2.7.6.62 P06238 試験【5.3.5.2-01】

治験の表題	残遺型、多剤併用、多量投与、治療抵抗性統合失調症患者を対象とした アセナピン舌下錠の長期投与試験（第 III 相）
治験依頼者	MSD 及び Meiji Seika ファルマ
治験責任医師名	[redacted]を含む全 37 名
実施医療機関	[redacted]を含む全 34 施設（被験者の登録：34 施設） 実施国：日本
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＞

残遺型、多剤併用、多量投与、治療抵抗性、又は高齢の統合失調症患者に対するアセナピン舌下錠の長期投与時の安全性及び忍容性を検討する。

＜副次目的＞

残遺型、多剤併用、多量投与、治療抵抗性、又は高齢の統合失調症患者に対するアセナピン舌下錠の長期投与時の有効性を検討する。

治験方法

本治験は統合失調症患者に対するアセナピンの、固定用量後の可変用量、非盲検、多施設共同、長期投与試験であった。残遺型、多剤併用、多量投与、治療抵抗性又は高齢の統合失調症患者を対象とした。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時

目標被験者数を 160、そのうち高齢者（65 歳以上）の被験者数を 20 ~ 30 名を目標として設定した。

解析時

- スクリーニング期登録被験者数：173 名
- 安全性解析対象被験者数： All subjects treated（AST）集団として 157 名
- 有効性解析対象被験者数： Full analysis set（FAS）集団として 153 名

被験者数の設定根拠

ある有害事象の真の発現率を 5%としたときに、95%の確率で 1 例以上に当該有害事象が認められるためには 60 名が必要である。そのうち、高齢者（65 歳以上）の被験者数を 20 ~ 30 名を目標として設定した。

ただし、1 年以上治験薬を投与した被験者を確保するため、当初の目標被験者数 60 名に 100 名を追加し、160 名と設定した。

対象及び主要な選択・除外基準

＜対象患者＞

統合失調症患者

＜選択基準＞

以下の全ての基準に該当する患者を本治験の対象とした。

1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者
2) 性別は問わない。ただし、女性の場合、現在妊娠の可能性のない（避妊術を行った、又は最終月経から少なくとも 1 年以上経過）患者、又は妊娠・授乳中ではなく、医学的に適切な避妊法を実施できる患者（医学的に適切な避妊法とは、殺精子剤の付加を問わずコンドーム（男性用／女性用）、ペッサリー、殺精子剤付き子宮頸管キャップ、子宮内避妊器具（医学的処方下、挿入、銅付加型、ホルモン放出型）、経口避妊薬、断種手術（子宮摘出、卵管結紮術等）。
3) 入院患者又は外来患者
4) 以下の基準を 1 つ以上満たす患者
   (1) 統合失調症の病型が残遺型（295.60）の患者
   (2) ベースラインの 1 ヶ月以上前から、抗精神病薬 3 剤以上の併用で治療している患者
   (3) ベースラインの 1 ヶ月以上前から、ハロペリドール換算 18 mg/日（クロルプロマジン換算 900 mg/日）を超える投与量で治療している患者
   (4) 治療抵抗性の統合失調症患者
      次の基準のいずれかに該当する患者
      (a) 少なくとも 2 種類の非定型抗精神病薬の投与量がクロルプロマジン換算 600 mg/日（ハロペリドール換算 12 mg/日）以上に相当する量で 4 週間以上の治療を受け、いずれにも有意な症状の軽減がない
      (b) ベースライン前 12 週間以内にクロザピンを服薬している
   (5) ベースラインで、陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS）サブスケール陽性症状尺度 7 項目（妄想、概念の統合障害、幻覚による行動、興奮、誇大性、猜疑心／迫害感、敵意）のうち、いずれかの項目で 3（軽度）以上の 65 歳以上の患者
5) ベースラインで、Clinical Global Impressions - severity of illness（CGI-S）が 4 点（中等度）以上の患者
6) 治験責任（分担）医師により本治験の内容の説明を受けたのち、スクリーニングの評価を含む本治験の検査・観察項目の実施に先立ち、文書による同意が取得できる患者

＜除外基準＞

以下の基準に 1 つでも該当する患者は、本治験には組み入れなかった。

1) 治験責任（分担）医師が、安全性及び有効性評価に影響があると判断するコントロール不良で不安定な、かつ臨床的に重要な医学的状態（腎、内分泌、肝、呼吸器、心臓血管、血液、免疫、脳血管系等の疾患又は悪性疾患）を有する患者
2) スクリーニング時の臨床検査値、バイタルサイン、身体検査所見又は心電図で、治験責任（分担）医師が、安全性、忍容性及び有効性評価に影響がある、あるいは治験完了に影響があると判断する臨床的に問題となる所見が認められた患者
3) スクリーニング時の妊娠検査が陽性、あるいは治験期間中に妊娠を希望する患者
4) 幼年期（12 歳以下）以降にてんかん発作がある患者
5) 悪性症候群の既往歴がある患者
6) 向精神薬に対する薬物アレルギーの既往歴がある患者
7) 閉塞隅角緑内障の既往歴又は合併症がある患者
8) パーキンソン病の患者
9) 統合失調症の病型が統合失調感情障害（295.70）、統合失調症様障害（295.40）の患者
10) 統合失調症以外に I 軸の精神疾患を有する患者で主診断が統合失調症以外の患者

11) 境界性パーソナリティ障害の患者
12) 精神遅滞又は脳器質障害の患者
13) 現在（過去 6 ヶ月以内）Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision（DSM-IV-TR）診断基準による物質乱用あるいは物質依存の患者（ニコチン依存は登録可能とする）
14) スクリーニング時の薬物検査／アルコール検査が陽性であった患者（薬物及びアルコール乱用の可能性を否定できる場合は組入れ可能とした）
15) 自己あるいは他人を傷つける差し迫った危険性があると治験責任（分担）医師が判断した患者
16) 物質誘発性精神病性障害あるいは物質乱用によると考えられる行動障害を有する患者
17) 同意取得時に措置入院している患者
18) 同意取得前 12 週間以内に他の治験に参加し治験薬が投与された患者
19) 過去にアセナピンが投与された患者
20) 治験責任（分担）医師により治験参加が不適切であると判断された患者
21) 依頼者又は実施医療機関の職員で本治験に直接関与している者、又はその家族

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

被験薬、製造番号
・アセナピン舌下錠 5 mg：ロット番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]
・アセナピン舌下錠 10 mg：ロット番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]

剤型及び含量
・アセナピン 5 mg 舌下錠：アセナピン 5 mg を含む白色の舌下錠
・アセナピン 10 mg 舌下錠：アセナピン 10 mg を含む白色の舌下錠

投与量、投与方法

被験者は、開始後 1 週間はアセナピン舌下錠 5 mg を、それ以降はアセナピン舌下錠 5 mg 又は 10 mg を、水なしで舌下に置き、飲み込まずに朝・夕 1 日 2 回服薬した（午前・午後の各 8 時頃）

治療期間

52 週間

対照薬、用量及び投与方法、製造番号：

該当なし

評価基準

安全性：

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

有効性：
・有効性評価項目：PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量
・その他の有効性評価項目：PANSS サブスケール（陽性症状、陰性症状、総合精神病理）及び PANSS Marder 因子（陽性症状、陰性症状、思考解体、敵意／興奮、不安／抑うつ）のベース

ラインからの変化量、PANSS レスポンダー率、CGI-S 及び Clinical Global Impressions - global improvement（CGI-I）

統計手法

安全性

・主解析：体重増加、Body Mass Index、錐体外路症状、HbA1c、空腹時血糖、インスリン及びプロラクチンの要約統計量を示した

・その他の安全性評価項目：有害事象、身体学的検査所見、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、体重、腹囲、心電図所見、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）、DIEPSS 及び抗パーキンソン病薬の使用を要約した。全ての（重篤な）有害事象、既往歴及び精神医学的病歴を、ICH 国際医薬用語集日本語版（Medical Dictionary for Regulatory Activities/J; MedDRA/J）ver.17.1 を用いてコード化した

有効性

・主解析：評価時点ごとの PANSS 合計スコアのベースライン時からの変化量を算出した

・その他の有効性評価項目の解析：副次評価項目（PANSS サブスケール及び PANSS Marder 因子のベースラインからの変化量、PANSS レスポンダー率、CGI-S 及び CGI-I）を解析した

要約-結論

2.7.6.62.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.62-1 に示した。

同意取得した 173 名を登録し、166 名をスクリーニング検査した。治験薬投与前に脱落した 9 名を除き、157 名の被験者に治験薬を投与した。このうち、試験を完了したのは 79 名、中止したのは 78 名であった。中止理由は、有害事象が 37 名、同意撤回が 31 名、効果不十分が 7 名、追跡不能が 2 名、その他が 1 名であった。

表 2.7.6.62-1 被験者の内訳

	アセナピン 5-10 mg/BID
同意取得被験者数	173
スクリーニング被験者数	165
投与前脱落被験者数	8
治験薬投与被験者 a)	157
AST 集団 a)	157
FAS 集団 b)	153
中止 c)	78 (49.7%)
同意撤回 c)	31 (19.7%)
有害事象／重篤な有害事象 c)	37 (23.6%)
効果不十分 c)	7 (4.5%)
追跡不能 c)	2 (1.3%)
その他 c)	1 (0.6%)
完了 c)	79 (50.3%)

Source: CSR 図 10.1-1、表 10.1-1

a) 治験薬投与被験者のうち、治験薬を 1 回以上服薬した被験者

b) 治験薬投与被験者のうち、治験薬を 1 回以上服薬し、ベースライン時以降に PANSS の評価を 1 回以上実施した被験者

c) 括弧内は AST 集団を母数とした割合を示した

逸脱の内容は、1)併用薬・併用療法違反、2)用法用量違反に分類した。逸脱として、12 名 12 件が報告された。AST 集団から除外された被験者はいなかった。

有効性評価解析の対象とした FAS 集団から除外した被験者の一覧を、表 2.7.6.62-2 に示した。治験薬投与後の有効な PANSS 評価は投与 3 日以内に取得したものとしたため、治療薬投与後の PANSS 評価結果が投与 4 日後以降の 1 時点のみであった被験者 4 名を、FAS 集団から除外した。

表 2.7.6.62-2 FAS 集団から除外した被験者の一覧

除外理由	被験者識別番号	FAS 集団	AST 集団
		採用／不採用	採用／不採用
治験薬投与後の PANSS の測定が投与 4 日後の 1 回のみ測定	B12003	不採用	採用
治験薬投与後の PANSS の測定が投与 4 日後の 1 回のみ測定	B20006	不採用	採用
治験薬投与後の PANSS の測定が投与 5 日後の 1 回のみ測定	B29002	不採用	採用
治験薬投与後の PANSS の測定が投与 5 日後の 1 回のみ測定	B35001	不採用	採用

Source: CSR 表 11.1-1

2.7.6.62.2 人口統計学的特性

AST 集団の 157 名の人口統計学的特性を表 2.7.6.62-3 に示した。

AST 集団の被験者は、男性 51.6%、女性 48.4%名だった。統合失調症の病型では、残遺型が 51.0%であり、最も多かった。その他の病型では、妄想型が 29.3%、解体型が 12.7%、緊張型が 0.0%、鑑別不能型が 7.0%だった。高齢者（65 歳以上）は 33.8%だった。年齢の中央値は 57.0 歳だった。

表 2.7.6.62-3 人口統計学的特性（AST 集団）

		アセナピン 5-10mg BID (N=157)
性別	男性	81 (51.6%)
	女性	76 (48.4%)
年齢	20歳～30歳未満	4 (2.5%)
	30歳～40歳未満	16 (10.2%)
	40歳～50歳未満	36 (22.9%)
	50歳～60歳未満	32 (20.4%)
	60歳～65歳未満	16 (10.2%)
	65歳以上	53 (33.8%)
	度数	157
	平均値	56.37
	標準偏差	14.17
	中央値	57.00
	25%点, 75%点	45.00, 68.00
	最小値, 最大値	21.00, 85.00
体重 (kg)	度数	157
	平均値	59.45
	標準偏差	13.76
	中央値	57.80
	25%点, 75%点	49.00, 68.00
	最小値, 最大値	36.00, 105.20
BMI (kg/m2)	度数	157
	平均値	23.04
	標準偏差	4.37
	中央値	22.50
	25%点, 75%点	19.80, 25.40
	最小値, 最大値	15.30, 36.40
人種	アジア人	157 (100.0%)
糖尿病の家族歴の有無	あり	18 (11.5%)
	なし	83 (52.9%)
	不明	56 (35.7%)
冠動脈疾患の家族歴の有無	あり	7 (4.5%)
	なし	94 (59.9%)
	不明	56 (35.7%)
合併症の有無	あり	5 (3.2%)
	なし	152 (96.8%)
併用薬の有無	あり	157 (100.0%)
ロラゼパム併用の有無	あり	39 (24.8%)
	なし	118 (75.2%)
統合失調症の病型	妄想型 (DSM-IV-TR 295.30)	46 (29.3%)
	解体型 (DSM-IV-TR 295.10)	20 (12.7%)
	緊張型 (DSM-IV-TR 295.20)	0 (0.0%)
	鑑別不能型 (DSM-IV-TR 295.90)	11 (7.0%)
	残遺型(DSM-IV-TR 295.60)	80 (51.0%)
統合失調症の発現年齢	20歳未満	32 (20.4%)
	20歳～40歳未満	96 (61.1%)
	40歳以上	29 (18.5%)
	度数	157
	平均値	28.78
	標準偏差	12.69
	中央値	25.00
	25%点, 75%点	20.00, 32.00
	最小値, 最大値	10.00, 75.00
罹病期間	5年未満	9 (5.7%)
	5年～10年未満	12 (7.6%)
	10年～20年未満	24 (15.3%)
	20年以上	112 (71.3%)
現在のエピソード期間	.	3 (1.9%)
	2週間未満	5 (3.2%)
	2週間以上1ヶ月未満	3 (1.9%)
	1ヶ月以上2ヶ月未満	4 (2.5%)
	2ヶ月以上	142 (90.4%)

表 2.7.6.62-3 人口統計学的特性（AST 集団）（続き）

		アセナピン 5-10mg BID (N=157)
過去の統合失調症エピソード数(入院を伴う)	なし	9 (5.7%)
	1回	17 (10.8%)
	2-3回	32 (20.4%)
	4回以上	80 (51.0%)
	不明	19 (12.1%)
過去の統合失調症エピソード数(入院を伴わない)	なし	21 (13.4%)
	1回	4 (2.5%)
	2-3回	8 (5.1%)
	4回以上	24 (15.3%)
	不明	100 (63.7%)
過去1年以内の統合失調症による入院歴	なし	90 (57.3%)
	1回	52 (33.1%)
	2-3回	15 (9.6%)
自殺企図歴	あり	31 (19.7%)
	なし	115 (73.2%)
	不明	11 (7.0%)
その他のⅠ軸又はⅡ軸の病歴の有無(現在及び過去)	あり	8 (5.1%)
	なし	149 (94.9%)
縦断的経過の分類(大分類)	.	53 (33.8%)
	該当なし、初発から1年未満	0 (0.0%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの	94 (59.9%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴わないもの	4 (2.5%)
	他の又は特定不能の型	6 (3.8%)
縦断的経過の分類(小分類)	.	53 (33.8%)
	該当なし、初発から1年未満	0 (0.0%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの(顕著な陰性症状あり)	59 (37.6%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの(顕著な陰性症状なし)	35 (22.3%)
	挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴わないもの	4 (2.5%)
	他の又は特定不能の型	6 (3.8%)
最終学歴	小学校	4 (2.5%)
	中学校/高校	127 (80.9%)
	短大・大学卒業以上	26 (16.6%)
アルコール摂取(過去1ヶ月以内)	全くない	148 (94.3%)
	飲酒量 1/週未満	5 (3.2%)
	飲酒量 1～6/週	4 (2.5%)
アルコール摂取(過去6ヶ月以内)	全くない	147 (93.6%)
	飲酒量 1/週未満	5 (3.2%)
	飲酒量 1～6/週	5 (3.2%)
喫煙歴(過去1ヶ月以内)	全くない	117 (74.5%)
	1日1箱未満	25 (15.9%)
	1日1～2箱	10 (6.4%)
	1日2箱より多い	5 (3.2%)
喫煙歴(過去6ヶ月以内)	全くない	115 (73.2%)
	1日1箱未満	27 (17.2%)
	1日1～2箱	11 (7.0%)
	1日2箱より多い	4 (2.5%)
PANSS合計スコア	度数	157
	平均値	89.99
	標準偏差	18.31
	中央値	88.00
	25%点, 75%点	77.00, 101.00
	最小値, 最大値	38.00, 138.00

Source: CSR 表 12.1-1

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

部分集団解析に該当する被験者数を表 2.7.6.62-4 に示した。

多剤併用は、3 種類以上の抗精神病薬を服薬している場合とした。多剤併用の被験者は、22.9%だった。

多量投与は、18 mg/日を超えるハロペリドール、900 mg/日を超えるクロルプロマジン又はそれに相当する用量の薬剤を、ベースラインの 1 ヵ月以上前から服薬している場合とした。多量投与の被験者は 43.9%だった。

また、治療抵抗性は、少なくとも 2 種類の非定型抗精神病薬のクロルプロマジン換算 600 mg/日（ハロペリドール換算 12 mg/日）以上に相当する投与量で 4 週間以上の治療を受け、いずれでも症状の軽減がない場合又はベースライン前 12 週間以内にクロザピンを服薬している場合とした。治療抵抗性の被験者は 22.3%だった。

高齢者は 65 歳以上の被験者とした。高齢者の被験者は 33.8%だった。

表 2.7.6.62-4 部分解析集団に該当する被験者数（AST 集団）

		アセナピン 5-10mg BID (N=157)
統合失調症の病型が残遺型	該当	80 (51.0%)
	該当しない	77 (49.0%)
抗精神病薬多剤併用で治療している	該当	36 (22.9%)
	該当しない	121 (77.1%)
多量の抗精神病薬で治療している	該当	69 (43.9%)
	該当しない	88 (56.1%)
治療抵抗性	該当	35 (22.3%)
	該当しない	122 (77.7%)
高齢者（65 歳以上）	該当	53 (33.8%)
	該当しない	104 (66.2%)

Source: CSR 表 12.1-2

治験薬への曝露状況

治験薬の服薬状況を表 2.7.6.62-5、曝露期間を表 2.7.6.62-6 に示した。服薬率は、150 名/157 名（95.5%）で 75%以上だった。治験薬を 300 日以上服薬した被験者の割合は 51.6%（81 名/157 名）だった。

表 2.7.6.62-5 治験薬の服薬状況（AST 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID (N=157)
服薬状況	75%以上	150 (95.5%)
	75%未満	7 (4.5%)

Source: CSR 表 12.1-4

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

表 2.7.6.62-6 治験薬の曝露期間（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID (N=157)
1 日以上	157 (100.0%)
2 週間（14 日）以上	141 (89.8%)
4 週間（28 日）以上	130 (82.8%)
6 週間（42 日）以上	119 (75.8%)
8 週間（56 日）以上	118 (75.2%)
12 週間（84 日）以上	113 (72.0%)
4 ヶ月（120 日）以上	104 (66.2%)
6 ヶ月（180 日）以上	94 (59.9%)
8 ヶ月（240 日）以上	84 (53.5%)
10 ヶ月（300 日）以上	81 (51.6%)
1 年（365 日）以上	14 (8.9%)

Source: CSR 表 12.1-5
該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数/評価対象被験者数×100

アセナピンの服薬量について、1 日平均服薬用量を表 2.7.6.62-7 に、可変用量期のアセナピン各用量の選択被験者数を表 2.7.6.62-8 に示した。部分集団での可変用量期のアセナピン各用量の選択被験者数及び割合を表 2.7.6.62-9 に示した。

1 日平均服薬用量（平均値）は 11.36 mg で、最終服薬用量及び最頻服薬用量として 5 mg を服薬した被験者割合が高く、それぞれ 73.9%及び 85.4%だった。

1 日平均服薬用量（平均値）は、残遺型該当者 10.59 mg、多剤併用該当者 11.31 mg、多量投与該当者 12.33 mg、治療抵抗性該当者 12.59 mg、高齢該当者 11.18 mg だった。最終服薬用量及び最頻服薬用量は、いずれの部分集団でも 5 mg を服薬した被験者割合が高かった。

表 2.7.6.62-7 アセナピン 1 日平均服薬用量（AST 集団）

		アセナピン 5−10mg BID (N=157)
1日平均服薬用量	度数	157
	平均値	11.36
	標準偏差	3.32
	中央値	9.99
	25%点, 75%点	9.88, 11.62
	最小値, 最大値	5.00, 19.79

Source: CSR 表 12.1-7
数値は、度数を除き、1 日あたりのアセナピン服薬量（mg）を示す

表 2.7.6.62-8 可変用量期のアセナピン各用量の選択被験者数（AST 集団）

		アセナピン 5−10mg BID (N=157)
最終の服薬用量	5mg	116 (73.9%)
	10mg	41 (26.1%)
服薬用量の経過	5mg	109 (69.4%)
	5mg→10mg	41 (26.1%)
	5mg→10mg→5mg	7 (4.5%)
最頻の服薬用量	5mg	134 (85.4%)
	10mg	23 (14.6%)

Source: CSR 表 12.1-8

1 回の服薬あたりのアセナピン各用量を選択した被験者数及び割合（%）

表 2.7.6.62-9 可変用量期のアセナピン各用量の選択被験者数（部分集団、AST 集団）

		残遺型の患者		多剤併用の患者		多量投与の患者		治療抵抗性患者		高齢者患者	
		該当 (N=80)	該当しない (N=77)	該当 (N=36)	該当しない (N=121)	該当 (N=69)	該当しない (N=88)	該当 (N=35)	該当しない (N=122)	該当 (N=53)	該当しない (N=104)
最終の服薬用量	5mg	65 (81.3%)	51 (66.2%)	27 (75.0%)	89 (73.6%)	43 (62.3%)	73 (83.0%)	21 (60.0%)	95 (77.9%)	40 (75.5%)	76 (73.1%)
	10mg	15 (18.8%)	26 (33.8%)	9 (25.0%)	32 (26.4%)	26 (37.7%)	15 (17.0%)	14 (40.0%)	27 (22.1%)	13 (24.5%)	28 (26.9%)
服薬用量の経過	5mg	64 (80.0%)	45 (58.4%)	23 (63.9%)	86 (71.1%)	38 (55.1%)	71 (80.7%)	19 (54.3%)	90 (73.8%)	38 (71.7%)	71 (68.3%)
	5mg→10mg	15 (18.8%)	26 (33.8%)	9 (25.0%)	32 (26.4%)	26 (37.7%)	15 (17.0%)	14 (40.0%)	27 (22.1%)	13 (24.5%)	28 (26.9%)
	5mg→10mg→5mg	1 (1.3%)	6 (7.8%)	4 (11.1%)	3 (2.5%)	5 (7.2%)	2 (2.3%)	2 (5.7%)	5 (4.1%)	2 (3.8%)	5 (4.8%)
最頻の服薬用量	5mg	74 (92.5%)	60 (77.9%)	31 (86.1%)	103 (85.1%)	53 (76.8%)	81 (92.0%)	26 (74.3%)	108 (88.5%)	46 (86.8%)	88 (84.6%)
	10mg	6 (7.5%)	17 (22.1%)	5 (13.9%)	18 (14.9%)	16 (23.2%)	7 (8.0%)	9 (25.7%)	14 (11.5%)	7 (13.2%)	16 (15.4%)

Source: CSR 表 12.1-10

1 回の服薬あたりのアセナピン各用量を選択した被験者数及び割合（%）

併用薬

併用薬の有無及び 10%以上の被験者に併用された薬剤を表 2.7.6.62-10 に示した。全被験者が何らかの薬剤を併用しており、精神抑制薬、便秘薬、胃酸関連疾患用薬の併用率が高かった。

表 2.7.6.62-10 併用薬の有無及び 10%以上の被験者に併用された薬剤；ATC 分類（AST 集団）

併用薬の有無	アセナピン 5-10 mg BID (N=157) 被験者数	使用率(%)
なし	0	0.0
あり	157	100.0
A02 胃酸関連疾患用薬		
Magnesium oxide	61	38.9
A04 鎮吐薬と制癌吐薬		
Promethazine hydrochloride	17	10.8
A06 便秘薬		
Sennoside a+b calcium	72	45.9
Sodium picosulfate	61	38.9
Glycerol	20	12.7
A11 ビタミン		
Pantethine	20	12.7
J07 ワクチン		
Influenza vaccine	53	33.8
M01 抗炎症及び抗リウマチ製剤		
Ketoprofen	21	13.4
Loxoprofen sodium	27	17.2
N02 鎮痛薬		
Pa	25	15.9
Paracetamol	22	14.0
N03 抗てんかん薬		
Lorazepam	39	24.8
Valproate sodium	32	20.4
N04 抗パーキンソン薬		
Biperiden	17	10.8
Biperiden hydrochloride	44	28.0
Trihexyphenidyl hydrochloride	18	11.5
N05 精神抑制薬		
Blonanserin	22	14.0
Olanzapine	51	32.5
Quetiapine fumarate	21	13.4
Lithium carbonate	16	10.2
Aripiprazole	29	18.5
Paliperidone	21	13.4
Risperidone	75	47.8
Brotizolam	56	35.7
Flunitrazepam	64	40.8
Nitrazepam	41	26.1
Zopiclone	25	15.9

Source: CSR 表 12.1-3
該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数/評価対象被験者数×100
薬剤は WHO Drug dictionary でコーディングした

2.7.6.62.3 有効性の評価

有効性解析対象として、FAS 集団を用いた。FAS 集団は、1 回以上の治験薬投与を受け、ベースライン及び治験薬投与後に PANSS を少なくとも 1 回以上測定された全ての被験者を含めた集団とした。

2.7.6.62.3.1 有効性解析対象集団

治験薬を投与した 157 名のうち、153 名を FAS 集団に採用し、4 名を不採用とした。

2.7.6.62.3.2 主要評価項目

主要評価項目である PANSS 合計スコアの各評価時点の要約統計量を表 2.7.6.62-11 に、ベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.62-12 に示した。

ベースラインの PANSS 合計スコア（平均値 ± 標準誤差）は 90.20 ± 1.50 だった。PANSS 合計スコアベースラインからの変化量（平均値 ± 標準誤差）は、Week 52 で-11.08 ± 1.36、最終評価時点で -5.48 ± 1.08 であった。

表 2.7.6.62-11 PANSS 合計スコアの各評価時点の要約統計量（FAS 集団）

スコア		アセナピン 5-10mg BID (N=153)
Baseline	度数	153
	平均値	90.20
	標準偏差	18.50
	標準誤差	1.50
	中央値	89.00
	25%点, 75%点	77.00, 102.00
	最小値, 最大値	38.00, 138.00
Week1	度数	152
	平均値	88.74
	標準偏差	18.66
	標準誤差	1.51
	中央値	88.50
	25%点, 75%点	75.00, 101.50
	最小値, 最大値	38.00, 136.00
Week2	度数	142
	平均値	87.40
	標準偏差	19.15
	標準誤差	1.61
	中央値	88.00
	25%点, 75%点	73.00, 100.00
	最小値, 最大値	38.00, 131.00
Week4	度数	134
	平均値	85.79
	標準偏差	19.83
	標準誤差	1.71
	中央値	87.50
	25%点, 75%点	70.00, 98.00
	最小値, 最大値	38.00, 125.00
Week6	度数	120
	平均値	85.98
	標準偏差	20.00
	標準誤差	1.83
	中央値	87.00
	25%点, 75%点	68.50, 98.50
	最小値, 最大値	38.00, 130.00
Week8	度数	118
	平均値	85.23
	標準偏差	20.02
	標準誤差	1.84
	中央値	88.00
	25%点, 75%点	66.00, 100.00
	最小値, 最大値	38.00, 125.00
Week12	度数	113
	平均値	83.61
	標準偏差	20.53
	標準誤差	1.93
	中央値	86.00
	25%点, 75%点	67.00, 98.00
	最小値, 最大値	38.00, 124.00
Week16	度数	108
	平均値	83.01
	標準偏差	20.45
	標準誤差	1.97
	中央値	84.00
	25%点, 75%点	65.00, 97.50
	最小値, 最大値	39.00, 126.00
Week24	度数	97
	平均値	82.79
	標準偏差	20.54
	標準誤差	2.09
	中央値	84.00
	25%点, 75%点	66.00, 95.00
	最小値, 最大値	43.00, 127.00
Week32	度数	86
	平均値	82.53
	標準偏差	21.93
	標準誤差	2.36
	中央値	82.00
	25%点, 75%点	64.00, 97.00
	最小値, 最大値	42.00, 140.00
Week40	度数	83
	平均値	80.49
	標準偏差	20.67
	標準誤差	2.27
	中央値	82.00
	25%点, 75%点	63.00, 93.00
	最小値, 最大値	40.00, 124.00
Week52	度数	79
	平均値	80.82
	標準偏差	21.31
	標準誤差	2.40
	中央値	82.00
	25%点, 75%点	63.00, 95.00
	最小値, 最大値	38.00, 130.00
Endpoint	度数	153
	平均値	84.72
	標準偏差	21.66
	標準誤差	1.75
	中央値	86.00
	25%点, 75%点	67.00, 98.00
	最小値, 最大値	38.00, 154.00

Source: CSR 表 14.2-1
Endpoint は最終評価時点を示す

表 2.7.6.62-12 PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量の要約統計量（FAS 集団）

変化量		アセナピン 5-10mg BID (N=153)
Week1	度数	152
	平均値	-1.36
	標準偏差	4.39
	標準誤差	0.36
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-3.00, 0.00
	最小値, 最大値	-22.00, 13.00
Week2	度数	142
	平均値	-3.13
	標準偏差	6.41
	標準誤差	0.54
	中央値	-1.00
	25%点, 75%点	-6.00, 0.00
	最小値, 最大値	-32.00, 12.00
Week4	度数	134
	平均値	-4.48
	標準偏差	7.62
	標準誤差	0.66
	中央値	-2.00
	25%点, 75%点	-8.00, 0.00
	最小値, 最大値	-32.00, 16.00
Week6	度数	120
	平均値	-3.99
	標準偏差	9.36
	標準誤差	0.85
	中央値	-3.00
	25%点, 75%点	-9.00, 0.00
	最小値, 最大値	-35.00, 50.00
Week8	度数	118
	平均値	-4.79
	標準偏差	9.61
	標準誤差	0.88
	中央値	-3.00
	25%点, 75%点	-11.00, 0.00
	最小値, 最大値	-36.00, 25.00
Week12	度数	113
	平均値	-6.22
	標準偏差	10.22
	標準誤差	0.96
	中央値	-4.00
	25%点, 75%点	-13.00, 0.00
	最小値, 最大値	-41.00, 20.00
Week16	度数	108
	平均値	-7.48
	標準偏差	11.02
	標準誤差	1.06
	中央値	-4.50
	25%点, 75%点	-16.50, 0.00
	最小値, 最大値	-40.00, 21.00
Week24	度数	97
	平均値	-8.52
	標準偏差	11.57
	標準誤差	1.17
	中央値	-4.00
	25%点, 75%点	-16.00, -1.00
	最小値, 最大値	-47.00, 16.00
Week32	度数	86
	平均値	-8.99
	標準偏差	12.75
	標準誤差	1.37
	中央値	-6.00
	25%点, 75%点	-17.00, 0.00
	最小値, 最大値	-57.00, 16.00
Week40	度数	83
	平均値	-11.08
	標準偏差	12.32
	標準誤差	1.35
	中央値	-11.00
	25%点, 75%点	-18.00, 0.00
	最小値, 最大値	-55.00, 7.00
Week52	度数	79
	平均値	-11.08
	標準偏差	12.07
	標準誤差	1.36
	中央値	-11.00
	25%点, 75%点	-19.00, -1.00
	最小値, 最大値	-41.00, 16.00
Endpoint	度数	153
	平均値	-5.48
	標準偏差	13.34
	標準誤差	1.08
	中央値	-2.00
	25%点, 75%点	-14.00, 1.00
	最小値, 最大値	-41.00, 62.00

Source: CSR 表 11.4-1
Endpoint は最終評価時点を示す

2.7.6.62.3.3 その他の有効性評価項目

PANSS サブスケール；陽性症状尺度

PANSS サブスケール陽性症状尺度のベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.62-13 に示した。

ベースラインの PANSS サブスケール陽性症状尺度（平均値 ± 標準誤差）は 20.22 ± 0.51 だった。PANSS サブスケール陽性症状尺度のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準誤差）は、Week 52 で-3.05 ± 0.49、最終評価時点で-1.62 ± 0.35 であった。

表 2.7.6.62-13 PANSS サブスケール陽性症状尺度のベースラインからの変化量の要約統計量（FAS 集団）

変化量		アセナピン 5-10mg BID (N=153)
Week1	度数	152
	平均値	-0.41
	標準偏差	1.70
	標準誤差	0.14
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-1.00, 0.00
	最小値, 最大値	-6.00, 5.00
Week2	度数	142
	平均値	-0.97
	標準偏差	2.31
	標準誤差	0.19
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-2.00, 0.00
	最小値, 最大値	-9.00, 5.00
Week4	度数	134
	平均値	-1.28
	標準偏差	2.65
	標準誤差	0.23
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-3.00, 0.00
	最小値, 最大値	-9.00, 6.00
Week6	度数	120
	平均値	-1.03
	標準偏差	2.95
	標準誤差	0.27
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-2.50, 0.00
	最小値, 最大値	-9.00, 17.00
Week8	度数	118
	平均値	-1.33
	標準偏差	3.15
	標準誤差	0.29
	中央値	-0.50
	25%点, 75%点	-3.00, 0.00
	最小値, 最大値	-12.00, 10.00
Week12	度数	113
	平均値	-1.58
	標準偏差	3.40
	標準誤差	0.32
	中央値	-1.00
	25%点, 75%点	-4.00, 0.00
	最小値, 最大値	-13.00, 8.00
Week16	度数	108
	平均値	-1.95
	標準偏差	3.63
	標準誤差	0.35
	中央値	-1.00
	25%点, 75%点	-4.00, 0.00
	最小値, 最大値	-15.00, 11.00
Week24	度数	97
	平均値	-2.30
	標準偏差	3.65
	標準誤差	0.37
	中央値	-2.00
	25%点, 75%点	-4.00, 0.00
	最小値, 最大値	-16.00, 5.00
Week32	度数	86
	平均値	-2.60
	標準偏差	4.22
	標準誤差	0.45
	中央値	-2.00
	25%点, 75%点	-5.00, 0.00
	最小値, 最大値	-18.00, 7.00
Week40	度数	83
	平均値	-3.07
	標準偏差	4.13
	標準誤差	0.45
	中央値	-2.00
	25%点, 75%点	-5.00, 0.00
	最小値, 最大値	-15.00, 6.00
Week52	度数	79
	平均値	-3.05
	標準偏差	4.36
	標準誤差	0.49
	中央値	-2.00
	25%点, 75%点	-6.00, 0.00
	最小値, 最大値	-15.00, 6.00
Endpoint	度数	153
	平均値	-1.62
	標準偏差	4.28
	標準誤差	0.35
	中央値	-1.00
	25%点, 75%点	-4.00, 0.00
	最小値, 最大値	-15.00, 11.00

Source: CSR 表 11.4-2
Endpoint は最終評価時点を示す

PANSS サブスケール；陰性症状尺度

PANSS サブスケール陰性症状尺度のベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.62-14 に示した。

ベースラインの PANSS サブスケール陰性症状尺度（平均値 ± 標準誤差）は 25.34 ± 0.49 だった。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（平均値 ± 標準誤差）は、Week 52 で-3.20 ± 0.42、最終評価時点で-1.47 ± 0.32 であった。

表 2.7.6.62-14 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要約統計量（FAS 集団）

変化量		アセナピン 5-10mg BID (N=153)
Week1	度数	152
	平均値	−0.31
	標準偏差	1.37
	標準誤差	0.11
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	−1.00, 0.00
	最小値, 最大値	−6.00, 6.00
Week2	度数	142
	平均値	−0.71
	標準偏差	2.19
	標準誤差	0.18
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	−1.00, 0.00
	最小値, 最大値	−12.00, 8.00
Week4	度数	134
	平均値	−1.08
	標準偏差	2.66
	標準誤差	0.23
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	−2.00, 0.00
	最小値, 最大値	−13.00, 6.00
Week6	度数	120
	平均値	−1.23
	標準偏差	3.02
	標準誤差	0.28
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	−2.00, 0.00
	最小値, 最大値	−13.00, 11.00
Week8	度数	118
	平均値	−1.41
	標準偏差	3.08
	標準誤差	0.28
	中央値	−1.00
	25%点, 75%点	−3.00, 0.00
	最小値, 最大値	−13.00, 6.00
Week12	度数	113
	平均値	−1.73
	標準偏差	3.24
	標準誤差	0.30
	中央値	−1.00
	25%点, 75%点	−3.00, 0.00
	最小値, 最大値	−13.00, 7.00

変化量		アセナピン 5-10mg BID (N=153)
Week16	度数	108
	平均値	−2.19
	標準偏差	4.08
	標準誤差	0.39
	中央値	−1.00
	25%点, 75%点	−4.00, 0.00
	最小値, 最大値	−25.00, 10.00
Week24	度数	97
	平均値	−2.39
	標準偏差	3.74
	標準誤差	0.38
	中央値	−1.00
	25%点, 75%点	−5.00, 0.00
	最小値, 最大値	−13.00, 10.00
Week32	度数	86
	平均値	−2.35
	標準偏差	4.19
	標準誤差	0.45
	中央値	−2.00
	25%点, 75%点	−5.00, 0.00
	最小値, 最大値	−17.00, 11.00
Week40	度数	83
	平均値	−3.08
	標準偏差	3.62
	標準誤差	0.40
	中央値	−2.00
	25%点, 75%点	−6.00, 0.00
	最小値, 最大値	−14.00, 4.00
Week52	度数	79
	平均値	−3.20
	標準偏差	3.71
	標準誤差	0.42
	中央値	−3.00
	25%点, 75%点	−6.00, 0.00
	最小値, 最大値	−14.00, 4.00
Endpoint	度数	153
	平均値	−1.47
	標準偏差	3.91
	標準誤差	0.32
	中央値	−1.00
	25%点, 75%点	−3.00, 0.00
	最小値, 最大値	−14.00, 12.00

Source: CSR 表 11.4-3
Endpoint は最終評価時点を示す

PANSS サブスケール；総合精神病理尺度

PANSS サブスケール総合精神病理尺度のベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.62-15 に示した。

ベースラインの PANSS サブスケール総合精神病理尺度（平均値 ± 標準誤差）は 44.64 ± 0.79 だった。PANSS サブスケール総合精神病理尺度のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準誤差）は、Week 52 で-4.82 ± 0.68、最終評価時点で-2.39 ± 0.58 であった。

表 2.7.6.62-15 PANSS サブスケール総合精神病理尺度のベースラインからの変化量の要約統計量（FAS 集団）

変化量		アセナピン 5-10mg BID (N=153)
Week1	度数	152
	平均値	-0.64
	標準偏差	2.66
	標準誤差	0.22
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-1.00, 0.00
	最小値, 最大値	-14.00, 6.00
Week2	度数	142
	平均値	-1.45
	標準偏差	3.62
	標準誤差	0.30
	中央値	-0.50
	25%点, 75%点	-3.00, 0.00
	最小値, 最大値	-21.00, 10.00
Week4	度数	134
	平均値	-2.12
	標準偏差	4.11
	標準誤差	0.36
	中央値	-1.00
	25%点, 75%点	-4.00, 0.00
	最小値, 最大値	-21.00, 7.00
Week6	度数	120
	平均値	-1.74
	標準偏差	4.76
	標準誤差	0.43
	中央値	-1.00
	25%点, 75%点	-4.00, 0.00
	最小値, 最大値	-16.00, 22.00
Week8	度数	118
	平均値	-2.05
	標準偏差	5.02
	標準誤差	0.46
	中央値	-1.00
	25%点, 75%点	-6.00, 0.00
	最小値, 最大値	-15.00, 12.00
Week12	度数	113
	平均値	-2.92
	標準偏差	5.19
	標準誤差	0.49
	中央値	-1.00
	25%点, 75%点	-6.00, 0.00
	最小値, 最大値	-20.00, 11.00

変化量		アセナピン 5-10mg BID (N=153)
Week16	度数	108
	平均値	-3.33
	標準偏差	5.53
	標準誤差	0.53
	中央値	-2.00
	25%点, 75%点	-7.00, 0.00
	最小値, 最大値	-17.00, 17.00
Week24	度数	97
	平均値	-3.82
	標準偏差	6.06
	標準誤差	0.61
	中央値	-2.00
	25%点, 75%点	-8.00, 0.00
	最小値, 最大値	-26.00, 11.00
Week32	度数	86
	平均値	-4.03
	標準偏差	6.24
	標準誤差	0.67
	中央値	-3.00
	25%点, 75%点	-7.00, 0.00
	最小値, 最大値	-30.00, 10.00
Week40	度数	83
	平均値	-4.93
	標準偏差	6.40
	標準誤差	0.70
	中央値	-4.00
	25%点, 75%点	-9.00, 0.00
	最小値, 最大値	-31.00, 4.00
Week52	度数	79
	平均値	-4.82
	標準偏差	6.01
	標準誤差	0.68
	中央値	-4.00
	25%点, 75%点	-9.00, 0.00
	最小値, 最大値	-23.00, 7.00
Endpoint	度数	153
	平均値	-2.39
	標準偏差	7.17
	標準誤差	0.58
	中央値	-1.00
	25%点, 75%点	-6.00, 0.00
	最小値, 最大値	-23.00, 42.00

Source: CSR 表 11.4-4

Endpoint は最終評価時点を示す

PANSS Marder 陽性症状因子

PANSS Marder 陽性症状因子のベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.62-16 に示した。

ベースラインの PANSS Marder 陽性症状因子（平均値 ± 標準誤差）は 25.32 ± 0.59 だった。PANSS Marder 陽性症状因子のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準誤差）は、Week 52 で-3.04 ± 0.50、最終評価時点で-1.61 ± 0.35 であった。

表 2.7.6.62-16 PANSS Marder 陽性症状因子のベースラインからの変化量の要約統計量（FAS 集団）

変化量		アセナピン 5-10mg BID (N=153)
Week1	度数	152
	平均値	-0.43
	標準偏差	1.68
	標準誤差	0.14
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-1.00, 0.00
	最小値, 最大値	-7.00, 7.00
Week2	度数	142
	平均値	-0.96
	標準偏差	2.44
	標準誤差	0.20
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-2.00, 0.00
	最小値, 最大値	-9.00, 7.00
Week4	度数	134
	平均値	-1.40
	標準偏差	2.64
	標準誤差	0.23
	中央値	-1.00
	25%点, 75%点	-3.00, 0.00
	最小値, 最大値	-9.00, 5.00
Week6	度数	120
	平均値	-1.07
	標準偏差	2.92
	標準誤差	0.27
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-3.00, 0.00
	最小値, 最大値	-11.00, 9.00
Week8	度数	118
	平均値	-1.32
	標準偏差	3.29
	標準誤差	0.30
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-3.00, 0.00
	最小値, 最大値	-11.00, 8.00
Week12	度数	113
	平均値	-1.63
	標準偏差	3.58
	標準誤差	0.34
	中央値	-1.00
	25%点, 75%点	-3.00, 0.00
	最小値, 最大値	-13.00, 7.00

変化量		アセナピン 5-10mg BID (N=153)
Week16	度数	108
	平均値	-2.10
	標準偏差	3.69
	標準誤差	0.36
	中央値	-1.50
	25%点, 75%点	-4.00, 0.00
	最小値, 最大値	-13.00, 8.00
Week24	度数	97
	平均値	-2.20
	標準偏差	3.93
	標準誤差	0.40
	中央値	-2.00
	25%点, 75%点	-4.00, 0.00
	最小値, 最大値	-17.00, 7.00
Week32	度数	86
	平均値	-2.45
	標準偏差	4.45
	標準誤差	0.48
	中央値	-2.00
	25%点, 75%点	-5.00, 0.00
	最小値, 最大値	-20.00, 7.00
Week40	度数	83
	平均値	-2.88
	標準偏差	4.22
	標準誤差	0.46
	中央値	-2.00
	25%点, 75%点	-5.00, 0.00
	最小値, 最大値	-16.00, 7.00
Week52	度数	79
	平均値	-3.04
	標準偏差	4.47
	標準誤差	0.50
	中央値	-2.00
	25%点, 75%点	-5.00, 0.00
	最小値, 最大値	-17.00, 6.00
Endpoint	度数	153
	平均値	-1.61
	標準偏差	4.30
	標準誤差	0.35
	中央値	-1.00
	25%点, 75%点	-4.00, 1.00
	最小値, 最大値	-17.00, 11.00

Source: CSR 表 11.4-5

Endpoint は最終評価時点を示す

PANSS Marder 陰性症状因子

PANSS Marder 陰性症状因子のベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.62-17 に示した。

ベースラインの PANSS Marder 陰性症状因子（平均値 ± 標準誤差）は 24.47 ± 0.49 だった。PANSS Marder 陰性症状因子のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準誤差）は、Week 52 で-3.01 ± 0.39、最終評価時点で-1.35 ± 0.31 であった。

表 2.7.6.62-17 PANSS Marder 陰性症状因子のベースラインからの変化量の要約統計量（FAS 集団）

変化量		アセナピン 5-10mg BID (N=153)
Week1	度数	152
	平均値	-0.20
	標準偏差	1.57
	標準誤差	0.13
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-0.50, 0.00
	最小値, 最大値	-6.00, 8.00
Week2	度数	142
	平均値	-0.55
	標準偏差	2.18
	標準誤差	0.18
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-1.00, 0.00
	最小値, 最大値	-8.00, 9.00
Week4	度数	134
	平均値	-0.94
	標準偏差	2.66
	標準誤差	0.23
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-2.00, 0.00
	最小値, 最大値	-12.00, 7.00
Week6	度数	120
	平均値	-1.15
	標準偏差	2.91
	標準誤差	0.27
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-2.00, 0.00
	最小値, 最大値	-12.00, 11.00
Week8	度数	118
	平均値	-1.28
	標準偏差	3.07
	標準誤差	0.28
	中央値	-1.00
	25%点, 75%点	-2.00, 0.00
	最小値, 最大値	-12.00, 8.00
Week12	度数	113
	平均値	-1.56
	標準偏差	3.21
	標準誤差	0.30
	中央値	-1.00
	25%点, 75%点	-3.00, 0.00
	最小値, 最大値	-12.00, 8.00

変化量		アセナピン 5-10mg BID (N=153)
Week16	度数	108
	平均値	-1.87
	標準偏差	3.80
	標準誤差	0.37
	中央値	-1.00
	25%点, 75%点	-3.50, 0.00
	最小値, 最大値	-20.00, 8.00
Week24	度数	97
	平均値	-2.29
	標準偏差	3.49
	標準誤差	0.35
	中央値	-2.00
	25%点, 75%点	-4.00, 0.00
	最小値, 最大値	-13.00, 8.00
Week32	度数	86
	平均値	-2.22
	標準偏差	3.98
	標準誤差	0.43
	中央値	-1.50
	25%点, 75%点	-4.00, 0.00
	最小値, 最大値	-13.00, 8.00
Week40	度数	83
	平均値	-2.92
	標準偏差	3.45
	標準誤差	0.38
	中央値	-2.00
	25%点, 75%点	-5.00, 0.00
	最小値, 最大値	-13.00, 6.00
Week52	度数	79
	平均値	-3.01
	標準偏差	3.49
	標準誤差	0.39
	中央値	-3.00
	25%点, 75%点	-5.00, 0.00
	最小値, 最大値	-13.00, 4.00
Endpoint	度数	153
	平均値	-1.35
	標準偏差	3.78
	標準誤差	0.31
	中央値	-1.00
	25%点, 75%点	-4.00, 0.00
	最小値, 最大値	-13.00, 12.00

Source: CSR 表 11.4-6
Endpoint は最終評価時点を示す

PANSS Marder 思考解体因子

PANSS Marder 思考解体因子のベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.62-18 に示した。

ベースラインの PANSS Marder 思考解体因子（平均値 ± 標準誤差）は 21.76 ± 0.44 だった。PANSS Marder 思考解体因子のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準誤差）は、Week 52 で-2.33 ± 0.33、最終評価時点で-1.24 ± 0.28 であった。

表 2.7.6.62-18 PANSS Marder 思考解体因子のベースラインからの変化量の要約統計量（FAS 集団）

変化量		アセナピン 5-10mg BID (N=153)
Week1	度数	152
	平均値	-0.36
	標準偏差	1.19
	標準誤差	0.10
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-1.00, 0.00
	最小値, 最大値	-6.00, 4.00
Week2	度数	142
	平均値	-0.70
	標準偏差	1.84
	標準誤差	0.15
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-1.00, 0.00
	最小値, 最大値	-8.00, 4.00
Week4	度数	134
	平均値	-0.90
	標準偏差	2.26
	標準誤差	0.20
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-2.00, 0.00
	最小値, 最大値	-8.00, 6.00
Week6	度数	120
	平均値	-0.84
	標準偏差	2.54
	標準誤差	0.23
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-2.00, 0.00
	最小値, 最大値	-9.00, 10.00
Week8	度数	118
	平均値	-1.15
	標準偏差	2.54
	標準誤差	0.23
	中央値	-1.00
	25%点, 75%点	-2.00, 0.00
	最小値, 最大値	-10.00, 7.00
Week12	度数	113
	平均値	-1.53
	標準偏差	2.64
	標準誤差	0.25
	中央値	-1.00
	25%点, 75%点	-2.00, 0.00
	最小値, 最大値	-11.00, 6.00
Week16	度数	108
	平均値	-1.75
	標準偏差	2.78
	標準誤差	0.27
	中央値	-1.00
	25%点, 75%点	-3.00, 0.00
	最小値, 最大値	-11.00, 7.00
Week24	度数	97
	平均値	-1.80
	標準偏差	3.17
	標準誤差	0.32
	中央値	-1.00
	25%点, 75%点	-3.00, 0.00
	最小値, 最大値	-14.00, 8.00
Week32	度数	86
	平均値	-2.02
	標準偏差	3.23
	標準誤差	0.35
	中央値	-1.50
	25%点, 75%点	-3.00, 0.00
	最小値, 最大値	-15.00, 5.00
Week40	度数	83
	平均値	-2.45
	標準偏差	3.28
	標準誤差	0.36
	中央値	-2.00
	25%点, 75%点	-4.00, 0.00
	最小値, 最大値	-16.00, 3.00
Week52	度数	79
	平均値	-2.33
	標準偏差	2.97
	標準誤差	0.33
	中央値	-2.00
	25%点, 75%点	-4.00, 0.00
	最小値, 最大値	-10.00, 3.00
Endpoint	度数	153
	平均値	-1.24
	標準偏差	3.47
	標準誤差	0.28
	中央値	-1.00
	25%点, 75%点	-3.00, 0.00
	最小値, 最大値	-11.00, 16.00

Source: CSR 表 11.4-7

Endpoint は最終評価時点を示す

PANSS Marder 敵意／興奮因子

PANSS Marder 敵意／興奮因子のベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.62-19 に示した。

ベースラインの PANSS Marder 敵意／興奮因子（平均値 ± 標準誤差）は 9.04 ± 0.28 だった。PANSS Marder 敵意／興奮因子のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準誤差）は、Week 52 で-1.19 ± 0.27、最終評価時点で-0.49 ± 0.20 であった。

表 2.7.6.62-19 PANSS Marder 敵意／興奮因子のベースラインからの変化量の要約統計量（FAS 集団）

変化量		アセナピン 5-10mg BID (N=153)
Week1	度数	152
	平均値	-0.08
	標準偏差	1.43
	標準誤差	0.12
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	0.00, 0.00
	最小値, 最大値	-7.00, 6.00
Week2	度数	142
	平均値	-0.36
	標準偏差	1.53
	標準誤差	0.13
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-1.00, 0.00
	最小値, 最大値	-9.00, 3.00
Week4	度数	134
	平均値	-0.35
	標準偏差	1.45
	標準誤差	0.13
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-1.00, 0.00
	最小値, 最大値	-8.00, 3.00
Week6	度数	120
	平均値	-0.20
	標準偏差	2.04
	標準誤差	0.19
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-1.00, 0.00
	最小値, 最大値	-4.00, 16.00
Week8	度数	118
	平均値	-0.23
	標準偏差	1.81
	標準誤差	0.17
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-1.00, 0.00
	最小値, 最大値	-4.00, 7.00
Week12	度数	113
	平均値	-0.50
	標準偏差	1.98
	標準誤差	0.19
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-1.00, 0.00
	最小値, 最大値	-9.00, 6.00

変化量		アセナピン 5-10mg BID (N=153)
Week16	度数	108
	平均値	-0.69
	標準偏差	2.09
	標準誤差	0.20
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-1.50, 0.00
	最小値, 最大値	-9.00, 4.00
Week24	度数	97
	平均値	-0.90
	標準偏差	2.26
	標準誤差	0.23
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-2.00, 0.00
	最小値, 最大値	-12.00, 3.00
Week32	度数	86
	平均値	-1.00
	標準偏差	2.21
	標準誤差	0.24
	中央値	-1.00
	25%点, 75%点	-2.00, 0.00
	最小値, 最大値	-12.00, 5.00
Week40	度数	83
	平均値	-1.24
	標準偏差	2.40
	標準誤差	0.26
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-2.00, 0.00
	最小値, 最大値	-12.00, 3.00
Week52	度数	79
	平均値	-1.19
	標準偏差	2.38
	標準誤差	0.27
	中央値	-1.00
	25%点, 75%点	-2.00, 0.00
	最小値, 最大値	-8.00, 5.00
Endpoint	度数	153
	平均値	-0.49
	標準偏差	2.53
	標準誤差	0.20
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-1.00, 0.00
	最小値, 最大値	-8.00, 11.00

Source: CSR 表 11.4-8
Endpoint は最終評価時点を示す

PANSS Marder 不安／抑うつ因子

PANSS Marder 不安／抑うつ因子のベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.62-20 に示した。

ベースラインの PANSS Marder 不安／抑うつ因子（平均値 ± 標準誤差）は 9.60 ± 0.25 だった。PANSS Marder 不安／抑うつ因子のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準誤差）は、Week 52 で-1.51 ± 0.24、最終評価時点で-0.79 ± 0.20 であった。

表 2.7.6.62-20 PANSS Marder 不安／抑うつ因子のベースラインからの変化量の要約統計量（FAS 集団）

変化量		アセナピン 5-10mg BID (N=153)
Week1	度数	152
	平均値	-0.29
	標準偏差	1.16
	標準誤差	0.09
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-1.00, 0.00
	最小値, 最大値	-5.00, 3.00
Week2	度数	142
	平均値	-0.56
	標準偏差	1.64
	標準誤差	0.14
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-1.00, 0.00
	最小値, 最大値	-8.00, 4.00
Week4	度数	134
	平均値	-0.88
	標準偏差	1.90
	標準誤差	0.16
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-1.00, 0.00
	最小値, 最大値	-8.00, 3.00
Week6	度数	120
	平均値	-0.73
	標準偏差	1.93
	標準誤差	0.18
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-1.00, 0.00
	最小値, 最大値	-7.00, 5.00
Week8	度数	118
	平均値	-0.81
	標準偏差	2.09
	標準誤差	0.19
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-1.00, 0.00
	最小値, 最大値	-8.00, 5.00
Week12	度数	113
	平均値	-1.01
	標準偏差	2.19
	標準誤差	0.21
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-2.00, 0.00
	最小値, 最大値	-7.00, 5.00
Week16	度数	108
	平均値	-1.07
	標準偏差	2.17
	標準誤差	0.21
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-2.00, 0.00
	最小値, 最大値	-8.00, 5.00
Week24	度数	97
	平均値	-1.33
	標準偏差	2.29
	標準誤差	0.23
	中央値	-1.00
	25%点, 75%点	-2.00, 0.00
	最小値, 最大値	-9.00, 2.00
Week32	度数	86
	平均値	-1.29
	標準偏差	2.14
	標準誤差	0.23
	中央値	-1.00
	25%点, 75%点	-2.00, 0.00
	最小値, 最大値	-8.00, 2.00
Week40	度数	83
	平均値	-1.60
	標準偏差	2.28
	標準誤差	0.25
	中央値	-1.00
	25%点, 75%点	-3.00, 0.00
	最小値, 最大値	-8.00, 3.00
Week52	度数	79
	平均値	-1.51
	標準偏差	2.14
	標準誤差	0.24
	中央値	-1.00
	25%点, 75%点	-3.00, 0.00
	最小値, 最大値	-8.00, 2.00
Endpoint	度数	153
	平均値	-0.79
	標準偏差	2.43
	標準誤差	0.20
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-2.00, 0.00
	最小値, 最大値	-8.00, 12.00

Source: CSR 表 11.4-9
Endpoint は最終評価時点を示す

PANSS レスポンダー率

PANSS 合計スコアがベースラインから 30%以上減少した被験者を PANSS レスポンダーとし、各評価時点でのレスポンダーの割合（レスポンダー率）を算出した。FAS 集団での各評価時点の PANSS レスポンダー率を表 2.7.6.62-21 に示した。

PANSS レスポンダーは Week 52 で 24 名/79 名（30.4%）、最終評価時点で 28 名/153 名（18.3%）だった。

表 2.7.6.62-21 各評価時点の PANSS レスポンダー率（FAS 集団）

		アセナピン 5-10mg BID
Week1	Responder	3 (2.0%)
	[95%信頼区間]	[0.4%, 5.7%]
	Non-Responder	149 (98.0%)
	計	152 (100.0%)
Week2	Responder	5 (3.5%)
	[95%信頼区間]	[1.2%, 8.0%]
	Non-Responder	137 (96.5%)
	計	142 (100.0%)
Week4	Responder	10 (7.5%)
	[95%信頼区間]	[3.6%, 13.3%]
	Non-Responder	124 (92.5%)
	計	134 (100.0%)
Week6	Responder	12 (10.0%)
	[95%信頼区間]	[5.3%, 16.8%]
	Non-Responder	108 (90.0%)
	計	120 (100.0%)
Week8	Responder	16 (13.6%)
	[95%信頼区間]	[8.0%, 21.1%]
	Non-Responder	102 (86.4%)
	計	118 (100.0%)
Week12	Responder	15 (13.3%)
	[95%信頼区間]	[7.6%, 20.9%]
	Non-Responder	98 (86.7%)
	計	113 (100.0%)

		アセナピン 5-10mg BID
Week16	Responder	22 (20.4%)
	[95%信頼区間]	[13.2%, 29.2%]
	Non-Responder	86 (79.6%)
	計	108 (100.0%)
Week24	Responder	22 (22.7%)
	[95%信頼区間]	[14.8%, 32.3%]
	Non-Responder	75 (77.3%)
	計	97 (100.0%)
Week32	Responder	21 (24.4%)
	[95%信頼区間]	[15.8%, 34.9%]
	Non-Responder	65 (75.6%)
	計	86 (100.0%)
Week40	Responder	24 (28.9%)
	[95%信頼区間]	[19.5%, 39.9%]
	Non-Responder	59 (71.1%)
	計	83 (100.0%)
Week52	Responder	24 (30.4%)
	[95%信頼区間]	[20.5%, 41.8%]
	Non-Responder	55 (69.6%)
	計	79 (100.0%)
Endpoint	Responder	28 (18.3%)
	[95%信頼区間]	[12.5%, 25.4%]
	Non-Responder	125 (81.7%)
	計	153 (100.0%)

Source: CSR 表 11.4-10
PANSS レスポンダー: PANSS 合計スコアがベースラインから 30%以上減少した被験者
Endpoint は最終評価時点を示す
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

Clinical Global Impressions - Severity of Illness

CGI-S のベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.62-22 に示した。

ベースラインの CGI-S（平均値 ± 標準誤差）は、4.65 ± 0.06 だった。ベースラインからの変化量（平均値 ± 標準誤差）は、Week 52 で-0.43 ± 0.09、最終評価時点で-0.23 ± 0.06 であった。

表 2.7.6.62-22 CGI-S のベースラインからの変化量の要約統計量（FAS 集団）

変化量		アセナピン 5-10mg BID (N=153)
Week1	度数	152
	平均値	-0.06
	標準偏差	0.42
	標準誤差	0.03
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	0.00, 0.00
	最小値, 最大値	-2.00, 1.00
Week2	度数	142
	平均値	-0.14
	標準偏差	0.53
	標準誤差	0.04
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	0.00, 0.00
	最小値, 最大値	-2.00, 1.00
Week4	度数	133
	平均値	-0.20
	標準偏差	0.58
	標準誤差	0.05
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-1.00, 0.00
	最小値, 最大値	-2.00, 1.00
Week6	度数	120
	平均値	-0.19
	標準偏差	0.61
	標準誤差	0.06
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-1.00, 0.00
	最小値, 最大値	-2.00, 2.00
Week8	度数	118
	平均値	-0.23
	標準偏差	0.66
	標準誤差	0.06
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-1.00, 0.00
	最小値, 最大値	-2.00, 1.00
Week12	度数	113
	平均値	-0.29
	標準偏差	0.65
	標準誤差	0.06
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-1.00, 0.00
	最小値, 最大値	-3.00, 1.00
Week16	度数	108
	平均値	-0.30
	標準偏差	0.65
	標準誤差	0.06
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-1.00, 0.00
	最小値, 最大値	-3.00, 1.00
Week24	度数	97
	平均値	-0.31
	標準偏差	0.68
	標準誤差	0.07
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-1.00, 0.00
	最小値, 最大値	-3.00, 1.00
Week32	度数	86
	平均値	-0.34
	標準偏差	0.75
	標準誤差	0.08
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-1.00, 0.00
	最小値, 最大値	-3.00, 1.00
Week40	度数	83
	平均値	-0.35
	標準偏差	0.76
	標準誤差	0.08
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-1.00, 0.00
	最小値, 最大値	-3.00, 1.00
Week52	度数	79
	平均値	-0.43
	標準偏差	0.80
	標準誤差	0.09
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-1.00, 0.00
	最小値, 最大値	-3.00, 1.00
Endpoint	度数	153
	平均値	-0.23
	標準偏差	0.75
	標準誤差	0.06
	中央値	0.00
	25%点, 75%点	-1.00, 0.00
	最小値, 最大値	-3.00, 1.00

Source: CSR 表 11.4-11
Endpoint は最終評価時点を示す

Clinical Global Impressions – Global Improvement

各評価時点の CGI-I レスポンダー率を表 2.7.6.62-23 に示した。CGI-I レスポンダーは、スコアが「1：著明改善」、「2：中等度改善」又は「3：軽度改善」に該当した被験者とした。

レスポンダーは、Week 52 で 41 名/79 名（51.9%）最終評価時点で 53 名/153 名（34.6%）であった。

表 2.7.6.62-23 各評価時点の CGI-I レスポンダー率（FAS 集団）

		アセナピン 5-10mg BID
Week1	レスポンダー	24 (15.8%)
	[95%信頼区間]	[10.4%, 22.6%]
	非レスポンダー	128 (84.2%)
	計	152 (100.0%)
Week2	レスポンダー	40 (28.2%)
	[95%信頼区間]	[20.9%, 36.3%]
	非レスポンダー	102 (71.8%)
	計	142 (100.0%)
Week4	レスポンダー	44 (33.1%)
	[95%信頼区間]	[25.2%, 41.8%]
	非レスポンダー	89 (66.9%)
	計	133 (100.0%)
Week6	レスポンダー	43 (35.8%)
	[95%信頼区間]	[27.3%, 45.1%]
	非レスポンダー	77 (64.2%)
	計	120 (100.0%)
Week8	レスポンダー	43 (36.4%)
	[95%信頼区間]	[27.8%, 45.8%]
	非レスポンダー	75 (63.6%)
	計	118 (100.0%)
Week12	レスポンダー	44 (38.9%)
	[95%信頼区間]	[29.9%, 48.6%]
	非レスポンダー	69 (61.1%)
	計	113 (100.0%)

		アセナピン 5-10mg BID
Week16	レスポンダー	43 (39.8%)
	[95%信頼区間]	[30.5%, 49.7%]
	非レスポンダー	65 (60.2%)
	計	108 (100.0%)
Week24	レスポンダー	45 (46.4%)
	[95%信頼区間]	[36.2%, 56.8%]
	非レスポンダー	52 (53.6%)
	計	97 (100.0%)
Week32	レスポンダー	39 (45.3%)
	[95%信頼区間]	[34.6%, 56.5%]
	非レスポンダー	47 (54.7%)
	計	86 (100.0%)
Week40	レスポンダー	42 (50.6%)
	[95%信頼区間]	[39.4%, 61.8%]
	非レスポンダー	41 (49.4%)
	計	83 (100.0%)
Week52	レスポンダー	41 (51.9%)
	[95%信頼区間]	[40.4%, 63.3%]
	非レスポンダー	38 (48.1%)
	計	79 (100.0%)
Endpoint	レスポンダー	53 (34.6%)
	[95%信頼区間]	[27.1%, 42.7%]
	非レスポンダー	100 (65.4%)
	計	153 (100.0%)

Source: CSR 表 11.4-14
レスポンダー：著明改善、中等度改善及び軽度改善
非レスポンダー：不変、軽度悪化、中等度悪化、著明悪化
Endpoint は最終評価時点を示す

2.7.6.62.3.4 部分集団の解析

主要評価項目である最終評価時点の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を部分集団別に示した。いずれの項目でも、該当する集団と該当しない集団で主要評価項目の最終評価時点の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量に大きな差はなかった。

部分集団ごとの PANSS 合計スコアのベースライン値の要約統計量を表 2.7.6.62-24 に示した。

表 2.7.6.62-24 部分集団ごとの PANSS 合計スコアのベースライン値の要約統計量(FAS 集団)

		残遺型	多剤併用	多量投与	治療抵抗性	高齢
該当	度数	78	35	67	35	49
	平均値	86.33	93.83	95.64	96.26	88.47
	標準偏差	20.56	17.10	15.81	16.35	17.84
	標準誤差	2.33	2.89	1.93	2.76	2.55
	中央値	85.00	94.00	95.00	90.00	87.00
	25%点, 75%点	71.00, 98.00	81.00, 103.00	86.00, 104.00	87.00, 103.00	76.00, 99.00
	最小値, 最大値	38.00, 138.00	60.00, 138.00	60.00, 138.00	67.00, 138.00	60.00, 125.00
該当しない	度数	75	118	86	118	104
	平均値	94.21	89.12	85.95	88.40	91.01
	標準偏差	15.20	18.83	19.39	18.78	18.83
	標準誤差	1.75	1.73	2.09	1.73	1.85
	中央値	94.00	87.50	85.50	87.00	90.50
	25%点, 75%点	86.00, 104.00	76.00, 101.00	71.00, 98.00	74.00, 101.00	77.50, 103.00
	最小値, 最大値	61.00, 125.00	38.00, 130.00	38.00, 130.00	38.00, 130.00	38.00, 138.00

Source: CSR 表 14.2-12
数値は度数を除き、PANSS 合計スコアを示す

残遺型統合失調症

FAS 集団 153 名のうち、統合失調症残遺型の被験者は 78 名であった。

残遺型への該当有無による PANSS 合計スコアの最終評価時点でのベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.62-25 に示した。ベースラインの PANSS 合計スコア（平均値 ± 標準誤差）は、残遺型に該当する被験者では 86.33 ± 2.33、残遺型に該当しない被験者では 94.21 ± 1.75 だった。PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量（平均値 ± 標準誤差）は、残遺型に該当する被験者では -5.87 ± 1.37、残遺型に該当しない被験者では-5.07 ± 1.68 であった。

表 2.7.6.62-25 残遺型への該当有無による PANSS 合計スコアの最終評価時点でのベースラインからの変化量の要約統計量（FAS 集団）

残遺型		アセナピン 5−10mg BID
該当	度数	78
	平均値	−5.87
	標準偏差	12.10
	標準誤差	1.37
	中央値	−1.50
	25%点, 75%点	−16.00, 1.00
	最小値, 最大値	−38.00, 21.00
該当しない	度数	75
	平均値	−5.07
	標準偏差	14.59
	標準誤差	1.68
	中央値	−3.00
	25%点, 75%点	−14.00, 2.00
	最小値, 最大値	−41.00, 62.00

Source: CSR 表 11.4-15

多剤併用

多剤併用を、3 種類以上の抗精神病薬を服薬している場合とした。FAS 集団 153 名のうち、多剤併用の被験者は 35 名であった。

多剤併用への該当有無による PANSS 合計スコアの最終評価時点でのベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.62-26 に示した。ベースラインの PANSS 合計スコア（平均値 ± 標準誤差）は、多剤併用に該当する被験者では 93.83 ± 2.89、多剤併用に該当しない被験者では 89.12 ± 1.73 だった。PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量（平均値 ± 標準誤差）は、多剤併用に該当する被験者では-7.17 ± 2.36、多剤併用に該当しない被験者では-4.97 ± 1.21 であった。

表 2.7.6.62-26 多剤併用への該当有無による PANSS 合計スコアの最終評価時点でのベースラインからの変化量の要約統計量（FAS 集団）

多剤併用		アセナピン 5-10mg BID
該当	度数	35
	平均値	-7.17
	標準偏差	13.95
	標準誤差	2.36
	中央値	-3.00
	25%点, 75%点	-17.00, 0.00
	最小値, 最大値	-36.00, 19.00
該当しない	度数	118
	平均値	-4.97
	標準偏差	13.17
	標準誤差	1.21
	中央値	-2.00
	25%点, 75%点	-14.00, 1.00
	最小値, 最大値	-41.00, 62.00

Source: CSR 表 11.4-16

多量投与

多量投与を、18 mg/日を超えるハロペリドール、900 mg/日を超えるクロルプロマジン又はそれに相当する用量の薬剤を、ベースラインの 1 ヶ月以上前から服薬している場合とした。FAS 集団 153 名のうち、多量投与の被験者は 67 名であった。

多量投与への該当有無による PANSS 合計スコアの最終評価時点でのベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.62-27 に示した。ベースラインの PANSS 合計スコア（平均値 ± 標準誤差）は、多量投与に該当する被験者では 95.64 ± 1.93、多量投与に該当しない被験者では 85.95 ± 2.09 だった。PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量（平均値 ± 標準誤差）は、多量投与に該当する被験者では-7.13 ± 1.61、多量投与に該当しない被験者では-4.19 ± 1.45 であった。

表 2.7.6.62-27 多量投与への該当有無による PANSS 合計スコアの最終評価時点でのベースラインからの変化量の要約統計量（FAS 集団）

多量投与		アセナピン 5-10mg BID
該当	度数	67
	平均値	-7.13
	標準偏差	13.16
	標準誤差	1.61
	中央値	-5.00
	25%点, 75%点	-17.00, 0.00
	最小値, 最大値	-41.00, 21.00
該当しない	度数	86
	平均値	-4.19
	標準偏差	13.41
	標準誤差	1.45
	中央値	-1.00
	25%点, 75%点	-13.00, 2.00
	最小値, 最大値	-38.00, 62.00

Source: CSR 表 11.4-17

治療抵抗性

治療抵抗性を、少なくとも 2 種類の非定型抗精神病薬のクロルプロマジン換算 600 mg/日（ハロペリドール換算 12 mg/日）以上に相当する投与量で 4 週間以上の治療を受け、いずれでも症状の軽減がない場合又はベースライン前 12 週間以内にクロザピンを服薬している場合とした。FAS 集団 153 名のうち、治療抵抗性の被験者は 35 名であった。

治療抵抗性への該当有無による PANSS 合計スコアの最終評価時点でのベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.62-28 に示した。ベースラインの PANSS 合計スコア（平均値 ± 標準誤差）は、治療抵抗性に該当する被験者では 96.26 ± 2.76、治療抵抗性に該当しない被験者では 88.40 ± 1.73 だった。PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量（平均値 ± 標準誤差）は、治療抵抗性に該当する被験者では-4.46 ± 2.89、治療抵抗性に該当しない被験者では-5.78 ± 1.11 であった。

表 2.7.6.62-28 治療抵抗性への該当有無による PANSS 合計スコアの最終評価時点でのベースラインからの変化量の要約統計量（FAS 集団）

治療抵抗性		アセナピン 5−10mg BID
該当	度数	35
	平均値	−4.46
	標準偏差	17.07
	標準誤差	2.89
	中央値	−3.00
	25%点, 75%点	−17.00, 1.00
	最小値, 最大値	−36.00, 62.00
該当しない	度数	118
	平均値	−5.78
	標準偏差	12.08
	標準誤差	1.11
	中央値	−2.00
	25%点, 75%点	−14.00, 1.00
	最小値, 最大値	−41.00, 21.00

Source: CSR 表 11.4-18

高齢者

高齢者を 65 歳以上の被験者とした。FAS 集団 153 名のうち、高齢者は 49 名であった。

高齢者への該当有無による PANSS 合計スコアの最終評価時点でのベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.62-29 に示した。ベースラインの PANSS 合計スコア（平均値 ± 標準誤差）は、高齢者に該当する被験者では 88.47 ± 2.55、高齢者に該当しない被験者では 91.01 ± 1.85 だった。PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量（平均値 ± 標準誤差）は、高齢者に該当する被験者では -5.14 ± 1.61、高齢者に該当しない被験者では-5.63 ± 1.40 であった。

表 2.7.6.62-29 高齢者への該当有無による PANSS 合計スコアの最終評価時点でのベースラインからの変化量の要約統計量（FAS 集団）

高齢者		アセナピン 5-10mg BID
該当	度数	49
	平均値	-5.14
	標準偏差	11.25
	標準誤差	1.61
	中央値	-2.00
	25%点, 75%点	-12.00, 2.00
	最小値, 最大値	-38.00, 17.00
該当しない	度数	104
	平均値	-5.63
	標準偏差	14.26
	標準誤差	1.40
	中央値	-2.50
	25%点, 75%点	-15.00, 0.50
	最小値, 最大値	-41.00, 62.00

Source: CSR 表 11.4-19

2.7.6.62.4 安全性の評価

2.7.6.62.4.1 安全性解析対象集団

安全性解析対象として、AST 集団を用いた。AST 集団は、1 回以上治験薬の投与を受けた全ての被験者とした。

治験薬を投与した 157 名を AST 集団に採用した。

2.7.6.62.4.2 有害事象の解析

被験者から文書による同意を得た時点から治験終了 30 日後まで、安全性情報を収集した。本項では、治療期以降に発現した、又は悪化した症状又は所見の有害事象を集計対象とした。

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

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

有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.6.62-30 に示した。有害事象は 87.9%（138 名/157 名）の被験者に発現した。このうち副作用は、58.0%（91 名/157 名）だった。

程度が重度の有害事象は、6.4%（10 名/157 名）の被験者に発現し、そのうち副作用は 2.5%（4 名/157 名）だった。

重篤な有害事象は 8.9%（14 名/157 名）の被験者に発現し、そのうち副作用は 1.9%（3 名/157 名）だった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、23.6%（37 名/157 名）の被験者に発現し、このうち副作用は 16.6%（26 名/157 名）だった。

本治験中に死亡した被験者は 5 名だった。

発現率が 10%以上だった有害事象は、鼻咽頭炎、統合失調症（増悪）、傾眠、体重増加及び口の感覚鈍麻だった。

表 2.7.6.62-30 有害事象及び副作用の発現率（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID （N=157）	
	被験者数	発現率 (%)
有害事象を発現した被験者	138	87.9
副作用を発現した被験者	91	58.0
重度の有害事象を発現した被験者	10	6.4
重度の副作用を発現した被験者	4	2.5
重篤な有害事象を発現した被験者	14	8.9
重篤な副作用を発現した被験者	3	1.9
死亡した被験者	5	3.2
投与中止に至った有害事象を発現した被験者	37	23.6
投与中止に至った副作用を発現した被験者	26	16.6

Source: CSR 表 12.2-1

2.7.6.62.4.2.1 全ての有害事象

全ての有害事象の一覧を表 2.7.6.62-72 に示した。

2.7.6.62.4.2.2 比較的よく見られる有害事象

比較的よく見られる有害事象（発現率が 2%以上）の一覧を表 2.7.6.62-31 に示した。

発現率が 10%以上だった有害事象は、鼻咽頭炎 21.0%（33 名/157 名）、統合失調症（増悪）13.4%（21 名/157 名）、傾眠 12.7%（20 名/157 名）、体重増加 12.7%（20 名/157 名）及び口の感覚鈍麻 10.8%（17 名/157 名）の 5 事象だった。

統合失調症（増悪）の発現率は、鼻咽頭炎に次いで 2 番目に高かった。また、基礎疾患である統合失調症に関連する既知の有害事象の発現率は、全て 2%未満であった。

発現率が 5%以上、10%未満だった有害事象は、17 事象だった。

- 発現率 8.9%（14 名/157 名）：発熱
- 発現率 7.6%（12 名/157 名）：体重減少
- 発現率 7.0%（11/157 名）：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、背部痛
- 発現率 6.4%（10 名/157 名）：錐体外路障害、便秘、転倒、挫傷
- 発現率 5.7%（9 名/157 名）：嘔吐、湿疹
- 発現率 5.1%（8 名/157 名）：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中プロラクチン増加、頭痛、流涎過多、肺炎、不眠症

表 2.7.6.62-31 比較的よく見られる有害事象（発現率が 2%以上）の一覧（AST 集団）

器官別大分類	基本語	アセナピン 5−10mg BID (N=157)		
		件数	被験者数	発現率 (%)
感染症および寄生虫症	結膜炎	7	7	4.5
	鼻咽頭炎	63	33	21.0
	肺炎	9	8	5.1
内分泌障害	高プロラクチン血症	6	6	3.8
精神障害	不眠症	9	8	5.1
	統合失調症	21	21	13.4
神経系障害	浮動性めまい	5	5	3.2
	錐体外路障害	10	10	6.4
	頭痛	9	8	5.1
	傾眠	21	20	12.7
	振戦	5	5	3.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻出血	4	4	2.5
胃腸障害	便秘	11	10	6.4
	下痢	7	6	3.8
	痔核	4	4	2.5
	流涎過多	9	8	5.1
	歯痛	4	4	2.5
	嘔吐	9	9	5.7
	口の感覚鈍麻	17	17	10.8
皮膚および皮下組織障害	湿疹	9	9	5.7
	過角化	8	7	4.5
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	6	6	3.8
	背部痛	11	11	7.0
	四肢痛	4	4	2.5
一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	6	6	3.8
	発熱	17	14	8.9
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	8	5.1
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11	11	7.0
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	11	11	7.0
	血中プロラクチン増加	8	8	5.1
	体重減少	12	12	7.6
	体重増加	20	20	12.7
傷害、中毒および処置合併症	転倒	10	10	6.4
	裂傷	7	6	3.8
	挫傷	12	10	6.4

DE352ADD-CSR003-1-1AE_2.XLS Sheet 1
MedDRA/J ver.17.1
[発現率](%) = [発現被験者数]/[AST 集団被験者数] ×100

2.7.6.62.4.2.3 程度別有害事象

程度別有害事象の一覧を表 2.7.6.62-73 に示した。

2.7.6.62.4.2.4 副作用の一覧

副作用の一覧を表 2.7.6.62-74 に示した。

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

2.7.6.62.4.2.5 部分集団別有害事象

統合失調症残遺型、多剤併用、多量投与、治療抵抗性及び高齢者への安全性を調べるため、各項目について該当有無別に分けて解析した。いずれの項目でも、該当有無別の有害事象の発現率の差は10%以下であり、大きな差はなかった。

残遺型統合失調症

残遺型への該当有無別の有害事象及び副作用の概要を表 2.7.6.62-32 に示した。

AST 集団のうち、統合失調症残遺型の被験者は 80 名だった。

有害事象の発現率は、残遺型の被験者では 83.8%（67 名/80 名）、残遺型ではない被験者では 92.2%（71 名/77 名）だった。また、副作用の発現率は、残遺型の被験者では 52.5%（42 名/80 名）、残遺型ではない被験者では 63.6%（49 名/77 名）だった。

表 2.7.6.62-32 残遺型への該当有無別の有害事象及び副作用の概要（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID (N=157) 残遺型					
	該当 (N=80)			該当しない (N=77)		
	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
有害事象	314	67	83.8	348	71	92.2
副作用	94	42	52.5	90	49	63.6

Source: CSR 表 12.2-10

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

多剤併用

3 種類以上の抗精神病薬を服薬している場合を多剤併用とした。

多剤併用への該当有無別の有害事象及び副作用の概要を表 2.7.6.62-33 に示した。

AST 集団のうち、多剤併用の被験者は 36 名だった。

有害事象の発現率は、多剤併用の被験者では 88.9%（32 名/36 名）、多剤併用のない被験者では 87.6%（106 名/121 名）だった。また、副作用の発現率は、多剤併用の被験者では 58.3%（21 名/36 名）、多剤併用のない被験者では 57.9%（70 名/121 名）だった。

表 2.7.6.62-33 多剤併用への該当有無別の有害事象及び副作用の概要（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID (N=157) 多剤併用					
	該当 (N=36)			該当しない (N=121)		
	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
有害事象	168	32	88.9	494	106	87.6
副作用	47	21	58.3	137	70	57.9

Source: CSR 表 12.2-11

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

多剤併用: 3 種類以上の抗精神病薬を服薬している場合

多量投与

18 mg/日を超えるハロペリドール、900 mg/日を超えるクロルプロマジン又はそれに相当する用量の薬剤を、ベースラインの 1 ヵ月以上前から服薬している場合、多量投与とした。

多量投与への該当有無別の有害事象及び副作用の概要を表 2.7.6.62-34 に示した。

AST 集団のうち、多量投与の被験者は 69 名だった。

有害事象の発現率は、多量投与の被験者では 91.3%（63 名/69 名）、多量投与ではない被験者では 85.2%（75 名/88 名）だった。また、副作用の発現率は、多量投与の被験者では 56.5%（39 名/69 名）、多量投与ではない被験者では 59.1%（52 名/88 名）だった。

表 2.7.6.62-34 多量投与への該当有無別の有害事象及び副作用の概要（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID (N=157) 多量投与					
	該当 (N=69)			該当しない (N=88)		
	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
有害事象	281	63	91.3	381	75	85.2
副作用	77	39	56.5	107	52	59.1

Source: CSR 表 12.2-12

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

多量投与: 18 mg/日を超えるハロペリドール、900 mg/日を超えるクロルプロマジン又はそれに相当する用量の薬剤を、ベースラインの 1 ヵ月以上前から服薬している場合

治療抵抗性

少なくとも 2 種類の非定型抗精神病薬のクロルプロマジン換算 600 mg/日（ハロペリドール換算 12 mg/日）以上に相当する投与量で 4 週間以上の治療を受け、いずれでも症状の軽減がない場合又はベースライン前 12 週間以内にクロザピンを服薬している場合、治療抵抗性とした。

治療抵抗性への該当有無別の有害事象及び副作用の概要を表 2.7.6.62-35 に示した。

AST 集団のうち、治療抵抗性の被験者は 35 名だった。

有害事象の発現率は、治療抵抗性の被験者では 91.4%（32 名/35 名）、治療抵抗性ではない被験者では 86.9%（106 名/122 名）だった。また、副作用の発現率は、治療抵抗性の被験者では 42.9%（15 名/35 名）、治療抵抗性ではない被験者では 62.3%（76 名/122 名）だった。

表 2.7.6.62-35 治療抵抗性への該当有無別の有害事象及び副作用の概要（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID (N=157) 治療抵抗性					
	該当 (N=35)			該当しない (N=122)		
	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
有害事象	174	32	91.4	488	106	86.9
副作用	20	15	42.9	164	76	62.3

Source: CSR 表 12.2-13

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

治療抵抗性: 少なくとも 2 種類の非定型抗精神病薬のクロルプロマジン換算 600 mg/日（ハロペリドール換算 12 mg/日）以上に相当する投与量で 4 週間以上の治療を受け、いずれでも症状の軽減がない場合又はベースライン前 12 週間以内にクロザピンを服薬している場合

高齢者

65 歳以上の被験者を高齢者とした。

高齢者への該当有無別の有害事象及び副作用の概要を表 2.7.6.62-36 に示した。

AST 集団のうち、高齢者は 53 名だった。

有害事象の発現率は、高齢者では 86.8%（46 名/53 名）、高齢者ではない被験者では 88.5%（92 名/104 名）だった。また、副作用の発現率は、高齢者の被験者では 62.3%（33 名/53 名）、高齢者ではない被験者では 55.8%（58 名/104 名）だった。

表 2.7.6.62-36 高齢者への該当有無別の有害事象及び副作用の概要（AST 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID (N=157) 高齢者					
	該当 (N=53)			該当しない (N=104)		
	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
有害事象	252	46	86.8	410	92	88.5
副作用	69	33	62.3	115	58	55.8

Source: CSR 表 12.2-14

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

高齢者: 65 歳以上の被験者

2.7.6.62.4.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.6.62-37 に示した。発現した重篤な有害事象の叙述を「2.7.6.62.6.1 重篤な有害事象の叙述」に示した。

2.7.6.62.4.3.1 死亡

治験期間中に有害事象により死亡した被験者は 3.2%（5 名/157 名）だった。死亡の原因となった有害事象に複数の被験者で発現したものはなかった。死亡した被験者の有害事象を以下に記載した。

イレウス、上部消化管出血、肺炎、腹部膿瘍（被験者識別番号：B07003、年齢：55 才、女性）

被験者の熱発のため、検査を実施したところ、アセナピン服薬開始 21 日目に肺炎、23 日目にイレウスが確認された。服薬が困難だったため、治験薬の投薬は、25 日目に中止した。病態が改善せず、検査を続けたところ、27 日目に上部消化管出血、29 日目に腹部膿瘍が確認された。処置を試みるが、30 日目に死亡した。直接の死因は、腹腔内膿瘍であると判断された。いずれの事象も治験薬との因果関係が関連なしと判断された。

死亡（被験者識別番号：B10008、年齢：70 歳、男性）

アセナピン服薬開始 20 日目夜、家族の訪問時に、被験者は椅子に座ったまま死亡していた。19 日目の医師の訪問時、20 日目朝の家族の訪問時には、被験者に特に変った様子はなかった。死亡と治験薬との因果関係は関連の可能性ありと判断された。

窒息（被験者識別番号：B12002、年齢：70 歳、男性）

アセナピン服薬開始 267 日目に、被験者は他の患者の残したパンを盗食し、パンをつまらせて倒れているところを発見された。処置するが、回復せず、同日死亡した。窒息と治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判断された。

被験者は、パン食への変更を希望していたが、治験開始前より嚥下障害があったため、パン食は禁止されていた。また、被験者は以前にも盗食行為への注意を受けていた。

心肺停止、蘇生後脳症、誤嚥性肺炎（被験者識別番号：B14005、年齢：40 歳、男性）

アセナピン服薬開始 9 日目に、被験者は、心肺停止を発現した。心臓マッサージにより、一命はとりとめるが、自発呼吸は認められないままだった。被験者は蘇生後脳症及び誤嚥性肺炎と診断された。33 日目に被験者の状態は悪化したが、家族の希望により延命処置をせず、死亡した。いずれの事象も治験薬との因果関係が関連なしと判断された。

心肺停止の原因は過飲水と考えられた。過飲水により、9 日目には 3 時間半で体重が 11 kg 増加し、低ナトリウム血症から、心肺停止に至ったと考えられた。過飲水は治験開始前から認められ、3 ~ 5 kg の体重増加を繰り返していた。

また、治験導入前の説明時に、被験者は久しぶりに両親と面会した。その際、被験者は退院を希望したが、拒否された。このことも、急激な飲水量の増加に影響したと考えられた。

自殺既遂（被験者識別番号：B15002、年齢：32 歳、女性）

アセナピン服薬開始後 135 日目の外来受診時に、被験者はイライラと不調を訴え、頓服を処方されて帰宅した。同日、「死んでやる」と言い、家を飛び出し、近所のマンションから飛び降り、死亡した。

自殺既遂と治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判断された。被験者は、アセナピンの投与開始前から精神症状の悪化を繰り返しており、原疾患の統合失調症の症状悪化により、希死念慮、自殺企図が発現したと考えられた。

2.7.6.62.4.3.2 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象で最も多かったのは統合失調症（増悪）で、発現率は 2.5%（4 名/157 名）4 件だった。2 番目に多かった重篤な有害事象は、肺炎及び誤嚥性肺炎であり、いずれも発現率は 1.3%（2 名/157 名）だった。統合失調症（増悪）、肺炎及び誤嚥性肺炎の他に、複数の被験者に発現した重篤な有害事象はなかった。

なお、被験者 1 名が、投与終了 33 日後に頭蓋内動脈瘤を発現したが、本事象は投与終了 30 日以降の事象のため集計には含まれていない。

表 2.7.6.62-37 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（AST 集団）

被験者識別番号	年齢	性別	治療期間（日）	重篤な有害事象（基本語）	発現（日目）	終了（日目）	程度	因果関係	処置	転帰
B01001	58	女性	2	統合失調症	23	38	中等度	なし	該当なし	回復
B02006	57	男性	364	統合失調症	315	－	中等度	なし	なし	継続中
B07003	55	女性	25	肺炎	21	30	中等度	なし	なし	不明
				イレウス	23	30	重度	なし	なし	不明
				上部消化管出血	27	30	重度	なし	該当なし	不明
				腹部膿瘍	29	30	重度	なし	該当なし	死亡
B10008	70	男性	19	死亡	20	20	重度	可能性あり	中止	死亡
B11012	75	女性	310	統合失調症	212	226	中等度	おそらくなし	増量	回復
B12002	70	男性	266	窒息	267	267	重度	おそらくなし	中止	死亡
B12004	74	男性	86	膀胱新生物	50	－	重度	おそらくなし	中止	継続中
B13001	78	女性	31	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	28	－	軽度	可能性あり	なし	継続中
B14005	40	男性	9	心肺停止	9	9	重度	なし	中止	回復
				蘇生後脳症	9	33	重度	なし	中止	死亡
				誤嚥性肺炎	9	33	重度	なし	中止	死亡
B15002	32	女性	135	自殺既遂	135	135	重度	おそらくなし	中止	死亡
B15003	47	女性	198	統合失調症	170	－	中等度	おそらくなし	増量	継続中
B15006	64	男性	364	腸閉塞	85	97	中等度	おそらくなし	なし	回復
B20002	77	男性	362	無力症	336	－	中等度	なし	なし	継続中
				肺炎	361	397	中等度	おそらくなし	なし	回復
B22001	46	女性	364	頭蓋内動脈瘤*	397	－	中等度	なし	該当なし	継続中
B31002	59	男性	218	息詰まり	45	45	中等度	なし	なし	回復
				誤嚥性肺炎	218	219	重度	おそらくあり	中止	回復

Source: CSR 表 12.3-2
MedDRA/J ver.17.1
*治験薬投与終了 33 日後に重篤な有害事象として報告された

2.7.6.62.4.4 その他の重要な有害事象

2.7.6.62.4.4.1 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 2.7.6.62-38 に示した

投与中止に至った有害事象の発現率は、23.6%（37 名/157 名）だった。投与中止に至った有害事象で最も多かったのは、口の感覚鈍麻で、発現率は 3.2%（5 名/157 名）だった。

口の感覚鈍麻に次いで、多かった有害事象は、統合失調症（増悪）、錐体外路障害及び傾眠であり、いずれの事象も発現率は 1.9%（3 名/157 名）だった。

その他に複数の被験者で発現した投与中止に至った有害事象は 5 事象だった。その内訳は、肺炎、誤嚥性肺炎、嚥下障害、嘔吐及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加であり、いずれの事象でも 2 名の被験者が投与中止に至った。

表 2.7.6.62-38 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 5-10mg BID (N=157)		
		件数	被験者数	発現率(%)
合計		55	37	23.6
感染症および寄生虫症	肺炎	2	2	1.3
	小計	2	2	1.3
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	膀胱新生物	1	1	0.6
	小計	1	1	0.6
精神障害	自殺既遂	1	1	0.6
	不眠症	1	1	0.6
	統合失調症	3	3	1.9
	抑うつ症状	1	1	0.6
	小計	6	6	3.8
神経系障害	痙攣	1	1	0.6
	錐体外路障害	3	3	1.9
	頭痛	1	1	0.6
	感覚鈍麻	2	1	0.6
	鎮静	1	1	0.6
	傾眠	3	3	1.9
	舌の麻痺	1	1	0.6
	蘇生後脳症	1	1	0.6
	小計	13	10	6.4
耳および迷路障害	回転性めまい	1	1	0.6
	小計	1	1	0.6
心臓障害	心肺停止	1	1	0.6
	洞性徐脈	1	1	0.6
	小計	2	2	1.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	窒息	1	1	0.6
	誤嚥	1	1	0.6
	誤嚥性肺炎	2	2	1.3
	小計	4	4	2.5
胃腸障害	嚥下障害	2	2	1.3
	舌炎	1	1	0.6
	舌痛	1	1	0.6
	イレウス	1	1	0.6
	舌腫脹	1	1	0.6
	嘔吐	2	2	1.3
	口の感覚鈍麻	5	5	3.2
	口の錯感覚	1	1	0.6
	小計	14	11	7.0
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格不快感	1	1	0.6
	小計	1	1	0.6
腎および尿路障害	腎機能障害	1	1	0.6
	小計	1	1	0.6
一般・全身障害および投与部位の状態	死亡	1	1	0.6
	倦怠感	1	1	0.6
	小計	2	2	1.3
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	0.6
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	0.6
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1	0.6
	心電図QT延長	1	1	0.6
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	2	1.3
	白血球数減少	1	1	0.6
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0.6
	小計	8	3	1.9

DE352SAP4-4-1-3-1AE_2.XLS Sheet 3
MedDRA/J ver.17.1
[発現率](%) = [発現被験者数]/[AST 集団被験者数] × 100

2.7.6.62.4.4.2 重度の有害事象

程度が重度の有害事象を発現した被験者は、6.4%（10 名/157 名）だった。最も多く認められた重度の有害事象は、誤嚥性肺炎で、1.3%（2 名/157 名）だった。誤嚥性肺炎以外に複数の被験者に発現した重度の有害事象はなかった。

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

錐体外路症状

MedDRA SMQ での広域及び狭域の「錐体外路症候群」に該当する事象を錐体外路症状とした。

発現した錐体外路症状の一覧を表 2.7.6.62-39 に示した。

最も発現率が高かった有害事象は錐体外路障害で、6.4%（10 名/157 名）だった。2 番目に発現率が高かった有害事象は振戦で、3.2%（5 名/157 名）だった。

表 2.7.6.62-39 発現した錐体外路症状の一覧（AST 集団）

広域		アセナピン 5-10 mg BID (N=157) 件数	被験者数	発現率(%)
錐体外路症状群（SMQ）	計	28	24	15.3
精神障害	落ち着きのなさ	4	3	1.9
	小計	4	3	1.9
神経系障害	アカシジア	3	3	1.9
	ジストニア	2	2	1.3
	錐体外路障害	10	10	6.4
	パーキンソニズム	1	1	0.6
	振戦	5	5	3.2
	小計	21	20	12.7
眼障害	眼球回転発作	2	2	1.3
	小計	2	2	1.3
一般・全身障害および投与部位の状態	歩行障害	1	1	0.6
	小計	1	1	0.6

狭域		アセナピン 5-10 mg BID (N=157) 件数	被験者数	発現率(%)
錐体外路症状群（SMQ）	計	8	8	5.1
神経系障害	アカシジア	3	3	1.9
	ジストニア	2	2	1.3
	パーキンソニズム	1	1	0.6
	小計	6	6	3.8
眼障害	眼球回転発作	2	2	1.3
	小計	2	2	1.3

Source: CSR 表 12.3-5
MedDRA/J ver.17.1
MedDRA SMQ での広域及び狭域の「錐体外路症候群」に該当する事象を錐体外路症状とした

Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale

DIEPSS の 8 項目（歩行、動作緩慢、流涎、筋強剛、振戦、アカシジア、ジストニア、ジスキネジア）の合計スコア及び 9 項（概括重症度）のスコアを集計した。8 項目の合計スコア及び 9 項（概括重症度）のスコアはいずれも、ベースライン時と最終評価時で変化がなかった。

抗パーキンソン薬の使用

抗パーキンソン薬とは、ATC 薬効分類で「N04」に該当する薬剤とした。治験薬投与開始日以降に使用を開始した、抗パーキンソン薬の使用状況を表 2.7.6.62-40 に示した。

治験薬投与開始日以降の抗パーキンソン薬の使用率は、9.6%（15 名/157 名）だった。

表 2.7.6.62-40 抗パーキンソン薬の使用状況（AST 集団）

		アセナピン 5-10 mg BID (N=157)		
		件数	被験者数	使用率(%)
抗パーキンソン薬（N04）	計	31	15	9.6
N04AA	Biperiden	10	4	2.5
	Biperiden hydrochloride	12	8	5.1
	Trihexyphenidyl hydrochloride	7	4	2.5
	小計	29	15	9.6
N04BA	Sinemet	2	1	0.6
	小計	2	1	0.6

Source: CSR 表 12.3-9
N04AA: 抗コリン薬（三級アミン）、N04BA: ドパミン系薬剤（ドーパとドーパ誘導体）

2.7.6.62.4.5 臨床検査

2.7.6.62.4.5.1 肝機能に関する血液生化学検査値

各検査項目（ALP、ALT、AST 及びγ-GTP）の検査値の推移を表 2.7.6.62-41 ~ 表 2.7.6.62-44 に、ベースラインからの変化量を表 2.7.6.62-45 ~ 表 2.7.6.62-48 に、シフトテーブルを表 2.7.6.62-49 ~ 表 2.7.6.62-52 に示した。

ベースラインから Week 52 の変化量の平均値（標準偏差）は、ALP が 8.72（55.37）U/L、ALT が 1.62（22.80）U/L、AST が 5.59（48.41）U/L、γ-GTP が-0.56（13.09）U/L と、ばらつきが大きかった。

ALP、ALT 及び AST がベースラインの基準値内から Week 52 に基準値超に変動した被験者の割合は、それぞれ、5.4%（4 名/74 名）、8.2%（6 名/73 名）、5.3%（4 名/75 名）といずれも 5%以上だった。一方、γ-GTP がベースラインの基準値内から Week 52 に基準値超に変動した被験者の割合は、1.4%（1 名/72 名）と少なかった。

表 2.7.6.62-41 血液生化学検査値（ALP）の推移（AST 集団）

（単位：U/L）

測定値(生化学)			アセナピン 5-10mg BID (N=157)
ALP	Screening	度数	152
		平均値	241.74
		標準偏差	71.45
		標準誤差	5.80
		中央値	236.50
		25%点, 75%点	191.00, 277.50
		最小値, 最大値	97.00, 531.00
	Baseline	度数	157
		平均値	240.29
		標準偏差	73.27
		標準誤差	5.85
		中央値	232.00
		25%点, 75%点	194.00, 276.00
		最小値, 最大値	93.00, 601.00
	Week4	度数	132
		平均値	238.60
		標準偏差	70.66
		標準誤差	6.15
		中央値	229.50
		25%点, 75%点	190.50, 268.50
		最小値, 最大値	98.00, 546.00
	Week8	度数	118
		平均値	239.19
		標準偏差	73.09
		標準誤差	6.73
		中央値	228.00
		25%点, 75%点	185.00, 278.00
		最小値, 最大値	94.00, 592.00
	Week16	度数	107
		平均値	244.12
		標準偏差	73.02
		標準誤差	7.06
		中央値	232.00
		25%点, 75%点	191.00, 279.00
		最小値, 最大値	105.00, 488.00
	Week32	度数	86
		平均値	253.63
		標準偏差	76.83
		標準誤差	8.28
		中央値	243.00
		25%点, 75%点	201.00, 288.00
		最小値, 最大値	123.00, 560.00
	Week52	度数	79
		平均値	246.78
		標準偏差	67.26
		標準誤差	7.57
		中央値	238.00
		25%点, 75%点	201.00, 285.00
		最小値, 最大値	108.00, 474.00

Source: CSR 表 12.4-1

表 2.7.6.62-42 血液生化学検査値（ALT）の推移（AST 集団）

（単位：U/L）

測定値(生化学)			アセナピン 5-10mg BID (N=157)
ALT	Screening	度数	152
		平均値	19.09
		標準偏差	17.50
		標準誤差	1.42
		中央値	14.50
		25%点, 75%点	9.00, 21.00
		最小値, 最大値	2.00, 164.00
	Baseline	度数	157
		平均値	18.38
		標準偏差	15.52
		標準誤差	1.24
		中央値	14.00
		25%点, 75%点	10.00, 23.00
		最小値, 最大値	3.00, 143.00
	Week4	度数	132
		平均値	20.45
		標準偏差	17.23
		標準誤差	1.50
		中央値	15.00
		25%点, 75%点	10.00, 22.00
		最小値, 最大値	6.00, 125.00
	Week8	度数	118
		平均値	21.39
		標準偏差	18.61
		標準誤差	1.71
		中央値	16.00
		25%点, 75%点	11.00, 25.00
		最小値, 最大値	5.00, 142.00
	Week16	度数	107
		平均値	20.22
		標準偏差	16.50
		標準誤差	1.60
		中央値	15.00
		25%点, 75%点	11.00, 24.00
		最小値, 最大値	3.00, 115.00
	Week32	度数	86
		平均値	19.58
		標準偏差	14.45
		標準誤差	1.56
		中央値	15.50
		25%点, 75%点	11.00, 24.00
		最小値, 最大値	5.00, 87.00
	Week52	度数	79
		平均値	21.82
		標準偏差	25.85
		標準誤差	2.91
		中央値	14.00
		25%点, 75%点	10.00, 22.00
		最小値, 最大値	5.00, 162.00

Source: CSR 表 12.4-2

表 2.7.6.62-43 血液生化学検査値（AST）の推移（AST 集団）

（単位：U/L）

測定値(生化学)			アセナピン 5-10mg BID (N=157)
AST	Screening	度数	152
		平均値	19.07
		標準偏差	8.19
		標準誤差	0.66
		中央値	17.00
		25%点, 75%点	14.00, 21.00
		最小値, 最大値	10.00, 78.00
	Baseline	度数	157
		平均値	19.18
		標準偏差	8.55
		標準誤差	0.68
		中央値	17.00
		25%点, 75%点	14.00, 22.00
		最小値, 最大値	10.00, 72.00
	Week4	度数	132
		平均値	20.75
		標準偏差	10.08
		標準誤差	0.88
		中央値	17.50
		25%点, 75%点	15.00, 23.00
		最小値, 最大値	10.00, 65.00
	Week8	度数	118
		平均値	21.13
		標準偏差	12.80
		標準誤差	1.18
		中央値	18.00
		25%点, 75%点	15.00, 23.00
		最小値, 最大値	10.00, 131.00
	Week16	度数	107
		平均値	19.94
		標準偏差	7.75
		標準誤差	0.75
		中央値	18.00
		25%点, 75%点	14.00, 22.00
		最小値, 最大値	10.00, 52.00
	Week32	度数	86
		平均値	20.92
		標準偏差	11.64
		標準誤差	1.25
		中央値	18.00
		25%点, 75%点	14.00, 23.00
		最小値, 最大値	10.00, 83.00
	Week52	度数	79
		平均値	25.22
		標準偏差	48.86
		標準誤差	5.50
		中央値	17.00
		25%点, 75%点	15.00, 20.00
		最小値, 最大値	10.00, 445.00

Source: CSR 表 12.4-3

表 2.7.6.62-44 血液生化学検査値（γ-GTP）の推移（AST 集団）

（単位：U/L）

測定値(生化学)			アセナピン 5-10mg BID (N=157)
γ-GTP	Screening	度数	152
		平均値	22.80
		標準偏差	16.35
		標準誤差	1.33
		中央値	17.00
		25%点, 75%点	12.00, 27.00
		最小値, 最大値	6.00, 106.00
	Baseline	度数	157
		平均値	22.83
		標準偏差	17.40
		標準誤差	1.39
		中央値	17.00
		25%点, 75%点	12.00, 26.00
		最小値, 最大値	6.00, 109.00
	Week4	度数	132
		平均値	25.50
		標準偏差	23.37
		標準誤差	2.03
		中央値	18.00
		25%点, 75%点	13.00, 29.50
		最小値, 最大値	6.00, 169.00
	Week8	度数	118
		平均値	26.10
		標準偏差	25.95
		標準誤差	2.39
		中央値	17.00
		25%点, 75%点	13.00, 27.00
		最小値, 最大値	8.00, 215.00
	Week16	度数	107
		平均値	26.70
		標準偏差	27.68
		標準誤差	2.68
		中央値	19.00
		25%点, 75%点	14.00, 28.00
		最小値, 最大値	7.00, 198.00
	Week32	度数	86
		平均値	22.43
		標準偏差	15.35
		標準誤差	1.66
		中央値	19.00
		25%点, 75%点	14.00, 25.00
		最小値, 最大値	7.00, 118.00
	Week52	度数	79
		平均値	23.03
		標準偏差	20.72
		標準誤差	2.33
		中央値	17.00
		25%点, 75%点	12.00, 26.00
		最小値, 最大値	4.00, 141.00

Source: CSR 表 12.4-4

表 2.7.6.62-45 血液生化学検査値（ALP）のベースラインからの変化量（AST 集団）

（単位：U/L）

変化量(生化学)			アセナピン 5-10mg BID (N=157)
ALP	Week4	度数	132
		平均値	1.30
		標準偏差	35.72
		標準誤差	3.11
		中央値	1.50
		25%点, 75%点	-12.50, 16.00
		最小値, 最大値	-123.00, 204.00
	Week8	度数	118
		平均値	5.44
		標準偏差	49.02
		標準誤差	4.51
		中央値	2.50
		25%点, 75%点	-18.00, 21.00
		最小値, 最大値	-142.00, 250.00
	Week16	度数	107
		平均値	8.56
		標準偏差	52.15
		標準誤差	5.04
		中央値	3.00
		25%点, 75%点	-12.00, 26.00
		最小値, 最大値	-156.00, 249.00
	Week32	度数	86
		平均値	13.99
		標準偏差	59.06
		標準誤差	6.37
		中央値	10.50
		25%点, 75%点	-14.00, 33.00
		最小値, 最大値	-110.00, 284.00
	Week52	度数	79
		平均値	8.72
		標準偏差	55.37
		標準誤差	6.23
		中央値	13.00
		25%点, 75%点	-22.00, 26.00
		最小値, 最大値	-176.00, 213.00

Source: CSR 表 12.4-5

表 2.7.6.62-46 血液生化学検査値（ALT）のベースラインからの変化量（AST 集団）

（単位：U/L）

変化量(生化学)			アセナピン 5-10mg BID (N=157)
ALT	Week4	度数	132
		平均値	1.72
		標準偏差	11.66
		標準誤差	1.01
		中央値	1.00
		25%点, 75%点	-2.00, 4.00
		最小値, 最大値	-36.00, 75.00
	Week8	度数	118
		平均値	2.17
		標準偏差	14.36
		標準誤差	1.32
		中央値	1.00
		25%点, 75%点	-2.00, 3.00
		最小値, 最大値	-43.00, 118.00
	Week16	度数	107
		平均値	0.85
		標準偏差	16.42
		標準誤差	1.59
		中央値	1.00
		25%点, 75%点	-2.00, 5.00
		最小値, 最大値	-102.00, 97.00
	Week32	度数	86
		平均値	0.45
		標準偏差	14.72
		標準誤差	1.59
		中央値	0.50
		25%点, 75%点	-2.00, 4.00
		最小値, 最大値	-106.00, 53.00
	Week52	度数	79
		平均値	1.62
		標準偏差	22.80
		標準誤差	2.56
		中央値	0.00
		25%点, 75%点	-4.00, 3.00
		最小値, 最大値	-107.00, 112.00

Source: CSR 表 12.4-6

表 2.7.6.62-47 血液生化学検査値（AST）のベースラインからの変化量（AST 集団）

（単位：U/L）

変化量(生化学)			アセナピン 5-10mg BID (N=157)
AST	Week4	度数	132
		平均値	1.17
		標準偏差	8.47
		標準誤差	0.74
		中央値	1.00
		25%点, 75%点	-2.00, 3.00
		最小値, 最大値	-32.00, 47.00
	Week8	度数	118
		平均値	1.48
		標準偏差	11.62
		標準誤差	1.07
		中央値	1.00
		25%点, 75%点	-2.00, 3.00
		最小値, 最大値	-36.00, 108.00
	Week16	度数	107
		平均値	0.32
		標準偏差	8.63
		標準誤差	0.83
		中央値	0.00
		25%点, 75%点	-2.00, 4.00
		最小値, 最大値	-49.00, 34.00
	Week32	度数	86
		平均値	1.45
		標準偏差	10.73
		標準誤差	1.16
		中央値	1.00
		25%点, 75%点	-2.00, 4.00
		最小値, 最大値	-50.00, 49.00
	Week52	度数	79
		平均値	5.59
		標準偏差	48.41
		標準誤差	5.45
		中央値	0.00
		25%点, 75%点	-2.00, 3.00
		最小値, 最大値	-49.00, 422.00

Source: CSR 表 12.4-7

表 2.7.6.62-48 血液生化学検査値（γ-GTP）のベースラインからの変化量（AST 集団）

（単位：U/L）

変化量(生化学)			アセナピン 5-10mg BID (N=157)
γ-GTP	Week4	度数	132
		平均値	2.16
		標準偏差	12.09
		標準誤差	1.05
		中央値	1.00
		25%点, 75%点	-1.00, 3.00
		最小値, 最大値	-54.00, 75.00
	Week8	度数	118
		平均値	3.31
		標準偏差	17.86
		標準誤差	1.64
		中央値	1.00
		25%点, 75%点	-1.00, 3.00
		最小値, 最大値	-59.00, 109.00
	Week16	度数	107
		平均値	3.63
		標準偏差	21.83
		標準誤差	2.11
		中央値	1.00
		25%点, 75%点	-2.00, 5.00
		最小値, 最大値	-41.00, 183.00
	Week32	度数	86
		平均値	-0.86
		標準偏差	10.17
		標準誤差	1.10
		中央値	1.00
		25%点, 75%点	-1.00, 4.00
		最小値, 最大値	-48.00, 12.00
	Week52	度数	79
		平均値	-0.56
		標準偏差	13.09
		標準誤差	1.47
		中央値	0.00
		25%点, 75%点	-3.00, 3.00
		最小値, 最大値	-58.00, 52.00

Source: CSR 表 12.4-8

表 2.7.6.62-49 血液生化学検査値（ALP）のシフトテーブル（AST 集団）

生化学			Baseline アセナピン 5-10mg BID Low	Normal	High	計
ALP	Week4	Low	1	0	0	1
		Normal	0	120	3	123
		High	0	5	3	8
		計	1	125	6	132
	Week8	Low	1	0	0	1
		Normal	0	107	3	110
		High	0	5	2	7
		計	1	112	5	118
	Week16	Low	1	1	0	2
		Normal	0	93	4	97
		High	0	7	1	8
		計	1	101	5	107
	Week32	Low	0	0	0	0
		Normal	1	76	2	79
		High	0	4	3	7
		計	1	80	5	86
	Week52	Low	1	0	0	1
		Normal	0	70	2	72
		High	0	4	2	6
		計	1	74	4	79

Source: CSR 表 12.4-9
数値は被験者数を示す

表 2.7.6.62-50 血液生化学検査値（ALT）のシフトテーブル（AST 集団）

生化学			Baseline アセナピン 5-10mg BID Low	Normal	High	計
ALT	Week4	Low	0	0	0	0
		Normal	1	115	2	118
		High	0	10	4	14
		計	1	125	6	132
	Week8	Low	0	0	0	0
		Normal	0	106	2	108
		High	0	6	4	10
		計	0	112	6	118
	Week16	Low	0	1	0	1
		Normal	0	96	2	98
		High	0	4	4	8
		計	0	101	6	107
	Week32	Low	0	0	0	0
		Normal	0	78	2	80
		High	0	3	3	6
		計	0	81	5	86
	Week52	Low	0	0	0	0
		Normal	0	67	4	71
		High	0	6	2	8
		計	0	73	6	79

Source: CSR 表 12.4-10
数値は被験者数を示す

表 2.7.6.62-51 血液生化学検査値（AST）のシフトテーブル（AST 集団）

生化学			Baseline アセナピン 5-10mg BID Low	Normal	High	計
AST	Week4	Low	0	0	0	0
		Normal	0	122	2	124
		High	0	6	2	8
		計	0	128	4	132
	Week8	Low	0	0	0	0
		Normal	0	113	2	115
		High	0	1	2	3
		計	0	114	4	118
	Week16	Low	0	0	0	0
		Normal	0	101	3	104
		High	0	2	1	3
		計	0	103	4	107
	Week32	Low	0	0	0	0
		Normal	0	79	1	80
		High	0	4	2	6
		計	0	83	3	86
	Week52	Low	0	0	0	0
		Normal	0	71	2	73
		High	0	4	2	6
		計	0	75	4	79

Source: CSR 表 12.4-11
数値は被験者数を示す

表 2.7.6.62-52 血液生化学検査値（γ-GTP）のシフトテーブル（AST 集団）

生化学			Baseline アセナピン 5-10mg BID Low	Normal	High	計
γ-GTP	Week4	Low	0	0	0	0
		Normal	0	116	3	119
		High	0	5	8	13
		計	0	121	11	132
	Week8	Low	0	0	0	0
		Normal	0	104	1	105
		High	0	6	7	13
		計	0	110	8	118
	Week16	Low	0	0	0	0
		Normal	0	97	3	100
		High	0	2	5	7
		計	0	99	8	107
	Week32	Low	0	0	0	0
		Normal	0	78	4	82
		High	0	0	4	4
		計	0	78	8	86
	Week52	Low	0	0	0	0
		Normal	0	71	3	74
		High	0	1	4	5
		計	0	72	7	79

Source: CSR 表 12.4-12
数値は被験者数を示す

2.7.6.62.4.5.2 代謝に関する血液生化学検査

血液生化学検査値の各検査項目（HDL、LDL、TC 及び TG）のシフトテーブルを表 2.7.6.62-53 ~ 表 2.7.6.62-56 に示した。

LDL、TC 及び TG がベースラインの基準値内から Week 52 に基準値超に変動した被験者の割合は、それぞれ 4.5%（3 名/67 名）、11.8%（6 名/51 名）及び 8.5%（5 名/59 名）だった。一方、HDL がベースラインの基準値内から Week 52 に基準値超に変動した被験者の割合は、0%（0 名/61 名）だった。

表 2.7.6.62-53 血液生化学検査値（HDL）のシフトテーブル（AST 集団）

生化学			Baseline アセナピン 5-10mg BID Low	Normal	High	計
HDL	Week4	Low	18	2	0	20
		Normal	8	103	1	112
		High	0	0	0	0
		計	26	105	1	132
	Week8	Low	15	3	0	18
		Normal	8	91	1	100
		High	0	0	0	0
		計	23	94	1	118
	Week16	Low	17	2	0	19
		Normal	5	80	1	86
		High	0	2	0	2
		計	22	84	1	107
	Week32	Low	6	3	0	9
		Normal	13	62	1	76
		High	0	1	0	1
		計	19	66	1	86
	Week52	Low	11	2	0	13
		Normal	6	59	1	66
		High	0	0	0	0
		計	17	61	1	79

Source: CSR 表 12.4-13
数値は被験者数を示す

表 2.7.6.62-54 血液生化学検査値（LDL）のシフトテーブル（AST 集団）

生化学			Baseline アセナピン 5-10mg BID Low	Normal	High	計
LDL	Week4	Low	6	7	0	13
		Normal	2	93	6	101
		High	0	9	9	18
		計	8	109	15	132
	Week8	Low	2	4	0	6
		Normal	4	84	3	91
		High	0	10	11	21
		計	6	98	14	118
	Week16	Low	3	3	0	6
		Normal	3	78	3	84
		High	0	8	9	17
		計	6	89	12	107
	Week32	Low	0	6	0	6
		Normal	2	61	4	67
		High	0	7	6	13
		計	2	74	10	86
	Week52	Low	1	6	0	7
		Normal	1	58	5	64
		High	0	3	5	8
		計	2	67	10	79

Source: CSR 表 12.4-14
数値は被験者数を示す

表 2.7.6.62-55 血液生化学検査値（TC）のシフトテーブル（AST 集団）

生化学			Baseline アセナピン 5-10mg BID Low	Normal	High	計
TC	Week4	Low	18	6	0	24
		Normal	8	72	7	87
		High	0	10	11	21
		計	26	88	18	132
	Week8	Low	17	11	0	28
		Normal	7	58	7	72
		High	0	8	10	18
		計	24	77	17	118
	Week16	Low	15	4	0	19
		Normal	9	59	6	74
		High	0	6	8	14
		計	24	69	14	107
	Week32	Low	10	4	0	14
		Normal	9	43	3	55
		High	0	8	9	17
		計	19	55	12	86
	Week52	Low	11	5	0	16
		Normal	5	40	4	49
		High	0	6	8	14
		計	16	51	12	79

Source: CSR 表 12.4-15
数値は被験者数を示す

表 2.7.6.62-56 血液生化学検査値（TG）のシフトテーブル（AST 集団）

生化学			Baseline アセナピン 5-10mg BID Low	Normal	High	計
TG	Week4	Low	9	6	0	15
		Normal	8	83	6	97
		High	0	7	13	20
		計	17	96	19	132
	Week8	Low	8	3	0	11
		Normal	8	74	3	85
		High	0	9	13	22
		計	16	86	16	118
	Week16	Low	6	4	0	10
		Normal	8	66	6	80
		High	0	8	9	17
		計	14	78	15	107
	Week32	Low	5	3	0	8
		Normal	6	57	4	67
		High	0	4	7	11
		計	11	64	11	86
	Week52	Low	2	5	0	7
		Normal	7	49	2	58
		High	0	5	9	14
		計	9	59	11	79

Source: CSR 表 12.4-17
数値は被験者数を示す

2.7.6.62.4.5.3 筋肉に関する血液生化学検査

CK の検査値の推移を表 2.7.6.62-57 に、ベースラインからの変化量を表 2.7.6.62-58 に、シフトテーブルを表 2.7.6.62-59 に示した。

ベースラインから Week 52 の変化量の平均値（標準偏差）は、263.47（2286.16）U/L と、変化量の平均値とばらつきが大きかった。

CK がベースラインの基準値内から Week 52 に基準値超に変動した被験者の割合は、9.2%（6 名/65 名）だった。

表 2.7.6.62-57 血液生化学検査値（CK）の推移（AST 集団）

（単位：U/L）

測定値(生化学)			アセナピン 5-10mg BID (N=157)
CK	Screening	度数	152
		平均値	103.30
		標準偏差	102.83
		標準誤差	8.34
		中央値	76.50
		25%点, 75%点	55.00, 113.00
		最小値, 最大値	22.00, 971.00
	Baseline	度数	157
		平均値	97.54
		標準偏差	96.57
		標準誤差	7.71
		中央値	78.00
		25%点, 75%点	58.00, 109.00
		最小値, 最大値	16.00, 1020.00
	Week4	度数	132
		平均値	156.02
		標準偏差	465.34
		標準誤差	40.50
		中央値	83.50
		25%点, 75%点	60.00, 129.50
		最小値, 最大値	17.00, 5300.00
	Week8	度数	118
		平均値	118.86
		標準偏差	104.48
		標準誤差	9.62
		中央値	89.00
		25%点, 75%点	67.00, 136.00
		最小値, 最大値	19.00, 808.00
	Week16	度数	107
		平均値	117.17
		標準偏差	112.17
		標準誤差	10.84
		中央値	90.00
		25%点, 75%点	64.00, 126.00
		最小値, 最大値	18.00, 886.00
	Week32	度数	86
		平均値	146.71
		標準偏差	258.02
		標準誤差	27.82
		中央値	85.00
		25%点, 75%点	61.00, 137.00
		最小値, 最大値	19.00, 1947.00
	Week52	度数	79
		平均値	368.48
		標準偏差	2284.04
		標準誤差	256.97
		中央値	91.00
		25%点, 75%点	68.00, 124.00
		最小値, 最大値	23.00, 20400.00

Source: CSR 表 12.4-17

表 2.7.6.62-58 血液生化学検査値（CK）のベースラインからの変化量（AST 集団）

（単位：U/L）

変化量(生化学)			アセナピン 5-10mg BID (N=157)
CK	Week4	度数	132
		平均値	54.84
		標準偏差	447.96
		標準誤差	38.99
		中央値	2.00
		25%点, 75%点	-13.50, 21.00
		最小値, 最大値	-344.00, 5028.00
	Week8	度数	118
		平均値	19.34
		標準偏差	104.42
		標準誤差	9.61
		中央値	6.50
		25%点, 75%点	-8.00, 28.00
		最小値, 最大値	-454.00, 718.00
	Week16	度数	107
		平均値	15.64
		標準偏差	120.68
		標準誤差	11.67
		中央値	9.00
		25%点, 75%点	-8.00, 24.00
		最小値, 最大値	-688.00, 673.00
	Week32	度数	86
		平均値	41.60
		標準偏差	271.29
		標準誤差	29.25
		中央値	1.50
		25%点, 75%点	-13.00, 27.00
		最小値, 最大値	-551.00, 1924.00
	Week52	度数	79
		平均値	263.47
		標準偏差	2286.16
		標準誤差	257.21
		中央値	7.00
		25%点, 75%点	-10.00, 33.00
		最小値, 最大値	-559.00, 20312.00

Source: CSR 表 12.4-18

表 2.7.6.62-59 血液生化学検査値（CK）のシフトテーブル（AST 集団）

生化学			Baseline アセナピン 5-10mg BID Low	Normal	High	計
CK	Week4	Low	7	5	0	12
		Normal	8	91	4	103
		High	0	11	6	17
		計	15	107	10	132
	Week8	Low	6	2	0	8
		Normal	8	84	5	97
		High	0	10	3	13
		計	14	96	8	118
	Week16	Low	5	0	1	6
		Normal	7	80	3	90
		High	0	7	4	11
		計	12	87	8	107
	Week32	Low	5	6	0	11
		Normal	3	56	5	64
		High	2	6	3	11
		計	10	68	8	86
	Week52	Low	4	7	0	11
		Normal	3	52	4	59
		High	0	6	3	9
		計	7	65	7	79

Source: CSR 表 12.4-19
数値は被験者数を示す

2.7.6.62.4.5.4 特殊臨床検査

HbA1c、空腹時血糖、インスリン及びプロラクチンの検査値のシフトテーブルを表 2.7.6.62-60 ~ 表 2.7.6.62-63 に示した。

プロラクチンがベースラインの基準値以下又は基準値内から Week 52 に基準値超に変動した被験者の割合は、36.4%（8 名/22 名）だった。一方、ベースラインの基準値以上から Week 52 に基準値内に変動した被験者の割合は、7.0%（4 名/57 名）だった。

HbA1c、空腹時血糖及びインスリンがベースラインの基準値内から Week 52 に基準値超に変動した被験者の割合は、それぞれ 2.8%（2 名/71 名）、7.4%（5 名/68 名）、7.5%（5 名/67 名）だった。

表 2.7.6.62-60 特殊臨床検査値（HbA1c）のシフトテーブル（AST 集団）

特殊臨床検査			Baseline アセナピン 5-10mg BID Low	Normal	High	計
HbA1c	Week4	Low	1	0	0	1
		Normal	0	119	1	120
		High	0	1	10	11
		計	1	120	11	132
	Week8	Low	0	0	0	0
		Normal	0	107	2	109
		High	0	1	8	9
		計	0	108	10	118
	Week16	Low	0	0	0	0
		Normal	0	92	3	95
		High	0	5	7	12
		計	0	97	10	107
	Week32	Low	0	0	0	0
		Normal	0	74	3	77
		High	0	2	7	9
		計	0	76	10	86
	Week52	Low	0	0	0	0
		Normal	0	69	2	71
		High	0	2	6	8
		計	0	71	8	79

Source: CSR 表 12.4-28
数値は被験者数を示す

表 2.7.6.62-61 特殊臨床検査値（空腹時血糖）のシフトテーブル（AST 集団）

特殊臨床検査			Baseline アセナピン 5-10mg BID Low	Normal	High	計
空腹時血糖	Week4	Low	0	0	0	0
		Normal	0	106	3	109
		High	0	12	8	20
		計	0	118	11	129
	Week8	Low	0	0	0	0
		Normal	0	97	2	99
		High	0	8	8	16
		計	0	105	10	115
	Week16	Low	0	3	0	3
		Normal	0	83	2	85
		High	0	6	8	14
		計	0	92	10	102
	Week32	Low	0	1	0	1
		Normal	0	67	3	70
		High	0	7	3	10
		計	0	75	6	81
	Week52	Low	0	1	0	1
		Normal	0	62	5	67
		High	0	5	2	7
		計	0	68	7	75

Source: CSR 表 12.4-29
数値は被験者数を示す

表 2.7.6.62-62 特殊臨床検査値（インスリン）のシフトテーブル（AST 集団）

特殊臨床検査			Baseline アセナピン 5-10mg BID Low	Normal	High	計
インスリン	Week4	Low	2	4	0	6
		Normal	3	97	5	105
		High	2	12	6	20
		計	7	113	11	131
	Week8	Low	3	4	0	7
		Normal	4	92	5	101
		High	0	4	6	10
		計	7	100	11	118
	Week16	Low	4	7	0	11
		Normal	3	78	4	85
		High	0	4	7	11
		計	7	89	11	107
	Week32	Low	2	4	0	6
		Normal	5	59	3	67
		High	0	9	4	13
		計	7	72	7	86
	Week52	Low	2	4	0	6
		Normal	3	58	2	63
		High	1	5	4	10
		計	6	67	6	79

Source: CSR 表 12.4-30
数値は被験者数を示す

表 2.7.6.62-63 特殊臨床検査値（プロラクチン）のシフトテーブル（AST 集団）

特殊臨床検査			Baseline アセナピン 5-10mg BID Low	Normal	High	計
プロラクチン	Week4	Low	8	2	0	10
		Normal	1	15	4	20
		High	0	11	91	102
		計	9	28	95	132
	Week8	Low	5	2	0	7
		Normal	2	15	5	22
		High	1	7	81	89
		計	8	24	86	118
	Week16	Low	5	2	0	7
		Normal	1	14	4	19
		High	1	6	74	81
		計	7	22	78	107
	Week32	Low	5	0	0	5
		Normal	1	10	3	14
		High	0	6	61	67
		計	6	16	64	86
	Week52	Low	3	1	0	4
		Normal	1	9	4	14
		High	1	7	53	61
		計	5	17	57	79

Source: CSR 表 12.5-31
数値は被験者数を示す

2.7.6.62.4.5.5 その他の検査

その他の生化学的検査、血液学的検査、特殊臨床検査及び尿検査では、大きな変化は認められなかった（治験総括報告書の【表 12.4-20 ~ 表 12.4-27】及び【表 14.3-27 ~ 表 14.3-105】を参照）。

2.7.6.62.4.5.6 個々の臨床的に重要な異常

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

重篤な有害事象では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 名の被験者（被験者識別番号：B13001）に発現した。また、程度が重度な有害事象では、低ナトリウム血症が 1 名の被験者（被験者識別番号：B14005）に発現した。この他の有害事象は、いずれも程度は軽度又は中等度であり、自覚症状を伴った被験者も認められず、臨床上大きな問題とならないと考えられた。

2.7.6.62.4.6 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.6.62.4.6.1 バイタルサイン

血圧及び脈拍数

拡張期及び収縮期血圧、脈拍数の推移に大きな変化はなかった。

2.7.6.62.4.6.2 身体的所見

体重

体重の推移を表 2.7.6.62-64 に、ベースラインからの変化量を表 2.7.6.62-65 に示した。また、最終評価時点でベースラインから体重が 7%以上増加した被験者の割合を表 2.7.6.62-66 に示した。

Week 52 の変化量の平均値は 0.25 kg だった。

体重が 7%以上増加した被験者の割合は、12.8%（17 名/133 名）、体重が 7%以上減少した被験者の割合は、16.5%（22 名/133 名）だった。

表 2.7.6.62-64 体重の推移（AST 集団）

（単位：kg）

測定値(身体学的検査所見)			アセナピン 5-10mg BID (N=157)
体重	Screening	度数	154
		平均値	59.21
		標準偏差	13.60
		標準誤差	1.10
		中央値	56.80
		25%点, 75%点	49.00, 68.40
		最小値, 最大値	34.80, 102.90
	Baseline	度数	157
		平均値	59.45
		標準偏差	13.76
		標準誤差	1.10
		中央値	57.80
		25%点, 75%点	49.00, 68.00
		最小値, 最大値	36.00, 105.20
	Week4	度数	133
		平均値	60.20
		標準偏差	14.07
		標準誤差	1.22
		中央値	57.90
		25%点, 75%点	49.00, 68.60
		最小値, 最大値	36.00, 107.20
	Week8	度数	118
		平均値	60.26
		標準偏差	14.39
		標準誤差	1.32
		中央値	58.80
		25%点, 75%点	48.60, 68.50
		最小値, 最大値	37.00, 108.20
	Week12	度数	113
		平均値	60.62
		標準偏差	14.56
		標準誤差	1.37
		中央値	59.20
		25%点, 75%点	48.30, 69.00
		最小値, 最大値	37.00, 109.70

測定値(身体学的検査所見)			アセナピン 5-10mg BID (N=157)
	Week16	度数	108
		平均値	60.53
		標準偏差	14.52
		標準誤差	1.40
		中央値	59.75
		25%点, 75%点	48.75, 69.00
		最小値, 最大値	36.00, 109.70
	Week24	度数	96
		平均値	60.80
		標準偏差	14.96
		標準誤差	1.53
		中央値	58.60
		25%点, 75%点	48.25, 70.00
		最小値, 最大値	36.00, 107.50
	Week32	度数	86
		平均値	60.07
		標準偏差	14.51
		標準誤差	1.56
		中央値	57.00
		25%点, 75%点	49.20, 69.90
		最小値, 最大値	36.00, 106.60
	Week40	度数	83
		平均値	61.14
		標準偏差	14.81
		標準誤差	1.63
		中央値	58.40
		25%点, 75%点	50.80, 71.80
		最小値, 最大値	37.80, 107.90
	Week52	度数	79
		平均値	60.25
		標準偏差	15.12
		標準誤差	1.70
		中央値	56.40
		25%点, 75%点	49.80, 71.00
		最小値, 最大値	37.00, 107.50

Source: CSR 表 12.5-4

表 2.7.6.62-65 体重のベースラインからの変化量（AST 集団）

（単位：kg）

変化量(身体学的検査所見)			アセナピン 5-10mg BID (N=157)
体重	Week4	度数	133
		平均値	0.16
		標準偏差	1.54
		標準誤差	0.13
		中央値	0.00
		25%点, 75%点	-0.70, 1.00
		最小値, 最大値	-5.40, 6.30
	Week8	度数	118
		平均値	0.35
		標準偏差	2.11
		標準誤差	0.19
		中央値	0.15
		25%点, 75%点	-0.90, 1.40
		最小値, 最大値	-4.70, 9.00
	Week12	度数	113
		平均値	0.56
		標準偏差	2.38
		標準誤差	0.22
		中央値	0.30
		25%点, 75%点	-0.80, 1.60
		最小値, 最大値	-4.10, 9.00
	Week16	度数	108
		平均値	0.37
		標準偏差	2.92
		標準誤差	0.28
		中央値	-0.05
		25%点, 75%点	-1.40, 1.75
		最小値, 最大値	-6.50, 9.50

変化量(身体学的検査所見)			アセナピン 5-10mg BID (N=157)
体重	Week24	度数	96
		平均値	0.71
		標準偏差	3.33
		標準誤差	0.34
		中央値	0.60
		25%点, 75%点	-1.65, 2.80
		最小値, 最大値	-10.00, 9.30
	Week32	度数	86
		平均値	0.18
		標準偏差	4.06
		標準誤差	0.44
		中央値	0.20
		25%点, 75%点	-2.60, 2.50
		最小値, 最大値	-11.00, 9.50
	Week40	度数	83
		平均値	0.70
		標準偏差	4.24
		標準誤差	0.47
		中央値	0.80
		25%点, 75%点	-2.00, 2.90
		最小値, 最大値	-12.00, 10.40
	Week52	度数	79
		平均値	0.25
		標準偏差	5.23
		標準誤差	0.59
		中央値	0.50
		25%点, 75%点	-2.80, 2.50
		最小値, 最大値	-17.00, 14.40

Source: CSR 表 12.5-5

表 2.7.6.62-66 最終評価時点でベースラインから体重が 7%以上増加した被験者の割合（AST 集団）

体重		アセナピン 5-10 mg BID (N=157)
Endpoint	7%以上の増加	17 (12.8%)
	±7%内の変動	94 (70.7%)
	7%以上の減少	22 (16.5%)
	計	133 (100.0%)

Source: CSR 表 12.5-6

Body Mass Index（BMI）

BMI の推移を表 2.7.6.62-67 に、ベースラインからの変化量を表 2.7.6.62-67 に示した。
BMI のベースラインから Week 52 の変化量の平均値は 0.07 kg/m^2 だった。

表 2.7.6.62-67 BMI の推移（AST 集団）

（単位：kg/m^2）

測定値（身体学的検査所見）			アセナピン 5-10mg BID (N=157)
BMI	Screening	度数	154
		平均値	22.99
		標準偏差	4.31
		標準誤差	0.35
		中央値	22.50
		25%点, 75%点	19.90, 25.40
		最小値, 最大値	15.20, 35.80
	Baseline	度数	157
		平均値	23.04
		標準偏差	4.37
		標準誤差	0.35
		中央値	22.50
		25%点, 75%点	19.80, 25.40
		最小値, 最大値	15.30, 36.40
	Week4	度数	133
		平均値	23.26
		標準偏差	4.64
		標準誤差	0.40
		中央値	22.90
		25%点, 75%点	19.60, 25.70
		最小値, 最大値	14.90, 37.10
	Week8	度数	118
		平均値	23.22
		標準偏差	4.67
		標準誤差	0.43
		中央値	22.75
		25%点, 75%点	19.60, 26.00
		最小値, 最大値	14.60, 37.50
	Week12	度数	113
		平均値	23.43
		標準偏差	4.69
		標準誤差	0.44
		中央値	23.00
		25%点, 75%点	19.80, 25.80
		最小値, 最大値	14.20, 38.00

測定値（身体学的検査所見）			アセナピン 5-10mg BID (N=157)
BMI	Week16	度数	108
		平均値	23.36
		標準偏差	4.64
		標準誤差	0.45
		中央値	23.00
		25%点, 75%点	19.95, 26.25
		最小値, 最大値	14.20, 38.00
	Week24	度数	96
		平均値	23.45
		標準偏差	4.72
		標準誤差	0.48
		中央値	23.10
		25%点, 75%点	20.00, 26.35
		最小値, 最大値	15.30, 37.20
	Week32	度数	86
		平均値	23.23
		標準偏差	4.73
		標準誤差	0.51
		中央値	22.65
		25%点, 75%点	20.00, 25.70
		最小値, 最大値	12.90, 36.90
	Week40	度数	83
		平均値	23.64
		標準偏差	4.67
		標準誤差	0.51
		中央値	23.20
		25%点, 75%点	20.00, 26.50
		最小値, 最大値	15.50, 37.40
	Week52	度数	79
		平均値	23.29
		標準偏差	4.67
		標準誤差	0.52
		中央値	22.70
		25%点, 75%点	19.90, 25.80
		最小値, 最大値	15.50, 37.20

Source: CSR 表 12.5-7

表 2.7.6.62-68 BMI のベースラインからの変化量（AST 集団）

（単位：kg/m^2）

変化量（身体学的検査所見）			アセナピン 5-10mg BID (N=157)
BMI	Week4	度数	133
		平均値	0.06
		標準偏差	0.59
		標準誤差	0.05
		中央値	0.00
		25%点, 75%点	-0.30, 0.40
		最小値, 最大値	-2.20, 2.20
	Week8	度数	118
		平均値	0.13
		標準偏差	0.79
		標準誤差	0.07
		中央値	0.10
		25%点, 75%点	-0.30, 0.60
		最小値, 最大値	-1.90, 3.20
	Week12	度数	113
		平均値	0.21
		標準偏差	0.89
		標準誤差	0.08
		中央値	0.10
		25%点, 75%点	-0.30, 0.70
		最小値, 最大値	-1.50, 3.20
	Week16	度数	108
		平均値	0.13
		標準偏差	1.10
		標準誤差	0.11
		中央値	0.00
		25%点, 75%点	-0.55, 0.70
		最小値, 最大値	-2.40, 3.40

変化量（身体学的検査所見）			アセナピン 5-10mg BID (N=157)
BMI	Week24	度数	96
		平均値	0.28
		標準偏差	1.29
		標準誤差	0.13
		中央値	0.20
		25%点, 75%点	-0.65, 1.05
		最小値, 最大値	-3.70, 3.90
	Week32	度数	86
		平均値	0.09
		標準偏差	1.55
		標準誤差	0.17
		中央値	0.10
		25%点, 75%点	-0.90, 1.00
		最小値, 最大値	-4.10, 3.90
	Week40	度数	83
		平均値	0.27
		標準偏差	1.60
		標準誤差	0.18
		中央値	0.30
		25%点, 75%点	-0.80, 1.30
		最小値, 最大値	-4.50, 4.10
	Week52	度数	79
		平均値	0.07
		標準偏差	1.93
		標準誤差	0.22
		中央値	0.20
		25%点, 75%点	-1.10, 1.00
		最小値, 最大値	-5.90, 5.10

Source: CSR 表 12.5-8

腹囲

腹囲の推移を表 2.7.6.62-69 に、ベースラインからの変化量を表 2.7.6.62-70 に示した。

腹囲のベースラインから Week 52 の変化量の平均値は 0.67 cm だった。

表 2.7.6.62-69 腹囲の推移（AST 集団）

（単位：cm）

測定値（身体学的検査所見）			アセナピン 5-10mg BID (N=157)
腹囲	Screening	度数	154
		平均値	85.28
		標準偏差	12.27
		標準誤差	0.99
		中央値	85.00
		25%点, 75%点	77.00, 92.10
		最小値, 最大値	60.00, 122.00
	Baseline	度数	157
		平均値	84.55
		標準偏差	12.05
		標準誤差	0.96
		中央値	84.00
		25%点, 75%点	76.00, 93.00
		最小値, 最大値	61.00, 125.00
	Week4	度数	132
		平均値	85.77
		標準偏差	12.26
		標準誤差	1.07
		中央値	86.00
		25%点, 75%点	77.25, 94.75
		最小値, 最大値	61.50, 127.00
	Week8	度数	118
		平均値	85.81
		標準偏差	13.09
		標準誤差	1.20
		中央値	85.50
		25%点, 75%点	75.80, 94.00
		最小値, 最大値	53.50, 125.00
	Week12	度数	113
		平均値	86.28
		標準偏差	12.47
		標準誤差	1.17
		中央値	85.00
		25%点, 75%点	77.50, 94.00
		最小値, 最大値	64.00, 130.00

測定値（身体学的検査所見）			アセナピン 5-10mg BID (N=157)
腹囲	Week16	度数	108
		平均値	85.93
		標準偏差	12.97
		標準誤差	1.25
		中央値	84.75
		25%点, 75%点	78.00, 94.00
		最小値, 最大値	61.00, 130.00
	Week24	度数	96
		平均値	86.68
		標準偏差	13.08
		標準誤差	1.33
		中央値	86.25
		25%点, 75%点	78.40, 93.50
		最小値, 最大値	63.00, 130.00
	Week32	度数	86
		平均値	86.45
		標準偏差	12.32
		標準誤差	1.33
		中央値	84.00
		25%点, 75%点	79.00, 92.50
		最小値, 最大値	60.00, 126.00
	Week40	度数	83
		平均値	87.88
		標準偏差	13.30
		標準誤差	1.46
		中央値	85.00
		25%点, 75%点	80.00, 96.00
		最小値, 最大値	60.00, 132.50
	Week52	度数	79
		平均値	86.46
		標準偏差	13.45
		標準誤差	1.51
		中央値	84.50
		25%点, 75%点	77.00, 93.00
		最小値, 最大値	62.00, 128.00

Source: CSR 表 12.5-9

表 2.7.6.62-70 腹囲のベースラインからの変化量（AST 集団）

（単位：cm）

変化量（身体学的検査所見）			アセナピン 5-10mg BID (N=157)
腹囲	Week4	度数	132
		平均値	0.65
		標準偏差	4.79
		標準誤差	0.42
		中央値	0.40
		25%点, 75%点	-2.00, 3.25
		最小値, 最大値	-19.50, 16.10
	Week8	度数	118
		平均値	0.87
		標準偏差	5.08
		標準誤差	0.47
		中央値	0.50
		25%点, 75%点	-1.60, 3.50
		最小値, 最大値	-31.00, 13.50
	Week12	度数	113
		平均値	1.13
		標準偏差	4.61
		標準誤差	0.43
		中央値	1.00
		25%点, 75%点	-1.50, 3.80
		最小値, 最大値	-18.00, 13.50
	Week16	度数	108
		平均値	1.00
		標準偏差	5.01
		標準誤差	0.48
		中央値	0.50
		25%点, 75%点	-2.50, 4.00
		最小値, 最大値	-10.10, 15.00

変化量（身体学的検査所見）			アセナピン 5-10mg BID (N=157)
腹囲	Week24	度数	96
		平均値	1.43
		標準偏差	5.59
		標準誤差	0.57
		中央値	1.00
		25%点, 75%点	-2.55, 4.90
		最小値, 最大値	-13.00, 16.50
	Week32	度数	86
		平均値	1.07
		標準偏差	6.22
		標準誤差	0.67
		中央値	1.00
		25%点, 75%点	-2.10, 4.50
		最小値, 最大値	-17.00, 17.00
	Week40	度数	83
		平均値	1.82
		標準偏差	6.54
		標準誤差	0.72
		中央値	2.40
		25%点, 75%点	-3.00, 5.80
		最小値, 最大値	-12.00, 19.00
	Week52	度数	79
		平均値	0.67
		標準偏差	7.00
		標準誤差	0.79
		中央値	0.50
		25%点, 75%点	-4.00, 5.50
		最小値, 最大値	-15.00, 17.00

Source: CSR 表 12.5-10

心電図

心電図で異常所見が認められた被験者数の推移を表 2.7.6.62-71 に示した。所見なし／ありの被験者の割合の推移に大きな変化はなかった。

心電図の異常所見として、洞性徐脈が 1.3%（2 名/157 名）の被験者に有害事象が発現した。このうち、1 名に発生した洞性徐脈は、程度が中等度な有害事象と判断され、治験薬の投与中止となった。

表 2.7.6.62-71 心電図で異常所見が認められた被験者数の推移（AST 集団）

心電図所見		アセナピン 5-10 mg BID
Baseline	所見なし	106 (68.8%)
	所見あり	48 (31.2%)
	計	154 (100.0%)
Week2	所見なし	93 (66.0%)
	所見あり	48 (34.0%)
	計	141 (100.0%)
Week4	所見なし	97 (72.9%)
	所見あり	36 (27.1%)
	計	133 (100.0%)
Week8	所見なし	83 (70.3%)
	所見あり	35 (29.7%)
	計	118 (100.0%)
Week24	所見なし	70 (72.2%)
	所見あり	27 (27.8%)
	計	97 (100.0%)
Week52	所見なし	58 (73.4%)
	所見あり	21 (26.6%)
	計	79 (100.0%)

Source: CSR 表 12.5-11

2.7.6.62.5 まとめ

本試験では、残遺型、多剤併用、多量投与、治療抵抗性あるいは高齢者の統合失調症患者に対するアセナピン 5 mg 及び 10 mg の 1 日 2 回投与の長期での安全性及び有効性を評価した。

長期間のアセナピン反復投与の安全性は良好だった。有効性の主要評価項目である PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量は、経時的に減少していた。PANSS のサブスケール、Marder 因子、CGI-S 及び CGI-I の評価結果のいずれでも統合失調症の症状が軽減することを示した。

2.7.6.62.6 付録

表 2.7.6.62-72 全ての有害事象の一覧（AST 集団）

		アセナピン 5-10mg BID (N=157)		
		件数	被験者数	発現率 (%)
有害事象	計	662	138	87.9
感染症および寄生虫症	気管支炎	2	2	1.3
	蜂巣炎	3	2	1.3
	結膜炎	7	7	4.5
	真菌性爪囲炎	1	1	0.6
	胃腸炎	2	2	1.3
	歯肉炎	1	1	0.6
	感染	1	1	0.6
	インフルエンザ	1	1	0.6
	鼻咽頭炎	63	33	21.0
	口腔カンジダ症	1	1	0.6
	外耳炎	2	2	1.3
	爪囲炎	1	1	0.6
	歯周炎	3	3	1.9
	咽頭炎	3	2	1.3
	肺炎	9	8	5.1
	歯髄炎	1	1	0.6
	足部白癬	3	3	1.9
	尿路感染	1	1	0.6
	白癬感染	3	3	1.9
	腹部膿瘍	1	1	0.6
	化膿	1	1	0.6
	口腔ヘルペス	1	1	0.6
	感染性皮膚嚢腫	1	1	0.6
	小計	112	58	36.9
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	膀胱新生物	1	1	0.6
	小計	1	1	0.6
血液およびリンパ系障害	貧血	1	1	0.6
	小計	1	1	0.6
内分泌障害	高プロラクチン血症	6	6	3.8
	小計	6	6	3.8
代謝および栄養障害	糖尿病	1	1	0.6
	高トリグリセリド血症	1	1	0.6
	低ナトリウム血症	1	1	0.6
	食欲亢進	1	1	0.6
	多飲症	2	2	1.3
	栄養障害	1	1	0.6
	食欲減退	1	1	0.6
	高脂血症	1	1	0.6
	小計	9	8	5.1
精神障害	不安	2	2	1.3
	自殺既遂	1	1	0.6
	脱抑制	1	1	0.6
	摂食障害	1	1	0.6
	不眠症	9	8	5.1
	易刺激性	1	1	0.6
	落ち着きのなさ	4	3	1.9
	統合失調症	21	21	13.4
	睡眠障害	1	1	0.6
	身体表現性心血管系障害	1	1	0.6

