2.7.6 個々の試験のまとめ

バイオアベイラビリティ試験

項番号	添付資料番号	試験番号	内容
2.7.6.1	5.3.1.1 -01	25533	舌下錠の絶対的バイオアベイラビリティ
2.7.6.2	5.3.1.1 -02	041036	舌下錠の絶対的バイオアベイラビリティ
2.7.6.3	5.3.1.1 -03	25537	薬物動態に及ぼす飲水のタイミングの影響
2.7.6.4	5.3.1.1 -04	041029	薬物動態に及ぼす食事の影響
2.7.6.5	5.3.1.1 -05	25545	薬物動態に及ぼす喫煙の影響
2.7.6.6	5.3.1.1 -06	25506	静脈内投与後の薬物動態

比較バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験

項番号	添付資料番号	試験番号	内容
2.7.6.7	5.3.1.2 -01	041009	旧製剤、新製剤（多形 [redacted] 型及び多形 [redacted] 型）の薬物動態比較
2.7.6.8	5.3.1.2 -02	25512	舌上、バッカルと舌下投与時の薬物動態比較（低用量）
2.7.6.9	5.3.1.2 -03	041014	5 mg 錠と 15 mg 錠の生物学的同等性試験
2.7.6.10	5.3.1.2 -04	A7501015	舌下錠の生物学的同等性試験（ゼラチン）
2.7.6.11	5.3.1.2 -05	A7501016	[redacted]原薬製剤と[redacted]原薬製剤の薬物動態比較
2.7.6.12	5.3.1.2 -06	041030	舌上、バッカルと舌下投与時の薬物動態比較

健康被験者を対象とした PK 及び初期忍容性試験

項番号	添付資料番号	試験番号	内容
2.7.6.13	5.3.3.1 -01	25509	舌下錠の安全性及び忍容性の検討（低用量、単回）
2.7.6.14	5.3.3.1 -02	25511	舌下錠の安全性及び忍容性の検討（低用量、反復 1）
2.7.6.15	5.3.3.1 -03	25514	舌下錠の安全性及び忍容性の検討（低用量、反復 2）
2.7.6.16	5.3.3.1 -04	25542	舌下錠の安全性及び忍容性の検討（反復）
2.7.6.17	5.3.3.1 -05	041028	鏡像異性体の薬物動態の検討
2.7.6.18	5.3.3.1 -06	25532	[^{14}C]で標識したアセナピンの舌下投与後のアセナピンの排泄バランス、代謝プロファイル及び薬物動態の検討
2.7.6.19	5.3.3.1 -07	25540	活性炭の有無によるアセナピンの経口及び舌下投与の消化管吸収阻害の検討

患者を対象とした PK 及び初期忍容性試験

項番号	添付資料番号	試験番号	内容
2.7.6.20	5.3.3.2 -01	041001	統合失調症及び統合失調感情障害患者を対象とした最大忍容量の確立（低用量）
2.7.6.21	5.3.3.2 -02	041007	統合失調症及び統合失調感情障害患者を対象とした最大忍容量の確立（低用量 2）
2.7.6.22	5.3.3.2 -03	041012	統合失調症及び統合失調感情障害患者を対象とした最大忍容量の確立
2.7.6.23	5.3.3.2 -04	P06522	統合失調症又は双極 1 型障害の小児患者の薬物動態の検討

内因性要因を検討した PK 試験

項番号	添付資料番号	試験番号	内容
2.7.6.24	5.3.3.3 -01	25546	日本人及び外国人被験者での薬物動態の比較
2.7.6.25	5.3.3.3 -02	25522	肝機能低下の影響（低用量）
2.7.6.26	5.3.3.3 -03	A7501018	肝機能低下の影響
2.7.6.27	5.3.3.3 -04	25521	腎機能低下の影響（低用量）
2.7.6.28	5.3.3.3 -05	A7501017	腎機能低下の影響
2.7.6.29	5.3.3.3 -06	A7501022	精神病性障害の青年期における薬物動態及び安全性の検討
2.7.6.30	5.3.3.3 -07	A7501021	精神病性障害の老年期における薬物動態及び安全性の検討

外因性要因を検討した PK 試験

項番号	添付資料番号	試験番号	内容
2.7.6.31	5.3.3.4 -01	25525	パロキセチン、デキストロメトルファンとの薬物相互作用
2.7.6.32	5.3.3.4 -02	25526	イミプラミンとの薬物相互作用
2.7.6.33	5.3.3.4 -03	25527	バルプロ酸との薬物相互作用
2.7.6.34	5.3.3.4 -04	25528	カルバマゼピンとの薬物相互作用
2.7.6.35	5.3.3.4 -05	25529	シメチジンとの薬物相互作用
2.7.6.36	5.3.3.4 -06	041033	フルボキサミンとの薬物相互作用

臨床薬力学試験

項番号	添付資料番号	試験番号	内容
2.7.6.37	5.3.4.1 -01	25510	PET による D_2 及び 5-HT_2 受容体占有率の検討
2.7.6.38	5.3.4.1 -02	25516	PET による D_2 受容体占有率の検討（低用量）
2.7.6.39	5.3.4.1 -03	A7501001	QTc 間隔延長検討試験

統合失調症患者を対象とした比較対照試験

項番号	添付資料番号	試験番号	内容
2.7.6.40	5.3.5.1 -01	P06124	プラセボ対照比較試験（アジア短期投与試験、固定用量）
2.7.6.41	5.3.5.1 -02	P06125	アジア長期投与試験（P06124 の継続）
2.7.6.42	5.3.5.1 -03	041013	プラセボ対照比較試験（短期、低用量、固定用量）
2.7.6.43	5.3.5.1 -04	041002	リスペリドン及びプラセボ対照比較試験（短期、低用量、固定用量）
2.7.6.44	5.3.5.1 -05	041004	リスペリドン及びプラセボ対照比較試験（短期、固定用量）
2.7.6.45	5.3.5.1 -06	041021	オランザピン及びプラセボ対照比較試験（短期、固定用量）
2.7.6.46	5.3.5.1 -07	041022	オランザピン及びプラセボ対照比較試験（短期、可変用量）
2.7.6.47	5.3.5.1 -08	041023	ハロペリドール及びプラセボ対照比較試験（短期、固定用量）
2.7.6.48	5.3.5.1 -09	041502	長期投与試験（041004 の継続）
2.7.6.49	5.3.5.1 -10	041512	長期投与試験（041021 及び 041022 の継続）
2.7.6.50	5.3.5.1 -11	041513	長期投与試験（041023 の継続）
2.7.6.51	5.3.5.1 -12	041500	長期投与試験（041002 の継続）
2.7.6.52	5.3.5.1 -13	041505	長期投与試験（041013 の継続）
2.7.6.53	5.3.5.1 -14	A7501012	再燃予防（プラセボ対照長期投与試験）
2.7.6.54	5.3.5.1 -15	25517	統合失調症又は統合失調感情障害患者を対象としたオランザピン対照長期投与試験（可変用量）
2.7.6.55	5.3.5.1 -16	25520	長期投与試験（25517 の継続）
2.7.6.56	5.3.5.1 -17	25543	陰性症状が優勢な患者を対象としたオランザピン対照比較試験（可変用量）1
2.7.6.57	5.3.5.1 -18	25544	長期投与試験（25543 の継続）
2.7.6.58	5.3.5.1 -19	A7501013	陰性症状が優勢な患者を対象としたオランザピン対照比較試験（可変用量）2
2.7.6.59	5.3.5.1 -20	A7501014	長期投与試験（A7501013 の継続）
2.7.6.60	5.3.5.1 -21	P05896	青年期患者を対象としたプラセボ対照比較試験（短期、固定用量）
2.7.6.61	5.3.5.1 -22	P05897	長期投与試験（P05896 の継続）

統合失調症患者を対象とした非対照試験

項番号	添付資料番号	試験番号	内容
2.7.6.62	5.3.5.2 -01	P06238	残遺型、多剤併用、多量投与、治療抵抗性患者を対象とした日本長期投与試験
2.7.6.63	5.3.5.2 -02	041590	延長試験（041500、041505 の継続）

その他の試験

項番号	添付資料番号	試験番号	内容
2.7.6.64	5.3.5.4 -01	85029	経口剤の安全性及び忍容性の検討 1（単回）
2.7.6.65	5.3.5.4 -02	85136	経口剤の安全性及び忍容性の検討 2（反復）
2.7.6.66	5.3.5.4 -03	CNS-9041	日本人における経口剤の安全性及び忍容性の検討
2.7.6.67	5.3.5.4 -04	25501	経口剤の安全性及び忍容性の検討 3（単回、反復）
2.7.6.68	5.3.5.4 -05	25507	経口剤の安全性及び忍容性の検討 4（単回）
2.7.6.69	5.3.5.4 -06	25504	統合失調症患者における安全性の検討 1（経口剤）
2.7.6.70	5.3.5.4 -07	87039	統合失調症患者における安全性の検討 2（経口剤）
2.7.6.71	5.3.5.4 -08	25505	統合失調症患者における安全性の検討 3（経口剤）
2.7.6.72	5.3.5.4 -09	CNS-9141	日本人統合失調症患者における安全性の検討 1（経口剤）
2.7.6.73	5.3.5.4 -10	CNS-9241	日本人統合失調症患者における安全性の検討 2（経口剤）
2.7.6.74	5.3.5.4 -11	86033	PET による D_2 受容体占有率の検討（経口剤）
2.7.6.75	5.3.5.4 -12	25503	PET による D_1 受容体占有率の検討（経口剤）
2.7.6.76	5.3.5.4 -13	041026	舌下錠の生物学的同等性試験（[redacted]錠、凍結乾燥錠）
2.7.6.77	5.3.5.4 -14	A7501024	統合失調症患者における安全性の検討（[redacted]フレーバー、ノンフレーバー）
2.7.6.78	5.3.5.4 -15	041048	舌下錠の生物学的同等性試験（ブラックチェリーフレーバー）
2.7.6.79	5.3.5.4 -16	A7501004	双極 1 型障害患者を対象としたオランザピン及びプラセボ対照比較試験 1
2.7.6.80	5.3.5.4 -17	A7501005	双極 1 型障害患者を対象としたオランザピン及びプラセボ対照比較試験 2
2.7.6.81	5.3.5.4 -18	A7501006	双極 1 型障害患者を対象とした長期投与試験（A7501004 及び A7501005 の継続）
2.7.6.82	5.3.5.4 -19	A7501007	双極 1 型障害患者を対象とした延長試験（A7501006 の継続）
2.7.6.83	5.3.5.4 -20	A7501008	双極 1 型障害患者を対象としたリチウム／バルプロ酸併用プラセボ対照試験
2.7.6.84	5.3.5.4 -21	A7501009	双極 1 型障害患者を対象とした長期投与試験（A7501008 の継続）

2.7.6 項の記載について

本項の内容は、治験総括報告書の内容に基づいて作成した。また、有害事象は、総括報告書に記載されていた基本語を ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver17.0/17.1 を用いて読み替えた。

2.7.6.1 25533 試験【5.3.1.1-01】

治験の表題	An absolute bioavailability study with sublingually and intravenously administered asenapine in healthy male subjects
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted]、実施国：オランダ
公表文献（引用文献）	該当なし
治験期間	20[redacted]年[redacted]月 ~20[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

試験方法の概要

目的

主要目的：

- アセナピンの舌下投与と静脈内投与を比較して絶対的バイオアベイラビリティを評価する

副次目的：

- 腸肝循環が認められるかどうかを調べるため、静脈内投与後に糞便中のアセナピン未変化体の量を評価する
- 舌下投与及び静脈内投与によるアセナピン単回投与の安全性と忍容性を比較評価する

治験方法

単一施設、1 期、非盲検、非無作為化臨床試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：8 名、ただし Day -1 から Day 1 までの期間での脱落を見込んで 10 名組み入れる。

解析時：8 名

被験者数の設定根拠

被験者数は、舌下及び静脈内投与後の $AUC_{0-\infty}$の用量補正値を $\log_e$変換した値について、対応のある t 検定を行うことで設定した。先に実施した舌下投与試験で、8 名の被験者におけるアセナピン AUC の平均個体内変動が 17%であったことから、両投与法における用量補正した AUC の 20%の差を、検出力 80%、有意水準 5%（両側）で検出可能とした。

診断及び主要な選択・除外基準

健康成人男性で年齢 18 ~ 55 歳、Body Mass Index（BMI）18 ~ 30 kg/m^2、脈拍数 ≥ 55 bpm、スクリーニング評価に先立ち治験参加同意書に自らの意思で署名する能力があること。

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

アセナピン注射液（1 mL アンプルに 10 µg/ mL 含有）：

200 nCi の ^{14}C で放射能標識したマイクロドーズの 10 µg アセナピンを 1 mL 単回静脈内投与

ロット番号：[redacted]

アセナピン 5 mg 舌下錠：

アセナピン 5 mg 舌下錠を単回舌下投与

ロット番号：[redacted]

投与用法：Day 1 にアセナピン注射液及びアセナピン舌下錠を同時に投与した。

治療期間

マイクロドーズの注射液と舌下錠を同時投与する 2 つの異なる投与経路を用いて、アセナピンを単回投与した。

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

プラセボ注射液：生理食塩水（0.9% NaCl）：

生理食塩水 1 mL を単回静脈内投与

ロット番号：[redacted]

プラセボ舌下錠：

プラセボ舌下錠を単回舌下投与

ロット番号：[redacted]

投与方法：Day -1 にプラセボ注射液及びプラセボ舌下錠を同時に投与した。

評価基準

薬物動態：

マイクロドーズの ^{14}C-標識アセナピン静脈内投与後に信頼性のある ^{14}C-アセナピン濃度と ^{14}C-N-脱メチル体濃度を測定することができなかったため、静脈内投与したアセナピンに関して薬物動態パラメータを算出することはできなかった。

アセナピン 5 mg 錠の舌下投与後に、複数時点で血漿中のアセナピン濃度と N-脱メチル体濃度を測定した。以下の薬物動態パラメータを算出した：C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、クリアランス（CL/f）及び分布容積（Vz/f）。

安全性：

重篤を含む有害事象を継続的にモニタリングしたほか、臨床検査パラメータ、心電図及びバイタルサインをモニタリングした。

統計手法

薬物動態パラメータ：

アセナピン舌下投与後の血漿中アセナピン濃度及び N-脱メチル体濃度並びに薬物動態パラメータの記述統計量を求めた。アセナピン静脈内投与後の薬物動態パラメータを測定することができなかったため、バイオアベイラビリティを算出するための統計解析は実施していない。

安全性：

人口統計学的データ、バイタルサイン、心電図パラメータ及び臨床検査パラメータの記述統計量を求めた。有害事象を表形式にまとめた。

要約-結論：

2.7.6.1.1 被験者の内訳

健康成人男性 8 名にアセナピンが投与され、治験を完了した。被験者 8 名は全て白人で、年齢 18 ~ 51 歳、平均年齢は 27.5 歳であった。

2.7.6.1.2 薬物動態の評価

健康成人男性にアセナピン 5 mg を単回舌下投与したときのアセナピン及び N-脱メチル体の血漿中濃度推移を図 2.7.6.1-1 に、アセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-1 に示した。

マイクロドーズの ^{14}C-標識アセナピン静脈内投与後に加速器質量分析を用いた ^{14}C-バイオアナリシスを実施したが、信頼性のある ^{14}C-アセナピン濃度及び ^{14}C-N-脱メチル体濃度を求めることはできなかった。したがって、静脈内投与した ^{14}C-標識アセナピンの薬物動態解析は実施できなかったため、絶対的バイオアベイラビリティを算出することはできなかった。

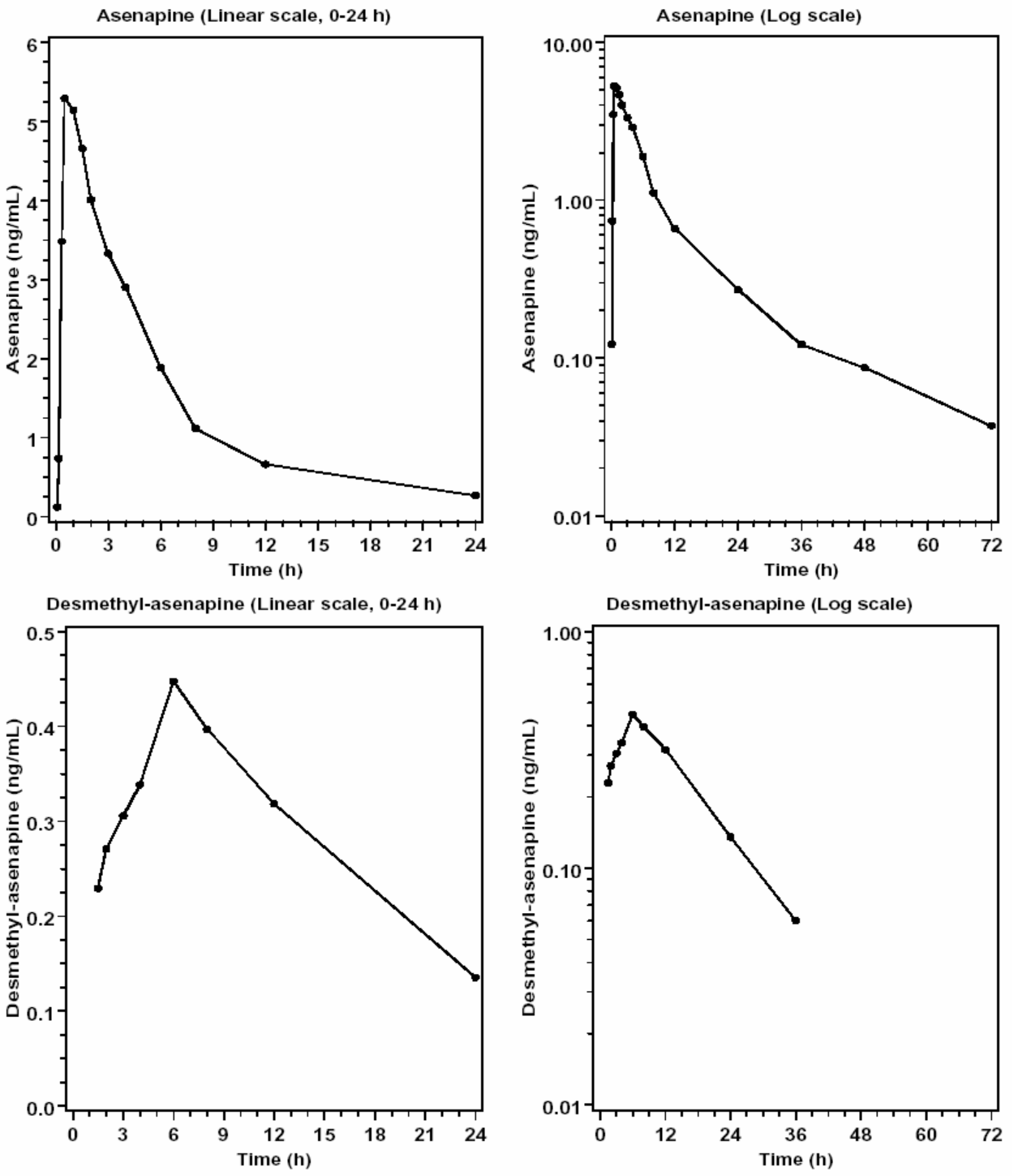


図 2.7.6.1-1 健康成人男性に単回舌下投与したときの血漿中アセナピン及び N-脱メチル体濃度推移（n=8、平均値）

Source: CSR Figure 1

表 2.7.6.1-1 健康成人男性に単回舌下投与したときの血漿中アセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータ

		アセナピン (n=8)	N-脱メチル体 (n=8)
t_{max} (hr)	Median Min-Max	1.00 0.50-3.00	6.00 2.02-12.0
C_{max} (ng/mL)	Mean CV (%) Min-Max	5.95 40.7 2.05-8.64	0.463 14.0 0.321-0.532
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	Mean CV (%) Min-Max	37.0 24.2 19.6-44.6	7.76 21.7 6.08-11.0
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	Mean CV (%) Min-Max	38.3 24.1 19.9-46.6	8.85 22.5 6.99-12.7
CL/f (L/hr)	Mean CV (%) Min-Max	141 34.6 107-251	559 19.9 374-681
V_z/f (L)	Mean CV (%) Min-Max	3713 42.7 2070-6847	8311 31.1 5918-13941
$t_{1/2}$ (hr)	Mean CV (%) Min-Max	19.7 44.2 7.68-31.0	10.7 38.8 6.34-20.2

Source: CSR Table 3
Presented mean and CV (%) refer to arithmetic mean and arithmetic CV (%), respectively.
CV: Coefficient of variation

放射能標識されたアセナピン未変化体が糞便中で検出された。正確な定量値は得られなかったが、糞便中に放射能標識されたアセナピン未変化体が検出されたことから、アセナピンの腸肝循環が示唆された。

2.7.6.1.3 安全性の評価

2.7.6.1.3.1 有害事象及び副作用

有害事象発現頻度の概括を表 2.7.6.1-2、有害事象の一覧を表 2.7.6.1-3 に示した。

重篤な有害事象は報告されなかった。治験薬と因果関係が否定できない重度の有害事象は、傾眠、アカシジア及び浮動性めまいであった。治験薬と因果関係が否定できない中等度の有害事象は、浮動性めまい、口の感覚鈍麻、疲労及び鼻閉であった。治験薬と因果関係が否定できない主な有害事象は傾眠、疲労、アカシジア及び浮動性めまいであった。これらの有害事象はアセナピン投与後 20 分 ～4 時間の間に発現し始め、それぞれの持続時間は 40 分 ～10.5 時間まで幅があった。被験者全員が治験期間中に有害事象から回復した。

表 2.7.6.1-2 有害事象発現頻度の概括

	10 µg intravenous ^{14}C-labeled asenapine 5 mg sublingual asenapine (N = 8)	
	n	(%)
有害事象発現被験者数	8	100
死亡 a)	0	0
重篤な有害事象	0	0
有害事象による中止	0	0
重度の有害事象	6	75
因果関係が否定できない有害事象 b)	8	100

Source: CSR Table 4

n: 発現被験者数、%: 発現率

a) 死亡時期を問わない

b) 関連あり、関連の可能性あり、おそらく関連ありと責任医師により判断された事象

表 2.7.6.1-3 有害事象の一覧

器官別大分類	基本語	10 µg intravenous ^{14}C-labeled asenapine 5 mg sublingual asenapine (N = 8)	
		n	%
感染症および寄生虫症	小計	1	12.5
	鼻炎	1	12.5
神経系障害	小計	6	75.0
	浮動性めまい	3	37.5
	アカシジア	3	37.5
	錯感覚	1	12.5
	口の錯感覚	2	25.0
	傾眠	6	75.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	小計	1	12.5
	鼻閉	1	12.5
胃腸障害	小計	2	25.0
	口の感覚鈍麻	2	25.0
一般・全身障害および投与部位の状態	小計	5	62.5
	疲労	4	50.0
	血管穿刺部位出血	1	12.5

Source: CSR Appendix F, Table 5

MedDRA ver. 8.1（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）

n: 発現被験者数、%: 発現率

2.7.6.1.4 まとめ

薬物動態：

^{14}C-標識アセナピン静脈内投与後に信頼性のある血漿中 ^{14}C-アセナピン濃度と ^{14}C-N-脱メチル体濃度を測定することができなかったため、舌下投与したアセナピンの絶対的バイオアベイラビリティを算出することができなかった。

安全性：

アセナピン 5 mg 錠の舌下投与と 200 nCi の ^{14}C-放射能標識アセナピン 10 µg の静脈内投与を併用したところ、先行実施された試験で認められたパターンとほぼ同じ有害事象が発現した。主な治験薬と因果関係が否定できない有害事象は、傾眠、疲労、アカシジア及び浮動性めまいであった。

2.7.6.2 041036 試験【5.3.1.1-02】

治験の表題	A single dose two-way crossover study to assess the absolute bioavailability of sublingually administered asenapine in healthy male subjects
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted] 実施国：オランダ
公表文献（引用文献）	該当なし
治験期間	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

試験方法の概要

目的

主要目的：

・健康成人男性に舌下投与したアセナピンの絶対的バイオアベイラビリティを評価する

副次目的：

・健康成人男性に静脈内投与及び舌下投与したアセナピンの安全性と忍容性を評価する

治験方法

単一施設、2 期クロスオーバー、非盲検、無作為化臨床試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：

投与 A（アセナピン静脈内注射）、投与 B（アセナピン舌下錠）各 6 名（パイロット期間の静脈内投与 3 名を含む）

解析時：3 名（投与 A：3 名）[*1]

*1) パイロット期間で本治験を中止したため

被験者数の設定根拠

12 名の被験者数で、舌下投与時の絶対的バイオアベイラビリティを 70%と仮定した場合、静脈内投与時の Dose-normalized AUC（dn-AUC）に対して、舌下投与での dn-AUC が、検出力 88%、有意水準 0.05 で、統計学的有意差が得られるように設定した。舌下投与での絶対的バイオアベイラビリティを 75%、80%と仮定した際の検出力はそれぞれ 70%、48%であった。先に実施した静脈内投与試験から、舌下投与時の絶対的バイオアベイラビリティの範囲は 40%～60%と予想されるため、被験者 12 名で十分と考えた。

被験者数は、$\log_e$ 変換した dn-AUC の分散分析及び平均個体内変動（複数の単回舌下投与クロスオーバー試験での平均個体内変動係数）26%に基づき、設定した。

診断及び主要な選択・除外基準

健康成人男性で年齢 18～55 歳、Body Mass Index（BMI）18～30 kg/m^2、脈拍数 ≥55 bpm、スクリーニング評価に先立ち治験参加同意書に自らの意思で署名する能力があること。

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

アセナピン注射液（10 mL アンプルに 0.71 mg/10 mL（活性体）含有）：

0.5 mg アセナピンを希釈して 50 mL とし、60 分間単回静脈内投与

ロット番号：[redacted]

アセナピン 5 mg 舌下錠：

アセナピン 5 mg 舌下錠を単回舌下投与

ロット番号：[redacted]

投与方法：Day 1 にアセナピン注射液またはアセナピン舌下錠を投与した。

治療期間

治験手順に慣れてもらうため、第 1 期の Day −1 にプラセボを静脈内投与した。第 1 期の Day 1 に、3 名の被験者全員に 60 分かけてアセナピン 0.5 mg を静脈内投与した（投与 A）。

本試験を中止した時点で、3 名中 2 名が第 2 期（投与 B）の Day −1 投与に参加しており、プラセボ舌下投与を受けた。

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

プラセボ注射液：生理食塩水（0.9% NaCl）：

生理食塩水を単回静脈内投与

ロット番号：[redacted]

プラセボ舌下錠：

プラセボ舌下錠を単回舌下投与

ロット番号：[redacted]

投与方法：Day -1 にプラセボ注射液及びプラセボ舌下錠を投与した。

評価基準

薬物動態：

複数の時点で、血漿中のアセナピン濃度と N-脱メチル体濃度を測定した。以下のアセナピン薬物動態パラメータを算出した： C_{max}、t_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tlast}$。

安全性：

重篤を含む有害事象を継続的にモニタリングしたほか、臨床検査パラメータ、心電図、バイタルサイン及びテレメトリモニタをモニタリングした。

統計手法

薬物動態パラメータ：

血漿中アセナピン濃度及び算出された薬物動態パラメータの記述統計量を求めた。

安全性：

記述統計量を算出した。

要約-結論

2.7.6.2.1 被験者の内訳

健康成人男性 3 名にアセナピンを静脈内投与したところ（パイロット期間）、血漿中濃度が低すぎたため、$t_{1/2}$、AUC 及び絶対的バイオアベイラビリティを算出できなかった。このため、本治験を中止することにした。被験者背景は、黒人 1 名、白人 2 名で、年齢 20 ~ 31 歳、平均年齢は 24.3 歳であった。

中止した時点で、2 名の被験者が第 2 期（投与 B）の Day -1 投与に参加しており、プラセボ舌下投与を受けた。これらの被験者は、アセナピン舌下錠 5 mg の投与を受けていない。

2.7.6.2.2 薬物動態の評価

血漿中アセナピン濃度が低すぎるという理由から、本治験はパイロット期間で中止されたため、静脈内投与（0.5 mg 注入）を受けた被験者は 3 名のみであった。

健康成人男性にアセナピン 5 mg を単回静脈内投与したときのアセナピンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-1に、アセナピンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-1に示した。

N-脱メチル体の薬物動態パラメータは算出することができなかった。アセナピンの薬物動態パラメータは、投与後、充分な時間のアセナピン濃度を測定することができなかったため、測定結果から信頼できる $t_{1/2}$ を算出することができなかった。したがって、$AUC_{0-\infty}$及び絶対的バイオアベイラビリティを算出することができなかった。

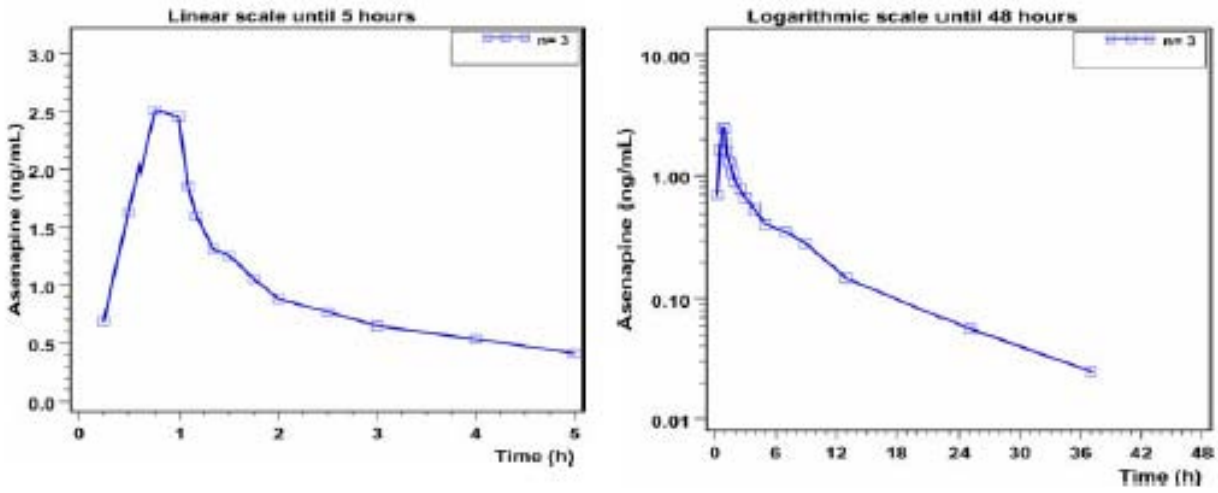


図 2.7.6.2-1 健康成人男性に単回静脈内投与したときの血漿中アセナピン濃度推移（平均値）

Source: CSR Figure 1

表 2.7.6.2-1 健康成人男性に単回静脈内投与したときの血漿中アセナピンの薬物動態パラメータ

		0.5 mg asenapine 1hr infusion (n=3)
C_{max} (ng/mL)	Mean S.D.	2.69 0.800
dn-C_{max} (ng/mL/mg)	Mean S.D.	5.38 1.60
t_{max} (hr)	Median Min Max	0.98 0.75 0.98
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·hr/mL)	Mean S.D.	8.51 1.80
dn- $AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·hr/mL/mg)	Mean S.D.	17.0 3.61

Source: CSR Table 7

S.D.: Standard deviation

2.7.6.2.3 安全性の評価

2.7.6.2.3.1 有害事象及び副作用

有害事象発現頻度の概括を表 2.7.6.2-2に、有害事象の一覧を表 2.7.6.2-3に示した。

本治験はパイロット期間の段階で中止されたため、被験者 3 名にのみアセナピン 0.5 mg 注射液が 1 回投与された。このうちの 2 名にはプラセボ舌下錠も投与された。

本治験期間中に死亡例や他の重篤な有害事象は認められなかった。被験者の早期中止につながった有害事象は報告されていない。

重度の有害事象は認められなかった。被験者 2 名から中等度の有害事象が 1 件ずつ報告された。このうちの 1 件は失神寸前の状態（治験薬と関連ありと判断された）であり、もう 1 件は発熱（治験薬と関連なしと判断された）であった。その他の有害事象は全て軽度であった。有害事象はいずれも一過性であり、後遺症を残さずに消失した。

バイタルサイン、心電図、テレメトリモニタ及び臨床検査値に関して、臨床的に重要な所見は認められなかった。

表 2.7.6.2-2 有害事象発現頻度の概括

	Treatment sequence as treated AB (N=3)	
	n	%
有害事象発現被験者数	3	100.0
死亡 [a)]	0	0.0
重篤な有害事象	0	0.0
有害事象による中止	0	0.0
因果関係が否定できない有害事象（副作用）[b)]	3	100.0
重度の有害事象	0	0.0

Source: CSR Table 8

n: 発現被験者数、%: 発現率

a) 死亡時期を問わない

b) 関連の可能性あり、おそらく関連あり、関連ありと責任医師により判断された事象

表 2.7.6.2-3 有害事象の一覧

器官別大分類	基本語	Treatment group AB (N=3)			
		Related		Total	
		n	%	n	%
感染症および寄生虫症	小計	0	0.0	1	33.3
	鼻咽頭炎	0	0.0	1	33.3
神経系障害	小計	2	66.7	2	66.7
	浮動性めまい	2	66.7	2	66.7
	失神寸前の状態	1	33.3	1	33.3
一般・全身障害および投与部位の状態	小計	1	33.3	1	33.3
	疲労	1	33.3	1	33.3
	発熱	0	0.0	1	33.3

Source: CSR Table 9

MedDRA ver. 9.1（翻訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）

n: 発現被験者数、%: 発現率

同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、最も程度の重い有害事象で発現被験者数を集計した

副作用: 関連の可能性あり、おそらく関連あり、関連ありと責任医師により判断された事象

2.7.6.2.4 まとめ

薬物動態：

静脈内投与後の血漿中アセナピン濃度が低すぎたため、$t_{1/2}$ と AUC を測定することができず、絶対的バイオアベイラビリティを算出することができなかった。

安全性：

被験者 3 名に対するアセナピン 0.5 mg 単回静脈内投与は、安全で忍容性に優れていた。

バイタルサイン、心電図、テレメトリモニタ及び臨床検査値に関して、臨床的に重要な異常は観察されなかった。

2.7.6.3 25537 試験【5.3.1.1-03】

治験の表題	An open label, randomized, relative bioavailability trial in healthy volunteers to study the effect of water administration at different time points after dosing on the pharmacokinetics of sublingually administered asenapine
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted]、実施国：ドイツ
公表文献（引用文献）	ODIN number: INT00000045
治験期間	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

試験方法の概要

目的

アセナピン舌下投与後の複数の時点での水分摂取がアセナピン薬物動態に与える影響を検討する。

治験方法

単一施設、4 × 4 ラテン方格法、非盲検、無作為化臨床試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：16 名（4 × 4 ラテン方格法の各系列に対して 4 名ずつ）

解析時：組入れ 26 名、4 系列完了被験者 15 名

被験者数の設定根拠

被験者数は、パラメトリックケースの乗法モデル（Diletti, 1992）での試験手順の検出力係数に基づき設定した。平均被験者内変動（Frobose（2003）の Trial 041-014 による定常状態の N-脱メチル体の C_{max} の変動）が 18%と仮定した場合、16 名という被験者数は、検出力 84%、有意水準 5%（両側）、μ_T/μ_R 比 0.95 を示す（μ_T は試験の母平均、μ_R は基準治療の母平均とする）。

検出力は、生物学的に同等である場合に、生物学的に同等であると結論づけられる確率により定めた。

診断及び主要な選択・除外基準

健康成人男性で年齢 18 ~ 45 歳、Body Mass Index（BMI）18 ~ 28 kg/m^2、脈拍数 ≥ 55 bpm、スクリーニング評価に先立ち治験参加同意書に自らの意志で署名する能力があること。

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

アセナピン舌下錠：

アセナピン 1 mg、2 mg、5 mg 及び 10 mg 舌下錠

ロット番号：[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]

下表のスケジュールに従って投与した。

アセナピン投与日	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4-31
アセナピン（mg）	1	3	5	10

3 日間の用量漸増方式でアセナピン投与を開始し、Day 1、Day 2 及び Day 3 にそれぞれアセナピン 1 mg、3 mg 及び 5 mg を投与した。その後、アセナピン 10 mg を 1 日 1 回（朝投与）、28 日間投与した。4 期［Day 4 ~ 10（第 1 期）、Day 11 ~ 17（第 2 期）、Day 18 ~ 24（第 3 期）及び

Day 25～31（第 4 期）]、4 系列クロスオーバーデザインにより、無作為化スケジュールに従ってアセナピン舌下投与後の複数の時点で水を摂取させた。

条件 A：アセナピン舌下投与から 30 分後に室温の水 150 mL を摂取（基準投与）

条件 B：アセナピン舌下投与から 2 分後に室温の水 150 mL を摂取

条件 C：アセナピン舌下投与から 5 分後に室温の水 150 mL を摂取

条件 D：アセナピン舌下投与から 10 分後に室温の水 150 mL を摂取

水は毎回ほぼ等しい飲み方で摂取させ、口腔全体をよくすすいでから飲み込ませた。

治療期間

3 日間の用量漸増投与期の後、28 日間のアセナピン 10 mg 投与期を設定した。

業務スケジュールに誤りがあったため、第 2 期のグループ 1（被験者番号 1～8）に対して誤った条件下で投与された。このため、これらの被験者が第 2 期の定常状態に到達できるようにするため、投与期間を 5 日間延長した。

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

プラセボ舌下錠：

プラセボ舌下錠を単回舌下投与

ロット番号：[redacted]

投与方法：Day -1 にプラセボ舌下錠を投与した。

評価基準

薬物動態：

血漿中アセナピン濃度に基づき、それぞれの投与条件ごとに以下の定常状態の薬物動態パラメータを算出した：C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$（最終投与後のみ）、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、（体重補正）クリアランス（(wn-) CL/f）及び定常状態の平均最低濃度（$C_{min,av}$）。代謝物の N-脱メチル体についても、(wn-) CL/f を除いて同じ薬物動態パラメータを算出した。

安全性：

重篤及び非重篤の有害事象、ルーチンの臨床検査、心電図及びバイタルサイン。

統計手法

薬物動態パラメータ：

血漿中のアセナピン及びその代謝物 N-脱メチル体の濃度並びに算出された薬物動態パラメータの記述統計量を求めた。

$\log_e$ 変換した投与前血漿中濃度について分散分析を行い、定常状態に到達しているかどうかを検定した。$\log_e$ 変換した薬物動態パラメータの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ について分散分析を行い、投与条件の生物学的同等性を検定した。「検討対象の投与／基準投与」比の 90%信頼区間が 0.80～1.25 という許容範囲内に完全に収まっている場合には、投与条件が生物学的に同等であると判断した。

他の $\log_e$ 変換した薬物動態パラメータ（ランキング後の t_{max}）に対する分散分析は、有意水準 5%で実施した（古典的な仮説検定）。

安全性：

安全性評価結果は記述的に提示した。

要約-結論

2.7.6.3.1 被験者の内訳

健康成人男性 23 名にアセナピンが投与され、治験を完了した。被験者 23 名は全て白人で、年齢 21～45 歳、平均年齢は 34.3 歳であった。

2.7.6.3.2 薬物動態の評価

血漿中のアセナピン及び N-脱メチル体の濃度推移を図 2.7.6.3-1、図 2.7.6.3-2に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-1、表 2.7.6.3-2に、同等性評価の結果を表 2.7.6.3-3に示した。

薬物動態パラメータの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ について生物学的同等性を検証した結果を下表に要約する。N-脱メチル体濃度のほとんどが定量下限値（0.1 ng/mL）を下回っていたため、この代謝物の薬物動態パラメータを算出することができなかった。

4 つの投与条件全てを完了した被験者 15 名を検討したところ、投与条件 D（10 分）での平均アセナピン C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 値は、基準投与条件 A（30 分）とほぼ等しかった（差 ＜2%）。基準投与と C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 値を比較した場合、投与条件 C（5 分）は 10%～12%低く、投与条件 B（2 分）は 19%～21%低いことがわかった。投与条件 D と投与条件 A を比較した場合にのみ、アセナピン $AUC_{0\text{-}24}$ の生物学的同等性が確認された。

投与条件 D、C 及び B の N-脱メチル体平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 値を基準投与と比較したところ、数値に最大 14%の差が認められた。N-脱メチル体は、生物学的同等性が確認されなかった。

様々な投与条件により、大きな被験者内変動が認められた。変動率は、アセナピン $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ が 35%、アセナピン C_{max} が 40%であった。この数値は想定値（18%）よりも高かったため、信頼区間の幅が広くなり、生物学的同等性の検定で結論判定が保留されるに至った。

t_{max} 中央値を求めたところ、アセナピンは 0.75～1 時間、N-脱メチル体が 4～6 時間であった。有意水準 5%で検定した場合、有意な効果は認められなかった。

アセナピン薬物動態パラメータの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と錠剤崩壊時間との間に正の相関が観察された。崩壊時間が長いほどアセナピン曝露量が高いという傾向が認められた。

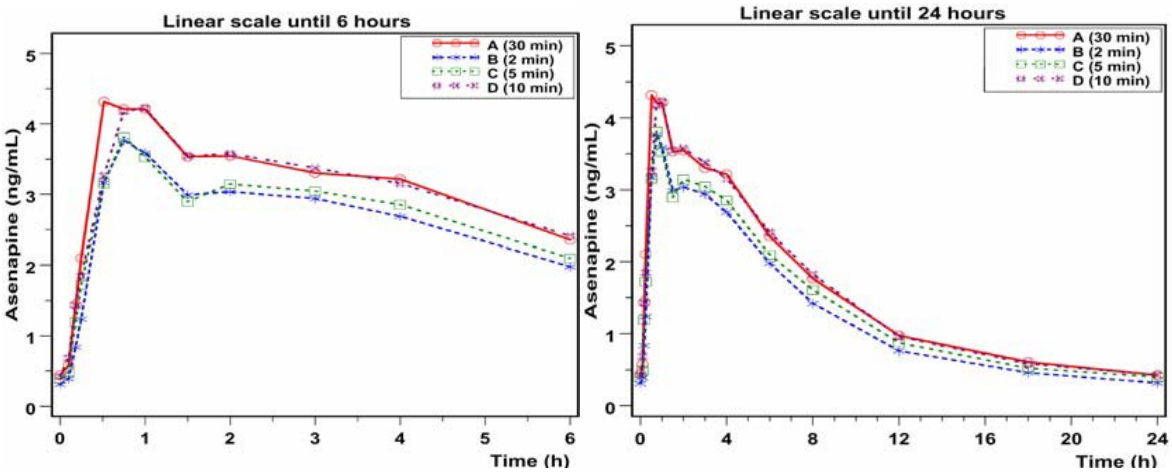


図 2.7.6.3-1 健康成人男性の定常状態の血漿中アセナピン濃度推移（平均値）

Source: CSR Figure 1
n=20 for A, n=17 for B, n=22 for C and n=18 for D.

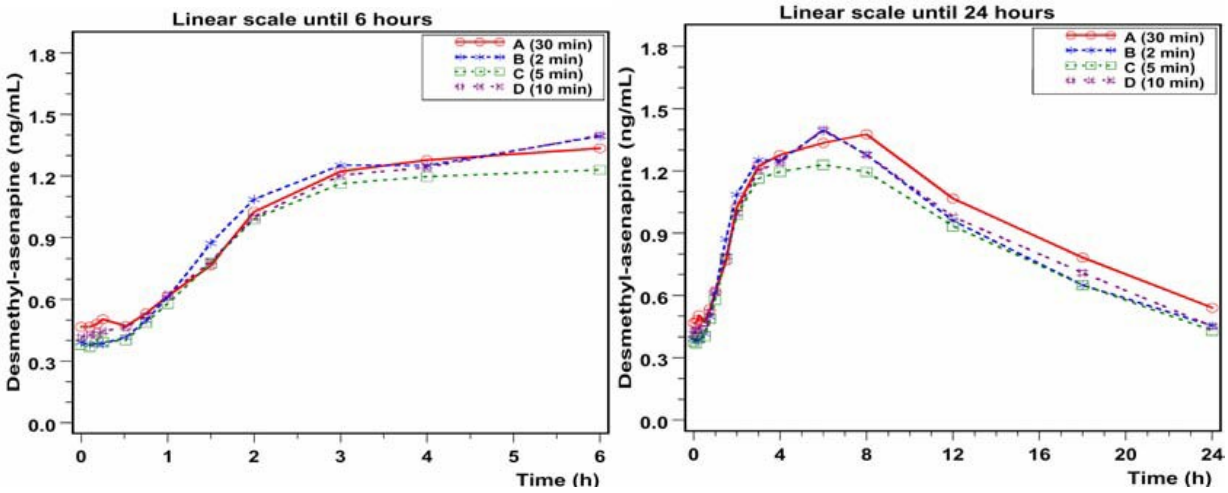


図 2.7.6.3-2 健康成人男性の定常状態の血漿中 N-脱メチル体濃度推移（平均値）

Source: CSR Figure 2
n=20 for A, n=17 for B, n=22 for C and n=18 for D.

表 2.7.6.3-1 健康成人男性の定常状態の血漿中アセナピンの薬物動態パラメータ

		A (30 min) n=20	B (2 min) n=17	C (5 min) n=22	D (10 min) n=18
t_{max} (hr)	Median	0.750	1.00	0.875	0.750
	Min	0.517	0.750	0.500	0.517
	Max	4.00	4.00	4.00	3.00
C_{max} (ng/mL)	Mean	4.99	4.15	4.38	4.69
	S.D.	2.05	2.09	1.91	2.22
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	Mean	36.3	29.8	32.5	35.9
	S.D.	11.3	10.2	11.1	15.6
CL/f (L/hr)	Mean	313	414	371	354
	S.D.	149	305	241	218
wn-CL/f (L/hr/kg)	Mean	4.01	5.28	4.80	4.59
	S.D.	1.89	3.84	3.48	3.05
$C_{min,av}$ (ng/mL)	Mean	0.427	0.309	0.390	0.408
	S.D.	0.135	0.0927	0.133	0.196
$t_{1/2}$ (hr) [a)]	Mean	30.5	27.6	30.8	37.4
	S.D.	8.20	16.5	12.4	14.4

Source: CSR Table 6
Presented mean refers to arithmetic mean.
S.D.: Standard deviation
a) n=3 for B, n=4 for A and C and n=6 for D.

表 2.7.6.3-2 健康成人男性に舌下投与したときの定常状態の血漿中 N-脱メチル体の薬物動態パラメータ

		A (30 min) n=20	B (2 min) n=17	C (5 min) n=22	D (10 min) n=18
t_{max} (hr)	Median	6.00	6.00	4.00	6.00
	Min	2.03	2.00	2.00	2.00
	Max	8.02	8.02	12.0	12.0
C_{max} (ng/mL)	Mean	1.49	1.49	1.42	1.38
	SD	0.867	0.520	0.642	0.586
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	Mean	23.4	21.6	20.6	21.8
	SD	13.8	7.49	8.54	9.90
$C_{min,av}$ (ng/mL)	Mean	0.492	0.431	0.415	0.437
	SD	0.255	0.181	0.152	0.227
$t_{1/2}$ (hr) [a)]	Mean	18.5	13.9	23.6	15.4
	SD	4.21	2.46	7.38	5.82

Source: CSR Table 7
Presented mean refers to arithmetic mean.
a) n=3 for B, n=4 for A and C and n=6 for D.

表 2.7.6.3-3 同等性評価の結果

Analyte	Parameter	Comparison of conditions	Point Estimate ofμ (test) / μ(condition A)	90% confidence interval	Conclusion [a)]
asenapine	C_{max}	B versus A	0.79	0.62 - 1.01	Indeterminant
		C versus A	0.88	0.69 - 1.12	Indeterminant
		D versus A	0.98	0.77 - 1.24	Indeterminant
	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	B versus A	0.81	0.65 - 1.00	Indeterminant
		C versus A	0.90	0.73 - 1.11	Indeterminant
		D versus A	0.99	0.80 - 1.23	Bioequivalent
desmethyl-asenapine	C_{max}	B versus A	1.04	0.85 - 1.26	Indeterminant
		C versus A	0.93	0.77 - 1.14	Indeterminant
		D versus A	0.92	0.76 - 1.12	Indeterminant
	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	B versus A	0.95	0.80 - 1.14	Indeterminant
		C versus A	0.86	0.72 - 1.03	Indeterminant
		D versus A	0.92	0.77 - 1.10	Indeterminant

Source: CSR Table 8
ANOVA based on n=15 subjects ('completers' group). μ: population mean.
a) Indeterminant: 1 within 95% confidence interval and 90% confidence interval outside acceptance range.
Bioequivalent: 90% confidence interval inside acceptance range.

2.7.6.3.3 安全性の評価

2.7.6.3.3.1 有害事象及び副作用

有害事象発現頻度の概括を表 2.7.6.3-4、表 2.7.6.3-5、因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.3-6、重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.3-7に示した。

治験薬投与期間中、全ての被験者（23 名）に有害事象が認められた。全体で 1756 件の事象が報告／観察された。ほとんど（1749 件）が治験薬との因果関係は否定できないと判定された。

重篤な有害事象が被験者 2 名に認められた。1 名は、「上腕骨骨折（おそらく関連なし）」のため入院し、もう 1 名はアセナピン 10 mg 初回投与日以降に原因不明の「胸痛（関連の可能性あり）」のため入院した。「胸痛」の被験者は、心電図検査で、V_2～V_4 誘導の T 波の終末陰性化、頻脈（107 拍／分）及び心電図 QT 補正間隔延長（448 ミリ秒）が認められた。

全被験者 23 名が、漸増投与期間中に「口の錯感覚」と「疲労」を発現し、ほとんどの被験者は投与期間全般を通じて持続した。一般に舌下錠投与後 5～10 分で軽度の口の錯感覚が現れ始め、約 1.5 時間以内に消失した。治験薬投与から約 30 分後に中等度 ～ 重度の疲労が発現し始め、4～5 時間持続した。被験者 23 名中 19 名が軽度 ～ 重度の「不眠症」を報告しており、そのほとんどが疲労感の欠如に起因していた。大半の被験者が治験薬の初回投与日から不眠症を発現し、投与期間全般を通じて持続した。

治験薬投与後 0.5～2 時間の間に、3 名に単発の失神（寸前の状態）が認められた。全ての被験者が数分以内に回復し、処置は不要であった。

表 2.7.6.3-4 有害事象発現頻度の概括：用量漸増投与期（AST 集団）

	1 mg (N = 23)	3 mg (N = 23)	5 mg (N = 23)	Overall (N = 23)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現被験者数	21 (91.3)	22 (95.7)	23 (100.0)	23 (100.0)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
有害事象による中止	0	0	0	0
重度の有害事象	4 (17.4)	9 (39.1)	14 (60.9)	15 (65.2)
因果関係が否定できない有害事象	21 (91.3)	22 (95.7)	23 (100.0)	23 (100.0)

Source: CSR Table 13
n: 発現被験者数、%: 発現率

表 2.7.6.3-5 有害事象発現頻度の概括：アセナピン 10 mg 投与期（AST 集団）

	Condition A (N = 21)	Condition B (N = 18)	Condition C (N = 22)	Condition D (N = 22)	Overall (N = 23)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現被験者数	21(100.0)	18 (100.0)	22 (100.0)	22 (100.0)	23 (100.0)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (8.7)
有害事象による中止	1 (4.8)	0	2 (9.1)	2 (9.1)	5 (21.7)
重度の有害事象	21 (100.0)	17 (94.4)	22 (100.0)	22 (100.0)	23 (100.0)
因果関係が否定できない有害事象	21 (100.0)	18 (100.0)	22 (100.0)	22 (100.0)	23 (100.0)

Source: CSR Table 14
n: 発現被験者数、%: 発現率
A = drinking 150 mL water at room temperature 30 minutes after sublingual asenapine dosing
B = drinking 150 mL water at room temperature 2 minutes after sublingual asenapine dosing
C = drinking 150 mL water at room temperature 5 minutes after sublingual asenapine dosing
D = drinking 150 mL water at room temperature 10 minutes after sublingual asenapine dosing

表 2.7.6.3-6 因果関係が否定できない有害事象（AST 集団）

器官別大分類	基本語	用量漸増投与期 (N=23)	アセナピン 10 mg 投与期				
			A (N=21)	B (N=18)	C (N=22)	D (N=22)	Overall[a] (N=23)
耳および迷路障害	回転性めまい	−	−	−	1 (1, 4.5%)	1 (1, 4.5%)	2 (2, 8.7%)
	小計	−	−	−	1 (1, 4.5%)	1 (1, 4.5%)	2 (2, 8.7%)
眼障害	霧視	1 (1, 4.3%)	−	−	−	−	−
	小計	1 (1, 4.3%)	−	−	−	−	−
胃腸障害	腹痛	−	1 (1, 4.8%)	−	−	−	1 (1, 4.3%)
	便秘	−	−	−	1 (1, 4.5%)	−	1 (1, 4.3%)
	口内乾燥	1 (1, 4.3%)	−	−	−	−	−
	消化不良	−	1 (1, 4.8%)	−	−	1 (1, 4.5%)	2 (2, 8.7%)
	悪心	2 (2, 8.7%)	−	−	−	1 (1, 4.5%)	1 (1, 4.3%)
	歯の知覚過敏	−	−	−	1 (1, 4.5%)	−	1 (1, 4.3%)
	歯痛	−	−	−	−	1 (1, 4.5%)	1 (1, 4.3%)
	小計	3 (3, 13.0%)	2 (2, 9.5%)	−	2 (2, 9.1%)	3 (3, 13.6%)	10 (6, 26.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	1 (1, 4.3%)	2 (2, 9.5%)	2 (1, 5.6%)	−	−	4 (3, 13.0%)
	胸痛	−	−	−	1 (1, 4.5%)	1 (1, 4.5%)	2 (2, 8.7%)
	疲労[b]	53 (23, 100%)	148 (21, 100%)	129 (17, 94.4%)	150 (22, 100%)	133 (21, 95.5%)	560 (23, 100%)
	異常感	1 (1, 4.3%)	−	−	1 (1, 4.5%)	−	1 (1, 4.3%)
	小計	55 (23, 100%)	150 (21, 100%)	131 (17, 94.4%)	152 (22,100%)	134 (22,100%)	567 (23,100%)
傷害、中毒および処置合併症	歯牙損傷	−	1 (1, 4.8%)	−	−	−	1 (1, 4.3%)
	小計	−	1 (1, 4.8%)	−	−	−	1 (1, 4.3%)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	−	1 (1, 4.8%)	−	4 (4, 18.2%)	−	5 (5, 21.7%)
	心電図異常	−	−	−	−	1 (1, 4.5%)	1 (1, 4.3%)
	小計	−	1 (1, 4.8%)	−	4 (4, 18.2%)	1 (1, 4.5%)	6 (6, 26.1%)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	−	−	1 (1, 5.6%)	1 (1, 4.5%)	−	2 (2, 8.7%)
	背部痛	1 (1, 4.3%)	−	−	−	−	−
	筋痙縮	−	1 (1, 4.8%)	−	−	−	1 (1, 4.3%)
	四肢痛	−	1 (1, 4.8%)	1 (1, 5.6%)	6 (1, 4.5%)	1 (1, 4.5%)	9 (4, 17.4%)
	開口障害	−	−	−	1 (1, 4.5%)	−	1 (1, 4.3%)
	小計	1 (1, 4.3%)	2 (2, 9.5%)	2 (1, 5.6%)	8 (1, 4.5%)	1 (1, 4.5%)	13 (4, 17.4%)
神経系障害	アカシジア	1 (1, 4.3%)	1 (1, 4.8%)	−	4 (1, 4.5%)	2 (1, 4.5%)	7 (2, 8.7%)
	浮動性めまい	3 (2, 8.7%)	−	5 (2, 11.1%)	2 (2, 9.1%)	4 (2, 13.6%)	11 (5, 21.7%)
	構語障害	−	1 (1, 4.8%)	1 (1, 5.6%)	1 (1, 4.5%)	2 (2, 9.1%)	5 (4, 17.4%)
	味覚異常	1 (1, 4.3%)	−	−	−	2 (2, 9.1%)	2 (2, 8.7%)
	頭痛	−	5 (5, 23.8%)	1 (1, 4.5%)	−	1 (1, 4.5%)	7 (5, 21.7%)
	感覚鈍麻	1 (1, 4.3%)	−	−	−	−	−
	錯感覚	2 (2, 8.7%)	4 (2, 9.5%)	5 (2, 11.1%)	2 (1, 4.5%)	−	11 (4, 17.4%)
	口の錯感覚[b]	63 (22, 95.7%)	134 (20, 95.2%)	109 (15, 83.3%)	135 (19, 86.4%)	114 (17, 77.3%)	492 (23, 100%)
	下肢静止不能症候群	−	−	−	4 (1, 4.5%)	2 (2, 9.1%)	6 (3, 13.0%)
	失神	−	−	2 (2, 11.1%)	1 (1, 4.5%)	1 (1, 4.5%)	4 (3, 13.0%)
	振戦	−	1 (1, 4.8%)	−	1 (1, 4.5%)	−	2 (1, 4.3%)
	小計	71 (22, 95.7%)	12 (8, 38.1%)	14 (6, 33.3%)	15 (6, 27.3%)	14 (7, 31.8%)	547 (23, 100%)

器官別大分類	基本語	用量漸増投与期 (N=23)	アセナピン 10 mg 投与期				
			A (N=21)	B (N=18)	C (N=22)	D (N=22)	Overall[a] (N=23)
精神障害	攻撃性	−	2 (2, 9.5%)	−	2 (1, 4.5%)	−	4 (2, 8.7%)
	無関心	−	−	−	1 (1, 4.5%)	−	2 (1, 4.3%)
	不眠症[b]	9 (6, 26.1%)	120 (17, 81.0%)	86 (13, 72.2%)	117 (19, 86.4%)	109 (16, 72.7%)	432 (19, 82.6%)
	リビド消失	−	−	−	1 (1, 4.5%)	1 (1, 4.5%)	2 (2, 8.7%)
	悪夢	−	1 (1, 4.8%)	1 (1, 5.6%)	2 (2, 9.1%)	1 (1, 4.5%)	5 (4, 17.4%)
	落ち着きのなさ	4 (4, 17.4%)	2 (2, 9.5%)	2 (1, 5.6%)	3 (3, 13.6%)	5 (3, 13.6%)	12 (6, 26.1%)
	小計	13 (10, 43.5%)	125 (17, 81.0%)	89 (13, 72.2%)	126 (19, 86.4%)	116 (17, 77.3%)	456 (19, 82.6%)
腎および尿路障害	排尿困難	1 (1, 4.3%)	−	−	−	2 (1, 4.5%)	2 (1, 4.3%)
	小計	1 (1, 4.3%)	−	−	−	2 (1, 4.5%)	2 (1, 4.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸時疼痛	−	1 (1, 4.8%)	−	−	1 (1, 4.5%)	2 (2, 8.7%)
	小計	−	1 (1, 4.8%)	−	−	1 (1, 4.5%)	2 (2, 8.7%)
皮膚および皮下組織障害	寝汗	−	1 (1, 4.8%)	−	−	−	1 (1, 4.3%)
	小計	−	1 (1, 4.8%)	−	−	−	1 (1, 4.3%)
合計		145 (23, 100%)	429 (21, 100%)	345 (18, 100%)	443 (22, 100%)	387 (22, 100%)	1604 (23, 100%)

