

総合製品情報概要



抗精神病剤 劇薬 処方箋医薬品^{※1}

薬価基準収載

シクレスト[®]舌下錠
5mg・10mg

SYCREST[®] SUBLINGUAL TABLETS 5mg・10mg

アセナピンマレイン酸塩舌下錠

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

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]

目次

■ 開発の経緯	2
■ シクレストの製品特性	3
■ シクレストの使用方法	4
■ 製品情報 (Drug Information)	5
2. 禁忌	
3. 組成・性状	
4. 効能・効果	
6. 用法・用量	
8. 重要な基本的注意	
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	
10. 相互作用	
11. 副作用	
13. 過量投与	
14. 適用上の注意	
15. その他の注意	
■ 臨床成績	
1. 臨床データパッケージ	12
2. プラセボ対照比較試験 (国際共同第Ⅲ相試験)	13
3. 国際共同長期継続投与試験 (国際共同第Ⅲ相試験)	23
4. 国内長期投与試験 (国内第Ⅲ相試験)	32
5. 副作用及び臨床検査値異常	36
6. 海外データ	46
■ 薬物動態	
1. 血漿中濃度	53
2. 分布	58
3. 代謝 (<i>in vitro</i>)	59
4. 排泄 (外国人データ)	60
■ 薬効薬理	
1. 作用機序	61
2. 臨床薬理試験	61
3. 非臨床薬理試験	62
■ 安全性薬理試験及び毒性試験	
1. 安全性薬理試験	68
2. 毒性試験	70
■ 有効成分に関する理化学的知見	75
■ 製剤学的事項	75
■ 取扱い上の注意／包装／関連情報	76
■ 主要文献	77
■ 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)	78

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、口腔粘膜から速やかに吸収される速崩性の舌下錠で開発が行われた。

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)の効能・効果にて承認された。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※²61ヵ国)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(国際共同長期継続投与試験、国内長期投与試験)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ことから、2016年3月に統合失調症の効能・効果にて承認された。

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

※²:日本で取得された効能・効果は統合失調症のみである。

シクレストの製品特性

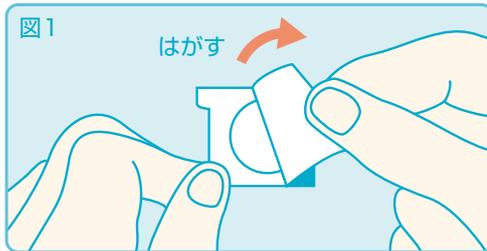
- 1 統合失調症における幻覚・妄想などの陽性症状を改善します。(17、18、19、29、34ページ)
- 2 統合失調症における情動的引きこもり、情動の平板化などの陰性症状、不安・抑うつを改善します。(17、18、19、29、30、34ページ)
- 3 ドパミン受容体、セロトニン受容体、アドレナリン受容体及びヒスタミン受容体それぞれのサブタイプを遮断します。一方、ムスカリン性アセチルコリン受容体への親和性は低いことが示されています。(in vitro) (62、63ページ)
- 4 抗精神病薬として本邦初の舌下錠であり、速やかに崩壊し、吸収されます。(53、54ページ)
- 5 初回投与から維持用量である「1回5mgを1日2回」での治療が可能です。(6ページ)
- 6 52週投与による安全性と有効性が確認されました。(52週の国際共同長期継続投与試験、国内長期投与試験) (23-35ページ)
- 7 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ます。また主な副作用として、アカシジア、浮動性めまい、錐体外路障害、傾眠、口の感覚鈍麻、体重増加等が認められています。
添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

シクレストの使用方法

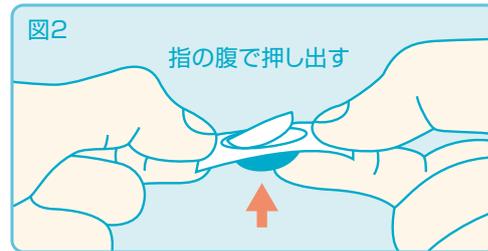
以下の点に注意するよう指導してください。

薬剤の取り出し方

本剤は吸湿性が高いため、使用する直前に乾いた手でシートから取り出してください。



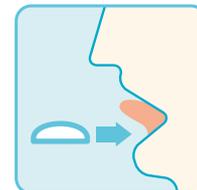
① シートを持ち、「はがす」の部分に指をかけ、ゆっくりとシートをはがします(図1)。



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)。

使用方法

- 本剤は舌下から吸収されて効果を発揮するため、飲み込まずに舌下に置いてください。
- 薬剤が欠けたり割れたりしているときは、全量を舌下に入れてください。
- 必ずシートから取り出して使用してください。
(シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺さり、穿孔を起こして縦隔洞炎などの重篤な合併症を引き起こす可能性があります。)
- 使用后、10分間は飲食を避けてください。
(複数の薬剤を服薬している場合、シクレストは最後に使用することがのぞましいです。)



舌の下に置きます。

保管方法

- 本剤は吸湿性が高いため、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。
- 小児の手の届かない所に保管してください。

製品情報 (Drug Information)

2. 禁忌

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]

3. 組成・性状

3.1 組成

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)	

3.2 製剤の性状

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

4. 効能・効果

統合失調症

6. 用法・用量

通常、成人にはアセナピレンとして1回5mgを1日2回舌下投与から投与を開始する。
なお、維持用量は1回5mgを1日2回、最高用量は1回10mgを1日2回までとするが、
年齢、症状に応じ適宜増減すること。

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可能性があることを、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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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]

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³⁾。

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⁴⁾。

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。

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]

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]

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。

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あらわれる可能性がある。
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。	パロキセチンはCYP2D6で代謝され、CYP2D6阻害作用を有する。本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。

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。

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、AI-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。

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	

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]

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]

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 外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした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。

臨床成績

1. 臨床データパッケージ

	試験区分	施設数 地域	目的	対象	シクレスト		デザイン
					投与量(1日2回)	投与期間	
評価データ	海外 第I相試験	単一施設 イギリス	日本人における 安全性及び 薬物動態の評価	日本人及び外国人 の健康成人男性 各24例	単回： 1、3、5mg (1日1回) 反復： 3、5、10mg	7～9 日間	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較
	国際共同 第III相試験	112施設 日本 韓国 台湾	有効性、 安全性及び 忍容性の検討	急性増悪期の 統合失調症患者 530例	固定 5mg 10mg	6週	無作為化 プラセボ対照 二重盲検比較
	国際共同 長期継続 投与試験	112施設 日本 韓国 台湾	長期投与時の 安全性、忍容性 及び有効性 の検討	上記6週間投与 の先行試験を完 了した急性増悪 期の統合失調症 患者201例	固定後の可変 5/10mg	52週	無作為化 二重盲検後、 非盲検
	国内 長期投与試験	34施設 日本	長期投与時の 安全性、忍容性 及び有効性 の検討	残遺型、多剤併 用、多量投与、治 療抵抗性、高齢 者の統合失調症 患者157例	可変 5/10mg	52週	非盲検

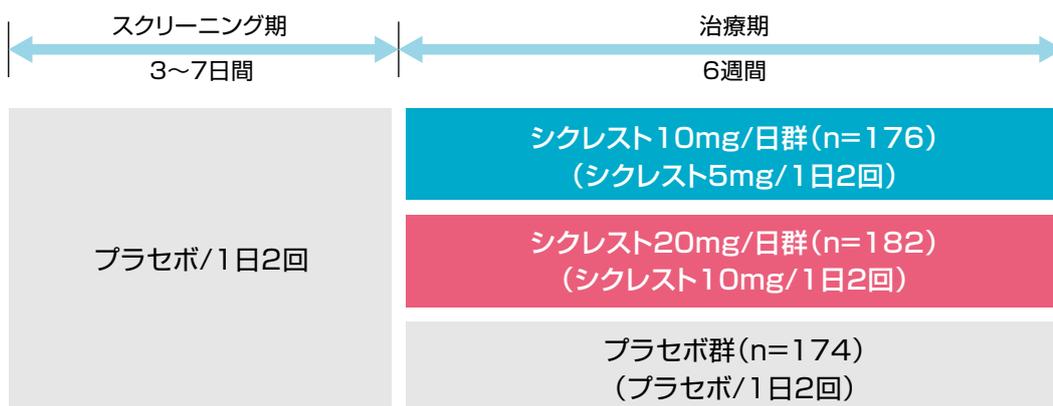
2. プラセボ対照比較試験 (国際共同第Ⅲ相試験)⁵⁾

目的 : 急性増悪期の統合失調症患者に対するシクレスト5mg及び10mg舌下錠の1日2回投与の有効性及び安全性を評価する。

対象 : 急性増悪期の統合失調症患者
 有効性解析対象集団:525例(うち日本人273例)
 安全性解析対象集団:530例(うち日本人274例)

- ・DSM-IV-TR診断
- ・20歳以上65歳未満
- ・エピソード期間2ヵ月以内
- ・PANSS^{*1}合計スコアが60点以上
- ・PANSSサブスケール^{*2}陽性症状尺度5項目のうち、2項目以上で4点(中等度)以上
- ・CGI-S^{*3}が4点(中等度)以上

試験デザイン : 多施設共同・無作為化・プラセボ対照・並行群間・二重盲検比較試験



方法 : シクレスト5、10mg又はプラセボを1日2回6週間舌下投与した。シクレスト20mg/日群は、初日のみシクレスト5mgを1日2回舌下投与し、翌日以降シクレスト10mgを1日2回舌下投与した。

評価項目 : 主要評価項目 … 最終評価時における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 … 最終評価時におけるPANSSサブスケールのベースラインからの変化量
 最終評価時におけるPANSS Marder因子^{*4}スコアのベースラインからの変化量
 最終評価時におけるPANSSレスポンド率^{*5}、最終評価時におけるCGI-S及びCGI-I^{*6}

*1 : Positive and Negative Syndrome Scale : 陽性・陰性症状評価尺度

*2 : 陽性症状、陰性症状、総合精神病理

*3 : Clinical Global Impressions-severity of illness : 概括重症度

*4 : 陽性症状、陰性症状、思考解体、敵意/興奮、不安/抑うつ

*5 : PANSS合計スコアがベースラインから30%以上減少した被験者(各評価時点において投与群ごとにレスポンド率の割合を算出)

*6 : Clinical Global Impressions-global improvement : 全般改善度

5) 社内資料:国際共同第Ⅲ相試験(承認時評価資料)

解析計画：主要評価項目である最終評価時でのPANSS合計スコアのベースラインからの変化量は、Analysis of Covariance (ANCOVA) モデルによる解析を行った。モデルの従属変数：PANSS合計スコアのベースラインの変化量、説明変数：治療群及び地域、共変量：ベースラインのPANSS合計スコアとした。脱落・欠測データはLast Observation Carried Forward (LOCF) を用いて補完した。

最終評価時におけるPANSS合計スコアのベースラインからの変化量は、(1)シクレスト10mg/日群とプラセボ群の比較で評価し、その結果が統計学的に有意であった場合、(2)シクレスト20mg/日群とプラセボ群の比較で評価することとし、検定の有意水準は各々0.05(両側)とした。

主要評価項目の補足的解析として、2種のMixed Model Analysis Using Repeated Measures (MMRM) の解析と感度分析を実施した。感度分析は脱落・欠測データに値を補完せず、観察された値 (Observed Case) のみを用いて主要な解析と同様の解析を行った。

■ 患者背景

AST集団 ^{a)}		シクレスト10mg/日群 (n=175)	シクレスト20mg/日群 (n=181)	プラセボ群 (n=174)
性別	男性	75(42.9)	99(54.7)	81(46.6)
	女性	100(57.1)	82(45.3)	93(53.4)
年齢(歳)		41.41±11.00	41.72±11.10	41.11±12.27
体重(kg)		62.51±14.15	64.28±13.18	62.58±12.62
BMI		23.64±4.05	24.15±4.42	23.49±3.88
地域	日本	96(54.9)	87(48.1)	91(52.3)
	台湾	49(28.0)	57(31.5)	50(28.7)
	韓国	30(17.1)	37(20.4)	33(19.0)
統合失調症の病型	妄想型	139(79.4)	138(76.2)	137(78.7)
	解体型	14 (8.0)	14 (7.7)	13 (7.5)
	緊張型	3 (1.7)	4 (2.2)	4 (2.3)
	鑑別不能型	19(10.9)	25(13.8)	20(11.5)
罹病期間	5年未満	35(20.0)	34(18.8)	35(20.1)
	5～10年未満	37(21.1)	38(21.0)	34(19.5)
	10～20年未満	57(32.6)	60(33.1)	47(27.0)
	20年以上	46(26.3)	49(27.1)	58(33.3)
現在のエピソード期間	2週間未満	34(19.4)	32(17.7)	47(27.0)
	2週間以上1ヵ月未満	59(33.7)	55(30.4)	47(27.0)
	1ヵ月以上2ヵ月未満	81(46.3)	94(51.9)	80(46.0)
	2ヵ月以上	1 (0.6)	0	0
PANSS合計スコア		94.15±17.97	92.74±17.34	94.51±17.26
併用薬の有無	あり	171(97.7)	179(98.9)	172(98.9)

n(%) 平均値±標準偏差

a): 割り付けられた被験者のうち、二重盲検投与期に治療薬を1回以上服薬した被験者の集団

臨床成績

(1) 最終評価時におけるPANSS合計スコアのベースラインからの変化量（主要評価項目）

最終評価時におけるPANSS合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）について、シクレスト10mg/日群及び20mg/日群において、プラセボ群に対する優越性が検証された（共分散分析モデル（ANCOVA）、いずれも $p < 0.0001$ 、両側有意水準0.05）。

なお、評価時点ごとにおけるPANSS合計スコアについても、シクレスト10mg/日群では投与14日以降、20mg/日群では投与7日以降においてベースラインより減少し、その変化量はプラセボ群と比較して大きかった（繰り返し測定による混合モデル（MMRM）、それぞれ $p < 0.05$ 、両側有意水準0.05）。

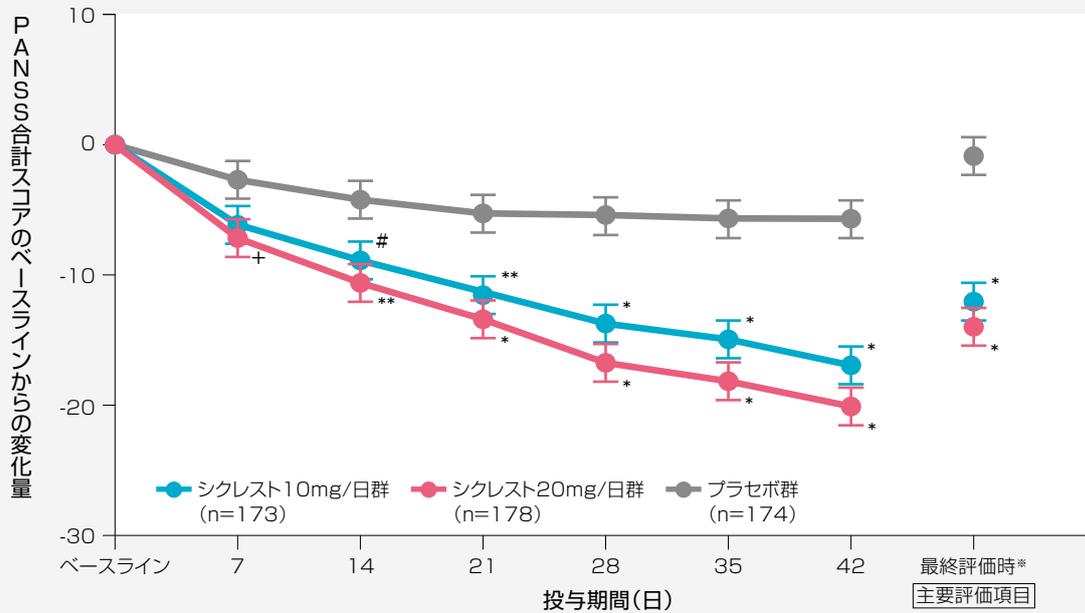
投与群(評価例数)	PANSS合計スコア		最終評価時*における ベースライン からの変化量 ^{b)}	プラセボ群との比較 ^{c)}	
	ベースライン ^{a)}	最終評価時 ^{a)*}		変化量の群間差 ^{d)}	p値
シクレスト10mg/日群 (n=173)	94.23±18.06	81.84±26.10	-12.24±1.55	-11.29 [-15.42, -7.16]	<0.0001
シクレスト20mg/日群 (n=178)	92.83±17.42	78.60±25.01	-14.17±1.50	-13.22 [-17.33, -9.12]	<0.0001
プラセボ群 (n=174)	94.51±17.26	93.38±25.30	-0.95±1.53	-	-

a): 平均値±標準偏差 b): 最小二乗平均値±標準誤差

c): 投与群及び地域を説明変数、ベースライン値を共変量としたANCOVA d): 本剤群-プラセボ群 [95%信頼区間]

* LOCF

■ PANSS合計スコアのベースラインからの推移



* p<0.0001, ** p=0.0001, # p=0.0049, + p=0.0132(vs プラセボ群)
経時推移はMMRM、最終評価時はANCOVAによる最小二乗平均値±標準誤差
※LOCF

ANCOVA: PANSS合計スコアのベースラインからの変化量を反応変数、治療群及び地域を説明変数、ベースラインの値を共変量としたモデル
MMRM: 各評価時点でのPANSS合計スコアのベースラインからの変化量を反応変数、治療群・地域・評価時点・治療群と 評価時点との交互作用を固定効果、ベースラインの値を共変量としたモデル

臨床成績

(2) 最終評価時におけるPANSSサブスケールのベースラインからの変化量(副次評価項目)

最終評価時におけるPANSSサブスケール(PANSSサブスケール陽性症状尺度、PANSSサブスケール陰性症状尺度、PANSSサブスケール総合精神病理尺度)のベースラインからの変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は次の通りであった。シクレスト10mg/日群、20mg/日群の変化量はいずれもプラセボ群と比較して大きかった(ANCOVA、それぞれ $p < 0.0001$ 、両側有意水準0.05)。

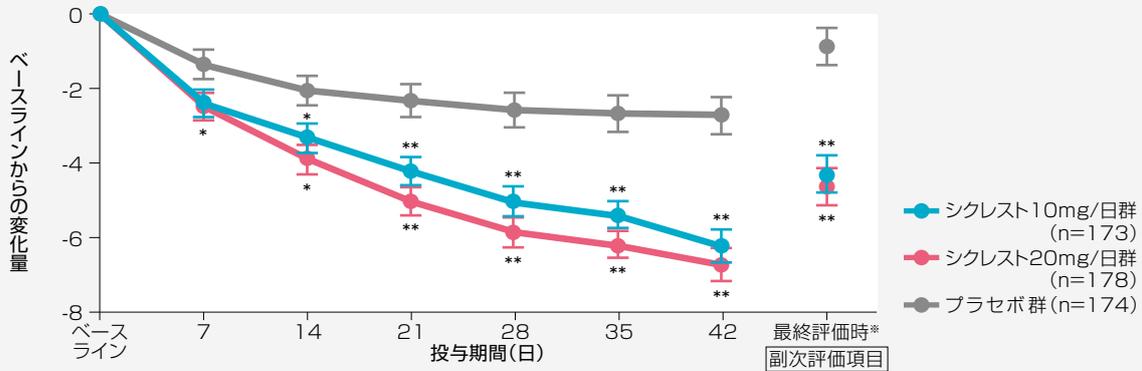
シクレスト20mg/日群の変化量はプラセボ群と比較して、いずれも投与7日目から大きかった(ANCOVA、 $p < 0.05$ 、両側有意水準0.05)。

投与群(評価例数)	陽性症状		陰性症状		総合精神病理	
	ベースライン ^{a)}	最終評価時*におけるベースラインからの変化量 ^{b)}	ベースライン ^{a)}	最終評価時*におけるベースラインからの変化量 ^{b)}	ベースライン ^{a)}	最終評価時*におけるベースラインからの変化量 ^{b)}
シクレスト10mg/日群 (n=173)	24.07±5.23	-4.31±0.50 ^{c)}	23.59±5.91	-2.72±0.40 ^{c)}	46.57±10.37	-5.26±0.79
シクレスト20mg/日群 (n=178)	23.85±4.92	-4.63±0.49 ^{c)}	23.30±6.28	-3.27±0.39 ^{c)}	45.67±9.62	-6.34±0.77
プラセボ群 (n=174)	23.99±4.93	-0.85±0.49	23.74±6.36	-0.24±0.39	46.78±9.79	0.19±0.78

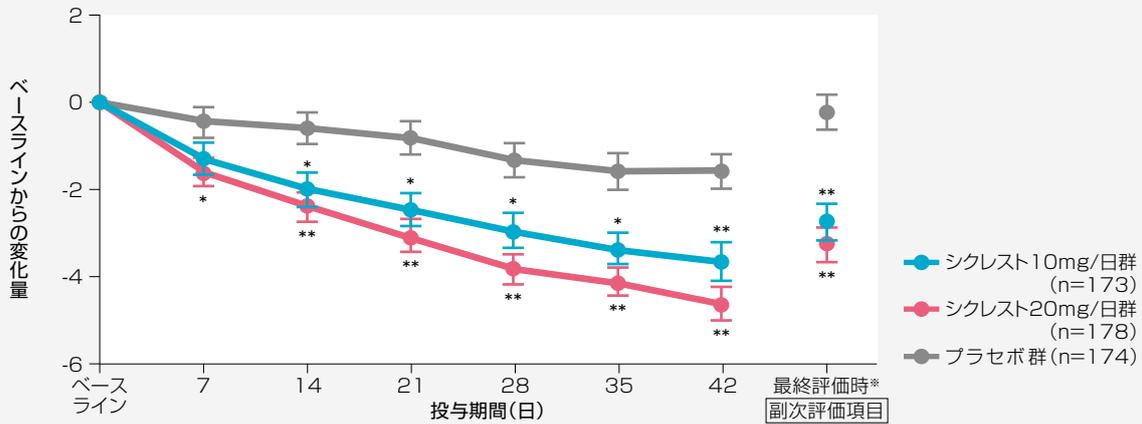
a):平均値±標準偏差 b):最小二乗平均値±標準誤差 c): $p < 0.0001$ (vs プラセボ群、ANCOVA)

