

再審査報告書

令和 7 年 3 月 3 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	シクレスト舌下錠 5 mg シクレスト舌下錠 10 mg
有 効 成 分 名	アセナピンマレイン酸塩
申 請 者 名	Meiji Seika ファルマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	統合失調症
承 認 の 用 法 ・ 用 量*	通常、成人にはアセナピンとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回舌下投与から投与を開始する。維持用量は 1 回 5 mg を 1 日 2 回とし、年齢、症状に応じ適宜増減するが、最高用量は 1 回 10 mg を 1 日 2 回までとする。
承 認 年 月 日	① 平成 28 年 3 月 28 日 ② 令和 3 年 10 月 20 日：承認事項の一部変更承認（最高用量を明確にするための記載整備）
再 審 査 期 間	① 8 年 ② ①の残余期間（令和 3 年 10 月 20 日～令和 6 年 3 月 27 日まで）
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	*初回承認時の用法・用量は、「通常、成人にはアセナピンとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回舌下投与から投与を開始する。なお、維持用量は 1 回 5 mg を 1 日 2 回、最高用量は 1 回 10 mg を 1 日 2 回までとするが、年齢、症状に応じ適宜増減すること。」であった。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

シクレスト舌下錠 5 mg 及び同舌下錠 10 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・<u>錐体外路症状/遅発性ジスキネジア</u> ・<u>肺塞栓症、深部静脈血栓症</u> ・<u>麻痺性イレウス</u> ・<u>無顆粒球症、白血球減少</u> ・<u>高血糖、糖尿病性アシドーシス、糖尿病性昏睡</u> ・<u>舌及び咽喉の腫脹</u> ・<u>肝機能障害</u> ・<u>横紋筋融解症</u> ・<u>ショック、アナフィラキシー</u> ・<u>悪性症候群</u> ・<u>痙攣</u> ・<u>口腔粘膜病変</u> ・<u>低血糖</u>	・<u>肝機能障害患者への投与</u> ・<u>高コレステロール血症</u> ・<u>QT 延長</u>	該当なし
有効性に関する検討事項		
・<u>使用実態下における有効性</u>		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・<u>使用成績調査</u>	・<u>使用成績調査</u>	該当なし

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	製造販売後の使用実態下において、本剤を使用した場合の安全性及び有効性に関する情報を収集し、副作用及び有害事象の発現状況、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因について検討する。
安全性検討事項	錐体外路症状/遅発性ジスキネジア、肺塞栓症、深部静脈血栓症、麻痺性イレウス、無顆粒球症、白血球減少、高血糖、糖尿病性アシドーシス、糖尿病性昏睡、舌及び咽喉の腫脹、肝機能障害、横紋筋融解症、ショック、アナフィラキシー、悪性症候群、痙攣、口腔粘膜病変、低血糖、肝機能障害患者への投与、高コレステロール血症、QT 延長
有効性に関する検討事項	統合失調症に対する有効性（全般改善度、PANSS*）
調査方法	症例登録は中央登録方式とする。

	調査担当医師は、本剤投与開始時に患者が本調査の対象であることを確認後、本剤投与開始後 14 日以内（本剤投与開始日を 0 日とする）に EDC システムに必要事項を入力し、電子署名後データ送信する。
対象患者	本剤を初めて使用する統合失調症患者
実施期間	調査期間：平成 29 年 1 月～令和元年 12 月 登録期間：平成 29 年 1 月～平成 30 年 12 月 ただし、各施設における調査期間は契約書に定める期間とする。
目標症例数	3,000 例 (52 週投与症例として 300 症例以上、PANSS 実施症例として 100 例以上を含む)
観察期間	本剤投与開始後 6 週間、6 週後に継続投与している場合は最長 52 週間まで観察する。観察期間内に中止・終了した場合は、その時点までを観察期間とする。
実施施設数	543 施設
収集症例数	3,364 例
安全性解析対象症例数	3,321 例
有効性解析対象症例数	2,794 例
備考	* Positive and Negative Syndrome Scale：陽性・陰性症状評価尺度

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、使用成績調査における発現状況は表 4 のとおりであった（リスクの定義については別添参照）。承認時の治験副作用発現状況と比べ、発現割合及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

