1)
傾眠	7	(6.9)	20	(20.4)	18	(17.0)
頭痛	6	(5.9)	7	(7.1)	8	(7.5)
鎮静	2	(2.0)	4	(4.1)	12	(11.3)
アカシジア	1	(1.0)	4	(4.1)	7	(6.6)
浮動性めまい	1	(1.0)	7	(7.1)	2	(1.9)
振戦	3	(2.9)	0		5	(4.7)
味覚異常	2	(2.0)	1	(1.0)	3	(2.8)
パーキンソニズム	0		1	(1.0)	4	(3.8)
ジストニア	0		1	(1.0)	3	(2.8)
企図振戦	0		0		2	(1.9)
精神運動亢進	0		1	(1.0)	1	(0.9)
健忘	0		0		1	(0.9)
中枢痛症候群	0		0		1	(0.9)
遅延睡眠期	0		0		1	(0.9)
ジスキネジア	1	(1.0)	0		0	
過眠症	0		0		1	(0.9)
失神寸前の状態	0		1	(1.0)	0	
精神障害	15	(14.7)	18	(18.4)	24	(22.6)
不眠症	6	(5.9)	5	(5.1)	10	(9.4)
統合失調症	7	(6.9)	2	(2.0)	5	(4.7)
激越	4	(3.9)	2	(2.0)	4	(3.8)
不安	3	(2.9)	2	(2.0)	4	(3.8)
落ち着きのなさ	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(1.9)
睡眠障害	0		3	(3.1)	1	(0.9)
自殺念慮	0		2	(2.0)	2	(1.9)
初期不眠症	0		1	(1.0)	1	(0.9)
異常行動	0		0		1	(0.9)
怒り	0		1	(1.0)	0	
錯乱状態	1	(1.0)	0		0	
うつ病	0		1	(1.0)	0	
高揚状態	0		0		1	(0.9)
恐怖	0		0		1	(0.9)
観念奔逸	0		0		1	(0.9)
幻聴	0		1	(1.0)	0	
言葉もれ	0		0		1	(0.9)
躁病	0		0		1	(0.9)
自信過剰	0		0		1	(0.9)
胃腸障害	15	(14.7)	16	(16.3)	15	(14.2)
悪心	8	(7.8)	2	(2.0)	2	(1.9)
口の感覚鈍麻	1	(1.0)	5	(5.1)	5	(4.7)
口の錯感覚	0		3	(3.1)	3	(2.8)
上腹部痛	2	(2.0)	0		3	(2.8)
流涎過多	2	(2.0)	2	(2.0)	1	(0.9)
嘔吐	3	(2.9)	2	(2.0)	0	
便秘	0		2	(2.0)	2	(1.9)
下痢	0		0		2	(1.9)
口内乾燥	2	(2.0)	0		0	
消化不良	1	(1.0)	1	(1.0)	0	
嚥下障害	0		0		1	(0.9)
放屁	1	(1.0)	0		0	
胃炎	0		1	(1.0)	0	
口腔内不快感	0		0		1	(0.9)
口腔内痛	1	(1.0)	0		0	

表 2.7.6.60-32 全ての有害事象の一覧（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ N=102		アセナピン 2.5 mg BID N=98		アセナピン 5 mg BID N=106	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	9	(8.8)	8	(8.2)	12	(11.3)
鼻咽頭炎	2	(2.0)	4	(4.1)	3	(2.8)
インフルエンザ	0		0		3	(2.8)
気道感染	2	(2.0)	1	(1.0)	0	
鼻炎	1	(1.0)	1	(1.0)	0	
扁桃炎	0		0		2	(1.9)
慢性扁桃炎	0		1	(1.0)	0	
結膜炎	1	(1.0)	0		0	
中耳炎	0		0		1	(0.9)
咽頭扁桃炎	0		0		1	(0.9)
肺炎	0		1	(1.0)	0	
副鼻腔炎	0		1	(1.0)	0	
トリコモナス症	0		0		1	(0.9)
腸チフス熱	0		0		1	(0.9)
上気道感染	0		1	(1.0)	0	
尿路感染	1	(1.0)	0		0	
腟感染	0		0		1	(0.9)
ウイルス感染	1	(1.0)	0		0	
創傷感染	1	(1.0)	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	5	(4.9)	8	(8.2)	7	(6.6)
発熱	2	(2.0)	3	(3.1)	2	(1.9)
無力症	0		2	(2.0)	1	(0.9)
疲労	1	(1.0)	2	(2.0)	0	
易刺激性	0		0		2	(1.9)
不活発	1	(1.0)	1	(1.0)	0	
胸部不快感	0		0		1	(0.9)
悪寒	1	(1.0)	0		0	
熱感	0		0		1	(0.9)
高熱	1	(1.0)	0		0	
浮腫	0		1	(1.0)	0	
疼痛	0		1	(1.0)	0	
代謝および栄養障害	5	(4.9)	6	(6.1)	6	(5.7)
食欲亢進	2	(2.0)	3	(3.1)	4	(3.8)
食欲減退	2	(2.0)	1	(1.0)	0	
高インスリン血症	0		1	(1.0)	1	(0.9)
高トリグリセリド血症	1	(1.0)	0		1	(0.9)
鉄欠乏	0		1	(1.0)	0	
臨床検査	3	(2.9)	5	(5.1)	5	(4.7)
体重増加	1	(1.0)	4	(4.1)	3	(2.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		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		1	(1.0)	0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		1	(1.0)	0	
起立血圧上昇	1	(1.0)	0		0	
心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	0		0		1	(0.9)
体重減少	1	(1.0)	0		0	
筋骨格系および結合組織障害	4	(3.9)	3	(3.1)	5	(4.7)
関節痛	1	(1.0)	1	(1.0)	0	
筋固縮	2	(2.0)	0		0	
筋痙縮	1	(1.0)	0		1	(0.9)
四肢痛	1	(1.0)	0		1	(0.9)
背部痛	0		0		1	(0.9)
関節腫脹	0		1	(1.0)	0	
筋骨格硬直	0		0		1	(0.9)
筋肉痛	0		1	(1.0)	0	
頚部痛	0		0		1	(0.9)

表 2.7.6.60-32 全ての有害事象の一覧（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ N=102		アセナピン 2.5 mg BID N=98		アセナピン 5 mg BID N=106	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(2.0)	5	(5.1)	3	(2.8)
口腔咽頭痛	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(1.9)
咳嗽	0		1	(1.0)	1	(0.9)
鼻出血	0		2	(2.0)	0	
呼吸困難	0		0		1	(0.9)
しゃっくり	0		1	(1.0)	0	
呼吸障害	0		1	(1.0)	0	
アレルギー性鼻炎	1	(1.0)	0		0	
鼻漏	0		1	(1.0)	0	
皮膚および皮下組織障害	3	(2.9)	3	(3.1)	2	(1.9)
ざ瘡	0		2	(2.0)	0	
多汗症	1	(1.0)	0		1	(0.9)
そう痒症	2	(2.0)	0		0	
紅斑	0		0		1	(0.9)
発疹	0		1	(1.0)	0	
血液およびリンパ系障害	1	(1.0)	2	(2.0)	2	(1.9)
白血球減少症	1	(1.0)	1	(1.0)	1	(0.9)
赤血球増加症	0		0		1	(0.9)
血小板減少症	0		1	(1.0)	0	
心臓障害	1	(1.0)	0		4	(3.8)
第一度房室ブロック	0		0		1	(0.9)
僧帽弁逸脱	0		0		1	(0.9)
動悸	0		0		1	(0.9)
起立性頻脈症候群	0		0		1	(0.9)
洞性頻脈	1	(1.0)	0		0	
上室性期外収縮	0		0		1	(0.9)
傷害、中毒および処置合併症	2	(2.0)	2	(2.0)	1	(0.9)
偶発的過量投与	0		1	(1.0)	0	
節足動物咬傷	1	(1.0)	0		0	
裂傷	1	(1.0)	0		0	
靭帯捻挫	0		1	(1.0)	0	
処置による疼痛	0		0		1	(0.9)
創傷	1	(1.0)	0		0	
耳および迷路障害	0		0		3	(2.8)
回転性めまい	0		0		2	(1.9)
中耳滲出液	0		0		1	(0.9)
眼障害	2	(2.0)	0		0	
流涙増加	1	(1.0)	0		0	
眼球回転発作	1	(1.0)	0		0	
腎および尿路障害	2	(2.0)	0		0	
排尿困難	1	(1.0)	0		0	
血尿	1	(1.0)	0		0	
免疫系障害	0		1	(1.0)	0	
過敏症	0		1	(1.0)	0	
生殖系および乳房障害	0		1	(1.0)	0	
月経困難症	0		1	(1.0)	0	
血管障害	0		1	(1.0)	0	
起立性低血圧	0		1	(1.0)	0	

Source: CSR Display 14.3-2.3.2

MedDRA ver. 15.1（和訳には MedDRA/J ver. 17.1 を用いた）

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 2.7.6.60-33 程度別有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類	プラセボ n = 102										アセナピン 2.5 mg BID n = 98										アセナピン 5 mg BID n = 106									
	軽度		中等度		重度		生命を脅かす		計		軽度		中等度		重度		生命を脅かす		計		軽度		中等度		重度		生命を脅かす		計	
基本語	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象発現被験者数（発現率）	23	(22.5)	21	(20.6)	4	(3.9)	0		48	(47.1)	38	(38.8)	19	(19.4)	4	(4.1)	0		61	(62.2)	38	(35.8)	28	(26.4)	5	(4.7)	0		71	(67.0)
血液およびリンパ系障害	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	1	(1.0)	1	(1.0)	0		0		2	(2.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	0		0		2	(1.9)
白血球減少症	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	1	(0.9)	0		0		0		1	(0.9)
赤血球増加症	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
血小板減少症	0		0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0	
心臓障害	0		1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		3	(2.8)	1	(0.9)	0		0		4	(3.8)
第一度房室ブロック	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		0		1	(0.9)
僧帽弁逸脱	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		0		1	(0.9)
動悸	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		0		1	(0.9)
起立性頻脈症候群	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		0		1	(0.9)
洞性頻脈	0		1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
上室性期外収縮	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
耳および迷路障害	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		3	(2.8)	0		0		0		3	(2.8)
中耳滲出液	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		0		1	(0.9)
回転性めまい	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		2	(1.9)	0		0		0		2	(1.9)
眼障害	1	(1.0)	1	(1.0)	0		0		2	(2.0)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
流涙増加	0		1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
眼球回転発作	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
胃腸障害	13	(12.7)	2	(2.0)	0		0		15	(14.7)	13	(13.3)	3	(3.1)	0		0		16	(16.3)	13	(12.3)	2	(1.9)	0		0		15	(14.2)
上腹部痛	2	(2.0)	0		0		0		2	(2.0)	0		0		0		0		0		3	(2.8)	0		0		0		3	(2.8)
便秘	0		0		0		0		0		1	(1.0)	1	(1.0)	0		0		2	(2.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	0		0		2	(1.9)
下痢	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		2	(1.9)	0		0		0		2	(1.9)
口内乾燥	2	(2.0)	0		0		0		2	(2.0)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
消化不良	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0	
嚥下障害	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		0		1	(0.9)
放屁	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
胃炎	0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0	
口の感覚鈍麻	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	5	(5.1)	0		0		0		5	(5.1)	5	(4.7)	0		0		0		5	(4.7)
悪心	6	(5.9)	2	(2.0)	0		0		8	(7.8)	1	(1.0)	1	(1.0)	0		0		2	(2.0)	2	(1.9)	0		0		0		2	(1.9)
口腔内不快感	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
口腔内痛	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
口の錯感覚	0		0		0		0		0		3	(3.1)	0		0		0		3	(3.1)	3	(2.8)	0		0		0		3	(2.8)
流涎過多	2	(2.0)	0		0		0		2	(2.0)	1	(1.0)	1	(1.0)	0		0		2	(2.0)	1	(0.9)	0		0		0		1	(0.9)
嘔吐	3	(2.9)	0		0		0		3	(2.9)	2	(2.0)	0		0		0		2	(2.0)	0		0		0		0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(3.9)	1	(1.0)	0		0		5	(4.9)	7	(7.1)	1	(1.0)	0		0		8	(8.2)	7	(6.6)	0		0		0		7	(6.6)
無力症	0		0		0		0		0		1	(1.0)	1	(1.0)	0		0		2	(2.0)	1	(0.9)	0		0		0		1	(0.9)
胸部不快感	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		0		1	(0.9)
悪寒	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
疲労	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	2	(2.0)	0		0		0		2	(2.0)	0		0		0		0		0	
熱感	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		0		1	(0.9)
高熱	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
易刺激性	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		2	(1.9)	0		0		0		2	(1.9)
浮腫	0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0	
疼痛	0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0	
発熱	1	(1.0)	1	(1.0)	0		0		2	(2.0)	3	(3.1)	0		0		0		3	(3.1)	2	(1.9)	0		0		0		2	(1.9)
不活発	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0	
免疫系障害	0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0	
過敏症	0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0	
感染症および寄生虫症	7	(6.9)	2	(2.0)	0		0		9	(8.8)	5	(5.1)	3	(3.1)	0		0		8	(8.2)	4	(3.8)	7	(6.6)	1	(0.9)	0		12	(11.3)
慢性扁桃炎	0		0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0	
結膜炎	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
インフルエンザ	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	0		3	(2.8)
鼻咽頭炎	1	(1.0)	1	(1.0)	0		0		2	(2.0)	1	(1.0)	3	(3.1)	0		0		4	(4.1)	2	(1.9)	1	(0.9)	0		0		3	(2.8)
中耳炎	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
咽頭扁桃炎	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
肺炎	0		0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0	
気道感染	1	(1.0)	1	(1.0)	0		0		2	(2.0)	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0	
鼻炎	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0	
副鼻腔炎	0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0	
扁桃炎	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	1	(0.9)	0		0		2	(1.9)
トリコモナス症	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		0		1	(0.9)
腸チフス熱	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
上気道感染	0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0	
尿路感染	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
腟感染	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
ウイルス感染	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
創傷感染	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
傷害、中毒および処置合併症	2	(2.0)	0		0		0		2	(2.0)	2	(2.0)	0		0		0		2	(2.0)	0		1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
偶発的過量投与	0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0	
節足動物咬傷	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
裂傷	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
靱帯捻挫	0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0	
処置による疼痛	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
創傷	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
臨床検査	3	(2.9)	0		0		0		3	(2.9)	3	(3.1)	2	(2.0)	0		0		5	(5.1)	4	(3.8)	1	(0.9)	0		0		5	(4.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		0		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		0		0		1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	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		1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0	
起立血圧上昇	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		0		1	(0.9)
体重減少	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
体重増加	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	2	(2.0)	2	(2.0)	0		0		4	(4.1)	2	(1.9)	1	(0.9)	0		0		3	(2.8)

表 2.7.6.60-33 程度別有害事象の一覧（続き）

	プラセボ n = 102										アセナピン 2.5 mg BID n = 98										アセナピン 5 mg BID n = 106									
器官別大分類	軽度		中等度		重度		生命を脅かす		計		軽度		中等度		重度		生命を脅かす		計		軽度		中等度		重度		生命を脅かす		計	
基本語	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	3	(2.9)	2	(2.0)	0		0		5	(4.9)	4	(4.1)	2	(2.0)	0		0		6	(6.1)	5	(4.7)	1	(0.9)	0		0		6	(5.7)
食欲減退	0		2	(2.0)	0		0		2	(2.0)	0		1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0	
高インスリン血症	0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
高トリグリセリド血症	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		0		1	(0.9)
食欲亢進	2	(2.0)	0		0		0		2	(2.0)	2	(2.0)	1	(1.0)	0		0		3	(3.1)	4	(3.8)	0		0		0		4	(3.8)
鉄欠乏	0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0	
筋骨格系および結合組織障害	3	(2.9)	1	(1.0)	0		0		4	(3.9)	2	(2.0)	1	(1.0)	0		0		3	(3.1)	3	(2.8)	2	(1.9)	0		0		5	(4.7)
関節痛	0		1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0	
背部痛	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
関節腫脹	0		0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0	
筋固縮	2	(2.0)	0		0		0		2	(2.0)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
筋痙縮	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
筋骨格硬直	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		0		1	(0.9)
筋肉痛	0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0	
頚部痛	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		0		1	(0.9)
四肢痛	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		0		1	(0.9)
神経系障害	10	(9.8)	4	(3.9)	0		0		14	(13.7)	23	(23.5)	12	(12.2)	1	(1.0)	0		36	(36.7)	33	(31.1)	15	(14.2)	3	(2.8)	0		51	(48.1)
アカシジア	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	3	(3.1)	1	(1.0)	0		0		4	(4.1)	3	(2.8)	3	(2.8)	1	(0.9)	0		7	(6.6)
健忘	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		0		1	(0.9)
中枢痛症候群	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		0		1	(0.9)
遅延睡眠期	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
浮動性めまい	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	5	(5.1)	2	(2.0)	0		0		7	(7.1)	1	(0.9)	1	(0.9)	0		0		2	(1.9)
味覚異常	0		2	(2.0)	0		0		2	(2.0)	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	3	(2.8)	0		0		0		3	(2.8)
ジスキネジア	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
ジストニア	0		0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	1	(0.9)	2	(1.9)	0		0		3	(2.8)
頭痛	5	(4.9)	1	(1.0)	0		0		6	(5.9)	5	(5.1)	2	(2.0)	0		0		7	(7.1)	5	(4.7)	2	(1.9)	1	(0.9)	0		8	(7.5)
過眠症	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		0		1	(0.9)
企図振戦	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	1	(0.9)	0		0		2	(1.9)
バーキンソニズム	0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	2	(1.9)	2	(1.9)	0		0		4	(3.8)
失神寸前の状態	0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0	
精神運動亢進	0		0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
鎮静	1	(1.0)	1	(1.0)	0		0		2	(2.0)	3	(3.1)	0		1	(1.0)	0		4	(4.1)	8	(7.5)	3	(2.8)	1	(0.9)	0		12	(11.3)
傾眠	5	(4.9)	2	(2.0)	0		0		7	(6.9)	13	(13.3)	7	(7.1)	0		0		20	(20.4)	13	(12.3)	5	(4.7)	0		0		18	(17.0)
振戦	3	(2.9)	0		0		0		3	(2.9)	0		0		0		0		0		5	(4.7)	0		0		0		5	(4.7)
精神障害	0		11	(10.8)	4	(3.9)	0		15	(14.7)	10	(10.2)	6	(6.1)	2	(2.0)	0		18	(18.4)	10	(9.4)	12	(11.3)	2	(1.9)	0		24	(22.6)
異常行動	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
激越	0		3	(2.9)	1	(1.0)	0		4	(3.9)	2	(2.0)	0		0		0		2	(2.0)	0		4	(3.8)	0		0		4	(3.8)
怒り	0		0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0	
不安	0		2	(2.0)	1	(1.0)	0		3	(2.9)	0		2	(2.0)	0		0		2	(2.0)	3	(2.8)	1	(0.9)	0		0		4	(3.8)
錯乱状態	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
うつ病	0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0	
高揚状態	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
恐怖	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		0		1	(0.9)
観念奔逸	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
幻聴	0		0		0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		1	(1.0)	0		0		0		0		0	
初期不眠症	0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
不眠症	2	(2.0)	4	(3.9)	0		0		6	(5.9)	2	(2.0)	3	(3.1)	0		0		5	(5.1)	4	(3.8)	5	(4.7)	1	(0.9)	0		10	(9.4)
言葉もれ	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
躁病	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
自信過剰	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
落ち着きのなさ	0		1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	2	(1.9)	0		0		0		2	(1.9)
統合失調症	0		4	(3.9)	3	(2.9)	0		7	(6.9)	0		1	(1.0)	1	(1.0)	0		2	(2.0)	1	(0.9)	3	(2.8)	1	(0.9)	0		5	(4.7)
睡眠障害	0		0		0		0		0		3	(3.1)	0		0		0		3	(3.1)	1	(0.9)	0		0		0		1	(0.9)
自殺念慮	0		0		0		0		0		2	(2.0)	0		0		0		2	(2.0)	2	(1.9)	0		0		0		2	(1.9)
腎および尿路障害	2	(2.0)	0		0		0		2	(2.0)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
排尿困難	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
血尿	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
生殖および乳房障害	0		0		0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		1	(1.0)	0		0		0		0		0	
月経困難症	0		0		0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		1	(1.0)	0		0		0		0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(2.0)	0		0		0		2	(2.0)	4	(4.1)	1	(1.0)	0		0		5	(5.1)	2	(1.9)	1	(0.9)	0		0		3	(2.8)
咳嗽	0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	1	(0.9)	0		0		0		1	(0.9)
呼吸困難	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		0		1	(0.9)
鼻出血	0		0		0		0		0		2	(2.0)	0		0		0		2	(2.0)	0		0		0		0		0	
しゃっくり	0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0	
口腔咽頭痛	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	0		0		2	(1.9)
呼吸障害	0		0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0	
アレルギー性鼻炎	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
鼻漏	0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	2	(2.0)	1	(1.0)	0		0		3	(2.9)	3	(3.1)	0		0		0		3	(3.1)	2	(1.9)	0		0		0		2	(1.9)
ざ瘡	0		0		0		0		0		2	(2.0)	0		0		0		2	(2.0)	0		0		0		0		0	
紅斑	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		0		1	(0.9)
多汗症	1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		0		1	(0.9)
そう痒症	1	(1.0)	1	(1.0)	0		0		2	(2.0)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
発疹	0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0	
血管障害	0		0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0	
起立性低血圧	0		0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0	

Source: CSR Display 14.3-2.3.3

MedDRA ver. 15.1（和訳には MedDRA/J ver. 17.1 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 2.7.6.60-34 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ n = 102								アセナピン 2.5 mg BID n = 98								アセナピン 5 mg BID n = 106							
	Unlikely		Possible		Probable		Total		Unlikely		Possible		Probable		Total		Unlikely		Possible		Probable		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象発現被験者数（%）	14	(13.7)	20	(19.6)	14	(13.7)	48	(47.1)	11	(11.2)	22	(22.4)	28	(28.6)	61	(62.2)	11	(10.4)	27	(25.5)	33	(31.1)	71	(67.0)
血液およびリンパ系障害	0		1	(1.0)	0		1	(1.0)	2	(2.0)	0		0		2	(2.0)	2	(1.9)	0		0		2	(1.9)
白血球減少症	0		1	(1.0)	0		1	(1.0)	1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
赤血球増加症	0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
血小板減少症	0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0	
心臓障害	1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		1	(0.9)	2	(1.9)	1	(0.9)	4	(3.8)
第一度房室ブロック	0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
僧帽弁逸脱	0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
動悸	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	1	(0.9)
起立性頻脈症候群	0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		1	(0.9)
洞性頻脈	1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0	
上室性期外収縮	0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		1	(0.9)
耳および迷路障害	0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	3	(2.8)
中耳滲出液	0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
回転性めまい	0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	1	(0.9)	2	(1.9)
眼障害	0		1	(1.0)	1	(1.0)	2	(2.0)	0		0		0		0		0		0		0		0	
流涙増加	0		1	(1.0)	0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0	
眼球回転発作	0		0		1	(1.0)	1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0	
胃腸障害	7	(6.9)	6	(5.9)	2	(2.0)	15	(14.7)	3	(3.1)	3	(3.1)	10	(10.2)	16	(16.3)	4	(3.8)	5	(4.7)	6	(5.7)	15	(14.2)
上腹部痛	2	(2.0)	0		0		2	(2.0)	0		0		0		0		2	(1.9)	0		1	(0.9)	3	(2.8)
便秘	0		0		0		0		2	(2.0)	0		0		2	(2.0)	0		1	(0.9)	1	(0.9)	2	(1.9)
下痢	0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		1	(0.9)	2	(1.9)
口内乾燥	0		2	(2.0)	0		2	(2.0)	0		0		0		0		0		0		0		0	
消化不良	1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0	
嚥下障害	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	1	(0.9)
放屁	1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0	
胃炎	0		0		0		0		0		0		1	(1.0)	1	(1.0)	0		0		0		0	
口の感覚鈍麻	0		0		1	(1.0)	1	(1.0)	0		1	(1.0)	4	(4.1)	5	(5.1)	0		2	(1.9)	3	(2.8)	5	(4.7)
悪心	2	(2.0)	5	(4.9)	1	(1.0)	8	(7.8)	1	(1.0)	1	(1.0)	0		2	(2.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	0		2	(1.9)
口腔内不快感	0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		1	(0.9)
口腔内痛	1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0	
口の錯感覚	0		0		0		0		0		0		3	(3.1)	3	(3.1)	0		1	(0.9)	2	(1.9)	3	(2.8)
流涎過多	0		2	(2.0)	0		2	(2.0)	0		0		2	(2.0)	2	(2.0)	0		1	(0.9)	0		1	(0.9)
嘔吐	2	(2.0)	1	(1.0)	0		3	(2.9)	1	(1.0)	1	(1.0)	0		2	(2.0)	0		0		0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(2.0)	3	(2.9)	0		5	(4.9)	1	(1.0)	1	(1.0)	6	(6.1)	8	(8.2)	1	(0.9)	5	(4.7)	1	(0.9)	7	(6.6)
無力症	0		0		0		0		0		0		2	(2.0)	2	(2.0)	0		0		1	(0.9)	1	(0.9)
胸部不快感	0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		1	(0.9)
悪寒	0		1	(1.0)	0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0	
疲労	0		1	(1.0)	0		1	(1.0)	0		1	(1.0)	1	(1.0)	2	(2.0)	0		0		0		0	
熱感	0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		1	(0.9)
高熱	1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0	
易刺激性	0		0		0		0		0		0		0		0		0		2	(1.9)	0		2	(1.9)
浮腫	0		0		0		0		0		0		1	(1.0)	1	(1.0)	0		0		0		0	
疼痛	0		0		0		0		0		0		1	(1.0)	1	(1.0)	0		0		0		0	
発熱	1	(1.0)	1	(1.0)	0		2	(2.0)	1	(1.0)	0		2	(2.0)	3	(3.1)	1	(0.9)	1	(0.9)	0		2	(1.9)
不活発	0		1	(1.0)	0		1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	1	(1.0)	0		0		0		0	
免疫系障害	0		0		0		0		0		0		1	(1.0)	1	(1.0)	0		0		0		0	
過敏症	0		0		0		0		0		0		1	(1.0)	1	(1.0)	0		0		0		0	
感染症および寄生虫症	8	(7.8)	0		1	(1.0)	9	(8.8)	7	(7.1)	1	(1.0)	0		8	(8.2)	12	(11.3)	0		0		12	(11.3)
慢性扁桃炎	0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0	
結膜炎	1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0	
インフルエンザ	0		0		0		0		0		0		0		0		3	(2.8)	0		0		3	(2.8)
鼻咽頭炎	1	(1.0)	0		1	(1.0)	2	(2.0)	4	(4.1)	0		0		4	(4.1)	3	(2.8)	0		0		3	(2.8)
中耳炎	0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
咽頭扁桃炎	0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
肺炎	0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0	
気道感染	2	(2.0)	0		0		2	(2.0)	1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0	
鼻炎	1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0	
副鼻腔炎	0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		1	(1.0)	0		0		0		0	
扁桃炎	0		0		0		0		0		0		0		0		2	(1.9)	0		0		2	(1.9)
トリコモナス症	0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
腸チフス熱	0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
上気道感染	0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0	
尿路感染	1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0	
膣感染	0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
ウイルス感染	1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0	
創傷感染	1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0	
傷害、中毒および処置合併症	2	(2.0)	0		0		2	(2.0)	2	(2.0)	0		0		2	(2.0)	1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
偶発的過量投与	0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0	
節足動物咬傷	1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0	
裂傷	1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0	
靱帯捻挫	0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0	
処置による疼痛	0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
創傷	1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0	
臨床検査	1	(1.0)	2	(2.0)	0		3	(2.9)	2	(2.0)	2	(2.0)	1	(1.0)	5	(5.1)	1	(0.9)	1	(0.9)	3	(2.8)	5	(4.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		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		0		1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0	
起立血圧上昇	0		1	(1.0)	0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0	
心電図ST－T部分異常	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	1	(0.9)
体重減少	1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0	
体重増加	0		1	(1.0)	0		1	(1.0)	1	(1.0)	2	(2.0)	1	(1.0)	4	(4.1)	0		1	(0.9)	2	(1.9)	3	(2.8)

