目次

2.7.2 臨床薬理試験 5
2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.2 個々の試験の要約 10
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 10
2.7.2.2.1.1 血漿蛋白との結合 10
2.7.2.2.1.1.1 アセナピンの血漿蛋白結合（SDGRR 2972 試験）【4.2.2.3-06】 10
2.7.2.2.1.1.2 アセナピン及び N-脱メチル体の血漿、ヒト α1-酸性糖蛋白質及びヒト血清アルブミンとの結合（DM2005-005222-007 試験）【4.2.2.3-08】 10
2.7.2.2.1.1.3 11-水酸化硫酸抱合体の血漿との結合（DM2006-005222-015 試験）【4.2.2.3-09】 10
2.7.2.2.1.2 赤血球への分配（NL0029630 試験）【4.2.2.3-10】 10
2.7.2.2.1.3 Caco-2 膜透過性（Faassen 2003）[1] 10
2.7.2.2.1.4 MDCK 細胞及び MDR1 細胞における in vitro 輸送（DM2005-005222-008 試験）【5.3.2.3-01】 11
2.7.2.2.1.5 ミクロソーム及び肝細胞における in vitro 代謝 11
2.7.2.2.1.5.1 ミクロソームにおける in vitro 代謝（SDGRR 2874 試験）【4.2.2.3-13】 11
2.7.2.2.1.5.2 ミクロソームにおける in vitro 代謝（INT00003054 試験）【4.2.2.3-14】 12
2.7.2.2.1.5.3 肝細胞における in vitro 代謝（SDGRR 5067 試験）【4.2.2.3-15】 12
2.7.2.2.1.5.4 肝細胞における in vitro 代謝（NL0060905 試験）【4.2.2.3-16】 12
2.7.2.2.1.6 アセナピンの代謝に関与する CYP 分子種の同定 12
2.7.2.2.1.6.1 CYP1A2、CYP2A6、CYP2D6、CYP2E1、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 のアセナピン代謝への関与（NL0010293 試験）【5.3.2.2-01】 12
2.7.2.2.1.6.2 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 のアセナピン代謝への関与（NL0060848 試験）【5.3.2.2-02】 15
2.7.2.2.1.6.3 CYP2C8 及び CYP3A5 のアセナピン代謝への関与（INT00090995 試験）【5.3.2.2-03】 18
2.7.2.2.1.7 UGT のアセナピンの代謝への関与（DM2006-005222-013 試験）【5.3.2.2-04】 18
2.7.2.2.1.8 アセナピン及び代謝物による CYP 分子種の阻害 18
2.7.2.2.1.8.1 CYP1A2 及び CYP2D6 に対するアセナピンの阻害作用（NL0017588 試験）【5.3.2.2-05】 18
2.7.2.2.1.8.2 CYP2D6 に対するアセナピン、N-脱メチル体及び N-酸化体の阻害作用（NL0048836 試験）【5.3.2.2-06】 18
2.7.2.2.1.8.3 CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 に対するアセナピン、N-脱メチル体及び N-酸化体の阻害作用（NL0050059 試験）【5.3.2.2-07】 19
2.7.2.2.1.8.4 CYP2C19 及び CYP3A4 に対するアセナピンの阻害作用（NL0013163 試験【5.3.2.2-08】 19
2.7.2.2.1.8.5 CYP2D6 に対する(-)-アセナピン及び(+)-アセナピンの阻害作用（NL0050307 試験）【5.3.2.2-09】 19
2.7.2.2.1.8.6 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A に対するアセナピンの阻害作用（DM2005-005222-009 試験）【5.3.2.2-10】 19

2.7.2.2.1.9 CYP1A2 及び CYP3A4 に対するアセナピンの誘導作用（RR764-04914 試験）【5.3.2.2-11】 20
2.7.2.2.2 臨床薬理試験 21
2.7.2.2.2.1 日本人における薬物動態 21
2.7.2.2.2.1.1 日本人及び外国人健康成人男性を対象とした単回及び反復舌下投与試験（25546 試験）【5.3.3.3-01】 21
2.7.2.2.2.2 外国人における薬物動態 36
2.7.2.2.2.2.1 外国人健康成人男性を対象とした単回舌下投与試験（25509 試験）【5.3.3.1-01】 36
2.7.2.2.2.2.2 外国人健康成人男性を対象とした反復舌下投与試験（25511 試験）【5.3.3.1-02】 37
2.7.2.2.2.2.3 外国人健康成人男性を対象とした反復舌下投与試験（25514 試験）【5.3.3.1-03】 40
2.7.2.2.2.2.4 外国人健康成人男性を対象とした単回及び反復舌下投与試験（25546 試験）【5.3.3.3-01】 42
2.7.2.2.2.2.5 外国人健康成人男性を対象とした単回及び反復舌下投与試験（25542 試験）【5.3.3.1-04】 42
2.7.2.2.2.2.6 外国人健康成人男性を対象とした消化管吸収を防ぐための活性炭を併用した時のアセナピンの単回舌下及び経口投与試験（25540 試験）【5.3.3.1-07】 45
2.7.2.2.2.2.7 外国人健康成人男性を対象としたアセナピン単回舌下投与時の鏡像異性体の薬物動態試験（041028 試験）【5.3.3.1-05】 46
2.7.2.2.2.2.8 外国人健康成人男性を対象とした[^{14}C]アセナピン舌下投与後のマスバランス試験（25532 試験）【5.3.3.1-06】 48
2.7.2.2.2.2.9 外国人統合失調症及び統合失調感情障害患者を対象とした反復舌下投与試験（041001 試験）【5.3.3.2-01】 51
2.7.2.2.2.2.10 外国人統合失調症又は統合失調感情障害患者を対象とした反復舌下投与試験（041007 試験）【5.3.3.2-02】 52
2.7.2.2.2.2.11 外国人統合失調症又は統合失調感情障害患者を対象とした反復舌下投与試験（041012 試験）【5.3.3.2-03】 53
2.7.2.2.2.2.12 外国人統合失調症患者を対象とした QTc 間隔に対するアセナピン、クエチアピン（Seroquel®）及びプラセボの影響を評価するため反復舌下投与試験（A7501001 試験）【5.3.4.1-03】 54
2.7.2.2.2.3 内因性要因 57
2.7.2.2.2.3.1 人種差 57
2.7.2.2.2.3.1.1 日本人及び外国人健康成人男性を対象とした単回及び反復舌下投与試験（25546 試験）【5.3.3.3-01】 57
2.7.2.2.2.3.2 腎機能低下の影響 57
2.7.2.2.2.3.2.1 腎機能低下の影響（0.3 mg 単回舌下投与）（25521 試験）【5.3.3.3-04】 57
2.7.2.2.2.3.2.2 腎機能低下の影響（5 mg 単回舌下投与）（A7501017 試験）【5.3.3.3-05】 59
2.7.2.2.2.3.3 肝機能低下の影響 62
2.7.2.2.2.3.3.1 肝機能低下の影響（0.3 mg 単回舌下投与）（25522 試験）【5.3.3.3-02】 62
2.7.2.2.2.3.3.2 肝機能低下の影響（5 mg 単回舌下投与）（A7501018 試験）【5.3.3.3-03】 63
2.7.2.2.2.3.4 年齢の影響を評価するための臨床薬理試験 68
2.7.2.2.2.3.4.1 精神疾患障害の青年患者を対象とした反復舌下投与試験（A7501022 試験）【5.3.3.3-06】 68

2.7.2.2.2.3.4.2 高齢精神疾患患者を対象とした反復舌下投与試験（A7501021 試験）【5.3.3.3-07】 71
2.7.2.2.2.4 外因性要因の検討（薬物間相互作用） 73
2.7.2.2.2.4.1 パロキセチン（25525 試験）【5.3.3.4-01】 73
2.7.2.2.2.4.2 イミプラミン（25526 試験）【5.3.3.4-02】 76
2.7.2.2.2.4.3 カルバマゼピン（25528 試験）【5.3.3.4-04】 78
2.7.2.2.2.4.4 シメチジン（25529 試験）【5.3.3.4-05】 80
2.7.2.2.2.4.5 フルボキサミン（041033 試験）【5.3.3.4-06】 82
2.7.2.2.2.4.6 バルプロ酸（25527 試験）【5.3.3.4-03】 84
2.7.2.2.2.5 母集団薬物動態解析 85
2.7.2.2.2.6 薬力学試験：ドパミン D_2 受容体及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体占有率 90
2.7.2.2.2.6.1 外国人健康成人男性を対象とした中枢ドパミン D2 及びセロトニン 5-HT2 受容体占有率評価の PET 試験（25510 試験）【5.3.4.1-01】 90
2.7.2.2.2.6.2 外国人健康成人男性を対象とした中枢ドパミン D2 受容体占有率に関する PET 試験（25516 試験）【5.3.4.1-02】 91
2.7.2.2.2.6.3 外国人統合失調症又は統合失調感情障害患者を対象とした中枢ドパミン D2 受容体占有率に関する PET 試験（041007 試験）【5.3.3.2-02】 91
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 93
2.7.2.3.1 in vitro 生体試料試験 93
2.7.2.3.2 健康被験者における薬物動態 95
2.7.2.3.2.1 吸収 95
2.7.2.3.2.2 分布 97
2.7.2.3.2.3 代謝 98
2.7.2.3.2.4 排泄 100
2.7.2.3.2.5 曝露量 102
2.7.2.3.3 薬物間相互作用 103
2.7.2.3.3.1 アセナピン及び代謝物の薬物動態に対する CYP 又は UGT の阻害剤又は誘導剤の影響 103
2.7.2.3.3.2 アセナピン及び代謝物の薬物動態に対する CYP1A2 阻害の影響 104
2.7.2.3.3.3 アセナピンによる CYP2D6 阻害の影響 105
2.7.2.3.4 用量相関性 106
2.7.2.3.5 定常状態に到達するまでの時間 109
2.7.2.3.6 単回舌下投与時と定常状態における薬物動態の比較 109
2.7.2.3.7 代謝物の薬物動態 109
2.7.2.3.8 内因性要因 111
2.7.2.3.8.1 腎機能低下者における薬物動態の比較 111
2.7.2.3.8.2 肝機能低下者における薬物動態の比較 111
2.7.2.3.8.3 年齢の影響 112
2.7.2.3.8.4 性別の影響 113
2.7.2.3.8.5 人種の影響 113
2.7.2.3.9 患者における薬物動態 114
2.7.2.3.10 薬力学的作用（ドパミン D_2 受容体占有率） 115
2.7.2.4 特別な試験 119
2.7.2.5 付録 120

略語一覧

略語	省略しない用語	説明又は定義
AAG	α_1-acid glycoprotein	α_1-酸性糖蛋白質
$AUC_{0\text{-}tlast}$	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
Ccr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
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
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
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）
DX/DM	dextrorphan to dextromethorphan	デキストロルファン／デキストロメトルファン
F	absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
GFR	glomerular filtration rate	糸球体ろ過量
HPLC	high-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィ
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
IC_{50}	50% inhibition concentration	50%阻害濃度
K_i	inhibitory constant	阻害定数
k_e	elimination rate constant	消失速度定数
K_m	Michaelis constant	ミカエリス定数
LC-MS	liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MDCK	Madin-Darby canine kidney	Madin-Darby イヌ腎臓細胞（細胞株）
MDR	multidrug resistance	多剤耐性
NONMEM	Non-linear mixed-effects modeling	非線形混合効果モデリング
Org 5222	asenapine	アセナピン
PANSS	positive and negative syndrome scale	陽性・陰性症状評価尺度
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PD	pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PK	pharmacokinetics	薬物動態
QTc	QT interval corrected for heart rate	補正 QT
SD	standerd deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
t_{last}	time of the last point with quantifiable concentration	最終測定可能時間
t_{max}	maximam 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
UGT	uridine-5'-diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジン- 5' -ジホスホ-グルクロノシルトランスフェラーゼ
V_d	distribution volume	分布容積
V_{max}	maximal velocity	最大反応速度

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

本章では、ヒトにおけるアセナピンの薬物動態及び／又は薬力学の評価を目的に実施された in vitro 及び in vivo 試験について記載した。なお、本剤の開発初期は経口投与での開発を検討していたが、バイオアベイラビリティが低かったことから、舌下投与での開発を計画した。そのため、初期の臨床薬理試験では経口投与による薬物動態も検討している（【2.7.6.64】～【2.7.6.75】参照）。本章では舌下投与時の薬物動態を検討した試験について要約した。

アセナピンの薬物動態特性を評価するために実施された、ヒト生体試料を用いた in vitro 試験（公表論文 1 報を含む）の概略を以下に示した。

アセナピン及び一部の代謝物の血漿蛋白結合、並びにアセナピンの赤血球への結合を 4 試験（SDGRR 2972 試験、DM2005-005222-007 試験、DM2006-005222-015 試験及び NL0029630 試験）で評価した。アセナピンの膜透過性に関しては文献（Faassen ら、2003）より考察した。アセナピンの P-糖蛋白質（P-glycoprotein；P-gp）による輸送の関与を DM2005-005222-008 試験で評価した。In vitro におけるアセナピンの代謝経路を 4 試験（SDGRR 2874 試験、INT00003054 試験、SDGRR 5067 試験及び NL0060905 試験）で評価した。アセナピンの代謝に関与するチトクロム P450（cytochrome P450；CYP）分子種及びウリジン- 5' -ジホスホ-グルクロノシルトランスフェラーゼ（uridine-5'-diphospho-glucuronosyltransferase；UGT）分子種の同定を 4 試験（NL0010293 試験、NL0060848 試験、INT00090995 試験及び DM2006-005222-013 試験）で実施した。アセナピン及び代謝物の CYP 分子種阻害及び誘導能を 7 試験（NL0017588 試験、NL0048836 試験、NL0050059 試験、NL0013163 試験、NL0050307 試験、DM2005-005222-009 試験及び RR764-04914 試験）で評価した。

健康成人及び患者にアセナピンを舌下投与したときの薬物動態特性を評価するために実施された臨床薬理試験の概略を以下に示した。

日本人健康成人におけるアセナピン及び代謝物の薬物動態を、外国人健康成人と同一試験で、単回及び反復舌下投与により薬物動態の人種差の有無を含めて検討した（25546 試験）。外国人健康成人におけるアセナピン単回及び反復舌下投与時の薬物動態を 5 試験（25509 試験、25511 試験、25514 試験、25542 試験及び 25540 試験）で検討した。アセナピンを単回舌下投与したときの鏡像異性体の薬物動態を外国人健康成人で検討した（041028 試験）。また、[^{14}C]-アセナピン舌下投与後のマスバランス及び代謝プロファイルを外国人健康成人で検討した（25532 試験）。

外国人統合失調症又は統合失調感情障害患者における薬物動態を 4 試験（041001 試験、041007 試験、041012 試験及び A7501001 試験（041007 試験は陽電子放出断層撮影（positron emission tomography；PET）試験、A7501001 試験は QTc 間隔への影響試験の中での薬物動態評価））で検討した。

アセナピン及び代謝物の薬物動態に影響を及ぼす内因性要因の検討として、6 試験を実施した。腎機能低下（25521 試験（低用量）及び A7501017 試験（臨床用量））及び肝機能低下（25522 試験（低用量）及び A7501018 試験（臨床用量））の外国人被験者における薬物動態を、腎又は肝機能正常被験者と比較した。また、年齢の影響を外国人青年期患者（A7501022 試験）及び外国人高齢患者（A7501021 試験）を対象とした試験で薬物動態を評価し、健康成人の薬物動態と比較した。性別の影響は、母集団薬物動態解析の中で評価した。

アセナピン及び代謝物の薬物動態に影響を及ぼす外因性要因の検討として、外国人健康成人を対象とした単回投与／反復投与による薬物間相互作用試験 6 試験を実施し、そのうち 5 試験では CYP 分子種を介した薬物間相互作用について検討した。これらの試験では、特定の CYP 分子種を介した相互作用を検討するため、パロキセチン（25525 試験）、イミプラミン（25526 試験）、カルバマゼピン（25528 試験）、シメチジン（25529 試験）及びフルボキサミン（041033 試験）を併用した。これらの試験のうち 2 試験（パロキセチン及びイミプラミン）においては、併用薬の薬物動態に対するアセナピンの影響（CYP2D6 阻害能）も検討した。25527 試験では、UGT 阻害剤であるバルプロ酸がアセナピン及びその代謝物の薬物動態に及ぼす影響を検討した。

薬力学試験として、外国人健康成人を対象とした 2 試験（25510 試験及び 25516 試験）及び外国人統合失調症患者を対象とした 1 試験（041007 試験）において、PET を使用してアセナピンのドパミン D_2 受容体占有率を検討した。25510 試験ではセロトニン 5-HT_{2A} 受容体占有率も測定した。また、これら試験ではアセナピンの血漿中濃度を同時に測定し、受容体占有率との関係について検討した。さらに、ドパミン D_2 受容体遮断作用を有する抗精神病薬の有効性と中枢ドパミン D_2 受容体占有率の経時的推移との関係を定量的に解析するため、モデリング&シミュレーションを行い、十分なドパミン D_2 受容体占有率を得るために必要なアセナピンの用法用量を検討した（報告書 INT00039258）。

上記試験の健康成人及び統合失調症患者の経時的血漿中濃度及び臨床試験で得られた患者の血漿中濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行い（報告書 INT00036661、報告書 INT00036719 及び報告書 INT00079701）薬物動態の変動要因を評価した。

表 2.7.2-1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

報告書番号	報告書の標題	CTD2.7.2 掲載箇所	評価資料 /参考資料
SDGRR 2972	雄性ラット及びイヌ、ヒト男性の血漿蛋白に対する[^{3}H]-アセナピンの in vitro 結合及び雄性ラットに[^{3}H]-アセナピンを単回経口投与した後の放射能の in vivo 血漿蛋白結合	2.7.2.2.1.1.1	参考資料
DM2005-005222-007	ヒト、ラット、イヌ、サル、ウサギ及びマウスの血漿、ヒト α_1-酸性糖蛋白質及びヒト血清アルブミンにおけるアセナピン及び N-脱メチル体の血漿蛋白結合	2.7.2.2.1.1.2	参考資料
DM2006-005222-015	ヒト、ラット及びウサギの血漿における 11-水酸化硫酸抱合体の血漿蛋白結合	2.7.2.2.1.1.3	参考資料
NL0029630	マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの赤血球におけるアセナピンの in vitro 結合試験	2.7.2.2.1.2	評価資料
DM2005-005222-008	MDCK 細胞及び MDR1 細胞におけるアセナピン及び N-脱メチル体の in vitro 輸送試験	2.7.2.2.1.4	参考資料
SDGRR 2874	ラット、イヌ及びヒト肝ミクロソームによるアセナピンの in vitro 代謝	2.7.2.2.1.5.1	参考資料
INT00003054	雄性マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト男性の肝ミクロソームにおけるアセナピンの in vitro 代謝試験	2.7.2.2.1.5.2	評価資料
SDGRR 5067	ラット及びヒトの肝細胞におけるアセナピンの in vitro 代謝	2.7.2.2.1.5.3	参考資料
NL0060905	雄性マウス、ラット、イヌ及びヒト男性並びに雌性ウサギの肝細胞におけるアセナピンの in vitro 代謝試験	2.7.2.2.1.5.4	評価資料
NL0010293	アセナピンの in vitro 代謝に関与するヒト CYP の特性評価	2.7.2.2.1.6.1	評価資料
NL0060848	アセナピンの in vitro 代謝に関与する CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 の第二次特性評価	2.7.2.2.1.6.2	評価資料
INT00090995	アセナピンの in vitro 代謝に関与する CYP2C8 及び CYP3A5 の第三次特性評価	2.7.2.2.1.6.3	評価資料
DM2006-005222-013	アセナピンの N^{+}-グルクロン酸抱合体への代謝に関与する酵素反応速度及び UGT の検討	2.7.2.2.1.7	参考資料
NL0017588	アセナピンによる CYP1A2 及び CYP2D6 の阻害（in vitro）	2.7.2.2.1.8.1	評価資料
NL0048836	in vitro におけるアセナピン並びにその代謝物 N-脱メチル体及び N-酸化体による CYP2D6 の阻害の評価	2.7.2.2.1.8.2	評価資料
NL0050059	in vitro におけるアセナピン並びにその代謝物 N-脱メチル体及び N-酸化体のヒト CYP の阻害能の評価	2.7.2.2.1.8.3	評価資料
NL0013163	アセナピンによる CYP2C19 及び CYP3A4 の阻害（in vitro）	2.7.2.2.1.8.4	評価資料
NL0050307	in vitro におけるアセナピンの各鏡像異性体による CYP2D6 の阻害能の評価	2.7.2.2.1.8.5	評価資料
DM2005-005222-009	in vitro におけるヒト薬物代謝酵素に対するアセナピンの影響	2.7.2.2.1.8.6	参考資料
RR764-04914	ヒト肝細胞における CYP1A2 及び CYP3A4 に対するアセナピンの誘導能	2.7.2.2.1.9	参考資料

表 2.7.2-2 臨床薬理試験

試験番号	治験標題	CTD2.7.2 掲載箇所	評価資料 /参考資料
25546	日本人集団における安全性及び薬物動態パラメータを外国人集団と比較して評価するための、日本人及び外国人健康被験者を対象としたアセナピンのプラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較、単回及び反復投与試験	2.7.2.2.2.1.1	評価資料
25509	安全性及び忍容性評価のための、健康成人男性を対象としたアセナピン舌下投与の第 I 相、二重盲検、プラセボクロスオーバー、用量漸増単回投与試験	2.7.2.2.2.2.1	参考資料
25511	忍容性、薬力学的特性及び薬物動態特性評価のための、健康成人男性を対象としたアセナピンの第 I 相、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、反復舌下投与試験	2.7.2.2.2.2.2	参考資料
25514	忍容性、薬力学的特性及び薬物動態特性評価のための、健康成人男性を対象とした 200 ~ 300 μg のアセナピンの第 I 相、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量漸増反復舌下投与試験	2.7.2.2.2.2.3	参考資料
25542	健康成人男性を対象としたアセナピンの反復投与、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較、安全性及び忍容性試験	2.7.2.2.2.2.5	参考資料
25540	非盲検、無作為化、探索的な健康成人男性を対象とした消化管吸収を阻害するための活性炭の有無によるアセナピンの単回経口及び舌下投与試験	2.7.2.2.2.2.6	参考資料
041028	健康成人男性を対象としてアセナピンの鏡像異性体の薬物動態を検討するための単回投与、非盲検試験	2.7.2.2.2.2.7	参考資料
25532	[^{14}C]で標識したアセナピン舌下投与後のアセナピンの排泄バランス、代謝プロファイル及び薬物動態を明らかにするための、非盲検、非無作為化、単一施設試験	2.7.2.2.2.2.8	参考資料
041001	統合失調症及び統合失調感情障害患者における最大耐用量を確立するための、舌下投与アセナピンの二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験	2.7.2.2.2.2.9	参考資料
041007	統合失調症又は統合失調感情障害患者における 4800 μg 1 日 2 回までの最大耐用量を確立するための、アセナピン舌下投与、単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験	2.7.2.2.2.2.10	参考資料
041012	統合失調症又は統合失調感情障害患者における 20 mg 1 日 2 回までのアセナピン舌下投与の忍容性を評価するための、単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験	2.7.2.2.2.2.11	参考資料
A7501001	統合失調症患者を対象として QTc 間隔に対するアセナピン、クエチアピン（Seroquel®）、及びプラセボの影響を評価するための、二重盲検、並行、多施設共同試験	2.7.2.2.2.2.12	参考資料
25521	アセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態に対する腎機能障害の影響を評価するための、非盲検、単回投与試験	2.7.2.2.2.3.2.1	参考資料
A7501017	腎機能の程度が異なる被験者におけるアセナピンの薬物動態、安全性及び忍容性を評価するための、第 I 相、非盲検、並行群間比較、単回投与試験	2.7.2.2.2.3.2.2	参考資料
25522	アセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態に対する肝機能障害の影響を評価するための、非盲検、単回投与試験	2.7.2.2.2.3.3.1	参考資料
A7501018	肝機能の程度が異なる被験者におけるアセナピンの薬物動態、安全性及び忍容性を評価するための、第 I 相、非盲検、並行群間比較、単回投与試験	2.7.2.2.2.3.3.2	参考資料
A7501022	アセナピンの安全性、忍容性、及び薬物動態パラメータを評価するための、精神疾患障害の青年患者を対象としたプラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較、反復投与試験	2.7.2.2.2.3.4.1	参考資料
A7501021	高齢精神疾患患者におけるアセナピンの安全性、忍容性、及び薬物動態を評価するための、無作為化、並行群間比較、反復投与、6 週間試験	2.7.2.2.2.3.4.2	参考資料

表 2.7.2-2 臨床薬理試験（続き）

試験番号	治験標題	CTD2.7.2 掲載箇所	評価資料 /参考資料
25525	健康成人男性を対象としたアセナピン、パロキセチン及びデキストロメトルファン間の非盲検、無作為化、並行 2 群間比較、反復投与、相互作用試験	2.7.2.2.2.4.1	参考資料
25526	健康男性被験者を対象としたイミプラミンとアセナピン間の薬物動態学的相互作用を評価するための、非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー試験	2.7.2.2.2.4.2	参考資料
25528	健康男性被験者を対象として定常状態のカルバマゼピンがアセナピン 5 mg の単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を検討するための、非盲検、相互作用試験	2.7.2.2.2.4.3	参考資料
25529	健康男性被験者を対象として定常状態のシメチジンがアセナピン 5 mg の単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を検討するための、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー試験	2.7.2.2.2.4.4	参考資料
041033	健康男性被験者を対象としたフルボキサミンとアセナピンの間の薬物動態学的相互作用を評価するための、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー試験	2.7.2.2.2.4.5	参考資料
25527	健康男性被験者を対象として定常状態のバルプロ酸がアセナピン 5 mg の単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を検討するための、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー試験	2.7.2.2.2.4.6	参考資料
INT00036661	第 I 相及び第 II 相試験のデータに基づく健康成人及び統合失調症患者におけるアセナピンの母集団薬物動態	2.7.2.2.2.5	参考資料
INT00036719	統合失調症又は双極性障害の患者の第 II/III 相のアセナピン濃度データを使用した母集団薬物動態解析		参考資料
INT00079701	第 II 相及び第 III 相のデータに基づくアセナピンの母集団薬物動態解析モデルにおける共変量との関係の評価		参考資料
25510	健康成人男性に 100 µg のアセナピンを舌下投与したときの中枢ドパミン D_2 及びセロトニン 5-HT_2 受容体結合の PET 試験	2.7.2.2.2.6.1	参考資料
25516	6 名の健康成人男性に 300 µg のアセナピンを舌下投与した後の中枢ドパミン D_2 受容体結合の時間的推移に関する PET 試験	2.7.2.2.2.6.2	参考資料
041007	アセナピンの投与を受けた特定の被験者、健康成人、及び市販の抗精神疾患薬の投与を受けた被験者を対象とした PET 試験	2.7.2.2.2.6.3	参考資料
INT00039258	統合失調症の治療におけるアセナピン－用量探索研究－	2.7.2.3.10	参考資料

2.7.2.2 個々の試験の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

2.7.2.2.1.1 血漿蛋白との結合

2.7.2.2.1.1.1 アセナピンの血漿蛋白結合（SDGRR 2972 試験）【4.2.2.3-06】

ヒト男性の血漿蛋白に対する[^{3}H]-アセナピンの in vitro 結合率を、1.4 ~ 10268 ng/mL の濃度範囲で平衡透析法により評価した。アセナピンの in vitro 蛋白結合率は 94.5±0.4%（全濃度の平均値）であり、アセナピン濃度との関係は認められなかった。ゲル濾過による溶出評価では、放射能の大部分は蛋白非結合画分に溶出したことから、アセナピンの血漿蛋白への結合は可逆的な結合であることが示唆された。

2.7.2.2.1.1.2 アセナピン及び N-脱メチル体の血漿、ヒト α1-酸性糖蛋白質及びヒト血清アルブミンとの結合（DM2005-005222-007 試験）【4.2.2.3-08】

ヒト血漿、ヒト α_1-酸性糖蛋白質（α_1-acid glycoprotein ; AAG）及びヒト血清アルブミン（human serum albumin ; HSA）に対するアセナピン及び N-脱メチル体の in vitro 血漿蛋白結合を、平衡透析法を用いて検討した。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、男女の平均値）、77.0%（0.75 mg/mL AAG）及び 53.9%（40 mg/mL HSA）であった。同一濃度範囲での N-脱メチル体の結合率は、97.6%（ヒト血漿、男女の平均値）、42.5%（0.75 mg/mL AAG）及び 62.7%（40 mg/mL HSA）であった。検討した濃度範囲では、アセナピンの血漿蛋白結合率に明らかな性差は認められなかった。

2.7.2.2.1.1.3 11-水酸化硫酸抱合体の血漿との結合（DM2006-005222-015 試験）【4.2.2.3-09】

11-水酸化硫酸抱合体のヒト血漿蛋白結合を平衡透析法を用いて検討した。200 ng/mL における 11-水酸化硫酸抱合体の血漿蛋白結合率は 97.1±0.12%であった。

2.7.2.2.1.2 赤血球への分配（NL0029630 試験）【4.2.2.3-10】

ヒト赤血球に対する[^{3}H]-アセナピンの結合の程度を in vitro 試験で検討した。5 ~ 10000 ng/mL の範囲では、濃度の上昇に伴って結合率がわずかに高くなる傾向が認められた。血球に分配した画分は 0.18 ~ 0.23 であった。

2.7.2.2.1.3 Caco-2 膜透過性（Faassen 2003）[1)]

アセナピンの膜透過性を Caco-2 細胞を用いて検討した。1 mmol/L 及び 10 mmol/L の濃度でアセナピンを添加し、頂側膜（A）側から側底膜（B）側への見かけの膜透過性（$P_{app, A\rightarrow B}$）、及びその逆の見かけの膜透過性（$P_{app, B\rightarrow A}$）を算出した。

見かけの Caco-2 膜透過性（$P_{app, A\rightarrow B}$）は 1 mmol/L 及び 10 mmol/L の濃度でそれぞれ 9.11×10^{-6} cm/sec 及び 2.85×10^{-5} cm/sec であった。双方向の透過性の比（$P_{ratio}=P_{app, B\rightarrow A} / P_{app, A\rightarrow B}$）はそれぞれ 5.89 及び 1.02 であった。

2.7.2.2.1.4 MDCK 細胞及び MDR1 細胞における in vitro 輸送（DM2005-005222-008 試験）【5.3.2.3-01】

ヒト P-gp を発現させた MDCK 細胞である MDR1-MDCK（MDR1）細胞を用いて、アセナピンが P-gp による輸送を受けるかを検討した。31.6、100 及び 316 nmol/L の[^{3}H]-アセナピン及び[^{3}H]-N-脱メチル体を添加したときの MDCK 細胞及び MDR1 細胞における双方向の膜透過性を評価した。更に、[^{3}H]-ジアゼパム（1 μmol/L）、[^{3}H]-プラゾシン（2 μmol/L）及び[^{3}H]-キニジン（2 μmol/L）を、それぞれ P-gp の陰性対照、弱い陽性対照及び中程度の陽性対照として同様に評価した。

表 2.7.2-3に MDCK 細胞及び MDR1 細胞における頂側膜（A）／側底膜（B）間の排出比（B→A/A→B）を示した。

MDCK 細胞及び MDR1 細胞におけるアセナピンの排出比はそれぞれ 0.862 ~ 1.02 及び 0.914 ~ 1.29 であり、N-脱メチル体の排出比はそれぞれ 0.677 ~ 0.836 及び 0.596 ~ 0.720 であった。MDR1 細胞における排泄比を MDCK の結果で補正した排出比（MDR1/MDCK 比）は、アセナピン及び N-脱メチル体でそれぞれ 1.02 ~ 1.34 及び 0.767 ~ 1.06 であった。対照化合物の排出比は、ジアゼパムで 0.903、プラゾシンで 0.982、キニジンで 2.49 であり、プラゾシンは弱い陽性対照としての結果を示さなかったものの、アセナピン及び N-脱メチル体は大きく見積もっても、P-gp に対して弱い基質となる程度と考えられた。

表 2.7.2-3 MDCK 細胞及び MDR1 細胞における排出比（DM2005-005222-008 試験）

基質	濃度 (nmol/L)	排出比(B→A/A→B)[a)]		MDR1/MDCK 比
		MDCK 平均値 ± 標準偏差	MDR1 平均値 ± 標準偏差	
アセナピン	31.6	0.862 ± 0.101	0.914 ± 0.256	1.06
	100	0.960 ± 0.152	1.29 ± 0.35	1.34
	316	1.02 ± 0.23	1.04 ± 0.29	1.02
N-脱メチル体	31.6	0.777 ± 0.291	0.596 ± 0.160	0.767
	100	0.836 ± 0.226	0.698 ± 0.185	0.835
	316	0.677 ± 0.186	0.720 ± 0.158	1.06
ジアゼパム（陰性対照）	1000	1.04 ± 0.04	0.939 ± 0.047	0.903
プラゾシン（弱い陽性対照）	2000	1.14 ± 0.08	1.12 ± 0.18	0.982
キニジン（中程度の陽性対照）	2000	1.54 ± 0.11	3.83 ± 0.63	2.49

Source：DM2005-005222-008、Table 7
a) A：頂側膜、B：側底膜

2.7.2.2.1.5 ミクロソーム及び肝細胞における in vitro 代謝

2.7.2.2.1.5.1 ミクロソームにおける in vitro 代謝（SDGRR 2874 試験）【4.2.2.3-13】

ヒト肝ミクロソームを用いてアセナピンの in vitro 代謝を検討した。ヒト肝ミクロソーム（Ha 及び Hb の 2 バッチ）とともに[^{3}H]-アセナピン（25 nmol/mL、5.4 kBq/mL）を 30 分インキュベーションした。抽出された放射能のうちアセナピンが占める割合はそれぞれ 79.6%及び 68.9%であった。4 種の代謝物が生成され、主要代謝物は N-脱メチル体（バッチ Ha 及び Hb でそれぞれ総放射能の 8%及び 13%）であり、N-酸化体も少量存在した。残り 2 つの未知代謝物も N-酸化体と同程度の量で存在した。バッチ Ha 及び Hb 間のアセナピンの代謝プロファイルは同様であった。

2.7.2.2.1.5.2 ミクロソームにおける in vitro 代謝（INT00003054 試験）【4.2.2.3-14】

ヒト肝ミクロソームを用いてアセナピンの in vitro 代謝を検討した。ヒト肝ミクロソームを約 10 kBq/mL 及び 40 kBq/mL の[^{14}C]-アセナピン（約 5 nmol/mL 及び 20 nmol/mL に相当）とともに 37℃で 0.5 時間インキュベーションした。溶媒のエタノール濃度が 5%ではアセナピンがほとんど代謝されなかったため、エタノール濃度 1%に下げて検討した。エタノール濃度 1%でのインキュベーションにおいて、アセナピンの残存率は総放射能の 63.8%（低濃度）及び 81.7%（高濃度）であった。高濃度では 4 種の代謝物が認められたが、その量は総放射能の 2.3～5.9%と特定の主要代謝物は認められなかった。これら代謝物には、N-脱メチル体（5.2%）と N-酸化体（5.9%）が含まれていた。低濃度では 4 種の代謝物が認められ、N-脱メチル体が総放射能の 10.9%と最も多かった。その他、N-酸化体（総放射能の 8.8%）が同定され、構造未知の代謝物 2 種（それぞれ総放射能の 10.5%及び 6.0%）が存在した。

2.7.2.2.1.5.3 肝細胞における in vitro 代謝（SDGRR 5067 試験）【4.2.2.3-15】

ヒト肝ミクロソームを用いてアセナピンの in vitro 代謝を検討した。肝部分切除後の女性の肝切片から、コラゲナーゼ灌流法により肝細胞を調製した。267 kBq/mL の[^{3}H]-アセナピン（約 149 ng/mL）を肝細胞とともに 3 時間インキュベーションした。

放射能の多くは細胞培地中に存在した（約 70%）。細胞培地及び細胞抽出液中にあわせて 12 種の代謝物が認められた。細胞培地中では極性の高い構造未知の代謝物（細胞培地中の放射能の約 38%）が主要代謝物であり、アセナピンの残存率は約 2%であった。N-酸化体及び N-脱メチル体も少量認められ、それぞれ細胞培地中の放射能の 9.1%及び 4.0%を占めた。

細胞抽出液ではアセナピン（細胞抽出液中の放射能の 9.6%）に加え、N-脱メチル体、N-酸化体及び構造未知の代謝物（それぞれ細胞抽出液中の放射能の約 47%、10%及び 12%）が主要代謝物であった。

2.7.2.2.1.5.4 肝細胞における in vitro 代謝（NL0060905 試験）【4.2.2.3-16】

ヒト肝細胞を用いて、アセナピンの in vitro 代謝を検討した。

男性のヒト肝細胞を 9 kBq/mL 又は 37 kBq/mL の[^{14}C]-アセナピン（4.7 nmol/L 及び 19.5 nmol/L）とともに 37℃で 3 時間インキュベーションした。

アセナピンの代謝活性は高く、アセナピンの残存率は低濃度及び高濃度でそれぞれ約 5 及び 30%であった。10 種（低濃度）及び 14 種（高濃度）の代謝物が生成され、そのうち、3 種（N-脱メチル体（約 14～21%）及び水酸化硫酸抱合体（約 13～27%）、1 種は構造未知（約 19%））が主要代謝物であった。主要代謝物以外として、N-酸化体（約 3%）、N^{+}-グルクロン酸抱合体（約 2～3%）、水酸化-N-脱メチル体（約 3～6%）、N-脱メチル-N-ホルミル体（約 5%）及び水酸化-N-脱メチル-N-ホルミル体（約 2～5%）が構造推定された。

2.7.2.2.1.6 アセナピンの代謝に関与する CYP 分子種の同定

2.7.2.2.1.6.1 CYP1A2、CYP2A6、CYP2D6、CYP2E1、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 のアセナピン代謝への関与（NL0010293 試験）【5.3.2.2-01】

アセナピンの第 I 相代謝反応（N-脱メチル化及び N-酸化）に関与する CYP 分子種の同定及びその程度を推定するため、ヒト CYP 発現系及び肝ミクロソームを用いて検討を行った。ヒト CYP1A2、CYP2A6、CYP2D6、CYP2E1、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 発現系に[^{3}H]-アセナピンを添加し

インキュベーションしたときの代謝活性の有無を確認するとともに、CYP1A2、CYP2C19 及び CYP3A4 についてはアセナピンの N-脱メチル化及び N-酸化反応の見かけのミカエリス定数（Michaelis constant；K_m）及び最大反応速度（maximal velocity；V_{max}）を算出した（CYP2C19 は N-脱メチル反応のみ）。また、予め代謝活性が特定されている肝ミクロソームと[^{3}H]-アセナピンをインキュベーションしたときの、プローブ薬物の代謝活性との相関からアセナピンの代謝に関与する CYP 分子種を推定した。さらに、フルボキサミン及びケトコナゾール（それぞれ CYP1A2 及び CYP3A に対する阻害剤）の存在下、[^{3}H]-アセナピンとミクロソームをインキュベーションし、アセナピンの代謝に対する阻害剤の影響を評価した。

2 μmol/L 及び 20 μmol/L の[^{3}H]-アセナピンと各種 CYP 発現系をインキュベーションした結果から、CYP1A2 及び CYP3A4 のみが N-酸化体への代謝活性を示した。N-脱メチル体への代謝活性は CYP1A2 が高く、続いて CYP2C19 が高かった。CYP3A4 も N-脱メチル体の生成に関与する可能性が示唆されたが、その活性は CYP1A2 及び CYP2C19 に比べて低かった。CYP2C9 及び CYP2D6 による N-脱メチル体の生成は、高濃度のアセナピンで定量下限をわずかに上回る程度の生成であり、CYP2A6 及び CYP2E1 は代謝活性を示さなかった（表 2.7.2-4）。また、CYP1A2 の両代謝反応における K_m 値（N-酸化：0.7 nmol/mL、N-脱メチル化：16.6 nmol/mL）は、CYP2C19 及び CYP3A4 の K_m 値（77.0 ~ 453.5 nmol/mL）より低い値であった（表 2.7.2-5）。

肝ミクロソームを用いた in vitro 試験から、N-酸化体及び N-脱メチル体の生成は、フェナセチンの代謝活性（CYP1A2 のマーカー）と有意な相関を示したことから、これらの反応に対する CYP1A2 の関与が示唆された（表 2.7.2-6）。

代謝阻害剤を添加した in vitro 試験から、アセナピンの N-酸化及び N-脱メチル化はフルボキサミンにより阻害され、これら代謝反応には CYP1A2 が関与していると考えられた。なお、高濃度（20 μmol/L）のアセナピン添加時の N-脱メチル化はフルボキサミンにより完全には阻害されなかったが、これは高濃度では他の CYP 分子種も N-脱メチル化反応に関与したためと考えられ、これは発現系を用いた試験結果からも示唆される。また、アセナピン高濃度で N-脱メチル化がケトコナゾールにより約 40%程度阻害されたことから、CYP3A4 も N-脱メチル化に関与していると考えられた（図 2.7.2-1）。

以上のように、in vitro においてアセナピン低濃度（2 μmol/L）では CYP1A2 が N-脱メチル体の形成に関与する主要な CYP 分子種であり、アセナピン高濃度（20 μmol/L）では CYP1A2 及び CYP3A4 が in vitro での N-脱メチル体の生成に関与する CYP 分子種であることが示唆された。

表 2.7.2-4 2 及び 20 μmol/L [^{3}H]-アセナピンに対する CYP 発現系の代謝活性（NL0010293 試験）

分子種	N-酸化体		N-脱メチル体	
	2 μmol/L	20 μmol/L	2 μmol/L	20 μmol/L
CYP1A2	a)	a)	376.91	1277.17
CYP2A6	-	-	-	-
CYP2C9	-	-	-	123.73
CYP2C19	-	-	85.77	725.44
CYP2D6	-	-	-	181.30
CYP2E1	-	-	-	-
CYP3A4	-	a)	10.52	155.82

Source：NL0010293、Table 2
2 回の平均値、単位：pmol/min/nmol P450
-：検出限界未満
a) 活性あり

表 2.7.2-5 CYP1A2、CYP2C19 及び CYP3A4 発現系における N-酸化体及び N-脱メチル体生成の酵素活性パラメータ（NL0010293 試験）

	CYP1A2		CYP2C19		CYP3A4	
代謝物	V_{max}	K_m	V_{max}	K_m	V_{max}	K_m
N-酸化体	942 ± 47	0.7 ± 0.2	-	-	572 ± 67	77.0 ± 27.9
N-脱メチル体	1556 ± 251	16.6 ± 8.4	6052 ± 642	99.1 ± 14.7	5735 ± 1156	453.5 ± 166.0

Source：NL0010293、Table 3
フィッティング時の平均値±標準誤差
K_m：nmol/mL、V_{max}：pmol/min/nmol P450
-：算出せず

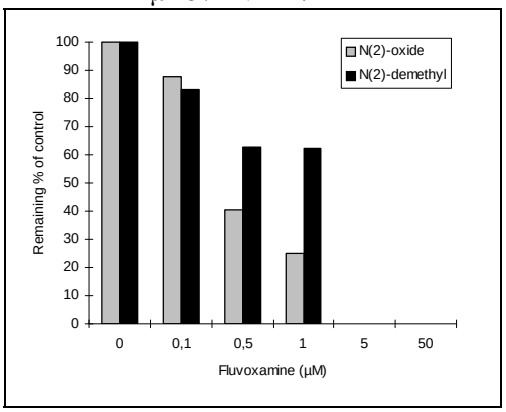
表 2.7.2-6 アセナピンの代謝と CYP 分子種特異的基質の代謝との相関係数（NL0010293 試験）

CYP 分子種	基質	N-酸化体		N-脱メチル体	
		2 µmol/L	20 µmol/L	2 µmol/L	20 µmol/L
CYP1A2	フェナセチン	0.78[b)]	0.71[c)]	0.92[a)]	0.79[b)]
CYP2A6	クマリン	-0.23	0.07	-0.37	0.09
CYP2C	S-メフェニトイン	0.28	0.59	0.45	0.56
CYP2D	デキストロメトルファン	-0.32	-0.07	-0.22	0.12
CYP2E	クロルゾキサゾン	-0.23	-0.20	-0.23	-0.33
CYP3A	テストステロン	0.41	0.45	0.48	0.53

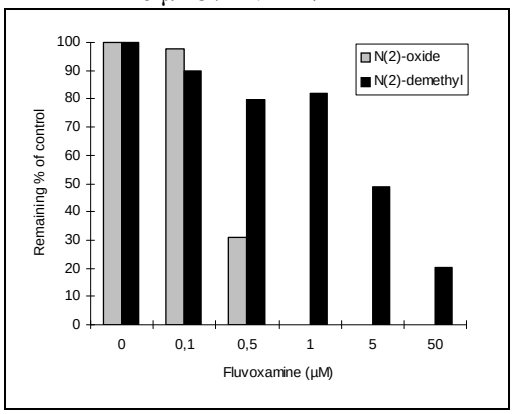
Source：NL0010293、Table 6
統計学的有意差：a) $p<0.001$、b) $p<0.01$、c) $p<0.05$

1) フルボキサミンによる阻害

2 μmol/L アセナピン

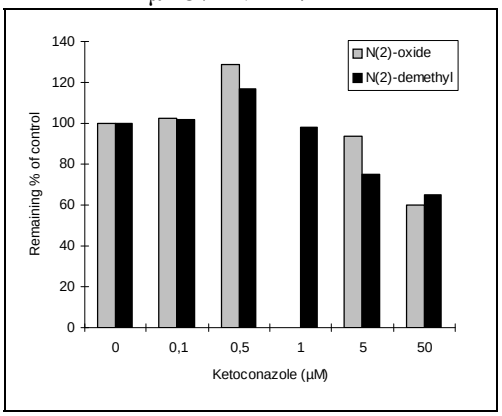


20 μmol/L アセナピン



2) ケトコナゾールによる阻害

2 μmol/L アセナピン



20 μmol/L アセナピン

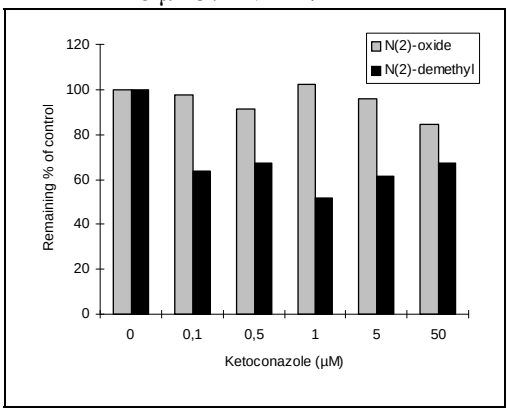


図 2.7.2-1 フルボキサミン及びケトコナゾールによる N-酸化体及び N-脱メチル体生成の阻害率（NL0010293 試験）

Source：NL0010293、Figure 2、3
N(2)-oxide：N-酸化体
N(2)-demethyl：N-脱メチル体

2.7.2.2.1.6.2 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 のアセナピン代謝への関与（NL0060848 試験）【5.3.2.2-02】

アセナピンの代謝におけるヒト CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 の関与をヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP 発現系を用いて評価した。各種 CYP 発現系と[^{14}C]-アセナピンをインキュベーションし、代謝活性の有無を確認するとともに、K_m 及び V_{max} を算出した。また、肝ミクロソームを用いて各種 CYP 分子種阻害剤共存時の影響を評価した。

各種 CYP 分子種におけるアセナピンの代謝率を表 2.7.2-7に示した。約 2 μmol/L 及び 20 μmol/L のアセナピンと各種 CYP 発現系（100 pmol/mL）をインキュベーションしたとき、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19 及び CYP3A4 は高い代謝活性を示し、特に CYP1A2 が高い代謝率（82.3%、基質濃度：約 2 μmol/L）を示した。CYP2B6 及び CYP2C19 では濃度間で代謝率に差はなかった（代謝率：それぞれ約 40～50%及び約 20～30%程度）が、CYP3A4 では低濃度より高濃度の方が高い代謝率を示した（低濃度及び高濃度でそれぞれ 12.5%及び 22.6%）。1.4 nmol/L 及び 2 μmol/L のアセナピンと CYP2D6

をインキュベーションした結果、CYP2D6 は高い代謝活性を示し、特に低基質濃度の代謝率が高かった（67.6%）。

表 2.7.2-7 各種 CYP 分子種によるアセナピンの代謝率（NL0060848 試験）

CYP 分子種	アセナピンの代謝率 (%)[a]	
	2.16 µmol/L アセナピン	20.7 µmol/L アセナピン
CYP1A2	82.3	34.3
CYP2C19	30.2	23.0
CYP3A4	12.5	22.6
	2.05 µmol/L アセナピン	20.3 µmol/L アセナピン
CYP2B6	48.8	42.5
	1.4 nmol/L アセナピン	2 µmol/L アセナピン
CYP2D6	67.6	11.4

Source：NL0060848、Table 8.2-2、8.2-3、8.2-4、8.2-5
a) アセナピン以外として検出された総放射能%

算出された見かけの K_m 値は CYP2D6（0.30 µmol/L）が最も低く、続いて CYP1A2（24.5 µmol/L）、CYP2C19（68.5 µmol/L）、CYP2B6（333.5 µmol/L）、CYP3A4（936.6 µmol/L）であった。

各種 CYP 阻害剤共存下でのアセナピンの代謝阻害率を表 2.7.2-8に示した。アセナピンの代謝はフラフィリン（CYP1A2 阻害剤）による阻害が最も顕著（低基質濃度で 100%阻害）であり、続いてケトコナゾール（CYP3A4 阻害剤、低基質濃度で 86.14%阻害）であった。キニジン（CYP2D6 阻害剤）及びトラニルシプロミン（CYP2C19 阻害剤）のアセナピン代謝の阻害率は低く、最高濃度の阻害剤添加時で、キニジンでは 7.72%及び 31.71%、トラニルシプロミンでは 24.39%及び 27.27%であった。ベンジルニルバノール（CYP2C19 阻害剤、-12.92 及び- 18.78%）、並びに CYP2B6 阻害剤の 1-(1 メチル-1-フェニルエチル)ピペリジン（4.44 及び 14.08%）及びオルフェナドリン（6.28 及び 7.29%）による阻害の程度は低かった。

以上より、代謝阻害剤共存下での結果から、CYP1A2 及び CYP3A4 がアセナピンの主要代謝酵素と考えられ、それ以外に CYP2D6 も関与するものと考えられた。CYP2B6 及び CYP2C19 はアセナピン代謝に対する関与は小さいと考えられた。

表 2.7.2-8 各種 CYP 阻害剤によるアセナピンの代謝阻害率（NL0060848 試験）

フラフィリン（CYP1A2 阻害剤）			MPEP [a)]（CYP2B6 阻害剤）			オルフェナドリン（CYP2B6 阻害剤）			ベンジルニルバノール（CYP2C19 阻害剤）		
フラフィリン濃度 (μmol/L)	阻害率（%）		MPEP [a)] 濃度 (μmol/L)	阻害率（%）		オルフェナドリン濃度 (μmol/L)	阻害率（%）		ベンジルニルバノール濃度 (μmol/L)	阻害率（%）	
	1.8 μmol/L アセナピン	20.5 μmol/L アセナピン		2.4 μmol/L アセナピン	24.3 μmol/L アセナピン		2.4 μmol/L アセナピン	24.3 μmol/L アセナピン		1.9 μmol/L アセナピン	19.6 μmol/L アセナピン
0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0
1	11.51	2.39	0.2	10.04	3.23	2.5	1.87	4.55	0.5	-9.17	1.32
5	45.83	10.90	1	15.16	-0.97	12.5	6.94	4.73	1	11.09	-4.71
10	15.69	12.70	2	10.34	7.30	50	6.54	5.14	5	6.98	-8.45
50	40.63	25.68	10	14.22	4.26	125	11.96	6.69	10	0.12	-10.02
100	100.0	30.29	20	14.08	4.44	500	7.29	6.28	50	-12.92	-18.78

トラニルシプロミン（CYP2C19 阻害剤）			キニジン（CYP2D6 阻害剤）			ケトコナゾール（CYP3A4 阻害剤）		
トラニルシプロミン濃度 (μmol/L)	阻害率（%）		キニジン濃度 (μmol/L)	阻害率（%）		ケトコナゾール濃度 (μmol/L)	阻害率（%）	
	2.4 μmol/L アセナピン	24.3 μmol/L アセナピン		0.2 μmol/L アセナピン	2 μmol/L アセナピン		1.8 μmol/L アセナピン	22.7 μmol/L アセナピン
0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0
1	11.29	12.66	0.1	1.84	2.66	0.1	55.76	3.23
5	2.70	16.24	0.5	17.62	2.91	0.5	59.53	5.08
10	4.60	17.03	1	19.93	0.15	1	77.37	13.26
50	11.18	21.40	11	24.32	2.96	5	77.23	25.20
250	27.27	24.39	53	31.71	7.72	10	86.14	36.08

Source：NL0060848、Table 8.4-1、8.4-3、8.4-5、8.4-7、8.4-9、8.4-11、8.4-13

a) 1-(1 メチル-1 フェニルエチル)ピペリジン

2.7.2.2.1.6.3 CYP2C8 及び CYP3A5 のアセナピン代謝への関与（INT00090995 試験）【5.3.2.2-03】

アセナピンの代謝に対するヒト CYP2C8 及び CYP3A5 の関与の可能性を、ヒト CYP2C8 及び CYP3A5 発現系を用いて in vitro 試験で評価した。これら CYP 分子種はアセナピンに対して代謝活性をほとんど示さず（代謝されたアセナピンは 6%以下）、CYP2C8 及び CYP3A5 がアセナピンの第 I 相代謝反応に寄与している可能性は低いと考えられた。

2.7.2.2.1.7 UGT のアセナピンの代謝への関与（DM2006-005222-013 試験）【5.3.2.2-04】

アセナピンの N^+-グルクロン酸抱合体への代謝速度及び代謝に関与する UGT 分子種を検討した。プールしたヒト肝ミクロソームと最高濃度 1 mmol/L までのアセナピンをインキュベーションしたときの N^+-グルクロン酸抱合代謝の K_m 及び V_{max} は、92.6 μmol/L 及び 1.8 nmol/min/mg であった。各種 UGT 分子種発現系でのアセナピンから N^+-グルクロン酸抱合体への代謝能を基質濃度 92 μmol/L で検討した。検討した UGT 分子種のうち、上記の反応を示したのは UGT1A4（代謝活性：0.49 nmol/min/mg）のみであり、その他の UGT 分子種（UGT1A1、UGT1A3、UGT1A6、UGT1A8、UGT1A9、UGT1A10、UGT2B4、UGT2B7 及び UGT2B15）ではこの代謝物の生成は認められなかった（定量下限（0.03 nmol/min/mg）以下）。

2.7.2.2.1.8 アセナピン及び代謝物による CYP 分子種の阻害

2.7.2.2.1.8.1 CYP1A2 及び CYP2D6 に対するアセナピンの阻害作用（NL0017588 試験）【5.3.2.2-05】

ヒト CYP1A2 及び CYP2D6 に対するアセナピンの阻害能を評価した。プローブ基質をヒト CYP1A2 及び CYP2D6 発現系に添加し、代謝阻害剤として複数濃度のアセナピン、又は陽性対照のフラフィリン（CYP1A2 阻害剤）及びキニジン（CYP2D6 阻害剤）とともにインキュベーションし、50%阻害濃度（50% inhibition concentration；IC_{50}）及び阻害定数（inhibitory constant；K_i）値を算出した。

アセナピンの CYP1A2 及び CYP2D6 に対する阻害様式はともに競合阻害と推定され、その K_i 値はそれぞれ 2.06 μmol/L 及び 6.75 nmol/L であった。また、陽性対照のフラフィリンの CYP1A2 に対する K_i 値は 0.42 μmol/L（非競合阻害）であり、キニジンの CYP2D6 に対する阻害は混合競合阻害で、K_{i1}（競合阻害部分）が 3.21 nmol/L、K_{i2}（非競合阻害部分）が 32.0 nmol/L と算出された。

2.7.2.2.1.8.2 CYP2D6 に対するアセナピン、N-脱メチル体及び N-酸化体の阻害作用（NL0048836 試験）【5.3.2.2-06】

ヒト CYP2D6 に対するアセナピン、N-脱メチル体及び N-酸化体の阻害能を評価した。プローブ基質をヒト CYP2D6 発現系に添加し、代謝阻害剤として複数濃度のアセナピン、N-脱メチル体及び N-酸化体、又は陽性対照のキニジン（CYP2D6 阻害剤）とともにインキュベーションし、IC_{50} 及び K_i 値（キニジンは IC_{50} のみ）を算出した。

アセナピン及び N-酸化体の CYP2D6 に対する阻害様式は競合阻害と推定され、K_i 値はそれぞれ 16.02 nmol/L 及び 82.62 nmol/L であった。N-脱メチル体の CYP2D6 に対する阻害は非競合阻害と推定され、K_i 値は 62.08 nmol/L であった。

2.7.2.2.1.8.3 CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 に対するアセナピン、N-脱メチル体及び N-酸化体の阻害作用（NL0050059 試験）【5.3.2.2-07】

アセナピン、N-脱メチル体及び N-酸化体の CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 に対する阻害能を評価した。プローブ基質を各種ヒト CYP 発現系に添加し、代謝阻害剤として複数濃度のアセナピン、N-脱メチル体及び N-酸化体、又は各分子種に対する陽性対照とともにインキュベーションし、IC_{50} 及び K_i 値を算出した。

アセナピンの阻害活性（K_i）は、CYP1A2（1.5 μmol/L）に対して最も強く、続いて CYP2C19（2 μmol/L）及び CYP3A4（33.2 μmol/L）の順であった。CYP2C8 及び CYP2C9 への阻害活性は低く（Ki 値はそれぞれ 360 及び 105 μmol/L）、CYP2A6 への阻害活性は示さなかった。

