目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概要 3
2.7.1.1.1 製剤開発 5
2.7.1.1.2 方法及び解析 6
2.7.1.1.2.1 分析方法 6
2.7.1.1.2.1.1 GC-MS 分析法 6
2.7.1.1.2.1.2 LC-MS/MS 分析法 7
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.1.2.1 統合失調症又は統合失調感情障害患者を対象としたアセナピン舌下錠（旧製剤及び新製剤）の薬物動態比較試験（041009 試験）【5.3.1.2-01】 9
2.7.1.2.2 原薬[redacted]の影響（A7501016 試験）【5.3.1.2-05】 12
2.7.1.2.3 アセナピンを静脈内投与したときの薬物動態試験（25506 試験）【5.3.1.1-06】 15
2.7.1.2.4 アセナピンを健康成人男性に舌下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ試験（041036 試験）【5.3.1.1-02】 15
2.7.1.2.5 健康成人男性にアセナピンを舌下及び静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ試験（25533 試験）【5.3.1.1-01】 16
2.7.1.2.6 飲水の影響試験（25537 試験）【5.3.1.1-03】 16
2.7.1.2.7 喫煙の影響試験（25545 試験）【5.3.1.1-05】 19
2.7.1.2.8 食事の影響試験（041029 試験）【5.3.1.1-04】 21
2.7.1.2.9 口腔内の投与部位の影響（用量：200 µg）（25512 試験）【5.3.1.2-02】 23
2.7.1.2.10 口腔内の投与部位の影響（用量：5 mg）（041030 試験）【5.3.1.2-06】 25
2.7.1.2.11 含量の異なる舌下錠（5 mg 錠 3 錠 vs 15 mg 錠 1 錠）の生物学的同等性試験（041014 試験）【5.3.1.2-03】 27
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 29
2.7.1.3.1 処方変更がアセナピンのバイオアベイラビリティに及ぼす影響 29
2.7.1.3.2 絶対的バイオアベイラビリティ 30
2.7.1.3.3 飲水、喫煙、食事の影響 30
2.7.1.3.4 口腔内の吸収部位 32
2.7.1.3.5 異なる錠剤含量の生物学的同等性 32
2.7.1.4 付録 34

略語一覧

略語	省略しない用語	説明又は定義
$AUC_{0\text{-}tlast}$	area under the plasma drug concentration-time curve from 0 hour to last time point with a measurable concentration	0 時間から濃度測定可能であった最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}x}$	area under the plasma drug concentration-time curve from 0 hour to x hour	0 時間から x 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	area under the plasma drug concentration-time curve from 0 hour to infinity	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum plasma drug concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	minimum plasma drug concentration	最低血漿中濃度
dn-X	dose-normalized X	用量補正した薬物動態パラメータ X（=X/投与量）
F	absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
GC-MS	gas chromatography-mass spectrometry	ガスクロマトグラフィー質量分析
LC-MS/MS	liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
Org 5222	asenapine	アセナピン
類縁物質 G*	N-desmethylasenapine	N-脱メチル体
類縁物質 C*	asenapine N-oxide	N-酸化体
類縁物質 J*	11-hydroxyasenapine sulfate	11-水酸化硫酸抱合体
類縁物質 I*	asenapine N^+-glucuronide conjugate	N^+-グルクロン酸抱合体
t_{max}	maximum plasma concentration time	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	half-life period	消失半減期
wn-X	weight-normalized X	体重補正した薬物動態パラメータ X（= X/体重）

*新薬情報提供時に置換えた

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概要

本剤の開発初期は経口製剤として開発していたが、バイオアベイラビリティが低く、その後舌下製剤（舌下錠）を開発した。本項では、臨床試験 11 試験から得られたデータを用いて舌下錠の生物薬剤学について述べる。11 試験のうち 9 試験は健康成人を対象とし、2 試験は患者を対象として行った（表 2.7.1-1を参照）。2 試験では、処方変更が薬物動態に及ぼす影響を検討し、2 試験では、舌下投与したアセナピンの絶対的バイオアベイラビリティを検討した。また、1 試験では、静脈内投与したときのアセナピンの薬物動態を検討した。3 試験では、飲水、喫煙、食事の摂取がアセナピンの薬物動態に及ぼす影響を検討し、2 試験では、口腔内での投与部位（舌下、舌上及びバッカル投与）の差異による薬物動態の差を検討した。有効成分含量の異なる製剤の同等性に関する 1 試験では、2 種類の含量の錠剤の生物学的同等性を評価した。

表 2.7.1-1 バイオアベイラビリティ／生物学的同等性試験の概要

試験番号 （添付資料番号） 治験期間	試験の目的	デザイン	対象及び 被験者数	用法用量	比較	評価資料 /参考資料
処方変更						
041009 試験 （5.3.1.2-01） 20[redacted] ~ 20[redacted]	旧製剤、新製剤（多形 [redacted] 型及び多形 [redacted] 型）の薬物動態比較	ブロック 1： 非盲検、反復投与、2 期クロスオーバー ブロック 2： 単盲検、反復投与、2 期クロスオーバー	統合失調症又は統合失調感情障害患者 男性 12 名	2.4 mg 1 日 2 回 2.5 mg 1 日 2 回 5 mg 1 日 2 回 反復漸増舌下投与	・旧製剤 ・新製剤 多形 [redacted] 型 ・新製剤 多形 [redacted] 型	参考資料
A7501016 試験 （5.3.1.2-05） 20[redacted] ~ 20[redacted]	[redacted]原薬製剤と[redacted]原薬製剤の薬物動態比較	非盲検、単回投与、2 期クロスオーバー	健康成人 男性 22 名 女性 14 名	5 mg 単回舌下投与	・[redacted]原薬製剤 ・[redacted]原薬製剤	参考資料
静脈内投与						
25506 試験 （5.3.1.1-06） 19[redacted] ~ 19[redacted]	静脈内投与時の薬物動態	非盲検、単回投与	健康成人 男性 2 名	0.5 mg 単回静脈内投与	該当せず	参考資料
絶対的バイオアベイラビリティ						
25533 試験 （5.3.1.1-01） 20[redacted] ~ 20[redacted]	舌下錠の絶対的バイオアベイラビリティ	非盲検、単回投与	健康成人 男性 8 名	5 mg 単回舌下投与 10 μg 単回静脈内投与	・静脈内投与溶液 ・舌下錠	参考資料
041036 試験 （5.3.1.1-02） 20[redacted] ~ 20[redacted]	舌下錠の絶対的バイオアベイラビリティ	非盲検、単回投与	健康成人 男性 3 名	0.5 mg 単回静脈内投与	該当せず [a)]	参考資料

表 2.7.1-1 バイオアベイラビリティ／生物学的同等性試験の概要（続き）

試験番号 添付資料番号 治験期間	試験の目的	デザイン	被験者数	用量	比較	評価資料 /参考資料
飲水、喫煙、食事						
25537 試験 【5.3.1.1-03】 20[redacted] ~ 20[redacted]	薬物動態に及ぼす飲水のタイミングの影響	非盲検、反復投与、4 期クロスオーバー	健康成人 男性 26 名	10 mg 1 日 1 回 反復漸増舌下投与	・投与 30 分後に飲水 ・投与 2、5、又は 10 分後に飲水	参考資料
25545 試験 【5.3.1.1-05】 20[redacted] ~ 20[redacted]	薬物動態に及ぼす喫煙の影響	非盲検、単回投与、2 期クロスオーバー	健康成人 男性 24 名	5 mg 単回舌下投与	・非喫煙時に服用 ・喫煙時に服用	参考資料
041029 試験 【5.3.1.1-04】 20[redacted] ~ 20[redacted]	薬物動態に及ぼす食事の影響	非盲検、単回投与、3 期クロスオーバー	健康成人 男性 31 名	5 mg 単回舌下投与	・絶食で投与 ・食事を摂取した直後に投与又は投与 4 時間後に食事を摂取	参考資料
口腔内の吸収部位						
25512 試験 【5.3.1.2-02】 19[redacted] ~ 19[redacted]	舌上、バッカルと舌下投与時の薬物動態比較（用量 0.2 mg）	非盲検、単回投与、3 期クロスオーバー	健康成人 男性 24 名	0.2 mg 単回投与（舌下、舌上、バッカル投与）	・舌下投与 ・舌上又はバッカル投与	参考資料
041030 試験 【5.3.1.2-06】 20[redacted] ~ 20[redacted]	舌上、バッカルと舌下投与時の薬物動態比較（用量 5 mg）	非盲検、単回投与、3 期クロスオーバー	健康成人 男性 36 名	5 mg 単回投与（舌下、舌上、バッカル投与）	・舌下投与 ・舌上又はバッカル投与	参考資料
錠剤の含量						
041014 試験 【5.3.1.2-03】 20[redacted] ~ 20[redacted]	5 mg 錠と 15 mg 錠の生物学的同等性試験	非盲検、反復投与、2 期クロスオーバー	統合失調症又は統合失調感情障害の患者 男性 6 名 女性 2 名	15 mg 1 日 2 回 反復漸増舌下投与	・5 mg 錠 3 錠 ・15 mg 錠 1 錠	参考資料

a) 先行期（3 名の被験者に静脈内投与）後に試験を中止したため、比較は行わなかった

本項では、アセナピンの舌下錠を用いた試験、あるいは絶対的バイオアベイラビリティ算出のために静脈内投与製剤を用いた試験についてのみ記載する。開発初期の経口剤を用いた試験については、【2.7.6.64】～【2.7.6.75】項を参照のこと。

2.7.1.1.1 製剤開発

本項に記載したバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験で比較した舌下錠剤を表 2.7.1-2 に示した。

表 2.7.1-2 バイオアベイラビリティ／生物学的同等性試験で比較した舌下錠剤

製剤	用量 (mg)	試験番号		
「旧製剤」	0.2、0.4、0.8、1.0	041009	－	－
「新製剤」多形 [redacted] 型	2、2.5、5	041009	－	－
「新製剤」多形 [redacted] 型	5	041009	041014	－
	15	－	041014	－
「新製剤」多形 [redacted] 型、[redacted] 原薬（申請製剤）	5	－	－	A7501016
「新製剤」多形 [redacted] 型、[redacted] 原薬 a)	5	－	－	A7501016

a) 原薬[redacted]の影響を検討するために製造した

本項に含まれる他の臨床試験に関しては、25512 試験（口腔内吸収部位）では「旧製剤」を使用し、25533 試験（絶対的バイオアベイラビリティ）、041029 試験（食事の影響）、25537 試験（飲水の影響）、25545（喫煙の影響）、並びに 041030 試験（口腔内吸収部位）では「新製剤」多形 [redacted] 型を使用した

本剤の開発初期は経口剤の開発を計画していたため、初期の臨床試験では経口剤を使用したが、アセナピンは初回通過効果の影響を大きく受けるために経口剤のバイオアベイラビリティは非常に低かった。その後、初回通過効果の影響を避けるため、カタレント社（スウィンドン、イギリス、旧カーディナルヘルス）の Zydis®技術を用いて、ゼラチン／マンニトールマトリクスを用いた舌下投与用の速崩性凍結乾燥錠剤（以下、舌下錠）を開発した。

アセナピン舌下錠は、アセナピンマレイン酸塩、マンニトール、ゼラチンを含み、ゼラチン／マンニトール混合比は、アセナピンの用量に応じて錠剤あたり [redacted]、[redacted] 又は [redacted]（mg/mg）のいずれかの比であった。臨床試験で使用した舌下錠のゼラチン／マンニトール含量を表 2.7.1-3に示した。なお、申請製剤は 5 mg 舌下錠と 10 mg 舌下錠である。

表 2.7.1-3 舌下錠の組成

ゼラチン (mg)	マンニトール (mg)	アセナピン錠の含量 a)（mg）															
		0.010	0.025	0.05	0.1	0.2	0.3	0.4	0.6	0.8	1	1.5	2	2.5	5	10	15	20
[redacted]	[redacted]	[redacted]																
[redacted]	[redacted]																	
[redacted]	[redacted]																	

a) アセナピンとしての含量（アセナピン 1.0 g はアセナピンマレイン酸塩 1.40617 g に相当する）

初期の臨床薬理試験及び一部の第 II 相試験で用いた[redacted]舌下錠については、[redacted]、この[redacted]製剤を「旧製剤」と称した。主要な第 III 相試験及び臨床薬理試験を含む、その後のより高用量の試験で用いた[redacted]舌下錠については、[redacted]これらの製剤を「新製剤」と称した。これら「旧製剤」と「新製剤」舌下投与時のアセナピンの薬物動態を 041009 試験で比較した。

上記のように、「新製剤」では[redacted]原薬の安定な結晶形として多形[redacted]型と多形[redacted]型が存在するが、「新製剤」では[redacted]多形[redacted]型を原薬としてその後の臨床試験製剤、さらには申請製剤に使用した。なお、上記 041009 試験では多形[redacted]型の原薬を用いて製造した「新製剤」と多形[redacted]型の原薬を用いて製造した「新製剤」の薬物動態についても合わせて比較検討した。（多形[redacted]型の原薬を用いて製造した「新製剤」は 041009 試験の比較にのみ用いた製剤であり、その他臨床試験及び申請製剤では採用されていない。）

製剤開発の過程で臨床試験で使用された舌下錠のまとめを表 2.7.1-4に示した。

表 2.7.1-4 使用された舌下錠のまとめ

試験	アセナピン存在形態	名称
初期の臨床薬理試験及び一部の第 II 相試験（[redacted]舌下錠を使用）[a)]	[redacted]	旧製剤
第 III 相試験を含む主要な試験及び申請製剤（[redacted]舌下錠を使用）	[redacted]+多形[redacted]型	新製剤

a) [redacted] mg 錠は[redacted]、旧製剤として分類した

新製剤及び申請製剤の原薬は[redacted]により調製されている。申請製剤の商業的生産にあたり、使用する原薬の[redacted]の管理基準を[redacted]に設定することを計画した。その妥当性を検証するため、A7501016 試験で[redacted]原薬（[redacted]）と[redacted]原薬（[redacted]）を用いて製造した舌下錠の薬物動態を比較した。

なお、申請製剤の商業的生産にあたり、添加剤のゼラチンの供給元を変更したため、その変更の影響を評価している（A7501015 試験）。試験の詳細は【2.7.6.10】項参照のこと。

本項に含まれる他の臨床試験については、25512 試験（口腔内投与部位）では旧製剤（0.1 mg 錠）を使用し、25533 試験（絶対的バイオアベイラビリティ）、041029 試験（食事の影響）、25537 試験（飲水の影響）、25545 試験（喫煙の影響）並びに 041030 試験（口腔内吸収部位）では新製剤の多形[redacted]型を使用した。なお、主な第 III 相臨床試験で用いられた製剤のまとめは【2.3.P.2.2.1.1】に示した。

2.7.1.1.2 方法及び解析

2.7.1.1.2.1 分析方法

血漿中アセナピン及び N-脱メチル体の濃度は、開発初期の試験では、血漿サンプルを液－液抽出後にガスクロマトグラフィー質量分析（GC-MS）法で測定した。その後は、血漿中アセナピン及び代謝物（N-脱メチル体、N-酸化体、11-水酸化硫酸抱合体及び N^+-グルクロン酸抱合体）の濃度は、固相抽出後に液体クロマトグラフィー質量分析（LC-MS/MS）法で測定した。尿中アセナピン、N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体の濃度も LC-MS/MS 法で測定した。実施したバリデーション試験一覧を表 2.7.1-37に示した。

2.7.1.1.2.1.1 GC-MS 分析法

GC-MS による血漿中薬物濃度の分析については、SDGRR 3569 試験及び SDGRR 3570 試験でそれぞれ血漿中アセナピン及び N-脱メチル体濃度測定法を確立した。また、血漿中アセナピンの定量上