表 2.7.6.60-34 因果関係別有害事象の一覧（続き）

	プラセボ n = 102								アセナピン 2.5 mg BID n = 98								アセナピン 5 mg BID n = 106							
器官別大分類	Unlikely		Possible		Probable		Total		Unlikely		Possible		Probable		Total		Unlikely		Possible		Probable		Total	
基本語	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	1	(1.0)	2	(2.0)	2	(2.0)	5	(4.9)	2	(2.0)	4	(4.1)	0		6	(6.1)	0		5	(4.7)	1	(0.9)	6	(5.7)
食欲減退	1	(1.0)	1	(1.0)	0		2	(2.0)	0		1	(1.0)	0		1	(1.0)	0		0		0		0	
高インスリン血症	0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		1	(1.0)	0		1	(0.9)	0		1	(0.9)
高トリグリセリド血症	0		0		1	(1.0)	1	(1.0)	0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		1	(0.9)
食欲亢進	0		1	(1.0)	1	(1.0)	2	(2.0)	1	(1.0)	2	(2.0)	0		3	(3.1)	0		3	(2.8)	1	(0.9)	4	(3.8)
鉄欠乏	0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0	
筋骨格系および結合組織障害	0		1	(1.0)	3	(2.9)	4	(3.9)	1	(1.0)	0		2	(2.0)	3	(3.1)	1	(0.9)	0		4	(3.8)	5	(4.7)
関節痛	0		1	(1.0)	0		1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	1	(1.0)	0		0		0		0	
背部痛	0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
関節腫脹	0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0	
筋固縮	0		0		2	(2.0)	2	(2.0)	0		0		0		0		0		0		0		0	
筋痙縮	0		1	(1.0)	0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	1	(0.9)
筋骨格硬直	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	1	(0.9)
筋肉痛	0		0		0		0		0		0		1	(1.0)	1	(1.0)	0		0		0		0	
頚部痛	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	1	(0.9)
四肢痛	0		0		1	(1.0)	1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	1	(0.9)
神経系障害	1	(1.0)	9	(8.8)	4	(3.9)	14	(13.7)	1	(1.0)	18	(18.4)	17	(17.3)	36	(36.7)	3	(2.8)	21	(19.8)	27	(25.5)	51	(48.1)
アカシジア	0		1	(1.0)	0		1	(1.0)	0		3	(3.1)	1	(1.0)	4	(4.1)	0		3	(2.8)	4	(3.8)	7	(6.6)
健忘	0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		1	(0.9)
中枢痛症候群	0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
遅延睡眠期	0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		1	(0.9)
浮動性めまい	0		1	(1.0)	0		1	(1.0)	0		4	(4.1)	3	(3.1)	7	(7.1)	0		2	(1.9)	0		2	(1.9)
味覚異常	0		0		2	(2.0)	2	(2.0)	0		0		1	(1.0)	1	(1.0)	0		2	(1.9)	1	(0.9)	3	(2.8)
ジスキネジア	0		1	(1.0)	0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0	
ジストニア	0		0		0		0		0		0		1	(1.0)	1	(1.0)	0		1	(0.9)	2	(1.9)	3	(2.8)
頭痛	1	(1.0)	5	(4.9)	0		6	(5.9)	2	(2.0)	3	(3.1)	2	(2.0)	7	(7.1)	2	(1.9)	6	(5.7)	0		8	(7.5)
過眠症	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	1	(0.9)
企図振戦	0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	1	(0.9)	2	(1.9)
パーキンソニズム	0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		1	(1.0)	0		2	(1.9)	2	(1.9)	4	(3.8)
失神寸前の状態	0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		1	(1.0)	0		0		0		0	
精神運動亢進	0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		1	(0.9)	0		1	(0.9)
鎮静	0		1	(1.0)	1	(1.0)	2	(2.0)	0		1	(1.0)	3	(3.1)	4	(4.1)	0		4	(3.8)	8	(7.5)	12	(11.3)
傾眠	0		5	(4.9)	2	(2.0)	7	(6.9)	0		11	(11.2)	9	(9.2)	20	(20.4)	1	(0.9)	6	(5.7)	11	(10.4)	18	(17.0)
振戦	0		2	(2.0)	1	(1.0)	3	(2.9)	0		0		0		0		0		2	(1.9)	3	(2.8)	5	(4.7)
精神障害	4	(3.9)	9	(8.8)	2	(2.0)	15	(14.7)	8	(8.2)	7	(7.1)	3	(3.1)	18	(18.4)	8	(7.5)	11	(10.4)	5	(4.7)	24	(22.6)
異常行動	0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		1	(0.9)
激越	1	(1.0)	3	(2.9)	0		4	(3.9)	0		2	(2.0)	0		2	(2.0)	1	(0.9)	3	'(2.8)	0		4	(3.8)
怒り	0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0	
不安	2	(2.0)	1	(1.0)	0		3	(2.9)	2	(2.0)	0		0		2	(2.0)	2	(1.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	4	(3.8)
錯乱状態	1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0	
うつ病	0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0	
高揚状態	0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		1	(0.9)
恐怖	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	1	(0.9)
観念奔逸	0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		1	(0.9)
幻聴	0		0		0		0		0		0		1	(1.0)	1	(1.0)	0		0		0		0	
初期不眠症	0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		1	(1.0)	1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
不眠症	2	(2.0)	3	(2.9)	1	(1.0)	6	(5.9)	3	(3.1)	1	(1.0)	1	(1.0)	5	(5.1)	5	(4.7)	5	(4.7)	0		10	(9.4)
言葉もれ	0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		1	(0.9)
躁病	0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		1	(0.9)
自信過剰	0		0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		1	(0.9)
落ち着きのなさ	0		1	(1.0)	0		1	(1.0)	0		1	(1.0)	0		1	(1.0)	0		0		2	(1.9)	2	(1.9)
統合失調症	1	(1.0)	5	(4.9)	1	(1.0)	7	(6.9)	1	(1.0)	1	(1.0)	0		2	(2.0)	1	(0.9)	3	(2.8)	1	(0.9)	5	(4.7)
睡眠障害	0		0		0		0		1	(1.0)	1	(1.0)	1	(1.0)	3	(3.1)	0		1	(0.9)	0		1	(0.9)
自殺念慮	0		0		0		0		2	(2.0)	0		0		2	(2.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	0		2	(1.9)
腎および尿路障害	0		2	(2.0)	0		2	(2.0)	0		0		0		0		0		0		0		0	
排尿困難	0		1	(1.0)	0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0	
血尿	0		1	(1.0)	0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0	
生殖系および乳房障害	0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		1	(1.0)	0		0		0		0	
月経困難症	0		0		0		0		0		1	(1.0)	0		1	(1.0)	0		0		0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(1.0)	1	(1.0)	0		2	(2.0)	4	(4.1)	0		1	(1.0)	5	(5.1)	3	(2.8)	0		0		3	(2.8)
咳嗽	0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
呼吸困難	0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
鼻出血	0		0		0		0		2	(2.0)	0		0		2	(2.0)	0		0		0		0	
しゃっくり	0		0		0		0		0		0		1	(1.0)	1	(1.0)	0		0		0		0	
口腔咽頭痛	0		1	(1.0)	0		1	(1.0)	1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	2	(1.9)	0		0		2	(1.9)
呼吸障害	0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0	
アレルギー性鼻炎	1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		0		0		0	
鼻漏	0		0		0		0		1	(1.0)	0		0		1	(1.0)	0		0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	0		2	(2.0)	1	(1.0)	3	(2.9)	2	(2.0)	0		1	(1.0)	3	(3.1)	1	(0.9)	1	(0.9)	0		2	(1.9)
ざ瘡	0		0		0		0		2	(2.0)	0		0		2	(2.0)	0		0		0		0	
紅斑	0		0		0		0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		0		1	(0.9)
多汗症	0		1	(1.0)	0		1	(1.0)	0		0		0		0		0		1	(0.9)	0		1	(0.9)
そう痒症	0		1	(1.0)	1	(1.0)	2	(2.0)	0		0		0		0		0		0		0		0	
発疹	0		0		0		0		0		0		1	(1.0)	1	(1.0)	0		0		0		0	
血管障害	0		0		0		0		0		0		1	(1.0)	1	(1.0)	0		0		0		0	
起立性低血圧	0		0		0		0		0		0		1	(1.0)	1	(1.0)	0		0		0		0	

Source: CSR Display 14.3-2.3.4

MedDRA ver. 15.1（和訳には MedDRA/J ver. 17.1 を用いた）

Possible: 関連の可能性あり、Probable: おそらく関連あり、Unlikely: 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

2.7.6.60.6.1 重篤な有害事象の叙述

アセナピン 2.5 mg BID 群及びアセナピン 5 mg BID 群で見られた、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。

肺炎（被験者識別番号：100035）

施設：	0701	**年齢**：	15 歳
被験者識別番号：	100035	**性別**：	男性

治験薬への曝露：

投与群	開始日	中止日
アセナピン 2.5 mg BID 群	20[redacted]	投与62日後*

事象の詳細：
被験者（15 歳の白人男性、62.1 kg、172.5 cm）は 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日に治験薬の服用を開始した。 投与56日後* に感冒の有害事象のため Visit 10 に来院しなかった。 投与62日後* 、被験者の母親は被験者が肺炎に罹患したことを施設に電話連絡した。同日、被験者は中等度の**肺炎**を発現して入院し、治験薬の投与は中止された。肺炎に対する薬剤の投与や関連した臨床検査については不明である。 投与83日後* に被験者は肺炎から回復し、退院した。

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。

病歴（投与前の徴候及び症状を含む）：該当なし

関連する臨床検査値：該当なし

併用薬：該当なし

腸チフス熱（被験者識別番号：100170）

施設：	9118	**年齢**：	16 歳
被験者識別番号：	100170	**性別**：	女性

治験薬への曝露：

投与群	開始日	中止日
アセナピン 5.0 mg BID 群	20[redacted]	投与56日後*

事象の詳細：
被験者（16 歳のアジア人女性、40.0 kg、144.0 cm）は 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に治験薬の服用を開始した。投与49日後* に有害事象として軽度の発熱及び軽度の頭痛を報告した。同日に実施した Widal 検査（凝集価）は陽性と報告された。 投与51日後* の確認検査では腸チフス菌陽性と報告され、被験者は中等度の**腸チフス熱**の有害事象のため同日入院した。本有害事象に対してセフトリアキソン（1 g）、Pantoprazole（40 mg）、アセトアミノフェン（300 mg）、Calpol®（アセトアミノフェン）（500 mg）、Alex®（不明）（大匙 2 杯）、Becosule-Z®（亜鉛、ビタミン B 群、ビタミン C）（1 カプセル）の投与を受けた。 投与55日後* 、被験者は腸チフス熱から回復し、退院した。有害事象の発熱及び頭痛も同日に回復した。

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。

病歴（投与前の徴候及び症状を含む）：該当なし

関連する臨床検査値：上記の叙述に記載した予定外又は追加の臨床検査所見は、治験責任医師により報告された。提出した 1727 フォーム及びその後の CIOMS 報告書に記載され、臨床データベースには記載がない。

2.7.6.61 P05897 試験【5.3.5.1-22】

治験の表題	A 26-Week, Multi-Center, Open-Label, Flexible Dose, Long-Term Safety Trial of Asenapine in Adolescent Subjects With Schizophrenia
治験依頼者	Organon USA Inc., a subsidiary of Merck & Co., Inc.
治験責任医師名	[redacted]を含む計 87 名
実施医療機関	[redacted]を含む全 67 施設 実施国：米国、ボスニア・ヘルツェゴビナ、コロンビア、クロアチア、インド、メキシコ、ルーマニア、ロシア、セルビア、南アフリカ、韓国、ウクライナ
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 IIIb 相
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

試験方法の概要

目的

主要目的：

青年期統合失調症患者（12 ~ 17 歳）を対象として、アセナピン長期投与時の安全性データを収集する

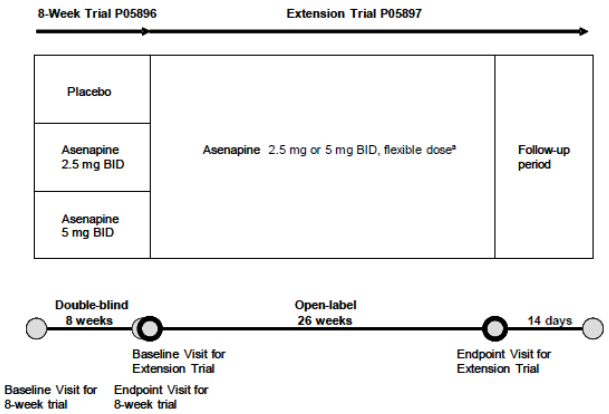
副次目的：

青年期統合失調症患者（12 ~ 17 歳）を対象として、アセナピン長期投与時の探索的有効性データを収集する

治験方法

本試験は、8 週間の P05896 試験を完了した青年期統合失調症患者（12 ~ 17 歳）を対象として、アセナピンの長期投与の安全性データ及び探索的有効性データを収集するための、多施設共同、非盲検、可変用量長期継続試験であった。

P05896 試験でアセナピン又はプラセボのいずれかを投与された全ての被験者に、非盲検のアセナピンフレーバー錠を 2.5 mg 1 日 2 回を Day 1 の朝から Day 4 まで投与し、その後 Day 4 の夕方からアセナピンを 5 mg 1 日 2 回に増量した。治験責任医師が臨床的に問題ないと判断した場合は、Day 4 の来院よりも早く 5 mg 1 日 2 回投与に増量することが可能であった。Day 5 又は 5 mg 1 日 2 回投与への増量後少なくとも 1 日後から、忍容性及び／又は症状に基づき可変用量とした。用量は治験責任医師の判断により 2.5 mg 1 日 2 回投与又は 5 mg 1 日 2 回投与に調節された。追跡調査期間は、有害事象の発現の有無を確認し、未回復の有害事象の状態を確認するために、7 日後の追跡調査来院及び 30 日後の電話による追跡調査を実施した。



被験者数（計画時及び解析時）

計画時：なし

解析時：

All subject-treated group（AST 集団）196 名

（プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群 62 名、アセナピン 2.5-5 mg BID 群 134 名）

Full analysis set（FAS 集団）193 名

（プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群 62 名、アセナピン 2.5-5 mg BID 群 131 名）

被験者数の設定根拠

本試験は P05896 からの移行患者を対象とした 1 群のオープン試験であり主要評価項目は安全性と忍容性としたため、被験者数は設定しなかった。被験者数の組入れは P05896 二重盲検試験を完了した被験者数により、150 名以上を見込んだ。

診断及び主要な選択・除外基準

選択基準

1) 被験者の（両）親又は法定代理人が試験への参加を望んで同意説明文書に署名し、被験者が参加の意思を示すこと
2) 被験者は 18 歳未満であり、8 週間の有効性・安全性試験（P05896 試験）を完了しており、治験責任医師により、長期治療が被験者にとって有益であると判断されていること
3) 被験者は 8 週間の P05896 試験で、服薬率、来院頻度、その他の要件の遵守状況が許容される程度であると治験責任医師が判断していること
4) 被験者に、治験責任医師により信頼できると判断され、服薬、患者の来院、プロトコル手順を確保するための支援の提供に同意した介助者がいること。介助者は、被験者と共に生活しており、被験者の親又は法定代理人であること
5) 妊娠の可能性のある女性は、性生活に積極的になった場合、治験薬投与を受けている間及び治験薬投与終了後 1 か月間は医学的に許容できる避妊を行うことに同意していること

除外基準

1) 女性被験者で、Day 1 の投与前の尿検査で妊娠反応がある者又は治験期間中に妊娠の意思がある者
2) コロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale; C-SSRS）で、他人への危害や自傷の切迫したリスクがあると治験責任医師が判断した者
3) 現在強制入院中の者

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

被験薬	力価	剤形／包装	ロット番号
アセナピン	2.5 mg	ブラックチェリーフレーバースクラロース錠／ 各ブリスターに 10 錠/各シェルパックに 1 ブリスター	[redacted]
アセナピン	5 mg	ブラックチェリーフレーバースクラロース錠／ 各ブリスターに 10 錠/各シェルパックに 1 ブリスター	[redacted]
アセナピン	2.5 mg	ブラックチェリーフレーバースクラロース錠／ 10 個入りブリスターラベル表示のないシェルパック	[redacted]
アセナピン	5 mg	ブラックチェリーフレーバースクラロース錠／ 10 個入りブリスターラベル表示のないシェルパック	[redacted]

投与量

被験者は、Day 1 の朝よりアセナピン 2.5 mg 1 日 2 回を投与された。Day 4 に、又はそれ以前に医師が臨床的に問題ないと判断した場合は、アセナピンを 5 mg 1 日 2 回に増量した。用量の漸増が難しい場合は、InVentiv Health Medical Monitor に連絡を取り、被験者にとって最も良い治療法を相談した。Day 5 以降又は 5 mg 1 日 2 回へ増量後少なくとも 1 日経過してからは、被験者の症状や忍容性に基づき、医師の判断で 2.5 mg 1 日 2 回又は 5 mg 1 日 2 回のいずれかに調整可能とした。

投与方法

26 週間の治療期間全体を通して、治験薬は朝 8 時頃と夜 8 時頃の 1 日 2 回（但し、182 日目は朝のみ）服用することになっていた。各被験者は、初回投与時は試験スタッフの監督の下で治験薬を服薬し、安全性を確認するために投与後 4 時間以上、施設に留まることとした。Day 2 以降、被験者は来院日に当日の朝分の治験薬を服用してから来院することとした（又は、午後 1 時まで服用できるときに限り来院時に服用可能とした）。

治療期間

26 週間

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

なし

評価基準

有効性

以下のパラメータを評価した。

- 陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Sacle; PANSS）合計スコア、PANSS サブスケール（陽性症状、陰性症状、陽性及び陰性（複合）、総合精神病理）
- PANSS Marder 因子（陽性症状、陰性症状、思考解体、敵意／興奮、不安／抑うつ症状因子スコア）
- PANSS 合計スコアの 30%レスポンダー、PANSS 合計スコアが 30%奏効に達するまでの時間、PANSS 寛解者、持続的 PANSS 寛解者
- 効果の維持喪失までの時間。すなわち、以下のいずれか：
  - PANSS 合計スコアの P05897 試験のベースラインから最低 30%上昇
  - 治験責任医師が、被験者の統合失調症の症状が臨床的に悪化したと判断した
  - Clinical Global Impressions-Severity of Illness（CGI-S）スコア 6 以上
  - 治療不奏功による治験薬投与中止
  - （重篤な）有害事象としての統合失調症の悪化
  - Children’s Global Assessment Scale（CGAS）合計スコア、正常な社会的機能（すなわち、CGAS 合計スコア 70 以上）を有する被験者の割合
- Pediatric Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire（PQ-LES-Q）合計スコア及び全般スコア

安全性

青年被験者におけるアセナピン長期投与の安全性及び忍容性を多層的アプローチで評価した。

第 1 層安全性

- アカシジア（基本語）
- 浮動性めまい（基本語）

・不眠症（基本語）
・傾眠（基本語）、過眠症（基本語）、鎮静（基本語）
・口の感覚鈍麻（基本語）、味覚異常（基本語）
・錐体外路症候群（SMQ 狭義）
・ベースラインから最終評価時点までの 7%以上の体重増加の発現率

第 2 層安全性
・特異的有害事象（全体で 4 名以上の被験者に発現）
・臨床検査値におけるベースラインから最終評価時点までの変化：
  - 空腹時血糖
  - 空腹時トリグリセリド
  - 空腹時コレステロール
  - プロラクチン
  - 空腹時インスリン
  - HbA1c

第 3 層安全性
・その他全ての特異的有害事象（第 1 層又は第 2 層に含まれないもの）
・臨床検査値、バイタルサイン、心電図、認知機能検査バッテリー、Extrapyramidal Symptom Rating Scale（ESRS）、C-SSRS、月経周期、成長、Tanner 分類、Children’s Depression Rating Scale-Revised（CDRS-R）

統計手法

安全性

安全性データの解析対象集団には、AST 集団を用いた。AST 集団を、P05897 試験の治験薬を最低 1 回投与された、治験開始時に年齢 17 歳以下の全ての被験者として定義した。安全性評価項目の解析では、予め定義した階層により適用した統計手法の厳密さが決定される多層的アプローチを用いた。第 1 層と第 2 層の事象は、点推定値と 95%信頼区間により評価した。残りの安全性事象は第 3 層とみなし、点推定値のみを得た。

有効性

有効性データの解析対象集団には、FAS 集団を用いた。FAS 集団を、P05897 試験の治験薬を最低 1 回投与され、P05897 試験でベースライン後の投与期間中 PANSS 総スコア評価を最低 1 回実施した、治験開始時に年齢 17 歳以下の全ての被験者として定義した。

要約-結論：

2.7.6.61.1 被験者の内訳

P05896 試験を完了した被験者 246 名のうち、204 名が P05897 試験に参加し、治験薬投与を受けた。このうち 18 歳以上の 8 名を解析対象から除外した 196 名を AST 集団とした。

AST 集団の内訳を表 2.7.6.61-1に示す。

AST 集団 196 名のうち 62 名はプラセボ、134 名はアセナピン（2.5 mg 1 日 2 回又は 5 mg 1 日 2 回のいずれか）が P05896 試験で投与されていた。本治験でアセナピンは可変用量で投与された。

全体として、投与期に試験を中止した被験者の割合は、アセナピン 2.5-5 mg BID 群（23.9%）の方がプラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群（14.5%）と比較してより高かった。AST 集団で頻度の高かった中止理由は、「被験者の試験参加への同意の撤回」及び「有害事象」であった。

表 2.7.6.61-1 被験者の内訳（AST 集団）

Subject Disposition	プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群 n (%)	アセナピン 2.5-5 mg BID 群 n (%)	Total n (%)
Enrolled and Treated	62 (100.0)	134 (100.0)	196 (100.0)
Discontinued Treatment Phase	9 (14.5)	32 (23.9)	41 (20.9)
Adverse event	4 (6.5)	6 (4.5)	10 (5.1)
AE/SAE due to disease under study	1 (1.6)	4 (3.0)	5 (2.6)
Treatment failure	2 (3.2)	6 (4.5)	8 (4.1)
Lost to follow up	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (1.0)
Subject withdrew consent	3 (4.8)	10 (7.5)	13 (6.6)
Non-compliance with protocol	0 (0.0)	8 (6.0)	8 (4.1)
Did not meet protocol eligibility	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Administrative	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Completed Treatment Phase	53 (85.5)	102 (76.1)	155 (79.1)

Source: CSR Table 10-1

本治験に登録され治験薬投与を受けた被験者数を AST 集団とした。

中止理由と完了理由は、症例報告書の最終評価時のフォームより集計した

2.7.6.61.1.1 逸脱

逸脱により有効性及び安全性解析から除外された被験者はいなかった。

2.7.6.61.1.2 人口統計学的特性

治験薬を 1 回以上服用した AST 集団 196 名の人口統計学的特性を表 2.7.6.61-2に示した。

平均年齢は 15.3 歳、被験者の 62.2%は男性であった。P05896 試験登録時の年齢では被験者の 48.5%が 15 歳以下であった。

表 2.7.6.61-2 人口統計学的特性（AST 集団）

	プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=62	アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=134	Total N=196
Sex (n,%)			
Female	25 (40.3)	49 (36.6)	74 (37.8)
Male	37 (59.7)	85 (63.4)	122 (62.2)
Race (n,%)			
White	46 (74.2)	88 (65.7)	134 (68.4)
Non-White	16 (25.8)	46 (34.3)	62 (31.6)
Asian	13 (21.0)	28 (20.9)	41 (20.9)
Black or African American	1 (1.6)	11 (8.2)	12 (6.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Multiracial	2 (3.2)	6 (4.5)	8 (4.1)
Ethnicity (n,%)			
Hispanic or Latino	3 (4.8)	8 (6.0)	11 (5.6)
Not Hispanic or Latino	59 (95.2)	126 (94.0)	185 (94.4)
Region (n,%)			
US	6 (9.7)	23 (17.2)	29 (14.8)
Non-US	56 (90.3)	111 (82.8)	167 (85.2)
Age (yrs)			
Mean (SD)	15.4 (1.5)	15.3 (1.5)	15.3 (1.5)
Median	16.0	16.0	16.0
Range	12 - 17	12 - 17	12 - 17
Age (yrs) (n,%)			
12	3 (4.8)	10 (7.5)	13 (6.6)
13	6 (9.7)	13 (9.7)	19 (9.7)
14	6 (9.7)	13 (9.7)	19 (9.7)
15	11 (17.7)	25 (18.7)	36 (18.4)
16	20 (32.3)	39 (29.1)	59 (30.1)
17	16 (25.8)	34 (25.4)	50 (25.5)
Age (yrs) at entry in acute trial (n,%)			
<=15	28 (45.2)	67 (50.0)	95 (48.5)
>15	34 (54.8)	67 (50.0)	101 (51.5)
Weight (kg)			
Mean (SD)	63.0 (16.7)	64.1 (16.4)	63.7 (16.5)
Median	61.0	62.9	62.7
Range	33.6 - 107.8	32.0 - 131.5	32.0 - 131.5
Weight (Percentile for age and sex)			
Mean (SD)	56.8 (32.4)	62.1 (31.2)	60.4 (31.6)
Median	60.2	71.3	68.5
Range	0.2 - 99.6	0.0 - 99.9	0.0 - 99.9
Abdominal girth (cm)			
Mean (SD)	75.9 (12.2)	79.2 (12.4)	78.1 (12.4)
Median	74.0	77.5	76.0
Range	59.5 - 117.0	57.6 - 121.9	57.6 - 121.9
Height (cm)			
Mean (SD)	167.2 (10.3)	165.9 (10.5)	166.3 (10.5)
Median	167.7	166.1	167.0
Range	145.0 - 192.0	134.6 - 190.0	134.6 - 192.0
Height (Percentile for age and sex)			
Mean (SD)	48.5 (31.4)	45.9 (31.0)	46.7 (31.1)
Median	43.1	44.6	44.3
Range	0.3 - 98.8	0.0 - 98.8	0.0 - 98.8
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	22.3 (4.9)	23.1 (4.9)	22.9 (4.9)
Median	21.5	22.6	22.1
Range	14.2 - 41.8	15.1 - 42.3	14.2 - 42.3
BMI (Percentile for age and sex)			
Mean (SD)	57.4 (31.7)	63.8 (30.2)	61.8 (30.7)
Median	63.1	70.5	68.5
Range	0.1 - 99.2	0.2 - 99.8	0.1 - 99.8

Source: CSR Table 10-4

SD: 標準偏差

年齢は 15 日を誕生日として計算した

治験薬服薬率の概要を表 2.7.6.61-3に示した。多くの被験者で服薬率は 100%であった。

表 2.7.6.61-3 治験薬服薬率の概要（AST 集団）

	プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=62	アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=134	Total N=196
Compliance (%) (n, %)			
>125	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (1.0)
>110 to <=125	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
>100 to <=110	21 (33.9)	46 (34.3)	67 (34.2)
>75 to <=100	41 (66.1)	85 (63.4)	126 (64.3)
<=75	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)
Compliance (%)			
n	62	134	196
Mean (SD)	99.3 (3.7)	100.8 (14.5)	100.3 (12.1)
Median	100.0	100.0	100.0
Interquartile range	100 - 100	99 - 101	100 - 101
Range	81 - 108	61 - 250	61 - 250

Source: CSR Table 10-8
SD: 標準偏差
返却治験薬がない場合には、予定された投与量を超えることなく、全ての治験薬を服用したとみなした
計算は錠剤の数に基づいて行った

治験期間中に併用された薬剤と被験者の内訳を表 2.7.6.61-4に示した。最も多く使用された併用薬はベンゾジアゼピン系であり、そのうち最も多かったのがロラゼパムであったが、これはプロトコルで使用可能薬としていることと合致すると考えられる。

治験期間中に錐体外路症候群の発現に対し処方された薬剤と被験者の内訳を表 2.7.6.61-5に示した。有害事象の治療のために最も使用された薬剤は、トリヘキシフェニジルであった。