表 2.7.6.62-72 全ての有害事象の一覧（続き）

		アセナピン 5-10mg BID (N=157)		
		件数	被験者数	発現率 (%)
精神障害（続き）	抑うつ症状	1	1	0.6
	退行行動	1	1	0.6
	自傷行動	1	1	0.6
	早朝覚醒型不眠症	1	1	0.6
	小計	46	40	25.5
神経系障害	アカシジア	3	3	1.9
	痙攣	2	1	0.6
	浮動性めまい	5	5	3.2
	構語障害	1	1	0.6
	味覚異常	3	3	1.9
	ジストニア	2	2	1.3
	錐体外路障害	10	10	6.4
	頭痛	9	8	5.1
	感覚鈍麻	2	1	0.6
	パーキンソニズム	1	1	0.6
	外傷後頭痛	1	1	0.6
	鎮静	1	1	0.6
	傾眠	21	20	12.7
	失神	1	1	0.6
	舌の麻痺	2	2	1.3
	振戦	5	5	3.2
	下肢静止不能症候群	1	1	0.6
	蘇生後脳症	1	1	0.6
	小計	71	51	32.5
眼障害	眼精疲労	2	2	1.3
	眼乾燥	1	1	0.6
	眼出血	1	1	0.6
	眼瞼浮腫	1	1	0.6
	眼球回転発作	2	2	1.3
	小計	7	7	4.5
耳および迷路障害	耳出血	1	1	0.6
	耳管開放	1	1	0.6
	回転性めまい	1	1	0.6
	小計	3	3	1.9
心臓障害	心肺停止	1	1	0.6
	洞性徐脈	2	2	1.3
	小計	3	3	1.9
血管障害	血圧変動	1	1	0.6
	高血圧	1	1	0.6
	低血圧	1	1	0.6
	リンパ浮腫	1	1	0.6
	小計	4	4	2.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	窒息	1	1	0.6
	誤嚥	2	2	1.3
	喘息	2	2	1.3
	息詰まり	1	1	0.6
	咳嗽	2	2	1.3
	呼吸困難	1	1	0.6
	鼻出血	4	4	2.5
	鼻閉	1	1	0.6
	鼻の炎症	1	1	0.6
	誤嚥性肺炎	4	2	1.3
	アレルギー性鼻炎	1	1	0.6
	喘鳴	1	1	0.6
	上気道の炎症	3	2	1.3
	口腔咽頭不快感	1	1	0.6
	小計	25	19	12.1

表 2.7.6.62-72 全ての有害事象の一覧（続き）

		アセナピン 5-10mg BID (N=157)		
		件数	被験者数	発現率 (%)
胃腸障害	腹部不快感	3	3	1.9
	下腹部痛	1	1	0.6
	上腹部痛	1	1	0.6
	裂肛	1	1	0.6
	口唇炎	1	1	0.6
	慢性胃炎	1	1	0.6
	便秘	11	10	6.4
	齲歯	3	3	1.9
	下痢	7	6	3.8
	嚥下障害	3	3	1.9
	便失禁	1	1	0.6
	食中毒	1	1	0.6
	胃食道逆流性疾患	2	2	1.3
	胃腸障害	1	1	0.6
	舌炎	1	1	0.6
	舌痛	2	2	1.3
	痔核	4	4	2.5
	イレウス	2	2	1.3
	腸閉塞	1	1	0.6
	悪心	2	2	1.3
	口腔内不快感	1	1	0.6
	歯周病	2	2	1.3
	流涎過多	9	8	5.1
	口内炎	2	2	1.3
	舌腫脹	1	1	0.6
	舌血腫	1	1	0.6
	歯痛	4	4	2.5
	上部消化管出血	1	1	0.6
	嘔吐	9	9	5.7
	口唇出血	1	1	0.6
	口の感覚鈍麻	17	17	10.8
	口の錯感覚	2	2	1.3
	小計	99	65	41.4
肝胆道系障害	胆石症	1	1	0.6
	肝機能異常	2	2	1.3
	小計	3	3	1.9
皮膚および皮下組織障害	円形脱毛症	1	1	0.6
	褥瘡性潰瘍	4	3	1.9
	皮膚嚢腫	1	1	0.6
	皮膚炎	2	2	1.3
	アレルギー性皮膚炎	1	1	0.6
	接触性皮膚炎	3	3	1.9
	薬疹	1	1	0.6
	皮膚乾燥	3	3	1.9
	湿疹	9	9	5.7
	紅斑	3	2	1.3
	過角化	8	7	4.5
	光線過敏性反応	1	1	0.6
	痒疹	1	1	0.6
	そう痒症	2	2	1.3
	発疹	1	1	0.6
	脂漏性皮膚炎	1	1	0.6
	皮膚剥脱	1	1	0.6
	顔面腫脹	1	1	0.6
	蕁麻疹	1	1	0.6
	小計	45	35	22.3

表 2.7.6.62-72 全ての有害事象の一覧（続き）

		アセナピン 5-10mg BID (N=157)		
		件数	被験者数	発現率 (%)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	6	6	3.8
	背部痛	11	11	7.0
	側腹部痛	1	1	0.6
	筋骨格痛	1	1	0.6
	筋肉痛	3	2	1.3
	頚部痛	1	1	0.6
	四肢痛	4	4	2.5
	関節周囲炎	1	1	0.6
	筋骨格系胸痛	1	1	0.6
	筋骨格不快感	1	1	0.6
	小計	30	26	16.6
腎および尿路障害	排尿困難	1	1	0.6
	尿失禁	2	2	1.3
	腎機能障害	1	1	0.6
	小計	4	4	2.5
生殖系および乳房障害	陰嚢腫脹	1	1	0.6
	陰嚢血瘤	1	1	0.6
	小計	2	2	1.3
先天性、家族性および遺伝性障害	表皮融解	2	2	1.3
	小計	2	2	1.3
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	1	1	0.6
	胸部不快感	3	3	1.9
	胸痛	1	1	0.6
	死亡	1	1	0.6
	顔面浮腫	1	1	0.6
	歩行障害	1	1	0.6
	異常高熱	1	1	0.6
	倦怠感	6	6	3.8
	末梢性浮腫	3	3	1.9
	疼痛	1	1	0.6
	発熱	17	14	8.9
	口渇	3	3	1.9
	末梢腫脹	1	1	0.6
	炎症	1	1	0.6
	小計	41	31	19.7
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	8	5.1
	アンモニア増加	1	1	0.6
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11	11	7.0
	血中アルブミン減少	1	1	0.6
	血中コレステロール増加	2	2	1.3
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	11	11	7.0
	血中ブドウ糖増加	2	2	1.3
	血中インスリン増加	3	3	1.9
	血中プロラクチン増加	8	8	5.1
	血中トリグリセリド増加	1	1	0.6
	心電図QT延長	1	1	0.6
	好酸球数増加	1	1	0.6

表 2.7.6.62-72 全ての有害事象の一覧（続き）

		アセナピン 5-10mg BID (N=157)		
		件数	被験者数	発現率 (%)
臨床検査（続き）	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	3	1.9
	グリコヘモグロビン増加	3	3	1.9
	尿中血陽性	2	2	1.3
	脂質増加	1	1	0.6
	低比重リポ蛋白増加	1	1	0.6
	血小板数減少	1	1	0.6
	尿蛋白	1	1	0.6
	体重減少	12	12	7.6
	体重増加	20	20	12.7
	白血球数減少	3	3	1.9
	白血球数増加	2	2	1.3
	尿中蛋白陽性	1	1	0.6
	血中アルカリホスファターゼ増加	3	3	1.9
	神経特異性エノラーゼ増加	1	1	0.6
	小計	104	58	36.9
傷害、中毒および処置合併症	転倒	10	10	6.4
	手骨折	1	1	0.6
	裂傷	7	6	3.8
	靭帯捻挫	2	2	1.3
	爪裂離	1	1	0.6
	口腔内損傷	1	1	0.6
	擦過傷	2	2	1.3
	挫傷	12	10	6.4
	熱傷	1	1	0.6
	皮膚擦過傷	2	2	1.3
	骨挫傷	1	1	0.6
	熱中症	1	1	0.6
	眼瞼損傷	1	1	0.6
	眼瞼挫傷	1	1	0.6
	小計	43	29	18.5
社会環境	タンニング	1	1	0.6
	小計	1	1	0.6

Source: CSR 表 14.3-1
MedDRA/J ver.17.1
同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、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 2.7.6.62-73 程度別有害事象の一覧（AST 集団）

		アセナピン 5-10mg BID (N=157)								
		軽度			中等度			重度		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
有害事象	計	558	82	52.2	88	46	29.3	16	10	6.4
感染症および寄生虫症	気管支炎	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0
	蜂巣炎	1	1	0.6	2	1	0.6	−	−	0.0
	結膜炎	7	7	4.5	−	−	0.0	−	−	0.0
	真菌性爪囲炎	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0
	胃腸炎	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	歯肉炎	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	感染	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	インフルエンザ	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	鼻咽頭炎	63	33	21.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	口腔カンジダ症	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	外耳炎	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	爪囲炎	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	歯周炎	3	3	1.9	−	−	0.0	−	−	0.0
	咽頭炎	3	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	肺炎	4	3	1.9	5	5	3.2	−	−	0.0
	歯髄炎	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0
	足部白癬	3	3	1.9	−	−	0.0	−	−	0.0
	尿路感染	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	白癬感染	2	2	1.3	1	1	0.6	−	−	0.0
	腹部膿瘍	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6
	化膿	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0
	口腔ヘルペス	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	感染性皮膚嚢腫	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0
	小計	98	47	29.9	13	10	6.4	1	1	0.6
良性、悪性および詳細不明の新生物	膀胱新生物	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6
	小計	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6
血液およびリンパ系障害	貧血	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
内分泌障害	高プロラクチン血症	6	6	3.8	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	6	6	3.8	−	−	0.0	−	−	0.0
代謝および栄養障害	糖尿病	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0
	高トリグリセリド血症	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	低ナトリウム血症	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6
	食欲亢進	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	多飲症	1	1	0.6	−	−	0.0	1	1	0.6
	栄養障害	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0
	食欲減退	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	高脂血症	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	5	5	3.2	2	2	1.3	2	1	0.6
精神障害	不安	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0
	自殺既遂	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6
	脱抑制	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0
	摂食障害	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0
	不眠症	9	8	5.1	−	−	0.0	−	−	0.0
	易刺激性	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	落ち着きのなさ	3	2	1.3	1	1	0.6	−	−	0.0
	統合失調症	7	7	4.5	13	13	8.3	1	1	0.6
	睡眠障害	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	身体表現性心血管系障害	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	抑うつ症状	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0
	退行行動	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0
	自傷行動	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	早朝覚醒型不眠症	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	25	19	12.1	19	19	12.1	2	2	1.3

表 2.7.6.62-73 程度別有害事象の一覧（続き）

		アセナピン 5-10mg BID (N=157)								
		軽度			中等度			重度		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
神経系障害	アカシジア	3	3	1.9	−	−	0.0	−	−	0.0
	痙攣	−	−	0.0	2	1	0.6	−	−	0.0
	浮動性めまい	5	5	3.2	−	−	0.0	−	−	0.0
	構語障害	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	味覚異常	3	3	1.9	−	−	0.0	−	−	0.0
	ジストニア	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	錐体外路障害	5	5	3.2	4	4	2.5	1	1	0.6
	頭痛	9	8	5.1	−	−	0.0	−	−	0.0
	感覚鈍麻	2	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	パーキンソニズム	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	外傷後頭痛	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	鎮静	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0
	傾眠	19	18	11.5	2	2	1.3	−	−	0.0
	失神	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	舌の麻痺	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	振戦	3	3	1.9	2	2	1.3	−	−	0.0
	下肢静止不能症候群	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	蘇生後脳症	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6
	小計	58	39	24.8	11	10	6.4	2	2	1.3
眼障害	眼精疲労	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	眼乾燥	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	眼出血	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	眼瞼浮腫	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	眼球回転発作	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	7	7	4.5	−	−	0.0	−	−	0.0
耳および迷路障害	耳出血	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	耳管開放	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	回転性めまい	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	3	3	1.9	−	−	0.0	−	−	0.0
心臓障害	心肺停止	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6
	洞性徐脈	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0
	小計	1	1	0.6	1	1	0.6	1	1	0.6
血管障害	血圧変動	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	高血圧	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0
	低血圧	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	リンパ浮腫	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	3	3	1.9	1	1	0.6	−	−	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	窒息	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6
	誤嚥	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0
	喘息	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	息詰まり	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0
	咳嗽	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	呼吸困難	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	鼻出血	4	4	2.5	−	−	0.0	−	−	0.0
	鼻閉	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	鼻の炎症	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	誤嚥性肺炎	−	−	0.0	2	−	0.0	2	2	1.3
	アレルギー性鼻炎	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	喘鳴	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	上気道の炎症	3	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	口腔咽頭不快感	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	18	15	9.6	4	1	0.6	3	3	1.9

表 2.7.6.62-73 程度別有害事象の一覧（続き）

		アセナピン 5-10mg BID (N=157)								
		軽度			中等度			重度		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
胃腸障害	腹部不快感	3	3	1.9	−	−	0.0	−	−	0.0
	下腹部痛	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	上腹部痛	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	裂肛	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	口唇炎	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	慢性胃炎	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	便秘	11	10	6.4	−	−	0.0	−	−	0.0
	齲歯	1	1	0.6	2	2	1.3	−	−	0.0
	下痢	7	6	3.8	−	−	0.0	−	−	0.0
	嚥下障害	3	3	1.9	−	−	0.0	−	−	0.0
	便失禁	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	食中毒	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	胃食道逆流性疾患	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	胃腸障害	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0
	舌炎	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0
	舌痛	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0
	痔核	4	4	2.5	−	−	0.0	−	−	0.0
	イレウス	−	−	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6
	腸閉塞	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0
	悪心	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	口腔内不快感	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	歯周病	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	流涎過多	6	6	3.8	2	1	0.6	1	1	0.6
	口内炎	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	舌腫脹	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0
	舌血腫	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	歯痛	3	3	1.9	1	1	0.6	−	−	0.0
	上部消化管出血	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6
	嘔吐	8	8	5.1	1	1	0.6	−	−	0.0
	口唇出血	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	口の感覚鈍麻	16	16	10.2	1	1	0.6	−	−	0.0
	口の錯感覚	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	83	53	33.8	13	10	6.4	3	2	1.3
肝胆道系障害	胆石症	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	肝機能異常	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	3	3	1.9	−	−	0.0	−	−	0.0
皮膚および皮下組織障害	円形脱毛症	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	褥瘡性潰瘍	4	3	1.9	−	−	0.0	−	−	0.0
	皮膚嚢腫	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0
	皮膚炎	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	アレルギー性皮膚炎	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	接触性皮膚炎	3	3	1.9	−	−	0.0	−	−	0.0
	薬疹	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	皮膚乾燥	3	3	1.9	−	−	0.0	−	−	0.0
	湿疹	8	8	5.1	1	1	0.6	−	−	0.0
	紅斑	3	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	過角化	8	7	4.5	−	−	0.0	−	−	0.0
	光線過敏性反応	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	痒疹	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	そう痒症	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	発疹	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	脂漏性皮膚炎	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	皮膚剥脱	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	顔面腫脹	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	蕁麻疹	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0
	小計	42	33	21.0	3	2	1.3	−	−	0.0

表 2.7.6.62-73 程度別有害事象の一覧（続き）

		アセナピン 5-10mg BID (N=157)								
		軽度			中等度			重度		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	6	6	3.8	−	−	0.0	−	−	0.0
	背部痛	11	11	7.0	−	−	0.0	−	−	0.0
	側腹部痛	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	筋骨格痛	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	筋肉痛	3	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	頚部痛	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	四肢痛	4	4	2.5	−	−	0.0	−	−	0.0
	関節周囲炎	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	筋骨格系胸痛	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	筋骨格不快感	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	30	26	16.6	−	−	0.0	−	−	0.0
腎および尿路障害	排尿困難	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	尿失禁	1	1	0.6	1	1	0.6	−	−	0.0
	腎機能障害	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0
	小計	2	2	1.3	2	2	1.3	−	−	0.0
生殖系および乳房障害	陰嚢腫脹	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	陰嚢血瘤	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
先天性、家族性および遺伝性障害	表皮融解	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0
	胸部不快感	3	3	1.9	−	−	0.0	−	−	0.0
	胸痛	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	死亡	−	−	0.0	−	−	0.0	1	1	0.6
	顔面浮腫	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	歩行障害	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	異常高熱	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	倦怠感	6	6	3.8	−	−	0.0	−	−	0.0
	末梢性浮腫	3	3	1.9	−	−	0.0	−	−	0.0
	疼痛	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	発熱	16	13	8.3	1	1	0.6	−	−	0.0
	口渇	3	3	1.9	−	−	0.0	−	−	0.0
	末梢腫脹	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	炎症	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	38	28	17.8	2	2	1.3	1	1	0.6
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	7	4.5	1	1	0.6	−	−	0.0
	アンモニア増加	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9	9	5.7	2	2	1.3	−	−	0.0
	血中アルブミン減少	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中コレステロール増加	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	10	10	6.4	1	1	0.6	−	−	0.0
	血中ブドウ糖増加	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中インスリン増加	3	3	1.9	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中プロラクチン増加	8	8	5.1	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中トリグリセリド増加	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	心電図QT延長	−	−	0.0	1	1	0.6	−	−	0.0
	好酸球数増加	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	3	1.9	−	−	0.0	−	−	0.0
	グリコヘモグロビン増加	2	2	1.3	1	1	0.6	−	−	0.0
	尿中血陽性	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	脂質増加	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	低比重リポ蛋白増加	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	血小板数減少	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	尿蛋白	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	体重減少	10	10	6.4	2	2	1.3	−	−	0.0
	体重増加	17	17	10.8	3	3	1.9	−	−	0.0
	白血球数減少	2	2	1.3	1	1	0.6	−	−	0.0
	白血球数増加	2	2	1.3	−	−	0.0	−	−	0.0
	尿中蛋白陽性	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	血中アルカリホスファターゼ増加	3	3	1.9	−	−	0.0	−	−	0.0
	神経特異性エノラーゼ増加	1	1	0.6	−	−	0.0	−	−	0.0
	小計	91	46	29.3	13	12	7.6	−	−	0.0

表 2.7.6.62-73 程度別有害事象の一覧（続き）

		アセナピン 5-10mg BID (N=157)								
		軽度			中等度			重度		
		件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
傷害、中毒および処置合併症	転倒	9	9	5.7	1	1	0.6	-	-	0.0
	手骨折	-	-	0.0	1	1	0.6	-	-	0.0
	裂傷	5	4	2.5	2	2	1.3	-	-	0.0
	靭帯捻挫	2	2	1.3	-	-	0.0	-	-	0.0
	爪裂離	1	1	0.6	-	-	0.0	-	-	0.0
	口腔内損傷	1	1	0.6	-	-	0.0	-	-	0.0
	擦過傷	2	2	1.3	-	-	0.0	-	-	0.0
	挫傷	12	10	6.4	-	-	0.0	-	-	0.0
	熱傷	1	1	0.6	-	-	0.0	-	-	0.0
	皮膚擦過傷	2	2	1.3	-	-	0.0	-	-	0.0
	骨挫傷	1	1	0.6	-	-	0.0	-	-	0.0
	熱中症	1	1	0.6	-	-	0.0	-	-	0.0
	眼瞼損傷	1	1	0.6	-	-	0.0	-	-	0.0
	眼瞼挫傷	1	1	0.6	-	-	0.0	-	-	0.0
	小計	39	26	16.6	4	3	1.9	-	-	0.0
社会環境	タンニング	1	1	0.6	-	-	0.0	-	-	0.0
	小計	1	1	0.6	-	-	0.0	-	-	0.0

Source: CSR 表 14.3-3

MedDRA/J ver.17.1

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

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 2.7.6.62-74 副作用の一覧（AST 集団）

		アセナピン 5-10mg BID (N=157)		
		件数	被験者数	発現率 (%)
副作用	計	184	91	58.0
感染症および寄生虫症	蜂巣炎	2	1	0.6
	肺炎	1	1	0.6
	小計	3	2	1.3
血液およびリンパ系障害	貧血	1	1	0.6
	小計	1	1	0.6
内分泌障害	高プロラクチン血症	6	6	3.8
	小計	6	6	3.8
代謝および栄養障害	糖尿病	1	1	0.6
	食欲亢進	1	1	0.6
	多飲症	1	1	0.6
	小計	3	3	1.9
精神障害	脱抑制	1	1	0.6
	落ち着きのなさ	1	1	0.6
	統合失調症	2	2	1.3
	小計	4	4	2.5
神経系障害	アカシジア	3	3	1.9
	痙攣	2	1	0.6
	浮動性めまい	4	4	2.5
	構語障害	1	1	0.6
	味覚異常	3	3	1.9
	ジストニア	2	2	1.3
	錐体外路障害	10	10	6.4
	頭痛	3	3	1.9
	パーキンソニズム	1	1	0.6
	鎮静	1	1	0.6
	傾眠	19	18	11.5
	失神	1	1	0.6
	舌の麻痺	2	2	1.3
	振戦	4	4	2.5
	小計	56	44	28.0
眼障害	眼球回転発作	2	2	1.3
	小計	2	2	1.3
心臓障害	洞性徐脈	2	2	1.3
	小計	2	2	1.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	誤嚥	1	1	0.6
	咳嗽	1	1	0.6
	呼吸困難	1	1	0.6
	誤嚥性肺炎	3	1	0.6
	口腔咽頭不快感	1	1	0.6
	小計	7	5	3.2
胃腸障害	腹部不快感	2	2	1.3
	便秘	2	2	1.3
	下痢	1	1	0.6
	嚥下障害	2	2	1.3
	舌炎	1	1	0.6
	舌痛	2	2	1.3
	痔核	1	1	0.6
	イレウス	1	1	0.6
	口腔内不快感	1	1	0.6
	流涎過多	7	6	3.8
	舌腫脹	1	1	0.6
	嘔吐	2	2	1.3
	口の感覚鈍麻	16	16	10.2
	小計	39	29	18.5

表 2.7.6.62-74 副作用の一覧（続き）

		アセナピン 5-10mg BID (N=157)		
		件数	被験者数	発現率 (%)
肝胆道系障害	肝機能異常	1	1	0.6
	小計	1	1	0.6
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	1	1	0.6
	小計	1	1	0.6
腎および尿路障害	腎機能障害	1	1	0.6
	小計	1	1	0.6
一般・全身障害および投与部位の状態	胸部不快感	1	1	0.6
	死亡	1	1	0.6
	歩行障害	1	1	0.6
	倦怠感	4	4	2.5
	発熱	1	1	0.6
	口渇	3	3	1.9
	小計	11	10	6.4
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	3	1.9
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	4	2.5
	血中コレステロール増加	1	1	0.6
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	4	2.5
	血中プロラクチン増加	6	6	3.8
	心電図QT延長	1	1	0.6
	好酸球数増加	1	1	0.6
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	3	1.9
	グリコヘモグロビン増加	1	1	0.6
	脂質増加	1	1	0.6
	体重減少	2	2	1.3
	体重増加	13	13	8.3
	白血球数減少	1	1	0.6
	尿中蛋白陽性	1	1	0.6
	血中アルカリホスファターゼ増加	2	2	1.3
	小計	44	31	19.7
傷害、中毒および処置合併症	転倒	2	2	1.3
	爪裂離	1	1	0.6
	小計	3	3	1.9

Source: CSR 表 14.3-2
MedDRA/J ver.17.1
副作用は、有害事象と治験薬との因果関係が「関連なし」及び「おそらく関連なし」を除く事象とした。
副作用の集計は、二重盲検投与期以降に発現した副作用を対象とした

2.7.6.62.6.1 重篤な有害事象の叙述

重篤な有害事象の叙述を以下に示した。

2.7.6.62.6.1.1 死亡の叙述

事象名：イレウス、上部消化管出血、肺炎、腹部膿瘍（被験者識別番号：B07003）

人口統計学的データ

生年月日：	（年齢：56 歳）
性別：	女性
体重：	53.5 kg
身長：	155.0 cm
実施国：	日本

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	10	mg	舌下	20[redacted]	投与23日後*	

事象の詳細

投与24日後* に重篤な有害事象として急性腎不全の第一報告を行ったが、精査・再考の結果、事象名を腎機能低下とし、重篤な有害事象に該当する事象ではないと判断。しかし 投与20日後* より熱発し、その経過と院内検査結果より**肺炎・イレウス・上部消化管出血**を併発していることが判明したため、この 3 事象を重篤な有害事象と判断した。

投与20日後* 朝検温時に KT38.8°C、体に力が入らない様子　診察にてコントミンを中止指示あり

投与21日後* 院内検査施行　CRP：18.5、WBC：14000、尿潜血（±）、便潜血（-）、
朝検温 KT37.0°C、咳：（-）、痰：（-）、腹痛：（-）、下痢：（-）ただし軟便あり　軟便の為酸化 Mg を中止指示　本日より 3 日間セフトリアキソン 1 g × 2/日開始

投与22日後* 下痢状態が続いている為本日昼より絶食　リチウムを中止　本日より補液 KN3 号（500) × 3/日開始
朝検温 KT37.3°C、定期昼薬の服薬できず、治験薬・定期夕薬は内服　腹部にガスと思われる膨満あり

投与23日後* 院内検査施行　CRP：28.8、WBC：20300、BUN：42.4 mg/dL、CRE：1.4 mg/dL　診察にて精神薬全て中止指示　ネオラミン 3B × 1 静注施行
朝検温 KT37.9°C、定期薬服薬できず朝治験薬のみ内服。夕より治験薬も服薬できず　酸素吸入 1 時間施行　内服薬全て中止指示

投与24日後* 治験中止の判断、治験中止時の各種検査・評価施行　本日より KN3 号（500） × 1 + （その日の様子を見て〉ネオラミン 3B × 1 を追加
朝検温 KT37.3°C　院内検査施行　尿潜血（±）、胸部 X 線：明らかな肺炎の所見はなし　夕より全粥きざみ食再開

投与25日後* 院内検査施行　心エコー：所見なし　腹部エコー：脱水・腹水の貯留認める　ネオラミン 3B × 1 静注施行　アニルーメ 2T 内服　夕より絶食
朝検温 KT38.6°C　夕方黄色水様吐物あり、意識は鮮明　時折幻聴・幻視・幻覚の訴えあり

投与26日後* 院内検査施行　CRP：25.3、WBC：17900、BUN：23.2 mg/dL、CRE：0.7 mg/dL　胸部 CT：胸水貯留あり、左下肺野に肺炎像確認　腹部 CT：腹水貯留あり、イレウス所見あり、朝検温 KT38.1°C　下血はないが血液混入の胆汁様嘔吐物あり　経鼻 ST 挿入、胆汁様血液混入液排出あり　ネオラミン 3B × 1、セフェピム × 1、アルタット × 1A　静注施行
これまでの検査結果に基づき、肺炎、腸閉塞、上部消化管出血を合併していると判断　夕にアニルーメ 2T 内服　アルタット × 1、セフェピム × 1、リントン × 1/2 静注施行

投与27日後* 朝検温 KT38.3°C　経鼻マーゲンチューブより緑黒い水様物、赤茶色水様物流出あり　腹部膨満著明　独語・幻聴あり　昼にアルタット × 1、セフェピム × 1 施行　アニルーメ 2T 内服　本日夕にリスパダール 2 mL × 1、フルニトラゼパム（2）1T 内服

投与27日後*	夕 KT38.6°C　Bp132/77　P84　酸素濃度 92-94%　アルタット× 1、セフェピム× 1 施行 21：00 頃傾眠傾向、KT39.3°C であるがアニルーメ内服不可のため、アンヒバ（200）× 1 使周
投与28日後*	朝検温 KT38.3°C　腹部膨満あり　セフェピム× 1、KN3 号（500）× 1、ネオラミン 3B× 1 施行 院内検査施行　CRP：23.3、WBC：36300　（Neut：93.5%)、Hb：9.0g/dL、AST：74U/L、ALT：58U/L、腹部エコー：ダグラス窩に膿瘍あり（腹腔内膿瘍（**腹部膿瘍**）と判断） マーゲンチューブより胆汁様の排液あり　意識良好であるが、右手指の冷感あり 夕 KT38.9°C、Bp127/70、P73、酸素濃度 98%、アルタット× 1、セフェピム× 1 施行
投与29日後*	朝検温 KT38.3°C　P74　酸素濃度 96-98%、時折、咳嗽・嘔吐（コーヒー色の吐物）あり 9:30 頃 KT39.0°C　両手に振戦あり　アルタット× 1、セフェピム× 1 施行 10:30 頃 Bp89/38　Pl10-130　酸素濃度 83%　両下肢冷感あり　酸素吸引 lL 施行　疎通は取れるが反応は鈍い 13:20 頃 KT40.5°C　Bp121/86　P68　酸素濃度 81%　呼びかけに頷きあり KN3 号（500）× 1+ネオラミン 3B× 1 14:00 頃　P120 合　血圧低下、酸素濃度低下、呼吸が荒くなってきている 15:00 頃　呼吸数低下、血圧測定不能 15:05　死亡確認 （肺炎・イレウス及び上部消化管出血は直接の死因とは関連なく、腹腔内膿瘍が当該被験者の死因であると判断）
肺炎に関しては過去の胸部画像診断を確認したところ、肺炎の存在は不確定であったが、内科医の見解も含め考察した結果、過去の肺炎の残存、若しくは 投与19日後* に生じた嘔吐による誤嚥に起因する誤嚥性肺炎のどちらかが疑われる。但し、その後の経過から呼吸状態の悪化はみられなかった。	
その他の有害事象 記載なし	
治験薬との関連性 治験責任医師は、いずれの事象も治験薬と**関連なし**と判断した。	

*新薬情報提供時に置換えた

事象名：死亡（被験者識別番号：B10008）

人口統計学的データ

生年月日：		（年齢：歳）	70
性別：	男性		
体重：	57.8 kg		
身長：	165.6 cm		
実施国：	日本		

治験薬への曝露

薬剤名	**1 日量**	**単位**	**経路**	**開始日**	**中止日**	**投与日数**
アセナピン	10	mg	舌下	20[redacted]		

事象の詳細

投与8日前*　アセナピン P06238 試験文書同意。

投与7日前 *　P06238 試験スクリーニング。

20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日　アセナピン 5 mg 投与開始。

投与13日後 *　（Week 2）　特に変わった様子はなかった。心電図所見：非特異的 T 波異常、左室肥大〈高い R による〉

投与18日後 *　医師、看護師が被験者宅訪問するが、特に変わった様子はなかった。治験薬は全部服薬しており、同日朝までは服薬していることを被験者本人より確認。

投与19日後 *　午前 8 時頃、家族が食事提供のため自宅を訪問したところ、被験者とも会話し、特に変わった様子はなかった。再度 19:30 に家族が自宅を訪問した際に、椅子に座ったまま**死亡**しているところを発見した。

その後、警察の確認が入るも死因については原因不明。なお剖検の予定はない。

治験薬未回収のため最終服薬日は不明。

その他の有害事象

記載なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、死亡は治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。

事象名：窒息（被験者識別番号：B12002）

人口統計学的データ

生年月日：　（年齢：歳）　71
性別：　男性
体重：　40.9 kg
身長：
実施国：　日本

治験薬への曝露

薬剤名	1日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	10	mg	舌下	20[redacted]	投与15日後*	
アセナピン	20	mg	舌下	投与15日後*	投与204日後*	

事象の詳細

投与27日前*　同意取得。
20[redacted]　治験薬（5 mg）投与開始。
投与15日後*　治験薬（10 mg）投与開始。
投与253日後*　有害事象（脱抑制）のため治験薬を 5 mg に減量。
投与266日後*　7：30 朝食時、自分の食事（粥食）を摂取後、他の患者の残したパンを盗食。パンをつまらせて倒れているところを発見。気管内残物を取り出し CPR を実施するが、回復せず（**窒息**）。
7：53 心停止、呼吸停止、死亡確認
治験開始前より嚥下障害あり。投与約3年前*に誤嚥あり、パン食は本人に禁止としていたが、面接毎にパン食への変更を希望していた。また、盗食行為について注意を受けていた。

その他の有害事象

記載なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、窒息は治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。

*新薬情報提供時に置換えた

事象名：心肺停止、蘇生後脳症、誤嚥性肺炎（被験者識別番号：B14005）

人口統計学的データ

生年月日：		（年齢：歳）	40
性別：	男性		
体重：	66.0 kg		
身長：	167.2 cm		
実施国：	日本		

治験薬への曝露

薬剤名	**1 日量**	**単位**	**経路**	**開始日**	**中止日**	**投与日数**
アセナピン	10	mg	舌下	20[redacted]	投与8日後＊	

事象の詳細

投与8日後＊
10:00　開放観察開始（14:00 までの予定）
13:30　水道場にて茶色様嘔吐 1 回（食物残渣なし）
体重　6:00 64 kg　　13:30 75 kg（11 kg 増加）
意識レベルクリアだが軽度ポーっとしている様子
BP 141/94、T 35.4℃、SpO_2 95%程度、顔色不良
終日隔離の指示、採血オーダー
14:30　Na 117.5，K 3.21、CL87.0 にて精神科 Dr.および内科 Dr.へ報告
ラウンド強化、様子観察の指示
14:55　急変　自室にて腹臥位の状態でチアノーゼ＋、いびき様呼吸（排気のみ）
嘔吐多量、意識 LVIII-300 の状態で発見される
15:00　心臓マッサージ開始（**心肺停止**、**蘇生後脳症**、**誤嚥性肺炎**）
15:05　22G 左肘部よりルート確保、BP 測定できず、SpO_2 測定できず、生理食塩水 DIV 開始
15:07　挿管試みるも嘔吐著明にて失敗、吸引施行
15:11　アドレナリン 1A　iv
15:15　マーゲンチューブ挿入（16 Fr）、挿管成功、24 cm 固定
15:18　アドレナリン 1A　iv、Sp O_2 60%にて O_2　10L 全開
15:20　アドレナリン 1A　iv、バルーンカテーテル 16Fr 挿入
15:24　アドレナリン 1A　iv、Sp O_2 80%
15:24　生理食塩水 2 本目交換、アドレナリン 1A　iv、Sp O_2 93%
16:12　Sp O_2 92%、HR 60
16:15　頸部脈触知
16:19　アドレナリン 1A　iv
16:20　プレドパ 600　15 mL/h 開始、Sp O_2 92%
16:22　心臓マッサージ OFF、HR98 回/分
16:24　BP 77/35、P88、Sp O_2 75%、アンビュー継続
16:30　BP 60/32、P72、Hr250 mL 流出あり
16:37　BP 57/34、P68、HR60-70 回/分
16:53　A3（内科）病棟へ転床、BP 63/40、HR90 台、SAT98%
17:30　人工呼吸器接続.
21:00　Hr 淡血尿あるも徐々に消失し清尿となる
22:00　口腔内吸引にて血性混入痰引ける

投与9日後＊
A3 病棟転床後～10:00　自発呼吸：なし、Sp O_2: 99 ~ 100%、瞳孔：左右 6.0 ~ 7.0 mm、意識レベル：III-300
瞳毛反射：なし、対光反射：なし、排尿：良好 Total 9000 mL、排便：2 回、チアノーゼ：なし
体温：34.4 ~ 36.3℃（徐々に回復）、脈拍：85 ~ 105 回、血圧：70/40 ~ 120/84

投与10日後＊
　投与9日後＊　　10:00～本日 9:00　自発呼吸：なし（　投与9日後＊　　10:00 台に一時的に自発呼吸あり）、Sp O_2: 98 ~ 100%、瞳孔：左右 6.5 ~ 7.0 mm、意識レベル：III-300、睫毛反射：なし

対光反射：なし、排尿：Total 5000 ml、排便：2 回、チアノーゼ：なし、体温：35.20 ~ 36. 30℃、
脈拍：90 ~ 100 回、血圧：95/65 ~ 128/86

投与26日後*
　投与10日後 *　 9:00 ~ 本日 9:00
自発呼吸：なし、意識レベル：III-300、睫毛反射：なし、対光反射：なし、著しい変化なし。

投与32日後*
昨日より状態悪化するも、家族希望にて延命処置せず。
8:20　チアノーゼ軽度あり、SpO_2 低下なし
8:40　チアノーゼ著明、SpO_2 80 台、BP 測定不可、HR 50 ~ 60 台、O_2 濃度 100%にするが変化なし
8:50　HR 20 ~ 30 台
9:21　心停止、呼吸停止
9:40　死亡確認

＜コメント＞
過飲水は治験開始前から認められ、これまでも 10 時から 16 時の隔離開放観察時間内で体重が 3-5 kg 増加することを繰り返していた。低ナトリウム血症を呈することはあったが、嘔吐、意識障害、痙攣発作などの症状は認められなかった。そのため 10 時から 14 時の開放観察時間で経過をみていた。
今回の過飲水は 10 時から 13 時半の 3 時間半の間に 11 kg の体重増加と、これまでにない飲水量と飲水速度であった。そのため、過飲水による低ナトリウム血症から、意識障害と嘔吐をきたし、その後、誤嚥、窒息を呈し、心肺停止に至ったと考える。一命はとりとめたが、瞳孔は散大し、自発呼吸は認めず、人工呼吸器の管理下である。意識レベルは JCS の 300 のままである。
投与6日後 * の PANSS、DIEPSS の評価時、悪化は認められていない。むしろ、疎通は少しよくなった印象もあった。
治験薬の薬理作用による直接的な関係、つまり、アセナピンが過飲水を引き起こした可能性は、否定できると考えるが、初めての急速な飲水量増加であった。
治験導入前の説明時に、患者は久しぶりに両親と面会し、その際強く退院を希望したが、それが叶わなかったこともあり、焦燥感が増悪し、飲水量の増加に影響した可能性もある。

その他の有害事象
記載なし

治験薬との関連性
治験責任医師は、いずれの事象も治験薬と**関連なし**と判断した。

事象名：自殺既遂（被験者識別番号：B15002）

人口統計学的データ

生年月日：　（年齢：歳）　33

性別：　女性
体重：　69.2 kg
身長：　156.0 cm
実施国：　日本

治験薬への曝露

薬剤名	1日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	10	mg	舌下	20[redacted]	投与43日後*	
アセナピン	20	mg	舌下	投与43日後*	投与134日後*	

事象の詳細

投与43日後 *　治験薬を 10 mg に増量。
投与134日後 *　外来受診時イライラする、調子が悪いとの本人の訴え。頓服を処方し帰宅。
同日 14：00 頃、「死んでやる」と言い、家を飛び出し近所のマンションの 6 階から飛び降り、死亡。
16：30 頃、警察より電話にて報告を得た（**自殺既遂**）。

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

その他の有害事象

記載なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、自殺既遂は治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。

2.7.6.62.6.1.2 その他の重篤な有害事象の叙述

事象名：膀胱新生物（被験者識別番号：B12004）

人口統計学的データ

生年月日：		（年齢：歳）	74
性別：	男性		
体重：	49.9 kg		
身長：	151 cm		
実施国：	日本		

治験薬への曝露

薬剤名	**1日量**	**単位**	**経路**	**開始日**	**中止日**	**投与日数**
アセナピン	10	mg	舌下	20[redacted]	投与85日後*	

事象の詳細

投与9日前*　：同意取得
投与7日前*：スクリーニング検査　潜血反応（1＋）
投与1日前*：ベースライン　潜血反応（1＋）
[redacted]月[redacted]日：治験薬投与開始
投与26日後*：血尿あり（自覚症状なし）　潜血反応（3＋）
投与28日後*：細胞診検査実施　尿路上皮系異型細胞が認められる。
投与29日後*：腹部エコー実施　膀胱腫瘍が認められる。
投与36日後*：精密検査のため、他院受診し、超音波上、膀胱腫瘍（疑い）と左水腎症が認められる。
投与40日後*：CT 検査実施
投与41日後*：MRI・RI 検査実施
投与49日後*：画像診断上、膀胱壁筋層に浸潤する局所進行性の多発性膀胱腫瘍と同腫瘍の前立腺浸潤および左尿管浸潤に伴う水腎症と診断（投与55日後*診断情報提供書を FAX にて受領）（**膀胱新生物**）
投与85日後*：治験薬投与中止
投与111日後*：経尿道的内視鏡的膀胱腫瘍切除術のため転院
投与112日後*：経尿道的内視鏡的膀胱腫瘍切除術施行
投与121日後*：病理結果にて、膀胱癌肉腫、腺癌で前立腺への浸潤が認められる。通常の移行上皮癌と違い、非常に悪性度の高い膀胱癌であった。内視鏡的治療のみでは根治性はえられていない状態である。現時点では、明らかな転移は認められていない。今後も治療として、病勢を抑えるための放射線治療や内服の抗癌剤などを検討していく。
投与125日後*：転院先より当院に再入院（精神症状の治療のための継続入院）
投与126日後*：手術終了し、症状が安定しているため、今後治験としての追跡は不要とする。

その他の有害事象

記載なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、膀胱新生物は治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。

事象名：血中クレアチンホスホキナーゼ増加（被験者識別番号：B13001）

人口統計学的データ

生年月日：　（年齢：歳）　78
性別：　女性
体重：　50.6 kg
身長：　144.4 cm
実施国：　日本

治験薬への曝露

薬剤名	1日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	10	mg	舌下	20[redacted]	投与30日後*	

事象の詳細

投与7日前*　治験への参加の同意を得た。
20[redacted]　アセナピン舌下錠 5 mg 1 日 2 回服薬開始。
投与26日後*　投与30日後* 退院予定となる。
投与27日後*　治験薬投与 4 週後の診察、検査を実施。臨床検査は院外の中央測定機関に提出。心電図検査は前回検査時（投与13日後*）から変化を認めなかった.
投与29日後*　外注検査結果でクレアチンキナーゼ（CK）780 U/L を確認（**血中クレアチンホスホキナーゼ増加**）。転倒や運動、筋肉痛など筋原性の CK 上昇を示唆する所見や、胸痛などの自覚症状も見られず、再検査、経過観察が必要と判断し 投与30日後* 退院を延期した。
投与30日後*　院内検査を実施。CK196 U/L と 改善が認められた。
家族、本人へ CK 上昇について説明。家族・本人ともに治験薬投与中止を希望され、治験薬投与中止となる。
投与37日後*　その後も自覚症状など無く、CK フォローアップの採血を採り、退院となる。
投与40日後*　投与37日後* の CK 値を確認。680 U/L と再び上昇がみられるが、投与30日後* よりも高値でない事、自覚症状が見られないことから経過観察となった。
投与63日後*　精神科、循環器外科受診。CK フォローアップの採血を実施する。
投与65日後*　投与63日後* の CK 値を確認。630 U/L と正常範囲内であったため、追跡終了となった。

コメント
CK 上昇を示す所見や自覚症状が見られず、心電図検査も異常は見られなかった。原因は不明であるが、被験者には CK 上昇の既往は無く、治験薬服薬後の発現のため治験薬との因果関係は否定できない。
今回は再検査、経過観察のために入院期間が延長したため重篤な有害事象と判断した。

その他の有害事象

記載なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加は治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。

腸閉塞（被験者識別番号：B15006）

人口統計学的データ

生年月日：　（年齢：歳）　64

性別：　男性

体重：　60.0 kg

身長：　154.0 cm

実施国：　日本

治験薬への曝露

薬剤名	1日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	10	mg	舌下	20[redacted]		

事象の詳細

投与72日前*　統合失調症のため入院。

投与3日前*　文書同意取得。

20[redacted]　治験薬（アセナピン舌下錠 5mg）服薬開始。

投与82日後*　朝食後、昼食後に嘔吐あり。

投与83日後*　腹痛の訴えあり、腹部膨満（+）、緊満（+）、腸蠕動音（+）。2 日間排便なし。肛門診にて普通便ふれるも取り出せず。肛門刺激し、トイレに座るも排便なし。昼食後、嘔吐あり。

投与84日後*　腹部レントゲン検査実施（読影結果：colon gas で niveau 像を認める。ileus を疑う所見）。**腸閉塞**と診断。また、本事象は入院を要する事象であるため、重篤な有害事象に該当すると判断。絶食と点滴治療を開始。ソルデム 1　500 mL、パントシン注 10%　200 mg、ソルデム 3　500 mL、ラクテック G 輸液 500 mL、ビーフリード輸液 500 mL 投与開始。

投与85日後*　パントシン注 10%　400 mg に増量。パントシン錠 200 mg　3 錠、マグミット錠 500 mg　6 錠、センノシド錠 12 mg　3 錠追加。

投与87日後*　クエチアピン錠 400 mg に減量。パントシン注 10%　600 mg に増量。腹部レントゲン検査実施。

投与88日後*　前日の腹部レントゲン検査について、内科医師が読影実施。
（読影結果：投与84日後*の写真と比較しほとんど変化なく腸管蠕動の低下を疑います。ラキソベロン使用してください。）
ソルデム 1、ビーフリード投与中止。ソルデム 3　1000 mL に増量。パントシン注 10%　400 mg に減量。ビタメジン静注用 1 バイアル、ビーシー注 500　1 管投与開始。
ラキソベロン 10-20 滴/日投与開始。

投与95日後*　腹部レントゲン検査実施。
改善傾向と判断し、絶食、点滴治療中止。昼より全粥、きざみ食開始。

投与96日後*　前日の腹部レントゲン検査について、内科医師が読影実施。
（読影結果：（投与87日後*：A-xp→Not worsing）
上記の所見より、回復と判断。

コメント
本事象の原因として治験薬を除外することは出来ないが、開腹手術とその他の薬物（クエチアピン、ピカモール、インヴェガ）がより妥当な原因であると考えられる。よって、治験薬と本事象はおそらく関連なしと判断した。

その他の有害事象

記載なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、腸閉塞は治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。

無力症、肺炎（被験者識別番号：B20002）

人口統計学的データ

生年月日：　（年齢：歳）　78
性別：　男性
体重：　43.2 kg
身長：　158.9 cm
実施国：　日本

治験薬への曝露

薬剤名	1日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	10	mg	舌下	20[redacted]	投与361日後*	

事象の詳細

投与9日前*　治験参加について同意取得。
20[redacted]　治験薬投与開始。
投与335日後*　体力の低下を認め、**無力症**を有害事象とする。
投与360日後*　14：00、バイタル測定実施。発熱などの感冒症状を認める。
投与361日後*　7：30、治験薬最終服薬。これで、治験薬の投与は終了した。14：00、内科受診、血液検査実施。
投与363日後*　食事摂取不良のため、点滴実施。嚥下不良のため、向精神薬を含む経口薬中止。
投与365日後*　感冒症状が悪化し、**肺炎**が疑われ、治療のため他院へ転院となる。肺炎の症状が重篤化したと判断された。
投与396日後*　肺炎の治療が終了したため、元の病院へ転院となる。肺炎は回復したと判断した。食物や経口剤の嚥下は困難な状態。
投与398日後*　無力症がより顕著となり、生命を脅かすと考えられたため重篤であると判断。
投与416日後*　無力症について回復の見込みがなく、急変の可能性も低いためこれ以上の追跡は不要と判断。転帰は未回復とした。

コメント
無力症は治験の投与終了後に重篤と判断されたこと､また被験者は高齢であり老衰も重篤化の要因として考えられることなどから治験薬との関連性はおそらくないと考える。
肺炎は、本事象が重症化した際の背景として体力低下や感冒があること、また治験薬の投与終了後に重症化していることなどから治験薬との関連性はおそらくないと考える。
転院先の病院へ使用した併用薬や併用療法を問いただしたが､断片的な情報しか得ることができず正確な情報は得られなかった。

その他の有害事象

記載なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、治験薬との因果関係を無力症は**関連なし**、肺炎は**おそらく関連なし**と判断した。

息詰まり、誤嚥性肺炎（被験者識別番号：B31002）

人口統計学的データ

生年月日：　（年齢：歳）　60
性別：　男性
体重：　47 kg
身長：　163 cm
実施国：　日本

治験薬への曝露

薬剤名	1日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	10	mg	舌下	20[redacted]	投与217日後*	

事象の詳細

本症例は残遺型、多剤併用、多量投与、治療抵抗性統合失調症患者を対象としたアセナピン舌下錠の長期投与試験より入手した。
医師より、60 歳男性患者の情報を入手。
患者には、統合失調症の原疾患があった。
患者は、統合失調症に対して、オープンラベル asenapine （MSD）舌下錠 5 mg を 1 日 2 回、20[redacted]、朝より投与開始した。

投与44日後* 22:10　甘栗の誤嚥により窒息状態（息詰まり）となり廊下に倒れた。覚醒しているが発語は不明。その際の SpO_2：91%、P：90 回/分、BP：136/80 mmHg、BS：158 mg/dL。
5 分後に顔色回復。吸引および口腔内掻き出し実施し、栗を取り出す。取り出した後の SpO_2：95%、意識も回復。
22:40　患者は回復。
その後の経過は良好であり、普段どおりの生活をしている。
投与178日後* 頃より、熱発をくりかえす。嚥下性肺炎（非重篤）と思われ、その都度抗生剤、補液などで対応した。
投与179日後* CRP=8.76
投与196日後* CRP=7.80
投与205日後* CRP=4.28
投与217日後* 40.2 度の高熱、嚥下機能の悪化が認められた（嚥下性肺炎の重症度が、中等度から重度に変更）ため、迅速に薬剤処置を行った（**誤嚥性肺炎**）。
投与218日後* 治験薬を中止した（最終投与日：投与217日後*、夜）。35.0 度まで解熱し、嚥下症状も落ちついている為、「嚥下性肺炎」は回復とする。その後の経過も落ちついている。

その他の有害事象

記載なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、治験薬との因果関係を息詰まりは**関連なし**、誤嚥性肺炎は**おそらく関連あり**と判断した。

事象名：統合失調症（被験者識別番号：B01001）

人口統計学的データ						
生年月日：				（年齢：歳）	58	
性別：	女性					
体重：	53.2 kg					
身長：	149.3 cm					
実施国：	日本					
治験薬への曝露						
薬剤名	**1 日量**	**単位**	**経路**	**開始日**	**中止日**	**投与日数**
アセナピン	10	mg	舌下	20[redacted]	投与1日後＊	

事象の詳細

投与12日前＊　同意取得
投与5日前＊　治験のための入院
投与4日前＊　スクリーニング開始
20[redacted]　治験薬投与開始
投与1日後＊　治験薬投与中止（有害事象：舌のしびれ感）
投与22日後＊　原疾患の悪化（**統合失調症**）のため、隔離室に入室。
入院期間延長となる可能性が生じた。
投与37日後＊　隔離解除。原疾患の病態はいまだに不安定ながらも一般病棟で管理が可能と判断。今後は、患者の希望もくみながら入院での管理とする。

その他の有害事象

特になし

治験薬との関連性

治験責任医師は、統合失調症は治験薬と**関連なし**と判断した。

事象名：統合失調症（被験者識別番号：B02006）

人口統計学的データ						
生年月日：				（年齢：歳）	58	
性別：	男性					
体重：	53.2 kg					
身長：	170.6 cm					
実施国：	日本					
治験薬への曝露						
薬剤名	**1 日量**	**単位**	**経路**	**開始日**	**中止日**	**投与日数**
アセナピン	10	mg	舌下	20[redacted]	投与314日後＊	
アセナピン	20	mg	舌下	投与314日後＊	投与363日後＊	

事象の詳細

投与266日後＊　被験者は退院し、施設に入った。
投与314日後＊　被験者は、統合失調症の悪化（**統合失調症**）により、アセナピンを 10 mg BID に増量した。
投与323日後＊　被験者は有害事象の発現のため、入院した。
投与363日後＊　被験者は治験薬の投与を完了した。
投与398日後＊　被験者は不穏（落ち着きのなさ）のため、隔離病棟に入った。
投与410日後＊　被験者は隔離病棟から戻された。
投与434日後＊　統合失調症の悪化は回復した。

その他の有害事象

特になし

治験薬との関連性

治験責任医師は、統合失調症は治験薬と**関連なし**と判断した。

事象名：統合失調症（被験者識別番号：B11012）

人口統計学的データ

生年月日：		（年齢：歳）
性別：	女性	76
体重：	69.6 kg	
身長：	155.4 cm	
実施国：	日本	

治験薬への曝露

薬剤名	1日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	10	mg	舌下	20[redacted]		

事象の詳細

投与190日後* 幻聴あるも頓服薬（ユーバン（クロルプロマジン）0.5 mg）で軽減。睡眠良好。
投与195日後* 幻聴悪化（訪問看護記録より）。
投与211日後* 幻聴被害関係妄想などの精神症状が活発となり、病的体験・食欲低下・ADL 低下（**統合失調症**）。本人・家族ともに強く入院治療を希望しており、入院治療の必要性を説明して本人が納得し、任意入院となる。
投与216日後* 幻聴、焦燥感改善。
投与224日後* 夜間幻聴あり。ブロチゾラム 0.25 mg 服薬。
投与225日後* 幻聴なし。症状回復

元々病院に対する依存が強い方で自宅に帰る事への不安が強く、これまでも自主退院するとすぐに幻聴が悪化。入院すると速やかに改善する傾向があった。
退院による生活環境の変化、家族関係によるストレス、精神症状の悪化と考えられる為、治験薬との因果関係はなしと考える。

その他の有害事象

特になし

治験薬との関連性

治験責任医師は、統合失調症は治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。

統合失調症（被験者識別番号：B15003）

人口統計学的データ

生年月日：		（年齢：歳）	48
性別：	女性		
体重：	42.0 kg		
身長：	159.0 cm		
実施国：	日本		

治験薬への曝露

薬剤名	1日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	10	mg	舌下	20[redacted]	投与197日後*	

事象の詳細

投与69日前* 統合失調症のため入院。
投与8日前* 文書同意取得。
20[redacted] 治験薬（アセナピン舌下錠 5 mg）服薬開始。
投与2日前* 症状軽快にて退院となる。
投与113日後* 治療期 16 週来院。CGI-S：4 点（中等度の精神疾患）
投与163日後* 幻聴、妄想が再燃。
投与169日後* 治療期 24 週来院。CGI-S：5 点（顕著な精神疾患）。PANSS：99 点。幻覚妄想状態が見られ、入院加療が必要であると判断（**統合失調症**）。また、治験薬を 5 mg 錠から 10 mg 錠へ増量。
投与197日後* CGI-S：6 点（重度の精神疾患）。PANSS：115 点。治験薬の効果が認められず、本治験の継続が困難であると判断し、治験中止となる。

治験薬開始前より精神症状の悪化を繰り返しており、本事象と同様の精神エピソードも発現していた。よって、治験薬の服薬の有無に関わらず本事象は発現したと考えられるため、治験薬との因果関係は否定できる。

その他の有害事象

特になし

治験薬との関連性

治験責任医師は、統合失調症は治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。

2.7.6.63 041590 試験【5.3.5.2-02】

治験の表題	A multi-center, open-label, humanitarian study with sublingual Org 5222
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted] を含む 5 名
実施医療機関	[redacted] を含む 5 施設、 実施国：米国
公表文献（引用文献）	なし
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 ～20[redacted] 年 [redacted] 月
治験のフェーズ	後期第 II 相
報告書作成日	20[redacted] 年 [redacted] 月

試験方法の概要

目的

アセナピンの治験に参加した被験者に対して、人道的な目的でアセナピンを提供し、アセナピンの長期的な安全性及び有効性を評価する。

治験方法

基準を満たす被験者に、組み入れ前の治験と同じ用量及び投与スケジュールでアセナピンの投与を継続した。本治験のベースライン来院は、組み入れ前の治験のエンドポイント来院とした。ベースラインの来院後 8 週間毎に外来で被験者を評価した。薬剤を交付するための来院は 4 週間毎に実施した。治験責任医師が健康状態良好と判断し、投与や投与手順を遵守した被験者のみが試験を継続した。

被験者数（計画時及び解析時）

短期試験（6 週間、041002 試験又は 041013 試験）の後、長期継続投与試験（041500 試験又は 041505 試験）を完了した被験者を 041590 試験に組み入れ、治験薬を投与した。組み入れ被験者は 5 名で投与量は以下の通り。

- アセナピン 0.8 mg 1 日 2 回投与：1 名
- アセナピン 1.6 mg 1 日 2 回投与：3 名
- アセナピン 2.4 mg 1 日 2 回投与：1 名

被験者数の設定根拠

短期試験（6 週間、041002 試験又は 041013 試験）の後、長期継続投与試験（041500 試験又は 041505 試験）を完了した被験者を対象としたため、特に設定しなかった。

診断及び主要な選択・除外基準

主な選択基準

- 長期継続投与試験（041500 試験又は 041505 試験）を問題なく完了している
- 組み入れ前の治験でアセナピンを投与されている
- 治験責任医師が同じ用量のアセナピンの継続投与により、効果が得られると評価した
- 文書による同意を取得している
- 症状が安定しており、腎臓、内分泌、肝臓、呼吸器、心血管、血液又は免疫系に影響する疾患を有している場合、その疾患を治療するための標準的な治療を受けている
- 妊娠可能な女性の場合、治験責任医師が認める避妊法を継続的に実施している

主な除外基準

・先行する試験の服薬遵守率が 75%未満
・妊娠検査陽性
・未治療又は非代償性で、臨床的に重要な腎臓、内分泌、肝臓、呼吸器、心血管、血液、免疫系、脳血管系疾患、又は悪性腫瘍が認められた

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

被検薬

・アセナピン 0.8 mg を含有する舌下錠

投与量、ロット番号等

・アセナピン 0.8 mg 1 日 2 回投与:アセナピン 0.8 mg 舌下錠 1 錠を 1 日 2 回(管理番号 [redacted]、ロット番号 [redacted])
・アセナピン 1.6 mg 1 日 2 回投与:アセナピン 0.8 mg 舌下錠 2 錠を 1 日 2 回(管理番号 [redacted]、ロット番号 [redacted])
・アセナピン 2.4 mg 1 日 2 回投与:アセナピン 0.8 mg 舌下錠 3 錠を 1 日 2 回(管理番号 [redacted]、ロット番号 [redacted])

投与方法

被験者には、組み入れ前試験と同じ用量及び投与スケジュールで、非盲検下でアセナピンを投与した。

治療期間

被験者の試験早期中止、又は試験終了（20[redacted] 年 [redacted] 月）まで

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

なし

評価基準

有効性

・組み入れた被験者数が少なかったことから、Clinical Global Impression スコアに基づく有効性評価は実施しなかった。

安全性

・有害事象
・身体的所見
・バイタルサイン
・血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査データの評価、妊娠可能な女性の場合は妊娠検査
・心電図
・錐体外路症状の評価（Barnes Akathisia Rating Scale、Simpson-Angus Rating Scale、Abnormal Involuntary Movement Scale）

統計手法

本治験の被験者数が少なかったことから、統計解析は実施しなかった。データ一覧として示した。

要約-結論

2.7.6.63.1 被験者の内訳

短期試験（6 週間、041002 試験又は 041013 試験）の後、長期継続投与試験（041500 試験又は 041505 試験）を完了した計 5 名の被験者を 041590 試験に組み入れ、治験薬を投与した。被験者 5 名の背景を表 2.7.6.63-1に示した。

表 2.7.6.63-1 被験者背景一覧

被験者識別番号	組み入れ前試験	アセナピン投与量	性別	年齢	試験の完了／中止
9001	041002 試験及び 041500 試験	0.8 mg 1 日 2 回	女	28	中止
9004	041013 試験及び 041505 試験	2.4 mg 1 日 2 回	女	46	中止
9006		1.6 mg 1 日 2 回	男	46	中止
9008		1.6 mg 1 日 2 回	男	49	中止
9009		1.6 mg 1 日 2 回	男	21	完了

Source: CSR 8.1, Appendix G.1.3, G.2

試験を完了した被験者は 1 名（被験者識別番号 9009）、試験を中止した被験者は 4 名（被験者識別番号 9001、9004、9006、9008）で、中止理由の内訳は以下の通りであった。

- 有効性の欠如：1 名（被験者識別番号 9001）
- 治験薬の服薬不遵守：1 名（被験者識別番号 9004）
- 同意撤回：1 名（被験者識別番号 9008）
- 治験実施施設の閉鎖：1 名（被験者識別番号 9006）

041590 試験の投与期間は 58 ~ 460 日間であり、短期試験での治験薬の初回投与日からの投与期間は合計で 231 ~ 682 日間であった。

2.7.6.63.2 有効性の評価

被験者数が少なかったことから、有効性解析は実施しなかった。

2.7.6.63.3 安全性の評価

本試験に組み入れた被験者 5 名では、臨床的に重大な有害事象、臨床検査又は心電図の異常所見又は錐体外路症状は認められなかった。

有害事象は 5 名中 4 名の被験者に発現した。このうち因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.63-2に示した。

表 2.7.6.63-2 因果関係が否定できない有害事象の一覧

器官別大分類	基本語（被験者識別番号）
精神障害	傾眠（9001、9009）
中枢及び末梢神経系障害	頭痛（9009）
	筋緊張亢進（9001）
	筋痙縮（9001）
全身障害	疲労（9001）
胃腸障害	口渇（9001）

Source: CSR 8.8.1.4
WHO-ART（基本語の和訳には MedDRA ver.17.0 を使用した）

2.7.6.63.3.1 重篤な有害事象

重篤な有害事象が 1 名（被験者識別番号 9001）に発現した。統合失調症様障害が投与中止 21 日後に発現し、投与中止 32 日後に回復した。治験責任医師はこの事象を因果関係なしと判断した。

2.7.6.63.4 まとめ

被験者数が少なかったことから、本治験のデータからアセナピン長期投与の有効性や安全性に関する結論を出すことはできなかった。

2.7.6.64 85029 試験【5.3.5.4-01】

治験の表題	Phase I, double-blind, placebo controlled, single rising oral dose study with Org 5222 in healthy male volunteers to assess tolerance and safety
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted] 実施国：英国
公表文献（引用文献）	該当なし
治験期間	19[redacted] 年 [redacted] 月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	19[redacted] 年 [redacted] 月

試験方法の概要

目的

・最大用量 30 mg とし、健康成人男性に対して最大用量 30 mg のアセナピンを単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する
・プロラクチン分泌及び精神薬理学的パラメータに対するアセナピンの影響を究明する
・アセナピンの予備的薬物動態パラメータを得る

治験方法

単一施設、プラセボ対照、二重盲検、単回投与試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：18 名（各グループ 6 名：アセナピン 4 名、プラセボ 2 名）
解析時：18 名

対象及び主要な選択・除外基準

標準値の ±10%以内の体重で、年齢 18～30 歳の健康成人男性

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

アセナピン錠
アセナピン錠を単回経口投与
ロット番号 : 0.1 mg 錠（[redacted]）、1 mg 錠（[redacted]）、10 mg 錠（[redacted]）
投与方法
アセナピンの各用量グループで、被験者 6 名（アセナピン 4 名、又はプラセボ 2 名）に治験薬を午前 8 時 30 分に単回経口投与した。プロラクチン及びアセナピン測定を除く全てのデータを考慮した上で、次の用量への移行が判断された。いずれの被験者においても、投与後 1 週間以内に次の投与を行うことを禁じた。

治療期間

連続しない 2 日間

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

プラセボ錠
プラセボ錠を単回経口投与
ロット番号：[redacted]

投与の詳細は、「被験薬、用量及び投与方法、製造番号」を参照

評価基準

薬物動態：

血症を連続的に採取してアセナピン 10 mg 及び 30 mg 投与後のアセナピンの予備的な薬物動態を調べ、また、尿検体も採取してアセナピンの排泄を評価した。

安全性：

治験薬の投与前及び投与後に生化学検査（プロラクチンを含む）、血液学的検査、尿検査及び心血管のパラメータを評価した。精神薬理学的検査として、迅速な視覚情報処理タスク、数値適合タスク、選択反応時間、言語想起（即時及び遅延）、単語認知タスク、スタンバーグの記憶走査タスク、論理的推論タスク、数字符号置換検査及びフリッカー融合頻度を実施した。さらに、気分に関する視覚的アナログスケールを記入した。症状発現に関する記録によって副作用を評価した。

統計手法

該当なし

要約-結論

2.7.6.64.1 被験者の内訳

健康成人男性 18 名が治験に参加した。被験者 18 名のうち、16 名は白人で、2 名はアジア人だった。平均年齢は 22.3 歳、平均体重は 70.7 kg であった。

被験者 12 名にアセナピン（0.3 mg、1 mg 又は 3 mg）、被験者 6 名にはプラセボ投与を投与した。これらの被験者のうち 8 名にさらに高い用量アセナピン（10 mg 又は 30 mg）、4 名にプラセボ投与を投与した。

2.7.6.64.2 薬物動態の評価

アセナピン 30 mg 投与後の血中濃度は検出限界未満であった。

2.7.6.64.3 安全性の評価

アセナピンによって、生化学検査、血液学的検査又は尿検査のパラメータに臨床的に重要な変化又は用量依存性の変化は生じなかった。アセナピンによって血漿プロラクチン濃度は増加しなかった。心血管パラメータはアセナピンによって変化しなかった。アセナピン投与と関連の可能性がある心電図変化は認められなかった。測定した精神薬理学的パラメータのいずれにもアセナピンとプラセボの間で重要な差は検出されなかった。アセナピン 30 mg を投与した 2 名の被験者に投与の約 1～2.5 時間後に傾眠及び／又は中等度の疲労が報告された。長期間又は遅発の有害事象を発現した被験者はいなかった。

2.7.6.64.4 まとめ

本治験の結果から、1 日最大 30 mg の用量でアセナピンの臨床評価をさらに実施できることが示された。

2.7.6.65 85136 試験【5.3.5.4-02】

治験の表題	Phase I, double-blind, placebo controlled, sub-chronic study with increasing doses of Org 5222 up to 30 mg daily in healthy male volunteers
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted] 実施国：英国
公表文献（引用文献）	該当なし
治験期間	19[redacted] 年 [redacted]月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	19[redacted] 年 [redacted]月

試験方法の概要

目的

・アセナピン 30 mg/日までを 14 日間経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する
・アセナピンの投与が血漿中プロラクチン濃度に及ぼす影響を検討する
・薬物動態パラメータの予備的推定値を得る

治験方法

二重盲検プラセボ対照試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：28 名
解析時：28 名

対象及び主要な選択・除外基準

健康成人男性で標準身長／体重表の 10%以内に該当する。

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

アセナピン錠を経口投与

治療期間

14 日間

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

プラセボ錠を経口投与

評価基準

安全性：
身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床生化学及び血液学的検査

統計手法

各検査間又は各用量間に相関性があるかどうか検討するため、心理データの予備解析を用いて反復測定分散分析を行い、1 日 3 回の各検査（ただし、単語記憶検査は 14 時及び 21 時の結果を比較）と検査実施日を比較した。これらの解析の残差は Shapiro-Francia 検定を用いて正規性について検討された。

各検査間の差を示すエビデンスは認められず、検査と用量又は検査日との相関性を示すエビデンスも認められなかった。したがって、平均値は各検査日の 3 回の検査（単語記憶検査については 2 回）から算出した。全てのデータが正規分布を示すことが認められ、その後全ての解析にパラメトリック分散分析を用いた。

最終解析ではプラセボ群内比較を行い、これらの群間に明らかな傾向は認められないことを確認した。各群についてプラセボと実薬を比較し、実薬を投与した全被験者について用量を比較した。

要約-結論

2.7.6.65.1 被験者の内訳

健康成人男性 28 名が組み入れられた。被験者 28 名は全て白人で、平均年齢 23.25 歳、平均体重 72.45 kg であった。

以下に治験薬を割り当てを示した。

治験薬の割当て			
	用量（mg）	治験薬	被験者識別番号
II 群	3 mg	アセナピン	9, 10, 12, 14
		プラセボ	11, 13
III 群	10 mg	アセナピン	17, 18, 20, 21
		プラセボ	19, 22
IIIA 群	20 mg	アセナピン	101, 103, 104, 105, 107, 108
		プラセボ	102, 106
IV 群	30 mg	アセナピン	28, 29, 30, 32, 33, 34
		プラセボ	27, 31

2.7.6.65.2 安全性の評価

2.7.6.65.2.1 身体的所見

身体的所見では、治験薬投与後に異常は認められなかった。

2.7.6.65.2.2 心電図

治験薬の作用と関連ありと考えられる心電図に関する変化は認められなかった。全ての心電図記録は、この年齢群の男性と一致する正常範囲内であった。

2.7.6.65.2.3 肝機能検査

治験実施計画書で肝酵素濃度に異常が認められる被験者は除外することとしたが、肝酵素上昇が僅かに認められた 3 名は、臨床的に重要な異常とは判断されなかったため組み入れられた。

肝機能検査で最も高頻度に報告された異常は、AST 及び ALT の異常であった。酵素上昇は Day 10 に最も多く報告された。投与継続中にこれらの異常が消失する場合もあれば、異常値が持続する場合もあった。

肝酵素に最も顕著な変化が認められた IV 群の 3 名を対象に、原因解明を試みる目的で追加検査した。治験期間中に実薬投与群の 20 名中 9 名で肝酵素の変化が認められた。最高用量のアセナピンを投与した被験者 6 名中 3 名では、正常値上限の 2 倍を超える AST 及び/又は ALT 増加が認められた。

プラセボ群の 8 名中 1 名は治験期間を通じて ALP 増加が認められ、軽度の ALT 増加も 1 回認められた。

酵素値の変化パターン（ALP は正常で、T-BIL 増加を伴わないトランスアミナーゼ上昇）から、発現機序は、胆汁うっ滞ではなく直接肝細胞毒性が示唆された。酵素誘導のみにより、このような血漿中肝酵素の変化が生じた可能性は低いと考えられた。

2.7.6.65.2.4 尿検査

通常の尿試験紙（Ames Multitest）による検査で、臨床的に重要な異常は認められなかった。

2.7.6.65.3 まとめ

軽度又は中等度の肝酵素上昇が認められたが、アセナピンの忍容性は良好だった。

2.7.6.66 CNS-9041 試験【5.3.5.4-03】

治験の表題	Org 5222 Phase 1 Study in Japanese Healthy Male Volunteers (protocol No. CNS-9041) Sub-report on safety and tolerance
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted], [redacted] *, [redacted], [redacted] *Chief investigator
実施医療機関	[redacted] 実施国：日本
公表文献（引用文献）	該当なし
治験期間	19[redacted] 年 [redacted] 月 ~19[redacted] 年 [redacted] 月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	19[redacted] 年 [redacted] 月

試験方法の概要

目的

健康成人男性に単回及び反復投与したアセナピンの安全性と薬物動態を評価し、臨床薬理作用をハロペリドールと比較する。

治験方法

・非盲検、ハロペリドール対照（単盲検）、アセナピン中間用量、単回漸増試験
・7 日間の非盲検、プラセボ対照（単盲検）反復投与試験

Items	Before study	Day 1										Day 2	Day 8
		0:00	0:15	0:30	1:00	1:30	2:00	4:00	6:00	8:00	12:00	24:00	(follow up)
Administration		●											
Medical examinations	●								●			●	●
Clinical observations		●			●		●	●	●	●	●	●	
Sleeping condition	●											●	
Vital signs		●			●		●	●	●	●	●	●	●
Laboratory examinations		●										●	● 1)
ECG	●												●
Tapping test (Step 3-5)	●						●						
Prolactin (Step 3-5)		●			●		●	●	●	●	●	●	
Serum level of Org 5222 (Step 3-5)		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	

1) Endocrinological examinations were not performed.

被験者数（計画時及び解析時）

29 名

対象及び主要な選択・除外基準

年齢 20 ~ 35 歳、体重が（身長（cm）-100）× 0.9 の ± 20%以内であり、 身体検査及び臨床検査で異常所見がない健康成人男性

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

アセナピン 0.25 mg（[redacted]）、アセナピン 0.5 mg（[redacted]）及びアセナピン 1 mg（[redacted]）を含有する錠剤

0.25、0.5、1、2 及び 4 mg を単回経口投与、反復投与試験では、0.5 mg を 1 日 2 回経口投与

治療期間

単回投与（単回漸増投与試験）及び 7 日間連続（反復投与試験）

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

・単回漸増投与試験　：ハロペリドール（市販の 1 mg 錠）3 mg を経口投与（Step 3）
・反復投与試験　：プラセボ錠（[redacted]）を経口投与

評価基準

薬物動態：

Step 3､4 及び 5 において血漿中アセナピン及び N-脱メチル体濃度測定のための採血を行った。

安全性：

通常の安全性評価（医師による問診、心身の検査、睡眠状態の記録、バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）、ECG、生理学的検査、臨床検査（血液検査、生化学検査及び尿検査）及び血漿プロラクチン濃度

心理検査として、タッピング検査（単回漸増投与試験の step 3、4 及び 5）、フリッカー融合頻度、反応時間及び内田クレペリン検査（反復投与試験）を実施した。

統計手法

該当なし

要約-結論

2.7.6.66.1 被験者の内訳

本治験には健康成人男性 29 名が組み入れられた。単回漸増投与群の 4 名には、0.25 mg（Step 1）、0.5 mg（Step 2）、1 mg（Step 3）、2 mg（Step 4）及び 4 mg（Step 5）のアセナピンを単回経口投与した。このうち被験者 2 名には Step 3 でハロペリドール 3 mg を単回経口投与した。反復投与群の 5 名に 0.5 mg のアセナピンを 1 日 2 回、2 名にプラセボを 1 日 2 回経口投与した。

2.7.6.66.2 薬物動態の評価

多くの血漿中アセナピン及び N-脱メチル体濃度が定量下限以下であったため、薬物動態パラメータを算出しなかった。

2.7.6.66.3 安全性の評価

単回漸増投与試験でも反復投与試験でも､安全性パラメーターに臨床的に重要な変化は認められなかった。単回漸増投与試験における血漿プロラクチン濃度に関するデータから、アセナピンの内分泌作用はハロペリドールよりも小さいことが示唆された。反復投与試験では、アセナピン投与群における血漿プロラクチン濃度はプラセボ投与群と同等だった。

2.7.6.66.4 まとめ

単回漸増投与試験：

投与量 0.25 mg ~ 4 mg のアセナピンを日本人健康男性志願者に投与した場合の忍容性は良好であった。血漿プロラクチン濃度に関するデータから、アセナピンの内分泌作用はハロペリドールよりも小さいことが示唆された。

反復投与試験：

日本人健康男性志願者に投与量 0.5 mg のアセナピンを 1 日 2 回（1 mg/日）7 日間連続で投与した場合の忍容性は良好であった。明らかな精神症状は認められなかった。アセナピン投与群における血漿プロラクチン濃度はプラセボ投与群と同程度だった。

2.7.6.67 25501 試験【5.3.5.4-04】

治験の表題	A Pharmacokinetic study in 12 young, healthy, male volunteers, using Org 5222 both after a single oral dose (30 mg) and at steady state (5 days, 15 mg twice daily orally)
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted] 実施国：英国
公表文献（引用文献）	該当なし
治験期間	19[redacted]年[redacted]月 ~ 19[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	19[redacted]年[redacted]月

試験方法の概要

目的

・12 名の健康成人男性を対象にアセナピン 30 mg の単回経口投与後及びアセナピン 15 mg 1 日 2 回の経口投与（5 日間）後にアセナピン及び N-脱メチル体の血漿中濃度測定によりアセナピンの薬物動態プロファイルを明らかにする
・アセナピンの精神薬理作用を評価する

治験方法

単回投与パートと反復投与パートからなる一般試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：計 12 名の被験者を登録し、6 名ずつ 2 群に分けるよう計画した
解析時：6 名
1 番目の群の被験者 6 名にアセナピンを単回投与した後、1 名に重篤な有害事象が発現したため、治験を早期に中止したため、本治験の被験者は 6 名となった

対象及び主要な選択・除外基準

健康成人男性で、年齢 18～ 35 歳、体重がメトロポリタン生命保険会社体重表による理想体重±15%であること

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

アセナピン 5.0 mg 錠
アセナピン 5.0 mg を含有する錠剤。ロット番号 [redacted]
投与方法
1 番目の群（6 名）に午前 8 時ごろにアセナピン 30 mg（6 錠）を単回経口投与した。治験を早期に中止したため、2 番目の群への単回投与及び全ての反復投与（12 名へのアセナピン 15 mg の 1 日 2 回 5 日間投与）は実施しなかった。

治療期間

単回投与後、4 日間以上の休薬期間をもうけ、5 日間反復投与することとした

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

該当なし

評価基準

薬物動態：

投与 48 時間後まで連続的に採取した血液検体から、ガスクロマトグラフィー質量分析によってアセナピン及び N-脱メチル体の血漿中濃度を測定した。C_{max}、t_{max}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$ のパラメータを算出した。

精神薬理作用：

数字符号置換検査

安全性：

身体的診察、バイタルサイン（血圧、心拍数)、心電図モニタリング、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査)、(重篤な）有害事象のモニタリング

統計手法

薬物動態パラメータ：

パラメータは記述統計量（平均値、標準偏差、最小値、最大値）をまとめて一覧に示した。アセナピンと N-脱メチル体のパラメータ（C_{max}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$）の差を対数変換値に対する対応のある t 検定を用いて検定した。アセナピンと N-脱メチル体の t_{max} の差は符号付き順位検定を用いて検定した。

臨床パート：

統計解析は実施しなかった。

要約-結論

2.7.6.67.1 被験者の内訳

健康成人男性 6 名が治験に参加した。被験者 6 名は全て白人で、年齢 22～26 歳、平均年齢 23.7 歳であった。

2.7.6.67.2 薬物動態の評価

治験薬投与前及び投与 0.25 時間後、0.5 時間後、1 時間後、1.5 時間後、2 時間後、3 時間後、4 時間後、6 時間後、8 時間後、12 時間後、14 時間後、24 時間後、36 時間後及び 48 時間後に血液検体を採取した。薬物動態パラメータの平均値（6 名）を下表に要約した。

表 2.7.6.67-1 健康成人男性における単回舌下投与時の血漿中アセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータ

Table: Mean values for the pharmacokinetic parameters of Org 5222 and 類縁物質G*								
Parameter	Org 5222				類縁物質G*			
	Mean	S.d.	Min.	Max.	Mean	S.d.	Min.	Max.
C_{max} (pg·ml^{-1})	390	186	144	682	3813	617	3330	4930
t_{max} (h)	1.50	0.89	0.50	3.00	2.86	1.13	1.50	4.00
$AUC_{0-\infty}$ (pg·ml^{-1}·h)	3701	1146	1937	4988	44119	10804	29824	58452
$t_{½}$ (h)	7.87	1.96	6.27	11.13	10.54	1.50	8.54	12.11

Source: CSR page 239 の Table

S.D. = 標準偏差、Min. = 最小値、Max. = 最大値

*新薬情報提供時に置換えた

2.7.6.67.3 安全性の評価

単回投与パートにおいて 1 番目の群の被験者 6 名にアセナピン 30 mg を単回経口投与した後、1 名に重篤な有害事象が発現したため、治験を早期に中止した。

重篤な有害事象を発現した被験者を除き、他の被験者 5 名にはアセナピン投与後に実施した 12 誘導心電図の結果に臨床的に重要な変化は認められなかった。身体的診察、尿検査、血液生化学検査又は血液学的検査に臨床的に重要な異常は認められなかった。

表 2.7.6.67-2 有害事象の一覧

有害事象名	件数	有害事象発現被験者数
洞停止	1	1/6
浮動性めまい（めまい感）	4	4/6
浮動性めまい（頭部ふらふら感）	1	1/6
傾眠	1	1/6
悪心	1	1/6
口腔咽頭痛	1	1/6
味覚異常	1	1/6
顎痛	1	1/6

Source: CSR Table 3
和訳には MedDRA/J ver17.0 を用いて基本語に読み替えた。（）内は下層語。

2.7.6.67.3.1 重篤な有害事象

1 番目の群の被験者 6 名のうち、1 名に重篤な有害事象として洞停止が発現した。当該被験者には投与の 2 時間 25 分後に 8.7 秒の心停止が発現したのに続いて結節性調律がみられ、その後、洞調律は回復した。その後の 24 時間心電図及び心エコーでは異常は認められなかった。重篤な有害事象が発現していた被験者では、アセナピンの C_{max} は 682 pg/mL、及び N-脱メチル体の C_{max} は 3629 pg/mL であった。

ほかには重篤な有害事象は報告されなかった。全般的に、被験者の仰臥位での血圧及び脈拍数には予測された不規則変動しか認められなかった。

2.7.6.67.4 まとめ

N-脱メチル体の血漿中濃度はアセナピンの血漿中濃度よりも非常に高かった。N-脱メチル体の $t_{1/2}$ はアセナピンよりも僅かであるが、有意に長かった。

2.7.6.68 25507 試験【5.3.5.4-05】

治験の表題	An open pilot pharmacokinetic study in two healthy volunteers, using a single oral dose of 30 mg Org 5222
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted] 実施国：オランダ
公表文献（引用文献）	該当なし
治験期間	19[redacted] 年 [redacted] ~ [redacted] 月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	19[redacted] 年 [redacted] 月

試験方法の概要

目的

健康成人男性 2 名を対象にアセナピン 30 mg を経口投与した後のアセナピン及び N-脱メチル体の血漿中及び尿中濃度を測定し、アセナピンの予備的な薬物動態プロファイルを明らかにする。

治験方法

非盲検、単回投与、予備薬物動態試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：2 名
解析時：2 名

対象及び主要な選択・除外基準

健康成人男性で年齢 18～35 歳、体重がメトロポリタン生命保険会社体重表による理想体重 ± 15% であること。特に ALT 及び AST に注意した。

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

アセナピン 10 mg 舌下錠：アセナピン 10 mg を含有する錠剤 3 錠を単回経口投与
ロット番号 [redacted]

治療期間

単回投与

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

該当なし

評価基準

生物分析及び薬物動態：

投与 48 時間後まで連続的に採取した血液検体から、キャピラリーガスクロマトグラフィー質量分析検出によってアセナピン及び脱メチル-アセナピンの血漿中濃度を測定した。アセナピン及び N-脱メチル体の血漿中濃度に基づき、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、$AUC_{0-\infty}$のパラメータを算定した。

安全性：

身体的検査（心電図を含む）、バイタルサイン（血圧、心拍数）、臨床検査（ルーチンの血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、（重篤な）有害事象のモニタリング

統計手法

該当なし

要約-結論

2.7.6.68.1 被験者の内訳

健康成人男性 2 名にアセナピンが投与され、治験を完了した。被験者 2 名の年齢は 27 及び 26 歳、体重は 100 及び 93 kg であった。

2.7.6.68.2 薬物動態の評価

薬物動態パラメータ値を表 2.7.6.68-1に示した。

表 2.7.6.68-1 健康成人男性に単回経口投与したときの血漿中アセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータ

被験者識別番号	化合物	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)
No. 165	アセナピン	0.25	1.75	- a)	- a)
	N-脱メチル体	2.1	2.0	9.7	27.8
No. 266	アセナピン	0.15	1.25	- a)	- a)
	N-脱メチル体	2.5	4.0	9.0	26.0

Source: CSR synopsis

a) 得られたアセナピン血漿中濃度データから $t_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$の推定はできなかった。

2.7.6.68.3 安全性の評価

被験者 1 名（被験者識別番号 165）が傾眠を訴え、治験薬投与から約 2 時間後の時点で起きているのが困難となった。傾眠の訴えは投与の約 5 時間後に消失した。この有害事象は治験薬と「関連の可能性あり」と判断された。もう 1 名の被験者（被験者識別番号 266）には有害事象は報告されなかった。

臨床検査値に臨床的に重要な変化は認められなかった。特に、肝機能検査（ALB、γ-GTP、AST 及び ALT）ではいずれの被験者にも異常が認められなかった。バイタルサイン又は心電図に臨床的に重要な変化は認められなかった。身体的検査では臨床的に重要な異常は認められなかった。

2.7.6.68.4 まとめ

薬物動態：

健康若年男性にアセナピン 30 mg を単回経口投与したところ、N-脱メチル体の血漿中濃度がアセナピンの血漿中濃度よりも高かった。N-脱メチル体の $t_{1/2}$ は約 9 時間であった。

安全性：

アセナピンの忍容性は良好であった。

2.7.6.69 25504 試験【5.3.5.4-06】

治験の表題	A multi-country, multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized group comparative study to evaluate the effects of 6 weeks of oral treatment with 4 different fixed doses of Org 5222 (0.2 mg bid, 0.5 mg bid, 1.0 mg bid, 2.0 mg bid) administered to (sub)chronic schizophrenic patients
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted] 他、計 8 名
実施医療機関	[redacted] を含む計 8 施設 実施国：フィンランド、ノルウェー
公表文献（引用文献）	該当なし
治験期間	19[redacted] 年 [redacted] 月 ~ 19[redacted] 年 [redacted] 月
治験のフェーズ	第 II 相
報告書作成日	19[redacted] 年 [redacted] 月

試験方法の概要

目的

・（急性）増悪を認める統合失調症患者においてアセナピンの有効性及び安全性を評価する。
・（急性）増悪を認める統合失調症患者においてアセナピンの最小有効量を確認する。
・統合失調症患者に対する今後の治療に用いるアセナピンの最も有効かつ安全な用量を確認する。

治験方法

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、グループ比較試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：105 名以上（少なくとも、7 施設で、1 施設あたり 15 名）
解析時：130 名（プラセボ群 26 名、アセナピン 0.4 mg 群 26 名、アセナピン 1.0 mg 群 25 名、アセナピン 2.0 mg 群 25 名、アセナピン 4.0 mg 群 28 名）

対象及び主要な選択・除外基準

DSM III-R 基準に従った（急性）増悪を伴う統合失調症と一次診断された患者

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

アセナピン 0.1 mg（[redacted]）、アセナピン 0.25 mg（[redacted]）、アセナピン 0.5 mg（[redacted]）、又はアセナピン 1.0 mg（[redacted]）錠剤を 1 回あたり 2 錠、休薬期間後 1 日 2 回経口投与した（1 日あたり 4 錠）。
各用量とその投与群名を以下に示した。
アセナピン 0.2 mg の 1 日 2 回投与（アセナピン 0.4 mg 群）
アセナピン 0.5 mg の 1 日 2 回投与（アセナピン 1.0 mg 群）
アセナピン 1.0 mg の 1 日 2 回投与（アセナピン 2.0 mg 群）
アセナピン 2.0 mg を 1 日 2 回投与（アセナピン 4.0 mg 群）

治療期間

休薬期間中プラセボを 3～7 日投与した後の 6 週間投与。

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]を含有し、アセナピン錠と外観が同じ錠剤のプラセボ（[redacted]）を用いた。

・3〜7 日の休薬期間中に 2 錠を 1 日 2 回投与した

・プラセボ群には、1 回あたり 2 錠、休薬期間後 1 日 2 回経口投与した（1 日あたり 4 錠）

評価基準

有効性：

主に予定された評価時点での陽性及び陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS）の合計スコア、PANSS サブスケール（陽性症状、陰性症状）の合計スコア、及び Clinical Global Impression（CGI）の change item、及び薬効欠如による脱落例数で評価した。

有効性の副次評価項目には、PANSS サブスケール総合精神薬理、PANSS に基づく BPRS、CGI の state item、及びレスポンダー率（エンドポイントでの PANSS 合計スコアの 20%以上の低下と定義）を含めた。

安全性：

Extrapyramidal Side Effects Scale（ESES）に記録された錐体外路系の副作用、臨床検査データ（血漿中プロラクチン濃度を含む）、バイタルサイン、（重篤な）有害事象の記録及び身体的診察に基づいて、予定された評価時点に評価した。

統計手法

すべての有効性スコア、PANSS スコア、CGI state item、ESES、肝機能検査及びプロラクチン濃度のベースライン値からの変化に関する全体的な治療効果に関する分散分析。有効性のパラメータに関しては、多重比較のための DUNNETT 法を用いて実薬投与とプラセボ投与を比較した。主要な有効性評価項目、有害事象、肝機能検査及びプロラクチン濃度に関するトレンド解析。治療効果不十分による早期中止例数については Cochran-Mantel-Haenszel 検定を実施した。Cochran-Mantel-Haenszel 統計量を用いて、器官別の有害事象発現率を比較した。

要約-結論

2.7.6.69.1 被験者の内訳

被験者は男性 65 名、女性 65 名（合計 130 名）が無作為割付された。無作為割付された被験者 130 名中、67 名（52%）が 6 週間の投与を完了した。

被験者 130 名の年齢は 19 ~ 70 歳、平均年齢 41.8 歳であった。

2.7.6.69.2 有効性の評価

レスポンダー率及びその他すべての有効性副次評価項目に関して、アセナピン群とプラセボ群の間で、ベースライン値からの平均変化について統計的有意差は認められなかった。有意な用量依存性の傾向も認められなかった。

低用量群（プラセボ群、アセナピン 0.4 mg 群、アセナピン 1.0 mg 群）と高用量群（アセナピン 2.0 mg 群、アセナピン 4.0 mg 群）を比較した探索的なアドホック解析では、高用量群全体の PANSS 合計スコアの投与前からの平均変化に関して、他の 3 つの投与群と比較して僅かに統計的有意差（$p = 0.06$）が認められた（−8.7 vs. −1.3）。高用量群全体の PANSS サブスケール陽性症状の投与前からの平均変化に関して、他の 3 つの投与群と比較して統計的有意差（$p = 0.0009$）が認められた（−3.7 vs. −0.05）。

PANSS サブスケール陰性症状の投与前からの平均変化に関して差は認められなかった（高用量群と低用量群でそれぞれ−1.2 vs −0.8）。

表 2.7.6.69-1 有効性の主要評価項目の結果

有効性の主要評価項目	プラセボ	アセナピン			
		0.4 mg	1.0 mg	2.0 mg	4.0 mg
エンドポイントでの PANSS のベースラインからの変化					
合計スコア	-4.7	0.7	-0.0	-9.7	-7.8
陽性症状のサブスコア*	-0.4	0.1	0.2	-3.8	-3.7
陰性症状のサブスコア	-1.5	0.1	-1.0	-1.3	-1.1
EP での CGI change item	4.0	4.5	4.0	3.8	3.6
薬効欠如による脱落例数(%)**	10 (38.5%)	11 (42.3%)	11 (44.0%)	7 (28.0%)	4 (14.3%)

Source: CSR Synopsis
*トレンド検定 p= 0.009；**トレンド検定 p=0.031

2.7.6.69.3 安全性の評価

いずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象を表 2.7.6.69-2に示した。

被験者 48 名（無作為割り付けされた 130 名中 36.9%）が 1 件以上の有害事象を報告したが、5 つの投与群間で差は認められなかった。14 名（10.8%）の被験者で、治験責任医師が治験薬と関連ありと判断した有害事象が 1 件以上発現したが、5 つの投与群間で差は認められなかった。被験者 4 名が重篤な有害事象を報告し、うち 3 名が試験を早期に中止した。

治験薬と関連ありと判断された臨床検査パラメータの臨床的に重要な変化は認められなかった。ECG 又はバイタルサインの臨床的に重要な変化は認められなかった。

表 2.7.6.69-2 いずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象の一覧

器官別大分類 基本語	プラセボ N = 26	アセナピン			
		0.4 mg N = 26	1.0 mg N = 25	2.0 mg N = 25	4.0 mg N = 28
有害事象発現被験者数（%）	10 (38)	12 (46)	9 (36)	7 (28)	10 (36)
中枢・末梢神経計障害	3 (12)	4 (15)	2 (8)	2 (8)	1 (4)
頭痛	3 (12)	2 (8)	2 (8)	2 (8)	0 (0)
消化管障害	2 (8)	4 (15)	5 (20)	4 (16)	2 (7)
腹痛	0 (0)	1 (4)	2 (8)	1 (4)	0 (0)
便秘	0 (0)	0 (0)	2 (8)	0 (0)	0 (0)
悪心	1 (4)	2 (8)	0 (0)	2 (8)	1 (4)
精神障害	1 (4)	3 (12)	0 (0)	1 (4)	1 (4)
カタトニー	0 (0)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
泌尿器系障害	2 (8)	2 (8)	2 (8)	1 (4)	0 (0)
尿路感染	2 (8)	1 (4)	2 (8)	1 (4)	0 (0)

Source: CSR Table 14
基本語の和訳には MedDRA/J ver17.0 を用いた

2.7.6.69.3.1 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.69-3に示した。

表 2.7.6.69-3 重篤な有害事象

投与群	被験者識別番号	年齢	性別	人種	治療期間（日）	重篤な有害事象（基本語）	発現（日後）	終了（日後）	程度	因果関係	処置	転帰
プラセボ	067	24	男性	-	43	肺炎	3	14	中等度	なし	中断	回復
アセナピン 2.0 mg	013	47	男性	-	3	肺炎	6	25	重度	なし	なし	回復
アセナピン 4.0 mg	085	23	女性	-	13	循環虚脱、低血圧、失神、嘔吐	13	13	中等度	可能性あり	中止	回復
アセナピン 4.0 mg	134	53	女性	-	14	過量投与 [a)]	14	14	中等度	なし	中止	回復

Source: CSR Table 15、Appendix A

a) プロプラノロールの過量投与

2.7.6.69.4 まとめ

有効性：

急性増悪を伴う又は伴わない統合失調症患者の治療において、4 つのアセナピン群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった。しかし、有効性の主要評価項目の一部で認められた用量依存性の傾向を考慮すると、アセナピンの最小有効量は 4.0 mg/日と考えられた。

安全性：

4.0 mg までの用量で投与した治験薬は安全かつ忍容性良好であった。

2.7.6.70 87039 試験【5.3.5.4-07】

治験の表題	A double-blind, active-controlled, fixed dose, pilot efficacy and safety study with Org 5222 and haloperidol administered orally for a period of six weeks to patients with (sub)chronic schizophrenia
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted] 他、計 5 名.
実施医療機関	[redacted] 他、計 5 施設 実施国：ベルギー
公表文献（引用文献）	該当なし
治験期間	19[redacted] 年 [redacted] 月 ~ 19[redacted] 年 [redacted] 月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	19[redacted] 年 [redacted] 月

試験方法の概要

目的

統合失調症患者に 6 週間連続で投与した場合に、アセナピン（1 mg 1 日 2 回経口投与）がハロペリドール（10 mg 1 日 2 回経口投与）よりも有効かつ安全な抗精神病薬であり、錐体外路系の副作用はほとんど又は全くないという最初の根拠を示すこと

治験方法

多施設共同、二重盲検、ハロペリドール対照、固定用量試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：60 名（各群 30 名）

解析時：70 名（アセナピン群 36 名、ハロペリドール群 34 名）

対象及び主要な選択・除外基準

統合失調症と DSM-III により一次診断された入院患者

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

アセナピン 1 mg を含有する錠剤（CP 87125）

プラセボ休薬期間の後、被験者はアセナピン 1 mg を 2 錠（朝 1 錠、夜 1 錠）服用した（アセナピン群）。

治療期間

プラセボ投与最長 1 週間及び実薬投与 6 週間

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

ハロペリドール 10 mg を含有する錠剤（[redacted]）

プラセボ錠は添加剤のみを含有（[redacted]）

プラセボ休薬期間の後、被験者はハロペリドール 10 mg を 2 錠（朝 1 錠、夜 1 錠）服用した（ハロペリドール群）。

評価基準

有効性は精神医学的評価尺度（BPRS、MCPRS、GPI）を用いて、予定された評価時点で評価した。

試験期間中、定期的な健康状態の管理（血圧、心拍数、体重及び体温）、一連の血液生化学検査、血液検査及び尿検査パラメータ、血漿中プロラクチン濃度、錐体外路系の副作用及び（重篤な）有害事象の評価によって、継続的に安全性をモニタリングした。

統計手法

Wilcoxon 順位和検定、Mantel-Haenszel 検定

要約-結論

2.7.6.70.1 被験者の内訳

被験者 70 名のうち、17 名（アセナピン群 14 名、ハロペリドール群 3 名）が、6 週間の実薬投与終了前に試験を中止した。脱落の主な理由は治療効果不十分であり、アセナピン群では 9 名であったのに対し、ハロペリドール群では 0 名であった。

被験者 70 名のうち男性は 37 名（アセナピン群 22 名、ハロペリドール群 15 名）、女性は 33 名（アセナピン群 14 名、ハロペリドール群 19 名）であり、年齢は 20 ~ 58 歳（アセナピン群 20 ~ 58 歳、ハロペリドール群 25 ~ 55 歳）であった。

2.7.6.70.2 有効性の評価

BPRS（合計及び因子スコア）及び MCPRS（合計及び因子スコア）のいずれも低下したことから、両投与群で統合失調症症状及び総合精神病理の大幅な低減が認められた。2 つの投与群間で統計的有意差が認められた。BPRS 合計、BPRS activation factor score 及び BPRS hostile/suspicious factor score に関するエンドポイント解析、評価 7 日目、14 日目、21 日目及び 28 日目の BPRS activation factor score、評価 14 日目及び 21 日目の MCPRS に関する intention-to-treat 解析で、いずれもハロペリドール優位であった。

エンドポイント解析で認められた 2 つの投与群間差は、脱落に起因するものと考えられた。脱落例の投与前の BPRS 合計スコアが臨床的に有意に高いことから、これらの被験者はアセナピン投与が奏効した被験者よりも重症であったと考えられる。アセナピン 1 mg 1 日 2 回投与は、脱落例にとっては用量が低かった可能性がある。

両投与群で GAS スコアが上昇したことから、機能レベルの改善が認められた。2 つの投与群間で統計的有意差は認められなかった。

2.7.6.70.3 安全性の評価

器官別大分類別の有害事象を表 2.7.6.70-1に示した。

ハロペリドール群では血漿中プロラクチン濃度の臨床的に重大な上昇が認められたが、アセナピン群では認められなかった。

いずれの投与群でも、血漿中プロラクチンを除く臨床検査パラメータ、心拍数、血圧、体重又は体温の臨床的に重大な変化は認められず、これらの変数に関する 2 つの投与群間の重大な差も認められなかった。

アセナピンに起因する臨床的に重要な又は重篤な有害事象は認められなかった。中枢神経系及び末梢神経系の有害事象の発現率は、ハロペリドール群で統計的に有意に高かった。

抗コリン作用薬の併用投与は、ハロペリドール群で統計的に有意に多く行われた。ベンゾジアゼピン系の併用投与は、両投与群で同等に行われた。

表 2.7.6.70-1 器官別大分類別有害事象の一覧

器官別大分類	アセナピン群 N = 36	ハロペリドール群 N = 34
中枢・末梢神経系障害	3 (8.3)	10 (29.4)
自律神経系障害	0 (0.0)	2 (5.9)
視覚障害	0 (0.0)	1 (2.9)
精神障害	13 (36.1)	9 (26.5)
消化管障害	1 (2.8)	0 (0.0)
心・血管系障害（一般）	0 (0.0)	1 (2.9)
泌尿器系障害	0 (0.0)	1 (2.9)
女性生殖（器）障害	0 (0.0)	1 (5.3)
一般的全身障害	0 (0.0)	3 (8.8)
合計	14 (38.9)	19 (55.9)

Source: CSR Table 26
発現被験者数（発現率）で示した
女性生殖（器）障害の発現率の分母は、各投与群の女性被験者数

2.7.6.70.3.1 重篤な有害事象

重篤な有害事象は報告されなかった。

2.7.6.70.4 まとめ

ハロペリドール群で認められた影響は、10 mg 1 日 2 回 6 週間の固定用量投与法で予測された通りであった。

統合失調症患者にアセナピン 1 mg を 1 日 2 回 6 週間経口投与したところ、ハロペリドール 10 mg 1 日 2 回 6 週間の経口投与より、抗精神病作用が若干少なかった。

アセナピン（1 mg を 1 日 2 回経口投与）6 週間の投与は安全であり、忍容性が認められた。

2.7.6.71 25505 試験【5.3.5.4-08】

治験の表題	A multicenter, double-blind, randomized, group comparative study to evaluate the effects of six weeks oral treatment with Org 5222 (0.5-2.0 mg b.i.d.), haloperidol (2-8 mg b.i.d.) and placebo administered to (sub)chronic schizophrenic patients
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted] 他、計 11 名
実施医療機関	[redacted] 他、計 9 施設 実施国：フィンランド
公表文献（引用文献）	該当なし
治験期間	19[redacted] 年 [redacted] 月 ~19[redacted] 年 [redacted]月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	19[redacted] 年 [redacted]月

試験方法の概要

目的

（急性）増悪を伴う統合失調症と一次診断（DSM lll-R 基準）された被験者（投薬（の調整）が必要な統合失調症患者）にアセナピンを 6 週間経口投与した場合の有効性と安全性を評価する。プラセボと実薬対照ハロペリドールを比較することによって評価する。

治験方法

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及びハロペリドール対照、グループ比較、変動用量試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：90 名（各投与群 30 名）
解析時：52 名（アセナピン群 17 名、ハロペリドール群 16 名、プラセボ群 19 名）

対象及び主要な選択・除外基準

DSM lll-R 基準に従って（急性）増悪を伴う統合失調症と一次診断された、あるいは陽性及び陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS）合計スコアが 60 ~ 120 で、治療の調整が必要な 18～70 歳の患者

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

アセナピン 0.5 mg を含有する経口投与用錠剤（ロット番号 [redacted]）
休薬期間後 1 錠以上 4 錠以下を朝（8 時）及び午後（20 時）の 1 日 2 回投与した（アセナピン群）。

治療期間

6 週間の投与に先立ち、3 ~ 7 日間の休薬期間にプラセボを投与した。実際の平均投与期間は、アセナピン群 31.6 日、ハロペリドール群 34.7 日、プラセボ群 25.8 日であった。

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

添加剤のみを含有するプラセボ錠（ロット番号 [redacted]）
ハロペリドール 2 mg 及び添加剤を含有する経口投与用錠剤（ロット番号 [redacted]）
いずれも外観、添加剤はアセナピン錠と同一であった。

休薬期間中、プラセボ 1 錠を 1 日 2 回投与した。

休薬期間後のプラセボ群及びハロペリドール群での投与方法及び錠剤数はアセナピン群と同一であった。

評価基準

有効性：

主要評価項目は、PANSS 合計スコア、PANSS サブスケール（陽性症状及び陰性症状）の合計スコア、及び Clinical Global Impression（CGI）change item、治療効果なしによる脱落被験者数とした。副次評価項目は、PANSS サブスケール（総合精神薬理）、PANSS に基づく BPRS、CGI の state item、及びレスポンダー数（エンドポイントでの PANSS 合計スコアの 20%以上の低下と定義）とした。

安全性：

Extrapyramidal Side Effects Scale（ESES）の合計スコア、（重篤な）有害事象のモニタリング、バイタルサイン（血圧、心拍数及び体重）、臨床検査（血液検査、血漿中プロラクチン濃度を含む血液生化学検査及び尿検査）、及び ECG を含む身体学的検査。

薬物動態：

朝の投与からおよそ 2 時間後に、アセナピンの血漿中濃度をノルマルヘキサン抽出後に質量選択検出器を用いたキャピラリーガスクロマトグラフィーによって測定した。

統計手法

全体的な治療効果（すべてのスコア）は、有効性の主要評価項目のベースライン値からの変化を治験実施施設と投与で層別化した分散分析（ANOVA）を実施した。有効性のパラメータは、この後に実薬投与群とプラセボ投与群間の多重比較を行うため、Dunnett 法を実施した。ANOVA の仮定が満たされなかった場合、治験実施施設で層別化した Wilcoxon 順位和検定（Van-Elteren 検定）を実施した。第 1 種の過誤は、Bonferroni-Holm 法で調整した。治療効果不十分による早期中止例数の解析には、治験実施施設で層別化した Mantel-Haenszel 検定を実施した。有意性の限界は、Bonferroni-Holm 法で調整した。Cochran-Mantel-Haenszel 統計量を用いて、器官別の有害事象発現率を比較した。すべての定量的安全性評価項目に関して、治験実施施設と投与で層別化した Van-Elteren 検定を実施した。

要約-結論

2.7.6.71.1 被験者の内訳

被験者 52 名（アセナピン群 17 名、ハロペリドール群 16 名、プラセボ群 19 名）が組入れられたが、そのうちハロペリドール群 1 名に治験薬が投与されなかったため、被験者 51 名（アセナピン群 17 名、ハロペリドール群 15 名、プラセボ群 19 名）を評価対象とした。年齢は 22 ~ 70 歳、平均年齢 38.5 歳であった。

2.7.6.71.2 薬物動態の評価

アセナピンの血漿中濃度は、1.644 ng/mL 以下（定量下限値：0.020 ng/mL）であった。

2.7.6.71.3 有効性の評価

有効性の主要評価項目及び副次評価項目の結果を表 2.7.6.71-1に示した。

アセナピン 0.5 ~ 2.0 mg の 1 日 2 回投与とプラセボを比較して、有効性の主要評価項目及び副次評価項目のいずれも統計的有意差は認められなかった。実薬対照であるハロペリドール 2 ~ 8 mg の 1 日 2 回投与は、一部の評価時点で 5 つの有効性主要評価項目のうち 2 つ（PANSS 合計スコア及び陽

性症状に関する PANSS サブスケール）及び 1 つの有効性副次評価項目（PANSS に基づく BPRS サブスコア）に対して、僅かであるが統計的に有意な影響を及ぼすことが判明した。その他の有効性主要評価項目及び副次評価項目に関して、ハロペリドール群とプラセボ群間で差は認められなかった。

表 2.7.6.71-1 有効性の解析結果

パラメータ	プラセボ群	アセナピン群	ハロペロリドール群
エンドポイントでの PANSS のベースラインからの平均変化			
合計スコア [a)]	6.8	-1.0	-12.7*
陽性症状に関するサブスコア [a)]	3.4	0.1	-3.7*
陰性症状に関するサブスコア [a)]	0.4	-0.5	-2.9
PANSS に基づく BPRS サブスコア	3.7	-0.1	-7.3*
総合精神病理に関するサブスコア	2.9	0.0	-6.1
CGI の投与前からの平均変化			
エンドポイントでの CGI change item [a)]	4.7	4.1	3.3
エンドポイントでの CGI state item	0.2	0.1	-0.3
レスポンダー数（%）	2 (11)	2 (12)	6 (40)
「治療効果なし」による脱落被験者数 [a)]（%）	9 (47)	6 (35)	4 (27)

Source: CSR synopsis
a) 有効性の主要評価項目
*プラセボと比較した統計的有意差あり

2.7.6.71.4 安全性の評価

被験者 18 名（35%）が 1 件以上の有害事象を報告したが、3 つの投与群間で差は認められなかった。これらの被験者のうち 14 名（27.5%）で、治験薬と関連ありと判断された有害事象が 1 件以上発現したが、投与群間で差は認められなかった。1 件の重篤な有害事象として、大発作痙攣がアセナピン投与群の被験者 1 名に報告された。治験薬との関連性はおそらくないと判断された。被験者は完全に回復したが、アセナピン投与は中止した。

臨床検査パラメータ、ECG 又はバイタルサインに臨床的に重要な変化は認められなかった。また、平均 ESES 合計スコアについても、投与群間で統計的有意差は認められなかった。ベースラインと比較して、血漿中プロラクチン濃度はアセナピン又はプラセボ投与中は低下したが、ハロペリドール投与中は上昇した。しかし、おそらく投与群あたりの被験者数が少なかったことから、男性でも女性でも、平均血漿中プロラクチン濃度に関して、投与群間で標準化した変動値の統計的有意差は認められなかった。

表 2.7.6.71-2 有害事象の一覧

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N = 19		アセナピン群 N = 17		ハロペリドール群 N = 15	
有害事象発現被験者数（%）	4	(21)	9	(53)	5	(33)
一般的全身障害	0		2	(12)	1	(7)
発熱	0		1	(6)	0	
インフルエンザ様症状	0		1	(6)	0	
疼痛	0		0		1	(7)
中枢・末梢神経系障害	3	(16)	5	(29)	4	(27)
大発作痙攣	0		1	(6)	0	
錐体外路障害	1	(5)	3	(18)	3	(20)
頭痛	1	(5)	0		0	
筋緊張亢進	0	()	0		1	(7)
会話障害	1	(5)	0		0	
振戦	0		1	(6)	0	
消化管障害	1	(5)	2	(12)	0	
嚥下障害	1	(5)	0		0	
口内乾燥	0		1	(6)	0	
流涎過多	0		1	(6)	0	
精神障害	2	(11)	0		2	(13)
攻撃性	1	(5)	0		0	
神経過敏	0		0		1	(7)
妄想症	0		0		1	(7)
傾眠	1	(5)	0		0	
皮膚・皮膚付属器障害	0		1	(6)	0	
そう痒症	0		1	(6)	0	
泌尿器系障害	0		1	(6)	0	
膀胱炎	0		1	(6)	0	
血尿	0		1	(6)	0	
Uncoded	1	(5)	0		0	

Source: CSR Table 18
基本語の和訳には MedDRA/J ver17.0 を用いた

2.7.6.71.4.1 重篤な有害事象

重篤な有害事象として、「大発作痙攣」1 件がアセナピン群の被験者 1 名に報告された。アセナピンとの因果関係はおそらく関連なしと判断された。

表 2.7.6.71-3 重篤な有害事象

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
アセナピン	004	59	男性	-	6	大発作痙攣	6	6	重度	おそらくなし	中止	回復

Source: CSR Table 33、Addendum A

2.7.6.71.5 まとめ

統合失調症患者にアセナピン 0.5 ~ 2.0 mg を 1 日 2 回経口投与したところ、安全かつ忍容性良好であった。有効性の主要評価項目及び副次評価項目に関して、アセナピンとプラセボが及ぼす影響に統計的有意差は認められなかった。

2.7.6.72 CNS-9141 試験【5.3.5.4-09】

治験の表題	Multi-center open study to evaluate the efficacy, safety and approximate optimal dosage of Org 5222 in schizophrenic patients
治験依頼者	日本オルガノン株式会社
治験総括医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted]を含む全 26 施設 実施国：日本
公表文献（引用文献）	該当なし
治験期間	19[redacted]年[redacted]月 ~19[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	前期第 II 相
報告書作成日	19[redacted]年[redacted]月

試験方法の概要

目的

統合失調症[*1]に対するアセナピンの有効性、安全性及び概略の至適用量について検討する。

*1) 治験報告書では「精神分裂病」、本項では診断名以外は「統合失調症」に記載を統一した。

治験方法

非盲検、非比較、多施設共同試験

被験者数

同意取得：41 名

解析対象：38 名

被験者数の設定根拠

該当なし

対象及び主要な選択・除外基準

被験者の選択基準

1) DSM-III-R 又は ICD-9 で診断された精神分裂病患者の内、以下の状態像のいずれかが前景として認められた者を対象とした。ただし、荒廃例、難治例及び他剤大量投与例は避けることとした。
   (1) 幻覚妄想
   (2) 妄想
   (3) 自発性欠如、感情鈍麻（新鮮な hebephrenia など）
   (4) 自発性欠如、感情鈍麻（慢性期に入ったもの）
   (5) 神経症様状態
   (6) うつ状態
2) 原則として、20 歳以上 65 歳未満の男女
3) 原則として、入院患者

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

被験薬、ロット番号：

アセナピン 0.5 mg 錠（ロット番号：[redacted]、[redacted]）

アセナピン 1 mg 錠（ロット番号：[redacted]）

アセナピンプラセボ錠

剤型：白色の錠剤

投与方法：

原則として初回投与量は 1 日 1 mg とし、その後、患者の状態、薬剤に対する反応性に応じて主治医の判断により増減し、1 日 1～4 mg を原則として 2 回に分けて経口投与した。

被験者に前治療がない場合、本治験薬の単独投与で開始し、本治験に直ちに入ることとした。

被験者に前治療がある場合、可能な限りプラセボ錠を用い、1 週間のウォッシュアウトを行った。

治療期間

8 週間

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

該当なし

評価基準

観察項目・臨床検査項目

1) 症状評価

Brief Psychiatric Rating Scale（BPRS）を使用し、ウォッシュアウト前、投与開始時、投与 1、2、4、6 及び 8 週後に評価した。

2) 週別全般改善度

症状の推移を参考にして、試験開始時と比較して、1、2、4、6 及び 8 週間後に著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、軽度悪化、中等度悪化、著明悪化の 7 段階又は判定不能で評価した。なお、前治療薬がある場合は、前治療薬の改善度も判定し、本剤の改善度が前治療薬と同等の場合は不変と判定せず、前治療薬の判定結果をそのまま本剤の改善度とした。

3) 副作用・随伴症状

ウォッシュアウト前、投与開始時、投与 1、2、4、6 及び 8 週後に、その程度を、なし、軽度、中等度、重度の 4 段階で評価した。副作用の発現又は随伴症状の悪化が認められた場合、本剤との因果関係を投与 8 週後又は投与中止時に、なし、おそらくなし、おそらくあり、あり又は不明で評価した。

4) 臨床検査

以下の項目につき、試験開始時、投与 2（可能な限り）、4 及び 8 週後に実施した。また、異常値が認められた場合、追跡調査を行った。なお、異常値の本剤との因果関係を、なし、おそらくなし、おそらくあり、あり又は不明で評価した。

(1) 理学検査：血圧、脈拍、体温、体重

(2) 血液学的検査：赤血球、白血球、白血球分画、血小板、ヘモグロビン、ヘマトクリット

(3) 血液生化学的検査：AST、ALT、ALP、CPK、BUN、Na、K、Cl、総ビリルビン、総コレステロール、クレアチニン

(4) 尿検査：糖、蛋白、ウロビリノーゲン

(5) 内分泌検査：プロラクチン

(6) 脳波、心電図（可能な限り実施）

評価方法及びその基準

投与 8 週後又は投与中止時に以下の評価を行った。

1) 最終全般改善度

投与前の状態と投与期間中の週別全般改善度の推移を考慮して、著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、軽度悪化、中等度悪化、著明悪化の 7 段階又は判定不能で評価した。

2) 概括安全度
試験終了時又は中止時に、本剤投与により新たに出現した副作用、臨床検査値異常の種類、程度、持続、それに要した治療などから、本剤との因果関係を考慮して、副作用なし、軽い副作用で継続した、副作用のため減量又は治療を要した、副作用のため中止又は中止すべきだった、の 4 段階又は判定不能で評価した。

3) 有用度
試験終了時に最終全般改善度と概括安全度を総合し、有用度を、極めて有用、かなり有用、やや有用、特に有用と思われない、やや好ましくない、かなり好ましくない、極めて好ましくない、の 7 段階又は判定不能で評価した。

4) 前治療薬との有用度比較
前治療薬から切り替えた場合には、本剤と有用度を比較し、アセナピン>>前治療薬、アセナピン>前治療薬、アセナピン=前治療薬、アセナピン<前治療薬、アセナピン<<前治療薬の 5 段階又は判定不能で評価した。

5) 効果発現日と至適用量
何らかの改善が認められた日及びその症状を具体的に調査票に記入した。また、その患者にとっての概略の至適用量も調査票に記入した。

統計手法

症状評価、全般改善度及び副作用の経時的な変化を解析すると共に、総合評価に関して、病型、状態像、罹病期間、最高投与量、投与期間等様々な角度から層別解析を行い、有用性、安全性及び至適用量の検討を行った。

要約-結論

2.7.6.72.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.72-1に示した。本治験は 41 名を対象に実施された。そのうち、1 施設で行われた 2 名は、IRB の開催なしに行われたことから GCP 遵守違反として扱い、全被験者を 39 名とした。全被験者のうち 1 名を「拒薬及び拒食」の理由により解析対象から除外した。その他に年齢が 65 歳以上の被験者がいたが、症例検討会で集計に加えても良いとの決定により、38 名を解析対象とした。なお、38 名中 10 名が中止・脱落した。その理由の内訳は、症状の悪化 8 名、退院後来院せず 1 名、症状改善退院のため 1 名であった。

表 2.7.6.72-1 被験者の内訳

全被験者数 [a)]	39 名
治験完了	28 名
治験中止	10 名
症状の悪化	8 名
退院後来院せず	1 名
症状改善退院	1 名
拒薬及び拒食 [b)]	1 名

Source CSR Table 1
a) GCP 遵守違反 2 名を除く
b) 解析対象から除外した

2.7.6.72.2 人口統計学的特性

全被験者が入院患者で、性別では男性が 60.5%と多少多かった。罹病期間は 20 年以上が最も多く 39.5%であり、状態像では、慢性期に入った自発性欠如・感情鈍麻、病型は破瓜型（ICD-9：50.0%）又は解体型（DSM-III-R：47.4%）が多かった。

2.7.6.72.3 有効性の評価

使用した評価尺度の結果から､アセナピンは統合失調症患者の治療に良好な効果を示すことが確認された。アセナピンの至適有効用量は約 2 mg の 1 日 2 回用量であった。

症状評価、週別全般改善度

BPRS の項目別に改善率、悪化率の 2 段階以上の改善率は、他の抗精神病薬の併用なしでは「13. Motor retardation」で高く、他の抗精神病薬の併用ありでは「18. Disorientation」、「9. Depressive mood」で高かった。これに対し、2 段階以上の悪化率は、他の抗精神病薬の併用なし・併用ありともに、「17. Excitement」で高かった。

最終評価

最終全般改善度、概括安全度、有用度、前治療薬との有用度比較を表 2.7.6.72-2 ~ 表 2.7.6.72-5に示した。中等度改善以上で 47.4%（18/38 名）、何らかの副作用ありが 52.6%（20/38 名）、かなり有用以上では 31.6%（12/38 名）であった。前治療薬との比較では、63.2%（24/38 名）の割合で同等以上と評価された。

表 2.7.6.72-2 最終全般改善度

	著名改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著名悪化	判定不能	計
合計	3 (7.9%)	15 (39.5%)	7 (18.4%)	3 (7.9%)	1 (2.6%)	4 (10.5%)	4 (10.5%)	1 (2.6%)	38
他の抗精神病薬の併用なし	1 (4.3%)	9 (39.1%)	4 (17.4%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)	3 (13.0%)	4 (17.4%)	1 (4.3%)	23
他の抗精神病薬の併用あり	2 (13.3%)	6 (40.0%)	3 (20.0%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	15

Source CSR Table 5
数値は被験者数（括弧内は%）を示す

表 2.7.6.72-3 概括安全度

	副作用なし	軽い副作用で継続した	副作用のため減量又は治療を要した	副作用のため中止又は中止すべきだった	不明	計
合計	18 (47.4%)	8 (21.1%)	8 (21.1%)	2 (5.3%)	2 (5.3%)	38
他の抗精神病薬の併用なし	12 (52.2%)	4 (17.4%)	4 (17.4%)	2 (8.7%)	1 (4.3%)	23
他の抗精神病薬の併用あり	6 (40.0%)	4 (26.7%)	4 (26.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	15

Source CSR Table 6
数値は被験者数（括弧内は%）を示す

表 2.7.6.72-4 有用度

	極めて有用	かなり有用	やや有用	特に有用と思わない	やや好ましくない	かなり好ましくない	極めて好ましくない	不明	計
合計	2 (5.3%)	10 (26.3%)	13 (34.2%)	3 (7.9%)	1 (2.6%)	5 (13.2%)	3 (7.9%)	1 (2.6%)	38
他の抗精神病薬の併用なし	1 (4.3%)	6 (26.1%)	7 (30.4%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)	4 (17.4%)	3 (13.0%)	1 (4.3%)	23
他の抗精神病薬の併用あり	1 (6.7%)	4 (26.7%)	6 (40.0%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	15

Source CSR Table 7
数値は被験者数（括弧内は%）を示す

表 2.7.6.72-5 前治療薬との有用度比較

	アセナピン >> PTM	アセナピン > PTM	アセナピン = PTM	アセナピン < PTM	アセナピン << PTM	小計	PTM なし	不明	計
合計	3 (7.9%)	12 (31.6%)	9 (23.7%)	2 (5.3%)	6 (15.8%)	32	1 (2.6%)	5 (13.2%)	38
他の抗精神病薬の併用なし	2 (8.7%)	5 (21.7%)	7 (30.4%)	1 (4.3%)	5 (21.7%)	20	1 (4.3%)	2 (8.7%)	23
他の抗精神病薬の併用あり	1 (6.7%)	7 (46.7%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	12	0 (0.0%)	3 (20.0%)	15

Source CSR Table 8
PTM：前治療薬
数値は被験者数（括弧内は%）を示す

2.7.6.72.4 安全性の評価

重篤な有害事象

治験期間中に重篤な有害事象は認められなかった。

副作用

副作用発現頻度の概括を表 2.7.6.72-3に、副作用の一覧を表 2.7.6.72-6に示した。随伴症状及び副作用の項目で、症状の悪化又は新たな症状が発現し本剤との関係が「あり」、「おそらくあり」又は「不明」と評価された被験者は 52.6%（20/38 名）であった。最も多かったのは激越，易刺激性（18.4%）で、次いで不眠症（15.8%）、不安，易刺激性（13.2%）、アカシジア（10.5%）であった。しかし、錐体外路系、内分泌系の副作用の発現頻度は比較的低かった。

臨床検査値及びバイタル

臨床検査値又はバイタルサインに関して、治験薬投与と関連ありと判断された臨床的に重要な変化は認められなかった。

表 2.7.6.72-6 副作用発現頻度の概括

症状	他の抗精神病薬の併用なし		他の抗精神病薬の併用あり		計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象被験者数	23		15		38	
錐体外路系	**4**	**(17.4)**	**2**	**(13.3)**	**6**	**(15.8)**
アカシジア	2	(8.7)	2	(13.3)	4	(10.5)
ジストニー	2	(8.7)	1	(6.7)	3	(7.9)
運動低下	2	(8.7)	0	(0.0)	2	(5.3)
振戦	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(2.6)
流涎過多	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(2.6)
構音障害	0	(0.0)	1	(6.7)	1	(2.6)
精神神経系	**7**	**(30.4)**	**5**	**(33.3)**	**12**	**(31.6)**
激越，易刺激性	5	(21.7)	2	(13.3)	7	(18.4)
不眠症	4	(17.4)	2	(13.3)	6	(15.8)
不安，易刺激性	4	(17.4)	1	(6.7)	5	(13.2)
傾眠	0	(0.0)	2	(13.3)	2	(5.3)
鎮静	0	(0.0)	2	(13.3)	2	(5.3)
幻覚，妄想	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(2.6)
うつ病	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(2.6)
思考異常	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(2.6)
自殺企図	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(2.6)
脱抑制	0	(0.0)	1	(6.7)	1	(2.6)
自律神経系	**3**	**(13.0)**	**1**	**(6.7)**	**4**	**(10.5)**
頻脈	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(2.6)
浮動性めまい（頭部ふらつき感）	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(2.6)
体位性めまい	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(2.6)
多汗症	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(2.6)
口内乾燥	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(2.6)
血圧低下	0	(0.0)	1	(6.7)	1	(2.6)
浮動性めまい	0	(0.0)	1	(6.7)	1	(2.6)
身体系	**1**	**(4.3)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.6)**
倦怠感	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(2.6)
疲労	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(2.6)
無力症	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(2.6)
消化器系	**1**	**(4.3)**	**2**	**(13.3)**	**3**	**(7.9)**
便秘	0	(0.0)	2	(13.3)	2	(5.3)
食欲減退	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(2.6)
食欲亢進	0	(0.0)	1	(6.7)	1	(2.6)
内分泌系	**0**	**(0.0)**	**1**	**(6.7)**	**1**	**(2.6)**
月経障害	0	(0.0)	1	(12.5)[a)]	1	(6.7)[b)]

Source CSR Table 9

a) 女性被験者数（8 名）を分母として算出

b) 女性被験者数（15 名）を分母として算出

2.7.6.72.5 まとめ

有効性：

小規模の治験であるため、本治験から明確な結論を導き出すことはできないが、データから、約 2 mg の 1 日 2 回用量によるアセナピンの経口投与が統合失調症患者の治療に有効であることが示唆された。

安全性：

アセナピンの忍容性は良好であった。

2.7.6.73 CNS-9241 試験【5.3.5.4-10】

治験の表題	Multi-center open study to evaluate the efficacy, safety and optimal dosage of Org 5222 in schizophrenic patients
治験依頼者	日本オルガノン株式会社
治験総括医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted]を含む全 44 施設 実施国：日本
公表文献（引用文献）	該当なし
治験期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	後期第 II 相
報告書作成日	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

試験方法の概要

目的

統合失調症[*1]に対するアセナピンの有効性及び安全性を検討し、至適用量を決定する。

*1)　治験報告書では、「精神分裂病」、本項では診断名以外は「統合失調症」に記載を統一した。

治験方法

非盲検、非比較、多施設共同試験

被験者数

同意取得：101 例

解析対象：101 例

被験者数の設定根拠

該当なし

対象及び主要な選択・除外基準

被験者の選択基準

1) ICD-10（DSM-III-R）で診断された統合失調症患者のうち、以下の状態像のいずれかが前景として認められる者を対象とした。ただし、荒廃例、難治例及び他剤大量投与例は避けることとした。
   (1) 幻覚妄想
   (2) 妄想
   (3) 自発性欠如、感情鈍麻（新鮮な hebephrenia など）
   (4) 自発性欠如、感情鈍麻（慢性期に入ったもの）
   (5) 神経症様状態
   (6) うつ状態
2) 原則として、20 歳以上 65 歳未満の男女
3) 原則として、入院患者

除外基準

1) 昏睡状態、循環虚脱状態又はバルビツール酸誘導体、麻酔剤などの中枢神経抑制剤の強い影響下にある者
2) 中枢神経系用薬による薬物アレルギーの既往のある者
3) アルコール乱用又は薬物乱用歴のある者

4) 重篤な肝、腎、心、血液疾患、電解質異常、けいれん性疾患、パーキンソン症候群、脳器質性疾患などの合併症のある患者
5) 妊婦、妊娠している可能性のある者及び授乳中の者
6) 抗精神病薬による除脈及び低血圧の既往のある患者
7) 心伝導障害等の合併症のある患者
8) その他、医師により本治験の対象として不適当と判断された者

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

被験薬、ロット番号：

アセナピン 0.5 mg 錠（ロット番号：[redacted]）

アセナピン 1 mg 錠（ロット番号：[redacted]）

アセナピンプラセボ錠

剤型：白色の錠剤

投与方法：

原則として初回投与量は 1 日 2 mg とし、その後、患者の状態、薬剤に対する反応性に応じて主治医の判断により増減し、1 日 8 mg を限度とし、原則として 2 回に分けて 8 週間投与した。

被験者に前治療がない場合、本治験薬の単独投与とし、本治験に直ちに入ることとした。

被験者に前治療がある場合、可能な限りプラセボ錠を用いて、1 週間のウォッシュアウトを行った。

治療期間

8 週間

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

該当なし

評価基準

観察項目・臨床検査項目

1) 症状評価

Brief Psychiatric Rating Scale（BPRS）を使用し、ウォッシュアウト前、投与開始時、投与 1、2、4、6 及び 8 週後に評価した。

2) 週別全般改善度

投与 1、2、4、6 及び 8 週間後に試験開始時と比較して、著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、軽度悪化、中等度悪化、著明悪化の 7 段階又は判定不能で評価した。なお、前治療薬と切り替える場合は、前治療薬での改善度を評価し、本剤の改善度が前治療薬と同等の場合は不変とせず、前治療薬の判定結果をそのまま本剤の改善度とした。

3) 副作用・随伴症状

ウォッシュアウト前、投与開始時、投与 1、2、4、6 及び 8 週後に、なし、軽度、中等度、重度の 4 段階で評価した。副作用の発現又は随伴症状の悪化が認められた場合、本剤との因果関係を投与 8 週後又は投与中止時に、なし、おそらくなし、おそらくあり、あり、不明の 5 段階で評価した。治験薬投与期間中に新たな症状が出現した場合、あるいは合併症が増悪した場合にはその症状がアセナピンとの因果関係を明白に否定できる場合を除き、これを副作用とみなし、その内容、発現時期、程度、処置、経過、転帰及び関連性を具体的に記載した。

4) 臨床検査

以下の項目につき、試験開始時、投与 4 及び 8 週後に実施した。また、可能な限り 2 週後にも実施した。ただし、異常が認められた場合には、追跡調査を行った。また、心電図検査は、ウォッシュアウト前、投与前、投与 2、4、6 及び 8 週後に実施した。本剤との因果関係をなし、おそらくなし、おそらくあり、あり、不明の 5 段階で評価した。

(1) 理学検査：血圧、脈拍、体温、体重
(2) 血液学的検査：赤血球、白血球、白血球分画、血小板、ヘモグロビン、ヘマトクリット
(3) 血液生化学的検査：AST、ALT、ALP、総ビリルビン、総コレステロール、クレアチニン、CPK、BUN、Na、K、Cl
(4) 尿検査：糖、蛋白、ウロビリノーゲン
(5) 心電図検査、脳波（可能な限り実施）：投与中又は投与後に異常が認められた場合は、追跡調査を行った。

評価方法及びその基準

総合評価として、投与 8 週後（又は投与中止時）に以下の評価を行った。

1) 最終全般改善度

投与期間中の週別全般改善度の推移を考慮して、著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、軽度悪化、中等度悪化、著明悪化の 7 段階又は判定不能で評価した。

2) 概括安全度

本剤投与により出現した副作用、臨床検査値異常の種類、程度、持続、それに要した治療などから、本剤との因果関係を考慮して、副作用なし、軽い副作用で継続した、副作用のため減量又は治療を要した、副作用のため中止又は中止すべきだった、の 4 段階又は判定不能で評価した。

3) 有用度

最終全般改善度と概括安全度を総合評価し、有用度を、極めて有用、かなり有用、やや有用、特に有用と思われない、やや好ましくない、かなり好ましくない、極めて好ましくない、の 7 段階又は判定不能で評価した。

4) 前治療薬との有用度比較

前治療薬から切り替えた場合、本剤と前治療薬の有用度を比較し、アセナピン>>前治療薬、アセナピン>前治療薬、アセナピン=前治療薬、アセナピン<前治療薬、アセナピン<<前治療薬の 5 段階又は判定不能で評価した。

5) 効果発現日と至適用量

何らかの改善が認められた日及びその症状を具体的に調査票に記入した。また、その患者にとっての概略の至適用量も調査票に記入した。

統計手法

他の抗精神病薬の併用なしと併用ありの被験者に層別し、症状評価、全般改善度及び副作用の経時的な変化を解析すると共に、総合評価に関して、有効性及び安全性と至適用量を検討した。

要約-結論

2.7.6.73.1 被験者の内訳

被験者の内訳を、表 2.7.6.73-1に示した。

表 2.7.6.73-1 被験者の内訳

全被験者数	101 名
治験完了	69 名
治験中止	32 名
治験期間誤認 早期中止	1 名 1 名
症状悪化 効果なし 症状悪化、服薬拒否 服薬拒否 副作用、症状悪化、服薬拒否 副作用 本人希望 合併症	16 名 2 名 3 名 3 名 1 名 2 名 1 名 2 名

Source CSR Table3

2.7.6.73.2 人口統計学的特性

被験者背景は、性別では男性の方が 61.4%と多少多かった。罹病期間は 20 年以上が 33.7%で一番多く、今回発症より現在までの期間が 10 年以上と長い期間治癒していない被験者が 58.4%と多かった。重症度では中等度が 67.3%で最も多く、極めて重度の患者も 1 名含まれていた。状態像は、幻覚妄想（27.7%）や慢性期の自発性欠如及び感情鈍麻（39.6%）が多く、診断名別では、ICD-10 で妄想型（29.7%）、破瓜型（42.6%）、また、DSM-III-R で解体型（42.6%）の被験者が中心であった。

2.7.6.73.3 有効性の評価

使用した評価尺度の結果から､アセナピンは統合失調症患者の治療に良好な効果を示すことが確認された。アセナピンの至適有効用量は約 2～4 mg の 1 日 2 回用量であった。

週別全般改善度、症状評価

BPRS の項目別に改善度、悪化度を集計した結果、他の抗精神病薬の併用投与あり及び併用なしで層別した結果、単独では、「1. Somatic concern」、「5. Guilt feelings」、「9. Depressive mood」、「13. Motar retardation」、「7. Mannerrisms and posturing」等に 2～3 段階の改善がみられたが、ほぼ全部の項目において改善、悪化の両方の傾向を示した。他の抗精神病薬の併用投与ありでは、併用無しに比して明らかに改善傾向が高く、「17. Excitement」、「8. Grandiosity」を除く諸症状に効果が認められ、いわゆる陰性症状群に対しても改善傾向が認められた。

最終評価

最終全般改善度、概括安全度、有用度、前治療薬との有用度比較の結果を、表 2.7.6.73-2～ 表 2.7.6.73-5に示した。中等度改善以上で 36.6%（37/101 名）、副作用なし 49.5%（50/101 名）、かなり有用以上で 33.7%（34/101 名）であった。単独では、併用投与に比し悪化傾向が高く、副作用の発現頻度も併用投与の方が低かった。前薬との比較では、57.4%（58/101 名）の割合で同等以上と評価された。

表 2.7.6.73-2 最終全般改善度

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能	計
合計	13 (12.9%)	24 (23.8%)	25 (24.8%)	12 (11.9%)	10 (9.9%)	10 (9.9%)	5 (5.0%)	2 (2.0%)	101
他の抗精神病薬の併用なし	11 (14.3%)	17 (22.1%)	17 (22.1%)	10 (13.0%)	8 (10.4%)	8 (10.4%)	5 (6.5%)	1 (1.3%)	77
他の抗精神病薬の併用あり	2 (8.3%)	7 (29.2%)	8 (33.3%)	2 (8.3%)	2 (8.3%)	2 (8.3%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)	24

Source CSR Table 6
数値は被験者数（括弧内は%）を示す

表 2.7.6.73-3 概括安全度

	副作用なし	軽い副作用で継続した	副作用のため減量又は治療を要した	副作用のため中止又は中止すべきだった	不明	計
合計	50 (49.5%)	28 (27.7%)	17 (16.8%)	3 (3.0%)	3 (3.0%)	101
他の抗精神病薬の併用なし	35 (45.5%)	23 (29.9%)	15 (19.5%)	2 (2.6%)	2 (2.6%)	77
他の抗精神病薬の併用あり	15 (62.5%)	5 (20.8%)	2 (8.3%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)	24

Source CSR Table 7
数値は被験者数（括弧内は%）を示す

表 2.7.6.73-4 有用度

	極めて有用	かなり有用	やや有用	特に有用と思わない	やや好ましくない	かなり好ましくない	極めて好ましくない	不明	計
合計	10 (9.9%)	24 (23.8%)	26 (25.7%)	15 (14.9%)	10 (9.9%)	12 (11.9%)	1 (1.0%)	3 (3.0%)	101
他の抗精神病薬の併用なし	9 (11.7%)	17 (22.1%)	19 (24.7%)	12 (15.6%)	8 (10.4%)	10 (13.0%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	77
他の抗精神病薬の併用あり	1 (4.2%)	7 (29.2%)	7 (29.2%)	3 (12.5%)	2 (8.3%)	2 (8.3%)	0 (0.0%)	2 (8.3%)	24

Source CSR Table 8
数値は被験者数（括弧内は%）を示す

表 2.7.6.73-5 前治療薬との有用度比較

	アセナピン >> PTM	アセナピン > PTM	アセナピン = PTM	アセナピン < PTM	アセナピン << PTM	小計	PTM なし	不明	計
合計	17 (16.8%)	24 (23.8%)	17 (16.8%)	18 (17.8%)	6 (5.9%)	82	14 (13.9%)	5 (5.0%)	101
他の抗精神病薬の併用なし	13 (16.9%)	15 (19.5%)	12 (15.6%)	14 (18.2%)	6 (7.8%)	60	13 (16.9%)	4 (5.2%)	77
他の抗精神病薬の併用あり	4 (16.7%)	9 (37.5%)	5 (20.8%)	4 (16.7%)	0 (0.0%)	22	1 (4.2%)	1 (4.2%)	24

Source CSR Table 9
PTM：前治療薬、数値は被験者数（括弧内は%）を示す

2.7.6.73.4 安全性の評価

重篤な有害事象

治験期間中に重篤な有害事象は認められなかった。

副作用

副作用発現頻度の概括を表 2.7.6.73-3に示した。また、治験中、随伴症状及び副作用の項目で症状の悪化又は新たに症状が発現し、本剤との関係があり、おそらくあり又は不明と評価された被験者数を表 2.7.6.73-6に示した。最も多かったのは、不眠症 23/101 名（22.8%）であり、次いで、易刺激性 13/101 名（12.9%）、激越 12/101 名（11.9%）、不安・易刺激性 9/101 名（8.9%）であった。錐体外路系及び内分泌系の副作用の発現率は低かった。

臨床検査値及びバイタル

臨床検査値又はバイタルサインに関して、治験薬投与と関連ありと判断された臨床的に重要な変化は認められなかった。

表 2.7.6.73-6 副作用の一覧

症状	他の抗精神病薬の併用なし		他の抗精神病薬の併用あり		計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者の総数	77		24		101	
錐体外路系	**12**	**(15.6)**	**2**	**(8.3)**	**14**	**(13.9)**
振戦	6	(7.8)	1	(4.2)	7	(6.9)
アカシジア	6	(7.8)	1	(4.2)	7	(6.9)
運動低下	2	(2.6)	1	(4.2)	3	(3.0)
筋固縮	1	(1.3)	1	(4.2)	2	(2.0)
流涎過多	1	(1.3)	1	(4.2)	2	(2.0)
構音障害	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(1.0)
嚥下障害	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(1.0)
精神神経系	**28**	**(36.4)**	**9**	**(36.0)**	**37**	**(36.6)**
不眠症	18	(23.4)	5	(20.8)	23	(22.8)
激越	10	(13.0)	2	(8.3)	12	(11.9)
易刺激性	9	(11.7)	4	(16.7)	13	(12.9)
不安、易刺激性	5	(6.5)	4	(16.7)	9	(8.9)
傾眠	4	(5.2)	1	(4.2)	5	(5.0)
うつ病	2	(2.6)	1	(4.2)	3	(3.0)
鎮静	2	(2.6)	1	(4.2)	3	(3.0)
頭痛	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.0)
徘徊癖	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.0)
情動障害	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.0)
運動過多	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(1.0)

表 2.7.6.73-6 副作用の一覧（続き）

症状	他の抗精神病薬の併用なし		他の抗精神病薬の併用あり		計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
自律神経系	**9**	**(11.7)**	**1**	**(4.2)**	**10**	**(9.9)**
徐脈	3	(3.9)	1	(4.2)	4	(4.0)
口内乾燥	3	(3.9)	0	(0.0)	3	(3.0)
頻脈	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.0)
多汗症	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.0)
悪寒、ほてり	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.0)
血圧上昇	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.0)
起立性低血圧	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.0)
体位性めまい	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(1.0)
消化器系	**8**	**(10.4)**	**2**	**(8.3)**	**10**	**(9.9)**
便秘	4	(5.2)	1	(4.2)	5	(5.0)
食欲減退	2	(2.6)	1	(4.2)	3	(3.0)
悪心、嘔吐	2	(2,6)	0	(0.0)	2	(2.0)
下痢	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.0)
上腹部痛	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.0)
内分泌系	**1**	**(3.1)** [a)]	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.6)** [b)]
月経障害	1	(3.1) [a)]	0	(0.0)	1	(2.6) [b)]
その他	**5**	**(6.5)**	**1**	**(4.2)**	**6**	**(5.9)**
倦怠感	2	(2.6)	0	(0.0)	2	(2.0)
体重増加	1	(1.3)	1	(4.2)	2	(2.0)
そう痒症	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.0)
激しい転倒	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.0)
うめき声	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.0)
服薬拒否	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.0)

Source CSR Table 10

a) 女性被験者数（32 名）を分母として算出

b) 女性被験者数（39 名）を分母として算出

2.7.6.73.5 まとめ

有効性：

本治験から明確な結論を導くことはできないが、2 ~ 4 mg の 1 日 2 回用量よるアセナピンの経口投与が統合失調症患者の治療に有効であることが示唆された。

安全性：

アセナピンの忍容性は良好であった。

2.7.6.74 86033 試験【5.3.5.4-11】

治験の表題	PET-determination of central D_2-dopamine receptor occupancy after oral administration of Org 5222 to two healthy male volunteers
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted] 実施国：スウェーデン
公表文献（引用文献）	該当なし
治験期間	19[redacted] 年 [redacted] 月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	19[redacted] 年 [redacted] 月

試験方法の概要

目的

10 mg アセナピンを経口投与したときのドパミン D_2 受容体占有率を定量的に評価する。

治験方法

単一施設、非盲検試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：4 名

解析時：2 名

対象及び主要な選択・除外基準

健康成人男性で年齢 18～35 歳、理想体重の±15%以内であること

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

アセナピン 5 mg 錠

アセナピン 5 mg 錠を単回経口投与

治療期間

単回投与

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

該当なし

評価基準

ドパミン D_2 受容体占有率

統計手法

該当なし

要約-結論

2.7.6.74.1 D_2 受容体占有率

健康成人男性 2 名を対象にアセナピン 10 mg 経口投与した後のドパミン D_2 受容体占有率を PET 及び ^{11}C で標識したラクロプリドの静脈内投与によって測定した。結果を図 2.7.6.74-1、図 2.7.6.74-2 に示した。1 人目の被験者ではアセナピンの投与 5.5 時間後に PET スキャンを実施したところ、ドパミン D_2 受容体の占有は認められなかった。2 人目の被験者では投与 2 時間後に PET スキャンを実施し、受容体占有率は 24%であった。

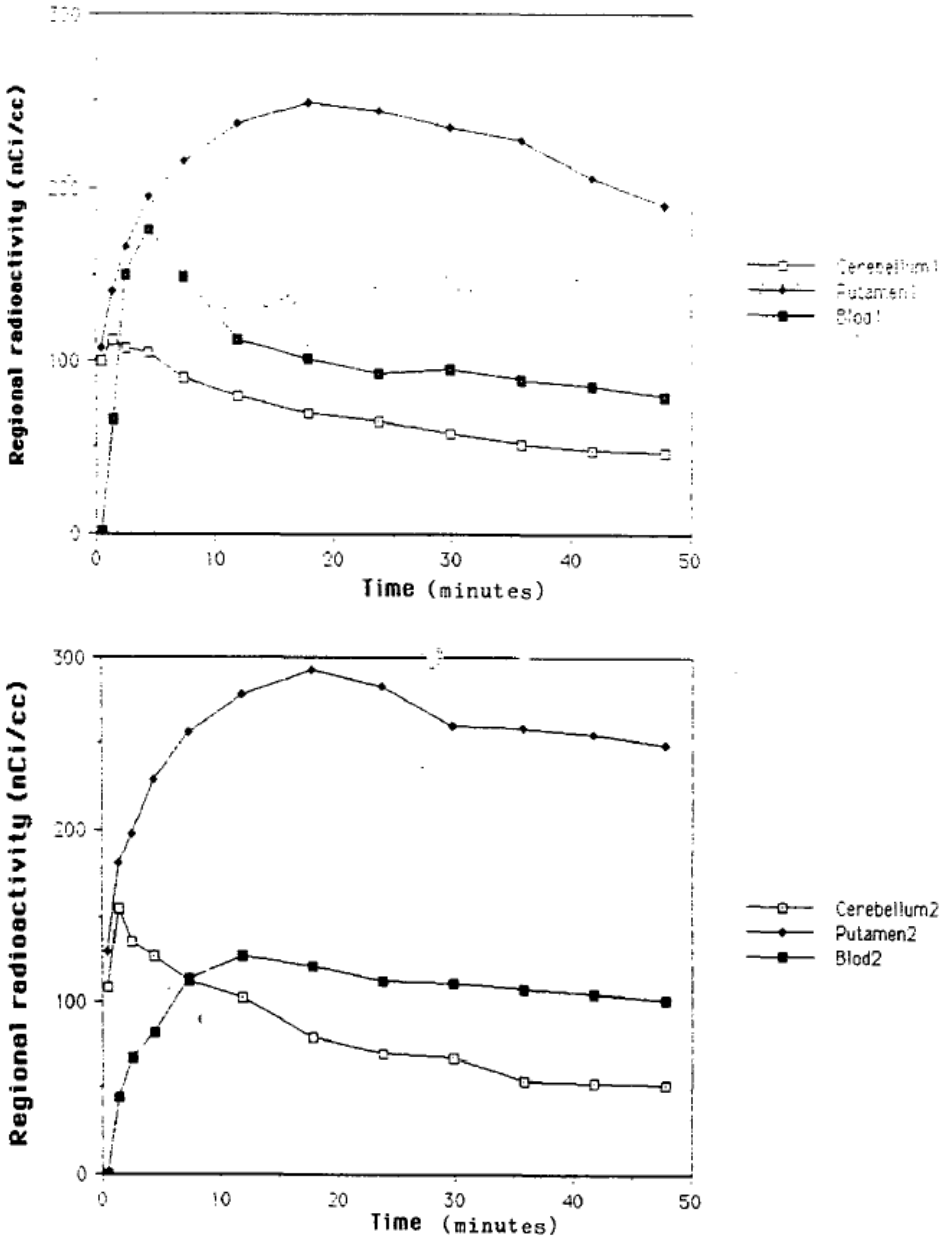


図 2.7.6.74-1 健康成人男性に単回経口投与した時の脳内 D_2 受容体占有率（被験者 No.1）

Source: CSR Figure 1a, 1b

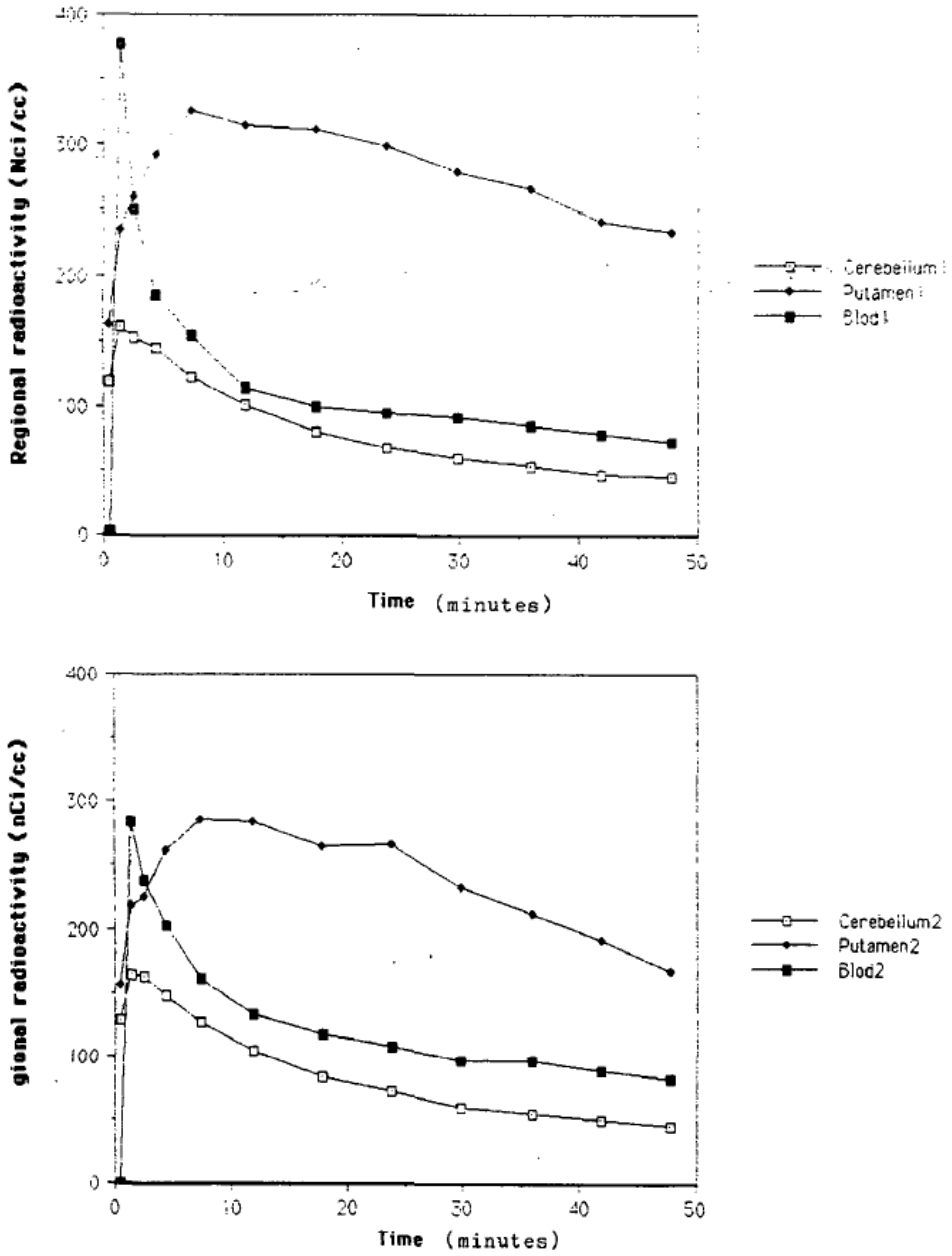


図 2.7.6.74-2 健康成人男性に単回経口投与した時の脳内 D_2 受容体占有率（被験者 No.2）

Source: CSR Figure 2a, 2b

2.7.6.74.2 まとめ

健康成人男性 2 名にアセナピン 10 mg を単回経口投与した結果、ドパミン D_2 受容体の占有は非常に短時間で、占有率は比較的低かった。

2.7.6.75 25503 試験【5.3.5.4-12】

治験の表題	PET-determination of central D_1-dopamine receptor occupancy after oral administration of Org 5222 to two healthy male volunteers
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted] 実施国：スウェーデン
公表文献（引用文献）	該当なし
治験期間	19[redacted] 年 [redacted] 月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	19[redacted] 年 [redacted] 月

