2.7.6.24 25546 試験【5.3.3.3-01】

治験の表題	A placebo controlled, double blind, randomised, parallel group, single and multiple dose study with asenapine in healthy Japanese and Caucasian subjects, to evaluate safety and pharmacokinetic parameters in a Japanese population in comparison to a Caucasian population
治験依頼者	Organon、[redacted]
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	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：

日本人健康成人男性被験者に最大量 10 mg 1 日 2 回（反復投与）のアセナピンを単回舌下投与及び反復舌下投与した場合の安全性を評価する

日本人健康成人男性被験者にアセナピンを単回舌下投与及び反復舌下投与した場合の薬物動態を評価する

副次目的：

日本人及び白人健康成人男性被験者を対象に、アセナピンの安全性と薬物動態を比較する

治験方法

単一施設、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較、単回投与及び反復投与試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：48 名

解析時：安全性解析対象 49 名、薬物動態解析対象 37 名（日本人 18 名、白人 19 名）

対象及び主要な選択・除外基準

健康成人男性で年齢 20 ~ 45 歳、体重 85 kg 未満で、Body Mass Index（BMI）18 ~ 25 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

アセナピン舌下錠

アセナピン舌下錠を単回投与及び反復投与

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

投与方法：

単回投与期間（1 日）、反復投与期間（7 ~ 9 日）を設定した。各投与期間の初回投与に先立ち 2 日間の導入期間を設け、単盲検下でプラセボを投与した。各投与期間の間に 6 日以上の休薬期間を設けた。反復投与期間中は 1 日 2 回（BID）投与で、投与最終日のみ朝 1 回投与とした。

本治験の単回投与期間での初回プラセボ投与開始に先立ち、以下の投与スケジュールに従ってグループごとに被験者を無作為に割り付けた。

単回投与期間の治験薬投与デザイン

グループ	Day		
	-2	-1	1
1	プラセボ	プラセボ	1 mg
2	プラセボ	プラセボ	3 mg [a)]
3	プラセボ	プラセボ	5 mg

a) 3 mg アセナピン投与は、2 錠投与（1 mg 錠 + 2 mg 錠）で行った

毎日ほぼ同時刻に朝食、昼食及び夕食を提供した。ただし、投与前 30 分時点から投与後 30 分が経過するまでは食事を提供しなかった。6 日以上の休薬期間を経た後、グループごとに以下の投与スケジュールに従って反復投与を開始した。

反復投与期間の治験薬投与デザイン

グループ	用量（mg）1 日 2 回投与										
	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	プラセボ	プラセボ	1	3[a)]	3[a)]	3[a)]	3[a)]	3[a)]	3[a)]		
2	プラセボ	プラセボ	1	3[a)]	5	5	5	5	5	5	
3	プラセボ	プラセボ	1	3[a)]	5	10	10	10	10	10	10

a) 3 mg アセナピン投与は、2 錠投与（1 mg 錠 + 2 mg 錠）で行った

各グループで、日本人 2 名及び白人 2 名にプラセボを投与した。毎日ほぼ同時刻に朝食、昼食及び夕食を提供した。ただし、投与前30分時点から投与後30分が経過するまでは食事を提供しなかった。午前投与と午後投与との間隔は約 12 時間であった。

治療期間

単回投与及び反復投与（7～9 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：被験薬、用量及び投与方法、製造番号の項を参照

評価基準

安全性：

安全性及び忍容性のパラメータは、血液化学検査、血液学的検査、尿検査、12 誘導心電図、バイタルサイン、身体的診察、有害事象、テレメトリー評価、眠気評価尺度及び併用薬で構成されていた。

薬物動態：

複数の時点で、血漿中及び尿中のアセナピン、N-脱メチル体、N^+-グルクロン酸抱合体及び N-酸化体の濃度を測定し、以下の血漿中及び尿中の薬物動態パラメータを算出した。

単回投与後：（用量補正）最高血漿中濃度（$(dn\text{-})C_{sd,max}$）、最高血漿中濃度到達時間（$t_{sd,max}$）、消失半減期（$t_{sd,1/2}$）、血漿中濃度－時間曲線下面積（$(dn\text{-})AUC_{sd,0\text{-}tlast}$ 及び $(dn\text{-})AUC_{sd,0\text{-}\infty}$）、（体重補正）クリアランス（$(wn\text{-})\ CL_{sd}/f$）及び（体重補正）分布容積（$(wn\text{-})V_{sd,z}/f$）

最終投与後の定常状態（steady-state; SS）洗い出し曲線から：（用量補正）定常状態における最高血漿中濃度（$(dn\text{-})C_{ss,max}$）、定常状態における最高血漿中濃度到達時間（$t_{ss,max}$）、定常状

態における消失半減期（$t_{ss,1/2}$）、（用量補正）血漿中濃度－時間曲線下面積（(dn-)$AUC_{ss,0-12}$）、（体重補正）クリアランス（(wn-) CL_{ss}/f）及び（体重補正）分布容積（(wn-)$V_{ss,z}$/f）。

尿中濃度から：$CL_{ss,R}$、wn-$CL_{ss,R}$ 及び fe_{ss}。

11-水酸化硫酸抱合体は、5 mg 単回投与及び反復投与時の血漿中濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出した。

統計手法

薬物動態パラメータ：

人口統計学的データのほか、血漿中のアセナピン、N-脱メチル体、N^+-グルクロン酸抱合体及び 11-水酸化硫酸抱合体濃度並びに血漿中と尿中の薬物動態パラメータに関する記述統計量を求めた。

反復測定デザインによる分散分析を用いて、対数変換した投与前濃度に対して Helmert 対比法による変換を行い、反復投与期間中に定常状態に到達するまでの所要時間を求めた。

対数変換した薬物動態パラメータ（t_{max}、(wn-)$CL_{ss,R}$ 及びランキング後の fe_{ss}）に対する分散分析（ANOVA）を行い、因子として民族グループ及び用量を用いた。有意水準 5%で全て検定した。

安全性：

投与別又は用量別、民族グループ別、投与期間別及び全体データとして記述統計量（観察対象の数、算術平均、標準偏差、最小値、中央値及び最大値）を算出した。MedDRA ver.7.1 を用いて、器官分類別及び基本語別に有害事象をカテゴリー分類した [1)]。

1) 和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた。

要約-結論：

2.7.6.24.1 被験者の内訳

健康成人男性 49 名にアセナピンまたはプラセボが投与され、そのうち 45 名が治験を完了した。有害事象により被験者 4 名が治験を中止した。白人被験者の 1 名が単回投与期間で治験を中止したため、反復投与期間に別の白人被験者が組み入れられた。被験者 49 名のうち 25 名が白人、残りの 24 名が日本人で、年齢 23 ~ 36 歳、平均年齢は、投与群 1、2 及び 3 で、それぞれ 22.9 歳、24.2 歳及び 26.1 歳であった。

2.7.6.24.2 薬物動態の評価

単回投与後及び定常状態の血漿中アセナピン及び N-脱メチル体の濃度推移を図 2.7.6.24-1 ~ 図 2.7.6.24-4 に、主要な薬物動態パラメータを表 2.7.6.24-1 ~ 表 2.7.6.24-5 に示した。

N-酸化体濃度測定値のほとんどが定量下限（0.100 ng/mL）を下回っていたため、いずれの人種も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。

単回投与後約 12 ~ 48 時間の濃度－時間曲線に基づいて推定したアセナピンの半減期は、日本人及び白人集団のいずれも平均 15 時間であった。定常状態のアセナピン濃度は投与後 72 時間まで測定可能であり、いずれの集団も半減期は平均 30 時間と推定された。

BID 投与で、投与前濃度に基づきアセナピンの定常状態を検討したところ、いずれの民族集団も最高用量の BID 投与開始から 3 日以内に定常状態に到達した。

単回投与後及び定常状態の双方に関して実施した薬物動態の統計解析で、アセナピンとその代謝物である N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体について薬物動態パラメータの C_{max}、AUC、CL/f 又は wn-CL/f を検討したところ、民族集団間に有意差は認められなかった。日本人／白人を比較した

幾何平均比の点推定値から、単回投与後及び定常状態で日本人被験者のアセナピンクリアランスが10%低かった。体重の補正後（wn-CL/f）、点推定値はほぼ 1 であった。代謝物である 11-水酸化硫酸抱合体に関する統計解析で、5 mg 単回投与後及び 5 mg 投与による定常状態での薬物動態パラメータの C_{max} 及び AUC を検討したところ、民族集団間に有意差は認められなかった。

いずれの民族集団も、アセナピンの薬物動態は用量比例性を下回ることが明らかとなった。単回投与後（1 ~ 5 mg）及び定常状態（3 ~ 10 mg BID 投与）のいずれも、検討した用量範囲内で投与量を増量すると用量比例性を下回る C_{max} 及び AUC の増加を示すことがわかった。単回投与後の N-脱メチル体は、いずれの民族集団でも投与量の増量に伴い全身曝露量に用量比例性を上回る増加が観察された（dn-$AUC_{sd,0\text{-}tlast}$ に基づく）。定常状態の N-脱メチル体のデータは、用量比例性からの著しい逸脱を示さなかった。N^+-グルクロン酸抱合体の薬物動態は、用量比例性からの重大な逸脱を示さなかった。

いずれの民族集団も、アセナピン未変化体の尿中排泄量は投与量の 0.1%未満であった。N-脱メチル体の尿中回収率は 1%未満であり、N^+-グルクロン酸抱合体の尿中回収率は平均 6%～17%であった。白人の N^+-グルクロン酸抱合体の尿中回収率は、日本人よりも高い傾向を示した。

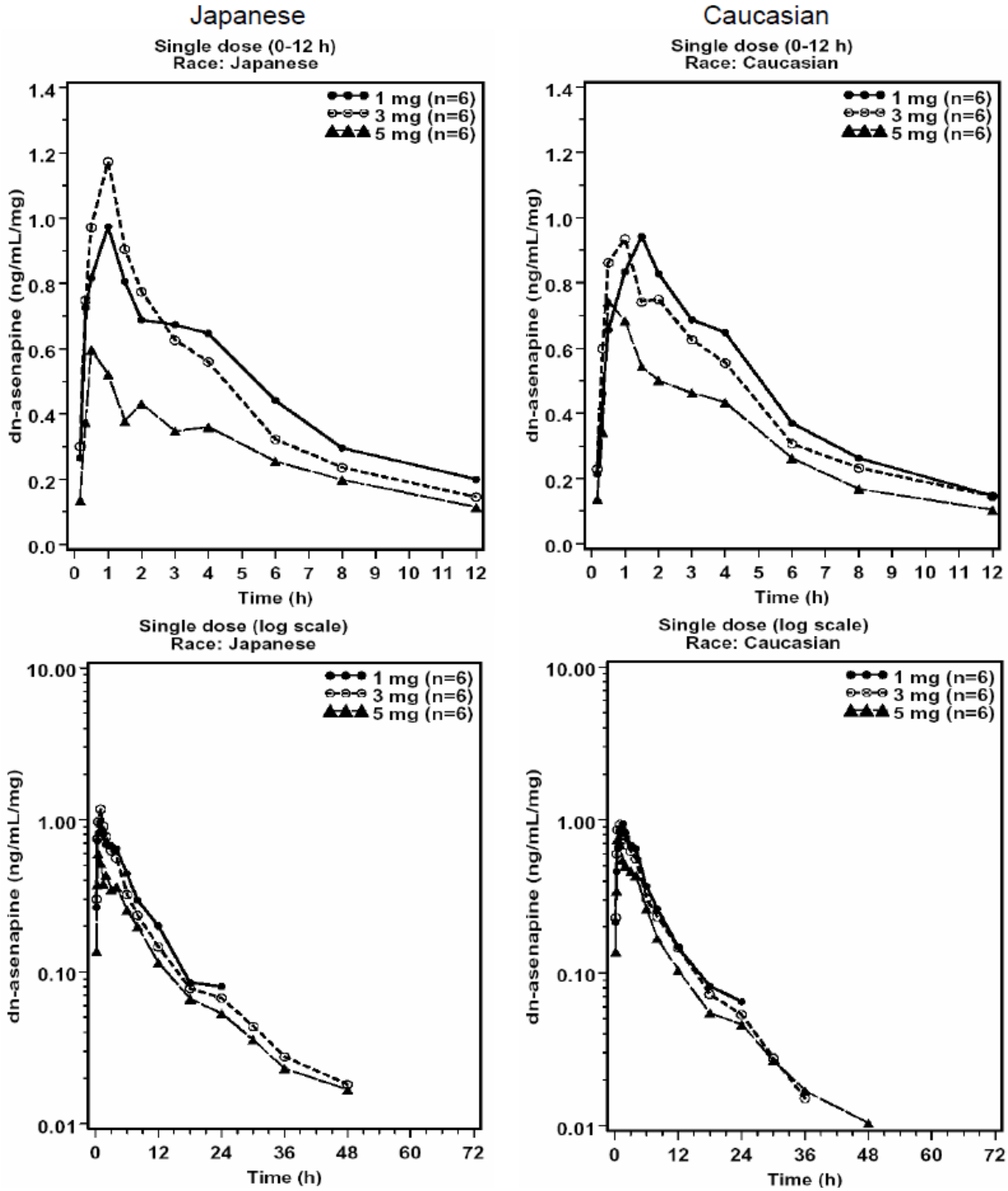


図 2.7.6.24-1 日本人及び白人健康成人男性に単回舌下投与したときの血漿中アセナピン濃度推移（平均値）

Source: CSR Figure 1

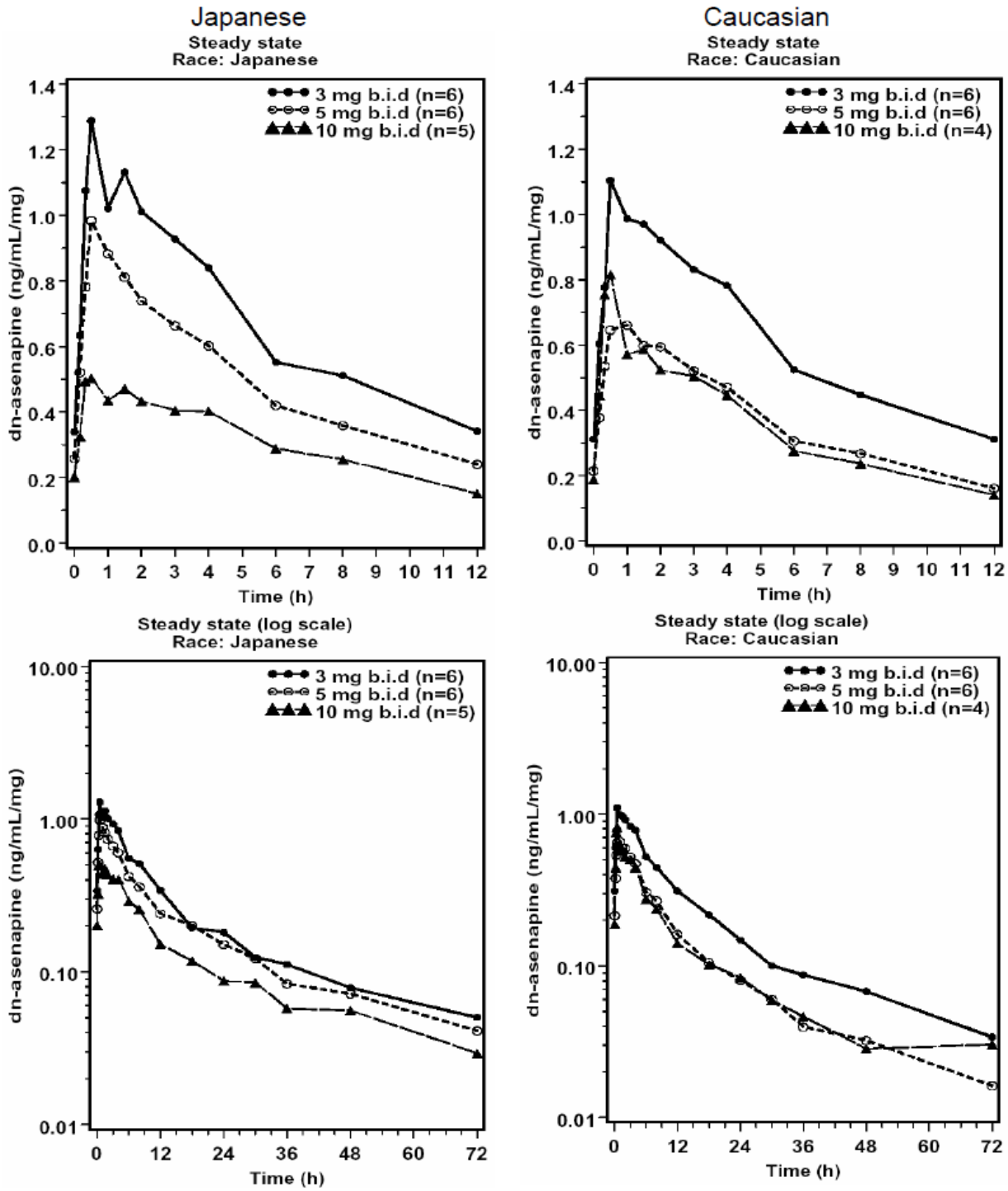


図 2.7.6.24-2 日本人及び白人健康成人男性の定常状態の血漿中アセナピン濃度推移（平均値）

Source: CSR Figure 2

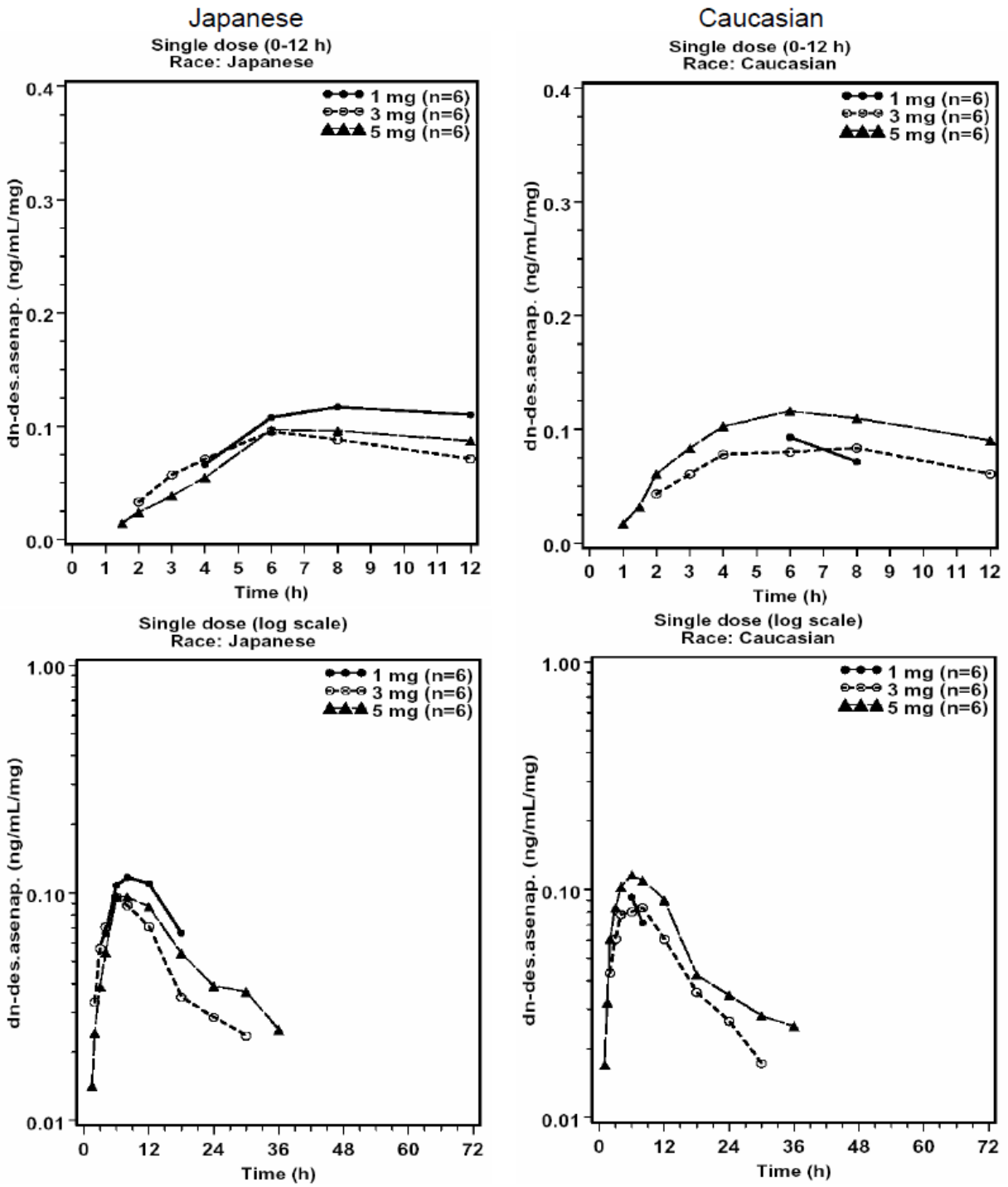


図 2.7.6.24-3 日本人及び白人の健康成人男性に単回舌下投与したときの血漿中 N-脱メチル体濃度推移（平均値）

Source: CSR Figure 3

Note: for the 1 mg, single dose, Caucasian group, only a small part of the mean curve remained due to many concentrations below LLOQ.

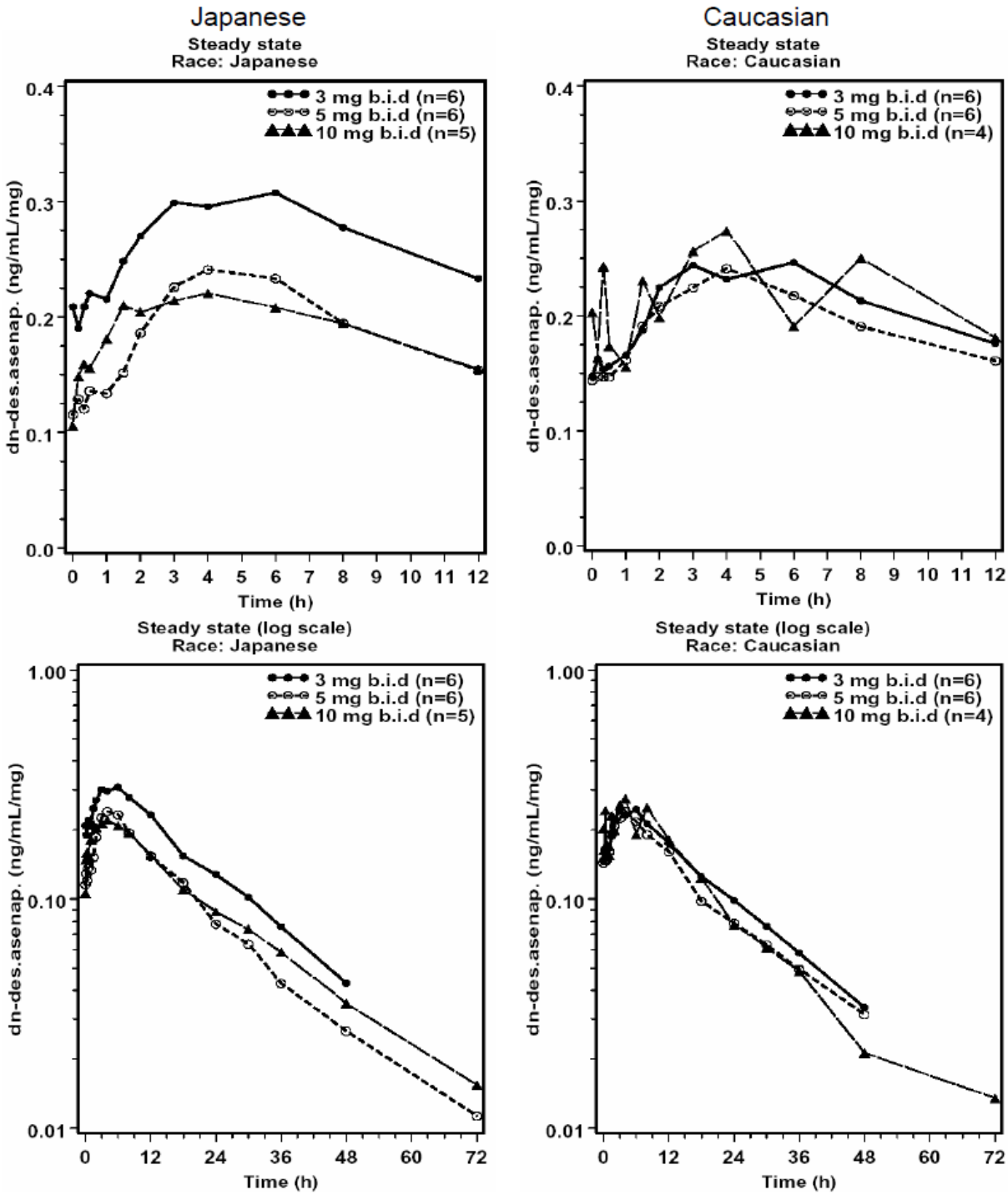


図 2.7.6.24-4 日本人及び白人健康成人男性の定常状態の血漿中 N-脱メチル体濃度推移（平均値）

Source: CSR Figure 4

Note: for the Caucasian subjects, the 10 mg BID C-t curve is somewhat erratic, because it is only based on n = 4 subjects and the dip at 6 hours only on n = 3 subjects.

表 2.7.6.24-1 日本人及び白人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の薬物動態パラメータ

Parameter (unit)	Ethnicity		1 mg (n = 6 J, 6 C)	3 mg (n = 6 J, 6 C)	5 mg (n = 6 J, 6 C)
$t_{sd,max}$ (hr)	Japanese	Median Min-max	0.75 0.33-2.00	1.00 0.50-1.00	1.25 0.50-4.03
	Caucasian	Median Min-max	1.50 1.00-2.00	1.00 0.50-1.50	0.50 0.50-1.50
$C_{sd,max}$ (ng/mL)	Japanese	Mean CV (%) Min-max	1.10 36.1 0.803-1.64	3.58 44.4 1.80-5.51	3.31 51.7 1.40-5.59
	Caucasian	Mean CV (%) Min-max	1.02 15.4 0.765-1.17	2.90 36.8 0.846-3.70	3.99 44.9 1.19-5.61
dn-$C_{sd,max}$ (ng/mL/mg)	Japanese	Mean CV (%) Min-max	1.10 36.1 0.803-1.64	1.19 44.4 0.600-1.84	0.662 51.7 0.280-1.12
	Caucasian	Mean CV (%) Min-max	1.02 15.4 0.765-1.17	0.968 36.8 0.282-1.23	0.797 44.9 0.238-1.12
$AUC_{sd,0\text{-}tlast}$ (ng·hr/mL)	Japanese	Mean CV (%) Min-max	7.78 34.1 4.87-11.3	22.0 38.2 11.3-28.6	25.0 30.7 15.4-33.6
	Caucasian	Mean CV (%) Min-max	6.81 14.5 5.14-8.24	19.3 34.0 6.77-25.3	24.9 41.4 7.91-34.4
dn-$AUC_{sd,0\text{-}tlast}$ (ng·hr/mL/mg)	Japanese	Mean CV (%) Min-max	7.78 34.1 4.87-11.3	7.34 38.2 3.77-9.53	5.00 30.7 3.08-6.71
	Caucasian	Mean CV (%) Min-max	6.81 14.5 5.14-8.24	6.45 34.0 2.26-8.45	4.98 41.4 1.58-6.87
$AUC_{sd,0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	Japanese	Mean CV (%) Min-max	8.47 34.8 5.09-12.5	23.2 37.6 11.7-29.9	26.4 30.1 15.9-34.9
	Caucasian	Mean CV (%) Min-max	7.50 17.9 5.17-9.31	20.0 33.1 7.18-25.8	26.0 41.0 8.24-35.4
dn-$AUC_{sd,0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL/mg)	Japanese	Mean CV (%) Min-max	8.47 34.8 5.09-12.5	7.73 37.6 3.90-9.97	5.28 30.1 3.17-6.98
	Caucasian	Mean CV (%) Min-max	7.50 17.9 5.17-9.31	6.65 33.1 2.39-8.59	5.20 41.0 1.65-7.07
CL_{sd}/f (L/hr)	Japanese	Mean CV (%) Min-max	131 35.3 80.1-196	153 49.2 100-256	207 34.2 143-315
	Caucasian	Mean CV (%) Min-max	138 21.3 107-193	182 64.1 116-418	250 72.3 141-607
wn-CL_{sd}/f (L/hr/kg)	Japanese	Mean CV (%) Min-max	2.03 36.4 1.23-3.27	2.47 55.0 1.43-4.96	3.28 38.6 2.01-5.25
	Caucasian	Mean CV (%) Min-max	1.89 19.4 1.55-2.56	2.54 60.1 1.77-5.65	3.35 69.4 1.87-7.95
$t_{sd,1/2}$ (hr)	Japanese	Mean CV (%) Min-max	15.2 106 5.66-45.9	19.1 45.6 11.0-32.2	17.1 35.7 10.5-26.5
	Caucasian	Mean CV (%) Min-max	12.7 53.7 4.84-24.1	13.3 110 4.25-43.0	15.1 53.1 7.34-27.2

Source: CSR Table 15
Presented mean and CV (%) refer to arithmetic mean and arithmetic CV (%), respectively.
J = Japanese; C = Caucasian

表 2.7.6.24-2 日本人及び白人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

Parameter (unit)	Ethnicity		3 mg b.i.d (n = 6 J, 6 C)	5 mg b.i.d (n = 6 J, 6 C)	10 mg b.i.d (n = 5 J, 4 C)
$t_{ss,max}$ (hr)	Japanese	Median Min-max	0.50 0.50-1.50	0.50 0.50-1.50	1.00 0.33-1.50
	Caucasian	Median Min-max	0.50 0.50-2.00	1.50 0.50-2.00	0.75 0.33-3.00
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	Japanese	Mean CV (%) Min-max	3.93 23.6 2.46-4.85	5.05 51.0 1.84-7.96	5.39 46.2 2.50-8.82
	Caucasian	Mean CV (%) Min-max	3.40 22.3 2.52-4.36	3.56 51.0 1.50-6.69	8.18 66.2 3.19-13.3
dn-$C_{ss,max}$ (ng/mL/mg)	Japanese	Mean CV (%) Min-max	1.31 23.6 0.820-1.62	1.01 51.0 0.368-1.59	0.539 46.2 0.250-0.882
	Caucasian	Mean CV (%) Min-max	1.13 22.3 0.840-1.45	0.712 51.0 0.300-1.34	0.818 66.2 0.319-1.33
$AUC_{ss,0-12}$ (ng·hr/mL)	Japanese	Mean CV (%) Min-max	24.3 26.3 13.9-32.5	29.4 35.1 14.2-40.5	37.5 44.3 19.6-61.2
	Caucasian	Mean CV (%) Min-max	21.9 11.1 18.0-24.4	22.1 37.3 10.7-34.0	41.7 46.2 23.6-64.5
dn-$AUC_{ss,0-12}$ (ng·hr/mL/mg)	Japanese	Mean CV (%) Min-max	8.09 26.3 4.64-10.8	5.87 35.1 2.84-8.10	3.75 44.3 1.96-6.12
	Caucasian	Mean CV (%) Min-max	7.29 11.1 6.01-8.15	4.43 37.3 2.15-6.81	4.17 46.2 2.36-6.45
CL_{ss}/f (L/hr)	Japanese	Mean CV (%) Min-max	133 32.9 92.2-215	195 45.3 124-352	312 43.1 163-509
	Caucasian	Mean CV (%) Min-max	139 11.9 123-166	259 44.1 147-465	283 45.0 155-423
wn-CL_{ss}/f (L/hr/kg)	Japanese	Mean CV (%) Min-max	2.09 38.1 1.29-3.58	3.20 57.0 1.72-6.80	4.85 42.5 2.63-7.61
	Caucasian	Mean CV (%) Min-max	1.95 25.8 1.48-2.89	3.78 52.4 1.95-7.35	4.02 42.0 2.24-5.55
$t_{ss,1/2}$ (hr)	Japanese	Mean CV (%) Min-max	38.3 57.6 22.8-79.5	35.5 56.7 17.3-74.2	27.8 28.6 17.4-37.0
	Caucasian	Mean CV (%) Min-max	28.9 23.6 18.3-37.1	25.7 51.5 16.7-51.6	34.1 73.6 13.2-68.0

Source: CSR Table 16
Presented mean and CV (%) refer to arithmetic mean and arithmetic CV (%), respectively.
J = Japanese; C = Caucasian

表 2.7.6.24-3 日本人及び白人健康成人男性に単回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

Parameter (unit)	Ethnicity		1 mg (n = 6 J, 6 C)	3 mg (n = 6 J, 6 C)	5 mg (n = 6 J, 6 C)
$t_{sd,max}$ (hr)	Japanese	Median Min-max	8.00 6.00-12.0	6.00 6.00-8.00	7.01 6.00-12.0
	Caucasian	Median Min-max	6.00 6.00-12.0	7.00 2.00-8.00	6.00 6.00-8.00
$C_{sd,max}$ (ng/mL)	Japanese	Mean CV (%) Min-max	0.129 25.7 0.0805-0.172	0.306 30.0 0.186-0.450	0.524 42.4 0.133-0.802
	Caucasian	Mean CV (%) Min-max	0.0942 46.1 0.0583-0.175	0.269 21.6 0.165-0.315	0.599 36.8 0.403-1.03
dn-$C_{sd,max}$ (ng/mL/mg)	Japanese	Mean CV (%) Min-max	0.129 25.7 0.0805-0.172	0.102 30.0 0.0620-0.150	0.105 42.4 0.0266-0.160
	Caucasian	Mean CV (%) Min-max	0.0942 46.1 0.0583-0.175	0.0898 21.6 0.0550-0.105	0.120 36.8 0.0806-0.206
$AUC_{sd,0-tlast}$ (ng·hr/mL)	Japanese	Mean CV (%) Min-max	1.47 23.6 0.936-1.91	4.46 41.2 2.51-7.43	10.7 51.9 1.54-16.7
	Caucasian	Mean CV (%) Min-max	0.684 65.0 0.239-1.24	4.11 29.8 2.00-5.36	10.7 47.1 6.48-20.0
dn-$AUCs_{d,0-tlast}$ (ng·hr/mL/mg)	Japanese	Mean CV (%) Min-max	1.47 23.6 0.936-1.91	1.49 41.2 0.837-2.48	2.14 51.9 0.309-3.33
	Caucasian	Mean CV (%) Min-max	0.684 65.0 0.239-1.24	1.37 29.8 0.666-1.79	2.14 47.1 1.30-4.01
$AUC_{sd,0-inf}$ (ng·hr/mL)	Japanese	Mean CV (%) Min-max	6.59 85.6 2.49-17.8	5.77 35.1 3.32-8.56	12.7 47.2 2.56-19.2
	Caucasian	Mean CV (%) Min-max	6.79 [a)] 23.1 5.68-7.89	5.27 25.2 3.22-6.68	13.5 50.6 7.75-25.9
dn-$AUC_{sd,0-inf}$ (ng·hr/mL/mg)	Japanese	Mean CV (%) Min-max	6.59 85.6 2.49-17.8	1.92 35.1 1.11-2.85	2.55 47.2 0.511-3.83
	Caucasian	Mean CV (%) Min-max	6.79 [a)] 23.1 5.68-7.89	1.76 25.2 1.07-2.23	2.70 50.6 1.55-5.19
$t_{sd,1/2}$ (hr)	Japanese	Mean CV (%) Min-max	36.6 68.8 9.70-76.6	14.5 44.7 9.13-25.6	15.5 21.9 9.97-18.6
	Caucasian	Mean CV (%) Min-max	54.1 [a)] 78.3 24.1-84.0	12.7 21.0 8.59-16.0	17.1 42.4 8.68-26.9

Source: CSR Table 17

Presented mean and CV (%) refer to arithmetic mean and arithmetic CV (%), respectively. a) n = 2

J = Japanese; C = Caucasian

表 2.7.6.24-4 日本人及び白人健康成人男性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

Parameter (unit)	Ethnicity		3 mg b.i.d (n = 6 J, 6 C)	5 mg b.i.d (n = 6 J, 6 C)	10 mg b.i.d (n = 5 J, 4 C)
$t_{ss,max}$ (hr)	Japanese	Median Min-max	6.00 3.00-8.00	5.00 3.00-6.00	1.50 1.50-6.05
	Caucasian	Median Min-max	6.00 2.00-6.02	4.03 2.00-6.05	5.01 0.33-8.00
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	Japanese	Mean CV (%) Min-max	0.974 22.8 0.694-1.26	1.21 37.3 0.681-1.78	2.43 66.9 0.648-4.50
	Caucasian	Mean CV (%) Min-max	0.789 34.0 0.535-1.23	1.23 27.5 0.710-1.72	3.29 65.2 1.67-6.43
dn-$C_{ss,max}$ (ng/mL/mg)	Japanese	Mean CV (%) Min-max	0.325 22.8 0.231-0.420	0.242 37.3 0.136-0.356	0.243 66.9 0.0648-0.450
	Caucasian	Mean CV (%) Min-max	0.263 34.0 0.178-0.410	0.245 27.5 0.142-0.344	0.329 65.2 0.167-0.643
$AUC_{ss,0-12}$ (ng·hr/mL)	Japanese	Mean CV (%) Min-max	9.74 21.4 7.25-12.8	11.5 37.5 5.91-16.4	23.1 69.8 5.95-45.4
	Caucasian	Mean CV (%) Min-max	7.61 36.0 4.38-11.4	11.8 24.6 6.93-14.8	27.7 51.7 14.0-47.6
dn-$AUC_{ss,0-12}$ (ng·hr/mL/mg)	Japanese	Mean CV (%) Min-max	3.25 21.4 2.42-4.27	2.30 37.5 1.18-3.28	2.31 69.8 0.595-4.54
	Caucasian	Mean CV (%) Min-max	2.54 36.0 1.46-3.79	2.36 24.6 1.39-2.96	2.77 51.7 1.40-4.76
$t_{ss,1/2}$ (hr)	Japanese	Mean CV (%) Min-max	15.8 30.0 8.48-22.5	21.8 59.4 9.00-46.6	18.7 26.5 14.2-27.0
	Caucasian	Mean CV (%) Min-max	16.5 44.1 8.82-27.7	19.0 26.2 10.4-23.7	17.2 12.6 14.7-20.0

Source: CSR Table 18
Presented mean and CV (%) refer to arithmetic mean and arithmetic CV (%), respectively.
J = Japanese; C = Caucasian

表 2.7.6.24-5 日本人及び白人健康成人男性に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の人種差

Parameter	Point Estimate of μ(Jap.)/μ(Cauc.)	95% Confidence Interval	Point Estimate of μ(Jap.)/μ(Cauc.)	95% Confidence Interval
	Asenapine		Desmethyl-asenapine	
	Single dose (n = 36)			
dn-$C_{sd,max}$	1.02	0.74-1.42	1.09	0.84-1.42
dn-$AUC_{sd,0-tlast}$	1.10	0.83-1.46	1.33	0.91-1.94
dn-$AUC_{sd,0-inf}$	1.11	0.84-1.47	0.91[a)]	0.60-1.37
$CL_{sd/f}$	0.90	0.68-1.19	n.a.	n.a.
wn-$CL_{sd/f}$	1.02	0.77-1.35	n.a.	n.a.
$V_{sd,z/f}$	1.15	0.77-1.71	n.a.	n.a.
wn-$V_{sd,z/f}$	1.30	0.87-1.96	n.a.	n.a.
$t_{sd,1/2}$	1.27	0.84-1.94	0.88[a)]	0.60-1.29
	Steady state (n = 33)			
dn-$C_{ss,max}$	1.05	0.74-1.50	0.93	0.66-1.30
dn-$AUC_{ss,0-12}$	1.09	0.84-1.42	0.96	0.69-1.34
$CL_{ss/f}$	0.92	0.70-1.20	n.a.	n.a.
wn-$CL_{ss/f}$	1.02	0.76-1.37	n.a.	n.a.
$V_{ss,z/f}$	1.07	0.69-1.66	n.a.	n.a.
wn-$V_{ss,z/f}$	1.19	0.76-1.86	n.a.	n.a.
$t_{ss,1/2}$	1.17	0.84-1.63	1.04	0.79-1.36

Source: CSR Table 24
n.a. : not applicable μ : population mean, a) n = 32

2.7.6.24.3 安全性の評価

有害事象発現頻度の概括を表 2.7.6.24-6、表 2.7.6.24-7、有害事象の一覧を表 2.7.6.24-8、表 2.7.6.24-9 に示した。

重篤な有害事象は報告されなかった。有害事象の発現件数は、単回投与で 72 件、反復投与で 406 件であった。発現率の高かった有害事象は、「口の感覚鈍麻」、「口の錯感覚」及び「傾眠」であった。この他にも、報告頻度の高い有害事象として、「不安」、「頭痛」及び「浮動性めまい」も報告された。

投与群全てで、アセナピンを投与した被験者から報告された有害事象件数は、プラセボを投与した被験者よりも高かった。有害事象の大半は軽度で、重度の事象はなかった。日本人及び白人健康成人男性被験者のいずれも、有害事象発現被験者数は用量依存的に増加した。日本人及び白人の健康成人男性被験者に、問題となる安全性の差は観察されなかった。

有害事象により被験者 4 名が治験を中止した。白人被験者 1 名（アセナピン 5 mg 単回投与後）及び日本人被験者 1 名（反復投与期間のアセナピン 10 mg 投与後）が、「不安」により中止した。白人被験者 2 名の第 II 誘導テレメトリー心電図記録に一過性の心血管所見が認められたため、反復投与期間のアセナピン 10 mg 投与後に治験を中止した。

その他の個々のバイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査データに、臨床的に重要な異常は認められなかった。これらのパラメータに着目して日本人と白人被験者を比較したところ、顕著なパターンや傾向は認められず、重要な差も検出されなかった。

表 2.7.6.24-6 有害事象発現頻度の概括（単回投与）

Event type	Treatment group as treated															
	Caucasian								Japanese							
	1 mg (N = 6)		3 mg (N = 6)		5 mg (N = 6)		Placebo (N = 6)		1 mg (N = 6)		3 mg (N = 6)		5 mg (N = 6)		placebo (N = 6)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
有害事象発現被験者数	3	50.0	4	66.7	5	83.3	2	33.3	3	50.0	6	100	6	100	3	50.0
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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
有害事象による中止	0	0	0	0	1	16.7	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 [a)]	1	16.7	4	66.7	5	83.3	0	0	3	50.0	6	100	6	100	2	33.3
重度の有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Source: CSR Table 10

n: 発現被験者数、%: 発現率

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

表 2.7.6.24-7 有害事象発現頻度の概括（反復投与）

Event type	Treatment group as treated															
	Caucasian								Japanese							
	3 mg (N = 6)		5 mg (N = 6)		10 mg (N = 6)		Placebo (N = 6)		3 mg (N = 6)		5 mg (N = 6)		10 mg (N = 6)		Placebo (N = 6)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
有害事象発現被験者数	6	100	5	83.3	6	100	2	33.3	5	83.3	6	100	6	100	2	33.3
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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
有害事象による中止	0	0	0	0	2	33.3	0	0	0	0	0	0	1	16.7	0	0
因果関係が否定できない有害事象 [a)]	6	100	5	83.3	6	100	2	33.3	4	66.7	6	100	6	100	1	16.7
重度の有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Source: CSR Table 11

n: 発現被験者数、%: 発現率

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

表 2.7.6.24-8 有害事象の一覧（単回投与）

Body System	Preferred term	Single Dose Group							
		Caucasian				Japanese			
		1 mg (N = 6) n %	3 mg (N = 6) n %	5 mg (N = 6) n %	Placebo (N = 6) n %	1 mg (N = 6) n %	3 mg (N = 6) n %	5 mg (N = 6) n %	Placebo (N = 6) n %
胃腸障害	上腹部痛		1 16.7						
	歯肉炎					1 16.7			
	口の感覚鈍麻		2 33.3	5 83.3	1 16.7		4 66.7	4 66.7	
	悪心	1 16.7				1 16.7		1 16.7	
一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位そう痒感					1 16.7			
	疲労						2 33.3		
心臓障害	洞性不整脈			1 16.7					
眼障害	眼痛	1 16.7							
神経系障害	浮動性めまい	1 16.7					1 16.7		1 16.7
	体位性めまい		1 16.7	2 33.3				2 33.3	
	嗜眠		1 16.7			1 16.7			
	錯感覚							1 16.7	
	口の錯感覚		3 50.0	1 16.7	1 16.7		1 16.7	5 83.3	
	傾眠			3 50.0		1 16.7	2 33.3	3 50.0	1 16.7
精神障害	不眠症		1 16.7						
	落ち着きのなさ							1 16.7	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻閉	1 16.7							
	咽頭感覚鈍麻							1 16.7	
	口腔咽頭痛								1 16.7
血管障害	低血圧		1 16.7					1 16.7	
	起立性低血圧						1 16.7		

Source: CSR Table 12
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

表 2.7.6.24-9 有害事象の一覧（反復投与）

Body System	Preferred term	Multiple Dose Group							
		Caucasian				Japanese			
		3 mg (N = 6) n %	5 mg (N = 6) n %	10 mg (N = 6) n %	Placebo (N = 6) n %	3 mg (N = 6) n %	5 mg (N = 6) n %	10 mg (N = 6) n %	Placebo (N = 6) n %
心臓障害	動悸			1 16.7					
	洞性不整脈		1 16.7	1 16.7					
	心室性期外収縮			1 16.7					
眼障害	霧視	1 16.7							
胃腸障害	上腹部痛		1 16.7		1 16.7	1 16.7	1 16.7		
	下痢					2 33.3			
	口の感覚鈍麻	6 100	4 66.7	5 83.3			5 83.3	6 100	
	悪心						1 16.7		
	嘔吐						1 16.7		
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症						1 16.7		
	胸痛						1 16.7		
	熱感								1 16.7
	冷感							1 16.7	
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎						1 16.7		
神経系障害	浮動性めまい	2 33.3		2 33.3					
	体位性めまい			1 16.7		1 16.7			
	味覚異常			1 16.7					
	頭痛	4 66.7		2 33.3		1 16.7	2 33.3	1 16.7	
	錯感覚			2 33.3					
	口の錯感覚		3 50.0	4 66.7	1 16.7		3 50.0	4 66.7	
	傾眠			1 16.7			3 50.0		1 16.7
	失神		1 16.7						
	舌の麻痺							2 33.3	
精神障害	激越			1 16.7			2 33.3		
	不安			3 50.0				1 16.7	
	易刺激性			2 33.3		2 33.3			
	不眠症							1 16.7	
	落ち着きのなさ			1 16.7		2 33.3	1 16.7	2 33.3	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難						1 16.7	1 16.7	
	鼻閉			1 16.7		2 33.3			
	咽頭感覚鈍麻			1 16.7					
皮膚および皮下組織障害	多汗症						1 16.7		
血管障害	起立性低血圧	1 16.7				1 16.7			

Source: CSR Table 13
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

2.7.6.24.4 まとめ

薬物動態：

アセナピン 1 mg、3 mg 及び 5 mg を単回投与並びに 3 mg、5 mg 及び 10 mg を 1 日 2 回反復投与したとき、日本人被験者と白人被験者との間に、アセナピン、N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体の薬物動態の重大な差は認められなかった。5 mg 単回投与後及び 5 mg BID 反復投与後の 11-水酸化硫酸抱合体の薬物動態に関しても、日本人被験者と白人被験者との間に重大な差は観察されなかった。いずれの民族集団も、最高用量の 1 日 2 回投与開始から 3 日以内

にアセナピンが定常状態に到達した。いずれの集団も、単回投与後及び定常状態で、投与量の増量に伴ってアセナピン全身曝露量が用量比例性を下回る増加を示した。

安全性：

アセナピン 1 mg、3 mg 及び 5 mg の単回投与及び 1 日 2 回投与はいずれも安全であり、忍容性は良好であった。有害事象のため被験者 4 名が治験を中止した。このうち 1 名は単回投与期間のアセナピン 5 mg 投与後に中止し、残る 3 名は反復投与期間のアセナピン 10 mg 投与後に中止した。重篤な有害事象は報告されておらず、有害事象の程度は概ね軽度であった。いずれの投与群も、有害事象発現件数はアセナピン投与被験者の方がプラセボ投与被験者よりも多かった。日本人及び白人被験者のいずれも、有害事象発現被験者数は用量依存的に増加した。バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査パラメータに、臨床的に問題となる異常は観察されなかった。日本人と白人の健康男性被験者を比較した場合、重要な安全性の差は観察されなかった。

2.7.6.25 25522 試験【5.3.3.3-02】

治験の表題	Open Label, Single Dose Study with Org 5222 to Assess the Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Org 5222 and its Metabolite Demethyl- Org 5222
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted]、実施国：ウクライナ
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

・肝機能レベルが異なる被験者にアセナピン 0.3 mg を単回舌下投与したときのアセナピンとその代謝物 N-脱メチル体の薬物動態パラメータを比較する
・肝機能レベルが異なる被験者を対象に、アセナピンの相対的安全性を評価する

治験方法

非盲検、単回舌下投与、並行群間比較試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：32 名
解析時：安全性解析対象 32 名、薬物動態解析対象 32 名（男性 16 名と女性 16 名）
肝機能が正常な被験者：男性 4 名、女性 4 名
軽度肝機能低下者（Child Pugh 分類 A）：男性 4 名、女性 4 名
中等度肝機能低下者（Child Pugh 分類 B）：男性 4 名、女性 4 名
重度肝機能低下者（Child Pugh 分類 C）：男性 4 名、女性 4 名

対象及び主要な選択・除外基準

年齢 35 ~ 70 歳、Body Mass Index（BMI）18 ~ 32 kg/m^2 であり、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。肝機能が正常な被験者は、生化学検査、血液学的検査及び尿検査結果が臨床検査値の基準範囲内に収まっているか、臨床的に重要な逸脱が認められなかった。また、血圧と心拍数も基準範囲内に収まっていた。軽度、中等度又は重度の肝機能低下者は、Child-Pugh 分類に準拠してそれぞれグレード A、B 又は C に分類した。

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

アセナピン 0.3 mg 舌下錠
アセナピン 0.3 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

該当なし

評価基準

薬物動態：

複数の時点で、血漿中のアセナピンと N-脱メチル体を測定した。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（$t_{1/2}$）、血漿中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）、（体重補正後）見かけのクリアランス（CL_{app} 及び wn-CL_{app}）、（体重補正後）見かけの分布容積（$V_{z,app}$ 及び wn-$V_{z,app}$）。

安全性：

本治験期間中に、自発的又は聞き取り調査により（重篤な）有害事象が報告された。臨床的な安全性評価には、包括的な医学的（身体学的）検査、バイタルサイン（血圧と脈拍数）及び有害事象の報告が含まれていた。臨床検査による安全性評価には、血液学的検査、生化学検査及び尿検査が含まれていた。

統計手法

薬物動態パラメータ：

人口統計学的データ、アセナピンと N-脱メチル体の血漿中濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量。主要な薬物動態パラメータである C_{max}（許容範囲 0.70 ~ 1.43）、$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$（許容範囲 0.80 ~ 1.25）に対する 90%信頼区間アプローチ。$t_{1/2}$、(wn-)CL_{app} 及び(wn-)$V_{z,app}$ に対して一元配置分散分析並びに t_{max} に対して Kruskal-Wallis 検定を用いた古典的仮説検定（$\alpha = 0.05$）。

安全性：

バイタルサイン、臨床検査データ及び有害事象について記述統計量を算出した。

要約-結論：

2.7.6.25.1 被験者の内訳

被験者 32 名にアセナピンが投与され、治験を完了した。被験者 32 名は全て白人で、健康被験者、軽度肝機能低下者、中等度肝機能低下者及び重度肝機能低下者の年齢は、それぞれ 35 ~ 52 歳、33 ~ 60 歳、33 ~ 54 歳及び 39 ~ 55 歳、平均年齢はそれぞれ 46.0 歳、49.4 歳、47.6 歳及び 49.0 歳であった。

2.7.6.25.2 薬物動態の評価

血漿中のアセナピン濃度推移を図 2.7.6.25-1、薬物動態パラメータを表 2.7.6.25-1、薬物動態パラメータに対する肝機能の影響を表 2.7.6.25-2 に示した。

ほとんどの N-脱メチル体濃度測定値は、定量下限値を下回っていた。このため、N-脱メチル体は薬物動態パラメータを算出することができなかった。

健康被験者と肝機能低下者に対してアセナピン 0.3 mg を単回舌下投与し、アセナピンの主要な薬物動態パラメータについて 90%信頼区間などを算出した結果を下表に示した。

Child-Pugh 分類 A、B 及び C グループのアセナピン平均 C_{max} は健康な被験者よりも約 20 ~ 30%低いことが明らかとなったが、統計学的有意性が検出されたのは Child-Pugh 分類 B グループのみであった。

Child-Pugh 分類 B 及び C グループの平均 $AUC_{0\text{-tlast}}$ は、健康な被験者よりも約 70%高かった。Child-Pugh 分類 A グループと健康被験者の平均 $AUC_{0\text{-tlast}}$ を比較したところ、有意差は認められなかった。

回帰分析で、$AUC_{0\text{-tlast}}$ と Child-Pugh スコアとの間に有意な正の相関が認められた。$AUC_{0\text{-t}}$ とアルブミン濃度との間には強い（負の）相関も認められたが、本治験ではスクリーニング時点のアルブミン濃度に基づいて Child-Pugh 総スコアを決定しているという事実によって説明することができる。

Child-Pugh 分類 B 及び C グループのアセナピンの血漿中結合分画（いずれも 98.3%）は、健康被験者（98.7%）よりも低かったのに対し、健康被験者と Child-Pugh 分類 A グループ（98.6%）との間に結合率の顕著な差は見出されなかった。更に、どのグループも、アセナピン低濃度時（投与後 12 時間時点：0.0488 ng/mL）とアセナピン高濃度時（投与後 1.5 時間時点：0.235 ng/mL）のアセナピン結合分画に顕著な差は認められなかった。

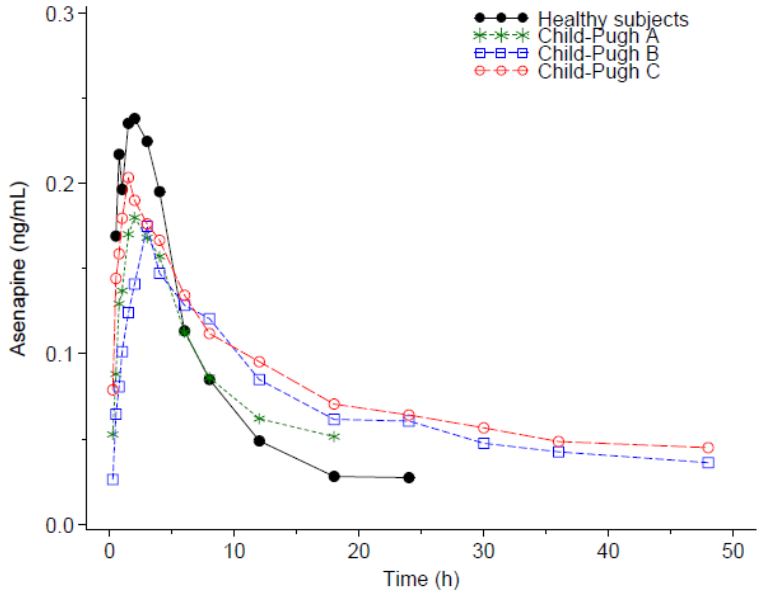


図 2.7.6.25-1 肝機能低下被験者に単回舌下投与したときの血漿中アセナピン濃度推移（n = 8、平均値）

Source: CSR Figure 2

表 2.7.6.25-1 肝機能低下被験者に単回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 (unit)	Healthy subjects (n = 8)	Child-Pugh A (n = 8)	Child-Pugh B (n = 7)[a)]	Child-Pugh C (n = 8)
C_{max} (ng/mL)	0.284 (0.104)	0.196 (0.0530)	0.187 (0.0884)	0.226 (0.0743)
t_{max} (hr)	1.75 (0.75-4.00)	1.50 (0.75-3.00)	3.00 (1.00-4.02)	1.75 (0.75-4.00)
$t_{1/2}$ (hr)	22.7 (13.1)	19.1 (17.5)	64.2 (52.7)	48.7 (42.7)
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·hr/mL)	2.03 (0.531)	2.14 (1.08)	3.27 (0.686)	3.68 (1.48)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	2.97 (0.865)	2.99 (1.93)	7.26 (4.05)	7.86 (5.82)
CL_{app} (L/hr)	109 (30.9)	131 (61.3)	51.8 (23.1)	69.0 (60.3)
wn-CL_{app} (L/hr/kg)	1.55 (0.432)	1.95 (0.899)	0.696 (0.335)	1.15 (1.20)
$V_{z,app}$ (L)	3120 (1403)	2565 (1063)	3536 (1251)	2537 (769)
wn-$V_{z,app}$ (L/kg)	44.1 (17.3)	38.2 (16.1)	47.0 (16.6)	36.9 (11.6)

Source: CSR Table 4

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

a) n = 8 for C_{max}, t_{max}, and $AUC_{0\text{-tlast}}$.