限拡大のため、NL0039449 試験で再バリデーションを実施した。各試験のバリデーション結果の要約を表 2.7.1-5に示した。

表 2.7.1-5 GC-MS 法による血漿中薬物濃度測定バリデーション試験の要約

試験		SDGRR 3569	SDGRR 3570	NL0039449
方法		GC-MS 法	GC-MS 法	GC-MS 法
測定対象		アセナピン	N-脱メチル体	アセナピン
定量範囲（ng/mL）		0.02 ~ 2	0.2 ~ 10	0.02 ~ 20
検量線	真度 (%)	-3.29 ~ 13.12	-4.42 ~ 3.34	-3.5 ~ 2.6
定量下限 a)	真度 (%)	-2.81	1.56	-0.9
	精度 (%)	18.63	5.91	6.4
日内再現性 b)	真度 (%)	-10.44 ~ -5.00	0.37 ~ 4.21	-4.8 ~ 4.5
	精度 (%)	4.04 ~ 17.20	2.72 ~ 10.67	2.5 ~ 6.5
日間再現性 b)	真度 (%)	-12.63 ~ -4.42	-2.89 ~ 3.28	-5.8 ~ 0.5
	精度 (%)	13.87 ~ 15.28	6.31 ~ 9.78	6.8 ~ 13.7

a) 複数の検量線定量下限試料の真度及び精度
b) 定量下限濃度は含まない（未実施）

さらに、測定施設移管に伴うクロスバリデーションを実施（NL0012937 試験）し、移管の適切性を確認した。

2.7.1.1.2.1.2 LC-MS/MS 分析法

LC-MS/MS 法による血漿中薬物の分析法として､最初に NL0046846 試験で GC-MS 法（SDGRR 3569 試験及び SDGRR 3570 試験）とのクロスバリデーションも含めた血漿中アセナピン及び N-脱メチル体の定量法を確立した。その後、血漿中 N-酸化体を合わせて測定するために、NL0054255 試験で血漿中アセナピン、N-脱メチル体及び N-酸化体の同時定量法を確立した。また、NL0054255 試験の定量下限を拡大するために、NL0058575 試験で再バリデーションを実施した。血漿中 11-水酸化硫酸抱合体測定のために、INT00005948 試験で血漿中アセナピン、N-脱メチル体及び 11-水酸化硫酸抱合体の同時定量法を確立した。さらに、血漿中 N^+-グルクロン酸抱合体測定のバリデーションを INT00003244 試験で実施した。

LC-MS/MS 法による尿中薬物の分析法として、INT00006666 試験で尿中アセナピン及び N-脱メチル体の濃度測定法を、また、INT00003248 試験で尿中 N^+-グルクロン酸抱合体濃度の測定法を確立した。血漿中及び尿中薬物濃度測定バリデーション結果の要約をそれぞれ表 2.7.1-6及び表 2.7.1-7に示した。

表 2.7.1-6 LC-MS/MS 法による血漿中薬物濃度測定バリデーション試験の要約

試験		NL0046846		NL0054255		
方法		LC-MS/MS 法		LC-MS/MS 法		
測定対象		アセナピン	N-脱メチル体	アセナピン	N-脱メチル体	N-酸化体
定量範囲 (ng/mL)		0.1 ~ 20	0.1 ~ 20	0.1 ~ 20	0.1 ~ 20	0.1 ~ 20
検量線	真度 (%)	-3.2 ~ 3.0	-6.5 ~ 5.0	-4.0 ~ 4.0	-4.0 ~ 5.0	-5.0 ~ 4.0
日内再現性 a)	真度 (%)	7.7 ~ 11.5	-7.5 ~ 12.0	-7.6 ~ 6.7	2.2 ~ 13.0	-7.2 ~ 7.4
	精度 (%)	2.2 ~ 15.9	2.7 ~ 19.7	1.7 ~ 10.9	2.4 ~ 10.2	6.1 ~ 15.6
日間再現性 a)	真度 (%)	4.0 ~ 10.0	-1.0 ~ 8.7	-1.2 ~ 3.7	2.0 ~ 10.0	-6.3 ~ 0.0
	精度 (%)	4.2 ~ 13.1	5.2 ~ 15.6	4.1 ~ 15.7	4.6 ~ 12.5	6.8 ~ 16.9

試験		NL0058575		
方法		LC-MS/MS 法		
測定対象		アセナピン	N-脱メチル体	N-酸化体
定量範囲 (ng/mL)		0.025 ~ 20.0	0.05 ~ 20	0.1 ~ 20
検量線	真度 (%)	-5.6 ~ 4.6	-3.4 ~ 5.0	-6.0 ~ 2.5
日内再現性 a)	真度 (%)	-2.0 ~ 16.2	-8.2 ~ 2.0	-14.0 ~ -2.9
	精度 (%)	3.0 ~ 9.4	4.0 ~ 12.6	4.4 ~ 19.4
日間再現性 a)	真度 (%)	2.4 ~ 14.7	-2.0 ~ 1.3	-10.7 ~ 1.0
	精度 (%)	2.7 ~ 9.3	3.9 ~ 15.8	5.9 ~ 14.2

試験		INT00005948			INT00003244
方法		LC-MS/MS 法			LC-MS/MS 法
測定対象		アセナピン	N-脱メチル体	11-水酸化硫酸抱合体	N^+-グルクロン酸抱合体
定量範囲 (ng/mL)		0.025 ~ 20	0.05 ~ 20	0.05 ~ 20	0.25 ~ 50
検量線	真度 (%)	-2.7 ~ 1.5	-3.0 ~ 3.0	-3.2 ~ 5.0	-3.8 ~ 4.0
日内再現性 a)	真度 (%)	-1.6 ~ 8.0	-6.7 ~ 4.2	-6.7 ~ -1.3	-2.7 ~ 18.3
	精度 (%)	1.0 ~ 17.2	4.5 ~ 9.9	4.8 ~ 16.9	2.1 ~ 33.1
日間再現性 a)	真度 (%)	0.3 ~ 11.3	-5.3 ~ 0.0	-14.0 ~ 1.6	-3.8 ~ 16.2
	精度 (%)	2.7 ~ 15.8	2.0 ~ 15.3	3.4 ~ 14.3	4.3 ~ 25.9

a) 定量下限濃度を含む

表 2.7.1-7 LC-MS/MS 法による尿中薬物濃度測定バリデーション試験の要約

試験		INT00006666		INT00003248
方法		LC-MS/MS 法		LC-MS/MS 法
測定対象		アセナピン	N-脱メチル体	N^+-グルクロン酸抱合体
定量範囲 (ng/mL)		0.5 ~ 100	0.5 ~ 100	10 ~ 3000
検量線	真度 (%)	-8.0 ~ 5.2	-8.3 ~ 7.8	-4.0 ~ 5.2
日内再現性 a)	真度 (%)	-7.3 ~ 13.0	-0.9 ~ 11.6	-2.9 ~ 6.0
	精度 (%)	1.6 ~ 7.2	3.5 ~ 16.5	2.0 ~ 9.2
日間再現性 a)	真度 (%)	-4.0 ~ 9.5	1.0 ~ 9.8	-3.1 ~ 9.6
	精度 (%)	2.2 ~ 10.5	5.7 ~ 18.5	4.2 ~ 9.6

a) 定量下限濃度を含む

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 統合失調症又は統合失調感情障害患者を対象としたアセナピン舌下錠（旧製剤及び新製剤）の薬物動態比較試験（041009 試験）【5.3.1.2-01】

1) 方法

[redacted]及び結晶形の異なるアセナピン舌下錠の薬物動態を比較するため､外国人統合失調症又は統合失調感情障害患者を対象に、2 ブロックを設定して試験を実施した。ブロック 1 は、非盲検、2 期クロスオーバー、7 日間反復投与試験であり、ブロック 2 は、単盲検、2 期クロスオーバー、9 日間反復投与試験として実施した。両ブロックの投与開始前に 3～7 日間の休薬期間を設定し、その間は被験者にプラセボを投与した。

主要な目的を以下に示した。

・ブロック 1：旧製剤[a)]と新製剤（多形[redacted]型[b)]）の薬物動態比較

・ブロック 2：2 種類の新製剤（多形[redacted]型[b)]及び多形[redacted]型[c)]）の薬物動態比較

a) 原薬が[redacted]であるアセナピン製剤
b) 原薬が[redacted]であるアセナピン製剤
c) 原薬が[redacted]であるアセナピン製剤

<u>ブロック 1：実薬投与</u>

すべての被験者に、第 1 日にアセナピン 1 mg（0.8 mg 錠 1 錠+0.2 mg 錠 1 錠）を 1 日 2 回、第 2 日にアセナピン 2 mg（0.8 mg 錠 2 錠+0.4 mg 錠 1 錠）を 1 日 2 回舌下投与した。その後、被験者を以下の投与順序のいずれかに無作為に割り付けた。

・第 1 期に旧製剤 2.4 mg（0.8 mg 錠 3 錠）を 1 日 2 回投与した後、第 2 期に新製剤（多形[redacted]型）2.5 mg（2.5 mg 錠 1 錠）を 1 日 2 回投与する。

・第 1 期に新製剤（多形[redacted]型）2.5 mg（2.5 mg 錠 1 錠）を 1 日 2 回投与した後、第 2 期に旧製剤 2.4 mg（0.8 mg 錠 3 錠）を 1 日 2 回投与する。

第 1 期：第 3 日から第 5 日（朝投与のみ）
第 2 期：第 5 日（夜投与のみ）から第 7 日（朝投与のみ）

<u>ブロック 2：実薬投与</u>

すべての被験者に、アセナピンを第 1 日に 1 mg（1 mg 錠 1 錠）を 1 日 2 回投与、第 2 日に 2 mg（2 mg 錠 1 錠）を 1 日 2 回投与、第 3 日に 3 mg（1 mg 錠 1 錠+2 mg 錠 1 錠）を 1 日 2 回投与、第 4 日に 4 mg（2 mg 錠 2 錠）を 1 日 2 回投与した。その後、被験者を以下の投与順序のいずれかに無作為に割り付けた。

・第 1 期に新製剤の多形[redacted]型 5 mg を 1 日 2 回投与した後、第 2 期に新製剤の多形[redacted]型 5 mg を 1 日 2 回投与する。

・第 1 期に新製剤の多形[redacted]型 5 mg を 1 日 2 回投与した後、第 2 期に新製剤の多形[redacted]型 5 mg を 1 日 2 回投与する。

第 1 期：第 5 日から第 7 日（朝投与のみ）
第 2 期：第 7 日（夜投与のみ）から第 9 日（朝投与のみ）

血漿中アセナピン及びN-脱メチル体濃度を測定するため、ブロック1では、第5及び第7日の朝の投与前から投与12時間後まで(第7日投与後は追加の24時間後も含む)経時的に採血した。ブロック2では、第7及び第9日の朝の投与前から投与12時間後まで経時的に採血した。

2) 結果

各ブロックにそれぞれ6名（計12名）が割り付けられ、全員が試験を完了した。ブロック2で1例が薬物濃度測定の採血がされなかったため、薬物動態解析から除外した。

各ブロックのアセナピンの血漿中濃度推移を図 2.7.1-1及び図 2.7.1-2に、アセナピン及びN-脱メチル体の薬物動態パラメータを表 2.7.1-8及び表 2.7.1-9に、製剤間の差の統計解析の結果を表 2.7.1-10及び表 2.7.1-11に示した。

旧製剤及び新製剤(多形 [redacted] 型)の比較では、アセナピンの用量で補正した C_{max} 及び AUC_{0-12} (以下、dn-C_{max} 及び dn-AUC_{0-12}）は、旧製剤に比べ新製剤（多形 [redacted] 型）の方がそれぞれ23%及び20%高かった。また、新製剤（多形 [redacted] 型）と新製剤（多形 [redacted] 型）の比較では、新製剤（多形 [redacted] 型）のアセナピンの dn-C_{max} 及び dn-AUC_{0-12} は新製剤(多形 [redacted] 型)に比べ低かった(それぞれ33%及び32%の低下)。N-脱メチル体の薬物動態パラメータについては、旧製剤と新製剤（多形 [redacted] 型）、新製剤（多形 [redacted] 型）と新製剤（多形 [redacted] 型）のいずれを比較したときも大きな差はなかった。

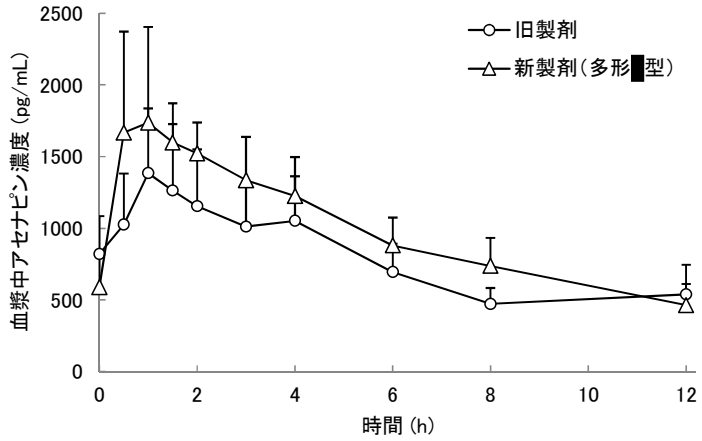


図 2.7.1-1 外国人患者にアセナピン旧製剤又は新製剤（多形 [redacted] 型）を1日2回反復舌下投与時の血漿中アセナピン濃度推移（ブロック1）（041009試験）

Source: 041009 CSR、Figure 1
n=6、平均値+標準偏差

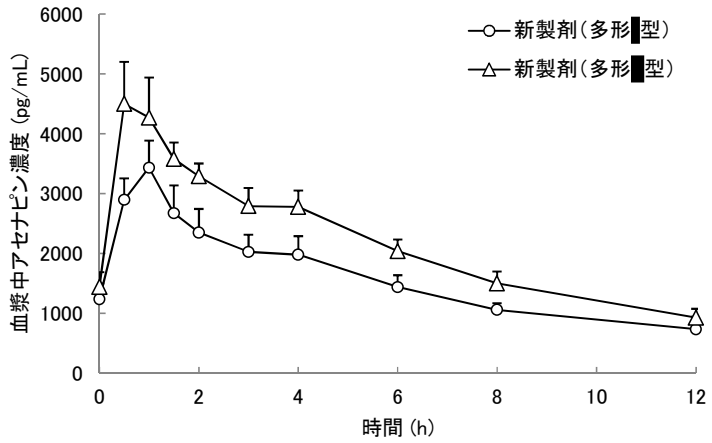


図 2.7.1-2 外国人患者にアセナピン新製剤（多形[redacted]型）又は新製剤（多形[redacted]型）を 1 日 2 回反復舌下投与時の血漿中アセナピン濃度推移（ブロック 2）（041009 試験）

Source: 041009 CSR、Figure 2
n=5、平均値+標準偏差

表 2.7.1-8 外国人患者にアセナピン旧製剤又は新製剤（多形[redacted]型）を 1 日 2 回反復舌下投与時のアセナピン及び N-脱メチル体の血漿中薬物動態パラメータ（ブロック 1）（041009 試験）

パラメータ（単位）	アセナピン		N-脱メチル体	
	新製剤（多形[redacted]型）2.5 mg	旧製剤 2.4 mg	新製剤（多形[redacted]型）2.5 mg	旧製剤 2.4 mg
C_{max} (pg/mL)	1863 (557)	1461 (418)	446 (203)	419 (213)
dn-C_{max} (pg/mL/mg)	745 (223)	609 (174)	178 (81)	174 (89)
t_{max} (h)	1.29 (0.917 ~ 2.00)	1.42 (1.00 ~ 3.92)	3.00 (0 ~ 6.00)	8.04 (2.00 ~ 12.0)
$AUC_{0\text{-}12}$ (pg·h/mL)	11840 (2369)	9557 (2448)	4296 (2220)	4145 (2186)
dn-$AUC_{0\text{-}12}$ (pg·h/mL/mg)	4736 (947)	3982 (1020)	1718 (888)	1727 (911)

Source: 041009 CSR、Table 9
n=6
平均値（標準偏差）、t_{max} は中央値（最小値～最大値）

表 2.7.1-9 外国人患者にアセナピン新製剤（多形[redacted]型）又は新製剤（多形[redacted]型）を 1 日 2 回反復舌下投与時のアセナピン及び N-脱メチル体の血漿中薬物動態パラメータ（ブロック 2）（041009 試験）

