

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗精神病剤

アセナピンマレイン酸塩舌下錠

シクレスト[®]舌下錠5mg

シクレスト[®]舌下錠10mg

SYCREST[®] SUBLINGUAL TABLETS

剤	形	口腔用錠剤（舌下錠）
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）	
規 格 ・ 含 量	シクレスト [®] 舌下錠5mg：1錠中アセナピンマレイン酸塩7.03mg （アセナピンとして5.00mg） シクレスト [®] 舌下錠10mg：1錠中アセナピンマレイン酸塩14.06mg （アセナピンとして10.00mg）	
一 般 名	和名：アセナピンマレイン酸塩（JAN） 洋名：Asenapine Maleate（JAN）	
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2016年 3月28日 薬価基準収載年月日：2016年 5月25日 販 売 開 始 年 月 日：2016年 5月26日	
製 造 販 売（輸入）・提携・ 販 売 会 社 名	製造販売元： Meiji Seika ファルマ株式会社	
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先		
問 い 合 わ せ 窓 口	Meiji Seikaファルマ株式会社 くすり相談室 TEL (0120) 093-396、(03) 3273-3539 FAX (03) 3272-2438 受付時間：9時～17時 （土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/	

本 IF は 2024 年 10 月改訂（第 4 版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあ

たっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	6. 製剤の各種条件下における安定性.....	6
1. 開発の経緯	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	6
2. 製品の治療学的特性	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）....	6
3. 製品の製剤学的特性	2	9. 溶出性	6
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	10. 容器・包装	6
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 ...	2	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特	
(1) 承認条件	2	殊な容器・包装に関する情報	6
(2) 流通・使用上の制限事項	2	(2) 包装	7
6. RMP の概要	2	(3) 予備容量	7
II. 名称に関する項目	3	(4) 容器の材質	7
1. 販売名	3	11. 別途提供される資材類	7
(1) 和名	3	12. その他	7
(2) 洋名	3	V. 治療に関する項目	8
(3) 名称の由来	3	1. 効能又は効果	8
2. 一般名	3	2. 効能又は効果に関連する注意.....	8
(1) 和名（命名法）	3	3. 用法及び用量	8
(2) 洋名（命名法）	3	(1) 用法及び用量の解説	8
(3) ステム（stem）	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	8
3. 構造式又は示性式	3	4. 用法及び用量に関連する注意.....	8
4. 分子式及び分子量	3	5. 臨床成績	8
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(1) 臨床データパッケージ	8
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(2) 臨床薬理試験	12
III. 有効成分に関する項目	4	(3) 用量反応探索試験	13
1. 物理化学的性質	4	(4) 検証的試験	13
(1) 外観・性状	4	(5) 患者・病態別試験	21
(2) 溶解性	4	(6) 治療的使用	21
(3) 吸湿性	4	(7) その他	22
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	VI. 薬効薬理に関する項目	23
(5) 酸塩基解離定数	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.	23
(6) 分配係数	4	2. 薬理作用	23
(7) その他の主な示性値	4	(1) 作用部位・作用機序	23
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ...	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	23
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	(3) 作用発現時間・持続時間	27
IV. 製剤に関する項目	5	VII. 薬物動態に関する項目	28
1. 剤形	5	1. 血中濃度の推移	28
(1) 剤形の区別	5	(1) 治療上有効な血中濃度	28
(2) 製剤の外観及び性状	5	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	28
(3) 識別コード	5	(3) 中毒域	29
(4) 製剤の物性	5	(4) 食事・併用薬の影響	29
(5) その他	5	2. 薬物速度論的パラメータ	32
2. 製剤の組成	5	(1) 解析方法	32
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添		(2) 吸収速度定数	32
加剤	5	(3) 消失速度定数	32
(2) 電解質等の濃度	5	(4) クリアランス	32
(3) 熱量	5	(5) 分布容積	32
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	(6) その他	32
4. 力価	6	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	32
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	(1) 解析方法	32
		(2) パラメータ変動要因	32

4. 吸収	33	(1) 単回投与毒性試験	57
5. 分布	33	(2) 反復投与毒性試験	57
(1) 血液－脳関門通過性	33	(3) 遺伝毒性試験	57
(2) 血液－胎盤関門通過性	33	(4) がん原性試験	57
(3) 乳汁への移行性	33	(5) 生殖発生毒性試験	58
(4) 髄液への移行性	33	(6) 局所刺激性試験	58
(5) その他の組織への移行性	33	(7) その他の特殊毒性	58
(6) 血漿蛋白結合率	34		
6. 代謝	34	X. 管理的事項に関する項目	60
(1) 代謝部位及び代謝経路	34	1. 規制区分	60
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分		2. 有効期間	60
子種、寄与率	35	3. 包装状態での貯法	60
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	35	4. 取扱い上の注意	60
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存		5. 患者向け資材	60
在比率	35	6. 同一成分・同効薬	60
7. 排泄	35	7. 国際誕生年月日	60
8. トランスポーターに関する情報	35	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価	
9. 透析等による除去率	35	基準収載年月日、販売開始年月日	60
10. 特定の背景を有する患者	36	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追	
11. その他	40	加等の年月日及びその内容	60
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	41	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び	
1. 警告内容とその理由	41	その内容	60
2. 禁忌内容とその理由	41	11. 再審査期間	60
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	41	12. 投薬期間制限に関する情報	61
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	41	13. 各種コード	61
5. 重要な基本的注意とその理由	42	14. 保険給付上の注意	61
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	43	XI. 文献	62
(1) 合併症・既往歴等のある患者	43	1. 引用文献	62
(2) 腎機能障害患者	44	2. その他の参考文献	63
(3) 肝機能障害患者	44	XII. 参考資料	64
(4) 生殖能を有する者	44	1. 主な外国での発売状況	64
(5) 妊婦	45	2. 海外における臨床支援情報	66
(6) 授乳婦	45	XIII. 備考	69
(7) 小児等	45	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う	
(8) 高齢者	45	にあたっての参考情報	69
7. 相互作用	46	(1) 粉砕	69
(1) 併用禁忌とその理由	46	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ	
(2) 併用注意とその理由	46	の通過性	69
8. 副作用	47	2. その他の関連資料	69
(1) 重大な副作用と初期症状	48		
(2) その他の副作用	50		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	53		
10. 過量投与	53		
11. 適用上の注意	53		
12. その他の注意	54		
(1) 臨床使用に基づく情報	54		
(2) 非臨床試験に基づく情報	54		
IX. 非臨床試験に関する項目	55		
1. 薬理試験	55		
(1) 薬効薬理試験	55		
(2) 安全性薬理試験	55		
(3) その他の薬理試験	56		
2. 毒性試験	57		

略語表

略語	略語内容
5-HT	セロトニン
Al-P/ALP	Alkaline phosphatase : アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase : アラニン・アミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance : 共分散分析
AST	Aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma drug concentration time curve : 薬物血中濃度－時間曲線下面積
AUC ₀₋₁₂	0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	0 時間から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-tlast}	0 時間から濃度測定可能であった最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BID、b. i. d	Bis in die : 1 日 2 回
BMI	Body mass index : 体格指数
BUN	Blood urea nitrogen : 血液尿素窒素
Ccr	クレアチニークリアランス
CGI	Clinical Global Impression : 臨床における全般的印象 (評価尺度)
CGI-I	Clinical Global Impressions - Global Improvement
CGI-S	Clinical Global Impressions - Severity of Illness
CK	Creatine Kinase : クレアチンキナーゼ
C _{max}	maximum plasma drug concentration : 最高血漿中濃度
CSF	cerebrospinal fluid : 脳脊髄液
CYP	cytochrome P450 : チトクロム P450
DIEPSS	Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale : 薬原性錐体外路症状評価尺度
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition : 精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版
DSM-IV-TR	DSM-IV テキスト改訂版
ED ₅₀	50%有効用量
hERG	human ether-a-go-go-related gene
K _e	消失速度定数
K _i	化合物の阻害定数
LD ₅₀	半数致死量
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale : 陽性・陰性症状評価尺度
PET	positron emission tomography : 陽電子型放出断層撮影法
PK/PD	pharmacokinetics/pharmacodynamics : 薬物動態学 / 薬力学
QTc	QT interval corrected for heart rate : 補正 QT
RMP	Risk Management Plan : 医薬品リスク管理計画書
t _{1/2} 、T _{1/2}	消失半減期
t _{max} 、T _{max}	最高血漿中濃度到達時間
γ-GTP	Gamma-glutamyltransferase : γ-グルタミルトランスフェラーゼ

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

シクレスト[®]舌下錠 5mg・10mg の有効成分であるアセナピンマレイン酸塩（以下、本薬）は、オランダのオルガノン社（現 Merck Sharp & Dohme Corp.^{※1}）により見出された非定型抗精神病薬（第二世代抗精神病薬）である。本薬は、*in vitro* において 5-HT_{2A} 受容体及び D₂ 受容体への拮抗作用に加え、他のセロトニン受容体（5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、5-HT₆、5-HT₇）、他のドパミン受容体（D₁、D₃）、 α アドレナリン受容体（ α_1 、 α_2 ）及びヒスタミン受容体（H₁、H₂）の各サブタイプへの拮抗作用を有する一方で、ムスカリン性アセチルコリン受容体に対する親和性は低い¹⁾。また、5-HT_{1A} 受容体については *in vivo* では受容体を刺激する可能性が示唆されている²⁾。

このような既存薬にはない特有の基礎薬理学的プロファイルから、本薬は陽性症状及び陰性症状のみならず認知機能や随伴症状の不安・うつ等に対しても効果が期待されるとともに、体重増加、代謝性パラメータ及び血中プロラクチンに対する影響が少ないといった、安全性の観点でも優れた特徴を有することが期待され、開発が進められた。

本薬は、経口投与時に肝臓及び消化管吸収における初回通過効果（first pass effect）が大きく、生物学的利用率が低かったことから、Catalent 社が開発したフリーズドライ製法を応用した Zydis[®] 技術を用い、舌下の口腔粘膜から速やかに吸収される速崩性の舌下錠として開発が行われた。

海外では、2009 年 8 月に米国において統合失調症及び双極 I 型障害（躁病エピソード又は混合性エピソード）の適応で初めて承認された。欧州連合（European Union）では、2010 年 9 月に双極 I 型障害（躁病エピソード）の適応で承認された。2016 年 1 月現在、世界 61 ヶ国（統合失調症 19 ヶ国、双極 I 型障害^{※2} 61 ヶ国）で承認されている。

本邦においては、日本人を含むアジア人集団の急性増悪期の統合失調症患者を対象としたプラセボ対照比較試験（国際共同第Ⅲ相試験）及び長期投与試験（国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験、国内第Ⅲ相長期投与試験）が実施され、その結果、シクレスト[®]舌下錠 5mg・10mg の有効性及び安全性が示された。

Meiji Seika ファルマ株式会社は、MSD 株式会社とのライセンス契約を締結した後、国内での製造販売承認申請を行い、2016 年 3 月に統合失調症の適応で承認を取得し、同年 5 月に発売した。

※1: Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

※2: 日本で承認された効能効果は統合失調症である

2. 製品の治療学的特性

- (1) 5-HT_{2A} 受容体及び D₂ 受容体に加え、他のセロトニン受容体（5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、5-HT₆、5-HT₇）、他のドパミン受容体（D₁、D₃）、 α アドレナリン受容体（ α_1 、 α_2 ）及びヒスタミン受容体（H₁、H₂）の各サブタイプへの拮抗作用を有する。一方、ムスカリン性アセチルコリン受容体に対する親和性は低い。（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」及び「VI. 2. (2) 1) 各種受容体に対する作用」の項参照）
- (2) 統合失調症における妄想、幻覚などの陽性症状、情動的引きこもり、情動の平板化などの陰性症状、不安、抑うつ症状を改善する。（「V. 治療に関する項目」参照）
- (3) 52 週間の長期投与試験において有効性及び安全性が確認された結果、承認された。（「V. 5. (4) 2) 安全性試験」の項参照）
- (4) 初回投与から維持用量である 1 回 5mg 1 日 2 回投与での治療が可能である。（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）
- (5) 舌下の口腔粘膜から速やかに吸収される速崩性の舌下錠である（最高血中濃度到達時間 T_{max}：約 1 時間）。（「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）
- (6) 重大な副作用として、悪性症候群（Syndrome malin）、遅発性ジスキネジア、肝機能障害、ショック、アナフィラキシー、舌腫脹、咽頭浮腫、高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、低血糖、横紋筋融解症、無顆粒球症、白血球減少、肺塞栓症、深部静脈血栓症、痙攣、麻痺性イレウスが報告されている。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）

3. 製品の製剤学的特性

統合失調症治療薬として本邦初の舌下錠である。（「IV. 1. 剤形」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I. 6. RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

(2024 年 10 月現在)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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（「I. 6. RMP の概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要（提出年月：令和 5 年 3 月）

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】
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	なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動 使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画
使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 追加のリスク最小化活動 該当なし

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

シクレスト®舌下錠 5mg
シクレスト®舌下錠 10mg

(2) 洋名

SYCREST® SUBLINGUAL TABLETS
(以下、販売名の「®」は省略する。)

(3) 名称の由来

SY (symbiosis ; 共生) + REST (restitutio ; 呼び戻す、元に戻る) → SYCREST (元の社会生活に戻る)

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

アセナピンマレイン酸塩 (JAN)

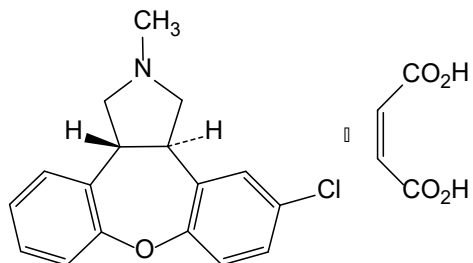
(2) 洋名 (命名法)

Asenapine Maleate (JAN)
Asenapine (INN)

(3) ステム (stem)

tricyclic compounds : -pin (e) ³⁾

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{17}H_{16}ClNO \cdot C_4H_4O_4$
分子量 : 401.84

5. 化学名 (命名法) 又は本質

(3a*RS*, 12b*RS*)-5-Chloro-2-methyl-2, 3, 3a, 12b-tetrahydro-1*H*-dibenzo[2, 3:6, 7]oxepino
[4, 5-*c*]pyrrole monomaleate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード : ME2136、Org5222
治験成分番号 : SCH900274

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

エタノール及びアセトンにやや溶けにくく、水に溶けにくい。

2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度

pH4.0 及び pH7.0 で溶けにくく、pH10.0 でほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性を認めない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：139.9℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：8.6（21.5～23.8℃）

(6) 分配係数

分配係数：（1-オクタノール／水系）

LogP=4.9（中性）

LogP=1.4（酸性）

(7) その他の主な示性値

旋光度

$[\alpha]_D^{20}$ ：-0.2°（10mg/mL メタノール溶液）

$[\alpha]_D^{25}$ ：0.0°（10mg/mL メタノール溶液）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	ポリエチレン二重袋	36箇月	規格内
加速試験	40℃/75%RH	ポリエチレン二重袋	6箇月	規格内
苛酷試験（光）	近紫外光（240W・hr/m ² ）	ポリエチレン袋	-	規格内
	近紫外光（240W・hr/m ² ） +	ポリエチレン袋	-	規格内
	白色蛍光灯（125万lux・hr）			

試験項目：色、形状、類縁物質、含量、水分

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法

定量法：液体クロマトグラフィー

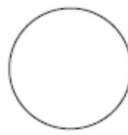
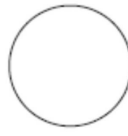
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

口腔用錠剤（舌下錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	性状	外形		
			表	裏	側面
シクレスト舌下錠 5mg	円形錠 (凍結乾燥品)	白色～灰白色			
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
			約 12	約 3	約 25
シクレスト舌下錠 10mg	円形錠 (凍結乾燥品)	白色～灰白色			
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
			約 12	約 3	約 31

(3) 識別コード

なし

(4) 製剤の物性

速やかに崩壊する凍結乾燥製剤である。
崩壊試験の結果、10 秒以内に崩壊した。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分（1 錠中）	添加剤
シクレスト舌下錠 5mg	アセナピンマレイン酸塩 7.03mg (アセナピンとして 5.00mg)	ゼラチン、D-マンニトール
シクレスト舌下錠 10mg	アセナピンマレイン酸塩 14.06mg (アセナピンとして 10.00mg)	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

有効成分由来の分解生成物が混入する可能性がある。

6. 製剤の各種条件下における安定性

シクレスト舌下錠 5mg・10mg

試験	保存条件	保存形態*	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	アルミニウム ブリスター包装	36箇月	規格内
加速試験	40℃/75%RH	アルミニウム ブリスター包装	6箇月	規格内
苛酷試験（熱）	50℃	アルミニウム ブリスター包装	3箇月	規格内
苛酷試験（光）	近紫外光（200W・hr/m ² ） + 白色蛍光灯（120万lux・hr）	アルミニウム ブリスター包装 開放	—	規格内

試験項目：性状、類縁物質、水分、崩壊性、含量

*：シクレスト舌下錠 5mg・10mg はアルミニウムブリスター包装品である。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

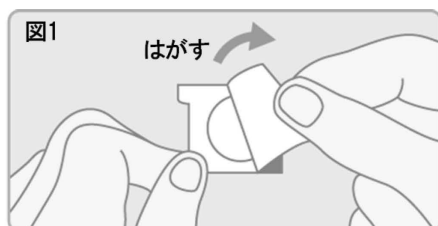
該当しない

（「IV. 1. (4) 製剤の物性」の項参照）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

ブリスターシートからの取り出し方



①シートを持ち、「はがす」の部分に指をかけ、
ゆっくりとシートをはがします（図1）。



②指の腹を使ってシートの底をゆっくりと押し、
薬剤を取り出します（図2）。

（指導箋より抜粋）

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

「X. 4. 取扱い上の注意」の項参照

(2) 包装

〈シクレスト舌下錠 5mg〉

ブリスター包装 100 錠 (10 錠×10) 300 錠 (10 錠×30)

〈シクレスト舌下錠 10mg〉

ブリスター包装 100 錠 (10 錠×10) 300 錠 (10 錠×30)

いずれも製品封入指導箋を同梱 (「XIII. 2. その他関連資料」の項参照)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

アルミニウムブリスター：ポリ塩化ビニル、アルミニウム、紙

11. 別途提供される資材類

「X. 5. 患者向け資材」の項参照

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

統合失調症

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはアセナピンとして1回5mg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5mg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10mgを1日2回までとする。

(解説)

本剤は舌下投与により舌下の口腔粘膜から吸収される薬剤であり、飲み込んだ場合は肝臓及び消化管での初回通過効果が大きいことバイオアベイラビリティが低くなる。飲水の影響について検討した結果、健康成人に本剤10mgを1日1回舌下投与したとき、10分後の飲水は薬物動態にほとんど影響しなかったが、投与後10分未満の飲水は薬物動態に影響を与え、投与30分後に飲水した被験者のアセナピンの C_{max} 及び AUC_{0-24hr} と比べて、投与5分後に飲水した被験者の C_{max} 及び AUC_{0-24hr} は、それぞれ12%及び10%、投与2分後の飲水では21%及び19%低くなった。（「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）

したがって、本剤のバイオアベイラビリティが低下する可能性があるため、本剤の舌下投与後10分間は飲水や飲食を避けること。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

＜用法及び用量の設定＞

「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

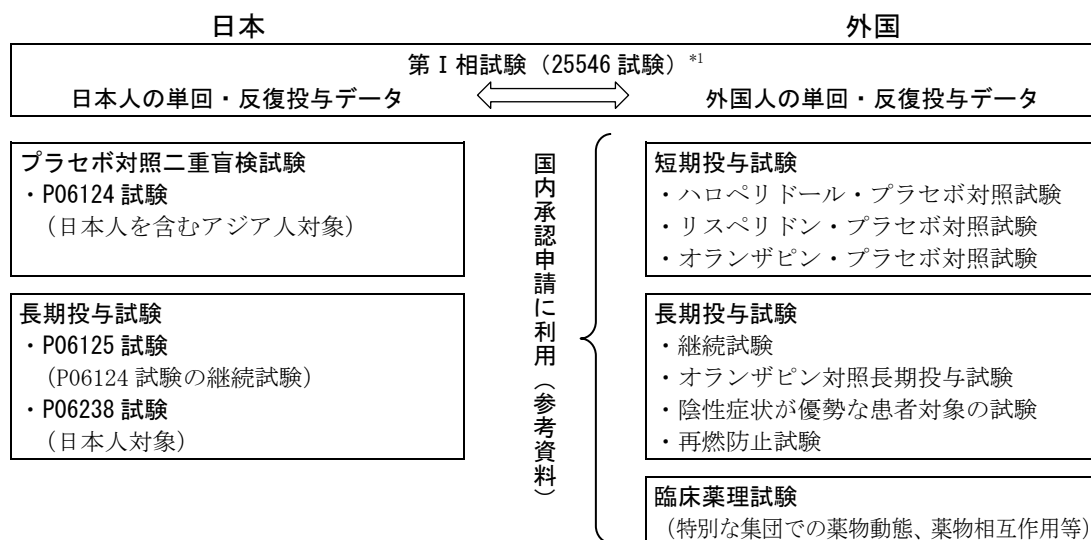
設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

本邦での本剤の承認申請にあたり、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試験（P06124 試験）を主要な臨床試験として位置付け、臨床第Ⅰ相試験（25546 試験）、国際共同長期継続投与試験（P06125 試験）、日本人統合失調症患者を対象とした国内長期投与試験（P06238 試験）の4試験を評価対象資料、海外臨床第Ⅱ相試験、海外臨床第Ⅲ相試験、海外長期投与試験、臨床薬理試験（生物学的同等性、特別な集団における薬物動態、薬物間相互作用等）を参考資料とした。

本剤の承認申請における臨床データパッケージを図V-1に、V. 5. 臨床成績（2）臨床薬理試験、（3）用量探索試験、（4）検証試験の項に記載する臨床試験を表V-1に、その他の臨床試験を表V-2にそれぞれ示した。



^{*1} 日本人及び外国人健康成人被験者を同時に対象とした安全性及び薬物動態を比較した試験

図 V-1. 国内承認申請における臨床データパッケージ

表 V-1. V. 5. 臨床成績 (2) 臨床薬理試験、(3) 用量探索試験、(4) 検証試験の項に記載する臨床試験

試験区分	試験番号	対象 ^{※1, ※2}	有効性	安全性	薬物動態	概要
海外 第Ⅰ相試験	25546	健康成人男性 49 名 (このうち、日本人は 24 名)		◎	◎	日本人 (EU 圏内在住) 及び外国人健康成人を対象としたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験
海外 第Ⅰ相試験	25510	外国人 健康成人男性 3 名		○	○	低用量のアセナピン (100 μg) 舌下投与によるドパミン D ₂ 受容体等の占有を検討する試験
海外 第Ⅰ相試験	041007	外国人 統合失調症及び統合失調感情障害患者 26 名		○	○	アセナピン舌下投与による安全性の評価及びドパミン D ₂ 受容体等の占有率の測定を実施する試験
国際共同 第Ⅲ相試験	25516	外国人 健康成人男性 6 名		○	○	アセナピン舌下投与による安全性の評価及びドパミン D ₂ 受容体等の占有率の測定を実施する試験
国際共同 第Ⅲ相試験	P06124	急性増悪期統合失調症患者 530 名 (このうち、日本人は 274 名、男:女=124:150)	◎	◎	◎	日本人を含むアジア人の急性増悪期の統合失調症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 (実施国: 日本、台湾及び韓国)
国際共同 第Ⅲ相試験	P06125	P06124 試験を完了した患者 201 名 (このうち、日本人は 109 名、男:女=51:58)	◎	◎		P06124 試験を完了した患者を対象とした長期継続投与試験 (実施国: 日本、台湾及び韓国)
国内 第Ⅲ相試験	P06238	日本人 統合失調症患者 157 名 (男:女=81:76)	◎	◎		残遺型、抗精神病薬の多剤あるいは多量投与、治療抵抗性、高齢者に該当する日本人の統合失調症患者を対象とした長期投与試験 (国内長期投与試験)

◎: 評価資料、○: 参考資料

※1 治験薬 (またはプラセボ) を服薬した被験者数を記載

※2 本剤の承認された効能・効果は統合失調症である

表 V-2. その他の臨床試験

試験の種類	内容	試験番号	CTD 番号
バイオアベイラビリティ試験	舌下錠の絶対的バイオアベイラビリティ	25533	2.7.6.1
	舌下錠の絶対的バイオアベイラビリティ	041036	2.7.6.2
	薬物動態に及ぼす飲水のタイミングの影響	25537	2.7.6.3
	薬物動態に及ぼす食事の影響	041029	2.7.6.4
	薬物動態に及ぼす喫煙の影響	25545	2.7.6.5
	静脈内投与後の薬物動態	25506	2.7.6.6
比較バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験	旧製剤、新製剤の薬物動態比較	041009	2.7.6.7
	舌上、パッカールと舌下投与時の薬物動態比較（低用量）	25512	2.7.6.8
	5mg 錠と 15mg 錠の生物学的同等性試験	041014	2.7.6.9
	舌下錠の生物学的同等性試験（ゼラチン）	A7501015	2.7.6.10
	原薬の異なる 2 製剤の薬物動態比較	A7501016	2.7.6.11
	舌上、パッカールと舌下投与時の薬物動態比較	041030	2.7.6.12
健康被験者を対象とした PK 及び初期忍容性試験	舌下錠の安全性及び忍容性の検討（低用量、単回）	25509	2.7.6.13
	舌下錠の安全性及び忍容性の検討（低用量、反復 1）	25511	2.7.6.14
	舌下錠の安全性及び忍容性の検討（低用量、反復 2）	25514	2.7.6.15
	舌下錠の安全性及び忍容性の検討（反復）	25542	2.7.6.16
	鏡像異性体の薬物動態の検討	041028	2.7.6.17
	[¹⁴ C]で標識したアセナピンの舌下投与後のアセナピンの排泄バランス、代謝プロファイル及び薬物動態の検討	25532	2.7.6.18
	活性炭の有無によるアセナピンの経口及び舌下投与の消化管吸収阻害の検討	25540	2.7.6.19
患者を対象とした PK 及び初期忍容性試験	統合失調症及び統合失調感情障害患者を対象とした最大忍容量の確立（低用量）	041001	2.7.6.20
	統合失調症及び統合失調感情障害患者を対象とした最大忍容量の確立	041012	2.7.6.22
	統合失調症又は双極 I 型障害の小児患者の薬物動態の検討	P06522	2.7.6.23
内因性要因を検討した PK 試験	肝機能低下の影響（低用量）	25522	2.7.6.25
	肝機能低下の影響	A7501018	2.7.6.26
	腎機能低下の影響（低用量）	25521	2.7.6.27
	腎機能低下の影響	A7501017	2.7.6.28
	精神病性障害の青年期における薬物動態及び安全性の検討	A7501022	2.7.6.29
	精神病性障害の老年期における薬物動態及び安全性の検討	A7501021	2.7.6.30
外因性要因を検討した PK 試験	パロキセチン、デキストロメトルフアンとの薬物相互作用	25525	2.7.6.31
	イミプラミンとの薬物相互作用	25526	2.7.6.32
	バルプロ酸との薬物相互作用	25527	2.7.6.33
	カルバマゼピンとの薬物相互作用	25528	2.7.6.34
	シメチジンとの薬物相互作用	25529	2.7.6.35
	フルボキサミンとの薬物相互作用	041033	2.7.6.36
臨床薬力学試験	QTc 間隔延長検討試験	A7501001	2.7.6.39