表 2.7.6.61-4 併用薬を使用した被験者数（AST 集団）

	プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=62 n (%)	アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=134 n (%)	Total N=196 n (%)
With one or more concomitant medications	23 (37.1)	47 (35.1)	70 (35.7)
Benzodiazepine derivatives	10 (16.1)	13 (9.7)	23 (11.7)
Lorazepam	8 (12.9)	7 (5.2)	15 (7.7)
Diazepam	2 (3.2)	4 (3.0)	6 (3.1)
Anilides	6 (9.7)	11 (8.2)	17 (8.7)
Paracetamol	5 (8.1)	10 (7.5)	15 (7.7)
Tertiary amines	5 (8.1)	8 (6.0)	13 (6.6)
Trihexyphenidyl	5 (8.1)	7 (5.2)	12 (6.1)
Propionic acid derivatives	0 (0.0)	9 (6.7)	9 (4.6)
Ibuprofen	0 (0.0)	8 (6.0)	8 (4.1)

Source: CSR Table 10-5
Total で使用量の多い順に掲示した
各薬剤、各カテゴリで被験者を 1 回のみカウントした
同一薬剤又は同一カテゴリの薬剤を複数使用した場合も 1 回のみカウントした
本表にはいずれかの投与群で使用率が 3%以上の薬剤を示した
本試験の最終投与日に開始した薬剤は、後治療として扱った

表 2.7.6.61-5 錐体外路症候群の発現に対して治療薬が処方された被験者数（AST 集団）

	プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=62 n (%)	アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=134 n (%)	Total N=196 n (%)
With one or more concomitant medications	5 (8.1)	7 (5.2)	12 (6.1)
Tertiary amines	4 (6.5)	5 (3.7)	9 (4.6)
Trihexyphenidyl	4 (6.5)	4 (3.0)	8 (4.1)
Biperiden	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)
Ethers of tropine or tropine derivatives	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
Benzatropine	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
Benzodiazepine derivatives	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)
Diazepam	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)
Lorazepam	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)
Beta blocking agents, non-selective	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
Propranolol	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)

Source: CSR Table 10-6
Total で使用量の多い順に掲示した
各薬剤、各カテゴリで被験者を 1 回のみカウントした
同一薬剤又は同一カテゴリの薬剤を複数使用した被験者も 1 回のみカウントした
本試験の最終投与日に開始した薬剤は、後治療として扱った

2.7.6.61.2 有効性の評価

2.7.6.61.2.1 有効性解析対象集団

有効性データの解析対象集団には、FAS 集団を用いた。FAS 集団は、本試験の治験薬を最低 1 回投与され、ベースライン以後の投与期間中 PANSS 総スコア評価を最低 1 回実施した、年齢 17 歳以下の全ての被験者として定義した。FAS 集団は 193 名であった。

2.7.6.61.2.2 有効性評価

PANSS 合計スコア及び CGI-S スコアでは、26 週間の本試験の期間を通して有効性が維持された。また、PANSS サブスケール（陽性症状、陰性症状、陽性及び陰性症状（複合）、総合精神病理）、PANSS Marder 因子及び PQ-LES-Q スコアについても同様であった。プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群で、P05897 試験のベースラインからの平均変化量が、数値的に最も大きかった。

P05896 試験の最終評価時点で PANSS 総スコアが 30%改善した被験者で、P05897 試験に組み入れられた FAS 集団の被験者 103 名のうち、計 21 名が P05897 試験において効果を維持することができなかった。Kaplan-Meier 曲線により、P05897 試験期間中を通じてプラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群とアセナピン 2.5-5 mg BID 群との間に明らかな差は示唆されなかった。Day 182（26 週間）での効果を維持できなかった被験者の累積割合は、投与群合計で 21%であった。

P05897 試験の 26 週間の投与終了時において、P05896 試験をベースラインとして用いた場合、138 名中計 109 名（79.0%）の被験者で PANSS 総スコアが 30%改善した。被験者 138 名中計 96 名（69.6%）が、PANSS 寛解者に該当した。持続的 PANSS 寛解は、P05896 試験と P05897 試験を合わせて 201 名中 53 名（26.4%）であった。

2.7.6.61.3 安全性の評価

2.7.6.61.3.1 安全性解析対象集団

安全性データの解析対象集団を、AST 集団とした。AST 集団は、本試験の治験薬を最低 1 回投与された、17 歳以下の全ての被験者と定義した。AST 集団は 196 名であった。

2.7.6.61.3.2 有害事象の解析

有害事象は、P05897 試験のデータのみを引用した。同一の被験者に同一の有害事象が複数回発現した場合は 1 回とカウントした。異なる有害事象が発現した場合は、それぞれ 1 回とカウントした。有害事象のカウントには重篤な有害事象が含まれている。

有害事象の概要を表 2.7.6.61-6に示した。なお、有害事象名の読替えには、MedDRA16.0 を使用した。なお、和訳には MedDRA/J 17.1 を使用した。

有害事象は、AST 集団の 58.2%（114/196 名）で認められた。

表 2.7.6.61-6 有害事象の概要（AST 集団）

	プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=62 n (%)	アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=134 n (%)	Total N=196 n (%)
Subject reporting any adverse event			
with one or more adverse events	40 (64.5)	77 (57.5)	117 (59.7)
with no adverse events	22 (35.5)	57 (42.5)	79 (40.3)
with one or more treatment emergent adverse events	39 (62.9)	75 (56.0)	114 (58.2)
with treatment related treatment emergent adverse events	35 (56.5)	52 (38.8)	87 (44.4)
with serious adverse events	2 (3.2)	5 (3.7)	7 (3.6)
with treatment related serious adverse events	1 (1.6)	2 (1.5)	3 (1.5)
who died	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
discontinued treatment due to an adverse event	4 (6.5)	6 (4.5)	10 (5.1)
discontinued treatment due to a treatment related adverse event	3 (4.8)	4 (3.0)	7 (3.6)
discontinued treatment due to a serious adverse event	1 (1.6)	3 (2.2)	4 (2.0)
discontinued treatment due to a treatment related serious adverse event	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (1.0)

Source: CSR Table 12-5

収集期間：ベースラインから治験薬の最終投与までの期間に加え、有害事象に関しては 7 日間、重篤な有害事象に関しては 30 日間

Treatment emergent: ベースライン以降に新規に報告されたか、ベースライン以降に程度が悪化したと報告された有害事象

Treatment related: 治験責任医師により治験薬投与と関連する可能性がある、又はおそらく関連すると判定された有害事象

Serious adverse event: 治験薬投与期及びそれ以外に発現した有害事象を含む

Discontinued treatment: eCRF で投与中止を報告された有害事象

2.7.6.61.3.2.1 全ての有害事象

18 歳以上の被験者を含む P05897 試験の全被験者 204 名並びに及び P05896 試験及び P05897 試験の全被験者 306 名で発現した有害事象の一覧を「2.7.6.61.5 付録」の表 2.7.6.61-38、表 2.7.6.61-39に示した。

2.7.6.61.3.2.2 比較的よく見られる有害事象

AST 集団 196 名のうち 5%以上に発現した有害事象の内訳を表 2.7.6.61-7に示した。発現率が最も高い有害事象は、器官別大分類では神経系障害 35.2%（69/196 名）であった。

表 2.7.6.61-7 AST 集団合計の被験者で 5%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/アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=62 n (%)	アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=134 n (%)	Total N=196 n (%)
有害事象発現被験者数（%）	39 (62.9)	75 (56.0)	114 (58.2)
神経系障害	30 (48.4)	39 (29.1)	69 (35.2)
傾眠	14 (22.6)	15 (11.2)	29 (14.8)
頭痛	5 (8.1)	8 (6.0)	13 (6.6)
鎮静	2 (3.2)	8 (6.0)	10 (5.1)
感染症および寄生虫症	6 (9.7)	19 (14.2)	25 (12.8)
精神障害	6 (9.7)	17 (12.7)	23 (11.7)
統合失調症	2 (3.2)	8 (6.0)	10 (5.1)
胃腸障害	8 (12.9)	10 (7.5)	18 (9.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (8.1)	9 (6.7)	14 (7.1)
臨床検査	2 (3.2)	11 (8.2)	13 (6.6)

Source: CSR Table 12-6
MedDRA ver. 16.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.1 を使用）

2.7.6.61.3.2.3 程度別の有害事象

18 歳以上の被験者を含む P05897 試験の全被験者 204 名並びに P05896 試験及び P05897 試験の全被験者 306 名の程度別有害事象の一覧を「2.7.6.61.5 付録」の表 2.7.6.61-40、表 2.7.6.61-41に示した。

2.7.6.61.3.2.4 因果関係別有害事象の一覧

18 歳以上の被験者を含む P05897 試験の全被験者 204 名並びに P05896 試験及び P05897 試験の全被験者 306 名の因果関係別有害事象一覧を「2.7.6.61.5 付録」の表 2.7.6.61-42、表 2.7.6.61-43に示した。

2.7.6.61.3.3 重篤な有害事象

2.7.6.61.3.3.1 死亡

死亡した被験者の一覧を表 2.7.6.61-8に示した。本治験中に 1 名（被験者番号 100187、15 歳、男性）が、多臓器不全（医師記載名：multi-organ trauma）により死亡した。本事象は、6 階の窓からの転落によるものであった。被験者に治験開始前及び治験期間中に自殺念慮、自殺企図又は故意の自傷行為の既往歴がないことから、治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判断した。

この事象の叙述を「2.7.6.61.5.1重篤な有害事象の叙述」に示した。

表 2.7.6.61-8 死亡した被験者の一覧（AST 集団）

投与群 a)	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
P/A	100187	15	男	白人	130	多臓器不全	131	134	生命を脅かす	おそらくなし	入院、中止	死亡

Source: CSR Table 12-10
MedDRA ver. 16.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.1 を使用）
a) プラセボ／アセナピン 2.5-5 mg BID 群

2.7.6.61.3.3.2 死亡以外の重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象を表 2.7.6.61-9に、重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.61-10に示した。
統合失調症の悪化を除く、重篤な有害事象の叙述を「2.7.6.61.5.1重篤な有害事象の叙述」に示した。

表 2.7.6.61-9 死亡以外の重篤な有害事象（AST 集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=62 n (%)	アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=134 n (%)	Total N=196 n (%)
重篤な有害事象発現被験者数（%）	2 (3.2)	5 (3.7)	7 (3.6)
精神障害	1 (1.6)	5 (3.7)	6 (3.1)
統合失調症	0 (0.0)	3 (2.2)	3 (1.5)
攻撃性	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
激越	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)
不安	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
多臓器不全	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)

Source: CSR Table 12-8
MedDRA ver. 16.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.1 を使用）
治験薬投与期及びそれ以外で発現した重篤な有害事象を集計した

表 2.7.6.61-10 死亡以外の重篤な有害事象の一覧（AST 集団）

投与群 a)	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	中止	処置
P/A	100332	18	女	白人	43	不安	20	-	中等度	可能性あり	-	入院
P/A	100127	17	男	アジア人	147	攻撃性	135	135	軽度	可能性あり	-	入院
					147	不安	24	28	軽度	なし	-	入院
A/A	100134	13	男	白人	85	攻撃性	83	100	重度	なし	あり	入院 治験中止
A/A	100011	12	男	黒人	106	統合失調症	91	100	重度	おそらくなし	-	入院
A/A	100488	16	男	白人	183	統合失調症	183	203	中等度	なし	-	入院
A/A	100083	17	男	白人	29	統合失調症	30	64	重度	可能性あり	あり	入院 治験中止
A/A	100345	16	女	白人	155	激越	147	163	中等度	可能性あり	あり	入院 治験中止

Source: CSR Table 12-9
MedDRA ver. 16.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.1 を使用）
投与群：P/A = プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群、A/A = アセナピン 2.5-5 mg BID 群

2.7.6.61.3.4 その他の重要な有害事象

2.7.6.61.3.4.1 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 2.7.6.61-11に示した。投与中止に至った有害事象で最も発現頻度が高かったのは統合失調症であり、AST 集団全体で 2.0%（4 名/196 名）であった。

表 2.7.6.61-11 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/アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=62 n (%)	アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=134 n (%)	Total N=196 n (%)
投与中止に至った有害事象発現被験者数（%）	4 (6.5)	6 (4.5)	10 (5.1)
精神障害	2 (3.2)	5 (3.7)	7 (3.6)
統合失調症	1 (1.6)	3 (2.2)	4 (2.0)
攻撃性	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
激越	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
多臓器不全	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
免疫系障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)
過敏症	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)
神経系障害	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
傾眠	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)

Source: CSR Table 12-11
MedDRA ver. 16.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.1 を使用）
投与中止：有害事象の発現による治験薬の投与中止
治験薬投与期及びそれ以外で発現した重篤な有害事象を集計した

2.7.6.61.3.4.2 第 1 層有害事象

第 1 層有害事象の一覧を表 2.7.6.61-12に示した。

AST 集団での第 1 層有害事象の発現率は、アカシジア（2.0%）、浮動性めまい（3.1%）、口の感覚鈍麻、味覚異常の複合（3.6%）、不眠症（4.1%）、錐体外路症候群（SMQ 狭義）（4.6%）、及び傾眠、鎮静、過眠症の複合（21.4%）であった。一般に、これら有害時事象の発現率は、プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群がアセナピン 2.5-5 mg BID 群と比較して高かった。被験者のうち 1 名は、傾眠のため治験薬の投与を中止した。

表 2.7.6.61-12 第 1 層有害事象の一覧（AST 集団）

	プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=62 n (%)	アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=134 n (%)	Total N=196 n (%)
第 1 層有害事象を発現した全被験者（%）	31 (50.0)	33 (24.6)	64 (32.7)
アカシジア	2 (3.2)	2 (1.5)	4 (2.0)
浮動性めまい	3 (4.8)	3 (2.2)	6 (3.1)
口の感覚鈍麻、味覚異常	6 (9.7)	1 (0.7)	7 (3.6)
不眠症	3 (4.8)	5 (3.7)	8 (4.1)
錐体外路症候群（SMQ 狭義）	6 (9.7)	3 (2.2)	9 (4.6)
傾眠、鎮静、過眠症	17 (27.4)	25 (18.7)	42 (21.4)

Source: CSR Table 12-12

MedDRA ver. 16.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.1 を使用）

2.7.6.61.3.4.3 錐体外路症候群

錐体外路症候群に関する有害事象（狭義）及びアカシジアを第 1 層有害事象と定義した。さらに、錐体外路症候群に関する有害事象（広義）及び個々の錐体外路症候群に関する事象（アカシジア、ジスキネジア、ジストニア、パーキンソン様事象）（狭義／広義）が全被験者の 4 例以上発現した場合に第 2 層有害事象と定義した。

錐体外路症候群に関する有害事象（狭義）を表 2.7.6.61-13に示した。また、錐体外路症候群に関する有害事象（広義）を表 2.7.6.61-14に示した。

錐体外路症候群（SMQ 狭義）及びアカシジア（基本語）は、全被験者のそれぞれ 4.6%及び 2.0%に発現した。有害事象は全て非重篤であり、程度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。また、これら 2 種類の有害事象の発現率は、プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群がアセナピン 2.5-5 mg BID 群と比較して高かった。

表 2.7.6.61-13 錐体外路症候群に関する有害事象（SMQ 狭義）の発現率（AST 集団）

	プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=62 n (%)	アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=134 n (%)	Total N=196 n (%)
錐体外路症候群（SMQ）（狭義）	6 (9.7)	3 (2.2)	9 (4.6)
アカシジア（SMQ）（狭義）	2 (3.2)	2 (1.5)	4 (2.0)
アカシジア	2 (3.2)	2 (1.5)	4 (2.0)
ジストニア（SMQ）（狭義）	3 (4.8)	1 (0.7)	4 (2.0)
ジストニア	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
眼球回転発作	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
口下顎ジストニア	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
ジスキネジア（SMQ）（狭義）	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (1.0)
ジスキネジア	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼球回転発作	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
パーキンソン様事象（SMQ）（狭義）	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)
パーキンソニズム	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)

Source: CSR Table 12-13
MedDRA ver. 16.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.1 を使用）

表 2.7.6.61-14 錐体外路症候群に関する有害事象（SMQ 広義）の発現率（AST 集団）

	プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=62 n (%)	アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=134 n (%)	Total N=196 n (%)
錐体外路症候群（SMQ）（広義）	8 (12.9)	6 (4.5)	14 (7.1)
アカシジア（SMQ）（広義）	2 (3.2)	5 (3.7)	7 (3.6)
アカシジア	2 (3.2)	2 (1.5)	4 (2.0)
精神運動亢進	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (1.0)
錐体外路症候群	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)
パーキンソン様事象（SMQ）（広義）	4 (6.5)	2 (1.5)	6 (3.1)
振戦	4 (6.5)	0 (0.0)	4 (2.0)
錐体外路症候群	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)
パーキンソニズム	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)
ジストニア（SMQ）（広義）	3 (4.8)	2 (1.5)	5 (2.6)
ジストニア	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
錐体外路症候群	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)
眼球回転発作	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
口下顎ジストニア	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
ジスキネジア（SMQ）（広義）	2 (3.2)	1 (0.7)	3 (1.5)
ジスキネジア	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
錐体外路症候群	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)
眼球回転発作	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)

Source: CSR Table 12-14
MedDRA ver. 16.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.1 を使用）

2.7.6.61.3.4.4 コロンビア自殺評価スケール

C-SSRS の結果を、FDA のドラフトガイダンスに従い、「自殺念慮」「自殺行動」「自殺の意思のない自傷行動」の自殺評価カテゴリに分類し表 2.7.6.61-15に示した。

P05897 試験の投与期に、被験者 8 名（4.1%）で C-SSRS に基づき自殺念慮が報告された。具体的な計画又は実際の自殺行動を伴う自殺念慮は報告されなかった。

P05897 試験の投与期に自殺念慮を報告した被験者 8 名のうち、2 名は P05896 試験より以前に自殺念慮／行動の既往歴があったが、P05896 試験の投与期には自殺念慮／行動の報告はなかった。2 名は P05896 試験より以前に自殺念慮／行動の既往歴はなく、P05896 試験の投与期で自殺念慮／行動が報告された。2 名は P05896 試験より以前に自殺念慮／行動の既往歴があり、P05896 試験の投与期においても自殺念慮／行動が報告された。2 名は P05896 試験より以前に自殺念慮／行動の既往歴はなく、P05896 試験の投与期においても自殺念慮／行動は報告されなかった。報告された事象は一過性であり、大部分の事象は数日後から数週間後に回復した。治験薬投与早期又は後期における事象の密集はみられなかった。

自殺傾向に関連する事象は、ベースラインと比べて悪化したと治験責任医師が判断した場合にのみ報告対象とした。この理由から、その被験者について治験責任医師がベースラインからの悪化に該当しないと判断した場合には、C-SSRS における陽性報告は、有害事象として報告されなかった。

自殺／自傷行為に関連した有害事象を表 2.7.6.61-16に示した。

C-SSRS において自殺念慮を報告した被験者 8 名のうち、3 名（1.5%）について、治験責任医師が有害事象として自殺念慮を報告した。自殺行動又は自殺企図が有害事象として報告された被験者はいなかった。有害事象としての自殺念慮／行動のために治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。しかし、自殺念慮を報告した被験者 6 名は、保護者による治験参加への同意の撤回（1 名）、服薬不遵守（3 名）、統合失調症の悪化（1 名）、攻撃的行動（1 名）のために治験薬の投与を中止した。

表 2.7.6.61-15 自殺評価カテゴリ（AST 集団）

	プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=62 n (%)	アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=134 n (%)	Total N=196 n (%)
自殺念慮又は自殺行動なし	61 (98.4)	127 (94.8)	188 (95.9)
自殺念慮	1 (1.6)	7 (5.2)	8 (4.1)
Passive	1 (1.6)	7 (5.2)	8 (4.1)
Active - nonspecific (no method, intent, or plan)	0 (0.0)	4 (3.0)	4 (2.0)
Active - method, but no intent or plan	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (1.0)
Active - intent, with or without a method, but no plan	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)
Active - method, intent and plan	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自殺行動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Preparatory actions toward imminent suicidal behaviors	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Aborted attempt	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Interrupted attempt	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Suicide attempt	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Completed suicide	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自殺念慮及び/又は自殺行動あり	1 (1.6)	7 (5.2)	8 (4.1)
自殺の意思を伴わない自傷行為	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table 12-15

各カテゴリで被験者を 1 回のみカウントした

表 2.7.6.61-16 自殺／自傷行為（広義）の発現率（AST 集団）

基本語	プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=62 n (%)	アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=134 n (%)	Total N=196 n (%)
自殺／自傷行為（広義）発現被験者数（%）	1 (1.6)	2 (1.5)	3 (1.5)
自殺念慮	1 (1.6)	2 (1.5)	3 (1.5)

Source: CSR Table 12-16
MedDRA ver. 16.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.1 を使用）

2.7.6.61.3.4.5 厳密にモニターした事象

本治験では次の事象を、予め厳密にモニターする事象（closely monitored event; CME）と定義した。

- 胆汁うっ滞は伴わず、ALP が基準値上限（ULN）の 2 倍未満及び総ビリルビン値が ULN の 2 倍以上を示し、アラニンアミノトランスフェラーゼ値及び／又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値が ULN の 3 倍以上と Hy’s Law に従い定義した薬物誘発性肝障害
- 遅発性ジスキネジア
- 起立性失神を含む何らかの原因による失神
- 糖尿病の新規発症
- ジストニア
- 薬物過敏反応

CME の発現率を表 2.7.6.61-17に示した。

AST 集団で 5 名（2.6%）の被験者に、1 回以上発現した。ジストニア関連事象は、4 名の被験者で報告された（ジストニア（2 名、1.0%）、口下顎ジストニア（1 名、0.5%）、眼球回転発作（1 名、0.5%））。全ての事象について、重症度は軽度と報告された。また、1 名（0.5%）の被験者で薬物過敏症が認められた。この事象は重度と判定され、このため当該被験者の治験への参加が中止された。CME の発現率は、プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群とアセナピン 2.5-5 mg BID 群との間で同様であった。Hy の法則による薬物誘発性肝障害の可能性、遅発性ジスキネジア、失神、又は糖尿病の新規発症は報告されなかった。

表 2.7.6.61-17 CME の発現率（AST 集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=62 n (%)	アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=134 n (%)	Total N=196 n (%)
CME に該当する有害事象発現被検者数（%）	3 (4.8)	2 (1.5)	5 (2.6)
神経系障害	2 (3.2)	1 (0.7)	3 (1.5)
ジストニア	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
口下顎ジストニア	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼障害	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼球回転発作	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
免疫系障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)
過敏症	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)

Source: CSR Table 12-17
MedDRA ver. 16.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.1 を使用）

2.7.6.61.3.5 臨床検査

臨床検査値は各項目について事前の変化量の基準範囲（Pre-defined Limit of Change; PDLC）を定義した。

2.7.6.61.3.5.1 プロラクチン及び他のホルモン

プロラクチン及び他のホルモンのベースライン及び最終評価時点の値とその変化量を表 2.7.6.61-18に、異常値を示した被験者数を表 2.7.6.61-19に示した。

プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群では、アセナピン 2.5-5 mg BID 群と比較して、ベースラインにおけるプロラクチンの平均値がより低く、ベースラインからの増加量の平均値がより大きかった。

プロラクチン高値に関連する有害事象は 2 件報告された。1 名の被験者は、Day 188 に高プロラクチン血症（Day 188 におけるプロラクチン値が 146 µg/L）及び乳房うっ滞の有害事象を発現し、1 名の被験者は Day 3 に不規則月経（ベースラインのプロラクチン値は 30.3 µg/L）を発現した。

表 2.7.6.61-18 ベースライン及び最終評価時点のプロラクチン及び他のホルモンの測定値とその変化量（AST 集団）

		プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=62			アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=134			Total N=196		
Parameter		n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median
Prolactin (µg/L)	Baseline	59	12.375 (17.008)	6.900	122	14.115 (17.617)	7.300	181	13.548 (17.393)	7.200
	Endpoint	59	17.642 (21.819)	9.600	122	17.035 (21.732)	8.850	181	17.233 (21.701)	9.000
	Change	59	5.268 (19.229)	0.900	122	2.920 (23.722)	0.750	181	3.686 (22.330)	0.800
Estradiol [a)] (pmol/L)	Baseline	23	435.57 (368.29)	356.09	42	330.39 (291.08)	240.45	65	367.61 (321.67)	253.30
	Endpoint	23	298.31 (269.97)	242.29	42	337.21 (319.11)	222.10	65	323.44 (301.07)	231.27
	Change	23	-137.26 (359.92)	-29.37	42	6.82 (254.88)	-3.67	65	-44.16 (301.61)	-11.01
Follicle stimulating hormone (U/L)	Baseline	58	5.16 (6.59)	3.40	122	4.24 (2.18)	3.75	180	4.53 (4.15)	3.70
	Endpoint	58	5.02 (6.50)	3.90	122	4.32 (2.05)	3.95	180	4.54 (4.05)	3.95
	Change	58	-0.14 (1.72)	0.10	122	0.08 (1.82)	0.15	180	0.01 (1.79)	0.10
Luteinizing hormone (U/L)	Baseline	58	5.60 (4.90)	4.10	123	4.23 (3.11)	3.40	181	4.67 (3.81)	3.70
	Endpoint	58	4.79 (4.52)	3.15	123	4.65 (3.59)	3.80	181	4.69 (3.90)	3.60
	Change	58	-0.82 (4.10)	-0.45	123	0.42 (3.94)	0.30	181	0.02 (4.02)	0.10
Luteinizing hormone releasing hormone (ng/mL)	Baseline	52	1.0905 (0.5264)	0.8620	116	1.0977 (0.4685)	1.0060	168	1.0955 (0.4856)	0.9860
	Endpoint	52	0.7715 (0.3531)	0.6865	116	0.8161 (0.3598)	0.7835	168	0.8023 (0.3573)	0.7430
	Change	52	-0.3191 (0.4471)	-0.2655	116	-0.2816 (0.4341)	-0.2155	168	-0.2932 (0.4372)	-0.2430
Testosterone [b)] (nmol/L)	Baseline	35	13.24 (5.60)	13.63	77	11.15 (5.83)	11.20	112	11.80 (5.82)	11.49
	Endpoint	35	11.86 (5.68)	11.44	77	13.07 (6.35)	11.82	112	12.70 (6.15)	11.74
	Change	35	-1.37 (4.76)	-0.42	77	1.92 (4.97)	1.25	112	0.89 (5.12)	0.47

Source: CSR Table 12-21

SD: 標準偏差、Change: ベースラインから最終評価時点までの変化量

各検査項目は、ベースライン及び評価期間中に少なくとも 1 回以上測定した被験者を対象とした

a) Estradiol は女性のみ測定した

b) Testosterone は男性のみ測定した

表 2.7.6.61-19 プロラクチン及び他のホルモンで異常値を示した被験者数（AST 集団）

Parameter	PDLC	プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=62		アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=134		Total N=196	
		n	%	n	%	n	%
Prolactin (μg/L)	Number of subjects	59		122		181	
	>= 1.1 ULN	19	(32.2)	38	(31.1)	57	(31.5)
Estradiol [a)] (pmol/L)	Number of subjects	23		44		67	
	<= 0.8 LLN	0		0		0	
	>= 1.2 ULN	0		1	(2.3)	1	(1.5)
Follicle stimulating hormone (U/L)	Number of subjects	58		122		180	
	<= 0.8 LLN	2	(3.4)	2	(1.6)	4	(2.2)
	>= 1.2 ULN	2	(3.4)	1	(0.8)	3	(1.7)
Luteinizing hormone (U/L)	Number of subjects	58		123		181	
	<= 0.8 LLN	1	(1.7)	2	(1.6)	3	(1.7)
	>= 1.2 ULN	2	(3.4)	0		2	(1.1)

Source: CSR Table 12-26
LLN: 基準値下限、ULN: 基準値上限、PDLC: Predefined Limit of Change
n: PDLC に該当した被験者数
各検査項目は、ベースライン以降の評価期間中に測定した被験者を対象とした
a) Estradiol は女性のみ測定した

2.7.6.61.3.5.2 代謝に関する臨床検査

代謝に関する臨床検査項目のベースライン及び最終評価時点の値とその変化量を表 2.7.6.61-20に異常値を示した被験者数を表 2.7.6.61-21、異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.61-22に示した。

プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群のベースラインから最終評価時点までの増加量の平均値は、HDL コレステロール、HDL コレステロール（空腹時）、HbA1c を例外として、アセナピン 2.5-5 mg BID 群と比較して大きい傾向がみられた。アセナピン 2.5-5 mg BID 群は、ベースラインから最終評価時点までの変化量の平均値が僅かであったか、平均値の減少は小さかった。

