

2016 年度 薬物治療塾 D コース前期第 1 回勉強会要旨

開始日時:2016 年 11 月 27 日(日)13:10~16:20

場所:タワーホール船堀

対象:アセナピン(シクレスト舌下錠)

主な検討資料:

医薬品インタビューフォーム(シクレスト舌下錠 2016 年 5 月改訂(第 2 版))

審査報告書(シクレスト舌下錠 平成 28 年 2 月 9 日)

申請資料概要(シクレスト舌下錠 平成 28 年 2 月 9 日)

論文名:Efficacy and safety of asenapine in Asian patients with an acute exacerbation of schizophrenia: a multicentre, randomized, double-blind, 6-week, placebo-controlled study  
Psychopharmacology (2016) 233:2663–2674

## PK 特徴づけシート

医薬品名: シクレスト舌下錠

参照資料: 審査報告書: 平成 28 年 2 月 9 日、インタビューフォーム: 2016 年 5 月改訂(第 2 版)

### 【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m<sup>2</sup>を標準的値として、/kg、/m<sup>2</sup>のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	34.8	<p>審査報告書 P38 0.5mg 静注のデータ(外国人 5 人)</p> <p>(1) バイオアベイラビリティ &lt;外国人における成績&gt; 外国人健康成人男性(薬物動態評価例数 5 例)を対象に、本薬注射剤 0.5 mg を 30 分間又は 60 分間かけて持続静脈内投与したとき、血漿中未変化体の無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積(以下、「AUC<sub>0-∞</sub>」)<sup>29)</sup> は 9.71±0.997 ng·h/mL であった。本剤 5 mg を単回舌下投与した薬物動態試験 13 試験<sup>30)</sup> の統合解析結果から得られた AUC<sub>0-∞</sub>は 33.8±13.2 ng·h/mL であったことから、本剤 5 mg を単回舌下投与したときの BA は 34.8%と算出された(参考 5.3.1.1-07: INT00035825)。</p>
Ae(%)	記載なし	<p>審査報告書 P45 外国人成人男性 4 人 10mg 単回舌下投与時 尿中 48.9%のうち、未変化体は認められなかった。(静注のデータ記載なし) 投与後 11 日目は、半減期から考えても、十分な時間と考えられる。 ほぼ肝代謝と想定される。</p> <p>外国人健康成人男性(薬物動態評価例数 4 例)を対象に、本剤 10 mg を 1 日 2 回 5 日間反復舌下投与し、最終投与日の翌日の朝に <sup>14</sup>C 標識体(本薬) 10 mg を単回舌下投与したとき、<sup>14</sup>C 標識体(本薬)投与後 11 日目までに総放射能のそれぞれ 48.9 及び 38.8%が尿中及び糞中に排泄された。尿中に排泄された放射能の内訳は N-グルクロン酸抱合体(総放射能の 10~21%)、N-脱メチル-N-カルバモイルグルクロン酸抱合体(総放射能の 2~3%) 等であり、未変化体は認められなかった。糞中に排泄された放射能の内訳は未変化体(総放射能の 5~16%) 等であった(参考 5.3.3.1-06: 25532 試験)。</p> <p>審査報告書 P42 ヒト生体試料を用いた試験 in vitro のデータからも肝代謝であることが確認される。</p>
CL <sub>tot</sub> (mL/min)	865	<p>インタビューフォーム P32 外国人 単回静脈内投与</p> <p>外国人健康成人 5 例にアセナピン 0.5 mg 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。</p> <p>クリアランスの項目 51.9±5.33L/hr</p>
Vd(L)	1731	インタビューフォーム P32 外国人 単回静脈内投与