N-脱メチル体の阻害活性は、CYP1A2（1.4 μmol/L）に対して最も強く、続いて CYP2C19（1.8 μmol/L）及び CYP3A4（3.5 μmol/L）の順であった。CYP2A6（70.3 μmol/L）、CYP2C8（80.3 μmol/L）及び CYP2C9（172.3 μmol/L）への阻害活性は低かった。

N-酸化体は、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 に対して阻害活性を示さなかった。

2.7.2.2.1.8.4 CYP2C19 及び CYP3A4 に対するアセナピンの阻害作用（NL0013163 試験【5.3.2.2-08】

ヒト CYP2C19 及び CYP3A4 に対するアセナピンの阻害能を評価した。プローブ基質をヒト CYP2C19 及び CYP3A4 発現系に添加し、代謝阻害剤として複数濃度のアセナピン、又は陽性対照のトラニルシプロミン（CYP2C19 阻害剤）及びケトコナゾール（CYP3A4 阻害剤）とともにインキュベーションし、IC_{50} 及び K_i 値を算出した。

アセナピンの CYP2C19 に対する代謝阻害様式は不競合阻害と推定され、その K_i 値は 25.2 μmol/L であった。また、アセナピンの CYP3A4 に対する代謝阻害は混合競合阻害と推定され、K_{i1} が 91.4 μmol/L、K_{i2} が 125.6 μmol/L と算出された。陽性対照のトラニルシプロミンの CYP2C19 に対する K_i 値は 0.63 μmol/L（不競合阻害）であり、ケトコナゾールの CYP3A4 に対する K_i 値は 0.019 μmol/L（競合阻害）と算出された。

2.7.2.2.1.8.5 CYP2D6 に対する(-)-アセナピン及び(+)-アセナピンの阻害作用（NL0050307 試験）【5.3.2.2-09】

アセナピンの各鏡像異性体の CYP2D6 に対する阻害能を評価した。プローブ基質をヒト CYP2D6 発現系に添加し、代謝阻害剤として複数濃度のアセナピンの各鏡像異性体、又は陽性対照のキニジン（CYP2D6 阻害剤）とともにインキュベーションし、IC_{50} 及び K_i 値（キニジンは IC_{50} のみ）を算出した。

(-)-アセナピン及び(+)-アセナピンの CYP2D6 に対する代謝阻害様式は競合阻害と推定され、K_i 値はそれぞれ 26.72 nmol/L 及び 12.43 nmol/L であった。

2.7.2.2.1.8.6 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A に対するアセナピンの阻害作用（DM2005-005222-009 試験）【5.3.2.2-10】

アセナピンの CYP 分子種に対する阻害活性をヒト肝ミクロソームを用いて評価した。阻害活性は、フェナセチン O-脱エチル化（CYP1A2）、ブプロピオン水酸化（CYP2B6）、アモジアキン N-脱エチル化（CYP2C8）、ジクロフェナク 4'-水酸化（CYP2C9）、S-メフェニトイン 4'-水酸化（CYP2C19）、デキストロメトルファン O-脱メチル化（CYP2D6）の代謝活性及び CYP3A に対する 3 種の代謝活性

（フェロジピン酸化、テストステロン 6β-水酸化及びミダゾラム 1'-水酸化）により評価し、各 CYP 分子種に対する IC_{50} を算出した。

アセナピンは CYP2D6 を強く阻害し（IC_{50} : 0.044 μmol/L）、CYP1A2 に対して中程度の阻害（IC_{50} : 0.61 μmol/L）を示した。CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A に対する阻害は弱かった（IC_{50} : 30 μmol/L 以上）。

2.7.2.2.1.9 CYP1A2 及び CYP3A4 に対するアセナピンの誘導作用（RR764-04914 試験）【5.3.2.2-11】

アセナピンの CYP1A2 及び CYP3A4 に対する誘導能をヒト肝細胞を用いて評価した。フェナセチン O-脱エチル化（CYP1A2）及びテストステロン 6β-水酸化（CYP3A4）代謝活性を指標として、アセナピンの酵素誘導能を評価するとともに、CYP1A2 及び CYP3A4 の遺伝子転写活性も評価した。陽性対照としてランソプラゾール（CYP1A2 誘導剤）及びリファンピン（CYP3A4 誘導剤）を設定し、アセナピン濃度 30 μmol/L を上限として評価した。

アセナピン及び対照薬による CYP 活性及び mRNA 量の変化（コントロールに対する比）を表 2.7.2-9に示した。

CYP3A4 の代謝活性は、陽性対照のリファンピン（10 μmol/L）ではコントロールの 11 倍増加し、アセナピン 0.3 ~ 30 μmol/L の濃度範囲で、1.3 ~ 2.5 倍に増加した。CYP1A2 の代謝活性はアセナピンによる顕著な影響を受けず、一方で陽性対照のランソプラゾールではコントロールの 59 倍に増加した。CYP 活性の上昇と mRNA レベルの上昇の結果との乖離が認められ、CYP1A2 及び CYP3A4 ともに、mRNA レベルの濃度依存的な上昇が認められた。

アセナピンは CYP1A2 の代謝活性に影響を与えず、CYP3A4 に対して濃度依存的に増加させたものの、アセナピンの臨床使用における血漿中濃度（0.035 μmol/L 程度）の約 10 倍（0.3 μmol/L）で 1.3 倍程度の増加であり、アセナピンは臨床的に意義のある CYP1A2 及び CYP3A4 の酵素誘導は示さないと考えられた。

表 2.7.2-9 アセナピン及び対照薬による CYP 活性及び mRNA 量の変化（RR764-04914 試験）

試験化合物	濃度 (μmol/L)	コントロールに対する比			
		CYP3A4		CYP1A2	
		活性	mRNA	活性	mRNA
		Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD
アセナピン	30	1.99 ± 1.00	70.1 ± 89.0	0.92 ± 0.41	28.8 ± 9.31
	10	2.53 ± 1.85	12.0 ± 7.81	1.33 ± 0.40	7.88 ± 1.92
	3	1.72 ± 0.93	4.69 ± 5.00	1.07 ± 0.30	2.86 ± 0.89
	1	1.43 ± 0.61	2.32 ± 1.91	1.09 ± 0.30	1.62 ± 0.50
	0.3	1.28 ± 0.35	2.31 ± 2.03	0.91 ± 0.16	1.07 ± 0.22
リファンピン [a)]	10	11.0 ± 5.25	93.6 ± 98.3	該当せず	該当せず
ランソプラゾール [b)]	10	該当せず	該当せず	58.8 ± 32.0	50.1 ± 10.8

Source：RR764-04914、Table 3

a) CYP3A4 誘導の陽性対照

b) CYP1A2 誘導の陽性対照

2.7.2.2.2 臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1 日本人における薬物動態

2.7.2.2.2.1.1 日本人及び外国人健康成人男性を対象とした単回及び反復舌下投与試験（25546 試験）【5.3.3.3-01】

1) 方法

日本人及び外国人（白人）健康成人男性における、アセナピン単回（1、3 及び 5 mg）及び反復（3、5 及び 10 mg 1 日 2 回）舌下投与時の薬物動態を検討するための、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験である。

日本人及び外国人（白人）健康成人男性に、単回投与期にはアセナピン 1、3 又は 5 mg（又はプラセボ）を単回舌下投与し、その後の反復投与期には 3、5 又は 10 mg（又はプラセボ）を 1 日 2 回反復舌下投与した。

単回投与期間：

日本人を各群 8 名（実薬 6 名、プラセボ 2 名）の計 3 群に割り付け、下記の投与スケジュールに従い、2 日間の単盲検、プラセボリードインの後、アセナピン 1、3、5 mg 又はプラセボを単回舌下投与した。外国人も日本人と同様に実施した。投与前から投与 72 時間後まで経時的に採血し、投与 72 時間後までの尿を 6 ~ 24 時間間隔で採取した。

単回投与スケジュール

日	-2	-1	1
Group	アセナピン 1 回投与量（mg）		
1	pl	pl	1
2	pl	pl	3
3	pl	pl	5

pl：プラセボ

反復投与期間：

単回投与から 6 日間以上の休薬期間の後に、下記のスケジュールでアセナピンを 1 日 2 回反復舌下投与した。

反復投与スケジュール

日	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Group	アセナピン 1 日 2 回の 1 回投与量（mg）										
1	pl	pl	1	3	3	3	3	3	3		
2	pl	pl	1	3	5	5	5	5	5	5	
3	pl	pl	1	3	5	10	10	10	10	10	10

pl：プラセボ、最終投与日は朝投与のみ

単回投与と同様に、各群 8 名中実薬を 6 名に、プラセボを 2 名に舌下投与した。投与は全て 1 日 2 回で行ったが、最後の投与日の投与は朝のみとした。単回投与期間に実薬投与を受けた被験者には、反復投与期間も実薬を投与し、プラセボも同様とした。最終投与前から投与 72 時間後まで経時的に採血し、血漿を採取した。また、最終投与の前 2 日間には午前の投与前血漿を採取した。さらに、最終投与 72 時間後までの尿を 6 ~ 24 時間間隔で採取した。

単回投与及び反復投与ともに、血漿中及び尿中のアセナピン、N-脱メチル体、N^+-グルクロン酸抱合体及びN-酸化体濃度を測定した。さらに、5 mg 単回投与群及び 5 mg 反復投与群では、血漿中 11-水酸化硫酸抱合体濃度も測定した。

2) 結果

日本人の結果

日本人健康成人男性 24 名にアセナピン又はプラセボが投与され、単回投与期間は全員が試験を完了した。反復投与期に被験者 1 名が治験を中止（10 mg 投与群）し、反復投与では 23 名が試験を完了した。平均年齢は、Group 1、2 及び 3 でそれぞれ 22.9 歳、24.5 歳及び 28.5 歳であった。

アセナピン単回及び 1 日 2 回反復舌下投与時のアセナピン、N-脱メチル体、N^+-グルクロン酸抱合体及び 11-水酸化硫酸抱合体（11-水酸化硫酸抱合体は 5 mg の 1 用量のみ）の血漿中濃度推移を図 2.7.2-2及び図 2.7.2-3に、それらの主要な薬物動態パラメータを表 2.7.2-10～表 2.7.2-16に示した。なお、N-酸化体の濃度は大部分が定量下限（0.100 ng/mL）未満であったため、薬物動態パラメータは算出できなかった。

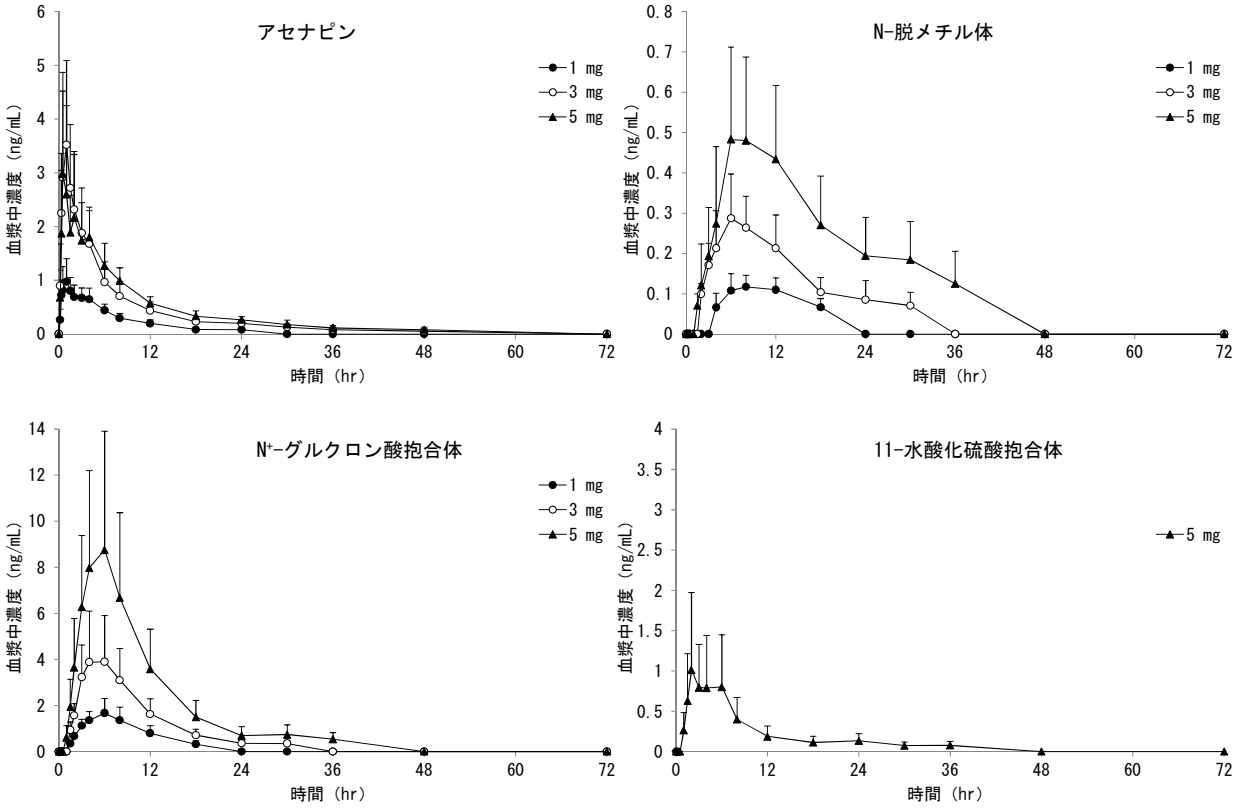


図 2.7.2-2 日本人健康成人男性におけるアセナピン単回舌下投与時のアセナピン及び代謝物の血漿中濃度推移

n=6（11-水酸化硫酸抱合体は n=4）
平均値+標準偏差

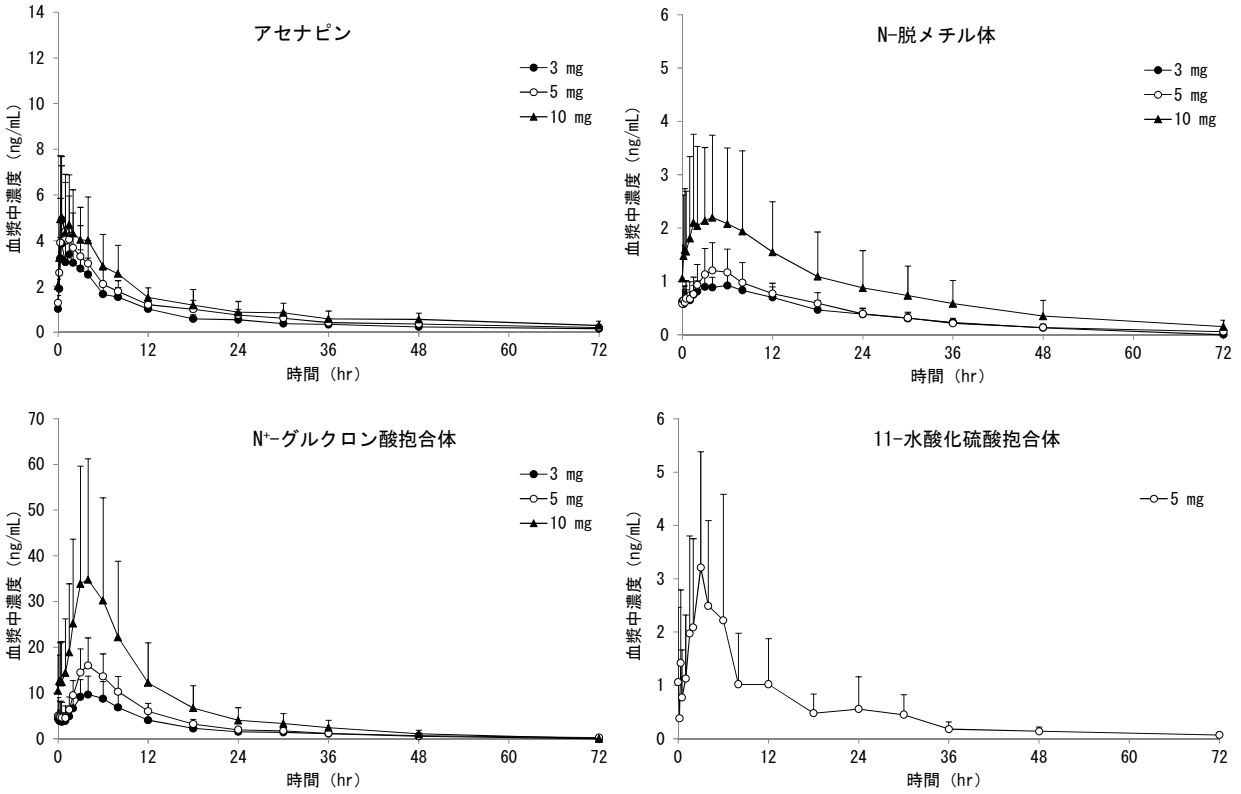


図 2.7.2-3日本人健康成人男性におけるアセナピン１日２回反復舌下投与時のアセナピン及び代謝物の血漿中濃度推移

n=6（10 mg は n=5、11-水酸化硫酸抱合体は n=4）
平均値+標準偏差

表 2.7.2-10 日本人健康成人男性におけるアセナピン単回舌下投与時の血漿中アセナピンの薬物動態パラメータ（25546 試験）

パラメータ（単位）	統計値	1 mg (n=6)	3 mg (n=6)	5 mg (n=6)
t_{max} (h)	中央値 最小値～最大値	0.75 0.33 ~ 2.00	1.00 0.50 ~ 1.00	1.25 0.50 ~ 4.03
C_{max} (ng/mL)	平均値 標準偏差	1.10 0.398	3.58 1.59	3.31 1.71
dn-C_{max} (ng/mL/mg)	平均値 標準偏差	1.10 0.398	1.19 0.529	0.662 0.342
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	平均値 標準偏差	7.78 2.66	22.0 8.42	25.0 7.67
dn-$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL/mg)	平均値 標準偏差	7.78 2.66	7.34 2.81	5.00 1.53
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	平均値 標準偏差	8.47 2.95	23.2 8.71	26.4 7.96
dn-$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL/mg)	平均値 標準偏差	8.47 2.95	7.73 2.90	5.28 1.59
CL/F (L/h)	平均値 標準偏差	131 46.2	153 75.2	207 70.7
wn-CL/F (L/h/kg)	平均値 標準偏差	2.03 0.741	2.47 1.36	3.28 1.27
$t_{1/2}$ (h)	平均値 標準偏差	15.2 16.2	19.1 8.72	17.1 6.09

Source：25546 CSR、Table 15

表 2.7.2-11 日本人健康成人男性におけるアセナピン 1 日 2 回反復舌下投与時の血漿中アセナピンの薬物動態パラメータ（25546 試験）

パラメータ（単位）	統計値	3 mg 1 日 2 回 (n=6)	5 mg 1 日 2 回 (n=6)	10 mg 1 日 2 回 (n=5)
t_{max} (h)	中央値 最小値～最大値	0.50 0.50 ~ 1.50	0.50 0.50 ~ 1.50	1.00 0.33 ~ 1.50
C_{max} (ng/mL)	平均値 標準偏差	3.93 0.927	5.05 2.58	5.39 2.49
dn-C_{max} (ng/mL/mg)	平均値 標準偏差	1.31 0.309	1.01 0.515	0.539 0.249
$AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL)	平均値 標準偏差	24.3 6.38	29.4 10.3	37.5 16.6
dn-$AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL/mg)	平均値 標準偏差	8.09 2.13	5.87 2.06	3.75 1.66
CL /F (L/h)	平均値 標準偏差	133 43.7	195 88.3	312 135
wn-CL /F (L/h/kg)	平均値 標準偏差	2.09 0.795	3.20 1.83	4.85 2.06
$t_{1/2}$ (h)	平均値 標準偏差	38.3 22.1	35.5 20.2	27.8 7.94

Source：25546 CSR、Table 16

表 2.7.2-12 日本人健康成人男性におけるアセナピン単回舌下投与時の血漿中N-脱メチル体の薬物動態パラメータ（25546 試験）

パラメータ（単位）	統計値	1 mg (n=6)	3 mg (n=6)	5 mg (n=6)
t_{max} (h)	中央値 最小値～最大値	8.00 6.00 ~ 12.0	6.00 6.00 ~ 8.00	7.01 6.00 ~ 12.0
C_{max} (ng/mL)	平均値 標準偏差	0.129 0.0331	0.306 0.0918	0.524 0.222
dn-C_{max} (ng/mL/mg)	平均値 標準偏差	0.129 0.0331	0.102 0.0306	0.105 0.0444
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	平均値 標準偏差	1.47 0.348	4.46 1.84	10.7 5.56
dn-$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL/mg)	平均値 標準偏差	1.47 0.348	1.49 0.613	2.14 1.11
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	平均値 標準偏差	6.59 5.64	5.77 2.03	12.7 6.02
dn-$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL/mg)	平均値 標準偏差	6.59 5.64	1.92 0.675	2.55 1.20
$t_{1/2}$ (h)	平均値 標準偏差	36.6 25.2	14.5 6.47	15.5 3.40

Source：25546 CSR、Table 17

表 2.7.2-13 日本人健康成人男性におけるアセナピン１日２回反復舌下投与時の血漿中N-脱メチル体の薬物動態パラメータ（25546 試験）

パラメータ（単位）	統計値	3 mg 1 日 2 回 (n=6)	5 mg 1 日 2 回 (n=6)	10 mg 1 日 2 回 (n=5)
t_{max} (h)	中央値 最小値～最大値	6.00 3.00 ~ 8.00	5.00 3.00 ~ 6.00	1.50 1.50 ~ 6.05
C_{max} (ng/mL)	平均値 標準偏差	0.974 0.222	1.21 0.452	2.43 1.62
dn-C_{max} (ng/mL/mg)	平均値 標準偏差	0.325 0.0740	0.242 0.0904	0.243 0.162
$AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL)	平均値 標準偏差	9.74 2.09	11.5 4.32	23.1 16.2
dn-$AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL/mg)	平均値 標準偏差	3.25 0.696	2.30 0.864	2.31 1.62
$t_{1/2}$ (h)	平均値 標準偏差	15.8 4.73	21.8 12.9	18.7 4.95

Source：25546 CSR、Table 18

表 2.7.2-14 日本人健康成人男性におけるアセナピン単回舌下投与時の血漿中 N^+-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ（25546 試験）

パラメータ（単位）	統計値	1 mg (n=6)	3 mg (n=6)	5 mg (n=6)
t_{max} (h)	中央値	6.00	5.00	6.00
	最小値～最大値	4.00 ~ 6.00	4.00 ~ 8.00	4.00 ~ 6.02
C_{max} (ng/mL)	平均値	1.70	4.16	8.90
	標準偏差	0.624	2.12	5.00
dn-C_{max} (ng/mL/mg)	平均値	1.70	1.39	1.78
	標準偏差	0.624	0.708	1.00
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	平均値	15.6	43.9	99.4
	標準偏差	6.23	19.2	51.5
dn-$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL/mg)	平均値	15.6	14.6	19.9
	標準偏差	6.23	6.41	10.3
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	平均値	19.2	49.5	107
	標準偏差	5.62	22.9	54.5
dn-$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL/mg)	平均値	19.2	16.5	21.4
	標準偏差	5.62	7.63	10.9
$t_{1/2}$ (h)	平均値	5.52	12.3	11.6
	標準偏差	1.06	10.2	8.68

Source：25546 CSR、Table 19

表 2.7.2-15 日本人健康成人男性におけるアセナピン 1 日 2 回反復舌下投与時の血漿中 N^+-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ（25546 試験）

パラメータ（単位）	統計値	3 mg 1 日 2 回 (n=6)	5 mg 1 日 2 回 (n=6)	10 mg 1 日 2 回 (n=5)
t_{max} (h)	中央値	4.00	4.00	4.00
	最小値～最大値	3.00 ~ 6.00	3.00 ~ 6.00	3.00 ~ 6.05
C_{max} (ng/mL)	平均値	9.77	15.7	35.5
	標準偏差	3.92	5.43	26.0
dn-C_{max} (ng/mL/mg)	平均値	3.26	3.14	3.55
	標準偏差	1.31	1.09	2.60
$AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL)	平均値	81.9	124	282
	標準偏差	34.4	43.1	207
dn-$AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL/mg)	平均値	27.3	24.8	28.2
	標準偏差	11.5	8.62	20.7
$t_{1/2}$ (h)	平均値	15.7	18.8	12.7
	標準偏差	5.60	8.36	4.33

Source：25546 CSR、Table 20

表 2.7.2-16 日本人健康成人男性におけるアセナピン 5 mg 単回及び 1 日 2 回反復舌下投与時の血漿中 11-水酸化硫酸抱合体の薬物動態パラメータ（25546 試験）

パラメータ（単位）	統計値	単回投与 (n=4)	反復投与 (n=4)
t_{max} (h)	中央値 最小値～最大値	4.00 2.00 ~ 6.00	3.00 3.00 ~ 4.00
C_{max} (ng/mL)	平均値 標準偏差	0.983 0.775	3.23 2.18
AUC [a)] (ng·h/mL)	平均値 標準偏差	11.2 8.12	19.8 17.0
$t_{1/2}$ (h)	平均値 標準偏差	21.0 17.2	21.1 6.39

Source：25546 CSR、Table 30

a) 単回投与の場合は $AUC_{0-\infty}$、反復投与の場合は AUC_{0-12}

単回投与後及び反復投与後のアセナピン濃度はそれぞれ 0.75 ~ 1.25 及び 0.5 ~ 1.0 時間後に C_{max} に達した。単回投与後に定量可能であった約 12 ~ 48 時間の血漿中濃度推移から算出されたアセナピンの $t_{1/2}$ は約 15 ~ 19 時間であり、反復投与の 72 時間後までの血漿中濃度から算出された $t_{1/2}$ は約 28 ~ 38 時間であった。アセナピン単回投与後、反復投与後ともに、検討した用量範囲では、アセナピンの C_{max} 及び AUC は用量に比例した増加を下回り、特に高用量ではその傾向は顕著であった。10 mg 反復投与のトラフ値からアセナピンは投与から 3 日以内に定常状態に達すると考えられた。

N-脱メチル体の血漿中濃度は単回投与、反復投与ともにアセナピンに比べ低い推移を示し、アセナピンに比べ遅い t_{max}（概ね 5 ~ 8 時間程度）を示した。反復投与時の $t_{1/2}$ はアセナピンに比べ短かった（約 16 ~ 22 時間）。N-脱メチル体の反復投与時の AUC に顕著な線形性からの逸脱は認められなかった。

N^+-グルクロン酸抱合体の血漿中濃度は単回投与、反復投与ともにアセナピンに比べ高い推移を示し、アセナピンに比べ遅い t_{max}（4 ~ 6 時間程度）を示した。反復投与後の $t_{1/2}$ はアセナピンに比べ短かった（約 13 ~ 19 時間）。N^+-グルクロン酸抱合体の反復投与後の AUC は用量に比例して増加した。

11-水酸化硫酸抱合体の血漿中濃度は単回投与、反復投与ともにアセナピンと類似していた。t_{max} は他の代謝物と同様アセナピンに比べて遅く（3 ~ 4 時間）、反復投与後の $t_{1/2}$ も短かった（約 21 時間）。

アセナピンの単回投与時及び反復投与時の尿中排泄率はそれぞれ投与量の 0.02 ~ 0.04%及び 0.04 ~ 0.09%と低かった。N-脱メチル体の尿中排泄率も同様に低かった。（単回投与時：0.1 ~ 0.6%、反復投与時：0.05 ~ 0.2%）。N^+-グルクロン酸抱合体の単回投与時及び反復投与時の尿中排泄率はそれぞれ投与量の 6 ~ 13%及び 8 ~ 17%であり、評価した代謝物の中で最も高かった。

外国人の結果

外国人健康成人男性 24 名にアセナピン又はプラセボが投与され、単回投与期間は全員が試験を完了した。単回投与時の有害事象により、1 名は反復投与を実施せず、異なる新たな被験者を割り付け、24 名に反復投与を実施した。反復投与期に被験者 2 名（10 mg 投与群）が治験を中止し、反復投与では 22 名が試験を完了した。平均年齢は、Group 1、2 及び 3 でそれぞれ 22.9 歳、23.9 歳及び 24.0 歳であった。

アセナピン単回及び 1 日 2 回反復舌下投与時のアセナピン、N-脱メチル体、N^+-グルクロン酸抱合体及び 11-水酸化硫酸抱合体（11-水酸化硫酸抱合体は 1 用量のみ）の血漿中濃度推移を図 2.7.2-4及

び図 2.7.2-5に、それらの主要な薬物動態パラメータを表 2.7.2-17～表 2.7.2-23に示した。なお、N-酸化体の濃度は大部分が定量下限（0.100 ng/mL）未満であったため、薬物動態パラメータは算出できなかった。

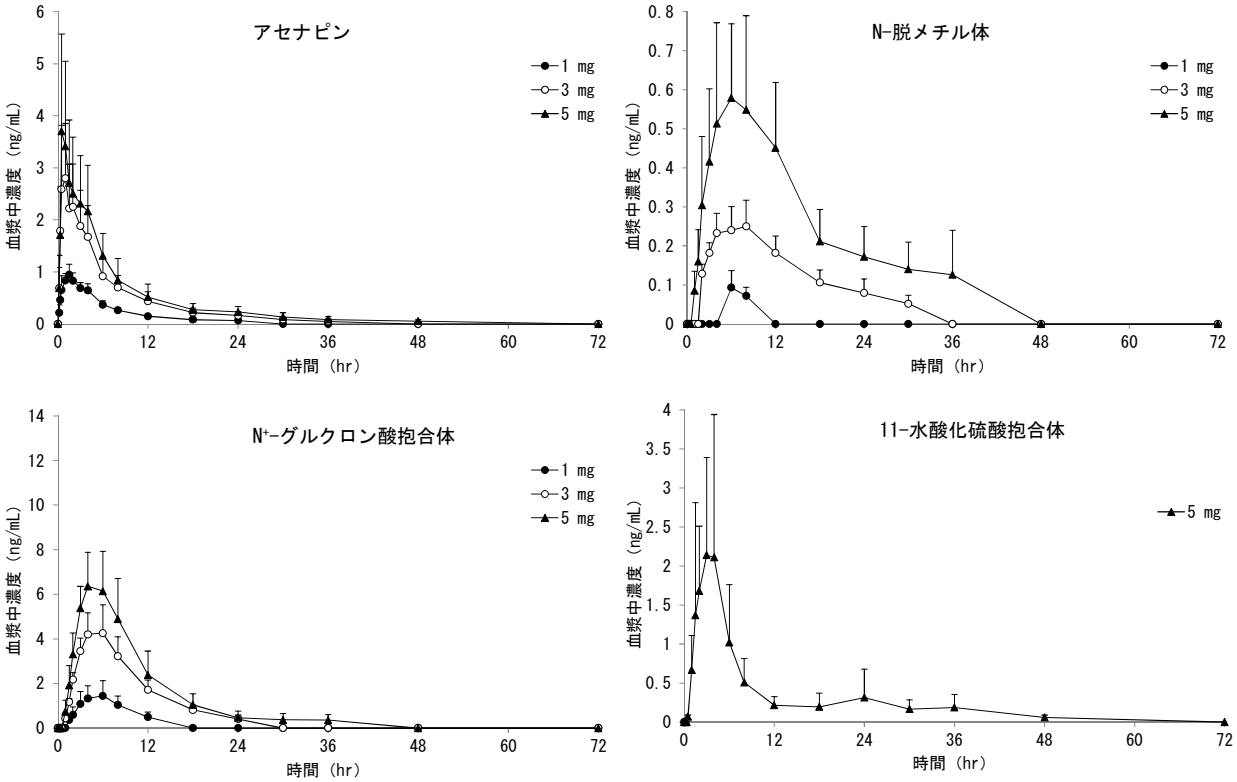


図 2.7.2-4 外国人健康成人男性におけるアセナピン単回舌下投与時のアセナピン及び代謝物の血漿中濃度推移

n=6（11-水酸化硫酸抱合体は n=5）
平均値+標準偏差

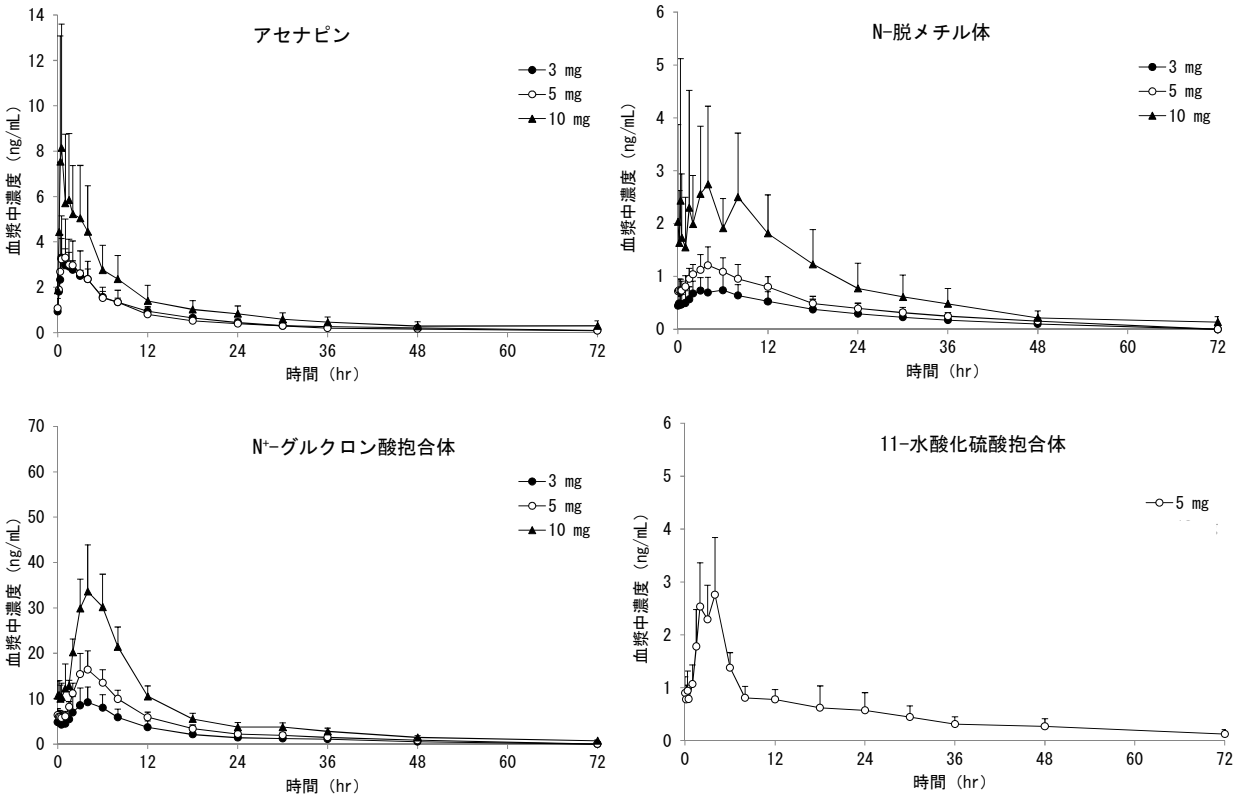


図 2.7.2-5 外国人健康成人男性におけるアセナピン１日２回反復舌下投与時のアセナピン及び代謝物の血漿中濃度推移

n=6（10 mg は n=4、11-水酸化硫酸抱合体は n=5）
平均値+標準偏差

表 2.7.2-17 外国人健康成人男性におけるアセナピン単回舌下投与時の血漿中アセナピンの薬物動態パラメータ（25546 試験）

パラメータ（単位）	統計値	1 mg (n=6)	3 mg (n=6)	5 mg (n=6)
t_{max} (h)	中央値 最小値～最大値	1.50 1.00 ~ 2.00	1.00 0.50 ~ 1.50	0.50 0.50 ~ 1.50
C_{max} (ng/mL)	平均値 標準偏差	1.02 0.157	2.90 1.07	3.99 1.79
dn-C_{max} (ng/mL/mg)	平均値 標準偏差	1.02 0.157	0.968 0.356	0.797 0.358
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	平均値 標準偏差	6.81 0.987	19.3 6.58	24.9 10.3
dn-$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL/mg)	平均値 標準偏差	6.81 0.987	6.45 2.19	4.98 2.06
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	平均値 標準偏差	7.50 1.34	20.0 6.61	26.0 10.7
dn-$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL/mg)	平均値 標準偏差	7.50 1.34	6.65 2.20	5.20 2.13
CL/F (L/h)	平均値 標準偏差	138 29.3	182 116	250 181
wn-CL/F (L/h/kg)	平均値 標準偏差	1.89 0.367	2.54 1.53	3.35 2.33
$t_{1/2}$ (h)	平均値 標準偏差	12.7 6.82	13.3 14.7	15.1 8.01

Source：25546 CSR、Table 15

表 2.7.2-18 外国人健康成人男性におけるアセナピン 1 日 2 回反復舌下投与時の血漿中アセナピンの薬物動態パラメータ（25546 試験）

パラメータ（単位）	統計値	3 mg 1 日 2 回 (n=6)	5 mg 1 日 2 回 (n=6)	10 mg 1 日 2 回 (n=4)
t_{max} (h)	中央値 最小値～最大値	0.50 0.50 ~ 2.00	1.50 0.50 ~ 2.00	0.75 0.33 ~ 3.00
C_{max} (ng/mL)	平均値 標準偏差	3.40 0.759	3.56 1.82	8.18 5.41
dn-C_{max} (ng/mL/mg)	平均値 標準偏差	1.13 0.253	0.712 0.363	0.818 0.541
$AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL)	平均値 標準偏差	21.9 2.43	22.1 8.26	41.7 19.2
dn-$AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL/mg)	平均値 標準偏差	7.29 0.809	4.43 1.65	4.17 1.92
CL/F (L/h)	平均値 標準偏差	139 16.4	259 114	283 127
wn-CL/F (L/h/kg)	平均値 標準偏差	1.95 0.503	3.78 1.98	4.02 1.69
$t_{1/2}$ (h)	平均値 標準偏差	28.9 6.82	25.7 13.2	34.1 25.1

Source：25546 CSR、Table 16

表 2.7.2-19 外国人健康成人男性におけるアセナピン単回舌下投与時の血漿中N-脱メチル体の薬物動態パラメータ（25546 試験）

パラメータ（単位）	統計値	1 mg (n=6)	3 mg (n=6)	5 mg (n=6)
t_{max} (h)	中央値 最小値～最大値	6.00 6.00 ~ 12.0	7.00 2.00 ~ 8.00	6.00 6.00 ~ 8.00
C_{max} (ng/mL)	平均値 標準偏差	0.0942 0.0435	0.269 0.0583	0.599 0.220
dn-C_{max} (ng/mL/mg)	平均値 標準偏差	0.0942 0.0435	0.0898 0.0194	0.120 0.0441
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	平均値 標準偏差	0.684 0.445	4.11 1.23	10.7 5.04
dn-$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL/mg)	平均値 標準偏差	0.684 0.445	1.37 0.409	2.14 1.01
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	平均値 標準偏差	6.79 [a)] 1.57	5.27 1.33	13.5 6.82
dn-$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL/mg)	平均値 標準偏差	6.79 [a)] 1.57	1.76 0.442	2.70 1.36
$t_{1/2}$ (h)	平均値 標準偏差	54.1 [a)] 42.3	12.7 2.67	17.1 7.24

Source：25546 CSR、Table 17
a) n=2

表 2.7.2-20 外国人健康成人男性におけるアセナピン１日２回反復舌下投与時の血漿中N-脱メチル体の薬物動態パラメータ（25546 試験）

パラメータ（単位）	統計値	3 mg 1 日 2 回 (n=6)	5 mg 1 日 2 回 (n=6)	10 mg 1 日 2 回 (n=4)
t_{max} (h)	中央値 最小値～最大値	6.00 2.00 ~ 6.02	4.03 2.00 ~ 6.05	5.01 0.33 ~ 8.00
C_{max} (ng/mL)	平均値 標準偏差	0.789 0.268	1.23 0.337	3.29 2.14
dn-C_{max} (ng/mL/mg)	平均値 標準偏差	0.263 0.0893	0.245 0.0673	0.329 0.214
$AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL)	平均値 標準偏差	7.61 2.74	11.8 2.90	27.7 14.3
dn-$AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL/mg)	平均値 標準偏差	2.54 0.914	2.36 0.580	2.77 1.43
$t_{1/2}$ (h)	平均値 標準偏差	16.5 7.29	19.0 4.96	17.2 2.17

Source：25546 CSR、Table 18

表 2.7.2-21 外国人健康成人男性におけるアセナピン単回舌下投与時の血漿中 N^+-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ（25546 試験）

パラメータ（単位）	統計値	1 mg (n=6)	3 mg (n=6)	5 mg (n=6)
t_{max} (h)	中央値	6.00	6.00	4.00
	最小値～最大値	4.00 ~ 6.00	4.00 ~ 6.00	4.00 ~ 8.00
C_{max} (ng/mL)	平均値	1.49	4.41	6.53
	標準偏差	0.652	1.12	1.58
dn-C_{max} (ng/mL/mg)	平均値	1.49	1.47	1.31
	標準偏差	0.652	0.374	0.317
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	平均値	11.4	46.6	71.1
	標準偏差	5.33	12.5	26.0
dn-$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL/mg)	平均値	11.4	15.5	14.2
	標準偏差	5.33	4.18	5.20
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	平均値	15.1	52.1	77.2
	標準偏差	5.18	14.8	27.1
dn-$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL/mg)	平均値	15.1	17.4	15.4
	標準偏差	5.18	4.94	5.41
$t_{1/2}$ (h)	平均値	5.24	10.5	13.4
	標準偏差	1.42	8.30	9.99

Source：25546 CSR、Table 19

表 2.7.2-22 外国人健康成人男性におけるアセナピン 1 日 2 回反復舌下投与時の血漿中 N^+-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ（25546 試験）

パラメータ（単位）	統計値	3 mg 1 日 2 回 (n=6)	5 mg 1 日 2 回 (n=6)	10 mg 1 日 2 回 (n=4)
t_{max} (h)	中央値	4.00	4.00	3.50
	最小値～最大値	3.00 ~ 4.00	3.00 ~ 4.00	3.00 ~ 4.00
C_{max} (ng/mL)	平均値	9.40	16.5	33.7
	標準偏差	3.62	4.26	10.2
dn-C_{max} (ng/mL/mg)	平均値	3.13	3.29	3.37
	標準偏差	1.21	0.852	1.02
$AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL)	平均値	76.8	129	261
	標準偏差	28.9	26.3	53.3
dn-$AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL/mg)	平均値	25.6	25.7	26.1
	標準偏差	9.63	5.26	5.33
$t_{1/2}$ (h)	平均値	13.6	15.8	18.6
	標準偏差	3.73	1.96	3.62

Source：25546 CSR、Table 20

表 2.7.2-23 外国人健康成人男性におけるアセナピン 5 mg 単回及び 1 日 2 回反復舌下投与時の血漿中 11-水酸化硫酸抱合体の薬物動態パラメータ（25546 試験）

パラメータ（単位）	統計値	単回投与 (n=5)	反復投与 (n=5)
t_{max} (h)	中央値 最小値～最大値	3.02 1.50 ~ 4.03	3.00 2.00 ~ 4.00
C_{max} (ng/mL)	平均値 標準偏差	2.78 1.83	2.96 1.03
AUC [a)] (ng·h/mL)	平均値 標準偏差	20.1 12.6	17.0 3.26
$t_{1/2}$ (h)	平均値 標準偏差	24.0 20.7	26.7 7.49

Source：25546 CSR、Table 30

a) 単回投与の場合は $AUC_{0-\infty}$、反復投与の場合は AUC_{0-12}

単回投与後及び反復投与後のアセナピン濃度はともに 0.5 ~ 1.5 時間後に C_{max} に達した。単回投与後に定量可能であった約 12 ~ 48 時間の血漿中濃度推移から算出されたアセナピンの $t_{1/2}$ は約 13 ~ 15 時間であり、反復投与の 72 時間後までの血漿中濃度から算出された $t_{1/2}$ は約 26 ~ 34 時間であった。アセナピン単回投与後、反復投与後ともに、検討した用量範囲では、アセナピンの C_{max} 及び AUC は用量に比例した増加を下回り、特に高用量ではその傾向は顕著であった。10 mg 反復投与のトラフ値からアセナピンは投与から 3 日以内に定常状態に達すると考えられた。

N-脱メチル体の血漿中濃度は単回投与、反復投与ともにアセナピンに比べ低い推移を示し、アセナピンに比べ遅い t_{max}（4 ~ 7 時間程度）を示した。反復投与後の $t_{1/2}$ はアセナピンに比べ短かった（約 17 ~ 19 時間）。N-脱メチル体の反復投与後の AUC に顕著な線形性からの逸脱は認められなかった。

N^+-グルクロン酸抱合体の血漿中濃度は単回投与、反復投与ともにアセナピンに比べ高い推移を示し、アセナピンに比べ遅い t_{max}（3.5 ~ 6 時間程度）を示した。反復投与後の $t_{1/2}$ はアセナピンに比べ短かった（約 14 ~ 19 時間）。N^+-グルクロン酸抱合体の反復投与後の AUC は用量に比例して増加した。

11-水酸化硫酸抱合体の血漿中濃度は単回投与、反復投与ともにアセナピンと類似していた。t_{max} は他の代謝物と同様アセナピンに比べて遅く（3 時間）、反復投与後の $t_{1/2}$ も短かった（約 27 時間）。

アセナピンの単回投与時及び反復投与時の尿中排泄率はそれぞれ投与量の 0.002 ~ 0.02%及び 0.04 ~ 0.07%と低かった。N-脱メチル体の尿中排泄率も同様に低かった。（単回投与時：0.08 ~ 0.1%、反復投与時：0.07 ~ 0.09%）。N^+-グルクロン酸抱合体の単回投与時及び反復投与時の尿中排泄率はそれぞれ投与量の 9 ~ 12%及び 16 ~ 17%と評価した代謝物の中で最も高かった。

<u>人種差の検討</u>

アセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータの人種間比較（全用量の併合解析）を表 2.7.2-24に、同様に N^+-グルクロン酸抱合体及び 11-水酸化硫酸抱合体の比較を表 2.7.2-25及び表 2.7.2-26に示した。

単回舌下投与後、反復舌下投与後ともに、アセナピン、N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ（dn-C_{max}、dn-AUC、CL/F 又は wn-CL/F）に統計学的に有意な人種差は認められなかった。全般的に、日本人の外国人に対する点推定値は 1 に近く、両人種の薬物動態パラメータに顕著な人種差がないことを示唆していると考えられた。

単回投与時の日本人の 11-水酸化硫酸抱合体の C_{max} 及び AUC は、外国人に比べ低かったが、解析対象の被験者数が少なかったこと（日本人 4 名及び外国人 5 名）から C_{max} 及び AUC の信頼区間は非常に広く（ただし 1 は含んでいる）、人種差に関する結論は明確にならなかった。反復投与における 11-水酸化硫酸抱合体の薬物動態パラメータは人種間で類似していた。

表 2.7.2-24 アセナピン単回及び 1 日 2 回反復舌下投与後における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の人種間比較

パラメータ	μ(日本人)／μ(外国人)の点推定値	95%信頼区間	μ(日本人)／μ(外国人)の点推定値	95%信頼区間
	アセナピン		N-脱メチル体	
	単回投与（日本人 n=18、外国人 n=18）			
dn-C_{max}	1.02	0.74 ~ 1.42	1.09	0.84 ~ 1.42
dn-$AUC_{0\text{-}tlast}$	1.10	0.83 ~ 1.46	1.33	0.91 ~ 1.94
dn-$AUC_{0\text{-}\infty}$	1.11	0.84 ~ 1.47	0.91 [a)]	0.60 ~ 1.37
CL/F	0.90	0.68 ~ 1.19	該当せず	該当せず
wn-CL/F	1.02	0.77 ~ 1.35	該当せず	該当せず
$t_{1/2}$	1.27	0.84 ~1.94	0.88 [a)]	0.60 ~ 1.29
	反復投与（日本人 n=17、外国人 n=16）			
dn-C_{max}	1.05	0.74 ~ 1.50	0.93	0.66 ~ 1.30
dn-$AUC_{0\text{-}12}$	1.09	0.84 ~ 1.42	0.96	0.69 ~ 1.34
CL/F	0.92	0.70 ~ 1.20	該当せず	該当せず
wn-CL/F	1.02	0.76 ~ 1.37	該当せず	該当せず
$t_{1/2}$	1.17	0.84 ~ 1.63	1.04	0.79 ~ 1.36

Source：25546 CSR、Table 24
μ：母平均、a)日本人：n=18、外国人 n=14

表 2.7.2-25 アセナピン単回及び 1 日 2 回反復舌下投与後における血漿中 N^+-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータの人種間比較

パラメータ	μ(日本人)／μ(外国人)の点推定値	95%信頼区間
	N^+-グルクロン酸抱合体	
	単回投与（日本人 n=18、外国人 n=18）	
dn-C_{max}	1.04	0.76 ~ 1.43
dn-$AUC_{0\text{-}tlast}$	1.14	0.80 ~ 1.62
dn-$AUC_{0\text{-}\infty}$	1.11	0.81 ~ 1.53
$t_{1/2}$	1.02	0.68 ~ 1.53
	反復投与（日本人 n=17、外国人 n=16）	
dn-C_{max}	0.87	0.56 ~ 1.34
dn-$AUC_{0\text{-}12}$	0.89	0.60 ~ 1.34
$t_{1/2}$	0.94	0.75 ~ 1.18

Source：25546 CSR、Table 25
μ：母平均

表 2.7.2-26 アセナピン単回及び 1 日 2 回反復舌下投与後における血漿中 11-水酸化硫酸抱合体の薬物動態パラメータの人種間比較

パラメータ	μ(日本人)／μ(外国人)の点推定値	95%信頼区間
	11-水酸化硫酸抱合体	
	単回投与（日本人 n=4、外国人 n=5）	
C_{max}	0.33	0.10 ~ 1.02
$AUC_{0-\infty}$	0.47	0.16 ~ 1.38
$t_{1/2}$	0.90	0.32 ~ 2.51
	反復投与（日本人 n=4、外国人 n=5）	
C_{max}	1.01	0.32 ~ 3.15
AUC_{0-12}	0.85	0.29 ~ 2.50
$t_{1/2}$	0.79	0.28 ~ 2.20

Source：25546 CSR、Table 31
μ：母平均

日本人及び外国人にアセナピン単回及び反復舌下投与時のアセナピン、N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体の投与量に対する尿中総排泄率を表 2.7.2-27に示した。

表 2.7.2-27 日本人及び外国人健康成人にアセナピン単回及び 1 日 2 回反復舌下投与後のアセナピン、N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体の尿中総排泄率（投与量%）

単回投与					
化合物	人種		1 mg	3 mg	5 mg
アセナピン	日本人	平均値	0.0167	0.0364	0.0292
		標準偏差	0.0101	0.0380	0.0271
	外国人	平均値	0.00167	0.0169	0.0173
		標準偏差	0.00409	0.0154	0.0222
N-脱メチル体	日本人	平均値	0.582	0.266	0.128
		標準偏差	0.279	0.0797	0.0498
	外国人	平均値	0.0935	0.0797	0.0991
		標準偏差	0.0812	0.0601	0.0495
N^+-グルクロン酸抱合体	日本人	平均値	7.11	5.59	12.9
		標準偏差	2.50	1.57	5.29
	外国人	平均値	11.7	11.3	9.11
		標準偏差	3.75	3.43	3.16
反復投与					
化合物	人種		3 mg 1 日 2 回	5 mg 1 日 2 回	10 mg 1 日 2 回 [a)]
アセナピン	日本人	平均値	0.0925	0.0648	0.0414
		標準偏差	0.0353	0.0425	0.0377
	外国人	平均値	0.0655	0.0392	0.0434
		標準偏差	0.0313	0.0236	0.0227
N-脱メチル体	日本人	平均値	0.179	0.106	0.0474
		標準偏差	0.0408	0.0225	0.0164
	外国人	平均値	0.0939	0.0884	0.0724
		標準偏差	0.0513	0.0174	0.0195
N^+-グルクロン酸抱合体	日本人	平均値	8.08	8.57	16.6
		標準偏差	3.40	1.17	11.8
	外国人	平均値	17.3	17.3	16.2
		標準偏差	5.76	2.67	3.66

日本人 n=6、外国人 n=6
a) 日本人 n=5、外国人 n=4
Source：25546 CSR、Table 21、22、23

アセナピン及び N-脱メチル体の尿中排泄率は非常に低く、外国人と日本人で顕著な差は認められなかった。N^+-グルクロン酸抱合体の尿中排泄率は、単回投与（1 mg 及び 3 mg）と反復投与（3 mg 及び 5 mg）で外国人に比べ日本人で 40 ~ 50%程度低かった。

以上のように、1、3 及び 5 mg のアセナピンの単回舌下投与、3、5 及び 10 mg 1 日 2 回の反復舌下投与では、アセナピン、N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体の薬物動態に日本人と外国人との間に大きな差は認められなかった。11-水酸化硫酸抱合体の薬物動態に関しても、日本人と外国人との間に顕著な差はないものと推察された。

2.7.2.2.2.2 外国人における薬物動態

2.7.2.2.2.2.1 外国人健康成人男性を対象とした単回舌下投与試験（25509 試験）【5.3.3.1-01】

1) 方法

外国人健康成人男性における、10 ~ 300 μg のアセナピンを単回舌下投与時の薬物動態を検討するための、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験である。

外国人健康成人男性 64 名を 9 つの投与群に割り付けた（アセナピン 10 及び 20 μg 群に各 4 名、アセナピン 35、50、75、100、150、200 及び 300 μg 投与群に各 8 名）。実薬投与期には 10、20、35、50、75、100、150、200 及び 300 μg のアセナピンを、プラセボ投与期にはプラセボを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（300 μg 群のみ）濃度を測定するために投与前から投与 48 時間後まで経時的に採血した。

2) 結果

64 名全員が試験を完了した。平均年齢は 25.6 歳であった。

アセナピン 10 ~ 300 μg 単回舌下投与時の血漿中アセナピン濃度推移を図 2.7.2-6に、薬物動態パラメータを表 2.7.2-28にそれぞれ示した。

10 μg のアセナピンを単回投与した後の血漿中アセナピン濃度は全て定量下限（20 pg/mL）未満であった。20 μg 以上の投与量ではアセナピンの血漿中濃度が定量可能であった。100 μg 以上の投与量では投与 12 時間後まで、300 μg 投与群では投与 24、36 又は 48 時間後までアセナピンの濃度が定量可能であった。dn-C_{max} 及び dn-$AUC_{0-\infty}$には投与群間で統計学的有意差は認められず、C_{max}（用量範囲：35 ~ 300 μg）及び $AUC_{0-\infty}$（用量範囲：100 ~ 300 μg）に用量相関性からの乖離は認められなかった。また、t_{max} 及び $t_{1/2}$ についても投与群間に有意差は認められなかった（用量範囲：100 ~ 300 μg）。

300 μg 投与群の N-脱メチル体はすべて定量下限（0.1 ng/mL）未満であった

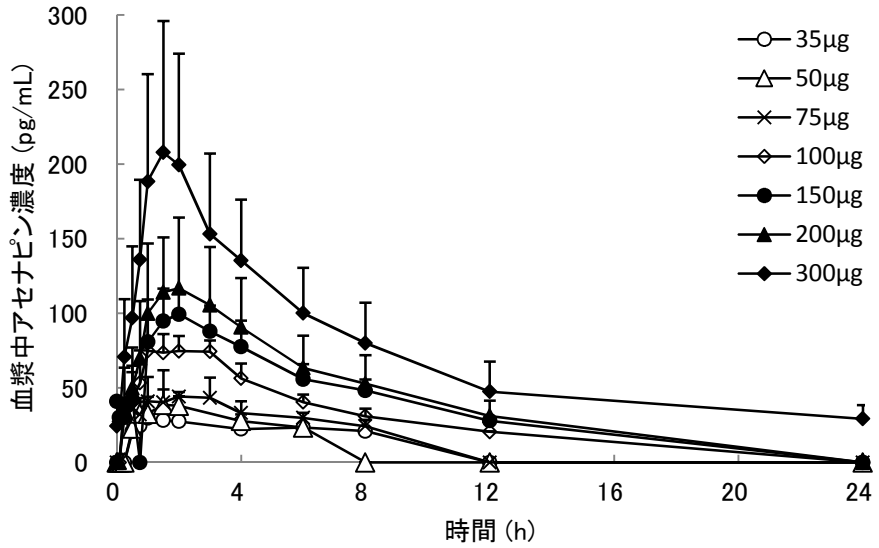


図 2.7.2-6 外国人健康成人男性におけるアセナピン単回舌下投与時のアセナピンの血漿中濃度推移（25509 試験）

Source：25509 CSR、Sub-report (SDGRR 4344)、appendix VI
平均値+標準偏差

表 2.7.2-28 外国人健康成人男性におけるアセナピン単回舌下投与時の血漿中アセナピンの薬物動態パラメータ（25509 試験）

用量 (μg)	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·h/mL)	wn-CL/F (L/h/kg)	$t_{1/2}$ (h)
10 [a)]	-	-	-	-	-
20 [b)]	21.37	1.00	-	-	-
35 [c)]	28.47 (5.60)	2.00 (0.91)	-	-	-
50	40.85 (9.75)	1.70 (0.25)	-	-	-
75	47.73 (18.14)	2.25 (1.00)	-	-	-
100	84.26 (11.11)	1.63 (0.92)	635 (73)	1.9 (0.3)	5.0 (1.1)
150	103.10 (16.49)	2.13 (0.83)	916 (131) [c)]	2.2 (0.2) [c)]	5.7 (1.1) [c)]
200	129.32 (37.59)	1.69 (0.65)	1023 (358)	2.9 (1.0)	5.1 (1.0)
300	220.16 (75.42)	1.75 (0.96)	1932 (651)	2.2 (0.4)	7.9 (3.6)

Source：25509 CSR、Sub-report (SDGRR 4344)、appendix VII
平均値（標準偏差）
n=8
a) n=0（全レベルで定量下限（20 pg/mL）未満）
b) n=1
c) n=7
-：データ不十分のため算出不能

2.7.2.2.2.2.2 外国人健康成人男性を対象とした反復舌下投与試験（25511 試験）【5.3.3.1-02】

1) 方法

外国人健康成人男性における、150 μg のアセナピンを 1 日 2 回反復舌下投与時の薬物動態を検討するための、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。

外国人健康成人男性 24 名を 3 ブロック（各ブロック 8 名、うち実薬 6 名、プラセボ 2 名）に割り付け、各ブロックにおいて、アセナピン 150 μg（又はプラセボ）を 1 日 2 回反復舌下投与した。ブロック 1 及びブロック 2 の投与は 6.5 日間行い、ブロック 3 の投与は 13.5 日間行った。血漿中アセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態を評価するために初回投与時（ブロック 3 は第 7 日の朝投与後も含む）

の投与前から投与12時間後まで､及び最終投与時の投与前から投与48時間後まで経時的に採血した。また、第 3 日及び第 5 日（ブロック 3 は第 8 日、第 10 日及び第 12 日も含む）の朝投与前にも採血した。

2) 結果

1 名（実薬投与群）が治験を中止し、23 名が試験を完了した。平均年齢は 25.3 歳（範囲：19 ~ 33 歳）であった。

アセナピン 150 μg を単回舌下投与（初回投与時）及び 1 日 2 回反復舌下投与時の血漿中アセナピン濃度推移を図 2.7.2-7に、薬物動態パラメータを表 2.7.2-29にそれぞれ示した。

アセナピンの血漿中濃度は投与 2 日後（第 3 日投与前）には概ね定常状態に達していると考えられた｡反復投与におけるアセナピンの薬物動態は､単回投与したときの濃度推移と顕著な差はなかった。また、第 7 日と第 14 日の薬物動態パラメータは類似していた。なお、N-脱メチル体の血漿中濃度は全て定量下限（0.1 ng/mL）未満であった。

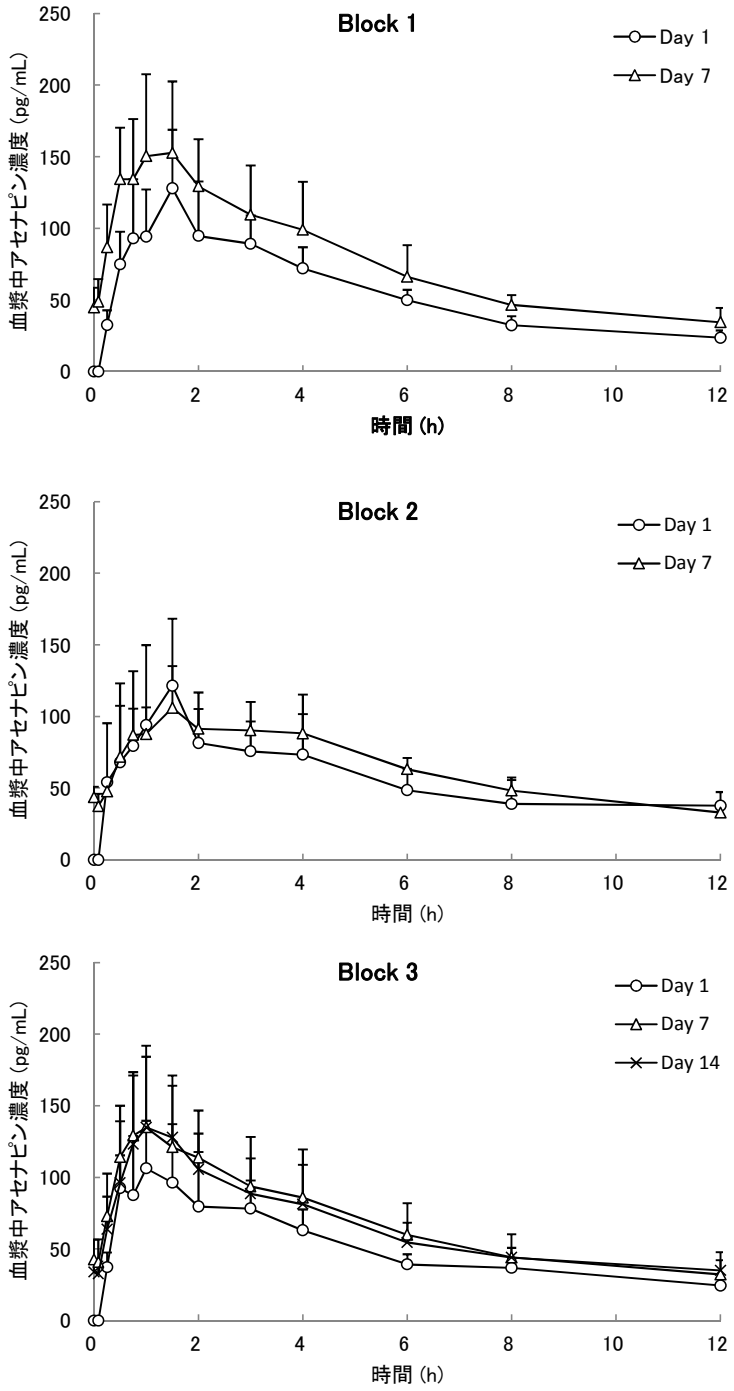


図 2.7.2-7 外国人健康成人男性におけるアセナピン 150 μg 単回及び 1 日 2 回反復舌下投与時の血漿中アセナピン濃度推移（25511 試験）

Source：25511 CSR、Sub-report (SDGRR 4435)、appendix V
平均値+標準偏差
Day 1：単回投与、Day 7 及び Day 14：反復投与

表 2.7.2-29 外国人健康成人男性におけるアセナピン 150 μg 単回及び 1 日 2 回反復舌下投与時の血漿中アセナピンの薬物動態パラメータ（25511 試験）

パラメータ（単位）	第 1 日(n=18)	第 7 日(n=17)	第 14 日(n=6)
C_{max} (pg/mL)	128 (39)	142 (48)	144 (42)
t_{max} (h)	1.56 (0.58)	1.50 (0.84)	1.29 (0.46)
AUC (pg·h/mL)[a)]	730 (285)	832 (216)	765 (242)
wn-CL/F (L/h/kg)	3.22 (1.31)	2.61 (0.74)	3.09 (1.27)
$t_{1/2}$ (h)	4.2 (1.4)	6.4 (1.8) [b)]	5.5 (2.3) [c)]

Source：25511 CSR、Sub-report (SDGRR 4435)、appendix VI
平均値（標準偏差）
第 1 日：単回投与、第 7 日及び第 14 日：1 日 2 回反復投与
a) 第 1 日については $AUC_{0-\infty}$、第 7 日及び第 14 日については AUC_{0-12}
b) 1 名の外れ値（被験者 15）を平均値（標準偏差）の算出から除外した
c) 1 名の外れ値（被験者 21）を平均値（標準偏差）の算出から除外した

2.7.2.2.2.2.3 外国人健康成人男性を対象とした反復舌下投与試験（25514 試験）【5.3.3.1-03】

1) 方法

外国人健康成人男性における、200 μg 及び 300 μg のアセナピンを 1 日 2 回反復舌下投与時の薬物動態を検討するための、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量漸増試験である。

外国人健康成人男性 16 名（実薬 12 名、プラセボ 4 名）に、200 μg のアセナピン（又はプラセボ）を 1 日 2 回 2 日間（第 1 及び 2 日）反復舌下投与後、300 μg のアセナピン（又はプラセボ）を 1 日 2 回 5 日間（第 3 ~ 7 日、最終投与日は朝投与のみ）反復舌下投与した。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、第 1 日（投与 12 時間後まで）及び第 7 日（投与後 48 時間まで）に投与前から経時的に採血した。また、第 3、5 及び 7 日の朝投与前に採血した。

2) 結果

16 名全員が試験を完了した。平均年齢は 26.8 歳（範囲：22 ~ 35 歳）であった。

アセナピン単回（第 1 日）及び 1 日 2 回反復舌下投与時の血漿中アセナピン濃度推移を図 2.7.2-8 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2-30にそれぞれ示した。

アセナピンの血漿中濃度は投与 2 日後に定常状態に達した。200 μg のアセナピンを単回投与（第 1 日）及び 300 μg のアセナピンを 1 日 2 回投与（第 7 日）したときの C_{max} は、それぞれ 142±49 及び 340±99 pg/mL であった。

測定された N-脱メチル体の血漿中濃度は全て定量下限（0.1 ng/mL）未満であったため、N-脱メチル体の薬物動態パラメータは算出できなかった。

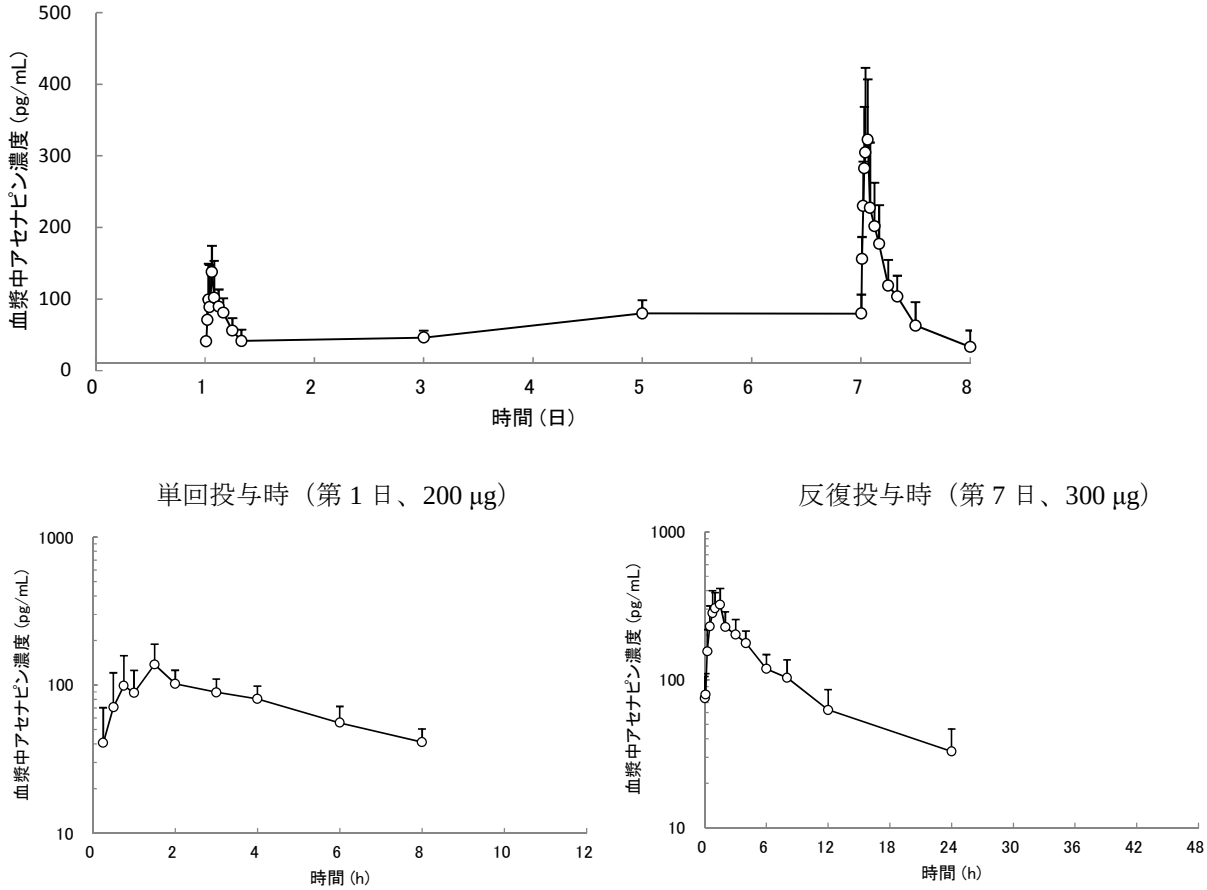


図 2.7.2-8 外国人健康成人男性におけるアセナピン単回及び 1 日 2 回反復舌下投与時の血漿中アセナピン濃度推移（25514 試験）

Source：25514 CSR、Sub-report (SDGRR 4790)、appendix VI
n=12
平均値+標準偏差
上図：第 1 ~ 7 日における血漿中アセナピン濃度推移
下左図：第 1 日（単回投与時）、下右図：第 7 日（反復投与時）

表 2.7.2-30 外国人健康成人男性におけるアセナピン単回及び 1 日 2 回反復舌下投与時の血漿中アセナピンの薬物動態パラメータ（25514 試験）

パラメータ（単位）	第 1 日(n=12) (200 μg)	第 7 日(n=12) (300 μg 1 日 2 回)
C_{max} (pg/mL)	142 (49)	340 (99)
t_{max} (h)	1.67 (0.81)	1.21 (0.31)
AUC (pg·h/mL) [a)]	848 (189)	1759 (443)
wn-CL/F (L/h/kg)	3.33 (0.99)	2.41 (0.68)
$t_{1/2}$ (h)	4.28 (0.92)	5.62 (1.19) [b)]

Source：25514 CSR、Sub-report (SDGRR 4790)、appendix X
平均値（標準偏差）
第 1 日：単回投与、第 7 日：1 日 2 回反復投与
a) 第 1 日については $AUC_{0-\infty}$、第 7 日については AUC_{0-12}
b) 第 1 日との比較のため投与 12 時間後までの結果から算出、投与 48 時間後までの結果に基づくと、$t_{1/2}$ は 16.16（4.75）h

2.7.2.2.2.2.4 外国人健康成人男性を対象とした単回及び反復舌下投与試験（25546 試験）【5.3.3.3-01】

日本人と外国人の薬物動態を比較する目的で、外国人健康成人男性にアセナピンを単回（1、3 及び 5 mg）及び反復（3、5 及び 10 mg 1 日 2 回）舌下投与した。結果は2.7.2.2.2.1.1参照のこと。

2.7.2.2.2.2.5 外国人健康成人男性を対象とした単回及び反復舌下投与試験（25542 試験）【5.3.3.1-04】

1) 方法

外国人健康成人男性における、アセナピン 3 ~ 15 mg を 1 日 2 回反復舌下投与時の薬物動態を検討するための、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。

外国人健康成人男性に、以下のスケジュールに従ってアセナピンを舌下投与した。40 名の被験者を 5 つの群に無作為に割付た（各群 8 名、実薬 6 名及びプラセボ 2 名）。忍容性の結果から、Group 4 の第 11 日までの投与計画は第 6 日までで中止し、Group 5 について当初予定した 20 mg の反復舌下投与を 2 及び 5 mg の 2 回の単回舌下投与に変更した。

投与スケジュール

日	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Group	アセナピン 1 日 2 回の 1 回投与量（mg）[a)]										
1	pl	pl	0.3	0.6	1	3	3	3	3	3	3
2	pl	pl	0.3	1	3	5	5	5	5	5	5
3	pl	pl	1	3	5	10	10	10	10	10	10
4	pl	pl	1	3	5	10	15	15			
5	pl	pl	2					pl	pl	5	

pl：プラセボ

a) Group 5 は単回投与

血漿中アセナピン、N-脱メチル体及び N-酸化体濃度を測定するため、Group 1 ~ 3 については、最終投与日に経時的に採血した。朝の投与後の血漿中濃度を測定するために、朝投与前から投与 12 時間後まで経時的に採血し、夜の投与後の評価のために、夜投与前から投与 60 時間後まで経時的に採血した。さらに、第 4 日～第 8 日の朝及び夜投与前にも採血した。Group 5 では、第 1 日及び第 8 日の投与前から投与 72 時間後まで経時的に採血した。

2) 結果

40 名のうち、Group 4 の 8 名全員が試験を中止したほか、Group 1 及び Group 3 で各 1 名（ともに実薬投与群）が中止した結果、30 例が試験を完了した。平均年齢は 23.6 歳（範囲 : 18 ~ 43 歳）であった。

アセナピンを朝に舌下投与後の定常状態におけるアセナピン及び N-脱メチル体の血漿中濃度推移を図 2.7.2-9に示した。

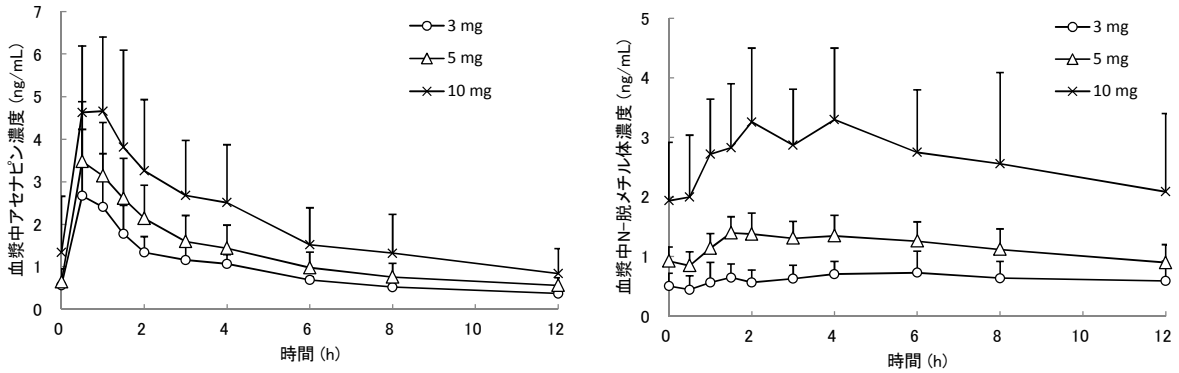


図 2.7.2-9 外国人健康成人男性におけるアセナピン１日２回反復舌下投与時のアセナピン及び N-脱メチル体の血漿中濃度推移（25542 試験）

Source：25542 CSR、Figure 2 及び 3
平均値+標準偏差

N-酸化体の濃度は大部分が定量下限（0.1 ng/mL）未満であったため、薬物動態パラメータを算出できなかった。

Group 5 の単回舌下投与後及び Group 1 ~ 3 の 1 日 2 回反復舌下投与後（朝投与後及び夜投与後）のアセナピンの薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2-31及び表 2.7.2-32に、N-脱メチル体の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2-33及び表 2.7.2-34に示した。

表 2.7.2-31 外国人健康成人男性におけるアセナピン単回舌下投与時の血漿中アセナピンの薬物動態パラメータ（25542 試験）

パラメータ（単位）	統計値	アセナピン 2 mg (n=6)	アセナピン 5 mg (n=6)
t_{max} (h)	中央値	1.00	0.775
	最小値	0.500	0.500
	最大値	1.02	1.00
C_{max} (ng/mL)	平均値	1.30	3.79
	標準偏差	0.459	1.21
dn-C_{max} (ng/mL/mg)	平均値	0.648	0.758
	標準偏差	0.229	0.242
$t_{1/2}$ (h)	平均値	24.8 [a)]	29.6
	標準偏差	23.8 [a)]	15.9
AUC_{0-12} (ng·h/mL)	平均値	4.99	11.6
	標準偏差	1.48	2.94
dn-AUC_{0-12} (ng·h/mL/mg)	平均値	2.49	2.32
	標準偏差	0.742	0.587
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	平均値	8.82 [a)]	16.9
	標準偏差	2.51 [a)]	4.35
dn-$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL/mg)	平均値	4.41 [a)]	3.38
	標準偏差	1.25 [a)]	0.870
wn-CL/F (L/h/kg)	平均値	3.27 [a)]	4.24
	標準偏差	1.09 [a)]	1.38
wn-V_d/F (L/h/kg)	平均値	95.6 [a)]	182
	標準偏差	65.1 [a)]	124

Source：25542 CSR、Table 15
a) n=4

表 2.7.2-32 外国人健康成人男性におけるアセナピン 1 日 2 回反復舌下投与時の血漿中アセナピンの薬物動態パラメータ（25542 試験）

パラメータ（単位）	統計値	アセナピン 3 mg 1 日 2 回		アセナピン 5 mg 1 日 2 回		アセナピン 10 mg 1 日 2 回	
		朝 (n=5)	夜 (n=5)	朝 (n=6)	夜 (n=6)	朝 (n=5)	夜 (n=5)
t_{max} (h)	中央値	0.500	1.00	0.500	0.500	1.00	0.500
	最小値	0.500	0.500	0.500	0.500	0.517	0.500
	最大値	1.00	1.00	1.50	1.00	1.50	0.500
C_{max} (ng/mL)	平均値	2.76	2.95	3.59	3.46	4.93	5.57
	標準偏差	1.48	1.76	1.27	1.62	1.87	2.36
dn-C_{max} (ng/mL/mg)	平均値	0.919	0.985	0.719	0.691	0.493	0.557
	標準偏差	0.492	0.585	0.255	0.325	0.187	0.236
$t_{1/2}$ (h)	平均値	-	18.2	-	18.8	-	20.4
	標準偏差	-	6.98	-	10.6	-	6.70
AUC_{0-12} (ng·h/mL)	平均値	11.0	12.8	15.5	14.6	24.4	28.2
	標準偏差	2.91	4.75	5.47	5.42	13.0	16.0
dn-AUC_{0-12} (ng·h/mL/mg)	平均値	3.68	4.27	3.11	2.92	2.44	2.82
	標準偏差	0.970	1.58	1.09	1.08	1.30	1.60
wn-CL/F (L/h/kg)	平均値	3.71	3.42	5.02	5.84	6.20	5.80
	標準偏差	0.760	1.26	1.28	3.02	2.68	3.19
dn-C_{min} (ng/mL/mg)	平均値	0.188	0.115	0.151	0.0959	0.136	0.0844
	標準偏差	0.0166	0.0203	0.0448	0.0240	0.101	0.0558

Source：25542 CSR、Table 13
-：算出不能

表 2.7.2-33 外国人健康成人男性におけるアセナピン単回舌下投与時の血漿中 N-脱メチル体の薬物動態パラメータ（25542 試験）

パラメータ（単位）	統計値	アセナピン 2 mg (n=6)	アセナピン 5 mg (n=6)
t_{max} (h)	中央値	5.01	3.00
	最小値	1.50	3.00
	最大値	8.00	6.00
C_{max} (ng/mL)	平均値	0.237	0.571
	標準偏差	0.0485	0.0758
dn-C_{max} (ng/mL/mg)	平均値	0.119	0.114
	標準偏差	0.0242	0.0152
$t_{1/2}$ (h)	平均値	7.97 [a)]	17.1 [b)]
	標準偏差	2.58 [a)]	8.69 [b)]
AUC_{0-12} (ng·h/mL)	平均値	1.98	4.74
	標準偏差	0.472	0.681
dn-AUC_{0-12} (ng·h/mL/mg)	平均値	0.990	0.949
	標準偏差	0.236	0.136
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	平均値	4.01 [a)]	11.5 [b)]
	標準偏差	1.43 [a)]	3.18 [b)]
dn-$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL/mg)	平均値	2.01 [a)]	2.30 [b)]
	標準偏差	0.715 [a)]	0.636 [b)]

Source：25542 CSR、Table 16
a) n=4、b) n=5

表 2.7.2-34 外国人健康成人男性におけるアセナピン 1 日 2 回反復舌下投与時の血漿中 N-脱メチル体の薬物動態パラメータ（25542 試験）

パラメータ（単位）	統計値	アセナピン 3 mg 1 日 2 回		アセナピン 5 mg 1 日 2 回		アセナピン 10 mg 1 日 2 回	
		朝 (n=5)	夜 (n=5)	朝 (n=6)	夜 (n=6)	朝 (n=5)	夜 (n=5)
t_{max} (h)	中央値	6.00	3.00	2.00	1.75	4.00	3.00
	最小値	3.00	1.00	1.50	1.07	1.50	1.00
	最大値	6.00	12.0	4.00	6.00	4.00	8.00
C_{max} (ng/mL)	平均値	0.805	0.701	1.49	1.16	3.41	2.59
	標準偏差	0.312	0.317	0.312	0.346	1.18	0.874
dn-C_{max} (ng/mL/mg)	平均値	0.268	0.234	0.297	0.233	0.341	0.259
	標準偏差	0.104	0.106	0.0625	0.0693	0.118	0.0874
$t_{1/2}$ (h)	平均値	-	17.2	-	15.0	-	14.9
	標準偏差	-	8.51	-	3.68	-	4.80
AUC_{0-12} (ng·h/mL)	平均値	7.63	6.77	14.0	11.6	31.8	25.7
	標準偏差	3.24	2.94	3.58	3.38	14.3	11.4
dn-AUC_{0-12} (ng·h/mL/mg)	平均値	2.54	2.26	2.79	2.32	3.18	2.57
	標準偏差	1.08	0.982	0.715	0.675	1.43	1.14
dn-C_{min} (ng/mL/mg)	平均値	0.150	0.168	0.168	0.180	0.191	0.193
	標準偏差	0.0742	0.0780	0.0383	0.0516	0.102	0.105

Source：25542 CSR、Table 14
-：算出不能

実施した用量漸増法では、最終的な固定用量は第 4 日に開始され、朝の投与前濃度に基づくと第 5 ~ 6 日には定常状態に達し、夜の投与前濃度に基づくと第 4 ~ 6 日には定常状態に達した。

アセナピンの反復投与時の血漿中濃度の上昇は、用量に比例した上昇を下回り、10 mg 投与時の dn-C_{max} 及び dn-AUC_{0-12} の平均値は、いずれも 3 mg 投与時と比べて 40%低かった。一方、N-脱メチル体の血漿中濃度の上昇は用量に比例した上昇に比べて大きく、10 mg 投与時の dn-C_{max} 及び dn-AUC_{0-12} の平均値は、3 mg 投与時と比べて 20%高かった。

5 mg 1 日 2 回反復投与後（朝投与）と 5 mg 単回投与時の薬物動態パラメータを比較した結果、単回投与時の $AUC_{0-\infty}$に対する定常状態の AUC_{0-12} の割合は 0.92 とほぼ 1 に近く反復投与による蓄積はないものと考えられた。

朝の投与と夜の投与の dn-AUC_{0-12} 及び dn-C_{max}（ともに全用量の併合結果）は類似しており、統計的な有意差は認められなかった。

2.7.2.2.2.2.6 外国人健康成人男性を対象とした消化管吸収を防ぐための活性炭を併用した時のアセナピンの単回舌下及び経口投与試験（25540 試験）【5.3.3.1-07】

1) 方法

外国人健康成人男性を対象として、アセナピン舌下投与時に嚥下されるアセナピン量を推定するための、非盲検、並行群間試験である。

舌下投与時の活性炭併用の有無によるアセナピン及び N-脱メチル体の吸収量（AUC）の差から嚥下されるアセナピン量を推定することを計画した。また、アセナピンの吸収が活性炭により阻害されることを確認するために、活性炭併用／非併用時の経口投与による評価も実施した。

外国人健康成人男性 16 名を各 8 名の 2 群に割り付け、各群に 2 回のアセナピン単回舌下投与又は単回経口投与を一定の順序で行った。Group 1 の被験者にはアセナピン 5 mg を単回舌下投与し、Group 2 の被験者には 150 mL の水に溶解させたアセナピン 5 mg を単回経口投与した。両 Group とも

に最初の投与は活性炭を併用せず、2 回目の投与は 50 g の活性炭を経口投与で併用した。2 回のアセナピン投与の間には 7 日間の休薬期間を設けた。それぞれの投与前から投与 60 時間後まで経時的に採血し、アセナピン及び N-脱メチル体を測定した。

2) 結果

16 名のうち、1 名（舌下投与群）が活性炭投与直後に嘔吐したため薬物動態解析対象から除外し、15 名が薬物動態解析対象となった。平均年齢は 33.4 歳（範囲：24 ~ 42 歳）であった。アセナピンを単回舌下投与、又は単回経口投与したときの活性炭併用／非併用時のアセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータを表 2.7.2-35に示した。

表 2.7.2-35 活性炭の併用時及び非併用時の 5 mg アセナピン単回経口及び舌下単回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（25540 試験）

Group	パラメータ（単位）	アセナピン		N-脱メチル体	
		活性炭併用	活性炭非併用	活性炭併用	活性炭非併用
舌下（n=7）	C_{max} (ng/mL)	2.58 (1.88)	3.02 (1.38)	0.0963 (0.0476)	0.428 (0.210)
	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	15.4 (12.0)	20.3 (5.75)	0.882 (0.981)	7.59 (4.13)
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	16.2 (12.4)	21.3 (6.11)	-	10.3 (3.34) [b)]
経口（n=8）	C_{max} (ng/mL)	0.138 (0.0627)	0.204 (0.0791)	-	0.598 (0.117)
	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	0.612 (0.275)	1.38 (0.621)	-	8.38 (1.47)
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	0.868 (0.287) [a)]	1.87 (0.768)	-	9.56 (1.63)

Source： 25540 CSR、Table 5

a) n=7、b) n=6、平均値（標準偏差）、- : 算出せず

アセナピン経口投与時に活性炭を併用した結果では、予想に反してアセナピンが血漿中で検出された。一方で、N-脱メチル体は検出されなかった。アセナピンを活性炭なしで経口投与したときの結果に見られるように、アセナピンが消化管で吸収された場合には初回通過効果により N-脱メチル体はアセナピンより明らかに高い血漿中濃度を示すと考えられる。したがって、アセナピン経口投与時に活性炭と併用したときに認められた血漿中アセナピンは、消化管で吸収されたものではなく、投与した溶液の一部が口腔内から吸収されたものと考えられた。以上のことから、本試験デザインではアセナピン舌下投与時に嚥下される量を評価できなかった。しかし、アセナピン舌下投与時の N-脱メチル体の濃度は活性炭併用により低下したことから、舌下経路で投与されたアセナピンの一部は嚥下され、消化管から吸収された可能性が示唆された。

2.7.2.2.2.2.7 外国人健康成人男性を対象としたアセナピン単回舌下投与時の鏡像異性体の薬物動態試験（041028 試験）【5.3.3.1-05】

1) 方法

外国人健康成人男性における、アセナピン 5 mg を単回舌下投与時のアセナピンの各鏡像異性体（(+)-アセナピン及び(-)-アセナピン）の薬物動態を検討するための、非盲検試験である。

8 名の外国人健康成人男性に、一方の鏡像異性体を[^{13}C]で標識したラセミ混合物（2.5 mg (-)-アセナピン及び 2.5 mg [^{13}C]-(+)-アセナピンを含有する舌下錠）を単回舌下投与した。投与前から投与 48 時間後まで経時的に採血し、アセナピン及び N-脱メチル体の各鏡像異性体濃度を測定した。

2) 結果

8 名全員が試験を完了した。平均年齢は 28 歳（範囲：19 ~ 52 歳）であった。

アセナピン単回舌下投与時のアセナピン及びN-脱メチル体の各鏡像異性体の血漿中濃度推移を図2.7.2-10に、薬物動態パラメータ及びその比較を表 2.7.2-36及び表 2.7.2-37に示した。

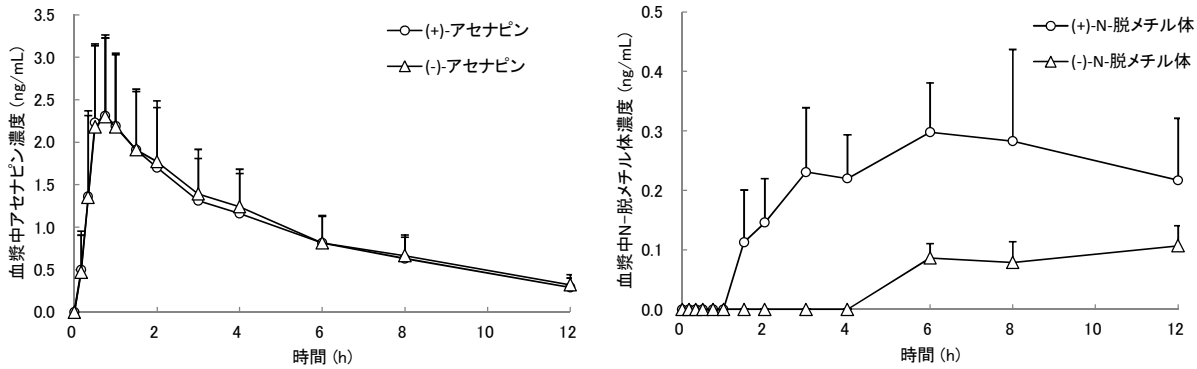


図 2.7.2-10 外国人健康成人男性におけるアセナピン5 mg 単回舌下投与時のアセナピン及びN-脱メチル体の各鏡像異性体の血漿中濃度推移（041028 試験）

Source：041028 CSR、Figure 2
各群 n=8、平均値+標準偏差

表 2.7.2-36 外国人健康成人男性にアセナピン5 mg を単回舌下投与した時の血漿中アセナピン及びN-脱メチル体の各鏡像異性体の血漿中薬物動態パラメータ（041028 試験）

パラメータ（単位）		(+)-アセナピン	(-)-アセナピン	(+)-N-脱メチル体	(-)-N-脱メチル体
C_{max} (ng/mL)	平均値	2.42	2.40	0.109	0.328
	標準偏差	0.949	0.948	0.0326	0.139
t_{max} (h)	中央値	0.75	0.63	12.0	6.00
	最小値	0.50	0.50	6.00	3.00
	最大値	1.00	1.00	12.0	8.07
$t_{1/2}$ (h)	平均値	12.6	10.2	-	-
	標準偏差	5.58	4.25	-	-
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·hr/mL)	平均値	16.3	15.2	1.71	3.55
	標準偏差	5.52	5.70	1.29	2.21
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	平均値	17.2	15.9	-	-
	標準偏差	5.94	5.90	-	-

Source: CSR Table 4
-：算出できず

表 2.7.2-37 外国人健康成人男性におけるアセナピン5 mg単回舌下投与時のアセナピン及びN-脱メチル体の各鏡像異性体の血漿中薬物動態パラメータの比較（041028試験）

測定対象	パラメータ（単位）	(+)体の幾何平均値	(-)体の幾何平均値	(+)/(-)比の点推定値	95%信頼区間	結論 [a)]
アセナピン	C_{max} (ng/mL)	2.20	2.23	0.99	0.95 ~ 1.02	非有意
	$t_{1/2}$ (h)	9.43	11.6	0.81	0.58 ~ 1.13	非有意
	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	14.1	15.3	0.92	0.85 ~ 1.00 [b)]	有意
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	14.7	16.2	0.91	0.85 ~ 0.98	有意
N-脱メチル体	C_{max} (ng/mL)	0.308	0.105	2.9	2.46 ~ 3.48	有意
	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	3.06	1.32	2.3	1.52 ~ 3.52	有意

Source：041028 CSR、Table 5、6
n=8
a) 比率が1と異なるか否かで判定した、b) 端数処理前の値は0.9976

アセナピンの各鏡像異性体の血漿中濃度推移は類似していた。C_{max}及び$t_{1/2}$については、(-)-アセナピンと(+)-アセナピンの間に有意差はみられなかった。AUCについては有意差が認められたものの、(+)-アセナピンのAUCは、(-)-アセナピンのAUCより8～9%低い程度であった。

一方、(+)-N-脱メチル体のC_{max}及びAUCは、(-)-N-脱メチル体の2倍以上であり、鏡像異性体間で差が認められた。N-脱メチル体はアセナピンに比べアセナピンの有効性に関与する受容体に対する親和性が低いこと、さらにN-脱メチル体の濃度はアセナピンに比べ明らかに低いことから、N-脱メチル体は薬理作用への寄与はほとんどないものと考えられる。したがって、N-脱メチル体の鏡像異性体の薬物動態の差は臨床的に重要ではないと考えられた。

2.7.2.2.2.2.8 外国人健康成人男性を対象とした[^{14}C]アセナピン舌下投与後のマスバランス試験（25532試験）【5.3.3.1-06】

1) 方法

外国人健康成人男性における、アセナピンを1日2回反復舌下投与後に[^{14}C]-アセナピンを単回舌下投与したときの、総放射能、アセナピン及びその代謝物の薬物動態を検討するための、非盲検試験である。

6名の外国人健康成人男性に、第1日に0.3 mg、第2日に1 mg、第3日に3 mg、第4日に5 mg、第5日～第9日に10 mgのアセナピンを1日2回反復舌下投与した。第10日の朝に[^{14}C]-アセナピン10 mgを単回舌下投与し、投与前から投与72時間後まで経時的に採血し、血漿中総放射能、並びにアセナピン、N-脱メチル体及びN-酸化体の個々の薬物動態を評価した。また、尿中及び糞中の放射能を測定し、その排泄率を評価した。[^{14}C]-アセナピン投与後の尿及び糞の採取間隔を、0～12、12～24、24～48時間とし、48時間以降は、2日連続で尿中及び糞中の排泄率が用量の1%未満となり、累積排泄率が90%を超えるまで毎日採取した。さらに、血漿、尿及び糞中の代謝物検索も実施した。

2) 結果

6名のうち、2名が試験を中止し、4名が試験を完了した。平均年齢は32.3歳（範囲：21～54歳）であった。

[^{14}C]-アセナピン舌下投与後の 11 日間に尿中及び糞中に排泄された総放射能の排泄率を表 2.7.2-38 に、経時的な累積排泄率（被験者別の累積排泄率及び平均の尿及び糞への累積排泄率）を図 2.7.2-11 に示した。

表 2.7.2-38 [^{14}C]-アセナピン 10 mg 舌下投与後の尿中及び糞中への放射能の総排泄率（25532 試験）

試料	11 日間で排泄された放射能（投与量に対する割合 (%)）					
	被験者 1	被験者 2	被験者 3 [a)]	被験者 4	平均値（標準偏差）	平均値（標準偏差） [b)]
尿	50.7	58.8	37.0	49.0	48.9 (9.0)	52.8 (5.3)
糞	36.2	37.1	34.8	47.0	38.8 (5.6)	40.1 (6.0)
合計	86.9	95.9	71.8	96.0	87.7 (11.4)	93.0 (5.2)

Source：25532 CSR、Table 11

a) 技術的なミス（おそらく 0～12 時間の尿の回収ミス）のため、被験者 3 の尿中排泄率は他の 3 名の被験者より低かった

b) 被験者 3 を除いた結果

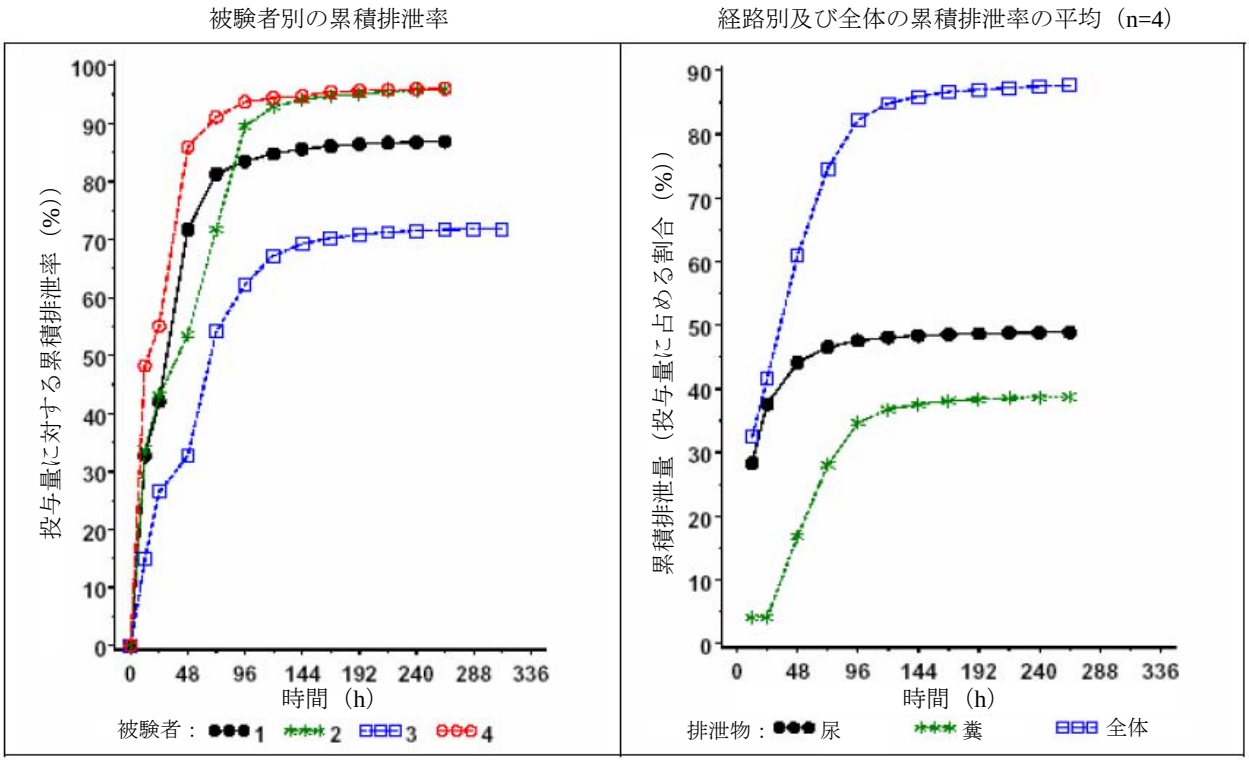


図 2.7.2-11 放射能の累積排泄率の経時的推移（25532 試験）

Source：25532 CSR、Figure 3

左図：被験者別の累積排泄率（尿+糞）、右図：尿中又は糞中への累積排泄率（平均値）

投与した放射能の 87.7%が[^{14}C]-アセナピン投与後 11 日以内に尿中及び糞中に排泄された。そのうち、投与量の 48.9%が尿中に、38.8%が糞中に排泄された。投与量の 80%以上の放射能が 96 時間以内に排泄された。

液体シンチレーションカウンターで評価した総放射能（アセナピン当量で表す）、並びに LC-MS で評価したアセナピン、N-脱メチル体及び N-酸化体の血漿中濃度推移を図 2.7.2-12に示した。

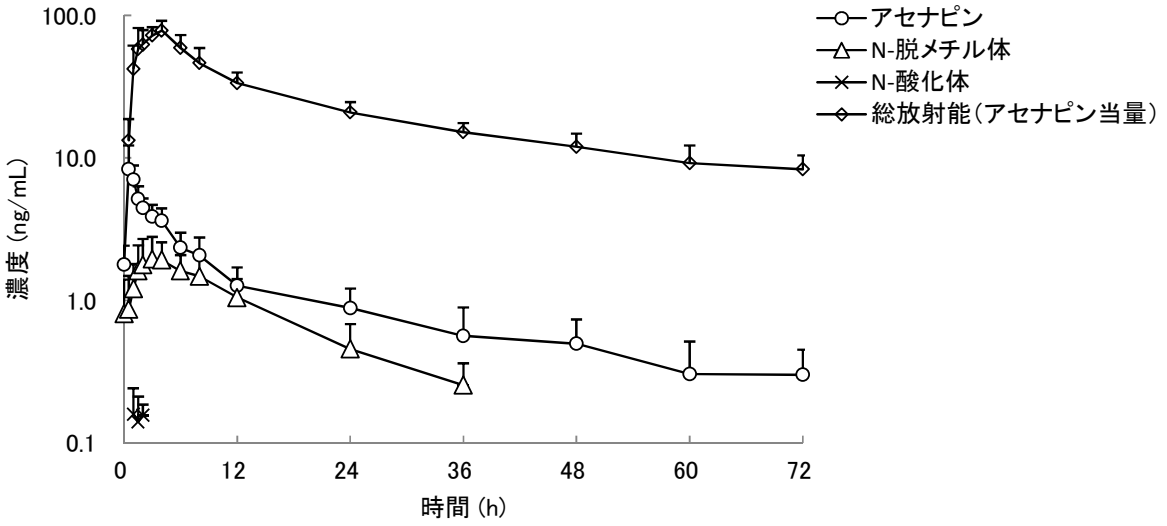


図 2.7.2-12 総放射能、アセナピン、N-脱メチル体及び N-酸化体の血漿中濃度対時間の推移（25532 試験）

Source：25532 CSR、Figure 2
平均値+標準偏差
n=4

総放射能（アセナピン当量）の血漿中濃度は、最初の採血時点（0.5 時間）以降、アセナピン及び測定したその代謝物の血漿中濃度を大きく上回っていた。総放射能がピーク濃度に達したのは投与 4 時間後であり、これはアセナピン（0.75 時間）より遅く、N-脱メチル体（3.5 時間）と同程度であった。N-酸化体については、多くのサンプルが定量下限（0.100 ng/mL）未満であった。これらの結果から、アセナピンが生体内で速やかに代謝されること、定量した 2 つの代謝物（N-脱メチル体及び N-酸化体）は血漿中のアセナピン代謝物全体のごく一部の量を占めるにすぎないと考えられた。血漿中総放射能濃度の $t_{1/2}$ は 39 時間であり、アセナピン（28 時間）及び N-脱メチル体（13 時間）より長かった。

血漿、尿及び糞中の代謝物検索の結果を以下に示した（【2.6.4.5.13】項参照）。

個体別の血漿中代謝物検索では、4 種類のピークが同定された。そのうち、N^+-グルクロン酸抱合体（鏡像異性体の混合物）が全時点で最も高い濃度を示した。N-脱メチル-N-カルバモイルグルクロン酸抱合体及びアセナピンも検出された。さらに、11-水酸化硫酸抱合体が一部の血漿試料で検出された（その他の水酸化抱合体も含まれるピークと推定）。

プール血漿（投与 1 時間後及び投与 1.5～12 時間のプール血漿）での検討では、5 種類のピークが同定され、個体別血漿で認められた 4 種類のピークに加え、N-脱メチル体も認められた。プール血漿における主要ピークはアセナピン（投与 1 時間後のプール血漿）及び N^+-グルクロン酸抱合体（投与 1 時間後及び 1.5～12 時間のプール血漿）であった。

尿中（投与量の 5%以上が含まれる尿のプール尿）の代謝物検索では、15 種類のピークが認められた。これらのピークのうち、43%は同定され、それ以外の 43%は部分的に構造推定され、残りの 14%は構造を同定できなかった。主要なピークは、N^+-グルクロン酸抱合体（鏡像異性体の混合物）であ

り、投与量の約 10～21%を占めた。その他のピークとして、N-脱メチル-N-カルバモイルグルクロン酸抱合体、11-水酸化体の抱合体（グルクロン酸及び硫酸抱合体）、11-水酸化-N-脱メチル体の抱合体（グルクロン酸抱合体）、10, 11-水酸化-N-脱メチル体の抱合体（グルクロン酸、硫酸抱合及びメチル化のいくつかの組み合わせを含む）、さらに N-酸化を受けた 10 及び／又は 11 位の水酸化体の抱合体が構造推定された。

糞中の代謝物検索では、13 種類のピークが認められた。これらのピークのうち、32%が同定され、31%は部分的に構造推定され、残りの 37%は構造を同定できなかった。主要なピークは、アセナピン（投与量の 5～16%）であった。投与量の 6～10%に相当するピークとして、10, 11-水酸化-N-脱メチル体及び 10, 11-水酸化体が確認された。さらに、その他の 2 つのピークとして、11-水酸化-N-脱メチル-N-ホルミル体及び水酸化-N-脱メチル-N-ホルミル体（水酸化位置は同定できず、おそらく 6 位と推定）が確認された。N-脱メチル体も一部の被験者の試料で確認された。

血漿、尿及び糞中で認められた代謝物プロファイルから、健康成人におけるアセナピンの代謝経路は、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、また、おそらくクロロベンゼン環のいずれかの部位の水酸化が含まれると推定された（代謝物の構造は図 2.7.2-18を参照）。

2.7.2.2.2.2.9 外国人統合失調症及び統合失調感情障害患者を対象とした反復舌下投与試験（041001 試験）【5.3.3.2-01】

1) 方法

外国人統合失調症及び統合失調感情障害患者における、アセナピンを 800 μg まで 1 日 2 回反復漸増舌下投与したときの薬物動態を検討するための、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験である。

外国人統合失調症又は統合失調感情障害患者に、アセナピン（又はプラセボ）1 日 2 回舌下投与を 200 μg から開始し、許容できない又は安全性を保証できない副作用が発現するまで 300、400、600 及び 800 μg へと漸増した。忍容性が不十分な場合は、忍容性が認められた用量（増量前の用量）まで減量することとした。30 名の患者を 3 つの異なる用量漸増スケジュールに割り付けた（Block 1、2 及び 3、それぞれ実薬 8 名及びプラセボ 2 名の各 10 名）。Block 1 では 3 日間隔で用量を増量し、Block 2 では 2 日間隔で、Block 3 では毎日増量した。各ブロックは Block 1 から順番に実施され、最高用量の安全性と忍容性が確認された後で Block 2 に進み、次に Block 3 へと進んだ。各ブロックで最終投与前から投与 48 時間後まで経時的に採血し、血漿中アセナピン及び N-脱メチル体濃度を測定した。

2) 結果

30 名のうち、5 名（アセナピン群 4 名、プラセボ群 1 名）が治験を中止した結果、25 名（アセナピン群 20 名、プラセボ群 5 名）が試験を完了した。平均年齢はアセナピン群が 38 歳（範囲：27～54 歳）、プラセボ群が 38 歳（範囲：20～54 歳）であった。

最高用量であるアセナピン 800 μg 1 日 2 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を表 2.7.2-39に示した。

表 2.7.2-39 外国人患者におけるアセナピン800 μg 1日2回反復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（041001 試験）

パラメータ（単位）	アセナピン (n=19)		N-脱メチル体 (n=11)	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
t_{max} (h)	1.5	0.39	4.65	4.32
C_{max} (pg/mL)	698	398	180	90
$t_{1/2}$ (h)	18.0 a)	7.23	-	-

Source：041001 CSR、Table 59
a) n=15
-：算出せず

2.7.2.2.2.2.10 外国人統合失調症又は統合失調感情障害患者を対象とした反復舌下投与試験（041007 試験）【5.3.3.2-02】

1) 方法

外国人統合失調症又は統合失調感情障害患者における、アセナピンを 2.4 又は 4.8 mg まで 1 日 2 回反復漸増舌下投与時の薬物動態を検討するための、二重盲検、プラセボ対照試験である。

外国人統合失調症又は統合失調感情障害患者に、以下の投与スケジュールに従ってアセナピン（又はプラセボ）を 1 日 2 回反復舌下投与した（最終投与日は朝投与のみ）。

投与スケジュール

日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
ブロック	アセナピン 1 日 2 回の 1 回投与量 (mg)																	
1	0.2	0.4	0.6	0.8	1.2	1.2	1.2	1.6	1.6	1.6	2.0	2.0	2.0	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
2	0.3	0.6	0.8	1.2	1.6	2.0	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4							
3a	0.4	0.8	1.2	1.6	2.0	2.4	2.4	3.2	3.2	4.0	4.0	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8		
3b	0.6	1.2	1.6	2.0	2.4	3.2	4.0	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8						

最終投与は朝投与のみ

26 名の外国人統合失調症又は統合失調感情障害患者を Block 1 及び 2 に各 8 名（実薬 6 名、プラセボ 2 名）、Block 3a に 4 名（実薬 3 名、プラセボ 1 名）、Block 3b に 6 名（実薬 5 名、プラセボ 1 名）を割り付けた。各ブロックの最終投与前から投与 72 時間後にアセナピン及び N-脱メチル体の血漿中濃度を測定するため経時的に採血した。Block 3 の被験者から採取した血漿を用いて、血漿蛋白結合率を限外濾過法を用いて評価した。

2) 結果

Block 1 及び 2 で合わせて 8 名が 2.4 mg の投与量に達し、Block 3a 及び Block 3b で合わせて 4 名が 4.8 mg の投与量に達した。アセナピン投与群及びプラセボ投与群の平均年齢はそれぞれ 36.7 歳（範囲：21 ~ 51 歳）及び 37.5 歳（範囲：22 ~ 52 歳）であった。

アセナピン 1 日 2 回反復舌下投与時の薬物動態パラメータを表 2.7.2-40に示した。アセナピンは投与約 2 時間後に t_{max} に達し、$t_{1/2}$ は 16 ~ 58 時間の範囲であった。0.8 ~ 4.8 mg の用量範囲全体で、dn-$AUC_{0\text{-}12}$ と dn-C_{max} のいずれも 0.8 mg の用量ではその他の用量より高い結果であったが、それ以上の用量では概ね用量相関性が認められた。アセナピンの血漿蛋白結合率は 97.7 ~ 98.3%であった。N-脱メチル体の薬物動態パラメータは算出できなかった。

なお、本試験の一部として実施した PET 試験の結果を2.7.2.2.2.6.3に要約した。

表 2.7.2-40 外国人患者におけるアセナピン 1 日 2 回反復舌下投与時の血漿中アセナピンの薬物動態パラメータ（041007 試験）

パラメータ（単位）	アセナピン投与量 (mg)				
	0.8 (n=1)	1.6 (n=1)	2.4 (n=8)	4.0 (n=2)	4.8 (n=4)
C_{max} (pg/mL)	1443	979	1971 (1746)	3922	3623 (1842)
dn-C_{max} (pg/mL/μg)	1.8	0.612	0.821 (0.727)	0.982	0.755 (0.384)
t_{max} (h)	2.0	2.0	1.56 (0.426)	1.75	2.01 (1.35)
$t_{1/2}$ (h)	16.3	57.6	30.9 (12.5)	21.3	36.2 (8.32)
AUC_{0-12} (pg·h/mL)	7522	7701	11489 (7054)	24335	22376 (9987)
dn-AUC_{0-12} (pg·h/mL/μg)	9.40	4.81	4.79 (2.94)	6.09	4.66 (2.08)

Source：041007 CSR、Appendix B、Table 5-1 及び 5-2
平均値（標準偏差）

2.7.2.2.2.2.11 外国人統合失調症又は統合失調感情障害患者を対象とした反復舌下投与試験（041012 試験）【5.3.3.2-03】

1) 方法

外国人統合失調症又は統合失調感情障害患者における、アセナピンを 15 又は 20 mg まで 1 日 2 回反復漸増舌下投与したときの薬物動態を検討するための、二重盲検、プラセボ対照試験である。

外国人統合失調症又は統合失調感情障害患者 24 名を 8 名（実薬 6 名、プラセボ 2 名）ずつ 3 ブロックに割り付け、以下の投与スケジュールでアセナピン（又はプラセボ）を 1 日 2 回反復舌下投与した。

投与スケジュール

日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Block	アセナピン 1 日 2 回の 1 回投与量（mg）									
1	2	3	5	8	10	15	15	15	15	15
2	3	5	8	10	15	15	15	15	15	－
3	5	10	15	20	20	20	20	20	－	－

最終投与日は朝投与のみ

血漿中アセナピン及び N-脱メチル体濃度の測定のため、定められた投与日の朝の投与前、並びに最終投与前から投与 72 時間後まで経時的に採血した。

2) 結果

Block 1 及び Block 2 は全員が試験を完了し、これら 2 ブロック合計でアセナピンの投与を受けた 12 名が最終用量の 15 mg に達した。Block 3 では、アセナピンの投与を受けた 6 名のうち 4 名が最終用量 20 mg 1 日 2 回に達したが、うち 1 名は第 4 日（20 mg 漸増後の初日）で治験を中止した。残り 2 名の最大用量は 10 mg 1 日 2 回であった。アセナピン及びプラセボ投与群の平均年齢はそれぞれ 44.2 歳（範囲：20 ~ 55 歳）及び 45.2 歳（範囲：34 ~ 50 歳）であった。

アセナピン 1 日 2 回反復舌下投与後のアセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータを表 2.7.2-41に示した。15 mg のアセナピンを反復投与したときの $t_{1/2}$ は、アセナピン及び N-脱メチル体で、それぞれ約 39 及び約 18 時間であった。また、t_{max} は約 1 時間（アセナピン）及び約 2 時間（N-脱メ

チル体）であった。10 mg（n=2）及び 20 mg（n=3）の投与を受けた被験者数が少なかったため、用量相関性に関する検討はできなかった。

表 2.7.2-41 外国人患者におけるアセナピン 1 日 2 回反復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（041012 試験）

1 日 2 回用量 (mg)	統計値	アセナピン						
		t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-12} (ng·h/mL)	dn-C_{max} (ng/mL/mg)	dn-AUC_{0-12} (ng·h/mL/mg)
10 mg [a] n=2 Block 3	平均値 [b]	1.25	8.84	1.30	38.1 [c]	37.3	0.884	3.73
	最小値～最大値	1.00 ~ 1.50	2.17 ~ 15.5	0.964 ~ 1.64	－	16.5 ~ 58.1	0.217 ~ 1.55	1.65 ~ 5.81
15 mg n=12 Block 1, 2	平均値 [b]	1.05	7.80	2.64	39.0 [d]	49.5	0.520	3.30
	標準偏差	－	3.54	1.17	26.1	18.9	0.236	1.26
	最小値～最大値	0.97 ~ 4.00	1.42 ~ 11.8	1.24 ~ 5.01	18.5 ~ 109	11.4 ~ 76.7	0.0947 ~ 0.787	0.763 ~ 5.11
20 mg n=3 Block 3	平均値 [b]	1.03	8.28	2.74	31.0	55.7	0.414	2.78
	標準偏差	－	3.72	1.71	10.6	34.9	0.186	1.75
	最小値～最大値	1.00 ~ 2.03	4.17 ~ 11.4	1.13 ~ 4.54	20.7 ~ 41.9	21.2 ~ 91.0	0.209 ~ 0.570	1.06 ~ 4.55

1 日 2 回投与量 (mg)	統計値	N-脱メチル体						
		t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-12} (ng·h/mL)	dn-C_{max} (ng/mL/mg)	dn-AUC_{0-12} (ng·h/mL/mg)
10 mg [a] n=2 Block 3	平均値 [b]	4.00	1.33	0.853	15.4	12.7	0.133	1.27
	最小値～最大値	4.00 ~ 4.00	1.23 ~ 1.42	0.693 ~ 1.01	13.9 ~ 17.0	11.0 ~ 14.4	0.123 ~ 0.142	1.10 ~ 1.44
15 mg n=12 Block 1, 2	平均値 [b]	2.05	3.18	1.90	18.1	29.1	0.212	1.94
	標準偏差	－	1.31	1.11	5.18	14.8	0.0876	0.984
	最小値～最大値	1.00 ~ 4.37	1.71 ~ 5.96	0.874 ~ 4.49	11.4 ~ 28.5	13.1 ~ 62.3	0.114 ~ 0.397	0.870 ~ 4.15
20 mg n=3 Block 3	平均値 [b]	1.50	2.92	1.33	15.2	23.8	0.146	1.19
	標準偏差	－	0.669	0.131	4.20	2.39	0.0334	0.120
	最小値～最大値	1.03 ~ 2.03	2.46 ~ 3.69	1.19 ~ 1.45	11.7 ~ 19.9	21.5 ~ 26.3	0.123 ~ 0.185	1.08 ~ 1.32

Source：041012 CSR、Table 11
a) 用量 10 mg については n=2 であるため標準偏差を示さない
b) t_{max} は中央値（ただし 10 mg（Block 3）は n=2 の平均値）を示す
c) n=1
d) n=11
－：算出せず

2.7.2.2.2.2.12 外国人統合失調症患者を対象とした QTc 間隔に対するアセナピン、クエチアピン（Seroquel®）及びプラセボの影響を評価するため反復舌下投与試験（A7501001 試験）【5.3.4.1-03】

1) 方法

外国人統合失調症患者における、QTc 間隔に対するアセナピン 1 日 2 回反復舌下投与の影響を検討するための、プラセボ対照、二重盲検、ダブルダミー、並行群間試験である。

外国人統合失調症患者に、下記の投与スケジュールに従い、アセナピン（又はプラセボ）を 1 日 2 回反復舌下投与、又は陽性対照であるクエチアピン（又はプラセボ）を 1 日 2 回反復経口投与した。各被験者を以下の 4 つの投与スケジュールのいずれかに無作為に割り付け、Group 1 をアセナピン低用量群（5 及び 10 mg）、Group 2 をアセナピン高用量群（15 及び 20 mg）、Group 3 をクエチアピン群、Group 4 をプラセボ群とした。

投与スケジュール

Group	目標 被験者数	薬剤	期間 1（第 1 日～第 10 日）	期間 2（第 11 日～第 16 日 [a)]）
1	30	アセナピン	5 mg 舌下 1 日 2 回×10 日	10 mg 舌下 1 日 2 回×6 日
2	30	アセナピン	5 ~ 15 mg 舌下 1 日 2 回×10 日 （3 日で 15 mg まで漸増）	20 mg 舌下 1 日 2 回×6 日
3	30	クエチアピン	25 ~ 375 mg 経口 1 日 2 回×10 日 （8 日で 375 mg まで漸増）	375 mg 経口 1 日 2 回×6 日
4	30	プラセボ	経口／舌下 1 日 2 回×10 日	経口／舌下 1 日 2 回×6 日

第 16 日は朝投与のみ

第 1 日、第 10 日及び第 16 日の朝投与前から投与後（第 1 日及び第 10 日は投与 12 時間後、第 16 日は投与 48 時間後まで）に経時的に採血を行い、血漿中アセナピン、N-脱メチル体及び N-酸化体濃度を測定した。

2) 結果

151 名が試験に組み入れられ、そのうち 148 名が治験薬の投与を 1 回以上受けた。平均年齢は 42.6 歳（範囲：19 ~ 57 歳）であった。

アセナピン単回（第 1 日）及び 1 日 2 回反復舌下投与後のアセナピンの薬物動態パラメータを表 2.7.2-42に、N-脱メチル体の薬物動態パラメータを表 2.7.2-43に示した。ほとんどの検体において、N-酸化体濃度は定量下限（0.100 ng/mL）未満であった。

表 2.7.2-42 外国人患者におけるアセナピン単回及び 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（A7501001 試験）

投与群：アセナピン 5/10 mg						
	第 1 日、5 mg N=35		第 10 日、5 mg N=28		第 16 日、10 mg N=25	
パラメータ（単位）	n	平均値 (標準偏差)	n	平均値 (標準偏差)	n	平均値 (標準偏差)
C_{max} (ng/mL)	35	2.61 (1.31)	28	4.23 (1.91)	25	6.56 (3.33)
t_{max} (h)	34	1.92 (0.987)	28	1.79 (0.842)	25	2.01 (0.925)
AUC [a)] (ng·h/mL)	35	15.4 (7.55)	28	26.6 (10.2)	25	43.4 (23.0)
$t_{1/2}$ (h)		該当なし		該当なし	20	24.1 (9.97)

投与群：アセナピン 15/20 mg						
	第 1 日、5 mg N=35		第 10 日、15 mg N=33		第 16 日、20 mg N=29	
パラメータ（単位）	n	平均値 (標準偏差)	n	平均値 (標準偏差)	n	平均値 (標準偏差)
C_{max} (ng/mL)	35	2.29 (1.26)	33	8.05 (4.37)	29	10.6 (5.11)
t_{max} (h)	34	2.48 (2.71)	33	1.66 (1.09)	29	1.70 (0.953)
AUC [a)] (ng·h/mL)	35	12.4 (6.78)	33	51.2 (28.7)	29	66.1 (30.7)
$t_{1/2}$ (h)		該当なし		該当なし	20	22.4 (5.23)

Source：A7501001 CSR、Table 48
平均値（標準偏差）
第 1 日：単回投与、第 10 日及び第 16 日：1 日 2 回反復投与
N：薬物動態解析の対象となった被験者の数
n：該当パラメータの被験者数
a) 第 1 日は $AUC_{0\text{-}tlast}$、第 10 日及び第 16 日は $AUC_{0\text{-}12}$

表 2.7.2-43 外国人患者におけるアセナピン単回及び 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（A7501001 試験）

投与群：アセナピン 5/10 mg						
	第 1 日、5 mg N=35		第 10 日、5 mg N=28		第 16 日、10 mg N=25	
パラメータ（単位）	n	平均値 (標準偏差)	n	平均値 (標準偏差)	n	平均値 (標準偏差)
C_{max} (ng/mL)	35	0.410 (0.153)	28	1.02 (0.397)	25	2.21 (1.07)
t_{max} (h)	34	6.57 (2.03)	28	4.47 (1.79)	25	4.73 (2.21)
AUC [a)] (ng·h/mL)	35	3.29 (1.48)	28	9.65 (3.76)	25	19.6 (6.98)
$t_{1/2}$ (h)		該当なし		該当なし	24	16.6 (5.30)

投与群：アセナピン 15/20 mg						
	第 1 日、5 mg N=35		第 10 日、15 mg N=33		第 16 日、20 mg N=29	
パラメータ（単位）	n	平均値 (標準偏差)	n	平均値 (標準偏差)	n	平均値 (標準偏差)
C_{max} (ng/mL)	35	0.457 (0.239)	33	3.21 (2.26)	29	4.52 (2.85)
t_{max} (h)	33	6.07 (1.83)	32	3.15 (1.35)	29	3.80 (1.60)
AUC [a)] (ng·h/mL)	35	3.63 (1.91)	33	29.6 (21.5)	29	40.5 (26.3)
$t_{1/2}$ (h)		該当なし		該当なし	27	17.6 (8.17)

Source：A7501001 CSR、Table 49
平均値（標準偏差）
第 1 日：単回投与、第 10 日及び第 16 日：1 日 2 回反復投与
N：薬物動態解析の対象となった被験者の数
n：該当パラメータの被験者数
a) 第 1 日は $AUC_{0\text{-}tlast}$、第 10 日及び第 16 日は $AUC_{0\text{-}12}$

アセナピン及び N-脱メチル体の C_{max} 及び AUC は、第 1 日（5 mg 投与）にはアセナピン低用量群（Group 1）と高用量群（Group 2）で同程度であった。第 10 日（低用量群 5 mg 1 日 2 回又は高用量群 15 mg 1 日 2 回）及び第 16 日（低用量群 10 mg 1 日 2 回又は高用量群 20 mg 1 日 2 回）の比較では、アセナピンの C_{max} 及び AUC の増加は用量の増加を下回った。一方、N-脱メチル体の C_{max} 及び AUC は用量相関性が認められた。

なお、QTc 間隔への影響の結果の要約は【2.7.4.4.1.1】に記載した。

2.7.2.2.2.3 内因性要因

2.7.2.2.2.3.1 人種差

2.7.2.2.2.3.1.1 日本人及び外国人健康成人男性を対象とした単回及び反復舌下投与試験（25546 試験）【5.3.3.3-01】

25546 試験で日本人及び外国人（白人）の薬物動態の人種差を検討した。結果は2.7.2.2.2.1.1を参照。

2.7.2.2.2.3.2 腎機能低下の影響

腎機能低下の影響は 2 試験で検討され、腎機能低下の程度の異なる被験者を対象に、25521 試験では 0.3 mg、A7501017 試験では 5 mg のアセナピンの投与量で実施した。

2.7.2.2.2.3.2.1 腎機能低下の影響（0.3 mg 単回舌下投与）（25521 試験）【5.3.3.3-04】

1) 方法

腎機能が低下した外国人男女における、アセナピン 0.3 mg を単回舌下投与時の薬物動態を検討するための、非盲検、並行群間試験である。

糸球体ろ過量（glomerular filtration rate；GFR）の分類により以下の 4 群を設定し、32 名を各群に 8 名（男性 4 名及び女性 4 名）ずつ割り付けた。

群	腎機能
腎機能正常者群	GFR が 82.0 mL/min/1.73 m^2 体表面積以上
軽度腎機能低下者群	GFR が 52.0 mL/min/1.73 m^2 体表面積以上 78.0 mL/min/1.73 m^2 体表面積未満
中等度腎機能低下者群	GFR が 32.0 mL/min/1.73 m^2 体表面積以上 48.0 mL/min/1.73 m^2 体表面積未満
重度腎機能低下者群	GFR が 28.0 mL/min/1.73 m^2 体表面積未満

上記の分類は、腎機能の標準的な分類と少し異なるが、腎機能の程度分類の境界にある患者を除外することにより、異なる群間の腎機能を明確に層別化するために使用した。

各群にアセナピン 0.3 mg を単回舌下投与し、投与前から投与 48 時間後まで経時的に採血し、アセナピン及び N-脱メチル体の血漿中濃度を測定した。また、アセナピンの血漿蛋白結合率を 2 時点（投与 1 時間及び 8 時間後）で評価した（限外濾過法）。

2) 結果

32 名が全員が試験を完了した。腎機能正常者群、軽度、中等度及び重度腎機能低下者群における平均年齢（範囲）は、それぞれ 48.0 歳（43 ~ 52 歳）、44.4 歳（26 ~ 65 歳）、45.3 歳（27 ~ 63 歳）及び 49.9 歳（31 ~ 61 歳）であった。

腎機能正常者と腎機能低下者におけるアセナピンの薬物動態パラメータ及びその群間比較を表2.7.2-44及び表 2.7.2-45に示した。アセナピンについては、統計的検出力が不十分であったため、薬物動態パラメータに対する腎機能低下の影響は十分に評価できなかった。

表 2.7.2-44 外国人腎機能正常者及び腎機能低下者におけるアセナピン 0.3 mg 単回舌下投与時の血漿中アセナピンの薬物動態パラメータ（25521 試験）

パラメータ（単位）	腎機能正常者 (n=7) [a)]	軽度腎機能低下者 (n=8)	中等度腎機能低下者 (n=8)	重度腎機能低下者 (n=8)
C_{max} (ng/mL)	0.224 (0.0689)	0.189 (0.0431)	0.259 (0.120)	0.309 (0.167)
t_{max} (h)	2.25 (1.00 ~ 4.00)	1.50 (0.50 ~ 2.00)	1.50 (0.50 ~ 3.00)	1.23 (0.75 ~ 4.00)
$AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL)	1.51 (0.448)	1.20 (0.353)	1.31 (0.506)	1.54 (0.326)
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	2.85 (2.31)	1.80 (0.953)	1.55 (0.730)	2.23 (0.961)

Source: CSR Table 3
平均値（標準偏差）、t_{max} は中央値（範囲）
a) C_{max} 及び t_{max} は n=8

表 2.7.2-45 外国人腎機能正常者及び腎機能低下者におけるアセナピン 0.3 mg 単回舌下投与時の血漿中アセナピンの薬物動態パラメータの群間比較（25521 試験）

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=7) [a)]	被験／対照の比の点推定値	90%信頼区間
軽度腎機能低下者群（被験） vs 腎機能正常者群（対照）	C_{max} (ng/mL)	0.184	0.216	0.85	0.61 ~ 1.18
	$AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL)	1.15	1.47	0.79	0.60 ~ 1.03
	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	1.59	2.37	0.67	0.42 ~ 1.07
中等度腎機能低下者群（被験） vs 腎機能正常者群（対照）	C_{max} (ng/mL)	0.237	0.216	1.09	0.79 ~ 1.52
	$AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL)	1.22	1.47	0.83	0.63 ~ 1.09
	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	1.37	2.37	0.58	0.36 ~ 0.92
重度腎機能低下者群（被験） vs 腎機能正常者群（対照）	C_{max} (ng/mL)	0.276	0.216	1.28	0.92 ~ 1.77
	$AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL)	1.51	1.47	1.03	0.78 ~ 1.35
	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	2.08	2.37	0.88	0.55 ~ 1.39

Source：25521 CSR、Table 4
a) C_{max} は n=8、その他は n=7（血漿中濃度推移位の異常により AUC は算出できなかった）

N-脱メチル体の濃度は多くが定量下限（0.1 ng/mL）未満であり、一部の被験者では全ての濃度値が定量下限未満であった。そのため、N-脱メチル体については薬物動態パラメータを算出しなかった。

アセナピンの血漿蛋白結合率は、4 群間に有意差は認められなかった（表 2.7.2-46）。また、アセナピン低濃度時（投与 8 時間後：0.0717 ng/mL）のアセナピンの蛋白結合率は、アセナピン高濃度時（投与 1 時間後：0.248 ng/mL）と比較して差は認められなかった。

表 2.7.2-46 外国人腎機能正常者及び腎機能低下者におけるアセナピンの血漿蛋白結合率（25521 試験）

群	血漿蛋白結合率 (%)	
	1 時間 (n=8)	8 時間 (n=8)
腎機能正常者群	98.2 (0.20)	98.1 (0.20)
軽度腎機能低下者群	98.1 (0.16) [a)]	98.2 (0.19)
中等度腎機能低下者群	98.2 (0.22)	98.2 (0.18)
重度腎機能低下者群	98.2 (0.21)	98.2 (0.25)

引用先：25521 CSR、Table 6
平均値（標準偏差）
a) n=7

2.7.2.2.2.3.2.2 腎機能低下の影響（5 mg 単回舌下投与）（A7501017 試験）【5.3.3.3-05】

1) 方法

腎機能が低下した外国人男女における、アセナピン 5 mg を単回舌下投与時の薬物動態を検討するための、非盲検、並行群間試験である。

Cockcroft-Gault 式により求めた 2 回のスクリーニング時（72 時間以上の間隔）の推定クレアチニンクリアランス（creatinine clearance；Ccr）値の平均値に基づいて、33 名を 4 群（各群 8～9 名）に被験者を割り付けた。

群	腎機能
腎機能正常者群	推定 Ccr が 80 mL/min を超える、腎機能低下者と人口統計学的に同等の 8 名の対照被験者
軽度腎機能低下者群	推定 Ccr が 51～80 mL/min の 8 名の被験者
中等度腎機能低下者群	推定 Ccr が 30～50 mL/min の 8 名の被験者
重度腎機能低下者群	推定 Ccr が 30 mL/min 未満であるが、透析を受けていない 8 名の被験者

各群にアセナピン 5 mg を単回舌下投与し、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、アセナピン投与前から投与 72 時間後まで経時的に採血した。また、中等度及び重度腎機能低下者群については 96 時間後まで追加採血した。血漿蛋白結合率測定のため、投与 4 時間後で採血し、平衡透析法により血漿蛋白結合率を測定した。

2) 結果

33 名全員が試験を完了した。平均年齢は 63.7 歳（範囲：36～78 歳）であった。スクリーニング時の Ccr 値から腎機能正常者群、中等度及び重度腎機能低下者群に 8 名が、軽度腎機能低下者群に 9 名が割り付けられたが、第 1 日の Ccr 値がスクリーニング時の分類と異なったため、薬物動態解析では腎機能正常者群に 9 名、軽度、中等度及び重度腎機能低下者群に各 8 名の被験者に分類した。

腎機能正常者と腎機能低下者のアセナピン及び N-脱メチル体の血漿中濃度推移を図 2.7.2-13及び図 2.7.2-14に、薬物動態パラメータ及びその群間比較を表 2.7.2-47～表 2.7.2-50に示した。

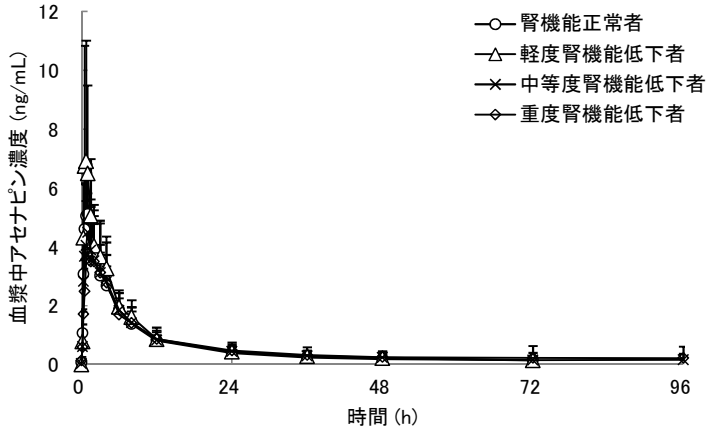


図 2.7.2-13 外国人腎機能正常者及び腎機能低下者におけるアセナピン 5 mg 単回投与時のアセナピンの血漿中濃度推移（A7501017 試験）

Source：A7501017 CSR、Figure 1
平均値+標準偏差

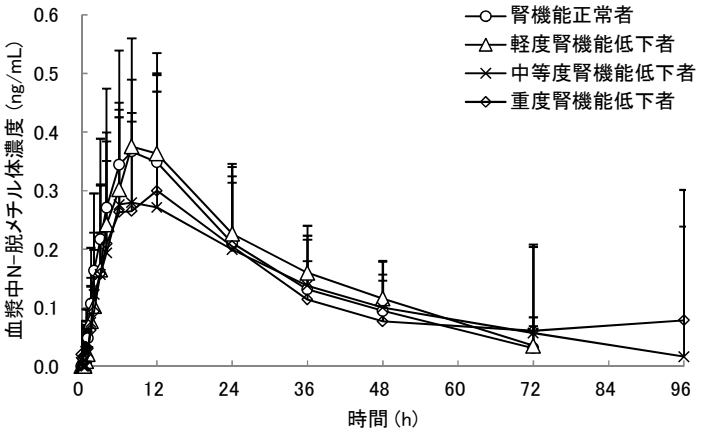


図 2.7.2-14 外国人腎機能正常者及び腎機能低下者におけるアセナピン 5 mg 単回投与時の N-脱メチル体の血漿中濃度推移（A7501017 試験）

Source：A7501017 CSR、Figure 3
平均値+標準偏差

表 2.7.2-47 外国人腎機能正常者及び腎機能低下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パラメータ（A7501017 試験）

パラメータ（単位）	腎機能正常者	軽度腎機能低下者	中等度腎機能低下者	重度腎機能低下者
N (n)	9 (8)	8 (7)	8 (6)	8 (6)
C_{max} (ng/mL)	5.34 (1.58)	7.72 (3.61)	4.73 (2.26)	4.18 (2.11)
t_{max} (h)	0.750 (0.330 ~ 1.05)	0.740 (0.500 ~ 1.97)	1.00 (0.500 ~ 2.00)	1.51 (0.750 ~ 4.00)
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	43.7 (12.5)	50.2 (18.8)	48.5 (20.6)	51.4 (32.1)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	43.3 (10.9)	58.7 (21.9)	47.5 (22.0)	48.6 (21.4)
$t_{1/2}$ (h)	23.1 (5.68)	24.3 (6.82)	33.3 (10.6)	29.8 (12.9)

Source: CSR Table 7、Section 13.5.1 Table 3
平均値（標準偏差）、t_{max} は中央値（範囲）
N：第 1 日の Ccr 値からの被験者数、n：$t_{1/2}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$が算出できた被験者数

表 2.7.2-48 外国人腎機能正常者及び腎機能低下者におけるアセナピン 5 mg 単回舌下投与時の N-脱メチル体の血漿中薬物動態パラメータ（A7501017 試験）

パラメータ（単位）	腎機能正常者	軽度腎機能低下者	中等度腎機能低下者	重度腎機能低下者
N (n)	9 (9)	8 (8)	8 (6)	8 (7)
C_{max} (ng/mL)	0.399 (0.192)	0.409 (0.117)	0.304 (0.124)	0.330 (0.194)
t_{max} (h)	8.00 (2.95 ~ 12.0)	7.99 (4.12 ~ 12.0)	6.99 (5.97 ~ 24.0)	12.0 (5.97 ~ 12.0)
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	11.0 (5.02)	11.7 (5.21)	10.9 (7.18)	11.3 (12.8)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	13.6 (5.40)	14.9 (6.05)	13.8 (8.10)	9.67 (3.18)
$t_{1/2}$ (h)	23.2 (9.85)	22.1 (5.52)	25.3 (6.77)	23.8 (6.10)

Source: CSR Table 10、Section 13.5.1 Table 7
平均値（標準偏差）、t_{max} は中央値（範囲）
N：第 1 日の Ccr 値からの被験者数、n：$t_{1/2}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$が算出できた被験者数

表 2.7.2-49 外国人腎機能正常者及び腎機能低下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パラメータの群間比較（A7501017 試験）

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
軽度腎機能低下者群（被験）vs 腎機能正常者群（対照）	C_{max} (ng/mL)	6.84	5.12	1.34	0.88 ~ 2.04
	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	47.0	42.1	1.12	0.77 ~ 1.62
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	55.0 [b)]	42.1 [a)]	1.31	0.91 ~ 1.87
中等度腎機能低下者群（被験）vs 腎機能正常者群（対照）	C_{max} (ng/mL)	4.21	5.12	0.82	0.54 ~ 1.25
	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	44.1	42.1	1.05	0.72 ~ 1.52
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	43.2 [c)]	42.1 [a)]	1.03	0.71 ~ 1.50
重度腎機能低下者群（被験）vs 腎機能正常者群（対照）	C_{max} (ng/mL)	3.65	5.12	0.71	0.47 ~ 1.09
	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	43.9	42.1	1.04	0.72 ~ 1.52
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	44.5 [c)]	42.1 [a)]	1.06	0.73 ~ 1.54

Source：A7501017 CSR、Table 8
a) n=8、b) n=7、c) n=6

表 2.7.2-50 外国人腎機能正常者及び腎機能低下者におけるアセナピン 5 mg 単回舌下投与時の N-脱メチル体の血漿中薬物動態パラメータの群間比較（A7501017 試験）

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
軽度腎機能低下者群（被験）vs 腎機能正常者群（対照）	C_{max} (ng/mL)	0.396	0.365	1.09	0.75 ~ 1.56
	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	10.7	10.2	1.05	0.61 ~ 1.81
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	13.6	12.7	1.08	0.73 ~ 1.59
中等度腎機能低下者群（被験）vs 腎機能正常者群（対照）	C_{max} (ng/mL)	0.281	0.365	0.77	0.54 ~ 1.11
	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	8.34	10.2	0.82	0.48 ~ 1.42
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	11.6 [c)]	12.7	0.92	0.60 ~ 1.40
重度腎機能低下者群（被験）vs 腎機能正常者群（対照）	C_{max} (ng/mL)	0.286	0.365	0.79	0.55 ~ 1.13
	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	7.95	10.2	0.78	0.46 ~ 1.35
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	9.23 [b)]	12.7	0.73	0.49 ~ 1.09

Source：A7501017 CSR、Table 11
a) n=8、b) n=7、c) n=6

腎機能正常者群に対する各群間の比較では、アセナピンの薬物動態パラメータに統計学的有意差は認められなかった。しかし、検討した症例数が少なく、またアセナピンの薬物動態は個体内変動が大きいため、これらの検出力には限度があった。軽度腎機能低下者群の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ は腎機能正常者群より約 30%高かった。中等度又は重度腎機能低下者群のアセナピンの $AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ は腎機能正常者群に比べ 3 ~ 6%高い程度であり、大きな差はなかった。中等度又は重度腎機能低下者群の C_{max} は腎機能正常者群より低かった（それぞれ 18%及び 29%）。アセナピンの薬物動態パラメータと Ccr の間に明確な相関は認められなかった。

N-脱メチル体については検討した症例数が少なく、また薬物動態における個体間変動が大きいため、薬物動態パラメータの群間の統計的比較を行ったものの、結論を導くことができなかった。N-脱メチル体の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ は、腎機能正常者群に比べ、軽度腎機能低下者群ではわずかに高い（8 ~ 9%）程度であり、一方、中等度及び重度腎機能低下者群では約 10 ~ 30%程度低かった。N-脱メチル体の薬物動態パラメータと Ccr の間にも明確な相関は見られなかった。

アセナピンの血漿蛋白結合率は腎機能正常者群では 96.3%であったのに対し、軽度、中等度及び重度腎機能低下者群で 95.7 ~ 95.9%であり、腎機能低下はアセナピンの血漿蛋白結合に影響を及ぼさないと考えられた。

以上より、アセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態に対する腎機能低下の影響はほとんどないものと考えられた。

2.7.2.2.2.3.3 肝機能低下の影響

肝機能低下の影響は 2 試験で検討され、肝機能低下の程度の異なる被験者を対象に、25522 試験では 0.3 mg、A7501018 試験では 5 mg のアセナピンの投与量で実施した。

2.7.2.2.2.3.3.1 肝機能低下の影響（0.3 mg 単回舌下投与）（25522 試験）【5.3.3.3-02】

1) 方法

肝機能が低下した外国人男女における、アセナピン 0.3 mg を単回舌下投与時の薬物動態を検討するための、非盲検、並行群間試験である。

肝機能正常者群、軽度肝機能低下者群（Child-Pugh A）、中等度肝機能低下者群（Child-Pugh B）及び重度肝機能低下者群（Child-Pugh C）の 4 群に各 8 名（計 32 名）を割り付けた。各群にアセナピン 0.3 mg を単回舌下投与し、投与前から投与 48 時間後まで経時的に採血し、アセナピン及び N-脱メチル体の血漿中濃度を測定した。また、アセナピンの血漿蛋白結合率を 2 時点（投与 1.5 時間及び 12 時間後）で評価した（限外濾過法）。

2) 結果

32 名全員が試験を完了した。肝機能正常者群、軽度、中等度及び重度肝機能低下者群の平均年齢（範囲）は、それぞれ 46.0 歳（35 ~ 52 歳）、49.4 歳（33 ~ 60 歳）、47.6 歳（33 ~ 54 歳）及び 49.0 歳（39 ~ 55 歳）であった。

肝機能正常者と肝機能低下者のアセナピンの薬物動態パラメータ及びその比較を表 2.7.2-51及び表 2.7.2-52に示した。

表 2.7.2-51 外国人肝機能正常者及び肝機能低下者におけるアセナピン 0.3 mg 単回舌下投与時の血漿中アセナピンの薬物動態パラメータ（25522 試験）

パラメータ（単位）	肝機能正常者 (n=8)	軽度 肝機能低下者 (n=8)	中等度 肝機能低下者 (n=7) [a)]	重度 肝機能低下者 (n=8)
C_{max} (ng/mL)	0.284 (0.104)	0.196 (0.0530)	0.187 (0.0884)	0.226 (0.0743)
t_{max} (h)	1.75 (0.75 ~ 4.00)	1.50 (0.75 ~ 3.00)	3.00 (1.00 ~ 4.02)	1.75 (0.75 ~ 4.00)
$t_{1/2}$ (h)	22.7 (13.1)	19.1 (17.5)	64.2 (52.7)	48.7 (42.7)
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	2.03 (0.531)	2.14 (1.08)	3.27 (0.686)	3.68 (1.48)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	2.97 (0.865)	2.99 (1.93)	7.26 (4.05)	7.86 (5.82)

Source: CSR Table 4

平均値（標準偏差）、t_{max} は中央値（範囲）

a) C_{max}、t_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tlast}$ は n=8

表 2.7.2-52 外国人肝機能正常者及び肝機能低下者におけるアセナピン 0.3 mg 単回舌下投与時の血漿中アセナピンの薬物動態パラメータの群間比較（25522 試験）

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
軽度肝機能低下者（被験） vs 肝機能正常者（対照）	C_{max} (ng/mL)	0.190	0.266	0.71	0.53 ~ 0.95
	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	1.93	1.96	0.98	0.71 ~ 1.36
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	2.58	2.87	0.90	0.55 ~ 1.49
中等度肝機能低下者（被験） vs 肝機能正常者（対照）	C_{max} (ng/mL)	0.174	0.266	0.66	0.49 ~ 0.87
	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	3.21	1.96	1.63	1.18 ~ 2.26
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	6.43 [a)]	2.87	2.24	1.34 ~ 3.77
重度肝機能低下者（被験） vs 肝機能正常者（対照）	C_{max} (ng/mL)	0.217	0.266	0.82	0.61 ~ 1.09
	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	3.35	1.96	1.71	1.23 ~ 2.36
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	5.96	2.87	2.08	1.26 ~ 3.43

Source：25522 CSR、Table 5
a) n=7

軽度、中等度及び重度肝機能低下者群のアセナピンの C_{max} は肝機能正常者群と比べて約 20 ~ 30%低かった。ただし、中等度肝機能低下者群のみ統計学的に有意な差であった。

軽度肝機能低下者群の $AUC_{0\text{-}tlast}$ の平均値は肝機能正常者群の平均値と有意差がなかったが、中等度及び重度肝機能低下者群の $AUC_{0\text{-}tlast}$ の平均値は肝機能正常者群と比べて約 60 ~ 70%高かった。

回帰分析の結果、$AUC_{0\text{-}tlast}$ と Child-Pugh スコアの間に統計学的に有意な正の相関が認められた。

血漿中 N-脱メチル体濃度は、測定した検体のほとんどで定量下限（0.1 ng/mL）未満であったため、N-脱メチル体の薬物動態パラメータを算出できなかった。

アセナピンの血漿蛋白結合率を表 2.7.2-53に示した。中等度及び重度肝機能低下者群のアセナピンの血漿蛋白結合率（98.2 ~ 98.3%）は肝機能正常群（98.7%）より有意に低かったが、肝機能正常者群と軽度肝機能低下者群（98.6%）の間には有意差は認められなかった。また、全群で、アセナピン低濃度時（投与 12 時間後：0.0488 ng/mL）のアセナピンの蛋白結合率は、アセナピン高濃度時（投与 1.5 時間後：0.235 ng/mL）と有意差がなかった。

表 2.7.2-53 外国人肝機能正常者及び肝機能低下者におけるアセナピンの血漿蛋白結合率（25522 試験）

群	血漿蛋白結合率 (%)	
	1.5 時間 (n=8)	12 時間 (n=8)
肝機能正常者	98.7 (0.12)	98.7 (0.20)
軽度肝機能低下者	98.6 (0.15) [a)]	98.6 (0.15) [a)]
中等度度肝機能低下者	98.3 (0.26)	98.3 (0.35)
重度肝機能低下者	98.3 (0.32)	98.2 (0.24) [a)]

Source：25522 CSR、Table 7
平均値（標準偏差）
a) n=7

2.7.2.2.2.3.3.2 肝機能低下の影響（5 mg 単回舌下投与）（A7501018 試験）【5.3.3.3-03】

1) 方法

肝機能が低下した外国人男女における、アセナピン 5 mg を単回舌下投与時の薬物動態を検討するための、非盲検、並行群間試験である。

肝機能正常者群、軽度肝機能低下者群（Child-Pugh A）、中等度肝機能低下者群（Child-Pugh B）及び重度肝機能低下者群（Child-Pugh C）の 4 群に各 8 名（重度肝機能低下者群のみ 6 名、計 30 名）を割り付けた。

各群に 5 mg のアセナピンを単回舌下投与し、肝機能正常者群と軽度肝機能低下者群は投与 96 時間後まで、中等度肝機能低下者群及び重度肝機能低下者群は投与 240 時間後まで採血し、アセナピン、N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体の血漿中濃度を測定した。また、アセナピンの血漿蛋白結合率（投与 4 時間後の血漿）を平衡透析法を用いて検討した。

2) 結果

30 名全員が治験を完了した。平均年齢は 55.7 歳（範囲：46 ~ 72 歳）であった。

肝機能正常者と肝機能低下者におけるアセナピン、N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体の血漿中濃度推移を図 2.7.2-15～図 2.7.2-17に、薬物動態パラメータ及びその比較を表 2.7.2-54～表 2.7.2-59に示した。

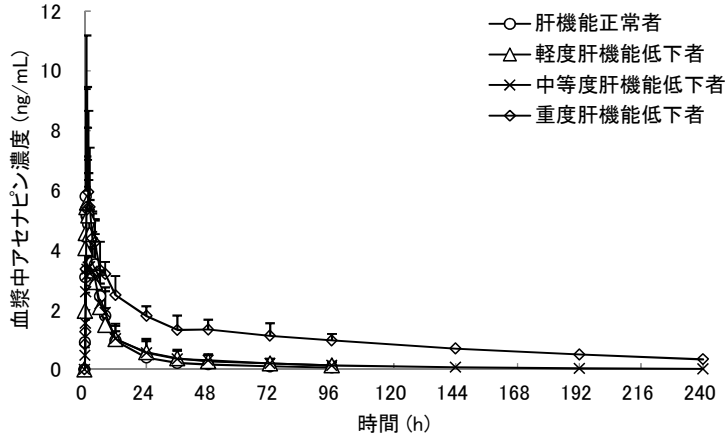


図 2.7.2-15 外国人肝機能正常者及び肝機能低下者におけるアセナピン 5 mg 単回投与時のアセナピンの血漿中濃度推移（A7501018 試験）

Source：A7501018 CSR、Figure 1
平均値+標準偏差

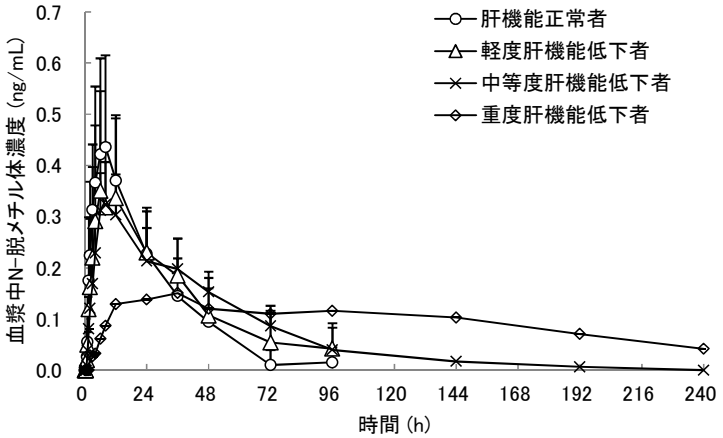


図 2.7.2-16 外国人肝機能正常者及び肝機能低下者におけるアセナピン 5 mg 単回投与時の N-脱メチル体の血漿中濃度推移（A7501018 試験）

Source：A7501018 CSR、Figure 6
平均値+標準偏差

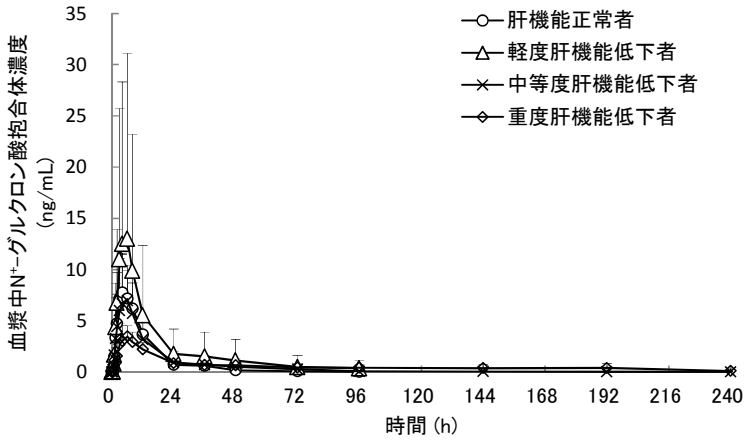


図 2.7.2-17 外国人肝機能正常者及び肝機能低下者におけるアセナピン 5 mg 単回投与時の N^+-グルクロン酸抱合体の血漿中濃度推移（A7501018 試験）

Source：A7501018 CSR、Figure 4
平均値+標準偏差

表 2.7.2-54 外国人肝機能正常者及び肝機能低下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パラメータ（A7501018 試験）

パラメータ（単位）	肝機能正常者	軽度肝機能低下者	中等度肝機能低下者	重度肝機能低下者
N (n)	8 (8)	8 (8)	8 (7)	6 (6)
C_{max} (ng/mL)	6.85 (2.51)	6.12 (1.78)	4.06 (1.79)	7.50 (4.58)
t_{max} (h)	0.63 (0.50 ~ 2.0)	1.0 (0.50 ~ 1.5)	1.8 (0.75 ~ 4.0)	1.5 (0.75 ~ 6.0)
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	50.9 (15.3)	58.2 (27.2)	63.1 (34.2)	247 (55.3)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	55.0 (15.9)	68.4 (39.6)	68.9 (37.3)	304 (85.0)
$t_{1/2}$ (h)	39.1 (17.8)	39.9 (16.6)	49.8 (9.53)	94.3 (31.7)

Source: CSR Table 6、Section 13.5.1 Table 2.1 ~ 2.4
平均値（標準偏差）、t_{max} は中央値（範囲）
N：被験者数、 n：$t_{1/2}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ が算出された被験者数

表 2.7.2-55 外国人肝機能正常者及び肝機能低下者におけるアセナピン 5 mg 単回舌下投与時の血漿中 N-脱メチル体の薬物動態パラメータ（A7501018 試験）

パラメータ（単位）	肝機能正常者	軽度肝機能低下者	中等度肝機能低下者	重度肝機能低下者
N (n)	8 (7)	8 (7)	8 (8)	6 (3)
C_{max} (ng/mL)	0.537 (0.163)	0.399 (0.186)	0.365 (0.131)	0.179 (0.0665)
t_{max} (h)	7.0 (4.0 ~ 12)	7.0 (6.0 ~ 36)	8.0 (6.0 ~ 36)	36 (12 ~ 96)
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	12.0 (5.50)	13.5 (5.21)	15.5 (11.3)	20.3 (8.73)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	15.3 (6.22)	16.8 (7.36)	18.4 (12.2)	47.8 (20.5)
$t_{1/2}$ (h)	21.1 (7.82)	24.8 (12.2)	31.5 (17.7)	252 (147)

Source: CSR Table 12、Section 13.5.1 Table 8.1 ~ 8.4
平均値（標準偏差）、t_{max} は中央値（範囲）
N：被験者数、 n：$t_{1/2}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ が算出された被験者数

表 2.7.2-56 外国人肝機能正常者及び肝機能低下者におけるアセナピン 5 mg 単回舌下投与時の血漿中 N^+-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ（A7501018 試験）

パラメータ（単位）	肝機能正常者	軽度肝機能低下者	中等度肝機能低下者	重度肝機能低下者
N (n)	8 (7)	8 (8)	8 (8)	6 (4)
C_{max} (ng/mL)	8.19 (3.84)	13.8 (17.8)	8.04 (4.88)	3.84 (1.54)
t_{max} (h)	5.0 (3.0 ~ 6.0)	4.0 (2.0 ~ 6.0)	5.0 (2.0 ~ 6.0)	7.0 (3.0 ~ 12)
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	103 (46.0)	210 (307)	109 (83.4)	119 (63.2)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	105 (51.1)	232 (341)	119 (91.0)	198 (131)
$t_{1/2}$ (h)	7.44 (3.37)	20.8 (14.4)	15.0 (18.8)	90.7 (84.4)

Source: CSR Table 10、Section 13.5.1 Table 5.1 ~ 5.4
平均値（標準偏差）、t_{max} は中央値（範囲）
N：被験者数、 n：$t_{1/2}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$が算出された被験者数

表 2.7.2-57 外国人肝機能正常者及び肝機能低下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パラメータの群間比較（A7501018 試験）

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
軽度肝機能低下者（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
	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	52.8	49.0	1.08	0.74 ~ 1.56
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	59.2	52.9	1.12	0.74 ~ 1.68
中等度肝機能低下者（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
	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	54.8	49.0	1.12	0.77 ~ 1.63
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	59.5 [a)]	52.9	1.12	0.74 ~ 1.71
重度肝機能低下者（被験） vs 肝機能正常者（対照）	C_{max} (ng/mL)	6.67 [b)]	6.49	1.03	0.71 ~ 1.49
	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	241 [b)]	49.0	4.92	3.29 ~ 7.37
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	293 [b)]	52.9	5.53	3.56 ~ 8.59

Source：A7501018 CSR、Table 7
a) n=7、b) n=6

表 2.7.2-58 外国人肝機能正常者及び肝機能低下者におけるアセナピン 5 mg 単回舌下投与時の血漿中 N-脱メチル体の薬物動態パラメータの群間比較（A7501018 試験）

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
軽度肝機能低下者（被験） vs 肝機能正常者（対照）	C_{max} (ng/mL)	0.360	0.513	0.70	0.50 ~ 1.00
	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	12.7	10.9	1.17	0.73 ~ 1.87
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	15.6 [a)]	13.9 [a)]	1.13	0.69 ~ 1.83
中等度肝機能低下者（被験） vs 肝機能正常者（対照）	C_{max} (ng/mL)	0.342	0.513	0.67	0.47 ~ 0.95
	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	12.5	10.9	1.15	0.72 ~ 1.85
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	15.4	13.9 [a)]	1.11	0.70 ~ 1.78
重度肝機能低下者（被験） vs 肝機能正常者（対照）	C_{max} (ng/mL)	0.168 [b)]	0.513	0.33	0.23 ~ 0.48
	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	18.1 [b)]	10.9	1.67	1.00 ~ 2.78
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	44.9 [c)]	13.9 [a)]	3.24	1.73 ~ 6.06

Source：A7501018 CSR、Table 13
a) n=7、b) n=6、c) n=3

表 2.7.2-59 外国人肝機能正常者及び肝機能低下者におけるアセナピン 5 mg 単回舌下投与時の血漿中 N^+-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータの群間比較（A7501018 試験）

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
軽度肝機能低下者（被験） vs 肝機能正常者（対照）	C_{max} (ng/mL)	8.28	6.84	1.21	0.64 ~ 2.31
	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	111	81.5	1.36	0.61 ~ 3.03
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	127	82.0 [a)]	1.55	0.65 ~ 3.68
中等度肝機能低下者（被験） vs 肝機能正常者（対照）	C_{max} (ng/mL)	6.87	6.84	1.01	0.53 ~ 1.92
	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	79.6	81.5	0.98	0.44 ~ 2.17
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	86.6	82.0 [a)]	1.06	0.44 ~ 2.51
重度肝機能低下者（被験） vs 肝機能正常者（対照）	C_{max} (ng/mL)	3.61 [b)]	6.84	0.53	0.26 ~ 1.06
	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	105 [b)]	81.5	1.29	0.54 ~ 3.07
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	157 [c)]	82.0 [a)]	1.92	0.67 ~ 5.49

Source：A7501018 CSR、Table 11
a) n=7、b) n=6、c) n=4

重度肝機能低下者群のアセナピンの $AUC_{0\text{-}\infty}$は肝機能正常者群の 5 倍以上であった。一方、軽度及び中等度肝機能低下者群における $AUC_{0\text{-}\infty}$は肝機能正常者群よりともに 12%高い程度であった。

アセナピンの $t_{1/2}$ は肝機能正常者群で 39.1 時間であったのに対して、軽度及び中等度肝機能低下者群では 39.9 及び 49.8 時間と顕著な差はなかった。一方、重度肝機能低下者の $t_{1/2}$ は 94.3 時間と、肝機能正常者群に比べ大きく延長した。

N-脱メチル体の $AUC_{0\text{-}\infty}$は、肝機能正常者群と比べて、軽度肝機能低下者群では 13%、中等度肝機能低下者群では 11%高い程度であった。一方、重度肝機能低下者群では、N-脱メチル体の $AUC_{0\text{-}\infty}$は肝機能正常者群の 3 倍以上であった。しかし、重度肝機能低下者群における N-脱メチル体の $AUC_{0\text{-}\infty}$の結果は被験者 6 名中 3 名のみに基づくものであり、また、この群の $t_{1/2}$ は長いため（$t_{1/2}$ の算術平均値：252 時間）、$AUC_{0\text{-}\infty}$の約半分は外挿されている。N-脱メチル体の $AUC_{0\text{-}tlast}$ の比較では、重度肝機能低下者群では肝機能正常者群と比べて約 70%高い結果であった。一方、N-脱メチル体の C_{max} は、肝機能正常者群と比べて、軽度又は中等度肝機能低下者群では約 30%低く、重度肝機能低下者群では約 70%低かった。

N^+-グルクロン酸抱合体の $AUC_{0\text{-}\infty}$は、肝機能正常者群と比べて、軽度肝機能低下者群では 55%高く（ただし、主として被験者 10021010 が高値のため）、中等度肝機能低下者群では同程度であり（6%増加）、重度肝機能低下者群で約 2 倍高かった。

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低下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。アセナピンの血漿蛋白非結合型の血漿中濃度から算出した薬物動態パラメータを表 2.7.2-60に示した。

表 2.7.2-60 外国人肝機能正常者及び肝機能低下者におけるアセナピン 5 mg 単回舌下投与時の血漿中非結合型アセナピンの薬物動態パラメータの群間比較（A7501018 試験）

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
軽度肝機能低下者（被験） vs 肝機能正常者（対照）	C_{max} (ng/mL)	0.341	0.304	1.12	0.77 ~ 1.62
	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	3.06	2.29	1.34	0.87 ~ 2.05
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	3.44	2.48	1.39	0.86 ~ 2.23
中等度肝機能低下者(被験) vs 肝機能正常者（対照）	C_{max} (ng/mL)	0.211	0.304	0.69	0.48 ~ 1.00
	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	3.11	2.29	1.36	0.89 ~ 2.08
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	3.32	2.48	1.34	0.82 ~ 2.19
重度肝機能低下者（被験） vs 肝機能正常者（対照）	C_{max} (ng/mL)	0.435	0.304	1.43	0.96 ~ 2.14
	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	15.7	2.29	6.86	4.33 ~ 10.90
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	19.1	2.48	7.71	4.61 ~ 12.90

Source：A7501018 CSR、Table 9
a) n=7、b) n=6

アセナピンの血漿蛋白非結合型の血漿中濃度から算出した C_{max} は、肝機能正常者と比較して、軽度及び重度肝機能低下者ではそれぞれ 12%及び 43%高く、中等度肝機能低下者では 31%低かった。$AUC_{0\text{-}\infty}$については、肝機能正常者に比べ、軽度及び中等度肝機能低下者ではそれぞれ 39%及び 34%高く、重度肝機能低下者では肝機能正常者の約 7 倍以上であった。

以上のように、軽度及び中等度肝機能低下者ではアセナピン、N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体の曝露量は肝機能正常者と顕著な差は認められなかった。アセナピンの血漿蛋白結合率は肝機能の低下に伴い減少し、血漿蛋白非結合型の血漿中濃度より算出したアセナピンの $AUC_{0\text{-}\infty}$は肝機能正常者に比べ、軽度及び中等度肝機能低下者では 39%及び 34%高かった。一方、重度肝機能低下者では、アセナピンの曝露量は 5 倍以上に、N-脱メチル体は 3 倍以上に増加した。また、N^+-グルクロン酸抱合体の曝露量も約 2 倍に増加した。重度肝機能低下者における血漿蛋白非結合型の血漿中濃度より算出したアセナピンの $AUC_{0\text{-}\infty}$は肝機能正常者の約 7 倍以上であった。

2.7.2.2.2.3.4 年齢の影響を評価するための臨床薬理試験

アセナピンの薬物動態に及ぼす年齢の影響を評価するため、A7501022 試験では青年患者における薬物動態を、A7501021 試験では高齢患者における薬物動態を評価し、成人被験者で実施された各種試験結果と比較した。

2.7.2.2.2.3.4.1 精神疾患障害の青年患者を対象とした反復舌下投与試験（A7501022 試験）【5.3.3.3-06】

1) 方法

青年期の外国人精神疾患障害患者における、アセナピンを 1、3、5 及び 10 mg を 1 日 2 回反復舌下投与したときの薬物動態を検討するための、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験である。

統合失調症、双極性障害、自閉症、素行障害、反抗挑戦性障害の病歴を有するか、あるいは何らかの病態に対して抗精神病薬（リスペリドン、オランザピン、ハロペリドール）の長期投与が妥当ないし実施されていた外国人青年精神疾患障害患者（12 ~ 17 歳）40 名を 4 群（各群実薬 8 名、プラセボ 2 名の計 10 名）に割り付け、下記の投与スケジュールに従ってアセナピン（又はプラセボ）を 1 日 2 回反復舌下投与した。投与最終日には朝の投与のみを行った。

投与スケジュール

日	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11[a)]	12 [b)]
Group	アセナピン 1 日 2 回の 1 回投与量（mg）												
1	pl	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
2	pl	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3		
3	pl	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
4	pl	5	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	

pl: プラセボ
a) Group 1、2、及び 3 の被験者は第 11 日に基礎治療薬を再開する
b) Group 4 の被験者は第 12 日に基礎治療薬を再開する

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 8 日及び第 9 日（Group 1、2 及び 3）、並びに第 9 日及び第 10 日（Group 4）の朝の投与前に採血した。また、第 10 日（Group 1、2、及び 3）及び第 11 日（Group 4）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

40 名のうち 2 名が試験を中止し、38 名が試験を完了した。平均年齢は 14.8 歳（範囲：12 ~ 18 歳）であった。

朝投与前の血漿中アセナピン濃度から、1 日 2 回投与開始後 8 日以内に定常状態に達したと考えられた（ただし、第 8 日が最初の採血であったため、それ以前に定常状態に達していた場合の評価はされていない）。アセナピン 1 日 2 回反復舌下投与時のアセナピンの薬物動態パラメータを表 2.7.2-61 に示した。アセナピンの t_{max} は用量の増加に伴い遅延する傾向が認められ、その中央値は 1 mg 用量群では 0.7 時間であったのに対し、10 mg 用量群では 1.3 時間であった。C_{max} 及び AUC_{0-12} は 5 mg 1 日 2 回まで用量の増加に伴って上昇したが、上昇の幅は用量に比例した上昇を下回った。10 mg 1 日 2 回用量群における C_{max} 及び AUC_{0-12} の平均値は 5 mg 群より低かった。その原因は明確ではないが、N-脱メチル体／アセナピンの AUC_{0-12} 比（表 2.7.2-63）に基づくと、投与量のうち嚥下した量が 5 mg 用量群に比べて 10 mg 群の青年被験者で多かったことが原因のひとつとして考えられた。アセナピンの $t_{1/2}$ は全投与群で 23 ~ 32 時間の幅があったが、用量の増加に伴う一貫した傾向は認められず、全体の平均は約 27 時間であった。

表 2.7.2-61 外国人青年患者におけるアセナピン 1 日 2 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（A7501022 試験）

アセナピンの用量 N (n)	1 mg 8 (7)		3 mg 8 (5)		5 mg 8 (8)		10 mg 8 (8)	
t_{max} (h)	0.705	(0.25 ~ 1.5)	0.890	(0.0 ~ 1.5)	1.04	(0.0 ~ 2.8)	1.28	(0.0 ~ 3.0)
C_{max} (ng/mL)	1.03	(0.511)	2.64	(1.47)	3.54	(1.70)	2.77	(2.26)
C_{min} (ng/mL)	0.253	(0.136)	0.793	(0.395)	1.02	(0.429)	0.901	(0.502)
AUC_{0-12} (ng·h/mL)	6.56	(3.99)	15.8	(7.81)	22.9	(10.9)	19.7	(10.6)
$t_{1/2}$ (h)	29.3	(12.0)	25.6	(6.29)	32.3	(12.1)	22.6	(4.90)
CL/F (mL/min)	3210	(1400)	4530	(3780)	6810	(9400)	10300	(4410)
V_d/F (L)	7750	(4990)	12100	(10900)	14700	(11700)	19700	(9310)

Source：A7501022 CSR、Table 4
平均値（標準偏差）、t_{max} は中央値（範囲）
N：被験者数
n：$t_{1/2}$ 及び V_d/F が測定された被験者の数

表 2.7.2-62にアセナピン1日2回反復舌下投与時の N-脱メチル体の薬物動態パラメータを示した。N-脱メチル体の t_{max} の変動はアセナピンに比べ大きかった。t_{max} の中央値は 1.8 ~ 4.0 時間の範囲であった。N-脱メチル体の C_{max} 及び AUC_{0-12} は 10 mg 1 日 2 回まで用量とともに上昇した。アセナピンの

C_{max} 及び AUC_{0-12} の値は 5 mg 群に比べて 10 mg 群の方が低かったが、N-脱メチル体についてはそのような関係は認められなかった。N-脱メチル体の $t_{1/2}$ は全投与群で 15 ~ 31 時間の幅があったが、用量との関係は認められず、全体の平均値は約 23 時間であった。

表 2.7.2-62 外国人青年患者におけるアセナピン 1 日 2 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（A7501022 試験）

用量 N (n)	1 mg 8 (5)		3 mg 8 (5)		5 mg 8 (8)		10 mg 8 (6)	
t_{max} (h)	3.04	(0.50 ~ 12)	1.82	(0.28 ~ 6.0)	4.00	(0.0 ~ 11)	3.59	(0.78 ~ 4.0)
C_{max} (ng/mL)	0.430	(0.291)	1.04	(0.655)	1.40	(0.525)	2.96	(2.21)
C_{min} (ng/mL)	0.219	(0.126)	0.621	(0.421)	0.800	(0.301)	1.07	(0.898)
AUC_{0-12} (ng·h/mL)	4.03	(2.43)	10.1	(7.37)	13.3	(5.07)	25.8	(16.3)
AUC_{0-72} (ng·h/mL)	16.5 [a)]	－	48.5 [b)]	(30.1)	42.2 [c)]	(10.1)	64.6 [d)]	(34.7)
$t_{1/2}$ (h)	23.0	(6.46)	31.2	(31.5)	21.1	(7.63)	15.2	(3.52)

Source：A7501022 CSR、Table 5
平均値（標準偏差）、t_{max} は中央値（範囲）
N：被験者数
n：$t_{1/2}$ が測定された被験者の数
a) n=2、b) n=4、c) n=7、d)：n=5
－：算出せず

C_{max} 及び AUC_{0-12} の代謝物比（N-脱メチル体／アセナピン）を表 2.7.2-63に示した。AUC_{0-12} の代謝物比は 1、3 及び 5 mg 1 日 2 回投与群では同程度であったが（範囲：0.639 ~ 0.925）、10 mg 1 日 2 回投与群では高い値（1.75）であった。C_{max} の代謝物比は AUC_{0-12} の代謝物比よりわずかに低かったものの、全投与群で AUC_{0-12} と同様な傾向が認められた。

表 2.7.2-63 外国人青年患者におけるアセナピン 1 日 2 回反復舌下投与時の C_{max} 及び AUC_{0-12} の N-脱メチル体/アセナピン比（A7501022 試験）

	平均値の比（標準偏差） （N-脱メチル体／アセナピン）	
アセナピンの用量	C_{max}	AUC_{0-12}
1 mg	0.513 (0.437)	0.875 (0.824)
3 mg	0.424 (0.206)	0.639 (0.289)
5 mg	0.811 (1.22)	0.925 (1.04)
10 mg	1.67 (1.75)	1.75 (1.73)

Source：A7501022 CSR、Table 6

健康成人（25542 試験及び 25546 試験）及び青年精神疾患障害患者におけるアセナピン 1 日 2 回反復舌下投与時の AUC_{0-12} の比較を表 2.7.2-64に示した。青年精神疾患障害患者の 3 mg 及び 5 mg 1 日 2 回反復投与時の AUC_{0-12} は、健康成人の値の範囲内であった。一方、10 mg 1 日 2 回投与時の AUC_{0-12} は、健康成人に比べ青年精神疾患障害患者で低い値を示したが、これは投与量のうち嚥下した量が多かったことに起因すると推察された。

表 2.7.2-64 外国人青年患者と健康成人（25542 試験及び 25546 試験）におけるアセナピン 1 日 2 回反復舌下投与時のアセナピンの AUC_{0-12} の比較（A7501022 試験）

アセナピン用量 (mg 1 日 2 回)	試験	AUC_{0-12} (ng･h/mL)			
		A7501022 青年患者	25542 健康成人（外国人）	25546 健康成人（日本人）	25546 健康成人（外国人）
1	平均値	6.56	-	-	-
	標準偏差	3.99	-	-	-
3	平均値	15.8	11.0	24.3	21.9
	標準偏差	7.81	2.91	6.38	2.43
5	平均値	22.9	15.5	29.4	22.1
	標準偏差	10.9	5.47	10.3	8.26
10	平均値	19.7	24.4	37.5	41.7
	標準偏差	10.6	13.0	16.6	19.2

Source：A7501022 CSR、Table 7

2.7.2.2.2.3.4.2 高齢精神疾患患者を対象とした反復舌下投与試験（A7501021 試験）【5.3.3.3-07】

1) 方法

外国人高齢精神疾患患者における、アセナピンを 5 及び 10 mg 1 日 2 回反復舌下投与時の薬物動態を検討するための、並行群間試験である。

外国人高齢精神疾患患者（65 歳以上）122 名を 2 群（各群 61 名）に割り付け、下記のスケジュールに従ってアセナピンを 1 日 2 回反復舌下投与した。最初の 6 日間は盲検下にて投与を行った。