表 2.7.6.61-20 ベースライン及び最終評価時点の代謝に関する臨床検査値とその変化量（AST 集団）

		プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=62			アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=134			Total N=196		
Parameter		n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median
Cholesterol (mmol/L)	Baseline	62	3.869 (0.830)	3.710	132	4.090 (0.837)	4.035	194	4.020 (0.839)	3.915
	Endpoint	62	3.979 (0.937)	3.985	132	4.034 (0.934)	3.865	194	4.016 (0.933)	3.905
	Change	62	0.109 (0.617)	0.030	132	-0.057 (0.611)	-0.050	194	-0.004 (0.616)	-0.020
Cholesterol (fasting) [a)] (mmol/L)	Baseline	60	3.908 (0.815)	3.710	118	4.104 (0.854)	4.045	178	4.038 (0.844)	3.915
	Endpoint	60	3.965 (0.937)	3.990	118	4.051 (0.968)	3.895	178	4.022 (0.956)	3.910
	Change	60	0.057 (0.620)	0.015	118	-0.053 (0.580)	-0.050	178	-0.016 (0.594)	-0.025
Cholesterol, high density (mmol/L)	Baseline	62	1.233 (0.318)	1.135	132	1.279 (0.302)	1.245	194	1.264 (0.307)	1.205
	Endpoint	62	1.210 (0.290)	1.220	132	1.264 (0.295)	1.210	194	1.247 (0.294)	1.215
	Change	62	-0.023 (0.179)	-0.005	132	-0.015 (0.219)	-0.020	194	-0.017 (0.206)	-0.020
Cholesterol, high density (fasting) [a)] (mmol/L)	Baseline	60	1.226 (0.290)	1.125	118	1.271 (0.311)	1.240	178	1.256 (0.304)	1.170
	Endpoint	60	1.201 (0.280)	1.215	118	1.261 (0.294)	1.200	178	1.241 (0.290)	1.200
	Change	60	-0.024 (0.176)	-0.020	118	-0.010 (0.221)	-0.020	178	-0.015 (0.207)	-0.020
Calculated low density lipoprotein (mmol/L)	Baseline	62	2.1676 (0.6582)	2.2600	132	2.2961 (0.7281)	2.2500	194	2.2550 (0.7074)	2.2500
	Endpoint	62	2.2569 (0.7530)	2.1350	132	2.2808 (0.8190)	2.1500	194	2.2731 (0.7966)	2.1450
	Change	62	0.0894 (0.4914)	0.1450	132	-0.0153 (0.5800)	-0.0200	194	0.0181 (0.5542)	0.0300
Calculated low density lipoprotein (fasting) [a)] (mmol/L)	Baseline	60	2.2080 (0.6391)	2.3250	118	2.2975 (0.7166)	2.2500	178	2.2674 (0.6910)	2.2650
	Endpoint	60	2.2640 (0.7513)	2.1600	118	2.3075 (0.8496)	2.2100	178	2.2928 (0.8159)	2.2000
	Change	60	0.0560 (0.5005)	0.1100	118	0.0099 (0.5763)	-0.0200	178	0.0254 (0.5509)	0.0050
Triglycerides (mmol/L)	Baseline	62	1.031 (0.674)	0.775	132	1.101 (0.549)	0.985	194	1.079 (0.591)	0.920
	Endpoint	62	1.125 (0.713)	0.835	132	1.073 (0.609)	0.910	194	1.089 (0.643)	0.875
	Change	62	0.094 (0.412)	0.060	132	-0.029 (0.570)	-0.050	194	0.011 (0.527)	0.005
Triglycerides (fasting) [a)] (mmol/L)	Baseline	60	1.045 (0.687)	0.775	118	1.078 (0.517)	0.945	178	1.067 (0.578)	0.920
	Endpoint	60	1.099 (0.716)	0.825	118	1.060 (0.604)	0.910	178	1.073 (0.642)	0.875
	Change	60	0.054 (0.397)	0.045	118	-0.018 (0.575)	-0.035	178	0.007 (0.522)	0.005
Glucose (mmol/L)	Baseline	62	4.90 (0.63)	4.90	132	5.02 (0.63)	5.00	194	4.98 (0.63)	5.00
	Endpoint	62	5.12 (0.69)	5.10	132	5.08 (0.71)	5.10	194	5.09 (0.70)	5.10
	Change	62	0.22 (0.82)	0.20	132	0.06 (0.83)	-0.10	194	0.11 (0.83)	0.00
Glucose (fasting) [a)] (mmol/L)	Baseline	60	4.91 (0.58)	4.90	118	5.08 (0.64)	5.10	178	5.02 (0.62)	5.00
	Endpoint	60	5.09 (0.65)	5.10	118	5.07 (0.72)	5.10	178	5.08 (0.69)	5.10
	Change	60	0.19 (0.75)	0.20	118	-0.02 (0.83)	-0.10	178	0.05 (0.81)	0.00
Hemoglobin A1c (1)	Baseline	58	0.0514 (0.0042)	0.0520	125	0.0514 (0.0039)	0.0510	183	0.0514 (0.0040)	0.0510
	Endpoint	58	0.0509 (0.0048)	0.0520	125	0.0516 (0.0036)	0.0510	183	0.0514 (0.0040)	0.0520
	Change	58	-0.0005 (0.0031)	0.0000	125	0.0002 (0.0025)	0.0000	183	0.0000 (0.0027)	0.0000
Insulin (pmol/L)	Baseline	59	61.905 (70.579)	35.420	122	75.718 (80.167)	56.949	181	71.215 (77.249)	54.866
	Endpoint	59	81.904 (94.410)	48.615	122	87.427 (90.955)	56.949	181	85.627 (91.869)	56.255
	Change	59	19.999 (95.674)	0.694	122	11.710 (110.264)	0.694	181	14.412 (105.535)	0.694
Insulin (fasting) [a)] (pmol/L)	Baseline	54	53.862 (47.980)	34.378	110	76.414 (83.084)	56.255	164	68.988 (74.011)	54.866
	Endpoint	54	70.788 (78.199)	47.573	110	77.696 (77.310)	53.824	164	75.421 (77.432)	51.393
	Change	54	16.925 (81.273)	0.694	110	1.282 (99.087)	0.694	164	6.433 (93.636)	0.694

Source: CSR Table 12-20

SD: 標準偏差、Change: ベースラインから最終評価時点までの変化量

各検査項目は、ベースライン及び評価期間中に少なくとも 1 回以上測定した被験者を対象とした

a) 空腹時採血を行った被験者のみ

表 2.7.6.61-21 代謝に関する臨床検査項目で異常値を示した被験者数（AST 集団）

Parameter	PDLC	プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=62		アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=134		Total N=196	
		n	%	n	%	n	%
Cholesterol (mmol/L)	Number of subjects	62		132		194	
	>= 4.3962 & < 5.172	20	(32.3)	47	(35.6)	67	(34.5)
	>= 5.172	11	(17.7)	20	(15.2)	31	(16.0)
Cholesterol (fasting) [a)] (mmol/L)	Number of subjects	60		118		178	
	>= 4.3962 & < 5.172	18	(30.0)	43	(36.4)	61	(34.3)
	>= 5.172	10	(16.7)	19	(16.1)	29	(16.3)
Cholesterol, high density (mmol/L)	Number of subjects	62		132		194	
	< 1.0344	23	(37.1)	51	(38.6)	74	(38.1)
Cholesterol, high density (fasting) [a)] (mmol/L)	Number of subjects	60		118		178	
	< 1.0344	23	(38.3)	43	(36.4)	66	(37.1)
Calculated low density lipoprotein (mmol/L)	Number of subjects	62		132		194	
	>= 3.3618	5	(8.1)	20	(15.2)	25	(12.9)
Calculated low density lipoprotein (fasting) [a)] (mmol/L)	Number of subjects	60		118		178	
	>= 2.8446 & < 3.3618	15	(25.0)	30	(25.4)	45	(25.3)
	>= 3.3618	5	(8.3)	19	(16.1)	24	(13.5)
Triglycerides (mmol/L)	Number of subjects	62		132		194	
	>= 5.645	2	(3.2)	0		2	(1.0)
Triglycerides (fasting) [a)] (mmol/L)	Number of subjects	60		118		178	
	>= 1.6935 & < 2.258	13	(21.7)	25	(21.2)	38	(21.3)
	>= 2.258	8	(13.3)	11	(9.3)	19	(10.7)
Glucose (mmol/L)	Number of subjects	62		132		194	
	<= 2.49795	0		3	(2.3)	3	(1.5)
	>= 7.7714 & < 11.102	0		3	(2.3)	3	(1.5)
	>= 11.102	0		1	(0.8)	1	(0.5)
Glucose (fasting) [a)] (mmol/L)	Number of subjects	60		118		178	
	<= 2.49795	0		3	(2.5)	3	(1.7)
	>= 5.551 & < 6.99426	17	(28.3)	39	(33.1)	56	(31.5)
	>= 6.99426	2	(3.3)	4	(3.4)	6	(3.4)
Hemoglobin A1c (1)	Number of subjects	58		125		183	
	>= 7.0	0		1	(0.8)	1	(0.5)
Insulin (pmol/L)	Number of subjects	59		122		181	
	<= 0.8 LLN	26	(44.1)	48	(39.3)	74	(40.9)
	>= 1.2 ULN	7	(11.9)	14	(11.5)	21	(11.6)
Insulin (fasting) [a)] (pmol/L)	Number of subjects	56		110		166	
	<= 0.8 LLN	25	(44.6)	45	(40.9)	70	(42.2)
	>= 1.2 ULN	4	(7.1)	8	(7.3)	12	(7.2)

Source: CSR Table 12-24

LLN: 基準値下限、ULN: 基準値上限; PDLC = Predefined Limit of Change

n: PDLC に該当した被験者数

各検査項目は、ベースライン以降の評価期間中に測定した被験者を対象とした

a) 空腹時採血を行った被験者のみ

表 2.7.6.61-22 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（AST 集団）

Parameter	PDLC	プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=62		アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=134		Total N=196	
		n	%	n	%	n	%
Cholesterol (mmol/L)	Number of subjects	62		132		194	
	< 4.3962 to >= 4.3962 & < 5.172	13	(21.0)	22	(16.7)	35	(18.0)
	< 4.3962 to >= 5.172	1	(1.6)	4	(3.0)	5	(2.6)
Cholesterol (fasting) [a)] (mmol/L)	Number of subjects	60		118		178	
	< 4.3962 to >= 4.3962 & < 5.172	11	(18.3)	19	(16.1)	30	(16.9)
	< 4.3962 to >= 5.172	1	(1.7)	3	(2.5)	4	(2.2)
Cholesterol, high density (mmol/L)	Number of subjects	62		132		194	
	>= 1.0344 to < 1.0344	14	(22.6)	31	(23.5)	45	(23.2)
Cholesterol, high density (fasting) [a)] (mmol/L)	Number of subjects	60		118		178	
	>= 1.0344 to < 1.0344	15	(25.0)	25	(21.2)	40	(22.5)
Calculated low density lipoprotein (mmol/L)	Number of subjects	62		132		194	
	< 3.3618 to >= 3.3618	3	(4.8)	12	(9.1)	15	(7.7)
Calculated low density lipoprotein (fasting) [a)] (mmol/L)	Number of subjects	60		118		178	
	< 2.8446 to >= 2.8446 & < 3.3618	13	(21.7)	20	(16.9)	33	(18.5)
	< 2.8446 to >= 3.3618	2	(3.3)	8	(6.8)	10	(5.6)
Triglycerides (mmol/L)	Number of subjects	62		132		194	
	< 5.645 to >= 5.645	2	(3.2)	0		2	(1.0)
Triglycerides (fasting) [a)] (mmol/L)	Number of subjects	60		118		178	
	< 1.6935 to >= 1.6935 & < 2.258	6	(10.0)	17	(14.4)	23	(12.9)
	< 1.6935 to >= 2.258	4	(6.7)	10	(8.5)	14	(7.9)
Glucose (mmol/L)	Number of subjects	62		132		194	
	> 2.49795 & < 7.7714 to <= 2.49795	0		3	(2.3)	3	(1.5)
	> 2.49795 & < 7.7714 to >= 7.7714 & < 11.102	0		2	(1.5)	2	(1.0)
	> 2.49795 & < 7.7714 to >= 11.102	0		0		0	
Glucose (fasting) [a)] (mmol/L)	Number of subjects	60		118		178	
	> 2.49795 & < 5.551 to <= 2.49795	0		3	(2.5)	3	(1.7)
	> 2.49795 & < 5.551 to >= 5.551 & < 6.99426	14	(23.3)	25	(21.2)	39	(21.9)
	> 2.49795 & < 5.551 to >= 6.99426	2	(3.3)	2	(1.7)	4	(2.2)
Hemoglobin A1c (1)	Number of subjects	58		125		183	
	< 7.0 to >= 7.0	0		1	(0.8)	1	(0.5)
Insulin (pmol/L)	Number of subjects	59		122		181	
	> 0.8 LLN & < 1.2 ULN to <= 0.8 LLN	6	(10.2)	23	(18.9)	29	(16.0)
	> 0.8 LLN & < 1.2 ULN to >= 1.2 ULN	4	(6.8)	8	(6.6)	12	(6.6)
Insulin (fasting) [a)] (pmol/L)	Number of subjects	54		110		164	
	> 0.8 LLN & < 1.2 ULN to <= 0.8 LLN	5	(9.3)	23	(20.9)	28	(17.1)
	> 0.8 LLN & < 1.2 ULN to >= 1.2 ULN	3	(5.6)	6	(5.5)	9	(5.5)

Source: CSR Table 12-25

LLN: 基準値下限、ULN: 基準値上限、PDLC: Predefined Limit of Change

n: PDLC に該当した被験者数

各検査項目は、ベースライン及び評価期間中に少なくとも 1 回以上測定した被験者を対象とした

a) 空腹時採血を行った被験者のみ

2.7.6.61.3.5.3 その他の生化学的検査

生化学的検査項目のベースライン及び最終評価時点の値とその変化量を表 2.7.6.61-23、異常値を示した被験者数を表 2.7.6.61-24に示した。

生化学検査におけるベースラインから最終評価時点までの変化量の平均値は小さく、臨床的に重要ではなかった。ALT の AST 集団におけるベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は僅かであり（-0.2 U/L（11.2））、2 名（1.0%）の被験者が PDLC（≥ 3 ULN）に該当した。

被験者 1 名は、ベースラインの ALT 値は正常であったが（14 U/L）、Day 163 に ALT 値 67 U/L（3.35 ULN）を示し、PDLC に該当した。有害事象としては報告されなかった。本被験者は、Day 163 に治験実施計画書の不遵守のため治験への参加が中止となった。もう 1 名の被験者は、ベースライン（ALT 84 U/L、3.36 ULN）及び Day 7（ALT 82 U/L、3.28 ULN）で PDLC に該当したが、減量した用量で治験薬の投与を継続しながら回復した。有害事象としてアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が Day 4 に報告され、その結果、Day 14 にアセナピンの用量が 5 mg 1 日 2 回投与から 2.5 mg 1 日 2 回投与へと減量された。被験者は治験を完了し、最終評価時点における ALT 値は 58 U/L（正常）であったものの、この有害事象は治験終了時に継続していた。

AST ≥ 3 ULN の PDLC レベルに該当した被験者はいなかった。投与期において総ビリルビン≥ 1.5 ULN の PDLC レベルに該当した被験者 3 名（1.5%）において、一過性の上昇パターンが認められた。

全体として、臨床的に有意な肝臓への影響はみられなかった。

表 2.7.6.61-23 ベースライン及び最終評価時点のその他の生化学検査の値とその変化量（AST 集団）

		プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=62			アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=134			Total N=196		
Parameter		n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median
Sodium (mmol/L)	Baseline	62	141.6 (2.4)	142.0	132	141.4 (2.1)	141.0	194	141.5 (2.2)	141.0
	Endpoint	62	141.0 (2.2)	141.0	132	141.3 (2.1)	141.0	194	141.2 (2.1)	141.0
	Change	62	-0.7 (2.6)	-1.0	132	-0.0 (2.4)	0.0	194	-0.2 (2.5)	0.0
Potassium (mmol/L)	Baseline	61	4.35 (0.40)	4.30	132	4.41 (0.32)	4.40	193	4.39 (0.35)	4.40
	Endpoint	61	4.38 (0.36)	4.40	132	4.36 (0.32)	4.35	193	4.36 (0.33)	4.40
	Change	61	0.03 (0.38)	0.00	132	-0.05 (0.39)	-0.10	193	-0.03 (0.39)	0.00
Chloride (mmol/L)	Baseline	62	103.8 (2.4)	103.5	132	103.4 (2.0)	103.0	194	103.6 (2.1)	103.0
	Endpoint	62	103.1 (2.4)	103.0	132	103.3 (2.1)	103.0	194	103.2 (2.2)	103.0
	Change	62	-0.7 (2.6)	-1.0	132	-0.2 (2.3)	0.0	194	-0.4 (2.4)	0.0
Bicarbonate (mmol/L)	Baseline	62	22.6 (2.6)	22.5	132	22.6 (2.2)	23.0	194	22.6 (2.3)	23.0
	Endpoint	62	22.5 (2.3)	23.0	132	22.3 (2.5)	22.0	194	22.4 (2.4)	22.0
	Change	62	-0.1 (2.7)	0.0	132	-0.2 (2.7)	0.0	194	-0.2 (2.7)	0.0
Blood urea nitrogen (mmol/L)	Baseline	62	3.67 (1.16)	3.60	132	3.90 (1.11)	3.85	194	3.83 (1.13)	3.70
	Endpoint	62	3.91 (1.25)	3.80	132	4.03 (1.06)	4.00	194	3.99 (1.12)	3.90
	Change	62	0.25 (1.08)	0.25	132	0.13 (1.08)	0.20	194	0.16 (1.08)	0.20
Creatinine (μmol/L)	Baseline	62	61.371 (13.174)	61.000	132	61.220 (13.157)	60.500	194	61.268 (13.128)	61.000
	Endpoint	62	64.661 (15.337)	65.000	132	63.788 (13.255)	63.500	194	64.067 (13.920)	64.000
	Change	62	3.290 (6.260)	3.500	132	2.568 (7.511)	2.000	194	2.799 (7.127)	3.000
Calcium (mmol/L)	Baseline	62	2.361 (0.101)	2.370	132	2.392 (0.106)	2.380	194	2.382 (0.105)	2.380
	Endpoint	62	2.353 (0.122)	2.365	132	2.385 (0.113)	2.385	194	2.375 (0.117)	2.380
	Change	62	-0.008 (0.135)	-0.010	132	-0.008 (0.107)	0.000	194	-0.008 (0.116)	0.000
Phosphorus (mmol/L)	Baseline	62	1.338 (0.204)	1.325	132	1.369 (0.219)	1.320	194	1.359 (0.214)	1.320
	Endpoint	62	1.333 (0.225)	1.290	132	1.356 (0.227)	1.325	194	1.349 (0.226)	1.320
	Change	62	-0.005 (0.178)	0.000	132	-0.013 (0.171)	-0.040	194	-0.010 (0.173)	-0.030
Magnesium (mmol/L)	Baseline	62	0.819 (0.047)	0.820	132	0.815 (0.058)	0.800	194	0.816 (0.055)	0.810
	Endpoint	62	0.819 (0.060)	0.810	132	0.820 (0.059)	0.820	194	0.820 (0.059)	0.820
	Change	62	-0.000 (0.066)	0.000	132	0.005 (0.064)	0.000	194	0.003 (0.065)	0.000
Aspartate aminotransferase (AST) (U/L)	Baseline	61	21.7 (6.4)	20.0	132	22.4 (8.0)	21.0	193	22.2 (7.5)	21.0
	Endpoint	61	21.5 (5.6)	21.0	132	21.6 (7.3)	20.0	193	21.5 (6.8)	20.0
	Change	61	-0.2 (5.9)	-1.0	132	-0.8 (7.8)	-1.0	193	-0.6 (7.3)	-1.0
Alanine aminotransferase (ALT) (U/L)	Baseline	62	16.4 (8.2)	14.0	132	19.1 (11.4)	16.0	194	18.2 (10.5)	15.5
	Endpoint	62	18.1 (11.8)	14.0	132	18.0 (11.8)	15.0	194	18.0 (11.8)	14.5
	Change	62	1.7 (11.6)	0.0	132	-1.1 (10.9)	-1.0	194	-0.2 (11.2)	0.0
Alkaline phosphatase (U/L)	Baseline	61	138.0 (107.9)	98.0	132	140.5 (81.1)	113.5	193	139.7 (90.2)	110.0
	Endpoint	61	124.2 (82.5)	94.0	132	131.4 (74.8)	105.5	193	129.1 (77.1)	103.0
	Change	61	-13.7 (40.8)	-6.0	132	-9.1 (42.0)	-7.0	193	-10.6 (41.6)	-7.0
Total bilirubin (μmol/L)	Baseline	62	9.0 (6.6)	7.0	132	7.1 (5.6)	5.0	194	7.7 (6.0)	6.0
	Endpoint	62	9.1 (7.3)	7.5	132	7.3 (3.9)	6.0	194	7.8 (5.3)	7.0
	Change	62	0.1 (5.6)	0.0	132	0.2 (4.1)	0.0	194	0.1 (4.6)	0.0
Protein, total (g/L)	Baseline	62	72.44 (3.66)	72.00	132	73.45 (4.24)	73.00	194	73.12 (4.08)	73.00
	Endpoint	62	73.24 (4.47)	73.00	132	73.27 (5.03)	74.00	194	73.26 (4.84)	74.00
	Change	62	0.81 (4.47)	1.00	132	-0.18 (4.29)	0.00	194	0.13 (4.36)	0.00
Albumin (g/L)	Baseline	62	47.34 (2.66)	47.00	132	47.06 (2.84)	47.00	194	47.15 (2.78)	47.00
	Endpoint	62	47.69 (2.43)	47.50	132	47.36 (3.07)	47.00	194	47.46 (2.88)	47.00
	Change	62	0.35 (2.85)	1.00	132	0.30 (2.70)	0.00	194	0.31 (2.74)	0.00
Gamma glutamyl transferase (U/L)	Baseline	62	13.8 (9.4)	11.0	132	15.8 (9.0)	13.0	194	15.1 (9.1)	13.0
	Endpoint	62	14.4 (8.5)	13.0	132	15.8 (9.1)	13.0	194	15.4 (8.9)	13.0
	Change	62	0.7 (6.3)	1.0	132	0.0 (6.5)	0.0	194	0.2 (6.4)	0.0
Lactate dehydrogenase (U/L)	Baseline	61	172.6 (36.4)	164.0	132	166.6 (32.5)	160.5	193	168.5 (33.8)	161.0
	Endpoint	61	173.6 (37.3)	169.0	132	174.2 (67.3)	165.5	193	174.0 (59.4)	166.0
	Change	61	1.0 (26.5)	1.0	132	7.6 (65.8)	4.5	193	5.5 (56.5)	3.0
Creatine kinase (U/L)	Baseline	61	146.7 (128.0)	110.0	132	141.9 (106.9)	117.5	193	143.4 (113.7)	114.0
	Endpoint	61	156.5 (124.7)	128.0	132	161.4 (224.9)	104.0	193	159.9 (198.5)	111.0
	Change	61	9.8 (140.9)	10.0	132	19.5 (187.5)	0.5	193	16.4 (173.8)	3.0

Source: CSR Table 12-19

SD: 標準偏差、Change: ベースラインから最終評価時点までの変化量

各検査項目は、ベースライン及び評価期間中に少なくとも 1 回以上測定した被験者を対象とした

表 2.7.6.61-24 生化学的検査項目で異常値を示した被験者数（AST 集団）

Parameter	PDLC	プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=62		アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=134		Total N=196	
		n	%	n	%	n	%
Sodium (mmol/L)	Number of subjects	62		132		194	
	<= 0.8 LLN	0		0		0	
	>= 1.2 ULN	0		0		0	
Potassium (mmol/L)	Number of subjects	61		132		193	
	<= 0.9 LLN	0		0		0	
	>= 1.1 ULN	0		1	(0.8)	1	(0.5)
Chloride (mmol/L)	Number of subjects	62		132		194	
	<= 0.8 LLN	0		0		0	
	>= 1.2 ULN	0		0		0	
Bicarbonate (mmol/L)	Number of subjects	62		132		194	
	<= 0.8 LLN	1	(1.6)	4	(3.0)	5	(2.6)
	>= 1.5 ULN	0		0		0	
Blood urea nitrogen (mmol/L)	Number of subjects	62		132		194	
	>= 1.1 ULN	3	(4.8)	4	(3.0)	7	(3.6)
Creatinine (umol/L)	Number of subjects	62		132		194	
	>= 1.1 ULN	1	(1.6)	0		1	(0.5)
Calcium (mmol/L)	Number of subjects	62		132		194	
	<= 0.9 LLN	0		0		0	
	>= 1.1 ULN	0		0		0	
Phosphorus (mmol/L)	Number of subjects	62		132		194	
	<= 0.9 LLN	0		0		0	
	>= 1.1 ULN	3	(4.8)	11	(8.3)	14	(7.2)
Magnesium (mmol/L)	Number of subjects	62		132		194	
	<= 0.9 LLN	0		0		0	
	>= 1.1 ULN	0		2	(1.5)	2	(1.0)
Aspartate aminotransferase (AST)	Number of subjects	61		132		193	
(U/L)	>= 3 ULN	0		0		0	
Alanine aminotransferase (ALT)	Number of subjects	62		132		194	
(U/L)	>= 3 ULN	0		2	(1.5)	2	(1.0)
Alkaline phosphatase (U/L)	Number of subjects	61		132		193	
	>= 3 ULN	0		0		0	
Total bilirubin (µmol/L)	Number of subjects	62		132		194	
	>= 1.5 ULN	3	(4.8)	0		3	(1.5)
Protein, total (g/L)	Number of subjects	62		132		194	
	<= 0.8 LLN	0		0		0	
	>= 1.2 ULN	0		0		0	
Albumin (g/L)	Number of subjects	62		132		194	
	<= 0.8 LLN	0		0		0	
	>= 1.2 ULN	4	(6.5)	6	(4.5)	10	(5.2)
Gamma glutamyl transferase	Number of subjects	62		132		194	
(U/L)	>= 3 ULN	0		0		0	
Lactate dehydrogenase (U/L)	Number of subjects	61		132		193	
	>= 3 ULN	0		1	(0.8)	1	(0.5)
Creatine kinase (U/L)	Number of subjects	61		132		193	
	>= 3 ULN	3	(4.9)	8	(6.1)	11	(5.7)

Source: CSR Table 12-23

LLN: 基準値下限、ULN: 基準値上限、PDLC: Predefined Limit of Change

n: PDLC に該当した被験者数

各検査項目は、ベースライン以降の評価期間中に測定した被験者を対象とした

2.7.6.61.3.5.4 血液学的検査

血液学的検査項目のベースライン及び最終評価時点の値とその変化量を表 2.7.6.61-25、異常値を示した被験者数を表 2.7.6.61-26に示した。

血液学的検査値におけるベースラインから最終評価時点までの変化量の平均値は小さく、臨床的に重要ではなかった。

好中球の AST 集団におけるベースラインからの平均変化量（標準偏差）は僅かであった（0.372 × 10^9/L（1.838））。被験者 1 名が投与期間中に好中球について PDLC の重度（≤ 0.5 × 10^9/L）に該当したが、治験薬の投与を継続しながら回復した。この被験者は Day 71 に好中球数 0.09 × 10^9/L で PDLC の好中球数低値（重度）の基準に該当したが、アセナピンの投与を中断せずに回復した。

報告された有害事象のうち好中球数低値に関するものは 1 件のみであった。被験者のベースラインの白血球数は 4.61 × 10^9/L（正常）、好中球数は 1.48 × 10^9/L（PDLC 軽度）であった。Day 48 に、白血球数 3.98 × 10^9/L 及び好中球数 0.71 × 10^9/L で、白血球数低値及び好中球数低値に関する PDLC（PDLC 中等度）に該当し、有害事象として好中球減少症が報告された。この有害事象は Day 58 に回復した。