Source: CSR Table 15
MedDRA ver. 7.1（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
n: 発現被験者数、%: 発現率
Treatment condition key:
A = drinking 150 mL water at room temperature 30 minutes after sublingual asenapine dosing
B = drinking 150 mL water at room temperature 2 minutes after sublingual asenapine dosing
C = drinking 150 mL water at room temperature 5 minutes after sublingual asenapine dosing
D = drinking 150 mL water at room temperature 10 minutes after sublingual asenapine dosing
a) 用量漸増投与期は除く
b) これらの有害事象は単一のエピソードのほかに、期間内の併発／再発するエピソードもあった。集計では、これらの事象が継続している場合、試験日毎に 1 回としてカウントした。

2.7.6.3.3.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.3-7に、重篤な有害事象の叙述を「2.7.6.3.5 付録」示した。

表 2.7.6.3-7 重篤な有害事象の一覧

投与群	被験者識別番号	年齢	性別	人種	治療期間（日）	重篤な有害事象（MedDRA 基本語）	発現（日後）	終了（日後）	程度	因果関係	処置	転帰
A−B−C−D	06	21	男	白人	30	上腕骨骨折	30	45	重度	おそらくなし	中止	継続
D−C−B−A	14	30	男	白人	4	胸痛	4	5	中等度	可能性あり	中止	回復

Source: CSR Table 16, Listing 12.3
MedDRA ver. 7.1（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）

2.7.6.3.3.3 臨床検査

被験者 5 名に、臨床的に重要なアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（正常値上限の 2 倍超の上昇）が観察された。1 名は、20 回目の 10 mg 投与後にアラニンアミノトランスフェラーゼが正常値上限の 3 倍超にまで増加したため、治験薬投与を中止した。異常値がみられた 5 名全員が、治験薬投与 1 週目の段階で既にアラニンアミノトランスフェラーゼが正常値上限を上回り、5 名中 4 名が 15 日以内に最大値に到達した。投与を継続したところ、アラニンアミノトランスフェラーゼが緩徐に減少し、

1 名は治験薬投与期間中に既に正常値まで回復したほか、他の被験者はフォローアップ期間中に正常値にまで回復したか、あるいはフォローアップ脱落前に正常値に戻りつつあった。

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加を除く他の臨床検査パラメータに、臨床的に重要な用量関連又は時間関連の変化は検出されなかった。

2.7.6.3.3.4 心電図

血圧及び脈拍数の平均値を検討したところ、投与条件間及び投与期間中に臨床的に重要な差は認められなかった。複数の心電図所見が異常と判定された。最もよく認められた所見は心電図 QT 補正間隔延長であり、12 名に観察された。これらの所見は、臨床的に重要とはみなされなかった。心拍数及び心電図間隔の平均値に、臨床的に重要な時間関連又は条件関連の変化は認められなかった。

2.7.6.3.4 まとめ

薬物動態：

投与条件 D（10 分）での平均アセナピン C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 値は、基準投与条件 A（30 分）とほぼ等しかった（差 ＜2%）。アセナピン総曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）に着目した場合、投与条件 D に対して生物学的同等性が確認された。基準投与と C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 値を比較した場合、投与条件 C（5 分）は 10～12%低く、投与条件 B（2 分）は 19～21%低いことがわかった。したがって、投与条件 D は投与条件 A と生物学的に同等であると考えられるのに対し、投与条件 B 及び投与条件 C はアセナピン曝露量が低かった。

安全性：

アセナピン 10 mg の 1 日 1 回反復投与により、被験者全員が中等度～重度の「疲労」及び軽度の「口の錯感覚」を発現した。また、被験者の 80%以上が「不眠症」も報告している。臨床検査データから、一部の被験者が治験薬投与期間の初期段階で臨床的に重要なアラニンアミノトランスフェラーゼ増加を示したが、投与を継続したところ測定値が低下した。3 名に失神（寸前の状態）が観察された。

投与条件が異なっても、安全性プロファイルに差は見出されなかった。

2.7.6.3.5 付録

重篤な有害事象の叙述を以下に示した。

上腕骨骨折（被験者識別番号 06）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日：	19[redacted]	（年齢：21 歳）
性別：	男性	
体重：	91 kg	
身長：	187 cm	
人種：	白人	

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン 1 mg	1	mg	舌下	20[redacted]	同日 *	1
アセナピン 3 mg	3	mg	舌下	投与1日後 *	投与1日後 *	1
アセナピン 5 mg	5	mg	舌下	投与2日後 *	投与2日後 *	1
アセナピン 10 mg	10	mg	舌下	投与3日後 *	投与29日後 *	27

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日からアセナピンを服用した。投与29日後 * 午前中、被験者は疲労を発現したが、それ以外の異常は認められなかった。23 時過ぎ、被験者は医療関係者がいるオフィスに非常に焦った状態で来たため、確認したところ、被験者の右腕は骨折しており、遠位部は腫れていた。被験者は救急病院に転院し、遠位右上腕骨の脱臼骨折（**上腕骨骨折**）と診断された。 投与35日後 * に被験者は手術を受けた。被験者は 投与42日後 * に退院することが決まった。骨折の原因を、被験者は椅子から落ちたと説明したが、他の被験者によると被験者は腕相撲をしたいて骨折したとのことだった。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
口の錯感覚	投与1日後 *	投与1日後 *	中等度	なし	回復	おそらくあり
疲労	投与1日後 *	投与1日後 *	中等度	なし	回復	おそらくあり
味覚異常	投与2日後 *	投与2日後 *	中等度	なし	回復	あり
口の錯感覚	投与2日後 *	投与2日後 *	中等度	なし	回復	おそらくあり
疲労	投与2日後 *	投与2日後 *	軽度	なし	回復	おそらくあり
口の錯感覚	投与3日後 *	投与28日後 *	中等度	なし	回復	おそらくあり
疲労	投与3日後 *	投与3日後 *	重度	なし	回復	おそらくあり
錯感覚	投与4日後 *	投与5日後 *	軽度	なし	回復	可能性あり
疲労	投与4日後 *	投与4日後 *	重度	なし	回復	おそらくあり
疲労	投与5日後 *	投与5日後 *	軽度	なし	回復	おそらくあり
疲労	投与6日後 *	投与6日後 *	軽度	なし	回復	おそらくあり
疲労	投与7日後 *	投与7日後 *	重度	なし	回復	おそらくあり
頭痛	投与8日後 *	投与8日後 *	軽度	なし	回復	可能性あり
疲労	投与8日後 *	投与8日後 *	重度	なし	回復	おそらくあり
無力症	投与9日後 *	投与9日後 *	軽度	なし	回復	おそらくあり
疲労	投与9日後 *	投与9日後 *	重度	なし	回復	おそらくあり
疲労	投与10日後 *	投与10日後 *	重度	なし	回復	おそらくあり
疲労	投与11日後 *	投与11日後 *	重度	なし	回復	おそらくあり
疲労	投与12日後 *	投与12日後 *	重度	なし	回復	おそらくあり
疲労	投与13日後 *	投与13日後 *	重度	なし	回復	おそらくあり
頭痛	投与14日後 *	投与15日後 *	中等度	なし	回復	可能性あり
疲労	投与14日後 *	投与29日後 *	重度	なし	回復	おそらくあり

治験薬との関連性

治験担当医師は、上腕骨骨折は治験薬と**おそらく関連なし**と判断した。

胸痛（被験者識別番号 14）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日：	19[redacted]	（年齢：30 歳）
性別：	男性	
体重：	90 kg	
身長：	186 cm	
人種：	白人	

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン 1 mg	1	mg	舌下	20[redacted]	同日 *	1
アセナピン 3 mg	3	mg	舌下	投与1日後 *	投与1日後 *	1
アセナピン 5 mg	5	mg	舌下	投与2日後 *	投与2日後 *	1
アセナピン 10 mg	10	mg	舌下	投与3日後 *	投与3日後 *	1

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から治験薬を服用した。　投与3日後 *　朝、被験者は胸骨の後ろに間欠的な痛みを感じた（**胸痛**）。呼吸が困難なほどの痛みだった。検査を実施したが、異常は認められなかった。より詳しい検査のため、お昼に被験者は救急病院に転院した。洞性頻脈（100 ~ 130 bpm）と血圧増加（155 ~ 190 mmHg）が認められた。被験者に自覚症状は認められなかった。投与5日後 *、脈拍は 76 ~ 99 bpm と基準値内に低下した。被験者は救急病院から退院した。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
口の錯感覚	同日 *	同日 *	中等度	なし	回復	おそらくあり
疲労	同日 *	同日 *	中等度	なし	回復	おそらくあり
口の錯感覚	投与1日後 *	投与1日後 *	中等度	なし	回復	おそらくあり
疲労	投与1日後 *	投与1日後 *	中等度	なし	回復	おそらくあり
悪心	投与1日後 *	投与1日後 *	中等度	なし	回復	可能性あり
口の錯感覚	投与2日後 *	投与2日後 *	中等度	なし	回復	おそらくあり
疲労	投与2日後 *	投与2日後 *	重度	なし	回復	おそらくあり
脚力低下	投与2日後 *	投与2日後 *	中等度	なし	回復	可能性あり
心電図異常	投与3日後 *	投与3日後 *	重度	中止	回復	可能性あり
頻脈	投与3日後 *	投与4日後 *	中等度	なし	回復	-
高血圧	投与3日後 *	-	中等度	なし	継続中	-
頭痛	投与3日後 *	投与4日後 *	中等度	なし	回復	-

治験薬との関連性

治験担当医師は、胸痛を治験薬と**関連の可能性あり**と判断した。

2.7.6.4 041029 試験【5.3.1.1-04】

治験の表題	An open-label, randomized, 3 way cross-over study to investigate the effect of food on the pharmacokinetics of single sublingual doses of 5 mg asenapine in healthy male subjects
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted]、実施国：ベルギー
公表文献（引用文献）	該当なし
治験期間	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	第 III 相開発段階に実施した第 I 相試験
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

試験方法の概要

目的

主要目的：

- 単回投与後のアセナピンとその代謝物の薬物動態に食事が与える影響を評価する

副次目的：

- 食事摂取がアセナピンの腸肝再循環を引き起こす可能性があるかどうかを検討する
- 絶食条件下及び非絶食条件下でアセナピン単回投与の安全性と忍容性を比較する

治験方法

単一施設、非盲検、無作為化、単回投与、3 期クロスオーバー試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：31 名

解析時：安全性解析対象 31 名、薬物動態解析対象 26 名

被験者数の設定根拠

被験者数は、パラメトリックケースの乗法モデルでの試験手順の検出力係数に基づき設定した。平均被験者内変動（以前の試験でのアセナピンの C_{max} の平均推定値）が 24%と仮定した場合、27 名という被験者数は、検出力 80%、有意水準 5%（両側）、μ_T/μ_R 比 0.95 を示す（μ_T は試験の母平均、μ_R は基準治療の母平均とする）。

検出力は、食物の影響がないときに、食物の影響がないと結論づけられる確率により定めた。

診断及び主要な選択・除外基準

健康成人男性で年齢 20～45 歳、Body Mass Index（BMI）18～28 kg/m^2、脈拍数 ≥55 bpm、スクリーニング評価に先立ち治験参加同意書に自らの意思で署名する能力があること。

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

アセナピン 5 mg 舌下錠：

アセナピン 5 mg 舌下錠を単回舌下投与

ロット番号：[redacted]

投与方法：

被験者全員を対象に、無作為に割り付けた順序で以下の 3 通りで投与した。

- 投与 A：10 時間前から絶食させた状態でアセナピン 5 mg を単回舌下投与し、その後 8 時間が経過するまで絶食させた
- 投与 B：高脂肪食を摂取させた後にアセナピン 5 mg を単回舌下投与した。投与後 8 時間が経過するまでは他の食事摂取を一切禁止した
- 投与 C：10 時間前から絶食させた状態でアセナピン 5 mg を単回舌下投与した。投与から 4 時間後に高脂肪食を摂取させた。投与後 8 時間が経過するまではそれ以外の食事摂取を一切禁止した

試験手順に慣れてもらうため、被験者全員を対象に各治験薬投与期間の Day -1 にプラセボを投与した。ただし、最初のコホートに属する 13 名には、誤って Day -1 にプラセボではなくアセナピン 5 mg を投与したため、更に 1 期（第 4 期）を設ける必要性が生じた。この期間中に当該被験者に対してプラセボ（Day -1）及びアセナピン（Day 1）を投与し、第 3 期に予定されていた全ての評価を第 4 期に実施した。

治療期間

単回投与を 3 回実施する。次の単回投与時まで 7 日以上の休薬期間を設ける。

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

プラセボ舌下錠：

プラセボ舌下錠を単回舌下投与

ロット番号：[redacted]

投与方法：Day -1 に単回舌下投与した。

評価基準

薬物動態：

全ての投与について、アセナピン及びその代謝物 N-脱メチル体の血漿中濃度に基づき以下の単回投与薬物動態パラメータを算出した：C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、t_{last}、$AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、（体重補正）クリアランス（(wn-) CL/f）及び（体重補正）分布容積（(wn-) Vz/f）。

安全性：

（重篤な）有害事象、身体学的診察、ルーチンの臨床検査、心電図及びバイタルサイン

統計手法

薬物動態パラメータ：

アセナピンとその代謝物 N-脱メチル体の血漿中濃度及び算出された薬物動態パラメータの記述統計量を求めた。食事の影響を検討するため、$\log_e$ 変換したアセナピン薬物動態パラメータの C_{max}、$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ を分散分析した。「検討対象の投与／基準投与」比の 90%信頼区間が 0.80 ~ 1.25 という許容範囲内に完全に収まっている場合には、食事による影響は認められないと結論付けた。アセナピン薬物動態パラメータの $t_{1/2}$（$\log_e$ 変換後）及び t_{max}（ランキング後）に対する分散分析は、有意水準 5%で実施した（古典的な仮説検定）。

安全性：

ベースライン特性、臨床検査パラメータ、心電図及びバイタルサインについて記述統計量を求めた。有害事象を表形式にまとめた。

要約-結論

2.7.6.4.1 被験者の内訳

健康成人男性 31 名にアセナピンが投与され、うち 30 名が、3 通りの投与のうち少なくとも 1 投与を完了した。被験者は全て白人で、年齢 19～53 歳、平均年齢は 36.5 歳であった。

2.7.6.4.2 薬物動態の評価

血漿中のアセナピン及び N-脱メチル体の濃度推移を図 2.7.6.4-1、図 2.7.6.4-2、薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-1、食事の影響を検討した結果を表 2.7.6.4-2に示した。

投与 B（t=0 時間の時点で食事摂取）のアセナピンの平均 $AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$値は、基準投与 A（絶食条件）よりも約 20%低かったため、食事の影響があることが確認された。C_{max} は平均 10%低い数値が認められたが、C_{max} に対する食事の影響は立証されなかった。

投与 C（投与から 4 時間後に食事摂取）は、食事の影響がないことが立証されたわけではない。アセナピン投与から 4 時間後の食事摂取でも、依然として平均 AUC が 13%低かった。更に、濃度-時間プロファイルに二次ピークが認められなかったことから、アセナピンを食後投与したときのアセナピン腸肝循環の存在は示唆されなかった。

いずれの投与も、アセナピンの t_{max} 中央値は 45 分 ～1 時間であり、アセナピンの平均 $t_{1/2}$ は約 22 時間であった。有意水準 5%で検定したところ、t_{max} 及び $t_{1/2}$ に対する有意な影響は認められなかった。

代謝物である N-脱メチル体は、3 投与間で N-脱メチル体の C_{max} 及び AUC に顕著な差が認められなかったため、食事の影響があるとは考えにくい。

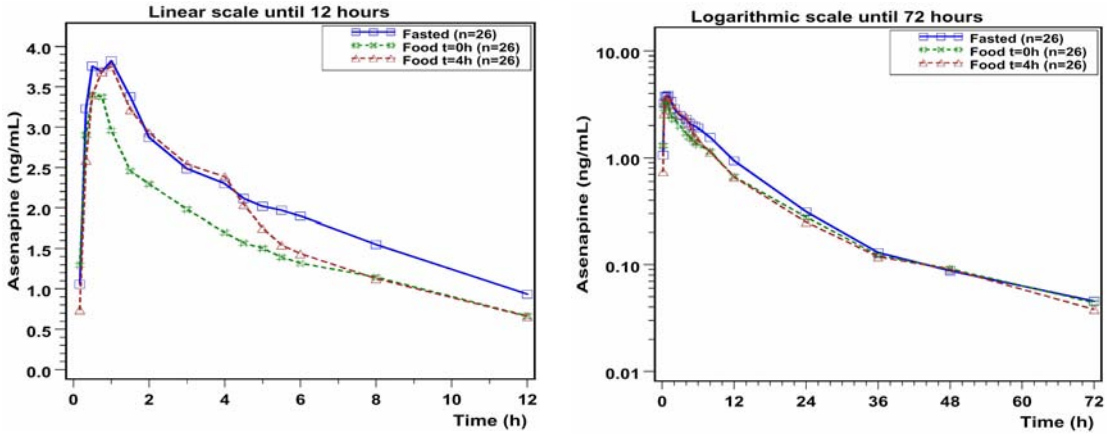


図 2.7.6.4-1 健康成人男性にアセナピン 5 mg 単回舌下投与したときの血漿中アセナピン濃度推移（平均値）

Source: CSR Figure 1

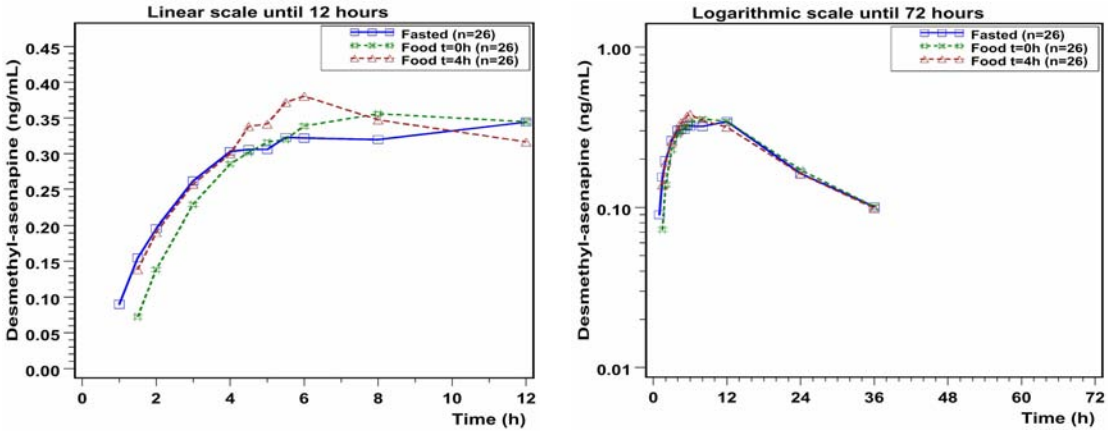


図 2.7.6.4-2 健康成人男性にアセナピン 5 mg 単回舌下投与したときの血漿中 N-脱メチル体濃度推移（平均値）

Source: CSR Figure 2

表 2.7.6.4-1 健康成人男性にアセナピン 5 mg 単回舌下投与したときの血漿中アセナピン及び脱メチル体の薬物動態パラメータ

		Asenapine (n=26)			N-desmethyl-asenapine (n=26)		
		Food (B) t=0h	Food (C) t=4h	Fasted (A)	Food (B) t=0h	Food (C) t=4h	Fasted (A)
t_{max} (hr)	Median	0.750	0.775	0.983	7.98	6.00	7.00
	Min	0.317	0.333	0.383	4.00	3.00	4.00
	Max	4.00	4.00	3.00	12.0	12.0	12.0
C_{max} (ng/mL)	Mean	3.89	4.27	4.46	0.402	0.407	0.395
	S.D.	2.24	2.10	2.57	0.139	0.192	0.167
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL) [a)]	Mean	30.8	32.6	38.5	11.0	10.9	10.9
	S.D.	14.1	11.7	15.6	3.30	4.23	3.68
CL/f (L/hr) [a)]	Mean	203	182	163	478	634	489
	S.D.	105	95.0	107	163	829	182
wn-CL/f (L/hr/kg) [a)]	Mean	2.71	2.44	2.16	6.37	8.16	6.60
	S.D.	1.57	1.44	1.44	2.54	10.3	3.13
$t_{1/2}$ (hr) [a)]	Mean	22.6	20.6	22.4	16.3	15.6	16.4
	S.D.	10.2	6.75	12.3	5.81	5.28	7.03

Source: CSR Table 4
Presented mean refers to arithmetic mean.
S.D.: Standard deviation
a) for N-desmethyl-asenapine n=24 for Treatments A and B and n=23 for Treatment C.

表 2.7.6.4-2 アセナピン薬物動態パラメータの食事の影響

Parameter	Point estimate of μ(Test) / μ(Ref)	90% confidence interval	Conclusion [a)]
Test = Food t=0h (B) versus Ref = Fasted (A)			
C_{max}	0.90	0.73 - 1.11	Indeterminant
$AUC_{0-tlast}$	0.78	0.65 - 0.93	Effect present
$AUC_{0-\infty}$	0.79	0.66 - 0.94	Effect present
Test = Food t=4h (C) versus Ref = Fasted (A)			
C_{max}	1.02	0.83 - 1.26	Indeterminant
$AUC_{0-tlast}$	0.87	0.73 - 1.04	Indeterminant
$AUC_{0-\infty}$	0.87	0.73 - 1.03	Indeterminant

Source: CSR Table 5
ANOVA based on n=26 subjects. μ: population mean.
a) Indeterminant: 1 within 95% confidence interval and 90% confidence interval outside acceptance range.
Effect present: 90% confidence interval outside acceptance range of 0.80 – 1.25.

2.7.6.4.3 安全性の評価

有害事象発現頻度の概括を表 2.7.6.4-3、有害事象の一覧を表 2.7.6.4-4に示した。

健康成人男性を対象としたアセナピン 5 mg 錠の舌下投与は、安全で忍容性に優れていた。投与間に差は検出されなかった。重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象として、感情的苦悩（中等度、関連があるかもしれない）が 1 名に発現した。

全被験者 31 名が、治験薬投与期間中に有害事象を 1 件以上報告した。発現率の高かった有害事象は、口の錯感覚 30 名（97%）、傾眠 28 名（90%）であった。これらの有害事象は、ほとんどが軽度であった。

それぞれの投与条件間で有害事象の発現率､性質及び有害事象の程度に臨床的に重要な差は認められなかった。バイタルサイン、心電図及び安全性の臨床検査パラメータを検討したところ、臨床的に重要な所見は得られなかった。

表 2.7.6.4-3 有害事象発現頻度の概括

	Treatment A (N=29) n (%)	Treatment B (N=29) n (%)	Treatment C (N=28) n (%)
有害事象発現被験者数	29 (100.0)	29 (100.0)	28 (100.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象による中止	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
因果関係が否定できない有害事象 a)	29 (100.0)	29 (100.0)	28 (100.0)
重度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table 8

n: 発現被験者数、%: 発現率

a) 関連の可能性あり、おそらく関連ありと責任医師により判断された事象

表 2.7.6.4-4 有害事象の一覧

器官別大分類 / 基本語		Treatment (treatment sequences combined)							
		A (N=29)		B (N=29)		C (N=28)		TOTAL (N=31)	
		Related n (%)	Total n (%)	Related n (%)	Total n (%)	Related n (%)	Total n (%)	Related n (%)	Total n (%)
感染症および寄生虫症	小計	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	2 (6.5)
	鼻咽頭炎	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	2 (6.5)
血液およびリンパ系障害	小計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.6)	1 (3.6)	1 (3.2)	2 (6.5)
	貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.6)	1 (3.2)	1 (3.2)
	好酸球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
代謝および栄養障害	小計	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.6)	1 (3.6)	1 (3.2)	2 (6.5)
	食欲不振	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.6)	1 (3.2)	1 (3.2)
	高コレステロール血症	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
精神障害	小計	2 (6.9)	2 (6.9)	3 (10.3)	3 (10.3)	4 (14.3)	4 (14.3)	6 (19.4)	6 (19.4)
	激越	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.6)	1 (3.6)	1 (3.2)	1 (3.2)
	感情的苦悩	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.6)	1 (3.2)	1 (3.2)
	不眠症	1 (3.4)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)
	落ち着きのなさ	1 (3.4)	1 (3.4)	2 (6.9)	2 (6.9)	3 (10.7)	3 (10.7)	6 (19.4)	6 (19.4)

器官別大分類 / 基本語		Treatment (treatment sequences combined)							
		A (N=29)		B (N=29)		C (N=28)		TOTAL (N=31)	
		Related n (%)	Total n (%)	Related n (%)	Total n (%)	Related n (%)	Total n (%)	Related n (%)	Total n (%)
神経系障害	小計	29 (100.0)	29 (100.0)	29 (100.0)	29 (100.0)	28 (100.0)	28 (100.0)	31 (100.0)	31 (100.0)
	アカシジア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)
	浮動性めまい	2 (6.9)	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (14.3)	4 (14.3)	5 (16.1)	5 (16.1)
	体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)
	味覚異常	3 (10.3)	3 (10.3)	5 (17.2)	5 (17.2)	2 (7.1)	2 (7.1)	8 (25.8)	8 (25.8)
	頭痛	2 (6.9)	2 (6.9)	1 (3.4)	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (7.1)	3 (9.7)	6 (19.4)
	錯感覚	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)
	口の錯感覚	25 (86.2)	25 (86.2)	22 (75.9)	22 (75.9)	23 (82.1)	23 (82.1)	30 (96.8)	30 (96.8)
	下肢静止不能症候群	1 (3.4)	1 (3.4)	2 (6.9)	2 (6.9)	3 (10.7)	3 (10.7)	5 (16.1)	5 (16.1)
	傾眠	22 (75.9)	22 (75.9)	22 (75.9)	22 (75.9)	24 (85.7)	24 (85.7)	28 (90.3)	28 (90.3)
心臓障害	小計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.2)
	第一度房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.2)
胃腸障害	小計	5 (17.2)	5 (17.2)	2 (6.9)	2 (6.9)	3 (10.7)	3 (10.7)	6 (19.4)	6 (19.4)
	腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.6)	1 (3.2)	1 (3.2)
	便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.6)	1 (3.2)	1 (3.2)
	下痢	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)
	口内乾燥	2 (6.9)	2 (6.9)	1 (3.4)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.7)	3 (9.7)
	消化不良	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.6)	1 (3.6)	1 (3.2)	1 (3.2)
	放屁	1 (3.4)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)
	悪心	1 (3.4)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.6)	2 (6.5)	2 (6.5)
	嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)
肝胆道系障害	小計	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)
	高ビリルビン血症	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)
筋骨格系および結合組織障害	小計	3 (10.3)	3 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.6)	3 (9.7)	3 (9.7)
	筋固縮	1 (3.4)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)
	頚部痛	1 (3.4)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)
	重感	1 (3.4)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.6)	1 (3.2)	1 (3.2)
腎および尿路障害	小計	1 (3.4)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)
	血尿	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
	多尿	1 (3.4)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	小計	2 (6.9)	2 (6.9)	2 (6.9)	2 (6.9)	1 (3.6)	2 (7.1)	4 (12.9)	5 (16.1)
	疲労	2 (6.9)	2 (6.9)	1 (3.4)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.7)	3 (9.7)
	熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)
	易刺激性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.6)	1 (3.2)	1 (3.2)
	発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.2)
臨床検査	小計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)

Source: CSR Table 9

n: 発現被験者数、%: 発現率

MedDRA ver. 8.1（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）

Related: 関連の可能性あり、おそらく関連ありと責任医師により判断された事象

2.7.6.4.4 まとめ

薬物動態：

高脂肪食を摂取させた後のアセナピン平均曝露量は絶食条件下よりも約 20%低かったため、食事の影響が認められた。アセナピン投与 4 時間後の食事摂取によりアセナピン平均曝露量が 13%低下したため、アセナピン腸-肝再循環の存在は示されなかった。

安全性：

舌下経路でのアセナピン 5 mg 錠の投与は安全で忍容性に優れていることがわかった。最もよく報告された有害事象は、口腔の錯感覚と傾眠であった。有害事象の発現に投与間で差はなかった。

2.7.6.5 25545 試験【5.3.1.1-05】

治験の表題	An open label, randomized, two-way cross-over, bioequivalence trial in healthy, smoking volunteers to assess the effect of smoking during sublingual asenapine dosing on the absorption of asenapine
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted]、実施国：ベルギー
公表文献（引用文献）	なし
治験期間	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

試験方法の概要

目的

主要目的：

- 喫煙者を対象にアセナピン舌下投与期間中のアセナピン吸収に対する喫煙の影響について、喫煙条件下と非喫煙条件下で比較検討する

副次目的：

- アセナピン 5 mg 単回舌下投与後の安全性と忍容性を評価する

治験方法

単一施設、非盲検、無作為化、単回投与、2 期クロスオーバー試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：24 名（各投与系列群に 12 名）

解析時：24 名

被験者数の設定根拠

被験者数は、パラメトリックケースの乗法モデルでの試験手順の検出力係数に基づき設定した。平均被験者内変動（25542 試験の単回投与でのアセナピンの $AUC_{0-\infty}$の変動）が 25%と仮定した場合、24 名という被験者数は、検出力 84%、有意水準 5%（両側）、受入れ範囲の使用 0.80 ~ 1.25、μ_T/μ_R 比 1 を示す（μ_T は試験の母平均、μ_R は基準治療の母平均とする）。

検出力は、喫煙の影響がないときに、喫煙の影響がないと結論づけられる確率により定めた。

診断及び主要な選択・除外基準

健康成人男性で年齢 18 ~ 45 歳、Body Mass Index（BMI）18 ~ 28 kg/m^2、脈拍数 ≥ 55 bpm、スクリーニング評価に先立ち治験参加同意書に自らの意思で署名する能力があること。

健康成人男性喫煙者は、1 日あたりの喫煙本数が、タバコ 10 本以上又はこれに相当する量であること。

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

アセナピン 5 mg 舌下錠：

アセナピン 5 mg 舌下錠を単回舌下投与

ロット番号：[redacted]

投与方法：

Day 1 及び Day 8 にアセナピン舌下錠を単回舌下投与した。喫煙条件下では治験薬投与 5 分前から投与後 10 分が経過するまで被験者に喫煙させ、非喫煙条件下では治験薬投与 30 分前から投与後 10 分が経過するまで喫煙を控えさせた。

治療期間

アセナピンを Day 1 及び Day 8 に単回投与した。投与に慣れてもらうため、Day 1 及び Day 8 と同じ喫煙条件下で Day −1 及び Day 7 にアセナピンのプラセボ錠を投与した。

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

プラセボ舌下錠：

プラセボ舌下錠を単回舌下投与

ロット番号：[redacted]

Day -1 及び Day 7 に単回舌下投与した。

評価基準

薬物動態：

血漿中アセナピン濃度に基づき、双方の投与条件について以下の単回投与薬物動態パラメータを算出した：ラグタイム（t_{lag}）、C_{max}、t_{max}、範囲補正 C_{max}（en-C_{max}）$t_{1/2}$、t_{last}、$AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$）、（体重補正）クリアランス（(wn-) CL/f）及び（体重補正）分布容積（(wn-) V_z/f）。代謝物 N-脱メチル体についても、(wn-) CL/f 及び(wn-)V_z/f を除く同じ薬物動態パラメータを算出した。

安全性

有害事象、身体学的診察、臨床検査、心電図及びバイタルサイン

統計手法

薬物動態パラメータ：

血漿中のアセナピン及び代謝物 N-脱メチル体濃度並びに算出された薬物動態パラメータの記述統計量を求めた。各投与条件下での生物学的同等性を検証するため、$\log_e$ 変換したアセナピン薬物動態パラメータ C_{max}、$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の分散分析を実施した。「検討対象の投与／基準投与」比の 90%信頼区間が 0.80～1.25 という許容範囲内に完全に収まっている場合には、投与条件が生物学的に同等であると判断した。その他の $\log_e$ 変換したアセナピン薬物動態パラメータ（ランキング後の t_{max}）に対する分散分析は、有意水準 5%で実施した（古典的な仮説検定）。

安全性：

ベースライン特性、臨床検査パラメータ、心電図及びバイタルサインについて記述統計量を求めた。有害事象を表形式にまとめた。

要約-結論

2.7.6.5.1 被験者の内訳

健康成人男性 24 名にアセナピンが投与され、治験を完了した。被験者 24 名は全て白人で、年齢 21～45 歳、平均年齢は 33.0 歳であった。

2.7.6.5.2 薬物動態の評価

喫煙条件と非喫煙条件下での血漿中のアセナピン及びN-脱メチル体の濃度推移を図 2.7.6.5-1、図 2.7.6.5-2、薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-1、生物学的同等性の評価結果を表 2.7.6.5-2に示した。

喫煙条件と非喫煙条件とを比較したところ、アセナピンの平均 C_{max}、$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$値に 6%を超える差は認められなかったため、生物学的同等性が立証された。

どちらの投与条件も、アセナピンの t_{max} 中央値は 1 時間であった。その他の薬物動態パラメータに対して有意水準 5%で検定した場合、有意な影響は見出されなかった。

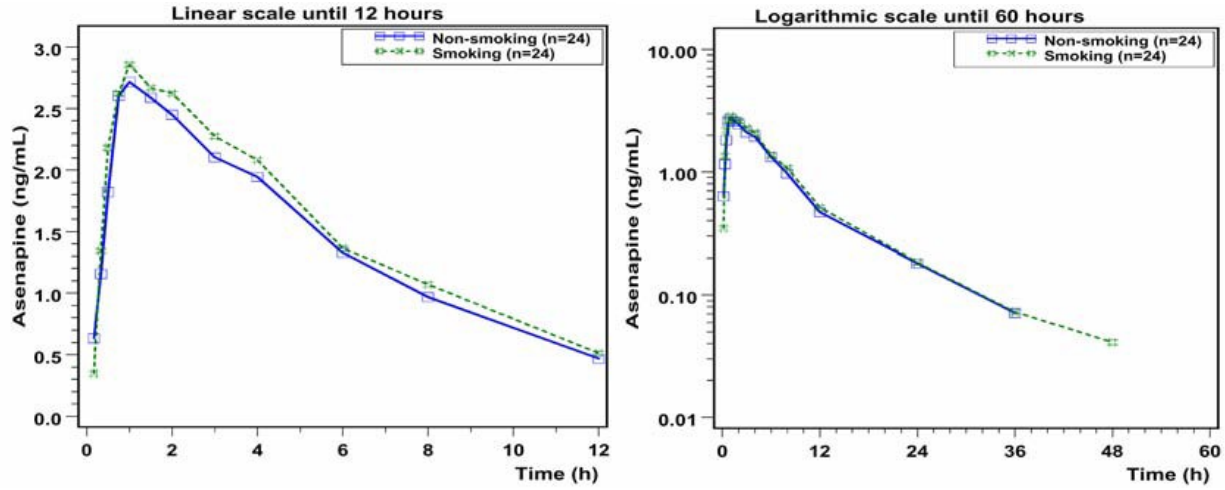


図 2.7.6.5-1 健康成人男性における喫煙条件と非喫煙条件でのアセナピン 5 mg 単回舌下投与したときの血漿中アセナピン濃度推移（各群 n=24、平均値）

Source: CSR Figure 1

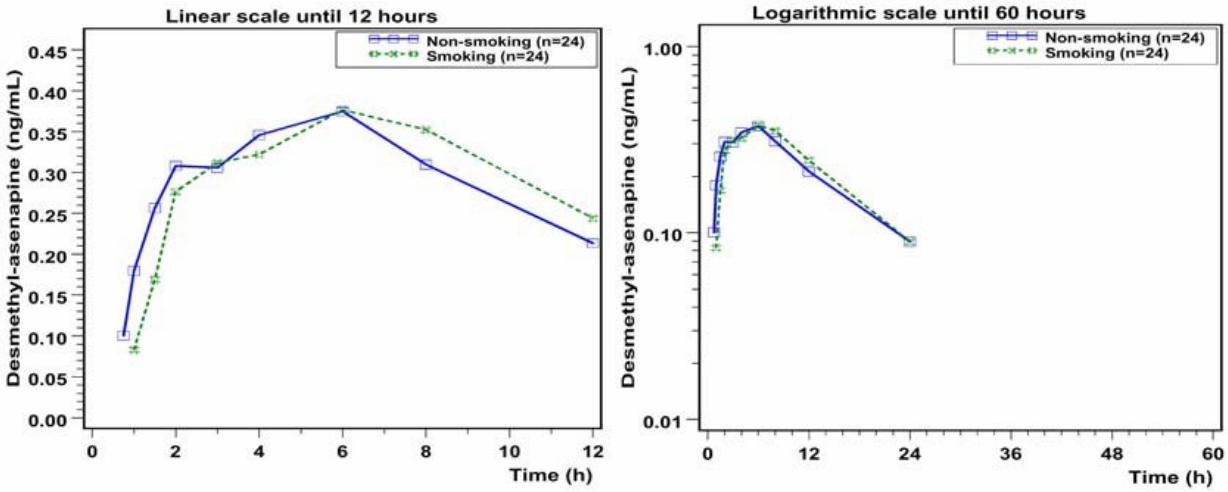


図 2.7.6.5-2 健康成人男性における喫煙条件と非喫煙条件でのアセナピン 5 mg 単回舌下投与したときの血漿中 N-脱メチル体濃度推移（各群 n=24、平均値）

Source: CSR Figure 2

表 2.7.6.5-1 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

		アセナピン		N-脱メチル体	
		Smoking n=24	Non-smoking n=24	Smoking n=24	Non-smoking n=24
t_{max} (hr)	Median	1.00	1.00	6.00	6.00
	Min	0.500	0.500	2.08	1.02
	Max	4.00	4.00	8.00	8.00
C_{max} (ng/mL)	Mean	3.16	3.00	0.423	0.427
	S.D.	1.73	1.51	0.153	0.175
en-C_{max} (1/hr)	Mean	0.121	0.124	0.0603[a)]	0.0637
	S.D.	0.0294	0.0264	0.0102[a)]	0.0230
$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	Mean	25.6	24.3	7.33[a)]	6.81
	S.D.	11.2	10.1	2.18[a)]	2.01
CL/f (L/hr)	Mean	237	254	n.c.	n.c.
	S.D.	115	139		
wn-CL/f (L/hr/kg)	Mean	3.16	3.42	n.c.	n.c.
	S.D.	1.50	1.95		
$t_{1/2}$ (hr)	Mean	15.8	17.1	10.9	11.1
	S.D.	12.1	10.7	2.97	3.76

Source: CSR Table 6
Presented mean refers to arithmetic mean.
S.D.: standad deviation
n.c: not calculated
a) n=23

表 2.7.6.5-2 生物学的同等性試験の結果

Analyte	Parameter	Comparison of conditions	Point Estimate of μ(condition A) / μ(condition B)	90% confidence interval	Conclusion [a)]
asenapine	C_{max}	A versus B	1.02	0.87 - 1.20	Bioequivalent
	$AUC_{0-tlast}$	A versus B	1.06	0.91 - 1.24	Bioequivalent
	$AUC_{0-\infty}$	A versus B	1.06	0.91 - 1.22	Bioequivalent

Source: CSR Table 7
ANOVA based on n=24 subjects.
A: smoking B: non-smoking μ: population mean.
a) Bioequivalent: 90% confidence interval inside acceptance range of 0.80 – 1.25.

2.7.6.5.3 安全性の評価

有害事象の概括を表 2.7.6.5-3、有害事象の一覧を表 2.7.6.5-4に示した。

健康成人男性喫煙者へのアセナピン 5 mg 錠舌下投与は安全であり、忍容性に優れていた。アセナピン投与期間中の喫煙による影響は検出されなかった。重篤な有害事象は認められず、有害事象による投与中止もなかった。被験者 24 名（100%）が、治験薬投与期間中に 1 件以上の有害事象を報告した。被験者合計での発現率の高かった有害事象は、傾眠（100%）及び口の錯感覚（96%）であった。投与条件間（喫煙と非喫煙の比較）で、有害事象の発現率、性質及び有害事象の程度に関して臨床的に重要な差は認められなかった。バイタルサイン、心電図及び安全性の臨床検査パラメータを検討したところ、臨床的に重要な所見は得られなかった。

表 2.7.6.5-3 有害事象発現頻度の概括

	Smoking (N=24) n (%)	Non-smoking (N=24) n (%)	Total (N=24) n (%)
有害事象発現被験者数	24 (100)	24 (100)	24 (100.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象による中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
因果関係が否定できない有害事象 a)	24 (100)	24 (100)	24 (100.0)
重度の有害事象	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)

Source: CSR Table 10

n: 発現被験者数、%: 発現率

a) 関連の可能性あり、おそらく関連ありと責任医師により判断された事象

表 2.7.6.5-4 有害事象の一覧

System Organ Class / Preferred Term		Smoking (N=24)		Non-smoking (N=24)		Overall Total (N=24)	
		Related	Total	Related	Total	Related	Total
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症	小計	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	3 (12.5)
	鼻咽頭炎	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	2 (8.3)
	上気道感染	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
血液およびリンパ系障害	小計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.2)
	好酸球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.2)
精神障害	小計	5 (20.8)	5 (20.8)	3 (12.5)	3 (12.5)	5 (20.8)	5 (20.8)
	不眠症	2 (8.3)	2 (8.3)	2 (8.3)	2 (8.3)	2 (8.3)	2 (8.3)
	神経過敏	3 (12.5)	3 (12.5)	2 (8.3)	2 (8.3)	4 (16.7)	4 (16.7)
神経系障害	小計	24 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)
	浮動性めまい	6 (25.0)	6 (25.0)	6 (25.0)	6 (25.0)	9 (37.5)	9 (37.5)
	味覚異常	4 (16.7)	4 (16.7)	6 (25.0)	6 (25.0)	9 (37.5)	9 (37.5)
	頭痛	2 (8.3)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)	2 (8.3)
	錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.2)
	口の錯感覚	20 (83.3)	20 (83.3)	20 (83.3)	20 (83.3)	23 (95.8)	23 (95.8)
	下肢静止不能症候群	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)	2 (8.3)
	傾眠	22 (91.7)	22 (91.7)	24 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)
	失神	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)
血管障害	小計	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)
	起立性低血圧	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)
胃腸障害	小計	2 (8.3)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)	2 (8.3)
	上腹部痛	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)
	嘔吐	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	小計	2 (8.3)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)	2 (8.3)
	多汗症	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)
	そう痒症	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	小計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)
	四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)
臨床検査	小計	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)

Source: CSR Table 11

n: 発現被験者数、%: 発現率

MedDRA ver. 8.0（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）

2.7.6.5.4 まとめ

薬物動態：

アセナピンの平均 C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ 値を測定評価したところ、喫煙及び非喫煙条件下で生物学的に同等であった。喫煙はアセナピンの薬物動態に影響を与えないことが確認された。

安全性：

安全性解析の結果から、アセナピン 5 mg 錠の舌下投与は安全で忍容性に優れていることが示唆された。喫煙の影響は検出されなかった。

2.7.6.6 25506 試験【5.3.1.1-06】

治験の表題	An open, pilot, pharmacokinetic study concerning the intravenous administration of Org 5222 at four different doses each dose administered to two healthy male volunteers followed by a pilot bioavailabi1ity study of oral 30 mg Org 5222 in the two healthy volunteers receiving the highest tolerated intravenous dose
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted] 実施国：英国
公表文献（引用文献）	該当なし
治験期間	19[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	19[redacted]年[redacted]月

試験方法の概要

目的

- 静脈内投与したアセナピンの安全性及び忍容性を予備的に評価する
- 静脈内投与後のアセナピンの薬物動態プロファイルに関する予備データを収集する
- 薬物を投与していない健康成人男性を対象に経口投与したアセナピンのバイオアベイラビリティに関する予備データを収集する

治験方法

単一施設、非盲検用量漸増試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：1 用量当たり 2 名として計 8 名を登録するよう計画した。
解析時：2 名

対象及び主要な選択・除外基準

健康成人男性で、年齢 18～35 歳、体重がメトロポリタン生命保険会社体重表による理想体重±15%であること。

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

アセナピン注射液

アセナピン 1 mg/mL を含有するバイアル 0.7 mg、1.5 mg、3.0 mg 及び 4.5 mg の用量を 30 分かけて単回静脈内投与

ロット番号：[redacted]

最大耐用量を静脈内投与した被験者に 7 日間の休薬期間を設けた後にアセナピン 30 mg を単回経口投与することとした（ただし、本試験で実際に投与したのは 0.7 mg 静脈内投与のみ）。

治療期間

連続しない 2 日間

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

該当なし

評価基準

薬物動態：

投与開始から 48.5 時間後までのアセナピン及び N-脱メチル体の血漿中濃度をキャピラリーガスクロマトグラフィーによって測定した。アセナピンの血漿中濃度に基づき、各被験者について C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、$AUC_{0-\infty}$、CL、V のパラメータを算定した。

安全性：

身体的診察、バイタルサイン（血圧、心拍数）、心電図モニタリング、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、（重篤な）有害事象のモニタリング。

統計手法

該当なし

要約-結論

2.7.6.6.1 被験者の内訳

健康成人男性 2 名にアセナピンが投与された。いずれの被験者も 27 歳であり、身長は 177.5 及び 180 cm、体重は 74.7 及び 74.3 kg であった。

2.7.6.6.2 薬物動態の評価

0.7 mg 投与後のアセナピンの静脈内投与薬物動態パラメータのみ算出することができた。

表 2.7.6.6-1 健康成人男性における単回舌下投与時の血漿中アセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータ（n=8、平均値）

パラメータ	被験者 1	被験者 2
t_{max} (hr)	0.6	0.5
C_{max} (ng/mL)	1.85	3.30
$t_{1/2}$ (hr)	6.3	3.2
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	8.2	7.0
CL (L/hr/kg)	1.2	1.3
V (L/kg)	10.4	6.3

Source: CSR synopsis

2.7.6.6.3 安全性の評価

薬物を投与していない 2 名の被験者を本試験に登録した。被験者に 0.7 mg を静脈内投与した。重篤な有害事象が発現したため、試験を早期に中止した。

被験者 1 は投与開始の 45 分後、血圧測定中に心停止により倒れた。直ちに蘇生法を実施し、アトロピンを静脈内投与した。この処置によって被験者の症状は最初に倒れてから 24 分後に消失した。倒れた後の血漿電解質（Na、K、Ca 及び Mg）は正常であった。その後の臨床検査及び心臓専門医の意見（身体的診察、24 時間心電図、二次元心エコー像、トレッドミル運動負荷心電図及び頚動脈洞マッサージの結果に基づく）によって、素因又は事象後の心臓疾患はないことが明らかになった。

被験者 2 に有害事象として浮動性めまいが発現し、この事象は中等度と判断された。この被験者に関して、バイタルサイン及び心電図記録に臨床的に重要な異常は試験中に認められなかった。

臨床検査値は、いずれの被験者にも治験薬に関連した影響は治験中に認められなかった。退院時の両被験者の身体的診察ではスクリーニング時の診察と比べて変化はなかった。

0.7 mg の静脈内投与後に治験は中止し、その他の投与（経口投与を含む）は実施しなかった。

2.7.6.6.4 まとめ

アセナピンの C_{max} 値は 1.85 ng/mL と 3.30 ng/mL で、それぞれ 0.6 時間後と 0.5 時間後に到達した。いずれの被験者でも N-脱メチル体の血漿中濃度は全ての測定時点で定量下限（0.5 ng/mL）未満であった。

2.7.6.7 041009 試験【5.3.1.2-01】

治験の標題	A single center, 2-way crossover relative bioavailability and safety study with differing formulated tablets of sublingually administered Org 5222 in subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted]、実施国：米国
公表文献（引用文献）	該当なし
治験期間	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	後期第 II 相
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月

試験方法の概要

目的

ブロック 1

主要目的：

- 安定した初回以外のエピソードを伴う統合失調症又は統合失調感情障害患者を対象に 2 期クロスオーバー試験を行い、2 種類の異なるアセナピン舌下錠（旧製剤と新製剤）の薬物動態を比較する

副次目的：

- 安定した初回以外のエピソードを伴う統合失調症又は統合失調感情障害患者へアセナピンを 1.0 mg 投与したときの安全性と忍容性を検討する

ブロック 2

主要目的：

- 2 種類の新製剤アセナピン錠 5.0 mg（多型[redacted]型及び多型[redacted]型）の薬物動態を確認する

副次目的：

- Day 1 の 1.0 mg 投与から Day 5 の 5.0 mg 投与まで漸増投与スケジュールに従って 1 日 1.0 mg ずつ増量した場合の安全性を確認する
- Day 9 に 5.0 mg アセナピン投与後 2 時間時点での血漿中プロラクチン濃度を測定する
- 3 種類の新製剤アセナピン錠 5.0 mg（多型[redacted]型、多型[redacted]型、フレーバー多型[redacted]型）及びフレーバープラセボ錠のフレーバーと味を評価する

治験方法

単一施設、2 期クロスオーバー試験

本試験は、2 ブロックに分けて成人被験者を対象に実施した単一施設、2 期クロスオーバー入院治験であった。ブロック 1 は非盲検方式、ブロック 2 は単盲検方式で実施した。各ブロックとも、適格被験者を病院に入院させ、3～7 日間の休薬期間中にプラセボを 1 日 2 回投与した。休薬期間を完了した後も治験参加基準を満たしていた患者に、無作為割付した投与系列を特定できる被験者識別番号を付与した。投与方法の詳細は、治療期間の項を参照。

各ブロックで薬物動態、安全性及び有効性を評価した。新製剤アセナピン錠 5.0 mg 及びフレーバープラセボ錠のフレーバーと味は、ブロック 2 で評価した。

退院が適切であると判断された場合には、治験薬を最終投与してから当日中に標準的な抗精神病薬を投与して退院させた（ブロック 1 は Day 8 の午後；ブロック 2 は Day 10 の午前中）。治験薬最終

投与の 14 日後にフォローアップ来院させたほか、治験薬最終投与から 30 日後に電話でのフォローアップ聞き取り調査を実施した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：12 名（各ブロック 6 名）
解析時：12 名

対象及び主要な選択・除外基準

以下を被験者の要件とした：

- 男性又は妊婦以外の女性、年齢 18～65 歳、スクリーニング時点で DSM-IV 診断基準に従って統合失調症（妄想型（295.30）、解体型（295.10）、緊張型（295.20）、鑑別不能型（295.90）又は残遺型（295.60））又は統合失調感情障害（295.70）の初回以外のエピソードと診断
- Day 0 までに持続性製剤の神経弛緩薬の 1 投与間隔を完了しており、Day 0 の 3 日以上前から他の全ての抗精神病薬の使用を中止している
- Day 0 の 30 日以上前からいかなる治験薬も一切使用していない
- スクリーニング評価を実施する前に治験参加同意書を提出済みであること

以下に該当する被験者は除外した：

- 未治療又は非代償性の臨床的に重要な腎、内分泌系、肝、呼吸器、循環器、血液、免疫、脳血管系の疾患又は悪性腫瘍がある
- スクリーニング及び Day 0 時点で発作障害、臨床的に重要な心電図異常が認められた場合
- スクリーニング時から Day 0 までの間に臨床的に重要な臨床検査異常、バイタルサイン又は身体的診察所見が認められた場合
- 抱水クロラール（3000 mg/日以下）又はゾルピデム酒石酸塩（10 mg 以下を毎日就寝前投与）以外の（睡眠誘導用）催眠剤及びロラゼパム（10 mg/日以下）などの（激越治療用）ベンゾジアゼピンによる併用治療が必要
- Day 0 以降も抗コリン薬の継続投与が必要
- スクリーニング時点又は Day 0 までに積極的な自殺行為の恐れがある
- 過去にアセナピンの投与を受けたことがある

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

ブロック 1
アセナピン舌下錠
旧製剤アセナピン錠 0.2 mg（管理番号 [redacted]、ロット番号 [redacted]）、0.4 mg（管理番号 [redacted]、ロット番号 [redacted]）及び 0.8 mg（管理番号 [redacted]、ロット番号 [redacted]）
新製剤アセナピン錠 2.5 mg（管理番号 [redacted]、ロット番号 [redacted]）
ブロック 2
アセナピン舌下錠
旧製剤アセナピン錠 1.0 mg（管理番号 [redacted]、ロット番号 [redacted]）
新製剤アセナピン錠 2.0 mg（管理番号 [redacted]、ロット番号 [redacted]）、5.0 mg 多型 [redacted] 型（管理番号 [redacted]、ロット番号 [redacted]）及び 5.0 mg 多型 [redacted] 型（管理番号 [redacted]、ロット番号 [redacted]）
[redacted]で風味付けし、[redacted]で甘味を付けた新製剤アセナピン錠 5.0 mg 多型 [redacted] 型（管理番号 [redacted]、ロット番号 [redacted]）

治療期間

ブロック 1

3〜7 日間の休薬期間中にプラセボを投与した後、7 日間の積極的治療期間を設けた。

治療期間 1 日目の朝より以下のように投与された。

1 日目: アセナピン 1.0 mg 旧製剤（0.8 mg 錠 + 0.2 mg 錠）、1 日 2 回投与

2 日目: アセナピン 2.0 mg 旧製剤（0.8 mg 錠 × 2 + 0.4 mg 錠）、1 日 2 回投与

3 日目〜5 日目（5 日目は朝投与のみ）:第 1 期

Sequence 1－アセナピン 2.4 mg 旧製剤（0.8 mg 錠 × 3）、1 日 2 回投与

Sequence 2－アセナピン 2.5 mg 新製剤（2.5 mg 錠 × 1）、1 日 2 回投与

5 日目（夜投与のみ） ~7 日目（朝投与のみ）:第 2 期

Sequence 1－アセナピン 2.5 mg 新製剤（2.5 mg 錠 × 1）、1 日 2 回投与

Sequence 2－アセナピン 2.4 mg 旧製剤（0.8 mg 錠 × 3）、1 日 2 回投与

治験責任医師が、初回用量である 1.0 mg に対して忍容性がないと判断した場合、治験責任医師及びオルガノン相互に議論し、両者が次の被験者に対する投与について合意した場合、以下の投与を行った。

1 日目: アセナピン 0.5 mg 旧製剤（0.2 mg 錠 + 0.3 mg 錠）、1 日 2 回投与

2 日目: アセナピン 1.0 mg 旧製剤（0.8 mg 錠 + 0.2 mg 錠）、1 日 2 回投与

3 日目〜7 日目（朝投与のみ）: 前述したブロック 1 における投与と同様

ブロック 2

3〜7 日間の休薬期間中にプラセボを投与した後、9 日間の積極的治療期間を設けた。

治療期間 1 日目の朝より以下のように投与された。

1 日目: アセナピン 1.0 mg 旧製剤（1.0 mg 錠 × 1）、1 日 2 回投与

2 日目: アセナピン 2.0 mg 新製剤（2.0 mg 錠 × 1）、1 日 2 回投与

3 日目: アセナピン 3.0 mg（旧製剤 1.0 mg 錠 × 1 + 新製剤 2.0 mg 錠 × 1）、1 日 2 回投与

4 日目: アセナピン 4.0 mg 新製剤（2.0 mg 錠 × 2）、1 日 2 回投与

5 日目〜7 日目（朝投与のみ）:第 1 期

Sequence 1－アセナピン 5.0 mg 新製剤（多型 [redacted] 型）、1 日 2 回投与

Sequence 2－アセナピン 5.0 mg 新製剤（多型 [redacted] 型）、1 日 2 回投与.

7 日目（夜投与のみ）〜9 日目（朝投与のみ）:第 2 期

Sequence 1－アセナピン 5.0 mg 新製剤（多型 [redacted] 型）、1 日 2 回投与.