試験の種類	内容	試験番号	CTD 番号
統合失調症患者を対象とした比較対照試験	プラセボ対照比較試験（短期、低用量、固定用量）	041013	2.7.6.42
	リスペリドン及びプラセボ対照比較試験（短期、低用量、固定用量）	041002	2.7.6.43
	リスペリドン及びプラセボ対照比較試験（短期、固定用量）	041004	2.7.6.44
	オランザピン及びプラセボ対照比較試験（短期、固定用量）	041021	2.7.6.45
	オランザピン及びプラセボ対照比較試験（短期、可変用量）	041022	2.7.6.46
	ハロペリドール及びプラセボ対照比較試験（短期、固定用量）	041023	2.7.6.47
	長期投与試験（041004 の継続）	041502	2.7.6.48
	長期投与試験（041021 及び 041022 の継続）	041512	2.7.6.49
	長期投与試験（041023 の継続）	041513	2.7.6.50
	長期投与試験（041002 の継続）	041500	2.7.6.51
	長期投与試験（041013 の継続）	041505	2.7.6.52
	再燃予防（プラセボ対照長期投与試験）	A7501012	2.7.6.53
	統合失調症又は統合失調感情障害患者を対象としたオランザピン対照長期投与試験（可変用量）	25517	2.7.6.54
	長期投与試験（25517 の継続）	25520	2.7.6.55
	陰性症状が優勢な患者を対象としたオランザピン対照比較試験（可変用量）1	25543	2.7.6.56
	長期投与試験（25543 の継続）	25544	2.7.6.57
	陰性症状が優勢な患者を対象としたオランザピン対照比較試験（可変用量）2	A7501013	2.7.6.58
	長期投与試験（A7501013 の継続）	A7501014	2.7.6.59
	青年期患者を対象としたプラセボ対照比較試験（短期、固定用量）	P05896	2.7.6.60
	長期投与試験（P05896 の継続）	P05897	2.7.6.61
統合失調症患者を対象とした非対照試験	延長試験（041500、041505 の継続）	041590	2.7.6.63
その他の試験	経口剤の安全性及び忍容性の検討 1（単回）	85029	2.7.6.64
	経口剤の安全性及び忍容性の検討 2（反復）	85136	2.7.6.65
	日本人における経口剤の安全性及び忍容性の検討	CNS-9041	2.7.6.66
	経口剤の安全性及び忍容性の検討 3（単回、反復）	25501	2.7.6.67
	経口剤の安全性及び忍容性の検討 4（単回）	25507	2.7.6.68
	統合失調症患者における安全性の検討 1（経口剤）	25504	2.7.6.69
	統合失調症患者における安全性の検討 2（経口剤）	87039	2.7.6.70
	統合失調症患者における安全性の検討 3（経口剤）	25505	2.7.6.71
	日本人統合失調症患者における安全性の検討 1（経口剤）	CNS-9141	2.7.6.72
	日本人統合失調症患者における安全性の検討 2（経口剤）	CNS-9241	2.7.6.73
	PET による D2 受容体占有率の検討（経口剤）	86033	2.7.6.74
	PET による D1 受容体占有率の検討（経口剤）	25503	2.7.6.75
	舌下錠の生物学的同等性試験（錠、凍結乾燥錠）	041026	2.7.6.76
	統合失調症患者における安全性の検討（フレーバー、ノンフレーバー）	A7501024	2.7.6.77
	舌下錠の生物学的同等性試験（ブラックチェリーフレーバー）	041048	2.7.6.78
	双極 1 型障害患者を対象としたオランザピン及びプラセボ対照比較試験 1	A7501004	2.7.6.79
	双極 1 型障害患者を対象としたオランザピン及びプラセボ対照比較試験 2	A7501005	2.7.6.80
	双極 1 型障害患者を対象とした長期投与試験（A7501004 及び A7501005 の継続）	A7501006	2.7.6.81
	双極 1 型障害患者を対象とした延長試験（A7501006 の継続）	A7501007	2.7.6.82
	双極 1 型障害患者を対象としたリチウム／バルプロ酸併用プラセボ対照試験	A7501008	2.7.6.83
	双極 1 型障害患者を対象とした長期投与試験（A7501008 の継続）	A7501009	2.7.6.84

(2) 臨床薬理試験

1) 海外第 I 相試験 (25546 試験) ⁴⁾、⁵⁾

日本人 (EU 圏内在住、24 名) 及び外国人 (白人、24 名) 健康成人を対象としたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施し、1、3 及び 5mg 単回投与、並びに 3、5 及び 10mg 1 日 2 回漸増法による 7～9 日間反復投与における薬物動態学的プロファイル及び安全性を検討した。

アセナピン単回・反復投与時の C_{max} 及び AUC は、低用量では用量相関性を示す一方、臨床用量付近では用量の増加を下回る非線形性を示し、その傾向及び分布の範囲は日本人と外国人で類似していた。日本人及び外国人での単回及び反復投与における薬物動態学的パラメータは、ほぼ同様であった。

アセナピン単回投与及び反復投与時において重篤な有害事象は発現しなかったが、プラセボを投与した被験者よりも有害事象件数は多かった。有害事象の大半は軽度であった。発現率の高かった有害事象は、「口の感覚鈍麻」、「口の錯覚感」及び「傾眠」であった。その他に報告頻度の高い有害事象として、「不安」、「頭痛」及び「浮動性めまい」が認められた。他のバイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査データに、臨床的に重要な異常は認められなかった。これらのパラメータに着目して日本人と白人被験者を比較したところ、顕著なパターンや傾向は認められず、重要な差も検出されなかった。

注)：本剤の承認された 1 回用量はアセナピンとして 5mg 又は 10mg である。

2) ドパミン D_2 受容体占有率 (25510 試験、25516 試験、041007 試験) ⁶⁾ (外国人データ)

統合失調症における抗精神病薬の活性を示す指標として、陽電子型放出断層撮影法 (positron emission tomography; PET) を用い、ヒト脳 (大脳基底核；線条体など) でのドパミン D_2 受容体占有率を検討した。アセナピンは、0.1～4.8mg の用量範囲で用量依存的な D_2 受容体占有率を示し、また、 D_2 受容体占有率とアセナピン血漿中濃度との相関も認められた。4.8mg 1 日 2 回反復舌下投与では、投与後約 3～6 時間での平均占有率は 79% であり、投与後 8 時間では 66%、15 時間では 38% に減少した (表 V-3)。

表 V-3. ドパミン D_2 受容体占有率の最大値及び試験時の薬物動態学的パラメータ

試験	用量 (舌下投与)	被験者	時間 ^{a)} (hr)	D_2 占有率 (%)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC ^{b)} (ng·hr/mL)
25510 試験	0.1mg、単回	1	2.5	12	0.166	0.50	1.02
		2	2.5	20	0.156	1.0	1.03
		3	2.5	23	0.110	0.77	0.850
		平均値	2.5	18	0.144	0.76	0.967
25516 試験	0.3mg、1 日 2 回	1	3.5	21	0.281	1.0	2.45
		2	3.5	29	0.260	0.50	2.34
		3	2.0	26	0.274	0.50	2.47
		4	2.0	11	0.210	1.0	1.92
		5	2.0	40	0.387	0.75	2.30
		6	2.0	45	0.752	0.50	3.37
		平均値	2.5	29	0.361	0.71	2.48
041007 試験	2.4mg、1 日 2 回	1	1.9	93	6.22	1.0	27.2
	4.0mg、1 日 2 回	2	3.5	93	3.29	1.5	18.8
	4.8mg、1 日 2 回	3	2.7	90	4.28	1.0	26.9
		4	3.3	68	1.02	4.0	8.07
		5	3.5	68	5.32	1.5	23.7
		6	5.9	91	3.88	1.5	30.9
		平均値 ^{c)}	3.9	79	3.63	2.0	22.4

25510 試験、25516 試験：外国人健康成人男性を対象とした試験

041007 試験：外国人統合失調症又は統合失調感情障害患者を対象とした試験

a) 投与後の PET スキャンまでの時間、b) 25510 試験及び 25516 試験は $AUC_{0-\infty}$ 、041007 試験は AUC_{0-12hr}

c) 「4.8mg 1 日 2 回」の被験者の平均値

また、ドパミン D_2 受容体占有率を測定した時点における個体別の血漿中濃度とドパミン D_2 受容体占有率の関係を図 V-2 に示した (実線は患者データ (041007 試験) を用いた PK/PD 解析に基

づいたフィッティング)。健康成人のドパミン D₂ 受容体占有率は、患者データからのフィッティング曲線と概ね一致した結果であった。

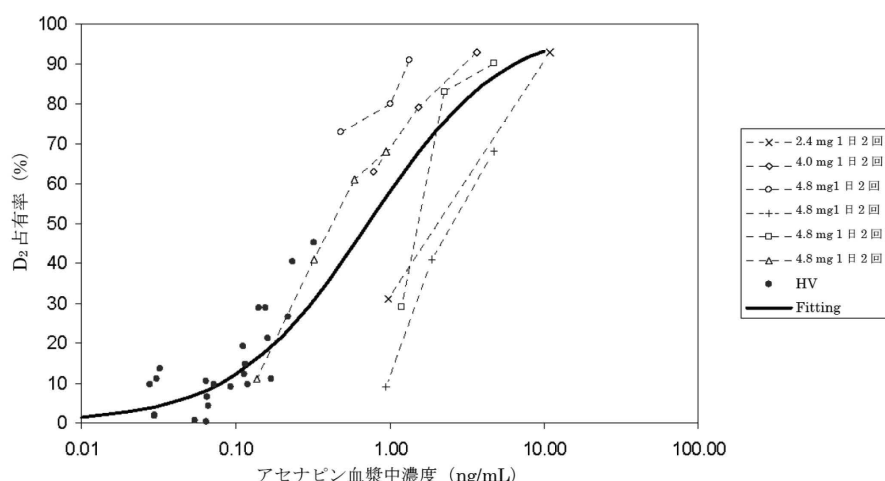


図 V-2. ドパミン D₂ 受容体占有率とアセナピン血漿中濃度との関係

点線及び輪郭だけのマーカー：041007 試験の個々の患者データ
実線：点線及び輪郭だけのマーカーのデータのフィッティング
● HV：健康成人のデータ（25516 試験）

注）：本剤の承認された 1 回用量はアセナピンとして 5mg 又は 10mg である。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同第Ⅲ相試験（日本、台湾及び韓国：P06124 試験）^{7）、8）}

主要目的	急性増悪期統合失調症患者に対するアセナピン5mg及び10mg 舌下錠の1日2回投与の有効性を、プラセボを対照として、陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS）合計スコアのベースラインからの変化量を用いて評価する。
試験デザイン	国際共同、多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、並行群間、二重盲検比較
対象	急性増悪期統合失調症と診断され、エピソード期間が2ヶ月以内の患者
主な選択基準	1. 同意取得時の年齢が20歳以上65歳未満 2. 同意取得時の統合失調症の病型が、妄想型（295.30）、解体型（295.10）、緊張型（295.20）又は鑑別不能型（295.90） 3. スクリーニング検査及びベースラインにおいて、PANSS合計スコアが60点以上 4. スクリーニング検査及びベースラインにおいて、PANSSサブスケール陽性症状尺度5項目（妄想、概念の統合障害、幻覚による行動、誇大性、猜疑心／迫害感）のうち、2項目以上の項目で4（中等度）以上 5. ベースラインにおいて、Clinical Global Impressions - severity of illness (CGI-S) が4点（中等度）以上の患者
主な除外基準	1. 少なくとも2種類以上の非定型抗精神病薬の投与量がクロルプロマジン換算600mg/日以上に相当する量で4週間以上の治療を受け、いずれにおいても有意な症状軽減がない 2. スクリーニング直前12週間以内にクロザピンを服薬している 3. ベースライン前1ヶ月以内に、抗精神病薬3剤以上の併用、又はハロペリドール換算18mg/日（クロルプロマジン換算900mg/日）を超える投与量で治療 4. スクリーニング開始時とベースラインでのPANSS合計スコアの比較において20%以上減少 5. 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
併用禁止薬	抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬、抗てんかん薬、モノアミンオキシダーゼ阻害剤、セントジョーンズワート（セイヨウオトギリソウ）、ドパミン作動性の制吐剤、精神症状の治療のための漢方薬

試験方法	アセナピン舌下錠5mg、10mg又はプラセボ舌下錠を1日2回6週間投与した。アセナピン10mg1日2回群は、初日のみアセナピン舌下錠5mgを1日2回投与し、翌日以降アセナピン10mg舌下錠を1日2回投与した。なお、投与後10分間は飲食をしないこととした。																												
治療期間	スクリーニング期：スクリーニング検査からベースラインまでの3～7日間 治療期：42日間 スクリーニング期 3～7日間 治療期 6週間 アセナピン 5mg/1日2回 アセナピン 10mg/1日2回 プラセボ/1日2回																												
主要評価項目	最終評価時点（Day42、中止/終了時）でのPANSS合計スコアのベースラインからの変化量																												
副次評価項目	最終評価時点における以下の項目 (1) PANSSサブスケール評価：PANSSサブスケール（陽性症状尺度、陰性症状尺度、総合精神病理尺度）のベースラインからの変化量及び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 (2) PANSSレスポnder率 (3) CGI：CGI-S及びClinical Global Impressions - global improvement (CGI-I)																												
統計手法	有効性： ・主要評価項目の主解析:Day42でのPANSS合計スコアのベースラインからの変化量について、Analysis of Covariance（ANCOVA）モデルによる解析を行った。モデルの従属変数をPANSS合計スコアのベースラインの変化量とし、治療群、地域を説明変数、ベースラインのPANSS合計スコアを共変量とした。脱落・欠測データはLast Observation Carried Forward（LOCF）を用いて補完した。 ・主要評価項目の補足的解析：2種のMixed Model Analysis Using Repeated Measures（MMRM）の解析と感度分析を実施した。 ・副次評価項目の解析： － Day42でのPANSSサブスケール及びPANSS Marder因子のベースラインからの変化量をANCOVAモデルにより解析した。 － Day42でのPANSSレスポnder率を、地域を調整因子としCochran Mantel-Haenszel検定により解析した。 － Day42でのCGI-S及びCGI-Iを群ごとに要約した。 安全性： ・安全性主解析：体重増加、BMI、錐体外路症状、HbA1c、空腹時血糖、インスリン及びプロラクチンについて要約統計量を示した。 ・その他の安全性解析：有害事象、身体学的検査所見、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、体重、腹囲、心電図所見、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、DIEPSS及び抗パーキンソン病薬の使用について要約統計量を示した。身体学的検査所見は一覧にした。有害事象はICH国際医薬用語集日本語版（Medical Dictionary for Regulatory Activities/J;MedDRA/J）ver.17.0を用いて読み替え、器官別大分類、治療及び関連性別でまとめた。																												
結果	主要評価項目 急性増悪期の統合失調症患者（有効性解析対象525例、日本人患者273例を含む）において、最終評価時におけるPANSS合計スコア及びベースラインからの変化量は表V-4、図V-3のとおりであった。本剤5mg投与群及び10mg投与群のいずれの群でも、PANSS合計スコアはベースラインから減少し、その変化量はプラセボ投与群と比較して有意に大きかった。 表V-4. 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 <table><tr><th rowspan="2">投与群 （評価例数）</th><th colspan="2">PANSS合計スコア</th><th rowspan="2">ベースライン からの変化量</th><th colspan="2">プラセボ群との比較^{a)}</th></tr><tr><th>ベースライン</th><th>最終評価時</th><th>変化量の群間差^{b)}</th><th>p値</th></tr><tr><td>プラセボ （174例）</td><td>94.51±17.26</td><td>93.38±25.30</td><td>-1.13±19.36</td><td></td><td></td></tr><tr><td>本剤5mg （173例）</td><td>94.23±18.06</td><td>81.84±26.10</td><td>-12.39±18.93</td><td>-11.29 [-15.42, -7.16]</td><td><0.0001</td></tr><tr><td>本剤10mg （178例）</td><td>92.83±17.42</td><td>78.60±25.01</td><td>-14.23±20.45</td><td>-13.22 [-17.33, -9.12]</td><td><0.0001</td></tr></table> Mean±S. D. a) 投与群及び地域を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく b) 本剤群－プラセボ群 [95%信頼区間]	投与群 （評価例数）	PANSS合計スコア		ベースライン からの変化量	プラセボ群との比較 ^{a)}		ベースライン	最終評価時	変化量の群間差 ^{b)}	p値	プラセボ （174例）	94.51±17.26	93.38±25.30	-1.13±19.36			本剤5mg （173例）	94.23±18.06	81.84±26.10	-12.39±18.93	-11.29 [-15.42, -7.16]	<0.0001	本剤10mg （178例）	92.83±17.42	78.60±25.01	-14.23±20.45	-13.22 [-17.33, -9.12]	<0.0001
投与群 （評価例数）	PANSS合計スコア		ベースライン からの変化量	プラセボ群との比較 ^{a)}																									
	ベースライン	最終評価時		変化量の群間差 ^{b)}	p値																								
プラセボ （174例）	94.51±17.26	93.38±25.30	-1.13±19.36																										
本剤5mg （173例）	94.23±18.06	81.84±26.10	-12.39±18.93	-11.29 [-15.42, -7.16]	<0.0001																								
本剤10mg （178例）	92.83±17.42	78.60±25.01	-14.23±20.45	-13.22 [-17.33, -9.12]	<0.0001																								

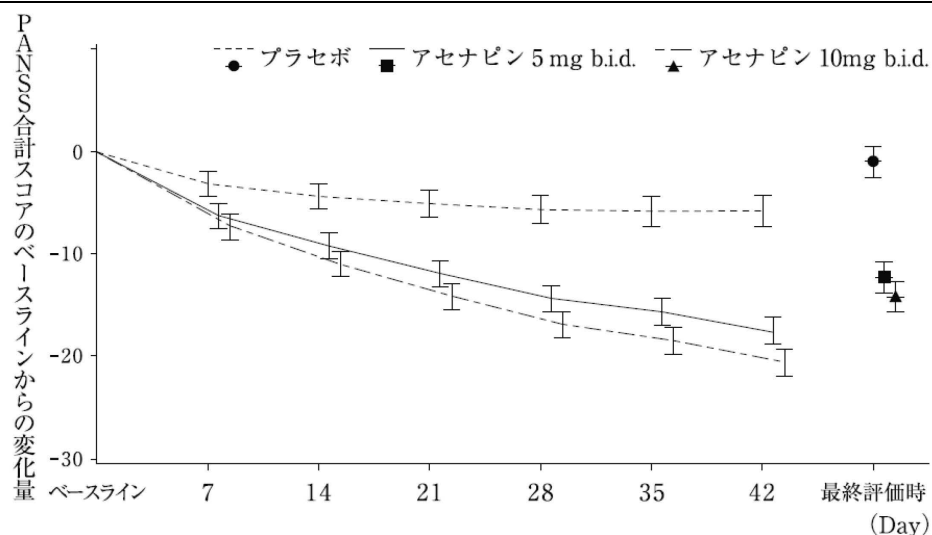


図 V-3. PANSS合計スコアのベースラインからの変化量の推移図（経時推移は繰り返し測定による混合効果モデル、最終評価時は共分散分析モデルによる最小二乗平均±標準誤差）

副次評価項目

(1) PANSSサブスケール評価

アセナピン5mg 1日2回群及び10mg 1日2回群では、PANSSサブスケール（陽性症状尺度、陰性症状尺度、総合精神病理尺度）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）の最終評価時点での各スコアはベースラインより減少し、それらの変化量はいずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（ANCOVA； $p < 0.0001$ ）。

(2) PANSSレスポンス率

最終評価時点のPANSSレスポンス率（PANSS合計スコアが30%以上減少した被験者の割合）は、アセナピン5mg 1日2回群及びアセナピン10mg 1日2回群のいずれでも、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（Cochran Mantel-Haenszel検定；アセナピン5mg 1日2回群で $p = 0.0001$ 、10mg 1日2回群で $p < 0.0001$ ）。

(3) CGI

最終評価時点のCGI-Sのスコアは、アセナピン5mg 1日2回群及び10mg 1日2回群でそれぞれプラセボ群より統計学的に有意に大きい変化量で、ベースラインより低下した（ANCOVA；いずれも $p < 0.0001$ ）。最終評価時点のCGI-Iレスポンス率は、アセナピン5mg 1日2回群及び10mg 1日2回群とも、プラセボ群より統計学的に有意に高かった（Cochran-Mantel-Haenszel検定；いずれも $p < 0.0001$ ）。

安全性

有害事象発現率はプラセボ群81.6%（142名/174名）、アセナピン5mg 1日2回群84.6%（148名/175名）、アセナピン10mg 1日2回群80.7%（146名/181名）であった。

アセナピン5mg 1日2回群あるいは10mg 1日2回群で発現率が10%以上の有害事象は、統合失調症（増悪）、アカシジア、口の感覚鈍麻及び傾眠であった。統合失調症（増悪）の発現率は、全ての投与群で最も高く、プラセボ群28.2%（49名/174名）、アセナピン5mg 1日2回群13.1%（23名/175名）、アセナピン10mg 1日2回群15.5%（28名/181名）であった。アカシジアの発現率は、プラセボ群5.2%（9名/174名）、アセナピン5mg 1日2回群11.4%（20名/175名）、アセナピン10mg 1日2回群10.5%（19名/181名）であった。口の感覚鈍麻の発現率は、プラセボ群3.4%（6名/174名）、アセナピン5mg 1日2回群10.9%（19名/175名）、アセナピン10mg 1日2回群9.4%（17名/181名）であった。傾眠の発現率はプラセボ群1.7%（3名/174名）、アセナピン5mg 1日2回群9.7%（17名/175名）、アセナピン10mg 1日2回群12.2%（22名/181名）であった。

重篤な副作用の発現率は、プラセボ群4.6%（8名/174名）、アセナピン5mg 1日2回群3.4%（6名/175名）、アセナピン10mg 1日2回群1.7%（3名/181名）であった。投与中止に至った副作用の発現率は、プラセボ群17.8%（31名/174名）、アセナピン5mg 1日2回群14.9%（26名/175名）、アセナピン10mg 1日2回群14.9%（27名/181名）であった。

本治験で死亡した被験者はいなかった。

表 V-5. 有害事象及び副作用の発現率								
	プラセボ (N=174)		アセナビン 5mg BID (N=175)		アセナビン 10mg BID (N=181)		アセナビン 合計 (N=356)	
	被験 者数	発現率 (%)	被験 者数	発現率 (%)	被験 者数	発現率 (%)	被験 者数	発現率 (%)
有害事象を発現した被験者	142	81.6	148	84.6	146	80.7	294	82.6
副作用を発現した被験者	82	47.1	105	60.0	106	58.6	211	59.3
重度の有害事象を発現した被験者	26	14.9	13	7.4	7	3.9	20	5.6
重度の副作用を発現した被験者	18	10.3	10	5.7	5	2.8	15	4.2
重篤な有害事象を発現した被験者	13	7.5	10	5.7	5	2.8	15	4.2
重篤な副作用を発現した被験者	8	4.6	6	3.4	3	1.7	9	2.5
投与中止に至った有害事象を発現した被験者	40	23.0	28	16.0	31	17.1	59	16.6
投与中止に至った副作用を発現した被験者	31	17.8	26	14.9	27	14.9	53	14.9
死亡した被験者	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
N：解析対象症例数、BID：1日2回								

2) 安全性試験

国際共同第Ⅲ相長期継続試験（日本、台湾及び韓国：P06125 試験）^{9）、10）}

主要目的	統合失調症患者に対するアセナビン舌下錠の長期投与時の安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン	国際共同、多施設共同、ランダム化、固定用量後の可変用量、非盲検、長期投与試験
対象	統合失調症と診断され、先行するP06124試験での投与を完了し、長期投与による効果を期待できる成人患者
主な選択基準	以下の全ての基準に該当する患者を本試験の対象とした。 1. 先行するP06124試験で6週間の治療期を終了し、有効性が認められ（先行するP06124試験の投与終了時評価で、Clinical Global Impressions - global improvement (CGI-I) が著明改善、中等度改善、又は軽度改善）、安全性に大きな問題がなく、治験責任（分担）医師が適切と判断した患者 2. 性別は問わない。ただし、女性の場合、現在妊娠の可能性のない（避妊術を行った、又は最終月経から少なくとも1年以上経過）患者、又は妊娠・授乳中ではなく、医学的に適切な避妊を実施できる患者（医学的に適切な避妊法とは、殺精子剤の付加を問わずコンドーム（男性用／女性用）、ペッサリー、殺精子剤付き子宮頸管キャップ、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））。男性被験者の場合、治験参加中はコンドームの使用に同意する患者 3. 治験責任（分担）医師により、本試験の内容の説明を受けた後、本試験の検査／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
主な除外基準	以下の基準に一つでも該当する患者は、本試験には組み入れなかった。 1. 臨床検査値、バイタルサイン、身体学的検査所見又は心電図で、治験責任（分担）医師が、安全性、忍容性及び有効性評価に影響がある、又は治験完了に影響があると判断する臨床的に問題となる所見が認められた患者 2. 先行するP06124試験のDay42時の妊娠検査が陽性、又は治験期間中に妊娠を予定している患者 3. ベースライン時点で、抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬、抗てんかん薬、モノアミンオキシダーゼ阻害剤、セントジョーンズワート（セイヨウオトギリソウ）、ドパミン拮抗薬の制吐剤、精神症状の治療のための漢方薬の投与を受けている患者 4. 自己あるいは他人を傷つける差し迫った危険性があると治験責任（分担）医師が判断した患者 5. 治験責任（分担）医師により治験参加が不適切であると判断された患者
併用禁止薬	抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬、抗てんかん薬、モノアミンオキシダーゼ阻害剤、セントジョーンズワート（セイヨウオトギリソウ）、ドパミン拮抗薬の制吐剤及び精神症状の治療のための漢方薬