全体として、アセナピンの好中球に対する臨床的に重要な影響はなかった。

表 2.7.6.61-25 ベースライン及び最終評価時点の血液学的検査の値とその変化量（AST 集団）

		プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=62			アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=134			Total N=196		
Parameter		n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median
Hemoglobin (g/L)	Baseline	62	135.5 (14.1)	135.5	130	135.8 (15.7)	137.5	192	135.7 (15.2)	137.0
	Endpoint	62	135.7 (13.3)	137.0	130	136.4 (15.6)	138.0	192	136.2 (14.9)	137.0
	Change	62	0.2 (8.5)	0.5	130	0.7 (9.6)	0.0	192	0.5 (9.2)	0.0
Hematocrit (V/V)	Baseline	62	0.436 (0.038)	0.436	130	0.439 (0.044)	0.438	192	0.438 (0.043)	0.437
	Endpoint	62	0.445 (0.040)	0.454	130	0.446 (0.045)	0.447	192	0.446 (0.043)	0.449
	Change	62	0.009 (0.032)	0.009	130	0.007 (0.033)	0.007	192	0.008 (0.032)	0.007
Erythrocyte count (10^{12}/L)	Baseline	62	4.768 (0.408)	4.800	130	4.896 (0.457)	4.850	192	4.855 (0.445)	4.845
	Endpoint	62	4.822 (0.471)	4.860	130	4.955 (0.485)	5.010	192	4.912 (0.483)	4.925
	Change	62	0.054 (0.349)	0.065	130	0.059 (0.348)	0.080	192	0.058 (0.347)	0.075
Leukocyte count (10^9/L)	Baseline	62	6.65 (1.90)	6.36	130	6.52 (1.92)	6.24	192	6.56 (1.91)	6.26
	Endpoint	62	7.29 (2.33)	6.94	130	6.88 (2.04)	6.93	192	7.01 (2.14)	6.93
	Change	62	0.65 (2.02)	0.71	130	0.36 (2.07)	0.31	192	0.45 (2.05)	0.39
Platelet count (10^9/L)	Baseline	62	269.5 (70.4)	266.0	129	296.7 (80.6)	286.0	191	287.8 (78.3)	278.0
	Endpoint	62	281.7 (65.3)	272.5	129	294.4 (81.2)	285.0	191	290.3 (76.4)	279.0
	Change	62	12.2 (46.4)	16.5	129	-2.2 (56.9)	-2.0	191	2.5 (54.0)	5.0
Neutrophils (10^9/L)	Baseline	62	3.763 (1.437)	3.470	130	3.777 (1.576)	3.435	192	3.773 (1.529)	3.435
	Endpoint	62	4.356 (1.959)	3.970	130	4.044 (1.644)	3.715	192	4.145 (1.753)	3.800
	Change	62	0.593 (1.797)	0.445	130	0.267 (1.855)	0.235	192	0.372 (1.838)	0.350
Lymphocytes (10^9/L)	Baseline	62	2.246 (0.675)	2.100	130	2.068 (0.565)	2.035	192	2.125 (0.607)	2.070
	Endpoint	62	2.279 (0.709)	2.215	130	2.145 (0.653)	2.115	192	2.188 (0.673)	2.145
	Change	62	0.034 (0.604)	0.030	130	0.077 (0.538)	0.035	192	0.063 (0.559)	0.035
Monocytes (10^9/L)	Baseline	62	0.397 (0.148)	0.390	130	0.420 (0.184)	0.380	192	0.413 (0.173)	0.380
	Endpoint	62	0.424 (0.189)	0.380	130	0.425 (0.197)	0.390	192	0.425 (0.194)	0.380
	Change	62	0.026 (0.179)	0.015	130	0.005 (0.197)	0.005	192	0.012 (0.191)	0.010
Eosinophils (10^9/L)	Baseline	62	0.178 (0.225)	0.120	130	0.192 (0.194)	0.135	192	0.188 (0.204)	0.130
	Endpoint	62	0.164 (0.172)	0.120	130	0.190 (0.198)	0.140	192	0.181 (0.190)	0.130
	Change	62	-0.014 (0.145)	-0.010	130	-0.003 (0.145)	-0.010	192	-0.007 (0.145)	-0.010
Basophils (10^9/L)	Baseline	62	0.063 (0.031)	0.060	130	0.065 (0.046)	0.060	192	0.065 (0.042)	0.060
	Endpoint	62	0.070 (0.048)	0.060	130	0.071 (0.043)	0.060	192	0.071 (0.044)	0.060
	Change	62	0.007 (0.050)	0.000	130	0.005 (0.057)	0.000	192	0.006 (0.055)	0.000

Source: CSR Table 12-18

SD: 標準偏差、Change: ベースラインから最終評価時点までの変化量

各検査項目は、ベースライン及び評価期間中に少なくとも 1 回以上測定した被験者を対象とした

表 2.7.6.61-26 血液学的検査項目で異常値を示した被験者数（AST 集団）

Parameter	PDLC	プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=62		アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=134		Total N=196	
		n	%	n	%	n	%
Hemoglobin (g/L)	Number of subjects	62		130		192	
	<= 0.9 LLN	1	(1.6)	3	(2.3)	4	(2.1)
	>= 1.1 ULN	5	(8.1)	19	(14.6)	24	(12.5)
Hematocrit (V/V)	Number of subjects	62		130		192	
	<= 0.9 LLN	0		0		0	
	>= 1.1 ULN	39	(62.9)	90	(69.2)	129	(67.2)
Erythrocyte count (10^{12}/L)	Number of subjects	62		130		192	
	<= 0.8 LLN	1	(1.6)	0		1	(0.5)
	>= 1.2 ULN	1	(1.6)	3	(2.3)	4	(2.1)
Leukocyte count(10^9/L)	Number of subjects	62		130		192	
	<= 0.8 LLN	9	(14.5)	20	(15.4)	29	(15.1)
	>= 1.2 ULN	7	(11.3)	6	(4.6)	13	(6.8)
Platelet count (10^9/L)	Number of subjects	62		129		191	
	<= 100	0		0		0	
	>= 600	0		0		0	
Neutrophils (10^9/L)	Number of subjects	62		130		192	
	<= 1.5 (Mild)	0		8	(6.2)	8	(4.2)
	<= 1.0 (Moderate)	1	(1.6)	2	(1.5)	3	(1.6)
	<= 0.5 (Severe)	1	(1.6)	0		1	(0.5)
	>= 10.0	2	(3.2)	2	(1.5)	4	(2.1)
Lymphocytes (10^9/L)	Number of subjects	62		130		192	
	<= 0.8 LLN	3	(4.8)	4	(3.1)	7	(3.6)
	>= 1.2 ULN	22	(35.5)	36	(27.7)	58	(30.2)
Monocytes (10^9/L)	Number of subjects	62		130		192	
	>= 1.2 ULN	3	(4.8)	2	(1.5)	5	(2.6)
Eosinophils (10^9/L)	Number of subjects	62		130		192	
	>= 1.0	2	(3.2)	1	(0.8)	3	(1.6)
Basophils (10^9/L)	Number of subjects	62		130		192	
	>= 1.2 ULN	1	(1.6)	2	(1.5)	3	(1.6)

Source: CSR Table 12-22

LLN: 基準値下限、ULN: 基準値上限、PDLC: Predefined Limit of Change

n: PDLC に該当した被験者数

各検査項目は、ベースライン以降の評価期間中に測定した被験者を対象とした

2.7.6.61.3.6 バイタルサイン、身体所見など他の観察項目

2.7.6.61.3.6.1 バイタルサイン

バイタルサインのベースライン及び最終評価時点の値とその変化量を表 2.7.6.61-27、バイタルサインが高値又は低値を示した被験者の割合を表 2.7.6.61-28に示した。

バイタルサインのベースラインから最終評価時点までの変化量の平均値は小さく、全投与群で臨床的に重要ではなかった。

表 2.7.6.61-27 ベースライン及び最終評価時点のバイタルサインとその変化量（AST 集団）

		プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=62			アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=134			Total N=196		
Parameter		n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median
Supine SBP (mmHg)	Baseline	62	112.8 (9.1)	115.0	134	113.2 (9.6)	113.0	196	113.1 (9.4)	114.0
	Endpoint	62	113.6 (10.2)	115.0	134	113.8 (9.6)	115.0	196	113.8 (9.8)	115.0
	Change	62	0.8 (8.2)	1.5	134	0.6 (9.0)	0.0	196	0.6 (8.7)	0.0
Standing SBP (mmHg)	Baseline	62	114.7 (8.4)	116.0	134	114.1 (9.6)	114.5	196	114.3 (9.2)	115.0
	Endpoint	62	115.5 (8.9)	118.0	134	114.7 (9.1)	115.0	196	115.0 (9.0)	116.0
	Change	62	0.9 (8.7)	0.0	134	0.6 (8.9)	0.0	196	0.7 (8.8)	0.0
Supine DBP (mmHg)	Baseline	62	70.6 (8.7)	70.0	134	70.7 (8.7)	70.0	196	70.7 (8.7)	70.0
	Endpoint	62	70.5 (8.7)	70.0	134	70.8 (8.1)	70.5	196	70.7 (8.3)	70.0
	Change	62	-0.1 (7.3)	0.0	134	0.1 (7.3)	0.0	196	0.1 (7.3)	0.0
Standing DBP (mmHg)	Baseline	62	74.3 (7.9)	75.0	134	74.2 (7.2)	74.0	196	74.3 (7.4)	74.0
	Endpoint	62	73.6 (7.5)	74.0	134	73.4 (7.3)	73.5	196	73.5 (7.3)	74.0
	Change	62	-0.7 (6.7)	0.0	134	-0.8 (7.2)	0.0	196	-0.8 (7.0)	0.0
Supine pulse (bpm)	Baseline	62	75.0 (11.5)	74.0	134	76.4 (10.1)	76.0	196	75.9 (10.6)	76.0
	Endpoint	62	74.1 (10.8)	74.0	134	76.2 (10.1)	76.0	196	75.5 (10.4)	76.0
	Change	62	-0.9 (10.0)	-2.0	134	-0.2 (9.9)	-1.0	196	-0.4 (9.9)	-1.0
Standing pulse (bpm)	Baseline	62	80.9 (11.7)	79.5	134	82.6 (11.8)	82.0	196	82.1 (11.8)	80.0
	Endpoint	62	80.8 (12.9)	80.0	134	83.0 (11.6)	80.0	196	82.3 (12.0)	80.0
	Change	62	-0.1 (11.2)	0.0	134	0.4 (11.4)	0.5	196	0.2 (11.3)	0.0

Source: CSR Table 12-29

SD: 標準偏差、SBP: 収縮期血圧、DBP: 拡張期血圧、Change: ベースラインから最終評価時点までの変化量

各検査項目は、ベースライン及び評価期間中に少なくとも 1 回以上測定した被験者を対象とした

表 2.7.6.61-28 バイタルサインが低値又は高値に変動した被験者の割合（AST 集団）

Parameter	PDLC	プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=62 n (%)	アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=134 n (%)	Total N=196 n (%)
Supine SBP (mmHg)	Number of subjects	62	134	196
	Upper limit	3 (4.8)	3 (2.2)	6 (3.1)
	Lower limit	2 (3.2)	4 (3.0)	6 (3.1)
Standing SBP (mmHg)	Number of subjects	62	134	196
	Upper limit	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Lower limit	3 (4.8)	6 (4.5)	9 (4.6)
Supine DBP (mmHg)	Number of subjects	62	134	196
	Upper limit	6 (9.7)	9 (6.7)	15 (7.7)
	Lower limit	4 (6.5)	7 (5.2)	11 (5.6)
Standing DBP (mmHg)	Number of subjects	62	134	196
	Upper limit	11 (17.7)	13 (9.7)	24 (12.2)
	Lower limit	2 (3.2)	6 (4.5)	8 (4.1)
Supine pulse (bpm)	Number of subjects	62	134	196
	Upper limit	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Lower limit	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)
Standing pulse (bpm)	Number of subjects	62	134	196
	Upper limit	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (1.0)
	Lower limit	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table 12-30
SBP: 収縮期血圧、DBP: 拡張期血圧、PDLC: Predefined Limit of Change
n: PDLC に該当した被験者数
各検査項目は、ベースライン及びベースライン以降の評価期間中に測定した被験者を対象とした

2.7.6.61.3.6.2 身体所見

身長、体重、BMI、腹囲のベースライン及び最終評価時点の値とその変化量を表 2.7.6.61-29、年齢及び性別で補正したベースライン及び最終評価時点の身長、体重、BMI とその変化量を表 2.7.6.61-30、体重が高値又は低値を示した被験者の割合を表 2.7.6.61-31、7%以上の体重増加を示した被験者の割合を表 2.7.6.61-32に示した。また、体重減少又は増加を示した被験者の割合を表 2.7.6.61-33、ベースラインから最終評価時点にかけて BMI が変化した被験者の割合を表 2.7.6.61-34、表 2.7.6.61-35に示した。

最終評価時点における臨床的に有意な体重増加（ベースラインから 7%以上の増加）の発現率は、AST 集団において 14.3%であり、プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群とアセナピン 2.5-5 mg BID 群との間で同程度であった。AST 集団における体重変化の平均値（標準偏差）は 1.21（3.19）kg であり、プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群において僅かに大きかった。

AST 集団における BMI の変化の平均値（標準偏差）は 0.23（1.13）kg/m^2 であり、プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群において僅かに大きかった。

表 2.7.6.61-29 ベースライン及び最終評価時点の身長、体重、BMI、腹囲とその変化量（AST 集団）

Parameter		プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=62			アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=134			Total N=196		
		n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median
Height (cm)	Baseline	62	167.24 (10.33)	167.65	134	165.86 (10.53)	166.10	196	166.29 (10.46)	167.00
	Endpoint	62	168.13 (10.32)	168.90	134	166.74 (10.35)	167.00	196	167.18 (10.34)	167.50
	Change	62	0.89 (1.76)	0.45	134	0.89 (1.43)	0.05	196	0.89 (1.54)	0.15
Weight (kg)	Baseline	62	63.04 (16.67)	61.00	134	64.05 (16.41)	62.90	196	63.73 (16.46)	62.70
	Endpoint	62	64.67 (16.73)	64.35	134	65.07 (15.77)	64.05	196	64.94 (16.04)	64.15
	Change	62	1.63 (2.79)	1.10	134	1.01 (3.35)	0.95	196	1.21 (3.19)	1.00
BMI (kg/m^2)	Baseline	62	22.34 (4.87)	21.45	134	23.13 (4.94)	22.58	196	22.88 (4.92)	22.11
	Endpoint	62	22.70 (5.02)	21.67	134	23.29 (4.85)	22.62	196	23.10 (4.90)	22.57
	Change	62	0.36 (1.03)	0.26	134	0.16 (1.17)	0.15	196	0.23 (1.13)	0.18
Abdominal girth (cm)	Baseline	62	75.90 (12.24)	74.00	134	79.16 (12.45)	77.50	196	78.13 (12.45)	76.00
	Endpoint	62	76.69 (11.89)	75.00	134	79.89 (12.50)	78.00	196	78.88 (12.37)	77.00
	Change	62	0.79 (2.57)	0.80	134	0.73 (4.18)	0.00	196	0.75 (3.74)	0.00

Source: CSR Table 12-31

SD: 標準偏差、BMI: Body Mass Index、Change: ベースラインから最終評価時点までの変化量

各検査項目は、ベースライン及び評価期間中に少なくとも 1 回以上測定した被験者を対象とした

表 2.7.6.61-30 年齢及び性別で補正したベースライン及び最終評価時点の身長、体重、BMI とその変化量（AST 集団）

Parameter		プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=62			アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=134			Total N=196		
		n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median
Height (Percentile for age and sex)	Baseline	62	48.57 (31.38)	43.12	134	45.91 (31.05)	44.59	196	46.75 (31.10)	44.33
	Endpoint	62	48.79 (31.29)	44.23	134	45.49 (31.01)	44.61	196	46.54 (31.06)	44.61
	Change	62	0.22 (5.95)	-0.40	134	-0.42 (4.33)	-0.41	196	-0.22 (4.89)	-0.41
Weight (Percentile for age and sex)	Baseline	62	56.83 (32.41)	60.19	134	62.12 (31.19)	71.61	196	60.44 (31.59)	68.47
	Endpoint	62	57.40 (32.64)	66.07	134	61.69 (31.01)	71.47	196	60.33 (31.52)	69.84
	Change	62	0.57 (6.64)	-0.32	134	-0.43 (7.10)	-0.17	196	-0.11 (6.95)	-0.21
BMI (Percentile for age and sex)	Baseline	62	57.46 (31.65)	63.07	134	63.78 (30.18)	70.49	196	61.78 (30.71)	68.50
	Endpoint	62	58.17 (31.17)	64.18	134	63.59 (29.66)	71.35	196	61.88 (30.17)	69.61
	Change	62	0.71 (9.15)	-0.08	134	-0.19 (9.56)	-0.23	196	0.10 (9.42)	-0.15
Height (Z-score for age and sex)	Baseline	62	-0.04 (1.14)	-0.17	134	-0.19 (1.18)	-0.14	196	-0.14 (1.17)	-0.14
	Endpoint	62	-0.03 (1.16)	-0.15	134	-0.20 (1.18)	-0.14	196	-0.15 (1.17)	-0.14
	Change	62	0.00 (0.20)	-0.02	134	-0.01 (0.16)	-0.02	196	-0.01 (0.18)	-0.02
Weight (Z-score for age and sex)	Baseline	62	0.21 (1.31)	0.26	134	0.37 (1.27)	0.57	196	0.32 (1.28)	0.48
	Endpoint	62	0.23 (1.32)	0.41	134	0.35 (1.24)	0.57	196	0.31 (1.26)	0.52
	Change	62	0.01 (0.21)	-0.03	134	-0.02 (0.27)	-0.04	196	-0.01 (0.25)	-0.03
BMI (Z-score for age and sex)	Baseline	62	0.24 (1.17)	0.33	134	0.47 (1.13)	0.54	196	0.40 (1.14)	0.48
	Endpoint	62	0.26 (1.16)	0.36	134	0.46 (1.11)	0.56	196	0.39 (1.13)	0.51
	Change	62	0.02 (0.33)	-0.01	134	-0.02 (0.31)	-0.03	196	-0.01 (0.31)	-0.02

Source: CSR Table 12-37

SD: 標準偏差、BMI: Body Mass Index、Change: ベースラインから最終評価時点までの変化量

Percentiles は年齢と性別で補正した

各検査項目は、ベースライン及び評価期間中に少なくとも 1 回以上測定した被験者を対象とした

表 2.7.6.61-31 体重が高値又は低値に変動した被験者の割合（AST 集団）

Parameter	PDLC	プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=62 n (%)	アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=134 n (%)	Total N=196 n (%)
Weight (kg)	Number of subjects	62	134	196
	Upper limit	9 (14.5)	20 (14.9)	29 (14.8)
	Lower limit	0 (0.0)	7 (5.2)	7 (3.6)

Source: CSR Table 12-32
n: PDLC に該当した被験者数
各検査項目は、ベースライン及びベースライン以降の評価期間中に測定した被験者を対象とした

表 2.7.6.61-32 7%以上の体重増加を示した被験者の割合（AST 集団）

Parameter		プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=62 n (%)	アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=134 n (%)	Total N=196 n (%)
>= 7% increase in body weight from baseline to endpoint	Number of subjects	62	134	196
	Yes	8 (12.9)	20 (14.9)	28 (14.3)
	No	54 (87.1)	114 (85.1)	168 (85.7)

Source: CSR Table 12-33
n: 治験薬投与期間中に第 1 層の体重に関する事象に該当する被験者
各検査項目は、ベースライン及びベースライン以降の評価期間中に測定した被験者を対象とした

表 2.7.6.61-33 体重減少又は増加を示した被験者の割合（AST 集団）

Percentage Weight (%)		プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=62 n (%)	アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=134 n (%)	Total N=196 n (%)
Number of subjects		62	134	196
Loss	> 0% to <= 2%	9 (14.5)	16 (11.9)	25 (12.8)
	> 2% to <= 5%	5 (8.1)	13 (9.7)	18 (9.2)
	> 5%	0 (0.0)	9 (6.7)	9 (4.6)
Gain	> 0% to <= 2%	15 (24.2)	29 (21.6)	44 (22.4)
	> 2% to <= 5%	21 (33.9)	32 (23.9)	53 (27.0)
	> 5%	10 (16.1)	27 (20.1)	37 (18.9)

Source: CSR Table 12-34
Percentage weight change = (weight at Baseline - weight at Endpoint)/(weight at Baseline) × 100
Weight loss = percentage weight change < 0%、Weight gain = percentage weight change > 0%
各検査項目は、ベースライン及びベースライン以降の評価期間中に測定した被験者を対象とした

表 2.7.6.61-34 ベースラインから最終評価時点にかけて BMI が変化した被験者の割合（AST 集団）

BMI Baseline Category	BMI Endpoint Category	プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=62 n (%)	アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=134 n (%)	Total N=196 n (%)
< 18.5	Number of subjects	10	15	25
	< 18.5	8 (80.0)	9 (60.0)	17 (68.0)
	>= 18.5 to < 25	2 (20.0)	6 (40.0)	8 (32.0)
	>= 25 to < 30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>= 30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 18.5 to < 25	Number of subjects	40	79	119
	< 18.5	0 (0.0)	4 (5.1)	4 (3.4)
	>= 18.5 to < 25	35 (87.5)	73 (92.4)	108 (90.8)
	>= 25 to < 30	5 (12.5)	2 (2.5)	7 (5.9)
	>= 30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 25 to < 30	Number of subjects	8	29	37
	< 18.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>= 18.5 to < 25	1 (12.5)	5 (17.2)	6 (16.2)
	>= 25 to < 30	7 (87.5)	23 (79.3)	30 (81.1)
	>= 30	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.7)
>= 30	Number of subjects	4	11	15
	< 18.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>= 18.5 to < 25	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>= 25 to < 30	0 (0.0)	2 (18.2)	2 (13.3)
	>= 30	4 (100.0)	9 (81.8)	13 (86.7)

Source: CSR Table 12-35
BMI: Body Mass Index in kg/m^2
BMI < 18.5: 低体重、BMI >= 18.5 to < 25: 標準体重、BMI >= 25 to < 30: 過体重、BMI >= 30: 肥満
各検査項目は、ベースライン及びベースライン以降の評価期間中に測定した被験者を対象とした

表 2.7.6.61-35 ベースラインから最終評価時点にかけて BMI が変化した被験者の割合（AST 集団）

Change in BMI (kg/m^2)	プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=62 n (%)	アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=134 n (%)	Total N=196 n (%)
Number of Subjects	62	134	196
<= 0	19 (30.6)	56 (41.8)	75 (38.3)
> 0 to <= 1	34 (54.8)	56 (41.8)	90 (45.9)
> 1 to <= 2	3 (4.8)	15 (11.2)	18 (9.2)
> 2 to <= 3	4 (6.5)	3 (2.2)	7 (3.6)
> 3 to <= 4	2 (3.2)	4 (3.0)	6 (3.1)
> 4 to <= 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
> 5 to <= 6	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
> 6 to <= 9	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
> 9 to <= 12	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
> 12 to <= 15	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
> 15	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table 12-36
各検査項目は、ベースライン及びベースライン以降の評価期間中に測定した被験者を対象とした

2.7.6.61.3.6.3 心電図

心電図パラメータのベースライン及び最終評価時点の値とその変化量を表 2.7.6.61-36、心電図パラメータが低値又は高値に変動した被験者の割合を表 2.7.6.61-37に示した。

心電図パラメータのベースラインから最終評価時点までの変化量の平均値は小さかった。

表 2.7.6.61-36 ベースライン及び最終評価時点の心電図パラメータとその変化量（AST 集団）

		プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=62			アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=134			Total N=196		
Parameter		n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median	n	Mean (SD)	Median
Heart rate (bpm)	Baseline	62	74.1 (13.8)	73.5	130	76.7 (12.7)	76.0	192	75.9 (13.1)	75.0
	Endpoint	62	75.0 (14.7)	74.0	130	75.8 (13.2)	73.0	192	75.5 (13.7)	73.5
	Change	62	0.9 (11.9)	0.0	130	-0.9 (12.1)	-2.5	192	-0.3 (12.0)	-1.0
RR interval (msec)	Baseline	62	836.3 (147.5)	814.5	130	803.6 (133.6)	788.5	192	814.2 (138.7)	803.5
	Endpoint	62	830.3 (162.5)	808.0	130	814.6 (137.4)	821.5	192	819.6 (145.7)	816.5
	Change	62	-6.1 (132.3)	1.0	130	11.0 (123.9)	26.5	192	5.5 (126.6)	14.5
PR interval (msec)	Baseline	62	137.5 (15.6)	138.0	130	143.5 (17.8)	143.0	192	141.6 (17.3)	140.0
	Endpoint	62	136.7 (18.0)	137.0	130	144.7 (19.2)	144.0	192	142.1 (19.1)	142.0
	Change	62	-0.8 (12.1)	-2.0	130	1.2 (11.6)	1.0	192	0.5 (11.8)	0.0
QRS complex (msec)	Baseline	62	92.5 (8.4)	92.0	130	91.7 (10.0)	91.0	192	92.0 (9.5)	91.5
	Endpoint	62	92.2 (9.1)	93.0	130	93.0 (9.6)	92.0	192	92.8 (9.4)	92.5
	Change	62	-0.2 (5.0)	0.0	130	1.3 (5.5)	2.0	192	0.8 (5.4)	1.0
QT interval (msec)	Baseline	62	379.6 (28.0)	380.5	130	371.5 (26.5)	371.0	192	374.1 (27.2)	376.0
	Endpoint	62	379.0 (29.7)	375.5	130	374.9 (26.7)	374.0	192	376.2 (27.7)	374.0
	Change	62	-0.6 (26.6)	-4.0	130	3.4 (24.0)	3.5	192	2.1 (24.9)	0.0
QTc Bazett (msec)	Baseline	62	417.8 (22.3)	416.5	130	416.7 (20.3)	417.0	192	417.0 (20.9)	417.0
	Endpoint	62	419.2 (21.5)	420.5	130	417.7 (19.6)	419.5	192	418.2 (20.2)	420.0
	Change	62	1.4 (19.0)	1.5	130	1.0 (18.2)	2.0	192	1.1 (18.4)	2.0
QTc Fridericia (msec)	Baseline	62	404.3 (18.1)	402.5	130	400.7 (16.8)	399.0	192	401.9 (17.3)	400.5
	Endpoint	62	404.9 (16.6)	404.0	130	402.6 (15.9)	405.5	192	403.3 (16.1)	404.5
	Change	62	0.6 (16.0)	0.5	130	1.9 (14.6)	2.0	192	1.4 (15.0)	1.5

Source: CSR Table 12-38

SD: 標準偏差、QT: Time from beginning of the QRS complex to the end of the T-wave、QTc: QT interval corrected for heart rate、QTc Fridericia: QTc calculated using the Fridericia formula、QTc Bazett: QTc calculated using the Bazett formula、Change: ベースラインから最終評価時点までの変化量

心電図検査は、ベースライン及び評価期間中に少なくとも 1 回以上測定した被験者を対象とした

表 2.7.6.61-37 心電図パラメータが低値又は高値に変動した被験者の割合（AST 集団）

Parameter	PDLC	プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=62 n (%)	アセナピン 2.5-5 mg BID 群 N=134 n (%)	Total N=196 n (%)
Heart rate (bpm)	Number of subjects	62	130	192
	Upper limit	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Lower limit	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
RR interval (msec)	Number of subjects	62	130	192
	Upper limit	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Lower limit	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
RR interval (msec)	Number of subjects	62	130	192
	Value < 500 msec	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Value > 1200 msec	1 (1.6)	2 (1.5)	3 (1.6)
PR interval (msec)	Number of subjects	62	130	192
	Upper limit	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
QRS complex (msec)	Number of subjects	62	130	192
	Upper limit	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
QTc Bazett (msec)	Number of subjects	62	130	192
	Value >= 450 msec	5 (8.1)	14 (10.8)	19 (9.9)
	Value >= 480 msec	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Value >= 500 msec	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
QTc Bazett (msec)	Number of subjects	62	130	192
	Incre ase >= 30 msec	6 (9.7)	15 (11.5)	21 (10.9)
	Incre ase >= 60 msec	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.5)
QTc Fridericia (msec)	Number of subjects	62	130	192
	Value >= 450 msec	1 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.0)
	Value >= 480 msec	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Value >= 500 msec	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
QTc Fridericia (msec)	Number of subjects	62	130	192
	Incre ase >= 30 msec	4 (6.5)	7 (5.4)	11 (5.7)
	Incre ase >= 60 msec	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (1.0)