		<p>外国人健康成人5例にアセナピン0.5 mg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。</p> <p>分布容積の項目 1731 ±178L</p>
fuB	0.026	<p>審査報告書 p42</p> <p>ヒト血漿、ヒト α<sub>1</sub>-酸性糖タンパク質 (0.75 mg/mL) 及びヒト血清アルブミン (40 mg/mL) に <sup>3</sup>H 標識体 (本薬) 1～500 ng/mL を添加したとき、本薬の <i>in vitro</i> タンパク結合率 (平衡透析法) はそれぞれ 97.3 ±1.4%、77.0 ±4.6%及び 53.9 ±2.1%であった (参考 4.2.2.3-08)。</p> <p><i>in vitro</i> 血漿蛋白結合を、平衡透析法を用いて検討したところ、1～500 ng/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% (0.75 mg/mL AAG) 及び 53.9% (40 mg/mL HSA) であった。→fuB=0.026</p>
B/P	0.625	<p>審査報告書 P42</p> <p>ヒト赤血球に <sup>3</sup>H 標識体 (本薬) 5～10000 ng/mL を添加したとき、<i>in vitro</i> における血球移行率は 0.18～0.23 であり、本薬の濃度の増加に伴ってわずかに増加した (参考 4.2.2.3-10)。</p> <p>申請資料概要 2.6.4 薬物動態試験の概要文 p29</p> <p>ヒト赤血球への <i>in vitro</i> 結合試験<sup>注)</sup></p> <p>ヒト男性の赤血球への [<sup>3</sup>H]-アセナピンの結合の程度を <i>in vitro</i> で評価した。5～10000 ng/mL の範囲における赤血球に結合した画分は、ヒトで 0.18～0.23 であった。</p> <p>注) ヒト全血を用いて試験は実施 (メーカーからの情報) とする。</p> <p>血球移行比率 0.18～0.23 →間をとって 0.2 Ht:0.5 として</p> <p><math>Abl/Ap=1/(1-0.2)</math> <math>B/P=(Abl/Ap)(1-Ht)=1.25*0.5=0.625</math></p>

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	不明であるがほぼ 0% であると想定される	< 30	肝代謝型
Vd	$Vd' = 1731/0.625 = 2769$	> 50	細胞内分布型
EH	$EH' = (865/0.625)/1600 = 0.865$	> 0.7	血流速度依存型
fuB	0.026	< 20	Binding sensitive

\* : B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

【各パラメータの決定因子】

	パラメータ	決定因子		パラメータ	決定因子
	総濃度	Vd		$(fuB/fuT)VT$	遊離形濃度
CLtot		Qh	CLtotf	$Qh/fuB$	
CLsl		$Qh/Fa$	CLslf	$Qh/(Fa \cdot fuB)$	
AUC		$D/Qh$	AUCf	$D/(Qh/fuB)$	
AUCsl		$D/(Qh/Fa)$	AUCslf	$D/(Qh/Fa \cdot fuB)$	
Cpssave		$(D/\tau)/Qh$	Cpssavef	$(D/\tau)/(Qh/fuB)$	
Cpssavesl		$(D/\tau)/(Qh/Fa)$	Cpssaveslf	$(D/\tau)/(Qh/Fa \cdot fuB)$	
t1/2		$0.693(fuB/fuT)VT/Qh$			

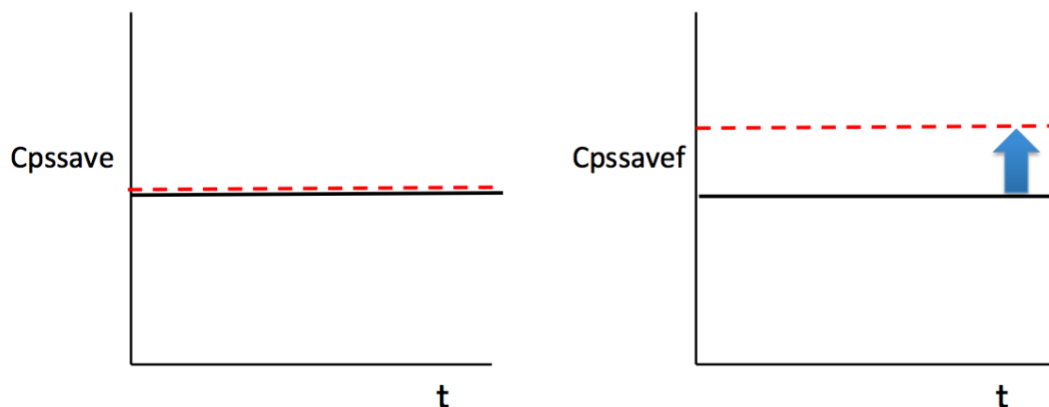
【各パラメータの変動因子による変化】

	パラメータ	変動因子の影響* (変化を↓、↑、⇔で記載)		
		fuB ↑	Qh ↓	fuB ↑ & Qh ↓
総濃度	Vd	↑	⇔	↑
	CLtot	⇔	↓	↓
	CLsl	⇔	↓	↓
	AUC	⇔	↑	↑
	AUCsl	⇔	↑	↑
	Cpssave	⇔	↑	↑
	Cpssavesl	⇔	↑	↑
	T1/2	↑	↑	↑ ↑
	パラメータ	変動因子の影響* (変化を↓、↑、⇔で記載)		
		fuB ↑	Qh ↓	fuB ↑ & Qh ↓
遊離形濃度	Vdf	⇔	⇔	⇔
	CLtotf	↓	↓	↓↓ ↓
	CLslf	↓	↓	↓↓ ↓
	AUCf	↑	↑	↑ ↑
	AUCslf	↑	↑	↑ ↑
	Cpssavef	↑	↑	↑ ↑
	Cpssaveslf	↑	↑	↑ ↑