試験方法	アセナピン舌下錠5mg又は10mgを舌下に置き、飲み込まずに、朝・夕1日2回投与した。 1) 1～2週目（二重盲検・固定用量期） 先行試験（P06124試験）でアセナピン5mg 1日2回群及び10mg 1日2回群だった被験者には、それぞれアセナピン舌下錠5mg及び10mgを1日2回投与した（アセナピン5/10mg群）。先行試験でプラセボ群に割り付けられた被験者には、プラセボ舌下錠を1日2回投与した（プラセボ/アセナピン群）。 2) 3～6週目（二重盲検・治療期） 先行試験でのアセナピン投与群の被験者には、それぞれ引き続き同じ用量のアセナピンを投与し、先行試験でプラセボ群の被験者には、アセナピン舌下錠5mgを1日2回投与した。 3) 7～52週目（非盲検・治療期） すべての被験者には、二重盲検・治療期終了後に割り付けられたアセナピン舌下錠5mg又は10mgを開始用量とし、以下の用量変更基準に則り、可変用量で1日2回投与した。 - 増量：不安定になった症状を改善させる必要がある場合 - 減量：有害事象が発生し、忍容性に問題がある場合
治療期間	治療期：52週間 先行試験 二重盲検・固定用量期 二重盲検・治療期 非盲検・治療期 1～2週目 3～6週目 7～52週目 アセナピン 5/10mg群: アセナピン 5、10mg/1日2回 アセナピン 5、10mg/1日2回 アセナピン 5、10mg/1日2回 アセナピン 5、10mg（可変用量）/1日2回 プラセボ/アセナピン群: プラセボ/1日2回 プラセボ/1日2回 アセナピン 5mg/1日2回 アセナピン 5、10mg（可変用量）/1日2回
主な評価基準	安全性 - 有害事象とみなされる臨床的に意味のある変化：体重増加、腹囲、BMI、錐体外路症状、HbA1c、空腹時血糖、インスリン、プロラクチン、身体学的検査所見、バイタルサイン（血圧、脈拍）、心電図所見、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査） - 薬原性錐体外路症状評価尺度（Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale; DIEPSS） - 抗パーキンソン病薬の使用状況 有効性： - 効果消失が見られるまでの期間 - 効果維持に失敗した被験者率（％） - その他の有効性評価項目：陽性・陰性症状尺度（Positive And Negative Syndrome Scale; PANSS）合計スコア、PANSSサブスケール（陽性症状、陰性症状、総合精神病理）及びPANSS Marder因子（陽性症状、陰性症状、思考解体、敵意／興奮、不安／抑うつ）のベースラインからの変化量、PANSSレスポンス率、Clinical Global Impressions-severity of illness (CGI-S) 及びCGI-I
統計手法	安全性： - 主解析：体重増加、Body Mass Index (BMI)、錐体外路症状、HbA1c、空腹時血糖、インスリン及びプロラクチンの要約統計量を示す - その他の安全性解析 - 有害事象、身体学的検査所見、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、体重、腹囲、心電図所見、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）、DIEPSS及び抗パーキンソン病薬の使用を要約する - すべての（重篤な）有害事象、既往歴、合併症及び精神医学的病歴を、ICH国際医薬用語集日本語版（Medical Dictionary for Regulatory Activities/J; MedDRA/J）ver. 17.1を用いてコード化する 有効性： - 先行するP06124試験を終了し、本治療に移行した被験者の効果の持続を評価する。先行するP06124試験終了時のPANSS合計点がP06124試験のベースラインから30%以上減少した被験者と30%未満の被験者に分けて評価する - 本治療のベースラインから効果消失が見られるまでの期間を、Kaplan-Meier (product-limit) 法で解析する - 効果消失までの期間の中央値を推定し、95%信頼区間とともに示す - 効果維持に失敗した被験者率（％）を示す - その他の有効性解析：PANSS合計スコア、PANSSサブスケール及びPANSS Marder因子のベースラインからの変化量、PANSSレスポンス率、CGI-S及びCGI-Iを解析する

結果

安全性

有害事象はプラセボ/アセナピン群で90.9%（40名/44名）、アセナピン5/10mg群で85.4%（134名/157名）に発現した。

プラセボ/アセナピン群又はアセナピン5/10mg 1日2回群のいずれかで発現率が10%以上だった有害事象は、鼻咽頭炎、統合失調症（増悪）、頭痛、傾眠及び体重増加の5事象だった。いずれかの投与群で発現率が5%以上、10%未満だった有害事象は、高脂血症、不眠症、アカシジア、浮動性めまい、振戦、動悸、便秘、口内炎、口の感覚鈍麻、湿疹、そう痒症、月経困難症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の13事象だった。

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

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

本治験の実施中にプラセボ/アセナピン群の1名が死亡した。

表 V-6. 有害事象及び副作用の発現率

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

N：解析対象症例数

有効性

有効性解析対象例197例（日本人患者108名を含む）における結果は以下のとおりであった。

PANSS合計スコア

PANSS合計スコアの推移は以下のとおりであった。

表 V-7. PANSS合計スコアの推移

	プラセボ/アセナピン群			アセナピン 5/10mg 群		
	評価 例数	合計スコア	変化量 ^{a)}	評価 例数	合計スコア	変化量 ^{a)}
ベースライン	44	73.14±17.72		153	68.37±18.37	
4 週時	31	71.00±21.53	-1.90±8.87	138	67.36±19.19	-1.56±10.44
8 週時	28	67.86±18.26	-4.46±8.35	131	66.41±19.59	-2.91±11.87
12 週時	26	71.73±18.70	-1.08±14.26	118	63.91±18.53	-4.58±11.39
24 週時	21	68.10±19.69	-3.81±11.29	94	64.60±19.72	-4.48±13.30
40 週時	18	69.00±20.68	-1.72±12.81	76	63.21±19.16	-5.53±13.29
52 週時	15	63.40±14.53	-4.07±16.35	70	64.37±19.26	-5.10±13.03
最終評価時	44	74.64±20.08	1.50±14.67	153	70.14±20.88	1.78±16.27

Mean±S. D.

a) 長期投与試験ベースラインからの変化量

効果消失が見られるまでの期間

PANSS合計スコアがP06124試験ベースライン時から30%以上減少した被験者を対象に、効果消失までの期間をKaplan-Meier法で算出した。効果消失までの期間の中央値（推定値）は、アセナピン5/10mg 1日2回群で177日、プラセボ/アセナピン群で357日であった。

CGI-S及びCGI-I

CGI-S（平均値±標準誤差）は、アセナピン5/10mg 1日2回群ではP06124試験ベースライン4.63±0.05から最終評価時点までの変化量は-1.08±0.10、P06125試験ベースライン3.35±0.07から最終評価時点までの変化量は0.20±0.08だった。プラセボ/アセナピン群では、P06124試験ベースライン4.77±0.12から最終評価時点までの変化量は-1.14±0.19、P06125試験ベースライン3.48±0.15から最終評価時点までの変化量は

	0.16±0.13だった。 CGI-Iレスポnder（軽度改善以上）率は、アセナピン5/10mg 1日2回群ではP06125試験ベースラインで99.3%、最終評価時点で48.4%だった（中等度改善以上はベースライン55.6%、最終評価時点28.1%）。プラセボ/アセナピン群ではP06125試験ベースラインで100%、最終評価時点で52.3%だった（中等度改善以上はベースライン47.7%、最終評価時点27.3%）。
--	--

国内第Ⅲ相長期投与試験（P06238 試験）^{11）、12）}

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。
試験デザイン	多施設共同、固定用量後の可変用量、非盲検、長期投与試験
対象	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
主な選択基準	以下の全ての基準に該当する患者を本試験の対象とした。 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18mg/日（クロルプロマジン換算900mg/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600mg/日（ハロペリドール換算12mg/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. 試験責任（分担）医師により本試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試験の検査・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
主な除外基準	以下の基準の一つでも該当する患者は、本試験には組み入れなかった。 1. 試験責任（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、試験責任（分担）医師が、安全性、忍容性及び有効性評価に影響がある、あるいは試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、あるいは試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
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5mgを、それ以降はアセナピン舌下錠5mg又は10mg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	固定用量期：1週間、可変用量期：51週間
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レスポンス率、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 (BMI)、錐体外路症状、HbA1c、空腹時血糖、インスリン及びプロラクチンの要約統計量を示した - その他の安全性解析 - 有害事象、身体学的検査所見、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、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 - すべての（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レスポンス率、CGI-S及びCGI-I）を解析した
結果	安全性： 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。 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。 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。

表 V-8. 有害事象及び副作用の発現率		
	アセナビン 5 または 10mg/1 日 2 回 (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

N：解析対象症例数

有効性：

PANSS合計スコア

PANSS合計スコアの変化量は以下のとおりであり、ベースラインより減少した。

表 V-9. 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			
投与群 (評価例数)	PANSS 合計スコア		ベースラインから の変化量
	ベースライン	最終評価時点	
本剤投与群 (153 例)	90.20±18.50	84.72±21.66	-5.48±13.34

Mean±S. D.

(5) 患者・病態別試験

「V.5.(4) 2) 安全性試験 国内第Ⅲ相長期投与試験 (P06238 試験) を参照

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査 (終了) ¹³⁾

試験の目的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性を検討する。																																		
調査方式	中央登録方式																																		
対象患者	統合失調症と診断され、本剤が初めて投与された患者																																		
調査期間等	調査期間 : 2017 年 1 月 ~ 2019 年 12 月 観察期間 : 最長 52 週間																																		
症例数	調査票固定 : 3,364 例 安全性解析対象 : 3,321 例 有効性解析対象 : 2,794 例																																		
主な試験結果	安全性 : 副作用は、安全性解析対象 3,321 例中、1,108 例 (33.4%) に認められ、重篤な副作用は 102 例 (3.1%)、投与中止に至った副作用は 721 例 (21.7%) であった。転帰「死亡」は 11 例に認められ、内訳は、「死亡」6 例、「自殺既遂」2 例、「胃癌」「脳梗塞」「心不全」が各 1 例であった。 副作用発現時期については、本剤投与 2 週以内が半数以上を占め、24 週以内に約 9 割が発現した。 本調査で集積された副作用に関して、承認時と比べて特筆すべき副作用は認められず、発現種類や発現頻度の傾向も同様であった。 有効性 : 有効性解析対象 2,794 例のうち、本剤の用法用量を遵守して使用した 936 例の全般改善度は、軽度改善以上を「改善」とした改善率が投与 6 週後 77.9%、投与 52 週後 81.9% であった。 表 V-10. 本剤の用法用量を遵守した症例の全般改善度 <table> <tr> <th></th><th>著明改善</th><th>中等度改善</th><th>軽度改善</th><th>不変</th><th>軽度悪化</th><th>中等度悪化</th><th>著明悪化</th><th>改善率※</th></tr> <tr> <td>投与 6 週後 (n=728)</td><td>63 (8.7%)</td><td>198 (27.2%)</td><td>306 (42.0%)</td><td>136 (18.7%)</td><td>17 (2.3%)</td><td>8 (1.1%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>77.9%</td></tr> <tr> <td>投与 52 週後 (n=375)</td><td>49 (13.1%)</td><td>107 (28.5%)</td><td>151 (40.3%)</td><td>60 (16.0%)</td><td>5 (1.3%)</td><td>2 (0.5%)</td><td>1 (0.3%)</td><td>81.9%</td></tr> </table> ※ 改善率 = (著明改善 + 中等度改善 + 軽度改善) / 症例数									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	改善率※	投与 6 週後 (n=728)	63 (8.7%)	198 (27.2%)	306 (42.0%)	136 (18.7%)	17 (2.3%)	8 (1.1%)	0 (0.0%)	77.9%	投与 52 週後 (n=375)	49 (13.1%)	107 (28.5%)	151 (40.3%)	60 (16.0%)	5 (1.3%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	81.9%
	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	改善率※																											
投与 6 週後 (n=728)	63 (8.7%)	198 (27.2%)	306 (42.0%)	136 (18.7%)	17 (2.3%)	8 (1.1%)	0 (0.0%)	77.9%																											
投与 52 週後 (n=375)	49 (13.1%)	107 (28.5%)	151 (40.3%)	60 (16.0%)	5 (1.3%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	81.9%																											

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

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。

(7) その他

陰性症状が優勢な統合失調症患者を対象とした長期投与試験 (A7501014 試験)^{14)、15)} (海外データ)
陰性症状が優勢な統合失調症患者に対してアセナピン (5 又は 10mg 1 日 2 回の可変用量：5-10mg 1 日 2 回) 又はオランザピン 5-20mg 1 日 1 回を 52 週間投与し、有効性を評価した。投与 52 週における陰性症状評価尺度 (Negative Symptoms Assessment: NSA) 合計スコアのベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、アセナピン 5-10mg 1 日 2 回群で -15.8 ± 1.48 、オランザピン 5-20mg 1 日 1 回群で -11.0 ± 1.27 であった。また、PANSS Marder 陰性症状因子スコアのベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、アセナピン 5-10mg 1 日 2 回群で -9.6 ± 0.68 、オランザピン 5-20mg 1 日 1 回群で -7.5 ± 0.58 であった。
52 週の投与期間においてアセナピン 5-10mg 1 日 2 回群で 82.4% (70 名/85 名)、オランザピン 5-20mg 1 日 1 回群で 90.9% (100 名/110 名) の被験者に有害事象が発現した。アセナピン 5-10mg 1 日 2 回群で発現率が 10% 以上であった有害事象は、不眠症、傾眠、体重増加、不安であった。発現率が 5% 以上、10% 未満だった有害事象は、頭痛、体重減少、アカシジア、下痢、浮動性めまい、疲労、鼻咽頭炎、血中インスリン増加、易刺激性、口内乾燥、悪心であった。

プラセボ対照再燃防止試験 (A7501012 試験)^{16)、17)} (海外データ)

アセナピン 5 又は 10mg 1 日 2 回による治療を 26 週間行った症状が安定している統合失調症患者を対象として、二重盲検下でアセナピン (5 又は 10mg の可変用量：5-10mg)、又はプラセボを 26 週間 1 日 2 回にて投与し、再燃防止効果について評価した。アセナピン 5-10mg 1 日 2 回群の再燃までの期間は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に延長した ($p < 0.0001$; ログランク検定)。投与 182 日において再燃がみられた被験者の割合 (Kaplan-Meier 推定値) は、プラセボ群 51.5% (95%信頼区間：44.0~59.1) と比較してアセナピン 5-10mg 1 日 2 回群で 13.2% (95%信頼区間：8.2~18.2) と低値であった。
二重盲検期に割り付けられた被験者のうち、アセナピン 5-10mg 1 日 2 回群で 45.9% (89 名/194 名)、プラセボ群で 55.2% (106 名/192 名) に有害事象が発現した。アセナピン 5-10mg 1 日 2 回群で被験者の 5% 以上に発現した有害事象は、不安 8.2% (プラセボ群：10.9%)、体重増加 6.7% (プラセボ群：3.6%)、不眠症 6.2% (プラセボ群：13.5%) であった。

注)：本剤の承認された効能・効果は統合失調症である。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

非定型抗精神病薬：リスペリドン、オランザピン、クエチアピンフマル酸塩、アリピプラゾール等

定型抗精神病薬：ハロペリドール、クロルプロマジン塩酸塩等

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁸⁾

アセナピンは、*in vitro* 受容体結合試験においてセロトニン受容体の幅広いサブタイプ（5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、5-HT₆、5-HT₇）に加え、ドパミン受容体（D₁、D₂、D₃）、アドレナリン受容体（ α_{1A} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C} ）及びヒスタミン受容体（H₁、H₂）に対して高い親和性を示す。一方で、ムスカリン受容体及び β 受容体への親和性は低い。アセナピンはこれらの受容体に対して *in vitro* で拮抗作用を示したが、*in vivo* では 5-HT_{1A} 受容体に対して刺激作用を有することが示唆された。これらの受容体に対する作用が、アセナピンの主要な作用機序と考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 各種受容体に対する作用（*in vitro*）¹⁸⁾

ヒト受容体結合試験で、アセナピンはドパミン D₁、D₂、D₃、D₄ 受容体に対して強く結合し、阻害定数（K_i 値）が 1nM 程度の親和性を示した。セロトニン受容体の幅広いサブタイプに対して強く結合し、セロトニン 5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、5-HT₆、5-HT₇ 受容体との親和性はドパミン受容体よりも高かった。アドレナリン α_{1A} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C} 受容体に対しては 1nM 程度の親和性を示した。ヒスタミン H₁、H₂ 受容体には数 nM 程度の親和性を示したが、ムスカリン受容体との親和性は低かった。ヒト及び動物の受容体機能試験ではアセナピンは、D₁、D₂、D₃、5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、5-HT₆、5-HT₇、 α_{1A} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C} 、H₁ 及び H₂ 受容体に対して強力な拮抗作用を示した。

表VI-1. アセナピン及び対照薬のヒト受容体親和性（K_i, nM）

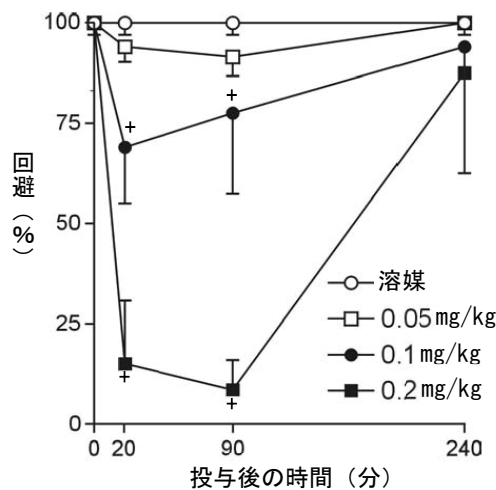
受容体	アセナピン	オランザピン	クエチアピン	クロザピン	リスペリドン	アリピプラゾール	ハロペリドール
D ₁	1.41	11.7	195 ^a	22.9	20.9	813 ^a	6.31
D _{2L}	1.26	21.4	417	135	6.17	1.15	1.45
D _{2S}	1.45	26.3	479	155	8.51	1.23	1.74
D ₃	0.417	34.7	389	219	6.92	1.41	2.75
D ₄	1.12	17.8	1410	46.8	6.17	129	1.48
5-HT _{1A}	2.51	1510	166	87.1	178	2.69	513
5-HT _{1B}	3.98	251	> 316	269	51.3	2.82	> 1000
5-HT _{2A}	0.0708	1.32	155	4.07	0.204	9.55	52.5
5-HT _{2B}	0.178	3.89	46.8	1.62	10.2	0.257	331
5-HT _{2C}	0.0347	3.89	1050	2.75	6.76	28.2	1620
5-HT _{6A}	1.45	100	2000	25.1	58.9	891	794
5-HT ₆	0.251	3.24	2290	8.91	2190	229	3630
5-HT ₇	0.115	37.2	56.2	6.46	0.741	34.7	89.1
α_{1A}	1.17	22.4	64.6	12.6	5.13	324	25.1
α_{2A}	1.15	148	562	28.8	8.13	69.2	871
α_{2B}	0.324	331	83.2	28.2	9.55	191	562
α_{2C}	1.23	40.7	38.0	1.58	1.82	11.7	132
H ₁	1.00	3.39	11.0	1.74	81.3	20.4	2090 ^a
H ₂	6.17	3160 ^a	6610 ^a	1230 ^a	479 ^a	7080 ^a	3160 ^a
M ₁	8130	12.0	282	5.13	26900	3890	5620
M ₂	31600	39.8	603	70.8	38900	12000	8910
M ₃	21400	33.9	513	24.5	25100	7760	13500
M ₄	9120	22.4	245	20.9	10700	5890	5620

数値は平均値（n≥3） a：n=2

2) 抗精神病作用

① 条件回避反応抑制作用（ラット）¹⁹⁾

アセナピンの 0.05、0.1 及び 0.2mg/kg（皮下投与）でラットの条件回避に及ぼす影響を検討した。アセナピンは、用量依存的に条件回避反応を抑制した（ED₅₀=0.12mg/kg）。0.1 及び 0.2mg/kg のみで、投与後 20 及び 90 分時点で有意な抑制がみられた。



図VI-1. アセナピンのラットにおける条件回避反応に対する作用

データは中央値（回避 %）と四分領域を示す（n=8）

動物はクロスオーバー法により同一個体を全ての群の評価に使用した

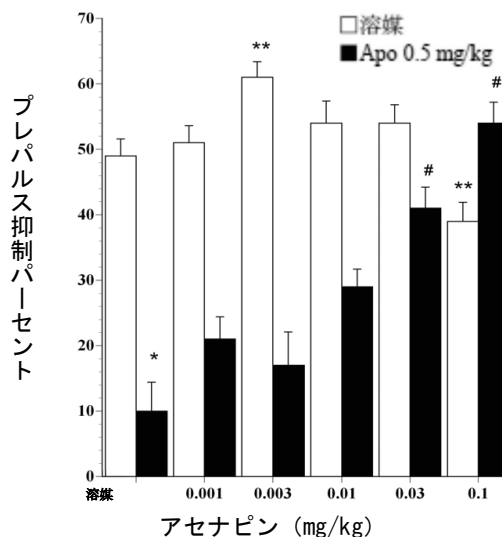
*P<0.05（二元配置分散分析及び Wilcoxon の対応のある符号順位検定）

② 運動量亢進抑制作用（マウス及びラット）¹⁸⁾

アセナピンは、マウスにおいて d-アンフェタミン（ドパミン遊離促進薬）又は MK-801（NMDA 受容体拮抗薬）が誘発する運動亢進を用量依存的に抑制した。ED₅₀ 値は、各々 0.005 並びに 0.003mg/kg（いずれも皮下投与）であった。また、ラットにおいても d-アンフェタミン誘発運動亢進を抑制し、最少有効量は、0.03～0.1mg/kg（皮下投与）であった。

③ プレパルス抑制障害改善作用（ラット）¹⁸⁾

アセナピンの 0.001、0.003、0.01、0.03 及び 0.1mg/kg（皮下投与）で、アポモルヒネが誘発するプレパルス抑制障害に及ぼす影響を検討した。アセナピンは、0.03 及び 0.1mg/kg の用量でプレパルス抑制障害を有意に改善した。



図VI-2. アセナピンのラットプレパルス抑制におけるアポモルヒネ誘発障害に対する作用

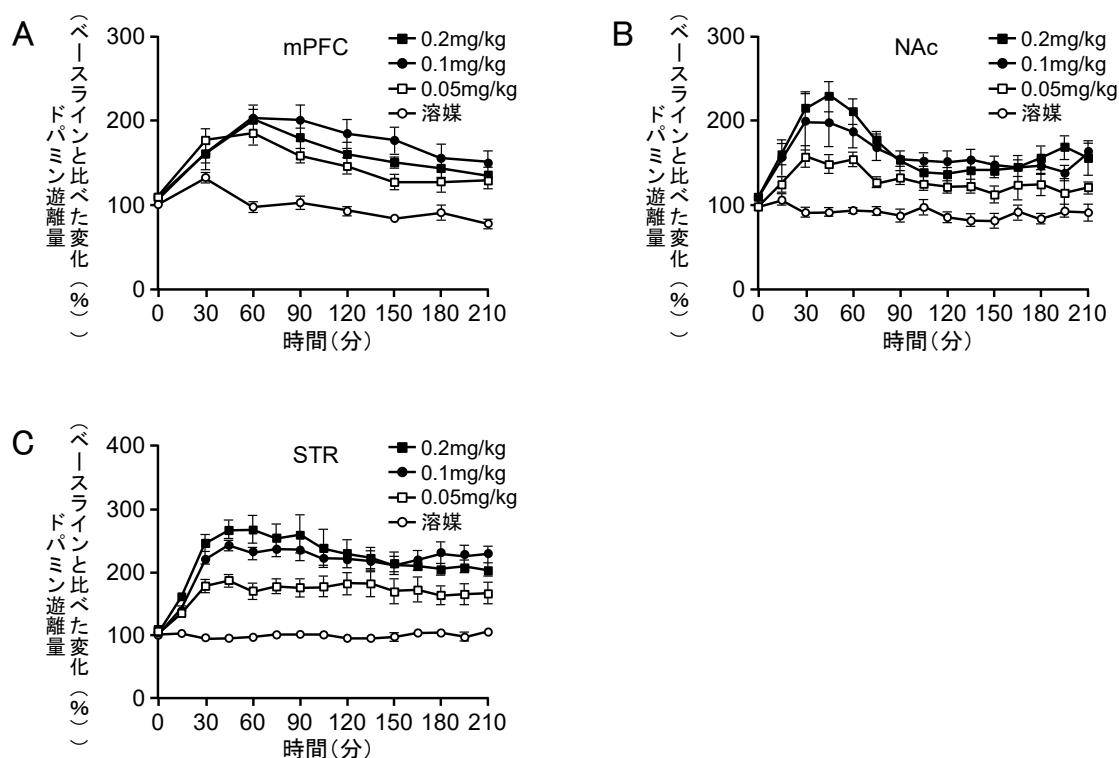
データは平均値±標準誤差を示す（n=10）、Apo：アポモルヒネ

*P<0.05（Newman-Keuls、Dunnett 又は Tukey の検定で溶媒－アポモルヒネ投与群と比較）

*P<0.05、**P<0.001（Newman-Keuls、Dunnett 又は Tukey の検定で溶媒－溶媒投与群と比較）

3) 脳内神経伝達物質遊離に及ぼす影響（ラット）

アセナピンの 0.05、0.10 及び 0.20mg/kg（皮下投与）で、ラットの脳内各領域におけるドパミン遊離量への影響を、微小透析法を用いて測定した。アセナピンはいずれの用量でも、内側前頭前皮質、側坐核、線条体において、ドパミン遊離量を増加させた¹⁹⁾。



図VI-3. アセナピンのラット脳内ドパミン遊離量に対する作用

(A) 内側前頭前皮質 (mPFC), $P < 0.001$ (二元配置分散分析)

(B) 側坐核 (NAc), $P < 0.001$ (二元配置分散分析)

(C) 外側線条体 (STR), $P < 0.001$ (二元配置分散分析)