Source: CSR Table 12-39
PDLC: Predefined Limit of Change、QT: Time from beginning of the QRS complex to the end of the T-wave、QTc: QT interval corrected for heart rate、QTc Fridericia: QTc calculated using the Fridericia formula、QTc Bazett: QTc calculated using the Bazett formula、Increase: Increase from Baseline
n：PDLC に該当した被験者数

2.7.6.61.3.7 メタボリックシンドローム

国際糖尿病連合（International Diabetes Federation: IDF）の基準によるメタボリックシンドロームの新規発症は、ベースラインで IDF 基準を満たさなかった被験者が、投与期間中のいずれかの来院又は最終評価時点で 5 項目中肥満を含む 3 項目の基準を満たした場合とした。AST 集団で 7 名の被験者が、メタボリックシンドロームを新規発症した。

2.7.6.61.3.8 その他の安全性評価項目

ベースラインから最終評価時点までの認知機能検査の結果において、臨床的に有意な差はなかった。

AST 集団において、ベースラインから最終評価時点までの ESRS 総スコアにおける平均値は、緩やかで小さな減少（-0.4）を示した。

女性における Tanner 分類及び月経に対する臨床的に有意な影響はなかった。

ベースラインから最終評価時点までの CDRS-R 合計スコアには、AST 集団で僅かに減少が認められた。

2.7.6.61.4 まとめ

最も報告頻度の高い有害事象は傾眠、鎮静、頭痛、統合失調症であった。最終評価時点における臨床的に重要な体重増加（7%以上の体重増加）の発現率は、AST 集団で 14.3%であり、アセナピン 2.5-5 mg BID 群とプラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群で同様であった。アセナピン 2.5-5 mg BID 群における体重増加の推移曲線は、性別及び年齢に基づき成長について調整した場合、P05896 試験で増加後、本治験早期に緩やかになるようであり、本治験を通してその変化は僅かであった。

AST 集団での代謝に関する臨床検査値のベースラインから最終評価時点までの変化量の平均値は僅かであった。アセナピン 2.5-5 mg BID 群とプラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群との間に認められた差は、HDL コレステロール、HDL コレステロール（空腹時）、HbA1c を除き、代謝性パラメータにおける初期の上昇と、それに続く長期投与に伴う僅かな変化のみであった。

プロラクチン値の増加に対する潜在的影響が認められた。しかし、関連する有害事象を発現した被験者は少なく、ベースラインから最終評価時点までの変化量の平均値は小さかった。

臨床的に有意な肝臓への影響はみられなかった。

投与中止に至った錐体外路症候群の有害事象はなかった。錐体外路症候群の事象の程度は、軽度又は中等度であった。

予め規定した第 1 層事象である錐体外路症候群（SMQ 狭義）及びアカシジア（基本語）は、全被験者のそれぞれ 4.6%及び 2.0%に発現し、プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID 群で報告された発現率は、アセナピン 2.5-5 mg BID 群と比較して数値的に高かった。

ジストニア関連事象が 4 名の被験者で認められた。ジストニア関連事象の程度は軽度であった。

AST 集団において、最終評価時点の ESRS 総スコアの平均値（標準偏差）に緩やかで小さな減少（-0.4（4.1））がみられた。

PANSS 総スコア及び CGI-S スコアの平均値改善に基づき検討した結果、アセナピン（2.5 mg 1 日 2 回投与又は 5 mg 1 日 2 回投与）の有効性は 26 週間の可変用量での投与期間を通して維持され、大部分の被験者では効果は維持された。

アセナピンは、統合失調症の青年被験者における 26 週間の投与期間中に、2.5 mg 1 日 2 回投与から 5 mg 1 日 2 回投与までの用量において概して安全であり、良好な忍容性を示した。

2.7.6.61.5 付録

表 2.7.6.61-38 有害事象の一覧（AST 集団、長期 18 歳以上含む）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID群 N=64 n (%)	アセナピン 2.5-5 mg BID群 N=140 n (%)	合計 N=204 n (%)
有害事象発現被験者数（%）	39 (60.9)	78 (55.7)	117 (57.4)
神経系障害	30 (46.9)	42 (30.0)	72 (35.3)
傾眠	14 (21.9)	15 (10.7)	29 (14.2)
頭痛	5 (7.8)	8 (5.7)	13 (6.4)
鎮静	2 (3.1)	9 (6.4)	11 (5.4)
浮動性めまい	3 (4.7)	3 (2.1)	6 (2.9)
アカシジア	2 (3.1)	3 (2.1)	5 (2.5)
振戦	4 (6.3)	1 (0.7)	5 (2.5)
過眠症	1 (1.6)	2 (1.4)	3 (1.5)
ジストニア	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
精神運動亢進	0	2 (1.4)	2 (1.0)
運動緩慢	0	1 (0.7)	1 (0.5)
歯車様固縮	0	1 (0.7)	1 (0.5)
注意力障害	1 (1.6)	0	1 (0.5)
体位性めまい	0	1 (0.7)	1 (0.5)
構語障害	1 (1.6)	0	1 (0.5)
味覚異常	1 (1.6)	0	1 (0.5)
ジスキネジア	1 (1.6)	0	1 (0.5)
錐体外路障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
感覚鈍麻	0	1 (0.7)	1 (0.5)
口下顎ジストニア	1 (1.6)	0	1 (0.5)
パーキンソニズム	0	1 (0.7)	1 (0.5)
安静時振戦	0	1 (0.7)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	6 (9.4)	19 (13.6)	25 (12.3)
鼻咽頭炎	3 (4.7)	5 (3.6)	8 (3.9)
鼻炎	2 (3.1)	4 (2.9)	6 (2.9)
気管支炎	0	2 (1.4)	2 (1.0)
膀胱炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
インフルエンザ	0	1 (0.7)	1 (0.5)
口腔ヘルペス	0	1 (0.7)	1 (0.5)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
ウイルス性気道感染	0	1 (0.7)	1 (0.5)
副鼻腔炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
レンサ球菌性膿痂疹	0	1 (0.7)	1 (0.5)
歯感染	0	1 (0.7)	1 (0.5)
上気道感染	0	1 (0.7)	1 (0.5)
尿路感染	0	1 (0.7)	1 (0.5)
ウイルス感染	1 (1.6)	0	1 (0.5)
ウイルス性咽頭炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
精神障害	6 (9.4)	18 (12.9)	24 (11.8)
統合失調症	2 (3.1)	8 (5.7)	10 (4.9)
不眠症	3 (4.7)	5 (3.6)	8 (3.9)
自殺念慮	1 (1.6)	3 (2.1)	4 (2.0)
不安	3 (4.7)	0	3 (1.5)
攻撃性	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
激越	0	1 (0.7)	1 (0.5)
妄想	1 (1.6)	0	1 (0.5)
うつ病	1 (1.6)	0	1 (0.5)
敵意	0	1 (0.7)	1 (0.5)
ねごと	0	1 (0.7)	1 (0.5)
早朝覚醒型不眠症	0	1 (0.7)	1 (0.5)

表 2.7.6.61-38 有害事象の一覧（AST 集団、長期 18 歳以上含む）（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 2.5-5 mg BID群 N=64 n (%)	アセナピン 2.5-5 mg BID群 N=140 n (%)	合計 N=204 n (%)
胃腸障害	8 (12.5)	10 (7.1)	18 (8.8)
口の感覚鈍麻	5 (7.8)	1 (0.7)	6 (2.9)
悪心	2 (3.1)	3 (2.1)	5 (2.5)
下痢	0	2 (1.4)	2 (1.0)
口の錯感覚	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
嘔吐	0	2 (1.4)	2 (1.0)
上腹部痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
舌炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
流涎過多	0	1 (0.7)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (7.8)	11 (7.9)	16 (7.8)
疲労	2 (3.1)	4 (2.9)	6 (2.9)
発熱	0	4 (2.9)	4 (2.0)
高熱	2 (3.1)	1 (0.7)	3 (1.5)
疼痛	0	2 (1.4)	2 (1.0)
無力症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
冷感	0	1 (0.7)	1 (0.5)
多臓器不全	1 (1.6)	0	1 (0.5)
不活発	0	1 (0.7)	1 (0.5)
臨床検査	2 (3.1)	11 (7.9)	13 (6.4)
体重増加	0	5 (3.6)	5 (2.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
拡張期血圧上昇	2 (3.1)	0	2 (1.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.7)	1 (0.5)
血中ブドウ糖減少	0	1 (0.7)	1 (0.5)
血圧上昇	0	1 (0.7)	1 (0.5)
好酸球数減少	0	1 (0.7)	1 (0.5)
好中球数増加	0	1 (0.7)	1 (0.5)
白血球数増加	0	1 (0.7)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (4.7)	6 (4.3)	9 (4.4)
口腔咽頭痛	2 (3.1)	1 (0.7)	3 (1.5)
呼吸障害	0	3 (2.1)	3 (1.5)
鼻出血	0	2 (1.4)	2 (1.0)
咳嗽	0	1 (0.7)	1 (0.5)
アレルギー性鼻炎	1 (1.6)	0	1 (0.5)
上気道うっ血	0	1 (0.7)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	0	6 (4.3)	6 (2.9)
偶発的過量投与	0	4 (2.9)	4 (2.0)
擦過傷	0	1 (0.7)	1 (0.5)
損傷	0	1 (0.7)	1 (0.5)
靭帯捻挫	0	1 (0.7)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	1 (1.6)	5 (3.6)	6 (2.9)
無月経	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
不規則月経	0	2 (1.4)	2 (1.0)
乳房うっ滞	0	1 (0.7)	1 (0.5)
月経困難症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	1 (1.6)	4 (2.9)	5 (2.5)
白血球減少症	1 (1.6)	3 (2.1)	4 (2.0)
好酸球増加症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
リンパ球増加症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
リンパ球減少症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
好中球減少症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	2 (3.1)	3 (2.1)	5 (2.5)
食欲亢進	2 (3.1)	1 (0.7)	3 (1.5)
高インスリン血症	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
食欲減退	0	1 (0.7)	1 (0.5)
高血糖	1 (1.6)	0	1 (0.5)

表 2.7.6.61-38 有害事象の一覧（AST 集団、長期 18 歳以上含む）（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 2.5-5 mg BID群 N=64 n (%)	アセナピン 2.5-5 mg BID群 N=140 n (%)	合計 N=204 n (%)
心臓障害	2 (3.1)	2 (1.4)	4 (2.0)
洞性頻脈	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
狭心症	1 (1.6)	0	1 (0.5)
左室肥大	0	1 (0.7)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.1)	2 (1.4)	4 (2.0)
ざ瘡	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
脱毛症	1 (1.6)	0	1 (0.5)
発疹	0	1 (0.7)	1 (0.5)
眼障害	2 (3.1)	1 (0.7)	3 (1.5)
霧視	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
瞬目過多	1 (1.6)	0	1 (0.5)
眼球回転発作	1 (1.6)	0	1 (0.5)
免疫系障害	0	3 (2.1)	3 (1.5)
薬物過敏症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
過敏症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
季節性アレルギー	0	1 (0.7)	1 (0.5)
耳および迷路障害	1 (1.6)	0	1 (0.5)
回転性めまい	1 (1.6)	0	1 (0.5)
内分泌障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
高プロラクチン血症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
関節痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
腎および尿路障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
遺尿	0	1 (0.7)	1 (0.5)
血管障害	1 (1.6)	0	1 (0.5)
低血圧	1 (1.6)	0	1 (0.5)

Source: CSR Display 14.3-2.3.2.2

MedDRA ver. 16.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.1 を使用）

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 2.7.6.61-39 有害事象の一覧（短期＋長期 18 歳以上含む）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID群 N=102 n (%)	アセナピン 2.5-5 mg BID群 N=204 n (%)	合計 N=306 n (%)
有害事象発現被験者数（%）	66 (64.7)	149 (73.0)	215 (70.3)
神経系障害	40 (39.2)	106 (52.0)	146 (47.7)
傾眠	20 (19.6)	50 (24.5)	70 (22.9)
頭痛	11 (10.8)	20 (9.8)	31 (10.1)
鎮静	4 (3.9)	19 (9.3)	23 (7.5)
アカシジア	3 (2.9)	13 (6.4)	16 (5.2)
浮動性めまい	4 (3.9)	11 (5.4)	15 (4.9)
振戦	5 (4.9)	6 (2.9)	11 (3.6)
味覚異常	3 (2.9)	4 (2.0)	7 (2.3)
ジストニア	1 (1.0)	5 (2.5)	6 (2.0)
パーキンソニズム	0	6 (2.9)	6 (2.0)
過眠症	1 (1.0)	3 (1.5)	4 (1.3)
精神運動亢進	0	3 (1.5)	3 (1.0)
ジスキネジア	2 (2.0)	0	2 (0.7)
企図振戦	0	2 (1.0)	2 (0.7)
健忘	0	1 (0.5)	1 (0.3)
運動緩慢	0	1 (0.5)	1 (0.3)
中枢痛症候群	0	1 (0.5)	1 (0.3)
歯車様固縮	0	1 (0.5)	1 (0.3)
遅延睡眠期	0	1 (0.5)	1 (0.3)
注意力障害	1 (1.0)	0	1 (0.3)
体位性めまい	0	1 (0.5)	1 (0.3)
構語障害	1 (1.0)	0	1 (0.3)
錐体外路障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)
感覚鈍麻	0	1 (0.5)	1 (0.3)
口下顎ジストニア	1 (1.0)	0	1 (0.3)
失神寸前の状態	0	1 (0.5)	1 (0.3)
安静時振戦	0	1 (0.5)	1 (0.3)
精神障害	19 (18.6)	54 (26.5)	73 (23.9)
不眠症	8 (7.8)	19 (9.3)	27 (8.8)
統合失調症	8 (7.8)	15 (7.4)	23 (7.5)
不安	6 (5.9)	6 (2.9)	12 (3.9)
激越	4 (3.9)	7 (3.4)	11 (3.6)
自殺念慮	1 (1.0)	5 (2.5)	6 (2.0)
落ち着きのなさ	1 (1.0)	3 (1.5)	4 (1.3)
睡眠障害	0	4 (2.0)	4 (1.3)
攻撃性	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (0.7)
うつ病	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (0.7)
初期不眠症	0	2 (1.0)	2 (0.7)
異常行動	0	1 (0.5)	1 (0.3)
怒り	0	1 (0.5)	1 (0.3)
錯乱状態	1 (1.0)	0	1 (0.3)
妄想	1 (1.0)	0	1 (0.3)
高揚状態	0	1 (0.5)	1 (0.3)
恐怖	0	1 (0.5)	1 (0.3)
観念奔逸	0	1 (0.5)	1 (0.3)
幻聴	0	1 (0.5)	1 (0.3)
敵意	0	1 (0.5)	1 (0.3)
言葉もれ	0	1 (0.5)	1 (0.3)
躁病	0	1 (0.5)	1 (0.3)
自信過剰	0	1 (0.5)	1 (0.3)
ねごと	0	1 (0.5)	1 (0.3)
早朝覚醒型不眠症	0	1 (0.5)	1 (0.3)

表 2.7.6.61-39 有害事象の一覧（短期＋長期 18 歳以上含む）（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 2.5-5 mg BID群 N=102 n (%)	アセナピン 2.5-5 mg BID群 N=204 n (%)	合計 N=306 n (%)
胃腸障害	20 (19.6)	40 (19.6)	60 (19.6)
口の感覚鈍麻	6 (5.9)	11 (5.4)	17 (5.6)
悪心	10 (9.8)	7 (3.4)	17 (5.6)
口の錯感覚	1 (1.0)	7 (3.4)	8 (2.6)
嘔吐	3 (2.9)	4 (2.0)	7 (2.3)
上腹部痛	2 (2.0)	4 (2.0)	6 (2.0)
流涎過多	2 (2.0)	4 (2.0)	6 (2.0)
便秘	0	4 (2.0)	4 (1.3)
下痢	0	4 (2.0)	4 (1.3)
口内乾燥	2 (2.0)	0	2 (0.7)
消化不良	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (0.7)
嚥下障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)
放屁	1 (1.0)	0	1 (0.3)
胃炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
舌炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
口腔内不快感	0	1 (0.5)	1 (0.3)
口腔内痛	1 (1.0)	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	14 (13.7)	32 (15.7)	46 (15.0)
鼻咽頭炎	5 (4.9)	11 (5.4)	16 (5.2)
鼻炎	3 (2.9)	4 (2.0)	7 (2.3)
インフルエンザ	0	4 (2.0)	4 (1.3)
気道感染	2 (2.0)	1 (0.5)	3 (1.0)
気管支炎	0	2 (1.0)	2 (0.7)
副鼻腔炎	0	2 (1.0)	2 (0.7)
扁桃炎	0	2 (1.0)	2 (0.7)
上気道感染	0	2 (1.0)	2 (0.7)
尿路感染	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (0.7)
ウイルス感染	2 (2.0)	0	2 (0.7)
慢性扁桃炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
結膜炎（感染性結膜炎）	1 (1.0)	0	1 (0.3)
膀胱炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
口腔ヘルペス	0	1 (0.5)	1 (0.3)
中耳炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
咽頭扁桃炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
肺炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
ウイルス性気道感染	0	1 (0.5)	1 (0.3)
レンサ球菌性膿痂疹	0	1 (0.5)	1 (0.3)
歯感染	0	1 (0.5)	1 (0.3)
トリコモナス症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
腸チフス熱	0	1 (0.5)	1 (0.3)
腟感染	0	1 (0.5)	1 (0.3)
ウイルス性咽頭炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
創傷感染	1 (1.0)	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (9.8)	20 (9.8)	30 (9.8)
疲労	3 (2.9)	5 (2.5)	8 (2.6)
発熱	2 (2.0)	6 (2.9)	8 (2.6)
高熱	3 (2.9)	1 (0.5)	4 (1.3)
無力症	0	3 (1.5)	3 (1.0)
易刺激性	0	2 (1.0)	2 (0.7)
疼痛	0	2 (1.0)	2 (0.7)
不活発	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (0.7)
胸部不快感	0	1 (0.5)	1 (0.3)
悪寒	1 (1.0)	0	1 (0.3)
冷感	0	1 (0.5)	1 (0.3)
熱感	0	1 (0.5)	1 (0.3)
多臓器不全	1 (1.0)	0	1 (0.3)
末梢性浮腫	0	1 (0.5)	1 (0.3)

表 2.7.6.61-39 有害事象の一覧（短期＋長期 18 歳以上含む）（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 2.5-5 mg BID群 N=102 n (%)	アセナピン 2.5-5 mg BID群 N=204 n (%)	合計 N=306 n (%)
臨床検査	4 (3.9)	21 (10.3)	25 (8.2)
体重増加	1 (1.0)	12 (5.9)	13 (4.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.0)	2 (1.0)	3 (1.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (1.0)	2 (0.7)
拡張期血圧上昇	2 (2.0)	0	2 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.5)	1 (0.3)
血中ブドウ糖減少	0	1 (0.5)	1 (0.3)
血圧上昇	0	1 (0.5)	1 (0.3)
起立血圧上昇	1 (1.0)	0	1 (0.3)
心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	0	1 (0.5)	1 (0.3)
好酸球数減少	0	1 (0.5)	1 (0.3)
好中球数増加	0	1 (0.5)	1 (0.3)
体重減少	1 (1.0)	0	1 (0.3)
白血球数増加	0	1 (0.5)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	6 (5.9)	14 (6.9)	20 (6.5)
食欲亢進	3 (2.9)	8 (3.9)	11 (3.6)
高インスリン血症	1 (1.0)	3 (1.5)	4 (1.3)
食欲減退	2 (2.0)	1 (0.5)	3 (1.0)
高トリグリセリド血症	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (0.7)
高血糖	1 (1.0)	0	1 (0.3)
鉄欠乏	0	1 (0.5)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (3.9)	11 (5.4)	15 (4.9)
口腔咽頭痛	3 (2.9)	3 (1.5)	6 (2.0)
呼吸障害	0	4 (2.0)	4 (1.3)
咳嗽	0	2 (1.0)	2 (0.7)
鼻出血	0	2 (1.0)	2 (0.7)
呼吸困難	0	1 (0.5)	1 (0.3)
しゃっくり	0	1 (0.5)	1 (0.3)
アレルギー性鼻炎	1 (1.0)	0	1 (0.3)
鼻漏	0	1 (0.5)	1 (0.3)
上気道うっ血	0	1 (0.5)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	4 (3.9)	8 (3.9)	12 (3.9)
関節痛	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (0.7)
筋固縮	2 (2.0)	0	2 (0.7)
筋痙縮	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (0.7)
四肢痛	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (0.7)
背部痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
関節腫脹	0	1 (0.5)	1 (0.3)
筋骨格硬直	0	1 (0.5)	1 (0.3)
筋肉痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
頚部痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	5 (4.9)	7 (3.4)	12 (3.9)
ざ瘡	1 (1.0)	3 (1.5)	4 (1.3)
多汗症	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (0.7)
そう痒症	2 (2.0)	0	2 (0.7)
発疹	0	2 (1.0)	2 (0.7)
脱毛症	1 (1.0)	0	1 (0.3)
紅斑	0	1 (0.5)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.0)	9 (4.4)	11 (3.6)
偶発的過量投与	0	5 (2.5)	5 (1.6)
靭帯捻挫	0	2 (1.0)	2 (0.7)
節足動物咬傷	1 (1.0)	0	1 (0.3)
擦過傷	0	1 (0.5)	1 (0.3)
損傷	0	1 (0.5)	1 (0.3)
裂傷	1 (1.0)	0	1 (0.3)
処置による疼痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
創傷	1 (1.0)	0	1 (0.3)

表 2.7.6.61-39 有害事象の一覧（短期＋長期 18 歳以上含む）（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 2.5-5 mg BID群 N=102 n (%)	アセナピン 2.5-5 mg BID群 N=204 n (%)	合計 N=306 n (%)
血液およびリンパ系障害	2 (2.0)	8 (3.9)	10 (3.3)
白血球減少症	2 (2.0)	5 (2.5)	7 (2.3)
好酸球増加症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
リンパ球増加症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
リンパ球減少症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
好中球減少症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
赤血球増加症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
血小板減少症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
心臓障害	2 (2.0)	6 (2.9)	8 (2.6)
洞性頻脈	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (0.7)
狭心症	1 (1.0)	0	1 (0.3)
第一度房室ブロック	0	1 (0.5)	1 (0.3)
左室肥大	0	1 (0.5)	1 (0.3)
僧帽弁逸脱	0	1 (0.5)	1 (0.3)
動悸	0	1 (0.5)	1 (0.3)
起立性頻脈症候群	0	1 (0.5)	1 (0.3)
上室性期外収縮	0	1 (0.5)	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	1 (1.0)	5 (2.5)	6 (2.0)
無月経	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (0.7)
月経困難症	0	2 (1.0)	2 (0.7)
不規則月経	0	2 (1.0)	2 (0.7)
乳房うっ滞	0	1 (0.5)	1 (0.3)
眼障害	4 (3.9)	1 (0.5)	5 (1.6)
眼球回転発作	2 (2.0)	0	2 (0.7)
霧視	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (0.7)
瞬目過多	1 (1.0)	0	1 (0.3)
流涙増加	1 (1.0)	0	1 (0.3)
耳および迷路障害	1 (1.0)	3 (1.5)	4 (1.3)
回転性めまい	1 (1.0)	2 (1.0)	3 (1.0)
中耳滲出液	0	1 (0.5)	1 (0.3)
免疫系障害	0	4 (2.0)	4 (1.3)
過敏症	0	2 (1.0)	2 (0.7)
薬物過敏症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
季節性アレルギー	0	1 (0.5)	1 (0.3)
腎および尿路障害	2 (2.0)	1 (0.5)	3 (1.0)
排尿困難	1 (1.0)	0	1 (0.3)
遺尿	0	1 (0.5)	1 (0.3)
血尿	1 (1.0)	0	1 (0.3)
血管障害	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (0.7)
低血圧	1 (1.0)	0	1 (0.3)
起立性低血圧	0	1 (0.5)	1 (0.3)
内分泌障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)
高プロラクチン血症	0	1 (0.5)	1 (0.3)

Source: CSR Display 14.3-2.3.2.3

MedDRA ver. 16.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.1 を使用）

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 2.7.6.61-40 程度別有害事象の一覧（長期 18 歳以上含む）

有害事象名	プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID群 n = 64					アセナピン 2.5-5 mg BID群 n = 140					合計 n = 204				
器官別大分類	軽度	中等度	重度	生命を脅かす	合計	軽度	中等度	重度	生命を脅かす	合計	軽度	中等度	重度	生命を脅かす	合計
基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現被験者数（%）	17 (26.6)	21 (32.8)	0	1 (1.6)	39 (60.9)	39 (27.9)	30 (21.4)	9 (6.4)	0	78 (55.7)	56 (27.5)	51 (25.0)	9 (4.4)	1 (0.5)	117 (57.4)
血液およびリンパ系障害	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)	4 (2.9)	0	0	0	4 (2.9)	5 (2.5)	0	0	0	5 (2.5)
好酸球増加症	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
白血球減少症	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)	3 (2.1)	0	0	0	3 (2.1)	4 (2.0)	0	0	0	4 (2.0)
リンパ球増加症	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
リンパ球減少症	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
好中球減少症	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
心臓障害	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	2 (3.1)	2 (1.4)	0	0	0	2 (1.4)	3 (1.5)	1 (0.5)	0	0	4 (2.0)
狭心症	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
左室肥大	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
洞性頻脈	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	2 (1.0)
耳および迷路障害	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
回転性めまい	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
内分泌障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
高プロラクチン血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
眼障害	2 (3.1)	0	0	0	2 (3.1)	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	3 (1.5)	0	0	0	3 (1.5)
瞬目過多	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
眼球回転発作	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
霧視	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.0)	0	0	0	2 (1.0)
胃腸障害	7 (10.9)	1 (1.6)	0	0	8 (12.5)	7 (5.0)	3 (2.1)	0	0	10 (7.1)	14 (6.9)	4 (2.0)	0	0	18 (8.8)
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
下痢	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	2 (1.0)
舌炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
口の感覚鈍麻	5 (7.8)	0	0	0	5 (7.8)	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	6 (2.9)	0	0	0	6 (2.9)
悪心	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	2 (3.1)	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	3 (2.1)	2 (1.0)	3 (1.5)	0	0	5 (2.5)
口の錯感覚	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.0)	0	0	0	2 (1.0)
流涎過多	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
嘔吐	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	2 (1.4)	2 (1.0)	0	0	0	2 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (4.7)	1 (1.6)	0	1 (1.6)	5 (7.8)	7 (5.0)	3 (2.1)	1 (0.7)	0	11 (7.9)	10 (4.9)	4 (2.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	16 (7.8)
無力症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
疲労	2 (3.1)	0	0	0	2 (3.1)	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0	4 (2.9)	4 (2.0)	2 (1.0)	0	0	6 (2.9)
冷感	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
高熱	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	2 (3.1)	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0	3 (1.5)
多臓器不全	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
疼痛	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	2 (1.4)	2 (1.0)	0	0	0	2 (1.0)
発熱	0	0	0	0	0	3 (2.1)	1 (0.7)	0	0	4 (2.9)	3 (1.5)	1 (0.5)	0	0	4 (2.0)
不活発	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
免疫系障害	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	3 (2.1)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	3 (1.5)
薬物過敏症	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
過敏症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	4 (6.3)	2 (3.1)	0	0	6 (9.4)	11 (7.9)	8 (5.7)	0	0	19 (13.6)	15 (7.4)	10 (4.9)	0	0	25 (12.3)
気管支炎	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0	0	2 (1.0)
膀胱炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
鼻咽頭炎	2 (3.1)	1 (1.6)	0	0	3 (4.7)	3 (2.1)	2 (1.4)	0	0	5 (3.6)	5 (2.5)	3 (1.5)	0	0	8 (3.9)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
鼻炎	2 (3.1)	0	0	0	2 (3.1)	3 (2.1)	1 (0.7)	0	0	4 (2.9)	5 (2.5)	1 (0.5)	0	0	6 (2.9)
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
レンサ球菌性膿痂疹	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
歯感染	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
上気道感染	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
尿路感染	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
ウイルス感染	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	6 (4.3)	0	0	0	6 (4.3)	6 (2.9)	0	0	0	6 (2.9)
偶発的過量投与	0	0	0	0	0	4 (2.9)	0	0	0	4 (2.9)	4 (2.0)	0	0	0	4 (2.0)
擦過傷	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
損傷	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
臨床検査	2 (3.1)	0	0	0	2 (3.1)	6 (4.3)	5 (3.6)	0	0	11 (7.9)	8 (3.9)	5 (2.5)	0	0	13 (6.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	2 (1.0)
血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
拡張期血圧上昇	2 (3.1)	0	0	0	2 (3.1)	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (1.0)
血圧上昇	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
好酸球数減少	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
好中球数増加	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
体重増加	0	0	0	0	0	2 (1.4)	3 (2.1)	0	0	5 (3.6)	2 (1.0)	3 (1.5)	0	0	5 (2.5)
白血球数増加	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
代謝および栄養障害	2 (3.1)	0	0	0	2 (3.1)	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	3 (2.1)	3 (1.5)	2 (1.0)	0	0	5 (2.5)
食欲減退	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
高血糖	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
高インスリン血症	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	2 (1.0)
食欲亢進	2 (3.1)	0	0	0	2 (3.1)	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	3 (1.5)	0	0	0	3 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
関節痛	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)