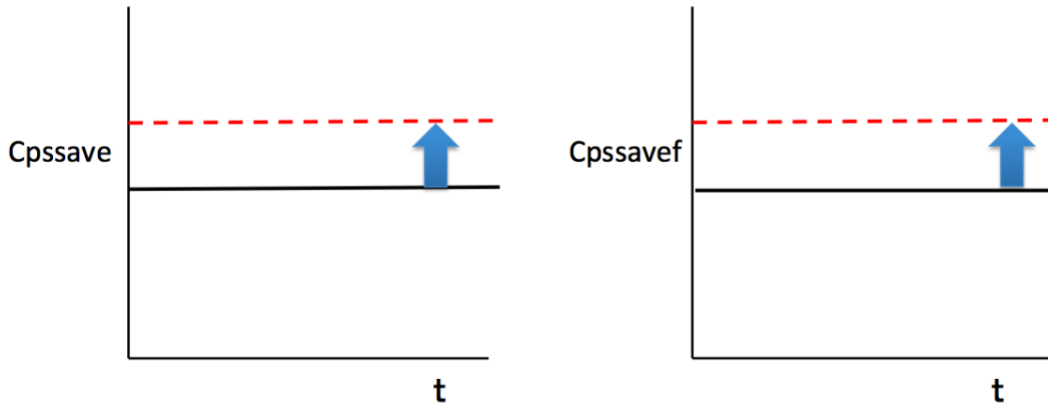
\* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

【薬物動態のグラフ】

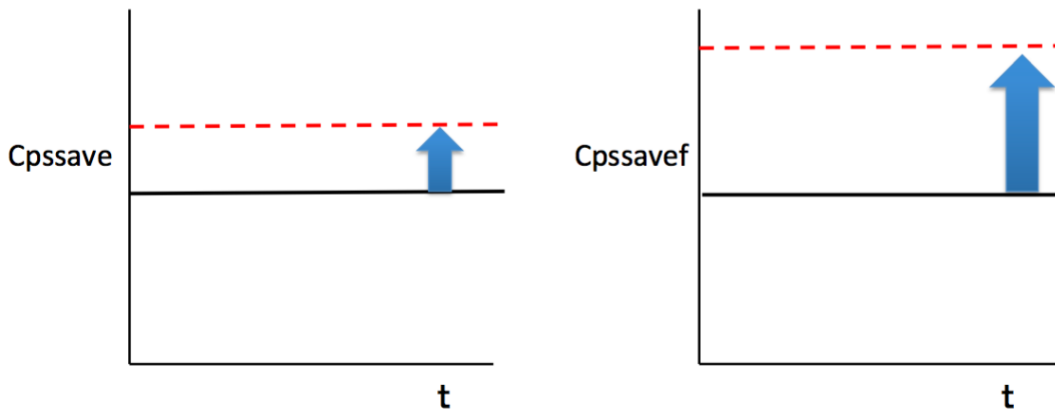
①fuBの上昇



## ②Qhの低下



## ③fuBの上昇およびQhの低下



### 【蓄積率】

投与間隔  $\tau = 12\text{h}$

$k_{el} = CL/V_d$  or  $T_{1/2}$  の値を使用して算出

$$T_{1/2} = 0.693 \cdot V_d / CL_{tot} = 0.693 \cdot 1731 \text{ L} / (51.9 \text{ L/hr}) = 23 \text{ hr}$$

$$\tau = n \cdot t_{1/2} \quad n = 12 / 23 = 0.51$$

$$\text{蓄積係数} = 1 / [1 - (1/2)^{0.51}] = 3.333$$

審議結果報告書 P45  $12.6 \pm 5.58$  及び  $10.2 \pm 4.25$  時間(単回投与)

→分布相をとらえきれていない可能性。

添付文書に記載されていた反復舌下投与時の  $T_{1/2}$  は27~35h

IF P25

反復投与 10)

日本人健康成人男性にアセナピン 5 mg 及び 10 mg を 1 日 2 回 6 日間反復舌下投与(漸増法: 5 mg 投与群は 2 日間、10 mg 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 10 mg 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 5 mg 単回舌下投与時の  $AUC_{0-\infty}$  と、5 mg 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

審査報告書 P44 日本人健康成人男性に本剤を単回又は反復舌下投与した時

単回投与					
用量 (mg)	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}^a)$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0-12h}$ (ng·h/mL)
1	1.10 ± 0.40	0.75	15.2 ± 16.2	8.47 ± 2.95	5.66 ± 1.41
3	3.58 ± 1.59	1.00	19.1 ± 8.72	23.2 ± 8.71	15.7 ± 6.24
5	3.31 ± 1.71	1.25	17.1 ± 6.09	26.4 ± 7.96	16.4 ± 5.64