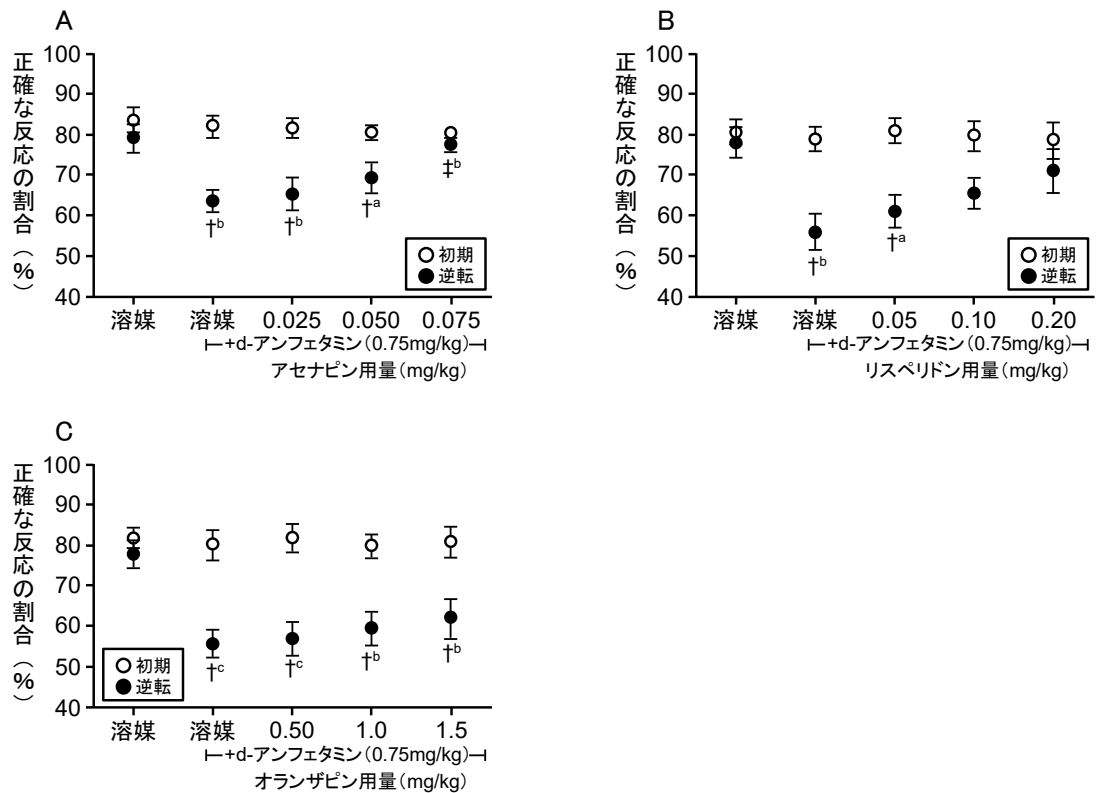
データは、ベースラインと比べた変化 (%) の平均値 ± 標準誤差 (n=5-9) を示す

また、微小透析法を用いた別の試験では、アセナピン (0.01~0.5mg/kg、皮下投与) により、ラットの内側前頭前皮質及び海馬において、ドパミン遊離に加えてノルアドレナリン並びにアセチルコリン遊離の増加が確認された¹⁸⁾。

4) 認知機能への影響

① d-アンフェタミン誘発逆転学習課題障害に対する作用（ラット）¹⁸⁾

d-アンフェタミンの単回投与により、逆転学習課題において障害をもたらしたラットの認知機能障害モデルにおいて、アセナピン (0.075mg/kg、皮下投与) は、正確な反応の割合を有意に増加した。



図VI-4. アセナピン及び対照薬のラットの逆転学習課題におけるd-アンフェタミン誘発障害に対する作用

(A) アセナピン、(B) リスペリドン及び(C) オランザピンの効果

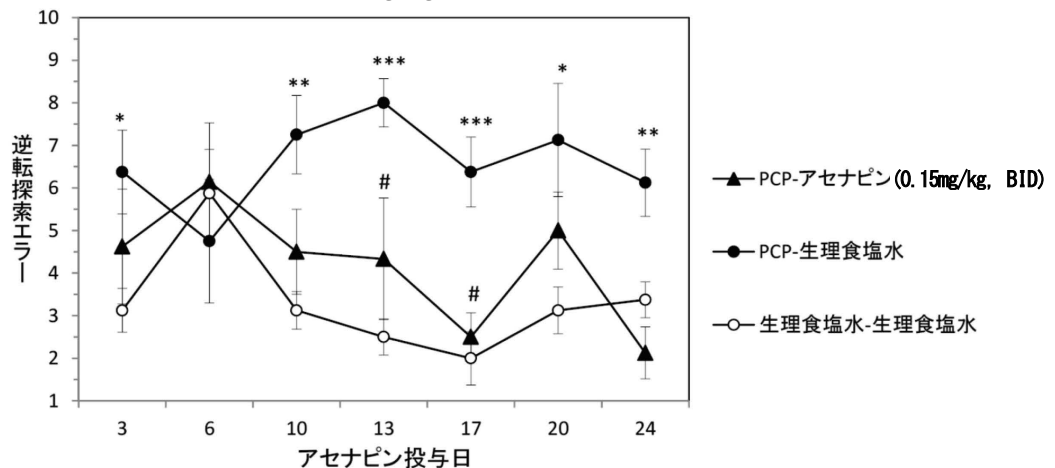
データは平均±標準誤差を示す (n=9-10)

†^ap<0.05, †^bp<0.01, †^cp<0.001 (Student Newman Keuls 検定により同一段階における溶媒+溶媒群と比較)

‡^bp<0.01 (Student Newman Keuls 検定により同一段階における溶媒+d-アンフェタミン群と比較)

② フェンサイクリジン誘発逆転学習課題障害に対する作用 (サル)¹⁸⁾

フェンサイクリジン (PCP) 投与によるサルの認知機能障害モデルにおいて、アセナピン (0.05、0.10 又は 0.15mg/kg、1日2回4週間、皮下投与) は、逆転学習課題エラー数の増加を有意に抑制した (図にはアセナピン 0.15mg/kg、1日2回投与の結果を示す)。



図VI-5. アセナピン反復投与のサル逆転学習課題におけるPCP誘発障害に対する作用

データは逆転学習課題におけるエラー回数の平均値±標準誤差を示す (n=4-8) BID: 1日2回

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 (ANOVA 解析及び Fisher's PLSD 検定により生理食塩水-生理食塩水群と比較)

#p<0.05 (ANOVA 解析及び Fisher's PLSD 検定により PCP-生理食塩水群と比較)

5) うつ状態に対する影響（ラット）¹⁸⁾

慢性軽度のストレス負荷によりショ糖摂取量を低下させたラットのアンヘドニアモデルにおいて、ショ糖摂取量が時間及び用量依存的に増加し、0.6mg/kg 群では投与 3、4 及び 5 週に有意な反応が認められたことから、アセナピン（0.06、0.2 又は 0.6mg/kg、1 日 2 回 5 週間、腹腔内投与）はストレスによるラットのアンヘドニアに影響を及ぼすことが示された。

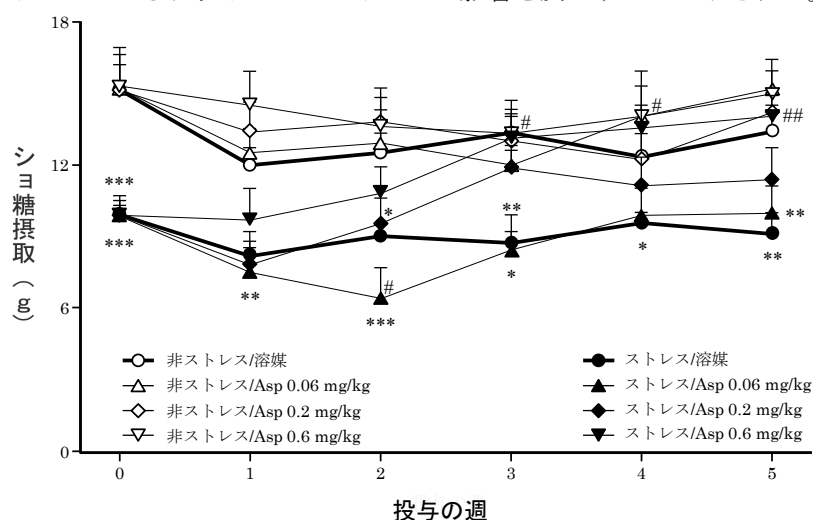


図 VI-6. アセナピン反復投与のラット慢性軽度ストレスモデルにおけるショ糖摂取量に対する影響

データは平均値±標準誤差を示す (n=8) Asp : アセナピン

非ストレス負荷群 [投与効果 : 有意差なし (二元配置分散分析)]

ストレス負荷群 [投与効果 : $P < 0.001$ 、投与と週の相互作用 : 有意差なし (二元配置分散分析)]

個々の分析 [投与効果 : 0.06mg : 有意差なし、0.2mg : $P = 0.021$ 、0.6mg : $P < 0.001$ 、投与と週の相互作用 : 0.06mg : 有意差なし、0.2mg : 有意差なし、0.6mg : $P = 0.037$ (二元配置分散分析)]

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; Fisher の制約付最小有意差検定で非ストレス負荷群と比較

$P < 0.05$, ## $P < 0.01$; 第 0 週におけるストレス負荷/アセナピン投与群と比較

(3) 作用発現時間・持続時間

「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与⁴⁾

日本人健康成人男性にアセナピン 5mg を単回舌下投与したときのアセナピンの薬物動態学的パラメータを表VII-1 に示した。

表VII-1. 日本人健康成人男性における単回舌下投与時のアセナピンの薬物動態学的パラメータ

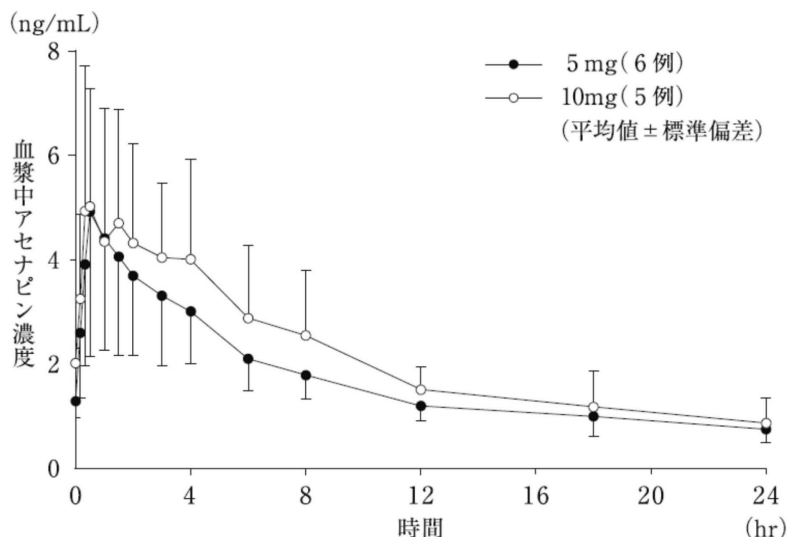
用量 (mg)	評価 例数	$T_{max}^{a)}$ (hr)	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)
5	6	1.25 (0.50~4.03)	3.31 ± 1.71	17.1 ± 6.1	26.4 ± 8.0

a) 中央値 (最小値~最大値)

平均値±標準偏差

2) 反復投与⁴⁾

日本人健康成人男性にアセナピン 5mg 及び 10mg を 1 日 2 回 6 日間反復舌下投与 (漸増法: 5mg 投与群は 2 日間、10mg 投与群は 3 日間の漸増期を設けその後当該用量を投与; 最終投与日は朝の投与のみ) したときの最終投与後の血漿中アセナピン濃度推移及びその際の薬物動態学的パラメータを図VII-1 及び表VII-2 に示した。アセナピン 10mg を 1 日 2 回反復舌下投与したとき、血漿中アセナピン濃度は当該用量の投与開始から 3 日以内で定常状態に達した。また、アセナピン 5mg 単回舌下投与時の $AUC_{0-\infty}$ と、5mg 1 日 2 回反復舌下投与時の 1 投与間隔の AUC_{0-12hr} は同程度であり、アセナピン反復投与による蓄積はないものと考えられた。



図VII-1. 日本人健康成人男性における 1 日 2 回反復舌下投与時の定常状態における血漿中アセナピン濃度推移 (最終投与後)

表Ⅶ-2. 日本人健康成人男性における1日2回反復舌下投与時のアセナピンの薬物動態学的パラメータ（最終投与後）

用量 (mg)	評価 例数	$T_{\max}^a)$ (hr)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-12hr} (ng·hr/mL)
5	6	0.50 (0.50~1.50)	5.05 ± 2.58	35.5 ± 20.2	29.4 ± 10.3
10	5	1.00 (0.33~1.50)	5.39 ± 2.49	27.8 ± 7.9	37.5 ± 16.6

a) 中央値（最小値～最大値）

平均値±標準偏差

(3) 中毒域

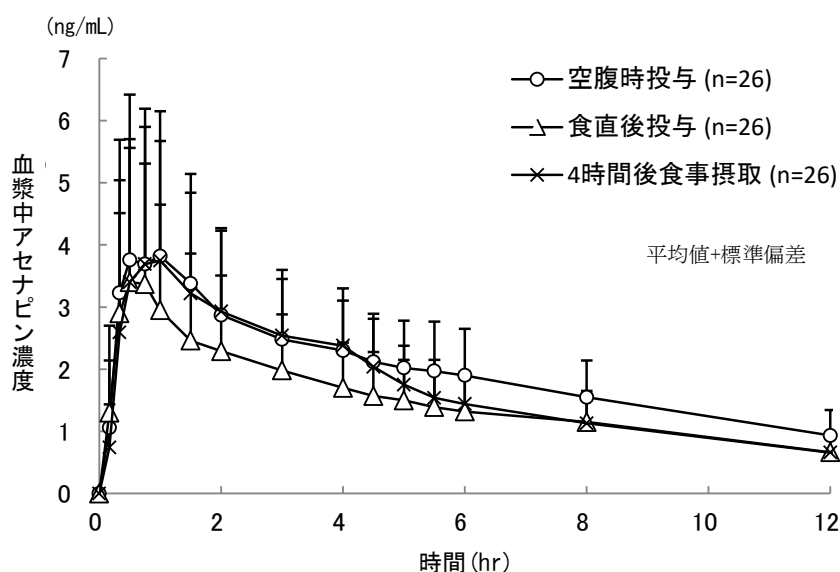
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響²⁰⁾（外国人データ）

健康成人男性に絶食時（空腹時）及び高脂肪朝食摂取直後にアセナピン 5mg を単回舌下投与したとき、あるいはアセナピン 5mg を単回舌下投与4時間後に高脂肪食を摂取したときのアセナピンの血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータを図Ⅶ-2 及び表Ⅶ-3 に示した。薬物動態学的パラメータの群間比較を行ったところ、空腹時に比べ高脂肪食摂取直後のアセナピンの $AUC_{0-\infty}^*$ は21%減少した。また、投与4時間後に食事を摂取したところ、アセナピンの $AUC_{0-\infty}^*$ は13%減少した（表Ⅶ-4）。

*幾何平均値



図Ⅶ-2. 外国人健康成人男性に異なる食事摂取条件下でアセナピン5mg単回舌下投与時のアセナピンの血漿中濃度推移

表Ⅶ-3. 外国人健康成人男性に異なる食事摂取条件下でアセナピン5mg単回舌下投与時の血漿中アセナピンの薬物動態学的パラメータ

パラメータ	空腹時投与 (n=26)	食直後投与 (n=26)	4時間後食事摂取 (n=26)
$T_{\max}$ (hr)	0.983 (0.383-3.00)	0.750 (0.317-4.00)	0.775 (0.333-4.00)
$C_{\max}$ (ng/mL)	4.46 (2.57)	3.89 (2.24)	4.27 (2.10)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	38.5 (15.6)	30.8 (14.1)	32.6 (11.7)
$T_{1/2}$ (hr)	22.4 (12.3)	22.6 (10.2)	20.6 (6.75)

平均値（標準偏差）、 $T_{\max}$ は中央値（最小値～最大値）

表VII-4. アセナピンの薬物動態学的パラメータに対する食事の影響

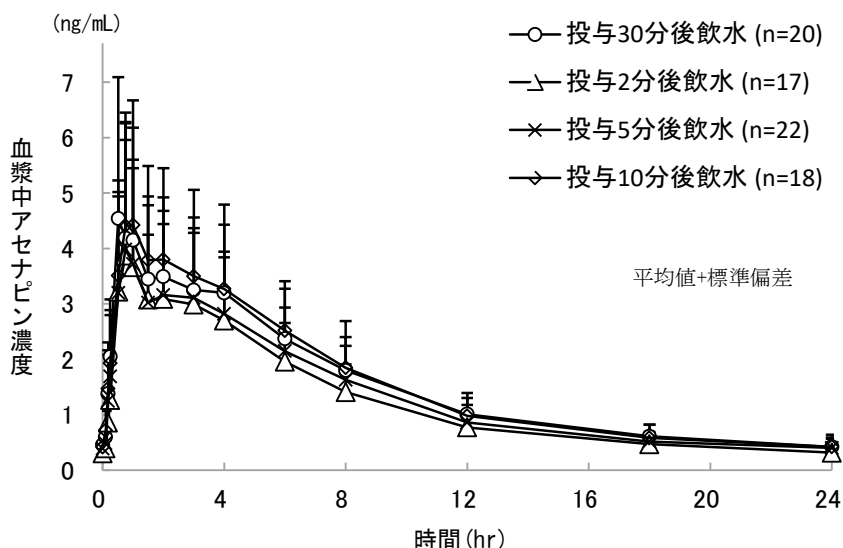
パラメータ	点推定 (試験/標準)	90%信頼区間
食直後投与 vs 空腹時投与		
C_{max}	0.90	0.73~1.11
$AUC_{0-tlast}$	0.78	0.65~0.93
$AUC_{0-\infty}$	0.79	0.66~0.94
4 時間後食事摂取 vs 空腹時投与		
C_{max}	1.02	0.83~1.26
$AUC_{0-tlast}$	0.87	0.73~1.04
$AUC_{0-\infty}$	0.87	0.73~1.03

26 名の結果に基づいた分散分析

2) 飲水の影響²¹⁾ (外国人データ)

外国人健康成人男性にアセナピン 10mg を 1 日 1 回 7 日間反復舌下投与したときの最終投与時に、投与 2 分後、5 分後、10 分後及び 30 分後に水を摂取したときのアセナピンの血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータを図VII-3 及び表VII-5 に示した。投与 10 分後に水を摂取したときには、投与 30 分後に水を摂取したときと比べて薬物動態に影響は認められなかった。一方、投与 5 分後又は 2 分後に水を摂取したときには、投与 30 分後に水を摂取したときと比べてアセナピンの AUC_{0-24} *がそれぞれ 10%及び 19%低下した (表VII-6)。

* : 幾何平均値



図VII-3. 外国人健康成人男性に異なる飲水条件下でアセナピン10mg1日2回反復舌下投与時の最終投与時のアセナピンの血漿中濃度推移

表VII-5. 外国人健康成人男性に異なる飲水条件下でアセナピン10mg1日2回反復舌下投与時の最終投与時の血漿中アセナピンの薬物動態学的パラメータ

パラメータ	30 分後飲水 (n=20)	2 分後飲水 (n=17)	5 分後飲水 (n=22)	10 分後飲水 (n=18)
T_{max} (hr)	0.750 (0.517-4.00)	1.00 (0.750-4.00)	0.875 (0.500-4.00)	0.750 (0.517-3.00)
C_{max} (ng/mL)	4.99 (2.05)	4.15 (2.09)	4.38 (1.91)	4.69 (2.22)
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	36.3 (11.3)	29.8 (10.2)	32.5 (11.1)	35.9 (15.6)
$T_{1/2}$ (hr) ^{a)}	30.5 (8.20) ^{b)}	27.6 (16.5) ^{a)}	30.8 (12.4) ^{b)}	37.4 (14.4) ^{c)}

平均値 (標準偏差)、 T_{max} は中央値 (最小値-最大値)

a) n=3、b) n=4、c) n=6

表Ⅶ-6. アセナピンの薬物動態学的パラメータに対する飲水の影響

パラメータ	比較条件	点推定 (各試験条件)／ (投与条件 A)	90%信頼区間
$C_{\max}$	B vs A	0.79	0.62～1.01
	C vs A	0.88	0.69～1.12
	D vs A	0.98	0.77～1.24
AUC_{0-24hr}	B vs A	0.81	0.65～1.00
	C vs A	0.90	0.73～1.11
	D vs A	0.99	0.80～1.23

15名の結果に基づいた分散分析

A: 30分後、B: 2分後、C: 5分後、D: 10分後にそれぞれ水を摂取

3) 併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

フルボキサミン（外国人データ）²²⁾

外国人健康成人男性(26例)にアセナピン(5mg、単回舌下)とCYP1A2阻害作用を有するフルボキサミン(25mg、1日2回反復経口)を併用投与したとき、アセナピンの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ はアセナピン単独投与時と比べそれぞれ13%及び29%増加した。

表Ⅶ-7. 外国人健康成人男性におけるアセナピン-フルボキサミンの薬物間相互作用試験での血漿中アセナピンの薬物動態パラメータ

	例数	$T_{\max}$ (hr)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)
アセナピン単独投与	26	0.75(0.33-1.52)	5.40±2.17	27.6±17.1	37.6±12.9
フルボキサミン併用投与	26	0.75(0.50-2.00)	6.11±2.61	27.8±11.9	49.0±20.1

平均値±標準偏差 ($T_{\max}$ は中央値(最小値-最大値))

パロキセチン（外国人データ）²³⁾

外国人健康成人男性(26例)にCYP2D6阻害作用を有するパロキセチン(20mg、1日1回経口)の反復投与下、アセナピン(5mg、舌下)を単回併用投与したとき、アセナピンの $C_{\max}$ はアセナピン単独投与時と比べ13%減少した。また、外国人健康成人男性(15例)にアセナピン(5mg、1日2回舌下)の反復投与下、パロキセチン(20mg、経口)を単回併用投与したとき、パロキセチンの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ はパロキセチン単独投与時と比べそれぞれ82%及び92%増加した。

表Ⅶ-8. 外国人健康成人男性におけるアセナピン-パロキセチンの薬物間相互作用試験での血漿中アセナピンの薬物動態パラメータ

		例数	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)
アセナピン	アセナピン単独投与	26	0.875 (0.500-3.00)	5.70±2.09	22.6±9.52	38.4±11.7
	パロキセチン併用投与	26	1.00 (0.333-3.00)	4.95±1.80	26.9±16.3	34.7±9.62
パロキセチン	パロキセチン単独投与	15	6.00 (1.02-8.00)	4.46±3.93	11.8±2.69	77.7±80.9
	アセナピン併用投与	15	5.00 (3.00-8.00)	7.49±5.83	12.9±3.09	136±137

平均値±標準偏差 ($T_{\max}$ は中央値(最小値-最大値))

イミプラミン（外国人データ）²⁴⁾

健康成人にアセナピン(5mg、単回舌下)とCYP1A2、CYP2D6、CYP2C19及びCYP3A4の基質であるイミプラミン(75mg、単回経口)を併用投与したとき、アセナピンの $C_{\max}$ はアセナピン単独投与時と比べ17%増加した。一方、イミプラミンの薬物動態パラメータはアセナピン併用により影響を受けなかった。

シメチジン（外国人データ）²⁵⁾

健康成人にアセナピン(5mg、単回舌下)とCYP1A2、CYP2D6及びCYP3A4阻害作用を有するシメチジン(800mg、1日2回)を併用投与したとき、アセナピンの $C_{\max}$ はアセナピン単独投与時と比べ13%減少した。

カルバマゼピン（外国人データ）²⁶⁾

健康成人にアセナピン（5mg、単回舌下）と CYP3A4 誘導作用を有するカルバマゼピン（400mg、1 日 2 回経口）を併用投与したとき、アセナピンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はアセナピン単独投与時と比べともに 16% 低下した。

バルプロ酸（外国人データ）²⁷⁾

健康成人にアセナピン（5mg、単回舌下）と UGT 阻害作用を有するバルプロ酸（500mg、1 日 2 回経口）を併用投与したとき、アセナピンの薬物動態に影響は認められなかった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

本剤の血漿中濃度の薬物動態解析にはモデル非依存的解析を用いた。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数⁴⁾

日本人健康成人男性にアセナピン 1、3 及び 5mg を単回舌下投与したときの消失速度定数 (k_e) を表 VII-9 に示した。

表 VII-9. 消失速度定数

	1mg (n=6)	3mg (n=6)	5mg (n=6)
k_e (1/hr)	0.0836 ± 0.0468	0.0424 ± 0.0168	0.0451 ± 0.0157

平均値±標準偏差

注)：本剤の承認された 1 回用量はアセナピンとして 5mg 又は 10mg である。

(4) クリアランス²⁸⁾（外国人データ）

健康成人 5 例にアセナピン 0.5mg を 30～60 分かけて単回静脈内投与したときの見かけの全身クリアランスは 51.9 ± 5.33 L/hr（平均値±標準偏差）であった。

(5) 分布容積²⁸⁾（外国人データ）

健康成人 5 例にアセナピン 0.5mg を 30～60 分かけて単回静脈内投与したときの分布容積は 1731 ± 178 L（平均値±標準偏差）であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析²⁹⁾（外国人データ）

(1) 解析方法

統合失調症患者を対象とした臨床薬理試験、統合失調症患者を対象とした有効性試験又は双極性障害患者を対象とした有効性試験で得られたデータを統合して母集団解析を行った。これらの試験では、0.2～20mg のアセナピンを 1 日 2 回反復舌下投与した。合計 1137 名の患者（統合失調症患者 888 名及び双極性障害患者 249 名）を解析に含めた。

アセナピンの薬物動態は、一次吸収、吸収のラグタイムを伴う 2-コンパートメントモデルによって記述された。評価した共変量は、疾患（統合失調症／双極性障害）、体重、年齢、性別、人種、クレアチニンクリアランス、併用薬（リチウム／バルプロ酸）とした。

(2) パラメータ変動要因

評価した共変量のうち年齢のみがクリアランスに影響し、年齢の増加に伴うクリアランスの減少が示唆されたが、その影響は比較的小さかった（20 歳の患者に比べ 60 歳の患者で C_{max} の 21% の上昇及び AUC の 26% の増加）。また、統合失調症患者又は双極性障害患者の間に差は認められなかった。

注)：本剤の承認された効能・効果及び統合失調症である。

本剤の承認された1回用量はアセナピンとして5mg又は10mgである。

4. 吸収

吸収部位：口腔内

吸収率：バイオアベイラビリティ²⁸⁾ (外国人データ)

アセナピン5mg舌下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは34.8%であった。

腸肝循環：該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

反復皮下投与 (サル)

雌雄サバンナザルにアセナピン (50、100 及び 150 μ g/kg) を反復皮下投与 (4 週間) したとき、アセナピンの脳 (前頭部及び頭頂部) / 血漿比は 36~48 であった³⁰⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

単回及び反復静脈内投与 (ウサギ)

妊娠ウサギへ^[14C]-アセナピンを 0.074mg/kg 単回及び反復静脈内投与した試験において、胎児への容易な移行性が示唆されたが、胎児中の放射能は単回投与において投与 15 分後 (C_{max}) では投与量の 0.0139%、投与 24 時間後では 0.0003%、反復投与において投与 15 分後では投与量の 0.0196%、投与 24 時間後では 0.0006%に相当すると算出された³¹⁾。