* LOCF

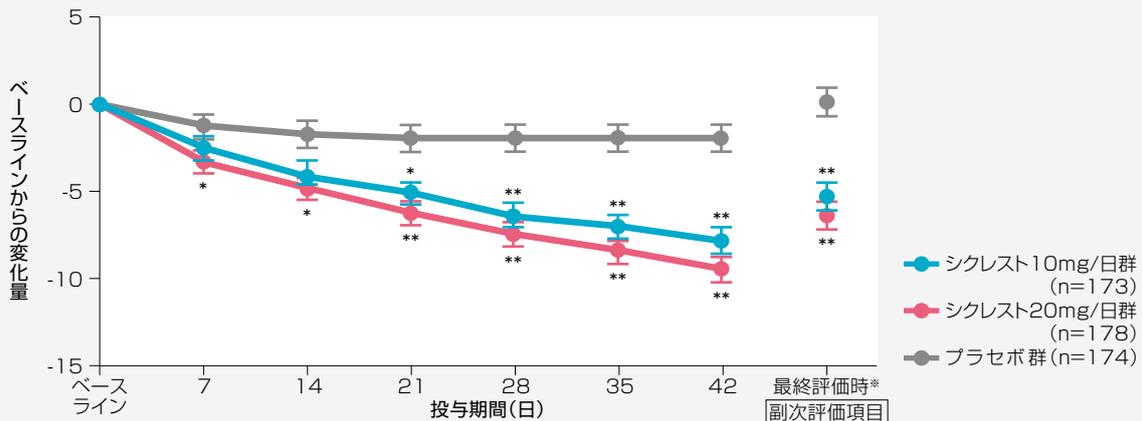
■ PANSSサブスケール陽性症状尺度のベースラインからの推移



■ PANSSサブスケール陰性症状尺度のベースラインからの推移



■ PANSSサブスケール総合精神病理尺度のベースラインからの推移



*p<0.05; **p<0.01 (vs プラセボ群)

経時推移はMMRM、最終評価時はANCOVAによる最小二乗平均値±標準誤差

ANCOVA: PANSSサブスケールの各項目のベースラインからの変化量を反応変数、治療群及び地域を説明変数、ベースラインの値を共変量としたモデル

MMRM: 各評価時点におけるPANSSサブスケールの各項目のベースラインからの変化量を反応変数、治療群・地域・評価時点・治療群と評価時点との交互作用を固定効果としたモデル

※ LOCF

(3) 最終評価時におけるPANSS Marder因子スコアのベースラインからの変化量 (副次評価項目)

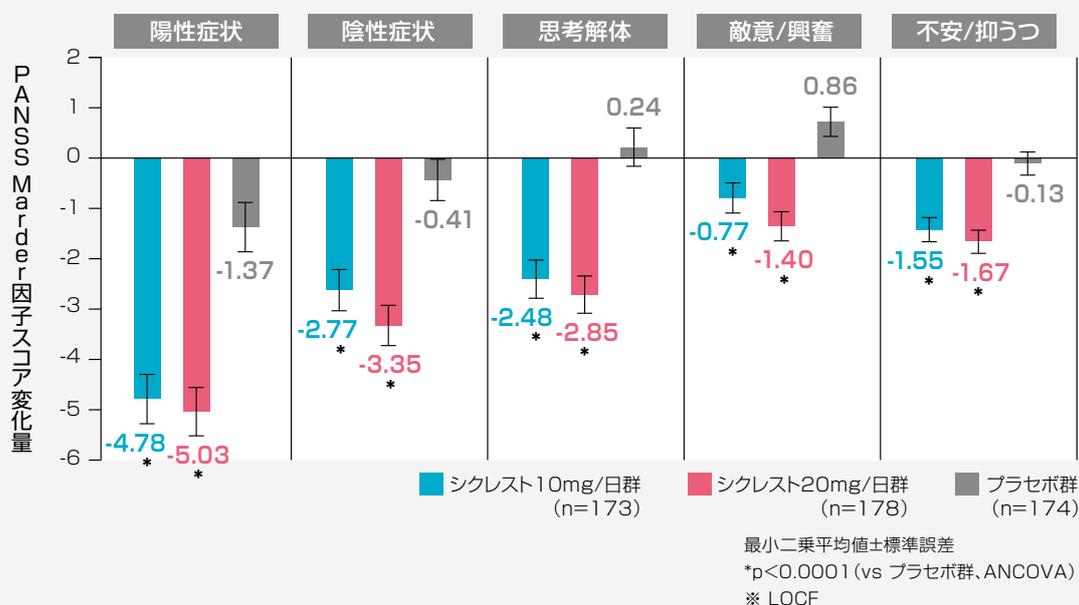
最終評価時におけるPANSS Marder因子スコアの陽性症状、陰性症状、思考解体、敵意/興奮、不安/抑うつつのベースラインからの変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は次の通りであった。シクレスト10mg/日群及び20mg/日群の変化量はプラセボ群と比較して、5項目すべてで大きかった(ANCOVA、それぞれ $p < 0.0001$ 、両側有意水準0.05)。

投与群 (評価例数)	陽性症状		陰性症状		思考解体		敵意/興奮		不安/抑うつ	
	ベース ライン ^{a)}	最終評価時* における ベースライン からの変化量 ^{b)}								
シクレスト 10mg/日群 (n=173)	28.93 ±5.68	-4.78 ±0.49 ^{c)}	22.90 ±6.22	-2.77 ±0.41 ^{c)}	21.49 ±5.53	-2.48 ±0.38 ^{c)}	9.89 ±3.56	-0.77 ±0.30 ^{c)}	11.03 ±3.48	-1.55 ±0.24 ^{c)}
シクレスト 20mg/日群 (n=178)	28.49 ±5.37	-5.03 ±0.48 ^{c)}	22.42 ±6.77	-3.35 ±0.40 ^{c)}	21.18 ±5.35	-2.85 ±0.37 ^{c)}	10.13 ±3.32	-1.40 ±0.29 ^{c)}	10.61 ±3.03	-1.67 ±0.23 ^{c)}
プラセボ群 (n=174)	28.53 ±4.98	-1.37 ±0.49	22.89 ±6.67	-0.41 ±0.41	21.53 ±5.52	0.24 ±0.38	10.27 ±3.74	0.86 ±0.29	11.29 ±3.83	-0.13 ±0.23

a):平均値±標準偏差 b):最小二乗平均値±標準誤差 c): $p < 0.0001$ (vs プラセボ群, ANCOVA)

* LOCF

■ 最終評価時^{*}におけるPANSS Marder因子スコアのベースラインからの変化量



ANCOVA: PANSS Marder因子の各項目の変化量を反応変数、治療群及び地域を説明変数、ベースラインの値を共変数としたモデル

参考 PANSS Marder因子

PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale:陽性・陰性症状評価尺度)のうちMarderらが分類したPANSS下位評価尺度で陽性症状、陰性症状、思考解体、敵意/興奮、不安/抑うつつの5つの因子からなる。PANSS Marder因子スコアは、高得点ほど病態の重症度が上がることを示す。

	陽性症状	陰性症状	思考解体	敵意/興奮	不安/抑うつ
PANSS合計	8~56点	7~49点	7~49点	4~28点	4~28点

各因子は1点:「なし」から7点:「最重度」までの7段階で評価。ベースライン時からの減少は症状の改善を意味する。

(4) 最終評価時におけるPANSSレスポンド率 (副次評価項目)

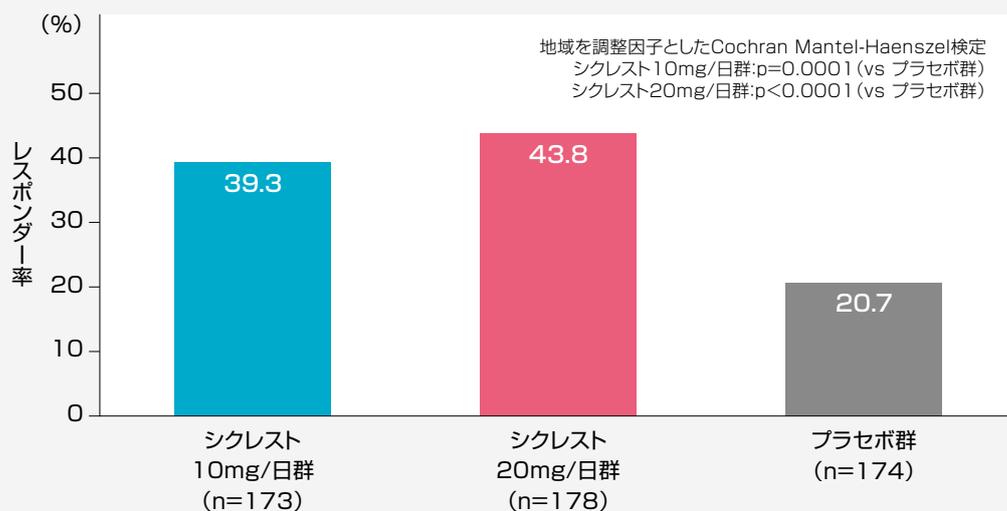
最終評価時におけるPANSSレスポンド率は、シクレスト10mg/日群及び20mg/日群ではプラセボ群と比較して高かった(それぞれ $p=0.0001$ 、 $p<0.0001$ 、Cochran Mantel-Haenszel検定、両側有意水準0.05)。

投与群 (評価例数)	最終評価時*におけるPANSSレスポンド率	p値 ^{a)} (vs プラセボ群)
シクレスト10mg/日群(n=173)	39.3%	0.0001
シクレスト20mg/日群(n=178)	43.8%	<0.0001
プラセボ群(n=174)	20.7%	—

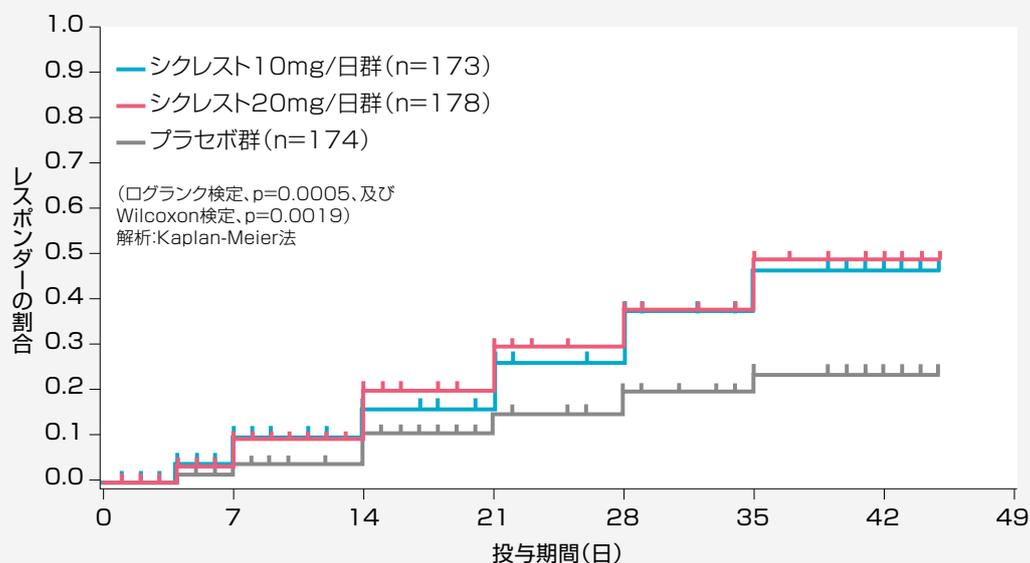
a) :地域を調整因子としたCochran Mantel-Haenszel検定

* LOCF

■ 最終評価時*におけるPANSSレスポンド率



■ レスポンスが認められるまでの期間



臨床成績

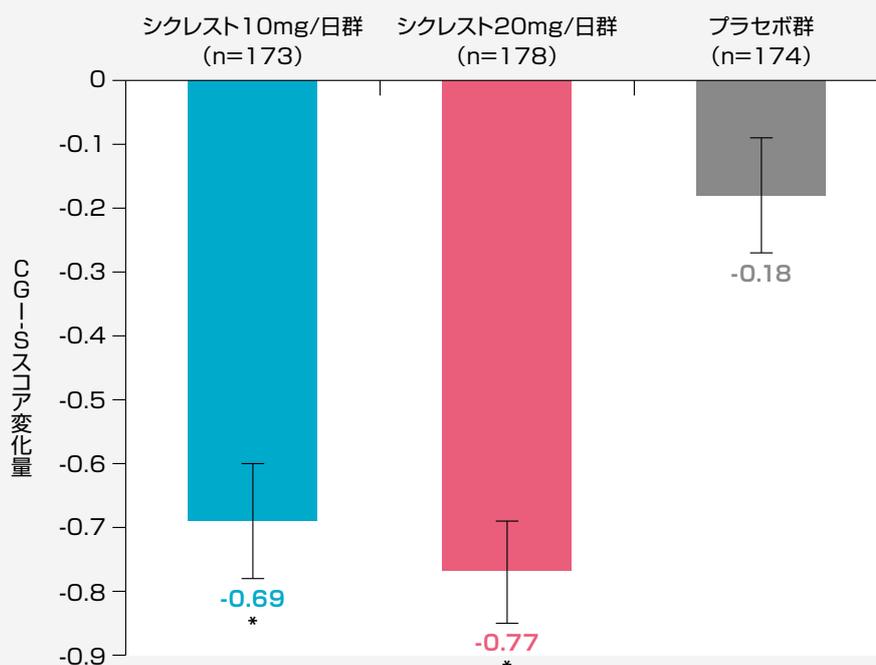
(5) 最終評価時におけるCGI-Sのベースラインからの変化量（副次評価項目）

最終評価時におけるCGI-Sのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は次の通りであった。シクレスト10mg/日群、20mg/日群の変化量はいずれもプラセボ群と比較して大きかった（ANCOVA、それぞれ $p < 0.0001$ 、両側有意水準0.05）。

投与群(評価例数)	最終評価時*におけるベースラインからの変化量 ^{a)}	p値 ^{b)} (vs プラセボ群)
シクレスト10mg/日群(n=173)	-0.69±0.09	<0.0001
シクレスト20mg/日群(n=178)	-0.77±0.08	<0.0001
プラセボ群(n=174)	-0.18±0.09	—

a):最小二乗平均値±標準誤差 b):ANCOVA
* LOCF

■ 最終評価時*におけるCGI-Sのベースラインからの変化量



最小二乗平均値±標準誤差
* $p < 0.0001$ (vs プラセボ群) ANCOVA
※ LOCF

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

(6) 安全性

■ 安全性の結果概要 (安全性解析対象集団)

	シクレスト10mg/日群 (n=175)	シクレスト20mg/日群 (n=181)	プラセボ群 (n=174)
全Gradeの副作用	105(60.0)	106(58.6)	82(47.1)
重度の副作用 ^{a)}	10 (5.7)	5 (2.8)	18(10.3)
重篤な副作用	6 (3.4)	3 (1.7)	8 (4.6)
投与中止となった副作用	26(14.9)	27(14.9)	31(17.8)
死亡に至った副作用	なし	なし	なし

n(%)

a) 機能に顕著な支障をきたす副作用

■ 副作用及び有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

	シクレスト10mg/日群 (n=175)	シクレスト20mg/日群 (n=181)	プラセボ群 (n=174)
主な副作用	統合失調症、口の感覚鈍麻各19例(10.9%)、アカシジア17例(9.7%)、傾眠15例(8.6%)、浮動性めまい、錐体外路障害各7例(4.0%)等	傾眠20例(11.0%)、統合失調症19例(10.5%)、アカシジア18例(9.9%)、口の感覚鈍麻17例(9.4%)、浮動性めまい、錐体外路障害各12例(6.6%)、鎮静9例(5.0%)、不眠症、クレチン増加各7例(3.9%)等	統合失調症36例(20.7%)、不眠症8例(4.6%)、アカシジア7例(4.0%)、口の感覚鈍麻6例(3.4%)等
重篤な有害事象	統合失調症8例、くも膜下出血、嘔吐各1例(計10例)	統合失調症4例、洞性徐脈、発疹各1例(計5例、重複例含む)	統合失調症8例、高カリウム血症、低カリウム血症、激越、統合失調症-妄想型、自殺企図、てんかん各1例(計13例、重複例含む)
投与中止となった有害事象	統合失調症15例、鎮静2例、傾眠、アカシジア、口の感覚鈍麻、攻撃性、浮動性めまい各1例等(計28例、重複例含む)	統合失調症17例、傾眠3例、アカシジア、口の感覚鈍麻、味覚異常、錐体外路障害、悪心、口の錯感覚各2例等(計31例、重複例含む)	統合失調症33例、痙攣3例、錐体外路障害、悪心、不眠症、嘔吐各1例等(計40例、重複例含む)
死亡に至った有害事象	なし	なし	なし

3. 国際共同長期継続投与試験（国際共同第Ⅲ相試験）⁶⁾

目的：統合失調症患者に対するシクレスト5mg及び10mgの長期投与時の安全性、忍容性及び有効性を検討する。

対象：先行試験（国際共同第Ⅲ相試験）終了時に有効性（CGI-Iが軽度改善以上）が認められた統合失調症患者

有効性解析対象集団：197例（うち日本人108例）

安全性解析対象集団：201例（うち日本人109例）

試験デザイン：多施設共同・無作為化・固定用量後の可変用量・非盲検・長期投与試験



方法：1～2週目（二重盲検・固定用量期）…先行試験でシクレスト5mg及び10mgを投与した患者（先行試験シクレスト投与一本試験シクレスト投与群）はシクレスト5mg及び10mg、また先行試験でプラセボを投与した患者（先行試験プラセボ投与一本試験シクレスト投与群）はプラセボをそれぞれ1日2回舌下投与した。

3～6週目（二重盲検・治療期）……………先行試験シクレスト投与一本試験シクレスト投与群は引き続き同量のシクレスト5mg及び10mg、また先行試験プラセボ投与一本試験シクレスト投与群はシクレスト5mgを1日2回舌下投与した。

7～52週目（非盲検・治療期）……………すべての患者に対して、二重盲検・治療期に割り付けられたシクレスト5mg又は10mgを開始用量とし、可変用量で1日2回舌下投与した。

（先行試験ではシクレスト5, 10mg又はプラセボを1日2回6週間舌下投与した。そのうちシクレスト20mg/日群では、初日のみシクレスト5mgを1日2回舌下投与し、翌日以降シクレスト10mgを1日2回舌下投与した。）

評価項目：主要評価項目 …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、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、血液生化学的検査及び尿検査）、DIEPSS^{*7)}、抗パーキンソン病薬の使用状況）

副次評価項目 …有効性（効果消失までの期間、効果維持に失敗した被験者率、PANSS合計スコア・PANSSサブスケール及びPANSS Marder因子スコア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）

解析計画：安全性の主解析では体重増加、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の要約統計量を示した。有効性主解析では、本試験のベースラインから効果消失までの期間をKaplan-Meier法で解析し、中央値を推定した。その他の有効性解析として、PANSS合計スコア・PANSSサブスケール及びPANSS Marder因子スコアのベースラインからの変化量等を解析した。

*7: Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale: 薬原性錐体外路症状評価尺度

6) 社内資料: 国際共同長期継続投与試験（承認時評価資料）

■ 患者背景

AST集団 ^{a)}		先行試験シクレスト投与— 本試験シクレスト投与群(n=157)	先行試験プラセボ投与— 本試験シクレスト投与群(n=44)
性別	男性	78(49.7)	18(40.9)
	女性	79(50.3)	26(59.1)
年齢(歳)		41.82±11.44	42.50±13.39
体重(kg)		65.47±13.88	60.44±11.38
BMI		24.63±4.23	22.97±3.58
地域	日本	84(53.5)	25(56.8)
	台湾	47(29.9)	11(25.0)
	韓国	26(16.6)	8(18.2)
統合失調症の病型	妄想型	122(77.7)	34(77.3)
	解体型	13(8.3)	3(6.8)
	緊張型	4(2.5)	2(4.5)
	鑑別不能型	18(11.5)	5(11.4)
	残遺型	0	0
罹病期間	5年未満	32(20.4)	13(29.5)
	5～10年未満	41(26.1)	8(18.2)
	10～20年未満	46(29.3)	9(20.5)
	20年以上	38(24.2)	14(31.8)
現在のエピソード期間	2週間未満	19(12.1)	13(29.5)
	2週間以上1ヵ月未満	56(35.7)	12(27.3)
	1ヵ月以上2ヵ月未満	81(51.6)	19(43.2)
	2ヵ月以上	1(0.6)	0
PANSS合計スコア(本試験のベースライン)		68.32±18.27	73.14±17.72
併用薬の有無	あり	154(98.1)	44(100.0)

n(%) 平均値±標準偏差

a): 割り付けられた被験者のうち、二重盲検投与期に治験薬を1回以上服薬した被験者の集団

臨床成績

(1) 安全性(主要評価項目)