反復投与					
用量 (mg)	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}^a)$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0-12h}$ (ng·h/mL)
3	3.93 ± 0.93	0.50	38.3 ± 22.1	52.6 ± 13.1	24.3 ± 6.38
5	5.05 ± 2.58	0.50	35.5 ± 20.2	73.3 ± 37.3	29.4 ± 10.3
10	5.39 ± 2.49 <sup>b)</sup>	1.00 <sup>b)</sup>	27.8 ± 7.94 <sup>b)</sup>	91.2 ± 46.6 <sup>b)</sup>	37.5 ± 16.6 <sup>b)</sup>

考察

- IF の記載にある「単回投与時の  $AUC_{0-\infty}$ 」と反復投与時の「1 投与間隔の  $AUC_{0-12}$ 」のから蓄積率を判断することは誤りである。
- 審査報告書の P44 のデータから、単回投与時と反復投与を行った時で半減期の延長が認められているが、定量限界に伴う検出限界が影響していた可能性から正確性に疑問があるが、約 20-30 時間と考えられる。この場合の蓄積率は 3-4 倍となり、単回と反復投与の  $AUC_{0-12}$  同士で比較するとおおよそその範囲の蓄積になっていることが示されている。

【定常状態到達時間】

定常状態到達時間=(4~5) ×  $T_{1/2}$ = 92~115h 4-5日

添付文書では 3 日以内に定常状態に到達した。という記載あり。

反復投与のデータは6日以上で行われている

【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

＜肝機能低下患者での薬物動態＞

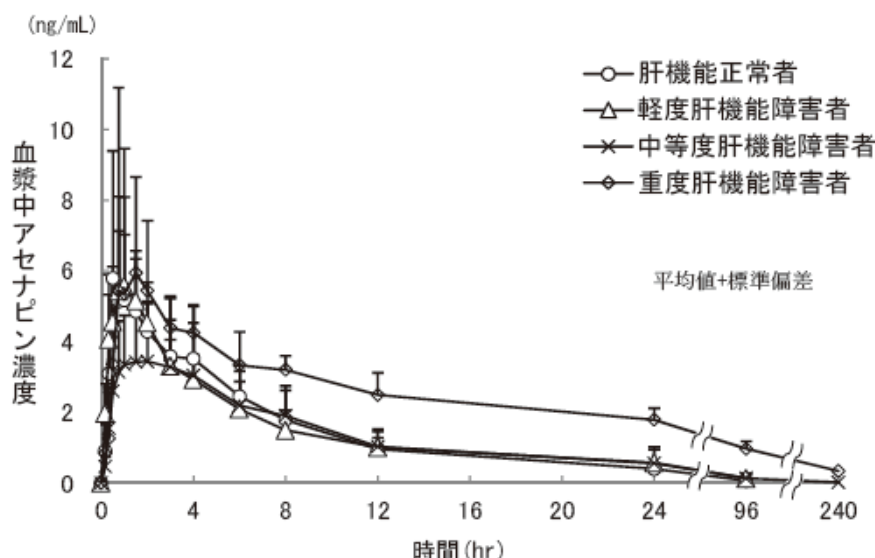
インタビューフォーム p26

3) 肝機能障害者における薬物動態<sup>17)</sup> (外国人データ)

アセナピン 5 mg 単回舌下投与時の薬物動態学的パラメータ

肝機能正常被験者及び肝機能障害者 (Child-Pugh 分類 A~C<sup>18)</sup>) にアセナピン 5 mg 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-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、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<sub>0-∞</sub>\*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-4)。

\* : 幾何平均値



図VII-2 外国人肝機能正常者及び肝機能障害者にアセナピン5 mgを単回舌下投与時のアセナピンの血漿中濃度推移

表VII-3 外国人肝機能正常者及び肝機能障害者におけるアセナピン 5 mg 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 <sub>max</sub> (ng/mL)	6.85 (2.51)	6.12 (1.78)	4.06 (1.79)	7.50 (4.58)
T <sub>max</sub> (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 <sub>0-96hr</sub> (ng·hr/mL) <sup>b)</sup>	50.9 (15.3)	58.2 (27.2)	63.1 (34.2)	247 (55.3)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	55.0 (15.9)	68.4 (39.6)	68.9 (37.3) <sup>a)</sup>	304 (85.0)
T <sub>1/2</sub> (hr)	39.1 (17.8)	39.9 (16.6)	49.8 (9.53) <sup>a)</sup>	94.3 (31.7)