表 2.7.6.25-2 肝機能低下被験者に単回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に対する肝機能の影響

	Parameter (unit)	Geometric Mean Test (n = 8)[a)]	Geometric Mean Ref (n = 8)	Point Estimate Ratio Test/Ref	90% Confidence Interval	Effect of Hepatic Impairment
Child-Pugh A (Test) Versus Healthy Subj. (Ref)	C_{max} (ng/mL)	0.190	0.266	0.71	0.53-0.95	Indeterminant
	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·hr/mL)	1.93	1.96	0.98	0.71-1.36	Indeterminant
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	2.58	2.87	0.90	0.55-1.49	Indeterminant
Child-Pugh B (Test) Versus Healthy Subj. (Ref)	C_{max} (ng/mL)	0.174	0.266	0.66	0.49-0.87	Present
	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·hr/mL)	3.21	1.96	1.63	1.18-2.26	Present
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	6.43	2.87	2.24	1.34-3.77	Present
Child-Pugh C (Test) Versus Healthy Subj. (Ref)	C_{max} (ng/mL)	0.217	0.266	0.82	0.61-1.09	Indeterminant
	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·hr/mL)	3.35	1.96	1.71	1.23-2.36	Present
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	5.96	2.87	2.08	1.26-3.43	Present

Source: CSR Table 5

許容範囲：C_{max} が 0.70 ~ 1.43、AUC が 0.80 ~ 1.25

判定保留：90%信頼区間が許容範囲の外側にあり、95%信頼区間内に 1 が含まれている

影響あり：90%信頼区間が許容範囲の外側にあり、95%信頼区間内に 1 が含まれていない

a) n = 7 for $AUC_{0\text{-}\infty}$ of the Child-Pugh B group

2.7.6.25.3 安全性の評価

有害事象の発現頻度の概括を表 2.7.6.25-3、有害事象の一覧を表 2.7.6.25-4 に示した。

死亡した被験者はなく、重篤な有害事象も報告されなかった。重度の黄疸が 1 件認められたことを除き、報告された有害事象の程度は、いずれも軽度又は中等度であった。

肝機能低下者の有害事象発現率は、肝機能が正常な被験者（50%、4/8 名）よりも高かった。Child Pugh 分類 A 又は C グループの有害事象発現率（88%、7/8 名）は、Child Pugh 分類 B グループ（63%、5/8 名）よりも高かった。

最も報告頻度が高かったのは、器官別大分類「臨床検査」であった。最も多く認められた有害事象は「注射部位出血」であった。

全ての有害事象は、治験薬と「おそらく関連なし」又は「関連なし」と判定された。

臨床検査パラメータ、心電図パラメータ及びバイタルサインは、アセナピン投与による影響を受けなかった。

表 2.7.6.25-3 有害事象発現頻度の概括

	Group A (N = 8)		Group B (N = 8)		Group C (N = 8)		Group D (N = 8)		Total (N = 32)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
有害事象発現被験者数	4	50	7	88	5	63	7	88	23	72
死亡	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
有害事象による中止	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重度の有害事象	0	0	0	0	0	0	1	13	1	3
因果関係が否定できない有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Source: CSR Table 8

Group A: normal hepatic function; Group B: Child Pugh A; Group C: Child Pugh B; Group D: Child Pugh C

表 2.7.6.25-4 有害事象の一覧

器官別大分類 基本語	Group A (N = 8)	Group B (N = 8)	Group C (N = 8)	Group D (N = 8)	Total (N = 32)
有害事象発現被験者数	4 (50%)	7 (88%)	5 (63%)	7 (88%)	23 (72%)
心臓障害					
洞性徐脈	1 (13%)	-	1 (13%)	-	2 (6%)
洞性頻脈	1 (13%)	1 (13%)	-	1 (13%)	3 (9%)
頻脈	-	-	-	1 (13%)	1 (3%)
胃腸障害					
口の感覚鈍麻	2 (25%)	-	-	-	2 (6%)
一般・全身障害および投与部位の状態					
注射部位出血	1 (13%)	4 (50%)	-	-	5 (16%)
肝胆道系障害					
黄疸	-	-	-	1 (13%)	1 (3%)
臨床検査					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	-	1 (13%)	-	1 (3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	1 (13%)	-	1 (3%)
血中アルブミン減少	-	1 (13%)	1 (13%)	-	2 (6%)
血中コレステロール減少	-	1 (13%)	-	-	1 (3%)
血中乳酸脱水素酵素増加	-	-	1 (13%)	2 (25%)	3 (9%)
心電図 QRS 群延長	1 (13%)	1 (13%)	-	-	2 (6%)
心電図 QT 延長	-	1 (13%)	1 (13%)	1 (13%)	3 (9%)
ヘマトクリット減少	-	-	1 (13%)	-	1 (3%)
ヘモグロビン減少	-	2 (25%)	-	-	2 (6%)
尿中蛋白陽性	-	-	1 (13%)	2 (25%)	3 (9%)
赤血球数減少	-	-	1 (13%)	-	1 (3%)
尿中赤血球陽性	-	-	1 (13%)	-	1 (3%)
尿中ビリルビン増加	-	-	-	2 (25%)	2 (6%)
尿中白血球陽性	-	-	1 (13%)	1 (13%)	2 (6%)
神経系障害					
頭痛	1 (13%)	-	-	-	1 (3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
咽喉刺激感	-	-	-	1 (13%)	1 (3%)

Source: CSR Table 9
Group A: normal hepatic function; Group B: Child Pugh A; Group C: Child Pugh B; Group D: Child Pugh C
和訳には MedDRA/J ver17.0 を用いた

2.7.6.25.4 まとめ

薬物動態：

アセナピン 0.3 mg を単回舌下投与したとき、Child-Pugh 分類 B 及び C の肝機能低下者は、健康被験者よりもアセナピン曝露量が 70%高かった ; Child-Pugh 分類 A の肝機能低下者と健康被験者の比較では、アセナピン曝露量に顕著な差は認められなかった。回帰分析の結果、Child-Pugh スコアの増加に伴ってアセナピン曝露量が増加することが明らかとなった。

Child-Pugh 分類 A グループのアセナピン血漿中結合分画を健康被験者と比較したところ、顕著な差が認められなかったのに対し、Child-Pugh 分類 B 及び C グループは低かった（98.3%対 98.7%）。いずれのグループも、広範なアセナピン濃度範囲（0.05 ~ 0.24 ng/mL）で結合率が一定であった。

安全性：

肝機能が正常な被験者及び軽度、中等度又は重度の肝機能低下者に対するアセナピン 0.3 mg の単回舌下投与は安全であり、忍容性に優れていた。

2.7.6.26 A7501018 試験【5.3.3.3-03】

治験の表題	A Phase 1, Open-Label, Parallel Group, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Asenapine in Subjects With Various Degrees of Hepatic Function
治験依頼者	[redacted]
治験責任医師名	[redacted]; [redacted]
実施医療機関	[redacted]、[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

・肝機能レベルが異なる被験者にアセナピンを単回投与し、アセナピンとその代謝物 N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体の薬物動態、安全性及び忍容性を明らかにする

治験方法

2 施設、非盲検、並行群間比較、単回投与試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：32 名

解析時：安全性解析対象 30 名、薬物動態解析対象 30 名

肝機能正常な被験者、軽度肝機能低下者（Child Pugh 分類 A）、中等度肝機能低下者（Child Pugh 分類 B）：各 8 名

重度肝機能低下者（Child Pugh 分類 C）：6 名

対象及び主要な選択・除外基準

肝機能が正常な被験者群は、年齢 18 歳以上、Body Mass Index（BMI）18 ~ 32 kg/m^2 以下の健康な男女で構成されている。脳症のグレード、腹水、血清ビリルビン、血清アルブミン及びプロトロンビン時間に基づく Child-Pugh 判定基準に従い、肝機能低下を伴う被験者を Child-Pugh A（軽度の肝機能低下者）、Child-Pugh B（中等度の肝機能低下者）又は Child-Pugh C（重度の肝機能低下者）に分類した。

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 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投与した。

評価基準

薬物動態、薬力学、その他：

薬物動態解析用血液試料の採取は、投与前（投与の約 5 分前）、アセナピン投与後 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、48 時間、72 時間、96 時間後（肝機能正常な被験者と Child-Pugh 分類 A の被験者）及び 144 時間、192 時間及び 240 時間後（Child-Pugh 分類 B 及び C の被験者）に実施した。また、投与後 4 時間に血液試料を採取し、アセナピン血漿中蛋白結合率を測定した。バリデーション済み高速液体クロマトグラフィー法により、アセナピン、N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体の血漿中濃度を測定した。平衡透析法を用いてアセナピンの血漿中蛋白結合率を測定し、液体シンチレーション計測法によって定量化したほか、遊離分画を算出した。

安全性：

安全性評価には、有害事象、臨床検査評価、バイタルサイン（心拍数、血圧）、心電図及び身体的診察が含まれていた。

統計手法

薬物動態パラメータ：

記述統計量を用いて、薬物動態パラメータをグループ別に要約する。最高血漿中濃度（C_{max}）、0 時間から薬物濃度測定可能最終時点（last quantifiable concentration; lqc）までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}tlqc}$）、0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\infty}$）及び見かけの経口クリアランス（CL/F）は、統計解析を行って調整済み幾何平均比（被験グループ／対照グループ）の推定値とこの比に対する 90%信頼区間を求め、肝機能低下を有する各被験者群（被験グループ）と肝機能が正常な被験者群（対照グループ）を比較した。分散分析（analysis of variance; ANOVA）モデルにより自然対数変換したパラメータ値を解析し、グループを固定効果とした。分散分析の結果を用いて、調整済み幾何平均比（被験グループ／対照グループ）の推定値とこれらの比に対する 90%信頼区間を導出した。また、アセナピンの C_{max}、$AUC_{0\text{-}tlqc}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び CL/F については、血漿中蛋白結合率に基づく補正値も算出した。

安全性：

有害事象データを投与群別に表にまとめた。臨床検査及びその他の安全性データをリスト化して詳細な検討を行ったほか、異常所見について記述した。得られた安全性データを考察し、臨床的に重要な傾向がみられないか検討した。経過説明用紙に死亡例、中止例及び重篤な有害事象を記載した。

要約-結論

2.7.6.26.1 被験者の内訳

男性 20 名、女性 10 名にアセナピンが投与され、治験を完了した。被験者 30 名のうち 29 名が白人であり、残りの 1 名が黒人であった。年齢 46 ~ 72 歳、平均年齢 55.7 歳であった。

2.7.6.26.2 薬物動態の評価

血漿中のアセナピン、N^+-グルクロン酸抱合体、N-脱メチル体、の濃度推移を図 2.7.6.26-1、図 2.7.6.26-2、図 2.7.6.26-3、薬物動態パラメータを表 2.7.6.26-1、表 2.7.6.26-3、表 2.7.6.26-5、薬物動態パラメータ統計比較の要約を表 2.7.6.26-2、表 2.7.6.26-4、表 2.7.6.26-6 に示した。

$AUC_{0-\infty}$平均値では、重度肝機能低下者（Child-Pugh 分類 C）は、肝機能正常な被験者よりもアセナピン総曝露量が 5 倍以上高かった。軽度（Child-Pugh 分類 A）又は中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能低下者のアセナピン総曝露量は、肝機能正常な被験者とほぼ同じであった。軽度又は中等度肝機能低下者グループはいずれも、$AUC_{0-\infty}$平均値が肝機能正常グループよりも 12%高値を示すにとどまった。アセナピン経口クリアランス測定結果は$AUC_{0-\infty}$測定値を反映しており、重度肝機能低下者の CL/F 平均値は肝機能正常な被験者の測定値の 20%を下回っており、軽度又は中等度肝機能低下者の CL/F 平均値は肝機能正常な被験者の約 89%であった。

重度肝機能低下者（Child-Pugh 分類 C）は、アセナピン非結合型の平均$AUC_{0-\infty}$が肝機能正常な被験者よりも 7 倍以上高かった。軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）肝機能低下者グループの非結合型$AUC_{0-\infty}$の平均値は、肝機能正常グループよりもそれぞれ 39%及び 34%高かった。

$AUC_{0-\infty}$平均値に基づけば、軽度肝機能低下者のN^+グルクロン酸抱合体総曝露量は肝機能正常な被験者よりも 55%高かったが、これは軽度肝機能低下者グループの 1 名（被験者番号 10021010）がグループを問わず他の被験者に観察された数値よりも約 5 倍高い$AUC_{0-\infty}$値を示したことに大きく起因している。中等度肝機能低下者のN^+グルクロン酸抱合体総曝露量は肝機能正常な被験者とほぼ同じ（6%高い）であったが、重度肝機能低下者の総曝露量は、肝機能正常な被験者のほぼ 2 倍高い（92%高い）数値を示した。軽度又は中等度の肝機能低下者の N-脱メチル体総曝露量は、肝機能正常な被験者とほぼ同じであった。肝機能正常な被験者と比較した場合、軽度肝機能低下者のグループの$AUC_{0-\infty}$平均値は 13%高く、中等度肝機能低下者は 11%高かった。重度肝機能低下者は、N-脱メチル体の平均$AUC_{0-\infty}$が肝機能正常な被験者よりも 3 倍以上高かった。ただし、重度肝機能低下者グループの N-脱メチル体$AUC_{0-\infty}$値は、6 名中 3 名のみの解析結果に基づいている。更に、このグループは終末相半減期（$t_{1/2}$）が長いため（算術平均 $t_{1/2}$ = 252 時間）、$AUC_{0-\infty}$の約半分の値が外挿されている。

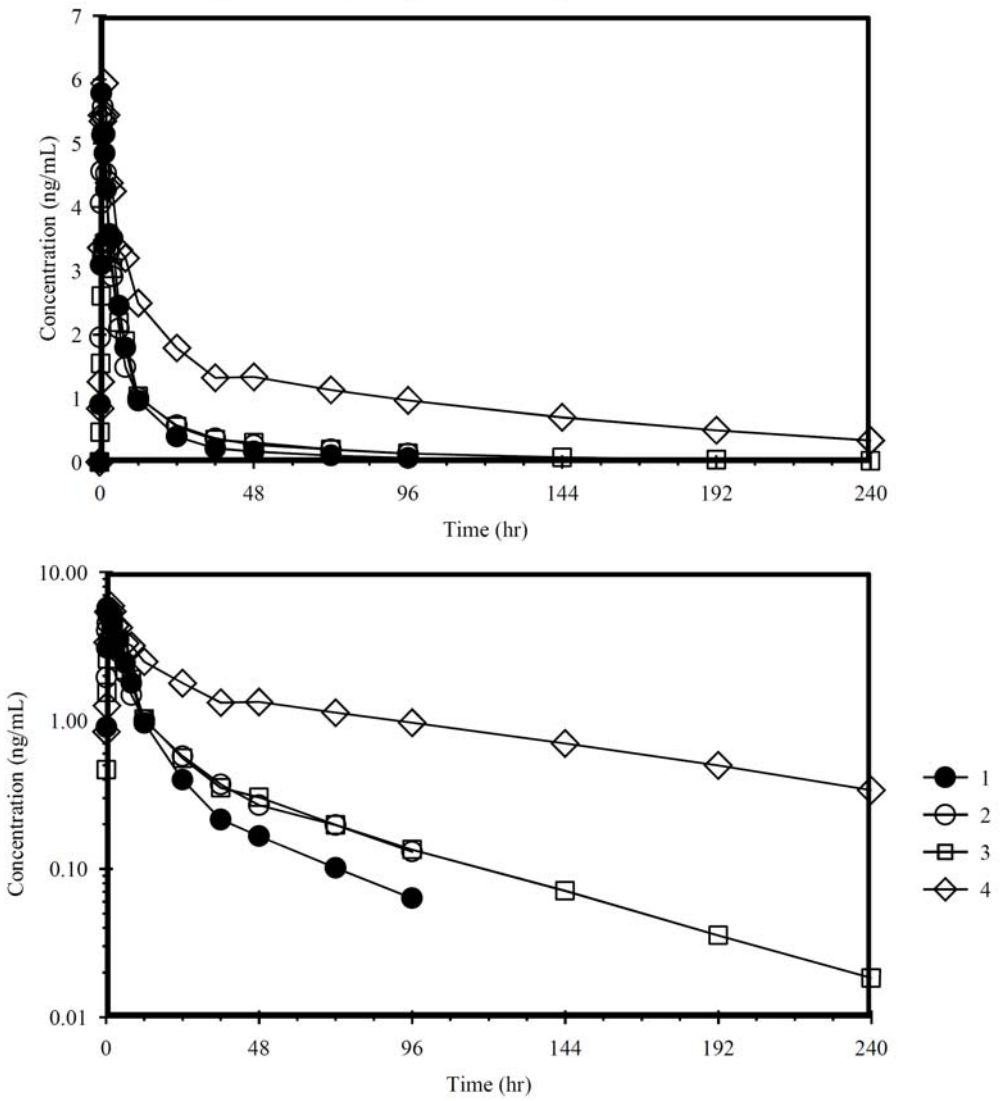


図 2.7.6.26-1 肝機能低下被験者に単回舌下投与したときの血漿中アセナピン濃度推移（平均値）

Source: CSR Figure 1
Upper and lower panel are linear and semi-logarithmic plots, respectively. 1 = Normal hepatic function; 2, 3, and 4 = Mild (Child-Pugh A), moderate (Child-Pugh B), and severe (Child-Pugh C) liver impairment, respectively.

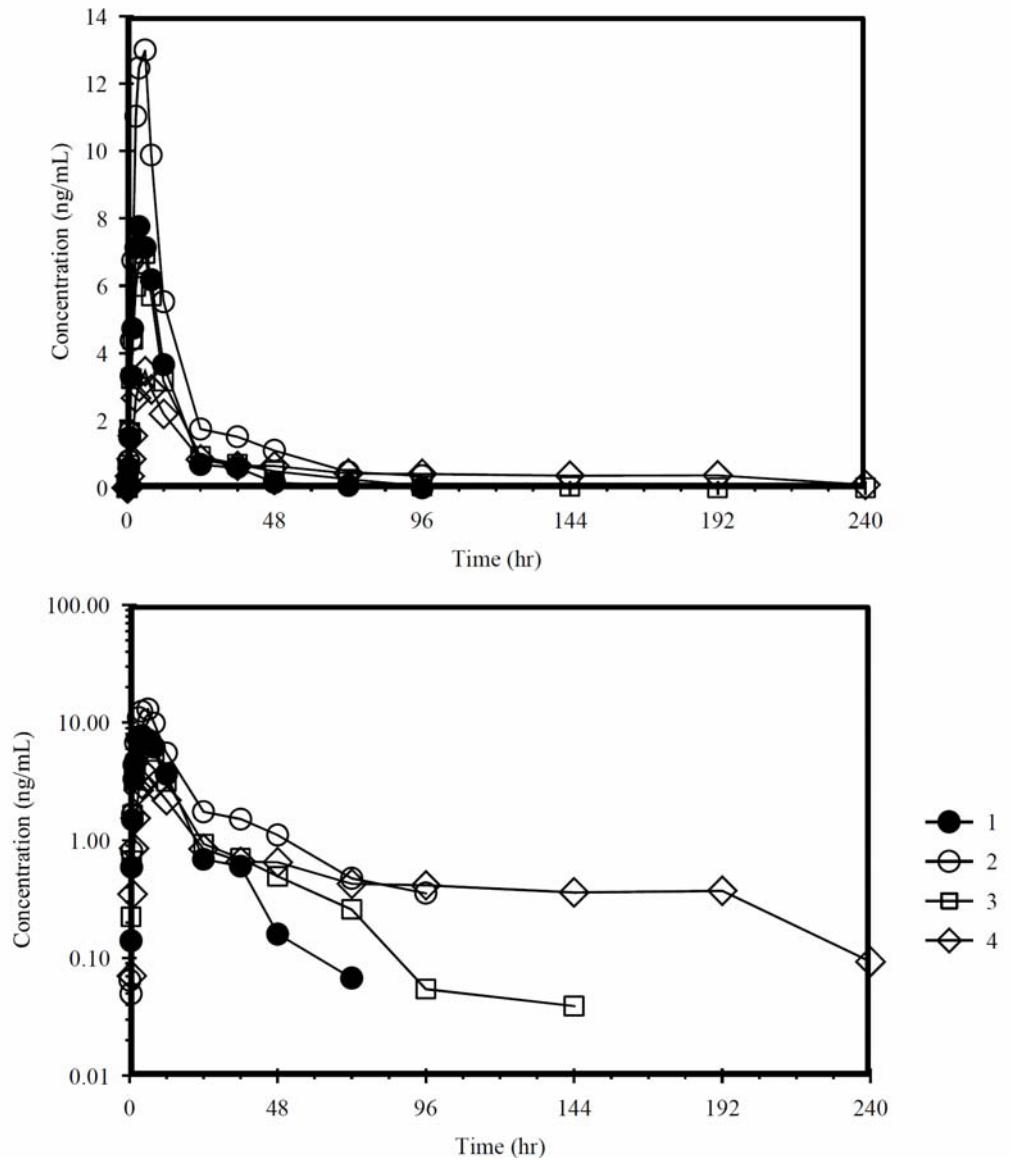


図 2.7.6.26-2 肝機能低下被験者に単回舌下投与したときの血漿中 N^+-グルクロン酸抱合体濃度推移（平均値）

Source: CSR Figure 4
Upper and lower panel are linear and semi-logarithmic plots, respectively. 1 = Normal hepatic function; 2, 3, and 4 = Mild (Child-Pugh A), moderate (Child-Pugh B), and severe (Child-Pugh C) liver impairment, respectively.

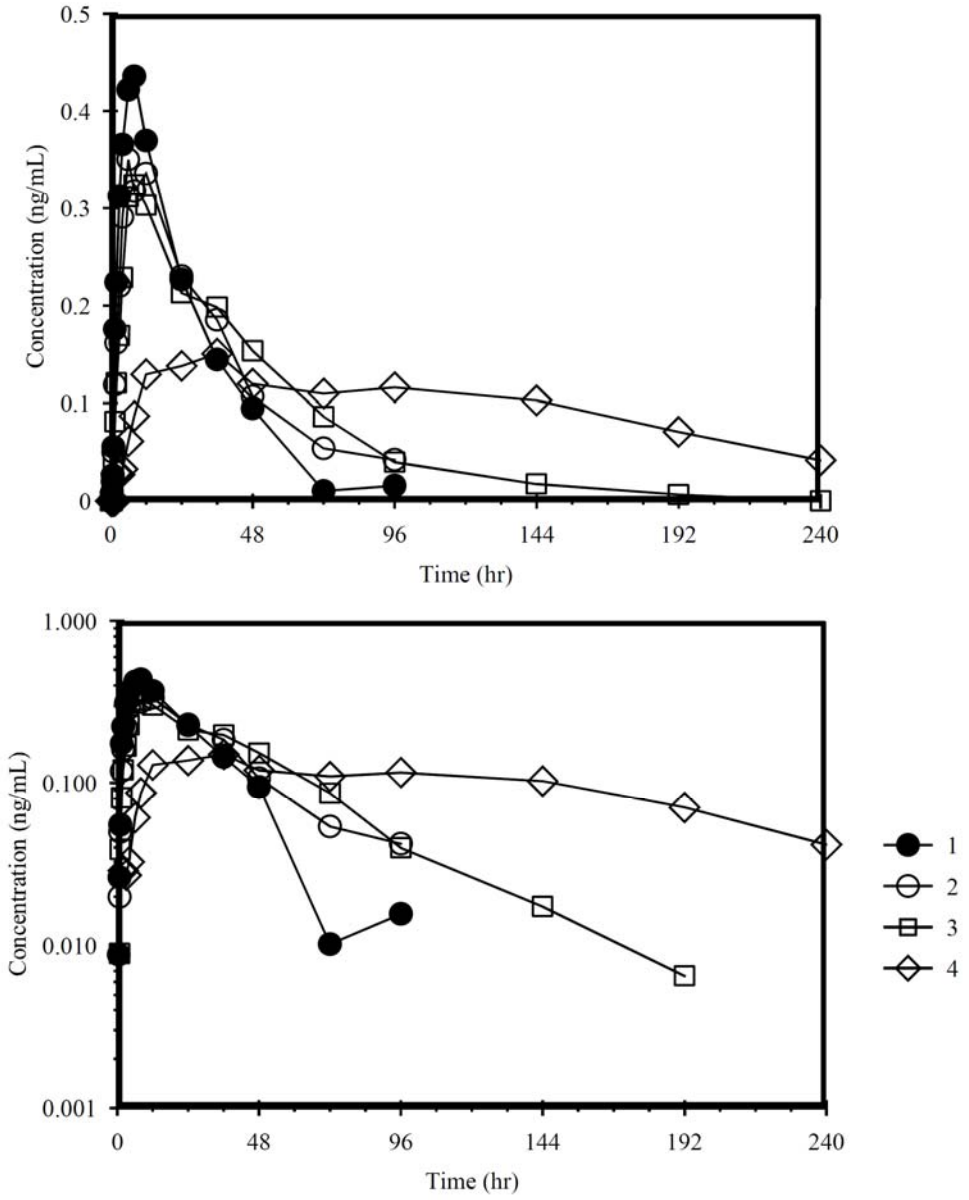


図 2.7.6.26-3 肝機能低下被験者に単回舌下投与したときの血漿中 N-脱メチル体濃度推移（平均値）

Source: CSR Figure 6
Upper and lower panel are linear and semi-logarithmic plots, respectively. 1 = Normal hepatic function; 2, 3, and 4 = Mild (Child-Pugh A), moderate (Child-Pugh B), and severe (Child-Pugh C) liver impairment, respectively.

表 2.7.6.26-1 肝機能低下被験者に単回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

Arithmetic Mean[a] (Range) Parameter Values				
Parameter	Group 1 Normal	Group 2 Child-Pugh A (Mild Impairment)	Group 3 Child-Pugh B (Moderate Impairment)	Group 4 Child-Pugh C (Severe Impairment)
N (n)	8 (8)	8 (8)	8 (7)	6 (6)
C_{max}, ng/mL	6.85 (4.06-11.6)	6.12 (3.44-8.59)	4.06 (2.17-6.60)	7.50 (3.60-16.6)
t_{max}, hr [a]	0.63 (0.50-2.0)	1.0 (0.50-1.5)	1.8 (0.75-4.0)	1.5 (0.75-6.0)
$AUC_{(0\text{-}tlqc)}$, ng·hr/mL	50.9 (31.7-71.6)	58.2 (25.3-105)	63.1 (20.4-115)	247 (156-304)
$AUC_{(0\text{-}\infty)}$, ng·hr/mL	55.0 (33.6-75.9)	68.4 (26.9-130)	68.9 (22.0-121)	304 (164-412)
$t_{1/2}$, hr	39.1 (16.7-76.4)	39.9 (22.8-72.4)	49.8 (36.6-60.4)	94.3 (51.6-124)
CL/F, mL/min	1640 (1100-2480)	1610 (642-3100)	1660 (690-3780)	299 (202-509)
Vd/F, L	5470 (2670-12000)	4900 (2920-9750)	6440 (3600-12000)	2240 (1670-2760)

Source: CSR Table 6

a) Median for t_{max}.

N = Number of Subjects; n = Number of Subjects Where Parameters Calculated Using λz Were Determined ($t_{1/2}$, $AUC_{(0\text{-}\infty)}$, CL/F, and Vd/F).

表 2.7.6.26-2 肝機能低下被験者に単回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統計比較の要約

Comparison	Parameter	Geometric Mean[a] Parameter Values		Ratio	90% CI
		Test	Reference		
2 vs 1:	C_{max}, ng/mL	5.87	6.49	90.4	64.1 to 128
Mild Impairment (Test)	$AUC_{(0\text{-}tlqc)}$, ng·hr/mL	52.8	49.0	108	74.2 to 156
vs Normal (Ref)	$AUC_{(0\text{-}\infty)}$, ng·hr/mL	59.2	52.9	112	74.4 to 168
	CL/F, mL/min	1410	1570	89.4	59.4 to 134
3 vs 1:	C_{max}, ng/mL	3.71	6.49	57.1	40.5 to 80.6
Mod. Impairment (Test)	$AUC_{(0\text{-}tlqc)}$, ng·hr/mL	54.8	49.0	112	77.1 to 163
vs Normal (Ref)	$AUC_{(0\text{-}\infty)}$, ng·hr/mL	59.5	52.9	112	73.6 to 171
	CL/F, mL/min	1400	1570	89.0	58.3 to 136
4 vs 1:	C_{max}, ng/mL	6.67	6.49	103	70.8 to 149
Severe Impairment (Test)	$AUC_{(0\text{-}tlqc)}$, ng·hr/mL	241	49.0	492	329 to 737
vs Normal (Ref)	$AUC_{(0\text{-}\infty)}$, ng·hr/mL	293	52.9	553	356 to 859
	CL/F, mL/min	285	1570	18.1	11.6 to 28.1

Source: CSR Table 7

a)Adjusted geometric mean values from ANOVA.

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

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

表 2.7.6.26-3 肝機能低下被験者に単回舌下投与したときの血漿中 N^+-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ

Parameter	Arithmetic Mean[a] (Range) Parameter Values			
	Group 1 Normal	Group 2 Child-Pugh A (Mild Impairment)	Group 3 Child-Pugh B (Moderate Impairment)	Group 4 Child-Pugh C (Severe Impairment)
N (n)	8 (7)	8 (8)	8 (8)	6 (4)
C_{max}, ng/mL	8.19 (1.11-13.5)	13.8 (2.26-56.7)	8.04 (2.71-17.2)	3.84 (2.47-6.42)
t_{max}, hr	5.0 (3.0-6.0)	4.0 (2.0-6.0)	5.0 (2.0-6.0)	7.0 (3.0-12)
$AUC_{(0\text{-}tlqc)}$, ng·hr/mL	103 (8.06-153)	210 (18.5-951)	109 (20.8-227)	119 (47.7-225)
$AUC_{(0\text{-}\infty)}$, ng·hr/mL	105 (9.30-159)	232 (24.3-1060)	119 (22.9-253)	198 (50.6-348)
$t_{1/2}$, hr	7.44 (3.07-13.1)	20.8 (5.05-42.0)	15.0 (2.23-58.6)	90.7 (5.91-207)

Source: CSR Table 10

a) Median for t_{max}.

N = Number of Subjects; n = Number of Subjects Where Parameters Calculated Using λz Were Determined ($t_{1/2}$ and $AUC_{(0\text{-}\infty)}$).

表 2.7.6.26-4 肝機能低下被験者に単回舌下投与したときの血漿中 N^+-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ統計比較の要約

Comparison	Parameter	Geometric Mean[a] Parameter Values		Ratio	90% CI
		Test	Reference		
2 vs 1:	C_{max}, ng/mL	8.28	6.84	121	63.5 to 231
Mild Impairment (Test)	$AUC_{(0\text{-}tlqc)}$, ng·hr/mL	111	81.5	136	61.2 to 303
vs Normal (Ref)	$AUC_{(0\text{-}\infty)}$, ng·hr/mL	127	82.0	155	65.0 to 368
3 vs 1:	C_{max}, ng/mL	6.87	6.84	101	52.7 to 192
Mod. Impairment (Test)	$AUC_{(0\text{-}tlqc)}$, ng·hr/mL	79.6	81.5	97.6	43.8 to 217
vs Normal (Ref)	$AUC_{(0\text{-}\infty)}$, ng·hr/mL	86.6	82.0	106	44.4 to 251
4 vs 1:	C_{max}, ng/mL	3.61	6.84	52.8	26.3 to 106
Severe Impairment (Test)	$AUC_{(0\text{-}tlqc)}$, ng·hr/mL	105	81.5	129	54.4 to 307
vs Normal (Ref)	$AUC_{(0\text{-}\infty)}$, ng·hr/mL	157	82.0	192	67.2 to 549
Analysis With Subject 10021010 Excluded					
2 vs 1:	C_{max}, ng/mL	6.29	6.84	92.0	51.6 to 164
Mild Impairment (Test)	$AUC_{(0\text{-}tlqc)}$, ng·hr/mL	81.8	81.5	100	47.7 to 211
vs Normal (Ref)	$AUC_{(0\text{-}\infty)}$, ng·hr/mL	93.7	82.0	114	51.2 to 255

Source: CSR Table 11

a) Adjusted geometric mean values from ANOVA.

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

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

表 2.7.6.26-5 肝機能低下被験者に単回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

Parameter	Arithmetic Mean[a] (Range) Parameter Values			
	Group 1 Normal	Group 2 Child-Pugh A (Mild Impairment)	Group 3 Child-Pugh C (Moderate Impairment)	Group 4 Child-Pugh C (Severe Impairment)
N (n)	8 (7)	8 (7)	8 (8)	6 (3)
C_{max}, ng/mL	0.537 (0.299-0.782)	0.399 (0.153-0.696)	0.365 (0.167-0.564)	0.179 (0.101-0.267)
t_{max}, hr[a]	7.0 (4.0-12)	7.0 (6.0-36)	8.0 (6.0-36)	36 (12-96)
$AUC_{(0\text{-}tlqc)}$, ng·hr/mL	12.0 (4.03-22.3)	13.5 (6.35-24.4)	15.5 (4.95-38.8)	20.3 (5.89-31.8)
$AUC_{(0\text{-}\infty)}$, ng·hr/mL	15.3 (4.83-24.6)	16.8 (8.07-32.0)	18.4 (6.27-43.6)	47.8 (29.5-70.0)
$t_{1/2}$, hr	21.1 (7.67-31.4)	24.8 (11.3-44.6)	31.5 (14.4-63.9)	252 (90.4-377)

Source: CSR Table 12

a) Median for t_{max}.

N = Number of Subjects; n = Number of Subjects Where $t_{1/2}$ and Parameters Calculated Using λz Were Determined ($t_{1/2}$ and $AUC_{(0\text{-}\infty)}$).

表 2.7.6.26-6 肝機能低下被験者に単回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統計比較の要約

Comparison	Parameter	Geometric Mean[a] Parameter Values		Ratio	90% CI
		Test	Reference		
2 vs 1:	C_{max}, ng/mL	0.360	0.513	70.2	49.5 to 99.5
Mild Impairment (Test)	$AUC_{(0\text{-}tlqc)}$, ng·hr/mL	12.7	10.9	117	72.7 to 187
vs Normal (Ref)	$AUC_{(0\text{-}\infty)}$, ng·hr/mL	15.6	13.9	113	69.3 to 183
3 vs 1:	C_{max}, ng/mL	0.342	0.513	66.7	47.1 to 94.6
Mod. Impairment (Test)	$AUC_{(0\text{-}tlqc)}$, ng·hr/mL	12.5	10.9	115	71.8 to 185
vs Normal (Ref)	$AUC_{(0\text{-}\infty)}$, ng·hr/mL	15.4	13.9	111	69.5 to 178
4 vs 1:	C_{max}, ng/mL	0.168	0.513	32.7	22.5 to 47.7
Severe Impairment (Test)	$AUC_{(0\text{-}tlqc)}$, ng·hr/mL	18.1	10.9	167	100 to 278
vs Normal (Ref)	$AUC_{(0\text{-}\infty)}$, ng·hr/mL	44.9	13.9	324	173 to 606

Source: CSR Table 13

a) Adjusted geometric mean values from ANOVA.

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

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

2.7.6.26.3 安全性の評価

2.7.6.26.3.1 有害事象

有害事象発現頻度の概括を表 2.7.6.26-7、有害事象の一覧を表 2.7.6.26-8 に示した。

全ての被験者に有害事象が発現した。

重篤な有害事象が 3 名に発現し、このうち 1 名が臍ヘルニア（重度、関連なし）により Day 57（治験完了から 46 日後）に死亡した。

重度と判断された有害事象は 2 件、軽度が 58 件、中等度が 23 件であった。

Day -1 にプラセボ舌下錠を投与したが、有害事象は報告されなかった。

発現率の高かった有害事象は「傾眠」、「浮動性めまい」、「味覚異常」及び「口の感覚鈍麻」であった。1 件を除く全ての「傾眠」が、治験薬投与との関連性ありと判断された。このほかに口腔に

関連する有害事象として、「口内乾燥」、「嚥下障害」、「舌痛」、「口唇出血」及び「口腔内不快感」が各 1 件ずつ認められた。

肝機能低下の程度別にみた場合、明確な有害事象発現パターンは認められなかった。

肝機能低下者に認められた臨床検査値の変化は、診断に一致していた。その他の臨床検査値の逸脱は散発的であり、臨床的に重要であるとは判断されなかった。

被験者 5 名に、20 mm Hg を上回る収縮期血圧低下及び／又は 10 mmHg を上回る拡張期血圧低下が認められた。このうち 3 名が有害事象（浮動性めまい 2 名、重度の失神 1 名）を伴っていた。重度の失神を発現した 1 名除き、心拍数は概ね基準限度内に収まっていた。

身体的診察及び心電図検査で、臨床的に重要と判断された所見は認められなかった。

表 2.7.6.26-7 有害事象発現頻度の概括

Regimen	Treatment Group				
	Group 1 Normal	Group 2 Child-Pugh A (Mild Impairment)	Group 3 Child-Pugh B (Moderate Impairment)	Group 4 Child-Pugh C (Severe Impairment)	Total
解析対象被験者数	(N = 8)	(N = 8)	(N = 8)	(N = 6)	(N = 30)
有害事象発現被験者数（発現率）					
有害事象	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	6 (100.0)	30 (100.0)
因果関係が否定できない有害事象	7 (87.5)	8 (100.0)	8 (100.0)	5 (83.3)	28 (93.3)
程度別有害事象発現被験者数（発現率）					
全ての有害事象					
軽度	4 (50.0)	5 (62.5)	4 (50.0)	0 (0.0)	13 (43.3)
中等度	4 (50.0)	3 (37.5)	3 (37.5)	5 (83.3)	15 (50.0)
重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (16.7)	2 (6.7)
因果関係が否定できない有害事象					
軽度	3 (42.9)	5 (62.5)	4 (50.0)	1 (20.0)	13 (46.4)
中等度	4 (57.1)	3 (37.5)	3 (37.5)	4 (80.0)	14 (50.0)
重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (3.6)
程度別有害事象発現件数					
全ての有害事象	14	23	31	15	83
軽度	10	19	24	5	58
中等度	4	4	6	9	23
重度	0	0	1	1	2
因果関係が否定できない有害事象	13	23	23	8	67
軽度	9	19	17	4	49
中等度	4	4	5	4	17
重度	0	0	1	0	1
発現件数					
有害事象による中止	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	1	1
死亡	0	0	0	1	1

Source: CSR Table 14

表 2.7.6.26-8 有害事象の一覧

Regimen	Group 1 Normal		Group 2 Child-Pugh A (Mild Impairment)		Group 3 Child-Pugh B (Moderate Impairment)		Group 4 Child-Pugh C (Severe Impairment)		Total	
解析対象被験者数	(N = 8)		(N = 8)		(N = 8)		(N = 6)		(N = 30)	
器官別大分類 基本語	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related
神経系障害	5 (62.5)	5 (62.5)	6 (75.0)	6 (75.0)	7 (87.5)	7 (87.5)	4 (66.7)	4 (66.7)	22 (73.3)	22 (73.3)
傾眠	4 (50.0)	4 (50.0)	4 (50.0)	4 (50.0)	3 (37.5)	3 (37.5)	2 (33.3)	1 (16.7)	13 (43.3)	12 (40.0)
浮動性めまい	1 (12.5)	1 (12.5)	5 (62.5)	5 (62.5)	3 (37.5)	3 (37.5)	3 (50.0)	3 (50.0)	12 (40.0)	12 (40.0)
味覚異常	1 (12.5)	1 (12.5)	4 (50.0)	4 (50.0)	5 (62.5)	5 (62.5)	0 (0)	0 (0)	10 (33.3)	10 (33.3)
下肢静止不能症候群	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (6.7)	2 (6.7)
頭痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)
振戦	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)
胃腸障害	5 (62.5)	5 (62.5)	3 (37.5)	3 (37.5)	7 (87.5)	7 (87.5)	3 (50.0)	2 (33.3)	18 (60.0)	17 (56.7)
口の感覚鈍麻	4 (50.0)	4 (50.0)	0 (0)	0 (0)	6 (75.0)	6 (75.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	12 (40.0)	12 (40.0)
悪心	0 (0)	0 (0)	2 (25.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	3 (10.0)	3 (10.0)
便秘	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	1 (3.3)
口内乾燥	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	1 (3.3)
消化不良	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	1 (3.3)
嚥下障害	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	1 (3.3)
舌痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	1 (3.3)
口唇出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)
口腔内不快感	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	1 (3.3)
臍ヘルニア	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	1 (3.3)
精神障害	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (37.5)	2 (25.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	5 (16.7)	4 (13.3)
異常な夢	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	1 (3.3)
激越	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (3.3)	1 (3.3)
不安	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)
不眠症	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	1 (3.3)
悪夢	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	1 (3.3)
落ち着きのなさ	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	1 (3.3)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (10.0)	2 (6.7)
筋痙縮	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (6.7)	2 (6.7)
四肢痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (25.0)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	2 (6.7)	1 (3.3)
冷汗	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)
多汗症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)
斑状丘疹状皮疹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	1 (3.3)
眼障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)
眼瞼炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	1 (3.3)
無力症	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	1 (3.3)
感染症および寄生虫症	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)
上気道感染	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)
挫傷	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)
裂傷	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)
呼吸困難	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)

Source: CSR Table 15

和訳には MedDRA/J ver17.0 を用いた

Related: 因果関係が否定できない有害事象

2.7.6.26.3.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.26-9、重篤な有害事象の叙述を「2.7.6.26.5 付録」に示した。

重度肝機能低下者 1 名が、Day 57（治験完了から 46 日後）に重度の臍ヘルニア（関連なし）のため死亡した。この他に死亡した被験者はおらず、有害事象により中止した被験者もいなかった。この他に被験者 2 名が、重篤な有害事象（重度の失神及び重度の肝硬変）を発現し、どちらの被験者も回復した。

表 2.7.6.26-9 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（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	10021006	52	男性	白人	1	臍ヘルニア	11	57	重度	関連なし	なし	死亡
アセナピン	10011004	55	男性	白人	1	失神	2	4	重度	おそらく関連なし	なし	回復
アセナピン	10021011	48	男性	白人	1	肝硬変	8	11	重度	関連なし	なし	回復

Source: CSR Appendix 15.1, Appendix 15.2, Listing B6.5
和訳には MedDRA/J ver17.0 を用いた

2.7.6.26.4 まとめ

薬物動態：

軽度（Child-Pugh 分類 A）又は中等度（Child-Pugh 分類 B）肝機能低下者は、アセナピンの総曝露量及び非結合型の曝露量が健康な被験者とほぼ同じであった。重度（Child-Pugh 分類 C）肝機能低下者は、アセナピンの総曝露量及び非結合型の曝露量がそれぞれ 5 倍及び 7 倍高かった。

軽度又は中等度肝機能低下者は N-脱メチル体曝露量が 33%低く、重度肝機能低下者は 70%低かった。

軽度又は中等度肝機能低下者は、N^+-グルクロン酸抱合体曝露量が健康な被験者とほぼ同じであった。重度肝機能低下者害の被験者は、N^+-グルクロン酸抱合体曝露量が 1.9 倍高かった。

安全性：

健康な被験者と肝機能低下レベルが異なる被験者に対するアセナピン 5 mg 単回舌下投与は、概ね安全であり、忍容性に優れていた。

2.7.6.26.5 付録

臍ヘルニア（被験者識別番号 10021006）

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：52 歳）
性別：	男性	
体重：	79.1 kg	
身長：	169 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	5	mg	舌下	20[redacted]	同日 *	1

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日に治験薬を服用した。 投与10日後 * に身体学的検査を受けた。[redacted]*に診断された小さな臍ヘルニアが、顕著に大きくなっていた。ヘルニアは約 4 cm、圧痛があり、僅かな紅斑、少し青っぽくかすんでおり、縮小できなかった。被験者は同日にヘルニア治療のため小腸切除を受けた。被験者は 投与14日後 * に退院した。 投与16日後 * 、臍ヘルニア手術に伴う合併症により再入院した。 投与56日後 * 、被験者は合併症により死亡した。

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2日後 *	中等度	なし	回復	関連あり

治験薬との関連性

治験責任医師は、この有害事象は「関連なし」と判断した。
社内評価では、この有害事象は治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

*新薬情報提供時に置換えた

失神（被験者識別番号 10011004）

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：55 歳）
性別：	男性
体重：	98.2 kg
身長：	175.3 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	5	mg	舌下	20[redacted]	同日 *	1

事象の詳細

被験者は　投与2日前 *　に治験に参加するため施設に入院した。　投与1日前 *　にプラセボを服用し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日午前 7 時 40 分にアセナピンを服用した。被験者は、服用約 4 分後から約 1 時間、舌のしびれと苦味が持続したと報告した。

投与1日後 *　の 23 時 30 分頃、被験者は浴室で**失神**しているのを発見された。被験者及び施設の監督者は、発汗、息切れ、不安、震え、口内の少量の血液及び冷汗を報告した。被験者ははっきりと話しており、すぐにベッドに運ばれた。酸素がフェイスマスクを通して吸入された。施設監督者は、被験者は非常に不安であり、協力を拒み、緊急搬送を要請した。この時の脈拍は 99bpm であった。23 時 45 分、救急救命士が到着した。被験者は緊急処置室に運ばれ、入院した。入院期間中、失神の原因は見つけられなかった。

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
舌のしびれ	同日 *	同日 *	軽度	なし	回復	可能性あり
苦味	同日 *	同日 *	軽度	なし	回復	可能性あり
多汗症	投与1日後 *	投与1日後 *	軽度	なし	回復	おそらくなし
呼吸困難	投与1日後 *	投与1日後 *	軽度	なし	回復	おそらくなし
不安	投与1日後 *	投与2日後 *	軽度	なし	回復	おそらくなし
冷汗	投与1日後 *	投与2日後 *	軽度	なし	回復	おそらくなし
振戦	投与1日後 *	投与2日後 *	軽度	なし	回復	おそらくなし
口唇出血	投与1日後 *	投与2日後 *	軽度	なし	回復	おそらくなし

治験薬との関連性

治験責任医師は、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判断した。
社内評価では、時系列、臨床経過及び報告事項より、治験薬との因果関係は「関連の可能性あり」と判断した。

肝硬変（被験者識別番号 10021011）

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：48 歳）
性別：	男性
体重：	92.6 kg
身長：	175.2 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	5	mg	舌下	20[redacted]	同日 *	1

事象の詳細

被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬を単回投与された。　投与7日後 *　、被験者は支離滅裂で混乱をきたし入院した。被験者は非代償性肝硬変（**肝硬変**）と診断され、薬物スクリーニングでコカイン陽性であった。
ラクツロース、スピロノラクトン、アテノロール及びビタミン K で治療された。　投与10日後 *　に退院した。

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
右下眼瞼炎	同日 *	投与10日後 *	軽度	なし	回復	関連なし
浮動性めまい	同日 *	投与1日後 *	軽度	なし	回復	明らかにあり
足の筋攣縮	同日 *	投与6日後 *	中等度	なし	回復	おそらくあり

治験薬との関連性

治験責任医師は、治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。
社内評価では、治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判断した。

2.7.6.27 25521 試験【5.3.3.3-04】

治験の表題	Open Label, Single Dose Study with Org 5222 to Assess the Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of Org 5222 and its Metabolite Demethyl-Org 5222
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted]、実施国：ポーランド
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

・腎機能レベルが異なる被験者を対象に、アセナピン 0.3 mg 単回舌下投与後のアセナピンとその代謝物 N-脱メチル体の薬物動態パラメータを比較する
・腎機能レベルが異なる被験者を対象に、アセナピンの相対的安全性を評価する

治験方法

非盲検、単回舌下投与、並行群間比較試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：32 名
解析時：安全性解析対象 32 名、薬物動態解析対象 32 名
腎機能が正常な被験者、軽度腎機能障害の被験者、中等度腎機能障害の被験者、重度腎機能障害の被験者：各 8 名（男女 4 名ずつ）

対象及び主要な選択・除外基準

腎機能障害を伴う白人男女の被験者と健康な被験者を対象に実施し、被験者の年齢範囲は 25～65 歳、BMI は 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満であった。腎機能の特徴を把握するためクレアチニン・クリアランスによって評価した糸球体濾過率（GFR）に基づき、被験者を 8 名ずつ 4 群に割り付けた。体表面積（Body Surface Area; BSA）表を用いてスクリーニング時の糸球体濾過率を推定し、体表面積 1.73 m^2 で表示した（mL/min/1.73 m^2）。糸球体濾過率に従って、以下のとおり被験者を各試験群に割り付けた。

n = 8：軽度腎機能不全、糸球体濾過率 52.0 mL/min/1.73 m^2 以上、78.0 mL/min/1.73 m^2 未満
n = 8：中等度腎機能不全、糸球体濾過率 32.0 mL/min/1.73 m^2 以上、48.0 mL/min/1.73 m^2 未満
n = 8：重度腎機能不全、糸球体濾過率 28.0 mL/min/1.73 m^2 未満
n = 8：腎機能正常、糸球体濾過率 82.0 mL/min/1.73 m^2

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

アセナピン 0.3 mg、単回舌下投与、ロット番号：[redacted]

治療期間

単回舌下投与
スクリーニング期間中の 24 時間尿採取期間及び Day－1 の朝から治験薬投与後 48 時間が経過するまで入院させた。

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：

0 時点（投与前）、治験薬投与後 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、18 時間、24 時間、30 時間、36 時間及び 48 時間時点で、アセナピンと N-脱メチル体の 48 時間血漿中濃度 - 時間プロファイルとその後の消失相について、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}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{0-12h} 及び $AUC_{0-tlast}$）及び（体重補正後）見かけのクリアランス（CL_{app} 及び wn-CL_{app}）。

安全性：

全試験期間中に自発的又は質問調査により報告された（重篤な）有害事象。臨床的な安全性評価には、身体学的検査、バイタルサイン（血圧と脈拍数）及び報告された有害事象の報告が含まれていた。臨床検査による安全性評価には、ルーチンの血液学的検査、生化学検査及び尿検査が含まれていた。

統計手法

薬物動態パラメータ：

人口統計学的データ、血漿中アセナピン濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量。主要な薬物動態パラメータ C_{max}（許容範囲 0.70 ~ 1.43）、AUC_{0-12h} 及び AUC_{0-t}（許容範囲 0.80 ~ 1.25）に対する 90%信頼区間アプローチ。(wn-) CL_{app} に対する一元配置分散分析及び t_{max} に対する Kruskal-Wallis 検定を用いた古典的仮説検定（$\alpha = 0.05$）。

安全性：

バイタルサイン、心電図パラメータ、臨床検査データ及び有害事象集計データについて記述統計量を算出した。

要約-結論

2.7.6.27.1 被験者の内訳

被験者 32 名にアセナピンが投与され、治験を完了した。被験者は全て白人であった。健康被験者、軽度腎機能障害者、中等度腎機能障害者及び重度腎機能障害者の年齢は、それぞれ、43 ~ 52 歳、26 ~ 65 歳、27 ~ 63 歳及び 31 ~ 61 歳であり、平均年齢は、48.0 歳、44.4 歳、45.3 歳及び 49.9 歳であった。

2.7.6.27.2 薬物動態の評価

N-脱メチル体濃度測定値の多くが（一部の被験者では全ての濃度測定値が）定量下限値を下回っていた。このため、N-脱メチル体は薬物動態パラメータを算出しなかった。

血漿中アセナピン濃度の推移を図 2.7.6.27-1、薬物動態パラメータを表 2.7.6.27-1、薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.27-2 に示した。

アセナピンは、いずれの被験者も腎機能障害の影響が全て「判定保留」とされ、統計的検出力が不十分なため結論を導出することができなかった。

腎機能低下の程度で、アセナピン血漿中蛋白結合率の有意差は観察されなかった。更に、アセナピン低濃度時（投与後 8 時間時点；0.0717 ng/mL）とアセナピン高濃度時（投与後 1 時間時点；0.248 ng/mL）を比較したところ、アセナピン非結合型分画に差は認められなかった。

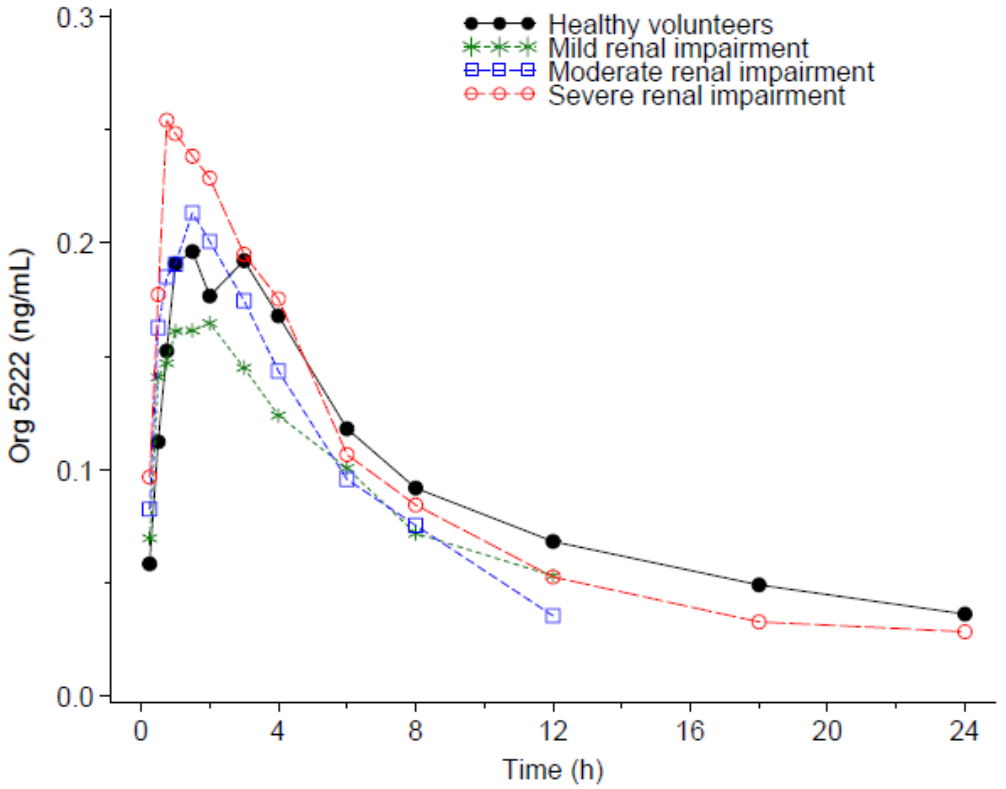


図 2.7.6.27-1 腎機能低下被験者に単回舌下投与したときの血漿中アセナピン濃度推移（平均値）

Source: CSR Figure 2
All curves based on n = 8 subjects.