表 4 使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	3,321	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク	—	—
錐体外路症状／遅発性ジスキネジア※ ¹	14 (0.4)	324 (9.8)
肺塞栓症、深部静脈血栓症※ ²	2 (0.1)	0
麻痺性イレウス※ ³	3 (0.1)	0
無顆粒球症、白血球減少※ ⁴	0	4 (0.1)
高血糖、糖尿病性アシドーシス、糖尿病性昏睡※ ⁵	2 (0.1)	13 (0.4)
舌及び咽喉の腫脹※ ⁶	0	0
肝機能障害※ ⁷	6 (0.2)	32 (1.0)
横紋筋融解症※ ⁸	3 (0.1)	0
ショック、アナフィラキシー※ ⁹	0	0
悪性症候群※ ¹⁰	13 (0.4)	87 (2.6)
痙攣※ ¹¹	4 (0.1)	2 (0.1)
口腔粘膜病変※ ¹²	0	250 (7.5)
低血糖※ ¹³	0	1 (0.0)
重要な潜在的リスク	—	—

肝機能障害患者への投与	13 (8.6) ^{注)}	57 (37.8) ^{注)}
高コレステロール血症 ^{※14}	0	6 (0.2)
QT 延長 ^{※15}	0	3 (0.1)

MedDRA/J version (23.0)

注)：肝機能障害を合併する症例数（151 例）を分母として副作用発現割合を算出した。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 287 例 373 件、予測できない重篤な副作用は 200 例 240 件、予測できない非重篤な副作用は 385 例 467 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 5 件以上収集された主な副作用は表 5 のとおりであった。「使用上の注意」から予測できない副作用については、原疾患等の患者要因、併用薬の影響など本剤以外の要因が示唆される、或いは、情報が不十分であり、本剤との因果関係も不明であること等から、現時点で「使用上の注意」への追記等の追加の安全対策は不要と判断した。

表 5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	574	707	200	240	385	467
感染症および寄生虫症	37	37	19	19	18	18
肺炎	7	7	1	1	6	6
誤嚥性肺炎	15	15	12	12	3	3
血液およびリンパ系障害	12	12	6	6	6	6
貧血	5	5	2	2	3	3
代謝および栄養障害	41	41	17	17	24	24
多飲症	23	23	5	5	18	18
水中毒	5	5	5	5	0	0
精神障害	87	103	23	25	65	78
自殺既遂	7	7	7	7	0	0
譫妄	8	8	0	0	8	8
恐怖	6	6	0	0	6	6
徘徊癖	5	5	1	1	4	4
独語	8	8	1	1	7	7
夢遊症	5	5	1	1	4	4
自殺企図	12	12	12	12	0	0
神経系障害	83	88	41	45	42	43
意識変容状態	7	7	6	6	1	1
意識レベル低下	7	7	1	1	6	6
意識消失	7	7	7	7	0	0
記憶障害	4	5	1	1	3	4
悪性症候群	5	5	5	5	0	0
認知障害	5	5	0	0	5	5
耳および迷路障害	12	12	0	0	12	12
聴覚過敏	5	5	0	0	5	5
心臓障害	20	23	11	13	9	10
徐脈	5	5	2	2	3	3
血管障害	9	9	2	2	7	7
ほてり	5	5	0	0	5	5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	35	42	10	11	25	31
咳嗽	8	8	0	0	8	8
口腔咽頭痛	5	5	0	0	5	5

胃腸障害	46	48	7	7	39	41
腹痛	5	5	1	1	4	4
下痢	8	8	0	0	8	8
舌変色	7	8	0	0	7	8
皮膚および皮下組織障害	11	14	0	0	11	14
褥瘡性潰瘍	3	5	0	0	3	5
腎および尿路障害	48	51	14	14	34	37
排尿困難	9	9	0	0	9	9
夜間頻尿	6	6	0	0	6	6
頻尿	13	13	0	0	13	13
尿閉	7	7	7	7	0	0
腎機能障害	6	6	3	3	3	3
生殖系および乳房障害	34	35	2	2	32	33
射精障害	5	5	0	0	5	5
勃起不全	11	11	0	0	11	11
一般・全身障害および投与部位の状態	69	70	40	40	30	30
死亡	32	32	32	32	0	0
発熱	13	13	1	1	12	12
突然死	5	5	5	5	0	0
傷害、中毒および処置合併症	20	23	14	16	6	7
企図的過量投与	5	5	5	5	0	0
外科および内科処置	12	12	10	10	2	2
入院	9	9	8	8	1	1

MedDRA/J version (26.1)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

安全性解析対象症例 3,321 例から全般改善度評価不能 527 例を除いた 2,794 例を有効性解析対象症例とした。また、有効性解析対象症例 2,794 例のうち、PANSS 評価対象症例は 363 例、JSQLS* 評価対象症例は 1,439 例であった。

*The Schizophrenia Quality of Life Scale 日本語版

全般改善度：調査担当医師が「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「軽度悪化」、「中等度悪化」及び「著明悪化」の 7 段階で評価し、「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」と評価された症例を改善例とし、その症例割合を改善率とした。全般改善度の結果を表 6 に示す。

本調査と承認時の試験では患者背景等の条件が異なるため厳密な比較は困難であるが、承認時の日本人を含むアジア人を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（P06124 試験）の投与 6 週後の本剤 5 mg（1 日 2 回）投与群では 63.6%、10 mg（1 日 2 回）投与群では 70.2%、国内長期投与試験（P06238 試験）の投与 52 週後では 51.9%であり、本調査における本剤の有効性に特段の問題はないと考える。

表 6 全般改善度

観察時期（症例数）	全般改善度							改善率 (%)
	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	
6 週後 (2,136)	236	593	834	425	28	15	5	77.9
12 週後 (1,442)	119	360	592	329	28	12	2	74.3
24 週後 (1,182)	132	328	447	216	41	14	4	76.7
36 週後 (1,036)	162	303	358	175	24	12	2	79.4
52 週後 (1,168)	204	384	383	176	13	6	2	83.1
中止・終了時 (1,315)	72	166	305	607	87	52	26	41.3
最終時 (2,794)	300	631	812	852	106	63	30	62.4

PANSS 合計スコアの推移：本剤投与開始前に PANSS 評価を実施した 363 例のうち、本剤投与開始後にも PANSS 評価を実施した症例は 349 例であった。349 例について、尺度別の PANSS 合計スコア変化量を表 7 に示す。「陽性症状尺度」、「陰性症状尺度」及び「全般的精神症状尺度」の各尺度の PANSS 合計スコアは、本剤投与開始後、いずれの尺度においてもベースラインからの減少が認められた。

本調査と承認時の試験では患者背景等の条件が異なるため厳密な比較は困難であるが、承認時の P06124 試験では、最終評価時点での PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差、以下同様）は、本剤 5 mg（1 日 2 回）投与群では -12.4 ± 18.9 、10 mg（1 日 2 回）投与群では -14.2 ± 20.5 、P06238 試験での最終評価時のベースラインからの変化量は、 -5.5 ± 13.3 であり、本調査における本剤の有効性に特段の問題はないと考える。

表 7 尺度別の PANSS 合計スコア変化量（平均値±標準偏差）

観察時期		陽性症状尺度	陰性症状尺度	全般的精神症状尺度	合計
投与 6 週後	スコア (症例数)	-5.7 ± 5.8 (291)	-3.5 ± 4.7 (288)	-8.8 ± 11.0 (287)	-17.9 ± 19.6 (292)
投与 24 週後	スコア (症例数)	-5.9 ± 7.4 (169)	-3.2 ± 7.3 (168)	-7.7 ± 16.1 (166)	-16.8 ± 28.7 (169)
投与 52 週後	スコア (症例数)	-8.1 ± 7.7 (138)	-4.3 ± 7.9 (137)	-10.9 ± 17.2 (137)	-23.3 ± 30.6 (139)
中止・終了時	スコア (症例数)	-4.5 ± 7.2 (162)	-3.3 ± 5.7 (161)	-7.4 ± 13.7 (159)	-15.3 ± 24.8 (162)
最終時	スコア (症例数)	-5.9 ± 7.3 (348)	-3.5 ± 6.4 (346)	-8.6 ± 14.7 (342)	-18.1 ± 26.5 (349)

JSQSL による QOL 評価：「心理社会関係」、「動機／活力」及び「症状／副作用」の各領域の JSQSL スコアは、本剤投与開始後、いずれの領域においても減少（QOL の改善傾向）が認められた。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

また、再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上

(別添)

	リスクの定義
※1	MedDRA PT「アカシジア、歯車様固縮、ジスキネジア、ジストニア、錐体外路障害、運動過多、筋緊張亢進、表情減少、運動障害、パーキンソニズム、遅発性ジスキネジア、振戦、パーキンソン病安静時振戦、眉間反射異常、眼瞼痙攣、眼球回転発作、斜頸、歩行障害、開口障害、舌痙攣、舌の麻痺、前弯痙攣、ミオトニー、側反弓、瘰癧、筋痙縮、弓なり緊張、顔面痙攣、筋拘縮、不随意性筋収縮、筋攣縮、アテトーゼ、舞蹈病、舞蹈病アテトーゼ、ミオクロヌス、周期性四肢運動障害、下肢静止不能症候群、落ち着きのなさ、運動緩慢、よだれ、筋骨格硬直、無動、運動低下、項部硬直、パーキンソン歩行、筋固縮、筋緊張、オンオフ現象、パーキンソン病、パーキンソン発症、本態性振戦、企図振戦、構語障害、構音障害、流涎過多、注視麻痺、瞬目過多」に該当する事象
※2	MedDRA SMQ「動脈の塞栓および血栓（狭域）」、「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓（狭域）」、「静脈の塞栓および血栓（狭域）」に該当する事象
※3	MedDRA PT「麻痺性イレウス」に該当する事象
※4	MedDRA SMQ「無顆粒球症（狭域）」、「造血障害による白血球減少症（狭域）」に該当する事象
※5	MedDRA SMQ「高血糖／糖尿病の発症（狭域）」に該当する事象
※6	MedDRA PT「舌腫脹、咽頭浮腫、口腔咽頭浮腫」に該当する事象
※7	MedDRA SMQ「肝障害（狭域）」、「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（広域）」に該当する事象
※8	MedDRA PT「横紋筋融解症」に該当する事象
※9	MedDRA SMQ「アナフィラキシー/アナフィラキシー様ショック状態（狭域）」に該当する事象
※10	MedDRA PT「悪性症候群、悪性高熱、発熱、意識変容状態、筋固縮、振戦、ジストニア、構音障害、嚥下障害、流涎過多、多汗症、頻脈、動悸、血圧変動、尿閉、ミオクロヌス、呼吸不全、ミオグロビン尿、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、白血球数増加、横紋筋融解症、筋力低下、疲労、筋肉痛」に該当する事象
※11	MedDRA SMQ「痙攣（狭域）」に該当する事象
※12	MedDRA SOC「一般・全身障害および投与部位の状態、胃腸障害」のうち、「舌、口、適用部位、咽頭」のいずれかを含むPT、PT「咽頭感覚鈍麻、咽頭出血、喉頭蓋潰瘍、扁桃潰瘍、咽頭病変、咽喉病変、扁桃出血、扁桃の炎症、咽頭びらん、咽頭壊死、咽頭の炎症、咽頭血腫、咽頭損傷、咽頭潰瘍、口腔咽頭水疱形成、口腔内損傷、舌損傷」に該当する事象
※13	MedDRA SMQ「低血糖（狭域）」に該当する事象
※14	MedDRA HLT「トリグリセリド上昇、高脂血症 NEC、コレステロール上昇、トリグリセリド上昇を伴うコレステロール上昇」、PT「高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、高脂血症、血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、低比重リポ蛋白増加、原発性高コレステロール血症、家族性高トリグリセリド血症、糖尿病性脂質異常症、超低比重リポ蛋白増加」に該当する事象
※15	MedDRA SMQ「トルサード ド ボアント/QT 延長（狭域）」に該当する事象

SMQ：標準検索式、SOC：器官別大分類、HLT：高位語、PT：基本語