投与スケジュール

日	1	2	3	4	5	6	7 ~ 42 ／試験終了時
Group	アセナピン 1 日 2 回の 1 回投与量（mg）						
A	2	2	5	5	10	10	10 [a)]
B	5	5	5	5	10	10	10 [a)]

最初の 6 日間は盲検下にて投与

a) 忍容性に問題がある場合、5 mg への減量を可能とした

アセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態解析のため、第 4 日及び第 8 日の朝投与前から投与 12 時間後まで経時的に採血した。また、第 3、4、7、8、21、42 日及び投与終了時（中止時）の朝の投与前に採血した。

2) 結果

122 名のうち、76 名（Group A : 36 名、Group B : 40 名）が治験を完了した。平均年齢は 71.2 歳（範囲：65 ~ 88 歳）であった。

アセナピン 1 日 2 回反復舌下投与時のアセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータを表 2.7.2-65及び表 2.7.2-66に示した。

表 2.7.2-65 外国人高齢患者におけるアセナピン 1 日 2 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（A7501021 試験）

パラメータ	単位	アセナピン 5 mg 1 日 2 回 第 4 日（A 群、B 群）		アセナピン 10 mg 1 日 2 回 第 8 日（A 群、B 群）	
		n	平均値 (標準偏差)	n	平均値 (標準偏差)
t_{max} a)	h	87	1.00 (0.417 ~ 4.23)	60	1.06 (0.417 ~ 4.08)
C_{max}	ng/mL	87	6.01 (3.89)	60	10.3 (6.71)
dn-C_{max}	ng/mL/mg	87	1.20 (0.778)	60	1.03 (0.671)
AUC_{0-12}	ng·h/mL	87	38.6 (21.1)	60	70.3 (41.8)
dn-AUC_{0-12}	ng·h/mL/mg	87	7.72 (4.22)	60	7.03 (4.18)
C_{min}	ng/mL	86	2.28 (1.87)	60	4.06 (2.70)

Source：A7501021 CSR、Table 15
a) 中央値（最小値～最大値）

表 2.7.2-66 外国人高齢患者におけるアセナピン 1 日 2 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（A7501021 試験）

パラメータ	単位	アセナピン 5 mg 1 日 2 回 第 4 日（A 群、B 群）		アセナピン 10 mg 1 日 2 回 第 8 日（A 群、B 群）	
		n	平均値 (標準偏差)	n	平均値 (標準偏差)
t_{max} a)	h	85	4.00 (0.500 ~ 12.0)	60	4.00 (0.500 ~ 12.0)
C_{max}	ng/mL	85	1.99 (0.945)	60	4.05 (2.08)
dn-C_{max}	ng/mL/mg	85	0.399 (0.189)	60	0.405 (0.208)
AUC_{0-12}	ng·h/mL	85	19.0 (8.69)	60	38.4 (19.8)
dn-AUC_{0-12}	ng·h/mL/mg	85	3.80 (1.74)	60	3.84 (1.98)
C_{min}	ng/mL	84	1.19 (0.596)	60	2.67 (1.40)

Source：A7501021 CSR、Table 16
a) 中央値（最小値～最大値）

アセナピンの C_{max} 及び AUC_{0-12} は用量の増加をやや下回った増加を示した。一方、N-脱メチル体の C_{max} 及び AUC_{0-12} は用量の増加に比例して増加した。

成人患者の薬物動態パラメータ（A7501001 試験）との比較を表 2.7.2-67に示した。高齢患者のアセナピンの C_{max} 及び AUC_{0-12} は成人患者と比較して 23 ~ 52%高かった。また、N-脱メチル体の C_{max} 及び AUC_{0-12} はさらに高く、高齢患者で 81 ~ 92%高かった。

表 2.7.2-67 外国人高齢患者と成人患者（A7501001 試験）におけるアセナピン 1 日 2 回反復舌下投与時のアセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータの比較（A7501021 試験）

パラメータ（単位）	用法用量	高齢者被験者 幾何平均値	成人被験者 幾何平均値	差（%） 高齢／成人
アセナピン				
C_{max} (ng/mL)	5 mg 1 日 2 回	4.73	3.83	+23%
	10 mg 1 日 2 回	7.93	5.64	+41%
AUC_{0-12} (ng·h/mL)	5 mg 1 日 2 回	32.1	24.5	+31%
	10 mg 1 日 2 回	56.3	37.0	+52%
N-脱メチル体				
C_{max} (ng/mL)	5 mg 1 日 2 回	1.78	0.94	+89%
	10 mg 1 日 2 回	3.61	2.00	+81%
AUC_{0-12} (ng·h/mL)	5 mg 1 日 2 回	17.1	8.89	+92%
	10 mg 1 日 2 回	33.8	18.1	+87%

2.7.2.2.2.4 外因性要因の検討（薬物間相互作用）

2.7.2.2.2.4.1 パロキセチン（25525 試験）【5.3.3.4-01】

1) 方法

外国人健康成人男性における、アセナピン、パロキセチン（CYP2D6 の阻害薬であり、かつその基質）及びデキストロメトルファン（CYP2D6 のプローブ基質）間の薬物間相互作用について検討するための、非盲検、並行群間試験である。2 つの系列を設け試験を実施した。

系列 A では、パロキセチン単回経口投与時の薬物動態に対するアセナピン併用（1 日 2 回反復舌下投与）の影響を評価するとともに、CYP2D6 阻害の程度の指標として、アセナピン 1 日 2 回反復舌下投与によるデキストロメトルファンの尿中代謝物比の変動の程度を評価した。系列 A の投与スケジュールを以下に示した。

系列 A の投与スケジュール

日 / 薬剤	スクリーニング	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
プラセボ、単回舌下投与				pl													
アセナピン(mg) 、1 日 2 回反復舌下投与					1	3	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
パロキセチン(mg)、単回経口投与		20													20		
デキストロメトルファン(mg)、単回経口投与	30												30				

pl：プラセボ投与
アセナピンの投与量は 1 回投与量

スクリーニング時にデキストロメトルファン（30 mg）を単回経口投与し、ベースラインの尿中デキストロルファン／デキストロメトルファンの比（DX/DM 比）を測定した。第 1 日にパロキセチン（20 mg）を単回経口投与した。第 3 日にアセナピンのプラセボを舌下投与後、第 4 日に 1 mg のアセナピン（1 日 2 回）を舌下投与し、その後、第 5 日に 3 mg（1 日 2 回）、第 6 日～第 16 日に 5 mg（1 日 2 回）を舌下投与した。第 12 日及び第 14 日に、それぞれデキストロメトルファン（30 mg）及びパロキセチン（20 mg）を経口投与でアセナピン舌下投与と併用した。パロキセチン投与（アセナピン非併用時：第 1 日、併用時：第 14 日）後のパロキセチン濃度を測定するために、パロキセチン投与前から投与 72 時間後まで経時的に採血した。また、第 12 日には尿を採取し、尿中 DX/DM 比を測定した。

系列 B では、アセナピン単回舌下投与時の薬物動態に対するパロキセチン併用（1 日 1 回反復経口投与）の影響を評価するとともに、パロキセチン 1 日 1 回反復経口投与によるデキストロメトルファンの尿中代謝物比の変動の程度を評価した。系列 B の投与スケジュールを以下に示した。

系列 B の投与スケジュール

日 薬剤	スクリーニング	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
パロキセチン(mg)、1 日 1 回反復経口投与								20	20	20	20	20	20	20	20	20
アセナピン(mg) 、単回舌下投与			5											5		
プラセボ、単回舌下投与		pl											pl			
デキストロメトルファン(mg)、単回経口投与	30											30				

pl：プラセボ投与

スクリーニング時にデキストロメトルファン（30 mg）を単回経口投与し、ベースラインの尿中 DX/DM 比を測定した。第 1 日にアセナピンのプラセボを単回舌下投与した後、第 2 日にアセナピン（5 mg）を単回舌下投与した。パロキセチン 20 mg 1 日 1 回経口投与を 9 日間（第 7 日～第 15 日）反復投与中の第 11 日に、デキストロメトルファン（30 mg 単回経口投与）をパロキセチン経口投与と併用した。第 12 日及び第 13 日に、それぞれアセナピンのプラセボ及びアセナピン（5 mg 単回舌下投与）を併用投与した。アセナピン投与（パロキセチン非併用時：第 2 日、併用時：第 13 日）後のアセナピン及び N-脱メチル体濃度を測定するために、アセナピン投与前から投与 72 時間後まで経時的に採血した。また、第 11 日には尿を採取し、尿中 DX/DM 比を測定した。

2) 結果

系列 A には 17 名が組み入れられ、そのうち 13 名が試験を完了した。2 名は第 7 日及び第 9 日に試験を中止した。残り 2 名は第 15 日の朝まで治験薬の投与を受けその後試験を中止したため、第 16 日の朝までのアセナピンの投与を受けなかった（すなわち、パロキセチン投与 48 及び 72 時間後にアセナピンが投与されなかった）が薬物動態解析の対象に含めた。系列 B には 30 名が組み入れられ、4 名が試験を中止し、26 名が試験を完了した。平均年齢は 34 歳（範囲：18 ~ 55 歳）であった。

アセナピン非併用／併用時のパロキセチンの薬物動態パラメータ、並びにパロキセチン非併用／併用時のアセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータ及びその比較を表 2.7.2-68及び表 2.7.2-69に示した。

表 2.7.2-68 外国人健康成人男性におけるアセナピンーパロキセチンの薬物間相互作用試験での血漿中アセナピン、N-脱メチル体及びパロキセチンの薬物動態パラメータ（25525 試験）

化合物		パロキセチン		アセナピン		N-脱メチル体	
パラメータ（単位）		パロキセチン (n=15)	パロキセチン+アセナピン (n=15)	アセナピン (n=26)	アセナピン+パロキセチン (n=26)	アセナピン (n=26)	アセナピン+パロキセチン (n=26)
t_{max} (h)	中央値	6.00	5.00	0.875	1.00	7.02	6.00
	最小値	1.02	3.00	0.500	0.333	1.50	2.00
	最大値	8.00	8.00	3.00	3.00	12.0	12.0
C_{max} (ng/mL)	平均値	4.46	7.49	5.70	4.95	0.515	0.550
	標準偏差	3.93	5.83	2.09	1.80	0.306	0.205
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	平均値	74.1	128	36.4	32.6	9.10	11.8
	標準偏差	79.2	127	10.9	8.99	4.95	6.12
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	平均値	77.7	136	38.4	34.7	11.7	14.2
	標準偏差	80.9	137	11.7	9.62	5.58	5.90
$t_{1/2}$ (h)	平均値	11.8	12.9	22.6	26.9	20.5	21.1
	標準偏差	2.69	3.09	9.52	16.3	11.4	9.97

Source: CSR Table 2、Appendix BI.5 Table 5-3

表 2.7.2-69 外国人健康成人男性におけるアセナピンーパロキセチンの薬物間相互作用試験での血漿中アセナピン、N-脱メチル体及びパロキセチンの薬物動態パラメータ比較（25525 試験）

パラメータ（単位）	幾何平均値 被験	幾何平均値 対照	被験／対照の比の点推定値	90%信頼区間	相互作用
パロキセチン（n=15）、被験：アセナピン + パロキセチン、対照：パロキセチン					
C_{max} (ng/mL)	5.73	3.15	1.82	1.59 ~ 2.09	あり
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	83.7	43.2	1.94	1.71 ~ 2.20	あり
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	90.0	46.9	1.92	1.70 ~ 2.17	あり
アセナピン（n=26）、被験：アセナピン + パロキセチン、対照：アセナピン					
C_{max} (ng/mL)	4.66	5.33	0.87	0.80 [a] ~ 0.96	あり
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	31.4	35.0	0.90	0.84 ~ 0.96	なし
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	33.4	36.8	0.91	0.85 ~ 0.97	なし
N-脱メチル体（n=18）[b]、被験：アセナピン + パロキセチン、対照：アセナピン					
C_{max} (ng/mL)	0.46	0.41	1.11	1.01 ~ 1.23	なし
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	8.73	7.36	1.18	1.05 ~ 1.34	あり
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	11.3	10.1	1.12	0.99 ~ 1.27	判定できず

Source：25525 CSR、Table 3 及び 4

薬物間相互作用あり（なし）：90%信頼区間が 0.80 ~ 1.25 の許容範囲外（内）

a) 実測値 0.7999 を 0.80 に四捨五入

b) 投与前濃度が定量下限（0.050 ng/mL）を超えた被験者を除外

パロキセチンの C_{max} 及び AUC は、アセナピンの併用により約 80 ~ 90%増加し、アセナピンがパロキセチンの薬物動態に影響を与えることが示唆された（結果の考察は2.7.2.3.3.3項参照）。

一方、アセナピンの AUC に対するパロキセチンの影響は認められなかったが、C_{max} に対してはわずかに影響が認められ、パロキセチン非併用時に比べ、パロキセチン併用時ではアセナピンの C_{max} は 13%低かった。アセナピンの薬物動態に対してパロキセチン併用の影響が少なかった理由のとして、アセナピンの代謝には複数の代謝酵素（CYP2D6、CYP3A4、CYP1A2 及び UGT1A4）が関与しているためと考えられた。

N-脱メチル体の C_{max} 及び AUC はパロキセチンの併用投与によりわずかに上昇したことから、N-脱メチル体から他の代謝物への代謝が阻害された可能性が考えられた。

アセナピンの併用により DX/DM 比はベースラインの約 40%まで低下したことから、アセナピンは CYP2D6 に対する阻害作用を有すると考えられた。しかし、パロキセチン併用時の DX/DM 比はベースラインの約 3%まで低下とその減少の程度はアセナピンに比べ非常に大きく、アセナピンの CYP2D6 に対する阻害作用はパロキセチンに比べて非常に弱いと考えられた。

2.7.2.2.2.4.2 イミプラミン（25526 試験）【5.3.3.4-02】

1) 方法

外国人健康成人男性における、アセナピンとイミプラミン（複数の CYP 分子種の基質）間の薬物間相互作用について検討するための、非盲検、3 期クロスオーバー単回投与試験である。

アセナピン単回舌下投与時のアセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態に対するイミプラミン単回経口投与の影響の検討、並びにイミプラミン単回経口投与時のイミプラミン及びその代謝物であるデシプラミンの薬物動態に対するアセナピン単回舌下投与の影響を検討するため、下記の 3 投与を設定可能な投与順序として 6 群を設定し、3 期クロスオーバーで投与した。各投与間には 1 週間以上の休薬期間を設けた。

投与	投与条件
A	5 mg のアセナピンを単回舌下投与
B	75 mg のイミプラミンを単回経口投与
C	5 mg のアセナピンを単回舌下投与、及び 75 mg のイミプラミンを単回経口投与

各投与の投与前から投与 72 時間後まで経時的に採血し、イミプラミン併用／非併用下での血漿中アセナピン及び N-脱メチル体濃度を測定し、また、アセナピン併用／非併用下での血漿中イミプラミン及びデシプラミン濃度を測定した。

2) 結果

25 名を各 4 名（1 群のみ 5 名）ずつ 6 群に割り付けた。1 名が治験を中止し 24 名が治験を完了した。平均年齢は 35 歳（範囲：18～54 歳）であった。1 名の被験者でイミプラミン及びデシプラミン（第 2 期）、並びにアセナピン（第 3 期）の血漿中濃度が極端に低かったため、相互作用の判定から除外した。

イミプラミン非併用／併用時のアセナピンの薬物動態パラメータ、並びにアセナピン非併用／併用時のイミプラミン及びデシプラミンの薬物動態パラメータ及びその比較を表 2.7.2-70～表 2.7.2-72 に示した。

表 2.7.2-70 外国人健康成人男性におけるアセナピンーイミプラミンの薬物間相互作用試験で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（25526 試験）

化合物		アセナピン		N-脱メチル体	
パラメータ（単位）		アセナピン (n=24)	アセナピン+イミプラミン (n=24)	アセナピン (n=24)	アセナピン+イミプラミン (n=24)
t_{max} (h)	中央値	0.750	0.875	6.00	3.00
	最小値	0.500	0.500	2.00	1.50
	最大値	3.00	2.00	8.05	12.0
C_{max} (ng/mL)	平均値	4.87	5.39	0.490	0.541
	標準偏差	1.66	1.97	0.164	0.153
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·h/mL)	平均値	35.4	36.4	10.1	10.2
	標準偏差	9.67	8.96	3.80	2.99
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	平均値	38.1	39.2	11.7	12.1
	標準偏差	11.2	9.86	4.06	3.51
$t_{1/2}$ (h)	平均値	25.5	28.7	14.6	15.4
	標準偏差	15.3	16.2	4.17	6.17

Source: CSR Table 3、4、Appendix BI.5 Table 5-2

表 2.7.2-71 外国人健康成人男性におけるアセナピンーイミプラミンの薬物間相互作用試験での血漿中イミプラミン及びデシプラミンの薬物動態パラメータ（25526 試験）

化合物		イミプラミン		デシプラミン	
パラメータ（単位）		イミプラミン (n=24)	アセナピン+イミプラミン (n=24)	イミプラミン (n=24)	アセナピン+イミプラミン (n=24)
t_{max} (h)	中央値	2.50	2.00	3.00	4.00
	最小値	1.50	1.50	1.50	1.50
	最大値	4.00	4.00	24.0	24.2
C_{max} (ng/mL)	平均値	44.6	45.0	12.8	13.4
	標準偏差	21.0	20.0	5.82	4.96
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·h/mL)	平均値	483	505	463	466
	標準偏差	292	285	403	365
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	平均値	542	571	801 [a)]	889
	標準偏差	315	324	816 [a)]	932
$t_{1/2}$ (h)	平均値	12.3	13.7	32.9 [a)]	41.4
	標準偏差	4.63	6.10	19.1 [a)]	39.8

Source: CSR Table 5、6、Appendix BI.5 Table 5-2
a) n=23

表 2.7.2-72 外国人健康成人男性におけるアセナピンーイミプラミンの薬物間相互作用試験での血漿中アセナピン、N-脱メチル体、イミプラミン及びデシプラミンの薬物動態パラメータ比較（25526 試験）

パラメータ（単位）	幾何平均値 被験	幾何平均値 対照	被験／対照の比の点推定値	90%信頼区間	相互作用
アセナピン（n=23）、被験：アセナピン + イミプラミン、対照：アセナピン					
C_{max} (ng/mL)	5.33	4.56	1.17	1.05 ~ 1.30	あり [a)]
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	36.9	33.8	1.09	1.01 ~ 1.18	なし
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	39.7	36.1	1.10	1.01 ~ 1.20	なし
N-脱メチル体（n=23）、被験：アセナピン + イミプラミン、対照：アセナピン					
C_{max} (ng/mL)	0.521	0.476	1.09	1.03 ~ 1.17	なし
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	9.77	9.59	1.02	0.95 ~ 1.09	なし
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	11.6	11.1	1.04	0.98 ~ 1.11	なし
イミプラミン（n=23）、被験：アセナピン + イミプラミン、対照：イミプラミン					
C_{max} (ng/mL)	42.0	41.9	1.00	0.91 ~ 1.11	なし
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	440	423	1.04	0.97 ~ 1.12	なし [a)]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	501	483	1.04	0.97 ~ 1.10	なし
デシプラミン（n=23）、被験：アセナピン + イミプラミン、対照：イミプラミン					
C_{max} (ng/mL)	12.7	12.2	1.04	0.98 ~ 1.11	なし
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	343	340	1.01	0.96 ~ 1.06	なし [a)]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	560	521	1.08	0.99 ~ 1.17	なし

Source：25526 CSR、Table 7

薬物間相互作用あり（なし）：90%信頼区間が 0.80 ~ 1.25 の許容範囲外（内）

被験者 3 は、Period 2 のイミプラミンとデシプラミン及び Period 3 のアセナピンの血漿中濃度が極端に低かったため、解析から除外した

a) アセナピンの C_{max} 及びイミプラミンとデシプラミンの $AUC_{0\text{-}tlast}$ については、被験者 3 を解析に含めた場合、薬物間相互作用は「判定できず」であった

イミプラミン併用／非併用時のアセナピンの薬物動態パラメータの比較では、アセナピンの C_{max} に対するイミプラミンのわずかな影響が認められた。アセナピンの単独投与時と比べてイミプラミン併用投与時のアセナピンの C_{max} は 17%増加した。アセナピンの AUC に対するイミプラミンの影響は認められなかった。また、N-脱メチル体の薬物動態パラメータに対するイミプラミンの影響も認められなかった。

アセナピン併用／非併用時のイミプラミン及びデシプラミンの薬物動態パラメータの比較では、イミプラミン及びデシプラミンの C_{max} 及び AUC にはアセナピン併用の影響は認められなかった。

イミプラミンは多岐にわたる代謝を受け、CYP2D6 により水酸化されて 2-水酸化イミプラミンとなり、また、CYP1A2、CYP2C19 及び CYP3A4 により脱メチル化されてデシプラミンとなる。さらにデシプラミンは、その多くが CYP2D6 によって水酸化され、2-水酸化デシプラミンとなる。アセナピンは in vitro で CYP2D6 を阻害する可能性が示唆されているが、イミプラミン（CYP2D6 により一部代謝）及びデシプラミン（CYP2D6 の特異的基質）の薬物動態にアセナピンは影響を及ぼさなかったことから、in vivo におけるアセナピンの CYP2D6 阻害作用は弱いものと推察された。

2.7.2.2.2.4.3 カルバマゼピン（25528 試験）【5.3.3.4-04】

1) 方法

外国人健康成人男性における、アセナピンの薬物動態に対するカルバマゼピン（CYP3A4 誘導剤）の薬物間相互作用について検討するための非盲検、単群試験である。

第 1 日にアセナピン 5 mg を単回舌下投与した。第 4 日～第 7 日にカルバマゼピン 200 mg を、第 8 日～第 22 日にカルバマゼピン 400 mg を 1 日 2 回反復経口投与し、その第 20 日にアセナピンを単回

舌下投与で併用した。第 1 日（カルバマゼピン非併用）及び第 20 日（カルバマゼピン併用）の投与前から投与 72 時間後まで経時的に採血し、アセナピン、N-脱メチル体、N-酸化体及び N^+-グルクロン酸抱合体の血漿中濃度を測定した。カルバマゼピンの投与前（第-1 日～第 1 日）及び投与中（第 19 日～第 20 日）に採取した 24 時間尿中の 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比から、カルバマゼピンの CYP3A4 誘導能を評価した。

2) 結果

29 名が試験に組み入れられ、5 名が治験を中止し、24 名が治験を完了した。平均年齢は 31.3 歳（範囲：18～45 歳）であった。

カルバマゼピン非併用／併用時のアセナピン、N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ及びその比較を表 2.7.2-73及び表 2.7.2-74に示した。なお、N-酸化体の血漿中濃度は大部分が定量下限（0.05 ng/mL）未満であった。

表 2.7.2-73 外国人健康成人男性におけるアセナピンーカルバマゼピンの薬物間相互作用試験での血漿中アセナピン、N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ（25528 試験）

化合物		アセナピン		N-脱メチル体		N^+-グルクロン酸抱合体	
パラメータ（単位）		アセナピン (n=24)	アセナピン+カルバマゼピン (n=24)	アセナピン (n=24)	アセナピン+カルバマゼピン (n=24)	アセナピン (n=23)	アセナピン+カルバマゼピン (n=23)
t_{max} (h)	中央値	1.25	1.00	6.00	6.00	4.00	4.00
	最小値	0.500	0.500	3.00	6.00	3.00	3.00
	最大値	2.00	4.00	12.0	12.0	8.00	8.02
C_{max} (ng/mL)	平均値	3.46	2.94	0.447	0.314	6.54	5.80
	標準偏差	0.911	0.962	0.103	0.0787	2.38	1.96
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	平均値	29.7	24.3	9.01	6.05	84.2	67.6
	標準偏差	8.42	5.87	2.71	2.14	38.6	24.4
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	平均値	31.0	25.6	11.0	7.72	93.2 [a)]	75.4 [a)]
	標準偏差	8.53	5.66	3.29	2.30	41.9 [a)]	25.6 [a)]
$t_{1/2}$ (h)	平均値	20.6	19.4	18.3	15.7	12.7 [a)]	12.4 [a)]
	標準偏差	9.83	11.9	12.2	5.87	9.33 [a)]	12.7 [a)]

Source: CSR Table 6、7、8、Appendix BI.5 Table 5-2

a) n=21

表 2.7.2-74 外国人健康成人男性におけるアセナピンーカルバマゼピンの薬物間相互作用試験での血漿中アセナピン、N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ比較（25528 試験）

パラメータ（単位）	幾何平均値 被験	幾何平均値 対照	被験／対照の比の点推定値	90%信頼区間	相互作用
アセナピン（n=24）、被験：アセナピン + カルバマゼピン、対照：アセナピン					
C_{max} (ng/mL)	2.80	3.34	0.84	0.74 ~ 0.95	あり
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	23.6	28.5	0.83	0.76 ~ 0.90	あり
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	24.9	29.8	0.84	0.77 ~ 0.91	あり
N-脱メチル体（n=24）、被験：アセナピン + カルバマゼピン、対照：アセナピン					
C_{max} (ng/mL)	0.302	0.435	0.70	0.66 ~ 0.74	あり
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	5.65	8.59	0.66	0.61 ~ 0.71	あり
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	7.39	10.5	0.70	0.65 ~ 0.76	あり
N^+-グルクロン酸抱合体（n=23）、被験：アセナピン + カルバマゼピン、対照：アセナピン					
C_{max} (ng/mL)	5.47	6.06	0.90	0.82 ~ 0.99	なし
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	62.9	75.2	0.84	0.75 ~ 0.94	あり
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL) a)	70.8	84.2	0.84	0.74 ~ 0.96	あり

Source：25528 CSR、Table 7、Appendix BI, Analysis 6-4
薬物間相互作用あり（なし）：90%信頼区間が 0.80 ~ 1.25 の許容範囲外（内）
a) n=21

アセナピン、N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体のいずれの薬物動態に対してもカルバマゼピン併用の影響が認められた。アセナピンの単独投与時と比べてカルバマゼピン併用投与時のアセナピンの $AUC_{0\text{-}\infty}$は 16%低かった。N-脱メチル体については、アセナピンの単独投与時と比べてカルバマゼピン併用投与時の $AUC_{0\text{-}\infty}$は 30%低く、N^+-グルクロン酸抱合体については 16%低かった。アセナピン、N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体の C_{max} に対する影響は AUC と類似した結果であった。

カルバマゼピン投与中の尿中の 6β-ヒドロキシコルチゾール／遊離コルチゾールの比を投与前と比較した結果、第 19 日における比は投与前の約 4 倍であったことから、カルバマゼピンによる CYP3A4 の誘導が確認された。

2.7.2.2.2.4.4 シメチジン（25529 試験）【5.3.3.4-05】

1) 方法

外国人健康成人男性における、アセナピンに対するシメチジン（CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4 の阻害剤）の薬物間相互作用について検討するための、非盲検、2 期クロスオーバー試験である。

下記の投与をクロスオーバーで実施した。各投与の間には 2 週間以上の休薬期間を設けた。

投与	投与条件
A	第 1 日に 5 mg のアセナピンを単回舌下投与
B	第 1 ~ 7 日にシメチジン 800 mg 1 日 2 回を反復経口投与し、その第 5 日にアセナピン 5 mg を単回舌下投与

投与 A の第 1 日（シメチジン非併用時）及び投与 B の第 5 日（シメチジン併用時）のアセナピン投与前から投与 72 時間後まで経時的に採血し、アセナピン、N-脱メチル体、N-酸化体及び N^+-グルクロン酸抱合体の血漿中濃度を測定した。また、シメチジン投与中の各種 CYP 分子種に対するシメチジンの代謝阻害作用を検討するため、投与 B の第-1 日及び第 3 日に、100 mg のカフェイン及び 30 mg のデキストロメトルファンを単回経口投与し、パラキサンチン／カフェイン比（血漿中、CYP1A2 活

性）、DX/DM 比（尿中、CYP2D6 活性）を測定した。また、6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比（尿中、CYP3A4 活性）も同様に測定した。

2) 結果

29 名が試験に組み入れられ、5 名が治験を中止し 24 名が治験を完了した。平均年齢は 32.8 歳（範囲：18 ~ 43 歳）であった。

シメチジン非併用／併用時のアセナピン、N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ及びその比較を表 2.7.2-75及び表 2.7.2-76に示した。なお、N-酸化体の血漿中濃度は大部分が定量下限（0.05 ng/mL）未満であった。

表 2.7.2-75 外国人健康成人男性におけるアセナピンーシメチジンの薬物間相互作用試験での血漿中アセナピン、N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ（25529 試験）

化合物		アセナピン		N-脱メチル体		N^+-グルクロン酸抱合体	
パラメータ（単位）		アセナピン (n=24)	アセナピン+シメチジン (n=24)	アセナピン (n=24)	アセナピン+シメチジン (n=24)	アセナピン (n=24)	アセナピン+シメチジン (n=24)
t_{max} (h)	中央値	1.00	1.00	6.00	8.00	4.00	4.00
	最小値	0.500	0.500	3.00	4.00	3.00	3.00
	最大値	3.00	3.00	12.0	24.0	8.00	8.00
C_{max} (ng/mL)	平均値	3.80	3.20	0.458	0.697	7.79	8.29
	標準偏差	1.95	1.22	0.151	0.226	3.18	2.69
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	平均値	30.4	30.6	9.79	21.6	92.8	107
	標準偏差	8.87	9.88	3.36	6.43	35.1	35.0
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	平均値	33.0	33.7	11.4	25.1	99.2	119 [a)]
	標準偏差	10.4	10.8	3.68	7.06	35.3	31.8 [a)]
$t_{1/2}$ (h)	平均値	29.1	33.9	16.3	21.5	11.7	13.7 [a)]
	標準偏差	18.0	18.9	6.59	8.15	7.09	7.78 [a)]

Source: CSR Table 5、6、7、Appendix BI.5 Table 5-2
a) n=23

表 2.7.2-76 外国人健康成人男性におけるアセナピンーシメチジンの薬物間相互作用試験での血漿中アセナピン、N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ比較（25529 試験）

パラメータ（単位）	幾何平均値 被験	幾何平均値 対照	被験／対照の比の点推定値	90%信頼区間	相互作用
アセナピン（n=24）、被験：アセナピン + シメチジン、対照：アセナピン					
C_{max} (ng/mL)	3.00	3.47	0.87	0.77 ~ 0.98	判定できず
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	29.1	29.3	0.99	0.90 ~ 1.10	なし
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	32.0	31.6	1.01	0.91 ~ 1.13	なし
N-脱メチル体（n=24）、被験：アセナピン + シメチジン、対照：アセナピン					
C_{max} (ng/mL)	0.65	0.44	1.50	1.32 ~ 1.70	あり
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	20.4	9.18	2.22	1.90 ~ 2.58	あり
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	23.9	10.8	2.22	1.91 ~ 2.58	あり
N^+-グルクロン酸抱合体（n=24）、被験：アセナピン + シメチジン、対照：アセナピン					
C_{max} (ng/mL)	7.76	7.26	1.07	0.95 ~ 1.21	なし
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	98.6	85.8	1.15	0.97 ~ 1.36	判定できず
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL) [a)]	114.1	93.5	1.22	1.11 ~ 1.34	あり

Source：25529 CSR、Table 8、Appendix BI, Listing 6-1、7-1、8-1
薬物間相互作用あり（なし）：90%信頼区間が 0.80 ~ 1.25 の許容範囲外（内）
a) n=23

アセナピンの C_{max} 及び AUC にはシメチジン併用による顕著な影響は認められなかった。一方、N-脱メチル体については、薬物動態パラメータ（AUC 及び C_{max}）に対するシメチジンの薬物間相互作用が認められ、N-脱メチル体の $AUC_{0-\infty}$は 2.2 倍に増加し、C_{max} も 1.5 倍に増加した。これは、N-脱メチル体から他の代謝物への代謝がシメチジンにより阻害されたものと考えられた。N^+-グルクロン酸抱合体についても程度は低いものの薬物間相互作用が認められた（$AUC_{0-\infty}$が 22%増加）。

血漿中パラキサンチン／カフェイン比（CYP1A2 活性）、尿中 DX/DM 比（CYP2D6 活性）、尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比（CYP3A4 活性）は、シメチジン投与前（第-1 日）に比べシメチジン投与中（第 3 日）でそれぞれ 36%、75%及び 23%低下したことから、CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4 に対するシメチジンの阻害作用が確認された。

2.7.2.2.2.4.5 フルボキサミン（041033 試験）【5.3.3.4-06】

1) 方法

外国人健康成人男性における、アセナピンに対するフルボキサミン（強い CYP1A2 阻害能、並びに弱い CYP2C19 及び CYP3A4 阻害能を有する）の薬物間相互作用について検討するための、非盲検、2 期クロスオーバー試験である。

下記の投与をクロスオーバーで実施した。各投与の間には 1 週間以上の休薬期間を設けた。

投与	投与条件
A	第 1 日に 5 mg のアセナピンを単回舌下投与
B	第 1～7 日にフルボキサミン 25 mg 1 日 2 回を反復経口投与し、その第 5 日にアセナピン 5 mg を単回舌下投与

投与 A の第 1 日（フルボキサミン非併用時）及び投与 B の第 5 日（フルボキサミン併用時）のアセナピン投与前から投与 72 時間後まで経時的に採血し、アセナピン、N-脱メチル体及び 11-水酸化硫酸抱合体の薬物動態を評価した。また、CYP1A2 活性を検討するため、投与 B の第-1 日及び第 3 日に 100 mg のカフェインを単回経口投与し、血漿中パラキサンチン／カフェイン比を測定した。

2) 結果

26 名が試験に組み入れられ、25 名が治験を完了した。1 名が投与 B の第 7 日に治験を中止したためフルボキサミンの最終投与は実施されなかったが、予定どおり薬物動態採血は実施されたため解析対象に含めた。平均年齢は 33.6 歳（範囲：21～53 歳）であった。

フルボキサミン非併用／併用時のアセナピン、N-脱メチル体及び 11-水酸化硫酸抱合体の薬物動態パラメータ及びその比較を表 2.7.2-77及び表 2.7.2-78に示した。

表 2.7.2-77 外国人健康成人男性におけるアセナピンーフルボキサミンの薬物間相互作用試験での血漿中アセナピン、N-脱メチル体及び 11-水酸化硫酸抱合体の薬物動態パラメータ（041033 試験）

化合物		アセナピン		N-脱メチル体		11-水酸化硫酸抱合体	
パラメータ（単位）		アセナピン (n=26)	アセナピン+フルボキサミン (n=26)	アセナピン (n=26)	アセナピン+フルボキサミン (n=26)	アセナピン (n=26)	アセナピン+フルボキサミン (n=26)
t_{max} (h)	中央値	0.75	0.75	6.00	12.0	2.00	4.00
	最小値	0.33	0.50	3.00	6.00	1.00	1.50
	最大値	1.52	2.00	12.0	24.0	3.02	8.00
C_{max} (ng/mL)	平均値	5.40	6.11	0.413	0.415	1.95	0.784
	標準偏差	2.17	2.61	0.143	0.175	1.47	0.619
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	平均値	34.5	44.9	8.34	16.1	10.6	8.80
	標準偏差	11.1	17.4	3.64	6.99	8.69	7.76
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	平均値	37.6	49.0	10.4 [a)]	22.0 [a)]	-	-
	標準偏差	12.9	20.1	3.92 [a)]	9.74 [a)]	-	-
$t_{1/2}$ (h)	平均値	27.6	27.8	15.7 [a)]	29.5 [a)]	20.5 [b)]	26.7 [c)]
	標準偏差	17.1	11.9	6.07 [a)]	11.5 [a)]	7.83 [b)]	25.0 [c)]

Source: CSR Table 5、6、7、Appendix BI.5 Table 5-2
a) n=25、b) n=15、c) n=17
-：算出せず

表 2.7.2-78 外国人健康成人男性におけるアセナピンーフルボキサミンの薬物間相互作用試験での血漿中アセナピン、N-脱メチル体及び 11-水酸化硫酸抱合体の薬物動態パラメータ比較（041033 試験）

パラメータ（単位）	幾何平均値 被験	幾何平均値 対照	被験／対照の比の点推定値	90%信頼区間	相互作用
アセナピン（n=26）、被験：アセナピン＋フルボキサミン、対照：アセナピン					
C_{max} (ng/mL)	5.62	4.97	1.13	0.99 ~ 1.30	判定できず
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	42.0	32.6	1.29	1.15 ~ 1.45	あり
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	45.5	35.3	1.29	1.14 ~ 1.46	あり
N-脱メチル体（n=26）、被験：アセナピン＋フルボキサミン、対照：アセナピン					
C_{max} (ng/mL)	0.37	0.38	0.99	0.83 ~ 1.18	なし
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	14.5	7.32	1.97	1.66 ~ 2.35	あり
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL) [a)]	20.1	9.57	2.10	1.82 ~ 2.43	あり
11-水酸化硫酸抱合体（n=26）、被験：アセナピン＋フルボキサミン、対照：アセナピン					
C_{max} (ng/mL)	0.58	1.46	0.40	0.30 ~ 0.52	あり
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	5.64	7.88	0.71	0.52 ~ 0.98	判定できず

Source：041033CSR、Table 8、Appendix BI、Listing 6-1、7-1、8-1
薬物間相互作用あり（なし）：90%信頼区間が 0.80 ~ 1.25 の許容範囲外（内）
a) n=25

アセナピン、N-脱メチル体及び 11-水酸化硫酸抱合体のいずれの薬物動態に対してもフルボキサミン併用の影響が認められた。フルボキサミンとの併用により、アセナピンの AUC は 29%増加し、C_{max} は 13%上昇した。また、N-脱メチル体の AUC は約 2 倍に増加したが、N-脱メチル体の C_{max} に対する影響はみられなかった。アセナピンの単独投与時と比較して、フルボキサミン併用投与時の 11-水酸化硫酸抱合体の AUC は 29%減少し、C_{max} は 60%低下した。

フルボキサミン投与前（第-1 日）と投与中（第 3 日）の血漿中のパラキサンチン／カフェインの比を比較した結果、フルボキサミン投与中のパラキサンチン／カフェインの比は投与前と比べて約 18%に低下し、CYP1A2 活性に対するフルボキサミンの代謝阻害作用が確認された。

2.7.2.2.2.4.6 バルプロ酸（25527 試験）【5.3.3.4-03】

1) 方法

外国人健康成人男性における、アセナピンの薬物動態に対するバルプロ酸（UGT 阻害剤）の薬物間相互作用について検討するための、非盲検、2 期クロスオーバー試験である。

下記の投与をクロスオーバーで実施した。各投与の間には 2 週間以上の休薬期間を設けた。

投与	投与条件
A	第 1 日に 5 mg のアセナピンを単回舌下投与
B	第 1 ~ 9 日にバルプロ酸 500 mg 1 日 2 回を反復経口投与し、その第 7 日にアセナピン 5 mg を単回舌下投与

投与 A の第 1 日（バルプロ酸非併用時）及び投与 B の第 7 日（バルプロ酸併用時）のアセナピン投与前から投与 72 時間後まで経時的に採血し、アセナピン、N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体の薬物動態を評価した。

2) 結果

28 名が試験に組み入れられ、4 名が治験を中止し、24 名が治験を完了した。平均年齢は 31 歳（範囲：19 ~ 53 歳）であった。

バルプロ酸非併用／併用時のアセナピン、N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ及びその比較を表 2.7.2-79及び表 2.7.2-80に示した。

表 2.7.2-79 外国人健康成人男性におけるアセナピンーバルプロ酸の薬物間相互作用試験での血漿中アセナピン、N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ（25527 試験）

化合物		アセナピン		N-脱メチル体		N^+-グルクロン酸抱合体	
パラメータ（単位）		アセナピン (n=24)	アセナピン+バルプロ酸 (n=24)	アセナピン (n=24)	アセナピン+バルプロ酸 (n=24)	アセナピン (n=24)	アセナピン+バルプロ酸 (n=24)
t_{max} (h)	中央値	0.875	0.750	6.00	3.50	4.00	3.03 [b]
	最小値	0.333	0.333	1.50	1.50	3.00	2.00 [b]
	最大値	1.50	1.50	12.0	12.0	6.02	6.05 [b]
C_{max} (ng/mL)	平均値	5.74	5.79	0.409	0.399	6.01	0.987
	標準偏差	2.90	2.68	0.133	0.170	2.93	0.641
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	平均値	34.3	33.2	8.19	5.74	70.9	6.50
	標準偏差	10.1	8.92	3.36	3.31	35.2	4.82
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	平均値	35.9	35.3	9.70	7.14 [a]	76.2	10.4 [c]
	標準偏差	10.7	9.66	3.58	3.17 [a]	35.7	4.20 [c]
$t_{1/2}$ (h)	平均値	22.9	27.6	14.2	10.3 [a]	9.36	5.08 [c]
	標準偏差	8.66	10.4	3.98	2.16 [a]	6.93	1.71 [c]

Source: CSR Table 3、Appendix BI.5 Table 5-2

a) n=22、b) n=23、c) n=20

表 2.7.2-80 外国人健康成人男性におけるアセナピンーバルプロ酸の薬物間相互作用試験での血漿中アセナピン、N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ比較（25527 試験）

パラメータ（単位）	幾何平均値 被験	幾何平均値 対照	被験／対照の比の点推定値	90%信頼区間	相互作用
アセナピン（n=24）、被験：アセナピン + バルプロ酸、対照：アセナピン					
C_{max} (ng/mL)	5.30	5.18	1.02	0.91 ~ 1.15	なし
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	32.0	32.7	0.98	0.90 ~ 1.06	なし
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	33.9	34.2	0.99	0.91 ~ 1.08	なし
N-脱メチル体（n=24）、被験：アセナピン + バルプロ酸、対照：アセナピン					
C_{max} (ng/mL)	0.37	0.39	0.94	0.85 ~ 1.04	なし
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	4.96	7.69	0.65	0.55 ~ 0.76	あり
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL) [a)]	6.67	9.52	0.70	0.64 ~ 0.77	あり
N^+-グルクロン酸抱合体（n=24）、被験：アセナピン + バルプロ酸、対照：アセナピン					
C_{max} (ng/mL)	0.81	5.34	0.15	0.13 ~ 0.18	あり
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	3.92	62.1	0.06	0.04 ~ 0.10	あり
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL) [b)]	9.82	72.3	0.14	0.12 ~ 0.16	あり

Source：25527 CSR、Table 4
薬物間相互作用あり（なし）：90%信頼区間が 0.80 ~ 1.25 の許容範囲外（内）
a) n=22、b) n=20

アセナピンの C_{max} 及び AUC、並びに N-脱メチル体の C_{max} には薬物間相互作用は認められなかった。N-脱メチル体の $AUC_{0\text{-}\infty}$はアセナピンの単独投与時と比べて併用投与時で 30%減少した。N^+-グルクロン酸抱合体の C_{max} 及び AUC にはバルプロ酸併用の影響が大きく認められ、アセナピン単独投与時と比べてバルプロ酸併用投与時の N^+-グルクロン酸抱合体の $AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} はともに約 85%減少した。

以上のように、バルプロ酸の UGT 阻害作用により、アセナピンから N^+-グルクロン酸抱合体への代謝が阻害され、N^+-グルクロン酸抱合体の濃度が大きく減少するものと考えられた。一方、アセナピンの血漿中濃度に影響は認められず、これはグルクロン酸抱合以外の他の代謝経路が代替的に機能している結果と推察された。

2.7.2.2.2.5 母集団薬物動態解析

一連の臨床試験の薬物動態データを併合して行った母集団薬物動態解析 3 試験により、対象となる患者集団でのアセナピンの薬物動態特性を評価した。

最初に、薬物動態検討のための経時的採血を行った健康成人及び統合失調症患者を対象とした試験（全体の用量範囲：0.2 ~ 20 mg 単回又は 1 日 2 回反復投与）のデータに基づいて、アセナピンの母集団薬物動態解析モデルを構築した（報告書 INT00036661）。次に、統合失調症及び双極性障害を対象とした短期有効性試験（用量範囲：5 ~ 10 mg 1 日 2 回）のスパースサンプリングにて得られた薬物動態データに対し、構築したモデルを適用した（報告書 INT00036719）。最後に、アセナピンの母集団薬物動態モデルの共変量との関係を、統合失調症又は双極性障害患者を対象とした第 II 相及び第 III 相の薬物動態データ（経時的採血及びスパースサンプリングによるデータ（用量範囲：0.2 ~ 20 mg 1 日 2 回））をプールしたデータセットに基づいて評価した（報告書 INT00079701）。

モデルの構築

アセナピンの母集団薬物動態モデルの構築については報告書 INT00036661 に記載した。
本解析の目的は以下のとおりである。

・健康成人又は統合失調症患者にアセナピンを舌下投与後の薬物動態を母集団薬物動態解析により明らかにし、また、アセナピンの曝露の重要な決定因子である共変量を特定する
・健康成人にアセナピンを舌下投与後のアセナピンのクリアランス及び総曝露量を統合失調症患者と比較する

第 I 相及び第 II 相試験 11 試験から収集したデータを用いた。これらの臨床試験のうち 6 試験（25537 試験、25542 試験、25545 試験、25546 試験、A7501015 試験及び A7501016 試験）は健康成人を対象に実施したものである。その他の 5 試験（A7501001 試験、041001 試験、041007 試験、041012 試験及び 041014 試験）は統合失調症患者を対象に実施したものである。これらの試験では、0.2 ~ 20 mg の用量範囲にてアセナピンを単回又は 1 日 2 回反復舌下投与した。これら試験の合計 346 名の被験者（健康成人 200 名及び患者 146 名）から得られた 8529 時点のアセナピンの血漿中濃度を解析対象とした。

母集団解析には、解析用ソフト NONMEM®（Version 5, FOCE-I 法）を用いた。まず、変量効果のモデルを含む、ベースモデルを構築した。次に共変量をベースモデルに追加し、フルモデルを作成した。検討した共変量は、性別（男性 85%）、人種（白人 49%、黒人 21%、アジア人 9%、その他 22%）、喫煙（喫煙者 39%）、アルコール摂取（アルコール摂取者 14%）、及び患者状態（患者／健康成人）である。検討した連続共変量は、年齢（範囲：18 ~ 57 歳）及び体重（範囲：44.7 ~ 134.5 kg）であった。

単回舌下投与後、及び 1 日 2 回舌下投与の定常状態におけるアセナピンの薬物動態は、いずれも一次吸収及び吸収のラグタイムのある 2-コンパートメントモデルによって記述された。用量の増加に伴う相対的バイオアベイラビリティの低下は、用量の対数変換値の一次関数によって記述された。

最終モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2-81に示した。最終モデルに含まれた共変量は、k_e に対する人種（黒人）、k_a に対する患者状態、t_{lag} に対する患者状態であった。黒人被験者の k_e は他の人種に比べて 13.8%小さかった。患者では健康成人に比べ、t_{lag} が短く（健康成人の 0.125 時間に対し、0.025 時間）、また吸収速度定数が小さかった（健康成人の約 50%）。吸収におけるこれらの差は、患者を対象とした試験では採血ポイントが少なかったことが原因である可能性が考えられた。その他の共変量はいずれも、アセナピンの薬物動態に影響を及ぼさないことが明らかとなった。

表 2.7.2-81 最終モデルにおける母集団薬物動態パラメータ推定値（報告書 INT00036661）

パラメータ	推定値	SE	パラメータ	推定値	SE
θ1	288	9.49	σ(%)	27.0	0.0104
θ2	2110	76.3			
θ3	124	6.26	IIV (k_e) (%)	17.3	6.32
θ4	2730	133	IIV (V_2/F) (%)	39.4	13.0
θ5	1.76	0.203	IIV (Q/V_2) (%)	39.6	15.3
θ6	0.27	0.0104	IIV (Q/V_3) (%)	18.1	13.3
θ7	0.0246	0.0152	IIV (k_a) (%)	78.9	33.5
θ8	0.376	0.0405			
θ9	-0.138	0.0338			
θ10	1.21	0.302			
θ11	0.125	0.00331			

CL/F (L/h)=θ1, V_2/F (L)=θ2, Q/F (L/h)=θ3, V_3/F (L)=θ4, k_a (h^{-1})=θ5 × (1 + θ10)^{患者状態}, t_{lag}=θ7 (患者), t_{lag}=θ11(健康成人), F_{rel}=1 - θ8×log(Dose/10), k_e (1/h)=θ1/θ2× (1 + θ9)^{人種}, 個体内変動(%)=θ6

CL/F：見かけのクリアランス、V_2/F：中央コンパートメントの見かけの分布容積、Q/F：見かけのコンパートメント間クリアランス、V_3/F：末梢コンパートメントの見かけの分布容積、k_a：吸収速度定数、t_{lag}：ラグタイム、F_{rel}：相対的バイオアベイラビリティ、k_e：消失速度定数、人種：黒人は 1、黒人以外は 0、患者状態：健康成人は 1、統合失調症患者は 0、IIV：個体間変動、σ：個体内変動、SE：標準誤差

以上のように、アセナピンの薬物動態は、一次吸収、吸収のラグタイム及び相対的バイオアベイラビリティの用量依存的な低下を伴う 2-コンパートメントモデルで適切にモデル化された。用量調節が必要となりうる臨床的に意味のある共変量は特定されなかった。

モデルの適用

第 II 相及び第 III 相試験から得られたスパースサンプリング薬物動態データに対する母集団薬物動態モデルの適用については、報告書 INT00036719 に記載した。

第 I 相及び第 II 相試験のデータをシミュレーションモデルとして開発した母集団薬物動態解析モデルを用いて、第 I 相及び第 II 相試験の薬物濃度データ、及び統合失調症又は双極性障害の患者を対象に実施した第 II 相及び第 III 相試験の薬物濃度データを比較した。

臨床試験 6 試験から得られたデータを統合した。6 試験のうち、041004 試験、041021 試験、041022 試験及び 041023 試験は統合失調症患者を対象とした有効性試験であり、A7501004 試験及び A7501005 試験は双極 I 型障害患者を対象とした有効性試験である。これらの試験の概要を表 2.7.2-82に示した。6 試験全てにおいて、アセナピンの投与直後の食物や飲料の摂取に関する制限が同様に設けられた。

表 2.7.2-82 スパースサンプリングによる第 II 相及び第 III 相試験のデータの母集団薬物動態解析を対象とした臨床試験の概要（報告書 INT00036719）

治験識別番号	適応症	アセナピンの投与	採血時間	アセナピンの PK データが得られた被験者数
041004	統合失調症	Day 1：1 mg 1 日 2 回 Day 2：2 mg 1 日 2 回 Day 3：3 mg 1 日 2 回 Day 4：4 mg 1 日 2 回 Day 5 ~ 42：5 mg 1 日 2 回	Day 0、7、21：朝の投与 1 ~ 2 時間前 Day 7：投与 1 ~ 3、4 ~ 6、8 ~ 12 時間後 Day 42：投与後サンプル	45
041021	統合失調症	5 mg 又は 10 mg 1 日 2 回を最長 42 日間	スクリーニング時 Day 14：投与前、1 ~ 3、4 ~ 6、8 ~ 12 時間 Day 28：1 ~ 8 時間 Day 42：投与後 24 時間以内	187
041022	統合失調症	5 ~ 10 mg 1 日 2 回を最長 42 日間	スクリーニング時 Day 14：投与前、1 ~ 3、4 ~ 6、8 ~ 12 時間 Day 28：1 ~ 8 時間 Day 42：投与後 24 時間以内	79
041023	統合失調症	5 mg 又は 10 mg 1 日 2 回を最長 42 日間	スクリーニング時 Day 14：投与前、1 ~ 3、4 ~ 6、8 ~ 12 時間 Day 28：1 ~ 8 時間 Day 42：投与後 24 時間以内	199
A7501004	双極 1 型障害	5 ~ 10 mg 1 日 2 回を 21 日間	Day 1、7、14、21：投与前 Day 7：投与 1 ~ 3、4 ~ 6、8 ~ 12 時間後	67
A7501005	双極 1 型障害	5 ~ 10 mg 1 日 2 回を 21 日間	Day 1、7、14、21：投与前 Day 7：投与 1 ~ 3、4 ~ 6、8 ~ 12 時間後	79

Source：INT00036719、Table 1、4

本解析では、報告書 INT00036661 に記載した母集団薬物動態解析の最終モデルを、変更を加えずに使用して、アセナピンの濃度データをシミュレーションし、予測区間を作成した。第 II 相及び第 III 相試験で測定されたアセナピンの濃度を、第 I 相及び第 II 相試験の母集団薬物動態解析モデルに基づく予測区間と比較した。

アセナピンのデータセットは 656 名の 5720 時点のアセナピン血漿中濃度を使用した。年齢及び体重の平均値はそれぞれ 40.1 歳及び 82 kg であった。性別、人種、喫煙状況及びアルコール摂取に関しては、患者集団は 67%が男性であり、57%が白人、34%が黒人、4.7%がアジア人であり、93%がアルコールを摂取し、70%が喫煙者であった。

表 2.7.2-83に、観測された濃度範囲と予測された濃度範囲の比較の結果を示した。第 I 相及び第 II 相試験の母集団薬物動態解析モデルを使用して作成した予測区間の 5 パーセンタイル、中央値、及び 95 パーセンタイルから、5 mg 1 日 2 回及び 10 mg 1 日 2 回の第 II 相及び第 III 相試験の観測値の 6.5%及び 5.7%は 95 パーセンタイルライン以上であり、57.3%及び 58.4%は中央値のライン未満であり、20.1%及び 22.9%は用量 5 mg 及び 10 mg の 5 パーセンタイルのライン未満であった。全体として、全ての第 II 相及び第 III 相試験で、5 パーセンタイル及び中央値より下の観測値の割合は予想より多かった。この理由として、患者のコンプライアンス不順守が考えられた。

表 2.7.2-83 観測された濃度と予測区間の比較（報告書 INT00036719）

試験	5 mg				10 mg			
	5 パーセンタイル未満 (%)	中央値未満 (%)	中央値以上 (%)	95 パーセンタイル以上 (%)	5 パーセンタイル未満(%)	中央値未満 (%)	中央値以上 (%)	95 パーセンタイル以上(%)
全ての第 II 及び III 相試験	20.1	57.3	42.7	6.5	22.9	58.4	41.6	5.7
全ての統合失調症試験	20.6	57.9	42.1	6.5	21.9	56.5	43.5	6.0
全ての双極性障害試験	7.4	42.6	57.4	7.4	24.7	61.4	38.6	5.3
041004	23.9	65.7	34.3	3.2	NA	NA	NA	NA
041021	18.1	54.2	45.8	3.6	20.1	58.0	42.0	5.6
041022	29.3	72.4	27.6	0.8	29.3	60.8	39.2	3.4
041023	19.0	53.5	46.5	13.2	19.7	53.2	46.8	7.7
A7501004	3.6	50.0	50.0	7.1	28.2	61.3	38.7	4.9
A7501005	11.5	34.6	65.4	7.7	21.8	61.4	38.6	5.6

NA：該当なし（041004 試験では用量 10 mg の設定なし）
Source：INT00036719、Table 9

統合失調症及び双極 1 型障害の第 II 相及び第 III 相試験で収集されたアセナピンの濃度は、予測区間の 5 パーセンタイル及び中央値より下の濃度の数が予想より多かったことから、第 1 及び第 II 相試験に基づく予測より低い傾向があった。

共変量との関係の評価

統合失調症又は双極性障害の患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験の薬物動態データに基づくアセナピンの母集団薬物動態解析モデルにおける共変量との関係の評価については、報告書 INT00079701 に記載した。

解析の目的は、統合失調症又は双極性障害の患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験のデータを使用して、共変量モデルの評価によりアセナピンの母集団薬物動態モデルを更新することである。

患者を対象とした臨床試験 14 試験、すなわち、統合失調症患者を対象とした臨床薬理試験（A7501001 試験、041001 試験、041007 試験、041012 試験、041014 試験については 2.7.1 に記述する）における経時的採血で得られたデータと、統合失調症を対象とした有効性試験（041002 試験、041004 試験、041013 試験、041021 試験、041022 試験、041023 試験）又は双極性障害を対象とした有効性試験（A7501004 試験、A7501005 試験、A7501008 試験）におけるスパースサンプリングで得られたデータを統合した。これらの試験では、0.2 ~ 20 mg のアセナピンを 1 日 2 回反復舌下投与した。合計 1137 名の患者（統合失調症患者 888 名及び双極性障害患者 249 名）を解析に含めた。

NONMEM®（Version 6, FOCE-I 法）を用いて母集団薬物動態解析を行った。以前の解析（報告書 INT00036661）で得たモデルをベースモデルとして使用した。モデルの選択は、Log-Likelihood Criterion（対数尤度基準）、適合度プロット及び科学的可能性（scientific plausibility）に基づいて行った。評価した共変量は、疾患（統合失調症／双極性障害）、体重、年齢、性別、人種、クレアチニンクリアランス、併用薬（リチウム／バルプロ酸）とした。影響する共変量の特定のため、Perl-speaks-Nonmem に搭載された Stepwise Covariate Model を使用した。最終モデルの信頼性を診断プロット及びブートストラップ法で確認した。

アセナピンの薬物動態は、最初の母集団薬物動態解析モデル（報告書 INT00036661）と同一の、一次吸収、吸収のラグタイム及び相対的バイオアベイラビリティの用量依存的な低下を伴う 2-コンパートメントモデルによって最も適切に記述された。最終モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2-84に示した。評価した共変量のうち、年齢のみが CL に対する共変量であり、年齢の増加に伴うクリアランスの減少が示唆された。また、統合失調症患者又は双極性障害患者の間に差は認められなかった。なお、クリアランスに対する年齢の効果を組み入れたが、その影響は小さかった（20 歳の患者に比べ 60 歳の患者で C_{max} の 21%の上昇及び AUC の 26%の増加）。