試験方法の概要

目的

10 mg アセナピンを経口投与したときのドパミン D_1 受容体占有率を定量的に評価する

治験方法

単一施設、非盲検試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：2 名

解析時：2 名

対象及び主要な選択・除外基準

健康成人男性で年齢 18～35 歳、理想体重の±15%以内であること

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

アセナピン 5 mg 錠

アセナピン 5 mg 錠を 2 錠単回経口投与

治療期間

単回投与

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

該当なし

評価基準

ドパミン D_1 受容体占有率

統計手法

該当なし

要約-結論

2.7.6.75.1 D_1 受容体占有率

健康成人男性 2 名（26 歳及び 22 歳）にアセナピン 10 mg 経口投与した後のドパミン D_1 受容体占有率を PET 及び ^{11}C で標識した Sch 23390 の静脈内投与により測定した。結果を図 2.7.6.75-1、図 2.7.6.75-2に示した。

1 人目の被験者ではアセナピンの投与 5.5 時間後に PET スキャンを実施したところ、ドパミン D_1 受容体の占有は認められなかった。2 人目の被験者では投与 3 時間後に PET スキャンを実施したところ、同じくドパミン D_1 受容体の占有は認められなかった。

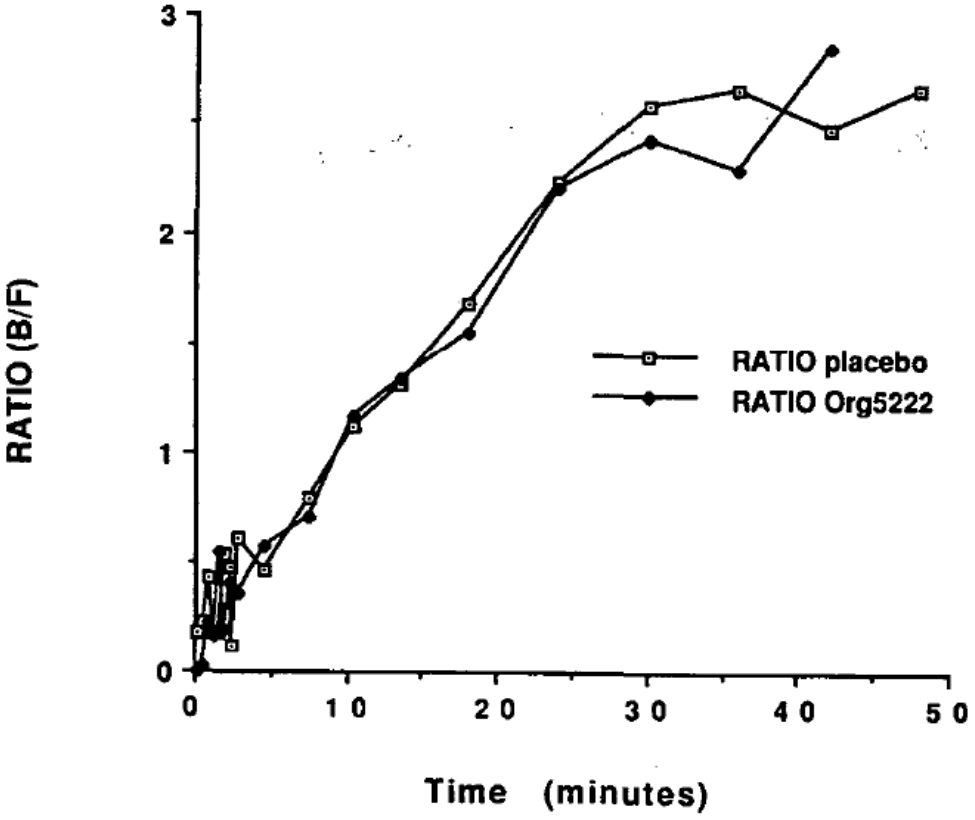


図 2.7.6.75-1 健康成人男性における単回経口投与時の脳内結合リガンドに対する非結合リガンドの比率（被験者 No.1）

Source: CSR Figure 1c

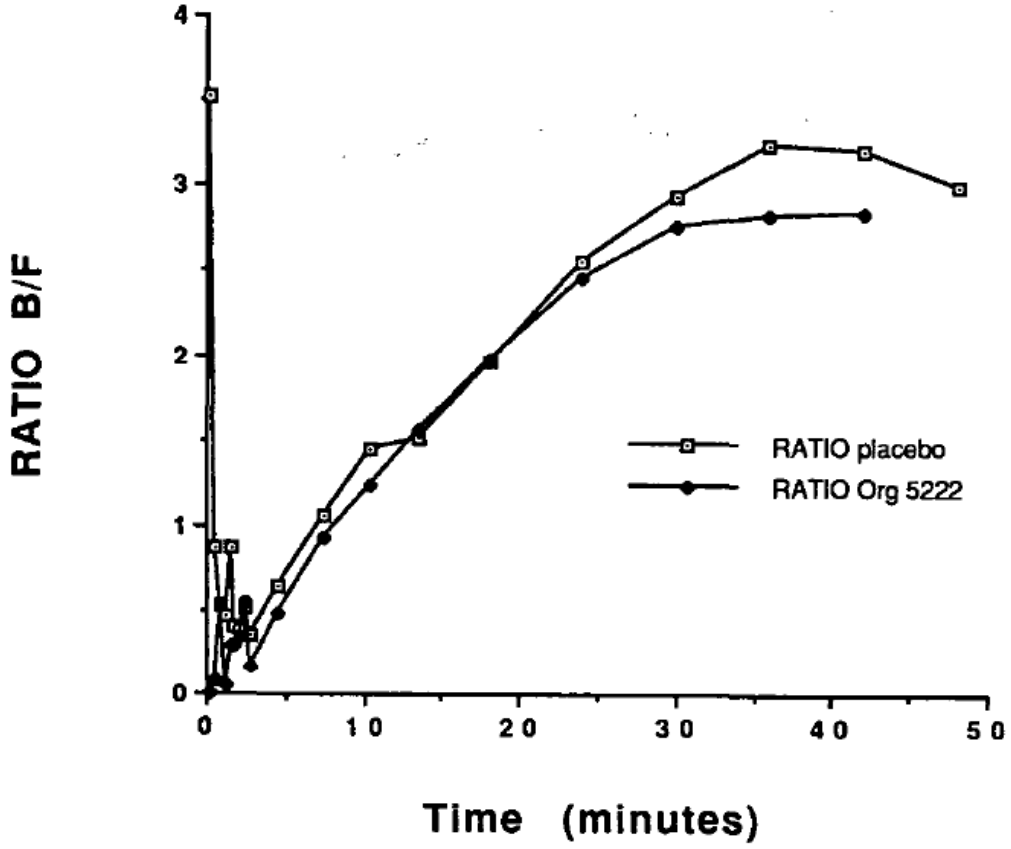


図 2.7.6.75-2 健康成人男性における単回経口投与時の脳内結合リガンドに対する非結合リガンドの比率（被験者 No.2）

Source: CSR Figure 2c

2.7.6.75.2 まとめ

健康成人男性 2 名にアセナピン 10 mg を単回経口投与した結果、ドパミン D_1 受容体の占有は認められなかった。

2.7.6.76 041026 試験【5.3.5.4-13】

治験の表題	An open label, randomized, two-way cross-over trial to assess the relative bioavailability of asenapine tablets made via [redacted] versus freeze dried techniques
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted] 実施国：オランダ
公表文献（引用文献）	該当なし
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 ~ 20[redacted] 年 [redacted] 月
治験のフェーズ	第 I 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：

・[redacted]法及び凍結乾燥法によって製造したアセナピン錠の相対的バイオアベイラビリティを評価する

副次目的

・アセナピンの凍結乾燥錠（ノンフレーバー）と比較して[redacted]錠（ノンフレーバー）の口内での感覚や味覚の目安を確認する

・アセナピンの凍結乾燥錠と比較して[redacted]錠の崩壊時間の目安を確認する

・[redacted]法及び凍結乾燥法で製造したアセナピン 5 mg を単回舌下投与した場合の安全性と忍容性を評価する

治験方法

健康男性被験者 24 名を対象として、2 種類のアセナピン錠（1 つは凍結乾燥法で製造、もう 1 つは[redacted]法で製造した錠剤）を比較する非盲検、無作為化、単回投与、2 期クロスオーバー試験

被験者数

計画時 24 名、解析時 24 名

対象及び主要な選択・除外基準

18 歳以上 45 歳以下の健康男性被験者で、Body Mass Index 18.0～28.0 kg/m^2、脈拍数 55 bpm 以上、スクリーニング評価前に同意文書取得が可能であることとした。

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

アセナピン[redacted]錠：1 日目又は 8 日目に 5 mg を単回舌下投与

ロット番号：[redacted]

各系列で以下のとおり投与する。

	Day 1	Day 8
系列 1	アセナピン[redacted]錠	アセナピン凍結乾燥錠
系列 2	アセナピン凍結乾燥錠	アセナピン[redacted]錠

治療期間

投与 1 日目及び 8 日目にアセナピン 5 mg を単回舌下投与

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

アセナピン凍結乾燥錠：1 日目又は 8 日目に 5 mg を単回舌下投与

ロット番号：[redacted]

評価基準

崩壊時間：

錠剤の崩壊を被験者が報告し、その後、治験担当者が口腔内の目視検査により確認した。被験者が崩壊を報告しなかった場合、錠剤の残存が認められなくなるまで、治験担当者は 1 分ごとに口腔内の目視検査を実施した。

薬物動態：

アセナピンの単回投与後血漿中濃度に基づき、2 つの製剤の以下の薬物動態（PK）パラメータを算出した：最高血漿中濃度（C_{max}）及び最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、測定可能な最終濃度の測定時点まで及び無限時間までの血中濃度時間曲線下面積（それぞれ AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）及び終末消失半減期（$t_{1/2}$）。代謝物である N-脱メチル体についても、同じ PK パラメータを算出した。

安全性：

有害事象、身体的検査、定期的な臨床検査、心電図及びバイタルサイン

薬力学：

アセナピン投与後約 10 分経過したら、口内の感覚及び錠剤の味覚についての質問票（自己記入式）に記入した。

統計手法

崩壊時間：

要約統計量

薬物動態：

アセナピン及び N-脱メチル体の血漿中濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量。凍結乾燥錠を対照薬、[redacted]錠を被験薬として、いずれも 5 mg のアセナピンの C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ に基づく生物学的同等性試験（許容範囲 0.80～1.25）。t_{max} 及び $t_{1/2}$ に関する標準的な仮説検定（α=0.05）

安全性：

人口統計学的特性、バイタルサイン及び安全性に関する臨床検査パラメータの記述統計量

薬力学：

質問票：度数分布表

要約-結論

2.7.6.76.1 被験者の内訳

被験者 24 名（各系列各 12 名）が組入れられ、全被験者が治験を完了した。被験者の年齢は 18 ~ 35 歳、で平均年齢は 22.3 歳であった。

2.7.6.76.2 崩壊時間の評価

凍結乾燥錠投与後の崩壊時間は、[redacted]錠投与後と比較して統計的に有意に短かった（$p < 0.005$）。崩壊するまでの平均時間±標準偏差は、凍結乾燥錠が [redacted] ± [redacted]、[redacted]錠が [redacted] ±[redacted]であった。[redacted]以内に錠剤が崩壊した被験者は、凍結乾燥錠では 24 名中 19 名であったのに対

し、[redacted]錠では 24 名中 7 名であった。[redacted]錠投与後の崩壊時間が [redacted]超（最長 [redacted]）であったと報告した被験者は 24 名中 7 名であったのに対し、凍結乾燥錠の最長崩壊時間は [redacted]であった。

2.7.6.76.3 薬物動態の評価

C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$に関して、[redacted]錠と凍結乾燥錠の生物学的同等性は認められなかった。アセナピン[redacted]錠の平均 PK パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）は、凍結乾燥錠よりも 15%低かった。アセナピンの終末消失半減期（$t_{1/2}$）及び t_{max} に関して統計的有意差は認められなかった。

代謝物である N-脱メチル体に関しては、[redacted]錠の平均 PK パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）は、凍結乾燥錠よりも高い傾向が認められた。総合すると、[redacted]錠の代謝物／親薬物比は凍結乾燥錠よりもおよそ 30%高かった。

表 2.7.6.76-1 健康成人男性に単回舌下投与したときの血漿中アセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータ及び 90%信頼区間による同等性の判定結果

パラメータ	幾何平均		μ([redacted]) / μ(fd)の点推定値	90%信頼区間	結論
	[redacted]錠 ([redacted])	凍結乾燥錠 (fd)			
C_{max} (ng/mL)	4.32	5.02	0.86	0.78 - 0.95	生物学的に同等でない
$AUC_{0-tlast}$ (ng·hr/mL)	27.5	32.4	0.85	0.78 - 0.91	生物学的に同等でない
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	29.2	34.3	0.85	0.79 - 0.91	生物学的に同等でない

Source: CSR Synopsis
結果は n=24 に基づく、μ :母集団平均。
生物学的に同等：許容範囲 0.80～1.25 以内の 90%信頼区間。

2.7.6.76.4 安全性の評価

2.7.6.76.4.1 有害事象

被験者 24 名全員がいずれの投与後も有害事象を報告した。凍結乾燥錠投与後に報告された有害事象は 115 件、[redacted]錠投与後に報告された有害事象は 96 件であった。有害事象による中止はなく、重篤な有害事象は発現しなかった。

重度の有害事象として、1 名の被験者が凍結乾燥錠投与後に傾眠を報告した。この事象は治験薬と関連の可能性ありと判断された。その他の有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。

発現率が高かった有害事象は以下の通りであった（錠剤の種類を問わない）。

口の感覚鈍麻、口内乾燥、口の錯感覚、傾眠、傾眠状態、起立性低血圧、体位性めまい、徐脈、疲労、浮動性めまい、下肢静止不能症候群、失神寸前の状態、低血圧、熱感、頭痛、悪心、羞明

2.7.6.76.4.2 臨床検査

1 名（被験者識別番号 19）では、[redacted]錠投与後の投与 2 日目から ALT 値が上昇したが、14 日後に消失した。臨床検査の安全性に関して、その他に薬剤と関連する（可能性がある）臨床的に重大な影響は認められなかった。

2.7.6.76.4.3 バイタルサイン

バイタルサインに関する数件の有害事象が報告された。失神寸前の状態は、凍結乾燥錠投与後 3 名、[redacted]錠投与後 1 名で認められた。凍結乾燥錠投与後 1 名で低血圧が認められた。[redacted]錠投与後 2 名で起立性低血圧が認められた。

[redacted]錠投与後 1 名（被験者識別番号 20）で、仰臥位で徐脈が認められた。別の被験者（被験者識別番号 23）では、凍結乾燥錠投与後に起立した後、徐脈が認められた。いずれの徐脈も意識消失を伴わなかった。

2.7.6.76.4.4 心電図

臨床的に重大な異常は報告されなかった

2.7.6.76.5 薬力学

被験者に対する質問表では、いずれの錠剤も概ね満足できると報告された。

崩壊時間は、[redacted]錠よりも凍結乾燥錠投与後の方がより許容できると報告された。[redacted]錠の味は、凍結乾燥錠の味よりも許容できると報告された。後味は同等に許容できるものであった。いずれの錠剤も苦いと報告した被験者の方が多かった（両錠剤投与後 24 名中 19 名）。

口の感覚鈍麻は、いずれの錠剤投与後も大半の被験者で報告されたが、概ね許容できるものであった。[redacted]錠投与後の方が、凍結乾燥錠投与後よりも小粒子を報告した被験者がより多かったが、概ね許容できるものであった。

2.7.6.76.6 まとめ

崩壊時間：

凍結乾燥錠投与後の崩壊時間（平均[redacted]）は、[redacted]錠投与後（平均[redacted]）と比較して統計的に有意に短かった。

薬物動態：

アセナピンの血漿中濃度に基づき、[redacted]法で製造したアセナピン錠は、凍結乾燥法で製造した錠剤と生物学的に同等ではないと結論付けられた。[redacted]錠のアセナピン平均曝露量は、凍結乾燥錠よりも 15%少なかった。

安全性：

安全性解析結果から、舌下投与したアセナピン 5 mg 錠は安全かつ忍容性は良好であった。安全性及び忍容性に関して、凍結乾燥法と[redacted]法を用いて製造したアセナピン錠の間に重大な差は認められなかった。

薬力学：

いずれの錠剤も概ね許容できると報告された。崩壊時間は、[redacted]錠よりも凍結乾燥錠投与後の方がより許容できると報告された。[redacted]錠の味は、凍結乾燥錠の味よりも許容できると報告された。味は概ね苦いと報告された。

2.7.6.77 A7501024 試験【5.3.5.4-14】

治験の表題	A Randomized, Crossover Study Evaluating the Acceptability of Unflavored Asenapine and [redacted] Flavored Asenapine in Stable Subjects With A Psychotic Disorder
治験依頼者	Organon, [redacted]
治験責任医師名	[redacted] を含む計 6 名
実施医療機関	[redacted] を含む 6 施設 実施国：米国
公表文献（引用文献）	該当なし
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 ~20[redacted] 年 [redacted] 月
治験のフェーズ	後期第 II 相
報告書作成日	20[redacted] 年 [redacted] 月

試験方法の概要

目的

・短期及び長期の抗精神病薬投与に使用する薬剤としてノンフレーバー錠に対する被験者の許容度を明らかにする
・短期及び長期の抗精神病薬投与に使用する薬剤として[redacted]フレーバー錠に対する被験者の許容度を明らかにする
・許容度及び服薬遵守の点でノンフレーバー錠と[redacted]フレーバー錠の間で重要な差がないかを確認する

治験方法

無作為化クロスオーバー試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：150 名
割付時：174 名
解析時：173 名

対象及び主要な選択・除外基準

被験者は長期の抗精神病薬療法が適応となる統合失調症（DSM-IV により妄想型、解体型、緊張型又は鑑別不能型と診断）又は統合失調感情障害、妄想性障害、大うつ病、若しくは双極性障害と診断された年齢 18 歳以上の男女で､精神病性障害の急性増悪が 3 ヵ月以上認められない者とした｡また、中立的な味のパラダイムにより 4 種類の基本的な味（苦味、甘味、塩味、酸味）のうち 3 種類で識別が可能であった者とした。

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

アセナピン 5 mg [redacted]フレーバーの白色速溶性の舌下錠
　ロット番号：[redacted]
アセナピン 5 mg [redacted]フレーバーの赤色速溶性の舌下錠
　ロット番号：[redacted]
投与方法：
　3 薬剤のうち 1 薬剤を朝に、異なる 1 薬剤を夕方に投与した（1 日 2 回投与）

治療期間

3 日間

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

アセナピン 5 mg のノンフレーバーの白色速溶性の舌下錠（第 III 相の錠剤）

ロット番号：[redacted]

評価基準

安全性：

有害事象、臨床検査解析、身体的検査、バイタルサイン

製剤に対する被験者の好み及び許容度の評価：

質問票 Fast-Dissolving Tablet Questionnaire（FDTQ）を使用して主要評価項目を評価した。質問票は 22 項目からなり、各治験薬投与後にまとめ役との面接を通して被験者が解答した。

統計手法

一次解析では､被験者が治験薬を服用する可能性が低いかどうかについて被験者の感想の差を検討した。マクネマー検定を主要な一次の統計手法と、現在の錠剤（ノンフレーバー錠）とフレーバー錠のそれぞれとを比較した。2 回の検定を実施し、最初に赤色の[redacted]フレーバー錠をノンフレーバー錠と比較し、2 番目に白色の[redacted]フレーバー錠をノンフレーバー錠と比較した。これらの検定では、多重性の調整は行わず、第 1 種の過誤は 0.10 以下であった。副次的な検定では分散分析を使用し、フレーバー錠の間で回答に関する最小二乗平均の差を検定した。

要約-結論

2.7.6.77.1 被験者の内訳

被験者 174 名が治験に割り付けられ､そのうち 1 名が治験薬が投与されなかった。被験者 5 名が投与を中止し、168 名が治験を完了した。

治験薬が投与された 173 名（うち男性は 110 名）のうち、79 名（45.7%）が黒人、69 名（39.9%）が白人であった。年齢 19 ~ 62 歳、年齢の中央値は 43 歳であった。

2.7.6.77.2 安全性の評価

2.7.6.77.2.1 安全性

本治験で被験者 3 名以上に発現した有害事象を表 2.7.6.77-1に示した。

本治験中に死亡した被験者はいなかった。被験者 2 名が有害事象を理由に試験を中止した。被験者 3 名に重篤な有害事象が発現し、これらは全て、実薬投与期間終了後に発現した。重度の有害事象を発現した被験者はいなかった。被験者の約半数（76 名、43.9%）に、投与前にはみられなかった有害事象及び投与前からあったが投与中に悪化した有害事象が試験中に 1 件以上認められた。

表 2.7.6.77-1 有害事象の一覧（少なくとも被験者 3 名に発現）

基本語	アセナピン投与被験者 N=173
激越	28 (16.2%)
不眠症	15 (8.7%)
頭痛	13 (7.5%)
鎮静	9 (5.2%)
傾眠	8 (4.6%)
血圧上昇	6 (3.5%)
錐体外路障害	5 (2.9%)
高血圧	5 (2.9%)
落ち着きのなさ	5 (2.9%)
便秘	3 (1.7%)
浮動性めまい	3 (1.7%)

Source: CSR Table 21

2.7.6.77.2.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.77-2に示した。

試験中に被験者 3 名に重篤な有害事象が発現し、これらは全て、治験薬投与期間終了後に発現していた。

表 2.7.6.77-2 重篤な有害事象

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	10011021	45	男性	-	3	統合失調症、妄想型	19	23	軽度	おそらくなし	NA	回復
A	10011035	42	男性	-	3	統合失調症、妄想型	4	6	軽度	おそらくなし	NA	回復
A	10071002	35	男性	-	3	精神病性障害	7	13	軽度	おそらくなし	NA	回復

Source: CSR Table 19
Source: Table 12.1.1

2.7.6.77.3 味覚調査

FDTQ の質問 12a は「この薬剤を主治医が処方し続けており、薬剤がよく効く場合、あなたがこの薬剤を 1 年以上にわたって服用できる可能性はどのくらいですか」（9 = 可能性は非常に高い、1 = 可能性は非常に低い）という質問であった。1 年間服用できる可能性は低いと回答した被験者数は、ノンフレーバー錠（29%）がフレーバー錠のいずれか（[redacted]フレーバーの赤色錠 12%、[redacted]フレーバーの白色錠 15%）と比べて約 2 倍であった。フレーバー錠とノンフレーバー錠の差は統計的に有意であり、色の違いによる差は統計的に有意ではなかった。

FDTQ の質問 4 は「外観、味及び感触など、この錠剤の全体的な印象を考えた場合、この錠剤はあなたにとってどのくらい受け入れられるものですか（9 = 非常に受け入れられる、1 = 全く受け入れられない）」という質問であった。全体的な印象から判断して受け入れられないと回答した被験者数は、ノンフレーバー錠（25%）がフレーバー錠のいずれか（[redacted]フレーバーの赤色錠 10%、[redacted]フレーバーの白色錠 10%）と比べて約 2 倍であった。フレーバー錠とノンフレーバー錠の差は統計的に有意であり、色の違いによる差は統計的に有意ではなかった。

FDTQ の質問 7a は「錠剤の味はどのくらい受け入れられますか（9 = 非常に受け入れられる、1 = 全く受け入れられない）」という質問であった。味が受け入れられないと回答した被験者数は、ノンフ

レーバー錠（45%）がフレーバー錠のいずれか（[redacted]フレーバーの赤色錠 13%、ラズベリーフレーバーの白色錠 19%）と比べて 2 倍以上であった。フレーバー錠とノンフレーバー錠の差は統計的に有意であり、色の違いによる差は統計的に有意ではなかった。

FDTQ の質問 11a は「この薬剤を主治医が処方し続けており、薬剤がよく効く場合、あなたがこの薬剤を数週間にわたって服用できる可能性はどのくらいですか」（9 = 可能性は非常に高い、1 = 可能性は非常に低い）」という質問であった。数週間服用できる可能性は低いと回答した被験者数は、ノンフレーバー錠（22%）がフレーバー錠のいずれか（[redacted]フレーバーの赤色錠 6%、[redacted]フレーバーの白色錠 7%）と比べて 2 倍以上であった。フレーバー錠とノンフレーバー錠の差は統計的に有意であり、色の違いによる差は統計的に有意ではなかった。

2.7.6.77.4 まとめ

- 各錠剤の味に対する許容度に関して明確な特性評価が得られた
- フレーバー錠とノンフレーバー錠に対する許容度に差があることが確認され、ノンフレーバー錠よりもフレーバー錠を好む傾向が認められた
- ノンフレーバー錠よりもフレーバー錠の方が 1 年間服用できる可能性が高いと回答した被験者が多かった
- 被験者は味フレーバー錠の方がノンフレーバー錠よりも受け入れやすいと考えているが、フレーバー錠では 2 種類の異なる色の間で許容度に有意差は認められなかった

2.7.6.78 041048 試験【5.3.5.4-15】

治験の表題	A single-dose, open label, randomized, two-way cross-over study to assess the bioequivalence of asenapine 5 mg in cherry-flavored tablets and unflavored tablets, in healthy male subjects
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted]、実施国：ドイツ
公表文献（引用文献）	該当なし
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ~20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験のフェーズ	第 I 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：

健康男性被験者を対象に、アセナピン 5 mg ブラックチェリーフレーバー舌下錠とノンフレーバー舌下錠の生物学的同等性を評価する

副次目的：

アセナピン 5 mg ブラックチェリーフレーバー舌下錠とノンフレーバー舌下錠を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する

治験方法

単一施設、単回投与、非盲検、無作為化、2 期、クロスオーバー試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：60 名

割付時：61 名

安全性解析対象集団：61 名

薬物動態解析対象集団：60 名

対象及び主要な選択・除外基準

健康成人男性で年齢 18 ~ 45 歳、Body Mass Index 18 ~ 30 kg/m^2、脈拍数 ≥ 55 bpm、100/60 mmHg ≤ 血圧 ≤ 140/90 mmHg であること。

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

用量：

アセナピン 5 mg ブラックチェリーフレーバー舌下錠

ロット番号：[redacted]

アセナピン 5 mg ノンフレーバー舌下錠

ロット番号：[redacted]

投与方法：

各投与間に 1 週間以上の休薬期間を設けた。

投与日は、投与 10 時間前から投与後 4 時間までは絶飲食とした。ただし、飲水は投与 1 時間前まで及び投与後 1 時間以降は可とした。投与前 1 時間 ~ 45 分の間に 400 mL の液体、すなわ

ち 200 mL の「液体朝食」（ヨーグルトドリンク）と 200 mL の等張性「スポーツ飲料」を摂取することとした。投与は治験担当者の監督下で実施した。

治療期間

1 週間以上の休薬期間を設けた 2 回投与（2 錠を 1 回ずつ投与）

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

用量

プラセボ舌下錠：

アセナピン 5 mg ノンフレーバー錠と外観が同じプラセボ。ロット番号：[redacted]

投与方法：

各アセナピン投与の前日（Day −1）に、被験者に治験手順を慣れてもらうためにプラセボ舌下錠を投与した。

評価基準

薬物動態：

複数の時点で、アセナピン及び N-脱メチル体の血漿中濃度を測定した。

以下の薬物動態パラメータを算出した。

最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、薬物血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）

安全性：

有害事象、身体学的検査、臨床検査、心電図及びバイタルサイン

統計手法

薬物動態パラメータ：

アセナピン及び N-脱メチル体の血漿中濃度、並びに薬物動態パラメータの記述統計量を示した。自然対数変換したアセナピンの薬物動態パラメータの C_{max}、$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は、90%信頼区間（許容範囲 0.80 ~ 1.25）を用いた分散分析を行い生物学的同等性を検討した。

$t_{1/2}$ は、95%信頼区間を用いた分散分析を行う従来の仮説検定を実施した。t_{max} は、従来の順位に基づく仮説検定を実施した。

安全性：

全ての有害事象及び重篤な有害事象を、MedDRA version 11.1 でコーディングした。臨床検査、バイタルサインは、記述統計量を用いて要約した。統計的検定は実施しなかった。

要約-結論：

2.7.6.78.1 被験者の内訳

健康成人男性 61 名にアセナピンが投与され、そのうち 60 名が治験を完了した。。1 名の被験者は、有害事象のため最初の投薬後に治験を中止した。本被験者の代わりに 1 名の被験者を組み入れた。

被験者は、年齢 19 ~ 45 歳、平均年齢は 33.7 歳であった。

2.7.6.78.2 薬物動態の評価

血漿中のアセナピン及び N-脱メチル体の濃度推移を図 2.7.6.78-1、薬物動態パラメータを表 2.7.6.78-1、表 2.7.6.78-2に、生物学的同等性試験の結果を表 2.7.6.78-3に示した。

平均して、アセナピン曝露量（AUC）はブラックチェリーフレーバー錠の方がノンフレーバー錠よりも 12%低いことが明らかになった。$AUC_{0-\infty}$からは生物学的に同等であることが確認されたが、$AUC_{0-tlast}$ からは両剤は生物学的に同等ではなかった。C_{max} では、大きな被験者内変動のため生物学的同等性を検証ができなかった。$t_{1/2}$ 及び t_{max} では、ブラックチェリーフレーバー錠とノンフレーバー錠との間で統計的に有意な差は認められなかった。

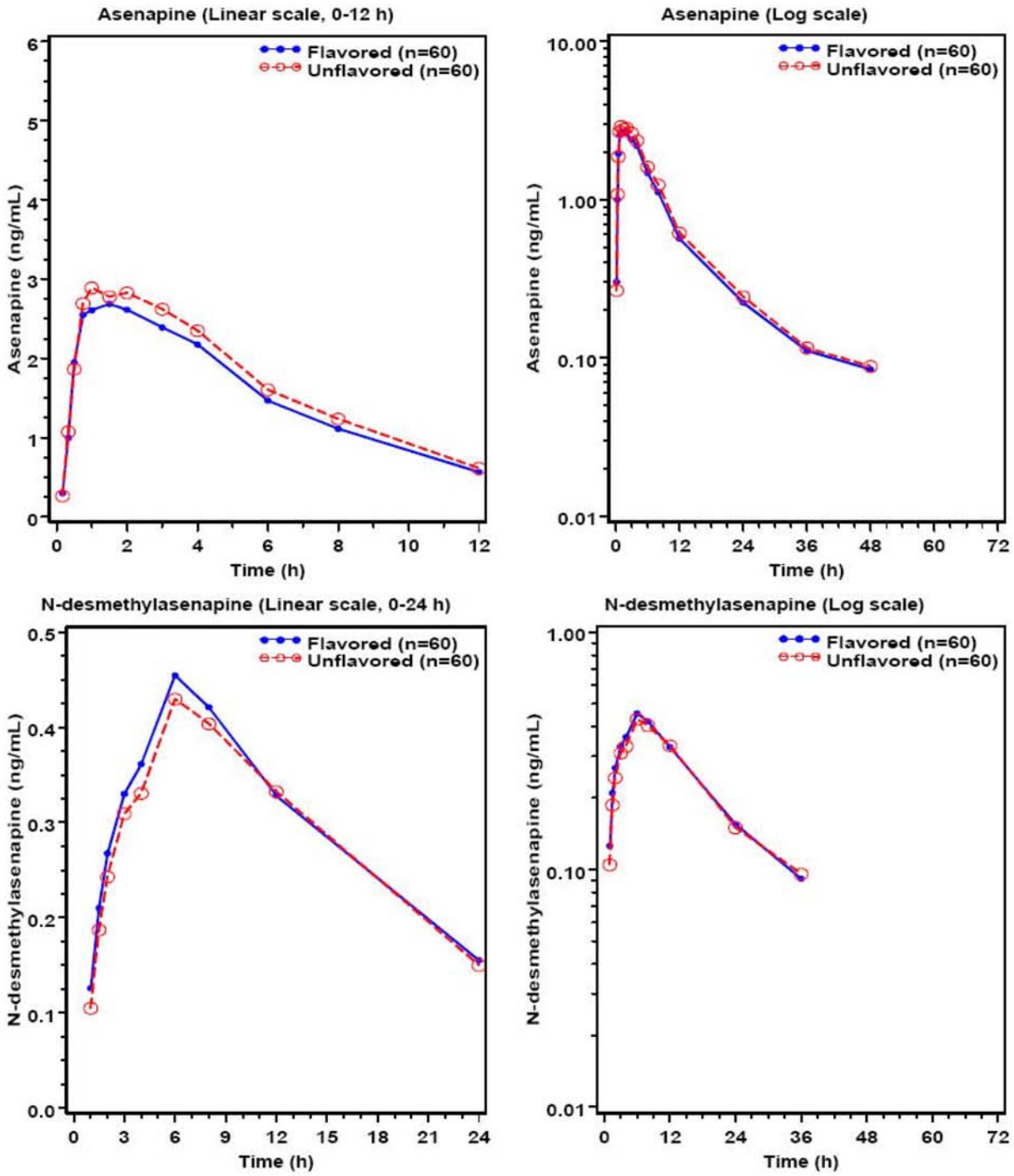


図 2.7.6.78-1 健康成人男性に単回投与したときの血漿中のアセナピン及び N-脱メチル体濃度推移（平均値）

Source: CSR Figure 1

表 2.7.6.78-1 健康成人男性に単回舌下投与したときの血漿中アセナピンの薬物動態パラメータ

Parameter (unit)		Cherry-flavored SL tablet (n = 60)	Unflavored SL tablet (n = 60)
t_{max} (hr)	Median	1.5	1.5
	Min-max	0.5-4.1	0.5-3.0
C_{max} (ng/mL)	Mean	3.22	3.39
	CV (%)	47.0	29.5
	Min-max	0.588-7.14	1.67-5.76
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·hr/mL)	Mean	26.5	28.6
	CV (%)	37.3	24.1
	Min-max	7.27-47.4	13.6-49.4
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	Mean	28.4	30.5
	CV (%)	36.3	23.6
	Min-max	7.41-51.3	14.8-52.7
$t_{1/2}$ (hr)	Mean	16.6	15.8
	CV (%)	31.5	36.7
	Min-max	8.13-31.4	7.41-36.6

Source: CSR Table 6
Presented mean and CV (%) refer to arithmetic mean and arithmetic CV (%), respectively.

表 2.7.6.78-2 健康成人男性に単回舌下投与したときの血漿中 N-脱メチル体の薬物動態パラメータ

Parameter (unit)		Cherry-flavored SL tablet (n = 60)	Unflavored SL tablet (n = 60)
t_{max} (hr)	Median	6.0	6.0
	Min-max	1.5-12.0	3.0-12.0
C_{max} (ng/mL)	Mean	0.477	0.446
	CV (%)	34.4	31.0
	Min-max	0.119-0.979	0.234-0.853
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·hr/mL)	Mean	9.01	8.69
	CV (%)	35.2	37.1
	Min-max	3.37-17.7	2.08-18.7
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	Mean	10.9	10.7
	CV (%)	32.8	38.1
	Min-max	4.41-19.5	3.72-23.4
$t_{1/2}$ (hr)	Mean	17.0	17.2
	CV (%)	64.3	82.9
	Min-max	8.25-79.7	6.79-113

Source: CSR Table 7
Presented mean and CV (%) refer to arithmetic mean and arithmetic CV (%), respectively.

表 2.7.6.78-3 生物学的同等性試験の結果

Asenapine	Geometric mean cherry-flavored	Geometric mean unflavored	Point estimate of true ratio flavored / unflavored	90% confidence interval	Conclusion
			Bioequivalence testing (n = 60)		
C_{max} (ng/mL)	2.83	3.24	0.872	0.776-0.981	indeterminant
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·hr/mL)	24.40	27.78	0.879	0.796-0.970	not bioequivalent
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	26.27	29.65	0.886	0.804-0.976	bioequivalent
			Classical hypothesis testing (n = 60)		
$t_{1/2}$ (hr)	15.89	14.87	1.07	0.96-1.19 [a)]	not significant
t_{max} (hr)	n.a.	n.a.	n.a.	0.39 [b)]	not significant

Source: CSR Table 8
a) refers to 95% CI, b) refers to p value, n.a.: not applicable
Bioequivalent: 90% CI inside acceptance range 0.80-1.25.
Not bioequivalent: 90% CI outside acceptance range 0.80-1.25 and 1 outside 95% CI.
Indeterminant: 90% CI outside acceptance range 0.80-1.25 and 1 within 95% CI.
Unflavored was taken as reference and flavored as test treatment.

2.7.6.78.3 安全性の評価

有害事象発現頻度の概括を表 2.7.6.78-4に、有害事象の一覧を表 2.7.6.78-5に示した。

アセナピンのブラックチェリーフレーバー錠とノンフレーバー錠の安全性及び忍容性に臨床的に重要な差は認められなかった。

アセナピン錠投与後、ほぼ全ての被験者に有害事象が発現し、ブラックチェリーフレーバー錠では58/61 名（95.1%）、ノンフレーバー錠では 55 名/60 名（91.7%）であった。

表 2.7.6.78-4 有害事象発現頻度の概括

	Treatment	
	A N = 61	B N = 60
有害事象発現被験者	58 (95.1)	55 (91.7)
有害事象の発現なし被験者	3 (4.9)	5 (8.3)
因果関係の否定出できない有害事象 [a)]	58 (95.1)	55 (91.7)
重度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
中止に至った有害事象	1 (1.6)	0 (0.0)

Source: CSR Table 10
（ ）内は発現率（%） = 発現被験者数/評価対象被験者数 × 100
A：単回アセナピン 5 mg ブラックチェリーフレーバー錠
B：単回アセナピン 5 mg ノンフレーバー錠
a) Relationship specified as 'Definite', 'Probable', 'Possible'.

表 2.7.6.78-5 有害事象の一覧

器官別大分類	基本語	Treatment	
		A N = 61	B N = 60
合計		103 (58, 95.1%)	100 (55, 91.7%)
耳および迷路障害	小計	1 (1, 1.6%)	0 (0, 0.0%)
	回転性めまい	1 (1, 1.6%)	0 (0, 0.0%)
胃腸障害	小計	27 (27, 44.3%)	28 (27, 45.0%)
	口の感覚鈍麻	1 (1, 1.6%)	3 (3, 5.0%)
	悪心	0 (0, 0.0%)	1 (1, 1.7%)
	口の錯感覚	26 (26, 42.6%)	24 (24, 40.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	小計	48 (48, 78.7%)	40 (40, 66.7%)
	疲労	48 (48, 78.7%)	40 (40, 66.7%)
感染症および寄生虫症	小計	3 (3, 4.9%)	2 (2, 3.3%)
	鼻咽頭炎（関連なし）	3 (3, 4.9%)	2 (2, 3.3%)
傷害、中毒および処置合併症	小計	1 (1, 1.6%)	1 (1, 1.7%)
	挫傷（関連なし）	0 (0, 0.0%)	1 (1, 1.7%)
	熱傷（関連なし）	1 (1, 1.6%)	0 (0, 0.0%)
神経系障害	小計	23 (21, 34.4%)	29 (24, 40.0%)
	浮動性めまい	3 (3, 4.9%)	4 (4, 6.7%)
	頭痛（関連あり）	0 (0, 0.0%)	2 (2, 3.3%)
	（関連なし）	-	2 (1, 1.7%)
	ミオクローヌス	6 (6, 9.8%)	4 (4, 6.7%)
	錯感覚	1 (1, 1.6%)	1 (1, 1.7%)
	傾眠	13 (13, 21.3%)	15 (15, 25.0%)
	失神	0 (0, 0.0%)	1 (1, 1.7%)

Source: CSR Table 11
発現件数（発現被験者数、発現率）で示した。
MedDRA ver.11.1（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
A：単回アセナピン 5 mg ブラックチェリーフレーバー錠
B：単回アセナピン 5 mg ノンフレーバー錠

発現率が最も高かった有害事象は「疲労」で、ブラックチェリーフレーバー錠では 48 名（78.7%）、ノンフレーバー錠では 40 名（66.7%）で認められた。いずれの錠剤でも、多くの場合、疲労はアセナピン投与後 1 時間以内に発現し、10 時間以内に消失した。いずれの錠剤でも、約半数の被験者に軽度又は中等度の疲労が発現した。

次に発現率の高かった有害事象は「口の錯感覚」で、ブラックチェリーフレーバー錠では 26 名（42.6%）、ノンフレーバー錠では 24 名（40.0%）で認められた。いずれの錠剤でも、多くの場合、口の錯感覚は投与直後に発現し、10 分から 1 時間以内に消失した。多くの口の錯感覚の程度は軽度であった。

3 番目に発現率の高かった有害事象は「傾眠」で、ブラックチェリーフレーバー錠では 13 名（21.3%）、ノンフレーバー錠では 15 名（25.0%）で認められた。いずれの錠剤でも、多くの場合、傾眠は投与後約 45 分以内に発現し、約 2.5 時間から 11.5 時間持続した。多くの傾眠の程度は軽度であった。

最も高頻度に報告された上記 3 種類の有害事象は、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

重度の有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。1 名の被験者が有害事象（鼻咽頭炎、治験薬との関連なし）のために治験を早期に中止した。

臨床検査又は心電図パラメータの平均値に臨床的に重要な時間依存的な変化は認められず、バイタルサインにも時間依存的又は用量依存的な変化は認められなかった。アセナピン投与後、4 名の被験者に血圧及び／又は脈拍の顕著な低下が認められ、3 名はブラックチェリーフレーバー錠、1 名はノンフレーバー錠であった。

2.7.6.78.4 まとめ

薬物動態：

アセナピン 5 mg ブラックチェリーフレーバー錠を舌下投与したときのアセナピン曝露量は、アセナピン 5 mg ノンフレーバー錠と比較して平均 12%低く、両錠剤間の生物学的同等性を十分に証明することはできなかった。両錠剤は $AUC_{0-\infty}$からは生物学的に同等であることが確認されたが、$AUC_{0-tlast}$ からは生物学的に同等ではなく、C_{max} の結果から生物学的同等性が検証できなかった。

安全性：

アセナピンのブラックチェリーフレーバー錠とノンフレーバー錠の安全性及び忍容性に臨床的に重要な差は認められなかった。

2.7.6.79 A7501004 試験【5.3.5.4-16】

治験の表題	A Phase III, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Sublingual Asenapine vs. Olanzapine and Placebo in In-Patients with an Acute Manic Episode
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 67 名
実施医療機関	[redacted] を含む全 67 施設（割付被験者の登録は 61 施設） 実施国：ブルガリア、インド、韓国、マレーシア、フィリピン、ルーマニア、ロシア、ウクライナ、米国
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：

双極 I 型障害に伴う躁病又は混合性エピソードを認める患者の治療における、アセナピン投与時の Young-Mania Rating Scale（Y-MRS）の変化をプラセボと比較する。

副次目的：

アセナピンの治療効果を以下の項目を用いて、プラセボと比較する。

- 双極性障害に関する臨床全般印象尺度（Clinical Global Impressions Scale for use in Bipolar Disorder; CGI-BP）
- モントゴメリー／アスベルグうつ病評価尺度（Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MADRS）
- 陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS）
- Readiness to Discharge Questionnaire（RDQ）
- Short Form-36 Verison 2.0^{TM}（SF-36v2）
- 薬物治療満足度質問表（Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; TSQM）
- 認知症状（コンピュータ化認知機能評価バッテリーで評価）
- 安全性及び忍容性

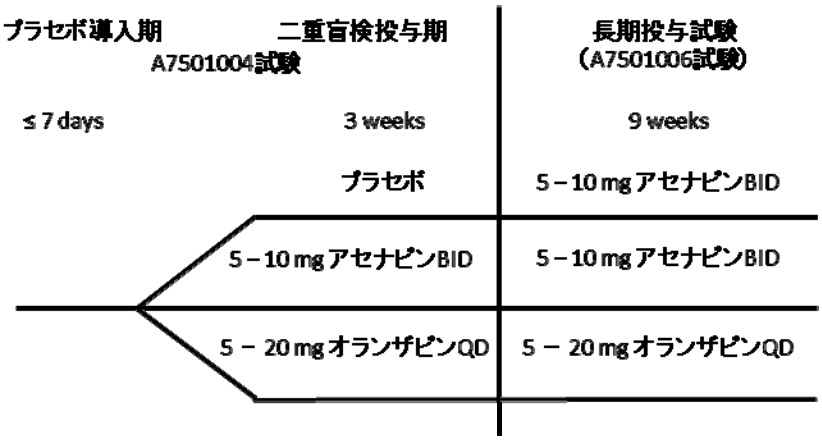
治験方法

本治験は、無作為化、二重盲検、可変用量、プラセボ及びオランザピン対照、多施設共同、有効性試験であった。躁病又は混合性エピソードを認める患者を対象とし、7 日間の単盲検プラセボ導入期、ベースライン及び二重盲検投与期で構成した。

ベースラインでは被験者を無作為に各投与群に割り付け、プラセボ、アセナピン 10 mg 1 日 2 回、オランザピン 15 mg 1 日 1 回を投与した。二重盲検投与期は無作為割付の 1 日後に開始した。被験者は 2:2:1 の割合で以下の治療に割り付けた。

・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）
・プラセボ投与（プラセボ群）

単盲検プラセボ導入期（7 日間）は被験者を入院させ、残りの治験期間は外来で治験を継続することも可能とした。治験を完了した被験者には、長期投与試験（A7501006 試験）に参加する選択肢を提示した。A7501006 試験では、更に 9 週間、治験薬の投与を継続した。



Day 1 に 10 mg アセナピン、15 mg オランザピン又はプラセボを投与した。
Day 2-Day 21 の期間は、アセナピン、オランザピン又はプラセボを可変用量で投与した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：

・480 名（プラセボ群 96 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 192 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 192 名）

解析時：

・同意取得：611 名
・二重盲検投与期割付：488 名
・All-subjects-treated group（AST 集団）：488 名（プラセボ群 98 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 185 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 205 名）
・Intent-to-treat group（ITT 集団）: 480 名（プラセボ群 94 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 183 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 203 名）

被験者数の設定根拠

最終評価時点の Y-MRS 合計スコアのベースライン時からの変化量について、アセナピン 5-10 mg BID 群とプラセボ群の差を 5 点と仮定した。その際、有意水準 5%（両側検定）、検出力 95%、標準偏差 11 点でプラセボ群に対して、2 群 t 検定でアセナピン 5-10 mg BID 群での優越性を考慮した上で検証するため、ITT 集団として 480 名、2:2:1（アセナピン 5-10 mg BID 群 192 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 192 名、プラセボ群 96 名）の割付を設定した。

対象及び主要な選択基準

組み入れ基準：

・主病名が双極 I 型障害
・最も新しいエピソードが躁病（精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版（DSM-IV）296.4x）又は混合性（DSM-IV 296.6x）である
・過去に中等度から重度の気分エピソード（精神病性の特徴（躁病又は混合性）の有無を問わない）が 1 回以上記録されている
・18 歳以上の男女

・Y-MRS がスクリーニング時及びベースライン時に 20 点以上
・スクリーニング来院前 3 ヶ月以内に双極 I 型の躁病又は混合性エピソードが発現した

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

Generic name	Org code/ Trade name	Supplier	Dosage form	Strength	Batch number	Modification
アセナピンプラセボ	-	Organon USA Inc.	fast-dissolving tablets	0 mg	[redacted]	
オランザピンプラセボ	-	[redacted]	film-coated tablets	0 mg (blinded to [redacted] 5 mg)	[redacted]	
				0 mg (blinded to [redacted] 5 mg)	[redacted]	
				0 mg (blinded to [redacted] 10 mg)	[redacted]	
				0 mg (blinded to [redacted] 10 mg)	[redacted]	
アセナピン	Org5222	Organon USA Inc.	fast-dissolving tablets	5 mg	[redacted]	
				10 mg	[redacted]	
オランピン	Olanzapine	[redacted] (marketed product manufactured by Eli Lilly and Company)	film-coated tablets	5 mg [redacted] a)	[redacted]	film-coated
				5 mg [redacted] b)	[redacted]	
				10 mg [redacted] a)	[redacted]	
				10 mg [redacted] b)	[redacted]	

Source: CSR Table 2

a) [redacted]、[redacted]及び[redacted]を除き、オランザピン 5 mg 及び 10 mg の錠剤は [redacted] 流通品を用いた

b) [redacted]、[redacted]及び[redacted]では、オランザピン 5 mg 及び 10 mg の錠剤は [redacted]（[redacted]）流通品を用いた

Treatment	Dose	午前 8 時頃	午後 8 時頃	Duration
単盲検プラセボ	NA	オランザピンプラセボ 5 mg×2 オランザピンプラセボ 10 mg×1	−	Up to 7 days for run-in
アセナピン	5 mg BID [a)]	アセナピン 5 mg×1 オランザピンプラセボ 5 mg×2 オランザピンプラセボ 10 mg×1	アセナピン 5 mg×1	3 weeks (21 days)
	10 mg BID	アセナピン 10 mg×1 オランザピンプラセボ 5 mg×2 オランザピンプラセボ 10 mg×1	アセナピン 10 mg×1	3 weeks (21 days)
オランザピン	5 mg QD [b)]	アセナピンプラセボ×1 オランザピン 5 mg×1 オランザピンプラセボ 5 mg×1 オランザピンプラセボ 10 mg×1	アセナピン プラセボ×1	3 weeks (21 days)
	10 mg QD [b)]	アセナピンプラセボ×1 オランザピン 10 mg×1 オランザピンプラセボ 5 mg×1	アセナピン プラセボ×1	3 weeks (21 days)
	15 mg QD	アセナピンプラセボ×1 オランザピン 5 mg×1 オランザピン 10 mg×1 オランザピンプラセボ 5 mg×1	アセナピン プラセボ×1	3 weeks (21 days)
	20 mg QD [b)]	アセナピンプラセボ×1 オランザピン 5 mg×2 オランザピン 10 mg×1	アセナピン プラセボ×1	3 weeks (21 days)
プラセボ	NA	アセナピンプラセボ×1 オランザピンプラセボ 5 mg×2 オランザピンプラセボ 10 mg×1	アセナピン プラセボ×1	3 weeks (21 days)

Source: CSR Table 3
NA: not applicable、BID: twice per day、QD: once daily
a) Day 1 = 10 mg BID
b) Day 1 = 15 mg QD

治療期間

二重盲検投与期：21 日間

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

「被験薬、用量及び投与方法、製造番号」に記載した。

評価基準

有効性：

- Y-MRS による躁症状の評価（スクリーニング時並びに Day 1、2、4、7、14 及び 21／最終評価時）
- CGI-BP による急性期エピソードの治療又は長期疾患予防における双極性障害の躁病、抑うつ及び全体的症状の重症度及び試験前からの変化の評価（Day 1、2、4、7、14 及び 21／最終評価時）
- PANSS による精神病又は統合失調症の症状の評価（Day 1、7 及び 21／最終評価時）
- MADRS による抑うつ症状の重症度評価（Day 1、7 及び 21／最終評価時）
- RDQ による退院準備の評価（Day 1、2、4 及び 7。入院患者のみで Day 14 及び 21／最終評価時）
- 自殺念慮に関する評価尺度（Modified InterSePT Scale for Suicide Thinking; ISST-modified）による自殺傾向の評価（Day 1）
- CogState 認知機能評価バッテリーによる認知症状の評価（スクリーニング時、Day 1、7、14 及び 21／最終評価時）

薬物動態：

・薬物動態学的試験用の検体採取を米国とカナダの特定実施医療機関で実施した

・静脈血検体を Day 1 の朝投与前と、Day 7 の投与前並びに投与 1～3 時間後、4～6 時間後及び 8～12 時間後に採取した

・投与前検体は Day 14 と Day 21 にも採取した

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（治験期間を通して評価）

・臨床検査解析（スクリーニング時並びに Day 1 及び 21）

・身体的検査（スクリーニング時及び治験終了時）

・バイタルサイン（座位血圧、心拍数、呼吸数を含む。スクリーニング時並びに Day 1、2、4、7、14 及び 21）

・身体測定（腹囲、体重、Body Mass Index; BMI。スクリーニング時、Day 21／最終評価時）

・錐体外路症状を Simpson-Angus Rating Scale（SARS）、Barnes アカシジア評価尺度（Barnes Akathisia Rating Scale; BARS）、異常不随意運動評価尺度（Abnormal Involuntary Movement Scale; AIMS）を用いて評価（スクリーニング時並びに Day 1、7 及び 21／最終評価時）

ヘルスアウトカム：

・SF-36v2 による 8 つの健康概念の評価（質問票：Day 1 及び 21／最終評価時）

・TSQM による薬物治療に対する患者満足度の評価（Day 21／最終評価時）

統計手法

有効性：

有効性の主要評価項目は Y-MRS であった。有効性の主要評価項目は、Day 21 における Y-MRS 合計スコアのベースラインからの変化量であり、ベースラインのスコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）で解析した。投与群間の比較は、モデルベースの最小二乗平均（LS-MEANs）の差を用いた。躁病での有効性を支持する副次解析には以下を用いた。

- Y-MRS 合計スコアのベースラインからの変化量（全測定時点）
- Y-MRS レスポンダー（定義：Y-MRS 合計スコアがベースラインからいずれかの来院までに 50%低下した被験者）数
- Y-MRS 寛解者（定義：いずれかの来院で Y-MRS 合計スコアが 12 以下である被験者）数
- CGI-BP による躁病の重症度のベースラインからの変化量、CGI-BP による躁病状態のベースラインからの変化量

加えて、うつ症状の評価項目、双極性障害の全体的症状の評価項目、精神病症状の評価項目、認知症状の評価項目に関する副次解析を実施した。

ヘルスアウトカム：

ヘルスアウトカムに関する副次解析を以下の評価項目について実施した。

- SF-36v2（acute 版）の各ドメイン及びサブスケールスコアのベースラインからの変化量と TSQM の各ドメインスコア

SF-36v2 については、全ての来院について記述統計量を示した。TSQM については、ANCOVA を用いて素点を解析した。

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ついて、治験責任医師の医師記載名を Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities（MedDRA ver. 8.0/8.1/9.0）基本語に読み替えた。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、集計表から記述的に要約し解析した。

臨床検査値の顕著な異常及び臨床的に重要な変化の定義には、あらかじめ規定した基準を用い、臨床検査室が臨床検査値評価のための基準範囲を提供した。治験期間中に、臨床検査値の臨床的に重要な変化を認めた被験者の割合、並びに臨床検査値が基準範囲を超えた、又は下回った被験者の割合を、投与群別に要約した。臨床検査値のベースライン値、最終評価値、及びベースラインからの変化を投与群別に要約するために、記述統計量を用いた。身体検査所見の悪化、及びバイタルサイン（起立性変化を含む）、体重、BMI、腹囲の臨床的に重要と思われる変化を、投与群別に要約し、記述的に解析した。米国コレステロール教育プログラムの成人治療委員会 III（National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III; NCEP ATP III）によるメタボリックシンドロームの診断基準を満たした評価被験者数及びその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、アカシジア尺度及び CGI 尺度）のデータを、投与群別に表形式で示し、記述統計量を用いて要約した。

要約-結論：

2.7.6.79.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.79-1に示した。

同意取得した 611 名をスクリーニングし、選択基準を満たした 488 名を 3 群（プラセボ群 98 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 185 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 205 名）に無作為に割り付けた。

二重盲検投与期を完了した被験者は、プラセボ群 57 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 124 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 161 名であった。最も多かった中止理由は、アセナピン 5-10 mg BID 群及びオランザピン 5-20 mg QD 群で「同意撤回」であり、それぞれ 25 名、15 名であった。また、プラセボ群では「効果不十分」が最も多く、14 名であった。

表 2.7.6.79-1被験者の内訳

被験者の内訳	プラセボ		アセナピン 5-10 mg BID		オランザピン 5-20 mg QD		合計	
同意取得被験者数 [a)]	−	−	−	−	−	−	611	−
スクリーニング中止被験者数 [b)]	−	−	−	−	−	−	123	−
適格性基準を満たさず	−	−	−	−	−	−	81	−
有害事象	−	−	−	−	−	−	3	−
同意撤回	−	−	−	−	−	−	36	−
追跡不能	−	−	−	−	−	−	2	−
その他	−	−	−	−	−	−	1	−
割付被験者 [c)]	98	−	185	−	205	−	488	−
AST 集団 [d)]	98	−	185	−	205	−	488	−
ITT 集団 [e)]	94	−	183	−	203	−	480	−
二重盲検投与期中止被験者数、n (%) [f)]	4	(41.8)	61	(33.0)	44	(21.5)	146	(29.9)
有害事象／重篤な有害事象	4	(4.1)	17	(9.2)	7	(3.4)	28	(5.7)
対象疾患による有害事象／重篤な有害事象	4	(4.1)	6	(3.2)	2	(1.0)	12	(2.5)
効果不十分	14	(14.3)	14	(7.6)	13	(6.3)	41	(8.4)
同意撤回	13	(13.3)	25	(13.5)	15	(7.3)	53	(10.9)
追跡不能	4	(4.1)	1	(0.5)	6	(2.9)	11	(2.3)
その他	6	(6.1)	4	(2.2)	3	(1.5)	13	(2.7)
二重盲検投与期完了被験者数、n (%)	57	(58.2)	124	(67.0)	161	(78.5)	342	(70.1)

Source: CSR Table 5

n (%): 該当被験者数（割合）

a) スクリーニング実施者

b) スクリーニング時に中止し、二重盲検投与に割り付けされなかった被験者

c) 二重盲検投与期の割付被験者

d) 割付被験者のうち、二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服用した被験者

e) 割付被験者のうち、二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服用し、ベースライン時以降に Y-MRS の評価を 1 回以上実施した被験者。ただし、本治験参加前に他のアセナピン臨床試験に参加した被験者は除く。

f) 治験責任医師が eCRF の end-of-treatment ページに記載した中止理由による

過去に他のアセナピン臨床試験（A7501005）に参加した又は複数回本治験に参加した被験者は、7 名（延べ 9 名）であった。その内訳を表 2.7.6.79-2に示した。これらの被験者の安全性データは、全て安全性評価に含めた。他のアセナピン臨床試験に参加した被験者は、有効性解析である ITT 集団から除外した。複数回本治験に参加した被験者は、初回の登録のみ ITT 集団として採用した。データの採用は、本治験のデータロック前に決定した。

表 2.7.6.79-2 過去に他のアセナピン臨床試験（A7501005）に参加した又は複数回本治験に参加したことがある被験者の一覧

Subject	Subject Numbers in Trial A7501004				Dates of participation in Trial A7501004	Subject Number and dates of participation in Trial A7501005
	Not Randomized	プラセボ	アセナピン 5-10 mg BID	オランザピン 5-20 mg QD		
1	–	40241005	–	–	[redacted], 20[redacted] (randomization)	50011003 [redacted], 20[redacted] (randomization)
2	–	–	40341023	40121004	[redacted], 20[redacted] (completion) [redacted], 20[redacted] (randomization)	–
3	40411010	–	–	–	[redacted], 20[redacted] (screening, withdrew consent)	50161024 [redacted], 20[redacted] (last visit, lost to follow up)
4	–	40071011	–	–	[redacted], 20[redacted] (randomization)	50271010 [redacted], 20[redacted] (completion)
5	–	–	–	40131005 40151013	[redacted], 20[redacted] (completion) [redacted], 20[redacted] (randomization)	–
6	–	40411019	–	–	[redacted], 20[redacted] (randomization)	50161012 [redacted], 20[redacted] (completion)
7	–	–	–	40411020	[redacted], 20[redacted] (randomization)	50161029 [redacted], 20[redacted] (withdrawal)

Source: CSR Table 6
AST 集団には含むが、ITT 集団からは除外した被験者番号にはアンダーラインを記した

治験実施計画書からの逸脱には、以下のものがあった。

・選択・除外基準の抵触
・プラセボ導入期の期間が 7 日間以上
・併用禁止薬、併用禁止療法による治療
・二重盲検投与期にベンゾジアゼピン系薬の服用
・二重盲検投与期にゾルピデムの服用

2.7.6.79.1.1 治験期間中の被験者の盲検解除

二重盲検投与期に盲検解除した被験者は2名（アセナピン5-10 mg BID群、被験者識別番号40111002及び41311001）であった。

・被験者識別番号 40111002
治験責任医師及び Organon 社の Drug Safety Surveillance Department（DSSD）により、盲検が解除された。
・被験者識別番号 41311001
DSSD により盲検が解除されたが、治験担当チーム及び治験責任医師には盲検が維持された。

2.7.6.79.2 人口統計学的特性

無作為割付された後、二重盲検投与期に 1 回でも治験薬を投与した AST 集団 488 名の人口統計学的特性を表 2.7.6.79-3に示した。

性別は、オランザピン 5-20 mg QD 群で男性の割合がプラセボ群及びアセナピン 5-10 mg BID 群よりも多く（プラセボ群：49.0%、アセナピン 5-10 mg BID 群：49.7%、オランザピン 5-20 mg QD 群：57.1%）、その他の項目では 3 投与群の間に差はみられなかった。

原疾患の病態を表 2.7.6.79-4に示した。投与群間の双極性障害の病態背景に大きな差はみられなかった。

表 2.7.6.79-3 人口統計学的特性（AST 集団）

Characteristics	プラセボ (N = 98)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 185)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 205)		合計 (N = 488)	
Sex, n (%)								
Male	48	(49.0)	92	(49.7)	117	(57.1)	257	(52.7)
Female	50	(51.0)	93	(50.3)	88	(42.9)	231	(47.3)
Premenarchal	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.4)
Premenopausal	36	(72.0)	61	(65.6)	68	(77.3)	165	(71.4)
Postmenopausal	14	(28.0)	31	(33.3)	20	(22.7)	65	(28.1)
Race, n (%)								
Caucasian	55	(56.1)	104	(56.2)	110	(53.7)	269	(55.1)
Black	16	(16.3)	38	(20.5)	41	(20.0)	95	(19.5)
Asian	22	(22.4)	40	(21.6)	44	(21.5)	106	(21.7)
Other	5	(5.1)	3	(1.6)	10	(4.9)	18	(3.7)
Age category, n (%)								
<18 years	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
18-64 years	95	(96.9)	179	(96.8)	204	(99.5)	478	(98.0)
≥65 years	3	(3.1)	6	(3.2)	1	(0.5)	10	(2.0)
Age, years								
Mean (SD)	38.1 (12.49)		39.1 (12.26)		38.4 (10.82)		38.6 (11.71)	
Median	38.0		40.0		39.0		39.0	
Range	18, 69		18, 76		18, 66		18, 76	
Weight, kg								
n	98		185		205		488	
Mean (SD)	78.1 (19.82)		75.9 (19.20)		77.9 (19.99)		77.2 (19.65)	
Median	77.3		72.6		77.3		75.4	
Range	41, 166		38, 144		38, 136		38, 166	
BMI, kg/m^2								
n	97		184		203		484	
Mean (SD)	27.5 (5.88)		26.5 (5.66)		27.1 (5.98)		26.9 (5.84)	
Median	26.3		26.0		26.1		26.2	
Range	17, 46		15, 48		18, 46		15, 48	
Handedness, n (%)								
Left	9	(9.2)	22	(11.9)	26	(12.7)	57	(11.7)
Right	89	(90.8)	163	(88.1)	179	(87.3)	431	(88.3)
Current marital status, n (%)								
Married	25	(25.5)	42	(22.7)	57	(27.8)	124	(25.4)
Widowed	4	(4.1)	5	(2.7)	5	(2.4)	14	(2.9)
Divorced	15	(15.3)	49	(26.5)	42	(20.5)	106	(21.7)
Separated	4	(4.1)	11	(5.9)	13	(6.3)	28	(5.7)
Never married	50	(51.0)	78	(42.2)	88	(42.9)	216	(44.3)
Education, n (%)								
Elementary school (up to 8 years)	8	(8.2)	16	(8.6)	19	(9.3)	43	(8.8)
High school/secondary school (up to 12 years)	54	(55.1)	109	(58.9)	115	(56.1)	278	(57.0)
University or higher (13 years or higher)	36	(36.7)	60	(32.4)	71	(34.6)	167	(34.2)
Family history of coronary artery disease, n (%)								
Yes	21	(21.4)	47	(25.4)	47	(22.9)	115	(23.6)
No	71	(72.4)	124	(67.0)	141	(68.8)	336	(68.9)
Unknown	6	(6.1)	14	(7.6)	17	(8.3)	37	(7.6)
Family history of diabetes, n (%)								
Yes	26	(26.5)	55	(29.7)	57	(27.8)	138	(28.3)
No	66	(67.3)	118	(63.8)	134	(65.4)	318	(65.2)
Unknown	6	(6.1)	12	(6.5)	14	(6.8)	32	(6.6)

Source: CSR Table 12

n (%): 該当被験者数（割合）

初経前／閉経前／閉経後の被験者の割合の分母は、各投与群の女性被験者数

表 2.7.6.79-4 原疾患の病態（AST 集団）

Psychiatric Diagnosis	プラセボ (N = 98)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 185)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 205)		合計 (N = 488)	
Principal diagnosis								
Bipolar I Diagnosis	98	(100)	185	(100)	205	(100)	488	(100)
Manic (DSM-IV 296.4x)	66	(67.3)	129	(69.7)	141	(68.8)	336	(68.9)
Mixed (DSM-IV 296.6x)	32	(32.7)	56	(30.3)	64	(31.2)	152	(31.1)
Other Axis I or Axis II								
No current disorder	95	(96.9)	183	(98.9)	200	(97.6)	478	(98.0)
Any current disorder	3	(3.1)	2	(1.1)	5	(2.4)	10	(2.0)
Agoraphobia	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.4)
Antisocial personality disorder	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Attention deficit/hyperactivity disorder	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.4)
Histrionic personality	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Narcissistic personality	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Nicotine dependence	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Panic disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Panic disorder with agoraphobia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)

Source: CSR Table 13
n (%): 該当被験者数（割合）
DSM-IV: 精神障害の診断・統計マニュアル第 4 版
CRF で「Continuing」にチェックされた診断

物質の使用及び喫煙歴を表 2.7.6.79-5に示した。喫煙歴は、3 投与群の間に差はみられなかった。

生活状態／就労／逮捕歴を表 2.7.6.79-6に示した。生活状態／就労／逮捕歴は、投与群の間に差はみられなかった。

二重盲検投与期の治療期間を表 2.7.6.79-7に示した。

治験薬の曝露を表 2.7.6.79-8に示した。全投与群のほとんどの被験者で、治験薬の服薬率は 75～125%の範囲であった。

表 2.7.6.79-5 物質の使用及び喫煙歴（AST 集団）

	プラセボ (N = 98)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 185)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 205)		合計 (N = 488)	
	Past 6 Months	Past 1 Month	Past 6 Months	Past 1 Month	Past 6 Months	Past 1 Month	Past 6 Months	Past 1 Month
Sedatives								
Subjects with responses	98	98	185	185	205	205	488	488
None	79 (80.6)	84 (85.7)	165 (89.2)	170 (91.9)	183 (89.3)	186 (90.7)	427 (87.5)	440 (90.2)
1 to 5 times	11 (11.2)	7 (7.1)	15 (8.1)	10 (5.4)	14 (6.8)	14 (6.8)	40 (8.2)	31 (6.4)
6 to 20 times	6 (6.1)	6 (6.1)	3 (1.6)	5 (2.7)	3 (1.5)	2 (1.0)	12 (2.5)	13 (2.7)
> 20 times	2 (2.0)	1 (1.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	5 (2.4)	3 (1.5)	9 (1.8)	4 (0.8)
Stimulants								
Subjects with responses	97	98	185	185	205	205	487	488
None	92 (94.8)	94 (95.9)	164 (88.6)	174 (94.1)	186 (90.7)	190 (92.7)	442 (90.8)	458 (93.9)
1 to 5 times	3 (3.1)	3 (3.1)	16 (8.6)	11 (5.9)	14 (6.8)	15 (7.3)	33 (6.8)	29 (5.9)
6 to 20 times	2 (2.1)	1 (1.0)	4 (2.2)	0 (0.0)	4 (2.0)	0 (0.0)	10 (2.1)	1 (0.2)
> 20 times	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
Marijuana								
Subjects with responses	98	98	185	185	205	205	488	488
None	88 (89.8)	89 (90.8)	156 (84.3)	162 (87.6)	177 (86.3)	187 (91.2)	421 (86.3)	438 (89.8)
1 to 5 times	5 (5.1)	8 (8.2)	19 (10.3)	20 (10.8)	20 (9.8)	16 (7.8)	44 (9.0)	44 (9.0)
6 to 20 times	4 (4.1)	1 (1.0)	5 (2.7)	2 (1.1)	6 (2.9)	2 (1.0)	15 (3.1)	5 (1.0)
>20 times	1 (1.0)	0 (0.0)	5 (2.7)	1 (0.5)	2 (1.0)	0 (0.0)	8 (1.6)	1 (0.2)
Other								
Subjects with responses	97	98	185	185	205	205	487	488
None	96 (99.0)	97 (99.0)	182 (98.4)	182 (98.4)	202 (98.5)	202 (98.5)	480 (98.6)	481 (98.6)
1 to 5 times	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.0)	2 (1.0)	5 (1.0)	5 (1.0)
6 to 20 times	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
> 20 times	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)
Smoking, daily use								
Subjects with responses	97	98	185	185	205	205	487	488
None	37 (38.1)	41 (41.8)	75 (40.5)	77 (41.6)	84 (41.0)	86 (42.0)	196 (40.2)	204 (41.8)
< 1 pack per day	35 (36.1)	35 (35.7)	69 (37.3)	66 (35.7)	83 (40.5)	81 (39.5)	187 (38.4)	182 (37.3)
1 to 2 packs per day	24 (24.7)	21 (21.4)	39 (21.1)	40 (21.6)	37 (18.0)	37 (18.0)	100 (20.5)	98 (20.1)
> 2 packs per day	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (0.8)	4 (0.8)
Alcohol use, drinks per week								
Subjects with responses	98	98	185	185	205	205	488	488
None	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
< 1	79 (80.6)	83 (84.7)	150 (81.1)	156 (84.3)	168 (82.0)	173 (84.4)	397 (81.4)	412 (84.4)
1 - 6	15 (15.3)	13 (13.3)	29 (15.7)	25 (13.5)	29 (14.1)	25 (12.2)	73 (15.0)	63 (12.9)
7 - 12	3 (3.1)	1 (1.0)	5 (2.7)	4 (2.2)	8 (3.9)	5 (2.4)	16 (3.3)	10 (2.0)
13 - 24	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.4)	2 (0.4)
25 +	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)

Source: CSR Table 14

n (%): 該当被験者数（割合）

表 2.7.6.79-6 生活状態／就労／逮捕歴（AST 集団）

	プラセボ (N = 98)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 185)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 205)		合計 (N = 488)	
Current living situation								
Baseline, n	97		185		203		485	
Spouse or significant other	30	(30.9)	49	(26.5)	63	(31.0)	142	(29.3)
Other family member or roommate	36	(37.1)	78	(42.2)	84	(41.4)	198	(40.8)
Alone	13	(13.4)	29	(15.7)	20	(9.9)	62	(12.8)
Residential treatment center	11	(11.3)	10	(5.4)	15	(7.4)	36	(7.4)
Institution	4	(4.1)	10	(5.4)	8	(3.9)	22	(4.5)
Homeless	3	(3.1)	9	(4.9)	13	(6.4)	25	(5.2)
Level of independence								
Baseline [a], n	97		185		203		485	
Functions independently	60	(61.9)	121	(65.4)	140	(69.0)	321	(66.2)
Functions independently some of the time	35	(36.1)	60	(32.4)	59	(29.1)	154	(31.8)
Not able to function independently	2	(2.1)	4	(2.2)	4	(2.0)	10	(2.1)
Employment status								
Baseline (and prior 6 months) [b], n	96		184		200		480	
Full-time continuous	15	(15.6)	18	(9.8)	24	(12.0)	57	(11.9)
Full-time intermittent	8	(8.3)	18	(9.8)	18	(9.0)	44	(9.2)
Part-time continuous	2	(2.1)	3	(1.6)	5	(2.5)	10	(2.1)
Part-time intermittent	7	(7.3)	17	(9.2)	15	(7.5)	39	(8.1)
Never employed	14	(14.6)	19	(10.3)	26	(13.0)	59	(12.3)
Not currently but has in past	50	(52.1)	109	(59.2)	112	(56.0)	271	(56.5)
Retired	2	(4.0)	6	(5.5)	5	(4.5)	13	(4.8)
Student	0	(0.0)	3	(2.8)	5	(4.5)	8	(3.0)
Volunteer	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Housewife/househusband	2	(4.0)	6	(5.5)	5	(4.5)	13	(4.8)
Unemployed	17	(34.0)	38	(34.9)	41	(36.6)	96	(35.4)
Disabled	28	(56.0)	52	(47.7)	53	(47.3)	133	(49.1)
Other	1	(2.0)	4	(3.7)	3	(2.7)	8	(3.0)
Arrests (prior to baseline) [c], n	97		185		203		485	
None	66	(68.0)	119	(64.3)	137	(67.5)	322	(66.4)
1 - 3	24	(24.7)	46	(24.9)	49	(24.1)	119	(24.5)
4 - 8	6	(6.2)	12	(6.5)	8	(3.9)	26	(5.4)
> 8	1	(1.0)	8	(4.3)	9	(4.4)	18	(3.7)
Charges (prior to baseline), n	31		66		66		163	
Major crime	5	(16.1)	17	(25.8)	8	(12.1)	30	(18.4)
Minor crime	25	(80.6)	38	(57.6)	51	(77.3)	114	(69.9)
Both	1	(3.2)	11	(16.7)	7	(10.6)	19	(11.7)

Source: CSR Table 15

n (%): 該当被験者数（割合）

a) ベースライン時の生活状況と自立レベルを含む

b) ベースライン時とベースライン以前 6 ヶ月前の就労状況

c) ベースライン時より前の逮捕回数

表 2.7.6.79-7 二重盲検投与期の治療期間（AST 集団）

Treatment duration	プラセボ (N = 98)		アセナピン 5-10 mg BID (N= 185)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 205)	
≥ 1 day [a)]	98	(100.0)	185	(100.0)	205	(100.0)
≥ 2 days	97	(99.0)	182	(98.4)	205	(100.0)
≥ 4 days	92	(93.9)	172	(93.0)	203	(99.0)
≥ 7 days	88	(89.8)	161	(87.0)	194	(94.6)
≥ 14 days	65	(66.3)	133	(71.9)	170	(82.9)
≥ 21 days [b)]	40	(40.8)	79	(42.7)	114	(55.6)

Source: CSR Table 16

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

a) 二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服用した被験者

b) 二重盲検投与期は 21 日を予定していたが、Day 14 及び Day 21 に± 3 日のアローアンス期間を設けたため二重盲検期間は 21 日以上となった

表 2.7.6.79-8 治験薬の曝露（AST 集団）

Exposure	プラセボ (N = 98)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 185)	オランザピン 5-20 mg QD (N = 205)
Number of days exposed			
Total (subjects × days) [a)]	1581	3090	3798
Mean (SD)	16.1 (6.69)	16.7 (6.75)	18.5 (5.35)
Median	20.0	20.0	21.0
Range	1, 24	1, 27	3, 27
Total daily dose (mg/day) [b)]			
Mean (SD)	–	18.4 (2.68)	15.9 (2.46)
Median	–	19.5	15.6
Modal	–	20.0	15.0
Range [c)]	–	8, 21	6, 21

Source: CSR Table 17

1 日用量はアセナピン 10 ~ 20 mg、オランザピン 5 ~ 20 mg

a) 年間曝露量はプラセボ群 4.3、アセナピン 5-10 mg BID 群 8.5、オランザピン 5-20 mg QD 群 10.4

b) 総投与量（mg）／治験期間（days）

c) 規定量よりも多い又は少ない量を服用した被験者も含む

併用薬

本治験期間中に併用薬を投与した被験者の割合は、プラセボ群 78.6%、アセナピン 5-10 mg BID 群 78.4%、オランザピン 5-20 mg QD 群 78.0%であった。

β ブロッカーと抗パーキンソン病薬の併用率は、アセナピン 5-10 mg BID 群（β ブロッカー : 8.6%、抗パーキンソン病薬 : 8.6%）がプラセボ群（同順で 3.1%、2.0%）及びオランザピン 5-20 mg QD 群（同順で 2.9%、2.9%）よりも多かった。また、最も併用が多かったのは、3 群とも精神抑制薬であった。

2.7.6.79.3 有効性の評価

有効性評価にはITT集団を用いた。ITT集団は、治験薬を1回以上服用し、投与後のY-MRSの評価を1回以上実施した被験者とした。

2.7.6.79.3.1 有効性解析対象集団

無作為に割り付けた被験者は488名（プラセボ群98名、アセナピン5-10 mg BID群185名、オランザピン5-20 mg QD群205名）であった。このうち、ITT集団は480名（プラセボ群94名、アセナピン5-10 mg BID群183名、オランザピン5-20 mg QD群203名）であった。なお、全ての有効性評価項目のベースライン時のスコア（最小二乗平均）は、投与群間で類似していた。

2.7.6.79.3.2 主要評価項目

主要評価項目であるDay 21におけるY-MRS合計スコアのベースラインからの変化量を表2.7.6.79-9に示した。

Day 21におけるY-MRS合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、アセナピン5-10 mg BID群がプラセボ群よりも統計的に有意に大きかった（プラセボ群-7.8、アセナピン5-10 mg BID群-11.5、p = 0.0065：ANCOVA）。

表 2.7.6.79-9 Day 21におけるY-MRS合計スコアのベースラインからの変化量（ITT集団）

	プラセボ (N = 94)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 183)	オランザピン 5-20 mg QD (N = 203)
Baseline mean (SD) [a)]	28.3 (6.32)	29.4 (6.72)	29.7 (6.64)
Day 21 mean (SD)	20.4 (12.70)	17.7 (11.91)	14.9 (10.47)
Mean change from baseline (SD)	-7.9 (11.46)	-11.7 (11.34)	-14.8 (10.37)
LS mean change from baseline [b)] (SE)	-7.8 (1.11)	-11.5 (0.80)	-14.6 (0.76)
p-value [b)]	–	0.0065	< 0.0001

Source: CSR Table 18

SD: standard deviation、SE: 標準誤差、Y-MRS: Young-Mania Rating Scale

Y-MRS合計スコアの取り得る範囲は0~60点。スコアが高い程、症状が重度であることを意味する

a) ベースライン平均は、治験を完了し評価可能なスコアを対象とした平均値

b) 共分散分析（ANCOVA）モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした。p値はアセナピン5-10 mg BID群及びオランザピン5-20 mg QD群とプラセボ群との変化量（最小二乗平均）の差に基づく

2.7.6.79.3.3 副次評価項目

副次評価項目である、CGI-BPで評価した躁病の重症度及び双極性障害の全体的症状の重症度を解析した結果、アセナピン5-10 mg BID群はプラセボ群に比べDay 21時点で統計的に有意な改善を示していた。

さらに、Y-MRSレスポンダー（Y-MRS合計スコアがベースラインから50%低下した被験者）の割合、及びY-MRS寛解者（Y-MRS合計スコアが12以下である被験者）の割合は、アセナピン5-10 mg BID群がプラセボ群に比べて高値であった。ただし、これらの群間差は統計的に有意ではなかった。

Last observation carried forward（LOCF）データを用いたDay 21時点のPANSS合計スコアは、アセナピン5-10 mg BID群においてプラセボ群と比べて統計的に有意な改善が認められた。PANSSのMarder因子である陽性症状、思考解体症状、及び敵意／興奮症状スコアは、PANSS合計スコアと概ね類似していた。

2.7.6.79.4 安全性の評価

2.7.6.79.4.1 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、二重盲検期に治験薬を1回以上服用した全ての被験者とした。

2.7.6.79.4.2 安全性モニタリング委員会の審議結果

安全性モニタリング委員会は、盲検化及び盲検解除した全ての利用できるデータを20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に確認した。確認した全ての時点で、安全性モニタリング委員会は、本治験の継続を了承した。

2.7.6.79.4.3 有害事象の解析

長期投与試験に移行しない被験者は、同意取得から治験薬投与終了7日後（重篤な有害事象は、投与終了30日後）までを有害事象の収集期間とした。長期投与試験に移行する被験者は、長期投与試験の初回治験薬投与までの期間を有害事象の収集期間とした。

治験責任医師によって症例報告書に記載された有害事象の医師記載名のうち、重篤でない有害事象はMedDRA ver. 8.0/8.1を用い、重篤な有害事象は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。和訳にはMedDRA/J ver. 17.0を用いた。

有害事象の集計は、二重盲検投与期以降に発現又は悪化した有害事象を対象とした。

有害事象発現頻度の概括を表 2.7.6.79-10に示した。

有害事象は、プラセボ群、アセナピン5-10 mg BID群、オランザピン5-20 mg QD群でそれぞれ56.1%（55/98名）、75.7%（140/185名）及び66.3%（136/205名）の被験者に発現した。

重篤な有害事象は、プラセボ群、アセナピン5-10 mg BID群、オランザピン5-20 mg QD群でそれぞれ7.1%（7/98名）、6.5%（12/185名）、3.9%（8/205名）の被験者に発現した。このうち、アセナピン5-10 mg BID群、オランザピン5-20 mg QD群でそれぞれ1名が死亡した。この死亡は、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

重度の有害事象は、プラセボ群、アセナピン5-10 mg BID群、オランザピン5-20 mg QD群でそれぞれ6.1%（6/98名）、7.6%（14/185名）及び4.9%（10/205名）の被験者に発現した。

表 2.7.6.79-10 有害事象発現頻度の概括（AST 集団）

Adverse event category	プラセボ (N = 98)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 185)	オランザピン 5-20 mg QD (N = 205)
Subjects with AEs, n (%)			
All AEs/SAEs	55 (56.1)	140 (75.7)	136 (66.3)
Related AEs/SAEs	27 (27.6)	102 (55.1)	96 (46.8)
Subjects with AEs/SAEs by gender, n (%)			
Female	50	93	88
All AEs/SAEs	33 (66.0)	74 (79.6)	57 (64.8)
Related AEs/SAEs	17 (34.0)	50 (53.8)	38 (43.2)
Male	48	92	117
All AEs/SAEs	22 (45.8)	66 (71.7)	79 (67.5)
Related AEs/SAEs	10 (20.8)	52 (56.5)	58 (49.6)
Subjects with AEs/SAEs by race, n (%)			
Caucasian	55	104	110
All AEs/SAEs	25 (45.5)	74 (71.2)	61 (55.5)
Related AEs/SAEs	12 (21.8)	51 (49.0)	39 (35.5)
Black	16	38	41
All AEs/SAEs	10 (62.5)	31 (81.6)	35 (85.4)
Related AEs/SAEs	5 (31.3)	18 (47.4)	27 (65.9)
Asian	22	40	44
All AEs/SAEs	15 (68.2)	32 (80.0)	32 (72.7)
Related AEs/SAEs	8 (36.4)	30 (75.0)	23 (52.3)
Other	5	3	10
All AEs/SAEs	5 (100.0)	3 (100.0)	8 (80.0)
Related AEs/SAEs	2 (40.0)	3 (100.0)	7 (70.0)
Subjects with AEs/SAEs by maximum intensity, n (%)			
All AEs/SAEs			
Mild	24 (24.5)	63 (34.1)	65 (31.7)
Moderate	25 (25.5)	63 (34.1)	60 (29.3)
Severe	6 (6.1)	14 (7.6)	10 (4.9)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Related AEs/SAEs			
Mild	17 (17.3)	50 (27.0)	49 (23.9)
Moderate	7 (7.1)	43 (23.2)	41 (20.0)
Severe	3 (3.1)	9 (4.9)	6 (2.9)
Subjects discontinued due to AEs/SAEs, n (%)			
All AEs/SAEs	7 (7.1)	19 (10.3)	8 (3.9)
Related AEs/SAEs	3 (3.1)	12 (6.5)	3 (1.5)
Subjects with SAEs, n (%)			
All SAEs	7 (7.1)	12 (6.5)	8 (3.9)
Related SAEs	3 (3.1)	4 (2.2)	0 (0.0)
Deaths, n (%)			
All SAEs	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
Related SAEs	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Subjects discontinued due to SAEs, n (%)			
All SAEs	4 (4.1)	5 (2.7)	3 (1.5)
Related SAEs	2 (2.0)	3 (1.6)	0 (0.0)

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

二重盲検投与期以降に発現又は悪化した有害事象を集計対象とした

二重盲検投与期及び最後に服用した日から 7 日（重篤な有害事象は 30 日）以内に発現した有害事象／重篤な有害事象を含む

因果関係の否定できない（Related）：治験責任医師によって「関連あり」、「おそらく関連あり」又は「関連の可能性あり」と判断されたものとした

2.7.6.79.4.3.1 全ての有害事象

全ての有害事象の一覧を表 2.7.6.79-35に示した。

2.7.6.79.4.3.2 比較的よく見られる有害事象

アセナピン 5-10 mg BID 群で 2%以上の被験者に発現した有害事象を比較的よく見られる有害事象と定義し、表 2.7.6.79-11に示した。

表 2.7.6.79-11 アセナピン 5-10 mg BID 群で 2%以上に発現した有害事象（AST 集団）

基本語	プラセボ (N = 98)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 185)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 205)	
Subjects with at least one AE, n (%)	55	(56.1)	140	(75.7)	136	(66.3)
頭痛	13	(13.3)	23	(12.4)	28	(13.7)
傾眠	3	(3.1)	22	(11.9)	23	(11.2)
浮動性めまい	2	(2.0)	19	(10.3)	13	(6.3)
鎮静	3	(3.1)	16	(8.6)	29	(14.1)
不眠症	6	(6.1)	13	(7.0)	20	(9.8)
体重増加	0	(0.0)	12	(6.5)	19	(9.3)
悪心	7	(7.1)	11	(5.9)	4	(2.0)
激越	6	(6.1)	10	(5.4)	10	(4.9)
アカシジア	3	(3.1)	10	(5.4)	10	(4.9)
不安	3	(3.1)	10	(5.4)	3	(1.5)
嘔吐	2	(2.0)	10	(5.4)	4	(2.0)
便秘	4	(4.1)	9	(4.9)	9	(4.4)
躁病	6	(6.1)	9	(4.9)	3	(1.5)
味覚異常	1	(1.0)	8	(4.3)	0	(0.0)
背部痛	3	(3.1)	7	(3.8)	4	(2.0)
消化不良	4	(4.1)	7	(3.8)	9	(4.4)
口の感覚鈍麻	0	(0.0)	7	(3.8)	0	(0.0)
食欲亢進	1	(1.0)	7	(3.8)	13	(6.3)
関節痛	1	(1.0)	6	(3.2)	2	(1.0)
歯痛	2	(2.0)	6	(3.2)	2	(1.0)
振戦	2	(2.0)	6	(3.2)	7	(3.4)
角膜反射低下	0	(0.0)	5	(2.7)	1	(0.5)
よだれ	0	(0.0)	5	(2.7)	0	(0.0)
口内乾燥	1	(1.0)	5	(2.7)	10	(4.9)
四肢痛	1	(1.0)	5	(2.7)	3	(1.5)
運動緩慢	0	(0.0)	4	(2.2)	2	(1.0)
放屁	1	(1.0)	4	(2.2)	0	(0.0)
筋肉痛	2	(2.0)	4	(2.2)	2	(1.0)
腹部不快感（胃不快感）	2	(2.0)	4	(2.2)	5	(2.4)

Source: CSR Table 35
MedDRA ver. 8.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた、（）内は下層語）
該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数/評価対象被験者数×100
二重盲検投与期以降に発現又は悪化した有害事象を集計対象とした
二重盲検投与期及び最後に服用した日から 7 日（重篤な有害事象は 30 日）以内に発現した有害事象／重篤な有害事象を含む

2.7.6.79.4.3.3 程度別の有害事象

程度別有害事象の一覧を表 2.7.6.79-36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。

2.7.6.79.4.3.4 因果関係別有害事象

因果関係別有害事象の一覧を表 2.7.6.79-37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」又は「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」と定義し、「関連なし」又は「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。

2.7.6.79.4.4 重篤な有害事象

二重盲検投与期以降に発現した死亡を含む重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.79-12に示した。アセナピン 5-10 mg BID 群で発現した重篤な有害事象の叙述（「双極性障害の悪化」を除く）を「2.7.6.79.6.1 重篤な有害事象の叙述」に示した。

重篤な有害事象は、プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群でそれぞれ 7.1%（7/98 名）、6.5%（12/185 名）、3.9%（8/205 名）の被験者に発現した。

2.7.6.79.4.4.1 死亡

アセナピン 5-10 mg BID 群で 1 名（被験者識別番号 40111002、49 歳、男性）が自殺既遂（医師記載名 : suicide by jumping off a bridge）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 1 名（被験者識別番号 41331009、40 歳、女性）が自殺既遂（医師記載名 : suicide by poisoning）により死亡した。治験責任医師により、それぞれアセナピンとの因果関係は「関連の可能性あり」、オランザピンとの因果関係は「おそらく関連なし」と判断された。

2.7.6.79.4.4.2 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象のうちの大多数（プラセボ群 5/7 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 9/12 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 3/8 名）が、「双極性障害（原疾患）の悪化[*1)]」であった。本治験でそれ以外の精神医学的有害事象は、プラセボ群で感情障害（1 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群でうつ病（2 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群でうつ病（1 名）、自殺企図（1 名）及び自殺既遂（1 名）であった。

*1) 「双極性障害（原疾患）の悪化」の定義: MedDRA 基本語「躁病」、「双極性障害」及び「双極 1 型障害」に該当する事象

精神医学的以外の重篤な有害事象は、プラセボ群で急性膵炎（1 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群でアルコール中毒（1 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で憩室炎（1 名）、胆石症（1 名）、急性腎不全（1 名）、横紋筋融解症（1 名）であった。

表 2.7.6.79-12 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	40011003 a)	36	男性	白人	9	躁病	9	13	重度	おそらくなし	中止	回復
A	40011006	32	男性	白人	21	躁病	15	23	中等度	おそらくなし	増量	回復
A	40071004 a)	37	女性	白人	8	躁病	11	20	重度	可能性あり	中止	回復
A	40111002 a)	49	男性	白人	10	自殺既遂	12	12	重度	可能性あり	NA	死亡
A	40231004	31	男性	黒人	15	躁病	14	22	中等度	なし	増量	回復
A	40261010	47	女性	黒人	10	躁病	36	57	中等度	なし	NA	回復
A	40271008	55	女性	白人	7	躁病	28	－	重度	なし	NA	未回復
A	40291004 a)	28	男性	その他	17	双極１型障害	20	24	重度	おそらくなし	中止	回復
A	40301003	30	男性	白人	2	双極性障害	5	9	中等度	なし	NA	回復
A	40301020	27	女性	白人	22	うつ病	14	15	中等度	なし	なし	回復
A	40301021	73	女性	白人	21	双極性障害	13	17	中等度	おそらくなし	なし	回復
						うつ病	20	25	中等度	おそらくあり	中止	回復
A	41311001 a)	54	男性	白人	17	アルコール中毒	17	18	重度	可能性あり	中止	回復
O	40051017	41	男性	白人	18	憩室炎	16	22	中等度	なし	中止	回復したが後遺症あり
O	40081022	42	男性	黒人	20	うつ病	18	35	中等度	なし	なし	回復
O	40211013	35	男性	その他	15	胆石症	16	20	重度	なし	中止	回復
O	40231002 a)	48	女性	白人	15	躁病	25	－	重度	なし	中止	NA
O	40231005 a)	39	男性	黒人	8	急性腎不全	8	12	中等度	なし	中止	回復
						横紋筋融解症	8	12	中等度	なし	中止	回復
						自殺企図	14	31	中等度	なし	NA	回復
O	40261007	26	女性	黒人	5	躁病	21	32	中等度	なし	NA	回復
O	40301014 a)	20	男性	白人	21	躁病	21	24	中等度	なし	中止	回復
O	41331009	40	女性	アジア人	12	自殺既遂	13	13	－	おそらくなし	－	死亡
P	40011005	27	女性	黒人	14	躁病	22	30	中等度	可能性あり	NA	未回復
P	40051011	39	女性	その他	21	双極１型障害	21	24	重度	なし	なし	回復
P	40441007 a)	36	男性	白人	20	感情障害	21	22	中等度	なし	NA	回復
P	41111004	69	女性	白人	21	急性膵炎	3	18	中等度	なし	なし	回復
P	41151002 a)	25	女性	アジア人	7	躁病	2	18	重度	可能性あり	中止	回復
P	41251016 a)	24	男性	アジア人	18	躁病	15	20	重度	可能性あり	中止	回復したが後遺症あり
P	41271005 a)	19	男性	白人	19	躁病	19	－	重度	なし	中止	回復

Source: CSR Table 33、Listing 12.2.1.5、Listing 12.1.6
MedDRA ver. 9.0（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
投与群：A- アセナピン 5-10 mg BID、O- オランザピン 5-20 mg QD、P- プラセボ
NA（該当なし）の被験者は、有害事象発現時に治験薬を服用していなかった
－：データベースに情報なし
a) 重篤な有害事象により中止した被験者も含む

2.7.6.79.4.5 その他の重要な有害事象

2.7.6.79.4.5.1 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.79-13に示した。

有害事象により投与中止に至った被験者は、プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群でそれぞれ 7.1%（7/98 名）、10.3%（19/185 名）、3.9%（8/205 名）であった。

投与中止に至った有害事象のうち、最も多く認められたのは躁病で、プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群でそれぞれ 4.1%（4/98 名）、1.6%（3/185 名）、1.0%（2/205 名）であった。

表 2.7.6.79-13 投与中止に至った有害事象（AST 集団）

基本語	プラセボ (N = 98)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 185)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 205)	
Subjects who discontinued due to an AE, n (%) [a)]	7	(7.1)	19	(10.3)	8	(3.9)
躁病	4	(4.1)	3	(1.6)	2	(1.0)
アルコール中毒	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
不安	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
口の感覚鈍麻	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
双極 1 型障害	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
心粗動	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
自殺既遂	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
誇大妄想	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
浮動性めまい	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
よだれ	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
ジストニア	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
心電図 QT 延長	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
酩酊感	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
高血圧	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
思考散乱	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
易刺激性	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
非心臓性胸痛	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
精神運動亢進	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
発疹	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
洞性頻脈	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
感情障害	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
うつ病	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
不眠症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
末梢性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
精神病性障害	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
急性腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
横紋筋融解症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
鎮静	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)

Source: CSR Table 34
MedDRA ver. 8.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数/評価対象被験者数×100
a) 重篤な有害事象により中止した被験者も含む

2.7.6.79.4.5.2 重度の有害事象

程度が重度の有害事象は、プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群でそれぞれ 6.1%（6/98 名）、7.6%（14/185 名）、4.9%（10/205 名）に発現した。

プラセボ群で最も多く発現した重度の有害事象は躁病であり、4.1%（4/98 名）に発現した。

アセナピン 5-10 mg BID 群で最も多く発現した重度の有害事象は躁病であり、1.6%（3/185 名）に発現した。

オランザピン 5-20 mg QD 群で最も多く発現した重度の有害事象は激越及び体重増加であり、それぞれ 1.0%（2/205 名）に発現した。

2.7.6.79.4.5.3 錐体外路症状

錐体外路症状に関する結果を表 2.7.6.79-14及び表 2.7.6.79-15に示した。

錐体外路症状に関する有害事象は、プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群でそれぞれ 3.1%（3/98 名）、10.3%（19/185 名）、6.8%（14/205 名）の被験者に発現した。

アカシジアを発現した被験者の割合が、アセナピン 5-10 mg BID 群で多かった。

AIMS のスコアが変化した被験者の割合は、3 投与群の間で同程度であった。BARS 及び SARS のスコアが変化した被験者の割合は、プラセボ群及びオランザピン 5-20 mg QD 群よりもアセナピン 5-10 mg BID 群が高かった。

表 2.7.6.79-14 錐体外路症状の運動障害に関する有害事象（AST 集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ (N = 98)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 185)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 205)	
Subjects with at least one extrapyramidal AE	3	(3.1)	19	(10.3)	14	(6.8)
眼障害						
眼瞼痙攣	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態						
歩行障害	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害						
斜頸	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
神経系障害						
アカシジア	3	(3.1)	10	(5.4)	10	(4.9)
運動緩慢	0	(0.0)	4	(2.2)	2	(1.0)
仮面状顔貌	0	(0.0)	3	(1.6)	0	(0.0)
パーキンソニズム	0	(0.0)	3	(1.6)	1	(0.5)
ジストニア	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(0.5)
遅発性ジスキネジア	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
ジスキネジア	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
歯車様固縮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)

Source: CSR Table 64

MedDRA ver. 8.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）

表 2.7.6.79-15 錐体外路症状スコアが変化した被験者数（AST 集団）

Scale	プラセボ (N = 98)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 185)			オランザピン 5-20 mg QD (N = 205)		
	N assessed [a)]	n	(%)	N assessed [a)]	n	(%)	N assessed [a)]	n	(%)
AIMS Abnormal Involuntary Movement Global Score ≥2	97	0	(0.0)	182	2	(1.1)	204	1	(0.5)
BARS Global Score ≥ 2	93	6	(6.5)	177	15	(8.5)	188	7	(3.7)
SARS mean Total Score > 3	93	1	(1.1)	178	13	(7.3)	195	8	(4.1)

Source: CSR Table 65

錐体外路症状の評価はベースライン時から治験薬投与終了 7 日後のスコアを用いた

n(%): 該当被験者数（割合）

a) 評価対象とした被験者は、ベースライン時に各スコアが以下の通りである被験者とした

AIMS:「severity of abnormal movements」スコアが 2 未満

BARS:「Global Clinical Rating of Akathisia」スコアが 2 未満

SARS: 総スコアが 0.3 以下

2.7.6.79.4.6 臨床検査

ベースライン後に 1 回でも測定が行われた被験者で、異常変動を示した被験者の割合を検査項目毎に算出した。

なお、異常変動を示した被験者の定義は以下の通りとした。

- ベースライン時が正常範囲内又は欠測の被験者が、治験薬投与期間中に 1 回でも各項目に定められた異常変動と判断する基準値を超えた場合
- ベースライン時に異常変動とする基準値を既に超えていた被験者が、治験薬投与期間中にベースライン時よりも悪化した場合

2.7.6.79.4.6.1 プロラクチン

プロラクチン濃度の異常値を示した被験者数を表 2.7.6.79-16に示した。基準値上限の 4 倍超の高値を示した被験者は、プラセボ群で 0%（0/75 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群で 1.3%（2/157 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 2.8%（5/176 名）であった。

また、プロラクチン濃度の異常による有害事象を示した被験者を表 2.7.6.79-17に、プロラクチン濃度の異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.79-18に、最終評価時点のプロラクチン濃度のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.79-19に示した。

アセナピン 5-10 mg BID 群のプロラクチン濃度が「基準値超」の異常変動を示した被験者の割合は、プラセボ群よりも高く、オランザピン 5-20 mg QD 群よりも低かった。

プロラクチン濃度はプラセボ群でベースライン時より減少が、アセナピン 5-10 mg BID 群及びオランザピン 5-20 mg QD 群で増加が認められた。

表 2.7.6.79-16 プロラクチン濃度の異常値を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ (N = 98)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 185)			オランザピン 5-20 mg QD (N = 205)		
Test name	Criteria	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)
Prolactin	> 4 ×ULN	75	0	(0.0)	157	2	(1.3)	176	5	(2.8)

Source: CSR Table 45
ULN: upper limit of normal
n(%): 該当被験者数（割合）

表 2.7.6.79-17 プロラクチン濃度の異常による有害事象を示した被験者の一覧（AST 集団）

Subject ID	Age (yr)/ gender	基本語/ INVESTIGATOR TERM	Dose at onset (mg)	Day		Intensity	Relationship to trial medication	Action taken	Outcome
				Start	Stop				
オランザピン 5-20 mg QD									
40341007	45 / female	月経困難症/ DYSMENORRHEA	15	10	14	Moderate	Unlikely	None	Recovered
41151001	31 / female	月経困難症/ MENSTRUAL CRAMPS	15	2	2	Moderate	None	None	Recovered

Source: CSR Table 46
MedDRA ver. 8.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）

表 2.7.6.79-18 プロラクチン及びインスリンの濃度の異常変動を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ (N=98)			アセナピン 5-10 mg BID (N=185)			オランザピン 5-20 mg QD (N=205)		
Test name	High or low	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)
Prolactin	L/N→H	64	10	(15.6)	135	23	(17.0)	144	62	(43.1)
	N/H→L	71	3	(4.2)	146	5	(3.4)	165	0	(0.0)
Insulin	L/N→H	58	10	(17.2)	129	21	(16.3)	134	23	(17.2)
	N/H→L	61	5	(8.2)	122	12	(9.8)	141	9	(6.4)

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 の異常変動を示した被験者数（割合）
最終評価は最終服用 2 日以内に実施した

表 2.7.6.79-19 最終評価時点のプロラクチン及びインスリンの濃度のベースライン時からの変化量（AST 集団）

		Baseline					Last assessment					Change from baseline to last assessment on trial medication				
Test name	Units	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range
A																
Prolactin	mIU/L	182	338.3	248	424.4	17, 4600	157	403.5	259	483.1	40, 3519	157	70.2	19	502.8	-2310, 3184
Insulin	pmol/L	178	99.1	70	100.7	14, 614	147	124.3	63	172.9	10, 1125	147	23.5	0	181.5	-533, 1044
O																
Prolactin	mIU/L	204	385.1	245	510.3	21, 4072	176	643.5	459	627.4	79, 4840	176	257.0	160	631.0	-3023, 2981
Insulin	pmol/L	198	136.5	72	211.6	14, 1501	161	153.5	83	228.7	11, 1602	161	21.7	7	198.1	-902, 1188
P																
Prolactin	mIU/L	95	330.1	252	297.8	26, 2010	75	328.5	212	321.7	36, 1871	75	14.3	-29	333.0	-973, 1619
Insulin	pmol/L	94	140.9	85	213.9	8, 1624	70	158.4	71	263.4	14, 1689	70	14.5	-2	309.1	-1433, 1530

Source: CSR Table 48
SD: standard deviation
投与群：A- アセナピ 5-10 mg BID、O- オランザピン 5-20 mg QD、P- プラセボ
最終評価は最終服用 2 日以内に実施した

2.7.6.79.4.6.2 代謝に関する臨床検査

各検査項目（総コレステロール、空腹時血糖、HbA1c、LDL、空腹時トリグリセリド）に関する表を表 2.7.6.79-20 ~表 2.7.6.79-23に示した。

空腹時血糖が異常値を示した被験者は、プラセボ群が 1 名（2.4%）、アセナピン 5-10 mg BID 群 1 名（1.3%）、オランザピン 5-20 mg QD 群 1 名（1.0%）であった。同様に、HbA1c が異常値を示した被験者は、プラセボ群が 0 名（0.0%）、アセナピン 5-10 mg BID 群 1 名（0.6%）、オランザピン 5-20 mg QD 群 4 名（2.2%）であり、アセナピン 5-10 mg BID 群はプラセボ群よりも高かった。また、アセナピン 5-10 mg BID 群では血清脂質に及ぼす顕著な影響は認められなかった。

表 2.7.6.79-20 代謝に関する臨床検査項目の異常値を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ (N = 98)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 185)			オランザピン 5-20 mg QD (N = 205)		
Test name	Criteria	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)
Total cholesterol	>50% above ULN	80	2	(2.5)	163	1	(0.6)	183	1	(0.5)
LDL	>50% above ULN	75	1	(1.3)	156	2	(1.3)	174	2	(1.1)
Triglycerides, fasting	>500 mg/dL	57	1	(1.8)	121	1	(0.8)	151	4	(2.6)
Glucose, fasting	>50% above ULN	41	1	(2.4)	79	1	(1.3)	100	1	(1.0)
	>50% below LLN		0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)
HbA1c	>8.0%	76	0	(0.0)	160	1	(0.6)	180	4	(2.2)

Source: CSR Table 41

ULN: upper limit of normal、LLN: lower limit of normal

n(%): 該当被験者数（割合）

表 2.7.6.79-21 代謝に関する臨床検査項目の異常による有害事象を示した被験者の一覧（AST 集団）

Subject ID	Age (yr)/ gender	基本語/ INVESTIGATOR TERM	Dose at onset (mg)	Day Start	Day Stop	Intensity	Relationship to trial medication	Action taken	Outcome
アセナピン 5-10 mg BID									
40071008	66/female	血中ブドウ糖増加/ HIGH GLUCOSE [a), b)]	NA	21	28	Moderate	Probably	None	Recovered
40111002	49/male	血中ブドウ糖増加/ INCREASED BLOOD SUGAR [a), b)]	10	1	1	Mild	None	None	Recovered
40151011	51/female	高血糖/ INTERMITTENT HYPER GLYCEMIA	10	4	Ongoing	Moderate	None	Possibly	Present
40211005	41/male	血中ブドウ糖増加/ ELEVATED GLUCOSE LEVEL [a)]	10	1	Ongoing	Mild	None	None	Present
41331011	24/male	2 型糖尿病/ DIABETES MELLITUS TYPE 2	10	7	Ongoing	Mild	None	Possibly	Present
オランザピン 5-20 mg QD									
40211003	45/female	高比重リポ蛋白減少/ LOW HDL	15	1	21	Mild	Unlikely	None	Sequelae
40211006	49/female	低比重リポ蛋白増加/ ELEVATED LDL [a)]	NA	11	Ongoing	Mild	Unlikely	None	Present
40211007	42/male	血中トリグリセリド増加/ ELEVATED TRIGLYCERIDES	15	1	Ongoing	Mild	Unlikely	None	Present
40211013	35/male	血中ブドウ糖増加/ ELEVATED GLUCOSE	15	1	Ongoing	Mild	None	None	Present
		血中トリグリセリド増加/ ELEVATED TRIGLYCERIDES	15	1	Ongoing	Mild	None	None	Present
41171004	27/male	脂質異常症/ DYSLIPIDEMIA [a)]	NA	22	Ongoing	Mild	Possibly	None	Present
41171005	35/male	脂質異常症/ DYSLIPIDEMIA	NA	21	Ongoing	Mild	Possibly	None	Present
プラセボ									
40211002	45/female	血中トリグリセリド増加/ ELEVATED TRIGLYCERIDES	NA	1	Ongoing	Mild	None	None	Present

Source: CSR Table 42

MedDRA ver. 8.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）

NA（該当なし）の被験者は、有害事象発現時に治験薬を服用していなかった

a) 臨床検査値は異常値基準を用いて判断した

b) 血糖値増加を示したが、HbA1c に異常値を確認した

表 2.7.6.79-22 代謝に関する臨床検査項目の異常変動を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ (N = 98)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 185)			オランザピン 5-20 mg QD (N = 205)		
Test name	High or low	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)
Total cholesterol	L/N→H	53	1	(1.9)	126	11	(8.7)	150	27	(18.0)
	N/H→L	78	0	(0.0)	160	3	(1.9)	181	0	(0.0)
HDL	L/N→H	76	1	(1.3)	146	4	(2.7)	172	6	(3.5)
	N/H→L	58	6	(10.3)	131	9	(6.9)	142	14	(9.9)
LDL	L/N→H	60	5	(8.3)	127	9	(7.1)	150	22	(14.7)
	N/H→L	75	0	(0.0)	153	2	(1.3)	172	0	(0.0)
Triglycerides, fasting	L/N→H	31	5	(16.1)	79	10	(12.7)	105	26	(24.8)
	N/H→L	57	0	(0.0)	121	0	(0.0)	151	0	(0.0)
Glucose, fasting	L/N→H	37	5	(13.5)	70	5	(7.1)	94	7	(7.4)
	N/H→L	40	0	(0.0)	78	2	(2.6)	98	2	(2.0)
HbA1c	L/N→H	71	4	(5.6)	149	8	(5.4)	164	13	(7.9)
	N/H→L	75	0	(0.0)	156	0	(0.0)	178	0	(0.0)

Source: CSR Table 43

L/N：基準値未満又は基準範囲内、H：基準値超、N/H：基準範囲内又は基準値超、L：基準値未満

N at risk （評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数

n (%): 治験期間中に H 又は L の異常変動を示した被験者数（割合）

最終評価は最終服用 2 日以内に実施した

表 2.7.6.79-23 最終評価時点の代謝に関する臨床検査項目のベースライン時からの変化量（AST 集団）

		Baseline					Last assessment					Change from baseline to last assessment on trial medication				
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																
Total cholesterol	mmol/L	185	4.9	4.8	1.1	2.2, 8.5	163	4.8	4.8	1.0	2.0, 7.8	163	-0.06	-0.07	0.82	-2.8, 2.8
HDL	mmol/L	185	1.4	1.3	0.5	0.6, 3.7	163	1.4	1.3	0.4	0.7, 2.8	163	0.04	0.05	0.23	-0.73, 0.86
LDL	mmol/L	181	2.8	2.7	0.9	0.8, 5.3	156	2.7	2.6	0.9	0.8, 5.7	156	-0.05	0.02	0.73	-2.3, 2.0
Triglycerides, fasting	mmol/L	166	1.7	1.3	1.2	0.32, 9.6	121	1.5	1.1	1.1	0.38, 6.9	121	-0.13	-0.15	0.95	-3.0, 4.8
Glucose, fasting	mmol/L	104	5.4	5.1	1.2	2.7, 11.1	79	5.4	5.1	1.1	3.8, 10.4	79	-0.13	0.0	1.2	-6.1, 4.5
HbA1c	%	185	5.5	5.4	0.7	3.6, 9.7	160	5.5	5.5	0.6	3.4, 8.9	160	0.07	0.0	0.48	-2.1, 2.4
Treatment: オランザピン 5-20 mg QD																
Total cholesterol	mmol/L	205	4.9	4.8	1.2	2.2, 11.1	183	5.2	5.3	1.2	2.9, 9.1	183	0.36	0.31	0.89	-3.47, 3.45
HDL	mmol/L	205	1.3	1.2	0.4	0.5, 2.9	183	1.3	1.2	0.4	0.6, 3.1	183	0.03	0.0	0.29	-0.8, 1.2
LDL	mmol/L	203	2.8	2.7	1.0	0.9, 9.1	174	3.0	2.9	1.0	1.4, 6.7	174	0.24	0.18	0.77	-3.1, 3.0
Triglycerides, fasting	mmol/L	195	1.6	1.3	1.0	0.42, 8.2	151	1.8	1.5	1.2	0.43, 7.5	151	0.28	0.09	1.0	-2.4, 4.9
Glucose, fasting	mmol/L	126	5.2	5.2	0.8	3.1, 9.0	100	5.3	5.2	0.9	3.1, 9.4	100	0.13	0.0	0.83	-2.2, 4.3
HbA1c	%	205	5.4	5.4	0.7	3.2, 9.9	180	5.6	5.5	0.8	3.3, 10.4	180	0.11	0.1	0.43	-0.9, 2.3
Treatment: プラセボ																
Total cholesterol	mmol/L	97	5.1	5.0	1.3	2.4, 10.1	80	5.1	5.0	1.2	2.4, 10.5	80	-0.13	-0.10	0.69	-2.5, 1.2
HDL	mmol/L	97	1.2	1.2	0.4	0.4, 2.8	80	1.3	1.2	0.4	0.6, 2.8	80	0.04	0.00	0.23	-0.4, 0.8
LDL	mmol/L	95	2.9	2.9	1.0	0.7, 7.9	75	3.0	2.9	1.0	0.8, 8.2	75	0.01	-0.03	0.55	-2.0, 1.2
Triglycerides, fasting	mmol/L	90	2.0	1.5	1.4	0.5, 7.1	57	1.7	1.4	1.0	0.6, 5.2	57	-0.19	-0.10	0.81	-3.2, 1.4
Glucose, fasting	mmol/L	60	5.4	5.1	1.2	3.1, 11.4	41	5.5	5.2	1.4	4.2, 11.8	41	0.11	-0.1	1.5	-2.4, 7.0
HbA1c	%	97	5.4	5.3	0.8	3.5, 9.6	76	5.4	5.4	0.7	4.3, 9.1	76	0.04	0.0	0.35	-0.6, 1.5

Source: CSR Table 44
SD: standard deviation
最終評価は最終服用 2 日以内に実施した

2.7.6.79.4.6.3 その他の生化学的検査

その他の生化学的検査項目の異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.79-24に示した。

CRE の異常値を示した被験者は、プラセボ群で 1 名（1.3%）、アセナピン 5-10 mg BID 群で 0 名（0.0%）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 0 名（0.0%）であった。γ-GTP が「基準値超」の異常変動を示した被験者は、プラセボ群で 3 名（4.2%）、アセナピン 5-10 mg BID 群で 8 名（5.6%）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 20 名（12.3%）であった。

最終評価時点の各検査項目のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.79-25に示した。その他の生化学的検査値に関して、3 投与群の間で顕著な差は認められなかった。

表 2.7.6.79-24 その他の生化学的検査項目の異常変動を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ (N = 98)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 185)			オランザピン 5-20 mg QD (N = 205)		
Test name	High or Low	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)
Sodium	L/N→H	79	1	(1.3)	161	6	(3.7)	180	1	(0.6)
	N/H→L	78	1	(1.3)	160	3	(1.9)	181	3	(1.7)
Potassium	L/N→H	75	1	(1.3)	160	2	(1.3)	174	7	(4.0)
	N/H→L	78	2	(2.6)	162	2	(1.2)	178	0	(0.0)
Chloride	L/N→H	78	0	(0.0)	161	2	(1.2)	183	6	(3.3)
	N/H→L	75	6	(8.0)	145	5	(3.4)	166	12	(7.2)
Bicarbonate	L/N→H	71	2	(2.8)	154	5	(3.2)	174	9	(5.2)
	N/H→L	67	11	(16.4)	144	13	(9.0)	162	17	(10.5)
Calcium	L/N→H	77	2	(2.6)	156	5	(3.2)	174	7	(4.0)
	N/H→L	78	0	(0.0)	162	5	(3.1)	177	5	(2.8)
Phosphate	L/N→H	77	2	(2.6)	152	13	(8.6)	168	13	(7.7)
	N/H→L	79	3	(3.8)	162	1	(0.6)	180	5	(2.8)
CK	L/N→H	63	6	(9.5)	142	18	(12.7)	157	14	(8.9)
	N/H→L	76	1	(1.3)	155	4	(2.6)	172	7	(4.1)
BUN	L/N→H	78	0	(0.0)	163	1	(0.6)	184	0	(0.0)
	N/H→L	74	2	(2.7)	154	5	(3.2)	162	4	(2.5)
Creatinine	L/N→H	74	0	(0.0)	158	0	(0.0)	180	2	(1.1)
	N/H→L	78	2	(2.6)	156	1	(0.6)	172	3	(1.7)
Protein, total	L/N→H	76	1	(1.3)	144	3	(2.1)	166	9	(5.4)
	N/H→L	80	0	(0.0)	162	1	(0.6)	181	1	(0.6)
Albumin	L/N→H	79	1	(1.3)	161	2	(1.2)	182	2	(1.1)
	N/H→L	80	0	(0.0)	163	0	(0.0)	183	1	(0.5)
Bilirubin, total	L/N→H	79	1	(1.3)	163	1	(0.6)	179	0	(0.0)
	N/H→L	80	0	(0.0)	163	0	(0.0)	182	0	(0.0)
AST	L/N→H	72	4	(5.6)	146	17	(11.6)	158	26	(16.5)
	N/H→L	80	0	(0.0)	164	0	(0.0)	183	0	(0.0)
ALT	L/N→H	67	3	(4.5)	141	23	(16.3)	162	50	(30.9)
	N/H→L	80	1	(1.3)	161	2	(1.2)	181	1	(0.6)
GGT	L/N→H	72	3	(4.2)	144	8	(5.6)	162	20	(12.3)
	N/H→L	78	0	(0.0)	160	1	(0.6)	174	2	(1.1)
Alkaline Phosphatase	L/N→H	79	1	(1.3)	157	0	(0.0)	175	5	(2.9)
	N/H→L	80	0	(0.0)	163	0	(0.0)	184	0	(0.0)

Source: CSR Table 39

L/N：基準値未満又は基準範囲内、H：基準値超、N/H：基準範囲内又は基準値超、L：基準値未満

N at risk （評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数

n (%): 治験期間中に H 又は L の異常変動を示した被験者数（割合）

最終評価は最終服用 2 日以内に実施した

表 2.7.6.79-25 最終評価時点のその他の生化学的検査項目のベースライン時からの変化量（AST 集団）

		Baseline					Last assessment					Change from baseline to last assessment on trial medication				
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	185	139.5	140	3.15	117, 147	164	140.3	140	2.77	133, 149	164	0.7	0	3.22	-10, 25
Potassium	mmol/L	185	4.30	4.3	0.425	3.1, 6.3	164	4.27	4.3	0.393	3.3, 5.3	164	-0.03	0.0	0.489	-2.4, 1.4
Chloride	mmol/L	185	102.2	102	3.60	80, 111	164	103.0	103	2.71	93, 111	164	0.6	0	3.41	-10, 23
Bicarbonate	mmol/L	184	25.5	26	3.21	17, 39	163	25.6	26	3.37	16, 41	163	0.2	0	3.75	-9, 18
Calcium	mmol/L	185	2.409	2.42	0.1355	1.62, 2.89	164	2.396	2.40	0.1130	1.98, 2.77	164	-0.016	-0.03	0.1210	-0.50, 0.37
Phosphate	mmol/L	185	1.215	1.22	0.1939	0.80, 1.84	164	1.235	1.26	0.1930	0.72, 1.71	164	0.019	0.03	0.2008	-0.68, 0.61
CK	U/L	185	125.6	88	144.8	20, 1470	164	310.3	101	1564.1	32, 19781	164	181.1	10	1564.7	-1314, 19652
BUN	mmol/L	185	4.336	4.28	1.5182	1.07, 11.42	164	4.309	4.11	1.4301	1.43, 9.64	164	0.021	0.00	1.2839	-2.70, 5.71
Creatinine	µmol/L	185	81.3	80	17.77	44, 141	164	81.7	80	17.44	44, 124	164	0.1	0	9.62	-27, 27
Total protein	g/L	185	73.9	73	5.90	52, 92	164	73.5	73	4.78	58, 91	164	-0.6	0	4.57	-15, 9
Albumin	g/L	185	44.1	44	3.71	29, 53	164	43.7	44	3.22	35, 53	164	-0.5	0	3.12	-17, 8
Total bilirubin	µmol/L	185	7.24	6.8	3.691	1.7, 21.0	163	7.12	6.8	3.500	1.7, 25.7	163	-0.28	0.0	3.532	-15.6, 10.0
AST	U/L	185	26.0	22	13.7	10, 137	164	32.6	24	55.1	10, 698	164	7.0	1	53.9	-50, 655
ALT	U/L	185	29.9	23	21.6	6, 160	164	35.9	28	33.5	8, 288	164	6.2	3	31.5	-116, 226
GGT	U/L	185	36.1	23	57.3	8, 686	164	38.3	24	90.6	7, 1153	164	4.0	1	39.6	-93, 467
Alkaline phosphatase	U/L	185	79.0	77	23.25	26, 166	164	78.8	79	22.86	26, 165	164	0.3	1	10.98	-43, 40
Treatment:オランザピン 5-20 mg QD																
Sodium	mmol/L	205	139.5	140	3.30	113, 151	184	140.2	140	2.79	132, 148	184	0.6	0	3.53	-9, 28
Potassium	mmol/L	205	4.29	4.3	0.437	3.0, 5.7	182	4.28	4.3	0.417	3.0, 5.8	182	-0.01	0.0	0.461	-1.7, 1.3
Chloride	mmol/L	205	102.3	102	3.18	81, 110	184	103.0	103	2.97	94, 112	184	0.6	0	3.37	-7, 22
Bicarbonate	mmol/L	205	25.3	25	2.94	18, 40	182	25.1	25	2.99	18, 32	182	-0.2	0	3.44	-16, 9
Calcium	mmol/L	205	2.403	2.40	0.1330	1.82, 3.00	184	2.395	2.38	0.1242	2.11, 2.98	184	-0.007	-0.02	0.1238	-0.27, 0.50
Phosphate	mmol/L	205	1.207	1.20	0.1910	0.71, 1.74	184	1.245	1.24	0.2023	0.74, 2.23	184	0.044	0.06	0.2194	-0.52, 1.00
CK	U/L	205	164.3	88	349.9	22, 3797	182	142.8	96	191.2	19, 1819	182	-28.0	6	392.9	-3427, 1669
Creatinine	µmol/L	205	81.7	80	16.41	40, 127	184	81.1	80	14.82	44, 124	184	-0.4	0	10.54	-27, 36
Total protein	g/L	205	73.7	73	5.78	50, 97	184	73.6	73	5.39	62, 94	184	-0.2	-1	5.07	-14, 20
Albumin	g/L	205	44.2	44	3.81	33, 57	184	43.5	44	3.41	30, 52	184	-0.6	-1	3.16	-9, 9
Total bilirubin	µmol/L	205	7.40	6.8	3.696	1.7, 24.0	182	6.67	6.8	3.162	1.7, 21.0	182	-0.65	0.0	3.618	-15.4, 13.0
AST	U/L	205	27.4	22	17.5	11, 133	183	33.2	27	22.0	12, 152	183	5.9	3	23.8	-112, 116
ALT	U/L	205	36.5	27	45.8	3, 473	183	51.9	35	50.5	9, 351	183	15.7	7	56.6	-443, 290
GGT	U/L	205	34.2	24	37.9	5, 346	184	41.4	28	46.6	6, 412	184	6.7	3	31.3	-117, 207
Alkaline phosphatase	U/L	205	80.7	76	27.46	37, 194	184	83.6	77	27.45	37, 207	184	2.4	1	17.83	-77, 79

		Baseline					Last assessment					Change from baseline to last assessment on trial medication				
Test name	Units	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range
Treatment:プラセボ																
Sodium	mmol/L	97	139.1	139	3.15	121, 147	80	139.8	140	2.36	132, 146	80	0.7	1	2.87	-7, 11
Potassium	mmol/L	97	4.34	4.3	0.481	2.7, 6.8	79	4.30	4.3	0.446	2.8, 5.6	79	-0.08	0.0	0.502	-2.5, 1.0
Chloride	mmol/L	97	102.7	103	3.24	83, 110	80	102.8	103	2.78	95, 110	80	0.2	1	2.98	-8, 13
Bicarbonate	mmol/L	96	25.1	25	3.52	18, 38	78	25.0	25	3.14	16, 31	78	-0.3	0	4.17	-15, 13
Calcium	mmol/L	97	2.396	2.40	0.1389	1.56, 2.84	80	2.407	2.40	0.1256	2.00, 2.71	80	0.011	0.00	0.1182	-0.27, 0.44
Phosphate	mmol/L	97	1.182	1.17	0.2031	0.74, 2.02	80	1.173	1.16	0.1817	0.61, 1.77	80	0.010	0.00	0.1700	-0.42, 0.36
CK	U/L	97	222.5	95	620.2	23, 5294	80	126.0	79	129.8	26, 798	80	-52.9	-5	380.5	-3029, 724
BUN	mmol/L	97	4.199	3.93	1.5751	1.79, 10.35	80	4.334	3.93	1.5258	1.78, 8.57	80	0.038	0.00	1.2008	-3.21, 3.18
Creatinine	µmol/L	97	81.1	80	20.37	44, 212	80	82.1	80	21.24	44, 212	80	1.0	0	9.28	-33, 26
Total protein	g/L	97	73.8	74	4.42	66, 85	80	74.0	74	4.54	64, 83	80	0.1	0	5.00	-13, 10
Albumin	g/L	97	44.1	44	3.11	36, 52	80	44.3	44	3.13	35, 51	80	0.1	0	3.10	-11, 6
Total bilirubin	µmol/L	97	7.34	6.8	3.905	3.0, 25.7	80	7.87	6.8	4.125	1.7, 21.7	80	0.67	0.0	3.244	-9.0, 9.0
AST	U/L	97	26.8	22	18.4	12, 159	80	24.5	21	15.1	12, 121	80	-1.7	-1	11.2	-38, 58
ALT	U/L	97	33.6	24	27.4	10, 211	80	30.4	22	26.0	7, 184	80	-2.3	-1	13.8	-52, 58
GGT	U/L	97	30.2	24	24.8	6, 160	80	27.6	23	17.9	7, 115	80	-0.8	1	10.2	-50, 38
Alkaline phosphatase	U/L	97	78.14	75	21.67	41, 133	80	78.9	76	23.59	45, 141	80	-0.5	-1	11.99	-44, 34

Source: CSR Table 40

最終評価はベースライン後の最終又は治験薬投与終了 7 日後のスコアを用いた

2.7.6.79.4.6.4 血液学的検査

血液学的検査項目で異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.79-26に示した。

全ての検査項目で、3 投与群の間で異常変動が認められた割合は同程度であった。

ベースライン時から最終評価時点の各検査項目の変化量を表 2.7.6.79-27に示した。ヘモグロビンの変化量（中央値）は、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群でプラセボ群よりわずかに大きかった。その他の血液学的検査項目では、3 投与群の間で顕著な差は認められなかった。

表 2.7.6.79-26 血液学的検査項目の異常変動を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ (N = 98)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 185)			オランザピン 5-20 mg QD (N = 205)		
Test name	High or low	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)
Hemoglobin	L/N→H	72	1	(1.4)	151	2	(1.3)	174	0	(0.0)
	N/H→L	70	2	(2.9)	138	7	(5.1)	156	13	(8.3)
Hematocrit	L/N→H	74	2	(2.7)	149	2	(1.3)	175	2	(1.1)
	N/H→L	72	2	(2.8)	142	7	(4.9)	158	15	(9.5)
RBC	L/N→H	70	0	(0.0)	148	4	(2.7)	174	0	(0.0)
	N/H→L	66	1	(1.5)	139	10	(7.2)	156	9	(5.8)
WBC	L/N→H	72	4	(5.6)	139	10	(7.2)	158	6	(3.8)
	N/H→L	73	0	(0.0)	146	4	(2.7)	173	5	(2.9)
Neutrophils	L/N→H	72	5	(6.9)	137	8	(5.8)	155	7	(4.5)
	N/H→L	71	0	(0.0)	146	3	(2.1)	169	4	(2.4)
Total lymphocytes	L/N→H	67	7	(10.4)	135	5	(3.7)	155	9	(5.8)
	N/H→L	74	1	(1.4)	140	0	(0.0)	167	5	(3.0)
Monocytes	L/N→H	74	1	(1.4)	148	4	(2.7)	170	1	(0.6)
	N/H→L	59	6	(10.2)	128	17	(13.3)	141	15	(10.6)
Eosinophils	L/N→H	68	0	(0.0)	143	1	(0.7)	165	10	(6.1)
	N/H→L	68	3	(4.4)	137	6	(4.4)	166	3	(1.8)
Basophils	L/N→H	75	1	(1.3)	149	1	(0.7)	170	3	(1.8)
	N/H→L	75	0	(0.0)	150	0	(0.0)	172	0	(0.0)
Platelets	L/N→H	70	3	(4.3)	139	6	(4.3)	164	4	(2.4)
	N/H→L	73	2	(2.7)	150	3	(2.0)	168	2	(1.2)

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 の異常変動を示した被験者数（割合）

最終評価は最終服用 2 日以内に実施した

表 2.7.6.79-27 血液学的検査項目のベースライン時から最終評価時点の変化量（AST 集団）

		Baseline					Last assessment					Change from baseline to last assessment on trial medication				
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	182	142.3	143	16.1	89, 190	155	139.6	140	17.5	89, 183	155	-2.9	-4	9.3	-26, 29
Hematocrit	%	182	43.1	43	4.6	29, 58	154	42.3	42	4.9	30, 57	154	-1.0	-1	3.0	-9, 8
RBC	10^{12}/L	182	4.7	4.7	0.48	2.8, 6.0	154	4.6	4.6	0.5	3.1, 5.9	154	-0.09	-0.10	0.31	-0.80, 1.0
WBC	10^{9}/L	182	7.5	7.2	2.3	1.3, 16.2	153	7.4	7.0	2.5	1.6, 16.3	153	0.05	0.1	1.8	-5.2, 5.8
Neutrophils	10^{9}/L	179	4.6	4.4	1.9	0.9, 13.3	150	4.6	4.2	1.9	0.8, 11.0	150	0.08	0.10	1.6	-4.6, 5.4
Total lymphocytes	10^{9}/L	179	2.1	2.1	0.75	0.4, 5.0	150	2.1	2.1	0.76	0.5, 5.5	150	0.01	-0.02	0.61	-1.6, 3.5
Monocytes	10^{9}/L	175	0.46	0.41	0.21	0.0, 1.5	150	0.45	0.40	0.25	0.0, 2.2	150	0.00	0.00	0.25	-0.7, 1.8
Eosinophils	10^{9}/L	179	0.24	0.17	0.39	0.0, 4.6	150	0.22	0.16	0.31	0.0, 3.2	150	-0.02	0.00	0.16	-1.4, 0.3
Basophils	10^{9}/L	179	0.05	0.04	0.05	0.0, 0.3	150	0.04	0.03	0.05	0.0, 0.3	150	-0.01	0.00	0.05	-0.2, 0.2
Platelets	10^{9}/L	182	288.3	276	88.8	85, 627	152	292.2	277	88.1	95, 649	152	2.4	8	61.6	-269, 202
Treatment: オランザピン 5-20 mg QD																
Hemoglobin	g/L	203	143.2	145	17.3	83, 177	176	140.4	142	17.6	73, 175	176	-2.8	-3	9.2	-27, 19
Hematocrit	%	203	43.3	43	5.1	28, 54	176	42.5	43	5.2	25, 53	176	-0.8	-1	3.3	-9, 11
RBC	10^{12}/L	203	4.8	4.8	0.51	3.3, 6.1	176	4.7	4.7	0.51	3.3, 5.8	176	-0.08	-0.10	0.30	-0.83, 0.66
WBC	10^{9}/L	203	7.7	7.4	2.4	2.2, 19.8	176	7.4	7.2	2.1	2.2, 13.9	176	-0.35	-0.1	2.3	-9.8, 6.0
Neutrophils	10^{9}/L	201	4.9	4.5	2.0	1.4, 15.3	172	4.5	4.3	1.8	0.7, 11.3	172	-0.34	-0.11	2.1	-9.7, 4.9
Total lymphocytes	10^{9}/L	201	2.1	2.0	0.69	0.5, 4.8	172	2.1	2.0	0.70	0.6, 4.2	172	-0.05	-0.02	0.65	-2.3, 2.0
Monocytes	10^{9}/L	201	0.44	0.4	0.23	0.0, 1.7	172	0.46	0.4	0.21	0.0, 1.6	172	0.01	0.00	0.19	-0.52, 0.69
Eosinophils	10^{9}/L	201	0.21	0.2	0.19	0.0, 1.7	172	0.26	0.2	0.23	0.0, 1.6	172	0.04	0.02	0.16	-0.42, 0.73
Basophils	10^{9}/L	201	0.06	0.0	0.15	0.0, 2.0	172	0.05	0.0	0.06	0.0, 0.3	172	-0.01	0.00	0.16	-1.97, 0.30
Platelets	10^{9}/L	203	287.1	275	85.1	85, 700	175	282.3	283	84.6	8, 661	175	-1.6	3	62.4	-326, 173
Treatment: プラセボ																
Hemoglobin	g/L	97	142.1	143	17.3	94, 187	76	142.6	141	16.5	99, 181	76	-0.4	-1	8.0	-38, 26
Hematocrit	%	97	42.8	43	4.8	31, 54	76	42.8	43	4.6	32, 52	76	-0.3	0	2.5	-11, 6
RBC	10^{12}/L	97	4.8	4.8	0.54	2.8, 6.3	76	4.8	4.8	0.49	3.4, 5.9	76	-0.03	-0.04	0.36	-2.3, 0.75
WBC	10^{9}/L	97	7.4	7.4	2.2	2.1, 15.9	76	7.6	7.5	2.4	2.1, 15.5	76	0.25	0.0	1.8	-6.5, 3.9
Neutrophils	10^{9}/L	97	4.6	4.4	1.8	1.0, 12.5	75	4.7	4.5	2.1	1.2, 12.4	75	0.28	0.0	1.7	-4.8, 6.6
Total lymphocytes	10^{9}/L	97	2.2	2.1	0.62	0.7, 4.2	75	2.2	2.1	0.67	0.4, 4.6	75	0.02	0.00	0.60	-1.3, 1.7
Monocytes	10^{9}/L	97	0.43	0.4	0.19	0.0, 1.0	75	0.42	0.4	0.17	0.0, 0.9	75	-0.02	-0.01	0.20	-0.40, 0.46
Eosinophils	10^{9}/L	97	0.25	0.2	0.24	0.0, 1.5	75	0.20	0.1	0.21	0.0, 1.5	75	-0.02	0.00	0.18	-0.80, 0.65
Basophils	10^{9}/L	97	0.06	0.05	0.05	0.0, 0.2	75	0.06	0.04	0.05	0.0, 0.3	75	0.00	0.00	0.05	-0.17, 0.10
Platelets	10^{9}/L	96	288.3	286	73.0	83, 484	75	294.6	288	79.7	120, 527	75	8.2	0	61.1	-155, 211

Source: CSR Table 52
SD: standard deviation
最終評価は最終服用 2 日以内に実施した

2.7.6.79.4.7 バイタルサイン、身体所見など他の観察項目

バイタルサイン

バイタルサイン測定項目（収縮期血圧／拡張期血圧及び心拍数）の異常値を示した被験者数を表2.7.6.79-28に示した。バイタルサイン測定項目（収縮期血圧／拡張期血圧及び心拍数）のベースラインからの変化の平均（標準偏差）及び中央値は3投与群の間で同程度であった。

表 2.7.6.79-28 バイタルサイン測定項目の異常値を示した被験者の割合（AST 集団）

		プラセボ (N = 98)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 185)			オランザピン 5-20 mg QD (N = 205)		
Vital sign	Direction	N assessed [a]	n [b]	(%)	N assessed [a]	n [b]	(%)	N assessed [a]	n [b]	(%)
Sitting blood pressure										
Systolic blood pressure	Decrease	98	0	(0.0)	185	5	(2.7)	205	0	(0.0)
	Increase	98	1	(1.0)	185	0	(0.0)	205	1	(0.5)
Diastolic blood pressure	Decrease	98	1	(1.0)	185	0	(0.0)	205	0	(0.0)
	Increase	98	0	(0.0)	185	5	(2.7)	205	4	(2.0)
Sitting heart rate	Decrease	98	1	(1.0)	185	0	(0.0)	204	0	(0.0)
	Increase	98	4	(4.1)	185	7	(3.8)	204	8	(3.9)

Source: CSR Table 53

バイタルサインの異常値が複数回認められた被験者は1回として集計した

基準値未満:

- 心拍数≤50 bpm 及びベースライン時より≥15 bpm 減少
- 収縮期血圧≤90 mmHg 及びベースライン時より≥20 mmHg 減少
- 拡張期血圧≤50 mmHg 及びベースライン時より≥15 mmHg 減少

基準値超:

- 心拍数≥110 bpm 及びベースライン時より≥15 bpm 増加
- 収縮期血圧≥180 mmHg 及びベースライン時より≥20 mmHg 増加
- 拡張期血圧≥105 mmHg 及びベースライン時より≥15 mmHg 増加

a) N assessed: ベースライン時とベースライン後の測定値があり、割合算出の分母として使用された被験者数

b) 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）

心電図

治験責任医師が臨床的に重要と判断した場合、心電図異常として報告された。その他に、臨床的に重要でないとされた心電図異常も、有害事象として報告された。

治験責任医師により臨床的に重要と判断された心電図異常は、3名の被験者（プラセボ群0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）で認められた。

臨床的に重要と判断された心電図異常を発現した3名のうち、アセナピン5-10 mg BID群2名が投与を中止した。1名は心粗動が発現し、治験薬との因果関係は否定された。もう1名は洞性頻脈及び心電図QT延長が発現し、治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判断された。

オランザピン5-20 mg QD群1名で認められた中止に至らなかった心電図異常は、治験薬との因果関係を否定された

体重

体重のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.79-29に示した。また、体重増加又は減少による有害事象を発現した被験者数を表 2.7.6.79-30に示した。

表 2.7.6.79-29 体重のベースライン時からの変化量（AST 集団）

Change from baseline	プラセボ (N = 98)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 185)	オランザピン 5-20 mg QD (N = 205)
Baseline weight (kg)	n = 98	n = 185	n = 205
Mean (SD)	78.1 (19.82)	75.9 (19.20)	77.9 (19.99)
Median	77.3	72.6	77.3
Range	41, 166	38, 144	38, 136
Day 21 change (kg)	n = 55	n = 123	n = 154
Mean (SD)	0.2 (1.86)	1.2 (2.91)	2.9 (3.71)
Median	0.0	0.9	1.8
Range	-4, 5	-16, 10	-5, 17
Study endpoint change (kg)	n = 85	n = 167	n = 189
Mean (SD)	0.1 (1.97)	0.9 (2.98)	2.6 (3.57)
Median	0.0	0.7	1.4
Range	-5, 7	-16, 11	-5, 17
Clinically relevant weight changes [a], n (%)			
≥7% gain	1 (1.2)	12 (7.2)	36 (19.0)
≥7% loss	1 (1.2)	3 (1.8)	0 (0.0)

Source: CSR Table 58
SD: standard deviation、n: 各時点の測定値がある被験者数、n(%): 該当被験者数（割合）
a) Change (%) = (二重盲検投与期終了時の体重 - ベースライン時の体重) / ベースライン時の体重×100

表 2.7.6.79-30 体重増加又は減少による有害事象を発現した被験者数（AST 集団）

基本語	プラセボ (N = 98) n	(%)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 185) n	(%)	オランザピン 5-20 mg QD (N = 205) n	(%)
体重増加	0	(0)	12	(6.5)	19	(9.3)
体重減少	0	(0)	1	(0.5)	0	(0)

Source: CSR Table 59
MedDRA ver. 8.0（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
n(%): 該当被験者数（割合）

Body Mass Index

BMI のベースライン時からの変化を表 2.7.6.79-31に示した。

表 2.7.6.79-31 BMI カテゴリーのベースライン時からの変化（AST 集団）

	End of treatment BMI (kg/m^2)					
Baseline BMI (kg/m^2)	<18.5	18.5-<25.0	25.0-<30.0	30.0-<35.0	35.0-<40.0	≥40.0
プラセボ (N=84)						
<18.5	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5-<25.0	0 (0.0)	26 (31.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0-<30.0	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (27.4)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0-<35.0	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	18 (21.4)	1 (1.2)	0 (0.0)
35.0-<40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	4 (4.8)	0 (0.0)
≥40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
アセナピン 5-10 mg BID (N=166)						
<18.5	4 (2.4)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5-<25.0	1 (0.6)	63 (38.0)	6 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0-<30.0	0 (0.0)	1 (0.6)	45 (27.1)	6 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0-<35.0	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	22 (13.3)	2 (1.2)	0 (0.0)
35.0-<40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	7 (4.2)	1 (0.6)
≥40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (1.8)
オランザピン 5-20 mg QD (N=187)						
<18.5	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5-<25.0	1 (0.5)	71 (38.0)	7 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0-<30.0	0 (0.0)	0 (0.0)	36 (19.3)	12 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0-<35.0	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	28 (15.0)	8 (4.3)	0 (0.0)
35.0-<40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	9 (4.8)	2 (1.1)
≥40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (4.3)

Source: CSR Table 60
BMI: body mass index
BMI <18.5:低体重、18.5 - <25.0:正常、25.0 - <30.0:過体重、30.0≥:肥満
N: ベースライン時と二重盲検投与期終了時の測定値があり、割合算出の分母として使用された被験者数

腹囲

腹囲のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.79-32に示した。

表 2.7.6.79-32 腹囲のベースライン時からの変化量（AST 集団）

	プラセボ (N = 98)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 185)	オランザピン 5-20 mg QD (N = 205)
Baseline circumference (cm)	n = 98	n = 184	n = 203
Mean (SD)	90.6 (15.92)	89.9 (15.46)	91.4 (16.58)
Median	91.4	88.0	91.4
Range	42, 137	57, 142	37, 147
Day 21 change (cm)	n = 55	n = 123	n = 154
Mean (SD)	0.9 (3.09)	1.1 (4.67)	1.9 (3.77)
Median	0.0	0.0	0.0
Range	-8, 10	-13, 21	-13, 11
Study endpoint change (cm)	n = 85	n = 166	n = 189
Mean (SD)	0.9 (3.81)	1.0 (4.34)	1.9 (3.77)
Median	0.0	0.0	0.0
Range	-13, 18	-13, 21	-13, 13

Source: CSR Table 61
SD: standard deviation

2.7.6.79.4.8 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診断基準に該当した被験者数の経時的推移を表2.7.6.79-33に示した。メタボリックシンドローム診断基準に該当した被験者の割合変化を表2.7.6.79-34に示した。

ベースライン時にメタボリックシンドローム診断基準に該当しなかった被験者のうち､投与終了時に診断基準に該当した被験者の割合は、プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群、及びオランザピン 5-20 mg QD 群でそれぞれ 9.0%（7/78 名）、3.8%（6/159 名）及び 8.2%（15/183 名）であった。

表 2.7.6.79-33 メタボリックシンドローム診断基準に該当する被験者数の経時的推移（AST 集団）

	プラセボ (N = 98)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 185)			オランザピン 5-20 mg QD (N = 205)		
	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)
Baseline	97	25	(25.8)	185	38	(20.5)	205	36	(17.6)
Day 21	54	14	(25.9)	120	20	(16.7)	148	23	(15.5)
Study endpoint	79	20	(25.3)	159	25	(15.7)	183	31	(16.9)

Source: CSR Table 62

メタボリックシンドローム診断基準（NCEP ATP III）：以下の危険因子が 3 つ以上当てはまる場合

- 男性腹囲> 102 cm、女性腹囲>88 cm
- TG ≥150 mg/dL
- 男性 HDL-コレステロール ＜40 mg/dL、女性 HDL-コレステロール ＜50 mg/dL
- 座位血圧 ≥130/85 mmHg
- 空腹時血糖値 ≥110 mg/dL

N assessed: 評価時に測定値があり、割合算出の分母として使用された被験者数

n(%): メタボリックシンドローム診断基準に合致した被験者数（割合）

表 2.7.6.79-34 メタボリックシンドローム診断基準に該当する被験者の割合変化（AST 集団）

	Study Endpoint					
	プラセボ (N = 78)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 159)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 183)	
Baseline	Yes	No	Yes	No	Yes	No
Yes	13 (16.7)	9 (11.5)	19 (11.9)	14 (8.8)	16 (8.7)	18 (9.8)
No	7 (9.0)	49 (62.8)	6 (3.8)	120 (75.5)	15 (8.2)	134 (73.2)

Source: CSR Table 63

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

n(%): 該当被験者数（割合）

メタボリックシンドローム診断基準（NCEP ATP III）：以下の危険因子が 3 つ以上当てはまる場合

- 男性腹囲> 102 cm、女性腹囲> 88 cm
- TG ≥ 150 mg/dL
- 男性 HDL-コレステロール ＜40 mg/dL、女性 HDL-コレステロール ＜50 mg/dL
- 座位血圧≥ 130/85 mmHg
- 空腹時血糖値≥ 110 mg/dL

最終評価はベースライン後の最終又は治験薬投与終了 7 日後のスコアを用いた

2.7.6.79.5 まとめ

本治験において、双極 I 型障害に伴う躁病又は混合性エピソードを認める患者の治療における、プラセボと比較したアセナピンの有効性が､5 ~ 10 mg 1 日 2 回投与の可変用量(開始用量として 10 mg、その後任意に 5 mg まで減量）において実証された。アセナピンは、主要評価項目である Day 21 時点