パラメータ（単位）	アセナピン		N-脱メチル体	
	新製剤（多形[redacted]型）5 mg	新製剤（多形[redacted]型）5 mg	新製剤（多形[redacted]型）5 mg	新製剤（多形[redacted]型）5 mg
C_{max} (pg/mL)	3505 (1326)	4776 (907)	1339 (477)	1218 (424)
dn-C_{max} (pg/mL/mg)	701 (265)	955 (181)	268 (95)	244 (85)
t_{max} (h)	1.00 (0.917 ~ 3.00)	1.00 (0.500 ~ 1.50)	3.00 (2.00 ~ 12.0)	3.00 (1.50 ~ 8.00)
$AUC_{0\text{-}12}$ (pg·h/mL)	18963 (6483)	26422 (6303)	9567 (1045)	9343 (2747)
dn-$AUC_{0\text{-}12}$ (pg·h/mL/mg)	3793 (1297)	5284 (1261)	1913 (209)	1869 (549)

Source: 041009 CSR、Table 10
n=5
平均値（標準偏差）、t_{max} は中央値（最小値～最大値）

表 2.7.1-10 旧製剤及び新製剤（多形 [redacted] 型）の比較結果（ブロック 1）（041009 試験）

化合物	パラメータ（単位）	幾何最小二乗平均		点推定（新製剤/旧製剤）	95%信頼区間
		新製剤（多形 [redacted] 型）2.5 mg	旧製剤 2.4 mg		
アセナピン	dn-C_{max} (pg/mL/mg)	722	587	1.23	0.93 ~ 1.62
	dn-AUC_{0-12} (pg·h/mL/mg)	4650	3880	1.20	0.95 ~ 1.52
N-脱メチル体	dn-C_{max} (pg/mL/mg)	162	156	1.04	0.77 ~ 1.40
	dn-AUC_{0-12} (pg·h/mL/mg)	1520	1531	0.99	0.77 ~ 1.28

Source: 041009 CSR、Table 11
n=6

表 2.7.1-11 新製剤（多形 [redacted] 型）及び新製剤（多形 [redacted] 型）の比較結果（ブロック 2）（041009 試験）

化合物	パラメータ（単位）	幾何最小二乗平均		点推定（多形 [redacted] 型/多形 [redacted] 型）	95%信頼区間
		新製剤（多形 [redacted] 型）5 mg	新製剤（多形 [redacted] 型）5 mg		
アセナピン	dn-C_{max} (pg/mL/mg)	650	971	0.67	0.32 ~ 1.39
	dn-AUC_{0-12} (pg·h/mL/mg)	3513	5160	0.68	0.55 ~ 0.84
N-脱メチル体	dn-C_{max} (pg/mL/mg)	266	227	1.17	0.63 ~ 2.17
	dn-AUC_{0-12} (pg·h/mL/mg)	1884	1735	1.09	0.88 ~ 1.33

Source: 041009 CSR、Table 12
n=5

2.7.1.2.2 原薬[redacted]の影響（A7501016 試験）【5.3.1.2-05】

1) 方法

異なる原薬[redacted]の原薬から製造した 5 mg アセナピン舌下錠の生物学的同等性を評価するため、外国人健康成人男女において、非盲検、2 期クロスオーバー試験として実施した。[redacted]原薬（[redacted]）を用いて製造した舌下錠（[redacted]製剤）と、[redacted]原薬（[redacted]）を用いて製造した舌下錠（[redacted]製剤）の薬物動態を比較した。

各製剤（5 mg 1 錠）を第 1 日及び第 8 日にクロスオーバーで単回舌下投与した。血漿中アセナピン及び N-脱メチル体を測定するため、各期の投与前から投与 48 時間後まで経時的に採血した。

2) 結果

健康成人男女 36 名（男性 22 名、女性 14 名）を無作為に 2 群に割り付けた。投与期間中に 3 名が試験を中止し、33 名が試験を完了した。

アセナピンの血漿中濃度推移を図 2.7.1-3に、薬物動態パラメータ及び統計解析の結果を表 2.7.1-12及び表 2.7.1-13に示した。また、N-脱メチル体の血漿中濃度推移を図 2.7.1-4に、薬物動態パラメータ及び統計解析の結果を表 2.7.1-14及び表 2.7.1-15に示した。アセナピンの C_{max} 及び AUC の比の 90%信頼区間が生物学的同等性区間（0.80 ~ 1.25）に含まれており、[redacted]製剤と[redacted]製剤は

生物学的に同等であることが検証された。N-脱メチル体について比較したときも同様の結果が得られた。

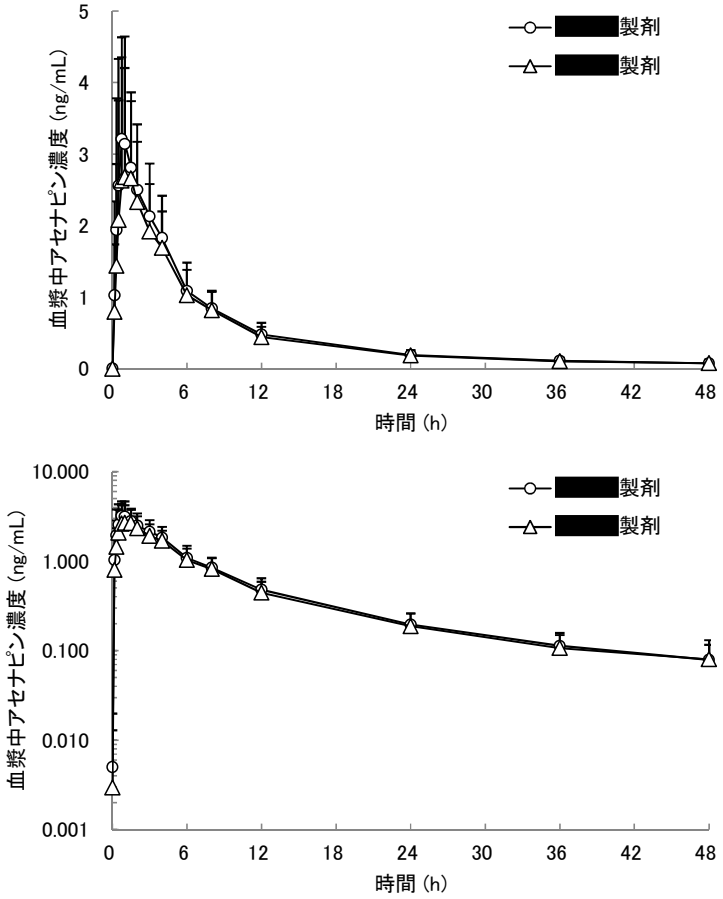


図 2.7.1-3 外国人健康成人男女にアセナピン５mg（[redacted]製剤及び[redacted]製剤）を単回舌下投与したときの血漿中アセナピン濃度推移（A7501016 試験）

Source: A7501016 CSR、Figure 1
[redacted]製剤: n=35、[redacted]製剤: n=34、平均値+標準偏差
上図：実数、下図：片対数

表 2.7.1-12 外国人健康成人男女にアセナピン５mg（[redacted]製剤及び[redacted]製剤）を単回舌下投与したときのアセナピンの血漿中薬物動態パラメータ（A7501016 試験）

パラメータ（単位）	平均値（標準偏差）	
	[redacted]製剤	[redacted]製剤
	（試験製剤）	（標準製剤）
n	35	34
C_{max} (ng/mL)	3.21 (1.44)	3.54 (1.58)
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	22.1 (6.94)	23.9 (7.17)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	23.9 (6.88) [a)]	26.2 (7.79) [b)]
t_{max} (h)	1.13 (0.430)	1.12 (0.710)
$t_{1/2}$ (h)	18.5 (13.3) [a)]	18.8 (12.9) [b)]

Source: A7501016 CSR、Section 13、Table 2.1、2.2
a) n=33
b) n=32

表 2.7.1-13 外国人健康成人男女にアセナピン 5 mg（[redacted]製剤及び[redacted]製剤）を単回舌下投与したときのアセナピンの同等性判定結果（A7501016 試験）

パラメータ（単位）	幾何平均値		比（試験製剤／標準製剤）	90%信頼区間
	[redacted]製剤（試験製剤）	[redacted]製剤（標準製剤）		
n	33	33		
C_{max} (ng/mL)	2.86	3.16	0.905	0.806 ~ 1.015
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	20.7	22.5	0.923	0.838 ~ 1.016

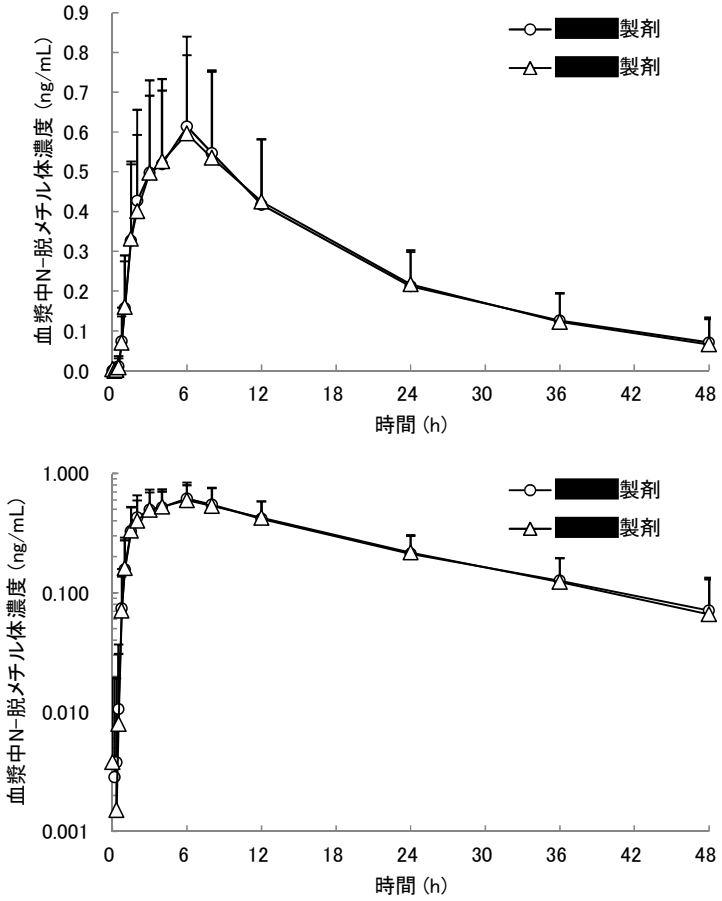


図 2.7.1-4 外国人健康成人男女にアセナピン 5 mg（[redacted]製剤及び[redacted]製剤）を単回舌下投与したときの血漿中 N-脱メチル体濃度推移（A7501016 試験）

Source: A7501016 CSR、Figure 3
[redacted]製剤: n=35、[redacted]製剤: n=34、平均値+標準偏差
上図：実数、下図：片対数

表 2.7.1-14 外国人健康成人男女にアセナピン 5 mg（[redacted]製剤及び[redacted]製剤）を単回舌下投与したときの N-脱メチル体の血漿中薬物動態パラメータ（A7501016 試験）

パラメータ（単位）	平均値（標準偏差）	
	[redacted]製剤	[redacted]製剤
	（試験製剤）	（標準製剤）
n	35	34
C_{max} (ng/mL)	0.645 (0.224)	0.664 (0.232)
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	12.3 (4.72)	12.3 (4.57)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	14.9 (6.42)	14.1 (5.06) [a)]
t_{max} (h)	5.46 (2.28)	5.16 (1.97)
$t_{1/2}$ (h)	15.6 (6.84)	14.1 (3.42) [a)]

Source: A7501016 CSR、Section 13、Table 5.1、5.2
a) n=32

表 2.7.1-15 外国人健康成人男女にアセナピン 5 mg（[redacted]製剤及び[redacted]製剤）を単回舌下投与したときの N-脱メチル体の同等性判定結果（A7501016 試験）

パラメータ（単位）	幾何平均値		比（試験製剤／標準製剤）	90%信頼区間
	[redacted]製剤	[redacted]製剤		
	（試験製剤）	（標準製剤）		
n	33	33		
C_{max} (ng/mL)	0.618	0.636	0.971	0.926 ~ 1.018
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	11.5	11.5	1.000	0.959 ~ 1.043

2.7.1.2.3 アセナピンを静脈内投与したときの薬物動態試験（25506 試験）【5.3.1.1-06】

1) 方法

アセナピンを静脈内投与したときの薬物動態を評価するため、外国人健康成人男性において、非盲検、単回漸増用量試験として実施することとした。

4 用量のアセナピンマレイン酸塩（アセナピンとして約 0.5 ~ 3.0 mg）を 30 分間かけて単回静脈内投与を計画した。

血漿中アセナピン及び N-脱メチル体濃度を測定するため、投与前から投与 48.5 時間後まで経時的に採血した。

2) 結果

本試験では、当初 4 用量を設定していたが、最初の 2 名にアセナピン約 0.5 mg を単回静脈内投与した後に、被験者の 1 名に重篤な有害事象が発生したためそれ以上の増量はできないと判断し試験を中止した。

本試験内においては、絶対的バイオアベイラビリティを算出することはできなかったが、静脈内投与時に得られた薬物動態の結果を、アセナピンの舌下投与の絶対的バイオアベイラビリティの算出に用いた（2.7.1.3.2を参照）。

2.7.1.2.4 アセナピンを健康成人男性に舌下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ試験（041036 試験）【5.3.1.1-02】

1) 方法

アセナピン舌下投与時の絶対的バイオアベイラビリティを評価するため、外国人健康成人男性において、単回投与、非盲検、2 期クロスオーバー試験として実施することとした。

先行期（被験者3名）及び主要期（被験者9名）にアセナピンを60分間かけて単回静脈内投与（0.5 mg）及び単回舌下投与（5 mg）で投与することとした。

血漿中アセナピン及びN-脱メチル体濃度を測定するため、静脈内投与については、投与前、投与中（15、30、45、59分時点）、及び投与終了から72時間後まで経時的に採血した。舌下投与については、投与前から投与後72時間まで経時的に採血することとした。

2) 結果

最初の3名（先行期）の被験者にアセナピン0.5 mgを単回静脈内投与した後の血漿中濃度から、アセナピンのC_{max}、t_{max}及び$AUC_{0\text{-}tlast}$は算出可能であったが、血漿中濃度が低かったため$t_{1/2}$及び$AUC_{0\text{-}\infty}$は算出することができなかった。そのため、本試験計画ではバイオアベイラビリティを算出できないと判断し、先行期のみで試験を中止した。

本試験内においては、絶対的バイオアベイラビリティを算出することはできなかったが、静脈内投与時に得られた薬物動態の結果を、アセナピンの舌下投与の絶対的バイオアベイラビリティの算出に用いた（2.7.1.3.2を参照）。

2.7.1.2.5 健康成人男性にアセナピンを舌下及び静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ試験（25533試験）【5.3.1.1-01】

1) 方法

アセナピン舌下投与時の絶対的バイオアベイラビリティを評価するため、外国人健康成人男性においてマイクロドーズ試験を実施した。

200 nCiの[^{14}C]-アセナピンを10 μg単回静脈内投与し、同時にアセナピン5 mgを単回舌下投与した。

血漿中アセナピン及びN-脱メチル体濃度を測定するため、投与前から投与72時間後まで経時的に採血した。

2) 結果

健康成人男性8名に対して、[^{14}C]-アセナピンを静脈内投与後、加速器質量分析法を用いて[^{14}C]-アセナピン及び[^{14}C]-N-脱メチル体の濃度測定を行ったが、測定可能な濃度が得られなかった。そのため、静脈内投与した[^{14}C]-アセナピンについて薬物動態の解析は実施できず、絶対的バイオアベイラビリティは評価できなかった。

2.7.1.2.6 飲水の影響試験（25537試験）【5.3.1.1-03】

1) 方法

アセナピン舌下投与時の薬物動態に及ぼす飲水時点の影響について、外国人健康成人男性において、反復投与、非盲検、4期クロスオーバー試験として実施した。

3日間の用量漸増期（第1日：1 mg、第2日：3 mg、第3日：5 mg）後に、28日間のアセナピン10 mg 1日1回投与期間（第4日 ~ 第31日）を設定し、その投与期間に下記の4種の投与法を4期クロスオーバーで投与した。

- 投与条件A：舌下投与の30分後に150 mLの水を摂取（対照投与）
- 投与条件B：舌下投与の2分後に150 mLの水を摂取
- 投与条件C：舌下投与の5分後に150 mLの水を摂取
- 投与条件D：舌下投与の10分後に150 mLの水を摂取

第 1 期は第 4 日～第 10 日、第 2 期は第 11 日～第 17 日、第 3 期は第 18 日～第 24 日、第 4 期は第 25 日～第 31 日とした。