表 2.7.6.27-1 腎機能低下被験者に単回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 (unit)	Healthy volunteers (n = 7)[a)]	Mild renally impaired (n = 8)	Moderate renally impaired (n = 8)	Severe renally impaired (n = 8)
C_{max} (ng/mL)	0.224 (0.0689)	0.189 (0.0431)	0.259 (0.120)	0.309 (0.167)
t_{max} (hr)	2.25 (1.00-4.00)	1.50 (0.50-2.00)	1.50 (0.50-3.00)	1.23 (0.75-4.00)
$AUC_{0\text{-}12h}$ (ng·hr/mL)	1.51 (0.448)	1.20 (0.353)	1.31 (0.506)	1.54 (0.326)
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·hr/mL)	2.85 (2.31)	1.80 (0.953)	1.55 (0.730)	2.23 (0.961)
CL_{app} (L/hr)	142 (58.0)	214 (109)	255 (163)	154 (55.5)
wn-CL_{app} (L/hr/kg)	2.00 (1.00)	3.04 (1.46)	3.32 (2.04)	2.45 (1.24)

Source: CSR Table 3
Presented are median (minimum-maximum) for t_{max}; arithmetic mean (SD) for other PK parameters.
a) : n = 8 for C_{max} and t_{max}.

表 2.7.6.27-2 腎機能低下被験者に単回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の比較

	Parameter (unit)	Geometric Mean Test (n = 8)	Geometric Mean Ref (n = 7) [a)]	Point Estimate Ratio Test/Ref	90% Confidence Interval	Effect of Degree of renal Impairment
Mildly Impaired (Test) Versus Healthy Vol. (Ref)	C_{max} (ng/mL)	0.184	0.216	0.85	0.61-1.18	Indeterminant
	AUC_{0-12h} (ng·hr/mL)	1.15	1.47	0.79	0.60-1.03	Indeterminant
	$AUC_{0-tlast}$ (ng·hr/mL)	1.59	2.37	0.67	0.42-1.07	Indeterminant
Moderately impaired (Test) Versus Healthy Vol. (Ref)	C_{max} (ng/mL)	0.237	0.216	1.09	0.79-1.52	Indeterminant
	AUC_{0-12h} (ng·hr/mL)	1.22	1.47	0.83	0.63-1.09	Indeterminant
	$AUC_{0-tlast}$ (ng·hr/mL)	1.37	2.37	0.58	0.36-0.92	Indeterminant
Severely impaired (Test) Versus Healthy Vol. (Ref)	C_{max} (ng/mL)	0.276	0.216	1.28	0.92-1.77	Indeterminant
	AUC_{0-12h} (ng·hr/mL)	1.51	1.47	1.03	0.78-1.35	Indeterminant
	$AUC_{0-tlast}$ (ng·hr/mL)	2.08	2.37	0.88	0.55-1.39	Indeterminant

Source: CSR Table4
a) : n = 8 for C_{max}; n = 7 for other parameters.
Acceptance range: 0.70-1.43 for C_{max} and 0.80-1.25 for AUC.
Indeterminant: 90% confidence interval outside acceptance range and 1 within 95% confidence interval.

2.7.6.27.3 安全性の評価

有害事象発現頻度の概括を表 2.7.6.27-3、有害事象の一覧を表 2.7.6.27-4 に示した。

重篤な有害事象は認められず、被験者全員が本治験を完了した。

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。腎機能低下被験者は、腎機能が正常な被験者（13%、1/8 名）に比べて有害事象の発現率が高かった。重度の腎機能低下被験者の有害事象発現率（38%、3/8 名）は、軽度又は中等度の腎機能低下被験者の発現率（25%；2/8 名、及び 25%；2/8 名）よりも高かった。治験薬投与前の徴候及び症状は、腎機能低下被験者にのみ報告された（軽度群 1 名、中等度群 5 名、重度群 2 名）。ほとんどの有害事象は、治験薬と関連なしと判断された。低血圧 2 件及び失神 1 件が、治験薬と関連あるかもしれないと判定された。

臨床検査パラメータ、心電図パラメータ及びバイタルサインは、アセナピン投与による影響を受けなかった。

表 2.7.6.27-3 有害事象発現頻度の概括

Event type	Group A (N = 8)		Group B (N = 8)		Group C (N = 8)		Group D (N = 8)		Total (N = 32)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
有害事象発現被験者数	1	13	2	25	2	25	3	38	8	25
死亡	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
有害事象による中止	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重度の有害事象	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	13	1	13	1	13	3	9

Source: CSR Table 7
Group A: normal renal function; Group B: mild renal insufficiency; Group C: moderate renal insufficiency; Group D: severe renal insufficiency

表 2.7.6.27-4 有害事象の一覧

器官別大分類 基本語	Group A (N = 8)	Group B (N = 8)	Group C (N = 8)	Group D (N = 8)	Total (N = 32)
有害事象発現被験者数	1 (13%)	2 (25%)	2 (25%)	3 (38%)	8 (25%)
胃腸障害					
腹痛			1 (13%)		1 (3%)
下痢			1 (13%)		1 (3%)
悪心			1 (13%)		1 (3%)
嘔吐			1 (13%)		1 (3%)
感染症および寄生虫症					
鼻咽頭炎				1 (13%)	1 (3%)
臨床検査					
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (13%)				1 (3%)
筋骨格系および結合組織障害					
関節痛		1 (13%)			1 (3%)
神経系障害					
失神				1 (13%)	1 (3%)
血管障害					
高血圧			1 (13%)		1 (3%)
低血圧		1 (13%)		1 (13%)	2 (6%)

Source: CSR Table 8
Group A: normal renal function; Group B: mild renal insufficiency; Group C: moderate renal insufficiency; Group D: severe renal insufficiency

2.7.6.27.4 まとめ

薬物動態：

腎機能障害が血漿中アセナピン濃度に与える影響は、確定することができなかった。更に、群間比較及び 0.3 mg アセナピン投与後 1 時間時点と 8 時間時点の比較を行ったところ、アセナピンの血漿中蛋白結合率に変化は観察されなかった。

安全性：

腎機能が正常な被験者及び軽度、中等度又は重度の腎機能低下被験者への 0.3 mg アセナピン単回舌下投与は安全であり、忍容性に優れていた。

2.7.6.28 A7501017 試験【5.3.3.3-05】

治験の表題	A Phase 1, Open-Label, Parallel Group, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Asenapine in Subjects With Various Degrees of Renal Function
治験依頼者	[redacted]
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[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

・腎機能レベルが異なる被験者を対象に、アセナピンとその代謝物 N-脱メチル体の単回投与薬物動態を測定する
・アセナピンとその代謝物 N-脱メチル体の見かけの総クリアランス（CL/F）とクレアチニン・クリアランス（CLcr）との関連付けを行う
・腎機能レベルが異なる被験者を対象に、アセナピンとその代謝物 N-脱メチル体の安全性と忍容性を確認する

治験方法

単一施設、非盲検、単回投与試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：32 名
解析時：33 名

対象及び主要な選択・除外基準

18 歳以上、Body Mass Index (BMI) 18 ~ 32 kg/m^2 であり、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。

Cockcroft-Gault の計算式を用いてスクリーニング時に 72 時間以上の間隔を設けて 2 回測定した CLcr 推定値の平均値に基づき、以下のグループのいずれかに被験者を組み入れた。

- グループ 1 = CLcr 推定値が 80 mL/min を上回り、人口統計学的データが腎機能障害を伴う被験者と一致する対照被験者 8 名
- グループ 2 = CLcr 推定値が 51 ~ 80 mL/min の被験者 8 名（軽度の腎機能障害）
- グループ 3 = CLcr 推定値が 30 ~ 50 mL/min の被験者 8 名（中等度の腎機能障害）
- グループ 4 = CLcr 推定値が 30 mL/min 未満であるが、透析は受けていない被験者 8 名（重度の腎機能障害）

  実施医療機関では、CLcr 推定値が 20 mL/min 未満であるが、透析を必要としない被験者を 3 名以上登録するよう試みた。

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：第 III 相試験用製剤、ロット番号：[redacted]
投与方法：Day 1 にアセナピン舌下錠を単回舌下投与した。

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：ロット番号：[redacted]

投与方法：Day -1 にアセナピンのプラセボ錠を単回舌下投与した。

評価基準

薬物動態、薬力学、その他：

アセナピン投与後 72 時間にわたりアセナピンと N-脱メチル体の薬物動態解析用血液試料を経時的に採取した。グループ 3 及びグループ 4 は 96 時間時点も試料を採取した。また、血漿中蛋白結合率の測定用試料を投与後 4 時間で採取した。バリデート済み液体クロマトグラフィ／質量分析／質量分析（LC/MS/MS）法を用いて、アセナピンと N-脱メチル体の血漿中濃度を測定した。平衡透析法により蛋白結合率を測定し、液体シンチレーション計測法によって定量化し、遊離型分画を算出した。ノンコンパートメントモデルを用いて、血漿中濃度-時間データから薬物動態パラメータを求めた。

安全性：

安全性評価には、臨床モニタリング、バイタルサイン（心拍数と血圧）、12 誘導心電図（ECG）及び安全性に関する臨床検査などを含めた。

統計手法

薬物動態パラメータ：

全ての薬物動態パラメータに関して、グループ別にデータを要約して記述統計量（N、平均値、標準偏差、CV%、最小値、中央値、最大値及び幾何平均）を求めた。最高血漿中濃度（C_{max}）、0 時間から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（$AUC_{0\text{-}tlqc}$）、0 時間から無限大時間まで外挿した AUC（$AUC_{0\text{-}\infty}$）及び見かけの経口クリアランス（CL/F）は、グループを固定効果とした一元配置分散分析（ANOVA）モデルにより、自然対数変換したパラメータ値を解析した。このモデルから調整済み平均差（被験群 - 対照群）とこれに対応する 90%信頼区間（CI）の推定値を求め、累乗法により調整済み幾何平均比（被験群／対照群）とこれらの比の 90%CI の推定値を導出した。CLcr の関数として薬物動態パラメータ値の線形回帰分析を行い、アセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態と腎機能との関係を検討した。

安全性：

安全性データを記述的に要約又はリスト化した。安全性評価項目に対する統計学的な仮説検証は実施しなかった。

要約-結論：

2.7.6.28.1 被験者の内訳

被験者 33 名にアセナピンが投与され、全被験者が治験を完了した。33 名のうち白人は 26 名であり、残りの 7 名は黒人であった。年齢 36 ~ 78 歳、平均年齢は 63.7 歳であった。

2.7.6.28.2 薬物動態の評価

血漿中のアセナピン又は N-脱メチル体の濃度推移を図 2.7.6.28-1、図 2.7.6.28-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.28-1、表 2.7.6.28-3、統計解析結果を表 2.7.6.28-2、表 2.7.6.28-4 に示した。

腎機能低下の程度で比較したところ、アセナピンの薬物動態パラメータに統計学的な有意差は見出されなかった。ただし、被験者数が少なく、アセナピン薬物動態にばらつきが認められるため、これらの検定は感度が高くはない。C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$値のグループ平均比に基づけば、軽度腎機能低下被験者のアセナピン曝露量は、腎機能正常被験者よりも約 30%高かった。AUC_{0-t} と $AUC_{0-\infty}$の平均比が 103% ~ 106%であり、中等度又は重度腎機能低下被験者のアセナピン曝露量は、腎機能正常被験者とほぼ同じであった。中等度又は重度腎機能低下被験者の C_{max} 平均値（それぞれ 18%及び 29%）は、腎機能正常被験者よりも低かった。

アセナピン薬物動態パラメータと CLcr との間に、臨床的に重要な相関は認められなかった。CLcr に対するパラメータの回帰分析で観察された相関係数（r^2）最高値は、アセナピン $t_{1/2}$ に対して 0.0876 であった。

被験者数が少なく、N-脱メチル体薬物動態にばらつきが認められたため、N-脱メチル体薬物動態パラメータの統計学的群間比較では結論を導き出すことができなかった。C_{max} 値及び AUC 値のグループ平均比に基づき、腎機能正常被験者と比較すると、軽度腎機能低下被験者は N-脱メチル体曝露量がやや高く、中等度又は重度腎機能低下被験者は N-脱メチル体曝露量がやや低かった。N-脱メチル体薬物動態パラメータと CLcr との間に、臨床的に重要な相関は認められない。CLcr に対するパラメータの回帰分析で観察された相関係数（r^2）最高値は、N-脱メチル体 $AUC_{0-\infty}$に対して 0.0271 であった。

血漿中アセナピン又は N-脱メチル体薬物動態パラメータと CLcr との間に臨床的に重要な相関が認められず、腎機能がアセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態に与える影響は無視できるほど小さいことがわかった。これらの結果は、腎機能低下レベルが異なる被験者を対象に先行実施された 25521 試験の結果と一致しており、腎機能が 0.3 mg 単回舌下投与後のアセナピン及び N-脱メチル体薬物動態に与える影響は極めて小さかった。同様に、腎機能障害を検討した 2 件の試験で得られた所見は、ヒトを対象とするマスバランス試験（25532 試験）の予備成績と一致している。25532 試験に基づく予備成績から、アセナピンには酸化的代謝を含めた複数の代謝経路が存在し、N^+-グルクロン酸抱合体への直接抱合を受けることが示唆されている。また、アセナピン及び N-脱メチル体の尿中回収率は検出不能であったことから、腎排泄は重要な排泄経路ではないことが示唆される。腎機能がアセナピン蛋白結合率に影響を与えるとは考えられなかった。

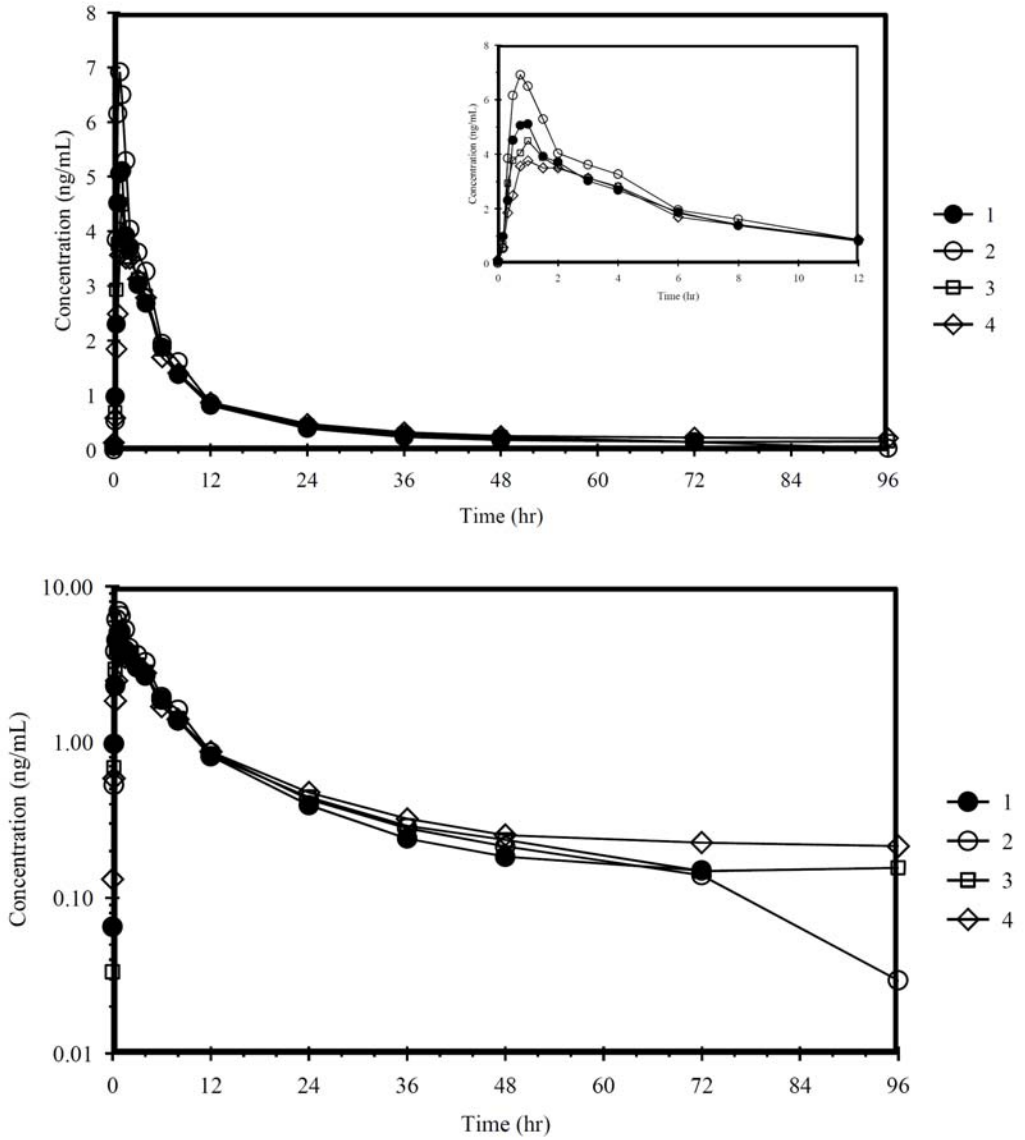


図 2.7.6.28-1 腎機能低下被験者に単回舌下投与したときの血漿中アセナピン濃度推移（平均値）

Source: CSR Figure 1
1 = Normal Renal Function; 2 = Mild Impairment; 3 = Moderate Impairment; 4 = Severe Impairment. Upper panel is linear scale, with inset showing detail in first 12 hours postdose; lower panel is semilogarithmic scale.

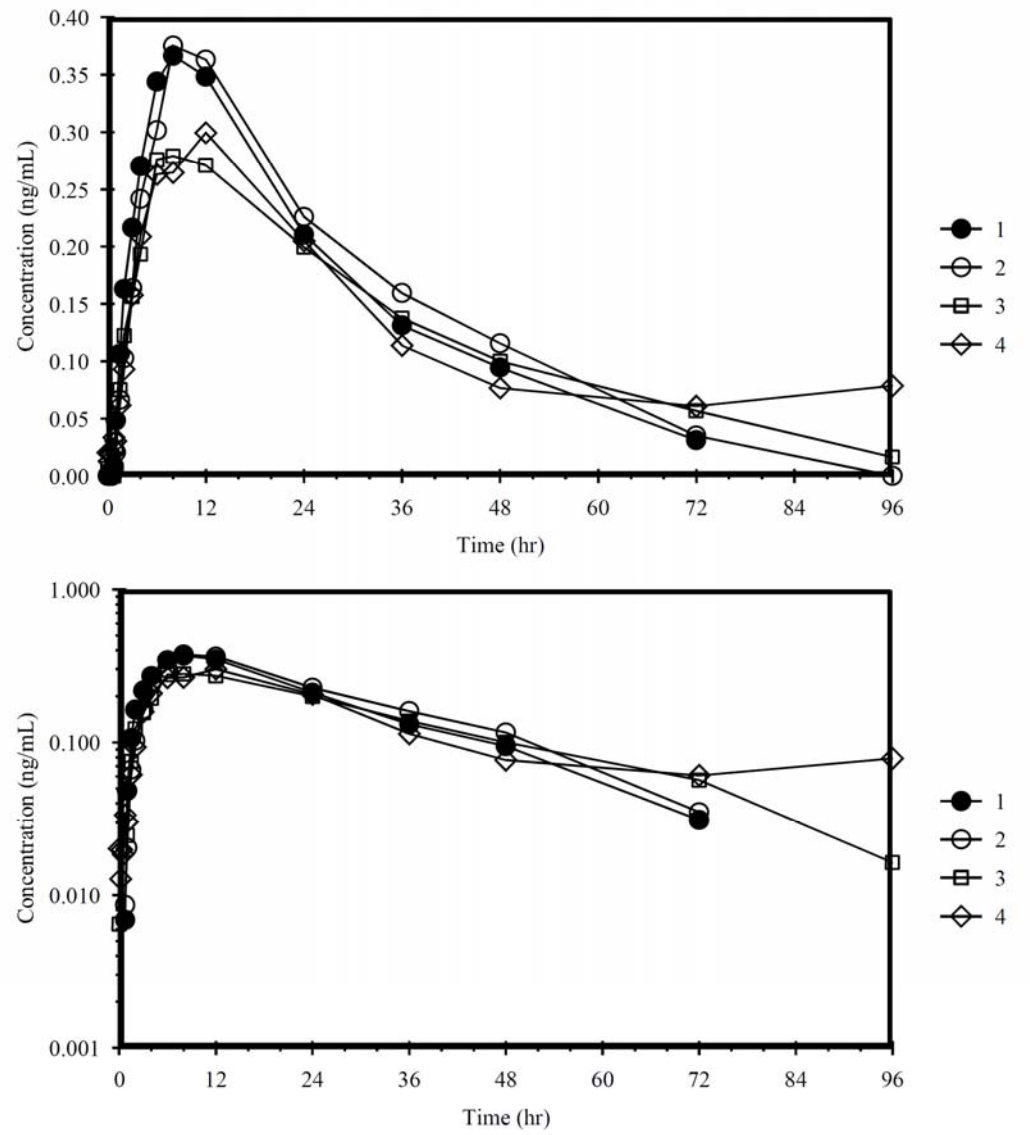


図 2.7.6.28-2 腎機能低下被験者に単回舌下投与したときの血漿中 N-脱メチル体濃度推移（平均値）

Source: CSR Figure 3
1 = Normal Renal Function; 2 = Mild Impairment; 3 = Moderate Impairment; 4 = Severe Impairment.
Upper panel is linear scale, with inset showing detail in first 12 hours postdose; lower panel is semilogarithmic scale.

表 2.7.6.28-1 腎機能低下被験者に単回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	Group 1 (N = 9) Normal		Group 2 (N = 8) Mild Impairment		Group 3 (N = 8) Moderate Impairment		Group 4 (N = 8) Severe Impairment	
	n	Mean (Range)	n	Mean (Range)	n	Mean (Range)	n	Mean (Range)
C_{max} (ng/mL)	9	5.34 (2.83-7.92)	8	7.72 (2.54-12.0)	8	4.73 (1.55-8.31)	8	4.18 (1.25-6.80)
t_{max} (hr)	9	0.750 [a)] (0.330-1.05)	8	0.740 [a)] (0.500-1.97)	8	1.00 [a)] (0.500-2.00)	8	1.51 [a)] (0.750-4.00)
$AUC_{(0\text{-}tlqc)}$ (ng·hr/mL)	9	43.7 (27.9-65.7)	8	50.2 (27.4-74.3)	8	48.5 (17.5-79.2)	8	51.4 (17.3-119)
$AUC_{(0\text{-}\infty)}$ (ng·hr/mL)	8	43.3 (28.7-56.5)	7	58.7 (31.9-87.0)	6	47.5 (20.9-74.7)	6	48.6 (19.3-85.5)
$\%AUC_{(0\text{-}\infty)}$ Extrapolated	8	5.28 (2.90-7.62)	7	7.56 (2.35-15.8)	6	9.52 (3.12-16.3)	6	7.42 (3.70-14.2)
$t_{1/2}$ (hr)	8	23.1 (15.0-31.5)	7	24.3 (12.3-33.7)	6	33.3 (13.3-42.2)	6	29.8 (17.1-48.9)
CL/F (L/hr)	8	123 (88.4-174)	7	97.3 (57.5-157)	6	128 (66.9-240)	6	125 (58.5-259)
Vd/F (L)	8	4050 (2430-6110)	7	3300 (2200-6610)	6	5950 (2410-10700)	6	5900 (2470-18300)

Source: CSR Table 7

a) Median values for t_{max}

N = Number of subjects based on Day 1 CLcr values; n = Number of subjects with the parameter of interest.

表 2.7.6.28-2 腎機能低下被験者に単回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の統計解析

Comparison	Parameter	Geometric Mean[a)] Parameter Values		Ratio	90% CI
		Test	Ref		
2 vs 1:	C_{max}, ng/mL	6.84	5.12	134	87.8 to 204
Mild Impaired (Test)	$AUC_{(0\text{-}tlqc)}$, ng·hr/mL	47.0	42.1	112	76.7 to 162
vs Normal (Ref)	$AUC_{(0\text{-}\infty)}$, ng·hr/mL	55.0	42.1	131	91.1 to 187
	CL/F, mL/min	90.9	119	76.5	53.3 to 110
3 vs 1:	C_{max}, ng/mL	4.21	5.12	82.2	54.0 to 125
Mod. Impaired (Test)	$AUC_{(0\text{-}tlqc)}$, ng·hr/mL	44.1	42.1	105	71.9 to 152
vs Normal (Ref)	$AUC_{(0\text{-}\infty)}$, ng·hr/mL	43.2	42.1	103	70.5 to 150
	CL/F, mL/min	116	119	97.4	66.9 to 142
4 vs 1:	C_{max}, ng/mL	3.65	5.12	71.3	46.8 to 109
Severe Impaired	$AUC_{(0\text{-}tlqc)}$, ng·hr/mL	43.9	42.1	104	71.6 to 152
vs Normal (Ref)	$AUC_{(0\text{-}\infty)}$, ng·hr/mL	44.5	42.1	106	72.6 to 154
	CL/F, mL/min	112	119	94.5	64.9 to 138

Source: CSR Table 8

a) Adjusted geometric mean values from ANOVA

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

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

表 2.7.6.28-3 腎機能低下被験者に単回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

Parameter	Group 1 (N = 9) Normal		Group 2 (N = 8) Mild Impairment		Group 3 (N = 8) Moderate Impairment		Group 4 (N = 8) Severe Impairment	
	n	Mean (Range)	n	Mean (Range)	n	Mean (Range)	n	Mean (Range)
C_{max} (ng/mL)	9	0.399 (0.220-0.720)	8	0.409 (0.287-0.625)	8	0.304 (0.150-0.473)	8	0.330 (0.114-0.742-)
T_{max} (hr)	9	8.00 [a] (2.95-12.0)	8	7.99 [a] (4.12-12.0)	8	6.99 [a] (5.97-24.0)	8	12.0 [a] (5.97-12.0)
$AUC_{(0\text{-}tlqc)}$ (ng·hr/mL)	9	11.0 (6.76-20.1)	8	11.7 (4.41-20.5)	8	10.9 (2.58-20.8)	8	11.3 (2.87-42.0)
$AUC_{(0\text{-}\infty)}$ (ng·hr/mL)	9	13.6 (7.90-22.4)	8	14.9 (5.48-24.6)	6	13.8 (4.28-25.5)	7	9.67 (5.68-15.0)
$\%AUC_{(0\text{-}\infty)}$ Extrapolated	9	19.7 (10.1-30.8)	8	21.6 (15.4-31.3)	6	28.3 (16.5-56.7)	7	30.8 (13.2-49.5)
$t_{1/2}$ (hr)	9	23.2 (11.4-40.3)	8	22.1 (13.3-31.1)	6	25.3 (16.0-35.3)	7	23.8 (11.9-29.8)

Source: CSR Table 10
a) Median value for t_{max}
N = Number of subjects; n = Number of subjects with the parameter of interest.

表 2.7.6.28-4 腎機能低下被験者に単回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の統計解析

		Geometric Mean [a] Parameter Values			
	Parameter	Test	Ref	Ratio	90% CI
2 vs 1:	C_{max}, ng/mL	0.396	0.365	109	75.4 to 156
Mild Impaired (Test)	$AUC_{(0\text{-}tlqc)}$, ng·hr/mL	10.7	10.2	105	61.0 to 181
vs Normal (Ref)	$AUC_{(0\text{-}\infty)}$, ng·hr/mL	13.6	12.7	108	72.9 to 159
3 vs 1:	C_{max}, ng/mL	0.281	0.365	77.1	53.5 to 111
Mild Impaired (Test)	$AUC_{(0\text{-}tlqc)}$, ng·hr/mL	8.34	10.2	82.2	47.7 to 142
vs Normal (Ref)	$AUC_{(0\text{-}\infty)}$, ng·hr/mL	11.6	12.7	91.7	60.1 to 140
4 vs 1:	C_{max}, ng/mL	0.286	0.365	78.5	54.5 to 113
Severe Impaired (Test)	$AUC_{(0\text{-}tlqc)}$, ng·hr/mL	7.95	10.2	78.3	45.5 to 135
vs Normal (Ref)	$AUC_{(0\text{-}\infty)}$, ng·hr/mL	9.23	12.7	72.8	48.6 to 109

Source: CSR Table 11
a) Adjusted geometric mean values from ANOVA
Ratio = Ratio of group mean values, expressed as a percentage (100% × test/reference).
90% Confidence Interval = 90% confidence interval estimate for the ratio (test/reference) of group mean values, expressed as a percentage of the reference mean.

2.7.6.28.3 安全性の評価

有害事象発現頻度の概括を表 2.7.6.28-5、有害事象の一覧を表 2.7.6.28-6 に示した。

本治験期間中に死亡、重篤な有害事象又は有害事象による中止はなかった。アセナピン 5 mg を投与した被験者 33 名から計 55 件の有害事象が報告された。このうちの 54 件は、治験薬投与との関連ありと判断された。全ての有害事象が軽度又は中等度であった。Day -1 のプラセボ錠舌下投与では、有害事象が報告されなかった。

表 2.7.6.28-5 有害事象発現頻度の概括

Regimen	Treatment Group				
	Normal Function	Mild Impairment	Moderate Impairment	Severe Impairment	Total Population
解析対象被験者数	(N = 8)	(N = 9)	(N = 8)	(N = 8)	(N = 33)
有害事象発現被験者数（発現率）					
全ての有害事象	8 (100.0)	9 (100.0)	7 (87.5)	8 (100.0)	32 (97.0)
因果関係の否定できない有害事象	8 (100.0)	9 (100.0)	7 (87.5)	8 (100.0)	32 (97.0)
程度別有害事象発現被験者数（発現率）					
全ての有害事象					
軽度	5 (62.5)	6 (66.7)	6 (85.7)	6 (75.0)	23 (71.9)
中等度	3 (37.5)	3 (33.3)	1 (14.3)	2 (25.0)	9 (28.1)
重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
因果関係の否定できない有害事象					
軽度	5 (62.5)	6 (66.7)	6 (85.7)	6 (75.0)	23 (71.9)
中等度	3 (37.5)	3 (33.3)	1 (14.3)	2 (25.0)	9 (28.1)
重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象発現件数					
全ての有害事象	14	17	12	12	55
軽度	11	12	10	10	43
中等度	3	5	2	2	12
重度	0	0	0	0	0
因果関係の否定できない有害事象	13	17	12	12	54
軽度	10	12	10	10	42
中等度	3	5	2	2	12
重度	0	0	0	0	0
発現件数					
有害事象による中止	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0

Source: CSR Table 14

表 2.7.6.28-6 有害事象の一覧

器官別大分類 基本語	Normal Function (N = 8)		Mild Impairment (N = 9)		Moderate Impairment (N = 8)		Severe Impairment (N = 8)		Total Population (N = 33)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	8	(100.0)	7	(77.8)	7	(87.5)	6	(75.0)	28	(84.8)
口の感覚鈍麻	5	(62.5)	5	(55.6)	6	(75.0)	5	(62.5)	21	(63.6)
舌痛	4	(50.0)	2	(22.2)	1	(12.5)	1	(12.5)	8	(24.2)
下痢	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
神経系障害	4	(50.0)	5	(55.6)	3	(37.5)	5	(62.5)	17	(51.5)
鎮静	4	(50.0)	4	(44.4)	1	(12.5)	0	(0.0)	9	(27.3)
浮動性めまい	0	(0.0)	2	(22.2)	1	(12.5)	1	(12.5)	4	(12.1)
口の錯感覚	0	(0.0)	2	(22.2)	0	(0.0)	1	(12.5)	3	(9.1)
傾眠	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(37.5)	3	(9.1)
構語障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(25.0)	0	(0.0)	2	(6.1)
下肢静止不能症候群	0	(0.0)	1	(11.1)	0	0.0	0	(0.0)	1	(3.0)
精神障害	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(12.5)	2	(6.1)
不眠症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(3.0)
落ち着きのなさ	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
眼障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(3.0)
視力障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(3.0)

Source: CSR Table 13.6.8
和訳には MedDRA/J ver17.0 を用いた

2.7.6.28.4 まとめ

薬物動態：

腎機能低下は、アセナピン又は N-脱メチル体の薬物動態にほとんど又は全く影響を与えない。

安全性：

腎機能低下被験者にアセナピン 5 mg 舌下錠を投与したところ、優れた忍容性が認められた。

2.7.6.29 A7501022 試験【5.3.3.3-06】

治験の表題	A Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Multiple-Dose Study With Asenapine in Adolescent Subjects With A Psychotic Disorder to Evaluate Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Parameters
治験依頼者	[redacted]
治験責任医師名	[redacted]; [redacted]
実施医療機関	[redacted]、[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

青年被験者を対象にアセナピン反復舌下投与の安全性を評価するとともに、青年被験者に最大量 10 mg1 日 2 回（BID）の用量でアセナピンを反復舌下投与した場合の薬物動態を評価する。

治験方法

プラセボ対照、無作為化、盲検下、並行群間比較、反復投与試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：40 名

解析時：40 名（薬物動態解析対象 40 名、安全性解析対象 40 名）

対象及び主要な選択・除外基準

被験者は、男女の性別を問わず年齢 12 ~ 17 歳、Body Mass Index（BMI）18 ~ 30 kg/m^2 かつ体重 37 kg 以上、身体の健康状態良好で、統合失調症、双極性障害、自閉症、素行障害、反抗挑戦性障害の病歴が裏づけられているか、あるいは何らかの病態に対して抗精神病薬（リスペリドン、オランザピン、ハロペリドール）の長期投与が妥当及び／又は実施されていた者とした。

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

プラセボ又はアセナピン 1 mg、3 mg、5 mg 又は 10 mg（12 時間ごと）を舌下投与した。

治験薬	剤型	ロット番号	製剤識別番号
アセナピン	1 mg 舌下錠	[redacted]	[redacted]
アセナピン	2 mg 舌下錠	[redacted]	[redacted]
アセナピン	5 mg 舌下錠	[redacted]	[redacted]
アセナピン	10 mg 舌下錠	[redacted]	[redacted]
プラセボ	舌下錠	[redacted]	[redacted]

Day 1 から開始して Day 10（グループ 1、2 及び 3）又は Day 11（グループ 4）までの間に、以下の投与計画に基づいて実施した。治験薬の最終投与日は、朝投与のみを行った。治験薬投与は全て 12 時間ごとに実施した。

治験薬投与スケジュール

グループ a)	Day												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11 b)	12 c)
1	PBO	1 mg	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
2	PBO	3 mg d)	3	3	3	3	3	3	3	3	3		
3	PBO	5 mg	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
4	PBO	5 mg	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	

PBO = プラセボ

a) 各群 8 名にアセナピンを投与し、2 名にプラセボを投与した

b) グループ 1、2 及び 3 の被験者は、Day 11 に基礎治療薬を再開した

c) グループ 4 の被験者は、Day 12 に基礎治療薬を再開した

d) 3 mg 用量のアセナピンは、2 錠の投与とした（1 mg 錠 1 錠と 2 mg 錠 1 錠）

治療期間

10 ~ 11 日間投与

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、製造番号の項、参照

評価基準

薬物動態：

Day 8 及び Day 9 の朝投与前（グループ 1、2 及び 3）又は Day 9 及び Day 10 の朝投与前（グループ 4）に、アセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態解析用血液試料を採取した。この他にも、Day 10（グループ 1、2 及び 3）又は Day 11（グループ 4）の治験薬投与前及び治験薬投与後 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、18 時間、24 時間、36 時間、48 時間及び 72 時間時点で血液試料を採取した。バリデート済み分析手法を用いて試料を解析した。

安全性：

有害事象、臨床検査項目、バイタルサイン（血圧及び心拍数）、心電図、身体学的検査及び連続心電図テレメトリ評価を用いた。

統計手法

薬物動態パラメータ：

用量別に記述統計量を求めた。観察値を用量で除算して、用量補正後最高血漿中濃度（C_{max}）、最低血漿中濃度（C_{min}）及び薬物血漿中濃度 - 時間曲線下面積 $AUC_{0-\tau}$ 値を求めた。用量-曝露量関係を検討するため、用量別 C_{max}、C_{min} 及び $AUC_{0-\tau}$ 値と用量補正後の値（個々の値と算術平均）との関係をプロットした。C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ について代謝物の比（N-脱メチル体／アセナピン）を算出し、記述統計量を用いて要約した。薬物動態パラメータの定性比較を行い、臨床的意義が見込まれる傾向があるかどうかを検討した。

要約-結論

2.7.6.29.1 被験者の内訳

被験者 40 名（男性 23 名及び女性 17 名）が治験に参加し、そのうち 38 名が治験を完了した。中止被験者 2 名の内訳は、有害事象（統合失調症の増悪）のための中止が 1 名、同意撤回が 1 名であった。

被験者 40 名のうち 68%が黒人であった。平均年齢は 14.8 歳であった。

2.7.6.29.2 薬物動態の評価

治験実施計画書からの逸脱が 12 名に報告された。治験実施医療機関 1002 では、最終投与日である Day 10 に朝投与のみが行われる予定であったが、1 mg、3 mg 及び 5 mg 投与群の被験者 12 名が治験薬の夜投与を受けた。

5 mg 投与群の 12 名中 4 名は、投与時刻の遅れに対して血液試料採取時刻の調整が行われなかった。この 4 名のアセナピンと N-脱メチル体の $AUC_{0-\tau}$ 値は、5 mg 投与群の他の被験者の数値と概ね一致していた。

これらの治験実施計画書からの逸脱が本治験の薬物動態パラメータ測定値に与える全般的影響は、小さいと推定された。ただし、1 mg、3 mg 及び 5 mg 投与群の消失半減期（$t_{1/2}$）（Day 10 の追加投与による）及び 5 mg 投与群の薬物動態パラメータ全項目（5 mg 投与群の 4 名にみられた試料採取時刻の逸脱による）へのばらつきと不確実性に影響したと考えられた。

精神病性障害の青年被験者にアセナピン舌下錠を 12 時間ごとに投与したときの血漿中アセナピン及び N-脱メチル体の濃度推移を図 2.7.6.29-1、図 2.7.6.29-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.29-1、表 2.7.6.29-2、C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の代謝比を表 2.7.6.29-3 に示した。

アセナピン

朝投与前の血漿中アセナピン濃度の目視検査に基づき、12 時間ごとに投与した場合には、8 日以内に定常状態に達した。アセナピン最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は、用量増加に伴って僅かな増加傾向を示し、中央値をみると、1 mg 投与群の 0.7 時間から 10 mg 投与群では 1.3 時間まで延長した。個々の t_{max} 値は、0（4 名の被験者に観察され、治験薬投与後 12 時間が経過しても血漿中濃度が増加しなかった）～3 時間であった。アセナピン C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の個別値と平均値は、5 mg（12 時間ごと）用量まで増加したが、用量比例性を下回る増加であった。10 mg（12 時間ごと）投与群のアセナピン C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ 平均値は、5 mg 投与群よりも低かった。実際の原因は不明であるが、10 mg 投与群の青年被験者が投与された用量の多くを飲み込んだことによると想定された。この想定は、N-脱メチル体の曝露量を算出した結果（N-脱メチル体 $AUC_{0-\tau}$ 値／アセナピン $AUC_{0-\tau}$ 値）に基づいている。アセナピン $t_{1/2}$ 平均値は、投与群全体で 23～32 時間まで幅があったが、用量増加に一致する傾向は認められず、全体の平均は約 27 時間であった。

N-脱メチル体

朝投与前の血漿中 N-脱メチル体濃度の目視検査に基づき、アセナピンを 12 時間ごとに投与した場合、8 日以内に定常状態に達した。N-脱メチル体の t_{max} 値は親化合物に観察された値よりも変動性が大きく、用量増加に伴う変化は認められなかった。t_{max} 中央値は 1.8～4.0 時間であり、個々の値は 0（2 名の被験者は、治験薬投与後 12 時間で血漿中濃度の増加が観察されなかった）～12 時間まで幅があった。N-脱メチル体の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の個別値と平均値は、10 mg（12 時間ごと）用量まで増加した、ほぼ用量比例性の増加が認められた。10 mg 投与群ではアセナピン C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ が低値であったが、N-脱メチル体では低値が観察されなかった。投与群全体の N-脱メチル体平均 $t_{1/2}$ 値は 15～31 時間とばらつきが認められたが、用量増加に一致する傾向はみられず、全体の平均値は約 23 時間であった。

C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の代謝物比（N-脱メチル体／アセナピン）を表 2.7.6.29-3 に要約した。1 mg、3 mg 及び 5 mg 投与群は $AUC_{0-\tau}$ の平均代謝物比がほぼ同じであったが（範囲 0.639～0.925）、10 mg 投与

群の平均比は極めて高かった（1.75）。C_{max} の平均代謝物比は $AUC_{0-\tau}$ の平均代謝物比よりもやや低値であったが、投与群全体でほぼ同じパターンが認められた。

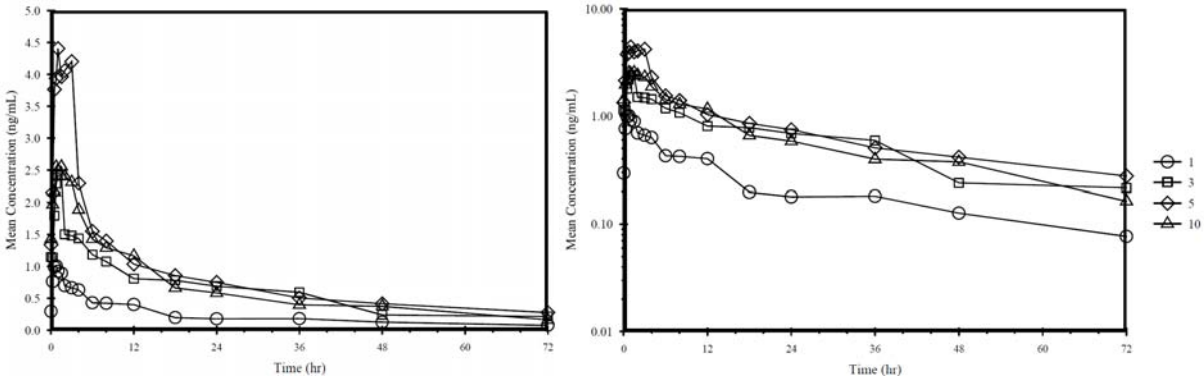


図 2.7.6.29-1 精神病性障害の青年被験者にアセナピン舌下錠を 12 時間ごとに投与したときの血漿中アセナピン濃度推移（平均値）

Source: CSR Figure 2
Upper and lower panels are linear and semi-logarithmic scales, respectively; legend is asenapine dose (mg).

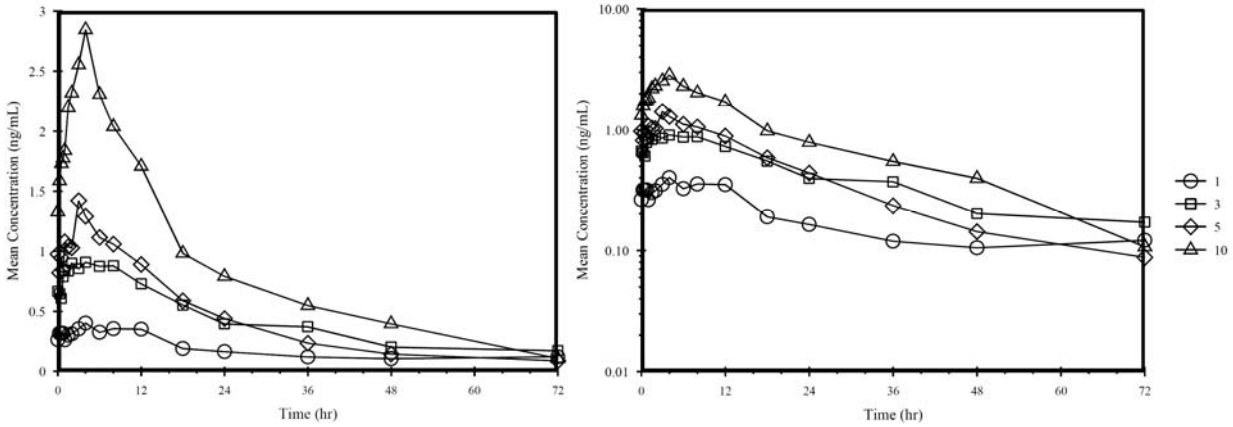


図 2.7.6.29-2 精神病性障害の青年被験者にアセナピン舌下錠を 12 時間ごとに投与したときの血漿中 N-脱メチル体濃度推移（平均値）

Source: CSR Figure 5
Upper and lower panels are linear and semi-logarithmic scales, respectively; legend is asenapine dose (mg)

表 2.7.6.29-1 精神病性障害の青年被験者にアセナピン舌下錠を 12 時間ごとに投与したときのアセナピンの薬物動態パラメータ

Asenapine Dose	1 mg		3 mg		5 mg		10 mg	
N (n)	8 (7)		8 (5)		8 (8)		8 (8)	
	Median (Range)							
t_{max}, hr	0.705	(0.25-1.5)	0.890	(0.0-1.5)	1.04	(0.0-2.8)	1.28	(0.0-3.0)
	Arithmetic Mean (%CV)							
C_{max}, ng/mL	1.03	(49.6)	2.64	(55.6)	3.54	(47.9)	2.77	(81.8)
C_{min}, ng/mL	0.253	(53.8)	0.793	(49.8)	1.02	(41.9)	0.901	(55.8)
$AUC_{(0-\tau)}$, ng·hr/mL	6.56	(60.8)	15.8	(49.5)	22.9	(47.5)	19.7	(54.0)
$t_{1/2}$, hr	29.3	(40.9)	25.6	(24.6)	32.3	(37.5)	22.6	(21.7)
CL/F, mL/min	3210	(43.5)	4530	(83.5)	6810	(138)	10300	(42.8)
Vd/F, L	7750	(64.4)	12100	(90.0)	14700	(79.5)	19700	(47.3)

Source: CSR Table 4
N = Number of subjects
n = Number of subjects where $t_{1/2}$ and Vd/F were determined.

表 2.7.6.29-2 精神病性障害の青年被験者にアセナピン舌下錠を 12 時間ごとに投与したときの N-脱メチル体の薬物動態パラメータ

Asenapine Dose	1 mg		3 mg		5 mg		10 mg	
N (n)	8 (5)		8 (5)		8 (8)		8 (6)	
	Median (Range)							
t_{max}, hr	3.04	(0.50-12)	1.82	(0.28-6.0)	4.00	(0.0-11)	3.59	(0.78-4.0)
	Arithmetic Mean (%CV)							
C_{max}, ng/mL	0.430	(67.7)	1.04	(63.2)	1.40	(37.4)	2.96	(74.5)
C_{min}, ng/mL	0.219	(57.5)	0.621	(67.8)	0.800	(37.6)	1.07	(83.5)
$AUC_{(0-\tau)}$, ng·hr/mL	4.03	(60.2)	10.1	(72.9)	13.3	(38.2)	25.8	(63.2)
$t_{1/2}$, hr	23.0	(28.1)	31.2	(100.9)	21.1	(36.1)	15.2	(23.1)

Source: CSR Table 5
N = Number of subjects
n = Number of subjects where $t_{1/2}$ was determined

表 2.7.6.29-3 精神病性障害の青年被験者にアセナピン舌下錠を 12 時間ごとに投与したときの C_{max} 及び $AUC_{(0-\tau)}$の代謝物比

	Mean (%CV) Metabolite Ratios (Des-Methyl Asenapine/Asenapine)	
Asenapine Dose	C_{max}	$AUC_{(0-\tau)}$
1 mg	0.513 (85.2)	0.875 (94.2)
3 mg	0.424 (48.5)	0.639 (45.3)
5 mg	0.811 (151)	0.925 (112)
10 mg	1.67 (104.7)	1.75 (98.6)

Source: CSR Table 6

2.7.6.29.3 安全性の評価

有害事象の発現頻度の概括を表 2.7.6.29-4、有害事象の一覧を表 2.7.6.29-5 に示した。

本治験では、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

被験者 1 名が、プラセボ投与後に有害事象として報告された統合失調症の増悪のため本治験を中止した。この事象は軽度と判断され、治験薬投与とは関連なしと判定され、被験者は回復した。

全ての有害事象が軽度又は中等度であった。3 mg 以上の用量を投与した被験者は、プラセボ又はアセナピン 1 mg を投与した被験者よりも有害事象件数が多かった。Day 0 のプラセボ投与に対して、

有害事象は報告されなかった。最も高頻度に認められた有害事象は傾眠、味覚異常、鎮静、口の錯感覚、舌痛及び口の感覚鈍麻であった。これらの事象はいずれも、治験薬投与に伴って頻繁に認められた。プラセボを投与した 1 名及び 3 mg 以上の用量群でそれぞれ 1 名に、浮動性めまいが認められた。プラセボを投与した 1 名に失神が 1 件報告された。認められた浮動性めまいと失神はいずれも、治験責任医師から治験薬投与と関連ありと判定された。

表 2.7.6.29-4 有害事象発現頻度の概括

Regimen	Placebo	アセナピン 1 mg BID	アセナピン 3 mg BID	アセナピン 5 mg BID	アセナピン 10 mg BID
Number of Subjects	(N=8) n (%)	(N=8) n (%)	(N=8) n (%)	(N=16) n (%)	(N=8) n (%)
有害事象発現被験者（%）					
有害事象	6 (75.0)	5 (62.5)	8 (100.0)	14 (87.5)	8 (100.0)
因果関係の否定できない有害事象	3 (37.5)	5 (62.5)	8 (100.0)	14 (87.5)	8 (100.0)
程度別有害事象被験者（%）					
全ての有害事象					
軽度	5 (83.3)	4 (80.0)	6 (75.0)	11 (78.6)	6 (75.0)
中等度	1 (16.7)	1 (20.0)	2 (25.0)	3 (21.4)	2 (25.0)
重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
因果関係の否定できない有害事象					
軽度	3 (100.0)	5 (100.0)	7 (87.5)	13 (92.9)	7 (87.5)
中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	1 (12.5)
重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
程度別有害事象発現件数					
全ての有害事象	14	13	27	34	34
軽度	13	12	25	28	32
中等度	1	1	2	6	2
重度	0	0	0	0	0
因果関係の否定できない有害事象	9	8	23	24	30
軽度	9	8	22	23	29
中等度	0	0	1	1	1
重度	0	0	0	0	0
発現件数					
有害事象による中止	1	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0

Source: CSR Table 13.6.7

表 2.7.6.29-5 有害事象の一覧

器官別大分類 基本語	Placebo (N=8)		アセナピン 1 mg BID (N=8)		アセナピン 3 mg BID (N=8)		アセナピン 5 mg BID (N=16)		アセナピン 10 mg BID (N=8)	
神経系障害	4	(50.0)	4	(50.0)	8	(100.0)	12	(75.0)	7	(87.5)
傾眠	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	4	(50.0)
味覚異常	1	(12.5)	2	(25.0)	4	(50.0)	3	(18.8)	2	(25.0)
錐体外路障害	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(25.0)
浮動性めまい	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(6.3)	1	(12.5)
頭痛	1	(12.5)	0	(0.0)	2	(25.0)	2	(12.5)	1	(12.5)
灼熱感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)
鎮静	0	(0.0)	2	(25.0)	4	(50.0)	7	(43.8)	0	(0.0)
失神	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	3	(37.5)	2	(25.0)	4	(50.0)	7	(43.8)	5	(62.5)
口の錯感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)	4	(50.0)
舌痛	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(37.5)	1	(12.5)
口腔内痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
消化不良	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口の感覚鈍麻	1	(12.5)	1	(12.5)	4	(50.0)	1	(6.3)	0	(0.0)
悪心	1	(12.5)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)
腹部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)
舌障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)
歯痛	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(12.5)	2	(25.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	3	(37.5)
疲労	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	2	(25.0)
胸痛	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)
易刺激性	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)
精神障害	1	(12.5)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(6.3)	2	(25.0)
敵意	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(25.0)
激越	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(12.5)
統合失調症	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(12.5)
心膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)
徐脈	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
洞性徐脈	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)
鼻咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(37.5)	2	(12.5)	0	(0.0)
動物咬傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(25.0)	2	(12.5)	0	(0.0)
腎および尿路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻閉	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
社会環境	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
法律問題	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source: CSR Table 13.6.8

和訳には MedDRA/J ver. 17.0 を用いた

2.7.6.29.4 まとめ

薬物動態：

1 mg1 日 2 回投与から 5 mg（12 時間ごと）投与までの用量増加に伴って、アセナピン曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$）が増加傾向を示したが、これは用量比例性を下回る増加であった。本治験で 10 mg 投与群に観察されたアセナピン曝露量は低値であったが、代謝物比に基づけば、被験者が投与された用量の多くを飲み込んだことに起因している可能性があった。

朝投与前の血漿中アセナピン濃度に基づき、12 時間ごとの投与では 8 日以内に定常状態に達した。

青年被験者集団のアセナピン曝露量は、成人に観察された値とほぼ同じであると考えられた。

安全性：

精神病性障害を伴う青年被験者へのアセナピン反復舌下投与は、安全で忍容性に優れていた。

2.7.6.30 A7501021 試験【5.3.3.3-07】

治験の表題	A randomized, parallel group, multiple dose, 6-week study to evaluate safety, tolerability, and pharmacokinetics of asenapine in elderly subjects with psychosis.
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]を含む 57 名
実施医療機関	[redacted]含む 57 施設 （割付被験者の登録は 38 施設） 実施国：米国、ウクライナ、チェコ、ロシア、フィリピン
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
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月

試験方法の概要

目的

主要目的：

・精神疾患の高齢被験者を対象に、アセナピン最高 10 mg 1 日 2 回（BID）を 6 週間投与したときの安全性及び忍容性を検討する

・精神疾患の高齢被験者を対象に、アセナピン最高 10 mg BID を 6 週間反復投与したときの薬物動態を検討する

副次目的：

・精神疾患の高齢被験者を対象に、アセナピンの薬物動態／薬力学関係を検討する

・2 つの漸増投与の忍容性を明らかにする

治験方法

無作為化、並行群間、反復投与試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：120 名（各グループ 60 名）

解析時：All-subject-treated group（AST 集団）122 名（各グループ 61 名）、
Intent -to -Treat group（ITT 集団）120 名（A グループ 59 名、B グループ 61 名）
薬物動態解析対象 100 名（A グループ 48 名、B グループ 52 名）

診断及び主要な選択・除外基準

一般的な選択基準：

1) 65 歳以上の男性又は女性
2) 同意説明文書に署名する意思がある者（法定代理人から同意を得て被験者の参加を確認した場合、署名することができないか、又は署名能力のない被験者でも参加可とした）
3) 治験責任医師、治験スタッフ（評価者を含む）及び同意説明文書の言語を十分理解できる者
4) 治験責任医師により治験治療、外来通院及び治験実施計画書手順を遵守して被験者を確実に支援すると判断された、介護者又は特定の責任者（家族、ソーシャルワーカー、ケースワーカー又は看護師など）がいる者

診断

1) 以下の少なくとも 1 項目について Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)スコアが 4 以上の精神疾患症状を有する者：
   - P1 妄想
   - P3 幻覚による行動
   - P4 興奮
   - P7 敵意
   - G14 衝動性の調節障害
2) スクリーニング期に PANSS 総スコアが 50 を超える者
3) スクリーニング期に Clinical Global Impression - severity of illness（CGI-S）スコアが 3 以上の者

治験前の治療

1) クロザピン（クロザリル®）以外の抗精神病薬への反応が良好であった者
2) 初回投与（Day 1）前に持効性抗精神病薬を中止した者（持効性抗精神病薬の最終投与は、初回投与の「1 投与サイクル＋1 週間」よりも前とする）

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 2、5、及び 10 mg を舌下投与

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

投与スケジュール等は次項参照。

治療期間

最長 3 日間のウォッシュアウト期間後に、適格被験者を 2 つの群のいずれかに 1：1 の割合で無作為に割り付けた。ウォッシュアウト期間中、基礎治療の抗精神病薬は中止した。

A グループ：アセナピンを Day 1 及び Day 2 に 2 mgBID、Day 3 及び Day 4 に 5 mg BID、Day 5 から治験終了（Week 6）まで 10 mg BID 投与する。

B グループ：アセナピンを Day 1 ~ Day 4 に 5 mg BID、Day 5 から治験終了（Week 6）まで 10 mg BID 投与した。

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7 ~ 42/最終観察日
A グループ	2 mg	2 mg	5 mg	5 mg	10 mg	10 mg	5 ~ 10 mg
B グループ	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg	10 mg	10 mg	5 ~ 10 mg

いずれも BID 投与、最初の 6 日間は盲検下で投与

本剤を Day 1 から Day 6 まで盲検下で投与した。Day 6 後の時点で治験責任医師により 10 mg 用量に忍容性がないと判断された場合、5 mg BID まで減量可とした。本治験の外来期中に忍容性の問題が生じた場合、被験者又は介護者は治験責任医師に連絡した。治験責任医師が 5 mg BID までの減量を判断した。アセナピン 5 mg BID に忍容性を示さなかった場合、被験者は本治験を中止した。

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

該当せず

評価基準

薬物動態：

以下の時点で、アセナピン及び N-脱メチル体測定用の血液検体を採取した。

・朝投与前の検体：Day 3、4、7、8、21 及び 42 日/投与終了時（中止時）
・Day 4 及び Day 8：朝投与後 0.5、1、2、4、8 及び 12 時間の検体
必要と考えられる場合は、その他の代謝物も測定することとした。
アセナピン及び N-脱メチル体の血漿中濃度に基づき、以下に示す反復投与後の薬物動態パラメータを算出した。（用量補正後）最高血漿中濃度：(dn-)C_{max}、最高血漿中濃度到達時間：t_{max}、（用量補正後）投与 0 から 12 時間までの薬物血漿中濃度‐曲線下面積：(dn-)AUC_{0-12h}、最低血漿中濃度：C_{min}

ファーマコゲノミクス：
治験審査委員会／独立倫理委員会による承認／肯定的見解及び被験者の同意が得られた場合は、Day 3（Day 3 に採取できない場合は、Day 3 より後に採取可）の薬物動態用の初回血液検体のほかに、匿名化した遺伝子解析用の生物学的検体の採取を必要とする任意の追加研究を本治験に含めた。ファーマコゲノミクス試験に参加しない選択をした場合でも、被験者は本治験に参加可能とした。血液検体は中央測定機関に送付した。

薬力学的尺度：
薬物動態/薬力学モデル化を行うために、以下の薬力学的尺度を用いた。
・PANSS：統合失調症症状を評価する 30 項目からなる医師評価手法
・CGI-S：疾患の全般的重症度を評価する 7 段階の医師評価尺度

安全性：
有害事象、バイタルサイン（心拍数、血圧、呼吸）、身体学的検査、心電図及び臨床検査値（血液学的検査、生化学的検査、尿検査）により評価した。起立耐性は、本治験のスクリーニング期及び入院期間中に仰臥位、座位及び立位のバイタルサインを測定して評価した。錐体外路症状は、Extraphyramidal Symptom Rating Scale-Abbreviated（ESRS-A）を用いて評価した。
自殺傾向を評価するため、InterSept Scale for Suicidal Thinking-modified（ISST-modified、自殺傾向評価用の 12 項目からなる医師評価尺度）を用いた。
同意説明文書に署名を得てから治験期間を通じて有害事象を記録した。重篤な有害事象は最終投与後 30 日間記録した。

統計手法

薬物動態：
人口統計学的特性、血漿中濃度及び薬物動態パラメータについて、群別及び両群を併合して記述統計量を算出した。
薬物動態パラメータについて要約統計量を算出した。C_{max}、t_{max} 及び AUC などの薬物動態パラメータは、血漿中濃度-時間データから算出した。AUC 及び C_{max} などの濃度依存的なパラメータの測定値は、解析前に対数変換した。治験参加を早期に中止した被験者のデータは、薬物動態データの評価から除外することができる。

薬力学：
PANSS 及び CGI-S データについて、併合した薬物動態-薬力学（pharmacokinetic-pharmacodynamic; PK-PD）解析を実施して別々に報告することが、治験実施計画書で計画された。最近完了した統合失調症を対象としたアセナピンの短期プラセボ対照有効性試験を併合した PK-PD 解析からは、広範囲の用量及びプラセボを含む大規模データセットに基づいて曝露-反応関係を明らかにできる可能性が示唆されている。しかし、今回の治験にはプラセボ対照が設定されていないため、既存の PK-PD データと容易に併合することはできない。したがって、現時点で PK-PD 評価は行われていない。

安全性：

記述統計量を用いて併用薬、有害事象、ESRS-A の変化、臨床検査値及びバイタルサインパラメータを解析した。安全性データの仮説検定は実施しなかった。

要約-結論

2.7.6.30.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.30-1に、AST 集団での人口統計学的特性を表 2.7.6.30-2に示した。

精神疾患の高齢被験者 122 名（各グループ 61 名）にアセナピンが投与され、そのうち 76 名（62.3%。A グループ：36 名（59.0%）、B グループ：40 名（65.6%））が治験を完了した。

AST 集団 122 名のうち 105 名（86.1%）が白人であり、黒人は 14 名（11.5%）、アジア人は 1 名（0.8%）、その他が 2 名（1.6%）であった。年齢カテゴリーでは、65 ~ 75 歳が 95 名、75 歳超が 27 名、平均年齢は 71.2 歳であった。

表 2.7.6.30-1 被験者の内訳

	A グループ n (%)	B グループ n (%)	アセナピン合計 n (%)
スクリーニング			154
割付被験者	61	61	122
AST 集団	61	61	122
ITT 集団	59	61	120
中止被験者, n (%)	25 (41.0)	21 (34.4)	46 (37.7)
有害事象	12 (19.7)	9 (14.8)	21 (17.2)
統合失調症の悪化：あり	4 (6.6)	4 (6.6)	8 (6.6)
統合失調症の悪化：なし	8 (13.1)	4 (6.6)	12 (9.8)
効果不十分	4 (6.6)	3 (4.9)	7 (5.7)
同意撤回	5 (8.2)	6 (9.8)	11 (9.0)
追跡不能	1 (1.6)	2 (3.3)	3 (2.5)
その他	3 (4.9)	1 (1.6)	4 (3.3)
完了被験者	36 (59.0)	40 (65.6)	76 (62.3)

Source: CSR Table 7

表 2.7.6.30-2 人口統計学的特性（AST 集団）

Characteristics		A グループ (N=61)	B グループ (N=61)	アセナピン合計 (N=122)
Gender, n (%)	Male	20 (32.8)	14 (23.0)	34 (27.9)
	Female	41 (67.2)	47 (77.0)	88 (72.1)
Race, n (%)	Caucasian	52 (85.2)	53 (86.9)	105 (86.1)
	Black	7 (11.5)	7 (11.5)	14 (11.5)
	Asian	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
	Other	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (1.6)
Age, category	65-75 years	51 (83.6)	44 (72.1)	95 (77.9)
	Over 75 years	10 (16.4)	17 (27.9)	27 (22.1)
Age, years	N	61	61	122
	Mean (SD)	70.5 (4.6)	72.0 (5.8)	71.2 (5.2)
	Median	70.0	71.0	70.0
	Range	65-85	65-88	65-88

Source: CSR Table 8

2.7.6.30.2 薬物動態の評価

アセナピンを Day 4 に 5 mg BID 及び Day 8 に 10 mg BID 投与したときの、血漿中アセナピン及び N-脱メチル体の濃度推移を図 2.7.6.30-1、薬物動態パラメータを表 2.7.6.30-3、表 2.7.6.30-4、に、成人統合失調症患者との薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.30-5に示した。

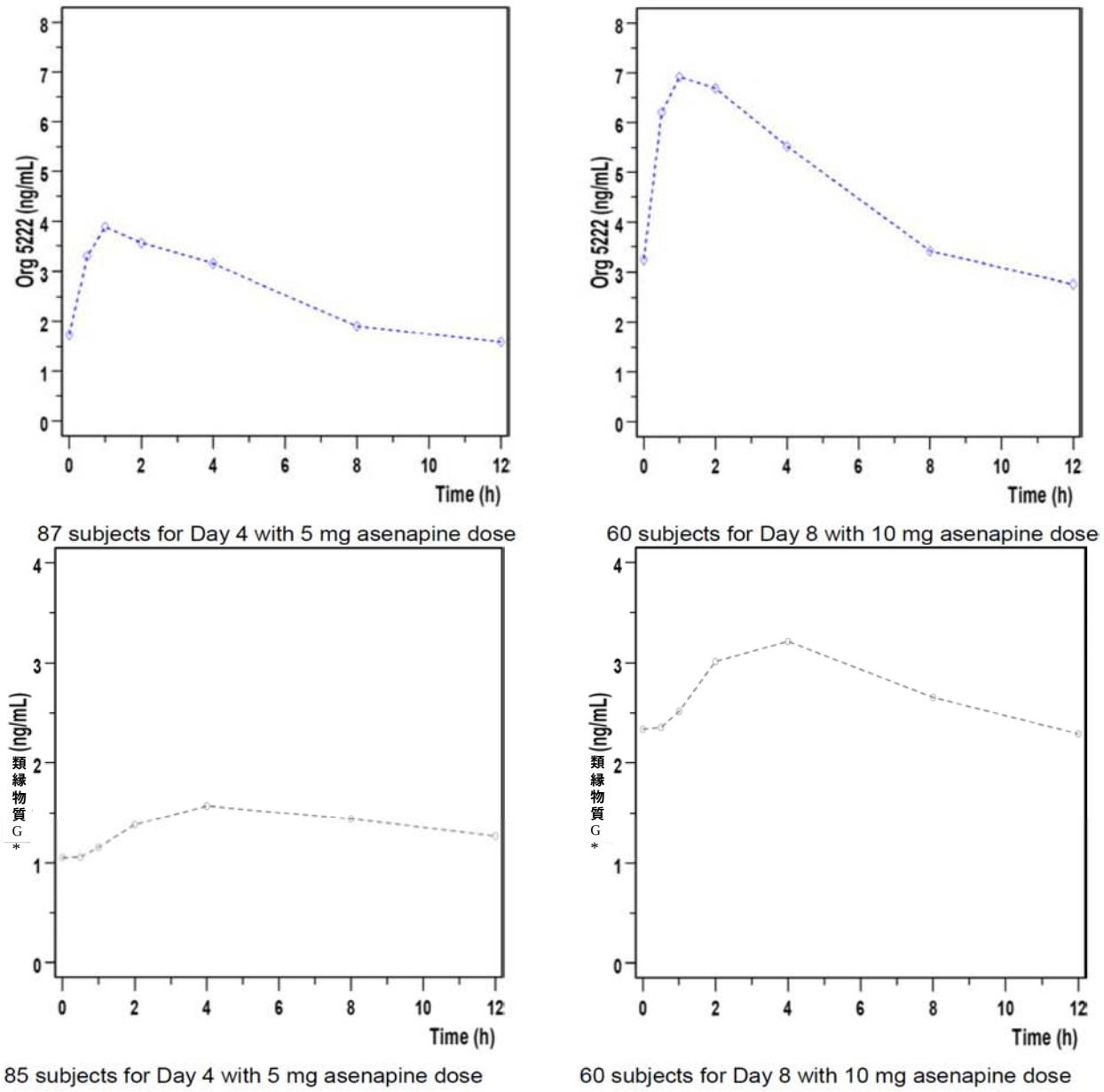


図 2.7.6.30-1 精神疾患の高齢被験者に 5 mg BID 及び 10 mg BID したときの血漿中アセナピン及び N-脱メチル体濃度推移

Source: CSR Figure 1
上段（Org5222）：アセナピン濃度、下段（類縁物質G*）：N-脱メチル体濃度
左：Day 4 の 5 mg アセナピン投与、右：Day 8 の 10 mg アセナピン投与

表 2.7.6.30-3 精神疾患の高齢被験者に 5 mg BID 及び 10 mg BID 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

パラメータ	単位	アセナピン 5 mg BID Day 4（A 群、B 群）		アセナピン 10 mg BID Day 8（A 群、B 群）	
		n	平均（CV %）	n	平均（CV %）
t_{max} [a)]	hr	87	1.00 (0.417-4.23)	60	1.06 (0.417-4.08)
C_{max}	ng/mL	87	4.73 (89.5)	60	7.93 (95.3)
dn- C_{max}	ng/mL/mg	87	0.946 (89.5)	60	0.793 (95.3)
AUC_{0-12h}	ng·hr/mL	87	32.1 (76.0)	60	56.3 (84.9)
dn- AUC_{0-12h}	ng·hr/mL/mg	87	6.42 (76.0)	60	5.63 (84.9)
C_{min}	ng/mL	86	1.74 (90.9)	60	3.25 (79.4)

Source: CSR Table 15

a) t_{max} は中央値及びその範囲を示す

表 2.7.6.30-4 精神疾患の高齢被験者に 5 mg BID 及び 10 mg BID 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

パラメータ	単位	アセナピン 5 mg BID Day 4（A 群、B 群）		アセナピン 10 mg BID Day 8（A 群、B 群）	
		n	平均（CV %）	n	平均（CV %）
t_{max} [a)]	hr	85	4.00 (0.500-12.0)	60	4.00 (0.500-12.0)
C_{max}	ng/mL	85	1.78 (51.9)	60	3.61 (51.1)
dn- C_{max}	ng/mL/mg	85	0.356 (51.9)	60	0.361 (51.1)
AUC_{0-12h}	ng·hr/mL	85	17.1 (50.6)	60	33.8 (55.5)
dn- AUC_{0-12h}	ng·hr/mL/mg	85	3.41 (50.6)	60	3.38 (55.5)
C_{min}	ng/mL	84	1.05 (55.1)	60	2.34 (58.0)

Source: CSR Table 16

a) t_{max} は中央値及びその範囲を示す

表 2.7.6.30-5 精神疾患の高齢被験者と成人統合失調症患者と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の比較

パラメータ	用法用量	高齢者被験者 平均 (CV%)	成人被験者 [a)] 平均 (CV%)	差（%）
アセナピン				
C_{max} (ng/mL)	5 mg BID	4.73 (89.5)	4.23 (45.3)	+12%
	10 mg BID	7.93 (95.3)	6.56 (50.9)	+21%
AUC_{0-12h} (ng·hr/mL)	5 mg BID	32.1 (76.0)	26.6 (38.4)	+21%
	10 mg BID	56.3 (84.9)	43.4 (53.1)	+30%
N-脱メチル体				
C_{max} (ng/mL)	5 mg BID	1.78 (51.9)	1.02 (38.8)	+75%
	10 mg BID	3.61 (51.1)	2.21 (48.3)	+63%
AUC_{0-12h} (ng·hr/mL)	5 mg BID	17.1 (50.6)	9.65 (38.9)	+77%
	10 mg BID	33.8 (55.5)	19.6 (35.7)	+72%

Source: CSR Table 17

a) A7501001 試験の結果

2.7.6.30.3 有効性の評価

最終評価時点の、アセナピン合計の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は−14.5（16.65）であった。

最終評価時点の、アセナピン合計の PANSS 陰性症状サブスコアのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は−2.3（4.83）であった。

最終評価時点のアセナピン合計の PANSS Marder 因子陰性症状サブスコアのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は−2.3（5.36）であった。

最終評価時点のアセナピン合計の CGI-S のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は−0.8（1.05）であった。

2.7.6.30.4 安全性の評価

2.7.6.30.4.1 有害事象

有害事象発現頻度の概括を表 2.7.6.30-6に示した。

各グループの被験者の 72.1%で治験薬投与後に発現した有害事象が 1 件以上認められた。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現率は、48.4%（A グループ 49.2%、B グループ 47.5%）であった。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。

重度の有害事象が、被験者の 10.7%（A グループ 14.8%、B グループ 6.6%）に発現した。

中止に至った有害事象は、被験者の 17.2%（A グループ 19.7%、B グループ 14.8%）に発現した。有害事象のために中止した被験者の 7%は初回投与日に中止した。

A グループの 1 名（76 歳、女性）に死亡が報告された。治験薬を 42 日間投与し、治験薬の最終投与から 29 日後に心肺停止となり、死亡した。治験責任医師は治験薬とは関連なしと判断した。

重篤な有害事象による治験中止は、被験者の 17.2%（A グループ 19.7%、B グループ 14.8%）でみられた。内訳は、血圧上昇、精神病性障害及び統合失調症が各 2 名（1.6%）であった。

表 2.7.6.30-6 有害事象発現頻度の概括

Adverse Event Category	A グループ (N=61)	B グループ (N=61)	アセナピン合計 (N=122)
有害事象発現被験者数（%）			
全ての有害事象	44 (72.1)	44 (72.1)	88 (72.1)
因果関係の否定できない有害事象	30 (49.2)	29 (47.5)	59 (48.4)
程度別有害事象発現被験者数（%）			
全ての有害事象			
軽度	10 (16.4)	20 (32.8)	30 (24.6)
中等度	25 (41.0)	20 (32.8)	45 (36.9)
重度	9 (14.8)	4 (6.6)	13 (10.7)
因果関係の否定できない有害事象			
軽度	7 (11.5)	12 (19.7)	19 (15.6)
中等度	18 (29.5)	13 (21.3)	31 (25.4)
重度	5 (8.2)	4 (6.6)	9 (7.4)
中止に至った有害事象発現被験者数（%）			
全ての有害事象	12 (19.7)	9 (14.8)	21 (17.2)
因果関係の否定できない有害事象	10 (16.4)	6 (9.8)	16 (13.1)
重篤な有害事象発現被験者数（%）			
全ての有害事象	6 (9.8)	3 (4.9)	9 (7.4)
因果関係の否定できない有害事象	3 (4.9)	2 (3.3)	5 (4.1)
死亡被験者数（%）			
全ての有害事象	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
中止に至った重篤な有害事象発現被験者数（%）			
全ての有害事象	2 (3.3)	2 (3.3)	4 (3.3)
因果関係の否定できない有害事象	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)

Source: CSR Table 22
治験薬投与後から治験薬投与後 7 日間（重篤の場合は 30 日間）までを対象とした
因果関係の否定できない有害事象：治験責任医師により「関連の可能性あり」、「おそらく関連あり」、「明らかに関連あり」と判断された事象

2.7.6.30.4.2 比較的よく見られる有害事象

全被験者（アセナピン合計）で 2%以上に発現した有害事象の一覧を表 2.7.6.30-7に、すべての有害事象の一覧を表 2.7.6.30-9に示した。

治験薬投与後に 1 件以上の有害事象の発現が認められた被験者は 72.1%であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象は、被験者の 48.4%（A 群 49.2%、B 群 47.5%）で報告された。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、被験者の 10.7%に重度の有害事象が 1 件以上認められた（A 群 14.8%、B 群 6.6%）。

表 2.7.6.30-7 有害事象の一覧（発現率 2%以上）

基本語	A グループ (N=61)	B グループ (N=61)	アセナピン合計 (N=122)
有害事象発現被験者数（%）	44 (72.1)	44 (72.1)	88 (72.1)
高血圧	7 (11.5)	3 (4.9)	10 (8.2)
頭痛	4 (6.6)	4 (6.6)	8 (6.6)
傾眠	5 (8.2)	3 (4.9)	8 (6.6)
無力症	4 (6.6)	2 (3.3)	6 (4.9)
浮動性めまい	4 (6.6)	2 (3.3)	6 (4.9)
不眠症	3 (4.9)	3 (4.9)	6 (4.9)
パーキンソニズム	1 (1.6)	5 (8.2)	6 (4.9)
鎮静	3 (4.9)	3 (4.9)	6 (4.9)
血圧上昇	0 (0.0)	5 (8.2)	5 (4.1)
よだれ	3 (4.9)	2 (3.3)	5 (4.1)
起立性低血圧	2 (3.3)	3 (4.9)	5 (4.1)
激越	2 (3.3)	2 (3.3)	4 (3.3)
不安	0 (0.0)	4 (6.6)	4 (3.3)
下痢	1 (1.6)	3 (4.9)	4 (3.3)
易刺激性	1 (1.6)	3 (4.9)	4 (3.3)
悪心	1 (1.6)	3 (4.9)	4 (3.3)
精神病性障害	3 (4.9)	1 (1.6)	4 (3.3)
振戦	2 (3.3)	2 (3.3)	4 (3.3)
尿路感染	4 (6.6)	0 (0.0)	4 (3.3)
血中ブドウ糖増加	2 (3.3)	1 (1.6)	3 (2.5)
疲労	1 (1.6)	2 (3.3)	3 (2.5)
嘔吐	2 (3.3)	1 (1.6)	3 (2.5)
狭心症	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (1.6)
関節痛	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (1.6)
背部痛	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (1.6)
咳嗽	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (1.6)
口内乾燥	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (1.6)
味覚異常	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (1.6)
錐体外路障害	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (1.6)
転倒	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (1.6)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (1.6)
心室性期外収縮	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (1.6)
体重増加	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (1.6)

Source: CSR Table 26
MedDRA ver. 10.1（和訳には MedRA/J ver. 17.0 を用いた）

2.7.6.30.4.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.30-8に、精神疾患の悪化を除く重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.30.6.1 重篤な有害事象の叙述に示した。

重篤な有害事象が、被験者 9 名（A グループ 6 名（9.8%）、B グループ 3 名（4.9%））に発現した。このうち、A グループの被験者 1 名（被験者識別番号 10161002）が死亡した。被験者（76 歳、女性）は、治験薬を 42 日間服用し、最終投与 29 日後に心肺停止し、死亡した。当該事象は、治験責任医師により治験薬とは「関連なし」と判断された。

この他に、治験薬投与前に被験者 1 名（被験者識別番号 10871004）が死亡した。被験者（74 歳、男性）は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）の病歴があり、投与前に有害事象（COPD に伴う心肺停止）を発現し、割付前に死亡した。

表 2.7.6.30-8 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	発現（日後）	終了（日後）	程度	因果関係	処置	転帰
A	10161002	76	女	黒人	42	心肺停止	70	70	重度	なし	N/A	死亡
A	10231002	75	男	白人	5	精神状態変化	4	14	重度	可能性あり	中止	回復したが後遺症あり
						高窒素血症	4	14	中等度	可能性あり	中止	回復したが後遺症あり
A	10321001	71	男	白人	24	精神病性障害	14	21	重度	可能性あり	なし	回復
A	10661002	74	女	白人	41	転倒	55	56	重度	なし	N/A	回復したが後遺症あり
						股関節部骨折	55	56	重度	なし	N/A	回復したが後遺症あり
A	11171001	71	男	白人	22	胸膜転移	22	継続	重度	なし	中止	継続
A	11371006	72	女	白人	43	錐体外路障害	37	48	中等度	おそらくあり	N/A	回復
B	10661004	75	女	白人	42	躁病	8	24	重度	おそらくあり	なし	回復
B	11151001	76	女	アジア人	4	心室性期外収縮	4	4	重度	可能性あり	中止	回復
B	11261001	75	女	白人	28	統合失調症	32	継続	中等度	おそらくなし	中止	回復

Source: CSR Table 24
MedDRA ver. 10.1（和訳には MedRA/J ver17.0 を用いた）
治験薬投与後から治験薬投与後 7 日間（重篤の場合は 30 日間）までを対象とした

2.7.6.30.4.4 その他の重要な有害事象

2.7.6.30.4.4.1 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は、被験者の 17.2%（A グループ 19.7%、B グループ 14.8%）に発現した。有害事象のために中止した被験者の 7%は初回投与日に中止した。このうち、重篤な有害事象による治験中止は、被験者の 3.3%（A グループ 3.3%、B グループ 3.3%）でみられた。内訳は、血圧上昇、精神病性障害及び統合失調症が各 2 名（1.6%）であった。

2.7.6.30.4.4.2 錐体外路症状

錐体外路症状の有害事象の発現率は、被験者の 5.7%（A グループで 2 名（3.3%）及び B グループで 5 名（8.2%））であった。パーキンソニズムは、A グループの 1 名（1.6%）、B グループの 5 名（8.2%）で認められた。

ESRS 総スコアのベースラインから変化量の平均値（標準偏差）は、Day 42 時点でアセナピン合計−1.6（5.24）であった。

2.7.6.30.4.4.3 InterSept Scale for Suicidal Thinking-modified

最終評価時点の、ISST-modified の総スコアのベースラインから変化量の平均値（標準偏差）は、A グループ−0.4（1.30）、B グループ−0.4（0.94）であった。

2.7.6.30.4.5 臨床検査

プロラクチン値に臨床的に重要な減少は認められず、臨床的に重要な増加は 17 名（20.0%）でみられた。ベースラインから最終評価までにプロラクチン値は減少し、その変化量はアセナピン合計で平均−14.6 ug/L であった。

代謝系臨床検査値の臨床的に重要な変動として、ブドウ糖増加が 13 名（15.3%）、空腹時トリグリセリドの増加は 1 名（2.4%）、総インスリン増加 12 名（14.1%）及び減少 13 名（15.3%）で認められた。

その他の臨床検査値の顕著な異常は、ALT の増加 1 名（2.3%、カリウム増加 1 名（2.3%）、リンパ球の減少 7 名（8.3%）、ヘマトクリットの減少 2 名（2.4%）、好中球数の増加 4 名（4.8%）に認められた。

ベースライン後に顕著に異常な尿検査値が認められた被験者はいなかった。

2.7.6.30.4.6 心電図

臨床的に重要と考えられる心電図所見が、7 名（5.7%）に認められた。

2.7.6.30.4.7 バイタルサイン

ベースライン後にバイタルサインに異常が認められた被験者の割合は僅かであり、両グループで同程度であった。

2.7.6.30.4.8 メタボリックシンドローム

メタボリックシンドロームの米国コレステロール教育プログラム（National Cholesterol Education Program; NCEP）基準に該当した被験者は、ベースライン時では、A グループで 16.7%及び B グループで 16.2%、最終評価時は、A グループで 10.0%及び B グループで 16.2%であった。NCEP 基準に該当する A グループの被験者の割合は最終評価時に僅かに減少した。

治験期間中に危険因子が A グループの 6.7%及び B グループの 5.4%で発現し、これらの被験者はベースライン時には NCEP 基準に該当しなかったが、最終評価時には該当していた。

2.7.6.30.5 まとめ

安全性：

2 つの開始用法用量の安全性に明らかな差は認められなかった。有害事象により中止した被験者は、2 mg 1 日 2 回投与開始群の方が僅かに多かった。

薬物動態：

本治験で、高齢患者のアセナピンの薬物動態は、成人患者よりも曝露量が平均 20 ~ 30%高かった。本治験で、高齢患者での平均 N-脱メチル体濃度は、成人患者よりも最大 75%高かった。

2.7.6.30.6 付録

表 2.7.6.30-9 有害事象の一覧

器官別大分類 基本語	A グループ (N=61)	B グループ (N=61)	アセナピン合計 (N=122)
有害事象発現被験者数（%）	44 (72.1)	44 (72.1)	88 (72.1)
心臓障害	7 (11.5)	5 (8.2)	12 (9.8)
狭心症	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (1.6)
洞性徐脈	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)
頻脈	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)
心室性期外収縮	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (1.6)
徐脈	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
左脚ブロック	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
心肺停止	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
洞性頻脈	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
上室性頻脈	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
眼障害	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
結膜炎	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
胃腸障害	6 (9.8)	9 (14.8)	15 (12.3)
下痢	1 (1.6)	3 (4.9)	4 (3.3)
悪心	1 (1.6)	3 (4.9)	4 (3.3)
嘔吐	2 (3.3)	1 (1.6)	3 (2.5)
便秘	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)
口内乾燥	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (1.6)
腹部膨満	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
口腔内痛	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (11.5)	10 (16.4)	17 (13.9)
無力症	4 (6.6)	2 (3.3)	6 (4.9)
易刺激性	1 (1.6)	3 (4.9)	4 (3.3)
疲労	1 (1.6)	2 (3.3)	3 (2.5)
末梢性浮腫	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
疼痛	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
血管穿刺部位血腫	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
血管穿刺部位疼痛	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	6 (9.8)	4 (6.6)	10 (8.2)
尿路感染	4 (6.6)	0 (0.0)	4 (3.3)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (1.6)
肺炎	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
気道感染	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
ウイルス性気道感染	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
鼻炎	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (1.6)
転倒	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (1.6)
擦過傷	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
股関節部骨折	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)

Source: CSR Table 11.7.1.1.2.1

MedDRA ver. 10.1（和訳には MedRA/J ver17.0 を用いた）

表 2.7.6.30-9 有害事象の一覧（続き）

器官別大分類 基本語	A グループ (N=61)	B グループ (N=61)	アセナピン合計 (N=122)
臨床検査	4 (6.6)	11 (18.0)	15 (12.3)
血圧上昇	0 (0.0)	5 (8.2)	5 (4.1)
血中ブドウ糖増加	2 (3.3)	1 (1.6)	3 (2.5)
体重増加	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (1.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
血中インスリン増加	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
血中尿素増加	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
心電図 QT 延長	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
心拍数増加	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
血小板数増加	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
体重減少	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
代謝および栄養障害	2 (3.3)	1 (1.6)	3 (2.5)
アシドーシス	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
脱水	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
糖尿病	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
低カリウム血症	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	5 (8.2)	3 (4.9)	8 (6.6)
関節痛	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (1.6)
背部痛	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (1.6)
四肢痛	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
筋緊張	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
筋骨格硬直	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
脊椎炎	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
胸膜転移	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
神経系障害	22 (36.1)	19 (31.1)	41 (33.6)
頭痛	4 (6.6)	4 (6.6)	8 (6.6)
傾眠	5 (8.2)	3 (4.9)	8 (6.6)
浮動性めまい	4 (6.6)	2 (3.3)	6 (4.9)
パーキンソニズム	1 (1.6)	5 (8.2)	6 (4.9)
鎮静	3 (4.9)	3 (4.9)	6 (4.9)
よだれ	3 (4.9)	2 (3.3)	5 (4.1)
振戦	2 (3.3)	2 (3.3)	4 (3.3)
味覚異常	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (1.6)
錐体外路障害	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (1.6)
嗜眠	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)
アカシジア	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
運動失調	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
神経圧迫	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
精神障害	11 (18.0)	9 (14.8)	20 (16.4)
不眠症	3 (4.9)	3 (4.9)	6 (4.9)
激越	2 (3.3)	2 (3.3)	4 (3.3)
不安	0 (0.0)	4 (6.6)	4 (3.3)
精神病性障害	3 (4.9)	1 (1.6)	4 (3.3)
躁病	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)
統合失調症	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)
軽躁	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
精神状態変化	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
気分変化	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
緊張	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
腎および尿路障害	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)
高窒素血症	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
遺尿	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)

Source: CSR Table 11.7.1.1.2.1
MedDRA ver. 10.1（和訳には MedRA/J ver17.0 を用いた）

表 2.7.6.30-9 有害事象の一覧（続き）

器官別大分類 基本語	A グループ (N=61)	B グループ (N=61)	アセナピン合計 (N=122)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.6)	7 (11.5)	8 (6.6)
咳嗽	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (1.6)
慢性気管支炎	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
鼻閉	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
喉頭痛	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
呼吸障害	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
鼻漏	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)
水疱	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
多汗症	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
血管障害	10 (16.4)	7 (11.5)	17 (13.9)
高血圧	7 (11.5)	3 (4.9)	10 (8.2)
起立性低血圧	2 (3.3)	3 (4.9)	5 (4.1)
低血圧	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)

Source: CSR Table 11.7.1.1.2.1
MedDRA ver. 10.1（和訳には MedRA/J ver17.0 を用いた）

2.7.6.30.6.1 重篤な有害事象の叙述

重篤な有害事象の叙述（精神疾患の悪化を除く）を以下に示した。

心肺停止（被験者識別番号 10161002）

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：76 歳）
性別： 女性
体重： 68 kg
身長： 175 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 2-10 mg BID	9.3	mg	舌下	20[redacted]	投与41日後*	42

事象の詳細

被験者は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から　投与41日後*　まで治験薬を投与されていた。行動進行記録ノートによれば、被験者は試験終了後に偏執傾向と不安を示すようになり、 投与48日後*　にジプレキサ®（オランザピン）の投与が開始された。被験者はこの治療に反応しなかったため、ジプレキサは　投与65日後*　に中止され、Haldol®（ハロペリドール）に変更された。　投与69日後*　に、被験者は突然椅子に倒れ込み、脈拍はほぼ触知不能となった。心肺蘇生が実施されたが、効を奏さなかった。被験者は午後 7 時に死亡した。死亡診断書には、死因は心肺停止**（心肺停止）**と記録された。剖検は行われなかった。

投与6日前*　（スクリーニング）の心電図検査では、重要でない心室性期外収縮が認められた。 投与20日後*（Day 21）の心電図検査では、心筋梗塞の可能性が示された（この梗塞が陳旧性であるのか新規であるのかは、報告されなかった）。治験責任医師がこれを重要でないと考えたため、心臓専門医による確認は行われなかった。被験者の病歴には、左側の軽度不全片麻痺があった。この事象以前には、被験者の全体的な病歴と状態に特記すべきことはなかった。治験担当医師によれば、この事象は突然で、予測できない事象であった。
治療：心肺蘇生

その他の有害事象

なし

治験薬との関連性

治験担当医師は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。
社内評価では、本事象は治験薬とおそらく関連なしと判定された。

精神状態変化、高窒素血症（被験者識別番号 10231002）

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：75 歳）
性別： 男性
体重： 70.5 kg
身長： 157.5 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 2-10 mg BID	3.2	mg	舌下	20[redacted]	投与4日後＊	5

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬の投与を開始した。　投与3日後＊　に、被験者は急性の精神状態変化（**精神状態変化**）及び失神を発現した。　投与4日後＊　、被験者はテレメトリ監視に移行した。入院中、腎機能の悪化が認められた。臨床検査の結果から、尿素窒素（BUN）の増加及びクレアチニンの増加（**高窒素血症**）が認められた。治験薬の投与は同日に中止され、被験者は治験から脱落した。静脈内輸液による治療を受け、モニター付きベッドに移された。被験者の精神状態は改善したが、依然としてベースライン時よりも悪化していた。被験者は後遺症（精神状態変化の残存）はあるが回復し、　投与13日後＊　に退院した。

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
起立性低血圧	投与1日後＊	投与1日後＊	軽度	なし	回復	おそらくなし
便秘	投与8日後＊	投与9日後＊	軽度	なし	回復	おそらくなし

治験薬との関連性

治験担当医師は、本事象を治験薬と関連の可能性ありと判断した。
社内評価では、本事象は治験薬とおそらく関連なしと判定された。

転倒、股関節部骨折（被験者識別番号 10661002）

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：74 歳）
性別： 女性
体重： 58.6 kg
身長： 171.5 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 2-10 mg BID	5.7	mg	舌下	20[redacted]	投与40日後＊	41

事象の詳細

被験者は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から　投与40日後＊　まで治験薬を投与されていた。被験者は　投与40日後＊　に治験を完了した。　投与54日後＊　、被験者は転倒（**転倒**）のため床に倒れているところを発見され、様々な動きを行う際に左股関節部の疼痛を訴えた。緊急治療室に送られ、左股関節部骨折（**股関節部骨折**）と診断された。 投与55日後＊　に、股関節部骨折を修復するための手術が施行された。　投与55日後＊　に、被験者は後遺症（外科手術による圧痛と可動性制限）はあるが回復した。　投与58日後＊　に養護ホームに戻ったが、 そこではまだ回復中であった。被験者は以前、　投与14日後＊　と　投与48日後＊　に転倒していた。

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
浮動性めまい	投与2日後＊	投与3日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
尿路感染	投与6日後＊	投与12日後＊	軽度	なし	回復	なし
重度の僧帽弁逆流症	投与12日後＊	継続中	重度	なし	未回復	おそらくなし
転倒	投与14日後＊	投与14日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
右踵の水疱	投与38日後＊	投与41日後＊	軽度	なし	回復	なし
全身の脱力	投与40日後＊	継続中	中等度	なし	未回復	可能性あり
床に倒れているところを発見／転倒	投与48日後＊	投与48日後＊	軽度	該当せず	回復	おそらくなし

治験薬との関連性

治験担当医師は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。
社内評価では、本事象は治験薬とおそらく関連なしと判定された。

胸膜転移（被験者識別番号 11171001）

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：71 歳）
性別： 男性
体重： 73.5 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 2-10 mg BID	8.8	mg	舌下	20[redacted]	投与21日後*	22

事象の詳細

被験者は 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日より治験薬の投与を開始した。　投与8日後*　、被験者は急性呼吸器疾患を発現した。　投与20日後*　18:00 に CT スキャンが実施され、胸膜転移（**胸膜転移**）が検出された。　投与21日後*　に被験者は腫瘍専門医を受診した。腫瘍専門医は次の結論を下した：肺の胸膜転移で、原発巣は未検出。治験薬の投与は同日に中止された。更なる検査と診察を受けることが勧められた。被験者は抗悪性腫瘍療法を拒否した。向精神薬として、セロクエル®（クエチアピン）100 mg、1 日 1 回が投与された。被験者の状態は悪化していなかった。治験終了時に、被験者は未回復であった。

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
急性呼吸器疾患	投与8日後*	投与11日後*	軽度	なし	回復	おそらくなし

治験薬との関連性

治験担当医師は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。
社内評価では、本事象は治験薬と関連なしと判定された。

錐体外路障害（被験者識別番号 11371006）

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：72 歳）
性別： 女性
体重： 93.2 kg
身長： 169 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 2-10 mg BID	6	mg	舌下	20[redacted]	投与42日後*	43

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より治験薬の投与を開始した。　投与36日後*　、中等度の落ち着きのなさ、不安、じっと座っていることができない、及び四肢と口の領域の周期的運動のため入院した。身体所見：皮膚と粘膜は正常。肺には肺胞呼吸音が聴取される。心音：整、やや減弱。腹部は正常、浮腫はなし。神経学的所見：神経遮断性多動症候群の徴候。精神所見：見当識あり、意識清明。対人接触は形式的である。質問には間を置いてから答え、必ずしも適切には答えない。悲しげで、不安そうであり、緊張し、落ち着きがなく見える。じっと座っていることがほとんどできない。思考は一貫性がなく、遅延している。妄想思考はなく、幻覚の存在を否定している。感情的に「乏しく」、不適切。病識は維持されている。これらの症状は、錐体外路障害及び異常運動（錐体外路性運動亢進：ICD-10 分類 G25.9）（**錐体外路障害**）と診断された。治験薬の投与は継続され、被験者はトリヘキシフェニジル 4 mg、1 日 1 回、及び gidazepam 60 mg、1 日 1 回による治療を受けた。被験者は　投与47日後*　に回復し、　投与113日後*　に退院した。この事象は、最初に治験担当医師により「運動過多神経症候群」と命名された。血圧は上昇しており（160/90 mmHg）、脈拍は 84 拍/分であった。高熱、発汗、及び頻脈は認められなかった。被験者は投与4日後*より統合失調症に罹患しており、そのために 12 回入院した。

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
動脈性高血圧	投与4日後*	投与4日後*	軽度	なし	回復	可能性あり
激越	投与34日後*	投与42日後*	中等度	なし	回復	可能性あり
動脈性高血圧	投与36日後*	投与37日後*	軽度	なし	回復	可能性あり

治験薬との関連性

治験担当医師は、本事象を治験薬とおそらく関連ありと判断した。
社内評価では、本事象は治験薬と関連の可能性ありと判定された。

心室性期外収縮（被験者識別番号 11151001）

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：76 歳）
性別：	女性
体重：	46 kg
身長：	149.8 cm
人種：	アジア人

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 5-10 mg BID	5	mg	舌下	20[redacted]	投与3日後 *	4

事象の詳細

被験者は　投与1日前 *　に入院した後、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より治験薬の投与を開始した。　投与3日後 *　、被験者は胸痛と呼吸困難を訴えた。経鼻カニューレを用いて酸素が投与された（3 L/分）。心電図（ECG）は二段脈の心室性期外収縮エピソード**（心室性期外収縮）**を示した。Isordil®（硝酸イソソルビド）5 mg が舌下投与された。胸痛及び呼吸困難は同日（　投与3日後 *　）に消失した。臨床検査結果には、心筋梗塞及び低カリウム血症の徴候はみられなかった。ナトリウム濃度はやや低値（136 mmol/L、基準範囲：137 ~ 147 mmol/L）であった。緊密な心モニタリング及び 1 時間ごとのバイタルサイン測定を実施するとともに、厳格な床上安静が指示された。以前の診察時と比べ、臥位血圧の低下（100/60 mmHg）がみられたが、これが最初の症状の発現前、発現後のいずれに測定された値であるかは不明である。　投与3日後 *　、被験者はこれらの有害事象を理由に治験参加を中止した。投与5日後 *　に被験者は退院した。　投与97日後 *　に、被験者は予定外の診察に訪れた。実施された心電図は正常で、被験者は完全に回復していた。被験者の病歴には、投与前 * より高血圧、投与前 * よりアテローム硬化性心疾患があった。以前に胸痛を訴えたことがあったが、心電図上のエビデンスは認められなかった。ベースラインの心電図では、臨床的に重要な所見は認められなかった。組入れ時の併用薬は、一硝酸イソソルビド 30 mg（経口）、イミダプリル 5 mg（経口、OD）、及びアスピリン 8 mg（経口、OD）などであった。

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
鎮静	同日 *	投与1日後 *	軽度	なし	回復	可能性あり
呼吸困難	投与3日後 *	投与3日後 *	軽度	中止	回復	可能性あり
胸痛（心臓関連）	投与3日後 *	投与3日後 *	軽度	中止	回復	可能性あり
低血圧	投与3日後 *	投与3日後 *	軽度	なし	回復	可能性あり

治験薬との関連性

治験担当医師は、本事象を治験薬と関連の可能性ありと判断した。
社内評価では、本事象は治験薬とおそらく関連なしと判定された。

*新薬情報提供時に置換えた

2.7.6.31 25525 試験【5.3.3.4-01】

治験の表題	An open-label, randomized, two parallel group, multiple dose, interaction trial between asenapine, paroxetine and dextromethorphan 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：

・パロキセチンの薬物動態に対するアセナピン反復投与の影響を検討する
・アセナピンの薬物動態に対するパロキセチン反復投与の影響を検討する
・CYP2D6 のプローブ基質として用いたデキストロメトルファンの代謝比率に対するアセナピンの影響を検討する

副次目的：

・CYP2D6 のプローブ基質として用いたデキストロメトルファンの代謝比率に対するパロキセチンの影響を検討する
・アセナピンの単独投与時及びパロキセチンとの併用投与時の安全性及び忍容性を評価する

治験方法

本治験は、アセナピン、パロキセチン、デキストロメトルファンの薬物動態学的相互作用を検討した非盲検、無作為化、2 並行群間試験であった。

系列 A では、パロキセチン単回投与の薬物動態に対するアセナピン反復投与の影響を検討した。また、CYP2D6 のプローブ基質として用いたデキストロメトルファンの代謝比率に対するアセナピンの影響を検討した。ベースラインでのデキストロメトルファン／デキストロルファン（dextromethorphan/dextrorphan; DM/DX）比をスクリーニング時に測定した。Day 1 にパロキセチン（20 mg）を投与した。プラセボを 1 日間投与した後、Day 4 にアセナピン 1 mg 1 日 2 回を投与し、Day 5 に 3 mg 1 日 2 回、Day 6 ~ 16 に 5 mg 1 日 2 回を投与した。Day 12 にデキストロメトルファン 30 mg 及び Day 14 にパロキセチン 20 mg をアセナピンと併用して単回投与した。

系列 B では、アセナピン単回投与の薬物動態に対するパロキセチン反復投与の影響を検討した。また、CYP2D6 のプローブ基質として用いたデキストロメトルファンの代謝比率に対するパロキセチンの影響を検討した。ベースラインでの DM/DX 比をスクリーニング時に測定した。Day 1 にプラセボを投与した後、Day 2 にアセナピン 5 mg を投与した。パロキセチン 20 mg を 1 日 1 回、9 日間（Day 7 ~ 15）投与した。Day 11 にデキストロメトルファン 30 mg 単回投与を併用投与した。Day 12 にプラセボ及び Day 13 にアセナピン 5 mg 単回投与をパロキセチンと併用投与した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：41 名（系列 A：15 名、系列 B：26 名）

解析時：

・割付被験者数 47 名（系列 A：17 名、系列 B：30 名）
・安全性解析対象集団 45 名（系列 A：17 名、系列 B：28 名）
・薬物動態解析対象集団 44 名（系列 A：17 名、系列 B：27 名）

対象及び主要な選択・除外基準

健康男性被験者はBody Mass Index（BMI）が 18.0 ~ 30.0 kg/m^2、脈拍数が≥55 bpm 以上、年齢 18 ~ 55 歳であり、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

アセナピン舌下錠

アセナピン 1 mg、2 mg 及び 5 mg 舌下錠：1 日 2 回舌下投与（系列 A）、単回舌下投与（系列 B）

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

治療期間

各系列の投与内容を下表に示した。

系列 A

Days	Scr	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Placebo, sd				P													
Asenapine (mg), bid					1	3	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Paroxetine (mg), sd		20													20		
Dextrom. (mg), sd	30												30				

Scr：スクリーニング期
sd：単回投与
bid：1 日 2 回投与
P：プラセボ
Dextrom.：デキストロメトルファン

系列 B

Days	Scr	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Paroxetine (mg), sd								20	20	20	20	20	20	20	20	20
Asenapine (mg), sd			5											5		
Placebo, sd		P											P			
Dextrom. (mg), sd	30											30				

Scr：スクリーニング期
sd：単回投与
P：プラセボ
Dextrom.：デキストロメトルファン

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：単回舌下投与

ロット番号：[redacted]

パロキセチン

パロキセチン 20 mg 錠：単回経口投与（系列 A）、1 日 1 回経口投与（系列 B）

ロット番号：[redacted]

デキストロメトルファン

デキストロメトルファン 30 mg カプセル：単回経口投与

ロット番号：[redacted]

評価基準

薬物動態：

複数の時点でアセナピン、N-脱メチル体及びパロキセチンの血漿中濃度を測定した。薬物動態パラメータとして C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、$AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、（wn-）CL/f 及び（wn-）Vz/f を算出した。

安全性：

有害事象の持続的なモニタリング、並びにフローチャートに示した測定日における一般臨床検査値、心電図及びバイタルサインのモニタリングを行った。

統計手法

薬物動態パラメータ：

アセナピン、N-脱メチル体及びパロキセチンの血漿中濃度、薬物動態パラメータ、尿中デキストロメトルファン濃度､尿中デキストロルファン濃度及び DX/DM 比の記述統計量を算出した。自然対数変換した薬物動態パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}inf}$）について、対応のある t 検定及び 90%信頼区間のアプローチ（許容範囲 0.80 ~ 1.25）を用いて薬物相互作用を検討した。他の薬物動態パラメータについては、対応のある t 検定及び 95%信頼区間を用いて古典的仮説検定を行った。t_{max} についてはノンパラメトリック分析を行った。DX/DM 比については、対応のある t 検定を行った（$\alpha = 0.05$）。

安全性：

安全性の結果は記述的に示した。

要約-結論

2.7.6.31.1 被験者の内訳

同意取得した 316 名をスクリーニングし、47 名（系列 A：17 名、系列 B：30 名）を登録した。投与期を完了した被験者は、39 名（系列 A：13 名、系列 B：26 名）、投与期に中止した被験者は、8 名（系列 A：4 名、系列 B：4 名）であった。最も多かった中止理由は「有害事象の発現」であり、系列 A で 4 名、系列 B で 2 名であった。次に多かった中止理由は「同意撤回」で、系列 B で 2 名であった。

薬物動態解析対象集団 44 名（系列 A：17 名、系列 B：27 名）のうち、35 名（系列 A：13 名、系列 B：23 名）が白人、その他は黒人 8 名（系列 A：4 名、系列 B：4 名）、黒人と白人の混血が 1 名（系列 B）であった。年齢 18 ~ 55 歳、平均年齢は 34.1 歳であった。

2.7.6.31.2 薬物動態の評価

薬物動態解析対象集団 44 名のうち、早期に治験を中止した 3 名（系列 A：2 名、系列 B：1 名）を除いた 41 名（系列 A：15 名、系列 B：26 名）について、薬物動態の結果をまとめた。

アセナピン併用時／非併用時の血漿中パロキセチン濃度推移の系列 A での結果を図 2.7.6.31-1に、パロキセチン併用時／非併用時の血漿中アセナピン濃度推移の系列B での結果を図 2.7.6.31-2に示した。アセナピン併用時／非併用時の血漿中パロキセチン、パロキセチン併用時／非併用時の血漿中アセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態の結果を表 2.7.6.31-1 ~ 表 2.7.6.31-3に示した。

パロキセチンの薬物動態に対してアセナピンによる薬物相互作用の影響が認められた。平均して、アセナピンとの併用投与後のパロキセチンの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} はパロキセチン単独投与後に比較してほぼ 2 倍高かった。

一方、アセナピンの AUC に対してはパロキセチンによる薬物相互作用の影響は認められず、アセナピンの C_{max} に対しては影響が認められた。平均して、パロキセチンとの併用投与後のアセナピンの C_{max} はアセナピン単独投与後に比較して 13%低かった。

DX/DM 比の平均低下率がアセナピンでは約 2.4 倍、パロキセチンでは約 30 倍であったことから、CYP2D6 酵素活性に対するアセナピン及びパロキセチンの阻害作用が確認された。

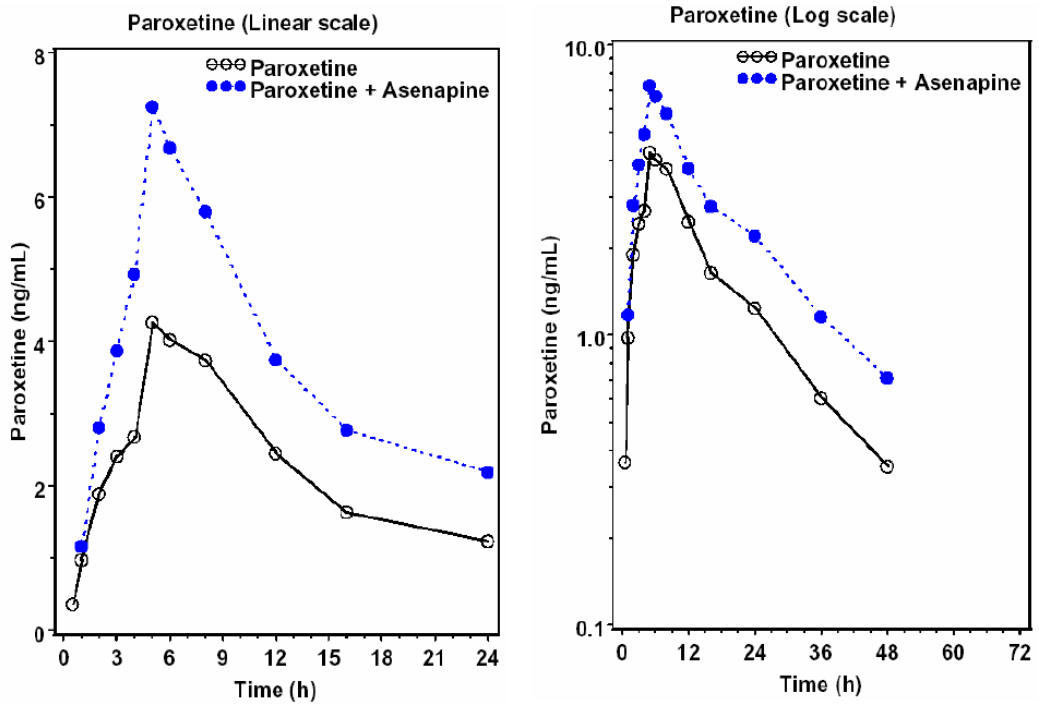


図 2.7.6.31-1 系列 A の健康成人男性におけるアセナピン併用時／非併用時の血漿中パロキセチン濃度推移（平均値、n=15）

Source: CSR Figure 2
Arm [A]: paroxetine – paroxetine + asenapine.
.

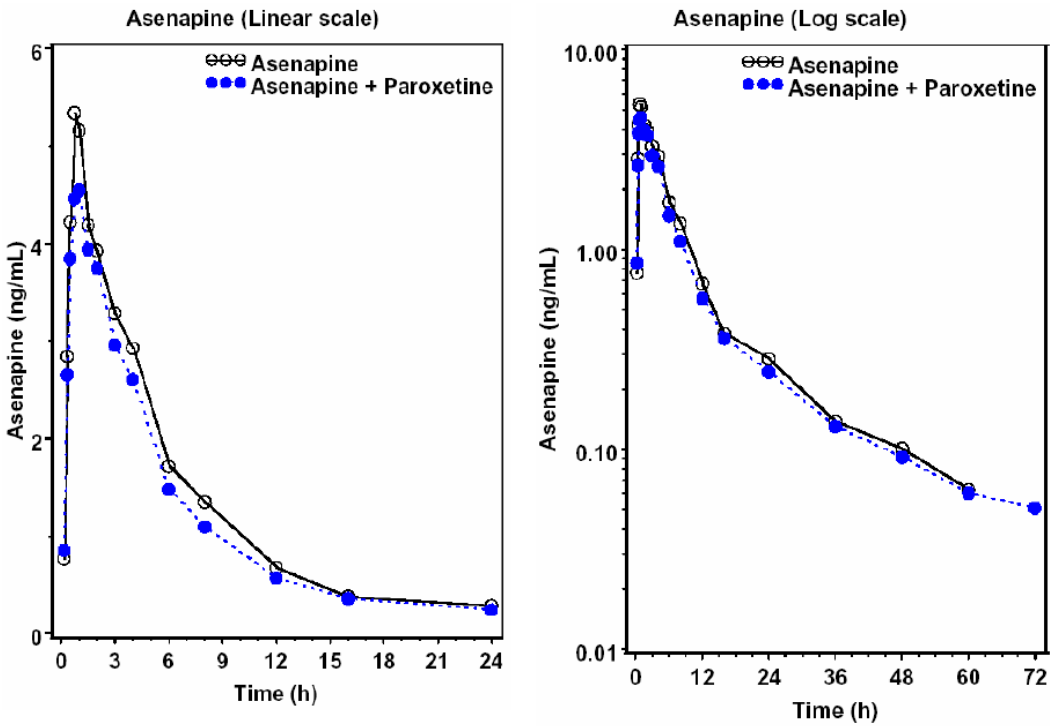


図 2.7.6.31-2 系列 B の健康成人男性におけるパロキセチン併用時／非併用時の血漿中アセナピン濃度推移（平均値、n=26）

Source: CSR Figure 3
Arm [B]: asenapine – asenapine + paroxetine.

表 2.7.6.31-1 健康成人男性におけるアセナピン併用時／非併用時の血漿中パロキセチン、パロキセチン併用時／非併用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

Parameter (unit)		Paroxetine (n=15; arm A)		Asenapine (n=26; arm B)		Desmethyl-asenapine (n=26; arm B)	
		Paroxetine	Paroxetine + Asenapine	Asenapine	Asenapine + Paroxetine	Asenapine	Asenapine + Paroxetine
t_{max} (hr)	Median	6.00	5.00	0.875	1.00	7.02	6.00
	Minimum	1.02	3.00	0.500	0.333	1.50	2.00
	Maximum	8.00	8.00	3.00	3.00	12.0	12.0
C_{max} (ng/mL)	Mean	4.46	7.49	5.70	4.95	0.515	0.550
	CV (%)	88.0	77.8	36.6	36.3	59.5	37.2
	Minimum	0.673	1.93	1.67	2.49	0.176	0.280
	Maximum	13.5	21.9	11.7	9.02	1.43	0.995
$t_{1/2}$ (hr)	Mean	11.8	12.9	22.6	26.9	20.5	21.1
	CV (%)	22.8	24.0	42.2	60.6	55.4	47.2
	Minimum	6.12	8.89	12.3	8.74	7.23	6.91
	Maximum	16.0	20.0	54.2	96.4	51.6	48.7
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·hr /mL)	Mean	74.1	128	36.4	32.6	9.10	11.8
	CV (%)	107	99.5	29.9	27.6	54.5	51.8
	Minimum	7.65	21.2	19.5	18.6	1.80	5.64
	Maximum	241	426	65.9	50.5	23.8	26.2
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr /mL)	Mean	77.7	136	38.4	34.7	11.7	14.2
	CV (%)	104	101	30.5	27.8	47.8	41.7
	Minimum	8.62	23.7	20.1	19.3	2.59	8.00
	Maximum	245	470	68.2	55.4	26.6	28.2
CL/f (L/h)	Mean	708	321	142	156	514	383
	CV (%)	105	84.8	29.9	28.8	62.6	32.8
	Minimum	81.7	42.5	73.3	90.2	178	169
	Maximum	2319	845	249	260	1835	594
Vz/f (L)	Mean	10318	5531	4506	5759	13809	11507
	CV (%)	84.0	83.0	41.7	54.0	55.8	57.2
	Minimum	1385	1230	1979	2040	2694	2546
	Maximum	28679	15302	8042	17976	30718	27382

Source: CSR Table 2

Presented mean and CV (%) refer to arithmetic mean and arithmetic CV (%), respectively.

表 2.7.6.31-2 健康成人男性におけるアセナピン併用時／非併用時の血漿中パロキセチン、パロキセチン併用時／非併用時の血漿中アセナピンの薬物動態パラメータ及び 90%信頼区間による同等性の判定結果

Parameter (unit)	Geometric mean test	Geometric mean reference	Point estimate of true ratio test / reference	90% Confidence interval	Conclusion for drug interaction
Paroxetine[#] (n=15; arm A)					
C_{max} (ng/mL)	5.73	3.15	1.82	1.59-2.09	Effect present
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·hr/mL)	83.7	43.2	1.94	1.71-2.20	Effect present
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	90.0	46.9	1.92	1.70-2.17	Effect present
Asenapine[$] (n=26; arm B)					
C_{max} (ng/mL)	4.66	5.33	0.87	0.80[*]-0.96	Effect present
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·hr/mL)	31.4	35.0	0.90	0.84-0.96	Effect absent
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	33.4	36.8	0.91	0.85-0.97	Effect absent

Source: CSR Table 3
Drug interaction present (absent): 90% CI outside (inside) acceptance range 0.80-1.25.
*: Actual value was 0.7999 rounded off to 0.80.
#: Paroxetine alone was taken as reference and the combination of paroxetine with asenapine as test treatment.
$: Asenapine alone was taken as reference and the combination of asenapine with paroxetine as test treatment.

表 2.7.6.31-3 健康成人男性におけるパロキセチン併用時／非併用時の血漿中 N-脱メチル体の薬物動態パラメータ及び 90%信頼区間による同等性の判定結果

Parameter (unit)	Geometric mean test	Geometric mean reference	Point estimate of true ratio test / reference	90% Confidence interval	Conclusion for drug interaction
Desmethyl-asenapine[*] (n=26; arm B)					
C_{max} (ng/mL)	0.52	0.45	1.14	1.03-1.26	Effect present
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·hr/mL)	10.6	7.96	1.33	1.18-1.49	Effect present
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	13.2	10.5	1.26	1.11-1.42	Effect present
Desmethyl-asenapine[*] (n=18; arm B) excluding subjects with pre-dose concentration > LLOQ					
C_{max} (ng/mL)	0.46	0.41	1.11	1.01-1.23	Effect absent
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·hr/mL)	8.73	7.36	1.18	1.05-1.34	Effect present
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	11.3	10.1	1.12	0.99-1.27	Indeterminant

Source: CSR Table 4
Drug interaction present (absent): 90% CI outside (inside) acceptance range 0.80-1.25.
Indeterminant: 90% CI outside acceptance range and 1 within 95%CI.
*: Asenapine alone was taken as reference and the combination of asenapine with paroxetine as test treatment.

2.7.6.31.3 安全性の評価

有害事象の評価には AST 集団を用いた。AST 集団は、アセナピン又はパロキセチンを 1 回以上服薬した被験者とした。登録された 47 名（系列 A：17 名、系列 B：30 名）のうち、AST 集団は 45 名（系列 A：17 名、系列 B：28 名）であった。除外した 2 名はいずれも系列 B で、アセナピン又はパロキセチンの服用前に同意撤回した。

2.7.6.31.3.1 有害事象

有害事象発現頻度の概括を表 2.7.6.31-4、因果関係別の全ての有害事象を表 2.7.6.31-6、系列ごとの期間別に発現した有害事象を表 2.7.6.31-7、表 2.7.6.31-8に示した。

系列 A 及び系列 B の全被験者に有害事象が発現した。いずれの系列でも発現が多かったのは、傾眠（系列 A 100%（17/17 名）、系列 B 89%（25/28 名））、口の感覚鈍麻（系列 A 77%（13/17 名）系列 B 82%（23/28 名））であった。

系列 A の有害事象

アセナピン 5 mg 1 日 2 回の反復投与では、全被験者に傾眠が認められた（17/17 名）。アセナピン 5 mg 1 日 2 回の反復投与中にパロキセチン 20 mg を単回併用投与した場合（Day 14）、アセナピン 5 mg 1 日 2 回の反復投与中と比較して、有害事象の発現率、事象及び程度に臨床的に重要な差は生じなかった。重篤な有害事象はなく、有害事象により投与を中止したのは 4 名であった。

系列 B の有害事象

アセナピン 5 mg の単回投与した場合（Day 2）とパロキセチン 20 mg の反復投与に併用してアセナピン 5 mg を単回投与した場合（Day 13）を比較したところ、有害事象の発現率、事象及び程度には、徐脈を除いて臨床的に重要な差は認められなかった。徐脈の発現は、アセナピンとパロキセチンの併用で 2 倍（Day 13：30%（8/27 名）、Day 2：14%（4/28 名））となった。また、アセナピンをパロキセチンと併用投与した日（Day 13）に、被験者 1 名に重篤な事象として心房細動が発現した。

表 2.7.6.31-4 有害事象発現頻度の概括（AST 集団）

カテゴリー	系列 A (n=17)					
	Day 1[c)] パロキセチン (N=17)		Day 14[c)] パロキセチン/アセナピン (N=15)		Day 1-17 (N=17)	
	n	%	n	%	n	%
有害事象発現被験者数	15	88.2	11	73.3	17	100.0
死亡[a)]	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	4	23.5
因果関係の否定できない有害事象[b)]	15	88.2	11	73.3	17	100.0
重度の有害事象	0	0.0	0	0.0	1	5.9
カテゴリー	系列 B (n=28)					
	Day 2[c)] アセナピン (N=28)		Day 13[c)] アセナピン/パロキセチン (N=27)		Day 1-16 (N=28)	
	n	%	n	%	n	%
有害事象発現被験者数	28	100.0	27	100.0	28	100.0
死亡[a)]	0	0.0	0	0.0	0	0.0
重篤な有害事象	0	0.0	0	0.0	1	3.6
有害事象による中止	0	0.0	1	3.7	1	3.6
因果関係の否定できない有害事象[b)]	27	96.4	27	100.0	27	96.4
重度の有害事象	1	3.6	4	14.8	4	14.3

Source: CSR Table 7
該当被験者数、% = 該当被験者数/評価対象被験者数×100
a) 時期に関係ない死亡とした
b) 因果関係の否定できないとは、治験責任医師によって治験薬と「関連あり」、「おそらく関連あり」又は「関連の可能性あり」と判断されたものとした
c) これらの日の投薬後に発現した有害事象

2.7.6.31.3.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.31-5に、重篤な有害事象の叙述を「2.7.6.31.5.1 重篤な有害事象の叙述」に示した。重篤な有害事象は、系列 A では発現せず、系列 B で 1 名の被験者に発現した。この被験者は、Day 13（アセナピン及びパロキセチン）に重篤な有害事象として心房細動が報告されたため、投与中止となった。本有害事象は治験薬投与と「おそらく関連あり」とされた。最終投与の約 3 ヶ月後、同じ被験者に重篤な有害事象として、糖尿病が発現した。本有害事象は治験薬投与と「おそらく関連なし」と判断された。

表 2.7.6.31-5 重篤な有害事象の一覧

系列	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
B	101029	20	男性	黒人	13	心房細動	13	14	中等度	おそらくあり a)	中止	回復
						糖尿病	128	不明	重度	おそらくなし b)	該当なし	回復したが後遺症あり（糖尿病）

Source: CSR Table 8, Appendix F Listing 3.1
MedDRA ver.9.0（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
a) アセナピンとパロキセチンの併用投与とおそらく関連あり、デキストロメトルファンとおそらく関連なし
b) アセナピン及びパロキセチンとおそらく関連なし、デキストロメトルファンと関連なし

2.7.6.31.3.3 臨床検査

臨床検査で治験薬と関連のある有害事象として、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（系列 A に投与終了後 23.5%（4/17 名））、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（系列 A に投与終了後 11.8%（2/17 名））、肝酵素上昇（系列 B に 3.6%（1/28 名））が認められた。その他の臨床検査で、治験薬と関連の可能性のある臨床的に重要な影響は他には認められなかった。

2.7.6.31.3.4 バイタルサイン

系列 A で、11.8%（2/17 名）の被験者に治験薬と因果関係が否定できない高血圧が認められた。このうち 1 名は、この事象を理由に治験を中止した。

系列 B で、Day 2 及び／又は Day 13 に徐脈が 32.1%（9/28 名）、高血圧が 3.6%（1/28 名）、低血圧が 7.1%（2/28 名）、血圧低下が 3.6%（1/28 名）、起立性低血圧が 3.6%（1/28 名）の被験者に発現した。これらの有害事象は、高血圧を除き、治験薬と「因果関係が否定できない」と判断された。

2.7.6.31.3.5 心電図

いくつかの臨床的に重要な異常が報告された。系列 A では 11.8%（2/17 名）に心電図変化が認められた。系列 B では 21.4%（6/28 名）に心電図異常が認められた。

2.7.6.31.4 まとめ

薬物動態：

アセナピン 5 mg 1 日 2 回投与後の定常状態においてパロキセチンを投与したとき、パロキセチンの C_{max} 及び曝露量（$AUC_{0\text{-}inf}$）はパロキセチン単独投与時と比較してほぼ 2 倍に増加した。

アセナピンをパロキセチン 20 mg 1 日 1 回投与と併用投与した場合（パロキセチン投与開始の 6 日後）、アセナピンの薬物動態はアセナピン単独投与時と同程度であった。

アセナピン投与により DX/DM 比がベースラインと比較して約 42%に減少したことが示すように、CYP2D6 に対してアセナピンは阻害作用を有すると考えられた。しかし、パロキセチン投与により DX/DM 比がベースラインと比較して約 3%に減少したことが示すように、アセナピンの CYP2D6 に対する阻害作用はパロキセチンに比べて非常に弱いと考えられた。

安全性：

アセナピン 5 mg 1 日 2 回の反復投与により、全ての被験者で傾眠が発現した。アセナピン 5 mg 1 日 2 回投与後の定常状態においてパロキセチン 20 mg を単回併用投与した場合、アセナピンの単独投与時と比較して、有害事象の発現率、事象及び程度に臨床的に重要な差はなかった。パロキセチン 20 mg の反復投与に併用してアセナピン 5 mg を単回投与した場合、有害事象の発現率、事象及び程度にはアセナピン 5 mg の単回投与と比較して、徐脈の発現率が 2 倍となったことを除き、臨床的に重要な差は認められなかった。アセナピンをパロキセチンと併用投与した日に重篤な事象として心房細動が発現した。

2.7.6.31.5 付録

表 2.7.6.31-6 因果関係別の全ての有害事象の一覧

器官別大分類 基本語	系列 A (N=17)						系列 B (N=28)					
	Related		Not related		Total		Related		Not related		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
感染症および寄生虫症	0	0	1	5.9	1	5.9	0	0	5	17.9	5	17.9
耳垂感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.6	1	3.6
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.6	1	3.6
鼻咽頭炎	0	0	1	5.9	1	5.9	0	0	0	0	0	0
鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.6	1	3.6
歯感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.6	1	3.6
上気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.6	1	3.6
精神障害	13	76.5	0	0	13	76.5	5	17.9	4	14.3	9	32.1
異常な夢	2	11.8	0	0	2	11.8	0	0	0	0	0	0
感情不安定	1	5.9	0	0	1	5.9	0	0	0	0	0	0
激越	3	17.6	0	0	3	17.6	1	3.6	1	3.6	2	7.1
不安	0	0	0	0	0	0	2	7.1	1	3.6	3	10.7
多幸気分	1	5.9	0	0	1	5.9	0	0	0	0	0	0
過覚醒	1	5.9	0	0	1	5.9	0	0	0	0	0	0
不眠症	10	58.8	0	0	10	58.8	2	7.1	1	3.6	3	10.7
気分変化	1	5.9	0	0	1	5.9	0	0	0	0	0	0
神経過敏	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.6	1	3.6
悪夢	4	23.5	0	0	4	23.5	0	0	0	0	0	0
神経系障害	17	100.0	0	0	17	100.0	27	96.4	0	0	27	96.4
協調運動異常	2	11.8	0	0	2	11.8	0	0	0	0	0	0
注意力障害	2	11.8	0	0	2	11.8	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	4	23.5	0	0	4	23.5	9	32.1	1	3.6	10	35.7
体位性めまい	3	17.6	0	0	3	17.6	6	21.4	0	0	6	21.4
構語障害	3	17.6	0	0	3	17.6	1	3.6	0	0	1	3.6
味覚異常	2	11.8	0	0	2	11.8	4	14.3	0	0	4	14.3
ジスキネジア	0	0	0	0	0	0	2	7.1	0	0	2	7.1
頭痛	9	52.9	0	0	9	52.9	6	21.4	4	14.3	10	35.7
記憶障害	1	5.9	0	0	1	5.9	0	0	0	0	0	0
不随意性筋収縮	1	5.9	0	0	1	5.9	1	3.6	0	0	1	3.6
精神運動亢進	1	5.9	0	0	1	5.9	1	3.6	1	3.6	2	7.1
下肢静止不能症候群	2	11.8	0	0	2	11.8	15	53.6	0	0	15	53.6
傾眠	17	100.0	0	0	17	100.0	25	89.3	0	0	25	89.3
眼障害	1	5.9	0	0	1	5.9	0	0	0	0	0	0
霧視	1	5.9	0	0	1	5.9	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	1	5.9	0	0	1	5.9	0	0	0	0	0	0
耳鳴	1	5.9	0	0	1	5.9	0	0	0	0	0	0
心臓障害	1	5.9	0	0	1	5.9	12	42.9	0	0	12	42.9
心房細動	0	0	0	0	0	0	1	3.6	0	0	1	3.6
徐脈	0	0	0	0	0	0	9	32.1	0	0	9	32.1
動悸	1	5.9	0	0	1	5.9	1	3.6	0	0	1	3.6
頻脈	0	0	0	0	0	0	1	3.6	0	0	1	3.6

器官別大分類 基本語	系列 A (N=17)						系列 B (N=28)					
	Related		Not related		Total		Related		Not related		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
血管障害	2	11.8	0	0	2	11.8	6	21.4	1	3.6	7	25.0
高血圧	2	11.8	0	0	2	11.8	0	0	1	3.6	1	3.6
低血圧	0	0	0	0	0	0	2	7.1	0	0	2	7.1
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	1	3.6	0	0	1	3.6
蒼白	0	0	0	0	0	0	4	14.3	0	0	4	14.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	5.9	2	11.8	3	17.6	2	7.1	1	3.6	3	10.7
咳嗽	1	5.9	0	0	1	5.9	0	0	1	3.6	1	3.6
呼吸困難	1	5.9	1	5.9	2	11.8	1	3.6	0	0	1	3.6
しゃっくり	0	0	0	0	0	0	1	3.6	0	0	1	3.6
喉頭痛	0	0	1	5.9	1	5.9	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	17	100.0	0	0	17	100.0	27	96.4	0	0	27	96.4
腹痛	0	0	0	0	0	0	2	7.1	0	0	2	7.1
上腹部痛	1	5.9	0	0	1	5.9	1	3.6	0	0	1	3.6
胃腸音異常	0	0	0	0	0	0	1	3.6	0	0	1	3.6
便秘	1	5.9	0	0	1	5.9	1	3.6	0	0	1	3.6
下痢	12	70.6	0	0	12	70.6	3	10.7	1	3.6	4	14.3
口内乾燥	1	5.9	0	0	1	5.9	1	3.6	0	0	1	3.6
消化不良	0	0	1	5.9	1	5.9	1	3.6	1	3.6	2	7.1
放屁	3	17.6	0	0	3	17.6	0	0	0	0	0	0
排便回数増加	1	5.9	0	0	1	5.9	0	0	0	0	0	0
歯肉出血	0	0	1	5.9	1	5.9	0	0	0	0	0	0
口の感覚鈍麻	13	76.5	0	0	13	76.5	23	82.1	0	0	23	82.1
悪心	5	29.4	0	0	5	29.4	8	28.6	0	0	8	28.6
口の錯感覚	1	5.9	0	0	1	5.9	4	14.3	0	0	4	14.3
歯痛	0	0	1	5.9	1	5.9	0	0	0	0	0	0
嘔吐	0	0	1	5.9	1	5.9	0	0	1	3.6	1	3.6
皮膚および皮下組織障害	3	17.6	0	0	3	17.6	3	10.7	0	0	3	10.7
多汗症	2	11.8	0	0	2	11.8	2	7.1	0	0	2	7.1
寝汗	1	5.9	0	0	1	5.9	1	3.6	0	0	1	3.6
発疹	1	5.9	0	0	1	5.9	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	4	23.5	3	17.6	7	41.2	4	14.3	1	3.6	5	17.9
背部痛	1	5.9	2	11.8	3	17.6	0	0	1	3.6	1	3.6
筋肉痛	2	11.8	0	0	2	11.8	3	10.7	0	0	3	10.7
頚部痛	0	0	0	0	0	0	1	3.6	0	0	1	3.6
筋肉痛（多発筋痛）	2	11.8	0	0	2	11.8	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛（肩痛）	0	0	1	5.9	1	5.9	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	4	14.3	0	0	4	14.3
頻尿	0	0	0	0	0	0	1	3.6	0	0	1	3.6
尿閉	0	0	0	0	0	0	3	10.7	0	0	3	10.7
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0	1	3.6	0	0	1	3.6
勃起不全	0	0	0	0	0	0	1	3.6	0	0	1	3.6

器官別大分類 基本語	系列 A (N=17)						系列 B (N=28)					
	Related		Not related		Total		Related		Not related		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
一般・全身障害および投与部位の状態	7	41.2	2	11.8	9	52.9	6	21.4	5	17.9	11	39.3
無力症	1	5.9	0	0	1	5.9	1	3.6	1	3.6	2	7.1
カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.6	1	3.6
悪寒	2	11.8	0	0	2	11.8	0	0	0	0	0	0
疲労	3	17.6	0	0	3	17.6	4	14.3	3	10.7	7	25.0
冷感	1	5.9	0	0	1	5.9	0	0	0	0	0	0
熱感	1	5.9	1	5.9	2	11.8	1	3.6	0	0	1	3.6
空腹	0	0	1	5.9	1	5.9	0	0	1	3.6	1	3.6
炎症	0	0	1	5.9	1	5.9	0	0	0	0	0	0
倦怠感	1	5.9	0	0	1	5.9	1	3.6	0	0	1	3.6
非心臓性胸痛	1	5.9	0	0	1	5.9	0	0	0	0	0	0
血管穿刺部位血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	2	7.1	2	7.1
臨床検査	6	35.3	1	5.9	7	41.2	4	14.3	0	0	4	14.3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	23.5	0	0	4	23.5	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	2	11.8	0	0	2	11.8	0	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加	0	0	1	5.9	1	5.9	0	0	0	0	0	0
血圧低下	0	0	0	0	0	0	1	3.6	0	0	1	3.6
心電図異常 QRS 群	1	5.9	0	0	1	5.9	0	0	0	0	0	0
心電図 QT 延長	0	0	0	0	0	0	2	7.1	0	0	2	7.1
心電図変化	1	5.9	0	0	1	5.9	0	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0	1	3.6	0	0	1	3.6

Source: CSR Appendix F Table 2.1
MedDRA ver.9.0（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（）内は下層語）
該当被験者数、% = 該当被験者数/評価対象被験者数×100
Related: 因果関係の否定できない有害事象
Not related: 因果関係が否定された有害事象

表 2.7.6.31-7 期間別（Day 1 及び Day 14）の有害事象の一覧（系列 A）

器官別大分類	基本語	系列 A Day 1 パロキセチン (N=17) Related n (%)	Day 1 パロキセチン (N=17) Total n (%)	Day 14 パロキセチン/アセナピン (N=15) Related n (%)	Day 14 パロキセチン/アセナピン (N=15) Total n (%)
感染症および寄生虫症		0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害		2 (11.8)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
	多幸気分	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	過覚醒	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害		2 (11.8)	2 (11.8)	8 (53.3)	8 (53.3)
	構語障害	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	傾眠	2 (11.8)	2 (11.8)	8 (53.3)	8 (53.3)
耳および迷路障害		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)
	耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)
胃腸障害		13 (76.5)	13 (76.5)	3 (20.0)	4 (26.7)
	下痢	12 (70.6)	12 (70.6)	3 (20.0)	3 (20.0)
	放屁	2 (11.8)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
	排便回数増加	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯肉出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
	悪心	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (6.7)	1 (6.7)
	歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)
	疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)

Source: CSR Appendix F Table 2.2
MedDRA ver.9.0（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（）内は下層語）
該当被験者数、（ ）内は割合（%） = 該当被験者数/評価対象被験者数×100
Related: 因果関係の否定できない有害事象

表 2.7.6.31-8 期間別（Day 2 及び Day 13）の有害事象の一覧（系列 B）

器官別大分類	基本語	系列 B Day 2 アセナピン (N=28) Related n (%)	系列 B Day 2 アセナピン (N=28) Total n (%)	系列 B Day 13 アセナピン/パロキセチン (N=27) Related n (%)	系列 B Day 13 アセナピン/パロキセチン (N=27) Total n (%)
感染症および寄生虫症		0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	インフルエンザ	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害		0 (0.0)	2 (7.1)	2 (7.4)	2 (7.4)
	激越	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.7)	1 (3.7)
	不安	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.7)
	神経過敏	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害		27 (96.4)	27 (96.4)	25 (92.6)	25 (92.6)
	浮動性めまい	3 (10.7)	3 (10.7)	6 (22.2)	6 (22.2)
	体位性めまい	3 (10.7)	3 (10.7)	4 (14.8)	4 (14.8)
	構語障害	1 (3.6)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	味覚異常	2 (7.1)	2 (7.1)	3 (11.1)	3 (11.1)
	ジスキネジア	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (7.4)
	頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.7)
	下肢静止不能症候群	12 (42.9)	12 (42.9)	10 (37.0)	10 (37.0)
	傾眠	25 (89.3)	25 (89.3)	22 (81.5)	22 (81.5)
心臓障害		4 (14.3)	4 (14.3)	11 (40.7)	11 (40.7)
	心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.7)
	徐脈	4 (14.3)	4 (14.3)	8 (29.6)	8 (29.6)
	動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.7)
	頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.7)
血管障害		0 (0.0)	0 (0.0)	5 (18.5)	5 (18.5)
	低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.7)
	起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.7)
	蒼白	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (14.8)	4 (14.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (7.4)
	呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.7)
	しゃっくり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.7)
胃腸障害		23 (82.1)	23 (82.1)	18 (66.7)	18 (66.7)
	腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.7)
	胃腸音異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.7)
	下痢	1 (3.6)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	消化不良	1 (3.6)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口の感覚鈍麻	19 (67.9)	19 (67.9)	16 (59.3)	16 (59.3)
	悪心	3 (10.7)	3 (10.7)	2 (7.4)	2 (7.4)
	口の錯感覚	2 (7.1)	2 (7.1)	2 (7.4)	2 (7.4)
皮膚および皮下組織障害		1 (3.6)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	多汗症	1 (3.6)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害		3 (10.7)	4 (14.3)	2 (7.4)	2 (7.4)
	背部痛	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋肉痛	2 (7.1)	2 (7.1)	2 (7.4)	2 (7.4)
	頚部痛	1 (3.6)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害		2 (7.1)	2 (7.1)	1 (3.7)	1 (3.7)
	尿閉	2 (7.1)	2 (7.1)	1 (3.7)	1 (3.7)
一般・全身障害および投与部位の状態		2 (7.1)	3 (10.7)	3 (11.1)	4 (14.8)
	無力症	1 (3.6)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	疲労	2 (7.1)	2 (7.1)	2 (7.4)	3 (11.1)
	空腹	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.7)

器官別大分類　基本語	系列 B			
	Day 2 アセナピン (N=28)		Day 13 アセナピン/パロキセチン (N=27)	
	Related n (%)	Total n (%)	Related n (%)	Total n (%)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (11.1)
血圧低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.7)
心電図 QT 延長	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (7.4)

Source: CSR Appendix F Table 2.2
MedDRA ver.9.0（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた、（）内は下層語）
該当被験者数、（ ）内は割合（%） = 該当被験者数/評価対象被験者数×100
Related: 因果関係の否定できない有害事象

2.7.6.31.5.1 重篤な有害事象の叙述

心房細動、糖尿病（被験者識別番号 101029）

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：20 歳）
性別：	男性	
体重：	78.6 kg	
身長：	187 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
アセナピンプラセボ	0	mg	舌下	投与1日前 *	-	1
アセナピン	5	mg	舌下	20[redacted]	-	1
パロキセチン	20	mg	経口	投与5日後 *	投与11日後 *	7
デキストロメトルファン	30	mg	経口	投与9日後 *	-	1
アセナピンプラセボ	0	mg	舌下	投与10日後 *	-	1
アセナピン	5	mg	舌下	投与11日後 *	-	1

事象の詳細

系列 B の Day13（ 投与11日後 * ）に、「心不全の兆候のない心電図上の**心房細動**（心室応答 75-100 bpm）」が報告された。被験者は 8 時 38 分にパロキセチン 20 mg、9 時 8 分にアセナピン 5 mg を服用した。重篤な有害事象は、10 時 30 分（アセナピン服用後 1 時間 22 分）に始まった。バイタルサインは、8 時 23 分では 139/69 mmHg 及び 68 bpm、投与後の 10 時 31 分では 109/70 mmHg 及び 92 bpm であった。心電図は、不規則な心室応答 75 bpm（QRS 96 ms、QTcF 409 ms）で P 波は認められず、心房細動を示した。バイタルサインは重篤な有害事象の継続時間中一定であった。被験者は治療のため入院した。洞調律回復のためソタロール 40 mg の静脈内投与を 2 回投与したが失敗した。enoxaparine（Clexane）を計 120 mg、血栓症予防のため皮下投与した。被験者は一晩入院した。翌朝（Day14、 投与12日後 * ）、心房細動は、プロポフォール 70 mg の静脈内単回投与による全身麻酔下で電気的除細動ショックを 1 回時実施し、終了した。その後被験者は退院した。
同日及び 7 日後に実施した心電図では、心拍数は 62、71 bpm と、洞調律は正常であり、調律異常の兆候は認められなかった。追加の心臓検査として、投与115日後*～投与117日後*に 48 時間ホルター心電図、 投与117日後 * に心エコーを実施した。
ホルター心電図では、洞律動が正常な伝導時間と通常の周波数拡散でみられた。時折、多形性心室性期外収縮がみられた。上室性頻脈や心房細動は、特に観察されなかった。心エコー図では、大動脈の直径 32 mm、左心房直径 32 mm、左心室拡張末期径 40 mm、左心室収縮末期径 26 mm であった。左心室、右心室、大動脈弁は正常に機能していた。僧帽弁閉鎖不全症はなかった。わずかな三尖弁閉鎖不全症はみられた。正常な大静脈虚脱指数が観察された。経胸壁心エコーで、ASD 又は VSD は観察されなかった。心臓内科医による傾斜台試験と問診が設定された。しかし、投与126日後 * に被験者は自身の疾患により入院したため、キャンセルされた。この被験者での器質的な心疾患はないと、心臓内科医は結論した。
器質的な心疾患がないこと及び発症時間との関連から、治験責任医師は、心房細動は、アセナピン単独投与、又はアセナピンとパロキセチンの併用投与とは「おそらく関連あり」、デキストロメトルファンとは「関連なし」と判断した。

投与126日後＊（アセナピンの最終投与の約 4 ヶ月後）に、被験者は**糖尿病**（糖尿病性ケトアシドーシス）のため自宅近くの病院に再度入院した。この 2 回目の入院の情報は、被験者とその家族の協力に制限があったため不完全である。
したがって、正式な医学報告は入手できない。入院の理由は、新規に発現した糖尿病による、糖尿病性ケトアシドーシスであった。発症の前の週、彼は多尿、多飲症及び進行性疲労を感じた。入院時の血糖値は、約 33 mmol/L で、非常に眠そうであった。インスリンの皮下投与を含めた標準治療が提供された。退院日は不明である。糖尿病コントロールのために、インスリン治療が必要であった。試験前及び試験中の血糖値は少し上昇していたが、多尿、多飲症といったケトン尿症や糖尿病の症状はなかった。したがって、臨床試験前に糖尿病の既往があったとは考えにくい。治験責任医師は、この重度の重篤な有害事象は、アセナピン又はパロキセチンと「おそらく関連なし」、デキストロメトルファンとは「関連なし」と判断した。

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
口の感覚鈍麻	同日＊	同日＊	軽度	なし	回復	明らかにあり
失神寸前の状態	同日＊	同日＊	中等度	なし	回復	可能性あり
傾眠	同日＊	同日＊	中等度	なし	回復	おそらくあり
傾眠（傾眠状態）	同日＊	同日＊	軽度	なし	回復	おそらくあり
勃起不全	投与2日後＊	投与5日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
口の感覚鈍麻	投与11日後＊	投与11日後＊	軽度	なし	回復	明らかにあり
傾眠	投与11日後＊	投与11日後＊	中等度	なし	回復	おそらくあり
不安	投与12日後＊	継続	軽度	該当なし	回復	なし

治験薬との関連性

治験責任医師は、心房細動は、アセナピン単独投与、又はアセナピンとパロキセチンの併用投与とは「**おそらく関連あり**」、デキストロメトルファンとは「**関連なし**」と判断した。
責任医師は、糖尿病は、アセナピン又はパロキセチンと「**おそらく関連なし**」、デキストロメトルファンとは「**関連なし**」と判断した。

2.7.6.32 25526 試験【5.3.3.4-02】

治験の表題	An open-label, randomized, three-period crossover study to assess the pharmacokinetic interaction between imipramine and 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：

・アセナピン及び代謝物の N-脱メチル体の単回投与薬物動態に対するイミプラミン単回投与の影響を検討する

・イミプラミン及び代謝物のデシプラミンの単回投与薬物動態に対するアセナピン単回投与の影響を検討する

副次目的：

・アセナピン及びイミプラミンを単回単独投与した場合と単回併用投与した場合の安全性及び忍容性を比較する

治験方法

単一施設、非盲検、無作為化、6 系列、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：24 名

解析時：

・安全性解析対象集団 25 名

・薬物動態解析対象集団 25 名

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）18.0 ~ 30.0 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]

Day1 に、投与 A ではアセナピン舌下錠を単独投与し、投与 C ではアセナピンとイミプラミンを併用投与した。

治療期間

単回投与、次の治験薬投与までの間に 1 週間以上の休薬期間を設けた。

	第 1 期	第 2 期	第 3 期
系列 1（n=4）	A	B	C
系列 2（n=4）	B	C	A
系列 3（n=4）	C	A	B
系列 4（n=4）	B	A	C
系列 5（n=4）	C	B	A
系列 6（n=4）	A	C	B

投与 A：アセナピン単独投与
投与 B：イミプラミン単独投与
投与 C：アセナピンとイミプラミンの併用投与
次の治験薬投与までの間に 1 週間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 A 及び投与 C では Day -1 にプラセボ舌下錠を投与した。

イミプラミン 25 mg 錠

イミプラミン 75 mg を単回経口投与
ロット番号：[redacted]
Day 1 に投与 B ではイミプラミンを単独投与し、投与 C ではアセナピンとイミプラミンを併用投与した。

投与方法は、前述の被験薬、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：

複数の時点でアセナピン、N-脱メチル体、イミプラミン及びデシプラミンの血漿中濃度を測定した。薬物動態パラメータとして C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ を算出した。

統計手法

薬物動態パラメータ：

アセナピン、N-脱メチル体、イミプラミン及びデシプラミンの血漿中濃度について記述統計量を算出した。アセナピン、イミプラミン及び両方の代謝物の自然対数変換した薬物動態パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}inf}$）について、Ciminera らによる分散分析モデル及び 90%信頼区間のアプローチ（許容範囲 0.80 ~ 1.25）を用いて薬物相互作用を検討した。

$t_{1/2}$ は、上述と同じ分散分析モデル及び 95%信頼区間を用いて古典的仮説検定を行った。t_{max} はノンパラメトリック分析を行った。

安全性：

人口統計学的データ及び安全性／忍容性について記述統計量を算出した。

要約-結論

2.7.6.32.1 被験者の内訳

同意取得した 89 名をスクリーニングし、選択基準を満たした 25 名にアセナピンが投与され、そのうち 24 名が治験を完了した。治験を完了しなかった 1 名は、喫煙の制限を遵守しなかったため、投与期に中止した。

被験者 25 名は全て白人で、年齢 18 ~ 54 歳、平均年齢は 35 歳であった。

2.7.6.32.2 薬物動態の評価

イミプラミン併用時／非併用時の血漿中アセナピン及び N-脱メチル体の濃度推移を図 2.7.6.32-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.32-1 及び表 2.7.6.32-2 に、アセナピン併用時／非併用時の血漿中イミプラミン及びデシプラミンの濃度推移を図 2.7.6.32-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.32-3 及び表 2.7.6.32-4、同等性の判定結果を表 2.7.6.32-5 に示した。

アセナピンの曝露量に対するイミプラミンによる薬物相互作用の影響は認められず、N-脱メチル体の薬物動態パラメータに対するイミプラミンによる薬物相互作用の影響も認められなかった。イミプラミンの C_{max} 及び曝露量はアセナピンとの併用投与によって変化しなかった。デシプラミンは、アセナピンとの併用投与後でも薬物動態パラメータに統計的に重要な差は認められなかった。

アセナピンの C_{max} に対してイミプラミンによる薬物相互作用の影響が認められた。平均して、併用投与後のアセナピンの C_{max} はアセナピン単独投与後に比較して 17%高かった。

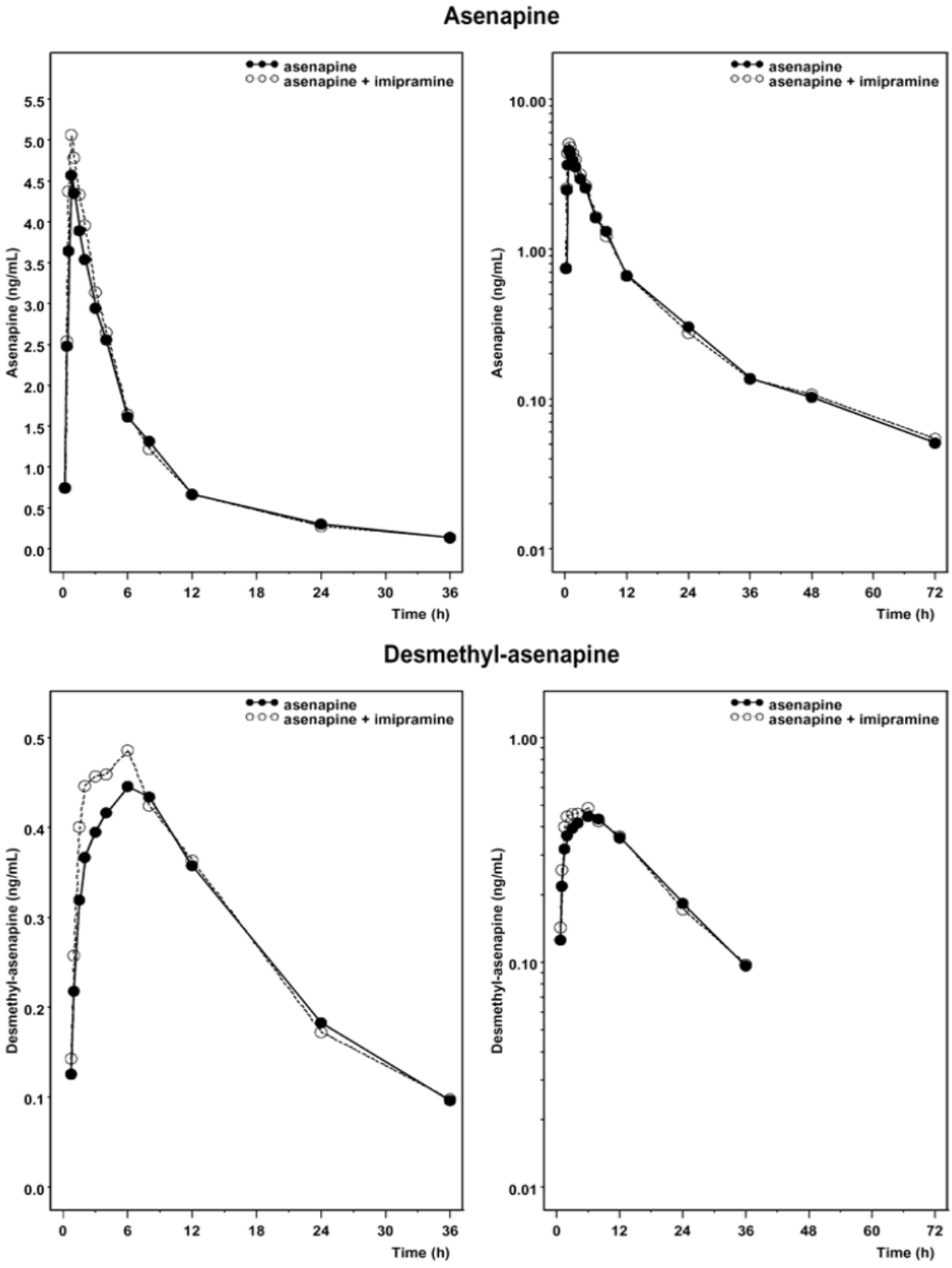


図 2.7.6.32-1 健康成人男性のイミプラミン併用時／非併用時の血漿中アセナピン及び N-脱メチル体濃度推移（平均値）

Source: CSR Figure 2
Left panel: 0-36 h, linear concentration scale; right panel: 0-72 h, logarithmic concentration scale
Note: for asenapine and desmethyl-asenapine n=24

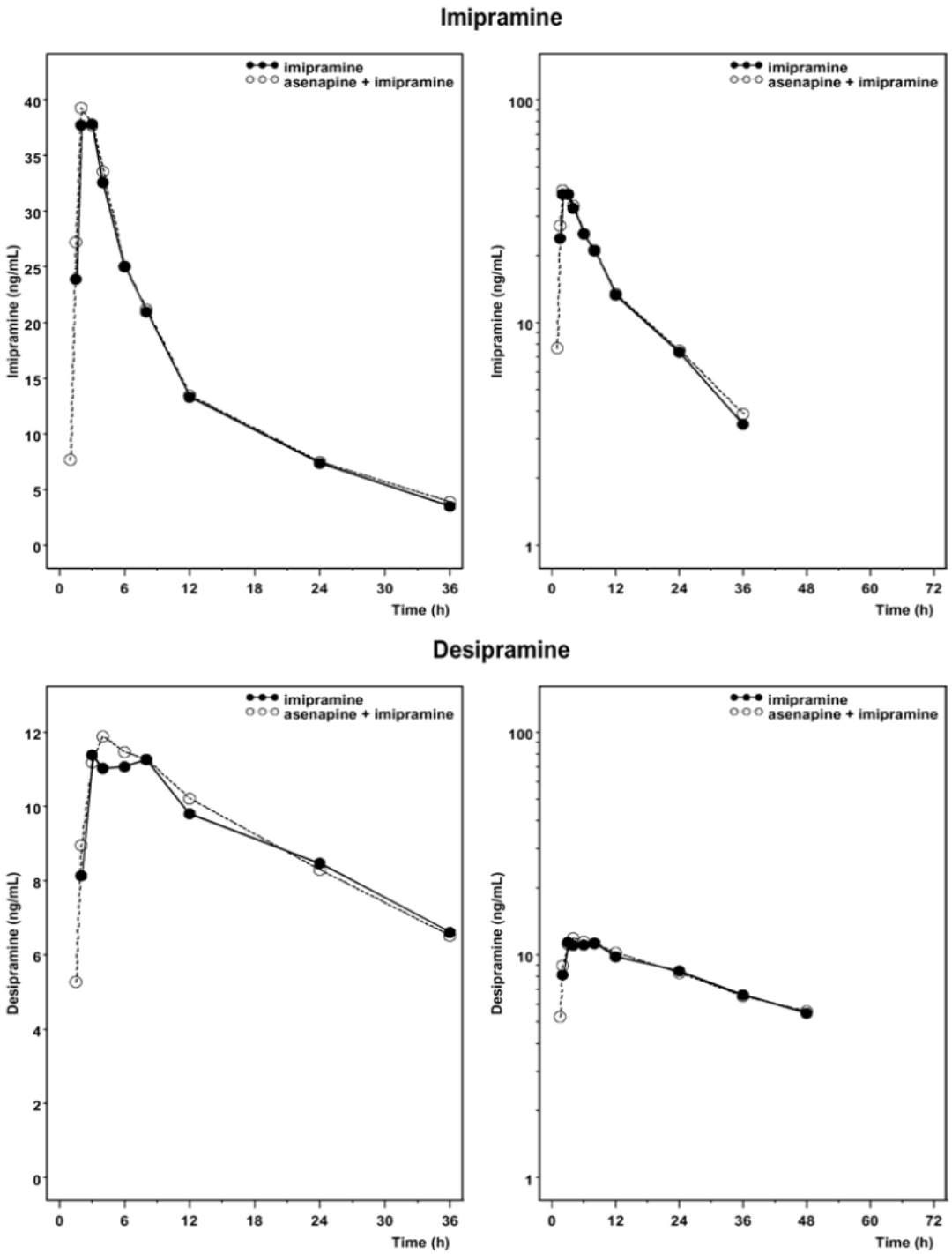


図 2.7.6.32-2 健康成人男性のアセナピン併用時／非併用時の血漿中イミプラミン及びデシプラミン濃度推移（平均値）

Source: CSR Figure 3
Left panel: 0-36 h, linear concentration scale; right panel: 0-72 h, logarithmic concentration scale
Note: for imipramine and desipramine n=24

表 2.7.6.32-1 健康成人男性のイミプラミン併用時／非併用時の血漿中アセナピンの薬物動態パラメータ

Parameter (unit)		asenapine (n=24)	asenapine + imipramine (n=24)
t_{max} (hr)	Median Min-Max	0.750 0.500-3.00	0.875 0.500-2.00
C_{max} (ng/mL)	Mean CV (%) Min-Max	4.87 34.1 2.67-9.01	5.39 36.6 0.874-10.5
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·hr/mL)	Mean CV (%) Min-Max	35.4 27.3 19.5-52.1	36.4 24.6 8.93-50.1
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	Mean CV (%) Min-Max	38.1 29.4 21.9-63.8	39.2 25.2 10.3-54.6
CL/f (L/hr)	Mean CV (%) Min-Max	143 28.9 78.3-228	144 54.6 91.5-488
V_z/f (L)	Mean CV (%) Min-Max	4934 54.6 1138-12392	5391 48.1 2186-10964
$t_{1/2}$ (hr)	Mean CV (%) Min-Max	25.5 59.9 8.13-66.8	28.7 56.4 9.94-83.0

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

表 2.7.6.32-2 健康成人男性のイミプラミン併用時／非併用時の血漿中 N-脱メチル体の薬物動態パラメータ

Parameter (unit)		asenapine (n=24)	asenapine + imipramine (n=24)
t_{max} (hr)	Median Min-Max	6.00 2.00-8.05	3.00 1.50-12.0
C_{max} (ng/mL)	Mean CV (%) Min-Max	0.490 33.5 0.313-1.08	0.541 28.3 0.299-0.881
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·hr/mL)	Mean CV (%) Min-Max	10.1 37.7 5.74-23.3	10.2 29.3 5.73-17.4
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	Mean CV (%) Min-Max	11.7 34.8 7.04-25.2	12.1 29.1 7.13-20.0
CL/f (L/hr)	Mean CV (%) Min-Max	445 28.0 188-675	427 28.4 238-667
V_z/f (L)	Mean CV (%) Min-Max	9085 29.6 3331-15967	9181 45.6 4338-26230
$t_{1/2}$ (hr)	Mean CV (%) Min-Max	14.6 28.6 9.29-24.3	15.4 40.0 9.07-34.2

Source: CSR Table 4
Presented mean and CV (%) refer to arithmetic mean and arithmetic CV (%), respectively.

表 2.7.6.32-3 健康成人男性のアセナピン併用時／非併用時の血漿中イミプラミンの薬物動態パラメータ

Parameter (unit)		imipramine (n=24)	asenapine + imipramine (n=24)
t_{max} (hr)	Median Min-Max	2.50 1.50-4.00	2.00 1.50-4.00
C_{max} (ng/mL)	Mean CV (%) Min-Max	44.6 47.1 10.4-98.7	45.0 44.4 17.7-83.8
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·hr/mL)	Mean CV (%) Min-Max	483 60.5 64.3-1060	505 56.4 164-1153
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	Mean CV (%) Min-Max	542 58.2 91.4-1175	571 56.7 183-1364
CL/f (L/hr)	Mean CV (%) Min-Max	210 83.1 63.9-820	173 52.5 55.0-410
V_z/f (L)	Mean CV (%) Min-Max	2956 40.7 1358-6788	2902 30.4 1175-4507
$t_{1/2}$ (hr)	Mean CV (%) Min-Max	12.3 37.7 4.68-23.1	13.7 44.5 6.87-31.7

Source: CSR Table 5
Presented mean and CV (%) refer to arithmetic mean and arithmetic CV (%), respectively.

表 2.7.6.32-4 健康成人男性のアセナピン併用時／非併用時の血漿中デシプラミンの薬物動態パラメータ

Parameter (unit)		imipramine (n=24)	asenapine + imipramine (n=24)
t_{max} (hr)	Median Min-Max	3.00 1.50-24.0	4.00 1.50-24.2
C_{max} (ng/mL)	Mean CV (%) Min-Max	12.8 45.4 3.45-25.3	13.4 37.1 6.22-23.4
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·hr/mL)	Mean CV (%) Min-Max	463 87.0 11.4-1390	466 78.3 78.8-1235
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	Mean CV (%) Min-Max	801 [a)] 102 154-3223	889 105 133-3461
CL/f (L/hr)	Mean CV (%) Min-Max	191 [a)] 71.3 22.1-463	185 74.9 20.6-537
V_z/f (L)	Mean CV (%) Min-Max	6334 [a)] 51.3 2641-16095	6442 45.3 2687-14757
$t_{1/2}$ (hr)	Mean CV (%) Min-Max	32.9 [a)] 58.1 12.6-82.8	41.4 96.1 13.7-190

Source: CSR Table 6
Presented mean and CV (%) refer to arithmetic mean and arithmetic CV (%), respectively.
a) n=23

表 2.7.6.32-5 健康成人男性のイミプラミン併用時／非併用時のアセナピン、N-脱メチル体、アセナピン併用時／非併用時のイミプラミン、デシプラミンの薬物動態パラメータ及び 90%信頼区間による同等性の判定結果

Parameter (unit)	Geometric mean test	Geometric mean reference	Point estimate of true ratio test / reference	90% Confidence interval	Conclusion for drug interaction
asenapine: test=combination of asenapine with imipramine, reference=asenapine (n=23)					
C_{max} (ng/mL)	5.33	4.56	1.17	1.05-1.30	present [a)]
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·hr/mL)	36.9	33.8	1.09	1.01-1.18	absent
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	39.7	36.1	1.10	1.01-1.20	absent
desmethyl-asenapine: test=combination of asenapine with imipramine, reference=asenapine (n=23)					
C_{max} (ng/mL)	0.521	0.476	1.09	1.03-1.17	absent
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·hr/mL)	9.77	9.59	1.02	0.95-1.09	absent
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	11.6	11.1	1.04	0.98-1.11	absent
imipramine: test=combination of asenapine with imipramine, reference=imipramine (n=23)					
C_{max} (ng/mL)	42.0	41.9	1.00	0.91-1.11	absent
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·hr/mL)	440	423	1.04	0.97-1.12	absent [a)]
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	501	483	1.04	0.97-1.10	absent
desipramine: test=combination of asenapine with imipramine, reference=imipramine (n=23)					
C_{max} (ng/mL)	12.7	12.2	1.04	0.98-1.11	absent
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·hr/mL)	343	340	1.01	0.96-1.06	absent [a)]
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	560	521	1.08	0.99-1.17	absent

Source: CSR Table 7

Drug interaction present (absent): 90% CI outside (inside) acceptance range 0.80-1.25.

a) for C_{max} of asenapine and $AUC_{0\text{-tlast}}$ of imipramine and desipramine the drug interaction effect was indeterminant if subject 3 was included in the analysis. Subject 3 was excluded from the analysis due to extremely low plasma concentrations in Period 2 for imipramine and desipramine and in Period 3 for asenapine.