■ 安全性の結果概要(安全性解析対象集団)

	先行試験シクレスト投与— 本試験シクレスト投与群(n=157)	先行試験プラセボ投与— 本試験シクレスト投与群(n=44)
全Gradeの副作用	90(57.3)	27(61.4)
重度の副作用 ^{a)}	9 (5.7)	3 (6.8)
重篤な副作用	15 (9.6)	3 (6.8)
投与中止となった副作用	19(12.1)	7(15.9)
死亡に至った副作用	なし	1 (2.3)

n(%)

a):機能に顕著な支障をきたす副作用

■ 副作用及び有害事象の概要(安全性解析対象集団)

	先行試験シクレスト投与— 本試験シクレスト投与群(n=157)	先行試験プラセボ投与— 本試験シクレスト投与群(n=44)
主な副作用	統合失調症17例(10.8%)、傾眠16例(10.2%)、アカシジア、体重増加各11例(7.0%)、便秘7例(4.5%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加6例(3.8%)、浮動性めまい、錐体外路障害、振戦、流涎過多、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各5例(3.2%)等	統合失調症6例(13.6%)、傾眠5例(11.4%)、口の感覚鈍麻、体重増加各4例(9.1%)、高脂血症、振戦各3例(6.8%)、激越、アカシジア、構語障害、錐体外路障害、鎮静、動悸、筋固縮、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各2例(4.5%)等
重篤な有害事象	統合失調症22例、自殺念慮3例、不安、うつ病、易刺激性、パニック発作各1例等(計32例、重複例含む)	統合失調症4例、自殺既遂、抑うつ気分、睡眠障害各1例等(計5例、重複例含む)
投与中止となった有害事象	統合失調症17例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加4例、浮動性めまい、肝機能異常各2例等(計29例、重複例含む)	統合失調症5例、自殺既遂、アカシジア、倦怠感各1例等(計9例)
死亡に至った副作用	なし	自殺既遂1例

a) 体重

投与52週における体重の長期投与試験ベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は、次の通りであった。

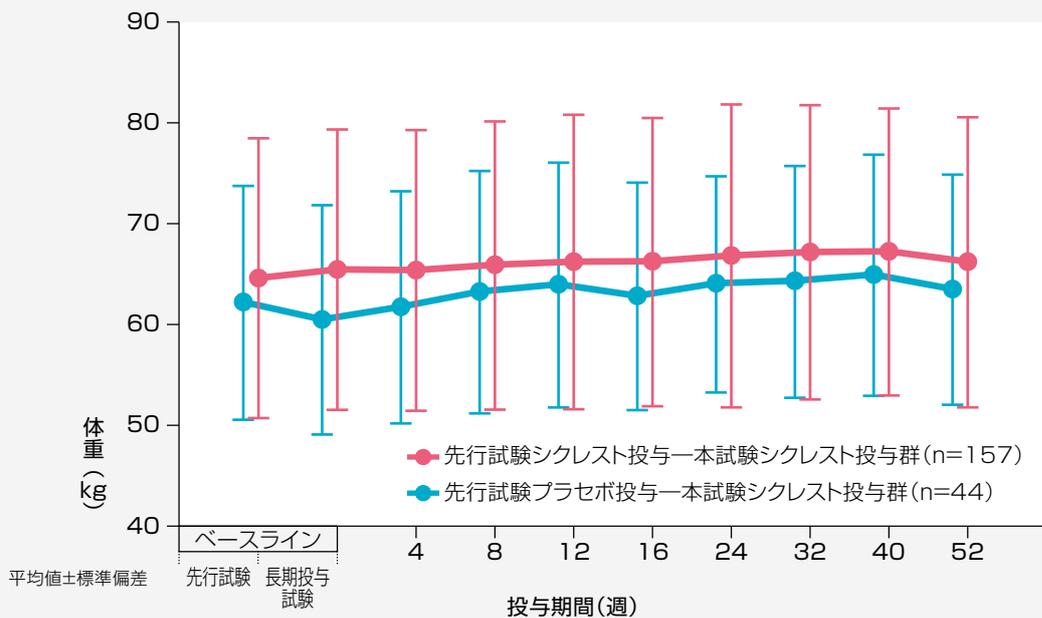
また、体重の先行試験のベースラインからの推移は、下図の通りであった。

	長期投与試験ベースライン	投与52週時	変化量	
			平均値	中央値
先行試験シクレスト投与一本試験シクレスト投与群(例数)	65.51±13.92 (n=156)	66.18±14.37 (n=70)	2.10	1.00
先行試験プラセボ投与一本試験シクレスト投与群(例数)	60.44±11.38 (n=44)	63.41±11.42 (n=15)	0.87	1.50

(kg)

平均値±標準偏差

■ 体重の先行試験ベースラインからの推移



臨床成績

b) HbA1c

投与52週におけるHbA1cの長期投与試験ベースラインからの変化量の平均値及び中央値は、次の通りであった。

	長期投与試験ベースライン	投与52週時	変化量	
			平均値	中央値
先行試験シクレスト投与一本試験シクレスト投与群 (例数)	5.54±0.99 (n=156)	5.66±1.44 (n=69)	0.12	0
先行試験プラセボ投与一本試験シクレスト投与群 (例数)	5.47±0.77 (n=44)	5.55±0.86 (n=15)	0.21	0.10

平均値±標準偏差

(%)

■ HbA1cの推移

	先行試験シクレスト投与一本試験シクレスト投与群		先行試験プラセボ投与一本試験シクレスト投与群	
	評価例数	平均値(%)	評価例数	平均値(%)
長期投与試験のベースライン	156	5.54	44	5.47
4週	136	5.53	30	5.36
8週	134	5.56	28	5.53
16週	112	5.63	23	5.54
32週	84	5.57	20	5.66
52週	69	5.66	15	5.55

c) プロラクチン

投与52週におけるプロラクチンの長期投与試験ベースラインからの変化量の平均値及び中央値は、次の通りであった。

	長期投与試験ベースライン	投与52週時	変化量	
			平均値	中央値
先行試験シクレスト投与一本試験シクレスト投与群 (例数)	21.32±25.87 (n=156)	20.57±29.60 (n=70)	-1.59	0.59
先行試験プラセボ投与一本試験シクレスト投与群 (例数)	11.74±8.53 (n=44)	22.32±19.96 (n=15)	10.91	0.40

平均値±標準偏差

(μg/L)

■ プロラクチンの推移

	先行試験シクレスト投与一本試験シクレスト投与群		先行試験プラセボ投与一本試験シクレスト投与群	
	評価例数	平均値(μg/L)	評価例数	平均値(μg/L)
長期投与試験のベースライン	156	21.32	44	11.74
4週	136	23.35	31	19.71
8週	134	22.27	28	23.37
16週	112	21.23	23	24.26
32週	83	21.50	20	34.36
52週	70	20.57	15	22.32

(2) PANSS合計スコアの長期投与試験ベースラインからの変化量 (副次評価項目)

PANSS合計スコアの長期投与試験ベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は次の通りであり、長期投与試験ベースラインのPANSS合計スコアは最終評価時においても維持された。

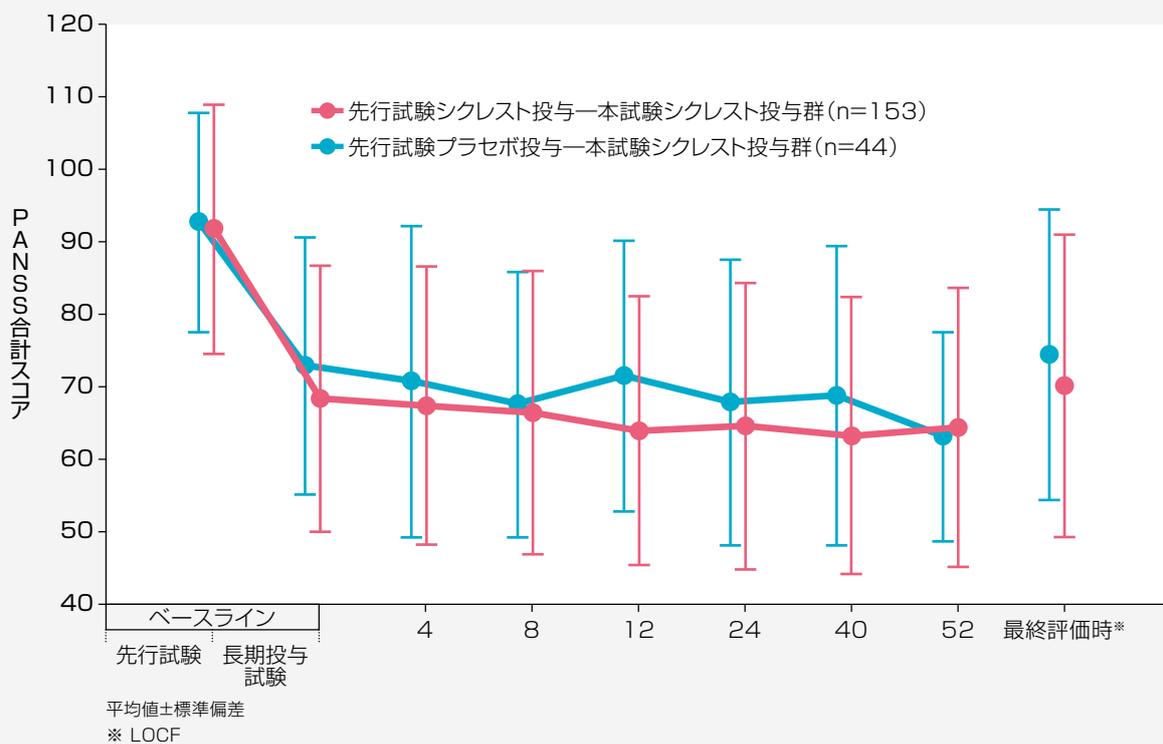
	先行試験シクレスト投与一本試験シクレスト投与群			先行試験プラセボ投与一本試験シクレスト投与群		
	評価例数	合計スコア	変化量 ^{a)}	評価例数	合計スコア	変化量 ^{a)}
先行試験ベースライン	153	91.77±17.19	—	44	92.93±15.10	—
長期投与試験ベースライン	153	68.37±18.37	—	44	73.14±17.72	—
4週	138	67.36±19.19	-1.56±10.44	31	71.00±21.53	-1.90±8.87
8週	131	66.41±19.59	-2.91±11.87	28	67.86±18.26	-4.46±8.35
12週	118	63.91±18.53	-4.58±11.39	26	71.73±18.70	-1.08±14.26
24週	94	64.60±19.72	-4.48±13.30	21	68.10±19.69	-3.81±11.29
40週	76	63.21±19.16	-5.53±13.29	18	69.00±20.68	-1.72±12.81
52週	70	64.37±19.26	-5.10±13.03	15	63.40±14.53	-4.07±16.35
最終評価時*	153	70.14±20.88	1.78±16.27	44	74.64±20.08	1.50±14.67

平均値±標準偏差

a): 長期投与試験ベースラインからの変化量

* LOCF

■ PANSS合計スコアの推移



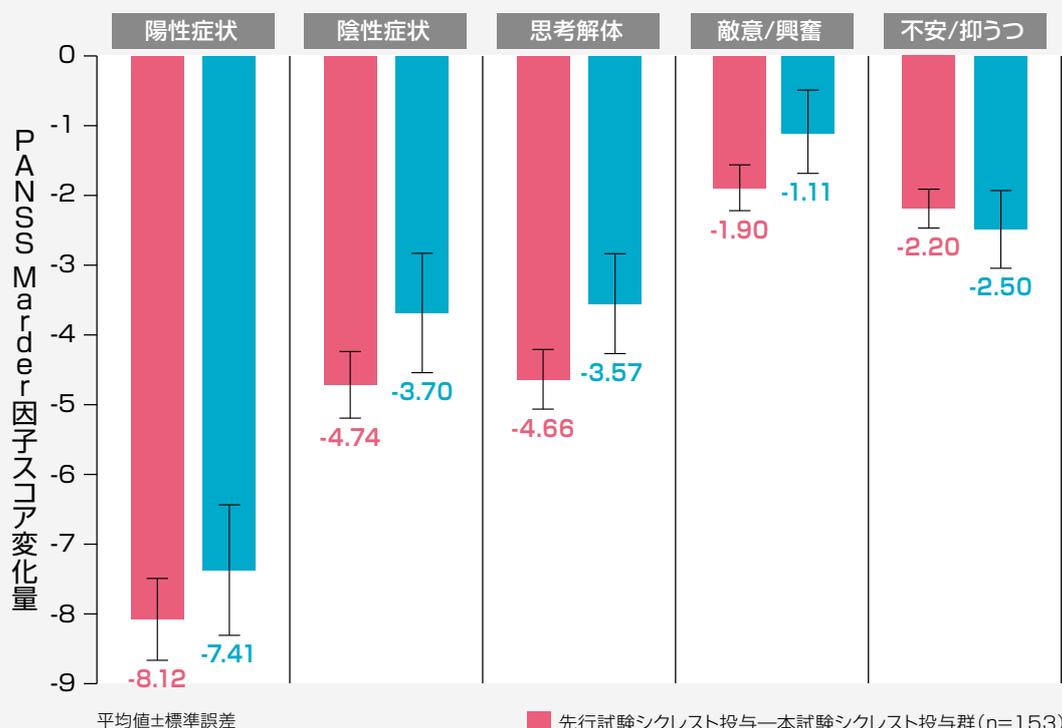
(3) 最終評価時におけるPANSS Marder因子スコアの先行試験ベースラインからの変化量 (副次評価項目)

最終評価時におけるPANSS Marder因子スコアの陽性症状、陰性症状、思考解体、敵意/興奮、不安/抑うつ の先行試験ベースラインからの変化量(平均値±標準誤差)は次の通りであった。

投与群(評価例数)		先行試験ベースラインからの変化量				
		陽性症状	陰性症状	思考解体	敵意/興奮	不安/抑うつ
先行試験シクレスト投与一本試験シクレスト投与群 (n=153)	長期投与試験ベースライン時	-8.41±0.42	-4.84±0.38	-4.78±0.34	-2.64±0.24	-2.74±0.22
	最終評価時*	-8.12±0.59	-4.74±0.48	-4.66±0.43	-1.90±0.33	-2.20±0.28
先行試験プラセボ投与一本試験シクレスト投与群 (n=44)	長期投与試験ベースライン時	-7.18±0.68	-4.25±0.78	-3.66±0.56	-2.02±0.48	-2.68±0.44
	最終評価時*	-7.41±0.94	-3.70±0.86	-3.57±0.72	-1.11±0.60	-2.50±0.56

平均値±標準誤差
* LOCF

■ 最終評価時※におけるPANSS Marder因子スコアの先行試験ベースラインからの変化量



※ LOCF

(4) PANSSサブスケール陰性症状尺度の先行試験ベースラインからの変化量 (副次評価項目)

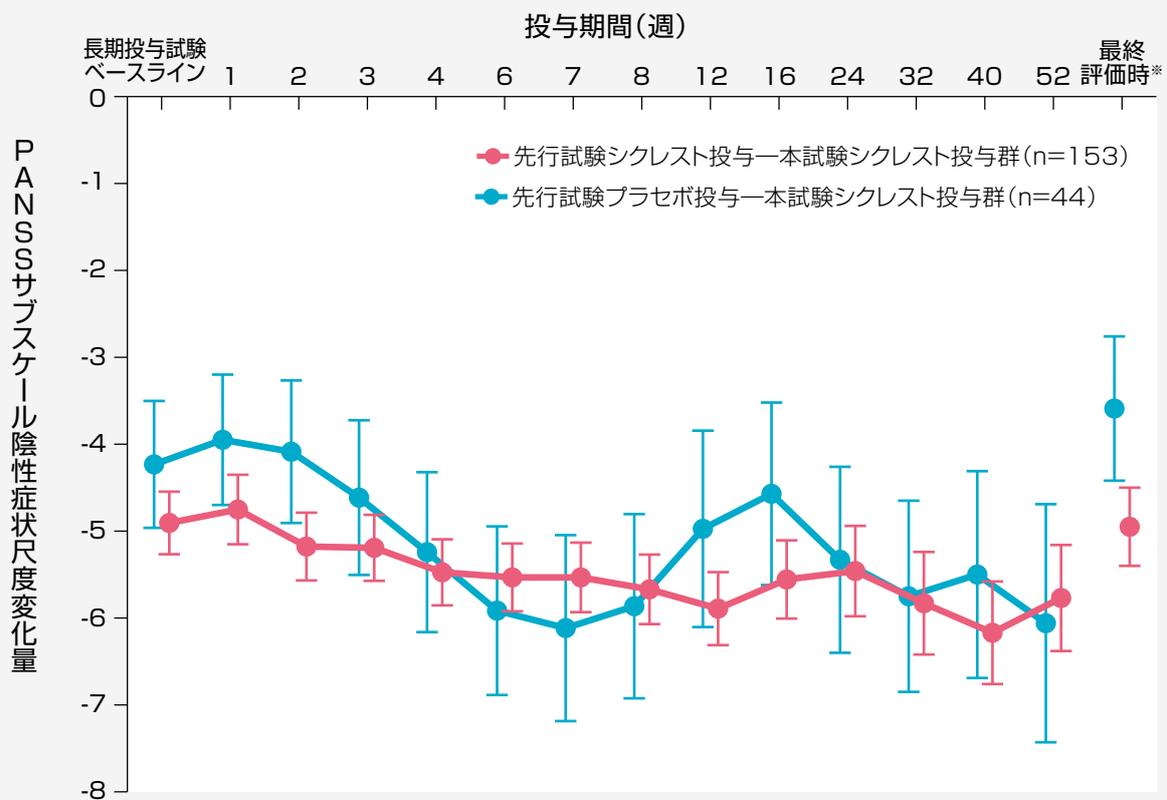
最終評価時におけるPANSSサブスケール陰性症状尺度の先行試験のベースラインからの変化量(平均値±標準誤差)は次の通りであった。

投与群 (評価例数)	先行試験 ベースライン	先行試験ベースラインからの変化量					
		長期投与試験 ベースライン	6週	12週	24週	52週	最終評価時*
先行試験シクレスト投与一本試験シクレスト投与群 (n=153)	23.26 ±0.49	-4.90 ±0.36	-5.53 ±0.39	-5.89 ±0.42	-5.46 ±0.52	-5.77 ±0.61	-4.95 ±0.45
先行試験プラセボ投与一本試験シクレスト投与群 (n=44)	22.73 ±0.92	-4.23 ±0.73	-5.90 ±0.97	-4.96 ±1.13	-5.33 ±1.07	-6.07 ±1.37	-3.59 ±0.83

平均値±標準誤差

* LOCF

■ PANSSサブスケール陰性症状尺度の推移



平均値±標準誤差

※ LOCF

臨床成績

(5) 1日平均服用量

1日平均服用量(平均値±標準偏差)は、次の通りであった。

	1日平均服薬用量(mg)	
先行試験シクレスト投与— 本試験シクレスト投与群(n=157)	15.31±4.46 ^{a)}	8.75-20.89[9.97-19.73] ^{b)}
先行試験プラセボ投与— 本試験シクレスト投与群(n=44)	15.18±4.66 ^{a)}	9.50-20.00[9.97-19.81] ^{b)}

a):平均値±標準偏差 b):最小値-最大値[25%点-75%点]

(6) 服用状況

治験薬の服用率が75%以上の患者の割合は、先行試験シクレスト投与—本試験シクレスト投与群で99.4%(156/157例)、先行試験プラセボ投与—本試験シクレスト投与群で97.7%(43/44例)であり、全体では99.0%(199/201例)であった。

6. 用法・用量

通常、成人にはアセナビンとして1回5mgを1日2回舌下投与から投与を開始する。

なお、維持用量は1回5mgを1日2回、最高用量は1回10mgを1日2回までとするが、年齢、症状に応じ適宜増減すること。

4. 国内長期投与試験（国内第Ⅲ相試験）⁷⁾

目的：残遺型、多剤併用、多量投与、治療抵抗性または高齢の統合失調症患者に対するシクレストの長期投与時の安全性、忍容性及び有効性を検討する。

対象：残遺型、多剤併用、多量投与、治療抵抗性または高齢の統合失調症患者

安全性解析対象集団：157例

有効性解析対象集団：153例

・ベースラインにおけるCGI-Sが4点（中等度）以上

・以下の基準を1つ以上満たす統合失調症患者

① 統合失調症の病型が残遺型（DSM-IV-TR 295.60）

② ベースラインの1ヵ月以上前から抗精神病薬を3剤以上併用している

③ ベースラインの1ヵ月以上前からクロルプロマジン換算900mg/日（ハロペリドール換算18mg/日）を超える投与量で治療している

④ 治療抵抗性の統合失調症患者

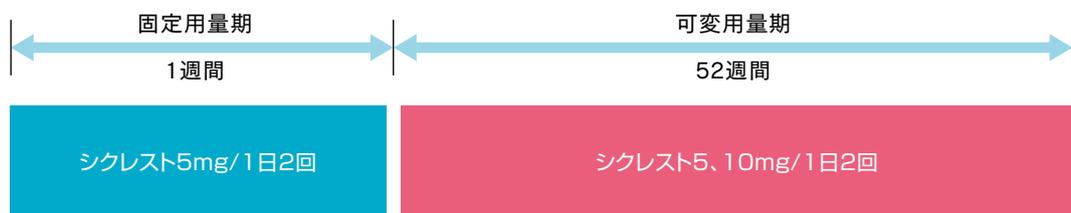
ー少なくとも2種類の非定型抗精神病薬の投与量がクロルプロマジン換算600mg/日