(3) 乳汁への移行性

単回静脈内投与 (ラット)

哺乳中の仔ラットを有する授乳ラットに^[14C]-アセナピンを 0.45mg/kg の用量で単回静脈内投与し、15 分から 24 時間後に乳汁及び血液 (各時点 n=3) を採取した。授乳ラットへの単回静脈内投与後、放射能は速やかに乳汁中に分泌され、乳汁中の放射能は投与 4 時間後までは血漿に比べて高い値であったが、投与 7 時間以降は血漿と同等またはそれ以下であった。乳汁中及び血漿中濃度推移から算出した AUC はそれぞれ 2.03 及び 1.44 μ g·hr/g であり、血漿に比べ乳汁中で約 1.5 倍高かった。仔ラットが母乳から受ける放射能の最大量は小さく (0.144 μ g 相当と推定)、母体への投与量の約 0.1%程度と推定された³²⁾。

(4) 髄液への移行性

反復皮下投与 (サル)

雌雄サバンナザルに 50、100 及び 150 μ g/kg の用量でアセナピンを反復皮下投与 (4 週間) したときの血漿及び脳脊髄液 (CSF) 中アセナピン及び N-脱メチル体濃度を評価した。

アセナピンの皮下投与後には、アセナピン及び N-脱メチル体の CSF 濃度 (150 μ g/kg 投与時で 0.0874 及び 0.0635ng/mL) は、非結合型の血漿中アセナピン及び N-脱メチル体濃度 (0.229 及び 0.153ng/mL) よりやや低かった。これはアセナピン及び脱メチル体は血漿/CSF 関門を受動的に通過するものの、何らかの輸送機能の影響を受けている可能性が示唆された³⁰⁾。

(5) その他の組織への移行性

単回舌下投与 (イヌ)

雌雄ビーグル犬に 2.16mg の用量で^[14C]-アセナピンを単回舌下投与したときの放射能の組織分布を評価した。放射能の組織分布は、舌、胆嚢、肝臓、肺、脾臓、食道、皮膚、眼及び消化管各部位で組織/血漿比が高かった (1 時点以上で最大 10 以上)。

放射能はメラニン含有組織 (眼、皮膚) からの減少は比較的遅かったが、投与部位又は他の組織のいずれにおいても蓄積は認められなかった³³⁾。

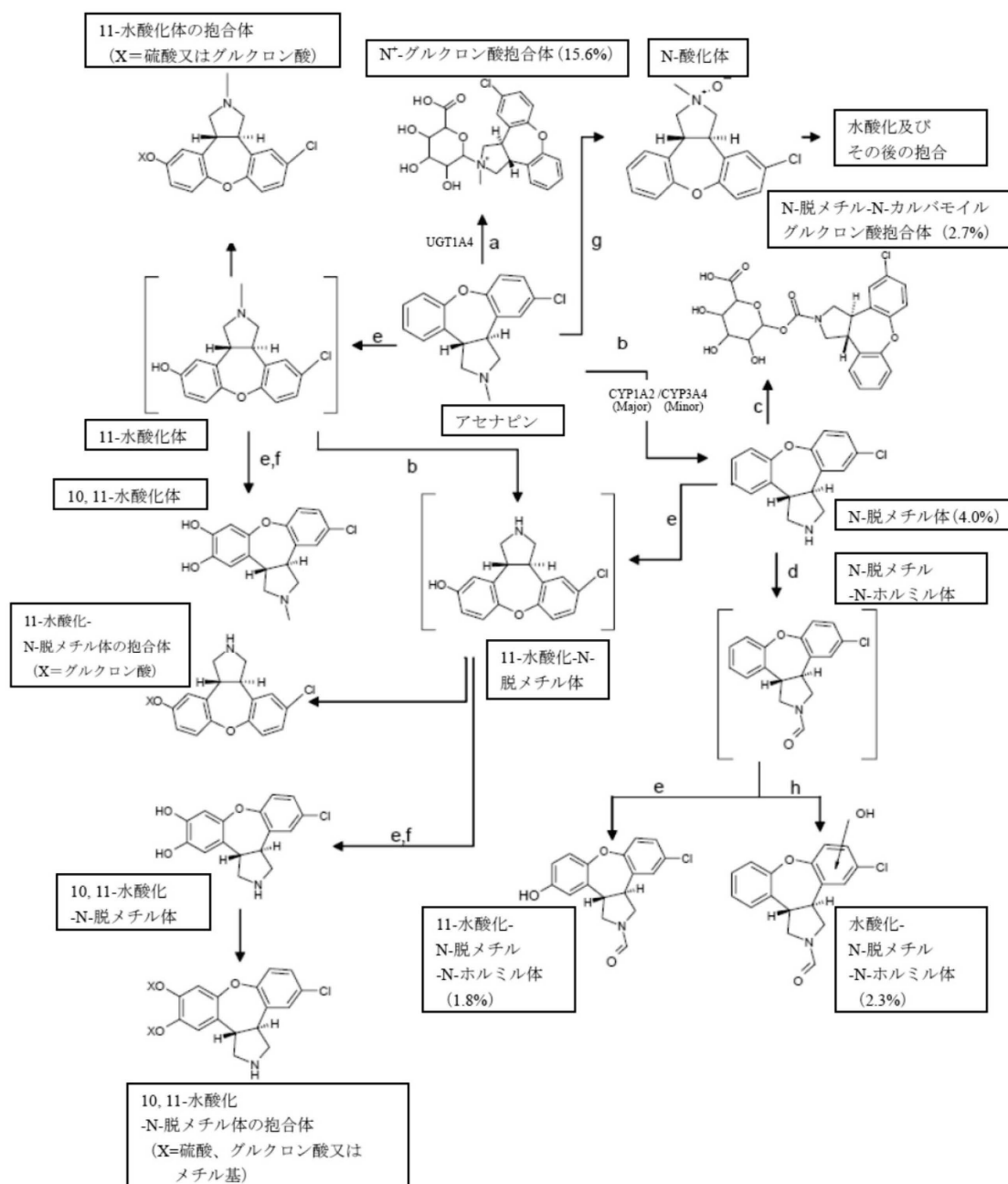
(6) 血漿蛋白結合率³⁴⁾

アセナピンのヒト血漿、ヒト α 1-酸性糖蛋白質 (AAG: 0.75mg/mL) 及びヒト血清アルブミン (HSA: 40mg/mL) に対する結合率は、それぞれ 97.3%、77.0% 及び 53.9% であった (平衡透析法: 1~500ng/mL) (*in vitro*)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

アセナピンは広範に代謝され、その代謝経路は N⁺-グルクロン酸抱合、N-脱メチル化、N-脱メチル化後のカルバモイルグルクロン酸抱合体の生成、N-脱メチル化後の N-ホルミル化、11-水酸化とその後の抱合、10-水酸化とその後の抱合、N-酸化、及びその他の水酸化と推定された³⁵⁾。



図Ⅶ-4. アセナピンのヒトにおける推定代謝経路

a: N⁺-グルクロン酸抱合、b: N-脱メチル化、c: カルバモイルグルクロン酸抱合、d: N-ホルミル化、e: 11-水酸化及びその後の抱合、f: 10-水酸化及びその後の抱合、g: N-酸化、h: 水酸化 (推定)

[] 内の代謝物は同定されていないが、中間代謝物として生成することが予想される

代謝物名の後ろに記載したカッコ内の数値 (%) は、アセナピンの総投与量に対する該当代謝物の排泄割合

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

in vitro 試験から、CYP1A2 がアセナピンの代謝における最も重要な CYP 分子種であること、CYP2D6 及び CYP3A4 もアセナピンの代謝に関与していることが示唆された。アセナピンの主要な代謝経路である N⁺-グルクロン酸抱合体の生成には UDP-グルクロン酸転移酵素 (uridine glucuronosyltransferase : UGT) 1A4 が関与していることが示唆された³⁶⁾。

主要なヒト CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4) の発現系ミクロソームを用いて、選択的な基質の代謝活性に及ぼすアセナピンの影響を評価した。

アセナピンの代謝阻害活性は CYP2D6 に対して最も強く (K_i : 0.00675~0.016 $\mu\text{mol/L}$)、次いで CYP1A2 (K_i : 1.5 $\mu\text{mol/L}$ ~2.06 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2C19 (K_i : 2 $\mu\text{mol/L}$ ~25.2 $\mu\text{mol/L}$)、CYP3A4 (K_i : 33.2 $\mu\text{mol/L}$ ~91.4 $\mu\text{mol/L}$) であった。アセナピンの CYP2D6 に対する K_i 値は陽性対照のキニジンと同程度であったが、トラニルシプロミン (CYP2C19 阻害剤) 及びケトコナゾール (CYP3A4 阻害剤) と比較すると、アセナピンの CYP2C19 及び CYP3A4 に対する代謝阻害能は弱かった。CYP2C8 及び CYP2C9 に対する阻害活性は弱く (K_i : 360 $\mu\text{mol/L}$ 及び 105 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2A6 に対してアセナピンは阻害活性を示さなかった³⁷⁾。

* 健康成人男性における反復投与で、最高臨床用量である 10mg を 1 日 2 回反復舌下投与したときの C_{max} は 5.39ng/mL (0.019 $\mu\text{mol/L}$) であった (「VII. 1. (2) 反復投与」の項参照)。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

N-脱メチル体 (*in vitro*、マウス、ラット)

ヒト受容体 (D_2 、5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、 α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C} 、 H_1) に対して、アンタゴニスト作用を示し、その効力はアセナピンより低かったが、5-HT_{1A} 受容体に対して弱い部分アゴニスト作用を示した³⁸⁾。

種々の行動薬理試験において N-脱メチル体の薬理学的作用をアセナピンと比較した。N-脱メチル体は、マウス及びラットにおける D_2 、 D_1 、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT_{1A} 受容体作動薬を用いた行動薬理試験において、アセナピンと比較してはるかに低い効力を示した³⁹⁾。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

「VII. 7. (2) 排泄率」の項参照

(2) 排泄率³⁵⁾ (外国人データ)

健康成人に [¹⁴C] で標識したアセナピン 10mg を舌下投与したとき、投与後 11 日以内に投与した放射能の 88% が尿及び糞中に排泄された (尿中に 49%、糞中に 39%)。

尿中では、N⁺-グルクロン酸抱合体が主要代謝物であり (投与量の 10~21%)、糞中には未変化体が最も多く排泄された (投与量の 5~16%)。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

ヒト MDR1 遺伝子を導入した MDCK 細胞を用いた評価から、アセナピンは輸送蛋白である P-gp の基質となる可能性が示唆されたが、その輸送活性は低いものと推察された⁴⁰⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

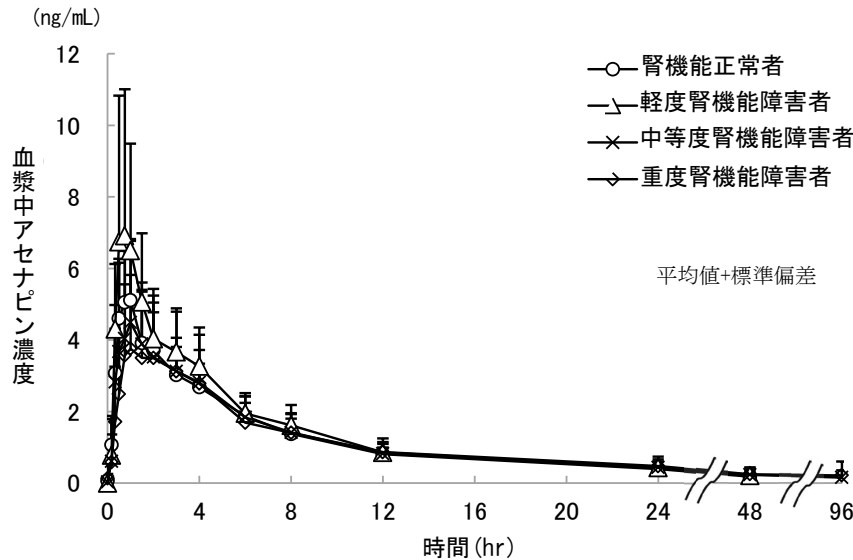
10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害者における薬物動態⁴¹⁾（外国人データ）

腎機能正常者及び種々の程度の腎機能障害者（非透析者）に、アセナピン 5mg を単回舌下投与したときのアセナピンの血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータを図VII-5 及び表VII-10 に示した。

また、薬物動態学的パラメータの群間比較を行ったところ、アセナピンの AUC_{0-∞}*は重度腎機能障害者、中等度腎機能障害者及び軽度腎機能障害者では腎機能正常者に比べて 1.03～1.31 倍であった（表VII-11）。

*幾何平均値



図VII-5. 外国人腎機能正常者及び腎機能障害者にアセナピン 5mg を単回舌下投与時のアセナピンの血漿中濃度推移

表VII-10. 外国人腎機能正常者及び腎機能障害者にアセナピン 5mg を単回舌下投与時の血漿中アセナピンの薬物動態学的パラメータ

パラメータ	腎機能正常者 (Ccr>80) (n=9)	軽度腎機能障害者 (80≥Ccr≥51) (n=8)	中等度腎機能障害者 (50≥Ccr≥30) (n=8)	重度腎機能障害者 (Ccr<30) (n=8)
C _{max} (ng/mL)	5.34 (1.58)	7.72 (3.61)	4.73 (2.26)	4.18 (2.11)
T _{max} (hr)	0.750 (0.330-1.05)	0.740 (0.500-1.97)	1.00 (0.500-2.00)	1.51 (0.750-4.00)
AUC _{0-72hr} (ng·hr/mL) ^{d)}	43.7 (12.5)	50.2 (18.8)	48.5 (20.6)	51.4 (32.1)
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	43.3 (10.9) ^{a)}	58.7 (21.9) ^{b)}	47.5 (22.0) ^{c)}	48.6 (21.4) ^{c)}
T _{1/2} (hr)	23.1 (5.68) ^{a)}	24.3 (6.82) ^{b)}	33.3 (10.6) ^{c)}	29.8 (12.9) ^{c)}

平均値（標準偏差）、T_{max}は中央値（最小値－最大値）

a) n=8、b) n=7、c) n=6、d) 中等度及び重度腎機能障害者はAUC_{0-96hr}

Ccr：クレアチニンクリアランス（単位：mL/min）

表VII-11. 外国人腎機能正常者及び腎機能障害者にアセナピン5mg 単回舌下投与時のアセナピンの血漿中薬物動態学的パラメータの群間比較

比較	パラメータ (単位)	幾何平均値 被験 (n=8)	幾何平均値 対照 (n=9)	被験／対照の 比の点推定値	90%信頼区間
軽度腎機能障害者 (被験) vs 腎機能正常者 (対照)	C_{max} (ng/mL)	6.84	5.12	1.34	0.88~2.04
	$AUC_{0-t_{last}}$ (ng·hr/mL)	47.0	42.1	1.12	0.77~1.62
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	55.0 ^{b)}	42.1 ^{a)}	1.31	0.91~1.87
中等度腎機能障害者 (被験) vs 腎機能正常者 (対照)	C_{max} (ng/mL)	4.21	5.12	0.82	0.54~1.25
	$AUC_{0-t_{last}}$ (ng·hr/mL)	44.1	42.1	1.05	0.72~1.52
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	43.2 ^{c)}	42.1 ^{a)}	1.03	0.71~1.50
重度腎機能障害者 (被験) vs 腎機能正常者 (対照)	C_{max} (ng/mL)	3.65	5.12	0.71	0.47~1.09
	$AUC_{0-t_{last}}$ (ng·hr/mL)	43.9	42.1	1.04	0.72~1.52
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	44.5 ^{c)}	42.1 ^{a)}	1.06	0.73~1.54

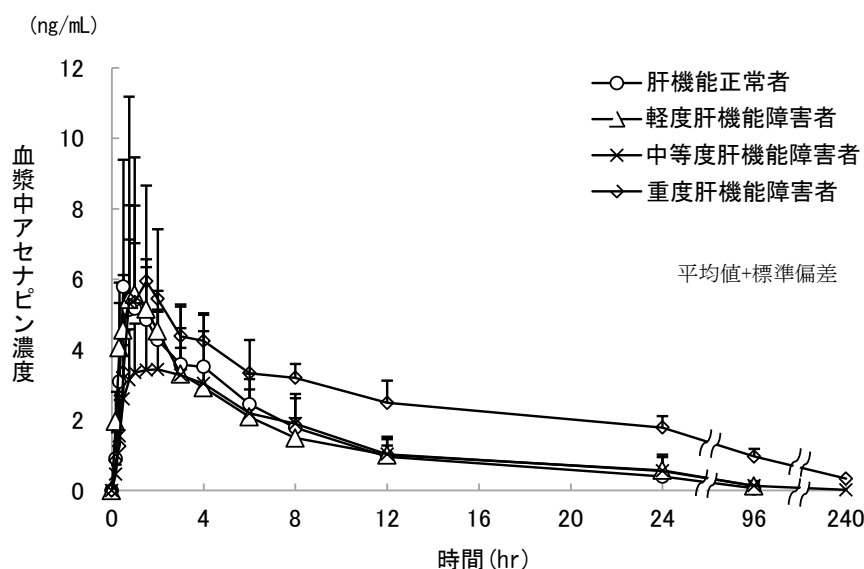
a) n=8、b) n=7、c) n=6

肝機能障害者における薬物動態⁴²⁾ (外国人データ)

アセナピン 5mg 単回舌下投与時の薬物動態学的パラメータ

肝機能正常者及び肝機能障害者 (Child-Pugh 分類 A~C⁴³⁾) にアセナピン 5mg を単回舌下投与したときのアセナピンの血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータを図VII-6 及び表VII-12 に示した。薬物動態学的パラメータの群間比較を行ったところ、重度の肝機能障害者群 (Child-Pugh 分類 C) では肝機能正常者群に比べてアセナピンの $AUC_{0-\infty}$ * が 5.5 倍大きかったが、軽度もしくは中等度の肝機能障害者群 (Child-Pugh 分類 A、B) では、肝機能正常者群と同様であった (表VII-13)。

*幾何平均値



図VII-6. 外国人肝機能正常者及び肝機能障害者にアセナピン5mgを単回舌下投与時のアセナピンの血漿中濃度推移

表Ⅶ-12. 外国人肝機能正常者及び肝機能障害者におけるアセナピン 5mg 単回舌下投与時の血漿中アセナピンの薬物動態学的パラメータ

パラメータ	肝機能正常者 (n=8)	軽度 肝機能障害者 (n=8)	中等度 肝機能障害者 (n=8)	重度 肝機能障害者 (n=6)
C_{max} (ng/mL)	6.85 (2.51)	6.12 (1.78)	4.06 (1.79)	7.50 (4.58)
T_{max} (hr)	0.63 (0.50-2.0)	1.0 (0.50-1.5)	1.8 (0.75-4.0)	1.5 (0.75-6.0)
AUC_{0-96hr} (ng·hr/mL) ^{b)}	50.9 (15.3)	58.2 (27.2)	63.1 (34.2)	247 (55.3)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	55.0 (15.9)	68.4 (39.6)	68.9 (37.3) ^{a)}	304 (85.0)
$T_{1/2}$ (hr)	39.1 (17.8)	39.9 (16.6)	49.8 (9.53) ^{a)}	94.3 (31.7)

平均値 (標準偏差)、 T_{max} は中央値 (最小値-最大値)

a) n=7、b) 中等度及び重度肝機能障害者は $AUC_{0-240hr}$

表Ⅶ-13. 外国人肝機能正常者及び肝機能障害者におけるアセナピン 5mg 単回舌下投与時の血漿中アセナピンの薬物動態学的パラメータの群間比較

比較	パラメータ (単位)	幾何平均値 被験 (n=8)	幾何平均値 対照 (n=8)	被験／対照の 比の点推定値	90%信頼区間
軽度肝機能障害者 (被験) vs 肝機能正常者 (対照)	C_{max} (ng/mL)	5.87	6.49	0.90	0.64～1.28
	$AUC_{0-t_{last}}$ (ng·hr/mL)	52.8	49.0	1.08	0.74～1.56
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	59.2	52.9	1.12	0.74～1.68
中等度肝機能障害者 (被験) vs 肝機能正常者 (対照)	C_{max} (ng/mL)	3.71	6.49	0.57	0.41～0.81
	$AUC_{0-t_{last}}$ (ng·hr/mL)	54.8	49.0	1.12	0.77～1.63
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	59.5 ^{a)}	52.9	1.12	0.74～1.71
重度肝機能障害者 (被験) vs 肝機能正常者 (対照)	C_{max} (ng/mL)	6.67 ^{b)}	6.49	1.03	0.71～1.49
	$AUC_{0-t_{last}}$ (ng·hr/mL)	241 ^{b)}	49.0	4.92	3.29～7.37
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	293 ^{b)}	52.9	5.53	3.56～8.59

a) n=7、b) n=6

アセナピンの血漿蛋白結合率は肝機能正常者群では 95.3%であったのに対し、軽度、中等度及び重度肝機能障害者群の結合率はそれぞれ 94.1、94.3 及び 93.4%と肝機能の低下に伴い減少したことから、アセナピンの血漿蛋白非結合形の血中濃度から算出した薬物動態学的パラメータの群間比較を行った。血漿蛋白非結合形の $AUC_{0-\infty}^*$ は重度の肝機能障害者群では肝機能正常者群に比べて 7.7 倍大きかったが (重度肝機能障害者群：19.1ng·hr/mL、肝機能正常者群：2.48ng·hr/mL)、軽度もしくは中等度の肝機能障害者群では、肝機能正常者群と同様であった (軽度肝機能障害者群：3.44ng·hr/mL、中等度肝機能障害者群：3.32ng·hr/mL)。

*幾何平均値

アセナピン 0.3mg 単回舌下投与時の薬物動態学的パラメータ

肝機能正常者及び種々の程度の肝機能障害者 (Child-Pugh 分類 A～C) にアセナピン 0.3mg を単回舌下投与したときのアセナピンの薬物動態学的パラメータを表Ⅶ-14 に示した。

薬物動態学的パラメータの群間比較を行ったところ、中等度もしくは重度の肝機能障害者群 (Child-Pugh 分類 B、C) では肝機能正常者群に比べてアセナピンの $AUC_{0-\infty}^*$ がそれぞれ 2.2 倍及び 2.1 倍大きかった。一方、軽度の肝機能障害者群 (Child-Pugh 分類 A) では、肝機能正常者群と同様であった (表Ⅶ-15)。

*幾何平均値

表Ⅶ-14. 外国人肝機能正常者及び肝機能障害者にアセナピン 0.3mg 単回舌下投与時の血漿中アセナピンの薬物動態学的パラメータ

パラメータ	肝機能正常者 (n=8)	軽度 肝機能障害者 (n=8)	中等度 肝機能障害者 (n=8)	重度 肝機能障害者 (n=6)
C_{max} (ng/mL)	0.284 (0.104)	0.196 (0.0530)	0.187 (0.0884)	0.226 (0.0743)
T_{max} (hr)	1.75 (0.75-4.00)	1.50 (0.75-3.00)	3.00 (1.00-4.02)	1.75 (0.75-4.00)
AUC_{0-48hr} (ng·hr/mL)	2.03 (0.531)	2.14 (1.08)	3.27 (0.686)	3.68 (1.48)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	2.97 (0.865)	2.99 (1.93)	7.26 (4.05) ^{a)}	7.86 (5.82)
$T_{1/2}$ (hr)	22.7 (13.1)	19.1 (17.5)	64.2 (52.7) ^{a)}	48.7 (42.7)

平均値 (標準偏差)、 T_{max} は中央値 (最小値-最大値)

a) n=7

表Ⅶ-15. 外国人肝機能正常者及び肝機能障害者にアセナピン 0.3mg 単回舌下投与時の血漿中アセナピンの薬物動態学的パラメータの群間比較

比較	パラメータ (単位)	幾何平均値 被験 (n=8)	幾何平均値 対照 (n=8)	被験／対照の 比の点推定値	90%信頼区間
軽度肝機能障害者 (被験) vs 肝機能正常者 (対照)	C_{max} (ng/mL)	0.190	0.266	0.71	0.53～0.95
	$AUC_{0-t_{last}}$ (ng·hr/mL)	1.93	1.96	0.98	0.71～1.36
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	2.58	2.87	0.90	0.55～1.49
中等度肝機能障害者 (被験) vs 肝機能正常者 (対照)	C_{max} (ng/mL)	0.174	0.266	0.66	0.49～0.87
	$AUC_{0-t_{last}}$ (ng·hr/mL)	3.21	1.96	1.63	1.18～2.26
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	6.43 ^{a)}	2.87	2.24	1.34～3.77
重度肝機能障害者 (被験) vs 肝機能正常者 (対照)	C_{max} (ng/mL)	0.217	0.266	0.82	0.61～1.09
	$AUC_{0-t_{last}}$ (ng·hr/mL)	3.35	1.96	1.71	1.23～2.36
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	5.96	2.87	2.08	1.26～3.43

a) n=7

アセナピンの血漿蛋白結合率は、中等度及び重度肝機能障害者群 (98.2～98.3%) では肝機能正常群 (98.7%) より有意に低かったが、肝機能正常者群と軽度肝機能障害者群 (98.6%) の間には有意差は認められなかった。そこで、血漿蛋白非結合形アセナピンの血中濃度から算出した薬物動態学的パラメータの群間比較を行った。血漿蛋白非結合形の $AUC_{0-\infty}$ * は中等度もしくは重度の肝機能障害者群では肝機能正常者群に比べてそれぞれ 2.89 倍及び 2.72 倍大きかったが (中等度肝機能障害者群 : 0.1074ng·hr/mL、重度肝機能障害者群 : 0.1013ng·hr/mL、肝機能正常者群 : 0.0372ng·hr/mL)、軽度の肝機能障害者群では、肝機能正常者群と同様であった (軽度肝機能障害者群 : 0.0359ng·hr/mL)。

*幾何平均値

注) : 本剤の承認された 1 回用量はアセナピンとして 5mg 又は 10mg である。

高齢者における薬物動態⁴⁴⁾ (外国人データ)

精神疾患を有する高齢の患者にアセナピン 10mg を 1 日 2 回舌下投与したとき、アセナピンの C_{max} 及び AUC_{0-12hr} の平均値はそれぞれ 10.3ng/mL 及び 70.3ng·hr/mL であった。アセナピン 5mg 及び 10mg を 1 日 2 回舌下投与したとき、アセナピンの曝露量は高齢患者では成人患者と比べて高く、 C_{max} * 及び AUC_{0-12hr} * は平均して 23～52% 高かった。

*幾何平均値

(「Ⅷ. 6. (8) 高齢者」の項参照)

男女における血漿中濃度²⁹⁾ (外国人データ)