Sequence 2－アセナピン 5.0 mg 新製剤（多型 [redacted] 型）、1 日 2 回投与

9 日目の夜投与－薬物動態用検体採取後、フレーバーアセナピン 5.0 mg 新製剤（多型 [redacted] 型）及びフレーバープラセボ錠を無作為化された順序で 30 分の間隔を空けて服用した。

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

ブロック 1

アセナピンプラセボ錠（管理番号 [redacted]、ロット番号 [redacted]）

ブロック 2

アセナピンプラセボ錠（管理番号 [redacted]、ロット番号 [redacted]）

[redacted]で風味付けし、[redacted]で甘味を付けたプラセボ錠（管理番号 [redacted]、ロット番号 [redacted]）

評価基準

薬物動態：

アセナピン反復投与による血漿中のアセナピン濃度と N-脱メチル体濃度に基づき、以下のパラメータを算出した：最高血漿中濃度（C_{max}）と最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、用量補正最高血漿中濃度（dn-C_{max}）、1 投与間隔の濃度時間曲線下面積（$AUC_{0-\tau}$）、用量補正 1 投与間隔の濃度時間曲線下面積（dn-$AUC_{0-\tau}$）、範囲補正 C_{max}（en-C_{max}）、投与間隔における平均薬物濃度（C_{av}）、用量補正 C_{av}（dn-C_{av}）最低血漿中濃度（C_{min1} 及び C_{min2}）、用量補正 C_{min}（dn-C_{min1} 及び dn-C_{min2}）、及び変動度（degree of fluctuation；DF）。

有効性：

Clinical Global Impression（CGI）評価尺度による測定を行い、スコアを評価した。

安全性：

以下について評価した。

アセナピン新製剤 5.0 mg 多型 [redacted] 型及び [redacted] 型、フレーバー新製剤 5.0 mg 多型 [redacted] 型及びフレーバープラセボ錠の味とフレーバー。

バイタルサイン、体重、心電図、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査とプロラクチン測定、錐体外路症状（Extrapyramidal syndrome; EPS）を含む身体学的検査。

治験薬投与期間中及び治験薬投与最終日から 7 日間（重篤な有害事象の場合は 30 日間）に発現した有害事象（重篤な有害事象）。

統計手法

薬物動態パラメータ：

血漿中濃度及び薬物動態パラメータについて以下の記述統計量を求めた：観察した被験者数（n）、算術平均、幾何平均、標準偏差、変動係数、最小値、中央値及び最大値。主要パラメータの dn-C_{max} 及び dn-AUC_{0-12} は、loge 変換した数値に対して分散分析（Analysis of Variance; ANOVA）を行い、を比較した。t_{max} についてはランクを用いて同じ解析を実施した。$p \leq 0.05$ であれば、効果が有意であると判断した。

有効性：

CGI-Severity of Illness（CGI-S）について、ブロック及び投与系列別にパラメータ及び治験薬投与期間の記述統計量を算出した。同様の手法で、CGI-I、CGI-Quality of life 及び CGI-S のベースライン時からベースライン後評価時までの変化量について記述統計量を求めた。味とフレーバーに関して、それぞれの治療群別及び 2 群を併合した要約データを得た。

安全性：

有害事象を発現した被験者、死亡例、重篤な有害事象を発現した被験者、有害事象による中止例、治験薬と関連のある有害事象を発現した被験者及び重度であることが確認済みの有害事象を認めた被験者の人数と割合を「ブロック、治験薬投与期間及び治療」、「ブロック及び治療」並びに「ブロック」別に求めた。

WHO 器官別大分類、基本語別、程度別、治験薬との因果関係別の有害事象／重篤な有害事象を発現した被験者数と割合を求めた[*1]。同様の手法で、臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び心電図で臨床的に重要な異常値を認めた被験者の人数と割合を求めた。各治療群別及び両群を併合した場合について、臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び心電図所見のシフト解析を実施した。臨床検査パラメータ、バイタルサイン、EPS 及び心電図所見について、「ブロッ

ク、パラメータ、治験薬投与期間及び治療」、「ブロック、パラメータ及び治療」並びに「ブロック、パラメータ及び治験薬投与期間」別に記述統計量を求めた。
*1) 基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた。

要約-結論

2.7.6.7.1 被験者の内訳

各ブロックで投与系列 1 に 3 名、投与系列 2 に 3 名を無作為に割り付けた。被験者全員（12 名）が本試験を完了し、第 1 期及び第 2 期にしかるべき治験薬の投与を受けた。

ブロック 1 は、全被験者 6 名のうち 4 名が黒人、2 名が白人で、年齢 22～47 歳であった。また、ブロック 2 は、全被験者 6 名のうち 4 名が黒人、2 名が白人で、年齢 32～48 歳であった。

2.7.6.7.2 薬物動態の評価

血漿中アセナピンの濃度推移を図 2.7.6.7-1、図 2.7.6.7-2に、アセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-1、表 2.7.6.7-2に、統計解析結果を表 2.7.6.7-3、表 2.7.6.7-4に示した。

ブロック 1 では治療による統計学的に有意な影響は認められなかったが、アセナピンの dn-C_{max} 及び dn-$AUC_{0\text{-}12}$ の平均値を求めたところ、アセナピン新製剤 2.5 mg がアセナピン旧製剤 2.4 mg よりも高値であった（それぞれ 23%及び 20%）。2 剤とも、N-脱メチル体パラメータにほとんど差は認められなかった。

ブロック 2 では、アセナピンの dn-$AUC_{0\text{-}12}$ に関して治療による有意な影響が認められたが、dn-C_{max} に有意な影響はみられなかった。ただし、両パラメータの平均値をみると、アセナピン新製剤 5.0 mg 多型 [redacted] 型の方がアセナピン新製剤 5.0 mg 多型 [redacted] 型よりも低値であった（dn-C_{max} が 33%、dn-$AUC_{0\text{-}12}$ が 32%）。

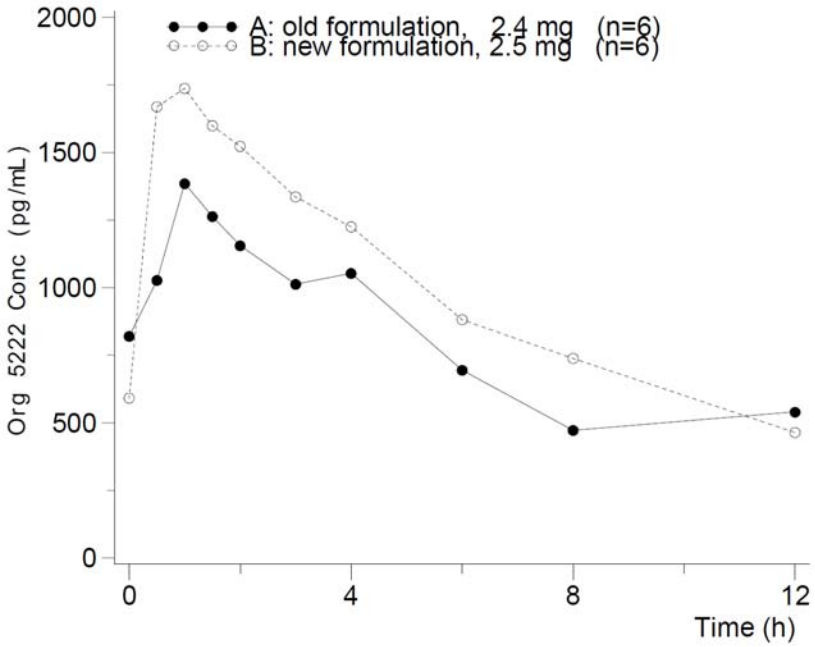


図 2.7.6.7-1 統合失調症又は統合失調感情障害患者の血漿中アセナピン濃度推移（平均値）（ブロック 1）

Source: CSR Figure 1

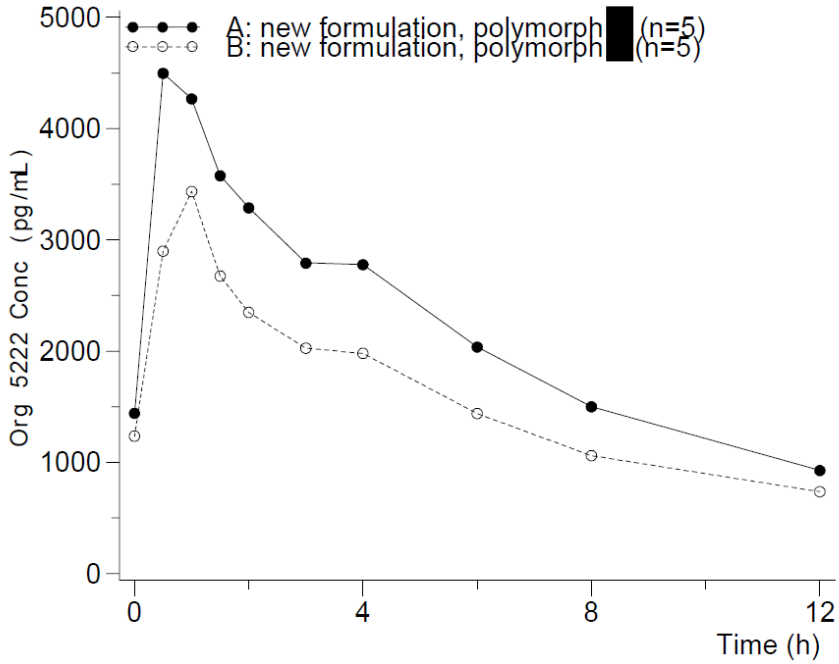


図 2.7.6.7-2 統合失調症又は統合失調感情障害患者の血漿中アセナピン濃度推移（平均値）（ブロック 2）

Source: CSR Figure 2

表 2.7.6.7-1 統合失調症又は統合失調感情障害患者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（ブロック 1）

Parameter (unit)	アセナピン		N-脱メチル体	
	New Formulation	Old Formulation	New Formulation	Old Formulation
C_{max} (pg/mL)	1863 (557)	1461 (418)	446 (203)	419 (213)
dn-C_{max} (pg/mL/mg dose)	745 (223)	609 (174)	178 (81)	174 (89)
t_{max} (hr)	1.29(0.917-2.00)	1.42(1.00-3.92)	3.00 (0-6.00)	8.04 (2.00-12.0)
AUC_{0-12} (pg·hr/mL)	11840 (2369)	9557 (2448)	4296 (2220)	4145 (2186)
dn-AUC_{0-12} (pg·hr/mL/mg dose)	4736 (947)	3982 (1020)	1718 (888)	1727 (911)

Source: CSR Table 9
n = 6 subjects
Provided are arithmetic mean (SD) for (dn-)C_{max} and (dn-)AUC_{0-12} , and median (min-max) for t_{max}.

表 2.7.6.7-2 統合失調症又は統合失調感情障害の患者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（ブロック 2）

Parameter (unit)	アセナピン		N-脱メチル体	
	New Formulation Polymorph [redacted]	New Formulation Polymorph [redacted]	New Formulation Polymorph [redacted]	New Formulation Polymorph [redacted]
C_{max} (pg/mL)	3505 (1326)	4776 (907)	1339 (477)	1218 (424)
dn-C_{max} (pg/mL/mg dose)	701 (265)	955 (181)	268 (95)	244 (85)
t_{max} (hr)	1.00(0.917-3.00)	1.00(0.500-1.50)	3.00 (2.00-12.0)	3.00 (1.50-8.00)
AUC_{0-12} (pg·hr/mL)	18963 (6483)	26422 (6303)	9567 (1045)	9343 (2747)
dn-AUC_{0-12} (pg·hr/mL/mg dose)	3793 (1297)	5284 (1261)	1913 (209)	1869 (549)

Source: CSR Table 10
n = 5 subjects
Provided are arithmetic mean (SD) for (dn-)C_{max} and (dn-)AUC_{0-12} , and median (min-max) for t_{max}.

表 2.7.6.7-3 統計解析の結果（ブロック 1）

Compound	Parameter (unit)	Geometric LS mean		Point estimate of μ(Trt B)/ μ(Trt A)	95% CI
		Trt B	Trt A		
アセナピン	dn-C_{max} (pg/mL/mg dose)	722	587	1.23	0.93 - 1.62
	dn-AUC_{0-12} (pg·hr/mL/mg dose)	4650	3880	1.20	0.95 - 1.52
N-脱メチル体	dn-C_{max} (pg/mL/mg dose)	162	156	1.04	0.77 - 1.40
	dn-AUC_{0-12} (pg·hr/mL/mg dose)	1520	1531	0.99	0.77 - 1.28

Source: CSR Table 11
Trt A = 2.4 mg Org 5222 Old Formulation, Trt B = 2.5 mg Org 5222 New Formulation
Means are geometric least-squares (LS) means based on n = 6 subjects.

表 2.7.6.7-4 統計解析の結果（ブロック 2）

Compound	Parameter (unit)	Geometric LS mean		Point estimate ofμ(Trt B)/ μ(Trt A)	95% CI
		Trt B	Trt A		
アセナピン	dn-C_{max} (pg/mL/mg dose)	650	971	0.67	0.32 - 1.39
	dn-AUC_{0-12} (pg·hr/mL/mg dose)	3513	5160	0.68	0.55 - 0.84
N-脱メチル体	dn-C_{max} (pg/mL/mg dose)	266	227	1.17	0.63 - 2.17
	dn-AUC_{0-12} (pg·hr/mL/mg dose)	1884	1735	1.09	0.88 - 1.33

Source: CSR Table 12
Trt A = 5.0 mg Org 5222 New Formulation, polymorph [redacted], Trt B = 5.0 mg Org 5222 New Formulation, polymorph [redacted]
Means are geometric least-squares (LS) means based on n = 5 subjects..

2.7.6.7.3 有効性の評価

ベースライン時又はベースライン後の CGI スコアに着目した場合、ブロック 1（アセナピン旧製剤 2.4 mg とアセナピン新製剤 2.5 mg の比較）及びブロック 2（アセナピン新製剤 5.0 mg 多型 [redacted] 型と多型 [redacted]型の比較）の投与間に臨床的に意味のある差はなかった。各ブロックの被験者のベースライン時点での CGI スコアは 2 であり、ベースライン後の CGI スコアに変化はみられなかった。

アセナピン新製剤 5.0 mg 多型 [redacted] 型と多型 [redacted] 型の味に関して、ブロック 2 の被験者 6 名全員が「苦い」と評価しており、このうちの 5 名は「好ましくない味」と報告した。フレーバーアセナピン新製剤 5.0 mg 多型 [redacted] 型の味は、被験者 3 名が「好ましくない」と報告、味の報告にはバラツキがみられた（甘い、苦い、酸味がある）。フレーバープラセボ錠では「好ましくない味」と報告した被験者はおらず、被験者全員が「甘みがある」と報告した。アセナピン錠とプラセボ錠が[redacted]風味であると正確に特定できた被験者は、6 名中 3 名のみであった。

2.7.6.7.4 安全性の評価

有害事象発現頻度の概括を表 2.7.6.7-5に、有害事象の一覧を表 2.7.6.7-6に示した。
ブロック 2 で 1 名が、アセナピン新製剤 5.0 mg 多型 [redacted]型の投与期間中に、重篤な有害事象 1 件（統合失調症様障害）が発現した。この重篤な有害事象は、治験薬と「関連なし」と判定された。ブロック 1 の 3 名及びブロック 2 の 6 名が、1 件以上の有害事象を発現した。最もよく認められた有害事象は器官別大分類では精神障害であった。被験者 2 名（ブロック 1 の 1 名、ブロック 2 の 1 名）が、治験薬と「関連あり」と判定された有害事象を発現した。ブロック 1 で認められた有害事象は、アセナピン新製剤 2.5 mg 投与期間中に発現した肝臓・胆管系障害の肝機能異常であった。ブロック 2 で認められた有害事象は、アセナピン新製剤 5.0 mg 多型 [redacted]型の投与期間中に発現した中枢・末梢神経系障害の錐体外路障害であった。

有害事象により本治験を中止した被験者はいなかった。

臨床検査値、バイタルサイン、体重、心電図又は錐体外路症状に着目した場合、ブロック 1 及びブロック 2 のいずれも、投与間に臨床的に意味のある差は認められなかった。また、どの治験薬を投与した場合であっても、これらの安全性パラメータにベースラインからの臨床的に意味のある変化は認められなかった。

ブロック 2 で、それぞれの被験者から Day 9 の朝投与後 2 時間の時点で採取した血漿中プロラクチン濃度は、Day 7 又は Day 9 の朝投与前の数値よりも高かった。被験者 6 名中 2 名は、この濃度測定値が臨床的に重要な高値を示した。

表 2.7.6.7-5 有害事象発現頻度の概括

	Block 1						Block 2					
	2.4 mg Old Formulation (N = 6)		2.5 mg New Formulation (N = 6)		Total (N = 6)		5.0 mg Polymorph [redacted] (N = 6)		5.0 mg Polymorph [redacted] (N = 6)		Total (N = 6)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
有害事象発現被験者数	1	17	2	33	3	50	6	100	2	33	6	100
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	1	17	1	17
有害事象による中止	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
因果関係が否定できない有害事象	0	0	1	17	1	17	0	0	1	17	1	17
重度の有害事象	0	0	1	17	1	17	0	0	1	17	1	17

Source: CSR Table 13

n: 発現被験者数、%: 発現率

因果関係が否定できない：関連の可能性あり、おそらく関連あり、明らかに関連ありと治験責任医師が判定した事象

治験薬服薬中及び治験薬服用 7 日後（重篤な場合は 30 日後）までに発現した事象を有害事象とした

表 2.7.6.7-6 有害事象の一覧

器官別大分類	基本語	Block 1						Block 2					
		2.4 mg Old Formulation (N = 6)		2.5 mg New Formulation (N = 6)		Total (N = 6)		5.0 mg Polymorph [redacted] (N = 6)		5.0 mg Polymorph [redacted] (N = 6)		Total (N = 6)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
中枢・末梢神経系障害	小計	1	17	0	0	1	17	0	0	1	17	1	17
	頭痛	1	17	0	0	1	17	0	0	0	0	0	0
	錐体外路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	17	1	17
消化管障害	小計	0	0	0	0	0	0	2	33	0	0	2	33
	便秘	0	0	0	0	0	0	1	17	0	0	1	17
	胃腸障害	0	0	0	0	0	0	1	17	0	0	1	17
	悪心	0	0	0	0	0	0	1	17	0	0	1	17
肝臓・胆管系障害	小計	0	0	1	17	1	17	0	0	0	0	0	0
	肝機能異常	0	0	1	17	1	17	0	0	0	0	0	0
精神障害	小計	0	0	1	17	1	17	2	33	2	33	3	50
	不安	0	0	0	0	0	0	0	0	1	17	1	17
	不眠症	0	0	1	17	1	17	1	17	0	0	1	17
	躁病	0	0	0	0	0	0	1	17	0	0	1	17
	統合失調症様障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	17	1	17
	思考異常	0	0	0	0	0	0	1	17	0	0	1	17
呼吸器系障害	小計	0	0	0	0	0	0	1	17	0	0	1	17
	咳嗽	0	0	0	0	0	0	1	17	0	0	1	17
皮膚・皮膚付属器障害	小計	0	0	0	0	0	0	1	17	0	0	1	17
	発疹	0	0	0	0	0	0	1	17	0	0	1	17

Source: CSR Table 14、Table 8.1.4.C
WHO ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
n: 発現被験者数、%: 発現率
治験薬服薬中及び治験薬服用 7 日後（重篤な場合は 30 日後）までに発現した事象を有害事象とした

2.7.6.7.5 まとめ

薬物動態：

アセナピンの dn-C_{max} 及び dn-AUC_{0-12} はいずれも、アセナピン新製剤 2.5 mg の方がアセナピン旧製剤 2.4 mg よりも高かった（それぞれ 23%及び 20%）。アセナピン新製剤 5.0 mg 多型 [redacted] 型を投与した場合、アセナピンの dn-C_{max} 及び dn-AUC_{0-12} は、アセナピン新製剤 5.0 mg 多型 [redacted] 型よりも低かった（それぞれ 33%及び 32%）。N-脱メチル体は、新製剤と旧製剤との間に差が認められなかったほか、新製剤の多型 [redacted] 型と多型 [redacted] 型との間にも差が見出されなかった。

有効性：

アセナピン治験薬（アセナピン旧製剤 2.4 mg；アセナピン新製剤 2.5 mg；アセナピン新製剤 5.0 mg 多型 [redacted] 型；アセナピン新製剤 5.0 mg 多型 [redacted] 型）は、いずれも CGI スコアに影響を与えなかった。アセナピン新製剤 5.0 mg 多型 [redacted] 型錠と多型 [redacted] 型錠の味に関して、ブロック 2 の被験者全員が「苦い」と評価しており、全般的に「好ましくない味」と判断された。フレーバー錠剤の場合、「好ましくない味」と報告した被験者数が少なかった。

安全性：

全体的にみて、アセナピンの投与はいずれの製剤でも安全であった。

2.7.6.8 25512 試験【5.3.1.2-02】

治験の標題	Phase I, 3-Way Cross-over Bioequivalence Study with Sublingually, Supralingually and Buccally Administered 200 µg in Org 5222 in Healthy Male Volunteers.
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted]、実施国：英国
公表文献（引用文献）	該当なし
治験期間	19[redacted]年[redacted]月 ~19[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	19[redacted]年[redacted]月

試験方法の概要

目的

- 同じ被験者に舌下投与､舌上投与及びバッカル投与したアセナピン 200 µg の生物学的同等性を検証する
- 舌下投与、舌上投与及びバッカル投与したアセナピン 200 µg の安全性と忍容性を評価する

治験方法

単一施設、3 期クロスオーバー生物学的同等性試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：24 名

解析時：安全性解析対象 24 名、薬物動態解析対象 23 名

対象及び主要な選択・除外基準

健康成人男性で年齢 18 ~ 35 歳、Body Mass Index（BMI）18 ~ 28 kg/m^2、脈拍数 ≥ 40 bpm、治験参加同意書に自らの意思で署名する能力があること。

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

アセナピン 100 µg 錠：

アセナピン 100 µg 遊離塩基を含有する錠剤を舌下、舌上及びバッカルで単回投与

ロット番号：[redacted]

投与方法：Day 1 にアセナピン錠剤（2 錠）を投与した。

治療期間

単回投与

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

プラセボ錠：

プラセボ錠を舌下、舌上及びバッカルで単回投与

ロット番号：[redacted]

投与方法：Day -1 にプラセボ錠（2 錠）を投与した。

評価基準

薬物動態：

最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、薬物血漿中濃度_時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）、0 時間から被験者全員の薬物濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC_{0-tfix}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、0 時間から無限大時間までの範囲正規化 C_{max}（C_{max} /$AUC_{0-\infty}$）及び 0 時間から薬物濃度測定可能最終時点までの範囲正規化 C_{max}（C_{max} / AUC_{0-tfix}）；算出した薬物動態パラメータに基づき、舌下投与、舌上投与及びバッカル投与したアセナピンの生物学的同等性を検討した。

安全性：

有害事象、バイタルサイン、身体学的検査、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査及び心電図検査

薬力学的評価（digit symbol substitution tests（DSST））

統計手法

薬物動態パラメータ：

各治験薬の平均値（及び標準偏差）を算出した。生物学的同等性の検討は、以下のとおり実施した：1）舌上投与（検討対象）と舌下投与（基準）との比較、及び 2）バッカル投与（検討対象）と舌下投与（基準）との比較。t_{max} を除く全てのパラメータについて、真の検討対象投与／基準投与比の対数変換値に対する分散分析（Analysis of Variance; ANOVA）から得られる 90%信頼区間をパラメトリック法で算出し、t_{max} は、検討対象投与から基準投与を減算した真の差に対して、Walsh 法による差の検定を用いて、ノンパラメトリック法により 90%信頼区間を算出した。90%信頼区間が当該パラメータの許容範囲内に完全に収まっている場合、当該パラメータに関して治験薬は生物学的に同等であると判断した。t_{max} を除く全てのパラメータに対して、0.80 ~ 1.25 という許容範囲を採用し、t_{max} は、基準平均の±20%を許容範囲とした。

安全性：

記述統計量を算出し、適切と判断された場合には、モデルを用いて治験薬投与の分散分析（ANOVA）を実施した。

要約-結論：

2.7.6.8.1 被験者の内訳

健康成人男性 24 名にアセナピンが投与され、そのうち 23 名が計画通り治験を完了した。被験者 1 名（被験者識別番号 2）は、有害事象の回復を待って 3 回目の投与を行ったため、予定より 1 週間遅延した。

被験者 24 名は全て白人で、年齢 19 ~ 35 歳、平均年齢は 26.5 歳であった。

2.7.6.8.2 薬物動態の評価

血漿中アセナピンの濃度推移を図 2.7.6.8-1に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-1に、生物学的同等性試験の結果を表 2.7.6.8-2に示した。

それぞれの治験薬投与前 5 分時点及び投与後 5 分、15 分、30 分、45 分、1 時間、1.5 時間、2 時間、3 時間、4 時間、6 時間、8 時間及び 12 時間の時点で血液試料を採取した。ガスクロマトグラフィー質量分析法により血漿中濃度を測定した。薬物動態解析は、被験者 23 名のアセナピン濃度測定値に基づいている。被験者識別番号 19 の血漿試料を解析したところ、生物分析アッセイの全ての許容基

準を満たすことができなかった。したがって、この被験者の血漿中濃度測定値は薬物動態パラメータの算出に使用しなかった。

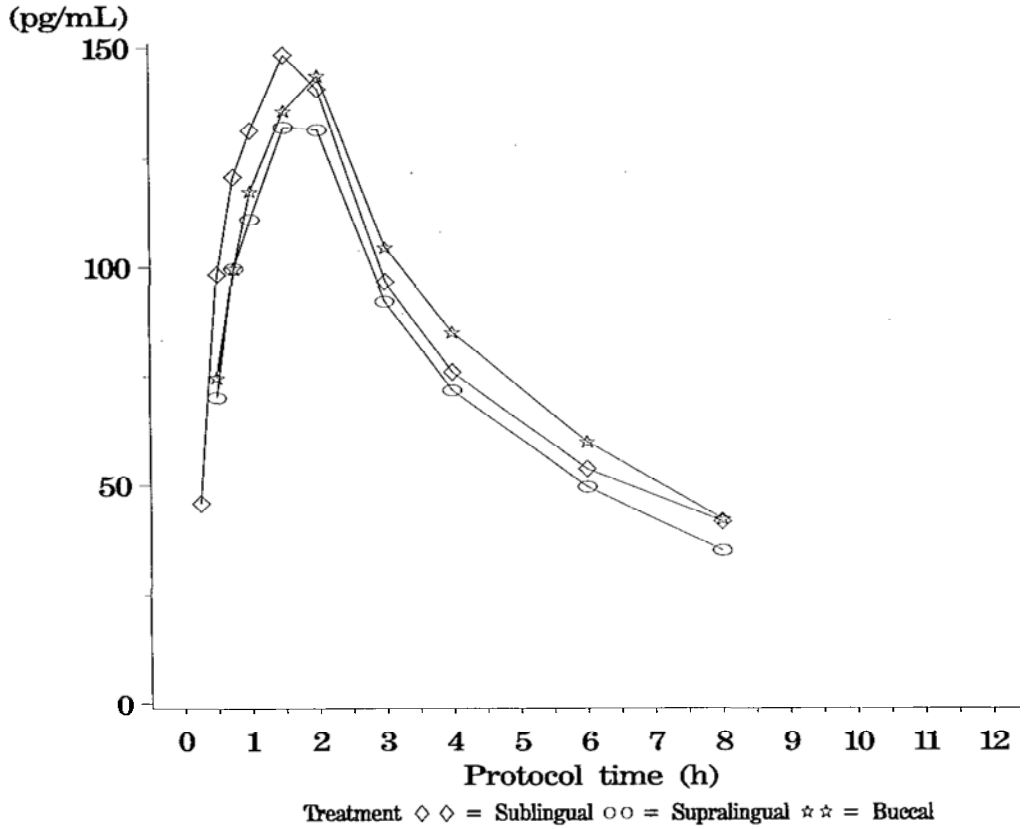


図 2.7.6.8-1 健康成人男性に単回舌下、舌上及びバッカル投与したときの血漿中アセナピン濃度推移（平均値）

Source: CSR sub-report on pharmacokinetics (SDGRR 4710) Appendix VI

表 2.7.6.8-1 健康成人男性に単回舌下、舌上及びバッカル投与したときの血漿中アセナピンの薬物動態パラメータ

	Treatment		
Parameter	Sublingual	Supralingual	Buccal
C_{max} (pg/mL)	151.4	135.9	143.2
t_{max} (h)	1.39	1.66	2.11
$AUC_{0\text{-}tfix}$ (pg.h/mL)$^{\$}$	413	345	392
$C_{max}/AUC_{0\text{-}tfix}$ (1/h)$^{\$}$	0.37	0.39	0.37
$t_{½}$ (h)	4.78	4.15	4.28
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (pg.h/mL)	944	800	930
$C_{max}/AUC_{0\text{-}\infty}$ (1/h)	0.16	0.18	0.16

Source: CSR sub-report on pharmacokinetics (SDGRR 4710) Table 2

* Arithmetic mean for $t_{max,}$ geometric mean for all other parameters; N = 23, except for $t_{1/2}$, $AUC_{0\text{-}\infty,}$ and $Cmax/AUC_{0\text{-}\infty}$ (N = 21)

$ The value of tfix is 4hours.

表 2.7.6.8-2 生物学的同等性試験の結果

Parameter	Point estimate	90% C.I.	Conclusion
Comparison Supralingual treatment (test) vs. Sublingual treatment (reference)			
C_{max}	0.90	0.77 - 1.05	Not bioequivalent
t_{max}	0.25	0.25 - 0.50	Not bioequivalent
$AUC_{0\text{-}tfix}$ *)	0.83	0.72 - 0.96	Not bioequivalent
$C_{max}/AUC_{0\text{-}tfix}$ *)	1.07	1.03 - 1.12	Bioequivalent
$t_{½}$	0.87	0.79 - 0.95	Not bioequivalent
$AUC_{0\text{-}\infty}$	0.85	0.75 - 0.96	Not bioequivalent
$C_{max}/AUC_{0\text{-}\infty}$	1.10	1.01 - 1.20	Bioequivalent
Comparison Buccal treatment (test) vs. Sublingual treatment (reference)			
C_{max}	0.95	0.81 - 1.11	Bioequivalent
t_{max}	0.75	0.50 - 1.00	Not bioequivalent
$AUC_{0\text{-}tfix}$ *	0.95	0.82 - 1.09	Bioequivalent
$C_{max}/AUC_{0\text{-}tfix}$ *	1.00	0.96 -1.04	Bioequivalent
$t_{½}$	0.90	0.82 - 0.98	Bioequivalent
$AUC_{0\text{-}\infty}$	0.98	0.87 - 1.12	Bioequivalent
$C_{max}/AUC_{0\text{-}\infty}$	0.98	0.90 - 1.06	Bioequivalent

Source: CSR sub-report on pharmacokinetics (SDGRR 4710) Table 3
Point estimate: Point estimate of parameter ratio (test to reference); for t_{max}: point estimate of parameter difference (test minus reference).
90% CI: 90% confidence interval of ratio (for t_{max}: difference).
(Not) bioequivalent: 90% CI (not) contained within 0.80-1.25; for t_{max}, the acceptance rage is ± 20% of the reference mean.
*: The value of tfix is 4 hours.

2.7.6.8.3 安全性の評価

有害事象発現頻度を表 2.7.6.8-3に、因果関係の否定できない有害事象の一覧を表 2.7.6.8-4に示した。

試験期間全般を通じて、重篤な有害事象は認められなかった。被験者 14 名から計 39 件の有害事象が報告された。これらの有害事象のうち、11 件は治験薬投与前に被験者 6 名から報告されたものであり、残る 28 件は治験薬投与後に 13 名から報告された事象であった。

舌下投与では被験者 6 名に 10 件、舌上投与では 6 名に 8 件、バッカル投与では 8 名に 10 件の有害事象が報告された。

有害事象は 3 件を除いて全て軽度であった。軽度以外の 3 件は全て中等度の事象であり、被験者 2 名から報告されたものであった。このうちの 2 件は、治験薬の初回投与前に 1 名から報告された悪心及び嘔吐であった。もう 1 件はバッカル投与から約 4 日後の嘔吐であった。

治験薬と「明らかに関連あり」と判断された有害事象は認められず、「関連の可能性あり」が 9 件、「多分関連なし」が 8 名、「関連なし」が 22 件であった。「関連の可能性あり」と判断された有害事象のうち、発現率が高かった事象は、体位性めまい（3 件）、悪心（2 件）及び傾眠（2 件）であった。口の感覚鈍麻が 1 名に認められ、舌下投与後の約 30 分後に、約 10 分間持続したと報告された。これらの「関連の可能性あり」と判定された有害事象は、初回投与時に多く認められたことから、被験者が治験薬投与に慣れていないこと、初回投与に伴って治験薬の影響が生じるのではないかという被験者の予測を反映している可能性がある点に留意すべきである。

舌下投与は[redacted]以内の錠剤崩壊報告率が最も高く（54%）、バッカル投与及び舌上投与はそれぞれ25%及び17%であった。血液学的検査値及び血液生化学検査値の多数が基準範囲から逸脱していたが、被験者に重要な臨床的変化は認められず、3種類の投与方法に一定の傾向は観察されなかった。心拍数又は血圧に臨床的に重要な変化は観察されなかった。起立性低血圧を発現した被験者は3名のみであり、いずれも軽度であった。DSSTでは、治験薬間に有意差は見出されなかった。3通りのアセナピン投与経路はいずれも簡便であり、本治験に参加した被験者に受け入れられていた。

表 2.7.6.8-3 有害事象発現頻度

Treatment	Number of AEs	Number of subjects
Sublingual	10	6
Supralingual	8	6
Buccal	10	8

Source CSR Table 4

表 2.7.6.8-4 因果関係の否定できない有害事象の一覧

Subject No.	Treatment	Adverse experience	Treatment period	Intensity
4	Buccal	悪心	1	Mild
6	Buccal	体位性めまい	1	Mild
10	Sublingual	体位性めまい	1	Mild
15	Sublingual	傾眠	2	Mild
	Buccal	傾眠	1	Mild
16	Supralingual	悪心	1	Mild
21	Buccal	体位性めまい	1	Mild
		頭痛	1	Mild
24	Buccal	胸痛	3	Mild

Source: CSR Table 5
WHO ART（和訳にはMedDRA/J ver. 17.0を用いた）

2.7.6.8.4 まとめ

薬物動態：

アセナピンの血漿中濃度は、定量下限値（20 pg/mL）を下回る数値から最大値275.1 pg/mLまで幅があった。

舌上投与と舌下投与の$AUC_{0-\infty}$及びAUC_{0-tfix}は、生物学的に同等ではなかった。舌上投与によるこれらのパラメータはそれぞれ、舌下投与したときの85%及び83%であった。C_{max}及びt_{max}は、双方のパラメータに大きなばらつきが認められたため、舌上投与と舌下投与は生物学的に同等ではなかった。しかし、範囲正規化C_{max}を検討したところ、これらの治験薬は生物学的に同等であった。

$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-tfix}、C_{max}及び範囲正規化C_{max}に関して、バッカル投与と舌下投与は生物学的に同等であった。しかし、t_{max}を検討したところ、これらの治験薬は生物学的に同等ではなかった。バッカル投与の平均t_{max}（2.11時間）は、舌下投与（1.39時間）よりも長かった。

安全性：

舌下投与、舌上投与及びバッカル投与で投与したアセナピン200 µgは、概ね忍容性に優れていた。異なる投与経路間で、忍容性に明らかな差は認められなかった。

2.7.6.9 041014 試験【5.3.1.2-03】

治験の標題	A single-center, open-label, 2-way crossover relative bioavailability and safety trial with two differing strength tablets (3×5 mg vs. 1×15 mg) of sublingually administered Org 5222 in subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder.
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted]、実施国：米国
公表文献（引用文献）	該当なし
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 ～20[redacted] 年 [redacted] 月
治験のフェーズ	後期第 II 相
報告書作成日	20[redacted] 年 [redacted] 月

試験方法の概要

目的

安定した初回以外のエピソードを伴う統合失調症又は統合失調感情障害患者を対象に 2 期クロスオーバー試験を行い､有効成分含量が異なる 2 種類のアセナピン舌下錠(5 mg 錠 ×3 と 15 mg 錠 ×1)を投与して薬物動態を比較する。

治験方法

単一施設、非盲検、2 期クロスオーバー試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：8 名

解析時：安全性解析対象 8 名、薬物動態解析対象 8 名、All Subjects-treatment group（AST 集団）8 名

対象及び主要な選択・除外基準

選択基準：

治験参加同意書を提出している。男性又は女性。18 歳以上 65 歳未満。Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders（DSM-IV）診断基準に従って初回以外のエピソードを発現している統合失調症［妄想型（295.30)、解体型（295.10)、緊張型（295.20)、鑑別不能型（295.90）又は残遺型（295.60)］又は統合失調感情障害（295.70）と診断されている。ベースラインの 3 日以上前から持続性製剤の神経弛緩薬を除く全ての抗精神病薬の使用を中止している（持続性製剤の神経弛緩薬は、ベースラインの聞き取り調査までに 1 投与間隔を完了していることが要件とされていた)。ベースラインの 30 日以上前からいかなる治験薬も一切使用していない。

除外基準：

未治療又は非代償性の臨床的に重要な腎、内分泌系、肝、呼吸器、循環器、血液、免疫、脳血管系の疾患又は悪性腫瘍がある。治験責任医師から肥満と判定された。発作障害が認められる。臨床的に重要な心電図異常がみられる。蘇生を要した臨床的に重要な心臓事象の既往がある。臨床検査所見、バイタルサイン又は身体的診察所見に臨床的に重要な異常がみられ、治験責任医師の判断で治験参加候補者から除外された。抱水クロラール又は Ambien®（ゾルピデム酒石酸塩）以外の催眠剤（睡眠誘導用）及びベンゾジアゼピン（激越治療用）による併用治療が必要。スクリーニング時点で異常不随意運動評価尺度のいずれかの項目で軽度を上回るスコア（スコア＞2）が得られた。スクリーニング来院前 30 日以内に著しい薬物及び／又はアルコー

ル乱用歴がある。積極的な自殺行為の恐れがある。スクリーニング又はベースライン時点で、Clinical Global Impression-Severity of Illness（CGI-S）評価が中等度を上回っている（スコア ＞4）。休薬期間中の服薬不遵守（25%超）。妊婦、妊娠を計画中の女性又は授乳婦。チトクロム P450 CYP3A4 の基質、阻害剤又は誘導剤である併用薬を必要とする。

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

アセナピン及びプラセボは、外観では区別できない白色～オフホワイトの凍結乾燥舌下錠（直径 12 mm）で [redacted]以内に崩壊するようデザインされた。

ロット番号：

アセナピン 1 mg 錠（ロット番号 [redacted]；管理番号 [redacted]）、5 mg 錠（ロット番号 [redacted]；管理番号 [redacted]）及び 15 mg 錠（ロット番号 [redacted]；管理番号 [redacted]）

プラセボ（ロット番号 [redacted]；管理番号 [redacted]）

投与方法：

Day 1 アセナピン 5 mg 錠を 1 日 2 回投与

Day 2 アセナピン 10 mg（5 mg 錠 ×2）を 1 日 2 回投与

投与系列 1

Day 3～Day 5（朝投与）までアセナピン 5 mg 錠 ×3 を 1 日 2 回投与

Day 5（夜投与） ～Day 7（朝投与）までアセナピン 15 mg 錠 ×1 を 1 日 2 回投与

投与系列 2

Day 3～Day 5（朝投与）までアセナピン 15 mg 錠 ×1 を 1 日 2 回投与

Day 5（夜投与） ～Day 7（朝投与）までアセナピン 5 mg 錠 ×3 を 1 日 2 回投与

治療期間

本治験は、1 日間のスクリーニング来院、3～7 日間の非盲検の休薬期間（ベースライン含む）、7 日間の積極的治療期間､治療後 14 日時点でのフォローアップ来院及び治療後 30 日時点での電話によるフォローアップ聞き取り調査で構成されていた。

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

該当なし

評価基準

薬物動態：

キャピラリーガスクロマトグラフィー質量分析法（GC-MS）で測定した定常状態の血漿中のアセナピン濃度と N-脱メチル体濃度に基づき、2 種類の異なる投与（アセナピンの 15 mg 錠×1 及び 5 mg 錠 ×3）による以下の主要な薬物動態パラメータを算出した：(i) 最高血漿中濃度（C_{max}）、(ii) 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、(iii) 1 投与間隔の血漿中濃度時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}12h}$）及び (iv) 範囲補正 C_{max}。

有効性：

Clinical Global Impression（CGI）を用いて評価した。

安全性：

治験治療開始前の徴候と症状の記録。有害事象の記録。血液学的検査、血液生化学検査、尿検査及びプロラクチン濃度の評価。身体学的検査。バイタルサインの記録。心電図。錐体外路症状の評価。

統計手法

要約統計量のみを提示した。連続変数は、n、平均値、標準偏差、最小値及び最大値を提示した。カテゴリ変数は、被験者群全体の計数値と百分率を提示した。

人口統計学的データ、血漿中のアセナピン濃度と N-脱メチル体濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を求めた。

アセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータ C_{max} 及び AUC_{0-12h}（loge-変換後）並びに t_{max}（ランキング後）に対する分散分析により 95%信頼区間を求め、古典的仮説検定（$\alpha = 0.05$）を実施した。

要約-結論：

2.7.6.9.1 被験者の内訳

被験者 8 名が登録され、投与系列 1、2 にそれぞれ 4 名が無作為に割り付けられた。全被験者に治験薬が投与され、治験を完了した。

2.7.6.9.2 薬物動態の評価

血漿中のアセナピン及び N-脱メチル体の濃度推移を図 2.7.6.9-1に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-1、表 2.7.6.9-2に、統計解析結果を表 2.7.6.9-3に示した。

アセナピン及び N-脱メチル体の C_{max} 及び AUC_{0-12} に着目した場合、2 つの投与系列間（15 mg 錠 × 1 と 5 mg 錠 × 3）に統計学的な有意差は認められなかった。また、t_{max} にも統計学的な有意差が観察されなかった。

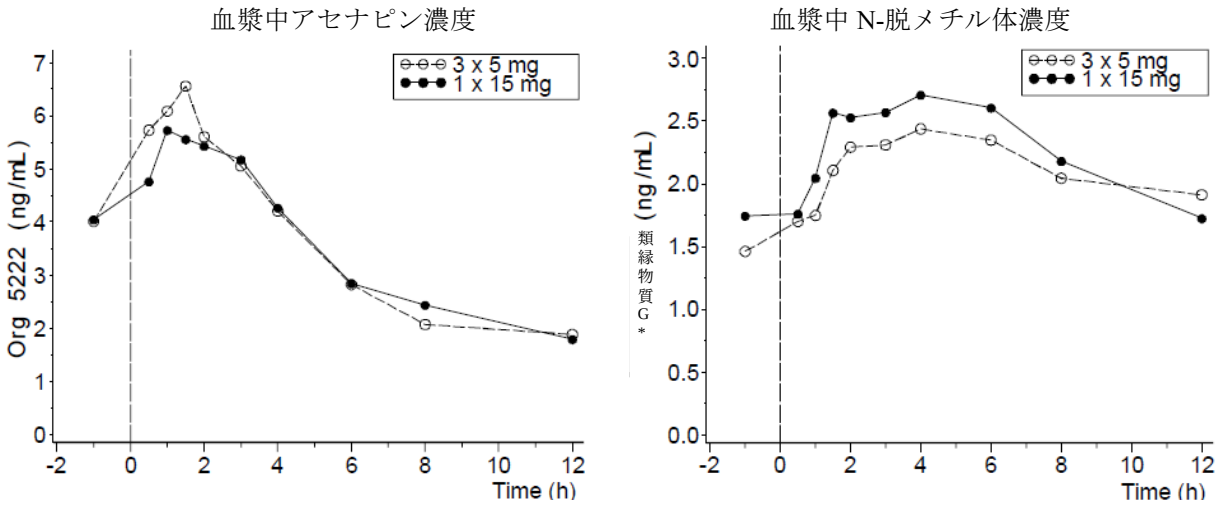


図 2.7.6.9-1 統合失調症又は統合失調感情障害患者 アセナピン舌下投与したときの血漿中アセナピン濃度及び N-脱メチル体濃度推 （平均値）

Source: CSR Figure 1、Figure 2
All curves based on n = 8 subjects.
The dotted line refers to the time of administration.

表 2.7.6.9-1 統合失調症又は統合失調感情障害患者にアセナピン舌下投与したときの血漿中アセナピンの薬物動態パラメータ（n=8）

Parameter (unit)	1×15 mg multiple dose	3×5 mg multiple dose
C_{max} (ng/mL)	6.38 (2.76)	6.89 (3.08)
t_{max} (hr)	1.00 (0.5-3.0)	1.25 (0.5-2.0)
AUC_{0-12} (ng·hr/mL)	41.1 (17.1)	41.3 (18.2)
en-C_{max} (1/hr)	0.157 (0.0325)	0.169 (0.0310)
C_{av} (ng/mL)	3.43 (1.43)	3.44 (1.52)
C_{min} (ng/mL)	1.78 (0.606)	1.87 (0.794)
Degree of fluctuation (%)	135 (41.0)	146 (44.5)

Source: CSR Table 8
Presented are mean (standard deviation), except for t_{max}: median (min-max).

表 2.7.6.9-2 統合失調症又は統合失調感情障害患者にアセナピン舌下投与したときの血漿中N-脱メチル体の薬物動態パラメータ（n=8）

Parameter (unit)	1×15 mg multiple dose	3×5 mg multiple dose
C_{max} (ng/mL)	3.13 (1.40)	2.84 (1.33)
t_{max} (hr)	3.5 (1.5-6.0)	3.5 (2.0-6.0)
AUC_{0-12} (ng·hr/mL)	27.3 (10.7)	25.4 (12.2)
en-C_{max} (1/hr)	0.114 (0.0133)	0.113 (0.0119)
C_{av} (ng/mL)	2.28 (0.890)	2.12 (1.01)
C_{min} (ng/mL)	1.72 (0.709)	1.91 (0.943)
Degree of fluctuation (%)	61.7 (16.6)	46.9 (26.7)

Source: CSR Table 9
Presented are mean (standard deviation), except for t_{max}: median (min-max).

表 2.7.6.9-3 薬物動態パラメータの統計解析の結果

Parameter (unit)	Geometric mean 1×15 mg (N=8)	Geometric mean 3×5 mg (N=8)	Point estimate of true ratio 1×15 mg /3 × 5 mg	95% confidence interval
アセナピン				
t_{max} (hr) [a]	1.00	1.25	0.48	-0.75 - 1.25
C_{max} (ng/mL)	5.97	6.40	0.93	0.78 - 1.11
AUC_{0-12} (ng·hr/mL)	38.6	38.4	1.00	0.93 - 1.08
N-脱メチル体				
t_{max} (hr) [a]	3.50	3.50	-0.26	-3.26 - 1.00
C_{max} (ng/mL)	2.84	2.56	1.11	0.89 - 1.38
AUC_{0-12} (ng·hr/mL)	25.1	22.8	1.10	0.92 - 1.32

Source: CSR Table 10
a) For t_{max}, medians (instead of geometric means) and point estimates for the median difference (1 × 15 mg minus 3 × 5 mg) are presented.

2.7.6.9.3 有効性の評価

CGI-S スコアの推移を表 2.7.6.9-4に示した。

ベースライン時点又はベースライン後の CGI-S スコアに着目した場合、投与系列 1 と投与系列 2 の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.6.9-4 投与系列毎の CGI-S スコア推移（AST 集団）

		Sequence 1 (N=4)				Sequence 2 (N=4)			
		Baseline score				Baseline score			
Post-baseline assessment	Post-baseline score	Mildly ill		Moderately ill		Mildly ill		Moderately ill	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Trial day 5	Mildly ill	3	75	0	0	2	50	0	0
	Moderately ill	0	0	1	25	0	0	2	50
End Point	Mildly ill	3	75	0	0	2	50	0	0
	Moderately ill	0	0	1	25	0	0	2	50

Source: CSR Table 7
N = total number of subjects; n = number of subjects in the category; %=ratio of n/N*100.
Subjects in Sequence 1 received 3 × 5 mg Org 5222 b.i.d. followed by 1 × 15 mg Org 5222 b.i.d.
Subjects in Sequence 2 received 1 × 15 mg Org 5222 b.i.d. followed by 3 × 5 mg Org 5222 b.i.d.

2.7.6.9.4 安全性の評価

有害事象発現頻度の概括を表 2.7.6.9-5に、有害事象の一覧を表 2.7.6.9-6に示した。

安全性解析対象である被験者 8 名のうち 5 名が有害事象を発現した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められず、被験者全員が回復した。本治験で死亡例は認められず、重篤な有害事象も観察されなかった。有害事象が原因で本治験を中止した被験者はいなかった。

臨床検査所見、バイタルサイン、体重、心電図又は錐体外路症状に着目した場合、投与系列間で臨床的に意味のある差は認められなかった。また、どちらの投与系列も、これらの安全性パラメータにベースラインからの臨床的に意味のある変化は観察されなかった。

表 2.7.6.9-5 有害事象発現頻度の概括

Event type	Treatment sequence					
	Sequence 1 (N=4)		Sequence 2 (N=4)		TOTAL (N=8)	
	n	%	n	%	n	%
有害事象発現被験者数	2	50	3	75	5	63
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
有害事象により中止した被験者	0	0	0	0	0	0
因果関係が否定できない有害事象	0	0	0	0	0	0
重度の有害事象	0	0	0	0	0	0

Source: CSR Table 12
n: 発現被験者数、%: 発現率
治験薬服薬中及び治験薬服用 7 日後（重篤な場合は 30 日後）までに発現した事象を有害事象とした
Sequence 1: アセナピン 5 mg 錠 ×3、1 日 2 回投与→アセナピン 15 mg 錠 ×1、1 日 2 回投与
Sequence 2: アセナピン 15 mg 錠 ×1、1 日 2 回投与→アセナピン 5 mg 錠 ×3、1 日 2 回投与

表 2.7.6.9-6 有害事象の一覧

器官別大分類/基本語		Treatment sequence					
		Sequence 1 (N=4)		Sequence 2 (N=4)		Total (N=8)	
		n	%	n	%	n	%
中枢・末梢神経系障害	錐体外路症状	1	25	1	25	2	25
消化管障害	消化不良	1	25	1	25	2	25
精神障害	不安	1	25	1	25	2	25
	不眠症	1	25	1	25	2	25

Source: CSR Table 13
WHO ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
n: 発現被験者数、%: 発現率
Sequence 1: アセナピン 5 mg 錠 ×3、1 日 2 回投与→アセナピン 15 mg 錠 ×1、1 日 2 回投与
Sequence 2: アセナピン 15 mg 錠 ×1、1 日 2 回投与→アセナピン 5 mg 錠 ×3、1 日 2 回投与

2.7.6.9.5 まとめ

薬物動態：

アセナピンと N-脱メチル体の薬物動態に関して、有効成分含量が異なる 2 種類の錠剤投与（アセナピンの 15 mg 錠 ×1 及び 5 mg 錠 ×3）にほとんど差は認められなかった。

有効性：

有効性評価は本治験の目標ではないため、有効性評価項目は変化量のみを評価した。ベースライン時点及びベースライン後の CGI-S スコアに着目した場合、投与系列 1 と投与系列 2 の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

安全性：

どちらの投与系列も、おおむね忍容性に問題はなかった。

2.7.6.10 A7501015 試験【5.3.1.2-04】

治験の標題	A Bioequivalence Study of Sublingual Asenapine Tablets (5 mg) in Healthy Volunteers
治験依頼者	[redacted], Organon
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted]、実施国：米国
公表文献（引用文献）	該当なし
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

試験方法の概要

目的

主要目的：

- [redacted]製ゼラチンを使用して製造された 5 mg 製剤（ノンフレーバー錠、市販用製剤として申請）と臨床第 III 相試験で使用した製剤（[redacted]製ゼラチンを使用した治験用製剤）との生物学的同等性を評価する
- [redacted]製ゼラチンを使用して製造された着色した 5 mg 舌下錠（[redacted]フレーバー錠、市販用製剤として申請）と臨床第 III 相試験で使用した製剤（[redacted]製ゼラチンを使用した治験用製剤）との生物学的同等性を評価する

副次目的：

- アセナピン 5 mg 単回舌下投与後の安全性と忍容性を評価する
- 味覚テスト調査票により、製剤の味を評価する

治験方法

健康成人を対象とする単一施設、非盲検、無作為化、単回投与、3 剤 3 期クロスオーバー生物学的同等性試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：36 名

解析時：安全性解析対象 38 名、薬物動態解析対象 36 名

対象及び主要な選択・除外基準

健康な成人男性又は女性で年齢 18～55 歳、Body Mass Index（BMI）18～30 kg/m^2、脈拍数 ≥55 bpm、QTc≤450 msec、スクリーニング評価に先立ち治験参加同意書に自らの意思で署名する能力があること。

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

治験薬	剤型	ロット番号	製剤識別番号
アセナピン（標準製剤）	[redacted]製ゼラチンを使用したアセナピン 5 mg 製剤（ノンフレーバー、着色なし）（治験用製剤）	[redacted]	[redacted]
アセナピン（試験製剤 1）	[redacted]製ゼラチンを使用したアセナピン 5 mg 製剤（ノンフレーバー、着色なし）（市販用製剤として申請）	[redacted]	[redacted]
アセナピン（試験製剤 2）	[redacted]製ゼラチンを使用したアセナピン 5 mg 赤色[redacted]フレーバー／[redacted]甘味付け製剤（市販用製剤として申請）	[redacted]	[redacted]

治療期間

治験薬投与に慣れてもらうため、被験者全員に対して各治験薬の投与前日にプラセボ舌下錠を投与した。

本試験の Day 1、Day 8 及び Day 15 に、前項に提示した 3 剤のうち 1 剤を無作為割付した順序で投与した。

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

治験薬	剤型	ロット番号	製剤識別番号
プラセボ	0 mg ノンフレーバー錠	[redacted]	[redacted]

評価基準

薬物動態：

血液試料を採取し、アセナピンとその代謝物 N-脱メチル体の血漿中濃度を測定した。治験薬投与前（アセナピン投与 5 分前）及び各アセナピン製剤投与後 10 分、20 分、30 分、45 分、1 時間、1.5 時間、2 時間、3 時間、4 時間、6 時間、8 時間、12 時間、24 時間、36 時間及び 48 時間が経過した時点で血液試料を採取した。WinNonlin バージョン 4.0.1.を使用してノンコンパートメント解析を行い、血漿中のアセナピンと N-脱メチル体の薬物動態パラメータ値を算出した。薬物動態解析では、実際の試料採取時点を用いた。

薬力学：

各アセナピン製剤投与後 1 分、10 分及び 4 時間が経過した時点で、各被験者が味覚調査票に記入した。

安全性：

臨床モニタリング、バイタルサイン（心拍数、血圧）、12 誘導心電図、有害事象及び臨床検査

統計手法

薬物動態パラメータ：

記述統計量を用いて、治験薬別に全ての薬物動態パラメータを要約した。投与系列、系列内の被験者、治験薬投与期間及び治験薬を効果モデルとする分散分析（Analysis of Variance; ANOVA）により、対数変換した C_{max}、AUC_{0-tlqc} 及び $AUC_{0-\infty}$などの薬物動態パラメータを解析した。系列内の被験者は変量効果とみなした。試験製剤（[redacted] 製ノンフレーバー錠及び [redacted] 製[redacted]フレーバー錠）の標準製剤（[redacted] 製錠剤）に対する割合として、モデルに基づく 90%信頼区間を求めた。C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$幾何平均値の比（試験製剤／標準製剤）に対する 90%信頼区間が 80%～125%の範囲内に完全に収まっている場合には、生物学的に同等であると結論した。

薬力学的パラメータ：

舌下投与した異なる 3 剤のアセナピン錠（ノンフレーバー錠とフレーバー錠）の全体的な相対的受入れ度に関する調査票への回答の評価及び治験薬別に表形式に要約した。記述統計量を用いてデータを解析した。

要約-結論

2.7.6.10.1 被験者の内訳

健康な成人男性又は女性 38 名が治験に参加し、そのうち 32 名が治験を完了し、6 名は治療薬投与期間中に中止した。中止理由の内訳は、有害事象が 2 名、同意撤回が 2 名、その他の理由が 2 名であった。

被験者 38 名のうち 26 名が白人、8 名が黒人、3 名がアジア人、残りの 1 名はその他の人種であった。年齢 18～43 歳、平均年齢は 25.3 歳であった。

2.7.6.10.2 薬物動態の評価

血漿中のアセナピン及び N-脱メチル体の濃度推移を図 2.7.6.10-1、図 2.7.6.10-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-1、表 2.7.6.10-2 に示した。

治験薬の平均 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ 値の比に関して求めた 90%信頼区間が 80%～125%という生物学的同等性の範囲内に完全に収まっていたことに基づき、[redacted] 製ゼラチンを使用して製造した試験製剤（ノンフレーバー錠及び[redacted]フレーバー錠）はいずれも、[redacted]製ゼラチンを使用して製造した標準製剤と生物学的に同等であった。N-脱メチル体の評価結果は、血漿中アセナピンの成績に一致している。

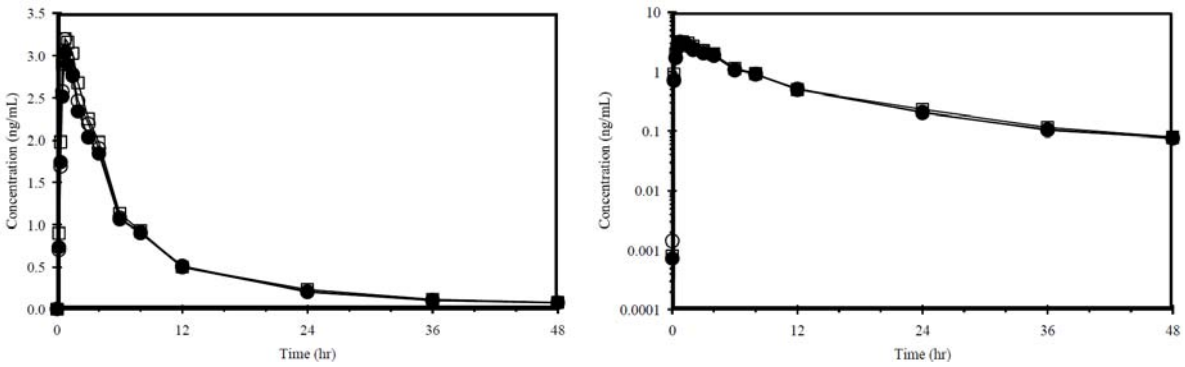


図 2.7.6.10-1 健康成人にアセナピン舌下錠 5 mg（[redacted]製錠剤、[redacted] 製ノンフレーバー錠、[redacted] 製[redacted]フレーバー錠）を投与したときの血漿中アセナピン濃度推移（平均値）

Source: CSR Figure 1
Upper and lower panel are linear and semi-logarithmic plots, respectively.
●: [redacted] 製錠剤（標準製剤）
○: [redacted]製ノンフレーバー錠（試験製剤 1）
□: [redacted]製[redacted]フレーバー錠（試験製剤 2）

表 2.7.6.10-1 健康成人にアセナピン舌下錠 5 mg（[redacted]製錠剤、[redacted]製ノンフレーバー錠、[redacted]製[redacted]フレーバー錠）を投与したときの血漿中アセナピンの薬物動態パラメータ

Parameter	Least-Squares Mean Parameter Values		Ratio	90% Confidence Interval
	[redacted] Tablet Unflavored (Test 1)	[redacted] Tablet (Reference)		
N	33	36		
$C_{max,}$ ng/mL	3.07	2.96	104	91.51 to 117.45
$AUC_{0\text{-}tlqc}$, ng·hr/mL	21.9	21.6	101	91.19 to 112.51
$AUC_{0\text{-}\infty}$, ng·hr/mL	23.4	23.2	101	91.15 to 111.73
t_{max}, hr	1.00	1.06		Not Applicable
$t_{1/2}$, hr	12.3	13.4		Not Applicable
	[redacted] Tablet Red [redacted] (Test 2)	[redacted] Tablet (Reference)		
N	34	36		
C_{max}, ng/mL	3.23	2.96	109	96.66 to 123.64
$AUC_{0\text{-}tlqc}$, ng·hr/mL	23.5	21.6	109	97.96 to 120.53
$AUC_{0\text{-}\infty}$, ng·hr/mL	24.8[a)]	23.2	107	96.79 to 118.55
t_{max}, hr	1.11	1.06		Not Applicable
$t_{1/2}$, hr	13.0 [a)]	13.4		Not Applicable

Source: CSR Table 8

Ratio = Ratio of treatment mean values, expressed as a percentage (100% × test/reference).