2.7.6.32.3 安全性の評価

2.7.6.32.3.1 有害事象

有害事象発現頻度の概括を表 2.7.6.32-6 に、治験薬と因果関係が否定できない主な有害事象の一覧を表 2.7.6.32-7 に示した。

アセナピン単独投与後及びアセナピンとイミプラミンの併用投与後に全被験者に有害事象が報告された（それぞれ 24 名及び 25 名）。イミプラミン単独投与後では 80%（20/25 名）の被験者に有害事象が報告された。重度の有害事象が 4.0%（1/25 名）発現し、その他の有害事象は軽度又は中程度であった。有害事象を理由に治験から脱落した被験者はいなかった。

アセナピン単独投与後及びアセナピンとイミプラミンの併用投与後に報告された有害事象はいずれも 112 件だったのに対し、イミプラミン単独投与後に報告された有害事象は 59 件であった。

アセナピン単独投与後及びアセナピンとイミプラミンの併用投与後に高い頻度で報告された治験薬と関連のある有害事象は、傾眠、口の錯感覚、疲労、下肢静止不能症候群、味覚異常、体位性めまい、アカシジアであった。イミプラミン単独投与後に高い頻度で報告された治験薬と関連のある有害事象は、傾眠、疲労、体位性めまいであった。

重度の有害事象として、1 名に重度の失神が発現した。この被験者は、重度の有害事象を発現した前日に、イミプラミン単独投与を受け、また、喫煙のため治験への参加が中止となっていた。この有害事象はアルコール乱用と「おそらく関連あり」とされ、治験薬投与とは「おそらく関連なし」とされた。

表 2.7.6.32-6 有害事象発現頻度の概括

カテゴリー	アセナピン	イミプラミン	アセナピンとイミプラミンの併用	合計
	（N=24）	（N=25）	（N=25）	（N=25）
	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
有害事象の発現被験者数	24 (100.0)	20 (80.0)	25 (100.0)	25 (100.0)
死亡 a)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象の発現被験者	0 (0.0)	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)	0 (0.0)
因果関係の否定できない有害事象 b)	24 (100.0)	17 (68.0)	24 (96.0)	25 (100.0)
重度の有害事象	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)

Source: CSR Table 9

該当被験者数、（ ）内は割合（%） = 該当被験者数/評価対象被験者数×100

a) 時期に関係ない死亡とした

b) 因果関係の否定できないとは、治験責任医師によって治験薬と「関連あり」「おそらく関連あり」「関連の可能性あり」と判断されたものとした

表 2.7.6.32-7 治験薬と因果関係の否定できない主な有害事象の一覧

器官別大分類	基本語	アセナピン (N=24) n (%)		イミプラミン (N=25) n (%)		アセナピンとイミプラミンの併用 (N=25) n (%)	
神経系障害	傾眠	15	(63)	10	(40)	18	(72)
	口の錯感覚	13	(54)	0	(0)	14	(56)
	味覚異常	6	(25)	0	(0)	8	(32)
	下肢静止不能症候群	8	(33)	0	(0)	6	(24)
	体位性めまい	5	(21)	3	(12)	4	(16)
	アカシジア	2	(8)	0	(0)	6	(24)
	嗜眠	2	(8)	1	(4)	1	(4)
	頭痛	2	(8)	0	(0)	1	(4)
	構語障害	1	(4)	0	(0)	2	(2)
	注意力障害	1	(4)	1	(4)	1	(4)
	浮動性めまい	1	(4)	0	(0)	1	(4)
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	10	(42)	6	(24)	10	(40)
胃腸障害	口内乾燥	2	(8)	0	(0)	4	(16)
	悪心	0	(0)	1	(4)	1	(4)
筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	2	(8)	0	(0)	1	(4)
傷害、中毒および処置合併症	処置によるめまい	2	(8)	0	(0)	1	(4)
眼障害	霧視	1	(4)	1	(4)	1	(4)
腎および尿路障害	頻尿	1	(4)	0	(0)	1	(4)
	排尿異常	0	(0)	1	(4)	1	(4)

Source: CSR Table 10
MedDRA ver. 8.1（和訳には MedDRA/J ver 17.0 を用いた）
該当被験者数、（ ）内は割合（%） = 該当被験者数/評価対象被験者数×100

2.7.6.32.4 まとめ

薬物動態：

イミプラミン及び代謝物のデシプラミンの薬物動態パラメータはアセナピンとの併用投与後でも変化しなかった。イミプラミンとの併用投与はアセナピンの総曝露量にも代謝物の N-脱メチル体の薬物動態パラメータにも影響を及ぼさなかった。イミプラミンとの併用投与によってアセナピンの C_{max} が 17%増加したが、安全性及び有効性の両方の観点から臨床的に重要ではないと判断された。

安全性：

安全性解析の結果から、アセナピン 5 mg 錠の単独又はイミプラミン 75 mg との併用による舌下投与は安全で中等度の忍容性を示し、イミプラミン 75 mg の投与は安全で忍容性も良好であることが明らかになった。安全性及び忍容性に関して、アセナピン単独投与とアセナピン及びイミプラミン併用投与の間に重要な差は認められなかった。

2.7.6.33 25527 試験【5.3.3.4-03】

治験の表題	An open-label, randomized, two-way crossover interaction study to investigate the effect of steady state valproate on the single dose pharmacokinetics 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：オランダ
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：

・アセナピン及び代謝物の単回投与薬物動態に対する定常状態のバルプロ酸の影響を検討する

副次目的：

・アセナピンを単独で単回投与した場合とバルプロ酸併用下で単回投与した場合の安全性及び忍容性を比較する

治験方法

単一施設、非盲検、無作為化、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

解析時：安全性解析対象集団 28 名、薬物動態解析対象集団 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 ~ 55 歳、Body Mass Index（BMI）18.0 ~ 30.0 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]

治療期間

・対照投与（系列 A）
  - プラセボを Day -1 に単回舌下投与
  - アセナピンを Day 1 に単回舌下投与

・試験投与（系列 B）
  - バルプロ酸を Day 1 ~ 9 に 1 日 2 回経口投与
  - プラセボを Day 6 に単回舌下投与
  - アセナピンを Day 7 に単回舌下投与

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]

バルプロ酸 500 mg 腸溶錠

バルプロ酸を 1 日 2 回経口投与

ロット番号：[redacted]

評価基準

薬物動態：

複数の時点でアセナピン、N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体の血漿中濃度を測定した。薬物動態パラメータとして C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、$AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、（wn-）CL/f 及び（wn-）Vz/f を算出した。

安全性：

有害事象の持続的なモニタリング、並びにフローチャートに示した測定日の一般臨床検査値、心電図及びバイタルサインのモニタリングを行った。

統計手法

薬物動態パラメータ：

アセナピン、N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体の血漿中濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。

自然対数変換した薬物動態パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}inf}$）について、分散分析を行い、90%信頼区間のアプローチ（許容範囲 0.80 ~ 1.25）を用いて薬物相互作用を検討した。

他の薬物動態パラメータは、分散分析及び 95%信頼区間を用いて古典的仮説検定を行った。t_{max} はノンパラメトリック分析を行った。

安全性：

人口統計学的データ、バイタルサイン、臨床検査の安全性パラメータについて記述統計量を算出した。

要約-結論

2.7.6.33.1 被験者の内訳

同意取得した 137 名をスクリーニングし、28 名を登録した。このうち、24 名が治験を完了し、4 名が治験を中止した。治験の中止理由は、有害事象の発現 3 名、同意の撤回 1 名であった。

治験薬を服用した 25 名のうち白人が 18 名、アジア人が 2 名、黒人が 5 名であった。

年齢 19 ~ 53 歳、平均年齢 31 歳であった。

2.7.6.33.2 薬物動態の評価

バルプロ酸併用時／非併用時の血漿中アセナピン、N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体の濃度推移を図 2.7.6.33-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.33-1 に、同等性の判定結果を表 2.7.6.33-2 に示した。

薬物動態の評価には、動態評価を 1 回以上実施した被験者 25 名のうち、クロスオーバーの第 1 期に治験を中止した 1 名を除外した 24 名のデータを用いた。

アセナピンの薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC）並びに N-脱メチル体の C_{max} に関して薬物相互作用は認められなかった。しかし、N^+-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC）並びに N-脱メチル体の AUC に対してはバルプロ酸による薬物相互作用の影響が認められた。平均して、併用投与後の N^+-グルクロン酸抱合体の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} はアセナピン単独投与後のそれぞれ約 14%及び 15%であった。N-脱メチル体は、併用投与後の $AUC_{0\text{-}inf}$ がアセナピン単独投与後と比較して 30%低かった。

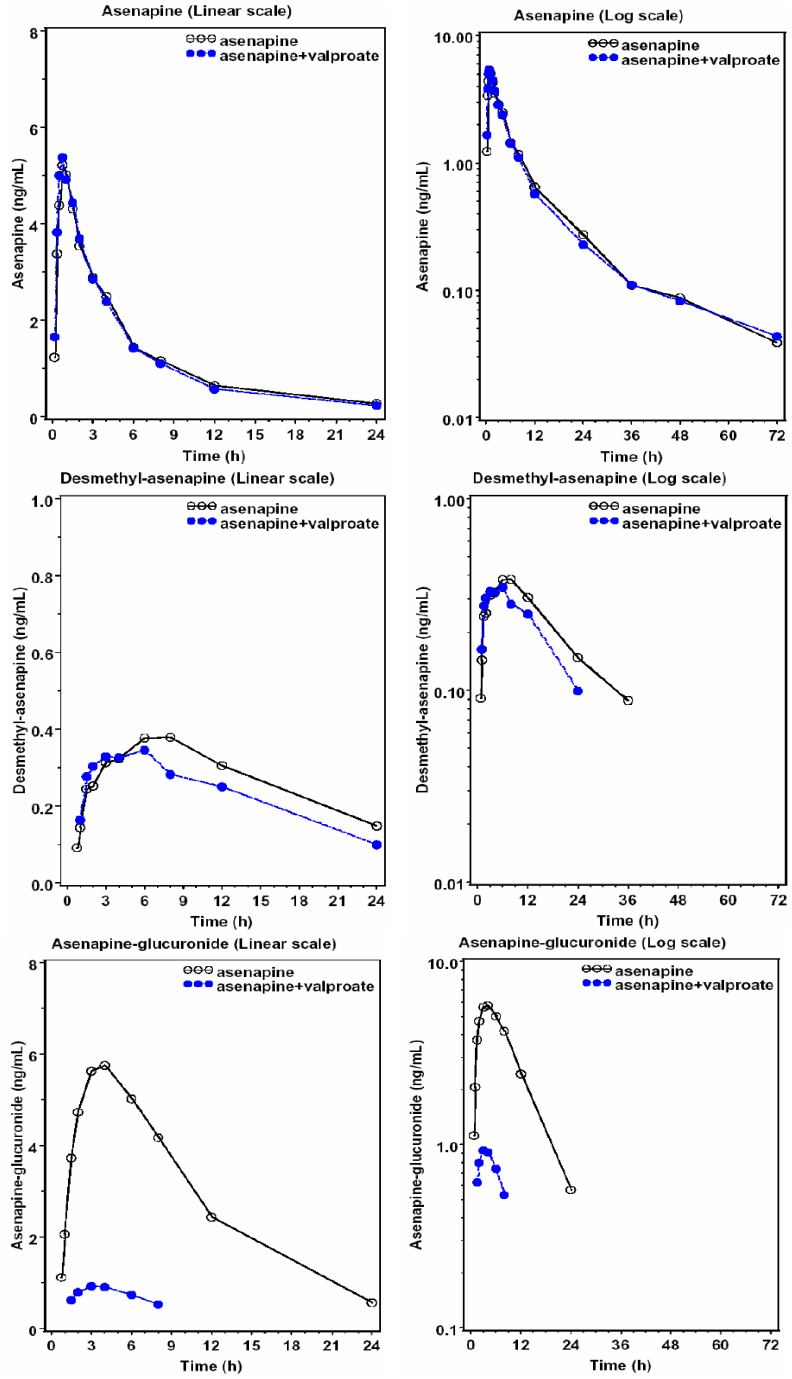


図 2.7.6.33-1 健康成人男性のバルプロ酸併用時／非併用時の血漿中アセナピン、N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体濃度推移（平均値、n=24）

Source: CSR Figure 2

表 2.7.6.33-1 健康成人男性のバルプロ酸併用時／非併用時の血漿中アセナピン、N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ

Parameter (unit)		Asenapine		Desmethyl-asenapine		Asenapine-glucuronide	
		asenapine	asenapine + valproate	asenapine	Asenapine + valproate*	asenapine	Asenapine + valproate#
t_{max} (hr)	Minimum	0.333	0.333	1.50	1.50	3.00	2.00
	Maximum	1.50	1.50	12.0	12.0	6.02	6.05
	Median	0.875	0.750	6.00	3.50	4.00	3.03
C_{max} (ng/mL)	Mean	5.74	5.79	0.409	0.399	6.01	0.987
	CV (%)	50.5	46.2	32.5	42.7	48.9	64.9
	Minimum	2.38	1.64	0.252	0.149	2.21	0.250
	Maximum	15.9	15.5	0.791	0.943	12.7	2.58
$t_{1/2}$ (hr)	Mean	22.9	27.6	14.2	10.3	9.36	5.08
	CV (%)	37.9	37.8	28.0	21.0	74.0	33.7
	Minimum	8.27	9.24	7.72	6.74	4.53	2.86
	Maximum	38.8	57.4	24.2	14.7	33.8	9.25
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·hr/mL)	Mean	34.3	33.2	8.19	5.74	70.9	6.50
	CV (%)	29.5	26.8	41.0	57.7	49.6	74.2
	Minimum	16.6	16.2	4.48	0.829	18.0	0.125
	Maximum	56.7	53.0	19.1	18.1	152	18.4
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	Mean	35.9	35.3	9.70	7.14	76.2	10.4
	CV (%)	29.8	27.4	36.9	44.4	46.8	40.5
	Minimum	17.1	17.5	5.54	3.65	25.3	4.93
	Maximum	58.3	55.4	21.2	19.1	159	21.8
CL/f (L/hr)	Mean	154	154	541	752	133	905
	CV (%)	36.2	31.7	29.0	31.5	51.2	39.7
	Minimum	85.8	90.3	224	249	51.0	372
	Maximum	293	286	859	1304	321	1644
Vz/f (L)	Mean	4635	5964	10632	10832	1510	6979
	CV (%)	28.7	45.3	27.3	28.1	51.3	61.4
	Minimum	2519	2091	4438	3664	774	2066
	Maximum	6848	13538	15992	17463	3953	15809

Source: CSR Table 3

Presented mean and CV（%）refer to arithmetic mean and arithmetic CV（%）, respectively.

n=24 except *: n=22 for $t_{1/2}$, $AUC_{0\text{-}inf}$, CL/f, and Vz/f; #: n=23 for t_{max}, and n=20 for $t_{1/2}$, $AUC_{0\text{-}inf}$, CL/f, and Vz/f.

表 2.7.6.33-2 健康成人男性のバルプロ酸併用時／非併用時のアセナピン、N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ及び 90%信頼区間による同等性の判定結果

Parameter (unit)	Geometric (LS) mean test (n=24)	Geometric (LS) mean reference (n=24)	Point estimate of true ratio test / reference	90% Confidence interval	Conclusion for drug effect
	Asenapine				
C_{max} (ng/mL)	5.30	5.18	1.02	0.91-1.15	Effect absent
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·hr/mL)	32.0	32.7	0.98	0.90-1.06	Effect absent
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	33.9	34.2	0.99	0.91-1.08	Effect absent
	Desmethyl-asenapine				
C_{max} (ng/mL)	0.37	0.39	0.94	0.85-1.04	Effect absent
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·hr/mL)	4.96	7.69	0.65	0.55-0.76	Effect present
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)*	6.67	9.52	0.70	0.64-0.77	Effect present
	Asenapine-glucuronide				
C_{max} (ng/mL)	0.81	5.34	0.15	0.13-0.18	Effect present
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·hr/mL)	3.92	62.1	0.06	0.04-0.10	Effect present
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)#	9.82	72.3	0.14	0.12-0.16	Effect present

Source: CSR Table 4

Drug interaction present（absent）: 90% CI outside（inside）acceptance range 0.80-1.25.

Asenapine alone was taken as reference and the combination of asenapine with valproate as test treatment.

*: n=22; #: n=20; LS: Least-squares

2.7.6.33.3 安全性の評価

2.7.6.33.3.1 有害事象

安全性解析対象は 28 名であった。このうち、系列 A（アセナピン）の対象被験者は 26 名、系列 B（バルプロ酸及びアセナピン）の対象被験者は 27 名であった。

有害事象発現頻度の概括を表 2.7.6.33-3 及び表 2.7.6.33-4 に、主な有害事象の一覧を表 2.7.6.33-5 及び表 2.7.6.33-6 に示した。重篤な有害事象は発現しなかった。

有害事象は、系列 A（アセナピン）で 96.2%（25/26 名）、系列 B（バルプロ酸及びアセナピン）で 96.3%（26/27 名）の被験者に発現した。系列 B（バルプロ酸及びアセナピン）に 1/27 名（3.7%）に重度の傾眠が発現した。その他の有害事象はすべて軽度又は中等度であった。

発現率の高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、傾眠、口の錯感覚、味覚異常、下肢静止不能症候群、浮動性めまい、体位性めまい、頭痛、疲労であった。傾眠の持続時間（平均値）は、系列 A（アセナピン）で 5.4 時間、系列 B（バルプロ酸及びアセナピン）で 18 時間と、系列 B の方が長かった。系列 B（バルプロ酸及びアセナピン）では、治験薬との因果関係が否定できない胃腸障害、頭痛及び疲労の発現頻度が、系列 A（アセナピン）よりも高かった。系列 A（アセナピン）で被験者 1/26 名（3.8%）に失神がみられた。

被験者 3 名は、アセナピン投与前にバイタルサインが本治験の安全性範囲から外れていたため、治験を中止した。

表 2.7.6.33-3 有害事象発現頻度の概括

カテゴリー	アセナピン（N=26） n (%)	バルプロ酸とアセナピンの併用（N=27） n (%)	合計（N=28） n (%)
有害事象発現被験者数	25 (96.2)	26 (96.3)	27 (96.4)
死亡 a)	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	1 (3.8)	2 (7.4)	3 (10.7)
因果関係の否定できない有害事象 b)	24 (92.3)	25 (92.6)	26 (92.9)
重度の有害事象	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)

Source: CSR Table 7

該当被験者数、（ ）内は割合（%） = 該当被験者数/評価対象被験者数×100

a) 時期に関係ない死亡とした

b) 因果関係の否定できないとは、治験責任医師によって治験薬と「関連あり」「おそらく関連あり」「関連の可能性あり」と判断されたものとした

表 2.7.6.33-4 有害事象発現頻度の概括（系列 B 時期別）

カテゴリー	バルプロ酸 Day 1-6 （N=27） n (%)	バルプロ酸と アセナピンの併用 Day 7-10 [c)] （N=26） n (%)
有害事象発現被験者数	14 (51.9)	26 (96.3)
死亡 [a)]	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象による中止	0 (0.0)	2 (7.4)
因果関係の否定できない有害事象 [b)]	10 (37.0)	25 (92.6)
重度の有害事象	0 (0.0)	1 (3.7)

Source: CSR Table 7

該当被験者数、（ ）内は割合（%） = 該当被験者数/評価対象被験者数×100

a) 時期に関係ない死亡とした

b) 因果関係の否定できないとは、治験責任医師によって治験薬と「関連あり」、「おそらく関連あり」又は「関連の可能性あり」と判断されたものとした

c) バルプロ酸とアセナピンの併用 Day 7-10 は､実際は 26 名であったが 27 名で発現率を計算した。これは、the Organon macro’s を用いたサブグループの比較のためである。

表 2.7.6.33-5 主な有害事象の一覧

器官別大分類	基本語	アセナピン (N=26) n (%)		バルプロ酸と アセナピンの併用 (N=27) n (%)	
神経系障害	傾眠	20	(77)	20	(74)
	口の錯感覚	15	(58)	13	(48)
	味覚異常	6	(23)	10	(37)
	体位性めまい	4	(15)	6	(22)
	浮動性めまい	5	(19)	5	(19)
	下肢静止不能症候群	7	(27)	5	(19)
	頭痛	1	(4)	6	(22)
	アカシジア	2	(8)	2	(7)
胃腸障害	腹部不快感	0	(0)	2	(7)
	下痢	1	(4)	2	(7)
	口内乾燥	1	(4)	2	(7)
	放屁	0	(0)	2	(7)
	悪心	1	(4)	3	(11)
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	2	(8)	6	(22)
心臓障害	徐脈	1	(4)	2	(7)
血管障害	低血圧	1	(4)	2	(7)

Source: CSR Table 8

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

該当被験者数、（ ）内は割合（%） = 該当被験者数/評価対象被験者数×100

表 2.7.6.33-6 主な有害事象の一覧（系列 B 時期別）

器官別大分類	基本語	バルプロ酸 Day 1-6 （N=27）	バルプロ酸と アセナピンの併用 Day 7-10 （N=26）
神経系障害	傾眠	0	20
	口の錯感覚	0	13
	味覚異常	0	10
	体位性めまい	0	6
	浮動性めまい	3	2
	下肢静止不能症候群	0	5
	頭痛	4	3
	アカシジア	0	2
胃腸障害	腹部不快感	2	0
	下痢	1	1
	口内乾燥	0	2
	放屁	2	0
	悪心	1	2
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	2	4
心臓障害	徐脈	0	2
血管障害	低血圧	0	2

Source: CSR Table 9
MedDRA ver.8.1（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

2.7.6.33.3.2 臨床検査

臨床検査では、治験薬と因果関係が否定できないと判断される臨床的に重要な影響は認められなかった。

2.7.6.33.3.3 バイタルサイン

バイタルサインに関連した有害事象がいくつか報告された。

徐脈が系列 A（アセナピン）に 4%（1/26 名）、系列 B（バルプロ酸及びアセナピン）に 7%（2/27 名）の被験者に発現した。系列 B の 1 名は仰臥位での徐脈（意識消失はない）の発現であった。

2.7.6.33.4 まとめ

薬物動態：

バルプロ酸の併用投与によって、アセナピンの薬物動態パラメータには影響はみられず、N-脱メチル体の曝露量は30%の低下、N^+-グルクロン酸抱合体のC_{max}及び曝露量は約15%及び14%の低下が認められた。

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、単独及びバルプロ酸との併用のいずれでも、安全で中等度の忍容性を示すことが明らかになった。アセナピンとバルプロ酸の併用投与ではアセナピン単独投与と比較して傾眠の持続時間が長く、胃腸障害、頭痛及び疲労の発現頻度が高かったことを除けば、安全性及び忍容性に関して、アセナピン単独投与とアセナピン及びバルプロ酸併用投与の間に重要な差は認められなかった。

2.7.6.34 25528 試験【5.3.3.4-04】

治験の表題	An open-label, interaction study to investigate the effect of steady state carbamazepine on the single dose pharmacokinetics 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：ドイツ
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：

・アセナピン及び代謝物の単回投与薬物動態に対する定常状態のカルバマゼピンの影響を検討する

副次目的：

・アセナピンを単独で単回投与した場合とカルバマゼピン併用下で単回投与した場合の安全性及び忍容性を比較する

治験方法

単一施設、非盲検、1 群試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：24 名

解析時：

・登録及び All subjects-treated group（AST 集団）：29 名

・All subjects-pharmacokinetically-evaluable group（ASPE 集団）：27 名（このうち、薬物動態解析は 24 名）

・投与完了：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 ~ 45 歳、Body Mass Index（BMI）が 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]

治療期間

プラセボ舌下錠を単回舌下投与：Day -1 及び Day 19

アセナピン 5 mg 舌下錠を単回舌下投与：Day 1 及び Day 20

カルバマゼピン 200 mg を 1 日 2 回経口投与：Day 4 ~ 7

カルバマゼピン 400 mg を 1 日 2 回経口投与：Day 8 ~ 22

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]

カルバマゼピン 200 mg 錠

カルバマゼピン 200 mg 錠（1 錠又は 2 錠）を 1 日 2 回経口投与

ロット番号：[redacted]

評価基準

薬物動態：

複数の時点でアセナピン、N-脱メチル体、N^+-グルクロン酸抱合体及び N-酸化体の血漿中濃度を測定した。ほとんどの検体が定量下限未満だった N-酸化体を除き、薬物動態パラメータとして C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、$AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、（wn-）CL/f 及び（wn-）Vz/f を算出した。

CYP3A4 活性は、カルバマゼピンの投与前及び投与中に尿検体を採取し、6β-ヒドロキシコルチゾール／遊離コルチゾール比を調べた。

安全性：

（重篤な）有害事象、身体学的検査、一般臨床検査、心電図及びバイタルサインを評価した。

統計手法

薬物動態パラメータ：

アセナピン、N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体の血漿中濃度、薬物動態パラメータ及び尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／遊離コルチゾール比の記述統計量を算出した。

自然対数変換した薬物動態パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}inf}$）について、対応のある t 検定及び 90%信頼区間（許容範囲 0.80 ~ 1.25）を用いて薬物相互作用を検討した。

他の薬物動態パラメータは、対応のある t 検定及び 95%信頼区間を用いて古典的仮説検定を行った。t_{max} はノンパラメトリック分析を行った。

6β-ヒドロキシコルチゾール／遊離コルチゾール比は、対応のある t 検定を行った。

安全性：

人口統計学的データ及び安全性／忍容性パラメータについて記述統計量を算出した。

要約-結論

2.7.6.34.1 被験者の内訳

健康成人男性 29 名を登録し、このうち 24 名は計画どおりに治験を完了し、5 名は治験を中止した。5 名のうち、2 名は Day -1 に除外基準への該当の発覚により、1 名はアセナピン単独投与後の同意撤回により、2 名はカルバマゼピン投与中の有害事象により、治験を中止した。安全性解析には AST 集団 29 名が、薬物動態解析には ASPE 集団 27 名中、治験を完了した 24 名が対象となった。

被験者 29 名は全て白人で、年齢 18 ~ 45 歳、平均年齢は 31.3 歳であった。

2.7.6.34.2 薬物動態の評価

薬物動態の評価には ASPE 集団を用いた。ASPE 集団は、動態評価を 1 回以上実施した被験者とした。ASPE 集団は 27 名であったが、治験を完了した 24 名のデータを薬物動態の解析に用いた。

カルバマゼピン併用時／非併用時の血漿中アセナピン、N-脱メチル体、N^+-グルクロン酸抱合体の濃度推移を図 2.7.6.34-1 及び図 2.7.6.34-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.34-1 ~ 表 2.7.6.34-3 に、

同等性の判定を表 2.7.6.34-4 に示した。N-酸化体はほとんどの検体が定量下限（0.100 ng/mL）未満だったため、N-酸化体の薬物動態パラメータは算出できなかった。

アセナピン、代謝物の N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体のいずれについても、薬物動態に対するカルバマゼピンによる薬物相互作用の影響が認められた。平均して、併用投与後のアセナピンの $AUC_{0\text{-}inf}$ はアセナピン単独投与後に比較して 16%低かった。N-脱メチル体は、併用投与後の $AUC_{0\text{-}inf}$ はアセナピン単独投与後に比較して 30%低く、N^+-グルクロン酸抱合体は 16%低かった。C_{max} に対する影響はアセナピン及び N-脱メチル体の AUC に対する影響と同程度であった。N^+-グルクロン酸抱合体の C_{max} についても、アセナピン単独投与後に比較して低かったが、統計的に有意な差ではなかった。

カルバマゼピン（Day 4 ~ 7 は 200 mg を 1 日 2 回、Day 8 ~ 22 は 400 mg を 1 日 2 回）の投与中で、尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／遊離コルチゾール比を投与前（Day -1）と投与中（Day 19）で比較することによって、カルバマゼピンの CYP3A4 に対する誘導作用を検証した。その結果、Day 19 の尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／遊離コルチゾール比が Day -1 よりも約 4 倍高く、CYP3A4 活性に対するカルバマゼピンの誘導作用が認められた。

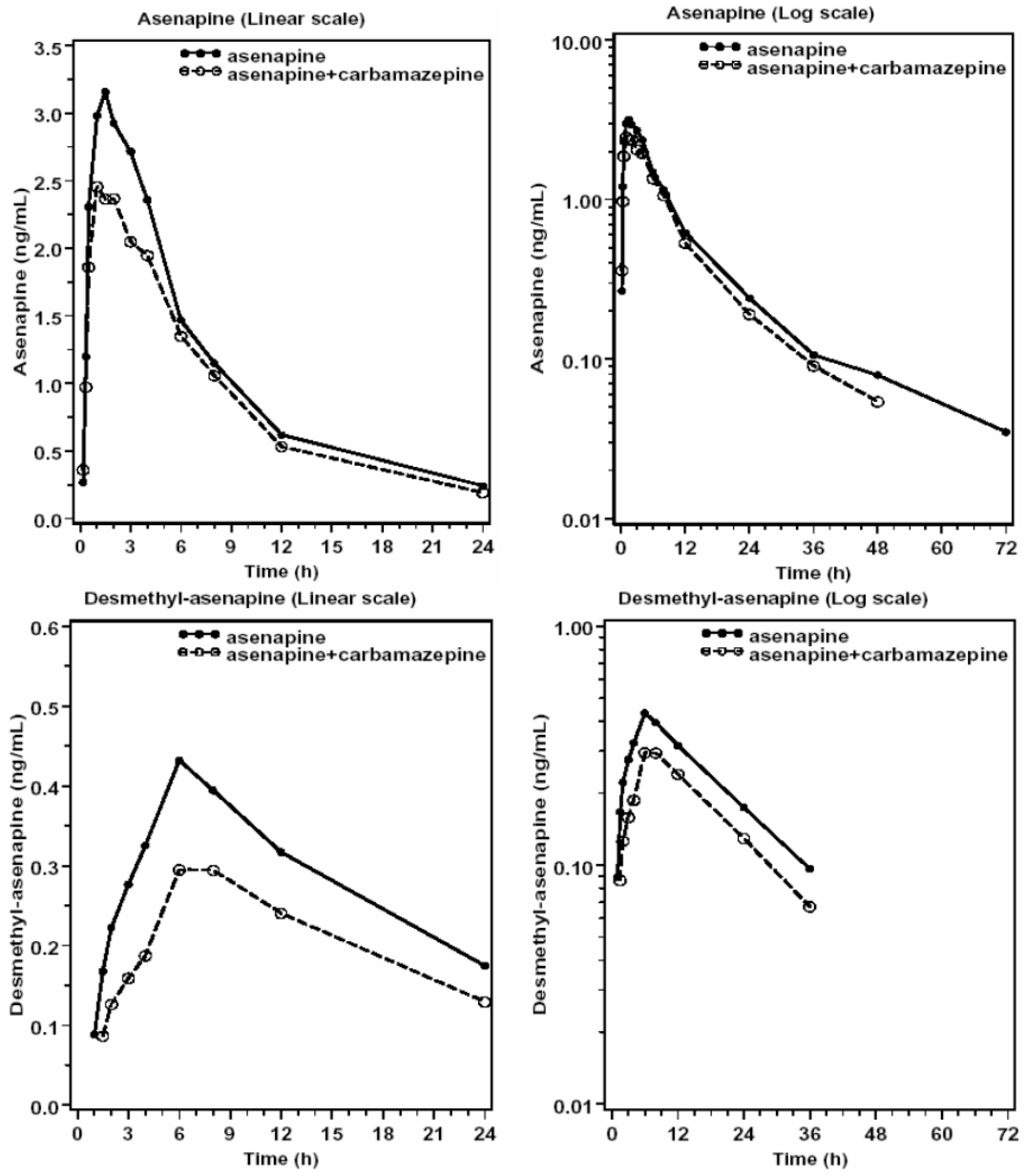


図 2.7.6.34-1 健康成人男性のカルバマゼピン併用時／非併用時の血漿中アセナピン及び N-脱メチル体濃度推移（平均値）

Source: CSR Figure 1
Note: for asenapine and desmethyl-asenapine n=24

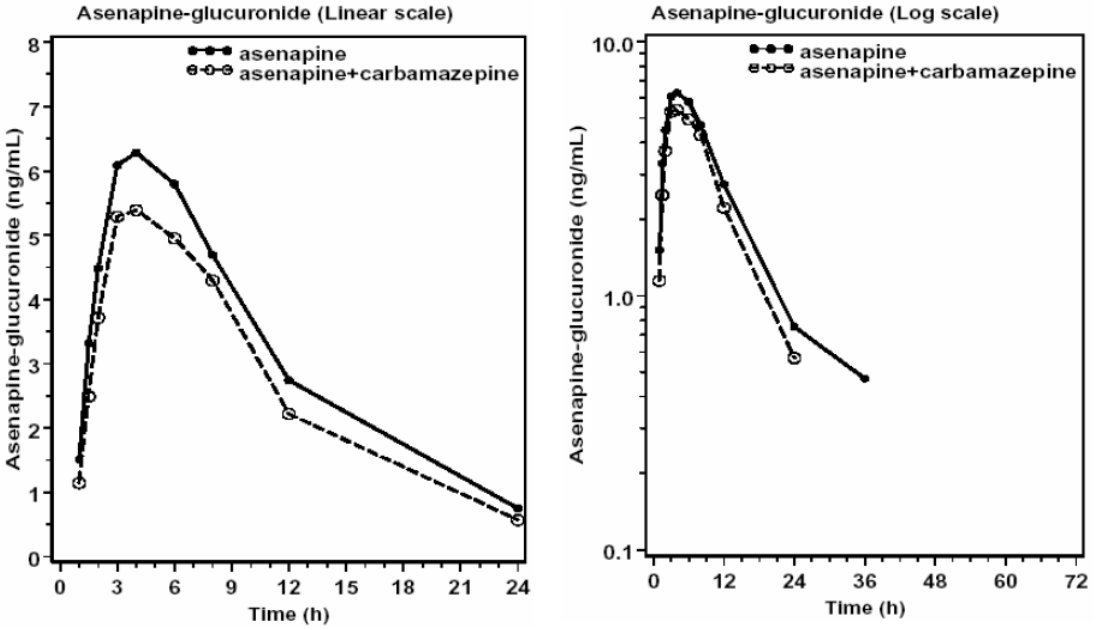


図 2.7.6.34-2 健康成人男性のカルバマゼピン併用時／非併用時の血漿中 N^+-グルクロン酸抱合体濃度推移（平均値）

Source: CSR Figure 2
Note: for asenapine-glucuronide n=23

表 2.7.6.34-1 健康成人男性のカルバマゼピン併用時／非併用時の血漿中アセナピンの薬物動態パラメータ

Parameter (unit)		Asenapine (n=24)	Asenapine + carbamazepine (n=24)
t_{max} (hr)	Median Min-Max	1.25 0.500-2.00	1.00 0.500-4.00
C_{max} (ng/mL)	Mean CV (%) Min-Max	3.46 26.3 1.67-5.76	2.94 32.7 1.44-5.27
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·hr/mL)	Mean CV (%) Min-Max	29.7 28.4 14.3-45.9	24.3 24.1 15.0-35.5
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	Mean CV (%) Min-Max	31.0 27.5 14.8-47.1	25.6 22.2 15.6-36.1
CL/f (L/hr)	Mean CV (%) Min-Max	175 31.9 106-338	206 23.7 139-321
V_z/f (L)	Mean CV (%) Min-Max	5167 57.9 1403-12437	5729 63.1 1853-15200
$t_{1/2}$ (hr)	Mean CV (%) Min-Max	20.6 47.8 6.45-46.1	19.4 61.6 7.29-49.8

Source: CSR Table 4
Presented mean and CV (%) refer to arithmetic mean and arithmetic CV (%), respectively.

表 2.7.6.34-2 健康成人男性のカルバマゼピン併用時／非併用時の血漿中 N-脱メチル体の薬物動態パラメータ

Parameter (unit)		Asenapine (n=24)	Asenapine + carbamazepine (n=24)
t_{max} (hr)	Median Min-Max	6.00 3.00-12.0	6.00 6.00-12.0
C_{max} (ng/mL)	Mean CV (%) Min-Max	0.447 23.1 0.245-0.617	0.314 25.1 0.140-0.474
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·hr/mL)	Mean CV (%) Min-Max	9.01 30.0 3.65-13.9	6.05 35.3 2.40-10.5
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	Mean CV (%) Min-Max	11.0 29.8 4.28-16.8	7.72 29.8 4.00-13.2
CL/f (L/hr)	Mean CV (%) Min-Max	478 37.8 283-1110	675 32.7 361-1190
V_z/f (L)	Mean CV (%) Min-Max	11296 46.1 4965-25844	14475 34.4 8417-27983
$t_{1/2}$ (hr)	Mean CV (%) Min-Max	18.3 67.0 8.35-63.3	15.7 37.4 9.86-33.6

Source: CSR Table 5
Presented mean and CV (%) refer to arithmetic mean and arithmetic CV (%), respectively.

表 2.7.6.34-3 健康成人男性のカルバマゼピン併用時／非併用時の血漿中 N^+-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ

Parameter (unit)		Asenapine (n=23)	Asenapine + carbamazepine (n=23)
t_{max} (hr)	Median Min-Max	4.00 3.00-8.00	4.00 3.00-8.02
C_{max} (ng/mL)	Mean CV (%) Min-Max	6.54 36.5 2.12-10.7	5.80 33.8 2.69-9.90
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·hr/mL)	Mean CV (%) Min-Max	84.2 45.8 22.4-160	67.6 36.0 24.1-126
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	Mean CV (%) Min-Max	93.2 44.9 34.0-175	75.4 33.9 33.0-132
CL/f (L/hr)	Mean CV (%) Min-Max	107 48.4 46.2-238	123 40.7 61.2-245
V_z/f (L)	Mean CV (%) Min-Max	1597 55.8 579-4699	1887 81.4 758-6191
$t_{1/2}$ (hr)	Mean CV (%) Min-Max	12.7 73.7 4.12-40.2	12.4 103 3.71-51.6

Source: CSR Table 6
Presented mean and CV (%) refer to arithmetic mean and arithmetic CV (%), respectively.
Note 1: subject 118 for which exposure was zero, was excluded from descriptive statistics.
Note 2: for $AUC_{0\text{-inf}}$, CL/f, Vz/f and $t_{1/2}$, n=21

表 2.7.6.34-4 健康成人男性のカルバマゼピン併用時／非併用時のアセナピン、N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ及び 90%信頼区間による同等性の判定結果

Parameter	Point estimate of μ(test)/μ(ref)	90% Confidence Interval	Conclusion for drug effect
	Asenapine (n=24)		
C_{max}	0.84	0.74-0.95	present
$AUC_{0\text{-tlast}}$	0.83	0.76-0.90	present
$AUC_{0\text{-inf}}$	0.84	0.77-0.91	present
	Desmethyl-asenapine (n=24)		
C_{max}	0.70	0.66-0.74	present
$AUC_{0\text{-tlast}}$	0.66	0.61-0.71	present
$AUC_{0\text{-inf}}$	0.70	0.65-0.76	present
	Asenapine-glucuronide (n=23)		
C_{max}	0.90	0.82-0.99	absent
$AUC_{0\text{-tlast}}$	0.84	0.75-0.94	present
$AUC_{0\text{-inf}}$	0.84	0.74-0.96	present

Source: CSR Table 7
μ: population mean
Drug interaction present (absent): 90% CI outside (inside) acceptance range 0.80-1.25.
Asenapine alone was taken as reference and the combination of asenapine with carbamazepine as test treatment
Note: for $AUC_{0\text{-inf}}$ of asenapine-glucuronide n=21

2.7.6.34.3 安全性の評価

有害事象の評価には AST 集団を用いた。AST 集団は、治験薬を 1 回以上投与した被験者とした。AST 集団は、登録された 29 名全員であった。

有害事象発現頻度の概括を表 2.7.6.34-5 に、有害事象の一覧を表 2.7.6.34-6 に示した。

本治験中に重篤な有害事象は認められなかった。

アセナピンとカルバマゼピンの併用投与後ではアセナピン単独投与後に比較して口の錯感覚の発現が少なかった。この事象を除き、安全性及び忍容性で、アセナピン 5 mg を単独で投与した場合とカルバマゼピン併用下で投与した場合で臨床的に重要な差は認められなかった。

有害事象を報告した被験者数はアセナピンの単独投与後とカルバマゼピンとの併用投与後で同程度であった。アセナピン単独投与後に有害事象を発現した被験者は 93%（25/27 名）、アセナピンとカルバマゼピンの併用投与後に有害事象を発現した被験者は 96%（23/24 名）であった。ほとんどの有害事象は軽度から中等度であった。ほとんどの有害事象は治験薬と「因果関係が否定できない」（治験薬との因果関係が「関連あり」、「おそらく関連あり」又は「関連の可能性あり」）と判断された。

アセナピン投与後に最も高い頻度で報告された有害事象は口の錯感覚で、アセナピン単独投与後では被験者の 82%（22/27 名）に報告され、アセナピンとカルバマゼピンの併用投与後では被験者の 29%（7/24 名）のみに報告された。疲労はアセナピンとカルバマゼピンの併用投与後（46%（11/24 名））ではアセナピン単独投与後（11%（3/27 名））よりも高い頻度で報告されたが、傾眠はアセナピンとカルバマゼピンの併用投与後（17%（4/24 名））よりもアセナピン単独投与後（30%（8/27 名））の方が高い頻度で発現した。カルバマゼピン 400 mg 1 日 2 回の投与開始後に傾眠が被験者の 58%（15/26 名）に報告された。

重度の有害事象がアセナピン単独投与後（血管迷走神経性失神）、カルバマゼピン 400 mg 1 日 2 回投与後（浮動性めまい、傾眠、頭痛）、アセナピンとカルバマゼピンの併用投与後（疲労、失神）に報告された。重度の失神（1 名は血管迷走神経性失神）を発現した 2 名の被験者の血圧は、いずれ

も 8 分以内では正常だった。失神の事象はいずれも治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判断された。

バイタルサイン、心電図又は臨床検査値にはアセナピン単独投与とアセナピン及びカルバマゼピン併用投与の間で臨床的に重要な差は認められなかった。

表 2.7.6.34-5 有害事象発現頻度の概括（AST 集団）

カテゴリー	プラセボ N=29 n (%)	アセナピン N=27 n (%)	カルバマゼピン 200 mg N=26 n (%)	カルバマゼピン 400 mg N=26 n (%)	アセナピンとカルバマゼピン 400 mg の併用 N=24 n (%)	合計 N=29 n (%)
有害事象発現被験者数	2 (6.9%)	25 (92.6%)	16 (61.5%)	24 (92.3%)	23 (95.8%)	27 (93.1%)
有害事象を発現しなかった被験者数	27 (93.1%)	2 (7.4%)	10 (38.5%)	2 (7.7%)	1 (4.2%)	2 (6.9%)
因果関係の否定できない有害事象 [a)]	0 (0.0%)	25 (92.6%)	16 (61.5%)	24 (92.3%)	23 (95.8%)	27 (93.1%)
重度の有害事象	0 (0.0%)	1 (3.7%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)	3 (12.5%)	5 (17.2%)
重篤な有害事象	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	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%)	2 (7.7%)	0 (0.0%)	2 (6.9%)
死亡	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Source: CSR Table 12

該当被験者数、（ ）内は割合（%） = 該当被験者数/評価対象被験者数×100

a) 因果関係の否定できないとは、治験責任医師によって治験薬と「関連あり」「おそらく関連あり」「関連の可能性あり」と判断されたものとした

表 2.7.6.34-6 有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類	基本語	プラセボ N=29 n (y, z %)	アセナピン N=27 n (y, z %)	カルバマゼピン 200 mg N=26 n (y, z %)	カルバマゼピン 400 mg N=26 n (y, z %)	アセナピンとカルバマゼピン 400 mg の併用 N=24 n (y, z %)
有害事象発現被験者数		4 (2, 6.9%)	55 (25, 92.6%)	32 (16, 61.5%)	81 (24, 92.3%)	55 (23, 95.8%)
耳および迷路障害	小計	-	1 (1, 3.7%)	-	-	-
	回転性めまい	-	1 (1, 3.7%)	-	-	-
胃腸障害	小計	2 (1, 3.4%)	5 (4, 14.8%)	3 (3, 11.5%)	13 (8, 30.8%)	4 (3, 12.5%)
	下痢	-	-	-	2 (2, 7.7%)	1 (1, 4.2%)
	口内乾燥	-	-	-	2 (2, 7.7%)	1 (1, 4.2%)
	硬便	-	1 (1, 3.7%)	-	1 (1, 3.8%)	-
	放屁	-	-	2 (2, 7.7%)	-	1 (1, 4.2%)
	舌痛	-	1 (1, 3.7%)	-	-	-
	悪心	1 (1, 3.4%)	3 (3, 11.1%)	-	7 (5, 19.2%)	1 (1, 4.2%)
	嘔吐	1 (1, 3.4%)	-	-	1 (1, 3.8%)	-
一般・全身障害および投与部位の状態	小計	-	4 (3, 11.1%)	8 (8, 30.8%)	6 (6, 23.1%)	13 (13, 54.2%)
	無力症	-	-	1 (1, 3.8%)	-	1 (1, 4.2%)
	薬剤離脱症候群	-	-	-	-	1 (1, 4.2%)
	疲労	-	4 (3, 11.1%)	7 (7, 26.9%)	5 (5, 19.2%)	11 (11, 45.8%)
臨床検査	小計	-	-	-	3 (2, 7.7%)	1 (1, 4.2%)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	-	-	1 (1, 3.8%)	1 (1, 4.2%)
筋骨格系および結合組織障害	小計	1 (1, 3.4%)	-	-	2 (2, 7.7%)	2 (2, 8.3%)
	四肢痛	-	-	-	-	2 (2, 8.3%)
神経系障害	小計	1 (1, 3.4%)	41 (24, 88.9%)	10 (9, 34.6%)	42 (22, 84.6%)	24 (16, 66.7%)
	浮動性めまい	-	4 (3, 11.1%)	2 (2, 7.7%)	11 (11, 42.3%)	4 (4, 16.7%)
	構語障害	-	-	2 (2, 7.7%)	2 (2, 7.7%)	1 (1, 4.2%)
	味覚異常	-	2 (2, 7.4%)	-	-	-
	頭痛	1 (1, 3.4%)	-	2 (2, 7.7%)	9 (8, 30.8%)	1 (1, 4.2%)
	片頭痛	-	-	-	-	1 (1, 4.2%)
	錯感覚	-	1 (1, 3.7%)	-	-	-
	口の錯感覚	-	22 (22, 81.5%)	-	1 (1, 3.8%)	7 (7, 29.2%)
	下肢静止不能症候群	-	3 (3, 11.1%)	1 (1, 3.8%)	-	4 (4, 16.7%)
	傾眠	-	8 (8, 29.6%)	2 (2, 7.7%)	18 (15, 57.7%)	4 (4, 16.7%)
	失神	-	-	-	-	1 (1, 4.2%)
	失神（血管迷走神経性失神）	-	1 (1, 3.7%)	-	-	-
	振戦	-	-	-	-	1 (1, 4.2%)
精神障害	小計	-	4 (4, 14.8%)	6 (6, 23.1%)	4 (4, 15.4%)	3 (3, 12.5%)
	不眠症	-	-	-	1 (1, 3.8%)	1 (1, 4.2%)
	落ち着きのなさ	-	4 (4, 14.8%)	-	-	1 (1, 4.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	小計	-	-	-	5 (4, 15.4%)	6 (3, 12.5%)
	鼻閉	-	-	-	2 (2, 7.7%)	2 (2, 8.3%)
皮膚および皮下組織障害	小計	-	-	4 (3, 11.5%)	1 (1, 3.8%)	2 (2, 8.3%)
	多汗症	-	-	-	-	1 (1, 4.2%)

Source: CSR Table 13

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

治験薬との関連がない（「関連なし」及び「おそらく関連なし」）と判断された有害事象及びカルバマゼピン 200 又は 400 mg の 1 日 2 回単独投与で発現した有害事象はデータに加えなかった。

n (y, z %): n =有害事象の件数、y =該当被験者数、z =該当被験者数/評価対象被験者数×100

2.7.6.34.4 まとめ

薬物動態：

カルバマゼピンとの併用投与によって、アセナピン、N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体の曝露量（$AUC_{0\text{-}inf}$）が、それぞれ 16%、30%及び 16%低下した。

安全性：

アセナピンとカルバマゼピンの併用投与後ではアセナピン単独投与後に比較して口の錯感覚の発現が少なかった。この事象を除き、安全性及び忍容性で、アセナピンを単独で単回投与した場合とカルバマゼピン併用下で単回投与した場合で臨床的に重要な差は認められなかった。

2.7.6.35 25529 試験【5.3.3.4-05】

治験の表題	An open-label, randomized, two-way cross-over study to investigate the effect of steady state cimetidine on the single dose pharmacokinetics of 5 mg asenapine in healthy male subjects
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted] (~ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日), [redacted] (20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 ~)
実施医療機関	[redacted]、実施国：ドイツ
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：

・アセナピン及び代謝物の単回投与薬物動態に対する定常状態のシメチジンの影響を検討する

副次目的：

・アセナピンを単独で単回投与する場合とシメチジン併用下で単回投与する場合の安全性及び忍容性を比較する

治験方法

単一施設、非盲検、無作為化、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

解析時：

・All subjects-treated group（AST 集団）：29 名

・All subjects-pharmacokinetically-evaluable group（ASPE 集団）：25 名（このうち、薬物動態の解析は 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 ~ 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]

治療期間

・投与 A：Day -1 にプラセボ舌下錠を投与、Day 1 にアセナピン 5 mg 舌下錠を投与

・投与 B : Day 1 ~ 7 にシメチジン 800 mg を 1 日 2 回投与、Day -1 及び 3 にカフェイン 100 mg 及びデキストロメトルファン 30 mg を投与、Day 4 にプラセボ舌下錠を投与、Day 5 にアセナピン 5 mg 舌下錠を投与

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]

シメチジン 400 mg 錠

シメチジン 800 mg を 1 日 2 回経口投与

ロット番号：[redacted]

カフェイン 100 mg 錠

カフェイン 100 mg を単回経口投与

ロット番号：[redacted]

デキストロメトルファン 30 mg 錠

デキストロメトルファン 30 mg を単回経口投与

ロット番号：[redacted]

評価基準

薬物動態：

複数の時点でアセナピン、N-脱メチル体、N^+-グルクロン酸抱合体及び N-酸化体の血漿中濃度を測定した。ほとんどの検体が定量下限未満だった N-酸化体を除き、薬物動態パラメータとして C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、（wn-）CL/f 及び（wn-）Vz/f を算出した。

CYP450 活性については、シメチジンの投与前及び投与中に血漿検体及び尿検体を採取し、パラキサンチン／カフェイン比（CYP1A2）、6β -ヒドロキシコルチゾール／遊離コルチゾール比（CYP3A4）及びデキストロルファン／デキストロメトルファン比（CYP2D6）を算出した。

安全性：

（重篤な）有害事象、身体学的検査、一般臨床検査、心電図及びバイタルサインを評価した。

統計手法

薬物動態パラメータ：

アセナピン、N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体の血漿中濃度、薬物動態パラメータ、尿中 6β -ヒドロキシコルチゾール／遊離コルチゾール比、尿中デキストロルファン／デキストロメトルファン比及び血漿中パラキサンチン／カフェイン比の記述統計量を算出した。

自然対数変換した薬物動態パラメータ（C_{max}、$AUC_{0-tlast}$、AUC_{0-inf}）について、分散分析及び 90%信頼区間（許容範囲 0.80 ~ 1.25）を用いて薬物相互作用を検討した。

他の薬物動態パラメータについては、分散分析及び 95%信頼区間を用いて古典的仮説検定を行った。t_{max} についてはノンパラメトリック分析を行った。

6β-ヒドロキシコルチゾール／遊離コルチゾール比、デキストロルファン／デキストロメトルファン比及びパラキサンチン／カフェイン比については、対応のある t 検定を行った。

安全性：

人口統計学的データ及び安全性／忍容性パラメータについて記述統計量を算出した。

要約-結論

2.7.6.35.1 被験者の内訳

健康成人男性 29 名が登録され、このうち、24 名は計画通りに治験を完了した。治験を中止した 5 名のうち 4 名は、プラセボ投与後に除外基準（脈拍数が 55 bpm 未満）への該当により、投与 A の Day -1 に治験を中止した。残り 1 名は個人的な理由により、投与 A の Day 1（アセナピン投与後）に、治験を中止した。

被験者 29 名は全て白人で、年齢 18 ~ 43 歳、平均年齢は 32.8 歳であった。

2.7.6.35.2 薬物動態の評価

薬物動態の評価には ASPE 集団を用いた。ASPE 集団は、動態評価を 1 回以上実施した被験者とした。ASPE 集団は 25 名であったが、投与 A に治験を中止した 1 名を除外した 24 名のデータを薬物動態の解析に用いた。

シメチジン併用時／非併用時の血漿中アセナピン、N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体濃度推移を図 2.7.6.35-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.35-1 ~ 表 2.7.6.35-3 に、同等性の判定結果を表 2.7.6.35-4 に示した。N-酸化体はほとんどの検体で定量下限（0.100 ng/mL）未満だったため、N-酸化体の薬物動態パラメータは算出できなかった。

N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体については、薬物動態パラメータである AUC 及び／又は C_{max} に対するシメチジンとの薬物相互作用が認められたが、アセナピンについては認められなかった。平均して、併用投与後ではアセナピン単独投与後に比較して、N-脱メチル体の $AUC_{0\text{-}inf}$ は 2.2 倍、C_{max} は 1.5 倍、N^+-グルクロン酸抱合体の $AUC_{0\text{-}inf}$ は 1.2 倍高かった。

シメチジン投与中では、投与前に比べてパラキサンチン／カフェイン比は 36%、デキストロルファン／デキストロメトルファン比は 75%、6β-ヒドロキシコルチゾール／遊離コルチゾール比は 23%それぞれ低下した。

以上の結果から、CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4 活性に対するシメチジンの阻害作用が確認された。

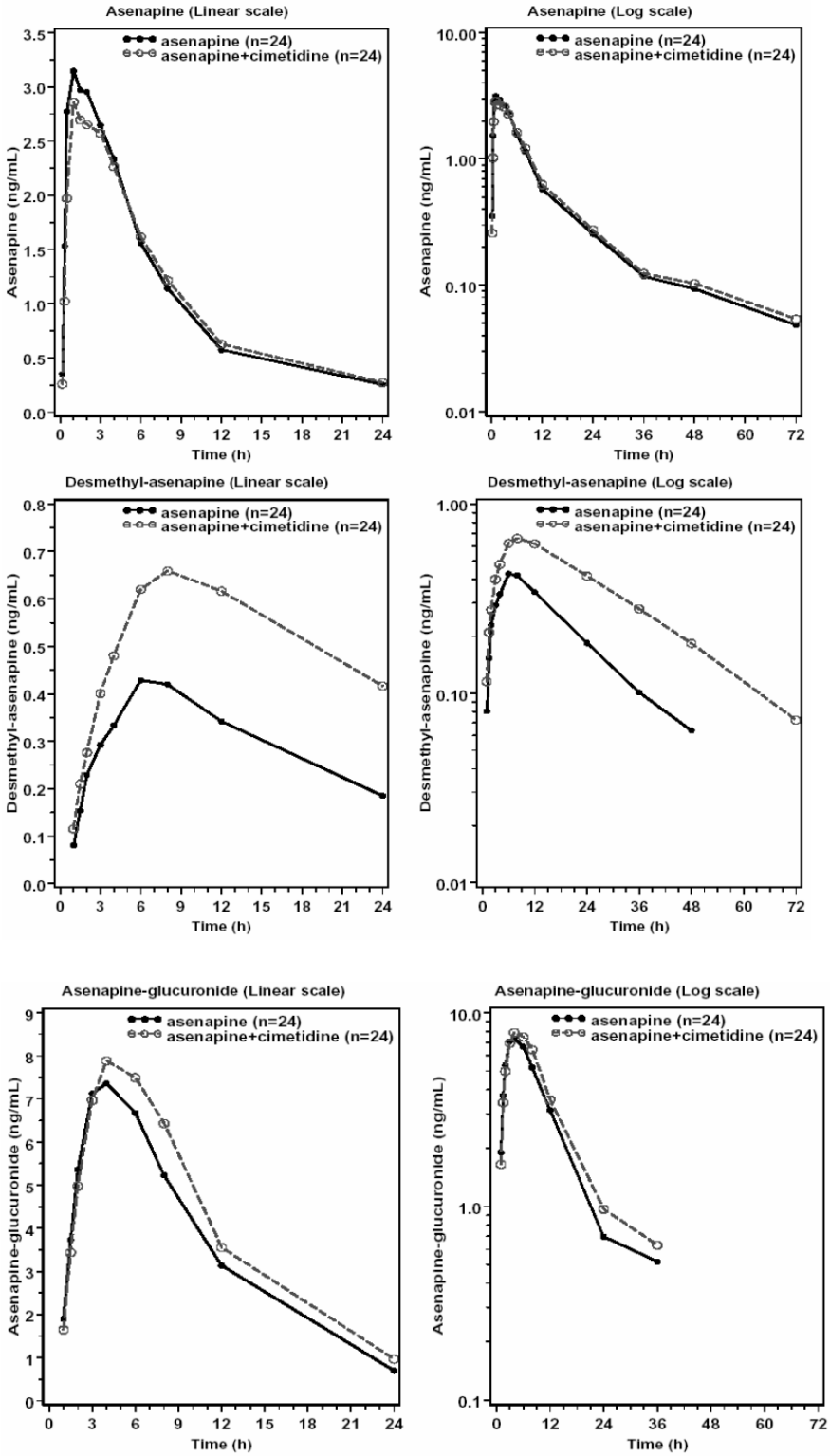


図 2.7.6.35-1 健康成人男性におけるシメチジン併用時／非併用時の血漿中アセナピン、N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体濃度推移（平均値）

Source: CSR Figure 1

表 2.7.6.35-1 健康成人男性におけるシメチジン併用時／非併用時の血漿中アセナピンの薬物動態パラメータ

Parameter (unit)		Asenapine (n=24)	Asenapine + cimetidine (n=24)
t_{max} (hr)	Median Min-Max	1.00 0.500-3.00	1.00 0.500-3.00
C_{max} (ng/mL)	Mean CV (%) Min-Max	3.80 51.4 1.75-11.1	3.20 38.2 1.66-6.76
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·hr/mL)	Mean CV (%) Min-Max	30.4 29.1 17.7-53.9	30.6 32.3 16.8-51.3
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	Mean CV (%) Min-Max	33.0 31.4 18.1-58.4	33.7 32.1 18.1-56.3
CL/f (L/hr)	Mean CV (%) Min-Max	166 30.4 85.6-277	165 34.3 88.8-276
V_z/f (L)	Mean CV (%) Min-Max	6250 47.9 1798-15702	7648 57.2 2835-18716
$t_{1/2}$ (hr)	Mean CV (%) Min-Max	29.1 62.0 7.19-93.1	33.9 55.7 14.1-86.5

Source: CSR Table 5
Presented mean and CV (%) refer to arithmetic mean and arithmetic CV (%), respectively.

表 2.7.6.35-2 健康成人男性におけるシメチジン併用時／非併用時の血漿中 N-脱メチル体の薬物動態パラメータ

Parameter (unit)		Asenapine (n=24)	Asenapine + cimetidine (n=24)
t_{max} (hr)	Median Min-Max	6.00 3.00-12.0	8.00 4.00-24.0
C_{max} (ng/mL)	Mean CV (%) Min-Max	0.458 33.0 0.238-0.826	0.697 32.4 0.163-1.14
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·hr/mL)	Mean CV (%) Min-Max	9.79 34.4 3.17-16.1	21.6 29.8 4.92-31.9
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	Mean CV (%) Min-Max	11.4 32.2 3.91-18.0	25.1 28.1 6.25-43.5
CL/f (L/hr)	Mean CV (%) Min-Max	472 43.1 264-1217	215 56.7 109-761
V_z/f (L)	Mean CV (%) Min-Max	10302 34.3 5233-17401	6516 57.4 3000-20360
$t_{1/2}$ (hr)	Mean CV (%) Min-Max	16.3 40.4 8.96-37.7	21.5 37.8 10.7-43.9

Source: CSR Table 6
Presented mean and CV (%) refer to arithmetic mean and arithmetic CV (%), respectively.

表 2.7.6.35-3 健康成人男性におけるシメチジン併用時／非併用時の血漿中 N^+-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ

Parameter (unit)		Asenapine (n=24)	Asenapine + cimetidine (n=24)
t_{max} (hr)	Median Min-Max	4.00 3.00-8.00	4.00 3.00-8.00
C_{max} (ng/mL)	Mean CV (%) Min-Max	7.79 40.8 3.96-17.4	8.29 32.4 2.42-13.4
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·hr/mL)	Mean CV (%) Min-Max	92.8 37.8 32.4-163	107 32.6 16.4-157
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	Mean CV (%) Min-Max	99.2 35.6 43.5-168	119 # 26.6 46.7-169
CL/f (L/hr)	Mean CV (%) Min-Max	93.4 39.6 48.2-186	74.9 # 39.2 47.9-173
V_z/f (L)	Mean CV (%) Min-Max	1376 48.8 482-3975	1362 # 53.3 667-3650
$t_{1/2}$ (hr)	Mean CV (%) Min-Max	11.7 60.8 4.81-34.5	13.7 # 56.9 4.17-36.0

Source: CSR Table 7
Presented mean and CV (%) refer to arithmetic mean and arithmetic CV (%), respectively.
#: n=23 LS: Least-squares

表 2.7.6.35-4 健康成人男性におけるシメチジン併用時／非併用時のアセナピン、N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ及び 90%信頼区間による同等性の判定結果

Parameter	Point estimate of μ(test)/μ(ref)	90% Confidence Interval	Conclusion for drug effect
Asenapine (n=24)			
C_{max}	0.87	0.77-0.98	indeterminant
$AUC_{0\text{-tlast}}$	0.99	0.90-1.10	absent
$AUC_{0\text{-inf}}$	1.01	0.91-1.13	absent
Desmethyl-asenapine (n=24)			
C_{max}	1.50	1.32-1.70	present
$AUC_{0\text{-tlast}}$	2.22	1.90-2.58	present
$AUC_{0\text{-inf}}$	2.22	1.91-2.58	present
Asenapine-glucuronide (n=24)			
C_{max}	1.07	0.95-1.21	absent
$AUC_{0\text{-tlast}}$	1.15	0.97-1.36	indeterminant
$AUC_{0\text{-inf}}$	1.22	1.11-1.34	present

Source: CSR Table 8
μ: population mean #: n=23
Drug interaction present (absent): 90% CI outside (inside) acceptance range 0.80-1.25.
Drug interaction indeterminant: 90% CI outside acceptance range 0.80-1.25 and 1 within 95% CI.
Asenapine alone was taken as reference and the combination of asenapine with cimetidine as test treatment

2.7.6.35.3 安全性の評価

有害事象の評価には AST 集団を用いた。AST 集団は、治験薬を 1 回以上投与した被験者とした。AST 集団は、登録された 29 名全員であった。

有害事象発現頻度の概括を表 2.7.6.35-5 に、有害事象の一覧を表 2.7.6.35-6 に示した。

安全性に関して、アセナピン 5 mg を単独で単回投与した場合とシメチジン併用下で単回投与した場合で臨床的に重要な差は認められなかった。

アセナピンとシメチジンの併用投与後に有害事象を報告した被験者数はアセナピン単独投与後よりも僅かに多かった。有害事象は、アセナピン単独投与後 80%（20/25 名）、アセナピンとシメチジンの併用投与後 92%（22/24 名）の被験者に発現した。ほとんどの有害事象は軽度から中等度で、重度の有害事象（疲労）はアセナピンとシメチジンの併用投与後のみ報告された。

ほとんどの有害事象は治験薬と因果関係が否定できない（治験薬との因果関係が「関連あり」、「おそらく関連あり」又は「関連の可能性あり」と判定された）と判断された。重篤な有害事象は認められず、有害事象を理由に脱落した被験者もいなかった。

発現率の高かった有害事象は「疲労」であり、アセナピン単独投与後 48%（12/25 名）、アセナピンとシメチジンの併用投与後 75%（18/24 名）の被験者に発現した。また、「落ち着きのなさ」はアセナピン単独では 36%（9/25 名）でアセナピンとシメチジンの併用の 29%（7/24 名）よりも発現率が高かった。以下の事象はいずれもアセナピンとシメチジンの併用時の発現率が高かった。

- 「口の感覚鈍麻」アセナピン単独 32%（8/25 名）、アセナピンとシメチジンの併用 38%（9/24 名）
- 「口の錯感覚」アセナピン単独 4%（1/25 名）、アセナピンとシメチジンの併用 29%（7/24 名）
- 「浮動性めまい」アセナピン単独 4%（1/25 名）、アセナピンとシメチジンの併用 21%（5/24 名）

ほとんどの有害事象はアセナピン投与後の 1 時間以内に発現し、持続時間は 8 時間未満であった。

被験者 1 名はシメチジン併用投与期間中、アセナピン投与の約 3 時間後にトイレから戻る途中で失神した。失神は 2 分間続いた。

バイタルサイン測定では、アセナピン単独投与とアセナピン及びシメチジン併用投与の間に臨床的に重要な差は検出されなかった。

心電図パラメータ及び臨床検査値には本治験中に臨床的に重要な変化は認められなかった。

表 2.7.6.35-5 有害事象発現頻度の概括（AST 集団）

カテゴリー	投与 A		投与 B			
	プラセボ (N=29) n (%)	アセナピン (N=25) n (%)	カフェインとデキストロメトルファンの併用 (N=24) n (%)	シメチジン (N=24) n (%)	シメチジン、カフェインとデキストロメトルファンの併用 (N=24) n (%)	シメチジンとアセナピンの併用 (N=24) n (%)
有害事象発現被験者数	1 (3.4%)	20 (80.0%)	0 (0.0%)	4 (16.7%)	1 (4.2%)	22 (91.7%)
有害事象を発現しなかった被験者数	28 (96.6%)	5 (20.0%)	24 (100.0%)	20 (83.3%)	23 (95.8%)	2 (8.3%)
因果関係の否定できない有害事象 [a)]	1 (3.4%)	20 (80.0%)	0 (0.0%)	4 (16.7%)	0 (0.0%)	22 (91.7%)
重度の有害事象	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (25.0%)
重篤な有害事象	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	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%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
死亡	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Source: CSR Table 15

該当被験者数、（ ）内は割合（%） = 該当被験者数/評価対象被験者数×100

a) 因果関係の否定できないとは、治験責任医師によって治験薬と「関連あり」「おそらく関連あり」「関連の可能性あり」と判断されたものとした

表 2.7.6.35-6 有害事象の一覧（AST 集団）

器官別大分類	基本語	投与 A		投与 B			
		プラセボ (N=29) n (y, z %)	アセナピン (N=25) n (y, z %)	カフェインとデキストロメトルファンの併用 (N=24) n (y, z %)	シメチジン (N=24) n (y, z %)	シメチジン、カフェインとデキストロメトルファンの併用 (N=24) n (y, z %)	シメチジンとアセナピンの併用 (N=24) n (y, z %)
有害事象発現被験者数		1 (1, 3.4%)	42 (20, 80.0%)	-	4 (4, 16.7%)	1 (1, 4.2%)	61 (22, 91.7%)
胃腸障害	小計	1 (1, 3.4%)	8 (8, 32.0%)	-	1 (1, 4.2%)	-	9 (9, 37.5%)
	放屁	-	-	-	1 (1, 4.2%)	-	-
	口の感覚鈍麻	1 (1, 3.4%)	8 (8, 32.0%)	-	-	-	9 (9, 37.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	小計	-	14 (13, 52.0%)	-	-	-	20 (18, 75.0%)
	無力症	-	1 (1, 4.0%)	-	-	-	-
	疲労	-	12 (12, 48.0%)	-	-	-	20 (18, 75.0%)
	異常感	-	1 (1, 4.0%)	-	-	-	-
感染症および寄生虫症	小計	-	-	-	-	-	1 (1, 4.2%)
	鼻咽頭炎	-	-	-	-	-	1 (1, 4.2%) [a)]
傷害、中毒および処置合併症	小計	-	-	-	-	-	1 (1, 4.2%)
	擦過傷	-	-	-	-	-	1 (1, 4.2%) [a)]
筋骨格系および結合組織障害	小計	-	-	-	-	-	1 (1, 4.2%)
	筋攣縮	-	-	-	-	-	1 (1, 4.2%)
神経系障害	小計	-	11 (8, 32.0%)	-	2 (2, 8.3%)	1 (1, 4.2%)	21 (16, 66.7%)
	浮動性めまい	-	1 (1, 4.0%)	-	-	-	5 (5, 20.8%)
	構語障害	-	-	-	-	-	1 (1, 4.2%)
	頭痛	-	2 (2, 8.0%) [a)]	-	2 (2, 8.3%)	1 (1, 4.2%) [a)]	1 (1, 4.2%) [a)]
	口の錯感覚	-	1 (1, 4.0%)	-	-	-	7 (7, 29.2%)
	下肢静止不能症候群	-	2 (2, 8.0%)	-	-	-	-
	傾眠	-	5 (5, 20.0%)	-	-	-	6 (6, 25.0%)
	失神	-	-	-	-	-	1 (1, 4.2%)
精神障害	小計	-	9 (9, 36.0%)	-	1 (1, 4.2%)	-	7 (7, 29.2%)
	落ち着きのなさ	-	9 (9, 36.0%)	-	-	-	7 (7, 29.2%)
	睡眠障害	-	-	-	1 (1, 4.2%)	-	-
血管障害	小計	-	-	-	-	-	1 (1, 4.2%)
	血腫	-	-	-	-	-	1 (1, 4.2%) [a)]

Source: CSR Table 16

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

a) 治験薬との因果関係が否定された有害事象

n (y, z %): n =有害事象の件数、y =該当被験者数、z =該当被験者数/評価対象被験者数×100

2.7.6.35.4 まとめ

薬物動態：

シメチジンとの併用投与によって、アセナピンの薬物動態に影響は認められなかったが、N-脱メチル体の曝露量（$AUC_{0\text{-}inf}$）が 2.2 倍、C_{max} が 1.5 倍に、N^+-グルクロン酸抱合体の曝露量（$AUC_{0\text{-}inf}$）が 1.2 倍に増加した。

安全性：

安全性及び忍容性に関して、アセナピンを単独で単回投与した場合とシメチジン併用下で単回投与した場合で臨床的に重要な差は認められなかった。

2.7.6.36 041033 試験【5.3.3.4-06】

治験の表題	An open-label, randomized, two-period crossover study to assess the pharmacokinetic interaction between fluvoxamine and 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：

・アセナピン及び代謝物の単回投与薬物動態に対するフルボキサミン反復投与の影響を検討する

副次目的：

・アセナピンを単独で単回投与する場合とフルボキサミン併用下で単回投与する場合の安全性及び忍容性を比較する

・CYP1A2 のプローブ基質であるカフェインの代謝比率に対するフルボキサミンの影響を検討する

治験方法

非盲検、無作為化、単一施設、2 期、2 系列、クロスオーバー試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：26 名

解析時：26 名

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）18.0 ~ 30.0 kg/m^2、脈拍数 ≥ 55 bpm、過去 6 ヶ月以上喫煙しておらず、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]

治療期間

アセナピン単回舌下投与を 2 回実施した。投与スケジュールを以下に示した。

系列 A（アセナピン単独投与）

	Asenapine treatment					
	Day -2	Day -1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
Placebo administration [a)]		X				
Asenapine administration			X			

系列 B（アセナピン+フルボキサミン）

	Asenapine + fluvoxamine treatment								
	Day-1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8
Placebo administration [a)]					X				
Asenapine administration						X			
Fluvoxamine administration		X	X	X	X	X	X	X	
Caffeine administration [b)]	X			X					

a) アセナピン舌下投与になれるために投与した

b) CYP1A2 活性測定のため

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

プラセボ舌下錠

ロット番号：[redacted]

アセナピン 5 mg 舌下錠に対応するプラセボ舌下錠を単回舌下投与

フルボキサミン 25 mg 錠

フルボキサミン 25 mg 錠を 25 mg 1 日 2 回経口投与

ロット番号：[redacted]

カフェイン 50 mg 錠

カフェイン 50 mg 錠を 2 錠単回経口投与（100 mg 用量）

ロット番号：[redacted]

評価基準

薬物動態：

複数の時点でアセナピン、N-脱メチル体及び 11-水酸化硫酸抱合体の血漿中濃度を測定した。

薬物動態パラメータとして C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、$AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、(wn-)CL/f 及び(wn-)V_z/f を算出した。

CYP1A2 活性を調べるために、フルボキサミンの投与前及び投与中に血漿検体を採取し、パラキサンチン／カフェイン比を算出した。

安全性：

（重篤な）有害事象、身体学的検査、一般臨床検査、心電図、遠隔測定モニタリング及びバイタルサインを評価した。

統計手法

薬物動態パラメータ：

アセナピン、N-脱メチル体及び 11-水酸化硫酸抱合体の血漿中濃度、薬物動態パラメータ及び血漿中パラキサンチン／カフェイン比の記述統計量を算出した。

自然対数変換した薬物動態パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}inf}$）を、分散分析及び 90%信頼区間（許容範囲 0.80 ~ 1.25）を用いて薬物相互作用を検討した。

$t_{1/2}$ は、分散分析及び 95%信頼区間を用いて古典的仮説検定を行った。t_{max} はノンパラメトリック分析を行った。

パラキサンチン／カフェイン比は、対応のある t 検定を行った。

安全性：

安全性及び忍容性は記述統計量を使用した。有害事象は、無作為割付日、事象発現日及び来院日を用いて、来院期間に応じて分類した。さらに、有害事象と事象発現前に最後に行った治験薬投与との関連を検討した。

要約-結論

2.7.6.36.1 被験者の内訳

健康成人男性 26 名にアセナピンが投与され、そのうち 25 名が治験を完了した。残りの 1 名はアセナピンとフルボキサミン投与時の Day 7 に治験を中止した。被験者 26 名のうち、21 名が白人であり、残りのうち、1 名が黒人、3 名がアジア人、1 名が黒人とアジア人の混血であった。年齢 21 ~ 53 歳、平均年齢は 33.6 歳であった。

2.7.6.36.2 薬物動態の評価

治験薬を服用し薬物動態を測定した 26 名を解析対象とした。

フルボキサミン併用時／非併用時の血漿中アセナピン、N-脱メチル体及び 11-水酸化硫酸抱合体濃度推移を図 2.7.6.36-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.36-1 ~ 表 2.7.6.36-3 に、同等性の判定結果を表 2.7.6.36-4 に示した。

アセナピンの薬物動態に対してフルボキサミンによる薬物相互作用の影響が認められ、アセナピンの代謝物である N-脱メチル体及び 11-水酸化硫酸抱合体でも影響が認められた。アセナピンとフルボキサミンの併用投与によって、アセナピンの平均曝露量（AUC）が 29%、アセナピンの平均 C_{max} が 13%増加した。また、N-脱メチル体の平均 AUC が 2 倍に増加したが、N-脱メチル体の C_{max} に影響は認められなかった。フルボキサミンとの併用投与により、アセナピン単独投与と比較して、11-水酸化硫酸抱合体の平均 AUC が 29%低下し、11-水酸化硫酸抱合体の平均 C_{max} が 40%に低下した。

血漿中パラキサンチン／カフェイン比をフルボキサミン投与中（Day 3）と投与前（Day -1）で比較した結果、フルボキサミンの CYP1A2 活性に対する阻害作用が確認された。フルボキサミン投与中ではパラキサンチン／カフェイン比が投与前と比較して約 18%に低下した。

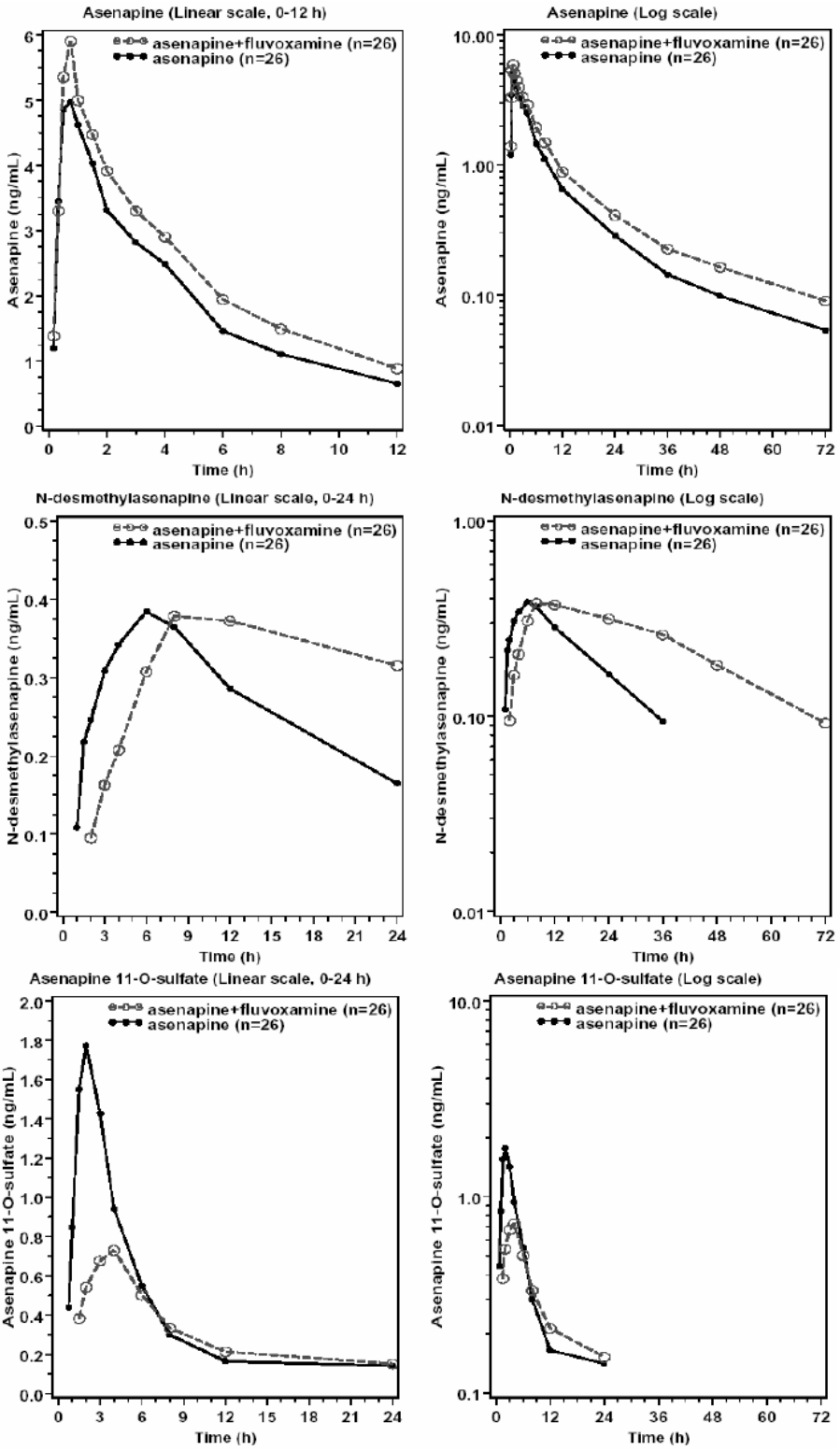


図 2.7.6.36-1 健康成人男性のフルボキサミン併用時／非併用時の血漿中アセナピン、N-脱メチル体及び 11-水酸化硫酸抱合体濃度推移（平均値）

Source: CSR Figure 2

表 2.7.6.36-1 健康成人男性のフルボキサミン併用時／非併用時の血漿中アセナピンの薬物動態パラメータ

Parameter (unit)		Asenapine (n=26)	Asenapine + fluvoxamine (n=26)
t_{max} (hr)	Median Min-Max	0.75 0.33-1.52	0.75 0.50-2.00
C_{max} (ng/mL)	Mean CV (%) Min-Max	5.40 40.2 2.67-10.9	6.11 42.8 1.64-13.9
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·hr/mL)	Mean CV (%) Min-Max	34.5 32.1 18.8-69.9	44.9 38.6 20.0-106
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	Mean CV (%) Min-Max	37.6 34.2 21.1-78.0	49.0 40.9 22.3-121
CL/f (L/hr)	Mean CV (%) Min-Max	147 32.2 64.1-237	117 37.3 41.3-224
V_z/f (L)	Mean CV (%) Min-Max	5417 58.2 1620-15166	4429 45.2 2062-9336
$t_{1/2}$ (hr)	Mean CV (%) Min-Max	27.6 61.9 9.33-69.1	27.8 42.8 12.5-64.0

Source: CSR Table 5
Presented mean and CV (%) refer to arithmetic mean and arithmetic CV (%), respectively.

表 2.7.6.36-2 健康成人男性のフルボキサミン併用時／非併用時の血漿中 N-脱メチル体の薬物動態パラメータ

Parameter (unit)		Asenapine (n=26)	Asenapine + fluvoxamine (n=26)
t_{max} (hr)	Median Min-Max	6.00 3.00-12.0	12.0 6.00-24.0
C_{max} (ng/mL)	Mean CV (%) Min-Max	0.413 34.6 0.109-0.650	0.415 42.3 0.107-0.770
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·hr/mL)	Mean CV (%) Min-Max	8.34 43.6 1.67-15.9	16.1 43.3 3.54-30.7
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL) #	Mean CV (%) Min-Max	10.4 37.6 3.33-18.7	22.0 44.2 6.25-54.2
CL/f (L/hr) #	Mean CV (%) Min-Max	536 47.0 255-1429	259 50.8 87.8-761
V_z/f (L) #	Mean CV (%) Min-Max	11833 64.8 5529-44366	10644 55.9 3561-33529
$t_{1/2}$ (hr) #	Mean CV (%) Min-Max	15.7 38.7 8.65-39.2	29.5 38.9 17.6-63.9

Source: CSR Table 6
Presented mean and CV (%) refer to arithmetic mean and arithmetic CV (%), respectively.
#: n=25

表 2.7.6.36-3 健康成人男性のフルボキサミン併用時／非併用時の血漿中 11-水酸化硫酸抱合体の薬物動態パラメータ

Parameter (unit)		Asenapine (n=26)	Asenapine + fluvoxamine (n=26)
t_{max} (hr)	Median Min-Max	2.00 1.00-3.02	4.00 1.50-8.00
C_{max} (ng/mL)	Mean CV (%) Min-Max	1.95 75.6 0.115-7.17	0.784 78.9 0.0517-2.69
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·hr/mL)	Mean CV (%) Min-Max	10.6 82.2 0.621-34.8	8.80 88.2 0.203-30.3
$t_{1/2}$ (hr)	Mean CV (%) Min-Max	20.5 # 38.2 9.54-36.7	26.7 ## 93.8 8.95-102

Source: CSR Table 7
Presented mean and CV (%) refer to arithmetic mean and arithmetic CV (%), respectively.
#: n=15, ##: n=17

表 2.7.6.36-4 健康成人男性のフルボキサミン併用時／非併用時のアセナピン、N-脱メチル体及び 11-水酸化硫酸抱合体の薬物動態パラメータ及び 90%信頼区間による同等性の判定結果

Parameter	Point estimate of μ(test)/μ(ref)	90% Confidence interval	Conclusion for drug effect
Asenapine (n=26)			
C_{max}	1.13	0.99-1.30	Indeterminant
$AUC_{0\text{-tlast}}$	1.29	1.15-1.45	Present
$AUC_{0\text{-inf}}$	1.29	1.14-1.46	Present
N-desmethylasenapine (n=26)			
C_{max}	0.99	0.83-1.18	Absent
$AUC_{0\text{-tlast}}$	1.97	1.66-2.35	Present
$AUC_{0\text{-inf}}$ #	2.10	1.82-2.43	Present
Asenapine 11-O-sulfate (n=26)			
C_{max}	0.40	0.30-0.52	Present
$AUC_{0\text{-tlast}}$	0.71	0.52-0.98	Indeterminant

Source: CSR Table 8
μ: population mean, #: n=25
Drug interaction present (absent): 90% CI outside (inside) acceptance range 0.80-1.25.
Drug interaction indeterminant: 90% CI outside acceptance range 0.80-1.25 and 1 within 95% CI.
Asenapine alone was taken as reference and the combination of asenapine with fluvoxamine as test treatment

2.7.6.36.3 安全性の評価

2.7.6.36.3.1 有害事象

有害事象発現頻度の概括を表 2.7.6.36-5 に、5%超の被験者に発生し、少なくとも 1 件は治験薬と因果関係の否定できないと判断された有害事象の一覧を表 2.7.6.36-6 に示した。

治験薬と因果関係の否定できない有害事象で発現率が高かったのは、いずれの投与群でも傾眠、アカシジア、口の感覚鈍麻／錯感覚であった。これらの有害事象の持続期間及び重症度はいずれの投与でも同程度であった。その他に発現頻度が高かった有害事象は、浮動性めまい、縮瞳、頭痛、悪心、胃食道逆流性疾患であった。Day 5 までのフルボキサミン単独投与の忍容性は全般的に良好であった。浮動性めまい、頭痛、胃食道逆流性疾患等の有害事象は、アセナピンとフルボキサミンの併用投与中

の方が高い頻度で報告された。治験薬と因果関係の否定できない重度の浮動性めまいがアセナピンとフルボキサミンの併用投与中にのみ認められた。

血液生化学検査では、アセナピンとフルボキサミンの併用投与中に 1 名の被験者で発現した一過性の肝酵素の上昇を除き、臨床的に重要な変化は認められなかった。

表 2.7.6.36-5 有害事象発現頻度の概括

カテゴリー	投与期	
	アセナピン (N=26) n (%)	アセナピンとフルボキサミンの併用 (N=26) n (%)
有害事象発現被験者数	25 (96.2)	26 (100.0)
死亡 a)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	3 (11.5)
有害事象による中止	0 (0.0)	1 (3.8)
因果関係の否定できない有害事象 b)	25 (96.2)	26 (100.0)
重度の有害事象	24 (92.3)	26 (100.0)

Source: CSR Table 13

該当被験者数、（ ）内は割合（%） = 該当被験者数/評価対象被験者数×100

a) 時点に関係ない死亡

b) 因果関係の否定できないとは、治験責任医師によって治験薬と「関連あり」「おそらく関連あり」「関連の可能性あり」と判断されたものとした

表 2.7.6.36-6 5%超の被験者に発生し、少なくとも 1 件は治験薬と因果関係の否定できないと判断された有害事象の一覧

器官別大分類／基本語		投与期 アセナピン (N=26) n (%)	投与期 アセナピンとフルボキサミンの併用 (N=26) n (%)
神経系障害	小計	25 (96.2)	26 (100.0)
	アカシジア	8 (30.8)	8 (30.8)
	注意力障害	0 (0.0)	2 (7.7)
	浮動性めまい	1 (3.8)	8 (30.8)
	頭痛	2 (7.7)	5 (19.2)
	錯感覚	2 (7.7)	3 (11.5)
	傾眠	25 (96.2)	25 (96.2)
眼障害	小計	11 (42.3)	13 (50.0)
	縮瞳	11 (42.3)	13 (50.0)
心臓障害	小計	0 (0.0)	2 (7.7)
	洞性徐脈	0 (0.0)	2 (7.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	小計	0 (0.0)	2 (7.7)
	しゃっくり	0 (0.0)	2 (7.7)
胃腸障害	小計	14 (53.8)	18 (69.2)
	胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	3 (11.5)
	舌痛	2 (7.7)	0 (0.0)
	口の感覚鈍麻	3 (11.5)	5 (19.2)
	悪心	2 (7.7)	3 (11.5)
	口の錯感覚	8 (30.8)	9 (34.6)
筋骨格系および結合組織障害	小計	2 (7.7)	0 (0.0)
	筋骨格不快感	2 (7.7)	0 (0.0)

Source: CSR Table15
該当被験者数、（ ）内は割合（%） = 該当被験者数/評価対象被験者数×100
MedDRA ver.9.0（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

2.7.6.36.3.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.36-7 に、重篤な有害事象の叙述を「2.7.6.36.5 付録」に示した。アセナピンとフルボキサミンの併用投与で重篤な有害事象が 3/26 名（11.5%）に発現した。内訳は、重度の胃食道逆流性疾患、重度の洞性徐脈及び肺塞栓症であった。

胃食道逆流性疾患は治験責任医師によってアセナピン及びフルボキサミンと「関連の可能性あり」と判断された。洞性徐脈は治験責任医師によってアセナピンと「おそらく関連あり」と判断され、フルボキサミンとは「おそらく関連なし」と判断された。肺塞栓症は治験責任医師によって治験薬投与とは「おそらく関連なし」と判断されたが、治験手順と関連している可能性があると判断された。

胃食道逆流性疾患が発現した被験者は、同時に中等度の吐血が発現したため、アセナピン及びフルボキサミン併用投与期間の Day 7 に治験を中止した。

表 2.7.6.36-7 重篤な有害事象の一覧

投与期	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
A+F	101005	53	男性	白人	2	胃食道逆流性疾患	7	8	重度	可能性あり	中止	回復
A+F	101012	44	男性	アジア人	2	洞性徐脈	5	5	重度	おそらくあり	なし	回復
A+F	101018	52	男性	白人	2	肺塞栓症	16	22	重度	おそらくなし	-	軽快

Source: Table 14, Appendix F Listing 3.4
A+F: アセナピンとフルボキサミンの併用
MedDRA ver.9.0（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

2.7.6.36.3.3 バイタルサイン

アセナピン及びフルボキサミン併用投与期間のアセナピン投与1時間後に1名の被験者で徐脈が認められたことを除き、臨床的に重要な変化は認められなかった。遠隔測定モニタリング中に被験者 8 名で心調律の臨床的な変化として徐脈が複数回認められた。遠隔測定モニタリングで臨床的に重要な変化が認められたのは、アセナピン投与中に発現した 1 件の徐脈を除き、全てアセナピン及びフルボキサミン併用投与中であった。

2.7.6.36.4 まとめ

薬物動態：

アセナピンとフルボキサミンの併用投与によって、アセナピンの曝露量（AUC）が 29%、アセナピンの C_{max} が 13%増加した。また、N-脱メチル体の AUC が 2 倍に増加したが、N-脱メチル体の C_{max} に影響は認められなかった。フルボキサミンとの併用投与により、アセナピン単独投与と比較して、11-水酸化硫酸抱合体の AUC が 29%低下し、11-水酸化硫酸抱合体の C_{max} が 40%に低下した。血漿中パラキサンチン／カフェイン比をフルボキサミン投与中と投与前で比較した結果、フルボキサミンの CYP1A2 活性に対する阻害作用が確認された。フルボキサミン投与中ではパラキサンチン／カフェイン比が投与前と比較して約 18%に低下した。

安全性：

アセナピン 5 mg の単回舌下投与によって、有害事象が以前の試験でみられたのと同じパターンで発現した。アセナピンとフルボキサミンの併用投与中に 3 件の重篤な有害事象が認められた。重篤な有害事象は胃食道逆流性疾患、洞性徐脈及び肺塞栓症であり、いずれも重度だった。最も高い頻度で報告された治験薬と因果関係が否定できない中枢神経系の有害事象は、いずれの投与群でも傾眠、アカシジア、浮動性めまい、頭痛及び錯感覚であった。ほかに高い頻度で報告された治験薬と因果関係が否定できない有害事象は、縮瞳、悪心、口の感覚鈍麻、口の錯感覚及び胃食道逆流性疾患であった。Day 5 までのフルボキサミン単独投与の忍容性は全般的に良好であった。浮動性めまい、頭痛、胃食道逆流性疾患等の有害事象は、アセナピンとフルボキサミンの併用投与中の方が高い頻度で報告された。

2.7.6.36.5 付録

重篤な有害事象の叙述を以下に示した。

胃食道逆流性疾患（被験者識別番号 101005）

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：53 歳）
性別：	男性
体重：	90.3 kg
身長：	178 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	5	mg	舌下	20[redacted]	同日 *	1
アセナピン	5	mg	舌下	投与17日後 *	投与17日後 *	1
フルボキサミン	50	mg	経口	投与13日後 *	投与17日後 *	5

事象の詳細

アセナピン投与日、しゃっくり（14 : 00）の後に軽度の間欠的胸焼け症状（20 : 00）が発現した。投与19日後 * 朝、プリンペラン 10 mg 1 日 3 回経口投与を開始した。投与19日後 *、しゃっくりの程度が軽度から重度に変更された、3 回の嘔吐を伴っており、二度目は吐血（少量の褐色/赤色流体）が疑われた。20 : 34 にフルボキサミンの最終投与が計画されていたが、この有害事象により投与は中止された。被験者は、観察続報および治療のため入院した。身体学的検査では、心窩部の触診では軽度の不快感のほかに有意な変化はなかった。バイタルサインは正常範囲（p 60 bpm, RR 139/75 mmHg, T 36.9 grC）であった。グルコースは 5.7 mmol/L。追加検査の結果もおおむね正常範囲であった。プリンペランを静脈内投与し、Gaviscon（20mL）も投与された。頭痛にアセトアミノフェン坐剤が投与された。被験者は治療によく反応し、十分睡眠をとった。

翌朝退院前、この有害事象については、胃腸病専門医と議論した。退院時の処方はオメプラゾール 20 mg 1 日 1 回に変更された。なお、スケジュールに従って薬物動態サンプルは採取した（投与20日後 * 朝）。

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
感覚鈍麻（舌）	同日 *	同日 *	軽度	なし	回復	おそらくあり
傾眠	同日 *	同日 *	重度	なし	回復	明らかにあり
アカシジア（足）	同日 *	同日 *	重度	なし	回復	おそらくあり
縮瞳	同日 *	同日 *	軽度	なし	回復	おそらくあり
錯感覚（足）	投与17日後 *	投与17日後 *	中等度	なし	回復	おそらくあり
縮瞳	投与17日後 *	投与17日後 *	軽度	なし	回復	おそらくあり
しゃっくり（間欠的）	投与17日後 *	投与22日後 *	重度	なし	回復	可能性あり
悪心（間欠的）	投与17日後 *	投与22日後 *	中等度	なし	回復	可能性あり
胃食道逆流（間欠的）	投与17日後 *	投与19日後 *	軽度	なし	回復	可能性あり
嘔吐（間欠的）	投与19日後 *	投与19日後 *	中等度	なし	回復	可能性あり
頭痛	投与19日後 *	投与20日後 *	中等度	なし	回復	おそらくなし
胃酸の逆流（間欠的）	投与20日後 *	投与22日後 *	重度	-	回復	可能性あり

治験薬との関連性

治験責任医師により、この事象は治験薬投与との時系列から合理的に考え、2 回のアセナピン投与及びフルボキサミンと関連の可能性ありと判断された。被疑薬投与時の妥当なパターンではあったが、ほかの要因によるとも考えられる。類似した有害事象（ほかの被験者での悪心、胸やけ、胃食道逆流）の発現や、アセナピン概要書やほかの抗精神病薬（ドパミン、セロトニン拮抗薬）での胃腸障害の有害事象の記述を考慮する必要がある。

治験依頼者は、アセナピンとはおそらく関連なし、フルボキサミンと関連の可能性ありと判断した。

洞性徐脈（被験者識別番号 101012）

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：44 歳）
性別： 男性
体重： 73.9 kg
身長： 161.5 cm
人種： アジア人

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	5	mg	舌下	20[redacted]	同日 *	1
アセナピン	5	mg	舌下	投与17日後 *	投与17日後 *	1
フルボキサミン	50	mg	経口	投与13日後 *	投与19日後 *	7

事象の詳細

フルボキサミン 25 mg 1 日 2 回経口投与の 5 日目、アセナピン 5 mg 舌下投与の 1 時間 1 分後に、睡眠中（傾眠の発現中）に洞性徐脈が発現した。被験者は簡単に目覚め、症状は報告されなかった。洞性徐脈は 3-12 秒間に 10 回発生した。
姿勢の変化などの luxating 因子はなく、被験者は良好に回復した。心電図及び検査値は、事前の検査値や心電図から変化はみられなかった。

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
錯感覚（舌）	同日 *	同日 *	軽度	なし	回復	明らかにあり
傾眠	同日 *	同日 *	重度	なし	回復	明らかにあり
傾眠	同日 *	同日 *	中等度	なし	回復	おそらくあり
鈍重	同日 *	同日 *	軽度	なし	回復	おそらくあり
錯感覚（舌）	投与17日後 *	投与17日後 *	軽度	なし	回復	明らかにあり
縮瞳	投与17日後 *	投与17日後 *	軽度	なし	回復	可能性あり
傾眠	投与17日後 *	投与17日後 *	重度	なし	回復	明らかにあり

治験薬との関連性

治験責任医師は、この事象は、治験薬の投与により予測される応答反応であり、アセナピンとおそらく関連ありと判断した。フルボキサミンとはおそらく関連なしと判断された。
治験依頼者は、この事象はアセナピンとおそらく関連あり、フルボキサミンとおそらく関連なしと判断した。

肺塞栓症（被験者識別番号 101018）

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：52 歳）
性別： 男性
体重： 98.3 kg
身長： 194 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	5	mg	舌下	20[redacted]	同日 *	1
アセナピン	5	mg	舌下	投与13日後 *	投与13日後 *	1
フルボキサミン	50	mg	経口	投与9日後 *	投与15日後 *	7

事象の詳細

投与23日後 * の夜、被験者は胸痛と呼吸困難を家庭医に訴えた。入院後の診断である肺塞栓症は、VP スキャン上のミスマッチによって確認された。被験者は 投与30日後 * に退院した。

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
錯感覚	同日＊	同日＊	軽度	なし	回復	おそらくあり
感覚鈍麻（舌）	同日＊	同日＊	軽度	なし	回復	おそらくあり
傾眠	同日＊	同日＊	重度	なし	回復	明らかにあり
頭重感	同日＊	同日＊	中等度	なし	回復	可能性あり
アカシジア（左下肢）	同日＊	同日＊	重度	なし	回復	おそらくあり
接合部徐脈	同日＊	同日＊	中等度	なし	回復	おそらくあり
頭痛	投与9日後＊	投与9日後＊	軽度	なし	回復	可能性あり
眼部圧痛（右眼）	投与9日後＊	投与10日後＊	中等度	なし	回復	可能性あり
腹部不快感	投与10日後＊	投与10日後＊	中等度	なし	回復	おそらくなし
眼部圧痛	投与11日後＊	投与12日後＊	中等度	なし	回復	可能性あり
傾眠	投与13日後＊	投与13日後＊	重度	なし	回復	明らかにあり
失神寸前の状態	投与13日後＊	投与13日後＊	重度	なし	回復	明らかにあり
失神寸前の状態	投与13日後＊	投与13日後＊	中等度	なし	回復	おそらくあり
失神寸前の状態	投与13日後＊	投与13日後＊	重度	なし	回復	明らかにあり
胃食道逆流	投与13日後＊	投与16日後＊	中等度	なし	回復	可能性あり
胸痛	投与23日後＊	投与24日後＊	重度	-	回復	おそらくなし
肺塞栓症	投与30日後＊	継続	中等度	-	軽快	おそらくなし

治験薬との関連性

治験責任医師は、この事象は、非定型の時間的関係及び他の原因因子があることから、アセナピンとおそらく関連なしと判断した。また、フルボキサミンともおそらく関連なしと判断した。
治験依頼者は、アセナピン及びフルボキサミンの両方ともおそらく関連なしと判断した。

＊新薬情報提供時に置換えた

2.7.6.37 25510 試験【5.3.4.1-01】

治験の表題	PET Study on Central D_2 Dopamine and 5-HT_2 Serotonin Receptor Binding After Sublingual Administration of 100 µg Org 5222 to Healthy Male Volunteers.
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted], [redacted], [redacted] 実施国：スウェーデン
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

・アセナピン 100 µg の舌下投与によりヒト生体脳において D_2 受容体及び 5-HT_2 受容体の占有が誘発されるかどうかを検討する
・アセナピンの血漿中濃度の測定によって、受容体占有との関連による血漿中濃度の最初のアンカー・ポイントが得られると考えられる

治験方法

非盲検プラセボクロスオーバー試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：6 名、うち予備被験者 3 名
解析時：3 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）19～25 kg/m^2、非喫煙者

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

アセナピン 100 µg 舌下錠
ロット番号：[redacted]
プラセボ舌下錠を単回投与後、1 週間以上経過してからアセナピン 100 µg 舌下錠を単回投与した。

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
プラセボ単回投与、ロット番号：[redacted]

評価基準

薬物動態パラメータ：

C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、$AUC_{0\text{-}12h}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び見かけの舌下投与 CL/f

PET の評価：

陽電子放射断層撮影（Positron Emission Tomography; PET）検査及び安全性パラメータ（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）

要約-結論

2.7.6.37.1 被験者の内訳

健康成人男性 3 名（年齢 23 歳、28 歳及び 29 歳）で評価した。

2.7.6.37.2 薬物動態の評価

健康成人男性 3 名にアセナピン 100 µg を単回舌下投与したときの、血漿中アセナピン濃度推移を図 2.7.6.37-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.37-1 に示した。

アセナピン濃度の範囲は定量下限（20 pg/mL）未満から最大 166 pg/mL であった。アセナピン投与後、2 時間以内に最高血漿中濃度に達した。

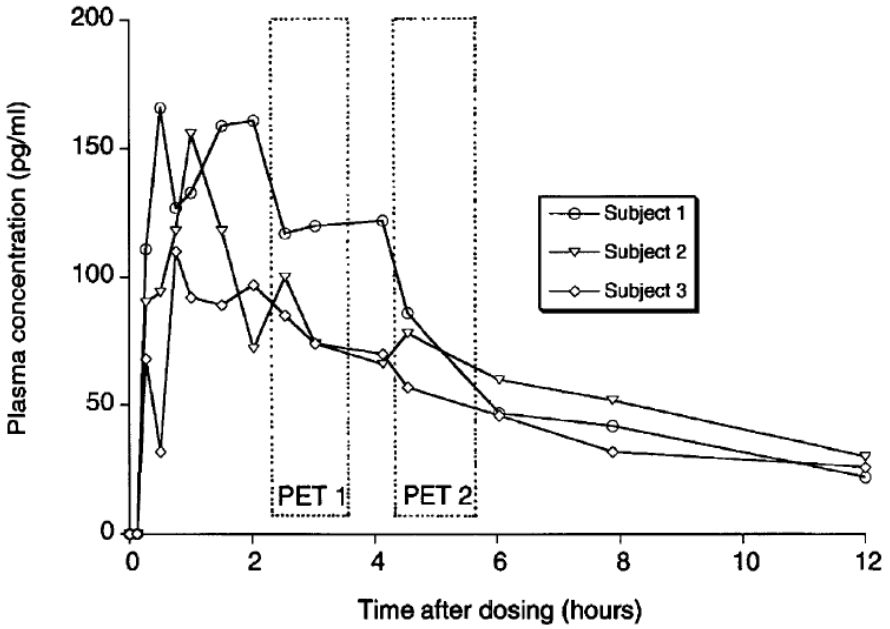


図 2.7.6.37-1 健康成人男性に単回舌下投与したときの血漿中アセナピン濃度推移（個別値）

Source: CSR Figure 2

表 2.7.6.37-1 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

Subject	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (pg·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (pg·hr/mL)	CL/f (L/hr)	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
1 (1st occasion)	570*	785	127	140	0.75	4.5
2	776	1028	97	156	1	5.7
3	609	850	118	110	0.77	6.8
1 (2nd occasion)	905	1023	98	166	0.5	3.9
Mean	715	922	110	143	0.8	5.2
S.D.	155	123	15	24	0.2	1.3

Source: Sub Report (SDGRR 4511) Table 1

*AUC given is $AUC_{0\text{-}8}$, because at t=12 the concentration was below the lower limit of quantification.