（ハロペリドール換算12mg/日）以上で4週間以上の治療を受け、症状の軽減がない

ーベースライン前12週間以内にクロザピンを服用している

⑤ ベースラインにおいて、PANSSサブスケール陽性症状尺度7項目のうち、いずれかの項目で3点（軽度）以上の65歳以上

試験デザイン：多施設共同・非盲検・長期投与試験



方法：開始後1週間はシクレスト5mgを、それ以降はシクレスト5mg又は10mgを可変用量で1日2回52週間舌下投与した。

評価項目：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、DIEPSS及び抗パーキンソン病薬の使用状況

有効性 … 主要評価項目：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：PANSSサブスケール及びPANSS Marder因子スコア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

解析計画：安全性の主解析では体重増加、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の要約統計量を示した。有効性主解析では、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。その他の有効性解析として、PANSSサブスケール及びPANSS Marder因子スコアのベースラインからの変化量等を解析した。サブグループ解析は事前に規定されていた。

7) 社内資料：国内長期投与試験（承認時評価資料）

臨床成績

患者背景

AST集団 ^{a)}		シクレスト群(n=157)
性別	男性	81(51.6)
	女性	76(48.4)
年齢(歳)		56.37±14.17
体重(kg)		59.45±13.76
BMI		23.04±4.37
統合失調症の病型	妄想型	46(29.3)
	解体型	20(12.7)
	緊張型	0
	鑑別不能型	11(7.0)
罹病期間	残遺型	80(51.0)
	5年未満	9(5.7)
	5~10年未満	12(7.6)
	10~20年未満	24(15.3)
現在のエピソード期間	20年以上	112(71.3)
	データなし	3(1.9)
	2週間未満	5(3.2)
	2週間以上1ヵ月未満	3(1.9)
	1ヵ月以上2ヵ月未満	4(2.5)
	2ヵ月以上	142(90.4)
PANSS合計スコア		89.99±18.31
併用薬の有無	あり	157(100.0)

n(%) 平均値±標準偏差

a): 試験薬を1回以上服薬した被験者の集団

(1) PANSS合計スコアのベースラインからの変化量 (主要評価項目)

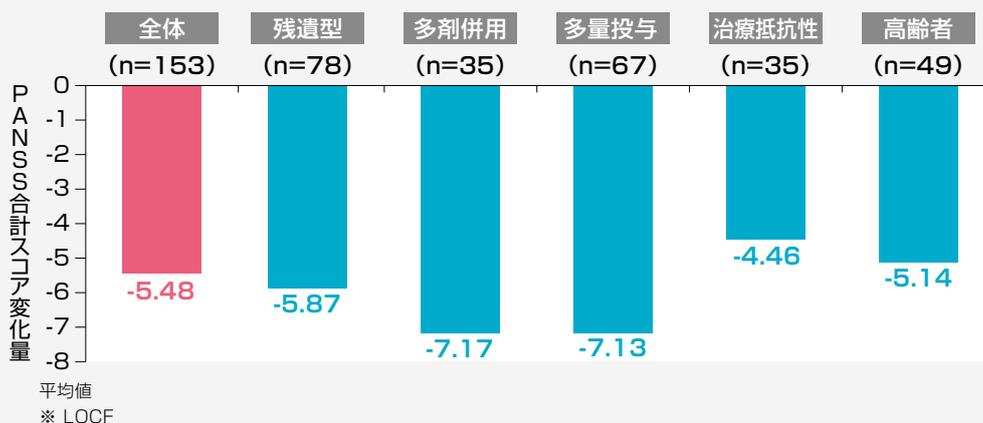
最終評価時におけるPANSS合計スコアのベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は、次の通りであった。また、部分集団別に解析した結果、残遺型で-5.87±12.10、多剤併用で-7.17±13.95、多量投与で-7.13±13.16、治療抵抗性で-4.46±17.07、高齢者で-5.14±11.25であった。

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*	
シクレスト群(n=153)	90.20±18.50	84.72±21.66	-5.48±13.34

平均値±標準偏差

* LOCF

最終評価時*におけるPANSS合計スコアのベースラインからの変化量 (患者背景別サブグループ解析)



(2) PANSS Marder因子スコアのベースラインからの変化量(副次評価項目)

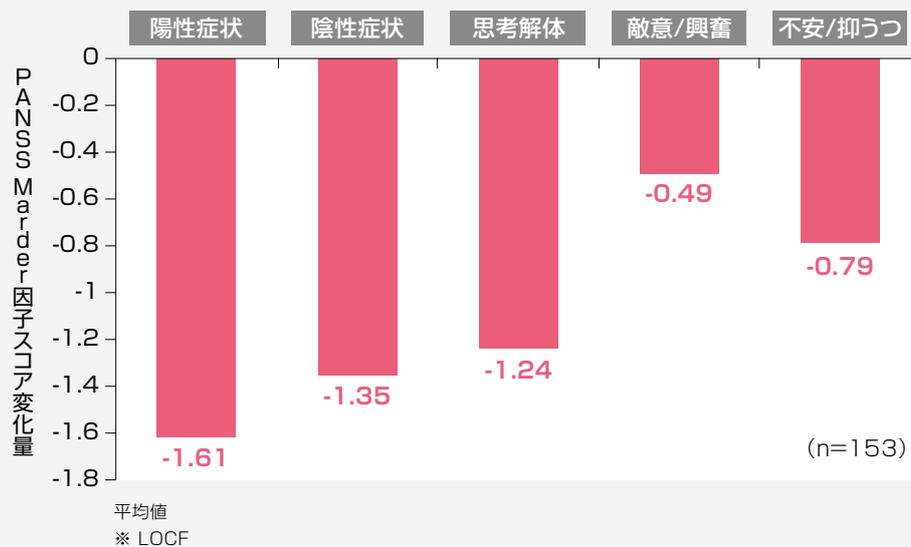
最終評価時におけるPANSS Marder因子スコアのベースラインからの変化量(平均値±標準誤差)は、次の通りであった。

	陽性症状	陰性症状	思考解体	敵意/興奮	不安/抑うつ
ベースライン	25.32 ±0.59	24.47 ±0.49	21.76 ±0.44	9.04 ±0.28	9.60 ±0.25
最終評価時*における ベースラインからの変化量	-1.61 ±0.35	-1.35 ±0.31	-1.24 ±0.28	-0.49 ±0.20	-0.79 ±0.20

平均値±標準誤差

* LOCF

■ 最終評価時*におけるPANSS Marder因子スコアのベースラインからの変化量



臨床成績

(3) 安全性

統計解析計画で主要な解析対象とした安全性評価項目の結果は次の通りであった。

● 体重及びBMI

最終評価時の体重は、約70%の被験者でベースラインと比較して±7%未満の変動範囲内であった。体重が7%以上増加した被験者の割合は12.8%、7%以上減少したのは16.5%であった。投与52週における体重及びBMIのベースラインからの変化量の平均値は、それぞれ0.25kg、0.07kg/m²であった。

● 錐体外路症状

錐体外路症状に関連する有害事象 (MedDRA SMQ「錐体外路症候群」)のうち、発現率が最も高かったのは錐体外路障害で、6.4%に発現した。

● HbA1c、空腹時血糖、インスリン、プロラクチン

投与52週におけるHbA1c、空腹時血糖及びプロラクチンのベースラインからの変化量の平均値は、それぞれ0.00%、0.11mmol/L、0.66 µg/Lであった。投与52週におけるインスリンのベースラインからの変化量の平均値及び中央値は、それぞれ2.31 µIU/mL及び-0.22 µIU/mLであった。

■ 安全性の結果概要 (安全性解析対象集団)

	シクレスト群(n=157)
全Gradeの副作用	91 (58.0)
重度の副作用 ^{a)}	4 (2.5)
重篤な副作用	3 (1.9)
投与中止となった副作用	26 (16.6)
死亡に至った副作用	1 (0.6)

n(%)

a): 機能に顕著な支障をきたす有害事象

■ 副作用及び有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

	シクレスト群(n=157)
主な副作用	傾眠18例(11.5%)、口の感覚鈍麻16例(10.2%)、体重増加13例(8.3%)、錐体外路障害10例(6.4%)、高プロラクチン血症、流涎過多、血中プロラクチン増加各6例(3.8%)等
重篤な有害事象	統合失調症4例、肺炎、誤嚥性肺炎各2例等(計14例、重複例含む)
投与中止となった有害事象	口の感覚鈍麻5例、統合失調症、錐体外路障害、傾眠各3例、誤嚥性肺炎、嚥下障害、嘔吐、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加各2例等(計37例、重複例含む)
死亡に至った有害事象	腹腔内膿瘍、死亡、窒息、蘇生後脳症及び誤嚥性肺炎、自殺既遂各1例

5. 副作用及び臨床検査値異常⁵⁻⁷⁾

副作用発現頻度

承認時まで実施され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（国際共同長期継続投与試験、国内長期投与試験）における安全性評価対象例557例中（日本人患者365例を含む）、副作用（臨床検査値異常含む）が369例（66.2%）に認められた。主な副作用は、傾眠72例（12.9%）、口の感覚鈍麻56例（10.1%）、アカシジア47例（8.4%）、錐体外路障害35例（6.3%）、体重増加35例（6.3%）、浮動性めまい29例（5.2%）であった。

副作用発現頻度

対象症例数	557例
発現例数（発現率）	369例（66.2%）
発現件数	878件 ^{※8}

※8 国際共同第Ⅲ相試験、国際共同長期継続投与試験及び国内長期投与試験における副作用発現ののべ件数

副作用種類別発現頻度

種類	件数	例数	発現率 (%)
感染症及び寄生虫症	3	2	0.4
蜂巣炎	2	1	0.2
肺炎	1	1	0.2
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	1	1	0.2
プロラクチン産生腫瘍	1	1	0.2
血液及びリンパ系障害	1	1	0.2
貧血	1	1	0.2
内分泌障害	12	12	2.2
高プロラクチン血症	12	12	2.2
代謝及び栄養障害	20	19	3.4
糖尿病	1	1	0.2
過食	1	1	0.2
高トリグリセリド血症	1	1	0.2
低ナトリウム血症	1	1	0.2
食欲亢進	3	3	0.5
多飲症	1	1	0.2
水中毒	1	1	0.2
代謝障害	1	1	0.2
脂質異常症	2	2	0.4
高インスリン血症	1	1	0.2
食欲減退	2	2	0.4
高脂血症	5	5	0.9

種類	件数	例数	発現率 (%)
精神障害	123	97	17.4
攻撃性	6	4	0.7
激越	7	6	1.1
不安	4	4	0.7
自殺既遂	1	1	0.2
妄想	1	1	0.2
抑うつ気分	1	1	0.2
脱抑制	1	1	0.2
不快気分	1	1	0.2
幻聴	1	1	0.2
不眠症	15	14	2.5
易刺激性	2	2	0.4
気分動揺	2	2	0.4
パニック発作	4	3	0.5
落ち着きのなさ	4	4	0.7
統合失調症	66	62	11.1
睡眠障害	2	2	0.4
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

臨床成績

種類	件数	例数	発現率 (%)
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
頭痛	6	6	1.1
過眠症	1	1	0.2
感覚鈍麻	2	2	0.4
味覚減退	1	1	0.2
悪性症候群	1	1	0.2
錯感覚	1	1	0.2
パーキンソニズム	7	7	1.3
鎮静	19	17	3.1
傾眠	75	72	12.9
失神	1	1	0.2
遅発性ジスキネジア	1	1	0.2
舌の麻痺	5	5	0.9
振戦	18	16	2.9
パーキンソン歩行	1	1	0.2
口下顎ジストニア	2	2	0.4
兔の口症候群	2	1	0.2
眼障害	8	8	1.4
調節障害	1	1	0.2
眼痛	2	2	0.4
眼球回転発作	3	3	0.5
霧視	2	2	0.4
心臓障害	11	10	1.8
不整脈	1	1	0.2
徐脈	1	1	0.2
動悸	4	4	0.7
洞性徐脈	4	3	0.5
頻脈	1	1	0.2
血管障害	7	6	1.1
高血圧	4	4	0.7
低血圧	3	2	0.4
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	12	10	1.8

種類	件数	例数	発現率 (%)
窒息	1	1	0.2
誤嚥	1	1	0.2
咳嗽	1	1	0.2
呼吸困難	3	3	0.5
誤嚥性肺炎	3	1	0.2
いびき	1	1	0.2
喉頭不快感	1	1	0.2
口腔咽頭不快感	1	1	0.2
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
皮膚及び皮下組織障害	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

種類	件数	例数	発現率 (%)
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
筋骨格系及び結合組織障害	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
腎及び尿路障害	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
生殖系及び乳房障害	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・全身障害及び投与部位の状態	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
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

種類	件数	例数	発現率 (%)
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、中毒及び処置合併症	3	3	0.5
転倒	2	2	0.4
爪裂離	1	1	0.2

MedDRA/J ver.17.1

(承認時に集計)

臨床成績

副作用発現時期別頻度

短期試験である国際共同第Ⅲ相試験においては、5日目までに副作用発現件数の46.2%が発現した。また、国内長期投与試験においては4週目までに副作用発現件数の半数以上が発現した。

■ 短期投与試験（国際共同第Ⅲ相試験）における副作用発現時期別発現頻度

副作用発現時期		～5日目	～10日目	～17日目	～24日目	～31日目	～38日目	～45日目	合計
副作用	発現例数	128	22	18	15	11	5	12	211
	発現件数 (%)	195 (46.2)	52 (12.3)	59 (14.0)	30 (7.1)	39 (9.2)	22 (5.2)	25 (5.9)	422

■ 長期投与試験（国内長期投与試験）における副作用発現時期別発現頻度

国内長期投与試験

副作用発現時期		～2週目	～4週目	～6週目	～12週目	～20週目	～28週目	～52週目	合計
副作用	発現例数	40	14	6	4	9	6	12	91
	発現件数 (%)	66 (35.9)	27 (14.7)	14 (7.6)	14 (7.6)	20 (10.9)	15 (8.2)	28 (15.2)	184

■ 臨床試験別副作用の種類別発現時期別発現件数

国際共同第Ⅲ相試験

副作用発現時期	～5日目		～10日目		～17日目		～24日目		～31日目		～38日目		～45日目	
	5mg	10mg	5mg	10mg	5mg	10mg	5mg	10mg	5mg	10mg	5mg	10mg	5mg	10mg
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
プロラクチン産生腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
高プロラクチン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
代謝及び栄養障害	0	0	0	0	3	1	2	0	0	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲亢進	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
脂質異常症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高インスリン血症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
高脂血症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

副作用発現時期	～5日目		～10日目		～17日目		～24日目		～31日目		～38日目		～45日目	
	5mg	10mg	5mg	10mg	5mg	10mg	5mg	10mg	5mg	10mg	5mg	10mg	5mg	10mg
精神障害	9	16	6	9	4	4	2	5	4	2	2	3	3	0
攻撃性	0	1	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
激越	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不安	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
妄想	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
幻聴	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
不眠症	1	4	1	2	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0
易刺激性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
気分動揺	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
落ち着きのなさ	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
統合失調症	6	6	4	4	4	4	1	2	1	2	1	2	2	0
睡眠障害	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
早朝覚醒型不眠症	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	42	55	9	4	7	12	5	8	6	4	4	5	2	2
味覚消失	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アカシジア	8	9	4	1	2	1	1	3	0	0	3	2	1	2
運動緩慢	0	0	0	0	2	0	1	0	0	1	0	0	0	0
痙攣	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注意力障害	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	4	10	2	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
味覚異常	3	3	0	0	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0
ジストニア	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
錐体外路障害	5	6	0	2	0	3	1	3	1	0	0	0	0	0
頭痛	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
感覚鈍麻	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
錯感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
パーキンソニズム	2	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
鎮静	1	6	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0
傾眠	13	17	1	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0
舌の麻痺	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
振戦	2	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
口下顎ジストニア	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
兔の口症候群	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
眼障害	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
眼痛	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
霧視	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0

臨床成績

国際共同第Ⅲ相試験 (続き)

副作用発現時期	～5日目		～10日目		～17日目		～24日目		～31日目		～38日目		～45日目	
	5mg	10mg	5mg	10mg	5mg	10mg	5mg	10mg	5mg	10mg	5mg	10mg	5mg	10mg
心臓障害	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
動悸	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
洞性徐脈	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
頻脈	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	3	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
高血圧	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
低血圧	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
窒息	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
胃腸障害	22	29	7	4	0	0	4	2	2	0	1	3	0	3
腹部不快感	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
口唇炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘	0	1	2	2	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌痛	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	2	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
口腔内不快感	1	3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
口腔内痛	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
流涎過多	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
嘔吐	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口の感覚鈍麻	15	15	2	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0	2
口の錯感覚	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
肝胆道系障害	0	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	1
肝機能異常	0	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
中毒性肝炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
皮膚及び皮下組織障害	0	1	3	1	2	1	1	0	0	0	0	0	1	0
冷汗	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬疹	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
異汗性湿疹	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結節性紅斑	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多汗症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
発疹	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
小水疱性湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
筋骨格系及び結合組織障害	1	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

副作用発現時期	～5日目		～10日目		～17日目		～24日目		～31日目		～38日目		～45日目	
	5mg	10mg	5mg	10mg	5mg	10mg	5mg	10mg	5mg	10mg	5mg	10mg	5mg	10mg
背部痛	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋固縮	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋緊張	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎及び尿路障害	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
神経因性膀胱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
夜間頻尿	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系及び乳房障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
不規則月経	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
一般・全身障害及び 投与部位の状態	2	6	0	2	0	1	1	0	0	1	0	1	0	1
無力症	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
疲労	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歩行障害	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	0	3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
浮腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
発熱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口渇	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
臨床検査	0	3	0	0	5	11	0	0	7	8	2	0	5	6
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	0	0	0	0	1	3	0	0	1	2	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	2	0	0	1	1	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
血中クレアチンホスホ キナーゼ増加	0	2	0	0	1	3	0	0	0	1	1	0	0	1
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
血中インスリン減少	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
血中プロラクチン異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
血中プロラクチン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
好酸球数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

臨床成績

国際共同第Ⅲ相試験 (続き)

副作用発現時期	～5日目		～10日目		～17日目		～24日目		～31日目		～38日目		～45日目	
	5mg	10mg	5mg	10mg	5mg	10mg	5mg	10mg	5mg	10mg	5mg	10mg	5mg	10mg
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0
尿中血陽性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脂質異常	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
体重減少	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
体重増加	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	2	2
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

MedDRA/J ver.17.1

(承認時に集計)

国内長期投与試験

副作用発現時期	～2週目	～4週目	～6週目	～12週目	～20週目	～28週目	～52週目
感染症及び寄生虫症	0	1	0	0	0	1	1
蜂巣炎	0	0	0	0	0	1	1
肺炎	0	1	0	0	0	0	0
血液及びリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	1
貧血	0	0	0	0	0	0	1
内分泌障害	0	4	1	0	0	0	1
高プロラクチン血症	0	4	1	0	0	0	1
代謝及び栄養障害	1	0	0	1	1	0	0
糖尿病	0	0	0	0	1	0	0
食欲亢進	1	0	0	0	0	0	0
多飲症	0	0	0	1	0	0	0
精神障害	1	1	0	0	0	0	2
脱抑制	0	0	0	0	0	0	1
落ち着きのなさ	1	0	0	0	0	0	0
統合失調症	0	1	0	0	0	0	1

副作用発現時期	～2週目	～4週目	～6週目	～12週目	～20週目	～28週目	～52週目
神経系障害	28	6	4	3	5	3	7
アカシジア	2	0	0	0	0	0	1
痙攣	1	1	0	0	0	0	0
浮動性めまい	3	0	0	0	0	1	0
構語障害	0	0	0	0	0	1	0
味覚異常	2	0	0	1	0	0	0
ジストニア	0	1	0	0	0	0	1
錐体外路障害	3	2	1	0	2	1	1
頭痛	2	0	0	0	0	0	1
パーキンソニズム	0	0	0	0	1	0	0
鎮静	0	0	0	0	1	0	0
傾眠	12	2	1	2	1	0	1
失神	0	0	0	0	0	0	1
舌の麻痺	2	0	0	0	0	0	0
振戦	1	0	2	0	0	0	1
眼障害	0	0	1	0	0	1	0
眼球回転発作	0	0	1	0	0	1	0
心臓障害	0	0	1	0	0	0	1
洞性徐脈	0	0	1	0	0	0	1
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	2	1	0	0	0	1	3
誤嚥	1	0	0	0	0	0	0
咳嗽	0	1	0	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	1
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	1	2
口腔咽頭不快感	1	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	25	2	6	2	1	0	3
腹部不快感	2	0	0	0	0	0	0
便秘	1	0	0	0	0	0	1
下痢	0	1	0	0	0	0	0
嚥下障害	1	0	0	1	0	0	0
舌炎	0	0	1	0	0	0	0
舌痛	1	0	1	0	0	0	0
痔核	1	0	0	0	0	0	0
イレウス	0	0	1	0	0	0	0
口腔内不快感	0	1	0	0	0	0	0
流涎過多	4	0	1	1	0	0	1
舌腫脹	0	0	1	0	0	0	0
嘔吐	0	0	1	0	1	0	0
口の感覚鈍麻	15	0	0	0	0	0	1

臨床成績

国内長期投与試験(続き)

副作用発現時期	~2週目	~4週目	~6週目	~12週目	~20週目	~28週目	~52週目
肝胆道系障害	0	0	0	1	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	1	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害	1	0	0	0	0	0	0
そう痒症	1	0	0	0	0	0	0
腎及び尿路障害	0	1	0	0	0	0	0
腎機能障害	0	1	0	0	0	0	0
一般・全身障害及び 投与部位の状態	6	2	0	1	0	0	2
胸部不快感	1	0	0	0	0	0	0
死亡	0	1	0	0	0	0	0
歩行障害	0	0	0	1	0	0	0
倦怠感	2	0	0	0	0	0	2
発熱	1	0	0	0	0	0	0
口渇	2	1	0	0	0	0	0
臨床検査	2	8	0	6	13	8	7
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	0	0	0	1	2	0	0
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	0	0	0	1	2	1	0
血中コレステロール増加	0	1	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホ キナーゼ増加	0	1	0	0	1	1	1
血中プロラクチン増加	0	2	0	1	1	0	2
心電図QT延長	0	1	0	0	0	0	0
好酸球数増加	0	0	0	0	0	0	1
γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	0	1	0	1	1	0	0
グリコヘモグロビン増加	0	0	0	0	1	0	0
脂質増加	1	0	0	0	0	0	0
体重減少	0	1	0	0	0	1	0
体重増加	1	1	0	1	3	4	3
白血球数減少	0	0	0	1	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	1	0
血中アルカリホス ファターゼ増加	0	0	0	0	2	0	0
傷害、中毒及び処置合併症	0	1	1	0	0	1	0
転倒	0	1	1	0	0	0	0
爪裂離	0	0	0	0	0	1	0

6. 海外データ

(1) 陰性症状優位オランザピン対照長期投与試験(海外臨床第Ⅲ相試験)(海外データ)^{8,9)}

目的 : オランザピンを対照として、陰性症状が優勢な統合失調症患者におけるシクレストの長期投与の有効性と安全性を評価する。

対象 : 陰性症状が優勢な統合失調症患者を対象とした先行試験を完了した患者(ブラジル、カナダ、チリ、メキシコ、米国/84施設)

有効性解析対象集団: 193例

安全性解析対象集団: 195例

試験デザイン : 多施設共同・無作為化・オランザピン対照・二重盲検比較試験



〈先行試験の主な選択基準〉

・18歳以上 ・統合失調症(DSM-IV診断) ・スクリーニング時及びベースライン時のPANSSサブスケール陰性症状スコアが20点以上であり、陰性症状のうち3つ以上の項目で4点(中等度)以上 ・スクリーニング時及びベースライン時のPANSSサブスケール陽性症状スコアがPANSSサブスケール陰性症状スコアより低い ・スクリーニング開始前5ヵ月間の症状が安定している

方法 : シクレスト5mg又は10mgを1日2回舌下投与、又はオランザピン5~20mgを1日1回経口投与しそれぞれ26週間継続した。

(先行試験のシクレスト群では、投与開始後1週間はシクレスト5mgを1日2回舌下投与し、2週目以降はシクレスト5mg又は10mgを1日2回舌下投与した。)

評価項目 : 主要評価項目 … NSA^{*9)}合計スコアの先行試験ベースラインから52週時の変化量

副次評価項目 … PANSS Marder因子スコア及びサブスケールの先行試験ベースラインからの変化量、QLS合計スコア及び体重の先行試験ベースラインから52週時の変化量、CGI-S及びCGI-I、CDSS^{*10)}スコア、CogFu^{*11)}など

安全性 … 併用薬の使用、有害事象、体重、腹囲、BMI、メタボリックシンドロームの有無、バイタルサイン(心拍数、血圧及び呼吸数)、身体所見、心電図、糖代謝指標、プロラクチンなどの臨床検査値、眼科検査、錐体外路症状

解析計画 : 主要評価項目の群間比較にはMMRMを用い、両側検定 $p < 0.05$ で統計学的に有意に改善と判定した。

*9 : Negative Symptom Assessment : 陰性症状評価尺度

*10 : Calgary Depression Scale for Schizophrenia : カルガリー統合失調症用抑うつ症状評価尺度

*11 : Global Cognitive Function scale

8) 社内資料:陰性症状優位オランザピン対照長期投与試験(承認時参考資料)

9) Potkin SG, et al.: Schizophr Res 150(2-3): 442-449, 2013

本研究は、Merck社の支援のもと実施されました。

臨床成績 (海外データ)

患者背景 (先行試験ベースライン時)

AST集団 ^{a)}		シクレスト群 (n=85)	オランザピン群 (n=110)
性別	男性	67(78.8)	83(75.5)
	女性	18(21.2)	27(24.5)
人種	白人	46(54.1)	55(50.0)
	黒人	27(31.8)	44(40.0)
	アジア系	1 (1.2)	0
	その他	11(12.9)	11(10.0)
年齢分布	<18歳	0	0
	18-64歳	84(98.8)	108(98.2)
	65歳以上	1 (1.2)	2 (1.8)
年齢(歳)		44.4±10.56	43.5±11.03
体重(kg)		84.7±20.78	83.8±16.77
BMI		28.0±5.78	28.5±5.47

n(%) 平均値±標準偏差

a): 割り付けられた被験者のうち、試験薬を1回以上服用した被験者の集団

① NSA合計スコアの52週時における

先行試験ベースラインからの変化量 (主要評価項目)

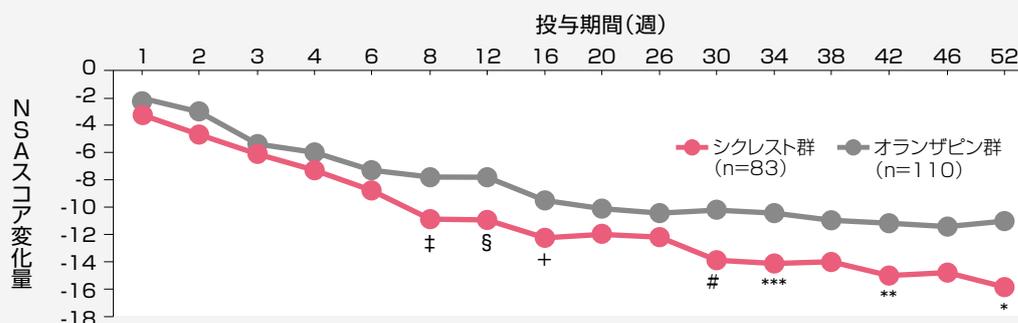
投与52週におけるNSA合計スコアの先行試験ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は次の通りであった。

	52週時における 先行試験ベースラインからの変化量
シクレスト群(n=83)	-15.8±1.48 ^{a)}
オランザピン群(n=110)	-11.0±1.27

最小二乗平均値±標準誤差

a): p=0.0148 (vs オランザピン群, MMRM, 両側有意水準0.05)

NSA合計スコアの推移



最小二乗平均値

* p=0.0148, ** p=0.0321, *** p=0.0323, # p=0.0285, + p=0.0447, § p=0.0258, ‡ p=0.0339 (vs オランザピン群)

MMRM: 投与群、治療実施施設、観察時、観察時の治療を固定効果とし、ベースライン値及び陰性症状持続期間を共変量としたモデル

② PANSS Marder陰性症状因子スコアの52週時における

先行試験ベースラインからの変化量(副次評価項目)

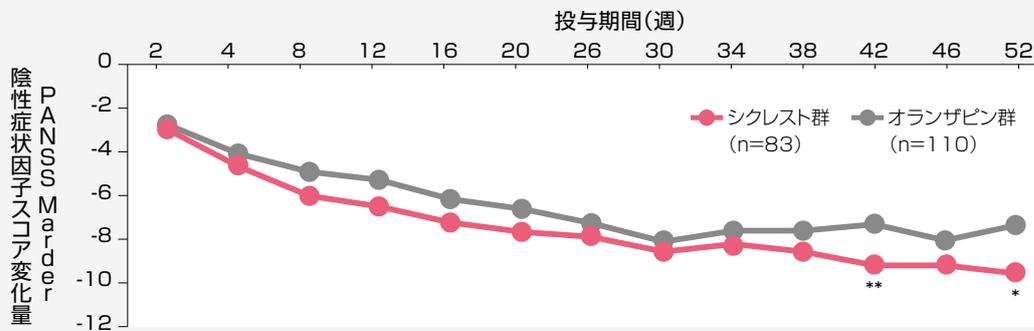
投与52週におけるPANSS Marder陰性症状因子スコアの先行試験ベースラインからの変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は次の通りであった。

	52週時における 先行試験ベースラインからの変化量
シクレスト群(n=83)	-9.6±0.68 ^{a)}
オランザピン群(n=110)	-7.5±0.58

最小二乗平均値±標準誤差

a):p=0.0226(vs オランザピン群, MMRM、両側有意水準0.05)

■ PANSS Marder陰性症状因子スコアの推移



最小二乗平均値 * p=0.0226, ** p=0.0222(vs オランザピン群)

MMRM:投与群、治療実施施設、観察時、観察時の治療を固定効果とし、ベースライン値及び陰性症状持続期間を共変量としたモデル

③ 安全性

■ 安全性の結果概要(安全性解析対象集団)

	シクレスト群(n=85)	オランザピン群(n=110)
全Gradeの副作用	61(71.8)	81(73.6)
重度の副作用 ^{a)}	7(8.2)	9(8.2)
重篤な副作用	2(2.4)	3(2.7)
投与中止となった副作用	1(1.2)	4(3.6)
死亡に至った副作用	なし	なし

n(%)

a):機能に顕著な支障をきたす副作用

■ 有害事象の概要(安全性解析対象集団)

	シクレスト群(n=85)	オランザピン群(n=110)
主な副作用	傾眠16例(18.8%)、体重増加12例(14.1%)、不眠症8例(9.4%)、不安7例(8.2%)、アカンシア、浮動性めまい各6例(7.1%)等	体重増加34例(30.9%)、傾眠26例(23.6%)、鎮静、不眠症各10例(9.1%)、頭痛9例(8.2%)、食欲亢進、浮動性めまい各8例(7.3%)等
重篤な有害事象	低ナトリウム血症、大発作痙攣、アルコール乱用、精神病的障害、統合失調症-妄想型各1例	統合失調症3例、胃炎、大発作痙攣各1例
投与中止となった有害事象	アルコール乱用、精神病的障害各2例、異常行動、無力症、浮動性めまい、転倒各1例等(計7例、重複例含む)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ブドウ糖増加、うつ病、グリコヘモグロビン増加、統合失調症各1例(計4例、重複例含む)
死亡に至った有害事象	なし	なし

臨床成績(海外データ)

(2) プラセボ対照再燃防止試験(海外臨床第Ⅲ相試験)(海外データ)^{10,11)}

目的 : シクレストによる治療が26週間行われた統合失調症患者を対象に、プラセボと比較したシクレストの統合失調症の再燃防止における有効性及び安全性を評価する。

対象 : 非盲検でシクレストが26週間投与された統合失調症患者(クロアチア、インド、ラトビア、ロシア、米国、ウクライナ/61施設)

有効性解析対象集団:382例

安全性解析対象集団:700例

・DSM-IV-TR診断 ・18歳以上 ・症状が少なくとも4週間安定している

試験デザイン : 多施設共同・無作為化・二重盲検・プラセボ対照比較試験



方法 : 投与開始4週までに前治療薬からシクレスト(5mg又は10mg1日2回投与)に切り替え、26週まで投与を継続したあと、シクレスト5mg、10mg又はプラセボを1日2回で最長26週間舌下投与した。第1期において、シクレストの初回投与量は、いずれの被験者に対しても5mgを1日2回舌下投与とし、10mg/1日2回投与群は1週間後から10mgを1日2回舌下投与とした。10mg/1日2回投与で被験者が忍容できない場合は、5mg/1日2回投与に減量し、鎮静化が確認された場合は、再度10mg/1日2回を舌下投与した。

評価項目 : 主要評価項目 … 統合失調症の再燃までの期間

副次評価項目 … 早期中止までの期間、再燃及び早期中止した被験者の割合

二重盲検期ベースラインからの変化量: PANSS合計スコア、PANSS Marder因子スコア、CGI-S、CGI-I、CDSSスコア、ISST-Modified^{*12}スコア、CogFuスコア及びCNS Vital Signs^{*13}

PETiT^{*14}の合計スコア及び下位評価尺度スコアの非盲検期での変化量
無再燃期間

安全性 … 併用薬、有害事象、体重、腹囲、バイタルサイン(心拍数、血圧、呼吸数)、身体学的検査、心電図、臨床検査(血液学的検査、生化学的検査、尿検査)

解析計画 : 有効性及び安全性の評価項目の解析は、非盲検期と二重盲検期で個別に行った。主要評価項目である再燃までの時間は、Kaplan-Meier法により推定し、ログランク検定にて群間比較を行った。p<0.05で統計学的に差があると判定した。

*12 : InterSePT Scale for Suicidal Thinking-Modified : 自殺念慮に関する評価尺度

*13 : Central Nervous System Vital Signs Neurocognitive Battery : コンピュータ化された認知機能検査バッテリーにより評価した認知機能

*14 : Personal Evaluation of Transitions in Treatment : 治療に対する主観的評価を行う質問票

10) 社内資料:プラセボ対照再燃防止試験(承認時参考資料)

11) Kane JM, et al.: J Clin Psychiatry 72(3): 349-355, 2011

本研究はMerck社及びPfizer社の支援のもと実施されました。

■ 患者背景

AST集団 ^{a)}		非割付群 ^{b)} (n=314)	割付群	
			シクレスト群 (n=194)	プラセボ群 (n=192)
性別	男性	195(62.1)	105(54.1)	116(60.4)
	女性	119(37.9)	89(45.9)	76(39.6)
人種	白人	190(60.5)	141(72.7)	140(72.9)
	黒人	60(19.1)	22(11.3)	18 (9.4)
	アジア系	53(16.9)	30(15.5)	33(17.2)
	その他	11 (3.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
年齢	18-64歳	308(98.1)	189(97.4)	188(97.9)
	65歳以上	6 (1.9)	5 (2.6)	4 (2.1)
	平均値±標準偏差	40.0±12.05	39.2±12.53	38.7±11.64
体重(kg)		80.3±19.51	76.7±19.40	76.4±20.05
BMI		27.4±6.13	27.0±6.46	26.3±6.68
統合失調症の病型	妄想型	267(85.0)	159(82.0)	156(81.3)
	解体型	2 (0.6)	0	1 (0.5)
	緊張型	3 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
	鑑別不能型	36(11.5)	26(13.4)	26(13.5)
	残遺型	5 (1.6)	7 (3.6)	8 (4.2)
	統合失調感情障害	1 (0.3)	0	0
発病時の年齢		26.5±8.9	26.9±9.7	26.4±8.9
罹病期間		14.0±10.5	12.7±10.6	12.8±10.4
統合失調症による入院歴	なし	48(15.3)	26(13.4)	29(15.1)
	不明	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.5)
	1回	35(11.1)	32(16.5)	22(11.5)
	2-3回	69(22.0)	47(24.2)	56(29.2)
	4回以上	161(51.3)	88(45.4)	83(43.2)
1年前の統合失調症による入院	なし	178(56.7)	124(63.9)	120(62.5)
	不明	1 (0.3)	1 (0.5)	0
	1回	88(28.0)	54(27.8)	50(26.0)
	2-3回	35(11.1)	11 (5.7)	17 (8.9)
	4回以上	12 (3.8)	4 (2.1)	5 (2.6)
直近の入院日数		60.7±87.11	81.7±120.64	121.1±285.47

n(%) 平均値±標準偏差

a): 割り付けられた被験者のうち、非盲検期に治験薬を1回以上服薬した被験者の集団

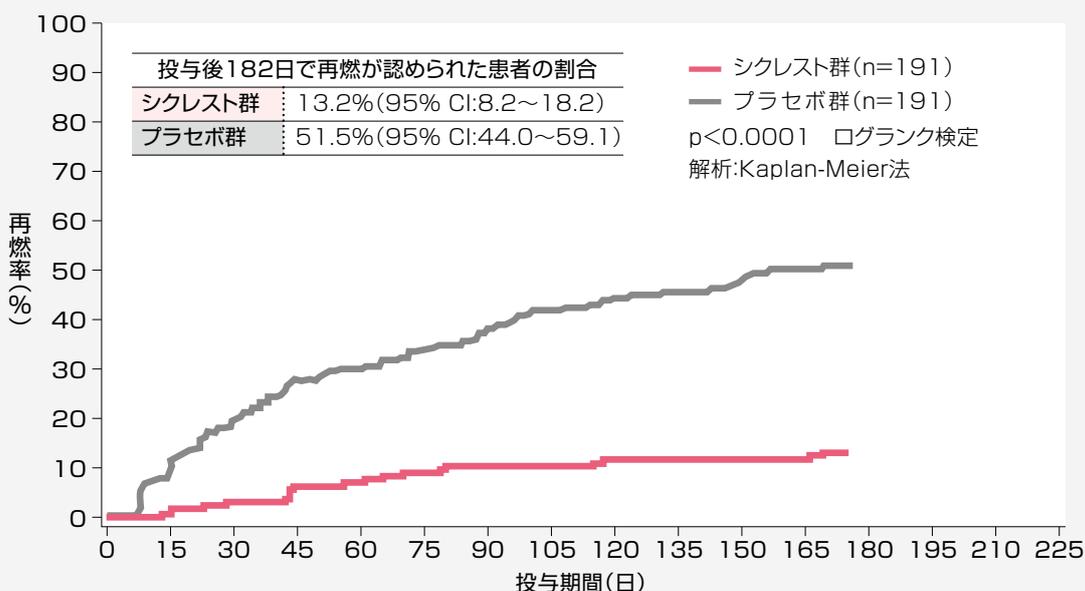
b): AST集団のうち、二重盲検期に割り付けられなかった被験者の集団

臨床成績 (海外データ)

① 統合失調症の再燃^{※15}までの期間 (主要評価項目)

再燃までの期間は、プラセボ群と比較してシクレスト群で有意に延長した (ログランク検定、 $p < 0.0001$)。投与182日において再燃がみられた患者の割合 (Kaplan-Meier推定値) は、シクレスト群13.2% (95% CI: 8.2-18.2)、プラセボ群51.5% (95% CI: 44.0-59.1)であった。

■ 治験責任医師の判断による統合失調症の再燃までの期間 (主要評価項目)



※15: 再燃に関するイベントは、以下の1)~4)のいずれかの条件を満たした場合と定義された。

1) PANSS合計スコアが二重盲検期のベースラインから20%以上増加し、CGI-Sスコアが4点以上 (中等度) の日が週に2日以上 (ベースラインでPANSS合計スコアが50点未満の患者は、ベースラインからのPANSS合計スコアの増加が10点以上) 2) PANSSの「敵意」「非協調性」のいずれかのスコアが5点以上 (中等度) であり、CGI-Sスコアが週に2日以上、4点以上 (中等度) 3) PANSSの「不自然な思考内容」「概念の統合障害」「幻覚による行動」のうち2項目のスコアが5点以上 (中等度) であり、CGI-Sスコアが週に2日以上、4点以上 (中等度) 4) 治験責任医師の意見として、患者の統合失調症症状が一定以上に悪化し、自己又は他者への暴力又は自殺のリスク増大により、次の対策のうち1つ以上が必要になった又は実行された。非盲検期の最高用量に、少なくともロラゼラム (又は等価な薬剤) 2mg/日以上を追加、抗精神病薬又は気分安定薬の非盲検投与を追加、抗うつ薬を追加又は抗うつ薬の用量を増量、精神医学的ケアの水準の引上げ (監視下での生活、デイホスピタルの利用など)、入院又は入院水準の引上げ、好ましくない行動が原因の逮捕又は収監、電撃療法 など

② 安全性

■ 安全性の結果概要 (安全性解析対象集団)

	非盲検期 (n=700)	二重盲検期	
		シクレスト群 (n=194)	プラセボ群 (n=192)
全Gradeの副作用	369(52.7)	44(22.7)	52(27.1)
重度の副作用 ^{a)}	26 (3.7)	3 (1.5)	5 (2.6)
重篤な副作用	9 (1.3)	2 (1.0)	8 (4.2)
投与中止となった副作用	61 (8.7)	5 (2.6)	29(15.1)
死亡に至った副作用	なし	なし	なし

a):機能に顕著な支障をきたす副作用

■ 有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

	非盲検期 (n=700)	二重盲検期	
		シクレスト群 (n=194)	プラセボ群 (n=192)
主な副作用	傾眠112例(16.0%)、不眠症49例(7.0%)、アカシジア38例(5.4%)、体重増加32例(4.6%)、不安、鎮静各30例(4.3%)、パーキンソニズム28例(4.0%)、口の感覚鈍麻24例(3.4%)等	体重増加12例(6.2%)、不安5例(2.6%)、アカシジア、不眠症各4例(2.1%)等	統合失調症16例(8.3%)、不眠症10例(5.2%)、体重減少、不安、妄想各6例(3.1%)、統合失調症-妄想型、幻覚各4例(2.1%)等
重篤な有害事象	統合失調症-妄想型11例、統合失調症10例、激越、気管支炎、肺炎、精神病性障害各2例等(計42例、重複例含む)	統合失調症、統合失調症-妄想型各2例、不安、転倒、橈骨骨折各1例(計6例、重複例含む)	統合失調症9例、統合失調症-妄想型7例、大うつ病、妄想症、遅発性ジスキネジア各1例等(計19例、重複例含む)
投与中止となった有害事象	統合失調症12例、不眠症10例、不安9例、妄想、うつ病各7例等(計94例、重複例含む)	統合失調症7例、不安、うつ病各5例、不眠症4例、緊張3例、激越、妄想、統合失調症-妄想型各2例等(計15例、重複例含む)	統合失調症30例、妄想、幻覚各9例、不安、激越各7例、統合失調症-妄想型、易刺激性各6例等(計53例、重複例含む)
死亡に至った有害事象	なし	なし	なし

薬物動態

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与(健康成人)¹²⁾

日本人健康成人にシクレスト5mgを単回舌下投与したとき、投与後1.25時間に最高血漿中濃度(C_{max})に達した。半減期($t_{1/2}$)は17.1時間であり、 $AUC_{0-\infty}$ は26.4ng·hr/mL(平均値)であった。

■ 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 (0.5-4.03)	3.31 ±1.71	17.1 ±6.1	26.4 ±8.0

平均値±標準偏差
a):中央値(最小値-最大値)

対 象 : 日本人健康成人男性24例

方 法 : プラセボ対照・二重盲検・無作為化並行群間試験
アセナピン1、3、5mg又はプラセボを単回舌下投与し、薬物動態を検討した。

4. 効能・効果

統合失調症

6. 用法・用量

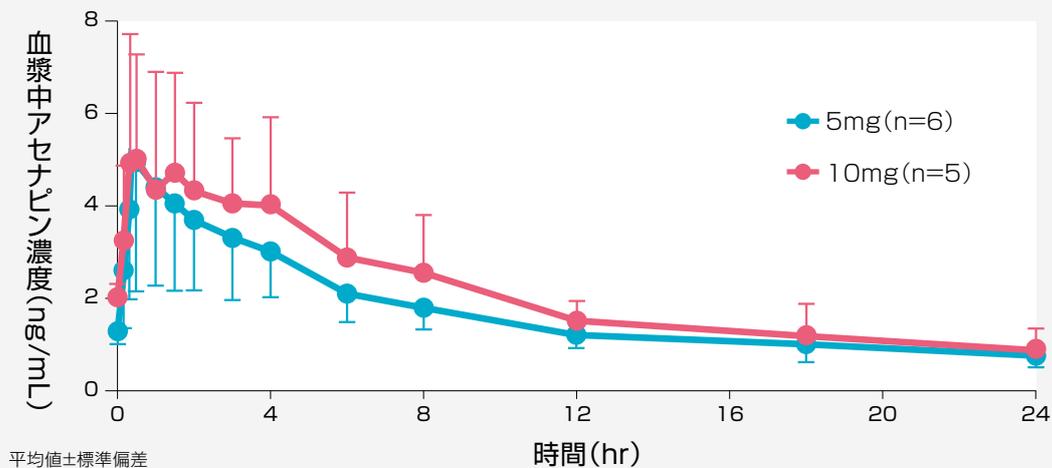
通常、成人にはアセナピンとして1回5mgを1日2回舌下投与から投与を開始する。

なお、維持用量は1回5mgを1日2回、最高用量は1回10mgを1日2回までとするが、年齢、症状に応じ適宜増減すること。

(2) 反復投与(健康成人)¹²⁾

日本人健康成人にシクレスト5mg及び10mgを1日2回6日間反復舌下投与したとき、投与後0.5～1.0時間で C_{max} に達し、 $t_{1/2}$ は約28～36時間であった。10mgを1日2回反復舌下投与したとき、投与3日以内に定常状態に到達した。

■ 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



平均値±標準偏差

■ 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

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	0.5 (0.5-1.5)	5.05 ±2.58	35.5 ±20.2	29.4 ±10.3
10	5	1.0 (0.33-1.5)	5.39 ±2.49	27.8 ±7.94	37.5 ±16.6

平均値±標準偏差

a):中央値(最小値-最大値)

対 象 : 日本人健康成人男性24例(うち3mg投与群を除く)。

方 法 : プラセボ対照・二重盲検・無作為化並行群間試験。

アセナピン3、5、10mg又はプラセボを1日2回反復舌下投与し、最終投与後の薬物動態を検討した。

(3) 肝機能障害時の血漿中濃度(外国人データ)¹³⁾

肝機能障害患者(Child-Pugh分類A~C)22例にアセナピン5mgを単回舌下投与したとき、アセナピンのAUC_{0-∞}は、重度の肝機能障害者群(Child-Pugh分類C)で肝機能正常者群に比べて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)で肝機能正常者群と同様であった。血漿蛋白非結合形のAUC_{0-∞}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、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。

肝機能障害者(Child-Pugh分類A~C)24例にアセナピン0.3mgを単回舌下投与したとき、アセナピンのAUC_{0-∞}は、中等度もしくは重度の肝機能障害者群(Child-Pugh分類B、C)で肝機能正常者群に比べてそれぞれ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。血漿蛋白非結合形のAUC_{0-∞}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、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。

(4) 腎機能障害時の血漿中濃度(外国人データ)¹⁴⁾

種々の程度の腎機能障害者(非透析者)33例にアセナピン5mgを単回舌下投与したとき、腎機能障害者では腎機能正常者に比べてアセナピンのAUC_{0-∞}は1.03~1.31倍であった。

(5) 高齢者の血漿中濃度(外国人データ)¹⁵⁾

精神疾患を有する高齢の患者60例にアセナピン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_{0-12h}の平均値はそれぞれ10.3ng/mL及び70.3ng·h/mLであった。

(6) 食事の影響(外国人データ)¹⁶⁾

健康成人男性26例にアセナピン5mgを絶食時及び高脂肪食摂取直後に単回舌下投与したとき、絶食時に比べ高脂肪食摂取直後のアセナピンのAUC_{0-∞}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-∞}は13%減少した。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)

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]

6. 用法・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。

なお、維持用量は1回5mgを1日2回、最高用量は1回10mgを1日2回までとするが、年齢、症状に応じ適宜増減すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

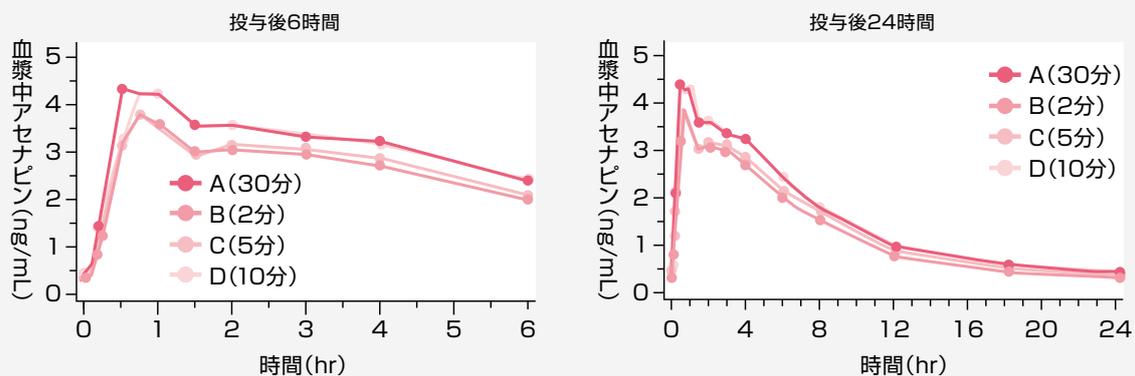
9.8 高齢者

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]

(7) 飲水の影響 (外国人データ)¹⁷⁾

外国人健康成人男性23例にアセナピン10mgを1日1回舌下投与したとき、10分経過後に水を摂取しても薬物動態に影響を及ぼさなかった。一方、投与後5分又は2分時点で水を摂取したとき、アセナピンのAUC_{0-24hr}がそれぞれ10%及び19%低下した。

■ 外国人健康成人男性における正常状態の血漿中アセナピン濃度推移 (飲水の影響)



パラメータ(単位)		A(30分)n=20	B(2分)n=17	C(5分)n=22	D(10分)n=18
t _{max} (hr)	中央値	0.750	1.00	0.875	0.750
	(最小値-最大値)	(0.517-4.00)	(0.750-4.00)	(0.500-4.00)	(0.517-3.00)
C _{max} (ng/mL)	平均値(標準偏差)	4.99(2.05)	4.15(2.09)	4.38(1.91)	4.69(2.22)
AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	平均値(標準偏差)	36.3(11.3)	29.8(10.2)	32.5(11.1)	35.9(15.6)
CL/F(L/hr)	平均値(標準偏差)	313(149)	414(305)	371(241)	354(218)
wn-CL/F(L/hr/kg)	平均値(標準偏差)	4.01(1.89)	5.28(3.84)	4.80(3.48)	4.59(3.05)
t _{1/2} (hr)	平均値(標準偏差)	30.5(8.20) ^{a)}	27.6(16.5) ^{b)}	30.8(12.4) ^{a)}	37.4(14.4) ^{c)}

a)n=4 b)n=3 c)n=6

対 象 : 21歳~45歳の外国人健康成人男性23例(平均年齢34.3歳)

方 法 : 単施設・4×4ラテン方格法・非盲検・無作為化試験

3日間の用量漸増方式でアセナピン投与を開始し、1、2、3日目にそれぞれアセナピン1、3、5mgを舌下投与した。その後、4期(4~10日[第1期]、11~17日[第2期]、18~24日[第3期]及び25~31日[第4期]、4系列クロスオーバー法により、無作為化スケジュールに従ってアセナピン10mgを1日1回28日間舌下投与した。アセナピン舌下投与後に複数の時点*で水を摂取させ、水分摂取がアセナピンの薬物動態に及ぼす影響を検討した。

*アセナピン舌下投与から、30分後(条件A:基準投与)、2分後(条件B)、5分後(条件C)、10分後(条件D)にそれぞれ室温の水150mLを摂取した。

4. 効能・効果

統合失調症

14. 適用上の注意 (抜粋)

14.2 薬剤交付時の注意 (抜粋)

以下の点について、患者等に指導すること。

- ・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]

(8) 薬物相互作用 (外国人データ)

① フルボキサミン(外国人データ)¹⁸⁾

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。

② パロキセチン(外国人データ)¹⁹⁾

外国人健康成人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)を反復投与下、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)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。

③ イミプラミン(外国人データ)²⁰⁾

外国人健康成人男性24例にアセナピン(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。

④ シメチジン(外国人データ)²¹⁾

外国人健康成人男性24例にアセナピン(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13%減少した。

⑤ カルバマゼピン(外国人データ)²²⁾

外国人健康成人男性24例にアセナピン(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。

⑥ バルプロ酸(外国人データ)²³⁾

外国人健康成人24例にアセナピン(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。

4. 効能・効果

統合失調症

10. 相互作用(抜粋)

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等: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。)

薬剤名等: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。)

2. 分布

(1) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*、外国人データ)²⁴⁾

ヒト血漿、ヒト α 1-酸性糖蛋白質(AAG)及びヒト血清アルブミン(HSA)に対するアセナピンの*in vitro*血漿蛋白結合を、平衡透析法を用いて検討したところ、1~500ng/mLの濃度範囲におけるアセナピンの結合率は97.3%(ヒト血漿)、77.0%(0.75mg/mL AAG)及び53.9%(40mg/mL HSA)であった。

(2) 脳組織への移行性(外国人データ)²⁵⁾

陽電子型放出断層撮影法(positron emission tomography;PET)にてアセナピンの脳内線条体ドパミンD₂受容体占有率を検討した結果、臨床用量付近である4.8mg1日2回反復投与時の投与約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。

(3) 組織への移行性(イヌ)²⁶⁾

雌雄ビーグル犬に[¹⁴C]-アセナピン2.16mgを単回舌下投与し、0.25、0.75、5、24、168時間後の各組織の放射能濃度を測定したところ、放射能の組織分布は、舌、胆嚢、肝臓、肺、脾臓、食道、皮膚、眼及び消化管各部で組織/血漿比が高かった。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。

(4) 乳汁への移行性(ラット)⁴⁾

哺乳中の仔ラットを有する授乳ラットに[¹⁴C]-アセナピン0.45mg/kgを単回静脈内投与し、乳汁移行性を評価した。放射能は速やかに乳汁中に分泌され、仔ラットが母乳から受ける放射能の最大量は母体への投与量の約0.1%程度と推定された。

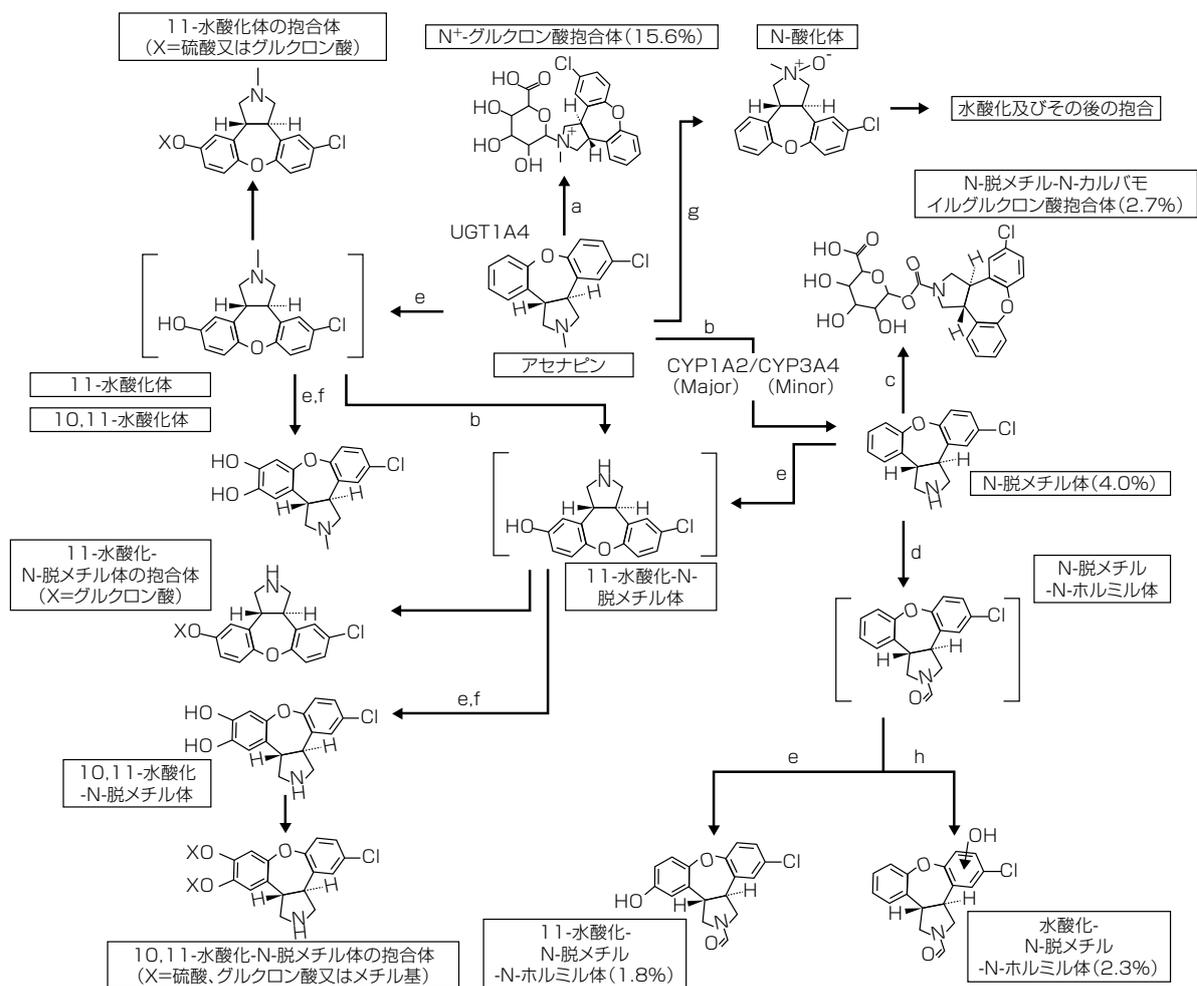
(5) 胎盤通過性(ウサギ)²⁷⁾

妊娠10日目の雌性ウサギに[¹⁴C]-アセナピン0.074mg/kgを単回静脈内投与、あるいは妊娠10日目から18日目の9日間反復静脈内投与し胎盤通過性を評価した。最高濃度(投与15分後)及び投与24時間後の胎児中の放射能は、単回投与後で投与量の0.0139%、0.0003%であり、反復投与後で0.0196%、0.0006%であったことから、アセナピンはわずかではあるが胎盤を通過し胎児に移行するものと考えられた。

3. 代謝 (*in vitro*)²⁸⁾

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。

■ 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

4. 排泄 (外国人データ)²⁹⁾

外国人健康成人男性 (n=4) にアセナピン10mgを1日2回5日間反復舌下投与後に、¹⁴C]-アセナピン10mgを単回舌下投与したとき、投与量の80%以上の放射能が投与96時間後までに尿中及び糞中に排泄され、¹⁴C]-アセナピン投与11日後までに投与量の約49%及び約39%の放射能が尿中及び糞中に排泄された。糞中に排泄された放射能は、主にアセナピン由来であった (投与量の5~16%)。尿中に排泄されたアセナピンは投与量の0.1%未満とわずかであった。

4. 効能・効果
統合失調症

6. 用法・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。

なお、維持用量は1回5mgを1日2回、最高用量は1回10mgを1日2回までとするが、年齢、症状に応じ適宜増減すること。

薬効薬理

1. 作用機序³⁰⁾

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。

30) 社内資料:薬効薬理試験

2. 臨床薬理試験

(1) ドパミンD₂受容体占有率 (海外データ)²⁵⁾

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を用い、ヒトにおける脳内ドパミンD₂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D₂受容体占有率を示し、また、D₂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。アセナピン4.8mg (1日2回投与) 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。

25) 社内資料:臨床薬理試験

3. 非臨床薬理試験

(1) 各種受容体に対する親和性 (*in vitro*)

アセナピンは、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受容体に対するpKi値はドパミンD₂受容体に対するpKi値以上であった。また、ドパミンD₁、D₂、D₃、D₄受容体、アドレナリン α_{1A} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C} 受容体、ヒスタミンH₁、H₂受容体に対しても高い親和性を示したが、ムスカリン受容体との親和性は低かった。

■ シクレスト及び対照薬のヒト受容体親和性 (*in vitro*)¹⁾

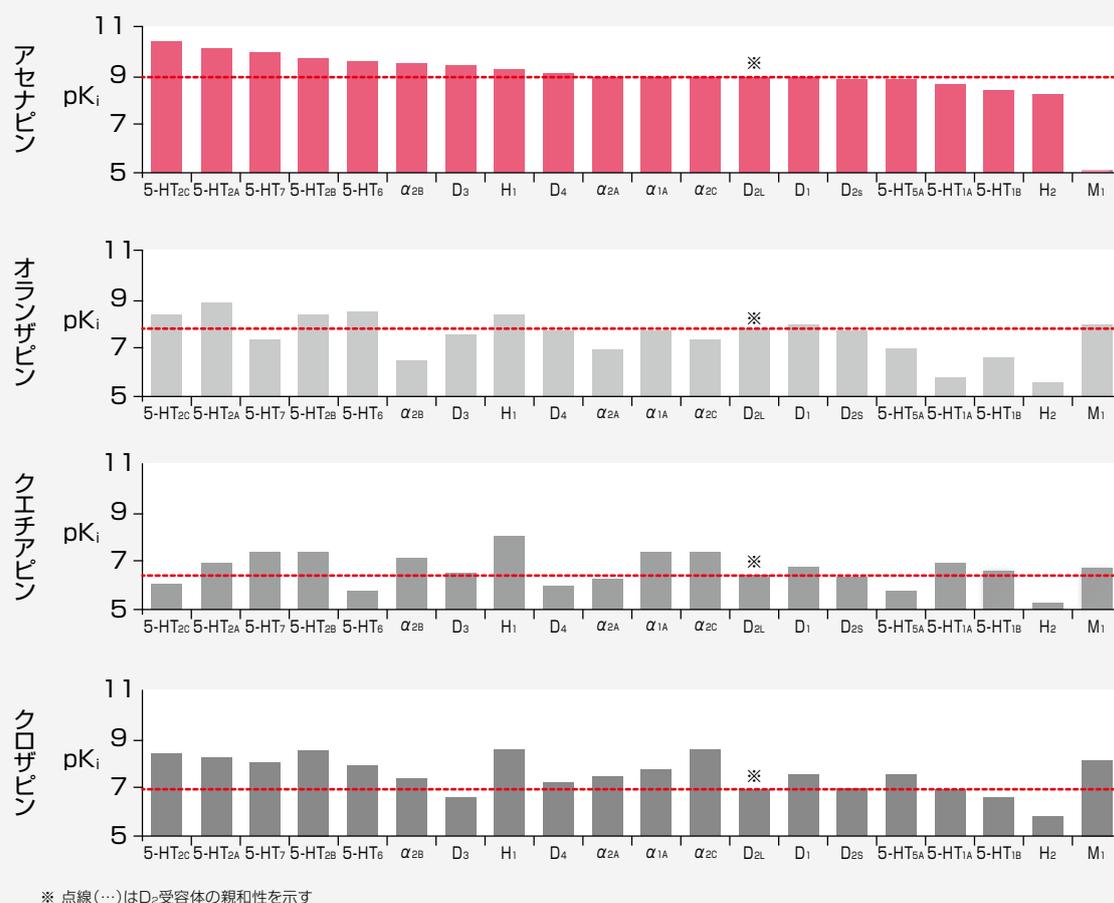
受容体	アセナピン	オランザピン	クエチアピン	クロザピン	リスベリドン	ハロペリドール	アリピプラゾール
	pKi	pKi	pKi	pKi	pKi	pKi	pKi
D ₁	8.85	7.93	6.71 ^a	7.64	7.68	8.20	6.09 ^a
D _{2L}	8.90	7.67	6.38	6.87	8.21	8.84	8.94
D _{2S}	8.84	7.58	6.32	6.81	8.07	8.76	8.91
D ₃	9.38	7.46	6.41	6.66	8.16	8.56	8.85
D ₄	8.95	7.75	5.85	7.33	8.21	8.83	6.89
5-HT _{1A}	8.60	5.82	6.78	7.06	6.75	6.29	8.57
5-HT _{1B}	8.40	6.60	<6.50	6.57	7.29	<6.00	8.55
5-HT _{2A}	10.15	8.88	6.81	8.39	9.69	7.28	8.02
5-HT _{2B}	9.75	8.41	7.33	8.79	7.99	6.48	9.59
5-HT _{2C}	10.46	8.41	5.98	8.56	8.17	5.79	7.55
5-HT _{5A}	8.84	7.00	5.70	7.60	7.23	6.10	6.05
5-HT ₆	9.60	8.49	5.64	8.05	5.66	5.44	6.64
5-HT ₇	9.94	7.43	7.25	8.19	9.13	7.05	7.46
α_{1A}	8.93	7.65	7.19	7.90	8.29	7.60	6.49
α_{2A}	8.9	6.83	6.25	7.54	8.09	6.06	7.16
α_{2B}	9.49	6.48	7.08	7.55	8.02	6.25	6.72
α_{2C}	8.91	7.39	7.42	8.80	8.74	6.88	7.93
H ₁	9.00	8.47	7.96	8.76	7.09	5.68 ^a	7.69
H ₂	8.21	5.50 ^a	5.18 ^a	5.91 ^a	6.32 ^a	5.50 ^a	5.15 ^a
M ₁	5.09	7.92	6.55	8.29	4.57	5.25	5.41
M ₂	4.50	7.40	6.22	7.15	4.41	5.05	4.92
M ₃	4.67	7.47	6.29	7.61	4.60	4.87	5.11
M ₄	5.04	7.65	6.61	7.68	4.97	5.25	5.23

平均値(n \geq 3)、a: n=2

1) Shahid M, et al.: J Psychopharmacol 23(1):65-73, 2009
本研究は、Schering-Plough社及びPfizer社の支援のもと実施されました。

アセナピンは他の薬剤と比べ、より多くのセロトニン受容体と強く相互作用し、D₂受容体に対する親和性以上の親和性が示された受容体サブタイプの数及び種類が他の抗精神病薬のいずれとも異なっていた。したがって、臨床効果が期待される用量において、アセナピンは他の抗精神病薬とは異なる受容体占有パターンを有することが示唆された。

■ ヒト受容体との親和性に関するアセナピンと他の薬剤の比較 (*in vitro*)¹⁾



(2) 神経伝達物質遊離量に対する作用(ラット)³¹⁾

ラットにアセナピン(0.05、0.1及び0.5mg/kg)を単回皮下投与したとき、ドパミン遊離量は内側前頭前皮質と海馬で有意に増加し、側坐核では0.5mg/kgのときのみ増加した。アセチルコリンの遊離量は、0.1mg/kg及び0.5mg/kgのとき、内側前頭前皮質で増加し、海馬では0.5mg/kgのときのみ増加した。また、アセナピン(0.05及び0.1mg/kg)単回皮下投与により、内側前頭前皮質と海馬においてノルアドレナリンの遊離量も増加させた。さらに、アセナピン(0.1mg/kg、14日間)を反復皮下投与したとき、内側前頭前皮質及び海馬において、アセチルコリン遊離量を増加させた。これらの結果より、アセナピンは内側前頭前皮質や海馬などにおいて、ドパミン、アセチルコリン、ノルアドレナリンの遊離を促進させることが示唆された。

31) Fränberg O. et al.: Psychopharmacology(Berl) 196(3): 417-429, 2008

(3) 行動薬理試験における作用

① 抗精神病作用

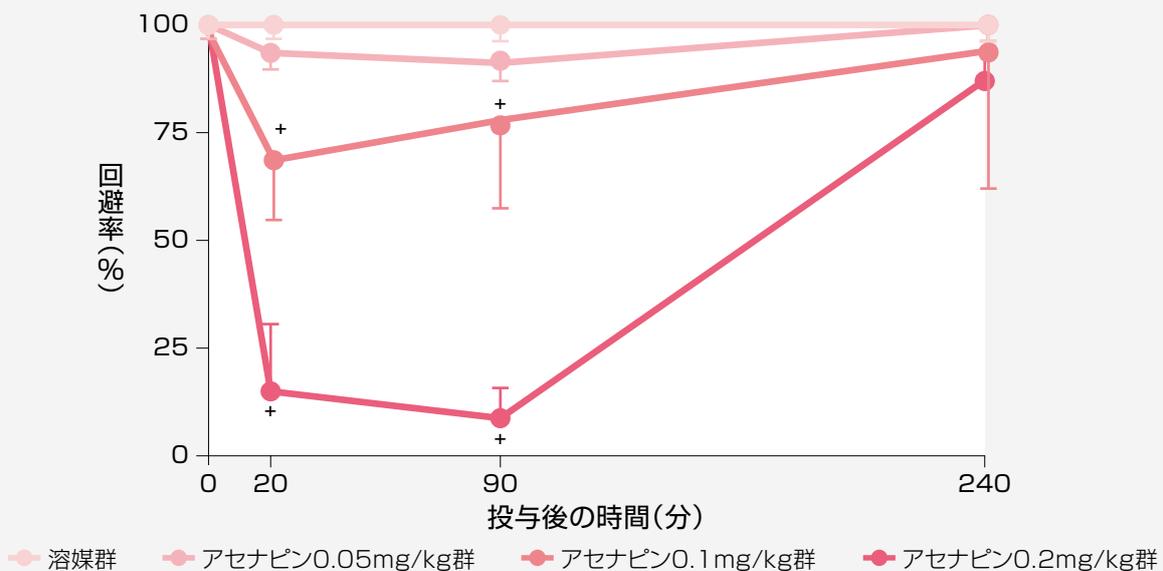
(1) 運動亢進抑制作用(ラット)³²⁾

ラットにおいて、ドパミン遊離促進薬であるd-アンフェタミンにより亢進した運動量に対するアセナピンの抑制作用を評価したところ、アセナピンはd-アンフェタミン1及び3mg/kgによる運動量亢進を抑制し、最小有効量(MED)はそれぞれ0.03及び0.1mg/kg(皮下投与)であった。

(2) 条件回避反応抑制作用(ラット)³¹⁾

ラットにおいて、アセナピン(0.05、0.1、0.2mg/kg、皮下投与)は用量依存的に条件回避反応を抑制($ED_{50}=0.12\text{mg/kg}$)し、0.1及び0.2mg/kgでは投与後20及び90分時点で有意な抑制が示された。

■ 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



中央値(回避%)と四分領域を示す(n=8)

+ $p < 0.05$

二元配置分散分析及びWilcoxonの対応のある符号順位検定

方 法 : 2つのコンパートメントからなるシャトルボックスを用いて1日15分の訓練を5日間行い、条件刺激として音を提示した後に負荷される電気ショックを回避する条件回避反応を習得させたWistarラット(雄 n=8/群)にアセナピン(0.05、0.1、0.2mg/kg)を皮下投与した。投与後20、90及び240分における条件回避反応に対するアセナピンの抑制作用を評価した。

31) Frånberg O, et al.: Psychopharmacology(Berl) 196(3): 417-429, 2008

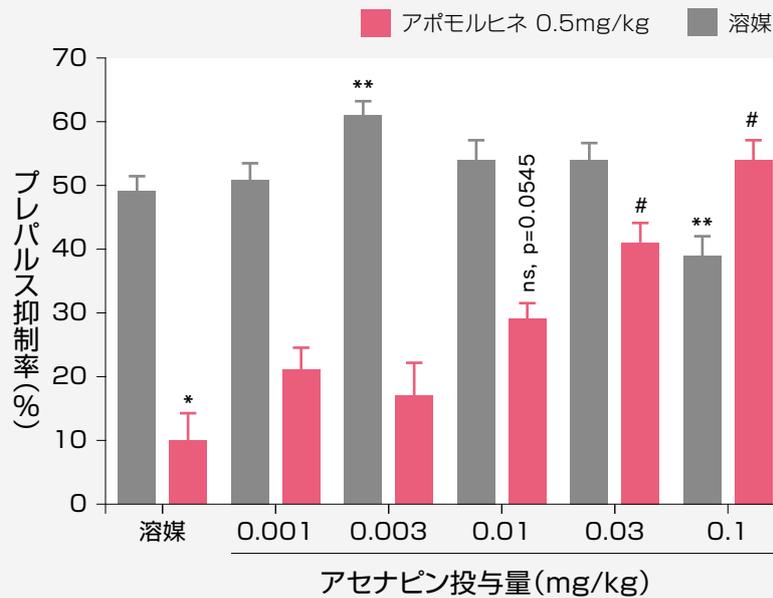
32) Marston HM, et al.: Psychopharmacology(Berl) 206(4): 699-714, 2009

本研究は、Schering-Plough社及びPfizer社の支援のもと実施されました。

(3) プレパルス抑制障害改善作用(ラット)³²⁾

アポモルヒネ投与ラットにおけるプレパルス抑制障害に対するアセナピンの改善作用を検討した結果、アセナピン(0.03及び0.1mg/kg、皮下投与)は、アポモルヒネによるプレパルス抑制障害を有意に改善した。

■ 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



平均値+標準誤差(n=10)

p<0.05 (vs溶媒-アポモルヒネ投与群)Newman-Keuls, Dunnett又はTukeyの検定

* p<0.05, ** p<0.001 (vs 溶媒-溶媒投与群)Newman-Keuls, Dunnett又はTukeyの検定

方 法 : Sprague-Dawley ラット(雄 n=10/群)に溶媒又はドパミン作動薬のアポモルヒネ(0.5mg/kg、皮下投与)の投与前に、溶媒、アセナピン(0.001、0.003、0.01、0.03、0.1mg/kg、皮下投与)を単回投与した。バックグラウンドノイズ(70dB)を出力した驚愕反応測定装置にラットを移し5分間の順応時間を設けた後、①驚愕刺激(118dB、40ミリ秒)を提示する、または②プレパルス刺激(73、76または82dB、20ミリ秒)の提示後に驚愕刺激(118dB、100ミリ秒)を提示する2つの条件を平均15秒の間隔をおいて提示した。プレパルス抑制を、プレパルス刺激がない状態での驚愕反応に対するプレパルス刺激存在下での驚愕反応の減少パーセントと定義し、アセナピンのプレパルス抑制に対する作用を検討した。

② 認知機能への影響 参考情報

(1) イボテン酸誘発認知行動障害に対する作用(ラット)³³⁾

イボテン酸投与によりmPFCを傷害し、前頭葉の機能を反映するattentional set-shifting taskにおいて障害を示したラットの認知機能障害モデルにおいて、アセナピン(75 μg/kg、皮下投与)は訓練時の正解基準に達するまでに要した試行回数を有意に減少させた。また、Fos蛋白をマーカーとして神経細胞の活性化を検討した結果、アセナピン(75 μg/kg、皮下投与)の投与によりFos蛋白の発現量が有意(p<0.05、反復測定分散分析)に増加したことから、アセナピンの作用機序にはmPFCにおける残存神経細胞の活性化が関与することが示された。

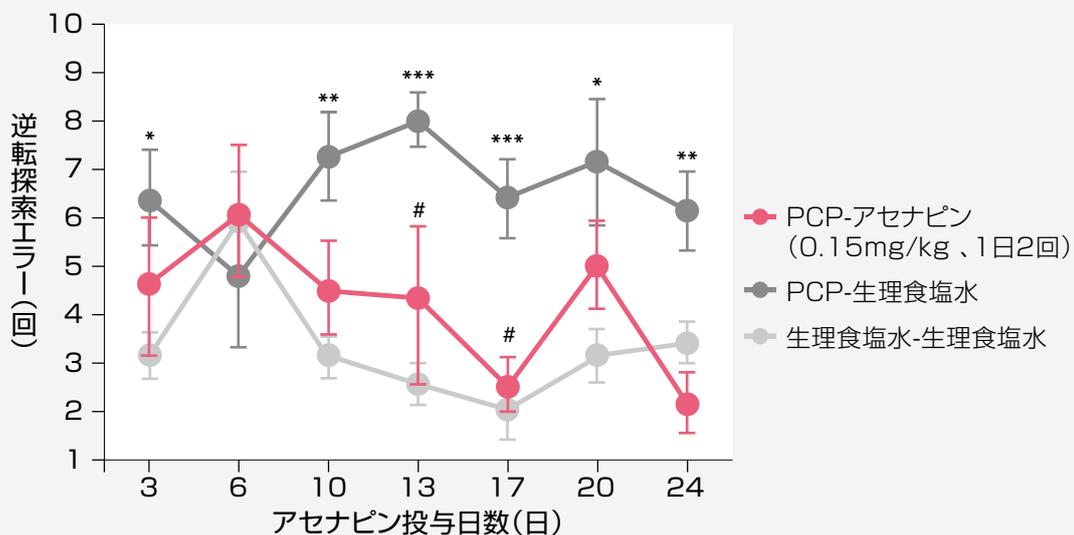
(2) d-アンフェタミン誘発逆転学習課題障害に対する作用(ラット)³⁴⁾

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。

(3) 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)³⁴⁾

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。

■ 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



平均値±標準誤差(n=4~8)

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001 (vs 生理食塩水-生理食塩水)

p<0.05 (vs PCP-生理食塩水)

ANOVA(ただし、PCP-アセナピン群に有意差がある場合、Fisher's PLSD法により検定)

方 法 : 馴化したサバナナザル(*Chlorocebus aethiops*)に対して、獲得及び逆転学習のセッションで構成された視覚的弁別課題を実行するよう訓練した後、14日間連続で生理食塩水又はPCP(0.3mg/kg、1日2回、筋肉内投与)を投与した。PCPの最終投与3日後にアセナピン(0.05、0.10又は0.15mg/kgを1日2回、皮下投与)の投与を開始し、4週間継続投与し、サルの認知機能障害モデルにおいて逆転学習課題のエラーの回数を指標として、アセナピンの認知機能への影響を検討した。

33) Tait DS, et al.: Psychopharmacology(Berl) 202(1-3): 295-306, 2009

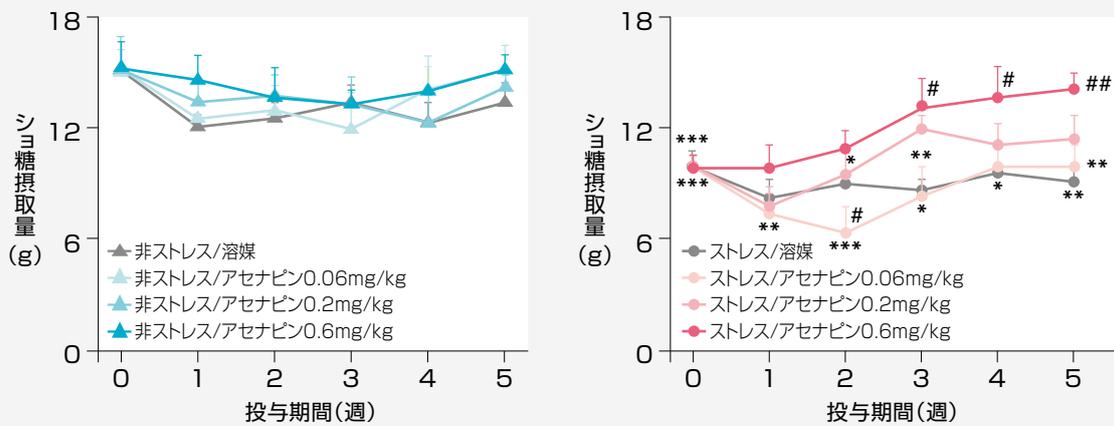
本研究は、Schering-Plough社の支援のもと実施されました。

34) 社内資料:中枢神経系薬理試験

③うつ状態に対する影響(ラット)³⁵⁾ 参考情報

慢性軽度のストレス負荷によりシヨ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、シヨ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。

■ アセナピンのラット慢性軽度ストレスモデルにおけるシヨ糖摂取量に対する影響



平均値+標準誤差 (n=8) 二元配置分散分析

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001 (vs 非ストレス群, Fisherの制約付最小有意差検定)

p<0.05, ## p<0.01 (vs 第0週におけるストレス/アセナピン投与群)

方 法 : 1%シヨ糖溶液を摂取するように訓練したWistarラット(雄 n=8/群)を、7週間の期間にわたり一連の軽度のストレスを与えたストレス群とストレスを与えなかった非ストレス群の2群に分けた。2週間のストレス曝露後にアセナピン(0.06、0.2、0.6mg/kg、1日2回、腹腔内投与)の投与を5週間継続した。シヨ糖摂取量を週1回測定。

35) Marston HM, et al.: J Psychopharmacol 25(10): 1388-1398, 2011
本研究は、Schering Plough社及びPfizer社の支援のもと実施されました。

安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験³⁶⁾

試験項目	動物種(n)	用量(mg/kg)	投与経路	結果
心血管系への影響				
テイル電流阻害	hERG HEK293細胞	100, 300, 1000nM	<i>in vitro</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● IC₅₀ は 86ng/mL (300nM) であり、ヒトにおける血漿中非結合型濃度 (0.15ng/mL) の 581 倍であった。
活動電位への影響	モルモット 心室乳頭筋	1, 3, 10, 30, 100μM	<i>in vitro</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● 30μM以上でAPD₅₀を短縮させた。 ● 30μM以上でV_{max}を濃度依存的に低下させた。
	イヌ ブルキン工線維	0.03, 0.3, 3μM	<i>in vitro</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● 0.3μM以上でAPDを短縮させた。
KCl刺激による筋収縮への影響	ウサギ 大動脈輪標本	1, 3, 10, 30μM	<i>in vitro</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● 3μM以上で塩化カリウムによる収縮を抑制した。
血圧及び心電図、立位での体位傾斜に対する反応	イヌ(覚醒) (雄 n=4~7/群)	1, 2.5, 5, 10, 50	経口	<ul style="list-style-type: none"> ● 用量依存的な心収縮力の減弱、軽度の血圧低下及び心拍数の増加がみられ、それらに伴いPR間隔の短縮及びQTc間隔の延長がみられた。 ● 50mg/kgのみQRS間隔の短縮がみられた。 ● 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認められた。
		0.01, 0.1, 1	舌下	<ul style="list-style-type: none"> ● 用量依存的な心拍数の増加が誘発された。 ● 1mg/kgのみQTc間隔及びQRS間隔の延長が認められた。 ● 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認められた。

APD: 活動電位持続時間、APD₅₀: 50%再分極時の活動電位持続時間、V_{max}: 最大立ち上がり速度

安全性薬理試験及び毒性試験

試験項目	動物種(n)	用量(mg/kg)	投与経路	結果
呼吸器系への影響				
呼吸機能	ラット (雄 n=8/群)	0.5、1.5、5(AE)	皮下	<ul style="list-style-type: none"> 5mg/kgで投与20分後に一過性の1回換気量、呼気量及び気道抵抗の増加が認められた。
内分泌系への影響				
臓器重量	ラット(幼若) (雄雌 n=6~12/群)	0.4(7日間反復)	経口	<ul style="list-style-type: none"> 雌雄ともに副腎及び甲状腺の重量が軽度減少したが、その他の内分泌系組織の重量には影響が認められなかった。
生存日数	ラット(副腎摘出) (雄 n=9~10/群)	0.4(10日間反復)	経口	<ul style="list-style-type: none"> 副腎摘出後の平均生存日数は対照群で5.9日、アセナピン群で4.1日と延長はみられなかった。 鉱質コルチコイド様作用は認められなかった。
膈スミア	ラット(卵巣摘出) (雌 n=8/群)	0.4(10日間併用反復) (エストラジオール 0.2µg/日皮下投与)	経口	<ul style="list-style-type: none"> スミア検査による陽性例数は、対照群で70/72例、アセナピン群で67/72例と同程度であった。 抗エストロゲン作用は認められなかった。
子宮内膜の 発達	ウサギ(幼若) (雌 n=2/群)	2(総投与量、6日間反復) (安息香酸エストラジ オール0.2µg/日を 8日間反復皮下投与後)	経口	<ul style="list-style-type: none"> アセナピンは子宮内膜の発達に影響を及ぼさなかった。 プロゲステロン様作用は認められなかった。
	ウサギ(幼若) (雌 n=2/群)	2(総投与量、6日間反復) (安息香酸エストラジ オール0.2µg/日を 8日間皮下投与した後、 プロゲステロン 0.5mg/kg併用)	経口	<ul style="list-style-type: none"> アセナピンは子宮内膜の発達に影響を及ぼさなかった。 抗プロゲステロン作用は認められなかった。
血漿中 プロラクチン濃度	ラット (雄 n=3/群)	0.032、 0.125、0.5	経口	<ul style="list-style-type: none"> 血漿中プロラクチンは、0.5mg/kg/日で投与1時間後に高値を示した。
消化器系への影響				
消化管の運動性 に対する影響	モルモット(麻醉) (雄 n=5/群)	1、5	静脈内	<ul style="list-style-type: none"> 1mg/kgでは回腸の自発収縮の回数が約10分間増加し、5mg/kgでは収縮回数は増加したが、収縮力は減弱した。
胃潰瘍誘発作用	ラット(絶食) (雄 n=6~12/群)	1、10	経口	<ul style="list-style-type: none"> 胃潰瘍誘発性はみられなかった。
消化管運動、 糞量、体温、呼吸数、 消化管潰瘍	ラット(自由摂餌) (雄 n=5/群)	20(10mg/kgを 1日2回、5日間反復)	経口	<ul style="list-style-type: none"> 消化管運動、糞量、体温及び呼吸数に影響はみられず、肉眼的に消化管潰瘍も認められなかった。
局所麻酔作用				
局所麻酔作用	アフリカツメガエル 坐骨神経標本	0.1-0.225mM	<i>in vitro</i>	<ul style="list-style-type: none"> 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：活性本体換算量(マレイン酸塩から活性本体への換算係数は0.71)