表 2.7.6.61-40 程度別有害事象の一覧（長期 18 歳以上含む）（続き）

有害事象名	プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID群 n = 64					アセナピン 2.5-5 mg BID群 n = 140					合計 n = 204				
器官別大分類	軽度	中等度	重度	生命を脅かす	合計	軽度	中等度	重度	生命を脅かす	合計	軽度	中等度	重度	生命を脅かす	合計
基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
神経系障害	15 (23.4)	15 (23.4)	0	0	30 (46.9)	28 (20.0)	12 (8.6)	2 (1.4)	0	42 (30.0)	43 (21.1)	27 (13.2)	2 (1.0)	0	72 (35.3)
アカシジア	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	2 (3.1)	3 (2.1)	0	0	0	3 (2.1)	4 (2.0)	1 (0.5)	0	0	5 (2.5)
運動緩慢	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
歯車様固縮	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
注意力障害	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
浮動性めまい	1 (1.6)	2 (3.1)	0	0	3 (4.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	3 (2.1)	3 (1.5)	3 (1.5)	0	0	6 (2.9)
体位性めまい	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
構語障害	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
味覚異常	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
ジスキネジア	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
ジストニア	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.0)	0	0	0	2 (1.0)
錐体外路障害	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
頭痛	2 (3.1)	3 (4.7)	0	0	5 (7.8)	7 (5.0)	0	1 (0.7)	0	8 (5.7)	9 (4.4)	3 (1.5)	1 (0.5)	0	13 (6.4)
過眠症	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (1.4)	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0	3 (1.5)
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
口下顎ジストニア	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
パーキンソニズム	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
精神運動亢進	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (1.4)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (1.0)
安静時振戦	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
鎮静	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	2 (3.1)	5 (3.6)	4 (2.9)	0	0	9 (6.4)	6 (2.9)	5 (2.5)	0	0	11 (5.4)
傾眠	6 (9.4)	8 (12.5)	0	0	14 (21.9)	8 (5.7)	7 (5.0)	0	0	15 (10.7)	14 (6.9)	15 (7.4)	0	0	29 (14.2)
振戦	4 (6.3)	0	0	0	4 (6.3)	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	5 (2.5)	0	0	0	5 (2.5)
精神障害	2 (3.1)	4 (6.3)	0	0	6 (9.4)	7 (5.0)	6 (4.3)	5 (3.6)	0	18 (12.9)	9 (4.4)	10 (4.9)	5 (2.5)	0	24 (11.8)
攻撃性	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	2 (1.0)
激越	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
不安	2 (3.1)	1 (1.6)	0	0	3 (4.7)	0	0	0	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0	3 (1.5)
妄想	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
うつ病	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
敵意	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
不眠症	2 (3.1)	1 (1.6)	0	0	3 (4.7)	2 (1.4)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	5 (3.6)	4 (2.0)	3 (1.5)	1 (0.5)	0	8 (3.9)
統合失調症	0	2 (3.1)	0	0	2 (3.1)	1 (0.7)	4 (2.9)	3 (2.1)	0	8 (5.7)	1 (0.5)	6 (2.9)	3 (1.5)	0	10 (4.9)
ねごと	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
自殺念慮	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)	3 (2.1)	0	0	0	3 (2.1)	4 (2.0)	0	0	0	4 (2.0)
早朝覚醒型不眠症	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
遺尿	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)	5 (3.6)	0	0	0	5 (3.6)	6 (2.9)	0	0	0	6 (2.9)
無月経	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.0)	0	0	0	2 (1.0)
乳房うっ滞	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
月経困難症	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
不規則月経	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	2 (1.4)	2 (1.0)	0	0	0	2 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (4.7)	0	0	0	3 (4.7)	4 (2.9)	2 (1.4)	0	0	6 (4.3)	7 (3.4)	2 (1.0)	0	0	9 (4.4)
咳嗽	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
鼻出血	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	2 (1.4)	2 (1.0)	0	0	0	2 (1.0)
口腔咽頭痛	2 (3.1)	0	0	0	2 (3.1)	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	3 (1.5)	0	0	0	3 (1.5)
呼吸障害	0	0	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	3 (2.1)	1 (0.5)	2 (1.0)	0	0	3 (1.5)
アレルギー性鼻炎	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
上気道うっ血	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	2 (3.1)	2 (1.4)	0	0	0	2 (1.4)	3 (1.5)	1 (0.5)	0	0	4 (2.0)
ざ瘡	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	2 (1.0)
脱毛症	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
発疹	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
血管障害	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
低血圧	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)

Source: CSR Display 14.3-2.3.3.2

MedDRA ver. 16.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.1 を使用）

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 2.7.6.61-41 程度別有害事象の一覧（短期＋長期 18 歳以上含む）

有害事象名	プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID群 n = 102					アセナピン 2.5-5 mg BID群 n = 204					合計 n = 306				
器官別大分類	軽度	中等度	重度	生命を脅かす	合計	軽度	中等度	重度	生命を脅かす	合計	軽度	中等度	重度	生命を脅かす	合計
基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現被験者数（%）	26 (25.5)	35 (34.3)	4 (3.9)	1 (1.0)	66 (64.7)	70 (34.3)	63 (30.9)	16 (7.8)	0	149 (73.0)	96 (31.4)	98 (32.0)	20 (6.5)	1 (0.3)	215 (70.3)
血液およびリンパ系障害	2 (2.0)	0	0	0	2 (2.0)	6 (2.9)	2 (1.0)	0	0	8 (3.9)	8 (2.6)	2 (0.7)	0	0	10 (3.3)
好酸球増加症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
白血球減少症	2 (2.0)	0	0	0	2 (2.0)	5 (2.5)	0	0	0	5 (2.5)	7 (2.3)	0	0	0	7 (2.3)
リンパ球増加症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
リンパ球減少症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
好中球減少症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
赤血球増加症	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
血小板減少症	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
心臓障害	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	2 (2.0)	5 (2.5)	1 (0.5)	0	0	6 (2.9)	6 (2.0)	2 (0.7)	0	0	8 (2.6)
狭心症	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
第一度房室ブロック	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
左室肥大	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
僧帽弁逸脱	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
動悸	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
起立性頻脈症候群	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
洞性頻脈	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (0.7)
上室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
耳および迷路障害	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	3 (1.5)	0	0	0	3 (1.5)	3 (1.0)	1 (0.3)	0	0	4 (1.3)
中耳滲出液	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
回転性めまい	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0	2 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	3 (1.0)
内分泌障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
高プロラクチン血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
眼障害	3 (2.9)	1 (1.0)	0	0	4 (3.9)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	4 (1.3)	1 (0.3)	0	0	5 (1.6)
瞬目過多	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
流涙増加	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
眼球回転発作	2 (2.0)	0	0	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.7)
霧視	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.7)
胃腸障害	17 (16.7)	3 (2.9)	0	0	20 (19.6)	33 (16.2)	7 (3.4)	0	0	40 (19.6)	50 (16.3)	10 (3.3)	0	0	60 (19.6)
上腹部痛	2 (2.0)	0	0	0	2 (2.0)	3 (1.5)	1 (0.5)	0	0	4 (2.0)	5 (1.6)	1 (0.3)	0	0	6 (2.0)
便秘	0	0	0	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0	4 (2.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	4 (1.3)
下痢	0	0	0	0	0	3 (1.5)	1 (0.5)	0	0	4 (2.0)	3 (1.0)	1 (0.3)	0	0	4 (1.3)
口内乾燥	2 (2.0)	0	0	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.7)
消化不良	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.7)
嚥下障害	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
放屁	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
胃炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
舌炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
口の感覚鈍麻	6 (5.9)	0	0	0	6 (5.9)	11 (5.4)	0	0	0	11 (5.4)	17 (5.6)	0	0	0	17 (5.6)
悪心	7 (6.9)	3 (2.9)	0	0	10 (9.8)	4 (2.0)	3 (1.5)	0	0	7 (3.4)	11 (3.6)	6 (2.0)	0	0	17 (5.6)
口腔内不快感	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
口腔内痛	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
口の錯感覚	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	7 (3.4)	0	0	0	7 (3.4)	8 (2.6)	0	0	0	8 (2.6)
流涎過多	2 (2.0)	0	0	0	2 (2.0)	3 (1.5)	1 (0.5)	0	0	4 (2.0)	5 (1.6)	1 (0.3)	0	0	6 (2.0)
嘔吐	3 (2.9)	0	0	0	3 (2.9)	4 (2.0)	0	0	0	4 (2.0)	7 (2.3)	0	0	0	7 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (6.9)	2 (2.0)	0	1 (1.0)	10 (9.8)	17 (8.3)	2 (1.0)	1 (0.5)	0	20 (9.8)	24 (7.8)	4 (1.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	30 (9.8)
無力症	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	1 (0.5)	0	3 (1.5)	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0	3 (1.0)
胸部不快感	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
悪寒	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
疲労	3 (2.9)	0	0	0	3 (2.9)	3 (1.5)	2 (1.0)	0	0	5 (2.5)	6 (2.0)	2 (0.7)	0	0	8 (2.6)
冷感	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
熱感	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
高熱	2 (2.0)	1 (1.0)	0	0	3 (2.9)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	3 (1.0)	1 (0.3)	0	0	4 (1.3)
易刺激性	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (1.0)	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.7)
多臓器不全	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
疼痛	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (1.0)	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.7)
発熱	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	2 (2.0)	6 (2.9)	0	0	0	6 (2.9)	7 (2.3)	1 (0.3)	0	0	8 (2.6)
不活発	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.7)
免疫系障害	0	0	0	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	4 (2.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	4 (1.3)
薬物過敏症	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
過敏症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	2 (1.0)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.7)
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	10 (9.8)	4 (3.9)	0	0	14 (13.7)	15 (7.4)	16 (7.8)	1 (0.5)	0	32 (15.7)	25 (8.2)	20 (6.5)	1 (0.3)	0	46 (15.0)
気管支炎	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	2 (1.0)	0	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)
慢性扁桃炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
結膜炎（感染性結膜炎）	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
膀胱炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
インフルエンザ	0	0	0	0	0	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	0	4 (2.0)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	0	4 (1.3)
鼻咽頭炎	3 (2.9)	2 (2.0)	0	0	5 (4.9)	5 (2.5)	6 (2.9)	0	0	11 (5.4)	8 (2.6)	8 (2.6)	0	0	16 (5.2)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
中耳炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
咽頭扁桃炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
気道感染	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	2 (2.0)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	3 (1.0)
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
鼻炎	3 (2.9)	0	0	0	3 (2.9)	4 (2.0)	0	0	0	4 (2.0)	7 (2.3)	0	0	0	7 (2.3)
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (1.0)	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.7)
レンサ球菌性膿痂疹	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
扁桃炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	2 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (0.7)
歯感染	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
トリコモナス症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
腸チフス熱	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
上気道感染	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (1.0)	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.7)
尿路感染	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.7)
膣感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
ウイルス感染	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (0.7)
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
創傷感染	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)

表 2.7.6.61-41 程度別有害事象の一覧（短期＋長期 18 歳以上含む）（続き）

有害事象名	プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID群 n = 102					アセナピン 2.5-5 mg BID群 n = 204					合計 n = 306				
器官別大分類	軽度	中等度	重度	生命を脅かす	合計	軽度	中等度	重度	生命を脅かす	合計	軽度	中等度	重度	生命を脅かす	合計
基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.0)	0	0	0	2 (2.0)	8 (3.9)	1 (0.5)	0	0	9 (4.4)	10 (3.3)	1 (0.3)	0	0	11 (3.6)
偶発的過量投与	0	0	0	0	0	5 (2.5)	0	0	0	5 (2.5)	5 (1.6)	0	0	0	5 (1.6)
節足動物咬傷	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
擦過傷	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
損傷	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
裂傷	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (1.0)	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.7)
処置による疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
創傷	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
臨床検査	4 (3.9)	0	0	0	4 (3.9)	12 (5.9)	9 (4.4)	0	0	21 (10.3)	16 (5.2)	9 (2.9)	0	0	25 (8.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (1.0)	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.7)
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	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	2 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	3 (1.0)
血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
起立血圧上昇	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
拡張期血圧上昇	2 (2.0)	0	0	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.7)
血圧上昇	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
好酸球数減少	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
好中球数増加	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
体重減少	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
体重増加	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	5 (2.5)	7 (3.4)	0	0	12 (5.9)	6 (2.0)	7 (2.3)	0	0	13 (4.2)
白血球数増加	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	4 (3.9)	2 (2.0)	0	0	6 (5.9)	10 (4.9)	4 (2.0)	0	0	14 (6.9)	14 (4.6)	6 (2.0)	0	0	20 (6.5)
食欲減退	0	2 (2.0)	0	0	2 (2.0)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	3 (1.0)	0	0	3 (1.0)
高血糖	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
高インスリン血症	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)	0	0	3 (1.5)	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	4 (1.3)
高トリグリセリド血症	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.7)
食欲亢進	3 (2.9)	0	0	0	3 (2.9)	7 (3.4)	1 (0.5)	0	0	8 (3.9)	10 (3.3)	1 (0.3)	0	0	11 (3.6)
鉄欠乏	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.9)	1 (1.0)	0	0	4 (3.9)	5 (2.5)	3 (1.5)	0	0	8 (3.9)	8 (2.6)	4 (1.3)	0	0	12 (3.9)
関節痛	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (0.7)
背部痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
関節腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
筋固縮	2 (2.0)	0	0	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.7)
筋痙縮	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (0.7)
筋骨格硬直	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
筋肉痛	0	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
頚部痛	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
四肢痛	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.7)
神経系障害	22 (21.6)	18 (17.6)	0	0	40 (39.2)	67 (32.8)	34 (16.7)	5 (2.5)	0	106 (52.0)	89 (29.1)	52 (17.0)	5 (1.6)	0	146 (47.7)
アカシジア	2 (2.0)	1 (1.0)	0	0	3 (2.9)	8 (3.9)	4 (2.0)	1 (0.5)	0	13 (6.4)	10 (3.3)	5 (1.6)	1 (0.3)	0	16 (5.2)
健忘	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
運動緩慢	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
中枢痛症候群	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
歯車様固縮	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
遅延睡眠期	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
注意力障害	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
浮動性めまい	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	4 (3.9)	8 (3.9)	3 (1.5)	0	0	11 (5.4)	10 (3.3)	5 (1.6)	0	0	15 (4.9)
体位性めまい	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
構語障害	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
味覚異常	0	3 (2.9)	0	0	3 (2.9)	4 (2.0)	0	0	0	4 (2.0)	4 (1.3)	3 (1.0)	0	0	7 (2.3)
ジスキネジア	2 (2.0)	0	0	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.7)
ジストニア	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	2 (1.0)	3 (1.5)	0	0	5 (2.5)	3 (1.0)	3 (1.0)	0	0	6 (2.0)
錐体外路障害	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
頭痛	7 (6.9)	4 (3.9)	0	0	11 (10.8)	15 (7.4)	4 (2.0)	1 (0.5)	0	20 (9.8)	22 (7.2)	8 (2.6)	1 (0.3)	0	31 (10.1)
過眠症	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0	3 (1.5)	3 (1.0)	1 (0.3)	0	0	4 (1.3)
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
企図振戦	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	2 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (0.7)
口下顎ジストニア	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
パーキンソニズム	0	0	0	0	0	4 (2.0)	2 (1.0)	0	0	6 (2.9)	4 (1.3)	2 (0.7)	0	0	6 (2.0)
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
精神運動亢進	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)	0	3 (1.5)	0	2 (0.7)	1 (0.3)	0	3 (1.0)
安静時振戦	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
鎮静	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	4 (3.9)	12 (5.9)	5 (2.5)	2 (1.0)	0	19 (9.3)	14 (4.6)	7 (2.3)	2 (0.7)	0	23 (7.5)
傾眠	10 (9.8)	10 (9.8)	0	0	20 (19.6)	32 (15.7)	18 (8.8)	0	0	50 (24.5)	42 (13.7)	28 (9.2)	0	0	70 (22.9)
振戦	5 (4.9)	0	0	0	5 (4.9)	6 (2.9)	0	0	0	6 (2.9)	11 (3.6)	0	0	0	11 (3.6)
精神障害	1 (1.0)	14 (13.7)	4 (3.9)	0	19 (18.6)	22 (10.8)	23 (11.3)	9 (4.4)	0	54 (26.5)	23 (7.5)	37 (12.1)	13 (4.2)	0	73 (23.9)
異常行動	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
攻撃性	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.7)
激越	0	3 (2.9)	1 (1.0)	0	4 (3.9)	2 (1.0)	5 (2.5)	0	0	7 (3.4)	2 (0.7)	8 (2.6)	1 (0.3)	0	11 (3.6)
怒り	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
不安	2 (2.0)	3 (2.9)	1 (1.0)	0	6 (5.9)	3 (1.5)	3 (1.5)	0	0	6 (2.9)	5 (1.6)	6 (2.0)	1 (0.3)	0	12 (3.9)
錯乱状態	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
妄想	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
うつ病	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (0.7)
高揚状態	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
恐怖	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
観念奔逸	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
幻聴	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
敵意	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
初期不眠症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	2 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (0.7)
不眠症	3 (2.9)	5 (4.9)	0	0	8 (7.8)	7 (3.4)	10 (4.9)	2 (1.0)	0	19 (9.3)	10 (3.3)	15 (4.9)	2 (0.7)	0	27 (8.8)
言葉もれ	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
躁病	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
自信過剰	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
落ち着きのなさ	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	3 (1.5)	0	0	0	3 (1.5)	3 (1.0)	1 (0.3)	0	0	4 (1.3)
統合失調症	0	5 (4.9)	3 (2.9)	0	8 (7.8)	2 (1.0)	8 (3.9)	5 (2.5)	0	15 (7.4)	2 (0.7)	13 (4.2)	8 (2.6)	0	23 (7.5)
睡眠障害	0	0	0	0	0	4 (2.0)	0	0	0	4 (2.0)	4 (1.3)	0	0	0	4 (1.3)
ねごと	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
自殺念慮	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	5 (2.5)	0	0	0	5 (2.5)	6 (2.0)	0	0	0	6 (2.0)
早朝覚醒型不眠症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)

表 2.7.6.61-41 程度別有害事象の一覧（短期＋長期 18 歳以上含む）（続き）

有害事象名	プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID群 n = 102					アセナピン 2.5-5 mg BID群 n = 204					合計 n = 306				
器官別大分類	軽度	中等度	重度	生命を脅かす	合計	軽度	中等度	重度	生命を脅かす	合計	軽度	中等度	重度	生命を脅かす	合計
基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腎および尿路障害	2 (2.0)	0	0	0	2 (2.0)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	3 (1.0)	0	0	0	3 (1.0)
排尿困難	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
遺尿	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
血尿	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	4 (2.0)	0	1 (0.5)	0	5 (2.5)	5 (1.6)	0	1 (0.3)	0	6 (2.0)
無月経	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.7)
乳房うっ滞	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
月経困難症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	2 (1.0)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.7)
不規則月経	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (1.0)	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (3.9)	0	0	0	4 (3.9)	7 (3.4)	4 (2.0)	0	0	11 (5.4)	11 (3.6)	4 (1.3)	0	0	15 (4.9)
咳嗽	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (1.0)	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.7)
呼吸困難	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
鼻出血	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (1.0)	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.7)
しゃっくり	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
口腔咽頭痛	3 (2.9)	0	0	0	3 (2.9)	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0	3 (1.5)	5 (1.6)	1 (0.3)	0	0	6 (2.0)
呼吸障害	0	0	0	0	0	1 (0.5)	3 (1.5)	0	0	4 (2.0)	1 (0.3)	3 (1.0)	0	0	4 (1.3)
アレルギー性鼻炎	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
鼻漏	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
上気道うっ血	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	3 (2.9)	2 (2.0)	0	0	5 (4.9)	7 (3.4)	0	0	0	7 (3.4)	10 (3.3)	2 (0.7)	0	0	12 (3.9)
ざ瘡	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	3 (1.5)	0	0	0	3 (1.5)	3 (1.0)	1 (0.3)	0	0	4 (1.3)
脱毛症	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
紅斑	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
多汗症	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.7)
そう痒症	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (0.7)
発疹	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (1.0)	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.7)
血管障害	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (0.7)
低血圧	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)

Source: CSR Display 14.3-2.3.3.3

MedDRA ver. 16.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.1 を使用）

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 2.7.6.61-42 因果関係別有害事象の一覧（長期 18 歳以上含む）

有害事象名	プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID群 n = 64				アセナピン 2.5-5 mg BID群 n = 140				合計 n = 204			
器官別大分類	Unlikely	Possible	Probable	合計	Unlikely	Possible	Probable	合計	Unlikely	Possible	Probable	合計
基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現被験者数（%）	4 (6.3)	15 (23.4)	20 (31.3)	39 (60.9)	23 (16.4)	34 (24.3)	21 (15.0)	78 (55.7)	27 (13.2)	49 (24.0)	41 (20.1)	117 (57.4)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (0.7)	3 (2.1)	0	4 (2.9)	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.5)	5 (2.5)
好酸球増加症	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
白血球減少症	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.4)	0	3 (2.1)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	4 (2.0)
リンパ球増加症	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
リンパ球減少症	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
好中球減少症	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
心臓障害	0	2 (3.1)	0	2 (3.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (1.4)	1 (0.5)	3 (1.5)	0	4 (2.0)
狭心症	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
左室肥大	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
洞性頻脈	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0	2 (1.0)
耳および迷路障害	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
回転性めまい	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
内分泌障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
高プロラクチン血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
眼障害	1 (1.6)	0	1 (1.6)	2 (3.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.5)
瞬目過多	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
眼球回転発作	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
霧視	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0	2 (1.0)
胃腸障害	0	3 (4.7)	5 (7.8)	8 (12.5)	6 (4.3)	4 (2.9)	0	10 (7.1)	6 (2.9)	7 (3.4)	5 (2.5)	18 (8.8)
上腹部痛	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
下痢	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)	2 (1.0)	0	0	2 (1.0)
舌炎	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
口の感覚鈍麻	0	1 (1.6)	4 (6.3)	5 (7.8)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	4 (2.0)	6 (2.9)
悪心	0	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.1)	1 (0.7)	2 (1.4)	0	3 (2.1)	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.5)	5 (2.5)
口の錯感覚	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0	2 (1.0)
流涎過多	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
嘔吐	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)	2 (1.0)	0	0	2 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (4.7)	1 (1.6)	1 (1.6)	5 (7.8)	5 (3.6)	0	6 (4.3)	11 (7.9)	8 (3.9)	1 (0.5)	7 (3.4)	16 (7.8)
無力症	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
疲労	0	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.1)	1 (0.7)	0	3 (2.1)	4 (2.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (2.0)	6 (2.9)
冷感	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
高熱	2 (3.1)	0	0	2 (3.1)	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	3 (1.5)	0	0	3 (1.5)
多臓器不全	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
疼痛	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)
発熱	0	0	0	0	3 (2.1)	0	1 (0.7)	4 (2.9)	3 (1.5)	0	1 (0.5)	4 (2.0)
不活発	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
免疫系障害	0	0	0	0	2 (1.4)	0	1 (0.7)	3 (2.1)	2 (1.0)	0	1 (0.5)	3 (1.5)
薬物過敏症	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
過敏症	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
季節性アレルギー	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	6 (9.4)	0	0	6 (9.4)	17 (12.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	19 (13.6)	23 (11.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	25 (12.3)
気管支炎	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)	2 (1.0)	0	0	2 (1.0)
膀胱炎	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
インフルエンザ	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
鼻咽頭炎	3 (4.7)	0	0	3 (4.7)	4 (2.9)	0	1 (0.7)	5 (3.6)	7 (3.4)	0	1 (0.5)	8 (3.9)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
鼻炎	2 (3.1)	0	0	2 (3.1)	4 (2.9)	0	0	4 (2.9)	6 (2.9)	0	0	6 (2.9)
副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
レンサ球菌性膿痂疹	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
歯感染	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
上気道感染	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
尿路感染	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
ウイルス感染	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	6 (4.3)	0	0	6 (4.3)	6 (2.9)	0	0	6 (2.9)
偶発的過量投与	0	0	0	0	4 (2.9)	0	0	4 (2.9)	4 (2.0)	0	0	4 (2.0)
擦過傷	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
損傷	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
靭帯捻挫	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
臨床検査	1 (1.6)	0	1 (1.6)	2 (3.1)	4 (2.9)	4 (2.9)	3 (2.1)	11 (7.9)	5 (2.5)	4 (2.0)	4 (2.0)	13 (6.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (1.0)
血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
拡張期血圧上昇	2 (3.1)	0	0	2 (3.1)	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	2 (1.0)
血圧上昇	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
好酸球数減少	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
好中球数増加	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
体重増加	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.1)	5 (3.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.5)	5 (2.5)
白血球数増加	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)

表 2.7.6.61-42 因果関係別有害事象の一覧（長期 18 歳以上含む）（続き）

有害事象名	プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID群 n = 64				アセナピン 2.5-5 mg BID群 n = 140				合計 n = 204			
器官別大分類	Unlikely	Possible	Probable	合計	Unlikely	Possible	Probable	合計	Unlikely	Possible	Probable	合計
基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
代謝および栄養障害	0	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.1)	0	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (2.1)	0	3 (1.5)	2 (1.0)	5 (2.5)
食欲減退	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
高血糖	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
高インスリン血症	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)
食欲亢進	0	2 (3.1)	0	2 (3.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	3 (1.5)	0	3 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
関節痛	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
神経系障害	1 (1.6)	12 (18.8)	17 (26.6)	30 (46.9)	7 (5.0)	22 (15.7)	13 (9.3)	42 (30.0)	8 (3.9)	34 (16.7)	30 (14.7)	72 (35.3)
アカシジア	0	0	2 (3.1)	2 (3.1)	0	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (2.1)	0	2 (1.0)	3 (1.5)	5 (2.5)
運動緩慢	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
歯車様固縮	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
注意力障害	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
浮動性めまい	0	1 (1.6)	2 (3.1)	3 (4.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	0	3 (2.1)	1 (0.5)	3 (1.5)	2 (1.0)	6 (2.9)
体位性めまい	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
構語障害	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
味覚異常	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
ジスキネジア	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
ジストニア	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)
錐体外路障害	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
頭痛	3 (4.7)	2 (3.1)	0	5 (7.8)	4 (2.9)	3 (2.1)	1 (0.7)	8 (5.7)	7 (3.4)	5 (2.5)	1 (0.5)	13 (6.4)
過眠症	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	0	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.5)
感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
口下顎ジストニア	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
パーキンソニズム	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
精神運動亢進	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)	2 (1.0)	0	0	2 (1.0)
安静時振戦	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
鎮静	0	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.1)	0	6 (4.3)	3 (2.1)	9 (6.4)	0	7 (3.4)	4 (2.0)	11 (5.4)
傾眠	0	5 (7.8)	9 (14.1)	14 (21.9)	0	9 (6.4)	6 (4.3)	15 (10.7)	0	14 (6.9)	15 (7.4)	29 (14.2)
振戦	0	2 (3.1)	2 (3.1)	4 (6.3)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (1.0)	3 (1.5)	5 (2.5)
精神障害	1 (1.6)	3 (4.7)	2 (3.1)	6 (9.4)	10 (7.1)	8 (5.7)	0	18 (12.9)	11 (5.4)	11 (5.4)	2 (1.0)	24 (11.8)
攻撃性	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (1.0)
激越	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
不安	2 (3.1)	1 (1.6)	0	3 (4.7)	0	0	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)	0	3 (1.5)
妄想	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
うつ病	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
敵意	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
不眠症	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	3 (4.7)	3 (2.1)	2 (1.4)	0	5 (3.6)	4 (2.0)	3 (1.5)	1 (0.5)	8 (3.9)
統合失調症	0	0	2 (3.1)	2 (3.1)	5 (3.6)	3 (2.1)	0	8 (5.7)	5 (2.5)	3 (1.5)	2 (1.0)	10 (4.9)
ねごと	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
自殺念慮	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	3 (2.1)	3 (1.5)	1 (0.5)	0	4 (2.0)
早朝覚醒型不眠症	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
遺尿	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	1 (0.7)	3 (2.1)	1 (0.7)	5 (3.6)	1 (0.5)	4 (2.0)	1 (0.5)	6 (2.9)
無月経	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0	2 (1.0)
乳房うっ滞	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
月経困難症	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
不規則月経	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0	2 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (4.7)	0	0	3 (4.7)	5 (3.6)	1 (0.7)	0	6 (4.3)	8 (3.9)	1 (0.5)	0	9 (4.4)
咳嗽	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
鼻出血	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (1.0)
口腔咽頭痛	2 (3.1)	0	0	2 (3.1)	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	3 (1.5)	0	0	3 (1.5)
呼吸障害	0	0	0	0	3 (2.1)	0	0	3 (2.1)	3 (1.5)	0	0	3 (1.5)
アレルギー性鼻炎	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
上気道うっ血	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.1)	0	0	2 (3.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (1.4)	3 (1.5)	1 (0.5)	0	4 (2.0)
ざ瘡	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	2 (1.0)	0	0	2 (1.0)
脱毛症	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
発疹	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
血管障害	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
低血圧	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)