血漿中アセナピン及び N-脱メチル体濃度を測定するため、第-1、9、16、23 及び 30 日の投与前、並びに第 10、17、24 及び 31 日の投与前から投与 24 時間後（第 31 日は投与 72 時間後）まで採血した。

2) 結果

健康成人男性 26 名が試験に参加し、アセナピン投与前に 3 名が試験を中止した。残り 23 名を 4 群に無作為に割り付け、8 名が割り付け後に試験を中止した結果、15 名が試験を完了した。

各投与条件におけるアセナピンの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを図 2.7.1-5及び表 2.7.1-16に、N-脱メチル体の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを図 2.7.1-6及び表 2.7.1-17に示した。また、アセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータに対する飲水の影響の比較を表 2.7.1-18に示した。

投与条件 D（10 分後に水を摂取）におけるアセナピンの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、投与条件 A（30 分後に水を摂取）とほとんど差が認められなかった。投与条件 C（5 分後に水を摂取）におけるアセナピンの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、投与条件 A（30 分後に水を摂取）に比べそれぞれ 12%及び 10%低かった。投与条件 B（2 分後に水を摂取）におけるアセナピンの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、投与条件 A（30 分後に水を摂取）に比べそれぞれ 21%及び 19%低かった。

N-脱メチル体については、いずれの投与条件でも投与条件 A（30 分後に水を摂取）と比較して C_{max} 及び AUC_{0-24} の差は 15%未満であった。

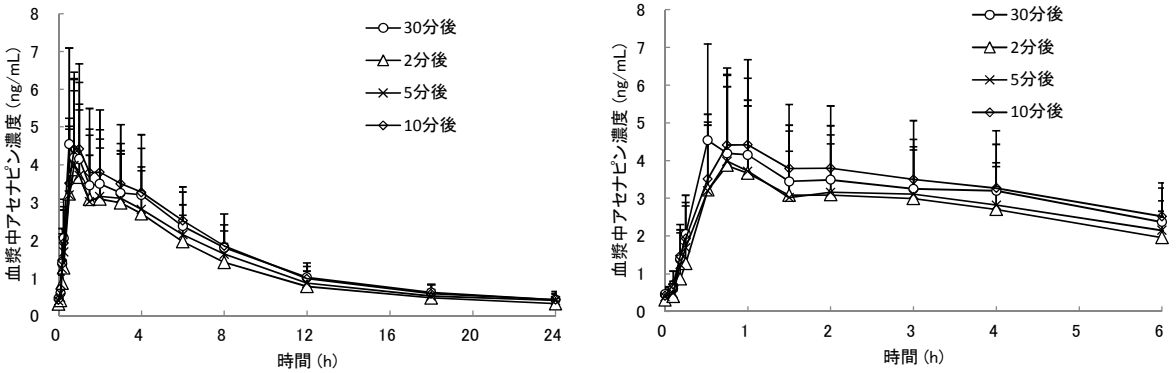


図 2.7.1-5 外国人健康成人男性における異なる飲水条件でのアセナピン 10 mg 1 日 1 回反復舌下投与時の血漿中アセナピン濃度推移（25537 試験）

Source: 25537 CSR、Figure 1
n=20（A：30 分後）、17（B：2 分後）、22（C：5 分後）、18（D：10 分後）、平均値+標準偏差
左図：投与 24 時間後まで、右図：投与 6 時間後まで

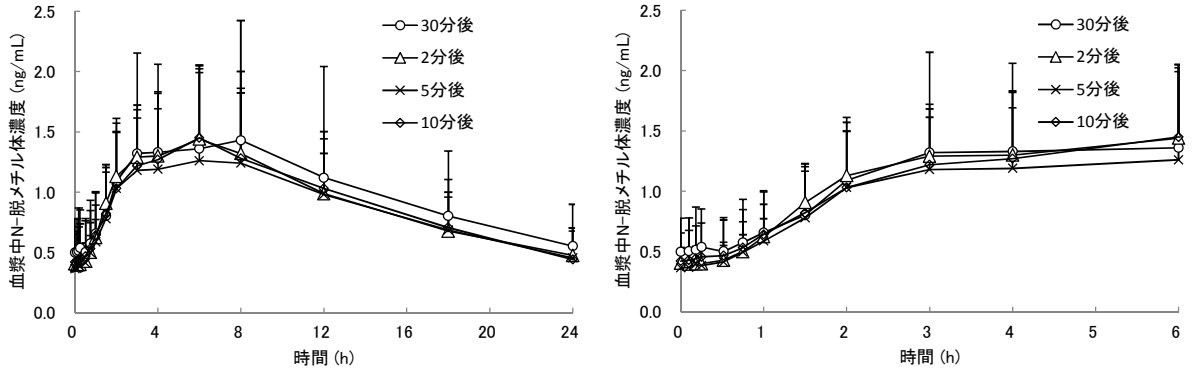


図 2.7.1-6 外国人健康成人男性における異なる飲水条件でのアセナピン10 mg 1日1回反復舌下投与時の血漿中 N-脱メチル体濃度推移（25537 試験）

Source: 25537 CSR、Figure 2
n=20（A：30 分後）、17（B：2 分後）、22（C：5 分後）、18（D：10 分後）、平均値+標準偏差
左図：投与 24 時間後まで、右図：投与 6 時間後まで

表 2.7.1-16 外国人健康成人男性における異なる飲水条件でのアセナピン 10 mg 1 日 1 回反復舌下投与時のアセナピンの血漿中薬物動態パラメータ（25537 試験）

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} (h)	中央値	0.750	1.00	0.875	0.750
	最小値	0.517	0.750	0.500	0.517
	最大値	4.00	4.00	4.00	3.00
C_{max} (ng/mL)	平均値	4.99	4.15	4.38	4.69
	標準偏差	2.05	2.09	1.91	2.22
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	平均値	36.3	29.8	32.5	35.9
	標準偏差	11.3	10.2	11.1	15.6
CL/F (L/h)	平均値	313	414	371	354
	標準偏差	149	305	241	218
wn-CL/F (L/h/kg)	平均値	4.01	5.28	4.80	4.59
	標準偏差	1.89	3.84	3.48	3.05
$t_{1/2}$ (h) [a)]	平均値	30.5	27.6	30.8	37.4
	標準偏差	8.20	16.5	12.4	14.4

Source: 25537 CSR、Table 6
a) n=3（B：2 分後）、4（A：30 分後及び C：5 分後）、6（D：10 分後）

表 2.7.1-17 外国人健康成人男性における異なる飲水条件でのアセナピン10 mg 1日1回反復舌下投与時の N-脱メチル体の血漿中薬物動態パラメータ（25537 試験）

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} (h)	中央値	6.00	6.00	4.00	6.00
	最小値	2.03	2.00	2.00	2.00
	最大値	8.02	8.02	12.0	12.0
C_{max} (ng/mL)	平均値	1.49	1.49	1.42	1.38
	標準偏差	0.867	0.520	0.642	0.586
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	平均値	23.4	21.6	20.6	21.8
	標準偏差	13.8	7.49	8.54	9.90
$t_{1/2}$ (h) [a)]	平均値	18.5	13.9	23.6	15.4
	標準偏差	4.21	2.46	7.38	5.82

Source: 25537 CSR、Table 7
a) n=3（B：2 分後）、4（A：30 分後及び C：5 分後）、6（D：10 分後）

表 2.7.1-18 アセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータに対する飲水の影響の比較（25537 試験）

測定対象	パラメータ	比較条件	点推定 (各試験条件)／ (投与条件 A)	90%信頼区間
アセナピン	C_{max}	B vs A	0.79	0.62 ~ 1.01
		C vs A	0.88	0.69 ~ 1.12
		D vs A	0.98	0.77 ~ 1.24
	AUC_{0-24}	B vs A	0.81	0.65 ~ 1.00
		C vs A	0.90	0.73 ~ 1.11
		D vs A	0.99	0.80 ~ 1.23
N-脱メチル体	C_{max}	B vs A	1.04	0.85 ~ 1.26
		C vs A	0.93	0.77 ~ 1.14
		D vs A	0.92	0.76 ~ 1.12
	AUC_{0-24}	B vs A	0.95	0.80 ~ 1.14
		C vs A	0.86	0.72 ~ 1.03
		D vs A	0.92	0.77 ~ 1.10

Source: 25537 CSR、Table 8
15 名の結果に基づいた分散分析
A: 30 分後、B: 2 分後、C: 5 分後、D: 10 分後にそれぞれ水を摂取

2.7.1.2.7 喫煙の影響試験（25545 試験）【5.3.1.1-05】

1) 方法

アセナピン舌下投与時の薬物動態に及ぼす喫煙の影響について、外国人健康成人男性喫煙者において、単回投与、非盲検、2 期クロスオーバー試験として実施した。被験者を以下の投与順序のいずれかに割り付け、クロスオーバーでアセナピン 5 mg を単回舌下投与した。

・ A→B
・ B→A

投与 A：投与の 5 分前から 10 分後まで喫煙した
投与 B：投与の 30 分前から 10 分後まで喫煙を控えた

各期の投与間には 7 日間の休薬期間を設けた。血漿中アセナピン及び N-脱メチル体濃度を測定するため、各期の投与前から投与 60 時間後まで経時的に採血した。

2) 結果

健康成人男性喫煙者 24 名を 2 群に無作為に割り付け、全員が試験を完了した。

図 2.7.1-7及び図 2.7.1-8にアセナピン及び N-脱メチル体の血漿中濃度推移を、表 2.7.1-19にアセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータを示した。また、表 2.7.1-20にアセナピンの薬物動態パラメータに対する喫煙の影響の比較を示した。

喫煙時のアセナピンの C_{max}、$AUC_{0-tlast}$ 及び $AUC_{0-\infty}$は、非喫煙時と類似していた（非喫煙時に比べ最大 6%程度の差）。N-脱メチル体の薬物動態パラメータも喫煙時と非喫煙時で類似していた。

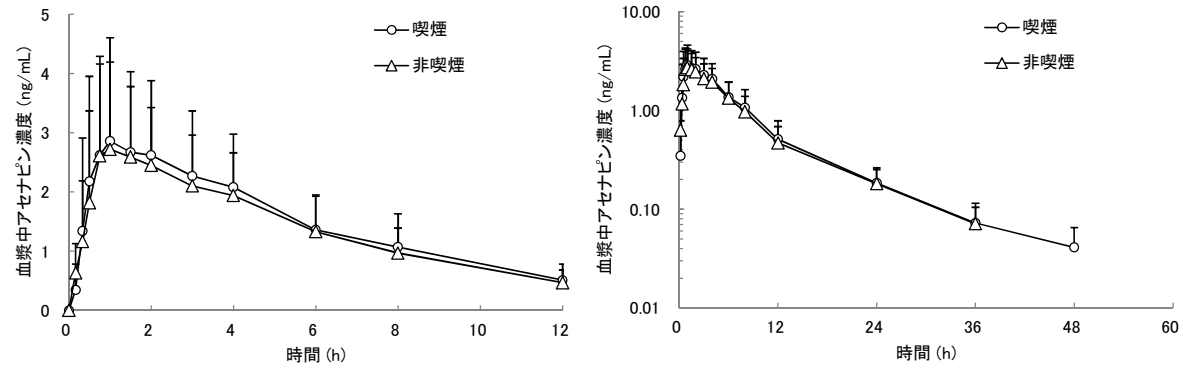


図 2.7.1-7 外国人健康成人男性における喫煙条件と非喫煙条件下でのアセナピン 5 mg 単回舌下投与時の血漿中アセナピン濃度推移（25545 試験）

Source: 25545 CSR、Figure 1
左図：実数、投与 12 時間後まで、右図：片対数、投与 60 時間後まで
各群 n=24、平均値+標準偏差

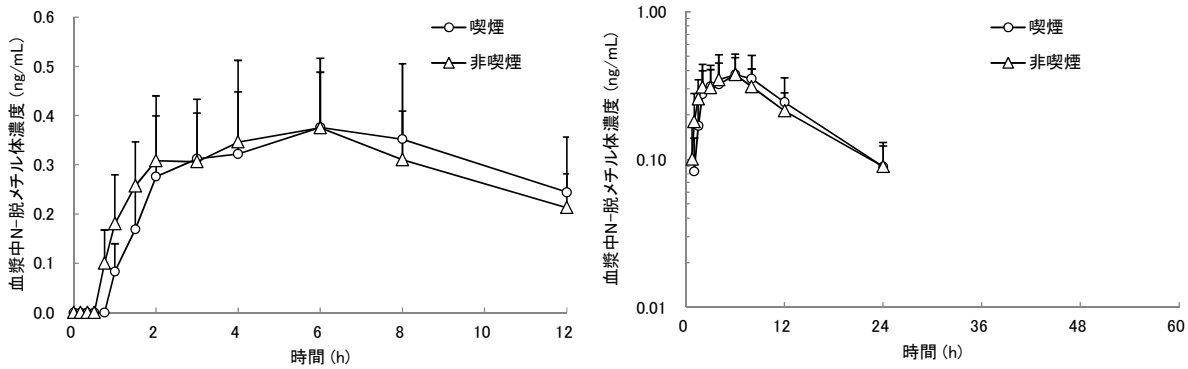


図 2.7.1-8 外国人健康成人男性における喫煙条件と非喫煙条件下でのアセナピン 5 mg 単回舌下投与時の血漿中 N-脱メチル体濃度推移（25545 試験）

Source: 25545 CSR、Figure 2
左図：実数、投与 12 時間後まで、右図：片対数、投与 60 時間後まで
各群 n=24、平均値+標準偏差

表 2.7.1-19 外国人健康成人男性における喫煙条件と非喫煙条件下でのアセナピン 5 mg 単回舌下投与時の血漿中アセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータ（25545 試験）

パラメータ（単位）		アセナピン		N-脱メチル体	
		喫煙 n=24	非喫煙 n=24	喫煙 n=24	非喫煙 n=24
t_{max} (h)	中央値	1.00	1.00	6.00	6.00
	最小値	0.500	0.500	2.08	1.02
	最大値	4.00	4.00	8.00	8.00
C_{max} (ng/mL)	平均値	3.16	3.00	0.423	0.427
	標準偏差	1.73	1.51	0.153	0.175
$AUC_{0-\infty}$ (ng･h/mL)	平均値	25.6	24.3	7.33 [a)]	6.81
	標準偏差	11.2	10.1	2.18 [a)]	2.01
CL/F (L/h)	平均値	237	254	n.c.	n.c.
	標準偏差	115	139		
wn-CL/F (L/h/kg)	平均値	3.16	3.42	n.c.	n.c.
	標準偏差	1.50	1.95		
$t_{1/2}$ (h)	平均値	15.8	17.1	10.9 [a)]	11.1
	標準偏差	12.1	10.7	2.97 [a)]	3.76

Source: 25545 CSR、Table 6
n.c.：計算せず
a) n=23

表 2.7.1-20 アセナピンの薬物動態パラメータに対する喫煙の影響の比較（25545 試験）

測定対象	パラメータ	比較条件	点推定（喫煙）／（非喫煙）	90%信頼区間
アセナピン	C_{max}	喫煙 vs 非喫煙	1.02	0.87 ~ 1.20
	$AUC_{0-tlast}$	喫煙 vs 非喫煙	1.06	0.91 ~ 1.24
	$AUC_{0-\infty}$	喫煙 vs 非喫煙	1.06	0.91 ~ 1.22

Source: 25545 CSR、Table 7
24 名の結果に基づいた分散分析

2.7.1.2.8 食事の影響試験（041029 試験）【5.3.1.1-04】

1) 方法

アセナピン舌下投与時の薬物動態に及ぼす高脂肪食摂取の影響について、外国人健康成人男性において、非盲検、単回投与、3 期クロスオーバー試験により実施した。

被験者を、以下の 3 投与順序のいずれかに無作為に割り付けた。

- A→B→C
- B→C→A
- C→A→B

投与 A：投与 10 時間前から絶食させた後にアセナピン 5 mg を単回舌下投与し、投与 8 時間後まで絶食させた（絶食）

投与 B：高脂肪食の摂取直後にアセナピン 5 mg を単回舌下投与した（摂食 0 時間）

投与 C：投与 10 時間前から絶食させた後にアセナピン 5 mg を単回舌下投与し、投与 4 時間後に高脂肪食を摂取させた（摂食 4 時間）

各期のアセナピン投与前日に、全被験者にプラセボを投与した。しかし、第 1 コホートの被験者 16 名は第 3 期（1 名は第 2 期）のアセナピン投与前日に誤ってプラセボの代わりにアセナピン 5 mg を投与したため、追加の期（第 4 期）を設定し、プラセボ（アセナピン投与前日）及びアセナピンを投与した。第 4 期では第 3 期（1 名は第 2 期）に予定していたすべての評価を実施した。