の Y-MRS 合計スコアのベースラインからの変化量として評価した躁症状の軽快において、プラセボに比べて統計的に優れていた。

可変用量（5 ~ 10 mg BID）のアセナピンは、双極 I 型障害に伴う躁病又は混合性エピソードを認める被験者において、安全かつ忍容性が良好であった。

2.7.6.79.6 付録

表 2.7.6.79-35 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	プラセボ N=98	アセナピン5-10 mg BID N=185	オランザピン5-20 mg QD N=205
有害事象を発現した被験者数		55 (56.1)	140 (75.7)	136 (66.3)
心臓障害		0 (0.0)	6 (3.2)	2 (1.0)
	動悸	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
	狭心症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	心粗動	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	洞性不整脈	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	洞性徐脈	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	洞性頻脈	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	心室肥大	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
耳および迷路障害		1 (1.0)	3 (1.6)	2 (1.0)
	耳痛	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)
	耳介仮性嚢胞	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
眼障害		1 (1.0)	2 (1.1)	4 (2.0)
	調節障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	眼瞼痙攣	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	眼乾燥	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	眼刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	眼部腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	霧視	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
胃腸障害		23 (23.5)	53 (28.6)	43 (21.0)
	悪心	7 (7.1)	11 (5.9)	4 (2.0)
	嘔吐	2 (2.0)	10 (5.4)	4 (2.0)
	便秘	4 (4.1)	9 (4.9)	9 (4.4)
	消化不良	4 (4.1)	7 (3.8)	9 (4.4)
	口の感覚鈍麻	0 (0.0)	7 (3.8)	0 (0.0)
	歯痛	2 (2.0)	6 (3.2)	2 (1.0)
	口内乾燥	1 (1.0)	5 (2.7)	10 (4.9)
	放屁	1 (1.0)	4 (2.2)	0 (0.0)
	腹部不快感（胃不快感）	2 (2.0)	4 (2.2)	5 (2.4)
	下痢	2 (2.0)	3 (1.6)	7 (3.4)
	流涎過多	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)
	腹痛	1 (1.0)	2 (1.1)	3 (1.5)
	腹部不快感	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	胃炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	歯肉出血	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	血便排泄	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	口腔内不快感	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	直腸出血	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	舌腫脹	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	舌障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	下腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	おくび	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	舌炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	痔核	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	急性膵炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		8 (8.2)	12 (6.5)	23 (11.2)
	易刺激性	3 (3.1)	3 (1.6)	1 (0.5)
	疲労	3 (3.1)	2 (1.1)	7 (3.4)
	非心臓性胸痛	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.0)
	末梢性浮腫	0 (0.0)	2 (1.1)	3 (1.5)
	無力症	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
	胸部不快感	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	酩酊感	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	歩行障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	悪寒	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体温変動感	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.4)
	発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.5)
	血管穿刺部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	乾燥症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.79-35 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	プラセボ N=98	アセナピン5-10 mg BID N=185	オランザピン5-20 mg QD N=205
肝胆道系障害		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	胆石症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症		6 (6.1)	14 (7.6)	17 (8.3)
	鼻咽頭炎	2 (2.0)	3 (1.6)	7 (3.4)
	上気道感染	1 (1.0)	3 (1.6)	2 (1.0)
	咽頭炎	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)
	尿路感染	1 (1.0)	2 (1.1)	1 (0.5)
	気管支炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	蜂巣炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	眼感染	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	真菌感染	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	爪真菌症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	憩室炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	皮膚真菌感染	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	単純ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	慢性腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	歯感染	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症		4 (4.1)	10 (5.4)	4 (2.0)
	アルコール中毒	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
	挫傷	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
	関節損傷	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
	四肢損傷	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)
	偶発的過量投与	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	節足動物咬傷	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	転倒	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	靱帯捻挫	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	歯牙損傷	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	節足動物刺傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	第２度熱傷	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	引っかき傷	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	裂傷	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上肢骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
臨床検査		2 (2.0)	28 (15.1)	33 (16.1)
	体重増加	0 (0.0)	12 (6.5)	19 (9.3)
	角膜反射低下	0 (0.0)	5 (2.7)	1 (0.5)
	血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	3 (1.6)	1 (0.5)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (1.1)	3 (1.5)
	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 (1.1)	2 (1.0)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.0)	2 (1.1)	1 (0.5)
	血圧上昇	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)
	血中カルシウム増加	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	血中クロール減少	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	収縮期血圧	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
	心拍数増加	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	好中球数増加	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	総蛋白増加	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	体重減少	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	白血球数増加	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	血中インスリン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	血圧低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	血中甲状腺刺激ホルモン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	血中トリグリセリド増加	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	心電図ＱＲＳ群延長	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	心電図異常Ｔ波	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	高比重リポ蛋白減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	低比重リポ蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.79-35 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	プラセボ N=98	アセナピン5-10 mg BID N=185	オランザピン5-20 mg QD N=205
代謝および栄養障害		1 (1.0)	9 (4.9)	15 (7.3)
	食欲亢進	1 (1.0)	7 (3.8)	13 (6.3)
	２型糖尿病	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	高血糖	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	脂質異常症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害		8 (8.2)	24 (13.0)	20 (9.8)
	背部痛	3 (3.1)	7 (3.8)	4 (2.0)
	関節痛	1 (1.0)	6 (3.2)	2 (1.0)
	四肢痛	1 (1.0)	5 (2.7)	3 (1.5)
	筋肉痛	2 (2.0)	4 (2.2)	2 (1.0)
	筋固縮	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)
	筋緊張	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	筋力低下	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	頚部痛	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	筋骨格痛	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	足変形	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	斜頚	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	筋骨格系胸痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節硬直	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	筋肉疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.5)
	顎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	横紋筋融解症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	甲状腺の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
神経系障害		24 (24.5)	85 (45.9)	82 (40.0)
	頭痛	13 (13.3)	23 (12.4)	28 (13.7)
	傾眠	3 (3.1)	22 (11.9)	23 (11.2)
	浮動性めまい	2 (2.0)	19 (10.3)	13 (6.3)
	鎮静	3 (3.1)	16 (8.6)	29 (14.1)
	アカシジア	3 (3.1)	10 (5.4)	10 (4.9)
	味覚異常	1 (1.0)	8 (4.3)	0 (0.0)
	振戦	2 (2.0)	6 (3.2)	7 (3.4)
	よだれ	0 (0.0)	5 (2.7)	0 (0.0)
	運動緩慢	0 (0.0)	4 (2.2)	2 (1.0)
	過眠症	0 (0.0)	3 (1.6)	5 (2.4)
	仮面状顔貌	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)
	パーキンソニズム	0 (0.0)	3 (1.6)	1 (0.5)
	構語障害	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
	ジストニア	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)
	口の錯感覚	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
	遅発性ジスキネジア	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
	平衡障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	協調運動異常	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	注意力障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	ジスキネジア	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	感覚鈍麻	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	運動低下	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	思考散乱	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	嗜眠	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	意識消失	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	錯感覚	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
	精神運動亢進	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	下肢静止不能症候群	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	健忘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	失語症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	歯車様固縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	反射亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	片頭痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.79-35 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	プラセボ N=98	アセナピン5-10 mg BID N=185	オランザピン5-20 mg QD N=205
精神障害		25 (25.5)	43 (23.2)	37 (18.0)
	不眠症	6 (6.1)	13 (7.0)	20 (9.8)
	激越	6 (6.1)	10 (5.4)	10 (4.9)
	不安	3 (3.1)	10 (5.4)	3 (1.5)
	躁病	6 (6.1)	9 (4.9)	3 (1.5)
	うつ病	2 (2.0)	3 (1.6)	1 (0.5)
	双極性障害	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
	異常な夢	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
	双極１型障害	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	自殺既遂	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	誇大妄想	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	抑うつ症状	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	神経過敏	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	悪夢	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	パニック発作	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	妄想症	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	落ち着きのなさ	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
	感情障害	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	攻撃性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	抑うつ気分	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	錯覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	故意の自傷行為	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	リビドー亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	ニコチン依存	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	談話促迫	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	精神病性障害	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	睡眠障害	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	自殺念慮	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	自殺企図	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
腎および尿路障害		0 (0.0)	5 (2.7)	2 (1.0)
	頻尿	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)
	尿失禁	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
	排尿困難	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	尿意切迫	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	多尿	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	急性腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害		2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	月経困難症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	不正子宮出血	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	卵巣腫大	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	骨盤痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	陰部そう痒症	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		3 (3.1)	8 (4.3)	12 (5.9)
	咳嗽	1 (1.0)	2 (1.1)	2 (1.0)
	呼吸困難	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.0)
	喉頭痛	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.0)
	鼻閉	2 (2.0)	1 (0.5)	3 (1.5)
	気道うっ血	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	上気道うっ血	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	鼻出血	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	副鼻腔うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.5)
皮膚および皮下組織障害		7 (7.1)	10 (5.4)	12 (5.9)
	発疹	1 (1.0)	3 (1.6)	5 (2.4)
	冷汗	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	斑状出血	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	爪破損	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	光線過敏性反応	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	全身性そう痒症	2 (2.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	皮膚潰瘍	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	乾皮症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	多汗症	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	嵌入爪	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	そう痒症	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	紅斑性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.79-35 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	プラセボ N=98	アセナピン5-10 mg BID N=185	オランザピン5-20 mg QD N=205
社会環境		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	薬物乱用者	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血管障害		3 (3.1)	5 (2.7)	4 (2.0)
	高血圧	2 (2.0)	2 (1.1)	3 (1.5)
	潮紅	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	起立性低血圧	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	血管拡張	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	低血圧	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table11.7.1.2

MedDRA ver. 8.0（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、二重盲検投与期の初回投与日以降、以下のいずれかの期間までに発現した有害事象を対象とした

- 早期中止した被験者又は 9 週の延長試験に移行しなかった被験者：最終投与から 7 日後（重篤な有害事象は 30 日後）
- 9 週の延長試験に移行した被験者：延長試験の初回投与より前

表 2.7.6.79-36 程度別有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=98	アセナピン 5-10 mg BID N=185	オランザピン 5-20 mg QD N=205
有害事象発現被験者数（%）			55 (56.1)	140 (75.7)	136 (66.3)
心臓障害	動悸	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	狭心症	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心粗動	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 (0.5)	0 (0.0)
	洞性不整脈	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	洞性徐脈	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	洞性頻脈	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		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	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心室肥大	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	耳痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	耳介仮性嚢胞	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	耳鳴	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (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)
眼障害	調節障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼痙攣	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼乾燥	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼刺激	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼部腫脹	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		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 (1.0)	0 (0.0)	2 (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)
胃腸障害	悪心	軽度	5 (5.1)	6 (3.2)	1 (0.5)
		中等度	2 (2.0)	5 (2.7)	3 (1.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嘔吐	軽度	1 (1.0)	8 (4.3)	4 (2.0)
		中等度	1 (1.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	便秘	軽度	4 (4.1)	5 (2.7)	6 (2.9)
		中等度	0 (0.0)	4 (2.2)	3 (1.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	消化不良	軽度	3 (3.1)	7 (3.8)	7 (3.4)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口の感覚鈍麻	軽度	0 (0.0)	4 (2.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯痛	軽度	0 (0.0)	4 (2.2)	0 (0.0)
		中等度	2 (2.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

表 2.7.6.79-36 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=98	アセナピン 5-10 mg BID N=185	オランザピン 5-20 mg QD N=205
胃腸障害（続き）	口内乾燥	軽度	1 (1.0)	5 (2.7)	8 (3.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	放屁	軽度	1 (1.0)	3 (1.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹部不快感	軽度	1 (1.0)	4 (2.2)	2 (1.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (1.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下痢	軽度	0 (0.0)	3 (1.6)	6 (2.9)
		中等度	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	流涎過多	軽度	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹痛	軽度	1 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.5)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹部不快感	軽度	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		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	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯肉出血	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血便排泄	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔内不快感	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	直腸出血	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	舌腫脹	軽度	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	舌障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下腹部痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上腹部痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (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)
	おくび	軽度	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	舌炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (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)
	痔核	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔内潰瘍形成	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	急性膵炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.79-36 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=98	アセナピン 5-10 mg BID N=185	オランザピン 5-20 mg QD N=205
一般・全身障害および投与部位の状態	易刺激性	軽度	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	2 (2.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	疲労	軽度	2 (2.0)	2 (1.1)	5 (2.4)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	非心臓性胸痛	軽度	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	末梢性浮腫	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	無力症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胸部不快感	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	酩酊感	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 (0.5)	0 (0.0)
	歩行障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪寒	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体温変動感	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	疼痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.4)
		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	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血管穿刺部位反応	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	乾燥症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		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	胆石症	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	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	軽度	2 (2.0)	1 (0.5)	7 (3.4)
		中等度	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上気道感染	軽度	1 (1.0)	2 (1.1)	2 (1.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	咽頭炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿路感染	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	1 (1.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	気管支炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	蜂巣炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼感染	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	真菌感染	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.79-36 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=98	アセナピン 5-10 mg BID N=185	オランザピン 5-20 mg QD N=205
感染症および寄生虫症（続き）	胃腸炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	爪真菌症	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	憩室炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚真菌感染	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	単純ヘルペス	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	インフルエンザ	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	慢性腎盂腎炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		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)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯感染	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		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)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	アルコール中毒	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	挫傷	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節損傷	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	四肢損傷	軽度	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	偶発的過量投与	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	節足動物咬傷	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		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 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	靭帯捻挫	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯牙損傷	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	節足動物刺傷	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	第２度熱傷	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	引っかき傷	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	裂傷	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上肢骨折	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.79-36 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=98	アセナピン 5-10 mg BID N=185	オランザピン 5-20 mg QD N=205
臨床検査	体重増加	軽度	0 (0.0)	2 (1.1)	8 (3.9)
		中等度	0 (0.0)	10 (5.4)	9 (4.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	角膜反射低下	軽度	0 (0.0)	5 (2.7)	1 (0.5)
		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	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		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	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
		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	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	軽度	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血圧上昇	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	血中カルシウム増加	軽度	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中クロール減少	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	収縮期血圧	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心電図ＱＴ延長	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		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)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心拍数増加	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	好中球数増加	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	総蛋白増加	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体重減少	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球数増加	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		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)	2 (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)
	血中インスリン減少	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血圧低下	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中甲状腺刺激ホルモン増加	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		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 (1.0)	0 (0.0)	2 (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)
	心電図ＱＲＳ群延長	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.79-36 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=98	アセナピン 5-10 mg BID N=185	オランザピン 5-20 mg QD N=205
臨床検査（続き）	心電図異常Ｔ波	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝酵素上昇	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (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)
	高比重リポ蛋白減少	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低比重リポ蛋白増加	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	トランスアミナーゼ上昇	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	食欲亢進	軽度	0 (0.0)	2 (1.1)	7 (3.4)
		中等度	1 (1.0)	5 (2.7)	6 (2.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	２型糖尿病	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血糖	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脂質異常症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (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)
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	軽度	2 (2.0)	5 (2.7)	3 (1.5)
		中等度	1 (1.0)	2 (1.1)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節痛	軽度	1 (1.0)	5 (2.7)	2 (1.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	四肢痛	軽度	1 (1.0)	3 (1.6)	3 (1.5)
		中等度	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋肉痛	軽度	1 (1.0)	2 (1.1)	1 (0.5)
		中等度	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	筋固縮	軽度	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋緊張	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋力低下	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頚部痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	足変形	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	斜頚	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		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	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節硬直	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節腫脹	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.79-36 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=98	アセナピン 5-10 mg BID N=185	オランザピン 5-20 mg QD N=205
筋骨格系および結合組織障害（続き）	筋肉疲労	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋痙縮	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (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)
	筋骨格硬直	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	顎痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (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)
	横紋筋融解症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	甲状腺の良性新生物	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		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	6 (6.1)	15 (8.1)	15 (7.3)
		中等度	7 (7.1)	8 (4.3)	13 (6.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	傾眠	軽度	3 (3.1)	19 (10.3)	18 (8.8)
		中等度	0 (0.0)	3 (1.6)	4 (2.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	浮動性めまい	軽度	2 (2.0)	16 (8.6)	11 (5.4)
		中等度	0 (0.0)	3 (1.6)	2 (1.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鎮静	軽度	2 (2.0)	8 (4.3)	15 (7.3)
		中等度	1 (1.0)	8 (4.3)	13 (6.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	アカシジア	軽度	2 (2.0)	4 (2.2)	6 (2.9)
		中等度	1 (1.0)	4 (2.2)	3 (1.5)
		重度	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)
	味覚異常	軽度	1 (1.0)	5 (2.7)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	振戦	軽度	2 (2.0)	6 (3.2)	6 (2.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	よだれ	軽度	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	運動緩慢	軽度	0 (0.0)	4 (2.2)	2 (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)
	過眠症	軽度	0 (0.0)	2 (1.1)	4 (2.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	仮面状顔貌	軽度	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	パーキンソニズム	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	構語障害	軽度	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ジストニア	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口の錯感覚	軽度	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		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)	2 (1.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	平衡障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.79-36 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=98	アセナピン 5-10 mg BID N=185	オランザピン 5-20 mg QD N=205
神経系障害（続き）	協調運動異常	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注意力障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ジスキネジア	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感覚鈍麻	軽度	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		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	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	思考散乱	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嗜眠	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	意識消失	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	錯感覚	軽度	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	精神運動亢進	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下肢静止不能症候群	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	健忘	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	失語症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯車様固縮	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	反射亢進	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	片頭痛	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	不眠症	軽度	3 (3.1)	8 (4.3)	14 (6.8)
		中等度	3 (3.1)	5 (2.7)	6 (2.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	激越	軽度	3 (3.1)	6 (3.2)	3 (1.5)
		中等度	3 (3.1)	3 (1.6)	5 (2.4)
		重度	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
	不安	軽度	2 (2.0)	3 (1.6)	2 (1.0)
		中等度	1 (1.0)	5 (2.7)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
	躁病	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	2 (2.0)	5 (2.7)	2 (1.0)
		重度	4 (4.1)	3 (1.6)	1 (0.5)
	うつ病	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	2 (2.0)	3 (1.6)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	双極性障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	異常な夢	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.79-36 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=98	アセナピン 5-10 mg BID N=185	オランザピン 5-20 mg QD N=205
精神障害（続き）	双極 1 型障害	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 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	自殺既遂	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 (0.5)	0 (0.0)
	誇大妄想	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	抑うつ症状	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	神経過敏	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 (0.5)	0 (0.0)
	悪夢	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	パニック発作	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	妄想症	軽度	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		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	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感情障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	攻撃性	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	抑うつ気分	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	錯覚	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	故意の自傷行為	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		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)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ニコチン依存	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	談話促迫	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		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 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	睡眠障害	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	自殺念慮	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	自殺企図	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.79-36 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=98	アセナピン 5-10 mg BID N=185	オランザピン 5-20 mg QD N=205
腎および尿路障害	頻尿	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿失禁	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	排尿困難	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿意切迫	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	多尿	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	急性腎不全	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	月経困難症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不正子宮出血	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	卵巣腫大	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	骨盤痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	陰部そう痒症	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	軽度	1 (1.0)	2 (1.1)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	呼吸困難	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	喉頭痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻閉	軽度	2 (2.0)	1 (0.5)	3 (1.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	気道うっ血	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上気道うっ血	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻出血	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (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)
	副鼻腔うっ血	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	発疹	軽度	1 (1.0)	3 (1.6)	4 (2.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	冷汗	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	斑状出血	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.79-36 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=98	アセナピン 5-10 mg BID N=185	オランザピン 5-20 mg QD N=205
皮膚および皮下組織障害（続き）	爪破損	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	光線過敏性反応	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全身性そう痒症	軽度	2 (2.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚潰瘍	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	乾皮症	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	多汗症	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (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)
	嵌入爪	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		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 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	紅斑性皮疹	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	蕁麻疹	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
社会環境	薬物乱用者	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	高血圧	軽度	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		中等度	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	潮紅	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	起立性低血圧	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血管拡張	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低血圧	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table 11.7.1.3

MedDRA ver. 8.0（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）

同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、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 2.7.6.79-37 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ N=98	アセナピン5-10 mg BID N=185	オランザピン5-20 mg QD N=205
有害事象を発現した被験者数			55 (56.1)	140 (75.7)	136 (66.3)
心臓障害		Related	0 (0.0)	4 (2.2)	2 (1.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
	動悸	Related	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		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	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	心粗動	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	洞性不整脈	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	洞性徐脈	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	洞性頻脈	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頻脈	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心室肥大	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	3 (1.6)	2 (1.0)
	耳痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)
	耳介仮性嚢胞	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	耳鳴	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
眼障害		Related	1 (1.0)	2 (1.1)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.5)
	調節障害	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼痙攣	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼乾燥	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	眼刺激	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼部腫脹	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	霧視	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
胃腸障害		Related	9 (9.2)	33 (17.8)	21 (10.2)
		Not Related	14 (14.3)	20 (10.8)	22 (10.7)
	悪心	Related	4 (4.1)	8 (4.3)	2 (1.0)
		Not Related	3 (3.1)	3 (1.6)	2 (1.0)
	嘔吐	Related	0 (0.0)	7 (3.8)	2 (1.0)
		Not Related	2 (2.0)	3 (1.6)	2 (1.0)
	便秘	Related	0 (0.0)	3 (1.6)	4 (2.0)
		Not Related	4 (4.1)	6 (3.2)	5 (2.4)
	消化不良	Related	1 (1.0)	4 (2.2)	4 (2.0)
		Not Related	3 (3.1)	3 (1.6)	5 (2.4)

表 2.7.6.79-37 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ N=98	アセナピン5-10 mg BID N=185	オランザピン5-20 mg QD N=205
胃腸障害（続き）	口の感覚鈍麻	Related	0 (0.0)	7 (3.8)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯痛	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	2 (2.0)	5 (2.7)	2 (1.0)
	口内乾燥	Related	1 (1.0)	5 (2.7)	8 (3.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	放屁	Related	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
	腹部不快感（胃不快感）	Related	0 (0.0)	3 (1.6)	3 (1.5)
		Not Related	2 (2.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
	下痢	Related	1 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.5)
		Not Related	1 (1.0)	2 (1.1)	4 (2.0)
	流涎過多	Related	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	1 (1.0)	2 (1.1)	2 (1.0)
	腹部不快感	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	胃炎	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯肉出血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	血便排泄	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	口腔内不快感	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	直腸出血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	舌腫脹	Related	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	舌障害	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下腹部痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	上腹部痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	おくび	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	舌炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	痔核	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	口腔内潰瘍形成	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	急性膵炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		Related	3 (3.1)	7 (3.8)	9 (4.4)
		Not Related	5 (5.1)	5 (2.7)	14 (6.8)
	易刺激性	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	3 (3.1)	3 (1.6)	0 (0.0)
	疲労	Related	3 (3.1)	2 (1.1)	6 (2.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.79-37 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ N=98	アセナピン5-10 mg BID N=185	オランザピン5-20 mg QD N=205
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)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.0)
	末梢性浮腫	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
	無力症	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	胸部不快感	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	酩酊感	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歩行障害	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪寒	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体温変動感	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	疼痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.0)
	発熱	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.5)
	血管穿刺部位反応	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	乾燥症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
肝胆道系障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	胆石症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症		Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	6 (6.1)	13 (7.0)	17 (8.3)
	鼻咽頭炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (2.0)	3 (1.6)	7 (3.4)
	上気道感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	3 (1.6)	2 (1.0)
	咽頭炎	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	尿路感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	2 (1.1)	1 (0.5)
	気管支炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	蜂巣炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	眼感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	真菌感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	胃腸炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

表 2.7.6.79-37 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ N=98	アセナピン5-10 mg BID N=185	オランザピン5-20 mg QD N=205
感染症および寄生虫症（続き）	爪真菌症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	憩室炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	皮膚真菌感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	単純ヘルペス	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	インフルエンザ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	慢性腎盂腎炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	副鼻腔炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	歯感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ウイルス感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症		Related	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		Not Related	4 (4.1)	8 (4.3)	4 (2.0)
	アルコール中毒	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	挫傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
	関節損傷	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	四肢損傷	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	偶発的過量投与	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	節足動物咬傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	転倒	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	靱帯捻挫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	歯牙損傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	節足動物刺傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	第２度熱傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	引っかき傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	裂傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上肢骨折	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.79-37 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ N=98	アセナピン5-10 mg BID N=185	オランザピン5-20 mg QD N=205
臨床検査		Related	1 (1.0)	21 (11.4)	26 (12.7)
		Not Related	1 (1.0)	7 (3.8)	7 (3.4)
	体重増加	Related	0 (0.0)	11 (5.9)	19 (9.3)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	角膜反射低下	Related	0 (0.0)	5 (2.7)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中ブドウ糖増加	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.0)
	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)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.0)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)
	血圧上昇	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	血中カルシウム増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	血中クロール減少	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	収縮期血圧	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心電図ＱＴ延長	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		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	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
	心拍数増加	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	好中球数増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	総蛋白増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	体重減少	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球数増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	血中アルカリホスファターゼ増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	血中インスリン減少	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	血圧低下	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中甲状腺刺激ホルモン増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	血中トリグリセリド増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	心電図ＱＲＳ群延長	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	心電図異常Ｔ波	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝酵素上昇	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高比重リポ蛋白減少	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.79-37 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ N=98	アセナピン5-10 mg BID N=185	オランザピン5-20 mg QD N=205
臨床検査（続き）	低比重リポ蛋白増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	トランスアミナーゼ上昇	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害		Related	1 (1.0)	9 (4.9)	14 (6.8)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	食欲亢進	Related	1 (1.0)	7 (3.8)	12 (5.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	２型糖尿病	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血糖	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脂質異常症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
		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	0 (0.0)	12 (6.5)	6 (2.9)
		Not Related	8 (8.2)	12 (6.5)	14 (6.8)
	背部痛	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	3 (3.1)	6 (3.2)	4 (2.0)
	関節痛	Related	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	4 (2.2)	2 (1.0)
	四肢痛	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	4 (2.2)	3 (1.5)
	筋肉痛	Related	0 (0.0)	3 (1.6)	1 (0.5)
		Not Related	2 (2.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	筋固縮	Related	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋緊張	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋力低下	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頚部痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	筋骨格痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	足変形	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	斜頚	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格系胸痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節硬直	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節腫脹	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	筋肉疲労	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋痙縮	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	筋骨格硬直	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	顎痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	横紋筋融解症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.79-37 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ N=98	アセナピン5-10 mg BID N=185	オランザピン5-20 mg QD N=205
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	甲状腺の良性新生物	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
神経系障害		Related	13 (13.3)	70 (37.8)	73 (35.6)
		Not Related	11 (11.2)	15 (8.1)	9 (4.4)
	頭痛	Related	6 (6.1)	7 (3.8)	20 (9.8)
		Not Related	7 (7.1)	16 (8.6)	8 (3.9)
	傾眠	Related	2 (2.0)	20 (10.8)	22 (10.7)
		Not Related	1 (1.0)	2 (1.1)	1 (0.5)
	浮動性めまい	Related	2 (2.0)	16 (8.6)	13 (6.3)
		Not Related	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)
	鎮静	Related	3 (3.1)	15 (8.1)	29 (14.1)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	アカシジア	Related	3 (3.1)	8 (4.3)	8 (3.9)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.0)
	味覚異常	Related	1 (1.0)	8 (4.3)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	振戦	Related	1 (1.0)	6 (3.2)	6 (2.9)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	よだれ	Related	0 (0.0)	5 (2.7)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	運動緩慢	Related	0 (0.0)	4 (2.2)	2 (1.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	過眠症	Related	0 (0.0)	3 (1.6)	3 (1.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	仮面状顔貌	Related	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	パーキンソニズム	Related	0 (0.0)	3 (1.6)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	構語障害	Related	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ジストニア	Related	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口の錯感覚	Related	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	遅発性ジスキネジア	Related	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	平衡障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	協調運動異常	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注意力障害	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ジスキネジア	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感覚鈍麻	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	運動低下	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	思考散乱	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嗜眠	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.79-37 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ N=98	アセナピン5-10 mg BID N=185	オランザピン5-20 mg QD N=205
神経系障害（続き）	意識消失	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	錯感覚	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	精神運動亢進	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	下肢静止不能症候群	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	健忘	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	失語症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯車様固縮	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	反射亢進	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	片頭痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害		Related	8 (8.2)	16 (8.6)	11 (5.4)
		Not Related	17 (17.3)	27 (14.6)	26 (12.7)
	不眠症	Related	3 (3.1)	2 (1.1)	4 (2.0)
		Not Related	3 (3.1)	11 (5.9)	16 (7.8)
	激越	Related	0 (0.0)	3 (1.6)	3 (1.5)
		Not Related	6 (6.1)	7 (3.8)	7 (3.4)
	不安	Related	1 (1.0)	5 (2.7)	2 (1.0)
		Not Related	2 (2.0)	5 (2.7)	1 (0.5)
	躁病	Related	4 (4.1)	2 (1.1)	0 (0.0)
		Not Related	2 (2.0)	7 (3.8)	3 (1.5)
	うつ病	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	2 (2.0)	2 (1.1)	1 (0.5)
	双極性障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
	異常な夢	Related	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	双極１型障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	自殺既遂	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	誇大妄想	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	抑うつ症状	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	神経過敏	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪夢	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	パニック発作	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.79-37 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ N=98	アセナピン5-10 mg BID N=185	オランザピン5-20 mg QD N=205
精神障害（続き）	妄想症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	落ち着きのなさ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	感情障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	攻撃性	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	抑うつ気分	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	錯覚	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	故意の自傷行為	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	リビドー亢進	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ニコチン依存	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	談話促迫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	精神病性障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	睡眠障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	自殺念慮	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	自殺企図	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
腎および尿路障害		Related	0 (0.0)	3 (1.6)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)
	頻尿	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	尿失禁	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	排尿困難	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿意切迫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	多尿	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	急性腎不全	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	月経困難症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	不正子宮出血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	卵巣腫大	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	骨盤痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	陰部そう痒症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.79-37 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ N=98	アセナピン5-10 mg BID N=185	オランザピン5-20 mg QD N=205
呼吸器、胸郭および縦隔障害		Related	0 (0.0)	2 (1.1)	4 (2.0)
		Not Related	3 (3.1)	6 (3.2)	8 (3.9)
	咳嗽	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	1 (1.0)	2 (1.1)	1 (0.5)
	呼吸困難	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
	喉頭痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.0)
	鼻閉	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		Not Related	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	気道うっ血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	上気道うっ血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	鼻出血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	副鼻腔うっ血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
皮膚および皮下組織障害		Related	1 (1.0)	2 (1.1)	1 (0.5)
		Not Related	6 (6.1)	8 (4.3)	11 (5.4)
	発疹	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	2 (1.1)	5 (2.4)
	冷汗	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	斑状出血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	爪破損	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	光線過敏性反応	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	全身性そう痒症	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	皮膚潰瘍	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	乾皮症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	多汗症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	嵌入爪	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	そう痒症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	紅斑性皮疹	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	蕁麻疹	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
社会環境		Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	薬物乱用者	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.79-37 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ N=98	アセナピン5-10 mg BID N=185	オランザピン5-20 mg QD N=205
血管障害		Related	2 (2.0)	2 (1.1)	3 (1.5)
		Not Related	1 (1.0)	3 (1.6)	1 (0.5)
	高血圧	Related	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
		Not Related	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	潮紅	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	起立性低血圧	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血管拡張	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	低血圧	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table 11.7.1.4

MedDRA ver. 8.0（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた、（ ）内は下層語）

Related: 「関連あり」、「おそらく関連あり」又は「関連の可能性あり」、Not Related: 「関連なし」又は「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した被験者数を集計した

有害事象の集計は、二重盲検投与期の初回投与日以降、以下のいずれかの期間までに発現した有害事象を対象とした

- 早期中止した被験者又は 9 週の延長試験に移行しなかった被験者：最終投与から 7 日後（重篤な有害事象は 30 日後）
- 9 週の延長試験に移行した被験者：延長試験の初回投与より前

2.7.6.79.6.1 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（「双極性障害の悪化」を除く）の叙述を以下に示した。

自殺既遂（被験者識別番号 40111002）

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：	144.2 kg	
身長：	180.3 cm	
人種：	白人	

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン 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。　投与9日後 *　には退院してそれまで生活していた居住施設に戻った。被験者は退院前に、気分は良く帰宅するのがとても楽しみだと語り、自殺念慮、躁病以外の幻覚又は精神病的特徴を報告していなかった。治験責任医師の報告によると、退院日朝の診察で、症状がスクリーニング時より著明に改善し、被験者は非常に未来志向性であった。退院後、治験責任医師及び治験担当看護師は数回被験者に電話したが、返事がなかった。

報告によると、被験者は帰宅後に何度かガールフレンドと話しており（会話の詳細は不明）、橋から飛び降りると言ったため、彼女は直ちに警察に通報した。　投与11日後 *　に治験責任医師は、被験者が橋から飛び降りて自殺したと連絡を受けた（**自殺既遂**）。　投与11日後 *　午後、被験者の遺体が発見された。剖検報告書には、被験者は溺死したと記載されていた。その他の異常はみられなかった。血液と尿のスクリーニングの結果は陰性であった。

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
鎮静	同日 *	同日 *	中等度	なし	回復	おそらくあり
血糖増加	同日 *	同日 *	軽度	なし	回復	なし
皮膚潰瘍（手指）	同日 *	—	軽度	なし	未回復	なし
皮膚潰瘍（肘および膝）	同日 *	—	軽度	なし	未回復	なし
皮膚潰瘍（足）	同日 *	—	軽度	なし	未回復	なし
口内乾燥	投与1日後 *	—	軽度	なし	未回復	おそらくあり
鎮静	投与1日後 *	—	軽度	なし	未回復	おそらくあり
上気道感染	投与2日後 *	投与7日後 *	中等度	なし	回復	なし
頚部痛	投与2日後 *	—	軽度	なし	未回復	なし
流涎過多	投与2日後 *	—	軽度	なし	未回復	おそらくあり
蜂巣炎	投与3日後 *	—	軽度	なし	未回復	なし
爪真菌症	投与3日後 *	—	軽度	なし	未回復	なし
斑状出血	投与5日後 *	—	軽度	なし	未回復	なし
傾眠	投与7日後 *	—	軽度	なし	未回復	おそらくあり
上気道感染	投与8日後 *	—	軽度	なし	未回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、自殺既遂を治験薬と**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**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

アルコール中毒（被験者識別番号 41311001）

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：	男性	
体重：	92.0 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。 投与16日後 * に被験者は入院した。酒宴で飲酒し（ウォッカ 120 mL）、その結果失神した（本人の報告）。病院の救急部に運ばれ、物質の過量摂取（**アルコール中毒**）と診断されて胃洗浄が行われた。アルコール以外の物質を過量摂取したかは、そのための血液検査が実施されなかったため不明である。被験者は、自分がアルコールに強くないことを知っていたが、この程度の量で実際に影響があるとは認識していなかった。治験責任医師の報告によると、被験者は 120 mL を摂取したが量について確信がないと語った。治験責任医師は、自殺企図ではないと確認した。治験薬の投与は中止され、被験者は治験から脱落した。被験者は回復し、 投与17日後 * に退院した。

その他の有害事象

報告なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、アルコール中毒を治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。
社内評価では、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。

2.7.6.80 A7501005 試験【5.3.5.4-17】

治験の表題	A Phase III, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Sublingual Asenapine vs. Olanzapine and Placebo in In-Patients with an Acute Manic Episode
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 57 名
実施医療機関	[redacted] を含む全 57 施設（割付被験者の登録は 55 施設） 実施国：ブルガリア、インド、韓国、マレーシア、フィリピン、ルーマニア、ロシア、トルコ、ウクライナ、米国
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

双極 I 型障害に伴う躁病又は混合性エピソードを認める患者の治療における、アセナピン投与時の Young-Mania Rating Scale（Y-MRS）の変化をプラセボと比較する。

副次目的

アセナピンの治療効果を以下の項目を用いて、プラセボと比較する。

- 双極性障害に関する臨床全般印象尺度（Clinical Global Impressions Scale for use in Bipolar Disorder; CGI-BP）
- モントゴメリー／アスベルグうつ病評価尺度（Montogomery-Asberg Depression Rating Scale; MADRS）
- 陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS）
- Readiness for Discharge Questionnaire (RDQ)
- Short Form-36 Version 2.0^{TM}（SF-36v2）
- 薬物治療満足度質問票（Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; TSQM）
- 認知症状（コンピュータ化認知機能評価バッテリーで評価）
- 安全性及び忍容性

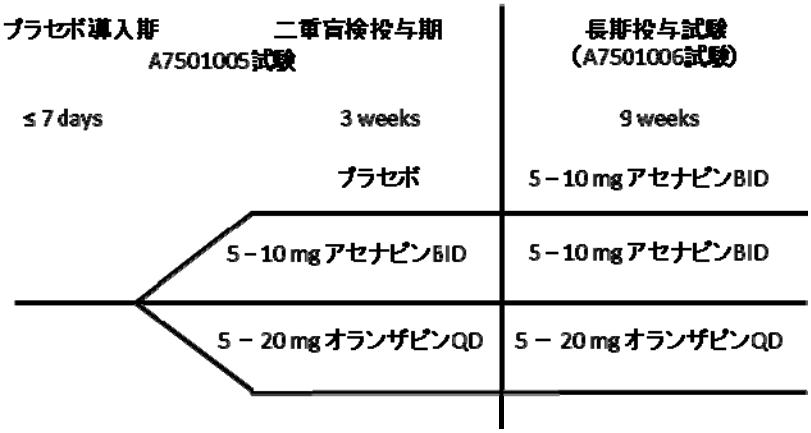
治験方法

本治験は、無作為化、二重盲検、可変用量、プラセボ及びオランザピン対照、多施設共同試験であった。躁病又は混合性エピソードを認める患者を対象とし、7 日間の単盲検プラセボ導入期、ベースライン及び二重盲検投与期で構成した。

ベースラインでは被験者を無作為に各投与群に割り付け、プラセボ、アセナピン 10 mg を 1 日 2 回、オランザピン 15 mg を 1 日 1 回投与した。二重盲検投与期は Day 1 に開始した。被験者は 2:2:1 の割合で以下の治療に割り付けた。

・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）
・プラセボ投与（プラセボ群）

単盲検プラセボ導入期（7 日間）は被験者を入院させ、残りの治験期間は外来で治験を継続した。治験を完了した被験者には、延長投与試験（A7501006 試験）に参加する選択肢を提示した。A7501006 試験では、プラセボ群ではアセナピン 5-10 mg 1 日 2 回投与に変更し、更に 9 週間、治験薬の投与を継続した。



Day 1 にアセナピン 10 mg とオランザピン 15 mg 又はプラセボを投与した。Day 2-Day 21 の期間は、割り付けた被験薬とオランザピン又はプラセボを投与した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時

・480 名（プラセボ群 96 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 192 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 192 名）

解析時

・同意取得：654 名
・二重盲検投与期割付：489 名
・All-subjects-treated group（AST 集団）：488 名（プラセボ群 104 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 194 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 190 名）
・Intent-to-treat group（ITT 集団）：480 名（プラセボ群 103 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 189 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 188 名）

被験者数の設定根拠

最終評価時点の Y-MRS 合計スコアのベースライン時からの変化量について、アセナピン 5-10 mg BID 群とプラセボ群の差を 5 点と仮定した。その際、有意水準 5%（両側検定）、検出力 95%、標準偏差 11 点でプラセボ群に対して、2 群 t 検定でアセナピン 5-10 mg BID 群での優越性を考慮したうえで検証するため、ITT 集団として 480 名、2:2:1（アセナピン 5-10 mg BID 群 192 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 192 名、プラセボ群 96 名）の割付を設定した。

対象及び主要な選択・除外基準

選択基準

・主病名が双極 I 型障害
・現在の躁病エピソード（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 296.4x）又は混合性エピソード（DSM-IV 296.6x）が認められた

・過去に中等度から重度の気分エピソード（精神病性の特徴（躁病又は混合性）の有無を問わない）が 1 回以上記録されている
・18 歳以上の男女
・Y-MRS がスクリーニング時及びベースライン時に 20 点以上
・スクリーニング来院前 3 ヶ月以内に双極 I 型の躁病又は混合性エピソードが発現した

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

Generic name	Org code/ Trade name	Supplier	Dosage form	Strength	Batch number	Modification
アセナピン プラセボ		Organon USA Inc.	fast-dissolving tablets	0 mg	[redacted]	
オランザピン プラセボ		[redacted]	film-coated tablets	0 mg (blinded to [redacted] 5 mg)	[redacted]	
				0 mg (blinded to [redacted] 5 mg)	[redacted]	
				0 mg (blinded to [redacted] 10 mg)	[redacted]	
				0 mg (blinded to [redacted] 10 mg)	[redacted]	
アセナピン	Org5222	Organon USA Inc.	fast-dissolving tablets	5 mg	[redacted]	
				10 mg	[redacted]	

Generic name	Org code/ Trade name	Supplier	Dosage form	Strength	Batch number	Modification
オランザピン	Olanzapine	[redacted] (marketed product manufactured by Eli Lilly and Company)	film-coated tablets	5 mg [redacted] [a)]	[redacted]	film-coated
				5 mg [redacted] [b)]	[redacted]	
				10 mg [redacted] [a)]	[redacted]	
				10 mg [redacted] [b)]	[redacted]	

Source: CSR Table 2

a) [redacted]、[redacted]及び[redacted]を除き、オランザピン 5 mg 及び 10 mg の錠剤は [redacted]流通品を用いた

b) [redacted]、[redacted]及び[redacted]では、オランザピン 5 mg 及び 10 mg の錠剤は [redacted]（[redacted]）流通品を用いた

Treatment	Dose	approximately 8 AM	approximately 8 PM	Duration
Single-blind プラセボ	NA	2 オランザピンプラセボ 5 mg 1 オランザピンプラセボ 10 mg	--	Up to 7 days for run- in
アセナピン 5-10 mg BID	5 mg BID [a)]	1 アセナピン 5 mg 2 オランザピンプラセボ 5 mg 1 オランザピンプラセボ 10 mg	1 アセナピン 5 mg	3 weeks (21 days)
	10 mg BID	1 アセナピン 10 mg 2 オランザピンプラセボ 5 mg 1 オランザピンプラセボ 10 mg	1 アセナピン 10 mg	3 weeks (21 days)
オランザピン 5-20 mg QD	5 mg QD [b)]	1 アセナピンプラセボ 1 オランザピン 5 mg 1 オランザピンプラセボ 5 mg 1 オランザピンプラセボ 10 mg	1 アセナピンプラセボ	3 weeks (21 days)
	10 mg QD [b)]	1 アセナピンプラセボ 1 オランザピン 10 mg 2 オランザピンプラセボ 5 mg	1 アセナピンプラセボ	3 weeks (21 days)
	15 mg QD	1 アセナピンプラセボ 1 オランザピン 5 mg 1 オランザピン 10 mg 1 オランザピンプラセボ 5 mg	1 アセナピンプラセボ	3 weeks (21 days)
	20 mg QD [b)]	1 アセナピンプラセボ 2 オランザピン 5 mg 1 オランザピンプラセボ 10 mg	1 アセナピンプラセボ	3 weeks (21 days)
プラセボ	NA	1 アセナピンプラセボ 2 オランザピンプラセボ 5 mg 1 オランザピンプラセボ 10 mg	1 アセナピンプラセボ	3 weeks (21 days)

Source: CSR Table 3

NA: not applicable、BID: twice per day、QD: once daily

a) Day 1 = 10 mg BID

b) Day 1 = 15 mg QD

治療期間

二重盲検投与期：21 日間

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

「被験薬、用量及び投与方法、製造番号」に記載した

評価基準

有効性

- Y-MRS による躁症状の評価（スクリーニング時及び Day 1、2、4、7、14 及び 21／最終評価時）
- CGI-BP による急性期エピソードの治療又は長期疾患予防における双極性障害の躁病、抗うつ及び全体的症状の重症度、試験前からの変化の評価（Day 1、2、4、7、14 及び 21／最終評価時）
- PANSS による精神病又は統合失調症の症状の評価（Day 1、7 及び 21／最終評価時）
- MADRS による抑うつ症状の重症度評価（Day 1、7 及び 21／最終評価時）
- RDQ による退院準備の評価（Day 1、2、4、7 で評価。入院患者のみで Day 14 と Day 21／最終評価時）
- 自殺念慮に関する評価尺度（InterSePT Scale for Suicidal Thinking; ISST-Modified）による自殺傾向の評価（Day 1）
- CogState 神経認知テストによる認知症状の評価（スクリーニング時、Day 1、7、14 及び 21／最終評価時）

薬物動態

- 薬物動態学的試験用の検体採取を米国とカナダの特定実施医療機関で実施した
- 静脈血検体を Day 1 の朝投与前と、Day 7 の投与前並びに投与 1～3 時間後、4～6 時間後、及び 8～12 時間後に採取した
- 投与前検体は Day 14 と Day 21 にも採取した

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（治験期間を通して評価）
- 臨床検査値解析（スクリーニング時及び Day 1、Day 21）
- 身体学的検査（スクリーニング時及び治験終了時）
- バイタルサイン（座位血圧、心拍数、呼吸数を含む。スクリーニング時と Day 1、2、4、7、14、21 で評価）
- 身体測定（腹囲、体重、Body Mass Index (BMI) スクリーニング時、Day 21／最終評価時）
- 錐体外路症状を Simpson-Angus Rating Scale（SARS）、Barnes アカシジア評価尺度（Barnes Akathisia Rating Scale; BARS）、異常不随意運動評価尺度（Abnormal Involuntary Movement Scale; AIMS）を用いて評価（スクリーニング時、Day 1、7、21／最終評価時）

ヘルスアウトカム

- SF-36v2 による 8 つの健康概念の評価（質問票：Day 1 及び Day 21／最終評価時）
- TSQM による服用中の薬物に対する患者満足度の評価（Day 21／最終評価時）

統計手法

有効性

有効性の主要評価項目は Y-MRS であった。有効性の主要評価項目は、Day 21 における Y-MRS 合計スコアのベースラインからの変化量であり、ベースラインのスコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）で解析した。投与群間の比較は、モデルベースの最小二乗平均の差を用いた。躁病での有効性を支持する副次解析には以下を用いた。

- Y-MRS 合計スコアのベースラインからの変化量（全測定時点）

- Y-MRS レスポンダー数（定義：Y-MRS スコアがベースラインからいずれかの来院までに50%低下した被験者）
- Y-MRS 寛解者数（定義：いずれかの来院で Y-MRS 合計スコアが 12 以下であった被験者）
- CGI-BP による躁病の重症度のベースラインからの変化量
- CGI-BP による躁病状態のベースラインからの変化量

加えて、うつ症状評価項目、全体的双極状態の評価項目、精神病症状の評価項目、認知症状の評価項目に関する副次解析を実施した。

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ついて治験責任医師の医師記載名を、Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities（MedDRA ver. 8.1/9.0）基本語に読み替えた。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、集計表から記述的に要約し解析した。臨床検査値の顕著な異常及び臨床的に重要な変化の定義には、あらかじめ規定した基準を用い、臨床検査室が臨床検査値評価のための基準範囲を提供した。治験期間中に、臨床検査値の臨床的に重要な変化を認めた被験者の割合、並びに臨床検査値が基準範囲を超えた、又は下回った被験者の割合を、投与群別に要約した。臨床検査値のベースライン値、最終評価値、及びベースラインからの変化を投与群別に要約するために、記述統計量を用いた。身体学的検査所見の悪化、及びバイタルサイン（起立性変化を含む）、体重、BMI、腹囲の臨床的に重要と思われる変化を投与群別に要約し、記述的に解析した。米国コレステロール教育プログラムの成人治療委員会 III（National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III; NCEP ATP III）によるメタボリックシンドロームの診断基準を満たした被験者数及びその割合を投与群別に要約した。錐体外路症状（AIMS、BARS、SARS）のデータを投与群別に表形式で示し、記述統計量を用いて要約した。

ヘルスアウトカム

ヘルスアウトカムに関する副次解析を以下の評価項目について実施した。SF-36v2（acute 版）の各ドメイン及びサブスケールスコアのベースラインからの変化量と TSQM の各ドメインスコア。SF-36v2 については全ての来院について記述統計量を示した。TSQM については、ANCOVA を用いて素点を解析した。

要約-結論：

2.7.6.80.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.80-1に示した。

同意した 654 名をスクリーニングし、選択基準を満たした 489 名を 3 群（プラセボ群 104 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 194 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 191 名）に無作為に割り付けた。二重盲検投与期を完了した被験者は、プラセボ群 64 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 122 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 152 名であった。

最も多かった中止理由は、アセナピン 5-10 mg BID 群及びオランザピン 5-20 mg QD 群で「同意撤回」であり、それぞれ 28 名、16 名であった。また、プラセボ群では「効果不十分」が最も多く、17 名であった。

表 2.7.6.80-1 被験者の内訳

Subject Disposition	プラセボ		アセナピン 5-10 mg BID		オランザピン 5-20 mg QD		合計	
同意取得被験者数 [a)]	―		―		―		654	
スクリーニング中止被験者数 [b)]	―		―		―		165	
適格性基準を満たさず	―		―		―		93	
有害事象	―		―		―		2	
同意撤回	―		―		―		68	
追跡不能	―		―		―		2	
その他	―		―		―		0	
割付被験者 [c)]	104		194		191		489	
AST 集団 [d)]	104		194		190		488	
ITT 集団 [e)]	103		189		188		480	
二重盲検投与期中止、n (%) [f)]	40	(38.5)	72	(37.1)	39	(20.4)	151	(30.9)
有害事象／重篤な有害事象	7	(6.7)	20	(10.3)	8	(4.2)	35	(7.2)
対象疾患による有害事象／重篤な有害事象	5	(4.8)	11	(5.7)	2	(1.0)	18	(3.7)
効果不十分	17	(16.3)	16	(8.2)	11	(5.8)	44	(9.0)
同意撤回	13	(12.5)	28	(14.4)	16	(8.4)	57	(11.7)
追跡不能	2	(1.9)	5	(2.6)	2	(1.0)	9	(1.8)
その他 [f)]	1	(1.0)	3	(1.5)	2	(1.0)	6	(1.2)
二重盲検投与期完了、n (%)	64	(61.5)	122	(62.9)	152	(79.6)	338	(69.1)

Source: CSR Table 5

n (%): 該当被験者数（割合）

a) スクリーニング実施者

b) スクリーニング時に中止し、二重盲検投与に割付されなかった被験者

c) 二重盲検投与期の割付被験者

d) 割付被験者のうち、二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服薬した被験者

e) 割付被験者のうち、二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服薬し、ベースライン時以降に Y-MRS の評価を 1 回以上実施した被験者。ただし、他のアセナピン臨床試験に参加した被験者は除く

f) 治験責任医師が eCRF の end-of-treatment ページに記載した中止理由による

過去に他のアセナピン臨床試験（A7501004 試験）に参加した又は複数回本治験に参加した被験者は、7 名であった。その内訳を表 2.7.6.80-2に示した。これらの被験者の安全性データは、全て安全性評価に含めた。他のアセナピン臨床試験（A7501004 試験）に参加した被験者は、有効性解析である ITT 集団から除外した。複数回本治験に参加した被験者は、初回の登録のみ ITT 集団として採用した。データの採用は、本治験のデータロック前に決定した。

表 2.7.6.80-2 複数回本試験に参加した、又は過去に他のアセナピン臨床試験（A7501004 試験）に参加したことがある被験者の一覧

Subject	Subject Numbers in Trial A7501005				Dates of participation in Trial A7501004	Subject Number and dates of participation in Trial A7501004
	Not Randomized	プラセボ	アセナピン 5-10 mg BID	オランザピン 5-20 mg QD		
1	－	－	－	50011005	[redacted], 20[redacted] (randomization)	40241007 [redacted], 20[redacted] (completion)
2	50051002, 50231007, 50021019, 50071011, 50301021 (screen fails)	50071011	－	－	[redacted], 20[redacted] (randomization)	40061001, 40161006 (screen fails)

Source: CSR Table 6
被験者識別番号 50011005 及び 50071011 は AST 集団には含むが、ITT 集団からは除外した

治験実施計画書からの逸脱には、以下のものがあった。

・選択除外・基準の抵触
・プラセボ導入期の期間が 7 日間以上
・併用禁止薬、併用禁止療法による治療
・二重盲検投与期にベンゾジアゼピン系薬の服用
・二重盲検投与期にゾルピデムの服用

2.7.6.80.1.1 治験期間中の被験者の盲検解除

二重盲検投与期に盲検解除した被験者は 2 名（プラセボ群：被験者番号 51141002、オランザピン 5-20 mg QD 群：被験者識別番号 51121003）であった。いずれの被験者も、Drug Safety Surveillance Department により盲検が解除されたが、治験担当チーム及び治験責任医師には盲検は維持された。

2.7.6.80.2 人口統計学的特性

無作為割付された後、二重盲検投与期に 1 回でも治験薬を投与した AST 集団 488 名の人口統計学的特性を表 2.7.6.80-3に示した。性別は、オランザピン 5-20 mg QD 群及びアセナピン 5-10 mg BID 群で男性の割合がプラセボ群よりも高く（プラセボ群：50.0%、アセナピン 5-10 mg BID 群：58.8%、オランザピン 5-20 mg QD 群：60.0%）、その他の項目では 3 投与群の間に差は見られなかった。

原疾患の病態を表 2.7.6.80-4に示した。投与群間の双極性障害の病態背景に大きな差は見られなかった。

表 2.7.6.80-3 人口統計学的特性（AST 集団）

	プラセボ (N = 104)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 194)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 190)		合計 (N = 488)	
Sex, n (%)	104		194		190		488	
Male	52	(50.0)	114	(58.8)	114	(60.0)	280	(57.4)
Female	52	(50.0)	80	(41.2)	76	(40.0)	208	(42.6)
Premenarchal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(0.5)
Premenopausal	39	(75.0)	59	(73.8)	52	(68.4)	150	(72.1)
Postmenopausal	13	(25.0)	21	(26.3)	23	(30.3)	57	(27.4)
Race, n (%)	104		194		190		488	
Caucasian	59	(56.7)	122	(62.9)	114	(60.0)	295	(60.5)
Black	19	(18.3)	31	(16.0)	31	(16.3)	81	(16.6)
Asian	19	(18.3)	35	(18.0)	34	(17.9)	88	(18.0)
Other	7	(6.7)	6	(3.1)	11	(5.8)	24	(4.9)
Age category, n (%)	104		194		190		488	
<18 years	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
18-64 years	103	(99.0)	193	(99.5)	186	(97.9)	482	(98.8)
≥65 years	1	(1.0)	1	(0.5)	4	(2.1)	6	(1.2)
Age, years	104		194		190		488	
Mean (SD)	39.4	(11.99)	38.7	(11.88)	40.1	(11.30)	39.4	(11.67)
Median	41.5		40.0		40.0		40.0	
Range	18, 66		18, 68		19,67		18,68	
Weight, kg	104		194		190		488	
Mean (SD)	78.2	(19.17)	77.7	(19.11)	79.7	(19.88)	78.6	(19.41)
Median	77.1		75.5		79.2		77.1	
Range	43, 181		41, 146		33,145		33,181	
BMI, kg/m^2	104		194		190		488	
Mean (SD)	27.1	(6.19)	26.6	(5.27)	27.3	(5.91)	27.0	(5.73)
Median	26.3		26.0		26.5		26.3	
Range	17, 56		17,44		15,51		15,56	
Handedness, n (%)	104		194		190		488	
Left	11	(10.6)	11	(5.7)	12	(6.3)	34	(7.0)
Right	93	(89.4)	183	(94.3)	178	(93.7)	454	(93.0)
Current marital status, n (%)	104		194		190		488	
Married	21	(20.2)	48	(24.7)	51	(26.8)	120	(24.6)
Widowed	2	(1.9)	3	(1.5)	7	(3.7)	12	(2.5)
Divorced	23	(22.1)	42	(21.6)	49	(25.8)	114	(23.4)
Separated	7	(6.7)	11	(5.7)	15	(7.9)	33	(6.8)
Never married	51	(49.0)	90	(46.4)	68	(35.8)	209	(42.8)
Education, n (%)	104		193		190		487	
Elementary school (up to 8 years)	9	(8.7)	32	(16.6)	24	(12.6)	65	(13.3)
High school/secondary school (up to 12 years)	59	(56.7)	95	(49.2)	97	(51.1)	251	(51.5)
University or higher (13 or higher)	36	(34.6)	66	(34.2)	69	(36.3)	171	(35.1)
Family history of coronary artery disease, n (%)	104		194		190		488	
Yes	22	(21.2)	44	(22.7)	40	(21.1)	106	(21.7)
No	67	(64.4)	123	(63.4)	123	(64.7)	313	(64.1)
Unknown	15	(14.4)	27	(13.9)	27	(14.2)	69	(14.1)
Family history of diabetes, n (%)	104		194		190		488	
Yes	33	(31.7)	60	(30.9)	44	(23.2)	137	(28.1)
No	61	(58.7)	116	(59.8)	125	(65.8)	302	(61.9)
Unknown	10	(9.6)	18	(9.3)	21	(11.1)	49	(10.0)

Source: CSR Table 12

n (%): 該当被験者数（割合）

初経前／閉経前／閉経後の被験者の割合の分母は、各投与群の女性被験者数

表 2.7.6.80-4 原疾患の病態（AST 集団）

Psychiatric diagnosis	プラセボ (N = 104)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 194)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 190)		合計 (N = 488)	
Principal diagnosis								
Bipolar diagnosis	104	(100.0)	194	(100.0)	190	(100.0)	488	(100.0)
Manic (DSM-IV 296.4x)	69	(66.3)	139	(71.6)	130	(68.4)	338	(69.3)
Mixed (DSM-IV 296.6x)	35	(33.7)	55	(28.4)	60	(31.6)	150	(30.7)
Other Axis I or Axis II								
No current disorder	100	(96.2)	188	(96.9)	184	(96.8)	472	(96.7)
Any current disorder	4	(3.8)	6	(3.1)	6	(3.2)	16	(3.3)
Anxiety	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Anxiety disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Attention deficit/hyperactivity disorder	0	(0.0)	2	(1.0)	1	(0.5)	3	(0.6)
Mental impairment	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Nicotine dependence	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Obsessive-compulsive disorder	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.4)
Oppositional defiant disorder	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Panic disorder	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.4)
Panic disorder with agoraphobia	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Panic disorder without agoraphobia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
Post-traumatic stress disorder	2	(1.9)	2	(1.0)	0	(0.0)	4	(0.8)
Social phobia	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

Source: CSR Table 13
n (%): 該当被験者数（割合）
DSM-IV: 精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版
eCRF で「continuing」にチェックされた診断

物質の使用及び喫煙歴を表 2.7.6.80-5に示した。物質の使用及び喫煙歴は、3 群間に差は見られなかった。

生活状態／就労／逮捕歴を表 2.7.6.80-6に示した。生活状態／就労／逮捕歴は、3 群間に差は見られなかった。

治験薬の治療期間を表 2.7.6.80-7に示した。治験薬の曝露を表 2.7.6.80-8に示した。全投与群のほとんどの被験者で、服薬率は 75～125%の範囲であった。

表 2.7.6.80-5 物質の使用及び喫煙歴（AST 集団）

	プラセボ (N = 104)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 194)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 190)		合計 (N = 488)	
	Past 6 Months (N = 104)	Past 1 Month (N = 104)	Past 6 Months (N = 194)	Past 1 Month (N = 194)	Past 6 Months (N = 190)	Past 1 Month (N = 190)	Past 6 Months (N = 488)	Past 1 Month (N = 488)
Sedatives								
None	87 (83.7)	93 (89.4)	171 (88.1)	174 (89.7)	168 (88.4)	173 (91.1)	426 (87.3)	440 (90.2)
1 to 5 times	11 (10.6)	9 (8.7)	15 (7.7)	14 (7.2)	11 (5.8)	11 (5.8)	37 (7.6)	34 (7.0)
6 to 20 times	2 (1.9)	2 (1.9)	5 (2.6)	6 (3.1)	5 (2.6)	4 (2.1)	12 (2.5)	12 (2.5)
>20 times	4 (3.8)	0 (0.0)	3 (1.5)	0 (0.0)	6 (3.2)	2 (1.1)	13 (2.7)	2 (0.4)
Stimulants								
None	96 (92.3)	103 (99.0)	179 (92.3)	188 (96.9)	170 (89.5)	182 (95.8)	445 (91.2)	473 (96.9)
1 to 5 times	7 (6.7)	1 (1.0)	13 (6.7)	6 (3.1)	18 (9.5)	8 (4.2)	38 (7.8)	15 (3.1)
6 to 20 times	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	4 (0.8)	0 (0.0)
>20 times	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Marijuana								
None	92 (88.5)	97 (93.3)	160 (82.5)	165 (85.1)	166 (87.4)	173 (91.1)	418 (85.7)	435 (89.1)
1 to 5 times	10 (9.6)	7 (6.7)	24 (12.4)	22 (11.3)	19 (10.0)	15 (7.9)	53 (10.9)	44 (9.0)
6 to 20 times	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)	5 (2.6)	3 (1.6)	1 (0.5)	7 (1.4)	6 (1.2)
>20 times	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (4.1)	2 (1.0)	2 (1.1)	1 (0.5)	10 (2.0)	3 (0.6)
Other								
None	104 (100.0)	104 (100.0)	192 (99.0)	193 (99.5)	187 [a] (98.9)	189 (99.5)	483 (99.2)	486 (99.6)
1 to 5 times	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
6 to 20 times	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
>20 times	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.4)	2 (0.4)
Smoking, daily use								
None	38 (36.5)	38 (36.5)	61 (31.4)	62 (32.0)	66 (34.7)	70 (36.8)	165 (33.8)	170 (34.8)
<1 pack per day	41 (41.3)	43 (41.3)	91 (46.9)	90 (46.4)	80 (42.1)	78 (41.1)	214 (43.9)	211 (43.2)
1 to 2 packs per day	22 (21.2)	22 (21.2)	39 (20.1)	40 (20.6)	42 (22.1)	40 (21.1)	103 (21.1)	102 (20.9)
>2 packs per day	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (1.5)	2 (1.0)	2 (1.1)	2 (1.1)	6 (1.2)	5 (1.0)
Alcohol use, drinks per week								
None	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<1	83 (79.8)	85 (81.7)	158 (81.4)	164 (84.5)	156 (82.1)	159 (83.7)	397 (81.4)	408 (83.6)
1-6	13 (12.5)	1 (13.5)	25 (12.9)	24 (12.4)	27 (14.2)	27 (14.2)	65 (13.3)	65 (13.3)
7-12	4 (3.8)	3 (2.9)	10 (5.2)	4 (2.1)	4 (2.1)	1 (0.5)	18 (3.7)	8 (1.6)
13-34	3 (2.9)	2 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.1)	2 (1.1)	5 (1.0)	5 (1.0)
25+	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.6)	2 (0.4)

Source: CSR Table 14

n (%): 該当被験者数（割合）

a) 「Other」で「Past 6 Months」の質問に回答したオランザピン 5-20 mg QD 群の分母は、189 名

表 2.7.6.80-6 生活状態／就労／逮捕歴（AST 集団）

	プラセボ (N = 104)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 194)	オランザピン 5-20 mg QD (N = 190)	合計 (N = 488)
Current living situation				
Baseline, n	104	192	188	484
Spouse or significant other	26 (25.0)	57 (29.7)	59 (31.4)	142 (29.3)
Other family member or roommate	45 (43.3)	81 (42.2)	64 (34.0)	190 (39.3)
Alone	8 (7.7)	25 (13.0)	23 (12.2)	56 (11.6)
Residential treatment center	16 (15.4)	14 (7.3)	26 (13.8)	56 (11.6)
Institution	4 (3.8)	6 (3.1)	12 (6.4)	22 (4.5)
Homeless	5 (4.8)	9 (4.7)	4 (2.1)	18 (3.7)
Level of independence				
Baseline, n	104	192	188	484
Functions independently	73 (70.2)	134 (69.8)	134 (71.3)	341 (70.5)
Functions independently some of the time	25 (24.0)	53 (27.6)	46 (24.5)	124 (25.6)
Not able to function independently	6 (5.8)	5 (2.6)	8 (4.3)	19 (3.9)
Employment status				
Baseline (and prior 6 months), n	104	191	187	482
Full-time continuous	13 (12.5)	15 (7.9)	16 (8.6)	44 (9.1)
Full-time intermittent	3 (2.9)	15 (7.9)	12 (6.4)	30 (6.2)
Part-time continuous	0 (0.0)	4 (2.1)	1 (0.5)	5 (1.0)
Part-time intermittent	9 (8.7)	13 (6.8)	13 (7.0)	35 (7.3)
Never employed	15 (14.4)	28 (14.7)	26 (13.9)	69 (14.3)
Not currently but has in past	64 (61.5)	116 (60.7)	119 (63.6)	299 (62.0)
Retired	3 (4.7)	7 (6.0)	3 (2.5)	13 (4.3)
Student	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
Volunteer	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.0)
Housewife/househusband	1 (1.6)	4 (3.4)	2 (1.7)	7 (2.3)
Unemployed	17 (26.6)	31 (26.7)	27 (22.7)	75 (25.1)
Disabled	41 (64.1)	69 (59.5)	79 (66.4)	189 (63.2)
Other	2 (3.1)	3 (2.6)	6 (5.0)	11 (3.7)
Arrests prior to baseline, n	104	192	188	484
None	59 (56.7)	109 (56.8)	119 (63.3)	287 (59.3)
1-3	30 (28.8)	49 (25.5)	44 (23.4)	123 (25.4)
4-8	8 (7.7)	19 (9.9)	13 (6.9)	40 (8.3)
>8	7 (6.7)	15 (7.8)	12 (6.4)	34 (7.0)
Charges prior to baseline, n	45	81	68	194
Major crime	3 (6.7)	7 (8.6)	6 (8.8)	16 (8.2)
Minor crime	33 (73.3)	59 (72.8)	46 (67.6)	138 (71.1)
Both	9 (20.0)	15 (18.5)	16 (23.5)	40 (20.6)

Source: CSR Table 15

表 2.7.6.80-7 治験薬の治療期間（AST 集団）

Treatment duration	プラセボ （N = 105）		アセナピン 5-10 mg BID (N = 194)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 189)	
≥1 day [a)]	105	(100.0)	194	(100.0)	189	(100.0)
≥2 days	104	(99.0)	187	(96.4)	188	(99.5)
≥4 days	97	(92.4)	181	(93.3)	183	(96.8)
≥7 days	88	(83.8)	170	(87.6)	177	(93.7)
≥14 days	75	(71.4)	133	(68.6)	159	(84.1)
≥21 days [b)]	43	(41.0)	86	(44.3)	98	(51.9)

Source: CSR Table 16

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

a) 二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服薬した被験者

b) 二重盲検投与期は 21 日を予定していたが、Day 14 及び Day 21 に±3day のアローアンス期間を設けたため二重盲検期間は 21 日以上となった

表 2.7.6.80-8 治験薬の曝露（AST 集団）

Exposure	プラセボ (N = 105)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 194)	オランザピン 5-20 mg QD (N = 189)
Number of days exposed			
Total (subjects × days)	1695	3201	3490
Mean (SD)	16.1 (7.02)	16.5 (7.09)	18.5 (5.59)
Median	20.0	20.0	21.0
Range	1, 25	1, 29	1, 27
Total daily dose (mg/day) [a)]			
Mean (SD)		18.2 (3.12)	15.8 (2.33)
Media		19.5	15.0
Modal		20.0	15.0
Range [b)]		0, 28	6, 21

Source: CSR Table 17

1 日用量はアセナピン 10~20 mg、オランザピン 5~20 mg

a) 総投与量（mg）／治験期間（days）

b) 規定量よりも多い又は少ない量を服用した被験者も含む

併用薬

本治験期間中に併用薬を投与した被験者の割合は、プラセボ投与群 83.7%、アセナピン 5-10 mg BID 群 84.5%、オランザピン 5-20 mg QD 群 77.9%であった。

ビタミン、β ブロッカーと眼科薬の併用率は、3 群ともアセナピン群で高かった。また、最も併用が多かったのは、3 群とも精神抑制薬であった。

2.7.6.80.3 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Y-MRSの評価を1回以上実施した被験者とした。

2.7.6.80.3.1 有効性解析対象集団

無作為に割り付けた被験者は489名（プラセボ群104名、アセナピン5-10 mg BID群194名、オランザピン5-20 mg QD群191名）であった。このうち、ITT集団は480名（プラセボ群103名、アセナピン5-10 mg BID群189名、オランザピン5-20 mg QD群188名）であった。

なお、全ての有効性評価項目のベースライン時のスコア（平均値）は、投与群間で類似していた。

2.7.6.80.3.2 主要評価項目

主要評価項目であるDay 21におけるY-MRS合計スコアのベースラインからの変化量を表2.7.6.80-9に示した。

最終評価時点のDay 21におけるY-MRS合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、アセナピン5-10 mg BID群がプラセボ群よりも統計的に有意に大きかった（プラセボ群-5.5、アセナピン5-10 mg BID群-10.8、p<0.0001：ANCOVA）。

表 2.7.6.80-9 Day 21におけるY-MRS合計スコアのベースラインからの変化量（ITT集団）

	プラセボ (N = 103)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 189)	オランザピン 5-20 mg QD (N = 188)
Baseline mean (SD) [a)]	29.0 (6.14)	28.3 (5.53)	28.6 (5.88)
Day 21 mean (SD)	23.5 (12.57)	17.7 (11.29)	16.1 (9.43)
Mean change from baseline (SD)	-5.5 (10.63)	-10.5 (11.13)	-12.5 (9.71)
LS mean change from baseline[b)] (SE)	-5.5 (1.01)	-10.8 (0.75)	-12.6 (0.76)
p-value [b)]		< 0.0001	< 0.0001

Source: CSR Table 18

SD: standard deviation、SE: 標準誤差、Y-MRS: Young-Mania Rating Scale

Y-MRS合計スコアの取り得る範囲は0~60点。スコアが高い程、症状が重度であることを意味する

a) ベースライン平均は、治験を完了した被験者の評価可能なスコアを対象とした平均値

b) 共分散分析（ANCOVA）モデル、投与群と施設（併合）を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした。p値はアセナピン投与群及びオランザピン投与群とプラセボ群との変化量（最小二乗平均）の差に基づく

2.7.6.80.3.3 副次評価項目

副次評価項目であるCGI-BP、躁病の重症度、全般的双極性疾患の重症度の解析の結果、アセナピン5-10 mg BID群はプラセボ群に比べDay 21で統計的に有意な改善を示していた。

さらに、Y-MRSレスポンダー（Y-MRS合計スコアがベースラインから50%低下した被験者）の割合、及びY-MRS寛解者（Y-MRS合計スコアが12以下である被験者）の割合は、アセナピン5-10 mg BID群がプラセボ群に比べて統計的に有意に高値であった。

Last observation carried forward（LOCF）データを用いたDay 21のPANSS合計スコアについても、アセナピン5-10 mg BID群においてプラセボ群と比べて統計的に有意な改善が認められた。PANSSのMarder陽性症状因子及び敵意／興奮症状スコアは、PANSS合計スコアと概ね並行していた。

2.7.6.80.4 安全性の評価

2.7.6.80.4.1 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、二重盲検期に治験薬を 1 回以上服用した全ての被験者とした。

2.7.6.80.4.2 安全性モニタリング委員会の審議結果

安全性モニタリング委員会は、盲検化及び盲検解除した全ての利用できるデータを 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に確認した。確認した全ての時点で、安全性モニタリング委員会は、本治験の継続を了承した。

2.7.6.80.4.3 有害事象の解析

長期投与試験に移行しない被験者は、同意取得から治験薬投与終了 7 日後まで（重篤な有害事象は、投与終了 30 日後まで）を収集期間とした。長期投与試験に移行する被験者は、長期投与試験の初回治験薬投与までの期間を収集期間とした。

治験責任医師によって症例報告書に記載された有害事象の医師記載名のうち、重篤でない有害事象は MedDRA ver. 8.1 を用い、重篤な有害事象は 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。和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた。

有害事象の集計は、二重盲検投与期以降に発現又は悪化した有害事象を対象とした。

有害事象発現頻度の概括を表 2.7.6.80-10に示した。

有害事象は、プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群でそれぞれ 61.0%（64/105 名）、73.7%（143/194 名）及び 71.4%（135/189 名）の被験者に発現した。

重篤な有害事象は、プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群でそれぞれ 6.7%（7/105 名）、4.1%（8/194 名）、3.7%（7/189 名）の被験者に発現した。このうち死亡した被験者はいなかった。

重度の有害事象は、プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群でそれぞれ 7.6%（8/105 名）、9.3%（18/194 名）及び 4.8%（9/189 名）であった。

表 2.7.6.80-10 有害事象発現頻度の概括（AST 集団）

Adverse event category	プラセボ (N = 105)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 194)	オランザピン 5-20 mg QD (N = 189)
Subjects with AEs			
All AEs/SAEs	64 (61.0)	143 (73.7)	135 (71.4)
Treatment-related AEs/SAEs	38 (36.2)	118 (60.8)	100 (52.9)
Subjects with AEs by gender			
All AEs/SAEs			
Female	35 (67.3)	60 (75.0)	56 (73.7)
Male	29 (54.7)	83 (72.8)	79 (69.9)
Treatment-related AEs/SAEs			
Female	21 (40.4)	49 (61.3)	39 (51.3)
Male	17 (32.1)	69 (60.5)	61 (54.0)
Subjects with AEs by race			
All AEs/SAEs			
Caucasian	28 (46.7)	88 (72.1)	84 (74.3)
Black	15 (78.9)	28 (90.3)	25 (80.6)
Asian	15 (78.9)	22 (62.9)	18 (52.9)
Other	6 (85.7)	5 (83.3)	8 (72.7)
Treatment-related AEs/SAEs			
Caucasian	13 (21.7)	73 (59.8)	68 (60.2)
Black	6 (31.6)	21 (67.7)	14 (45.2)
Asian	13 (68.4)	20 (57.1)	14 (41.2)
Other	6 (85.7)	4 (66.7)	4 (36.4)
Subjects with AEs by maximum intensity			
All AEs/SAEs			
Mild	31 (29.5)	68 (35.1)	68 (36.0)
Moderate	25 (23.8)	57 (29.4)	58 (30.7)
Severe	8 (7.6)	18 (9.3)	9 (4.8)
Treatment-related AEs/SAEs			
Mild	16 (15.2)	61 (31.4)	49 (25.9)
Moderate	18 (17.1)	45 (23.2)	46 (24.3)
Severe	4 (3.8)	12 (6.2)	5 (2.6)
Subjects discontinued due to AEs			
All AEs/SAEs	6 (5.7)	19 (9.8)	11 (5.8)
Treatment-related AEs/SAEs	4 (3.8)	12 (6.2)	8 (4.2)
Subjects with SAEs			
All AEs/SAEs	7 (6.7)	8 (4.1)	7 (3.7)
Treatment-related AEs/SAEs	4 (3.8)	3 (1.5)	3 (1.6)
Deaths			
All AEs/SAEs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment-related AEs/SAEs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects discontinued due to SAEs			
All AEs/SAEs	6 (5.7)	5 (2.6)	3 (1.6)
Treatment-related AEs/SAEs	4 (3.8)	2 (1.0)	1 (0.5)

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

二重盲検投与期以降に発現又は悪化した有害事象を集計対象とした

二重盲検投与期及び最後に服用した日から 7 日以内（重篤な有害事象は 30 日以内）に発現した有害事象／重篤な有害事象を含む

Treatment-related：治験責任医師によって「関連あり」「おそらく関連あり」「関連の可能性あり」と判断されたものとした

2.7.6.80.4.3.1 全ての有害事象

全ての有害事象の一覧を表 2.7.6.80-36に示した。

2.7.6.80.4.3.2 比較的よく見られる有害事象

アセナピン 5-10 mg BID 群で 2%以上の被験者に発現した有害事象を比較的よく見られる有害事象と定義し、表 2.7.6.80-11に示した。

表 2.7.6.80-11 アセナピン 5-10 mg BID 群で 2%以上に発現した有害事象（AST 集団）

基本語	プラセボ (N = 105)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 194)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 189)	
Subjects with at least one AE	64	(61.0)	143	(73.7)	135	(71.4)
鎮静	5	(4.8)	36	(18.6)	35	(18.5)
浮動性めまい	4	(3.8)	23	(11.9)	16	(8.5)
頭痛	10	(9.5)	21	(10.8)	16	(8.5)
傾眠	2	(1.9)	17	(8.8)	14	(7.4)
疲労	1	(1.0)	12	(6.2)	9	(4.8)
口の感覚鈍麻	1	(1.0)	10	(5.2)	2	(1.1)
不眠症	5	(4.8)	10	(5.2)	8	(4.2)
躁病	5	(4.8)	10	(5.2)	5	(2.6)
悪心	4	(3.8)	9	(4.6)	4	(2.1)
便秘	7	(6.7)	8	(4.1)	9	(4.8)
口内乾燥	1	(1.0)	8	(4.1)	27	(14.3)
消化不良	1	(1.0)	8	(4.1)	5	(2.6)
ジストニア	2	(1.9)	8	(4.1)	3	(1.6)
食欲亢進	1	(1.0)	8	(4.1)	9	(4.8)
激越	2	(1.9)	7	(3.6)	8	(4.2)
不安	1	(1.0)	6	(3.1)	3	(1.6)
歯痛	2	(1.9)	6	(3.1)	5	(2.6)
嘔吐	6	(5.7)	6	(3.1)	2	(1.1)
体重増加	1	(1.0)	6	(3.1)	13	(6.9)
アカシジア	2	(1.9)	5	(2.6)	11	(5.8)
関節痛	1	(1.0)	5	(2.6)	1	(0.5)
咳嗽	0	(0.0)	5	(2.6)	1	(0.5)
うつ病	1	(1.0)	5	(2.6)	0	0.0
高血圧	0	(0.0)	5	(2.6)	3	(1.6)
腹部不快感	1	(1.0)	4	(2.1)	2	(1.1)
四肢痛	0	(0.0)	4	(2.1)	3	(1.6)
発疹	3	(2.9)	4	(2.1)	2	(1.1)

Source: CSR Table 34
MedDRA ver. 8.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数/評価対象被験者数×100
二重盲検投与期以降に発現又は悪化した有害事象を集計対象とした
二重盲検投与期及び最後に服用した日から 7 日以内（重篤な有害事象は 30 日以内）に発現した有害事象／重篤な有害事象を含む
A7501006 試験に参加した被験者は A7501006 試験の初回投与前日まで発現した有害事象を集計した

2.7.6.80.4.3.3 程度別の有害事象

程度別有害事象の一覧を表 2.7.6.80-37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。

2.7.6.80.4.3.4 因果関係別有害事象

因果関係別有害事象の一覧を表 2.7.6.80-38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」又は「関連の可能性あり」と判定した事象は「因果関係が否定できない」と定義し、「関連なし」又は「おそらく関連なし」と判定された事象は「因果関係が否定できる」として集計した。

2.7.6.80.4.4 重篤な有害事象

二重盲検投与期以降に発現した死亡を含む重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.80-12に示した。重篤な有害事象の叙述（「双極性障害の悪化」を除く）を「2.7.6.80.6.1重篤な有害事象の叙述」に示した。

2.7.6.80.4.4.1 死亡

本治験で死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.80.4.4.2 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象は、プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群でそれぞれ 6.7%（7/105 名）、4.1%（8/194 名）、3.7%（7/189 名）の被験者に発現した。重篤な有害事象のうちの大多数（プラセボ群 4/7 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 6/8 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 3/7 名）が、「双極性障害（原疾患）の悪化[*1)]」であった。本治験でそれ以外の精神医学的有害事象は、プラセボ群でうつ病（1 名）、アセナピン 5-10 mgBID 群でうつ病（1 名）、うつ病/自殺念慮（1 名）及びオランザピン 5-20 mg QD 群で大うつ（1 名）であった。

*1) 「双極性障害（原疾患）の悪化」の定義: MedDRA 基本語「躁病」、「双極性障害」及び「双極 1 型障害」に該当する事象

精神医学的以外の重篤な有害事象は、プラセボ群で心筋梗塞（1 名）及びアカシジア（1 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群で腓骨骨折/脛骨骨折（1 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で貧血（1 名）、一酸化炭素中毒（1 名）、痙攣（1 名）であった。

表 2.7.6.80-12 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	50061001 a)	51	女性	黒人	6	躁病	8	12	重度	おそらくなし	中止	回復
A	50081002 a)	48	女性	白人	13	躁病	13	21	重度	なし	中止	回復
A	50091006	52	男性	白人	21	うつ病	25	29	重度	なし	NA	回復
A	50231002	47	男性	白人	16	躁病	24	33	重度	可能性あり	中止	回復
A	50301011 a)	43	女性	黒人	11	躁病	11	15	重度	なし	中止	回復
A	50401011	58	男性	黒人	21	うつ病	36	408	中等度	なし	NA	回復
						自殺念慮	36	408	軽度	なし	NA	回復
A	51241003 a)	23	女性	アジア人	9	躁病	9	15	重度	可能性あり	中止	回復
A	51251004 a)	40	男性	アジア人	12	腓骨骨折	11	16	重度	おそらくなし	NA	回復
						脛骨骨折	11	16	重度	おそらくなし	NA	回復
						躁病	12	16	重度	可能性あり	中止	回復
O	50271010 a)	44	女性	黒人	20	大うつ病	40	56	軽度	なし b)	中止	未回復
O	50301002 a)	40	女性	黒人	15	躁病	15	19	重度	なし	中止	回復
O	50301020	52	女性	その他	23	貧血	19	22	中等度	なし	なし	回復
O	50401029	36	女性	白人	21	一酸化炭素中毒	30	35	重度	なし	NA	回復
O	51121003	63	男性	白人	2	痙攣	2	2	中等度	可能性あり	中止	回復
O	51241017	21	男性	アジア人	20	躁病	19	28	重度	おそらくあり	NA	回復
O	51251003 a)	30	女性	アジア人	15	躁病	10	32	中等度	可能性あり	中止	回復
P	50071005 a)	25	男性	白人	8	うつ病	11	16	重度	なし	中止	回復
P	50301027	42	男性	白人	22	躁病	22	30	重度	おそらくなし	NA	回復
P	50341021 a)	50	男性	黒人	2	心筋梗塞	2	3	重度	なし	中止	回復したが後遺症あり
P	51141002 a)	20	男性	アジア人	14	アカシジア	14	16	重度	あり	中止	軽快
P	51221012 a)	30	女性	アジア人	19	躁病	19	45	中等度	可能性あり	中止	回復
P	51251006 a)	45	女性	アジア人	7	躁病	8	31	中等度	可能性あり	NA	回復
P	51251012 a)	25	男性	アジア人	9	躁病	9	16	重度	可能性あり	中止	回復

Source: CSR Table 32, Listing 12.1.6, 12.2.1.5
MedDRA ver. 9.0（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
投与群：A- アセナピン 5-10 mg BID 群、O- オランザピン 5-20 mg QD 群、P- プラセボ群
NA（該当なし）の被験者は、有害事象発現時に二重盲検期の治療を受けていなかった
a) 重篤な有害事象により中止した被験者
b) 治験責任医師はデータロック後に重篤な有害事象であることをとり下げた

2.7.6.80.4.5 その他の重要な有害事象

2.7.6.80.4.5.1 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を、表 2.7.6.80-13に示した。

有害事象により投与中止に至った被験者は、プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群でそれぞれ 5.7%（6/105 名）、9.8%（19/194 名）、5.8%（11/189 名）であった。投与中止に至った有害事象のうち、最も多く認められたのは躁病で、プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群でそれぞれ 2.9%（3/105 名）、3.1%（6/194 名）、1.1%（2/189 名）であった。

表 2.7.6.80-13 投与中止に至った有害事象の一覧（AST 集団）

基本語	プラセボ (N = 105)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 194)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 189)	
Subjects who discontinued due to an AE [a)]	6	(5.7)	19	(9.8)	11	(5.8)
躁病	3	(2.9)	6	(3.1)	2	(1.1)
激越	0	(0.0)	2	(1.0)	2	(1.1)
不安	0	(0.0)	2	(1.0)	1	(0.5)
うつ病	1	(1.0)	2	(1.0)	0	(0.0)
口の感覚鈍麻	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)
日常生活動作障害者	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
アカシジア	1	(1.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
胸部不快感	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
浮動性めまい	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
ジストニア	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
てんかん	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
舌炎	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
舌痛	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
不全片麻痺	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
感覚鈍麻	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
反射減弱	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
易刺激性	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
筋攣縮	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
悪心	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
鎮静	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)
回転性めまい	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
攻撃性	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アルコール中毒	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
狭心症	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
心拍数不整	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
肝機能検査異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
大うつ病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
心筋梗塞	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
全身性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
落ち着きのなさ	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
頻脈	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
振戦	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)

Source: CSR Table 33
MedDRA ver. 8.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数/評価対象被験者数×100
a) 重篤な有害事象により中止した被験者

2.7.6.80.4.5.2 重度の有害事象

程度が重度の有害事象は、プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群でそれぞれ 7.6%（8/105 名）、9.3%（18/194 名）、4.8%（9/189 名）に発現した。

プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群で最も多く発現した重度の有害事象は躁病であり、それぞれ 2.9%、3.1%、1.6%に発現した。

2.7.6.80.4.5.3 錐体外路症状

錐体外路症状に関連する結果を表 2.7.6.80-14及び表 2.7.6.80-15に示した。

錐体外路症状に関連する有害事象は、プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群でそれぞれ 2.9%（3/105 名）、7.2%（14/194 名）、7.9%（15/189 名）の被験者に発現した。

ジストニアを発現した被験者の割合が、アセナピン 5-10 mg BID 群で高かった。

AIMS は、3 群間で同程度であった。BARS は、プラセボ群よりもアセナピン 5-10 mg BID 群及びオランザピン 5-20 mg QD 群で高かった。SARS は、プラセボ群及びオランザピン 5-20 mg QD 群よりもアセナピン 5-10 mg BID 群で高かった。

表 2.7.6.80-14 錐体外路症状の運動障害に関する有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ (N = 105)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 194)	オランザピン 5-20 mg QD (N = 189)
Subjects with at least one extrapyramidal AE, n(%)	3 (2.9)	14 (7.2)	15 (7.9)
一般・全身障害および投与部位の状態			
歩行障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
神経系障害			
ジストニア	2 (1.9)	8 (4.1)	3 (1.6)
アカシジア	2 (1.9)	5 (2.6)	11 (5.8)
パーキンソニズム	0 (0.0)	3 (1.5)	2 (1.1)
ジスキネジア	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

Source: CSR Table 62

MedDRA ver. 8.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）

表 2.7.6.80-15 錐体外路症状スコアが変化した被験者数（AST 集団）

	プラセボ (N = 105)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 194)			オランザピン 5-20 mg QD (N = 189)		
Scale	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)
AIMS Global Score ≥ 2	103	1	(1.0)	188	2	(1.1)	187	3	(1.6)
BARS Global Score ≥ 2	96	5	(5.2)	188	14	(7.4)	178	14	(7.9)
SARS mean Total Score > 3	98	2	(2.0)	182	10	(5.5)	176	5	(2.8)

Source: CSR Table 63

錐体外路症状の評価はベースライン時から治験薬投与終了 7 日後のスコアを用いた

n(%): 該当被験者数（割合）

AIMS:ベースライン時の「severity of abnormal movements」スコアが 2 未満

BARS: ベースライン時の「global」スコアが 2 未満

SARS: ベースライン時の total スコアが 3 以下

2.7.6.80.4.6 臨床検査

検査項目ごとに、ベースライン後に 1 回でも測定が行われた被験者で、異常変動のあった被験者の割合を算出した。

なお、異常変動のあった被験者の定義は以下のとおりとした。

- ベースライン時が正常範囲内又は欠測の被験者が、治験薬投与期間中に 1 回でも各項目に定められた異常変動と判断する基準値を超えた場合
- ベースライン時に異常変動とする基準値を既に超えていた被験者が、治験薬投与期間中にベースライン時よりも悪化した場合

2.7.6.80.4.6.1 プロラクチン

プロラクチンに関する結果を表 2.7.6.80-16～表 2.7.6.80-19に示した。基準値上限の 4 倍超の高値を示した被験者が、プラセボ群で 1.3%（1/76 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群で 3.3%（5/153 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 1.9%（3/158 名）であった。

また、プロラクチン濃度の異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.80-18に示した。アセナピン 5-10 mg BID 群のプロラクチン濃度が「基準値超」の異常変動を示した被験者の割合は、プラセボ群よりも高く、オランザピン 5-20 mg QD 群よりも低かった。

ベースライン時から投与終了時点のプロラクチン濃度の変化量を表 2.7.6.80-19に示した。プロラクチン濃度はプラセボ群でベースライン時より減少したが、アセナピン 5-10 mg BID 群及びオランザピン 5-20 mg QD 群は増加した。

表 2.7.6.80-16 プロラクチン濃度の異常値を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ (N = 105)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 194)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 189)	
Test name	Criteria	N assessed	n (%)	N assessed	n (%)	N assessed	n (%)
Prolactin	> 4 ×ULN	76	1 (1.3)	153	5 (3.3)	158	3 (1.9)

Source: CSR Table 44
ULN:upper limit of normal
n(%): 該当被験者数（割合）

表 2.7.6.80-17 プロラクチン濃度の異常による有害事象を発現した被験者の概要（AST 集団）

Subject ID	Age (yr) / gender	基本語/ INVESTIGATOR TERM	Dose at onset (mg)	Day Start	Day Stop	Intensity	Relationship to trial medication	Action taken	Outcome
アセナピン 5-10 mg BID									
50161011	42/female	月経困難症/ MENSTRUAL CRAMPS	10	2	2	Moderate	Unlikely	None	Recovered
50231010	28/male	血中インスリン増加/ ELEVATED INSULIN LEVEL	NA	14	25	Mild	Unlikely	None	Recovered
オランザピン 5-20 mg QD									
50281013	40/female	月経困難症/ MENSTRUAL CRAMPS	15	2	2	Moderate	Unlikely	None	Recovered
50031014	30/female	乳汁漏出症/ MILD LACTATION IN A NONPREGNANT WOMAN	15	9	23	Mild	Possible	None	Recovered
プラセボ									
50091010	20/female	月経困難症/ MENSTRURAL CRAMPS	NA	11	12	Mild	None	None	Recovered
		月経困難症/ MENSTRURAL CRAMPS	NA	14	17	Mild	None	None	Recovered
50161006	31/female	月経困難症/ MENSTRURAL CRAMPS	NA	5	10	Mild	None	None	Recovered
50341004	28/female	月経困難症/ MENSTRURAL CRAMPS	NA	1	1	Mild	None	None	Recovered
50221036	45/male	勃起増強/ FREQUENT ERECTIONS	NA	2	28	Mild	Possible	None	Recovered

Source: CSR Table 45
MedDRA ver. 8.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
Dose at onset が NA（該当なし）の被験者は、事象発現時に二重盲検投与期の治療を受けていなかった

表 2.7.6.80-18 プロラクチン及びインスリン濃度の異常変動を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ (N = 105)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 194)			オランザピン 5-20 mg QD (N = 189)		
Test name	High or low	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)
Prolactin	L/N→H	63	8	(12.7)	135	29	(21.5)	122	45	(36.9)
	N/H→L	74	1	(1.4)	149	5	(3.4)	151	0	(0.0)
Insulin	L/N→H	58	8	(13.8)	108	25	(23.1)	106	22	(20.8)
	N/H→L	64	5	(7.8)	124	6	(4.8)	126	12	(9.5)

Source: CSR Table 46

L/N：基準値未満又は基準範囲内、H：基準値超、N/H：基準範囲内又は基準値超、L：基準値未満

N at risk （評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数

n (%): 治験期間中に H 又は L の異常変動を示した被験者数（割合）

最終評価は最終服用 2 日以内に実施した

表 2.7.6.80-19 投与終了時点のプロラクチン及びインスリン濃度のベースライン時からの変化量（AST 集団）

		Baseline					Last assessment					Change from baseline to last assessment on trial medication				
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	190	339.2	234	396.55	51, 4340	153	472.9	271	618.82	34, 3606	153	138	9	654.63	-3115, 2904
Insulin	pmol/L	185	149.6	72	200.24	8, 1278	141	166.7	90	251.91	10, 2014	141	7.1	-1	312.19	-884, 1909
Treatment: オランザピン 5-20 mg QD																
Prolactin	mIU/L	187	408.9	259	560.34	36, 4444	158	587.7	435	494.07	66, 3233	158	154.3	129	546.86	-2979, 2371
Insulin	pmol/L	184	145.2	76	169.37	14, 958	142	257.7	94	442.01	9, 2736	142	108.1	10	421.93	-651, 2530
Treatment: プラセボ																
Prolactin	mIU/L	101	376.2	271	452.15	28, 3301	76	378.2	241	412.58	48, 2603	76	-23.3	-18	491.44	-2482, 1462
Insulin	pmol/L	99	123.5	78	156.51	10, 1119	70	134.6	67	185.98	10, 889	70	2.5	-7	233.21	-939, 796

Source: CSR Table 47

最終評価は最終服用 2 日以内に実施した

2.7.6.80.4.6.2 代謝に関する臨床検査

代謝に関する臨床検査（総コレステロール、空腹時血糖、HbA1c、LDL、空腹時トリグリセリド）に関する結果を表 2.7.6.80-20～表 2.7.6.80-23に示した。

空腹時血糖が“>50% above ULN”を示した被験者は、プラセボ群が 0 名（0.0%）、アセナピン 5-10 mg BID 群 0 名（0.0%）、オランザピン 5-20 mg QD 群 2 名（2.6%）であった。同様に、HbA1c が“>8.0%, >10%”を示した被験者は、プラセボ群が 0 名（0.0%）、アセナピン 5-10 mg BID 群 2 名（1.3%）、オランザピン 5-20 mg QD 群 1 名（0.6%）であり、アセナピン 5-10 mg BID 群はプラセボ群よりも高かった。また、アセナピン 5-10 mg BID 群で血清脂質に及ぼす影響は認められなかった。

表 2.7.6.80-20 代謝に関する臨床検査項目の異常値を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ (N = 105)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 194)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 189)	
Test name	Criteria	N assessed	n (%)	N assessed	n (%)	N assessed	n (%)
Total cholesterol	>50% above ULN	83	0 (0.0)	159	0 (0.0)	164	0 (0.0)
LDL	>50% above ULN	81	2 (2.5)	147	2 (1.4)	155	1 (0.6)
Triglycerides, fasting	>500 mg/dL	72	0 (0.0)	116	1 (0.9)	127	2 (1.6)
Glucose, fasting	>50% above ULN	48	0 (0.0)	77	0 (0.0)	76	2 (2.6)
	>50% below LLN	－	0 (0.0)	77	0 (0.0)	76	1 (1.3)
HbA1c	>8.0%, >10%	81	0 (0.0)	155	2 (1.3)	159	1 (0.6)

Source: CSR Table 40
ULN:upper limit of normal
LLN:lower limit of normal
n(%): 該当被験者数（割合）

表 2.7.6.80-21 代謝に関する臨床検査項目の異常値を示した被験者の一覧（AST 集団）

Subject ID	Age (yr)/ gender	基本語/ INVESTIGATOR TERM	Dose at onset (mg)	Day Start	Day Stop	Intensity	Relationship to trial medication	Action taken	Outcome
アセナピン 5-10 mg BID									
50221024	46/male	血中ブドウ糖増加/ ELEVATED BLOOD SUGAR	10	19	Ongoing	Mild	None	None	Present
51241012	46/female	血中ブドウ糖増加/ INCREASE IN BLOOD GLUCOSE	10	3	Ongoing	Moderate	Possible	None	Present
オランザピン 5-20 mg QD									
50291008	59/male	高コレステロール血症/ HYPERCHOLESTEROLEMIA	15	21	Ongoing	Mild	Unlikely	None	Present
50341038	36/male	多飲症/ POLYDIPSIA	15	1	14	Mild	Possible	Reduced	Recovered
51101007	33/male	高トリグリセリド血症/ HYPERTRIGLYCERICIDEMIA	20	21	Ongoing	Mild	None	None	Present
51261013	57/male	高血糖/ HYPERGLYCEMIA	15	1	Ongoing	Severe	Probable	None	Present
プラセボ									
50211002	51/male	高コレステロール血症/ HYPERCHOLESTEROLEMIA [a)]	NA	14	Ongoing	Moderate	Unlikely	NA	Present
51081005	39/female	血中トリグリセリド増加/ TRIGLYCERIDES INCREASE	NA	1	Ongoing	Mild	Unlikely	None	Present

Source: CSR Table 41
MedDRA ver. 8.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
NA（該当なし）の被験者は、有害事象発現時に二重盲検投与期の治療を受けていなかった
a) 臨床検査値は基準値を用いて判断した

表 2.7.6.80-22 代謝に関する臨床検査項目の異常変動を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ (N = 105)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 194)			オランザピン 5-20 mg QD (N = 189)		
Test name	High or low	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)
Total cholesterol	L/N→H	62	6	(9.7)	113	10	(8.8)	132	24	(18.2)
	N/H→L	81	0	(0.0)	156	2	(1.3)	159	2	(1.3)
HDL	L/N→H	77	1	(1.3)	153	6	(3.9)	154	5	(3.2)
	N/H→L	70	3	(4.3)	124	12	(9.7)	131	19	(14.5)
LDL	L/N→H	70	6	(8.6)	116	10	(8.6)	135	17	(12.6)
	N/H→L	81	0	(0.0)	143	1	(0.7)	154	0	(0.0)
Triglycerides, fasting	L/N→H	47	7	(14.9)	72	18	(25.0)	84	26	(31.0)
	N/H→L	72	0	(0.0)	116	0	(0.0)	127	0	(0.0)
Glucose, fasting	L/N→H	46	0	(0.0)	71	9	(12.7)	66	4	(6.1)
	N/H→L	46	2	(4.3)	76	0	(0.0)	73	2	(2.7)
HbA1c	L/N→H	75	4	(5.3)	147	5	(3.4)	146	5	(3.4)
	N/H→L	80	0	(0.0)	154	0	(0.0)	157	0	(0.0)

Source: CSR Table 42

L/N：基準値未満又は基準範囲内、H：基準値超、N/H：基準範囲内又は基準値超、L：基準値未満

N at risk （評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数

n (%): 治験期間中に H 又は L の異常変動を示した被験者数（割合）

最終評価は最終服用 2 日以内に実施した

表 2.7.6.80-23 最終評価終了時点の代謝に関する臨床検査項目のベースライン時からの変化量（AST 集団）

		Baseline					Last assessment					Change from baseline to last assessment on trial medication				
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																
Total cholesterol	mmol/L	192	4.913	4.74	1.2060	2.23, 10.62	159	5.043	4.97	1.2633	2.77, 9.61	159	0.113	0.11	0.8959	-2.75, 2.28
HDL	mmol/L	192	1.301	1.28	0.4411	0.60, 5.18	159	1.285	1.22	0.4201	0.67, 4.51	159	0.007	0.00	0.2609	-0.94, 1.16
LDL	mmol/L	191	2.790	2.68	0.9795	0.68, 5.98	147	2.851	2.80	0.9962	0.70, 5.91	147	0.127	0.11	0.8154	-2.78, 2.31
Triglycerides, fasting	mmol/L	184	1.709	1.45	1.0989	0.44, 9.44	116	1.798	1.46	1.1791	0.41, 9.44	116	0.055	0.05	1.3904	-7.69, 8.39
Glucose, fasting	mmol/L	119	5.34	5.2	1.014	2.8, 10.8	77	5.41	5.2	1.057	3.9, 9.9	77	0.06	0.0	0.949	-2.1, 3.1
HbA1c	%	191	5.38	5.3	0.559	3.7, 9.2	155	5.44	5.4	0.625	4.1, 10.1	155	0.08	0.1	0.347	-1.0, 2.0
Treatment: オランザピン 5-20 mg QD																
Total cholesterol	mmol/L	188	4.868	4.86	1.1119	1.92, 8.35	164	5.108	5.17	1.1291	2.12, 7.80	164	0.294	0.31	0.843	-2.01, 2.61
HDL	mmol/L	187	1.276	1.20	0.4033	0.50, 3.50	163	1.301	1.22	0.4469	0.45, 3.60	163	0.028	0.00	0.2582	-0.55, 1.01
LDL	mmol/L	187	2.830	2.72	0.9023	0.49, 5.34	155	2.885	2.93	0.9683	0.31, 5.77	155	0.112	0.12	0.7734	-2.29, 2.66
Triglycerides, fasting	mmol/L	180	1.658	1.46	0.9414	0.35, 7.71	127	1.988	1.73	1.3382	0.45, 10.75	127	0.396	0.26	1.0919	-2.06, 7.00
Glucose, fasting	mmol/L	112	5.43	5.2	1.131	3.3, 10.6	76	5.38	5.2	1.534	0.4, 14.3	76	-0.02	0.0	1.586	-8.5, 5.4
HbA1c	%	185	5.43	5.4	0.604	3.6, 9.5	159	5.51	5.5	0.650	3.7, 8.2	159	0.09	0.1	0.52	-3.2, 2.4
Treatment: プラセボ																
Total cholesterol	mmol/L	105	4.814	4.71	1.1019	2.62, 7.93	83	4.952	4.79	1.0464	2.56, 8.83	83	0.043	0.02	0.837	-2.46, 3.15
HDL	mmol/L	105	1.328	1.22	0.4200	0.60, 2.90	83	1.279	1.22	0.3251	0.70, 2.50	83	-0.044	0.00	0.2348	-0.83, 0.60
LDL	mmol/L	103	2.745	2.72	0.8304	0.96, 5.39	81	2.934	2.82	0.9478	0.67, 7.28	81	0.099	0.01	0.7467	-2.41, 2.67
Triglycerides, fasting	mmol/L	99	1.652	1.34	1.3796	0.53, 12.08	72	1.493	1.42	0.7082	0.53, 3.49	72	-0.215	-0.02	1.3513	-9.51, 1.81
Glucose, fasting	mmol/L	64	5.26	5.1	0.984	3.4, 9.4	48	5.13	5.2	0.730	3.7, 7.2	48	-0.15	0.0	0.97	-3.4, 1.6
HbA1c	%	105	5.48	5.1	0.614	3.9, 8.5	81	5.48	5.4	0.537	4.0, 7.5	81	-0.01	0.0	0.395	-2.5, 0.7

Source: CSR Table 43
SD: standard deviation
最終評価は最終服用 2 日以内に実施した

2.7.6.80.4.6.3 その他の生化学的検査

その他の生化学的検査項目に関する結果を、表 2.7.6.80-24～表 2.7.6.80-26に示した。

ALT の異常値を示した被験者は、プラセボ群で 1 名（1.2%）、アセナピン 5-10 mg BID 群で 6 名（3.8%）、オランザピン 5-20 mg QD 群 7 名（4.3%）であった。γ-GTP の異常値を示した被験者は、プラセボ群で 0 名（0.0%）、アセナピン 5-10 mg BID 群で 1 名（0.6%）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 0 名（0.0%）であった。

ベースライン時から投与終了時点の各検査項目の変化量を表 2.7.6.80-26に示した。その他の生化学的検査値に関して、3 投与群の間で他に顕著な差は認められなかった。

表 2.7.6.80-24 その他の生化学的検査項目の異常値を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ (N = 105)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 194)			オランザピン 5-20 mg QD (N = 189)		
Test name	Criteria	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)
Sodium	>10% above ULN	84	0	(0.0)	159	0	(0.0)	164	0	(0.0)
	Below LLN	84	0	(0.0)	159	0	(0.0)	164	0	(0.0)
Potassium	>20% above ULN	84	0	(0.0)	158	1	(0.6)	164	0	(0.0)
	Below LLN	84	0	(0.0)	159	0	(0.0)	164	0	(0.0)
Chloride	>20% above ULN	84	0	(0.0)	159	0	(0.0)	164	0	(0.0)
	Below LLN	84	0	(0.0)	159	0	(0.0)	164	0	(0.0)
Calcium	>20% above ULN	84	0	(0.0)	159	0	(0.0)	164	0	(0.0)
	Below LLN	84	0	(0.0)	159	0	(0.0)	164	0	(0.0)
Phosphate	>50% below LLN	84	0	(0.0)	159	0	(0.0)	164	0	(0.0)
CK	>5 ×ULN	84	4	(4.8)	159	1	(0.6)	164	2	(1.2)
BUN	>3 ×ULN	84	0	(0.0)	159	0	(0.0)	164	0	(0.0)
Creatinine	>1.5 ×ULN, >3 ×ULN	84	0	(0.0)	158	0	(0.0)	164	1	(0.6)
Protein, total	>40% below LLN	84	0	(0.0)	159	0	(0.0)	164	0	(0.0)
Albumin	>40% below LLN	84	0	(0.0)	159	0	(0.0)	164	0	(0.0)
Bilirubin, total	>2 ×ULN	84	0	(0.0)	159	0	(0.0)	164	0	(0.0)
AST	>3 ×ULN	84	0	(0.0)	159	2	(1.3)	164	2	(1.2)
ALT	>3 ×ULN	84	1	(1.2)	159	6	(3.8)	164	7	(4.3)
GGT	>10 ×ULN	84	0	(0.0)	159	1	(0.6)	164	0	(0.0)
Alkaline Phosphatase	>10 ×ULN	84	0	(0.0)	159	0	(0.0)	164	0	(0.0)

Source: CSR Table 36
ULN:upper limit of normal
LLN:lower limit of normal
n(%): 該当被験者数（割合）

表 2.7.6.80-25 その他の生化学的検査項目の異常変動を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ (N = 105)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 194)			オランザピン 5-20 mg QD (N = 189)		
Test name	High or Low	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)
Sodium	L/N→H	83	1	(1.2)	156	3	(1.9)	163	2	(1.2)
	N/H→L	82	3	(3.7)	156	4	(2.6)	159	3	(1.9)
Potassium	L/N→H	79	1	(1.3)	150	4	(2.7)	160	2	(1.3)
	N/H→L	83	2	(2.4)	156	0	(0.0)	162	4	(2.5)
Chloride	L/N→H	84	4	(4.8)	154	3	(1.9)	160	4	(2.5)
	N/H→L	74	3	(4.1)	142	5	(3.5)	146	9	(6.2)
Bicarbonate	L/N→H	74	3	(4.1)	151	3	(2.0)	155	3	(1.9)
	N/H→L	65	1	(1.5)	137	12	(8.8)	139	16	(11.5)
Calcium	L/N→H	81	2	(2.5)	146	6	(4.1)	158	2	(1.3)
	N/H→L	82	3	(3.7)	153	1	(0.7)	157	6	(3.8)
Phosphate	L/N→H	79	4	(5.1)	150	11	(7.3)	150	9	(6.0)
	N/H→L	81	1	(1.2)	152	4	(2.6)	159	3	(1.9)
CK	L/N→H	74	8	(10.8)	136	21	(15.4)	147	22	(15.0)
	N/H→L	78	6	(7.7)	149	2	(1.3)	153	6	(3.9)
BUN	L/N→H	84	1	(1.2)	159	0	(0.0)	163	1	(0.6)
	N/H→L	79	2	(2.5)	151	1	(0.7)	154	6	(3.9)
Creatinine	L/N→H	84	2	(2.4)	155	1	(0.6)	161	2	(1.2)
	N/H→L	82	4	(4.9)	148	3	(2.0)	154	5	(3.2)
Protein, total	L/N→H	76	8	(10.5)	143	7	(4.9)	149	5	(3.4)
	N/H→L	82	0	(0.0)	158	0	(0.0)	164	0	(0.0)
Albumin	L/N→H	84	2	(2.4)	154	2	(1.3)	159	1	(0.6)
	N/H→L	83	0	(0.0)	158	0	(0.0)	164	0	(0.0)
Bilirubin, total	L/N→H	82	1	(1.2)	155	1	(0.6)	163	0	(0.0)
	N/H→L	84	0	(0.0)	159	0	(0.0)	164	0	(0.0)
AST	L/N→H	71	7	(9.9)	140	21	(15.0)	146	21	(14.4)
	N/H→L	84	0	(0.0)	159	0	(0.0)	164	0	(0.0)
ALT	L/N→H	66	4	(6.1)	133	20	(15.0)	136	33	(24.3)
	N/H→L	84	0	(0.0)	158	1	(0.6)	161	1	(0.6)
GGT	L/N→H	74	0	(0.0)	139	6	(4.3)	140	12	(8.6)
	N/H→L	83	1	(1.2)	153	1	(0.7)	161	1	(0.6)
Alkaline Phosphatase	L/N→H	80	0	(0.0)	151	1	(0.7)	159	3	(1.9)
	N/H→L	83	0	(0.0)	158	0	(0.0)	164	0	(0.0)

Source: CSR Table 38

L/N：基準値未満又は基準範囲内、H：基準値超、N/H：基準範囲内又は基準値超、L：基準値未満

N at risk （評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数

n (%): 治験期間中に H 又は L の異常変動を示した被験者数（割合）

最終評価は最終服用 2 日以内に実施した

表 2.7.6.80-26 投与終了時点のその他の生化学的検査項目のベースライン時からの変化量（AST 集団）

		Baseline					Last assessment					Change from baseline to last assessment on trial medication				
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	192	140.2	140	2.77	132, 149	159	140.1	140	2.77	133, 151	159	-0.2	0	3.14	-9, 11
Potassium	mmol/L	192	4.31	4.3	0.452	3.3, 5.7	158	4.32	4.3	0.451	3.6, 6.3	158	0.01	0.0	0.496	-1.5, 1.2
Chloride	mmol/L	192	102.7	103	2.85	96, 113	159	103.1	103	3.08	95, 113	159	0.4	0	3.02	-9, 10
Bicarbonate	mmol/L	190	25.1	25	2.88	18, 33	155	24.7	25	3.01	15, 35	155	-0.3	0	3.15	-8, 9
Calcium	mmol/L	192	2.423	2.43	0.1235	2.07, 2.78	159	2.412	2.4	0.1149	2.10, 2.83	159	-0.009	0.00	0.1284	-0.40, 0.48
Phosphate	mmol/L	192	1.183	1.19	0.2075	0.63, 1.91	159	1.210	1.2	0.2004	0.68, 1.74	159	0.034	0.04	0.2196	-0.61, 0.57
CK	U/L	192	147.9	93	196.29	22, 1738	159	178.9	107	211.08	24, 1612	159	27.0	10	237.99	-1612, 886
BUN	mmol/L	192	4.171	3.93	1.3175	1.40, 7.90	159	4.481	4.6	1.2659	1.90, 7.50	159	0.283	0.35	1.143	-2.86, 2.86
Creatinine	µmol/L	191	82.0	81	17.44	27, 124	158	81.8	80	17.42	35, 124	158	0.8	0	11.01	-32, 44
Total protein	g/L	192	73.8	73	5.39	55, 92	159	73.6	73	5.30	57, 91	159	-0.1	0	4.75	-12, 19
Albumin	g/L	192	44.9	45	3.19	34, 54	159	44.7	45	3.22	35, 52	159	-0.1	0	2.85	-6, 9
Total bilirubin	µmol/L	192	7.83	6.8	4.577	1.7, 41.0	159	7.09	6.8	3.294	1.7, 23.9	159	-0.75	0.0	4.365	-23.9, 17.1
AST	U/L	192	26.5	22	15.02	11, 116	159	32.1	24	33.65	11, 378	159	5.5	1	29.71	-63, 308
ALT	U/L	192	32.4	24	24.51	6, 145	159	44.7	28	58.66	7, 601	159	11.6	2	49.42	-67, 488
GGT	U/L	191	33.1	23	28.90	7, 184	158	36.4	26	37.97	9, 367	158	2.9	1	20.77	-51, 183
Alkaline phosphatase	U/L	192	83.0	77	24.56	44, 174	159	82.2	80	23.07	38, 171	159	-0.5	0	12.95	-56, 42
Treatment: オランザピン 5-20 mg QD																
Sodium	mmol/L	188	139.4	140	2.46	127, 147	164	140.1	140	2.44	130, 146	164	0.6	1	2.73	-9, 8
Potassium	mmol/L	188	4.28	4.3	0.404	3.0, 5.7	164	4.21	4.2	0.407	3.2, 5.7	164	-0.07	-0.1	0.472	-1.5, 1.9
Chloride	mmol/L	188	102.6	103	3.05	92, 110	164	103.3	103	2.83	96, 111	164	0.7	0	2.85	-8, 9
Bicarbonate	mmol/L	187	24.8	25	3.02	17, 34	161	25.0	25	3.04	18, 34	161	0.1	0	3.67	-12, 12
Calcium	mmol/L	188	2.393	2.40	0.1223	1.78, 2.80	164	2.372	2.38	0.1245	1.83, 2.80	164	-0.021	-0.01	0.137	-0.68, 0.58
Phosphate	mmol/L	188	1.209	1.20	0.2024	0.68, 1.68	164	1.209	1.2	0.2038	0.70, 1.74	164	-0.004	0.01	0.2162	-0.58, 0.50
CK	U/L	188	137.2	88	209.42	21, 2436	164	290.5	93	1730.42	28, 22109	164	157.8	10	1728.50	-2353, 21823
BUN	mmol/L	188	4.293	4.28	1.2843	1.07, 9.64	164	4.347	4.28	1.4319	1.07, 9.30	164	0.12	0	1.336	-3.57, 5.00
Creatinine	µmol/L	188	82.2	80	17.18	44, 150	164	81.5	84	17.18	44, 168	164	-0.1	0	13.55	-53, 106
Total protein	g/L	188	73.6	73	5.09	63, 86	164	73.5	73	4.70	63, 87	164	-0.1	0	5.47	-14, 13
Albumin	g/L	188	43.9	44	3.39	35, 53	164	43.6	44	2.89	36, 53	164	-0.3	-1	3.27	-9, 7
Total bilirubin	µmol/L	188	7.07	6.8	3.294	1.7, 22.2	164	6.86	6.8	3.242	1.7, 21.0	164	-0.14	0.0	3.638	-11.9, 12.0
AST	U/L	188	25.8	22	12.67	12, 116	164	32.7	27	27.67	14, 314	164	7.3	3	27.74	-45, 297
ALT	U/L	188	32.6	25	24.51	8, 150	164	46.7	34	44.70	8, 374	164	15.3	7	39.68	-72, 310
GGT	U/L	188	39.1	23	56.83	7, 603	164	45.2	28	56.51	6, 537	164	7.2	5	26.28	-106, 130
Alkaline phosphatase	U/L	188	78.1	74	22.61	39, 181	164	82.3	79	26.01	40, 222	164	4	3	15.8	-51, 72

		Baseline					Last assessment					Change from baseline to last assessment on trial medication				
Test name	Units	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range
Treatment: プラセボ																
Sodium	mmol/L	105	139.6	140	3.11	121, 146	84	140.5	140	2.84	134, 151	84	0.7	0	3.17	-9, 9
Potassium	mmol/L	105	4.35	4.3	0.477	3.3, 5.8	84	4.22	4.2	0.360	3.4, 5.4	84	-0.16	-0.2	0.499	-1.6, 1.3
Chloride	mmol/L	105	102.4	103	3.02	87, 108	84	103.4	104	2.89	97, 115	84	1.0	1	3.49	-5, 14
Bicarbonate	mmol/L	102	25.0	25	2.94	18, 33	78	25.3	26	2.5	18, 31	78	0.3	0	3.19	-8, 10
Calcium	mmol/L	105	2.397	2.40	0.1179	1.87, 2.68	84	2.400	2.41	0.1123	2.18, 2.63	84	-0.003	-0.01	0.1423	-0.34, 0.58
Phosphate	mmol/L	105	1.188	1.18	0.2144	0.67, 1.87	84	1.172	1.16	0.2044	0.81, 1.74	84	-0.029	-0.03	0.2399	-0.65, 0.44
CK	U/L	105	162.2	79	258.08	27, 1684	84	191.2	92	301.07	20, 1738	84	48.4	4	299.87	-1630, 1515
BUN	mmol/L	105	4.378	4.28	1.3461	1.43, 8.60	84	4.622	4.64	1.3340	1.42, 8.61	84	0.194	0.10	1.1996	-2.85, 3.60
Creatinine	µmol/L	105	80.6	80	17.06	27, 123	84	79.6	80	15.95	44, 115	84	-1	0	8.44	-27, 26
Total protein	g/L	105	73.2	73	6.00	58, 90	84	74.4	74	6.07	62, 93	84	1.0	1	5.67	-12, 15
Albumin	g/L	105	43.8	44	3.42	32, 51	84	44.6	45	3.42	36, 53	84	0.7	0	3.43	-7, 11
Total bilirubin	µmol/L	105	7.00	6.8	3.795	1.7, 22.2	84	7.74	7.0	4.548	1.7, 34.0	84	1.02	0.5	4.369	-11.0, 25.0
AST	U/L	105	28.3	24	17.64	11, 107	84	25.9	22	13.78	6, 82	84	-2.1	1	18.61	-81, 38
ALT	U/L	105	37.2	25	36.79	10, 229	84	31.1	23	24.71	7, 141	84	-7.3	-1	38.21	-184, 123
GGT	U/L	105	33.1	21	41.03	6, 302	84	27.9	21	28. 05	6, 187	84	-7.2	-2	29.76	-214, 79
Alkaline phosphatase	U/L	105	81.2	75	27.2	35, 182	84	77.8	73	23.25	40, 164	84	-3.1	-1	13.13	-91, 25

Source: CSR Table 39

最終評価はベースライン後の最終又は治験薬投与終了 7 日後のスコアを用いた

2.7.6.80.4.6.4 血液学的検査

血液学的検査項目に関する結果を表 2.7.6.80-27～表 2.7.6.80-28に示した。

全ての検査項目で、3 群間で異常変動が認められた割合は同程度であった。

ベースライン時から投与終了時点の各検査項目の変化量を表 2.7.6.80-28に示した。血液学的検査項目では、3 群間で顕著な差は認められなかった。

表 2.7.6.80-27 血液学的検査項目の異常変動を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ (N = 105)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 194)			オランザピン 5-20 mg QD (N = 189)		
Test name	High or low	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)
Hemoglobin	L/N→H	77	0	(0.0)	140	2	(1.4)	153	0	(0.0)
	N/H→L	68	2	(2.9)	131	5	(3.8)	134	9	(6.7)
Hematocrit	L/N→H	75	1	(1.3)	138	3	(2.2)	149	3	(2.0)
	N/H→L	74	4	(5.4)	129	3	(2.3)	138	10	(7.2)
RBC	L/N→H	74	3	(4.1)	133	1	(0.8)	144	1	(0.7)
	N/H→L	74	0	(0.0)	124	3	(2.4)	134	13	(9.7)
WBC	L/N→H	68	3	(4.4)	132	8	(6.1)	142	8	(5.6)
	N/H→L	77	3	(3.9)	137	2	(1.5)	152	4	(2.6)
Neutrophils	L/N→H	69	4	(5.8)	127	10	(7.9)	140	8	(5.7)
	N/H→L	75	1	(1.3)	134	1	(0.7)	148	1	(0.7)
Total lymphocytes	L/N→H	67	3	(4.5)	126	3	(2.4)	140	8	(5.7)
	N/H→L	76	3	(3.9)	132	1	(0.8)	141	2	(1.4)
Monocytes	L/N→H	73	0	(0.0)	136	4	(2.9)	148	2	(1.4)
	N/H→L	59	9	(15.3)	107	8	(7.5)	125	16	(12.8)
Eosinophils	L/N→H	70	5	(7.1)	131	1	(0.8)	140	8	(5.7)
	N/H→L	71	7	(9.9)	130	5	(3.8)	145	4	(2.8)
Basophils	L/N→H	77	0	(0.0)	137	0	(0.0)	150	1	(0.7)
	N/H→L	77	0	(0.0)	137	0	(0.0)	152	0	(0.0)
Platelets	L/N→H	73	2	(2.7)	135	5	(3.7)	144	4	(2.8)
	N/H→L	76	0	(0.0)	137	2	(1.5)	148	1	(0.7)

Source: CSR Table 49

L/N：基準値未満又は基準範囲内、H：基準値超、N/H：基準範囲内又は基準値超、L：基準値未満

N at risk （評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数

n (%): 治験期間中に H 又は L の異常変動を示した被験者数（割合）

最終評価は最終服用 2 日以内に実施した

表 2.7.6.80-28 投与終了時点の血液学的検査項目のベースライン時からの変化量（AST 集団）

		Baseline					Last assessment					Change from baseline to last assessment on trial medication				
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	188	144.5	145	18.41	69, 182	145	142.2	145	18.18	65, 179	145	-1.8	-1	7.83	-24, 23
Hematocrit	%	187	44.0	44	4.92	26, 53	141	43.3	44	4.85	25, 55	141	-0.7	0	2.67	-8, 6
RBC	10^{12} / L	187	4.811	4.81	0.5137	3.70, 7.10	141	4.776	4.81	0.4868	3.67, 6.60	141	-0.051	0.00	0.2793	-1.30, 0.90
WBC	10^{9} / L	187	7.37	7.2	2.223	2.6, 14.5	141	7.46	7.3	2.196	3.0, 15.7	141	0.19	0.2	1.948	-7.3, 7.6
Neutrophils	10^{9} / L	186	4.691	4.32	1.8379	1.64, 10.90	137	4.731	4.50	1.7511	1.80, 11.69	137	0.108	0.00	1.6927	-6.46, 5.57
Total lymphocytes	10^{9} / L	186	2.085	2.02	0.6948	0.41, 5.81	137	2.086	2.00	0.6979	0.58, 5.55	137	-0.014	0.00	0.6146	-1.81, 1.64
Monocytes	10^{9} / L	186	0.421	0.40	0.1982	0.00, 1.10	137	0.434	0.40	0.2325	0.00, 1.58	137	0.031	0.01	0.1961	-0.43, 1.25
Eosinophils	10^{9} / L	186	0.201	0.16	0.1645	0.00, 0.93	137	0.200	0.20	0.1495	0.00, 1.03	137	0.002	0.00	0.1317	-0.61, 0.46
Basophils	10^{9} / L	186	0.050	0.04	0.0479	0.00, 0.20	137	0.052	0.03	0.0494	0.00, 0.20	137	0.001	0.00	0.0527	-0.16, 0.12
Platelets	10^{9} / L	187	276.4	263	78.31	105, 664	141	279.3	264	94.65	16, 868	141	4.5	4	65.08	-200, 204
Treatment: オランザピン 5-20 mg QD																
Hemoglobin	g/L	186	142.7	145	17.54	84, 183	157	139.1	142	16.27	88, 171	157	-3.4	-3	9.41	-24, 23
Hematocrit	%	186	43.3	43	5.06	27, 58	156	42.0	42	4.67	26, 55	156	-1.1	-1	3.1	-12, 8
RBC	10^{12} / L	186	4.767	4.8	0.5780	2.57, 6.30	156	4.643	4.71	0.5284	2.52, 5.74	156	-0.116	-0.10	0.3109	-0.74, 0.67
WBC	10^{9} / L	185	7.38	7.2	2.036	2.7, 13.5	155	7.21	7.0	2.069	2.8, 12.9	155	-0.16	-0.1	1.894	-5.9, 5.0
Neutrophils	10^{9} / L	184	4.532	4.32	1.6551	1.20, 10.00	152	4.484	4.13	1.6934	1.19, 10.07	152	-0.114	-0.01	1.7069	-5.18, 4.33
Total lymphocytes	10^{9} / L	184	2.150	2.10	0.7417	0.57, 6.70	152	2.078	1.97	0.6944	0.50, 4.24	152	-0.032	0.00	0.6189	-2.35, 1.52
Monocytes	10^{9} / L	184	0.464	0.40	0.2267	0.00, 1.30	152	0.443	0.43	0.2022	0.00, 1.09	152	-0.019	0.00	0.2334	-1.10, 0.59
Eosinophils	10^{9} / L	184	0.417	0.19	2.5732	0.00, 35.00	152	0.248	0.20	0.2387	0.00, 1.68	152	-0.193	0.00	2.8158	-34.60, 1.43
Basophils	10^{9} / L	184	0.053	0.04	0.0527	0.00, 0.30	152	0.047	0.03	0.0484	0.00, 0.21	152	-0.004	0.00	0.0539	-0.25, 0.16
Platelets	10^{9} / L	185	276.5	267	78.94	98, 611	153	271.2	266	78.92	96, 569	153	-4.1	-2	68.01	-271, 231
Treatment: プラセボ																
Hemoglobin	g/L	105	139.6	141	15.89	92, 182	78	140.5	140	16	100, 174	78	-0.7	1	9.14	-22, 24
Hematocrit	%	105	42.6	43	4.58	29, 55	78	42.9	43	4.32	32, 54	78	-0.2	0	3.34	-10, 7
RBC	10^{12} / L	105	4.701	4.70	0.4786	3.48, 6.05	78	4.779	4.77	0.5184	3.98, 6.45	78	-0.001	0.01	0.3026	-0.72, 0.70
WBC	10^{9} / L	105	7.82	7.2	4.352	3.4, 44.3	78	7.24	7.0	2.132	3.0, 12.0	78	-0.24	-0.2	1.949	-8.8, 4.3
Neutrophils	10^{9} / L	104	4.942	4.20	3.3006	1.46, 30.57	77	4.546	4.23	1.7426	1.52, 9.15	77	-0.111	-0.09	1.9729	-10.11, 5.05
Total lymphocytes	10^{9} / L	104	2.148	2.00	0.7469	0.80, 5.26	77	2.069	2.00	0.7758	0.46, 6.20	77	-0.117	-0.18	0.5710	-2.19, 1.00
Monocytes	10^{9} / L	104	0.424	0.40	0.2277	0.00, 1.03	77	0.405	0.40	0.2016	0.00, 1.04	77	-0.017	0.00	0.2036	-0.51, 0.60
Eosinophils	10^{9} / L	104	0.320	0.20	1.0003	0.00, 10.19	77	0.225	0.16	0.2379	0.00, 1.28	77	0.001	0.00	0.1468	-0.35, 0.64
Basophils	10^{9} / L	104	0.040	0.03	0.0420	0.00, 0.17	77	0.040	0.02	0.0435	0.00, 0.16	77	-0.002	0.00	0.0490	-0.14, 0.11
Platelets	10^{9} / L	105	289.2	271	107.46	103, 974	78	274.4	266	73.32	85, 493	78	-0.8	-2	63.16	-331, 187

Source: CSR Table 50

最終評価は最終服用 2 日以内に実施した

2.7.6.80.4.7 バイタルサイン、身体所見など他の観察項目

バイタルサイン

バイタルサイン測定項目（収縮期／拡張期血圧及び心拍数）の異常変動を示した被験者数を表2.7.6.80-29に示した。バイタルサイン測定値（収縮期／拡張期血圧及び心拍数）の投与前値からの変化の平均（標準偏差）及び中央値は3投与群の間で同程度であった。

表 2.7.6.80-29 バイタルサイン測定項目の異常変動を示した被験者の割合（AST 集団）

		プラセボ (N = 105)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 194)			オランザピン 5-20 mg QD (N = 189)		
Vital sign	Direction	N assessed [a]	n [b]	(%)	N assessed [a]	n [b]	(%)	N assessed [a]	n [b]	(%)
Sitting blood pressure Systolic blood pressure	Increase	103	0	(0.0)	192	0	(0.0)	188	0	(0.0)
	Decrease	103	3	(2.9)	192	4	(2.1)	188	5	(2.7)
Diastolic blood pressure	Increase	103	0	(0.0)	192	2	(1.0)	188	1	(0.5)
	Decrease	103	1	(1.0)	192	3	(1.6)	188	3	(1.6)
Sitting heart rate	Increase	103	6	(5.8)	192	4	(2.1)	188	5	(2.7)
	Decrease	103	0	(0.0)	192	0	(0.0)	188	0	(0.0)

Source: CSR Table 51

バイタルサインの異常変動が複数回発現した被験者は1回として集計した

基準値未満:

- 心拍数≤50 bpm 及びベースライン時より≥15 bpm 減少
- 収縮期血圧≤90 mmHg 及びベースライン時より≥20 mmHg 減少
- 拡張期血圧≤50 mmHg 及びベースライン時より≥15 mmHg 減少

基準値超:

- 心拍数≥110 bpm 及びベースライン時より≥15 bpm 増加
- 収縮期血圧≥180 mmHg 及びベースライン時より≥20 mmHg 増加
- 拡張期血圧≥105 mmHg 及びベースライン時より≥15 mmHg 増加

a) N assessed: 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

b) 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）

心電図

治験責任医師が臨床的に重要と判断した場合、心電図異常として報告された。その他に、臨床的に重要でないとされた心電図異常も、有害事象として報告された。

治験責任医師により臨床的に重要と判断された心電図異常は、4名の被験者（プラセボ群2名、アセナピン 5-10 mg BID 群2名、オランザピン 5-20 mg QD 群0名）で認められた。

臨床的に重要と判断された心電図異常を発現した4名のうち、心電図異常を原因に投与を中止した被験者はいなかった。アセナピン 5-10 mg BID 群で臨床的に重要と判断された心電図異常を発現した被験者は2名で、1名は心筋線維症を、1名は右脚ブロックを発現した。

中止に至らなかった心電図異常のうち、因果関係が「関連の可能性あり」と判断された事象は、右脚ブロック（アセナピン 5-10 mg BID 群1名）、心電図 QT 延長（プラセボ群1名）であった。

心電図異常の概略を以下に示した。

- 右脚ブロック（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）
- 洞性徐脈（アセナピン 5-10 mg BID 群 1 名）
- 左脚ブロック（オランザピン 5-20 mg QD 群 1 名）
- 洞性頻脈（オランザピン 5-20 mg QD 群 1 名）

体重

体重のベースライン時からの変化量を、表 2.7.6.80-30に示した。また、体重増加又は減少による有害事象を発現した被験者数を表 2.7.6.80-31に示した。

表 2.7.6.80-30 体重のベースライン時からの変化量（AST 集団）

Change from baseline	プラセボ (N = 105)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 194)	オランザピン 5-20 mg QD (N = 189)
Baseline weight (kg)	n = 105	n = 194	n = 189
Mean (SD)	78.1 (19.09)	77.7 (19.11)	79.7 (19.93)
Median	77.1	75.5	79.4
Range	43, 181	41, 146	33, 145
Day 21 change (kg)	n = 59	n = 117	n = 145
Mean (SD)	0.5 (1.93)	2.1 (2.92)	2.2 (3.29)
Median	0.5	1.7	1.5
Range	-6, 6	-6, 14	-13, 12
Study endpoint change (kg)	n = 86	n = 168	n = 170
Mean (SD)	0.3 (2.04)	1.6 (2.88)	1.9 (3.15)
Median	0.0	1.0	1.1
Range	-8, 6	-7, 14	-13, 12
Clinically relevant weight changes [a)] n (%)			
≥7% gain	0 (0.0)	10 (6.0)	22 (12.9)
≥7% loss	2 (2.3)	3 (1.8)	2 (1.2)

Source: CSR Table 56
SD: standard deviation、n: 各時点の測定値がある被験者数、n(%): 該当被験者数（割合）
a) Change (%) = (二重盲検投与期終了時の体重 - ベースライン時の体重) / ベースライン時の体重×100

表 2.7.6.80-31 体重増加又は減少による有害事象を発現した被験者数（AST 集団）

基本語	プラセボ (N = 105)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 194)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 189)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
体重増加	1	1.0	6	3.1	13	6.9
体重減少	1	1.0	0	0.0	0	0.0

Source: CSR Table 57
MedDRA ver. 8.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）

Body Mass Index

BMI のベースライン時からの変化を表 2.7.6.80-32に示した。

表 2.7.6.80-32 BMI のベースライン時からの変化（AST 集団）

	End of treatment BMI (kg/m^2)					
Baseline BMI (kg/m^2)	< 18.5	18.5 - < 25.0	25.0 - < 30.0	30.0 - < 35.0	35.0 - < 40.0	≥ 40.0
プラセボ (N=86)						
< 18.5	3 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5 - < 25.0	1 (1.2)	31 (36.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0 - < 30.0	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (27.9)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0 - < 35.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (23.3)	1 (1.2)	0 (0.0)
35.0 - < 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
≥ 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.5)
アセナピン 5-10 mg BID (N=168)						
< 18.5	1 (0.6)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5 - < 25.0	1 (0.6)	62 (36.9)	6 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0 - < 30.0	0 (0.0)	1 (0.6)	46 (27.4)	4 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0 - < 35.0	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	31 (18.5)	2 (1.2)	0 (0.0)
35.0 - < 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (4.2)	0 (0.0)
≥ 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.4)
オランザピン 5-20 mg QD (N=170)						
< 18.5	4 (2.4)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5 - < 25.0	1 (0.6)	53 (31.2)	4 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0 - < 30.0	0 (0.0)	2 (1.2)	39 (22.9)	8 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0 - < 35.0	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	30 (17.6)	12 (7.1)	0 (0.0)
35.0 - < 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (5.9)	1 (0.6)
≥ 40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.8)

Source: CSR Table 58

BMI < 18.5:低体重、18.5 - < 25.0:正常、25.0 - < 30.0:過体重、≥30.0:肥満

N: ベースライン時と二重盲検投与期終了時の測定値があり、割合算出の分母として使用された被験者数

腹囲

腹囲のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.80-33に示した。

表 2.7.6.80-33 腹囲のベースライン時からの変化量（AST 集団）

	プラセボ (N = 105)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 194)	オランザピン 5-20 mg QD (N = 189)
Baseline circumference (cm)	n = 104	n = 192	n = 187
Mean (SD)	91.8 (15.66)	92.6 (16.26)	92.3 (16.09)
Median	90.8	91.4	92.7
Range	56, 152	61, 173	0, 136
Day 21 change (cm)	n = 59	n = 116	n = 144
Mean (SD)	0.3 (2.97)	1.3 (3.07)	2.4 (4.15)
Median	0.0	0.4	1.3
Range	-8, 9	-7, 10	-4, 23
Study endpoint change (cm)	n = 86	n = 165	n = 169
Mean (SD)	0.1 (3.20)	1.0 (3.18)	2.0 (3.96)
Median	0.0	0.0	1.0
Range	-13, 9	-12, 10	-4, 23

Source: CSR Table 59

SD: standard deviation

2.7.6.80.4.8 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診断基準に該当した被験者数の経時的推移を表2.7.6.80-34に示した。メタボリックシンドローム診断基準に該当した被験者の割合変化を表2.7.6.80-35に示した。

ベースライン時にメタボリックシンドローム診断基準に該当しなかった被験者のうち、投与終了時に診断基準に該当した被験者の割合は、プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群、及びオランザピン 5-20 mg QD 群でそれぞれ 14.5%（12/83 名）、22.2%（35/158 名）及び 24.4%（40/164 名）であった。

表 2.7.6.80-34 メタボリックシンドローム診断基準に該当する被験者数の経時的推移（AST 集団）

	プラセボ (N = 105)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 194)			オランザピン 5-20 mg QD (N = 189)		
	N assessed [a]	n [b]	(%)	N assessed [a]	n [b]	(%)	N assessed [a]	n [b]	(%)
Baseline	105	24	(22.9)	192	36	(18.8)	187	37	(19.8)
Day 21	58	11	(19.0)	114	24	(21.1)	141	36	(25.5)
Study endpoint	83	12	(14.5)	158	35	(22.2)	164	40	(24.4)

Source: CSR Table 60

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 つ以上当てはまる場合

- 男性腹囲 >102 cm、女性腹囲 >88 cm
- TG ≥150 mg/dL
- 男性 HDL <40 mg/dL、女性 HDL <50 mg/dL
- 座位血圧 ≥130/85 mmHg
- 空腹時血糖値 ≥110 mg/dL

a) N assessed: 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

b) n(%): メタボリックシンドロームの診断基準に合致した被験者数（割合）

表 2.7.6.80-35 メタボリックシンドローム診断基準に該当する被験者の割合変化（AST 集団）

	Study Endpoint					
	プラセボ (N = 83)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 157)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 162)	
Baseline	Yes	No	Yes	No	Yes	No
Yes	8 (9.6)	13 (15.7)	21 (13.4)	12 (7.6)	23 (14.2)	12 (7.4)
No	4 (4.8)	58 (69.9)	13 (8.3)	111 (70.7)	17 (10.5)	110 (67.9)

Source: CSR Table 61

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

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 <40 mg/dL、女性 HDL <50 mg/dL
- 座位血圧 ≥130/85 mmHg
- 空腹時血糖値 ≥110 mg/dL

2.7.6.80.5 まとめ

本治験において、双極 I 型障害に伴う躁病又は混合性エピソードを認める患者の治療における、プラセボと比較したアセナピンの有効性が、5~10 mg BID の可変用量（開始用量として 10 mg、その後任意に 5 mg まで減量）において実証された。アセナピンは、主要評価項目であるベースラインから Day 21 までの Y-MRS スコアの変化量として評価した躁症状の軽快において、プラセボに比べて統計的に優れていた。

可変用量（5 ~ 10 mg BID）のアセナピンは、躁病又は混合性エピソードを認める双極 I 型障害の被験者において、安全かつ忍容性が良好であった。

2.7.6.80.6 付録

表 2.7.6.80-36 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	プラセボ N=105	アセナピン5-10 mg BID N=194	オランザピン5-20 mg QD N=189
有害事象を発現した被験者数		64 (61.0)	143 (73.7)	135 (71.4)
血液およびリンパ系障害		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
心臓障害		4 (3.8)	10 (5.2)	6 (3.2)
	動悸	0 (0.0)	3 (1.5)	0 (0.0)
	右脚ブロック	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
	頻脈	3 (2.9)	2 (1.0)	2 (1.1)
	徐脈	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	心筋線維症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	洞性徐脈	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	狭心症	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	左脚ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	心筋梗塞	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	洞性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
耳および迷路障害		1 (1.0)	2 (1.0)	3 (1.6)
	耳出血	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	耳垢栓塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	耳痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼障害		2 (1.9)	6 (3.1)	5 (2.6)
	霧視	2 (1.9)	3 (1.5)	4 (2.1)
	結膜炎	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	眼乾燥	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	眼充血	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	眼運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	眼部腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
胃腸障害		21 (20.0)	59 (30.4)	54 (28.6)
	口の感覚鈍麻	1 (1.0)	10 (5.2)	2 (1.1)
	悪心	4 (3.8)	9 (4.6)	4 (2.1)
	便秘	7 (6.7)	8 (4.1)	9 (4.8)
	口内乾燥	1 (1.0)	8 (4.1)	27 (14.3)
	消化不良	1 (1.0)	8 (4.1)	5 (2.6)
	歯痛	2 (1.9)	6 (3.1)	5 (2.6)
	嘔吐	6 (5.7)	6 (3.1)	2 (1.1)
	腹部不快感	1 (1.0)	4 (2.1)	2 (1.1)
	舌炎	0 (0.0)	3 (1.5)	0 (0.0)
	流涎過多	0 (0.0)	3 (1.5)	4 (2.1)
	上腹部痛	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
	下痢	4 (3.8)	2 (1.0)	5 (2.6)
	おくび	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
	舌痛	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	放屁	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	歯肉痛	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

表 2.7.6.80-36 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	プラセボ N=105	アセナピン5-10 mg BID N=194	オランザピン5-20 mg QD N=189
胃腸障害（続き）	口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	舌障害	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	腹痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下腹部痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	歯肉出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	腹部不快感（胃不快感）	2 (1.9)	0 (0.0)	3 (1.6)
	歯の障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	歯の脱落	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態		9 (8.6)	20 (10.3)	20 (10.6)
	疲労	1 (1.0)	12 (6.2)	9 (4.8)
	疼痛	1 (1.0)	3 (1.5)	1 (0.5)
	易刺激性	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	胸部不快感	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	胸痛	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	薬剤離脱症候群	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	顔面痛	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	倦怠感	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	発熱	2 (1.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	活力増進	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	びくびく感	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歩行障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	注射部位出血	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
	浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	末梢性浮腫	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (1.6)
	浮腫（圧痕浮腫）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	乾燥症	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害		0 (0.0)	3 (1.5)	0 (0.0)
	過敏症	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	家塵アレルギー	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症		6 (5.7)	9 (4.6)	12 (6.3)
	鼻咽頭炎	1 (1.0)	3 (1.5)	2 (1.1)
	上気道感染	0 (0.0)	3 (1.5)	3 (1.6)
	気管支炎	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	外耳炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	足部白癬	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	外陰部腟カンジダ症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	ウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	腹部膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	耳感染	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚真菌感染	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	急性中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	肺炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚感染	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	歯感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.80-36 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	プラセボ N=105	アセナピン5-10 mg BID N=194	オランザピン5-20 mg QD N=189
感染症および寄生虫症（続き）	ウイルス性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	外陰腟真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症		6 (5.7)	5 (2.6)	7 (3.7)
	転倒	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
	挫傷	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	腓骨骨折	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	靭帯捻挫	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	四肢損傷	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	脛骨骨折	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	アルコール中毒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	節足動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
	節足動物刺傷	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	背部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	一酸化炭素中毒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	頭部損傷	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節損傷	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肉離れ	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	裂傷	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査		7 (6.7)	15 (7.7)	19 (10.1)
	体重増加	1 (1.0)	6 (3.1)	13 (6.9)
	血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	2 (1.0)	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 (0.5)	2 (1.1)
	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 (0.5)	0 (0.0)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.1)
	血中インスリン増加	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	血中カリウム増加	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	血圧上昇	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	心電図ＱＴ短縮	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	血圧低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	血中トリグリセリド増加	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心電図ＱＴ延長	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	心拍数増加	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心拍数不整	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	体重減少	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害		4 (3.8)	10 (5.2)	15 (7.9)
	食欲亢進	1 (1.0)	8 (4.1)	9 (4.8)
	食欲減退	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.1)
	体液貯留	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	低カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	食欲障害	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	食物渇望	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高コレステロール血症	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	高トリグリセリド血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	多飲症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.80-36 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	プラセボ N=105	アセナピン5-10 mg BID N=194	オランザピン5-20 mg QD N=189
筋骨格系および結合組織障害		10 (9.5)	17 (8.8)	17 (9.0)
	関節痛	1 (1.0)	5 (2.6)	1 (0.5)
	四肢痛	0 (0.0)	4 (2.1)	3 (1.6)
	背部痛	4 (3.8)	2 (1.0)	4 (2.1)
	筋攣縮	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	筋骨格硬直	0 (0.0)	2 (1.0)	2 (1.1)
	関節ロック	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	筋固縮	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	筋緊張	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	筋骨格痛	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	筋骨格系胸痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	側腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
	筋力低下	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	頚部痛	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	骨炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	顎痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	重感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	開口障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
神経系障害		25 (23.8)	88 (45.4)	76 (40.2)
	鎮静	5 (4.8)	36 (18.6)	35 (18.5)
	浮動性めまい	4 (3.8)	23 (11.9)	16 (8.5)
	頭痛	10 (9.5)	21 (10.8)	16 (8.5)
	傾眠	2 (1.9)	17 (8.8)	14 (7.4)
	ジストニア	2 (1.9)	8 (4.1)	3 (1.6)
	アカシジア	2 (1.9)	5 (2.6)	11 (5.8)
	パーキンソニズム	0 (0.0)	3 (1.5)	2 (1.1)
	振戦	1 (1.0)	3 (1.5)	5 (2.6)
	構語障害	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
	味覚異常	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	概日リズム睡眠障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	ジスキネジア	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	てんかん	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	不全片麻痺	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.1)
	反射減弱	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	筋緊張低下	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	片頭痛	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	失神	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	平衡障害	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	灼熱感	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	よだれ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	過眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
	嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.6)
	錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
	口の錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	下肢静止不能症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.80-36 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	プラセボ N=105	アセナピン5-10 mg BID N=194	オランザピン5-20 mg QD N=189
精神障害		19 (18.1)	40 (20.6)	26 (13.8)
	不眠症	5 (4.8)	10 (5.2)	8 (4.2)
	躁病	5 (4.8)	10 (5.2)	5 (2.6)
	激越	2 (1.9)	7 (3.6)	8 (4.2)
	不安	1 (1.0)	6 (3.1)	3 (1.6)
	うつ病	1 (1.0)	5 (2.6)	0 (0.0)
	失見当識	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	衝動行為	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	歯ぎしり	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	錯乱状態	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	妄想	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	激越（易興奮性）	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	故意の自傷行為	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	悪夢	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	パニック発作	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	妄想症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	自殺念慮	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	異常な夢	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	攻撃性	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	抑うつ気分	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
	リビドー減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	大うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	落ち着きのなさ	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	睡眠時驚愕	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害		3 (2.9)	2 (1.0)	2 (1.1)
	遺尿	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	排尿躊躇	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	排尿困難	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	尿失禁	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	尿閉	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害		4 (3.8)	1 (0.5)	2 (1.1)
	月経困難症	3 (2.9)	1 (0.5)	1 (0.5)
	月経過多	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	勃起増強	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	乳汁漏出症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.80-36 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	プラセボ N=105	アセナピン5-10 mg BID N=194	オランザピン5-20 mg QD N=189
呼吸器、胸郭および縦隔障害		3 (2.9)	11 (5.7)	10 (5.3)
	咳嗽	0 (0.0)	5 (2.6)	1 (0.5)
	鼻閉	0 (0.0)	3 (1.5)	3 (1.6)
	呼吸困難	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
	喉頭痛（咽喉頭疼痛）	2 (1.9)	2 (1.0)	1 (0.5)
	喘息	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	鼻出血	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	くしゃみ	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	しゃっくり	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	副鼻腔うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
	咽喉刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害		10 (9.5)	7 (3.6)	7 (3.7)
	発疹	3 (2.9)	4 (2.1)	2 (1.1)
	ざ瘡	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	多汗症	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	寝汗	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	そう痒症	3 (2.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	接触性皮膚炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚乾燥	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	光線過敏性反応	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	乾癬	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	紅斑性皮疹	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全身性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
	脂漏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
社会環境		0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	日常生活動作障害者	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
外科および内科処置		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	縫合	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血管障害		2 (1.9)	5 (2.6)	5 (2.6)
	高血圧	0 (0.0)	5 (2.6)	3 (1.6)
	ほてり	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)