表 2.7.2-84 最終モデルにおける母集団薬物動態パラメータ推定値（報告書 INT00079701）

パラメータ	推定値	SE	パラメータ	推定値	SE
θ1	368	7.62	IIV (CL/F) (%)	32.8	12.8
θ2	3830	169	IIV (V_c/F) (%)	88.3	27.9
θ3	291	23.9	IIV (Q/V_c) (%)	63.0	28.7
θ4	6030	324	IIV (k_a) (%)	48.5	27.4
θ5	1.69	0.116	IIV (σ) (%)	34.3	11.4
θ6	0.444	0.01			
θ7	0.0246[a)]	-			
θ8	0.379 [a)]	-			
θ9	0.259	0.00853			
θ10	-0.00719	0.00121			

CL/F (L/h)=θ1× (1 +(θ10*(AGE - 41)), V_c/F (L)=θ2, Q/F (L/h)=θ3, V_p/F (L)=θ4, k_a (h^{-1})=θ5, t_{lag}=θ7 , F_{rel}=1 - θ8× log(Dose/10), スパースデータの個体内変動=θ6, リッチデータの個体内変動=θ9

CL/F：見かけのクリアランス、V_c/F：中央コンパートメントの見かけの分布容積、Q/F：見かけのコンパートメント間クリアランス、V_p/F：末梢コンパートメントの見かけの分布容積、k_a：吸収速度定数、t_{lag}：ラグタイム、F_{rel}：相対的バイオアベイラビリティ、IIV：個体間変動、σ：個体内変動、SE：標準誤差

a) パラメータは以前の解析（INT00036661）での推定値に固定

以上のように、アセナピンの薬物動態は、一次吸収、吸収のラグタイム及び相対的バイオアベイラビリティの用量依存的な低下を伴う 2-コンパートメントモデルで適切に記述された。年齢の増加に伴い、アセナピンのクリアランスのわずかな減少が認められた。この共変量効果の大きさは、全体的な個体間変動と比べて比較的小さかった。

2.7.2.2.2.6 薬力学試験：ドパミン D_2 受容体及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体占有率

健康成人を対象とした 2 試験（25510 試験及び 25516 試験）及び統合失調症患者を対象とした 1 試験（041007 試験）において、PET を使用してアセナピンのドパミン D_2 受容体占有率を検討した。また、25510 試験ではセロトニン 5-HT_{2A} 受容体占有率もあわせて検討した。さらに、アセナピンの血漿中濃度を同時に測定し、受容体占有率との関係について検討した。

2.7.2.2.2.6.1 外国人健康成人男性を対象とした中枢ドパミン D2 及びセロトニン 5-HT2 受容体占有率評価の PET 試験（25510 試験）【5.3.4.1-01】

1) 方法

外国人健康成人男性における、アセナピン 100 μg 単回舌下投与時のドパミン D_2 受容体及びセロトニン 5-HT_2 受容体占有率を検討するための PET 試験として実施した。

3 名の外国人健康成人男性（23、29 及び 28 歳）に、プラセボを単回舌下投与して 1 週間以上経過した後に、アセナピン 100 μg を単回舌下投与した。各投与時（プラセボ及び実薬）に 2 回の PET 検査を行った。ドパミン D_2 受容体占有率を測定するため、投与の 2.5 時間後に[^{11}C]-ラクロプリドを投与した。また、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体占有率を測定するため、投与の 4.5 時間後に[^{11}C]-N-メチル-スピペロンを投与した。アセナピンの薬物動態評価のため、アセナピン投与前から投与 12 時間後まで経時的に採血を実施し、薬物動態パラメータを算出した。

2) 結果

3 名全員が試験を完了した。[^{11}C]-ラクロプリドによるベースライン検査では、尾状核被殻に放射能の著明な蓄積が認められた。アセナピン投与後、放射能の線条体への取り込みが減少した。各被験者の被殻におけるアセナピンのドパミン D_2 受容体占有率は、それぞれ 12%、20%及び 23%であった。

[^{11}C]-N-メチル-スピペロンによるベースライン検査では、新皮質への放射能の均一な取り込みが認められた。アセナピン投与後、[^{11}C]-N-メチル-スピペロンの新皮質への取り込みの減少が認められた。各被験者の前頭皮質におけるアセナピンのセロトニン 5-HT_{2A} 受容体占有率は、それぞれ 15%、15%及び 30%であった。

以上のように、健康成人に 100 μg のアセナピンを舌下投与したとき、アセナピンはヒトの脳内ドパミン D_2 及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体に結合することが確認された。本試験におけるアセナピンの受容体占有率は低かったため、25516 試験で 100 μg より高い用量を検討した。

合わせて評価を行ったアセナピンの薬物動態パラメータを表 2.7.2-85に示した。

表 2.7.2-85 外国人健康成人男性におけるアセナピン 100 μg 単回舌下投与時血漿中アセナピンの薬物動態パラメータ（25510 試験）

被験者	AUC_{0-12} (pg·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·h/mL)	CL/F (L/h)	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
1（1 回目）	570 [a)]	785	127	140	0.75	4.5
2	776	1028	97	156	1.00	5.7
3	609	850	118	110	0.77	6.8
1（2 回目） [b)]	905	1023	98	166	0.50	3.9
平均値	715	922	110	143	0.80	5.2
標準偏差	155	123	15	24	0.20	1.3

Source：25510 CSR、Sub-report (SDGRR 4511)、Table 1

a) 投与 12 時間後における血漿中アセナピン濃度は定量下限（0.020 ng/mL）未満であったため、AUC_{0-8}

b) 被験者 1 にはアセナピンが 2 回投与された

2.7.2.2.2.6.2 外国人健康成人男性を対象とした中枢ドパミン D2 受容体占有率に関する PET 試験（25516 試験）【5.3.4.1-02】

1) 方法

外国人健康成人男性における、アセナピン 300 μg を 1 日 2 回反復舌下投与時の中枢ドパミン D_2 受容体占有率を経時的に検討するための PET 試験として実施した。

6 名の健康成人男性（21 ~ 30 歳）にアセナピンを 300 μg まで 4 日間かけて漸増で 1 日 2 回反復舌下投与した（第-1 日：プラセボ、第 1 日：午前に 50 μg 及び午後に 100 μg、第 2 日：午前に 200 μg 及び午後に 300 μg、第 3 日：午前及び午後にそれぞれ 300 μg、第 4 日：午前に 300 μg）。第-1 日（ベースライン）の前 1 週間以内及び第 4 日の投与 2、6、12 及び 24 時間後の時点で PET スキャン（PET プローブとして[^{11}C]-ラクロプリドを使用）を実施した。また、薬物動態解析のために第 4 日のアセナピン投与前から投与 24 時間後まで経時的に採血した。

2) 結果

6 名全員が試験を完了した。2 名の被験者については投与 2 時間後に予定されていた PET スキャンが投与 3.5 時間後に行われたため、この 2 名については別途評価した。また、1 名の被験者については投与 24 時間後に予定されていた PET スキャンが投与 26 時間後に行われたが、この被験者は他の被験者と合わせて評価した。被殻及び尾状核における平均ドパミン D_2 受容体占有率は、投与 2 時間後（n=4）でそれぞれ 31%及び 29%であり、投与 3.5 時間後（n=2）で 25%及び 31%であった。これ以降は占有率は低下し、被殻及び尾状核における平均ドパミン D_2 受容体占有率は、投与 6 時間後で 16%及び 18%、12 時間後で 5%及び 7%、24 時間後で 5%及び 3%であった。被殻及び尾状核における D_2 受容体占有率の半減期はそれぞれ 8.1 時間及び 6.3 時間と推定された。

アセナピンの t_{max}（中央値）は 0.63 時間であり、平均 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 361 pg/mL 及び 2475 pg·h/mL であった。平均 $t_{1/2}$ は 7.6 時間であった。

2.7.2.2.2.6.3 外国人統合失調症又は統合失調感情障害患者を対象とした中枢ドパミン D2 受容体占有率に関する PET 試験（041007 試験）【5.3.3.2-02】

1) 方法

外国人統合失調症又は統合失調感情障害患者における、アセナピン 1 日 2 回反復舌下投与時のドパミン D_2 受容体占有率を複数用量で検討するための PET 試験として実施した。

アセナピンの投与を受けた 6 名の患者（2.4 mg（n=1）、4.0 mg（n=1）又は 4.8 mg（n=4）のアセナピンを 1 日 2 回反復舌下投与、投与スケジュールの詳細は2.7.2.2.2.2.10を参照）を対象に、アセナピンの最終投与後、複数時点でアセナピンのドパミン D_2 受容体占有率を測定した（PET プローブとして ^{18}F-NCQ-115 を使用）。また、6 名の健康成人及び 2 名の服薬していない統合失調症患者の平均値から、ベースラインの占有率を求めた。同一の方法で対照薬のクロザピン、リスペリドン及びハロペリドールのドパミン D_2 受容体占有率も評価した。

母集団薬物動態解析モデルにより、アセナピンの血漿中濃度とドパミン D_2 受容体占有率との関係を明らかにし、さらに PET 評価時点におけるアセナピン血漿中濃度を予測した。

2) 結果

アセナピン 2.4 ~ 4.8 mg 1 日 2 回反復舌下投与時のアセナピンのドパミン D_2 受容体占有率は、投与約 2 ~ 6 時間後で 68 ~ 93%であり、大部分の被験者（6 名中 4 名）で占有率は 90%以上であった（表 2.7.2-86）。4.8 mg 投与約 3 ~ 6 時間後（平均約 4 時間）での平均ドパミン D_2 受容体占有率は 79%で

あった。この占有率は投与 8 時間後では約 66%に、投与約 15 時間後では 38%に低下した。2.4 mg の投与を受けた被験者のピーク占有率（93%）は 4.8 mg の投与を受けた被験者と同等であったが、これは該当被験者の血漿中アセナピン濃度が比較的高かったためであると考えられた。対照薬（クロザピン、リスペリドン及びハロペリドール）の投与を受けた被験者で同じ方法で測定したドパミン D_2 受容体占有率は、文献データと一致していた。

表 2.7.2-86 外国人患者における被験者別のアセナピンのドパミン D_2 受容体占有率の経時的推移（041007 試験）

用量 (mg、1 日 2 回)	被験者番号	投与後時間 （時：分）	ドパミン D_2 受容体 占有率 (%)
4.8	1021	2:43	90
		8:15	83
		15:18	29
		264:00	11
	1023	3:15	68
		8:15	61
		14:15	41
		32:00	11
	1024	3:27	68
		8:25	41
		14:23	9
	1025	5:55	91
		8:25	80
		17:17	73
		312:00	29
4.0	1026	3:30	93
		8:51	79
		14:57	63
		129:00	55
2.4	1015	1:52	93
		74:45	31

Source：041007 CSR、Table 49

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 in vitro 生体試料試験

ヒト血漿蛋白結合を in vitro 試験にて検討した結果、アセナピン及び N-脱メチル体は広い濃度範囲で高い血漿蛋白結合率を示した。ヒト血漿蛋白結合率はアセナピンで 94.5%であり（濃度範囲：1.4 ~ 10268 ng/mL）（SDGRR 2972 試験）、アセナピン及び N-脱メチル体で、97.3%及び 97.6%であった（濃度範囲：1 ~ 500 ng/mL）（DM2005-005222-007 試験）。アセナピン及び N-脱メチル体の AAG（0.75 mg/mL）への結合率はそれぞれ 77.0%及び 42.5%、HSA（40 mg/mL）への結合率はそれぞれ 53.9%及び 62.7%であり、AAG 及び HSA がアセナピン及び N-脱メチル体の血漿蛋白結合に寄与していると考えられた。11-水酸化硫酸抱合体も同様に高い血漿蛋白結合率（97.1%）を示した（DM2006-005222-015 試験）。男性と女性間でのアセナピンの血漿蛋白結合率に明確な性差は認められなかった。

赤血球に分配した画分は、5 ~ 10000 ng/mL の濃度範囲において、0.18 ~ 0.23 であった（NL0029630 試験）。

Caco-2 細胞単層を介したアセナピンの見かけの透過率（P_{app}）は高く（Faassen ら、2003）、アセナピンは生体膜を容易に透過すると考えられ、舌下経路から十分吸収され、容易に血液脳関門を通過するものと考えられた。

ヒト MDR1 遺伝子を導入した MDCK 細胞を用いた評価（DM2005-005222-008 試験）から、アセナピンは輸送蛋白である P-gp の基質となる可能性が示唆されたが、その輸送活性は低いものと推察された。

ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 代謝試験（SDGRR 2874 試験及び INT00003054 試験）の結果、アセナピンの代謝率は低く（20 ~ 30%）、生成された主要な代謝物は N-脱メチル体であった。

ヒト肝細胞を用いた in vitro 代謝試験（SDGRR 5067 試験及び NL0060905 試験）ではアセナピンの代謝率は高く、約 90%以上（SDGRR 5067 試験）及び約 70%以上（NL0060905 試験）が代謝された。両試験共に N-脱メチル体が主要代謝物であった。その他の代謝物として、N-酸化体（SDGRR 5067 試験）、並びに水酸化硫酸抱合体、N^+-グルクロン酸抱合体、水酸化-N-脱メチル体、N-脱メチル-N-ホルミル体及び水酸化-N-脱メチル-N-ホルミル体（NL0060905 試験）が構造推定された。

CYP1A2 は in vitro 試験におけるアセナピンの N-酸化体の生成に関与する主要なヒト CYP 分子種であり、低濃度のアセナピン（2 μmol/L）をインキュベーションしたときの in vitro 試験における N-脱メチル体の生成に関与する主要な CYP 分子種であった。一方、高濃度のアセナピン（20 μmol/L）をインキュベーションしたとき、CYP1A2、CYP3A4 ともに N-脱メチル体の生成に関与することが明らかとなった。CYP2A6 及び CYP2E1 は代謝活性を示さなかった（NL0010293 試験）。in vitro 代謝における CYP2D6 の関与は CYP1A2 及び CYP3A4 より低く、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19 及び CYP3A5 はアセナピンの代謝に関与しないと考えられた（NL0060848 試験及び INT00090995 試験）。N^+-グルクロン酸抱合体の生成には UGT1A4 のみが関与すると考えられ、検討したその他の UGT 分子種（UGT1A1、UGT1A3、UGT1A6、UGT1A8、UGT1A9、UGT1A10、UGT2B4、UGT2B7 及び UGT2B15）については、N^+-グルクロン酸抱合の代謝活性は認められなかった（DM2006-005222-013 試験）。

表 2.7.2-87にアセナピン及び代謝物の各種 CYP 分子種に対する阻害活性（K_i 及び IC_{50}）を示した。

表 2.7.2-87 アセナピン及び代謝物の各種 CYP 分子種に対する阻害定数 K_i 及び IC_{50}

報告書	CYP 分子種	成分	K_i (μmol/L)	阻害様式 [a)]	IC_{50} (μmol/L)
NL0017588	CYP1A2	アセナピン	2.06	C	7.11
NL0050059	CYP1A2	アセナピン	1.50	C	3.20
DM2005-00522-009	CYP1A2	アセナピン	NA	NS	0.61
NL0050059	CYP1A2	N-脱メチル体	1.40	NC	4.65
NL0050059	CYP2A6	N-脱メチル体	70.31	C	87.6
NL0050059	CYP2C19	アセナピン	2.00	C	11.40
NL0013163	CYP2C19	アセナピン	25.16	UC	58.8
NL0050059	CYP2C19	N-脱メチル体	1.78	C	3.51
NL0050059	CYP2C8	アセナピン	360.44	NC	160.74
NL0050059	CYP2C8	N-脱メチル体	80.33	NC	88.97
NL0050059	CYP2C9	アセナピン	105.19	UC	106.28
NL0050059	CYP2C9	N-脱メチル体	172.34	NC	164.86
NL0050307	CYP2D6	(-)-アセナピン	0.02672	C	0.05427
NL0050307	CYP2D6	(+)-アセナピン	0.01243	C	0.02732
NL0017588	CYP2D6	アセナピン	0.00675	C	0.02691
NL0048836	CYP2D6	アセナピン	0.01602	C	0.04266
DM2005-00522-009	CYP2D6	アセナピン	NA	NS	0.044
NL0048836	CYP2D6	N-脱メチル体	0.06208	NC	0.10
NL0048836	CYP2D6	N-酸化体	0.08262	C	0.39
NL0050059	CYP3A4	アセナピン	33.24	NC	37.08/45.69
NL0013163	CYP3A4	アセナピン	91.40/125.59	MC	201.3
NL0050059	CYP3A4	N-脱メチル体	3.53	C	13.82/14.09

a) C：競合阻害、NC：非競合阻害、MC：混合競合阻害、UC：不競合阻害、NA：該当なし、NS：特定なし

アセナピンの代謝阻害活性は CYP2D6 に対して最も強く（K_i : 0.00675 μmol/L 及び 0.016μmol/L）、次いで CYP1A2（K_i：1.5 μmol/L 及び 2.06 μmol/L）、CYP2C19（K_i：2 μmol/L 及び 25.2 μmol/L）、CYP3A4（K_i：33.2 μmol/L 及び 91.4 μmol/L）であった（NL0017588、NL0048836、NL0050059 及び NL0013163）。アセナピンの CYP2D6 に対する K_i 値は陽性対照のキニジンと同程度であった（NL0017588）が、トラニルシプロミン（CYP2C19 阻害剤）及びケトコナゾール（CYP3A4 阻害剤）と比較すると、アセナピンの CYP2C19 及び CYP3A4 に対する代謝阻害能は弱かった（NL0013163）。CYP2C8 及び CYP2C9 に対する阻害活性は弱く（K_i：360 μmol/L 及び 105 μmol/L）、CYP2A6 に対してアセナピンは阻害活性を示さなかった（NL0050059 試験）。

アセナピンの治療用量（5 ~ 10 mg 1 日 2 回）における血漿中濃度は約 1 ~ 10 ng/mL（約 0.003 ~ 0.03 μmol/L）であることから、臨床的に意義のある代謝阻害が起こりうる CYP 分子種は CYP2D6 のみであると考えられた。

N-脱メチル体の代謝阻害活性は CYP2D6 に対して最も強く（K_i : 0.0621 μmol/L）、次いで CYP1A2（K_i：1.4 μmol/L）、CYP2C19（K_i：1.8 μmol/L）及び CYP3A4（K_i：3.5 μmol/L）であった。CYP2A6（K_i：70.3 μmol/L）、CYP2C8（K_i：80.3 μmol/L）及び CYP2C9（K_i：172.3 μmol/L）に対する阻害活性は弱かった（NL0048836 試験及び NL0050059 試験）。これら分子種に対する N-脱メチル体の阻害活性は、CYP2D6 ではアセナピンの 1/10 程度と弱く、その他 CYP 分子種ではアセナピンと同程度であった。ヒトにおける定常状態時の血漿中 N-脱メチル体の AUC はアセナピンの約半分程度であり（2.7.2.3.7を参照）、CYP を介した薬物間相互作用における N-脱メチル体の寄与はごくわずかであると考えられた。

N-酸化体は in vitro 試験で CYP2D6 に対する阻害活性を示し、K_i 値は 0.0826 μmol/L であり、これはアセナピンの K_i 値（0.016 μmol/L）より大きかった。（NL0048836 試験）。また、N-酸化体には CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 に対する阻害活性は認められなかっ

た（NL0050059 試験）。ヒトでは N-酸化体の血漿中濃度は極めて低く（2.7.2.3.7を参照）、N-酸化体は CYP を介した薬物間相互作用に寄与しないと考えられた。

アセナピンの鏡像異性体はいずれも CYP2D6 を阻害し、その K_i 値はそれぞれ 0.0267 μmol/L 及び 0.0124 μmol/L であった（NL0050307 試験）。

培養ヒト肝細胞を、治療濃度範囲のアセナピンで複数回処理した結果、アセナピンは CYP1A2 の代謝活性に影響を与えず、CYP3A4 に対して濃度依存的に増加させたものの、アセナピンの臨床使用における血漿中濃度（0.035 μmol/L 程度）の約 10 倍（0.3 μmol/L）で 1.3 倍程度の増加であり、アセナピンは臨床的に意義のある CYP1A2 及び CYP3A4 の酵素誘導は示さないと考えられた。
（RR764-04914 試験）。

結論

アセナピンのヒト血漿蛋白結合率は高く（95～97%）、HSA 及び AAG が結合に関与していることが示唆された。N-脱メチル体及び 11-水酸化硫酸抱合体もアセナピンと同様に高い蛋白結合率を示した。

アセナピンの第 I 相代謝では、CYP1A2 の関与が最も高く、さらに CYP3A4 及び CYP2D6 も関与していると推察された。CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19、CYP2E1 及び CYP3A5 はアセナピンの代謝に関与しないと考えられた。N^+-グルクロン酸抱合体については UGT1A4 により生成されると考えられた。N^+-グルクロン酸抱合体はヒト血漿中の主要代謝物である（2.7.2.3.7）ことから、UGT1A4 もアセナピンの代謝における主要代謝酵素であると考えられた。

in vitro 試験では、アセナピンは、CYP2D6 を除き、ほとんどのヒト CYP 分子種を阻害しないと考えられた。in vitro 試験での CYP2D6 の阻害（K_i：0.00675 μmol/L ~ 0.016 μmol/L）は治療域に近い血漿中濃度範囲（約 0.003 ~ 0.03 μmol/L）で認められた。N-脱メチル体及び N-酸化体の CYP2D6 を介した薬物間相互作用への寄与はアセナピンに比べ小さいと考えられた。アセナピンは、培養ヒト肝細胞では CYP1A2 及び CYP3A4 に対して顕著な酵素誘導作用は示さなかった。

2.7.2.3.2 健康被験者における薬物動態

2.7.2.3.2.1 吸収

25501 試験（30 mg 単回経口投与、【2.7.6.67】参照）及び 25506 試験（0.5 mg 静脈内投与、【2.7.1.2.3】参照）から算出したアセナピンの経口投与時のバイオアベイラビリティは低かった（<2%）。その原因として、大きな初回通過効果の影響が考えられた。一方、5 mg アセナピン単回舌下投与後の絶対的バイオアベイラビリティは 34.8%と大きく改善した（【2.7.1.3.2】を参照）。

外国人健康成人にアセナピン 5 mg を単回舌下投与した試験（15 試験）における、各試験のアセナピンの C_{max}（平均値）及び t_{max}（中央値）を、それぞれ表 2.7.2-88及び表 2.7.2-89に示した。

表 2.7.2-88 外国人健康成人に 5 mg のアセナピンを単回舌下投与したときのアセナピンの C_{max}

パラメータ（単位）	試験番号	n	平均値	標準偏差	Group
C_{max} (ng/mL)	041029 a)	26	4.46	2.57	絶食投与群
	041030 a)	32	3.11	1.77	舌下投与群
	041033	26	5.40	2.17	アセナピン単独投与群
	25525	26	5.70	2.09	アセナピン単独投与群
	25526	24	4.87	1.66	アセナピン単独投与群
	25527	24	5.74	2.90	アセナピン単独投与群
	25528	27	3.39	0.928	アセナピン単独投与群
	25529	25	3.84	1.92	アセナピン単独投与群
	25540	7	3.02	1.38	活性炭非併用の舌下投与群
	25545 a)	24	3.00	1.51	非喫煙群
	25546	6	3.99	1.79	外国人群
	A7501015 b)	36	3.38	1.72	標準製剤群
	A7501016 a)	34	3.54	1.58	標準製剤群
	A7501017	9	5.34	1.58	腎機能正常者群
	A7501018	8	6.85	2.51	肝機能正常者群
	平均 c)	334	4.22	2.16	

a) 2.7.1 の要約
b) 2.7.6 の要約
c) 加重平均

5 mg のアセナピンを単回舌下投与した各試験のアセナピンの C_{max} は 3.00 ~ 6.85 ng/mL（平均値）であり、全試験の C_{max} の加重平均は 4.22 ng/mL（n=334）であった。

表 2.7.2-89 外国人健康成人に 5 mg のアセナピンを単回舌下投与したときのアセナピンの t_{max}

パラメータ（単位）	試験番号	n	中央値	最小値	最大値	Group
t_{max} (h)	041029 a)	26	0.98	0.38	3.0	絶食投与群
	041030 a)	32	0.88	0.50	4.0	舌下投与群
	041033	26	0.75	0.33	1.5	アセナピン単独投与群
	25525	26	0.88	0.50	3.0	アセナピン単独投与群
	25526	24	0.75	0.50	3.0	アセナピン単独投与群
	25527	24	0.88	0.33	1.5	アセナピン単独投与群
	25528	27	1.5	0.50	3.0	アセナピン単独投与群
	25529	25	1.0	0.50	3.0	アセナピン単独投与群
	25540	7	1.0	0.50	2.0	活性炭非併用の舌下投与群
	25545 a)	24	1.0	0.50	4.0	非喫煙群
	25546	6	0.50	0.50	1.5	外国人群
	A7501015 b)	36	0.88	0.50	2.0	標準製剤群
	A7501016 a)	34	1.0	0.33	4.0	標準製剤群
	A7501017	9	0.75	0.33	1.1	腎機能正常者群
	A7501018	8	0.63	0.50	2.0	肝機能正常者群
	中央値	334	1.0	0.33	4.0	

a) 2.7.1 の要約
b) 2.7.6 の要約

5 mg のアセナピンを単回舌下投与した各試験のアセナピンの t_{max} は 0.50 ~ 1.5 時間（中央値）であり、全試験の t_{max} の中央値（n=334）は 1.0 時間であった。

外国人健康成人にアセナピン 5 mg 1 日 2 回及び 10 mg 1 日 2 回舌下投与した試験（それぞれ 2 試験及び 3 試験）における、各試験のアセナピンの C_{max}（平均値）及び t_{max}（中央値）を、それぞれ表 2.7.2-90及び表 2.7.2-91に示した。

表 2.7.2-90 外国人健康成人にアセナピン 5 mg 及び 10 mg 1 日 2 回舌下投与後の定常状態におけるアセナピンの C_{max}

パラメータ（単位）	1 日 2 回用量 (mg)	試験	N	平均値 a)	標準偏差	Group
C_{max} (ng/mL)	5	25542	6	3.59	1.27	朝投与群
		25546	6	3.56	1.82	外国人群
		平均 a)	12	3.58	1.50	
	10	25532	4	8.40	3.88	試験対象集団全体
		25542	5	4.93	1.87	朝投与群
		25546	4	8.18	5.41	外国人群
		平均 a)	13	7.00	3.89	

a) 加重平均

アセナピン 5 mg 1 日 2 回舌下投与した各試験のアセナピンの C_{max} は 3.56 及び 3.59 ng/mL（平均値）であり、10 mg 1 日 2 回舌下投与では 4.93 ~ 8.40 ng/mL であった。全試験の C_{max} の加重平均は、5 mg 1 日 2 回投与では 3.58 ng/mL（n=12）であり、10 mg 1 日 2 回舌下投与では 7.00 ng/mL（n=13）であった。

表 2.7.2-91 外国人健康成人にアセナピン 5 mg 及び 10 mg 1 日 2 回舌下投与後の定常状態におけるアセナピンの t_{max}

パラメータ（単位）	1 日 2 回用量 (mg)	試験	n	中央値	最小値	最大値	Group
t_{max} (h)	5	25542	6	0.50	0.50	1.5	朝投与群
		25546	6	1.5	0.50	2.0	外国人群
		中央値	12	1.0	0.50	2.0	
	10	25532	4	0.75	0.50	1.0	試験対象集団全体
		25542	5	1.0	0.52	1.5	朝投与群
		25546	4	0.75	0.33	3.0	外国人群
		中央値	13	1.0	0.33	3.0	

アセナピン 5 mg 1 日 2 回舌下投与した各試験のアセナピンの t_{max} は 0.50 及び 1.5 時間（中央値）であり、10 mg 1 日 2 回舌下投与では 0.75 ~ 1.0 時間であった。全試験の t_{max} の中央値は、5 mg 1 日 2 回、10 mg 1 日 2 回舌下投与ともに 1.0 時間であった。

結論

アセナピンは舌下投与後速やかに吸収され、0.5 ~ 1.5 時間以内に t_{max} に達した。健康成人に 5 mg 及び 10 mg のアセナピンを 1 日 2 回舌下投与したときの定常状態における C_{max} の平均値はそれぞれ 3.58 ng/mL 及び 7.00 ng/mL であった。

2.7.2.3.2.2 分布

アセナピンの血漿蛋白結合率を平衡透析法で評価した in vitro 試験の結果、アセナピンは高い血漿蛋白結合率（94.5 ~ 97.3%）を示した（2.7.2.3.1）。臨床試験においてアセナピンの血漿蛋白結合率を

検討した結果、限外濾過法では 97.7 ~ 98.7%（041007 試験、25521 試験及び 25522 試験）、平衡透析法では 95.3 ~ 96.3%であり（A7501017 試験及び A7501018 試験）、平衡透析法を用いた結果は in vitro 試験の結果と一致していた。

アセナピン 0.5 mg 静脈内投与後の分布容積は 1731 L であった（報告書 INT00035825）。2-コンパートメントモデルを用いた母集団薬物動態解析（報告書 INT00036661）の結果、見かけの分布容積（V/F）は 4840 L であり、絶対的バイオアベイラビリティの推定値（34.8%）から計算した分布容積は 1684 L と算出され、この値は静脈内投与後のクリアランス及び消失速度定数より算出した分布容積と一致した。アセナピンの分布容積は大きく、アセナピンは広く血管外に分布すると考えられた。

結論

アセナピンは in vivo 及び in vitro でともに高い血漿蛋白結合率を示した。アセナピンの分布容積は大きく（約 1700 L）、広く血管外に分布するものと考えられた。

2.7.2.3.2.3 代謝

ヒト試料の代謝物検索の結果（詳細は【2.6.4.5.13】を参照）、血漿、尿中及び糞中で、5、15 及び 13 種以上の異なるピークが認められた（25532 試験）。血漿（投与 1.5 ~ 12 時間後のプールサンプル）における主要ピークは N^+-グルクロン酸抱合体及びアセナピンであり、その他、N-脱メチル-N-カルバモイルグルクロン酸抱合体、11-水酸化硫酸抱合体及び N-脱メチル体も同定された。

尿中のピークのうち約 43%が同定され、それ以外の 43%が部分的に構造推定され、残りの 14%は同定されなかった。N^+-グルクロン酸抱合体が尿中の主要な代謝物であった（投与量の 10 ~ 21%）。

糞中のピークのうち約 32%が同定され、それ以外の 31%が部分的に構造推定され、残りの 37%は同定されなかった。糞中の主要なピークはアセナピンであった（投与量の 5 ~ 16%）。

血漿、尿及び糞中の代謝物検索の結果から、健康成人におけるアセナピンの代謝経路は、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考えられた。主要代謝物である N^+-グルクロン酸抱合体、N-脱メチル体及び 11-水酸化硫酸抱合体の血漿中薬物動態については2.7.2.3.7で考察した。

アセナピンのヒトにおける推定代謝経路を図 2.7.2-18に示した。

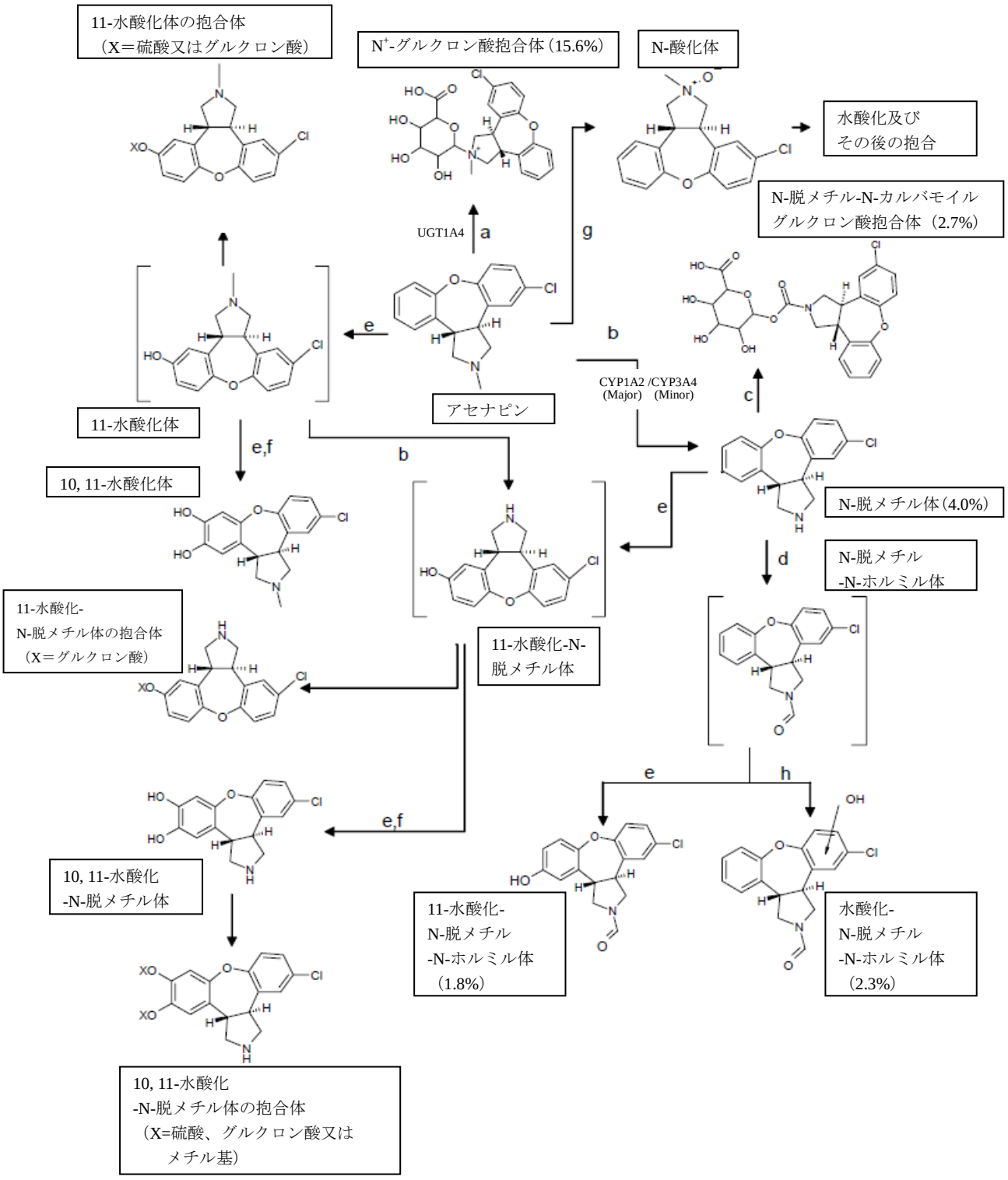


図 2.7.2-18 アセナピンのヒトにおける推定代謝経路

Source：INT00003211、Figure 10-11
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

アセナピン及び上述の代謝物のヒト受容体結合特性については【2.6.2.2.4】に詳細を示した。

N-脱メチル体はアセナピンの有効性に関与する受容体に対する親和性がアセナピンに比べ低いこと、さらにN-脱メチル体の血漿中濃度はアセナピンに比べ低いことから、N-脱メチル体の薬理作用への寄与はほとんどないものと考えられた。同様に、N^+-グルクロン酸抱合体は試験したいずれの受容体に対しても明らかな親和性を示さず、アセナピンの臨床効果に寄与する可能性は低いと考えられた。11-水酸化硫酸抱合体は脳には移行しないと考えられることから（【2.6.4.3.5】を参照）、アセナピンの臨床効果に対する寄与は低いと考えられた。したがって、未変化体のアセナピンが本剤の薬理作用に主に寄与していると考えられた。

アセナピンのin vitro代謝試験では、N-脱メチル体、N-酸化体、N-脱メチル-N-ホルミル体、並びにそれらの水酸化体が生成され、さらに抱合代謝物として、水酸化硫酸抱合体及びN^+-グルクロン酸抱合体が生成した（2.7.2.3.1）。酸化代謝については、in vitro試験から、CYP1A2がアセナピンの代謝における最も重要なCYP分子種であること、CYP2D6及びCYP3A4もアセナピンの代謝に関与していることが示唆されている（2.7.2.3.1）。アセナピンの代謝は複数の経路及び代謝酵素を介した多代謝経路であり、単代謝経路に比べて1つの代謝経路の阻害の影響は小さいと考えられた。このことは、各種CYP分子種の阻害剤との併用試験の結果では、アセナピンの薬物動態に顕著な影響が認められていない事実に反映されている（2.7.2.3.3）。

結論

アセナピンは複数の代謝経路を介して多岐にわたる代謝を受けると考えられた。主要な初期の代謝経路はN^+-グルクロン酸抱合、N-脱メチル化及び水酸化であり、その後さらに多岐にわたり抱合を含む代謝を受ける。血漿中における主要な存在形態はアセナピン及びN^+-グルクロン酸抱合体であり、本薬の薬理作用には主に未変化体のアセナピンが関与していると考えられた。

2.7.2.3.2.4 排泄

アセナピンを静脈内投与後の推定クリアランスは51.9 L/hと高い値を示した（報告書INT00035825）。このようなクリアランスが高い薬物の肝クリアランスは、固有クリアランス（すなわち代謝活性）の変化ではなく肝血流量の変化に影響を受けやすいと考えられる。この影響は食事の影響試験（041029試験、【2.7.1.2.8】参照）で顕著に確認され、食事摂取による肝血流量の一過性の増加が原因のひとつとなり薬物クリアランスが一過性に増加したと考えられた。

マスバランス試験（25532試験）では、投与量の80%以上が投与96時間後までに尿中及び糞中に排泄され、投与11日後までに投与量の約49%及び約39%が尿中及び糞中に排泄された。これは、アセナピン及びその代謝物の消失に対する寄与が肝臓と腎臓で同程度であることを示唆している。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%）。25546試験において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。

血漿中アセナピンは投与後速やかに消失するが、消失相におけるアセナピンの血漿中濃度の減少は緩やかであった。外国人健康成人にアセナピン5 mgを単回舌下投与した試験（15試験）における、各試験のアセナピンの$t_{1/2}$を表 2.7.2-92に示した。

表 2.7.2-92 外国人健康成人に 5 mg のアセナピンを単回舌下投与した後のアセナピンの $t_{1/2}$

パラメータ（単位）	試験	n	平均値	標準偏差	t_{last} の中央値(h)	Group
$t_{1/2}$ (h)	041029 [a)]	26	22.4	12.3	72	絶食投与群
	041030 [a)]	32	20.2	13.2	72	舌下投与群
	041033	26	27.6	17.1	72	アセナピン単独投与群
	25525	26	22.6	9.52	72	アセナピン単独投与群
	25526	24	25.5	15.3	72	アセナピン単独投与群
	25527	24	22.9	8.66	72	アセナピン単独投与群
	25528	27	19.4	9.96	72	アセナピン単独投与群
	25529	25	29.9	18.1	72	アセナピン単独投与群
	25540	7	15.9	5.04	60	活性炭非併用の舌下投与群
	25545 [a)]	24	17.1	10.7	60	非喫煙群
	25546	6	15.1	8.01	48	外国人群
	A7501015 [b, c)]	36	13.4	5.76	48	標準製剤群
	A7501016 [a, c)]	32	18.8	12.9	48	標準製剤群
	A7501017	8	23.1	5.68	72	腎機能正常者群
	A7501018	8	39.1	17.8	96	肝機能正常者群
	平均 [d)]	331	21.6	13.2		
	サンプル採取が 60 時間 [c)]以上までの場合の平均 [d)]	263	23.1	13.5		

a) 2.7.1 の要約
b) 2.7.6 の要約
c) サンプル採取が投与 60 時間後以上までの全試験の平均 $t_{1/2}$ の計算では、A7501015 及び A7501016 試験のデータを除外した
d) 加重平均

5 mg のアセナピンを単回舌下投与した試験における、各試験のアセナピンの $t_{1/2}$ は 13.4 ~ 39.1 時間（平均値）であった。$t_{1/2}$ の算出に用いる最終時点（t_{last}）が遅いほど $t_{1/2}$ が長い傾向が認められた。この影響を考慮し、採血時点が投与 60 時間後以降までの試験に基づいて $t_{1/2}$ の加重平均を算出した結果、その値は 23.1 時間であった。

外国人健康成人に 5 mg 1 日 2 回及び 10 mg 1 日 2 回舌下投与した試験（それぞれ 1 試験及び 2 試験）における、各試験のアセナピンの $t_{1/2}$（平均値）を試験ごとに表 2.7.2-93に示した。

表 2.7.2-93 外国人健康成人にアセナピン 5 mg 及び 10 mg 1 日 2 回舌下投与の定常状態でのアセナピンの $t_{1/2}$

パラメータ（単位）	1 日 2 回投与量 (mg)	試験	n	平均値	標準偏差	t_{last} の中央値(h)	Group
$t_{1/2}$ (h)	5	25546	6	25.7	13.2	72	外国人群
	10	25532	4	27.5	4.97	72	試験対象集団全体
		25546	4	34.1	25.1	72	外国人群
		平均値	8	30.8	17.1		

25524 試験では朝投与時の $t_{1/2}$ は算出されていないため併合解析には含めなかった

アセナピン 10 mg の 1 日 2 回舌下投与における各試験のアセナピンの $t_{1/2}$ は 27.5 及び 34.1 時間（平均値）、全試験の $t_{1/2}$ の加重平均は 30.8 時間（n=8）であった。

アセナピン 5 mg 1 日 2 回舌下投与における $t_{1/2}$（25.7 時間）は、10 mg 1 日 2 回舌下投与の定常状態における $t_{1/2}$（30.8 時間）と同程度であった。また、5 mg を単回舌下投与した後の $t_{1/2}$（23.1 時間）は、5 mg 1 日 2 回反復舌下投与後の $t_{1/2}$（25.7 時間）とも同程度であった。

結論

アセナピンのクリアランスは大きく静脈内投与後のクリアランスは約 52 L/h であった。

[^{14}C]-アセナピン舌下投与後の放射能は尿中及び糞中にそれぞれ約 49%及び約 39%が回収され、糞中の放射能は主にアセナピン由来（投与量の 5 ~ 16%）であり、その他は複数の代謝物として排泄された。尿中のアセナピンはわずか（0.1%未満）であり、放射能の大部分は多数の代謝物であった。

5 mg を単回舌下投与した後の $t_{1/2}$ は 23.1 時間であり、5 mg 1 日 2 回反復舌下投与後、10 mg 1 日 2 回反復舌下投与後と同程度であった。

2.7.2.3.2.5 曝露量

外国人健康成人に 5 mg のアセナピンを単回舌下投与した試験（15 試験）のアセナピンの試験別の $AUC_{0-\infty}$（平均値）を表 2.7.2-94に示した。

表 2.7.2-94 外国人健康成人に 5 mg アセナピンを単回舌下投与したときのアセナピンの $AUC_{0-\infty}$

パラメータ（単位）	試験	n	平均値	標準偏差	Group
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	041029 [a)]	26	38.5	15.6	絶食投与群
	041030 [a)]	32	25.6	10.5	舌下投与群
	041033	26	37.6	12.9	アセナピン単独投与群
	25525	26	38.4	11.7	アセナピン単独投与群
	25526	24	38.1	11.2	アセナピン単独投与群
	25527	24	35.9	10.7	アセナピン単独投与群
	25528	27	29.9	8.67	アセナピン単独投与群
	25529	25	33.4	10.3	アセナピン単独投与群
	25540	7	21.3	6.11	活性炭非併用の舌下投与群
	25545 [a)]	24	24.3	10.1	非喫煙群
	25546	6	26.0	10.7	外国人群
	A7501015 [b)]	36	25.4	10.7	標準製剤群
	A7501016 [a)]	32	26.2	7.79	標準製剤群
	A7501017	8	43.3	10.9	腎機能正常者群
	A7501018	8	55.0	15.9	肝機能正常者群
	平均 [c)]	331	32.2	12.9	

a) 2.7.1 の要約
b) 2.7.6 の要約
c) 加重平均

アセナピン 5 mg を単回舌下投与した各試験のアセナピンの $AUC_{0-\infty}$は 21.3 ~ 55.0 ng·h/mL（平均値）であった。全試験の $AUC_{0-\infty}$の加重平均は 32.2 ng·h/mL（n=331）であった。

外国人健康成人におけるアセナピン 5 mg 1 日 2 回及び 10 mg 1 日 2 回舌下投与した試験（それぞれ 2 試験及び 3 試験）おける、各試験のアセナピンの AUC_{0-12}（平均値）を表 2.7.2-95に示した。

表 2.7.2-95 外国人健康成人にアセナピン 5 mg 及び 10 mg 1 日 2 回舌下投与後の定常状態におけるアセナピンの AUC_{0-12}

パラメータ（単位）	1 日 2 回用量 (mg)	試験	n	平均値	標準偏差	Group
AUC_{0-12} (ng·h/mL)	5	25542	6	15.5	5.47	朝投与群
		25546	6	22.1	8.26	外国人群
		平均	12	18.8	7.52	
	10	25532	4	36.9	9.72	試験対象集団全体
		25542	5	24.4	13.0	朝投与群
		25546	4	41.7	19.2	外国人群
		平均	13	33.6	15.3	

5 mg 及び 10 mg のアセナピンを 1 日 2 回舌下投与における各試験のアセナピンの AUC_{0-12} は、それぞれ 15.5 ~ 22.1 及び 24.4 ~ 41.7 ng·h/mL（平均値）であった。全試験の AUC_{0-12} の加重平均は、5 mg 及び 10 mg 1 日 2 回舌下投与で、それぞれ 18.8 ng·h/mL 及び 33.6 ng·h/mL であった。5 mg の単回舌下投与後の全体平均（32.2 ng·h/mL）と比べて、5 mg 1 日 2 回舌下投与時の定常状態における AUC_{0-12} は低かったが、同一試験内での比較（25542 試験及び 25546 試験）では、5 mg 1 日 2 回舌下投与の定常状態での AUC_{0-12} は単回舌下投与後の $AUC_{0-\infty}$と同程度であった（2.7.2.3.6参照）。

2.7.2.3.3 薬物間相互作用

2.7.2.3.3.1 アセナピン及び代謝物の薬物動態に対する CYP 又は UGT の阻害剤又は誘導剤の影響

アセナピンの未変化体としての尿中排泄はわずかであり、糞中排泄も比較的低い（投与量の 5 ~ 16%）ことから、代謝排泄型の薬剤であり、薬物代謝を介した薬物間相互作用が想定される。しかし、アセナピンは多代謝経路を有し、代謝には複数の代謝酵素（CYP1A2、CYP2D6、CYP3A4 及び UGT1A4 等）が関与していることから、特定の代謝酵素の阻害により臨床的に重要な薬物動態の薬物間相互作用は起こりにくいと考えられる。これを実際に確認するために、CYP3A4 の阻害剤（シメチジン、フルボキサミン）、CYP2D6 の阻害剤（パロキセチン、シメチジン）、CYP1A2 の阻害剤（フルボキサミン、シメチジン）、CYP2C19 の阻害剤（フルボキサミン）、UGT の阻害剤（バルプロ酸）、及び CYP3A4 の誘導剤（カルバマゼピン）との併用による複数の薬物間相互作用試験で検討した。これらの薬物間相互作用試験では、アセナピン以外にアセナピンの代謝物の濃度も測定した。6 試験全てで N-脱メチル体の濃度を評価し、シメチジン、カルバマゼピン及びバルプロ酸との相互作用試験では N^+-グルクロン酸抱合体の濃度を、フルボキサミンとの相互作用試験では 11-水酸化硫酸抱合体の濃度を評価した。

アセナピンの薬物動態に対して比較的影響が大きかったのは、フルボキサミンによる主に CYP1A2 の阻害（AUC の 29%増加）であった。

一方、346 名の被験者を対象とした母集団薬物動態解析（報告書 INT00036661）の結果、アセナピンの薬物動態に対する喫煙（CYP1A2 の誘導）の影響は認められなかった。

N-脱メチル体の曝露量に対する影響は、CYP1A2 阻害剤（フルボキサミン及びシメチジン）で認められた（AUC が約 2 倍に増加、詳細な考察は2.7.2.3.3.2参照）ものの、その他阻害剤又は誘導剤ではその影響は小さかった（パロキセチンによる AUC の 18%の増加、カルバマゼピンによる AUC の 34%の減少、イミプラミンによる影響なし）。N^+-グルクロン酸抱合体の AUC はカルバマゼピン及びシメチジン併用でそれぞれ約 20%の減少及び増加と、その影響はいずれも小さかった。一方で、バルプロ酸と併用したときの N^+-グルクロン酸抱合体の AUC はバルプロ酸の UGT 阻害作用により大きく低下した（非併用時の 10%程度に低下）。しかし、N^+-グルクロン酸抱合体はいずれの受容体に対して

も明確な親和性を示さない（【2.6.2.2.4】を参照）ことから、アセナピンの有効性に寄与しないと考えられた。

2.7.2.3.3.2 アセナピン及び代謝物の薬物動態に対する CYP1A2 阻害の影響

フルボキサミン 25 mg を 1 日 2 回（この用量は、臨床現場で一般的に使用される用量（50 ~ 150 mg/日）より低く、CYP1A2 の阻害は 75 ~ 80%となる [2)]）併用投与したとき、アセナピンの AUC は 29%増加した。フルボキサミンの 100 mg 単回投与後にカフェイン／パラキサンチン比が 12.5 倍上昇することから示唆されるように [3)]、これより高い用量レベル（臨床用量範囲など）では CYP1A2 阻害の程度はより高くなることが予想される。

そこで、CYP1A2 阻害の程度の増加によるアセナピンの曝露量への影響について検討するため、041033 試験の個別データを解析した。図 2.7.2-19に、フルボキサミン 25 mg 1 日 2 回の併用によるアセナピンの AUC の個別の変化とそのときのカフェイン／パラキサンチン比の変化との相関を示した。カフェイン／パラキサンチン比が平均的な上昇を超えて上昇すると（CYP1A2 阻害レベルの上昇）、アセナピンの AUC の増加は平均より大きくなる傾向が認められた。したがって、フルボキサミン 25 mg 1 日 2 回で得られる CYP1A2 阻害より高いレベルでは、アセナピン濃度のさらなる上昇（29%を超える上昇）が起こる可能性が推察されるが、アセナピン代謝には複数の代謝経路（特に、脱メチル化、酸化、グルクロン酸抱合）が存在することを考えると、CYP1A2 阻害に関連した曝露量のこのような外挿は最も薬物間相互作用が強い場合を想定しているものと考えられた。

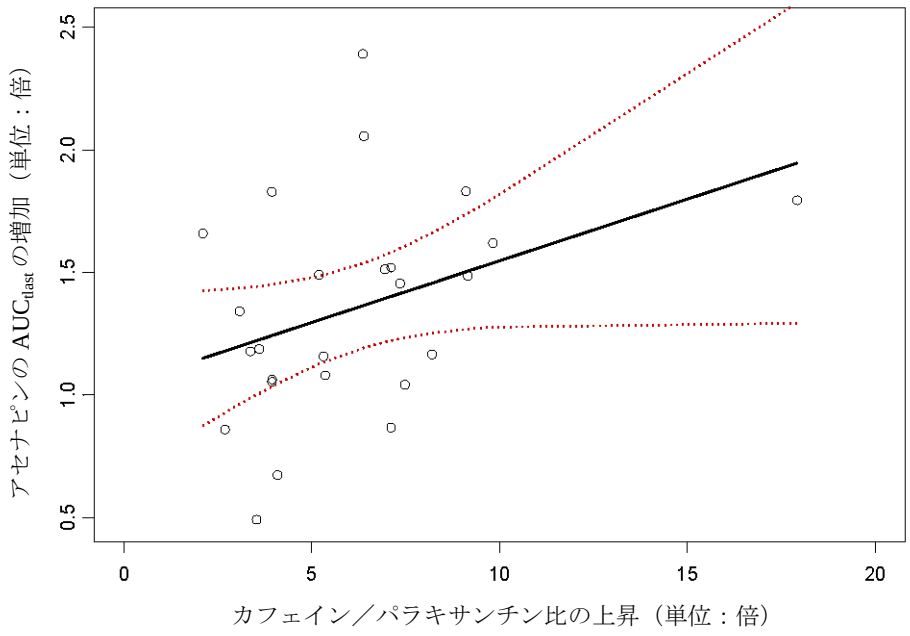


図 2.7.2-19 フルボキサミン 25 mg 1 日 2 回投与中のアセナピン（5 mg 単回舌下投与）の個別の $AUC_{0\text{-}tlast}$ の比とカフェイン／パラキサンチン比の上昇

シメチジンのような弱い CYP1A2 阻害剤（パラキサンチン／カフェイン比の低下は、フルボキサミンで約 80%の低下であったのに対しシメチジンは 36%の低下）は、アセナピンの AUC に影響を及ぼさなかった（25529 試験）。その他の既知の CYP1A2 阻害剤によるパラキサンチン／カフェイン比

の低下も、フルボキサミン 25 mg 1 日 2 回で認められる低下に比べてはるかに小さいことが報告されており[4), 5), 6)]、フルボキサミンより弱い阻害作用であると考えることができる。

in vitro 試験の結果から、CYP1A2 はアセナピンの N-脱メチル体の生成に関与する主要な分子種であることが明らかとなっている。しかし、CYP1A2 の阻害作用を有するフルボキサミンの併用投与では、N-脱メチル体の濃度は低下せずに、逆に約 2 倍に上昇した。N-脱メチル体からさらに代謝される経路に関与する代謝酵素は検討されていないが、N-脱メチル体以降の代謝経路がフルボキサミン併用により阻害されたことに起因すると推察された。シメチジンとの薬物間相互作用試験（25529 試験）でも、同様に N-脱メチル体の AUC が約 2 倍に上昇した。しかし、N-脱メチル体の多くの受容体に対する親和性はアセナピンに比べ低く（2.6.2.2.4 を参照）、上記のような N-脱メチル体の AUC の増加がアセナピンの有効性に対して臨床的意義をもつ可能性は低いと考えられた。

フルボキサミンの併用により 11-水酸化硫酸抱合体の AUC は 29%減少し、C_{max} も 60%低下したことから、CYP1A2 はアセナピンの酸化代謝（水酸化）にも関与すると考えられた。しかし、11-水酸化硫酸抱合体は脳には移行しないと考えられる（【2.6.4.3.5】を参照）、アセナピンの薬理作用への寄与はほとんどないと考えられた。

2.7.2.3.3.3 アセナピンによる CYP2D6 阻害の影響

in vitro 試験の結果、アセナピンは治療域の血漿中濃度付近で CYP2D6 を阻害することが示唆されている（2.7.2.3.1を参照）。そのため、アセナピンが CYP2D6 による併用薬の代謝を臨床で阻害する可能性について、パロキセチン（25525 試験）及びイミプラミン（25526 試験）を用いた薬物間相互作用試験において検討した。

イミプラミン 75 mg の単回経口投与とアセナピン 5 mg の単回舌下投与を併用したとき、イミプラミン及び代謝物デシプラミンの濃度に対するアセナピンの影響は認められなかった（25526 試験）。イミプラミンは多岐にわたる代謝を受け、CYP2D6 により水酸化されて 2-水酸化イミプラミンとなり、また、CYP1A2、CYP2C19 及び CYP3A4 により脱メチル化されてデシプラミンとなる。さらにデシプラミンは、主に CYP2D6 によって水酸化され、2-水酸化デシプラミンとなる。イミプラミン（CYP2D6 により一部代謝）及びデシプラミン（CYP2D6 の特異的基質）の薬物動態にアセナピンは影響を及ぼさなかったことから、in vivo におけるアセナピンの CYP2D6 阻害作用は弱いものと推察された。

また、パロキセチンとの併用試験（25525 試験）では、アセナピン 5 mg を 1 日 2 回 1 週間反復舌下投与した結果、尿中 DX/DM 比（CYP2D6 阻害の程度の指標）は投与前の約 40%に低下したのに対して、強力な CYP2D6 阻害剤であるパロキセチン 20 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときには、尿中 DX/DM 比は投与前の約 3%へと大きく低下した。この結果からも、in vivo におけるアセナピンの CYP2D6 阻害作用は比較的弱いことが示唆される。しかし、アセナピン 5 mg 1 日 2 回の反復舌下投与 9 日目にパロキセチン 20 mg を単回経口投与で併用したところ、パロキセチンの単独投与時と比べてパロキセチンの C_{max} 及び AUC が 80 ~ 90%上昇した（25525 試験）。なお、パロキセチンは CYP2D6 の基質である一方、その代謝物は強力な阻害剤となる（Mechanism-Based Inhibition（MBI））。これは、パロキセチンの代謝物が阻害効果を示すにはパロキセチンが CYP2D6 により代謝される必要があり、そのため、パロキセチンの MBI が生じるまでには時間の経過が必要となる[7)]。したがって、パロキセチン単回投与による CYP2D6 の阻害は弱く、自己の血漿中濃度に対して顕著な影響を及ぼさないと考えられる。しかし、アセナピン併用により、パロキセチン単回投与時の弱い阻害作用にアセナピンの弱い CYP2D6 阻害作用が加わることで、CYP2D6 の阻害がパロキセチンの薬物動態に影響を及ぼす程度に達し、パロキセチンの血漿中濃度の上昇が起こるものと推察された。すなわち、アセナピンはパロキセチンの自己代謝阻害作用を強める可能性が考えられた。

なお、パロキセチンの定常状態における血中濃度は、単回投与から予測される血中濃度の 5 倍を示すことから、定常状態では非常に強く CYP2D6 が阻害されているものと考えられる。したがって、パロキセチンでの治療中（パロキセチン反復投与時）にアセナピンを併用しても、アセナピンの弱い CYP2D6 阻害作用はほとんど影響を及ぼさないものと考えられた。一方、アセナピンでの治療中（アセナピン反復投与時）にパロキセチンを併用した場合、投与初期は上記のようにパロキセチンの血中濃度の上昇が認められると考えられるが、その後はパロキセチンの強い自己代謝阻害能により、アセナピンによる弱い CYP2D6 阻害の影響はほとんどなくなるものと考えられた。

以上のように、アセナピンは in vivo では CYP2D6 の弱い阻害作用をもつことが示唆された。単回投与時のパロキセチンの薬物動態に対するアセナピンの影響が認められたが、これは、パロキセチンの自己代謝阻害作用をアセナピンが増強した結果であると考えられた。しかし、臨床使用上ではパロキセチンの強い自己代謝阻害能の影響がアセナピンの弱い CYP2D6 阻害作用をはるかに回り、その影響はほとんど認められなくなると考えられた。

結論

アセナピンは複数の代謝酵素（CYP1A2、CYP2D6、CYP3A4 及び UGT1A4）で代謝されることから、特定の CYP を阻害する薬剤と併用しても、臨床的に大きな影響を及ぼすようなアセナピンの薬物動態の変動は生じにくいと考えられるが、CYP1A2 の強い阻害剤であるフルボキサミンと併用した時には比較的大きな影響（AUC の 29%の増加）が認められた。一部の CYP 阻害剤はアセナピンの代謝物の薬物動態に影響を与えるものの、代謝物の受容体結合能や脳内移行性を考慮すると、代謝物の薬物動態の変動は臨床上重要な影響を及ぼさないと考えられた。アセナピンの CYP2D6 阻害作用は in vivo では弱く、CYP2D6 で代謝される薬剤の薬物動態に対する影響は少ないものの、CYP2D6 の自己代謝を阻害する作用を有するパロキセチンについては大きな影響（C_{max} 及び AUC が 80 ~ 90%上昇）が認められた。

2.7.2.3.4 用量相関性

健康成人及び患者を対象とした臨床薬理試験における定常状態の AUC_{0-12} 及び C_{max} を用量に対してプロットすることにより、用量相関性を検討した。その結果を図 2.7.2-20及び図 2.7.2-21に示した。

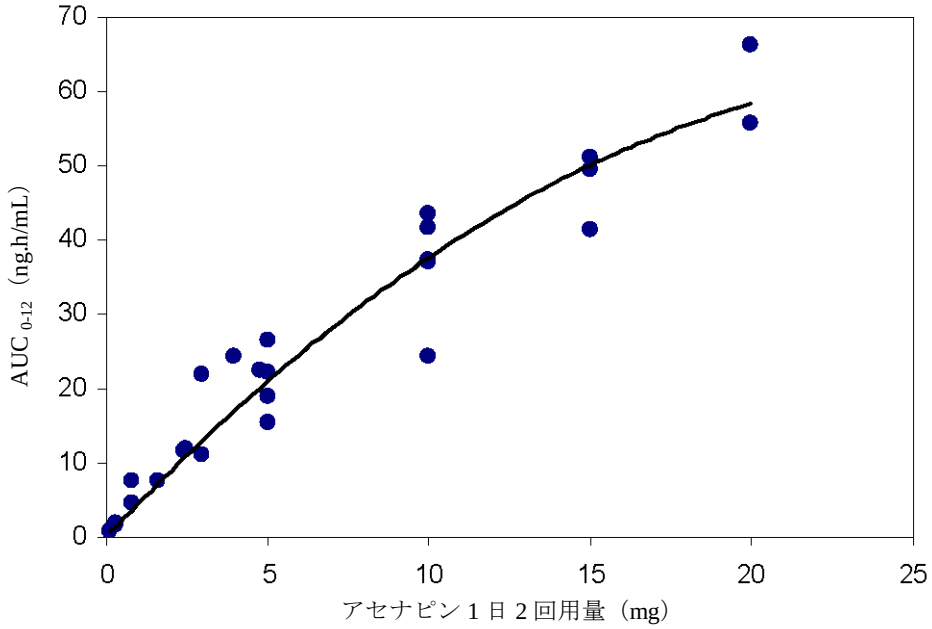


図 2.7.2-20 健康成人及び患者にアセナピンを 1 日 2 回反復舌下投与した試験のアセナピン用量と AUC_{0-12} の関係

マーカーは試験の投与群ごとの平均 AUC_{0-12} 値を表す。実線は傾向線を表す（二次多項式）

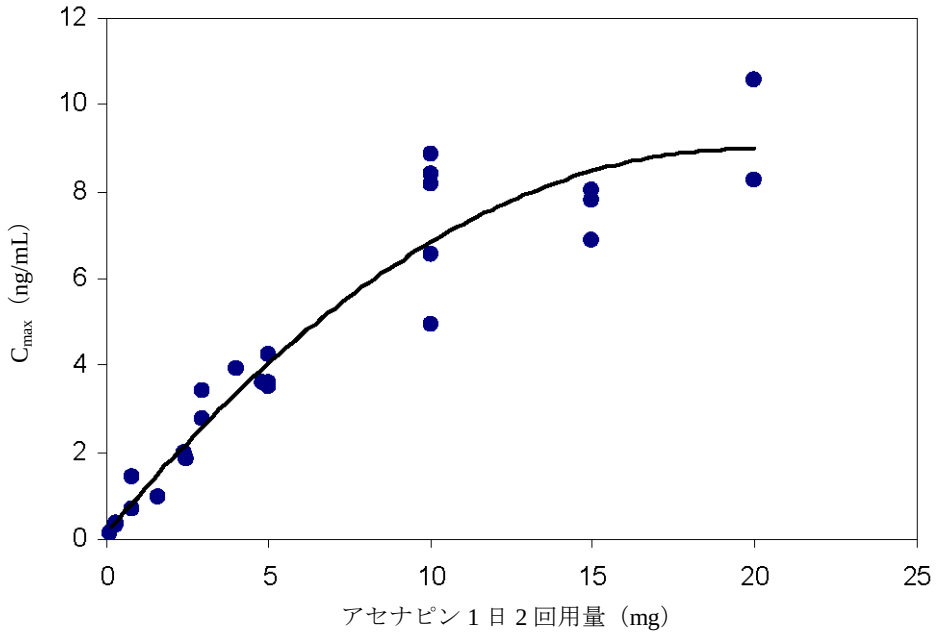


図 2.7.2-21 健康成人及び患者にアセナピンを 1 日 2 回反復舌下投与した試験のアセナピン用量と C_{max} の関係

マーカーは試験の投与群ごとの平均 C_{max} 値を表す。実線は傾向線を表す（二次多項式）

アセナピンの AUC_{0-12} 及び C_{max} は特に高用量で用量に比例した増加を下回る傾向が認められた。上記検討では、5 mg 1 日 2 回から 10 mg 1 日 2 回へ投与量が 2 倍の増加した場合、AUC_{0-12} 及び C_{max} の

増加は 1.7 倍に留まると推定された。さらに、臨床用量を超えた 20 mg 1 日 2 回では、10 mg 1 日 2 回に比べ AUC_{0-12} は 1.6 倍、C_{max} は 1.5 倍に留まると推定された。

健康成人に 5 mg 及び 10 mg のアセナピンを 1 日 2 回反復舌下投与した 25542 試験（外国人）及び 25546 試験（外国人及び日本人）における dn-C_{max}、dn-AUC_{0-12}、及びそれらの投与量間の比（5 mg／10 mg 比）を表 2.7.2-96に示した。25546 試験の外国人では 5 mg と 10 mg の dn-C_{max} 及び dn-AUC_{0-12} に顕著な差は認められなかったものの、25542 試験及び 25546 試験の日本人では、上記の検討と類似した傾向が認められた。

表 2.7.2-96 健康成人にアセナピン 5 mg 及び 10 mg を 1 日 2 回反復舌下投与したときの dn-C_{max} 及び dn-AUC_{0-12}（25546 試験及び 25542 試験）

パラメータ（単位）	試験	5 mg 1 日 2 回	10 mg 1 日 2 回	5 mg/10 mg 比
dn-C_{max} (ng/mL/mg)	25542（外国人、朝投与）	0.719	0.493	1.46
	25546（外国人）	0.712	0.818	0.87
	25546（日本人）	1.01	0.539	1.87
dn-AUC_{0-12} (ng·h/mL/mg)	25542（外国人、朝投与）	3.11	2.44	1.27
	25546（外国人）	4.43	4.17	1.06
	25546（日本人）	5.87	3.75	1.57

上記試験における N-脱メチル体の C_{max} 及び AUC_{0-12} のアセナピンの値に対する比（N-脱メチル体／アセナピン比）を表 2.7.2-97に示した。アセナピンが消化管から吸収された場合、初回通過効果の影響を受け N-脱メチル体が増加すると考えられる。C_{max} 及び AUC_{0-12} の N-脱メチル体／アセナピン比は 5 mg 1 日 2 回舌下投与に比べ、10 mg 1 日 2 回舌下投与では増加しており、高用量では口腔内での吸収が飽和し、結果として嚥下された量が増加していることが考えられた。

表 2.7.2-97 健康成人にアセナピン 5 mg 及び 10 mg を 1 日 2 回反復舌下投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-12} の N-脱メチル体／アセナピン比（25546 試験及び 25542 試験）

パラメータ	試験	5 mg 1 日 2 回	10 mg 1 日 2 回
C_{max}	25542（外国人、朝投与）	0.42	0.69
	25546（外国人）	0.35	0.40
	25546（日本人）	0.24	0.45
AUC_{0-12}	25542（外国人、朝投与）	0.90	1.30
	25546（外国人）	0.53	0.66
	25546（日本人）	0.39	0.62

結論

アセナピン反復舌下投与時の C_{max} 及び AUC は低用量では用量相関性を示すが、臨床用量付近の高用量では用量に比例した増加を下回る非線形性が認められ、5 mg 1 日 2 回から 10 mg 1 日 2 回へ投与量が 2 倍に増加しても、AUC_{0-12} 及び C_{max} の増加は 1.7 倍に留まると推定された。この原因として、高用量では口腔内での吸収が飽和し、結果として嚥下された量が増加していることが考えられた。

2.7.2.3.5 定常状態に到達するまでの時間

アセナピン 5 mg を単回舌下投与したときの $t_{1/2}$ は約 23 時間であることから、3 ~ 4 日以内に定常状態に達すると考えられる。25542 試験及び 25546 試験で臨床用量付近における定常状態に到達するまでの時間を検討した。

25542 試験では、漸増投与後の固定用量投与開始から 1 ~ 2 日後にはアセナピンの血漿中濃度は定常状態に達していた。また、25546 試験では、漸増投与後の固定用量投与開始から最初にトラフ値を測定した投与 3 日後にはアセナピンの血漿中濃度は定常状態に達していた。

結論

1 日 2 回舌下投与の場合、投与開始 3 日以内に血漿中アセナピン濃度は定常状態に到達すると考えられた。

2.7.2.3.6 単回舌下投与時と定常状態における薬物動態の比較

同一試験内で同一用量のアセナピンを単回及び 1 日 2 回反復舌下投与した試験（25542 試験及び 25546 試験）における、単回舌下投与後のアセナピンの $AUC_{0-\infty}$と、反復投与時の定常状態における 1 投与間隔の AUC（AUC_{0-12}）と比較した。

25542 試験において、5 mg の単回舌下投与時の $AUC_{0-\infty}$（16.9 ng·h/mL）は、5 mg 1 日 2 回反復舌下投与時 AUC_{0-12}（15.5 ng·h/mL）と同程度であった。また、25546 試験でも、外国人及び日本人に 5 mg アセナピンを単回舌下投与後の $AUC_{0-\infty}$（それぞれ 26.0 及び 26.4 ng·h/mL）は、5 mg 1 日 2 回反復舌下投与時の AUC_{0-12}（外国人：22.1 ng·h/mL、日本人：29.4 ng·h/mL）と同程度であった。また、低用量の 25511 試験（用量 0.15 mg）でも、アセナピンを 0.15 mg 単回舌下投与後の $AUC_{0-\infty}$（0.730 ng·h/mL）は、0.15 mg 1 日 2 回反復舌下投与の定常状態における AUC_{0-12}（第 7 日及び第 14 日で、0.832 及び 0.765 ng·h/mL）と同程度であった。

結論

アセナピン単回舌下投与時の $AUC_{0-\infty}$と、1 日 2 回反復舌下投与時の 1 投与間隔の AUC（AUC_{0-12}）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。

2.7.2.3.7 代謝物の薬物動態

以下の代謝物の薬物動態を複数の臨床薬理試験で検討した。

代謝物	臨床薬理試験
N-脱メチル体	85029 試験及び 25505 試験を除く臨床薬理試験
N-酸化体	25528 試験、25529 試験、25532 試験、25542 試験、25546 試験及び A7501001 試験
N^+-グルクロン酸抱合体	25527 試験、25528 試験、25529 試験、25546 試験及び A7501018 試験
11-水酸化硫酸抱合体	041033 試験及び 25546 試験

全ての試験で、N-酸化体の血漿中濃度は大部分が定量下限（0.100 ng/mL）未満であり、N-酸化体はヒトにおいては重要な代謝物ではないと考えられた。

25546 試験における外国人のアセナピン及び代謝物の血漿中濃度推移を図 2.7.2-22に、その AUC_{0-12}（実測値及びモル換算値）を表 2.7.2-98に示した。モル換算値から、アセナピン 5 mg を 1 日 2 回反

復舌下投与したときの N-脱メチル体及び 11-水酸化硫酸抱合体の AUC はアセナピンの約半分程度であった。N^+-グルクロン酸抱合体のモル濃度はアセナピンの 3 倍以上であった。

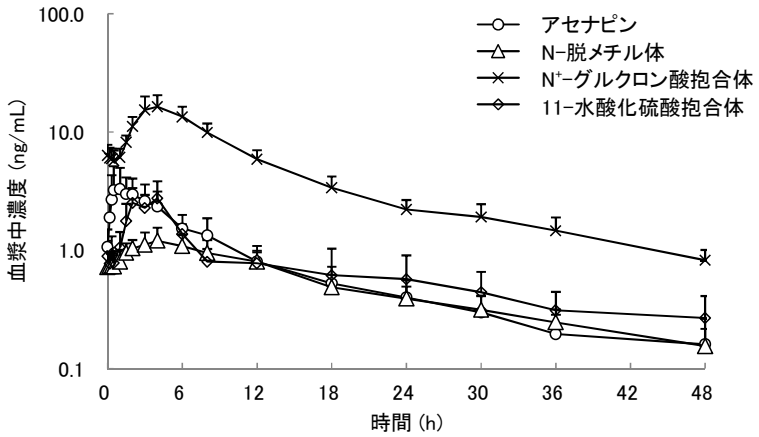


図 2.7.2-22 外国人健康成人にアセナピン 5 mg を 1 日 2 回舌下投与後のアセナピン及び代謝物の血漿中濃度推移（25546 試験）

平均値+標準偏差
n=6、ただし、11-水酸化硫酸抱合体については n=5

表 2.7.2-98 外国人健康成人にアセナピン 5 mg を 1 日 2 回反復舌下投与したときのアセナピン及び代謝物の $AUC_{0\text{-}12}$（25546 試験）

化合物	分子量	$AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL)		$AUC_{0\text{-}12}$ (nmol·h/L)		アセナピンに対する比 [a)]
		平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	
アセナピン	285.8	22.1	8.26	77.3	28.9	
N-脱メチル体	271.1	11.8	2.90	43.5	10.7	0.56
N^+-グルクロン酸抱合体	462.9	129	26.3	279	56.8	3.61
11-水酸化硫酸抱合体	381.8	17.0	3.26	44.5	8.54	0.58

Source：25546 CSR、Appendix B-I、Table 5-2、9-3.2、INT00003211、Section 3.1.1
a) モル単位の AUC に基づいて算出した比

25546 試験における外国人にアセナピン 5 mg 1 日 2 回反復舌下投与時の N-脱メチル体、N-グルクロン酸抱合体及び 11-水酸化硫酸抱合体の平均 t_{max}（それぞれ約 4、4 及び 3 時間）は全般的にアセナピン（1.5 時間）に比べ遅く、平均 $t_{1/2}$（それぞれ約 19、16 及び 27 時間）はアセナピン（約 26 時間）とに比べ短いあるいは同程度であった。

アセナピン及び上記の代謝物のヒト受容体結合特性については【2.6.2.2.4】に記載した。N^+-グルクロン酸抱合体は評価した受容体のいずれに対しても明確な親和性が認められなかったこと、また、N-脱メチル体及び N-酸化体のヒト受容体に対する結合親和性はアセナピンに比べて非常に低いことから、いずれも本薬の治療効果に対する重要な寄与はないと考えられた。11-水酸化硫酸抱合体はアセナピンと同様の受容体結合特性を有するが、動物（ラット）では脳内に移行せず（【2.6.4.3.5】を参照）、ヒトにおいても中枢移行性は低いと推定されることから、アセナピンの治療効果に寄与する可能性は低いと考えられた。以上より、未変化体のアセナピンが本薬の薬理作用に主に関与すると考えられた。

結論

5 mg アセナピンを 1 日 2 回舌下投与後、N^+-グルクロン酸抱合体がアセナピンより高い濃度（AUC で 3 倍以上）で血漿中に認められた。N-脱メチル体及び 11-水酸化硫酸抱合体の AUC はアセナピンの半分程度であった。これら代謝物の血漿中濃度、受容体結合特性及び脳内移行性を考慮すると、代謝物が本剤の臨床効果に寄与している可能性は低いと考えられた。

2.7.2.3.8 内因性要因

2.7.2.3.8.1 腎機能低下者における薬物動態の比較

マスバランス試験（25532 試験）において、投与した総放射能量のうち 49%が尿中に回収されたが、未変化体のアセナピンは検出されず、また、25546 試験でもアセナピンの累積尿中排泄率は非常に低かった（投与量の 0.1%以下）。したがって、腎機能の低下はアセナピンの薬物動態に影響しないと予想される。腎機能低下者におけるアセナピンの薬物動態は、開発初期に低用量（0.3 mg）で検討したが（25521 試験）、その後、臨床用量範囲（5 mg）でも再検討を実施した（A7501017 試験）。

A7501017 試験で臨床用量（5 mg）での薬物動態パラメータに対する腎機能低下（軽度、中等度及び重度の腎機能低下）の影響を検討した結果、各群におけるアセナピンの薬物動態パラメータに統計学的有意差は認められなかった。軽度の腎機能低下者におけるアセナピン C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は腎機能正常者より約 30%高かった。しかし、中等度又は重度の腎機能低下者の $AUC_{0-\infty}$は、腎機能正常者と比較してほとんど差は認められず、それぞれ 3%及び 6%高い程度であった。中等度及び重度腎機能低下者の C_{max} は、腎機能正常者に比べてそれぞれ 18%及び 29%低かった。

同様に、N-脱メチル体の薬物動態パラメータに対する影響も小さく、腎機能低下の程度との関係は認められなかった。さらに、アセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータとクレアチニンクリアランスとの間に明確な関係は認められず、アセナピンの血漿蛋白結合率も腎機能の低下の程度に関わらず、腎機能正常者との差は認められなかった。

低用量（0.3 mg、25521 試験）でも、薬物動態パラメータに対する腎機能低下（軽度、中等度及び重度の腎機能低下）の影響を検討したが、統計的検出力が不十分であったためその影響を十分に判定できなかった。なお、本試験では腎機能低下患者のアセナピンの $AUC_{0-tlast}$ は腎機能正常者と比較して顕著な増加は認められず、逆に低下する結果であった（正常者に比較して、軽度、中等度、重度の腎機能低下患者の $AUC_{0-tlast}$ はそれぞれ 33、42 及び 12%低下）が、腎機能低下の程度（軽度、中等度、重度）と明確な関係も認められず、薬物動態の個体間変動の範囲内の変化であると推察された。

以上のように、低用量と高用量の試験で異なる傾向が認められたが、全般的に腎機能低下によるアセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態への影響は少なく、腎機能低下の程度で比較しても一定の傾向は認められないことから、腎機能低下はアセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態に臨床的に意義のある影響は及ぼさないと考えられた。

結論

腎機能低下はその程度によらず、アセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

2.7.2.3.8.2 肝機能低下者における薬物動態の比較

アセナピンは多岐にわたり代謝を受け消失することから、肝機能低下はアセナピンの薬物動態に影響を及ぼすことが予想される。肝機能低下者におけるアセナピンの薬物動態は、開発初期に低用量

（0.3 mg）で検討したが（25522 試験）、その後、臨床用量範囲（5 mg）でも再検討を実施した（A7501018 試験）。

A7501018 試験では、肝機能低下者（Child-pugh A、B 及び C に分類される肝機能低下）にアセナピン 5 mg を単回舌下投与したときの薬物動態を検討した。軽度（Child-Pugh A）又は中等度（Child-Pugh B）肝機能低下者のアセナピンの $AUC_{0-\infty}$は肝機能正常者と同程度であった。一方、重度（Child-Pugh C）肝機能低下者におけるアセナピンの $AUC_{0-\infty}$は、肝機能正常者の 5 倍以上であった。一方、アセナピンの C_{max} は重度肝機能低下者と肝機能正常者で同程度であった。アセナピンの $t_{1/2}$ は、肝機能正常者（39.1 時間）に比べ、重度肝機能低下者では大きく延長した（94.3 時間）。

アセナピンの血漿蛋白結合率は肝機能の低下に伴い減少し、血漿蛋白非結合型の血漿中濃度より算出したアセナピンの $AUC_{0-\infty}$は肝機能正常者に比べ、軽度及び中等度肝機能低下者では 39%及び 34%高かった。重度肝機能低下者では約 7 倍以上であった。

N-脱メチル体の $AUC_{0-\infty}$については、軽度又は中等度肝機能低下者と肝機能正常者で同程度であったが、重度肝機能低下者では肝機能正常者の 3 倍以上であった。一方、N-脱メチル体の C_{max} は重度肝機能低下者では肝機能正常者に比べ約 70%低下した。

N^+-グルクロン酸抱合体の $AUC_{0-\infty}$は、重度肝機能低下者では約 2 倍に増加した。一方、軽度肝機能低下者（55%増加、ただし主として 1 名の被験者が高値のため）及び中等度肝機能低下者（6%増加）では明確な影響は認められなかった。

低用量（0.3 mg）の 25522 試験では、軽度肝機能低下者の $AUC_{0-\infty}$は、肝機能正常者と差はなかった。一方で、中等度及び重度肝機能低下者の $AUC_{0-\infty}$は約 2 倍に増加した。

以上のことから、低用量（0.3 mg）と臨床用量（5 mg）でその影響の程度は異なるものの、臨床用量（5 mg）の結果から、重度の肝機能低下はアセナピン及び代謝物の薬物動態に大きな影響を及ぼし、特にアセナピンの曝露量は大きく増加すると考えられた。また、低用量（0.3 mg）の結果では、中等度の肝機能低下者でも約 2 倍の曝露量の増加が認められた。一方、軽度の肝機能低下はアセナピン及び代謝物の薬物動態に臨床的意義のあるような大きな影響は及ぼさないと考えられた。

結論

重度の肝機能低下はアセナピンの薬物動態に大きな影響を及ぼし、臨床用量（5 mg）を単回舌下投与したときの $AUC_{0-\infty}$は肝機能正常者に比べ、アセナピンは 5 倍以上（血漿蛋白非結合型アセナピンから算出した値では 7 倍以上）、N-脱メチル体は 3 倍以上、N^+-グルクロン酸抱合体は約 2 倍に増加した。中等度の肝機能低下は臨床用量（5 mg）ではアセナピンの及び代謝物の薬物動態に顕著な影響を及ぼさなかったが、低用量（0.3 mg）ではアセナピンの $AUC_{0-\infty}$は肝機能正常者に比べ約 2 倍に増加したことから、アセナピンの薬物動態に影響を及ぼす可能性が示唆された。軽度の肝機能低下はアセナピン及び代謝物の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

2.7.2.3.8.3 年齢の影響

A7501022 試験では、青年精神疾患障害患者（12 ~ 17 歳）にアセナピン 1、3、5 及び 10 mg を 1 日 2 回反復舌下投与後の薬物動態を検討した。アセナピンの C_{max} 及び AUC_{0-12} は、1 mg 1 日 2 回から 5 mg 1 日 2 回まで用量の増加に伴って増加したが、上昇の幅は用量に比例した上昇を下回った。 さらに、10 mg 1 日 2 回用量群における C_{max} 及び AUC_{0-12} の平均値は 5 mg 群より低かった。青年精神疾患障害患者の 3 mg 及び 5 mg 1 日 2 回反復舌下投与時の AUC_{0-12} は、健康成人の値の範囲内であった。一方、10 mg 1 日 2 回反復舌下投与時の AUC_{0-12} は、健康成人に比べ青年精神疾患障害患者で低い値を示し

た。この原因として、N-脱メチル体／アセナピンの代謝物比から推測されるように、投与されたアセナピンのうち、嚥下された量が多かったことが推察された（25546 試験におけるアセナピン 10 mg 1 日 2 回投与時の $AUC_{0\text{-}12}$ の N-脱メチル体／アセナピン比は約 0.6 ~ 0.7 に対して、A7501022 試験でのその比は 1.75）。

A7501021 試験では、高齢精神疾患患者（65 歳以上）におけるアセナピン 5 mg 及び 10 mg 1 日 2 回反復舌下投与時の薬物動態を検討した。その結果、高齢患者のアセナピンの C_{max} 及び AUC は成人患者と比べて 23 ~ 52%高かった。N-脱メチル体の C_{max} 及び AUC も成人患者より高く、高齢患者では最大で 92%高かった。

第 I／II 相のデータを用いた母集団薬物動態解析で共変量として年齢を検討した結果（報告書 INT00036661）、年齢の影響は検出されなかった。しかし、ここで対象とした集団の年齢範囲は比較的限られており、18 ~ 57 歳であった。一方、統合失調症又は双極性障害の患者（年齢範囲：17 ~ 73 歳）を対象とした第 II 相及び第 III 相試験にてプールされたデータに基づいて構築された母集団薬物動態モデルの共変量の関係の評価では（報告書 INT00079701）、評価した共変量のうち、年齢のみが CL に対する共変量であり、年齢の低下に伴いクリアランスが増加することが示された。しかし、ここで認められた年齢の影響は比較的小さかった（20 歳に比べて 60 歳で、C_{max} は 21%上昇、AUC は 26%増加）。

結論

青年患者にアセナピン 3 ~ 5 mg を 1 日 2 回反復舌下投与したとき、アセナピンの曝露量は成人と同程度であった。アセナピン 10 mg 1 日 2 回反復舌下投与時の曝露量は健康成人に比べ青年患者で低かったが、これは嚥下された量が多かったことによると推察され、青年と成人にアセナピンの薬物動態に顕著な差はないと考えられた。高齢者にアセナピンを反復舌下投与したときの定常状態の C_{max} 及び AUC は 23 ~ 52%高く、また母集団薬物動態解析からも高齢者でわずかに高い C_{max} 及び AUC を示すことが推察された。

2.7.2.3.8.4 性別の影響

アセナピンの薬物動態に対する性別の影響を直接的に検討するための臨床薬理試験は実施しなかったが、母集団薬物動態解析（報告書 INT00036661 及び報告書 INT00079701）で、クリアランスに対する性別の影響を検討した。その結果、男女間に有意差は認められなかった。また、血漿蛋白結合についても性差は認められなかった（2.7.2.2.1.1.2）。

結論

母集団薬物動態解析の結果から、アセナピンの薬物動態に性差は認められなかった。

2.7.2.3.8.5 人種の影響

25546 試験では、日本人及び外国人（白人）に 1、3 及び 5 mg アセナピンを単回舌下投与後、又は 3、5 及び 10 mg アセナピンを 1 日 2 回反復舌下投与後の薬物動態の人種差を検討した。

アセナピンの dn-C_{max} 及び dn-AUC（全用量での併合解析）の日本人／外国人の比は単回投与及び反復投与ともに 1 に近く（1.02 ~ 1.11）、これらパラメータに人種差が認められないことが示された。また、N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体の dn-C_{max} 及び dn-AUC の日本人／外国人の比も単回投与及び反復投与ともに 1 からの大きな乖離はなく、これら代謝物も薬物動態に明確な人種差がな

いことが確認された。単回投与における 11-水酸化硫酸抱合体の C_{max} 及び AUC は外国人に比べ日本人で低かったが、反復投与では顕著な差は認められなかった。

また、母集団薬物動態解析（報告書 INT00036661）の結果、アセナピンのクリアランスに対する人種の有意な影響が認められた。黒人被験者では、他の人種の被験者と比べてクリアランス（消失速度）の減少（13.8%）が認められた（解析に用いたデータセット内の人種の分布は、白人 49%、黒人 21%、アジア人 9%、その他 22%）。しかし、アセナピンの薬物動態における個体間変動を考慮すると、人種の共変量効果の大きさは比較的小さいと考えられた。統合失調症又は双極性障害の患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験から得られたデータから構築した母集団薬物動態モデルにおける共変量の検討（報告書 INT00079701、人種の分布は白人 56%、黒人 34%、ヒスパニック 4%、アジア人 3%、その他 2%）の結果、人種の影響は認められなかった。

結論

日本人と外国人（白人）のアセナピンの薬物動態に人種差は認められなかった。

2.7.2.3.9 患者における薬物動態

統合失調症患者に 5 mg 及び 10 mg のアセナピンを 1 日 2 回反復舌下投与した試験（041009 試験、A7501001 試験及び 041012 試験）におけるアセナピンの薬物動態パラメータを表 2.7.2-99に示した。

統合失調症患者における全試験の C_{max} の加重平均は、5 mg 1 日 2 回反復舌下投与では 4.12 ng/mL（n=33）、10 mg 1 日 2 回反復舌下投与では 6.73 ng/mL（n=27）であった。健康成人における全試験の C_{max} の加重平均は、5 mg 1 日 2 回反復舌下投与では 3.58 ng/mL（n=12）、10 mg 1 日 2 回反復舌下投与では 7.00 ng/mL（n=13）（表 2.7.2-90を参照）であり、健康成人と患者の C_{max} に大きな差は認められなかった。

統合失調症患者における全試験の AUC_{0-12} の加重平均は、5 mg 1 日 2 回反復舌下投与では 25.4 ng·h/mL（n=33）、10 mg 1 日 2 回反復舌下投与では 42.9 ng·h/mL（n=27）であった。健康成人における全試験の AUC_{0-12} の加重平均は、5 mg 1 日 2 回反復舌下投与では 18.8 ng·h/mL（n=12）、10 mg 1 日 2 回反復舌下投与では 33.6 ng·h/mL（n=13）（表 2.7.2-95を参照）であり、健康成人に比べ統合失調症患者でわずかに高い傾向が認められたが、これらの差はアセナピンの薬物動態の個体間変動の大きさを考慮すると、臨床的に意義のある差ではないと考えられた。

表 2.7.2-99 外国人患者における 5 mg 及び 10 mg 1 日 2 回反復舌下投与時のアセナピンの薬物動態パラメータ

試験	1 日 2 回投与量 (mg)	パラメータ（単位）	N	平均値	標準偏差
041009[a)]	5	C_{max} (ng/mL)	5	3.51	1.33
		t_{max} (h)	5	1.39	0.901
		AUC_{0-12} (ng·h/mL)	5	19.0	6.48
		$t_{1/2}$ (h)	0	-	-
A7501001	5	C_{max} (ng/mL)	28	4.23	1.91
		t_{max} (h)	28	1.79	0.842
		AUC_{0-12} (ng·h/mL)	28	26.6	10.2
		$t_{1/2}$ (h)	0	-	-
041012	10	C_{max} (ng/mL)	2	8.84	-
		t_{max} (h)	2	1.25	-
		AUC_{0-12} (ng·h/mL)	2	37.3	-
		$t_{1/2}$ (h)	1	38.1	-
A7501001	10	C_{max} (ng/mL)	25	6.56	3.33
		t_{max} (h)	25	2.01	0.925
		AUC_{0-12} (ng·h/mL)	25	43.4	23.0
		$t_{1/2}$ (h)	20	24.1	9.97

a) 【2.7.1.2.1】参照、新製剤（多形■型）の結果

健康成人及び患者のデータを用いた母集団薬物動態解析（報告書 INT00036661）の結果、患者と健康成人の吸収パターンは異なっていた。患者における吸収のラグタイムは健康成人と比べて短いと推定され、一方、患者の吸収速度定数は健康成人と比べて約 50%小さいと推定された。これらの差は、患者を対象とした試験では薬物動態評価のための採血数が少なかったことが原因であると考えられた。本解析において検討したその他の薬物動態パラメータ（クリアランス及び相対的バイオアベイラビリティ）については患者と健康成人の間に差は認められなかった。

結論

統合失調症患者におけるアセナピンの薬物動態は健康成人と比較して明確な差は認められなかった。

2.7.2.3.10 薬力学的作用（ドパミン D_2 受容体占有率）

3 試験の PET 試験で、アセナピンの線条体ドパミン D_2 受容体占有率を検討した。

25510 試験では、投与後の 1 時点（2.5 時間）でドパミン D_2 受容体占有率を測定し、25516 試験及び 041007 試験では、投与後複数の時点で測定した。なお、試験間の違いは、適用した PET リガンド（25510 試験及び 25516 試験では[^{11}C]- ラクロプリド、041007 試験では[^{18}F]-NCQ-115）及び試験対象集団（25510 試験及び 25516 試験では健康成人、041007 試験では統合失調症患者）であった。

各試験における被験者ごとの最大占有率を表 2.7.2-100に示した。アセナピンの最大ドパミン D_2 受容体占有率には用量相関性が認められた。臨床用量付近である 4.8 mg 1 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 D_2 受容体占有率の平均値は 79%であった。

表 2.7.2-100 ドパミン D_2 受容体占有率の最大値及び試験時の薬物動態パラメータ

試験	用量	被験者	時間 a) (h)	D_2 占有率 (%)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC b) (ng·h/mL)
25510	0.1 mg 単回	1	2.5	12	0.166	0.50	1.02
		2	2.5	20	0.156	1.0	1.03
		3	2.5	23	0.110	0.77	0.850
		平均値	2.5	18	0.144	0.76	0.967
25516	0.3 mg 1 日 2 回	1	3.5	21	0.281	1.0	2.45
		2	3.5	29	0.260	0.50	2.34
		3	2.0	26	0.274	0.50	2.47
		4	2.0	11	0.210	1.0	1.92
		5	2.0	40	0.387	0.75	2.30
		7	2.0	45	0.752	0.50	3.37
		平均値	2.5	29	0.361	0.71	2.48
041007	2.4 mg 1 日 2 回	1015	1.9	93	6.22	1.0	27.2
	4.0 mg 1 日 2 回	1026	3.5	93	3.29	1.5	18.8
	4.8 mg 1 日 2 回	1021	2.7	90	4.28	1.0	26.9
		1023	3.3	68	1.02	4.0	8.07
		1024	3.5	68	5.32	1.5	23.7
		1025	5.9	91	3.88	1.5	30.9
		平均値 c)	3.9	79	3.63	2.0	22.4

a) PET スキャンの時間の中央値
b) 25510 試験及び 25516 試験は $AUC_{0-\infty}$、041007 試験は AUC_{0-12}
c) 4.8 mg 1 日 2 回の平均値（n=4）

ドパミン D_2 受容体占有率を測定した時点における個体別の血漿中濃度とドパミン D_2 受容体占有率の関係を図 2.7.2-23に示した（実線は患者データ（041007 試験）を用いた PK-PD 解析に基づいたフィッティング）。健康成人のドパミン D_2 受容体占有率は、患者データからのフィッティング曲線と概ね一致した結果であった。

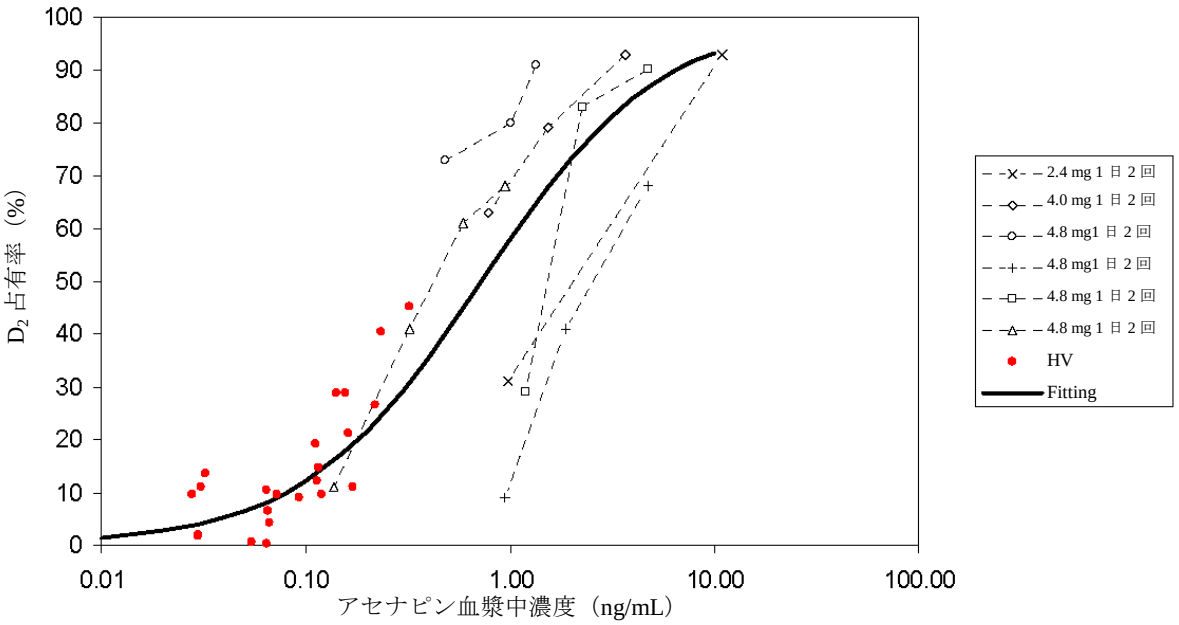


図 2.7.2-23 ドパミン D_2 受容体占有率とアセナピン血漿中濃度との関係

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

図 2.7.2-23で示した関係と、C_{max} 到達後の血漿中アセナピン濃度の速やかな消失を考慮すると、十分なドパミン D_2 受容体占有率を長期間維持するためには頻回投与の必要性が示唆された。

また、アセナピン 5 mg 1 日 2 回及び 10 mg 1 日 2 回反復舌下投与時における予測されるドパミン D_2 受容体占有率の経時的推移を図 2.7.2-24に示した。一般的に抗精神病薬が有効性を示すと考えられる 60%以上のドパミン D_2 受容体占有率を維持するためには、1 日 2 回の頻回投与の必要であると考えられた。

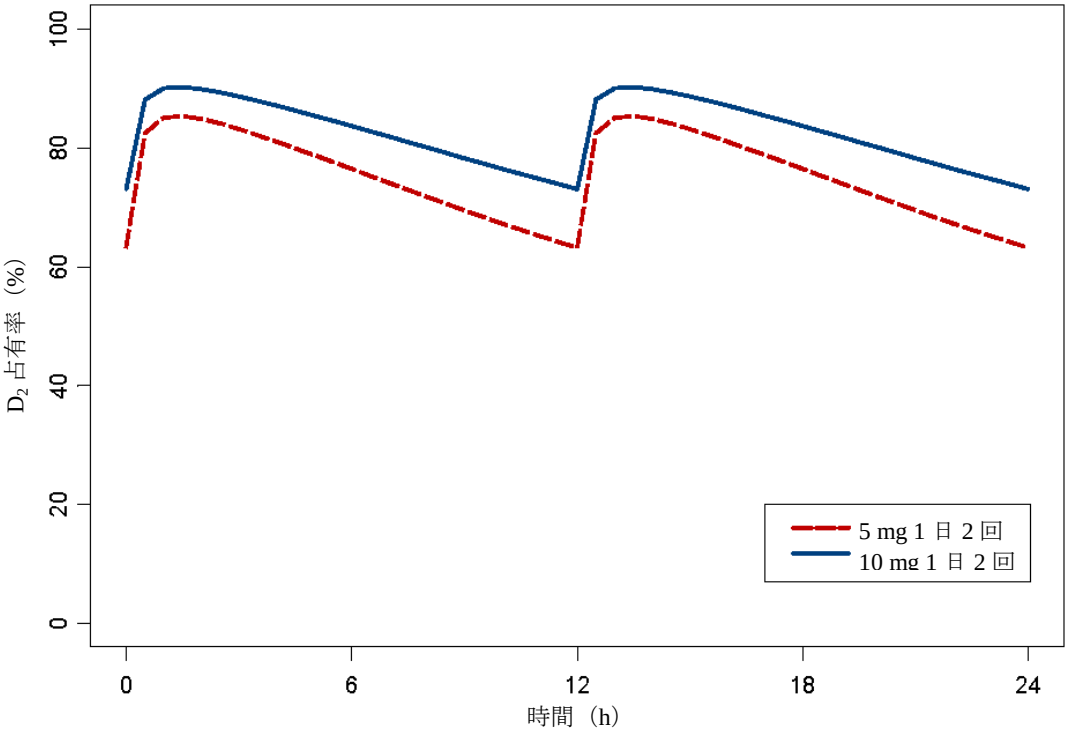


図 2.7.2-24 アセナピン 5 mg 1 日 2 回及び 10 mg 1 日 2 回反復舌下投与時の予測されるドパミン D_2 受容体占有率（%）の経時的推移

さらに、臨床での有効性（PANSS スコアの減少）と投与量の関係を予測した（報告書 INT00039258）。アセナピンの投与量と PANSS スコアのプラセボに対する変化量の関係の予測を図 2.7.2-25に示した。

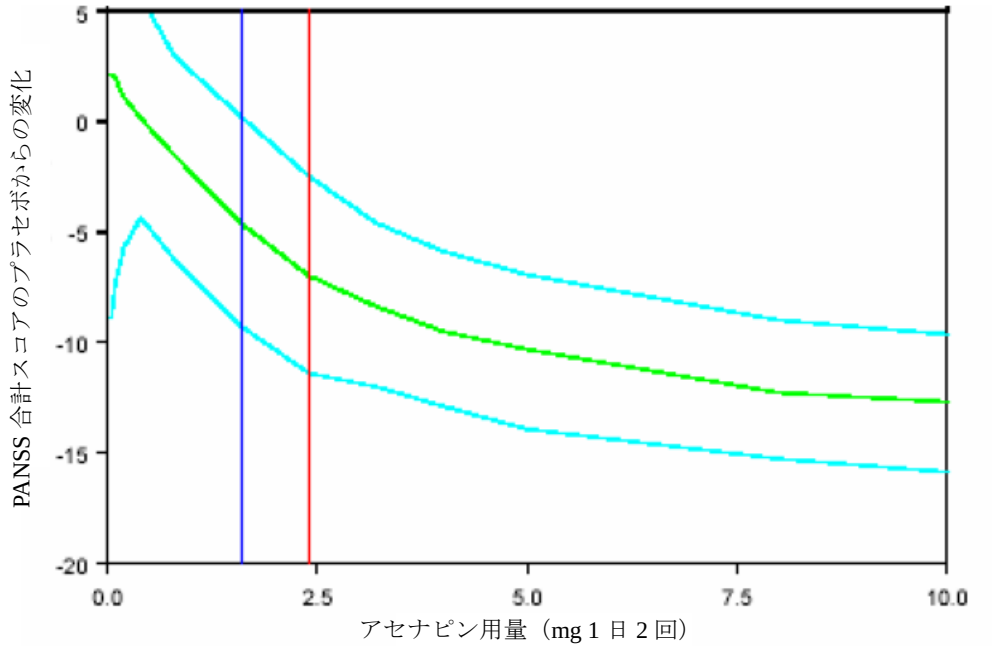


図 2.7.2-25 アセナピン 1 日 2 回反復舌下投与の PANSS 合計スコアに対する予測用量反応

Source：INT00039258、Figure 13
曲線：平均予測と 90%予測区間
縦線：041013 試験における 1.6 mg 1 日 2 回及び 2.4 mg 1 日 2 回の用量

約 5 mg 1 日 2 回以上のアセナピンは PANSS 合計スコアに対して重要な影響（すなわち、プラセボと比べて 10 ポイント以上の低下）をもたらすことが示唆された。

1 日 1 回舌下投与時と 1 日 2 回舌下投与時における有効性の差異の推定も実施した。平均ドパミン D_2 受容体占有率が臨床的有効性に大きく寄与していると仮定すると、5 mg 1 日 1 回投与が PANSS 合計スコアにもたらす影響は、5 mg 1 日 2 回投与と比べて小さいと予想され（エンドポイントにおけるプラセボからの PANSS 合計スコアの予測平均変化は、1 日 1 回及び 1 日 2 回投与でそれぞれ-6.0 及び-10.3）、十分なドパミン D_2 受容体占有率を維持して臨床的有効性をもたらすには 1 日 2 回投与が必要となると推察された。

結論

PET 試験において、アセナピンは用量依存的なドパミン D_2 受容体占有率を示し（用量範囲：0.1～4.8 mg）、また、ドパミン D_2 受容体占有率とアセナピン血漿中濃度との相関が認められた。アセナピン 4.8 mg を 1 日 2 回舌下投与時の投与約 3～6 時間後におけるドパミン D_2 受容体占有率の平均値は 79%であった。

種々のモデル解析の結果、平均ドパミン D_2 受容体占有率及び PANSS スコアの変化量に基づくと、約 5 mg 1 日 2 回以上の用量で、統合失調症の治療におけるアセナピンの臨床的有効性が期待されると推定された。

2.7.2.4 特別な試験

該当せず

2.7.2.5 付録

表 2.7.2-101 ヒト生体試料を用いた試験の概要

報告書番号	マトリックス	分子種	基質		阻害剤		K_i		IC_{50} (µmol/L)	最高阻害剤濃度における阻害率（%）
			化合物名	濃度 (µmol/L)	化合物名	濃度 (µmol/L)	値 (µmol/L)	阻害様式 a)		
NL0060848	肝ミクロソーム	CYP1A2	アセナピン	1.8	フラフィリン	1 ~ 100				100
			アセナピン	20.5	フラフィリン	1 ~ 100				30
		CYP2B6	アセナピン	2.4	オルフェナドリン	2.5 ~ 500				7
			アセナピン	24.3	オルフェナドリン	2.5 ~ 500				6
			アセナピン	2.4	MPEP	0.2 ~ 20				14
			アセナピン	24.3	MPEP	0.2 ~ 20				4
		CYP2C19	アセナピン	2.4	トラニルシプロミン	1 ~ 250				27
			アセナピン	24.3	トラニルシプロミン	1 ~ 250				24
			アセナピン	1.9	ベンジルニルバノール	0.5 ~ 50				-13
			アセナピン	19.6	ベンジルニルバノール	0.5 ~ 50				-19
		CYP2D6	アセナピン	0.2	キニジン	0.1 ~ 53				32
			アセナピン	2	キニジン	0.1 ~ 53				8
		CYP3A4	アセナピン	1.8	ケトコナゾール	0.1 ~ 10				86
			アセナピン	22.7	ケトコナゾール	0.1 ~ 10				36

MPEP：1-（1 メチル-1 フェニルエチル）ピペリジン

表 2.7.2-101 ヒト生体試料を用いた試験の概要（続き）

報告書番号	マトリックス	分子種	基質		阻害剤		K_i		IC_{50} (μmol/L)	最高阻害剤濃度における阻害率（%）
			化合物名	濃度 (μmol/L)	化合物名	濃度 (μmol/L)	値 (μmol/L)	阻害様式 a)		
NL0017588	CYP 発現系ミクロソーム	CYP1A2	CEC	5	アセナピン	0.03 ~ 500			7.11	100
			CEC	0.625 ~ 40	アセナピン	1.5 及び 3	2.06	C		
			CEC	5	フラフィリン	0.01 ~ 200			0.78	100
			CEC	0.625 ~ 40	フラフィリン	0.1 及び 0.3	0.42	NC		
		CYP2D6	AMMC	1.5	アセナピン	0.00003 ~ 0.5			0.02691	76
			AMMC	0.156 ~ 10	アセナピン	0.004 及び 0.006	0.00675	C		
			AMMC	1.5	キニジン	0.00005 ~ 1			0.01614	94
			AMMC	0.156 ~ 10	キニジン	0.00225 及び 0.0045	0.00321/ 0.032	MC		
NL0048836	CYP 発現系ミクロソーム	CYP2D6	AMMC	1.5	アセナピン	0.98 ~ 250			<< 250	100
			AMMC	1.5	アセナピン	0.00098 ~ 0.25			0.04266	89
			AMMC	0.156 ~ 10	アセナピン	0.002 及び 0.008	0.01602	C		
			AMMC	1.5	N-脱メチル体	0.06 ~ 400			0.10	94
			AMMC	0.156 ~ 10	N-脱メチル体	0.01 及び 0.02	0.06208	NC		
			AMMC	1.5	N-酸化体	0.08 ~ 500			0.39	99
			AMMC	0.156 ~ 10	N-酸化体	0.04 及び 0.08	0.08262	C		
			AMMC	1.5	キニジン	0.00015 ~ 1			0.0252/0.0242 b)	95/98 b)

a) C：競合阻害、NC：非競合阻害、MC：混合競合阻害、UC：不競合阻害
b) duplicate experiment
CEC：7-エトキシ-3-シアノクマリン、AMMC：3-[2-（N,N-ジエチル-N-メチルアミノ）エチル]-7-メトキシ-4-メチルクマリン

表 2.7.2-101 ヒト生体試料を用いた試験の概要（続き）

報告書番号	マトリックス	分子種	基質		阻害剤		K_i		IC_{50} (μmol/L)	最高阻害剤濃度における阻害率（%）
			化合物名	濃度 (μmol/L)	化合物名	濃度 (μmol/L)	値 (μmol/L)	阻害様式 [a]		
NL0050059	CYP 発現系ミクロソーム	CYP1A2	CEC	2.5	アセナピン	0.08 ~ 500			3.2	100
			CEC	0.313 ~ 20	アセナピン	0.3 及び 0.6	1.5	C		
			CEC	2.5	N-脱メチル体	0.06 ~ 400			4.65	97
			CEC	0.313 ~ 20	N-脱メチル体	0.2 及び 0.6	1.4	NC		
			CEC	2.5	N-酸化体	0.08 ~ 500			286.77	74
			CEC	2.5	フラフィリン	0.02 ~ 100			1.19	100
		CYP2A6	クマリン	2	アセナピン	0.08 ~ 500			337.09	64
			クマリン	2	N-脱メチル体	0.06 ~ 400			87.55/87.67 [b]	86/89 [b]
			クマリン	0.156 ~ 10	N-脱メチル体	10 及び 25	70.31	C		
			クマリン	2	N-酸化体	0.08 ~ 500			> 500	29
			クマリン	2	トラニルシプロミン	0.02 ~ 100			2.04/1.05 [b]	100/90 [b]
		CYP2C8	DBF	0.75	アセナピン	0.08 ~ 500			160.74	100
			DBF	0.078 ~ 5	アセナピン	10 及び 80	360.44	NC		
			DBF	0.75	N-脱メチル体	0.06 ~ 400			88.97	100
			DBF	0.078 ~ 5	N-脱メチル体	10 及び 30	80.33	NC		
			DBF	0.75	N-酸化体	0.08 ~ 500			> 500	22
			DBF	0.75	クエルセチン	0.006 ~ 40			3.91	100
		CYP2C9	MFC	50	アセナピン	0.08 ~ 500			106.28	96
			MFC	4.69 ~ 300	アセナピン	5 及び 20	105.19	UC		
			MFC	50	N-脱メチル体	0.06 ~ 400			164.86	71
			MFC	4.69 ~ 300	N-脱メチル体	20 及び 40	172.34	NC		
			MFC	50	N-酸化体	0.08 ~ 500			> 500	35
			MFC	50	スルファフェナゾール	0.003 ~ 20			1.38	97

a) C：競合阻害、NC：非競合阻害、MC：混合競合阻害、UC：不競合阻害
b) duplicate experiment
CEC：7-エトキシ-3-シアノクマリン、DBF：ジベンジルフルオレセイン、MFC：7-メトキシ-4-トリフルオロメチルクマリン

表 2.7.2-101 ヒト生体試料を用いた試験の概要（続き）

報告書番号	マトリックス	分子種	基質		阻害剤		K_i		IC_{50} (μmol/L)	最高阻害剤濃度における阻害率（%）
			化合物名	濃度 (μmol/L)	化合物名	濃度 (μmol/L)	値 (μmol/L)	阻害様式 a)		
NL0050059（続き）	CYP 発現系ミクロソーム	CYP2C19	DBF	2	アセナピン	0.08 ~ 500			11.4	100
			DBF	0.156 ~ 10	アセナピン	0.05 及び 0.5	2.00	C		
			DBF	2	N-脱メチル体	0.06 ~ 400			3.51	100
			DBF	0.156 ~ 10	N-脱メチル体	0.04 及び 0.3	1.78	C		
			DBF	2	N-酸化体	0.08 ~ 500			417.91	55
			DBF	2	トラニルシプロミン	0.03 ~ 200			12.78	100
		CYP3A4	BzRes	20	アセナピン	0.08 ~ 500			37.08	77
			BzRes	0.78 ~ 50	アセナピン	1 及び 4	33.24	NC		
			BzRes	20	N-脱メチル体	0.06 ~ 400			13.82	85
			BzRes	0.78 ~ 50	N-脱メチル体	0.8 及び 1.6	3.53	C		
			BzRes	20	N-酸化体	0.08 ~ 500			342.65	59
			BzRes	20	ケトコナゾール	0.002 ~ 10			0.08	81
			BQ	40	アセナピン	0.08 ~ 500			45.69	83
			BQ	40	N-脱メチル体	0.06 ~ 400			14.09	88
			BQ	40	N-酸化体	0.08 ~ 500			> 500	40
			BQ	40	ケトコナゾール	0.002 ~ 10			0.10	92

a) C：競合阻害、NC：非競合阻害、MC：混合競合阻害、UC：不競合阻害
DBF：ジベンジルフルオレセイン、BzRes：ベンジルオキシレゾルフィン、BQ：7-ベンジルオキシキノリン

表 2.7.2-101 ヒト生体試料を用いた試験の概要（続き）

報告書番号	マトリックス	分子種	基質		阻害剤		K_i		IC_{50} (μmol/L)	最高阻害剤濃度における阻害率（%）
			化合物名	濃度 (μmol/L)	化合物名	濃度 (μmol/L)	値 (μmol/L)	阻害様式 a)		
NL0013163	CYP 発現系ミクロソーム	CYP2C19	メフェニトイン	100	アセナピン	1.23 ~ 100			58.8	60
			メフェニトイン	5 ~ 300	アセナピン	5 及び 7.5	25.16	UC		
			メフェニトイン	100	トラニルシプロミン	1.7 ~ 500			11.7	100
			メフェニトイン	5 ~ 300	トラニルシプロミン	1.5 及び 2.5	0.63	UC		
		CYP3A4	テストステロン	200	アセナピン	10 ~ 500			201.3	76
			テストステロン	1 ~ 200	アセナピン	25 及び 40	91.40 /125.59	MC		
			テストステロン	200	ケトコナゾール	0.0117 ~ 1.5			0.181	100
			テストステロン	1 ~ 200	ケトコナゾール	0.05 及び 0.1	0.019	C		
NL0050307	CYP 発現系ミクロソーム	CYP2D6	AMMC	1.5	(-)-アセナピン	0.00098 ~ 0.25			0.05427	89
			AMMC	0.156 ~ 10	(-)-アセナピン	0.002 及び 0.02	0.02672	C		
			AMMC	1.5	(+)-アセナピン	0.00098 ~ 0.25			0.02732	92
			AMMC	0.156 ~ 10	(+)-アセナピン	0.003 及び 0.011	0.01243	C		
			AMMC	1.5	キニジン	0.00015 ~ 1			0.02025	100
DM2005-005222-009	肝ミクロソーム	CYP1A2	フェナセチン	50	アセナピン	0.0952 ~ 30			0.61	93
		CYP2B6	ブプロピオン	80	アセナピン	0.0952 ~ 30			> 30	9
		CYP2C8	アモジアキン	1.9	アセナピン	0.0952 ~ 30			> 30	22
		CYP2C9	ジクロフェナク	4	アセナピン	0.0952 ~ 30			> 30	5
		CYP2C19	S-メフェニトイン	60	アセナピン	0.0952 ~ 30			> 30	16
		CYP2D6	デキストロメトルファン	5	アセナピン	0.00952 ~ 3			0.044	97
		CYP3A	フェロジピン	2.8	アセナピン	0.0952 ~ 30			> 30	35
		CYP3A	ミダゾラム	2.5	アセナピン	0.0952 ~ 30			> 30	-20
		CYP3A	テストステロン	50	アセナピン	0.0952 ~ 30			> 30	42

a) C：競合阻害、NC：非競合阻害、MC：混合競合阻害、UC：不競合阻害

AMMC：3-[2-（N,N-ジエチル-N-メチルアミノ）エチル]-7-メトキシ-4-メチルクマリン

表 2.7.2-102 臨床薬理試験の概略

試験番号 (実施国)	試験目的	試験デザイン、被験者背景、評価対象数	投与量、投与期間	薬物動態パラメータ 測定対象	人種	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	試験報告書の記載箇所
25546 イギリス	日本人及び外国人健康成人の薬物動態比較（単回及び反復舌下投与）	デザイン: 二重盲検、プラセボ対照、並行群間、単回、反復舌下投与 被験者数: 49 健康被験者 8 日本人 (6 実薬/2 プラセボ)、群 1 ~ 3 8 外国人 (6 実薬/2 プラセボ) 、群 1 ~ 2 9 外国人 (7 実薬/2 プラセボ) 、群 3 性別: 49 男性/0 女性 平均年齢 (例数; 標準偏差) : 群 1: 日本人 22.9 (8;1.5) 外国人 22.9 (8;2.2) 群 2: 日本人 24.5 (8;2.7) 外国人 23.9 (8;2.6) 群 3: 日本人 28.5 (8;4.5) 外国人 24.0 (9;3.2) PK 解析対象者数: 18 日本人/19 外国人	単回（1、3、5 mg）、反復漸増（最終投与量 3、5、10 mg 6 日間）、舌下投与							5.3.3.3-01
			単回 1 mg (n=6 (日本人)、6 (外国人))	アセナピン	日本人	1.10 (0.398)	0.75 (0.33 ~ 2.0)	7.78 (2.66)	NA	15.2 (16.2)	
				アセナピン	外国人	1.02 (0.157)	1.5 (1.0 ~ 2.0)	6.81 (0.987)	NA	12.7 (6.82)	
				N-脱メチル体	日本人	0.129 (0.0331)	8.0 (6.0 ~ 12)	1.47 (0.348)	NA	36.6 (25.2)	
				N-脱メチル体	外国人	0.0942 (0.0435)	6.0 (6.0 ~ 12)	0.684 (0.445)	NA	54.1 (42.3)[a)]	
			単回 3 mg (n=6 (日本人)、6 (外国人))	アセナピン	日本人	3.58 (1.59)	1.0 (0.5 ~ 1.0)	22.0 (8.42)	NA	19.1 (8.72)	
				アセナピン	外国人	2.90 (1.07)	1.0 (0.5 ~ 1.5)	19.3 (6.58)	NA	13.3 (14.7)	
				N-脱メチル体	日本人	0.306 (0.0918)	6.0 (6.0 ~ 8.0)	4.46 (1.84)	NA	14.5 (6.47)	
				N-脱メチル体	外国人	0.269 (0.0583)	7.0 (2.0 ~ 8.0)	4.11 (1.23)	NA	12.7 (2.67)	
			単回 5 mg (n=6 (日本人)、6 (外国人))	アセナピン	日本人	3.31 (1.71)	1.3 (0.5 ~ 4.0)	25.0 (7.67)	NA	17.1 (6.09)	
				アセナピン	外国人	3.99 (1.79)	0.5 (0.5 ~ 1.5)	24.9 (10.3)	NA	15.1 (8.01)	
				N-脱メチル体	日本人	0.524 (0.222)	7.0 (6.0 ~ 12)	10.7 (5.56)	NA	15.5 (3.40)	
				N-脱メチル体	外国人	0.599 (0.220)	6.0 (6.0 ~ 8.0)	10.7 (5.04)	NA	17.1 (7.24)	
			反復 3 mg 1 日 2 回 (n=6 (日本人)、6 (外国人))	アセナピン	日本人	3.93 (0.927)	0.5 (0.5 ~ 1.5)	NA	24.3 (6.38)	38.3 (22.1)	
				アセナピン	外国人	3.40 (0.759)	0.5 (0.5 ~ 2.0)	NA	21.9 (2.43)	28.9 (6.82)	
				N-脱メチル体	日本人	0.974 (0.222)	6.0 (3.0 ~ 8.0)	NA	9.74 (2.09)	15.8 (4.73)	
				N-脱メチル体	外国人	0.789 (0.268)	6.0 (2.0 ~ 6.0)	NA	7.61 (2.74)	16.5 (7.29)	
			反復 5 mg 1 日 2 回 (n=6 (日本人)、6 (外国人))	アセナピン	日本人	5.05 (2.58)	0.5 (0.5 ~ 1.5)	NA	29.4 (10.3)	35.5 (20.2)	
				アセナピン	外国人	3.56 (1.82)	1.5 (0.5 ~ 2.0)	NA	22.1 (8.26)	25.7 (13.2)	
				N-脱メチル体	日本人	1.21 (0.452)	5.0 (3.0 ~ 6.0)	NA	11.5 (4.32)	21.8 (12.9)	
				N-脱メチル体	外国人	1.23 (0.337)	4.0 (2.0 ~ 6.1)	NA	11.8 (2.90)	19.0 (4.96)	
			反復 10 mg 1 日 2 回 (n=5 (日本人)、4 (外国人))	アセナピン	日本人	5.39 (2.49)	1.0 (0.33 ~ 1.5)	NA	37.5 (16.6)	27.8 (7.94)	
				アセナピン	外国人	8.18 (5.41)	0.75 (0.33 ~ 3.0)	NA	41.7 (19.2)	34.1 (25.1)	
				N-脱メチル体	日本人	2.43 (1.62)	1.5 (1.5 ~ 6.1)	NA	23.1 (16.2)	18.7 (4.95)	
				N-脱メチル体	外国人	3.29 (2.14)	5.0 (0.33 ~ 8.0)	NA	27.7 (14.3)	17.2 (2.17)	

Source：25546 CSR、Table 8、15、16、17、18、Appendix BI、Table 5-2
NA：該当せず、n：PK 解析対象者数
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=2

表 2.7.2-102 臨床薬理試験の概略（続き）

試験番号 (実施国)	試験目的	試験デザイン、被験者背景、評価対象数	投与量、投与期間	薬物動態パラメータ						試験報告書の記載箇所
				測定対象	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (pg·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (pg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
25509 イギリス	外国人健康成人男性における単回舌下投与試験	デザイン: 二重盲検、プラセボ対照クロスオーバー、単回舌下投与 被験者数: 64 健康被験者 性別: 64 男性/0 女性 平均年齢（標準偏差）: 25.6 (3.2)歳 PK 解析対象数: 64	単回 10 ~ 300 µg、 舌下投与							5.3.3.1-01
			10 µg (N=4、n=0)	アセナピン	<LLOQ	-	-	-	-	
			20 µg (N=4、n=1)	アセナピン	21.37	1.00	-	-	-	
			35 µg (N=8、n=7)	アセナピン	28.47 (5.60)	2.00 (0.91)	-	-	-	
			50 µg (N=8、n=8)	アセナピン	40.85 (9.75)	1.70 (0.25)	-	-	-	
			75 µg (N=8、n=8)	アセナピン	47.73 (18.14)	2.25 (1.00)	217 (78)	-	-	
			100 µg (N=8、n=8)	アセナピン	84.26 (11.11)	1.63 (0.92)	413 (52)	635 (73)	5.0 (1.1)	
			150 µg (N=8、n=8)	アセナピン	103.10 (16.49)	2.13 (0.83)	533 (108)	916 (131) [a)]	5.7 (1.1) [a)]	
			200 µg (N=8、n=8)	アセナピン	129.32 (37.59)	1.69 (0.65)	639 (220)	1023 (358)	5.1 (1.0)	
			300 µg (N=8、n=8)	アセナピン	220.16 (75.42)	1.75 (0.96)	1031 (297)	1932 (651)	7.9 (3.6)	

Source: 25509 CSR、Sub-report (SDGRR 4344)、Appendix I、VII
-：計算せず、LLOQ：定量下限（20.0 pg/mL）、N：投与を受けた被験者数、n：PK 解析対象数、a) n=7
平均値（標準偏差）

表 2.7.2-102 臨床薬理試験の概略（続き）

試験番号 (実施国)	試験目的	試験デザイン、 被験者背景、 評価対象数	投与量、投与期間	薬物動態パラメータ						試験報告書の記載箇所
				測定対象	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h)	C_{min} (pg/mL)	AUC [a] (pg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
25511 イギリス	外国人健康成人男性における反復舌下投与試験	デザイン: 二重盲検、プラセボ対照、並行群間、反復舌下投与 ブロック 1 (6 実薬、2 プラセボ): 150 µg 1 日 2 回 6.5 日間 ブロック 2 (6 実薬、2 プラセボ): 150 µg 1 日 2 回 6.5 日間 ブロック 3 (6 実薬、2 プラセボ): 150 µg 1 日 2 回 13.5 日間 被験者数: 24 健康被験者 性別: 24 男性/0 女性 平均年齢 (最低 ~ 最高): 25.3 (19 ~ 33)歳 PK 解析対象数: 18	150 µg 1 日 2 回で 6.5 又は 13.5 日間反復舌下投与 Day 1 (n=18) Day 7 (n=17) Day 14 (n=6)	アセナピン アセナピン アセナピン	128 (39) 142 (48) 144 (42)	1.56 (0.58) 1.50 (0.84) 1.29 (0.46)	NA 43.6 (10.4) 33.9 (9.3)	730 (285) 832 (216) 765 (242)	4.2 (1.4) 6.4 (1.8) [b] 5.5 (2.3) [c]	5.3.3.1-02

Source：25511 CSR、Table (P32)、Sub-report (SDGRR 4435)、Appendix VI
n：PK 解析対象数、NA：該当せず
平均値（標準偏差）
a) Day 1 は $AUC_{0-\infty}$、Day 7 及び 14 は AUC_{0-12}
b) 1 名の外れ値（被験者 15）は平均値（標準偏差）の計算から除外した
c) 1 名の外れ値（被験者 21）は平均値（標準偏差）の計算から除外した

表 2.7.2-102 臨床薬理試験の概略（続き）

試験番号 (実施国)	試験目的	試験デザイン、被験者背景、評価対象数	投与量、投与期間	薬物動態パラメータ						試験報告書の記載箇所
				測定対象	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h)	C_{min} (pg/mL)	AUC [a] (pg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
25514 イギリス	外国人健康成人男性における反復舌下投与試験	デザイン: 二重盲検、プラセボ対照、並行群間、反復舌下投与 被験者数: 16 健康被験者 12 実薬/4 プラセボ 性別: 16 男性/0 女性 平均年齢 (最低 ~ 最高): 26.8 (22 ~ 35) 歳 PK 解析対象者数: 12	200 µg を 1 日 2 回 2 日間舌下投与後、300 µg を 1 日 2 回 4.5 日間反復舌下投与 Day 1 (n=12) 200 µg Day 7 (n=12) 300 µg 1 日 2 回	アセナピン N-脱メチル体 アセナピン N-脱メチル体	142 (49) <LLOQ 340 (99) <LLOQ	1.67 (0.81) - 1.21 (0.31) -	NA NA 75.3 (30.2) -	848 (189) - 1759 (443) -	4.28 (0.92) - 5.62 (1.19) [b] -	5.3.3.1-03

Source: 25514 CSR、Table 3、Sub-report (SDGRR 4790) 、Appendix X
n：PK 解析対象者数、NA：該当せず、LLOQ：定量下限（100 pg/mL）、-：計算不能
平均値（標準偏差）
a) Day 1 は $AUC_{0-\infty}$、Day 7 は AUC_{0-12}
b) Day 1 との比較のため投与 12 時間までの結果から算出（投与 48 時間後の結果から算出した $t_{1/2}$ は 16.16 (4.75) h）

表 2.7.2-102 臨床薬理試験の概略（続き）

試験番号 (実施国)	試験目的	試験デザイン、被験者背景、評価対象数	投与量、投与期間	PK 評価時	薬物動態パラメータ 測定対象	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	C_{min} (ng/mL)	AUC [a)] (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	試験報告書の記載箇所
25542 オランダ	外国人健康成人男性における反復舌下投与試験	デザイン: 二重盲検、プラセボ対照、並行群間、反復舌下投与 被験者数: 40 健康被験者 各群 6 実薬/2 プラセボ 性別: 40 男性/0 女性 平均年齢 (最低 ~ 最高): 23.6 (18 ~ 43) 歳 PK 解析対象者数: 22	1 日 2 回反復漸増舌下投与		1 段目: 朝投与 2 段目: 夜投与						5.3.3.1-04
			群 1 (n=5): 0.3 mg 1 日 2 回 Day 1 0.6 mg 1 日 2 回 Day 2 1 mg 1 日 2 回 Day 3 3 mg 1 日 2 回 Day 4 ~ 9	3 mg 1 日 2 回	アセナピン	2.76 (1.48) 2.95 (1.76)	0.50 (0.50 ~ 1.0) 1.0 (0.50 ~ 1.0)	0.563 (0.0499) 0.344 (0.0608)	11.0 (2.91) 12.8 (4.75)	- 18.2 (6.98)	
					N-脱メチル体	0.805 (0.312) 0.701 (0.317)	6.0 (3.0 ~ 6.0) 3.0 (1.0 ~ 12)	0.450 (0.222) 0.505 (0.234)	7.63 (3.24) 6.77 (2.94)	- 17.2 (8.51)	
			群 2 (n=6): 0.3 mg 1 日 2 回 Day 1 1 mg 1 日 2 回 Day 2 3 mg 1 日 2 回 Day 3 5 mg 1 日 2 回 Day 4 ~ 9	5 mg 1 日 2 回	アセナピン	3.59 (1.27) 3.46 (1.62)	0.50 (0.50 ~ 1.5) 0.50 (0.50 ~ 1.0)	0.757 (0.224) 0.479 (0.120)	15.5 (5.47) 14.6 (5.42)	- 18.8 (10.6)	
					N-脱メチル体	1.49 (0.312) 1.16 (0.346)	2.0 (1.5 ~ 4.0) 1.8 (1.1 ~ 6.0)	0.840 (0.192) 0.900 (0.258)	14.0 (3.58) 11.6 (3.38)	- 15.0 (3.68)	
			群 3 (n=5): 1 mg 1 日 2 回 Day 1 3 mg 1 日 2 回 Day 2 5 mg 1 日 2 回 Day 3 10 mg 1 日 2 回 Day 4 ~ 9	10 mg 1 日 2 回	アセナピン	4.93 (1.87) 5.57 (2.36)	1.0 (0.52 ~ 1.5) 0.50 (0.50 ~ 0.50)	1.36 (1.01) 0.844 (0.558)	24.4 (13.0) 28.2 (16.0)	- 20.4 (6.70)	
					N-脱メチル体	3.41 (1.18) 2.59 (0.874)	4.0 (1.5 ~ 4.0) 3.0 (1.0 ~ 8.0)	1.91 (1.02) 1.93 (1.05)	31.8 (14.3) 25.7 (11.4)	- 14.9 (4.80)	
			群 4 (n=0): 1 mg 1 日 2 回 Day 1 3 mg 1 日 2 回 Day 2 5 mg 1 日 2 回 Day 3 10 mg 1 日 2 回 Day 4 15 mg 1 日 2 回 Day 5, 6 中止時は PK 評価せず								
			群 5 (n=6): 2 mg 単回投与 5 mg 単回投与		アセナピン N-脱メチル体 アセナピン N-脱メチル体	1.30 (0.459) 0.237 (0.0485) 3.79 (1.21) 0.571 (0.0758)	1.0 (0.50 ~ 1.0) 5.0 (1.5 ~ 8.0) 0.78 (0.50 ~ 1.0) 3.0 (3.0 ~ 6.0)	NA NA NA NA	8.82 (2.51) [b)] 4.01 (1.43) [b)] 16.9 (4.35) 11.5 (3.18) [c)]	24.8 (23.8) [b)] 7.97 (2.58) [b)] 29.6 (15.9) 17.1 (8.69) [c)]	

Source: 25542 CSR、Table 7、13、14、15、16、Appendix BI、Table 5-2.1、5-2.3
n：PK 解析対象者数、NA：該当せず、-：計算不能
t_{max} を除き平均値（標準偏差）、t_{max} は中央値（最大値～最小値）
a) 単回投与は $AUC_{0-\infty}$、反復投与は AUC_{0-12}
b) n=4、c) n=5

表 2.7.2-102 臨床薬理試験の概略（続き）

試験番号 (実施国)	試験目的	試験デザイン、被験者背景、評価対象数	投与量、投与期間	薬物動態パラメータ 測定対象	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	試験報告書の記載箇所
25540 ベルギー	活性炭併用による舌下投与により嚥下されるアセナピン量を推定するための舌下及び経口投与試験	デザイン: 非盲検、単回経口及び舌下投与 被験者数: 16 健康被験者 性別: 16 男性/0 女性 平均年齢 (最低 ~ 最高): 33.4 (24 ~ 42) 歳 PK 解析対象者数: 15	群 1 (n=7):							5.3.3.1-07
			Day 1: 単回 5 mg 舌下投与 活性炭非併用	アセナピン	3.02 (1.38)	1.0 (0.50 ~ 2.0)	20.3 (5.75)	21.3 (6.11)	15.9 (5.04)	
				N-脱メチル体	0.428 (0.210)	6.0 (4.0 ~ 8.0)	7.59 (4.13)	10.3 (3.34) [b]	15.1 (4.32) [b]	
			Day 8: 単回 5 mg 舌下投与 活性炭併用	アセナピン	2.58 (1.88)	0.53 (0.33 ~ 2.0)	15.4 (12.0)	16.2 (12.4)	11.1 (5.46)	
				N-脱メチル体	0.0963 (0.0476)	12 (8.0 ~ 12)	0.882 (0.981)	-	-	
			群 2 (n=8):							
			Day 1: 単回 5 mg 経口投与 活性炭非併用	アセナピン	0.204 (0.0791)	2.0 (1.5 ~ 4.0)	1.38 (0.621)	1.87 (0.768)	6.75 (3.72)	
				N-脱メチル体	0.598 (0.117)	3.0 (2.0 ~ 8.1)	8.38 (1.47)	9.56 (1.63)	10.5 (2.72)	
			Day 8: 単回 5 mg 経口投与 活性炭併用	アセナピン	0.138 (0.0627)	3.0 (1.0 ~ 4.0)	0.612 (0.275)	0.868 (0.287) [a]	4.19 (0.671) [a]	
				N-脱メチル体	< LLOQ	-	-	-	-	

Source：25540 CSR、Table 4、5
n：PK 解析対象者数、LLOQ：定量下限、-：計算不能
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=7、b) n=6

表 2.7.2-102 臨床薬理試験の概略（続き）

試験番号 (実施国)	試験目的	試験デザイン、 被験者背景、 評価対象数	投与量、投与期間	薬物動態パラメータ						試験報告書の記載箇所
				測定対象	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
041028 オランダ	健康成人男性におけるアセナピン単回投与時の各鏡像異性体の薬物動態検討試験	デザイン: 非盲検、単回舌下投与 被験者数: 8 健康被験者 性別: 8 男性/0 女性 平均年齢 (最低 ~ 最高): 28 (19 ~ 52) 歳 PK 解析対象者数: 8	単回舌下投与 ラセミ体混合物: 2.5 mg (-)-アセナピン + 2.5 mg [^{13}C]-(+)-アセナピン	(-)-アセナピン	2.42 (0.949)	0.75 (0.50 ~ 1.00)	16.3 (5.52)	17.2 (5.94)	12.6 (5.58)	5.3.3.1-05
				(+)-アセナピン	2.40 (0.948)	0.63 (0.50 ~ 1.00)	15.2 (5.70)	15.9 (5.90)	10.2 (4.25)	
				(-)-N-脱メチル体	0.109 (0.0326)	12.0 (6.00 ~ 12.0)	1.71 (1.29)	-	-	
				(+)-N-脱メチル体	0.328 (0.139)	6.00 (3.00 ~ 8.07)	3.55 (2.21)	-	-	

Source：041028 CSR、Table 3、4

-：計算不能

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 2.7.2-102 臨床薬理試験の概略（続き）

試験番号 (実施国)	試験目的	試験デザイン、被験者背景、評価対象数	投与量、投与期間	薬物動態パラメータ						試験報告書の記載箇所
				測定対象	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-12} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
25532 オランダ	外国人健康成人男性におけるマスバランス試験	デザイン: 非盲検、反復舌下投与 被験者数: 6 健康被験者 性別: 6 男性/0 女性 平均年齢 (最低 ~ 最高): 32.3 (21 ~ 54) 歳 PK 解析対象者数: 4	1 日 2 回反復漸増舌下投与 0.3 mg 1 日 2 回 Day 1 1 mg 1 日 2 回 Day 2 3 mg 1 日 2 回 Day 3 5 mg 1 日 2 回 Day 4 10 mg 1 日 2 回 Day 5 ~ 9 Day 10 ([^{14}C]標識体 10 mg 単回) n=4	[^{14}C]-アセナピン	78 (13)	4.0 (1.5 ~ 4.0)	NA	2020 (467)	39.3 (7.55)	5.3.3.1-06
				アセナピン	8.4 (3.9)	0.75 (0.50 ~ 1.0)	37 (9.7)	NA	27.5 (4.97)	
				N-脱メチル体	2.1 (0.76)	3.5 (2.0 ~ 4.0)	18 (6.9)	NA	12.9 (4.46)	
				N-酸化体	0.21 (0.054)	0.75 (0.50 ~ 1.5)	-	NA	-	

Source：25532 CSR、Table 7、12
n：PK 解析対象者数、NA：該当せず、-：計算不能
薬物動態パラメータは 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 2.7.2-102 臨床薬理試験の概略（続き）

試験番号 (実施国)	試験目的	試験デザイン、 被験者背景、 評価対象数	投与量、投与期間	薬物動態パラメータ						試験報告書の記載箇所
				測定対象	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
041001 米国	患者を対象とした反復漸増舌下投与試験	デザイン: 二重盲検、プラセボ対照、反復舌下投与 被験者数: 30 患者 性別: アセナピン: 21 男性/3 女性 プラセボ: 6 男性/0 女性 平均年齢 (最低 ~ 最高) アセナピン: 38 (27 ~ 54) 歳 プラセボ: 38 (20 ~ 54) 歳 PK 解析対象者数: 20	1 日 2 回反復漸増舌下投与、3 ブロック ブロック 1 : 200 µg 1 日 2 回から 3 日間隔で 300、400、600、800 µg 1 日 2 回に漸増 ブロック 2 : 200 µg 1 日 2 回から 2 日間隔で 300、400、600、800 µg 1 日 2 回に漸増 ブロック 3 : 200 µg 1 日 2 回から 1 日間隔で 300、400、600、800 µg 1 日 2 回に漸増 薬物動態評価: 各ブロック最終投与後	アセナピン n=19	0.698 (0.398)	1.48 (0.39)	NA	-	18.0 (7.23) [a)]	5.3.3.2-01
				N-脱メチル体 n=11	0.180 (0.090)	4.65 (4.32)	NA	-	-	

Source：041001 CSR、Table 14、59
NA：該当せず、-：計算不能、n：PK 解析対象者数
平均値（標準偏差）
a) n=15

表 2.7.2-102 臨床薬理試験の概略（続き）

試験番号 (実施国)	試験目的	試験デザイン、被験者背景、評価対象数	投与量、投与期間	薬物動態パラメータ						試験報告書の記載箇所
				測定対象	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
041007 米国	患者を対象とした反復漸増舌下投与試験（ドパミン D_2 受容体占有率の評価試験）	デザイン: 二重盲検、プラセボ対照、反復舌下投与 被験者数: 26 患者 性別: アセナピン: 16 男性/4 女性 プラセボ: 5 男性/1 女性 平均年齢 (最低 ~ 最高) アセナピン: 36.7 (21 ~ 51) 歳 プラセボ: 37.5 (22 ~ 52) 歳 PK 解析対象者数: 16	1 日 2 回反復漸増舌下投与、4 ブロック ブロック 1 : 0.2 mg 1 日 2 回から漸増し、14 日で 2.4 mg 1 日 2 回まで漸増 ブロック 2 : 0.3 mg 1 日 2 回から漸増し、7 日で 2.4 mg 1 日 2 回まで漸増 ブロック 3a : 0.4 mg 1 日 2 回から漸増し、12 日で 4.8 mg 1 日 2 回まで漸増 ブロック 3b : 0.6 mg 1 日 2 回から漸増し、8 日で 4.8 mg 1 日 2 回まで漸増 各ブロック漸増後 1 日 2 回 4.5 日間投与 薬物動態評価: 各ブロック最終投与後							5.3.3.2-02
			2.4 mg 1 日 2 回 n=8	アセナピン	1.97 (1.75)	1.5 (0.98-2.0)	NA	11.5 (7.05)[a)]	30.9 (12.5)	
			4.8 mg 1 日 2 回 n=4	アセナピン	3.62 (1.84)	1.5 (1.0-4.0)	NA	22.4 (9.99)	36.2 (8.32)	

4.8 mg 1 日 2 回で投与したときの最終日におけるアセナピンの平均中枢 D_2 占有率 (n=4)	
平均投与後時間 (h:min)	平均 D_2 占有率平均%（標準偏差）
3:50	79 (13)
8:20	66 (19)
15:18	38 (27)

Source：041007 CSR、Table 13、18、50、Appendix B、Table 5-2
NA：該当せず、n：PK 解析対象者数
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=7

表 2.7.2-102 臨床薬理試験の概略（続き）

試験番号 (実施国)	試験目的	試験デザイン、 被験者背景、 評価対象数	投与量、 投与期間	薬物動態パラメータ 測定対象	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	C_{min} (ng/mL)	AUC_{0-12} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	試験報告書 の記載箇所
041012 米国	患者を対象とした反復漸増舌下投与試験	デザイン: 二重盲検、プラセボ対照、反復舌下投与 被験者数: 各ブロック 6 実薬/2 プラセボ 性別: アセナピン: 17 男性/1 女性 プラセボ: 6 男性/0 女性 平均年齢 (最低 ~ 最高): アセナピン: 44.2 (20 ~ 55) 歳 プラセボ: 45.2 (34 ~ 50) 歳 PK 解析対象者数: 17	1 日 2 回反復漸増舌下投与、 3 ブロック ブロック 1 : 2 mg 1 日 2 回から漸増し、6 日で 15 mg 1 日 2 回まで漸増 ブロック 2 : 3 mg 1 日 2 回から漸増し、5 日で 15 mg 1 日 2 回まで漸増 ブロック 3 : 5 mg 1 日 2 回から漸増し、4 日で 20 mg 1 日 2 回まで漸増 各ブロック漸増後 1 日 2 回 4.5 日間投与 薬物動態評価: 各ブロック最終投与後								5.3.3.2-03
			10 mg 1 日 2 回 /ブロック 3	アセナピン N-脱メチル体	2 2	8.84 (-) 1.33 (-)	1.25 (1.00 ~ 1.50) 4.00 (4.00 ~ 4.00)	1.30 (-) 0.853 (-)	37.3 (-) 12.7 (-)	38.1 (-) [a] 15.4 (-)	
			15 mg 1 日 2 回 /ブロック 1、2	アセナピン N-脱メチル体	12 12	7.80 (3.54) 3.18 (1.31)	1.05 (0.97 ~ 4.00) 2.05 (1.00 ~ 4.37)	2.64 (1.17) 1.90 (1.11)	49.5 (18.9) 29.1 (14.8)	39.0 (26.1) [b] 18.1 (5.18)	
			20 mg 1 日 2 回 /ブロック 3	アセナピン N-脱メチル体	3 3	8.28 (3.72) 2.92 (0.669)	1.03 (1.00 ~ 2.03) 1.50 (1.03 ~ 2.03)	2.74 (1.71) 1.33 (0.131)	55.7 (34.9) 23.8 (2.39)	31.0 (10.6) 15.2 (4.20)	

Source：041012 CSR、Table 7、11
-：計算不能、n：PK 解析対象者数
t_{max} を除き、平均値（標準偏差）、t_{max} は中央値（最小値～最大値）、ただし 10 mg の t_{max} は n=2 の平均値
a) n=1、b) n=11

表 2.7.2-102 臨床薬理試験の概略（続き）

試験番号 (実施国)	試験目的	試験デザイン、被験者背景、評価対象数	投与量、投与期間	薬物動態パラメータ 測定対象	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	試験報告書の記載箇所
A7501001 米国、 南アフリカ共和国	患者を対象とした反復漸増舌下投与試験（QTc 間隔に対する影響の評価試験）	デザイン: 二重盲検、プラセボ対照、並行群間、反復舌下投与 被験者数: 148 患者 性別: 群 1: 33 男性/5 女性 群 2: 26 男性/12 女性 平均年齢 (最低 ~ 最高): 群 1: 42.4 (23 ~ 57) 歳 群 2: 43.6 (28 ~ 56) 歳 PK 解析対象者数: Day 1: 70 Day 10: 61 Day 16: 54	1 日 2 回反復舌下投与、4 群 群 1:アセナピン 5 mg (Day 1 ~ 10)、 10 mg (Day 11 ~ 16) 1 日 2 回（舌下） 群 2: アセナピン 5 mg (Day 1) 10 mg (Day 2) 15 mg (Day 3 ~ 10) 20 mg (Day 11 ~ 16) 1 日 2 回（舌下） 群 3:クエチアピン 25 mg ~ 375 mg (Day 1 ~ 16) 1 日 2 回（経口） 群 4:プラセボ 1 日 2 回（舌下/経口）								5.3.4.1-03
					群 1						
			Day 1、5 mg	アセナピン	35	2.61 (1.31)	1.93 (0.08 ~ 4.08) [a]	15.4 (7.55)	NA	NA	
				N-脱メチル体	35	0.410 (0.153)	6.08 (3.92 ~ 12.1) [a]	3.29 (1.48)	NA	NA	
			Day 10、5 mg 1 日 2 回	アセナピン	28	4.23 (1.91)	1.63 (0.92 ~ 3.9)	NA	26.6 (10.2)	NA	
				N-脱メチル体	28	1.02 (0.397)	4.08 (2.02 ~ 8.08)	NA	9.65 (3.76)	NA	
			Day 16、10 mg 1 日 2 回	アセナピン	25	6.56 (3.33)	2.08 (0.90 ~ 4.08)	NA	43.4 (23.0)	24.1 (9.97) [b]	
				N-脱メチル体	25	2.21 (1.07)	4.08 (1.17 ~ 11.9)	NA	19.6 (6.98)	16.6 (5.30) [f]	
					群 2						
			Day 1、5 mg	アセナピン	35	2.29 (1.26)	1.17 (0.87 ~ 12.1) [a]	12.4 (6.78)	NA	-	
				N-脱メチル体	35	0.457 (0.239)	6.08 (3.08 ~ 11.9) [c]	3.63 (1.91)	NA	-	
			Day 10、15 mg 1 日 2 回	アセナピン	33	8.05 (4.37)	1.17 (0.00 ~ 5.92)	NA	51.2 (28.7)	-	
				N-脱メチル体	33	3.21 (2.26)	3.08 (0.00 ~ 6.08) [d]	NA	29.6 (21.5)	-	
			Day 16、20 mg 1 日 2 回	アセナピン	29	10.6 (5.11)	1.15 (0.00 ~ 4.08)	NA	66.1 (30.7)	22.4 (5.23) [b]	
				N-脱メチル体	29	4.52 (2.85)	3.08 (2.08 ~ 7.88)	NA	40.5 (26.3)	17.6 (8.17) [e]	

Source：CSRA7501001、Table 14、15、48、49、Appendix B、Table 1.2.1 ~ 1.2.6、2.2.1 ~ 2.2.6

NA：該当せず、n：PK 解析対象者数、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=34、b) n=20、c) n=33、d) n=32、e) n=27、f) n=24

表 2.7.2-102 臨床薬理試験の概略（続き）

試験番号 (実施国)	試験目的	試験デザイン、被験者背景、評価対象数	投与量、投与期間	薬物動態パラメータ							試験報告書の記載箇所
				測定対象	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-12} (ng·h/mL)	$AUC_{0-tlast}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
25521 ポーランド	腎機能低下者における単回舌下投与試験（低用量：0.3 mg）	デザイン: 非盲検、単回舌下投与 被験者数: 8 腎機能正常者、 24 腎機能低下者 各群 8 名 性別: 16 男性/16 女性 平均年齢(最低 ~ 最高): 群 1: 48.0 (43 ~ 52) 歳 群 2: 44.4 (26 ~ 65) 歳 群 3: 45.3 (27 ~ 63) 歳 群 4: 49.9 (31 ~ 61) 歳 PK 解析対象者数: 32	単回 0.3 mg 舌下投与、4 群 GFR (mL/min/1.73m^2) 群 1: 腎機能正常者 GFR ≥ 82.0	アセナピン	8	0.224 (0.0689)	2.3 (1.0 ~ 4.0)	1.51 (0.448) [a]	2.85 (2.31) [a]	-	5.3.3.3-04
			群 2: 軽度腎機能低下者 52.0 ≤ GFR < 78.0	アセナピン	8	0.189 (0.0431)	1.5 (0.5 ~ 2.0)	1.20 (0.353)	1.80 (0.953)	-	
			群 3: 中等度腎機能低下者 32.0 ≤ GFR < 48.0	アセナピン	8	0.259 (0.120)	1.5 (0.5 ~ 3.0)	1.31 (0.506)	1.55 (0.730)	-	
			群 4: 重度腎機能低下者 GFR < 28.0	アセナピン	8	0.309 (0.167)	1.2 (0.75 ~ 4.0)	1.54 (0.326)	2.23 (0.961)	-	
				ほとんどの検体における N-脱メチル体濃度は定量下限 (= 0.10 ng/mL) 未満							
				蛋白結合率 (%): 1 時間 (n=8) 8 時間 (n=8) 腎機能正常者: 98.2 (0.20) 98.1(0.20) 軽度腎機能低下者: 98.1 (0.16) [a] 98.2 (0.19) 中等度腎機能低下者: 98.2 (0.22) 98.2 (0.18) 重度腎機能低下者: 98.2 (0.21) 98.2 (0.25)						

Source：25521 CSR、Table 3、6、Appendix BI、Table 1-2
GFR：糸球体濾過量、-：計算不能、n：PK 解析対象者数
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=7

表 2.7.2-102 臨床薬理試験の概略（続き）

試験番号 (実施国)	試験目的	試験デザイン、 被験者背景、 評価対象数	投与量、 投与期間	薬物動態パラメータ 測定対象	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	試験報告書 の記載箇所
A7501017 米国	腎機能低下者における単回舌下投与試験（高用量：5 mg）	デザイン: 非盲検、単回舌下投与 被験者数: 9 腎機能正常者、 24 腎機能低下者 性別: 15 男性/18 女性 平均年齢 (最低 ~ 最高): 63.7 (36 ~ 78) 歳 PK 解析対象者数: 33	単回 5 mg 舌下投与、4 群 群 1: 腎機能正常者 Ccr > 80 mL/min	アセナピン	9	5.34 (1.58)	0.75 (0.330 ~ 1.05)	43.7 (12.5)	43.3 [a] (10.9)	23.1 [a] (5.68)	5.3.3.3-05
				N-脱メチル体	9	0.399 (0.192)	8.00 (2.95 ~ 12.0)	11.0 (5.02)	13.6 (5.40)	23.2 (9.85)	
			群 2: 軽度腎機能低下者 51 ≤ Ccr ≤ 80 mL/min	アセナピン	8	7.72 (3.61)	0.74 (0.500 ~ 1.97)	50.2 (18.8)	58.7 [b] (21.9)	24.3 [b] (6.82)	
				N-脱メチル体	8	0.409 (0.117)	7.99 (4.12 ~ 12.0)	11.7 (5.21)	14.9 (6.05)	22.1 (5.52)	
			群 3: 中等度腎機能低下者 30 ≤ Ccr ≤ 50 mL/min	アセナピン	8	4.73 (2.26)	1.00 (0.500 ~ 2.00)	48.5 (20.6)	47.5 [c] (22.0)	33.3 [c] (10.6)	
				N-脱メチル体	8	0.304 (0.124)	6.99 (5.97 ~ 24.0)	10.9 (7.18)	13.8 [c] (8.10)	25.3 [c] (6.77)	
			群 4: 重度腎機能低下者 Ccr < 30 mL/min	アセナピン	8	4.18 (2.11)	1.51 (0.750 ~ 4.00)	51.4 (32.1)	48.6 [c] (21.4)	29.8 [c] (12.9)	
				N-脱メチル体	8	0.33 (0.194)	12.0 (5.97 ~ 12.0)	11.3 (12.8)	9.67 [b] (3.18)	23.8 [b] (6.10)	
				蛋白結合率 (%):		4 時間 (n=8)					
				腎機能正常者:		96.3 (0.8) [d]					
				軽度腎機能低下者:		95.9 (2.3)					
				中等度腎機能低下者:		95.8 (1.1)					
				重度腎機能低下者:		95.7 (0.6)					

Source：A7501017 CSR、Table 6、7、10、13、Section 13.5.1、Table 3、7
Ccr：クレアチニンクリアランス、n：PK 解析対象者数
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=8、b) n=7、c) n=6、d) n=9

表 2.7.2-102 臨床薬理試験の概略（続き）

試験番号 (実施国)	試験目的	試験デザイン、被験者背景、評価対象数	投与量、投与期間	薬物動態パラメータ							試験報告書の記載箇所
				測定対象	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
25522 ウクライナ	肝機能低下者における単回舌下投与試験（低用量：0.3 mg）	デザイン: 非盲検、単回舌下投与 被験者数: 8 肝機能正常者、 24 肝機能低下者 各群 8 名 性別: 16 男性/16 女性 平均年齢 (最低 ~ 最高): 群 1: 46.0 (35 ~ 52) 歳 群 2: 49.4 (33 ~ 60) 歳 群 3: 47.6 (33 ~ 54) 歳 群 4: 49.0 (39 ~ 55) 歳 PK 解析対象者数: 32	単回 0.3 mg 舌下投与、4 群 群 1: 肝機能正常者	アセナピン	8	0.284 (0.104)	1.75 (0.750 ~ 4.00)	2.03 (0.531)	2.97 (0.865)	22.7 (13.1)	5.3.3.3-02
			群 2: 軽度肝機能低下者、Child-Pugh A	アセナピン	8	0.196 (0.053)	1.5 (0.750 ~ 3.00)	2.14 (1.08)	2.99 (1.93)	19.1 (17.5)	
			群 3: 中等度肝機能低下者、Child-Pugh B	アセナピン	8	0.187 (0.0884)	3.0 (1.00 ~ 4.02)	3.27 (0.686)	7.26 [a] (4.05)	64.2 [a] (52.7)	
			群 4: 重度肝機能低下者、Child-Pugh C	アセナピン	8	0.226 (0.0743)	1.75 (0.750 ~ 4.00)	3.68 (1.48)	7.86 (5.82)	48.7 (42.7)	
						ほとんどの検体における N-脱メチル体濃度は定量下限 (= 0.10 ng/mL) 未満					
						蛋白結合率 (%): 1.5 時間 (n=8) 12 時間 (n=8) 肝機能正常者: 98.7 (0.12) 98.7(0.20) 軽度肝機能低下者: 98.6 (0.15) [a] 98.6 (0.15) [a] 中等度肝機能低下者: 98.3 (0.26) 98.3 (0.35) 重度肝機能低下者: 98.3 (0.32) 98.2 (0.24) [a]				

Source：25522 CSR、Table 4、7、Appendix BI、Table 1-2
n：PK 解析対象者数
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=7

表 2.7.2-102 臨床薬理試験の概略（続き）

試験番号 (実施国)	試験目的	試験デザイン、 被験者背景、 評価対象数	投与量、 投与期間	薬物動態パラメータ 測定対象	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	試験報告書の記載箇所
A7501018 米国	肝機能低下者における単回舌下投与試験（高用量：5 mg）	デザイン: 非盲検、単回舌下投与 被験者数: 8 肝機能正常者、 22 肝機能低下者 性別: 20 男性/10 女性 平均年齢 (最低 ~ 最高): 55.7 (46 ~ 72) 歳 PK 解析対象者数: 30	単回 5 mg 舌下投与、4 群								5.3.3.3-03
			群 1: 肝機能正常者	アセナピン	8	6.85 (2.51)	0.63 (0.50 ~ 2.0)	50.9 (15.3)	55.0 (15.9)	39.1 (17.8)	
				N-脱メチル体	8	0.537 (0.163)	7.0 (4.0 ~ 12)	12.0 (5.50)	15.3 [a)] (6.22)	21.1 [a)] (7.82)	
			群 2: 軽度肝機能低下者、Child-Pugh A	アセナピン	8	6.12 (1.78)	1.0 (0.50 ~ 1.5)	58.2 (27.2)	68.4 (39.6)	39.9 (16.6)	
				N-脱メチル体	8	0.399 (0.186)	7.0 (6.0 ~ 36)	13.5 (5.21)	16.8 [a)] (7.36)	24.8 [a)] (12.2)	
			群 3: 中等度肝機能低下者、Child-Pugh B	アセナピン	8	4.06 (1.79)	1.8 (0.75 ~ 4.0)	63.1 (34.2)	68.9 [a)] (37.3)	49.8 [a)] (9.53)	
				N-脱メチル体	8	0.365 (0.131)	8.0 (6.0 ~ 36)	15.5 (11.3)	18.4 (12.2)	31.5 (17.7)	
			群 4: 重度肝機能低下者、Child-Pugh C	アセナピン	6	7.50 (4.58)	1.5 (0.75 ~ 6.0)	247 (55.3)	304 (85.0)	94.3 (31.7)	
				N-脱メチル体	6	0.179 (0.0665)	36 (12 ~ 96)	20.3 (8.73)	47.8 [b)] (20.5)	252 [b)] (147)	
				蛋白結合率 (%):		4 時間 (n=8)					
				肝機能正常者:		95.3 (0.5)					
				軽度肝機能低下者:		94.1 (1.2)					
				中等度肝機能低下者:		94.3 (0.7)					
				重度肝機能低下者:		93.4 (1.3) [c)]					

Source：A7501018 CSR、Table 5、6、8、12、Section 13.5.1、Table 2.1 ~ 2.4、8.1 ~ 8.4
n：PK 解析対象者数
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=7、b) n=3、c) n=6

表 2.7.2-102 臨床薬理試験の概略（続き）

試験番号 (実施国)	試験目的	試験デザイン、被験者背景、評価対象数	投与量、投与期間	薬物動態パラメータ							試験報告書の記載箇所
				PK 評価時	測定対象	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	C_{min} (ng/mL)	AUC_{0-12} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
A7501022 米国	青年期患者における反復舌下投与試験	デザイン: 二重盲検、プラセボ対照、並行群間、反復舌下投与 被験者数: 40 青年精神疾患障害患者 各群 2 プラセボ/8 実薬 性別: 23 男性/17 女性 平均年齢 (最低 ~ 最高): 14.8 (12 ~ 18) 歳 PK 解析対象者数: 32	1 日 2 回反復舌下投与								5.3.3.3-06
			群 1 (n=8): 1 mg 1 日 2 回 Day 1 ~ 10	1 mg 1 日 2 回	アセナピン	1.03 (0.511)	0.705(0.25 ~ 1.50)	0.253 (0.136)	6.56 (3.99)	29.3 (12.0)[a]	
					N-脱メチル体	0.430 (0.291)	3.04 (0.50 ~ 12.0)	0.219 (0.126)	4.03 (2.43)	23.0 (6.46)[b]	
			群 2 (n=8): 3 mg 1 日 2 回 Day 1 ~ 10	3 mg 1 日 2 回	アセナピン	2.64 (1.47)	0.89 (0.00 ~ 1.50)	0.793 (0.395)	15.8 (7.81)	25.6 (6.29)[b]	
					N-脱メチル体	1.04 (0.655)	1.82 (0.28 ~ 6.00)	0.621 (0.421)	10.1 (7.37)	31.2 (31.5)[b]	
			群 3 (n=8): 5 mg 1 日 2 回 Day 1 ~ 10	5 mg 1 日 2 回	アセナピン	3.54 (1.70)	1.04 (0.00 ~ 2.83)	1.02 (0.429)	22.9 (10.9)	32.3 (12.1)	
					N-脱メチル体	1.40 (0.525)	4.00 (0.00 ~ 11.4)	0.800 (0.301)	13.3 (5.07)	21.1 (7.63)	
			群 4 (n=8): 5 mg 1 日 2 回 Day 1 10 mg 1 日 2 回 Day 2 ~ 11	10 mg 1 日 2 回	アセナピン	2.77 (2.26)	1.28 (0.00 ~ 3.00)	0.901 (0.502)	19.7 (10.6)	22.6 (4.90)	
					N-脱メチル体	2.96 (2.21)	3.59 (0.78 ~ 4.00)	1.07 (0.898)	25.8 (16.3)	15.2 (3.52)[c]	

Source：A7501022 CSR、Table 13.2.1、Section 13.5.1、Table 1.4、2.4
n：PK 解析対象者数
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=7、b) n=5、c) n=6

表 2.7.2-102 臨床薬理試験の概略（続き）

試験番号 (実施国)	試験目的	試験デザイン、 被験者背景、 評価対象数	投与量、 投与期間	薬物動態パラメータ PK 評価時	測定対象	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	C_{min} (ng/mL)	AUC_{0-12} (ng·h/mL)	試験報告書 の記載箇所
A7501021 米国、ウクライナ、チェコ、ロシア、フィリピン	高齢患者における反復漸増舌下投与試験	デザイン: 二重盲検、プラセボ対照、並行群間、反復舌下投与 被験者数: 122 高齢者 性別: 34 男性/88 女性 平均年齢 (最低 ~ 最高): 71.2 (65 ~ 88) 歳 PK 解析対象者数: 87	1 日 2 回反復舌下投与 群 A: 2 mg (Day 1 ~ 2) 5 mg (Day 3 ~ 4) 10 mg (Day 5 ~ 42) 群 B 5 mg (Day 1 ~ 4) 10 mg (Day 5 ~ 42)							5.3.3.3-07
			全体 (n=87): 5 mg 1 日 2 回 （Day 4）	5 mg 1 日 2 回	アセナピン	6.01 (3.89)	1.00 (0.417 ~ 4.23)	2.28 (1.87) [a]	38.6 (21.1)	
					N-脱メチル体	1.99 (0.945) [b]	4.00 (0.50 ~ 12.0) [b]	1.19 (0.596) [c]	19.0 (8.69) [b]	
			全体 (n=60): 10 mg 1 日 2 回 （Day 8）	10 mg 1 日 2 回	アセナピン	10.3 (6.71)	1.06 (0.417 ~ 4.08)	4.06 (2.70)	70.3 (41.8)	
					N-脱メチル体	4.05 (2.08)	4.00 (0.500 ~ 12.0)	2.67 (1.40)	38.4 (19.8)	

Source：A7501021 CSR、Table 8、Appendix BI、Table 4-3、4-4
n：PK 解析対象者数
a) n=86、b) n=85、c) n=84
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 2.7.2-102 臨床薬理試験の概略（続き）

試験番号 (実施国)	試験目的	試験デザイン、 被験者背景、 評価対象数	投与量、投与期間		薬物動態パラメータ [a]						幾何平均値の比 [b] 90%信頼区間		試験報告書の記載箇所
			基質	併用薬	測定対象	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	$AUC_{0\text{-}tlast}$	
25525 オランダ	パロキセチンとの相互作用試験	デザイン: 非盲検、並行群間、反復舌下投与 被験者数: 47 健康被験者 系列 A: 17 系列 B: 30 性別: 系列 A : 17 男性/0 女性 系列 B: 30 男性/0 女性 平均年齢 (最低 ~ 最高): 34 (18 ~ 55) 歳 PK解析対象者数: 41	アセナピン 単回舌下 5 mg	ー	アセナピン n=26	5.70 (36.6)	0.875 (0.500 ~ 3.00)	36.4 (29.9)	38.4 (30.5)	22.6 (42.2)	0.87 0.80 ~ 0.96	0.90 0.84 ~ 0.96	5.3.3.4-01
			アセナピン 単回舌下 5 mg	パロキセチン 経口 20 mg 1 日 1 回 × 9 日	アセナピン n=26	4.95 (36.3)	1.00 (0.333 ~ 3.00)	32.6 (27.6)	34.7 (27.8)	26.9 (60.6)			
			パロキセチン 単回経口 20 mg	ー	パロキセチン n=15	4.46 (88.0)	6.00 (1.02 ~ 8.00)	74.1 (107)	77.7 (104)	11.8 (22.8)	1.82 1.59 ~ 2.09	1.94 1.71 ~ 2.20	
			パロキセチン 単回経口 20 mg	アセナピン 舌下 5 mg 1 日 2 回 ×13 日 [c]	パロキセチン n=15	7.49 (77.8)	5.00 (3.00 ~ 8.00)	128 (99.5)	136 (101)	12.9 (24.0)			

Source：25525 CSR、Table 2、3、Appendix BI、Table 1.2
n：PK 解析対象者数
a) t_{max} を除き平均値（CV%）、t_{max} は中央値（最小値～最大値）
b) 相互作用薬非併用時に対する相互作用薬併用時の値
c) 漸増期間を含む: Day 1：1 mg 1 日 2 回、Day 2：3 mg 1 日 2 回、Day 3 以降：5 mg 1 日 2 回

表 2.7.2-102 臨床薬理試験の概略（続き）

試験番号 (実施国)	試験目的	試験デザイン、被験者背景、評価対象数	投与量、投与期間		薬物動態パラメータ [a]						幾何平均値の比 [b, c] 90%信頼区間		試験報告書の記載箇所
			基質	併用薬	測定対象	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	$AUC_{0\text{-}tlast}$	
25526 オランダ	イミプラミンとの相互作用試験	デザイン: 非盲検、3 期クロスオーバー、単回舌下投与 被験者数: 25 健康被験者 性別: 25 男性/0 女性 平均年齢 (最低 ~ 最高): 35 (18 ~ 54) 歳 PK 解析対象者数: 24	アセナピン 舌下 単回 5 mg	—	アセナピン n=24	4.87 (34.1)	0.750 (0.500 ~ 3.00)	35.4 (27.3)	38.1 (29.4)	25.5 (59.9)	1.17 1.05 ~ 1.30	1.09 1.01 ~ 1.18	5.3.3.4-02
			アセナピン 舌下 単回 5 mg	イミプラミン 単回経口 75 mg	アセナピン n=24	5.39 (36.6)	0.875 (0.500 ~ 2.00)	36.4 (24.6)	39.2 (25.2)	28.7 (56.4)			
			イミプラミン 経口 経口 75 mg	—	イミプラミン n=24	44.6 (47.1)	2.50 (1.50 ~ 4.00)	483 (60.5)	542 (58.2)	12.3 (37.7)	1.00 0.91 ~ 1.11	1.04 0.97 ~ 1.12	
			イミプラミン 経口 経口 75 mg	アセナピン 単回舌下 5 mg	イミプラミン n=24	45.0 (44.4)	2.00 (1.50 ~ 4.00)	505 (56.4)	571 (56.7)	13.7 (44.5)			

Source：25526 CSR、Table 2、3、5

n：PK 解析対象者数

a) t_{max} を除き平均値（CV%）、t_{max} は中央値（最小値～最大値）

b) 相互作用薬非併用時に対する相互作用薬併用時の値

c) n=23（被験者 3 は、Period 2 のイミプラミンとデシプラミン及び Period 3 のアセナピンの血漿中濃度が極端に低かったため、解析から除外した）

表 2.7.2-102 臨床薬理試験の概略（続き）

試験番号 (実施国)	試験目的	試験デザイン、被験者背景、評価対象数	投与量、投与期間		薬物動態パラメータ [a]						幾何平均値の比 [b] 90%信頼区間		試験報告書の記載箇所
			基質	併用薬	測定対象	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	$AUC_{0\text{-}tlast}$	
25528 ドイツ	カルバマゼピンとの相互作用試験	デザイン: 非盲検、単回舌下投与 被験者数: 29 健康被験者 性別: 29 男性/0 女性 平均年齢 (最低 ~ 最高): 31.3 (18 ~ 45) 歳 PK 解析対象者数: 24	アセナピン 単回舌下 5 mg	―	アセナピン n=24	3.46 (26.3)	1.25 (0.500 ~ 2.00)	29.7 (28.4)	31.0 (27.5)	20.6 (47.8)			5.3.3.4-04
			アセナピン 単回舌下 5 mg	カルバマゼピン経口 200 mg 1 日 2 回 ×4 days + 400 mg 1 日 2 回×15 days	アセナピン n=24	2.94 (32.7)	1.00 (0.500 ~ 4.00)	24.3 (24.1)	25.6 (22.2)	19.4 (61.6)	0.84 0.74 ~ 0.95	0.83 0.76 ~ 0.90	

Source：25528 CSR、Table 3、4、7

n：PK 解析対象者数

a) t_{max} を除き平均値（CV%）、t_{max} は中央値（最小値 ~ 最大値）

b) 相互作用薬非併用時に対する相互作用薬併用時の値

表 2.7.2-102 臨床薬理試験の概略（続き）

試験番号 (実施国)	試験目的	試験デザイン、被験者背景、評価対象数	投与量、投与期間		薬物動態パラメータ [a]						幾何平均値の比 [b] 90%信頼区間		試験報告書の記載箇所
			基質	併用薬	測定対象	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	$AUC_{0\text{-}tlast}$	
25529 ドイツ	シメチジンとの薬物間相互作用試験	デザイン: 非盲検、2 期クロスオーバー、単回舌下投与 被験者数: 29 健康被験者 性別: 29 男性/0 女性 平均年齢 (最低 ~ 最高): 32.8 (18 ~ 43) 歳 PK 解析対象者数:24	アセナピン 単回舌下 5 mg	–	アセナピン n=24	3.80 (51.4)	1.00 (0.500 ~ 3.00)	30.4 (29.1)	33.0 (31.4)	29.1 (62.0)	0.87 0.77 ~ 0.98	0.99 0.90 ~ 1.10	5.3.3.4-05
			アセナピン 単回舌下 5 mg	シメチジン 経口 800 mg 1 日 2 回 × 7 days	アセナピン n=24	3.20 (38.2)	1.00 (0.500 ~ 3.00)	30.6 (32.3)	33.7 (32.1)	33.9 (55.7)			

Source：25529 CSR、Table 4、5、8

n：PK 解析対象者数

a) t_{max} を除き平均値（CV%）、t_{max} は中央値（最小値～最大値）

b) 相互作用薬非併用時に対する相互作用薬併用時の値

表 2.7.2-102 臨床薬理試験の概略（続き）

試験番号 (実施国)	試験目的	試験デザイン、被験者背景、評価対象数	投与量、投与期間		薬物動態パラメータ [a]						幾何平均値の比 [b] 90%信頼区間		試験報告書の記載箇所
			基質	併用薬	測定対象	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	$AUC_{0\text{-}tlast}$	
041033 オランダ	フルボキサミンとの薬物間相互作用試験	デザイン: 非盲検、2 期クロスオーバー、単回舌下投与 被験者数: 26 健康被験者 性別: 26 男性/0 女性 平均年齢 (最低 ~ 最高): 33.6 (21 ~ 53) 歳 PK 解析対象者数: 26	アセナピン 単回舌下 5 mg	－	アセナピン n=26	5.40 (40.2)	0.75 (0.33 ~ 1.52)	34.5 (32.1)	37.6 (34.2)	27.6 (61.9)	1.13 0.99 ~ 1.30	1.29 1.15 ~ 1.45	5.3.3.4-06
			アセナピン 単回舌下 5 mg	フルボキサミン経口 25 mg 1 日 2 回×7 days	アセナピン n=26	6.11 (42.8)	0.75 (0.50 ~ 2.00)	44.9 (38.6)	49.0 (40.9)	27.8 (42.8)			

Source：041033 CSR、Table 4、5、8
n：PK 解析対象者数
a) t_{max} を除き平均値（CV%）、t_{max} は中央値（最小値～最大値）
b) 相互作用薬非併用時に対する相互作用薬併用時の値

表 2.7.2-102 臨床薬理試験の概略（続き）

試験番号 (実施国)	試験目的	試験デザイン、被験者背景、評価対象数	投与量、投与期間		薬物動態パラメータ [a]						幾何平均値の比 [b] 90%信頼区間		試験報告書の記載箇所
			基質	併用薬	測定対象	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	$AUC_{0\text{-}tlast}$	
25527 オランダ	バルプロ酸との相互作用試験	デザイン: 非盲検、2 期クロスオーバー、単回舌下投与 被験者数: 28 健康被験者 性別: 28 男性/0 女性 平均年齢 (範囲): 31 (19 ~ 53) 歳 PK 解析対象者数: 25	アセナピン 単回舌下 5 mg	ー	アセナピン n=24	5.74 (50.5)	0.875 (0.333 ~ 1.50)	34.3 (29.5)	35.9 (29.8)	22.9 (37.9)	1.02 0.91 ~ 1.15	0.98 0.90 ~ 1.06	5.3.3.4-03
			アセナピン 単回舌下 5 mg	バルプロ酸 経口 500 mg 1 日 2 回×9 days	アセナピン n=24	5.79 (46.2)	0.75 (0.333 ~ 1.50)	33.2 (26.8)	35.3 (27.4)	27.6 (37.8)			

Source：25527 CSR、Table 2、3、4
n：PK 解析対象者数
a) t_{max} を除き平均値（CV%）、t_{max} は中央値（最小値～最大値）
b) 相互作用薬非併用時に対する相互作用薬併用時の値

表 2.7.2-102 臨床薬理試験の概略（続き）

試験番号 (実施国)	試験目的	試験デザイン、 被験者背景、 評価対象数	投与量、 投与期間	薬物動態パラメータ					PD パラメータ		試験報告書の記載箇所
				測定対象	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	D_2 占有率(%)	5-HT_{2A} 占有率(%)	
25510 スウェーデン	健康成人を対象とした単回舌下投与時のドパミン D_2 受容体及び 5-HT_{2A} 占有率評価試験	デザイン: 非盲検、単回舌下投与 被験者数: 3 健康被験者 性別: 3 男性/0 女性 年齢: 23、29、28 歳 PK 解析対象者数: 3	単回舌下投与 100 µg 被験者 1 (1 回目) 被験者 2 被験者 3 被験者 1 (2 回目) [a)]	アセナピン アセナピン アセナピン アセナピン	140 156 110 166	0.75 1.00 0.77 0.50	785 1028 850 1023	4.5 5.7 6.8 3.9	- 20 23 12	- 15 30 15	5.3.4.1-01

Source：25510 CSR、Figure 5、Sub-report (SDGRR 4511)、Table 1

a) 被験者 1 にはアセナピンが 2 回投与された

表 2.7.2-102 臨床薬理試験の概略（続き）

試験番号 (実施国)	試験目的	試験デザイン、被験者背景、評価対象数	投与量、投与期間	薬物動態パラメータ [a]					試験報告書の記載箇所
				測定対象	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
25516 スウェーデン	健康成人を対象とした反復舌下投与時の経時的ドパミン D_2受容体占有率評価試験	デザイン: 非盲検、反復舌下投与 被験者数: 6 健康被験者 性別: 6 男性/0 女性 平均年齢 (最低 ~ 最高): 25.5 (21 ~ 30) 歳 PK 解析対象者数: 6	反復舌下投与、3 群 同様の 1 日 2 回投与: Day -1：プラセボ Day 1：50/100 µg Day 2：200/300 µg Day 3：300/300 µg Day 4：300 µg	アセナピン	361 (200)	0.63 (0.50 ~ 1.0)	2475 (479)	7.6 (0.4)	5.3.4.1-02

PK/PD パラメータ [b]

時間 (h)	n	平均濃度 (pg/mL)	被殻 D_2受容体占有率 (%)	尾状核 D_2受容体占有率 (%)
2	4	217.7	31	29
3.5	2	166.2	25	31
6	6	108.9	16	18
12	6	54.5	5	7
24	6	30.2	5	3

Source：25516 CSR、Table 3、4、7

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

b) 占有率を平均値（標準誤差）で示した