各期のアセナピン投与の間には、7 日間以上の休薬期間を設けた。血漿中アセナピン及び N-脱メチル体濃度を測定するため、各期の投与前から投与 72 時間後まで経時的に採血した。

2) 結果

健康成人男性 31 名が登録され、26 名が試験を完了した。

血漿中アセナピンの濃度推移を図 2.7.1-9に、アセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータを表 2.7.1-21に示した。また、アセナピンの薬物動態パラメータに対する食事の影響の比較を表 2.7.1-22に示した。

投与 4 時間後の食事摂取によりアセナピン濃度が低下した。この原因のひとつとして、食事摂取後の肝血流量の増加に伴うアセナピンのクリアランスの上昇が考えられる。

高脂肪食摂取直後にアセナピンを投与したときのアセナピンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tlast}$ は、絶食条件と比較してそれぞれ 10%及び 22%低かった。アセナピンの投与から 4 時間後に食事を摂取したときのアセナピンの C_{max} は、絶食時に比較してほとんど差は認められず（差は 2%）、$AUC_{0\text{-}tlast}$ は 13%低かった。

投与 4 時間後の食事摂取の条件下において、アセナピンの濃度推移に二峰性のピークが認められなかったため、アセナピンの腸肝循環は示唆されなかった。N-脱メチル体については、3 種類の投与法間に C_{max} 及び AUC の顕著な差は認められなかった。

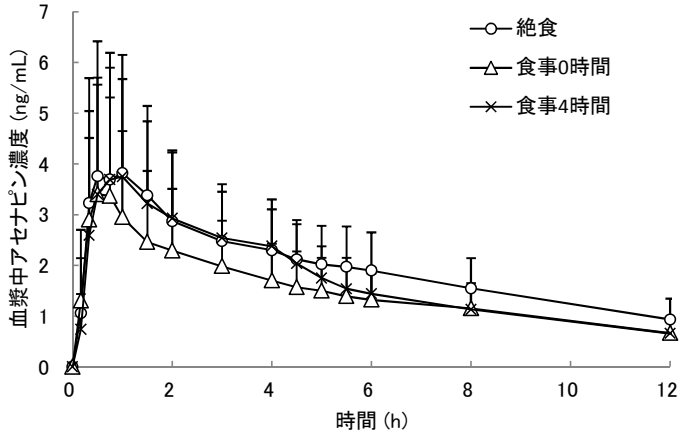


図 2.7.1-9 外国人健康成人男性における異なる食事条件下でのアセナピン 5 mg 単回舌下投与後の血漿中アセナピン濃度推移（041029 試験）

Source: 041029 CSR、Figure 1
各群 n=26、平均値+標準偏差

表 2.7.1-21 外国人健康成人男性における異なる食事条件下でのアセナピン 5 mg 単回舌下投与後のアセナピン及び N-脱メチル体の血漿中薬物動態パラメータ（041029 試験）

パラメータ（単位）		アセナピン (n=26)			N-脱メチル体 (n=26)		
		絶食 (A)	摂食 0 時間 (B)	摂食 4 時間 (C)	絶食 (A)	摂食 0 時間 (B)	摂食 4 時間 (C)
t_{max} (h)	中央値	0.983	0.750	0.775	7.00	7.98	6.00
	最小値	0.383	0.317	0.333	4.00	4.00	3.00
	最大値	3.00	4.00	4.00	12.0	12.0	12.0
C_{max} (ng/mL)	平均値	4.46	3.89	4.27	0.395	0.402	0.407
	標準偏差	2.57	2.24	2.10	0.167	0.139	0.192
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)[a)]	平均値	38.5	30.8	32.6	10.9	11.0	10.9
	標準偏差	15.6	14.1	11.7	3.68	3.30	4.23
CL/F (L/h)[a)]	平均値	163	203	182	489	478	634
	標準偏差	107	105	95.0	182	163	829
wn-CL/F (L/h/kg)[a)]	平均値	2.16	2.71	2.44	6.60	6.37	8.16
	標準偏差	1.44	1.57	1.44	3.13	2.54	10.3
$t_{1/2}$ (h) [a)]	平均値	22.4	22.6	20.6	16.4	16.3	15.6
	標準偏差	12.3	10.2	6.75	7.03	5.81	5.28

Source: 041029 CSR、Table 4
a) N-脱メチル体は、n=24（A 及び B）、23（C）

表 2.7.1-22 アセナピンの薬物動態パラメータに対する食事の影響の比較（041029 試験）

パラメータ	点推定（試験/標準）	90%信頼区間
試験（B：摂食 0 時間）vs 標準（A：絶食）		
C_{max}	0.90	0.73 ~ 1.11
$AUC_{0-tlast}$	0.78	0.65 ~ 0.93
$AUC_{0-\infty}$	0.79	0.66 ~ 0.94
試験（C：摂食 4 時間）vs 標準（A：絶食）		
C_{max}	1.02	0.83 ~ 1.26
$AUC_{0-tlast}$	0.87	0.73 ~ 1.04
$AUC_{0-\infty}$	0.87	0.73 ~ 1.03

Source: 041029 CSR、Table 5
26 名の結果に基づいた分散分析

2.7.1.2.9 口腔内の投与部位の影響（用量：200 μg）（25512 試験）【5.3.1.2-02】

1) 方法

アセナピン（200 μg）投与時の薬物動態に及ぼす口腔内の投与部位の影響について、外国人健康成人において、非盲検、単回投与、3 期クロスオーバー試験により実施した。被験者を以下の 3 種類の投与順序のいずれかに無作為に割り付けた。

・ A→B→C
・ B→C→A
・ C→A→B

投与 A：アセナピン 200 μg（100 μg 錠 2 錠）を単回舌下投与
投与 B：アセナピン 200 μg（100 μg 錠 2 錠）を単回舌上投与
投与 C：アセナピン 200 μg（100 μg 錠 2 錠）を単回バッカル投与

各投与間には 7 日間の休薬期間を設けた。血漿中アセナピン濃度を測定するため、各期の投与前から投与 12 時間後まで経時的に採血した。

2) 結果

健康成人男性 24 名を 3 群に無作為に割り付け、全員が試験を完了した。1 名の血漿中濃度が適切に測定できなかったため、薬物動態解析から除外した。

アセナピンの血漿中濃度推移を図 2.7.1-10に、薬物動態パラメータを表 2.7.1-23に示した。また、アセナピンの薬物動態に対する投与部位の影響の比較を表 2.7.1-24に示した。

舌上投与時のアセナピンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tlast}$ は、舌下投与時に比べてそれぞれ 10%及び 17%低かった。バッカル投与時のアセナピンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tlast}$ は、舌下投与時と大きな差は認められなかった（差はともに 5%程度）。バッカル投与時の t_{max}（2.11 h）は、舌下投与（1.39 h）より遅かった。

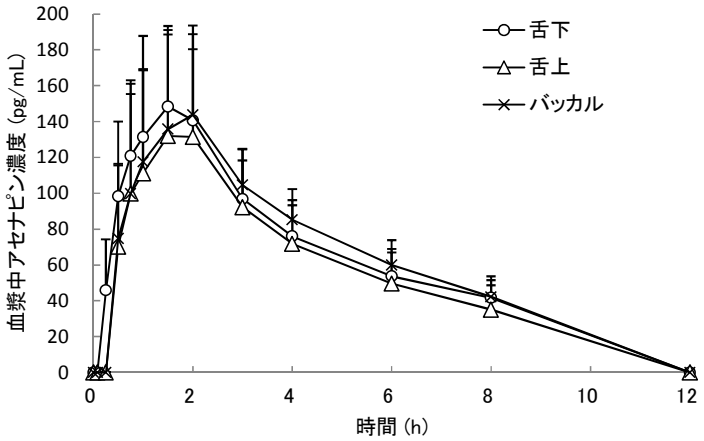


図 2.7.1-10 外国人健康成人男性にアセナピン 200 μg を単回舌下、舌上及びバッカル投与したときの血漿中アセナピン濃度推移（25512 試験）

Source: 25512 Sub-report (SDGRR 4710)、Appendix VI
各群 n=23、平均値+標準偏差

表 2.7.1-23 外国人健康成人男性にアセナピン 200 μg を単回舌下、舌上及びバッカル投与したときのアセナピンの血漿中薬物動態パラメータ（25512 試験）

パラメータ（単位）	投与		
	舌下	舌上	バッカル
C_{max} (pg/mL)	157.3 ± 43.2	150.8 ± 63.5	152.2 ± 48.5
t_{max} (h)	1.38 ± 0.35	1.66 ± 0.32	2.10 ± 0.80
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (pg·h/mL)	427.7 ± 114.9	380.8 ± 157.8	413.6 ± 127.1
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (pg·h/mL)	966.8 ± 233.7	864.2 ± 290.5	955.8 ± 212.6
$t_{1/2}$ (h)	4.88 ± 1.02	4.31 ± 1.18	4.36 ± 0.89

Source: 25512 Sub-report (SDGRR 4710) 、Appendix VII、VIII
平均値±標準偏差
n=23、ただし、$t_{1/2}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ については n=21

表 2.7.1-24 アセナピンの薬物動態パラメータに対する投与部位の影響の比較（25512 試験）

パラメータ	点推定	90%信頼区間
舌上／舌下		
C_{max}	0.90	0.77 ~ 1.05
t_{max}	0.25	0.25 ~ 0.50
$AUC_{0\text{-}tlast}$	0.83	0.72 ~ 0.96
$AUC_{0\text{-}\infty}$	0.85	0.75 ~ 0.96
$t_{1/2}$	0.87	0.79 ~ 0.95
バッカル／舌下		
C_{max}	0.95	0.81 ~ 1.11
t_{max}	0.75	0.50 ~ 1.00
$AUC_{0\text{-}tlast}$	0.95	0.82 ~ 1.09
$AUC_{0\text{-}\infty}$	0.98	0.87 ~ 1.12
$t_{1/2}$	0.90	0.82 ~ 0.98

Source: 25512 Sub-report (SDGRR 4710) 、Table 3
点推定：パラメータ比（対照部位に対する試験部位）の点推定、t_{max} についてはパラメータの差（試験部位－対照部位）の点推定
90%信頼区間：比（t_{max} については差）の 90%信頼区間
23 名の結果に基づいた分散分析、ただし、$t_{1/2}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$については 21 名

2.7.1.2.10 口腔内の投与部位の影響（用量：5 mg）（041030 試験）【5.3.1.2-06】

1) 方法

アセナピン（5 mg）投与時の薬物動態に及ぼす口腔内の投与部位の影響について、外国人健康成人男性において、非盲検、単回投与、3 期クロスオーバー試験により実施した。被験者を、以下の 3 投与順序のいずれかに無作為に割り付けた。

・ A→B→C
・ B→C→A
・ C→A→B

投与 A：アセナピン 5 mg を単回舌下投与
投与 B：アセナピン 5 mg を単回舌上投与
投与 C：アセナピン 5 mg を単回バッカル投与

各投与間には 7 日間以上の休薬期間を設けた。血漿中アセナピン及び N-脱メチル体濃度を測定するため、各期の投与前から投与 72 時間後まで経時的に採血した。

2) 結果

健康成人男性 36 名が試験に登録され、そのうち 33 名を無作為に 3 群に割り付けた。1 名が治験を中止し 32 名が試験を完了した。

アセナピン及び N-脱メチル体の血漿中濃度推移を図 2.7.1-11に、薬物動態パラメータを表 2.7.1-25に示した。また、アセナピンの薬物動態に対する投与部位の影響の比較を表 2.7.1-26に示した。

舌上投与時のアセナピンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tlast}$ は舌下投与時と比べそれぞれ 13%及び 9%低かった。バッカル投与時のアセナピンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tlast}$ は舌下投与時と比べ 19%及び 23%高かった。

N-脱メチル体の平均薬物動態パラメータには、3 つの投与部位間に大きな差はなかった。

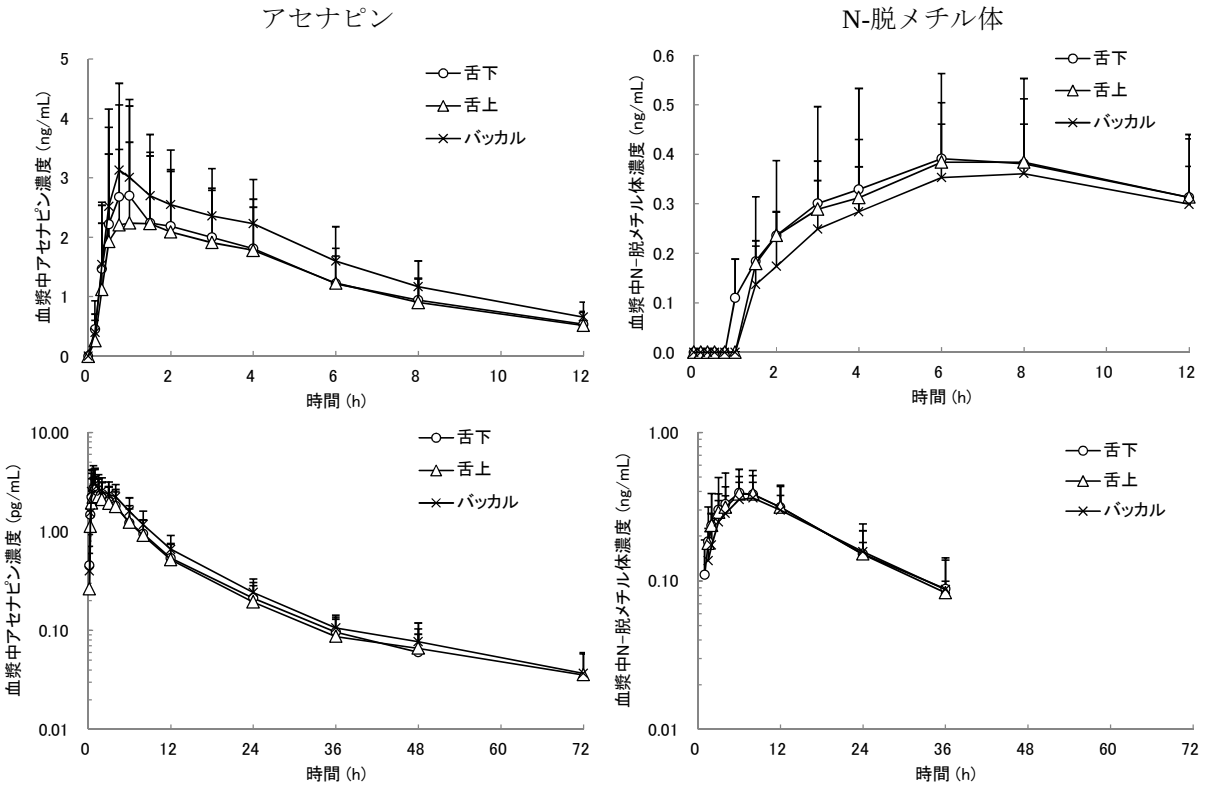


図 2.7.1-11 外国人健康成人男性に 5 mg アセナピンを単回舌下、舌上及びバッカル投与したときの血漿中アセナピン及び N-脱メチル体濃度推移（041030 試験）

Source: 041030 CSR、Figure 1
各群 n=32、平均値+標準偏差
上図: 実数（投与 12 時間後まで）、下図: 片対数（投与 72 時間後まで）

表 2.7.1-25 外国人健康成人男性に 5 mg アセナピンを単回舌下、舌上及びバッカル投与したときのアセナピン及び N-脱メチル体の血漿中薬物動態パラメータ（041030 試験）

パラメータ（単位）		アセナピン			N-脱メチル体		
		舌下投与	舌上投与	バッカル投与	舌下投与	舌上投与	バッカル投与
C_{max} (ng/mL)	平均値	3.11	2.71	3.51	0.422	0.414	0.390
	標準偏差	1.77	1.36	1.27	0.188	0.161	0.155
t_{max} (h)	中央値	0.875	1.26	1.00	6.00	6.02 [a)]	8.00
	最小値	0.500	0.500	0.483	2.00	2.00	3.00
	最大値	4.00	6.02	4.00	12.0	12.0	12.0
$t_{1/2}$ (h)	平均値	20.2	28.3	23.7	16.9 [a)]	15.6 [b)]	15.4 [b)]
	標準偏差	13.2	17.6	10.2	10.5	6.80	6.25
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	平均値	24.3	23.3	29.5	8.41	8.34	8.08
	標準偏差	9.81	10.8	9.81	4.25	4.33	4.68
$AUC_{0\text{-}\infty}$(ng·h/mL)	平均値	25.6	25.3	31.1	10.4 [a)]	10.5 [b)]	10.2 [b)]
	標準偏差	10.5	11.8	10.4	4.17	4.68	4.79

Source: 041030 CSR、Table 4
n=32、ただし、a) n=31、b) n=30

表 2.7.1-26 アセナピンの薬物動態パラメータに対する投与部位の影響の比較（041030 試験）

パラメータ（単位）	幾何最小二乗平均		点推定	90%信頼区間
	舌上	舌下	舌上／舌下	
C_{max} (ng/mL)	2.37	2.73	0.87	0.74 ~ 1.02
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	20.5	22.5	0.91	0.78 ~ 1.07
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	22.3	23.6	0.94	0.81 ~ 1.10
パラメータ（単位）	幾何最小二乗平均		点推定	90%信頼区間
	バッカル	舌下	バッカル/舌下	
C_{max} (ng/mL)	3.26	2.73	1.19	1.02 ~ 1.40
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	27.8	22.5	1.23	1.06 ~ 1.44
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	29.3	23.6	1.24	1.06 ~ 1.45

Source: 041030 CSR、Table 5
32 名の結果に基づいた分散分析

2.7.1.2.11 含量の異なる舌下錠（5 mg 錠 3 錠 vs 15 mg 錠 1 錠）の生物学的同等性試験（041014 試験）【5.3.1.2-03】

1) 方法

2 種類の異なる含量の舌下錠（5 mg 錠及び 15 mg 錠）の生物学的同等性を評価するため、外国人統合失調症又は統合失調感情障害患者において、非盲検、反復投与、2 期クロスオーバー試験にて実施し、15 mg 錠 1 錠を投与したときの薬物動態を 5 mg 錠 3 錠を投与したときと比較した。

すべての被験者に、第 1 日にアセナピン 5 mg（5 mg 錠 1 錠）を 1 日 2 回、第 2 日に 10 mg（5 mg 錠 2 錠）を 1 日 2 回投与した。第 3 日から第 7 日の投与は、被験者を以下の 2 つの投与順序のいずれかに無作為に割り付けた。

- 順序 1 : 第 3 日から第 5 日の午前の投与まで 5 mg 錠 3 錠を 1 日 2 回投与、第 5 日の午後の投与から第 7 日の午前の投与まで 15 mg 錠 1 錠を 1 日 2 回投与
- 順序 2 : 第 3 日から第 5 日の午前の投与まで 15 mg 錠 1 錠を 1 日 2 回投与、第 5 日の午後の投与から第 7 日の午前の投与まで 5 mg 錠 3 錠を 1 日 2 回投与

アセナピン及び N-脱メチル体の血漿中濃度を測定するために、第 5 日及び第 7 日の午前投与前から投与 12 時間後（第 7 日投与後は追加の 24 時間後も含む）まで経時的に採血した。

2) 結果

統合失調症又は統合失調感情障害患者 8 名（男性 6 名、女性 2 名）を無作為に 2 群に割り付け、全員が試験を完了した。

アセナピン及び N-脱メチル体の血漿中濃度推移を図 2.7.1-12に、アセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータを表 2.7.1-27及び表 2.7.1-28に示した。また、製剤間の比較を表 2.7.1-29に示した。

15 mg 錠 1 錠投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ は、5 mg 錠 3 錠投与時の値と類似しており、製剤間の顕著な薬物動態の差は認められないと考えられた。N-脱メチル体の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ については、いずれのパラメータも 15 mg 錠では 5 mg 錠に比べ約 10%程度高かった。

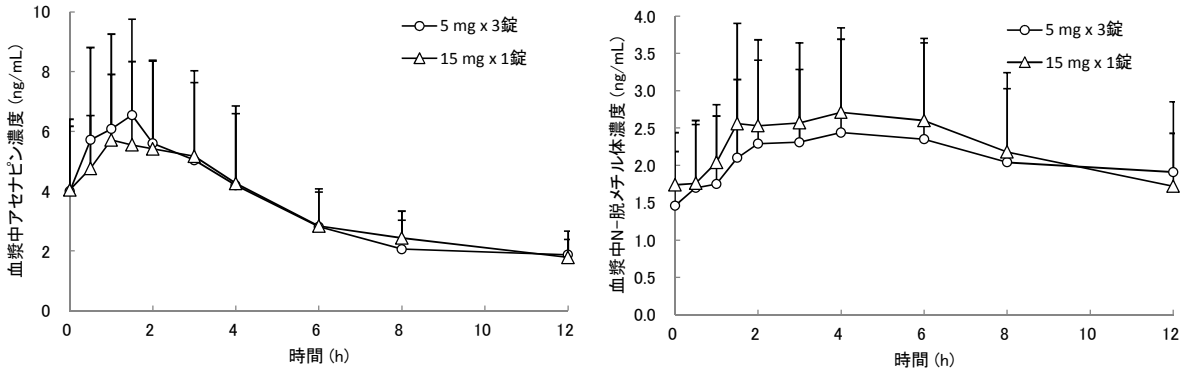


図 2.7.1-12 外国人患者にアセナピン 5 mg 錠 3 錠又は 15 mg 錠 1 錠を 1 日 2 回反復舌下投与したときの血漿中アセナピン及び N-脱メチル体濃度推移（041014 試験）

Source: 041014 CSR、Figure 1、2
各群 n=8、平均値+標準偏差

表 2.7.1-27 外国人患者にアセナピン 5 mg 錠 3 錠又は 15 mg 錠 1 錠を 1 日 2 回反復舌下投与したときのアセナピンの血漿中薬物動態パラメータ（041014 試験）

パラメータ（単位）	15 mg 錠 1 錠	5 mg 錠 3 錠
C_{max} (ng/mL)	6.38 (2.76)	6.89 (3.08)
t_{max} (h)	1.00 (0.5 ~ 3.0)	1.25 (0.5 ~ 2.0)
$AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL)	41.1 (17.1)	41.3 (18.2)
C_{min} (ng/mL)	1.78 (0.606)	1.87 (0.794)

Source: 041014 CSR、Table 8
n=8
平均値（標準偏差）、ただし、t_{max} は中央値（最小値～最大値）

表 2.7.1-28 外国人患者にアセナピン 5 mg 錠 3 錠又は 15 mg 錠 1 錠を 1 日 2 回反復舌下投与したときの N-脱メチル体の血漿中薬物動態パラメータ（041014 試験）

パラメータ（単位）	15 mg 錠 1 錠	5 mg 錠 3 錠
C_{max} (ng/mL)	3.13 (1.40)	2.84 (1.33)
t_{max} (h)	3.5 (1.5 ~ 6.0)	3.5 (2.0 ~ 6.0)
$AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL)	27.3 (10.7)	25.4 (12.2)
C_{min} (ng/mL)	1.72 (0.709)	1.91 (0.943)

Source: 041014 CSR、Table 9
n=8
平均値（標準偏差）、ただし、t_{max} は中央値（最小値～最大値）

表 2.7.1-29外国人患者にアセナピン 5 mg 錠 3 錠又は 15 mg 錠 1 錠を 1 日 2 回反復舌下投与したときのアセナピン及び N-脱メチル体の血漿中薬物動態パラメータの製剤間比較（041014 試験）

パラメータ（単位）	幾何平均 15 mg 錠 1 錠	幾何平均 5 mg 錠 3 錠	点推定 （15 mg 錠 1 錠 /5 mg 錠 3 錠）	90%信頼区間
アセナピン				
C_{max} (ng/mL)	5.97	6.40	0.93	0.81 ~ 1.07
$AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL)	38.61	38.44	1.00	0.95 ~ 1.07
N-脱メチル体				
C_{max} (ng/mL)	2.84	2.56	1.11	0.93 ~ 1.32
$AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL)	25.11	22.84	1.10	0.95 ~ 1.27

Source: 041014 CSR、Appendix BI、Listing 6.1-1、6.2-1
8 名の結果に基づいた分散分析

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 処方変更がアセナピンのバイオアベイラビリティに及ぼす影響

開発初期の[redacted]の製剤中のアセナピンは[redacted]の状態（これを「旧製剤」と称する）であったが、それ以降に使用した[redacted]製剤中のアセナピンは[redacted]（これを「新製剤」と称する）であった。さらに、アセナピンの結晶形には多形[redacted]型と多形[redacted]型が存在する。このアセナピンの[redacted]及び結晶多形の差がアセナピンの薬物動態に及ぼす影響を 041009 試験で検討した。

各製剤の薬物動態パラメータの比較を表 2.7.1-30に示した。

新製剤多形[redacted]型の C_{max} 及び AUC（用量補正値）は、旧製剤及び新製剤多形[redacted]型に比べ高い結果であった。しかし、本試験は少人数（n=5 ~ 6）でパイロット的に実施した試験であり、本剤の薬物動態の個体内変動を考慮すると厳密な生物学的同等性を検討するには十分な規模ではないと考えられる。なお、旧製剤は[redacted]の製剤を使用した一部の第 II 相試験及び初期の臨床薬理試験でのみ使用された製剤であり、また、新製剤多形[redacted]型は本試験での比較のためのみに用いられた製剤である。本剤の臨床使用用量での主要な第 II 相及び第 III 相試験、並びに臨床薬理試験では一貫して新製剤多形[redacted]型を用いて実施されたことから、上記製剤間の薬物動態の差異は本剤の開発においてその解釈に影響を与えるものではないと考えられる。

表 2.7.1-30 アセナピン舌下錠製剤の統計的比較（041009 試験）

パラメータ（単位）[a]	試験製剤	標準製剤	統計比較	
	新製剤多形[redacted]型 2.5 mg 錠 1 錠 n=6	旧製剤 0.8 mg 錠 3 錠 n=6	点推定 （試験製剤／標準製剤）	95%信頼区間(%)
dn-C_{max} (pg/mL/mg)	722	587	1.23	0.93 ~ 1.62
dn-AUC_{0-12} (pg·h/mL/mg)	4650	3880	1.20	0.95 ~ 1.52

パラメータ（単位）[a]	試験製剤	標準製剤	統計比較	
	新製剤多形[redacted]型 5 mg 錠 1 錠 n=5	新製剤多形[redacted]型 5 mg 錠 1 錠 n=5	点推定 （試験製剤／標準製剤）	95%信頼区間(%)
dn-C_{max} (pg/mL/mg)	650	971	0.67	0.32 ~ 1.39
dn-AUC_{0-12} (pg·h/mL/mg)	3513	5160	0.68	0.55 ~ 0.84

Source: 041009 CSR、Table 11、12
a) 幾何最小二乗平均

新製剤及び申請製剤は[redacted]原薬により製造されているが、商業的製造にあたり、使用する原薬の[redacted]の管理基準を[redacted]に設定することの妥当性を検証するため、A7501016 試験で[redacted]原薬（[redacted]）と[redacted]原薬（[redacted]）を用いて製造した舌下錠の薬物動態を比較した。なお、これら製剤の原薬の結晶形は多形[redacted]型である。

これら 2 種類の製剤を投与したときのアセナピンの薬物動態パラメータの比較を表 2.7.1-31に示した。

表 2.7.1-31 アセナピン 5 mg の[redacted]製剤又は[redacted]製剤投与後におけるアセナピンの薬物動態パラメータの比較（A7501016 試験）

パラメータ（単位）	[redacted]製剤（試験）n=33	[redacted]製剤（対照）n=33	統計比較	
	幾何平均値		点推定（試験／対照）	90%信頼区間
C_{max} (ng/mL)	2.86	3.16	0.905	0.806 ~ 1.015
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	20.7	22.5	0.923	0.838 ~ 1.016

Source: A7501016 CSR、Table 7

統計比較の結果、アセナピンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tlast}$ の比の 90%信頼区間が、生物学的同等性の基準である 0.80 ~ 1.25 の範囲に含まれており、原薬の[redacted]の違いに伴うアセナピンの薬物動態への影響は認められなかった。

結論

アセナピンの製剤開発の過程で、製剤中の原薬の結晶形（[redacted]、多形[redacted]型及び多形[redacted]型）が複数存在し、それら製剤の厳密な薬物動態の同等性は検証されなかった。しかし、本剤の臨床使用用量での主要な第 II 相及び第 III 相試験、並びに臨床薬理試験、さらには申請製剤では一貫して多形[redacted]型の製剤が使用されており、原薬の結晶形の差異は本申請における各種評価には影響がないものと考えられた。また、原薬の[redacted]はアセナピンの薬物動態に影響を及ぼさないことが確認された。

2.7.1.3.2 絶対的バイオアベイラビリティ

アセナピン舌下投与時の絶対的バイオアベイラビリティを評価するため、2 試験（25533 試験及び 041036 試験）を実施したが、いずれの試験においても、絶対的バイオアベイラビリティを試験内で評価できる結果は得られなかった。なお、041036 試験では、アセナピンを最初の 3 名の被験者に静脈内投与（0.5 mg）した結果、血漿中濃度が低く $t_{1/2}$ が求められなかったものの、C_{max}、t_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tlast}$ を算出可能であった。25506 試験でもパイロット試験の位置づけで絶対的バイオアベイラビリティの評価を計画したが、安全性の問題から最低用量の静脈内投与（0.5 mg）のみが実施され、経口投与は実施されなかった。

25506 試験及び 041036 試験で得られた静脈内投与時の薬物動態データと、別途実施した 5 mg アセナピンを単回舌下投与した薬物動態試験 13 試験（健康成人 263 名）から得られたデータを用いて、アセナピンの舌下投与時の絶対的バイオアベイラビリティを算出した。その結果、アセナピン 5 mg の単回舌下投与の絶対的バイオアベイラビリティは 34.8%と算出された。なお、上記の解析結果については INT00035825 報告書【5.3.1.1-07】に記載した。

結論

アセナピン 5 mg を単回舌下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約 35%と推定された。

2.7.1.3.3 飲水、喫煙、食事の影響

口腔は、舌下投与したアセナピンの主要吸収部位である。そのため、飲水（25537 試験）及び喫煙（25545 試験）がアセナピン舌下投与時の薬物動態に及ぼす影響を検討する試験を実施した。25537 試験では、異なる時点で飲水（150 mL）したときの影響を検討した。25545 試験では、喫煙の有無に

よる影響を検討した。また、舌下投与された一部のアセナピンが飲み込まれ、消化管から吸収されることも予想されるため、アセナピンの舌下投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響も検討した（041029 試験）。

これら 3 試験における、C_{max} 及び AUC の点推定値及び 90%信頼区間の比較を表 2.7.1-32に示した。示した。

表 2.7.1-32 アセナピンの舌下投与後の薬物動態パラメータに対する飲水、喫煙、食事の影響の統計解析結果（25537、25545 及び 041029 試験）

臨床試験	パラメータ	試験条件	点推定（試験／対照 a)）	90%信頼区間
25537 試験 飲水 n=15	C_{max}	2 分時点に飲水	0.79	0.62 ~ 1.01
		5 分時点に飲水	0.88	0.69 ~ 1.12
		10 分時点に飲水	0.98	0.77 ~ 1.24
	AUC_{0-24}	2 分時点に飲水	0.81	0.65 ~ 1.00
		5 分時点に飲水	0.90	0.73 ~ 1.11
		10 分時点に飲水	0.99	0.80 ~ 1.23
25545 試験 喫煙 n=24	C_{max}	喫煙	1.02	0.87 ~ 1.20
	$AUC_{0-tlast}$	喫煙	1.06	0.91 ~ 1.24
	$AUC_{0-\infty}$	喫煙	1.06	0.91 ~ 1.22
041029 試験 食事 n=26	C_{max}	0 時間時点に食事	0.90	0.73 ~ 1.11
		4 時間時点に食事	1.02	0.83 ~ 1.26
	$AUC_{0-tlast}$	0 時間時点に食事	0.78	0.65 ~ 0.93
		4 時間時点に食事	0.87	0.73 ~ 1.04
	$AUC_{0-\infty}$	0 時間時点に食事	0.79	0.66 ~ 0.94
		4 時間時点に食事	0.87	0.73 ~ 1.03