S.D.: 標準偏差

2.7.6.37.3 PET の評価

健康成人男性 3 名にアセナピン 100 µg を単回舌下投与したときのアセナピンの D_2 及び 5-HT_{2A} 受容体占有率を図 2.7.6.37-2 に示した。

アセナピンは投与後 2 時間以内に最高血漿中濃度に到達した。

PET 検査を各測定日に 2 回実施した。D_2 受容体の占有を調べるため、投与 2.5 時間後に[^{11}C]-ラクロプリドを使用した。5-HT_{2A} 受容体の占有を調べるため、投与 4.5 時間後に[^{11}C]N-メチルスピペロンを使用した。[^{11}C]-ラクロプリドを用いたベースライン検査では、尾状核被殻に放射能の著明な集積が認められた。アセナピン投与後、線条体の放射能の取込みが低下した。被験者 3 名の被殻におけるアセナピンによる D_2 受容体占有率はそれぞれ 12%、20%、23%であった。[^{11}C]N-メチルスピペロンを用いた PET 検査では、新皮質に放射能の均一な取込みが認められた。アセナピン投与後、ベースラインと比較して、新皮質の[^{11}C]N-メチルスピペロン取込みの低下が認められた。前頭皮質におけるアセナピンによる 5-HT_{2A} 受容体占有率はそれぞれ 15%、15%、30%であった。

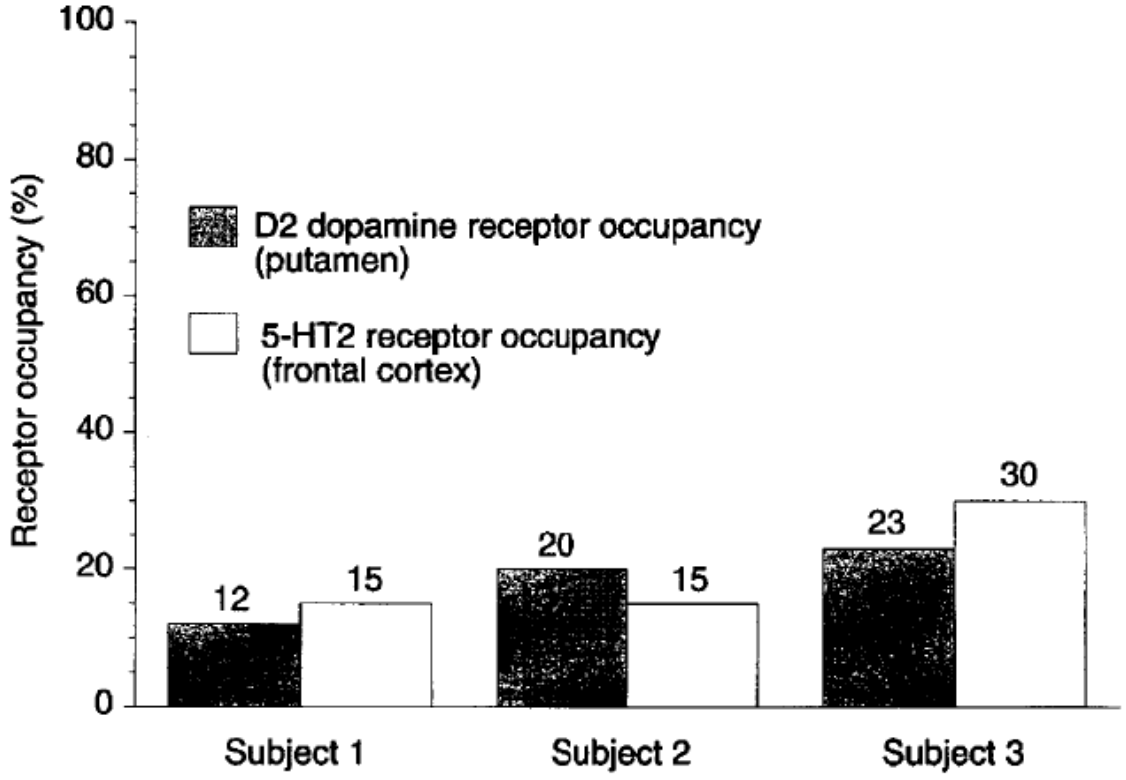


図 2.7.6.37-2 健康成人男性に単回舌下投与したときのアセナピンの D_2 及び 5-HT_{2A} 受容体占有率

Source: CSR Figure 5

2.7.6.37.4 安全性の評価

健康成人男性 3 名（年齢 23 歳、28 歳及び 29 歳）を登録した。アセナピン投与後、1 名に軽度の浮動性めまいが発現した。別の 1 名には軽度の頭痛が発現した。これらの有害事象は治験薬投与後 1 時間以内に発現し、投与後 4 時間までに程度が重度になった。その他、治験薬に関連した事象は発現しなかった。

重篤な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.37.5 まとめ

薬物動態：

アセナピン濃度の範囲は定量下限（20 pg/mL）未満から最大 166 pg/mL であった。

PET の評価：

健康成人男性の PET 試験では、100 μg の用量で舌下投与したアセナピンのヒト脳内の 5-HT_{2A} 受容体及びドパミン D_2 受容体への結合が認められた。本治験ではアセナピンの受容体占有率が低かったため、今後の臨床試験では 100 μg よりも高い用量でアセナピンの抗精神病薬作用を評価することが推奨された。

2.7.6.38 25516 試験【5.3.4.1-02】

治験の表題	PET Study on the Time Course of Central D_2-Dopamine Receptor Binding After Sublingual Administration of 300 µg Org 5222 to Six Healthy Male Volunteers
治験依頼者	Organon
治験責任医師名	[redacted], [redacted]
実施医療機関	[redacted], [redacted] 実施国：スウェーデン
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

主要目的

アセナピン投与後の許容可能レベルのドパミン D_2 受容体占有の持続性を検討する。

治験方法

非盲検試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：最低 6 名

解析時：6 名

対象及び主要な選択基準

健康成人男性で年齢 20 ~ 35 歳、体重 65 kg 以上、Body Mass Index（BMI）18 ~ 28 kg/m^2、仰臥位 5 分間後の安静時の脈拍数 ≥55 bpm、治験参加同意書に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

アセナピンを含有する錠剤を、用量をアセナピン遊離塩基 50 µg から 300 µg まで漸増しながら 1 日 2 回舌下投与した。

ロット番号：[redacted]（50 µg 錠）、[redacted]（100 µg 錠）、[redacted]（200 µg 錠）、[redacted]（300 µg 錠）

投与スケジュールは以下の通り

投与日	Day -1	Day 1 午前	Day 1 午後	Day 2 午前	Day 2 午後	Day 3 午前	Day 3 午後	Day 4 午前
アセナピンの用量	プラセボ	50 µg	100 µg	200 µg	300 µg	300 µg	300 µg	300 µg

治療期間

3.5 日

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

プラセボ舌下錠

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：

^{11}C-ラクロプリドを用いて PET スキャンを実施し、ドパミン D_2 受容体の占有率を算定した。アセナピンの血漿中濃度を測定した。薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、$t_{1/2\ (1\text{-}12h)}$、$t_{1/2,\ z}$ 及び AUC）を算出し、PET の結果と薬物動態の結果との関係を評価した。安全性は、心電図測定、心拍数測定、血圧測定、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、血漿プロラクチン値測定、有害事象及び重篤な有害事象のモニタリングを行うことによって評価した。

薬物動態解析用の血液検体を Day -1 及び Day 4 のアセナピン投与の 45 分前、5 分後、15 分後、30 分後、45 分後、1 時間後、1.5 時間後、2 時間後、3 時間後、4 時間後、6 時間後、8 時間後、12 時間後及び 24 時間後に採取した。

薬力学：

PET スキャンは Day -1 前の 1 週間以内（ベースライン）に 1 回目を行い、Day 4 の投与 2 時間後、6 時間後、12 時間後及び 24 時間後に実施した。

統計手法

12 誘導心電図、心拍数、血圧及びプロラクチン値について要約統計量を示した。薬物動態パラメータ及び PET の要約統計量を求めた。要約統計量を用いて結合能及びドパミン D_2 受容体占有を一覧に示した。指数曲線フィッティングを行い、占有の半減期を判定した。占有と血漿中濃度の関係については線形回帰分析を行った。

要約-結論

2.7.6.38.1 被験者の内訳

健康成人男性 8 名をスクリーニング評価し、6 名は治験参加予定被験者、2 名は予備被験者とした。予定の 6 名のうち 1 名をベースラインでの有害事象のため、別の被験者に置き換えた。結果として 6 名にアセナピンを投与し、治験を完了した。置き換えられた 1 名を含む被験者 7 名の年齢の範囲は 21 ~ 30 歳、平均年齢は 25.5 歳であった。

2.7.6.38.2 薬物動態の評価

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濃度推移を図 2.7.6.38-1、薬物動態パラメータを表 2.7.6.38-1 に示した。

被験者 7 は血漿中薬物濃度が他の被験者よりも若干高く、AUC 値及び C_{max} 値にも反映されていた。しかし、この被験者は外れ値とはみなされず、被験者の結果は全てのデータ評価に組み入れた。本試験で認められた平均半減期は以前の反復投与試験（25514 試験及び 25511 試験）で認められた結果と同じ範囲にあった。本試験では、300 µg 舌下投与後の定常状態におけるアセナピン血漿中濃度に基づく平均 $AUC_{0-\infty}$ 値（標準偏差）は 2475（479）pg·hr/mL であった。以前の反復投与試験（25514 試験）では、300 µg 投与後の $AUC_{0\text{-}12h}$ は 1759（443）pg·hr/mL であった。平均 C_{max}（標準偏差）は 361（200）pg/mL であった。被験者 7 を除外した平均 C_{max}（標準偏差）は 283（65）pg/mL であり、この被験者が平均値に影響を与えたことを示している。

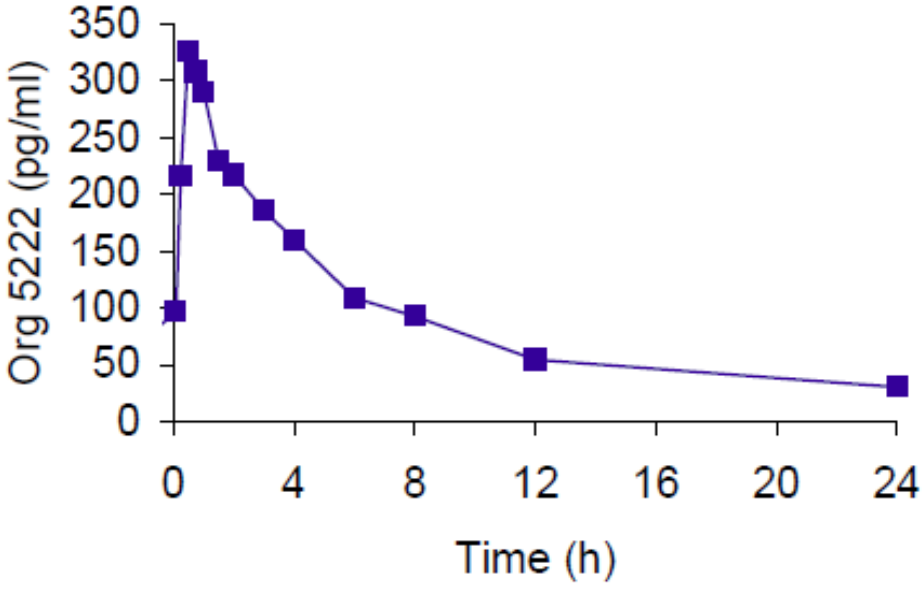


図 2.7.6.38-1 健康成人男性に Day 4 にアセナピン 300 µg 単回舌下投与したときの血漿中アセナピン濃度推移（平均値）

Source: CSR Figure 2

表 2.7.6.38-1 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の薬物動態パラメータ

Subject No	AUC $_{inf}$ (pg*h/mL)	C_{max} (pg/mL)	$t_{1/2}$ (1-12h) (hr)	$t_{1/2}$, z (hr)	T_{max} (hr)
1	2451	281	5.1	8.1	1.00
2	2344	260	4.6	7.7	0.50
3	2467	274	5.5	7.8	0.50
4	1922	210	6.4	7.8	1.00
5	2300	387	5.1	7.2	0.75
7	3366	752	4.3	6.8	0.50
n	6	6	6	6	6
Mean	2475	361	5.2	7.6	-
SD	479	200	0.7	0.4	-
Median	2397	277	5.1	7.8	0.63
Min	1922	210	4.3	6.8	0.50
Max	3366	752	6.4	8.1	1.00

Source: CSR Table 3

S.D.: 標準偏差

2.7.6.38.3 PET の評価

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濃度及び D_2 受容体占有率を図 2.7.6.38-2、表 2.7.6.38-2 に示した。被験者 2 名は投与 2 時間後ではなく 3.5 時間後に検査を実施したため、他の被験者とは別に評価を行い、1 名は投与 24 時間後ではなく 26 時間後に検査を実施したが、他の被験者と同じグループに入れた。被殻（尾状核）の平均ドパミン D_2 受容体占有率は、投与 2 時間後に検査した 4 名の被験者では 31%（29%）、投与 3.5 時間後に検査した 2 名では 25%（31%）であった。占有率は時間とともに減少し、半減期は 8.1 時間（6.3 時間）で、投与 6 時間後には 16%（18%）、投与 12 時間後には 5%（7%）、投与 24 時間後には 5%（3%）となった。最大占有率は、アセナピン

100 µg の単回投与を行った以前の試験と一致しており、他の非定型抗精神薬を準臨床用量で投与した場合に報告された最大占有率と同程度であった。線形回帰分析によって、最終投与後のさまざまな時点で測定した平均占有率と同時点での平均血漿中濃度との間に高く（R^2>0.91）、かつ有意（p<0.05）な相関を示した。

本試験はアセナピンの異なる用量ごとの占有率を評価するためのデザインにはなっていないため、更に高い用量に関して本試験からの推定によって得られた結果は慎重に扱う必要がある。推定は 2 つの異なるモデルによって行い、最大受容体占有率としてクロザピンで報告された占有率に相応する 61%又はラクロプリドで報告された 97%のいずれかを仮定することで行った。さらに、アセナピンの血漿薬物動態を線形と仮定した。以上の仮定の下で、血漿中アセナピンが高濃度のときの D_2 受容体占有率の外挿を図 2.7.6.38-3 に示した。

アセナピン 600 ~ 800 µg の投与 2 時間後の予想 D_2 占有率は 38% ~ 61%であった。本試験よりも高い用量で投与した場合でも本試験で認められた半減期が維持されると仮定した場合、投与 12 時間後の予想占有率は 16% ~ 26%、24 時間後の予想占有率は 6% ~ 9%であった。

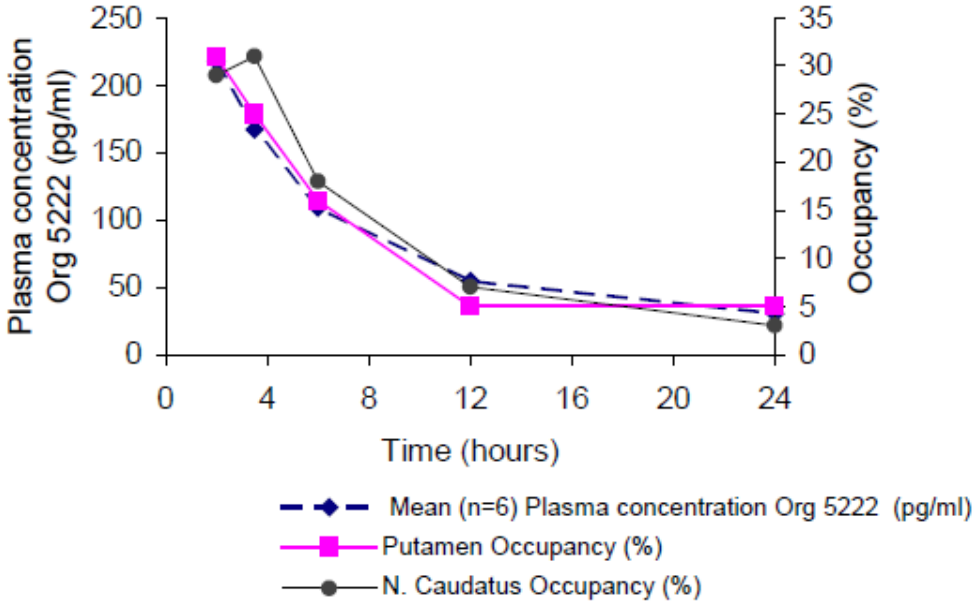


図 2.7.6.38-2 健康成人男性にアセナピン 300 µg を単回舌下投与したときの血漿中アセナピン濃度及び D_2 受容体占有率（平均値）

Source: CSR Figure 4

表 2.7.6.38-2 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濃度及び D_2 受容体占有率

Time (hours)	n	Mean Plasma concentration Org 5222 (pg/ml)	Putamen Occupancy (%)	N. Caudatus Occupancy (%)
2	4	217.7	31	29
3.5	2	166.2	25	31
6	6	108.9	16	18
12	6	54.5	5	7
24	6	30.2	5	3

Source: CSR Table 4

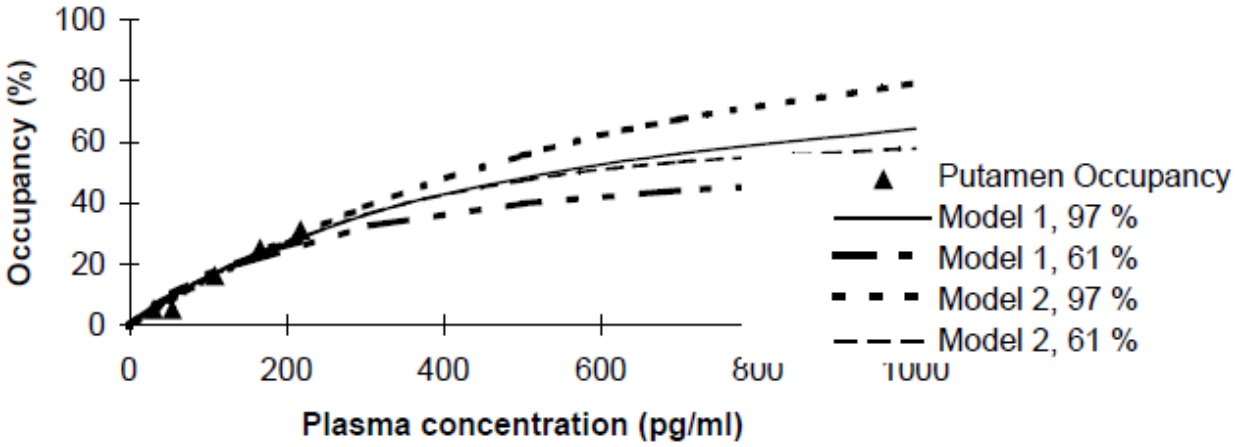


図 2.7.6.38-3 健康成人男性における血漿中アセナピンが高濃度のときのD_2受容体占有率の外挿

Source: CSR Figure 6
Source: Section 12, Table 14

2.7.6.38.4 安全性の評価

本試験期間中に重篤な有害事象は発現しなかった。被験者 6 名に計 9 件の有害事象が報告された。有害事象の一覧を表 2.7.6.38-3 に示した。

発現頻度が最も多かった有害事象は口の感覚鈍麻で、3 名に発現した。これらの症状は軽度から中等度で、一過性であった。第二度房室ブロックが発現した被験者は、この有害事象により試験を中止した。

血液学的検査値及び血液生化学検査値は、標準偏差の 3 倍を超えていた測定値は 1 つのみであった。検査値異常の大部分はアセナピン投与前のものであり、アセナピン投与後に得られた異常値は、治験薬との因果関係を判断できなかった。検査異常値はいずれも臨床的に重要ではないと判断された。

プロラクチン値にベースライン（平均 5.5 µg/L）と比較して中等度の増加が認められ、Day 3 の平均値は 10.3 µg/L であった。プロラクチン値は Day 5 に平均 5.5 µg/L となり、ベースラインのレベルに回復した。基準上限（15 µg/L）を上回る値を示した被験者はいなかった。

仰臥位、座位及び立位で測定した平均拡張期血圧に Day 1 の初回投与後、中等度の低下が認められた。具体的には、仰臥位血圧が 77 mmHg（ベースライン値）から 68 mmHg、座位血圧が 81 mmHg（ベースライン値）から 77 mmHg、立位血圧が 84 mmHg（ベースライン値）から 75 mmHg に低下した。アセナピンの連続投与後では、投与後の拡張期血圧低下の程度が小さくなり（5 mm Hg 未満）、一貫して低下が認められたのは立位血圧のみであった。

心拍数及び収縮期血圧は、Day 1 ~ 4 の午前投与後にいずれの姿勢でも投与後の代償性増加が発現した。Day -1 ~ 3 及び Day 6 に各被験者の心電図を記録した。心電図記録は全て正常と判断された。

表 2.7.6.38-3 有害事象の一覧

Subject No.	基本語	Study Day reported	Duration	程度	処置	因果関係
1	浮動性めまい	-1	5 min	軽度	なし	おそらくなし
1	口の感覚鈍麻	2	15 min	中等度	なし	可能性あり
2	口内乾燥	1	67 h	軽度	なし	おそらくなし
2	口の感覚鈍麻	2	1 h	中等度	なし	可能性あり
3	口の感覚鈍麻	3	25 min	軽度	なし	可能性あり
5	頭痛	1	1.5 h	軽度	なし	おそらくなし
6	第二度房室ブロック	1*	< 1 min	中等度	中止	なし
6	第二度房室ブロック	1*	< 1 min	中等度	中止	なし
7	頭痛	5	11 h	軽度	なし	おそらくなし

Source: CSR Table 8
WHO dictionary on Adverse Reactions Terminology（基本語の和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
* AE occurred 4 hours prior to planned first dose on Day 1

2.7.6.38.5 まとめ

薬力学：

300 µg 舌下投与後のアセナピンによる被殻及び尾状核でのドパミン D_2 受容体占有率は、投与 2 時間後では約 30%であり、投与 24 時間後では約 5%に減少した。受容体占有の半減期は、被殻では 8.1 時間、尾状核では 6.3 時間であった。ドパミン D_2 受容体占有とアセナピン血漿中濃度との関係は 300 µg の用量では 24 時間にわたって線形であった。24 時間にわたるドパミン D_2 受容体占有率を 600 ~ 800 µg の用量範囲で推定した場合、アセナピンの薬物動態が線形であると仮定すれば、推定値は投与 2 時間後で 38% ~ 61%であった。高い用量で投与した場合でも受容体占有の半減期が 8.1 時間であると仮定すれば、占有率の推定値は投与 12 時間後で 16% ~ 26%、投与 24 時間後で 6% ~ 9%であった

安全性：

本試験ではアセナピンの忍容性は良好であり、有害事象は数件しか報告されなかった。初回投与後、アセナピンにより心拍数及び収縮期血圧の代償性増加を伴う拡張期血圧の低下が発現した。これは、おそらくアセナピンの α1 受容体遮断作用に関連する末梢血管抵抗低下と一致している。拡張期血圧の低下は、2 回目以降の投与では発現しなかったことから、初回投与作用と考えられた。一方で、本試験では拡張期血圧の低下に伴う低血圧の臨床徴候は発現しなかった。これらの所見から、用量漸増は初回投与による心血管作用を回避するための実用的方法となると考えられた。また、アセナピン投与によりプロラクチン値の中等度の増加が認められ、これはアセナピンの D_2 受容体拮抗作用によると考えられた。

2.7.6.39 A7501001 試験【5.3.4.1-03】

治験の表題	A Double-Blind, Parallel, Multicenter Study to Assess the Effect of Asenapine, Quetiapine (Seroquel®), and Placebo on the QTc Interval in Patients With Schizophrenia
治験依頼者	Organon, [redacted]
治験責任医師名	[redacted] を含む 7 名
実施医療機関	[redacted] 他 6 施設 実施国：米国、南アフリカ共和国
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

試験方法の概要

目的

・アセナピンの補正 QT 間隔（corrected QT interval; QTc）への影響をプラセボとの比較により評価する
・QTc 間隔への影響のアセナピンとクエチアピンの差を評価する
・用量及び血漿中濃度との関連からアセナピンの薬力学的反応の特徴を明らかにする

治験方法

無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同、2 投与期間、並行群間試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：最低 120 名
（プラセボ群、アセナピン 5 ~ 10 mg BID 群、アセナピン 15 ~ 20 mg BID 群、クエチアピン群の各投与群 30 名）

解析時：
安全性解析対象 148 名（プラセボ群 35 名、アセナピン 5 ~ 10 mg BID 群 38 名、アセナピン 15 ~ 20 mg BID 群 38 名、クエチアピン群 37 名）
心電図 Day 10 解析対象 125 名（プラセボ群 32 名、アセナピン 5 ~ 10 mg BID 群 30 名、アセナピン 15 ~ 20 mg BID 群 33 名、クエチアピン群 30 名）
心電図 Day 16 解析対象 114 名（プラセボ群 31 名、アセナピン 5 ~ 10 mg BID 群 27 名、アセナピン 15 ~ 20 mg BID 群 29 名、クエチアピン群 27 名）

対象及び主要な選択・除外基準

被験者は長期の抗精神病薬療法が適応となる統合失調症（DSM-IV により妄想型、解体型、緊張型、残遺型又は鑑別不能型と診断）又は統合失調感情障害と診断された年齢 18 ~ 65 歳、Body Mass Index（BMI）35 kg/m^2 以下の男女で、精神病性障害の急性増悪が 3 ヶ月以上認められない者とした。

また、QTc 間隔が男性は 450 msec 未満、女性は 470 msec 未満（機械ベースの補正）であることを含め、心電図が正常な者とした。臨床的に重要ではないと判断される一次性の房室ブロック又は非特異的 ST-T 波異常は許容可能とした。

被験薬、用量及び投与方法、製造番号

アセナピン速溶性の舌下錠

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

二重盲検投与期の投与スケジュール

Day	プラセボ	アセナピン		クエチアピン
		5/10 BID	15/20 BID	
1	プラセボ BID	5 mg BID	5 mg BID	25 mg BID
2	プラセボ BID	5 mg BID	10 mg BID	50 mg BID
3	プラセボ BID	5 mg BID	15 mg BID	100 mg BID
4	プラセボ BID	5 mg BID	15 mg BID	150 mg BID
5	プラセボ BID	5 mg BID	15 mg BID	200 mg BID
6	プラセボ BID	5 mg BID	15 mg BID	250 mg BID
7	プラセボ BID	5 mg BID	15 mg BID	300 mg BID
8	プラセボ BID	5 mg BID	15 mg BID	375 mg BID
9	プラセボ BID	5 mg BID	15 mg BID	375 mg BID
10	プラセボ BID	5 mg BID	15 mg BID	375 mg BID
11	プラセボ BID	10 mg BID	20 mg BID	375 mg BID
12	プラセボ BID	10 mg BID	20 mg BID	375 mg BID
13	プラセボ BID	10 mg BID	20 mg BID	375 mg BID
14	プラセボ BID	10 mg BID	20 mg BID	375 mg BID
15	プラセボ BID	10 mg BID	20 mg BID	375 mg BID
16	プラセボ BID	10 mg BID	20 mg BID	375 mg BID

治療期間

二重盲検投与期 16 日間（投与期間 1：漸増期は 10 日間、投与期間 2：投与維持期は 6 日間）

対照薬、用量及び投与方法、製造番号

アセナピンのプラセボ速溶性舌下錠

ロット番号：[redacted]

フマル酸クエチアピン（Seroquel®）グレー／グレーDBAA カプセル（乳糖水和物／微結晶性セルロース添加）375 mg

ロット番号[redacted]（25 mg）、[redacted]（100 mg）、[redacted]（125 mg）、[redacted]（150 mg）、[redacted]（225 mg）。

フマル酸クエチアピンのプラセボカプセル

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」に示した。

評価基準

心電図：

Day 1、Day 10 及び Day 16 の治験薬投与前、午前投与の 1、2、3、4、6、8 及び 12 時間後に 3 回連続して心電図を実施した。心電図は手作業で判読した。

安全性：

投与前の徴候及び症状（PTSS）、（重篤な）有害事象、臨床検査の解析、身体学的検査、バイタルサイン、錐体外路症状評価尺度（ESRS-A）及び心電図テレメトリーを評価した。

薬物動態：

Day 1 及び Day 10 の投与前、午前投与の 1、2、3、4、6、8 及び 12 時間後、Day 16 の投与前、午前投与の 1、2、3、4、6、8、12、16、24、36 及び 48 時間後に静脈血 5 mL を採取し、クエチアピン又はアセナピン、N-脱メチル体及び N-酸化体の解析を行った。

有効性：

Positive and Negative Syndrome Scale（PANSS）、Clinical Global Impression - severity of illness（CGI-S）、Clinical global impression of change（CGI-C）を評価した。

ヘルスアウトカム：

薬物治療満足度質問票（Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; TSQM）及び薬物治療の好みに関する補足的な質問によって評価した。

統計手法

薬物動態：

Day 1、Day 10 及び Day 16 の薬物動態パラメータ値 : 血漿中濃度-時間データのノンコンパートメント解析より算出した。薬物動態解析には実際の検体採取時間を使用した。薬物動態パラメータ値は記述統計量を用いて要約した。要約統計量は各投与群について試験日ごとに求めた。臨床的に重要であると思われる傾向があるかどうか薬物動態パラメータを調べた。

曝露量-QTc 間隔のモデル化：アセナピン、アセナピンの代謝物である脱メチル体及び N-酸化体及びクエチアピンと QTc の曝露反応関係を、線形混合効果モデルを用いて評価した。最大推定量を使用した。なお、本試験では Fridericia の補正が最も適切と判断し、Fridericia の補正式を用いた QTc（corrected QT interval (Fredericia); QTcF）を採用した。

心電図：

本治験では QTcF による適切な心拍数補正を行った。主要評価項目は、時間を一致させた QTcF のベースラインからの変化とした。時間を一致させた QTcF は、各被験者について Day 10 及び Day 16 の各指定時間の QTcF からベースラインの同じ各指定時間の QTcF を差し引いて算出した。解析として、アセナピン及びクエチアピンとプラセボとの比較を反復測定分散分析（Analysis of Variance; ANOVA）を用いて行い、アセナピンとクエチアピンを一元配置分散分析により比較した。アセナピンをプラセボと比較した場合の反復測定分散分析は投与、投与群内の被験者、時間及び治療効果による時間で構成した。アセナピンをクエチアピンと比較した一元配置分散分析は各治験薬の集団 t_{max} 時点又は付近の治療効果で構成した。

安全性：

PTSS 及び（重篤な）有害事象の医師記載名を MedDRA（Version：不明）の基本語に置き換えた。PTSS、有害事象及び重篤な有害事象は標準的な報告表から記述的に要約及び解析した。事前に定めた基準を使用して、臨床検査値の著しく異常な変化及び臨床的に重要な変化を定義し、臨床検査値の評価のために臨床検査室が基準範囲を示した。治験中に臨床検査値の臨床的に重要な変化が認められた被験者及び検査値が臨床検査値の基準範囲外に変化した被験者の割合を投与群別に要約した。記述統計量を使用して、ベースライン及び投与終了時の臨床検査値並びに臨床検査値の変化を投与群別に要約した。身体学的検査の有害な変化並びにバイタルサイン及び体重の臨床的に重要と思われる変化（起立性変化を含む）を投与群別に要約し、記述的に解析した。ESRS-A（パーキンソニズム、ジストニア、ジスキネジア及びアカシジアの尺度並びに CGI の尺度）のデータを投与群別に一覧に示し、記述統計量を用いて要約した。更に、治験期間中のいずれかの時点で特定尺度のスコアが 0 ではなかった被験者を一覧に示した。

有効性：

本治験の主要評価項目は安全性評価項目（時間を一致させた QTcF のベースラインからの変化）とした。副次評価項目は全ての有効性変数とした。有効性データは記述的に要約及び解析した。

ヘルスアウトカム：

有効性、副作用、利便性及び全般的な満足度に関する Day 16 の TSQM の結果を投与群別に要約した。治験薬投与を「かなり良くなった」「少し良くなった」「ほぼ同じ」「少し悪くなった」「かなり悪くなった」と評価した被験者の数及び割合を投与群ごとに一覧に示し、記述的に解析した。

要約-結論：

2.7.6.39.1 被験者の内訳

被験者 151 名を組み入れ、このうち 148 名（プラセボ群 35 名、アセナピン 5 ~ 10 mg BID 群 38 名、アセナピン 15 ~ 20 mg BID 群 38 名、クエチアピン群 37 名）が 1 回以上の治験薬を服用した。

Day 10 完了は 125 名（プラセボ群 32 名、アセナピン 5 ~ 10 mg BID 群 30 名、アセナピン 15 ~ 20 mg BID 群 33 名、クエチアピン群 30 名）、Day 16 完了は 114 名（プラセボ群 31 名、アセナピン 5 ~ 10 mg BID 群 27 名、アセナピン 15 ~ 20 mg BID 群 29 名、クエチアピン群 27 名）であった。

被験者 34 名（23%）が二重盲検投与期に中止した。中止理由のうち、最も多いのは同意撤回 23 名（16%）であった。有害事象による中止は 8 名（5.9%）であった。

2.7.6.39.2 薬物動態の評価

血漿中アセナピン、N-脱メチル体及び N-酸化体濃度推移を図 2.7.6.39-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.39-1 及び表 2.7.6.39-2 に示した。

Day 10（5 又は 15 mg BID）及び Day 16（10 又は 20 mg BID）での平均 C_{max}、AUC の投与群間の差は、アセナピン及び N-酸化体では、用量比例関係にある場合に比較して小さい値であった。一方、N-脱メチル体では、用量比例関係が認められた。Day 16 における平均 $t_{1/2}$ は、アセナピン及び N-脱メチル体で類似していた。

血漿中クエチアピン濃度推移を図 2.7.6.39-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.39-3 に示した。

クエチアピン 375 mg 1 日 2 回投与時の薬物動態パラメータは、Day 10 と Day 16 で類似していた。

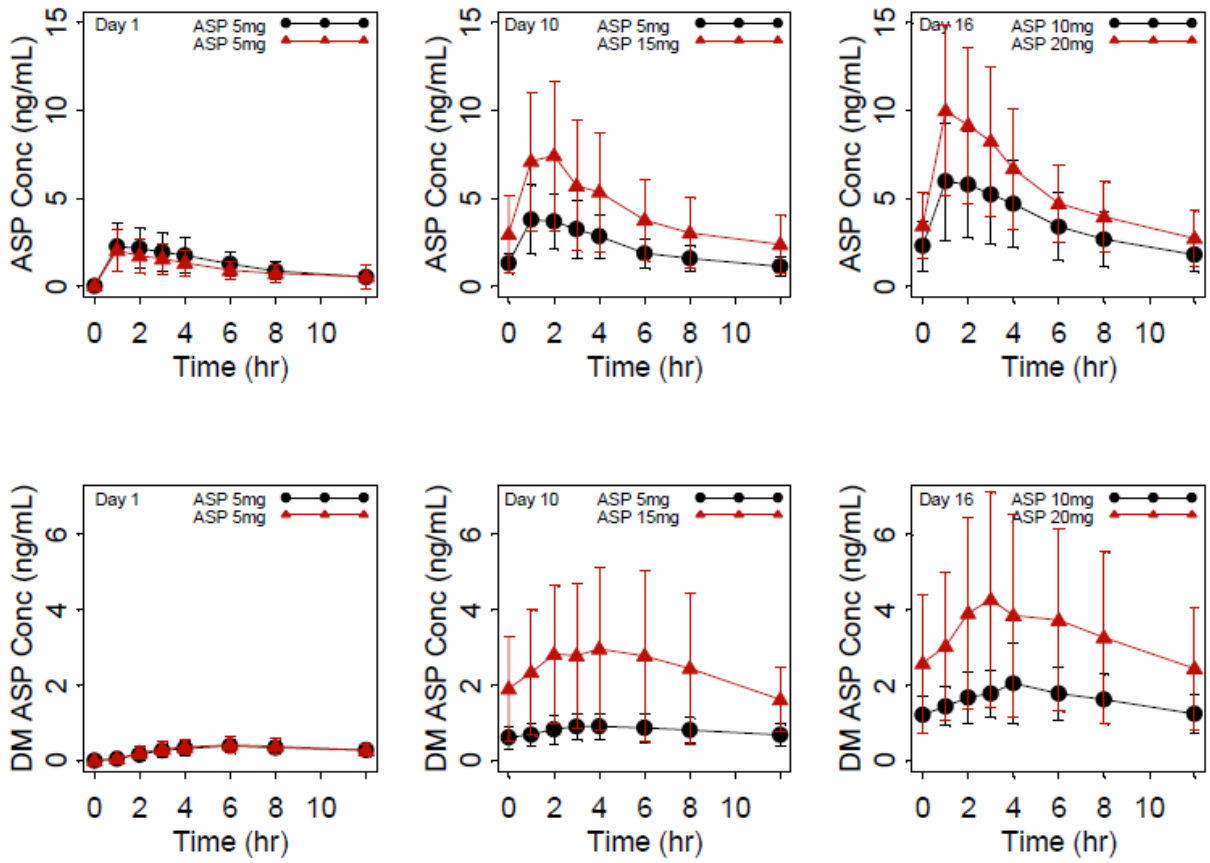


図 2.7.6.39-1 統合失調症被験者に 1 日 2 回経口投与したときの血漿中アセナピン及び N-脱メチル体濃度推移（平均値 ± 標準偏差）

Source: CSR Figure 5
ASP：アセナピン、DM ASP：N-脱メチル体

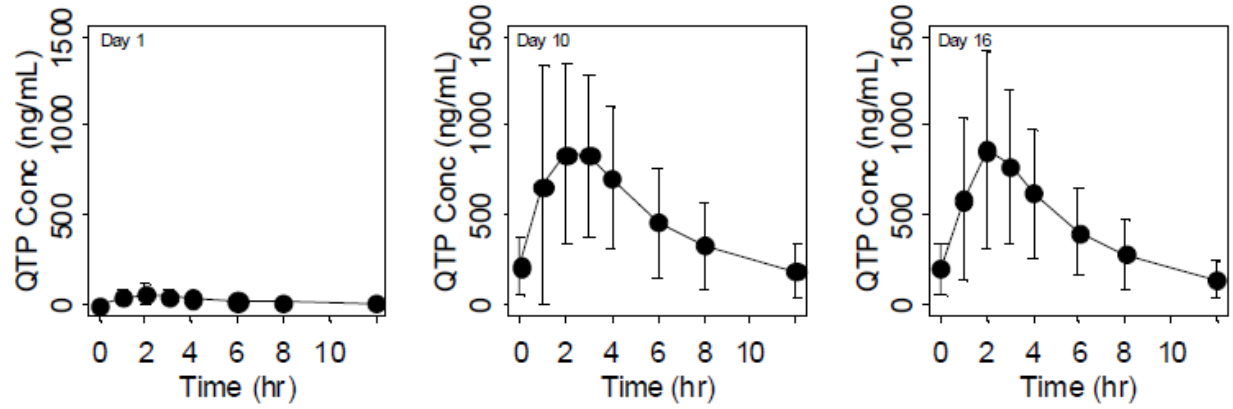


図 2.7.6.39-2 統合失調症被験者に 1 日 2 回経口投与したときの血漿中クエチアピン濃度推移（平均値 ± 標準偏差）

Source: CSR Figure 6
QTP：クエチアピン

表 2.7.6.39-1 統合失調症被験者に 1 日 2 回経口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 Group = Asenapine 5/10 mg						
	Day = 1, Dose = 5		Day = 10, Dose = 5		Day = 16, Dose = 10	
	N = 35		N = 28		N = 25	
Parameter	n	Mean (%CV)	n	Mean (%CV)	n	Mean (%CV)
Cmax, ng/mL	35	2.61 (50.2)	28	4.23 (45.3)	25	6.56 (50.9)
tmax, hr	34	1.92 (51.5)	28	1.79 (46.9)	25	2.01 (46.0)
$AUC_{(0\text{-}tlqc)}$, ng*hr/mL	35	15.4 (49.1)		NA		NA
$AUC_{(0\text{-}t)}$, ng*hr/mL		NA	28	26.6 (38.4)	25	43.4 (53.1)
t½, hr		NA		NA	20	24.1 (41.3)
Treatment Group = Asenapine 15/20 mg						
	Day = 1, Dose = 5		Day = 10, Dose = 15		Day = 16, Dose = 20	
	N = 35		N = 33		N = 29	
Parameter	n	Mean (%CV)	n	Mean (%CV)	n	Mean (%CV)
Cmax, ng/mL	35	2.29 (55.1)	33	8.05 (54.2)	29	10.6 (48.2)
tmax, hr	34	2.48 (109)	33	1.66 (65.8)	29	1.70 (56.1)
$AUC_{(0\text{-}tlqc)}$, ng*hr/mL	35	12.4 (54.7)		NA		NA
$AUC_{(0\text{-}t)}$, ng*hr/mL		NA	33	51.2 (56.0)	29	66.1 (46.4)
t½, hr		NA		NA	20	22.4 (23.4)

Source: CSR Table 48
N：薬物動態解析対象被験者数
n：本パラメータの対象被験者数
NA：該当せず

表 2.7.6.39-2 統合失調症被験者に 1 日 2 回経口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

Treatment Group = Asenapine 5/10 mg						
	Day = 1, Dose = 5		Day = 10, Dose = 5		Day = 16, Dose = 10	
	N = 35		N = 28		N = 25	
Parameter	n	Mean (%CV)	n	Mean (%CV)	n	Mean (%CV)
Cmax, ng/mL	35	0.410 (37.3)	28	1.02 (38.8)	25	2.21 (48.3)
tmax, hr	34	6.57 (30.9)	28	4.47 (40.1)	25	4.73 (46.7)
$AUC_{(0\text{-}tlqc)}$, ng*hr/mL	35	3.29 (44.9)		NA		NA
$AUC_{(0\text{-}\tau)}$, ng*hr/mL		NA	28	9.65 (38.9)	25	19.6 (35.7)
t½, hr		NA		NA	24	16.6 (31.8)
Treatment Group = Asenapine 15/20 mg						
	Day = 1, Dose = 5		Day = 10, Dose = 15		Day = 16, Dose = 20	
	N = 35		N = 33		N = 29	
Parameter	n	Mean (%CV)	n	Mean (%CV)	n	Mean (%CV)
Cmax, ng/mL	35	0.457 (52.2)	33	3.21 (70.5)	29	4.52 (63.2)
tmax, hr	33	6.07 (30.2)	32	3.15 (42.7)	29	3.80 (42.1)
$AUC_{(0\text{-}tlqc)}$, ng*hr/mL	35	3.63 (52.7)		NA		NA
$AUC_{(0\text{-}\tau)}$, ng*hr/mL		NA	33	29.6 (72.5)	29	40.5 (64.9)
t½, hr		NA		NA	27	17.6 (46.3)

Source: CSR Table 49
N：薬物動態解析対象被験者数
n：本パラメータの対象被験者数
NA：該当せず

表 2.7.6.39-3 統合失調症被験者に 1 日 2 回経口投与したときの血漿中クエチアピンの薬物動態パラメータ

Treatment Group = Quetiapine 375 mg						
	Day = 1, Dose = 25		Day = 10, Dose = 375		Day = 16, Dose = 375	
	N = 34		N = 28		N = 25	
Parameter	n	Mean (%CV)	n	Mean (%CV)	n	Mean (%CV)
Cmax, ng/mL	34	79.7 (60.9)	28	1180 (49.9)	25	1070 (35.9)
tmax, hr	34	1.89 (45.7)	28	2.39 (41.1)	25	2.11 (45.2)
$AUC_{(0\text{-}tlqc)}$, ng*hr/mL	34	312 (54.9)		NA		NA
$AUC_{(0\text{-}\tau)}$, ng*hr/mL		NA	28	6220 (48.9)	25	5610 (47.5)
t½, hr		NA		NA	17	7.15 (17.5)

Source: CSR Table 51
N：薬物動態解析対象被験者数（ただし全ての採血時点の血漿中濃度がゼロだった被験者を除く）
n：本パラメータの対象被験者数
NA：該当せず

2.7.6.39.3 安全性の評価

2.7.6.39.3.1 心電図

2.7.6.39.3.1.1 主要評価項目の解析

アセナピン投与後の QTcF 同時刻のベースラインからの変化量を表 2.7.6.39-4、表 2.7.6.39-5 に示した。

アセナピン投与後の t_{max} における QTcF の（ベースラインからの）変化量をプラセボと比較した結果、その差は、アセナピン 5、10、15 及び 20 mg 1 日 2 回では、それぞれ 2.6 msec、10.5 msec、6.4 msec 及び 5.2 msec であった。また、クエチアピンのプラセボとの差は Day 10 及び Day 16 で、6.7 msec 及び 9.9 msec であった。QTc 間隔の変化量は、アセナピンの 10 mg 1 日 2 回及び 15 mg 1 日 2 回投与時ともにプラセボと有意な差が認められた。クエチアピン投与時では Day 10、Day 16 ともにプラセボと統計的に有意な差が認められた。一方、アセナピンとクエチアピンとの間には統計的有意差は認められなかった。用量反応関係は認められなかった。

表 2.7.6.39-4 t_{max} における同時刻 QTcF (msec) のベースラインからの変化量及びプラセボ群との差（Day 10）

Treatment	N	LS Mean[a]	SE	90% CI	Difference[b]	90% CI
				Hr 2[c]		
Placebo	32	4.9	2.51	0.8, 9.1	-	-
Asenapine 5 mg BID	30	7.6	2.59	3.3, 11.8	2.6	-3.3, 8.6
Asenapine 15 mg BID	33	11.4	2.47	7.3, 15.4	6.4*	0.6, 12.3
Quetapine	30	11.7	2.59	7.4, 15.9	6.7*	0.8, 12.7

Source: CSR Table 23
a) Change from baseline based on manually-read ECG data
b) Active treatment − placebo
c) Nominal ECG observation closest to the population t_{max} for asenapine 5 mg, for asenapine 15 mg, and for quetiapine 375 mg
* = Statistically significant

表 2.7.6.39-5 t_{max} における同時刻 QTcF (msec) のベースラインからの変化量及びプラセボ群との差（Day 16）

Treatment	N	LS Mean[a]	SE	90% CI	Difference[b]	90% CI
				Hr 2[c]		
Placebo	31	3.0	2.72	-1.5, 7.5		
Asenapine 10 mg BID	27	13.5	2.92	8.6, 18.3	10.5*	3.9, 17.1
Asenapine 20 mg BID	29	8.2	2.81	3.6, 12.8	5.2	-1.2, 11.7
Quetapine	27	12.9	2.92	8.1, 17.7	9.9*	3.3, 16.5

Source: CSR Table 24
a) Change from baseline based on manually-read ECG data
b) Active treatment − placebo
c) Nominal ECG observation closest to the population t_{max} for asenapine 5 mg, for asenapine 15 mg, and for quetiapine 375 mg
* = Statistically significant

ベースラインからの QTcF の変化（最大値）のカテゴリカル解析の結果を表 2.7.6.39-6 に示した。いずれのアセナピン群でも QTcF がベースラインから 60 msec 以上延長した被験者はいなかったが、クエチアピン群 1 名及びプラセボ群 4 名において 60 msec 以上の延長が認められた。QTc 間隔が 30 ~ 60 msec 延長した被験者の割合は、いずれのアセナピン群よりもクエチアピン群で高かった。また、いずれの投与群も、QTcF 間隔が≥480 msec となった被験者はいなかった。

表 2.7.6.39-6 ベースラインからの QTcF の変化（最大値）のカテゴリカル解析

	N (%) of Subjects by Maximum QTcF Increase from Baseline			
Study Day		<30 msec	30-<60 msec	≥60 msec
Treatment	N	n (%)	n (%)	n (%)
Day 1[a] through Day 10				
Placebo	35	27 (77.1%)	6 (17.1%)	2 (5.7%)
Asenapine 5 mg	38	31 (81.6%)	7 (18.4%)	0 (0.0%)
Asenapine 15 mg	38	28 (73.7%)	10 (26.3%)	0 (0.0%)
Quetiapine 375 mg	37	22 (59.5%)	14 (37.8%)	1 (2.7%)
Day 11 through Day 16				
Placebo	32	27 (84.4%)	3 (9.4%)	2 (6.3%)
Asenapine 10 mg	28	20 (71.4%)	8 (28.6%)	0 (0.0%)
Asenapine 20 mg	30	23 (76.7%)	7 (23.3%)	0 (0.0%)
Quetiapine 375 mg	29	20 (69.0%)	9 (31.0%)	0 (0.0%)

Source CSR Table 38
* 投与後

2.7.6.39.3.1.2 曝露量-QTc 間隔のモデル構築

本試験の曝露量と QTc 間隔の相関に関する解析から、血中濃度と QTcF 延長の間に統計的に有意な直線関係が存在することが明らかになり、その関係についてモデルを構築した。構築したモデルから推定された結果を表 2.7.6.39-7 及び表 2.7.6.39-8 に示した。推定された平均 C_{max} での影響は、アセナピン 5 mg 1 日 2 回投与では 1.78 msec、10 mg では 2.76 msec、15 mg では 3.37 msec、20 mg では 4.5 msec であり、クエチアピンの Day 10 では 7.88 msec、Day 16 では 7.15 msec であった。定常状態における C_{max} の暴露によって、予想される QTc 間隔に対する影響の程度は、全てのアセナピン投与群で 95%信頼区間上限が 8 msec 未満となる程度であった。血漿中アセナピンの定常状態平均 C_{max} 値での QTcF 延長の点推定値は、検討した全用量で 5 msec 未満であり、クエチアピンよりも低かった。

表 2.7.6.39-7 曝露量と QTcF 延長との関係を解析したモデルのパラメータ（ファイナルモデル）

Parameter	Parameter Estimate	SE	CV%	95% CI (SE Derived)
Intercept (msec)	365	3.97	1.09	(357,373)
BSV (msec)	15.3			
IOV (msec)	5.44			
Increase in Intercept by Placebo Effect (msec)	2.62	0.769	29.4	(1.11,4.13)
Gender Effect (%)	0.0472	0.00899	19	(0.0296,0.0648)
Slope for Asenapine [msec/(ng/mL)]	0.421	0.142	33.7	(0.143,0.699)
BSV[msec/(ng/mL)]	0.574			
Slope for Quetiapine [msec/(ng/mL)]	0.00668	0.00142	21.3	(0.0039,0.00946)
BSV[msec/(ng/mL)]	0.00374			
Residual Variability (msec)	9.59	2.56	26.7	

Source: 754-0046 Table 9
BSV：個体間変動、IOV：個体内変動
SE: Standard error、CV%: Coefficient of variation (SE/estimate*100) 、CI: Confidence interval
*女性の切片が、男性に比べて 4.31%高かった

表 2.7.6.39-8 各群の平均 C_{max} における QTcF 延長の推定値

Drug/Dose*	Mean Cmax (ng/mL)	Expected QTcF Increase at Mean Cmax (msec)	95% CI (SE Derived)	95% CI (Bootstrap)
Asenapine 5 mg	4.23	1.78	(0.605,2.96)	(0.609,3.12)
Asenapine 10 mg	6.56	2.76	(0.938,4.59)	(0.945,4.84)
Asenapine 15 mg	8.00	3.37	(1.14,5.59)	(1.15,5.9)
Asenapine 20 mg	10.7	4.5	(1.53,7.48)	(1.54,7.9)
Quetiapine 375 mg (Day 10)	1180	7.88	(4.6,11.2)	(4.53,11.2)
Quetiapine 375 mg (Day 16)	1070	7.15	(4.17,10.1)	(4.11,10.2)

Source: 754-0046 Table 10
All doses were given BID.

2.7.6.39.3.2 安全性

比較的よく見られる有害事象の一覧を表 2.7.6.39-9 に示した。

本治験中に死亡した被験者はいなかった。本治験中に 3 名の被験者が重篤な有害事象を発現し、そのうちの 2 名は投与期間中に発現した。重篤な有害事象を発現した 2 名を含め、9 名が有害事象を理由に試験を中止した。ほとんどの被験者（プラセボ群の 80%からアセナピン 5 ~ 10 mg 群の 89.5%まで）が 1 件以上の有害事象を発現した。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。アセナピン投与被験者で、治験薬との因果関係が否定できず、かつ発現率が高かった有害事象は、器官別大分類で神経系障害と胃腸障害であった。これらの器官別大分類の両方に分類された口腔に関連する有害事象がアセナピンを投与した被験者で高頻度に認められ（21.1%）、多くは速溶錠の味に特に関係するものであった。口腔に関連する有害事象のほかに、アセナピン投与被験者の 3 名以上に発現し、かつアセナピン投与被験者にクエチアピン又はプラセボ投与被験者よりも高い割合で報告された有害事象は、傾眠（18 名/76 名、23.7%）、落ち着きのなさ（12 名/76 名、15.8%）、不安（9 名/76 名、11.8%）、浮動性めまい（9 名/76 名、11.8%）、便秘（7 名/76 名、9.2%）、疲労（7 名/76 名、9.2%）、アカシジア（6 名/76 名、7.9%）、歩行障害（4 名/76 名、5.3%）、鼻閉（3 名/76 名、3.9%）、下痢（3 名/76

名、3.9%）、構語障害（3 名/76 名、3.9%）であった。臨床検査に関連する重篤な有害事象を発現した被験者はいなかった。1 名のクエチアピン投与被験者が中等度の肝機能検査異常の有害事象を理由に試験を中止したが、この有害事象は治験薬投与と「おそらく関連なし」と判断された。ESRS-A で 0 以外のスコアはわずかであった。ベースライン及び Day 16 のいずれの時点でも全投与群でスコアの中央値は 0 であった。

表 2.7.6.39-9 比較的よく見られる有害事象の一覧

基本語	プラセボ	アセナピン BID			クエチアピン
		5/10 mg	15/20 mg	合計	375 mg BID
	N = 35	N = 38	N = 38	N = 76	N = 37
傾眠	4 (11.4%)	9 (23.7%)	9 (23.7%)	18 (23.7%)	3 (8.1%)
不眠症	8 (22.9%)	12 (31.6%)	5 (13.2%)	17 (22.4%)	7 (18.9%)
味覚異常	2 (5.7%)	8 (21.1%)	8 (21.1%)	16 (21.1%)	1 (2.7%)
口の感覚鈍麻	0 (0.0%)	7 (18.4%)	6 (15.8%)	13 (17.1%)	0 (0.0%)
落ち着きのなさ	1 (2.9%)	8 (21.1%)	4 (10.5%)	12 (15.8%)	1 (2.7%)
頭痛	5 (14.3%)	5 (13.2%)	5 (13.2%)	10 (13.2%)	4 (10.8%)
不安	3 (8.6%)	4 (10.5%)	5 (13.2%)	9 (11.8%)	1 (2.7%)
浮動性めまい	1 (2.9%)	6 (15.8%)	3 (7.9%)	9 (11.8%)	1 (2.7%)
消化不良	5 (14.3%)	2 (5.3%)	6 (15.8%)	8 (10.5%)	7 (18.9%)
鎮静	1 (2.9%)	4 (10.5%)	4 (10.5%)	8 (10.5%)	4 (10.8%)
便秘	3 (8.6%)	4 (10.5%)	3 (7.9%)	7 (9.2%)	3 (8.1%)
疲労	0 (0.0%)	5 (13.2%)	2 (5.3%)	7 (9.2%)	1 (2.7%)
アカシジア	0 (0.0%)	1 (2.6%)	5 (13.2%)	6 (7.9%)	0 (0.0%)
激越	3 (8.6%)	3 (7.9%)	3 (7.9%)	6 (7.9%)	6 (16.2%)
歩行障害	0 (0.0%)	3 (7.9%)	1 (2.6%)	4 (5.3%)	0 (0.0%)
鼻閉	1 (2.9%)	1 (2.6%)	2 (5.3%)	3 (3.9%)	2 (5.4%)
下痢	0 (0.0%)	2 (5.3%)	1 (2.6%)	3 (3.9%)	0 (0.0%)
口の錯感覚	0 (0.0%)	2 (5.3%)	1 (2.6%)	3 (3.9%)	0 (0.0%)
構語障害	0 (0.0%)	3 (7.9%)	0 (0.0%)	3 (3.9%)	0 (0.0%)
流涎過多	0 (0.0%)	3 (7.9%)	0 (0.0%)	3 (3.9%)	0 (0.0%)
咳嗽	3 (8.6%)	0 (0.0%)	2 (5.3%)	2 (2.6%)	1 (2.7%)
嘔吐	1 (2.9%)	2 (5.3%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)	4 (10.8%)
口内乾燥	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (10.8%)
洞性頻脈	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (8.1%)

Source: CSR Table 57

MedDRA（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）

いずれかの群において 3 名以上に発現した有害事象、又はアセナピン投与群（5/10 mg 及び 15/20 mg 群全体）において 3 名以上に発現した有害事象

2.7.6.39.3.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.39-10 に示した。また、アセナピン 15 ~ 20 mg BID 群に発現した重篤な有害事象の詳細を「2.7.6.39.5 付録」に示した。

本治験中に 3 名の被験者が重篤な有害事象を発現し、そのうちの 2 名は投与期間中に発現した。

表 2.7.6.39-10 重篤な有害事象

投与群（Dose at Onset）[a)]	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
割付前	10010043	38	女	-	-	統合失調感情障害	NA	NA	重度	なし	なし	回復
A15/20 (10 mg)	10020007	51	男	-	1	心房細動	1	1	重度	可能性あり	中止	回復
Q375 (750 mg)	10080004	40	女	-	9	洞性頻脈	9	16	中等度	可能性あり	中止	回復

Source: CSR Table 55
MedDRA（和訳には MedDRA/J ver.17.0 を用いた）
A：アセナピン、Q：クエチアピン
NA：該当せず、単盲検プラセボ投与前、徐々に減量している間に発現
a) 1 日総用量

2.7.6.39.3.4 有効性

投与群の平均 PANSS 合計スコア、PANSS サブスケールのスコア、「抑えられない敵意」以外の PANSS Marder 因子のスコアに全投与群でベースラインから Day 16 までに中程度の改善が認められた。プラセボ群では、抑えられない敵意に僅かな増加が認められた。

CGI-S について、いずれの投与群でもベースラインから Day 16 まで変化はほとんど認められなかった。

CGI-C の評価で疾患がわずかな変化又は全く変化していないと判断された被験者の全体の割合は全投与群で同程度であった。アセナピン 15 ~ 20 mg BID 群及びクエチアピン群は、「大きく改善した」と判断された被験者の割合が最も高かった。

ヘルスケアアウトカムでは、アセナピン投与を受けた被験者はプラセボ投与を受けた被験者よりも全体的に治療に対する満足度が高かった。Day 16 では、アセナピン 5 ~ 10 mg BID 群の約 80%が、自分が投与を受けている治験薬が治験前の薬剤と比べて満足度が同程度又は高いと回答していた。

2.7.6.39.4 まとめ

主要評価項目の解析から、アセナピンは QTc 間隔に軽度の延長作用を及ぼすことを示した。作用の程度は臨床的に重要なものではないと考えられた。

クエチアピンとプラセボの平均差の点推定値はアセナピンとプラセボの場合よりも数値的に大きかったが、クエチアピンとアセナピンの差は統計的に有意ではなかった。

曝露反応モデルでは、QTc 間隔に対する軽度の延長作用が認められた。QTc 間隔とアセナピン及びクエチアピンの濃度の間に正の直線関係があった。

アセナピンは QTc 間隔を延長したが、想定臨床用量である 5 mg 1 日 2 回及び 10 mg 1 日 2 回では、QTc 間隔に対するアセナピンの影響は軽度であると判断された。

本治験でのアセナピン及びクエチアピンの忍容性はいずれも良好であった。

2.7.6.39.5 付録

アセナピン投与群で見られた重篤な有害事象の叙述を以下に示した。

心房細動（被験者識別番号 10020007）

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：51 歳）
性別：	男	
体重：	86.4 kg	
身長：	178 cm	
人種：	-	

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	15	mg	経口	20[redacted]	同日 *	1

事象の詳細

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日の午前 9 時 10 分に治験薬を服用開始した。10 時 38 分に重度の徐脈が発現し、緊急処置室で管理された。心電図では急性心筋梗塞の徴候はなかった。胸痛などの症状の訴えはなかった。酸素、アトロピン、アセチルサリチル酸、酒石酸メトプロロール、テネクテプラーゼ、リドカイン、マグネシウムが投与され、他施設の循環器ケアユニットに移送された。冠動脈造影では問題はなかった。最終的に、**心房細動**と診断され、洞調律は自然に回復した。治験薬の投与は中止された。治験責任医師により盲検は解除された。

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、治験薬と本事象との因果関係は「関連の可能性あり」と判断した。
社内評価では、治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」と判断した。