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 (ラット、イヌ)³⁷⁾

動物種	投与経路 ／ 観察期間	投与量 (mg/kg)	結果
ラット (雌雄 各n=6/群)	経口 14日間	50, 75, 100, 115, 160, 200, 225, 315, 440, 625	<ul style="list-style-type: none"> ● LD₅₀は110~176mg/kgであり、性差はみられなかった。 ● 75mg/kg以上で腹臥位、昏睡、振戦、痙攣及び縮腫などが認められた。 ● 100mg/kg以上で死亡した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の151倍であった。
ラット (雌雄 各 n=6/群)	静脈内 14日間	9, 15, 21	<ul style="list-style-type: none"> ● 投与可能な最高用量である21mg/kg(溶解性限界)まで死亡は認められなかった。 ● 一般状態観察では主に中枢神経系への作用がみられ、最低用量である9mg/kg以上で鎮静等がみられ、15mg/kg以上では痙攣も認められた。 ● 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。
イヌ (雄 n=2/群)	経口 14日間	50, 100, 200	<ul style="list-style-type: none"> ● 200mg/kgまで忍容性が認められた。 ● 50mg/kg以上で自発運動の減少及び縮腫がみられ、100mg/kg以上で強迫行動もみられた。 ● 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)³⁸⁾

動物種	投与経路 ／ 観察期間	投与量 (mg/kg)	結果
ラット (雌雄 各 n=20~30)	経口 52週	0.6, 3.6, 21.6	<ul style="list-style-type: none"> ● 3.6mg/kg以上で全身状態が悪化し、21.6mg/kgでは振戦及び痙攣等もみられ、死亡が認められた。
イヌ (雌雄 各 n=3)	経口 4週	20, 40, 80	<ul style="list-style-type: none"> ● 20mg/kg以上で肝臓においてALTの上昇を伴う肝細胞の壊死が認められた。 ● 40mg/kg以上で腎臓の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。 ● 40mg/kg以上で雄に精子形成障害が、80mg/kgで雌に乳腺の腫脹及び分泌活性亢進がみられ、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。
イヌ (雌雄 各 n=3~5/群)	経口 13週	1.25, 7.5, 20	<ul style="list-style-type: none"> ● 7.5mg/kg以上で摂餌遅延又は摂餌量の減少がみられ、体重の減少もみられた。 ● 7.5mg/kg以上で肝臓においてALTの上昇を伴う肝細胞の壊死及び小葉間の線維増生等が認められた。 ● 20mg/kgで雌で乳腺の分泌活性亢進及び下垂体プロラクチン産生細胞の活性亢進がみられたが、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。 ● 上記の変化は休薬により回復性が認められた。
イヌ (雌雄 各 n=4/群)	静脈内 39週	0.1, 0.4, 1.6	<ul style="list-style-type: none"> ● 毒性なし

安全性薬理試験及び毒性試験

(3) 遺伝毒性試験 (*in vitro*、ラット)³⁹⁾

試験項目	動物種	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg)	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> 及び <i>Escherichia coli</i>	<i>in vitro</i>	—	8, 40, 200, 1000, 2500 µg/plate (±S9mix)	陰性
遺伝子突然変異試験 マウスリンフォーマTk試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y TK ^{+/+} 細胞	<i>in vitro</i>	—	3.125, 6.25, 12.5, 25, 50, 75 µg/mL (-S9mix) 6.25, 12.5, 25, 50, 75, 100 µg/mL (+S9mix)	陰性
姉妹染色分体交換試験	ウサギリンパ球	<i>in vitro</i>	—	12.5, 25, 50, 100 µg/mL (±S9mix)	陰性
染色体異常試験	ヒト培養リンパ球	<i>in vitro</i>	—	46, 55, 64 µg/mL (-S9mix) 75, 100, 125 µg/mL (+S9mix)	陰性
骨髄小核試験	ラット(雌雄 各n=8/群)	経口	4週間	25, 50, 75	陰性

(4) がん原性試験 (マウス、ラット)⁴⁰⁾

試験項目	動物種	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg)	結果
がん原性試験	マウス (雌雄 各n=57~60/群)	皮下	雄：89~90週 雌：98~99週	雄：0.5, 1.5, 5.0/4.0 雌：0.5, 1.5, 7.5/5.0	がん原性を 示さなかった
	ラット (雌雄 各n=60/群)	皮下	雄：106~107週 雌：100~102週	0.3, 1.2, 3.0/5.0	がん原性を 示さなかった

(5) 生殖発生毒性試験 (ラット、ウサギ)³⁾

試験項目	動物種	投与経路/期間	投与量 (mg/kg/日)	試験結果
受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響	ラット (雌雄 各 n=24/群)	経口 雄: 交配前60日～交配期間中 雌: 交配14日前～分娩後21日	1, 5, 30 (1日2回分割投与)	<ul style="list-style-type: none"> ● F0動物において1mg/kg/日以上で交尾までの時間延長がみられた。 ● 胎児への影響として、1mg/kg/日以上で軽度の胎児骨格の発達遅滞がみられた。 ● F0動物において、5mg/kg/日以上で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。 ● 親動物におけるNOAELは1mg/kg/日、生殖能に対するNOAELは1mg/kg/日未満であった。
胚・胎児発生への影響	ラット (雌 n=36/群)	経口 妊娠7～17日 (器官形成期)	1, 5, 30 (1日2回分割投与)	<ul style="list-style-type: none"> ● F0動物に5mg/kg/日以上で体重の増加抑制がみられ、30mg/kg/日群で着床後胚損失率の増加及び胎児体重の減少がみられた。 ● 催奇形性ならびにF1動物の発達、行動及び生殖能に異常は認められなかった。 ● 母動物におけるNOAELは1mg/kg/日、胚・胎児発生におけるNOAELは5mg/kg/日、出生児におけるNOAELは30mg/kg/日であった。
	ウサギ (雌 n=16/群)	妊娠6～18日	1, 5, 30 (1日2回分割投与)	<ul style="list-style-type: none"> ● 30mg/kg/日では母動物の死亡及び胎児体重の減少がみられたが、催奇形性は認められなかった。 ● 母動物及び胚・胎児発生におけるNOAELはいずれも5mg/kg/日であった。
	ラット (雌 n=22/群)	妊娠6～17日	0.3, 0.9, 1.5 (AE)	<ul style="list-style-type: none"> ● 母動物及び胚・胎児に毒性はみられず、催奇形性も認められなかった。 ● 母動物及び胚・胎児発生におけるNOAELはいずれも1.5mg/kg/日であった。
	ウサギ (雌 n=16/群、0.625mg/kg/日群はn=26)	静脈内 妊娠6～18日	0.025, 0.125, 0.625	<ul style="list-style-type: none"> ● 0.125及び0.625mg/kg/日では母動物各1例が死亡した。 ● 胚・胎児毒性及び催奇形性は認められなかった。 ● 母動物におけるNOAELは0.025mg/kg/日、胚・胎児発生におけるNOAELは0.625mg/kg/日であった。
出生前及び出生後の発生ならびに母体機能に対する影響	ラット (雌 n=21～22/群)	静脈内 妊娠6～分娩後20日	0.3, 0.9, 1.5 (AE)	<ul style="list-style-type: none"> ● 0.3mg/kg/日以上で母動物の体重の増加抑制がみられ、0.9mg/kg/日以上で出生4日後の出生児生存率が低下した。 ● 0.9mg/kg/日以上で出生児の低体重、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。 ● 母動物におけるNOAELは0.3mg/kg/日未満、出生児におけるNOAELは0.3mg/kg/日であった。
交叉哺育	ラット (雌 n=30/群)	静脈内 妊娠6～分娩後10日	1.5 (AE)	<ul style="list-style-type: none"> ● 分娩前後の母動物へのアセナピンの投与による周産期及び出生後の出生児死亡は、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示唆された。

安全性薬理試験及び毒性試験

(6) 幼若毒性試験(ラット)⁴¹⁾

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、3.2mg/kg/日)を1日1回56日間反復皮下投与した結果、性成熟の時期及び雌の発情周期への影響はみられなかった。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日まで持続したが、学習機能への影響はみられなかった。

(7) 局所刺激性試験(イヌ)⁴²⁾

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。

(8) その他の毒性試験

① 抗原性試験(モルモット)⁴³⁾

モルモットにアセナピンを0.03及び3mg/kg/日の用量で経口投与又は皮下投与し、受動的皮膚アナフィラキシー反応試験、能動的アナフィラキシー反応試験及び遅延型皮膚反応試験を実施した。

受動的皮膚アナフィラキシー反応試験及び遅延型皮膚反応試験においては、アセナピンの抗原性は認められなかったが、能動的アナフィラキシー反応試験において、蛋白結合体を用いてアセナピンに対する感作を成立させたモルモットに対して、アセナピン又はその誘導体はアナフィラキシー症状を誘発した。

アセナピン又はその誘導体はハプテンとして働くことが示唆されたが、アセナピン(単独)投与による感作及び惹起を行った動物では、アナフィラキシー症状は認められなかった。

② 光毒性試験(*in vitro*)⁴⁴⁾

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0.013~1,000 µg/mL)の光毒性は認められなかった。

③ カタレプシー誘発作用(ラット)³⁴⁾

アセナピンがカタレプシーを誘発する活性は低く(MED: 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。

④ 錐体外路系に対する影響(サル)³⁴⁾

シロガオオマキザル(雄雌n=11)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。0.025mg/kg以上で用量依存的に自発運動の減少、中等度のパーキンソン症状、環境刺激に対する反応性の低下、軽度の咀嚼行動が認められた。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。

⑤ 異常口唇運動に対する影響(ラット)³⁴⁾

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。

(9) 免疫毒性試験(マウス、ラット、ウサギ、イヌ)^{3, 38, 40)}

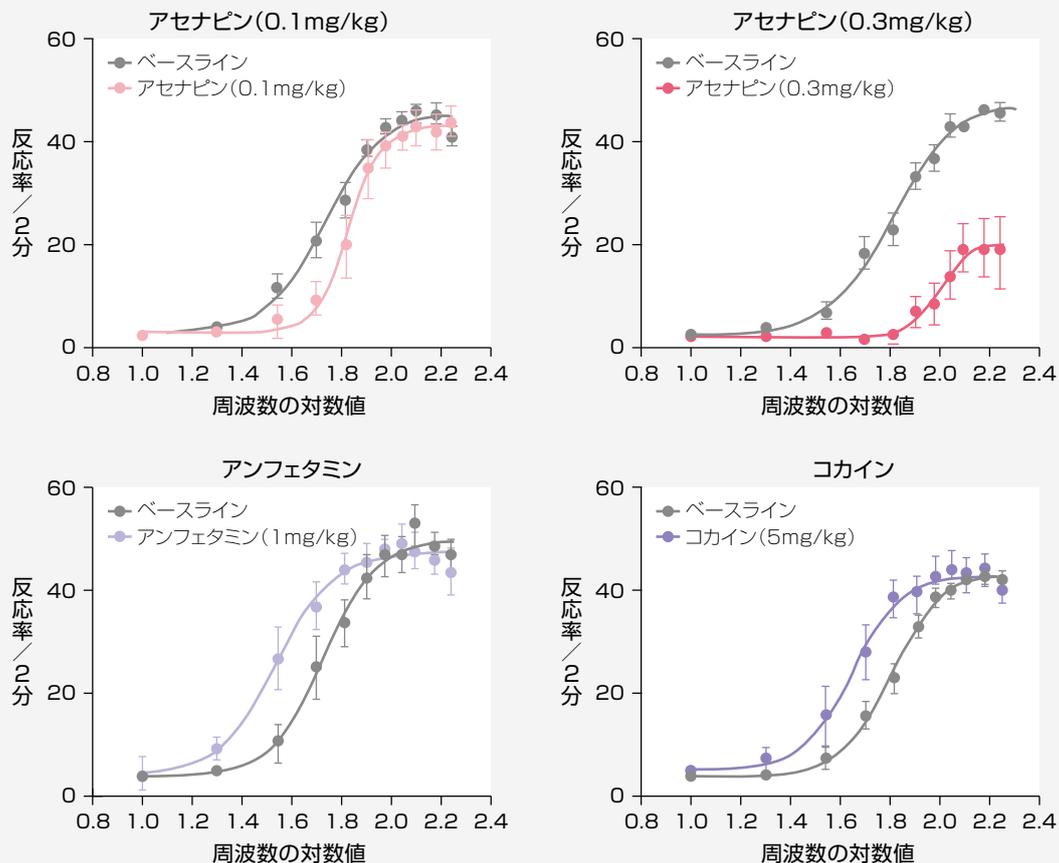
反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びがん原性試験において、免疫系器官及び血液学的項目にアセナピンが免疫毒性を示す徴候は認められなかった。

(10) 依存性試験

① 依存性試験(ラット)³⁵⁾

報酬系に対する影響を評価し依存性誘発の可能性を予測する脳内自己刺激試験により、アセナピンを評価した。ラットにアセナピン(0.01~0.3mg/kg)を単回皮下投与した結果、アセナピン0.1mg/kgでは腹側被蓋領域への電気刺激の周波数に対して、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が示唆された。対照的に、薬物依存を形成する薬剤であるアンフェタミン(1mg/kg、皮下投与)及びコカイン(5mg/kg、皮下投与)は、周波数-反応率曲線を左方移行させ、報酬効果への感受性増大が示唆された。これらの結果より、ラットを用いた脳内自己刺激試験において、アセナピンの依存性を示唆する報酬効果はみられなかった。

■ アセナピンの脳内自己刺激試験における作用



平均値±標準誤差 (n=7~8)

方法：腹側被蓋野に電極を埋め込み、レバーを押すことで報酬として電気刺激を受ける脳内自己刺激行動を獲得したSprague Dawley ラット(雄n=7~8/群)にアセナピン(0.01、0.03、0.1、0.3mg/kg、皮下投与)を投与。投与30分後に、ラットはレバーを押す報酬刺激として、100Hz(90秒)、10Hz(30秒)の電気刺激をそれぞれ受けた後、10~175Hzの11段階の電気刺激を各2分間、計22分間受けた。レバー押し反応率を示す周波数-反応率曲線を測定することでアセナピンの依存性を評価した。

② 依存性試験(ラット、イヌ)³⁸⁾

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。

有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アセナピンマレイン酸塩 (Asenapine Maleate)

化学名：(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

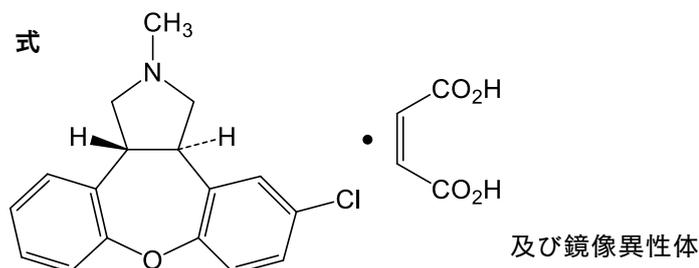
分子式：C₁₇H₁₆ClNO·C₄H₄O₄

分子量：401.84

性状：アセナピンマレイン酸塩は白色の粉末である。

溶解性：本品はエタノールにやや溶けにくく、水に溶けにくい。

構造式



融点：139.9℃

分配係数：(1-オクタノール/水系)

LogP=4.9 (中性)

LogP= 1.4 (酸性)

製剤学的事項

製剤の安定性⁴⁵⁾

各種条件下における安定性は次の通りであった。

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ヵ月	変化なし
加速試験	40℃/75%RH	アルミニウム ブリスター包装	6ヵ月	変化なし
苛酷試験(熱)	50℃	アルミニウム ブリスター包装	3ヵ月	変化なし
苛酷試験(光)	近紫外光(200 W·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	—	変化なし

試験項目：性状、類縁物質、水分、崩壊性、含量

取扱い上の注意/包装/関連情報

取扱い上の注意

(1) 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）

(2) 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。

(3) 貯法・使用期限・注意

貯 法：室温保存、吸湿注意

有効期間：3年

使用期限：外箱に最終年月表示

注 意：自動分包機には適さない（通常の錠剤に比べてやわらかい）

包装

シクレスト舌下錠5mg：ブリスター包装 100錠（10錠×10シート）、300錠（10錠×30シート）

シクレスト舌下錠10mg：ブリスター包装 100錠（10錠×10シート）、300錠（10錠×30シート）

関連情報

■ 承認番号及び承認年月日

シクレスト舌下錠5mg：22800AMX00377000[2016年3月28日承認]

シクレスト舌下錠10mg：22800AMX00378000[2016年3月28日承認]

■ 薬価基準収載年月

2016年5月

■ 販売開始年月

2016年5月

■ 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。

■ 再審査期間満了年月

2024年3月（8年）

主要文献

- 1) Shahid M, et al.: J Psychopharmacol 23(1): 65-73, 2009
- 2) Huang M, et al.: Neuropsychopharmacology 33(12): 2934-2945, 2008
- 3) 社内資料: 生殖発生毒性試験
- 4) 社内資料: 乳汁移行試験
- 5) 社内資料: 国際共同第Ⅲ相試験(承認時評価資料)
- 6) 社内資料: 国際共同長期継続投与試験(承認時評価資料)
- 7) 社内資料: 国内長期投与試験(承認時評価資料)
- 8) 社内資料: 陰性症状優位オランザピン対照長期投与試験(承認時参考資料)
- 9) Potkin SG, et al.: Schizophr Res 150(2-3): 442-449, 2013
- 10) 社内資料: プラセボ対照再燃防止試験(承認時参考資料)
- 11) Kane JM, et al.: J Clin Psychiatry 72(3): 349-355, 2011
- 12) 社内資料: 健康成人における薬物動態試験
- 13) 社内資料: 肝機能障害者における薬物動態試験
- 14) 社内資料: 腎機能障害者における薬物動態試験
- 15) 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
- 16) 社内資料: 食事の影響試験
- 17) 社内資料: 飲水の影響試験
- 18) 社内資料: 薬物相互作用試験(フルボキサミン)
- 19) 社内資料: 薬物相互作用試験(パロキセチン)
- 20) 社内資料: 薬物相互作用試験(イミプラミン)
- 21) 社内資料: 薬物相互作用試験(シメチジン)
- 22) 社内資料: 薬物相互作用試験(カルバマゼピン)
- 23) 社内資料: 薬物相互作用試験(バルプロ酸)
- 24) 社内資料: *in vitro* 血漿蛋白結合率試験
- 25) 社内資料: 臨床薬理試験
- 26) 社内資料: 組織分布試験
- 27) 社内資料: 胎盤通過性試験
- 28) 社内資料: *in vitro* 代謝試験
- 29) 社内資料: 健康成人におけるマスバランス試験
- 30) 社内資料: 薬効薬理試験
- 31) Frånberg O, et al.: Psychopharmacology (Berl) 196(3): 417-429, 2008
- 32) Marston HM, et al.: Psychopharmacology (Berl) 206(4): 699-714, 2009
- 33) Tait DS, et al.: Psychopharmacology (Berl) 202(1-3): 295-306, 2009
- 34) 社内資料: 中枢神経系薬理試験
- 35) Marston HM, et al.: J Psychopharmacol 25(10): 1388-1398, 2011
- 36) 社内資料: 安全性薬理試験
- 37) 社内資料: 単回投与毒性試験
- 38) 社内資料: 反復投与毒性試験
- 39) 社内資料: 遺伝毒性試験
- 40) 社内資料: がん原性試験
- 41) 社内資料: 幼若毒性試験
- 42) 社内資料: 局所刺激性試験
- 43) 社内資料: 抗原性試験
- 44) 社内資料: 光毒性試験
- 45) 社内資料: 安定性試験

製造販売業者の氏名又は 名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社

〒104-8002 東京都中央区京橋2-4-16

[文献請求先・製品情報お問い合わせ先]

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室

フリーダイヤル 0120-093-396

電話 03-3273-3539

FAX 03-3272-2438

日本標準商品分類番号	871179
------------	--------

承認番号	5mg :22800AMX00377000 10mg:22800AMX00378000
承認年月	2016年3月
薬価収載	2016年5月
販売開始	2016年5月

貯 法	室温保存、吸湿注意 (「20.取扱い上の注意」 の項参照)
使用期限	外箱に最終年月表示
注 意	自動分包機には適さない (通常の錠剤に比べて やわらかい)

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

<https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/>