Source: CSR Table11.7.1.2

MedDRA ver. 8.0（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた、（ ）内は下層語）

同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、1 名として発現被験者数を集計した

有害事象の集計は、二重盲検投与期の初回投与日以降、以下のいずれかの期間までに発現した有害事象を対象とした

早期中止した被験者又は 9 週の延長試験に移行しなかった被験者：最終投与から 7 日後（重篤な有害症状は 30 日後）

9 週の延長試験に移行した被験者：延長試験の初回投与より前

表 2.7.6.80-37 程度別有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=105	アセナピン 5-10 mg BID N=194	オランザピン 5-20 mg QD N=189
有害事象発現被験者数（%）			64 (61.0)	143 (73.7)	135 (71.4)
血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	動悸	軽度	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	右脚ブロック	軽度	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
		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	2 (1.9)	1 (0.5)	1 (0.5)
		中等度	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	徐脈	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心筋線維症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	洞性徐脈	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		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)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	左脚ブロック	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心筋梗塞	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 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	洞性頻脈	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	耳出血	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	回転性めまい	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	耳垢栓塞	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	耳痛	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		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	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		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	霧視	軽度	2 (1.9)	3 (1.5)	4 (2.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	結膜炎	軽度	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼乾燥	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼充血	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		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)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼部腫脹	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.80-37 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=105	アセナピン 5-10 mg BID N=194	オランザピン 5-20 mg QD N=189
胃腸障害	口の感覚鈍麻	軽度	1 (1.0)	7 (3.6)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	3 (1.5)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪心	軽度	4 (3.8)	6 (3.1)	3 (1.6)
		中等度	0 (0.0)	3 (1.5)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	便秘	軽度	6 (5.7)	6 (3.1)	8 (4.2)
		中等度	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口内乾燥	軽度	0 (0.0)	6 (3.1)	23 (12.2)
		中等度	1 (1.0)	1 (0.5)	4 (2.1)
		重度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	消化不良	軽度	1 (1.0)	6 (3.1)	4 (2.1)
		中等度	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯痛	軽度	2 (1.9)	6 (3.1)	3 (1.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嘔吐	軽度	5 (4.8)	4 (2.1)	1 (0.5)
		中等度	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹部不快感	軽度	1 (1.0)	4 (2.1)	2 (1.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	舌炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	流涎過多	軽度	0 (0.0)	2 (1.0)	2 (1.1)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上腹部痛	軽度	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下痢	軽度	4 (3.8)	2 (1.0)	5 (2.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	おくび	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	舌痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	放屁	軽度	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		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 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔内潰瘍形成	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	舌障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹痛	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下腹部痛	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		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	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃食道逆流性疾患	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.80-37 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=105	アセナピン 5-10 mg BID N=194	オランザピン 5-20 mg QD N=189
胃腸障害（続き）	歯肉出血	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹部不快感（胃不快感）	軽度	2 (1.9)	0 (0.0)	3 (1.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯の障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯の脱落	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	軽度	1 (1.0)	10 (5.2)	6 (3.2)
		中等度	0 (0.0)	2 (1.0)	3 (1.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	疼痛	軽度	1 (1.0)	3 (1.5)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	易刺激性	軽度	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胸部不快感	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胸痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	薬剤離脱症候群	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	顔面痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	倦怠感	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		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	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪寒	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	活力増進	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	熱感	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	びくびく感	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歩行障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位出血	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	非心臓性胸痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	浮腫	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		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 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	浮腫（圧痕浮腫）	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	乾燥症	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.80-37 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=105	アセナピン 5-10 mg BID N=194	オランザピン 5-20 mg QD N=189
免疫系障害	過敏症	軽度	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	家塵アレルギー	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	軽度	0 (0.0)	2 (1.0)	2 (1.1)
		中等度	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上気道感染	軽度	0 (0.0)	3 (1.5)	3 (1.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	気管支炎	軽度	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	外耳炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	足部白癬	軽度	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	外陰部腟カンジダ症	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		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)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹部膿瘍	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	耳感染	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚真菌感染	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	インフルエンザ	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	急性中耳炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肺炎	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚感染	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		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	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯感染	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ウイルス性咽頭炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	外陰腟真菌感染	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.80-37 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=105	アセナピン 5-10 mg BID N=194	オランザピン 5-20 mg QD N=189
傷害、中毒および処置合併症	転倒	軽度	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
		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 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腓骨骨折	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 (0.5)	0 (0.0)
	靭帯捻挫	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	四肢損傷	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脛骨骨折	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 (0.5)	0 (0.0)
	アルコール中毒	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	節足動物咬傷	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	節足動物刺傷	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	背部損傷	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	一酸化炭素中毒	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)	0 (0.0)	1 (0.5)
	擦過傷	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頭部損傷	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節損傷	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肉離れ	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	裂傷	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		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	体重増加	軽度	1 (1.0)	5 (2.6)	6 (3.2)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	5 (2.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
	血中ブドウ糖増加	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		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	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.1)
		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	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.80-37 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=105	アセナピン 5-10 mg BID N=194	オランザピン 5-20 mg QD N=189
臨床検査（続き）	血中インスリン増加	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中カリウム増加	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血圧上昇	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心電図ＱＴ短縮	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血圧低下	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		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 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心電図ＱＴ延長	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		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	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心拍数増加	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心拍数不整	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝機能検査異常	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体重減少	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	食欲亢進	軽度	0 (0.0)	5 (2.6)	6 (3.2)
		中等度	1 (1.0)	2 (1.0)	3 (1.6)
		重度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	食欲減退	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体液貯留	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低カリウム血症	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	食欲障害	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	食物渇望	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	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)	1 (0.5)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血糖	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)	0 (0.0)	1 (0.5)
	高トリグリセリド血症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	多飲症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.80-37 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=105	アセナピン 5-10 mg BID N=194	オランザピン 5-20 mg QD N=189
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	軽度	1 (1.0)	5 (2.6)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	四肢痛	軽度	0 (0.0)	3 (1.5)	2 (1.1)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	背部痛	軽度	2 (1.9)	1 (0.5)	3 (1.6)
		中等度	2 (1.9)	1 (0.5)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋攣縮	軽度	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格硬直	軽度	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節ロック	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋固縮	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋緊張	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		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	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	側腹部痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節腫脹	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋痙縮	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋力低下	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋肉痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頚部痛	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	骨炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	顎痛	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	重感	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	開口障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.80-37 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=105	アセナピン 5-10 mg BID N=194	オランザピン 5-20 mg QD N=189
神経系障害	鎮静	軽度	2 (1.9)	19 (9.8)	19 (10.1)
		中等度	3 (2.9)	16 (8.2)	16 (8.5)
		重度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	浮動性めまい	軽度	3 (2.9)	13 (6.7)	13 (6.9)
		中等度	1 (1.0)	10 (5.2)	3 (1.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頭痛	軽度	8 (7.6)	14 (7.2)	13 (6.9)
		中等度	2 (1.9)	6 (3.1)	3 (1.6)
		重度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	傾眠	軽度	1 (1.0)	13 (6.7)	9 (4.8)
		中等度	1 (1.0)	3 (1.5)	5 (2.6)
		重度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	ジストニア	軽度	0 (0.0)	3 (1.5)	2 (1.1)
		中等度	2 (1.9)	3 (1.5)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	アカシジア	軽度	1 (1.0)	2 (1.0)	5 (2.6)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	6 (3.2)
		重度	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	パーキンソニズム	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	振戦	軽度	1 (1.0)	2 (1.0)	3 (1.6)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	構語障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	味覚異常	軽度	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	概日リズム睡眠障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ジスキネジア	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	てんかん	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 (0.5)	0 (0.0)
	不全片麻痺	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感覚鈍麻	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	反射減弱	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋緊張低下	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	片頭痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	軽度	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		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	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	平衡障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	灼熱感	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.80-37 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=105	アセナピン 5-10 mg BID N=194	オランザピン 5-20 mg QD N=189
神経系障害（続き）	痙攣	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	よだれ	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	過眠症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嗜眠	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	錯感覚	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口の錯感覚	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下肢静止不能症候群	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	不眠症	軽度	3 (2.9)	7 (3.6)	2 (1.1)
		中等度	2 (1.9)	3 (1.5)	6 (3.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	躁病	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		中等度	2 (1.9)	3 (1.5)	1 (0.5)
		重度	3 (2.9)	6 (3.1)	3 (1.6)
	激越	軽度	1 (1.0)	2 (1.0)	4 (2.1)
		中等度	0 (0.0)	4 (2.1)	4 (2.1)
		重度	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	不安	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	4 (2.1)	3 (1.6)
		重度	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	うつ病	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
		重度	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	失見当識	軽度	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	衝動行為	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	歯ぎしり	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	錯乱状態	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	妄想	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	激越（易興奮性）	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 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	故意の自傷行為	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪夢	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	パニック発作	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.80-37 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=105	アセナピン 5-10 mg BID N=194	オランザピン 5-20 mg QD N=189
精神障害（続き）	妄想症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	自殺念慮	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	異常な夢	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	攻撃性	軽度	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	抑うつ気分	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	リビドー減退	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	大うつ病	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		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	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	睡眠時驚愕	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	遺尿	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		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 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	排尿困難	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頻尿	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿失禁	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿閉	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	月経困難症	軽度	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		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 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	勃起増強	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	乳汁漏出症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		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	0 (0.0)	4 (2.1)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻閉	軽度	0 (0.0)	3 (1.5)	3 (1.6)
		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	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.80-37 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=105	アセナピン 5-10 mg BID N=194	オランザピン 5-20 mg QD N=189
生殖系および乳房障害（続き）	喉頭痛	軽度	2 (1.9)	2 (1.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	喘息	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻出血	軽度	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	くしゃみ	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	しゃっくり	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	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)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	副鼻腔うっ血	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
		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)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	発疹	軽度	2 (1.9)	4 (2.1)	2 (1.1)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ざ瘡	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	多汗症	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	寝汗	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		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	3 (2.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	接触性皮膚炎	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚乾燥	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	光線過敏性反応	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	乾癬	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	紅斑性皮疹	軽度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全身性皮疹	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脂漏	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.80-37 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=105	アセナピン 5-10 mg BID N=194	オランザピン 5-20 mg QD N=189
社会環境	日常生活動作障害者	軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	縫合	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	高血圧	軽度	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	3 (1.5)	2 (1.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ほてり	軽度	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低血圧	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table11.7.1.3

MedDRA ver. 8.0（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）

同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、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、二重盲検投与期の初回投与日以降、以下のいずれかの期間までに発現した有害事象を対象とした

早期中止した被験者又は 9 週の延長試験に移行しなかった被験者：最終投与から 7 日後（重篤な有害症状は 30 日後）

9 週の延長試験に移行した被験者：延長試験の初回投与より前

表 2.7.6.80-38 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 基本語		プラセボ N=105	アセナピン5-10 mg BID N=194	オランザピン5-20 mg QD N=189
有害事象を発現した被験者数			64 (61.0)	143 (73.7)	135 (71.4)
血液およびリンパ系障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	貧血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
心臓障害		Related	1 (1.0)	8 (4.1)	5 (2.6)
		Not Related	3 (2.9)	2 (1.0)	1 (0.5)
	動悸	Related	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	右脚ブロック	Related	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頻脈	Related	1 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.1)
		Not Related	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	徐脈	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心筋線維症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	洞性徐脈	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	狭心症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	左脚ブロック	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心筋梗塞	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	洞性頻脈	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
耳および迷路障害		Related	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		Not Related	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.1)
	耳出血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	回転性めまい	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	耳垢栓塞	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	耳痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	耳鳴	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼障害		Related	1 (1.0)	3 (1.5)	5 (2.6)
		Not Related	1 (1.0)	3 (1.5)	0 (0.0)
	霧視	Related	1 (1.0)	3 (1.5)	4 (2.1)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	結膜炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	眼乾燥	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼充血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	眼運動障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼部腫脹	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.80-38 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 基本語		プラセボ N=105	アセナピン5-10 mg BID N=194	オランザピン5-20 mg QD N=189
胃腸障害		Related	12 (11.4)	41 (21.1)	40 (21.2)
		Not Related	9 (8.6)	18 (9.3)	14 (7.4)
	口の感覚鈍麻	Related	1 (1.0)	10 (5.2)	2 (1.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪心	Related	2 (1.9)	8 (4.1)	3 (1.6)
		Not Related	2 (1.9)	1 (0.5)	1 (0.5)
	便秘	Related	4 (3.8)	6 (3.1)	5 (2.6)
		Not Related	3 (2.9)	2 (1.0)	4 (2.1)
	口内乾燥	Related	1 (1.0)	8 (4.1)	26 (13.8)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	消化不良	Related	0 (0.0)	5 (2.6)	4 (2.1)
		Not Related	1 (1.0)	3 (1.5)	1 (0.5)
	歯痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (1.9)	6 (3.1)	5 (2.6)
	嘔吐	Related	3 (2.9)	5 (2.6)	0 (0.0)
		Not Related	3 (2.9)	1 (0.5)	2 (1.1)
	腹部不快感	Related	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.1)
		Not Related	0 (0.0)	3 (1.5)	0 (0.0)
	舌炎	Related	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	流涎過多	Related	0 (0.0)	3 (1.5)	4 (2.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上腹部痛	Related	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	下痢	Related	2 (1.9)	1 (0.5)	3 (1.6)
		Not Related	2 (1.9)	1 (0.5)	2 (1.1)
	おくび	Related	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	舌痛	Related	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	放屁	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	歯肉痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	口腔内潰瘍形成	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	舌障害	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹痛	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下腹部痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	胃食道逆流性疾患	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	歯肉出血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹部不快感（胃不快感）	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
	歯の障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	歯の脱落	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.80-38 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 基本語		プラセボ N=105	アセナピン5-10 mg BID N=194	オランザピン5-20 mg QD N=189
一般・全身障害および投与部位の状態		Related	3 (2.9)	13 (6.7)	14 (7.4)
		Not Related	6 (5.7)	7 (3.6)	6 (3.2)
	疲労	Related	1 (1.0)	10 (5.2)	8 (4.2)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
	疼痛	Related	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	易刺激性	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	胸部不快感	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胸痛	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	薬剤離脱症候群	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	顔面痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	倦怠感	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	発熱	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	悪寒	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	活力増進	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	熱感	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	びくびく感	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歩行障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位出血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	非心臓性胸痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	浮腫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	末梢性浮腫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
	浮腫（圧痕浮腫）	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	乾燥症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	3 (1.5)	0 (0.0)
	過敏症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	家塵アレルギー	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

表 2.7.6.80-38 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 基本語		プラセボ N=105	アセナピン5-10 mg BID N=194	オランザピン5-20 mg QD N=189
感染症および寄生虫症		Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	6 (5.7)	9 (4.6)	12 (6.3)
	鼻咽頭炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	3 (1.5)	2 (1.1)
	上気道感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	3 (1.5)	3 (1.6)
	気管支炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	外耳炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	足部白癬	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	外陰部腟カンジダ症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	ウイルス感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	腹部膿瘍	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	耳感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚真菌感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	インフルエンザ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	急性中耳炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	肺炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯膿瘍	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	歯感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	ウイルス性咽頭炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	外陰腟真菌感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症		Related	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	5 (4.8)	4 (2.1)	7 (3.7)
	転倒	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	挫傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	腓骨骨折	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	靭帯捻挫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	四肢損傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	脛骨骨折	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	アルコール中毒	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.80-38 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 基本語		プラセボ N=105	アセナピン5-10 mg BID N=194	オランザピン5-20 mg QD N=189
傷害、中毒および処置合併症（続き）	節足動物咬傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
	節足動物刺傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	背部損傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	一酸化炭素中毒	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	擦過傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	頭部損傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節損傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肉離れ	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	裂傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査		Related	5 (4.8)	11 (5.7)	14 (7.4)
		Not Related	2 (1.9)	4 (2.1)	5 (2.6)
	体重増加	Related	1 (1.0)	6 (3.1)	13 (6.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中ブドウ糖増加	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	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)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
	血中インスリン増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	血中カリウム増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	血圧上昇	Related	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心電図ＱＴ短縮	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血圧低下	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中トリグリセリド増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心電図ＱＴ延長	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		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	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	心拍数増加	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心拍数不整	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	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	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	体重減少	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.80-38 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 基本語		プラセボ N=105	アセナピン5-10 mg BID N=194	オランザピン5-20 mg QD N=189
代謝および栄養障害		Related	2 (1.9)	9 (4.6)	12 (6.3)
		Not Related	2 (1.9)	1 (0.5)	3 (1.6)
	食欲亢進	Related	1 (1.0)	8 (4.1)	9 (4.8)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	食欲減退	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	体液貯留	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低カリウム血症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	食欲障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	食物渇望	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高コレステロール血症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	高血糖	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高トリグリセリド血症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	多飲症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		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	2 (1.9)	5 (2.6)	6 (3.2)
		Not Related	8 (7.6)	12 (6.2)	11 (5.8)
	関節痛	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	4 (2.1)	1 (0.5)
	四肢痛	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	3 (1.5)	3 (1.6)
	背部痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	4 (3.8)	2 (1.0)	4 (2.1)
	筋攣縮	Related	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格硬直	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.1)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	関節ロック	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋固縮	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋緊張	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	筋骨格痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	筋骨格系胸痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	側腹部痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	関節腫脹	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	筋痙縮	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	筋力低下	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.80-38 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

	有害事象		プラセボ	アセナピン5-10 mg BID	オランザピン5-20 mg QD
器官別大分類	基本語		N=105	N=194	N=189
筋骨格系および結合組織障害（続き）	筋肉痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頚部痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	骨炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	顎痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	重感	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	開口障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害		Related	17 (16.2)	80 (41.2)	66 (34.9)
		Not Related	8 (7.6)	8 (4.1)	10 (5.3)
	鎮静	Related	5 (4.8)	35 (18.0)	32 (16.9)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (1.6)
	浮動性めまい	Related	4 (3.8)	23 (11.9)	13 (6.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)
	頭痛	Related	3 (2.9)	14 (7.2)	8 (4.2)
		Not Related	7 (6.7)	7 (3.6)	8 (4.2)
	傾眠	Related	1 (1.0)	17 (8.8)	12 (6.3)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
	ジストニア	Related	2 (1.9)	7 (3.6)	3 (1.6)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	アカシジア	Related	2 (1.9)	5 (2.6)	10 (5.3)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	パーキンソニズム	Related	0 (0.0)	3 (1.5)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	振戦	Related	1 (1.0)	3 (1.5)	2 (1.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)
	構語障害	Related	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	味覚異常	Related	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	概日リズム睡眠障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	ジスキネジア	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	てんかん	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不全片麻痺	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感覚鈍麻	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	反射減弱	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋緊張低下	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	片頭痛	Related	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	失神	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.80-38 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 基本語		プラセボ N=105	アセナピン5-10 mg BID N=194	オランザピン5-20 mg QD N=189
神経系障害（続き）	平衡障害	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	灼熱感	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	痙攣	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	よだれ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	過眠症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嗜眠	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.6)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	錯感覚	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	口の錯感覚	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下肢静止不能症候群	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害		Related	14 (13.3)	20 (10.3)	13 (6.9)
		Not Related	5 (4.8)	20 (10.3)	13 (6.9)
	不眠症	Related	3 (2.9)	5 (2.6)	2 (1.1)
		Not Related	2 (1.9)	5 (2.6)	6 (3.2)
	躁病	Related	5 (4.8)	6 (3.1)	4 (2.1)
		Not Related	0 (0.0)	4 (2.1)	1 (0.5)
	激越	Related	1 (1.0)	3 (1.5)	2 (1.1)
		Not Related	1 (1.0)	4 (2.1)	6 (3.2)
	不安	Related	1 (1.0)	3 (1.5)	2 (1.1)
		Not Related	0 (0.0)	3 (1.5)	1 (0.5)
	うつ病	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	4 (2.1)	0 (0.0)
	失見当識	Related	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	衝動行為	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	歯ぎしり	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	錯乱状態	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	妄想	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	激越（易興奮性）	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	故意の自傷行為	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	悪夢	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	パニック発作	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	妄想症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	自殺念慮	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	異常な夢	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	攻撃性	Related	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.80-38 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 基本語		プラセボ N=105	アセナピン5-10 mg BID N=194	オランザピン5-20 mg QD N=189
精神障害（続き）	抑うつ気分	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	リビドー減退	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	大うつ病	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	落ち着きのなさ	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	睡眠時驚愕	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害		Related	2 (1.9)	1 (0.5)	1 (0.5)
		Not Related	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	遺尿	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	排尿躊躇	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	排尿困難	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頻尿	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿失禁	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	尿閉	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害		Related	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	3 (2.9)	1 (0.5)	1 (0.5)
	月経困難症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	3 (2.9)	1 (0.5)	1 (0.5)
	月経過多	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	勃起増強	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	乳汁漏出症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		Related	1 (1.0)	3 (1.5)	4 (2.1)
		Not Related	2 (1.9)	8 (4.1)	6 (3.2)
	咳嗽	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	4 (2.1)	1 (0.5)
	鼻閉	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
		Not Related	0 (0.0)	3 (1.5)	1 (0.5)
	呼吸困難	Related	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	喉頭痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (1.9)	2 (1.0)	1 (0.5)
	喘息	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)

表 2.7.6.80-38 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 基本語		プラセボ N=105	アセナピン5-10 mg BID N=194	オランザピン5-20 mg QD N=189
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）	鼻出血	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	くしゃみ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	しゃっくり	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻乾燥	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		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	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
	咽喉刺激感	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害		Related	6 (5.7)	5 (2.6)	5 (2.6)
		Not Related	4 (3.8)	2 (1.0)	2 (1.1)
	発疹	Related	1 (1.0)	3 (1.5)	2 (1.1)
		Not Related	2 (1.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
	ざ瘡	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	多汗症	Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	寝汗	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	そう痒症	Related	3 (2.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	接触性皮膚炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚乾燥	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	光線過敏性反応	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	乾癬	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	紅斑性皮疹	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全身性皮疹	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脂漏	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
社会環境		Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	日常生活動作障害者	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
外科および内科処置		Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	縫合	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害		Related	1 (1.0)	3 (1.5)	3 (1.6)
		Not Related	1 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.1)
	高血圧	Related	0 (0.0)	3 (1.5)	2 (1.1)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
	ほてり	Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低血圧	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

Source: CSR 11.7.1.4
MedDRA ver. 8.0（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた、（ ）内は下層語）
Related: 関連あり、おそらく関連あり、関連の可能性あり、Not Related: 関連なし、おそらく関連なし

同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、治験薬との因果関係が最も強い有害事象で発現被験者数を集計した

有害事象の集計は、二重盲検投与期の初回投与日以降、以下のいずれかの期間までに発現した有害事象を対象とした

早期中止した被験者又は 9 週の延長試験に移行しなかった被験者：最終投与から 7 日後（重篤な有害症状は 30 日後）

9 週の延長試験に移行した被験者：延長試験の初回投与より前

2.7.6.80.6.1 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（「双極性障害の悪化」を除く）の叙述を以下に示した。

うつ病、自殺念慮（被験者識別番号 50401011）

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：	男性	
体重：	88.5 kg	
身長：	185.4 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20日後*	21

事象の詳細

被験者は 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日～ 投与20日後* 日に治験薬を服用した。 投与35日後* にうつ病の増悪**（うつ病）**及び激越のため入院した。観念的自殺念慮**（自殺念慮）**を伴う抑うつ気分及び、若干の易刺激性を伴う絶望感を発現した。被験者は入院中、自殺念慮を否定しつつ「もし自分が入院していないなら事態は異なっているだろう」と語った。ziprasidone、temazepam、トラゾドン、セルトラリン、クロニジンの投与を受けた。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
疲労	同日*	投与2日後*	軽度	なし	回復	可能性あり
浮動性めまい	同日*	投与3日後*	軽度	なし	回復	可能性あり
激越	投与35日後*	投与41日後*	中等度	該当せず	回復	なし
うつ病	投与35日後*	投与41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、うつ病と自殺念慮を治験薬と**関連なし**と判断した。
社内評価では、うつ病と自殺念慮は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

てんかん（被験者識別番号 51071004）

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：	女性	
体重：	73.5 kg	
身長：	164.0 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18日後*	19

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17日後* 夕方、治験薬服用から 3 時間後に、てんかん様発作**（てんかん）**を発現した。 投与18日後* 朝、治験薬服用から 3 時間後に、被験者は再びてんかん様発作を発現した。 投与18日後* に治験薬の投与は中止され、被験者は治験から脱落した。被験者は 投与18日後* 日に回復した。

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
広範な心筋の動脈硬化性変化	投与21日後*		中等度	該当せず	該当せず	おそらくなし

治験薬との関連性

治験責任医師は、てんかんを治験薬と**おそらく関連あり**と判断した。
社内評価では、てんかんは治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

腓骨骨折、脛骨骨折（下肢骨折 a)）（被験者識別番号 51251004）

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：	男性	
体重：	72.0 kg	
身長：	172.7 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11日後＊	12

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。躁病（易刺激性の増悪、攻撃性、激越、誇大的態度、睡眠の質低下など）のため、 投与11日後＊ に入院の延長を必要とした。攻撃性を発現し、自分自身及び他人に対して危険であると評価された。双極性障害で、現在は症状の悪化を伴う躁状態（躁病）と診断された。治験薬の投与は投与11日後* に中止され、被験者は治験から脱落し、リチウム及びオランザピンによる治療を受けた。

入院中、 投与10日後＊ に腓骨及び脛骨の骨幹部骨折**（腓骨骨折、脛骨骨折）**と診断された。 投与4日後＊ に階段から落ちて左下肢を損傷したと考えられる。腫脹を伴う軽度から中等度の疼痛を発現し、X 線検査により、腓骨骨折、脛骨骨折が示された。整形外科手術を要し、鎮痛薬を投与された。被験者は回復し、 投与15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
浮動性めまい	同日＊	同日＊	中等度	なし	回復	可能性あり
高血圧	同日＊	同日＊	軽度	なし	回復	可能性あり
不眠症	同日＊	投与1日後＊	軽度	なし	回復	おそらくなし
階段での転倒	投与4日後＊	投与4日後＊	軽度	なし	回復	おそらくなし
舌炎	投与5日後＊	－	軽度	なし	未回復	おそらくなし
躁病	投与11日後＊	投与11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、骨折を治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。
社内評価では、骨折は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

a) 2.7.4 で集計している基本語（腓骨骨折及び脛骨骨折の 2 事象を 1 事象として報告）

2.7.6.81 A7501006 試験【5.3.5.4-18】

治験の表題	A Double-Blind, 9-Week Extension Study Evaluating the Safety and Maintenance of Effect of Asenapine versus Olanzapine in the Treatment of Subjects With Acute Mania
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 129 名
実施医療機関	[redacted], [redacted] を含む全 123 施設 実施国：ブルガリア、インド、韓国、マレーシア、フィリピン、ルーマニア、ロシア、トルコ、ウクライナ、米国
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：

双極 I 型障害に伴う躁病又は混合性エピソードを認める患者の最長 12 週間の急性躁病の治療において、アセナピンによる有効性の維持がオランザピンと比較して非劣性であることを実証する。

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。

- 重症度及び改善に関する医師の全般的印象度
- 抑うつ
- 精神病性症状
- 退院準備
- Quality of Life（QOL）
- 治療満足度
- 認知機能症状
- 安全性及び忍容性（錐体外路症状を含む）

治験方法

A7501006 試験は、9 週間のオランザピン対照、二重盲検、ダブルダミー、多施設共同、並行群間、継続投与試験であった。短期投与試験（A7501004 試験又は A7501005 試験）を完了した被験者を対象とした。短期投与試験の Day 21 を A7501006 試験の Day -1 とし、二重盲検投与期（9 週間）で構成された。

治験責任医師が A7501006 試験に登録する被験者の適格性を判断し、短期投与試験を完了した被験者を A7501006 試験に割り付けた。短期投与試験から A7501006 試験に移行した被験者の投与群の対応を下表に示した。短期投与試験でプラセボ群の被験者は、A7501006 試験ではアセナピン 5-10 mg を 1 日 2 回投与した。

短期投与試験（A7501004 試験又は A7501005 試験）	長期投与試験（A7501006 試験）
アセナピン 5~10 mg 1 日 2 回投与 （アセナピン 5-10 mg BID 群）	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）	オランザピン 5~20 mg 1 日 1 回投与 （オランザピン 5-20 mgQD 群）
プラセボ投与 （プラセボ群）	アセナピン 5~10 mg 1 日 2 回投与 （プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群）

A7501006 試験を完了した被験者には、更なる延長投与試験（A7501007 試験、二重盲検）に参加する選択肢を提示した。A7501007 試験では、更に 40 週間、治験薬の投与を継続した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時

・最低 480 名

解析時

・同意取得：504 名
・二重盲検投与期割付：504 名
・All-subjects-treated group（AST 集団）：504 名（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 94 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 181 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 229 名）
・Intent-to-treat group（ITT 集団）：397 名（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 0 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 175 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 222 名）
・Per-protocol group（PP 集団）：394 名（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 0 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 173 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 221 名）

被験者数の設定根拠

最終評価時点の Y-MRS 合計スコアのベースライン時からの変化量について、各群共通の標準偏差が 10 点のとき、80%の検出力でオランザピンに対するアセナピンの非劣性（非劣性限界値 4 点、有意水準 2.5%（片側））を検証するために、有効性の解析対象被験者として 1 群あたり少なくとも 100 名を設定した。

対象及び主要な選択・除外基準

以下の基準に合致する場合、A7501006 試験に組み入れた。

・主病名が双極 I 型障害
・短期投与試験である A7501004 試験又は A7501005 試験を完了し、重大な治験実施計画書違反のない者
・18 歳以上の男女
・投与期間中に全ての中枢神経系用薬（治験実施計画書に規定されているものを除く）を中止する意思がある者

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

Generic name	Org code/ Trade name	Supplier	Dosage form	Strength	Batch number	Modification
アセナピンプラセボ		Organon USA Inc.	fast-dissolving tablets	0 mg	[redacted]	
オランザピンプラセボ		[redacted]	film-coated tablets	0 mg (blinded to [redacted] 5 mg)	[redacted]	
				0 mg (blinded to [redacted] 5 mg)	[redacted]	
				0 mg (blinded to [redacted] 10 mg)	[redacted]	
				0 mg (blinded to [redacted] 10 mg)	[redacted]	
アセナピン	Org5222	Organon USA Inc.	fast-dissolving tablets	5 mg	[redacted]	
				10 mg	[redacted]	
オランザピン	オランザピン	[redacted] (marketed product manufactured by Eli Lilly and Company)	film-coated tablets	5 mg [redacted] a)	[redacted]	film-coated
				5 mg [redacted] b)	[redacted]	
				10 mg [redacted] a)	[redacted]	
				10 mg [redacted] b)	[redacted]	

Source: CSR Table 2

a) [redacted]、[redacted]及び[redacted]を除き、オランザピン 5 mg 及び 10 mg の錠剤は [redacted] 流通品を用いた

b) [redacted]、[redacted]及び[redacted]では、オランザピン 5 mg 及び 10 mg の錠剤は [redacted]（[redacted]）流通品を用いた

Group	Treatment	Dosage form	Dose	Duration
1	アセナピン 5-10 mg BID	Fast-dissolving tablets	5 to 10 mg BID	9 weeks (63 days)
2	オランザピン 5-20 mg QD	Oral, film-coated tablets	5 to 20 mg QD	9 weeks (63 days)
3	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID	Fast-dissolving tablets	10 mg BID (2 tablets) × 1 day, then 5 to 10 mg BID	9 weeks (63 days)

Source: CSR Table 3

治療期間

二重盲検投与期：63 日間

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

「被験薬、用量及び投与方法、製造番号」に記載した

評価基準

A7501006 試験の開始時に、被験者は既に短期投与試験で 3 週間の投与を受けた。したがって、Week 9／最終評価時の評価は、12 週間（84 日間）の治験薬投与後に実施した。A7501006 試験での全ての解析には、短期投与試験を含む投与期間全体を含めた。

有効性：

- ヤング躁病評価尺度（Young-Mania Rating Scale; Y-MRS）による躁症状の評価（Week 1、3、6、9／最終評価時）
- 双極性障害に関する臨床全般印象度（Clinical Global Impressions Scale for Use in Bipolar Disorder; CGI-BP）による急性期エピソードの治療中又は長期疾患予防での躁病、抑うつ、及び全体的双極状態の重症度並びに前期間からの変化の評価（Week 1、3、6、9／最終評価時）
- 陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS）による精神病又は統合失調症の症状の評価（Week 1、3、6、9／最終評価時）
- Montgomery Asberg うつ病評価尺度（Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MADRS）による抑うつ症状の重症度評価（Week 1、3、6、9／最終評価時）
- 退院準備質問票（Readiness to Discharge Questionnaire; RDQ）による退院準備の評価（入院患者のみで Week 1、3、6、9／最終評価時）
- 自殺念慮に関する評価尺度（InterSePT Scale for Suicidal Thinking; ISST-Modified）による自殺傾向の評価（Week 1 と 6 で評価）
- CogState 認知機能評価バッテリーによる認知症状の特徴付け（A7501004 試験参加被験者のみで Week 9／最終評価時で評価）
- 中枢神経系（central nervous system; CNS）バイタルサイン認知機能評価バッテリーによる認知症状の特徴付け（A7501005 試験参加被験者のみで Week 9／最終評価時で評価）

ヘルスアウトカム：

- Short form-36, version 2.0（SF-36v2）による 8 つの健康概念の評価（質問票：Week 9／最終評価時）
- 薬物治療満足度質問票（Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; TSQM）による服用中の薬物に対する患者満足度の評価（Week 9／最終評価時）

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（治験期間を通して評価）
- 臨床検査解析（Week 1 と 9／最終評価時）
- 身体学的検査（Week 9／最終評価時）
- バイタルサイン（座位血圧、心拍数、呼吸数を含む。Week 1、3、6、9／最終評価時）
- 身体測定（腹囲、体重、Body Mass Index; BMI を含む。Week 3、6、9／最終評価時）
- 錐体外路症状を Simpson-Angus Rating Scale（SARS）、Barnes アカシジア評価尺度（Barnes-Akathisia Rating Scale; BARS）、異常不随意運動評価尺度（Abnormal Involuntary Movement Scale; AIMS）を用いて評価（Week 9／最終評価時）

統計手法

有効性：

有効性の主要評価項目は、per-protocol（PP）集団の Week 9 の来院（ランダム化された治療開始後の Day 84（12 週間後））における Y-MRS 合計スコアのベースラインから変化量であった。非劣性限界値は Y-MRS 評価尺度上の 4 点と設定した。投与群と実施医療機関（又は併合した

実施医療機関）を固定効果とし、共変量としてベースラインの Y-MRS スコアを用いた共分散分析（analysis of covariance; ANCOVA）により、非劣性仮説を片側有意水準 α = 0.025 で検定した。アセナピンとオランザピンの間の一次治療の比較は、最小二乗平均に基づくモデルの差で解析した。Y-MRS 合計スコアの欠測値は補完しなかった。実施医療機関×投与群の交互作用を、副次解析として検討した。主効果及び交互作用の検定には、タイプ III 平方和を用いた。小規模な実施医療機関は併合して偽機関とし、この併合に関する判断はデータの盲検解除前に統計解析計画書に記録された。プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群は、有効性解析に含めなかった。

躁病での有効性を裏付ける副次解析には以下を用いた。

- Y-MRS 合計スコアのベースライン時からの変化量（全測定時点）
- Y-MRS レスポンダー数（定義 : Y-MRS スコアがベースライン時からいずれかの来院までに 50%低下した被験者）
- Y-MRS 寛解者数（定義：いずれかの来院で Y-MRS 合計スコアが 12 以下であった被験者）
- CGI-BP による躁病の重症度のベースライン時からの変化量
- CGI-BP による躁病状態に関するベースライン時からの変化量
- うつ症状評価項目
- 全体的双極状態の評価項目
- 精神病性症状の評価項目
- 認知機能症状の評価項目

ヘルスアウトカム：

ヘルスアウトカムに関する副次解析を以下の評価項目について実施した。

- SF-36v2 の各ドメイン及びサブスケールスコア（acute 版）のベースライン時からの変化量と TSQM の各ドメインスコア

SF-36v2 の仮説の検定には、モデルにベースラインスコアを含めた ANCOVA を用い、全ての来院について記述統計量を示した。TSQM は、ANCOVA を用いて素点を解析した。

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ついて治験責任医師の医師記載名を、Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities（MedDRA ver. 8.0/8.1/9.0）基本語に読み替えた。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、集計表から記述的に要約し解析した。臨床検査値の顕著な異常及び臨床的に重要な変化の定義には、あらかじめ規定した基準を用い、臨床検査室が臨床検査値評価のための基準範囲を提供した。治験期間中に、臨床検査値の臨床的に重要な変化を認めた被験者の割合、並びに臨床検査値が基準範囲を超えた、又は下回った被験者の割合を、投与群別に要約した。臨床検査値のベースライン値、最終評価値、及びベースライン時からの変化を投与群別に要約するために、記述統計量を用いた。身体学的検査所見の異常、及びバイタルサイン（起立性変化を含む）、体重、BMI、腹囲の臨床的に重要と思われる変化を、投与群別に要約し、記述的に解析した。米国コレステロール教育プログラムの成人治療委員会 III（National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III; NCEP ATP III）によるメタボリックシンドロームの診断基準を満たした評価被験者数及びその割合を投与群別に要約した。錐体外路症状（BARS、AIMS、SARS）のデータを、投与群別に表形式で示し、記述統計量を用いて要約した。

要約-結論：

2.7.6.81.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.81-1に示した。

組入れ被験者数は 504 名（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 94 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 181 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 229 名）であった。

試験を完了した被験者は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 53.2%（50/94 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群 61.9%（112/181 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 63.8%（146/229 名）、試験を中止した被験者は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 44 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 69 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 83 名であった。

最も多かった中止理由は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群及びアセナピン 5-10 mg BID 群では「有害事象／重篤な有害事象」であり、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 18 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 24 名であった。オランザピン 5-20 mg QD 群では「同意撤回」の 26 名であった。

表 2.7.6.81-1 被験者の内訳

被験者の内訳	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID		アセナピン 5-10 mg BID		オランザピン 5-20 mg QD		合計	
同意取得被験者数 [a]	-		-		-		504	
スクリーニング中止被験者数 [b]	-		-		-		0	
適格性基準を満たさず	-		-		-		0	
有害事象	-		-		-		0	
同意撤回	-		-		-		0	
追跡不能	-		-		-		0	
その他	-		-		-		0	
割付被験者数 [c]	94		181		229		504	
AST 集団 [d]	94		181		229		504	
ITT 集団 [e]	0		175		222		397	
PP 集団 [f]	0		173		221		394	
二重盲検投与期中止、n (%) [g]	44	(46.8)	69	(38.1)	83	(36.2)	196	(38.9)
有害事象／重篤な有害事象	18	(19.1)	24	(13.3)	22	(9.6)	64	(12.7)
治験に参加したことによる有害事象／重篤な有害事象	9	(9.6)	16	(8.8)	11	(4.8)	36	(7.1)
効果不十分	5	(5.3)	6	(3.3)	9	(3.9)	20	(4.0)
同意撤回	7	(7.4)	23	(12.7)	26	(11.4)	56	(11.1)
追跡不能	12	(12.8)	12	(6.6)	18	(7.9)	42	(8.3)
その他	2	(2.1)	4	(2.2)	8	(3.5)	14	(2.8)
二重盲検投与期完了	50	(53.2)	112	(61.9)	146	(63.8)	308	(61.1)

Source: CSR Table 5

n (%): 該当被験者数（割合）

a) スクリーニング実施者

b) スクリーニング時に中止し、二重盲検投与期に割付されなかった被験者

c) 短期投与試験からの二重盲検投与期の割付被験者

d) 短期投与試験を完了し、A7501006 試験に登録された被験者

e) 割付被験者のうち、短期投与試験の二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服用し、A7501006 試験中に Y-MRS の評価を 1 回以上実施した被験者

f) 他のアセナピン臨床試験に参加した被験者は ITT 集団から除く

g) 治験責任医師が eCRF の end-of-treatment ページに記載した中止理由による

A7501006 試験では、治験実施計画書からの重要な逸脱はなかった。また、治験実施計画書からのその他の逸脱には以下のものがあった。

・二重盲検投与期に併用禁止薬の治療
・二重盲検投与期にベンゾジアゼピン系薬又は睡眠薬を 1 週間に 3 回以上服用
・Visit 1 の服薬遵守違反

2.7.6.81.1.1 治験期間中の被験者の盲検解除

二重盲検投与期に盲検解除した被験者は各投与群とも 2 名、合計 6 名（被験者識別番号 プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群：50041001 及び 50341004、アセナピン 5-10 mg BID 群：40331006 及び 51231005、オランザピン 5-20 mg QD 群：50041002 及び 40261008）であった。いずれの被験者も Organon 社の Drug Safety Surveillance Department により盲検が解除されたが、治験担当チーム及び治験責任医師の盲検性は維持された。また、いずれの被験者のデータも、全てのデータセットに含め解析に用いた。

2.7.6.81.2 人口統計学的特性

無作為割付されたのち A7501006 試験中に 1 回でも治験薬を投与した AST 集団の 504 名の人口統計学的特性を表 2.7.6.81-2に示した。

性別は、アセナピン 5-10 mg BID 群及びオランザピン 5-20 mg QD 群で女性よりも男性の割合が多く（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 47.9%、アセナピン 5-10 mg BID 群 53.6%、オランザピン 5-20 mg QD 群 59.0%）、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群は男性よりも女性の割合が多かった（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 52.1%、アセナピン 5-10 mg BID 群 46.4%、オランザピン 5-20 mg QD 群 41.0%）。

表 2.7.6.81-2 人口統計学的特性（AST 集団）

Characteristics	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N = 94)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 181)	オランザピン 5-20 mg QD (N = 229)	合計 (N = 504)
Gender, n (%)				
Male	45 (47.9)	97 (53.6)	135 (59.0)	277 (55.0)
Female	49 (52.1)	84 (46.4)	94 (41.0)	227 (45.0)
Premenarchal	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (0.9)
Premenopausal	32 (65.3)	59 (70.2)	66 (70.2)	157 (69.2)
Postmenopausal	17 (34.7)	24 (28.6)	27 (28.7)	68 (30.0)
Race, n (%)				
Caucasian	59 (62.8)	108 (59.7)	131 (57.2)	298 (59.1)
Black	19 (20.2)	20 (11.0)	27 (11.8)	66 (13.1)
Asian	10 (10.6)	49 (27.1)	62 (27.1)	121 (24.0)
Other	6 (6.4)	4 (2.2)	9 (3.9)	19 (3.8)
Age category, n (%)				
<18 years	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18-64 years	91 (96.8)	177 (97.8)	226 (98.7)	494 (98.0)
≥65 years	3 (3.2)	4 (2.2)	3 (1.3)	10 (2.0)
Age, years				
Mean (SD)	40.0 (13.05)	39.1 (13.03)	39.6 (11.91)	39.5 (12.51)
Median	39.5	40.0	40.0	40.0
Range	19, 69	18, 73	18, 67	18, 73
Weight, kg				
n	94	181	229	504
Mean (SD)	80.7 (18.54)	73.9 (19.66)	76.3 (20.20)	76.3 (19.81)
Median	79.7	71.2	75.5	74.8
Range	45, 166	38, 135	33, 145	33, 166
BMI, kg/m^2				
n	94	181	229	504
Mean (SD)	28.1 (5.95)	26.0 (5.49)	26.6 (6.02)	26.7 (5.86)
Median	27.3	25.5	25.9	26.1
Range	18, 48	16, 48	15, 51	15, 51
Handedness, n (%)				
Left	4 (4.3)	7 (3.9)	20 (8.7)	31 (6.2)
Right	90 (95.7)	174 (96.1)	209 (91.3)	473 (93.8)
Current marital status, n (%)				
Married	24 (25.5)	55 (30.4)	79 (34.5)	158 (31.3)
Widowed	5 (5.3)	3 (1.7)	9 (3.9)	17 (3.4)
Divorced	18 (19.1)	40 (22.1)	46 (20.1)	104 (20.6)
Separated	5 (5.3)	9 (5.0)	12 (5.2)	26 (5.2)
Never married	42 (44.7)	74 (40.9)	83 (36.2)	199 (39.5)
Education, n (%)				
Elementary school (up to 8 years)	7 (7.4)	30 (16.7)	31 (13.5)	68 (13.5)
High school/secondaryschool (up to 12 years)	53 (56.4)	94 (52.2)	122 (53.3)	269 (53.5)
University or higher (13 or higher)	34 (36.2)	56 (31.1)	76 (33.2)	166 (33.0)
Family history of coronary artery disease, n (%)				
Yes	22 (23.4)	42 (23.2)	56 (24.5)	120 (23.8)
No	64 (68.1)	121 (66.9)	146 (63.8)	331 (65.7)
Unknown	8 (8.5)	18 (9.9)	27 (11.8)	53 (10.5)
Family history of diabetes, n (%)				
Yes	32 (34.0)	45 (24.9)	60 (26.2)	137 (27.2)
No	55 (58.5)	120 (66.3)	148 (64.6)	323 (64.1)
Unknown	7 (7.4)	16 (8.8)	21 (9.2)	44 (8.7)

Source: CSR Table 10

n (%): 該当被験者数（割合）

初経前／閉経前／閉経後の被験者の割合の分母は、各投与群の女性被験者数

原疾患の病態を表 2.7.6.81-3に示した。3 投与群間の統合失調症の病態背景に、大きな差はなかった。

生活状態／就労／逮捕歴を表 2.7.6.81-4に示した。

表 2.7.6.81-3 原疾患の病態（AST 集団）

Psychiatric diagnosis	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N = 94)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 181)	オランザピン 5-20 mg QD (N = 229)	合計 (N = 504)
Bipolar I diagnosis, n (%)	94 (100.0)	181 (100.0)	229 (100.0)	504 (100.0)
Manic (DSM-IV 296.4x) , n (%)	57 (60.6)	131 (72.4)	166 (72.5)	354 (70.2)
Mixed (DSM-IV 296.6x) , n (%)	37 (39.4)	50 (27.6)	63 (27.5)	150 (29.8)
Other Axis I or Axis II, n (%)				
No current disorder	88 (93.6)	179 (98.9)	224 (97.8)	491 (97.4)
Any current disorder	6 (6.4)	2 (1.1)	5 (2.2)	13 (2.6)
Agoraphobia	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
Antisocial personality disorder	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Anxiety	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
Attention deficit/hyperactivity disorder	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.4)	3 (0.6)
Nicotine dependence	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Obsessive-compulsive disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
Oppositional defiant disorder	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
Panic disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
Panic disorder with agoraphobia	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Panic disorder without agoraphobia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
Post-traumatic stress disorder	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)

Source: CSR Table 11
n (%): 該当被験者数（割合）
DSM-IV: 精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版
eCRF で「continuing」にチェックされた診断

表 2.7.6.81-4 生活状態／就労／逮捕歴（AST 集団）

	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N = 94)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 181)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 229)		合計 (N = 504)	
Current living situation, n (%)								
Baseline	n = 93		n = 181		n = 228		n = 502	
Spouse or significant other	26	(28.0)	57	(31.5)	85	(37.3)	168	(33.5)
Other family member or roommate	38	(40.9)	84	(46.4)	77	(33.8)	199	(39.6)
Alone	11	(11.8)	21	(11.6)	23	(10.1)	55	(11.0)
Residential treatment center	11	(11.8)	6	(3.3)	25	(11.0)	42	(8.4)
Institution	2	(2.2)	7	(3.9)	10	(4.4)	19	(3.8)
Homeless	5	(5.4)	6	(3.3)	8	(3.5)	19	(3.8)
Level of independence, n (%)								
Baseline [a)]	n = 93		n = 181		n = 228		n = 502	
Functions independently	63	(67.7)	123	(68.0)	155	(68.0)	341	(67.9)
Some	26	(28.0)	52	(28.7)	67	(29.4)	145	(28.9)
None	4	(4.3)	6	(3.3)	6	(2.6)	16	(3.2)
Employment status, n (%)								
Baseline (and prior 6 months) [b)]	n = 93		n = 180		n = 224		n = 497	
Full-time continuous	11	(11.8)	18	(10.0)	32	(14.3)	61	(12.3)
Full-time intermittent	6	(6.5)	18	(10.0)	22	(9.8)	46	(9.3)
Part-time continuous	0	(0.0)	6	(3.3)	2	(0.9)	8	(1.6)
Part-time intermittent	6	(6.5)	12	(6.7)	16	(7.1)	34	(6.8)
Never employed	13	(14.0)	25	(13.9)	35	(15.6)	73	(14.7)
Not currently but has in past	57	(61.3)	101	(56.1)	117	(52.2)	275	(55.3)
Retired	3	(5.3)	9	(8.9)	7	(6.0)	19	(6.9)
Student	0	(0.0)	2	(2.0)	2	(1.7)	4	(1.5)
Volunteer	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.9)	2	(0.7)
Housewife/househusband	2	(3.5)	5	(5.0)	5	(4.3)	12	(4.4)
Unemployed	19	(33.3)	39	(38.6)	34	(29.1)	92	(33.5)
Disabled	32	(56.1)	41	(40.6)	63	(53.8)	136	(49.5)
Other	1	(1.8)	4	(4.0)	5	(4.3)	10	(3.6)
Arrests [c)]	n = 93		n = 181		n = 228		n = 502	
None	55	(59.1)	124	(68.5)	164	(71.9)	343	(68.3)
1-3	27	(29.0)	34	(18.8)	46	(20.2)	107	(21.3)
4-8	8	(8.6)	12	(6.6)	8	(3.5)	28	(5.6)
>8	3	(3.2)	11	(6.1)	10	(4.4)	24	(4.8)
Charges	n = 38		n = 56		n = 64		n = 158	
Major crime	4	(10.5)	8	(14.3)	7	(10.9)	19	(12.0)
Minor crime	30	(78.9)	37	(66.1)	45	(70.3)	112	(70.9)
Both	4	(10.5)	11	(19.6)	12	(18.8)	27	(17.1)

Source: CSR Table 13

n (%): 該当被験者数（割合）

「過去に雇用されていたが現在は雇用なし」の理由の分母は「過去に雇用されていたが現在は雇用なし」の被験者の数

a) ベースライン時の生活状況と自立レベルを含む

b) ベースライン時とベースライン以前 6 ヶ月前の就労状況

c) ベースライン時より前の逮捕回数

物質の使用及び喫煙歴を表 2.7.6.81-5に示した。

表 2.7.6.81-5 物質の使用及び喫煙歴（AST 集団）

	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (Total N = 94)		アセナピン 5-10 mg BID (Total N = 181)		オランザピン 5-20 mg QD (Total N = 229)		合計 (Total N = 504)	
	Past 6 Months (N=94)	Past 1 Month (N=94)	Past 6 Months (N=181)	Past 1 Month (N=181)	Past 6 Months (N=229)	Past 1 Month (N=229)	Past 6 Months (N=504)	Past 1 Month (N=504)
Sedatives, n (%)								
None	79 (84.0)	84 (89.4)	167 (92.3)	169 (93.4)	208 (90.8)	210 (91.7)	454 (90.1)	463 (91.9)
1 to 5 times	10 (10.6)	8 (8.5)	11 (6.1)	10 (5.5)	12 (5.2)	15 (6.6)	33 (6.5)	33 (6.5)
6 to 20 times	2 (2.1)	2 (2.1)	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (1.7)	1 (0.4)	8 (1.6)	5 (1.0)
>20 times	3 (3.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	5 (2.2)	3 (1.3)	9 (1.8)	3 (0.6)
Stimulants, n (%)								
Subjects with responses	93	94	181	181	229	229	503	504
None	84 (90.3)	90 (95.7)	169 (93.4)	175 (96.7)	213 (93.0)	221 (96.5)	466 (92.6)	486 (96.4)
1 to 5 times	7 (7.5)	3 (3.2)	10 (5.5)	6 (3.3)	13 (5.7)	8 (3.5)	30 (6.0)	17 (3.4)
6 to 20 times	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	6 (1.2)	1 (0.2)
>20 times	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Marijuana								
None	85 (90.4)	88 (93.6)	154 (85.1)	159 (87.8)	207 (90.4)	216 (94.3)	446 (88.5)	463 (91.9)
1 to 5 times	7 (7.4)	6 (6.4)	18 (9.9)	16 (8.8)	16 (7.0)	11 (4.8)	41 (8.1)	33 (6.5)
6 to 20 times	2 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	5 (2.8)	3 (1.3)	1 (0.4)	6 (1.2)	6 (1.2)
>20 times	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (4.4)	1 (0.6)	3 (1.3)	1 (0.4)	11 '(2.2)	2 (0.4)
Other, n (%)								
Subjects with responses	94	94	181	181	228	229	503	504
None	94 (100.0)	94 (100.0)	178 (98.3)	179 (98.9)	225 (98.7)	227 (99.1)	497 (98.8)	500 (99.2)
1 to 5 times	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)
6 to 20 times	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
>20 times	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.9)	1 (0.4)	3 (0.6)	2 (0.4)
Smoking, daily use								
Subjects with responses	93	94	181	181	229	229	503	504
None	31 (33.3)	33 (35.1)	76 (42.0)	76 (42.0)	100 (43.7)	105 (45.9)	207 (41.2)	214 (42.5)
<1 pack per day	43 (46.2)	43 (45.7)	70 (38.7)	71 (39.2)	91 (39.7)	85 (37.1)	204 (40.6)	199 (39.5)
1 to 2 packs per day	19 (20.4)	18 (19.1)	33 (18.2)	32 (17.7)	37 (16.2)	38 (16.6)	89 (17.7)	88 (17.5)
>2 packs per day	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.6)	3 (0.6)
Alcohol use, drinks per week								
None	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<1	73 (77.7)	75 (79.8)	149 (82.3)	148 (81.8)	193 (84.3)	195 (85.2)	415 (82.3)	418 (82.9)
1-6	15 (16.0)	15 (16.0)	22 (12.2)	23 (12.7)	27 (11.8)	27 (11.8)	64 (12.7)	65 (12.9)
7-12	3 (3.2)	3 (3.2)	9 (5.0)	8 (4.4)	6 (2.6)	3 (1.3)	18 (3.6)	14 (2.8)
13-24	3 (3.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.9)	3 (1.3)	5 (1.0)	5 (1.0)
25+	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)

Source: CSR Table 12

n (%): 該当被験者数（割合）

短期投与試験（A7501004 試験及び A7501005 試験）から A7501006 試験までの二重盲検投与期の治療期間を表 2.7.6.81-6に、治験薬の曝露を表 2.7.6.81-7に示した。

表 2.7.6.81-6 二重盲検投与期の治療期間（AST 集団）

Treatment duration	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N = 94)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 181)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 229)	
≥1 day*	94	(100.0)	181	(100.0)	229	(100.0)
≥2 days	94	(100.0)	181	(100.0)	229	(100.0)
≥4 days	94	(100.0)	181	(100.0)	229	(100.0)
≥7 days	94	(100.0)	181	(100.0)	229	(100.0)
≥14 days	94	(100.0)	181	(100.0)	229	(100.0)
≥21 days	94	(100.0)	181	(100.0)	228	(99.6)
≥28 days	83	(88.3)	169	(93.4)	215	(93.9)
≥42 days	66	(70.2)	147	(81.2)	187	(81.7)
≥63 days	53	(56.4)	123	(68.0)	164	(71.6)
≥84 days	30	(31.9)	75	(41.4)	102	(44.5)

Source: CSR Table 14
該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数/評価対象被験者数×100
* 二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服用した被験者

表 2.7.6.81-7 治験薬の曝露（AST 集団）

Exposure	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N = 94)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 181)	オランザピン 5-20 mg QD (N = 229)
Number of days exposed			
Total (subjects × days)	3942	12422	16064
Mean (SD)	41.9 (25.45)	68.6 (23.01)	70.1 (22.30)
Median	59.0	83.0	83.0
Range	1, 77	21, 106	20, 102
Total daily dose (mg/day)			
Mean (SD)	16.1 (4.32)	17.6 (3.45)	16.1 (3.15)
Median	18.0	19.5	16.1
Modal	20.0	20.0	20.0
Range	3, 20	4, 24	3, 20

Source: CSR Table 15
プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群での曝露日数と 1 日用量の合計の値は A7501006 試験でのアセナピンの服用期間より計算する

併用薬

A7501006 試験期間中に併用薬を投与された被験者の割合は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 81.9%、アセナピン 5-10 mg BID 群 81.8%、オランザピン 5-20 mg QD 群 77.3%であった。

2.7.6.81.3 有効性の評価

2.7.6.81.3.1 有効性解析対象集団

有効性評価では、主要評価項目には PP 集団を、副次評価項目には ITT 集団を用いた。ITT 集団は、短期投与試験で治験薬を 1 回以上服用し、A7501006 試験中 Y-MRS の評価を 1 回以上実施した被験者とした。

2.7.6.81.3.2 主要評価項目

主要評価項目である Y-MRS 合計スコアのベースライン時から Day 21 時点及び Day 84 時点の変化量を Observed Case データで検討した結果を表 2.7.6.81-8に示した。

Y-MRS 合計スコアのベースライン時から Day 84 時点の変化量（最小二乗平均）は、アセナピン 5-10 mg BID 群はオランザピン 5-20 mg QD 群に比べ統計的に非劣性であった（アセナピン 5-10 mg BID 群-27.3、オランザピン 5-20 mg QD 群-23.7、p <0.0001：ANCOVA）。オランザピン 5-20 mg QD 群に対するアセナピン 5-10 mg BID 群の非劣性は、Day 84 時点の Last Observation Carried Forward データによっても確認された。

表 2.7.6.81-8 Y-MRS 合計スコアのベースライン時から Day 21 時点及び Day 84 時点の変化量（PP 集団）

	アセナピン 5-10 mg BID (N = 173)	オランザピン 5-20 mg QD (N = 221)
Day 21, n	168	217
Baseline mean [a)] (SD)	28.8 (5.88)	28.8 (5.85)
Day 21 mean (SD)	12.5 (8.59)	11.7 (6.93)
Mean change from baseline (SD)	-16.3 (9.42)	-17.1 (8.08)
Day 84, n	86	128
Baseline mean [a)] (SD)	29.6 (6.13)	28.8 (5.39)
Day 84 mean (SD)	5.2 (6.00)	4.9 (5.34)
Mean change from baseline (SD)	-24.4 (8.72)	-23.9 (7.92)
LS mean change from baseline [b)] (SE)	-27.3 (0.64)	-23.7 (0.55)
p-value [b)]	< 0.0001	-

Source: CSR Table 16
SD: standard deviation、SE: 標準誤差、Y-MRS: Young-Mania Rating Scale
Y-MRS 合計スコアの取り得る範囲は 0~60 点。スコアが高い程、症状が重度であることを意味する
a) ベースライン平均は、試験を完了し評価可能なスコアを対象とした平均値
b) 共分散分析（ANCOVA）モデル、投与群と実施医療機関（併合）を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした。p 値はアセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群の変化量（最小二乗平均）の差に基づく

2.7.6.81.3.3 副次評価項目

有効性の主要評価項目の解析結果は、CGI-BP、躁病の重症度、全体的双極性疾患の重症度、Y-MRS レスポンダーの割合、及び Y-MRS 寛解者の割合からも裏付けられた。これらの結果は全て、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群で同程度であった。

A7501006 試験では、統計的に有意な「投与群×実施医療機関の交互作用」が認められたことから、その結果の解釈を困難にしている可能性がある。しかし、3 種の事後解析の結果は、Y-MRS 合計ス

コアのベースライン時から Day 84 までの変化量について、アセナピンはオランザピンに対し統計的に非劣性であることを支持していた。これらの事後解析結果により、治験結果の頑健性が示された。

PANSS 合計スコアの変化量も、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群に統計的に差がなかった。

ヘルスアウトカムの結果は有効性の結果と一致し、アセナピン 5-10 mg BID 群とオランザピン 5-20 mg QD 群に同程度の変化が認められた。

2.7.6.81.4 安全性の評価

2.7.6.81.4.1 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、A7501006 試験で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。

A7501006 試験に被験者 504 名が組み入れられ、二重盲検投与期に治験薬が投与された全ての被験者 504 名（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 94 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 181 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 229 名）を AST 集団とした。

2.7.6.81.4.2 安全性モニタリング委員会の審議結果

安全性モニタリング委員会は、盲検及び盲検解除した全ての利用できるデータを 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に確認した。確認した全ての時点で、安全性モニタリング委員会は、A7501006 試験の継続を了承した。

2.7.6.81.4.3 有害事象の解析

有害事象は、同意取得後に新たに発現したあらゆる好ましくない事象、及び同意取得時点で有していた事象が有害事象収集期間中に悪化した場合とした。有害事象は、治験責任医師によって症例報告書に記載された医師記載名を MedDRA ver. 8.0/8.1 を用い、重篤な有害事象は MedDRA ver. 8.1/9.0/9.1 を用いて、器官別大分類及び基本語にコーディングした。和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた。また、A7501006 試験組入れ以降に発現又は悪化した事象を A7501006 試験での有害事象とした。

A7501007 試験に移行しない被験者の A7501006 試験の集計期間は、最終投与から 7 日後までとした。また、重篤な有害事象の集計期間は、最終投与から 30 日後までとした。

有害事象の集計は、二重盲検投与期以降に発現又は悪化した有害事象を対象とした。

有害事象発現頻度の概括を表 2.7.6.81-9に示した。

有害事象は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群でそれぞれ 76.6%（72/94 名）、76.8%（139/181 名）及び 77.7%（178/229 名）の被験者に発現した。

重篤な有害事象は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群でそれぞれ 13.8%（13/94 名）、12.2%（22/181 名）、9.6%（22/229 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 1 名が死亡した。この死亡は、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

重度の有害事象は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群でそれぞれ 7.4%（7/94 名）、9.4%（17/181 名）及び 10.5%（24/229 名）であった。

表 2.7.6.81-9 有害事象発現頻度の概括（AST 集団）

Adverse event category	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N = 94)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 181)	オランザピン 5-20 mg QD (N = 229)
Subjects with AEs, n (%)			
All AEs/SAEs	72 (76.6)	139 (76.8)	178 (77.7)
Related AEs/SAEs	52 (55.3)	117 (64.6)	146 (63.8)
Subjects with AEs/SAEs by gender, n (%)			
Female	49	84	94
All AEs/SAEs	40 (81.6)	68 (81.0)	73 (77.7)
Related AEs/SAEs	30 (61.2)	57 (67.9)	60 (63.8)
Male	45	97	135
All AEs/SAEs	32 (71.1)	71 (73.2)	105 (77.8)
Related AEs/SAEs	22 (48.9)	60 (61.9)	86 (63.7)
Subjects with AEs/SAEs by race, n (%)			
Caucasian	59	108	131
All AEs/SAEs	39 (66.1)	77 (71.3)	98 (74.8)
Related AEs/SAEs	29 (49.2)	62 (57.4)	78 (59.5)
Black	19	20	27
All AEs/SAEs	17 (89.5)	17 (85.0)	23 (85.2)
Related AEs/SAEs	8 (42.1)	13 (65.0)	19 (70.4)
Asian	10	49	62
All AEs/SAEs	10 (100.0)	42 (85.7)	49 (79.0)
Related AEs/SAEs	9 (90.0)	40 (81.6)	42 (67.7)
Other	6	4	9
All AEs/SAEs	6 (100.0)	3 (75.0)	8 (88.9)
Related AEs/SAEs	6 (100.0)	2 (50.0)	7 (77.8)
Subjects with AEs/SAEs by maximum intensity, n (%)			
All AEs/SAEs			
Mild	27 (28.7)	48 (26.5)	65 (28.4)
Moderate	38 (40.4)	74 (40.9)	89 (38.9)
Severe	7 (7.4)	17 (9.4)	24 (10.5)
Related AEs/SAEs			
Mild	19 (20.2)	56 (30.9)	57 (24.9)
Moderate	29 (30.9)	52 (28.7)	73 (31.9)
Severe	4 (4.3)	9 (5.0)	16 (7.0)
Subjects discontinued due to AEs/SAEs, n (%)			
All AEs/SAEs	18 (19.1)	25 (13.8)	24 (10.5)
Related AEs/SAEs	12 (12.8)	9 (5.0)	16 (7.0)
Subjects with SAEs, n (%)			
All SAEs	13 (13.8)	22 (12.2)	22 (9.6)
Related SAEs	4 (4.3)	5 (2.8)	8 (3.5)
Deaths, n (%)			
All SAEs	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Related SAEs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects discontinued due to SAEs, n (%)			
All SAEs	9 (9.6)	15 (8.3)	12 (5.2)
Related SAEs	4 (4.3)	2 (1.1)	4 (1.7)

Source: CSR Table 28

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

二重盲検投与期以降に発現又は悪化した有害事象を集計対象とした

二重盲検投与期及び最後に服用した日から 7 日（重篤な有害事象は 30 日）以内に発現した有害事象／重篤な有害事象を含む

因果関係の否定できない：治験責任医師によって「関連あり」「おそらく関連あり」「関連の可能性あり」と判断されたものとした

2.7.6.81.4.3.1 全ての有害事象

全ての有害事象の一覧を表 2.7.6.81-38に示した。

2.7.6.81.4.3.2 比較的よく見られる有害事象

いずれかの投与群で 5.0%以上の被験者に発現した有害事象を比較的よく見られる有害事象と定義し、表 2.7.6.81-10に示した。

表 2.7.6.81-10 いずれかの投与群で 5.0%以上の被験者に発現した有害事象（AST 集団）

MedDRA 基本語	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N=94)	アセナピン 5-10 mg BID (N=181)	オランザピン 5-20 mg QD (N=229)
Subjects with at least one AE, n (%)	72 (76.6)	139 (76.8)	178 (77.7)
鎮静	8 (8.5)	26 (14.4)	40 (17.5)
浮動性めまい	7 (7.4)	24 (13.3)	15 (6.6)
不眠症	8 (8.5)	23 (12.7)	23 (10.0)
頭痛	13 (13.8)	21 (11.6)	34 (14.8)
傾眠	13 (13.8)	21 (11.6)	33 (14.4)
悪心	11 (11.7)	15 (8.3)	7 (3.1)
食欲亢進	4 (4.3)	14 (7.7)	16 (7.0)
体重増加	3 (3.2)	14 (7.7)	33 (14.4)
アカシジア	4 (4.3)	13 (7.2)	20 (8.7)
消化不良	4 (4.3)	11 (6.1)	9 (3.9)
振戦	3 (3.2)	11 (6.1)	6 (2.6)
嘔吐	6 (6.4)	11 (6.1)	1 (0.4)
便秘	10 (10.6)	10 (5.5)	10 (4.4)
うつ病	5 (5.3)	10 (5.5)	14 (6.1)
パーキンソニズム	3 (3.2)	10 (5.5)	4 (1.7)
疲労	3 (3.2)	8 (4.4)	12 (5.2)
躁病	5 (5.3)	8 (4.4)	8 (3.5)
不安	7 (7.4)	7 (3.9)	6 (2.6)
下痢	5 (5.3)	7 (3.9)	8 (3.5)
口内乾燥	3 (3.2)	7 (3.9)	25 (10.9)
口の感覚鈍麻	5 (5.3)	7 (3.9)	3 (1.3)
歯痛	5 (5.3)	6 (3.3)	4 (1.7)
背部痛	5 (5.3)	5 (2.8)	6 (2.6)
上気道感染	5 (5.3)	4 (2.2)	3 (1.3)

Source: CSR Table 33
MedDRA ver. 8.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数/評価対象被験者数×100
二重盲検投与期以降に発現又は悪化した有害事象を集計対象とした
二重盲検投与期及び最後に服用した日から 7 日（重篤な有害事象は 30 日）以内に発現した有害事象／重篤な有害事象を含む

2.7.6.81.4.3.3 程度別の有害事象

程度別有害事象の一覧を表 2.7.6.81-39に示した。なお、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集計した。

2.7.6.81.4.3.4 因果関係別有害事象

因果関係別有害事象の一覧を表 2.7.6.81-40に示した。治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連あり」「おそらく関連あり」「関連の可能性あり」と判断した事象は「因果関係が否定できない」として副作用と定義し、「関連なし」「おそらく関連なし」と判断された事象は「因果関係が否定できる」として集計した。

2.7.6.81.4.4 重篤な有害事象

二重盲検投与期以降に発現した死亡を含む重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.81-11に、重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.6.81-12に示した。プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群及びアセナピン 5-10 mg BID 群で発現した重篤な有害事象の叙述（双極 I 型障害の悪化を除く）を「2.7.6.81.6.1 重篤な有害事象の叙述」に示した。

2.7.6.81.4.4.1 死亡

アセナピン 5-10 mg BID 群で 1 名（被験者識別番号 40031005、32 歳、男性）が偶発的過量投与により死亡した。治験責任医師により、因果関係は「関連なし」と判断された。

2.7.6.81.4.4.2 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象（死亡を含む）は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群でそれぞれ 13.8%（13/94 名）、12.2%（22/181 名）、9.6%（22/229 名）の被験者に発現した。重篤な有害事象のうち最も発現が多かった事象は 3 群ともうつ病（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 5/13 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 7/22 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 7/22 名）であった。

いずれかの投与群で 2 名以上の被験者に発現した重篤な有害事象はうつ病、自殺念慮、双極 1 型障害、躁病、各種物質毒性であった。

表 2.7.6.81-11 重篤な有害事象の一覧（AST 集団）

MedDRA 基本語	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N = 94)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 181)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 229)	
Subjects with at least one serious AE, n (%)	13	(13.8)	22	(12.2)	22	(9.6)
うつ病	5	(5.3)	7	(3.9)	7	(3.1)
自殺念慮	1	(1.1)	5	(2.8)	3	(1.3)
双極 1 型障害	2	(2.1)	4	(2.2)	3	(1.3)
躁病	3	(3.2)	4	(2.2)	7	(3.1)
各種物質毒性	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
感情障害	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
右脚ブロック	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
偶発的過量投与	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
悪性症候群	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
物質乱用	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
交通事故	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
脛骨骨折	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
人工流産	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
アルコール症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
憩室炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
薬物乱用者	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
妊娠時曝露	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
企図的過量投与	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
大うつ病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
急性膵炎	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
パニック発作	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
傾眠	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
自殺企図	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.4)
失神	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿失禁	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

Source: CSR Table 30
MedDRA ver. 8.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
n (%): 該当被験者数（割合）

表 2.7.6.81-12 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（AST 集団）

投与群	被験者識別番号	年齢	性別	人種	治療期間(日)	重篤な有害事象(MedDRA基本語)	発現(日後)	終了(日後)	程度	因果関係	処置	転帰
A	40011004	48	男性	白人	33	躁病	33	39	重度	おそらくなし	中止	回復
A	40031005	32	男性	白人	44	偶発的過量投与	53	53	-	なし	NA	死亡
A	40051016	37	女性	白人	32	うつ病	48	78	重度	なし	NA	回復
						自殺念慮	48	78	重度	なし	NA	回復
A	40071006	41	女性	白人	25	双極１型障害	25	26	重度	なし	なし	回復
A	40111006	40	女性	白人	47	うつ病	53	56	重度	可能性あり	中止	回復
						自殺念慮	53	56	重度	可能性あり	中止	回復
A	40151005	53	男性	白人	61	うつ病	58	127	重度	おそらくなし	中止	回復
A	40231012	41	男性	黒人	21	各種物質毒性	34	38	中等度	なし	中止	回復
A	40301020	27	女性	白人	65	うつ病	14	15	中等度	なし	なし	回復
A	40331006	46	女性	白人	84	双極１型障害	65	113	重度	可能性あり	増量	回復
						悪性症候群	79	113	重度	可能性あり	NA	回復
A	40341013	41	男性	黒人	21	感情障害	22	32	中等度	おそらくなし	中止	回復
						自殺念慮	22	32	中等度	おそらくなし	中止	回復
A	41111005	40	女性	白人	51	各種物質毒性	52	55	中等度	なし	中止	回復
A	41251013	24	女性	アジア人	43	躁病	43	47	重度	可能性あり	NA	回復
A	50071010	43	男性	白人	25	躁病	25	32	中等度	なし	中止	回復
A	50091013	50	男性	黒人	77	物質乱用	80	85	重度	なし	中止	回復
A	50111005	32	男性	白人	64	うつ病	46	50	軽度	なし	なし	回復
						自殺念慮	46	50	軽度	なし	なし	回復
A	50221010	56	男性	白人	39	うつ病	38	39	中等度	なし	中止	回復
A	50221024	46	男性	白人	70	双極１型障害	71	75	中等度	なし	中止	回復
A	50221048	26	女性	黒人	45	双極１型障害	46	49	-	なし	中止	回復
A	50411002	43	女性	その他	61	うつ病	62	68	中等度	なし	中止	回復
						自殺念慮	62	68	中等度	なし	中止	回復
A	51051005	47	女性	アジア人	48	脛骨骨折	49	107	中等度	なし	中止	回復
						交通事故	49	107	中等度	なし	中止	回復
A	51231005	45	女性	アジア人	84	右脚ブロック	23	24	軽度	可能性あり	なし	回復
A	51261001	23	男性	アジア人	106	躁病	76	83	中等度	可能性あり	増量	回復
P/A	40051011	39	女性	その他	77	双極１型障害	21	24	重度	なし	なし	回復
P/A	40301016	49	男性	白人	43	うつ病	65	72	重度	おそらくあり	中止	回復
P/A	40301026	52	女性	黒人	41	双極１型障害	58	64	中等度	なし	中止	回復
P/A	41111004	69	女性	白人	1	急性膵炎	3	18	中等度	なし	なし	回復
P/A	41251002	23	女性	アジア人	23	躁病	27	43	重度	おそらくなし	増量	回復
P/A	50041001	58	女性	白人	2	失神	21	22	中等度	おそらくあり	中止	回復
P/A	50201001	35	女性	アジア人	12	躁病	30	43	中等度	可能性あり	中止	回復
P/A	50221019	47	男性	白人	8	うつ病	35	41	中等度	なし	中止	回復
P/A	50221028	42	男性	白人	7	うつ病	39	46	中等度	なし	NA	回復
P/A	50221053	44	男性	白人	12	うつ病	34	46	中等度	なし	中止	回復
						企図的過量投与	34	46	中等度	なし	中止	回復
						自殺企図	34	46	中等度	なし	中止	回復
P/A	50341004	28	女性	黒人	12	妊娠時曝露	28	49	軽度	可能性あり	中止	回復
						人工流産	28	49	-	可能性あり	中止	回復
P/A	50401026	32	女性	白人	42	うつ病	65	71	中等度	なし	中止	回復
						自殺念慮	65	71	中等度	なし	中止	回復
P/A	50411007	23	男性	白人	24	躁病	64	70	軽度	なし	NA	回復
O	40051014	56	女性	その他	45	うつ病	45	50	中等度	なし	中止	回復
O	40051017	41	男性	白人	22	憩室炎	16	22	中等度	なし	中止	回復したが後遺症あり
						憩室炎	24	継続	中等度	なし	中止	NA
O	40081005	55	男性	白人	59	双極１型障害	38	66	重度	可能性あり	中止	回復
O	40081022	42	男性	黒人	62	うつ病	18	35	中等度	なし	なし	回復
O	40221002	61	男性	黒人	82	躁病	31	48	中等度	可能性あり	増量	回復

表 2.7.6.81-12 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（AST 集団）（続き）

投与群	被験者識別番号	年齢	性別	人種	治療期間(日)	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	40261008	41	女性	黒人	64	頭痛	65	72	中等度	可能性あり	中止	回復
						傾眠	65	72	中等度	可能性あり	中止	回復
						尿失禁	65	72	中等度	可能性あり	中止	回復
O	40291003	45	男性	白人	22	双極１型障害	26	-	重度	可能性あり	中止	NA
O	40321001	47	男性	白人	62	アルコール症	63	65	重度	なし	中止	回復
						薬物乱用者	63	65	重度	なし	中止	回復
						躁病	63	65	重度	なし	中止	回復
O	40341007	45	女性	黒人	36	うつ病	36	45	中等度	おそらくなし	中止	回復
						自殺念慮	36	45	中等度	おそらくなし	中止	回復
O	41031004	23	男性	アジア人	29	躁病	29	47	重度	可能性あり	中止	回復
O	41111007	55	女性	白人	67	自殺企図	69	69	重度	おそらくなし	中止	回復
O	41301002	24	男性	白人	85	躁病	54	85	中等度	なし	中止	回復
O	50041002	39	男性	その他	82	うつ病	82	97	中等度	おそらくなし	中止	回復
						自殺念慮	82	97	中等度	おそらくなし	中止	回復
O	50131002	35	男性	白人	83	パニック発作	45	48	中等度	おそらくなし	中止	回復
O	50221032	58	男性	白人	72	うつ病	72	78	軽度	なし	中止	回復
						自殺念慮	72	78	軽度	なし	中止	回復
O	50221041	41	男性	黒人	22	うつ病	23	26	中等度	なし	NA	回復
O	50241001	59	女性	白人	32	躁病	35	40	重度	おそらくあり	NA	回復
O	50271010	44	女性	黒人	38	大うつ病	40	56	軽度	なし	中止	未回復
O	50291006	59	女性	白人	43	双極１型障害	27	32	軽度	可能性あり	減量	回復
O	50301004	40	女性	白人	31	躁病	44	51	重度	なし	NA	回復
O	50301024	42	女性	白人	37	うつ病	38	43	重度	なし	中止	回復
O	51021004	47	男性	アジア人	84	躁病	76	101	重度	なし	NA	回復

Source: CSR Table 31, Listing 12.2.1.5, Listing 12.2.1.6
MedDRA ver. 9.0（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
NA（該当なし）の被験者は、有害事象発現時に服用していなかった
投与群：A- アセナピン 5-10 mg BID 群、O- オランザピン 5-20 mg QD 群、P/ a - プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群

2.7.6.81.4.5 その他の重要な有害事象

2.7.6.81.4.5.1 投与中止に至った有害事象

いずれかの投与群で 2 名以上の被験者に発現した投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.81-13に示した。

有害事象により投与中止に至った被験者は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群でそれぞれ 19.1%（18/94 名）、13.8%（25/181 名）、10.5%（24/229 名）であった。

投与中止に至った有害事象のうち、最も多く認められたのはうつ病で、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群でそれぞれ 5.3%（5/94 名）、3.3%（6/181 名）、2.6%（6/229 名）であった。

表 2.7.6.81-13 いずれかの投与群で 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（AST 集団）

MedDRA 基本語	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N = 94)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 181)	オランザピン 5-20 mg QD (N = 229)
Subjects who discontinued due to an AE, n (%)	18 (19.1)	25 (13.8)	24 (10.5)
うつ病	5 (5.3)	6 (3.3)	6 (2.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)
躁病	2 (2.1)	3 (1.7)	2 (0.9)
自殺念慮	1 (1.1)	3 (1.7)	2 (0.9)
双極 1 型障害	1 (1.1)	2 (1.1)	2 (0.9)
各種物質毒性	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
不眠症	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.9)
口の感覚鈍麻	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.9)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)

Source: CSR Table 32
MedDRA ver. 8.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数/評価対象被験者数×100

2.7.6.81.4.5.2 重度の有害事象

程度が重度の有害事象は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群で、それぞれ 7.4%（7/94 名）、9.4%（17/181 名）、10.5%（24/229 名）に発現した。

アセナピン 5-10 mg BID 群で、最も多く発現した重度の有害事象はアカシジアとうつ病であり、アセナピン 5-10 mg BID 群 1.7%、オランザピン 5-20 mg QD 群 0.4%に発現した。

2.7.6.81.4.5.3 錐体外路症状

錐体外路症状に関連する結果を表 2.7.6.81-14及び表 2.7.6.81-15に示した。

錐体外路症状に関連する有害事象は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群で、それぞれ 9.6%（9/94 名）、14.9%（27/181 名）、13.1%（30/229 名）の被験者に発現した。

アカシジアを発現した被験者の割合が、オランザピン 5-20 mg QD 群で多かった。AIMS、BARS 及び SARS Mean Total Score が 3 を超える（又は 4 以上の）被験者は、3 投与群の間で同程度であった。

表 2.7.6.81-14 錐体外路症状に関する有害事象（AST 集団）

System Organ Class MedDRA 基本語	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N = 94)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 181)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 229)	
Subjects with at least one extrapyramidal AE, n (%)	9	(9.6)	27	(14.9)	30	(13.1)
眼障害						
眼瞼痙攣	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態						
歩行障害	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.9)
神経系障害						
アカシジア	4	(4.3)	13	(7.2)	20	(8.7)
パーキンソニズム	3	(3.2)	10	(5.5)	4	(1.7)
ジストニア	3	(3.2)	6	(3.3)	5	(2.2)
運動緩慢	0	(0.0)	4	(2.2)	3	(1.3)
ジスキネジア	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
仮面状顔貌	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
遅発性ジスキネジア	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
歯車様固縮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

Source: CSR Table 66
MedDRA ver. 8.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
n (%): 該当被験者数（割合）

表 2.7.6.81-15 錐体外路症状スコアが変化した被験者数（AST 集団）

	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID			アセナピン 5-10 mg BID			オランザピン 5-20 mg QD		
Scale	N assessed [a)]	n	(%)	N assessed [a)]	n	(%)	N assessed [a)]	n	(%)
AIMS Abnormal Involuntary Movement Global Score ≥2	92	2	(2.2)	180	5	(2.8)	228	4	(1.8)
BARS Global Score ≥2	84	8	(9.5)	178	15	(8.4)	218	19	(8.7)
SARS Mean Total Score >3	88	3	(3.4)	175	15	(8.6)	217	14	(6.5)

Source: CSR Table 67
錐体外路症状の評価はベースライン時から治験薬投与終了 7 日後までのスコアを用いた
n(%): 該当被験者数（割合）
a) 被験者は次の条件を満たす者に限る:ベースライン時に AIMS severity of abnormal movements score < 2、BARS global score < 2、SARS 合計スコア≤ 3

2.7.6.81.4.6 臨床検査

検査項目ごとに、ベースライン後に 1 回でも測定が行われた被験者で、異常変動を示した被験者の割合を算出した。

なお、異常変動のあった被験者の定義は以下のとおりとした。

- ベースライン時が正常範囲内又は欠測の被験者が、治験薬投与期間中に 1 回でも各項目に定められた異常変動と判断する基準値を超えた場合
- ベースライン時に異常変動とする基準値を既に超えていた被験者が、治験薬投与期間中にベースライン時よりも悪化した場合

2.7.6.81.4.6.1 プロラクチン

プロラクチンに関する表を表 2.7.6.81-16 ~ 表 2.7.6.81-19に示した。

プロラクチン濃度の異常値を示した被験者数を表 2.7.6.81-16に示した。基準値上限の 4 倍超の高値を示した被験者が、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群で 0%（0/88 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群で 2.8%（5/176 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 4.0%（9/225 名）であった。

また、プロラクチン濃度の異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.81-18に示した。アセナピン 5-10 mg BID 群のプロラクチン濃度が「基準値超」の異常変動を示した被験者の割合は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群よりも高く、オランザピン 5-20 mg QD 群よりも低かった。

最終評価時点のプロラクチン濃度のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.81-19に示した。プロラクチン濃度はプラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群でベースライン時より減少し、アセナピン 5-10 mg BID 群及びオランザピン 5-20 mg QD 群は増加した。

表 2.7.6.81-16 プロラクチン濃度の異常値を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N = 94)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 181)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 229)	
Test name	Criteria	N assessed	n (%)	N assessed	n (%)	N assessed	n (%)
Prolactin	> 4 x ULN	88	0 (0.0)	176	5 (2.8)	225	9 (4.0)

Source: CSR Table 44
ULN: upper limit of normal
n (%): 該当被験者数（割合）

表 2.7.6.81-17 内分泌系の有害事象を発現した被験者数（AST 集団）

MedDRA 基本語	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N = 94)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 181)	オランザピン 5-20 mg QD (N = 229)
月経困難症	3 (3.2)	2 (1.1)	3 (1.3)
血中インスリン増加	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
月経過多	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
血中インスリン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
勃起不全	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
乳汁漏出症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
不正子宮出血	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
性機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)

Source: CSR Table 45
MedDRA ver. 8.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
n (%): 該当被験者数（割合）

表 2.7.6.81-18 プロラクチン濃度の異常変動を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N = 94)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 181)			オランザピン 5-20 mg QD (N = 229)		
Test name	High or low	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)
Prolactin	L/N→H	74	15	(20.3)	159	53	(33.3)	178	93	(52.2)
	N/H→L	86	8	(9.3)	169	13	(7.7)	215	2	(0.9)
Insulin	L/N→H	73	21	(28.8)	137	44	(32.1)	181	48	(26.5)
	N/H→L	77	10	(13.0)	137	19	(13.9)	183	26	(14.2)

Source: CSR: Table 46

L/N：基準値未満又は基準範囲内、H：基準値超、N/H：基準範囲内又は基準値超、L：基準値未満

N at risk（評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数

n (%): 治験期間中に H 又は L の異常変動を示した被験者数（割合）

表 2.7.6.81-19 最終評価時点のプロラクチン濃度のベースライン時からの変化量（AST 集団）

		Baseline					Last assessment					Change from baseline to last assessment on trial medication				
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	178	300.3	239	233.19	17, 1499	176	369.3	235	388.3	40, 2777	176	68.5	6	394.88	-931, 2567
Insulin	pmol/L	169	127.5	69	160.96	8, 986	167	133.4	77	189.53	10, 1632	167	6.3	-1	235.51	-735, 1541
Treatment: オランザピン 5-20 mg QD																
Prolactin	mIU/L	227	370	257	388.05	21, 3456	225	544.3	379	507.57	45, 4234	225	175.6	99	501.86	-2979, 2159
Insulin	pmol/L	222	130.8	69	194.9	14, 1335	217	143.3	76	235.91	14, 2014	217	11.7	5	215.95	-1153, 1734
Treatment: プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID																
Prolactin	mIU/L	89	326.3	265	336.93	26, 2781	88	322.6	248	240.66	25, 1289	88	-6.4	0	338.56	-2075, 1029
Insulin	pmol/L	88	142.1	80	223.51	10, 1624	87	150.8	71	218.6	9, 1501	87	8.9	-3	282.54	-1377, 1402

Source: CSR Table 47
SD: standard deviation
最終評価は最終服用 2 日以内に実施した

2.7.6.81.4.6.2 代謝に関する臨床検査

代謝に関する臨床検査（総コレステロール、空腹時血糖、HbA1c、LDL、空腹時トリグリセリド）の表を表 2.7.6.81-20 ~ 表 2.7.6.81-23に示した。

空腹時血糖が基準値未満又は基準範囲内から基準値超へ変動した被験者は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群が 7 名（12.5%）、アセナピン 5-10 mg BID 群 21 名（22.1%）、オランザピン 5-20 mg QD 群 14 名（11.5%）であった。同様に、HbA1c が基準値未満又は基準範囲内から基準値超へ変動した被験者は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群が 6 名（6.9%）、アセナピン 5-10 mg BID 群 15 名（8.8%）、オランザピン 5-20 mg QD 群 20 名（9.6%）であった。また、アセナピン 5-10 mg BID 群は血清脂質に及ぼす影響は認められなかった。

表 2.7.6.81-20 代謝に関する臨床検査項目の異常値を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N = 94)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 181)			オランザピン 5-20 mg QD (N = 229)		
Test name	Criteria	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)
Total cholesterol	>50% above ULN	94	4	(4.3)	179	3	(1.7)	228	0	(0.0)
LDL	>50% above ULN	91	3	(3.3)	177	4	(2.3)	224	1	(0.4)
Triglycerides, fasting	>500 mg/dL	87	2	(2.3)	155	1	(0.6)	209	6	(2.9)
Glucose, fasting	>50% above ULN	59	2	(3.4)	105	1	(1.0)	139	2	(1.4)
	>50% below LLN		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(0.7)
HbA1c	>8.0%	94	2	(2.1)	179	2	(1.1)	227	7	(3.1)

Source: CSR Table 40
ULN: upper limit of normal、LLN: lower limit of normal
n (%): 該当被験者数（割合）

表 2.7.6.81-21 代謝系の有害事象を発現した被験者数（AST 集団）

MedDRA 基本語	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N = 94)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 181)	オランザピン 5-20 mg QD (N = 229)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.4)
高血糖	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.4)
高脂血症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
血中トリグリセリド増加	3 (3.2)	0 (0.0)	5 (2.2)
2 型糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
脂質異常症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
グリコヘモグロビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
高比重リポ蛋白減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
高コレステロール血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
低比重リポ蛋白増加	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)

Source: CSR Table 41
MedDRA ver. 8.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）

表 2.7.6.81-22 代謝に関する臨床検査項目の異常変動を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N = 94)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 181)			オランザピン 5-20 mg QD (N = 229)		
Test name	High or low	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)
Total cholesterol	L/N→H	66	11	(16.7)	131	17	(13.0)	192	55	(28.6)
	N/H→L	94	0	(0.0)	176	5	(2.8)	223	7	(3.1)
HDL	L/N→H	89	2	(2.2)	172	12	(7.0)	215	13	(6.0)
	N/H→L	71	10	(14.1)	142	20	(14.1)	170	45	(26.5)
LDL	L/N→H	72	10	(13.9)	143	14	(9.8)	201	47	(23.4)
	N/H→L	91	0	(0.0)	172	2	(1.2)	222	0	(0.0)
Triglycerides, fasting	L/N→H	51	16	(31.4)	102	28	(27.5)	142	56	(39.4)
	N/H→L	87	0	(0.0)	155	0	(0.0)	209	0	(0.0)
Glucose, fasting	L/N→H	56	7	(12.5)	95	21	(22.1)	122	14	(11.5)
	N/H→L	59	3	(5.1)	104	2	(1.9)	134	3	(2.2)
HbA1c	L/N→H	87	6	(6.9)	171	15	(8.8)	208	20	(9.6)
	N/H→L	93	0	(0.0)	174	1	(0.6)	224	5	(2.2)

Source: CSR Table 42

L/N：基準値未満又は基準範囲内、H：基準値超、N/H：基準範囲内又は基準値超、L：基準値未満

N at risk（評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数

n (%): 治験期間中に H 又は L の異常変動を示した被験者数（割合）

表 2.7.6.81-23 最終評価時点の代謝に関する臨床検査項目のベースライン時からの変化量（AST 集団）

		Baseline					Last assessment					Change from baseline to last assessment on trial medication				
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																
Total cholesterol	mmol/L	180	4.841	4.7	1.2658	2.23, 10.62	179	4.817	4.74	1.2471	2.46, 11.53	179	-0.023	-0.05	0.8882	-3.39, 4.28
HDL	mmol/L	180	1.288	1.28	0.3318	0.60, 2.62	179	1.327	1.3	0.3456	0.60, 2.36	179	0.037	0.06	0.2637	-0.86, 0.75
LDL	mmol/L	178	2.754	2.68	1.0108	0.68, 5.98	177	2.711	2.67	0.9389	0.62, 5.23	177	-0.039	-0.08	0.683	-2.70, 1.81
Triglycerides, fasting	mmol/L	168	1.673	1.34	1.1856	0.32, 9.44	155	1.6	1.37	0.9943	0.38, 5.46	155	-0.08	-0.03	0.9465	-4.68, 2.79
Glucose, fasting	mmol/L	118	5.39	5.2	1.065	3.6, 10.9	105	5.55	5.3	1.388	3.6, 15.9	105	0.12	0	1.204	-5.7, 5.1
HbA1c	%	179	5.31	5.3	0.565	3.6, 9.2	179	5.37	5.3	0.729	4.0, 11.6	179	0.05	0	0.587	-1.5, 3.1
Treatment: オランザピン 5-20 mg QD																
Total cholesterol	mmol/L	228	4.739	4.75	1.0619	1.92,8.35	228	5.055	5.02	1.1317	2.15, 8.04	228	0.316	0.25	0.8872	-1.74,3.31
HDL	mmol/L	227	1.251	1.2	0.3811	0.50,3.50	227	1.226	1.19	0.3603	0.21, 2.72	227	-0.025	0	0.2899	-1.35,1.00
LDL	mmol/L	226	2.737	2.63	0.8431	0.49,5.58	224	2.993	2.94	0.9529	0.78, 5.54	224	0.257	0.27	0.7908	-1.84,3.62
Triglycerides, fasting	mmol/L	217	1.585	1.31	0.9363	0.40,8.19	209	1.914	1.51	1.4245	0.07, 12.08	209	0.337	0.18	1.3061	-5.76,10.45
Glucose, fasting	mmol/L	152	5.28	5.2	0.997	3.1,10.6	139	5.49	5.3	0.976	4.0, 11.0	139	0.17	0.1	1.015	-4.3,4.3
HbA1c	%	227	5.44	5.4	0.633	3.6,9.9	227	5.53	5.4	0.936	3.5, 12.5	227	0.08	0	0.647	-1.6,3.1
Treatment: プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID																
Total cholesterol	mmol/L	94	5.121	4.95	1.2284	2.43,10.14	94	5.137	4.97	1.2266	2.15,10.50	94	0.017	-0.08	0.8069	-1.71,3.15
HDL	mmol/L	94	1.26	1.2	0.4183	0.60,2.90	94	1.288	1.24	0.3863	0.52,2.75	94	0.028	0.03	0.2415	-0.57,0.80
LDL	mmol/L	92	3.002	2.96	0.9449	0.96,7.92	91	3.048	2.84	1.0739	1.24,8.19	91	0.047	-0.03	0.7152	-1.43,2.67
Triglycerides, fasting	mmol/L	90	1.92	1.4	1.6385	0.49,12.08	87	1.686	1.41	1.1657	0.51,7.28	87	-0.243	-0.1	1.4496	-10.96,3.29
Glucose, fasting	mmol/L	64	5.35	5.1	1.133	4.1,11.4	59	5.48	5.2	1.523	3.4,14.7	59	0.11	0	1.013	-2.0,3.6
HbA1c	%	94	5.48	5.4	0.726	3.5,9.6	94	5.59	5.5	0.695	4.6,10.0	94	0.11	0.1	0.464	-2.0,1.6

Source: CSR Table 43
最終評価は最終服用 2 日以内に実施した

2.7.6.81.4.6.3 その他の生化学的検査

その他の生化学的検査項目に関する表を表 2.7.6.81-24 ~ 表 2.7.6.81-27に示した。

その他の生化学的検査項目の異常値を示した被験者を表 2.7.6.81-24に示した。ALT の異常値を示した被験者はプラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群で 3 名（3.2%）、アセナピン 5-10 mg BID 群で 10 名（5.6%）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 15 名（6.6%）であった。γ-GTP の異常値を示した被験者は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群で 0 名（0.0%）、アセナピン 5-10 mg BID 群で 2 名（1.1%）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 1 名（0.4%）であった。

最終評価時点のその他の生化学的検査項目のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.81-27に示した。その他の生化学的検査値に関して、3 投与群の間で他に顕著な差は認められなかった。

表 2.7.6.81-24 その他の生化学的検査項目の異常値を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N = 94)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 181)			オランザピン 5-20 mg QD (N = 229)		
Test name	Criteria	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)
Sodium	>10% above ULN	94	0	(0.0)	180	0	(0.0)	228	0	(0.0)
	Below LLN		0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)
Potassium	>20% above ULN	92	1	(1.1)	180	1	(0.6)	228	1	(0.4)
	Below LLN		0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)
Chloride	>20% above ULN	94	0	(0.0)	180	0	(0.0)	228	0	(0.0)
	Below LLN		0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)
Calcium	>20% above ULN	94	0	(0.0)	180	0	(0.0)	228	0	(0.0)
	Below LLN		0	(0.0)		0	(0.0)		1	(0.4)
Phosphate	>50% below LLN	94	0	(0.0)	180	0	(0.0)	228	0	(0.0)
CK	>5 × ULN	94	3	(3.2)	180	5	(2.8)	228	6	(2.6)
BUN	>3 × ULN	94	0	(0.0)	180	0	(0.0)	228	0	(0.0)
Creatinine	>1.5 ×ULN	94	1	(1.1)	179	0	(0.0)	228	1	(0.4)
Protein, total	>40% below LLN	94	0	(0.0)	180	0	(0.0)	228	0	(0.0)
Albumin	>40% below LLN	94	0	(0.0)	180	0	(0.0)	228	0	(0.0)
Bilirubin, total	>2 × ULN	94	1	(1.1)	180	0	(0.0)	228	0	(0.0)
AST	>3 × ULN	94	2	(2.1)	180	5	(2.8)	228	5	(2.2)
ALT	>3 × ULN	94	3	(3.2)	180	10	(5.6)	228	15	(6.6)
GGT	>10 × ULN	94	0	(0.0)	179	2	(1.1)	228	1	(0.4)
Alkaline Phosphatase	>10 × ULN	94	0	(0.0)	180	0	(0.0)	228	0	(0.0)

Source: CSR Table 35

ULN: upper limit of normal、LLN: lower limit of normal

表 2.7.6.81-25 その他の生化学的検査項目に関連する有害事象を発現した被験者数（AST 集団）

MedDRA 基本語	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N = 94)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 181)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 229)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	5	(2.8)	6	(2.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.1)	2	(1.1)	1	(0.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	2	(1.1)	5	(2.2)
低カリウム血症	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
肝機能検査異常	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)
血中重炭酸塩減少	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.4)
血中カルシウム増加	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(2.1)	0	(0.0)	2	(0.9)
肝酵素上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(2.2)
トランスアミナーゼ上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

Source: CSR Table 36
MedDRA ver. 8.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
n (%): 該当被験者数（割合）

表 2.7.6.81-26 その他の生化学的検査項目で異常変動を示した被験者数（AST 集団）

Test name	High or Low	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N = 94) N at risk	n	(%)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 181) N at risk	n	(%)	オランザピン 5-20 mg QD (N = 229) N at risk	n	(%)
Sodium	L/N→H	93	4	(4.3)	177	12	(6.8)	224	8	(3.6)
	N/H→L	93	4	(4.3)	174	5	(2.9)	220	5	(2.3)
Potassium	L/N→H	88	6	(6.8)	172	6	(3.5)	217	13	(6.0)
	N/H→L	92	4	(4.3)	177	6	(3.4)	224	2	(0.9)
Chloride	L/N→H	92	4	(4.3)	173	14	(8.1)	223	20	(9.0)
	N/H→L	88	12	(13.6)	163	15	(9.2)	206	23	(11.2)
Bicarbonate	L/N→H	83	4	(4.8)	173	14	(8.1)	217	14	(6.5)
	N/H→L	74	11	(14.9)	156	26	(16.7)	202	44	(21.8)
Calcium	L/N→H	91	9	(9.9)	168	13	(7.7)	218	17	(7.8)
	N/H→L	91	5	(5.5)	173	12	(6.9)	217	15	(6.9)
Phosphate	L/N→H	91	5	(5.5)	161	32	(19.9)	210	33	(15.7)
	N/H→L	91	7	(7.7)	176	7	(4.0)	222	7	(3.2)
CK	L/N→H	80	17	(21.3)	158	35	(22.2)	200	36	(18.0)
	N/H→L	88	5	(5.7)	166	14	(8.4)	213	14	(6.6)
BUN	L/N→H	93	1	(1.1)	179	3	(1.7)	228	2	(0.9)
	N/H→L	89	3	(3.4)	168	11	(6.5)	206	13	(6.3)
Creatinine	L/N→H	90	1	(1.1)	175	4	(2.3)	222	7	(3.2)
	N/H→L	91	5	(5.5)	166	5	(3.0)	209	13	(6.2)
Protein, total	L/N→H	87	9	(10.3)	157	16	(10.2)	202	28	(13.9)
	N/H→L	92	1	(1.1)	177	3	(1.7)	227	5	(2.2)
Albumin	L/N→H	94	2	(2.1)	175	6	(3.4)	222	6	(2.7)
	N/H→L	94	0	(0.0)	178	2	(1.1)	227	2	(0.9)
Bilirubin, total	L/N→H	94	3	(3.2)	177	2	(1.1)	224	3	(1.3)
	N/H→L	94	3	(3.2)	180	0	(0.0)	228	4	(1.8)
AST	L/N→H	84	12	(14.3)	156	32	(20.5)	201	46	(22.9)
	N/H→L	94	0	(0.0)	180	0	(0.0)	228	2	(0.9)
ALT	L/N→H	75	12	(16.0)	149	32	(21.5)	197	70	(35.5)
	N/H→L	94	3	(3.2)	179	8	(4.5)	223	3	(1.3)
GGT	L/N→H	85	6	(7.1)	156	14	(9.0)	200	28	(14.0)
	N/H→L	93	0	(0.0)	176	4	(2.3)	216	4	(1.9)
Alkaline Phosphatase	L/N→H	92	3	(3.3)	171	4	(2.3)	217	13	(6.0)
	N/H→L	93	0	(0.0)	178	0	(0.0)	228	0	(0.0)

Source: CSR Table 38
L/N：基準値未満又は基準範囲内、H：基準値超、N/H：基準範囲内又は基準値超、L：基準値未満
N at risk（評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数
n (%): 治験期間中に H 又は L の異常変動を示した被験者数（割合）

表 2.7.6.81-27 最終評価時点のその他の生化学的検査項目のベースライン時からの変化量（AST 集団）

		Baseline					Last assessment					Change from baseline to last assessment on trial medication				
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	180	140	140	3.17	117, 147	180	140.3	140	2.57	134, 147	180	0.3	0	3.53	-8, 24
Potassium	mmol/L	180	4.35	4.3	0.449	3.1, 5.8	180	4.28	4.3	0.404	3.0, 6.1	180	-0.07	-0.1	0.508	-1.7, 1.8
Chloride	mmol/L	180	102.8	103	3.48	80, 113	180	103.7	104	2.96	97, 114	180	0.9	1	3.69	-9, 26
Bicarbonate	mmol/L	179	25.2	26	2.93	17, 31	178	25.3	26	2.78	18, 35	178	0.1	0	3.35	-11, 12
Calcium	mmol/L	180	2.418	2.42	0.1303	2.08, 2.89	180	2.388	2.39	0.116	1.80, 2.73	180	-0.03	-0.02	0.1345	-0.65, 0.35
Phosphate	mmol/L	180	1.222	1.22	0.2004	0.746, 1.73	180	1.188	1.2	0.1981	0.65, 1.62	180	-0.034	-0.03	0.2223	-0.84, 0.58
CK	U/L	180	133.3	83	174.17	23, 1470	180	152.3	91	217.17	21, 1767	180	19.0	8	250.83	-1376, 1651
BUN	mmol/L	180	4.227	3.93	1.4325	1.07, 9.28	180	4.235	4.07	1.3894	1.43, 8.92	180	0.008	0	1.3331	-4.30, 3.21
Creatinine	μmol/L	179	80.9	80	17.8	27, 141	179	85	88	16.23	35, 128	179	4.1	0	11.91	-27, 61
Total protein	g/L	180	74.4	74	5.62	55, 92	180	74.2	74	5.64	50, 94	180	-0.2	0	5.05	-15, 14
Albumin	g/L	180	44.6	45	3.73	29, 54	180	44.5	45	3.38	32, 53	180	-0.1	0	3.42	-10, 8
Total bilirubin	μmol/L	180	7.88	6.8	4.778	1.7, 41.0	180	7.7	6.8	3.951	1.7, 32.0	180	-0.19	0	4.769	-32.4, 14.0
AST	U/L	180	27.4	24	14.1	10, 115	180	28.5	23	22.18	11, 195	180	1.1	-1	18.1	-51, 125
ALT	U/L	180	33.3	25	26.51	6, 160	180	35.5	25	37.87	4, 288	180	2.2	0	29.23	-121, 175
GGT	U/L	179	35.4	21	57.48	7, 686	179	38.7	21	101.58	8, 1309	179	3.3	1	52.03	-116, 623
Alkaline phosphatase	U/L	180	81.2	76	23.66	26, 166	180	82.1	79	25.88	35, 193	180	0.9	0	13.45	-34, 62
Treatment: オランザピン 5-20 mg QD																
Sodium	mmol/L	228	139.5	140	3.36	113,151	228	140.2	140	2.6	131, 148	228	0.6	0	3.41	-8, 27
Potassium	mmol/L	228	4.3	4.3	0.442	3.0,5.7	228	4.24	4.2	0.383	3.5, 6.5	228	-0.06	-0.1	0.493	-1.9, 2.3
Chloride	mmol/L	228	102.6	103	3.36	81,110	228	104	104	3.14	96, 112	228	1.4	2	3.31	-8, 22
Bicarbonate	mmol/L	228	25.3	25	3.07	17,40	228	24.8	25	3.13	18, 43	228	-0.4	-1	3.61	-12, 17
Calcium	mmol/L	228	2.398	2.4	0.1336	1.82,3.00	228	2.386	2.39	0.1375	1.43, 2.83	228	-0.012	-0.02	0.148	-0.88, 0.57
Phosphate	mmol/L	228	1.201	1.2	0.1915	0.68,1.64	228	1.204	1.2	0.1927	0.61, 1.72	228	0.003	0	0.2157	-0.58, 0.81
CK	U/L	228	144.2	87	256.47	21,2685	228	215.3	90	1496.7	22, 22677	228	71.1	6	1509.79	-2539, 22427
BUN	mmol/L	228	4.126	3.93	1.3443	1.07,8.57	228	4.398	4.07	1.4285	1.50, 8.92	228	0.273	0.05	1.4476	-3.57, 5.35
Creatinine	μmol/L	228	81.3	80	16.99	40,150	228	86.3	88	16.6	44, 133	228	5.1	4	11.79	-53, 42
Total protein	g/L	228	74	73	5.74	50,92	228	74.6	74	4.96	59, 87	228	0.6	1	5.56	-16, 18
Albumin	g/L	228	44.1	44	3.82	33,57	228	44.1	44	3.33	33, 52	228	0	0	3.3	-8, 10
Total bilirubin	μmol/L	228	7.76	7	3.824	1.7,24.0	228	7.44	6.8	3.816	1.7, 27.4	228	-0.32	0	3.764	-17.1, 20.6
AST	U/L	228	26.1	22	14.14	12,133	228	31	23	47.77	11, 536	228	4.9	1	47.55	-118, 488
ALT	U/L	228	33.9	26	39.01	3,473	228	37.5	27	42.36	3, 536	228	3.6	2	55.56	-463, 517
GGT	U/L	228	33.2	22	35.78	5,302	228	38.6	24	73.98	4, 1017	228	5.4	1	65.88	-150, 917
Alkaline phosphatase	U/L	228	81.5	77	26.39	37,194	228	85.1	79	29.53	36, 250	228	3.6	4	19.93	-97, 94

		Baseline					Last assessment					Change from baseline to last assessment on trial medication				
Test name	Units	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range
Treatment: プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID																
Sodium	mmol/L	94	139.8	140	2.63	134,147	94	140.3	140	2.86	134,154	94	0.5	0	3.23	-7, 15
Potassium	mmol/L	94	4.4	4.3	0.493	3.6,6.8	92	4.28	4.2	0.432	3.4,5.4	92	-0.13	-0.1	0.593	-3.1, 1.3
Chloride	mmol/L	94	103	103	2.56	97,109	94	103.4	103	2.65	99,115	94	0.4	0	3.09	-6, 12
Bicarbonate	mmol/L	92	25	25	3.41	18,38	90	25.2	25	2.78	16,32	90	0.3	0	2.92	-9, 6
Calcium	mmol/L	94	2.379	2.38	0.1439	1.56,2.68	94	2.388	2.38	0.1226	1.96,2.64	94	0.009	-0.01	0.1337	-0.23, 0.53
Phosphate	mmol/L	94	1.175	1.17	0.2054	0.67,2.02	94	1.143	1.15	0.192	0.77,1.55	94	-0.031	-0.03	0.2315	-0.59, 0.62
CK	U/L	94	130.4	81	140.8	23,980	94	164	83	198.21	28,1194	94	33.6	7	218.99	-902, 1075
BUN	mmol/L	94	4.445	4.28	1.5399	1.79,8.92	94	4.475	4.28	1.3701	1.78,8.57	94	0.03	0	1.3023	-2.90, 3.93
Creatinine	µmol/L	94	80.7	80	20.73	27,212	94	84.1	80	20.05	44,186	94	3.3	0	10.53	-26, 35
Total protein	g/L	94	73.4	74	5.33	58,90	94	73.4	73	4.91	64,90	94	0.1	0	5.26	-13, 18
Albumin	g/L	94	44	44	2.78	36,49	94	44.1	44	3.28	35,50	94	0.1	0	3.36	-10, 9
Total bilirubin	µmol/L	94	6.57	6.8	2.803	1.7,14.0	94	6.93	6.8	3.29	1.0,18.8	94	0.36	0	3.287	-10.6, 9.0
AST	U/L	94	24.5	21	11.31	11,83	94	24.9	21	14.64	11,112	94	0.4	-1	14.4	-49, 86
ALT	U/L	94	31.5	23	22.63	10,144	94	31.7	23	30.35	7,213	94	0.2	-1	27.21	-64, 172
GGT	U/L	94	30	21	30.32	6,264	94	26.5	21	19.07	6,127	94	-3.5	0	27.78	-230, 60
Alkaline phosphatase	U/L	94	80.4	78	22.82	37,176	94	81.4	81	24.44	38,176	94	1	0	14.55	-33, 69

Source: CSR Table 39

最終評価はベースライン時から治験薬投与終了 7 日後のスコアを用いた

2.7.6.81.4.6.4 血液学的検査

血液学的検査に関する表を表 2.7.6.81-28 ~ 表 2.7.6.81-31に示した。

血液学的検査項目で異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.81-30に示した。全ての検査項目で、3 投与群の間で異常変動が認められた割合は同程度であった。

最終評価時点の血液学的検査項目のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.81-31に示した。ヘモグロビンの変化量（中央値）は、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群でプラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群より僅かに大きかった。その他の血液学的検査項目では、3 投与群の間で顕著な差は認められなかった。

表 2.7.6.81-28 血液学的検査項目の異常値を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N = 94)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 181)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 229)	
Test name	Criteria	N assessed	n (%)	N assessed	n (%)	N assessed	n (%)
Hemoglobin	Male: <10.0 g/dL Female: <8.0 g/dL	94	0 (0.0)	173	1 (0.6)	225	1 (0.4)
WBC	>16,000/mm^3	93	0 (0.0)	172	0 (0.0)	225	0 (0.0)
	<2,000/mm^3		1 (1.1)		0 (0.0)		0 (0.0)
Neutrophils (absolute)	<1,000/mm^3	93	1 (1.1)	170	2 (1.2)	224	1 (0.4)
Total lymphocytes (absolute)	<500/mm^3	93	0 (0.0)	170	0 (0.0)	224	1 (0.4)
Platelets	>700,000/mm^3	93	0 (0.0)	172	1 (0.6)	225	0 (0.0)
	<50,000/mm^3		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (0.4)

Source: CSR Table 48
n (%): 該当被験者数（割合）

表 2.7.6.81-29 血液学的検査項目に関連する有害事象を発現した被験者数（AST 集団）

MedDRA 基本語	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N = 94)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 181)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 229)	
貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
ヘマトクリット増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
ヘモグロビン増加	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.4)
白血球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
好中球数減少	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
好中球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
白血球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
白血球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

Source: CSR Table 49
MedDRA ver. 8.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
n (%): 該当被験者数（割合）

表 2.7.6.81-30 血液学的検査項目の異常変動を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N = 94)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 181)			オランザピン 5-20 mg QD (N = 229)		
Test name	High or low	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)
Hemoglobin	L/N→H	90	2	(2.2)	168	5	(3.0)	223	2	(0.9)
	N/H→L	86	6	(7.0)	152	19	(12.5)	199	26	(13.1)
Hematocrit	L/N→H	90	5	(5.6)	167	9	(5.4)	220	8	(3.6)
	N/H→L	88	4	(4.5)	153	13	(8.5)	202	24	(11.9)
RBC	L/N→H	88	4	(4.5)	163	9	(5.5)	216	2	(0.9)
	N/H→L	86	4	(4.7)	148	18	(12.2)	200	26	(13.0)
WBC	L/N→H	86	10	(11.6)	164	21	(12.8)	201	26	(12.9)
	N/H→L	91	5	(5.5)	165	8	(4.8)	220	9	(4.1)
Neutrophils	L/N→H	87	11	(12.6)	159	16	(10.1)	203	25	(12.3)
	N/H→L	90	6	(6.7)	164	7	(4.3)	220	7	(3.2)
Total lymphocytes	L/N→H	84	10	(11.9)	151	16	(10.6)	202	27	(13.4)
	N/H→L	92	2	(2.2)	162	8	(4.9)	213	9	(4.2)
Monocytes	L/N→H	90	0	(0.0)	168	6	(3.6)	220	7	(3.2)
	N/H→L	71	16	(22.5)	141	36	(25.5)	181	41	(22.7)
Eosinophils	L/N→H	86	4	(4.7)	159	6	(3.8)	206	18	(8.7)
	N/H→L	86	9	(10.5)	155	12	(7.7)	213	21	(9.9)
Basophils	L/N→H	93	1	(1.1)	169	6	(3.6)	220	7	(3.2)
	N/H→L	93	0	(0.0)	170	0	(0.0)	224	0	(0.0)
Platelets	L/N→H	89	4	(4.5)	157	11	(7.0)	210	7	(3.3)
	N/H→L	90	2	(2.2)	168	2	(1.2)	216	7	(3.2)

Source: CSR Table 50

L/N：基準値未満又は基準範囲内、H：基準値超、N/H：基準範囲内又は基準値超、L：基準値未満

N at risk （評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数

n (%): 治験期間中に H 又は L の異常変動を示した被験者数（割合）

最終評価は最終服用 2 日以内に実施した

表 2.7.6.81-31 最終評価時点の血液学的検査項目のベースライン時からの変化量（AST 集団）

		Baseline					Last assessment					Change from baseline to last assessment on trial medication				
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	174	141.8	143	18.38	69,190	173	140	140	17.99	61,182	173	-1.8	-2	10.11	-30,26
Hematocrit	%	174	43.1	43	4.87	26,58	172	42.5	43	4.8	24,55	172	-0.6	-1	3.35	-9,8
RBC	10^{12}/L	174	4.749	4.77	0.4849	3.48,6.38	172	4.718	4.71	0.4723	3.70,6.37	172	-0.027	0	0.3434	-0.94,0.79
WBC	10^{9}/L	174	7.24	7.1	2.132	1.3,13.4	172	7.26	7.2	2.184	2.5,15.5	172	0.01	-0.1	2.056	-6.3,8.1
Neutrophils	10^{9}/L	173	4.404	4.23	1.6964	0.87,10.31	170	4.502	4.4	1.819	0.89,12.73	170	0.079	0.12	1.8061	-5.79,5.92
Total lymphocytes	10^{9}/L	173	2.152	2.04	0.7603	0.42,5.81	170	2.108	2.03	0.7085	0.90,4.58	170	-0.055	-0.07	0.691	-2.49,2.90
Monocytes	10^{9}/L	173	0.425	0.4	0.1957	0.00,1.49	170	0.389	0.38	0.1875	0.00,0.91	170	-0.035	-0.02	0.1963	-0.87,0.60
Eosinophils	10^{9}/L	173	0.245	0.18	0.4039	0.00,4.59	170	0.216	0.14	0.2789	0.00,2.69	170	-0.028	-0.01	0.2128	-1.90,0.67
Basophils	10^{9}/L	173	0.053	0.04	0.0499	0.00,0.25	170	0.04	0.02	0.0542	0.00,0.30	170	-0.014	0	0.0562	-0.20,0.18
Platelets	10^{9}/L	174	292.5	276	88.15	85,664	172	292.1	278	83.48	136,679	172	-0.8	2	60.81	-206,186
Treatment: オランザピン 5-20 mg QD																
Hemoglobin	g/L	225	143.9	145	16.51	83,183	225	141.3	143	16.19	100,189	225	-2.5	-2	10.78	-49,33
Hematocrit	%	225	43.5	44	4.86	27,58	225	42.5	43	4.69	29,55	225	-1	-1	3.68	-13,11
RBC	10^{12}/L	225	4.784	4.8	0.521	2.57,6.30	225	4.71	4.76	0.4874	2.69,5.78	225	-0.074	-0.05	0.3498	-1.36,0.80
WBC	10^{9}/L	225	7.68	7.4	2.37	2.2,19.8	225	7.5	7.4	2.297	3.1,15.4	225	-0.18	-0.2	2.389	-12.0,6.6
Neutrophils	10^{9}/L	225	4.779	4.43	1.9437	1.43,15.25	224	4.602	4.27	1.849	0.70,11.87	224	-0.179	-0.25	2.0255	-8.54,5.94
Total lymphocytes	10^{9}/L	225	2.176	2.1	0.7287	0.54,4.79	224	2.175	2.04	0.7287	0.39,4.30	224	-0.002	0	0.6891	-3.62,2.32
Monocytes	10^{9}/L	225	0.439	0.4	0.2403	0.00,1.65	224	0.408	0.4	0.22	0.00,1.25	224	-0.032	-0.02	0.2217	-1.30,0.69
Eosinophils	10^{9}/L	225	0.387	0.2	2.3287	0.00,35.00	224	0.24	0.17	0.291	0.00,2.92	224	-0.148	0	2.3217	-34.60,1.69
Basophils	10^{9}/L	225	0.066	0.05	0.1407	0.00,2.00	224	0.046	0.03	0.0619	0.00,0.40	224	-0.02	0	0.1496	-1.98,0.30
Platelets	10^{9}/L	225	282.2	269	84.52	98,700	225	275.4	277	76.72	80,575	225	-6.8	-2	67.51	-352,207
Treatment: プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID																
Hemoglobin	g/L	94	143.2	143	15.77	94,187	94	141.6	142	16.45	94,172	94	-1.6	-1	9.67	-24,25
Hematocrit	%	94	43.5	43	4.51	34,55	93	43	43	4.8	30,53	93	-0.4	-1	3.48	-8,9
RBC	10^{12}/L	94	4.803	4.8	0.5009	2.81,6.33	93	4.77	4.78	0.54	2.57,5.90	93	-0.035	-0.05	0.3396	-0.97,0.95
WBC	10^{9}/L	94	6.99	6.8	2.077	2.1,13.1	93	7.42	7.1	2.474	1.9,13.5	93	0.43	0.1	2.316	-6.5,8.6
Neutrophils	10^{9}/L	94	4.195	3.98	1.6884	1.20,9.31	93	4.57	4.3	1.9374	0.40,9.90	93	0.373	0.1	1.9088	-5.40,5.29
Total lymphocytes	10^{9}/L	94	2.149	2.09	0.6122	0.67,4.17	93	2.208	2.06	0.8121	0.61,5.40	93	0.057	0	0.7291	-1.51,3.04
Monocytes	10^{9}/L	94	0.405	0.4	0.2179	0.00,1.03	93	0.398	0.4	0.1973	0.00,1.31	93	-0.008	0	0.1839	-0.54,0.38
Eosinophils	10^{9}/L	94	0.206	0.16	0.1967	0.00,1.27	93	0.186	0.13	0.1727	0.00,1.21	93	-0.02	0	0.1388	-0.80,0.33
Basophils	10^{9}/L	94	0.044	0.03	0.0444	0.00,0.17	93	0.031	0.02	0.0392	0.00,0.20	93	-0.013	0	0.048	-0.10,0.13
Platelets	10^{9}/L	94	274	277	72.86	83,533	93	285.4	280	70.07	135,486	93	12.8	5	50.97	-140,212

Source: CSR Table 51

最終評価は最終服用 2 日以内に実施した

2.7.6.81.4.7 バイタルサイン、身体所見など他の観察項目

バイタルサイン

バイタルサイン測定項目（収縮期／拡張期血圧及び心拍数）の異常値を示した被験者数を表2.7.6.81-32に示した。バイタルサイン測定項目（収縮期／拡張期血圧及び心拍数）の異常値を示した被験者の割合は3投与群の間で同程度であった。

表 2.7.6.81-32 バイタルサイン測定項目の異常値を示した被験者の割合（AST 集団）

		プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N = 94)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 181)			オランザピン 5-20 mg QD (N = 229)		
Vital sign	Direction	N assessed [a]	n [b]	(%)	N assessed [a]	n [b]	(%)	N assessed [a]	n [b]	(%)
Sitting blood pressure										
Systolic blood pressure	Increase	93	1	(1.1)	180	0	(0.0)	228	0	(0.0)
	Decrease	93	3	(3.2)	180	9	(5.0)	228	5	(2.2)
Diastolic blood pressure	Increase	93	1	(1.1)	180	5	(2.8)	228	4	(1.8)
	Decrease	93	1	(1.1)	180	0	(0.0)	228	1	(0.4)
Sitting heart rate	Increase	93	4	(4.3)	180	7	(3.9)	228	11	(4.8)
	Decrease	93	1	(1.1)	180	0	(0.0)	228	0	(0.0)

Source: CSR Table 54

バイタルサイン測定項目ごとに異常値が複数回発現した被験者を1回として集計した

基準値未満:

- 心拍数≤50 bpm 及びベースライン時より≥15 bpm 減少
- 収縮期血圧≤90 mm Hg 及びベースライン時より≥20 mmHg 減少
- 拡張期血圧≤50 mm Hg 及びベースライン時より≥15 mmHg 減少

基準値超:

- 心拍数≥110 bpm 及びベースライン時より≥15 bpm 増加
- 収縮期血圧≥180 mm Hg 及びベースライン時より≥20 mmHg 増加
- 拡張期血圧≥105 mm Hg 及びベースライン時より≥15 mmHg 増加

a) N assessed: ベースライン時とベースライン後の測定値があり、割合算出の分母として使用された被験者数

b) 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）

心電図

治験責任医師が臨床的に重要と判断した場合、心電図異常として報告された。その他に、臨床的に重要でないとされた心電図異常も、有害事象として報告された。

治験責任医師により臨床的に重要と判断された心電図異常は、6名の被験者（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 0 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 1 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 5 名）で認められた。

体重

体重のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.81-33に示した。

体重が 7%以上増加した被験者の割合は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 9.6%（9/94 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群 18.8%（34/181 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 30.6%（70/229 名）であり、オランザピン 5-20 mg QD 群で最も多かった。

表 2.7.6.81-33 体重のベースライン時からの変化量（AST 集団）

Change from baseline	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N = 94)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 181)	オランザピン 5-20 mg QD (N = 229)
Baseline weight (kg)	n = 94	n = 181	n = 229
Mean (SD)	80.7 (18.54)	73.9 (19.66)	76.3 (20.20)
Median	79.7	71.2	75.5
Range	45, 166	38, 135	33, 145
Day 21 change (kg)	n = 92	n = 174	n = 221
Mean (SD)	0.4 (2.01)	1.5 (3.01)	2.1 (3.19)
Median	0.2	1	1.4
Range	-6, 6	-16, 14	-13, 16
Day 84 change (kg)	n = 40	n = 88	n = 129
Mean (SD)	0.5 (3.51)	1.9 (3.92)	4.1 (5.11)
Median	-0.3	1	3.6
Range	-8, 13	-10, 15	-11, 20
Study endpoint change (kg)	n = 94	n = 181	n = 229
Mean (SD)	1.1 (3.14)	1.8 (4.58)	3.8 (4.88)
Median	0.9	1.4	3.5
Range	-8, 13	-21, 15	-11, 21
Clinically relevant weight changes [a)]	n (%)	n (%)	n (%)
≥7% gain	9 (9.6)	34 (18.8)	70 (30.6)
≥7% loss	1 (1.1)	12 (6.6)	3 (1.3)

Source: CSR Table 60

SD: standard deviation、n: 各時点の測定値がある被験者数、n(%): 該当被験者数（割合）

a) Change (%) = (二重盲検投与期終了時の体重－ベースライン時の体重) / ベースライン時の体重×100

Body Mass Index

BMI のベースライン時からの変化を表 2.7.6.81-34に示した。

表 2.7.6.81-34 BMI カテゴリーのベースライン時からの変化（AST 集団）

	Study endpoint BMI (kg/m^2)					
Baseline BMI (kg/m^2)	<18.5	18.5-24.9	25.0-29.9	30.0-34.9	35.0-39.9	40.0
プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N = 94)						
<18.5	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5-24.9	0 (0.0)	25 (26.6)	6 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0-29.9	0 (0.0)	1 (1.1)	27 (28.7)	3 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0-34.9	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	20 (21.3)	3 (3.2)	0 (0.0)
35.0-39.9	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)
≥40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.3)
アセナピン 5-10 mg BID (N = 181)						
<18.5	4 (2.2)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5-24.9	2 (1.1)	64 (35.4)	14 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0-29.9	0 (0.0)	2 (1.1)	44 (24.3)	9 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0-34.9	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	22 (12.2)	3 (1.7)	0 (0.0)
35.0-39.9	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	8 (4.4)	1 (0.6)
≥40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)
オランザピン 5-20 mg QD (N = 229)						
<18.5	1 (0.4)	6 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5-24.9	1 (0.4)	71 (31.0)	25 (10.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0-29.9	0 (0.0)	1 (0.4)	44 (19.2)	15 (6.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0-34.9	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)	29 (12.7)	16 (7.0)	0 (0.0)
35.0-39.9	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	5 (2.2)	5 (2.2)
≥40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.6)

Source: CSR Table 62

BMI <18.5:低体重、18.5-24.9:正常、25.0-29.9:過体重、≥30.0:肥満

腹囲

腹囲のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.81-35に示した。

表 2.7.6.81-35 腹囲のベースライン時からの変化量（AST 集団）

	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N = 94)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 181)	オランザピン 5-20 mg QD (N = 229)
Baseline circumference (cm)	n = 94	n = 181	n = 227
Mean (SD)	92.9 (14.42)	89.5 (15.41)	91.1 (15.22)
Median	91.4	88	91.4
Range	65, 137	57, 126	56, 147
Day 21 change (cm)	n = 92	n = 174	n = 220
Mean (SD)	0.6 (3.02)	1.0 (3.75)	1.7 (3.73)
Median	0	0	1
Range	-8, 10	-13, 21	-13, 23
Day 84 change (cm)	n = 40	n = 88	n = 128
Mean (SD)	0.6 (5.08)	2.0 (5.01)	3.5 (5.42)
Median	0	1	2.8
Range	-9, 13	-8, 20	-19, 24
Study endpoint change (cm)	n = 94	n = 181	n = 227
Mean (SD)	1.2 (4.63)	1.8 (5.12)	3.7 (5.69)
Median	0	0	2.5
Range	-9, 16	-13, 21	-19, 37

Source: CSR Table 63

SD: standard deviation

2.7.6.81.4.8 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診断基準に該当する被験者数の経時的推移を表2.7.6.81-36に示した。メタボリックシンドローム診断基準に該当した被験者の割合変化を表2.7.6.81-37に示した。

ベースライン時にメタボリックシンドローム診断基準に該当しなかった被験者のうち、最終評価時点で診断基準に該当した被験者の割合は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、アセナピン 5-10 mg BID 群、及びオランザピン 5-20 mg QD 群でそれぞれ 7.4%（7/94 名）、6.1%（11/179 名）及び 15.9%（36/227 名）であった。

表 2.7.6.81-36 メタボリックシンドローム診断基準に該当する被験者数の経時的推移（AST 集団）

	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N = 94)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 181)			オランザピン 5-20 mg QD (N = 229)		
	N assessed [a]	n [b]	(%)	N assessed [a]	n [b]	(%)	N assessed [a]	n [b]	(%)
Baseline	94	27	(28.7)	180	37	(20.6)	227	42	(18.5)
Day 21	93	20	(21.5)	170	30	(17.6)	215	41	(19.1)
Day 84	38	8	(21.1)	87	14	(16.1)	127	32	(25.2)
Study endpoint	94	24	(25.5)	180	35	(19.4)	229	63	(27.5)

Source: CSR Table 64

メタボリックシンドローム診断基準（NCEP ATP III）：以下の危険因子が 3 つ以上あてはまる

- 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

a) N assessed: 各評価時点の測定値があり、割合算出の分母として使用された被験者数

b) n: メタボリックシンドロームの診断基準に合致した被験者数

表 2.7.6.81-37 メタボリックシンドローム診断基準に該当する被験者の割合変化（AST 集団）

	Study endpoint					
	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID (N = 94)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 179)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 227)	
Baseline	Yes	No	Yes	No	Yes	No
Yes	17 (18.1)	10 (10.6)	23 (12.8)	14 (7.8)	27 (11.9)	15 (6.6)
No	7 (7.4)	60 (63.8)	11 (6.1)	131 (73.2)	36 (15.9)	149 (65.6)

Source: CSR Table 65

N: ベースライン時と最終評価時点の測定値があり、割合算出の分母として使用された被験者数

メタボリックシンドローム診断基準（NCEP ATP III）：以下の危険因子が 3 つ以上あてはまる

- 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

最終評価はベースライン後の最終評価でのスコア又は 2 重盲検期最終投与後 7 日までのスコアを用いた

2.7.6.81.5 まとめ

A7501006 試験の主要目的は達成された。アセナピン 5-10 mg BID 群（5 ~ 10 mg BID の可変用量で投与。短期投与試験で開始用量 10 mg、その後任意に 5 mg まで減量）は、主要評価項目であるベースライン時から Day 84 までの Y-MRS 合計スコアの変化量として評価した躁症状の軽快に対し、オランザピン 5-20 mg QD 群（5 ~ 20 mg QD の可変用量で投与）に比べて統計的に非劣性であった。

A7501006 試験において、可変用量（5 ~ 10 mg BID）のアセナピンは、躁病又は混合性エピソードを認める双極 I 型障害の被験者に対し、安全かつ忍容性が良好であった。

2.7.6.81.6 付録

表 2.7.6.81-38 全ての有害事象の一覧（AST 集団）

有害事象名 器官別大分類 基本語		プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID N=94	アセナピン 5-10 mg BID N=181	オランザピン 5-20 mg QD N=229
有害事象発現被験者数、n（%）		72 (76.6)	139 (76.8)	178 (77.7)
血液およびリンパ系障害		0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
	貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	白血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
心臓障害		2 (2.1)	8 (4.4)	6 (2.6)
	洞性徐脈	1 (1.1)	3 (1.7)	0 (0.0)
	右脚ブロック	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.4)
	動悸	1 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)
	頻脈	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
	狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	左脚ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	上室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	心室肥大	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
耳および迷路障害		1 (1.1)	2 (1.1)	6 (2.6)
	難聴	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	耳痛	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.4)
	耳鳴	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (1.3)
	両耳難聴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
眼障害		1 (1.1)	8 (4.4)	8 (3.5)
	霧視	1 (1.1)	3 (1.7)	7 (3.1)
	結膜炎	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
	眼乾燥	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
	調節障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	眼瞼痙攣	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	羞明	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	眼刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	眼運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	眼部腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
胃腸障害		38 (40.4)	64 (35.4)	66 (28.8)
	悪心	11 (11.7)	15 (8.3)	7 (3.1)
	消化不良	4 (4.3)	11 (6.1)	9 (3.9)
	嘔吐	6 (6.4)	11 (6.1)	1 (0.4)
	便秘	10 (10.6)	10 (5.5)	10 (4.4)
	下痢	5 (5.3)	7 (3.9)	8 (3.5)
	口内乾燥	3 (3.2)	7 (3.9)	25 (10.9)
	口の感覚鈍麻	5 (5.3)	7 (3.9)	3 (1.3)
	流涎過多	0 (0.0)	6 (3.3)	3 (1.3)
	歯痛	5 (5.3)	6 (3.3)	4 (1.7)
	放屁	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)
	腹部不快感	4 (4.3)	3 (1.7)	3 (1.3)
	腹部膨満	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.4)
	腹痛	3 (3.2)	2 (1.1)	3 (1.3)
	おくび	1 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.4)
	舌炎	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.4)
	舌腫脹	1 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)
	腹部不快感（胃不快感）	2 (2.1)	1 (0.6)	3 (1.3)
	上腹部痛	1 (1.1)	1 (0.6)	3 (1.3)
	変色便	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	胃炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
	口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
	口腔内不快感	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	直腸出血	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	舌障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
	舌潰瘍	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	下腹部痛	2 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.4)

表 2.7.6.81-38 全ての有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

有害事象名 器官別大分類	基本語	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID N=94	アセナピン 5-10 mg BID N=181	オランザピン 5-20 mg QD N=229
胃腸障害(続き)	嚥下障害	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	出血性腸炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	舌痛	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	急性膵炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口内炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯の脱落	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態		12 (12.8)	21 (11.6)	35 (15.3)
	疲労	3 (3.2)	8 (4.4)	12 (5.2)
	疼痛	2 (2.1)	3 (1.7)	3 (1.3)
	発熱	4 (4.3)	3 (1.7)	6 (2.6)
	歩行障害	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
	易刺激性	3 (3.2)	2 (1.1)	2 (0.9)
	胸部不快感	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	薬剤離脱症候群	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	限局性浮腫	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	倦怠感	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	末梢性浮腫	1 (1.1)	1 (0.6)	5 (2.2)
	無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)
	悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	不快感	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	活力増進	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体温変動感	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	浮腫 （圧痕浮腫）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	血管穿刺部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	乾燥症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
免疫系障害		0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)
	家塵アレルギー	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	過敏症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	季節性アレルギー	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症		18 (19.1)	23 (12.7)	23 (10.0)
	上気道感染	5 (5.3)	4 (2.2)	3 (1.3)
	気管支炎	2 (2.1)	3 (1.7)	1 (0.4)
	鼻咽頭炎	3 (3.2)	3 (1.7)	8 (3.5)
	ウイルス性胃腸炎	1 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)
	インフルエンザ	1 (1.1)	2 (1.1)	2 (0.9)
	蜂巣炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	真菌感染	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
	Ｃ型肝炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	耳下腺炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
	皮膚感染	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
	足部白癬	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	歯感染	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.9)
	気管気管支炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	尿路感染	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
	外陰部腟カンジダ症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	腹部膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	憩室炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	耳感染	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
	皮膚真菌感染	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	せつ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	胃腸炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	単純ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	肺感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	急性中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	レンサ球菌性咽頭炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	慢性腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
	歯膿瘍	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
	ウイルス感染	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
	外陰腟真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

表 2.7.6.81-38 全ての有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

有害事象名		プラセボ／アセナピン	アセナピン	オランザピン
器官別大分類		5-10 mg BID	5-10 mg BID	5-20 mg QD
	基本語	N=94	N=181	N=229
傷害、中毒および処置合併症		11 (11.7)	10 (5.5)	4 (1.7)
	各種物質毒性	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
	四肢損傷	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
	交通事故	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
	偶発的過量投与（偶発的多剤過量投与）	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	節足動物咬傷	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.4)
	挫傷	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
	転倒	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	関節損傷	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
	偶発的過量投与	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	脛骨骨折	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	節足動物刺傷	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脳振盪	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	妊娠時曝露	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	擦過傷	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	企図的過量投与	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肉離れ	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
	多発性外傷	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	引っかき傷	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	裂傷	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
臨床検査		8 (8.5)	32 (17.7)	53 (23.1)
	体重増加	3 (3.2)	14 (7.7)	33 (14.4)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	5 (2.8)	6 (2.6)
	角膜反射低下	0 (0.0)	4 (2.2)	1 (0.4)
	血圧上昇	1 (1.1)	3 (1.7)	0 (0.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.4)
	血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.4)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (1.1)	5 (2.2)
	血中インスリン増加	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
	収縮期血圧上昇	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	心電図再分極異常	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	肝機能検査異常	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	体重減少	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
	血中重炭酸塩減少	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
	血中カルシウム増加	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
	血中コレステロール増加	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (0.9)
	血中インスリン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	血中トリグリセリド増加	3 (3.2)	0 (0.0)	5 (2.2)
	心筋虚血の心電図所見	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	心電図ＱＲＳ群延長	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	グリコヘモグロビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	ヘマトクリット増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	ヘモグロビン増加	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
	肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.2)
	高比重リポ蛋白減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	低比重リポ蛋白増加	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
	好中球数減少	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	好中球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

表 2.7.6.81-38 全ての有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

有害事象名 器官別大分類	基本語	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID N=94	アセナピン 5-10 mg BID N=181	オランザピン 5-20 mg QD N=229
代謝および栄養障害		7 (7.4)	25 (13.8)	27 (11.8)
	食欲亢進	4 (4.3)	14 (7.7)	16 (7.0)
	食欲減退	1 (1.1)	3 (1.7)	3 (1.3)
	食欲減退（食欲不振）	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
	高血糖	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.4)
	高インスリン血症	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.4)
	体液貯留	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	高脂血症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	高トリグリセリド血症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
	低カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	食欲障害	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	２型糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	脂質異常症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
	食物渇望	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高コレステロール血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	多飲症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害		16 (17.0)	27 (14.9)	28 (12.2)
	四肢痛	1 (1.1)	6 (3.3)	2 (0.9)
	関節痛	2 (2.1)	5 (2.8)	3 (1.3)
	背部痛	5 (5.3)	5 (2.8)	6 (2.6)
	筋固縮	0 (0.0)	4 (2.2)	1 (0.4)
	筋骨格硬直	2 (2.1)	3 (1.7)	3 (1.3)
	筋肉痛	1 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)
	筋骨格痛	1 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)
	筋骨格系胸痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	関節腫脹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
	筋緊張	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
	筋攣縮	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.9)
	筋力低下	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
	頚部痛	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
	顎関節症候群	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	足変形	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	開口障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	滑液包炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節硬直	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋肉疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	筋痙縮	3 (3.2)	0 (0.0)	4 (1.7)
	変形性関節症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	顎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
	多発性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	関節リウマチ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	重感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	腱炎	0 (0.0)	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）		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	甲状腺の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

表 2.7.6.81-38 全ての有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

有害事象名 器官別大分類 基本語	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID N=94	アセナピン 5-10 mg BID N=181	オランザピン 5-20 mg QD N=229
神経系障害	39 (41.5)	91 (50.3)	114 (49.8)
鎮静	8 (8.5)	26 (14.4)	40 (17.5)
浮動性めまい	7 (7.4)	24 (13.3)	15 (6.6)
頭痛	13 (13.8)	21 (11.6)	34 (14.8)
傾眠	13 (13.8)	21 (11.6)	33 (14.4)
アカシジア	4 (4.3)	13 (7.2)	20 (8.7)
振戦	3 (3.2)	11 (6.1)	6 (2.6)
パーキンソニズム	3 (3.2)	10 (5.5)	4 (1.7)
ジストニア	3 (3.2)	6 (3.3)	5 (2.2)
味覚異常	3 (3.2)	5 (2.8)	0 (0.0)
運動緩慢	0 (0.0)	4 (2.2)	3 (1.3)
構語障害	2 (2.1)	3 (1.7)	2 (0.9)
過眠症	2 (2.1)	3 (1.7)	7 (3.1)
よだれ	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.4)
ジスキネジア	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
感覚鈍麻	2 (2.1)	2 (1.1)	1 (0.4)
仮面状顔貌	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
口の錯感覚	1 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.4)
パーキンソン病安静時振戦	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.4)
平衡障害	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
痙攣	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
協調運動異常	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
注意力障害	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
頭部不快感	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
運動低下	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
筋緊張低下	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
意識消失	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
悪性症候群	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
眼振	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
錯感覚	1 (1.1)	1 (0.6)	3 (1.3)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.4)
遅発性ジスキネジア	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
味覚消失	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
健忘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
歯車様固縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
てんかん	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
反射亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
片頭痛	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
下肢静止不能症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
坐骨神経痛	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
失神	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	31 (33.0)	54 (29.8)	65 (28.4)
不眠症	8 (8.5)	23 (12.7)	23 (10.0)
うつ病	5 (5.3)	10 (5.5)	14 (6.1)
躁病	5 (5.3)	8 (4.4)	8 (3.5)
不安	7 (7.4)	7 (3.9)	6 (2.6)
激越	4 (4.3)	6 (3.3)	9 (3.9)
自殺念慮	1 (1.1)	5 (2.8)	3 (1.3)
双極１型障害	2 (2.1)	4 (2.2)	3 (1.3)
異常な夢	1 (1.1)	1 (0.6)	2 (0.9)
感情障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
攻撃性	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
怒り	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
精神緩慢	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
歯ぎしり	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
抑うつ気分	3 (3.2)	1 (0.6)	2 (0.9)
抑うつ症状	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.9)
失見当識	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
解離性障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
幻聴	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
故意の自傷行為	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
神経過敏	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
悪夢	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
妄想症	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
落ち着きのなさ	2 (2.1)	1 (0.6)	3 (1.3)
睡眠障害	2 (2.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
アルコール症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
快感消失	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

表 2.7.6.81-38 全ての有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

有害事象名 器官別大分類	基本語	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID N=94	アセナピン 5-10 mg BID N=181	オランザピン 5-20 mg QD N=229
精神障害(続き)	錯乱状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	泣き	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	リビドー減退	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.3)
	大うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	ニコチン依存	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	パニック発作	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
	談話促迫	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	睡眠時驚愕	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	自殺企図	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
	思考異常	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害		2 (2.1)	5 (2.8)	4 (1.7)
	多尿	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
	排尿困難	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	尿意切迫	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
	頻尿	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.4)
	尿失禁	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.9)
	尿閉	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害		4 (4.3)	2 (1.1)	10 (4.4)
	月経困難症	3 (3.2)	2 (1.1)	3 (1.3)
	月経過多	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	射精不能	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	勃起不全	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
	乳汁漏出症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	不正子宮出血	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	卵巣腫大	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	骨盤痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	性機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		6 (6.4)	16 (8.8)	17 (7.4)
	咳嗽	3 (3.2)	6 (3.3)	3 (1.3)
	呼吸困難	0 (0.0)	4 (2.2)	1 (0.4)
	鼻閉	2 (2.1)	3 (1.7)	6 (2.6)
	喉頭痛	1 (1.1)	3 (1.7)	3 (1.3)
	喘息	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
	副鼻腔うっ血	0 (0.0)	2 (1.1)	3 (1.3)
	くしゃみ	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
	鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	しゃっくり	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	気道うっ血	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
	咽喉刺激感	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	喘鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害		14 (14.9)	9 (5.0)	12 (5.2)
	発疹	4 (4.3)	3 (1.7)	3 (1.3)
	冷汗	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
	神経皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	脂漏（油性肌）	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	爪破損	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	光線過敏性反応	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
	そう痒症	4 (4.3)	1 (0.6)	2 (0.9)
	乾皮症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	接触性皮膚炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚乾燥	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	多汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	嵌入爪	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	寝汗	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	全身性そう痒症	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	乾癬	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	紅斑性皮疹	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	そう痒性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	脂漏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	皮膚剥脱	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

表 2.7.6.81-38 全ての有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

有害事象名 器官別大分類 基本語		プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID N=94	アセナピン 5-10 mg BID N=181	オランザピン 5-20 mg QD N=229
社会環境		0 (0.0)	2 (1.1)	3 (1.3)
	家庭内ストレス	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	物質乱用	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	薬物乱用者	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	性的活動亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	タバコ使用者	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
外科および内科処置		2 (2.1)	0 (0.0)	2 (0.9)
	人工流産	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	縫合	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	抜歯	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	智歯抜歯	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血管障害		4 (4.3)	6 (3.3)	4 (1.7)
	高血圧	1 (1.1)	3 (1.7)	4 (1.7)
	潮紅	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	低血圧	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
	起立性低血圧	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	循環虚脱	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ほてり	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table11.7.1.2
MedDRA ver. 8.0（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた、（ ）内は下層語）
該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数/評価対象被験者数×100
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
二重盲検投与期及び最後に服用した日から 7 日（重篤な有害事象は 30 日）以内に発現した有害事象を含む

表 2.7.6.81-39 程度別有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ／アセナピン 5-10 mg N=94	アセナピン 5-10 mg BID N=181	オランザピン 5-20 mg QD N=229
有害事象発現被験者数（%）			72 (76.6)	139 (76.8)	178 (77.7)
血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
	白血球減少症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
心臓障害	洞性徐脈	軽度	1 (1.1)	3 (1.7)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	右脚ブロック	軽度	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (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)
	動悸	軽度	1 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)
		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	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	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)	1 (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)
	左脚ブロック	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
	上室性期外収縮	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
	心室性期外収縮	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
	心室肥大	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
耳および迷路障害	難聴	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	耳痛	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	耳鳴	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (1.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	両耳難聴	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
	回転性めまい	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	霧視	軽度	1 (1.1)	3 (1.7)	7 (3.1)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	結膜炎	軽度	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼乾燥	軽度	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	調節障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼痙攣	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	羞明	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.81-39 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ／アセナピン 5-10 mg N=94	アセナピン 5-10 mg BID N=181	オランザピン 5-20 mg QD N=229
眼障害（続き）	眼刺激	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
	眼運動障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼部腫脹	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	悪心	軽度	9 (9.6)	8 (4.4)	5 (2.2)
		中等度	2 (2.1)	7 (3.9)	2 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	消化不良	軽度	4 (4.3)	10 (5.5)	7 (3.1)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嘔吐	軽度	3 (3.2)	6 (3.3)	1 (0.4)
		中等度	3 (3.2)	5 (2.8)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	便秘	軽度	9 (9.6)	7 (3.9)	5 (2.2)
		中等度	1 (1.1)	3 (1.7)	5 (2.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下痢	軽度	1 (1.1)	7 (3.9)	7 (3.1)
		中等度	4 (4.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口内乾燥	軽度	1 (1.1)	5 (2.8)	19 (8.3)
		中等度	2 (2.1)	2 (1.1)	6 (2.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口の感覚鈍麻	軽度	4 (4.3)	6 (3.3)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.9)
		重度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	流涎過多	軽度	0 (0.0)	5 (2.8)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯痛	軽度	4 (4.3)	4 (2.2)	2 (0.9)
		中等度	1 (1.1)	1 (0.6)	2 (0.9)
		重度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	放屁	軽度	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹部不快感	軽度	3 (3.2)	3 (1.7)	1 (0.4)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹部膨満	軽度	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹痛	軽度	3 (3.2)	0 (0.0)	2 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	おくび	軽度	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	舌炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	舌腫脹	軽度	1 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹部不快感	軽度	2 (2.1)	1 (0.6)	3 (1.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上腹部痛	軽度	1 (1.1)	1 (0.6)	2 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	変色便	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.81-39 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ／アセナピン 5-10 mg N=94	アセナピン 5-10 mg BID N=181	オランザピン 5-20 mg QD N=229
胃腸障害（続き）	胃炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		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 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔内潰瘍形成	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (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)
	口腔内不快感	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	直腸出血	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	舌障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	舌潰瘍	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下腹部痛	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
		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	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	出血性腸炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	舌痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	急性膵炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口内炎	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯の脱落	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	軽度	3 (3.2)	7 (3.9)	8 (3.5)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	4 (1.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	疼痛	軽度	1 (1.1)	3 (1.7)	3 (1.3)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発熱	軽度	2 (2.1)	2 (1.1)	2 (0.9)
		中等度	2 (2.1)	1 (0.6)	4 (1.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歩行障害	軽度	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	易刺激性	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.4)
		重度	1 (1.1)	1 (0.5)	0 (0.0)
	胸部不快感	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	薬剤離脱症候群	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	限局性浮腫	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.81-39 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ／アセナピン 5-10 mg N=94	アセナピン 5-10 mg BID N=181	オランザピン 5-20 mg QD N=229
一般・全身障害および投与部位の状態(続き)	倦怠感	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		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 (1.1)	1 (0.6)	2 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	無力症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪寒	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
	不快感	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	活力増進	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体温変動感	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	非心臓性胸痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
	浮腫	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
	浮腫 （圧痕浮腫）	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
	血管穿刺部位反応	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
	乾燥症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
免疫系障害	家塵アレルギー	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	過敏症	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	季節性アレルギー	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	上気道感染	軽度	3 (3.2)	4 (2.2)	3 (1.3)
		中等度	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	気管支炎	軽度	2 (2.1)	1 (0.6)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	軽度	2 (2.1)	1 (0.6)	6 (2.6)
		中等度	1 (1.1)	2 (1.1)	2 (0.9)
		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	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	インフルエンザ	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
		中等度	1 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	蜂巣炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	真菌感染	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.81-39 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ／アセナピン 5-10 mg N=94	アセナピン 5-10 mg BID N=181	オランザピン 5-20 mg QD N=229
感染症および寄生虫症（続き）	C 型肝炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	耳下腺炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		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 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚感染	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	足部白癬	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯感染	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	気管気管支炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		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	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	外陰部腟カンジダ症	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ウイルス性上気道感染	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹部膿瘍	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
	齲歯	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
	憩室炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	耳感染	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚真菌感染	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	せつ	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
	胃腸炎	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	単純ヘルペス	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	麦粒腫	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肺感染	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	急性中耳炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
	咽頭炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)

表 2.7.6.81-39 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ／アセナピン 5-10 mg N=94	アセナピン 5-10 mg BID N=181	オランザピン 5-20 mg QD N=229
感染症および寄生虫症（続き）	レンサ球菌性咽頭炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	慢性腎盂腎炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
	気道感染	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯膿瘍	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (1.1)	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	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	外陰腟真菌感染	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	各種物質毒性	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	四肢損傷	軽度	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	交通事故	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	偶発的過量投与	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	節足動物咬傷	軽度	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (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)
	挫傷	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	転倒	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節損傷	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		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	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脛骨骨折	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	節足動物刺傷	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脳振盪	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	妊娠時曝露	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	擦過傷	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	企図的過量投与	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肉離れ	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.81-39 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ／アセナピン 5-10 mg N=94	アセナピン 5-10 mg BID N=181	オランザピン 5-20 mg QD N=229
傷害、中毒および処置合併症（続き）	多発性外傷	軽度	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	引っかき傷	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	裂傷	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		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	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	体重増加	軽度	1 (1.1)	4 (2.2)	14 (6.1)
		中等度	2 (2.1)	10 (5.5)	13 (5.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.6)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	軽度	0 (0.0)	3 (1.7)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	2 (1.1)	5 (2.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	角膜反射低下	軽度	0 (0.0)	4 (2.2)	1 (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)
	血圧上昇	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)
		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 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	血中ブドウ糖増加	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
		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)	2 (1.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中インスリン増加	軽度	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	収縮期血圧上昇	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心電図再分極異常	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝機能検査異常	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体重減少	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	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)	2 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中重炭酸塩減少	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (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)
	血中カルシウム増加	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (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)
	血中コレステロール増加	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (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)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	軽度	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中インスリン減少	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)