平均値 (標準偏差)、T<sub>max</sub> 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<sub>0-240hr</sub>

表VII-4 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 5 mg 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 <sup>a)</sup>	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 <sup>b)</sup>	6.49	1.03	0.71~1.49
	$AUC_{0-t_{last}}$ (ng·hr/mL)	241 <sup>b)</sup>	49.0	4.92	3.29~7.37
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	293 <sup>b)</sup>	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:19.1 ng·hr/mL、肝機能正常者群:2.48 ng·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:3.44 ng·hr/mL、中等度肝機能障害者群:3.32 ng·hr/mL)。

<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

- (5) 重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) のある患者 [血中濃度が上昇することがある。(【薬物動態】の項参照)]
- (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 5 mg 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. 1. (3) 3 肝機能障害者における薬物動態」の項参照)



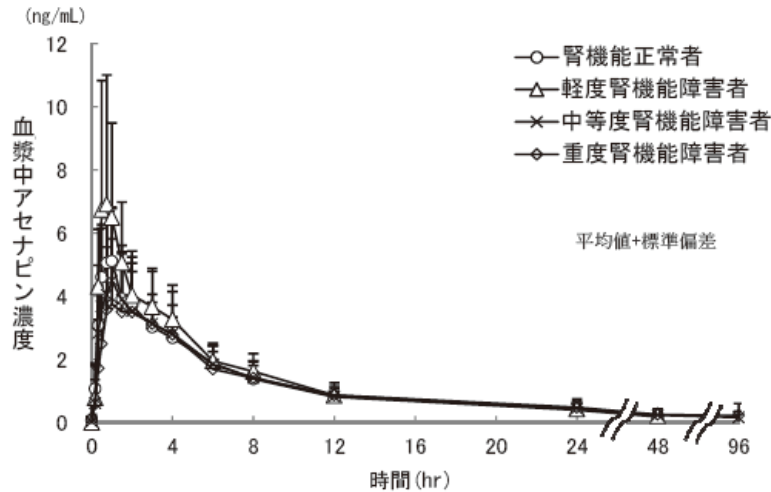
<腎機能低下患者における薬物動態>

インタビューフォーム p28

4) 腎機能障害者における薬物動態<sup>19)</sup> (外国人データ)

腎機能正常被験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5 mg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-3及び表VII-7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<sub>0-∞</sub>\*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-8）。

\*：幾何平均値



図VII-3 外国人腎機能正常者及び腎機能障害者にアセナピン5 mgを単回舌下投与時のアセナピンの血漿中濃度推移

表VII-7 外国人腎機能正常者及び腎機能障害者にアセナピン5 mg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 ( $C_{cr} > 80$ ) (n=9)	軽度腎機能障害者 ( $80 \geq C_{cr} \geq 51$ ) (n=8)	中等度腎機能障害者 ( $50 \geq C_{cr} \geq 30$ ) (n=8)	重度腎機能障害者 ( $C_{cr} < 30$ ) (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) <sup>d)</sup>	43.7 (12.5)	50.2 (18.8)	48.5 (20.6)	51.4 (32.1)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	43.3 (10.9) <sup>a)</sup>	58.7 (21.9) <sup>b)</sup>	47.5 (22.0) <sup>c)</sup>	48.6 (21.4) <sup>c)</sup>
$T_{1/2}$ (hr)	23.1 (5.68) <sup>a)</sup>	24.3 (6.82) <sup>b)</sup>	33.3 (10.6) <sup>c)</sup>	29.8 (12.9) <sup>c)</sup>

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 $AUC_{0-96hr}$   
 $C_{cr}$ ：クレアチニンクリアランス（単位：mL/min）

表VII-8 外国人腎機能正常者及び腎機能障害者におけるアセナピン5 mg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
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
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

a) n=8、b) n=7、c) n=6



健康成人並びに軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者における血漿タンパク結合率(投与4時間後、平衡透析法)はそれぞれ 96.3、95.9、95.8 及び 95.7%であり、腎機能の低下による血漿タンパク結合率の変化は認められなかった。