母集団薬物動態解析において、アセナピンの薬物動態に対する性別の影響は認められなかった。(「Ⅶ. 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析」の項参照)

11. その他

陽電子型放出断層撮影法にてアセナピンのヒト脳（大脳基底核；線条体など）でのドパミン D₂ 受容体占有率を検討した結果、4.8mg 1 日 2 回反復舌下投与時の投与約 3～6 時間後におけるドパミン D₂ 受容体占有率の平均値は 79%であった⁶⁾。

（「V.5.(2) 2) ドパミン D₂ 受容体占有率」の項参照）

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕

2.3 バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。〕

2.4 アドレナリンを投与中の患者（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く）〔10.1、13.2 参照〕

2.5 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者〔9.3.1、16.6.2 参照〕

（解 説）

2.1 外国の市販後データにおいてアナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック及び薬物過敏症の重篤な副作用が認められている。本剤に含有されている成分に対して過敏症を起こしたことのある患者では、再び過敏症を起こす可能性が高いと考えられるので、これらの患者には本剤を投与しないこと。本剤には有効成分のアセナピンマレイン酸塩以外に、添加物として、ゼラチン、D-マンニトールが含有されている。

2.2 本剤は中枢神経抑制作用があるため、昏睡状態の患者に投与した場合、昏睡状態を悪化させるおそれがあるので、これらの患者には本剤を投与しないこと。

2.3 本剤は中枢神経抑制作用があるため、バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者に投与した場合、さらに中枢神経抑制作用が増強されるおそれがあるので、これらの患者には本剤を投与しないこと。

2.4 アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により α 受容体刺激作用が拮抗され、 β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強されることによって重篤な血圧降下を起こすおそれがある。なお、平成 29 年度 第 12 回 薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会において、アナフィラキシーは致死的な状態に至る可能性があり、迅速な救急処置としてアドレナリン投与が必要とされることから、患者の急な容態の変化にも対応できる体制下においてアドレナリンを使用することは、リスクを考慮しても許容できると判断されたため、“（アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く）”を追記した（課長通知による改訂）。また、抗精神病薬とアドレナリン含有歯科麻酔薬の併用に関する使用上の注意について、注意喚起レベルが異なることから、PMDA にて抗精神病薬とアドレナリン含有歯科麻酔薬との併用時のアドレナリン反転について公表文献等に基づく評価が行われ、抗精神病薬のアドレナリン含有歯科麻酔薬との併用に関する注意を併用禁忌ではなく併用注意と改訂することが適切と判断された。（「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

2.5 外国臨床薬理試験において、肝機能障害者（Child-Pugh 分類 A～C）にアセナピン 5mg を単回舌下投与したとき、重度の肝機能障害者群（Child-Pugh 分類 C）では肝機能正常者群に比べてアセナピンの $AUC_{0-\infty}$ が 5.5 倍大きかったが、軽度もしくは中等度の肝機能障害者群（Child-Pugh 分類 A、B）では、肝機能正常者群と同様であった。本剤の血中濃度が上昇し、副作用発現のリスクが高まる可能性があるため、重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者には本剤を投与しないこと。（「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 投与初期、再投与時、増量時に α 交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧があらわれることがあるので、患者の状態を慎重に観察し、低血圧症状があらわれた場合は減量する等、適切な処置を行うこと。[9.1.1 参照]
- 8.2 本剤の投与により、高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者では、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[8.4、9.1.5、11.1.6 参照]
- 8.3 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[8.4、11.1.7 参照]
- 8.4 本剤の投与に際し、あらかじめ上記 8.2 及び 8.3 の副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状（口渇、多飲、多尿、頻尿等）、低血糖症状（脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等）に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう指導すること。[8.2、8.3、9.1.5、11.1.6、11.1.7 参照]
- 8.5 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- 8.6 本剤の投与により、体重の変動（増加、減少）を来すことがあるので、本剤投与中は体重の推移を注意深く観察し、体重の変動が認められた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと。

（解 説）

- 8.1 プラセボ対照比較試験（国際共同第Ⅲ相試験）及び長期投与試験（国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験、国内第Ⅲ相長期投与試験）において、起立性低血圧の副作用は認められなかったが、安全性解析対象例 557 例中、浮動性めまい 29 例（5.2%）、低血圧 2 例（0.4%）、徐脈 1 例（0.2%）の副作用が報告されている。
国内外の臨床試験において、本剤のアドレナリン α_1 受容体遮断作用に起因すると考えられる浮動性めまい、徐脈、低血圧症等の有害事象が認められており、他の抗精神病薬でも発現することが知られている。立ちくらみ、めまい等の低血圧症状があらわれた場合には減量又は中止等、適切な処置をすること。
- 8.2 プラセボ対照比較試験（国際共同第Ⅲ相試験）及び長期投与試験（国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験、国内第Ⅲ相長期投与試験）において、安全性解析対象例 557 例中、血中ブドウ糖増加 2 例（0.4%）、血中インスリン増加 2 例（0.4%）、グリコヘモグロビン増加 2 例（0.4%）、糖尿病 1 例（0.2%）、高インスリン血症 1 例（0.2%）、血中インスリン減少 1 例（0.2%）の耐糖能異常関連の非重篤な副作用が報告されている。
外国の市販後データにおいて、糖尿病性高浸透圧性昏睡、ケトアシドーシス、糖尿病性ケトアシドーシス等の耐糖能異常に関連する重篤な副作用が認められており、他の抗精神病薬でも発現することが知られている。
本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意し、特に糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者では慎重に投与し、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。
- 8.3 プラセボ対照比較試験（国際共同第Ⅲ相試験）及び長期投与試験（国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験、国内第Ⅲ相長期投与試験）において、低血糖の副作用は認められなかったが、外国の市販後データにおいて重篤な低血糖症が認められており、他の抗精神病薬でも発現することが知られている。
低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。
- 8.4 本剤投与による高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は低血糖の発現を早期に発見するため、患者及びその家族に対し、高血糖症状（口渇、多飲、多尿、頻尿等）又は低血糖症

状（脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等）に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるように十分に説明、指導すること。

- 8.5 プラセボ対照比較試験（国際共同第Ⅲ相試験）及び長期投与試験（国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験、国内第Ⅲ相長期投与試験）において、安全性解析対象例 557 例中、傾眠 72 例（12.9%）、鎮静 17 例（3.1%）の副作用が報告されている。

国内外の臨床試験の結果からも、本剤投与による傾眠及び鎮静の副作用発現の可能性は否定できないため、他の抗精神病薬と同様に設定した。

本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

- 8.6 プラセボ対照比較試験（国際共同第Ⅲ相試験）及び長期投与試験（国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験、国内第Ⅲ相長期投与試験）において、安全性解析対象例 557 例中、体重増加 35 例（6.3%）、体重減少 6 例（1.1%）の非重篤な副作用が報告されている。

本剤の投与により、体重の変動（増加、減少）を来すことがあり、体重増加があらわれた場合には耐糖能異常の発現による糖尿病や肥満のリスクも考えられるため、本剤投与中は体重の推移を注意深く観察し、体重の変動が認められた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心・血管疾患、脳血管障害、低血圧又はこれらの既往歴のある患者

血圧降下があらわれることがある。[8.1 参照]

9.1.2 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者

痙攣閾値を低下させるおそれがある。

9.1.3 不整脈の既往歴のある患者又は先天性 QT 延長症候群の患者

QT 延長があらわれるおそれがある。[10.2 参照]

9.1.4 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者

自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。

9.1.5 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者

[8.2、8.4、11.1.6 参照]

9.1.6 パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者

悪性症候群（Syndrome malin）が起こりやすくなる。また、錐体外路症状の悪化に加えて、錯乱、意識レベルの低下、転倒を伴う体位不安定等の症状が発現するおそれがある。[11.1.1 参照]

9.1.7 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者

[11.1.10 参照]

（解 説）

- 9.1.1 プラセボ対照比較試験（国際共同第Ⅲ相試験）及び長期投与試験（国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験、国内長期第Ⅲ相投与試験）において、安全性解析対象例 557 例中、低血圧 2 例（0.4%）の非重篤な副作用が報告されている。本剤のアドレナリン α_1 受容体遮断作用に起因すると考えられる低血圧があらわれることがあるので、他の抗精神病薬と同様に設定した。
- 9.1.2 プラセボ対照比較試験（国際共同第Ⅲ相試験）及び長期投与試験（国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験、国内第Ⅲ相長期投与試験）において、安全性解析対象例 557 例中、痙攣 3 例（0.5%）の非重篤な副作用が報告されている。外国の市販後データにおいて痙攣関連の重篤な副作用が認められていることから、他の抗精神病薬と同様に設定した。
- 9.1.3 プラセボ対照比較試験（国際共同第Ⅲ相試験）及び長期投与試験（国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験、国内第Ⅲ相長期投与試験）において、安全性解析対象例 557 例中、心電図 QT 延長 1 例（0.2%）の非重篤な副作用が報告されている。
外国臨床薬理試験において、本剤は QT 間隔に対して軽度の延長作用を有することが示されていることから、他の抗精神病薬と同様に設定した。
- 9.1.4 プラセボ対照比較試験（国際共同第Ⅲ相試験）及び長期投与試験（国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験、国内第Ⅲ相長期投与試験）において、安全性解析対象例 557 例中、自殺念慮 2 例

(0.4%)、自殺既遂 1 例 (0.2%) の副作用が報告されている。

国内外の臨床試験の結果、本剤投与による自殺リスクの増大は認められなかったものの、他の抗精神病薬と同様に自殺リスクの発現を否定できないため設定した。

9.1.5 「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」及び「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照。

9.1.6 プラセボ対照比較試験（国際共同第Ⅲ相試験）及び長期投与試験（国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験、国内第Ⅲ相長期投与試験）において、安全性解析対象例 557 例中、アカシジア 47 例 (8.4%)、錐体外路障害 35 例 (6.3%)、振戦 16 例 (2.9%)、パーキンソニズム 7 例 (1.3%)、ジストニア 5 例 (0.9%)、ジスキネジア 4 例 (0.7%)、歩行障害 2 例 (0.4%)、転倒 2 例 (0.4%)、遅発性ジスキネジア 1 例 (0.2%)、悪性症候群 1 例 (0.2%) の副作用が報告されている。

本剤はドパミン D_2 受容体に結合親和性を示すことから、 D_2 受容体拮抗作用に起因する錐体外路障害等の副作用が起りやすくなる可能性があることから、他の抗精神病薬と同様に設定した。パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者は、悪性症候群が起りやすくなり、錐体外路症状の悪化に加えて、錯乱、意識レベルの低下、転倒を伴う体位不安定等の症状が発現するおそれがある。

9.1.7 抗精神病薬に共通の注意事項である。

国内において全ての抗精神病薬を対象に、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症の副作用発現状況をもとに安全対策の必要性について検討が行われた結果として、全ての抗精神病薬に共通のリスクとされている。

プラセボ対照比較試験（国際共同第Ⅲ相試験）及び長期投与試験（国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験、国内第Ⅲ相長期投与試験）では肺塞栓・血栓症関連の副作用は認められなかったが、外国の市販後データにおいて肺塞栓・血栓症関連の重篤な副作用が報告されている。

本剤を含む抗精神病薬において、静脈血栓症の危険因子（不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等）を有する患者に投与する場合には、十分に注意すること。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者

投与しないこと。血中濃度が上昇することがある。[2.5、16.6.2 参照]

9.3.2 中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）のある患者

血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.2 参照]

（解 説）

「Ⅶ. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照）

9.3.1. 外国臨床薬理試験において、アセナピン 5mg を単回舌下投与したとき、重度の肝機能障害者群 (Child-Pugh 分類 C) では肝機能正常者に比べてアセナピンの $AUC_{0-\infty}$ が 5.5 倍大きかった。したがって、重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) のある患者には、本剤を投与しないこと。

9.3.2. 外国臨床薬理試験において、アセナピン 0.3mg を単回舌下投与したとき、中等度の肝機能障害者群 (Child-Pugh 分類 B) では肝機能正常者に比べてアセナピンの $AUC_{0-\infty}$ が 2.2 倍大きかった。また、軽度の肝障害患者群 (Child-Pugh 分類 A) では肝機能正常群と同様であった。中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B) のある患者に本剤を投与する際には、血中濃度が上昇するおそれがある。

※本剤の承認された 1 回用量はアセナピンとして 5mg 又は 10mg である。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。動物実験（ウサギ、ラット）では、生殖発生毒性試験において催奇形性は認められなかったが、着床後胚損失率・出生児死亡数の増加（ラット）、胎児・出生児の体重増加抑制（ウサギ、ラット）、出生児の身体・機能発達への影響（ラット）が認められた⁴⁵⁾。

（解 説）

本剤がヒトの生殖と発達に与える影響を評価する試験は実施していない。

ラット及びウサギを対象に実施した催奇形性試験において、本剤は催奇形性を示さず、高用量では着床後胚損失率の増加及び胎児体重の減少が見られた（「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）。

なお、国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験において 1 名、本剤の舌下投与及び経口投与を含む外国の臨床試験において 7 名が妊娠した情報を確認している。8 名の内の 5 名は早期に人工妊娠中絶し、2 名は正期産で健康な新生児を出産し、1 名は早期新生児死亡しており、いずれの症例からも先天性異常は報告されていない。

本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないが、他の抗精神病薬において、妊娠後期に投与されている場合は、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている³²⁾。

（解 説）

ヒトにおける乳汁中への本剤の移行は不明であるが、ラットでは乳汁中に移行することが確認されたので、授乳中の女性に投与する場合には、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

（解 説）

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした国内臨床試験は実施しておらず、小児に対する安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者の薬物動態試験で曝露量の増加が認められている。[16. 6. 3 参照]

（解 説）

高齢患者では一般的に生理機能が低下していることが多く、加齢による肝機能の低下が関連しているものと考えたため設定した。

高齢者の薬物動態試験で曝露量の増加が認められているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。（「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照）

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は肝薬物代謝酵素 CYP1A2 の基質である。また、本剤は CYP2D6 を軽度 to 阻害する。[16. 4 参照]

(解 説)

薬物相互作用に関する注意喚起の一環として、相互作用に関連する代謝酵素の分子種を記載した。

(「VII. 6. (2)代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率」の項参照)

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン (アナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く) (ボスミン) [2. 4、13. 2 参照]	アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

(解 説)

本剤とアドレナリンは併用しないこと。

本剤は、*in vitro* 受容体結合試験において、アドレナリン受容体 (α_{1A} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C}) に対して高い親和性を示す一方で、 β 受容体への親和性は低いことが示されている。

アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により α 受容体刺激作用が拮抗され、 β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強されることによって重篤な血圧降下を起こす可能性が否定できないことから、他の抗精神病薬と同様に設定した。

なお、アナフィラキシーは致死的な状態に至る可能性があり、迅速な救急処置としてアドレナリン投与が必要とされることから、アナフィラキシー治療時に患者の急な容態の変化にも対応できる体制下においてアドレナリンを使用することは、リスクを考慮しても許容できると判断された。また、アドレナリン含有歯科麻酔薬との併用については、他の抗精神病薬と同様に公表文献等に基づく評価により併用禁忌ではなく併用注意とすることが適切と判断された。(「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照)

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体等 アルコール	中枢神経抑制作用があるので、減量するなど注意すること。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。
ドパミン作動薬	相互に作用を減弱することがある。	本剤はドパミン遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において作用が拮抗する可能性がある。
降圧剤	降圧作用が増強するおそれがある。	本剤の α 受容体遮断作用により降圧剤の作用を増強する可能性がある。
抗コリン作用を有する薬剤	抗コリン作用を増強させるおそれがある。	併用により抗コリン作用が強くなる可能性がある。
CYP1A2 を阻害する薬剤 フルボキサミン等 [16. 7. 1 参照]	本剤の血中濃度が増加し、作用を増強するおそれがある。	これらの薬剤は CYP1A2 を阻害することから本剤の代謝が阻害される可能性がある。
パロキセチン [16. 7. 2 参照]	本剤投与中に、パロキセチンを単回投与した際に、パロキセチンの C_{max} 及び AUC	パロキセチンは CYP2D6 で代謝され、CYP2D6 阻害作用を有する。本

	がそれぞれ 82%及び 92%増加したとの報告がある。本剤投与中に、パロキセチンの投与を開始する場合には、パロキセチンの投与開始量を適宜減量するなど慎重に投与し、観察を十分に行うこと。	剤はパロキセチンの CYP2D6 阻害作用を増強する可能性がある。
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 [9.1.3 参照]	QT 延長があらわれるおそれがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増加するおそれがある。
アドレナリン含有歯科麻酔剤 リドカイン・アドレナリン	重篤な血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強されるおそれがある。

(解 説)

中枢神経抑制剤（バルビツール酸誘導体等）、アルコール

国内外の臨床試験において傾眠、鎮静等の中枢神経抑制作用が認められていることから、他の抗精神病薬と同様に設定した。中枢神経抑制剤又はアルコールとの併用は中枢神経抑制作用が増強されるおそれがあるので、減量するなど注意すること。

ドパミン作動薬

本剤はドパミン遮断作用を有していることから、他の抗精神病薬と同様に設定した。ドパミン作動薬と作用が拮抗し、相互に作用を減弱する可能性がある。

降圧剤

本剤は、*in vitro* 受容体結合試験において、アドレナリン受容体 (α_{1A} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C}) に対して高い親和性が示されていることから、他の抗精神病薬と同様に設定した。

他の降圧剤と併用した場合は、本剤の α 受容体遮断作用により降圧作用が増強するおそれがある。

抗コリン作用を有する薬剤

他の抗精神病薬で報告されているように、抗コリン作用を有する薬剤との併用により抗コリン作用が強くなる可能性がある。

CYP1A2 を阻害する薬剤（フルボキサミン等）

本剤は主に CYP1A2 で代謝されることが示されており、CYP1A2 を阻害する薬剤と併用する場合には、本剤の血中濃度が増加し、作用を増強するおそれがある。

フルボキサミン（外国人データ）²²⁾

フルボキサミンと本剤を併用投与したとき、本剤の血漿中濃度が上昇することが認められた（「VII. 1. (4) 3) 併用薬の影響」の項参照）。

その他

シメチジン（外国人データ）²⁵⁾

健康成人にアセナピン（5mg、単回舌下）と CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4 阻害作用を有するシメチジン（800mg、1 日 2 回）を併用投与したとき、アセナピンの C_{max} はアセナピン単独投与時と比べ 13%減少した。

パロキセチン（外国人データ）²³⁾

パロキセチンと併用した場合、本剤がパロキセチンの血漿中濃度を上昇させることが示されているため注意が必要である（「VII. 1. (4) 3) 併用薬の影響」の項参照）。

アドレナリン含有歯科麻酔剤（リドカイン・アドレナリン）

他の抗精神病薬と同様に公表文献等に基づく評価により併用注意とすることが適切と判断された。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群 (Syndrome malin) (1%未満)

発熱、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、白血球数増加、血清CK上昇等の異常が認められた場合には、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理と共に適切な処置を行うこと。また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられ、急性腎障害に至ることがあるので注意すること。[9.1.6 参照]

11.1.2 遅発性ジスキネジア (1%未満)

口周部等の不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。

11.1.3 肝機能障害 (頻度不明)

AST、ALT、 γ -GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.1.4 ショック、アナフィラキシー (いずれも頻度不明)

11.1.5 舌腫脹 (1%未満)、咽頭浮腫 (頻度不明)

嚥下障害、呼吸困難等を伴うことがあるので注意すること。

11.1.6 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡 (いずれも頻度不明)

高血糖や糖尿病の悪化があらわれた場合、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、血糖値の測定や、口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。[8.2、8.4、9.1.5 参照]

11.1.7 低血糖 (頻度不明)

脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。[8.3、8.4 参照]

11.1.8 横紋筋融解症 (頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.9 無顆粒球症 (頻度不明)、白血球減少 (1%未満)

11.1.10 肺塞栓症、深部静脈血栓症 (いずれも頻度不明)

肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[9.1.7 参照]

11.1.11 痙攣 (1%未満)

11.1.12 麻痺性イレウス (頻度不明)

腸管麻痺 (食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状) を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(解 説)

- 11.1.1 プラセボ対照比較試験 (国際共同第Ⅲ相試験) 及び長期投与試験 (国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験、国内第Ⅲ相長期投与試験) において、安全性解析対象例 557 例中、悪性症候群 1 例 (0.2%) の重篤な副作用が報告されている。

他の抗精神病薬でも発現することが知られているため設定した。

- 11.1.2 プラセボ対照比較試験 (国際共同第Ⅲ相試験) 及び長期投与試験 (国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験、国内第Ⅲ相長期投与試験) において、安全性解析対象例 557 例中、遅発性ジスキネジア 1 例 (0.2%) の非重篤な副作用が報告されている。

他の抗精神病薬でも発現することが知られているため設定した。

- 11.1.3 プラセボ対照比較試験 (国際共同第Ⅲ相試験) 及び長期投与試験 (国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験、国内第Ⅲ相長期投与試験) において、肝機能障害関連の非重篤な副作用が報告されている。

外国の市販後データにおいて AST、ALT、 γ -GTP の上昇等の重篤な副作用が認められていることから、他の抗精神病薬と同様に設定した。

- 11.1.4 プラセボ対照比較試験（国際共同第Ⅲ相試験）及び長期投与試験（国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験、国内第Ⅲ相長期投与試験）において、ショック、アナフィラキシー関連の副作用は認められなかったが、外国の市販後データにおいてアナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック及び薬物過敏症の重篤な副作用が認められていることから設定した。
- 11.1.5 プラセボ対照比較試験（国際共同第Ⅲ相試験）及び長期投与試験（国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験、国内第Ⅲ相長期投与試験）において、安全性解析対象例 557 例中、舌腫脹 1 例 (0.2%) の非重篤な副作用が報告されているが、咽頭浮腫は認められなかった。
外国の市販後データにおいて嚥下障害、呼吸困難等を伴う舌腫脹及び咽頭浮腫の重篤な副作用が認められていることから設定した。
なお、過敏性反応に伴う舌腫脹及び咽頭浮腫の他、本剤の投与部位に対する局所的な刺激による舌腫脹や口内炎、本剤の神経伝達遮断作用による口の感覚鈍麻など口腔内に副作用が発現することが考えられる。
- 11.1.6 プラセボ対照比較試験（国際共同第Ⅲ相試験）及び長期投与試験（国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験、国内第Ⅲ相長期投与試験）において、安全性解析対象例 557 例中、血中ブドウ糖増加 2 例 (0.4%)、血中インスリン増加 2 例 (0.4%)、グリコヘモグロビン増加 2 例 (0.4%)、糖尿病 1 例 (0.2%)、高インスリン血症 1 例 (0.2%)、血中インスリン減少 1 例 (0.2%) の耐糖能異常関連の非重篤な副作用が報告されているが、高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡の副作用は認められなかった。
外国の市販後データにおいて、糖尿病性高浸透圧性昏睡、ケトアシドーシス、糖尿病性ケトアシドーシス等の耐糖能異常に関連する重篤な副作用が認められていることから、他の抗精神病薬と同様に設定した。
- 11.1.7 プラセボ対照比較試験（国際共同第Ⅲ相試験）及び長期投与試験（国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験、国内第Ⅲ相長期投与試験）において、低血糖の副作用は認められなかったが、外国の市販後データにおいて低血糖症の重篤な副作用が認められていることから、他の抗精神病薬と同様に設定した。
- 11.1.8 プラセボ対照比較試験（国際共同第Ⅲ相試験）及び長期投与試験（国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験、国内第Ⅲ相長期投与試験）において、横紋筋融解症の副作用は認められなかったが、外国の臨床試験及び市販後データにおいて、重篤な横紋筋融解症が認められていることから、他の抗精神病薬と同様に設定した。
- 11.1.9 プラセボ対照比較試験（国際共同第Ⅲ相試験）及び長期投与試験（国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験、国内第Ⅲ相長期投与試験）において、安全性解析対象例 557 例中、白血球数減少 2 例 (0.4%) の非重篤な副作用が報告されており、無顆粒球症は認められなかった。
外国の市販後データにおいて、無顆粒球症、白血球数減少の重篤な副作用が認められていることから、他の抗精神病薬と同様に設定した。
- 11.1.10 抗精神病薬に共通の注意事項である。
外国の市販後データにおいて肺塞栓・血栓症関連の重篤な副作用を認めたが、プラセボ対照比較試験（国際共同第Ⅲ相試験）及び長期投与試験（国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験、国内長期第Ⅲ相投与試験）において、肺塞栓・血栓症関連の副作用は認められなかった。
国内において全ての抗精神病薬を対象に、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症の副作用発現状況をもとに安全対策の必要性について検討が行われた結果として、他の抗精神病薬と同様に設定した。（「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照）
- 11.1.11 プラセボ対照比較試験（国際共同第Ⅲ相試験）及び長期投与試験（国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験、国内第Ⅲ相長期投与試験）において、安全性解析対象例 557 例中、痙攣 3 例 (0.5%) の非重篤な副作用が報告されている。
外国の市販後データにおいて痙攣関連の重篤な副作用が認められていることから、他の抗精神病薬と同様に設定した。
- 11.1.12 プラセボ対照比較試験（国際共同第Ⅲ相試験）、長期投与試験（国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験、国内第Ⅲ相長期投与試験）、外国の臨床試験及び外国の市販後データにおいて、麻痺性イレウスの副作用は認められなかったが、他の抗精神病薬で発現することが知られているため設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
種類\頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害				好中球減少症
内分泌障害		高プロラクチン血症		
代謝及び栄養障害			食欲亢進、脂質異常症、食欲減退、高脂血症	体液貯留
精神障害		激越、不眠症	攻撃性、不安、易刺激性、気分動揺、パニック発作、落ち着きのなさ、睡眠障害、自殺念慮	錯乱状態、精神病性障害、悪夢、躁病、うつ病
神経系障害	アカシジア、浮動性めまい、錐体外路障害、傾眠(12.9%)	味覚異常、頭痛、パーキンソニズム、鎮静、振戦	運動緩慢、構語障害、ジスキネジア、ジストニア、感覚鈍麻、失神、舌の麻痺、口下顎ジストニア	下肢静止不能症候群
眼障害			調節障害、眼痛、眼球回転発作、霧視	
心臓障害			動悸、洞性徐脈、頻脈	洞性頻脈、脚ブロック
血管障害			高血圧、低血圧	起立性低血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難	咽喉絞扼感、咽頭感覚鈍麻
胃腸障害	口の感覚鈍麻(10.1%)	便秘、悪心、口腔内不快感、流涎過多、嘔吐、口の錯感覚	口腔内潰瘍形成、腹部不快感、嚥下障害、舌痛	変色歯、口内炎、口腔粘膜水疱形成
肝胆道系障害		肝機能異常		
皮膚及び皮下組織障害			異汗性湿疹、そう痒症、小水疱性湿疹、多汗症、発疹、脱毛症	顔面腫脹、蕁麻疹、血管性浮腫、全身性皮疹
筋骨格系及び結合組織障害			筋固縮、筋緊張、筋骨格硬直、四肢痛、筋肉痛、関節痛	筋痙縮、筋攣縮、関節腫脹、筋力低下
腎及び尿路障害				遺尿、尿失禁
生殖系及び乳房障害			不規則月経	乳汁漏出症、無月経
免疫系障害				過敏症
一般・全身障害及び投与部位の状態		口渇、倦怠感	無力症、胸部不快感、疲労、歩行障害、末梢性浮腫、浮腫	異常感、局所腫脹
臨床検査	体重増加	ALT 増加、AST 増加、血中 CK 増加、血中プロラクチン増加、 γ -GTP 増加、体重減少	血中コレステロール増加、血中ブドウ糖増加、血中インスリン増加、血中トリグリセリド増加、心電図 QT 延長、好酸球数増加、グリコヘモグロビン増加、低比重リポ蛋白増加、尿中蛋白陽性、血中 ALP 増加	心拍数増加、血圧上昇
その他			転倒	

(解 説)

原則としてプラセボ対照比較試験(国際共同第Ⅲ相試験)及び長期投与試験(国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験、国内第Ⅲ相長期投与試験)において2例以上報告された副作用及び臨床検査値異常を頻度別に記載した。また、プラセボ対照比較試験(国際共同第Ⅲ相試験)及び長期投与試験(国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験、国内第Ⅲ相長期投与試験)では認められなかったものの、外国の臨床試験又は市販後において認められ、特に注意喚起が必要と考えられる副作用を頻度不明として記載した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（承認時）

副作用発現状況一覧表

対象症例数	557 例
発現例数	369 例 (66.2%)
発現件数	878 件

種類	件数	例数	発現率 (%)	種類	件数	例数	発現率 (%)
感染症および寄生虫症	3	2	0.4	頭痛	6	6	1.1
蜂巣炎	2	1	0.2	過眠症	1	1	0.2
肺炎	1	1	0.2	感覚鈍麻	2	2	0.4
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	1	1	0.2	味覚減退	1	1	0.2
プロラクチン産生腫瘍	1	1	0.2	悪性症候群	1	1	0.2
血液およびリンパ系障害	1	1	0.2	錯感覚	1	1	0.2
貧血	1	1	0.2	パーキンソンニズム	7	7	1.3
内分泌障害	12	12	2.2	鎮静	19	17	3.1
高プロラクチン血症	12	12	2.2	傾眠	75	72	12.9
代謝および栄養障害	20	19	3.4	失神	1	1	0.2
糖尿病	1	1	0.2	遅発性ジスキネジア	1	1	0.2
過食	1	1	0.2	舌の麻痺	5	5	0.9
高トリグリセリド血症	1	1	0.2	振戦	18	16	2.9
低ナトリウム血症	1	1	0.2	パーキンソン歩行	1	1	0.2
食欲亢進	3	3	0.5	口下顎ジストニア	2	2	0.4
多飲症	1	1	0.2	兔の口症候群	2	1	0.2
水中毒	1	1	0.2	眼障害	8	8	1.4
代謝障害	1	1	0.2	調節障害	1	1	0.2
脂質異常症	2	2	0.4	眼痛	2	2	0.4
高インスリン血症	1	1	0.2	眼球回転発作	3	3	0.5
食欲減退	2	2	0.4	霧視	2	2	0.4
高脂血症	5	5	0.9	心臓障害	11	10	1.8
精神障害	123	97	17.4	不整脈	1	1	0.2
攻撃性	6	4	0.7	徐脈	1	1	0.2
激越	7	6	1.1	動悸	4	4	0.7
不安	4	4	0.7	洞性徐脈	4	3	0.5
自殺既遂	1	1	0.2	頻脈	1	1	0.2
妄想	1	1	0.2	血管障害	7	6	1.1
抑うつ気分	1	1	0.2	高血圧	4	4	0.7
脱抑制	1	1	0.2	低血圧	3	2	0.4
不快気分	1	1	0.2	呼吸器、胸郭および縦隔障害	12	10	1.8
幻聴	1	1	0.2	窒息	1	1	0.2
不眠症	15	14	2.5	誤嚥	1	1	0.2
易刺激性	2	2	0.4	咳嗽	1	1	0.2
気分動揺	2	2	0.4	呼吸困難	3	3	0.5
パニック発作	4	3	0.5	誤嚥性肺炎	3	1	0.2
落ち着きのなさ	4	4	0.7	いびき	1	1	0.2
統合失調症	66	62	11.1	喉頭不快感	1	1	0.2
睡眠障害	2	2	0.4	口腔咽頭不快感	1	1	0.2
自殺念慮	3	2	0.4				
無為	1	1	0.2				
早朝覚醒型不眠症	1	1	0.2				
神経系障害	310	208	37.3				
味覚消失	1	1	0.2				
アカシジア	54	47	8.4				
意識変容状態	1	1	0.2				
運動緩慢	6	5	0.9				
痙攣	4	3	0.5				
注意力障害	1	1	0.2				
浮動性めまい	30	29	5.2				
構語障害	3	3	0.5				
味覚異常	13	13	2.3				
ジスキネジア	5	4	0.7				
ジストニア	11	5	0.9				
錐体外路障害	38	35	6.3				

種類	件数	例数	発現率 (%)
胃腸障害	145	109	19.6
腹部不快感	4	4	0.7
口唇炎	1	1	0.2
便秘	19	18	3.2
下痢	1	1	0.2
口内乾燥	1	1	0.2
嚥下障害	2	2	0.4
舌炎	1	1	0.2
舌痛	4	4	0.7
痔核	1	1	0.2
イレウス	1	1	0.2
口腔内潰瘍形成	1	1	0.2
悪心	7	6	1.1
口腔内不快感	6	6	1.1
口腔内痛	1	1	0.2
流涎過多	18	16	2.9
舌腫脹	1	1	0.2
舌潰瘍	1	1	0.2
嘔吐	7	7	1.3
口の感覚鈍麻	59	56	10.1
口の錯感覚	6	6	1.1
舌色素沈着	2	1	0.2
口腔腫脹	1	1	0.2
肝胆道系障害	8	8	1.4
肝機能異常	7	7	1.3
中毒性肝炎	1	1	0.2
皮膚および皮下組織障害	17	10	1.8
ざ瘡	1	1	0.2
脱毛症	1	1	0.2
冷汗	1	1	0.2
アレルギー性皮膚炎	1	1	0.2
薬疹	1	1	0.2
異汗性湿疹	2	2	0.4
湿疹	1	1	0.2
結節性紅斑	1	1	0.2
多汗症	1	1	0.2
そう痒症	2	2	0.4
発疹	2	1	0.2
小水疱性皮疹	1	1	0.2
小水疱性湿疹	2	2	0.4
筋骨格系および結合組織障害	14	12	2.2
関節痛	1	1	0.2
背部痛	1	1	0.2
筋固縮	6	5	0.9
筋肉痛	1	1	0.2
四肢痛	1	1	0.2
筋緊張	2	2	0.4
筋骨格硬直	1	1	0.2
四肢不快感	1	1	0.2
腎および尿路障害	4	4	0.7
神経因性膀胱	1	1	0.2
夜間頻尿	1	1	0.2
頻尿	1	1	0.2
腎機能障害	1	1	0.2
生殖系および乳房障害	3	3	0.5
不規則月経	2	2	0.4
乳汁分泌障害	1	1	0.2
一般・全身障害および投与部位の状態	30	28	5.0
無力症	2	2	0.4
胸部不快感	4	4	0.7
死亡	1	1	0.2
疲労	2	2	0.4
歩行障害	2	2	0.4

種類	件数	例数	発現率 (%)
倦怠感	10	9	1.6
浮腫	1	1	0.2
末梢性浮腫	1	1	0.2
発熱	1	1	0.2
口渇	6	6	1.1
臨床検査	146	91	16.3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18	18	3.2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15	15	2.7
血中ビリルビン増加	1	1	0.2
血中コレステロール減少	2	1	0.2
血中コレステロール増加	2	2	0.4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	15	14	2.5
血中クレアチニン増加	1	1	0.2
血中ブドウ糖増加	2	2	0.4
血中インスリン減少	1	1	0.2
血中インスリン増加	2	2	0.4
血中プロラクチン異常	1	1	0.2
血中プロラクチン増加	9	9	1.6
血中トリグリセリド増加	4	4	0.7
心電図QT延長	1	1	0.2
好酸球数増加	2	2	0.4
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	10	10	1.8
グリコヘモグロビン増加	2	2	0.4
尿中血陽性	1	1	0.2
脂質異常	1	1	0.2
脂質増加	1	1	0.2
低比重リポ蛋白増加	2	2	0.4
総蛋白減少	2	1	0.2
体重減少	6	6	1.1
体重増加	35	35	6.3
白血球数減少	2	2	0.4
尿中蛋白陽性	2	2	0.4
血中アルカリホスファターゼ増加	5	5	0.9
ウエスト周囲径増加	1	1	0.2
傷害、中毒および処置合併症	3	3	0.5
転倒	2	2	0.4
爪裂離	1	1	0.2

MedDRA/J ver. 17.1

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

過量投与に関する情報は少ないが、臨床症状として激越、錯乱状態、アカシジア、口腔顔面ジストニア、鎮静の症状及び無症候性心電図所見（徐脈、上室性波形及び心室内伝導遅延）が報告されている。

13.2 処置

低血圧及び循環虚脱の場合には、アドレナリン、ドパミンあるいは他の β 刺激薬は、低血圧を更に悪化させる可能性があるので投与しないこと。重度の錐体外路症状の場合は、抗コリン薬を投与する。[2.4、10.1 参照]

（解 説）

国内外の臨床試験において過量投与の事例を認めたが、死亡に至った報告はなかった。国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験で2名、国内第Ⅲ相長期投与試験で1名の過量投与の報告があったが、服用量はいずれも30mg/日を1日又は2日間使用した事例であり、本剤による副作用は認めなかった。

外国の臨床試験で過量投与に関する報告があり、最大服用量は300mg～400mgであった。過量投与に関連して、激越、錯乱状態、アカシジア、口腔顔面ジストニア、鎮静及び無症候性心電図所見（徐脈、上室性波形及び心室内伝導遅延）の副作用を認めたため設定した。

本剤の特異的解毒剤は知られていない。本剤を過量に服用した場合は補助療法、気道確保、酸素吸入、換気及び症状管理に集中すること。そして、直ちに心機能のモニターを開始し、心電図で不整脈の発現を継続的にモニターしながら患者が回復するまで十分に観察すること。なお、他剤服用の可能性が考えられる場合はその影響にも留意すること。

低血圧及び循環虚脱の場合には、静脈内注入剤や交感神経作動薬などを用いて、適切な方法で治療すること。本剤は α 遮断を誘発するので、 β 刺激薬は低血圧を悪化させるおそれがあるため、アドレナリンやドパミンは使用すべきではない。重度の錐体外路症状の場合は、抗コリン薬を投与すること。また患者が回復するまで、綿密な医学的監視とモニタリングを継続すること。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調剤時の注意

通常の錠剤に比べてやわらかいため、自動分包機には適さない。

14.2 薬剤交付時の注意

以下の点について、患者等に指導すること。

- ・ブリスターシートから取り出して舌下投与すること。シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。
- ・ブリスターシートから取り出す際には、裏面のシートを剥がした後、錠剤をゆっくりつまんで取り出すこと。錠剤をつぶさないこと。欠けや割れが生じた場合は全量を舌下に入れること。
- ・本剤は通常の錠剤に比べてやわらかいため、シートを剥がさずに押し出そうとしたり、シートを切ったり、破ったりすると割れることがある。
- ・吸湿性であるため、使用直前に乾いた手でブリスターシートから取り出し、直ちに舌下に入れること。[20. 参照]
- ・本剤は舌下の口腔粘膜より吸収されて効果を発現するため、飲み込まないこと。
- ・水なしで投与し、舌下投与後10分間は飲食を避けること。[16.2.1 参照]

（解 説）

14.2 本剤はブリスター包装であるが、日薬連発第240号（平成8年3月27日付）及び第304号（平成8年4月18日付）の「PTP 誤飲対策について」に準じて記載した。

PTP シートから薬剤を取り出さずに飲み込むことによって、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更に穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発したという誤飲事故が報告されているので、本剤の交付時においても、ブリスターシートから取り出して使用するよう指導すること。

本剤は速崩性の凍結乾燥品である。本剤の取り出し方法に関する注意及び製剤の特徴について記載した。

本剤は肝臓及び消化管での初回通過効果が大きく、経口剤ではバイオアベイラビリティが低かったことから、舌下の口腔粘膜から吸収される速崩性の舌下錠として開発した。

また、本剤の異なる飲水条件下において、投与 30 分後に水を摂取した場合と比較して、投与 10 分後に水を摂取した場合は薬物動態に影響は認められなかったのに対して、投与 2 分後又は 5 分後に水を摂取した場合は飲水による C_{max} 及び AUC_{0-24hr} の低下が認められているため、水なしで投与し、舌下投与後 10 分間は飲食を避けることとした。（「Ⅶ. 1. (4) 2) 飲水の影響」の項参照）

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤による治療中、原因不明の死亡が報告されている。

15.1.2 外国で実施された高齢認知症患者を対象とした 17 の臨床試験において、類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が 1.6～1.7 倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

（解 説）

15.1.1 抗精神病薬の治療中に突然死が報告されており、抗精神病薬の一般的な注意事項である。本剤の国内第Ⅲ相長期投与試験において原因不明の死亡例が1例報告されている。

15.1.2. 他の抗精神病薬と同様に設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

本項目における用量について、特に指定のない限りアセナピンマレイン酸塩として記載している。

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

試験系	用量 (mg/kg/日)	投与経路 投与期間	評価項目	結果
心血管系への影響				
HEK293 細胞	アセナピン:0.1, 0.3, 1 $\mu\text{mol/L}$ N-脱メチル体:0.3, 1, 3 $\mu\text{mol/L}$ N ⁺ -グルクロン酸抱合体:1, 3, 10, 30 $\mu\text{mol/L}$	<i>in vitro</i>	末尾電流阻害	アセナピン、N-脱メチル体及びN ⁺ -グルクロン酸抱合体は用量依存的に hERG 電流を抑制し、IC ₅₀ はそれぞれ 0.3、0.7 及び 9.3 $\mu\text{mol/L}$ であった。
モルモット 心室乳頭筋	アセナピン及びN-脱メチル体:1, 3, 10, 30, 100 $\mu\text{mol/L}$	<i>in vitro</i>	活動電位	アセナピンは30 $\mu\text{mol/L}$ 以上で50%再分極時の活動電位持続時間を短縮した。N-脱メチル体は10 $\mu\text{mol/L}$ 以上で90%再分極時の活動電位持続時間を延長した。アセナピン及びN-脱メチル体は30 $\mu\text{mol/L}$ 以上で最大立ち上がり速度を低下させた。
ウサギ 大動脈 輪標本	アセナピン及びN-脱メチル体:1, 3, 10, 30 $\mu\text{mol/L}$	<i>in vitro</i>	KCl 刺激筋収縮	アセナピン及びN-脱メチル体は3 $\mu\text{mol/L}$ 以上で塩化カリウムによる収縮を抑制した。
イヌ プルキン エ線維	アセナピン及びN-脱メチル体:0.03, 0.3, 3 $\mu\text{mol/L}$	<i>in vitro</i>	活動電位	アセナピンは0.3 $\mu\text{mol/L}$ 以上で、N-脱メチル体は3 $\mu\text{mol/L}$ で活動電位持続時間を短縮した。
覚醒イヌ	アセナピン:0.05, 0.1, 0.5 N-脱メチル体:0.5, 1, 5	静脈内 単回	血圧、 心電図、 体位傾斜に 対する反応	アセナピンは用量依存的な心拍数の増加及びQTc 間隔の延長を示したが、血圧及び心収縮力に変化はなかった。N-脱メチル体は5mg/kg においてアセナピンと同様の作用に加えて心収縮力の減弱を示した。また、アセナピン及びN-脱メチル体は体位傾斜により起立性低血圧及び心収縮力の減弱を示した。
	1, 2.5, 5, 10, 50	経口 単回	血圧、 心電図、 体位傾斜に 対する反応	用量依存的な心収縮力の減弱、軽度な血圧低下及び心拍数の増加がみられ、これらはPR 間隔の短縮及び用量依存的なQTc 間隔の延長を伴った。50mg/kg ではQRS 間隔が短縮した。また、体位傾斜により用量依存的な起立性低血圧及び心拍数の増加がみられた。
	0.01, 0.1, 1.0	舌下 単回		用量依存的な心拍数の増加がみられ、1.0mg/kg ではQTc 及びQRS 間隔が延長した。また、体位傾斜により用量依存的な起立性低血圧及び心拍数の増加がみられた。
	(-)アセナピン及び (+)アセナピン:5	経口 単回	血圧、 心電図、 体位傾斜に 対する反応	両化合物に軽度なQTc の延長を伴う心拍数の増加及び収縮期血圧の低下がみられた。(-)アセナピンでは拡張期血圧も低下した。また、体位傾斜により両化合物で収縮期血圧低下の増強及び反射性頻脈がみられ、(-)アセナピンでは拡張期血圧低下の増強も、(+)-アセナピンでは左室収縮期の短縮もみられた。
	(-)アセナピン及び (+)アセナピン:0.1	舌下 単回		両化合物に軽度なQTc の延長を伴う心拍数の増加がみられた。(-)アセナピンでは左室収縮期の短縮もみられた。また、体位傾斜により(-)アセナピンで反射性頻脈がみられた。

試験系	用量 (mg/kg/日)	投与経路 投与期間	評価項目	結果
呼吸器系への影響				
ラット	0.5, 1.5, 5 (AE)	皮下 単回	呼吸機能	5mg/kg の投与 20 分後に一過性の一回換気量、呼気量及び気道抵抗の増加がみられた。
内分泌系への影響				
幼若ラット	0.4	経口 7 日間	内分泌系組織の重量	副腎及び甲状腺の重量が軽度減少した。
副腎摘出ラット	0.4	経口 10 日間	生存日数	副腎摘出後の生存日数は延長せず、アセナピンに鉱質コルチコイド様作用はみられなかった。
卵巣摘出ラット	0.4	経口 10 日間	膣スメア	スメアの陽性例数に変化はなく、抗エストロゲン作用はみられなかった。
幼若ウサギ	2 (総投与量)	経口 6 日間	子宮内膜	エストロゲンを前処置したウサギに、アセナピンを単独又はプロゲステロンとの併用で投与した。その結果、子宮内膜の発達にアセナピンの影響はなく、プロゲステロン作用も抗プロゲステロン作用も認められなかった。
ラット	0.032, 0.125, 0.5	経口 単回	血漿中プロラクチン濃度	0.5mg/kg で投与 1 時間後に血漿中プロラクチン濃度が増加した。
消化器系への影響				
麻酔モルモット	1, 5	静脈内 単回	回腸自発収縮	1 及び 5mg/kg で回腸の自発収縮回数が増加し、5mg/kg では収縮力の減弱もみられた。
絶食ラット	1, 10	経口 単回	胃潰瘍	潰瘍誘発性はみられなかった。
ラット	20 (10mg/kg を 1 日 2 回)	経口 5 日間	消化管運動、糞量、体温、呼吸数、消化管潰瘍	消化管運動、糞量、体温、呼吸数に影響はなく、肉眼的に消化管潰瘍もみられなかった。
局所麻酔作用				
アフリカツメガエル坐骨神経標本	0.1-0.225mmol/L	<i>in vitro</i>	局所麻酔作用	アセナピンはリドカインの 2.5 倍の局所麻酔作用を示した。

AE：活性本体に換算した用量

(3) その他の薬理試験

1) カタレプシー誘発作用 (ラット)

アセナピンがカタレプシーを誘発する活性は低く (最小発現量：1mg/kg、皮下投与)、ハロペリドールよりカタレプシー誘発作用が弱かった。

2) 錐体外路系に対する影響 (サル)

シロガオオマキザル (雌雄 11 例) を用いて、アセナピン 0.01、0.025、0.05、0.1 及び 0.25mg/kg を 1 週間間隔で単回筋肉内投与し、行動に対する影響を評価した結果、アセナピンはまばたき回数、鎮静又は覚醒に影響を及ぼさなかった。一方、0.025mg/kg 以上で用量依存的な自発運動量の減少、中等度のパーキンソン症状 (筋失調及び動作緩慢)、環境刺激に対する反応性の低下及び軽度の咀嚼行動が認められた。また、プラセボ投与において軽度の緩徐な舌の突出行動がみられ、アセナピンの 0.05mg/kg 以上ではその頻度を約 50%低下させた。なお、唇の動き及び常同行動に対する影響はみられなかった。

3) 異常口唇運動への影響 (ラット)

ラットにアセナピン (0.05～1.0mg/kg) を単回皮下投与した結果、D₁ 受容体の過剰活性化に関連すると考えられる異常口唇運動を誘発しなかったことから、運動障害又はジストニアを誘発する可能性は低いことが示唆された。アセナピンを飲用水に入れて 5 週間投与 (平均 1 日用量 2mg/kg) し、異常な口唇運動の発現について観察した結果、投与 4 週間後に若干の無目的な咀嚼のみが誘発されたが、他の影響はみられなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験（ラット、イヌ）

ラットにアセナピンを経口投与したときの LD₅₀ は 110～176mg/kg であった。一般状態観察では、薬理作用に基づく中枢神経系作用として腹臥位、昏睡、振戦、痙攣及び縮瞳等が認められ、剖検では死亡動物において胃の腺上皮に表在性壊死がみられた。最小致死量は 75mg/kg であり、死亡が認められなかった 50mg/kg は、臨床における最大推奨用量（体重 60kg の成人で 10mg を 1 日 2 回投与、0.33mg/kg）の 151 倍であった。

ラットにアセナピンを静脈内投与した結果、投与可能な最高用量である 21mg/kg（溶解性限界）まで死亡はみられなかった。一般状態観察では中枢神経系への作用として鎮静、痙攣等が認められた。死亡が認められなかった最高用量の 21mg/kg は、臨床における最大推奨用量の 63 倍であった。雄イヌにアセナピンを経口投与した結果、200mg/kg まで忍容性が認められた。一般状態観察では自発運動の減少、縮瞳及び強迫行動がみられた。また、200mg/kg では BUN 及びクレアチニンが増加し、腎毒性が示唆された。死亡が認められなかった 200mg/kg は、臨床における最大推奨用量の 606 倍であった。

(2) 反復投与毒性試験（ラット、イヌ）

ラットを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験では、3.6mg/kg/日以上以上の投与により全身状態が悪化し、21.6mg/kg/日では死亡が認められた。これは、アセナピンの薬理作用に関連した中枢神経系症状が過剰発現し重篤化した結果と考えられた。

イヌを用いた反復経口投与毒性試験では、肝臓及び腎臓に変化が認められた。肝臓については、7.5mg/kg/日以上以上の 13 週間投与及び 20mg/kg/日以上以上の 4 週間投与により ALT の上昇を伴う肝細胞の壊死又は小葉間の線維増生等がみられた。腎臓については、40mg/kg/日以上以上の 4 週間投与により皮質尿細管に好塩基性変化及び上皮細胞の脱落等が認められた。その他に、40mg/kg/日以上以上の 4 週間投与により雄に精子形成阻害が、20mg/kg/日の 13 週間投与及び 80mg/kg/日の 4 週間投与により雌に乳腺の分泌活性亢進等がみられ、アセナピンのドパミン受容体拮抗作用に基づく内分泌器官への二次的な影響と考えられた。これらの変化はいずれも休薬により回復することが確認された。

イヌを用いた 39 週間反復静脈内投与毒性試験では、最高用量の 1.6mg/kg/日まで毒性は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験（*in vitro*、ラット）

アセナピンは、細菌（*Salmonella typhimurium* 及び *Escherichia coli*）を用いた復帰突然変異試験（処理濃度 8～2500 μ g/plate、 $\pm$ S9）及びマウスリンパ腫細胞 L5178Y TK⁺を用いた遺伝子突然変異試験（処理濃度 3.125～75 μ g/mL（-S9）、6.25～100 μ g/mL（+S9））において遺伝子突然変異を誘発せず、ウサギリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験（処理濃度 12.5～100 μ g/mL、 $\pm$ S9）及びヒト培養リンパ球を用いた染色体異常試験（処理濃度 46～64 μ g/mL（-S9）、75～125 μ g/mL（+S9））において染色体異常を誘発しなかった。

また、ラット骨髓小核試験（25、50 及び 75mg/kg/日を 4 週間反復経口投与）において、骨髓細胞に対する小核誘発性はみられなかった。

いずれの試験においてもアセナピンに遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験（マウス、ラット）

マウスにアセナピン（雄：0.5、1.5 及び 5.0^{a)}mg/kg/日、雌：0.5、1.5 及び 7.5^{b)}mg/kg/日）を 89～99 週間反復皮下投与し、ラットにアセナピン（0.3、1.2 及び 3.0^{c)}mg/kg/日）を 100～107 週間反復皮下投与した結果、マウス及びラットいずれにおいてもがん原性は認められなかった。

a) 投与 25 週目から 4.0mg/kg/日に減量した。

b) 投与 25 週目から 5.0mg/kg/日に減量した。

c) 投与 7 週目から 5.0mg/kg/日に増量した。

(5) 生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）⁴⁵⁾

受胎能に関する試験はラットを用いて経口投与により実施した。その結果、1mg/kg/日以上以上の投与により親動物に交尾までの時間延長がみられ、胎児骨格の軽微な発達遅延が認められた。5mg/kg/日以上以上の投与では親動物に体重の増加抑制がみられ、着床前胚損失率の増加が認められた。アセナピンの親動物における一般毒性学的無毒性量は1mg/kg/日、生殖能に対する無毒性量は1mg/kg/日未満であった。

胚・胎児発生に関する試験はラット及びウサギを用いて経口及び静脈内投与により実施した。経口投与では、ラットにおいて5mg/kg/日以上以上の投与により母動物に体重の増加抑制がみられ、30mg/kg/日投与により着床後胚損失率の増加及び胎児体重の減少がみられた。ウサギにおいては30mg/kg/日投与により母動物の死亡及び胎児体重の減少がみられた。静脈内投与では、ラットにおいて毒性変化はなく、ウサギにおいては0.125mg/kg/日以上以上の投与により母動物に死亡がみられたが、胚・胎児に異常はみられなかった。いずれの試験においても催奇形性は認められず、経口投与における母動物の一般毒性学的無毒性量はラットで1mg/kg/日、ウサギで5mg/kg/日であり、胚・胎児に対する無毒性量はラット及びウサギいずれも5mg/kg/日であった。静脈内投与における母動物の一般毒性学的無毒性量はラットで1.5mg/kg/日、ウサギで0.025mg/kg/日、胚・胎児に対する無毒性量はラットで1.5mg/kg/日、ウサギで0.625mg/kg/日であった。

出生前及び出生後の発生に関する試験はラットを用いて静脈内投与により実施した。その結果、0.3mg/kg/日以上以上の投与により母動物に体重の増加抑制がみられ、0.9mg/kg/日以上以上の投与により出生4日後の出生児生存率が低下した。また、0.9mg/kg/日以上で出生児の低体重及び外生殖器の発達の遅れ、1.5mg/kg/日で光回避性の軽度な低下がみられた。交叉哺育試験を行った結果、アセナピンによる出生児死亡の増加は、母動物の哺育行動の変化によるものではなく、胎児期にアセナピンの曝露を受けたことによる出生児への影響によるものと考えられた。母動物における一般毒性学的無毒性量は0.3mg/kg/日未満、出生児に対する無毒性量は0.3mg/kg/日であった。

（「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照）

(6) 局所刺激性試験（イヌ）

イヌにアセナピンを活性本体として15mg 含む舌下錠を1日2回7日間反復舌下投与した結果、投与部位に病理組織学的変化はみられなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 幼若毒性（ラット）

14日齢の幼若ラットにアセナピン（活性本体として0.4、1.2及び3.2mg/kg/日）を56日間反復皮下投与して発育に及ぼす影響を検討した結果、性成熟の時期及び雌の発情周期への影響はなかった。最終投与後の行動検査では、0.4mg/kg/日以上で自発運動が増加し、雌では投与終了から30日間持続したが、学習機能への影響はみられなかった。

2) 依存性（ラット、イヌ）

ラットを用いた脳内自己刺激試験により報酬系に対する影響を評価し、アセナピン（0.01～0.3mg/kg、皮下投与）が依存性を誘発する可能性を予測した結果、アセナピン0.1mg/kgは腹側被蓋領域への電気刺激の周波数に対してラットのレバー押し反応率をプロットした周波数－反応率曲線を右方移行させ、報酬効果への感受性低下を示唆した。また、より高用量のアセナピン（0.3mg/kg）は、脳内自己刺激反応を全体的に減少させた。よって、アセナピンは強化又は快楽特性を示さず、逆に反応を抑制する傾向があったことから、薬物依存が生じる可能性はないと考えられた。

また、ラット及びイヌを用いたアセナピンの反復投与毒性試験では、長期投与後の休薬期間中に体重の減少、摂餌量の減少、自発運動の減少など依存性に関連する所見はみられなかった。

3) 免疫毒性（ラット、イヌ、マウス、ウサギ）

反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びがん原性試験において、免疫系器官及び血液学的項目にアセナピンが免疫毒性を示す徴候は認められなかった。

4) 抗原性 (モルモット)

モルモットにアセナピン (0.03 及び 3.0mg/kg/日) を週 1 回で 4 週間皮下投与又は週 3 回で 4 週間経口投与し、感作を行った。また、ヒト血清アルブミン結合アセナピン (アセナピンとして 1.5mg/kg/日) を皮下に、Freund 完全アジュバンドを腹腔内に週 1 回で 4 週間併用投与する群も設定し、感作を行った。能動的アナフィラキシー反応試験を実施した結果、ヒト血清アルブミン結合アセナピン (コンジュゲート) を用いた感作条件下においてアナフィラキシー症状がみられたが、アセナピンで感作及び惹起を行った条件ではアナフィラキシー症状はみられなかった。

5) 光毒性 (*in vitro*)

Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いたニュートラルレッド取込み試験において、アセナピン (処理濃度 0.013~1000 μ g/mL) に光毒性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：シクレスト舌下錠 5mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

シクレスト舌下錠 10mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：アセナピンマレイン酸塩 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存（「X. 4. 取扱い上の注意」の項参照）

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

凍結乾燥製剤であり吸湿性を有するのでブリスター包装のまま保存すること。 [14. 2 参照]

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照

患者向け指導箋「シクレスト QR コード付き 使い方指導箋」

患者向け指導箋「シクレストを使用される方へ」

製品封入指導箋

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当しない

同 効 薬：オランザピン、リスペリドン、ハロペリドール、クロザピン、クエチアピンプマル酸塩等

7. 国際誕生年月日

2009 年 8 月 13 日（最初に承認された国：米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
シクレスト舌下錠 5mg	2016 年 3 月 28 日	22800AMX00377000	2016 年 5 月 25 日	2016 年 5 月 26 日
シクレスト舌下錠 10mg		22800AMX00378000		

薬価算定：類似薬効比較方式（Ⅱ）

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8 年間（2016 年 3 月 28 日～2024 年 3 月 27 日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
シクレスト舌下錠 5mg	1179056F1021	1179056F1021	124968201	622496801
シクレスト舌下錠 10mg	1179056F2028	1179056F2028	124969901	622496901

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) M. Shahid, *et al.*: Psychopharmacol. 2009; 23(1): 65-73. (PMID: 18308814)
- 2) M. Huang, *et al.*: Neuropsychopharmacology, 2008; 33(12), 2934-2945. (PMID: 18418367)
- 3) The use of stems in the selection of international nonproprietary names (INN) for pharmaceutical substances 2018. (Stem Book 2018) (World Health Organization)
- 4) 社内資料: 健康成人における薬物動態試験 (2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2) 【D000003】
- 5) 社内資料: 健康成人における安全性試験 【D001767】
- 6) 社内資料: 臨床薬理試験 【D001760】
- 7) 社内資料: 国際共同第Ⅲ相試験 (2016年3月28日承認、CTD2.7.3.2) 【D000018】
- 8) T. Kinoshita, *et al.*: Psychopharmacology (Berl), 2016; 233(14), 2663-2674. (PMID: 27271087)
- 9) 社内資料: 国際共同長期継続投与試験 (2016年3月28日承認、CTD2.7.6.41) 【D000019】
- 10) 木下利彦ほか: 臨床精神薬理. 2016; 19(6): 753-770
- 11) 社内資料: 国内長期投与試験 (2016年3月28日承認、CTD2.7.6.62) 【D000020】
- 12) 木下利彦ほか: 臨床精神薬理. 2016; 19(6): 771-787
- 13) 北村有紀ほか: 臨床精神薬理. 2021; 24(7): 751-764
- 14) 社内資料: 陰性症状が優勢な統合失調症患者を対象とした長期投与試験 【D001768】
- 15) S. G. Potkin, *et al.*: Schizophr. Res., 2013; 150(2-3), 442-449. (PMID: 24075603)
- 16) 社内資料: プラセボ対照再燃防止試験 【D001769】
- 17) J. M. Kane, *et al.*: J. Clin. Psychiatry, 2011; 72(3), 349-355. (PMID: 21367356)
- 18) 社内資料: 薬効薬理試験 (2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2) 【D000021】
- 19) O. Frånberg *et al.*: Psychopharmacology (Berl), 2008; 196(3), 417-429. (PMID: 17940749)
- 20) 社内資料: 食事の影響試験 (2016年3月28日承認、CTD2.7.1.2) 【D000005】
- 21) 社内資料: 飲水の影響試験 (2016年3月28日承認、CTD2.7.1.2) 【D000006】
- 22) 社内資料: 薬物相互作用試験 (フルボキサミン) (2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2) 【D000012】
- 23) 社内資料: 薬物相互作用試験 (パロキセチン) (2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2) 【D000013】
- 24) 社内資料: 薬物相互作用試験 (イミプラミン) (2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2) 【D000014】
- 25) 社内資料: 薬物相互作用試験 (シメチジン) (2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2) 【D000015】
- 26) 社内資料: 薬物相互作用試験 (カルバマゼピン) (2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2) 【D000016】
- 27) 社内資料: 薬物相互作用試験 (バルプロ酸) (2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2) 【D000017】
- 28) 社内資料: 薬物速度論的パラメータ 【D001761】
- 29) 社内資料: 母集団薬物動態解析 【D001762】
- 30) 社内資料: 脳内移行性試験 【D001764】
- 31) 社内資料: 胎盤通過性試験 【D001765】
- 32) 社内資料: 乳汁移行性試験 (2016年3月28日承認、CTD2.6.4.4) 【D000002】
- 33) 社内資料: 組織移行性試験 【D001766】
- 34) 社内資料: *in vitro* 血漿蛋白結合率試験 (2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2) 【D000004】
- 35) 社内資料: 健康成人におけるマスバランス試験 (2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2) 【D000007】
- 36) 社内資料: *in vitro* 代謝試験 (2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2) 【D000008】
- 37) 社内資料: CYP 分子種の阻害試験 【D001772】
- 38) 社内資料: *in vitro* ヒト受容体機能試験 【D001771】
- 39) 社内資料: 非臨床薬理試験 【D001763】
- 40) 社内資料: *in vitro* 輸送試験 【D001770】
- 41) 社内資料: 腎機能障害者における薬物動態試験 (2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2) 【D000010】
- 42) 社内資料: 肝機能障害者における薬物動態試験 (2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2) 【D000009】
- 43) Food and Drug Administration: Guidance for Industry. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling, 2003. (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072123.pdf>)

- 44) 社内資料：精神疾患を有する高齢の患者における薬物動態試験（2016 年 3 月 28 日承認、CTD2. 7. 2. 2）【D000011】
- 45) 社内資料：生殖発生毒性試験（2016 年 3 月 28 日承認、CTD2. 6. 6. 1、2. 6. 6. 6）【D000001】

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

アセナピンマレイン酸塩は、2009年8月に米国において統合失調症及び双極Ⅰ型障害（躁病エピソード又は混合性エピソード）の適応で初めて承認された。欧州連合（European Union）では、2010年9月に双極Ⅰ型障害（躁病エピソード）の適応で承認された。2016年1月現在、世界61ヵ国（統合失調症19ヵ国、双極Ⅰ型障害61ヵ国）で承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果

統合失調症

用法及び用量

通常、成人にはアセナピンとして1回5mg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5mg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10mgを1日2回までとする。

また、本剤の主な海外での承認状況は以下のとおりである。

主要国での承認状況（2021年10月時点）

米国（2009年8月承認）
販売名：SAPHRIS
剤形・規格：Sublingual tablets, black cherry flavor: 2.5 mg, 5 mg and 10 mg
効能又は効果 1 INDICATIONS AND USAGE SAPHRIS is indicated for: ・Schizophrenia in adults ・Bipolar I disorder ・Acute monotherapy of manic or mixed episodes, in adults and pediatric patients 10 to 17 years of age ・Adjunctive treatment to lithium or valproate in adults ・Maintenance monotherapy treatment in adults
用法及び用量 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Administration Instructions SAPHRIS is a sublingual tablet. To ensure optimal absorption, patients should be instructed to place the tablet under the tongue and allow it to dissolve completely. The tablet will dissolve in saliva within seconds. SAPHRIS sublingual tablets should not be split, crushed, chewed, or swallowed. Patients should be instructed to not eat or drink for 10 minutes after administration. 2.2 Schizophrenia The recommended dose of SAPHRIS is 5 mg given twice daily. In short-term controlled trials, there was no suggestion of added benefit with a 10 mg twice daily dose, but there was a clear increase in certain adverse reactions. If tolerated, daily dosage can be increased to 10 mg twice daily after one week. The safety of doses above 10 mg twice daily has not been evaluated in clinical studies. 2.3 Bipolar I Disorder <i>Acute Treatment of Manic or Mixed Episodes:</i> <i>Monotherapy in Adults:</i> The recommended starting and treatment dose of SAPHRIS is 5 mg to 10 mg twice daily. The safety of doses above 10 mg twice daily has not been evaluated in clinical trials. <i>Monotherapy in Pediatric Patients:</i> The recommended dose of SAPHRIS is 2.5 mg to 10 mg twice daily in pediatric patients 10 to 17 years of age, and dose may be adjusted for individual response and tolerability. The starting dose of SAPHRIS is 2.5 mg twice daily. After 3 days, the dose can be increased to 5 mg twice daily, and from 5 mg to 10 mg twice daily after 3 additional days. Pediatric patients aged 10 to 17 years appear to be more sensitive to dystonia with initial dosing with SAPHRIS when the recommended escalation schedule is not followed. The safety of doses greater than 10 mg twice daily has not been evaluated in clinical trials. <i>Adjunctive Therapy in Adults:</i> The recommended starting dose of SAPHRIS is 5 mg twice daily when administered as adjunctive therapy with either lithium or valproate. Depending on the clinical response and tolerability in the individual patient, the dose can be increased to 10 mg twice daily. The safety of doses above 10 mg twice daily as adjunctive therapy with lithium or valproate has not been evaluated in clinical trials.

For patients on SAPHRIS, whether used as monotherapy or as adjunctive therapy with lithium or valproate, it is generally recommended that responding patients continue treatment beyond the acute episode.

Maintenance Treatment of Bipolar I Disorder:

Monotherapy in Adults: Continue on the SAPHRIS dose that the patient received during stabilization (5 mg to 10 mg twice daily). Depending on the clinical response and tolerability in the individual patient, a dose of 10 mg twice daily can be decreased to 5 mg twice daily. The safety of doses above 10 mg twice daily has not been evaluated in clinical trials.

米国（2019年10月承認）

販売名：SECUADO

剤形・規格：Transdermal System: 3.8 mg/24 hours, 5.7 mg/24 hours and 7.6 mg/24 hours

効能又は効果

1 INDICATIONS AND USAGE

SECUADO is indicated for the treatment of adults with schizophrenia.

用法及び用量

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Schizophrenia

Initiate SECUADO at a dosage of 3.8 mg/24 hours. In a short-term, placebo-controlled trial, there was no suggestion of added benefit at a dosage of 7.6 mg/24 hours, on average, but there was an increase in certain adverse reactions. The dosage may be increased to 5.7 mg/24 hours or 7.6 mg/24 hours, as needed, after one week. The safety of doses above 7.6 mg/24 hours has not been evaluated in clinical studies.

Based on the average exposure (AUC) of asenapine, SECUADO 3.8 mg/24 hours corresponds to 5 mg twice daily of sublingual asenapine and SECUADO 7.6 mg/24 hours corresponds to 10 mg twice daily of sublingual asenapine.

2.2 Important Application Instructions

- ・See the FDA-approved patient labeling.
- ・SECUADO transdermal system is applied once daily. Each SECUADO transdermal system should be worn for 24 hours only. Instruct patients to wear only one SECUADO transdermal system at any time.
- ・Apply SECUADO to clean, dry, and intact skin at the selected application site. Application sites include: the upper arm, upper back, abdomen, or hip. Apply the transdermal system to a different application site each time a new SECUADO transdermal system is applied.
- ・Do not cut open the pouch until ready to apply SECUADO and do not use the transdermal system if the individual pouch seal is broken or if it appears to be damaged. Do not cut SECUADO, the whole transdermal system should be applied.
- ・If the SECUADO transdermal system lifts at the edges, reattach SECUADO by pressing firmly and smoothing down the edges of the system. If SECUADO comes off completely, apply a new SECUADO transdermal system. SAPHRIS is a sublingual tablet. To ensure optimal absorption, patients should be instructed to place the tablet under the tongue and allow it to dissolve completely. The tablet will dissolve in saliva within seconds. SAPHRIS sublingual tablets should not be split, crushed, chewed, or swallowed. Patients should be instructed to not eat or drink for 10 minutes after administration.
- ・Discard SECUADO by folding the used transdermal system so that the adhesive side sticks to itself and safely discard.
- ・If irritation or a burning sensation occurs while wearing SECUADO, remove the system and apply a new transdermal system to a new application site.
- ・Showering is permitted, but the use of SECUADO during swimming or taking a bath has not been evaluated.
- ・Do not apply external heat sources (e.g., heating pad) over the SECUADO transdermal system. Prolonged application of heat over a SECUADO transdermal system increases plasma concentrations of asenapine.

英国（2010年9月承認）

販売名：Sycrest

剤形・規格：Sublingual tablet

5 mg: Round, white to off-white, sublingual tablets debossed with “5” on one side.

10 mg: Round, white to off-white, sublingual tablets debossed with “10” on one side.

効能又は効果

4.1 Therapeutic indications

Sycrest is indicated for the treatment of moderate to severe manic episodes associated with bipolar I disorder in adults.

用法及び用量 4.2 Posology and method of administration <u>Posology</u> The recommended starting dose of Sycrest as monotherapy is 5 mg twice daily. One dose should be taken in the morning and one dose should be taken in the evening. The dose can be increased to 10 mg twice daily based on individual clinical response and tolerability. See section 5.1. For combination therapy a starting dose of 5 mg twice daily is recommended. Depending on the clinical response and tolerability in the individual patient, the dose can be increased to 10 mg twice daily. <u>Method of administration</u> The tablet should not be removed from the blister until ready to take it. Dry hands should be used when touching the tablet. The tablet should not be pushed through the tablet pack. The tablet pack should not be cut or torn. The coloured tab should be peeled back and the tablet should be removed gently. The tablet should not be crushed. To ensure optimal absorption, the Sycrest sublingual tablet should be placed under the tongue and allowed to dissolve completely. The tablet will dissolve in saliva within seconds. Sycrest sublingual tablets should not be chewed or swallowed. Eating and drinking should be avoided for 10 minutes after administration. When used in combination with other medicinal products, Sycrest should be taken last. Treatment with Sycrest is not advised in patients who are unable to comply with this method of administration, as the bioavailability of asenapine when swallowed is low (< 2 % with an oral tablet formulation).
豪州（2011年3月承認）
販売名：SAPHRIS
剤形・規格： Wafer 5 mg: Round, white to off-white in colour with “5” debossed on one side. 10 mg: Round white to off-white in colour with “5” debossed on one side.
効能又は効果 INDICATIONS SAPHRIS is indicated in the: ・treatment of schizophrenia in adults ・treatment of acute manic or mixed episodes associated with Bipolar 1 Disorder in adults as monotherapy or in combination with lithium or sodium valproate ・prevention of relapse of manic or mixed episodes in Bipolar 1 Disorder in adults as monotherapy or in combination with lithium or sodium valproate
用法及び用量 DOSAGE AND ADMINISTRATION <u>Schizophrenia</u> The recommended dose range of SAPHRIS is 5 mg to 10 mg twice daily. SAPHRIS should be administered at an initial daily dose of 5 mg twice daily. An increase in dose to 10 mg twice daily is recommended only after clinical assessment. In controlled trials, there was no suggestion of added benefit with a higher dose of 10 mg twice daily but there was a clear increase in certain adverse reactions. The safety of doses above 10 mg twice daily has not been evaluated in clinical trials. <u>Acute and maintenance treatment of manic or mixed episodes in Bipolar 1 Disorder</u> The recommended starting dose of SAPHRIS as monotherapy is 10 mg twice daily. The dose can be reduced to 5 mg twice daily, according to clinical assessment. For combination therapy a starting dose of 5 mg twice daily is recommended. Depending on the clinical response and tolerability in the individual patient, the dose can be increased to 10 mg twice daily. SAPHRIS has not been adequately assessed for the long term treatment of patients with Bipolar 1 Disorder. It has shown efficacy in the prevention of relapse of manic or mixed episodes when used as monotherapy or in combination with lithium or sodium valproate for up to 12 weeks. When used as monotherapy or in combination with lithium or sodium valproate, it is generally recommended that responding patients be continued beyond the acute response. If SAPHRIS is used for extended periods in Bipolar 1 Disorder, the long-term risks and benefits of the drug for the individual patient should be periodically re-evaluated.

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

日本の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。動物実験（ウサギ、ラット）では、生殖発生毒性試験において催奇形性は認められなかったが、着床後胚損失率・出生児死亡数の増加（ラット）、胎児・出生児の体重増加抑制（ウサギ、ラット）、出生児の身体・機能発達への影響（ラット）が認められた⁴⁵⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている³²⁾。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2017年2月)	8.1 Pregnancy Risk Summary Neonates exposed to antipsychotic drugs during the third trimester of pregnancy are at risk for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms. Studies have not been conducted with SAPHRIS in pregnant women. There are no available human data informing the drug-associated risk. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations are unknown. However, the background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2-4% and of miscarriage is 15-20% of clinically recognized pregnancies. No teratogenicity was observed in animal reproduction studies with intravenous administration of asenapine to rats and rabbits during organogenesis at doses 0.7 and 0.4 times, respectively, the maximum recommended human dose (MRHD) of 10mg sublingually twice daily. In a pre-and post-natal study in rats, intravenous administration of asenapine at doses up to 0.7 times the MRHD produced increases in post-implantation loss and early pup deaths, and decreases in subsequent pup survival and weight gain [see Data]. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Clinical Considerations <u>Fetal/Neonatal Adverse Reactions</u> Extrapyramidal and/or withdrawal symptoms, including agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress and feeding disorder have been reported in neonates who were exposed to antipsychotic drugs during the third trimester of pregnancy. These symptoms have varied in severity. Some neonates recovered within hours or days without specific treatment; others required prolonged hospitalization. Monitor neonates for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms and manage symptoms appropriately. Data <u>Animal Data</u> In animal studies, asenapine increased post-implantation loss and decreased pup weight and survival at doses similar to or less than recommended clinical doses. In these studies there was no increase in the incidence of structural abnormalities caused by asenapine. Asenapine was not teratogenic in reproduction studies in rats and rabbits at intravenous doses up to 1.5mg/kg in rats and 0.44mg/kg in rabbits administered during organogenesis. These doses are 0.7 and 0.4 times, respectively, the maximum recommended human dose (MRHD) of 10mg twice daily given sublingually on a mg/m² basis. Plasma levels of asenapine were measured in the rabbit study, and the area under the curve (AUC) at the highest dose tested was 2 times that in humans receiving the MRHD. In a study in which rats were treated from day 6 of gestation through day 21 postpartum with intravenous doses of asenapine of 0.3, 0.9, and 1.5mg/kg/day (0.15, 0.4, and 0.7 times the MRHD of 10mg twice daily given sublingually on a mg/m² basis), increases in post-implantation loss and early pup deaths were seen at all doses, and decreases in subsequent pup survival and weight gain were seen at the two higher doses. A cross-fostering study indicated that the decreases in pup survival were largely due to prenatal drug effects. Increases

	in post-implantation loss and decreases in pup weight and survival were also seen when pregnant rats were dosed orally with asenapine. 8.2 Lactation Risk Summary Lactation studies have not been conducted to assess the presence of asenapine in human milk, the effects of asenapine on the breastfed infant, or the effects of asenapine on milk production. Asenapine is excreted in rat milk. The development and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for SAPHRIS and any potential adverse effects on the breastfed infant from SAPHRIS or from the underlying maternal condition.
--	---

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

C (2024 年 10 月 21 日時点)

Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等に関する記載

日本の電子添文における記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児

小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2017 年 2 月)	Pediatric Use Safety and efficacy of SAPHRIS in pediatric patients below the age of 10 years of age have not been evaluated.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

本剤は粉碎して投与することはできない。

本剤は凍結乾燥製剤であり吸湿性が高い。

「X. 4. 取扱い上の注意」及び「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

本剤は舌下錠であり、懸濁による経口投与では効果が期待できない。

本剤の有効成分は初回通過効果が大きく、経口投与する製剤ではバイオアベイラビリティが低かったことから、舌下の口腔粘膜に適用する舌下錠として開発した。

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

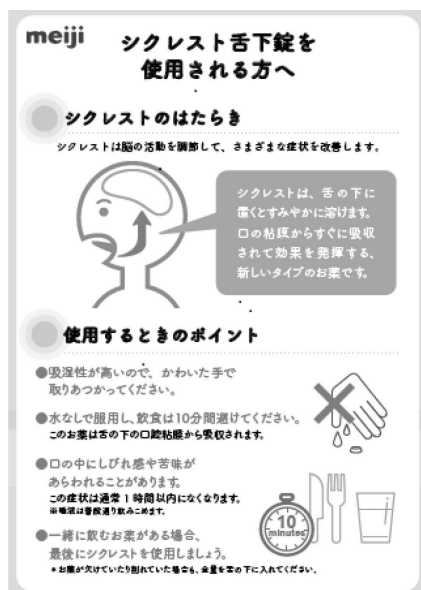
2. その他の関連資料

<患者向け資料>

患者向け指導箋「シクレスト QR コード付き 使い方指導箋」

(おもて面)

(うら面)



患者向け指導箋「シクレストを使用される方へ」（おもて面）

シクレストを使用される方へ

シクレストは、**1日2回、舌の下で**溶かして使用するお薬です。

1

色のついた裏面のシートをはがしてください。



2

つぶさないように、ゆっくりお薬を取り出してください。



3

取り出したお薬をすぐに舌の下に入れてください。



※唾液は普段通り飲みこめます。
お薬が欠けていたり、割れていた場合も、全量を舌の下に入れてください。

気をつけていただきたいこと

お薬が吸収されて、効果を発揮するために大切なこと

- 吸湿性が高いので、かわいた手で取りあつかってください。
- 水なしで服用し、飲食は10分間避けてください。
このお薬は舌の下の口腔粘膜から吸収されます。
- 口の中にしびれ感や苦味があられることがあります。
この症状は通常1時間以内になくなります。
※唾液は普段通り飲みこめます。
- 一緒に飲むお薬がある場合、最後にシクレストを使用しましょう。
* お薬が欠けていたり割れていた場合も、全量を舌の下に入れてください。

保 管

・湿気をさけて保管してください。
・シートから取り出さずに保管してください。
・子供の手の届かないところに保管してください。



製品封入指導箋

（おもて面）

meiji シクレスト® 舌下錠を使用される患者さんへ

飲みこまず、舌の下に置いて溶かしてください。

お薬の取り出し方

※お薬は使用する直前に、乾いた手で取り出してください。

- ① 図1のようにシートを持ち、「はがす」の部分に指をかけ、ゆっくりとシートをはがします。
- ② 図2のように指の腹を使ってシートの底をゆっくりと押し、お薬を取り出します。




（うら面）

使用の仕方



舌の下に置きます

保管するとき

- このお薬は飲みこまないで舌の下に置いてください。舌の下から吸収されて効果が出ます。
- 使用後、10分間は飲食をしないでください。
- お薬が欠けたり割れたりしているときは、その分も一緒に使用してください。効果に変わりはありません。
- 必ずシートから取り出して使用してください。誤ってシートを飲みこんだ場合、シートのとがった部分が食道粘膜に突きささるなど、思わぬ事故につながる可能性があります。
- このお薬は湿気に弱いので、必ず湿気を避けて保管してください。
- シートから取り出さずに保管してください。
- お子様の手の届かない場所に保管してください。

P0701-A3
SY000203®

Meiji Seika ファルマ株式会社

MEMO

MEMO

MEMO

製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

IFS Y017908