表 2.7.6.81-39 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ／アセナピン 5-10 mg N=94	アセナピン 5-10 mg BID N=181	オランザピン 5-20 mg QD N=229
臨床検査（続き）	血中トリグリセリド増加	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.3)
		中等度	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心筋虚血の心電図所見	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心電図ＱＲＳ群延長	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
	心電図ＱＴ延長	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
	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	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ヘマトクリット増加	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
	ヘモグロビン増加	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (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)
	肝酵素上昇	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	高比重リポ蛋白減少	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
	低比重リポ蛋白増加	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (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)
	好中球数減少	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	好中球数増加	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
	トランスアミナーゼ上昇	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)	0 (0.0)	1 (0.4)
	白血球数減少	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)	0 (0.0)	1 (0.4)
	白血球数増加	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
代謝および栄養障害	食欲亢進	軽度	2 (2.1)	7 (3.9)	7 (3.1)
		中等度	2 (2.1)	7 (3.9)	9 (3.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	食欲減退	軽度	1 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	食欲減退（食欲不振）	軽度	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血糖	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	高インスリン血症	軽度	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体液貯留	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高脂血症	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.81-39 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ／アセナピン 5-10 mg N=94	アセナピン 5-10 mg BID N=181	オランザピン 5-20 mg QD N=229
代謝および栄養障害（続き）	高トリグリセリド血症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低カリウム血症	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	食欲障害	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	２型糖尿病	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
	脂質異常症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	食物渇望	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	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)	1 (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)
	多飲症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	軽度	1 (1.1)	4 (2.2)	2 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節痛	軽度	2 (2.1)	5 (2.8)	3 (1.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	背部痛	軽度	1 (1.1)	3 (1.7)	5 (2.2)
		中等度	4 (4.3)	2 (1.1)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋固縮	軽度	0 (0.0)	3 (1.7)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格硬直	軽度	1 (1.1)	3 (1.7)	1 (0.4)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋肉痛	軽度	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格痛	軽度	1 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)
		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 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節腫脹	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋緊張	軽度	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋攣縮	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋力低下	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頚部痛	軽度	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	顎関節症候群	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	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)

表 2.7.6.81-39 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ／アセナピン 5-10 mg N=94	アセナピン 5-10 mg BID N=181	オランザピン 5-20 mg QD N=229
筋骨格系および結合組織障害（続き）	足変形	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	開口障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	滑液包炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節硬直	軽度	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋肉疲労	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋痙縮	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.3)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
	変形性関節症	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	顎痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	多発性関節炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節リウマチ	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	重感	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腱炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	甲状腺の良性新生物	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
神経系障害	鎮静	軽度	4 (4.3)	11 (6.1)	20 (8.7)
		中等度	4 (4.3)	14 (7.7)	20 (8.7)
		重度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	浮動性めまい	軽度	3 (3.2)	19 (10.5)	13 (5.7)
		中等度	4 (4.3)	5 (2.8)	2 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頭痛	軽度	7 (7.4)	12 (6.6)	19 (8.3)
		中等度	6 (6.4)	9 (5.0)	15 (6.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	傾眠	軽度	6 (6.4)	19 (10.5)	20 (8.7)
		中等度	7 (7.4)	2 (1.1)	12 (5.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	アカシジア	軽度	3 (3.2)	4 (2.2)	11 (4.8)
		中等度	1 (1.1)	6 (3.3)	8 (3.5)
		重度	0 (0.0)	3 (1.7)	1 (0.4)
	振戦	軽度	2 (2.1)	8 (4.4)	4 (1.7)
		中等度	1 (1.1)	3 (1.7)	2 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	パーキンソニズム	軽度	1 (1.1)	2 (1.1)	3 (1.3)
		中等度	2 (2.1)	8 (4.4)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ジストニア	軽度	2 (2.1)	3 (1.7)	4 (1.7)
		中等度	1 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	味覚異常	軽度	2 (2.1)	5 (2.8)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.81-39 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ／アセナピン 5-10 mg N=94	アセナピン 5-10 mg BID N=181	オランザピン 5-20 mg QD N=229
神経系障害（続き）	運動緩慢	軽度	0 (0.0)	4 (2.2)	3 (1.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	構語障害	軽度	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
		中等度	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	過眠症	軽度	1 (1.1)	2 (1.1)	5 (2.2)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.9)
		重度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	よだれ	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ジスキネジア	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感覚鈍麻	軽度	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.4)
		中等度	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	仮面状顔貌	軽度	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口の錯感覚	軽度	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.4)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	パーキンソン病安静時振戦	軽度	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (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)
	平衡障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		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)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	協調運動異常	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注意力障害	軽度	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頭部不快感	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		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	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (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)
	筋緊張低下	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	意識消失	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪性症候群	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	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	眼振	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	錯感覚	軽度	1 (1.1)	1 (0.6)	2 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	軽度	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		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 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.81-39 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ／アセナピン 5-10 mg N=94	アセナピン 5-10 mg BID N=181	オランザピン 5-20 mg QD N=229
神経系障害（続き）	味覚消失	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	健忘	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
	歯車様固縮	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	てんかん	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	反射亢進	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
	嗜眠	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
	片頭痛	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下肢静止不能症候群	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
	坐骨神経痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	失神	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	不眠症	軽度	3 (3.2)	14 (7.7)	8 (3.5)
		中等度	5 (5.3)	9 (5.0)	15 (6.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	うつ病	軽度	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (1.3)
		中等度	4 (4.3)	4 (2.2)	10 (4.4)
		重度	1 (1.1)	3 (1.7)	1 (0.4)
	躁病	軽度	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.4)
		中等度	3 (3.2)	5 (2.8)	2 (0.9)
		重度	1 (1.1)	2 (1.1)	5 (2.2)
	不安	軽度	2 (2.1)	3 (1.7)	2 (0.9)
		中等度	5 (5.3)	4 (2.2)	4 (1.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	激越	軽度	2 (2.1)	3 (1.7)	4 (1.7)
		中等度	2 (2.1)	3 (1.7)	5 (2.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	自殺念慮	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
		中等度	1 (1.1)	2 (1.1)	2 (0.9)
		重度	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
	双極 1 型障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	1 (1.1)	2 (1.1)	2 (0.9)
	異常な夢	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感情障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	攻撃性	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 (0.6)	0 (0.0)
	怒り	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	精神緩慢	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.81-39 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ／アセナピン 5-10 mg N=94	アセナピン 5-10 mg BID N=181	オランザピン 5-20 mg QD N=229
精神障害（続き）	歯ぎしり	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	抑うつ気分	軽度	2 (2.1)	1 (0.6)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	抑うつ症状	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	失見当識	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	解離性障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	幻聴	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 (0.6)	0 (0.0)
	故意の自傷行為	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	神経過敏	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪夢	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	妄想症	軽度	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
		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	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.3)
		重度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	睡眠障害	軽度	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	アルコール症	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	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	快感消失	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
	錯乱状態	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
	泣き	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
	リビドー減退	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	大うつ病	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
	ニコチン依存	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	パニック発作	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	談話促迫	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	睡眠時驚愕	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.81-39 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ／アセナピン 5-10 mg N=94	アセナピン 5-10 mg BID N=181	オランザピン 5-20 mg QD N=229
精神障害（続き）	自殺企図	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	思考異常	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	多尿	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	排尿困難	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿意切迫	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頻尿	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿失禁	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿閉	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	月経困難症	軽度	3 (3.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (1.3)
		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 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	射精不能	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	勃起不全	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	乳汁漏出症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
	不正子宮出血	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	卵巣腫大	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	骨盤痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	性機能不全	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	軽度	2 (2.1)	3 (1.7)	2 (0.9)
		中等度	1 (1.1)	3 (1.7)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	呼吸困難	軽度	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻閉	軽度	0 (0.0)	2 (1.1)	6 (2.6)
		中等度	2 (2.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	喉頭痛	軽度	0 (0.0)	2 (1.1)	3 (1.3)
		中等度	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	喘息	軽度	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.81-39 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ／アセナピン 5-10 mg N=94	アセナピン 5-10 mg BID N=181	オランザピン 5-20 mg QD N=229
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）	副鼻腔うっ血	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	くしゃみ	軽度	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻出血	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
	しゃっくり	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	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)	1 (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)
	気道うっ血	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (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)
	咽喉刺激感	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	喘鳴	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
皮膚および皮下組織障害	発疹	軽度	2 (2.1)	3 (1.7)	3 (1.3)
		中等度	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	冷汗	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	神経皮膚炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脂漏	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	爪破損	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	光線過敏性反応	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (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)
	そう痒症	軽度	3 (3.2)	1 (0.6)	2 (0.9)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	乾皮症	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	接触性皮膚炎	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚乾燥	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	紅斑	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
	多汗症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
	嵌入爪	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	寝汗	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)

表 2.7.6.81-39 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ／アセナピン 5-10 mg N=94	アセナピン 5-10 mg BID N=181	オランザピン 5-20 mg QD N=229
皮膚および皮下組織障害（続き）	全身性そう痒症	軽度	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	乾癬	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	紅斑性皮疹	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	そう痒性皮疹	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
	脂漏	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
	皮膚剥脱	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚潰瘍	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
社会環境	家庭内ストレス	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	物質乱用	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 (0.6)	0 (0.0)
	薬物乱用者	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)	0 (0.0)	1 (0.4)
	性的活動亢進	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	タバコ使用者	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	人工流産	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)	0 (0.0)	0 (0.0)
	縫合	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)
	抜歯	軽度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	智歯抜歯	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	高血圧	軽度	1 (1.1)	2 (1.1)	2 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	潮紅	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低血圧	軽度	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	起立性低血圧	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	循環虚脱	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ほてり	軽度	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table11.7.1.3
MedDRA ver. 8.0
同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、最も程度の重い有害事象で発現被験者数を集計した
有害事象の集計は、二重盲検投与期以降に発現した有害事象を対象とした
二重盲検投与期及び最後に服用した日から 7 日（重篤な有害事象は 30 日）以内に発現した有害事象を含む

表 2.7.6.81-40 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）

有害事象名			プラセボ／アセナピン	アセナピン	オランザピン
器官別大分類			5-10 mg BID	5-10 mg BID	5-20 mg QD
	基本語	因果関係	N=94	N=181	N=229
有害事象発現被験者数、n (%)			72 (76.6)	139 (76.8)	178 (77.7)
血液およびリンパ系障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	貧血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球減少症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害		Related	2 (2.1)	8 (4.4)	5 (2.2)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	洞性徐脈	Related	1 (1.1)	3 (1.7)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	右脚ブロック	Related	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	動悸	Related	1 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頻脈	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	狭心症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	左脚ブロック	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上室性期外収縮	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	心室性期外収縮	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	心室肥大	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	1 (1.1)	2 (1.1)	5 (2.2)
	難聴	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	耳痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.4)
	耳鳴	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (1.3)
	両耳難聴	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	回転性めまい	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害		Related	1 (1.1)	4 (2.2)	7 (3.1)
		Not Related	0 (0.0)	4 (2.2)	1 (0.4)
	霧視	Related	1 (1.1)	2 (1.1)	6 (2.6)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
	結膜炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
	眼乾燥	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	調節障害	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼痙攣	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	羞明	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	眼刺激	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼運動障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼部腫脹	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害		Related	21 (22.3)	42 (23.2)	44 (19.2)
		Not Related	17 (18.1)	22 (12.2)	22 (9.6)
	悪心	Related	4 (4.3)	9 (5.0)	5 (2.2)
		Not Related	7 (7.4)	6 (3.3)	2 (0.9)
	消化不良	Related	1 (1.1)	5 (2.8)	5 (2.2)
		Not Related	3 (3.2)	6 (3.3)	4 (1.7)
	嘔吐	Related	2 (2.1)	5 (2.8)	0 (0.0)
		Not Related	4 (4.3)	6 (3.3)	1 (0.4)
	便秘	Related	4 (4.3)	6 (3.3)	8 (3.5)
		Not Related	6 (6.4)	4 (2.2)	2 (0.9)
	下痢	Related	2 (2.1)	2 (1.1)	4 (1.7)
		Not Related	3 (3.2)	5 (2.8)	4 (1.7)

表 2.7.6.81-40 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

有害事象名			プラセボ／アセナピン	アセナピン	オランザピン
器官別大分類			5-10 mg BID	5-10 mg BID	5-20 mg QD
	基本語	因果関係	N=94	N=181	N=229
胃腸障害（続き）	口内乾燥	Related	3 (3.2)	7 (3.9)	22 (9.6)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
	口の感覚鈍麻	Related	5 (5.3)	7 (3.9)	3 (1.3)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	流涎過多	Related	0 (0.0)	6 (3.3)	3 (1.3)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	5 (5.3)	6 (3.3)	4 (1.7)
	放屁	Related	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	腹部不快感（胃不快感）	Related	1 (1.1)	3 (1.7)	1 (0.4)
		Not Related	3 (3.2)	0 (0.0)	2 (0.9)
	腹部膨満	Related	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹痛	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	2 (2.1)	2 (1.1)	2 (0.9)
	おくび	Related	1 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	舌炎	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
	舌腫脹	Related	1 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹部不快感	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.9)
		Not Related	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.4)
	上腹部痛	Related	1 (1.1)	1 (0.6)	2 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	変色便	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	胃炎	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃食道逆流性疾患	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	口腔内潰瘍形成	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	口腔内不快感	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	直腸出血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	舌障害	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	舌潰瘍	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下腹部痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
	嚥下障害	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	出血性腸炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	舌痛	Related	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	急性膵炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口内炎	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯の脱落	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態		Related	3 (3.2)	13 (7.2)	18 (7.9)
		Not Related	9 (9.6)	8 (4.4)	17 (7.4)
	疲労	Related	2 (2.1)	6 (3.3)	11 (4.8)
		Not Related	1 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.4)
	疼痛	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	2 (2.1)	2 (1.1)	3 (1.3)
	発熱	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	4 (4.3)	3 (1.7)	6 (2.6)
	歩行障害	Related	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	易刺激性	Related	1 (1.1)	2 (1.1)	2 (0.9)
		Not Related	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胸部不快感	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	薬剤離脱症候群	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	限局性浮腫	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.81-40 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

有害事象名			プラセボ／アセナピン	アセナピン	オランザピン
器官別大分類			5-10 mg BID	5-10 mg BID	5-20 mg QD
	基本語	因果関係	N=94	N=181	N=229
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）	倦怠感	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	末梢性浮腫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
		Not Related	1 (1.1)	1 (0.6)	3 (1.3)
	無力症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
	悪寒	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	不快感	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	活力増進	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体温変動感	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	非心臓性胸痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	浮腫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	浮腫（圧痕浮腫）	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	血管穿刺部位反応	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	乾燥症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
免疫系障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)
	家塵アレルギー	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	過敏症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	季節性アレルギー	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症		Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	18 (19.1)	23 (12.7)	23 (10.0)
	上気道感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	5 (5.3)	4 (2.2)	3 (1.3)
	気管支炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (2.1)	3 (1.7)	1 (0.4)
	鼻咽頭炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	3 (3.2)	3 (1.7)	8 (3.5)
	ウイルス性胃腸炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)
	インフルエンザ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	2 (1.1)	2 (0.9)
	蜂巣炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	真菌感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
	C型肝炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	耳下腺炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	副鼻腔炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
	皮膚感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
	足部白癬	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	歯感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.9)
	気管気管支炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	尿路感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
	外陰部膣カンジダ症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	ウイルス性上気道感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	腹部膿瘍	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	齲歯	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	憩室炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

表 2.7.6.81-40 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

有害事象名 器官別大分類	基本語	因果関係	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID N=94	アセナピン 5-10 mg BID N=181	オランザピン 5-20 mg QD N=229
感染症および寄生虫症（続き）	耳感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
	皮膚真菌感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	せつ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	胃腸炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	単純ヘルペス	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	麦粒腫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	肺感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	急性中耳炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	咽頭炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	レンサ球菌性咽頭炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	慢性腎盂腎炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	気道感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
	歯膿瘍	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
	ウイルス感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
	外陰膣真菌感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症		Related	3 (3.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	8 (8.5)	9 (5.0)	4 (1.7)
	各種物質毒性	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
	四肢損傷	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.9)
	交通事故	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
	偶発的過量投与	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	節足動物咬傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.4)
	挫傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
	転倒	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節損傷	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	偶発的過量投与（偶発的多剤過量投与）	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	脛骨骨折	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	節足動物刺傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脳振盪	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	妊娠時曝露	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	擦過傷	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	企図的過量投与	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肉離れ	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	多発性外傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	引っかき傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	裂傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	熱傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

表 2.7.6.81-40 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

有害事象名			プラセボ／アセナピン	アセナピン	オランザピン
器官別大分類			5-10 mg BID	5-10 mg BID	5-20 mg QD
	基本語	因果関係	N=94	N=181	N=229
臨床検査		Related	7 (7.4)	28 (15.5)	43 (18.8)
		Not Related	1 (1.1)	4 (2.2)	10 (4.4)
	体重増加	Related	3 (3.2)	14 (7.7)	33 (14.4)
		Not Related	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	Related	0 (0.0)	4 (2.2)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	5 (2.2)
	角膜反射低下	Related	0 (0.0)	4 (2.2)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血圧上昇	Related	1 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.4)
	血中ブドウ糖増加	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (1.3)
	血中インスリン増加	Related	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	収縮期血圧上昇	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心電図再分極異常	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝機能検査異常	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体重減少	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中アルカリホスファターゼ増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
	血中重炭酸塩減少	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	血中カルシウム増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
	血中コレステロール増加	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.9)
	血中インスリン減少	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	血中トリグリセリド増加	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	2 (2.1)	0 (0.0)	4 (1.7)
	心筋虚血の心電図所見	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	心電図ＱＲＳ群延長	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	心電図QT延長	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グリコヘモグロビン増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ヘマトクリット増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	ヘモグロビン増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
	肝酵素上昇	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	高比重リポ蛋白減少	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	低比重リポ蛋白増加	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	好中球数減少	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	好中球数増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	トランスアミナーゼ上昇	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球数減少	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球数増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

表 2.7.6.81-40 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

有害事象名			プラセボ／アセナピン	アセナピン	オランザピン
器官別大分類			5-10 mg BID	5-10 mg BID	5-20 mg QD
	基本語	因果関係	N=94	N=181	N=229
代謝および栄養障害		Related	3 (3.2)	20 (11.0)	24 (10.5)
		Not Related	4 (4.3)	5 (2.8)	3 (1.3)
	食欲亢進	Related	2 (2.1)	13 (7.2)	16 (7.0)
		Not Related	2 (2.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
	食欲減退	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
		Not Related	1 (1.1)	3 (1.7)	1 (0.4)
	食欲減退(食欲不振)	Related	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血糖	Related	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高インスリン血症	Related	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体液貯留	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高脂血症	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高トリグリセリド血症	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	低カリウム血症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	食欲障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2型糖尿病	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脂質異常症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	食物渇望	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	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)	0 (0.0)	1 (0.4)
	多飲症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		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	4 (4.3)	13 (7.2)	7 (3.1)
		Not Related	12 (12.8)	14 (7.7)	21 (9.2)
	四肢痛	Related	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	4 (2.2)	2 (0.9)
	関節痛	Related	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.4)
		Not Related	2 (2.1)	3 (1.7)	2 (0.9)
	背部痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	5 (5.3)	5 (2.8)	6 (2.6)
	筋固縮	Related	0 (0.0)	3 (1.7)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	筋骨格硬直	Related	2 (2.1)	2 (1.1)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.9)
	筋肉痛	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
	筋骨格痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)
	筋骨格系胸痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	関節腫脹	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
	筋緊張	Related	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋攣縮	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
	筋力低下	Related	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頚部痛	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	顎関節症候群	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	足変形	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	開口障害	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.81-40 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

有害事象名			プラセボ／アセナピン	アセナピン	オランザピン
器官別大分類			5-10 mg BID	5-10 mg BID	5-20 mg QD
	基本語	因果関係	N=94	N=181	N=229
筋骨格系および結合組織障害(続き)	滑液包炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節硬直	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋肉疲労	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋痙縮	Related	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (0.9)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.9)
	変形性関節症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	顎痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	多発性関節炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	関節リウマチ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	重感	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腱炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	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)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	甲状腺の良性新生物	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
神経系障害		Related	32 (34.0)	83 (45.9)	102 (44.5)
		Not Related	7 (7.4)	8 (4.4)	12 (5.2)
	鎮静	Related	8 (8.5)	25 (13.8)	40 (17.5)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	浮動性めまい	Related	7 (7.4)	22 (12.2)	14 (6.1)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.4)
	頭痛	Related	6 (6.4)	8 (4.4)	22 (9.6)
		Not Related	7 (7.4)	13 (7.2)	12 (5.2)
	傾眠	Related	12 (12.8)	21 (11.6)	29 (12.7)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.7)
	アカシジア	Related	4 (4.3)	13 (7.2)	19 (8.3)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	振戦	Related	2 (2.1)	11 (6.1)	4 (1.7)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.9)
	パーキンソニズム	Related	3 (3.2)	10 (5.5)	4 (1.7)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ジストニア	Related	3 (3.2)	6 (3.3)	5 (2.2)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	味覚異常	Related	3 (3.2)	5 (2.8)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	運動緩慢	Related	0 (0.0)	4 (2.2)	3 (1.3)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	構語障害	Related	2 (2.1)	3 (1.7)	2 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	過眠症	Related	2 (2.1)	3 (1.7)	6 (2.6)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	よだれ	Related	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ジスキネジア	Related	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感覚鈍麻	Related	1 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.4)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	仮面状顔貌	Related	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口の錯感覚	Related	1 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	パーキンソン病安静時振戦	Related	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	平衡障害	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	痙攣	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.81-40 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

有害事象名			プラセボ／アセナピン	アセナピン	オランザピン
器官別大分類			5-10 mg BID	5-10 mg BID	5-20 mg QD
	基本語	因果関係	N=94	N=181	N=229
神経系障害(続き)	協調運動異常	Related	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注意力障害	Related	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頭部不快感	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	運動低下	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋緊張低下	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	意識消失	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪性症候群	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼振	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	錯感覚	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.9)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.4)
	遅発性ジスキネジア	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	味覚消失	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	健忘	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	歯車様固縮	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	てんかん	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	反射亢進	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	嗜眠	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	片頭痛	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下肢静止不能症候群	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	坐骨神経痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
	失神	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害		Related	14 (14.9)	25 (13.8)	36 (15.7)
		Not Related	17 (18.1)	29 (16.0)	29 (12.7)
	不眠症	Related	3 (3.2)	9 (5.0)	9 (3.9)
		Not Related	5 (5.3)	14 (7.7)	14 (6.1)
	うつ病	Related	1 (1.1)	3 (1.7)	6 (2.6)
		Not Related	4 (4.3)	7 (3.9)	8 (3.5)
	躁病	Related	3 (3.2)	6 (3.3)	4 (1.7)
		Not Related	2 (2.1)	2 (1.1)	4 (1.7)
	不安	Related	5 (5.3)	1 (0.6)	5 (2.2)
		Not Related	2 (2.1)	6 (3.3)	1 (0.4)
	激越	Related	1 (1.1)	1 (0.6)	3 (1.3)
		Not Related	3 (3.2)	5 (2.8)	6 (2.6)
	自殺念慮	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
		Not Related	1 (1.1)	4 (2.2)	2 (0.9)
	双極 1 型障害	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (1.3)
		Not Related	2 (2.1)	3 (1.7)	0 (0.0)
	異常な夢	Related	1 (1.1)	1 (0.6)	2 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感情障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	攻撃性	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	怒り	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	精神緩慢	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯ぎしり	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)

表 2.7.6.81-40 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

有害事象名			プラセボ／アセナピン	アセナピン	オランザピン
器官別大分類			5-10 mg BID	5-10 mg BID	5-20 mg QD
	基本語	因果関係	N=94	N=181	N=229
精神障害(続き)	抑うつ気分	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.9)
		Not Related	3 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	抑うつ症状	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
	失見当識	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	解離性障害	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	幻聴	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	故意の自傷行為	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	神経過敏	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪夢	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
	妄想症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
	落ち着きのなさ	Related	1 (1.1)	1 (0.6)	3 (1.3)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	睡眠障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (2.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
	アルコール症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	快感消失	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	錯乱状態	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	泣き	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	リビドー減退	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.3)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	大うつ病	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	ニコチン依存	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	パニック発作	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
	談話促迫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	睡眠時驚愕	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	自殺企図	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
	思考異常	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害		Related	1 (1.1)	4 (2.2)	2 (0.9)
		Not Related	1 (1.1)	1 (0.6)	2 (0.9)
	多尿	Related	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	排尿困難	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿意切迫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
	頻尿	Related	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿失禁	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	尿閉	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.81-40 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

有害事象名 器官別大分類	基本語	因果関係	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID N=94	アセナピン 5-10 mg BID N=181	オランザピン 5-20 mg QD N=229
生殖系および乳房障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.6)
		Not Related	4 (4.3)	2 (1.1)	4 (1.7)
	月経困難症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	3 (3.2)	2 (1.1)	3 (1.3)
	月経過多	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	射精不能	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	勃起不全	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	乳汁漏出症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不正子宮出血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	卵巣腫大	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	骨盤痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	性機能不全	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		Related	1 (1.1)	6 (3.3)	5 (2.2)
		Not Related	5 (5.3)	10 (5.5)	12 (5.2)
	咳嗽	Related	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		Not Related	3 (3.2)	4 (2.2)	3 (1.3)
	呼吸困難	Related	0 (0.0)	3 (1.7)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	鼻閉	Related	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.9)
		Not Related	2 (2.1)	1 (0.6)	4 (1.7)
	喉頭痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	3 (1.7)	3 (1.3)
	喘息	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.9)
	副鼻腔うっ血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.1)	3 (1.3)
	くしゃみ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
	鼻出血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	しゃっくり	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻乾燥	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	気道うっ血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
	咽喉刺激感	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	喘鳴	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害		Related	6 (6.4)	4 (2.2)	5 (2.2)
		Not Related	8 (8.5)	5 (2.8)	7 (3.1)
	発疹	Related	2 (2.1)	2 (1.1)	3 (1.3)
		Not Related	2 (2.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
	冷汗	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	神経皮膚炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	脂漏(油性肌)	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	爪破損	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	光線過敏性反応	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.4)
	そう痒症	Related	2 (2.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (0.9)
	乾皮症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	接触性皮膚炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.81-40 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

有害事象名			プラセボ／アセナピン	アセナピン	オランザピン
器官別大分類			5-10 mg BID	5-10 mg BID	5-20 mg QD
	基本語	因果関係	N=94	N=181	N=229
皮膚および皮下組織障害(続き)	皮膚乾燥	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	紅斑	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	多汗症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嵌入爪	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	寝汗	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	全身性そう痒症	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	乾癬	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	紅斑性皮疹	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	そう痒性皮疹	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	脂漏	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚剥脱	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚潰瘍	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
社会環境		Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.1)	3 (1.3)
	家庭内ストレス	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	物質乱用	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	薬物乱用者	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	性的活動亢進	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	タバコ使用者	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
外科および内科処置		Related	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)
	人工流産	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	縫合	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	抜歯	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	智歯抜歯	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血管障害		Related	2 (2.1)	3 (1.7)	2 (0.9)
		Not Related	2 (2.1)	3 (1.7)	2 (0.9)
	高血圧	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.9)
		Not Related	1 (1.1)	2 (1.1)	2 (0.9)
	潮紅	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	低血圧	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	起立性低血圧	Related	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	循環虚脱	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ほてり	Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table 11.7.1.4

MedDRA ver. 8.0（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた、（ ）内は下層語）

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

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

二重盲検投与期及び最後に服用した日から 7 日（重篤な有害事象は 30 日）以内に発現した有害事象を含む

2.7.6.81.6.1 重篤な有害事象の叙述

プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群及びアセナピン 5-10 mg BID 群でで発現した重篤な有害事象（「双極性障害の悪化」を除く）の叙述を以下に示した。

急性膵壊死（被験者識別番号 41111004）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日：	19[redacted]（年齢：69 歳）
性別：	女性
体重：	74.0 kg
身長：	164.0 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
プラセボ				投与21日前 *	投与1日前 *	21
アセナピン 5-10 mg	10～20	mg	舌下	20[redacted]	同日 *	1

事象の詳細

被験者は　投与21日前 *　に治験薬の服用を開始した。　投与19日前 *　に腹痛及び胃の筋緊張を訴えた。触診で腹痛があった。医師の診察を受け内科に入院した。急性膵炎**（急性膵炎）**と診断された。治験薬の投与は継続され、治療のため drotaverine hydrochloride、パンクレアチン、アテノロール、インダパミド、プロプラノロールが投与された。被験者は回復し、　投与4日前 *　に内科から退院した。　同日 *　に中等度の循環虚脱（循環虚脱）が発現した。既往歴には冠動脈硬化症及び高血圧があった。　同日 *　に本有害事象のため治験薬の投与は中止され、同日、被験者は回復したが後遺症があった。

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
慢性気管支炎の再発	投与26日前 *	投与20日前 *	軽度	なし	回復	なし
高血圧	投与20日前 *		軽度	なし	未回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、本事象は**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。

*新薬情報提供時に置換えた

失神（被験者識別番号 50041001）

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：	66.2 kg	
身長：	165.1 cm	
人種：	白人	

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
プラセボ				投与20日前 *	投与1日前 *	20
アセナピン 5-10 mg	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与1日後 *	2

事象の詳細

被験者は　投与20日前 *　に治験薬の服用を開始した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日朝の治験薬服用後に疲労を感じたため、その日は睡眠と休息で過ごし、同日夜の服用後に就寝した。00:38 に浮動性めまい、無力症、熱感、口渇、空腹感のため、覚醒した。飲み物を取りに台所まで何とか行き着き、ベッドに戻るときにトイレで倒れた。意識消失があったか覚えていなかった。夫の助けでベッドに戻った。翌　投与1日後 *　、無力症が持続していたが、朝の服用を行った。被験者は治験実施施設に連絡し、治験責任医師を受診した。来院時に心拍数 81、及び血圧 123/79 であった。治験責任医師は、意識消失があったか不明なことから重篤な有害事象と判断し、この時点で治験を中止するのが被験者にとって最善であると考えた。事象は失神（**失神**）と診断された。　投与1日後 *　に被験者は回復した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の食事内容は一日を通して少量を頻回に取っていた。

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
間欠的な頭痛	投与21日前 *	投与10日前 *	軽度	なし	回復	おそらくなし
傾眠	投与19日前 *	投与17日前 *	中等度	なし	回復	おそらくあり
睡眠時驚愕	投与17日前 *	投与17日前 *	中等度	なし	回復	可能性あり
ほてり	投与19日前 *	投与4日後 *	軽度	なし	回復	可能性あり
食欲障害	投与18日前 *		軽度	なし	未回復	おそらくなし
間欠的な左耳痛	投与18日前 *	投与10日前 *	軽度	なし	回復	おそらくなし
傾眠	投与16日前 *		軽度	なし	未回復	おそらくあり
抑うつ気分	投与12日前 *	投与11日前 *	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、本事象は**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**と判定された。

うつ病、企図的過量投与（過量投与 a)）、自殺企図（被験者識別番号 50221053）

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： 77.1 kg
身長： 180.3 cm
人種： 白人

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
プラセボ				投与22日前 *	投与1日前 *	22
アセナピン 5-10 mg	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与11日後 *	12

事象の詳細

被験者は　投与22日前 *　に治験薬の服用を開始した。被験者の報告によれば、退院後に大量の飲酒を開始し、　投与2日後*　にコカインを 1 回摂取した。　投与11日後 *　に被験者は過量投与の報告後、入院した。被験者の報告によれば、自殺企図により、ビール 10 杯、ロラゼパム 4 mg、極めて大量のウイスキーとワインを摂取し、「躁病相に再び入り」、アルコールとコカインを再開した。双極 I 型障害のうつ病エピソード**（うつ病）**、薬物の過量投与**（企図的過量投与）**、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、被験者は治験から脱落した。治療のため pantoprazole、シタロプラム、リスペリドン、valproate semisodium、クロナゼパム、ロラゼパム、ハロペリドール、クエチアピンフマル酸塩、benztropine mesylate が投与された。　投与13日後 *　に自殺念慮は未回復であり、より多くの薬物による過量投与を計画していた。被験者は、精神活動過多、気分動揺、不眠症が全て増強していると報告し、攻撃性を発現した。被験者は回復し、　投与23日後 *　に退院した。既往歴には 投与約14年前*以来のうつ病及び 2 回の自殺企図があった。

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
悪心	投与27日前 *	投与27日前 *	軽度	なし	回復	なし
筋骨格痛	投与4日後 *	投与20日後 *	軽度	なし	回復	なし
歯痛	投与7日後 *	投与7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、いずれの事象も**関連なし**と判断した。
社内評価では、いずれの事象も治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

a) 2.7.4 で集計している基本語

妊娠時曝露（妊娠時の胎児の曝露 a)）、人工流産（被験者識別番号 50341004）

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： 79.8 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
プラセボ				投与20日前 *	同日 *	21
アセナピン 5-10 mg	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与11日後 *	12

事象の詳細

被験者は　投与20日前 *　に治験薬の服用を開始した。　投与7日後 *　に血清妊娠反応陽性であった（結果 42 mIU/mL）。　投与11日後 *　に子宮の更なる薬物曝露を避ける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。治験終了時検査での再度の妊娠反応の結果は陽性であった（結果 372 mIU/mL）**（妊娠時曝露）**。妊娠の詳細（超音波など）の報告はなかった。被験者の報告によれば、　投与28日後 *　に自ら選択して妊娠中絶を行った **（人工流産）**。中絶記録を求めたが被験者からの応答はなく、追跡不能とみなした。

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
嘔吐	投与21日前 *	投与21日前 *	軽度	なし	回復	おそらくなし
発熱	投与20日前 *	投与20日前 *	軽度	なし	回復	なし
月経困難症	投与20日前 *	投与20日前 *	軽度	なし	回復	なし
便秘	投与14日前 *	投与14日前 *	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、いずれの事象も**関連の可能性あり**と判断した。
社内評価では、いずれの事象も治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

a) 2.7.4 で集計している基本語

うつ病、自殺念慮（被験者識別番号 50401026）

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： 73.9 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
プラセボ				投与21日前 *	投与1日前 *	21
アセナピン 5-10 mg	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与41日後 *	42

事象の詳細

被験者は　投与21日前 *　に治験薬の服用を開始した。　投与43日後 *　に抑うつ気分、不安、不眠症、過量投与を計画する自殺念慮、衝動行為、精神活動過多のため入院した。失職及び息子との面会に関する葛藤によりうつ病及び自殺念慮が増強した。また、絶望感及び無力感があった。被験者の報告によれば、マリファナ、コカイン、ウォッカを毎日、様々な量で摂取していた。双極性感情障害の増悪**（うつ病）**及び自殺念慮**（自殺念慮）**と診断された。治験薬の投与は中止され（最終投与日　投与41日後 *　）、被験者は治験から脱落した。入院時にシタロプラム、ziprasidone、temazepam の投与を受けた。入院中に ziprasidone をトピラマートに切り替え、集団での環境療法に参加した。被験者は回復し、　投与49日後 *　に退院した。既往歴として 2 回の自殺企図があった。

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
抑うつ気分	投与43日後 *	投与49日後 *	重度	なし	回復	なし
不安	投与43日後 *	投与49日後 *	中等度	なし	回復	なし
精神活動過多の増強	投与43日後 *	投与49日後 *	中等度	なし	回復	なし
不眠症	投与43日後 *	投与49日後 *	中等度	なし	回復	なし
下腹部痛	投与15日前 *	投与14日前 *	軽度	なし	回復	なし
上気道感染	投与44日後 *	投与48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、いずれの事象も**関連なし**と判断した。
社内評価では、いずれの事象も**おそらく関連なし**と判定された。

偶発的過量投与（被験者識別番号 40031005）

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：	64.9 kg	
身長：	175.3 cm	
人種：	白人	

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与43日後*	44

事象の詳細
被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～　投与43日後*　に治験薬を服用した。　投与52日後*　06:00 に死亡しているのが発見された。01:30 に就寝していた。交際相手は、被験者は就寝時に酔っているようにみえたが、飲酒はしていなかったと報告した。06:00 に覚醒しなかった。交際相手の有するアミトリプチリンとパラセタモールの過量投与により自殺を図った可能性が高かった。室内には被験者のそばに薬瓶が 2 本見つかった。アミトリプチリンの瓶は 50 錠中 4 錠が残っていた。交際相手は、アミトリプチリンは購入したばかりで、自分が 4 錠服用した可能性があると報告した。パラセタモールの瓶は 100 錠中 14 錠残っていた。被験者の叔父（主な介護者）は、　投与51日後*　19:30 に被験者に会った際は「元気であった」と報告した。被験者は 00:30 に叔父に電話しており、叔父によると、構語障害があった。被験者は過去に治験薬によって傾眠となったことがあるため、叔父は当時、今回も治験薬が原因であろうと考えた。治験参加以降、躁病は大幅に改善し、抑うつ症状はほんの軽度となっていた。報告によれば、被験者は交際相手と口論し、最近、失業して落胆していた。精神病性障害、物質乱用、自殺企図の既往があり、うつ病により 8 歳から精神衛生センターで外来診療を受けていた。過去に双極性障害及び注意欠陥多動性障害と診断されていた。自殺企図の既往は以下の通り。1 回目は 8 歳のとき木から飛び降りて自殺を図った。投与約8年前*に自殺企図の後、入院。投与約6年前*に自殺企図、うつ病、怒りに伴う問題のため拘束され、投与約4年前*にアームカットとリストカット、投与約2年前*に過量投与のため入院。8 歳からマリファナ、13 歳からアルコールを摂取していた。投与約2年8ヶ月前*に物質乱用のため 2 日間、入院した（尿中薬物スクリーニング検査でコカイン代謝物、バルビツール酸、カンナビノイド陽性であった）。投与約1年7ヶ月前*　～　投与11日前*　にマリファナ所有の有罪判決により矯正施設に収監された。家族歴には母親、実父、兄弟姉妹の物質乱用及びアルコール乱用（母親は妊娠中も）があった。被験者は、4～14 歳に性的虐待と身体的虐待を受けたと報告した。兄弟姉妹とは 3 年以上、連絡を取り合っていなかった。社会的接触は代母、代母の息子、2～3 人の友人であった。　投与4日前*　に入院し A7501004 試験に組み入れられた。入院当時は自殺念慮を否定していた。　投与6日後*　に退院し、　投与20日後*　に A7501006 試験を開始した。
剖検の結果、損傷は左頚部の新しい穿刺創のみであった。死後の血液検査で血中にジアゼパム、コカイン、コカイン代謝物、メサドン、ジフェンヒドラミンが認められた。暴力や疾病のエビデンスはなかった。死因はメサドンとコカインの偶発的多剤過量投与（**偶発的過量投与**）とされた。スクリーニング来院時の尿中薬物スクリーニング検査でメサドン及びアヘン剤が陽性、アンフェタミン、バルビツール酸、ベンゾジアゼピン、カンナビノイド、コカイン代謝物、エタノール、メタカロン、フェンシクリジン、プロポキシフェンはいずれも陰性であった。検視所から治験薬を回収したところ、　投与43日後*　（Day 21 来院）以降、治験薬を服用していないことが判明した。それ以前は来院及び服薬を遵守していた。治験責任医師は、3 年間の断薬後に、新しい交際相手と引っ越してから薬物乱用が再発したと報告した。遺書も自殺の意思を示す他の証拠も発見されなかった。

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
鼻咽頭炎	投与30日後*	投与41日後*	中等度	なし	回復	おそらくなし

治験薬との関連性
治験責任医師は、本事象は**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。

自殺念慮、うつ病（被験者識別番号 40051016）

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：	56.7 kg
身長：	165.1 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31日後 *	32

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28日後 *　にうつ病を呈した。　投与31日後 *　、うつ病のため治験を中止し、デュロキセチン塩酸塩の投与が開始された。　投与47日後 *　の追跡調査時にうつ病は継続し、更に自殺念慮**（自殺念慮）**があった。家族宛の遺書を書き自殺の計画を立てていた。　投与47日後 *　に入院し、双極性障害のうつ期**（うつ病）**と診断された。　投与47日後 *　にデュロキセチン塩酸塩を中止し、翌日、venlafaxine hydrochloride 及び valproate semisodium の投与を開始した。また、電撃療法を実施した。被験者は回復し、　投与77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
注射部位血腫（右肘窩）	投与1日前 *	投与3日後 *	中等度	なし	回復	なし
頭痛	投与1日後 *	投与4日後 *	中等度	なし	回復	なし
腹痛	投与5日後 *	投与6日後 *	中等度	なし	回復	なし
放屁	投与7日後 *	投与7日後 *	中等度	なし	回復	可能性あり
不眠症	投与7日後 *	投与77日後 *	中等度	なし	後遺症あり	おそらくなし
鼻咽頭炎	投与20日後 *	投与23日後 *	中等度	なし	回復	なし
うつ病	投与28日後 *	投与47日後 *	中等度	中止	回復	なし
背部痛	投与48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、本事象は**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。

うつ病、自殺念慮（被験者識別番号 40111006）

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：	99.3 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 BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与46日後＊	47

事象の詳細

被験者は 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日～ 投与46日後＊ に治験薬を服用した。 投与52日後＊ 朝に被験者は治験コーディネーターに、自殺念慮の報告及び「もう続けたくない」と申し出をした。 投与52日後＊ に入院し、双極性障害**（うつ病）**及び自殺念慮**（自殺念慮）**と診断された。 投与53日後＊ 、重度の落ち着きのなさ／アカシジア（アカシジア）が発現した。治験薬の投与は中止され、被験者は治験から脱落した。治療のためクロナゼパム及びクエチアピンが投与された。 投与54日後＊ にうつ病及び自殺念慮から回復し、 投与55日後＊ に退院した。アカシジアは未回復であった。

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
軽度の発熱	投与1日前＊	投与7日後＊	軽度	なし	回復	なし
頭痛	投与7日後＊	投与7日後＊	中等度	なし	回復	なし
落ち着きのなさ／アカシジア	投与33日後＊	投与33日後＊	中等度	減量	回復	おそらくあり
落ち着きのなさ／アカシジア	投与37日後＊	投与38日後＊	中等度	減量	回復	おそらくあり
落ち着きのなさ／アカシジア	投与42日後＊	投与46日後＊	中等度	増量	回復	おそらくあり
落ち着きのなさ／アカシジア	投与47日後＊	投与52日後＊	中等度	なし	回復	おそらくあり
腹部不快感	同日＊	同日＊	軽度	なし	回復	可能性あり
振戦（非パーキンソニズム）	同日＊	投与1日後＊	軽度	減量	回復	可能性あり
鎮静	同日＊	投与3日後＊	軽度	減量	回復	可能性あり
悪夢	投与1日後＊	投与1日後＊	軽度	減量	回復	なし
不安	投与1日後＊	投与3日後＊	軽度	減量	回復	なし
腹部不快感	投与3日後＊	投与4日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
上気道感染	投与3日後＊	投与8日後＊	軽度	なし	回復	なし
不安	投与8日後＊	投与10日後＊	軽度	なし	回復	なし
振戦（非パーキンソニズム）	投与9日後＊	投与11日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
羞明	投与13日後＊	投与17日後＊	軽度	なし	回復	なし
落ち着きのなさ／アカシジア	投与22日後＊	投与32日後＊	軽度	増量	回復	おそらくあり
落ち着きのなさ／アカシジア	投与38日後＊	投与41日後＊	軽度	なし	回復	おそらくあり
羞明	投与45日後＊	投与47日後＊	軽度	なし	回復	おそらくなし
眼乾燥	投与52日後＊	投与52日後＊	軽度	なし	回復	なし
落ち着きのなさ／アカシジア	投与53日後＊		重度	中止	未回復	おそらくあり

治験薬との関連性

治験責任医師は、うつ病及び自殺念慮は**関連の可能性あり**と判断した。
社内評価では、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。

＊新薬情報提供時に置換えた

各種物質毒性（被験者識別番号 40231012）

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： 107.5 kg
身長： 180.3 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20日後 *	21

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日に治験薬の服用を開始した。　投与20日後 *　に治験薬の投与は中止され、被験者は治験から脱落した。　投与33日後 *　にコカイン解毒のため入院した。コカイン中毒**（各種物質毒性）**と診断された。被験者は回復し、　投与37日後 *　に退院した。被験者は治験終了時検査を受けなかったため、更なる情報は入手不可能であった。

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
激越	投与1日前 *	投与1日前 *	軽度	なし	回復	なし
傾眠	同日 *	投与3日後 *	軽度	なし	回復	おそらくあり
激越	投与5日後 *	投与5日後 *	軽度	なし	回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、本事象は**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

悪性症候群（被験者識別番号 40331006）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日： 19[redacted]　（年齢：46 歳）
性別： 女性
体重： 90.7 kg
身長： 137.2 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69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64日後＊ に活力低下、活動に対する興味の減少、気力低下により入院した。被験者は、「生きている価値がない」ように感じ、過去 2 週間は十分に睡眠がとれなかったと報告した。不安が増加し、双極性障害、混合型（双極 I 型障害）と診断された。 投与67日後＊ に治験薬が増量されたが、改善せず精神病的特徴を伴う重度の躁病に移行したと考えられた。 投与69日後＊ に治験薬の投与は無効のため中止され、リチウム及びペルフェナジンの投与が開始された。精神病性障害が持続したため、ハロペリドールの投与が開始された。ペルフェナジンを中止し、アリピプラゾールを開始した。 投与77日後＊ に筋骨格硬直を呈し、 投与78日後＊ に悪性症候群を安定させるため外部施設に移った（下記を参照）。この際、全ての抗精神病薬を中止した。症状が安定したため、元の施設に戻った。バルプロ酸を開始し、アリピプラゾールを再開した。被験者は回復し、 投与112日後＊ に退院した。

投与77日後＊ に筋骨格硬直を呈した。 投与78日後＊ 11:00 にクレアチンキナーゼ増加、発熱、四肢の筋骨格硬直により外部施設に移った。集中治療室に入院し、悪性症候群**（悪性症候群）**と診断され、積極的な静脈内水分補給、抗精神病薬の中止、電解質／クレアチンキナーゼ／クレアチニンの綿密なモニタリング、アマンタジン及び benztropine mesylate の投与を受けた。 投与81日後＊ に外部施設を退院し、元の施設に戻った。静注による保存的治療及び気分安定化のためのラモトリギンによる治療を継続した（後にラモトリギンは中止し、valproate semisodium に切り替え）。 投与95日後＊ に抗精神病薬アリピプラゾールが再導入され、良好な忍容性を示した。被験者は後遺症なく回復し、 投与112日後* に入院病棟から退院した。

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
激越	投与2日前＊		軽度	なし	未回復	なし
躁病	投与64日後＊		中等度	増量	未回復	可能性あり
双極 I 型障害	投与64日後＊	投与112日後＊	重度	増量	回復	可能性あり
便秘	投与4日後＊		軽度	なし	未回復	なし
消化不良	投与42日後＊	投与42日後＊	軽度	なし	回復	なし
胃食道逆流性疾患	投与68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、本事象は**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。

注：悪性症候群は、抗精神病薬治療の初期段階に誘発される、複雑な神経化学変化に起因する障害である。
投与69日後* に治験薬の投与は無効のため中止された。双極性障害の治療のため他の薬物療法を開始し、その後、悪性症候群が発現した。

自殺念慮、感情障害（被験者識別番号 40341013）

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：	89.4 kg
身長：	179.1 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 BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与20日後 *	21

事象の詳細

被験者は双極性障害及び感情障害の既往歴を有し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日に治験薬の服用を開始した。開始前 2 日間にコカイン、5 日間にアルコールを摂取していた。　投与21日後 *　にうつ病及び自殺念慮**（自殺念慮）**のため入院した。被験者の報告によれば、数週間、うつ状態であったが、前週末に妻や娘と衝突したためうつ病が悪化した。被験者の報告によれば、抑うつ症状として易刺激性、欲求不満に対する不耐性、抑うつ気分、活力低下、無感情、絶望感**（感情障害）**、間欠的な自殺念慮の増強があった。前週末にインスリンの自己注射による自殺念慮を持ち始めた。被験者は、シリンジとインスリンを友人から入手したと報告した。同日、治験薬の投与は中止された（最終投与日 投与20日後*　　）。気分は改善し、感情はかなり明るくなった。現時点で全体的な機能は良好であり、食事の摂取及び睡眠は良好であった。頭の中に声が聞こえることもなく、現時点で自殺念慮は一切否定した。治療のためゾルピデム及びオランザピンが投与され綿密な観察下に置かれたことが、うつ病及び自殺念慮の改善につながっていると考えられた。完全に機能性を取り戻し、健康であった。　投与31日後 *　に回復し退院した。物質乱用の追跡を勧められたが、被験者は全ての計画を拒否した。既往歴は薬物の過量投与及び境界性パーソナリティ障害であった。

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
浮動性めまい	同日 *	同日 *	軽度	なし	回復	なし
悪心	同日 *	同日 *	軽度	なし	回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、本事象は**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。

*新薬情報提供時に置換えた

各種物質毒性（被験者識別番号 41111005）

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： 67.5 kg
身長： 165.0 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50日後＊	51

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51日後＊ に鎮静及びゆったり感を得るためジアゼパム 6 錠、オランザピン 5 錠、カルバマゼピン 4 錠を服用した。治験責任医師は、服用は意図的ではあるが自殺企図ではないと報告し、被験者は不安を軽減するため行った。薬物中毒**（各種物質毒性）**のため入院し、治験薬の投与は中止した。被験者は治験から脱落し、解毒を行った。 投与51日後＊ に被験者は回復し、 投与54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49日後＊	投与51日後＊	中等度	なし	回復	おそらくなし
不安	同日＊	投与3日後＊	軽度	なし	回復	なし
下痢	投与1日後＊	投与3日後＊	軽度	なし	回復	なし
疲労	投与13日後＊	投与41日後＊	軽度	減量	回復	可能性あり
不安	投与38日後＊	投与39日後＊	軽度	なし	回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、本事象は**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。

物質乱用（被験者識別番号 50091013）

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： 69.4 kg
身長： 180.3 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76日後＊	77

事象の詳細

被験者は 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日～ 投与76日後＊ に治験薬を服用していたが、自己判断で服用を中止した。経済状況による多大なストレスがあり、定期的に治験薬の使用を中断していた。約 1 週間、治験薬を服用せず、その後、数日間、再び服用した。飲酒及びコカイン摂取を開始した。 投与79日後＊ に入院し、物質乱用の再発**（物質乱用）**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。治療のためゾルピデム及びセルトラリンが投与された。被験者は回復し、 投与84日後＊ に退院した。投与約2年前＊～投与約6ヶ月前＊に物質乱用の既往があった。

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
浮動性めまい	同日＊	投与2日後＊	軽度	なし	回復	おそらくあり
浮動性めまい（頭部ふらふら感）	投与1日後＊	投与2日後＊	軽度	なし	回復	おそらくあり
鎮静	投与1日後＊	投与5日後＊	軽度	なし	回復	おそらくあり
不眠症	投与4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、本事象は**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。

うつ病、自殺念慮（被験者識別番号 50111005）

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：	98.0 kg	
身長：	175.3 cm	
人種：	白人	

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン 5-10 mg BID	10 ~ 20	mg	舌下	20[redacted]	投与63日後 *	64

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。自殺念慮を伴ううつ病の増悪が発現し、　投与45日後 * に入院した。双極性障害**（うつ病）**及び自殺念慮**（自殺念慮）**と診断された。入院中に精神科病棟で提供される定型の心理療法に参加し、治験薬の投与は継続された。被験者は回復し、　投与49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6日前 *	投与6日後 *	軽度	なし	回復	なし
季節性アレルギー	投与4日前 *	投与7日後 *	軽度	なし	回復	なし
アカシジア	投与9日後 *	投与26日後 *	軽度	なし	回復	おそらくあり
傾眠	投与9日後 *	投与49日後 *	軽度	なし	回復	おそらくあり
頭痛	投与10日後 *	投与10日後 *	軽度	なし	回復	なし
頭痛	投与21日後 *	投与21日後 *	軽度	減量	回復	なし
咳嗽	投与23日後 *	投与26日後 *	軽度	なし	回復	なし
副鼻腔うっ血	投与23日後 *	投与26日後 *	軽度	なし	回復	なし
副鼻腔炎	投与26日後 *	投与28日後 *	軽度	なし	回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、本事象は**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。

うつ病、自殺念慮（被験者識別番号 50411002）

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：	83.9 kg
身長：	160.0 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60日後＊	61

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49日後＊　からアカシジア、　投与50日後＊　から睡眠障害（一晩の睡眠時間 1～2 時間）、　投与61日後＊　から重度の睡眠障害（睡眠障害）が発現した。
投与61日後*に双極性障害の悪化である自殺念慮（自動車で橋に突っ込む計画）のため入院した。双極性障害**（うつ病）**及び自殺念慮**（自殺念慮）**と診断された。睡眠障害のため治験薬の投与は中止され（最終投与日　投与60日後＊　）、被験者は治験から脱落した。治療のためクエチアピン、ロラゼパム、リチウムが投与された。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
睡眠障害	投与62日後＊	投与67日後＊	重度	なし	回復	なし
アカシジア	投与49日後＊	投与62日後＊	中等度	減量	回復	あり
睡眠障害	投与50日後＊	投与61日後＊	中等度	なし	回復	なし
浮動性めまい	投与2日後＊	投与13日後＊	軽度	なし	回復	おそらくあり
霧視	投与2日後＊	投与19日後＊	軽度	なし	回復	おそらくあり
眼乾燥	投与3日後＊	投与63日後＊	軽度	なし	回復	おそらくあり
振戦（非パーキンソニズム）	投与5日後＊	投与19日後＊	軽度	なし	回復	おそらくあり
睡眠障害	投与61日後＊	投与67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、本事象は**関連なし**と判断した。
社内評価では、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。

交通事故、脛骨骨折（被験者識別番号 51051005）

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： 50.7 kg
身長： 143.0 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47日後*	48

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48日後*　に交通事故**（交通事故）**のため入院した。治験責任医師によると、事故当時、被験者は傾眠をきたさず、ひき逃げの被害者であった。自動車は道路を歩行中の被験者をはねると、走り去った。左遠位脛骨骨折**（脛骨骨折）**と診断され、イリザロフ手術を受けた。治験薬の投与は中止され（最終投与日　投与47日後 * ）、被験者は治験から脱落した。被験者は回復し、　投与106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8日後*	投与8日後 *	軽度	なし	回復	おそらくなし
激越	投与20日後 *	投与22日後 *	軽度	なし	回復	可能性あり
浮動性めまい	投与22日後 *	投与27日後 *	軽度	減量	回復	可能性あり
浮動性めまい	投与38日後 *	投与42日後*	軽度	減量	回復	可能性あり

治験薬との関連性

治験責任医師は、本事象は**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。

右脚ブロック（被験者識別番号 51231005）

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： 58.0 kg
身長： 149.0 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。被験者は軽度の浮動性めまいを報告したが、臨床検査では重要な所見は認められなかった。　投与21日後 *　に心電図検査を行い、右脚ブロック**（右脚ブロック）**及び心電図 ST-T 変化を認めた。心臓専門医は治験薬の中止を勧め、　投与22日後 *　に治験薬を中断した。　投与23日後 *　に超音波で臨床的に重要な所見は認められなかった。治験の継続は可能であると判断され、治験薬の投与は継続された。
投与23日後* に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
浮動性めまい	同日 *	投与32日後 *	軽度	なし	回復	おそらくあり
右脚ブロック	投与22日後 *	投与23日後 *	軽度	中断	回復	可能性あり
右脚ブロック	投与24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、本事象は**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。

2.7.6.82 A7501007 試験【5.3.5.4-19】

治験の表題	A Double-Blind, 40-Week Continuation Study Evaluating the Safety of Asenapine and Olanzapine in the Treatment of Subjects With Acute Mania
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 107 名
実施医療機関	[redacted] を含む全 107 施設（割付被験者の登録は 75 施設） 実施国：米国、ブルガリア、インド、ロシア、ルーマニア、韓国、マレーシア、フィリピン、トルコ、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：

双極 I 型障害に伴う躁病又は混合性エピソードを認める患者の急性躁病の治療において、アセナピン及びオランザピンの最長 52 週間の長期安全性の特徴を明らかにする

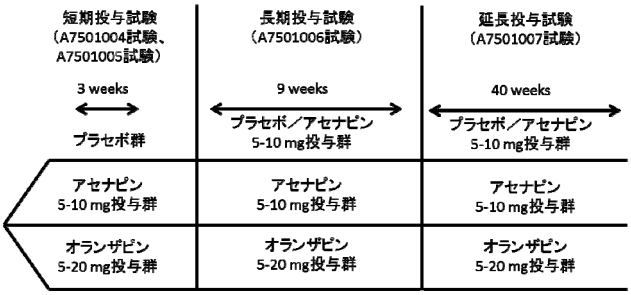
副次目的：

以下に関するアセナピンの治療効果をオランザピンと比較評価する

- 重症度及び改善に関する臨床全般印象度
- 抑うつ
- 精神病性症状
- 退院準備
- Quality of Life（QOL）
- 治療満足度
- 認知機能症状
- 安全性及び忍容性（錐体外路症状を含む）

治験方法

本治験は 40 週間のオランザピン対照、二重盲検、ダブルダミー、多施設共同、並行群間、継続投与試験であった。長期投与試験（A7501006 試験）を完了した被験者を対象とした二重盲検投与期（40 週間）で構成された。短期投与試験（A7501004 試験又は A7501005 試験）から A7501006 試験、A7501007 試験まで、全ての試験を通して 52 週間（1 年間）の評価を行った。A7501006 試験の Day 63 を A7501007 試験の Day 1 とした。



治験責任医師が A7501007 試験に登録する被験者の適格性を判断し、A7501006 試験を完了した被験者を A7501007 試験に割り付けた。A7501006 試験から A7501007 試験に移行した被験者の投与群の対応を下表に示した。

短期投与試験 （A7501004 試験又は A7501005 試験）	長期投与試験 （A7501006 試験）	延長投与試験 （A7501007 試験）
アセナピン 5～10 mg 1 日 2 回投与 （アセナピン 5-10 mg BID 群）	アセナピン 5～10 mg 1 日 2 回投与 （アセナピン 5-10 mg BID 群）	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 （5-20 mg オランザピン QD 群）	オランザピン 5～20 mg 1 日 1 回投与 （5-20 mg オランザピン QD 群）	オランザピン 5～20 mg 1 日 1 回投与 （5-20 mg オランザピン QD 群）
プラセボ投与 （プラセボ群）	アセナピン 5～10 mg 1 日 2 回投与 （プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群）	アセナピン 5～10 mg 1 日 2 回投与 （プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群）

被験者数（計画時及び解析時）

計画時

・A7501006 試験を完了した被験者数：240 名

解析時

・同意取得：218 名
・二重盲検投与期割付：218 名
・All subjects-treated group（AST 集団）：218 名（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 32 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 79 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 107 名）
・Intent-to-treat group（ITT 集団）：180 名（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 0 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 76 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 104 名）

被験者数の設定根拠

A7501006 試験を完了し、二重盲検投与を希望する被験者数とした。約 240 名が登録されると概算した。

対象及び主要な選択・除外基準

以下の基準に合致する場合、A7501007 試験に組み入れた。

・主病名が双極 I 型障害
・A7501006 試験を完了し、重大な治験実施計画書からの逸脱を認めない者
・18 歳以上の男女
・女性は妊娠の可能性がない又は妊娠しておらず、治験責任医師が許容する避妊法を使用している及び授乳中でない者
・投与期間中に全ての中枢神経系用薬（治験実施計画書に規定されているものを除く）を中止する意思がある者

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

Generic name	Org code/Trade name	Supplier	Dosage form	Strength	Batch number	Modification
アセナピンプラセボ		Organon USA Inc.	fast-dissolving tablets	0 mg	[redacted]	
オランザピンプラセボ		[redacted]	film-coated tablets	0 mg (blinded to [redacted]5 mg)	[redacted]	
				0 mg (blinded to [redacted] 5 mg)	[redacted]	
				0 mg (blinded to [redacted]10 mg)	[redacted]	
				0 mg (blinded to [redacted] 10 mg)	[redacted]	
アセナピン	Org 5222	Organon USA Inc.	fast-dissolving tablets	5 mg	[redacted]	
				10 mg	[redacted]	
オランザピン	Olanzapine	[redacted] (marketed product manufactured by Eli Lilly and Company)	film-coated tablets	5 mg [redacted] [a)]	[redacted]	film-coated
				5 mg [redacted] [b)]	[redacted]	
				10 mg [redacted] [a)]	[redacted]	
				10 mg [redacted] [b)]	[redacted]	

Source: CSR Table 2

a) [redacted]、[redacted]、[redacted]を除く全ての施設でオランザピン 5 mg 及び 10 mg の錠剤は [redacted] 流通品を用いた

b) [redacted]、[redacted]、[redacted]の施設でオランザピン 5 mg 及び 10 mg の錠剤は [redacted]（[redacted]）流通品を用いた

Group	Treatment	Dosage form	Dose	Duration
1	アセナピン 5-10 mg BID	Fast-dissolving tablets	5 to 10 mg BID	40 weeks (280 days)
2	オランザピン 5-20 mg QD	Oral, film-coated tablets	5 to 20 mg QD	40 weeks (280 days)
3	プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID	Fast-dissolving tablets	10 mg BID (2 tablets) × 1 day, then 5 to 10 mg BID	40 weeks (280 days)

治療期間

二重盲検投与期：280 日間

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

「被験薬、用量及び投与方法、製造番号」に記載した。

評価基準

延長投与試験の開始時で、被験者は既に 3 週間の短期投与試験（A7501004 試験又は A7501005 試験）と 9 週間の長期投与試験（A7501006 試験）で、12 週間の投与を受けていた。したがって、Week 40／最終評価時の評価は、合計 52 週間の治験薬投与後に行った。本治験の全ての解析には、前試験を含む投与期間全体を含めた。

有効性：

- ヤング躁病評価尺度（Young-Mania Rating Scale; Y-MRS）による躁症状の評価
- 双極性障害に関する臨床全般印象度（Clinical Global Impressions Scale for Use in Bipolar Disorder; CGI-BP）による躁病疾患の重症度
- 躁病、抑うつ、急性期エピソードの治療期間中又は長期疾患予防における双極性障害の全体的症状の前期間からの変化の評価
- 陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS）による精神病又は統合失調症の症状の評価
- Montgomery Asberg うつ病評価尺度（Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MADRS）による抑うつ症状の重症度評価
- 退院準備質問票（Readiness to Discharge Questionnaire; RDQ）による退院準備の評価
- 自殺念慮に関する評価尺度（InterSePT Scale for Suicidal Thinking; ISST）による自殺念慮の評価
- CogState 認知機能評価バッテリーによる認知症状の評価（A7501004 試験参加被験者のみ）
- 中枢神経系（central nervous system; CNS）バイタルサイン認知機能評価バッテリーによる認知機能症状の評価（A7501005 試験参加被験者のみ）

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
- 臨床検査解析
- 身体学的検査
- バイタルサイン（座位血圧、心拍数、呼吸数を含む）
- 身体測定（腹囲、体重、Body Mass Index（BMI）を含む）を評価
- 錐体外路症状を Simpson-Angus Rating Scale（SARS）、Barnes アカシジア評価尺度（Barnes-Akathisia Rating Scale; BARS）、異常不随意運動評価尺度（Abnormal Involuntary Movement Scale; AIMS）を用いて評価

ヘルスアウトカム：

- Short Form-36, version 2.0（SF-36v2）による 8 つの健康概念の評価（質問票：Week 12、28、及び Week 40／最終評価時）
- 薬物治療満足度質問票（Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; TSQM）による服薬中の薬物に対する患者満足度の評価（Week 12、28、及び 40／最終評価時）

統計手法

有効性：

A7501007 試験では、有効性の主要評価項目を設定せず、副次目的として以下の通り評価した。プラセボ／アセナピン群は、有効性解析には含めなかった。躁病での有効性を裏付ける副次解析は ITT 集団で行い、以下を用いて実施した。

- Y-MRS 合計スコアのベースライン時からの変化量
- Y-MRS レスポンダー（Y-MRS スコアがベースライン時からいずれかの来院までに 50%低下した被験者）数
- Y-MRS 寛解者（いずれかの来院で Y-MRS 合計スコアが 12 点以下であった被験者）数
- response failure までの時間
- CGI-BP による躁病の重症度のベースライン時からの変化量
- CGI-BP による躁病状態のベースライン時からの変化量

加えて、うつ症状評価項目、全体的双極状態の評価項目、精神病性症状の評価項目、認知機能症状の評価項目に関する副次解析を実施した。ベースライン時の評価とは、他に規定のない限り、短期投与試験（A7501004 試験又は A7501005 試験）で割り付けた治療薬の初回投与前に実施した直近の評価と定義した。Y-MRS レスポンダーと寛解者に関する仮説の検定には、Fisher 直接検定を用いた。response failure までの時間を log-rank 検定で解析した。その他の全てのデータは、記述統計量のみを用いて示した。

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の治験責任医師の医師記載名を、Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities（MedDRA ver. 8.1/9.0）基本語に読み替えた。有害事象のコード化には MedDRA ver. 9.1 を、重篤な有害事象のコード化には MedDRA ver. 10.0 を用いた。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、集計表から記述的に要約し解析した。臨床検査値の顕著な異常及び臨床的に重要な変化の定義には、あらかじめ規定した基準を用い、臨床検査室が臨床検査値評価のための基準範囲を提供した。治験期間中に、臨床検査値の臨床的に重要な変化を認めた被験者の割合、並びに臨床検査値が基準範囲を超えた、又は下回った被験者の割合を、投与群別に要約した。臨床検査値のベースライン値、最終評価値及びベースラインからの変化を記述統計量を用いて投与群別に要約した。身体学的検査所見の異常及びバイタルサイン（起立性変化を含む）、体重、BMI、腹囲の臨床的に重要と思われる変化を投与群別に要約し、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の成人治療パネル（National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III; NCEP ATP III）によるメタボリックシンドローム診断基準を満たした被験者数及びその割合を投与群別に要約した。錐体外路症状（BARS、AIMS、SARS）のデータを投与群別に表形式で示し、記述統計量を用いて要約した。

ヘルスアウトカム：

以下の評価項目について記述統計量を示した。SF-36v2 の各ドメイン及びサブスケールスコア（acute 版）のベースラインからの変化量と TSQM の各ドメインスコア。

要約-結論：

2.7.6.82.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.82-1に示した。

同意取得した 218 名をスクリーニングし、選択基準を満たした 218 名を 3 群（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 32 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 79 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 107 名）に無作為に割り付けた。

二重盲検投与期を完了した被験者は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 13 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 52 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 68 名であった。

最も多かった中止理由は「同意撤回」であり、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、アセナピン 5-10 mg BID 群及びオランザピン 5-20 mg QD 群で、それぞれ 7 名、11 名、12 名であった。

表 2.7.6.82-1 被験者の内訳

Subject disposition	プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID		アセナピン 5-10 mg BID		オランザピン 5-20 mg QD		合計	
Subjects screened [a)]							218	
Randomized subjects [b)]	32		79		107		218	
All subjects treated [c)]	32		79		107		218	
Intent-to-treat [d)]	0		76		104		180	
Withdrawn, n (%) [e)]	19	(59.4)	27	(34.2)	39	(36.4)	85	(39.0)
Adverse event	5	(15.6)	7	(8.9)	9	(8.4)	21	(9.6)
Adverse event due to disease under study	4	(12.5)	6	(7.6)	5	(4.7)	15	(6.9)
Lack of efficacy	1	(3.1)	2	(2.5)	3	(2.8)	6	(2.8)
Withdrew consent	7	(21.9)	11	(13.9)	12	(11.2)	30	(13.8)
Lost to follow-up	6	(18.8)	5	(6.3)	11	(10.3)	22	(10.1)
Other	0	0.0	2	(2.5)	4	(3.7)	6	(2.8)
Completed double-blind	13	(40.6)	52	(65.8)	68	(63.6)	133	(61.0)

Source: CSR Table 4
Y-MRS: Young Mania Rating Scale
n (%): 該当被験者数（割合）
a) スクリーニング実施者
b) A7501006 試験の二重盲検投与期の割付被験者
c) A7501006 試験を完了し、かつ A7501007 試験に移行した被験者
d) 割付被験者のうち、A7501006 試験の二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服用し、A7501007 試験以降に Y-MRS の評価を 1 回以上実施した被験者
e) 治験責任医師が eCRF の end-of-treatment ページに記載した中止理由による

A7501007 試験では、治験実施計画書からの重要な逸脱はなかった。また、治験実施計画書からのその他の逸脱は、以下のとおりであった。

・選択・除外基準抵触
・併用禁止薬、併用禁止療法による治療
・服薬未遵守

2.7.6.82.1.1 治験期間中の被験者の盲検解除

二重盲検投与期に盲検解除した被験者は、アセナピン 5-10 mg BID 群 1 名（被験者識別番号：51241008）、オランザピン 5-20 mg QD 群 1 名（被験者識別番号：51061002）であった。いずれの被験者も Organon 社の Drug Safety Surveillance Department（DSSD）により盲検が解除されたが、治験担当チーム及び治験責任医師の盲検性は維持された。また、いずれの被験者のデータも、全てのデータセットに含め解析に用いた。

2.7.6.82.2 人口統計学的特性

無作為割付されたのち A7501007 試験中に 1 回以上治験薬を投与した AST 集団 218 名の人口統計学的特性を表 2.7.6.82-2に示した。

性別は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群及びオランザピン 5-20 mg QD 群で女性よりも男性の割合が多く（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 53.1%、アセナピン 5-10 mg BID 群 45.6%、オランザピン 5-20 mg QD 群 63.6%）、アセナピン 5-10 mg BID 群は男性よりも女性の割合が多かった（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 46.9%、アセナピン 5-10 mg BID 群 54.4%、オランザピン 5-20 mg QD 群 36.4%）。

表 2.7.6.82-2 人口統計学的特性（AST 集団）

Characteristics	プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID (N = 32)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 79)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 107)		合計 (N = 218)	
Gender, n (%)								
Male	17	(53.1)	36	(45.6)	68	(63.6)	121	(55.5)
Female	15	(46.9)	43	(54.4)	39	(36.4)	97	(44.5)
Premenarchal	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.0)
Premenopausal	10	(66.7)	28	(65.1)	32	(82.1)	70	(72.2)
Postmenopausal	5	(33.3)	14	(32.6)	7	(17.9)	26	(26.8)
Race, n (%)								
Caucasian	25	(78.1)	38	(48.1)	57	(53.3)	120	(55.0)
Black	2	(6.3)	5	(6.3)	4	(3.7)	11	(5.0)
Asian	3	(9.4)	34	(43.0)	44	(41.1)	81	(37.2)
Other	2	(6.3)	2	(2.5)	2	(1.9)	6	(2.8)
Age category, n (%)								
18-64 years	31	(96.9)	77	(97.5)	106	(99.1)	214	(98.2)
≥65 years	1	(3.1)	2	(2.5)	1	(0.9)	4	(1.8)
Age, years								
n	32		79		107		218	
Mean (SD)	38.8 (12.95)		37.8 (13.25)		38.7 (12.43)		38.3 (12.76)	
Median	38		39		39		39	
Range	19, 65		18, 73		18, 67		18, 73	
Weight, kg								
n	32		79		107		218	
Mean (SD)	81.4 (19.94)		68.1 (17.22)		72.0 (19.96)		72.0 (19.40)	
Median	79		66		72		71	
Range	52, 166		38, 117		33, 145		33, 166	
BMI, kg/m^2								
n	32		79		107		218	
Mean (SD)	27.9 (5.68)		24.6 (4.81)		25.3 (5.69)		25.4 (5.47)	
Median	27		24		24		25	
Range	19, 46		16, 43		15, 51		15, 51	
Handedness, n (%)								
Left	0	(0.0)	2	(2.5)	4	(3.7)	6	(2.8)
Right	32	(100.0)	77	(97.5)	103	(96.3)	212	(97.2)

表 2.7.6.82-2 人口統計学的特性（AST 集団）（続き）

Characteristics	プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID (N = 32)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 79)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 107)		合計 (N = 218)	
Current marital status, n (%)								
Married	9	(28.1)	32	(40.5)	48	(44.9)	89	(40.8)
Widowed	1	(3.1)	1	(1.3)	4	(3.7)	6	(2.8)
Divorced	8	(25.0)	11	(13.9)	13	(12.1)	32	(14.7)
Separated	2	(6.3)	6	(7.6)	5	(4.7)	13	(6.0)
Never married	12	(37.5)	29	(36.7)	37	(34.6)	78	(35.8)

Source: CSR Table 6
n (%): 該当被験者数（割合）、BMI: body mass index
初経前／閉経前／閉経後の被験者の割合の分母は、各投与群の女性被験者数

原疾患の病態を表 2.7.6.82-3に、生活状態／就労／逮捕歴を表 2.7.6.82-4に、物質乱用及び喫煙歴を表 2.7.6.82-5に示した。

3 群間の統合失調症の病態背景に、大きな差はなかった。

表 2.7.6.82-3 原疾患の病態（AST 集団）

Psychiatric diagnosis	プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID (N = 32)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 79)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 107)		合計 (N = 218)	
Bipolar I diagnosis	32	(100.0)	79	(100.0)	107	(100.0)	218	(100.0)
Manic (DSM-IV 296.4x)	23	(71.9)	63	(79.7)	85	(79.4)	171	(78.4)
Mixed (DSM-IV 296.6x)	9	(28.1)	16	(20.3)	22	(20.6)	47	(21.6)
Other Axis I or Axis II								
No current disorder	30	(93.8)	77	(97.5)	105	(98.1)	212	(97.2)
Any current disorder	2	(6.3)	2	(2.5)	2	(1.9)	6	(2.8)
Agoraphobia	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.5)
Antisocial personality disorder	1	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Attention deficit/hyperactivity disorder	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.5)
Nicotine dependence	1	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Obsessive-compulsive disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)
Oppositional defiant disorder	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.5)
Panic disorder without agoraphobia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.5)

Source: CSR Table 7
n (%): 該当被験者数（割合）
DSM-IV: 精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版
CRF で「continuing」にチェックされた診断

表 2.7.6.82-4 生活状態／就労／逮捕歴（AST 集団）

	プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID (N = 32)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 79)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 107)		合計 (N = 218)	
Current living situation								
Baseline	32		79		107		218	
Spouse or significant other	11	(34.4)	31	(39.2)	52	(48.6)	94	(43.1)
Other family member or roommate	13	(40.6)	39	(49.4)	37	(34.6)	89	(40.8)
Alone	2	(6.3)	6	(7.6)	7	(6.5)	15	(6.9)
Residential treatment center	2	(6.3)	0	(0.0)	6	(5.6)	8	(3.7)
Institution	2	(6.3)	3	(3.8)	5	(4.7)	10	(4.6)
Homeless	2	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)
Level of independence								
Baseline [a)]	32		79		107		218	
Functions independently	24	(75.0)	49	(62.0)	70	(65.4)	143	(65.6)
Some	7	(21.9)	27	(34.2)	33	(30.8)	67	(30.7)
None	1	(3.1)	3	(3.8)	4	(3.7)	8	(3.7)
Employment status								
Baseline (and prior 6 months) [b)]	32		78		104		214	
Full-time continuous	5	(15.6)	7	(9.0)	20	(19.2)	32	(15.0)
Full-time intermittent	3	(9.4)	11	(14.1)	9	(8.7)	23	(10.7)
Part-time continuous	0	(0.0)	5	(6.4)	1	(1.0)	6	(2.8)
Part-time intermittent	3	(9.4)	8	(10.3)	10	(9.6)	21	(9.8)
Never employed	4	(12.5)	20	(25.6)	21	(20.2)	45	(21.0)
Not currently but has in past	17	(53.1)	27	(34.6)	43	(41.3)	87	(40.7)
Retired	0	(0.0)	3	(11.1)	3	(7.0)	6	(6.9)
Student	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.1)
Volunteer	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(1.1)
Housewife/househusband	1	(5.9)	3	(11.1)	2	(4.7)	6	(6.9)
Unemployed	8	(47.1)	10	(37.0)	16	(37.2)	34	(39.1)
Disabled	8	(47.1)	8	(29.6)	20	(46.5)	36	(41.4)
Other	0	(0.0)	2	(7.4)	1	(2.3)	3	(3.4)
Arrests [c)]								
Prior to baseline	32		79		107		218	
None	20	(62.5)	63	(79.7)	92	(86.0)	175	(80.3)
1-3	10	(31.3)	9	(11.4)	10	(9.3)	29	(13.3)
4-8	1	(3.1)	4	(5.1)	4	(3.7)	9	(4.1)
>8	1	(3.1)	3	(3.8)	1	(0.9)	5	(2.3)
Charges								
Prior to baseline	12		16		15		43	
Major crime	0	(0.0)	4	(25.0)	1	(6.7)	5	(11.6)
Minor crime	10	(83.3)	12	(75.0)	10	(66.7)	32	(74.4)
Both	2	(16.7)	0	(0.0)	4	(26.7)	6	(14.0)

Source: CSR Table 9

n (%): 該当被験者数（割合）。ただし、「過去に雇用されていた場合の現在の状況」の理由が「過去に雇用されていたが現在は雇用なし」の数を除く

a) ベースライン時の生活状況と自立レベルを含む

b) ベースライン時とベースライン以前 6 ヶ月前の就労状況

c) ベースライン時より前の逮捕回数

表 2.7.6.82-5 物質乱用及び喫煙歴（AST 集団）

	プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID (N = 32)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 79)		オランザピン 5-20 mg QD (N =107)		合計 (N = 218)	
	Past 6 Months (N = 32)	Past 1 Month (N = 32)	Past 6 Months (N = 79)	Past 1 Month (N = 79)	Past 6 Months (N = 107)	Past 1 Month (N = 107)	Past 6 Months (N = 218)	Past 1 Month (N = 218)
Sedatives								
Subjects with responses	32	32	79	79	107	107	218	218
None	27 (84.4)	28 (87.5)	72 (91.1)	74 (93.7)	103 (96.3)	104 (97.2)	202 (92.7)	206 (94.5)
1 to 5 times	4 (12.5)	3 (9.4)	6 (7.6)	5 (6.3)	2 (1.9)	2 (1.9)	12 (5.5)	10 (4.6)
6 to 20 times	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (0.9)	3 (1.4)	2 (0.9)
>20 times	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Stimulants								
Subjects with responses	32	32	79	79	107	107	218	218
None	29 (90.6)	31 (96.9)	75 (94.9)	77 (97.5)	103 (96.3)	104 (97.2)	207 (95.0)	212 (97.2)
1 to 5 times	2 (6.3)	1 (3.1)	3 (3.8)	2 (2.5)	3 (2.8)	3 (2.8)	8 (3.7)	6 (2.8)
6 to 20 times	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)
>20 times	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Marijuana								
Subjects with responses	32	32	79	79	107	107	218	218
None	29 (90.6)	29 (90.6)	73 (92.4)	74 (93.7)	103 (96.3)	104 (97.2)	205 (94.0)	207 (95.0)
1 to 5 times	2 (6.3)	3 (9.4)	5 (6.3)	5 (6.3)	3 (2.8)	2 (1.9)	10 (4.6)	10 (4.6)
6 to 20 times	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
>20 times	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.5)
Other								
Subjects with responses	32	32	79	79	107	107	218	218
None	32 (100.0)	32 (100.0)	77 (97.5)	78 (98.7)	105 (98.1)	106 (99.1)	214 (98.2)	216 (99.1)
1 to 5 times	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
6 to 20 times	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
>20 times	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)
Smoking, daily use								
Subjects with responses	31	32	79	79	107	107	217	218
None	9 (29.0)	10 (31.3)	40 (50.6)	40 (50.6)	58 (54.2)	60 (56.1)	107 (49.3)	110 (50.5)
<1 pack per day	15 (48.4)	15 (46.9)	25 (31.6)	25 (31.6)	35 (32.7)	33 (30.8)	75 (34.6)	73 (33.5)
1 to 2 packs per day	7 (22.6)	7 (21.9)	14 (17.7)	14 (17.7)	14 (13.1)	14 (13.1)	35 (16.1)	35 (16.1)
>2 packs per day	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Alcohol use, drinks per week								
Subjects with responses	32	32	79	79	107	107	218	218
None	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<1	25 (78.1)	25 (78.1)	66 (83.5)	64 (81.0)	95 (88.8)	93 (86.9)	186 (85.3)	182 (83.5)
1-6	3 (9.4)	4 (12.5)	6 (7.6)	9 (11.4)	7 (6.5)	10 (9.3)	16 (7.3)	23 (10.6)
7-12	1 (3.1)	2 (6.3)	6 (7.6)	4 (5.1)	3 (2.8)	2 (1.9)	10 (4.6)	8 (3.7)
13-24	3 (9.4)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (1.9)	2 (1.9)	5 (2.3)	4 (1.8)
25+	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)

Source: CSR Table 8

n (%): 該当被験者数（割合）

短期投与試験（A701004 試験及び A7501005 試験）のベースライン時に収集し、A7501007 試験に参加した被験者のみのデータを用いた

短期投与試験（A7501004 試験及び A7501005 試験）から長期投与試験（A7501006 試験）を含む A7501007 試験までの二重盲検投与期の治療期間を表 2.7.6.82-6に、治験薬の曝露を表 2.7.6.82-7に示した。

表 2.7.6.82-6 二重盲検投与期の治療期間（AST 集団）

Treatment duration	プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID (N = 32)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 79)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 107)	
≥ 1 day [a)]	32	(100.0)	79	(100.0)	107	(100.0)
≥ 2 days	32	(100.0)	79	(100.0)	107	(100.0)
≥ 4 days	32	(100.0)	79	(100.0)	107	(100.0)
≥ 1 week	32	(100.0)	79	(100.0)	107	(100.0)
≥ 2 weeks	32	(100.0)	79	(100.0)	107	(100.0)
≥ 3 weeks	32	(100.0)	79	(100.0)	107	(100.0)
≥ 4 weeks	32	(100.0)	79	(100.0)	107	(100.0)
≥ 6 weeks	32	(100.0)	79	(100.0)	107	(100.0)
≥ 9 weeks	32	(100.0)	79	(100.0)	107	(100.0)
≥ 12 weeks [b)]	31	(96.9)	79	(100.0)	107	(100.0)
≥ 16 weeks	28	(87.5)	75	(94.9)	101	(94.4)
≥ 20 weeks	26	(81.3)	71	(89.9)	98	(91.6)
≥ 24 weeks	25	(78.1)	70	(88.6)	89	(83.2)
≥ 28 weeks	24	(75.0)	68	(86.1)	83	(77.6)
≥ 32 weeks	22	(68.8)	64	(81.0)	77	(72.0)
≥ 36 weeks	19	(59.4)	61	(77.2)	76	(71.0)
≥ 40 weeks	18	(56.3)	59	(74.7)	74	(69.2)
≥ 44 weeks	14	(43.8)	57	(72.2)	73	(68.2)
≥ 48 weeks	13	(40.6)	52	(65.8)	70	(65.4)
≥ 52 weeks	7	(21.9)	25	(31.6)	39	(36.4)

Source: CSR Table 10

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

a) 二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服用した被験者

b) 被験者は短期投与試験（A7501004 試験又は A7501005 試験）及び長期投与試験（A7501006 試験）を終了している

表 2.7.6.82-7 治験薬の曝露（AST 集団）

Exposure	プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID (N = 32)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 79)	オランザピン 5-20 mg QD (N = 107)
Number of days exposed			
Total (subjects × days)	7994	24709	32133
Mean (SD)	249.8 (100.54)	312.8 (88.36)	300.3 (98.10)
Median	274	363	363
Range	63, 358	88, 419	91, 383
Total daily dose			
Mean (SD)	15.7 (4.09)	16.3 (3.69)	15.4 (3.98)
Median	16.8	16.9	15.1
Modal	20	20	20
Range	9, 20	8, 20	5, 20

Source: CSR Table 11

プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群での曝露日数及び 1 日用量の値は A7501007 試験でアセナピンを服用した期間より算出する

併用薬

A7501007 試験期間中に併用薬を服用した被験者の割合は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 68.8%、アセナピン 5-10 mg BID 群 73.4%、オランザピン 5-20 mg QD 群 71.0%であった。

2.7.6.82.3 有効性の評価

2.7.6.82.3.1 有効性解析対象集団

有効性評価には ITT 集団を用いた。ITT 集団は、治験薬を 1 回以上服用し、投与後の Y-MRS の評価を 1 回以上実施した被験者とした。

2.7.6.82.3.2 主要評価項目

A7501007 試験では、有効性の主要評価項目を設定せず、副次評価項目で有効性を評価した。

2.7.6.82.3.3 副次評価項目

オランザピンと比べたアセナピンの長期有効性を、A7501007 試験の副次目的として評価した。Y-MRS 合計スコアのベースラインから最終評価時までの変化量の平均（アセナピン群-25.8、オランザピン群-26.1）、CGI-BP による躁病の重症度のベースラインから最終評価時までの変化量の平均（アセナピン群及びオランザピン群いずれも-3.2）、CGI-BP による全般的双極性疾患のベースラインから最終評価時までの変化量の平均（アセナピン群-3.0、オランザピン群-2.8）は、アセナピン群とオランザピン群で同程度であった。加えて、両投与群の 90%を超える被験者は、治験終了までに Y-MRS レスポンダー又は寛解者と考えられた。PANSS 合計スコアの変化量も、アセナピン群とオランザピン群に差がなかった。

ヘルスアウトカムの結果は有効性の結果と一致し、アセナピン群とオランザピン群に同程度の変化が認められた。これらの結果は、有効性が長期間維持されることを示唆している。

2.7.6.82.4 安全性の評価

2.7.6.82.4.1 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、A7501007試験で二重盲検期に治験薬を1回以上服用した全ての被験者とした。

A7501007試験に被験者218名が組み入れられ、二重盲検期に治験薬が投与された全ての被験者218名（プラセボ／アセナピン5-10 mg BID群32名、アセナピン5-10 mg BID群79名、オランザピン5-20 mg QD群107名）をAST集団とした。

2.7.6.82.4.2 安全性モニタリング委員会の審議結果

安全性モニタリング委員会は、盲検及び盲検解除した全ての利用できるデータを20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に確認した。確認した全ての時点で、安全性モニタリング委員会は、A7501007試験の継続を了承した。

2.7.6.82.4.3 有害事象の解析

有害事象は、同意取得後に新たに発現したあらゆる好ましくない事象、及び同意取得時点で有していた事象が有害事象収集期間中に悪化した場合とした。有害事象は、治験責任医師によって症例報告書に記載された医師記載名をMedDRA ver. 9.1を用い、重篤な有害事象はMedDRA ver. 10.0を用いて、器官別大分類及び基本語にコーディングした。和訳にはMedDRA/J ver.17.0を用いた。A7501004試験又はA7501005試験で最初に治験薬を投与した日からA7501007試験の最終投与日7日後（重篤な有害事象はA7501007試験の最終投与30日後）までに発現又は悪化した事象を、52週間のあらゆる時点での有害事象とした。

有害事象の発現頻度の概括を表 2.7.6.82-8に示した。

有害事象は、プラセボ／アセナピン5-10 mg BID群、アセナピン5-10 mg BID群、オランザピン5-20 mg QD群でそれぞれ71.9%（23/32名）、86.1%（68/79名）及び79.4%（85/107名）の被験者に発現した。

重篤な有害事象は、プラセボ／アセナピン5-10 mg BID群、アセナピン5-10 mg BID群、オランザピン5-20 mg QD群でそれぞれ6.3%（2/32名）、11.4%（9/79名）、10.3%（11/107名）の被験者に発現した。このうち、2名（アセナピン5-10 mg BID群1名、オランザピン5-20 mg QD群1名）が死亡した。このうち、アセナピン5-10 mg BID群の死亡と治験薬との因果関係は「関連の可能性あり」と判断され、オランザピン5-20 mg QD群の死亡と治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」と判断された。

重度の有害事象は、プラセボ／アセナピン5-10 mg BID群、アセナピン5-10 mg BID群、オランザピン5-20 mg QD群でそれぞれ12.5%（4/32名）、8.9%（7/79名）及び12.1%（13/107名）であった。

表 2.7.6.82-8 有害事象発現頻度の概括（AST 集団）

Adverse event category	プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID (N = 32)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 79)	オランザピン 5-20 mg QD (N = 107)
Subjects with AEs, n (%)			
All AEs/SAEs	23 (71.9)	68 (86.1)	85 (79.4)
Related AEs/SAEs	17 (53.1)	56 (70.9)	66 (61.7)
Subjects with AEs/SAEs by gender, n (%)			
Male	17	36	68
All AEs/SAEs	10 (58.8)	31 (86.1)	54 (79.4)
Related AEs/SAEs	7 (41.2)	24 (66.7)	42 (61.8)
Female	15	43	39
All AEs/SAEs	13 (86.7)	37 (86.0)	31 (79.5)
Related AEs/SAEs	10 (66.7)	32 (74.4)	24 (61.5)
Subjects with AEs/SAEs by race, n (%)			
Caucasian	25	38	57
All AEs/SAEs	16 (64.0)	30 (78.9)	42 (73.7)
Related AEs/SAEs	11 (44.0)	19 (50.0)	30 (52.6)
Black	2	5	4
All AEs/SAEs	2 (100.0)	5 (100.0)	4 (100.0)
Related AEs/SAEs	1 (50.0)	5 (100.0)	4 (100.0)
Asian	3	34	44
All AEs/SAEs	3 (100.0)	31 (91.2)	38 (86.4)
Related AEs/SAEs	3 (100.0)	30 (88.2)	31 (70.5)
Other	2	2	2
All AEs/SAEs	2 (100.0)	2 (100.0)	1 (50.0)
Related AEs/SAEs	2 (100.0)	2 (100.0)	1 (50.0)
Subjects with AEs/SAEs by maximum intensity, n (%)			
All AEs/SAEs			
Mild	6 (18.8)	24 (30.4)	29 (27.1)
Moderate	13 (40.6)	37 (46.8)	43 (40.2)
Severe	4 (12.5)	7 (8.9)	13 (12.1)
Related AEs/SAEs			
Mild	3 (9.4)	24 (30.4)	24 (22.4)
Moderate	13 (40.6)	29 (36.7)	34 (31.8)
Severe	1 (3.1)	3 (3.8)	8 (7.5)
Subjects discontinued due to AEs/SAEs, n (%)			
All AEs/SAEs	5 (15.6)	7 (8.9)	8 (7.5)
Related AEs/SAEs	2 (6.3)	3 (3.8)	5 (4.7)
Subjects with SAEs, n (%)			
All SAEs	2 (6.3)	9 (11.4)	11 (10.3)
Related SAEs	0 (0.0)	3 (3.8)	3 (2.8)
Deaths, n (%)			
All SAEs	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.9)
Related SAEs	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
Subjects discontinued due to SAEs, n (%)			
All SAEs	2 (6.3)	4 (5.1)	5 (4.7)
Related SAEs	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)

Source: CSR Table 23

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

二重盲検投与期以降治験薬投与終了後 7 日（重篤な有害事象は 30 日）以内に発現した有害事象／重篤な有害事象を含む

二重盲検投与期以降に発現又は悪化した有害事象を集計対象とした

治験薬との因果関係の否定できない有害事象：治験責任医師によって「関連あり」「おそらく関連あり」「関連の可能性あり」と判断されたものとした

2.7.6.82.4.3.1 全ての有害事象

全ての有害事象の一覧を表 2.7.6.82-39に示した。

2.7.6.82.4.3.2 比較的よく見られる有害事象

アセナピン 5-10 mg BID 群で 5%以上の被験者に発現した有害事象を比較的よく見られる有害事象と定義し、表 2.7.6.82-9に示した。

表 2.7.6.82-9 いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した有害事象（AST 集団）

基本語	プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID (N = 32)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 79)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 107)	
Subjects with at least one AE, n (%)	23	(71.9)	68	(86.1)	85	(79.4)
不眠症	4	(12.5)	16	(20.3)	13	(12.1)
鎮静	3	(9.4)	13	(16.5)	17	(15.9)
うつ病	3	(9.4)	12	(15.2)	8	(7.5)
頭痛	5	(15.6)	11	(13.9)	15	(14.0)
傾眠	5	(15.6)	11	(13.9)	17	(15.9)
体重増加	3	(9.4)	11	(13.9)	19	(17.8)
浮動性めまい	3	(9.4)	10	(12.7)	6	(5.6)
悪心	4	(12.5)	10	(12.7)	4	(3.7)
アカシジア	2	(6.3)	9	(11.4)	11	(10.3)
関節痛	1	(3.1)	6	(7.6)	2	(1.9)
パーキンソニズム	4	(12.5)	6	(7.6)	4	(3.7)
振戦	4	(12.5)	6	(7.6)	5	(4.7)
嘔吐	2	(6.3)	6	(7.6)	1	(0.9)
背部痛	2	(6.3)	5	(6.3)	6	(5.6)
便秘	4	(12.5)	5	(6.3)	4	(3.7)
下痢	1	(3.1)	5	(6.3)	1	(0.9)
食欲亢進	2	(6.3)	5	(6.3)	7	(6.5)
躁病	0	(0.0)	5	(6.3)	5	(4.7)
四肢痛	1	(3.1)	5	(6.3)	0	(0.0)
食欲減退	1	(3.1)	4	(5.1)	0	(0.0)
抑うつ気分	1	(3.1)	4	(5.1)	3	(2.8)
筋固縮	0	(0.0)	4	(5.1)	1	(0.9)
発熱	3	(9.4)	4	(5.1)	9	(8.4)
流涎過多	0	(0.0)	4	(5.1)	1	(0.9)
歯痛	3	(9.4)	4	(5.1)	1	(0.9)
体重減少	3	(9.4)	4	(5.1)	0	(0.0)
激越	3	(9.4)	3	(3.8)	4	(3.7)
消化不良	3	(9.4)	3	(3.8)	3	(2.8)
上気道感染	2	(6.3)	3	(3.8)	1	(0.9)
味覚異常	2	(6.3)	2	(2.5)	0	(0.0)
疲労	2	(6.3)	2	(2.5)	10	(9.3)
過眠症	1	(3.1)	2	(2.5)	7	(6.5)
落ち着きのなさ	2	(6.3)	2	(2.5)	3	(2.8)
上腹部痛	2	(6.3)	1	(1.3)	1	(0.9)
不安	2	(6.3)	1	(1.3)	4	(3.7)
口内乾燥	1	(3.1)	1	(1.3)	10	(9.3)
筋骨格硬直	2	(6.3)	1	(1.3)	1	(0.9)
鼻咽頭炎	3	(9.4)	1	(1.3)	9	(8.4)
腹部不快感	2	(6.3)	1	(1.3)	1	(0.9)
口の感覚鈍麻	3	(9.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
関節硬直	2	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋痙縮	2	(6.3)	0	(0.0)	3	(2.8)
多発性外傷	2	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source: CSR Table 28
MedDRA ver. 9.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数/評価対象被験者数×100
二重盲検投与期以降に発現又は悪化した有害事象を集計対象とした

二重盲検投与期以降治験薬投与終了後 7 日（重篤な有害事象は 30 日）以内に発現した有害事象／重篤な有害事象を含む
同一被験者で同じ有害事象が複数発現した件数は 1 回として集計した

2.7.6.82.4.3.3 程度別の有害事象

程度別有害事象の一覧を表 2.7.6.82-40に示した。なお、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集計した。

2.7.6.82.4.3.4 因果関係別有害事象

因果関係別有害事象の一覧を表 2.7.6.82-41に示した。治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連あり」「おそらく関連あり」「関連の可能性あり」と判断した事象は「因果関係が否定できない」と定義し、「関連なし」「おそらく関連なし」と判断した事象は「因果関係が否定できる」として集計した。

2.7.6.82.4.3.5 A7501007 試験で新たに発現した有害事象

A7501007 試験で新たに有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群でそれぞれ 53.1%（17/32 名）、60.8%（48/79 名）、51.4%（55/107 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た有害事象は、うつ病、不眠症、鎮静、体重増加、体重減少であった。

2.7.6.82.4.4 重篤な有害事象

二重盲検投与期以降に発現した死亡を含む重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.82-11に示した。プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群及びアセナピン 5-10 mg BID 群で発現した重篤な有害事象（「双極性障害の悪化」を除く）の叙述を「2.7.6.82.6.1 重篤な有害事象の叙述」に示した。

2.7.6.82.4.4.1 死亡

死亡した被験者の一覧を表 2.7.6.82-10に示した。

アセナピン 5-10 mg BID 群で 1 名（被験者識別番号 51241008、37 歳、女性）が妊娠時曝露により死亡した。治験責任医師により、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 群で 1 名（被験者識別番号 50281012、24 歳、男性）が自殺既遂により死亡した。治験責任医師により、因果関係は「おそらく関連なし」と判断された。

表 2.7.6.82-10 死亡した被験者の一覧（AST 集団）

被験者識別番号	年齢/性別	投与群	有害事象名		服薬状況	治療期間	最終投与日からの日数	因果関係	
			器官別大分類	基本語／医師記載名				治験責任医師	Organon (DSSD)
51241008	37/F	アセナピン 5-10 mg BID	傷害、中毒および処置合併症	妊娠時曝露/ PREGNANCY (DRUG EXPOSURE DURING PREGNANCY)	NA	363	22	Possibly	Possibly
			一般・全身障害および投与部位の状態	新生児死亡/ PRETERM NEONATAL DEATH	NA	363	22	Possibly	Possibly
50281012	24/M	オランザピン 5-20 mg QD	精神障害	うつ病/ BIPOLAR DISORDER, DEPRESSED, WITHOUT PSYCHOTIC FEATURES	20 mg	178	0	Unlikely	Unlikely
			精神障害	自殺既遂/ SUICIDE (SELF INFLICTED GUN FATAL SHOT WOUND TO THE HEAD)	20 mg	178	0	Unlikely	Unlikely

Source: CSR Table 24
MedDRA ver. 10.0（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
NA: 該当なし

2.7.6.82.4.4.2 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.82-11に、重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表2.7.6.82-12に示した。

重篤な有害事象は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群でそれぞれ 6.3%（2/32 名）、11.4%（9/79 名）、10.3%（11/107 名）の被験者に発現した。2 名以上の被験者に発現した重篤な有害事象はうつ病、双極 1 型障害、躁病であった。

重篤な有害事象のうち最も多く発現した事象は 3 群ともうつ病（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群で 6.3%（2/32 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群で 5.1%（4/79 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 2.8%（3/107 名））であった。

表 2.7.6.82-11 重篤な有害事象の一覧（AST 集団）

基本語	プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID (N = 32)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 79)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 107)	
Subjects with at least one serious AE, n (%)	2	(6.3)	9	(11.4)	11	(10.3)
うつ病	2	(6.3)	4	(5.1)	3	(2.8)
双極 1 型障害	1	(3.1)	1	(1.3)	2	(1.9)
右脚ブロック	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
新生児死亡	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
妊娠時曝露	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
躁病	0	(0.0)	1	(1.3)	3	(2.8)
精神病性障害	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
心不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
自殺既遂	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
パニック発作	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
自殺念慮	1	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
自殺企図	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)

Source: CSR Table 25
MedDRA ver. 10.0（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数/評価対象被験者数×100
二重盲検投与期以降治験薬投与終了後 7 日（重篤な有害事象は 30 日）以内に発現した有害事象／重篤な有害事象を含む
同一被験者で同じ有害事象が複数発現した件数は 1 回として集計した

表 2.7.6.82-12 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（AST 集団）

投与群	被験者識別番号	年齢	性別	人種	治療期間(日)	重篤な有害事象(基本語)	発現(日後)	終了(日後)	程度	因果関係	処置	転帰
A	40171005 a)	34	女性	白人	123	うつ病	123	130	重度	おそらくなし	中止	回復
A	40231017	24	男性	黒人	312	精神病性障害	115	121	中等度	なし	増量	回復
A	40301015 a)	48	女性	白人	91	うつ病	88	91	重度	なし	中止	回復
A	40301020	27	女性	白人	386	うつ病	14	15	中等度	なし	なし	回復
A	41321002 a)	26	女性	白人	244	双極 1 型障害	247	295	重度	おそらくなし	中止	回復
A	50281011 a)	24	男性	白人	227	うつ病	241	249	中等度	なし	NA	回復
A	51231005	45	女性	アジア人	364	右脚ブロック	23	24	軽度	可能性あり	なし	回復
A	51241008	37	女性	アジア人	363	妊娠時曝露	385	385	重度	可能性あり	NA	死亡 b)
						新生児死亡	385	385	重度	可能性あり	NA	死亡 b)
A	51261001	23	男性	アジア人	383	躁病	76	83	中等度	可能性あり	増量	回復
P/A	40051011 a)	39	女性	その他	114	双極 1 型障害	21	24	重度	なし	なし	回復
						自殺念慮	134	150	重度	なし	中止	回復
						うつ病	134	150	重度	なし	中止	回復
P/A	40231023 a)	40	男性	黒人	209	うつ病	230	305	中等度	おそらくなし	中止	回復
O	40261005	19	女性	黒人	358	双極 1 型障害	229	237	中等度	あり	なし	回復
O	41241011	31	男性	アジア人	140	自殺企図	102	102	軽度	おそらくなし	なし	回復
O	41251010 a)	18	男性	アジア人	259	躁病	259	270	中等度	可能性あり	中止	回復
O	41291009 a)	23	男性	白人	147	うつ病	148	180	中等度	なし	中止	回復
O	41301002	24	男性	白人	367	躁病	54	85	中等度	なし	なし	回復
O	50131002	35	男性	白人	145	パニック発作	45	48	中等度	おそらくなし	なし	回復
O	50281012 a)	24	男性	白人	178	うつ病	178	178	重度	おそらくなし	NA	死亡
						自殺既遂	178	178	重度	おそらくなし	NA	死亡
O	50301012 a)	51	男性	黒人	177	うつ病	177	184	重度	なし	中止	回復
O	51061002 a)	46	男性	白人	112	心不全	107	120	中等度	可能性あり	中止	回復
O	51091004	25	男性	白人	126	双極 1 型障害	90	110	中等度	おそらくなし	なし	回復
O	51221011	38	女性	アジア人	313	躁病	335	349	中等度	なし	NA	回復

Source: CSR Table 26、Listing 12.1.6、12.2.1.1
MedDRA ver. 10.0（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
NA（該当なし）の被験者は、有害事象発現時に投与を中止した
投与群：A- アセナピン 5-10 mg BID 群、P- プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、O- オランザピン 5-20 mg QD 群
a) SAE により中止した被験者も含む
b) 妊娠中被験者の新生児の死亡は被験者自身によるものではない

2.7.6.82.4.5 その他の重要な有害事象

2.7.6.82.4.5.1 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.82-13に示した。

有害事象により投与中止に至った被験者は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群でそれぞれ 15.6%（5/32 名）、8.9%（7/79 名）、7.5%（8/107 名）であった。

投与中止に至った有害事象のうち、最も多く認められたのはうつ病で、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群でそれぞれ 9.4%（3/32 名）、5.1%（4/79 名）、3.7%（4/107 名）であった。

表 2.7.6.82-13 投与中止に至った有害事象の一覧（AST 集団）

基本語	プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID (N = 32)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 79)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 107)	
Subjects who discontinued due to an AE, n (%)	5	(15.6)	7	(8.9)	8	(7.5)
うつ病	3	(9.4)	4	(5.1)	4	(3.7)
攻撃性	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
双極 1 型障害	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
誇大妄想	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
抑うつ気分	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
高揚状態	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
不眠症	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
易刺激性	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
言葉もれ	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
体重増加	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
心不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
自殺既遂	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
抑うつ症状	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
幻聴	1	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝酵素上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
躁病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
鎮静	1	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
傾眠	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
自殺念慮	1	(3.1)	0	(0.0)	1	(0.9)

Source: CSR Table 27
MedDRA ver. 9.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数/評価対象被験者数×100
二重盲検投与期以降治験薬投与終了後 7 日（重篤な有害事象は 30 日）以内に発現した有害事象／重篤な有害事象を含む
同一被験者で同じ有害事象が複数発現した件数は 1 回として集計した

2.7.6.82.4.5.2 重度の有害事象

程度が重度の有害事象は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群で、それぞれ 12.5%（4/32 名）、8.9%（7/79 名）、12.1%（13/107 名）に発現した。

アセナピン 5-10 mg BID 群で最も多く発現した重度の有害事象はうつ病であり、2.5%に発現した。オランザピン 5-20 mg QD 群で最も多く発現した重度の有害事象は体重増加であり、3.7%に発現した。

2.7.6.82.4.5.3 錐体外路症状

錐体外路症状に関連する表を表 2.7.6.82-14 ~ 表 2.7.6.82-16に示した。

錐体外路症状に関連する有害事象を表 2.7.6.82-14に示した。

錐体外路症状に関連する有害事象は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、アセナピン 5-10 mg BID 群、オランザピン 5-20 mg QD 群で、それぞれ 25.0%（8/32 名）、35.4%（28/79 名）、18.7%（20/107 名）の被験者に発現した。

アカシジアを発現した被験者の割合は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群で 6.3%、アセナピン 5-10 mg BID 群で 11.4%、オランザピン 5-20 mg QD 群で 10.3%であり、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群よりもアセナピン 5-10 mg BID 群及びオランザピン 5-20 mg QD 群で高かった。

AIMS、BARS 及び SARS のスコアの変化量は、3 群間で同程度であった。

表 2.7.6.82-14 錐体外路症状に関連する有害事象の一覧（AST 集団）

基本語	プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID (N = 32)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 79)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 107)	
アカシジア	2	(6.3)	9	(11.4)	11	(10.3)
パーキンソニズム	4	(12.5)	6	(7.6)	4	(3.7)
運動緩慢	0	(0.0)	3	(3.8)	2	(1.9)
ジストニア	1	(3.1)	3	(3.8)	1	(0.9)
歩行障害	0	(0.0)	2	(2.5)	0	(0.0)
遅発性ジスキネジア	0	(0.0)	2	(2.5)	0	(0.0)
ジスキネジア	1	(3.1)	1	(1.3)	0	(0.0)
仮面状顔貌	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
パーキンソン病安静時振戦	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
運動低下	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.9)

Source: CSR Table 64

MedDRA ver. 9.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

表 2.7.6.82-15 錐体外路症状スコアのベースライン時から最終評価時点の変化量（AST 集団）

	プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID (N = 32)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 79)	オランザピン 5-20 mg QD (N = 107)
BARS Global Score, n	32	79	107
Baseline mean (SD) [a)]	0.3 (0.70)	0.2 (0.66)	0.2 (0.63)
Study endpoint mean (SD)	0.2 (0.75)	0.1 (0.39)	0.1 (0.33)
Mean change from baseline (SD)	-0.1 (0.71)	-0.1 (0.78)	-0.1 (0.56)
AIMS 7 Score, n	32	79	107
Baseline mean (SD) [a)]	0.1 (0.25)	0.1 (0.42)	0.2 (0.64)
Study endpoint mean (SD)	0.4 (1.37)	0.1 (0.60)	0.0 (0.14)
Mean change from baseline (SD)	0.4 (1.39)	0.0 (0.41)	-0.1 (0.60)
SARS Total Score, n	32	79	107
Baseline mean (SD) [a)]	0.4 (0.91)	0.3 (0.90)	0.6 (1.84)
Study endpoint mean (SD)	0.6 (1.72)	0.2 (1.36)	0.3 (1.15)
Mean change from baseline (SD)	0.2 (1.23)	-0.1 (1.67)	-0.3 (1.56)

Source: CSR Table 65

AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale、BARS: Barnes Akathisia Rating Scale、
SARS: Simpson-Angus Rating Scale、SD: standard deviation

a) ベースライン平均値は試験を完了した被験者の評価可能なスコアの平均値

表 2.7.6.82-16 錐体外路症状スコアが変化した被験者数（AST 集団）

	プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID			アセナピン 5-10 mg BID			オランザピン 5-20 mg QD		
Scale	N assessed [a)]	n	(%)	N assessed [a)]	n	(%)	N assessed [a)]	n	(%)
AIMS Abnormal Involuntary Movement Global Score ≥ 2	32	1	(3.1)	79	3	(3.8)	107	0	(0.0)
BARS Global Score ≥ 2	28	0	(0.0)	77	7	(9.1)	102	6	(5.9)
SARS Mean Total Score > 3	31	3	(9.7)	76	10	(13.2)	101	9	(8.9)

Source: CSR Table 66
錐体外路症状の評価はベースライン時から治験薬投与終了 7 日後までのスコアを用いた
n(%): 該当被験者数（割合）
a) 被験者は次の条件を満たす者に限る: ベースライン時に AIMS severity of abnormal movements score < 2、BARS global score < 2、SARS 合計スコア平均 ≤ 3

2.7.6.82.4.6 臨床検査

検査項目ごとに、ベースライン時及びベースライン後に 1 回以上測定結果を有する被験者で、異常変動を示した被験者の割合を算出した。

なお、異常変動を示した被験者の定義は以下のとおりとした。

- ベースライン時が正常範囲内又は欠測の被験者が、治験薬投与期間中に 1 回でも各項目に定められた異常変動と判断する基準値を超えた場合
- ベースライン時に異常変動とする基準値を既に超えていた被験者が、治験薬投与期間中にベースライン時よりも悪化した場合

2.7.6.82.4.6.1 プロラクチン

プロラクチン濃度を含む内分泌系の臨床検査値に関する表を表 2.7.6.82-17 ~ 表 2.7.6.82-19に示した。

プロラクチン濃度の異常値を示した被験者数を表 2.7.6.82-17に示した。

基準値上限の 4 倍超の高値を示した被験者が、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群で 0%（0/31 名）、アセナピン 5 mg BID 群で 6.5%（5/77 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 2.9%（3/105 名）であった。

表 2.7.6.82-17 プロラクチン濃度の異常値を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID (N = 32)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 79)			オランザピン 5-20 mg QD (N = 107)		
Test name	Criteria	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)
Prolactin	>4 × ULN	31	0	(0.0)	77	5	(6.5)	105	3	(2.9)

Source: CSR Table 40
ULN: upper limit of normal
n(%): 該当被験者数（割合）

表 2.7.6.82-18 内分泌系の有害事象を発現した被験者数（AST 集団）

基本語	プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID (N = 32)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 79)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 107)	
高インスリン血症	0	(0.0)	2	(2.5)	1	(0.9)
無月経	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(0.9)
月経困難症	1	(3.1)	1	(1.3)	2	(1.9)
機能不全性子宮出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
不規則月経	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
不正子宮出血	1	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
勃起不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)

Source: CSR Table 41
MedDRA ver. 9.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
n(%): 該当被験者数（割合）

表 2.7.6.82-19 内分泌系の臨床検査値に有害事象が認められた被験者の一覧（AST 集団）

被験者識別番号	年齢/性別	基本語／医師記載名	服薬状況 (mg)	Day 発現 (日後)	Day 終了 (日後)	程度	因果関係	処置	転帰
アセナピン 5-10 mg BID									
41061002	18/女性	高インスリン血症/HYPERINSULINEMIA	5	84	366	軽度	おそらくあり	なし	回復
41061008	49/男性	高インスリン血症/HYPERINSULINEMIA	10	84	Ongoing	軽度	おそらくあり	なし	未回復
51081008	45/女性	月経困難症/DYSMENORRHEA	10	55	69	軽度	おそらくなし	なし	回復
51151002	25/女性	無月経/AMENORRHEA	10	170	Ongoing	軽度	可能性あり	なし	未回復
オランザピン 5-20 mg QD									
40071010	44/男性	勃起不全/ERECTILE DYSFUNCTION	15	56	58	軽度	なし	なし	回復
40261005	19/女性	無月経/AMENORRHEA	15	257	346	中等度	可能性あり	なし	回復
41031017	23/女性	月経困難症/DYSMENORRHEA	20	111	111	重度	おそらくなし	なし	回復
		不規則月経/MENSTRUAL IRREGULARITY	20	165	238	中等度	可能性あり	なし	回復
		機能不全性子宮出血/DYSFUNCTIONAL UTERINE BLEEDING	20	170	238	中等度	可能性あり	なし	回復
41061007	64/女性	高インスリン血症/HYPERINSULINEMIA	20	29	85	中等度	おそらくあり	なし	回復
50281013	40/女性	月経困難症/MENSTRUAL CRAMPS	15	2	2	中等度	おそらくなし	なし	回復
プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID									
40051011	39/女性	不正子宮出血/VAGINAL SPOTTING		3	4	中等度	なし	なし	回復
50161006	31/女性	月経困難症/MENSTRUAL CRAMPS		5	10	軽度	なし	なし	回復

Source: CSR Table 42
MedDRA ver. 9.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

2.7.6.82.4.6.2 代謝に関する臨床検査

代謝に関する臨床検査項目（総コレステロール、空腹時血糖、HbA1c、HDL、LDL、空腹時トリグリセリド）に関する表を表 2.7.6.82-20及び表 2.7.6.82-21に示した。
代謝に関する臨床検査項目の異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.82-20に示した。

HDL が基準値超又は基準値範囲内から基準値未満へ変動した被験者は、プラセボ／アセナピン 5-10 mgBID 群が 4 名（18.2%）、アセナピン 5-10 mg BID 群 16 名（26.2%）、オランザピン 5-20 mg QD 群 33 名（44.0%）であった。その他の代謝に関する臨床検査項目の変動には、3 群間に差は見られなかった。

表 2.7.6.82-20 代謝に関する臨床検査項目の異常変動を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID (N = 32)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 79)			オランザピン 5-20 mg QD (N = 107)		
Test name	High or low	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)
Total cholesterol	L/N→H	23	6	(26.1)	56	11	(19.6)	97	36	(37.1)
	N/H→L	32	0	(0.0)	75	4	(5.3)	103	5	(4.9)
HDL	L/N→H	32	3	(9.4)	76	11	(14.5)	97	7	(7.2)
	N/H→L	22	4	(18.2)	61	16	(26.2)	75	33	(44.0)
LDL	L/N→H	25	7	(28.0)	59	8	(13.6)	98	29	(29.6)
	N/H→L	31	0	(0.0)	76	0	(0.0)	105	0	(0.0)
Triglycerides, fasting	L/N→H	15	8	(53.3)	47	12	(25.5)	67	34	(50.7)
	N/H→L	29	0	(0.0)	72	0	(0.0)	96	0	(0.0)
Glucose, fasting	L/N→H	20	2	(10.0)	50	13	(26.0)	63	14	(22.2)
	N/H→L	20	2	(10.0)	56	4	(7.1)	72	2	(2.8)
HbA1c	L/N→H	32	2	(6.3)	73	9	(12.3)	101	16	(15.8)
	N/H→L	32	1	(3.1)	75	1	(1.3)	104	4	(3.8)

Source: CSR Table 38
L/N：基準値未満又は基準範囲内、H：基準値超、N/H：基準範囲内又は基準値超、L：基準値未満
N at risk （評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数
n (%): 治験期間中に H 又は L の異常変動を示した被験者数（割合）
評価はベースライン時から治験薬投与終了 7 日後までの評価可能な値を用いた

表 2.7.6.82-21 最終評価時点の代謝に関する臨床検査項目のベースライン時からの変化量（AST 集団）

		Baseline					Study 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																
Total cholesterol	mmol/L	78	4.844	4.59	1.2896	2.59, 8.12	78	4.727	4.36	1.2767	2.69, 8.55	78	-0.118	0.00	0.869	-2.92, 1.61
HDL	mmol/L	78	1.276	1.27	0.3287	0.80, 2.62	78	1.248	1.21	0.3225	0.60, 2.18	78	-0.028	0.00	0.3166	-1.09, 0.65
LDL	mmol/L	77	2.802	2.69	1.0497	0.68, 5.31	77	2.725	2.47	1.0573	0.39, 6.40	77	-0.077	0.03	0.7612	-1.85, 1.70
Triglycerides, fasting	mmol/L	74	1.664	1.34	1.3197	0.47, 9.44	72	1.729	1.38	1.7853	0.50, 14.88	72	0.068	0.01	0.9959	-2.87, 5.44
Glucose, fasting	mmol/L	61	5.443	5.16	1.2593	3.61, 10.90	57	5.411	5.3	1.0404	3.55, 10.82	57	-0.035	0.00	1.2103	-5.52, 3.82
HbA1c	%	77	5.37	5.3	0.636	3.7, 9.2	77	5.38	5.3	0.695	4.1, 9.4	77	0.01	0.0	0.686	-2.6, 3.3
Treatment: オランザピン 5-20 mg QD																
Total cholesterol	mmol/L	106	4.583	4.44	0.9289	1.92, 6.94	106	5.023	4.96	1.0739	2.25, 8.26	106	0.44	0.42	0.7307	-1.32, 2.24
HDL	mmol/L	105	1.221	1.13	0.4102	0.50, 3.50	105	1.158	1.09	0.3378	0.60, 2.98	105	-0.062	-0.05	0.3480	-1.61, 1.22
LDL	mmol/L	105	2.634	2.59	0.7550	0.49, 4.65	105	2.982	2.93	0.8657	0.85, 4.82	105	0.348	0.36	0.6221	-1.69, 1.91
Triglycerides, fasting	mmol/L	99	1.534	1.23	0.7845	0.40, 4.14	96	1.879	1.48	1.0426	0.60, 6.14	96	0.362	0.22	0.8762	-2.11, 2.81
Glucose, fasting	mmol/L	80	5.296	5.20	0.9396	3.05, 9.10	76	5.716	5.44	1.261	3.11, 13.10	76	0.395	0.14	1.0856	-2.30, 4.30
HbA1c	%	106	5.36	5.4	0.554	3.8, 8.1	106	5.6	5.5	0.821	3.8, 11.5	106	0.23	0.1	0.593	-1.3, 3.4
Treatment: プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID																
Total cholesterol	mmol/L	32	5	4.87	1.197	2.43,7.31	32	5.197	5.21	1.0782	2.43,6.92	32	0.197	0.3	0.8775	-1.49,1.71
HDL	mmol/L	32	1.192	1.19	0.3246	0.60,1.79	32	1.285	1.28	0.3812	0.49,2.25	32	0.092	0.03	0.2221	-0.18,0.65
LDL	mmol/L	31	2.953	2.93	0.8924	0.96,5.14	31	3.178	3.26	0.9566	1.19,4.79	31	0.225	0.24	0.6303	-1.37,1.45
Triglycerides, fasting	mmol/L	31	1.972	1.67	1.4288	0.49,5.68	29	1.473	1.38	0.6727	0.47,3.01	29	-0.504	-0.22	1.0672	-3.40,1.27
Glucose, fasting	mmol/L	23	5.148	5.05	0.6265	4.05,6.90	20	5.255	5.2	0.7079	4.20,6.94	20	0.137	0.12	0.8069	-1.50,2.39
HbA1c	%	32	5.37	5.4	0.335	4.7,6.0	32	5.53	5.5	0.447	4.6,7.4	32	0.16	0.1	0.442	-0.5,1.8

Source: CSR Table 39

ベースラインは二重盲検投与期の初回投与以前の評価可能な値を用いた

最終評価はベースライン時から治験薬投与終了 7 日後までの評価可能な値を用いた

2.7.6.82.4.6.3 その他の生化学的検査

その他の生化学的検査項目に関する表を表 2.7.6.82-22 ~ 表 2.7.6.82-26に示した。

その他の生化学的検査項目の異常値を示した被験者数を表 2.7.6.82-22に示した。

ALT の異常値を示した被験者はプラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群で 2 名（6.3%）、アセナピン 5-10 mg BID 群で 4 名（5.1%）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 8 名（7.5%）であった。AST の異常値を示した被験者は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群で 1 名（3.1%）、アセナピン 5-10 mg BID 群で 3 名（3.8%）、オランザピン 5-20 mg QD 群で 2 名（1.9%）であった。

ベースライン時から最終評価時点のその他の生化学的検査項目の変化量を表 2.7.6.82-26に示した。その他の生化学的検査値に関して、3 群間で他に顕著な差は認められなかった。

表 2.7.6.82-22 その他の生化学的検査項目の異常値を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID (N = 32)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 79)			オランザピン 5-20 mg QD (N = 107)		
Test name	Criteria	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)
Sodium	>10% above ULN	32	0	(0.0)	78	0	(0.0)	106	0	(0.0)
	>10% below LLN		0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)
Potassium	>20% above ULN	32	2	(6.3)	78	2	(2.6)	106	1	(0.9)
	>20% below LLN		0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)
Chloride	>20% above ULN	32	0	(0.0)	78	0	(0.0)	106	0	(0.0)
	>20% below LLN		0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)
Calcium	>20% above ULN	32	0	(0.0)	78	0	(0.0)	106	0	(0.0)
	>20% below LLN		0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)
Phosphate	>50% below LLN	32	0	(0.0)	78	0	(0.0)	106	0	(0.0)
CK	>5 × ULN	32	1	(3.1)	78	3	(3.8)	106	2	(1.9)
BUN	>3 × ULN	32	0	(0.0)	78	0	(0.0)	106	0	(0.0)
Creatinine	>1.5 × ULN	32	0	(0.0)	77	0	(0.0)	106	0	(0.0)
Protein, total	>40% below LLN	32	0	(0.0)	78	0	(0.0)	106	0	(0.0)
Albumin	>40% below LLN	32	0	(0.0)	78	0	(0.0)	106	0	(0.0)
Bilirubin, total	>2 ×ULN	32	0	(0.0)	78	0	(0.0)	106	0	(0.0)
AST	>3 ×ULN	32	1	(3.1)	78	3	(3.8)	106	2	(1.9)
ALT	>3 ×ULN	32	2	(6.3)	78	4	(5.1)	106	8	(7.5)
GGT	>10 ×ULN	32	0	(0.0)	77	1	(1.3)	106	0	(0.0)
Alkaline phosphatase	>10 ×ULN	32	0	(0.0)	78	0	(0.0)	106	0	(0.0)

Source: CSR Table 30

LLN: lower limit of normal、ULN: upper limit of normal

n(%): 該当被験者数（割合）

表 2.7.6.82-23 その他の生化学的検査項目に関連する有害事象を発現した被験者数（AST 集団）

基本語	プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID (N = 32)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 79)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 107)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	3	(3.8)	3	(2.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(3.1)	1	(1.3)	1	(0.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(3.1)	1	(1.3)	1	(0.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(1.3)	3	(2.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
肝酵素上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.9)

Source: CSR Table 31

MedDRA ver. 9.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

n(%): 該当被験者数（割合）

表 2.7.6.82-24 その他の生化学検査項目で有害事象が認められた被験者の一覧（AST 集団）

被験者 識別番号	年齢/ 性別	基本語/ 医師記載名	服薬状況 (mg)	発現 (日後)	終了 (日後)	程度	因果関係	処置	転帰
アセナピン 5-10 mg BID									
41061002	18/F	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ INCREASED LEVEL OF ALT [a)]	5	170	258	中等度	おそらくあり	なし	回復
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/ INCREASED LEVEL OF AST[a)]	5	170	258	軽度	おそらくあり	なし	回復
		γーグルタミルトランスフェラーゼ増加/ INCREASED LEVEL OF GGT [a)]	5	170	258	軽度	おそらくあり	なし	回復
41061008	49/M	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ HIGH LEVEL OF ALT	10	45	84	軽度	おそらくあり	なし	回復
41171003	49/F	血中クレアチンホスホキナーゼ増加/ INCREASED CK TOTAL [a)]	10	167	継続	中等度	可能性あり	なし	未回復
51081002	19/M	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ ALT INCREASE	10	21	85	中等度	可能性あり	なし	回復したが 後遺症あり
オランザピン 5-20 mg QD									
41171005	35/M	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加/ PERSISTENT ELEVATED GGT	10	27	継続	中等度	可能性あり	なし	未回復
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ INCREASED ALT [a)]	15	21	継続	軽度	可能性あり	なし	未回復
41241013	24/M	血中クレアチンホスホキナーゼ増加/ HIGH CREATINE KINASE 2685 IU/L [b)]	15	1	9	中等度	なし	なし	回復
41271003	18/F	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ ELEVATED ALT [a)]	15	1	7	中等度	なし	なし	回復
		γーグルタミルトランスフェラーゼ増加/ ELEVATED GGT	15	1	21	中等度	なし	なし	回復
		血中アルカリホスファターゼ増加/ ELEVATED ALKALINE PHOSPHATASE	15	1	7	軽度	なし	なし	回復
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/ ELEVATED AST	15	1	7	重度	なし	なし	回復
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/ ELEVATED AST	15	7	21	軽度	なし	なし	回復
50021014	43/F	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加/ ELEVATED GGT	15	21	42	中等度	おそらくなし	なし	回復
50281016	28/M	肝酵素上昇/ ELEVATED LIVER ENZYME [a)]	20	21	85	中等度	可能性あり	なし	回復
51081001	54/M	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ ALT INCREASE	15	29	86	中等度	おそらくなし	なし	回復
51221013	57/F	肝酵素上昇/ RAISED LIVER ENZYME [a)]	NA	86	継続	軽度	可能性あり	中止	未回復

被験者 識別番号	年齢/ 性別	基本語/ 医師記載名	服薬状況 (mg)	発現 (日後)	終了 (日後)	程度	因果関係	処置	転帰
プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID									
40141003	37/F	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/ ELEVATED ASPARTATE AMINOTRANSFERASE (AST) [a)]	5	28	41	軽度	おそらくなし	なし	回復
		血中クレアチンホスホキナーゼ増加/ ELEVATED CREATINE KINASE (CK) [a)]	5	28	41	軽度	おそらくなし	なし	回復

Source: CSR Table 32

MedDRA ver. 9.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

NA（該当なし）の被験者は、有害事象発現時に服薬を中止した

a) 検査項目値が異常値の基準に抵触した

b) ベースライン時に検査項目値が異常値の基準に抵触したため、表 2.7.6.82-24 にはこの異常値を含めない

表 2.7.6.82-25 治験期間中にその他の生化学的検査項目の異常変動を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID (N = 32)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 79)			オランザピン 5-20 mg QD (N = 107)		
Test name	High or Low	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)
Sodium	L/N→H	31	2	(6.5)	78	9	(11.5)	103	10	(9.7)
	N/H→L	32	0	(0.0)	72	6	(8.3)	103	3	(2.9)
Potassium	L/N→H	30	5	(16.7)	74	3	(4.1)	103	12	(11.7)
	N/H→L	32	2	(6.3)	75	5	(6.7)	103	2	(1.9)
Chloride	L/N→H	31	3	(9.7)	74	15	(20.3)	103	24	(23.3)
	N/H→L	32	7	(21.9)	70	6	(8.6)	98	17	(17.3)
Bicarbonate	L/N→H	27	1	(3.7)	75	16	(21.3)	101	13	(12.9)
	N/H→L	23	5	(21.7)	65	14	(21.5)	96	27	(28.1)
Calcium	L/N→H	31	5	(16.1)	75	7	(9.3)	100	13	(13.0)
	N/H→L	30	3	(10.0)	73	14	(19.2)	100	14	(14.0)
Phosphate	L/N→H	31	2	(6.5)	70	25	(35.7)	93	23	(24.7)
	N/H→L	31	3	(9.7)	77	5	(6.5)	102	6	(5.9)
CK	L/N→H	27	8	(29.6)	69	16	(23.2)	92	17	(18.5)
	N/H→L	30	2	(6.7)	73	12	(16.4)	96	10	(10.4)
BUN	L/N→H	32	1	(3.1)	77	2	(2.6)	106	2	(1.9)
	N/H→L	31	3	(9.7)	67	9	(13.4)	90	9	(10.0)
Creatinine	L/N→H	31	1	(3.2)	75	3	(4.0)	104	1	(1.0)
	N/H→L	31	2	(6.5)	67	4	(6.0)	94	8	(8.5)
Protein, total	L/N→H	29	7	(24.1)	64	11	(17.2)	90	29	(32.2)
	N/H→L	32	1	(3.1)	76	4	(5.3)	106	1	(0.9)
Albumin	L/N→H	32	3	(9.4)	75	8	(10.7)	101	3	(3.0)
	N/H→L	32	0	(0.0)	76	4	(5.3)	105	2	(1.9)
Bilirubin, total	L/N→H	32	2	(6.3)	77	1	(1.3)	103	5	(4.9)
	N/H→L	32	0	(0.0)	78	0	(0.0)	106	2	(1.9)
AST	L/N→H	29	7	(24.1)	67	16	(23.9)	94	32	(34.0)
	N/H→L	32	2	(6.3)	78	2	(2.6)	106	1	(0.9)
ALT	L/N→H	25	6	(24.0)	68	15	(22.1)	92	43	(46.7)
	N/H→L	32	1	(3.1)	77	7	(9.1)	106	5	(4.7)
GGT	L/N→H	28	3	(10.7)	67	10	(14.9)	94	16	(17.0)
	N/H→L	31	0	(0.0)	74	6	(8.1)	97	5	(5.2)
Alkaline phosphatase	L/N→H	31	1	(3.2)	72	3	(4.2)	102	10	(9.8)
	N/H→L	32	0	(0.0)	77	1	(1.3)	106	0	(0.0)

Source: CSR Table 33

L/N：基準値未満又は基準範囲内、H：基準値超、N/H：基準範囲内又は基準値超、L：基準値未満

N at risk （評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数

n (%): 治験期間中に H 又は L の異常変動を示した被験者数（割合）

評価はベースライン時から治験薬投与終了 7 日後までの評価可能な値を用いた

表 2.7.6.82-26 最終評価時点のその他の生化学的検査項目のベースライン時からの変化量（AST 集団）

		Baseline					Study 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	78	139.9	140	3.86	117, 145	78	140.3	141	2.66	134, 147	78	0.4	1	3.93	-9, 20
Potassium	mmol/L	78	4.31	4.3	0.473	3.1 ,5.6	78	4.25	4.2	0.411	3.4, 5.5	78	-0.06	0.0	0.514	-1.6, 1.2
Chloride	mmol/L	78	102.8	103	4.13	80, 113	78	104.4	105	2.29	98, 109	78	1.7	2	4.35	-11, 24
Bicarbonate	mmol/L	77	25.0	26	3.11	17, 31	77	25.5	26	3.38	16, 32	77	0.5	1	3.69	-11, 10
Calcium	mmol/L	78	2.401	2.41	0.1351	2.08, 2.69	78	2.362	2.38	0.1208	1.95, 2.69	78	-0.039	-0.05	0.1377	-0.42, 0.33
Phosphate	mmol/L	78	1.258	1.26	0.1821	0.80, 1.65	78	1.159	1.14	0.1846	0.78, 1.62	78	-0.099	-0.07	0.1812	-0.45, 0.26
CK	U/L	78	130.6	77	197.20	23, 1470	78	106.2	78	96.27	37, 764	78	-24.4	4	193.78	-1371, 406
BUN	mmol/L	78	3.992	3.93	1.5169	1.07, 9.28	78	4.018	3.75	1.5817	1.07, 8.57	78	0.026	0.00	1.2178	-3.57, 3.57
Creatinine	µmol/L	77	78.4	80	19.59	27, 117	77	83.4	83	17.71	44, 117	77	5.0	2	12.00	-18, 35
Total protein	g/L	78	75.1	76	6.40	55, 92	78	74.1	74	6.19	47, 90	78	-0.9	0	6.19	-15, 13
Albumin	g/L	78	44.4	45	4.12	29, 54	78	43.9	45	4.65	29, 53	78	-0.5	0	3.94	-14, 7
Total bilirubin	µmol/L	78	7.86	7.0	4.034	1.7, 22.0	78	7.93	6.8	4.104	1.7, 23.2	78	0.07	0.0	3.886	-12.7, 13.4
AST	U/L	78	28.0	24	15.96	12, 115	78	26.4	22	20.71	13, 187	78	-1.6	-1	14.07	-48, 72
ALT	U/L	78	32.6	26	27.23	6, 145	78	30.2	25	28.37	7, 201	78	-2.4	-1	17.85	-53, 56
GGT	U/L	77	37.0	18	79.12	8, 686	77	33.1	17	70.43	7, 622	77	-3.9	-1	22.34	-126, 32
Alkaline phosphatase	U/L	78	83.1	76	26.34	26, 166	78	84.5	81	28.78	31, 176	78	1.4	3	16.28	-62, 43
Treatment: オランザピン 5-20 mg QD																
Sodium	mmol/L	106	139.9	140	2.80	131, 147	106	140.3	141	2.21	133 ,145	106	0.4	1	2.94	-8, 7
Potassium	mmol/L	106	4.28	4.3	0.430	3.0, 5.4	106	4.25	4.3	0.381	3.5, 5.7	106	-0.03	0.0	0.442	-1.2, 1.6
Chloride	mmol/L	106	103.0	103	2.99	94, 109	106	104.6	105	2.86	93, 111	106	1.6	1	3.02	-6, 10
Bicarbonate	mmol/L	106	25.4	26	3.01	17, 32	106	25.2	25	3.12	18, 33	106	-0.2	0	3.52	-11, 8
Calcium	mmol/L	106	2.401	2.42	0.1314	1.99, 2.67	106	2.376	2.37	0.1206	2.12, 2.75	106	-0.025	-0.03	0.1463	-0.38, 0.35
Phosphate	mmol/L	106	1.210	1.22	0.2102	0.68, 1.64	106	1.172	1.17	0.1889	0.62, 1.55	106	-0.039	-0.04	0.2075	-0.48, 0.67
CK	U/L	106	169.9	88	360.65	21, 2685	106	125.5	89	105.20	20, 693	106	-44.4	11	364.80	-2,615, 522
BUN	mmol/L	106	3.883	3.87	1.3098	1.60, 8.21	106	4.151	3.93	1.3463	1.43, 8.21	106	0.269	0.00	1.2572	-2.86, 3.92
Creatinine	µmol/L	106	81.1	80	17.70	40, 150	106	86.0	88	14.61	53, 124	106	4.9	4	12.11	-35, 37
Total protein	g/L	106	74.9	74	5.92	63, 92	106	76.2	76	4.51	65, 88	106	1.3	2	5.45	-11, 17
Albumin	g/L	106	44.2	44	4.20	33, 57	106	44.4	44	3.51	33, 51	106	0.2	0	3.75	-10, 17
Total bilirubin	µmol/L	106	8.03	7.0	4.136	2.0, 24.0	106	7.68	6.8	3.826	1.7, 20.5	106	-0.34	0.0	4.349	-15.4, 13.7
AST	U/L	106	27.3	23	16.46	12, 133	106	28.8	24	16.01	13, 123	106	1.5	1	18.80	-113, 87
ALT	U/L	106	36.1	28	47.66	8, 473	106	37.4	29	29.96	8, 216	106	1.2	5	52.75	-455, 130
GGT	U/L	106	32.1	20	34.84	8, 222	106	36.4	21	45.19	9, 296	106	4.3	1	29.92	-155, 161
Alkaline phosphatase	U/L	106	81.7	78	25.74	37, 190	106	88.3	85	24.90	40, 188	106	6.6	8	16.19	-66, 45

		Baseline					Study endpoint					Difference			
Test name	Units	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range
Treatment: プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID																
Sodium	mmol/L	32	140.8	141	2.82	135, 147	32	139.9	140	2.33	136, 146	32	-0.8	-1	2.63	-6, 4
Potassium	mmol/L	32	4.42	4.4	0.490	3.6, 5.8	32	4.28	4.2	0.39	3.5, 5.0	32	-0.15	-0.1	0.597	-1.6, 1.0
Chloride	mmol/L	32	103.9	104	2.28	99, 109	32	103.6	104	2.2	98, 109	32	-0.3	0	2.63	-8, 4
Bicarbonate	mmol/L	30	25.2	26	3.59	19, 31	30	25.3	26	2.57	21, 31	30	0.0	0	2.68	-6, 7
Calcium	mmol/L	32	2.389	2.41	0.1390	1.87, 2.60	32	2.387	2.38	0.115	2.06, 2.61	32	-0.002	-0.02	0.1363	-0.22, 0.48
Phosphate	mmol/L	32	1.123	1.12	0.1952	0.67, 1.49	32	1.107	1.11	0.1685	0.80, 1.42	32	-0.016	-0.04	0.2165	-0.52, 0.44
CK	U/L	32	149.4	91	175.46	23, 980	32	135.3	85	136.1	29, 737	32	-14.1	10	213.72	-902, 570
BUN	mmol/L	32	4.392	4.45	1.4182	2.14, 7.80	32	4.240	4.28	1.1788	2.14, 7.50	32	-0.152	-0.38	1.2436	-2.50, 2.50
Creatinine	µmol/L	32	79.5	80	15.11	53, 115	32	89.2	86	16.22	71, 141	32	9.8	9	13.60	-17, 44
Total protein	g/L	32	73.4	74	5.28	62, 85	32	73.8	73	5.17	65, 85	32	0.4	2	4.94	-15, 8
Albumin	g/L	32	44.4	44	2.47	40, 48	32	44.9	45	2.46	41, 52	32	0.4	0	2.79	-7, 6
Total bilirubin	µmol/L	32	6.60	5.1	2.995	3.0, 14.0	32	7.34	6.2	3.379	3.4, 17.1	32	0.75	0.1	4.041	-8.9, 10.1
AST	U/L	32	25.1	23	9.17	14, 45	32	24.7	22	12.41	8, 71	32	-0.4	-1	10.46	-23, 36
ALT	U/L	32	34.3	26	26.66	11, 144	32	34.1	22	30.62	11, 136	32	-0.2	-4	20.01	-36, 77
GGT	U/L	32	29.4	23	19.39	6, 78	32	27.8	24	21.55	8, 127	32	-1.6	-1	16.91	-46, 49
Alkaline phosphatase	U/L	32	80.4	75	25.14	49, 176	32	83.4	79	25.14	42, 154	32	3.1	4	12.47	-22, 30

Source: CSR Table 34

ベースラインは二重盲検投与期の初回投与以前の評価可能な値を用いた

最終評価はベースライン時から治験薬投与終了 7 日後までの評価可能な値を用いた

2.7.6.82.4.6.4 血液学的検査

血液学的検査項目に関する表を表 2.7.6.82-27 ~ 表 2.7.6.82-31に示した。
血液学的検査項目で異常値を示した被験者数を表 2.7.6.82-27に示した。
全ての検査項目で、3 群間で異常値が認められた割合は同程度であった。

表 2.7.6.82-27 血液学的検査項目の異常値を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID (N = 32)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 79)			オランザピン 5-20 mg QD (N = 107)		
Test name	Criteria	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)
Hemoglobin	Male: <10.0 g/dL Female: <8.0 g/dL	32	1	(3.1)	73	2	(2.7)	103	1	(1.0)
WBC	>16,000/mm^3	32	0	(0.0)	73	0	(0.0)	103	0	(0.0)
	<2000/mm^3		1	(3.1)		1	(1.4)		0	(0.0)
Neutrophils (absolute)	<1000/mm^3	32	0	(0.0)	73	2	(2.7)	103	2	(1.9)
Total lymphocytes (absolute)	<500/mm^3	32	0	(0.0)	73	0	(0.0)	103	1	(1.0)
Platelets	>700,000/mm^3	32	0	(0.0)	73	1	(1.4)	103	1	(1.0)
	<50,000/mm^3		0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)

Source: CSR Table 45
n(%): 該当被験者数（割合）

表 2.7.6.82-28 血液学的検査項目に関連する有害事象を発現した被験者数（AST 集団）

	プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID (N = 32)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 79)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 107)	
基本語						
貧血	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
白血球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
白血球数減少	1	(3.1)	0	(0.0)	1	(0.9)

Source: CSR Table 46
MedDRA ver. 9.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
n(%): 該当被験者数（割合）

表 2.7.6.82-29 血液学的検査項目で有害事象が認められた被験者の一覧（AST 集団）

被験者識別番号	年齢/性別	基本語/医師記載名	服薬状況 (mg)	発現 (日後)	終了 (日後)	程度	因果関係	処置	転帰
アセナピン 5-10 mg BID									
51081008	45/F	貧血/ANEMIA	10	170	継続	軽度	おそらくなし	なし	未回復
オランザピン 5-20 mg QD									
51091004	25/M	白血球減少症/LEUKOPENIA	20	28	33	軽度	可能性あり	なし	回復
51241002	45/M	白血球数減少/DECREASE IN WBC	15	21	28	重度	可能性あり	なし	回復
プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID									
50161006	31/F	白血球数減少/DECREASED LEUKOCYTE COUNT	10	169	183	中等度	おそらくなし	なし	回復

Source: CSR Table 47
MedDRA ver. 9.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

表 2.7.6.82-30 血液学的検査項目の異常変動を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID (N = 32)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 79)			オランザピン 5-20 mg QD (N = 107)		
Test name	High or low	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)
Hemoglobin	L/N→H	31	0	(0.0)	73	2	(2.7)	103	2	(1.9)
	N/H→L	28	3	(10.7)	58	14	(24.1)	90	14	(15.6)
Hematocrit	L/N→H	31	2	(6.5)	73	7	(9.6)	101	13	(12.9)
	N/H→L	30	1	(3.3)	60	17	(28.3)	89	15	(16.9)
RBC	L/N→H	30	5	(16.7)	72	8	(11.1)	98	6	(6.1)
	N/H→L	28	1	(3.6)	60	17	(28.3)	90	18	(20.0)
WBC	L/N→H	29	5	(17.2)	71	11	(15.5)	93	13	(14.0)
	N/H→L	31	5	(16.1)	69	8	(11.6)	99	9	(9.1)
Neutrophils	L/N→H	29	6	(20.7)	70	11	(15.7)	93	14	(15.1)
	N/H→L	31	2	(6.5)	72	6	(8.3)	101	5	(5.0)
Total lymphocytes	L/N→H	28	5	(17.9)	65	8	(12.3)	93	22	(23.7)
	N/H→L	31	3	(9.7)	68	8	(11.8)	97	11	(11.3)
Monocytes	L/N→H	29	0	(0.0)	72	4	(5.6)	103	6	(5.8)
	N/H→L	21	6	(28.6)	60	19	(31.7)	81	27	(33.3)
Eosinophils	L/N→H	32	2	(6.3)	68	7	(10.3)	93	11	(11.8)
	N/H→L	30	9	(30.0)	66	8	(12.1)	98	19	(19.4)
Basophils	L/N→H	32	1	(3.1)	73	6	(8.2)	100	6	(6.0)
	N/H→L	32	0	(0.0)	73	0	(0.0)	103	0	(0.0)
Platelets	L/N→H	30	1	(3.3)	67	9	(13.4)	93	3	(3.2)
	N/H→L	31	1	(3.2)	72	3	(4.2)	99	9	(9.1)

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 at risk （評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数

n (%): 治験期間中に H 又は L の異常変動を示した被験者数（割合）

評価はベースライン時から治験薬投与終了 7 日後までの評価可能な値を用いた

表 2.7.6.82-31最終評価時点の血液学的検査項目のベースライン時からの変化量（AST 集団）

		Baseline					Study 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	73	137.0	139	20.76	69, 171	73	135.3	135	21.59	69, 168	73	-1.7	-1	11.11	-25, 26
Hematocrit	%	73	41.8	42	5.20	26, 52	73	41.1	41	5.89	22, 57	73	-0.7	-1	4.16	-11, 12
RBC	10^{12}/L	73	4.644	4.65	0.4582	3.48, 5.80	73	4.602	4.65	0.531	3.13, 5.72	73	-0.042	0.03	0.3949	-1.13, 0.71
WBC	10^{9}/L	73	7.16	7.3	1.952	2.8, 13.1	73	7.17	7.2	2.171	1.8, 14.3	73	0.02	-0.1	2.075	-5.2, 6.1
Neutrophils	10^{9}/L	73	4.322	4.27	1.5528	1.30, 10.09	73	4.558	4.48	1.795	0.85, 11.65	73	0.236	0.13	1.6557	-3.51, 5.75
Total lymphocytes	10^{9}/L	73	2.129	2.08	0.7327	0.90, 4.19	73	1.958	1.89	0.6422	0.60, 3.53	73	-0.171	-0.23	0.7305	-2.48, 1.82
Monocytes	10^{9}/L	73	0.403	0.40	0.1691	0.00, 1.03	73	0.376	0.35	0.2138	0.00, 1.28	73	-0.027	-0.03	0.2459	-0.86, 0.97
Eosinophils	10^{9}/L	73	0.292	0.20	0.5417	0.00, 4.59	73	0.247	0.19	0.233	0.00, 1.13	73	-0.044	-0.02	0.4380	-3.46, 0.62
Basophils	10^{9}/L	73	0.061	0.06	0.0508	0.00, 0.20	73	0.036	0.03	0.0413	0.00, 0.21	73	-0.025	-0.01	0.0582	-0.16, 0.21
Platelets	10^{9}/L	73	300.4	283	93.83	85, 664	73	296.1	276	87.58	131, 612	73	-4.4	-15	69.56	-165, 186
Treatment: オランザピン 5-20 mg QD																
Hemoglobin	g/L	103	142.8	145	15.56	83, 169	103	143.4	145	15.41	94, 178	103	0.6	0	9.28	-33, 25
Hematocrit	%	103	43.3	43	4.69	28, 55	103	43.3	43	4.94	32, 57	103	0	0	3.98	-10, 11
RBC	10^{12}/L	103	4.767	4.77	0.4362	2.90, 5.70	103	4.793	4.85	0.4498	3.06, 5.70	103	0.026	0.01	0.3295	-1.05, 0.82
WBC	10^{9}/L	103	7.51	7.5	2.267	2.2, 14.5	103	7.51	7	2.019	3.7, 12.7	103	-0.01	-0.1	2.043	-6.5, 7.7
Neutrophils	10^{9}/L	103	4.676	4.4	1.8081	1.43, 10.00	103	4.510	4.25	1.4595	1.72, 8.89	103	-0.165	-0.02	1.7166	-5.81, 4.14
Total lymphocytes	10^{9}/L	103	2.145	2.1	0.7314	0.57, 4.79	103	2.269	2.13	0.8076	0.77, 5.33	103	0.124	0.08	0.7379	-2.71, 3.00
Monocytes	10^{9}/L	103	0.399	0.39	0.1896	0.00, 0.90	103	0.400	0.4	0.1763	0.00, 0.78	103	0.001	-0.01	0.2080	-0.60, 0.63
Eosinophils	10^{9}/L	103	0.245	0.19	0.2712	0.00, 1.70	103	0.245	0.2	0.2564	0.00, 1.84	103	0.000	-0.01	0.2086	-1.28, 0.60
Basophils	10^{9}/L	103	0.054	0.05	0.0583	0.00, 0.30	103	0.047	0.03	0.0571	0.00, 0.41	103	-0.008	0.00	0.0742	-0.25, 0.38
Platelets	10^{9}/L	103	287.7	271	98.42	98, 700	103	270.6	257	89.5	80, 763	103	-17.1	-10	70.48	-261, 201
Treatment: プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID																
Hemoglobin	g/L	32	142.9	142	14.16	119, 172	32	146.3	147	13.59	121, 178	32	3.4	2	8.97	-15, 24
Hematocrit	%	32	43.4	43	4.39	37, 52	32	44	44	3.83	38, 55	32	0.6	0	3.67	-6, 8
RBC	10^{12}/L	32	4.722	4.64	0.6334	2.81, 6.33	32	4.867	4.85	0.5332	3.94, 6.57	32	0.146	0.05	0.3756	-0.55, 1.37
WBC	10^{9}/L	32	7.06	6.8	2.33	2.1, 13.1	32	7.15	7	2.237	3.1, 11.5	32	0.1	0.1	2.163	-3.5, 5.2
Neutrophils	10^{9}/L	32	4.332	3.82	1.9374	1.41, 9.31	32	4.37	4.15	1.6666	2.02, 8.53	32	0.038	0.35	1.6074	-3.34, 3.22
Total lymphocytes	10^{9}/L	32	2.136	1.95	0.707	0.67, 4.17	32	2.1	2.03	0.816	0.81, 4.33	32	-0.037	-0.16	0.7256	-1.58, 2.03
Monocytes	10^{9}/L	32	0.411	0.4	0.28	0.00, 1.03	32	0.411	0.44	0.226	0.00, 0.93	32	0.00	-0.03	0.2458	-0.46, 0.66
Eosinophils	10^{9}/L	32	0.153	0.12	0.1022	0.00, 0.44	32	0.13	0.12	0.0787	0.00, 0.27	32	-0.023	-0.04	0.1071	-0.33, 0.16
Basophils	10^{9}/L	32	0.034	0.01	0.0415	0.00, 0.10	32	0.033	0.02	0.0415	0.00, 0.15	32	-0.001	0.00	0.0556	-0.10, 0.14
Platelets	10^{9}/L	32	276.9	283	77.80	83, 484	32	287.7	281	80.00	166, 491	32	10.8	6	47.73	-86, 113

Source: CSR Table 49
SD: standard deviation
ベースラインは二重盲検投与期の初回投与以前の評価可能な値を用いた
最終評価はベースライン後から治験薬投与終了 7 日後までの評価可能な値を用いた

2.7.6.82.4.7 バイタルサイン、身体所見など他の観察項目

バイタルサイン

バイタルサイン測定項目（収縮期／拡張期血圧及び心拍数）の異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.82-32に示した。バイタルサイン測定項目（収縮期／拡張期血圧及び心拍数）の異常変動を示した被験者数は 3 群間で同程度であった。

表 2.7.6.82-32 バイタルサイン測定項目の異常変動を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID (N = 32)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 79)			オランザピン 5-20 mg QD (N = 107)		
Vital sign	Direction	N assessed [a)]	n [b)]	(%)	N assessed [a)]	n [b)]	(%)	N assessed [a)]	n [b)]	(%)
Sitting blood pressure										
Systolic blood pressure	Increase	32	0	(0.0)	79	2	(2.5)	107	0	(0.0)
	Decrease	32	0	(0.0)	79	5	(6.3)	107	3	(2.8)
Diastolic blood pressure	Increase	32	0	(0.0)	79	4	(5.1)	107	1	(0.9)
	Decrease	32	0	(0.0)	79	0	(0.0)	107	1	(0.9)
Sitting heart rate	Increase	32	1	(3.1)	79	1	(1.3)	107	6	(5.6)
	Decrease	32	1	(3.1)	79	0	(0.0)	107	0	(0.0)

Source: CSR Table 52
バイタルサインの異常変動が複数回発現した被験者を 1 回として集計した
基準値未満:
- 心拍数≤50 bpm 及びベースライン時より≥15 bpm 減少
- 収縮期血圧≤90 mmHg 及びベースライン時より≥20 mmHg 減少
- 拡張期血圧≤50 mmHg 及びベースライン時より≥15 mmHg 減少

基準値超:
- 心拍数≥110 bpm 及びベースライン時より≥15 bpm 増加
- 収縮期血圧≥180 mmHg 及びベースライン時より≥20 mmHg 増加
- 拡張期血圧≥105 mmHg 及びベースライン時より≥15 mmHg 増加

a) N assessed: ベースライン時とベースライン後の測定値があり、割合算出の分母として使用された被験者数
b) 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）

心電図

治験責任医師が臨床的に重要と判断した場合、心電図異常として報告された。その他に、臨床的に重要でないとされた心電図異常も、有害事象として報告された。

心電図に関する有害事象を発現した被験者数を表 2.7.6.82-33に示した。心電図に関する有害事象は、8 名の被験者（プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 0 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 3 名、オランザピン 5-20 mg QD 群 5 名）で認められた。

表 2.7.6.82-33 心電図に関する有害事象を発現した被験者数（AST 集団）

基本語	プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID (N = 32)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 79)		オランザピン 5-20 mg QD (N = 107)	
洞性徐脈	0	(0.0)	2	(2.5)	0	(0.0)
右脚ブロック	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
心電図 QRS 群延長	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
心電図 ST 部分下降	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
心電図 T 波逆転	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
上室性期外収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
心室性期外収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)

Source: CSR Table 50
MedDRA ver. 9.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

体重

体重のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.82-34に示した。

体重が増加した被験者の割合は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群 21.9%（7/32 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群 39.2%（31/79 名）、オランザピン 5-20 mg QD 群 55.1%（59/107 名）であり、オランザピン 5-20mg QD 群で最も高かった。

表 2.7.6.82-34 体重のベースライン時からの変化量（AST 集団）

Change from baseline	プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID (N = 32)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 79)	オランザピン 5-20 mg QD (N = 107)
Baseline weight (kg)	n = 32	n = 79	n = 107
Mean (SD)	81.4 (19.94)	68.1 (17.22)	72.0 (19.96)
Median	79.0	65.8	72.0
Range	52, 166	38, 117	33, 145
Week 52 change (kg)	n = 11	n = 45	n = 64
Mean (SD)	3.0 (5.97)	4.1 (5.85)	5.9 (6.00)
Median	0	4.0	5.0
Range	-4, 14	-11, 22	-6, 22
Study endpoint change (kg)	n = 32	n = 79	n = 107
Mean (SD)	1.7 (5.95)	3.5 (6.65)	6.0 (6.59)
Median	0.9	2.5	5.0
Range	-8, 18	-13, 22	-11, 26
Clinically relevant weight changes [a)]			
≥7% gain	7 (21.9)	31 (39.2)	59 (55.1)
≥7% loss	3 (9.4)	7 (8.9)	2 (1.9)

Source: CSR Table 58
a) Change (%) = (二重盲検投与期終了時の体重 － ベースライン時の体重) / ベースライン時の体重 ×100

Body Mass Index

BMI のベースライン時からの変化を表 2.7.6.82-35に示した。

表 2.7.6.82-35 BMI カテゴリーのベースライン時からの変化（AST 集団）

	Study endpoint BMI (kg/m^2)					
Baseline BMI (kg/m^2)	<18.5	18.5-<25.0	25.0-<30.0	30.0-<35.0	35.0-<40.0	≥40.0
プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID (N = 32)						
<18.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5-<25.0	1 (3.1)	5 (15.6)	3 (9.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0-<30.0	0 (0.0)	1 (3.1)	10 (31.3)	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0-<35.0	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	7 (21.9)	1 (3.1)	0 (0.0)
35.0-<40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
アセナピン 5-10 mg BID (N = 79)						
<18.5	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5-<25.0	1 (1.3)	29 (36.7)	9 (11.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0-<30.0	0 (0.0)	1 (1.3)	19 (24.1)	5 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0-<35.0	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	5 (6.3)	3 (3.8)	0 (0.0)
35.0-<40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
オランザピン 5-20 mg QD (N = 107)						
<18.5	0 (0.0)	6 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5-<25.0	1 (0.9)	36 (33.6)	13 (12.1)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0-<30.0	0 (0.0)	2 (1.9)	15 (14.0)	11 (10.3)	1 (0.9)	0 (0.0)
30.0-<35.0	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	9 (8.4)	4 (3.7)	3 (2.8)
35.0-<40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (1.9)	0 (0.0)
≥40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

Source: CSR Table 60

BMI <18.5:低体重、18.5 - <25.0:正常、25.0 - <30.0:過体重、30.0≥:肥満

腹囲

腹囲のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.82-36に示した。

表 2.7.6.82-36 腹囲のベースライン時からの変化量（AST 集団）

	プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID (N = 32)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 79)	オランザピン 5-20 mg QD (N = 107)
Baseline circumference (cm)	n = 32	n = 79	n = 107
Mean (SD)	91.1 (14.20)	86.8 (14.79)	89.4 (14.78)
Median	89.5	86.4	90.0
Range	65, 137	57, 122	56, 136
Week 52 change (cm)	n = 11	n = 45	n = 64
Mean (SD)	1.8 (5.42)	2.8 (7.39)	4.6 (7.93)
Median	1.8	3.8	3.8
Range	-8, 10	-22, 18	-13, 24
Study endpoint change (cm)	n = 32	n = 79	n = 107
Mean (SD)	3.0 (6.84)	2.6 (6.87)	5.0 (7.89)
Median	2.5	2.5	3.0
Range	-10, 22	-22, 18	-13, 26

Source: CSR Table 61

2.7.6.82.4.8 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診断基準に該当する被験者数の経時的推移を表 2.7.6.82-37に示した。

メタボリックシンドローム診断基準に該当した被験者の割合変化を表 2.7.6.82-38に示した。

ベースライン時にメタボリックシンドローム診断基準に該当しなかった被験者のうち､最終評価時に診断基準に該当した被験者の割合は、プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群、アセナピン 5-10 mg BID 群、及びオランザピン 5-20 mg QD 群でそれぞれ 9.4%（3/32 名）、7.7%（6/79 名）及び 17.1%（18/107 名）であった。

表 2.7.6.82-37 メタボリックシンドローム診断基準に該当する被験者数の経時的推移（AST 集団）

	プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID (N = 32)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 79)			オランザピン 5-20 mg QD (N = 107)		
	N assessed [a]	n [b]	(%)	N assessed [a]	n [b]	(%)	N assessed [a]	n [b]	(%)
Baseline	32	10	(31.3)	78	19	(24.4)	105	21	(20.0)
Week 3	32	7	(21.9)	73	14	(19.2)	104	15	(14.4)
Week 12	24	4	(16.7)	65	12	(18.5)	93	23	(24.7)
Week 24	24	2	(8.3)	58	13	(22.4)	75	12	(16.0)
Week 52	11	3	(27.3)	44	5	(11.4)	64	13	(20.3)
Study endpoint	32	8	(25.0)	79	18	(22.8)	107	32	(29.9)

Source: CSR Table 62

メタボリックシンドローム診断基準（NCEP ATP III）：以下の危険因子が 3 つ以上あてはまる場合

- 男性の腹囲>102 cm、女性の腹囲>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

a) N assessed: 各評価時点の測定値があり、割合算出の分母として使用された被験者数

b) n(%): メタボリックシンドロームの診断基準に合致した被験者数（割合）

表 2.7.6.82-38 メタボリックシンドローム診断基準に該当する被験者の割合変化（AST 集団）

	Study endpoint					
	プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID (N=32)		アセナピン 5-10 mg BID (N=78)		オランザピン 5-20 mg QD (N=105)	
Baseline	Yes	No	Yes	No	Yes	No
Yes	5 (15.6)	5 (15.6)	11 (14.1)	8 (10.3)	13 (12.4)	8 (7.6)
No	3 (9.4)	19 (59.4)	6 (7.7)	53 (67.9)	18 (17.1)	66 (62.9)

Source: CSR Table 63

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

メタボリックシンドローム診断基準（NCEP ATP III）：以下の危険因子が 3 つ以上あてはまる場合

- 男性の腹囲>102 cm、女性の腹囲>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

最終評価はベースライン後から治験薬投与終了 7 日後までの評価可能な値を用いた

2.7.6.82.5 まとめ

本治験において、可変用量（5 ~ 10 mg 1 日 2 回投与）のアセナピンは躁病又は混合性エピソードを認める双極 I 型障害の被験者において、最長 52 週間の治療後安全かつ忍容性が良好であり、長期的安全性が示唆された。52 週間全体の安全性プロファイルは、双極 I 型障害に伴う躁病又は混合性エピソードを有する被験者を対象とした過去の 3 週間試験と 12 週間試験の報告と比較して、予想外のものではなかったが、一部の有害事象については発現率に差を認めた。有効性の長期的な維持も裏付けられた。

2.7.6.82.6 付録

表 2.7.6.82-39 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	プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID N=32	アセナピン 5-10 mg BID N=79	オランザピン 5-20 mg QD N=107
有害事象発現被験者数（%）		23 (71.9)	68 (86.1)	85 (79.4)
血液およびリンパ系障害		0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.9)
	貧血	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	白血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
心臓障害		0 (0.0)	4 (5.1)	3 (2.8)
	洞性徐脈	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
	右脚ブロック	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	上室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	動悸	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
耳および迷路障害		1 (3.1)	1 (1.3)	3 (2.8)
	耳痛	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	難聴	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	感音性難聴	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	両耳難聴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	耳鳴	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.9)
	回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
眼障害		1 (3.1)	5 (6.3)	5 (4.7)
	眼乾燥	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	結膜炎	1 (3.1)	1 (1.3)	0 (0.0)
	眼運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	黄斑変性	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	調節障害	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	霧視	0 (0.0)	1 (1.3)	4 (3.7)
胃腸障害		13 (40.6)	29 (36.7)	25 (23.4)
	歯痛	3 (9.4)	4 (5.1)	1 (0.9)
	齲歯	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	歯肉痛	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	直腸出血	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	胃炎	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	便秘	4 (12.5)	5 (6.3)	4 (3.7)
	下痢	1 (3.1)	5 (6.3)	1 (0.9)
	悪心	4 (12.5)	10 (12.7)	4 (3.7)
	嘔吐	2 (6.3)	6 (7.6)	1 (0.9)
	消化不良	3 (9.4)	3 (3.8)	3 (2.8)
	おくび	1 (3.1)	2 (2.5)	0 (0.0)
	腹部不快感	1 (3.1)	1 (1.3)	1 (0.9)
	腹痛	1 (3.1)	1 (1.3)	2 (1.9)
	上腹部痛	2 (6.3)	1 (1.3)	1 (0.9)
	変色便	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	放屁	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	腹部不快感 （胃不快感）	2 (6.3)	1 (1.3)	1 (0.9)
	下腹部痛	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心窩部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.9)
	口の錯感覚	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	口の感覚鈍麻	3 (9.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口内炎	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	流涎過多	0 (0.0)	4 (5.1)	1 (0.9)
	口内乾燥	1 (3.1)	1 (1.3)	10 (9.3)
	舌炎	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.9)
	舌障害	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)

表 2.7.6.82-39 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	プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID N=32	アセナピン 5-10 mg BID N=79	オランザピン 5-20 mg QD N=107
一般・全身障害および投与部位の状態		5 (15.6)	14 (17.7)	24 (22.4)
	発熱	3 (9.4)	4 (5.1)	9 (8.4)
	新生児死亡	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	疲労	2 (6.3)	2 (2.5)	10 (9.3)
	歩行障害	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
	易刺激性	1 (3.1)	2 (2.5)	1 (0.9)
	末梢性浮腫	1 (3.1)	2 (2.5)	1 (0.9)
	胸部不快感	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	変形	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	非心臓性胸痛	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.9)
	無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.8)
	不快感	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全身性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
	疼痛	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
	浮腫 （圧痕浮腫）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
免疫系障害		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
感染症および寄生虫症		8 (25.0)	10 (12.7)	17 (15.9)
	レンサ球菌性咽頭炎	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	真菌感染	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	爪真菌症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	外陰部腟カンジダ症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	上気道感染	2 (6.3)	3 (3.8)	1 (0.9)
	消化管感染	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	3 (9.4)	1 (1.3)	9 (8.4)
	耳下腺炎	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	歯膿瘍	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.9)
	腹部膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	胃腸炎	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	急性中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	副鼻腔炎	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	尿路感染	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
	インフルエンザ	2 (6.3)	1 (1.3)	3 (2.8)
	単純ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症		6 (18.8)	5 (6.3)	3 (2.8)
	関節損傷	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	四肢損傷	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (1.9)
	妊娠時曝露	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	毒性物質曝露	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	動物咬傷	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	節足動物咬傷	1 (3.1)	1 (1.3)	0 (0.0)
	転倒	1 (3.1)	1 (1.3)	0 (0.0)
	交通事故	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	節足動物刺傷	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脳振盪	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	擦過傷	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肉離れ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	多発性外傷	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯牙破折	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	創傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

表 2.7.6.82-39 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	プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID N=32	アセナピン 5-10 mg BID N=79	オランザピン 5-20 mg QD N=107
臨床検査		8 (25.0)	20 (25.3)	31 (29.0)
	血圧上昇	1 (3.1)	3 (3.8)	1 (0.9)
	収縮期血圧上昇	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	心電図ＱＲＳ群延長	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	心電図ＳＴ部分下降	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	心電図Ｔ波逆転	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	心拍数増加	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (3.1)	1 (1.3)	1 (0.9)
	血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	白血球数減少	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	3 (3.8)	3 (2.8)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.1)	1 (1.3)	1 (0.9)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (2.8)
	肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
	血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.8)
	血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (2.8)
	角膜反射低下	0 (0.0)	3 (3.8)	1 (0.9)
	体重増加	3 (9.4)	11 (13.9)	19 (17.8)
	体重減少	3 (9.4)	4 (5.1)	0 (0.0)
代謝および栄養障害		5 (15.6)	15 (19.0)	12 (11.2)
	食欲亢進	2 (6.3)	5 (6.3)	7 (6.5)
	食欲減退 （食欲不振）	1 (3.1)	4 (5.1)	0 (0.0)
	食欲減退	1 (3.1)	1 (1.3)	1 (0.9)
	低マグネシウム血症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	低カリウム血症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	体液貯留	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高インスリン血症	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (0.9)
	高血糖	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	空腹時血中ブドウ糖不良	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	脂質異常症	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (1.9)
	高脂血症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	高トリグリセリド血症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害		8 (25.0)	15 (19.0)	16 (15.0)
	関節痛	1 (3.1)	6 (7.6)	2 (1.9)
	関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	関節硬直	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	多発性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	筋固縮	0 (0.0)	4 (5.1)	1 (0.9)
	筋肉痛	1 (3.1)	3 (3.8)	1 (0.9)
	筋攣縮	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.9)
	筋力低下	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	筋痙縮	2 (6.3)	0 (0.0)	3 (2.8)
	筋緊張	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	背部痛	2 (6.3)	5 (6.3)	6 (5.6)
	四肢痛	1 (3.1)	5 (6.3)	0 (0.0)
	筋骨格痛 （肩痛）	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
	筋骨格硬直	2 (6.3)	1 (1.3)	1 (0.9)
	頚部痛	1 (3.1)	1 (1.3)	0 (0.0)
	筋骨格系胸痛	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格痛	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	滑液嚢腫	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	滑液包炎	1 (3.1)	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）		0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
	甲状腺の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	子宮平滑筋腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

表 2.7.6.82-39 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	プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID N=32	アセナピン 5-10 mg BID N=79	オランザピン 5-20 mg QD N=107
神経系障害		14 (43.8)	44 (55.7)	54 (50.5)
	頭痛	5 (15.6)	11 (13.9)	15 (14.0)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (3.1)	1 (1.3)	0 (0.0)
	健忘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	記憶障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	アカシジア	2 (6.3)	9 (11.4)	11 (10.3)
	パーキンソニズム	4 (12.5)	6 (7.6)	4 (3.7)
	振戦	4 (12.5)	6 (7.6)	5 (4.7)
	運動緩慢	0 (0.0)	3 (3.8)	2 (1.9)
	ジストニア	1 (3.1)	3 (3.8)	1 (0.9)
	遅発性ジスキネジア	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
	ジスキネジア	1 (3.1)	1 (1.3)	0 (0.0)
	仮面状顔貌	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	パーキンソン病 安静時振戦	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	運動低下	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
	鎮静	3 (9.4)	13 (16.5)	17 (15.9)
	傾眠	5 (15.6)	11 (13.9)	17 (15.9)
	浮動性めまい	3 (9.4)	10 (12.7)	6 (5.6)
	味覚異常	2 (6.3)	2 (2.5)	0 (0.0)
	よだれ	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (1.9)
	構語障害	1 (3.1)	1 (1.3)	1 (0.9)
	意識消失	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	頭部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	反射亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
	口の錯感覚	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下肢静止不能症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	過眠症	1 (3.1)	2 (2.5)	7 (6.5)
	睡眠の質低下	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	坐骨神経痛	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
精神障害		10 (31.3)	30 (38.0)	36 (33.6)
	激越	3 (9.4)	3 (3.8)	4 (3.7)
	不安	2 (6.3)	1 (1.3)	4 (3.7)
	神経過敏	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	パニック発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	歯ぎしり	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
	落ち着きのなさ	2 (6.3)	2 (2.5)	3 (2.8)
	カタトニー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	言葉もれ	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	失見当識	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	うつ病	3 (9.4)	12 (15.2)	8 (7.5)
	抑うつ気分	1 (3.1)	4 (5.1)	3 (2.8)
	興味の減少	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	快感消失	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	抑うつ症状	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
	大うつ病	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	誇大妄想	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	妄想	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	幻聴	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	幻視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	躁病	0 (0.0)	5 (6.3)	5 (4.7)
	双極 1 型障害	1 (3.1)	1 (1.3)	2 (1.9)
	高揚状態	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	不快気分	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	攻撃性	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	精神病性障害	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	リビドー減退	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (1.9)
	不眠症	4 (12.5)	16 (20.3)	13 (12.1)
	異常な夢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	自殺既遂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	自殺念慮	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
	自殺企図	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

表 2.7.6.82-39 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	プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID N=32	アセナピン 5-10 mg BID N=79	オランザピン 5-20 mg QD N=107
腎および尿路障害		1 (3.1)	2 (2.5)	4 (3.7)
	排尿困難	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (1.9)
	多尿	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	尿失禁	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.9)
	頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	排尿躊躇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	尿閉	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害		2 (6.3)	2 (2.5)	7 (6.5)
	子宮頚部上皮異形成	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	無月経	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.9)
	月経困難症	1 (3.1)	1 (1.3)	2 (1.9)
	機能不全性子宮出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	不規則月経	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	不正子宮出血	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	卵巣腫大	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	骨盤痛	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
	射精不能	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	勃起不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	陰部そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2 (6.3)	4 (5.1)	8 (7.5)
	喘息	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (1.9)
	咳嗽	1 (3.1)	2 (2.5)	2 (1.9)
	呼吸困難	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
	喉頭痛	1 (3.1)	1 (1.3)	2 (1.9)
	くしゃみ	1 (3.1)	1 (1.3)	0 (0.0)
	気道うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	鼻閉	1 (3.1)	0 (0.0)	3 (2.8)
	アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害		3 (9.4)	8 (10.1)	6 (5.6)
	乾皮症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	神経皮膚炎	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	脂漏	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	光線過敏性反応	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.9)
	発疹	1 (3.1)	1 (1.3)	2 (1.9)
	全身性皮疹	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	接触性皮膚炎	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	そう痒症	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	そう痒性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	うっ滞性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	顔面腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	冷汗	1 (3.1)	1 (1.3)	0 (0.0)
社会環境		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	適度な運動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
外科および内科処置		1 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
	抜歯	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	智歯抜歯	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
血管障害		0 (0.0)	5 (6.3)	1 (0.9)
	起立性低血圧	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
	高血圧	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (0.9)
	高血圧クリーゼ	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)

Source: CSR Table11.7.1.2.1
MedDRA ver. 9.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）
該当被験者数、（ ）内は割合（%）
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
二重盲検投与期以降治験薬投与終了 7 日（重篤な有害事象は 30 日）以内に発現した有害事象を含む

表 2.7.6.82-40 程度別有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID N=32	アセナピン 5-10 mg BID N=79	オランザピン 5-20 mg QD N=107
有害事象発現被験者数（%）			23 (71.9)	68 (86.1)	85 (79.4)
血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		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)	0 (0.0)	1 (0.9)
		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	洞性徐脈	軽度	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	右脚ブロック	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上室性期外収縮	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		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	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心室性期外収縮	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		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	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心不全	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	耳痛	軽度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	難聴	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感音性難聴	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	両耳難聴	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		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	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	回転性めまい	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	眼乾燥	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	結膜炎	軽度	1 (3.1)	1 (1.3)	0 (0.0)
		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)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	黄斑変性	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	調節障害	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		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	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (2.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.82-40 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	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID N=32	アセナピン 5-10 mg BID N=79	オランザピン 5-20 mg QD N=107
胃腸障害	歯痛	軽度	2 (6.3)	1 (1.3)	1 (0.9)
		中等度	1 (3.1)	2 (2.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	齲歯	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		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)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	直腸出血	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		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	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	便秘	軽度	3 (9.4)	4 (5.1)	3 (2.8)
		中等度	1 (3.1)	1 (1.3)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下痢	軽度	0 (0.0)	5 (6.3)	0 (0.0)
		中等度	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪心	軽度	3 (9.4)	5 (6.3)	3 (2.8)
		中等度	1 (3.1)	5 (6.3)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嘔吐	軽度	2 (6.3)	3 (3.8)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	消化不良	軽度	2 (6.3)	2 (2.5)	2 (1.9)
		中等度	1 (3.1)	1 (1.3)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	おくび	軽度	1 (3.1)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹部不快感	軽度	1 (3.1)	1 (1.3)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹痛	軽度	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (1.9)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上腹部痛	軽度	1 (3.1)	1 (1.3)	1 (0.9)
		中等度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	変色便	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	放屁	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹部不快感 （胃不快感）	軽度	2 (6.3)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下腹部痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心窩部不快感	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔内潰瘍形成	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口の錯感覚	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		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	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.82-40 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	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID N=32	アセナピン 5-10 mg BID N=79	オランザピン 5-20 mg QD N=107
胃腸障害（続き）	口内炎	軽度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	流涎過多	軽度	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口内乾燥	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	8 (7.5)
		中等度	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (1.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	舌炎	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	舌障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	軽度	1 (3.1)	3 (3.8)	3 (2.8)
		中等度	2 (6.3)	1 (1.3)	6 (5.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	新生児死亡	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 (1.3)	0 (0.0)
	疲労	軽度	2 (6.3)	2 (2.5)	9 (8.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歩行障害	軽度	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	易刺激性	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		重度	1 (3.1)	1 (1.3)	0 (0.0)
	末梢性浮腫	軽度	1 (3.1)	2 (2.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胸部不快感	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	変形	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	非心臓性胸痛	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	無力症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不快感	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全身性浮腫	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	浮腫	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
		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	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	浮腫 （圧痕浮腫）	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		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)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	季節性アレルギー	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.82-40 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	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID N=32	アセナピン 5-10 mg BID N=79	オランザピン 5-20 mg QD N=107
感染症および寄生虫症	レンサ球菌性咽頭炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		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	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	爪真菌症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	外陰部腟カンジダ症	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上気道感染	軽度	0 (0.0)	3 (3.8)	1 (0.9)
		中等度	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	消化管感染	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	軽度	3 (9.4)	1 (1.3)	7 (6.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	耳下腺炎	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯膿瘍	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹部膿瘍	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	齲歯	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	耳感染	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃腸炎	軽度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		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)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	急性中耳炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	気道感染	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		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)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯感染	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		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	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	インフルエンザ	軽度	1 (3.1)	0 (0.0)	3 (2.8)
		中等度	1 (3.1)	1 (1.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	単純ヘルペス	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.82-40 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	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID N=32	アセナピン 5-10 mg BID N=79	オランザピン 5-20 mg QD N=107
傷害、中毒および処置合併症	関節損傷	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	四肢損傷	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	妊娠時曝露	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 (1.3)	0 (0.0)
	毒性物質曝露	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	動物咬傷	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	節足動物咬傷	軽度	1 (3.1)	1 (1.3)	0 (0.0)
		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	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	1 (3.1)	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)	1 (1.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	節足動物刺傷	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脳振盪	軽度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	擦過傷	軽度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肉離れ	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	多発性外傷	軽度	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯牙破折	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	創傷	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		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)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	1 (3.1)	3 (3.8)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	収縮期血圧上昇	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心電図ＱＲＳ群延長	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心電図ＳＴ部分下降	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心電図Ｔ波逆転	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心拍数増加	軽度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	軽度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.82-40 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	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID N=32	アセナピン 5-10 mg BID N=79	オランザピン 5-20 mg QD N=107
臨床検査（続き）	血中アルカリホスファターゼ増加	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球数減少	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	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増加	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (1.9)
		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 (3.1)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	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	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝酵素上昇	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中トリグリセリド増加	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.8)
		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	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	角膜反射低下	軽度	0 (0.0)	3 (3.8)	1 (0.9)
		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	0 (0.0)	6 (7.6)	9 (8.4)
		中等度	3 (9.4)	5 (6.3)	6 (5.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.7)
	体重減少	軽度	3 (9.4)	3 (3.8)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	食欲亢進	軽度	1 (3.1)	4 (5.1)	3 (2.8)
		中等度	1 (3.1)	1 (1.3)	4 (3.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	食欲減退 （食欲不振）	軽度	1 (3.1)	4 (5.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	食欲減退	軽度	1 (3.1)	1 (1.3)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低マグネシウム血症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低カリウム血症	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体液貯留	軽度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高インスリン血症	軽度	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血糖	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	糖尿病	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	空腹時血中ブドウ糖不良	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脂質異常症	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (1.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高脂血症	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		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 (1.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.82-40 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	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID N=32	アセナピン 5-10 mg BID N=79	オランザピン 5-20 mg QD N=107
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	軽度	0 (0.0)	5 (6.3)	2 (1.9)
		中等度	1 (3.1)	1 (1.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節硬直	軽度	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	多発性関節炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋固縮	軽度	0 (0.0)	3 (3.8)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋肉痛	軽度	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (0.9)
		中等度	1 (3.1)	1 (1.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋攣縮	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋力低下	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋痙縮	軽度	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (1.9)
		中等度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	筋緊張	軽度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	背部痛	軽度	1 (3.1)	3 (3.8)	4 (3.7)
		中等度	1 (3.1)	2 (2.5)	2 (1.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	四肢痛	軽度	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)
		中等度	1 (3.1)	2 (2.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格痛 （肩痛）	軽度	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格硬直	軽度	1 (3.1)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頚部痛	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	1 (3.1)	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	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		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	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	滑液嚢腫	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	滑液包炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	甲状腺の良性新生物	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	子宮平滑筋腫	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.82-40 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	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID N=32	アセナピン 5-10 mg BID N=79	オランザピン 5-20 mg QD N=107
神経系障害	頭痛	軽度	2 (6.3)	6 (7.6)	10 (9.3)
		中等度	3 (9.4)	5 (6.3)	5 (4.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	軽度	1 (3.1)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	健忘	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	記憶障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アカシジア	軽度	1 (3.1)	2 (2.5)	8 (7.5)
		中等度	1 (3.1)	6 (7.6)	2 (1.9)
		重度	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.9)
	パーキンソニズム	軽度	3 (9.4)	1 (1.3)	2 (1.9)
		中等度	1 (3.1)	5 (6.3)	2 (1.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	振戦	軽度	3 (9.4)	4 (5.1)	4 (3.7)
		中等度	1 (3.1)	2 (2.5)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	運動緩慢	軽度	0 (0.0)	3 (3.8)	2 (1.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ジストニア	軽度	1 (3.1)	2 (2.5)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.3)	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)	2 (2.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ジスキネジア	軽度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	仮面状顔貌	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	パーキンソン病安静時振戦	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		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	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鎮静	軽度	1 (3.1)	9 (11.4)	8 (7.5)
		中等度	2 (6.3)	4 (5.1)	9 (8.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	傾眠	軽度	1 (3.1)	10 (12.7)	10 (9.3)
		中等度	4 (12.5)	1 (1.3)	6 (5.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	浮動性めまい	軽度	1 (3.1)	9 (11.4)	5 (4.7)
		中等度	2 (6.3)	1 (1.3)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	味覚異常	軽度	1 (3.1)	2 (2.5)	0 (0.0)
		中等度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	よだれ	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (1.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	構語障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		重度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	意識消失	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頭部不快感	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.82-40 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	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID N=32	アセナピン 5-10 mg BID N=79	オランザピン 5-20 mg QD N=107
神経系障害（続き）	反射亢進	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	錯感覚	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口の錯感覚	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下肢静止不能症候群	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	過眠症	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	5 (4.7)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (1.9)
		重度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	睡眠の質低下	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	坐骨神経痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	激越	軽度	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	2 (6.3)	3 (3.8)	3 (2.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不安	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (1.9)
		中等度	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (1.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	神経過敏	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	パニック発作	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯ぎしり	軽度	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
		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	1 (3.1)	2 (2.5)	0 (0.0)
		中等度	1 (3.1)	0 (0.0)	3 (2.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	カタトニー	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	言葉もれ	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	失見当識	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	うつ病	軽度	0 (0.0)	4 (5.1)	2 (1.9)
		中等度	2 (6.3)	6 (7.6)	3 (2.8)
		重度	1 (3.1)	2 (2.5)	3 (2.8)
	抑うつ気分	軽度	1 (3.1)	2 (2.5)	3 (2.8)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	興味の減少	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	快感消失	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	抑うつ症状	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	大うつ病	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.82-40 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	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID N=32	アセナピン 5-10 mg BID N=79	オランザピン 5-20 mg QD N=107
精神障害（続き）	誇大妄想	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	妄想	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	幻聴	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 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	幻視	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	躁病	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	4 (5.1)	4 (3.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	双極 1 型障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
		重度	1 (3.1)	1 (1.3)	0 (0.0)
	高揚状態	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不快気分	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	攻撃性	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 (1.3)	0 (0.0)
	精神病性障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	リビドー減退	軽度	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (1.9)
		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	1 (3.1)	11 (13.9)	5 (4.7)
		中等度	2 (6.3)	5 (6.3)	7 (6.5)
		重度	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
	異常な夢	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	自殺既遂	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)	0 (0.0)	1 (0.9)
	自殺念慮	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	自殺企図	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	排尿困難	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	多尿	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿失禁	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頻尿	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		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)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿閉	軽度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.82-40 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	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID N=32	アセナピン 5-10 mg BID N=79	オランザピン 5-20 mg QD N=107
生殖系および乳房障害	子宮頚部上皮異形成	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	無月経	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	月経困難症	軽度	1 (3.1)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	機能不全性子宮出血	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不規則月経	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不正子宮出血	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	卵巣腫大	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	骨盤痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	射精不能	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	勃起不全	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	陰部そう痒症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	咳嗽	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
		中等度	1 (3.1)	2 (2.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	呼吸困難	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	喉頭痛	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (1.9)
		中等度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	くしゃみ	軽度	1 (3.1)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	気道うっ血	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		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)	0 (0.0)	3 (2.8)
		中等度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アレルギー性鼻炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.82-40 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	プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID N=32	アセナピン 5-10 mg BID N=79	オランザピン 5-20 mg QD N=107
皮膚および皮下組織障害	乾皮症	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アレルギー性皮膚炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	神経皮膚炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脂漏	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	光線過敏性反応	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.9)
		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 (1.3)	2 (1.9)
		中等度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全身性皮疹	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	接触性皮膚炎	軽度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		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	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	そう痒性皮疹	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	うっ滞性皮膚炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	顔面腫脹	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	冷汗	軽度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
社会環境	適度な運動	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	抜歯	軽度	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	智歯抜歯	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	起立性低血圧	軽度	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血圧	軽度	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血圧クリーゼ	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table11.7.1.2.1
MedDRA ver. 9.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）
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
二重盲検投与期以降治験薬投与終了 7 日（重篤な有害事象は 30 日）以内に発現した有害事象を含む

表 2.7.6.82-41 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID N=32	アセナピン 5-10 mg BID N=79	オランザピン 5-20 mg QD N=107
有害事象発現被験者数（%）、n			23 (71.9)	68 (86.1)	85 (79.4)
血液およびリンパ系障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	貧血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	白血球減少症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害		Related	0 (0.0)	4 (5.1)	2 (1.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	洞性徐脈	Related	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	右脚ブロック	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上室性期外収縮	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	頻脈	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心室性期外収縮	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	動悸	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心不全	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	1 (3.1)	1 (1.3)	2 (1.9)
	耳痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	難聴	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	感音性難聴	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	両耳難聴	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	耳鳴	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.9)
	回転性めまい	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害		Related	0 (0.0)	1 (1.3)	4 (3.7)
		Not Related	1 (3.1)	4 (5.1)	1 (0.9)
	眼乾燥	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	結膜炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	1 (1.3)	0 (0.0)
	眼運動障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	黄斑変性	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	調節障害	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	霧視	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.8)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.9)
胃腸障害		Related	8 (25.0)	16 (20.3)	16 (15.0)
		Not Related	5 (15.6)	13 (16.5)	9 (8.4)
	歯痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	3 (9.4)	4 (5.1)	1 (0.9)
	齲歯	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	歯肉痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	直腸出血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	胃炎	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	便秘	Related	2 (6.3)	2 (2.5)	3 (2.8)
		Not Related	2 (6.3)	3 (3.8)	1 (0.9)
	下痢	Related	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	3 (3.8)	1 (0.9)
	悪心	Related	0 (0.0)	5 (6.3)	3 (2.8)
		Not Related	4 (12.5)	5 (6.3)	1 (0.9)
	嘔吐	Related	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
		Not Related	2 (6.3)	4 (5.1)	1 (0.9)
	消化不良	Related	3 (9.4)	2 (2.5)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (1.9)
	おくび	Related	1 (3.1)	2 (2.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.82-41 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID N=32	アセナピン 5-10 mg BID N=79	オランザピン 5-20 mg QD N=107
胃腸障害（続き）	腹部不快感	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	1 (3.1)	1 (1.3)	0 (0.0)
	腹痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	1 (3.1)	1 (1.3)	1 (0.9)
	上腹部痛	Related	1 (3.1)	1 (1.3)	1 (0.9)
		Not Related	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	変色便	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	放屁	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	腹部不快感 （胃不快感）	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.9)
		Not Related	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下腹部痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心窩部不快感	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔内潰瘍形成	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	口の錯感覚	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口の感覚鈍麻	Related	3 (9.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口内炎	Related	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	流涎過多	Related	0 (0.0)	4 (5.1)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口内乾燥	Related	1 (3.1)	1 (1.3)	8 (7.5)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
	舌炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.9)
	舌障害	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		Related	1 (3.1)	7 (8.9)	12 (11.2)
		Not Related	4 (12.5)	7 (8.9)	12 (11.2)
	発熱	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	3 (9.4)	4 (5.1)	9 (8.4)
	新生児死亡	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	疲労	Related	1 (3.1)	1 (1.3)	9 (8.4)
		Not Related	1 (3.1)	1 (1.3)	1 (0.9)
	歩行障害	Related	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	易刺激性	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	1 (1.3)	1 (0.9)
	末梢性浮腫	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.9)
		Not Related	1 (3.1)	1 (1.3)	0 (0.0)
	胸部不快感	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	変形	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	非心臓性胸痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.9)
	無力症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	不快感	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全身性浮腫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	浮腫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	疼痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
	浮腫 （圧痕浮腫）	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	口渇	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	季節性アレルギー	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

表 2.7.6.82-41 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID N=32	アセナピン 5-10 mg BID N=79	オランザピン 5-20 mg QD N=107
感染症および寄生虫症		Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	8 (25.0)	10 (12.7)	17 (15.9)
	レンサ球菌性咽頭炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	真菌感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	爪真菌症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	外陰部腟カンジダ症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	上気道感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (6.3)	3 (3.8)	1 (0.9)
	消化管感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	3 (9.4)	1 (1.3)	9 (8.4)
	耳下腺炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	歯膿瘍	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.9)
	腹部膿瘍	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	齲歯	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	耳感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	胃腸炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	麦粒腫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	急性中耳炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	気道感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	副鼻腔炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	尿路感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
	インフルエンザ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (6.3)	1 (1.3)	3 (2.8)
	単純ヘルペス	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症		Related	1 (3.1)	2 (2.5)	0 (0.0)
		Not Related	5 (15.6)	3 (3.8)	3 (2.8)
	関節損傷	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	四肢損傷	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
	妊娠時曝露	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	毒性物質曝露	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	動物咬傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	節足動物咬傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	1 (1.3)	0 (0.0)
	転倒	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	交通事故	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	節足動物刺傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脳振盪	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	擦過傷	Related	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肉離れ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	多発性外傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯牙破折	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	創傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

表 2.7.6.82-41 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID N=32	アセナピン 5-10 mg BID N=79	オランザピン 5-20 mg QD N=107
臨床検査		Related	6 (18.8)	20 (25.3)	26 (24.3)
		Not Related	2 (6.3)	0 (0.0)	5 (4.7)
	血圧上昇	Related	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	1 (1.3)	1 (0.9)
	収縮期血圧上昇	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心電図ＱＲＳ群延長	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	心電図ＳＴ部分下降	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	心電図Ｔ波逆転	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心拍数増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	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)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
	血中アルカリ ホスファターゼ増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	白血球数減少	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	1 (3.1)	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	0 (0.0)	3 (3.8)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
	アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
	γーグルタミル トランスフェラーゼ増加	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
	肝酵素上昇	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中トリグリセリド増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	血中ブドウ糖増加	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (2.8)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	角膜反射低下	Related	0 (0.0)	3 (3.8)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体重増加	Related	3 (9.4)	11 (13.9)	19 (17.8)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体重減少	Related	3 (9.4)	3 (3.8)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
代謝および栄養障害		Related	2 (6.3)	10 (12.7)	12 (11.2)
		Not Related	3 (9.4)	5 (6.3)	0 (0.0)
	食欲亢進	Related	1 (3.1)	4 (5.1)	7 (6.5)
		Not Related	1 (3.1)	1 (1.3)	0 (0.0)
	食欲減退（食欲不振）	Related	1 (3.1)	3 (3.8)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	食欲減退	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	1 (3.1)	1 (1.3)	0 (0.0)
	低マグネシウム血症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	低カリウム血症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	体液貯留	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高インスリン血症	Related	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血糖	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	糖尿病	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	空腹時血中ブドウ糖不良	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脂質異常症	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (1.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高脂血症	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高トリグリセリド血症	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.82-41 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID N=32	アセナピン 5-10 mg BID N=79	オランザピン 5-20 mg QD N=107
筋骨格系および結合組織障害		Related	4 (12.5)	8 (10.1)	3 (2.8)
		Not Related	4 (12.5)	7 (8.9)	13 (12.1)
	関節痛	Related	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	4 (5.1)	2 (1.9)
	関節炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	関節硬直	Related	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	多発性関節炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	筋固縮	Related	0 (0.0)	4 (5.1)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋肉痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	1 (3.1)	3 (3.8)	0 (0.0)
	筋攣縮	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	筋力低下	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋痙縮	Related	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (1.9)
	筋緊張	Related	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	背部痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (6.3)	5 (6.3)	6 (5.6)
	四肢痛	Related	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	3 (3.8)	0 (0.0)
	筋骨格痛 （肩痛）	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
	筋骨格硬直	Related	2 (6.3)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	頚部痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	1 (1.3)	0 (0.0)
	筋骨格系胸痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格痛	Related	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	滑液嚢腫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	滑液包炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	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）		Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
	甲状腺の良性新生物	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	子宮平滑筋腫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
神経系障害		Related	13 (40.6)	41 (51.9)	46 (43.0)
		Not Related	1 (3.1)	3 (3.8)	8 (7.5)
	頭痛	Related	2 (6.3)	4 (5.1)	8 (7.5)
		Not Related	3 (9.4)	7 (8.9)	7 (6.5)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	1 (1.3)	0 (0.0)
	健忘	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	記憶障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アカシジア	Related	2 (6.3)	8 (10.1)	10 (9.3)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.9)
	パーキンソニズム	Related	4 (12.5)	6 (7.6)	4 (3.7)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	振戦	Related	2 (6.3)	5 (6.3)	2 (1.9)
		Not Related	2 (6.3)	1 (1.3)	3 (2.8)
	運動緩慢	Related	0 (0.0)	3 (3.8)	2 (1.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ジストニア	Related	1 (3.1)	3 (3.8)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	遅発性ジスキネジア	Related	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ジスキネジア	Related	1 (3.1)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	仮面状顔貌	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	パーキンソン病安静時振戦	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	運動低下	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.82-41 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID N=32	アセナピン 5-10 mg BID N=79	オランザピン 5-20 mg QD N=107
神経系障害（続き）	鎮静	Related	3 (9.4)	13 (16.5)	17 (15.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	傾眠	Related	5 (15.6)	11 (13.9)	16 (15.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	浮動性めまい	Related	3 (9.4)	10 (12.7)	4 (3.7)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
	味覚異常	Related	2 (6.3)	2 (2.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	よだれ	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (1.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	構語障害	Related	1 (3.1)	1 (1.3)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	意識消失	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頭部不快感	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	反射亢進	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	錯感覚	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口の錯感覚	Related	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下肢静止不能症候群	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	過眠症	Related	1 (3.1)	2 (2.5)	6 (5.6)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	睡眠の質低下	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	坐骨神経痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
精神障害		Related	5 (15.6)	15 (19.0)	19 (17.8)
		Not Related	5 (15.6)	15 (19.0)	17 (15.9)
	激越	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	3 (9.4)	3 (3.8)	3 (2.8)
	不安	Related	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	1 (3.1)	1 (1.3)	3 (2.8)
	神経過敏	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	パニック発作	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	歯ぎしり	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	落ち着きのなさ	Related	1 (3.1)	1 (1.3)	3 (2.8)
		Not Related	1 (3.1)	1 (1.3)	0 (0.0)
	カタトニー	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	言葉もれ	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	失見当識	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	うつ病	Related	1 (3.1)	8 (10.1)	5 (4.7)
		Not Related	2 (6.3)	4 (5.1)	3 (2.8)
	抑うつ気分	Related	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (0.9)
		Not Related	1 (3.1)	2 (2.5)	2 (1.9)
	興味の減少	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	快感消失	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	抑うつ症状	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	大うつ病	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	誇大妄想	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	妄想	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	幻聴	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	幻視	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	躁病	Related	0 (0.0)	4 (5.1)	2 (1.9)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (2.8)
	双極 1 型障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	1 (3.1)	1 (1.3)	1 (0.9)

表 2.7.6.82-41 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID N=32	アセナピン 5-10 mg BID N=79	オランザピン 5-20 mg QD N=107
精神障害（続き）	高揚状態	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	不快気分	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	攻撃性	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	精神病性障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	リビドー減退	Related	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (1.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不眠症	Related	2 (6.3)	2 (2.5)	4 (3.7)
		Not Related	2 (6.3)	14 (17.7)	9 (8.4)
	異常な夢	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	自殺既遂	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	自殺念慮	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	自殺企図	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
腎および尿路障害		Related	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (1.9)
		Not Related	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (1.9)
	排尿困難	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
	多尿	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿失禁	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頻尿	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	排尿躊躇	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	尿閉	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害		Related	0 (0.0)	1 (1.3)	4 (3.7)
		Not Related	2 (6.3)	1 (1.3)	3 (2.8)
	子宮頚部上皮異形成	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	無月経	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	月経困難症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	1 (1.3)	2 (1.9)
	機能不全性子宮出血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不規則月経	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不正子宮出血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	卵巣腫大	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	骨盤痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
	射精不能	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	勃起不全	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	陰部そう痒症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		Related	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
		Not Related	2 (6.3)	2 (2.5)	8 (7.5)
	喘息	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (1.9)
	咳嗽	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	1 (1.3)	2 (1.9)
	呼吸困難	Related	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	喉頭痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	1 (1.3)	2 (1.9)
	くしゃみ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	1 (1.3)	0 (0.0)
	気道うっ血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	鼻閉	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	0 (0.0)	3 (2.8)
	アレルギー性鼻炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

表 2.7.6.82-41 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ/アセナピン 5-10 mg BID N=32	アセナピン 5-10 mg BID N=79	オランザピン 5-20 mg QD N=107
皮膚および皮下組織障害		Related	1 (3.1)	4 (5.1)	3 (2.8)
		Not Related	2 (6.3)	4 (5.1)	3 (2.8)
	乾皮症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	アレルギー性皮膚炎	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	神経皮膚炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	脂漏	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	光線過敏性反応	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.9)
	発疹	Related	1 (3.1)	1 (1.3)	2 (1.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全身性皮疹	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	接触性皮膚炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	そう痒症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	そう痒性皮疹	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	うっ滞性皮膚炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	顔面腫脹	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	冷汗	Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
社会環境		Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	適度な運動	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
外科および内科処置		Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
	抜歯	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	智歯抜歯	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
血管障害		Related	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	3 (3.8)	1 (0.9)
	起立性低血圧	Related	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血圧	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (0.9)
	高血圧クリーゼ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)

Source: CSR Table 11.7.1.4

MedDRA ver. 9.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）

該当被験者数、（ ）内は割合（%）

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

二重盲検投与期以降治験薬投与終了 7 日（重篤な有害事象は 30 日）以内に発現した有害事象を含む

2.7.6.82.6.1 重篤な有害事象の叙述

プラセボ／アセナピン 5-10 mg BID 群及びアセナピン 5-10 mg BID 群で発現した重篤な有害事象（「双極性障害の悪化」を除く）の叙述を以下に示した。

うつ病、自殺念慮（被験者識別番号 40051011）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日：	19[redacted]（年齢：39 歳）
性別：	女性
体重：	78.5 kg
身長：	162.6 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
プラセボ		—	—	投与20日前*	同日*	21
アセナピン 5-10 mg BID		mg	舌下	20[redacted]	投与76日後*	
アセナピン 5-10 mg BID		mg	舌下	投与77日後*	投与113日後*	
アセナピン 5-10 mg BID	10	mg	舌下	同日*	投与113日後*	114

事象の詳細

被験者は　投与20日前*　から治験薬を服用した。短期投与試験で激越及び易刺激性を発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]に入院し、双極 I 型障害、混合性エピソードと診断された。

投与82日後*　、重度のうつ病の増悪（**うつ病**）を発現した。 投与113日後*　の来院で、自殺念慮及び精神病性障害が観察された。入院し、双極 I 型障害（**うつ病**）及び具体的自殺念慮（**自殺念慮**）と診断された。過去に双極性障害のため 3 回入院していた。治験薬の投与は中止され、被験者は治験から脱落した。ラモトリギン、ゾルピデム、ロラゼパム、オランザピン、エスシタロプラム、デュロキセチンによる治療を受けた。被験者は回復し、投与129日後*　に退院した。本有害事象である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
不安	投与21日前*	投与5日後*	中等度	なし	回復	なし
易刺激性の増悪	投与2日前*	投与5日後*	重度	なし	回復	なし
悪心	投与18日前*	投与18日前*	中等度	なし	回復	なし
右卵巣腫大	投与18日前*	投与17日前*	中等度	なし	回復	なし
骨盤痛	投与18日前*	投与17日前*	中等度	なし	回復	なし
腟出血	投与18日前*	投与17日前*	中等度	なし	回復	なし
間欠的な頭痛	投与14日前*	投与16日後*	中等度	なし	回復	なし
筋肉痛	投与4日前*	投与12日後*	中等度	なし	回復	なし
激越	投与2日前*	投与17日後*	中等度	なし	回復	なし
下腹部痛	同日*	投与6日後*	中等度	なし	回復	なし
尿路感染	同日*	投与6日後*	中等度	なし	回復	なし
内的不穏（アカシジア）	投与1日後*	投与3日後*	中等度	減量	回復	おそらくあり
インフルエンザ	投与4日後*	投与17日後*	中等度	なし	回復	なし
体重増加	投与10日後*		中等度	なし	未回復	可能性あり
滑液包炎	投与30日後*		中等度	なし	未回復	なし
坐骨神経痛	投与30日後*		中等度	なし	未回復	なし
インフルエンザ	投与58日後*	投与66日後*	中等度	なし	回復	なし
上気道感染	投与58日後*	投与69日後*	中等度	なし	回復	なし
上気道感染	投与77日後*	投与82日後*	中等度	なし	回復	なし
不安	投与87日後*		中等度	なし	未回復	なし
歯痛	投与108日後*		中等度	なし	未回復	なし
左足首の疼痛	投与108日後*		中等度	なし	未回復	なし
左足の疼痛	投与108日後*		中等度	なし	未回復	なし
左膝の疼痛	投与108日後*		中等度	なし	未回復	なし
左下肢の疼痛	投与108日後*		中等度	なし	未回復	なし
左手首の疼痛	投与108日後*		中等度	なし	未回復	なし

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
大うつ病	投与108日後*		中等度	なし	未回復	なし
転倒	投与108日後*	投与108日後*	中等度	なし	後遺症あり	なし
頚部痛	投与108日後*	投与156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、うつ病及び自殺念慮を治験薬と**関連なし**と判断した。社内評価では、うつ病と自殺念慮は治験薬と**おそらく関連なし**と判断された。

精神病性障害（被験者識別番号 40231017）

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：	74.8 kg
身長：	180.3 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		mg	舌下	20[redacted]	投与23日後*	
アセナピン 5-10 mg BID		mg	舌下	投与23日後*	投与86日後*	
アセナピン 5-10 mg BID		mg	舌下	投与86日後*	投与311日後*	
アセナピン 5-10 mg BID	19.9	mg	舌下	同日*	投与311日後*	312

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114日後* 、精神病の悪化（混合性エピソード）**（精神病性障害）**のため入院した。治験薬の用量が増量され、ロラゼパム及びゾルピデム酒石酸塩による治療を受けた。被験者は回復し、 投与120日後* に退院した。治験薬の服用は継続した。

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114日後*	投与114日後*	中等度	増量	回復	なし
不眠症	投与114日後*	投与114日後*	中等度	増量	回復	なし
うつ病	投与156日後*	投与227日後*	中等度	増量	回復	可能性あり
傾眠	投与156日後*	投与227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。

妊娠時曝露、新生児死亡（被験者識別番号 51241008）

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：	76.0 kg	
身長：	160.0 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		mg	舌下	20[redacted]	投与20日後 *	
アセナピン 5-10 mg BID		mg	舌下	投与20日後 *	投与82日後 *	
アセナピン 5-10 mg BID		mg	舌下	投与82日後 *	投与362日後 *	
アセナピン 5-10 mg BID	15.3	mg	舌下	同日 *	投与362日後 *	363

事象の詳細

被験者は短期投与試験（A7501005 試験）に登録され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬の服用を開始した。投与362日後 * 、延長投与試験（A7501007 試験）を完了したため、治験薬の投与は中止され、血清妊娠反応用の検体が採取された。 投与363日後 * 、陽性の結果を示す妊娠報告書が受領された**（妊娠時曝露）**。子宮内避妊具及びバリア法による避妊を行っていたが、子宮内避妊具は 投与約1ヶ月後 * に抜去されていた。婦人科医の診察を受け、妊娠 26 週であることが確認された（推定受胎時期 投与約6ヶ月後 *）。 投与367日後 * 、超音波検査により妊娠 29 週 2 日であることが確認された。分娩予定日は 投与429日後 * であった。 投与384日後 * 、妊娠期間 31 週 5 日で女児を自宅分娩した。女児は分娩の 5 分後に死亡し、早産児死亡**（新生児死亡）**が診断された。先天異常に関する情報は報告されなかった。被験者は 投与398日後 * に分娩から回復した。妊娠歴が 4 回あり、胎児ジストレス症候群のため妊娠 34 週での帝王切開による出産が 1 回、自然流産 3 回（順に妊娠 14 週、妊娠 12 週、妊娠 20 週）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、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。

2.7.6.83 A7501008 試験【5.3.5.4-20】

治験の表題	A Phase III, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Asenapine in Subjects Continuing Lithium or Valproic Acid/Divalproex Sodium for the Treatment of an Acute Manic or Mixed Episode
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 74 名
実施医療機関	[redacted] を含む全 74 施設（割付被験者の登録は 54 施設） 実施国：オーストラリア、チェコ、インド、韓国、ロシア、台湾、タイ、アメリカ
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：

双極 1 型障害に伴う急性躁病又は混合性エピソードに、リチウム製剤又はバルプロ酸（Valproic Acid; VPA）による継続治療が完全奏効しなかった患者を対象に、リチウム製剤又は VPA 併用下で、プラセボと比べアセナピンの臨床的及び統計学的優越性を実証する。

副次目的：

アセナピンの治療効果を以下の項目を用いて、プラセボと比較する。

- 双極性障害に関する臨床全般印象度（Clinical Global Impressions Scale for use in Bipolar Disorder; CGI-BP）
- Montgomery Asberg うつ病評価尺度（Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MADRS）
- 陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS）
- ハミルトン不安尺度（Hamilton Anxiety Scale; HAM-A）
- CNS バイタルサイン認知機能評価バッテリー
- 退院準備質問票（Readiness to Discharge Questionnaire; RDQ）
- 生活の質に関する楽しみ及び満足度についての質問票（Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire; Q-LES-Q）の一般的活動に関するサブスケール
- Short Form-36 Verison 2.0（SF-36v2、acute 版）
- 自殺念慮に関する評価尺度（Modified InterSePT Scale for Suicidal Thinking; ISST-Modified）
- 安全性及び忍容性

治験方法

本治験はランダム化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同試験であった。双極 I 型障害に伴う急性躁病又は混合性エピソードに、リチウム製剤又は VPA による継続治療が完全奏効しなかった患者を対象とし、7 日以内のスクリーニング期及び 12 週間の二重盲検投与期で構成した。

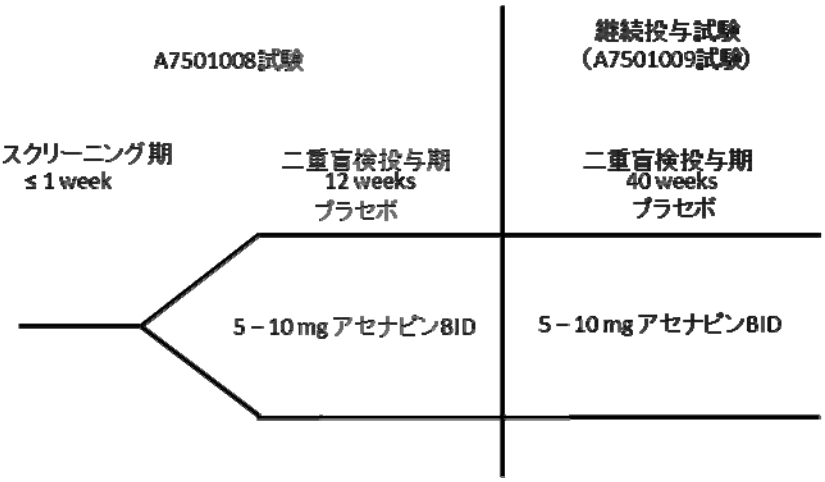
Day 1 では被験者を無作為に各投与群に割り付け、プラセボ、アセナピン 5 mg を投与した。その後、プラセボを投与した被験者は継続して投与し、アセナピン 5 mg を投与した被験者は 5 mg 又は 10 mg の可変容量を投与した。治験期間を通して、すべての被験者はリチウム製剤又は VPA の投与を継続した。

被験者は 1:1 の割合で以下の治療に割り付けた。

・アセナピン 5-10 mg 1 日 2 回投与（アセナピン 5-10 mg BID 群）

・プラセボ投与（プラセボ群）

治験を完了した被験者には、継続投与試験（A7501009 試験）に参加する選択肢を提示した。A7501009 試験では、更に 40 週間、治験薬の投与を継続した。



被験者数（計画時及び解析時）

計画時

・320 名（プラセボ群 160 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 160 名）

解析時

・同意取得：438 名

・二重盲検投与期割付：326 名

・All-subjects-treated group（AST 集団）：324 名（プラセボ群 166 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 158 名）

・Intent-to-treat group（ITT 集団）：318 名（プラセボ群 163 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 155 名）

被験者数の設定根拠

最終評価時点のヤング躁病評価尺度（Young-Mania Rating Scale;Y-MRS）合計スコアのスクリーニング時からの変化量について、アセナピン 5-10 mg BID 群とプラセボ群の差を 4 点と仮定した。その際、有意水準 5%（両側検定）、検出力 90%、標準偏差 11 点でプラセボ群に対して、アセナピン 5-10 mg BID 群での優越性を考慮した上で検証するため、ITT 集団として 320 名、1:1（プラセボ群 160 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 160 名）の割付を設定した。

診断及び主要な選択・除外基準

選択基準

・主病名が双極 I 型障害

・最も新しいエピソードが躁病（DSM-IV 296.4x）又は混合性（DSM-IV 296.6x）である

・過去に中等度から重度の気分エピソード（躁病又は混合性、精神病性の特徴を問わない）が 1 回以上記録されている

・18 歳以上の男女

・Y-MRS がスクリーニング時及びベースライン時に 20 以上

・スクリーニング来院前 3 ヶ月以内に双極 I 型の躁病又は混合性エピソードが発現した
・スクリーニング直前 2 週間以上、リチウム製剤又は VPA が継続的に投与された

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

Generic name	Org code/ Trade name	Supplier	Dosage form	Strength	Batch number	Modification
アセナピンプラセボ		Organon USA Inc.	fast-dissolving tablets		[redacted]	
アセナピン	Org 5222	Organon USA Inc.	fast-dissolving tablets	5 mg	[redacted]	
				10 mg	[redacted]	

Source: CSR Table 2

剤型
・アセナピン 5 mg、10 mg 及びプラセボ：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

Treatment	Dosage form	Dose	Duration
アセナピン 5-10 mg BID	Fast-dissolving tablets	5 mg SL BID ×1 day, then 5 or 10 mg SL BID	12 weeks (84 days)
プラセボ	Fast-dissolving tablets	SL BID	12 weeks (84 days)

Source: CSR Table 3
BID; twice per day、SL; sublingual

治療期間

二重盲検投与期：84 日間（12 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：Day 21 時点の Y-MRS 合計スコアのベースライン時からの変化量

副次評価項目：

- Y-MRS による躁症状の評価（スクリーニング時及び Day 1、3、7、14、21、42、63 及び 84／最終評価時点）
- Day 21 を除く各評価時点の Y-MRS 合計スコアのベースライン時からの変化量
- Y-MRS responder（最終評価時の Y-MRS スコアがベースライン時から 50%以上低下）及び Y-MRS remitter（最終評価時の Y-MRS スコアが 12 低下）の割合
- CGI-BP による躁病、抑うつ及び全般的症状の重症度並びに試験前からの変化
- 急性期エピソードの治療又は長期疾患予防における双極性障害の評価（Day 1、3、7、14、21、42、63 及び 84／最終評価時）
- PANSS による精神病又は統合失調症の症状の評価（Day 1、7、21、42、63 及び 84／最終評価時）

- MADRS による抑うつ症状の重症度評価（Day 1、7、14、21、42、63 及び 84／最終評価時）
- HAM-A による不安症状の評価（Day 1、7、14、21、42、63 及び 84／最終評価時）
- RDQ による退院準備の評価（Day 1、3、7、入院患者のみで Day 14、21、42、63 及び 84／最終評価時）
- ISST による自殺傾向の評価（Day 1、7、14、21、42、63 及び 84／最終評価時）
- CNS バイタルサイン認知機能評価バッテリーによる認知症状の評価（スクリーニング時、Day 1、21 及び 84／最終評価時で評価）

ヘルスアウトカム

- SF-36v2 による 8 つの健康概念の評価（質問票：Day 1、21、42 及び 84／最終評価時）
- Q-LES-Q による被験者の生活の質の評価（Day 1、21、42、84／最終評価時）

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（治験期間を通して評価）
- 臨床検査解析（スクリーニング時及び Day 1、21、42、84）
- 身体学的検査（スクリーニング時及び最終評価時）
- バイタルサイン（座位血圧、心拍数、呼吸数を含む。スクリーニング時と Day 1、3、7、14、21、42、63、84／最終評価時）
- 身体測定（腹囲、体重、Body Mass Index（BMI）；スクリーニング時、Day 21、42、84／最終評価時）
- 錐体外路症状を Simpson-Angus 錐体外路系副作用評価尺度（Simpson-Angus Rating Scale; SARS）、Barnes アカシジア評価尺度（Barnes-Akathisia Rating Scale; BARS）、異常不随意運動評価尺度（Abnormal Involuntary Movement Scale; AIMS）を用いて評価（スクリーニング時、Day 1、7、21、42、84／最終評価時）

統計手法

有効性

有効性の主要評価項目は Y-MRS であった。有効性の主要評価項目は、Day 21 時点の Y-MRS 合計スコアのベースライン時からの変化量であり、ベースラインのスコアを共変量とした共分散分析（analysis of covariance; ANCOVA）で解析した。投与群間の比較は、モデルベースの最小二乗平均の差を用いて行った。躁病での有効性を支持する副次解析には以下を用いた。

Y-MRS 合計スコアのベースライン時からの変化量（全測定時点）、Y-MRS レスポンダー数（定義：Y-MRS スコアがベースライン時からいずれかの来院までに 50%低下すること）、Y-MRS 寛解者数（定義：規定の来院時に Y-MRS 合計スコアが 12 以下であること）、CGI-BP による躁病の重症度のベースライン時からの変化量、CGI-BP による躁病状態のベースライン時からの変化量、加えて、うつ症状評価項目、全体的双極状態の評価項目、精神症状の評価項目、認知症状の評価項目に関する副次解析を実施した。

ヘルスアウトカム

ヘルスアウトカムに関する副次解析を以下の評価項目について実施した。SF-36v2 の各ドメイン及びサブスケールスコア（acute 版）のベースライン時からの変化量並びに Q-LES-Q の各ドメインスコア

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ついて治験責任医師の医師記載名を、Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities（MedDRA ver. 9.1/10.0）基本語に読み替えた。

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、集計表から記述的に要約し解析した。

臨床検査値の顕著な異常及び臨床的に重要な変化の定義には、あらかじめ規定した基準を用い、臨床検査室が臨床検査値評価をするための基準範囲を提供した。治験期間中に、臨床検査値の臨床的に重要な変化を認めた被験者の割合、並びに臨床検査値が基準範囲を超えた、又は下回った被験者の割合を、投与群別に要約した。臨床検査値のベースライン値、最終評価値、及びベースライン時からの変化量を投与群別に要約するために、記述統計量を用いた。身体学的検査所見の異常、及びバイタルサイン（起立性変化を含む）、体重、BMI、腹囲の臨床的に重要と思われる変化を、投与群別に要約し、記述的に解析した。米国コレステロール教育プログラムの成人治療委員会 III（National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III; NCEP ATP III）によるメタボリックシンドローム診断基準を満たした評価被験者数及びその割合を投与群別に要約した。錐体外路症状（AIMS、BARS、SARS）のデータを、投与群別に表形式で示し、記述統計量を用いて要約した。

要約-結論：

2.7.6.83.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.83-1に示した。

同意取得した 438 名をスクリーニングし、選択基準を満たした 326 名を 2 群（プラセボ群 167 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 159 名）に無作為に割り付けた。

二重盲検投与期を完了した被験者は、プラセボ群 55 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 61 名であった。最も多かった中止理由は、プラセボ群及びアセナピン 5-10 mg BID 群で「同意撤回」であり、それぞれ 36 名及び 34 名であった。

表 2.7.6.83-1 被験者の内訳

被験者の内訳	プラセボ		アセナピン 5-10 mg BID		合計	
同意取得被験者数 [a)]					438	
スクリーニング中止被験者数 [b)]					112	
適格性基準を満たさず					81	
有害事象					1	
同意撤回					29	
追跡不能					1	
その他					0	
割付被験者 [c)]	167		159		326	
AST 集団 [d)]	166		158		324	
ITT 集団 [e)]	163		155		318	
二重盲検投与期中止被験者数、n (%) [f)]	112	(67.1)	98	(61.6)	210	(64.4)
有害事象	19	(11.4)	25	(15.7)	44	(13.5)
対象疾患による有害事象	16	(9.6)	18	(11.3)	34	(10.4)
効果不十分	27	(16.2)	13	(8.2)	40	(12.3)
同意撤回	36	(21.6)	34	(21.4)	70	(21.5)
追跡不能	21	(12.6)	17	(10.7)	38	(11.7)
その他	9	(5.4)	9	(5.7)	18	(5.5)
二重盲検投与期完了被験者数、n (%)	55	(32.9)	61	(38.4)	116	(35.6)

Source: CSR Table 5
Y-MRS: Young Mania Rating Scale
n (%): 該当被験者数（割合）
a) スクリーニング実施者
b) スクリーニング時に中止し、二重盲検投与期に割り付けされなかった被験者
c) A7501008 試験の二重盲検投与期の割付被験者
d) 割付被験者のうち、A7501008 試験の二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服薬した被験者
e) 割付被験者のうち、A7501008 試験の二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服薬し、ベースライン後に Y-MRS の評価を 1 回以上実施した被験者
f) 治験責任医師が eCRF の end-of-treatment ページに記載した中止理由による

過去に他のアセナピン臨床試験（A7501004 又は A7501005）に参加した被験者は、2 名（被験者識別番号 10571018：アセナピン 5-10 mg BID 群、10671002：プラセボ群）であった。これらの被験者の安全性データは、全て安全性評価に含め、有効性解析である ITT 集団から除外した。

治験実施計画書からの逸脱には、以下のものがあった。

- 選択除外基準の抵触
- スクリーニング期の期間が 7 日間以上
- 併用禁止薬、併用禁止療法の治療
- 尿検査でコカイン又はアンフェタミン陽性
- HIV 抗体陽性
- 躁病又は混合性エピソードによる入院が 3 週間以上

2.7.6.83.1.1 治験期間中の被験者の盲検解除

二重盲検投与期に盲検解除した被験者は、アセナピン 5-10 mg BID 群 2 名（被験者識別番号 10461040 及び 11291003）及びプラセボ群 1 名（被験者識別番号 11151004）であった。いずれの被験者も、Organon 社の Drug Safety Surveillance Department（DSSD）により、盲検が解除されたが、治験担当チーム及び治験責任医師には盲検は維持された。

2.7.6.83.2 人口統計学的特性

無作為割付けされた後、二重盲検投与期に 1 回以上治験薬を投与した AST 集団 324 名の人口統計学的特性を表 2.7.6.83-2に示した。

人口統計学的特性は、投与群間に差は見られなかった。

原疾患の病態を表 2.7.6.83-3に示した。投与群間の双極性障害の病態背景に大きな差は見られなかった。

表 2.7.6.83-2 人口統計学的特性（AST 集団）

Characteristics	プラセボ (N = 166)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 158)		合計 (N = 324)	
Sex, n (%)						
Male	97	(58.4)	90	(57.0)	187	(57.7)
Female	69	(41.6)	68	(43.0)	137	(42.3)
Premenarchal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Premenopausal	52	(75.4)	51	(75.0)	103	(75.2)
Postmenopausal	17	(24.6)	17	(25.0)	34	(24.8)
Race, n (%)						
Caucasian	91	(54.8)	93	(58.9)	184	(56.8)
Black	31	(18.7)	22	(13.9)	53	(16.4)
Asian	38	(22.9)	31	(19.6)	69	(21.3)
Other	6	(3.6)	12	(7.6)	18	(5.6)
Age category, n (%)						
18-64 years	164	(98.8)	157	(99.4)	321	(99.1)
≥65 years	2	(1.2)	1	(0.6)	3	(0.9)
Age, years						
Mean (SD)	39.0 (11.97)		39.6 (11.71)		39.3 (11.83)	
Median	39		41		40	
Range	18, 69		18, 77		18, 77	
Weight, kg						
Mean (SD)	80.2 (20.72)		80.8 (19.24)		80.5 (19.98)	
Median	78.0		79.9		79.0	
Range	39, 146		43, 132		39, 146	
BMI, kg/m^2						
Mean (SD)	27.3 (5.82)		27.8 (5.45)		27.5 (5.64)	
Median	26.3		27.2		26.8	
Range	17, 46		19, 44		17, 46	
Handedness, n (%)						
Left	15	(9.0)	13	(8.2)	28	(8.6)
Right	151	(91.0)	145	(91.8)	296	(91.4)
Current marital status, n (%)						
Married	37	(22.3)	37	(23.4)	74	(22.8)
Widowed	5	(3.0)	7	(4.4)	12	(3.7)
Divorced	36	(21.7)	30	(19.0)	66	(20.4)
Separated	9	(5.4)	7	(4.4)	16	(4.9)
Never married	79	(47.6)	77	(48.7)	156	(48.1)
Education, n (%)						
Elementary school (up to 8 years)	18	(10.8)	18	(11.5)	36	(11.1)
High school/secondary school (up to 12 years)	99	(59.6)	80	(51.0)	179	(55.4)
University or higher (13 or higher)	49	(29.5)	59	(37.6)	108	(33.4)
Family history of coronary artery disease, n (%)						
Yes	23	(13.9)	33	(20.9)	56	(17.3)
No	122	(73.5)	114	(72.2)	236	(72.8)
Unknown	21	(12.7)	11	(7.0)	32	(9.9)
Family history of diabetes, n (%)						
Yes	37	(22.3)	34	(21.5)	71	(21.9)
No	113	(68.1)	117	(74.1)	230	(71.0)
Unknown	16	(9.6)	7	(4.4)	23	(7.1)

Source: CSR Table 7

n (%): 該当被験者数（割合）

初経前／閉経前／閉経後の被験者の割合の分母は、各投与群の女性被験者数

表 2.7.6.83-3 原疾患の病態（AST 集団）

Psychiatric diagnosis	プラセボ (N = 166)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 158)		合計 (N = 324)	
Principal diagnosis						
Bipolar diagnosis	166	(100.0)	158	(100.0)	324	(100.0)
Manic (DSM-IV 296.4x)	103	(62.0)	95	(60.1)	198	(61.1)
Mixed (DSM-IV 296.6x)	63	(38.0)	63	(39.9)	126	(38.9)
Other Axis I or Axis II						
No current disorder	156	(94.0)	153	(96.8)	309	(95.4)
Any current disorder	10	(6.0)	5	(3.2)	15	(4.6)
Agoraphobia	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Alcoholism	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Anxiety disorder	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Attention deficit/ hyperactivity disorder	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Depression	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Drug abuser	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Generalised anxiety disorder	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.6)
Learning disability	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Nicotine dependence	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.6)
Panic disorder	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Post-traumatic stress disorder	3	(1.8)	2	(1.3)	5	(1.5)
Social phobia	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Stress	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Tourette's disorder	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)

Source: CSR Table 8
n (%): 該当被験者数（割合）
DSM-IV: 精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版
精神疾患の現歴は、CRF で「continuing」にチェックされた診断より定義した

物質使用歴及び喫煙歴を表 2.7.6.83-4に示した。物質使用歴、飲酒歴及び喫煙歴は、投与群間に差は見られなかった。

生活状態／就労／逮捕歴を表 2.7.6.83-5に示した。生活状態／就労／逮捕歴は、投与群間に差は見られなかった。

二重盲検投与期の治療期間を表 2.7.6.83-6に示した。

治験薬の曝露を表 2.7.6.83-7に示した。

服薬率は全投与群のほとんどの被験者で、75 ~ 125%の範囲であった。

表 2.7.6.83-4 物質使用歴及び喫煙歴（AST 集団）

	プラセボ (N = 166)				アセナピン 5-10 mg BID (N = 158)				合計 (N = 324)			
	Past 6 Months (N = 162)		Past 1 Month (N = 162)		Past 6 Months (N = 150)		Past 1 Month (N = 150)		Past 6 Months (N = 312)		Past 1 Month (N = 312)	
Sedatives												
None	141	(87.0)	145	(89.5)	138	(92.0)	139	(92.7)	279	(89.4)	284	(91.0)
1 to 5 times	16	(9.9)	12	(7.4)	6	(4.0)	5	(3.3)	22	(7.1)	17	(5.4)
6 to 20 times	1	(0.6)	1	(0.6)	3	(2.0)	3	(2.0)	4	(1.3)	4	(1.3)
>20 times	4	(2.5)	4	(2.5)	3	(2.0)	3	(2.0)	7	(2.2)	7	(2.2)
Stimulants												
None	150	(92.6)	156	(96.3)	139	(92.7)	146	(97.3)	289	(92.6)	302	(96.8)
1 to 5 times	11	(6.8)	6	(3.7)	9	(6.0)	4	(2.7)	20	(6.4)	10	(3.2)
6 to 20 times	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)
>20 times	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Marijuana												
None	138	(85.2)	147	(90.7)	132	(88.0)	139	(92.7)	270	(86.5)	286	(91.7)
1 to 5 times	18	(11.1)	14	(8.6)	14	(9.3)	10	(6.7)	32	(10.3)	24	(7.7)
6 to 20 times	4	(2.5)	1	(0.6)	1	(0.7)	1	(0.7)	5	(1.6)	2	(0.6)
>20 times	2	(1.2)	0	(0.0)	3	(2.0)	0	(0.0)	5	(1.6)	0	(0.0)
Other												
None	162	(100.0)	162	(100.0)	148	(98.7)	149	(99.3)	310	(99.4)	311	(99.7)
1 to 5 times	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	1	(0.7)	2	(0.6)	1	(0.3)
6 to 20 times	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
>20 times	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Smoking, daily use												
None	63	(38.9)	66	(40.7)	59	(39.3)	61	(40.7)	122	(39.1)	127	(40.7)
<1 pack per day	60	(37.0)	60	(37.0)	45	(30.0)	49	(32.7)	105	(33.7)	109	(34.9)
1 to 2 packs per day	38	(23.5)	35	(21.6)	41	(27.3)	35	(23.3)	79	(25.3)	70	(22.4)
>2 packs per day	1	(0.6)	1	(0.6)	5	(3.3)	5	(3.3)	6	(1.9)	6	(1.9)
Alcohol use, drinks per week												
None	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
<1	129	(79.6)	140	(86.4)	122	(81.3)	132	(88.0)	251	(80.4)	272	(87.2)
1-6	28	(17.3)	21	(13.0)	16	(10.7)	15	(10.0)	44	(14.1)	36	(11.5)
7-12	1	(0.6)	0	(0.0)	7	(4.7)	1	(0.7)	8	(2.6)	1	(0.3)
13-24	3	(1.9)	1	(0.6)	2	(1.3)	2	(1.3)	5	(1.6)	3	(1.0)
25+	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(2.0)	0	(0.0)	4	(1.3)	0	(0.0)

Source: CSR Table 9

n (%): 該当被験者数（割合）

表 2.7.6.83-5 生活状態／就労／逮捕歴（AST 集団）

	プラセボ (N = 166)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 158)		合計 (N = 324)	
Current living situation						
Baseline, n	165		157		322	
Spouse or significant other	46	(27.9)	45	(28.7)	91	(28.3)
Other family member or roommate	64	(38.8)	55	(35.0)	119	(37.0)
Alone	26	(15.8)	23	(14.6)	49	(15.2)
Residential treatment center	21	(12.7)	21	(13.4)	42	(13.0)
Institution	4	(2.4)	2	(1.3)	6	(1.9)
Homeless	4	(2.4)	11	(7.0)	15	(4.7)
Level of independence						
Baseline, n	164		155		319	
Functions independently	121	(73.8)	129	(83.2)	250	(78.4)
Functions independently some of the time	40	(24.4)	26	(16.8)	66	(20.7)
Not able to function independently	3	(1.8)	0	(0.0)	3	(0.9)
Employment status						
Baseline (and prior 6 months), n	164		156		320	
Full-time continuous	25	(15.2)	24	(15.4)	49	(15.3)
Full-time intermittent	3	(1.8)	9	(5.8)	12	(3.8)
Part-time continuous	11	(6.7)	9	(5.8)	20	(6.3)
Part-time intermittent	8	(4.9)	15	(9.6)	23	(7.2)
Never employed	15	(9.1)	4	(2.6)	19	(5.9)
Not currently but has in past	102	(62.2)	95	(60.9)	197	(61.6)
Retired	2	(2.0)	4	(4.2)	6	(3.0)
Student	2	(2.0)	2	(2.1)	4	(2.0)
Volunteer	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Housewife/househusband	5	(4.9)	4	(4.2)	9	(4.6)
Unemployed	29	(28.4)	26	(27.4)	55	(27.9)
Disabled	60	(58.8)	56	(58.9)	116	(58.9)
Other	4	(3.9)	3	(3.2)	7	(3.6)
Arrests prior to baseline, n	165		157		322	
None	100	(60.6)	94	(59.9)	194	(60.2)
1-3	43	(26.1)	48	(30.6)	91	(28.3)
4-8	15	(9.1)	12	(7.6)	27	(8.4)
>8	7	(4.2)	3	(1.9)	10	(3.1)
Charges prior to baseline, n	65		63		128	
Major crime	9	(13.8)	12	(19.0)	21	(16.4)
Minor crime	46	(70.8)	45	(71.4)	91	(71.1)
Both	10	(15.4)	6	(9.5)	16	(12.5)

Source: CSR Table 10

n (%): 該当被験者数（割合）。ただし、「過去に雇用されていた場合の現在の状況」の理由の割合は「過去に雇用されていたが現在は雇用なし」の被験者数を分母に用いた

表 2.7.6.83-6 二重盲検投与期の治療期間（AST 集団）

Treatment duration	プラセボ (N = 166)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 158)	
≥1 day [a)]	166	(100.0)	158	(100.0)
≥3 days	162	(97.6)	154	(97.5)
≥7 days	153	(92.2)	139	(88.0)
≥14 days	120	(72.3)	125	(79.1)
≥21 days	99	(59.6)	105	(66.5)
≥42 days	69	(41.6)	81	(51.3)
≥63 days	60	(36.1)	67	(42.4)
≥84 days	34	(20.5)	38	(24.1)

Source: CSR Table 11
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
期間は（二重盲検投与期の最終投与日 – 二重盲検投与期の最初の投与日）+ 1 日として計算した
治験薬を配布し回収されなかった場合は、1 回投与したとみなした
治験期間は 84 日間と設定した
a) 二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服薬した被験者

表 2.7.6.83-7 治験薬の曝露（AST 集団）

Exposure	プラセボ (N = 166)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 158)
Number of days exposed		
Total (subjects x days)	6963	7478
Mean (SD)	41.9 (33.16)	47.3 (33.09)
Median	29.5	42.0
Range	2, 98	1, 98
Total daily dose (mg/day) [a)]		
Mean (SD)		11.8 (4.10)
Median		10.0
Modal		10.0
Range [b)]		3, 20

Source: CSR Table 12
計画時のアセナピンの 1 日の用量は 10-20 mg であった
a) 総投与量（mg）／総投与期間（日）
b) 規定用量よりも多い又は少ない量を服用した被験者もいた

併用薬

本治験期間中にリチウム製剤及び VPA を除いた併用薬を投与した被験者の割合は、プラセボ群 81.9%、アセナピン 5-10 mg BID 群 80.4%であった。

リチウム製剤及び VPA を除き、両群ともに併用率が高かった薬剤はロラゼパム（プラセボ群 50.6%、アセナピン 5-10 mg BID 群 50.0%）、zolpidem（プラセボ群 28.3%、アセナピン 5-10 mg BID 群 29.7%）、paracetamol（プラセボ群 19.9%、アセナピン 5-10 mg BID 群 20.9%）、ibuprofen（プラセボ群 10.8%、アセナピン 5-10 mg BID 群 19.0%）、temazepam（プラセボ群 10.8%、アセナピン 5-10 mg BID 群 9.5%）であった。

2.7.6.83.3 有効性の評価

有効性評価にはITT集団を用いた。ITT集団は、治験薬を1回以上服用し、投与後のY-MRSの評価を1回以上実施した被験者とした。

2.7.6.83.3.1 有効性解析対象集団

無作為に割り付けた被験者は326名（プラセボ群167名、アセナピン5-10 mg BID群159名）であった。このうち、ITT集団は318名（プラセボ群163名、アセナピン5-10 mg BID群155名）であった。

なお、全ての有効性評価項目のベースライン時のスコア（平均値）は、投与群間で類似していた。

2.7.6.83.3.2 主要評価項目

主要評価項目であるDay 21時点のY-MRS合計スコアのベースライン時からの変化量を表2.7.6.83-8に示した。

Day 21時点のY-MRS合計スコアのベースライン時からの変化量（最小二乗平均）は、アセナピン5-10 mg BID群がプラセボ群よりも統計学的に有意に大きかった（プラセボ群-7.9、アセナピン5-10 mg BID 群-10.3、p = 0.0257：ANCOVA）。

表 2.7.6.83-8 Day 21時点のY-MRS合計スコアのベースライン時からの変化量（ITT集団）

	プラセボ (N = 163)	アセナピン5-10 mg BID (N = 155)
Baseline mean (SD) [a]	28.2 (5.76)	28.0 (5.65)
Day 21 mean (SD)	20.5 (10.38)	18.2 (10.28)
Mean change from baseline (SD)	-7.7 (9.61)	-9.7 (10.06)
LS mean change from baseline [b] (SE)	-7.9 (0.76)	-10.3 (0.79)
p-value [b]		0.0257

Source: CSR Table 13
SD: standard deviation、SE:standard error
Y-MRS: Young-Mania Rating Scale
Y-MRS合計スコアの取り得る範囲は0~60点。スコアが高い程、症状が重度であることを意味する
ベースラインは二重盲検投与期の最初の投与時又は投与前の評価可能な値を用いた
a) ベースライン平均は、試験を完了した被験者の評価可能なスコアを対象とした平均値
b) 投与群と施設（併合）を固定効果とし、ベースライン値を共変量としたANCOVAモデルに基づく。p値はアセナピン5-10 mg BID群とプラセボ群の変化量（最小二乗平均）の差に基づく

2.7.6.83.3.3 副次評価項目

MADRS合計スコア、CGI-BP depression、ISST-Modified合計スコア、PANSS合計スコア及びHAM-A合計スコアでは、アセナピン5-10 mg BID群とプラセボ群の間で統計学的な差は認められなかった。

Day 84時点のY-MRS合計スコアのベースライン時からの変化量を含む、その他の副次評価項目では、アセナピン5-10 mg BID群はプラセボ群に比べて統計学的に有意な差が認められた。

2.7.6.83.4 安全性の評価

2.7.6.83.4.1 安全性解析対象集団

安全性評価には AST 集団を用いた。AST 集団は、無作為割り付けされ、二重盲検期に治験薬を 1 回以上服用した全ての被験者とした。

2.7.6.83.4.2 安全性モニタリング委員会の審議結果

安全性モニタリング委員会は、盲検及び盲検解除した全ての利用できるデータを 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日、20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日、20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日、20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日及び 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted]日に確認した。確認した全ての時点で、安全性モニタリング委員会は、本治験の継続を了承した。

2.7.6.83.4.3 有害事象の解析

A7501009 試験に移行しない被験者は、初回投与から最終投与 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。A7501009 試験に移行する被験者は、A7501009 試験の初回治験薬投与までの期間を収集期間とした。

治験責任医師によって症例報告書に記載された有害事象の医師記載名のうち、重篤な有害事象以外の有害事象は MedDRA ver.9.1 を用い、重篤な有害事象は Ver.10.0 を用いて、器官別大分類及び基本語にコーディングした。和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた。

有害事象の集計は、二重盲検投与期開始以降に発現又は悪化した有害事象を対象とした。

有害事象発現頻度の概括を表 2.7.6.83-9に示した。

有害事象は、プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群で、それぞれ 68.7%（114/166 名）、73.4%（116/158 名）の被験者に発現した。

重篤な有害事象は、プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群で、それぞれ 14.5%（24/166 名）、13.3%（21/158 名）の被験者に発現した。このうち、死亡した被験者はいなかった。

重度の有害事象は、プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群で、それぞれ 12.7%（21/166 名）、8.9%（14/158 名）であった。

表 2.7.6.83-9 有害事象発現頻度の概括（AST 集団）

Adverse event category	プラセボ (N = 166)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 158)
Subjects with AEs		
All AEs/SAEs	114 (68.7)	116 (73.4)
Related AEs/SAEs	62 (37.3)	79 (50.0)
Subjects with AEs by sex		
All AEs/SAEs		
Female	51 (73.9)	53 (77.9)
Male	63 (64.9)	63 (70.0)
Related AEs/SAEs		
Female	27 (39.1)	36 (52.9)
Male	35 (36.1)	43 (47.8)
Subjects with AEs by race		
All AEs/SAEs		
Caucasian	63 (69.2)	69 (74.2)
Black	21 (67.7)	17 (77.3)
Asian	25 (65.8)	22 (71.0)
Other	5 (83.3)	8 (66.7)
Related AEs/SAEs		
Caucasian	41 (45.1)	49 (52.7)
Black	10 (32.3)	13 (59.1)
Asian	7 (18.4)	10 (32.3)
Other	4 (66.7)	7 (58.3)
Subjects with AEs by maximum intensity		
All AEs/SAEs		
Mild	48 (28.9)	41 (25.9)
Moderate	45 (27.1)	61 (38.6)
Severe	21 (12.7)	14 (8.9)
Related AEs/SAEs		
Mild	33 (19.9)	38 (24.1)
Moderate	25 (15.1)	31 (19.6)
Severe	4 (2.4)	10 (6.3)
Subjects discontinued due to AEs		
All AEs/SAEs	18 (10.8)	25 (15.8)
Related AEs/SAEs	7 (4.2)	15 (9.5)
Subjects with SAEs		
All SAEs	24 (14.5)	21 (13.3)
Related SAEs	5 (3.0)	8 (5.1)
Deaths		
All SAEs	0 (0.0)	0 (0.0)
Related SAEs	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects discontinued due to SAEs		
All SAEs	10 (6.0)	17 (10.8)
Related SAEs	3 (1.8)	7 (4.4)

Source: CSR Table 27

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

治験の早い段階で中止した被験者又は延長投与試験（A7501009 試験）に移行しない被験者の二重盲検投与期初回投与日から最終投与 7 日後以内（重篤な有害事象は 30 日）に発現した有害事象／重篤な有害事象を含む

A7501009 試験に移行する被験者は、二重盲検投与期初回投与日から A7501009 試験の初回治験薬投与までに発現した有害事象／重篤な有害事象を含む

二重盲検投与期以降に発現又は悪化した有害事象を集計対象とした

因果関係の否定できない：治験責任医師によって「関連あり」「おそらく関連あり」「関連の可能性あり」と判断されたものとした

2.7.6.83.4.3.1 全ての有害事象

全ての有害事象の一覧を表 2.7.6.83-30に示した。

2.7.6.83.4.3.2 比較的よく見られる有害事象

プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群のいずれかの群で 2.0%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.6.83-10に示した。

最も多く発現した有害事象は、いずれの群でも頭痛であった。頭痛の発現率は、いずれの群でも13.9%（プラセボ群：23/166 名、アセナピン 5-10 mg BID 群：22/158 名）であった。

表 2.7.6.83-10 プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群のいずれかの群で 2.0%以上の被験者に発現した有害事象（AST 集団）

基本語	プラセボ (N = 166)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 158)	
Subjects with at least one AE, n (%)	114	(68.7)	116	(73.4)
頭痛	23	(13.9)	22	(13.9)
鎮静	10	(6.0)	21	(13.3)
不眠症	16	(9.6)	20	(12.7)
傾眠	7	(4.2)	18	(11.4)
躁病	16	(9.6)	12	(7.6)
激越	9	(5.4)	10	(6.3)
悪心	10	(6.0)	10	(6.3)
口の感覚鈍麻	1	(0.6)	9	(5.7)
浮動性めまい	5	(3.0)	8	(5.1)
体重増加	1	(0.6)	8	(5.1)
うつ病	5	(3.0)	7	(4.4)
振戦	9	(5.4)	7	(4.4)
疲労	5	(3.0)	6	(3.8)
自殺念慮	2	(1.2)	6	(3.8)
嘔吐	2	(1.2)	6	(3.8)
アカシジア	9	(5.4)	5	(3.2)
関節痛	0	0.0	5	(3.2)
便秘	7	(4.2)	5	(3.2)
高血圧	1	(0.6)	5	(3.2)
鼻咽頭炎	1	(0.6)	5	(3.2)
不安	8	(4.8)	4	(2.5)
口内乾燥	5	(3.0)	4	(2.5)
消化不良	4	(2.4)	4	(2.5)
易刺激性	3	(1.8)	4	(2.5)
末梢性浮腫	1	(0.6)	4	(2.5)
そう痒症	1	(0.6)	4	(2.5)
霧視	1	(0.6)	4	(2.5)

表 2.7.6.83-10 プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群のいずれかの群で 2.0%以上の被験者に発現した有害事象（AST 集団）（続き）

基本語	プラセボ (N = 166)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 158)	
咳嗽	4	(2.4)	3	(1.9)
下痢	12	(7.2)	3	(1.9)
四肢痛	4	(2.4)	2	(1.3)
背部痛	5	(3.0)	1	(0.6)

Source: CSR Table 30
重篤な有害事象は MedDRA ver.10.0、重篤な有害事象以外の有害事象は MedDRA ver.9.1 を用いた（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数/評価対象被験者数×100

2.7.6.83.4.3.3 程度別の有害事象

程度別有害事象の一覧を
表 2.7.6.83-31に示した。なお、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集計した。

2.7.6.83.4.3.4 因果関係別有害事象

因果関係別有害事象の一覧を表 2.7.6.83-32に示した。治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連あり」「おそらく関連あり」「関連の可能性あり」と判断した事象は「因果関係が否定できない」と定義し、「関連なし」「おそらく関連なし」と判断された事象は「因果関係が否定できる」として集計した。

2.7.6.83.4.4 重篤な有害事象

二重盲検投与期開始以降に発現した死亡を含む重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.83-11に示した。重篤な有害事象の叙述（双極 I 型障害の悪化を除く）を「2.7.6.83.6.1 重篤な有害事象の叙述」に示した。

2.7.6.83.4.4.1 死亡

本治験中に、死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.83.4.4.2 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象は、プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群で、それぞれ 14.5%（24/166 名）、13.3%（21/158 名）の被験者に発現した。重篤な有害事象のうちの大多数（プラセボ群 14/24 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 11/21 名）が、「双極 I 型障害（原疾患）の悪化 [1)]」であった。

1) 「双極 I 型障害（原疾患）の悪化」の定義: MedDRA 基本語「躁病」、「双極性障害」及び「双極 1 型障害」に該当する事象

「双極 I 型障害（原疾患）の悪化」以外の精神医学的な重篤な有害事象は、プラセボ群では自殺念慮（1 名）、うつ病（3 名）、アルコール症（1 名）、自殺企図（1 名）、精神病性障害（1 名）であっ

た。アセナピン 5-10 mg BID 群では抑うつ症状（2 名）、アルコール症（1 名）、大うつ病（1 名）、自殺念慮（1 名）、うつ病（3 名）あった。

表 2.7.6.83-11 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	10421023 [a)]	44	男性	白人	14	躁病	9	14	中等度	可能性あり	中止	回復
A	10461001 [a)]	55	男性	白人	21	うっ血性心不全	21	24	中等度	おそらくなし	中止	回復
						糖尿病		24	中等度	おそらくなし	中止	回復
						腎不全		24	中等度	おそらくなし	中止	回復
A	10461040 [a)]	24	女性	白人	30	企図的過量投与	29	34	重度	可能性あり	中止	回復
A	10461049 [a)]	47	男性	白人	3	ジストニア	3	7	中等度	おそらくあり	中止	回復
						抑うつ症状		7	中等度	おそらくあり	中止	回復
A	10461055 [a)]	45	女性	白人	16	腎結石症	14	17	重度	おそらくなし	中止	回復
						ウイルス性胃腸炎		17	重度	おそらくなし	中止	回復
A	10481001 [a)]	58	女性	白人	31	躁病	32	35	中等度	可能性あり	中止	回復
A	10501003 [a)]	40	男性	白人	8	アルコール症	9	14	中等度	なし	中止	回復
						大うつ病		14	中等度	なし	中止	回復
						薬物乱用者		14	中等度	なし	中止	回復
A	10541003 [a)]	32	男性	白人	19	双極 1 型障害	20	37	中等度	おそらくなし	中止	回復
A	10571003 [a)]	40	男性	その他	31	自殺念慮	31	42	重度	なし	中止	回復
						うつ病		42	重度	なし	中止	回復
A	10571008 [a)]	48	男性	黒人	59	双極 1 型障害	50	65	中等度	なし	中止	回復
A	10571020 [a)]	47	女性	黒人	14	双極 1 型障害	14	22	中等度	可能性あり	中止	回復
A	10601001	40	男性	白人	42	うつ病	38	49	重度	可能性あり	中断	回復
A	10641004 [a)]	31	女性	白人	42	躁病	43	48	中等度	なし	NA	軽快
A	10641006 [a)]	53	男性	白人	26	抑うつ症状	26	32	中等度	なし	中止	回復
A	11091001 [a)]	23	女性	アジア人	7	うつ病	7	29	中等度	可能性あり	中止	回復
A	11121002	46	女性	白人	70	躁病	94	－	中等度	おそらくなし	NA	NA
A	11131003 [a)]	35	女性	白人	14	躁病	14	－	中等度	可能性あり	中止	NA
A	11141002	45	女性	白人	83	躁病	54	197	中等度	おそらくなし	増量	回復
A	11181011 [a)]	33	女性	白人	21	躁病	20	41	重度	おそらくなし	中止	回復
A	11251005 [a)]	60	男性	アジア人	4	一過性脳虚血発作	9	9	中等度	おそらくなし	NA	回復
A	11411003	22	男性	アジア人	30	躁病	28	43	中等度	なし	なし	回復
P	10061003	30	男性	白人	83	躁病	14	27	中等度	おそらくなし	なし	回復
P	10161008	25	男性	白人	22	躁病	34	36	中等度	なし	NA	回復
P	10301010 [a)]	46	女性	黒人	8	躁病	13	22	重度	なし	中止	回復
P	10301011 [a)]	18	女性	白人	13	躁病	12	26	重度	おそらくなし	中止	回復
P	10401003	49	男性	黒人	25	躁病	35	41	重度	なし	NA	回復
P	10401015	18	男性	黒人	25	躁病	33	105	重度	なし	NA	回復
P	10401019	23	男性	白人	36	自殺念慮	52	63	重度	なし	NA	回復
P	10401020 [a)]	29	男性	白人	7	躁病	8	37	重度	なし	中止	回復
P	10501006 [a)]	47	男性	白人	11	うつ病	12	13	**軽度**	可能性あり	中止	回復
P	10501017	36	女性	その他	92	偶発的過量投与	91	92	**軽度**	なし	NA	回復
P	10571016 [a)]	25	男性	白人	24	躁病	24	37	重度	おそらくなし	中止	回復
P	10641002	44	男性	白人	37	うつ病	57	72	重度	なし	NA	回復
P	10721002 [a)]	55	女性	白人	45	アルコール症	49	55	軽度	おそらくなし	NA	回復
						精神運動亢進	49	55	軽度	おそらくなし	NA	回復
P	10761003	49	男性	白人	20	自殺企図	20	28	中等度	なし	NA	回復
						精神病障害	20	28	中等度	なし	NA	回復
P	11091003	23	女性	アジア人	10	躁病	11	44	中等度	可能性あり	中止	回復
P	11131006 [a)]	52	男性	白人	17	うつ病	17	95	中等度	可能性あり	中止	回復
P	11151004	46	女性	白人	31	冠動脈硬化症	36	38	中等度	可能性あり	NA	回復
P	11181013 [a)]	32	女性	その他	15	双極 1 型障害	15	27	中等度	おそらくあり	中止	回復
P	11291005 [a)]	49	男性	アジア人	22	細菌性関節炎	7	39	中等度	おそらくなし	中止	回復
P	11301020	61	男性	アジア人	85	躁病	85	131	重度	なし	なし	回復
P	11321007 [a)]	43	男性	アジア人	29	躁病	26	71	中等度	なし	中止	回復
P	11411002	25	男性	アジア人	28	躁病	28	55	重度	おそらくなし	NA	回復
P	11411004	45	男性	アジア人	27	マラリア	26	37	重度	なし	中止	回復
P	11411008	20	男性	アジア人	30	躁病	8	55	軽度	おそらくなし	なし	回復

Source: CSR Table 28、Listing 12.1.6、Listing 12.2.1.5
MedDRA ver.10.0 を用いた（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
NA（該当なし）は、有害事象発現時に治験薬の投与を受けていなかった被験者
投与群：A- アセナピン 5-10 mg BID、P-プラセボ
a) 投与中止に至った SAE（SAE form での「被験者は SAE により投与を中止したか？」の質問に基づく）

2.7.6.83.4.5 その他の重要な有害事象

2.7.6.83.4.5.1 投与中止に至った有害事象

いずれかの群で 2 例以上の被験者に発現し投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.83-12に示した。

有害事象により投与中止に至った被験者は、プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群でそれぞれ 10.8%（18/166 名）、15.8%（25/158 名）であった。

投与中止に至った有害事象のうち、最も多く認められたのは躁病で、プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群で、それぞれ 5.4%（9/166 名）、4.4%（7/158 名）であった。

表 2.7.6.83-12 いずれかの群で 2 例以上の被験者に発現し投与中止に至った有害事象（AST 集団）

基本語	プラセボ (N = 166)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 158)	
Subjects who discontinued due to an AE [a)]	18	(10.8)	25	(15.8)
躁病	9	(5.4)	7	(4.4)
うつ病	2	(1.2)	4	(2.5)
自殺念慮	0	(0.0)	4	(2.5)
双極 1 型障害	1	(0.6)	3	(1.9)
不眠症	1	(0.6)	3	(1.9)
抑うつ症状	0	(0.0)	2	(1.3)
振戦	2	(1.2)	0	(0.0)

Source: CSR Table 29
重篤な有害事象は MedDRA ver.10.0、重篤な有害事象以外の有害事象は MedDRA ver.9.1 を用いた（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
該当被験者数、( )内は割合(%) = 該当被験者数/評価対象被験者数×100
a) 有害事象 CRF で「中止」の処置をとったと記録された有害事象を発現した被験者又は SAE form で「SAE により中止したか」の質問に医師が「はい」と回答した有害事象を発現した被験者を含む

2.7.6.83.4.5.2 重度の有害事象

重度の有害事象は、プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群で、それぞれ 12.7%（21/166 名）、8.9%（14/158 名）であった。

プラセボ群で最も多く発現した重度の有害事象は躁病であり、6.0%（10/166 名）に発現した。

アセナピン 5-10 mg BID 群で最も多く発現した重度の有害事象はうつ病であり、2.5%（4/158 名）に発現した。

2.7.6.83.4.5.3 錐体外路症状

錐体外路症状及び運動障害に関する有害事象を表 2.7.6.83-13に示した。

ジストニアを発現した被験者の割合が、アセナピン 5-10 mg BID 群で多かった。

評価尺度スコアにより錐体街路症状と評価した被験者数を表 2.7.6.83-14に示した。

AIMS、BARS 及び SARS のスコアにより錐体外路症状と評価した被験者の割合は投与群間で同程度であった。

表 2.7.6.83-13 錐体外路症状及び運動障害に関する有害事象（AST 集団）

基本語	プラセボ (N = 166)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 158)	
アカシジア	9	(5.4)	5	(3.2)
ジストニア	1	(0.6)	3	(1.9)
パーキンソニズム	1	(0.6)	2	(1.3)
ジスキネジア	0	(0.0)	1	(0.6)
眼球回転発作	0	(0.0)	1	(0.6)
遅発性ジスキネジア	0	(0.0)	1	(0.6)
精神運動亢進	1	(0.6)	0	(0.0)

Source: CSR Table 58

重篤な有害事象は MedDRA ver.10.0、重篤な有害事象以外の有害事象は MedDRA ver.9.1 を用いた（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

表 2.7.6.83-14 評価尺度スコアにより錐体外路症状と評価した被験者数（AST 集団）

	プラセボ			アセナピン 5-10 mg BID		
Scale	N assessed [a)]	n	(%)	N assessed [a)]	n	(%)
AIMS Abnormal Involuntary Movement Global Score ≥2	162	0	(0.0)	154	3	(1.9)
BARS Global Score ≥2	155	10	(6.5)	144	12	(8.3)
SARS Total Score >3	157	7	(4.5)	145	6	(4.1)

Source: CSR Table 59

錐体外路症状の評価はベースライン時から治験薬投与終了 7 日後までのスコアを用いた

a) 被験者は次の条件を満たす者に限る:それぞれベースライン時に AIMS スコア<2、BARS グローバルスコア<2、又は SARS 合計スコア≤3

2.7.6.83.4.6 臨床検査

検査項目毎に、ベースライン後に 1 回でも測定が行われた被験者で、異常変動のあった被験者の割合を算出した。

なお、異常変動のあった被験者の定義は以下のとおりとした。

- ベースライン時が正常範囲内又は欠測の被験者が、治験薬投与期間中に 1 回でも各項目に定められた異常変動と判断する基準値を超えた場合
- ベースライン時に異常変動とする基準値を既に超えていた被験者が、治験薬投与期間中にベースライン時よりも悪化した場合

2.7.6.83.4.6.1 プロラクチン

プロラクチン濃度の異常値を示した被験者数を表 2.7.6.83-15に示した。基準値上限の 4 倍超の高値を示した被験者が、プラセボ群で 1.5%（2/134 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群で 2.2%（3/134 名）であった。また、治験薬投与期間中のいずれかの時点でプロラクチン及びインスリン濃度の異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.83-16に示した。アセナピン 5-10 mg BID 群のプロラクチン濃度が二重盲検投与期間中のいずれかの時点で「基準値超」の異常変動を示した被験者の割合は、プラセボ群よりも高かった。

最終評価時点のプロラクチン及びインスリン濃度のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.83-17に示した。

表 2.7.6.83-15 プロラクチン濃度の異常値を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ (N = 166)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 158)		
Test name	Criteria	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)
Prolactin	>4 ×ULN	134	2	(1.5)	134	3	(2.2)

Source: CSR Table 40
ULN: upper limit of normal

表 2.7.6.83-16 治験薬投与期間中のいずれかの時点でプロラクチン及びインスリン濃度の異常変動を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ (N = 166)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 158)		
Test name	High or low	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)
Prolactin	L/N→H	106	22	(20.8)	106	36	(34.0)
	N/H→L	123	14	(11.4)	129	18	(14.0)
Insulin, fasting	L/N→H	39	4	(10.3)	44	8	(18.2)
	N/H→L	43	2	(4.7)	49	3	(6.1)
Insulin, non-fasting	L/N→H	7	0	(0.0)	6	1	(16.7)
	N/H→L	13	1	(7.7)	8	0	(0.0)

Source: CSR Table 41
L/N：基準値未満又は基準範囲内、H：基準値超、N/H：基準範囲内又は基準値超、L：基準値未満
N at risk（評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数
n (%): 治験期間中に H 又は L の異常変動を示した被験者数（割合）
臨床検査値は治験薬投与終了 7 日後までの値を用いた

表 2.7.6.83-17 最終評価時点のプロラクチン及びインスリン濃度のベースライン時からの変化量（AST 集団）

		Baseline					Study 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	157	395.9	293	443.51	72, 4198	134	422.7	256	474.56	49, 3674	134	0.8	-25	432.64	-1577, 1914
Insulin, fasting	pmol/L	113	158.5	70	237.92	10, 1542	51	109.1	65	137.08	9, 729	51	-6.3	5	210.48	-888, 564
Insulin, non-fasting	pmol/L	23	170.3	132	139.04	20, 460	8	129.1	78	90.77	35, 253	8	-28.6	-10	84.35	-207, 74
Treatment: プラセボ																
Prolactin	mIU/L	166	453.5	288	551.18	51, 4725	134	478.6	257	590.68	51, 3824	134	54.5	-11	548.19	-1382, 2838
Insulin, fasting	pmol/L	113	153.8	65	273.59	4, 1972	45	82.0	49	88.58	1, 390	45	-39.7	-6	241.99	-1454, 364
Insulin, non-fasting	pmol/L	30	284.8	160	284.29	23, 1333	13	159.2	96	218.6	6, 847	13	-51.8	-93	196.68	-388, 430

Source: CSR Table 42

SD: standard deviation

最終評価はベースライン時から治験薬投与終了 7 日後までの評価可能な値を用いた

2.7.6.83.4.6.2 代謝に関する臨床検査

代謝に関する臨床検査項目（総コレステロール、空腹時血糖、HbA1c、LDL-C、空腹時トリグリセリド）の異常値を示した被験者数を表 2.7.6.83-18に示した。また、代謝に関する臨床検査項目の有害事象を発現した被験者の概要を表 2.7.6.83-19に示した。

代謝に関する臨床検査値で 2 投与群のいずれかで異常値を示した項目は、総コレステロール、空腹時血糖、HbA1c、空腹時トリグリセリドであった。空腹時トリグリセリドの異常値を示した被験者は、アセナピン 5-10 mg BID 群（0.0%）よりもプラセボ群（9.1%）で多かった。その他の代謝に関する臨床検査項目は、投与群間に差は見られなかった。

表 2.7.6.83-18 代謝に関する臨床検査項目の異常値を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ (N = 166)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 158)		
Test name	Criteria	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)
Total cholesterol	>50% above ULN	104	1	(1.0)	102	0	(0.0)
LDL	>50% above ULN	94	0	(0.0)	93	0	(0.0)
Triglycerides, fasting	>500 mg/dL	33	3	(9.1)	29	0	(0.0)
Glucose, fasting	>50% above ULN	82	3	(3.7)	93	4	(4.3)
	>50% below LLN		0	(0.0)		0	(0.0)
HbA1c	>8.0%	102	1	(1.0)	102	3	(2.9)

Source: CSR Table 36

LLN: lower limit of normal、ULN: upper limit of normal

表 2.7.6.83-19 代謝に関する臨床検査項目の有害事象を発現した被験者の概要（AST 集団）

Subject ID	Age (yr)/ gender	基本語/ INVESTIGATOR TERM	Dose at Onset (mg)	Day Start	Day Stop	Intensity	Relationship to study medication	Action taken	Outcome
アセナピン 5-10 mg BID									
10301009	26/F	血中ブドウ糖増加/ INCREASED BLOOD GLUCOSE [a)]	10	84	Ongoing	Mild	None	None	Present
10421003	50/M	高脂血症/ WORSENING OF HYPERLIPIDEMIA	10	85	Ongoing	Moderate	Unlikely	None	Present
10571007	47/M	血中トリグリセリド増加/ ELEVATED TRIGLYCERIDES	5	1	Ongoing	Mild	None	None	Present
10601001	40/M	血中ブドウ糖減少/ LOW GLUCOSE	5	1	9	Mild	Unlikely	None	Recovered
		血中トリグリセリド増加/ HIGH TRIGLYCERIDE	5	7	49	Mild	Unlikely	None	Recovered
11291010	46/M	血中コレステロール増加/ HIGH CHOLESTEROL	10	13	Ongoing	Moderate	None	None	Present
		血中トリグリセリド増加/ HIGH TRIGLYCERIDE	10	13	Ongoing	Moderate	None	None	Present
プラセボ									
10421015	38/M	グリコヘモグロビン増加/ ELEVATED A1CB [a)]	NA	21	Ongoing	Moderate	None	NA	Present
		血中ブドウ糖増加/ ELEVATED GLUCOSE	NA	21	Ongoing	Moderate	None	NA	Present
10481003	63/M	血中ブドウ糖増加/ INCREASED GLUCOSE	NA	29	29	Mild	None	None	Recovered
10571004	39/M	血中ブドウ糖増加/ ELEVATED GLUCOSE	NA	1	Ongoing	Moderate	None	None	Present
11151002	38/F	血中トリグリセリド増加/ HIGH LEVEL OF THE TRIGLYCERIDES	NA	35	Ongoing	Moderate	Possible	NA	Present
11301025	39/F	血中ブドウ糖減少/ DECREASE GLUCOSE FASTING	NA	4	26	Mild	None	None	Recovered

Source: CSR Table 37

MedDRA ver.9.1 を用いた（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

dose at onset が NA（該当なし）は、有害事象発現時に治験薬（実薬）の投与を受けていなかった被験者

a)異常値の基準にも合致した臨床検査値

2.7.6.83.4.6.3 その他の生化学的検査

その他の生化学的検査項目の異常値を示した被験者数を、表 2.7.6.83-20に示した。

2 投与群のいずれかで、その他の生化学検査項目で異常値を示した項目は、CK、AST、ALT、potassium であった。CK の異常値を示した被験者はプラセボ群（0.7%）よりもアセナピン 5-10 mg BID 群（3.7%）が多かった。その他の生化学検査項目は、投与群間に差は見られなかった。

その他の生化学的検査項目の有害事象を発現した被験者の概要を表 2.7.6.83-21に示した。

表 2.7.6.83-20 その他の生化学的検査項目の異常値を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ (N = 166)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 158)		
Test name	Criteria	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)
Sodium	>10% above ULN	134	0	(0.0)	134	0	(0.0)
	Below LLN		0	(0.0)		0	(0.0)
Potassium	>20% above ULN	134	3	(2.2)	134	1	(0.7)
	Below LLN		0	(0.0)		2	(1.5)
Chloride	>20% above ULN	134	0	(0.0)	134	0	(0.0)
	Below LLN		0	(0.0)		0	(0.0)
Calcium	>20% above ULN	134	0	(0.0)	134	0	(0.0)
	Below LLN		0	(0.0)		0	(0.0)
Phosphate	>50% below LLN	134	0	(0.0)	134	0	(0.0)
CK	>5 ×ULN	134	1	(0.7)	134	5	(3.7)
BUN	>3 ×ULN	134	0	(0.0)	134	0	(0.0)
Creatinine	>3 ×ULN	134	0	(0.0)	134	0	(0.0)
Protein, total	>40% below LLN	134	0	(0.0)	134	0	(0.0)
Albumin	>40% below LLN	134	0	(0.0)	134	0	(0.0)
Bilirubin, total	>2 × ULN	134	0	(0.0)	134	0	(0.0)
AST	>3 × ULN	134	2	(1.5)	134	0	(0.0)
ALT	>3 × ULN	134	3	(2.2)	134	2	(1.5)
GGT	>10 × ULN	134	0	(0.0)	134	0	(0.0)
Alkaline phosphatase	>10 × ULN	134	0	(0.0)	134	0	(0.0)

Source: CSR Table 32

LLN: lower limit of normal、ULN: upper limit of normal

表 2.7.6.83-21 その他の生化学的検査項目の有害事象を発現した被験者の概要（AST 集団）

Subject ID	Age (yr)/ gender	基本語/ INVESTIGATOR TERM	Dose at onset (mg)	Day Start	Day Stop	Intensity	Relationship to study medication	Action taken	Outcome
アセナピン 5-10 mg BID									
10301009	26/F	高蛋白血症/ INCREASED BLOOD PROTEIN	10	22	83	Mild	None	None	Recovered
10571014	49/F	低カリウム血症/ HYPOKALAEMIA [a)]	NA	100	114	Moderate	Unlikely	NA	Recovered
11301021	29/F	血中クレアチンホスホキナーゼ増加/ INCREASE CK [a)]	NA	19	Ongoing	Moderate	Unlikely	NA	NA
11331004	23/M	血中クレアチンホスホキナーゼ増加/ ELEVATED CPK	5	92	103	Mild	None	None	Recovered
11421001	20/F	血中クレアチンホスホキナーゼ増加/ CK NAC-ACTIVATED INCREASE	5	1	21	Moderate	None	None	Recovered
プラセボ									
10421024	53/M	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ ELEVATED ALT [a)]	NA	21	Ongoing	Moderate	Possible	None	Present
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/ ELEVATED AST [a)]	NA	21	Ongoing	Moderate	Possible	None	Present
		γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加/ ELEVATED GGT	NA	21	Ongoing	Moderate	Possible	None	Present
11411008	20/M	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ ELEVATED ALT [a)]	NA	31	38	Mild	Possible	NA	Recovered

Source: CSR Table 33

MedDRA ver.9.1 を用いた（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

dose at onset が NA（該当なし）は、有害事象発現時に治験薬（実薬）の投与を受けていなかった被験者

a)異常値の基準に合致した臨床検査値

2.7.6.83.4.6.4 血液学的検査

血液学的検査項目で異常値を示した被験者数を表 2.7.6.83-22に示した。全ての検査項目で、投与群間で異常値が認められた割合は同程度であった。

治験薬投与期間中のいずれかの時点で血液学的検査項目の異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.83-23に示した。Total lymphocytes の H への変動を示した被験者は、アセナピン 5-10 mg BID 群（9.3%）よりもプラセボ群（18.5%）で多かった。Monocytes の H への変動を示した被験者は、プラセボ群（1.6%）よりもアセナピン 5-10 mg BID 群（10.3%）で多かった。Eosinophils の L への変動を示した被験者は、プラセボ群（11.9%）よりもアセナピン 5-10 mg BID 群（17.2%）で多かった。その他の血液学的検査項目では、投与群間で顕著な差は認められなかった。

表 2.7.6.83-22 血液学的検査項目の異常値を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ (N = 166)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 158)		
Test name	Criteria	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)
Hemoglobin	Male: <10.0 g/dL Female: <8.0 g/dL	130	1	(0.8)	133	0	(0.0)
WBC	>16,000/mm^3	129	3	(2.3)	133	3	(2.3)
	<2000/mm^3		0	(0.0)		0	(0.0)
Neutrophils (absolute)	<1000/mm^3	126	0	(0.0)	130	0	(0.0)
Total lymphocytes (absolute)	<500/mm^3	126	0	(0.0)	130	0	(0.0)
Platelets	>700,000/mm^3	129	0	(0.0)	131	0	(0.0)
	<50,000/mm^3		1	(0.8)		0	(0.0)

Source: CSR Table 43

表 2.7.6.83-23 治験薬投与期間中のいずれかの時点で血液学的検査項目の異常変動を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ (N = 166)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 158)		
Test name	High or low	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)
Hemoglobin	L/N→H	130	1	(0.8)	133	1	(0.8)
	N/H→L	113	17	(15.0)	117	14	(12.0)
Hematocrit	L/N→H	116	8	(6.9)	119	7	(5.9)
	N/H→L	127	5	(3.9)	130	7	(5.4)
RBC	L/N→H	120	4	(3.3)	125	5	(4.0)
	N/H→L	118	14	(11.9)	123	14	(11.4)
WBC	L/N→H	104	17	(16.3)	112	14	(12.5)
	N/H→L	128	2	(1.6)	129	2	(1.6)
Neutrophils	L/N→H	101	19	(18.8)	109	18	(16.5)
	N/H→L	124	4	(3.2)	126	3	(2.4)
Total lymphocytes	L/N→H	108	20	(18.5)	107	10	(9.3)
	N/H→L	123	0	(0.0)	128	1	(0.8)
Monocytes	L/N→H	124	2	(1.6)	126	13	(10.3)
	N/H→L	89	16	(18.0)	95	17	(17.9)
Eosinophils	L/N→H	119	10	(8.4)	121	9	(7.4)
	N/H→L	109	13	(11.9)	116	20	(17.2)
Basophils	L/N→H	126	0	(0.0)	130	0	(0.0)
	N/H→L	126	0	(0.0)	130	0	(0.0)
Platelets	L/N→H	124	3	(2.4)	127	8	(6.3)
	N/H→L	120	1	(0.8)	128	6	(4.7)

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

N at risk （評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数

n (%): 治験期間中に H 又は L の異常変動を示した被験者数（割合）

血液学的検査は二重盲検投与期投与終了 7 日後までの値を用いた

2.7.6.83.4.7 バイタルサイン、身体所見など他の観察項目

バイタルサイン

バイタルサイン測定項目（収縮期／拡張期血圧及び心拍数）の異常変動を示した被験者数を表2.7.6.83-24に示した。バイタルサイン測定値（収縮期／拡張期血圧及び心拍数）の投与前値からの変化の平均（標準偏差）及び中央値は投与群間で同程度であった。

表 2.7.6.83-24 バイタルサイン測定項目の異常変動を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ (N = 166)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 158)		
Vital sign	Direction	N assessed [a]	n [b]	(%)	N assessed [a]	n [b]	(%)
Sitting blood pressure Systolic blood pressure	Increase	166	0	(0.0)	158	0	(0.0)
	Decrease	166	5	(3.0)	158	2	(1.3)
Diastolic blood pressure	Increase	166	1	(0.6)	158	1	(0.6)
	Decrease	166	3	(1.8)	158	2	(1.3)
Sitting heart rate	Increase	166	6	(3.6)	158	4	(2.5)
	Decrease	166	0	(0.0)	158	1	(0.6)

Source: CSR Table 47
バイタルサイン測定項目ごとに異常値が複数回発現した被験者を 1 名として集計した
異常減少の定義:
- 心拍数≤50 bpm 及びベースライン時より≥15 bpm 減少
- 収縮期血圧≤90 mmHg 及びベースライン時より≥20 mmHg 減少
- 拡張期血圧≤50 mmHg 及びベースライン時より≥15 mmHg 減少

異常増加の定義:
- 心拍数≥110 bpm 及びベースライン時より≥15 bpm 増加
- 収縮期血圧≥180 mmHg 及びベースライン時より≥20 mmHg 増加
- 拡張期血圧≥105 mmHg 及びベースライン時より≥15 mmHg 増加

a) N assessed: ベースライン時とベースライン以降の測定値がある被験者で、割合算出の分母として使用された
b) n: バイタルサインの異常変動の基準に合致した被験者数

心電図

治験責任医師が臨床的に重要と判断した場合、心電図異常として報告された。その他に、臨床的に重要でないとされた心電図異常も、有害事象として報告された。

治験責任医師により臨床的に重要と判断された心電図異常は、2 名の被験者（ともにプラセボ群）で認められた。

また、心電図異常に関連した有害事象は、伝導障害（アセナピン 5-10 mg BID 群 1 名、プラセボ群 5 名）、第一度房室ブロック（アセナピン 5-10 mg BID 群 0 名、プラセボ群 1 名）、脚ブロック（アセナピン 5-10 mg BID 群 0 名、プラセボ群 1 名）、洞性徐脈（アセナピン 5-10 mg BID 群 0 名、プラセボ群 1 名）、洞性頻脈（アセナピン 5-10 mg BID 群 0 名、プラセボ群 1 名）、頻脈（アセナピン 5-10 mg BID 群 0 名、プラセボ群 1 名）、心電図 QT 短縮（アセナピン 5-10 mg BID 群 1 名、プラセボ群 0 名）、心電図 ST-T 部分異常（アセナピン 5-10 mg BID 群 1 名、プラセボ群 0 名）が報告された。

体重

体重のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.83-25に示した。

最終評価時点で体重が 7%以上増加した被験者の割合は、プラセボ群（5.2%）よりもアセナピン 5-10 mg BID 群（19.5%）で大きかった。

表 2.7.6.83-25 体重のベースライン時からの変化量（AST 集団）

Change from baseline	プラセボ (N = 166)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 158)
Baseline weight (kg)	n=166	n=158
Mean (SD)	80.2 (20.72)	80.8 (19.25)
Median	78	79.9
Range	39, 146	43, 132
Day 21 change (kg)	n=98	n=99
Mean (SD)	0.4 (2.43)	1.8 (3.12)
Median	0.5	0.9
Range	-6, 7	-4, 16
Day 42 change (kg)	n=67	n=76
Mean (SD)	0.9 (2.86)	2.8 (3.14)
Median	1	2.3
Range	-5, 9	-3, 15
Day 84 change (kg)	n=44	n=48
Mean (SD)	1.8 (3.20)	3.1 (3.98)
Median	2	2.1
Range	-5, 7	-8, 12
Study endpoint change (kg)	n=134	n=133
Mean (SD)	0.7 (2.94)	2.3 (3.85)
Median	0.5	1.4
Range	-8, 9	-8, 19
Clinically relevant weight changes [a)] n (%)		
≥7% gain	7 (5.2)	26 (19.5)
≥7% loss	4 (3.0)	2 (1.5)

Source: CSR Table 52

a) Change (%) = (二重盲検投与期最終評価時点の体重 － ベースライン時の体重) / ベースライン時の体重×100

Body Mass Index

二重盲検投与期最終評価時の BMI のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.83-26に示した。

表 2.7.6.83-26二重盲検投与期最終評価時の BMI カテゴリーのベースライン時からの変化（AST 集団）

	End of treatment BMI (kg/m^2)					
Baseline BMI (kg/m^2)	<18.5	18.5-<25.0	25.0-<30.0	30.0-<35.0	35.0-<40.0	≥40.0
プラセボ (N = 134)						
<18.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5-<25.0	1 (0.7)	47 (35.1)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0-<30.0	0 (0.0)	3 (2.2)	35 (26.1)	5 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0-<35.0	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	28 (20.9)	3 (2.2)	0 (0.0)
35.0-<40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (4.5)	1 (0.7)
≥40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.2)
アセナピン 5-10 mg BID (N = 133)						
<18.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5-<25.0	1 (0.8)	44 (33.1)	9 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0-<30.0	0 (0.0)	0 (0.0)	31 (23.3)	9 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0-<35.0	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	23 (17.3)	7 (5.3)	0 (0.0)
35.0-<40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.8)	0 (0.0)
≥40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.3)

Source: CSR Table 54
BMI: body mass index
BMI <18.5:低体重、18.5 - <25.0:正常、25.0 - <30.0:過体重、30.0≤:肥満
ベースラインは二重盲検投与期の最初の投与時又は投与前の評価可能な値を用いた
最終評価はベースライン時以降の治験薬投与終了時から投与終了 7 日後までの評価可能な値を用いた

腹囲

腹囲のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.83-27に示した。

表 2.7.6.83-27 腹囲のベースライン時からの変化量（AST 集団）

	プラセボ (N = 166)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 158)
Baseline circumference (cm)	n=165	n=156
Mean (SD)	93.9 (19.31)	94.4 (14.68)
Median	94.0	94.0
Range	46, 213	62, 137
Study endpoint change (cm)	n=133	n=130
Mean (SD)	-0.9 (11.94)	1.6 (5.08)
Median	0.0	0.9
Range	-129, 19	-11, 26

Source: CSR Table 55
ベースラインは二重盲検投与期の最初の投与時又は投与前の評価可能な値を用いた
Study endpoint はベースライン時以降の治験薬投与終了時から投与終了 7 日後までの評価可能な最終評価値を用いた

2.7.6.83.4.8 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診断基準に該当した被験者数の経時的推移を表 2.7.6.83-28に示した。メタボリックシンドローム診断基準に該当した被験者のベースライン時からの割合変化を表 2.7.6.83-29に示した。

ベースライン時にメタボリックシンドローム診断基準に該当しなかった被験者のうち､投与終了時に診断基準に該当した被験者の割合は、プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群で、それぞれ 6.7%（8/120 名）、6.8%（8/118 名）であった。

表 2.7.6.83-28 メタボリックシンドローム診断基準に該当した被験者数の経時的推移（AST 集団）

	プラセボ (N = 166)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 158)		
	N assessed [a]	n [b]	(%)	N assessed [a]	n [b]	(%)
Baseline	157	23	(14.6)	155	31	(20.0)
Day 21	71	2	(2.8)	71	4	(5.6)
Day 42	50	5	(10.0)	52	4	(7.7)
Day 84	43	7	(16.3)	48	10	(20.8)
Study endpoint	129	21	(16.3)	121	17	(14.0)

Source: CSR Table 56

メタボリックシンドロームの診断基準（NCEP ATP III による）：以下の危険因子が 3 つ以上あてはまる

- 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

a) N assessed: 当該来院時の測定値がある被験者で、割合算出の分母として使用された

b) n(%): メタボリックシンドロームの診断基準に合致した被験者数（割合）

ベースラインは二重盲検投与期の最初の投与時又は投与前の評価可能な値を用いた

Study endpoint はベースライン時以降の治験薬投与終了時から投与終了 7 日後までの評価可能な値を用いた

表 2.7.6.83-29 メタボリックシンドローム診断基準に該当した被験者のベースライン時からの割合変化（AST 集団）

	Study endpoint			
	プラセボ (N = 120)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 118)	
Baseline	Yes	No	Yes	No
Yes	12 (10.0)	8 (6.7)	7 (5.9)	15 (12.7)
No	8 (6.7)	92 (76.7)	8 (6.8)	88 (74.6)

Source: CSR Table 57

メタボリックシンドロームの診断基準（NCEP ATP III による）：以下の危険因子が 3 つ以上あてはまる

- 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

Study endpoint はベースライン時以降の治験薬投与終了時から投与終了 7 日後までの評価可能な最終評価値を用いた

2.7.6.83.5 まとめ

本治験において、双極 I 型障害に伴う躁病又は混合性エピソードを認め、リチウム製剤又は VPA による併用投与を受けていた被験者の治療に、可変用量のアセナピン（5-10 mg BID）はプラセボに比べ有効であることが実証された。アセナピンは、主要評価項目である Day 21 時点の Y-MRS 合計スコアのベースライン時からの変化量として評価した躁症状の軽快において、プラセボに比べて統計学的に優れていた。Day 84 でのプラセボと比較したアセナピンの統計学的優越性も実証された。

アセナピン（5-10 mg BID の可変用量で投与。開始用量は 5 mg BID）は、躁病又は混合性エピソードを認め、リチウム製剤又は VPA による併用投与を受けている双極 I 型障害の被験者において、安全かつ忍容性が良好であった。本治験においてリチウム製剤又は VPA と併用されたアセナピンの安全性プロファイルは、過去の双極 I 型障害及び統合失調症におけるアセナピン単独療法試験で認められたものと、概ね同様であった。

2.7.6.83.6 付録

表 2.7.6.83-30 全ての有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類	有害事象名 基本語	プラセボ N=166	アセナピン 5-10 mg BID N=158
有害事象を発現した被験者数(%)		114 (68.7)	116 (73.4)
血液およびリンパ系障害		1 (0.6)	1 (0.6)
	貧血	0 (0.0)	1 (0.6)
	好中球減少症	1 (0.6)	0 (0.0)
心臓障害		7 (4.2)	2 (1.3)
	伝導障害	0 (0.0)	1 (0.6)
	第一度房室ブロック	1 (0.6)	0 (0.0)
	左脚ブロック	1 (0.6)	0 (0.0)
	洞性徐脈	1 (0.6)	0 (0.0)
	洞性頻脈	1 (0.6)	0 (0.0)
	頻脈	1 (0.6)	0 (0.0)
	心室性期外収縮	1 (0.6)	0 (0.0)
	動悸	2 (1.2)	0 (0.0)
	冠動脈硬化症	1 (0.6)	0 (0.0)
	うっ血性心不全	0 (0.0)	1 (0.6)
耳および迷路障害		2 (1.2)	4 (2.5)
	耳痛	1 (0.6)	2 (1.3)
	聴力低下	0 (0.0)	1 (0.6)
	回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.6)
	耳鳴	1 (0.6)	0 (0.0)
内分泌障害		0 (0.0)	1 (0.6)
	甲状腺機能低下症	0 (0.0)	1 (0.6)
眼障害		4 (2.4)	10 (6.3)
	眼乾燥	0 (0.0)	1 (0.6)
	眼刺激	1 (0.6)	2 (1.3)
	眼瞼浮腫	1 (0.6)	0 (0.0)
	眼球回転発作	0 (0.0)	1 (0.6)
	羞明	0 (0.0)	2 (1.3)
	黄斑変性	0 (0.0)	1 (0.6)
	硝子体浮遊物	1 (0.6)	0 (0.0)
	霧視	1 (0.6)	4 (2.5)
	視力障害	0 (0.0)	1 (0.6)
胃腸障害		41 (24.7)	36 (22.8)
	歯痛	3 (1.8)	1 (0.6)
	歯冠周囲炎	1 (0.6)	0 (0.0)
	歯の障害	1 (0.6)	0 (0.0)
	膵炎	1 (0.6)	0 (0.0)
	便秘	7 (4.2)	5 (3.2)
	下痢	12 (7.2)	3 (1.9)
	胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (0.6)
	悪心	10 (6.0)	10 (6.3)
	嘔吐	2 (1.2)	6 (3.8)
	消化不良	4 (2.4)	4 (2.5)
	放屁	0 (0.0)	3 (1.9)
	腹部不快感	2 (1.2)	2 (1.3)
	腹痛	0 (0.0)	1 (0.6)
	腹部不快感（胃不快感）	3 (1.8)	1 (0.6)

表 2.7.6.83-30 全ての有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	プラセボ N=166	アセナピン 5-10 mg BID N=158
胃腸障害（続き）	下腹部痛	1 (0.6)	0 (0.0)
	上腹部痛	1 (0.6)	0 (0.0)
	痔核	1 (0.6)	0 (0.0)
	口の感覚鈍麻	1 (0.6)	9 (5.7)
	口腔内不快感	0 (0.0)	1 (0.6)
	口腔内潰瘍形成	1 (0.6)	0 (0.0)
	口内乾燥	5 (3.0)	4 (2.5)
	口唇乾燥	0 (0.0)	1 (0.6)
	流涎過多	1 (0.6)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		14 (8.4)	22 (13.9)
	血管穿刺部位内出血	0 (0.0)	1 (0.6)
	熱感	0 (0.0)	1 (0.6)
	体温変動感	1 (0.6)	1 (0.6)
	末梢冷感	0 (0.0)	1 (0.6)
	発熱	2 (1.2)	0 (0.0)
	疲労	5 (3.0)	6 (3.8)
	易刺激性	3 (1.8)	4 (2.5)
	末梢性浮腫	1 (0.6)	4 (2.5)
	無力症	3 (1.8)	2 (1.3)
	インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	2 (1.3)
	疼痛	1 (0.6)	2 (1.3)
	胸痛	0 (0.0)	1 (0.6)
	活力増進	0 (0.0)	1 (0.6)
	不活発	0 (0.0)	1 (0.6)
	非心臓性胸痛	2 (1.2)	0 (0.0)
免疫系障害		1 (0.6)	1 (0.6)
	季節性アレルギー	1 (0.6)	1 (0.6)
感染症および寄生虫症		11 (6.6)	20 (12.7)
	細菌性関節炎	1 (0.6)	0 (0.0)
	ダニ皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.6)
	真菌感染	1 (0.6)	1 (0.6)
	頭部白癬	0 (0.0)	1 (0.6)
	鼻咽頭炎	1 (0.6)	5 (3.2)
	上気道感染	1 (0.6)	3 (1.9)
	尿路感染	0 (0.0)	2 (1.3)
	四肢膿瘍	0 (0.0)	1 (0.6)
	気管支炎	1 (0.6)	1 (0.6)
	膀胱炎	1 (0.6)	1 (0.6)
	胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.6)
	麦粒腫	0 (0.0)	1 (0.6)
	中耳炎	0 (0.0)	1 (0.6)
	歯感染	0 (0.0)	1 (0.6)
	腟感染	1 (0.6)	1 (0.6)
	子宮内膜炎	1 (0.6)	0 (0.0)
	眼感染	1 (0.6)	0 (0.0)
	咽頭炎	1 (0.6)	0 (0.0)
	副鼻腔炎	1 (0.6)	0 (0.0)
	マラリア	1 (0.6)	0 (0.0)
	ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.6)
	ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	1 (0.6)

表 2.7.6.83-30 全ての有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	プラセボ N=166	アセナピン 5-10 mg BID N=158
傷害、中毒および処置合併症		8 (4.8)	2 (1.3)
	靭帯捻挫	0 (0.0)	1 (0.6)
	四肢損傷	1 (0.6)	0 (0.0)
	節足動物咬傷	2 (1.2)	0 (0.0)
	擦過傷	2 (1.2)	0 (0.0)
	転倒	1 (0.6)	0 (0.0)
	裂傷	1 (0.6)	0 (0.0)
	企図的過量投与	0 (0.0)	1 (0.6)
	偶発的過量投与	1 (0.6)	0 (0.0)
臨床検査		12 (7.2)	17 (10.8)
	血圧上昇	1 (0.6)	1 (0.6)
	心電図ＱＴ短縮	0 (0.0)	1 (0.6)
	心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	0 (0.0)	1 (0.6)
	心拍数増加	0 (0.0)	1 (0.6)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	3 (1.9)
	白血球数増加	0 (0.0)	1 (0.6)
	血小板数減少	1 (0.6)	0 (0.0)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (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	1 (0.6)	0 (0.0)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0 (0.0)
	血中トリグリセリド増加	1 (0.6)	3 (1.9)
	血中コレステロール増加	0 (0.0)	1 (0.6)
	血中ブドウ糖減少	1 (0.6)	1 (0.6)
	血中ブドウ糖増加	3 (1.8)	1 (0.6)
	グリコヘモグロビン増加	1 (0.6)	0 (0.0)
	ＨＩＶ検査陽性	1 (0.6)	0 (0.0)
	体重増加	1 (0.6)	8 (5.1)
	体温上昇	0 (0.0)	1 (0.6)
	薬物スクリーニング陽性	1 (0.6)	0 (0.0)
	血中カリウム増加	0 (0.0)	1 (0.6)
代謝および栄養障害		2 (1.2)	9 (5.7)
	食欲減退	1 (0.6)	2 (1.3)
	食欲亢進	0 (0.0)	2 (1.3)
	食欲減退（食欲不振）	1 (0.6)	1 (0.6)
	低カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.6)
	糖尿病	0 (0.0)	1 (0.6)
	高脂血症	0 (0.0)	1 (0.6)
	高蛋白血症	0 (0.0)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害		16 (9.6)	12 (7.6)
	関節痛	0 (0.0)	5 (3.2)
	関節腫脹	0 (0.0)	1 (0.6)
	関節炎	1 (0.6)	0 (0.0)
	筋肉痛	3 (1.8)	3 (1.9)
	筋固縮	1 (0.6)	0 (0.0)
	筋痙縮	2 (1.2)	0 (0.0)
	筋緊張	1 (0.6)	0 (0.0)
	筋攣縮	1 (0.6)	0 (0.0)
	四肢痛	4 (2.4)	2 (1.3)
	背部痛	5 (3.0)	1 (0.6)
	鼡径部痛	0 (0.0)	1 (0.6)
	筋骨格痛	1 (0.6)	1 (0.6)
	筋骨格硬直	0 (0.0)	1 (0.6)

表 2.7.6.83-30 全ての有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	プラセボ N=166	アセナピン 5-10 mg BID N=158
神経系障害		55 (33.1)	70 (44.3)
	一過性脳虚血発作	0 (0.0)	1 (0.6)
	舌の麻痺	1 (0.6)	0 (0.0)
	頭痛	23 (13.9)	22 (13.9)
	片頭痛	0 (0.0)	2 (1.3)
	緊張性頭痛	1 (0.6)	0 (0.0)
	記憶障害	1 (0.6)	1 (0.6)
	認知障害	1 (0.6)	0 (0.0)
	注意力障害	2 (1.2)	0 (0.0)
	振戦	9 (5.4)	7 (4.4)
	アカシジア	9 (5.4)	5 (3.2)
	ジストニア	1 (0.6)	3 (1.9)
	パーキンソニズム	1 (0.6)	2 (1.3)
	ジスキネジア	0 (0.0)	1 (0.6)
	遅発性ジスキネジア	0 (0.0)	1 (0.6)
	精神運動亢進	1 (0.6)	0 (0.0)
	鎮静	10 (6.0)	21 (13.3)
	傾眠	7 (4.2)	18 (11.4)
	浮動性めまい	5 (3.0)	8 (5.1)
	味覚異常	3 (1.8)	2 (1.3)
	感覚鈍麻	1 (0.6)	2 (1.3)
	協調運動異常	0 (0.0)	1 (0.6)
	よだれ	1 (0.6)	1 (0.6)
	構語障害	0 (0.0)	1 (0.6)
	錯感覚	0 (0.0)	1 (0.6)
	思考散乱	1 (0.6)	0 (0.0)
	不随意性筋収縮	1 (0.6)	0 (0.0)
精神障害		45 (27.1)	57 (36.1)
	激越	9 (5.4)	10 (6.3)
	不安	8 (4.8)	4 (2.5)
	パニック発作	1 (0.6)	3 (1.9)
	閉所恐怖症	0 (0.0)	1 (0.6)
	緊張	0 (0.0)	1 (0.6)
	恐怖	1 (0.6)	0 (0.0)
	落ち着きのなさ	1 (0.6)	2 (1.3)
	言葉もれ	2 (1.2)	2 (1.3)
	談話促迫	0 (0.0)	1 (0.6)
	うつ病	5 (3.0)	7 (4.4)
	抑うつ症状	0 (0.0)	3 (1.9)
	大うつ病	0 (0.0)	2 (1.3)
	抑うつ気分	1 (0.6)	1 (0.6)
	絶望感	0 (0.0)	1 (0.6)
	精神運動制止遅滞	0 (0.0)	1 (0.6)
	涙ぐむ	1 (0.6)	0 (0.0)
	幻聴	1 (0.6)	3 (1.9)
	幻覚	0 (0.0)	2 (1.3)
	思考異常	1 (0.6)	0 (0.0)
	躁病	16 (9.6)	12 (7.6)
	双極 1 型障害	1 (0.6)	3 (1.9)
	軽躁	0 (0.0)	1 (0.6)
	泣き	0 (0.0)	1 (0.6)
	高揚状態	0 (0.0)	1 (0.6)
	感情不安定	1 (0.6)	0 (0.0)
	怒り	1 (0.6)	0 (0.0)
	感情の平板化	1 (0.6)	0 (0.0)

表 2.7.6.83-30 全ての有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	プラセボ N=166	アセナピン 5-10 mg BID N=158
精神障害（続き）	社会逃避行動	0 (0.0)	2 (1.3)
	攻撃性	0 (0.0)	1 (0.6)
	誇大的態度	0 (0.0)	1 (0.6)
	妄想症	0 (0.0)	1 (0.6)
	異常行動	0 (0.0)	1 (0.6)
	精神症状	1 (0.6)	0 (0.0)
	アルコール症	1 (0.6)	1 (0.6)
	精神病性障害	1 (0.6)	0 (0.0)
	不眠症	16 (9.6)	20 (12.7)
	初期不眠症	1 (0.6)	0 (0.0)
	自殺念慮	2 (1.2)	6 (3.8)
	自殺企図	1 (0.6)	0 (0.0)
腎および尿路障害		4 (2.4)	4 (2.5)
	腎不全	0 (0.0)	1 (0.6)
	頻尿	1 (0.6)	2 (1.3)
	排尿困難	2 (1.2)	0 (0.0)
	尿閉	1 (0.6)	0 (0.0)
	尿臭異常	1 (0.6)	0 (0.0)
	腎結石症	0 (0.0)	1 (0.6)
生殖系および乳房障害		4 (2.4)	3 (1.9)
	乳頭痛	0 (0.0)	1 (0.6)
	月経困難症	2 (1.2)	2 (1.3)
	性器発疹	1 (0.6)	0 (0.0)
	精巣痛	1 (0.6)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		9 (5.4)	7 (4.4)
	喘鳴	0 (0.0)	1 (0.6)
	肺うっ血	1 (0.6)	0 (0.0)
	咳嗽	4 (2.4)	3 (1.9)
	呼吸困難	1 (0.6)	1 (0.6)
	喉頭痛	3 (1.8)	1 (0.6)
	咽喉刺激感	0 (0.0)	1 (0.6)
	気道うっ血	1 (0.6)	0 (0.0)
	鼻閉	2 (1.2)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害		10 (6.0)	10 (6.3)
	そう痒症	1 (0.6)	4 (2.5)
	発疹	3 (1.8)	3 (1.9)
	皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (0.6)
	顔面腫脹	1 (0.6)	1 (0.6)
	水疱	1 (0.6)	0 (0.0)
	アレルギー性皮膚炎	1 (0.6)	0 (0.0)
	接触性皮膚炎	1 (0.6)	0 (0.0)
	丘疹性皮疹	1 (0.6)	0 (0.0)
	多汗症	1 (0.6)	2 (1.3)
	脱毛症	0 (0.0)	1 (0.6)
	ざ瘡	1 (0.6)	0 (0.0)
社会環境		1 (0.6)	2 (1.3)
	薬物乱用者	0 (0.0)	1 (0.6)
	個人衛生不良	0 (0.0)	1 (0.6)
	元タバコ使用者	1 (0.6)	0 (0.0)
血管障害		2 (1.2)	8 (5.1)
	低血圧	0 (0.0)	1 (0.6)
	ほてり	1 (0.6)	2 (1.3)
	高血圧	1 (0.6)	5 (3.2)

Source: CSR Table 11.7.1.2
MedDRA ver.9.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）
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、二重盲検投与期の初回投与日から最終投与 7 日後（重篤な有害事象は 30 日後）までに発現した有害事象を対象とした

表 2.7.6.83-31 程度別有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=166	アセナピン 5-10 mg BID N=158
有害事象発現被験者数（%）			114 (68.7)	116 (73.4)
血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		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)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	伝導障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	第一度房室ブロック	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	左脚ブロック	軽度	1 (0.6)	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 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	洞性頻脈	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	頻脈	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		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	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	動悸	軽度	2 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	冠動脈硬化症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.6)	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 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	耳痛	軽度	1 (0.6)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	聴力低下	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	回転性めまい	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	耳鳴	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)
		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)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.83-31 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=166	アセナピン 5-10 mg BID N=158
眼障害	眼乾燥	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼刺激	軽度	1 (0.6)	2 (1.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼浮腫	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼球回転発作	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	羞明	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	黄斑変性	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	硝子体浮遊物	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	霧視	軽度	0 (0.0)	4 (2.5)
		中等度	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	視力障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		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 (0.6)	1 (0.6)
		中等度	2 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯冠周囲炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.6)	0 (0.0)
	歯の障害	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	膵炎	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	便秘	軽度	3 (1.8)	2 (1.3)
		中等度	3 (1.8)	3 (1.9)
		重度	1 (0.6)	0 (0.0)
	下痢	軽度	11 (6.6)	2 (1.3)
		中等度	1 (0.6)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃食道逆流性疾患	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪心	軽度	10 (6.0)	8 (5.1)
		中等度	0 (0.0)	2 (1.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.83-31 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=166	アセナピン 5-10 mg BID N=158
胃腸障害（続き）	嘔吐	軽度	2 (1.2)	4 (2.5)
		中等度	0 (0.0)	2 (1.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	消化不良	軽度	4 (2.4)	4 (2.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	放屁	軽度	0 (0.0)	3 (1.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹部不快感	軽度	1 (0.6)	2 (1.3)
		中等度	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.6)
	腹部不快感	軽度	2 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.6)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	下腹部痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.6)	0 (0.0)
	上腹部痛	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	痔核	軽度	1 (0.6)	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	1 (0.6)	9 (5.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔内不快感	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔内潰瘍形成	軽度	1 (0.6)	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	3 (1.8)	3 (1.9)
		中等度	2 (1.2)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	口唇乾燥	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	流涎過多	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.83-31 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=166	アセナピン 5-10 mg BID N=158
一般・全身障害および投与部位の状態	血管穿刺部位内出血	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	熱感	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	体温変動感	軽度	1 (0.6)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	末梢冷感	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	発熱	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	疲労	軽度	3 (1.8)	3 (1.9)
		中等度	2 (1.2)	3 (1.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	易刺激性	軽度	2 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.6)	3 (1.9)
		重度	0 (0.0)	1 (0.6)
	末梢性浮腫	軽度	1 (0.6)	3 (1.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.6)
	無力症	軽度	1 (0.6)	2 (1.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	2 (1.2)	0 (0.0)
	インフルエンザ様疾患	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	疼痛	軽度	1 (0.6)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	胸痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	活力増進	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	不活発	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		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	2 (1.2)	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	季節性アレルギー	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.83-31 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=166	アセナピン 5-10 mg BID N=158
感染症および寄生虫症	細菌性関節炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.6)	0 (0.0)
	ダニ皮膚炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	真菌感染	軽度	1 (0.6)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	頭部白癬	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	軽度	0 (0.0)	4 (2.5)
		中等度	1 (0.6)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	上気道感染	軽度	0 (0.0)	3 (1.9)
		中等度	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿路感染	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	2 (1.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	四肢膿瘍	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	気管支炎	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.6)
	膀胱炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃腸炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	麦粒腫	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	中耳炎	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯感染	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	腟感染	軽度	1 (0.6)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	子宮内膜炎	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼感染	軽度	1 (0.6)	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 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	副鼻腔炎	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	マラリア	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.6)	0 (0.0)
	ウイルス性胃腸炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.6)
	ウイルス性上気道感染	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.83-31 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=166	アセナピン 5-10 mg BID N=158
傷害、中毒および処置合併症	靭帯捻挫	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	四肢損傷	軽度	1 (0.6)	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 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.6)	0 (0.0)
	擦過傷	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	転倒	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	裂傷	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	企図的過量投与	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.6)
	偶発的過量投与	軽度	1 (0.6)	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	1 (0.6)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	心電図ＱＴ短縮	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	心拍数増加	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		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)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	2 (1.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球数増加	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		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 (0.6)	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	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.6)	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)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	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)
		中等度	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.83-31 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=166	アセナピン 5-10 mg BID N=158
臨床検査（続き）	血中トリグリセリド増加	軽度	0 (0.0)	2 (1.3)
		中等度	1 (0.6)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中コレステロール増加	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中ブドウ糖減少	軽度	1 (0.6)	1 (0.6)
		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	1 (0.6)	1 (0.6)
		中等度	2 (1.2)	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 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	ＨＩＶ検査陽性	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	体重増加	軽度	0 (0.0)	5 (3.2)
		中等度	1 (0.6)	3 (1.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	体温上昇	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	薬物スクリーニング陽性	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中カリウム増加	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		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	食欲減退	軽度	1 (0.6)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	食欲亢進	軽度	0 (0.0)	2 (1.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	食欲減退	軽度	1 (0.6)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		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 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	糖尿病	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高脂血症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高蛋白血症	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.83-31 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=166	アセナピン 5-10 mg BID N=158
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	軽度	0 (0.0)	3 (1.9)
		中等度	0 (0.0)	2 (1.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節腫脹	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋肉痛	軽度	3 (1.8)	2 (1.3)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋固縮	軽度	1 (0.6)	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	2 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋緊張	軽度	1 (0.6)	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 (0.6)	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	3 (1.8)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.6)	2 (1.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	背部痛	軽度	3 (1.8)	0 (0.0)
		中等度	2 (1.2)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼡径部痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格痛	軽度	1 (0.6)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格硬直	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	一過性脳虚血発作	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	舌の麻痺	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	頭痛	軽度	16 (9.6)	16 (10.1)
		中等度	7 (4.2)	5 (3.2)
		重度	0 (0.0)	1 (0.6)
	片頭痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	2 (1.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.83-31 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=166	アセナピン 5-10 mg BID N=158
神経系障害（続き）	緊張性頭痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	記憶障害	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	認知障害	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	注意力障害	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.6)	0 (0.0)
	振戦	軽度	6 (3.6)	5 (3.2)
		中等度	3 (1.8)	2 (1.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	アカシジア	軽度	5 (3.0)	3 (1.9)
		中等度	4 (2.4)	2 (1.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	ジストニア	軽度	1 (0.6)	2 (1.3)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	パーキンソニズム	軽度	1 (0.6)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	ジスキネジア	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	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)	1 (0.6)
		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	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	鎮静	軽度	8 (4.8)	15 (9.5)
		中等度	2 (1.2)	5 (3.2)
		重度	0 (0.0)	1 (0.6)
	傾眠	軽度	5 (3.0)	13 (8.2)
		中等度	2 (1.2)	5 (3.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	浮動性めまい	軽度	4 (2.4)	7 (4.4)
		中等度	1 (0.6)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	味覚異常	軽度	2 (1.2)	2 (1.3)
		中等度	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	感覚鈍麻	軽度	1 (0.6)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	協調運動異常	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	よだれ	軽度	1 (0.6)	1 (0.6)
		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 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	錯感覚	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	思考散乱	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.6)	0 (0.0)
	不随意性筋収縮	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.83-31 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=166	アセナピン 5-10 mg BID N=158
精神障害	激越	軽度	2 (1.2)	6 (3.8)
		中等度	5 (3.0)	4 (2.5)
		重度	2 (1.2)	0 (0.0)
	不安	軽度	4 (2.4)	2 (1.3)
		中等度	4 (2.4)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	1 (0.6)
	パニック発作	軽度	0 (0.0)	2 (1.3)
		中等度	1 (0.6)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	閉所恐怖症	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	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)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.6)
	恐怖	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	落ち着きのなさ	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.6)	2 (1.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	言葉もれ	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	2 (1.2)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.6)
	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 (0.6)
	うつ病	軽度	2 (1.2)	1 (0.6)
		中等度	2 (1.2)	2 (1.3)
		重度	1 (0.6)	4 (2.5)
	抑うつ症状	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	2 (1.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	大うつ病	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	抑うつ気分	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.6)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	絶望感	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		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	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.6)
	涙ぐむ	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	幻聴	軽度	1 (0.6)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	2 (1.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.83-31 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=166	アセナピン 5-10 mg BID N=158
精神障害（続き）	幻覚	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	思考異常	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	躁病	軽度	2 (1.2)	1 (0.6)
		中等度	4 (2.4)	9 (5.7)
		重度	10 (6.0)	2 (1.3)
	双極 1 型障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.6)	3 (1.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽躁	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	泣き	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高揚状態	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	感情不安定	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	怒り	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.6)	0 (0.0)
	感情の平板化	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	社会逃避行動	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	攻撃性	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	誇大的態度	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	妄想症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	異常行動	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	精神症状	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	アルコール症	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	精神病性障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	不眠症	軽度	9 (5.4)	7 (4.4)
		中等度	7 (4.2)	11 (7.0)
		重度	0 (0.0)	2 (1.3)
	初期不眠症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	自殺念慮	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	4 (2.5)
		重度	1 (0.6)	2 (1.3)
	自殺企図	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.83-31 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=166	アセナピン 5-10 mg BID N=158
腎および尿路障害	腎不全	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	頻尿	軽度	1 (0.6)	2 (1.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	排尿困難	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	2 (1.2)	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 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿臭異常	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	腎結石症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.6)
生殖系および乳房障害	乳頭痛	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	月経困難症	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.6)	2 (1.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	性器発疹	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	精巣痛	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)
		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	喘鳴	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	肺うっ血	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	咳嗽	軽度	2 (1.2)	2 (1.3)
		中等度	2 (1.2)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	呼吸困難	軽度	1 (0.6)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	喉頭痛	軽度	3 (1.8)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	咽喉刺激感	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	気道うっ血	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻閉	軽度	2 (1.2)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.83-31 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=166	アセナピン 5-10 mg BID N=158
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	軽度	1 (0.6)	3 (1.9)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	発疹	軽度	3 (1.8)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	3 (1.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚乾燥	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	顔面腫脹	軽度	1 (0.6)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	水疱	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	アレルギー性皮膚炎	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	接触性皮膚炎	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	丘疹性皮疹	軽度	1 (0.6)	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	1 (0.6)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	脱毛症	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		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	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
社会環境	薬物乱用者	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	個人衛生不良	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	元タバコ使用者	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	低血圧	軽度	0 (0.0)	1 (0.6)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	ほてり	軽度	1 (0.6)	2 (1.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血圧	軽度	1 (0.6)	3 (1.9)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.6)
		重度	0 (0.0)	1 (0.6)

Source: CSR Table 11.7.1.2.1

MedDRA ver.9.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）

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、二重盲検投与期の初回投与日から最終投与 7 日後（重篤な有害事象は 30 日後）までに発現した有害事象を対象とした

表 2.7.6.83-32 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ N=166	アセナピン 5-10 mg BID N=158
有害事象発現被験者数（%）			114 (68.7)	116 (73.4)
血液およびリンパ系障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	1 (0.6)
	貧血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	好中球減少症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
心臓障害		Related	5 (3.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (1.2)	2 (1.3)
	伝導障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	第一度房室ブロック	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	左脚ブロック	Related	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	洞性徐脈	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	洞性頻脈	Related	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	頻脈	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	心室性期外収縮	Related	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	動悸	Related	2 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	冠動脈硬化症	Related	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	うっ血性心不全	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
耳および迷路障害		Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	2 (1.2)	3 (1.9)
	耳痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	2 (1.3)
	聴力低下	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	回転性めまい	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	耳鳴	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
内分泌障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	甲状腺機能低下症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
眼障害		Related	1 (0.6)	3 (1.9)
		Not Related	3 (1.8)	7 (4.4)
	眼乾燥	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	眼刺激	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	2 (1.3)
	眼瞼浮腫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	眼球回転発作	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	羞明	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	黄斑変性	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	硝子体浮遊物	Related	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	霧視	Related	0 (0.0)	2 (1.3)
		Not Related	1 (0.6)	2 (1.3)
	視力障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)

表 2.7.6.83-32 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ N=166	アセナピン 5-10 mg BID N=158
胃腸障害		Related	22 (13.3)	27 (17.1)
		Not Related	19 (11.4)	9 (5.7)
	歯痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	3 (1.8)	1 (0.6)
	歯冠周囲炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	歯の障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	膵炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	便秘	Related	6 (3.6)	3 (1.9)
		Not Related	1 (0.6)	2 (1.3)
	下痢	Related	6 (3.6)	1 (0.6)
		Not Related	6 (3.6)	2 (1.3)
	胃食道逆流性疾患	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	悪心	Related	6 (3.6)	6 (3.8)
		Not Related	4 (2.4)	4 (2.5)
	嘔吐	Related	2 (1.2)	4 (2.5)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.3)
	消化不良	Related	0 (0.0)	4 (2.5)
		Not Related	4 (2.4)	0 (0.0)
	放屁	Related	0 (0.0)	2 (1.3)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	腹部不快感	Related	0 (0.0)	2 (1.3)
		Not Related	2 (1.2)	0 (0.0)
	腹痛	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹部不快感 （胃不快感）	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	3 (1.8)	0 (0.0)
	下腹部痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	上腹部痛	Related	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	痔核	Related	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	口の感覚鈍麻	Related	1 (0.6)	9 (5.7)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔内不快感	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔内潰瘍形成	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	口内乾燥	Related	3 (1.8)	3 (1.9)
		Not Related	2 (1.2)	1 (0.6)
	口唇乾燥	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	流涎過多	Related	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		Related	6 (3.6)	9 (5.7)
		Not Related	8 (4.8)	13 (8.2)
	血管穿刺部位内出血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	熱感	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	体温変動感	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	1 (0.6)
	末梢冷感	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	発熱	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (1.2)	0 (0.0)
	疲労	Related	3 (1.8)	5 (3.2)
		Not Related	2 (1.2)	1 (0.6)
	易刺激性	Related	3 (1.8)	1 (0.6)
		Not Related	0 (0.0)	3 (1.9)
	末梢性浮腫	Related	0 (0.0)	2 (1.3)
		Not Related	1 (0.6)	2 (1.3)
	無力症	Related	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	2 (1.2)	2 (1.3)
	インフルエンザ様疾患	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.3)

表 2.7.6.83-32 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ N=166	アセナピン 5-10 mg BID N=158
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）	疼痛	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	1 (0.6)	1 (0.6)
	胸痛	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	活力増進	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	不活発	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	非心臓性胸痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (1.2)	0 (0.0)
免疫系障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	1 (0.6)
	季節性アレルギー	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	1 (0.6)
感染症および寄生虫症		Related	0 (0.0)	2 (1.3)
		Not Related	11 (6.6)	18 (11.4)
	細菌性関節炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	ダニ皮膚炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	真菌感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	1 (0.6)
	頭部白癬	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	5 (3.2)
	上気道感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	3 (1.9)
	尿路感染	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	四肢膿瘍	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	気管支炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	1 (0.6)
	膀胱炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	1 (0.6)
	胃腸炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	麦粒腫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	中耳炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	歯感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	腟感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	1 (0.6)
	子宮内膜炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	眼感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	咽頭炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	副鼻腔炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	マラリア	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	ウイルス性胃腸炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	ウイルス性上気道感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)

表 2.7.6.83-32 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ N=166	アセナピン 5-10 mg BID N=158
傷害、中毒および処置合併症		Related	1 (0.6)	1 (0.6)
		Not Related	7 (4.2)	1 (0.6)
	靭帯捻挫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	四肢損傷	Related	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	節足動物咬傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (1.2)	0 (0.0)
	擦過傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (1.2)	0 (0.0)
	転倒	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	裂傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	企図的過量投与	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	偶発的過量投与	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
臨床検査		Related	5 (3.0)	9 (5.7)
		Not Related	7 (4.2)	8 (5.1)
	血圧上昇	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	心電図ＱＴ短縮	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	心拍数増加	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		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	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	3 (1.9)
	白血球数増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	血小板数減少	Related	1 (0.6)	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 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	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	Related	1 (0.6)	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 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中トリグリセリド増加	Related	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	3 (1.9)
	血中コレステロール増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	血中ブドウ糖減少	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	1 (0.6)
	血中ブドウ糖増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	3 (1.8)	1 (0.6)
	グリコヘモグロビン増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	ＨＩＶ検査陽性	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	体重増加	Related	1 (0.6)	8 (5.1)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	体温上昇	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	薬物スクリーニング陽性	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	血中カリウム増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)

表 2.7.6.83-32 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ N=166	アセナピン 5-10 mg BID N=158
代謝および栄養障害		Related	1 (0.6)	2 (1.3)
		Not Related	1 (0.6)	7 (4.4)
	食欲減退	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	2 (1.3)
	食欲亢進	Related	0 (0.0)	2 (1.3)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	食欲減退（食欲不振）	Related	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	低カリウム血症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	糖尿病	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	高脂血症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	高蛋白血症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害		Related	2 (1.2)	3 (1.9)
		Not Related	14 (8.4)	9 (5.7)
	関節痛	Related	0 (0.0)	2 (1.3)
		Not Related	0 (0.0)	3 (1.9)
	関節腫脹	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	関節炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	筋肉痛	Related	1 (0.6)	2 (1.3)
		Not Related	2 (1.2)	1 (0.6)
	筋固縮	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	筋痙縮	Related	2 (1.2)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋緊張	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	筋攣縮	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	四肢痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	4 (2.4)	2 (1.3)
	背部痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	5 (3.0)	1 (0.6)
	鼡径部痛	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	1 (0.6)
	筋骨格硬直	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
神経系障害		Related	30 (18.1)	54 (34.2)
		Not Related	25 (15.1)	16 (10.1)
	一過性脳虚血発作	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	舌の麻痺	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	頭痛	Related	5 (3.0)	12 (7.6)
		Not Related	18 (10.8)	10 (6.3)
	片頭痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.3)
	緊張性頭痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	記憶障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	1 (0.6)
	認知障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	注意力障害	Related	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	振戦	Related	4 (2.4)	4 (2.5)
		Not Related	5 (3.0)	3 (1.9)
	アカシジア	Related	5 (3.0)	4 (2.5)
		Not Related	4 (2.4)	1 (0.6)
	ジストニア	Related	0 (0.0)	3 (1.9)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	パーキンソニズム	Related	0 (0.0)	2 (1.3)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	ジスキネジア	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.83-32 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ N=166	アセナピン 5-10 mg BID N=158
神経系障害（続き）	遅発性ジスキネジア	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	精神運動亢進	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	鎮静	Related	8 (4.8)	20 (12.7)
		Not Related	2 (1.2)	1 (0.6)
	傾眠	Related	6 (3.6)	16 (10.1)
		Not Related	1 (0.6)	2 (1.3)
	浮動性めまい	Related	4 (2.4)	7 (4.4)
		Not Related	1 (0.6)	1 (0.6)
	味覚異常	Related	2 (1.2)	2 (1.3)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	感覚鈍麻	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	1 (0.6)	1 (0.6)
	協調運動異常	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	よだれ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	1 (0.6)
	構語障害	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	錯感覚	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	思考散乱	Related	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	不随意性筋収縮	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
精神障害		Related	19 (11.4)	24 (15.2)
		Not Related	26 (15.7)	33 (20.9)
	激越	Related	3 (1.8)	4 (2.5)
		Not Related	6 (3.6)	6 (3.8)
	不安	Related	5 (3.0)	3 (1.9)
		Not Related	3 (1.8)	1 (0.6)
	パニック発作	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	3 (1.9)
	閉所恐怖症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	緊張	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	恐怖	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	落ち着きのなさ	Related	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.3)
	言葉もれ	Related	1 (0.6)	1 (0.6)
		Not Related	1 (0.6)	1 (0.6)
	談話促迫	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	うつ病	Related	2 (1.2)	3 (1.9)
		Not Related	3 (1.8)	4 (2.5)
	抑うつ症状	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.3)
	大うつ病	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.3)
	抑うつ気分	Related	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	絶望感	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	精神運動制止遅滞	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	涙ぐむ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	幻聴	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	1 (0.6)	2 (1.3)
	幻覚	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)

表 2.7.6.83-32 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ N=166	アセナピン 5-10 mg BID N=158
精神障害（続き）	思考異常	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	躁病	Related	3 (1.8)	5 (3.2)
		Not Related	13 (7.8)	7 (4.4)
	双極 1 型障害	Related	1 (0.6)	1 (0.6)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.3)
	軽躁	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	泣き	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	高揚状態	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	感情不安定	Related	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	怒り	Related	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	感情の平板化	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	社会逃避行動	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (1.3)
	攻撃性	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	誇大的態度	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	妄想症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	異常行動	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	精神症状	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	アルコール症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	1 (0.6)
	精神病性障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	不眠症	Related	8 (4.8)	11 (7.0)
		Not Related	8 (4.8)	9 (5.7)
	初期不眠症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	自殺念慮	Related	0 (0.0)	2 (1.3)
		Not Related	2 (1.2)	4 (2.5)
	自殺企図	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
腎および尿路障害		Related	3 (1.8)	2 (1.3)
		Not Related	1 (0.6)	2 (1.3)
	腎不全	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	頻尿	Related	1 (0.6)	2 (1.3)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	排尿困難	Related	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	尿閉	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	尿臭異常	Related	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	腎結石症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
生殖系および乳房障害		Related	1 (0.6)	1 (0.6)
		Not Related	3 (1.8)	2 (1.3)
	乳頭痛	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	月経困難症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (1.2)	2 (1.3)
	性器発疹	Related	1 (0.6)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	精巣痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)

表 2.7.6.83-32 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ N=166	アセナピン 5-10 mg BID N=158
呼吸器、胸郭および縦隔障害		Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	9 (5.4)	6 (3.8)
	喘鳴	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	肺うっ血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	咳嗽	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	4 (2.4)	3 (1.9)
	呼吸困難	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	1 (0.6)
	喉頭痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	3 (1.8)	1 (0.6)
	咽喉刺激感	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	気道うっ血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	鼻閉	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (1.2)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害		Related	0 (0.0)	5 (3.2)
		Not Related	10 (6.0)	5 (3.2)
	そう痒症	Related	0 (0.0)	2 (1.3)
		Not Related	1 (0.6)	2 (1.3)
	発疹	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	3 (1.8)	2 (1.3)
	皮膚乾燥	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	顔面腫脹	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	水疱	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	アレルギー性皮膚炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	接触性皮膚炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	丘疹性皮疹	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
	多汗症	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	1 (0.6)	1 (0.6)
	脱毛症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	ざ瘡	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
社会環境		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	2 (1.3)
	薬物乱用者	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	個人衛生不良	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	元タバコ使用者	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (0.6)	0 (0.0)
血管障害		Related	1 (0.6)	2 (1.3)
		Not Related	1 (0.6)	6 (3.8)
	低血圧	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	ほてり	Related	1 (0.6)	1 (0.6)
		Not Related	0 (0.0)	1 (0.6)
	高血圧	Related	0 (0.0)	1 (0.6)
		Not Related	1 (0.6)	4 (2.5)

Source: CSR Table 11.7.1.4

MedDRA ver.9.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）

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、二重盲検投与期の初回投与日から最終投与 7 日後（重篤な有害事象は 30 日後）までに発現した有害事象を対象とした

2.7.6.83.6.1 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（「双極 I 型障害の悪化」を除く）の叙述を以下に示した。

うっ血性心不全、腎不全、糖尿病（被験者識別番号 10461001）

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：	71.7 kg
身長：	165.1 cm
人種：	白人

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	10	mg	舌下	20[redacted]	投与20日後＊	21

事象の詳細

被験者にはうっ血性心不全及び糖尿病の既往があり、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬の服用を開始した。 投与2日後＊ から両下肢腫脹**（末梢性浮腫）**を呈し、 投与20日後＊ に腫脹、疼痛、軽度の労作性呼吸困難のため入院した。被験者は、腫脹は 2 週間前に発現し、徐々に悪化したと報告した。

投与20日後＊ に超音波検査により、下肢の広範のアテローム性動脈硬化症が認められた。右浅大腿動脈の完全な閉塞を発現したが、膝窩動脈及び後脛骨動脈に側枝及び残存血流があった。左側に閉塞領域はなかったが、膝窩動脈及び脛骨動脈で流速が徐々に減少していた。しかし、各側とも虚血による問題を回避できるだけの末梢動脈流があると考えられた。画像に示された下肢静脈に静脈血栓症のエビデンスはなかった。

投与21日後＊ に心エコー図を得た。顕著な求心性左室肥大（その他は全体的に左室収縮能は適正）、中等度の僧帽弁閉鎖不全症を伴う左心房拡張、三尖弁閉鎖不全症（1+～2+）を伴う軽度肺高血圧症、僧帽弁輪石灰化が認められた。 投与21日後＊ に腎超音波検査を実施したところ、ややエコー源性腎疾患を示唆していたが、閉塞性水腎症のエビデンスも限局性の腎疾患のエビデンスもなかった。右胸水が確認され、うっ血性心不全**（うっ血性心不全）**、腎機能不全**（腎不全）**、糖尿病**（糖尿病）**と診断された。 投与20日後＊ に治験薬の投与は中止され、被験者は治験から脱落した。ドブトレックス®（ドブタミン塩酸塩）及びフロセミドの投与を開始したところ奏効し、20 ポンド（約 9 kg）の体重減少があった。著明な下肢浮腫があった。被験者は回復し、 投与23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1日後＊	投与2日後＊	重度	なし	回復	可能性あり
幻覚	投与8日後＊	投与9日後＊	中等度	なし	回復	可能性あり
そう痒症	投与5日後＊	投与8日後＊	中等度	なし	回復	可能性あり
局所腫脹	投与2日後＊	投与23日後＊	重度	中止	回復	なし
不眠症	投与6日後＊		重度	なし	未回復	おそらくなし
易刺激性	投与14日後＊		中等度	なし	未回復	おそらくなし
抑うつ気分	投与14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、末梢性浮腫は**関連なし**と判断した。治験責任医師は、うっ血性心不全、腎不全、糖尿病は**おそらく関連なし**と判断した。社内評価では、うっ血性心不全、腎不全、糖尿病は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

大うつ病、アルコール症、薬物乱用者（被験者識別番号 10501003）

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：	男性
体重：	95.3 kg
身長：	180.3 cm
人種：	白人

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	10	mg	舌下	20[redacted]	投与2日後＊	3
アセナピン	20	mg	舌下	投与3日後＊	投与7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た。　投与6日後＊　に退院した。退院後、コカイン乱用となり、被験者は自殺念慮**（自殺念慮）**を報告した。　投与7日後＊　に本有害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。

　投与8日後＊　、被験者は抑うつ気分及び内部刺激反応のため自発的に入院し、「ばかげたこと」と話す声が聞こえると報告した。入院時は見当識があり、協力的に思われたが、易刺激性及び不安を発現した。運動性は正常であると考えられた。自殺念慮及び幻聴があった。双極性障害、精神病性特徴を伴ううつ病**（大うつ病）**、アルコール摂取**（アルコール症）**、コカイン乱用**（薬物乱用者）**と診断された。

被験者は高血圧に対する食事療法を受けつつ綿密な観察下に置かれた。自殺予防処置を講じ、外出は担当者の許可を受け担当者が付き添う場合のみ許可された。グループセラピー、活動セラピー、教育グループ、家族セラピー、個人セラピーへの参加が予定された。薬物療法としてヒドロキシジン、ロラゼパム、バルプロ酸、クエチアピンが処方された。

　投与10日後＊　、被験者は眠れないと訴えた。　投与11日後＊　に睡眠は改善し、気分もよくなっていたが、薬物の欲求があり、　投与12日後＊　に治験責任医師の診察を受けた。治験責任医師は、再発に繋がる症状の増悪のため治験薬を中止し、クエチアピンを増量した。被験者は回復し、　投与13日後＊　に精神科入院病棟から退院した。

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
なし						

治験薬との関連性

治験責任医師は、自殺念慮は**関連なし**と判断した。治験責任医師は、うつ病、アルコール乱用、薬物乱用は**関連なし**と判断した。社内評価では、うつ病、アルコール乱用、薬物乱用は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

うつ病、自殺念慮（被験者識別番号 10571003）

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：	男性	
体重：	98 kg	
身長：	167.6 cm	
人種：	その他	

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	10	mg	舌下	20[redacted]	投与2日後 *	31
アセナピン	20	mg	舌下	投与2日後 *	投与30日後 *	31

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30日後 * に計画を伴う自殺念慮のため入院し、双極性障害、うつ病型**（うつ病）**及び自殺念慮**（自殺念慮）**と診断された。 投与30日後 * に治験薬の投与は中止され、被験者は治験から脱落した。治療としてリチウム及び bupropion が開始された。被験者は回復し、 投与41日後 * に退院した。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
消化不良	投与1日後 *	投与1日後 *	軽度	なし	回復	可能性あり
投与後（午前及び午後）の口の感覚鈍麻	投与3日後 *	投与30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、うつ病及び自殺念慮は**関連なし**と判断した。社内評価では、うつ病及び自殺念慮は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

一過性脳虚血発作（被験者識別番号 11251005）

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：	48 kg	
身長：	160 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	10	mg	舌下	20[redacted]	投与3日後＊	4

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1日後＊ に一過性脳虚血発作を示唆する事象が認められ、 投与2日後＊ に治験薬の投与は中止された。不明瞭発語及び左半身の脱力が発現し、2 時間持続した。病室で意識を失って床に倒れているのを病棟職員によって発見された。 投与8日後＊ 08:00 頃、覚醒しないため職員がベッドに寝かせた。数分後に意識を回復したが、直前の出来事を思い出せなかった。目撃者の証言は得られなかった。被験者が覚えているのは、07:30 頃に眠くなりベッドに横になったことのみであった。医師の評価を受けたが、医師によると身体的診察に異常なく、意識も見当識もあった。事象の原因は、朝のバルプロ酸ナトリウム及びクエチアピン投与並びに前夜のロラゼパムの投与による傾眠と考えられた。

しかし、その前の一過性脳虚血発作疑いを考慮して神経科医を紹介され、 投与9日後＊ に頭部コンピュータ断層撮影（computerised tomogram ; CT）及び血液検査［抗核抗体、梅毒検査（venereal disease research laboratory ; VDRL）、ヒト免疫不全ウイルス］を実施した。一過性脳虚血発作**（一過性脳虚血発作）**の再発と診断された。治療のためヘパリン、クロピドグレル、シチコリンが投与された。 投与8日後＊ 、一過性脳虚血発作のエピソードはないため、 投与8日後＊ に回復と判断された。

ヘパリンを 3 日間、投与された。クロピドグレル、アスピリン、アトルバスタチン、シチコリンの投与が継続された。一過性脳虚血発作の更なるエピソード又は後遺症は認められなかった。治験薬の投与中止後、高揚状態となったため、クエチアピンの投与が開始された。一日、何の問題もなく経過した後、一晩の仮退院を経て、 投与18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
一過性脳虚血発作	投与1日後＊	投与1日後＊	中等度	なし	回復	可能性あり
躁病	投与5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、一過性脳虚血発作は**おそらく関連なし**と判断した。社内評価では、一過性脳虚血発作は治験薬と**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

企図的過量投与（被験者識別番号 10461040）

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：	女性
体重：	81.6 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	10	mg	舌下	20[redacted]	投与29日後＊	30

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28日後＊ に被験者は、意図的な薬物の過量投与（**企図的過量投与**）のため救急車で病院に搬送された。質問された際に被験者は、自殺しようとしていたことは否定し、注意を引くための過量投与だと説明した。治験薬の投与は 投与29日後＊ に中止され、被験者は治験から脱落した。どの薬剤が過量投与されたのかについては、未だに不明である。被験者はバクロフェン、クロナゼパム、バルプロ酸、メトカルバモール、ハロペリドール、ヒドロキシジンパモ酸塩、ブプロピオン塩酸塩を投与された。 投与33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
頭痛	同日＊	投与5日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
手の震え（性質上、非パーキンソニズム）	投与2日後＊	投与6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、企図的過量投与は**関連の可能性あり**と判断した。
社内評価では、企図的過量投与は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

抑うつ症状、ジストニア（被験者識別番号 10461049）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日：	19[redacted]（年齢：47 歳）
性別：	男性
体重：	127.9 kg
身長：	182.9 cm
人種：	白人

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	10	mg	舌下	20[redacted]	投与2日後＊	3

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1日後＊ に被験者は、ジストニア反応を発症した。翌日に被験者は、抑うつ性双極性症状（**抑うつ症状**）の悪化及びジストニア反応（**ジストニア**）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。被験者は安定化のために精神科病棟に入院した。投与6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
高血圧エピソード	投与1日後＊	投与2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、ジストニア、抑うつ症状は**おそらく関連あり**と判断した。
社内評価では、ジストニア、抑うつ症状は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

腎結石症、ウイルス性胃腸炎（被験者識別番号 10461055）

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：	83.5 kg
身長：	162.6 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	10	mg	舌下	20[redacted]	投与15日後*	16

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13日後* に被験者は、重度の腹痛（**腹痛**）を発症して入院した。被験者は腎結石（**腎結石症**）及びウイルス性胃腸炎（**ウイルス性胃腸炎**）と診断された。被験者はヒドロコドン及びレボフロキサシンを投与され、最初の数日間は特別食を遵守するよう指示された。治験薬の投与は 投与15日後* に中止され、被験者は治験から脱落した。 投与16日後* に被験者は回復し、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
低血圧	同日*	投与1日後*	軽度	なし	回復	おそらくなし
鎮静状態	同日*	投与1日後*	中等度	なし	回復	おそらくなし
発疹	投与1日後*	投与3日後*	中等度	なし	回復	なし
尿路感染	投与1日後*	投与7日後*	中等度	なし	回復	おそらくなし
パニック発作	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、腹痛は**おそらく関連あり**と判断した。
治験責任医師は、腎結石症、ウイルス性胃腸炎は**おそらく関連なし**と判断した。
社内評価では、腎結石症、ウイルス性胃腸炎は治験薬と**おそらく関連なし**と判定された。

2.7.6.84 A7501009 試験【5.3.5.4-21】

治験の表題	A Phase III, Placebo-Controlled, Double-Blinded Continuation Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Asenapine in Subjects Completing Trial A7501008 and Continuing Lithium or Valproic Acid/Divalproex Sodium for the Treatment of an Acute Manic or Mixed Episode
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 53 名
実施医療機関	[redacted] を含む全 53 施設（割付被験者の登録は 30 施設） 実施国：オーストラリア、インド、韓国、ロシア、タイ、アメリカ
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：

12 週間の導入試験（A7501008 試験）の組入れ時に認められた急性躁病又は混合性エピソードの治療に、リチウム製剤又はバルプロ酸（valproic acid; VPA）の継続治療が完全奏効しなかった双極 I 型障害患者を対象に、アセナピンの長期的（最長 40 週間）安全性及び忍容性の特徴を明らかにする。リチウム製剤又は VPA とプラセボが併用投与された群と、リチウム製剤又は VPA とアセナピンが併用投与された群の安全性を比較した。全ての被験者には必要に応じてベンゾジアゼピン及び／又は抗うつ薬のレスキュー投与が認められていた。

有効性の主要目的は、補助療法と合わせた治療開始から 12 週間（導入試験である A7501008 試験）後の、ヤング躁病評価尺度（Young-Mania rating scale; Y-MRS）及び Montgomery Asberg うつ病評価尺度（Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MADRS）スコアに関する、長期のアセナピン効果の維持の特徴を明らかにする。

副次目的：

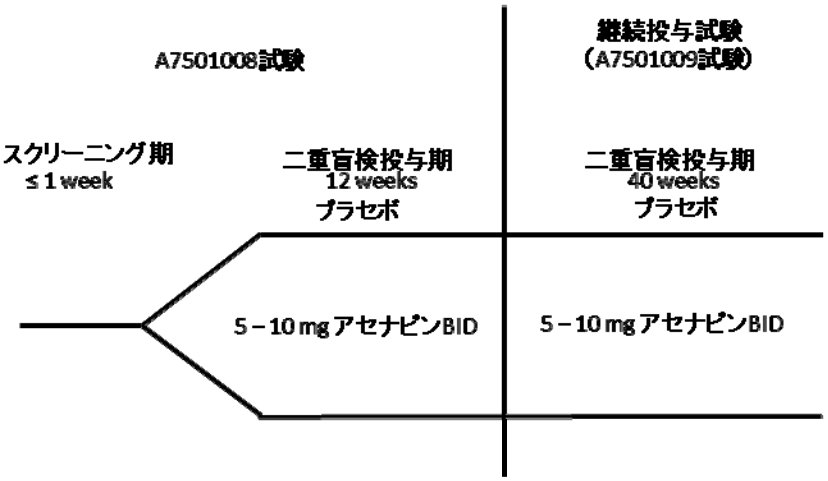
アセナピンの長期補助治療効果を以下の項目を用いて、プラセボと比較する。

- 躁病、抑うつ及び全体的双極性状態の、重症度及び改善に関する臨床全般印象度
- 抑うつ
- 精神病性症状
- 不安
- 退院準備
- Quality of Life（QOL）
- 認知機能
- 自殺念慮
- 安全性及び忍容性（錐体外路症状を含む）

治験方法

本治験は、12 週間投与試験（A7501008 試験）を完了し、重大な治験実施計画書違反を認めない被験者を対象とした 40 週間、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同、並行群間、継続試験であった。A7501008 試験から A7501009 試験までを通して 52 週間（1 年間）の評価を行った。

Day -1 は、A7501008 試験の最終評価時点とした。Day 1 で、A7501008 試験の二重盲盲検投与期に割り付けられた被験薬を投与した。Day 2 以降は、プラセボを投与した被験者は継続して投与し、アセナピン 5 mg を投与した被験者は 5 mg 又は 10 mg の可変容量を投与した。



被験者数（計画時及び解析時）

計画時：

・設定なし

解析時：

・同意取得：77 名

・二重盲検投与期割付：77 名

・All-subjects-treated（AST 集団）：77 名（プラセボ群 36 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 41 名）

・Intent-to-treat group（ITT 集団）：71 名（プラセボ群 33 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 38 名）

被験者数の設定根拠

A7501009 試験は検出力の設定が必要ではないため、被験者数を設定しなかった。12 週間投与試験（A7501008 試験）を完了した被験者を A7501009 試験に組み入れた。

対象及び主要な選択・除外基準

選択基準：

・主病名が双極 I 型障害

・最も新しいエピソードが躁病（DSM-IV 296.4x）又は混合性（DSM-IV 296.6x）である

・過去に中等度から重度の気分エピソード（躁病又は混合性、精神病性の特徴を問わない）が 1 回以上記録されている

・18 歳以上の男女

・A7501008 試験を完了し、重大な治験実施計画書違反が認められなかった

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

Generic name	Org code/ Trade name	Supplier	Dosage form	Strength	Batch number	Modification
アセナピンプラセボ		Organon USA Inc.	fast-dissolving tablets		[redacted]	
アセナピン	Org 5222	Organon USA Inc.	fast-dissolving tablets	5 mg	[redacted]	
				10 mg	[redacted]	

剤型：

アセナピン 5 mg、10 mg 及びプラセボ：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。

Treatment	Dosage form	Dose	Duration
アセナピン 5-10 mg BID	Fast-dissolving tablets	5 or 10 mg SL BID	40 weeks (280 days)
プラセボ	Fast-dissolving tablets	SL BID	40 weeks (280 days)

BID: twice per day、NA: not applicable、SL: sublingual

治療期間

二重盲検投与期：280 日間（40 週間）、A7501008 試験を含めると 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：

- Y-MRS による躁症状の評価
- CGI-BP による、急性エピソードの治療中又は長期疾患予防での、躁病、抑うつ、及び全体的双極状態の重症度並びに前期からの変化の評価
- 陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS）による精神病又は統合失調症の症状の評価
- MADRS による抑うつ症状の重症度評価
- ハミルトン不安尺度（Hamilton Anxiety Rating Scale; HAM-A）による不安症状の評価
- 退院準備質問票（Readiness-to-Discharge Questionnaire; RDQ）による退院準備の評価
- 自殺思考に関する Modified InterSePT 尺度（Modified InterSePT Scale for Suicidal Thinking; ISST Modified）による自殺念慮の評価
- 中枢神経系（Central nervous system; CNS）バイタルサイン認知機能評価バッテリーによる認知症状の評価

ヘルスアウトカム：

・Short-Form 36, Version 2.0（SF-36v2）による 8 つの健康概念の評価

・生活の質に関する楽しみ及び満足度についての質問票（Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire; Q-LES-Q）による被験者の生活の質の評価

安全性：

安全性は以下により評価した。

・併用薬の使用

・有害事象

・体重

・腹囲

・バイタルサイン（心拍数、血圧など）

・身体学的検査

・心電図（electrocardiogram; ECG）

・臨床検査所見（血液学的検査、生化学検査、尿検査）

・錐体外路症状評価に使用した以下の 3 つの尺度のスコア：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）

統計手法

有効性：

主要解析は ITT 集団について行い、主要評価項目は Y-MRS 及び MADRS 合計スコアのベースラインから Week 52 時点の変化量であった。主要評価項目の解析は記述的にのみ行った。CGI-BP、MADRS、ISST 合計スコア、PANSS、HAM-A 及び CNS バイタルサインの、ベースラインからエンドポイントまでの変化量も、記述的に解析した。Y-MRS レスポンダー及び寛解者の被験者の割合を、Pearson のカイ二乗検定又は Fisher の直接確率法で解析した。事象発現までの時間（RDQ の退院準備状態までの時間、及び RDQ の完全一致までの時間）について、Kaplan-Meier 生存曲線法を用いて解析した。

ヘルスアウトカム：

ヘルスアウトカムに関する副次解析を以下の評価項目について実施した。SF-36v2（acute 版）の各ドメイン及びサブスケールスコアのベースラインからの変化量並びに Q-LES-Q の各ドメインスコア。

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ついて治験責任医師の医師記載名を、MedDRA 基本語に読み替えた。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、集計表から記述的に要約し解析した。臨床検査値の顕著な異常及び臨床的に重要な変動の定義には、あらかじめ規定した基準を用い、臨床検査室が臨床検査値評価のための基準範囲を提供した。治験期間中に、臨床検査値の臨床的に重要な変動を認めた被験者の割合、並びに臨床検査値が基準範囲を超えた、又は下回った被験者の割合を、投与群別に要約した。臨床検査値のベースライン値、最終評価値、及びベースラインからの変動を投与群別に要約するために、記述統計量を用いた。身体学的検査所見の異常、及びバイタルサイン（起立性変化を含む）、体重、Body Mass Index（BMI）、腹囲の臨床的に重要と思われる変化を、投与群別に要約し、記述的に解析した。米国コレステロール教育プログラムの成人治療委員会 III（National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III; NCEP ATP III）によるメタボリックシンドロームの診断基準

を満たした評価被験者数及びその割合を投与群別に要約した。錐体外路症状（AIMS、BARS、SARS）のデータを、投与群別に表形式で示し、記述統計量を用いて要約した。

要約-結論：

2.7.6.84.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.84-1に示した。

スクリーニングを 77 名に実施し、プラセボ群 36 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 41 名を組み入れた。

二重盲検投与期を完了した被験者は､プラセボ群 15 名､アセナピン 5-10 mg BID 群 19 名であった。

最も多かった中止理由は、プラセボ群及びアセナピン 5-10 mg BID 群で「追跡不能」であり、それぞれ 9 名、5 名であった。

表 2.7.6.84-1 被験者の内訳

被験者の内訳	プラセボ	アセナピン 5-10 mg BID	合計
同意取得被験者数 [a)]			77
割付被験者 [b)]	36	41	77
AST 集団 [c)]	36	41	77
ITT 集団 [d)]	33	38	71
二重盲検投与期中止、n (%)[e)]	21 (58.3)	22 (53.7)	43 (55.8)
有害事象／重篤な有害事象	3 (8.3)	10 (24.4)	13 (16.9)
対象疾患による有害事象／重篤な有害事象	3 (8.3)	7 (17.1)	10 (13.0)
効果不十分	1 (2.8)	3 (7.3)	4 (5.2)
同意撤回	7 (19.4)	2 (4.9)	9 (11.7)
追跡不能	9 (25.0)	5 (12.2)	14 (18.2)
その他	1 (2.8)	2 (4.9)	3 (3.9)
二重盲検投与期完了、n (%)	15 (41.7)	19 (46.3)	34 (44.2)

Source: CSR Table 5
Y-MRS: Young Mania Rating Scale
n (%): 該当被験者数（割合）
a) スクリーニング実施者
b) A7501008 試験で割付被験者番号が当てられた被験者数
c) A7501008 試験を完了し、A7501009 試験に継続して参加した被験者
d) A7501009 試験で治験薬を 1 回以上服薬し、A7501009 試験中に Y-MRS 及び MADRS の評価を 1 回以上実施した被験者
e) 治験責任医師が eCRF の end-of-treatment ページに記載した中止理由

治験実施計画書からの逸脱には、以下のものがあった。

- 選択・除外基準の抵触
- 尿検査でコカイン又はアンフェタミン陽性
- エピソードが躁病又は混合性による入院が 3 週間以上
- 併用禁止薬の投与

2.7.6.84.1.1 治験期間中の被験者の盲検解除

本治験の二重盲検投与期に盲検解除した被験者はいなかった。

2.7.6.84.2 人口統計学的特性

AST 集団 77 名の人口統計学的特性を表 2.7.6.84-2に示した。人口統計学的特性は、投与群間で差は見られなかった。

原疾患の病態を表 2.7.6.84-3に示した。投与群間の双極性障害の病態背景に大きな差は見られなかった。

表 2.7.6.84-2 人口統計学的特性（AST 集団）

Characteristics	プラセボ (N = 36)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 41)	合計 (N = 77)
Sex, n (%)	36	41	77
Male	18 (50.0)	25 (61.0)	43 (55.8)
Female	18 (50.0)	16 (39.0)	34 (44.2)
Premenarchal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Premenopausal	12 (66.7)	11 (68.8)	23 (67.6)
Postmenopausal	6 (33.3)	5 (31.3)	11 (32.4)
Race, n (%)	36	41	77
Caucasian	16 (44.4)	24 (58.5)	40 (51.9)
Black	6 (16.7)	3 (7.3)	9 (11.7)
Asian	14 (38.9)	10 (24.4)	24 (31.2)
Other	0 (0.0)	4 (9.8)	4 (5.2)
Age category, n (%)	36	41	77
<18 years	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18-64 years	35 (97.2)	41 (100.0)	76 (98.7)
≥65 years	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (1.3)
Age (years), n	36	41	77
Mean (SD)	38.7 (13.42)	39.0 (11.79)	38.9 (12.49)
Median	39	39	39
Range	18, 69	20, 64	18, 69
Weight (kg), n	36	41	77
Mean (SD)	73.8 (16.66)	77.3 (19.10)	75.7 (17.97)
Median	79.2	75	78
Range	44, 105	43, 132	43, 132
BMI (kg/m^2), n	36	41	77
Mean (SD)	26.4 (4.98)	27.3 (5.52)	26.9 (5.26)
Median	25.8	26	25.8
Range	19, 35	19, 43	19, 43
Handedness, n (%)			
Left	5 (13.9)	3 (7.3)	8 (10.4)
Right	31 (86.1)	38 (92.7)	69 (89.6)
Current marital status, n (%)			
Married	14 (38.9)	13 (31.7)	27 (35.1)
Widowed	1 (2.8)	4 (9.8)	5 (6.5)
Divorced	3 (8.3)	3 (7.3)	6 (7.8)
Separated	3 (8.3)	2 (4.9)	5 (6.5)
Never married	15 (41.7)	19 (46.3)	34 (44.2)
Education, n (%)			
Elementary school (up to 8 years)	9 (25.0)	6 (14.6)	15 (19.5)
High school/secondary school (up to 12 years)	17 (47.2)	20 (48.8)	37 (48.1)
University or higher (13 or higher)	10 (27.8)	15 (36.6)	25 (32.5)
Family history of coronary artery disease, n (%)			
Yes	7 (19.4)	9 (22.0)	16 (20.8)
No	26 (72.2)	30 (73.2)	56 (72.7)
Unknown	3 (8.3)	2 (4.9)	5 (6.5)
Family history of diabetes, n (%)			
Yes	8 (22.2)	11 (26.8)	19 (24.7)

Characteristics	プラセボ (N = 36)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 41)	合計 (N = 77)
No	24 (66.7)	30 (73.2)	54 (70.1)
Unknown	4 (11.1)	0 (0.0)	4 (5.2)

Source: CSR Table 7
n (%): 該当被験者数（割合）
初経前／閉経前／閉経後の被験者の割合の分母は、各投与群の女性被験者数

表 2.7.6.84-3 原疾患の病態（AST 集団）

Psychiatric diagnosis	プラセボ (N = 36)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 41)	合計 (N = 77)
Principal diagnosis			
Bipolar diagnosis	36 (100.0)	41 (100.0)	77 (100.0)
Manic (DSM-IV 296.4x)	26 (72.2)	26 (63.4)	52 (67.5)
Mixed (DSM-IV 296.6x)	10 (27.8)	15 (36.6)	25 (32.5)
Other Axis I or Axis II			
No current disorder	34 (94.4)	40 (97.6)	74 (96.1)
Any current disorder	2 (5.6)	1 (2.4)	3 (3.9)
Alcoholism	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (1.3)
Learning disability	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (1.3)
Post-traumatic stress disorder	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.3)

Source: CSR Table 8
n (%): 該当被験者数（割合）
DSM-IV: 精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版
CRF で「continuing」にチェックされた診断

物質使用及び喫煙歴を表 2.7.6.84-4に示した。喫煙歴、物質使用、アルコールは、投与群間で差は見られなかった。

生活状態／就労／逮捕歴を表 2.7.6.84-5に示した。生活状態／就労／逮捕歴は、投与群間で差は見られなかった。

二重盲検投与期の治療期間を表 2.7.6.84-6に、治験薬の曝露を表 2.7.6.84-7に示した。

表 2.7.6.84-4 物質使用及び喫煙歴（AST 集団）

	プラセボ (N = 36)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 41)		合計 (N = 77)	
	Past 6 Months	Past 1 Month	Past 6 Months	Past 1 Month	Past 6 Months	Past 1 Month
Sedatives, n	36	36	37	37	73	73
None	33 (91.7)	34 (94.4)	35 (94.6)	35 (94.6)	68 (93.2)	69 (94.5)
1 to 5 times	2 (5.6)	1 (2.8)	2 (5.4)	2 (5.4)	4 (5.5)	3 (4.1)
6 to 20 times	1 (2.8)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)
>20 times	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Stimulants, n	36	36	37	37	73	73
None	34 (94.4)	36 (100.0)	34 (91.9)	36 (97.3)	68 (93.2)	72 (98.6)
1 to 5 times	2 (5.6)	0 (0.0)	2 (5.4)	1 (2.7)	4 (5.5)	1 (1.4)
6 to 20 times	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
>20 times	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Marijuana, n	36	36	37	37	73	73
None	35 (97.2)	35 (97.2)	33 (89.2)	34 (91.9)	68 (93.2)	69 (94.5)
1 to 5 times	0 (0.0)	1 (2.8)	3 (8.1)	3 (8.1)	3 (4.1)	4 (5.5)
6 to 20 times	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
>20 times	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
Other, n	36	36	37	37	73	73
None	36 (100.0)	36 (100.0)	36 (97.3)	36 (97.3)	72 (98.6)	72 (98.6)
1 to 5 times	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.7)	1 (1.4)	1 (1.4)
6 to 20 times	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
>20 times	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Smoking, daily use, n	36	36	37	37	73	73
None	17 (47.2)	18 (50.0)	17 (45.9)	17 (45.9)	34 (46.6)	35 (47.9)
<1 pack per day	15 (41.7)	14 (38.9)	11 (29.7)	14 (37.8)	26 (35.6)	28 (38.4)
1 to 2 packs per day	3 (8.3)	3 (8.3)	8 (21.6)	5 (13.5)	11 (15.1)	8 (11.0)
>2 packs per day	1 (2.8)	1 (2.8)	1 (2.7)	1 (2.7)	2 (2.7)	2 (2.7)
Acohol use, drinks per week, n	36	36	37	37	73	73
None	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<1	31 (86.1)	33 (91.7)	29 (78.4)	33 (89.2)	60 (82.2)	66 (90.4)
1-6	5 (13.9)	3 (8.3)	5 (13.5)	3 (8.1)	10 (13.7)	6 (8.2)
7-12	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	1 (2.7)	2 (2.7)	1 (1.4)
13-24	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25+	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)

Source: CSR Table 9

n (%): 該当被験者数（割合）

表 2.7.6.84-5 生活状態／就労／逮捕歴（AST 集団）

	プラセボ (N = 36)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 41)		合計 (N = 77)	
Current living situation						
Baseline, n	36		41		77	
Spouse or significant other	16	(44.4)	12	(29.3)	28	(36.4)
Other family member or roommate	13	(36.1)	18	(43.9)	31	(40.3)
Alone	6	(16.7)	6	(14.6)	12	(15.6)
Residential treatment center	0	(0.0)	3	(7.3)	3	(3.9)
Institution	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Homeless	1	(2.8)	2	(4.9)	3	(3.9)
Level of independence						
Baseline, n	36		41		77	
Functions independently	23	(63.9)	32	(78.0)	55	(71.4)
Functions independently some of the time	12	(33.3)	9	(22.0)	21	(27.3)
Not able to function independently	1	(2.8)	0	(0.0)	1	(1.3)
Employment status						
Baseline (and prior 6 months), n	36		41		77	
Full-time continuous	10	(27.8)	7	(17.1)	17	(22.1)
Full-time intermittent	2	(5.6)	2	(4.9)	4	(5.2)
Part-time continuous	2	(5.6)	5	(12.2)	7	(9.1)
Part-time intermittent	4	(11.1)	6	(14.6)	10	(13.0)
Never employed	3	(8.3)	2	(4.9)	5	(6.5)
Not currently but has in past	15	(41.7)	19	(46.3)	34	(44.2)
Retired	1	(6.7)	0	(0.0)	1	(2.9)
Student	1	(6.7)	1	(5.3)	2	(5.9)
Volunteer	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Housewife/househusband	2	(13.3)	2	(10.5)	4	(11.8)
Unemployed	5	(33.3)	3	(15.8)	8	(23.5)
Disabled	5	(33.3)	12	(63.2)	17	(50.0)
Other	1	(6.7)	1	(5.3)	2	(5.9)
Arrests prior to baseline, n	36		41		77	
None	30	(83.3)	29	(70.7)	59	(76.6)
1-3	5	(13.9)	8	(19.5)	13	(16.9)
4-8	0	(0.0)	3	(7.3)	3	(3.9)
>8	1	(2.8)	1	(2.4)	2	(2.6)
Charges prior to baseline, n	6		12		18	
Major crime	0	(0.0)	2	(16.7)	2	(11.1)
Minor crime	5	(83.3)	9	(75.0)	14	(77.8)
Both	1	(16.7)	1	(8.3)	2	(11.1)

Source: CSR Table 10

n (%): 該当被験者数（割合）

「過去に雇用されていたが現在は雇用なし」の理由の分母は、「過去に雇用されていたが現在は雇用なし」の被験者数

表 2.7.6.84-6 二重盲検投与期の治療期間（AST 集団）

Treatment duration	プラセボ (N = 36)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 41)	
≥1 day [a)]	36	(100.0)	41	(100.0)
≥3 days	36	(100.0)	41	(100.0)
≥7 days	36	(100.0)	41	(100.0)
≥14 days	36	(100.0)	41	(100.0)
≥21 days	36	(100.0)	41	(100.0)
≥42 days	36	(100.0)	41	(100.0)
≥63 days	36	(100.0)	41	(100.0)
≥84 days [b)]	36	(100.0)	41	(100.0)
≥112 days	36	(100.0)	36	(87.8)
≥140 days	29	(80.6)	32	(78.0)
≥168 days	24	(66.7)	28	(68.3)
≥196 days	19	(52.8)	26	(63.4)
≥224 days	17	(47.2)	25	(61.0)
≥252 days	16	(44.4)	23	(56.1)
≥280 days	16	(44.4)	20	(48.8)
≥308 days	16	(44.4)	20	(48.8)
≥336 days	16	(44.4)	20	(48.8)
≥365 days	7	(19.4)	9	(22.0)

Source: CSR Table 11
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
曝露は服薬期間（二重盲検投与期の最終投与日 – 二重盲検投与期の最初の投与日）+ 1 日として計算した
治験薬受領したが、その後、来院しなかった被験者の投与は、1 回とみなした
治験期間は 52 週間と設定した
a) 二重盲検投与期に治験薬を 1 回以上服薬した被験者
b) A7501009 試験の全ての被験者は A7501008 試験を完遂した

表 2.7.6.84-7 治験薬の曝露（AST 集団）

Exposure	プラセボ (N = 36)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 41)
Number of days exposed		
Total (subjects × days)	8994	10709
Mean (SD)	249.8 (108.36)	261.2 (109.24)
Median	209.5	271
Range	112, 381	86, 376
Total daily dose (mg/day) [a)]		
Mean (SD)		13.3 (4.31)
Median		11.5
Modal		10
Range [b)]		2, 20

Source: CSR Table 12
Modal: the mode of subjects' modes
アセナピンの 1 日の用量は 10-20 mg と設定した
a)アセナピン 5-10 mg BID 群での 1 日用量の値は A7501008 試験を含めたアセナピン服薬期間より算出する
b) 規定用量よりも多い又は少ない量を服薬した被験者もいた

併用薬

本治験期間中にリチウム製剤及びVPA以外の併用薬を投与した被験者の割合は、プラセボ群83.3%、アセナピン 5-10 mg BID 群 87.8%であった。

両群共に、リチウム製剤及び VPA 以外で多く使用された併用薬は lorazepam（プラセボ群 27.8%、アセナピン 5-10 mg BID 群 48.8%）、zolpidem（プラセボ群 16.7%、アセナピン 5-10 mg BID 群 19.5%）、ibuprofen（プラセボ群 11.1%、アセナピン 5-10 mg BID 群 24.4%）、paracetamol（プラセボ群 25.0%、アセナピン 5-10 mg BID 群 19.5%）であった。

2.7.6.84.3 有効性の評価

有効性評価にはITT集団を用いた。ITT集団は、A7501009試験で治験薬を1回以上服薬し、A7501009試験中に投与後の Y-MRS 及び MADRS の評価を 1 回以上実施した被験者とした。

2.7.6.84.3.1 有効性解析対象集団

A7501009 試験に組み入れた被験者は 77 名（プラセボ群 36 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 41 名）であった。このうち、ITT 集団は 71 名（プラセボ群 33 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 38 名）であった。

なお、全ての有効性評価項目のベースライン時のスコア（平均値）は、投与群間で類似していた。

2.7.6.84.3.2 主要評価項目

主要評価項目である Y-MRS 合計スコア及び MADRS 合計スコアのベースライン時から 52 週時点の変化量を表 2.7.6.84-8に示した。

Y-MRS 合計スコアのベースライン時から 52 週時点の変化量（平均値）は、アセナピン 5-10 mg BID 群でプラセボ群よりも小さかったが、著しい違いはなかった（プラセボ群-19.7、アセナピン 5-10 mg BID 群-17.2）。

MADRS 合計スコアのベースライン時から 52 週時点の変化量（平均値）は、アセナピン 5-10 mg BID 群でプラセボ群よりも小さかったが、著しい違いはなかった（プラセボ群-3.9、アセナピン 5-10 mg BID 群-3.3）。

表 2.7.6.84-8 Y-MRS 合計スコア及び MADRS 合計スコアのベースライン時から 52 週時点の変化量（ITT 集団）

	プラセボ (N = 33)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 38)
Y-MRS total score		
Baseline mean (SD) [a)]	28.0 (6.12)	27.6 (6.30)
Week 52 mean (SD)	8.4 (9.77)	10.3 (10.97)
Mean change from baseline (SD)	-19.7 (11.81)	-17.2 (13.65)
MADRS total score		
Baseline mean (SD) [a)]	9.6 (8.86)	10.1 (7.59)
Week 52 mean (SD)	5.8 (8.09)	6.8 (9.31)
Mean change from baseline (SD)	-3.9 (7.71)	-3.3 (9.75)

Source: CSR Table 13
SD: standard deviation、Y-MRS: Young-Mania Rating Scale、MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
Y-MRS 合計スコアの取り得る範囲は 0~60 点。スコアが高い程、症状が重度であることを意味する
MADRS 合計スコアの取り得る範囲は 0~60 点。スコアが高い程、症状が重度であることを意味する
ベースラインは二重盲検投与期の最初の投与日又は投与前の評価可能な値を用いた
a) ベースライン時の平均値は、試験を完了した被験者の評価可能なスコアを対象とした値

2.7.6.84.3.3 副次評価項目

全ての副次評価項目で、アセナピン 5-10 mg BID 群とプラセボ群の間で統計的な差は認められなかった。

2.7.6.84.4 安全性の評価

2.7.6.84.4.1 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、A7501008 試験を完了し、A7501009 試験に継続して参加した全ての被験者とした。

2.7.6.84.4.2 安全性モニタリング委員会の審議結果

安全性モニタリング委員会は、盲検及び盲検解除した全ての利用できるデータを 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に確認した。確認した全ての時点で、安全性モニタリング委員会は、本治験の継続を了承した。

2.7.6.84.4.3 有害事象の解析

A7501008 試験の最初の投薬から A7501009 試験の治験薬最終投与 7 日後まで（重篤な有害事象は、最終投与 30 日後まで）を収集期間とした。

A7501008 試験期間中に発現し、治験責任医師によって症例報告書に記載された有害事象の医師記載名のうち、重篤でない有害事象は MedDRA ver. 9.1 を用い、重篤な有害事象は ver. 10.0 を用いた。A7501009 試験期間中に発現した有害事象／重篤な有害事象は ver. 11.0 を用いて、器官別大分類及び基本語にコーディングした。和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた。

有害事象発現頻度の概括を表 2.7.6.84-9に示した。

有害事象は、プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群で、それぞれ 69.4%（25/36 名）、78.0%（32/41 名）の被験者に発現した。

重篤な有害事象は、プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群で、それぞれ 11.1%（4/36 名）、22.0%（9/41 名）の被験者に発現した。このうち、死亡した被験者はアセナピン 5-10 mg BID 群で 1 名であった。

重度の有害事象は、プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群で、それぞれ 19.4%（7/36 名）、12.2%（5/41 名）であった。

表 2.7.6.84-9 有害事象発現頻度の概括（AST 集団）

Adverse event category	プラセボ (N = 36)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 41)
Subjects with AEs		
All AEs/SAEs	25 (69.4)	32 (78.0)
Related AEs/SAEs	13 (36.1)	21 (51.2)
Subjects with AEs by sex		
All AEs/SAEs		
Female	12 (66.7)	11 (68.8)
Male	13 (72.2)	21 (84.0)
Related AEs/SAEs		
Female	6 (33.3)	7 (43.8)
Male	7 (38.9)	14 (56.0)

表 2.7.6.84-9 有害事象発現頻度の概括（AST 集団）（続き）

Adverse event category	プラセボ (N = 36)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 41)
Subjects with AEs by race		
All AEs/SAEs		
Caucasian	10 (62.5)	19 (79.2)
Black	5 (83.3)	3 (100.0)
Asian	10 (71.4)	8 (80.0)
Other	0 (0.0)	2 (50.0)
Related AEs/SAEs		
Caucasian	8 (50.0)	12 (50.0)
Black	3 (50.0)	2 (66.7)
Asian	2 (14.3)	5 (50.0)
Other	0 (0.0)	2 (50.0)
Subjects with AEs by maximum intensity		
All AEs/SAEs		
Mild	10 (27.8)	8 (19.5)
Moderate	8 (22.2)	19 (46.3)
Severe	7 (19.4)	5 (12.2)
Related AEs/SAEs		
Mild	6 (16.7)	9 (22.0)
Moderate	6 (16.7)	9 (22.0)
Severe	1 (2.8)	3 (7.3)
Subjects discontinued due to AEs [a)]		
All AEs/SAEs	3 (8.3)	10 (24.4)
Related AEs/SAEs	1 (2.8)	7 (17.1)
Subjects with SAEs		
All SAEs	4 (11.1)	9 (22.0)
Related SAEs	1 (2.8)	5 (12.2)
Deaths		
All SAEs	0 (0.0)	1 (2.4)
Related SAEs	0 (0.0)	1 (2.4)
Subjects discontinued due to SAEs [b)]		
All SAEs	3 (8.3)	8 (19.5)
Related SAEs	0 (0.0)	5 (12.2)

Source: CSR Table 26

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

二重盲検投与期の最初の投与日以降、治験を早期中止した又は延長投与試験（A7501009 試験）に移行しなかった被験者の最後に服薬した日から 7 日（重篤な有害事象は 30 日）以内、又は延長試験に移行した被験者の 40 週延長試験の最初の投与前に発現した有害事象／重篤な有害事象を含む

二重盲検投与期以降に発現又は悪化した有害事象を集計対象とした

Related AEs/SAEs（因果関係の否定できない有害事象／重篤な有害事象）：治験責任医師によって「関連あり」「おそらく関連あり」「関連の可能性あり」と判断されたものとした

a) CRF の有害事象ページで処置欄に「中止」と記録された、又は SAE フォームで「この SAE のため本治験を中止しますか」の問いに対し治験責任医師が「はい」と回答し本治験を中止した被験者を含む

b) SAE フォームで「この SAE のため本治験を中止しますか」の問いに対し治験責任医師が「はい」と回答し本治験を中止した被験者だけを含む

2.7.6.84.4.3.1 全ての有害事象

全ての有害事象の一覧を表 2.7.6.84-33に示した。

2.7.6.84.4.3.2 比較的よく見られる有害事象

いずれかの群で 5%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.6.84-10に示した。

アセナピン 5-10 mg BID 群で最も多く発現した有害事象は、頭痛及び不眠症だった。また、プラセボ群で最も多く発現した有害事象は、頭痛だった。頭痛の発現率は、プラセボ群 16.7%（6/36 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群 19.5%（8/41 名）、不眠症の発現率は、プラセボ群 13.9%（5/36 名）、アセナピン 5-10 mg BID 群 19.5%（8/41 名）だった。

表 2.7.6.84-10 いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象（AST 集団）

基本語	プラセボ (N = 36)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 41)
Subjects with at least one AE, n (%)	25 (69.4)	32 (78.0)
頭痛	6 (16.7)	8 (19.5)
不眠症	5 (13.9)	8 (19.5)
鎮静	2 (5.6)	6 (14.6)
傾眠	3 (8.3)	6 (14.6)
躁病	4 (11.1)	5 (12.2)
不安	4 (11.1)	4 (9.8)
便秘	1 (2.8)	4 (9.8)
嘔吐	2 (5.6)	4 (9.8)
抑うつ症状	0 (0.0)	3 (7.3)
口内乾燥	3 (8.3)	3 (7.3)
ジスキネジア	0 (0.0)	3 (7.3)
口の感覚鈍麻	1 (2.8)	3 (7.3)
易刺激性	1 (2.8)	3 (7.3)
悪心	2 (5.6)	3 (7.3)
振戦	3 (8.3)	3 (7.3)
うつ病	2 (5.6)	2 (4.9)
下痢	5 (13.9)	2 (4.9)
浮動性めまい	2 (5.6)	2 (4.9)
筋肉痛	2 (5.6)	2 (4.9)
咽喉頭疼痛	3 (8.3)	2 (4.9)
発疹	2 (5.6)	2 (4.9)
背部痛	3 (8.3)	1 (2.4)
咳嗽	3 (8.3)	1 (2.4)
パーキンソニズム	2 (5.6)	1 (2.4)
発熱	2 (5.6)	0 (0.0)

Source: CSR Table 29

A7501008 試験期間中に発現した重篤な有害事象は MedDRA ver. 10.0、重篤な有害事象以外の有害事象は MedDRA ver. 9.1、A7501009 試験期間中に発現した有害事象／重篤な有害事象は MedDRA ver. 11.0（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）

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

2.7.6.84.4.3.3 程度別の有害事象

程度別有害事象の一覧を表 2.7.6.84-34に示した。なお、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集計した。

2.7.6.84.4.3.4 因果関係別有害事象

因果関係別有害事象の一覧を表 2.7.6.84-35に示した。治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連あり」「おそらく関連あり」「関連の可能性あり」と判断した事象は「因果関係が否定できない」と定義し、「関連なし」「おそらく関連なし」と判断された事象は「因果関係が否定できる」として集計した。

2.7.6.84.4.4 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.84-11に示した。

2.7.6.84.4.4.1 死亡

アセナピン 5-10 mg BID 群で 1 名（被験者識別番号 11291003、男性）が企図的過量投与により死亡した。治験責任医師により、因果関係は「関連の可能性あり」と判断された。

2.7.6.84.4.4.2 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象（死亡を含む）は、プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群で、それぞれ 11.1%（4/36 名）、22.0%（9/41 名）の被験者に発現した。重篤な有害事象のうちの大多数（プラセボ群 4/4 名、アセナピン 5-10 mg BID 群 4/9 名）が、「双極 I 型障害（原疾患）の悪化[*1]」であった。本治験でそれ以外の精神医学的有害事象は、プラセボ群では発現しなかった。アセナピン 5-10 mg BID 群では、抑うつ症状（1 名）、自殺企図（2 名）、自殺念慮（1 名）、うつ病（1 名）であった。

*1) 「双極 I 型障害（原疾患）の悪化」の定義 : MedDRA 基本語「躁病」、「双極性障害」及び「双極 1 型障害」に該当する事象

精神医学的以外の重篤な有害事象は、プラセボ群では発現しなかった。アセナピン 5-10 mgBID 群では、錐体外路障害（1 名）、企図的過量投与（1 名）であった。

重篤な有害事象の叙述（双極 I 型障害の悪化を除く）を「2.7.6.84.6.1 重篤な有害事象の叙述」に示した。

表 2.7.6.84-11 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(歳)	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	10301009	26	女性	白人	114	躁病	120	128	中等度	おそらくなし	中断	回復
A	10341006	59	男性	白人	216	抑うつ症状	216	223	中等度	なし	中止	回復
A	10401018	38	男性	黒人	109	自殺企図	110	119	重度	可能性あり	中止	回復
A	10501028	46	男性	白人	159	自殺念慮	161	171	軽度	可能性あり	NA	回復
A	10571001	43	男性	黒人	350	躁病	350	365	中等度	可能性あり	中止	回復
A	11121003	64	男性	白人	246	錐体外路障害	247	330	重度	おそらくなし	中止	回復
A	11291003	37	男性	アジア人	141	うつ病	158	233	重度	可能性あり	中止	死亡
						企図的過量投与	158	233	重度	可能性あり	中止	死亡
						自殺企図	158	233	重度	可能性あり	中止	死亡
						自殺企図	158	233	重度	可能性あり	中止	死亡
A	11291004	33	男性	アジア人	129	躁病	100	168	中等度	可能性あり	中止	回復
A	11321002	42	女性	アジア人	264	躁病	258	275	中等度	なし	中止	回復
P	10061003	30	男性	白人	212	躁病	14	27	中等度	おそらくなし	なし	回復
						双極１型障害	156	165	重度	おそらくなし	なし	回復
						双極１型障害	183	197	重度	おそらくなし	なし	回復
						双極１型障害	212	236	重度	おそらくなし	なし	回復
P	10461016	31	男性	白人	148	躁病	148	157	重度	なし	中止	回復
P	11291001	56	男性	アジア人	364	躁病	130	179	重度	可能性あり	増量	回復
P	11301007	44	女性	アジア人	352	躁病	353	374	重度	なし	NA	回復

Source: CSR Table 27、Listing 12.1.6
A7501008 試験期間中に発現した重篤な有害事象は MedDRA ver. 10.0、A7501009 試験中に発現した重篤な有害事象は MedDRA ver. 11.0（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
NA（該当なし）の被験者は、有害事象発現時に服薬していなかった
投与群：A-アセナピン 5-10 mg BID 群、P-プラセボ群

2.7.6.84.4.5 その他の重要な有害事象

2.7.6.84.4.5.1 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.84-12に示した。

有害事象により投与中止に至った被験者は、プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群でそれぞれ 8.3%（3/36 名）、24.4%（10/41 名）であった。

投与中止に至った有害事象のうち、最も多く認められたのは躁病で、プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群で、それぞれ 5.6%（2/36 名）、7.3%（3/41 名）であった

表 2.7.6.84-12 投与中止に至った有害事象の一覧（AST 集団）

基本語	プラセボ (N = 36)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 41)
Subjects who discontinued due to an AE, n (%)	3 (8.3)	10 (24.4)
躁病	2 (5.6)	3 (7.3)
うつ病	0 (0.0)	2 (4.9)
自殺企図	0 (0.0)	2 (4.9)
健忘	0 (0.0)	1 (2.4)
抑うつ症状	0 (0.0)	1 (2.4)
薬物乱用	0 (0.0)	1 (2.4)
ジスキネジア	0 (0.0)	1 (2.4)
錐体外路障害	0 (0.0)	1 (2.4)
観念奔逸	0 (0.0)	1 (2.4)
不眠症	0 (0.0)	1 (2.4)
企図的過量投与	0 (0.0)	1 (2.4)
談話促迫	0 (0.0)	1 (2.4)
精神運動亢進	0 (0.0)	1 (2.4)
自殺念慮	1 (2.8)	1 (2.4)
振戦	0 (0.0)	1 (2.4)
双極 1 型障害	1 (2.8)	0 (0.0)
妄想	1 (2.8)	0 (0.0)

Source: CSR Table 28

A7501008 試験期間中に発現した重篤な有害事象は MedDRA ver. 10.0、重篤な有害事象以外の有害事象は MedDRA ver. 9.1、A7501009 試験期間中に発現した有害事象／重篤な有害事象は MedDRA ver. 11.0（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）

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

2.7.6.84.4.5.2 重度の有害事象

重度の有害事象は、プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群で、それぞれ 19.4%（7/36 名）、12.2%（5/41 名）であった。

プラセボ群で最も多く発現した重度の有害事象は躁病であり、8.3%（3/36 名）に発現した。

アセナピン 5-10 mg BID 群で最も多く発現した重度の有害事象は自殺企図であり、4.9%（2/41 名）に発現した。

2.7.6.84.4.5.3 錐体外路症状

錐体外路症状及び運動障害に関する有害事象を表 2.7.6.84-13に示した。

ジスキネジア、アカシジア、精神運動亢進、無動、ジストニア及び錐体外路障害を発現した被験者の割合が、プラセボ群よりもアセナピン 5-10 mg BID 群で多かった。

評価尺度スコアにより錐体外路症状と評価した被験者数を表 2.7.6.84-14に示した。

AIMS Abnormal Involuntary Movement Global Score が 2 以上、SARS Mean Total Score が 4 以上であった被験者は、プラセボ群よりもアセナピン 5-10 mg BID 群で多かった。

表 2.7.6.84-13 錐体外路症状及び運動障害に関する有害事象の一覧（AST 集団）

High level group term MedDRA preferred term	プラセボ (N = 36)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 41)
Movement disorders (incl Parkinsonism)	6 (16.7)	9 (22.0)
ジスキネジア	0 (0.0)	3 (7.3)
振戦	3 (8.3)	3 (7.3)
アカシジア	1 (2.8)	2 (4.9)
精神運動亢進	0 (0.0)	2 (4.9)
無動	0 (0.0)	1 (2.4)
ジストニア	0 (0.0)	1 (2.4)
錐体外路障害	0 (0.0)	1 (2.4)
パーキンソニズム	2 (5.6)	1 (2.4)

Source: CSR Table 53

A7501008 試験期間中に発現した重篤な有害事象は MedDRA ver. 10.0、重篤な有害事象以外の有害事象は MedDRA ver. 9.1、A7501009 試験期間中に発現した有害事象／重篤な有害事象は MedDRA ver. 11.0（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

表 2.7.6.84-14 評価尺度スコアにより錐体外路症状と評価した被験者数（AST 集団）

Scale	プラセボ			アセナピン 5-10 mg BID		
	N assessed [a)]	n	(%)	N assessed [a)]	n	(%)
AIMS Abnormal Involuntary Movement Global Score ≥2	34	0	(0.0)	41	2	(4.9)
BARS Global Score ≥2	35	3	(8.6)	39	0	(0.0)
SARS Total Score >3	33	1	(3.0)	35	3	(8.6)

Source: CSR Table 54

錐体外路症状の評価はベースライン時から治験薬投与終了 7 日までのスコアを用いた

a) 被験者は次の条件を満たす者に限る:ベースライン時に AIMS スコア< 2、BARS 国際スコア< 2、SARS Mean Total Score ≤ 3

n (%): 該当被験者数（割合）

2.7.6.84.4.6 臨床検査

検査項目毎に、ベースライン後に 1 回でも測定が行われた被験者で、異常変動のあった被験者の割合を算出した。

なお、異常変動のあった被験者の定義は以下のとおりとした。

- ベースライン時が正常範囲内又は欠測の被験者が、治験薬投与期間中に 1 回でも各項目に定められた異常変動と判断する基準値を超えた場合
- ベースライン時に異常変動とする基準値を既に超えていた被験者が、治験薬投与期間中にベースライン時よりも悪化した場合

2.7.6.84.4.6.1 プロラクチン

プロラクチン及びインスリン濃度の異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.84-15に示した。

アセナピン 5-10 mg BID 群のプロラクチン濃度が「基準値超」の異常変動を示した被験者の割合は、プラセボ群よりも高かった。

最終評価時点のプロラクチン及びインスリン濃度のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.84-16 に示した。

プロラクチン濃度はプラセボ群及びアセナピン 5-10 mg BID 群でベースライン時より減少した。

表 2.7.6.84-15 プロラクチン及びインスリン濃度の異常変動を示した被験者数（AST 集団）

Test name	High or Low	プラセボ (N = 36)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 41)		
		N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)
Prolactin	L/N→H	29	7	(24.1)	30	11	(36.7)
	N/H→L	31	8	(25.8)	39	11	(28.2)
Insulin	L/N→H	19	3	(15.8)	25	5	(20.0)
	N/H→L	21	5	(23.8)	26	2	(7.7)

Source: CSR Table 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 の異常変動を示した被験者数（割合）

臨床検査値は二重盲検投与期最終投与 7 日後までの値を用いた

表 2.7.6.84-16 最終評価時点のプロラクチン及びインスリン濃度のベースライン時からの変化量（AST 集団）

		Baseline					Study 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	40	454.3	312	650.74	93,4198	40	369.5	158	750.37	5,4518	40	-84.8	-109	367.75	-624,1499
Insulin	pmol/L	32	104.3	58	180.29	10,1021	28	89.4	64	120.65	11,663	28	-19.2	6	214.68	-888,564
Treatment: プラセボ																
Prolactin	mIU/L	36	374	231	346.39	72,1412	36	176.1	146	182.77	4,755	36	-197.9	-87	340.49	-1124,227
Insulin	pmol/L	25	149.2	63	305.66	10,1544	22	65.2	58	51.55	8,200	22	-97.6	-8	328.5	-1482,124

Source: CSR Table 38

SD: standard deviation

最終評価は二重盲検投与期最終投与 7 日後までの評価可能な最後の値を用いた

2.7.6.84.4.6.2 代謝に関する臨床検査

代謝に関する臨床検査項目（総コレステロール、空腹時血糖、HbA1c、LDL、空腹時トリグリセリド）についての表を表 2.7.6.84-17 ~ 表 2.7.6.84-19に示した。

代謝に関する臨床検査項目が異常値を示した被験者数を表 2.7.6.84-17に示した。代謝に関する臨床検査値で 2 群のいずれかで異常値を示した項目は、総コレステロール、空腹時血糖、HbA1c、空腹時トリグリセリドであった。空腹時トリグリセリドの異常変動を示した被験者は、アセナピン 5-10 mg BID 群（0/15 名、0.0%）よりもプラセボ群（2/19 名、10.5%）で多かった。その他の代謝に関する臨床検査項目は、投与群間に差は見られなかった。

表 2.7.6.84-17 代謝に関する臨床検査項目が異常値を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ (N = 36)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 41)		
Test name	Criteria	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)
Total cholesterol	>50% above ULN	32	1	(3.1)	38	0	(0.0)
LDL	>50% above ULN	29	0	(0.0)	35	0	(0.0)
Triglycerides, fasting	>500 mg/dL	19	2	(10.5)	15	0	(0.0)
Glucose, fasting	>50% above ULN	28	2	(7.1)	36	4	(11.1)
	>50% below LLN		0	(0.0)		0	(0.0)
HbA1c	>8.0%	32	1	(3.1)	37	1	(2.7)

Source: CSR Table 34

LLN = lower limit of normal、ULN = upper limit of normal

N assessed: ベースラインでの臨床検査結果及びベースライン後に 1 点以上の臨床検査結果がある被験者数

n (%): 治験期間中に Criteria に該当する異常値を示した被験者数（割合）

表 2.7.6.84-18 代謝に関する臨床検査項目の異常変動を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ (N = 36)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 41)		
Test name	High or Low	N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)
Total cholesterol	L/N→H	30	4	(13.3)	34	4	(11.8)
	N/H→L	32	0	(0.0)	38	0	(0.0)
HDL	L/N→H	32	0	(0.0)	37	1	(2.7)
	N/H→L	23	4	(17.4)	24	8	(33.3)
LDL	L/N→H	27	3	(11.1)	33	3	(9.1)
	N/H→L	29	0	(0.0)	35	0	(0.0)
Triglycerides, fasting	L/N→H	13	4	(30.8)	12	3	(25.0)
	N/H→L	19	0	(0.0)	15	0	(0.0)
Glucose, fasting	L/N→H	23	4	(17.4)	32	9	(28.1)
	N/H→L	27	3	(11.1)	29	0	(0.0)
HbA1c	L/N→H	25	1	(4.0)	34	3	(8.8)
	N/H→L	32	0	(0.0)	37	0	(0.0)

Source: CSR Table 35

L/N：基準値未満又は基準範囲内、H：基準値超、N/H：基準範囲内又は基準値超、L：基準値未満

N at risk（評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数

n (%): 治験期間中に H 又は L の異常変動を示した被験者数（割合）

臨床検査値は二重盲検投与期最終投与 7 日後までの値を用いた

表 2.7.6.84-19 最終評価時点の代謝に関する臨床検査項目のベースライン時からの変化量（AST 集団）

		Baseline					Study 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																
Total cholesterol	mmol/L	38	4.710	4.67	1.3264	2.41,8.73	38	4.820	4.86	1.3946	1.92,8.21	38	0.110	-0.01	0.9674	-2.13,2.12
HDL	mmol/L	38	1.194	1.11	0.3653	0.54,2.51	38	1.204	1.09	0.3680	0.70,2.33	38	0.010	0.00	0.2668	-0.47,1.03
LDL	mmol/L	35	2.559	2.38	0.9400	1.11,5.23	35	2.611	2.51	1.0191	0.83,5.62	35	0.051	-0.08	0.7778	-2.02,1.40
Triglycerides, fasting	mmol/L	16	1.298	1.32	0.4912	0.41,2.31	15	1.564	1.15	0.9685	0.90,4.59	15	0.269	0.11	1.0406	-0.91,3.28
Glucose, fasting	mmol/L	36	4.872	4.89	1.1607	2.28,9.77	36	5.425	5.22	1.8161	3.44,12.77	36	0.553	0.19	1.2109	-1.16,5.33
HbA1c	%	37	5.48	5.4	0.461	4.9,7.3	37	5.54	5.4	0.698	4.9,8.6	37	0.06	0.0	0.475	-0.8,1.3
Treatment: プラセボ																
Total cholesterol	mmol/L	32	4.601	4.47	0.9785	2.69,6.99	32	4.747	4.68	1.3712	2.82,9.51	32	0.146	-0.09	1.1830	-2.09,4.38
HDL	mmol/L	32	1.206	1.22	0.2677	0.70,1.79	32	1.258	1.26	0.2851	0.75,1.71	32	0.053	0.08	0.2278	-0.42,0.52
LDL	mmol/L	31	2.671	2.62	0.7781	1.32,4.40	29	2.624	2.64	0.8039	1.32,4.43	29	-0.001	0.00	0.8093	-2.28,1.37
Triglycerides, fasting	mmol/L	20	1.587	1.28	0.8062	0.81,3.86	19	2.141	1.18	1.9100	0.66,6.57	19	0.513	-0.01	1.4146	-0.86,4.76
Glucose, fasting	mmol/L	28	5.831	5.36	1.9059	3.50,11.66	28	5.552	5.14	1.4975	4.11,10.27	28	-0.279	-0.16	1.1383	-4.22,3.05
HbA1c	%	32	5.72	5.7	0.824	4.3,8.5	32	5.84	5.6	1.062	4.4,10.3	32	0.13	0.0	0.483	-0.5,1.8

Source: CSR Table 36

最終評価は二重盲検投与期最終投与 7 日後までの評価可能な最後の値を用いた

2.7.6.84.4.6.3 その他の生化学的検査

その他の生化学的検査項目の異常値を示した被験者数を表 2.7.6.84-20に示した。

2 群のいずれかで、その他の生化学検査項目で異常値を示した項目は、Potassium、CK、AST、ALT であった。4 検査項目で異常値を示した被験者数に、投与群間で大きな差は見られなかった。

その他の生化学的検査項目の異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.84-21に示した。

AST の H の異常変動を示した被験者数は、プラセボ群（5/32 名、15.6%）よりもアセナピン 5-10 mg BID 群（9/37 名、24.3%）で多かった。Bicarbonate の L の異常変動を示した被験者数は、アセナピン 5-10 mg BID 群（10/38 名、26.3%）よりもプラセボ群（14/33 名、42.4%）で多かった。

最終評価時点のその他の生化学的検査項目のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.84-22に示した。その他の生化学的検査値に関して、投与群間で他に顕著な差は認められなかった。

表 2.7.6.84-20 その他の生化学的検査項目の異常値を示した被験者数（AST 集団）

		プラセボ (N = 36)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 41)		
Test name	Criteria	N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)
Sodium	>10% above ULN	36	0	(0.0)	40	0	(0.0)
	Below LLN		0	(0.0)		0	(0.0)
Potassium	>20% above ULN	36	3	(8.3)	40	2	(5.0)
	Below LLN		0	(0.0)		0	(0.0)
Chloride	>20% above ULN	36	0	(0.0)	40	0	(0.0)
	Below LLN		0	(0.0)		0	(0.0)
Calcium	>20% above ULN	36	0	(0.0)	40	0	(0.0)
	Below LLN		0	(0.0)		0	(0.0)
Phosphate	>50% below LLN	36	0	(0.0)	40	0	(0.0)
CK	>5 ×ULN	36	0	(0.0)	40	1	(2.5)
BUN	>3 ×ULN	36	0	(0.0)	40	0	(0.0)
Creatinine	>3 × ULN	36	0	(0.0)	40	0	(0.0)
Protein, total	>40% below LLN	36	0	(0.0)	40	0	(0.0)
Albumin	>40% below LLN	36	0	(0.0)	40	0	(0.0)
Bilirubin, total	>2 × ULN	36	0	(0.0)	40	0	(0.0)
AST	>3 × ULN	36	2	(5.6)	40	0	(0.0)
ALT	>3 × ULN	36	1	(2.8)	40	1	(2.5)
GGT	>10 × ULN	36	0	(0.0)	40	0	(0.0)
Alkaline phosphatase	>10 × ULN	36	0	(0.0)	40	0	(0.0)

Source: CSR Table 31

LLN = lower limit of normal、ULN = upper limit of normal

N assessed: ベースラインでの臨床検査結果及びベースライン後に 1 点以上の臨床検査結果がある被験者数

n (%): 治験期間中に Criteria に該当する異常値を示した被験者数（割合）

表 2.7.6.84-21 その他の生化学的検査項目の異常変動を示した被験者数（AST 集団）

Test name	High or Low	プラセボ (N = 36)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 41)		
		N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)
Sodium	H	35	3	(8.6)	37	1	(2.7)
	L	35	3	(8.6)	39	4	(10.3)
Potassium	H	36	5	(13.9)	40	4	(10.0)
	L	36	1	(2.8)	40	3	(7.5)
Chloride	H	34	4	(11.8)	38	5	(13.2)
	L	31	7	(22.6)	32	7	(21.9)
Bicarbonate	H	32	5	(15.6)	37	6	(16.2)
	L	33	14	(42.4)	38	10	(26.3)
Calcium	H	30	7	(23.3)	38	10	(26.3)
	L	33	10	(30.3)	39	7	(17.9)
Phosphate	H	33	9	(27.3)	34	8	(23.5)
	L	35	4	(11.4)	39	7	(17.9)
CK	H	34	6	(17.6)	37	8	(21.6)
	L	33	6	(18.2)	33	7	(21.2)
BUN	H	36	0	(0.0)	39	3	(7.7)
	L	34	2	(5.9)	38	2	(5.3)
Creatinine	H	35	3	(8.6)	40	1	(2.5)
	L	35	2	(5.7)	39	4	(10.3)
Protein, total	H	25	6	(24.0)	33	11	(33.3)
	L	36	2	(5.6)	40	0	(0.0)
Albumin	H	36	3	(8.3)	38	3	(7.9)
	L	36	0	(0.0)	40	0	(0.0)
Bilirubin, total	H	36	2	(5.6)	40	2	(5.0)
	L	36	0	(0.0)	40	0	(0.0)
AST	H	32	5	(15.6)	37	9	(24.3)
	L	36	4	(11.1)	40	4	(10.0)
ALT	H	31	7	(22.6)	37	9	(24.3)
	L	33	4	(12.1)	36	4	(11.1)
GGT	H	29	5	(17.2)	38	6	(15.8)
	L	36	0	(0.0)	40	1	(2.5)
Alkaline phosphatase	H	34	0	(0.0)	39	0	(0.0)
	L	36	2	(5.6)	40	1	(2.5)
Amylase	H	26	5	(19.2)	28	5	(17.9)
	L	36	1	(2.8)	40	1	(2.5)
Lipase	H	33	1	(3.0)	38	2	(5.3)
	L	35	3	(8.6)	40	4	(10.0)

Source: CSR Table 32

L/N：基準値未満又は基準範囲内、H：基準値超、N/H：基準範囲内又は基準値超、L：基準値未満

N at risk（評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数

n (%): 治験期間中に H 又は L の異常変動を示した被験者数（割合）

表 2.7.6.84-22 最終評価時点のその他の生化学的検査項目のベースライン時からの変化量（AST 集団）

		Baseline					Study 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	40	140.0	139	3.09	133,148	40	140.3	140	2.47	133,144	40	0.3	0	3.36	-9,8
Potassium	mmol/L	40	4.24	4.2	0.391	3.6,5.0	40	4.20	4.3	0.425	3.2,5.1	40	-0.04	0.0	0.506	-1.3,0.7
Chloride	mmol/L	40	102.5	103	3.44	96,110	40	103.6	104	3.20	96,109	40	1.1	2	3.74	-7,10
Bicarbonate	mmol/L	40	25.9	26	2.23	21,31	40	25.3	25	3.22	14,31	40	-0.6	-1	3.85	-13,7
Calcium	mmol/L	40	2.402	2.38	0.1048	2.17,2.63	40	2.422	2.43	0.1305	2.14,2.75	40	0.020	0.02	0.1407	-0.29,0.32
Phosphate	mmol/L	40	1.198	1.18	0.2440	0.79,2.01	40	1.135	1.09	0.2112	0.74,1.55	40	-0.063	-0.08	0.2956	-1.10,0.65
CK	U/L	40	117.4	83	108.39	25,605	40	190.0	84	317.30	32,1891	40	72.6	5	250.67	-208,1286
BUN	mmol/L	40	4.131	3.57	1.7458	0.71,9.64	40	4.114	3.93	1.1919	1.78,7.50	40	-0.017	0.00	1.2662	-4.28,2.86
Creatinine	µmol/L	40	88.9	88	11.16	71,115	40	90.8	88	14.53	62,141	40	1.9	1	9.55	-17,26
Total protein	g/L	40	74.1	75	5.23	66,85	40	74.5	74	5.98	64,88	40	0.4	1	5.82	-11,10
Albumin	g/L	40	43.9	44	3.20	39,52	40	45.0	45	3.26	37,50	40	1.1	1	3.66	-5,9
Total bilirubin	µmol/L	40	6.89	5.1	3.316	1.7,15.4	40	7.27	6.8	2.963	3.4,15.4	40	0.38	0.0	3.007	-6.9,5.2
AST	U/L	40	22.8	21	7.40	13,42	40	25.4	24	11.55	11,72	40	2.6	2	9.99	-24,37
ALT	U/L	40	26.5	23	17.52	4,86	40	27.7	24	17.00	7,78	40	1.2	3	18.14	-64,35
GGT	U/L	40	25.4	19	17.46	8,86	40	28.8	19	37.23	7,230	40	3.4	-2	30.31	-52,156
Alkaline phosphatase	U/L	40	72.5	67	23.04	46,171	40	74.3	72	18.58	44,138	40	1.8	4	15.62	-35,34
Amylase	U/L	40	85.0	72	38.85	38,234	40	83.9	76	39.71	24,228	40	-1.1	-4	18.62	-43,46
Lipase	U/L	40	26.7	22	17.56	10,94	40	54.4	25	147.16	10,946	40	27.7	4	143.29	-24,906
Treatment: プラセボ																
Sodium	mmol/L	36	140	140.0	2.56	133,148	36	139.7	140	2.44	135,146	36	-0.3	0	3.01	-8,7
Potassium	mmol/L	36	4.27	4.3	0.313	3.7,4.9	36	4.26	4.3	0.352	3.3,5.0	36	-0.01	0.1	0.401	-1.1,0.8
Chloride	mmol/L	36	102.9	103	3.26	96,110	36	103.9	104	2.50	98,109	36	1.1	2	2.76	-5,6
Bicarbonate	mmol/L	34	24.9	25	2.21	21,31	34	24.7	25	2.89	18,31	34	-0.2	0	3.07	-7,6
Calcium	mmol/L	36	2.434	2.45	0.1519	2.15,2.78	36	2.378	2.37	0.1444	2.10,2.67	36	-0.056	-0.05	0.1656	-0.49,0.33
Phosphate	mmol/L	36	1.198	1.21	0.1989	0.57,1.58	36	1.179	1.17	0.2130	0.57,1.54	36	-0.019	0.04	0.2500	-0.69,0.34
CK	U/L	36	117.3	81	80.04	21,362	36	124.7	102	75.91	19,312	36	7.3	7	70.93	-197,139
BUN	mmol/L	36	3.997	4.11	1.3559	1.43,7.14	36	4.692	4.64	1.4303	2.86,7.85	36	0.695	0.71	1.4118	-2.14,3.93
Creatinine	µmol/L	36	90.4	88	15.08	65,133	36	90.0	88	16.63	67,133	36	-0.4	-1	9.41	-21,27
Total protein	g/L	36	75.9	75	5.54	66,87	36	74.9	75	6.00	64,89	36	-0.9	1	5.27	-18,7
Albumin	g/L	36	44.1	45	2.85	38,50	36	44.4	45	3.53	37,50	36	0.3	1	2.67	-8,5
Total bilirubin	µmol/L	36	5.62	5.1	2.640	1.7,13.7	36	7.11	6.8	3.233	3.4,16.9	36	1.48	1.7	3.233	-6.9,8.9
AST	U/L	36	23.1	20	10.27	13,55	36	26.1	23	17.46	8,111	36	3.0	2	15.66	-30,67
ALT	U/L	36	30.5	23	24.65	4,117	36	27.1	19	18.82	8,79	36	-3.4	-4	21.26	-81,62
GGT	U/L	36	32.9	23	26.76	6,107	36	32.6	24	29.10	8,138	36	-0.3	-1	28.99	-70,104
Alkaline phosphatase	U/L	36	75.3	70	25.83	45,165	36	70.8	67	23.76	36,164	36	-4.6	-1	14.17	-56,22

		Baseline					Study endpoint					Difference				
Test name	Units	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range	N	Mean	Med	SD	Range
Amylase	U/L	36	90.7	89	37.04	31,184	36	82.0	76	37.48	35,231	36	-8.7	-6	24.98	-76,56
Lipase	U/L	36	33.2	24	29.44	8,147	36	27.1	26	13.16	9,67	36	-6.1	-1	24.47	-105,26

Source: CSR Table 33

最終評価は二重盲検投与期最終投与 7 日後までの評価可能な最後の値を用いた

2.7.6.84.4.6.4 血液学的検査

血液学的検査項目で異常値を示した被験者数を表 2.7.6.84-23に示した。

異常値を示したのは、WBC のみで、異常値を示した被験者数に、投与群間で大きな差は見られなかった。

血液学的検査項目の異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.84-24に示した。

Monocytes の H の異常変動を示した被験者は、プラセボ群（1/36 名、2.8%）よりもアセナピン 5-10 mg BID 群（5/37 名、13.5%）で多かった。その他の血液学的検査項目では、投与群間で顕著な差は認められなかった。

最終評価時点の血液学的検査項目のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.84-25に示した。

投与群間で顕著な差は認められなかった。

表 2.7.6.84-23 血液学的検査項目の異常値を示した被験者数（AST 集団）

Test name	Criteria	プラセボ (N = 36)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 41)		
		N assessed	n	(%)	N assessed	n	(%)
Hemoglobin	Male: <10.0 g/dL Female: <8.0 g/dL	36	0	(0.0)	40	0	(0.0)
WBC	>16,000/mm^3	36	1	(2.8)	40	2	(5.0)
	<2000/mm^3		0	(0.0)		0	(0.0)
Neutrophils (absolute)	<1000/mm^3	36	0	(0.0)	38	0	(0.0)
Total lymphocytes (absolute)	<500/mm^3	36	0	(0.0)	38	0	(0.0)
Platelets	>700,000/mm^3	35	0	(0.0)	40	0	(0.0)
	<50,000/mm^3		0	(0.0)		0	(0.0)

Source: CSR Table 39

N assessed: ベースラインでの臨床検査結果及びベースライン後に 1 点以上の臨床検査結果がある被験者数

n (%): 治験期間中に Criteria に該当する異常値を示した被験者数（割合）

表 2.7.6.84-24 血液学的検査項目の異常変動を示した被験者数（AST 集団）

Test name	High or Low	プラセボ (N = 36)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 41)		
		N at risk	n	(%)	N at risk	n	(%)
Hemoglobin	L/N→H	36	0	(0.0)	40	2	(5.0)
	N/H→L	31	6	(19.4)	32	6	(18.8)
Hematocrit	L/N→H	31	5	(16.1)	38	6	(15.8)
	N/H→L	35	2	(5.7)	38	0	(0.0)
RBC	L/N→H	34	5	(14.7)	38	3	(7.9)
	N/H→L	32	4	(12.5)	33	4	(12.1)
WBC	L/N→H	29	9	(31.0)	34	9	(26.5)
	N/H→L	35	1	(2.9)	38	1	(2.6)
Neutrophils	L/N→H	28	8	(28.6)	31	7	(22.6)
	N/H→L	35	3	(8.6)	38	2	(5.3)
Total lymphocytes	L/N→H	30	9	(30.0)	31	7	(22.6)
	N/H→L	36	0	(0.0)	37	0	(0.0)
Monocytes	L/N→H	36	1	(2.8)	37	5	(13.5)
	N/H→L	21	10	(47.6)	27	9	(33.3)
Eosinophils	L/N→H	34	8	(23.5)	33	5	(15.2)
	N/H→L	29	7	(24.1)	35	8	(22.9)
Basophils	L/N→H	36	0	(0.0)	38	0	(0.0)
	N/H→L	36	0	(0.0)	38	0	(0.0)
Platelets	L/N→H	35	2	(5.7)	39	3	(7.7)
	N/H→L	34	4	(11.8)	39	4	(10.3)

Source: CSR Table 40

H: 基準値超、L: 基準値未満

L/N：基準値未満又は基準範囲内、H：基準値超、N/H：基準範囲内又は基準値超、L：基準値未満

N*（評価対象被験者数）：ベースライン時に L/N 又は N/H の被験者数

n (%)：治験期間中に H 又は L の異常変動を示した被験者数（割合）

臨床検査値は二重盲検投与期最終投与 7 日後までの値を用いた

表 2.7.6.84-25 最終評価時点の血液学的検査項目のベースライン時からの変化量（AST 集団）

		Baseline					Study 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	40	140.8	142	16.33	115,167	40	142.1	144	16.49	113,184	40	1.3	1	9.26	-19,20
Hematocrit	%	40	44.6	45	5.01	35,61	40	44.4	44	5.12	36,57	40	-0.2	-1	3.58	-9,6
RBC	10^{12}/L	40	4.687	4.73	0.5586	3.61,5.94	40	4.708	4.78	0.5672	3.58,6.46	40	0.021	0.00	0.3006	-0.59,0.75
WBC	10^{9}/L	40	7.80	7.1	2.752	3.2,13.8	40	8.51	7.7	3.060	3.6,18.0	40	0.71	0.5	2.172	-4.2,5.7
Neutrophils	10^{9}/L	38	5.033	4.31	2.4129	2.10,11.56	38	5.570	4.78	2.6438	2.34,14.10	38	0.537	0.23	2.1041	-4.37,6.53
Total lymphocytes	10^{9}/L	38	2.183	1.94	0.7824	0.82,4.09	38	2.236	2.29	0.5986	1.11,3.41	38	0.053	0.19	0.7600	-1.98,1.45
Monocytes	10^{9}/L	38	0.423	0.44	0.2526	0.00,1.07	38	0.505	0.47	0.2801	0.05,1.49	38	0.083	0.05	0.2842	-0.59,0.83
Eosinophils	10^{9}/L	38	0.266	0.20	0.2934	0.00,1.65	38	0.178	0.15	0.1437	0.00,0.62	38	-0.088	-0.05	0.2533	-1.33,0.28
Basophils	10^{9}/L	38	0.022	0.02	0.0225	0.00,0.09	38	0.046	0.03	0.0567	0.00,0.25	38	0.024	0.00	0.0619	-0.07,0.25
Platelets	10^{9}/L	40	284.1	274	83.23	114,454	40	288.5	271	90.76	120,520	40	4.5	7	58.93	-95,122
Treatment: プラセボ																
Hemoglobin	g/L	36	137.6	137	13.35	113,163	36	140.1	141	13.05	120,165	36	2.5	3	7.44	-21,20
Hematocrit	%	36	44.3	44	4.65	34,54	36	45.5	45	5.09	34,57	36	1.2	1	3.78	-6,10
RBC	10^{12}/L	36	4.714	4.73	0.5861	3.58,6.21	36	4.800	4.75	0.6734	3.38,6.85	36	0.086	0.04	0.3175	-0.93,0.68
WBC	10^{9}/L	36	8.09	7.6	2.779	3.1,18.2	36	7.16	6.9	2.539	3.1,14.4	36	-0.93	-1.5	2.126	-4.1,4.1
Neutrophils	10^{9}/L	36	5.258	4.53	2.6934	0.36,15.29	36	4.494	4.22	2.2810	1.50,11.95	36	-0.764	-0.98	1.9437	-4.23,3.18
Total lymphocytes	10^{9}/L	36	2.256	2.16	0.6951	1.31,3.98	36	2.168	2.21	0.6646	1.08,3.57	36	-0.088	-0.03	0.6328	-1.57,1.12
Monocytes	10^{9}/L	36	0.357	0.36	0.2202	0.00,0.88	36	0.354	0.37	0.1616	0.00,0.72	36	-0.003	-0.03	0.2663	-0.49,0.50
Eosinophils	10^{9}/L	36	0.208	0.16	0.1751	0.00,0.61	36	0.161	0.10	0.1613	0.00,0.66	36	-0.047	-0.03	0.1953	-0.50,0.66
Basophils	10^{9}/L	36	0.016	0.00	0.0226	0.00,0.08	36	0.021	0.01	0.0294	0.00,0.11	36	0.006	0.00	0.0373	-0.08,0.11
Platelets	10^{9}/L	35	277.0	263	72.50	143,426	35	265.3	270	77.09	113,396	35	-11.6	-14	64.26	-149,118

Source: CSR Table 41

最終評価は二重盲検投与期最終投与 7 日後までの評価可能な最後の値を用いた

2.7.6.84.4.7 バイタルサイン、身体学的検査所見など他の観察項目

バイタルサイン

バイタルサイン測定項目（収縮期／拡張期血圧及び心拍数）の異常値を示した被験者数を表2.7.6.84-26に示した。

バイタルサイン測定項目（収縮期／拡張期血圧及び心拍数）のベースライン時からの変化の平均値（標準偏差）及び中央値は投与群間で同程度であった。

表 2.7.6.84-26 バイタルサイン測定項目の異常値を示した被験者の割合（AST 集団）

		プラセボ (N = 36)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 41)		
Vital sign	Direction	N assessed [a]	n [b]	(%)	N assessed [a]	n [b]	(%)
Sitting blood pressure							
Systolic blood pressure	Increase	36	0	(0.0)	41	0	(0.0)
	Decrease	36	3	(8.3)	41	2	(4.9)
Diastolic blood pressure	Increase	36	0	(0.0)	41	2	(4.9)
	Decrease	36	1	(2.8)	41	1	(2.4)
Sitting heart rate	Increase	36	2	(5.6)	41	1	(2.4)
	Decrease	36	1	(2.8)	41	0	(0.0)

Source: CSR Table 42

バイタルサイン測定項目ごとに、異常値が複数回発現した被験者を 1 名として集計した

異常減少の定義:

- 心拍数≤50 bpm 及びベースライン時より≥15 bpm 減少
- 収縮期血圧≤90 mm Hg 及びベースライン時より≥20 mm Hg 減少
- 拡張期血圧≤50 mm Hg 及びベースライン時より≥15 mm Hg 減少

異常増加の定義:

- 心拍数≥110 bpm 及びベースライン時より≥15 bpm 増加
- 収縮期血圧≥180 mm Hg 及びベースライン時より≥20 mm Hg 増加
- 拡張期血圧≥105 mm Hg 及びベースライン時より≥15 mm Hg 増加

a) N assessed: ベースライン時とベースライン後の測定値があり、割合算出の分母として使用された被験者数

b) n :バイタルサインの異常変動の基準に合致した被験者数

心電図

治験責任医師が臨床的に重要と判断した場合、心電図異常として報告されることとした。その他に、臨床的に重要でないとされた心電図異常も、有害事象として報告された。

治験責任医師により臨床的に重要と判断された心電図異常は、認められなかった。

また、心電図異常に関連した有害事象として、頻脈（アセナピン 5-10 mg BID 群 0 名、プラセボ群 1 名）が報告された。

体重

体重のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.84-27に、体重に関連する有害事象を表 2.7.6.84-28に示した。

最終評価時点で体重が 7%以上増加した被験者の割合は、プラセボ群（7/36 名、19.4%）よりもアセナピン 5-10 mg BID 群（15/41 名、36.6%）の方が大きかった。また、体重増加の有害事象が、アセナピン 5-10 mg BID 群に 2 名認められた。

表 2.7.6.84-27 体重のベースライン時からの変化量（AST 集団）

Change from baseline	プラセボ (N = 36)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 41)
Baseline weight (kg)	n=36	n=41
Mean (SD)	73.8 (16.66)	77.2 (19.12)
Median	79.2	74.8
Range	44, 105	43, 132
Week 3 change (kg)	n=34	n=36
Mean (SD)	0.9 (2.82)	1.6 (2.57)
Median	0.8	1.0
Range	-5, 7	-3, 7
Week 6 change (kg)	n=36	n=37
Mean (SD)	1.1 (3.02)	3.0 (2.96)
Median	1.0	3.0
Range	-5, 7	-3, 10
Week 12 change (kg)	n=30	n=32
Mean (SD)	1.6 (3.60)	3.1 (4.25)
Median	2.0	3.3
Range	-5, 7	-8, 12
Week 24 change (kg)	n=19	n=22
Mean (SD)	2.1 (3.66)	4.7 (4.37)
Median	2.0	4.5
Range	-7, 9	-2, 11
Week 52 change (kg)	n=13	n=13
Mean (SD)	0.6 (5.76)	6.1 (5.55)
Median	0.0	6.0
Range	-11, 12	-1, 16
Study endpoint change (kg)	n=36	n=41
Mean (SD)	1.7 (4.36)	3.5 (5.22)
Median	2.0	2.9
Range	-11, 12	-8, 16
Clinically relevant weight changes [a)] n (%)		
≥7% gain	7 (19.4)	15 (36.6)
≥7% loss	2 (5.6)	2 (4.9)

Source: CSR Table 47

a) Change (%) = (最終評価時点の体重 − ベースライン時の体重) / ベースライン時の体重 × 100

表 2.7.6.84-28 体重に関連する有害事象（AST 集団）

基本語	プラセボ (N = 36)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 41)	
	n	(%)	n	(%)
体重増加	0	(0.0)	2	(4.9)

Source: CSR Table 48

n (%): 該当被験者数（割合）

Body Mass Index

BMI のベースライン時からの変化を表 2.7.6.84-29に示した。

表 2.7.6.84-29 BMI カテゴリーのベースライン時からの変化（AST 集団）

	End of treatment BMI (kg/m^2)					
Baseline BMI (kg/m^2)	<18.5	18.5-<25.0	25.0-<30.0	30.0-<35.0	35.0-<40.0	≥40.0
プラセボ (N = 36)						
<18.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5-<25.0	0 (0.0)	13 (36.1)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0-<30.0	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (25.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0-<35.0	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	9 (25.0)	2 (5.6)	0 (0.0)
35.0-<40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アセナピン 5-10 mg BID (N = 41)						
<18.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5-<25.0	0 (0.0)	13 (31.7)	6 (14.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25.0-<30.0	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (24.4)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
30.0-<35.0	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	5 (12.2)	1 (2.4)	1 (2.4)
35.0-<40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
≥40.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.9)

Source: CSR Table 49
BMI: body mass index
BMI <18.5:低体重、18.5-<25.0:正常、25.0-<30.0:過体重、≥30.0:肥満
ベースラインは二重盲検投与期の最初の投与日又は投与前の評価可能な値を用いた
最終評価は二重盲検投与期最終投与 7 日後までの評価可能な最後の値を用いた

腹囲

腹囲のベースライン時からの変化量を表 2.7.6.84-30に示した。

表 2.7.6.84-30 腹囲のベースライン時からの変化量（AST 集団）

	プラセボ (N = 36)	アセナピン 5-10 mg BID (N = 41)
Baseline circumference (cm)	n = 35	n = 41
Mean (SD)	88.2 (12.81)	91.7 (15.68)
Median	89.0	90.5
Range	66, 109	68, 137
Study endpoint change (cm)	n = 35	n = 40
Mean (SD)	1.0 (5.32)	2.0 (5.05)
Median	1.0	2.3
Range	-11, 13	-8, 17

Source: CSR Table 50
ベースラインは二重盲検投与期の最初の投与日又は投与前の評価可能な値を用いた
最終評価は二重盲検投与期最終投与 7 日後までの評価可能な最後の値を用いた

2.7.6.84.4.8 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診断基準に該当した被験者数の経時的推移を表 2.7.6.84-31に示した。

メタボリックシンドローム診断基準に該当した被験者の割合変化を表 2.7.6.84-32に示した。

ベースライン時にメタボリックシンドローム診断基準に該当しなかった被験者のうち、最終評価時点で診断基準に該当した被験者の割合は、プラセボ群、アセナピン 5-10 mg BID 群で、それぞれ 9.1%（3/33 名）、10.0%（4/40 名）であった。

表 2.7.6.84-31 メタボリックシンドローム診断基準に該当する被験者数の経時的推移（AST 集団）

	プラセボ (N = 36)			アセナピン 5-10 mg BID (N = 41)		
	N assessed [a]	n [b]	(%)	N assessed [a]	n [b]	(%)
Baseline	33	6	(18.2)	40	5	(12.5)
Week 3	24	1	(4.2)	28	0	(0.0)
Week 6	27	2	(7.4)	27	2	(7.4)
Week 12	30	5	(16.7)	32	7	(21.9)
Week 16	2	0	(0.0)	4	1	(25.0)
Week 24	19	2	(10.5)	20	5	(25.0)
Week 52	11	2	(18.2)	12	0	(0.0)
Study endpoint	36	8	(22.2)	41	7	(17.1)

Source: CSR Table 51
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 つ以上あてはまる
- 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

a) N assessed: 来院時の測定値があり、割合算出の分母として使用された被験者数
b) n: メタボリックシンドロームの診断基準に合致した被験者数
ベースラインは二重盲検投与期の最初の投与日又は投与前の評価可能な値を用いた
最終評価は二重盲検投与期最終投与 7 日後までの評価可能な最後の値を用いた

表 2.7.6.84-32 メタボリックシンドローム診断基準に該当する被験者の割合変化（AST 集団）

	Study endpoint			
	プラセボ (N = 33)		アセナピン 5-10 mg BID (N = 40)	
Baseline	Yes	No	Yes	No
Yes	4 (12.1)	2 (6.1)	2 (5.0)	3 (7.5)
No	3 (9.1)	24 (72.7)	4 (10.0)	31 (77.5)

Source: CSR Table 52
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 つ以上あてはまる
- 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

最終評価は二重盲検投与期最終投与 7 日後までの評価可能な最後の値を用いた
n (%): 該当被験者数（割合）

2.7.6.84.5 まとめ

本治験において、リチウム製剤又は VPA と併用投与された可変用量（5 ~ 10 mg 1 日 2 回投与）のアセナピンは、双極 I 型障害に伴う躁病又は混合性エピソードを認める被験者で最長 52 週間、安全かつ忍容性が良好であった。

2.7.6.84.6 付録

表 2.7.6.84-33 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	プラセボ N=36	アセナピン5-10 mg BID N=41
有害事象発現被験者数（%）		25 (69.4)	32 (78.0)
血液およびリンパ系障害		1 (2.8)	1 (2.4)
	貧血	0 (0.0)	1 (2.4)
	好中球減少症	1 (2.8)	0 (0.0)
心臓障害		1 (2.8)	1 (2.4)
	頻脈	1 (2.8)	0 (0.0)
	動悸	1 (2.8)	0 (0.0)
	狭心症	0 (0.0)	1 (2.4)
耳および迷路障害		0 (0.0)	1 (2.4)
	聴力低下	0 (0.0)	1 (2.4)
内分泌障害		0 (0.0)	2 (4.9)
	甲状腺機能低下症	0 (0.0)	2 (4.9)
眼障害		1 (2.8)	3 (7.3)
	眼球回転発作	0 (0.0)	1 (2.4)
	黄斑変性	0 (0.0)	1 (2.4)
	硝子体浮遊物	1 (2.8)	0 (0.0)
	視力障害	0 (0.0)	1 (2.4)
胃腸障害		13 (36.1)	15 (36.6)
	歯痛	1 (2.8)	1 (2.4)
	歯冠周囲炎	1 (2.8)	0 (0.0)
	細菌叢異常症	0 (0.0)	1 (2.4)
	食中毒	1 (2.8)	0 (0.0)
	便秘	1 (2.8)	4 (9.8)
	下痢	5 (13.9)	2 (4.9)
	嘔吐	2 (5.6)	4 (9.8)
	悪心	2 (5.6)	3 (7.3)
	腹部不快感	1 (2.8)	1 (2.4)
	嚥下障害	0 (0.0)	1 (2.4)
	消化器痛	0 (0.0)	1 (2.4)
	腹部不快感 （胃不快感）	1 (2.8)	1 (2.4)
	下腹部痛	1 (2.8)	0 (0.0)
	消化不良	1 (2.8)	0 (0.0)
	痔核	1 (2.8)	0 (0.0)
	口の感覚鈍麻	1 (2.8)	3 (7.3)
	口腔内潰瘍形成	1 (2.8)	0 (0.0)
	口内炎	1 (2.8)	0 (0.0)
	口内乾燥	3 (8.3)	3 (7.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		4 (11.1)	10 (24.4)
	発熱	2 (5.6)	0 (0.0)
	易刺激性	1 (2.8)	3 (7.3)
	無力症	1 (2.8)	2 (4.9)
	疲労	1 (2.8)	2 (4.9)
	胸痛	0 (0.0)	1 (2.4)
	インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	1 (2.4)
	疼痛	0 (0.0)	1 (2.4)
	不活発	0 (0.0)	1 (2.4)
	末梢性浮腫	1 (2.8)	0 (0.0)
免疫系障害		1 (2.8)	0 (0.0)
	過敏症	1 (2.8)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症		5 (13.9)	11 (26.8)
	真菌感染	0 (0.0)	1 (2.4)
	頭部白癬	0 (0.0)	1 (2.4)
	鼻咽頭炎	0 (0.0)	2 (4.9)
	胃腸炎	0 (0.0)	1 (2.4)
	中耳炎	0 (0.0)	1 (2.4)
	歯感染	0 (0.0)	1 (2.4)
	上気道感染	0 (0.0)	1 (2.4)
	腟感染	0 (0.0)	1 (2.4)
	気管支炎	1 (2.8)	0 (0.0)
	咽頭炎	1 (2.8)	0 (0.0)
	気管支炎	0 (0.0)	1 (2.4)
	感染性皮膚炎	0 (0.0)	1 (2.4)
	鼻炎	0 (0.0)	1 (2.4)

表 2.7.6.84-33 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	プラセボ N=36	アセナピン5-10 mg BID N=41
感染症および寄生虫症（続き）	気管気管支炎	0 (0.0)	1 (2.4)
	上気道感染	0 (0.0)	1 (2.4)
	膀胱炎	1 (2.8)	0 (0.0)
	麦粒腫	1 (2.8)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	1 (2.8)	0 (0.0)
	Ｃ型肝炎	0 (0.0)	1 (2.4)
	インフルエンザ	0 (0.0)	1 (2.4)
	ウイルス性気道感染	0 (0.0)	1 (2.4)
傷害、中毒および処置合併症		2 (5.6)	3 (7.3)
	靱帯捻挫	0 (0.0)	1 (2.4)
	人による咬傷	1 (2.8)	0 (0.0)
	損傷	1 (2.8)	0 (0.0)
	企図的過量投与	0 (0.0)	2 (4.9)
臨床検査		1 (2.8)	7 (17.1)
	血圧上昇	0 (0.0)	1 (2.4)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (2.4)
	血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	1 (2.4)
	血中ブドウ糖増加	1 (2.8)	1 (2.4)
	グリコヘモグロビン増加	1 (2.8)	0 (0.0)
	体重増加	0 (0.0)	2 (4.9)
	体温上昇	0 (0.0)	1 (2.4)
代謝および栄養障害		2 (5.6)	7 (17.1)
	食欲減退（食欲不振）	0 (0.0)	2 (4.9)
	食欲減退	1 (2.8)	1 (2.4)
	食欲亢進	0 (0.0)	1 (2.4)
	糖尿病	1 (2.8)	0 (0.0)
	高脂血症	1 (2.8)	2 (4.9)
	高蛋白血症	0 (0.0)	1 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害		7 (19.4)	7 (17.1)
	関節痛	0 (0.0)	2 (4.9)
	筋肉痛	2 (5.6)	2 (4.9)
	筋固縮	0 (0.0)	1 (2.4)
	筋痙縮	1 (2.8)	0 (0.0)
	筋攣縮	1 (2.8)	0 (0.0)
	四肢痛	0 (0.0)	2 (4.9)
	背部痛	3 (8.3)	1 (2.4)
	鼡径部痛	0 (0.0)	1 (2.4)
	筋骨格硬直	1 (2.8)	0 (0.0)
神経系障害		13 (36.1)	21 (51.2)
	頭痛	6 (16.7)	8 (19.5)
	片頭痛	1 (2.8)	2 (4.9)
	緊張性頭痛	0 (0.0)	1 (2.4)
	健忘	0 (0.0)	1 (2.4)
	認知障害	1 (2.8)	0 (0.0)
	ジスキネジア	0 (0.0)	3 (7.3)
	振戦	3 (8.3)	3 (7.3)
	アカシジア	1 (2.8)	2 (4.9)
	精神運動亢進	0 (0.0)	2 (4.9)
	無動	0 (0.0)	1 (2.4)
	ジストニア	0 (0.0)	1 (2.4)
	錐体外路障害	0 (0.0)	1 (2.4)
	パーキンソニズム	2 (5.6)	1 (2.4)
	鎮静	2 (5.6)	6 (14.6)
	傾眠	3 (8.3)	6 (14.6)
	浮動性めまい	2 (5.6)	2 (4.9)
	よだれ	0 (0.0)	1 (2.4)
	構語障害	0 (0.0)	1 (2.4)
	感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (2.4)
	味覚異常	1 (2.8)	0 (0.0)
	不随意性筋収縮	1 (2.8)	0 (0.0)

表 2.7.6.84-33 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	プラセボ N=36	アセナピン5-10 mg BID N=41
精神障害		10 (27.8)	19 (46.3)
	不安	4 (11.1)	4 (9.8)
	激越	1 (2.8)	2 (4.9)
	パニック発作	0 (0.0)	1 (2.4)
	緊張	0 (0.0)	1 (2.4)
	落ち着きのなさ	0 (0.0)	1 (2.4)
	言葉もれ	0 (0.0)	1 (2.4)
	談話促迫	0 (0.0)	1 (2.4)
	抑うつ症状	0 (0.0)	3 (7.3)
	うつ病	2 (5.6)	2 (4.9)
	抑うつ気分	0 (0.0)	1 (2.4)
	観念奔逸	0 (0.0)	1 (2.4)
	妄想	1 (2.8)	0 (0.0)
	躁病	4 (11.1)	5 (12.2)
	双極 1 型障害	1 (2.8)	0 (0.0)
	泣き	0 (0.0)	1 (2.4)
	薬物乱用	0 (0.0)	1 (2.4)
	不眠症	5 (13.9)	8 (19.5)
	自殺企図	0 (0.0)	2 (4.9)
	自殺念慮	1 (2.8)	1 (2.4)
腎および尿路障害		0 (0.0)	2 (4.9)
	排尿困難	0 (0.0)	1 (2.4)
	頻尿	0 (0.0)	1 (2.4)
生殖系および乳房障害		3 (8.3)	1 (2.4)
	月経困難症	1 (2.8)	1 (2.4)
	無月経	1 (2.8)	0 (0.0)
	精巣痛	1 (2.8)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		5 (13.9)	4 (9.8)
	呼吸困難	0 (0.0)	2 (4.9)
	喉頭痛	3 (8.3)	2 (4.9)
	咳嗽	3 (8.3)	1 (2.4)
	鼻閉	1 (2.8)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害		3 (8.3)	5 (12.2)
	そう痒症	0 (0.0)	2 (4.9)
	発疹	2 (5.6)	2 (4.9)
	皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (2.4)
	アレルギー性皮膚炎	1 (2.8)	0 (0.0)
	ざ瘡	1 (2.8)	1 (2.4)
	多汗症	1 (2.8)	1 (2.4)
血管障害		2 (5.6)	1 (2.4)
	動脈硬化症	1 (2.8)	0 (0.0)
	低血圧	1 (2.8)	1 (2.4)

Source: CSR Table11.7.1.2

A7501008 試験期間中に発現した重篤な有害事象は MedDRA ver. 10.0、重篤な有害事象以外の有害事象は MedDRA ver. 9.1、A7501009 試験期間中に発現した有害事象／重篤な有害事象は MedDRA ver. 11.0（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）

同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、1 名として発現被験者数を集計した

有害事象の集計は、二重盲検投与期以降に発現した有害事象を対象とした

表 2.7.6.84-34 程度別有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=36	アセナピン 5-10 mg BID N=41
有害事象発現被験者数（%）			25 (69.4)	32 (78.0)
血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		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)	0 (0.0)
		中等度	1 (2.8)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	頻脈	軽度	1 (2.8)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	動悸	軽度	1 (2.8)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	狭心症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (2.4)
耳および迷路障害	聴力低下	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		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 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	眼球回転発作	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	黄斑変性	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	硝子体浮遊物	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (2.8)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	視力障害	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		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	0 (0.0)	1 (2.4)
		中等度	1 (2.8)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯冠周囲炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (2.8)	0 (0.0)
	細菌叢異常症	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	食中毒	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (2.8)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	便秘	軽度	1 (2.8)	2 (4.9)
		中等度	0 (0.0)	2 (4.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	下痢	軽度	3 (8.3)	2 (4.9)
		中等度	1 (2.8)	0 (0.0)
		重度	1 (2.8)	0 (0.0)
	嘔吐	軽度	1 (2.8)	3 (7.3)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.4)
		重度	1 (2.8)	0 (0.0)
	悪心	軽度	1 (2.8)	2 (4.9)
		中等度	1 (2.8)	1 (2.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹部不快感	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		中等度	1 (2.8)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	嚥下障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (2.4)

表 2.7.6.84-34 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=36	アセナピン 5-10 mg BID N=41
胃腸障害（続き）	消化器痛	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹部不快感 （胃不快感）	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (2.8)	1 (2.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	下腹部痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (2.8)	0 (0.0)
	消化不良	軽度	1 (2.8)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	痔核	軽度	1 (2.8)	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	1 (2.8)	3 (7.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔内潰瘍形成	軽度	1 (2.8)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	口内炎	軽度	1 (2.8)	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	1 (2.8)	2 (4.9)
		中等度	2 (5.6)	1 (2.4)
		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 (2.8)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (2.8)	0 (0.0)
	易刺激性	軽度	1 (2.8)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	2 (4.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	無力症	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		中等度	1 (2.8)	1 (2.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	疲労	軽度	0 (0.0)	2 (4.9)
		中等度	1 (2.8)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	胸痛	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		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	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	疼痛	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	不活発	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	末梢性浮腫	軽度	1 (2.8)	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	過敏症	軽度	1 (2.8)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.84-34 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=36	アセナピン 5-10 mg BID N=41
感染症および寄生虫症	真菌感染	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	頭部白癬	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃腸炎	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	中耳炎	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯感染	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	上気道感染	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	腟感染	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	気管支炎	軽度	1 (2.8)	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 (2.8)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		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 (2.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	感染性皮膚炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	気管気管支炎	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	上気道感染	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	膀胱炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (2.8)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	麦粒腫	軽度	1 (2.8)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	軽度	1 (2.8)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	C型肝炎	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	インフルエンザ	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	ウイルス性気道感染	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.84-34 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=36	アセナピン 5-10 mg BID N=41
傷害、中毒および処置合併症	靭帯捻挫	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	人による咬傷	軽度	1 (2.8)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	損傷	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (2.8)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	企図的過量投与	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.4)
		重度	0 (0.0)	1 (2.4)
臨床検査	血圧上昇	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		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)	1 (2.4)
		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 (2.4)
		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	0 (0.0)	1 (2.4)
		中等度	1 (2.8)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	グリコヘモグロビン増加	軽度	1 (2.8)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	体重増加	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	体温上昇	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	食欲減退（食欲不振）	軽度	0 (0.0)	2 (4.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	食欲減退	軽度	1 (2.8)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	食欲亢進	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	糖尿病	軽度	1 (2.8)	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 (2.8)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高蛋白血症	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.84-34 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=36	アセナピン 5-10 mg BID N=41
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋肉痛	軽度	2 (5.6)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋固縮	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋痙縮	軽度	1 (2.8)	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 (2.8)	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)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	背部痛	軽度	2 (5.6)	0 (0.0)
		中等度	1 (2.8)	1 (2.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	胤径部痛	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		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 (2.8)	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	頭痛	軽度	5 (13.9)	5 (12.2)
		中等度	1 (2.8)	3 (7.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	片頭痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (2.8)	2 (4.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	緊張性頭痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	健忘	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	認知障害	軽度	1 (2.8)	0 (0.0)
		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	0 (0.0)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.4)
		重度	0 (0.0)	1 (2.4)
	振戦	軽度	2 (5.6)	1 (2.4)
		中等度	1 (2.8)	2 (4.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	アカシジア	軽度	1 (2.8)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.4)
		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	0 (0.0)	2 (4.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	無動	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	ジストニア	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		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	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (2.4)

表 2.7.6.84-34 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=36	アセナピン 5-10 mg BID N=41
神経系障害（続き）	パーキンソニズム	軽度	1 (2.8)	1 (2.4)
		中等度	1 (2.8)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	鎮静	軽度	2 (5.6)	3 (7.3)
		中等度	0 (0.0)	2 (4.9)
		重度	0 (0.0)	1 (2.4)
	傾眠	軽度	1 (2.8)	5 (12.2)
		中等度	2 (5.6)	1 (2.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	浮動性めまい	軽度	1 (2.8)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.4)
		重度	1 (2.8)	0 (0.0)
	よだれ	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		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)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (2.4)
	感覚鈍麻	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	味覚異常	軽度	1 (2.8)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	不随意性筋収縮	軽度	1 (2.8)	0 (0.0)
		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	2 (5.6)	4 (9.8)
		中等度	2 (5.6)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	激越	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		中等度	1 (2.8)	1 (2.4)
		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	0 (0.0)	1 (2.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	緊張	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (2.4)
	落ち着きのなさ	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	言葉もれ	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.4)
		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)	1 (2.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	抑うつ症状	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	3 (7.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	うつ病	軽度	1 (2.8)	0 (0.0)
		中等度	1 (2.8)	1 (2.4)
		重度	0 (0.0)	1 (2.4)
	抑うつ気分	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	観念奔逸	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	妄想	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (2.8)	0 (0.0)
	躁病	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (2.8)	5 (12.2)
		重度	3 (8.3)	0 (0.0)

表 2.7.6.84-34 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=36	アセナピン 5-10 mg BID N=41
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)	0 (0.0)
		重度	1 (2.8)	0 (0.0)
	泣き	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	薬物乱用	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	不眠症	軽度	4 (11.1)	3 (7.3)
		中等度	1 (2.8)	5 (12.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	自殺企図	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	2 (4.9)
	自殺念慮	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		中等度	1 (2.8)	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)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	頻尿	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		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	月経困難症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (2.8)	1 (2.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	無月経	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (2.8)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	精巣痛	軽度	1 (2.8)	0 (0.0)
		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	呼吸困難	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (2.4)
	喉頭痛	軽度	3 (8.3)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	咳嗽	軽度	3 (8.3)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻閉	軽度	1 (2.8)	0 (0.0)
		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	0 (0.0)	2 (4.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	発疹	軽度	2 (5.6)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	2 (4.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚乾燥	軽度	0 (0.0)	1 (2.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	アレルギー性皮膚炎	軽度	1 (2.8)	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	1 (2.8)	1 (2.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	多汗症	軽度	1 (2.8)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.84-34 程度別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	基本語	程度	プラセボ N=36	アセナピン 5-10 mg BID N=41
血管障害	動脈硬化症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (2.8)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
	低血圧	軽度	1 (2.8)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table11.7.1.2.1
MedDRA ver. 9.1（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）
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 2.7.6.84-35 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ N=36	アセナピン5-10 mg BID N=41
有害事象発現被験者数（%）			25 (69.4)	32 (78.0)
血液およびリンパ系障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	1 (2.4)
	貧血	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	好中球減少症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	0 (0.0)
心臓障害		Related	1 (2.8)	1 (2.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	頻脈	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	0 (0.0)
	動悸	Related	1 (2.8)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	狭心症	Related	0 (0.0)	1 (2.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	聴力低下	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
内分泌障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (4.9)
	甲状腺機能低下症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (4.9)
眼障害		Related	1 (2.8)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	3 (7.3)
	眼球回転発作	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	黄斑変性	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	硝子体浮遊物	Related	1 (2.8)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	視力障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
胃腸障害		Related	5 (13.9)	9 (22.0)
		Not Related	8 (22.2)	6 (14.6)
	歯痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	1 (2.4)
	歯冠周囲炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	0 (0.0)
	細菌叢異常症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	食中毒	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	0 (0.0)
	便秘	Related	1 (2.8)	2 (4.9)
		Not Related	0 (0.0)	2 (4.9)
	下痢	Related	0 (0.0)	1 (2.4)
		Not Related	5 (13.9)	1 (2.4)
	嘔吐	Related	1 (2.8)	2 (4.9)
		Not Related	1 (2.8)	2 (4.9)
	悪心	Related	2 (5.6)	2 (4.9)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	腹部不快感	Related	0 (0.0)	1 (2.4)
		Not Related	1 (2.8)	0 (0.0)
	嚥下障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	消化器痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	腹部不快感（胃不快感）	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	1 (2.4)

表 2.7.6.84-35 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ N=36	アセナピン5-10 mg BID N=41
胃腸障害（続き）	下腹部痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	0 (0.0)
	消化不良	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	0 (0.0)
	痔核	Related	1 (2.8)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	口の感覚鈍麻	Related	1 (2.8)	3 (7.3)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔内潰瘍形成	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	0 (0.0)
	口内炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	0 (0.0)
	口内乾燥	Related	2 (5.6)	3 (7.3)
		Not Related	1 (2.8)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		Related	3 (8.3)	3 (7.3)
		Not Related	1 (2.8)	7 (17.1)
	発熱	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	2 (5.6)	0 (0.0)
	易刺激性	Related	1 (2.8)	1 (2.4)
		Not Related	0 (0.0)	2 (4.9)
	無力症	Related	1 (2.8)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (4.9)
	疲労	Related	1 (2.8)	1 (2.4)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	胸痛	Related	0 (0.0)	1 (2.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	インフルエンザ様疾患	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	疼痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	不活発	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	末梢性浮腫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	0 (0.0)
免疫系障害		Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	0 (0.0)
	過敏症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症		Related	0 (0.0)	1 (2.4)
		Not Related	5 (13.9)	10 (24.4)
	真菌感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	頭部白癬	Related	0 (0.0)	1 (2.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (4.9)
	胃腸炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	中耳炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	歯感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	上気道感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	腟感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	気管支炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	0 (0.0)

表 2.7.6.84-35 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ N=36	アセナピン5-10 mg BID N=41
感染症および寄生虫症（続き）	咽頭炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	0 (0.0)
	気管支炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	感染性皮膚炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	鼻炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	気管気管支炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	上気道感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	膀胱炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	0 (0.0)
	麦粒腫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	0 (0.0)
	C型肝炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	インフルエンザ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	ウイルス性気道感染	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
傷害、中毒および処置合併症		Related	0 (0.0)	1 (2.4)
		Not Related	2 (5.6)	2 (4.9)
	靭帯捻挫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	人による咬傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	0 (0.0)
	損傷	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	0 (0.0)
	企図的過量投与	Related	0 (0.0)	1 (2.4)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
臨床検査		Related	0 (0.0)	3 (7.3)
		Not Related	1 (2.8)	4 (9.8)
	血圧上昇	Related	0 (0.0)	1 (2.4)
		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	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	血中トリグリセリド増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	血中ブドウ糖増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	1 (2.4)
	グリコヘモグロビン増加	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	0 (0.0)
	体重増加	Related	0 (0.0)	2 (4.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	体温上昇	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)

表 2.7.6.84-35 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ N=36	アセナピン5-10 mg BID N=41
代謝および栄養障害		Related	0 (0.0)	2 (4.9)
		Not Related	2 (5.6)	5 (12.2)
	食欲減退 （食欲不振）	Related	0 (0.0)	1 (2.4)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	食欲減退	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	1 (2.4)
	食欲亢進	Related	0 (0.0)	1 (2.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	糖尿病	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	0 (0.0)
	高脂血症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	2 (4.9)
	高蛋白血症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害		Related	2 (5.6)	1 (2.4)
		Not Related	5 (13.9)	6 (14.6)
	関節痛	Related	0 (0.0)	1 (2.4)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	筋肉痛	Related	0 (0.0)	1 (2.4)
		Not Related	2 (5.6)	1 (2.4)
	筋固縮	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	筋痙縮	Related	1 (2.8)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋攣縮	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	0 (0.0)
	四肢痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (4.9)
	背部痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	3 (8.3)	1 (2.4)
	単径部痛	Related	0 (0.0)	1 (2.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格硬直	Related	1 (2.8)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害		Related	7 (19.4)	14 (34.1)
		Not Related	6 (16.7)	7 (17.1)
	頭痛	Related	1 (2.8)	2 (4.9)
		Not Related	5 (13.9)	6 (14.6)
	片頭痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	2 (4.9)
	緊張性頭痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	健忘	Related	0 (0.0)	1 (2.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	認知障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	0 (0.0)
	ジスキネジア	Related	0 (0.0)	2 (4.9)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)

表 2.7.6.84-35 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ N=36	アセナピン5-10 mg BID N=41
神経系障害（続き）	振戦	Related	0 (0.0)	2 (4.9)
		Not Related	3 (8.3)	1 (2.4)
	アカシジア	Related	0 (0.0)	2 (4.9)
		Not Related	1 (2.8)	0 (0.0)
	精神運動亢進	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	2 (4.9)
	無動	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	ジストニア	Related	0 (0.0)	1 (2.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	錐体外路障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	パーキンソニズム	Related	2 (5.6)	1 (2.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	鎮静	Related	2 (5.6)	6 (14.6)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	傾眠	Related	3 (8.3)	5 (12.2)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	浮動性めまい	Related	1 (2.8)	2 (4.9)
		Not Related	1 (2.8)	0 (0.0)
	よだれ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	構語障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	感覚鈍麻	Related	0 (0.0)	1 (2.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	味覚異常	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	0 (0.0)
	不随意性筋収縮	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	0 (0.0)
精神障害		Related	5 (13.9)	10 (24.4)
		Not Related	5 (13.9)	9 (22.0)
	不安	Related	2 (5.6)	2 (4.9)
		Not Related	2 (5.6)	2 (4.9)
	激越	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	2 (4.9)
	パニック発作	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	緊張	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	落ち着きのなさ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	言葉もれ	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	談話促迫	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	抑うつ症状	Related	0 (0.0)	1 (2.4)
		Not Related	0 (0.0)	2 (4.9)
	うつ病	Related	2 (5.6)	1 (2.4)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	抑うつ気分	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	観念奔逸	Related	0 (0.0)	1 (2.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	妄想	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	0 (0.0)
	躁病	Related	1 (2.8)	2 (4.9)
		Not Related	3 (8.3)	3 (7.3)

表 2.7.6.84-35 因果関係別有害事象の一覧（AST 集団）（続き）

器官別大分類	有害事象名 基本語	因果関係	プラセボ N=36	アセナピン5-10 mg BID N=41
精神障害（続き）	双極 1 型障害	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	0 (0.0)
	泣き	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	薬物乱用	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	不眠症	Related	2 (5.6)	4 (9.8)
		Not Related	3 (8.3)	4 (9.8)
	自殺企図	Related	0 (0.0)	2 (4.9)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	自殺念慮	Related	1 (2.8)	1 (2.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害		Related	0 (0.0)	1 (2.4)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	排尿困難	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	頻尿	Related	0 (0.0)	1 (2.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害		Related	1 (2.8)	0 (0.0)
		Not Related	2 (5.6)	1 (2.4)
	月経困難症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	1 (2.4)
	無月経	Related	1 (2.8)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	精巣痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		Related	0 (0.0)	1 (2.4)
		Not Related	5 (13.9)	3 (7.3)
	呼吸困難	Related	0 (0.0)	1 (2.4)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	喉頭痛	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	3 (8.3)	2 (4.9)
	咳嗽	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	3 (8.3)	1 (2.4)
	鼻閉	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害		Related	1 (2.8)	3 (7.3)
		Not Related	2 (5.6)	2 (4.9)
	そう痒症	Related	0 (0.0)	1 (2.4)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)
	発疹	Related	1 (2.8)	1 (2.4)
		Not Related	1 (2.8)	1 (2.4)
	皮膚乾燥	Related	0 (0.0)	1 (2.4)
		Not Related	0 (0.0)	0 (0.0)
	アレルギー性皮膚炎	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	0 (0.0)
	ざ瘡	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	1 (2.4)
	多汗症	Related	0 (0.0)	1 (2.4)
		Not Related	1 (2.8)	0 (0.0)
血管障害		Related	1 (2.8)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	1 (2.4)
	動脈硬化症	Related	0 (0.0)	0 (0.0)
		Not Related	1 (2.8)	0 (0.0)
	低血圧	Related	1 (2.8)	0 (0.0)
		Not Related	0 (0.0)	1 (2.4)

Source: CSR Table 11.7.1.4

A7501008 試験期間中に発現した重篤な有害事象は MedDRA ver. 10.0、重篤な有害事象以外の有害事象は MedDRA ver. 9.1、A7501009 試験期間中に発現した有害事象／重篤な有害事象は MedDRA ver. 11.0（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）

Related: 関連あり、おそらく関連あり、関連の可能性あり、Not Related: 関連なし、おそらく関連なし

同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、治験薬との因果関係が最も強い有害事象で発現被験者数を集計した

有害事象の集計は、二重盲検投与期以降に発現した有害事象を対象とした

2.7.6.84.6.1 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（「双極性障害の悪化」を除く）の叙述を以下に示した。

自殺企図（被験者識別番号 10401018）

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：	67.6 kg	
身長：	157.0 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（A7501008）	10～20	mg	舌下	投与83日前＊	同日＊	84
アセナピン 5-10 mg BID	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与25日後＊	25

事象の詳細

被験者は　投与83日前＊　に治験薬の投与を開始した。

　投与26日後＊　、コカイン吸引から 1 時間後に発現した胸痛を主訴として、緊急治療室を受診した。被験者によると、入院前 8 日間、毎日コカインを使用し、最後に使用したのは緊急治療室を受診する 1 時間前であった。胸痛は咳嗽及び息を吸うことで増強したが、ニトログリセリン錠により軽快した。軽度の呼吸困難も訴え、自殺企図によりコカインを使用したこと、まだ自殺念慮があると報告した。胸部 X 線の結果、心臓及び縦隔は正常であり、肺又は胸膜腔に疾患はなかった。被験者は心臓集中治療室に入院し、静脈内輸液、チアミン、葉酸、複合ビタミン剤、アスピリン、エノキサパリン、プラバスタチン、オキサゼパムによる治療を受けた。

　投与27日後＊　、強い傾眠を訴え、血圧低下を発現した。ドーパミン、bupropion、オランザピンの投与が開始された。被験者は臨床的に改善傾向にあり胸痛の訴えはなくなった。　投与28日後＊　、これらの事象のため治験薬の投与は中止された。　投与27日後＊　に 2D 心エコー検査が実施され、これにより左室駆出率が 60%～65%と正常であること、ごく軽微な僧帽弁閉鎖不全症及び三尖弁閉鎖不全症が示された。　投与29日後＊　にペルサンチン®（ジピリダモール）・タリウム負荷試験と心筋血流単光子放射型コンピュータ断層撮影が実施されたが、臨床的に意義のある異常は示されなかった。胸部 X 線検査の結果は再び正常であった。

　投与30日後＊　、精神科的問題を管理するため精神科病棟に送られた。被験者は、数日前に（日付不明）錠剤を一握り服薬して自殺を試みたと告白した（**自殺企図**）。服薬した錠剤の種類は不明である。更に病院担当者は被験者がコカインを過量摂取したと報告した。被験者は、コカイン使用は認めたが、過量摂取は否定し、過去 2 週間コカインを過度に使用して、食事をしなかったと語った。心臓の問題の原因がコカインの過量摂取か、不明物質の錠剤を多数嚥下した自殺企図かは不明であった。オランザピン、bupropion、ロラゼパム、シタロプラム、ハロペリドール、ベンツトロピンによる治療を受けた。

状態は入院中に徐々に改善し、合併症はみられなかった。被験者は回復し、　投与35日後＊　に退院した。

被験者にはコカイン乱用の長い既往歴があり、過去に自殺企図を発現していた（投与約17年前＊又は 投与約16年前＊、及び 投与約10年前＊）。

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83日前＊		中等度	なし	未回復	可能性あり
非心臓性胸痛	投与83日前＊		軽度	なし	未回復	おそらくあり
振戦（非パーキンソニズム）	投与79日前＊		中等度	なし	未回復	可能性あり
アカシジア	投与77日前＊		軽度	なし	未回復	可能性あり
発疹（真菌感染–頭部白癬）	投与77日前＊		軽度	なし	未回復	おそらくあり
胸部の発疹	投与49日前＊		中等度	なし	未回復	おそらくあり
排尿増加	投与49日前＊		軽度	なし	未回復	可能性あり
鎮静	投与48日前＊		中等度	なし	未回復	おそらくあり
浮動性めまい	投与42日前＊		軽度	なし	未回復	おそらくあり
口内乾燥	投与21日前＊		軽度	なし	未回復	おそらくあり
下痢	投与24日後＊	投与26日後＊	軽度	なし	回復	おそらくなし
心臓性胸痛	投与26日後＊	投与29日後＊	重度	該当せず	回復	可能性あり
呼吸困難	投与26日後＊	投与29日後＊	重度	該当せず	回復	可能性あり
コカインの企図的過量投与	投与26日後＊	投与26日後＊	中等度	該当せず	回復	おそらくなし
低血圧	投与26日後＊	投与35日後＊	中等度	該当せず	回復	なし
真菌感染	投与27日後＊		軽度	該当せず	未回復	なし

両足の発疹	投与32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、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。

自殺念慮（被験者識別番号 10501028）

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：	87.5 kg
身長：	175.3 cm
人種：	白人

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン（A7501008）	10～20	mg	舌下	投与84日前*	投与1日前*	84
アセナピン 5-10 mg BID	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与74日後*	75

事象の詳細
被験者は　投与84日前*　に治験薬の服薬を開始した。　投与74日後*　、抑うつ症状及び双極性障害の悪化のため治験薬の投与は中止された。　投与76日後*　、うつ病、手首を切る計画や過量投与による自殺念慮（**自殺念慮**）のため入院した。それまで 2～3 日間眠っておらず、双極性障害を発現していた。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76日後*　、クエチアピン及びセルトラリンの投与が開始された。抑うつ気分と自殺念慮の病状は残っていた。　投与81日後*　にクエチアピンがオランザピンに変更された。自殺念慮は消失し、症状は安定した。被験者は回復し、　投与86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27日後*	投与27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。

錐体外路障害（被験者識別番号 11121003）

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：	62.0 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（A7501008）	10～20	mg	舌下	投与77日前*	投与1日前*	77
アセナピン 5-10 mg BID	10～20	mg	舌下	20[redacted]	投与168日後*	169

事象の詳細
被験者は　投与77日前*　から治験薬を服薬した。 投与166日後*　に、無力症を発現して臥床状態になった。治験薬の投与は　投与168日後*　に中止された。 投与169日後*　に嚥下障害、構語障害、ジスキネジア、筋固縮（非パーキンソニズム）、無動を発現した。被験者は緊急治療室に搬送され、脳血管発作の予備診断により総合病院の神経内科病棟に入院した。脳血管発作の診断は確定できず、 投与170日後*　に錐体外路症候群（**錐体外路障害**）と最終診断された。被験者はアマンタジン、ジアゼパム、カフェイン、ビタミン B1、コカルボキシラーゼ、Panangin®（アスパラギン酸マグネシウム、アスパラギン酸カリウム）、アスコルビン酸、Riboxin®（イノシン酸）、セファゾリン、グリシンによる治療を受けた。被験者は 投与179日後* に回復したが、社会的な理由（自宅に介護者がいない）のため入院を継続した。　投与252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
無力症	投与166日後*	投与169日後*	中等度	なし	回復、後遺症あり	おそらくなし
嚥下障害	投与169日後*	投与169日後*	重度	該当せず	回復、後遺症あり	おそらくなし
構語障害	投与169日後*	投与169日後*	重度	該当せず	回復、後遺症あり	おそらくなし
ジスキネジア（非パーキンソニズム）	投与169日後*	投与169日後*	重度	該当せず	回復、後遺症あり	おそらくなし
筋固縮（非パーキンソニズム）	投与169日後*	投与169日後*	軽度	該当せず	回復	おそらくなし
無動	投与169日後*	投与169日後*	軽度	該当せず	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**関連の可能性あり**と判断された。

自殺企図、うつ病、企図的過量投与（被験者識別番号 11291003）

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： 男性
体重： 75.0 kg
身長： 176.0 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（A7501008）	10	mg	舌下	投与86日前*	投与1日前*	86
アセナピン 5-10 mg BID	10	mg	舌下	20[redacted]	投与54日後*	55

事象の詳細

被験者は 投与86日前* に治験薬の投与を開始した。 投与53日後* より軽度のうつ病及び若干の自殺念慮を発現していた。 投与69日後* より重度の自殺念慮を発現した。 投与71日後* 、自分が無価値であると考え、高速道路から飛び降りて自殺することを決心した（**自殺企図**）。第 5 及び第 6 頚椎の骨折と脱臼を負い、同日に総合病院に入院した。 投与74日後* に手術を受け、 投与84日後* に外科医の経過観察を受けた。アラインメントは良好で、症状は改善した。被験者は回復したが後遺症として双極性障害に起因するうつ病（**うつ病**）は継続し、 投与84日後* に退院した。追跡来院が予定どおりできないため、被験者は治験参加の中止を依頼した。治験薬の投与は中止された（日付不明）。 投与130日後* （治験薬の投与中止から 6 週間後かつ追跡期間終了から 2 週間後）、浴室洗剤による服毒自殺を企て（**自殺企図**、**企図的過量投与**）、入院（日付不明）した。 投与146日後* 、服毒自殺の結果死亡した。剖検は実施されなかった。被験者には自殺企図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
不眠症	投与104日前*	投与86日前*	軽度	なし	回復	なし
自殺念慮	投与69日後*	投与146日後*	重度	該当せず	死亡	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。