<添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載>

記載なし

<病態変化等における全体的考察>

- 血流律速の薬剤であることから、食事後では肝血流量増加に伴い、クリアランスが上昇することが予想される。
- 本剤は舌下錠であることから、口腔内の環境により薬剤の吸収に変化が起こることが予想される。また、抗コリン作用のある薬剤との併用を使用時についても唾液分泌抑制による吸収に対する影響はないのか注意することが必要と思われる。
- 腎機能低下では肝固有クリアランスは低下する可能性はあるが、肝血流量に対する影響は少ないと考えられる。本剤の腎障害患者に対して投与を行った場合に、PKに対する影響が見られないことと一致している。
- クリアランスは運動で上昇、高齢者では低下することが示されている。
- 本薬は Binding sensitive であるが、腎機能障害時および肝機能障害時の血漿タンパク結合率が測定されている。腎機能障害時はアルブミン低下による fuB 上昇が予測され、遊離形濃度が上昇する可能性が考えられる。しかし試験結果から血漿タンパク結合率に大きな変化は認められなかったことから、fuB の影響は小さいと考えられる。一方、肝機能障害時では機能低下に伴いタンパク結合率の低下が認められ、重度肝機能障害時は正常時より総濃度では 5.5 倍、遊離形濃度では 7.7 倍まで上昇する。よって、重度肝機能障害のある患者には本剤を投与しないという添付文書の用量調節の記載は妥当と考えられる。

文献評価シート

論文名 : Efficacy and safety of asenapine in Asian patients with an acute exacerbation of schizophrenia: a multicentre, randomized, double-blind, 6-week, placebo-controlled study  
*Psychopharmacology (2016) 233:2663–2674*

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由・疑義点など
<b>Introduction</b>		
<p>1. 研究目的の記載があるか。</p> <p>研究の背景に筆者の先入観が入っていないか。 引用された文献の質や、引用元の論文の主旨と引用内容に整合性はあるかなども確認</p> <p>Therefore, the study described herein was conducted to confirm the efficacy and safety of asenapine in Asian patients experiencing an acute exacerbation of schizophrenia. アジア人での統合失調症の急性増悪の患者のアセナピンの効果と安全性を検証</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>・グローバル試験でアセナピンの有効性、安全性が認められているとしており、さらに 5mg でプラセボより PANSS total score の改善があったと記載がある。</p> <p>・また、PK と安全性プロファイルは日本人と白人で同等であったとの記載あり。</p> <p>・5mg と 10mg を設定した理由の記載はない</p>
<p><b>Introduction の限界点</b></p> <p>・審査報告書からは海外試験臨床試験の一部で有効性が認められなかったことから、プロトコルを変えてアジア人で行っている背景があることの記載があるが、論文では記載がない。</p> <p>・海外試験では 5mg での有効性を認めたとあるが、5mg と 10mg を設定した理由の記載がない</p>		

Method		
<p>1. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 (例) ランダム化、オープンダブルブラインド、ダブルダミーパラレル、クロスオーバー、要因、漸増、固定用量プラセボ対照、実薬対照 (active-controlled)、無処置対照、多施設</p> <p>多施設 : Japan, 81 sites; Taiwan, 15 sites; and Korea, 16 sites phase III, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group fixed-dose study</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P2664 Patients L2~ P2673 Compliance with ethical standards</p>
<p>2. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。</p> <p>除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか。</p> <p><u>組み入れ基準</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 20-64 歳</li> <li>・ DSM-IV-TR で統合失調症(妄想型、解体型、緊張型、鑑別不能型)と診断された患者</li> <li>・ 2 ヶ月以内の急性増悪(劇的な変化、薬剤の変更や新規追加、陽性症状の悪化の発現)</li> <li>・ PANSS total score ≥ 60</li> <li>・ PANSS 陽性スコア 5 項目のうち 2 つ以上が 4 点以上</li> <li>・ 既存の向精神薬で統合失調症の急性増悪で反応がみられた</li> </ul> <p>・</p> <p><u>除外基準</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ スクリーニング 12 週間前に経験的な治療をうけている</li> <li>・ received treatment with ≥ 3 anti-psychotic drugs within the previous month</li> </ul> <p>1 ヶ月以内に 3 剤以上の抗精神病薬の処方を受けている</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ had an uncontrolled, unstable clinically significant medical condition (e.g., renal, endocrine, hepatic, respiratory, cardiovascular, hematologic, immunologic or cerebrovascular</li> </ul>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 組み入れ基準</li> <li>P2664 Patients L3~</li> <li>・ 除外基準</li> <li>P2664 Patients 右 2 段落目~</li> </ul>