Source: 25537 CSR、Table 8、25545 CSR、Table 7、041029 CSR、Table 5

a) 対照条件：25537 試験では 30 分後に飲水、25545 試験では非喫煙、041029 試験では絶食

25537 試験では、アセナピン 10 mg の舌下投与から 10 分後に水を摂取したときのアセナピンの C_{max} 及び AUC_{0-24} は 30 分後に水を摂取したときと類似していた（差は 1 ~ 2%）。アセナピン投与 5 分後に水を摂取したときのアセナピンの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、30 分後に水を摂取したときに比べてそれぞれ 12%及び 10%低く、2 分後に水を摂取したときは、それぞれ 21%及び 19%低かった。

アセナピンの舌下投与中の喫煙の影響に関する試験（25545 試験）では、喫煙時のアセナピンの C_{max}、$AUC_{0-tlast}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は非喫煙時と類似（差は最大 6%程度）していた。

食事の影響試験（041029 試験）では、高脂肪食摂取直後にアセナピンを投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-tlast}$ は、絶食時に比べそれぞれ 10%及び 22%低く、投与 4 時間後に食事を摂取したときのアセナピンの C_{max} にはほとんど影響が認められず（差は 2%）、$AUC_{0-tlast}$ は 13%低かった。投与 4 時間後に食事を摂取ときは、投与 4 ~ 6 時間後における血漿中濃度の減少がそれ以前に比べ大きくなっており、食事の摂取による肝血流量の増加がこの現象に寄与している可能性が示唆された。

結論

- 喫煙はアセナピンの舌下投与時の薬物動態に影響を及ぼさなかった。
- アセナピンの舌下投与から 10 分経過後に水を摂取しても、アセナピンの薬物動態にほとんど影響がないと考えられた。投与後 2 分又は 5 分時点で水を摂取したときには、アセナピンの AUC がそれぞれ約 20%及び 10%減少した。
- アセナピンの舌下投与前又は投与後 4 時間の時点で高脂肪食を摂取したとき、アセナピンの AUC がそれぞれ約 20%及び 10%減少した。

2.7.1.3.4 口腔内の吸収部位

口腔内の異なる部位からのアセナピンの吸収を 2 試験で検討した。いずれの試験もバッカル投与又は舌上投与の薬物動態と、舌下投与の薬物動態を比較した。最初の試験（25512 試験）では、200 µg（100 µg 錠 2 錠を投与）の用量で実施した。その後、041030 試験では、臨床用量付近の用量（5 mg 錠 1 錠を投与）で同様の検討を実施した。200 µg 及び 5 mg の両用量について、舌下投与に対する舌上及びバッカル投与の比較結果を表 2.7.1-33に示した。

表 2.7.1-33 舌上及びバッカル投与がアセナピンの薬物動態パラメータに及ぼす影響の統計解析（25512 及び 041030 試験）

臨床試験	パラメータ	試験条件	点推定 （試験／対照 a)）	90%信頼区間
25512 試験 200 µg n=23	C_{max}	舌上	0.90	0.77 ~ 1.05
		バッカル	0.95	0.81 ~ 1.11
	$AUC_{0\text{-}tlast}$	舌上	0.83	0.72 ~ 0.96
		バッカル	0.95	0.82 ~ 1.09
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ b)	舌上	0.85	0.75 ~ 0.96
		バッカル	0.98	0.87 ~ 1.12
041030 試験 5 mg n=32	C_{max}	舌上	0.87	0.74 ~ 1.02
		バッカル	1.19	1.02 ~ 1.40
	$AUC_{0\text{-}tlast}$	舌上	0.91	0.78 ~ 1.07
		バッカル	1.23	1.06 ~ 1.44
	$AUC_{0\text{-}\infty}$	舌上	0.94	0.81 ~ 1.10
		バッカル	1.24	1.06 ~ 1.45

Source: 25512 CSR、Sub-report (SDGRR 4710)、Table 3、041030 CSR、Table 5
a) 対照：舌下
b) n=21

22512 試験（200 µg）では、バッカル投与の C_{max} 及び AUC は舌下投与の値と類似していた。一方、舌上投与時のアセナピンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tlast}$ は、舌下投与時に比べてそれぞれ 10%及び 17%低かった。臨床用量付近での 041030 試験（5 mg）では、バッカル投与の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tlast}$ は舌下投与に比べそれぞれ 19%及び 23%高く、舌上投与の C_{max} 及び AUC は舌下投与に比べそれぞれ 13%及び 9%低かった。2 試験で若干異なる結果が得られた原因は不明であるが、用量の差（25512 試験では 200 µg、041030 試験では 5 mg）、あるいは投与あたりの使用錠剤数（25512 試験では 2 錠、041030 試験では 1 錠）と関連している可能性が推察された。

結論

臨床用量（041030 試験）の結果から、アセナピンの曝露量は舌下投与に比べ舌上投与でやや低く、バッカル投与ではやや高いことが示唆された。しかし、その程度は 10 ~ 20%程度と比較的小さく、臨床使用で何らかの理由により舌下以外の口腔部位から吸収を受けた場合においても、臨床的な有効性及び安全性に大きな影響を及ぼすことはないと考えられた。

2.7.1.3.5 異なる錠剤含量の生物学的同等性

041014 試験では、アセナピン 15 mg 錠 1 錠又はアセナピン 5 mg 錠 3 錠を 1 日 2 回反復舌下投与したときのアセナピン及び N-脱メチル体の定常状態の薬物動態を比較した。両製剤の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ の比の 90%信頼区間を表 2.7.1-34に示した。

表 2.7.1-34 15 mg 錠 1 錠と 5 mg 錠 3 錠の舌下投与後における定常状態のアセナピンの薬物動態パラメータの比較（041014 試験）

パラメータ（単位）	幾何平均 15 mg 錠 1 錠	幾何平均 5 mg 錠 3 錠	点推定 （15 mg 錠 1 錠／ 5 mg 錠 3 錠）	90%信頼区間
C_{max} (ng/mL)	5.97	6.40	0.93	0.81 ~ 1.07
AUC_{0-12} (ng·h/mL)	38.61	38.44	1.00	0.95 ~ 1.07

Source: 041014 CSR、Appendix BI、Listing 6.1-1、6.2-1
n=8

15 mg 錠 1 錠投与時の C_{max} 及び AUC_{0-12} は、5 mg 錠 3 錠投与時の値と類似しており、製剤間の顕著な薬物動態の差は認められないと考えられた。

アセナピンの申請製剤は 5 mg 錠及び 10 mg 錠である。表 2.7.1-35にアセナピン 5 mg 錠、10 mg 錠及び 15 mg 錠の配合処方を示した。

表 2.7.1-35 アセナピン 5 mg 錠、10 mg 錠及び 15 mg 錠の配合処方

構成成分	配合目的	5 mg 錠	10 mg 錠	15 mg 錠
アセナピンマレイン酸塩 [1)]	有効成分	7.03 m		21.09 m
ゼラチン	[redacted]			
マンニトール				

1) アセナピンマレイン酸塩 1.40617 g はアセナピン（活性本体）1 0 g に相当する。

アセナピン 5 mg 錠、10 mg 錠及び 15 mg 錠の 1 錠中の有効成分の含量はそれぞれ [redacted]%、[redacted]%および [redacted]%となり、10 mg 錠の配合処方は 5 mg 錠と 15 mg 錠の中間に位置している。5 mg 錠と 15 mg 錠間で生物学的同等性が検証されていることから、配合処方の量的関係に基づき 10 mg 錠も 5 mg 錠と生物学的に同等であると推察された。

さらに、アセナピン 5 mg 錠と 10 mg 錠の各種溶出試験液における溶出性は、いずれの条件においても数分以内で [redacted]%付近の溶出率を示し、溶出プロファイルからも 5 mg 錠と 10 mg 錠は生物学的に同等であると推察された（詳細は 2.3P.2.2.4 参照）。

結論

アセナピン 5 mg 錠 3 錠及び 15 mg 錠 1 錠投与した時のアセナピンの C_{max} 及び AUC_{0-12} は類似しており、5 mg 錠と 15 mg 錠の製剤間に顕著な薬物動態の差は認められないと考えられた。アセナピン 10 mg 錠については厳密に生物学的同等性は検討されていないが、その配合処方及び溶出プロファイルから、5 mg 錠と生物学的に同等であると推察された。

2.7.1.4 付録

表 2.7.1-36 生物薬剤学試験の概略

試験番号（実施国）	試験目的	試験デザイン	用量、投与方法	薬物動態パラメータ					試験報告書の記載箇所
				測定対象	t_{max} (h)	dn-C_{max} (pg/mL/mg)	dn-AUC_{0-12} (pg·h/mL/mg)	dn-C_{min} (pg/mL/mg)	
041009 米国	ブロック 1 旧製剤（2.4 mg 錠）と新製剤（多形 [redacted] 型、2.5 mg 錠）の薬物動態比較 ブロック 2 新製剤（多形 [redacted] 型、5 mg 錠）と新製剤（多形 [redacted] 型、5 mg 錠）の薬物動態比較	非盲検又は単盲検、2 ブロック、2 期クロスオーバー、単回舌下投与 ブロック 1: : 被験者数：患者 [c] 6 名 性別：男性 6 名、女性 0 名 平均年齢 (最低/最高)：38.17 (22/47) 歳 解析対象数 薬物動態：6 名 安全性：6 名	ブロック 1: 第 1 日：1.0 mg 旧製剤、1 日 2 回 第 2 日: 2.0 mg 旧製剤、1 日 2 回 第 3 ~ 7 日：2.4 mg 旧製剤（0.8 mg 3 錠）又は 2.5 mg 新製剤（多形 [redacted] 型、2.5 mg 1 錠）	旧製剤（2.4 mg）					【5.3.1.2-01】
				アセナピン	1.42 (1.00 ~ 3.92)	609 (174)	3982 (1020)	342 (111)	
				N-脱メチル体	8.04 (2.00 ~ 12.0)	174 (88.6)	1727 (911)	121 (54.7) [b]	
				新製剤（2.5 mg）					
				アセナピン	1.29 (0.917 ~ 2.00)	745 (223)	4736 (947)	236 (98.3)	
				N-脱メチル体	3.00 (0 ~ 6.00)	178 (81.2)	1718 (888)	148 (96.4) [b]	
		ブロック 2: : 被験者数：患者 [c]6 名 性別：男性 6 名、女性 0 名 平均年齢 (最低/最高)：39.67 (32/48) 歳 解析対象数 薬物動態：5 名 安全性：6 名	ブロック 2: 第 1 日：1.0 mg 旧製剤、1 日 2 回 第 2 日：2.0 mg 新製剤、1 日 2 回 第 3 日: 3.0 mg 旧及び新製剤、1 日 2 回 第 4 日: 4.0 mg 新製剤 1 日 2 回 第 5 ~ 9 日：5.0 mg 新製剤（多形 [redacted] 型）又は 5.0 mg 新製剤（多形 [redacted] 型）	新製剤、多型 [redacted] 型（5 mg）					
				アセナピン	1.00 (0.500 ~ 1.50)	955 (181)	5284 (1261)	289 (169) [a]	
				N-脱メチル体	3.00 (1.50 ~ 8.00)	244 (84.9)	1869 (549)	131 (45.5) [a]	
				新製剤、多型 [redacted] 型（5 mg）					
				アセナピン	1.00 (0.917 ~ 3.00)	701 (265)	3793 (1297)	247 (87.0) [a]	
				N-脱メチル体	3.00 (2.00 ~ 12.0)	268 (95.4)	1913 (209)	128 (31.3) [a]	

Source: 041009 CSR、Appendix BI、Table 6-1-3、6-1-4、6-2-3、6-2-4、Appendix F、Table 2.A
a) n=4
b) n=5
c) 統合失調症又は統合失調感情障害患者
t_{max} を除き平均値（標準偏差）、t_{max} は中央値（最小値～最大値）

表 2.7.1-36 生物薬剤学試験の概略（続き）

試験番号（実施国）	試験目的	試験デザイン	用量、投与方法	薬物動態パラメータ						試験報告書の記載箇所
				測定対象	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
A7501016 米国	[redacted]原薬（[redacted]）製剤と[redacted]原薬（[redacted]）製剤の薬物動態比較	非盲検、2期クロスオーバー、単回舌下投与 被験者数：健康成人 36 名 性別：男性 22 名、女性 14 名 平均年齢 (最低/最高)：26.8 (18/50) 歳 解析対象数 薬物動態：36 名 安全性：36 名	第 1 及び 8 日に 5 mg アセナピン（[redacted]原薬製剤又は[redacted]原薬製剤）を単回投与 [redacted]原薬製剤 [a] [redacted]原薬製剤 [b]	アセナピン	1.00 (0.330 ~ 4.00)	3.54 (1.58)	23.9 (7.17)	26.2 (7.79) [c]	18.8 (12.9) [c]	【5.3.1.2-05】
				N-脱メチル体	6.00 (1.50 ~ 8.00)	0.664 (0.232)	12.3 (4.57)	14.1 (5.06) [c]	14.1 (3.42) [c]	
				アセナピン	1.00 (0.500 ~ 2.07)	3.21 (1.44)	22.1 (6.94)	23.9 (6.88) [d]	18.5 (13.3) [d]	
				N-脱メチル体	6.00 (1.50 ~ 12.0)	0.645 (0.224)	12.3 (4.72)	14.9 (6.42)	15.6 (6.84)	

Source: A7501016 CSR、Table 2.1、2.2、5.1、5.2、13.2.1、Appendix B2.1
a) n=34、b) n=35、c) n=32、d) n=33
t_{max} を除き平均値（標準偏差）、t_{max} については中央値（最小値～最大値）

表 2.7.1-36 生物薬剤学試験の概略（続き）

試験番号 （実施国）	試験目的	試験デザイン	用量、投与方法	薬物動態パラメータ				試験報告書の記載箇所
				測定対象	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	
25506 イギリス	単回静脈内投与時の薬物動態	非盲検、単回静脈内投与 被験者数：健康成人 2 名 性別：男性 2 名、女性 0 名 平均年齢 (最低/最高)： 27 (27/27) 歳 解析対象数 薬物動態：2 名 安全性：2 名	約 0.5 mg アセナピン（アセナピンマレイン酸として 0.7 mg）を 30 分持続静脈内投与	アセナピン	0.55	2.58	6.55	【5.3.1.1-06】
				N-脱メチル体	算出せず	算出せず	算出せず	

Source: 25506 CSR、Sub-report (SDGRR 3347）、Sub-report (SDGRR 3348）、041036 試験及び 25506 試験より得られたデータの薬物動態解析報告書（INT00035825）、Table 2
平均値

表 2.7.1-36 生物薬剤学試験の概略（続き）

試験番号（実施国）	試験目的	試験デザイン	用量、投与方法	薬物動態パラメータ				試験報告書の記載箇所
				測定対象	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	
041036 オランダ	絶対的バイオアベイラビリティの評価	非盲検、2期クロスオーバー、単回静脈内及び経口投与 被験者数：健康成人3名 性別：男性3名、女性0名 平均年齢 (最低/最高)： 24.3 (20/31) 歳 解析対象数 薬物動態：3名 安全性：3名	0.5 mgアセナピンを60分持続静脈内投与	アセナピン	0.98 (0.75 ~ 0.98)	2.69 (0.800)	8.51 (1.80)	【5.3.1.1-02】
				N-脱メチル体	算出せず	算出せず	算出せず	