Source: CSR Display 14.3-2.3.4.2

MedDRA ver. 16.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.1 を使用）

因果関係あり：Possible（関連の可能性あり）、Probable（おそらく関連あり）

因果関係なし：Unlikely（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

表 2.7.6.61-43 因果関係別有害事象の一覧（短期＋長期 18 歳以上含む）

有害事象名	プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID群 n = 102				アセナピン 2.5-5 mg BID群 n = 204				合計 n = 306			
器官別大分類 基本語	Unlikely n (%)	Possible n (%)	Probable n (%)	合計 n (%)	Unlikely n (%)	Possible n (%)	Probable n (%)	合計 n (%)	Unlikely n (%)	Possible n (%)	Probable n (%)	合計 n (%)
有害事象発現被験者数（%）	8 (7.8)	26 (25.5)	32 (31.4)	66 (64.7)	24 (11.8)	54 (26.5)	71 (34.8)	149 (73.0)	32 (10.5)	80 (26.1)	103 (33.7)	215 (70.3)
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	5 (2.5)	3 (1.5)	0	8 (3.9)	5 (1.6)	4 (1.3)	1 (0.3)	10 (3.3)
好酸球増加症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
白血球減少症	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	2 (1.0)	0	5 (2.5)	3 (1.0)	3 (1.0)	1 (0.3)	7 (2.3)
リンパ球増加症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
リンパ球減少症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
好中球減少症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
赤血球増加症	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
血小板減少症	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
心臓障害	0	2 (2.0)	0	2 (2.0)	2 (1.0)	3 (1.5)	1 (0.5)	6 (2.9)	2 (0.7)	5 (1.6)	1 (0.3)	8 (2.6)
狭心症	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
第一度房室ブロック	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
左室肥大	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
僧帽弁逸脱	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
動悸	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
起立性頻脈症候群	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
洞性頻脈	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)
上室性期外収縮	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
耳および迷路障害	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	4 (1.3)
中耳滲出液	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
回転性めまい	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	0	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (1.0)
内分泌障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
高プロラクチン血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
眼障害	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	4 (3.9)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	5 (1.6)
瞬目過多	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
流涙増加	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
眼球回転発作	0	0	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)
霧視	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)
胃腸障害	5 (4.9)	8 (7.8)	7 (6.9)	20 (19.6)	12 (5.9)	12 (5.9)	16 (7.8)	40 (19.6)	17 (5.6)	20 (6.5)	23 (7.5)	60 (19.6)
上腹部痛	2 (2.0)	0	0	2 (2.0)	3 (1.5)	0	1 (0.5)	4 (2.0)	5 (1.6)	0	1 (0.3)	6 (2.0)
便秘	0	0	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (2.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (1.3)
下痢	0	0	0	0	3 (1.5)	0	1 (0.5)	4 (2.0)	3 (1.0)	0	1 (0.3)	4 (1.3)
口内乾燥	0	2 (2.0)	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)
消化不良	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)
嚥下障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
放屁	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
胃炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
舌炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
口の感覚鈍麻	0	1 (1.0)	5 (4.9)	6 (5.9)	0	4 (2.0)	7 (3.4)	11 (5.4)	0	5 (1.6)	12 (3.9)	17 (5.6)
悪心	2 (2.0)	6 (5.9)	2 (2.0)	10 (9.8)	3 (1.5)	4 (2.0)	0	7 (3.4)	5 (1.6)	10 (3.3)	2 (0.7)	17 (5.6)
口腔内不快感	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
口腔内痛	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
口の錯感覚	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	2 (1.0)	5 (2.5)	7 (3.4)	0	3 (1.0)	5 (1.6)	8 (2.6)
流涎過多	0	2 (2.0)	0	2 (2.0)	0	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (2.0)	0	4 (1.3)	2 (0.7)	6 (2.0)
嘔吐	2 (2.0)	1 (1.0)	0	3 (2.9)	3 (1.5)	1 (0.5)	0	4 (2.0)	5 (1.6)	2 (0.7)	0	7 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (4.9)	4 (3.9)	1 (1.0)	10 (9.8)	4 (2.0)	6 (2.9)	10 (4.9)	20 (9.8)	9 (2.9)	10 (3.3)	11 (3.6)	30 (9.8)
無力症	0	0	0	0	0	0	3 (1.5)	3 (1.5)	0	0	3 (1.0)	3 (1.0)
胸部不快感	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
悪寒	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
疲労	0	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.5)	5 (2.5)	1 (0.3)	3 (1.0)	4 (1.3)	8 (2.6)
冷感	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
熱感	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
高熱	3 (2.9)	0	0	3 (2.9)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	4 (1.3)	0	0	4 (1.3)
易刺激性	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	2 (1.0)	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)
多臓器不全	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
疼痛	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)
発熱	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (2.0)	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	6 (2.9)	4 (1.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	8 (2.6)
不活発	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)
免疫系障害	0	0	0	0	2 (1.0)	0	2 (1.0)	4 (2.0)	2 (0.7)	0	2(0.7)	4(1.3)
薬物過敏症	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
過敏症	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)
季節性アレルギー	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	13 (12.7)	0	1 (1.0)	14 (13.7)	30 (14.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	32 (15.7)	43 (14.1)	1 (0.3)	2 (0.7)	46 (15.0)
気管支炎	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	2 (1.0)	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)
慢性扁桃炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
結膜炎（感染性結膜炎）	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
膀胱炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
インフルエンザ	0	0	0	0	4 (2.0)	0	0	4 (2.0)	4 (1.3)	0	0	4 (1.3)
鼻咽頭炎	4 (3.9)	0	1 (1.0)	5 (4.9)	10 (4.9)	0	1 (0.5)	11 (5.4)	14 (4.6)	0	2 (0.7)	16 (5.2)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
中耳炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
咽頭扁桃炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
肺炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
気道感染	2 (2.0)	0	0	2 (2.0)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	3 (1.0)	0	0	3 (1.0)
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
鼻炎	3 (2.9)	0	0	3 (2.9)	4 (2.0)	0	0	4 (2.0)	7 (2.3)	0	0	7 (2.3)
副鼻腔炎	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	2 (1.0)	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)
レンサ球菌性膿痂疹	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
扁桃炎	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	2 (1.0)	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)
歯感染	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
トリコモナス症	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
腸チフス熱	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
上気道感染	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.7)
尿路感染	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)
膣感染	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
ウイルス感染	2 (2.0)	0	0	2 (2.0)	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
創傷感染	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)

表 2.7.6.61-43 因果関係別有害事象の一覧（短期＋長期 18 歳以上含む）（続き）

有害事象名	プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID群 n = 102				アセナピン 2.5-5 mg BID群 n = 204				合計 n = 306			
器官別大分類 基本語	Unlikely n (%)	Possible n (%)	Probable n (%)	合計 n (%)	Unlikely n (%)	Possible n (%)	Probable n (%)	合計 n (%)	Unlikely n (%)	Possible n (%)	Probable n (%)	合計 n (%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.0)	0	0	2 (2.0)	9 (4.4)	0	0	9 (4.4)	11 (3.6)	0	0	11 (3.6)
偶発的過量投与	0	0	0	0	5 (2.5)	0	0	5 (2.5)	5 (1.6)	0	0	5 (1.6)
節足動物咬傷	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
擦過傷	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
損傷	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
裂傷	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
靭帯捻挫	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	2 (1.0)	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)
処置による疼痛	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
創傷	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
臨床検査	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	4 (3.9)	7 (3.4)	7 (3.4)	7 (3.4)	21 (10.3)	8 (2.6)	9 (2.9)	8 (2.6)	25 (8.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.7)
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 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0	0	2 (1.0)	2 (0.7)	0	1 (0.3)	3 (1.0)
血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
起立血圧上昇	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
拡張期血圧上昇	2 (2.0)	0	0	2 (2.0)	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)
血圧上昇	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
好酸球数減少	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
好中球数増加	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
体重減少	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
体重増加	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	2 (1.0)	4 (2.0)	6 (2.9)	12 (5.9)	2 (0.7)	5 (1.6)	6 (2.0)	13 (4.2)
白血球数増加	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (2.9)	6 (5.9)	2 (1.0)	9 (4.4)	3 (1.5)	14 (6.9)	3 (1.0)	11 (3.6)	6 (2.0)	20 (6.5)
食欲減退	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (2.0)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.7)	0	3 (1.0)
高血糖	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
高インスリン血症	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (1.5)	0	1 (0.3)	3 (1.0)	4 (1.3)
高トリグリセリド血症	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)
食欲亢進	0	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	1 (0.5)	6 (2.9)	1 (0.5)	8 (3.9)	1 (0.3)	8 (2.6)	2 (0.7)	11 (3.6)
鉄欠乏	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (3.9)	2 (1.0)	0	6 (2.9)	8 (3.9)	2 (0.7)	1 (0.3)	9 (2.9)	12 (3.9)
関節痛	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)
背部痛	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
関節腫脹	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
筋固縮	0	0	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)
筋痙縮	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)
筋骨格硬直	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
頚部痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
四肢痛	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)
神経系障害	1 (1.0)	18 (17.6)	21 (20.6)	40 (39.2)	6 (2.9)	47 (23.0)	53 (26.0)	106 (52.0)	7 (2.3)	65 (21.2)	74 (24.2)	146 (47.7)
アカシジア	0	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (2.9)	0	7 (3.4)	6 (2.9)	13 (6.4)	0	8 (2.6)	8 (2.6)	16 (5.2)
健忘	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
運動緩慢	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
中枢痛症候群	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
歯車様固縮	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
遅延睡眠期	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
注意力障害	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
浮動性めまい	0	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (3.9)	1 (0.5)	7 (3.4)	3 (1.5)	11 (5.4)	1 (0.3)	9 (2.9)	5 (1.6)	15 (4.9)
体位性めまい	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
構語障害	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
味覚異常	0	0	3 (2.9)	3 (2.9)	0	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (2.0)	0	2 (0.7)	5 (1.6)	7 (2.3)
ジスキネジア	0	2 (2.0)	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)
ジストニア	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)	4 (2.0)	5 (2.5)	0	1 (0.3)	5 (1.6)	6 (2.0)
錐体外路障害	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
頭痛	4 (3.9)	7 (6.9)	0	11 (10.8)	7 (3.4)	10 (4.9)	3 (1.5)	20 (9.8)	11 (3.6)	17 (5.6)	3 (1.0)	31 (10.1)
過眠症	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (1.5)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (1.3)
感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
企図振戦	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)
口下顎ジストニア	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
パーキンソニズム	0	0	0	0	0	3 (1.5)	3 (1.5)	6 (2.9)	0	3 (1.0)	3 (1.0)	6 (2.0)
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
精神運動亢進	0	0	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)	0	3 (1.5)	2 (0.7)	1 (0.3)	0	3 (1.0)
安静時振戦	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
鎮静	0	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (3.9)	0	8 (3.9)	11 (5.4)	19 (9.3)	0	10 (3.3)	13 (4.2)	23 (7.5)
傾眠	0	9 (8.8)	11 (10.8)	20 (19.6)	1 (0.5)	24 (11.8)	25 (12.3)	50 (24.5)	1 (0.3)	33 (10.8)	36 (11.8)	70 (22.9)
振戦	0	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (4.9)	0	2 (1.0)	4 (2.0)	6 (2.9)	0	4 (1.3)	7 (2.3)	11 (3.6)
精神障害	4 (3.9)	11 (10.8)	4 (3.9)	19 (18.6)	23 (11.3)	23 (11.3)	8 (3.9)	54 (26.5)	27 (8.8)	34 (11.1)	12 (3.9)	73 (23.9)
異常行動	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
攻撃性	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.7)
激越	1 (1.0)	3 (2.9)	0	4 (3.9)	1 (0.5)	6 (2.9)	0	7 (3.4)	2 (0.7)	9 (2.9)	0	11 (3.6)
怒り	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
不安	3 (2.9)	3 (2.9)	0	6 (5.9)	4 (2.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	6 (2.9)	7 (2.3)	4 (1.3)	1 (0.3)	12 (3.9)
錯乱状態	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
妄想	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
うつ病	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)
高揚状態	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
恐怖	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
観念奔逸	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
幻聴	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
敵意	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
初期不眠症	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.7)
不眠症	3 (2.9)	3 (2.9)	2 (2.0)	8 (7.8)	10 (4.9)	8 (3.9)	1 (0.5)	19 (9.3)	13 (4.2)	11 (3.6)	3 (1.0)	27 (8.8)
言葉もれ	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
躁病	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
自信過剰	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
落ち着きのなさ	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (1.5)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (1.3)
統合失調症	1 (1.0)	4 (3.9)	3 (2.9)	8 (7.8)	7 (3.4)	7 (3.4)	1 (0.5)	15 (7.4)	8 (2.6)	11 (3.6)	4 (1.3)	23 (7.5)
睡眠障害	0	0	0	0	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	4 (2.0)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	4 (1.3)
ねごと	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
自殺念慮	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	4 (2.0)	1 (0.5)	0	5 (2.5)	5 (1.6)	1 (0.3)	0	6 (2.0)
早朝覚醒型不眠症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)

表 2.7.6.61-43 因果関係別有害事象の一覧（短期＋長期 18 歳以上含む）（続き）

有害事象名	プラセボ/アセナピン 2.5-5 mg BID群 n = 102				アセナピン 2.5-5 mg BID群 n = 204				合計 n = 306			
器官別大分類	Unlikely	Possible	Probable	合計	Unlikely	Possible	Probable	合計	Unlikely	Possible	Probable	合計
基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腎および尿路障害	0	2 (2.0)	0	2 (2.0)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	3 (1.0)	0	3 (1.0)
排尿困難	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
遺尿	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
血尿	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.5)	5 (2.5)	1 (0.3)	4 (1.3)	1 (0.3)	6 (2.0)
無月経	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)
乳房うっ滞	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
月経困難症	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.7)
不規則月経	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	2 (1.0)	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.9)	1 (1.0)	0	4 (3.9)	9 (4.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	11 (5.4)	12 (3.9)	2 (0.7)	1 (0.3)	15 (4.9)
咳嗽	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	2 (1.0)	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)
呼吸困難	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
鼻出血	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.7)
しゃっくり	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
口腔咽頭痛	2 (2.0)	1 (1.0)	0	3 (2.9)	3 (1.5)	0	0	3 (1.5)	5 (1.6)	1 (0.3)	0	6 (2.0)
呼吸障害	0	0	0	0	4 (2.0)	0	0	4 (2.0)	4 (1.3)	0	0	4 (1.3)
アレルギー性鼻炎	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
鼻漏	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
上気道うっ血	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	5 (4.9)	4 (2.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	7 (3.4)	6 (2.0)	4 (1.3)	2 (0.7)	12 (3.9)
ざ瘡	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	3 (1.5)	0	0	3 (1.5)	4 (1.3)	0	0	4 (1.3)
脱毛症	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
紅斑	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
多汗症	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)
そう痒症	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)
発疹	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)
血管障害	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)
低血圧	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)

Source: CSR Display 14.3-2.3.4.3

MedDRA ver. 16.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.1 を使用、（ ）内は下層語）

因果関係あり：Possible（関連の可能性あり）、Probable（おそらく関連あり）

因果関係なし：Unlikely（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

2.7.6.61.5.1 重篤な有害事象の叙述

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。

多臓器不全（被験者識別番号：100187）

施設：	0705	**年齢：**	15 歳
被験者識別番号：	100187	**性別：**	男性

治験薬への曝露：

割り付けられた投与群	開始日	中止日
5896：プラセボ	投与56日前 *	投与1日前 *
5897：アセナピン 2.5-5 mg BID	20[redacted]（Day 1）	投与129日後 *（Day 130）

事象の詳細：

15 歳の白人男性（体重 56.6 kg、身長 160 cm）は、14 歳時より妄想型統合失調症と診断されており、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に長期投与試験（P05897 試験）に登録された。治験薬は治験実施計画書に従って 5 mg BID に増量された。Day 131（ 投与130日後 * ）に被験者の母親は、被験者が 6 階の窓から飛び降りたと報告した。被験者は負傷のため Day 134（ 投与133日後 * ）に死亡した。剖検により報告された死因は、骨折及び内臓不全を伴う多臓器外傷（**多臓器不全**）であった。治験責任医師は、事故による死亡と判断した。被験者は Day 122（投与121日後*）に最後に施設に来院した時、及びそれ以前に自殺念慮を表明したことはなく、過去に自殺を企図したことはなかった。

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。

病歴（投与開始前の徴候及び症状を含む）：

統合失調症（妄想型）、14 歳の時に診断

重要な臨床検査値：該当せず

攻撃性（被験者識別番号：100134）

施設：	0103	**年齢：**	13 歳
被験者識別番号：	100134	**性別：**	男性

治験薬への曝露：

割り付けられた投与群	開始日	中止日
5896：2.5 mg BID	投与56日前 *	投与1日前 *
5897：アセナピン 2.5-5 mg BID	20[redacted]	投与84日後 *（治験 Day 85）

事象の詳細：

13 歳の白人男性（体重 55.3 kg、身長 167.3 cm）は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に長期投与試験（P05897 試験）に登録され、治験実施計画書に従ってアセナピン 5 mg BID に増量された。 投与82日後 * （Day 83）に、被験者は小児への性的虐待のため監禁された。同日に被験者は入院し、性的攻撃性（**攻撃性**）と診断された。Day 85 に、治験薬の投与は中止され、被験者は本有害事象のため治験への参加を中止した。重度の性的攻撃性は、Day 100、すなわち治験薬の最終投与の 15 日後に回復したとみなされた。

本事象発現時における最新の PANSS 総スコアは、Day 70 の 55 であった。P05897 試験のベースラインにおける PANSS 総スコアは 85 であった。

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。

病歴（投与開始前の徴候及び症状を含む）：

ADHD（5 歳時より）

反抗挑戦性障害（8 歳から 10 歳まで）

重要な臨床検査値：該当せず

不安（被験者識別番号：100332）

施設：	3871	**年齢：**	18 歳
被験者識別番号：	100332	**性別：**	女性

治験薬への曝露：

割り付けられた投与群	開始日	中止日
5896：プラセボ	投与55日前 *	投与1日前 *
5897： アセナピン 2.5-5 mg BID	20[redacted]	投与42日後 *（治験 Day 43）

事象の詳細：

18 歳の白人女性（体重 50.7 kg、161.0 cm）は、16 歳時より妄想型統合失調症と診断されていた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に長期投与試験（P05897 試験）に登録され、治験実施計画書に従って 5 mg BID に増量された。被験者は P05896 試験参加中に、重篤でない有害事象として中等度の不安を 投与46日前 * （P05896 試験 Day 10）から 投与18日後 *（P05897 試験 Day 19）まで発現していた。被験者はロラゼパムを 投与49日前 * （P05896 試験 Day 17）から 投与18日後 * （P05897 試験 Day 19）まで投与されていた。 投与19日後 * （P05897 試験 Day 20）に、被験者は中等度の不安の悪化（**不安**）を発現して入院した。被験者は現行の治験薬と併用薬であるロラゼパムのいずれにも反応しなかったと報告された。そこで、 投与19日後 * （Day 20）にジアゼパム 5 mg TID の経口投与が開始された。薬物スクリーニング検査の結果は陰性であった。 投与42日後 * （P05897 試験 Day 43）、被験者は治療が不奏功であったとの考えから治験参加への同意を撤回し、治験薬の最終投与を行った。不安の悪化は、治験薬の最終投与の 2 日後である 投与44日後 * までに改善しており、被験者はジアゼパムの投与を継続しながら退院した。本事象は、治験参加中止日において継続していた。

本事象発現時における最新の PANSS 総スコアは、 投与365日後 * （P05897 試験 Day 1）の 95 であった。

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、治験手順と関連ありと判断した。

病歴（投与開始前の徴候及び症状を含む）：

該当せず

重要な臨床検査値：

該当せず

激越（被験者識別番号：100345）

施設：	4004	**年齢：**	17 歳
被験者識別番号：	100345	**性別：**	女性

治験薬への曝露：

割り付けられた投与群	開始日	中止日
5896：アセナピン 2.5 mg BID	投与56日前 *	投与1日前 *
5897：アセナピン 2.5-5 mg BID	20[redacted]（Day 1）	投与154日後 *（Day 155）

事象の詳細：

17 歳の白人女性（体重 84.0 kg、身長 154.0 cm）は、16 歳時より解体型統合失調症と診断されており、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に長期投与試験（P05897 試験）に登録され、治験実施計画書に従って増量された。 投与146日後 *（Day 147）に、被験者は法定後見人と共に病院を訪れ、中等度の**激越**と気分不良を訴えた。理学的検査で特に問題はみられなかった。被験者は 投与146日後 * から 投与152日後 * まで（Day 147 から Day 153 まで）、さらに 投与154日後 * から 投与176日後 * まで（Day 155 から Day 177 まで）入院した。入院 1 日目より、激越に対しハロペリドール 0.5 mL TID、カルバマゼピン 300 mg BID、ジアゼパム 10 mg TID の投与が開始された。治験薬の投与は、2 度目の入院日である 投与154日後 * （Day 155）に中止された。被験者の激越は改善し、投与162日後 *（Day 163）に回復したと報告された。 投与176日後 * （Day 177）、被験者は両エピソードに対し精神運動性激越状態、統合失調症の診断を受けて退院した。被験者は、本有害事象のため治験への参加を中止した。

本事象発現時における最新の PANSS 総スコアは、 投与126日後 *（Day 127）の 91 であった。P05897 試験のベースラインにおける PANSS 総スコアは 100 であった。

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、治験手順とは関連なしと判断した。

病歴（投与開始前の徴候及び症状を含む）：

該当せず

重要な臨床検査値：

該当せず

攻撃性、不安（被験者識別番号：100127）

施設：	8202	**年齢：**	17 歳
被験者識別番号：	100127	**性別：**	男性

治験薬への曝露：

割り付けられた投与群	開始日	中止日
5896：プラセボ	投与57日前 *	投与1日前 *
5897：アセナピン 2.5-5 mg BID	20[redacted]/[redacted]/[redacted]（Day 1）	投与146日後 *（Day 147）

事象の詳細：

17 歳のアジア人男性（体重 67.5 kg、身長 176.5 cm）は、16 歳時より妄想型統合失調症と診断されており、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に長期投与試験（P05897 試験）に登録された。治験薬の用量は治験実施計画書に従って 5 mg BID に増量された。Day 17 に、重篤でない有害事象である不眠症のため、治験薬は 2.5 mg BID に減量された。被験者は、Day 24 から Day 28 まで重篤な有害事象として**不安**、Day 123 から Day 125 まで重篤でない有害事象として自殺念慮、Day 135 と Day 143 にそれぞれ重篤な有害事象として攻撃的行動（**攻撃性**）と重篤でない有害事象として眼球回転発作（いずれも発現日に回復）を発現した。重篤な有害事象である攻撃性のため、Day 135 に治験薬は 5 mg BID に増量された。Day 146 に、被験者は 2 度目の重篤でない有害事象である攻撃性（攻撃的行動）を発現した。被験者は本有害事象のため治験への参加を中止した；治験薬の最終投与日は Day 147 であった。

被験者は Day 1（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に治験薬の投与を開始した。治験実施計画書に従って 5 mg BID に増量された後、Day 17 に重篤でない有害事象である不眠症のため用量は 2.5 mg BID に減量された。Day 24（投与23日後 * ）に、被験者は重篤な有害事象として不安を発現した；本エピソードの重症度は軽度であったが、被験者は入院を必要とした。被験者は Day 25（ 投与24日後 * ）にジアゼパム 5 mg BID を投与され、この用量は Day 26 から Day 41 まで 5 mg TID に増量された。Day 28（ 投与27日後 * ）に被験者は本事象から回復し、退院した。Day 123（ 投与122日後 * ）に、軽度の重篤でない有害事象として自殺念慮が報告され、Day 125（投与124日後 * ）に回復した。これは Day 126（ 投与125日後 * ）に実施された C-SSRS、及び同日に実施された CDRS-R（CDRS-R 総スコア = 41、自殺念慮スコア = 2）において、死にたいと願う思い（「彼は一度死にたいと願った」と記述された）として記録された。この来院時の PANSS 総スコアは 79 であった。向精神薬としてロラゼパム、ジアゼパム、クロナゼパムが併用投与されていた。注意すべきこととして、被験者は自殺念慮又は自殺行動の既往歴を否定しており、P05896 試験への参加中に実施された C-SSRS 評価において、自殺念慮は認められなかった；さらに、長期投与試験（P05897 試験）において Day 123 より以前に実施された C-SSRS 評価で自殺念慮又は自殺行動は報告されなかった。

Day 135（ 投与134日後 * ）に被験者は、怒りにかられてマイクロストーブを投げ、攻撃的行動の軽度エピソードのため再び入院した。被験者の主治医は、Day 128（ 投与127日後 * ）から被験者の抑うつ状態が悪化しており、身体的妄想及び自殺念慮（非特異的かつ不連続性）があったと報告した（有害事象としては報告されず、その後の C-SSRS 評価においても報告されなかった）。夕方の投与時に、治験薬の用量は 5 mg BID に増量された。被験者の攻撃性は病院到着後に鎮静し、入院中に被験者はいかなる攻撃性も示さなかった。退院が計画されたが、被験者は Day 143（ 投与142日後 * ）に眼球回転発作の軽度エピソードを発現し、入院を継続した。ベンズトロピン 1.0 mg BID が投与され、重篤でない有害事象としての眼球回転発作は同日に鎮静した。

入院中であった Day 146（ 投与145日後 * ）に、被験者は再び攻撃的行動の軽度エピソードを発現し、訪問中の母親及び姉妹と口論した後、手で壁を叩き、カートを投げた。被験者はロラゼパムの筋注により治療され、攻撃的行動は 15 分以内におさまった。翌日の Day 147（ 投与146日後 * ）に治験薬の投与は中止され、被験者は治療不奏功のため治験への参加を中止した。PANSS 総スコアは 85 であった。（参考として、P05896 試験のベースラインにおける PANSS 総スコアは 95 であった。）

治験参加中止後、被験者はアリピプラゾール及びジバルプロエクスによる治療を開始した。被験者は Day 148（投与177日後 *）に退院した。

治験薬との関連性：

治験責任医師は、重篤な有害事象である不安を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。

治験責任医師は、重篤でない有害事象である自殺念慮を治験薬とおそらく関連なしと判断した。

治験責任医師は、重篤な有害事象である攻撃性（発現日：Day 135）を治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。

治験責任医師は、重篤でない有害事象である眼球回転発作を治験薬とおそらく関連ありと判断した；本事象は緊密監視事象（CME）と判断される。

治験責任医師は、重篤でない有害事象である攻撃性（発現日：Day 146）を治験薬と関連の可能性ありと判断した；本事象のため治験参加は中止された。

病歴（投与開始前の徴候及び症状を含む）：

統合失調症（妄想型）、16 歳時より診断されていた

重要な臨床検査値：該当せず