<p>disease, or malignancy) or abnormal laboratory, vital sign, physical examination, or electrocardiogram (ECG) findings at screening 等</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>スクリーニングからベースラインまでの期間で PANSS total スコアが 20%以上減少している</li> <li>BMI&lt;16.0,&gt;35.0</li> <li>2 種類以上抗精神病薬 (クロロプロマジン換算 600mg 以上) を 4 週間以上使用で効果がない、ランダム化の 1 ヶ月以内にクロロプロマジン換算 900mg 以上の使用 等</li> </ul>		
<p>3. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコール) についての記載があるか。</p> <p>用法、用量、剤型、プラセボ薬、コンプライアンス確認、併用薬、食事との関係、生活状況などを述べているか 期間は効果をみるうえで適切か、wash-out 期間は適切か データの収集及び測定方法について述べているか。</p> <p>測定法: (例) 部位、時間、回数、値、使用器具、測定者の質の均一か データ収集: (例) 前向き試験・・・データ収集のタイミング、比較群間で均一か</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>3-7 日のスクリーニング期間は単盲検プラセボを投与、抗精神病薬、抗うつ薬、錐体外路症状治療の抗パーキンソン薬は漸減</li> <li>スクリーニング期間とはじめの 3 週間は入院、入院期間は 6 週間まで延長可</li> <li>コンプライアンスは病院スタッフが記録、外来では錠剤数のカウントによってモニター</li> <li>併用薬はロラゼパム、短時間型ベンゾジアゼピン薬、錐体外路症状治療薬は可</li> <li>対照群は既存治療からプラセボ (無治療) への切り替えであるが、脱落後は実薬 (アセナピン) へ移行できる長期継続試験が計画されている (インタビューフォーム等より)</li> </ul>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P2665 Randomization and treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>舌下投与のコンプライアンスの確認方法が不明</li> <li>併用薬はロラゼパム、短時間型ベンゾジアゼピン薬</li> <li>対照群の試験中止、効果不十分など試験終了などの対処法 (抗精神病薬の使用の可否) や判定基準が不明</li> </ul>
<p>4. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint、secondary endpoints) について記載があるか</p> <p>評価項目は試験目的を達成するために適切と考えられるか。</p> <p><u>主要評価項目</u> change in the PANSS total score from baseline to day 42 (end of treatment).</p> <p><u>副次的評価項目</u> ・ PANSS サブスケール、PANSS Marder 因子、CGI-S, CGI-I のスコア</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Efficacy measurement</p>
<p>5. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>PANSS total score</p>
<p>6. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	<p>変更なし</p>
<p>7. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。 α、検出力、事前に設定した差などの必要な数値、両側 (片側) 検定についての記載を含む。</p> <p>The sample size required to show superiority of asenapine over placebo was estimated be 176 per group, with a two sided significance level of 5 and 80 %power. Therefore, approximately 530 participants were expected to be randomized.</p> <p>1 グループにつき 176 名と設定 両側検定、検出力 80%</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Sample size calculations L10~</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>脱落者が想定される場合、脱落者を見越してサンプルサイズを多めにするのが一般的であるが、その記載はない。</li> </ul>
<p>8. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。</p> <p>統計上判定される有意な差が臨床上的意味のある差と一致するようにプロトコールが組み立てられていることが望ましい。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Sample size calculations L7~</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PANSS total score のベースラインからの変化量の差が-6としているが、-6 の効果がどの程度意味をなすかは不明</li> </ul>

We assumed that the change from baseline in PANSS total score would be -6, and the standard deviation (SD) of the total of change in PANSS score would be 20 (effect size=0.3)		
9. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。 An interim analysis was~	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P2665 Randomization and treatment 最後の段落 ・詳細については不明であるが、目標症例数の半分の有効性データから独立評価委員会を設定し有効性評価を実施(有効性欠如の場合、試験中止が目的) ・有意水準の記載がない
10. ブラインドについての記載があるか(患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。 Participants and investigators remained blinded to treatment assignment, in accordance with the doubleblind study design	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P2665 Randomization and treatment L14~
11. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Statistical analysis ・安全性解析は薬を1回以上投与された集団が対象となっている
12. 資金提供者と他の支援者(薬剤の供給者など)の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。  資金提供元と利害関係のない研究者が試験をデザインし、データ解析も利害関係のない者が行うことが望ましい。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
<b>Method の限界点</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・舌下投与のコンプライアンスの確認方法が不明(経口の場合、効果が減弱する可能性があり)</li> <li>・併用薬の詳細が不明</li> <li>・プラセボ群のみの比較試験で妥当だったのか? 既存治療薬の群も加えても良かったのではないか</li> <li>・PANSS total score の差が6となるように設定しているが、臨床的な意味がどの程度か不明(実際の現場では PANSS score の測定も困難)</li> </ul>		

<b>Results</b>		
13. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Fig.1
14. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者(脱落者)や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。  転居など治療とは無関係のもの、副作用による途中辞退など有効性や安全性評価に影響のあるものとの区別。途中で試験を脱落した被験者の数、質などが比較群間で同じか、最終的に最初に割り付けられたバランスが維持されているかの確認。長期治療の場合は15%未満、短期治療は10%未満が許容範囲  A total of 303 participants completed treatment, with a greater percentage of those in the asenapine 5 mg bid (65 %) or 10 mg bid (60 %) groups completing the trial compared with those receiving placebo (46 %).	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	・脱落者プラセボで54%、5mg群で35%、10mgで40%と多く、結果への影響が否定できない。 ・脱落の時期については記載がない
15. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。 The study was conducted from May 2010 to April 2014	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	方法の Patients に期間についての記載あり
16. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。  15.16 から試験期間や follow 期間を推測することが可能か	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
17. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table1