Source: 041036 CSR、Table5、7
t_{max}を除き平均値（標準偏差）、t_{max}は中央値（最小値～最大値）

表 2.7.1-36 生物薬剤学試験の概略（続き）

試験番号（実施国）	試験目的	試験デザイン	用量、投与方法	薬物動態パラメータ						試験報告書の記載箇所
				測定対象	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
25537 ドイツ	飲水のタイミングの影響	非盲検､4期クロスオーバー、反復舌下投与 被験者数：健康成人 26 名 性別：男性 26 名、女性 0 名 平均年齢 (最低/最高): 34.3 (21/45) 歳	反復漸増舌下投与 第 1 日：1 mg 1 日 1 回 第 2 日：3 mg 1 日 1 回 第 3 日：5 mg 1 日 1 回 第 4 ~ 31 日：10 mg 1 日 1 回							【5.3.1.1-03】
		解析対象数（A 群） 薬物動態：20 名 安全性：21 名	10 mg アセナピン 投与 30 分後に飲水 （A 群）	アセナピン	0.750 (0.517 ~ 4.00)	4.99 (2.05)	0.427 (0.135)	36.3 (11.3)	30.5 (8.20) [b]	
				N-脱メチル体	6.00 (2.03 ~ 8.02)	1.49 (0.867)	0.492 (0.255)	23.4 (13.8)	18.5 (4.21) [b]	
		解析対象数（B 群） 薬物動態：17 名 安全性：18 名	10 mg アセナピン 投与 2 分後に飲水 （B 群）	アセナピン	1.00 (0.750 ~ 4.00)	4.15 (2.09)	0.309 (0.0927)	29.8 (10.2)	27.6 (16.5) [a]	
				N-脱メチル体	6.00 (2.00 ~ 8.02)	1.49 (0.520)	0.431 (0.181)	21.6 (7.49)	13.9 (2.46) [a]	
		解析対象数（C 群） 薬物動態：22 名 安全性：22 名	10 mg アセナピン 投与 5 分後に飲水 （C 群）	アセナピン	0.875 (0.500 ~ 4.00)	4.38 (1.91)	0.390 (0.133)	32.5 (11.1)	30.8 (12.4) [b]	
				N-脱メチル体	4.00 (2.00 ~ 12.0)	1.42 (0.642)	0.415 (0.152)	20.6 (8.54)	23.6 (7.38) [b]	
		解析対象数（D 群） 薬物動態：18 名 安全性：22 名	10 mg アセナピン 投与 10 分後に飲水 （D 群）	アセナピン	0.750 (0.517 ~ 3.00)	4.69 (2.22)	0.408 (0.196)	35.9 (15.6)	37.4 (14.4) [c]	
				N-脱メチル体	6.00 (2.00 ~ 12.0)	1.38 (0.586)	0.437 (0.227)	21.8 (9.90)	15.4 (5.82) [c]	

Source: 25537 CSR、Table 4、6、7

t_{max} を除き平均値（標準偏差）、t_{max} は中央値（最小値～最大値）

a) n=3、b) n=4、c) n=6

表 2.7.1-36 生物薬剤学試験の概略（続き）

試験番号（実施国）	試験目的	試験デザイン	用量、投与方法	薬物動態パラメータ						試験報告書の記載箇所
				測定対象	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
25545 ベルギー	喫煙の影響	非盲検､2 期クロスオーバー、単回舌下投与 被験者数：健康成人 24 名 性別：男性 24 名、女性 0 名 平均年齢 (最低/最高)：32.6 (22/45) 歳 解析対象数 薬物動態：24 名 安全性：24 名	5 mg のアセナピンを喫煙中又は非喫煙中に単回舌下投与。投与間に 7 日間の休薬期間を設定。 喫煙	アセナピン	1.00 (0.500 ~ 4.00)	3.16 (1.73)	24.6 (10.9)	25.6 (11.2)	15.8 (12.1)	【5.3.1.1-05】
				N-脱メチル体	6.00 (2.08 ~ 8.00)	0.423 (0.153)	5.86 (2.31)	7.33 (2.18) [a)]	10.9 (2.97) [a)]	
			非喫煙	アセナピン	1.00 (0.500 ~ 4.00)	3.00 (1.51)	23.2 (9.81)	24.3 (10.1)	17.1 (10.7)	
				N-脱メチル体	6.00 (1.02 ~ 8.00)	0.427 (0.175)	5.72 (1.98)	6.81 (2.01)	11.1 (3.76)	

Source: 25545 CSR、Table 6、Appendix BI、Table 1-2、5-2.2
t_{max} を除き平均値（標準偏差）、t_{max} は中央値（最小値～最大値）
a) n=23

表 2.7.1-36 生物薬剤学試験の概略（続き）

試験番号（実施国）	試験目的	試験デザイン	用量、投与方法	薬物動態パラメータ						試験報告書の記載箇所
				測定対象	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
041029 ベルギー	食事のタイミングの影響	非盲検､3期クロスオーバー、単回舌下投与 被験者数：健康成人 31 名 性別：男性 31 名、女性 0 名 平均年齢 (最低/最高)：36.5 (19/53) 歳 解析対象数 薬物動態：26 名 安全性：31 名	絶食、高脂肪食摂取直後（0 時間後）に 5 mg を単回舌下投与、あるいは 5 mg を単回舌下投与 4 時間後に高脂肪食を摂取。各投与間に 7 日間以上の休薬期間を設定。							【5.3.1.1-04】
			絶食投与	アセナピン	0.983 (0.383 ~ 3.00)	4.46 (2.57)	36.6 (14.6)	38.5 (15.6)	22.4 (12.3)	
				N-脱メチル体	7.00 (4.00 ~ 12.0)	0.395 (0.167)	8.57 (4.17)	10.9 (3.68) [a)]	16.4 (7.03) [a)]	
			食事摂取直後（0 時間後）に投与	アセナピン	0.750 (0.317 ~ 4.00)	3.89 (2.24)	28.9 (13.1)	30.8 (14.1)	22.6 (10.2)	
				N-脱メチル体	7.98 (4.00 ~ 12.0)	0.402 (0.139)	8.71 (3.60)	11.0 (3.30) [a)]	16.3 (5.81) [a)]	
			投与 4 時間後に食事摂取	アセナピン	0.775 (0.333 ~ 4.00)	4.27 (2.10)	31.1 (11.1)	32.6 (11.7)	20.6 (6.75)	
				N-脱メチル体	6.00 (3.00 ~ 12.0)	0.407 (0.192)	8.45 (4.65)	10.9 (4.23) [b)]	15.6 (5.28) [b)]	

Source: 041029 CSR、Table 3、Appendix BI、Table 5-2.1、5-2.2
a) n=24、b) n=23
t_{max} を除き平均値（標準偏差）、t_{max} は中央値（最小値～最大値）

表 2.7.1-36 生物薬剤学試験の概略（続き）

試験番号（実施国）	試験目的	試験デザイン	用量、投与方法	薬物動態パラメータ						試験報告書の記載箇所
				測定対象	t_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (pg·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (pg·h/mL)	$t_{1/2}$[a] (h)	
25512 イギリス	口腔内投与部位（舌下、舌上、バッカル）での吸収比較（投与量 200 µg）	非盲検､3 期クロスオーバー、単回投与 被験者数：健康成人 24 名 性別：男性 24 名、女性 0 名 平均年齢 (最低/最高)：26.5 (19/35) 解析対象数 薬物動態：23 名 安全性：24 名	200 µg（100 µg 錠 2 錠）単回投与。各投与間に 7 日間の休薬期を設定。							【5.3.1.2-02】
			舌下投与	アセナピン	1.38 (0.35)	157.3 (43.2)	427.67 (114.87)	966.77 (233.66)	4.88 (1.02)	
			舌上投与	アセナピン	1.66 (0.32)	150.8 (63.5)	380.82 (157.80)	864.24 (290.52)	4.31 (1.18)	
			バッカル投与	アセナピン	2.10 (0.80)	152.2 (48.5)	413.58 (127.06)	955.78 (212.56)	4.36 (0.89)	

Source: 25512 CSR、Table 3、Sub-report (SDGRR 4710）、Appendix VII、VIII
a) n=21
平均値（標準偏差）

表 2.7.1-36 生物薬剤学試験の概略（続き）

試験番号（実施国）	試験目的	試験デザイン	用量、投与方法	薬物動態パラメータ						試験報告書の記載箇所
				測定対象	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
041030 ベルギー	口腔内投与部位（舌下、舌上、バッカル）での吸収比較（投与量 5 mg）	非盲検､3期クロスオーバー、単回投与 被験者数：健康成人 36 名 性別：男性 36 名、女性 0 名 平均年齢 (最低/最高) : 37.6 (18/53) 歳 解析対象数 薬物動態：32 名 安全性：36 名	5 mg 単回投与。各投与間に 7 日間以上の休薬期間を設定。 舌下投与	アセナピン	0.875 (0.500 ~ 4.00)	3.11 (1.77)	24.3 (9.81)	25.6 (10.5)	20.2 (13.2)	【5.3.1.2-06】
				N-脱メチル体	6.00 (2.00 ~ 12.0)	0.422 (0.188)	8.41 (4.25)	10.4 (4.17) [a)]	16.9 (10.5) [a)]	
			舌上投与	アセナピン	1.26 (0.500 ~ 6.02)	2.71 (1.36)	23.3 (10.8)	25.3 (11.8)	28.3 (17.6)	
				N-脱メチル体	6.02 (2.00 ~ 12.0)[a)]	0.414 (0.161)	8.34 (4.33)	10.5 (4.68) [b)]	15.6 (6.80) [b)]	
			バッカル投与	アセナピン	1.00 (0.483 ~ 4.00)	3.51 (1.27)	29.5 (9.81)	31.1 (10.4)	23.7 (10.2)	
				N-脱メチル体	8.00 (3.00 ~ 12.0)	0.390 (0.155)	8.08 (4.68)	10.2 (4.79) [b)]	15.4 (6.25) [b)]	

Source: 041030 CSR、Table 3、4
a) n=31、b) n=30
t_{max} を除き平均値（標準偏差）、t_{max} は中央値（最小値～最大値）

表 2.7.1-36 生物薬剤学試験の概略（続き）

試験番号 （実施国）	試験目的	試験デザイン	用量、投与方法	薬物動態パラメータ					試験報告書の記載箇所
				測定対象	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12} (ng·h/mL)	C_{min} (ng/mL)	
041014 米国	5 mg 錠 3 錠と 15 mg 錠 1 錠の生物学的同等性試験	非盲検、2 期クロスオーバー、反復舌下投与 被験者数：患者 a) 8 名 性別： 男性 6 名/女性 2 名 平均年齢 (最低/最高)： 39.6 (25/51) 歳 解析対象数 薬物動態：8 名 安全性：8 名	反復舌下投与 Day 1: 5 mg 1 日 2 回 Day 2: 10 mg 1 日 2 回 Day 3 ~ 7: 15 mg 1 日 2 回 Day 3 ~ Day 5 の朝投与までを第 1 期、Day 5 の夜投与から Day 7 の朝投与を第 2 期とし、5 mg × 3 錠と 15 mg × 1 錠のクロスオーバー						【5.3.1.2-03】
			15 mg 1 錠	アセナピン	1.00 (0.500 ~ 3.00)	6.38 (2.76)	41.1 (17.1)	1.78 (0.606)	
				N-脱メチル体	3.50 (1.50 ~ 6.00)	3.13 (1.40)	27.3 (10.7)	1.72 (0.709)	
			5 mg 3 錠	アセナピン	1.25 (0.500 ~ 2.00)	6.89 (3.08)	41.3 (18.2)	1.87 (0.794)	
				N-脱メチル体	3.50 (2.00 ~ 6.02)	2.84 (1.33)	25.4 (12.2)	1.91 (0.943)	

Source: 041014 CSR、Table 8、9、Appendix BI、Table 1-2
a) 統合失調症又は統合失調感情障害患者
t_{max} を除き平均値（標準偏差）、t_{max} は中央値（最小値～最大値）

表 2.7.1-37 バリデーション報告書におけるアセナピン及び代謝物測定時の分析法バリデーション試験一覧

試験番号	報告日	試験標題	実施施設	測定機器	マトリックス	測定対象	定量範囲 (ng/mL)	試験報告書の記載箇所
SDGRR 3569	19[redacted]年 [redacted]月	ヒト血漿中 Org 5222 濃度測定のための GC-MS を用いた定量法バリデーション	[redacted]	GC-MS	血漿	アセナピン	0.02 ~ 2	【5.3.1.4-01】
SDGRR 3570	19[redacted]年 [redacted]月	ヒト血漿中 類縁物質G* 濃度測定のための GC-MS を用いた定量法バリデーション	[redacted]	GC-MS	血漿	N-脱メチル体	0.2 ~ 10	【5.3.1.4-02】
NL0012937	19[redacted]年 [redacted]月	ヒト血漿中 Org 5222 濃度測定のための GC-MS を用いた定量法バリデーションの移管 a)	[redacted]	GC-MS	血漿	アセナピン	0.02 ~ 2	【5.3.1.4-03】
NL0039449	20[redacted]年 [redacted]月	ヒト血漿中 Org 5222 濃度測定のための GC-MS を用いた定量法の再バリデーション b)	[redacted]	GC-MS	血漿	アセナピン	0.02 ~ 20	【5.3.1.4-04】
NL0046846	20[redacted]年 [redacted]月	ヒト血漿中 Org 5222 及び 類縁物質G* 濃度測定のための LC-MS/MS を用いた定量法クロスバリデーション	[redacted]	LC-MS/MS	血漿	アセナピン	0.100 ~ 20	【5.3.1.4-07】
						N-脱メチル体	0.100 ~ 20	
NL0054255	20[redacted]年 [redacted]月	ヒト血漿中アセナピン（Org 5222）、類縁物質G* 及び類縁物質C* 濃度測定のための LC-MS/MS を用いた定量法バリデーション	[redacted]	LC-MS/MS	血漿	アセナピン	0.100 ~ 20	【5.3.1.4-05】
						N-脱メチル体	0.100 ~ 20	
						N-酸化体	0.100 ~ 20	
NL0058575	20[redacted]年 [redacted]月	ヒト血漿中アセナピン（Org 5222）、類縁物質G* 及び類縁物質C* 濃度測定のための LC-MS/MS を用いた定量法の再バリデーション c)	[redacted]	LC-MS/MS	血漿	アセナピン	0.025 ~ 20	【5.3.1.4-06】
						N-脱メチル体	0.050 ~ 20	
						N-酸化体	0.100 ~ 20	
INT00005948	20[redacted]年 [redacted]月	ヒト血漿中アセナピン、類縁物質G* 及び 類縁物質 J* 濃度測定のための LC-MS/MS を用いた定量法バリデーション	[redacted]	LC-MS/MS	血漿	アセナピン	0.025 ~ 20	【5.3.1.4-11】
						N-脱メチル体	0.050 ~ 20	
						11-水酸化硫酸抱合体	0.050 ~ 20	
INT00003244	20[redacted]年 [redacted]月	ヒトヘパリンリチウム検体中グルクロン酸抱合体（類縁物質 I* -0）濃度測定のための LC-MS/MS を用いた	[redacted]	LC-MS/MS	血漿	N^+-グルクロン酸抱合体	0.250 ~ 50	【5.3.1.4-08】
INT00006666	20[redacted]年 [redacted]月	ヒト尿検体中 Org 5222 及び 類縁物質G* 濃度測定のための LC-MS/MS を用いた定量法バリデーション	[redacted]	LC-MS/MS	尿	アセナピン	0.50 ~ 100	【5.3.1.4-10】
						N-脱メチル体	0.50 ~ 100	
INT00003248	20[redacted]年 [redacted]月	ヒト尿検体中グルクロン酸抱合体（類縁物質 I* -0）濃度測定のための LC-MS/MS を用いた定量法バリデーショ	[redacted]	LC-MS/MS	尿	N^+-グルクロン酸抱合体	10.0 ~ 3000	【5.3.1.4-09】

a) [redacted]（オランダ）から [redacted]（ドイツ）への定量法移管
b) アセナピンの検量線の上限を 2 ng/mL から 20 ng/mL へ拡大
c) アセナピンの検量線の下限を 0.100 ng/mL から 0.025 ng/mL へ、N-脱メチル体の検量線の下限を 0.100 ng/mL から 0.050 ng/mL へ拡大
[redacted]：[redacted]The Netherlands、[redacted]：[redacted]Germany、[redacted]：[redacted]The Netherlands
Org 5222：アセナピン、類縁物質G*：N-脱メチル体、類縁物質C*：N-酸化体、類縁物質 J* ：11-水酸化硫酸抱合体、類縁物質 I* -0：N^+-グルクロン酸抱合体

*新薬情報提供時に置換えた