90% Confidence Interval = 90% confidence interval estimate for the ratio (test/reference) of treatment mean values, expressed as a percentage of the reference mean.

a) N = 33 ($t_{1/2}$ could not be determined for all subjects)

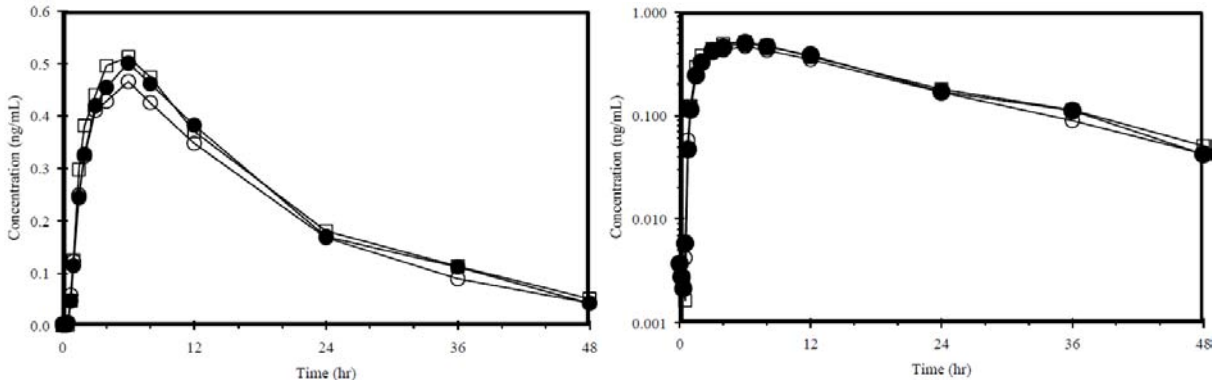


図 2.7.6.10-2 健康成人にアセナピン舌下錠 5 mg（[redacted]製錠剤、[redacted]製ノンフレーバー錠、[redacted]製[redacted]フレーバー錠）を投与したときの血漿中 N-脱メチル体濃度推移（平均値）

Source: CSR Figure 3

Upper and lower panel are linear and semi-logarithmic plots, respectively.

●: [redacted] 製錠剤（標準製剤）

○: [redacted]製ノンフレーバー錠（試験製剤 1）

□: [redacted] 製[redacted]フレーバー錠（試験製剤 2）

表 2.7.6.10-2 健康成人にアセナピン舌下錠 5 mg（[redacted] 製錠剤、[redacted] 製ノンフレーバー錠、[redacted] 製[redacted]フレーバー錠）を投与したときの血漿中 N-脱メチル体の薬物動態パラメータ

Parameter	Least-Squares Mean Parameter Values		Ratio	90% Confidence Interval
	[redacted] Tablet Unflavored (Test 1)	[redacted] Tablet (Reference)		
N	33	36		
C_{max}, ng/mL	0.485	0.531	91.4	83.71 to 99.70
$AUC_{(0\text{-}tlqc)}$, ng·hr/mL	8.51	9.45	90.1	82.35 to 98.59
$AUC_{(0\text{-}\infty)}$, ng·hr/mL	10.3	11.0 [a)]	93.2	86.05 to 101.04
t_{max}, hr	5.61	5.92		Not Applicable
$t_{1/2}$, hr	13.7	13.7 [a)]		Not Applicable
	[redacted] Tablet Red [redacted] (Test 2)	[redacted] Tablet (Reference)		
N	34	36		
C_{max}, ng/mL	0.545	0.531	103	94.13 to 111.85
$AUC_{(0\text{-}tlqc)}$, ng·hr/mL	10.0	9.45	106	96.90 to 115.72
$AUC_{(0\text{-}\infty)}$, ng·hr/mL	11.9	11.0 [a)]	108	100.07 to 117.28
t_{max}, hr	5.83	5.92		Not Applicable
$t_{1/2}$, hr	14.6	13.7 [a)]		Not Applicable

Source: CSR Table 9

Ratio = Ratio of treatment mean values, expressed as a percentage (100% × test/reference).

90% Confidence Interval = 90% confidence interval estimate for the ratio (test/reference) of treatment mean values, expressed as a percentage of the reference mean.

a) N = 34 ($t_{1/2}$ could not be determined for all subjects)

2.7.6.10.3 安全性の評価

有害事象発現頻度の概括を表 2.7.6.10-3 に、有害事象の一覧を表 2.7.6.10-4 に示した。

本治験では、死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった。

本治験を中止したのは 2 名で、中止理由はいずれも有害事象（低血圧）によるものであった。

アセナピン 5 mg を投与した被験者 36 名から 657 件の有害事象が報告された。このうち 641 件の有害事象が、治験薬と関連ありと判定された。治験薬と関連ありと判定された有害事象のうち、9 件が重度、430 件が中等度、202 件が軽度に分類された。

表 2.7.6.10-3 有害事象発現頻度の概括

	Treatment Group		
	Asenapine 5 mg Tablet [redacted]	Asenapine 5 mg Tablet [redacted]	Asenapine 5 mg Tablet Red [redacted]
安全性解析対象被験者数	(N = 36)	(N = 33)	(N = 34)
有害事象報告被験者数（発現率）			
有害事象	36 (100.0)	33 (100.0)	34 (100.0)
因果関係の否定できない有害事象	36 (100.0)	33 (100.0)	34 (100.0)
有害事象			
軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中等度	33 (91.7)	31 (93.9)	33 (97.1)
重度	3 (8.3)	2 (6.1)	1 (2.9)
因果関係の否定できない有害事象			
軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中等度	33 (91.7)	31 (93.9)	33 (97.1)
重度	3 (8.3)	2 (6.1)	1 (2.9)
程度別有害事象発現件数			
有害事象	236	210	211
軽度	80	69	64
中等度	150	139	146
重度	6	2	1
因果関係の否定できない有害事象	230	203	208
軽度	75	66	61
中等度	149	135	146
重度	6	2	1
中止に至った有害事象	1	1	0
重篤な有害事象	0	0	0
死亡	0	0	0

Source: Table 12

表 2.7.6.10-4 有害事象の一覧

器官別大分類	基本語	Treatment Group Asenapine 5 mg Tablet [redacted] (N=36)	Asenapine 5 mg Tablet [redacted] (N=33)	Asenapine 5 mg Tablet Red [redacted] (N=34)
胃腸障害		35 (97.2)	30 (90.9)	34 (100.0)
	口の感覚鈍麻	29 (80.6)	25 (75.8)	32 (94.1)
	口内乾燥	24 (66.7)	21 (63.6)	24 (70.6)
	口腔内不快感	23 (63.9)	19 (57.6)	19 (55.9)
	悪心	3 (8.3)	5 (15.2)	3 (8.8)
	舌痛	1 (2.8)	3 (9.1)	2 (5.9)
	硬便	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
	胃食道逆流性疾患	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害		36 (100.0)	33 (100.0)	34 (100.0)
	味覚異常	35 (97.2)	33 (100.0)	33 (97.1)
	傾眠	35 (97.2)	32 (97.0)	33 (97.1)
	口の錯感覚	33 (91.7)	29 (87.9)	32 (94.1)
	体位性めまい	2 (5.6)	2 (6.1)	2 (5.9)
	頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)
	意識レベルの低下	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.9)
	浮動性めまい	5 (13.9)	3 (9.1)	1 (2.9)
	頭部不快感	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
	失神	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害		7 (19.4)	7 (21.2)	5 (14.7)
	低血圧	6 (16.7)	6 (18.2)	5 (14.7)
	高血圧	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
	起立性低血圧	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
	蒼白	1 (2.8)	1 (3.0)	0 (0.0)
精神障害		3 (8.3)	4 (12.1)	4 (11.8)
	落ち着きのなさ	3 (8.3)	3 (9.1)	2 (5.9)
	不安	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
	失見当識	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
	異常な夢	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
	不眠症	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
心臓障害		4 (11.1)	2 (6.1)	3 (8.8)
	頻脈	3 (8.3)	2 (6.1)	2 (5.9)
	徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
	動悸	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
	筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
耳および迷路障害		1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.9)
	耳痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
	回転性めまい	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		3 (8.3)	1 (3.0)	0 (0.0)
	疲労	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	適用部位皮膚炎	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
	注入部位反応	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害		1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血糖	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害		0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)
	月経困難症	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
	自発陰茎勃起	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害		1 (2.8)	2 (6.1)	0 (0.0)
	アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
	紅斑	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
	多汗症	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症		1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.9)
	上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
	咽頭炎	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害		0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)
	結膜充血	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)

Source: CSR Table13.6.4
和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた

2.7.6.10.4 まとめ

薬物動態：

治験薬の平均C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$値の比の90%信頼区間が80%～125%という生物学的同等性の範囲内に完全に収まっていることから、[redacted]製ゼラチンを使用して製造したアセナピン5 mg舌下錠（ノンフレーバー錠及び[redacted]フレーバー錠）は、[redacted]製ゼラチンを使用して製造した臨床第III相試験用錠剤と生物学的に同等である。

安全性：

本治験で単回投与した3剤のアセナピン舌下錠5 mgは全て忍容性に優れていた。

2.7.6.11 A7501016 試験【5.3.1.2-05】

治験の標題	A Phase 1, Open-Label, Single-Dose, Bioequivalence Study of the [redacted] of [redacted] and [redacted] Asenapine Tablets (5 mg) in Healthy Volunteers
治験依頼者	[redacted], Organon
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted]、実施国：米国
公表文献（引用文献）	該当なし
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

試験方法の概要

目的

主要目的：

[redacted]原薬を用いたアセナピン 5 mg ノンフレーバー錠（臨床第 III 相試験用製剤）と[redacted]原薬を用いたアセナピン 5 mg ノンフレーバー錠との[redacted]が生物学的に同等かどうかを確認する。

[redacted]原薬で市場販売を想定したアセナピン製剤を製造できるかどうかを明らかにする。

副次目的：

単回舌下投与したアセナピン 5 mg の安全性と忍容性を評価する

治験方法

本試験は単一施設、非盲検、無作為化、単回投与、2 剤 2 期クロスオーバー生物学的同等性試験である。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：36 名

解析時：安全性解析対象 36 名

対象及び主要な選択・除外基準

健康な成人男性又は女性で年齢 18～55 歳、Body Mass Index（BMI）18～30 kg/m^2、脈拍数 ≥55bpm、QT ≤450msec、スクリーニング評価に先立ち治験参加同意書に自らの意思で署名する能力があること。

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

治験薬	剤型	ロット番号	製剤識別番号
アセナピン（標準製剤）	[redacted]製剤：[redacted]原薬を使用したアセナピン 5 mg ノンフレーバー錠（臨床第 III 相試験用製剤）	[redacted]	[redacted]
アセナピン（試験製剤）	[redacted]製剤：[redacted]原薬を使用したアセナピン 5 mg ノンフレーバー錠	[redacted]	[redacted]

治療期間

被験者全員に対し、それぞれの治験薬投与前日にプラセボ舌下錠を投与した。

Day 1 及び Day 8 に、無作為に割り付けた順序で前項の 2 剤のうち 1 剤を単回舌下投与した。

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

治験薬	剤型	ロット番号	製剤識別番号
プラセボ	0 mg ノンフレーバー錠	[redacted]	[redacted]

評価基準

薬物動態：

血液試料を採取し、アセナピンとその代謝物 N-脱メチル体の血漿中薬物濃度を測定した。治験薬投与前及び各アセナピン製剤投与後経時的に 48 時間まで、試料を採取した。

WinNonlin バージョン 4.0.1.を使用してノンコンパートメント解析を行い、血漿中のアセナピンと N-脱メチル体の薬物動態パラメータ値を算出した。薬物動態解析では、実際の試料採取時点を用いた。

安全性：

臨床モニタリング、バイタルサイン（心拍数、血圧）、12 誘導心電図、有害事象及び臨床検査

統計手法：

薬物動態パラメータ：

記述統計量を用いて、治験薬別に全パラメータを要約した。投与系列、系列内の被験者、治験薬投与期間及び治験薬を効果モデルとするクロスオーバー分散分析（Analysis of Variance; ANOVA）により、対数変換した C_{max}、$AUC_{0\text{-}tlqc}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$を含む薬物動態パラメータを解析した。系列内の被験者は変量効果とみなした。試験製剤（[redacted]原薬錠剤）の標準製剤（[redacted]原薬錠剤）に対する百分率として、モデルに基づく 90%信頼区間を求めた。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の調整済み幾何平均値の比（試験製剤／標準製剤）の 90%信頼区間が 80%～125%の範囲内に完全に収まっている場合には、生物学的に同等であると結論した。

要約-結論：

2.7.6.11.1 被験者の内訳

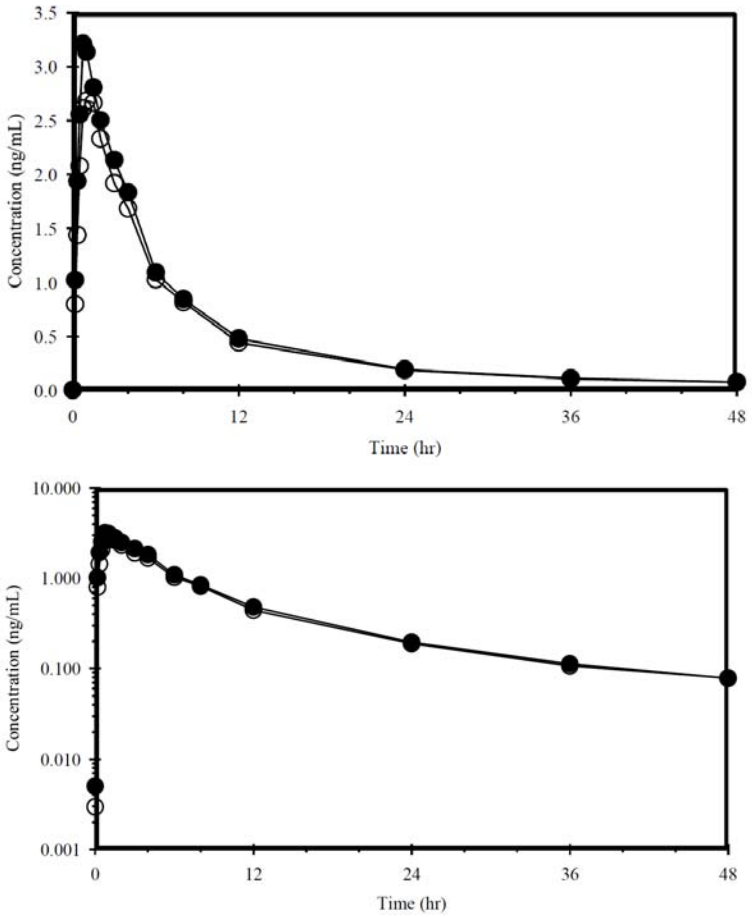
健康な成人男性又は女性 36 名が治験に参加し、そのうち 33 名が治験を完了した。3 名は治験薬投与期間中に脱落した。中止理由の内訳は、コンプライアンスの欠如が 2 名、治験参加同意の撤回が 1 名であった。有害事象による中止はなかった。

被験者 36 名のうち、白人は 31 名、黒人が 4 名、残りの 1 名はその他の人種（アジア人を除く）であった。年齢 18～50 歳、年齢の中央値は 24.1 歳であった。

2.7.6.11.2 薬物動態の評価

血漿中のアセナピン及び N-脱メチル体の濃度推移を図 2.7.6.11-1、図 2.7.6.11-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.11-1、表 2.7.6.11-2 に示した。

C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の平均値の比（試験製剤/標準製剤）の 90%信頼区間が 80%～125%という生物学的同等性の範囲内に完全に収まっているため、[redacted]原薬を用いたアセナピン 5 mg 錠（試験製剤）と臨床第 III 相試験で使用した[redacted]原薬を用いたアセナピン 5 mg 錠（標準製剤）とは生物学的に同等であった。N-脱メチル体の評価結果は、アセナピンの成績とほぼ同じであった。



●[redacted]製剤（標準製剤）、○[redacted]製剤（試験製剤）

図 2.7.6.11-1 健康成人にアセナピン舌下錠 5 mg（[redacted]原薬製剤、[redacted]原薬製剤）を投与したときの血漿中アセナピン濃度推移（平均値）

Source: CSR Figure 1
Upper and lower panel are linear and semi-logarithmic plots, respectively.

表 2.7.6.11-1 健康成人にアセナピン舌下錠 5 mg（[redacted]原薬製剤、[redacted]原薬製剤）を投与したときの血漿中アセナピンの薬物動態パラメータ

Parameter	Least-Squares Mean Parameter Values		Ratio	90% Confidence Interval
	[redacted] Tablet (Test)	[redacted] Tablet (Reference)		
N	35	34		
C_{max}, ng/mL	2.95	3.25	90.6	80.80 to 101.65
$AUC_{0\text{-}tlqc}$, ng·hr/mL	21.2	23.0	92.1	83.62 to 101.45
$AUC_{0\text{-}\infty}$, ng·hr/mL	23.1[a)]	25.1[b)]	92.0	83.69 to 101.18
t_{max}, hr	1.13	1.12		Not Applicable
$t_{1/2}$, hr	18.7[a)]	19.1[b)]		Not Applicable

Source: CSR Table 7
Ratio = Ratio of treatment mean values, expressed as a percentage (100% × test/reference).
90% Confidence Interval = 90% confidence interval estimate for the ratio (test/reference) of treatment mean values, expressed as a percentage of the reference mean.
a) N = 33.
b) N = 32 ($t_{1/2}$ could not be determined for all subjects).

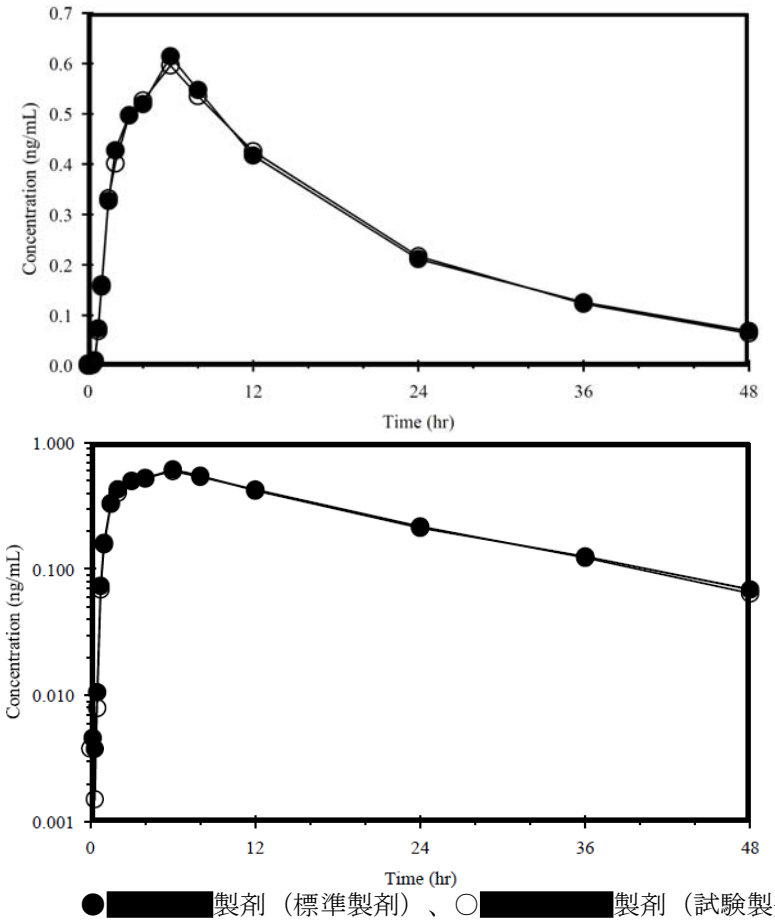


図 2.7.6.11-2 健康成人にアセナピン舌下錠 5 mg（[redacted]原薬製剤、[redacted]原薬製剤）を投与したときの血漿中 N-脱メチル体濃度推移（平均値）

Source: CSR Figure 3
Upper and lower panel are linear and semi-logarithmic plots, respectively.

表 2.7.6.11-2 健康成人にアセナピン舌下錠 5 mg（[redacted]原薬製剤、[redacted]原薬製剤）を投与したときの血漿中 N-脱メチル体濃度の薬物動態パラメータ

Parameter	Least-Squares Mean Parameter Values		Ratio	90% Confidence Interval
	[redacted] Tablet (Test)	[redacted] Tablet (Reference)		
N	35	34		
C_{max}, ng/mL	0.604	0.623	97.0	92.48 to 101.66
$AUC_{0\text{-}tlqc}$, ng·hr/mL	11.3	11.3	99.9	95.81 to 104.15
$AUC_{0\text{-}\infty}$, ng·hr/mL	13.6	13.3[a)]	102	96.94 to 107.10
t_{max}, hr	5.44	5.17		Not Applicable
$t_{1/2}$, hr	15.6	14.7[a)]		Not Applicable

Source: CSR Table 8
Ratio = Ratio of treatment mean values, expressed as a percentage (100% × test/reference).
90% Confidence Interval = 90% confidence interval estimate for the ratio (test/reference) of treatment mean values, expressed as a percentage of the reference mean.
a) N = 33.

2.7.6.11.3 安全性の評価

有害事象発現頻度の概括を表 2.7.6.11-3 に、有害事象の一覧を表 2.7.6.11-4 に示した。

本治験で死亡例、重篤な有害事象及び有害事象に起因する中止例は報告されなかった。

アセナピン 5 mg を投与した被験者 35 名から計 320 件の有害事象が報告された。このうちの 296 件が治験薬と関連ありと判定された。治験薬と関連ありと判定された有害事象の内訳をみると、3 件が重度、204 件が中等度、89 件が軽度であった。

表 2.7.6.11-3 有害事象発現頻度の概括

Regimen	Treatment Group	
	Asenapine 5 mg Sublingual Tablet [redacted]	Asenapine 5 mg Sublingual Tablet [redacted]
安全性解析対象被験者数	(N = 34)	(N = 35)
有害事象報告被験者数（発現率）		
有害事象	34 (100.0)	35 (100.0)
因果関係の否定できない有害事象	34 (100.0)	35 (100.0)
程度別有害事象報告被験者数（発現率）		
有害事象		
軽度	0 (0.0)	1 (2.9)
中等度	33 (97.1)	33 (94.3)
重度	1 (2.9)	1 (2.9)
因果関係の否定できない有害事象		
軽度	0 (0.0)	1 (2.9)
中等度	33 (97.1)	33 (94.3)
重度	1 (2.9)	1 (2.9)
程度別有害事象発現件数		
有害事象	166	154
軽度	50	54
中等度	114	99
重度	2	1
因果関係の否定できない有害事象	154	142
軽度	42	47
中等度	110	94
重度	2	1
中止に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	0	0
死亡	0	0

Source: CSR Table 13.6.3

表 2.7.6.11-4 有害事象の一覧

器官別大分類	基本語	Treatment Group	
		Asenapine 5 mg Sublingual Tablet [redacted]	Asenapine 5 mg Sublingual Tablet [redacted]
		(N = 34)	(N = 35)
神経系障害		34 (100.0)	35 (100.0)
	傾眠	34 (100.0)	35 (100.0)
	浮動性めまい	13 (38.2)	11 (31.4)
	味覚異常	8 (23.5)	5 (14.3)
	口の錯感覚	5 (14.7)	5 (14.3)
	頭痛	3 (8.8)	2 (5.7)
	感覚鈍麻	2 (5.9)	2 (5.7)
	下肢静止不能症候群	0 (0.0)	2 (5.7)
	体位性めまい	1 (2.9)	1 (2.9)
	協調運動異常	1 (2.9)	0 (0.0)
	失神	1 (2.9)	0 (0.0)
胃腸障害		25 (73.5)	22 (62.9)
	口の感覚鈍麻	25 (73.5)	22 (62.9)
	悪心	4 (11.8)	4 (11.4)
	口腔内不快感	4 (11.8)	1 (2.9)
	腹痛	1 (2.9)	0 (0.0)
	口内乾燥	1 (2.9)	0 (0.0)
心臓障害		16 (47.1)	18 (51.4)
	徐脈	4 (11.8)	7 (20.0)
	頻脈	10 (29.4)	7 (20.0)
	洞停止	5 (14.7)	5 (14.3)
	結節性調律	1 (2.9)	3 (8.6)
	期外収縮	0 (0.0)	1 (2.9)
	洞性徐脈	0 (0.0)	1 (2.9)
血管障害		7 (20.6)	6 (17.1)
	低血圧	6 (17.6)	3 (8.6)
	血腫	0 (0.0)	1 (2.9)
	起立性低血圧	1 (2.9)	1 (2.9)
	蒼白	1 (2.9)	1 (2.9)
皮膚および皮下組織障害		5 (14.7)	3 (8.6)
	ざ瘡	0 (0.0)	2 (5.7)
	アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (2.9)
	皮膚炎	1 (2.9)	0 (0.0)
	接触性皮膚炎	1 (2.9)	0 (0.0)
	紅斑	1 (2.9)	0 (0.0)
	発疹	1 (2.9)	0 (0.0)
	皮膚剥脱	1 (2.9)	0 (0.0)
精神障害		7 (20.6)	2 (5.7)
	不安	0 (0.0)	1 (2.9)
	精神緩慢	0 (0.0)	1 (2.9)
	落ち着きのなさ	7 (20.6)	1 (2.9)

Source: CSR Table13.6.4
和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた

表 2.7.6.11-4 有害事象の一覧（続き）

器官別大分類	基本語	Treatment Group	
		Asenapine 5 mg Sublingual Tablet [redacted]	Asenapine 5 mg Sublingual Tablet [redacted]
		(N = 34)	(N = 35)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2 (5.9)	2 (5.7)
	鼻閉	0 (0.0)	1 (2.9)
	咽頭感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (2.9)
	咽喉乾燥	1 (2.9)	0 (0.0)
	くしゃみ	1 (2.9)	0 (0.0)
眼障害		1 (2.9)	1 (2.9)
	眼瞼浮腫	0 (0.0)	1 (2.9)
	霧視	1 (2.9)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		0 (0.0)	1 (2.9)
	ゆったり感	0 (0.0)	1 (2.9)
臨床検査		1 (2.9)	1 (2.9)
	心拍数減少	0 (0.0)	1 (2.9)
	血圧低下	1 (2.9)	0 (0.0)
外科および内科処置		0 (0.0)	1 (2.9)
	脱毛術	0 (0.0)	1 (2.9)
感染症および寄生虫症		1 (2.9)	0 (0.0)
	上気道感染	1 (2.9)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症		2 (5.9)	0 (0.0)
	切開部位合併症	1 (2.9)	0 (0.0)
	サンバーン	1 (2.9)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害		1 (2.9)	0 (0.0)
	背部痛	1 (2.9)	0 (0.0)

Source: CSR Table13.6.4
和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた

2.7.6.11.4 まとめ

薬物動態：

[redacted]製剤は、[redacted]製剤と生物学的に同等であった。

安全性：

単回投与した[redacted]製剤及び[redacted]製剤は、忍容性に優れていた。

2.7.6.12 041030 試験【5.3.1.2-06】

治験の標題	A single dose, open label, randomized, three period, three-way cross-over bioequivalence study with sublingually, supralingually and bucally administered asenapine in healthy male subjects
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted]、実施国：ベルギー
公表文献（引用文献）	該当なし
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

試験方法の概要

目的

主要目的：

舌上投与及びバッカル投与したアセナピンと舌下投与したアセナピンが生物学的に同等かどうかを検討する

副次目的：

舌下、舌上及びバッカル投与で単回投与したアセナピンの安全性と忍容性を比較評価する

治験方法

本試験は単一施設、非盲検、無作為化、単回投与、3 剤 3 期クロスオーバー試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：33 名

解析時：安全性解析対象 36 名、薬物動態解析対象 32 名

対象及び主要な選択・除外基準

健康成人男性で年齢 18～45 歳、Body Mass Index（BMI）18～28 kg/m^2、脈拍数 ≥ 55 bpm、100/60 mmHg ≤ 血圧 ≤ 140/90 mmHg、スクリーニング評価に先立ち治験参加同意書に自らの意思で署名する能力があること。

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

アセナピン 5 mg 錠

アセナピン 5 mg 錠を単回投与

ロット番号：[redacted]

各治験薬投与期間の Day 1 に、被験者全員に対し 1 週間以上の投与間隔を設けて以下の投与を実施した。

投与 A：アセナピン 5 mg を単回舌下投与

投与 B：アセナピン 5 mg を単回舌上投与

投与 C：アセナピン 5 mg を単回バッカル投与

治療期間

単回投与を 3 回実施した。次のアセナピン投与までの間に、7 日以上の休薬期間を設けた。

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

プラセボ錠

プラセボ錠をアセナピン錠と同じ投与経路（舌下、舌上又はバッカル経路）で投与。

ロット番号：[redacted]

治験手順に慣れてもらうため、各治験薬投与期間の Day -1 に、被験者全員に対してプラセボを投与した。

評価基準

薬物動態：

アセナピン単回投与による血漿中濃度に基づき、3 投与経路について以下の薬物動態パラメータを算出した。最高血漿中濃度（C_{max}）と最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、薬物濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度時間曲線下面積と無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（それぞれ $AUC_{0\text{-}tlqc}$ と $AUC_{0\text{-}\infty}$）及び消失半減期（$t_{1/2}$）。代謝物の N-脱メチル体についても、同じ薬物動態パラメータを算出した。

安全性：

有害事象 、身体学的検査、臨床検査、心電図及びバイタルサイン。

統計手法

薬物動態パラメータ：

アセナピン及び N-脱メチル体の血漿中濃度と算出された薬物動態パラメータの記述統計量を求めた。アセナピンの C_{max}、$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$に基づく生物学的同等性の検定を行い、投与経路は「舌下投与」を基準投与、「舌上投与」及び「バッカル投与」を検討対象投与とし、いずれも 5 mg の用量段階で実施した。C_{max}、$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の比（検討対象投与/基準投与）が許容範囲内に完全に収まっている場合には、生物学的に同等であると結論することとした（許容範囲 0.80-1.25）。t_{max} 及び $t_{1/2}$ に対して、古典的仮説検定を行った（α=0.05）。

安全性：

ベースライン特性、臨床検査パラメータ、心電図及びバイタルサインについて記述統計量を求めた。有害事象を表形式にまとめた。

要約-結論

2.7.6.12.1 被験者の内訳

健康成人男性 36 名が治験に参加し、そのうち 33 名が治験に登録され、Day -1 におけるプラセボ投与を開始した。2 名（被験者識別番号 1 及び 2）はプラセボ投与後（すなわち最初のアセナピン投与の前）に中止したため、別の被験者 2 名（被験者識別番号 101 及び 102）に入れ替えられた。また、別の被験者（被験者識別番号 4）は 2 期目のプラセボ投与後に中止したため別の被験者（被験者番号 104）に入れ替えられた。被験者識別番号 29 は、投与 C の 2 期目に中止したため、被験者は入れ替えなかった。結果として、入れ替えを含む被験者 36 名に治験薬が投与され、32 名が投与を完了した。

被験者 36 名は全て白人で、年齢 18 ~ 53 歳、平均年齢は 37.6 歳であった。

2.7.6.12.2 薬物動態の評価

血漿中のアセナピン及び N-脱メチル体の濃度推移を図 2.7.6.12-1 に、薬物濃度パラメータを表 2.7.6.12-1 に示した。

アセナピンの総曝露量（$AUC_{0-\infty}$）に基づき、舌上投与と舌下投与とは生物学的に同等であった。アセナピンの $AUC_{0-\infty}$に基づき、バッカル投与と舌下投与とは生物学的に同等ではないことが確認された。バッカル投与の平均値は、舌下投与よりも 24%高かった。C_{max} は個体内変動が高かったため、判定保留と結論した。

N-脱メチル体の薬物動態パラメータの平均値から、3 投与間に大きな差は認められなかった。

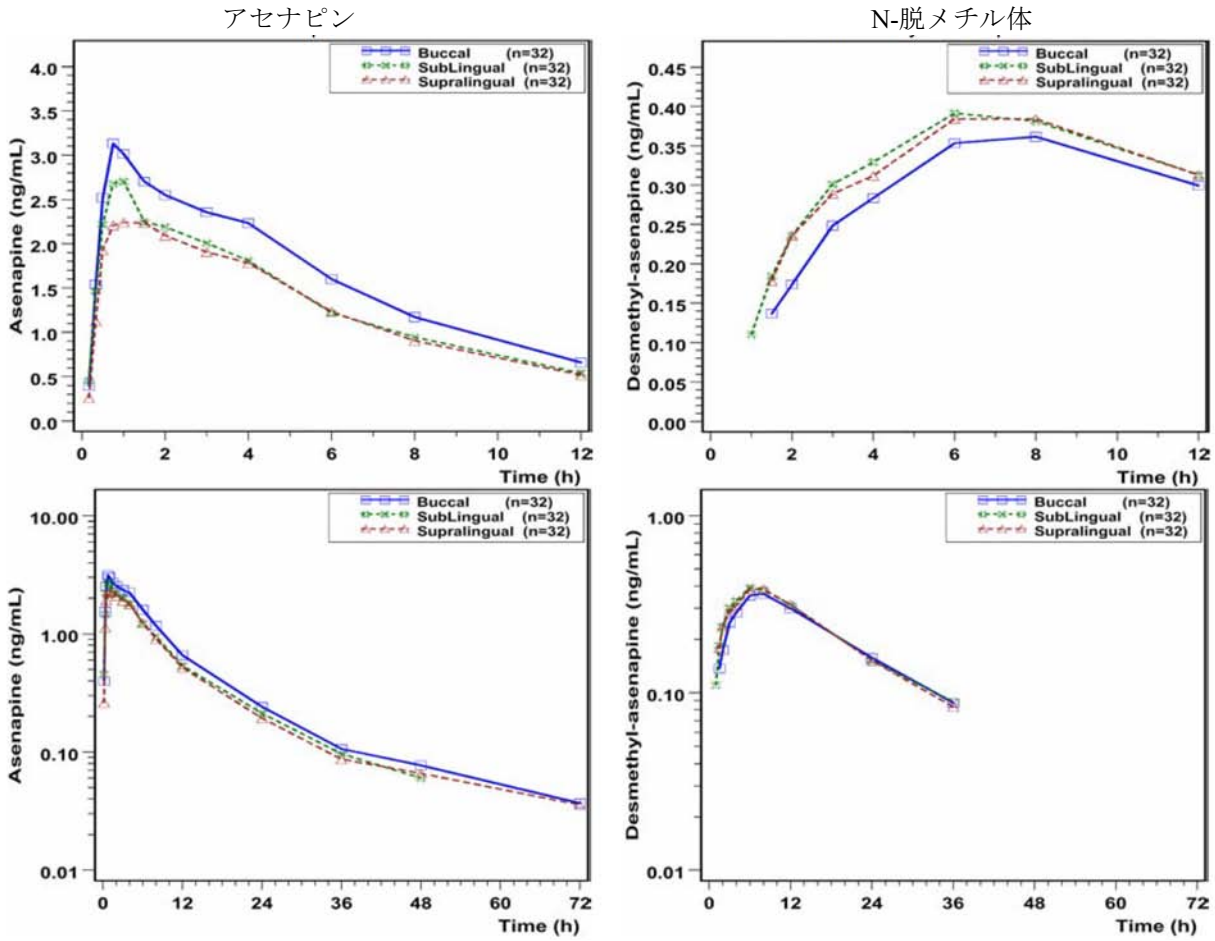


図 2.7.6.12-1 健康成人男性に単回舌下、舌上及びバッカル投与したときの血漿中アセナピン及び N-脱メチル体濃度推移（平均値）

Source: CSR Figure 1

表 2.7.6.12-1 健康成人男性に単回舌下、舌上及びバッカル投与したときの血漿中アセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータ

Parameter (unit)		アセナピン			N-脱メチル体		
		舌下投与	舌上投与	バッカル投与	舌下投与	舌上投与	バッカル投与
C_{max} (ng/mL)	Mean	3.11	2.71	3.51	0.422	0.414	0.390
	SD	1.77	1.36	1.27	0.188	0.161	0.155
t_{max} (hr)	Median	0.875	1.26	1.00	6.00	6.02[a)]	8.00
	Min	0.500	0.500	0.483	2.00	2.00	3.00
	Max	4.00	6.02	4.00	12.0	12.0	12.0
$t_{1/2}$ (hr)	Mean	20.2	28.3	23.7	16.9[a)]	15.6[b)]	15.4[b)]
	SD	13.2	17.6	10.2	10.5	6.80	6.25
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·hr/mL)	Mean	24.3	23.3	29.5	8.41	8.34	8.08
	SD	9.81	10.8	9.81	4.25	4.33	4.68
$AUC_{0\text{-}\infty}$(ng·hr/mL)	Mean	25.6	25.3	31.1	10.4[a)]	10.5[b)]	10.2[b)]
	SD	10.5	11.8	10.4	4.17	4.68	4.79

Source: CSR Table 4
Presented mean and SD refer to arithmetic mean and standard deviation, respectively.
Results based on n = 32 subjects, except [a)] n = 31 and [b)] n = 30.

表 2.7.6.12-2 アセナピンの生物学的同等性試験の結果

Parameter(unit)	Geometric (LS) mean		Point estimate of μ(test) / μ(ref)	90% confidence interval	Conclusion
	Test	Reference			
Test = supralingual, reference (ref) = sublingual					
C_{max} (ng/mL)	2.37	2.73	0.87	0.74 - 1.02	Indeterminant
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·hr/mL)	20.5	22.5	0.91	0.78 - 1.07	Indeterminant
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	22.3	23.6	0.94	0.81 - 1.10	Bioequivalent
Test = buccal, reference (ref) = sublingual					
C_{max} (ng/mL)	3.26	2.73	1.19	1.02 - 1.40	Indeterminant
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·hr/mL)	27.8	22.5	1.23	1.06 - 1.44	Not bioequivalent
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	29.3	23.6	1.24	1.06 - 1.45	Not bioequivalent

Source: CSR Table 5
Results based on n=32 subjects, μ : population mean, LS: Least squares.
Bioequivalent: 90% confidence interval inside acceptance range 0.80-1.25.
Indeterminant: 1 within 95% confidence interval and 90% confidence interval outside acceptance range.

2.7.6.12.3 安全性の評価

有害事象発現頻度の概括を表 2.7.6.12-3 に、有害事象の一覧を表 2.7.6.12-4 に示した。

若年健康成人男性で構成される本被験者集団において、アセナピン 5 mg 錠の舌下、舌上及びバッカル投与は安全であり、忍容性に優れていた。重篤な有害事象は認められなかった。1 名の被験者が、中等度の背部痛により本試験を中止した。この事象は、治験責任医師が治験薬とは「おそらく関連なし」と判断した。

本試験期間中にアセナピンを投与した被験者全員が、治験薬投与期間中に 1 件以上の有害事象を報告した。最も高頻度に報告された有害事象は、全体で被験者 34 名（94.4%）から報告された口の錯感覚及び 32 名（88.9%）から報告された傾眠であった。これらの有害事象の発現率は、舌下投与が最も高く、舌上投与がこれに続き、バッカル投与が最も低く、ほとんどが軽度であった。治験投与間に他の臨床的に重要な差は認められなかった。

バイタルサイン、心電図及び安全性の臨床検査パラメータを検討したところ、臨床的に重要な所見は得られなかった。

表 2.7.6.12-3 有害事象発現頻度の概括

N (%)	Treatment A (N=33)	Treatment B (N=34)	Treatment C (N=35)	Follow-up (N=1)
有害事象発現被験者	32 (97.0)	34 (100.0)	34 (97.1)	1 (100.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象により中止した被験者	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (100.0)
因果関係が否定できない有害事象 a)	32 (97.0)	34 (100.0)	34 (97.1)	0 (0.0)
重度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table 8

a) 治験薬との因果関係が「関連の可能性あり」又は「おそらく関連あり」と判断された事象

表 2.7.6.12-4 有害事象の一覧

器官別大分類/基本語		Treatment (treatment sequences combined)									
		A (N=33)		B (N=34)		C (N=35)		Follow-up (N=1)		TOTAL (N=36)	
		Related n (%)	Total n (%)	Related n (%)	Total n (%)	Related n (%)	Total n (%)	Related n (%)	Total n (%)	Related n (%)	Total n (%)
感染症および寄生虫症	小計	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
	鼻咽頭炎	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
代謝および栄養障害	小計	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.8)
	高血糖	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.8)
精神障害	小計	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	2 (5.6)
	不眠症	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	2 (5.6)
神経系障害	小計	31 (93.9)	31 (93.9)	31 (91.2)	31 (91.2)	34 (97.1)	34 (97.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	34 (94.4)	34 (94.4)
	アカシジア	1 (3.0)	1 (3.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	3 (8.6)	3 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (13.9)	5 (13.9)
	浮動性めまい	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.6)	3 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (11.1)	4 (11.1)
	味覚異常	3 (9.1)	3 (9.1)	6 (17.6)	6 (17.6)	2 (5.7)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (27.8)	10 (27.8)
	頭痛	1 (3.0)	1 (3.0)	2 (5.9)	2 (5.9)	2 (5.7)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (11.1)	4 (11.1)
	感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (17.1)	6 (17.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (16.7)	6 (16.7)
	錯感覚	2 (6.1)	2 (6.1)	1 (2.9)	1 (2.9)	13 (37.1)	13 (37.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (44.4)	16 (44.4)
	口の錯感覚	25 (75.8)	25 (75.8)	19 (55.9)	19 (55.9)	16 (45.7)	16 (45.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	34 (94.4)	34 (94.4)
	下肢静止不能症候群	11 (33.3)	11 (33.3)	8 (23.5)	8 (23.5)	5 (14.3)	5 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (41.7)	15 (41.7)
	傾眠	27 (81.8)	27 (81.8)	26 (76.5)	26 (76.5)	24 (68.6)	24 (68.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	32 (88.9)	32 (88.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	小計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.8)
	鼻腔内異常感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.8)
胃腸障害	小計	3 (9.1)	3 (9.1)	9 (26.5)	9 (26.5)	2 (5.7)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (33.3)	12 (33.3)
	下痢	2 (6.1)	2 (6.1)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)	2 (5.6)
	口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)	2 (5.6)
	舌痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.8)
	口の感覚鈍麻	1 (3.0)	1 (3.0)	6 (17.6)	6 (17.6)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (22.2)	8 (22.2)
	舌腫脹	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.8)
肝胆道系障害	小計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	2 (5.6)
	高ビリルビン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	2 (5.6)
皮膚および皮下組織障害	小計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.8)
	そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.8)
筋骨格系および結合組織障害	小計	1 (3.0)	1 (3.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (2.8)	2 (5.6)
	背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
	重感	1 (3.0)	1 (3.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	小計	1 (3.0)	1 (3.0)	2 (5.9)	2 (5.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.3)	3 (8.3)
	疲労	1 (3.0)	1 (3.0)	2 (5.9)	2 (5.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.3)	3 (8.3)

Source: CSR Table 9

MedDRA ver. 8.1（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）

2.7.6.12.4 まとめ

薬物動態：

アセナピン 5 mg 錠を投与した場合の総曝露量に基づき、舌上投与と舌下投与とは生物学的に同等であった。

バッカル投与は舌下投与よりもアセナピンの平均曝露量が 24%高く、生物学的に同等でないことが確認された。

安全性：

アセナピン 5 mg 錠の舌下投与、舌上投与及びバッカル投与は安全であり、忍容性に優れていた。最も多く報告された有害事象は、口の錯感覚と傾眠であった。これらの有害事象の発現率は、舌下投与が最も高く、舌上投与がこれに続き、バッカル投与が最も低かった。投与経路間に他の臨床的に重要な差は認められなかった。

2.7.6.13 25509 試験【5.3.3.1-01】

治験の表題	Phase I, double-blind, placebo cross-over, single rising dose study with sublingual Org 5222 (Org SL94) in healthy male volunteers to assess its safety and tolerance
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted]、実施国：イギリス
公表文献（引用文献）	該当なし
治験期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	19[redacted]年[redacted]月

試験方法の概要

目的

1) 健康成人男性にアセナピン最小量 10 μg 及び最大量 300 μg[*1] を単回舌下投与した場合の安全性及び忍容性を評価する。
   以下の項目に対して特に注意を払った：心機能（血圧経時的測定、心拍数及び心電図を含む）；脳波活動；頭痛、浮動性めまい及び傾眠の発現率；行動機能（鎮静様、活性化など）；血液学的検査、ホルモン検査（プロラクチン）及び生化学検査パラメータ。
2) アセナピンの薬物動態（の変動）に関する情報を提供し、特にアセナピンのバイオアベイラビリティ、血漿中半減期及び用量／血漿中濃度における線形性について、推定値を提示する。
3) アセナピンが心拍数、血圧、心電図及び安静時脳波のパワースペクトルに用量関連及び／又は血漿中濃度関連の影響を与える可能性について検討する。

*1) 100 μg までの単回舌下投与試験の結果、忍容性は良好であり、薬物動態の観点から 150、200、300 μg の 3 用量も追加検討した。

治験方法

二重盲検、プラセボ対照、無作為化、2 期クロスオーバー、単回用量漸増投与試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：64 名

解析時：64 名（アセナピン 10 μg 群、20 μg 群：各 4 名、アセナピン 35 μg 群、50 μg 群、75 μg 群、100 μg 群、150 μg 群、200 μg 群及び 300 μg 群：各 8 名）

対象及び主要な選択・除外基準

健康成人男性で年齢 18～35 歳、非喫煙者、メトロポリタン生命保険会社の表から特定した理想体重の 80%～130%の範囲内に収まっており、治験参加同意書に署名済みであること。

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

アセナピン舌下錠：

アセナピン遊離塩基を含有する舌下錠を単回舌下投与

ロット番号：[redacted]（10 μg）、[redacted]（25 μg）、[redacted]（50 μg）、[redacted]（100 μg）

投与方法：

Day 1 にアセナピン 10 μg、20 μg、35 μg、50 μg、75 μg、100 μg、150 μg、200 μg 及び 300 μg 舌下錠を単回投与した。1 回目から 2 回目の治験薬投与までに 1 週間の休薬期間を設けた。

治療期間

単回投与

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

プラセボ錠：

プラセボ舌下錠を単回舌下投与

ロット番号：[redacted]

投与方法：Day -1 にプラセボ舌下錠を投与した。

評価基準

薬物動態：

ガスクロマトグラフィー質量分析により、全用量群を対象に血漿中アセナピン濃度を測定した。100 µg 群及び 300 µg 群は、N-脱メチル体も測定した。ガスクロマトグラフィー質量分析法で測定した血漿中アセナピン濃度に基づき、以下のパラメータを算出した。

最高血漿中濃度（C_{max}）と最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、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（$AUC_{0-\infty}$）及び 0 時間から大半の被験者の濃度測定が可能な固定時点までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC_{0-tfix}）、見かけのクリアランス（CL_{app}）及び用量補正 C_{max}（dn-C_{max}）と AUC（n-$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-tfix}）

薬力学：

24 時間心電図記録［心拍数変動（heart rate variability; HRV）及び心電図の波形解析を含む］; 精神薬理学的評価：線形アナログ尺度による気分評価（linear analogue mood rating scale; LAR）及び視覚アナログ尺度による食欲評価（visual analogue appetite rating scale; VAAS）; 脳波検査記録（脳波パワースペクトル及び覚醒度をコントロールした安静時脳波を含む）

安全性：

（重篤な）有害事象、バイタルサイン（血圧、心拍数）、身体的診察、血液学的検査、血液化学検査、尿検査及び心電図検査

統計手法

薬物動態：

パラメータの平均値と標準偏差を用量群別に算出した。対数変換したパラメータの n-C_{max}、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-tfix} 及び $t_{1/2}$ に対して、用量を固定因子とした一元配置分散分析を実施した。t_{max} はノンパラメトリック法による Kruskal-Wallis 検定を実施した。

薬力学：

心電図の波形の解析及び心拍数変動解析については、要約統計量を提示する。治験薬投与後 4 時間の平均データについては、2 要因分散分析多重比較を実施した。実薬を投与した場合の数値、プラセボを投与した場合の数値、実薬値とプラセボ値の差について要約統計量を算出し、各時点について提示した。絶対的脳波パワースペクトルに対して、分散分析モデルを使用した。

安全性：

記述統計量を提示した。適切と考えられる変数を用いて、プラセボとアセナピンと対応のある t 検定を実施した。

要約-結論

2.7.6.13.1 被験者の内訳

健康成人男性 64 名にアセナピン及びプラセボが投与され、被験者全員が治験を完了した。アセナピン舌下錠 10、20、35、50、75 又は 100 µg を投与された被験者 40 名のうち 39 名は白人であり、残りの 1 名はその他の人種であった。年齢 19～31 歳、平均年齢は 25.5 歳であった。アセナピン舌下錠 150、200 又は 300 µg を投与された被験者 24 名は全て白人であった。年齢 21~ 35 歳、平均年齢は 25.6 歳であった。年齢、体重、身長及び検討した全てのベースライン特性は各用量群で同様であった。

2.7.6.13.2 薬物動態の評価

血漿中アセナピンの濃度推移を図 2.7.6.13-1、薬物動態パラメータを表 2.7.6.13-1に示した。

アセナピン濃度を測定したところ、定量下限値の 0.020 ng/mL から 0.299 ng/mL まで幅があった。100 µg 及び 300 µg を投与した被験者の試料から求めた N-脱メチル体濃度は全て、定量下限値（0.100 ng/mL）を下回っていた。

dn-C_{max}、n-$AUC_{0-\infty}$、n-AUC_{0-tfix} 及び $t_{1/2}$ に対して実施した統計解析では投与群間に有意差が認められなかったことから、用量直線性から逸脱していないことがわかる。t_{max} についても、投与群間に有意差は認められなかった。

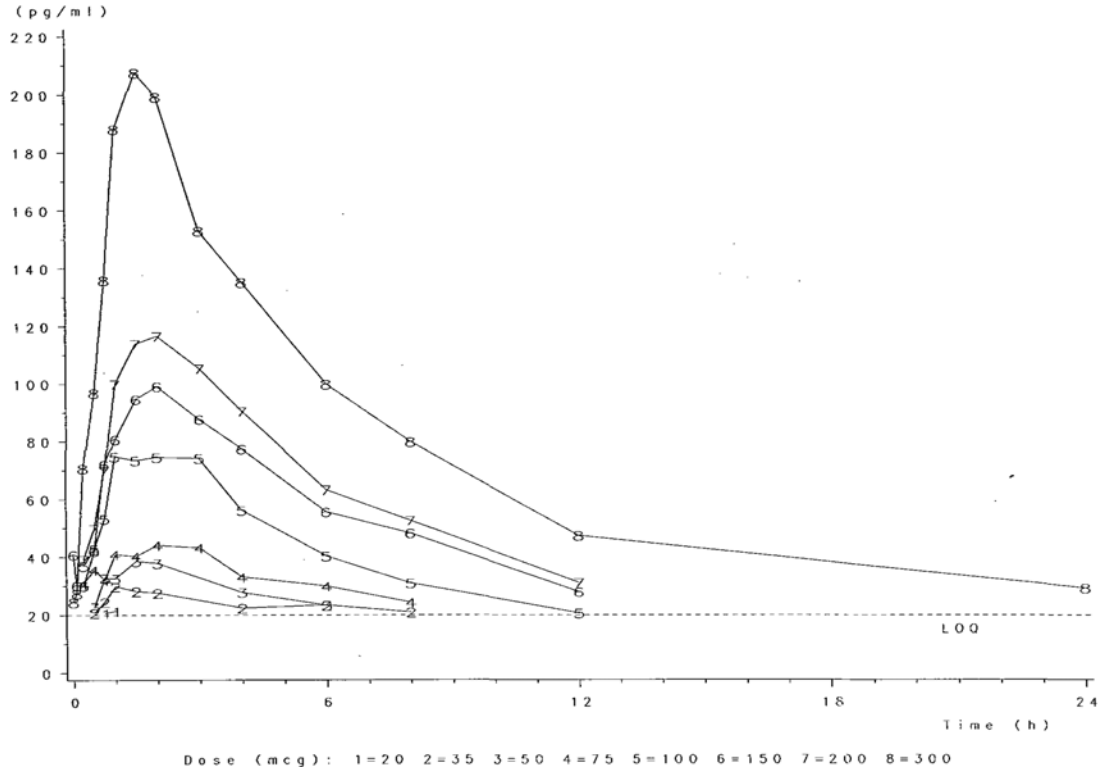


図 2.7.6.13-1 健康成人男性に単回舌下投与した時の血漿中アセナピン濃度推移（平均値）

Source: Sub-Report on Pharmacokinetics (NCL study) (SDGRR4344) Appendix VI

表 2.7.6.13-1 健康成人男性における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（平均値 ± 標準偏差）

Dose group (µg)	C_{max} (pg/ml)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·h/ml)	AUC_{0-tlix} (pg·h/ml)	CL_{app} (l/h/kg)	$t_{½}$ (h)
10*	-	-	-	-	-	-
20**	21.37	1	-	-	-	-
35***	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	-	217±78	-	-
100	84.26±11.11	1.63±0.92	635±73	413±52	1.9±0.3	5.0±1.1
150	103.10±16.49	2.13±0.83	916±131***	533±108	2.2±0.2***	5.7±1.1***
200	129.32±37.59	1.69±0.65	1023±358	639±220	2.9±1.0	5.1±1.0
300	220.16±75.42	1.75±0.96	1932±651	1031±297	2.2±0.4	7.9±3.6

* N=0 (all levels below the lower limit of quantification) ** N=1 *** N=7 All other groups N=8

Source: Sub-Report on Pharmacokinetics (NCL study) (SDGRR4344) Synopsis

2.7.6.13.3 有効性の評価

治験薬投与後 4 時間までの心拍数変動（HRV）解析で、以下の効果が明らかとなった。アセナピン 75 µg 及び 100 µg で、中間周波数帯域の log power に関して「製剤」及び「時間」因子間に交互作用効果が観察された。アセナピン 150 µg 及び 200 µg では、平均拍動間隔に「製剤」及び「時間」因子間の有意な交互作用効果が認められた。アセナピン 300 µg では、高周波数帯域変動の log power に対する有意な抑制が誘発された。

心電図の波形の解析で、臨床的に重要な効果は認められなかった。

LAR 及び VAAS の探索解析したところ、用量反応関係は認められず、実薬又はプラセボ投与後時点の変化量にも差は認められなかった。

アセナピンの薬物投与による脳波への影響に用量依存性及び時間依存性が認められることから、アセナピン投与後に観察される脳波スペクトル変化は薬物関連性であることがわかる。スペクトル変化から、50 µg 用量の投与開始後にアセナピンの中枢作用が認められた。用量範囲 50 µg ~ 100 µg のアセナピンによる脳波効果プロファイルは、ほぼ全般的な α2 波と β1 波の増加で構成されており、非鎮静系化合物のプロファイルに一致しているほか、新規の抗精神病薬に関して報告されているプロファイルにも一致している。技術的なエラーが原因で、150 µg、200 µg 及び 300 µg 群に対して解析を実施することができなかった。全用量群の変換済み数値を用いた追加解析では、脳波パワースペクトルに対する特異的な効果は認められなかった。

2.7.6.13.4 安全性の評価

有害事象の発現頻度の概括を表 2.7.6.13-2、有害事象の一覧を表 2.7.6.13-3、表 2.7.6.13-4に示した。

本治験期間中に重篤な有害事象は報告されなかった。被験者35名に77件の有害事象が報告された。77 件の有害事象のうち、治験薬投与前に発現したのは 8 件、プラセボ投与後に発現したのは 26 件であった。中等度の有害事象が 5 件報告され、このうちの 2 件はプラセボ投与後に発現した。治験薬との因果関係は、「関連の可能性あり」27 件で、「関連あり」と判定された事象は 1 件であった。「口の感覚鈍麻」に用量依存的な傾向が認められ、アセナピン 300 µg を投与した 8 名中 4 名に発現した。

心拍数、血圧又は 12 誘導心電図記録に、臨床的に重要な変化や傾向は認められなかった。多数の血液学的検査値及び血液化学検査値が基準範囲から逸脱していたが、臨床的に重要な変化や傾向は観察されなかった。尿検査及び身体的診察の所見に臨床的に重要な変化は認められなかった。

表 2.7.6.13-2 有害事象発現頻度の概括

投与群	被験者数	有害事象	
		N	%
Placebo	40	9	23
10 µg	4	2	50
20 µg	4	1	25
35 µg	8	5	63
50 µg	8	3	38
75 µg	8	4	50
100 µg	8	3	38
Placebo	24	11	46
150 µg	8	1	13
200µg	8	3	38
300 µg	8	4	50

Source: Clinical Sub-Report of doses up to and including 100 mcg org5222 (SDGRR4183)、
Clinical Sub-Report of the dose levels 150, 200 and 300 mcg Org5222 (SPGRR4322)

N: 発現被験者数、%: 発現率

表 2.7.6.13-3 有害事象の一覧 1

器官別大分類	基本語	Treatment							
		Pre-dose	Placebo N=40	10 µg N=4	20 µg N=4	35 µg N=8	50 µg N=8	75 µg N=8	100 µg N=8
一般的全身障害	胸痛		1 (1)	1 (1)					
中枢・末梢神経系障害	浮動性めまい		2 (2)				1 (1)	2 (2)	2 (1)
	頭痛	2 (2)			1 (1)	1 (1)			
	感覚鈍麻								2 (2)
	錯感覚					1 (1)			
消化管障害	腹部不快感					2 (1)			
	下痢							1 (1)	1 (1)
	口内乾燥							1 (1)	
	悪心					1 (1)	1 (1)		
心拍数・心リズム障害	動悸								1 (1)
血小板・出血疑血障害	血腫					4 (3)			
精神障害	不安						1 (1)		
	傾眠		3 (3)						
呼吸器系障害	咳嗽	1 (1)	1 (1)						
	咽頭炎	1 (1)	1 (1)						
	鼻炎						1 (1)		1 (1)
	副鼻腔炎		1 (1)						
皮膚・皮膚付属器障害	発疹		1 (1)	1 (1)		1 (1)			
その他の特殊感覚障害	味覚異常								1 (1)
視覚障害	結膜炎						1 (1)		

Source: Clinical Sub-Report (SDGRR4183)Table 2
WHO ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
発現件数（発現被験者数）で示した

表 2.7.6.13-4 有害事象の一覧 2

器官別大分類	基本語	Treatment				
		Pre-dose	Placebo N=24	150 µg N=8	200 µg N=8	300 µg N=8
一般的全身障害	胸痛		1 (1)			
中枢・末梢神経系障害	浮動性めまい	2 (2)	2 (2)	3 (1)	1 (1)	
	頭痛	1 (1)	5 (4)	1 (1)		
消化管障害	口内乾燥		1 (1)			
	悪心		1 (1)			
精神障害	傾眠	1 (1)	4 (4)		1(1)	2 (2)
呼吸器系障害	咽頭炎		1 (1)			
	上気道感染		1 (1)			
その他の特殊感覚障害	口の感覚鈍麻				1 (1)	4 (4)

Source: Clinical sub-report (SDGRR4322) Table 2
WHO ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
発現件数（発現被験者数）で示した

2.7.6.13.5 まとめ

薬物動態：

アセナピン濃度は、定量下限値の 0.020 ng/mL から 0.299 ng/mL まで幅があり、100 µg 及び 300 µg を投与した被験者の試料から求めた N-脱メチル体濃度は全て、定量下限値（0.100 ng/mL）を下回っていた。

安全性：

本治験では、アセナピン 10 µg～300 µg の用量範囲において忍容性に問題はなかった。

2.7.6.14 25511 試験【5.3.3.1-02】

治験の表題	Phase I, double-blind, placebo-controlled, parallel groups, multiple, sublingual dose study with Org 5222 in healthy male volunteers to assess its tolerability as well as its pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted]、実施国：英国
公表文献（引用文献）	該当なし
治験期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

試験方法の概要

目的

1) 1 日最大用量 300 μg のアセナピンを最長 13.5 日経時的に投与した場合の安全性と忍容性を評価する。
2) 生理学的検査に対する影響に関連したアセナピンの薬力学的プロファイルを探索する。
3) 血漿中のアセナピン及びその代謝物 N-脱メチル体の薬物動態を評価し、特に、定常状態の薬物動態と経時的な動態変動の大きさについて情報を得る。

治験方法

単一施設、反復投与、治験薬比較（群間比較）、二重盲検、プラセボ対照試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：24 名
解析時：24 名

対象及び主要な選択・除外基準

健康成人男性で年齢 18～35 歳、Body Mass Index（BMI）が 18～28 kg/m^2 であり、治験参加同意書に署名可能なこと。

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

アセナピン 50 μg 舌下錠：
　アセナピン 50 μg 舌下錠を反復投与
　ロット番号：[redacted]
投与方法：
　6.5 日間投与：Day 1～6 の朝晩及び Day 7 の朝にアセナピン 50 μg 舌下錠 3 錠を投与した。
　13.5 日間投与：Day 1～13 の朝晩及び Day 14 の朝にアセナピン 50 μg 舌下錠 3 錠を投与した。

治療期間

6.5 日間又は 13.5 日間

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

プラセボ舌下錠：
　プラセボ舌下錠を反復投与
　ロット番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]

投与方法：

Day -1：プラセボ錠 3 錠を 1 日 2 回舌下投与

6.5 日間投与：Day 1 ~ 6 の朝晩及び Day 7 の朝にプラセボ舌下錠を 3 錠投与した。

13.5 日間投与：Day 1 ~ 13 の朝晩及び Day 14 の朝にプラセボ舌下錠 3 錠を投与した。

評価基準

薬物動態：

ガスクロマトグラフィー質量分析法で、血漿中アセナピン濃度を測定した。アセナピンを投与した 6 名の被験者のみを対象に、固相抽出及び無水トリフルオロ酢酸による誘導体化の後に、ガスクロマトグラフィー質量分析を用いて血漿中 N-脱メチル体濃度を測定した。

血漿中 N-脱メチル体濃度に基づき、以下の薬物動態パラメータを算出した。

(1) 単回投与後の最高血漿中濃度（$C_{sd,\ max}$ 及び定常状態の最高血漿中濃度（$C_{ss,max}$）並びにそれらの最高血漿中濃度到達時間（$t_{sd,max}$ 及び $t_{ss,max}$）

(2) 定常状態の補正最高血漿中濃度（$C_{ss,max,corr}$）

(3) 単回投与後の消失相半減期（$t_{sd,1/2}$）及び定常状態の消失相半減期（$t_{ss\ 1/2}$）

(4) 単回投与後の 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（$AUC_{sd\ 0-\infty}$）及びゼロ時間から定常状態にある 12 時間後までの血漿中濃度時間曲線下面積（$AUC_{ss,0-12}$）

(5) 単回投与後の見かけのクリアランス（$CL_{sd,app}$）及び定常状態の見かけのクリアランス（$CL_{ss,app}$）

(6) 定常状態の平均濃度（$C_{ss,av}$）

(7) 変動度（degree of fluctuation; DF）

(8) 定常状態の朝投与前のトラフ濃度（$C_{min,day}$、Day 3、Day 5、Day 7、Day 8、Day 10、Day 12 及び Day 14）及び定常状態のトラフ濃度平均値（$C_{ss,min,av}$）

脳波解析：

Lader/Bond 視覚アナログ尺度による気分評価尺度（Lader/Bond Visual Analogue Mood Rating Scale; LBMRS）、視覚アナログ尺度による食欲評価（Visual Analogue Appetite rating Scale; VAAS）、睡眠評価調査票（Sleep Evaluation Questionnaire; SEQ）、睡眠ポリグラフ（脳波モニタリング）記録；心理測定テスト：指叩きテスト、単純反応時間テスト、カラーワードテスト、手と眼の協調運動テスト、数字記号置換えテスト（Digit Symbol Substitution Test; DSST）；心血管変動性；プロラクチン濃度；薬物投与による脳波への影響の記録：開眼条件下及び閉眼条件下で脳波パワー値の平均値を求めた。以下の 4 チャンネルを記録した：O2（後頭部）、F4（前頭部）、P4（頭頂部）及び C4（中心部）。以下の要約パラメータを算出した：全誘導、デルタ、シータ、アルファ 1、アルファ 2 及びベータ 1 パワー（μV^2）並びに覚醒指数。

安全性：

（重篤な）有害事象、バイタルサイン、身体的診察、血液学的検査、血液化学検査、尿検査及び心電図検査。

統計手法

薬物動態パラメータ：

被験者全員を対象に、Day 1、Day 7 及び Day 14 のほか、可能であれば Day 3、Day 5、Day 10 及び Day 12 にも薬物動態パラメータの平均値とその標準偏差（平均値±標準偏差）を算出した。対数変換した $C_{min,day}$ 値に関して期間（日数）を用いた反復測定分散分析（ANOVA）を行い、定常状態への到達の有無を検定した。対数変換した C_{max}、 $C_{max,\ corr}$、AUC 及び $t_{1/2}$ の値に関

して期間（日数）を用いた反復測定分散分析（ANOVA）を実施し、反復舌下投与した場合の時間不変性について検定した。t_{max}は、ノンパラメトリック法による Kruskal-Wallis 検定を行い、時間変動を検証した。

薬力学：

数値の元データ、ベースラインからの絶対的変化量と相対的変化量及び被験者群別ボックスプロットと評価に対する要約統計量を用いて、睡眠ポリグラフパラメータを評価した。平均投与効果、試験期間（日数）×投与交互作用及び投与間の線形時間傾向に見込まれる差を検討するための反復測定モデルを用いて、これらを解析した。モデルには、投与群、投与及び試験期間（日数）などが含まれていた。

心理測定テスト、DSST 及びプロラクチン測定値は、元データ、ベースラインからの変化量、ベースラインからの相対的変化量及びボックスプロットの要約統計量を投与群別及び評価別に提示する。全ての心理測定テストについて、分散分析（ANOVA）モデルを用いて投与別に投与後 3 時間時点と投与後 6 時間時点の差を検討した。治療効果の検定では ANCOVA モデルを使用し、投与群と投与を因子とし、ベースライン値を共変量とした。治療差と 95%信頼区間を推定した。

脳波解析：

元データと対数値、投与群別のベースラインからの変化量及びベースラインからの相対的変化量、チャンネル、条件並びにタイムポイントについて記述統計量を提示した。反復測定モデルを用いて、Day 1 及び Day 4 の対数変換したパワー値を解析した。反復測定モデルは、ブロック、投与、タイムポイント、投与×タイムポイント及び対数変換したベースライン値を共変量として含んでいた。投与×タイムポイント交互作用が認められなかったため、被験者ごとに Day 1 及び Day 4 の対数変換値から平均値を求め、以下の項を含めた共分散分析による解析した：ブロック、投与及び対数ベースライン。対数変換によって得られた結果は比例効果として提示した。この値は、プラセボに対するアセナピンの治療効果を百分率として表示している。

安全性：

モデルを用いて治験治療に関する適切な分散分析（ANOVA）を実施し、記述統計量を検討した。

要約-結論

2.7.6.14.1 被験者の内訳

健康成人男性 24 名をプラセボ群（6 名）、アセナピン群 6.5 日投与（12 名）、アセナピン群 13.5 日投与（6 名）に無作為に割り付け、そのうち 23 名が治験を完了した。被験者識別番号 6 は心電図異常が認められたため、治験依頼者のメディカルドクターと治験責任医師とで相談した結果、Day 3 の朝投与後にプラセボ投与に変更された。単盲検とし被験者への盲検は維持された。

被験者 24 名は全て白人で、年齢 19～33 歳、平均年齢は、25.3 歳であった。

2.7.6.14.2 薬物動態の評価

血漿中アセナピンの濃度推移を図 2.7.6.14-1に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.14-1に示した。

血漿中アセナピン濃度は、定量下限値（0.020 ng/mL）未満から最大値 0.239 ng/mL まで幅があった。N-脱メチル体濃度は全て、定量下限値（0.100 ng/mL）を下回っていた。一般に、150 µg を 1 日 2 回反復舌下投与した場合、アセナピンの薬物動態は時間不変的である。投与日数の異なる試験群間で、一部の薬物動態パラメータは軽微ではあるが統計学的に有意な差を示すが、これらの差はほとんどが、

ブロック間の治験薬投与期間の差（ブロック 1 とブロック 2 が 6.5 日間、ブロック 3 が 13.5 日間）及びブロック間の採血計画の差に起因している可能性がある。評価したパラメータに着目した場合、6.5 日間又は 13.5 日間の 1 日 2 回反復舌下投与期間中に明らかな増加傾向や減少傾向は観察されなかった。

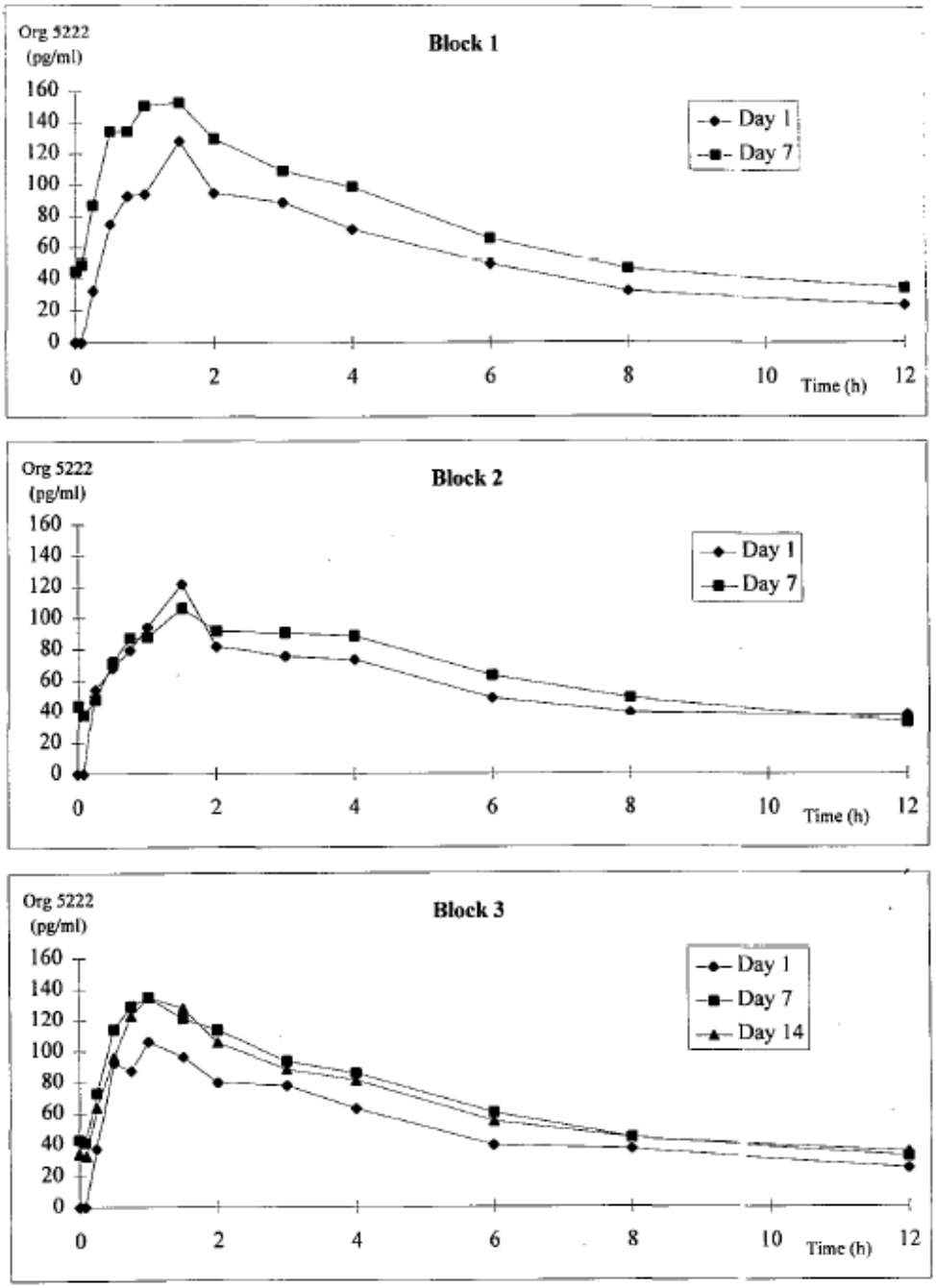


図 2.7.6.14-1 健康成人男性に単回舌下投与した時の血漿中アセナピン濃度推移（平均値）

Source: Sub-report on pharmacokinetics (NCL study) (SDGRR4435) Appendix V

表 2.7.6.14-1 健康成人男性に舌下投与した時の血漿中アセナピンの薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）

Parameter	Unit	Day 1		Day 7		Day 14	
C_{max}	(pg/ml)	128±39	(18)	142±48	(17)	144±42	(6)
$C_{max,corr}$	(pg/ml)	128±39	(18)	105±45	(17)	114±38	(6)
t_{max}	(h)	1.56±0.58	(18)	1.50±0.84	(17)	1.29±0.46	(6)
AUC	(pg·h/ml)	730±285	(18)	832±216	(17)	765±242	(6)
CL_{app}	(l/h/kg)	3.22±1.31	(18)	2.61±0.74	(17)	3.09±1.27	(6)
$t_{½}$	(h)	4.2±1.4	(18)	6.4±1.8*	(16)	5.5±2.3**	(5)
$C_{ss,av}$	(pg/ml)	-		69.3±18.0	(17)	63.8±20.2	(6)
$C_{ss,min}$	(pg/ml)	-		43.6±10.4	(17)	33.9±9.3	(6)
DF	(%)	-		137±39.5	(17)	177±59.5	(6)

* One outlier (Subject 15) left out of the calculation of the mean± s.d.

** One outlier (Subject 21) left out of the calculation of the mean± s.d.

Pharmacokinetics parameters for 類縁物質G＊ (demethyl-Org 5222) could not be calculated because all 類縁物質G＊ plasma levels were below the lower limit of quantification (0.1 ng/ml).

Source: CSR Sub-report on pharmacokinetics (NCL study) (SDGRR4435) Appendix VI

2.7.6.14.3 薬力学

睡眠ポリグラフ脳波記録で、睡眠パラメータの総覚醒時間及び睡眠効率に関して顕著な試験期間（日数）×治療交互作用が認められたことから、試験日数が異なれば治療効果に差が生じることが指摘されている。他の全ての睡眠パラメータに関して、顕著な差は認められなかった。

心理測定検査の指叩きテスト、単純反応時間テスト及びカラーワードテストでは、治験薬投与群間に顕著な差は認められなかった。Day 1 の手と眼の協調運動テスト成績をみると、アセナピン投与群とプラセボ投与群との間に偶発的な著しい差が観察されたが、治療効果の裏づけとなる証拠は認められなかった。

数字記号置換えテストは、治験薬投与群間に顕著な差は確認されなかった。反復測定解析で経時的な学習効果が認められたが、治験薬投与群間に差はなかった。

アセナピン群の Day 6 のプロラクチン濃度測定値はプラセボ群よりも統計学的に有意な高値を示したが（p = 0.003）、臨床的に重要ではなかった。この影響は一過性であり、その後本治験が終了するまで持続するとは考えられなかった。

交感神経系及び副交感神経系の心血管作用並びに圧反射感受性の評価に用いたスペクトル解析で、以下の心血管系変動を示す結果が明らかとなった：

アセナピン（150 µg）は、Day 1（急性期；+ 2.15 h.min）に以下の効果を誘発した：

- 背臥位から座位に移行させた際の、心拍数増加の亢進［及び心拍数の高周波数帯域（High Frequency Band; HFB）のパワー低下］
- 座位から立位に移行させた際の、心拍数の低周波数帯域（Low Frequency Band; LFB）及び中周波数帯域（Mid Frequency Band; MFB）のパワー低下並びに収縮期血圧（systolic blood pressure; SBP）の中周波数帯域パワー上昇の低下
- 座位時及び立位時に、収縮期血圧値が低下
- 血圧の変動性（収縮期血圧及び拡張期血圧の変動係数、収縮期血圧の低周波数帯域と中周波数帯域のパワー）の増大
- 被験者 18 名中 5 名が浮動性めまい／失神寸前の状態（ほとんどが起立性負荷時に認められた）の状態を訴えて測定を中止

アセナピンは、Day 1～Day 6 に以下の影響を誘発した。
- 心拍数の僅かな上昇及び心拍数の高周波数帯域パワーと圧反射感受性の低下

アセナピン 150 µg の反復投与後、休薬期間中の Day 9 及び Day 16 に以下の影響が観察された：
- Day 9 及び Day 16 の心拍数がベースライン値にまで戻らなかった
- Day 9 に血圧の中等度の上昇

アセナピンは、DSST に対する心血管系反応パターン（ただし、心拍数の高周波数帯域パワーに対する軽微な影響を除く）及び呼吸頻度に影響を与えなかった。

薬物投与による脳波への影響の記録時の技術的な問題により、アセナピン群 12 名及びプラセボ群 4 名の記録を解析するにとどまった。

反復測定解析で、唯一の顕著な治療×タイムポイント交互作用が認められた（O2-基準、α1、開眼条件下）。プラセボ群との比較で、開眼条件下でアセナピン群に統計学的に有意なパワー増加が観察されたのは、シータ波（F4 で 35%、P4 で 42%）、アルファ 1 波（全誘導；51%～124%）、アルファ 2 波（F4 で 48%、C4 で 42%、O2 で 66%）及びベータ 1 波（F4 で 32%、C4 で 24%）周波数帯域であった；アセナピン群では、全体のパワーにも著しい増大が認められた（F4 で 48%、O2 で 51%）。プラセボ群と比較した場合、アセナピン群では前頭部及び後頭部誘導の覚醒指数が顕著に増大した（それぞれ 32%及び 62%）。

閉眼条件下で、アセナピン群はプラセボ群よりもアルファ 2 波帯域のパワー増加値が大きかったほか、これよりも小規模ではあるが、ベータ 1 波帯域でも大きな増加が認められた。アルファ 2 帯域では前頭部及び中心部に、統計学的に有意な差が認められた。アセナピン群はプラセボ群と比べ、後頭部デルタ波及び全誘導のパワー値が高いという傾向を除けば、治験薬によるその他の差は認められなかった。

2.7.6.14.4 安全性の評価

本治験期間中に、重篤な有害事象は認められなかった。被験者 21 名に 53 件の有害事象が報告された。内訳は、治験薬の初回投与前 10 件、プラセボ群に 9 件、アセナピン投与群に 34 件であった。有害事象の多く（50 件/53 件）が軽度で、残りの 3 件は中等度（アセナピン群）であった。中等度の事象は、投与初日に被験者 2 名から報告された「体位性めまい」各 1 件、初回投与後の「失神」1 件であった。その後、これらの被験者が体位性めまい又は失神のエピソードを発現することはなかった。

発現頻度の高い有害事象は、浮動性めまい（10 件）及び頭痛（9 件）であった。治験薬投与前 3 名とアセナピン投与した 18 名中 5 名から「浮動性めまい」が報告された。治験薬投与前 3 名及びアセナピン投与 2 名が「頭痛」を報告している。いずれの事象もプラセボ投与では報告されていない。

被験者 1 名から報告された「口の錯感覚」4 件は、治験薬と関連ありと判定された。

血液学的検査値及び血液化学検査値で基準範囲からの逸脱が多数報告されたが、臨床的に重要と判断された被験者はいなかった。

起立負荷試験に伴って心電図変化を示したのは被験者 2 名（プラセボ群 1 名及びアセナピン群 1 名）であった。被験者番号 24（プラセボ群；起立開始から 4 分後）は、Day −1 に「失神寸前の状態」を報告し、これと同時に心電図記録に 6.4 秒の拍動間隔時間が認められた。被験者番号 9（アセナピン 150 µg 群；起立開始から 7 分後）は、Day 1 に気絶（失神）し、これと同時に心電図記録に 6.2 秒

の拍動間隔時間が認められた。2 名とも自然回復し、治験責任医師が長時間起立によるストレスの特質を考慮し、心電図変化は重篤ではなく、臨床的に重要なものではないと判断した。

心拍数又は血圧に臨床的に重要な変化は認められなかった。

LBMRS、VAAS 及び SEQ に着目したところ、12 誘導心電図及び 24 時間ホルター心電図の記録に治験薬投与群間差はほとんどみられず、臨床的に重要と考えられる変化は認められなかった。顕著な差は見出されなかった。

全般的に、舌下製剤は簡便であり、本治験に参加した被験者に受け入れられていた。

2.7.6.14.5 まとめ

薬物動態：

アセナピンは、認知機能の様々な側面に鎮静効果やその他の有害な影響を与えなかった。睡眠効率及び睡眠の質にも影響は認められなかった。Day 6 に血漿プロラクチン濃度が僅かに上昇したが、この濃度上昇は一過性であると考えられた。

安全性：

アセナピン 150 µg の 1 日 2 回舌下投与は、本治験に参加した健康成人男性に概ね良好な忍容性を示した。唯一懸念される有害事象は、起立性低血圧の症状を引き起こす「初回投与効果」であった。これらの症状は持続性が極めて短く、積極的な介入を行わなくても消失した。

2.7.6.15 25514 試験【5.3.3.1-03】

治験の表題	Phase I, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Groups, Multiple, Sublingual Titrating Dose Study of 200 to 300µg Org 5222 in Healthy Male Volunteers to Assess Its Tolerability As Well As Its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Characteristics.
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted]、実施国：イギリス
公表文献（引用文献）	該当なし
治験期間	19[redacted] 年 [redacted]月～19[redacted] 年 [redacted]月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	19[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日

試験方法の概要

目的

主要目的：

健康成人男性にアセナピンを最大用量 600 µg、最長 6.5 日経時的に漸増投与した場合の安全性及び忍容性を評価する。最初の 2 日間は開始用量としてアセナピン 200 µg を 1 日 2 回投与し、その後の残り 4.5 日間はアセナピン 300 µg を 1 日 2 回投与する。

副次目的：

以下の特異的な心理生理学的測定項目に対する急性期効果（200 µg 初回投与）、用量漸増効果（300 µg 初回投与）及び亜慢性効果（300 µg 1 日 2 回投与）に着目して、アセナピンの薬力学的プロファイルを探索する

睡眠ポリグラフ（脳波モニタリング）睡眠記録、覚醒制御した薬物脳波、心理測定テスト及びプロラクチン値

血漿中のアセナピンと N-脱メチル体の薬物動態に関する情報を提供し、特に定常状態の動態と経時的な動態変動の程度に関する情報提供を目的とする。

治験方法

並行群間比較による二重盲検、プラセボ対照、反復投与、用量漸増試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：16 名

解析時：16 名（アセナピン投与 12 名、プラセボ投与 4 名）

対象及び主要な選択・除外基準

健康成人男性で年齢 18～35 歳、Body Mass Index（BMI）18～28 kg/m^2、治験参加同意書に署名可能なこと。

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

アセナピン 200 µg、300 µg 舌下錠：

アセナピン 200 µg、300 µg 舌下錠を反復投与

ロット番号：[redacted]（200 µg）、[redacted]（300 µg）

投与方法：

Day 1 及び Day 2 は 200 μg 錠 1 錠を 1 日 2 回投与し（朝と晩）、Day 3、Day 4、Day 5 及び Day 6 には 300 μg 錠 1 錠を 1 日 2 回投与し、Day 7 には 300 μg 錠 1 錠を朝にのみ投与した。

治療期間

6.5 日間

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

プラセボ舌下錠：

プラセボ舌下錠を反復投与

ロット番号；[redacted]

投与方法：Day 1～Day 6 に 1 日 2 回舌下投与し、Day 7 の朝に 1 錠を投与した。

評価基準

薬物動態：

採血時点は以下のとおり：Day -1 のプラセボ投与 15 分前；Day 1 の朝投与前 15 分時点及び朝投与後 5 分、15 分、30 分、45 分、1 時間、1.5 時間、2 時間、3 時間、4 時間、6 時間、8 時間及び 12 時間の時点；Day 3 及び Day 5 の投与 15 分前；Day 7 の朝投与前 15 分時点及び朝投与後 5 分、15 分、30 分、45 分、1 時間、1.5 時間、2 時間、3 時間、4 時間、6 時間、8 時間、12 時間、24 時間、36 時間及び 48 時間後の時点。

血漿中アセナピン濃度（ガスクロマトグラフィー質量分析法で測定）に基づき、以下の薬物動態パラメータを算出した。

(1) 単回投与後の最高血漿中濃度（$C_{sd,max}$）及び定常状態の最高血漿中濃度（$C_{ss,max}$）並びにそれぞれの用量補正した値（n-$C_{sd,max}$ 及び n-$C_{ss,max}$）と最高血漿中濃度到達時間（$t_{sd,max}$ 及び $t_{ss,max}$）
(2) 補正後の定常状態における最高血漿中濃度（$C_{ss,max,corr}$）とその用量補正した値（n-$C_{ss,max,corr}$）
(3) 単回投与後の消失半減期（$t_{sd,1/2}$）及び定常状態における消失半減期［$t_{ss,1/2}$（見かけの消失半減期）及び $t_{ss,1/2,2}$］
(4) 0 時間から単回投与後無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（$AUC_{sd,0-\infty}$）及び 0 時間から定常状態における 12 時間後までの血漿中濃度時間曲線下面積（$AUC_{SS,0-12}$）並びにそれぞれの用量補正した値（n-$AUC_{sd,0-\infty}$ 及び n-$AUC_{ss.0-12}$）
(5) 単回投与後の見かけのクリアランス（$CL_{sd,app}$）及び定常状態での見かけのクリアランス（$CL_{ss,app}$）
(6) 定常状態の平均濃度（$C_{ss,av}$）とその用量補正した値（n-$C_{ss,av}$）
(7) 定常状態の変動度（degree of fluctuation; DF）
(8) 定常状態における朝投与前のトラフ濃度（$C_{min,day}$; Day 3、Day 5、Day 7）及び用量補正した値（n-$C_{min,day}$）
(9) 定常状態における用量補正した平均トラフ濃度（n-$C_{ss,min,av}$）

薬力学：

睡眠ポリグラフ及び覚醒制御した薬物脳波記録、Lader/Bond 視覚アナログ尺度による気分評価（Lader/Bond Visual Analogue Mood Rating Scale; LBMRS）、視覚アナログ尺度による食欲評価（Visual Analogue Appetite rating Scale; VAAS）、心理測定テスト（指叩きテスト、単純反応時間テスト、手と眼の協調運動性課題、カラーワードテスト）、数字記号置換えテスト（Digit Symbol Substitution Test; DSST）、血清プロラクチン値

安全性：

12 誘導心電図、心拍数、血圧、起立性低血圧評価尺度、血液学的検査、血液化学検査、尿検査、有害事象及び重篤な有害事象のモニタリング

統計手法

薬物動態：

該当する場合には、アセナピンを投与した被験者全員を対象に Day 1、Day 3、Day 5 及び Day 7 の薬物動態パラメータの平均値（及びその標準偏差）を算出した。対数変換（基数 e）n-$C_{min,day}$ 値に対して試験期間（日数）を反復測定とする分散分析（ANOVA）を実施して定常状態に到達しているかどうかを検定したほか、対数変換（基数 e）n-C_{max}、n-AUC、$t_{1/2}$ 及び CL_{app} 値に対して同様の分散分析を行い、アセナピン反復舌下投与の時間不変性を検定した。t_{max} 値はノンパラメトリック法による Wilcoxon 符号付き順位検定を行い、アセナピン反復舌下投与の時間不変性を検定した。人口統計学的データに対して Wilcoxon 2 標本検定を行い、群間差を検定した。

安全性：

要約統計量；治療効果の検定は、共分散分析（analysis of covariance; ANCOVA）モデルを使用し、グループと投与を因子とし、ベースライン値を共変量とした。反復測定法を用いて、試験期間（日数）×治療交互作用の可能性を検討した。モデルには、グループ、投与及び試験期間（日数）などが含まれていた。

睡眠ポリグラフ及び薬物脳波検査：

記述統計量及び分割法に基づく分散分析（ANOVA）を実施し、アセナピン／プラセボ比のパターンが試験日によって異なるかどうかを探索した。有意性が検出されない場合、被験者ごとに各試験日の評価値から平均値を求め、グループと投与を因子とし、ベースライン値を共変量として共分散分析した。95%信頼区間を含め、プラセボとの比較のアセナピンの効果（単位%）を推定した。

心理測定テスト：

記述統計量及び分割法に基づく分散分析により、投与開始後最初の 3 日間は治療×時間交互作用に差が認められるかどうかを探索した。有意性が検出されない場合、被験者ごとに各試験日の 2 つの評価値から平均値を求め、分割法に基づく分散分析を行い、投薬内容による差のパターンが試験日によって異なるかどうかを探索した。有意性が検出されない場合、投与開始後最初の 3 日間について被験者ごとに評価値から平均値を求め、共分散分析を実施し、グループと投与を因子、ベースライン値を共変量とした。95%信頼区間を含めたアセナピンとプラセボによる治療効果の差を推定した。

プロラクチン：

Day 6 に測定した対数変換後の反応性に対して共分散分析（ANCOVA）を行い、グループと投与を因子、ベースライン値を共変量とした。95%信頼区間を含め、プラセボとの比較のアセナピンの治療効果（単位%）を推定した。

要約-結論

2.7.6.15.1 被験者の内訳

成人男性 16 名を本治験に組入れ、8 名ずつ 2 ブロックに分け、更に各ブロックを 2 グループに分けて 4 名ずつ割り付けた。各グループ内で被験者 3 名をアセナピン投与群、1 名をプラセボ群に無作為に割り付けた。被験者は治験参加基準を全て満たしており、全員が治験実施計画書に従って本治験を完了した。年齢（22～35 歳）、身長及び検討した全てのベースライン特性に関して、治験薬投与群はよく釣り合いが取れていた。

2.7.6.15.2 薬物動態の評価

血漿中アセナピン濃度推移を図 2.7.6.15-1に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.15-1に示した。

N-脱メチル体の血漿中濃度は全て定量下限値を下回っていたため、N-脱メチル体の薬物動態パラメータを算出することはできなかった。

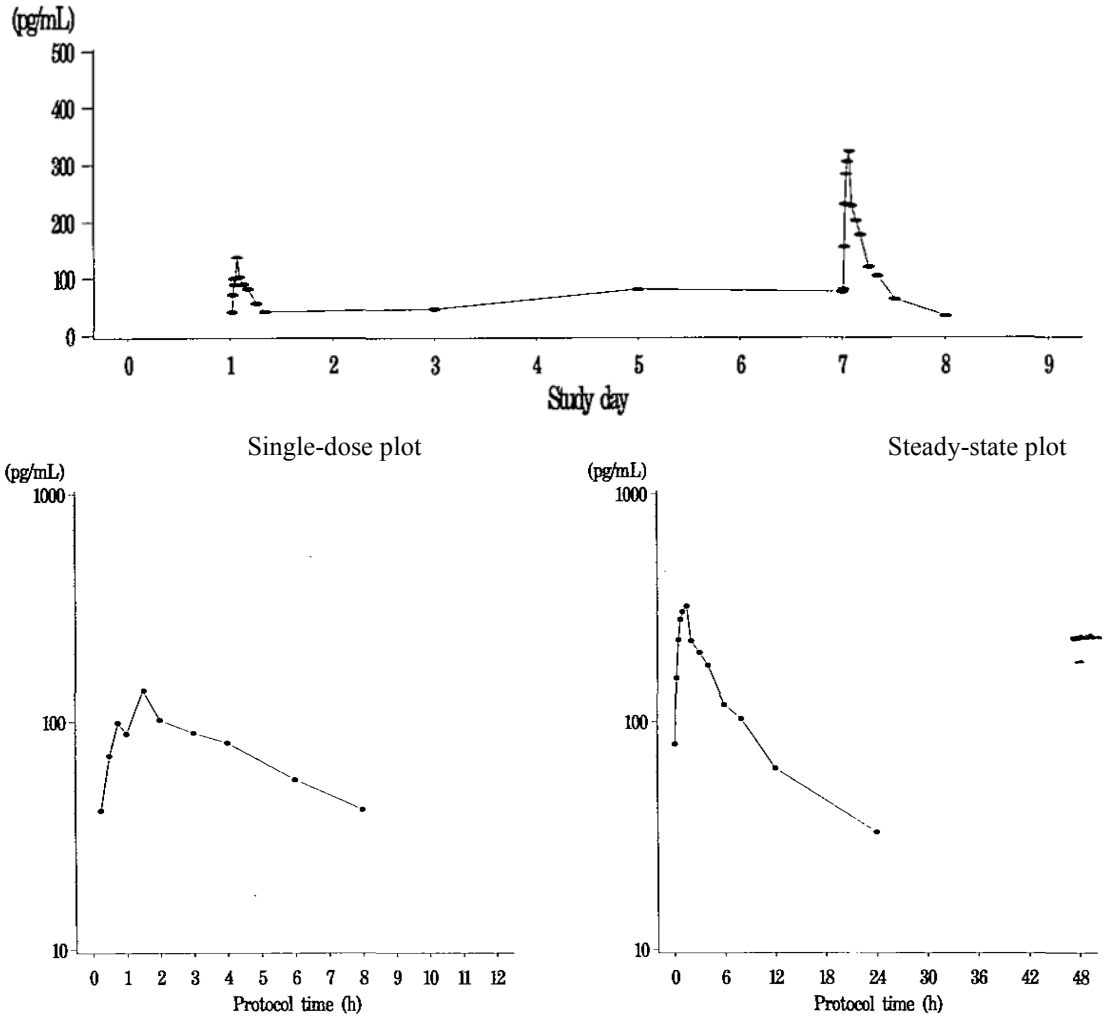


図 2.7.6.15-1 健康成人男性に単回舌下投与した時の血漿中アセナピン濃度推移（n=12、平均値）

Source: CSR sub-report SDGRR4790 Appendix VI
Note: Axes not the same for plots

表 2.7.6.15-1 健康成人男性に単回舌下投与した時の血漿中アセナピン薬物動態パラメータ

Parameter	Unit	Day 1 (after single dosing)	Day 7 (at steady-state)	Statistically significant? ($p < 0.05$)
C_{max} [a]	pg/mL	142 ± 49	340 ± 99	yes
$C_{max,corr}$	pg/mL	n.a.	275 ± 83	
t_{max}	h	1.67 ± 0.81	1.21 ± 0.31	no
$AUC_{0-\infty}$ [b]	pg.h/mL	848 ± 189	1759 ± 443	yes
CL_{app}	L/h/kg	3.33 ± 0.99	2.41 ± 0.68	yes
$t_{½}$	h	4.28 ± 0.92	5.62 ± 1.19[c]	yes
$t_{½,2}$	h	n.a.	16.16 ± 4.75	
$C_{ss,av}$	pg/mL	n.a.	146.6 ± 36.9	
$C_{ss,min}$	pg/mL	n.a.	75.3 ± 30.2	
DF	%	n.a.	180 ± 39	
n-C_{max}	pg/mL	0.71 ± 0.25	1.13 ± 0.33	
n-$C_{max,corr}$	pg/mL	n.a.	0.92 ± 0.28	
n-AUC_{0-} [b]	pg.h/mL	4.24 ± 0.95	5.86 ± 1.48	
n-$C_{ss,av}$	pg/mL	n.a.	0.49 ± 0.12	
n-$C_{ss,min,av}$	pg/mL	n.a.	0.25 ± 0.09	

N=12, except for $t_{½,2}$ (N=11); [a] for day 7, the value of $C_{max,corr}$ was tested; [b] for day 7, the value of (n-)$AUC_{ss,0-12}$ is tabulated; [c] pseudo-elimination half-life value

Source: CSR sub-report SDGRR4790 Table 1

2.7.6.15.3 薬力学

1) LBMRS、VAAS、体重、睡眠評価調査票（Sleep Evaluation Questionnaire; SEQ）
急性投与後及び亜慢性投与後のいずれも、プラセボとアセナピンとの間に顕著な差は認められなかった。

2) 睡眠ポリグラフ脳波測定
選択したパラメータに関して、有意な治療×試験期間（日数）交互作用は観察されなかった。アセナピン群は、プラセボ群よりも睡眠ステージ 3 及び 4 の時間が長いという傾向が認められた（p = 0.066）。

3) 薬物脳波検査
Day 1 と Day 4 のアセナピン/プラセボ効果比に重要な差がみられると仮定する理由は見当たらなかった。各治験薬について被験者ごとに Day 1 及び Day 4 の投与後の数値から平均値を求め、アセナピン投与による数値/プラセボ投与による数値の比を推定した。以下の 1 項目に、統計学的に有意な比が確認された：アセナピン投与群の開眼条件下の（調整済み）平均後頭部ベータ 1 パワー値が、プラセボ群よりも 1.38 倍高い（138.5%）と推定された。

4) 心理測定テスト
コンピュータ化されたテストでは、顕著な治療 × 時間 × 試験期間（日数）交互作用、治療 × 時間交互作用及び治療 × 試験期間（日数）交互作用は認められなかった。被験者ごとに Day 1、Day 3 及び Day 6 の反応値から平均値を求めて 1 つの観察結果にまとめたところ、カラーワードテストでアセナピン群とプラセボ群との間に統計的に有意な差が観察された（p = 0.046）：アセナピン群の平均反応時間はプラセボ群より長いと推定された。DSST での数字の数は、アセナピン群とプラセボ群との間に統計的に有意な差は検出されなかった。エラーの数に関しても、アセナピンによる効果は認められなかった。

5) プロラクチン

アセナピン群の（補正後）平均プロラクチン濃度は、プラセボ群よりも 1.74 倍高いと推定された。いずれの治験薬も、プロラクチン値は基準限度内（16 ng/mL 以下）に収まっていた。

2.7.6.15.4 安全性の評価

2.7.6.15.4.1 有害事象

各被験者の有害事象発現頻度の概括を表 2.7.6.15-2に、有害事象の一覧を表 2.7.6.15-3に示した。

本治験期間中に、重篤な有害事象は認められなかった。また、有害事象による中止はなかった。全被験者16名で139件の有害事象が報告され、アセナピン群12名では122件の有害事象が報告された。た。発現率が高かった有害事象は、味覚異常、口の錯感覚であった。これらの症状は全て軽度かつ一過性であった。

表 2.7.6.15-2 有害事象発現頻度の概括

Subject	Day -1	Treatment			投与後	Total per subject
		Placebo	アセナピン			
			200 µg	300 µg		
1	0	-	0	1	1	1
2	0	3	-	-	-	3
3	1	-	0	5	5	6
4	0	-	0	3	3	3
5	0	0	-	-	-	0
6	2	-	3	20	23	25
7	1	-	0	0	0	1
8	0	-	0	8	8	8
9	1	-	3	8	11	12
10	0	0	-	-	-	0
11	0	-	4	10	14	14
12	0	-	4	10	14	14
13	2	-	4	3	7	9
14	0	-	8	20	28	28
15	2*	4	-	-	-	6
16	1	-	1	7	8	9

Source: Sub-report (SDGRR4768)Table 8
Subjects 2, 5, 10 and 15 received only placebo; - means not applicable
* one adverse event occurred on Day -2
Day -1 adverse events occurred after receiving placebo tablets

表 2.7.6.15-3 有害事象の一覧

器官別大分類	基本語	Day -1	Treatment			アセナピン合計
			Placebo	アセナピン 200 µg	アセナピン 300 µg	
Number of subjects		16	4	12	12	12
一般的全身障害	胸痛				1 (1)	1 (1)
	疲労			1 (1)		1 (1)
	頭痛	1 (1)	3 (2)		2 (2)	2 (2)
	筋緊張亢進		1 (1)			
	疼痛		1 (1)		1 (1)	1 (1)
消化管障害	歯痛				1 (1)	1 (1)
中枢・末梢神経系障害	浮動性めまい	3 (3)		1 (1)	8 (2)	9 (2)
精神障害	異常な夢	1 (1)				
	不眠症	2 (2)*			2 (2)	2 (2)
中枢・末梢神経系障害	口の錯感覚	1 (1)		7 (3)	18 (6)	25 (8)
呼吸器系障害	咳嗽	1 (1)				
	呼吸困難				1 (1)	1 (1)
	咽頭炎		1 (1)			
	上気道感染		1 (1)			
その他の特殊感覚障害	味覚異常	1 (1)		18 (6)	61 (11)	79 (11)

Source: Sub-Report SDGRR4768　Table 9
WHO ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
* one adverse event occurred on Day -2
Day -1 adverse events occurred after receiving placebo tablets
Subjects may have reported more than one AE

2.7.6.15.4.2 臨床検査

血液学的検査値及び血液化学検査値の多くが基準範囲から逸脱していた。観察された軽微な異常は、健康成人にみられる正常な変動であった。特に、血液障害を裏づけるエビデンスは認められなかった。被験者 16 名中 5 名（アセナピン群 4 名、プラセボ群 1 名）にトランスアミナーゼ上昇が 1 回以上認められたが、この数値が基準範囲上限値の 2 倍を超えた被験者は 1 名のみ（アセナピン群）であった。臨床的に重要な異常値は認められなかった。

2.7.6.15.4.3 心電図

心拍数又は血圧に臨床的に重要な変化は観察されず、12 誘導心電図及び 24 時間ホルターモニタ携帯型心電図記録では、再分極や調律異常に対する薬剤の影響は確認されなかった。特に、立位で洞停止は記録されなかった。先行実施した試験（静脈内投与及び経口投与）では、アセナピン投与に重度の徐脈及び「初回投与」低血圧を伴う可能性が高かった。他の抗精神病薬では、「初回投与」低血圧、重篤な不整脈及び心電図 QT 間隔延長が認められている。前者はアルファ遮断作用と関連性があると考えられるのに対し、心電図調律異常の因果関係は明確とはいえない。本治験に参加した健康成人に、「初回投与」低血圧は観察されず、心電図への影響も認められなかった。

2.7.6.15.4.4 服用性評価

投薬回数全体のうち 80%超は、舌下錠が投与後 ■■以内に完全崩壊した。味覚異常や口の錯感覚などの一時的な口腔の局所症状が認められたものの、被験者らはこの投与経路を許容できると判断した。

2.7.6.15.5 まとめ

薬物動態：

アセナピンを 1 日 2 回反復投与した場合、投与開始から 2 日後に定常状態に到達した。t_{max} を除き、単回投与後及び定常状態のアセナピン薬物動態パラメータに統計的に有意な差が認められた。このため、アセナピン 200 μg 及び 300 μg を 1 日 2 回反復投与した場合、6.5 日後に時間変動型の動態が認められた。この所見は、単回投与後は測定可能な時間がかなり短いため、消失半減期が実際よりも低く見積もられやすいことに起因すると考えられた。N-脱メチル体の血漿中濃度測定値は全て生物学的分析法の定量下限値を下回っていたため、N-脱メチル体の薬物動態パラメータは算出することができなかった。

薬力学：

アセナピンは、深い睡眠段階（ステージ 3 及び 4）を高めることによって睡眠構造を改善する傾向がある。この睡眠時にみられる催眠効果は日中の脳波に鎮静効果として直接反映されるわけではないが、亜慢性投与後に低周波数パワー値が増加する傾向がみられる。ただし、アセナピンを 150 μg 又はそれ以下の用量で 1 日 2 回投与した先行試験で観察された覚醒を高める効果（アルファ 2 パワー値の増加）は、200 μg 及び 300 μg の 1 日 2 回投与では再現することができなかったため、後者の 2 用量は、鎮静度の高い薬物脳波プロファイルへの移行段階であることが示唆されると解釈できた。

心理測定テストでは、アセナピンの一貫した効果は認められなかった。アセナピン投与期間中の血漿プロラクチン値に認められた効果は、臨床的に重要ではないと判断された。

安全性：

健康成人男性を対象とするアセナピンの二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、反復投与試験（200 μg 1 日 2 回投与を 2 日間実施した後、300 μg 1 日 2 回投与を 4.5 日間行う）で、アセナピン舌下投与は概ね忍容性に優れていることが明らかとなった。

2.7.6.16 25542 試験【5.3.3.1-04】

治験の表題	A multiple dose, double blind, randomized, placebo controlled, parallel group, safety and tolerability study with asenapine in healthy male volunteers.
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted]、実施国：オランダ
公表文献（引用文献）	該当なし
治験期間	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

試験方法の概要

目的

主要目的：

- 健康成人男性を対象にアセナピン最大用量 15 mg 1 日 2 回投与の安全性と忍容性を検討する。

副次目的：

- 健康成人に用量漸増スケジュールを用いた場合の安全性と効率を確認する。
- 朝投与及び晩投与について定常状態への到達を評価する。
- 朝投与及び晩投与の薬物動態パラメータを比較することにより、時間薬物動態を評価する。
- 3 mg、5 mg、10 mg 及び 15 mg の 1 日 2 回投与による用量比例性を比較評価する。
- アセナピンとその代謝物 N-脱メチル体、N-酸化体の血漿中濃度と適切な安全性パラメータとの関係を検討する。

治験方法

単一施設、反復投与、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：40 名

解析時：40 名（各グループ 8 名、アセナピン群 6 名、プラセボ 2 名）

対象及び主要な選択・除外基準

健康成人男性で年齢 18 ~ 45 歳、Body Mass Index（BMI）18 ~ 28 kg/m^2、脈拍数 ≥55 bpm、スクリーニング評価に先立ち治験参加同意書に自らの意思で署名する能力があること。

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

アセナピン 0.3 mg、1 mg、2 mg、5 mg、10 mg 舌下錠

アセナピン舌下錠を反復投与

ロット番号：[redacted]（0.3 mg）、[redacted]（1 mg）、[redacted]（2 mg）、[redacted]（5 mg）、[redacted]（10 mg）

下表に従って投与した。

グループ/Day	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1 (mg BID)	プラセボ	プラセボ	0.3	0.6	1	3	3	3	3	3	3		
2 (mg BID)	プラセボ	プラセボ	0.3	1	3	5	5	5	5	5	5		
3 (mg BID)	プラセボ	プラセボ	1	3	5	10	10	10	10	10	10		
4 (mg BID)	プラセボ	プラセボ	1	3	5	10	15	15	15	15	15	15	15
5 (mg QD)	プラセボ	プラセボ	2					プラセボ	プラセボ	5			

BID = 1 日 2 回投与、QD = 1 日 1 回投与

治療期間

グループ 1 ~ 3 : プラセボを 1 日 2 回、2 日間反復投与した後、アセナピン又はプラセボを 1 日 2 回、9 日間にわたり反復投与した。

グループ 4 : プラセボを 1 日 2 回、2 日間反復投与した後、アセナピン又はプラセボを 1 日 2 回、11 日間にわたり反復投与することになっていた。

グループ 5 : アセナピン又はプラセボの単回投与を 2 回実施することとし、その前日 2 日間にプラセボ単回投与を 2 回実施した。

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

プラセボ舌下錠

プラセボ舌下錠を反復投与

ロット番号 : [redacted]

投与スケジュールは、被験薬、用量及び投与方法、製造番号の項を参照。

評価基準

薬物動態 :

アセナピンの血漿中濃度に基づき、グループ 1 ~ 3 の被験者を対象に定常状態における以下の薬物動態パラメータを算出した : (用量補正) 最高血漿中濃度 ((dn-)C_{max}) とその最高血漿中濃度到達時間 (t_{max})、消失半減期 ($t_{1/2}$)、(用量補正) 投与後 12 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積 ((dn-) AUC_{0-12h})、(体重補正) 見かけのクリアランス ((wn-)CL_{app})、(用量補正) 定常状態の平均最低濃度 ((dn-)$C_{min,av}$) 及び定常状態に到達するまでの日数 (t_{ss})。グループ 5 の被験者を対象に、以下の単回投与薬物動態パラメータを算出した : (dn-)C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、(dn-)AUC_{0-12h}、(用量補正) 薬物濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度時間曲線下面積及び無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積 ((dn-)$AUC_{0-tlast}$ 及び(dn-)$AUC_{0-\infty}$)、(wn-)CL_{app} 及び (体重補正) 分布容積 ((wn-)$V_{z,app}$)。N-脱メチル体についても、(wn-) CL_{app} 及び(wn-) $V_{z,app}$ を除く同じ薬物動態パラメータを算出した。グループ 4 の被験者に関して、薬物動態パラメータを算出することができなかった。

安全性 :

(重篤な) 有害事象、ルーチンの臨床検査、12 誘導心電図、バイタルサイン及び身体的診察。

統計手法

薬物動態 :

アセナピンとその代謝物 N-脱メチル体の血漿中濃度並びに算出された薬物動態パラメータの記述統計量を求めた。

反復測定デザインを用いて $\log_e$ 変換した治験薬投与前の血漿中濃度に対する Helmert 対比変換による分散分析を行い、反復投与期間中に定常状態に到達するまでの時間を算出する。

朝及び夜の定常状態の薬物動態パラメータに対するパワーモデルアプローチに従って回帰分析を行い、用量比例性／非依存性を検定する。

log_e変換した薬物動態パラメータ（ランキング後のt_{max}）に対する分散分析を行い、用量比例性／非依存性を検定するほか、朝投与と晩投与の比較検討を行う。検定はいずれも、有意水準5%で実施した。

安全性：

記述統計量を求めた。

要約-結論

2.7.6.16.1 被験者の内訳

健康成人男性 40 名を 5 グループ（各グループ 8 名；アセナピン群 6 名、プラセボ群 2 名）に無作為に割り付けた。人口統計学的背景は、白人 38 名、黒人 1 人、アジア人 1 人で、年齢 18～43 歳、平均年齢は 23.6 歳であった。

グループ 1～3 は並行して投与し、その後、グループ 4、5 に順次投与した。グループ 1～4 には、それぞれ異なる用量漸増方式を用いて、異なる最大用量を投与した。グループ 3 は忍容性が不良と判断され、グループ 4 への投与を Day 6 に中止したほか、グループ 5 に対して計画されていた投与スケジュールを変更し、2 mg 及び 5 mg の単回投与を 2 回実施することにした。

2.7.6.16.2 薬物動態の評価

血漿中のアセナピン及び N-脱メチル体の濃度推移を図 2.7.6.16-1 ～ 図 2.7.6.16-3に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.16-1 ～ 表 2.7.6.16-4に示した。

アセナピン 5 mg 投与による定常状態のパラメータと単回投与後のパラメータを探索的に被験者間比較したところ、アセナピン C_{max} に基づく平均蓄積比は 0.95 であり、アセナピン $AUC_{0\text{-}12h}$ に基づく平均蓄積比は 1.34 であった。定常状態 $AUC_{0\text{-}12h}$ と単回投与後 $AUC_{0\text{-}\infty}$とを比較した平均比は 0.92 であったことから、アセナピンの薬物動態は時間依存性でないことがわかる。

アセナピンの薬物動態は日内変動を示す。この日内変動は晩投与前の濃度から最も顕著に認められ、晩投与前の濃度は翌朝の投与前濃度よりも平均 37%低く、これは統計的に有意である。一方、朝投与と晩投与との比較では、$AUC_{0\text{-}12h}$ 及び C_{max} に顕著な差は観察されなかった。

本治験で採用した漸増投与方式で定常状態に到達するまでの日数を検討したところ、朝投与前の濃度を基準とした場合には Day 5～6 に定常状態に達し、晩投与前の濃度を基準とした場合には Day 4～6 に定常状態に達した。本治験では、Day 4 に最終固定用量の投与を開始している。高用量ほど、定常状態に到達するまでの所要期間が短いと考えられた。

パワーモデルアプローチに基づく C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12h}$ の回帰分析から、定常状態のアセナピンの薬物動態は、3～10 mg の用量範囲内で用量依存性を示すことがわかった。血漿中アセナピン濃度は、用量比例性を著しく下回る増加を示した。10 mg 投与群の用量補正 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12h}$ 平均値は、3 mg 投与群よりも 40%低かった。一方、血漿中 N-脱メチル体濃度は、用量比例性をやや上回る増加を示したが、この効果は統計的に有意ではなかった。10 mg 投与群の用量補正 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12h}$ 平均値は、3 mg 投与群よりも 20%高かった。

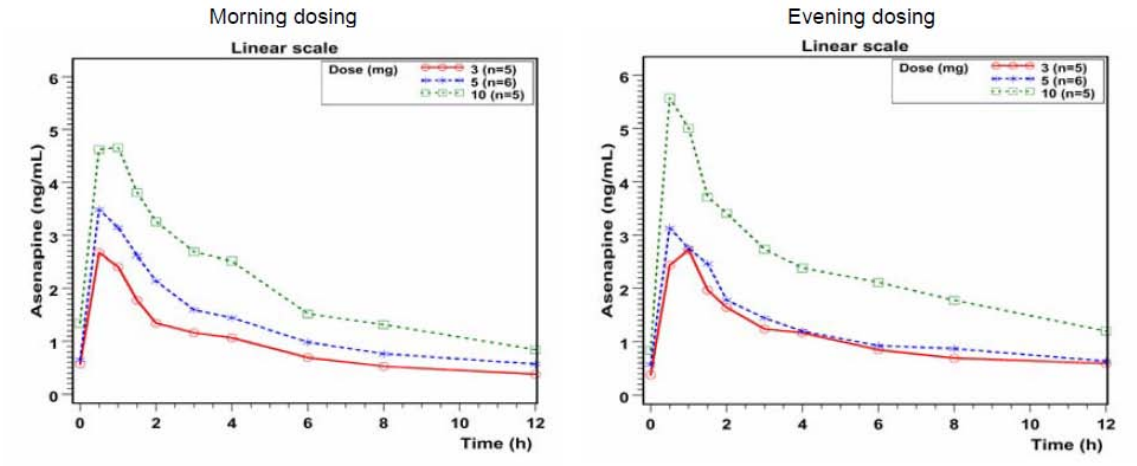


図 2.7.6.16-1 健康成人男性の定常状態時の血漿中アセナピン濃度推移（平均値）

Source: CSR Figure 2

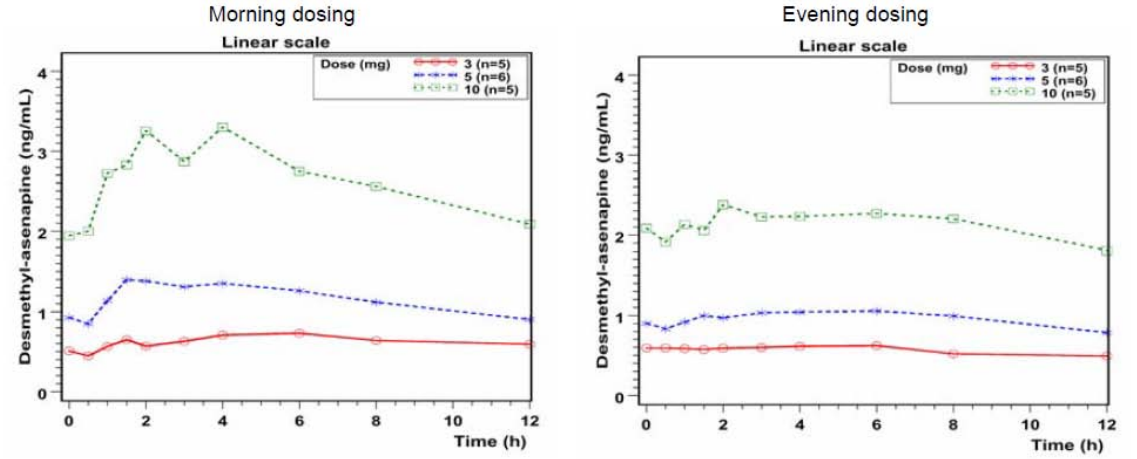


図 2.7.6.16-2 健康成人男性の定常状態時の血漿中 N-脱メチル体濃度推移（平均値）

Source: CSR Figure 3

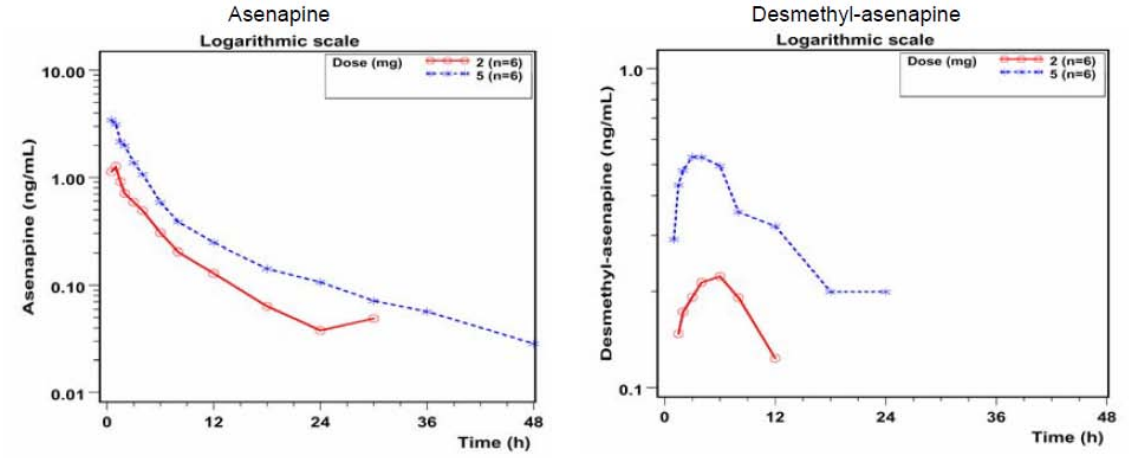


図 2.7.6.16-3 健康成人男性の単回舌下投与時の血漿中アセナピン及び N-脱メチル体濃度推移（平均値）

Source: CSR Figure 4

表 2.7.6.16-1 健康成人男性の定常状態時の血漿中アセナピンの薬物動態パラメータ

		3 mg asenapine		5 mg asenapine		10 mg asenapine	
		Morning (n=5)	Evening (n=5)	Morning (n=6)	Evening (n=6)	Morning (n=5)	Evening (n=5)
t_{max} (h)	Median	0.500	1.00	0.500	0.500	1.00	0.500
	Min	0.500	0.500	0.500	0.500	0.517	0.500
	Max	1.00	1.00	1.50	1.00	1.50	0.500
C_{max} (ng/mL)	Mean	2.76	2.95	3.59	3.46	4.93	5.57
	SD	1.48	1.76	1.27	1.62	1.87	2.36
dn-C_{max} (ng/mL/mg)	Mean	0.919	0.985	0.719	0.691	0.493	0.557
	SD	0.492	0.585	0.255	0.325	0.187	0.236
$t_{1/2}$ (h)	Mean	-	18.2	-	18.8	-	20.4
	SD	-	6.98	-	10.6	-	6.70
$AUC_{0\text{-}12}$ (ng·hr/mL)	Mean	11.0	12.8	15.5	14.6	24.4	28.2
	SD	2.91	4.75	5.47	5.42	13.0	16.0
dn-$AUC_{0\text{-}12}$ (ng·hr/mL/mg)	Mean	3.68	4.27	3.11	2.92	2.44	2.82
	SD	0.970	1.58	1.09	1.08	1.30	1.60
CL_{app} (L/h)	Mean	284	261	349	405	485	449
	SD	61.2	92.0	94.4	218	187	223
wn-CL_{app} (L/h/kg)	Mean	3.71	3.42	5.02	5.84	6.20	5.80
	SD	0.760	1.26	1.28	3.02	2.68	3.19
dn-$C_{min,av}$ (ng/mL/mg)	Mean	0.188	0.115	0.151	0.0959	0.136	0.0844
	SD	0.0166	0.0203	0.0448	0.0240	0.101	0.0558
t_{ss} (protocol day)	Mean	6	6	5	4	5	4

Source: CSR Table 13
-: Not calculable.
Presented mean refers to arithmetic mean.

表 2.7.6.16-2 健康成人男性の定常状態時の血漿中 N-脱メチル体の薬物動態パラメータ

		3 mg asenapine		5 mg asenapine		10 mg asenapine	
		Morning (n=5)	Evening (n=5)	Morning (n=6)	Evening (n=6)	Morning (n=5)	Evening (n=5)
t_{max} (h)	Median	6.00	3.00	2.00	1.75	4.00	3.00
	Min	3.00	1.00	1.50	1.07	1.50	1.00
	Max	6.00	12.0	4.00	6.00	4.00	8.00
C_{max} (ng/mL)	Mean	0.805	0.701	1.49	1.16	3.41	2.59
	SD	0.312	0.317	0.312	0.346	1.18	0.874
dn-C_{max} (ng/mL/mg)	Mean	0.268	0.234	0.297	0.233	0.341	0.259
	SD	0.104	0.106	0.0625	0.0693	0.118	0.0874
$t_{1/2}$ (h)	Mean	-	17.2	-	15.0	-	14.9
	SD	-	8.51	-	3.68	-	4.80
$AUC_{0\text{-}12}$ (ng·hr/mL)	Mean	7.63	6.77	14.0	11.6	31.8	25.7
	SD	3.24	2.94	3.58	3.38	14.3	11.4
dn-$AUC_{0\text{-}12}$ (ng·hr/mL/mg)	Mean	2.54	2.26	2.79	2.32	3.18	2.57
	SD	1.08	0.982	0.715	0.675	1.43	1.14
dn-$C_{min,av}$ (ng/mL/mg)	Mean	0.150	0.168	0.168	0.180	0.191	0.193
	SD	0.0742	0.0780	0.0383	0.0516	0.102	0.105
t_{ss} (protocol day)	Mean	6	6	5	4	7	5

Source: CSR Table 14
-: Not calculable.
Presented mean refers to arithmetic mean.

表 2.7.6.16-3 健康成人男性に単回舌下投与した時の血漿中アセナピンの薬物動態パラメータ

		2 mg asenapine (n=6)	5 mg asenapine (n=6)
t_{max} (h)	Median	1.00	0.775
	Min-Max	0.500-1.02	0.500-1.00
C_{max} (ng/mL)	Mean	1.30	3.79
	SD	0.459	1.21
dn-C_{max} (ng/mL/mg)	Mean	0.648	0.758
	SD	0.229	0.242
$t_{1/2}$ (h)	Mean	24.8[a)]	29.6
	SD	23.8[a)]	15.9
AUC_{0-12} (ng·hr/mL)	Mean	4.99	11.6
	SD	1.48	2.94
dn-AUC_{0-12} (ng·hr/mL/mg)	Mean	2.49	2.32
	SD	0.742	0.587
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	Mean	8.82[a)]	16.9
	SD	2.51[a)]	4.35
dn-$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL/mg)	Mean	4.41[a)]	3.38
	SD	1.25[a)]	0.870
CL_{app} (L/h)	Mean	241[a)]	316
	SD	71.0[a)]	101
wn-CL_{app} (L/h/kg)	Mean	3.27[a)]	4.24
	SD	1.09[a)]	1.38
$V_{z,app}$ (L/h)	Mean	7180[a)]	13689
	SD	4874[a)]	9438
wn-$V_{z,app}$ (L/h/kg)	Mean	95.6[a)]	182
	SD	65.1[a)]	124

Source: CSR Table 15

a) n=4

Presented mean refers to arithmetic mean.

表 2.7.6.16-4 健康成人男性に単回舌下投与した時の血漿中 N-脱メチル体の薬物動態パラメータ

		2 mg asenapine (n=6)	5 mg asenapine (n=6)
t_{max} (h)	Median	5.01	3.00
	Min-Max	1.50-8.00	3.00-6.00
C_{max} (ng/mL)	Mean	0.237	0.571
	SD	0.0485	0.0758
dn-C_{max} (ng/mL/mg)	Mean	0.119	0.114
	SD	0.0242	0.0152
$t_{1/2}$ (h)	Mean	7.97[a)]	17.1[b)]
	SD	2.58[a)]	8.69[b)]
AUC_{0-12} (ng·hr/mL)	Mean	1.98	4.74
	SD	0.472	0.681
dn-AUC_{0-12} (ng·hr/mL/mg)	Mean	0.990	0.949
	SD	0.236	0.136
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	Mean	4.01[a)]	11.5[b)]
	SD	1.43[a)]	3.18[b)]
dn-$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL/mg)	Mean	2.01[a)]	2.30[b)]
	SD	0.715[a)]	0.636[b)]

Source: CSR Table 16

a) n=4、b) n=5

Presented mean refer to arithmetic mean.

2.7.6.16.3 安全性の評価

有害事象発現頻度の概括を表 2.7.6.16-5に、有害事象の一覧を表 2.7.6.16-6に、重篤な有害事象を表 2.7.6.16-7に、中止に至った有害事象の内訳を表 2.7.6.16-8に示した。重篤な有害事象の叙述を「2.7.6.16.5 付録」に示した。

被験者 40 名中 36 名が 1 件以上の有害事象を発現した。このうち 29 名（アセナピン群 27 名、プラセボ群 2 名）が因果関係の否定出来ない有害事象を 1 件以上発現した。重度の有害事象が 12 名（グループ 1：1 名、グループ 4：6 名、グループ 5：5 名）に 1 件以上認められた。

有害事象により中止したのは、グループ 1 のアセナピン群 1 名（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（基準値上限の 3 倍超）のため）、グループ 4 のアセナピン群 2 名（「ジストニア（医師記載名: 口下顎ジストニア）」、関連あり）であった。「ジストニア」を発現した 1 名は、重篤な有害事象として「口腔咽頭痙攣」を併発した。

アセナピン曝露に伴って最もよく報告された有害事象は、「神経系障害」であった。治験薬の反復舌下投与時（グループ 1～4）の因果関係が否定できない有害事象のうち、発現率が最も高かったのは「傾眠」16 名であった。症状は投与後約 30～60 分で現れ始め、約 4 時間後に完全消失又はほぼ消失した。その他の因果関係が否定できない有害事象は、浮動性めまい（7 名）、疲労（7 名）、口の錯感覚（6 名）及び呼吸困難（6 名）であった。

治験薬の単回舌下投与時（グループ 5）の因果関係が否定できない有害事象のうち、発現率の高かったのは、口の錯感覚（6 名）及び傾眠（5 名）であった。

臨床検査、バイタルサイン、心電図及び身体的診察で、臨床的に問題となる異常は観察されなかった。臨床検査値の変動として、被験者 2 名で治験薬投与期間中にアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値が上昇した。被験者 1 名（被験者識別番号 8）はこの事象により治験を中止した。いずれも治験薬投与終了後のフォローアップ時点で基準範囲内への回復が確認された。

表 2.7.6.16-5 有害事象発現頻度の概括

	Treatment group											
	3 mg BID. asenapine (Group 1)		5 mg BID. asenapine (Group 2)		10 mg BID. asenapine (Group 3)		15 mg BID. asenapine (Group 4)		2 and 5 mg once asenapine (Group 5)		Placebo (Groups 1-5)	
	(N=6)		(N=6)		(N=6)		(N=6)		(N=6)		(N=10)	
Event type	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
有害事象発現被験者数	5	83.3	6	100.0	6	100.0	6	100.0	6	100.0	7	70.0
死亡	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
重篤な有害事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	16.7	0	0.0	0	0.0
中止に至った有害事象	1	16.7	0	0.0	0	0.0	2	33.3	0	0.0	0	0.0
因果関係が否定できない有害事象 a)	5	83.3	5	83.3	5	83.3	6	100.0	6	100.0	2	20.0
重度の有害事象	1	16.7	0	0.0	0	0.0	6	100.0	5	83.3	0	0.0

Source: CSR Table 9

a) Relationship specified as 'definite', 'probable', or 'possible'.

表 2.7.6.16-6 有害事象の一覧

器官別大分類/基本語	Treatment group																	
	アセナピン																Placebo (N=10)	
	3 mg BID. (N=6)		5 mg BID. (N=6)		10 mg BID. (N=6)		15 mg BID. (N=6)		2 and 5 mg once (N=6)									
	Related		TOTAL		Related		TOTAL		Related		TOTAL		Related		TOTAL		Related		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
感染症および寄生虫症	0	0	2	33.3	0	0	0	0	0	0	1	16.7	0	0	1	16.7	0	0	0	0	0	0	1	10.0
鼻炎	0	0	2	33.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16.7	0	0	0	0	0	0	1	10.0
尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16.7	1	16.7	0	0	0	0	0	0	1	10.0
食欲減退	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16.7	1	16.7	0	0	0	0	0	0	1	10.0
精神障害	0	0	0	0	1	16.7	1	16.7	1	16.7	3	50.0	3	50.0	3	50.0	1	16.7	1	16.7	1	10.0	1	10.0
異常な夢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16.7	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0
多幸気分	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16.7	1	16.7	0	0	0	0
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16.7	2	33.3	1	16.7	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0
気力低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16.7	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0
神経過敏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	1	16.7	1	16.7	1	16.7	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0	1	10.0	1	10.0
神経系障害	3	50.0	5	83.3	5	83.3	6	100	3	50.0	4	66.7	6	100	6	100	6	100	6	100	2	20.0	2	20.0
注意力障害	0	0	0	0	1	16.7	1	16.7	0	0	0	0	2	33.3	2	33.3	0	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	3	50	3	50	0	0	0	0	1	16.7	1	16.7	3	50	3	50.0	1	16.7	1	16.7	1	10.0	1	10.0
労作性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	33.3	2	33.3	0	0	0	0
体位性めまい	0	0	0	0	1	16.7	1	16.7	1	16.7	1	16.7	1	16.7	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0
ジストニア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	33.3	2	33.3	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	1	16.7	5	83.3	0	0	1	16.7	1	16.7	2	33.3	2	33.3	3	50.0	0	0	0	0	1	10.0	1	10.0
錯感覚	0	0	0	0	1	16.7	1	16.7	0	0	0	0	1	16.7	2	33.3	0	0	0	0	0	0	0	0
口の錯感覚	0	0	0	0	3	50	3	50	0	0	0	0	3	50	3	50	6	100	6	100	0	0	0	0
傾眠	2	33.3	2	33.3	5	83.3	5	83.3	3	50	3	50	6	100	6	100	5	83.3	5	83.3	0	0	0	0
失神	0	0	0	0	1	16.7	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失神（血管迷走神経性失神）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	10.0	1	10.0
振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	33.3	2	33.3	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	2	33.3	0	0	0	0	0	0	0	0	2	33.3	2	33.3	0	0	0	0	0	0	0	0
眼刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16.7	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0
流涙増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16.7	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0
霧視	0	0	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
視力障害	0	0	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16.7	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0
動悸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16.7	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16.7	1	16.7	0	0	0	0
蒼白	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16.7	1	16.7	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	16.7	3	50	3	50	3	50	2	33.3	2	33.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	1	16.7	1	16.7	3	50	3	50	2	33.3	2	33.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喉頭痛	0	0	2	33.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	2	33.3	0	0	1	16.7	1	16.7	2	33.3	2	33.3	4	66.7	2	33.3	2	33.3	1	10.0	3	30
腹部不快感	0	0	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16.7	2	33.3	0	0	0	0	0	0	0	0
腹痛	0	0	1	16.7	0	0	0	0	0	0	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	10.0
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16.7	0	0	0	0	0	0	1	10.0
下痢	0	0	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
おくび	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16.7	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0
放屁	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0
舌痛	0	0	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	0	0	0	0	0	0	1	16.7	1	16.7	1	16.7	0	0	0	0	2	33.3	2	33.3	1	10.0	2	20.0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16.7	0	0	1	16.7	0	0	0	0	0	0	1	10.0
接触性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	10.0

器官別大分類/基本語	Treatment group																	
	アセナピン																Placebo (N=10)	
	3 mg BID. (N=6)				5 mg BID. (N=6)				10 mg BID. (N=6)				15 mg BID. (N=6)				2 and 5 mg once (N=6)					
	Related		TOTAL		Related		TOTAL		Related		TOTAL		Related		TOTAL		Related		TOTAL		Related		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1	16.7	2	33.3	0	0	0	0	3	50	3	50	0	0	0	0	0	0	1	10.0
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	10.0
背部痛	0	0	0	0	0	0	1	16.7	0	0	0	0	1	16.7	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	10.0
筋力低下	0	0	0	0	1	16.7	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	33.3	2	33.3	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16.7	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16.7	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	33.3	3	50.0	3	50.0	3	50.0	2	33.3	2	33.3	2	33.3	3	50.0	2	33.3	2	33.3	0	0	2	20.0
カテーテル留置部位関連反応	0	0	2	33.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	10.0
疲労	2	33.3	2	33.3	3	50	3	50	2	33.3	2	33.3	0	0	0	0	2	33.3	2	33.3	0	0	1	10.0
熱感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	1	16.7	1	16.7	2	33.3	2	33.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16.7	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0
口渇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16.7	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	1	16.7	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16.7	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	16.7	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16.7	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	16.7	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16.7	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	1	16.7	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Source CSR Table8.1.4-1
MedDRA ver. 7.1（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた、（ ）内は下層語）
Related: Relationship specified as 'definite', 'probable', or 'possible'.

表 2.7.6.16-7 重篤な有害事象

投与群	被験者識別番号	年齢	性別	人種	治療期間（日）	重篤な有害事象（基本語）	発現（日後）	終了（日後）	程度	因果関係	処置	転帰
15 mg BID.	26	19	男	白人	5	口腔咽頭痙攣	5	5	重度	あり	中止	回復

Source: CSR Table 12, Listing 8.2.1-1
MedDRA ver. 7.1（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）

表 2.7.6.16-8 中止に至った有害事象

投与群	被験者識別番号	年齢	性別	人種	治療期間（日）	重篤な有害事象（基本語）	発現（日後）	終了（日後）	程度	因果関係	処置	転帰
3 mg BID.	8	40	男	アジア人	8	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	80	重度	可能性あり	中止	回復
						アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	80	重度	可能性あり	中止	回復
						血中トリグリセリド増加	5	80	重度	可能性あり	中止	回復
15 mg BID.	26	19	男	白人	5	ジストニア	5	5	重度	あり	中止	回復
15 mg BID.	29	19	男	白人	5	ジストニア	5	5	重度	あり	中止	回復

Source: CSR Listing 8.1.3-1, Listing 1-1
MedDRA ver. 7.1（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）

2.7.6.16.4 まとめ

薬物動態：

アセナピンの最高血漿中濃度（C_{max}）及び総曝露量（AUC）に着目した場合、定常状態のアセナピンの薬物動態は、3 ~ 10 mg の用量範囲内で用量依存性を示した。血漿中アセナピン濃度は、用量に比例した上昇よりも小さかった。

血漿中 N-脱メチル体濃度は、用量に比例した上昇よりも大きかった。

安全性：

健康成人を対象とする最大用量 15 mg の検討で、15 mg 1 日 2 回舌下投与は忍容性が得られなかった。健康成人のアセナピン最大耐量は 10 mg 1 日 2 回投与であった。

健康成人に対する 1 mg -3 mg -5 mg -10 mg アセナピン漸増投与方式は忍容性が得られたが、中等度及び重度の有害事象が認められた。

2 mg 又は 5 mg のアセナピン単回投与により、数名の被験者に重度の有害事象が認められた（傾眠、悪心及び浮動性めまい）。

3 名の被験者が、有害事象のため本治験を中止した。中止理由の内訳は、2 名が 15 mg 投与によるジストニア（このうちの 1 件は重篤な有害事象と判定された）、残る 1 名が最大用量 3 mg 投与によるアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、最も発現率の高かった事象は傾眠であった。

全体的にみて、バイタルサイン、心電図、身体的診察及び臨床検査値に臨床的に問題となる異常は観察されなかった。

2.7.6.16.5 付録

重篤な有害事象の叙述を以下に示した。

口腔咽頭痙攣（被験者識別番号 26）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日：	19[redacted]	（年齢：19 歳）
性別：	男性	
体重：	58.5 kg	
身長：	174 cm	
人種：	白人	

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン 1 mg BID	2	mg	舌下	20[redacted]	同日 *	1
アセナピン 3 mg BID	6	mg	舌下	投与1日後 *	投与1日後 *	1
アセナピン 5 mg BID	10	mg	舌下	投与2日後 *	投与2日後 *	1
アセナピン 10 mg BID	20	mg	舌下	投与3日後 *	投与3日後 *	1
アセナピン 15 mg BID	30	mg	舌下	投与4日後 *	投与4日後 *	1

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から治験薬を服用した。 投与4日後 * の夕方に治験薬（アセナピン 15 mg の 2 回目）を服薬した約 1 時間後に被験者は舌と顎の筋肉の痙攣（**口腔咽頭痙攣**）を伴う重度の口下顎ジストニア（ジストニア）を発現した。被験者は間欠的に呼吸困難となり、窒息するかと感じた。血圧と脈拍に異常は認められなかった（血圧 150/80 mmHg、脈拍 106 bpm、5 分後の血圧 156/83 mmHg、脈拍 119 bpm）。遠隔モニタリングでは、被験者の脈拍は 157 bpm まで上昇した。被験者は、酸素吸入（5 L/min）とタベジール（クレマスチン）0.5 mg で治療された。被験者は回復したように見えた。SpO_2 のモニタリングでは、100%の飽和を示した。被験者は低酸素状態ではなかった。その後、呼吸困難が 2 回起こったが、いずれも回復した。被験者は、最後の呼吸困難発現時に酸素吸入（5 L/min）とタベジール 2 mg（クレマスチン）で治療された。被験者は、観察のために救急病院に転院したが、入院はしなかった。救急病院で被験者は再び呼吸困難となり、アナフィラキシー反応と診断された。被験者は、タベジール（クレマスチン）2 mg とプレドニゾロン 25 mg で治療された。被験者は 投与4日後 * 夜に元の病院に戻り、タベジール（クレマスチン）2 mg とプレドニゾロン（25 mg）を 2 日間処方された。投与4日後 * から 投与5日後 * の間に被験者は回復した。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
傾眠	同日 *	投与5日後 *	重度	なし	回復	あり
不眠症	投与2日後 *	投与2日後 *	中等度	なし	回復	可能性あり
振戦	投与4日後 *	投与4日後 *	中等度	なし	回復	可能性あり
錯感覚	投与4日後 *	投与5日後 *	中等度	なし	回復	可能性あり
腹部不快感	投与5日後 *	投与5日後 *	中等度	なし	回復	おそらくなし
ジストニア	投与4日後 *	投与4日後 *	重度	中止	回復	あり

治験薬との関連性

治験担当医師は、この事象を治験薬と**明らかに関連あり**と判断した。
社内評価でも、この事象を治験薬と**明らかに関連あり**と判定された。ジストニアは治験薬の投与で起こると予想された有害事象の一つだったことがその理由だった。

2.7.6.17 041028 試験【5.3.3.1-05】

治験の表題	Single dose, open label trial to investigate the pharmacokinetics of the enantiomers of asenapine in healthy male subjects
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted]、実施国：オランダ
公表文献（引用文献）	該当なし
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

試験方法の概要

目的

アセナピンのエナンチオマーの薬物動態がエナンチオ選択性を示すかどうかを検討する。

治験方法

単一施設、非盲検試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：8 名

解析時：安全性解析対象 8 名、薬物動態解析対象 8 名

対象及び主要な選択・除外基準

健康成人男性で年齢 18 歳 ～55 歳、Body Mass Index（BMI）18～30 kg/m^2、脈拍数 ≥55 bpm、スクリーニング評価に先立ち治験参加同意書に自らの意思で署名する能力があること。

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

アセナピン 5 mg 舌下錠：

(R,R)-エナンチオマー2.5 mg（鏡像異性体A*）及び $^{13}C_6$ 標識(S,S)-エナンチオマー2.5 mg（鏡像異性体B*）を含有するアセナピン 5 mg 錠を単回舌下投与

ロット番号：[redacted]

投与方法：Day 1 にアセナピン舌下錠を投与した。

治療期間

単回投与

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

プラセボ舌下錠：

プラセボ舌下錠を単回舌下投与

ロット番号：[redacted]

投与方法：Day -1 にプラセボ舌下錠を単回舌下投与した。

評価基準

薬物動態：

アセナピンの(R,R)-エナンチオマー（鏡像異性体A*）及び(S,S)-エナンチオマー（$^{13}C_6$標識した鏡像異性体B*）を単回投与した場合の血漿中濃度に基づき、以下の薬物動態パラメータを算出した：最高血漿中濃度（C_{max}）と最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、薬物濃度測定可能最終時点まで及び無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}tlast}$及び$AUC_{0\text{-}\infty}$）、消失半減期（$t_{1/2}$）、（体重補正）クリアランス（(wn-)CL/f）及び（体重補正）分布容積（(wn-)Vz/f）。代謝物N-脱メチル-(R,R)-体及びN-脱メチル-(S,S)-体（N-脱メチル体及び$^{13}C_6$標識N-脱メチル体）について、薬物動態パラメータのC_{max}、t_{max}及び$AUC_{0\text{-}tlast}$を算出することができた。

安全性：

有害事象を継続的にモニタリングしたほか、治験実施計画書のフローチャートに明記されている試験日にルーチンの臨床検査パラメータ、心電図及びバイタルサインをモニタリングした。

統計手法

薬物動態パラメータ：

アセナピン及びN-脱メチル体の2種類のエナンチオマーの血漿中濃度並びに算出した薬物動態パラメータの記述統計量を求めた。C_{max}、$t_{1/2}$、$AUC_{0\text{-}t}$及び$AUC_{0\text{-}\infty}$に対して対応のあるt検定を実施し、t_{max}に対してWilcoxonの符号付き順位検定を行い（α=0.05）、2種類のエナンチオマーを比較した。

安全性：

人口統計学的データ、バイタルサイン、安全性に関する臨床検査パラメータの記述統計量を求めた。

要約-結論

2.7.6.17.1 被験者の内訳

健康成人男性8名にアセナピンが投与され、治験を完了した。被験者背景は、白人7名、アジア人1名、年齢19～52歳、平均年齢28歳であった。

2.7.6.17.2 薬物動態の評価

血漿中アセナピン及びN-脱メチル体エナンチオマーの濃度推移を図 2.7.6.17-1、薬物動態パラメータを表 2.7.6.17-1、統計解析結果を表 2.7.6.17-2に示した。

アセナピン及びN-脱メチル体の2種類のエナンチオマーの幾何平均を用いた薬物動態パラメータを表 2.7.6.17-2に要約する。C_{max}及び$t_{1/2}$の平均値に着目した場合、アセナピンの(R,R)-エナンチオマーと(S,S)-エナンチオマーとの間に（統計的に）有意な差は認められなかった。(S,S)-エナンチオマーの平均AUCは、(R,R)-エナンチオマーよりも8%～9%低かった。この平均AUCの差は臨床的に重要であるとは考えられないが、AUCの被験者内変動（6.5%）が極めて小さいため、統計的有意性が認められた。N-脱メチル-(S,S)-体の血漿中濃度は、N-脱メチル-(R,R)- 体よりも2倍を超える高い数値を示した。

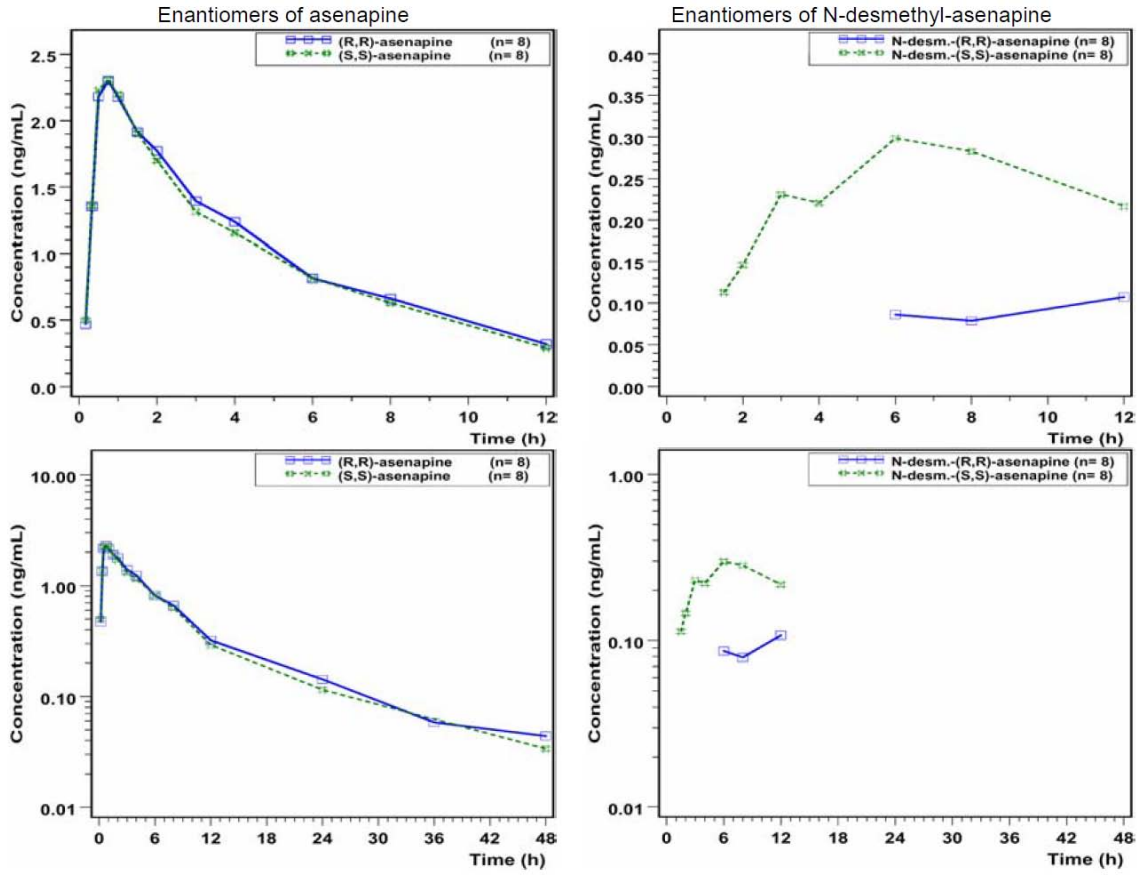


図 2.7.6.17-1 健康成人男性に単回舌下投与した時の血漿中アセナピン及び N-脱メチル体エナンチオマー濃度推移（平均値）

Source: CSR Figure 2
Upper plots: linear concentration scale, time 0-12 h; lower plots: logarithmic concentration scale, time 0-48 h.

表 2.7.6.17-1 健健康成人男性に単回舌下投与した時の血漿中アセナピン及び N-脱メチル体エナンチオマーの薬物動態パラメータ

Parameter		(R,R)-asenapine	(S,S)-asenapine	N-desmethyl-(R,R)-asenapine	N-desmethyl-(S,S)-asenapine
C_{max} (ng/mL)	Mean	2.42	2.40	0.109	0.328
	SD	0.949	0.948	0.0326	0.139
T_{max} (h)	Median	0.75	0.63	12.0	6.00
	Min	0.50	0.50	6.00	3.00
	Max	1.00	1.00	12.0	8.07
$t_{1/2}$ (h)	Mean	12.6	10.2	-	-
	SD	5.58	4.25	-	-
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·hr/mL)	Mean	16.3	15.2	1.71	3.55
	SD	5.52	5.70	1.29	2.21
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	Mean	17.2	15.9	-	-
	SD	5.94	5.90	-	-

Source: CSR Table 4
Presented mean and SD refer to arithmetic mean and standard deviation respectively.
-: Insufficient data for calculation

表 2.7.6.17-2 薬物動態パラメータの対応のあるｔ検定の結果

PK parameter	Mean (S,S)-asenapine	Mean (R,R)-asenapine	Point estimate of μ((S,S)-asenapine) μ((R,R)-asenapine)	95% confidence interval	Conclusion [a)]
C_{max} (ng/mL)	2.20	2.23	0.99	0.95 - 1.02	Not significant
$t_{1/2}$ (h)	9.43	11.6	0.81	0.58 - 1.13	Not significant
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·hr/mL)	14.1	15.3	0.92	0.85 - 1.00[b)]	Significant
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	14.7	16.2	0.91	0.85 - 0.98	Significant

Source: CSR Table 5
Results based on n=8 subjects, μ : population mean.
a) Whether ratio is different from 1
b) unrounded value of 0.9976.

2.7.6.17.3 安全性の評価

2.7.6.17.3.1 有害事象

有害事象発現頻度の概括を表 2.7.6.17-3に、有害事象の一覧を表 2.7.6.17-4に示した。

被験者 8 名の全員に計 38 件の有害事象が報告された。有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち発現率が高かった（2 件以上報告された）事象は、傾眠、口の感覚鈍麻、疲労、筋肉痛及び悪心であった。

有害事象が原因で本試験から脱落した被験者は認められず、重篤な有害事象も確認されなかった。

表 2.7.6.17-3 有害事象発現頻度の概括

Event type	Total ASENAPINE (N=8)
	n (%)
有害事象発現被験者数	8 (100.0)
死亡 [a)]	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)
有害事象により中止した被験者	0 (0.0)
因果関係が否定できない有害事象 [b)]	8 (100.0)
重度の有害事象	0 (0.0)

Source: CSR Table 8
a) 死亡時期によらない
b) 治験責任医師により、「関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連の可能性あり」と判断された事象

表 2.7.6.17-4 有害事象の一覧

器官別大分類 基本語	Total ASENAPINE (N=8)					
	Related		Not related		Total	
	n	%	n	%	n	%
神経系障害	7	87.5	0	0.0	7	87.5
労作性めまい	1	12.5	0	0.0	1	12.5
体位性めまい	1	12.5	0	0.0	1	12.5
下肢静止不能症候群	1	12.5	0	0.0	1	12.5
傾眠	7	87.5	0	0.0	7	87.5
胃腸障害	8	100.0	0	0.0	8	100.0
下痢	1	12.5	0	0.0	1	12.5
口内乾燥	1	12.5	0	0.0	1	12.5
口の感覚鈍麻	8	100.0	0	0.0	8	100.0
悪心	2	25.0	0	0.0	2	25.0
筋骨格系および結合組織障害	3	37.5	0	0.0	3	37.5
筋痙縮	1	12.5	0	0.0	1	12.5
筋肉痛	2	25.0	0	0.0	2	25.0
一般・全身障害および投与部位の状態	3	37.5	1	12.5	4	50.0
カテーテル留置部位関連反応	0	0.0	1	12.5	1	12.5
疲労	3	37.5	0	0.0	3	37.5
傷害、中毒および処置合併症	0	0.0	1	12.5	1	12.5
処置合併症	0	0.0	1	12.5	1	12.5

Source: CSR Appendix F Table2
A subject can have adverse events in more than one class/term.
Per subject the highest related adverse event within class/term is taken.
Related：「関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連の可能性あり」
Not related：「おそらく関連なし」、「関連なし」
MedDRA ver. 8.1（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）

2.7.6.17.3.2 臨床検査

臨床検査による安全性評価項目に着目した場合､治験薬と関連のある臨床的に重要な影響は観察されなかった。

2.7.6.17.3.3 バイタルサイン

被験者 1 名が Day 1 に体位性めまいを報告したが、測定時に異常なバイタルサインは認められなかった。被験者 2 名がフォローアップ時に低血圧を示した。いずれの事象も、治験薬投与とはおそらく関連なしと判定された。バイタルサインに着目した場合、治験薬と関連のある臨床的に重要な影響は観察されなかった。

2.7.6.17.3.4 心電図

臨床的に重要な異常は報告されなかった。

2.7.6.17.4 まとめ

薬物動態：

アセナピンの (S,S)-エナンチオマー2.5 mg 及び(R,R)-エナンチオマー2.5 mg を同時に単回舌下投与した場合、アセナピンの(S,S)-エナンチオマー及び(R,R)-エナンチオマーの血漿中濃度はほぼ同じであり、アセナピンの 2 種類のエナンチオマーの薬物動態パラメータに、顕著な差は認められなかった。N-脱メチル体の生成はエナンチオ選択性を示すと考えられ、(S,S)-エナンチオマーは(R,R)-エナンチオマーより 2 倍を超えて高い濃度の N-脱メチル体に変換された。

安全性：

安全性解析結果から、(S,S)-アセナピン 2.5 mg 及び(R,R)-アセナピン 2.5 mg 含有錠剤の単回舌下投与は、安全でありかつ忍容性があることが明らかとなった。発現率が高かった有害事象は、傾眠、口の感覚鈍麻及び疲労であった。

2.7.6.18 25532 試験【5.3.3.1-06】

治験の表題	Open, non-randomized, single center trial to determine the excretion balance, metabolic profile and pharmacokinetics of asenapine after a sub-lingual dose of [^{14}C]-labeled asenapine.
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted]、実施国：オランダ
公表文献（引用文献）	NL0061691
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

試験方法の概要

目的

- アセナピン舌下投与後の尿中及び糞便中の総放射能の排泄バランス（マスバランス）を測定する。
- 選択された試料を用いて代謝の程度を測定するとともに、代謝物を同定する。
- アセナピン舌下投与後の血漿中の総放射能、アセナピン、N-脱メチル体及び N-酸化体の薬物動態を評価する。

治験方法

非盲検、非無作為化、単一施設試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：6 名

解析時：6 名、うち 2 名中止

対象及び主要な選択・除外基準

健康成人男性で年齢 18～55 歳、Body Mass Index（BMI）18～28 kg/m^2、脈拍数 ≥55 bpm、スクリーニング評価に先立ち治験参加同意書に自らの意思で署名する能力があること。その他の基準として、非喫煙者 3 名及び喫煙者 3 名とする。

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

アセナピン舌下錠：

アセナピン舌下錠を反復投与。ロット番号：[redacted]（0.3 mg）、[redacted]（1 mg）、[redacted]（2 mg）、[redacted]（5 mg）、[redacted]（10 mg）

投与スケジュール（単位 mg、アセナピン 1 日 2 回投与）：

	Day −1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9	Day 10
朝	プラセボ	0.3 mg	1 mg	3 mg	5 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	[^{14}C]標識体 10 mg
夕	プラセボ	0.3 mg	1 mg	3 mg	5 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	−

治療期間

被験者全員を対象にプラセボ 1 日 2 回投与を 1 日間実施した後、漸増用量（0.3～10 mg）のアセナピンを 1 日 2 回、9 日間反復投与し、最終日に[^{14}C]標識したアセナピン 10 mg を単回投与した。

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

プラセボ舌下錠：

プラセボ舌下錠を反復投与。ロット番号：[redacted]

投与スケジュール：被験薬、用量及び投与方法、製造番号の項を参照。

評価基準

薬物動態：

採取した尿試料及び糞便試料中の総放射能測定値に基づき、放射能排泄量の画分と累積量を測定した。採取した血漿試料を用いて、総放射能、アセナピン、N-脱メチル体及びN-酸化体を測定した。以下の血漿中薬物動態パラメータを算出した：最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、血漿中濃度時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}12h}$ 、$AUC_{0\text{-}t}$及び$AUC_{0\text{-}\infty}$）、見かけのクリアランス（CL_{app}）及び見かけの分布容積（$V_{z,app}$）。

遺伝子解析：

チトクロム P450 1A2、2C19、2D6 及び 3A4 活性に対する表現型解析。

安全性：

有害事象、身体的診察、ルーチンの臨床検査、心電図及びバイタルサイン。

統計手法

薬物動態：

人口統計学的データ、血漿中、尿中及び糞便中の濃度測定値並びに薬物動態パラメータの記述統計量を求める。

投与前の濃度について対応のあるt検定を行い、定常状態に到達しているかどうかを判断する。

安全性：

記述統計量を求める。

要約-結論

2.7.6.18.1 被験者の内訳

健康成人男性6名にアセナピンが投与され、そのうち4名が治験を完了した。被験者6名のうち5名は白人、残りの1名はアジア人であった。年齢21～54歳、平均年齢32.3歳であった。

2.7.6.18.2 薬物動態の評価

血漿中の総放射能（アセナピン同等物として表示）、アセナピン、N-脱メチル体及びN-酸化体の濃度-時間プロット平均値を図 2.7.6.18-1及び表 2.7.6.18-1、尿中及び糞便中放射能排泄量の解析結果を図 2.7.6.18-2、表 2.7.6.18-2に示した。

全体の平均値をみると、放射線量の87.7%が11日以内に回収された。投与線量の48.9%は尿中に回収され、38.8%は糞便中に回収された。放射線量の80%超が96時間以内に排泄された。

統計解析で、アセナピン及びN-脱メチル体の血漿中濃度が、放射能投与日に定常状態に到達したことが明らかとなった。^{14}C（アセナピン同等物）の血漿中濃度は、初回タイムポイント（0.5時間）以降に測定されたアセナピンとその代謝物の血漿中濃度を大幅に上回っていた。投与後4時間で^{14}Cが最高濃度に到達したが、これはアセナピン（0.75時間）よりも遅く、N-脱メチル体（3.5時間）とほぼ同じであった。これらのデータは、アセナピンが速やかに代謝され、N-脱メチル体とN-酸化体が血漿中に含まれるアセナピン代謝物全体のうちごく僅かな画分を占めるにすぎないことを示して

いる。血漿中放射能の終末相半減期の平均値は 39 時間であり、これはアセナピン（28 時間）や N-脱メチル体（13 時間）よりも長い。

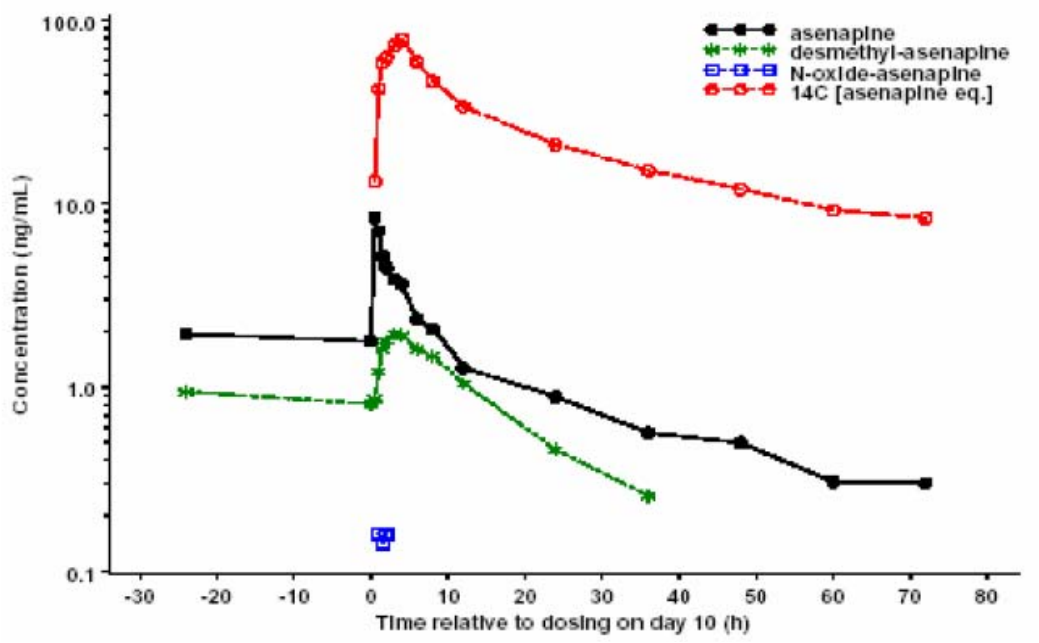


図 2.7.6.18-1 健康成人男性に舌下投与した時の血漿中アセナピン、N-脱メチル体，N-酸化体及び[^{14}C]-標識体の濃度推移（n=4、平均値）

Source: CSR Synopsis figure 2
All curves based on n=4 subjects.

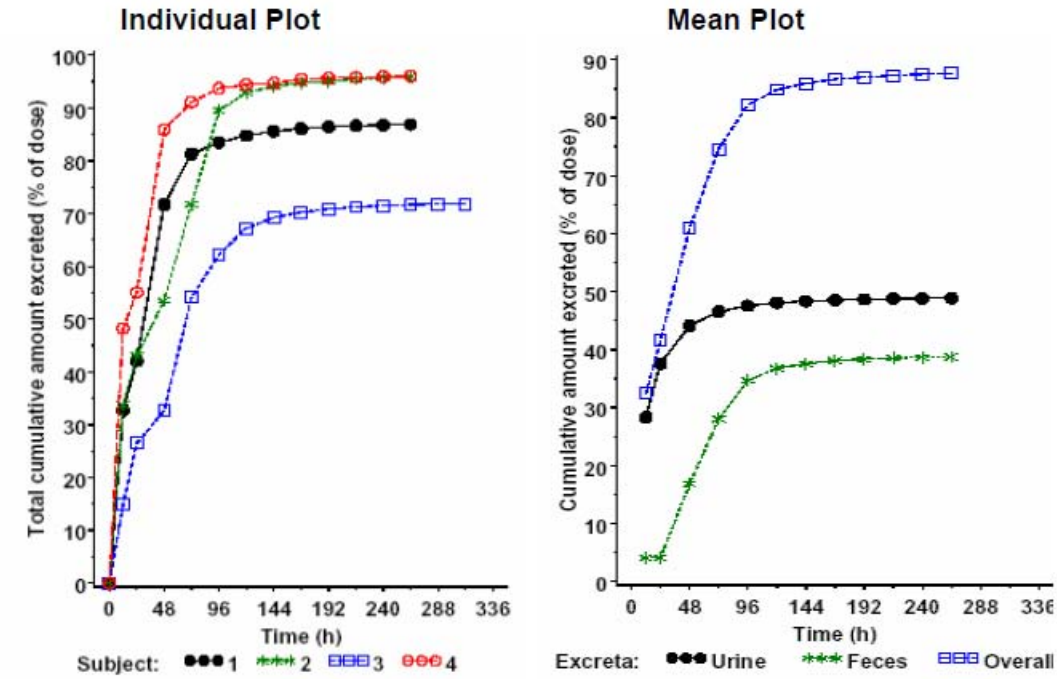


図 2.7.6.18-2 健康成人男性に舌下投与した時の尿及び糞便中排泄

Source: CSR Figure 3
Right plot: All curves based on n=4 and values plotted against mid-point of the collection interval.

表 2.7.6.18-1 健康成人男性に舌下投与した時の血漿中アセナピン、N-脱メチル体，N-酸化体及び[^{14}C]-標識体の薬物動態パラメータ

Parameter (unit) [a)]	^{14}C [asenapine equivalents]	asenapine	desmethyl-asenapine	N-oxide-asenapine
C_{max} (ng/mL)	78.4 (13.2)	8.40 (3.88)	2.07 (0.757)	0.211 (0.0543)
t_{max} (h)	4.00 (1.50-4.00)	0.75 (0.50-1.00)	3.50 (2.00-4.00)	0.75 (0.50-1.50)
$t_{1/2}$ (h)	39.3 (7.55)	27.5 (4.97)	12.9 (4.46)	n.c.
$AUC_{0\text{-}12h}$ (ng·hr/mL)	n.a.	36.9 (9.72)	17.9 (6.87)	n.c.
CL_{app} (L/h)	n.a.	293 (68.9)	n.a.	n.a.
$V_{z,app}$ (L)	n.a.	11371 (2096)	n.a.	n.a.
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·hr/mL)	1557 (284)	n.a.	n.a.	n.a.
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	2020 (467)	n.a.	n.a.	n.a.

Source: CSR Table 12
Presented are median (minimum-maximum) for t_{max}; arithmetic mean (SD) for other PK parameters.
n.a.: Not applicable, n.c.: Not calculated.
a) n=4

表 2.7.6.18-2 健康成人男性に舌下投与した時の尿及び糞便中排泄

	Excreted Radioactivity (% of the dose)					
	Subject 1	Subject 2	Subject 3[a)]	Subject 4	Mean ± SD	Mean ± SD (excluding subject 3) [a)]
Urine	50.7	58.8	37.0	49.0	48.9 ± 9.0	52.8 ± 5.3
Feces	36.2	37.1	34.8	47.0	38.8 ± 5.6	40.1 ± 6.0
Total	86.9	95.9	71.8	96.0	87.7 ± 11.4	93.0 ± 5.2

Source: CSR Table 11
a) Due to a technical error (most probably loss of urine between 0-12h) the urine value of subject 3 was lower than of the other 3 subjects.

2.7.6.18.3 安全性の評価

有害事象発現頻度の概括を表 2.7.6.18-3に、有害事象の一覧を表 2.7.6.18-4に示した。

被験者全員（6 名）が、治験薬と因果関係が否定できない有害事象を 1 件以上発現した。このうち、発現率が高かった有害事象は、口の錯感覚（5 名）、傾眠（4 名）及び疲労（3 名）であった。口の錯感覚の症状は主に Day 4 及び Day 5 の投与後 10 分以内に現れ始め（それぞれアセナピン 5 mg 及び 10 mg 1 日 2 回投与）、1.5 時間以内に消失した。傾眠の症状は投与後 1.5 時間以内に現れ始め、約 2 時間後にほとんど消失した。

重度の有害事象が被験者 2 名に発現した。内訳は、口の錯感覚 1 名（Day 5 の夕方に発現、おそらく関連あり）、弓なり緊張 2 名（Day 5 の夕方に発現、おそらく関連あり）であった。この弓なり緊張の事象が原因で、被験者 2 名とも Day 5 に治験を中止した。

表 2.7.6.18-3 有害事象発現頻度の概括

Event type	10 mg BID. asenapine N=6 n	%
有害事象発現被験者数	6	100.0
死亡	0	0.0
重篤な有害事象	0	0.0
有害事象により中止した被験者	2	33.3
重度の有害事象	2	33.3
因果関係が否定できない有害事象 a)	6	100.0

Source: CSR Table 9
a) Relationship specified as 'definite', 'probable', and 'possible'.

表 2.7.6.18-4 有害事象の一覧

器官別大分類	基本語	10 mg BID. asenapine N=6 Related n	Related %	Total n	Total %
精神障害	小計	1	16.7	1	16.7
	落ち着きのなさ	1	16.7	1	16.7
	ストレス	1	16.7	1	16.7
神経系障害	小計	6	100.0	6	100.0
	浮動性めまい	0	0.0	1	16.7
	頭痛	0	0.0	3	50.0
	弓なり緊張	2	33.3	2	33.3
	口の錯感覚	5	83.3	5	83.3
	傾眠	4	66.7	4	66.7
眼障害	小計	1	16.7	2	33.3
	眼刺激	0	0.0	1	16.7
	霧視	1	16.7	1	16.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	小計	1	16.7	1	16.7
	呼吸困難	1	16.7	1	16.7
胃腸障害	小計	1	16.7	1	16.7
	流涎過多	1	16.7	1	16.7
皮膚および皮下組織障害	小計	0	0.0	1	16.7
	そう痒症	0	0.0	1	16.7
筋骨格系および結合組織障害	小計	1	16.7	2	33.3
	筋肉痛	1	16.7	2	33.3
一般・全身障害および投与部位の状態	小計	4	66.7	4	66.7
	無力症	1	16.7	1	16.7
	疲労	3	50.0	3	50.0
	ゆったり感	1	16.7	1	16.7

Source: CSR Table 8.1.4-1
MedDRA ver. 7.1（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）
Related: relationship specified as definite, probable or possible

2.7.6.18.4 まとめ

アセナピン定常状態条件下で、男性被験者に[^{14}C]-アセナピンを舌下投与した。全体の平均値をみると、放射線量の 88%が 11 日以内に回収された。放射線量の 49%が尿中に回収され、39%が糞便中に回収された。放射線量の 80%以上が 96 時間以内に尿及び糞便中に排泄された。あらゆる時点で総放射能の血漿中濃度がアセナピン、N-脱メチル体及び N-酸化体の血漿中濃度を大幅に上回っていたことから、アセナピンは速やかに代謝されるほか、この 2 種類の代謝物は血漿中に存在する代謝物全体のうち僅かな画分を占めるにすぎないことが明らかとなった。アセナピン及び総放射能はそれぞれ、投与後 0.75 時間及び 4 時間時点で最高血漿中濃度に到達した。アセナピン及び総放射能の終末相半減期の平均値はそれぞれ 28 時間及び 39 時間であった。

2.7.6.19 25540 試験【5.3.3.1-07】

治験の表題	An open label, randomized, single dose, explorative study in healthy volunteers to investigate the pharmacokinetics of sublingual and oral administered asenapine with and without charcoal to prevent gastro-intestinal absorption
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted]、実施国：ベルギー
公表文献（引用文献）	該当なし
治験期間	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	第 I 相試験
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

試験方法の概要

目的

主要目的：

5 mg 舌下投与後に嚥下されたアセナピンの量を測定する。

副次目的：

活性炭 50 g 前投与の併用下又は非併用下においてアセナピン 5 mg を単回舌下投与した場合の安全性と忍容性を評価する。また、活性炭を投与した場合のアセナピンの *in vivo* 吸収を検討するとともに、その後の消化管からのアセナピン吸収が妨げられるかどうか検討する。

治験方法

単一施設、非盲検、無作為化、単回投与試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：16 名

解析時：16 名（経口投与 8 名、舌下投与 8 名）

対象及び主要な選択・除外基準

健康成人男性で年齢 18～45 歳、Body Mass Index（BMI）18～28 kg/m^2、脈拍数 ≥55 bpm、スクリーニング評価に先立ち、治験参加同意書に自らの意思で署名する能力があること。

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

アセナピン 5 mg 錠：

アセナピン 5 mg 錠を単回舌下又は経口投与

ロット番号 [redacted]

投与方法：

被験者全員に対し、アセナピン単回投与を 2 回行った。このうちの 1 回は、水 400 mL の摂取後に投与し（活性炭プラセボ入り水；Day 1）、もう 1 回は 50 g 活性炭を溶解した水 400 mL の摂取後 10 分が経過した時点で投与した（Day 8）。

活性炭 1 瓶（50 g 入り）：

活性炭 50 g を水 400 mL に溶解して懸濁液を調整し、単回経口投与

ロット番号 [redacted]

投与方法：Day 8 に単回投与した。

被験者に治験手順に慣れてもらうため、Day –1 及び Day 7 にプラセボを投与した。Day 1 の初回アセナピン投与前に被験者を 8 名ずつ 2 群に無作為に割り付けた：グループ 1 の被験者にはアセナピンを舌下投与し、グループ 2 の被験者には経口経路でアセナピンを投与した。アセナピン 5 mg の単回投与を 2 回実施した。アセナピン初回投与時には活性炭を投与せず、2 回目の投与では 50 g の活性炭を投与した。

治療期間

単回投与 2 回

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

プラセボ錠：

プラセボ錠を単回舌下又は経口投与

ロット番号 [redacted]

投与方法：治験手順に慣れてもらうため、Day 1 及び Day 8 とほぼ同じ食事制限下で Day −1 及び Day 7 にプラセボアセナピン錠と活性炭プラセボを併せて投与した。

活性炭のプラセボ：

活性炭のプラセボを単回投与

ロット番号 [redacted]

投与方法：Day −1、Day 1 及び Day 7 に単回投与

評価基準

薬物動態：

複数時点で、血漿中のアセナピン濃度及び N-脱メチル体濃度を測定した。以下の薬物動態パラメータを算出した：最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）及び血漿中濃度時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）。

安全性：

（重篤な）有害事象、身体的診察、ルーチンの臨床検査、心電図及びバイタルサイン。

統計手法

薬物動態パラメータ：

人口統計学的データ、血漿中のアセナピン濃度と N-脱メチル体濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を求めた。C_{max}、$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ に対して対応のある t 検定を行い、古典的仮説検定（$\alpha = 0.05$）を実施した。

安全性：

ベースライン特性、臨床検査パラメータ、心電図及びバイタルサインについて記述統計量を求めた。有害事象を表形式にまとめた。

要約-結論

2.7.6.19.1 被験者の内訳

健康成人男性 16 名にアセナピンが投与され、治験を完了した。被験者 16 名は全て白人で、年齢 24～42 歳、平均年齢は 33.4 歳であった。

2.7.6.19.2 薬物動態の評価

アセナピン及びN-脱メチル体の濃度推移を図 2.7.6.19-1に、主要な薬物動態パラメータを表2.7.6.19-1に示した。

本試験の結果から、アセナピンを舌下投与したときに一部は嚥下されていることが示唆された。ただし、アセナピンの経口投与したときの活性炭の併用下と非併用下で、消化管からのアセナピン取り込みを防ぐ活性炭の有効性に関して異なる結果が得られた。

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。

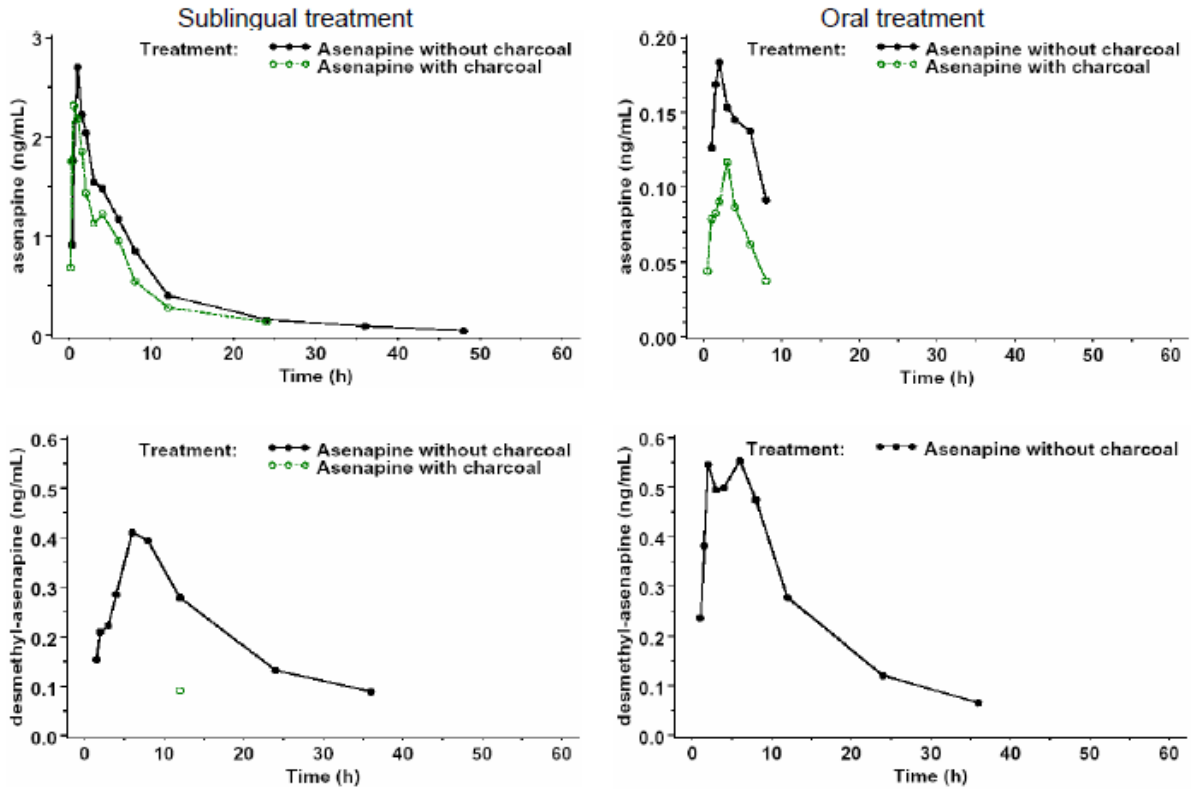


図 2.7.6.19-1 健康成人男性に単回舌下又は経口投与したときの血漿中アセナピン及びN-脱メチル体濃度推移（平均値）

Source: CSR Figure 1

上段：アセナピン、下段：N-脱メチル体、右：経口投与、左：舌下投与

Curves based on 7 subjects for the sublingual treatment and based on 8 subjects for the oral treatment.

表 2.7.6.19-1 健康成人男性に単回舌下又は経口投与したとき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（n=8、平均値）

Group	Parameter (unit)	asenapine with charcoal	asenapine without charcoal	asenapine with charcoal	asenapine without charcoal
		Asenapine		desmethyl-asenapine	
Sublingual (n=7)	C_{max} (ng/mL)	2.58 (1.88)	3.02 (1.38)	0.0963 (0.0476)	0.428 (0.210)
	t_{max} (h)	0.53 (0.33-2.00)	1.00 (0.50-2.00)	12.0 (8.00-12.0)	6.00 (4.00-8.00)
	$t_{1/2}$ (h)	11.1 (5.46)	15.9 (5.04)	-	15.1 (4.32) [b]
	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·hr/mL)	15.4 (12.0)	20.3 (5.75)	0.882 (0.981)	7.59 (4.13)
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	16.2 (12.4)	21.3 (6.11)	-	10.3 (3.34) [b]
Oral (n=8)	C_{max} (ng/mL)	0.138 (0.0627)	0.204 (0.0791)	-	0.598 (0.117)
	t_{max} (h)	3.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.50-4.00)	-	3.00 (1.98-8.07)
	$t_{1/2}$ (h)	4.19 (0.671) [a]	6.75 (3.72)	-	10.5 (2.72)
	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·hr/mL)	0.612 (0.275)	1.38 (0.621)	-	8.38 (1.47)
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	0.868 (0.287) [a]	1.87 (0.768)	-	9.56 (1.63)

Source: CSR Table 5

Presented are median (minimum-maximum) for t_{max}; arithmetic mean (SD) for other pharmacokinetic parameters.

-: Not calculated; a) n = 7; b) n = 6.

2.7.6.19.3 安全性の評価

有害事象発現頻度の概括を表 2.7.6.19-2、有害事象の一覧を表 2.7.6.19-3に示した。

若年健康成人男性で構成される本試験の被験者群に対して、活性炭の併用下及び非併用下においてアセナピン 5 mg 錠を舌下又は経口投与したところ、安全かつ忍容性に優れていた。

重篤な有害事象は認められず、有害事象のため治験を中止した被験者もいなかった。被験者 14 名（87.5%）が、治験薬投与期間中に 1 件以上の有害事象を報告している。最もよく報告された有害事象は、傾眠（14 名）、浮動性めまい（7 名）、頭痛（3 名）及び口の錯感覚（8 名）であった。口の錯感覚は舌下投与群の被験者全員から報告されたのに対し、経口投与群の被験者からは報告されなかった。傾眠及び浮動性めまいの報告件数も、舌下投与群の方が経口投与群よりも多かった。また、経口投与群よりも舌下投与群に、中等度の傾眠が多く認められた。他の重要な群間差は見出されなかった。バイタルサイン、心電図及び安全性の臨床検査パラメータを検討したところ、臨床的に重要な所見は得られなかった。

表 2.7.6.19-2 有害事象発現頻度の概括

Event type	Treatment group as treated		
	Sublingual asenapine	Oral asenapine	Total
	(N=8)	(N=8)	(N=16)
	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現被験者数	8 (100.0)	6 (75.0)	14 (87.5)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象により中止した被験者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
因果関係が否定できない有害事象 [a]	8 (100.0)	6 (75.0)	14 (87.5)
重度の有害事象	2 (25.0)	0 (0.0)	2 (12.5)

Source: CSR Table 6

a) 「関連の可能性あり」または「おそらく関連あり」と判断された事象

表 2.7.6.19-3 有害事象の一覧

器官別大分類 基本語	Treatment group					
	Sublingual asenapine (N=8)		Oral asenapine (N=8)		TOTAL (N=16)	
	Related	TOTAL	Related	TOTAL	Related	TOTAL
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血液およびリンパ系障害	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)
好酸球増加症	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (6.3)
高コレステロール血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (6.3)
神経系障害	8 (100.0)	8 (100.0)	6 (75.0)	6 (75.0)	14 (87.5)	14 (87.5)
浮動性めまい	6 (75.0)	6 (75.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	7 (43.8)	7 (43.8)
頭痛	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	2 (25.0)	3 (18.8)	3 (18.8)
口の錯感覚	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (50.0)	8 (50.0)
傾眠	8 (100.0)	8 (100.0)	6 (75.0)	6 (75.0)	14 (87.5)	14 (87.5)
胃腸障害	2 (25.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (18.8)	3 (18.8)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (6.3)	1 (6.3)
悪心	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)
嘔吐	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)
発熱	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)
臨床検査	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)

Source: CSR Table 7
MedDRA ver. 7.1（和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた）

2.7.6.19.4 まとめ

薬物動態：

舌下投与したアセナピン用量の一部が嚥下されていることが示唆された。ただし、舌下投与された用量のうち嚥下された画分を正確に定量することはできなかった。

安全性：

吸収を妨げるための活性炭の併用下及び非併用下で、単回舌下又は経口投与したアセナピン 5 mg 錠は、安全かつ忍容性に優れていた。

2.7.6.20 041001 試験【5.3.3.2-01】

治験の表題	A Double-Blind, Placebo-Controlled, Titration Study with Sublingual Org 5222 to Establish the Maximum Tolerated Dose in Subjects with Schizophrenia and Schizoaffective Disorder
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted]、実施国：米国
公表文献（引用文献）	なし
治験期間	19[redacted]年[redacted]月 ～19[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	前期第 II 相
報告書作成日	19[redacted]年[redacted]月

試験方法の概要

目的

主要目的：

- 最大用量 800 μg 1 日 2 回投与（1600 μg/日）までの範囲で、統合失調症又は統合失調感情障害の被験者に安全に使用できるアセナピンの最大耐容量を確認する。

副次目的：

- 血漿中アセナピン濃度と安全性パラメータとの関係を検討する
- 漸増投与スケジュールを確立する
- 統合失調症又は統合失調感情障害の症状の治療を目的としたアセナピンの有効性について、予備的な知見を得る

治験方法

統合失調症又は統合失調感情障害の初回以外のエピソードを伴う被験者を対象とした、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験。

スクリーニングが問題なく完了した後に、被験者全員を入院させた。単盲検のウォッシュアウト期を設けた後、それぞれの被験者をアセナピン群又はプラセボ群のいずれか一方に無作為に割り付けた。アセナピン群は、用量を漸増しながらアセナピンの 1 日 2 回投与を実施した。漸増投与スケジュールは以下の 3 つのブロックを採用した。被験者は各ブロック 10 名ずつとした。各ブロックへの治験手順はブロック 1 から開始して順次行い、最大投与量に対して忍容性が得られた場合に、ブロック 2、続いてブロック 3 へと進んだ。

- ブロック 1（アセナピン群 8 名、プラセボ群 2 名）：3 日間隔で用量漸増
- ブロック 2（アセナピン群 8 名、プラセボ群 2 名）：2 日間隔で用量漸増
- ブロック 3（アセナピン群 8 名、プラセボ群 2 名）：1 日間隔で用量漸増

以下の期間を設けた。

スクリーニング：外来で実施

入院：同意を取得した被験者を入院させ、基準に合致した被験者をウォッシュアウト期に登録

ウォッシュアウト期：3～7 日間の抗精神病薬のウォッシュアウト、単盲検プラセボ投与

ベースライン：ウォッシュアウト期最終日、選択・除外基準の最終確認後、ブロック内で無作為に割付けた。

二重盲検投与期：ブロックに応じて 14～17 日間

フォローアップ期：最終投与から 2 日間（入院）

フォローアップインタビュー：最終投与から 14 日後に電話で有害事象の発現状況を確認

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：30 名（アセナピン群 24 名、プラセボ群 6 名）

解析時：All-Subject-Treated（AST）集団：30 名（アセナピン群 24 名、プラセボ群 6 名）

Intent-to-Treat（ITT）集団：29 名（アセナピン群 23 名、プラセボ群 6 名）

Per Protocol（PP）集団： 24 名（アセナピン群 19 名、プラセボ群 5 名）

被験者数の設定根拠

無作為化試験の被験者 30 名（それぞれの漸増投与スケジュールに対して 10 名）を確保するためには、約 45 名にスクリーニング来院させ、約 37 名をウォッシュアウト期に入院させる必要があると見積もった。

診断及び主要な選択・除外基準

本治験のために選択した被験者は、初回エピソード以外の安定した統合失調症又は統合失調感情障害を発現していることとした。

選択基準：

- 本治験の範囲と性質について説明を受けてから、スクリーニング評価を含む治験関連業務を開始するまでの間に治験参加の同意書を提出している
- 年齢 18 歳以上 55 歳未満
- 男女の別は問わない。ただし、女性は以下のいずれかの場合
  - 不妊手術を受けている
  - 閉経後 1 年以上が経過している
  - 治験責任医師が容認した避妊法を使用しており現在妊娠していない
- 英語を話し、読み、理解する能力があり、質問事項に回答することができ、簡単な指示に従える能力がある、又は治験担当医師が当該言語を流暢に操ることができ、なおかつ必要とされる質問票を当該言語に翻訳できる場合に限り、当該の母語を話し、読み、書く能力のある者も認める
- スクリーニング時に、DSM-IV 基準に従って初回エピソード以外の以下の統合失調症又は統合失調感情障害と診断された
  - 妄想型（DSM-IV 295.30）、解体型（DSM-IV 295.10）、緊張型（DSM-IV 295.20）、鑑別不能型（DSM-IV 295.90）
  - 統合失調感情障害（DSM-IV 295.70）
- ベースラインの 3 日以上前から全ての抗精神病薬の使用を一切中止している。持効性抗精神病薬は、ベースラインまでに投与サイクルを完了している
- ベースライン前 30 日以内に、いかなる治験薬も一切使用していない
- 甲状腺機能低下症、糖尿病、高血圧又は慢性呼吸器疾患を有する患者であっても、病態が安定しており、当該疾患に対して標準治療を受けており、処方されている薬剤の用量と投薬内容が 3 ヵ月以上安定しており、全ての適切な臨床パラメータと臨床検査パラメータが当該疾患の臨床的許容限度内に収まっている場合には、本治験の登録候補者とみなした。入院及びウォッシュアウト期に移行する前に、治験担当医師は Organon 社のメディカルモニターと個々の被験者について話し合った

除外基準：

- 未治療又は非代償性の臨床的に重要な腎疾患、内分泌疾患、肝疾患、呼吸器疾患、心血管疾患、血液学的疾患、免疫疾患、脳血管疾患又は悪性腫瘍があった場合

- 発作障害が認められる場合、又は痙攣を予防するために抗痙攣薬を服用している場合
- スクリーニング時又はベースライン時（Day 0）の 12 誘導心電図又は心電図連続モニタリング（Day 0 から Day 1 の投与時までの 24 時間）に、臨床的に重要な心電図異常が認められた場合
- スクリーニング時、入院時、ウォッシュアウト期又はベースライン時（Day 0）で、臨床検査、バイタルサイン又は身体的診察の所見に臨床的に重要な異常が認められ、治験担当医師が治験参加対象から除外すると判断した場合。ウォッシュアウト期中に何らかの重要な変化が認められた場合には、無作為割付前に Organon 社のメディカルモニターと話し合うことになっていた
- 中枢神経系用薬の併用投与が必要な場合。ただし、抱水クロラール（睡眠導入用、最大用量 3000 mg/日まで）、ベンゾジアゼピン（ロラゼパムなど、最大用量 10 mg/日まで）を除く
- ベースライン時の異常不随意運動評価尺度（Abnormal Involuntary Movement Scale; AIMS）スコアが軽度を上回る場合及び／又はベースライン時（Day 0）以降も抗コリン薬の投与を継続する必要がある場合。ただし、Organon Inc.の Clinical Research Scientist、又はメディカルモニターとの特別協定による例外がある
- アセナピンの投与を受けたことがある、又は他のアセナピン臨床試験に参加したことがある（ブロック 2 及びブロック 3 対象）
- スクリーニング前30 日以内に重大な薬物及び／又はアルコール乱用歴（DSM-IV 305.00）があった場合
- スクリーニング時又は入院時にアルコール、違法薬物又は非処方薬に対するアルコール／薬物スクリーニング検査で陽性判定結果が確認された場合
- 統合失調症又は統合失調感情障害以外の（DSM-IV 診断基準に基づく）精神科疾患の一次診断が下された場合
- スクリーニング時、入院時、ウォッシュアウト期中又はベースライン時（Day 0）に具体的な自殺願望がある場合
- 舌下錠を拒否した場合、スクリーニング時に舌下錠の服用に同意しなかった場合又はウォッシュアウト期中に（25%を超える）服薬不遵守が認められた場合
- 現在妊娠中、本試験期間中に妊娠を計画している、又は授乳中の女性

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

アセナピン舌下錠：

アセナピン舌下錠を 1 日 2 回を朝夕 1 日 2 回投与

ロット番号：[redacted]（50 μg 錠）、[redacted]（100 μg 錠）、[redacted]（200 μg 錠）、[redacted]（300 μg 錠）及び[redacted]（400 μg 錠）。

投与方法：

アセナピン錠又はプラセボ錠を、200 μg の 1 日 2 回投与から開始し、300 μg、400 μg、600 μg 及び 800 μg の 1 日 2 回投与へと強制漸増法により投与量を増量し、許容できない効果や安全性を保証できない副作用が発現するまで投与を実施した。許容できない効果や安全性を保証できない副作用が認められた場合には、許容できる安全な用量段階（1 つ前の用量）まで投与量を減量したうえで、投与期間終了まで継続した。なお、600 μg 及び 800 μg では、1 回 2 錠（300 μg × 2 錠及び 400 μg × 2 錠）を投与した。

治療期間

治験薬投与期間として、ブロック 1 が 17 日間、ブロック 2 及びブロック 3 が 14 日間。

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

プラセボ錠舌下錠

アセナピン舌下錠と見分けがつかない錠剤

プラセボ舌下錠を朝夕 1 日 2 回投与

ロット番号：[redacted]

評価基準

有効性：

治験担当医師がスクリーニング時、ベースライン時（Day 0）及び最終評価時（当該被験者への実薬投与最終日）に以下を含む尺度で評価した。

主要評価項目：陽性及び陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS）合計スコア

副次評価項目：PANSS サブスケール、Clinical Global Impressions（CGI）、ただし Clinical Global Impressions severity of illness（CGI-S）はベースライン時のみ評価

薬力学：

認知機能評価：ベースライン時（Day 0 又は Day −1）及び最終評価時（当該被験者への実薬投与最終日）の朝投与後 3 ~ 10 時間の間に一連の認知検査を実施した。用量の漸増にあたり、前日の朝投与後 1 ~ 3 時間の間に一連の簡略式認知検査（指タップテスト、数字削除テスト、数字記号置換えテスト及び Lader-Bond 気分評価尺度を含む）を実施した。

脳波測定：

安静状態及び光駆動条件下で脳波検査を行い、中枢神経系での薬物活性を評価するとともに、痙攣の初期徴候を評価した。脳波測定は、ベースライン時（Day 0）、毎回の投与量漸増の前日及び最終評価時（実薬投与最終日）で、朝投与後 3 ~ 10 時間の間に実施した。

安全性：

有害事象、バイタルサイン（呼吸数、体温、体重、血圧及び脈拍数を含む）、完全な身体的所見及び毎日の簡易式身体的所見、心電図（安静時 12 誘導）及び心臓調律のテレメトリー心電図モニタリング ; 血液学的検査、血液化学検査及び尿検査を含む臨床検査解析。Barnes Akathisia Rating Scale（BARS）、Simpson-Angus Rating Scale（SARS）及び AIMS という 3 つの評価尺度を用いて、錐体外路症状を評価した。

統計手法

本治験は被験者をブロックに無作為化せず、治療群間比較デザインを採用していないため（各ブロックのプラセボ群に 2 名のみ割付けた）、漸増投与スケジュール比較及び治療群間比較を目的とする統計学的検定は実施しなかった。

人口統計学的データ及びその他の被験者特性（現在の疾患の状態及びベースライン時における疾患の経時的経過）をブロック別及び治療群別に要約した。

有効性：

主要評価項目と副次評価項目のベースライン時からの変化量について、ブロック別及び投与群別に、最終評価時点での用量段階別及びブロック全体について記述統計量を求めた。CGI は、ブロック別及び投与群別に、最終評価時点での用量段階別及びブロック全体に着目してこのパラメータの生スコアに対する記述統計量を提示した。

被験者への治験薬最終投与日に実施した全ての認知機能評価結果及び各用量段階の最終投与日に実施した全ての認知機能評価結果のベースラインからの平均変化量を含めた記述統計量を提示した。

安全性：

有害事象は、世界保健機関-副作用用語集（WHO-ART）を用いて基本語及び器官別大分類コーディングした[*1]。有害事象を 1 件以上発現した被験者数と発現率及び「関連あり」と判定された有害事象を 1 件以上発現した被験者数と発現率をブロック別、投与群別及び用量段階別に提示した。これらの統計量は、ブロック別及び投与群別のほか、投与群別に併合した 3 ブロック全体のデータとして提示した。記述統計量を用いて、臨床検査値、バイタルサイン、体重、心電図、脳波、錐体外路症状について要約した。

ベースライン時点で（12 誘導）心電図が正常であった被験者全員を対象に、臨床的に重要な心電図異常を認めた被験者の人数と百分率をブロック別、投与群別及び用量段階別に表形式にまとめた。全ての定量的心電図パラメータに着目し、エンドポイント及びスケジュールに組み込まれていた全ての維持期及び投与後評価を含め、ベースラインからの変化量を含めた記述統計量をブロック別、投与群別、用量段階別及び試験日別に提示した。心電図の定性的所見を以下の 5 カテゴリーにグループ分けした：調律障害、軸偏位、伝導異常、肥大及び ST-T 波異常。この 5 つのカテゴリーに異常を認めた被験者の人数と百分率をブロック別、投与群別及び用量段階別に表形式にまとめた。

*1) 和訳には MedDRA/J ver17.0 を用いた。基本語が重複する場合には（ ）内に下層語を示して区別した。

要約-結論

2.7.6.20.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.20-1 に示した。被験者 44 名をスクリーニングし、このうち 30 名を試験に組み入れた。被験者は各ブロックに 10 名ずつ登録され、各ブロック内でアセナピン群 8 名プラセボ群 2 名に無作為に割り付けた。完了被験者は 30 名中 25 名（アセナピン群 24 名、プラセボ群 5 名）、中止被験者は 5 名（アセナピン群 4 名、プラセボ群 1 名）であった。中止理由は、統合失調症の悪化 2 名（ブロック 2；アセナピン群）、その他の理由 3 名（ブロック 1；プラセボ群 1 名、ブロック 2；アセナピン群 2 名）であった。

表 2.7.6.20-1 被験者の内訳

	ブロック 1 3 日間隔漸増		ブロック 2 2 日間隔漸増		ブロック 3 1 日間隔漸増	
対象被験者数	10		10		10	
	アセナピン	プラセボ	アセナピン	プラセボ	アセナピン	プラセボ
割付被験者数	8	2	8	2	8	2
治験薬投与せず	0	0	0	0	0	0
中止	0	1	4	0	0	0
完了	8	1	4	2	8	2

Source: CSR Table 10

2.7.6.20.2 有効性の評価

有効性解析対象は、割付被験者のうち、治験薬を 1 回以上服用し、有効性評価が実施された被験者である ITT 集団とした。ITT 集団は、割付被験者 30 名（アセナピン群 24 名、プラセボ群 6 名）のう

ち、有効性評価がされなかった 1 名（ブロック 2 ; アセナピン群）を除く 29 名（アセナピン群 23 名、プラセボ群 6 名）であった。

ITT 集団を対象に、両投与群の全ての有効性パラメータを検討したところ、ベースライン時から最終評価までに得られた有効性の変化量の平均又は改善度にほとんど差が認められなかった。ITT 集団と PP 集団との間に、臨床的に意味のある差は認められなかった。

本治験のウォッシュアウト期又はプラセボ群の被験者が活動性の精神病性障害を再発するリスクを最小限に抑えるため、本試験のために選択された被験者は初回エピソード以外の安定した統合失調症又は統合失調感情障害であったという点に留意すべきである。したがって、これらの被験者は、本治験期間中に臨床状態の悪化や改善をほとんど示さないことが予測された。また、本治験は最大耐用量を確認することが目的であったため、両投与群間で有効性の顕著な差を検出するためのデザインは採用しなかった。各ブロックでプラセボを投与した被験者が少数（N=2）であったという理由から、各ブロック内で統計手法を用いた投与群間比較は実施しなかった。被験者をブロックに無作為割付しなかったため、ブロック間の統計比較は実施しなかった。

2.7.6.20.3 薬物動態の評価

最高用量であるアセナピン 800 µg1 日 2 回反復投与したとき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を表 2.7.6.20-2 に示した。

表 2.7.6.20-2 アセナピン 800 µg1 日 2 回反復投与したとき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

Parameter	Unit	Org 5222 (N = 19)		類縁物質G＊ (N = 11)	
		Mean	SD	Mean	SD
t_{max}	h	1.48	0.39	4.65	4.32
C_{max}	pg/mL	697.73	398.42	0.18 [a]	0.09
n-C_{max} [c]	pg.mL/µg	0.87	0.50	0.23	0.11
Elimination $t_{1/2}$	h	17.98 [b]	7.23	-	-
Corrected C_{max}	pg/mL	480.53	326.91	-	-
n-Corrected C_{max} [c]	pg/mL/µg	0.60	0.41	-	-

[a] Unit of C_{max} is ng/mL; [b] N = 15; [c] n- : normalized to 1 µg of Org 5222 administered; - = no data available, N = total number of subjects with data. SD = standard deviation.

Source: CSR Table 59

Org 5222:アセナピン、類縁物質G*: N-脱メチル体

2.7.6.20.4 安全性の評価

2.7.6.20.4.1 有害事象

有害事象発現頻度の概括を表 2.7.6.20-3 に、有害事象発現被験者数及び発現率を表 2.7.6.20-4 に、ブロック別の器官別大分類別有害事象発現率を表 2.7.6.20-5 に示した。

アセナピン群 24 名中 20 名（83%）及びプラセボ群 6 名中 6 名（100%）に有害事象が報告された。

2 名の被験者が有害事象のため本治験を中止した。これらの有害事象（激越及び精神病）はいずれもアセナピン群の基礎疾患と関連があり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。両投与群で発現した有害事象の約半数が、治験薬とは関連なしと判断された。アセナピン群で発現率の高かった有害事象は、そう痒症、浮動性めまい、頭痛、不随意性筋収縮、不安及び悪

心であった。1 日間隔で用量漸増する手法（ブロック 3）は、本治験の被験者に良好な忍容性を示した。

表 2.7.6.20-3 有害事象の概括

	ブロック 1 3 日間隔漸増		ブロック 2 2 日間隔漸増		ブロック 3 1 日間隔漸増		合計	
	アセナピン (N=8)	プラセボ (N=2)	アセナピン (N=8)	プラセボ (N=2)	アセナピン (N=8)	プラセボ (N=2)	アセナピン (N=24)	プラセボ (N=6)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現被験者数	8 (100)	2 (100)	6 (75)	2 (100)	6 (75)	2 (100)	20 (83)	6 (100)
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	2 (25)	0	0	0	2 (8)	0
重度の有害事象	1 (13)	0	2 (25)	0	1 (13)	0	4 (17)	0
因果関係の否定できない有害事象 [a)]	7 (88)	2 (100)	2 (25)	1 (50)	1 (13)	0	10 (42)	3 (50)
治験薬投与中の重篤な有害事象	0	0 [b)]	1 (13)	0	0	0	1 (4)	0

Source: CSR Table 31

被験者数（発現率）で示した

a) 治験責任医師により「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連の可能性あり」と判断された事象

b) 被験者識別番号 03 に発現した「心房細動」は治験薬投与終了後に発現した

表 2.7.6.20-4 有害事象発現被験者数及び発現率

器官別大分類	基本語	Combined Blocks			
		アセナピン (N=24)		プラセボ (N=6)	
		n	%	n	%
皮膚・皮膚付属器障害	小計	7	29	3	50
	そう痒症	7	29	3	50
中枢・末梢神経系障害	小計	11	46	2	33
	浮動性めまい	4	17	1	17
	頭痛	6	25	2	33
	運動過多	1	4	0	0
	不随意性筋収縮	2	8	0	0
	振戦	0	0	1	17
視覚障害	小計	3	13	1	17
	結膜炎	1	4	0	0
	眼感染	1	4	0	0
	眼痛	1	4	0	0
	視力障害	1	4	1	17
精神障害	小計	14	58	3	50
	激越	4	17	1	17
	食欲減退	1	4	1	17
	不安	8	33	0	0
	無感情	1	4	0	0
	錯乱状態	1	4	0	0
	離人症	1	4	0	0
	感情不安定	0	0	1	17
	幻覚	0	0	1	17
	不眠症	2	8	1	17
	躁病	1	4	0	0
	神経過敏	3	13	1	17
	妄想症	2	8	1	17
	精神病性障害	2	8	0	0
	傾眠	2	8	1	17
	思考異常	1	4	0	0

器官別大分類	基本語	Combined Blocks			
		アセナピン (N=24)		プラセボ (N=6)	
		n	%	n	%
消化管障害	小計	13	54	4	67
	便秘	2	8	1	17
	下痢	3	13	2	33
	消化不良	3	13	2	33
	放屁	5	21	0	0
	悪心	6	25	2	33
	歯痛	1	4	0	0
	嘔吐	5	21	2	33
代謝・栄養障害	小計	1	4	2	33
	高コレステロール血症	1	4	0	0
	高トリグリセリド血症	1	4	0	0
	体重減少	0	0	1	17
	眼球乾燥症	0	0	1	17
心・血管障害（一般）	小計	4	17	0	0
	高血圧	2	8	0	0
	高血圧（高血圧増悪）	1	4	0	0
	起立性低血圧	1	4	0	0
心拍数・心リズム障害	小計	3	13	2	33
	頻脈	2	8	2	33
	心室性頻脈	1	4	0	0
呼吸器系障害	小計	0	0	1	17
	過換気	0	0	1	17
血小板・出血疑血障害	小計	1	4	0	0
	紫斑	1	4	0	0
女性生殖（器）障害 [a)]	小計	1	33	-	-
	月経困難症	1	33	-	-
一般的全身障害	小計	6	25	2	33
	背部痛	1	4	0	0
	胸痛	3	13	0	0
	疲労	1	4	1	17
	ほてり	0	0	1	17
	疼痛	1	4	0	0
抵抗機構障害	小計	3	13	0	0
	感染	1	4	0	0
	真菌感染	2	8	0	0

Source: CSR Appendix F.8.1.1

WHO ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（ ）内は下層語）

a) 解析対象は女性のみ（アセナピン群 3 名、プラセボ群 0 名）

表 2.7.6.20-5 ブロック別の器官別大分類別有害事象発現率

器官別大分類	Titration	ブロック 1 3 日間隔漸増		ブロック 2 2 日間隔漸増		ブロック 3 1 日間隔漸増	
	Treatment	n	%	n	%	n	%
皮膚・皮膚付属器障害	アセナピン	5	63	2	25	0	0
	プラセボ	1	50	2	100	0	0
中枢・末梢神経系障害	アセナピン	7	88	2	25	2	25
	プラセボ	1	50	0	0	1	50
視覚障害	アセナピン	2	25	0	0	1	13
	プラセボ	1	50	0	0	0	0
精神障害	アセナピン	7	88	4	50	3	38
	プラセボ	1	50	1	50	1	50
消化管障害	アセナピン	6	75	4	50	3	38
	プラセボ	2	100	1	50	1	50
代謝・栄養障害	アセナピン	1	13	0	0	0	0
	プラセボ	1	50	0	0	1	50
心・血管障害（一般）	アセナピン	3	38	1	13	0	0
	プラセボ	0	0	0	0	0	0
心拍数・心リズム障害	アセナピン	2	25	1	13	0	0
	プラセボ	1	50	1	50	0	0
呼吸器系障害	アセナピン	0	0	0	0	0	0
	プラセボ	0	0	1	50	0	0
血小板・出血疑血障害	アセナピン	1	13	0	0	0	0
	プラセボ	0	0	0	0	0	0
女性生殖（器）障害 [a)]	アセナピン	0	0	1	100	0	0
	プラセボ	-	-	-	-	-	-
一般的全身障害	アセナピン	3	38	2	25	1	13
	プラセボ	1	50	1	50	0	0
抵抗機構障害	アセナピン	2	25	0	0	1	13
	プラセボ	0	0	0	0	0	0

Source: CSR Table 35
WHO ART
治験薬投与期間中及び治験薬投与後 2 日以内に発現した有害事象
a) 解析対象は女性のみ（アセナピン群 3 名、プラセボ群 0 名）

2.7.6.20.4.2 重篤な有害事象

治験薬投与期間中に発現した重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.20-6 に、治験薬投与終了後に発現した重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.20-7 に示した。

本治験期間中の死亡はなく、治験薬投与期間中に重篤な有害事象を発現した被験者は 1 名であり（無症候性の心室性頻脈が 4 秒間持続）、この事象は治験担当医師によりアセナピンとの因果関係は「関連なし」と判定された。。その他に、治験薬投与終了後に 5 名 6 件の重篤な有害事象が発現した。

表 2.7.6.20-6 治験薬投与期間中に発現した重篤な有害事象の一覧

投与群 (ブロック)	被験者 識別番号	年齢	性別	人種	治療 期間 （日）	重篤な有害事象 （基本語）	発現 （日後）	終了 （日後）	程度	因果関係	処置	転帰
アセナピン (2)	20	33	男	白人	7	心室性頻脈	2	2	重度	おそらくなし	中断	回復

Source: CSR Table 32, Appendix G Listing 1, 9
WHO ART（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

表 2.7.6.20-7 治験薬投与終了後に発現した重篤な有害事象の一覧

投与群(ブロック)	被験者識別番号	年齢	性別	人種	治療期間（日）	重篤な有害事象（基本語）	発現 a)（日後）	終了 a)（日後）	程度	因果関係	処置	転帰
プラセボ (1)	03	29	男	白人	17	心房細動	4	12	中等度	-	-	回復
アセナピン (1)	04	27	男	白人	17	自殺企図	14	継続	重度	-	-	回復
アセナピン (2)	13	54	男	黒人	14	幻覚	17	20	中等度	-	-	回復
						「統合失調症、妄想型」	17	20	中等度	-	-	回復
アセナピン(2)	14	36	男	その他	8	精神病性障害	15	24	重度	-	-	回復
アセナピン (2)	19	37	男	白人	1	「統合失調症、妄想型」	10	15	中等度	-	-	回復

Source: CSR Table 33, Appendix G Listing 1, 9
WHO ART（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
治験薬の最終投与後は治験薬の最終投与後 2 日以上を意味する
a) 治験薬最終投与後の日数で示した

2.7.6.20.5 まとめ

薬物動態：

最大用量 800 µg を 1 日 2 回舌下投与したときの血漿中アセナピン濃度は、C_{max}（平均値）は 697.73 pg/mL であり、この範囲で明らかな安全性の問題は認められなかった。

安全性：

本治験の結果から、最大用量 800 µg までのアセナピン舌下投与は、投与期間 14～17 日間で統合失調症又は統合失調感情障害の被験者に良好な忍容性を示したことが示唆された。アセナピンを投与した 24 名中 20 名が最大用量である 800 µg の 1 日 2 回投与に到達し、治験を完了した。1 日間隔で用量漸増する手法（ブロック 3）は、被験者に良好な忍容性を示した。

2.7.6.20.6 付録

治験薬投与期間中及び治験薬投与終了後にアセナピン群に発現した、重篤な有害事象（統合失調症の悪化を除く）の叙述を以下に示した。

心室性頻脈（被験者識別番号：0020）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日：	19[redacted]	（年齢：33 歳）
性別：	男	
体重：	102.1 kg	
身長：	190.5 cm	
人種：	白人	

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	400	µg	舌下	19[redacted]	投与6日後 *	のべ 3 日間

事象の詳細

統合失調感情障害患者で心血管系の既往のない 33 歳の白人男性に、無症候性の非持続性心室性頻拍（心室性頻脈）が、　投与1日後 *　午前 1:30 に睡眠中見られた。このエピソードは約 4 秒間持続し、心拍数は 150 bpm（10 拍）であった。この事象の前に QTc 間隔の延長や明らかな一時停止はなかった。19[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日の夜に 2 回目のアセナピン投与を受けていた。この被験者は心室性頻脈と関連するような投薬はされていなかった。　投与1日後 *　午前 8 時にアセナピンの 3 回目を服用し、3 回目のアセナピン投与後の期間を含めて、その後いかなる不整脈も認められなかった。投与31日後 * の夜、投与32日後 * の朝は服用しなかった。投与32日後 * 夜から 投与34日後 * 夜まで単盲検下でプラセボを計 5 回服用した。心臓専門医の見解では、心臓病関する既往はなく、モニタリングで不整脈の原因となる心室性頻脈は認められていないこと、治験薬の 3 回目の服幼児に不整脈の再発はなかったことから、因果関係は「おそらく関連なし」と判断された。

投与5日後 *　午前 10 時 40 分、心臓専門医、治験責任医師、治験依頼者のメディカルモニターの協議により、被験者へのアセナピン投与（初回投与量 200 µg）を再開した。　投与5日後 *　から投与し 投与6日後 *（午前 8 時）に 3 回目の投与した後、被験者は自殺念慮を伴う持続する精神的機能代償不全により試験を中止した。リスペリドン及び Klonopin®（クロナゼパム）が　投与8日後 *　から投与された。アセナピン最終投与から 23 時間半、テレメトリーを継続した。アセナピンの投与開始からテレメトリーの中止までの間、不整脈に関連するエピソードは認められなかった。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
激越	投与5日後 *	継続	重度	中止	継続	おそらくなし
不安	投与5日後 *	継続	重度	中止	継続	おそらくなし

治験薬との関連性

治験責任医師は、心室性頻脈及び精神的機能代償不全はアセナピンとの因果関係は「おそらく関連なし」と判断した。

自殺企図（被験者識別番号：0004）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日： 19[redacted]　（年齢：27 歳）
性別： 男性
体重： 88.5 kg
身長： 170.2 cm
人種： 白人

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	400-1600	µg	舌下	19[redacted]	投与16日後 *	17

事象の詳細

統合失調感情障害の 27 歳白人男性は、19[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日から 投与16日後 * までアセナピンを服用した。 投与22日後 *　、緊急搬送され、アルコール中毒に伴う呼吸困難と診断された。 投与29日後 *　、被験者は鬱状態となり、幻聴が始まり、ジプレキサ、ゾロフト及びアルコールの過量摂取（服用量不明）により自殺しようとした（自殺企図）。嘔吐を起こさせ緊急治療室で医学的に安定状態となった後、被験者は精神観察のため入院した。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
なし	—	—	—	—	—	—

治験薬との関連性

治験責任医師は、治験薬との因果関係は関連なしと判断した。

幻聴（被験者識別番号：0013）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日： 19[redacted]　（年齢：54 歳）
性別： 男性
体重： 61.7 kg
身長： 180.3 cm
人種： 黒人

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	400-1600	µg	舌下	19[redacted]	投与13日後 *	14

事象の詳細

統合失調症の 54 歳黒人男性は、 投与13日後 *　にアセナピンの投与が完了した。 投与29日後 *　に「統合失調症、妄想型」が発現し入院した。既往の精神的機能代償不全には以前から存在した妄想及び幻聴の悪化が含まれる。この事象は　投与32日後 *　に回復した。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
なし	—	—	—	—	—	—

治験薬との関連性

治験責任医師は、治験薬との因果関係は関連なしと判断した。

2.7.6.21 041007 試験【5.3.3.2-02】

治験の表題	A single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, titration trial with sublingual Org 5222 to establish the maximum tolerated dose up to 4800 µg twice daily in subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder. A positron emission tomography (PET) substudy in selected subjects on Org 5222, healthy volunteers, and subjects on marketed antipsychotics
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted]、実施国：米国
公表文献（引用文献）	なし
治験期間	19[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	前期第 II 相
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月

試験方法の概要

目的

主要目的：

- 統合失調症又は統合失調感情障害の被験者を対象に 4800 µg 1 日 2 回投与を最大量としてアセナピンを舌下投与したときの最大耐用量を確認するとともに、最大耐用量まで投与量を増量したときの安全性を評価する
- アセナピン舌下錠 300 µg、400 µg 及び 600 µg の開始用量としての安全性を評価する

副次目的：

- 安全かつ有効な漸増投与スケジュールを確立する
- アセナピンとその代謝物である N-脱メチル体の血漿中濃度と安全性パラメータとの関係を検討する
- 最大耐用量におけるアセナピンの Positron Emission Tomography（PET）占有率を測定する

治験方法

単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照のアセナピン舌下投与の用量漸増試験。

本治験は 4 ブロックを設定した。ブロック 1～3 は、統合失調症又は統合失調感情障害患者を対象とした。ブロック 4 は、健康成人及び統合失調症又は統合失調感情障害を伴っており、他には精神科疾患の一次診断が下されておらず、有効量の抗精神病薬（ハロペリドール、クロザピン又はリスペリドン）を使用している被験者を対象とした。

ブロック 1～3 は順次開始し、被験者数は各ブロック 8 名とした。ブロック 4 は、ブロック 1 とブロック 2 の結論が得られてから実施することとしたが、ブロック 3 と同時実施又は連続実施することが可能であった。

本治験は以下で構成された。

投与前段階：

- スクリーニング／入院：ブロック 1～3 の被験者は、治験薬投与群への無作為化割付前 4～7 日間入院する
- ウォッシュアウト期：3～6 日間。入院後初日から単盲検プラセボ 1 日 2 回投与
- ベースライン：1 日（ウォッシュアウト期に含まれる）。単盲検プラセボ 1 日 2 回投与

二重盲検投与期：

・ベースライン翌日から最長 11～18 日間。用量漸増期とその後の維持量投与期で構成。被験者をいずれかの投与群（アセナピン群又はプラセボ群）に無作為に割り付けた

用量漸増期：

・用量は 2400 μg 1 日 2 回（ブロック 1 及びブロック 2）又は 4800 μg 1 日 2 回（ブロック 3）を最大量とした。忍容できない有害事象が認められるまで投与スケジュールに従って投与した。忍容できない有害事象の発現後は投与スケジュールを修正し、用量漸増せず、必要に応じて投与量を一段階減量した

維持量投与期：

・残りの投与スケジュール期間、維持量を最終評価日まで投与した。2 段階以上の用量漸減が必要な場合には、被験者への治験薬投与を中止し、中止日を当該被験者の最終評価日とした

フォローアップ期：

・ブロック 1～3 では、治験薬投与終了後 2 日間は入院し最終投与後 72 時間時点で血中濃度を測定、最終投与の 14 日後に外来への直接来院又は電話受診をした。ブロック 4 では、スクリーニング来院後の外来受診を 1 回実施したほか、外来受診から 14 日後に直接来院又は電話受診をした

ブロック 2 及びブロック 3 から選択した被験者に、一連の PET スキャンを実施した。また、ブロック 4 の被験者に対し、PET サブスタディの一環としてシングル PET スキャンを実施した。

被験者数（計画時及び解析時）

ブロック 1～3

計画時：24 名（各ブロック 8 名）

解析時：

無作為割付：アセナピン群 20 名、プラセボ群 6 名

All-Subjects-Treated group（AST 集団）：アセナピン群 20 名、プラセボ群 6 名

ブロック 1、2：アセナピン群 6 名、プラセボ群 2 名

ブロック 3：アセナピン群 8 名、プラセボ群 2 名

Intent-to-Treat group（ITT 集団）：アセナピン群 17 名、プラセボ群 4 名

ブロック 1：アセナピン群 6 名、プラセボ群 1 名

ブロック 1：アセナピン群 5 名、プラセボ群 1 名

ブロック 3：アセナピン群 8 名、プラセボ群 2 名

ブロック 4

計画時：健康成人 4 名、ハロペリドール、クロザピン、リスペリドン各 3 名

解析時：健康成人 5 名、ハロペリドール 3 名、クロザピン 4 名、リスペリドン 3 名

診断及び主要な選択・除外基準

選択基準：

・年齢 18 歳以上 55 歳以下

・女性の場合は、閉経後 1 年以上が経過している、不妊手術を受けてから 6 ヶ月以上が経過している、治験担当医師が認めた避妊法を用いている

・本治験の範囲と性質について説明を受けた後に同意書を提出している

・英語を話し、読み、理解することができ、英語で質問に回答し、簡単な指示に従う能力がある、又は治験担当医師が当該言語を流暢に操ることができ、なおかつ治験参加同意書を含めた必要

資料を当該言語に翻訳できる場合に限り、当該の母語を話し、読み、理解する能力があり、当該の母語で質問に回答し、簡単な指示に従う能力がある者も認められる

- スクリーニング時に、以下の DSM-IV 基準に合致する初回エピソード以外の統合失調症又は統合失調感情障害と診断されている
  - 妄想型（DSM-IV 295.30）、解体型（DSM-IV 295.10）、緊張型（DSM-IV 295.20）、鑑別不能型（DSM-IV 295.90）
  - 統合失調感情障害（DSM-IV 295.70）
- ベースライン前 3 日以上、持効性抗精神病薬を除く全ての抗精神病薬の使用を中止している持効性抗精神病薬を使用している被験者は、ベースラインまでに持効性抗精神病薬の投与サイクルを終了していること（ブロック 1～3）
- ベースライン前（ブロック 1～3）又は入院前（ブロック 4）30 日以上、他の治験薬を服用していない
- 甲状腺機能低下症、糖尿病、高血圧又は慢性呼吸器疾患を有する場合には、病態が安定しており、当該疾患に対する標準治療を受けている、当該疾患に対して安定した治療レジメン及び薬物療法を受けている
- ブロック 4 では、ハロペリドール（1 日 5 mg 超）、クロザピン（1 日 200 mg 超）又はリスペリドン（1 日 2 mg 超）が投与されている
- 治験担当医師により抗精神病薬が臨床的に有効であると判断される

除外基準：

- 未治療又は非代償性の臨床的に重要な腎疾患、内分泌疾患、肝疾患、呼吸器疾患、心血管疾患、血液学的疾患、免疫疾患、脳血管疾患又は悪性腫瘍がある
- 発作障害が認められる場合又は痙攣を予防するために抗痙攣薬を服用している
- スクリーニング又はベースライン時点で臨床的に重要な心電図異常が認められる
- 蘇生法を要した臨床的に重要な心疾患の病歴がある（ブロック 1～3）
- 同意取得から二重盲検投与期開始までに、臨床的に重要な臨床検査、バイタルサイン又は身体所見の異常が認められ、治験担当医師により治験参加対象から除外すると判断された
- 先行実施されたブロック又は他のアセナピン臨床試験に参加した
- 精神抑制薬の併用が必要、ただし抱水クロラール（1 日 3000μg 未満）又はゾルピデム（10 mg 未満、睡眠導入用）、ロラゼパムなどのベンゾジアゼピン（1 日 10 μg 未満）を除く
- スクリーニング時の異常不随意運動評価尺度（Abnormal Involuntary Movement Scale; AIMS）のいずれかの項目でスコアが 2 点（軽度）超
- ベースライン以降も抗コリン薬の投与を継続する必要がある（ブロック 1～3）
- スクリーニング時点でアルコール又は薬物乱用スクリーニング検査が陽性判定
- 入院前 30 日間に統合失調症又は統合失調感情障害以外の精神疾患（DSM-IV 診断基準に準拠）の一次診断が下されている
- スクリーニング時から二重盲検投与期開始までのいずれかの時点で、具体的な自殺願望の恐れがある（ブロック 1～3）
- スクリーニング時点で Clinical Global Impression - Severity of Illness（CGI-S）スコアが 4 点（中等度）超（ブロック 1～3）
- ウォッシュアウト期、ベースラインでの単盲検プラセボ投与中に服薬不遵守が認められた（75% 以上の服薬遵守率を確保することができない、ブロック 1～3）

- 舌下錠の使用を拒否した、あるいはスクリーニング時に舌下錠の使用に同意しない（ブロック 1～3）
- 女性の場合は、尿検査による妊娠判定が陽性、治験期間中に妊娠を計画している又は授乳中の場合

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

剤型：

- アセナピン錠：外観が同一でアセナピン含有量が異なる錠剤（舌下錠）、1 錠あたりのアセナピンを含有量は 200 µg、300 µg、400 µg、600 µg、800 µg

製造番号：

- アセナピン製剤

200 µg 錠：[redacted]、ロット番号 [redacted]、300 µg 錠：[redacted]、ロット番号 [redacted]
400 µg 錠：[redacted]、ロット番号 [redacted]、600 µg 錠：[redacted]、ロット番号 [redacted]
800 µg 錠：[redacted]、ロット番号 [redacted]

投与方法：

ブロック 1～3：アセナピン錠又はプラセボ錠を 1 日 2 回舌下投与した。二重盲検投与期の漸増投与スケジュールは下表に従った。

	二重盲検投与期の 1 回投与量 a) b)（µg）																	
Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
ブロック 1	200	400	600	800	1200	1200	1200	1600	1600	1600	2000	2000	2000	2400	2400	2400	2400	2400
ブロック 2	300	600	800	1200	1600	2000	2400	2400	2400	2400	2400							
ブロック 3a c)	400	800	1200	1600	2000	2400	2400	3200	3200	4000	4000	4800	4800	4800	4800	4800		
ブロック 3b c)	600	1200	1600	2000	2400	3200	4000	4800	4800	4800	4800	4800						
ブロック 4	治験薬投与せず																	

a) 各用量で服用するアセナピン錠：200-800 µg = 200 µg 錠～ 800 µg 錠×1、1200 µg = 600 µg 錠×2、1600 µg = 800 µg 錠×2、2000 µg = 800 µg 錠×2 + 400 µg 錠×1、2400 µg = 800 µg 錠×3、3200 µg = 800 µg 錠×4、 4000 µg = 800 µg 錠×5、4800 µg = 800 µg 錠×6

b) 各用量で服用するプラセボ錠：200-800 µg = プラセボ錠×1、1200-1600 µg = プラセボ錠×2、2000-2400 µg =プラセボ錠×3、3200 µg = プラセボ錠×4、4000 µg = プラセボ錠×5、4800 µg = プラセボ錠×6

c) ブロック 3 は、ブロック 3a とブロック 3b に分割して実施した

治療期間

二重盲検投与期として最長で 11 日～18 日（ブロック 1～3）

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

剤型

- プラセボ錠：アセナピン錠と見分けのつかない舌下錠

製造番号

- プラセボ製剤：[redacted]、ロット番号 [redacted]

二重盲検期投与方法

「被験薬、用量及び投与方法」の投与方法に記載

ウォッシュアウト期単盲検投与方法

プラセボ錠を 1 日 2 回舌下投与した。

評価基準

有効性評価：

CGI：スクリーニング時、ベースライン時（Day 0）及び最終評価時（最終治験薬投与日）に実施（CGI-S はベースライン時のみ）

脳波（安静状態及び光駆動条件下で脳波検査）：痙攣の初期徴候が認められるかどうかを評価。ベースライン時（Day 0）、毎回の投与量漸増の前日及び最終評価時（最終治験薬投与日）の朝投与後 3 ~ 10 時間に実施。

安全性評価：

有害事象、バイタルサイン（呼吸数、体温、体重、血圧及び脈拍数を含む）、身体所見及び毎日の簡略式身体所見、心電図（安静時 12 誘導）及び心臓調律のテレメトリー心電図モニタリング、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査を含む）

錐体外路症状：Barnes アカシジア評価尺度（Barnes Akathisia Rating Scale; BARS）、Simpson-Angus Rating Scale（SARS 及び AIMS を用いて評価した。

薬物動態：

最終投与後の血漿中アセナピン濃度に基づき、以下のパラメータを算出した：最高血中濃度（C_{max}）と最高血中濃度到達時間（t_{max}）；用量補正後 C_{max}（dn-C_{max}）；終末相の消失速度（λ_z）；消失半減期（t1/2）；1 投与間隔の薬物血中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}12h}$）；用量補正 AUC（dn-$AUC_{0\text{-}12h}$）；1 投与間隔の平均薬物濃度（C_{av}）；用量補正 Cav（dn-Cav）；変動度（DF）；見かけのクリアランス（CL_{app}）；体重補正後の見かけのクリアランス（wn-CL_{app}）；見かけの分布容積（$V_{ss,z,app}$）；体重補正後の見かけの分布容積（wn-$V_{ss,z,app}$）。

薬力学：

PET 手技で使用したトレーサーは ^{18}F-NCQ-115 であった。特異的な関心領域（Region of Interest; ROI）である大脳基底核の PET 画像を撮影した。後頭葉皮質を参照領域として用いた。Logan らの手法（1996）を用いて占有率を算出した。この計算にあたり、ベースライン占有率は健康成人 6 名及び統合失調症患者 2 名の平均値から求めた。

統計手法

本治験では、被験者をブロック（漸増投与スケジュール）に無作為割付しておらず、投与群間比較を行うための試験デザインを採用していないため（各ブロックのプラセボ投与群に無作為割付した被験者数は 2 名のみであった）、ブロック 1 ~ 3 の漸増投与スケジュール間比較又は投与群間比較を行うための統計検定は実施しなかった。

人口統計学的データ及びその他の被験者特性（現在の疾患の状態及びベースライン時の疾患の長期的経過）をブロック別及び投与群別に要約した。

CGI パラメータのスコア及び CGI-S のベースラインからの変化量について記述統計量を求め、ブロック別データ、投与群別データ、ブロック 3a とブロック 3b のプールデータ並びに全ブロックのプールデータとして提示した。

有害事象は、世界保健機関-副作用用語集（WHO-ART）を用いて基本語及び器官別大分類にコーディングし、和訳には MedDRA/J ver 17.0 を用いた。有害事象を 1 件以上発現した被験者の人数と百分率及び因果関係が否定できない有害事象を 1 件以上発現した被験者の人数と百分率をブロック別、投与群別及び用量段階別に提示した。これらの統計量は、ブロック別及び投与群別のほか、投与群別に併合した 3 ブロック全体のデータとして提示した。

記述統計量を用いて、臨床検査値、バイタルサイン測定値（血圧、心拍数パラメータ、体温、呼吸数）、起立性低血圧、錐体外路症状に関するデータを要約した。

薬物動態パラメータの $AUC_{0\text{-}12h}$ 及び C_{max} の用量比例性について、対数変換したパラメータに関して用量を因子とした分散分析を行い検定した。2400 µg 及び 4800 µg 投与群を対象に、薬物動態パラメータの記述統計量を求めた。入手できる観察所見が著しく少ないため、他の用量群の記述統計量は算出しなかった。

要約-結論

2.7.6.21.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.21-1 に示した。

同意取得した被験者 42 名をスクリーニングし、このうち 26 名を二重盲検投与期に組み入れ、全被験者が治験薬を服用した。治験を完了したのは 19 名（アセナピン群 16 名、プラセボ群 3 名）であった。早期中止した 7 名の中止理由を表 2.7.6.21-2 に示した。

表 2.7.6.21-1 被験者の内訳

	ブロック 1		ブロック 2		ブロック 3		合計	
	アセナピン N = 6	プラセボ N = 2	アセナピン N = 6	プラセボ N = 2	アセナピン N = 8	プラセボ N = 2	アセナピン N = 20	プラセボ N = 6
割付被験者数	6	2	6	2	8	2	20	6
治験薬投与	6	2	6	2	8	2	20	6
早期中止	2	2	0	1	2	0	4	3
完了	4	0	6	1	6	2	16	3

Source: CSR Table 10

表 2.7.6.21-2 中止理由

	ブロック 1				ブロック 2				ブロック 3				合計			
	アセナピン N = 6		プラセボ N = 2		アセナピン N = 6		プラセボ N = 2		アセナピン N = 6		プラセボ N = 2		アセナピン N = 20		プラセボ N = 6	
中止理由	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
（重篤な）有害事象	0	0	0	0	0	0	1	50	0	0	0	0	0	0	1	17
その他 [a]	2	33	2	100	0	0	0	0	2	25	0	0	4	20	2	33

Source: CSR Table 11

a) その他の理由で中止した 6 名は全て「同意撤回」であった

2.7.6.21.2 薬物動態の評価

アセナピンを服用した 20 名を薬物動態の評価対象とした。

定常状態下を想定し、薬物動態パラメータを算出した。その結果、算出されたアセナピン薬物動態の個体間変動は大きく、2400 µg 及び 4800 µg 用量段階のいずれも、C_{max} に約 5 倍の差が確認された。被験者ごとにみると、投与後 1～4 時間で最高濃度に到達していた。また、終末相消失半減期は 16～58 時間であった。800～4800 µg の用量範囲で、dn-$AUC_{0\text{-}12h}$ 及び dn- C_{max} のいずれも、用量比例性からの逸脱は認められなかった。ただし、入手可能なデータを考慮した場合、20%の逸脱を検出するための検定の統計的検出力は 10%未満であった。代謝物の最高濃度は、アセナピン濃度の 1/2～1/6 であった。

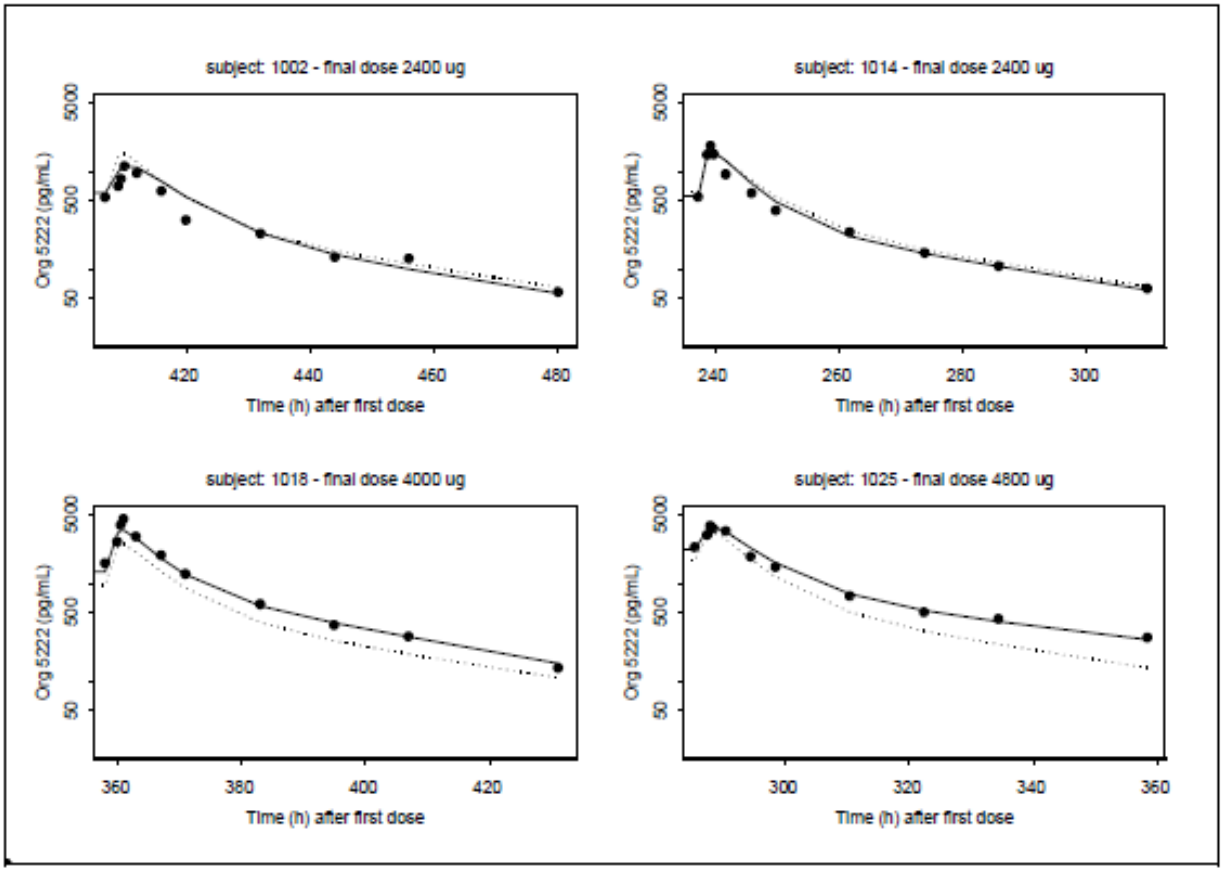


図 2.7.6.21-1 統合失調症又は統合失調感情障害患者に舌下投与したときの血漿中アセナピン濃度推移

Note: Solid lines represent the fit based on the individual parameter estimates; dashed lines represent the fits based on the population parameter estimates.
Source: CSR Figures 1-1, 1-2, 1-3 and 1-4.
Org 5222: アセナピン

表 2.7.6.21-3 統合失調症又は統合失調感情障害の被験者に舌下投与したときの血漿中アセナピンの薬物動態パラメータ

Parameter	Dose (µg)	Mean (n)	SD	Minimum	Median	Maximum
C_{max} (pg/mL)	2400	1971 (8)	1746	922	1350	6222
	4800	3623 (4)	1842	1015	4079	5320
AUC_{0-12} (pg.h/mL)	2400	11489 (7)	7054	6121	9557	27189
	4800	22376 (4)	9987	8069	25271	30896

Descriptive statistics of AUC_{0-12} and C_{max} (last dose 2400 and 4800 µg)
C_{max} = peak concentration at steady state
AUC = area under the curve
Source: CSR Table 18

2.7.6.21.3 有効性の評価

2.7.6.21.3.1 有効性

無作為割付後、二重盲検投与期に 1 回以上治験薬を服用し、投与後の有効性評価を 1 回以上実施した被験者 21 名（アセナピン群 17 名、プラセボ群 4 名）を ITT 集団として有効性評価に用いた。

CGI-S、Clinical Global Impression of Improvement（CGI-I）及び QOL 評価結果から、被験者は本治験のベースラインから最終評価時までの間に臨床状態の悪化や改善をほとんど示さなかった。

効果不十分により本治験を中止した被験者はいなかった。

2.7.6.21.3.2 薬力学

アセナピンを投与した 6 名の被験者を対象に、アセナピンの中枢 D_2 受容体占有率を測定した。被験者 6 名の用量の内訳は、2400 µg（n=1）、4000 µg（n=1）又は 4800 µg（n=4）であった。アセナピン投与により、D_2 受容体占有率の上昇が認められた。アセナピンを投与した被験者の個別データでは、投与後約 2～6 時間が経過した時点での中枢 D_2 受容体占有率は 68%～93%であり、大半の被験者が 90%以上の占有率を示した。4800 µg を投与した場合、投与後約 3～6 時間が経過した時点で 79%の平均占有率が得られた。この占有率は、投与後 8 時間時点で 66 %に低下し、投与後 15 時間で 38 %に低下した。2400 µg を投与した被験者に認められた占有率の最高値（93 %、被験者番号 1015）は、4800 µg を投与した被験者と同程度に高かった。これは、本被験者の血漿中アセナピン濃度が比較的高かったことに起因していると考えられる。対照薬剤（クロザピン、リスペリドン及びハロペリドール）を投与した被験者を対象に同じ手法を用いて測定した D_2 受容体占有率は、これらの薬剤の文献データに一致していた。

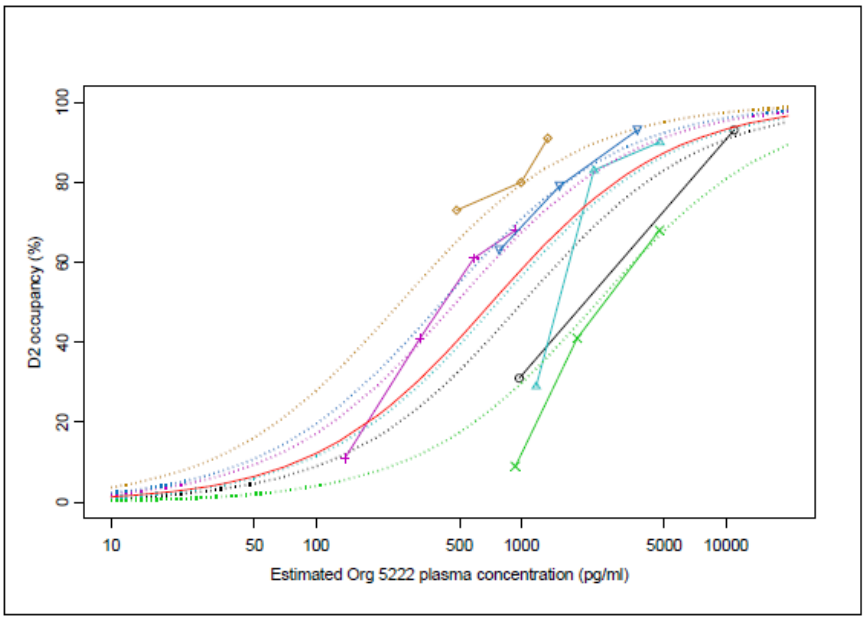


図 2.7.6.21-2 統合失調症又は統合失調感情障害被験者に舌下投与したときのアセナピンの D_2 受容体占有率

Source: CSR Appendix B, page B-109, Figure 2.
Note: Solid (red) line represents fit of the model based on the population parameter estimates. The dashed lines represent the fits based on the individual parameter estimates; data and fits of different subjects are represented by different colors.

2.7.6.21.4 安全性の評価

無作為割付後、二重盲検投与期に 1 回以上治験薬を服用した被験者 26 名（アセナピン群 20 名、プラセボ群 6 名）を AST 集団として安全性評価に用いた。

2.7.6.21.4.1 有害事象

有害事象発現頻度の概括を表 2.7.6.21-4、有害事象の器官別大分類の一覧を表 2.7.6.21-5 に示した。

アセナピンは、本治験の被験者に対して概ね良好な忍容性を示した。有害事象は、アセナピン群 20 名（100%）及びプラセボ群 6 名（100%）の全被験者で発現した。有害事象のほとんどが治験薬とは関連なしと判断された。発現率の高かった有害事象は器官別大分類でみると、皮膚・皮膚付属器障害、精神障害、中枢・末梢神経系障害並びに消化管障害であった。

本治験期間中に死亡した被験者はいなかった。重篤な有害事象が、プラセボ群 1 名で 1 件（心室性頻脈）発現したため投与を中止した。有害事象による中止は、アセナピン群ではいなかった。

表 2.7.6.21-4 有害事象発現頻度の概括

	ブロック 1				ブロック 2				ブロック 3				合計			
	アセナピン (N = 6)		プラセボ (N = 2)		アセナピン (N = 6)		プラセボ (N = 2)		アセナピン (N = 8)		プラセボ (N = 2)		アセナピン (N = 20)		プラセボ (N = 6)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
有害事象の発現被験者	6	100	2	100	6	100	2	100	8	100	2	100	20	100	6	100
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象 a)	0	0	0	0	0	0	1	50	0	0	0	0	0	0	1	17
有害事象による中止	0	0	0	0	0	0	1	50	0	0	0	0	0	0	1	17
因果関係の否定できない有害事象 b)	3	50	0	0	3	50	2	100	8	100	2	100	14	70	4	67
重度の有害事象	1	17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	5	0	0

Source: CSR Table 20

a) 治験薬投与終了後 2 日以内に発現した事象は記載していない

b) 治験責任医師により「関連あり」「おそらく関連あり」「関連の可能性あり」と判断された事象

表 2.7.6.21-5 有害事象（器官別大分類）の一覧

器官別大分類		ブロック合計 用量合計 n	%
一般的全身障害	アセナピン	7	35
	プラセボ	3	50
心・血管障害（一般）	アセナピン	1	5
	プラセボ	1	17
中枢・末梢神経系障害	アセナピン	15	75
	プラセボ	4	67
消化管障害	アセナピン	10	50
	プラセボ	4	67
聴覚・前庭障害	アセナピン	1	5
	プラセボ	0	0
心拍数・心リズム障害	アセナピン	6	30
	プラセボ	3	50
肝臓・胆管系障害	アセナピン	1	5
	プラセボ	0	0
代謝・栄養障害	アセナピン	3	15
	プラセボ	1	17
新生物（腫瘍）	アセナピン	1	5
	プラセボ	0	0
精神障害	アセナピン	15	75
	プラセボ	5	83
抵抗機構障害	アセナピン	0	0
	プラセボ	2	33
呼吸器系障害	アセナピン	2	10
	プラセボ	1	17
二次用語	アセナピン	0	0
	プラセボ	1	17
皮膚・皮膚付属器障害	アセナピン	17	85
	プラセボ	6	100
泌尿器系障害	アセナピン	1	5
	プラセボ	0	0
視覚障害	アセナピン	1	5
	プラセボ	2	33
白血球・網内系障害	アセナピン	2	10
	プラセボ	2	33

Source: CSR Table 26
WHO-ART
n: 有害事象発現被験者数、%: 有害事象発現被験者／該当用量投与被験者数×100
治験薬投与終了後 2 日以内後に発現した事象は記載していない

2.7.6.21.4.2 その他の安全性評価項目

用量漸増間隔は本治験の被験者に良好な忍容性を示し、漸増投与スケジュール間で安全性パラメータ（臨床検査値、バイタルサイン、心電図、錐体外路症状）に差は認められなかった。安全性パラメータに用量依存性の変化は認められなかった。

いずれの治験薬投与群でも明らかな臨床上問題となる結果は認められなかったが、特筆すべき結果として以下の事項が挙げられた。

1) 両投与群で、ほとんどの用量でプロラクチン濃度がベースラインからわずかに低下した。これは治験登録前に大半の被験者が服用していた定型精神病薬の副作用として、ベースライン時にプロラクチン濃度が上昇していたことによると考えられた。
2) 臨床的に重要な心拍数増加が認められたが、被験者の心拍数が増加し始める用量や曝露量は明らかではなく、被験者全員の心拍数の増加は認められなかった。

3) 一部の被験者に ALT 及び AST の増加が認められたが、臨床的に重要な異常値ではなかった。これらの被験者のほとんどにおいて、肝酵素値の増加傾向が持続していたが、酵素が増加し始めた時点で認められる用量及び曝露量は認められなかった。
4) 両投与群で、体重のわずかな増加が認められた。
5) アセナピンを投与した被験者を対象とする心電図検査及び心電図テレメトリーモニタリング測定では、重要な心臓事象は検出されなかった。投与量、ブロック又は投与群間で比較したところ、補正 QT 間隔又は心拍数の平均値による全身性の変化は認められなかった。
6) 錐体外路症状を測定するための 3 つの評価尺度（BARS、SARS 及び AIMS）で、いずれの投与群でもエンドポイント時にわずかな変化を認めたのみであった。

2.7.6.21.4.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.21-6（二重盲検投与期）、表 2.7.6.21-7（治験薬投与終了後）に示した。

二重盲検投与期間中、重篤な有害事象が、プラセボ群 1 名で 1 件（心室性頻脈）発現したため投与を中止した。有害事象による中止は、アセナピン群ではいなかった。

表 2.7.6.21-6 重篤な有害事象（二重盲検投与期）

投与群	被験者識別番号	年齢	性別	人種	治療期間（日）	重篤な有害事象（基本語）	発現（日後）	終了（日後）	程度	因果関係	処置	転帰
プラセボ	1011	31	男	白人	8	心室性頻脈	8	8	中等度	可能性あり	中止	回復

Source: CSR Table 21, Appendix G1, G19A
WHO-ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

表 2.7.6.21-7 重篤な有害事象（治験薬投与終了後）

投与群	被験者識別番号	年齢	性別	人種	治療期間（日）	重篤な有害事象（基本語）	発現（日後）	終了（日後）	程度	因果関係	処置	転帰
プラセボ	1011	31	男	白人	8	心房細動	15	15	中等度	可能性あり	—	回復

Source: CSR Table 21, Appendix G1, G19A, F.8.1.2.a
WHO-ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

2.7.6.21.5 まとめ

薬物動態：

観察されたアセナピン薬物動態の個体間変動は大きく、2400 µg 及び 4800 µg 用量段階のいずれも、C_{max} に約 5 倍の差が認められた。被験者ごとにみると、投与後 1～4 時間で最高濃度に到達している。消失半減期の個別値は 16～58 時間であった。N-脱メチル体の最高濃度は、アセナピンの 1/2～1/6 であった。N-脱メチル体の薬物動態パラメータは算出しなかった。

薬力学：

アセナピンを投与した被験者の個別の中枢 D_2 受容体占有率は投与後約 2～6 時間が経過した時点で 68%～93%であり、ほとんどの被験者が 90%以上の占有率を示した。4800 µg 1 日 2 回投与という用量段階の中枢 D_2 受容体占有率の平均値は、投与後約 3～6 時間が経過した時点で 79%であり、投与後 8 時間時点で 66%に低下し、休薬した場合には投与後 15 時間が経過した時点で 38%にまで低下した。

安全性：

統合失調症又は統合失調感情障害の被験者で、アセナピン 4800 µg 1 日 2 回投与を最大量とする舌下投与は忍容性に優れていることが示唆された。用量漸増間隔についても良好な忍容性を示し、漸増スケジュール間の安全性パラメータに差は認められなかった。

2.7.6.21.6 付録

重篤な有害事象の叙述を以下に示した。

心室性頻脈、心房細動（被験者識別番号：1011）

ベースラインにおける人口統計学的データ

生年月日：	19[redacted]	（年齢：31 歳）
性別：	男性	
体重：	79.5 kg	
身長：	188.0 cm	
人種：	白人	

治験薬への曝露

薬剤名	1 日量	単位	経路	開始日	中止日	投与日数
アセナピン	600-4800	µg	舌下	19[redacted]	投与7日後 *	8

事象の詳細

心房細動の既往はない 31 歳白人男性は、 投与7日後 * に短期で非持続性の**心室性頻脈**により治験を中止した。治験薬の中止に続き、被験者は外来でホルター心電図を記録した。 投与14日後 * 、被験者は左側胸痛、息切れと動悸を訴えた。心電図では**心房細動**（心拍数 173）を記録しており、心臓の安定化のため入院した。ジゴキシン、メトロロール、プロカインアシド、アスピリンを投与された。心臓超音波検査と心電図を実施した。血管造影及び心臓カテーテル検査が計画された。当初治験責任医師はこの事象と治験薬との因果関係は「関連の可能性あり」と判断した。 投与17日後 * に追跡検査の結果を受け取り、有害事象発現の翌日（ 投与15日後 * ）には、正常洞調律に復していたことを確認した。緊急の心臓カテーテル検査のための緊急検査は実施しないまま 1 週間追跡調査した。治験責任医師は、心房細動の評価を、「おそらく関連あり」から「関連の可能性あり」に変更した。ただし、心室性頻脈の「おそらく関連あり」の評価は変更なかった。

その他の有害事象

詳細	開始日	終了日	程度	処置	転帰	因果関係
なし						

治験薬との関連性

治験責任医師は、心房細動は「関連の可能性あり」、心室性頻脈は「関連の可能性あり」と判断した。

2.7.6.22 041012 試験【5.3.3.2-03】

治験の表題	A single-center randomized, double-blind, placebo-controlled, titration study to evaluate the tolerability of sublingual Org 5222 up to 20 mg twice daily in subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted]、実施国：米国
公表文献（引用文献）	該当なし
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 ～20[redacted] 年 [redacted] 月
治験のフェーズ	前期第 II 相
報告書作成日	20[redacted] 年 [redacted] 月

試験方法の概要

目的

主要目的：

- 統合失調症又は統合失調感情障害の被験者を対象にアセナピン舌下錠を 1 日 2 回投与した場合の最大耐用量[*1]を確認するとともに、最大耐用量を上限として漸増投与した場合の安全性を評価する

  *1) 最大量 20 mg とした（Protocol Amendment 1-20[redacted] 年 [redacted] 月改訂による）
- 開始用量としてアセナピン 2 mg、3 mg 及び 5 mg を舌下投与した場合の安全性を確認する
- 最大耐用量のアセナピンを投与したときの薬物動態を検討する

副次目的：

- 安全かつ有効な漸増投与スケジュールを検討する
- アセナピン及びその代謝物である N-脱メチル体の血中濃度としかるべき安全性パラメータとの関係を検討する

治験方法

本治験は、2～20 mg を投与した 3 ブロック最大耐用量確認試験であった。ブロックごとに、開始用量の変化及び漸増投与スケジュールを検討した。先行実施した最大耐用量試験では、アセナピンの最大耐用量及び用量制限有害事象が確認されなかった。代謝能が低い又は過量投与の場合、高用量投与の安全性を確認することが重要であるとともに、可変用量の臨床第 III 相試験で奏効が得られなかった個々の患者に対する用量範囲を考慮することが重要であった。

本治験は、スクリーニング期、ウォッシュアウト期、ベースライン、二重盲検投与期、フォローアップ期で構成した。被験者は、外来でのスクリーニング後、ウォッシュアウト期（Day -5～Day 0）に入院し、プラセボを 1 日 2 回舌下投与した。ベースライン（Day 0）で適格性を最終確認後、二重盲検投与期（Day 1 ~最長 Day 10）を開始した。本治験は 3 ブロックで構成されており、被験者は Day 1 でブロック毎に、プラセボ投与群又はアセナピン投与群に無作為に割り付けられた。二重盲検投与期の最長期間は、ブロック 1 は 10 日、ブロック 2 は 9 日、ブロック 3 は 8 日であった。フォローアップ期は、2 日間の入院後、治験薬の最終投与 14 日後及び 30 日後に来院又は電話受診した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：被験者 24 名（プラセボ投与群 6 名、アセナピン投与群 18 名）

解析時：

All-Subjects-Treated group（AST 集団）：プラセボ投与群 6 名、アセナピン投与群 18 名

Intent-to-Treated group（ITT 集団）：プラセボ投与群 6 名、アセナピン投与群 18 名

診断及び主要な選択・除外基準

治験責任医師によりスクリーニング評価の実施前に被験候補者及び被験者への本治験内容の説明を実施し、同意書への署名を得た。

選択基準

- 年齢 18 歳以上 55 歳以下
- （女性の場合）閉経後 1 年以上が経過している、不妊手術を受けてから 6 ヶ月以上が経過している、又は治験責任医師が認めた避妊法を用いている
- 本治験の内容について説明を受けた後、治験参加同意書を提出している
- 英語を話し、読み、理解することができ、英語で質問に回答し、簡単な指示に従う能力があるか、又は治験担当医師が当該言語を流暢に操ることができ、なおかつ治験参加同意書を含めた必要資料を当該言語に翻訳できる場合に限り、当該の母語を話し、読み、理解する能力があり、当該の母語で質問に回答し、簡単な指示に従う能力がある者も認める
- スクリーニング時に、初回エピソード以外の統合失調症又は統合失調感情障害と診断されている
  - 精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 2000 年（Diagnostic and Statistical Manualof Mental Disorders, Fourth Edition; DSM-IV）295.30 妄想型、DSM-IV 295.10 解体型、DSM-IV 295.20 緊張型、DSM-IV 295.90 鑑別不能型、DSM-IV 295.60 残遺型
  - DSM-IV 295.70 統合失調感情障害
- 甲状腺機能低下症、糖尿病、高血圧又は慢性呼吸器疾患を有する場合には、病態が安定しており、当該疾患に対する標準治療を受けていること。当該疾患に対して安定した治療レジメン及び薬物療法を受けていること
- 持効性抗精神病薬を除く全ての抗精神病薬の使用をベースラインの 3 日以上前から中止している、持効性抗精神病薬を使用している場合はベースラインまでに投与サイクルを完了している

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

被験薬：

アセナピンは、遊離塩基としてアセナピン 1 mg 又は 5 mg を含有し、ゼラチン及びマンニトールを含む錠剤（舌下錠）として供給した。

製造番号等：

アセナピン 1 mg 錠：ロット番号 [redacted]；管理番号 [redacted]

アセナピン 5 mg（polymorph [redacted]）錠：ロット番号 [redacted]；管理番号 [redacted]

アセナピン 5 mg 錠：ロット番号 [redacted]；管理番号 [redacted]

プラセボ錠：ロット番号 [redacted]；管理番号 [redacted]

投与量、投与方法：

被験者は、Day -5 から投与最終日まで、アセナピン錠又はプラセボ錠を 1 回 4 錠、1 日 2 回、食後 15 分以降に舌下投与した。投与後 30 分は飲食を禁止した。また、投与前 15 分、投与後 30 分の喫煙を禁止した。各ブロックのアセナピン投与群の漸増投与スケジュール及び投与レジュメは下表に従った。

Study Day	アセナピン用量	プラセボ錠（錠）	アセナピン 1 mg 錠（錠）	アセナピン 5 mg 錠（錠）
ブロック 1				
Days –5 - 0	プラセボ	4	0	0
Day 1	2 mg	2	2	0
Day 2	3 mg	1	3	0
Day 3	5 mg	3	0	1
Day 4	8 mg	0	3	1
Day 5	10 mg	2	0	2
Day 6-10	15 mg	1	0	3
ブロック 2				
Days –5 - 0	プラセボ	4	0	0
Day 1	3 mg	1	3	0
Day 2	5 mg	3	0	1
Day 3	8 mg	0	3	1
Day 4	10 mg	2	0	2
Day 5-9	15 mg	1	0	3
ブロック 3				
Days –5 - 0	プラセボ	4	0	0
Day 1	5 mg [a)]	3	0	1
Day 2	10 mg	2	0	2
Day 3	15 mg	1	0	3
Day 4-8	20 mg	0	0	4

プラセボ投与群の被験者は、プラセボ錠を 4 錠/回服用した

a) 5 mg で忍容性に問題があった場合は、朝投与 3 mg、夜投与 5 mg に減量することとした

治療期間

治験薬投与期間：10 日（ブロック 1）、9 日（ブロック 2）、8 日（ブロック 3）

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

「被験薬、用量及び投与方法、製造番号」に記載

評価基準

有効性評価：

スクリーニング時（重症度評価のみ）、ベースライン時及びエンドポイント時又は早期中止時に、Clinical Global Impression（CGI）スコアを記録した。

薬物動態：

アセナピンとその代謝物（N-脱メチル体）の薬物動態解析を実施するため、当該日の治験薬投与前の朝並びに最終投与前及び最終投与後 1、1.5、2、4、8、12、24、36、48 及び 72 時間が経過した時点で採血した。双方の被分析物の消失曲線に基づき、以下を含む定常状態の薬物動態パラメータを算出した。（用量補正後）最高血中濃度（(dn-)C_{max}）とその最高血中濃度到達時間（t_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）及び 1 投与間隔の（用量補正後）血中濃度時間曲線下面積（(dn-)AUC_{0-12h}）。

安全性パラメータ：

pretreatment signs and symptoms（PTSS）、有害事象、臨床検査パラメータ、身体所見、バイタルサイン、（安静時 12 誘導）心電図、心臓調律のテレメトリー心電図モニタリング、脳波検査、錐体外路症状、薬物・アルコールテスト、尿検査による妊娠反応検査（女性のみ）。

統計手法

有効性：

スクリーニング時、ベースライン時及びエンドポイント時に Clinical Global Impression Scale - Severity of Illness（CGI-S）スコアの有効性を評価した。ベースライン時とエンドポイント時の評価から得られたデータのみを統計解析に用いた。統計解析の趣旨に従い、ベースライン CGI-S

スコアは Day 0 に得られたスコアと定義した。ベースライン値を入手できなかった場合、入手可能であれば、スクリーニング来院時に得られた値を統計解析用のベースライン値として使用した。ベースライン後の数値を入手できた場合に限り、ベースライン値を要約表に含めた。統計解析の趣旨に従い、エンドポイントは二重盲検投与期間内で最後に観察された値と定義した。全ての有効性パラメータについて、ITT 集団を対象に有効性を解析した。

安全性：

有害事象は、世界保健機関-副作用用語集（WHO-ART）を用いて基本語及び器官別大分類コーディングした[*1]。

投与群ごとに、有害事象を発現した被験者、死亡者、重篤な有害事象を発現した被験者、有害事象が原因で本治験を中止した被験者、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者及び程度が把握されている有害事象を発現した被験者数及び百分率を求めた。治験薬群ごとに、それぞれの WHO-ART の器官別大分類別、器官別大分類と基本語別、程度別、治験薬との因果関係別の有害事象／重篤な有害事象を発現した被験者の人数と発現率を求めた。投与群ごとに、臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び心電図に臨床的に重要な異常値を認めた被験者の人数と百分率を求めた。臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び心電図所見のシフト解析を実施した。各来院時点で投与群ごとに、臨床検査パラメータ、バイタルサイン、錐体外路症状及び心電図所見の記述統計量を求めた。

*1) 和訳には MedDRA/J ver17.0 を用いた。基本語が重複する場合には（ ）内に下層語を示して区別した。

薬物動態：

ブロック別及び用量別に、血中濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。更に、対数変換パラメータの dn-$AUC_{0\text{-}12h}$ 及び dn-C_{max} に関して、用量とブロック（用量）を因子とし、探索的に分散分析を実施した。

計画の変更

20[redacted] 年 [redacted]月の計画の主要な変更点を以下に示した。

- ブロック 3 のみ、最大耐容量を 20 mg 1 日 2 回まで増量した
- 独立安全性アドバイザーを設置した。安全性評価に必要と判断した場合は、盲検を解除出来ることとした。独立安全性アドバイザーは、期間中は他の治験関係者に投与スケジュール及び割付コードを共有しないこととした

要約-結論

2.7.6.22.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.22-1 に、中止理由を表 2.7.6.22-2 に示した。

被験者 24 名の同意を取得し、被験者 24 名全員が無作為割付され（アセナピン投与群 18 名、プラセボ投与群 6 名）、治験薬を服用した。

治験を完了したのは、アセナピン投与群 17 名、プラセボ投与群 5 名であった。中止した被験者 2 名の中止理由は、有害事象が 1 名（ブロック 3 プラセボ投与群）、その他が 1 名（ブロック 3 アセナピン投与群）であった。治験期間中に、盲検が解除された被験者はいなかった。

表 2.7.6.22-1 被験者の内訳

	ブロック 1				ブロック 2				ブロック 3				ブロック合計			
	アセナピン N=6		プラセボ N=2		アセナピン N=6		プラセボ N=2		アセナピン N=6		プラセボ N=2		アセナピン N=18		プラセボ N=6	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
同意取得	6	100	2	100	6	100	2	100	6	100	2	100	18	100	6	100
割付被験者	6	100	2	100	6	100	2	100	6	100	2	100	18	100	6	100
AST 集団	6	100	2	100	6	100	2	100	6	100	2	100	18	100	6	100
ITT 集団	6	100	2	100	6	100	2	100	6	100	2	100	18	100	6	100
中止	0	0	0	0	0	0	0	0	1	17	1	50	1	6	1	17
完了	6	100	2	100	6	100	2	100	5	83	1	50	17	94	5	83

Source: CSR Table 4

n: 被験者数、%: 該当被験者数/評価対象被験者数×100

表 2.7.6.22-2 中止理由（AST 集団）

	ブロック 1				ブロック 2				ブロック 3				ブロック合計			
	アセナピン N=6		プラセボ N=2		アセナピン N=6		プラセボ N=2		アセナピン N=6		プラセボ N=2		アセナピン N=18		プラセボ N=6	
中止理由	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
（重篤な）有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	50	0	0	1	17
その他	0	0	0	0	0	0	0	0	1	17	0	0	1	6	0	0

Source: CSR Table 5

2.7.6.22.2 薬物動態の評価

アセナピンを服用し、治験を完了した 17 名を薬物動態の評価対象とした。

定常状態条件下で薬物動態パラメータを算出した。定常状態時の血中アセナピン及び脱メチル体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.22-3 に示す。

15 mg 群を対象に、アセナピン及び N-脱メチル体について t_{max} 中央値はそれぞれ 1.05 及び 2.05 時間であり、範囲はいずれも約 1 ~ 4 時間であった。アセナピン及び N-脱メチル体について、15 mg 群で $t_{1/2}$ の平均値（標準偏差）を求めたところ、それぞれ 39.0 時間（26.1 時間）及び 18.1 時間（5.18 時間）であった。アセナピン及び N-脱メチル体について夜のトラフ濃度を検討したところ、朝のトラフ濃度に比べて低く、それぞれ平均 33%及び 12%低かった。10 mg 及び 20 mg を投与した被験者数が不十分なため、用量比例性について結論を得ることはできなかった。

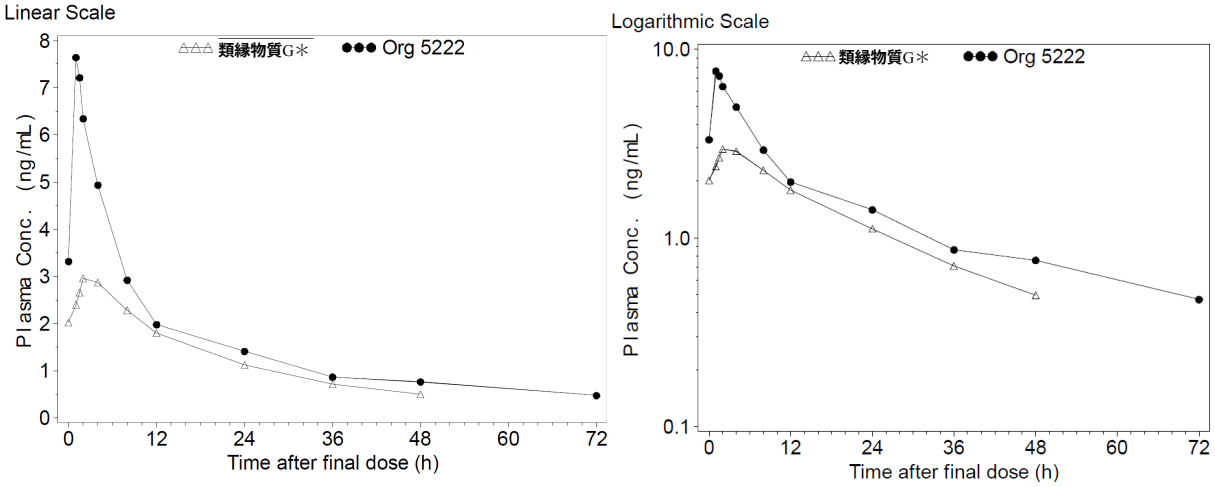


図 2.7.6.22-1 統合失調症又は統合失調感情障害被験者の定常状態時の血中アセナピン及び N-脱メチル体濃度推移（15 mg 投与群、n=12、平均値）

Source: CSR Figure 1
類縁物質G*: N-脱メチル体、Org 5222: アセナピン

表 2.7.6.22-3 統合失調症又は統合失調感情障害の被験者における定常状態時の血中アセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータ

アセナピン								
Dose (mg)		t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$C_{min,av}$ (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-12h} (ng·hr/mL)	dn-C_{max} (ng/mL)/mg	dn-AUC_{0-12h} (ng·hr/mL)/mg
10 [a] n=2	Mean [b]	1.25	8.84	1.30	38.1 [c]	37.3	0.884	3.73
	Range	1.00-1.50	2.17-15.5	0.964-1.64	38.1	16.5-58.1	0.217-1.55	1.65-5.81
15 n=12	Mean [b]	1.05	7.80	2.64	39.0 [c]	49.5	0.520	3.30
	SD	NA	3.54	1.17	26.1	18.9	0.236	1.26
	Range	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 n=3	Mean [b]	1.03	8.28	2.74	31.0	55.7	0.414	2.78
	SD	NA	3.72	1.71	10.6	34.9	0.186	1.75
	Range	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
N-脱メチル体								
Dose (mg)		t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$C_{min,av}$ (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-12h} (ng·hr/mL)	dn-C_{max} (ng/mL)/mg	dn-AUC_{0-12h} (ng·hr/mL)/mg
10 [a] n=2	Mean [b]	4.00	1.33	0.853	15.4	12.7	0.133	1.27
	Range	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 n=12	Mean [b]	2.05	3.18	1.90	18.1	29.1	0.212	1.94
	SD	NA	1.31	1.11	5.18	14.8	0.0876	0.984
	Range	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 n=3	Mean [b]	1.50	2.92	1.33	15.2	23.8	0.146	1.19
	SD	NA	0.669	0.131	4.20	2.39	0.0334	0.120
	Range	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: CSR Table 11
a) No SD given for dose=10 mg because n=2.
b) Mean is arithmetic mean except in the case of t_{max}, where the median is given.
c) n=1 (10 mg) or n=11 (15 mg). In both groups the $t_{1/2}$ of one subject was not used because of insufficient timepoints.

2.7.6.22.3 有効性の評価

無作為割付され治験薬を服用し、ベースライン後の有効性評価が 1 回以上実施された被験者を ITT 集団とした。ITT 集団は 24 名（アセナピン投与群 18 名、プラセボ投与群 6 名）であった。

CGI-S 評価の結果、ほとんどの被験者はベースライン時からスコアは変化していなかった。

2.7.6.22.4 安全性の評価

無作為割付され治験薬を服用した被験者を AST 集団とした。AST 集団は 24 名（アセナピン投与群 18 名、プラセボ投与群 6 名）であった。

2.7.6.22.4.1 有害事象

有害事象発現頻度の概括を表 2.7.6.22-4 に、有害事象発現被験者数及び発現率を表 2.7.6.22-5 に示した。

本治験期間中に死亡した被験者はおらず、重篤な有害事象を発現した被験者もいなかった。

ブロック 3 では、プラセボ投与群で、1 名が有害事象のため本治験を中止したほか、アセナピン投与群とプラセボ投与群でそれぞれ 1 名が重度の有害事象を発現した。

アセナピン投与群で発現率の高かった有害事象は器官別大分類で、精神障害、消化管障害、中枢・末梢神経系、肝臓・胆管系障害、代謝・栄養障害及び呼吸器系障害であった。発現率の高かった有害事象（基本語）は傾眠と便秘であり、15 mg 用量段階を投与した集団に最も高頻度に発現した。治験責任医師により報告された有害事象の多くがアセナピンと因果関係が否定できないと判定された。発現した有害事象は全て軽度又は中等度であった。

表 2.7.6.22-4 有害事象発現頻度の概括

	Block 1				Block 2				Block 3			
	アセナピン		プラセボ		アセナピン		プラセボ		アセナピン		プラセボ	
	(N=6)		(N=2)		(N=6)		(N=2)		(N=6)		(N=2)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
有害事象発現被験者数	5	83	1	50	4	67	1	50	5	83	1	50
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	50
因果関係の否定できない有害事象 [a)]	1	17	0	0	4	67	0	0	4	67	0	0
重度の有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	1	17	1	50

Source: CSR Appendix F, Table 8.1-1.A.

a) Relationship to study drug according to investigator: 'definitely', 'probably', 'possibly'.

表 2.7.6.22-5 有害事象発現被験者数及び発現率

器官別大分類/基本語		アセナピン(N=18)															
		用量															
		2 mg		3 mg		5 mg		8 mg		10 mg		15 mg		20 mg		Post Dose	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
一般的全身障害	発熱	0	0	1	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6	0	0	0	0
中枢・末梢神経系障害	浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6	0	0	0	0
	ジストニア	0	0	0	0	0	0	1	6	1	6	1	6	0	0	0	0
	頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	11
	感覚鈍麻	0	0	0	0	1	6	0	0	1	6	1	6	0	0	0	0
消化管障害	便秘	0	0	0	0	1	6	2	11	3	17	3	17	0	0	0	0
	消化不良	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6
	γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6	1	6	0	0	0	0
肝臓・胆管系障害	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6	1	6	0	0	0	0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6	1	6	0	0	1	6
	高血糖	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6	1	6	0	0	0	0
代謝・栄養障害	高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6	1	6	0	0	0	0
	不安	0	0	0	0	0	0	1	6	1	6	2	11	0	0	0	0
精神障害	神経過敏	0	0	0	0	0	0	1	6	1	6	1	6	0	0	0	0
	統合失調症様障害	1	6	1	6	1	6	1	6	1	6	1	6	0	0	0	0
	傾眠	1	6	1	6	1	6	1	6	3	17	6	33	2	11	0	0
	肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6
呼吸器系障害	副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6	0	0	0	0

器官別大分類/基本語		プラセボ(N=6)															
		用量															
		2 mg		3 mg		5 mg		8 mg		10 mg		15 mg		20 mg		Post Dose	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
心・血管障害（一般）	高血圧	0	0	0	0	1	17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化管障害	腹痛	0	0	0	0	1	17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器系障害	咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	17	1	17	0	0	0	0
	鼻炎	0	0	0	0	0	0	1	17	1	17	1	17	0	0	0	0
皮膚・皮膚付属器障害	斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	1	17	1	17	1	17	0	0	0	0

Source: CSR Appendix F Table 8.1−4.1.D
WHO ART（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

2.7.6.22.4.2 臨床検査

臨床検査所見の大部分は、顕著な特徴が認められなかった。ブロック 3 の 1 名において、ベースライン時では基準値内であったが、エンドポイント時で臨床的に重要な AST 増加を示した。7 名の被験者（ブロック 1 のアセナピン投与群 1 名とプラセボ投与群 2 名；ブロック 2 のアセナピン投与群 2 名；ブロック 3 のアセナピン投与群 2 名）はベースライン時点の ALT が基準値内であったが、エンドポイント時で ALT が基準値上限を上回った。ただし、臨床的に重要な値には到達しなかった。4 名（ブロック 1 の 2 名及びブロック 2 の 2 名）は、プロラクチン濃度がベースライン後に基準値上限の 2 倍を超える値を示した。

2.7.6.22.4.3 心電図

アセナピン投与群に、臨床的に重要な不整脈は認められなかった。アセナピン投与群を用量別にみた場合、心拍数増加や心電図補正 QT 間隔延長は認められなかった。本治験期間中に 2 名が臨床的に重要な心電図補正 QT 間隔延長を示し、補正 QT 間隔が 450 msec を上回った。ただし、この延長が治験薬投与前のレベルと著しく異なっていたのは、1 名のみであった。

2.7.6.22.5 まとめ

薬物動態：

アセナピン 15 mg 反復投与後、定常状態におけるアセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態を検討した結果、$t_{1/2}$ はそれぞれ 39.0 及び 18.1 時間であり、t_{max} の中央値はそれぞれ 1.05 及び 2.05 時間であった。また、アセナピンと N-脱メチル体のトラフ濃度の観察から、夜のトラフ濃度は朝のトラフ濃度よりもそれぞれ 33 及び 12%低いことが確認された。

安全性：

統合失調症又は統合失調感情障害の被験者を対象とする本治験（最長 10 日間の治験薬投与）期間中に、ブロック 1 及びブロック 2 で治験薬を投与した被験者はいずれも、最大耐用量が 15 mg 1 日 2 回投与（30 mg/日）であった。ブロック 3 では、5 mg の開始用量に忍容性が認められた。ただし、20 mg 用量段階に到達できた被験者数は 6 名中 4 名のみであり、このうちの 3 名は 20 mg 1 日 2 回投与に対して忍容性を示したが、残る 1 名は 20 mg 用量段階で投与を 1 回受けた後に治験参加同意を撤回した。ブロック 3 の 2 名は鎮静が原因で用量を減量したため、10 mg 1 日 2 回投与が最大耐容量となった。

本治験の結果から、2 mg ~ 20 mg 1 日 2 回のアセナピン舌下投与は忍容性があることが示唆された。

2.7.6.23 P06522 試験【5.3.3.2-04】

治験の表題	A sequential groups, open label, rising multiple dose study to assess the pharmacokinetics, safety and tolerability of sublingual asenapine in a pediatric population with schizophrenia or bipolar I disorder
治験依頼者	Merck Sharp & Dohme Corp
治験責任医師名	Site 1: [redacted] and [redacted];; Site 2: [redacted]
実施医療機関	Site 1: [redacted] Site 2: [redacted] 実施国：米国
公表文献（引用文献）	該当なし
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験のフェーズ	第 I 相
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

試験方法の概要

目的

主要目的：

統合失調症又は双極 I 型障害を有する小児患者を対象に、アセナピンを用量漸増反復舌下投与したときの薬物動態を評価する。

副次目的：

統合失調症又は双極 I 型障害を有する小児患者を対象に、アセナピンを用量漸増反復舌下投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

治験方法

非盲検、用量漸増反復投与試験であった。

アセナピンを 7、8 又は 12 日間投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を検討した。10～11 歳の被験者コホートは順次開始し、12～17 歳の被験者コホートはこの年齢群におけるアセナピンの安全性を裏付ける既存データがあることから、並行して実施することが認められた。本治験はコホート 1（6 名）、コホート 2（6 名）及びコホート 3（18 名）の 3 つのコホートで実施され、コホート 3 はコホート 3a（6 名）、コホート 3b（4 名）、コホート 3c（4 名）及びコホート 3d（4 名）のサブコホートで構成された。薬物動態が主要目的であり、プラセボを投与した小児被験者の血液検体を集中的に採取することは倫理的に問題であることから、プラセボ群は設定しなかった。

本治験はコホート 1 から開始し、アセナピン 2.5 mg BID を 6 日間反復投与した後、Day 7 に 2.5 mg を最終単回投与した。薬物動態、安全性及び忍容性データの中間評価後に、コホート 2 を組み入れた。コホート 2 の被験者にはアセナピン 5 mg BID を 6 日間投与した後、Day 7 に 5 mg を最終単回投与した。5 mg BID 用量群でジストニーが認められたことから、計画されたコホート 3a（コホート 3b～d については以下参照）の 10 mg BID 投与に変更を加え、アセナピンを Day 1～3 に 2.5 mg BID 投与、Day 4 に 2.5 mg 朝投与、Day 4 に 5 mg 夜投与、Day 5 及び Day 6 に 5 mg BID 投与、Day 7 に 5 mg 朝投与、Day 7 に 10 mg 夜投与、Day 8～11 に 10 mg BID 投与、Day 12 に 10 mg を最終朝投与した。コホート 3b、3c 及び 3d には、アセナピンを Day 1 に 5 mg BID 投与（5 mg BID の追加日は許容された）、Day 2～7 に 10 mg BID 投与、Day 8 に 10 mg を最終単回投与した。1 段階高い用量に移行するかどうかの決定は、治験依頼者と治験責任医師双方の合意に基づくこととした。アセナピン 1～10 mg BID 投与に関するデータは 12～17 歳の年齢範囲で既に得られていることから、コホート 3b、3c 及び 3d はコホート 1 及び 2 の結果にかかわらず開始した。コホート 3a 用に変更を加えた投与レジメンで忍

容性プロファイルに改善がみられなかった場合は、追加でコホート 2a（6 名、10～11 歳）を組み入れることができ、このコホートでは、アセナピンを Day 1～3 に 2.5 mg BID 投与、Day 4 に 2.5 mg 朝投与、Day 4 に 5 mg 夜投与、Day 5～8 に 5 mg BID 投与、Day 9 に 5 mg を最終朝投与するレジメンを検討することとした。コホート 2a は組み入れられなかった。

Day -1 に、被験者に治験手順を理解してもらうためにプラセボ舌下錠を単回投与することとした。治験の目的のため、被験者は全治験期間を通じて入院した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：30 名
解析時：30 名

診断及び主要な選択・除外基準

統合失調症又は双極 I 型障害の既往を有し、薬剤投与歴がないか、又は診断された基礎疾患に対する治療を受けていた健康状態の良好な 10～17 歳の男女被験者。コホート 3a のみ：統合失調症、双極性障害、自閉症、素行障害、反抗挑戦性障害、又は抗精神病薬（リスペリドン、オランザピン、アリピプラゾール、ハロペリドールなど）の慢性投与を要した及び/又は行った何らかの疾患の既往を有し、薬剤投与歴がないか、又は診断された基礎疾患に対する治療を受けていた健康状態の良好な 10～17 歳の男女被験者。

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

治験薬	含量	剤型	ロット番号
アセナピン（SCH 900274、MK-8274）	10 mg	錠剤	[redacted]
アセナピン（SCH 900274、MK-8274）	5 mg	錠剤	[redacted]
アセナピン（SCH 900274、MK-8274）	2.5 mg	錠剤	[redacted]

治療期間

被験者にアセナピンを 7 日間（コホート 1 及び 2）、8 日間（コホート 3b、3c 及び 3d）又は 12 日間（コホート 3a）反復舌下投与した。アセナピンを 6 日間（コホート 1 及び 2）、7 日間（コホート 3b、3c 及び 3d）又は 11 日間（コホート 3a）1 日 2 回投与（BID）した後、Day 7（コホート 1 及び 2）、Day 8（コホート 3b、3c 及び 3d）又は Day 12（コホート 3a）に最終朝投与を行った。なお、全被験者に対し、Day −1 にプラセボを単回舌下投与した。全治験期間は約 1 年間で、各被験者はスクリーニング期から追跡調査まで約 6 週間参加した。

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

治験薬	含量	剤型	ロット番号
プラセボ	該当せず	錠剤	不明

評価基準

薬物動態：

各コホートで、規定した時点にアセナピン及びその代謝物である N-脱メチル体の血漿中濃度を評価するため採血した。以下の薬物動態パラメータを、個々のアセナピン及び N-脱メチル体の血漿中濃度から算出することとした。C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}12h}$、$t_{1/2}$、並びに（必要に応じて）CL/F 及び Vz/F。用量補正後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12h}$、並びに体重補正後の CL/F 及び Vz/F を算出した。

安全性：

安全性は有害事象、バイタルサイン、心電図、安全性に関する臨床評価及び心理学的評価ツール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale; C-SSRS、Extrapyramidal Symptom Rating Scale; ESRS、Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS、Children's Depression Rating Scale-Revised; Scale-Revised; CDRS-R、Clinical Global Impression; CGI、Young Mania Rating Scale; YMRS）により評価した。

統計手法

薬物動態：

測定時点、投与及び年齢群別の血漿中濃度及び薬物動態パラメータについて、記述統計量を算出することとした。定常状態到達は、対数変換トラフ濃度について反復測定分散分析（ANOVA）モデルを用いて評価することとした。定常状態到達はヘルマート対比を用いて判断した。

安全性：

安全性パラメータを被験者別に一覧表示し、投与群別に集計し、適宜、記述統計量を用いて要約した。

要約-結論

2.7.6.23.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.23-1に示した。被験者 30 名にアセナピンが投与され、27 名が治験を完了した。被験者 30 名のうち白人は 4 名であり、その他は非白人（黒人又はアフリカ系アメリカ人）であった。年齢 9 ~ 17 歳、平均年齢 12.1 歳であった。

表 2.7.6.23-1 被験者の内訳

	コホート 1 （10 ~ 11 歳）	コホート 2 （10 ~ 11 歳）	コホート 3a （10 ~ 11 歳）	コホート 3b （12 ~ 13 歳）	コホート 3c （14 ~ 15 歳）	コホート 3d （16 ~ 17 歳）
無作為割付被験者数	6	6	6	4	4	4
女性	2	3	2	2	2	2
男性	4	3	4	2	2	2
平均年齢（歳） （標準偏差）	10.8 (0.4)	10.5 (0.8)	10.3 (0.5)	12.5 (0.6)	14.5 (0.6)	16.5 (0.6)
完了被験者	6	6	4	4	3	4
中止被験者 a)	0	0	2	0	1	0

Source CSR Table 10-1

a) 中止理由はいずれも同意の撤回

2.7.6.23.2 薬物動態の評価

小児被験者にアセナピン 2.5、5 又は 10 mg BID を反復投与したときのアセナピン及び N-脱メチル体の濃度推移を図 2.7.6.23-1、図 2.7.6.23-2、薬物動態パラメータを表 2.7.6.23-2、表 2.7.6.23-3に示した。

成人の初期データと一致して、10 ~ 17 歳の小児被験者にアセナピン 2.5 ~ 10 mg BID を投与したときの薬物動態を検討した結果、アセナピンは速やかに吸収（t_{max} は約 1 時間）し、血漿中濃度は初期では速やかに減少し、その後緩やかな消失を示した。見かけの $t_{1/2}$ は約 20 時間であった。アセナピン 10 mg BID を投与したときのアセナピン曝露量（AUC）は 10 ~ 17 歳の異なる年齢群間で同程度であったが、C_{max} は 10 ~ 11 歳群の方がその他の群よりも約 30%高かった。10 mg BID 投与したときの

N-脱メチル体曝露量は、10～11 歳群の方がその他 3 つの年齢群よりも約 2 倍高かった。アセナピンの活性は主に未変化体に由来することから、この差は臨床的に重要ではないと考えられる。Day 5 から Day 7 までのアセナピン投与前の濃度から、アセナピン BID 6 日間投与後に定常状態に達した。

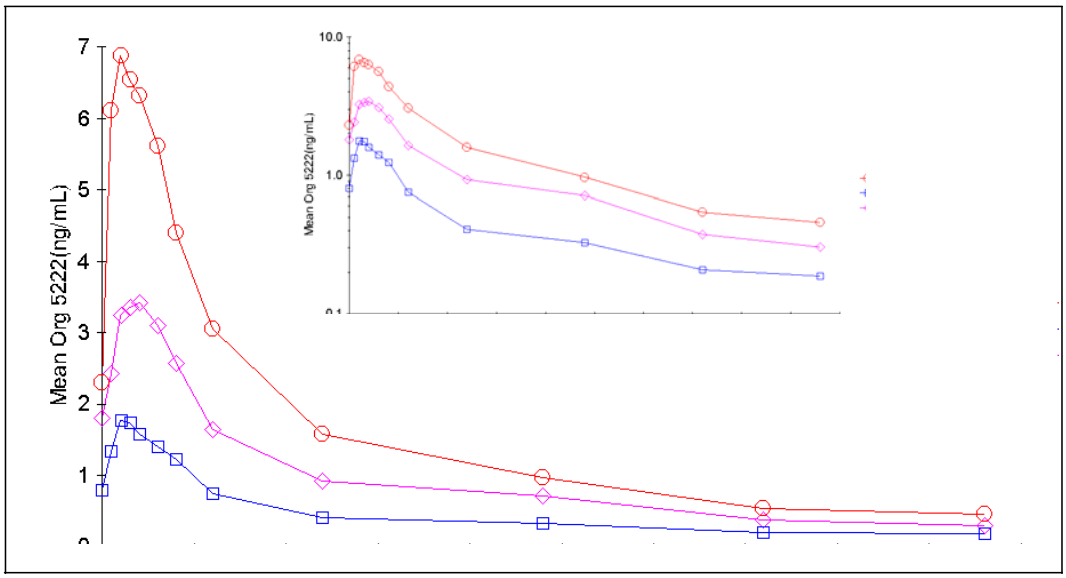


図 2.7.6.23-1 統合失調症又は双極 I 型障害を有する小児被験者に反復舌下投与したときの血漿中アセナピン濃度推移

Source: CSR Figure 11-1
Note: Insert represents concentrations on a semi-log scale; Org 5222 = asenapine; BID = twice daily; hr = hours

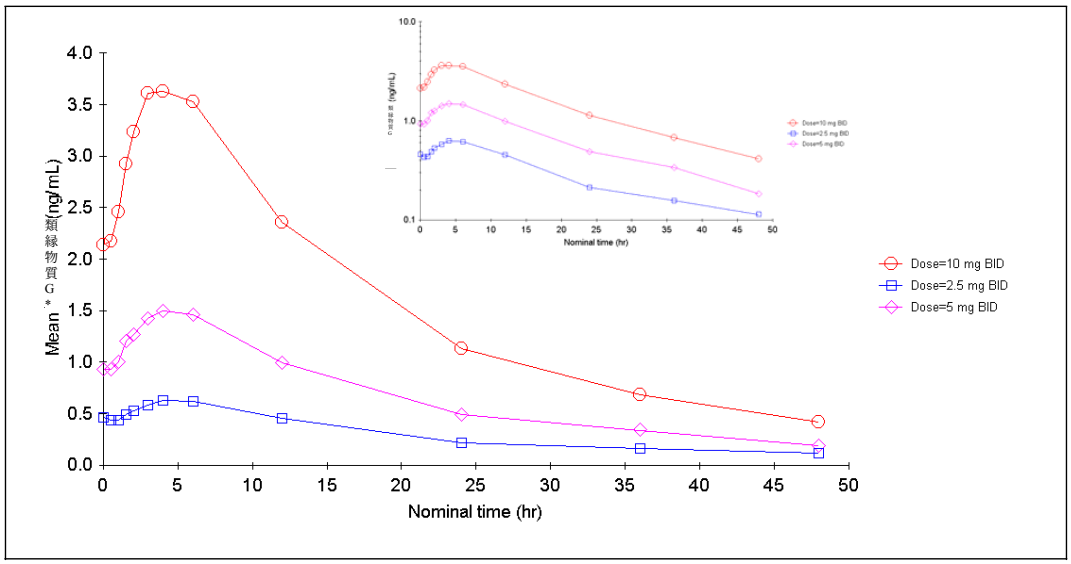


図 2.7.6.23-2 統合失調症又は双極 I 型障害を有する小児被験者に反復舌下投与したときの血漿中 N-脱メチル体濃度推移

Source: CSR Figure 11-3
Note: Insert represents concentrations on a semi-log scale; 類縁物質G* = N-desmethylasenapine; BID = twice daily; hr = hours

表 2.7.6.23-2 小児被験者にアセナピン 2.5､5 又は 10 mg を 1 日 2 回反復投与したときのアセナピンの薬物動態パラメータ

用量 (mg)	コホート（年齢）	N	C_{max} (ng/mL)	dN-C_{max} (ng/mL/mg)	t_{max}† (hr)	$AUC_{0\text{-}12h}$ (ng·hr/mL)	dN-$AUC_{0\text{-}12h}$ (ng·hr/mL/mg)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)
2.5 BID	1 （10 ~ 11 歳）	6	1.84 (1.17)	0.738 (0.467)	1.0 (0.5-2.0)	11.4 (6.10)	4.56 (2.44)	22.0 (6.12)	264 (107)	8320 (4370)
5 BID	2 （10 ~ 11 歳）	6	3.48 (0.629)	0.696 (0.126)	1.8 (1.5-3.0)	23.6 (4.02)	4.71 (0.803)	18.5 (3.11)	218 (38.6)	5940 (2020)
10 BID	3a-d	15**	7.76 (3.79)	0.776 (0.379)	1.0 (0.5-3.0)	44.2 (19.8)	4.42 (1.98)	20.1 (8.96)	293 (197)	10100 (12900)
10 BID	3a （10 ~ 11 歳）	4	9.24 (5.17)	0.924 (0.517)	1.5 (0.5-1.5)	55.2 (20.9)	5.52 (2.09)	15.9 (2.34)	205 (88.4)	4590 (1650)
10 BID	3b （12 ~ 13 歳）	4	6.75 (0.701)	0.675 (0.0701)	1.0 (1.0-1.0)	41.3 (9.59)	4.13 (0.959)	16.5 (3.38)	253 (64.9)	6160 (2560)
10 BID	3c （14 ~ 15 歳）	3	6.98 (6.46)	0.698 (0.646)	0.5 (0.5-3.0)	36.5 (36.7)	3.65 (3.67)	24.3 (14.9)	512 (391)	23300 (27100)
10 BID	3d （16 ~ 17 歳）	4	7.87 (2.68)	0.787 (0.268)	1.0 (0.5-1.5)	41.8 (12.6)	4.18 (1.26)	24.6 (11.1)	256 (73.0)	9520 (6100)

Source: CSR Table 11-1

† = 中央値（最小値 ~ 最大値）

** = 年齢による層別化を行わず、コホート 3 の全被験者の算術平均値

表 2.7.6.23-3 小児被験者にアセナピン 2.5、5 又は 10 mg を 1 日 2 回反復投与したときの N-脱メチル体の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	コホート（年齢）	N	C_{max} (ng/mL)	dN-C_{max} (ng/mL/mg)	t_{max}†,‡ (hr)	$AUC_{0\text{-}12h}$ (ng·hr/mL)	dN-$AUC_{0\text{-}12h}$ (ng·hr/mL/mg)	$t_{1/2}$ (hr)
2.5 BID	1 （10 ~ 11 歳）	6	0.648 (0.224)	0.259 (0.0895)	4.0 (4.0-6.0)	6.49 (2.17)	2.60 (0.870)	14.6 (2.82)
5 BID	2 （10 ~ 11 歳）	6	1.55 (0.673)	0.310 (0.135)	5.0 (3.0-6.0)	15.2 (6.67)	3.04 (1.33)	13.9 (2.97)
10 BID	3a-d	15**	3.87 (2.60)	0.387 (0.260)	3.0 (0.0-6.0)	36.5 (23.8)	3.65 (2.38)	14.7 (1.98)
10 BID	3a （10 ~ 11 歳）	4	6.79 (2.60)	0.679 (0.260)	3.0 (3.0-6.0)	62.9 (24.2)	6.29 (2.42)	12.6 (0.902)
10 BID	3b （12 ~ 13 歳）	4	2.65 (0.907)	0.265 (0.0907)	3.5 (2.0-4.0)	26.3 (9.08)	2.63 (0.908)	16.3 (1.70)
10 BID	3c （14 ~ 15 歳）	3	3.45 (3.18)	0.345 (0.318)	2.0 (0.0-4.0)	33.1 (29.9)	3.31 (2.99)	14.2 (1.17)
10 BID	3d （16 ~ 17 歳）	4	2.50 (1.15)	0.250 (0.115)	4.0 (0.0-6.0)	22.9 (7.16)	2.29 (0.716)	15.5 (1.70)

Source: CSR Table 11-2

† = 中央値（最小値 ~ 最大値）、** = 年齢による層別化を行わず、コホート 3 の全被験者の算術平均値

‡ = 被験者 11312（コホート 3c）及び 11318（コホート 3d）は、t = 0 時間に N-脱メチル体の最高濃度が認められた。

2.7.6.23.3 安全性の評価

有害事象発現被験者数及び発現率を表 2.7.6.23-4に示した。

本治験に組み入れられた 30 名中 18 名（60%）に有害事象が 1 件以上認められ、発現率は各用量群（アセナピン 2.5、5 及び 10 mg）間で同程度であった。

年齢群は、10～11 歳群では 8 名（44%）に有害事象が発現し、内訳は、2.5 mg 群 3 名（50%）、5 mg 群 4 名（67%）、10 mg 群 1 名（17%）であった。12～17 歳群での有害事象は、12～13 歳群で 2 名（50%）に、14～15 歳群及び 16～17 歳群では全被験者が有害事象を報告した。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。

全体として、高頻度に報告された TEAE は、口の感覚鈍麻（33%）、浮動性めまい（30%）、味覚異常（27%）、傾眠（27%）、ジストニア（23%）、鎮静（17%）及び悪心（13%）であった。これらの有害事象はいずれも、これまでの治験で認められたアセナピンの既知の作用であった。

死亡、重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象はなかった。

本治験期間中、合計 7 名（23%）にジストニアが発現した。10～11 歳群では 4 名（全て 5 mg 群）が 5 件のジストニアを報告し、2 件は Day 2（1 件は朝投与後、1 件は夜投与後）、1 件は Day 3（夜投与後）、1 件は Day 3（朝投与後）及び 1 件は Day 6（朝投与後）に発現した。治験責任医師により、これらのジストニアは中等度と判断された。ジストニア治療のため被験者に抗コリン作用薬として短時間作用型ベンゾジアセピンであるベンズトロピン 1 mg を投与したところ、全てベンズトロピン投与後 2 時間以内に消失した。12～17 歳群では 3 名（アセナピン 10 mg 群、漸増投与なし）が 3 件のジストニアを報告し、16 歳の 1 名は中等度（Day 3 の朝投与後）、17 歳の 1 名は重度（Day 3 の夜投与後）、15 歳の 1 名は中等度（Day 7 の夜投与後）であった。ジストニア治療として全被験者にベンズトロピン 1 mg を投与したところ、Day 3 に発現した事象はベンズトロピン投与後 2 時間以内に消失し、Day 7 に発現した事象はベンズトロピン投与後 4 時間以内に消失した。

本治験期間中、バイタルサイン、臨床検査値、心電図又は心理学的評価結果には、臨床的に重要な変化は認められなかった。アセナピン投与後に、C-SSRS で評価した自殺傾向又は自殺念慮を報告した被験者はいなかった。

表 2.7.6.23-4 有害事象発現被験者数及び発現率

器官別大分類 基本語	2.5 mg アセナピン n=6	5 mg アセナピン n=6	10 mg アセナピン n=18[a)]
有害事象発現被験者数	3 (50)	4 (67)	11 (61)
胃腸障害	1 (17)	3 (50)	10 (56)
下痢	0	0	1 (6)
嚥下障害	0	0	1 (6)
口の感覚鈍麻	1 (17)	0	9 (50)
悪心	0	2 (33)	2 (11)
流涎過多	0	2 (33)	0
嘔吐	0	2 (33)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (6)
胸痛	0	0	1 (6)
臨床検査	0	0	1 (6)
心拍数増加	0	0	1 (6)
代謝および栄養障害	0	0	1 (6)
食欲亢進	0	0	1 (6)
神経系障害	3 (50)	4 (67)	9 (50)
浮動性めまい	0	2 (33)	7 (39)
味覚異常	1 (17)	0	7 (39)
ジストニア	0	4 (67)	3 (17)
頭痛	0	1 (17)	2 (11)
感覚鈍麻	0	0	1 (6)
鎮静	2 (33)	2 (33)	1 (6)
傾眠	1 (17)	0	7 (39)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (6)
呼吸困難	0	0	1 (6)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (6)
顔面腫脹	0	0	1 (6)

Source: CSR Table 12-1

MedDRA ver14.1（和訳には MedDRA/J ver17.0 を用いた）

a) The 10 mg dose level includes Cohort 3a, which consisted of an up-titration regimen of 2.5 mg asenapine BID on Days 1 - 3, a 2.5 mg AM dose on Day 4, a 5 mg PM dose on Day 4, 5 mg BID on Days 5 and 6, a 5 mg AM dose on Day 7, a 10 mg PM dose on Day 7, 10 mg BID on Days 8, 11, and a final 10 mg AM dose on Day 12.

2.7.6.23.4 まとめ

薬物動態：

統合失調症又は双極 I 型障害を有する 10～17 歳の小児被験者で、アセナピンは速やかに吸収され（t_{max} は約 1 時間）、見かけの $t_{1/2}$ は約 20 時間であった。10 mg BID を投与したときのアセナピン曝露量は 10～17 歳の年齢群間で同程度であったが、アセナピン最高濃度は 10～11 歳群の方がその他の年齢群よりもやや高かった（約 30%）。

安全性：

本治験の小児被験者（10～17 歳）で、アセナピン 2.5 mg、5 mg 又は 10 mg BID 投与はおおむね安全であり、忍容性も良好であった。

10～11 歳の小児はアセナピン初回投与に対する感受性がより高いと考えられるが、これは初回投与時に低用量から開始し、その後、短期間に漸増することで予防できると考えられる。