<p>研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか。 各群は均質か。差異がある場合結果に影響を与えるものでないか。</p>		
<p>18. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。 ITT、FAS、PPS など適切な解析集団が選択されているか。 FAS：試験薬を1回以上服用し、ベースライン時および投与後 PANSS 評価を1回以上実施した患者集団</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>有効性：FAS ITT 532 例(5 mg:175, 10 mg:181, placebo:174) FAS 525 例 (5 mg:173, 10 mg:178, placebo:174) ITT 集団と FAS 集団とでは、結果に影響するほど大きな脱落はない。 安全性：試験薬を1回以上服用した患者集団</p>
<p>19. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。  平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Table2 Fig.2, Fig.3 ・ Fig.2, Fig.3 の 42 週と End の値がかけ離れており Fig の記載に問題がある（End が主要評価項目の結果であり、42 週までの各解析は試験継続例のみでの解析ではないか？）</p>
<p>20. 解析で得られる P 値が記載されているか。  有意差あり、有意差なしが判定された P 値がどの程度であるか評価するため重要な情報。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>・ Fig2, Fig3 でそれぞれの時期で解析を行っており、多重性の補正を行っていない</p>
<p>21. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。  副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Table4 ・ 副作用の発生はめまいと CPK の上昇でプラセボと差が認められている ・ 有害事象によって脱落した患者の詳細は不明</p>

#### Result の限界点

- ・ 舌下錠のコンプライアンス確認方法が困難ではないか（血中濃度の測定までは行っていない）
- ・ 脱落者が多く結果に影響を与えている可能性がある
- ・ FAS で解析が行われているが、各群ともに脱落が多いことから真の効果の差を示していない可能性が考えられる。
- ・ 試験期間が短いため、長期的な効果は不明である（ガイドライン上に急性期治療において投与開始から 2~6 週間の観察期間における反応がその後の反応を反映しているという報告がある）。
- ・ Fig.2, Fig.3 の 42 週と End の値がかけ離れており Fig の記載に問題がある（End で脱落者と合わせて解析している？）
- ・ Fig2, Fig3 でそれぞれの時期で解析を行っており、多重性の補正を行っていない。

<b>Discussion</b>		
<p>22. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか  統計的な有意差あり（なし）の判定と共に、試験結果は事前に設定した差を確保しているか。得られた差に対する臨床的意義について考察されているか。  アジアでの本試験は海外での類似のデザインによる 2 試験の結果を補完している。一方で、本試験では陰性症状、敵意/興奮のスコア改善が有意であることから統合失調症症状の幅広い範囲で有効性が示されたと主張している</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>・ 統計的有意差があったことの記載はあるが、本試験で得られた結果が臨床的にどの程度の意味があるかについては記載がない。</p>
<p>23. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。  試験に組み込まれた集団の背景を考慮して、どのような集団に対して治療が適用可能かなど。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
<p>24. 試験の限界について記載があるか。  バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザインでは明確にできない内容の問題など  Limitations of this study include the absence of an active control arm and ethical questions regarding the use of placebo in patients with acute schizophrenia. Another limitation of this study was the</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>・ プラセボの使用に関する倫理性的問題、アドヒアランスのモニターに関する問題が記載されているが、臨床上的意義や脱落者が多かったことなどの記載はない。</p>

reliance on pill counts to monitor adherence rather than more reliable measures, such as measurement of blood drug levels.		
<p>25. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。</p> <p>今回の研究結果のみに基づいて導かれるべきで、他の試験結果を引用して結論を導くのは不適。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
<p><b>Discussion の限界点</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象の脱落理由の詳細は不明（副作用について、めまいと CPK の上昇について触れられており、忍容性は良かったとしているが、アカシジア、錐体外路症等も認められており、Introduction で本薬の特徴としているムスカリン受容体の親和性が少ないことについても明確ではない。</li> <li>・体重増加やインスリン分泌の低下も結果の本文には記載があるが、表には入っておらず、考察でも触れられていない。</li> <li>・統合失調症の急性憎悪患者をスクリーニングしており、患者が限定されており、統合失調症の全般を補完する治療であるかは不明。</li> <li>・長期での有効性、安全性については不明である。</li> </ul>		

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない