目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 ..... 5
2.6.4.1 まとめ ..... 5
2.6.4.2 分析法 ..... 9
2.6.4.2.1 マウス血漿中アセナピン濃度測定法（GC-NPD 法） ..... 12
2.6.4.2.2 マウス血漿中アセナピン濃度測定法（LC-MS 法） ..... 12
2.6.4.2.3 マウス血漿中アセナピン鏡像異性体濃度測定法（LC-MS/MS 法） ..... 12
2.6.4.2.4 ラット血漿中アセナピン濃度測定法（LC-MS 法） ..... 12
2.6.4.2.5 ラット血漿中アセナピン及び N-脱メチル体濃度測定法（LC-MS/MS 法） ..... 12
2.6.4.2.6 ラット血漿及び脳ホモジネート中のアセナピン及び N-脱メチル体濃度測定法（LC-MS/MS 法） ..... 13
2.6.4.2.7 ラット血漿中アセナピン濃度測定法（GC-NPD 法） ..... 13
2.6.4.2.8 ラット血漿中アセナピン鏡像異性体の濃度測定法（LC-MS/MS 法） ..... 13
2.6.4.2.9 ウサギ血漿中アセナピン濃度測定法（GC-NPD 法） ..... 13
2.6.4.2.10 ウサギ血漿中アセナピン鏡像異性体の濃度測定法（LC-MS/MS 法） ..... 13
2.6.4.2.11 イヌ血漿中アセナピン濃度測定法（GC-NPD 法） ..... 14
2.6.4.2.12 イヌ血漿中アセナピン濃度測定法（GC-NPD 法、再バリデーション試験） ..... 14
2.6.4.2.13 イヌ血漿中アセナピン及び脱メチル体濃度測定法（LC-MS 法） ..... 14
2.6.4.2.14 イヌ血漿中アセナピン鏡像異性体濃度測定法（LC-MS/MS 法） ..... 14
2.6.4.2.15 サル血漿中アセナピン及び脱メチル体濃度測定法（LC-MS/MS 法） ..... 14
2.6.4.2.16 サル血漿中アセナピン及び脱メチル体濃度測定法（LC-MS/MS 法） ..... 15
2.6.4.3 吸収 ..... 15
2.6.4.3.1 雌性 CD-1 マウスにアセナピンを単回皮下投与した時のアセナピン鏡像異性体の薬物動態 ..... 15
2.6.4.3.2 Wistar ラットにアセナピンを単回静脈内投与、単回及び反復経口投与した時のアセナピン及び代謝物の薬物動態 ..... 16
2.6.4.3.3 雌雄 SD ラットにアセナピンを単回及び反復静脈内投与した時のアセナピンの薬物動態 ..... 17
2.6.4.3.4 雌性 SD ラットにアセナピンを単回及び反復静脈内投与した時のアセナピン及び代謝物の薬物動態 ..... 19
2.6.4.3.5 雄性 SD ラットに 11-水酸化硫酸抱合体を単回静脈内投与した時の 11-水酸化硫酸抱合体の薬物動態 ..... 20
2.6.4.3.6 雌雄 Wistar ラットにアセナピンを単回皮下投与した時のアセナピン鏡像異性体の薬物動態 ..... 20
2.6.4.3.7 雌性 NZW ウサギにアセナピンを単回静脈内投与した時のアセナピン鏡像異性体の薬物動態 ..... 21
2.6.4.3.8 ビーグル犬にアセナピンを単回静脈内投与、単回及び反復経口投与した時のアセナピン及び代謝物の薬物動態 ..... 22
2.6.4.3.9 雌性ビーグル犬にアセナピンを単回及び反復舌下投与した時の薬物動態 ..... 23
2.6.4.3.10 雌雄ビーグル犬にアセナピンを単回静脈内投与した時のアセナピン鏡像異性体の薬物動態 ..... 24
2.6.4.3.11 雌雄カニクイザルにアセナピンを単回皮下投与した時のアセナピン及び代謝物の薬物動態 ..... 25

2.6.4.3.12 雄性サバンナザルにアセナピンを単回皮下投与した時のアセナピン及び代謝物の薬物動態 ..... 25
2.6.4.4 分布 ..... 26
2.6.4.4.1 ラットにアセナピンを単回経口投与した時の組織分布 ..... 26
2.6.4.4.2 ラットにアセナピン又は N-脱メチル体を単回経口投与した時の脳内移行性 ..... 26
2.6.4.4.3 ラットにアセナピンを単回皮下投与した時の脳内移行性 ..... 27
2.6.4.4.4 イヌにアセナピンを単回舌下投与した時の組織分布 ..... 27
2.6.4.4.5 サルにアセナピンを反復皮下投与した時の脳内移行性 ..... 27
2.6.4.4.6 ラット、イヌ及びヒトの in vitro 血漿タンパク結合及び in vivo ラット血漿タンパク結合 ..... 28
2.6.4.4.7 マウス及びウサギの in vitro 血漿タンパク結合 ..... 28
2.6.4.4.8 マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル、及びヒト血漿、並びにヒト $\alpha_1$-酸性糖タンパク質及びヒト血清アルブミンのアセナピン及び N-脱メチル体の in vitro 血漿タンパク結合 ..... 28
2.6.4.4.9 ラット、ウサギ及びヒトの 11-水酸化硫酸抱合体の in vitro 血漿タンパク結合 ..... 29
2.6.4.4.10 マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト赤血球への in vitro 結合試験 ..... 29
2.6.4.4.11 ラットにアセナピンを静脈内投与した時の胎盤通過性及び乳汁移行性試験 ..... 29
2.6.4.4.12 ウサギにアセナピンを静脈内投与した時の胎盤通過性試験 ..... 30
2.6.4.5 代謝 ..... 30
2.6.4.5.1 ラット、イヌ及びヒト肝ミクロソームにおけるアセナピンの in vitro 代謝試験 ..... 30
2.6.4.5.2 マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト肝ミクロソームにおけるアセナピンの in vitro 代謝試験 ..... 31
2.6.4.5.3 ラット及びヒト肝細胞におけるアセナピンの in vitro 代謝 ..... 31
2.6.4.5.4 マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト肝細胞におけるアセナピンの in vitro 代謝試験 ..... 31
2.6.4.5.5 各動物種の in vitro 及び in vivo 試料中の代謝物検索 ..... 32
2.6.4.5.6 マウスにアセナピンを単回皮下投与した時の代謝物検索 ..... 33
2.6.4.5.7 ラットにアセナピンを経口、静脈内、十二指腸内投与した時の代謝物検索 ..... 33
2.6.4.5.8 ラットにアセナピンを単回皮下投与した時の代謝物検索 ..... 33
2.6.4.5.9 ウサギにアセナピンを単回静脈内投与した時の代謝物検索 ..... 34
2.6.4.5.10 イヌにアセナピン単回舌下投与した時の代謝物検索 ..... 34
2.6.4.5.11 イヌにアセナピンを単回静脈内及び経口投与した時の代謝物検索 ..... 35
2.6.4.5.12 イヌにアセナピンを単回静脈内投与した時の代謝物検索 ..... 35
2.6.4.5.13 ヒトにアセナピンを反復舌下投与した時の代謝物検索 ..... 36
2.6.4.6 排泄 ..... 36
2.6.4.6.1 マウスにアセナピンを単回皮下投与した時のマスバランス試験 ..... 37
2.6.4.6.2 ラットにアセナピンを単回経口投与した時のマスバランス試験 ..... 37
2.6.4.6.3 ラットにアセナピンを単回皮下投与した時のマスバランス試験 ..... 38
2.6.4.6.4 ウサギにアセナピンを静脈内投与した時のマスバランス試験 ..... 38
2.6.4.6.5 イヌにアセナピンを単回舌下投与した時のマスバランス試験 ..... 38
2.6.4.6.6 イヌにアセナピンを単回静脈内及び経口投与した時のマスバランス試験 ..... 38
2.6.4.6.7 イヌにアセナピンを単回静脈内投与した時のマスバランス試験 ..... 39
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 ..... 39
2.6.4.7.1 Wistar ラットにアセナピンを反復皮下投与した時の酵素誘導能の検討 ..... 39

2.6.4.8 その他の薬物動態試験 ..... 39
2.6.4.9 考察及び結論 ..... 39
2.6.4.9.1 吸収 ..... 39
2.6.4.9.2 分布 ..... 40
2.6.4.9.3 代謝 ..... 40
2.6.4.9.4 排泄 ..... 43

## 略号一覧

| 略号 | 用語 |
|---|---|
| AAG | ヒト α1-酸性糖タンパク質 |
| AUC | 血中濃度－時間曲線下面積 |
| $C_0$ | 投与直後濃度 |
| CL | クリアランス |
| CL/F | 見かけのクリアランス |
| $C_{max}$ | 最高血中濃度 |
| CSF | 脳脊髄液 |
| CYP | チトクローム P450 |
| GC-NPD | ガスクロマトグラフィ窒素リン検出法 |
| HPLC | 高速液体クロマトグラフィ |
| HSA | ヒト血清アルブミン |
| LC-MS | 高速液体クロマトグラフィ質量分析法 |
| LC-MS/MS | 高速液体クロマトグラフィタンデム質量分析法 |
| LSC | 液体シンチレーションカウンター |
| NZW | New Zealand white |
| SD | Sprague-Dawley |
| $t_{1/2}$ | 消失半減期 |
| $t_{max}$ | 最高血中濃度到達時間 |
| Vd | 分布容積 |
| WBA | 全身オートタジオグラフィー |

## 2.6.4 薬物動態試験の概要文

### 2.6.4.1 まとめ

生体試料中のアセナピンの測定は、ガスクロマトグラフィ窒素リン検出（GC-NPD）法及び高速液体クロマトグラフィ（タンデム）質量分析（LC-MS 又は LC-MS/MS）法を用いて行った。一部試験では、N-脱メチル体濃度も LC-MS 法又は LC-MS/MS 法で測定した。アセナピンの各鏡像異性体の濃度については、一方の鏡像異性体を安定同位体でラベルしたアセナピンを投与し、LC-MS/MS 法でそれぞれを測定した。さらに、必要に応じて放射能分析法も使用した。

アセナピンの薬物動態を複数の動物種及び投与経路から検討した。ヒトで予定している投与経路は舌下投与であるが、これは一般に非臨床の動物種では評価困難な投与経路であるため、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルを用いた試験では静脈内及び皮下投与を中心に評価した。舌下投与による評価はイヌでのみ行った。開発当初はヒトにおいて予定していた投与経路は経口投与であったため、いくつかの初期の試験では経口投与（ラット及びイヌ）で実施した。しかし、経口投与でのバイオアベイラビリティは極めて低く（ラットでは 21 ~ 65%、イヌでは 10%未満、ヒトでは 2%未満）、経口投与での開発は断念した。舌下投与時のバイオアベイラビリティを直接的に算出する試験は実施していないが、雌性イヌの 0.5 mg/kg 単回静脈内投与時の AUC（131.7 ng·h/mL）をもとに算出したイヌ単回舌下投与時（1 mg）のバイオアベイラビリティは 100%を超えた。

アセナピンはラセミ体であることから、各動物種で各鏡像異性体の薬物動態も検討した。イヌでは鏡像異性体間の薬物動態に差は認められなかったが、マウス、ラット及びウサギでは、(-)-アセナピンと比較して(+)-アセナピンの濃度が高かった。なお、トキシコキネティクス試験の一環として、アセナピンの曝露を確認するためにアセナピンの薬物動態も検討している（詳細は 2.6.6 参照）。

アセナピン及び代謝物の分布は、ラット、ウサギ、イヌ及びサルの in vivo 試験で検討した。これらの評価では、全身分布、脳への移行性、胎盤通過性及び乳汁移行性の評価を実施した。

アセナピンは様々な組織に分布し、ラット及びイヌではメラニンを含む組織からの消失は若干遅いことが示唆されたが、蓄積は認められなかった。また、ラット及びサルを用いた試験において、アセナピンは脳及び脳脊髄液（CSF）に容易に分布した。N-脱メチル体も脳への移行が認められたが、11-水酸化硫酸抱合体は脳に移行しなかった。ラット及びウサギではアセナピンはわずかではあるが胎盤透過性を示し、ラットでは乳汁中に分泌されることが示唆された。

アセナピン及び N-脱メチル体の血漿タンパクへの結合をマウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト（ヒトでは $\alpha_1$-酸性糖タンパク質（AAG）及び血清アルブミン（HSA）を含む）の in vitro 試験で評価した。また、一部代謝物（11-水酸化硫酸抱合体）の in vitro 血漿タンパク結合も検討した（ラット、ウサギ及びヒト）。ラットでは in vivo での血漿タンパク結合率も評価した。アセナピン及びその代謝物は、すべての種で高い血漿タンパク結合率（約 90%以上）を示した。また、AAG 及び HSA への結合の関与も示唆された。赤血球への分配をマウス、ラット、ウサギ、イヌ、及びヒトの in vitro 試験で評価した。赤血球に分配した画分は、ヒト（0.18 ~ 0.23）で最も低く、マウス（0.27 ~ 0.41）、ラット（0.31 ~ 0.46）、ウサギ（0.22 ~ 0.27）及びイヌ（0.29 ~ 0.47）は類似していた。

アセナピンの代謝は in vitro 及び in vivo の両面から検討した。In vitro 系では動物及びヒト試料（肝ミクロソーム及び肝細胞）を用いた。In vivo での代謝は、放射標識したアセナピン投与後の動物及びヒト由来試料の分析を通じて評価した。いずれの種でもアセナピンは複数の代謝経路により代謝さ

れた。動物では、N-脱メチル化及び N-酸化による酸化的代謝が主要な初期代謝経路であった。ヒトでは、N-脱メチル化、水酸化、グルクロン酸による直接抱合を介し、さらに代謝（多くは抱合）された。高速液体クロマトグラフィ（HPLC）の保持時間による比較では、ヒトの主要代謝物は各動物種で認められた代謝物にほぼ網羅されていた。

In vivo 排泄／マスバランス試験は、放射標識したアセナピンをマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトに投与して検討した。放射能は、尿及び糞のいずれでも認められ、総回収率は概ね 80%以上であった。放射能の排泄は、マウス、ラット及びイヌでは糞中が多く、ウサギでは尿中が多かった。ヒトでは投与量の 49%の放射能が尿中に、39%が糞中に排泄された。

In vivo 及び in vitro の非臨床薬物動態試験の概要を表 2.6.4-1及び表 2.6.4-2に示した。

**表 2.6.4-1 非臨床薬物動態試験（in vivo 試験）の概要**

| 種 | 用量／動物の数 | 経路/期間 | 主要な評価項目 | CTD2.6.4記載箇所 | 報告書 |
|---|---|---|---|---|---|
| マウス | 0.74 mg/kg [$^{14}$C]-アセナピン<br>雌雄各 28 匹（尿及び糞中排泄各 12 匹、血中代謝物各 16 匹） | 皮下/単回 | 代謝物検索並びに尿及び糞中排泄 | 2.6.4.5.6<br>2.6.4.6.1 | 【4.2.2.5-01】：<br>R&DRR INT00003103 |
| マウス | 2 mg/kg ラセミ体としてのアセナピン（[$^{13}C_6$]-(-)-アセナピン及び(+)-アセナピン混合物）<br>雌 18 匹（各時点 2 匹） | 皮下/単回 | 各鏡像異性体の薬物動態パラメータ<br>N-脱メチル体、11-水酸化硫酸抱合体及び $N^+$-グルクロン酸抱合体の有無 | 2.6.4.3.1 | 【4.2.2.2-01】：<br>R&DRR-INT00008175 |
| ラット | 1 mg [$^3$H]-アセナピン<br>雌雄各 3 匹 | 経口<br>単回 | 代謝物検索並びに尿及び糞中排泄 | 2.6.4.5.7<br>2.6.4.6.2 | 【4.2.2.4-02】：<br>SDGRR 2355 |
| ラット | 14 mg [$^3$H]-アセナピン<br>雄 2 匹 | 経口/単回 | 代謝物検索 | 2.6.4.5.7 | 【4.2.2.4-02】：<br>SDGRR 2355 |
| ラット | 14 mg [$^3$H]-アセナピン<br>雄 1 匹 | 経口/単回 | 胆汁中代謝物 | 2.6.4.5.7 | 【4.2.2.4-02】：<br>SDGRR 2355 |
| ラット | 3.6 mg [$^{36}$Cl]-アセナピン<br>雄 1 匹 | 経口/単回 | 胆汁中代謝物 | 2.6.4.5.7 | 【4.2.2.4-02】：<br>SDGRR 2355 |
| ラット | 1.8 mg/kg [$^3$H]-アセナピン<br>雄 5 匹 | 経口/単回 | in vivo/in vitro 血漿タンパク結合 | 2.6.4.4.6 | 【4.2.2.3-06】：<br>SDGRR 2972 |
| ラット | 1.8 mg/kg [$^3$H]-アセナピン<br>雌雄各 5 匹（各時点 1 匹） | 経口/単回 | 放射能の組織分布 | 2.6.4.4.1 | 【4.2.2.3-01】：<br>SDGRR 2933 |
| ラット | 0.213、1.278 及び 7.668 mg/kg [$^3$H]-アセナピン<br>各用量雌雄各 3 匹（0.3 mg/kg 投与群は雌雄各 4 匹） | 経口/単回 | アセナピン、N-脱メチル体及び N-酸化体の薬物動態パラメータ、アセナピンの経口バイオアベイラビリティ | 2.6.4.3.2 | 【4.2.3.2-10】：<br>SDGRR 2979 |
| ラット | 0.213、1.278 及び 7.668 mg/kg [$^3$H]-アセナピン<br>各用量雄 4 匹（0.3 mg/kg 投与群は雄 3 匹） | 経口/52 週間反復（1 日 2 回投与） | アセナピン、N-脱メチル体及び N-酸化体の薬物動態パラメータ | 2.6.4.3.2 | 【4.2.3.2-10】：<br>SDGRR 2979 |
| ラット | 0.213 mg/kg [$^3$H]-アセナピン<br>雌雄各 3 匹 | 静脈内/単回 | アセナピン、N-脱メチル体及び N-酸化体の薬物動態パラメータ | 2.6.4.3.2 | 【4.2.3.2-10】：<br>SDGRR 2979 |

表 2.6.4-1 非臨床薬物動態試験（in vivo 試験）の概要（続き）

| 種 | 用量／動物の数 | 経路/期間 | 主要な評価項目 | CTD2.6.4記載箇所 | 報告書 |
|---|---|---|---|---|---|
| ラット | 1 mg [$^{3}$H]-アセナピン<br>雌雄各 3 匹 | 静脈内/単回 | 代謝物検索並びに尿及び糞中排泄 | 2.6.4.5.7<br>2.6.4.6.2 | 【4.2.2.4-02】:<br>SDGRR 2355 |
| ラット | 1.7 mg/kg [$^{3}$H]-アセナピン<br>雄 9 匹（各時点 3 匹） | 経口/単回 | アセナピン、N-脱メチル体及び N-酸化体の血漿及び脳中濃度 | 2.6.4.4.2 | 【4.2.2.3-02】:<br>SDGRR 3218 |
| ラット | 1.8 mg/kg [$^{3}$H]-脱メチル体<br>雄 9 匹（各時点 3 匹） | 経口/単回 | N-脱メチル体の血漿及び脳中濃度 | 2.6.4.4.2 | 【4.2.2.3-02】:<br>SDGRR 3218 |
| ラット | 0.5 mg [$^{3}$H]-アセナピン<br>雄 1 匹 | 静脈内/単回 | アセナピン及びその代謝物の経時的推移 | 2.6.4.5.7 | 【4.2.2.4-02】: SDGRR 2355 |
| ラット | 0.45 mg/kg [$^{14}$C]-アセナピン<br>各投与雌 5 匹（各時点 1 匹） | 静脈内/単回及び 8 日間反復 | 胎盤通過性/乳汁排泄 | 2.6.4.4.11 | 【4.2.2.3-11】:<br>R&DRR INT00002409 |
| ラット | 0.5 mg/kg 11-水酸化硫酸抱合体<br>雄 10 匹（各時点 2 匹） | 静脈内/単回 | 薬物動態パラメータ、脳及び CSF 中濃度 | 2.6.4.3.5 | 【4.2.2.2-04】:<br>DM2006-005222-012 |
| ラット | 1 mg/kg<br>雄 24 匹（各時点 3 匹） | 皮下/単回 | アセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータ及び脳結合パラメータ | 2.6.4.4.3 | 【4.2.2.3-03】:<br>DM2004-005222-004 |
| ラット | 3 mg/kg [$^{14}$C]-アセナピン<br>（尿及び糞中排泄各 3 匹、胆汁排泄各 2 匹、血中代謝物 8 匹） | 皮下/単回 | 代謝物検索（血漿、胆汁、尿及び糞）並びに尿及び糞中排泄 | 2.6.4.5.8<br>2.6.4.6.3 | 【4.2.2.5-02】:<br>DM2006-005222-014 |
| ラット | ラセミ体としてのアセナピン（[$^{13}C_6$]-(-)-アセナピン及び(+)-アセナピン混合物）<br>5 mg/kg<br>雌雄各 24 匹（各時点 n=2） | 皮下/単回 | 各鏡像異性体の薬物動態パラメータ<br>N-脱メチル体、11-水酸化硫酸抱合体及び $N^{+}$-グルクロン酸抱合体の有無 | 2.6.4.3.6 | 【4.2.2.2-05】:<br>R&DRR INT00005908 |
| ラット | 3、4 及び 5 mg/kg/日<br>各用量雌雄各 3 匹 | 皮下/13 週間 | CYP 酵素誘導 | 2.6.4.7.1 | 【4.2.2.6-01】:<br>R&DRR NL0017615 |
| ラット | 10 mg [$^{3}$H]-アセナピン<br>雄 1 匹 | 十二指腸内/単回 | 胆汁中代謝物 | 2.6.4.5.7 | 【4.2.2.4-02】:<br>SDGRR 2355 |
| ウサギ | 0.17 mg/kg<br>雌雄各 3 匹 | 静脈内/単回 | 代謝物検索並びに尿及び糞中排泄 | 2.6.4.5.9<br>2.6.4.6.4 | 【4.2.2.5-03】:<br>R&DRR INT00006333 |
| ウサギ | ラセミ体としてのアセナピン（[$^{13}C_6$]-(-)-アセナピン及び(+)-アセナピン混合物）<br>0.45 mg/kg<br>雌 5 匹 | 静脈内/単回 | 各鏡像異性体の薬物動態パラメータ<br>N-脱メチル体、11-水酸化硫酸抱合体及び $N^{+}$-グルクロン酸抱合体の有無 | 2.6.4.3.7 | 【4.2.2.2-06】:<br>R&DRR INT00005022 |
| ウサギ | 0.074 mg/kg [$^{14}$C]-アセナピン | 静脈内/単回及び 9 日間反復 | 胎盤通過性 | 2.6.4.4.12 | 【4.2.2.3-12】:<br>R&DRR INT00001997 |
| イヌ | 0.1、0.6 及び 3.6 mg/kg [$^{3}$H]-アセナピン<br>各用量雌雄各 3 頭 | 経口/単回 | 代謝物検索並びに尿及び糞中排泄 | 2.6.4.5.11<br>2.6.4.6.6 | 【4.2.2.5-05】:<br>SDGRR 3214 |

表 2.6.4-1 非臨床薬物動態試験（in vivo 試験）の概要（続き）

| 種 | 用量／動物の数 | 経路/期間 | 主要な評価項目 | CTD2.6.4記載箇所 | 報告書 |
|---|---|---|---|---|---|
| イヌ | 0.071、0.426 及び 2.556 mg/kg [$^{3}$H]-アセナピン<br>各用量雌雄各 3 頭 | 経口/単回 | アセナピン、N-脱メチル体及び N-酸化体の薬物動態パラメータ、アセナピンの経口バイオアベイラビリティ | 2.6.4.3.8 | 【4.2.3.2-19】：SDGRR 3034 |
| イヌ | 0.071 及び 2.556 mg/g[$^{3}$H]-アセナピン<br>各用量雄 2 頭 | 経口/51 週間（1 日 2 回投与） | アセナピン、N-脱メチル体及び N-酸化体の薬物動態パラメータ | 2.6.4.3.8 | 【4.2.3.2-19】：SDGRR 3034 |
| イヌ | 0.355 mg/kg [$^{3}$H]-アセナピン<br>雌雄各 3 頭 | 静脈内/単回 | アセナピン、N-脱メチル体及び N-酸化体の薬物動態パラメータ | 2.6.4.3.8 | 【4.2.3.2-19】：SDGRR 3034 |
| イヌ | 0.5 mg/kg [$^{3}$H]-アセナピン<br>雌雄各 3 頭 | 静脈内/単回 | 代謝物検索並びに尿及び糞中排泄 | 2.6.4.5.11<br>2.6.4.6.6 | 【4.2.2.5-05】：SDGRR 3214 |
| イヌ | 1mg アセナピン<br>各投与雌 5 頭 | 舌下/単回及び 2 週間反復（1 日 2 回投与） | 薬物動態パラメータ | 2.6.4.3.9 | 【4.2.2.2-07】：R&DRR NL0057840 (amendment INT00010072) |
| イヌ | 2.14 又は 2.16 mg アセナピン<br>雌雄各 7 頭（尿及び糞中排泄各 3 匹、組織分布各 4 匹） | 舌下/単回 | 代謝物検索並びに尿及び糞中排泄、組織分布 | 2.6.4.4.4<br>2.6.4.5.10<br>2.6.4.6.5 | 【4.2.2.3-04】：R&DRR NL0052811 |
| イヌ | 1.02mg[$^{14}$C]-アセナピン<br>雌雄各 3 頭 | 静脈内/単回 | 代謝物検索並びに尿及び糞中排泄 | 2.6.4.5.12<br>2.6.4.6.7 | 【4.2.2.5-06】：R&DRR NL0053297 |
| イヌ | ラセミ体としてのアセナピン（[$^{13}C_6$]-(-)-アセナピン及び(+)-アセナピン混合物）<br>0.2 mg/kg<br>雌雄各 3 頭 | 静脈内/単回 | 各鏡像異性体の薬物動態パラメータ<br>N-脱メチル体、11-水酸化硫酸抱合体及び $N^{+}$-グルクロン酸抱合体の有無 | 2.6.4.3.10 | 【4.2.2.2-08】：R&DRR INT00004015 |
| サル | 0.1 mg/kg<br>雌雄各 2 匹 | 皮下/単回 | アセナピン及び N-脱メチル体の動態パラメータ | 2.6.4.3.11 | 【4.2.2.2-09】：DM2004-005222-002 |
| サル | 6.25 ~ 200 μg/kg<br>各用量雄 4 匹 | 皮下/単回 | アセナピン及び N-脱メチル体の動態パラメータ | 2.6.4.3.12 | 【4.2.2.2-10】：DM2005-005222-005 |
| サル | 50、100 及び 150 μg/kg<br>各用量雌雄 8 頭 | 皮下/4 週間反復 | アセナピン及び N-脱メチル体の血漿、CSF、脳中の薬物濃度<br>脳組織への結合 | 2.6.4.4.5 | 【4.2.2.3-05】：DM2005-005222-011 |
| ヒト | 0.3-10 mg アセナピン（最終投与時は 10 mg+[$^{14}$C]-アセナピン）<br>男性 4 名 | 舌下/10 日間反復（1 日 2 回） | 代謝物検索並びに尿及び糞中排泄 | 2.6.4.5.13 | 【4.2.2.5-07】：R&DRR INT00003211 |

表 2.6.4-2 非臨床薬物動態試験（in vitro 試験及びその他の試験）の概要

| 試験内容 | 評価化合物 | 試料 | CTD2.6.4 記載箇所 | 報告書 |
|---|---|---|---|---|
| 血漿タンパク結合率 | [$^{3}$H]-アセナピン | ラット、イヌ、ヒト血漿 | 2.6.4.4.6 | 【4.2.2.3-06】: SDGRR 2972 |
| 血漿タンパク結合率 | [$^{3}$H]-アセナピン | マウス、ウサギ血漿 | 2.6.4.4.7 | 【4.2.2.3-07】: R&DRR NL0029221 |
| 血漿タンパク結合率 | [$^{3}$H]-アセナピン、[$^{3}$H]-N-脱メチル体 | マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル、ヒト血漿、ヒト α1-酸性糖タンパク質、ヒト血清アルブミン | 2.6.4.4.8 | 【4.2.2.3-08】: DM2005-005222-007 |
| 血漿タンパク結合率 | 11-水酸化硫酸抱合体 | ラット、ウサギ、ヒト血漿 | 2.6.4.4.9 | 【4.2.2.3-09】: DM2006-005222-015 |
| 赤血球への結合 | [$^{3}$H]-アセナピン | マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ヒト血液 | 2.6.4.4.10 | 【4.2.2.3-10】: R&DRR NL0029630 |
| in vitro 代謝 | [$^{3}$H]-アセナピン | ラット、イヌ、ヒト肝ミクロソーム | 2.6.4.5.1 | 【4.2.2.3-13】: SDGRR 2874 |
| in vitro 代謝 | [$^{14}$C]-アセナピン | マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ヒト肝ミクロソーム | 2.6.4.5.2 | 【4.2.2.3-14】: R&DRR INT00003054 |
| in vitro 代謝 | [$^{3}$H]-アセナピン | ラット、ヒト肝細胞 | 2.6.4.5.3 | 【4.2.2.3-15】: SDGRR 5067 |
| in vitro 代謝 | [$^{14}$C]-アセナピン | マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ヒト肝細胞 | 2.6.4.5.4 | 【4.2.2.3-16】: R&DRR NL0060905 |

## 2.6.4.2 分析法

血漿中アセナピン濃度は、バリデートされた分析法、すなわち、GC-NPD 法（ウサギ血漿（2.6.4.2.9）及びイヌ血漿（2.6.4.2.11及び2.6.4.2.12）、又は LC-MS 並びに LC-MS/MS 法（マウス血漿（2.6.4.2.2）、ラット血漿（2.6.4.2.4、2.6.4.2.5及び2.6.4.2.6）、イヌ血漿（2.6.4.2.13）及びサル血漿（2.6.4.2.15及び2.6.4.2.16）を用いて測定した。さらに、マウス血漿及びラット血漿については、バリデートされていない GC-NPD 分析法（それぞれ2.6.4.2.1及び2.6.4.2.7）でも測定した。

アセナピンの分析法と合わせて、N-脱メチル体の分析法バリデーションもラット血漿（2.6.4.2.5及び2.6.4.2.6）、イヌ血漿（2.6.4.2.13）及びサル血漿（2.6.4.2.15及び2.6.4.2.16）で実施し測定した。

アセナピンの鏡像異性体の測定（代謝物の鏡像異性体の有無の検出も含む）は、一方の鏡像異性体を安定同位体でラベルしたアセナピンを投与し、LC-MS/MS 法でバリデートし測定した。（マウス：2.6.4.2.3、ラット：2.6.4.2.8、ウサギ：2.6.4.2.10、イヌ：2.6.4.2.14）。

放射標識したアセナピン及びその代謝物は、液体シンチレーションカウンターまたはフロースルー放射能モニターを装備した HPLC を用いて動物及びヒト由来の様々な試料を測定した。

表 2.6.4-3 LC-MS 及び GC-NPD による分析法の概要

| 種 | 検出法 | 分析物 | アセナピンの定量下限 | 代謝物の LOQ（定量下限） | CTD2.6.4 掲載箇所 | 報告書 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| マウス | GC-NPD* | アセナピン | 2 ng/mL | - | 2.6.4.2.1 | 【4.2.3.2-03】: SDGRR 7026 |
| マウス | LC-MS | アセナピン | 10 ng/mL | - | 2.6.4.2.2 | 【4.2.2.1-01】: R&DRR NL0013293 |
| マウス | LC-MS/MS | [$^{13}C_6$]-(-)-アセナピン (+)-アセナピン | 0.5 ng/mL（各鏡像異性体） | - | 2.6.4.2.3 | 【4.2.2.1-02】: R&DRR INT00012139 |
| ラット | LC-MS | アセナピン | 10 ng/mL | - | 2.6.4.2.4 | 【4.2.2.1-03】: R&DRR NL0012574 |
| ラット | LC-MS/MS | アセナピン、N-脱メチル体 | 1 ng/mL | N-脱メチル体 : 3 ng/mL | 2.6.4.2.5 | 【4.2.2.1-04】: R&DRR INT00031115 |
| ラット | LC-MS/MS | アセナピン、N-脱メチル体 | 0.1 ng/mL（血漿）<br>0.5 ng/g（脳ホモジネート） | N-脱メチル体 : 0.5 ng/mL（血漿）<br>2.5 ng/g（脳ホモジネート） | 2.6.4.2.6 | 【4.2.2.1-05】: R&DRR DM2004-005222-003 |
| ラット | GC-NPD* | アセナピン | 2 ng/mL | - | 2.6.4.2.7 | 【4.2.3.2-11】: SDGRR 7025 |
| ラット | LC-MS/MS | [$^{13}C_6$]-(-)-アセナピン (+)-アセナピン | 0.5 ng/mL（各鏡像異性体） | - | 2.6.4.2.8 | 【4.2.2.1-06】: R&DRR INT00010458 |
| ウサギ | GC-NPD | アセナピン | 2 ng/mL | - | 2.6.4.2.9 | 【4.2.2.1-07】: SDGRR 4345 |
| ウサギ | LC-MS/MS | [$^{13}C_6$]-(-)-アセナピン (+)-アセナピン | 0.5 ng/mL（各鏡像異性体） | - | 2.6.4.2.10 | 【4.2.2.1-08】: R&DRR INT00010120 |
| イヌ | GC-NPD | アセナピン | 0.2 ng/mL | - | 2.6.4.2.11<br>2.6.4.2.12 | 【4.2.2.1-09】: SDGRR 3258<br>【4.2.2.1-10】: R&DRR NL0012926 |
| イヌ | LC-MS | アセナピン、N-脱メチル体 | 2 ng/mL | N-脱メチル体 : 2 ng/mL | 2.6.4.2.13 | 【4.2.2.1-11】: R&DRR NL0049991 |
| イヌ | LC-MS/MS | [$^{13}C_6$]-(-)-アセナピン (+)-アセナピン | 0.5 ng/mL（各鏡像異性体） | - | 2.6.4.2.14 | 【4.2.2.1-12】: R&DRR INT00013967 |
| サル | LC-MS/MS | アセナピン、N-脱メチル体 | 0.1 ng/mL<br>0.05 ng/mL | N-脱メチル体 : 0.1 ng/mL<br>0.05 ng/mL | 2.6.4.2.15<br>2.6.4.2.16 | 【4.2.2.1-13】: R&DRR DM2004-005222-001<br>【4.2.2.1-14】: R&DRR DM2004-005222-006 |

*バリデートされていない分析法

表 2.6.4-4 LSC、Radio-HPLC 及び WBA による分析法の概要

| 種 | 検出法 | 分析物 | 試料 | CTD2.6.4 掲載箇所 | 報告書 |
|---|---|---|---|---|---|
| マウス | Radio-HPLC<br>LSC | [$^{14}$C]-アセナピン | 血漿、尿および糞 | 2.6.4.5.6<br>2.6.4.6.1 | 【4.2.2.5-01】:<br>R&DRR<br>INT00003103 |
| ラット | LSC | [$^{3}$H]-アセナピン、<br>[$^{3}$H]-N-脱メチル体、<br>及び[$^{3}$H]-N-酸化体 | 血漿 | 2.6.4.3.2 | 【4.2.3.2-10】:<br>SDGRR 2979 |
| ラット | WBA | [$^{3}$H]-アセナピン | 組織 | 2.6.4.4.1 | 【4.2.2.3-01】:<br>SDGRR 2933 |
| ラット | LSC | [$^{3}$H]-アセナピン、<br>[$^{3}$H]-N-脱メチル体、<br>及び[$^{3}$H]-N-酸化体 | 血漿及び脳 | 2.6.4.4.2 | 【4.2.2.3-02】:<br>SDGRR 3218 |
| ラット | WBA<br>LSC | [$^{14}$C]-アセナピン | 組織、胎児及び乳汁 | 2.6.4.4.11 | 【4.2.2.3-11】:<br>R&DRR<br>INT00002409 |
| ラット | Radio-HPLC<br>LSC | [$^{3}$H]-アセナピン | 血漿、尿及び糞 | 2.6.4.5.7<br>2.6.4.6.2 | 【4.2.2.4-02】:<br>SDGRR 2355 |
| ラット | Radio-HPLC<br>LSC | [$^{14}$C]-アセナピン | 血漿、尿、糞、及び胆汁 | 2.6.4.5.8<br>2.6.4.6.3 | 【4.2.2.5-02】:<br>DM2006-005222-014 |
| ウサギ | LSC | [$^{14}$C]-アセナピン | 組織及び胎児 | 2.6.4.4.12 | 【4.2.2.3-12】:<br>R&DRR<br>INT00001997 |
| ウサギ | Radio-HPLC<br>LSC | [$^{14}$C]-アセナピン | 尿および糞 | 2.6.4.6.4 | 【4.2.2.5-03】:<br>R&DRR<br>INT00006333 |
| イヌ | LSC | [$^{3}$H]-アセナピン、<br>[$^{3}$H]-N-脱メチル体、<br>及び[$^{3}$H]-N-酸化体 | 血漿 | 2.6.4.3.8 | 【4.2.3.2-19】:<br>SDGRR 3034 |
| イヌ | Radio-HPLC<br>LSC | [$^{14}$C]-アセナピン | 血漿、尿、糞および組織 | 2.6.4.4.4 | 【4.2.2.3-04】:<br>R&DRR NL0052811 |
| イヌ | LSC | [$^{3}$H]-アセナピン | 尿及び糞 | 2.6.4.6.6 | 【4.2.2.5-05】:<br>SDGRR 3214 |
| イヌ | Radio-HPLC<br>LSC | [$^{14}$C]-アセナピン | 血漿、尿および糞 | 2.6.4.5.12<br>2.6.4.6.7 | 【4.2.2.5-06】:<br>R&DRR NL0053297 |
| ラット、イヌ及びヒト | LSC | [$^{3}$H]-アセナピン | 血漿 | 2.6.4.4.6 | 【4.2.2.3-06 】:<br>SDGRR 2972 |
| マウス<br>及びウサギ | LSC | [$^{3}$H]-アセナピン | 血漿 | 2.6.4.4.7 | 【4.2.2.3-07】:<br>R&DRR NL0029221 |
| マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト | LSC | [$^{3}$H]-アセナピン<br>[$^{3}$H]-N-脱メチル体 | 血漿 | 2.6.4.4.8 | 【4.2.2.3-08】:<br>DM2005-005222-007 |
| マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト | LSC | [$^{3}$H]-アセナピン | 血液 | 2.6.4.4.10 | 【4.2.2.3-10】:<br>R&DRR NL0029630 |
| ラット、イヌ及びヒト | Radio-HPLC | [$^{3}$H]-アセナピン | 肝ミクロソーム | 2.6.4.5.1 | 【4.2.2.3-13】:<br>SDGRR 2874 |
| マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト | Radio-HPLC | [$^{14}$C]-アセナピン | 肝ミクロソーム | 2.6.4.5.2 | 【4.2.2.3-14】:<br>R&DRR<br>INT00003054 |
| ラット及びヒト | Radio-HPLC | [$^{3}$H]-アセナピン | 肝細胞 | 2.6.4.5.3 | 【4.2.2.3-15】:<br>SDGRR 5067 |
| マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト | Radio-HPLC | [$^{14}$C]-アセナピン | 肝細胞 | 2.6.4.5.4 | 【4.2.2.3-16】:<br>R&DRR NL0060905 |
| ヒト | Radio-HPLC<br>LSC | [$^{14}$C]-アセナピン | 血漿、尿および糞 | 2.6.4.5.13 | 【4.2.2.5-07】:<br>R&DRR<br>INT00003211 |

#### 2.6.4.2.1 マウス血漿中アセナピン濃度測定法（GC-NPD 法）

【4.2.3.2-03】: SDGRR 7026（参考資料）

マウス血漿中のアセナピン測定のため、GC-NPD 法を用いた分析法（バリデーション未実施）を検討した。アルカリ化した血漿試料を n-ヘキサンで液－液抽出後、GC-NPD で分析した。マウス血漿中のアセナピンの定量下限は 2 ng/mL であった。

#### 2.6.4.2.2 マウス血漿中アセナピン濃度測定法（LC-MS 法）

【4.2.2.1-01】: R&DRR NL0013293（評価資料）

マウス血漿中のアセナピン測定のため、LC-MS 法を用いた分析法バリデーションを実施した。血漿試料を n-ヘキサン及びイソアミルアルコールの混合液で液－液抽出後、LC-MS で分析した。マウス血漿中のアセナピンは 10 ~ 1000 ng/mL の濃度範囲で適切に測定できることが確認された。

#### 2.6.4.2.3 マウス血漿中アセナピン鏡像異性体濃度測定法（LC-MS/MS 法）

【4.2.2.1-02】: R&DRR INT00012139（評価資料）

マウス血漿中のアセナピン鏡像異性体（(+)-アセナピン及び[$^{13}C_6$]-(-)-アセナピン）測定のための分析法バリデーション（N-脱メチル体及びその[$^{13}C_6$]体の有無のモニターを含む）を LC-MS/MS 法で実施した。血漿試料を固相抽出後、LC-MS/MS で分析した。マウス血漿中のアセナピン鏡像異性体（(+)-アセナピン及び[$^{13}C_6$]-(-)-アセナピン）はともに 0.500 ~ 100 ng/mL の濃度範囲で適切に測定できることが確認された。

#### 2.6.4.2.4 ラット血漿中アセナピン濃度測定法（LC-MS 法）

【4.2.2.1-03】: R&DRR NL0012574（評価資料）

ラット血漿中のアセナピン測定のため、LC-MS 法を用いた分析法バリデーションを実施した。血漿試料を n-ヘキサン及びイソアミルアルコールの混合液で液－液抽出後、LC-MS で分析した。ラット血漿中のアセナピンは 10 ~ 1000 ng/mL の濃度範囲で適切に測定できることが確認された。

#### 2.6.4.2.5 ラット血漿中アセナピン及び N-脱メチル体濃度測定法（LC-MS/MS 法）

【4.2.2.1-04】: R&DRR INT00031115（評価資料）

ラット血漿中のアセナピン及び N-脱メチル体測定のため、LC-MS/MS 法を用いた分析法バリデーションを実施した。血漿試料を固相抽出後、LC-MS/MS で分析した。ラット血漿中のアセナピン及び N-脱メチル体はそれぞれ 1 ~ 200 ng/mL 及び 3 ~ 200 ng/mL の濃度範囲で適切に測定できることが確認された。

### 2.6.4.2.6 ラット血漿及び脳ホモジネート中のアセナピン及び N-脱メチル体濃度測定法（LC-MS/MS 法）

【4.2.2.1-05】: R&DRR DM2004-005222-003（参考資料）

ラット血漿中及び脳ホモジネート中のアセナピン及び N-脱メチル体測定のため、LC-MS/MS 法を用いた分析法バリデーションを実施した。血漿及び脳ホモジネート試料を酸性化したアセトニトリルで液－液抽出後、LC-MS/MS で分析した。ラット血漿中のアセナピン及び N-脱メチル体はそれぞれ 0.1 ~ 200 ng/mL 及び 0.5 ~ 200 ng/mL の濃度範囲で適切に測定できることが確認された。また、血漿の検量線を用いて脳ホモジネートを測定した場合、適切な定量値を示すことが確認された（アセナピン及び N-脱メチル体の脳中濃度としてそれぞれ 0.5 ~ 1000 ng/g 及び 2.5 ~ 1000 ng/g の定量範囲）。

### 2.6.4.2.7 ラット血漿中アセナピン濃度測定法（GC-NPD 法）

【4.2.3.2-11】: SDGRR 7025（評価資料）

ラット血漿中のアセナピン測定のため、GC-NPD 法を用いた分析法（バリデーション未実施）を検討した。アルカリ化した血漿試料を n-ヘキサンで液－液抽出後、GC-NPD で分析した。ラット血漿中のアセナピンの定量下限は 2 ng/mL であった。

### 2.6.4.2.8 ラット血漿中アセナピン鏡像異性体の濃度測定法（LC-MS/MS 法）

【4.2.2.1-06】: R&DRR INT00010458（評価資料）

ラット血漿中のアセナピン鏡像異性体（(+)-アセナピン及び[$^{13}C_6$]-(-)-アセナピン）測定のための分析法バリデーション（N-脱メチル体及びその[$^{13}C_6$]体の有無のモニターを含む）を LC-MS/MS 法で実施した。血漿試料を固相抽出後、LC-MS/MS で分析した。ラット血漿中のアセナピン鏡像異性体（(+)-アセナピン及び[$^{13}C_6$]-(-)-アセナピン）はともに 0.500 ~ 100 ng/mL の濃度範囲で適切に測定できることが確認された。

### 2.6.4.2.9 ウサギ血漿中アセナピン濃度測定法（GC-NPD 法）

【4.2.2.1-07】: SDGRR 4345（評価資料）

ウサギ血漿中のアセナピン測定のため、GC-NPD 法を用いた分析法バリデーションを実施した。アルカリ化した血漿試料を n-ヘキサンで液－液抽出後、GC-NPD で分析した。ウサギ血漿中のアセナピンは 2 ~ 4000 ng/mL の濃度範囲で適切に測定できることが確認された。

### 2.6.4.2.10 ウサギ血漿中アセナピン鏡像異性体の濃度測定法（LC-MS/MS 法）

【4.2.2.1-08】: R&DRR INT00010120（評価資料）

ウサギ血漿中のアセナピン鏡像異性体（(+)-アセナピン及び[$^{13}C_6$]-(-)-アセナピン）測定のための分析法バリデーション（N-脱メチル体及びその[$^{13}C_6$]体の有無のモニターを含む）を LC-MS/MS 法で実施した。血漿試料を固相抽出後、LC-MS/MS で分析した。ラット血漿中のアセナピン鏡像異性体（(+)-

アセナピン及び[$^{13}C_6$]-(-)-アセナピン）はともに 0.500 ~ 100 ng/mL の濃度範囲で適切に測定できることが確認された。

### 2.6.4.2.11 イヌ血漿中アセナピン濃度測定法（GC-NPD 法）

【4.2.2.1-09】: SDGRR 3258（評価資料）

イヌ血漿中のアセナピン測定のため、GC-NPD 法を用いた分析法バリデーションを実施した。アルカリ化した血漿試料を n-ヘキサンで液－液抽出後、GC-NPD で分析した。イヌ血漿中のアセナピンは 0.2 ~ 100 ng/mL の濃度範囲で適切に測定できることが確認された。

### 2.6.4.2.12 イヌ血漿中アセナピン濃度測定法（GC-NPD 法、再バリデーション試験）

【4.2.2.1-10】: R&DRR NL0012926（評価資料）

イヌ血漿中のアセナピンの定量範囲を拡大するため、GC-NPD 分析法（2.6.4.2.11参照）の再バリデーションを実施した。イヌ血漿中のアセナピンは 0.2 ~ 400 ng/mL の濃度範囲で適切に測定できることが確認された。

### 2.6.4.2.13 イヌ血漿中アセナピン及び脱メチル体濃度測定法（LC-MS 法）

【4.2.2.1-11】: R&DRR NL0049991（評価資料）

イヌ血漿中のアセナピン及び N-脱メチル体測定のため、LC-MS 法を用いた分析法バリデーションを実施した。アルカリ化したイヌ血漿試料を酢酸エチルで液－液抽出後、LC-MS で分析した。イヌ血漿中のアセナピン及び N-脱メチル体はともに 2 ~ 100 ng/mL の濃度範囲で適切に測定できることが確認された。

### 2.6.4.2.14 イヌ血漿中アセナピン鏡像異性体濃度測定法（LC-MS/MS 法）

【4.2.2.1-12】: R&DRR INT00013967（評価資料）

イヌ血漿中のアセナピン鏡像異性体（(+)-アセナピン及び[$^{13}C_6$]-(-)-アセナピン）測定のための分析法バリデーション（N-脱メチル体、11-水酸化硫酸抱合体、$N^+$-グルクロン酸抱合体及びこれらの代謝物の[$^{13}C_6$]体の有無のモニターを含む）を LC-MS/MS 法で実施した。血漿試料を固相抽出後、LC-MS/MS で分析した。イヌ血漿中のアセナピン鏡像異性体（(+)-アセナピン及び[$^{13}C_6$]-(-)-アセナピン）はともに 0.500 ~ 100 ng/mL の濃度範囲で適切に測定できることが確認された。

### 2.6.4.2.15 サル血漿中アセナピン及び脱メチル体濃度測定法（LC-MS/MS 法）

【4.2.2.1-13】: R&DRR DM2004-005222-001（参考資料）

サル血漿中のアセナピン及び N-脱メチル体測定のため、LC-MS/MS 法を用いた分析法バリデーションを実施した。血漿試料を固相抽出後、LC-MS/MS で分析した。サル血漿中のアセナピン及び N-脱メチル体はともに 0.1 ~ 200 ng/mL の濃度範囲で適切に測定できることが確認された。

### 2.6.4.2.16 サル血漿中アセナピン及び脱メチル体濃度測定法（LC-MS/MS 法）

【4.2.2.1-14】: R&DRR DM2004-005222-006（参考資料）

サル血漿中のアセナピン及び N-脱メチル体測定のため、LC-MS/MS 法を用いた分析法バリデーションを実施した。血漿試料を固相抽出後、LC-MS/MS で分析した。サル血漿中のアセナピン及び N-脱メチル体はともに 0.05 ~ 25 ng/mL の濃度範囲で適切に測定できることが確認された。

## 2.6.4.3 吸収

### 2.6.4.3.1 雌性 CD-1 マウスにアセナピンを単回皮下投与した時のアセナピン鏡像異性体の薬物動態

【2.6.5.3.A】

【4.2.2.2-01】: R&DRR-INT00008175（評価資料）

雌性 CD-1 マウスに 2 mg/kg の用量でアセナピン（[$^{13}C_6$]-(-)-アセナピンと非標識(+)-アセナピンの等量混合物）を単回皮下投与したときのアセナピンの鏡像異性体（(-)-アセナピン及び(+)-アセナピン）の薬物動態を検討した（各時点 n=2）。アセナピンの鏡像異性体に加え、N-脱メチル体、$N^+$-グルクロン酸抱合体及び 11-水酸化硫酸抱合体のそれぞれの鏡像異性体の有無も判定した。

(+)-アセナピン（平均最高血中濃度（$C_{max}$）: 103 ng/mL、平均血中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}7h}$）: 133 ng·h/mL）は、(-)-アセナピン（平均 $C_{max}$：54.4 ng/mL、平均 $AUC_{0\text{-}7h}$：87.1 ng·h/mL）と比較して高い血漿中濃度を示した。

さらに、代謝物の有無の検討から、両鏡像異性体ともに検出可能な量の N-脱メチル体が認められ、(+)-N-脱メチル体と比較して、(-)-N-脱メチル体の濃度が高かった。また、検出可能な濃度の(+)-11-水酸化硫酸抱合体（濃度範囲 1 ~ 9 ng/mL）が投与後 0.25 ~ 7 時間に認められたが、(-)-11-水酸化硫酸抱合体は検出されなかった。$N^+$-グルクロン酸抱合体は検出されなかった。

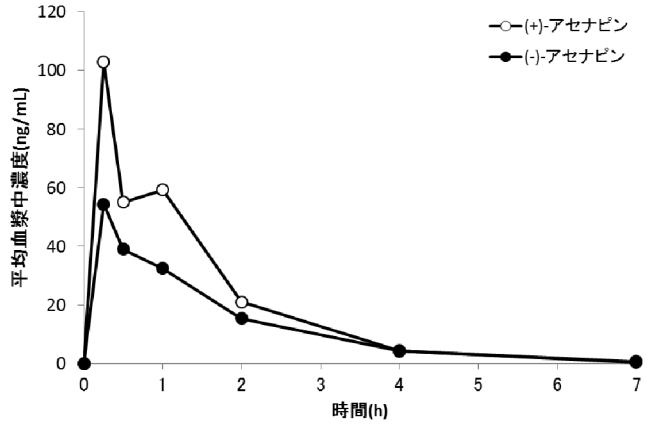



図 2.6.4-1 マウスにアセナピン単回皮下投与時の血漿中アセナピン各鏡像異性体の濃度推移

各時点 n=2、平均値

### 2.6.4.3.2 Wistar ラットにアセナピンを単回静脈内投与、単回及び反復経口投与した時のアセナピン及び代謝物の薬物動態

【2.6.7.3】

【4.2.3.2-10】: SDGRR 2979（参考資料）

Wistar ラットに表 2.6.4-5に示したアセナピンの投与を行い、薬物動態を評価した。

**表 2.6.4-5 ラットへの投与量、投与経路一覧**

| アセナピン投与量 (mg/kg) | 性別（n 数） | 投与法 | 投与経路 |
|---|---|---|---|
| 0.213* | 雄/雌（3/3） | 単回投与 | 静脈内 |
| 0.213* | 雄/雌（4/4） | 単回投与 | 経口 |
| 1.278* | 雄/雌（3/3） | 単回投与 | 経口 |
| 7.668* | 雄/雌（3/3） | 単回投与 | 経口 |
| 0.213* | 雄（3） | 1 日 2 回（52 週間） | 経口 |
| 1.278* | 雄（4） | 1 日 2 回（52 週間） | 経口 |
| 7.668* | 雄（4） | 1 日 2 回（52 週間） | 経口 |

* ：遊離塩基で表記

単回投与では[$^3$H]-アセナピンを、反復投与では非標識アセナピンを 1 日 2 回 52 週間反復投与の最終投与時に[$^3$H]-アセナピンを投与し、アセナピン、N-脱メチル及び N-酸化体の薬物動態を評価した。

単回経口投与後のアセナピン、N-脱メチル体及び N-酸化体の薬物動態に顕著な性差はなかった。雄性ラットに 0.213 又は 1.278mg/kg の経口投与時には、単回投与と反復投与でアセナピン、N-脱メチル体及び N-酸化体の薬物動態に顕著な差は認められなかった。雄性ラットへのアセナピン 7.668 mg/kg の経口投与では、反復投与後のアセナピン、N-脱メチル体及び N-酸化物の $AUC_{0\text{-}7h}$ が単回投与に比較して低かった。静脈内投与後のアセナピンの消失半減期（$t_{1/2}$）は 200 ~ 400 分（3.3 ~ 6.7 時間）の範囲であった。アセナピン経口投与時のラットにおけるバイオアベイラビリティは約 21 ~ 65%と算出された。

**表 2.6.4-6 ラットにアセナピンを単回及び反復経口投与時のアセナピンの薬物動態パラメータ（n=3 ~ 4）**

| 用量（mg/kg）* | | 0.213 | | | 1.278 | | | 7.668 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | | 雄 | | 雌 | 雄 | | 雌 | 雄 | | 雌 |
| 投与 | | 単回 | 反復 | 単回 | 単回 | 反復 | 単回 | 単回 | 反復 | 単回 |
| $AUC_{0\text{-}7h}$ (ng·h/mL) | 平均値 ±S.D. | 45 ±28 | 38 ±26 | 47 ±23 | 88 ±14 | 93 ±43 | 103 ±47 | 1177 ±94 | 355 ±192 | 1600 ±1132 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 平均値 ±S.D. | 16 ±11 | 15 ±15 | 14 ±3 | 35 ±15 | 26 ±17 | 38 ±24 | 238 ±46 | 110 ±119 | 337 ±223 |
| $t_{1/2}$ (h) | 平均値 ±S.D. | 3.7 ±1.1 | 6.5 ±0.8 | 2.5** 4.1** | 3.4 ±2.0 | 10.2 ±6.0 | 2.1 ** | 6.5 ±2.5 | 13.5 ±5.1 | — |
| $t_{max}$ (h) | 中央値 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.3 | 0.4 | 0.3 | 1.6 | 0.8 | 5.1 |
| | 最小値 | 0.3 | 0.4 | 0.2 | 0.3 | 0.2 | 0.3 | 0.8 | 0.1 | 1.0 |
| | 最大値 | 0.5 | 0.8 | 3.1 | 1.5 | 1.4 | 0.5 | 4.0 | 1.5 | 6.1 |

* ：遊離塩基で表記

**：個別値（n=1 ~ 2 例のため）

－：算出不能

S.D.：標準偏差

表 2.6.4-7 ラットにアセナピンを単回及び反復経口投与時の N-脱メチル体の薬物動態パラメータ（n=3 ~ 4）

| 用量（mg/kg）* | | 0.213 | | | 1.278 | | | 7.668 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | | 雄 | | 雌 | 雄 | | 雌 | 雄 | | 雌 |
| 投与 | | 単回 | 反復 | 単回 | 単回 | 反復 | 単回 | 単回 | 反復 | 単回 |
| $AUC_{0\text{-}7h}$ (ng·h/mL) | 平均値 ±S.D. | 98 ±37 | 60 ±13 | 92 ±20 | 345 ±54 | 512 ±207 | 322 ±244 | 3453 ±404 | 1407 ±703 | 2590 ±457 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 平均値 ±S.D. | 18 ±7 | 12 ±3 | 18 ±5 | 66 ±13 | 101 ±51 | 88 ±47 | 664 ±56 | 290 ±72 | 561 ±214 |
| $t_{1/2}$(h) | 平均値 ±S.D. | 8.5 ** | — | 18.7 ** 16.5** | 7.5 ±0.4 | 28.0 ±12.1 | — | — | — | — |
| $t_{max}$ (h) | 中央値 | 7.1 | 7.0 | 4.1 | 1.5 | 2.1 | 7.0 | 7.0 | 15.1 | 6.1 |
| | 最小値 | 0.8 | 0.5 | 0.5 | 0.8 | 0.5 | 4.0 | 6.1 | 4.2 | 1.6 |
| | 最大値 | 7.1 | 7.0 | 7.2 | 2.0 | 5.0 | 7.0 | 7.0 | 24.0 | 7.0 |

* ：遊離塩基で表記
**：個別値（n=1 ~ 2 例のため）
－：算出不能
S.D.：標準偏差

表 2.6.4-8 ラットにアセナピンを単回及び反復経口投与時の N-酸化体の薬物動態パラメータ（n=3 ~ 4）

| 用量（mg/kg）* | | 0.213 | | | 1.278 | | | 7.668 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | | 雄 | | 雌 | 雄 | | 雌 | 雄 | | 雌 |
| 投与 | | 単回 | 反復 | 単回 | 単回 | 反復 | 単回 | 単回 | 反復 | 単回 |
| $AUC_{0\text{-}7h}$ (ng·h/mL) | 平均値 ±S.D. | 42 ±11 | 35 ±1 | 40 ±10 | 240 ±55 | 192 ±65 | 183 ±111 | 1272 ±275 | 482 ±196 | 1388 ±322 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 平均値 ±S.D. | 13 ±3 | 12 ±5 | 11 ±7 | 82 ±37 | 66 ±50 | 69 ±53 | 327 ±94 | 146 ±67 | 305 ±103 |
| $t_{1/2}$(h) | 平均値 ±S.D. | 6.9 ±5.6 | 14.6 ±5.3 | 13.4 ±8.5 | 4.8 ±2.2 | 17.4 ±3.2 | 1.8 ** | 5.1 ±2.0 | 16.3** 2.5** | — |
| $t_{max}$ (h) | 中央値 | 0.8 | 0.5 | 1.5 | 0.8 | 0.4 | 1.5 | 0.8 | 1.0 | 5.1 |
| | 最小値 | 0.5 | 0.3 | 0.4 | 0.5 | 0.3 | 0.5 | 0.5 | 0.3 | 1.0 |
| | 最大値 | 0.8 | 3.0 | 3.1 | 1.5 | 0.5 | 7.0 | 0.8 | 1.5 | 6.1 |

* ：遊離塩基で表記
**：個別値（n=1 ~ 2 例のため）
－：算出不能
S.D.：標準偏差

### 2.6.4.3.3 雌雄 SD ラットにアセナピンを単回及び反復静脈内投与した時のアセナピンの薬物動態

【4.2.2.2-02】: R&DRR-NL0057933（評価資料）

雌雄 SD ラットに 0.213、0.639 及び 1.065 mg/kg の用量でアセナピンを単回及び反復（2 週間）静脈内投与しアセナピンの薬物動態を評価した（各時点 n=2、1 個体から 2 時点採血）。

アセナピンの血漿中濃度は用量の増加に伴い上昇した。複数個体からの血漿採取の試験デザイン及び個体間変動の大きさから、用量相関性に関する確定的な結論を得ることはできなかった。また、バラツキの大きさに加え、少ない例数であること、定量下限が比較的高く（10 ng/mL）、群により最終相が得られていないことなどからも、血中濃度について単回及び反復投与の違い、並びに雌雄の違いについて判断するには至らなかった。平均 $t_{1/2}$ は、0.53 ~ 2.0 時間の範囲であった。単回投与及び反復投与時のそれぞれクリアランス（CL）は 4.56 ~ 8.75 及び 3.41 ~ 13.2 L/h/kg であり、分布容積（Vd）はそれぞれ 7.42 ~ 18.2 及び 6.17 ~ 14.2 L/kg と推定された。

なお、本試験の薬物濃度測定については GLP 非適用で実施されたことから、毒性動態データとして採用せず、改めて試験を実施した（2.6.4.3.4参照）。

表 2.6.4-9 ラットにアセナピンを単回及び反復静脈内投与時のアセナピンの薬物動態パラメータ

| 用量（mg/kg） | 0.213 | | | | 0.639 | | | | 1.065 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | |
| 投与 | 単回 | 反復 | 単回 | 反復 | 単回 | 反復 | 単回 | 反復 | 単回 | 反復 | 単回 | 反復 |
| $AUC_{0\text{-}7h}$ (ng·h/mL) | 29.4 [c] | 38.1 [c] | 23.8 [c] | 16.9 [c] | 115 [d] | 100 [c] | 74.3 [c] | 42.6 [c] | 299 [d] | 396 [d] | 298 [d] | 195 [d] |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ [a] (ng·h/mL) | - | - | 34.3 | 22.8 | 142 | - | 110 | - | 327 | 440 | 329 | 224 |
| $C_0/C_{max}$ [b] (ng/mL) | 59.2 | 84.1 | 43.9 | 36.5 | 161 | 137 | 209 | 67.7 | 185 | 432 | 671 [e] | 163 |
| $t_{1/2}$ (h) | - | - | 0.59 | 0.53 | 2.0 | - | 0.66 | - | 1.2 | 1.3 | 1.2 | 1.5 |
| CL (L/h/kg) | - | - | 8.75 | 13.2 | 6.35 | - | 8.19 | - | 4.59 | 3.41 | 4.56 | 6.69 |
| Vd (L/kg) | - | - | 7.42 | 10.1 | 18.2 | - | 7.79 | - | 7.79 | 6.17 | 8.02 | 14.2 |

a：反復投与は $AUC_{0\text{-}24h}$

b：0 時間の濃度、ただし雌に 0.639 及び 1.065 mg/kg 反復投与時は 0.083 時間後の最大濃度

c：$AUC_{(0\text{-}1h)}$ , d：$AUC_{(0\text{-}4\ h)}$

e：2 時点目（0.083 時間）の濃度が異常に低かったため（0.033 時間=233 ng/mL, 0.083 時間=46.7 ng/mL）、過大評価している可能性あり。

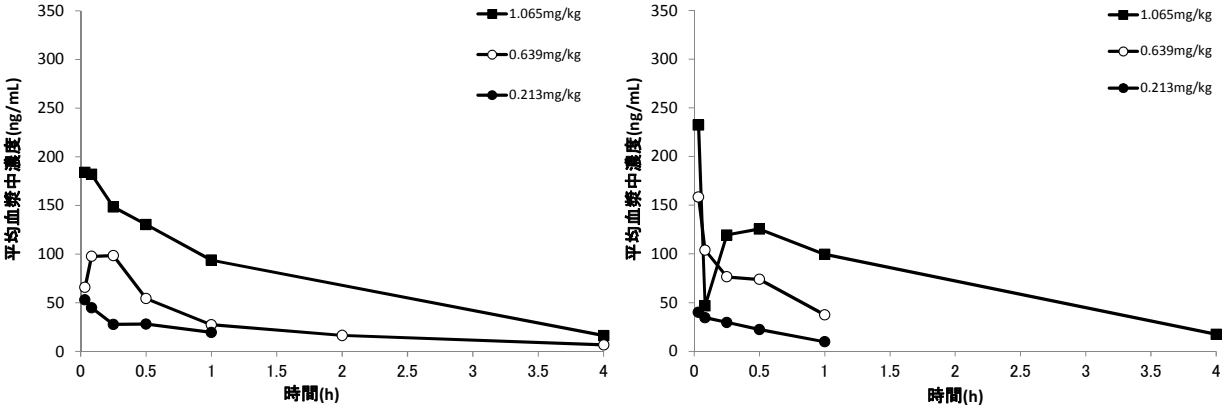



図 2.6.4-2 ラットにアセナピン単回静脈内投与時の血漿中アセナピン濃度推移

左図：雄、右図：雌

各時点 n=2、平均値

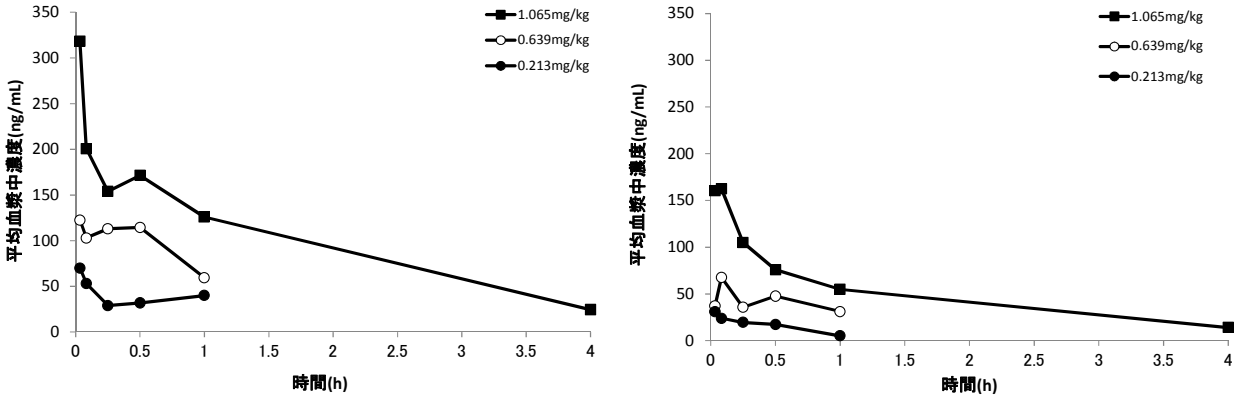



図 2.6.4-3 ラットにアセナピン反復静脈内投与時の最終投与後の血漿中アセナピン濃度推移

左図：雄、右図：雌
各時点 n=2、平均値

### 2.6.4.3.4 雌性 SD ラットにアセナピンを単回及び反復静脈内投与した時のアセナピン及び代謝物の薬物動態

【2.6.5.3.B】
【2.6.5.4.A】
【4.2.2.2-03】: R&DRR INT00039620（評価資料）

雌性 SD ラットに 0.3、0.9 又は 1.5 mg/kg の用量でアセナピンを単回及び反復（2 週間）静脈内投与しアセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態を評価した（各時点 n=2、1 個体から 2 時点採血）。

血漿中アセナピン濃度は用量の増加に比例して上昇し、単回投与と反復投与で類似した血漿中濃度を示した。アセナピンは、大きな Vd（7.8 ~ 11.7 L/kg）、高い CL（3.3 ~ 4.0 L/h/kg）及び短い $t_{1/2}$（1.7~2.2 時間）を示した。N-脱メチル体の血漿中濃度は、用量比を上回って増加する傾向が認められた。N-脱メチル体の血漿中濃度は、単回投与と比較して、反復投与後にわずかに高かった。

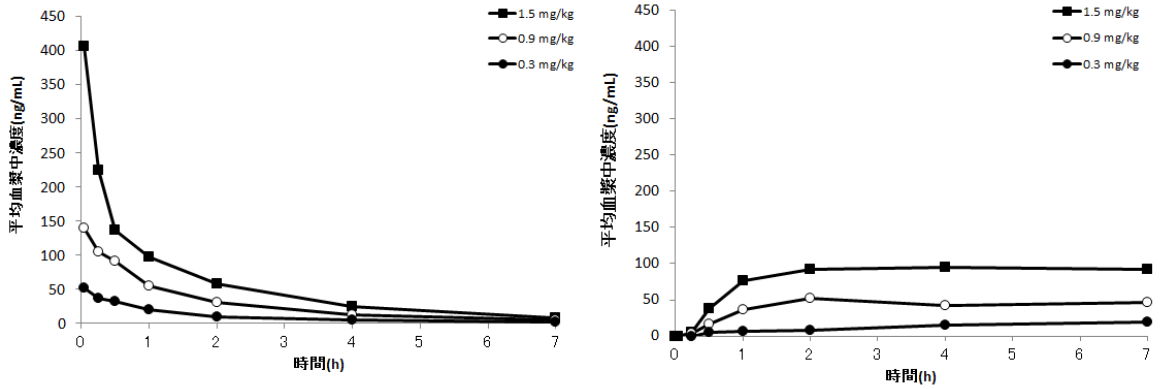



図 2.6.4-4 ラットにアセナピン単回静脈内投与後の血漿中アセナピン及び N-脱メチル体濃度推移

左図：アセナピン、右図：N-脱メチル体
各時点 n=2、平均値

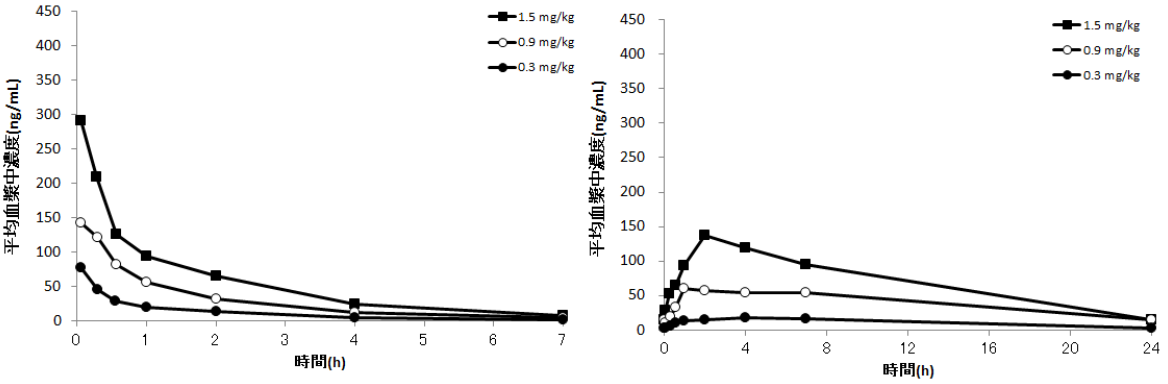



**図 2.6.4-5 ラットにアセナピン反復静脈内投与後の最終投与後の血漿中アセナピン及び N-脱メチル体濃度推移**

左図：アセナピン、右図：N-脱メチル体
各時点 n=2、平均値

### 2.6.4.3.5 雄性 SD ラットに 11-水酸化硫酸抱合体を単回静脈内投与した時の 11-水酸化硫酸抱合体の薬物動態

【2.6.5.3.C】
【4.2.2.2-04】: DM2006-005222-012（参考資料）

雄性 SD ラットに 0.5 mg/kg の用量で 11-水酸化硫酸抱合体を単回静脈内投与し、11-水酸化硫酸抱合体の血漿、脳中及び CSF 濃度を測定することによりこれらへの移行性を検討した（各時点 n=2）。

11-水酸化硫酸抱合体の薬物動態パラメータは、$C_{max}$ が 480 ng/mL、$AUC_{0\text{-}6h}$ が 1050 ng·h/mL であった。CL は 7.94 mL/min/kg（0.48 L/h/kg）、Vd は 0.615 L/kg とともに小さかった。脳及び CSF 中の 11-水酸化硫酸抱合体濃度は、定量下限（それぞれ 5 ng/g 及び 2 ng/mL）未満であった。これらの結果から、11-水酸化硫酸抱合体が血液－脳関門あるいは血液－CSF 関門を透過しないことが示唆された。

### 2.6.4.3.6 雌雄 Wistar ラットにアセナピンを単回皮下投与した時のアセナピン鏡像異性体の薬物動態

【2.6.5.3.D】
【4.2.2.2-05】: R&DRR INT00005908（評価資料）

雌雄 Wistar ラットに 5 mg/kg の用量でアセナピン（[$^{13}C_6$]-(-)-アセナピンと非標識(+)-アセナピンの等量混合物）を単回皮下投与したときのアセナピンの鏡像異性体（(-)-アセナピン及び(+)-アセナピン）の薬物動態を検討した（各時点 n=2、1 個体から 3 時点採血）。アセナピンの鏡像異性体に加え、N-脱メチル体、$N^+$-グルクロン酸抱合体及び 11-水酸化硫酸抱合体のそれぞれの鏡像異性体の有無も判定した。

(+)-アセナピン（雄及び雌でそれぞれ 185 及び 187 ng/mL の $C_{max}$、662 及び 868 ng·h/mL の $AUC_{0\text{-}10h}$）は、(-)-アセナピン（雄及び雌でそれぞれ 97.9 及び 110 ng/mL の $C_{max}$、437 及び 520 ng·h/mL の $AUC_{0\text{-}10h}$）と比較して高い血漿中濃度を示した。各鏡像異性体の血漿中濃度に明確な性差は認められなかった。

さらに、代謝物の有無の検討から、両鏡像異性体ともに検出可能な量の N-脱メチル体が認められ、(+)-N-脱メチル体と比較して、(-)-N-脱メチル体の濃度が高かった。$N^+$-グルクロン酸抱合体び 11-水酸化硫酸抱合体は検出されなかった。

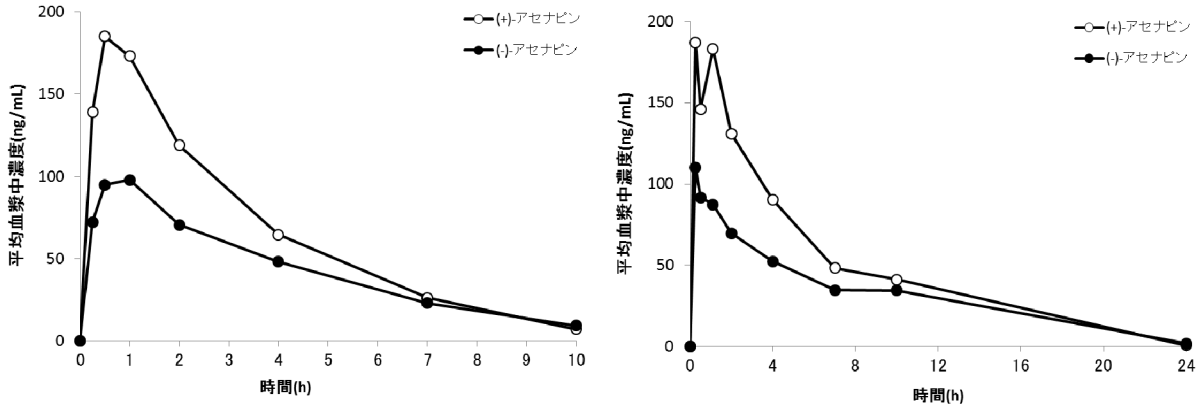



図 2.6.4-6 ラットにアセナピン単回皮下投与時の血漿中アセナピン各鏡像異性体の濃度推移

左図：雄　右図：雌
各時点 n=2、平均値

### 2.6.4.3.7 雌性 NZW ウサギにアセナピンを単回静脈内投与した時のアセナピン鏡像異性体の薬物動態

【2.6.5.3.E】
【4.2.2.2-06】: R&DRR INT00005022（評価資料）

雌性 NZW ウサギに 0.45 mg/kg の用量でアセナピン（[$^{13}C_6$]-(-)-アセナピンと非標識(+)-アセナピンの等量混合物）を単回静脈内投与したときのアセナピンの鏡像異性体（(-)-アセナピン及び(+)-アセナピン）の薬物動態を検討した（n=5）。アセナピンの鏡像異性体に加え、N-脱メチル体、$N^+$-グルクロン酸抱合体及び 11-水酸化硫酸抱合体のそれぞれの鏡像異性体の有無も判定した。

(+)-アセナピン（平均 $C_0$：217 ng/mL、平均 $AUC_{0\text{-}10h}$：155 ng·h/mL）は、(-)-アセナピン（平均 $C_0$：157 ng/mL、平均 $AUC_{0\text{-}10h}$：113 ng·h/mL）と比較して高い血漿中濃度を示した。CL は及び Vd は(+)-アセナピンで 1.41 L/h/kg 及び 4.93 L/kg、(-)-アセナピンで 1.91 L/h/kg 及び 6.91 L/kg と算出された。

さらに、代謝物の有無の検討から、検出可能な量の N-脱メチル体及び $N^+$-グルクロン酸抱合体の両鏡像異性体が認められ、N-脱メチル体及び $N^+$-グルクロン酸抱合体の(+)-体／(-)-体比は、それぞれ 0.4~1.1 及び 0.4 ~ 1.0 の範囲であった（半定量的な結果）。アセナピン 11-水酸化硫酸抱合体は検出されなかった。

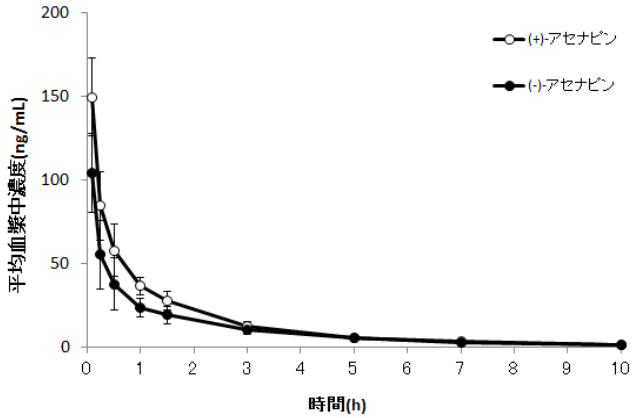



図 2.6.4-7 ウサギにアセナピン単回静脈内投与時の血漿中アセナピン各鏡像異性体の濃度推移

n=5、平均値±標準偏差

### 2.6.4.3.8 ビーグル犬にアセナピンを単回静脈内投与、単回及び反復経口投与した時のアセナピン及び代謝物の薬物動態

【2.6.7.7.I】

【4.2.3.2-19】: SDGRR 3034（参考資料）

ビーグル犬に表 2.6.4-10に示した[$^3$H]-アセナピンの投与を行い、薬物動態を評価した。

**表 2.6.4-10 イヌへの投与量、投与経路一覧**

| アセナピン投与量 (mg/kg) | 性別（n 数） | 投与法 | 投与経路 |
|---|---|---|---|
| 0.355 | 雄/雌（3/3） | 単回投与 | 静脈内 |
| 0.071 | 雄/雌（3/3） | 単回投与 | 経口 |
| 0.426 | 雄/雌（3/3） | 単回投与 | 経口 |
| 2.556 | 雄/雌（3/3） | 単回投与 | 経口 |
| 0.071 | 雄（2） | 1 日 2 回（52 週間） | 経口 |
| 2.556 | 雄（2） | 1 日 2 回（52 週間） | 経口 |

*：遊離塩基で表記

単回投与では[$^3$H]-アセナピンを投与、反復投与では非標識アセナピンを 1 日 2 回 52 週間反復投与の最終投与時に[$^3$H]-アセナピンを投与し、アセナピン、N-脱メチル体及び N-酸化体の薬物動態を評価した。

0.071、0.426 及び 2.556 mg/kg の[$^3$H]-アセナピンの単回経口投与時のアセナピンの $AUC_{0\text{-}8h}$ は用量の増加に伴って増加した。単回経口投与後のアセナピン、N-脱メチル体及び N-酸化体の薬物動態に明確な性差は認められなかった。

単回経口投与時のアセナピンの $AUC_{0\text{-}8h}$ は、N-脱メチル体及び N-酸化体の $AUC_{0\text{-}8h}$ より全般的に低かった。最高用量群において、N-脱メチル体／アセナピンの $AUC_{0\text{-}8h}$ 比は、雄では約 19、雌では約 34 であり、N-酸化体／アセナピンの $AUC_{0\text{-}8h}$ 比は、雄では約 4、雌では約 5 であった。静脈内投与後のアセナピンの $t_{1/2}$ は、雄では 327±225 分（5.45±3.75 時間）、雌では 168±44 分（2.8±0.7 時間）であった。イヌに経口投与時のアセナピンのバイオアベイラビリティは全般的に 10%未満であった。反復経口投与時の薬物動態パラメータは単回経口投与時の血漿中濃度推移と類似していると考えられた。

**表 2.6.4-11 イヌにアセナピンを単回経口投与時のアセナピンの薬物動態パラメータ（n=3）**

| 用量（mg/kg）* | | 0.071 | | 0.426 | | 2.556 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| $AUC_{0\text{-}8h}$(ng·h/mL) | 平均値±S.D. | 3.3±5.0 | 1.7±0.0 | 5.0±3.3 | 6.7±6.7 | 63±40 | 57±28 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 平均値±S.D. | 4±6 | 1±0 | 2±1 | 3±3 | 23±13 | 28±8 |
| $t_{1/2}$(h) | 平均値±S.D. | 2.9±1.3 | 4.7±3.8 | 2.3**<br>3.8** | 1.5** | 3.0** | 4.0±3.7 |
| $t_{max}$ (h) | 中央値 | 0.3 | 0.3 | 0.5 | 0.7 | 0.9 | 0.6 |
| | 最小値 | 0.3 | 0.2 | 0.5 | 0.7 | 0.9 | 0.5 |
| | 最大値 | 0.3 | 0.5 | 0.8 | 0.7 | 1.0 | 0.8 |

*：遊離塩基で表記

**：個別値（n=1～2 例のため）

S.D.：標準偏差

表 2.6.4-12 イヌにアセナピンを単回経口投与時の N-脱メチル体の薬物動態パラメータ（n=3）

| 用量（mg/kg）* | | 0.071 | | 0.426 | | 2.556 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| $AUC_{0\text{-}8h}$ (ng·h/mL) | 平均値±S.D. | 17±8 | 17±5 | 117±75 | 147±57 | 1182±685 | 1918±650 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 平均値±S.D. | 5±2 | 4±1 | 31±13 | 45±17 | 478±210 | 704±181 |
| $t_{1/2}$(h) | 平均値±S.D. | 3.5±0.0 | 4.0±1.1 | 3.4±0.7 | 3.2±0.6 | 2.7±0.2 | 2.6±0.1 |
| $t_{max}$ (h) | 中央値 | 0.8 | 0.8 | 0.9 | 0.8 | 0.8 | 0.6 |
| | 最小値 | 0.3 | 0.5 | 0.8 | 0.7 | 0.5 | 0.5 |
| | 最大値 | 4.1 | 1 | 0.9 | 0.9 | 0.9 | 0.6 |

*：遊離塩基で表記
S.D.：標準偏差

表 2.6.4-13 イヌにアセナピンを単回経口投与時の N-酸化体の薬物動態パラメータ（n=3）

| 用量（mg/kg）* | | 0.071 | | 0.426 | | 2.556 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| $AUC_{0\text{-}8h}$(ng·h/mL) | 平均値±S.D. | 8.3±10.0 | 3.3±1.7 | 27±15 | 35±15 | 248±290 | 290±227 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 平均値±S.D. | 3±1 | 1±0 | 11±7 | 12±8 | 166±128 | 253±118 |
| $t_{1/2}$(h) | 平均値±S.D. | 6.6**<br>0.8** | 4.5** | 1.7**<br>5.2** | 3.2±0.8 | 2.0±1.2 | 1.8**<br>4.6** |
| $t_{max}$ (h) | 中央値 | 0.8 | 0.5 | 0.5 | 0.7 | 0.6 | 0.5 |
| | 最小値 | 0.3 | 0.5 | 0.3 | 0.7 | 0.5 | 0.5 |
| | 最大値 | 1 | 8.2 | 0.5 | 0.7 | 0.7 | 0.6 |

*：遊離塩基で表記
**：個別値（n=1～2 例のため）
S.D.：標準偏差

### 2.6.4.3.9 雌性ビーグル犬にアセナピンを単回及び反復舌下投与した時の薬物動態

【2.6.5.3.F】
【2.6.5.4.B】
【4.2.2.2-07】: R&DRR NL0057840（評価資料）

雌性ビーグル犬にアセナピン（舌下錠）を単回及び反復（2 週間）舌下投与したときのアセナピンの薬物動態を検討した（各 n=5）。単回投与群では、1 mg のアセナピンを投与した。反復投与群では、投与 1 日目及び 14 日目（血液試料採取日）は 1 mg のアセナピンを 1 日 1 回舌下投与し、投与 2 日目から 13 日目は 1 mg のアセナピンを 1 日 2 回舌下投与した。

アセナピン単回及び反復投与時の最高血中濃度到達時間（$t_{max}$）の平均値は 0.15 及び 0.17 時間と吸収は速やかであり、消失半減期の平均値はそれぞれ 0.76 及び 0.43 時間と速やかに消失した。単回及び反復投与時の $C_{max}$ の平均値はそれぞれ 134 ng/mL 及び 253 ng/mL、$AUC_{0\text{-}2h}$ の平均値は 60.5 及び 103 ng·h/mL であり、反復投与後の平均 $C_{max}$ 及び平均 $AUC_{0\text{-}2h}$ は、単回投与後に比べそれぞれ 1.9 及び 1.7 倍高かった。

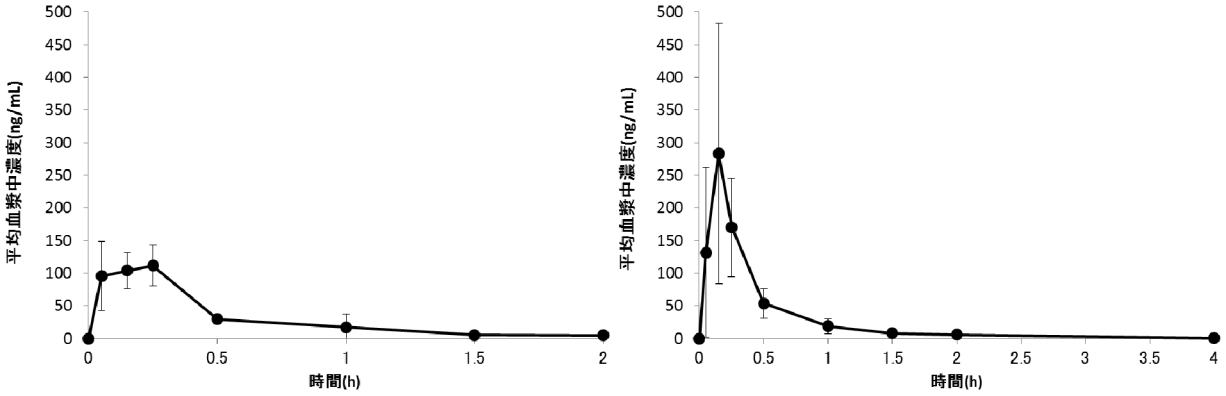



図 2.6.4-8 イヌにアセナピン単回及び反復舌下投与後の血漿中アセナピン濃度推移

左図：単回投与、右図：反復投与
n=5、平均値±標準偏差

### 2.6.4.3.10 雌雄ビーグル犬にアセナピンを単回静脈内投与した時のアセナピン鏡像異性体の薬物動態

【2.6.5.3.G】
【4.2.2.2-08】: R&DRR INT00004015（評価資料）

雌雄のビーグル犬に 0.2 mg/kg の用量でアセナピン（[$^{13}C_6$]-(-)-アセナピンと非標識(+)-アセナピンの等量混合物）を静脈内投与したときのアセナピンの鏡像異性体（(-)-アセナピン及び(+)-アセナピン）の薬物動態を検討した（各 n=3）。アセナピンの鏡像異性体に加え、N-脱メチル体、$N^+$-グルクロン酸抱合体及び 11-水酸化硫酸抱合体のそれぞれの鏡像異性体の有無も判定した。

雌雄ともに鏡像異性体間の薬物動態に差は無く、また、雌雄間でも各鏡像異性体の薬物動態に差は認められなかった。雌雄の薬物動態パラメータは、$C_0$ が 61 ~ 66 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$が約 50 ng·h/mL、$t_{1/2}$ が約 2.5 時間であった。また、CL は約 2 L/h/kg で、Vd は約 7 L/kg と算定された。

さらに、代謝物の有無の検討から、検出可能な量の N-脱メチル体の両鏡像異性体が認められた。一方、$N^+$-グルクロン酸抱合体及び 11-水酸化硫酸抱合体は認められなかった。

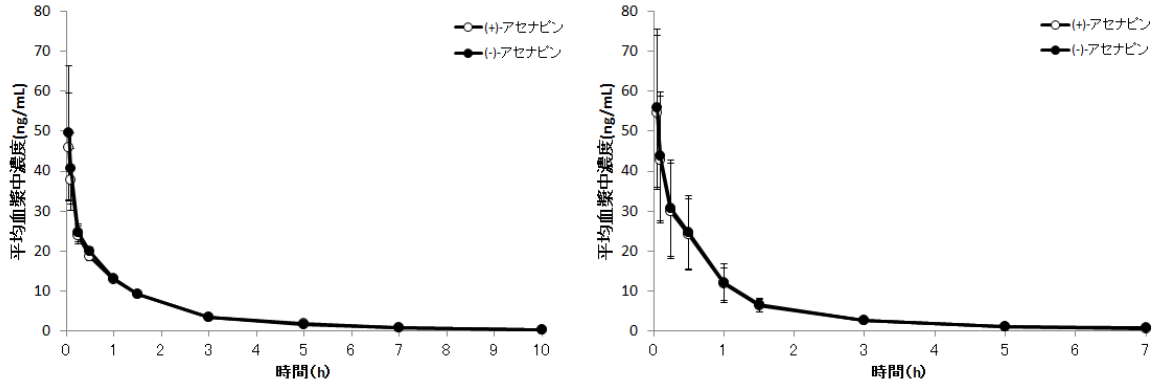



図 2.6.4-9 イヌにアセナピン単回静脈内投与時の血漿中アセナピン各鏡像異性体の濃度推移

左図：雄　右図：雌
n=3、平均値±標準偏差

### 2.6.4.3.11 雌雄カニクイザルにアセナピンを単回皮下投与した時のアセナピン及び代謝物の薬物動態

【2.6.5.3.H】

【4.2.2.2-09】: DM2004-005222-002（参考資料）

雌雄のカニクイザルに 0.1 mg/kg の用量でアセナピンを単回皮下投与したときのアセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態を検討した（各 n=2）。

アセナピン皮下投与時の薬物動態パラメータ（雌雄合わせた平均値及び標準偏差）は、$t_{max}$ が 0.63±0.25 時間、$C_{max}$ が 16.3±8.6 ng/mL、見かけのクリアランス（CL/F）が 30.4±8.9 mL/min/kg（1.8 L/h/kg）及び $t_{1/2}$ が 15.1±20.0 時間であった。N-脱メチル体の薬物動態パラメータは、$t_{max}$ が 7.0±2.0 時間、$C_{max}$ が 3.89±1.72 ng/mL であり、アセナピンに比べ低い $C_{max}$ 及び長い $t_{1/2}$ を示した。アセナピンと N-脱メチル体の $AUC_{0\text{-}24h}$ はほぼ同様であった（それぞれ 44.7 及び 48.1 ng·h/mL）。アセナピンの個体別の血漿中濃度推移は、雄の 1 個体でその他と異なる推移を示したものの、もう 1 個体の推移は雌の推移と類似しており、明確な性差は無いものと推察された。N-脱メチル体の血漿中濃度推移に明確な性差は認められなかった。

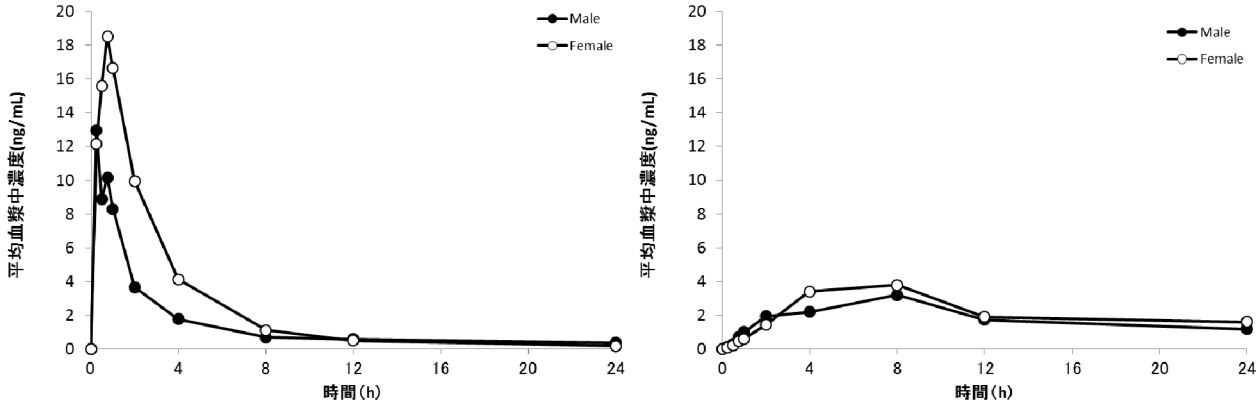



**図 2.6.4-10 サルにアセナピン単回皮下投与後の血漿中アセナピン及び N-脱メチル体濃度推移**

左図：アセナピン、右図：N-脱メチル体
n=2、平均値

### 2.6.4.3.12 雄性サバンナザルにアセナピンを単回皮下投与した時のアセナピン及び代謝物の薬物動態

【2.6.5.3.I】

【4.2.2.2-10】: DM2005-005222-005（参考資料）

雄性サバンナザルに 6.25 ~ 200 μg/kg の範囲の 6 用量のアセナピンを単回皮下投与したときのアセナピン及び N-脱メチル体の薬物動態を検討した（各用量 n=4）。

アセナピンの各用量の平均 $t_{max}$、$t_{1/2}$ 及び CL/F 値は、それぞれ 1.1 ~ 3.0 時間、10.4 ~ 16.8 時間及び 51.3 ~ 127 mL/min/kg（3.1 ~ 7.6 L/h/kg）の範囲であった。アセナピンの $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は用量の増加に伴い増加した。N-脱メチル体は、3.5 ~ 21 時間の $t_{max}$ を示した。アセナピンの $C_{max}$ は N-脱メチル体と同程度であったが、$AUC_{0\text{-}24h}$ はアセナピンに比べ N-脱メチル体が大きかった。

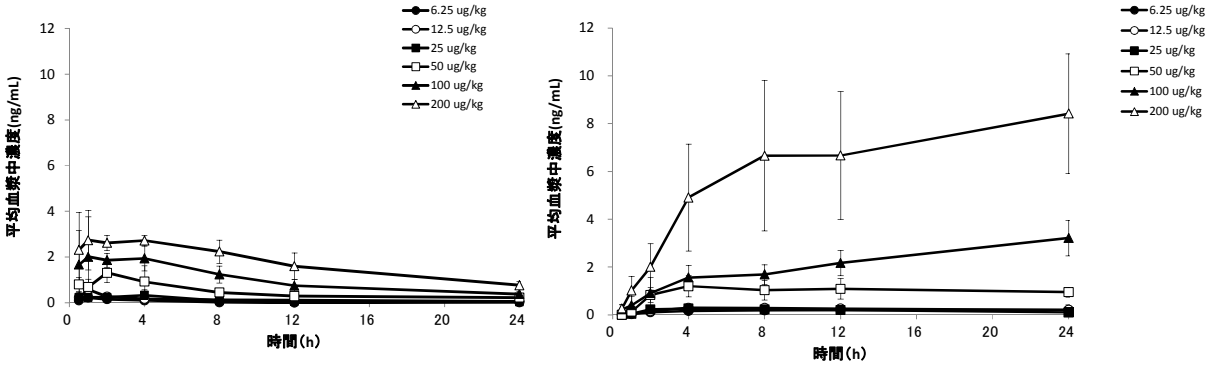



**図 2.6.4-11 サルにアセナピン単回皮下投与後の血漿中アセナピン及び N-脱メチル体濃度推移**

左図：アセナピン、右図：N-脱メチル体
n=4、平均値＋標準偏差

## 2.6.4.4 分布

### 2.6.4.4.1 ラットにアセナピンを単回経口投与した時の組織分布

【2.6.5.5.A】
【4.2.2.3-01】: SDGRR 2933（参考資料）

雌雄 Lister Hooded ラットに 1.8 mg/kg の用量で[$^3$H]-アセナピンを単回経口投与したときの放射能の組織分布を全身オートラジオグラフィにより評価した。投与 0.5 ~ 96 時間までの 5 時点の各組織中濃度を算出した（各時点 n=1）。

雌雄において肝臓、腎臓皮質、眼脈絡膜及び涙腺で組織／血液比が高かった。高く（1 時点以上で最大 8 以上）、投与 0.5 ~ 5 時間後で多くの臓器で組織／血液比が高かった。投与 96 時間後で、他の組織と比較して放射能の消失がやや遅かった眼脈絡膜を除き、大部分の放射能が組織から消失した。

### 2.6.4.4.2 ラットにアセナピン又は N-脱メチル体を単回経口投与した時の脳内移行性

【2.6.5.5.B】
【4.2.2.3-02】: SDGRR 3218（参考資料）

雄性 Wistar ラットに 1.7 mg/kg の用量で[$^3$H]-アセナピンを単回経口投与したときのアセナピン、N-脱メチル体及び N-酸化体の血漿及び脳中濃度を評価した。また、1.8 mg/kg の用量で N-脱メチル体を単回経口投与後の同代謝物の血漿及び脳中濃度も評価した。各化合物の投与 0.5、1.5 及び 3 時間後に血漿及び脳を採取した（各時点 n=3）。

アセナピン投与後の血漿及び脳では、全ての時点でアセナピン及び代謝物が認められた。アセナピンの脳中濃度は全時点で代謝物より高く、投与 3 時間後のアセナピン、N-脱メチル体及び N-酸化体の濃度はそれぞれ 328.1、127.4 及び 22.3 ng/g であった。また、アセナピン及び N-脱メチル体の脳／血漿濃度比は投与 3 時間後で 19.0 及び 2.4 であり、N-脱メチル体に比べ、アセナピンの脳への移行が高いことが示唆された。N-酸化体の脳／血漿濃度比は全時点で 1 以下であった。N-脱メチル体投与後の N-脱メチル体の脳／血漿中濃度比は、アセナピンを投与した時の値と大きな差はなく、アセナピンの脳での代謝の寄与はほとんど無いものと考えられた。

### 2.6.4.4.3 ラットにアセナピンを単回皮下投与した時の脳内移行性

【2.6.5.5.C】
【4.2.2.3-03】: DM2004-005222-004（参考資料）

雄性 SD ラットに 1.0 mg/kg の用量でアセナピンを単回皮下投与した時の血漿、CSF 及び脳中のアセナピン濃度を評価した。投与 8 時間後までの 8 時点の各試料を採取（各時点 n=3）し、各試料中の薬物動態パラメータを算出した。また、投与 0.5 時間及び 6 時間後の脳試料を用いて、平衡透析法による脳ホモジネートへの結合を評価した。

アセナピンの脳中 $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}8h}$ は N-脱メチル体に比べ大きかった。アセナピン及び N-脱メチル体の脳／血漿比（AUC 比）はそれぞれ 15.4 及び 3.2 であり、アセナピン及び脱メチル体がいずれも脳組織へ容易に移行されることが示唆された。アセナピン及び N-脱メチル体の CSF 中濃度推移は、血漿中の非結合型濃度推移より高く、アセナピンは CSF にも容易に移行することが示唆された。

アセナピン及び N-脱メチル体の脳ホモジネートへの結合は非常に高かった（非結合画分は 0.002~0.005）。

### 2.6.4.4.4 イヌにアセナピンを単回舌下投与した時の組織分布

【2.6.5.5.D】
【4.2.2.3-04】: R&DRR NL0052811（評価資料）

雌雄ビーグル犬に 2.16 mg の用量で[$^{14}$C]-アセナピンを単回舌下投与した時の放射能の組織分布を評価した。アセナピン投与 0.25、0.75、5、24 及び 168 時間後の各組織の放射能濃度を測定した（各時点 n=1）。

放射能の組織分布は、舌、胆嚢、肝臓、肺、膵臓、食道、皮膚、眼及び消化管各部位で組織/血漿比（1 時点以上で最大 10 以上）が高かった。

放射能はメラニン含有組織（眼、皮膚）からの減少は比較的遅かったが、投与部位又は他の組織のいずれにおいても蓄積は認められなかった。

### 2.6.4.4.5 サルにアセナピンを反復皮下投与した時の脳内移行性

【2.6.5.5.E】
【4.2.2.3-05】: DM2005-005222-011（参考資料）

雌雄サバンナザルに 50、100 及び 150 μg/kg の用量でアセナピンを反復皮下投与（4 週間）した時の血漿、CSF 及び脳中アセナピン及び N-脱メチル体濃度を評価した。投与 4 週間後に各試料を採取（各用量 n=8）し、試料中アセナピン及び N-脱メチル体を測定した。また、100 μg/kg の投与群から採取した脳試料を用いて、脳ホモジネート（プールした試料を使用）への結合率を評価した。

アセナピンの皮下投与後には、血漿中濃度と比較して高濃度のアセナピンが脳（前頭部及び頭頂部）で認められ、アセナピンの脳／血漿比は 36 ~ 48 であり、アセナピンが脳に容易に移行することが示唆された。脳における N-脱メチル体の脳／血漿比は 3.2 ~ 5.8 であることから、N-脱メチル体も脳に移行することが示唆された。アセナピン及び N-脱メチル体の CSF 濃度（150 μg/kg 投与時で 0.0874 及び 0.0635 ng/mL）は、対応する非結合型の血漿中アセナピン及び N-脱メチル体濃度（0.229 及び 0.153 ng/mL）よりやや低かった。これはアセナピン及び脱メチル体は血漿／CSF 関門を受動的に通過するものの、何らかの輸送機能の影響を受けている可能性が示唆された。脳ホモジネートにおける

アセナピン及び N-脱メチル体の非結合率は、それぞれ 0.542%及び 0.380%であり、いずれもサルの脳組織に強く結合することが示唆された。

### 2.6.4.4.6 ラット、イヌ及びヒトの in vitro 血漿タンパク結合及び in vivo ラット血漿タンパク結合

【2.6.5.6.A】
【4.2.2.3-06】: SDGRR 2972（参考資料）

雄性ラット、雄性イヌ及びヒト（男性）の血漿タンパクに対するアセナピンの結合率を in vitro で評価した。[$^3$H]-アセナピンを最終濃度として 1.4 ~ 10268 ng/mL の濃度範囲で添加した血漿を、平衡透析法を用いて評価した。ヒト血漿ではゲル濾過による結合特性も評価した。さらに、in vivo での評価として、雄性 Wistar ラット（n=5）に 1.8 mg/kg の用量で[$^3$H]-アセナピンを単回経口投与し、投与約 15 分、55 分及び 3 時間後の血漿タンパク結合率を平衡透析法で評価した。

In vitro の各動物種の血漿タンパク結合率はアセナピン濃度に依存せず、約 95%（ラット：96.3%、イヌ：94.6%、ヒト：94.5%）であった。ヒト血漿のゲル濾過による溶出評価では、放射能の大部分はタンパク非結合画分に溶出したことから、アセナピンの血漿タンパクへの結合は可逆的な結合であることが示唆された。ラットに単回経口投与後の血漿タンパク結合率は、投与約 15 分後で 91%、投与約 3 時間後で 86%であった。

### 2.6.4.4.7 マウス及びウサギの in vitro 血漿タンパク結合

【2.6.5.6.B】
【4.2.2.3-07】: R&DRR NL0029221（評価資料）

雄性マウス及び雄性ウサギの血漿タンパクに対するアセナピンの結合率を in vitro で評価した。[$^3$H]-アセナピンを最終濃度として 2.1 ~ 10000 ng/mL の濃度範囲で添加した血漿を、平衡透析法を用いて評価した。

平衡透析法によるマウス及びウサギの血漿タンパクへの結合率はアセナピン濃度に依存せず、全濃度の平均血漿タンパク結合率はマウス及びウサギでそれぞれ 94.0%及び 94.1%であった。

### 2.6.4.4.8 マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル、及びヒト血漿、並びにヒト $\alpha_1$-酸性糖タンパク質及びヒト血清アルブミンのアセナピン及び N-脱メチル体の in vitro 血漿タンパク結合

【2.6.5.6.C】
【4.2.2.3-08】: DM2005-005222-007（参考資料）

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル（全てプール血漿）及びヒト（男性及び女性）血漿タンパク、並びに AAG 及び HSA に対する、アセナピン及び N-脱メチル体の結合率を in vitro で評価した。アセナピン及び N-脱メチル体ともに最終濃度として 1 ~ 500 ng/mL の濃度範囲で添加した各種サンプルを平衡透析法を用いて評価した。

アセナピン及び N-脱メチル体ともに血漿タンパク結合率は濃度に依存しなかった。アセナピンの各動物種の血漿タンパクに対する非結合率（全濃度の平均値）は、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト（男女の平均）でそれぞれ 4.03、2.98、3.13、2.23、3.37 及び 2.74%（すなわち結合率

として約 96～98%）であり、顕著な種差は無かった。また、AAG（0.75 mg/mL）及び HSA（40 mg/mL）に対する非結合率はそれぞれ 23.0 及び 46.1%（すなわち結合率として 77.0 及び 53.9%）であった。

N-脱メチル体の各動物種の血漿タンパクに対する非結合率（全濃度の平均値）は、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト（男女の平均）でそれぞれ 2.71、1.54、0.809、1.67、2.13 及び 2.44%（すなわち結合率として約 97～99%）であり、また、AAG（0.75 mg/mL）及び HSA（40 mg/mL）に対する非結合率はそれぞれ 57.5 及び 37.3%（すなわち結合率として 42.5 及び 62.7%）であった。ヒト男女間では両化合物ともに血漿タンパク結合率に顕著な差は認められなかった。AAG 及び HSA は、いずれもアセナピン及び N-脱メチル体の血漿タンパク結合に関与していると考えられた。

### 2.6.4.4.9 ラット、ウサギ及びヒトの 11-水酸化硫酸抱合体の in vitro 血漿タンパク結合

【2.6.5.6.D】

【4.2.2.3-09】: DM2006-005222-015（参考資料）

ラット、ウサギ及びヒト血漿（全てプール血漿）タンパクへの 11-水酸化硫酸抱合体の結合率を in vitro で評価した。11-水酸化硫酸抱合体を最終濃度として 200 ng/mL の濃度で各種血漿に添加し、平衡透析法を用いて評価した。11-水酸化硫酸抱合体の血漿タンパクに対する非結合率は、ラット、ウサギ及びヒトでそれぞれ 0.98、0.23 及び 2.88%（すなわち結合率として約 97～99%）であった。

### 2.6.4.4.10 マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト赤血球への in vitro 結合試験

【2.6.5.6.E】

【4.2.2.3-10】: R&DRR NL0029630（評価資料）

雄性マウス、雄性ラット、雄性ウサギ、雄性イヌ及びヒト男性の赤血球への[$^{3}$H]-アセナピンの結合の程度を in vitro で評価した。5～10000 ng/mL の範囲における赤血球に結合した画分は、ウサギ以外の種では高濃度ほど高い傾向が認められた。その値は、ヒト（0.18～0.23）で最も低く、マウス（0.27～0.41）、ラット（0.31～0.46）、ウサギ（0.22～0.27）及びイヌ（0.29～0.47）は類似していた。赤血球に結合した画分はインキュベーション時間（1 時間以内）には依存しなかった。

### 2.6.4.4.11 ラットにアセナピンを静脈内投与した時の胎盤通過性及び乳汁移行性試験

【2.6.5.7.A】

【4.2.2.3-11】: R&DRR INT00002409（評価資料）

アセナピンの胎盤通過性を評価するため、妊娠 10 日目の雌性 SD ラットに[$^{14}$C]-アセナピン 0.45 mg/kg の用量で単回静脈内投与、あるいは妊娠 10 日目から 17 日目の 8 日間反復静脈内投与し、最終投与 15 分から 24 時間後の組織分布（胎児を含む）をオートラジオグラフィにより評価した（各時点 n=1）。さらに、アセナピンの乳汁移行性を評価するため、哺乳中の仔ラットを有する授乳ラットに[$^{14}$C]-アセナピンを 0.45 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、15 分から 24 時間後に乳汁及び血液（各時点 n=3）を採取した。

妊娠ラットへの単回投与後、母体の一部の臓器で高い放射能（肝臓が最高で $C_{max}$：1.37 μg/g）が認められたが、胎児（胚）の放射能は低かった（$C_{max}$：0.064 μg/g）。胎児（胚）の濃度推移から算出した AUC は母体の全血の AUC の 25%であった。

妊娠ラットへの反復投与後にも単回投与と同様に母体の一部臓器で高い放射能（腎臓が最高で $C_{max}$：2.21 μg/g）が認められたが、胎児の臓器の放射能は低かった（$C_{max}$：0.172 ~ 0.345 μg/g）。母体の全血の AUC に対する胎児の各臓器の濃度推移から算出した AUC 比は、胎児の肝臓では 1.2 と比較的高い値であったが、その他胎児の臓器（全血、脳、腎臓、肺）及び胎児全体では 1 以下（0.50 ~ 0.64）であった。

授乳ラットへの単回静脈内投与後、放射能は速やかに乳汁中に分泌され、乳汁中の放射能は投与 4 時間後までは血漿に比べて高い値であったが、投与 7 時間以降は血漿と同等またはそれ以下であった。乳汁中及び血漿中濃度推移から算出した AUC はそれぞれ 2.03 及び 1.44 μg·h/g であり、血漿に比べ乳汁中で約 1.5 倍高かった。仔ラットが母乳から受ける放射能の最大量は小さく（0.144 μg 相当と推定）、母体への投与量の約 0.1%程度と推定された。

### 2.6.4.4.12 ウサギにアセナピンを静脈内投与した時の胎盤通過性試験

【2.6.5.7.B】

【4.2.2.3-12】: R&DRR INT00001997（評価資料）

アセナピンの胎盤通過性を評価するため、妊娠 10 日目の雌性 NZW ウサギに[$^{14}$C]-アセナピンを 0.074 mg/kg の用量で単回静脈内投与、あるいは妊娠 10 日目から 18 日目の 9 日間反復静脈内投与し、最終投与 15 分後から 24 時間後の組織分布（胎児を含む）をオートラジオグラフィにより評価した（各時点 n=1）。

妊娠ウサギへの単回投与後、母体の一部の臓器に高い放射能（肺が最高で $C_{max}$：0.564 μg/g）が認められたが、胎児の放射能は低かった（$C_{max}$：0.079 μg/g）。胎児の濃度推移から算出した AUC は母体の全血の AUC の 87%であった。最高濃度（投与 15 分後）を示した胎児中の放射能は投与量の 0.0139%、投与 24 時間後では 0.0003%に相当すると算出された。

妊娠ウサギへの反復投与後にも単回投与と同様に母体の一部臓器で高い放射能（肝臓が最高で $C_{max}$：0.785 μg/g）が認められたが、胎児の臓器の放射能は低かった（$C_{max}$：0.023 ~ 0.198 μg/g）。母体の全血の AUC に対する胎児の各臓器の濃度推移から算出した AUC 比は、胎児の肝臓では 2.3 と高い値であったが、その他胎児の臓器（全血、脳、腎臓、肺）及び胎児全体では 1 以下（0.22 ~ 0.68）であった。最高濃度（投与 15 分後）を示した胎児中の放射能は投与量の 0.0196%、投与 24 時間後では 0.0006%に相当すると算出された。

## 2.6.4.5 代謝

### 2.6.4.5.1 ラット、イヌ及びヒト肝ミクロソームにおけるアセナピンの in vitro 代謝試験

【2.6.5.10.A】

【4.2.2.3-13】: SDGRR 2874（参考資料）

ラット、イヌ及びヒトの肝ミクロソームを用いてアセナピンの in vitro 代謝を検討した。雄性ラット、雄性イヌ及びヒト男性（ヒトはバッチ Ha と Hb の 2 個体由来）の肝ミクロソームに[$^{3}$H]-アセナピン（最終濃度 25 nmol/mL）を添加後、0.5 時間インキュベーションし、代謝物を検索した。抽出された放射能のうち、未変化体の割合はそれぞれ 19.5%（ラット）、36.1%（イヌ）、79.6%（ヒトバッチ Ha）及び 68.9%（ヒトバッチ Hb）であり、ラット及びイヌではアセナピンの代謝の程度は大きく、それに比較しヒトではアセナピン代謝の程度は低かった。ラットでは、N-酸化体（2 つのジアステレ

オマーとして存在）が主要代謝物であり、イヌでは、N-酸化体及び N-脱メチル体が主要代謝物であった。ヒトでは、N-脱メチル体が主要代謝物であり、2 バッチの肝ミクロソーム間で代謝プロファイルに顕著な差はなかった。

### 2.6.4.5.2 マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト肝ミクロソームにおけるアセナピンの in vitro 代謝試験

【2.6.5.10.B】
【4.2.2.3-14】: R&DRR INT00003054（評価資料）

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの肝ミクロソームにおけるアセナピンの in vitro 代謝を検討した。雄性マウス、雄性ラット、雄性ウサギ、雄性イヌ及びヒト男性の肝ミクロソームに約 5 及び 20 nmol/mL の最終濃度で[$^{14}$C]-アセナピンを添加し、0.5 時間インキュベーションした。最初に最終濃度 5%エタノール溶液の試験系で実施したが、代謝活性が減少することが示唆されたため、最終濃度 1%エタノール溶液の試験系でも実施し、代謝物を検索した。

マウス、ラット及びイヌの肝ミクロソームではアセナピンは多く代謝されたが、ウサギ及びヒトの肝ミクロソームでは代謝の程度は低かった。生成した主要代謝物は、N-脱メチル体（マウス、ウサギ、イヌ及びヒト）及び N-酸化体（マウス、ラット及びイヌ）であった。

全体として、代謝プロファイルは、種間で類似しており、ヒト肝ミクロソームで認められたすべてのピークは、検討した 4 種の動物のうち少なくとも 3 種では確認された。

### 2.6.4.5.3 ラット及びヒト肝細胞におけるアセナピンの in vitro 代謝

【2.6.5.10.C】
【4.2.2.3-15】: SDGRR 5067（参考資料）

ラット及びヒト肝細胞におけるアセナピンの in vitro 代謝を検討した。雄性ラットの肝臓及び女性患者の肝切片からコラゲナーゼ潅流により分離した肝細胞を、それぞれ 219 及び 149 nmol/mL の[$^{3}$H]-アセナピンとインキュベーションし、3 時間後の肝細胞及び培地抽出液中での代謝物を検索した。

ラット肝細胞では培地及び細胞抽出液中でそれぞれ約 49%及び 61%が未変化体として残存していた。ヒト肝細胞ではさらに多く代謝され、培地及び細胞抽出液中の未変化体はそれぞれ約 2%及び 10%であった。ラット及びヒト肝細胞における主要代謝物は、N-脱メチル体及び N-酸化体と推定された。未知のマイナーな代謝物及び 1 つの N-酸化体を除いて、ヒトで認められた代謝物はラットでも認められた。

### 2.6.4.5.4 マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト肝細胞におけるアセナピンの in vitro 代謝試験

【2.6.5.10.D】
【4.2.2.3-16】: R&DRR NL0060905（評価資料）

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト肝細胞におけるアセナピンの in vitro 代謝を検討した。雄性マウス、雄性ラット、雌性ウサギ、雄性イヌ及びヒト男性の凍結肝細胞と 4.7 及び 19.5 nmol/mL の[$^{14}$C]-アセナピンを 3 時間インキュベーション後、代謝物を検索した。

イヌ及びヒト肝細胞で多くの代謝が認められ、以降、マウス及びラット、ウサギの順であった。マウス、ウサギ、イヌ及びヒト肝細胞では、N-脱メチル体が主要な代謝物であった。マウス、ラット及びイヌでは、N-酸化体も主要な代謝物であった。全般的に、種間の代謝プロファイルは類似していたが、イヌ及びヒトでは他の動物種では認められないいくつかの代謝物が存在した。イヌ又はヒトのみで認められた他の代謝物として、水酸化硫酸抱合体、$N^+$-グルクロン酸抱合体、水酸化-N-脱メチル体及び水酸化-N-脱メチル-N-ホルミル体が構造推定された。

### 2.6.4.5.5 各動物種の in vitro 及び in vivo 試料中の代謝物検索

【2.6.5.11.A】
【4.2.2.4-01】: R&DRR INT00008145（評価資料）

各動物種でのアセナピンの代謝物を比較するため、複数の試験で得られた試料の代謝物検索を実施した。

過去に実施した試験（マウス : 4.2.2.5-01、ラット : 4.2.2.5-02、ウサギ : 4.2.2.5-03、イヌ : 4.2.2.5-04、4.2.2.5-06、ヒト : 4.2.2.5-07）から得られた尿、糞及び胆汁（ラットのみ）を分析に供した。

<u>尿中代謝物</u>
マウス及びラットの尿では、N-脱メチル体、N-酸化体及びアセナピンが主要ピークであった（4.2.2.5-01、4.2.2.5-02）。マウスではいくつかの極性の高い溶出位置に比較的大きなピークも認められた。イヌ尿中では、アセナピン及び極性化合物（多くが抱合体と推定）が主要ピークであった（4.2.2.5-04、4.2.2.5-06）。ヒト尿中では、N+-グルクロン酸抱合体が主要代謝物であった（4.2.2.5-07）。溶出位置、LC-MS 及び脱抱合の検討から、N+-グルクン酸抱合体はウサギでも同定され（4.2.2.5-03）、また、LC-MS 分析でラット尿中でも微量に検出された（4.2.2.5-02）。ヒト尿中ではさらに N-脱メチル-N-カルバモイルグルクロン酸抱合体、11-水酸化体の抱合体、10, 11-水酸化 N-脱メチル体の抱合体が同定され、これら水酸化抱合体の N-酸化体と推定される代謝物も認められた（4.2.2.5-07）。溶出位置、LC-MS 及び脱抱合の検討から、ヒトの主要代謝物はウサギでも認められるものと推定された。

<u>糞中代謝物</u>
マウス、ラット及びイヌ糞中では N-脱メチル体が主要代謝物であり（4.2.2.5-01、4.2.2.5-02、4.2.2.5-04、4.2.2.5-06）、ウサギ及びヒトの糞中ではアセナピンが主要ピークであった（4.2.2.5-03、4.2.2.5-07）。ヒト糞中でその他主要な代謝物は 10, 11-水酸化体及びその N-脱メチル体であった。溶出位置の比較から、これら代謝物はウサギ及びイヌにも存在した。同定された 2 つのマイナーな代謝物（11-水酸化-N-脱メチル-N-ホルミル体及び水酸化-N-脱メチル-N-ホルミル体（水酸化位置はおそらく 6 位と推定）は全ての非臨床動物種で少量ではあるが存在した。

<u>胆汁中代謝物</u>
胆汁中代謝物の検討はラットのみで実施した。N-脱メチル-N-カルバモイルグルクロン酸抱合体及び N-脱メチル体が主要代謝物であった（4.2.2.5-02）。また、LC-MS/MS 分析では少量の 11-水酸化硫酸抱合体及び N+-グルクロン酸抱合体も認められた。

以上のように、アセナピンは各動物種及びヒトで広範に代謝された。溶出位置の比較から、ヒトの主要代謝物は各動物種で認められた代謝物に網羅されていた。

### 2.6.4.5.6 マウスにアセナピンを単回皮下投与した時の代謝物検索

【2.6.5.9.A】

【4.2.2.5-01】: R&DRR INT00003103（評価資料）

マウスにアセナピンを単回皮下投与した時の代謝物検索を実施した。雌雄 CD-1 マウスに 0.74 mg/kg の用量で[$^{14}$C]-アセナピンを単回皮下投与し、投与 5、15、30 分及び 1、2、4、7 及び 24 時間後に血液試料を採取した（各時点 n=2）。尿及び糞は投与後 168 時間まで 24 時間間隔で採取した（n=12、各ケージあたり n=3）。血漿試料、投与後 0 ~ 24 時間の尿、投与後 0 ~ 24 時間及び 24 ~ 48 時間の糞から放射能を抽出し、代謝物を検索した。

血漿では、少なくとも 5 種類の主要代謝物が認められ、そのうち、N-酸化体の構造が同定された。

投与後 0 ~ 24 時間の尿では 31 種類のピークが確認され、雄性マウスでは N-脱メチル体、N-酸化体を含む 3 種類が主要代謝物と推定された。雌性マウスでは、構造未知の代謝物が主要代謝物と推定された。

糞中では 23 種類のピークが確認され、N-脱メチル体が主要代謝物であった。

全般的な代謝物プロファイルに明確な性差はないものと考えられた。

### 2.6.4.5.7 ラットにアセナピンを経口、静脈内、十二指腸内投与した時の代謝物検索

【2.6.5.9.B】

【4.2.2.4-02】: SDGRR 2355（参考資料）

ラットにアセナピンを経口、静脈内、十二指腸内投与したときの代謝物検索を実施した。雌雄 Wistar ラット（雌雄各 n=3）に 1 mg の用量で[$^{3}$H]-アセナピンを経口投与し、96 時間後まで尿及び糞を採取した。また、経時的な血漿中代謝物の濃度推移を検討するため、[$^{3}$H]-アセナピンを 0.5 mg の用量で静脈内投与し、血液試料を投与後約 120 分までに採取した（n=1）。

尿中には投与量の約 20%の放射能が排泄され、そのうち主要代謝物は N-酸化体であり、N-脱メチル体の排泄はそれより少なかった。糞中には主として N-脱メチル体が多く排泄され、次いでアセナピン及び N-酸化体も認められた。血漿では尿と同様に N-脱メチル体、N-酸化体及びアセナピンが認められた。

### 2.6.4.5.8 ラットにアセナピンを単回皮下投与した時の代謝物検索

【2.6.5.9.C】

【4.2.2.5-02】: DM2006-005222-014（参考資料）

ラットにアセナピンを単回皮下投与した時の代謝物検索を実施した。雌雄 SD ラットに[$^{14}$C]-アセナピンを 3.0 mg/kg の用量で単回皮下投与し、投与後 0 ~ 24 時間の血漿（雌雄各 n=8 のプール血漿）、0 ~ 72 時間の尿（雌雄各 n=3）、0 ~ 72 時間の糞（雌雄各 n=3）及び 0 ~ 24 時間の胆汁（雌雄各 n=2）の代謝物を検索した。

血漿中では 11 種類のピークが認められた。そのうち 2 種の未知の代謝物が多く、11.1 ~ 25.0%であった。血漿中の未変化体は全放射能の 9.8%（雄）及び 15.0%（雌）を占め、雌のみで認められた N-脱メチル体は 5.6%を占めた。

尿中では未知の主要代謝物（投与量の 0.7 ~ 23.0%）の他、一部の個体で少量（投与量の 5%以下）のその他 4 種の代謝物（N-脱メチル体、N-酸化体、N-脱メチル-N-カルバモイルグルクロン酸抱合体）を含む）が認められた。尿中の未変化体は投与量の 1.1 ~ 13.9%であった。

糞中では 4 種のピークが全例で確認され、N-脱メチル体の排泄が多かった（投与量の 17.1 ~ 37.3%）。

胆汁中では半数以上の動物で 7 種の代謝物が認められた。N-カルバモイルグルクロン酸抱合体及び N-脱メチル体が胆汁中の主要代謝物であった。

### 2.6.4.5.9 ウサギにアセナピンを単回静脈内投与した時の代謝物検索

【2.6.5.9.D】

【4.2.2.5-03】: R&DRR INT00006333（評価資料）

ウサギにアセナピンを単回静脈内投与した時の代謝物検索を実施した。雌雄の NZW ウサギ（雌雄各 n=3）に 0.17 mg/kg の用量で[$^{14}$C]-アセナピンを単回静脈内投与し、投与 24 時間後までの 8 時点の血漿（各時点のプール血漿）、投与 0 ~ 24 及び 24 ~ 48 時間後の尿及び糞中の代謝物を検索した。

血漿では、33 種類のピークが確認された。アセナピンは雌雄いずれのウサギの血漿でもすべての時点で認められ、速やかに減衰した。アセナピン以外に、血漿中にはさらに 9 つの主要な代謝物（いずれの性別及び時点で血漿中全放射能の>5%を占めたもの）が認められ、この中に N-脱メチル体及び N-酸化体が含まれていた。

尿中では 26 種類のピークが認められ、このうち 1 つのピーク（水酸化体のグルクロン酸抱合体と推定）のみが両性ともに投与量の 5%以上であった。0 ~ 24 時間の尿に認められた未変化体は雄で投与量の最大 0.59%、雌で 0.54%（1 匹のみで検出）であった。また、N-脱メチル体も少量（最大で投与量の 1.2%）確認された。

糞中では 24 種類のピークが確認され、アセナピンが最も多く排泄された（0 ~ 24 時間の糞中に投与量の約 1 ~ 3%程度）。また、N-脱メチル体も認められ、両性における用量の 0.18 ~ 1.14%を占めた。N-酸化体も検出されたが投与量の 1%未満であった。

代謝プロファイルに明確な性差は認められなかった。

### 2.6.4.5.10 イヌにアセナピン単回舌下投与した時の代謝物検索

【2.6.5.9.E】

【4.2.2.5-04】: R&DRR NL0052811（評価資料）

イヌにアセナピンを単回舌下投与した時の代謝物検索を実施した。ビーグル犬（雌雄各 n=3）に[$^{14}$C]-アセナピンを 2.14 mg の用量で単回舌下投与し、投与 5、15、30 分及び 1、2、4、7 及び 24 時間後に血液試料を採取した。尿及び糞は、アセナピンの投与後 168 時間まで 24 時間間隔で採取した。血漿（実施上の問題のために雄性イヌは 2 頭のみ）、尿及び糞試料中の[$^{14}$C]-アセナピンの代謝物を検索した。

舌下投与後のイヌの血漿では 3 種類のピークが認められた。アセナピン及び N-酸化体が含まれており、アセナピンが主要ピークであった。

尿中では 13 種類のピークが検出されたが、その量は投与量の 0.07 ~ 0.40%であり、特定の主要代謝物は認められなかった。これらにはアセナピン及び N-脱メチル体が含まれていた。

糞中では 13 種類のピークが認められ、うち 3 種類が主要代謝物（最大で投与量の 3.8 ~ 5.1%）と考えられ、そのうちの 1 つは N-脱メチル体（投与量の 1.6 ~ 4.7%）であった。また、残り 2 つのうち

1 つは水酸化-N-脱メチル-N-ホルミル体（投与量の 1.6 ~ 5.1%）と推定された。糞中のアセナピンの排泄は投与量の 0.6 ~ 2.3%であった。

代謝プロファイルに明確な性差は認められなかった。

### 2.6.4.5.11 イヌにアセナピンを単回静脈内及び経口投与した時の代謝物検索

【2.6.5.9.F】

【4.2.2.5-05】: SDGRR 3214（参考資料）

イヌにアセナピンを単回静脈内及び経口投与した時の代謝物検索を実施した。ビーグル犬（雌雄各 n=3）に[$^{3}$H]-アセナピンを 0.5 mg/kg の用量で静脈内投与、0.1、0.6 及び 3.6 mg/kg の用量で経口投与を実施し、投与 4 日後（96 時間後）まで 24 時間間隔で尿及び糞を採取し、プール尿及び糞中代謝物を検索した。

単回静脈内又は単回経口投与後に、アセナピンは広範に代謝された。尿及び糞中代謝物として N-脱メチル体のみが同定されたが、排泄された放射能の 70%以上は HPLC での分離が十分できず同定されなかった。

尿及び糞中の代謝物の排泄量に、投与経路、用量、性別で顕著な差は認められなかった。

### 2.6.4.5.12 イヌにアセナピンを単回静脈内投与した時の代謝物検索

【2.6.5.9.G】

【4.2.2.5-06】: R&DRR NL0053297（評価資料）

イヌにアセナピンを単回静脈内投与した時の代謝物検索を実施した。ビーグル犬（雌雄各 n=3）に[$^{14}$C]-アセナピンを約 1 mg の用量で単回静脈内投与し、アセナピン投与の 5、15、30 分及び 1、2、4、7 及び 24 時間後に血液試料を採取した。各時点のプール血漿、投与 0 ~ 24 時間後の尿及び投与 72 時間までの 24 時間間隔の糞中代謝物を検索した。

血漿では 8 種類のピークが認められ、主要な代謝物は、N-脱メチル体及び N-酸化体であった。

尿中では 16 種類のピークが認められたが、全てのピークは投与量の 0.07 ~ 0.67%と主要な代謝物は確認されなかった。これらには、アセナピン（投与量の 0.23 ~ 0.55%）、N-脱メチル体及び N-酸化体が含まれていた。

糞中では 13 種類のピークが認められ、うち 4 種（投与後 24 時間までにそれぞれ 2.0 ~ 8.3%）が主要代謝物と推定された。そのうちの 1 つは N-脱メチル体であった。また、残り 3 種のうち 2 種は 11-水酸化体及び水酸化-N-脱メチル-N-ホルミル体と推定された。また、アセナピン（投与 0 ~ 24 時間のサンプルで 0 ~ 2.45%）及び N-酸化体も検出された。

代謝プロファイルに明確な性差は認められなかった。

### 2.6.4.5.13 ヒトにアセナピンを反復舌下投与した時の代謝物検索

【5.3.3.1-06】: 25532 試験
【2.6.5.9.H】
【4.2.2.5-07】: R&DRR INT00003211（評価資料）

ヒトにアセナピンを舌下投与した時の代謝物検索を実施した。健康成人男性被験者（n=6、うち 2 名は中止）にアセナピンを 1 日 2 回反復舌下投与した。10 日目にはアセナピン 10 mg と[$^{14}$C]-アセナピン 0.3 mg の合わせて 10.3 mg を単回舌下投与した。[$^{14}$C]-アセナピン投与 24 時間後まで複数の時点で代謝物検討用の血液試料を採取し、尿及び糞を 24 時間間隔（0 ~ 12 及び 12 ~ 24 時間を除く）で採取した。

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

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

尿中の代謝物検索では、15 種類のピークが認められた。これらのピークのうち、約 43%は同定され、それ以外の約 43%は部分的に構造推定が可能であり、残りの約 14%は構造を同定できなかった。主要なピークは、$N^+$-グルクロン酸抱合体（鏡像異性体の混合物）であり、投与量の約 10 ~ 21%を占めた。その他のピークとして、N-脱メチル-N-カルバモイルグルクロン酸抱合体、11-水酸化体の抱合体（グルクロン酸及び硫酸抱合体）、11-水酸化-N 脱メチル体の抱合体（グルクロン酸抱合体）、10, 11-水酸化-N-脱メチル体の抱合体（グルクロン酸、硫酸抱合及びメチル化のいくつかの組み合わせを含む）、さらに N-酸化を受けた 10 及び／又は 11 位の水酸化体の抱合体と推定された。

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

血漿、尿及び糞中で認められた代謝物プロファイルから、健康成人におけるアセナピンの代謝経路は、$N^+$-グルクロン酸抱合、N-脱メチル化、N-脱メチル化後のカルバモイルグルクロン酸抱合体の生成、N-脱メチル化後の N-ホルミル化、11-水酸化後の抱合、10-水酸化後の抱合、N-酸化、また、恐らくクロロベンゼン環のいずれかの部位の水酸化が含まれると推定された。

### 2.6.4.6 排泄

放射ラベルしたアセナピン投与後の総放射能の排泄をマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトで検討した。各動物種での尿及び糞への放射能の排泄率を表 2.6.4-14にまとめて示した。

表 2.6.4-14 排泄試験の概要

| 種 | 投与経路 | 排泄（投与放射能に対する%） | | | | CTD2.6.4 掲載箇所 | 報告書 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 尿中排泄 | | 糞中排泄 | | | |
| | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | | |
| マウス | 単回皮下投与 [a] | 15 | 27 | 65 | 54 | 2.6.4.6.1 | 【4.2.2.5-01】: R&DRR INT00003103 |
| ラット | 単回経口投与 [b] | 22 | 23 | 74 | 65 | 2.6.4.6.2 | 【4.2.2.4-02】: SDGRR 2355 |
| ラット | 単回皮下投与 [a] | 18 | 18 | 75 | 75 | 2.6.4.6.3 | 【4.2.2.5-02】: DM2006-005222-014 |
| ウサギ | 単回静脈内投与 [a] | 67 | 63 | 25 | 29 | 2.6.4.6.4 | 【4.2.2.5-03】: R&DRR INT00006333 |
| イヌ | 単回舌下投与 [a] | 9 | 6 | 56 | 48 | 2.6.4.6.5 | 【4.2.2.5-04】: R&DRR NL0052811 |
| イヌ | 単回経口投与 [b] | 9 - 15 | 10 - 15 | 62 - 72 | 67 - 82 | 2.6.4.6.6 | 【4.2.2.5-05】: SDGRR 3214 |
| イヌ | 単回静脈内投与 [b] | 9 | 14 | 58 | 67 | 2.6.4.6.6 | 【4.2.2.5-05】: SDGRR 3214 |
| イヌ | 単回静脈内投与 [a] | 10 | 12 | 82 | 79 | 2.6.4.6.7 | 【4.2.2.5-06】: R&DRR NL0053297 |
| ヒト | 反復舌下投与 [c] | 49 | - | 39 | - | 【2.7.2.2.2.2.8】 | 【4.2.2.5-07】: R&DRR INT00003211 |

a：0 ~ 168 時間、b：0 ~ 96 時間、c：0 ~ 264 時間
雌雄各 n=3（マウスは雌雄各 n=12 で 1 ケージあたり n=3、ヒトは男性のみ 4 名）

### 2.6.4.6.1 マウスにアセナピンを単回皮下投与した時のマスバランス試験

【2.6.5.13.A】
【4.2.2.5-01】: R&DRR INT00003103（評価資料）

雌雄 CD-1 マウス（n=12）に 0.74 mg/kg の用量で[$^{14}$C]-アセナピンを単回皮下投与し、尿及び糞を投与後 168 時間まで 24 時間間隔で採取、尿及び糞中の放射能の排泄率を評価した。

投与した放射能の大部分が投与後 24 時間以内に尿及び糞中に排泄された。尿及び糞への排泄は、雌雄ともに投与 168 時間後までに 80%以上に達した。放射能の多くは糞に排泄され（雄で 65%、雌で 54%）、尿中ではそれより少なかった（雄で 15%、雌で 27%）。

### 2.6.4.6.2 ラットにアセナピンを単回経口投与した時のマスバランス試験

【2.6.5.13.B】
【4.2.2.4-02】: SDGRR 2355（参考資料）

雌雄 Wistar ラット（雌雄各 n=3）に 1 mg の用量で[$^{3}$H]-アセナピンを単回経口投与し、投与 96 時間後までに 24 時間ごとに尿及び糞を採取し、尿及び糞中の放射能の排泄率を評価した。

投与 96 時間までに尿及び糞に排泄された放射能は雄で 95.53±2.06%、雌で 87.80±8.27%であった。放射能の大部分は糞中に排泄され（雄で 73.77±1.98%、雌で 64.93±7.88%）、尿中ではそれより少なかった（雄で 21.77±0.98%、雌で 22.87±1.42%）。

### 2.6.4.6.3 ラットにアセナピンを単回皮下投与した時のマスバランス試験

【2.6.5.13.C】
【4.2.2.5-02】: DM2006-005222-014（参考資料）

雌雄 SD ラット（雌雄各 n=3）に 3.0 mg/kg の用量で[$^{14}$C]-アセナピンを単回皮下投与し、尿及び糞を投与後 168 時間まで 24 時間間隔で採取、尿及び糞中への放射能の排泄率を評価した。

投与された放射能は、投与 168 時間後までに雄で 93.1%、雌で 92.6%が尿及び糞に排泄された。その多くが糞中に排泄され（雌雄ともに 75.0%）、尿中ではそれより少なかった（雌雄ともに 18%）。投与された放射能の大部分は投与 72 時間後までに排泄された。

### 2.6.4.6.4 ウサギにアセナピンを静脈内投与した時のマスバランス試験

【2.6.5.13.D】
【4.2.2.5-03】: R&DRR INT00006333（評価資料）

雌雄 NZW ウサギ（雌雄各 n=3）に 0.17 mg/kg の用量で[$^{14}$C]-アセナピンを単回静脈内投与し、投与後 168 時間まで 24 時間間隔で尿及び糞を採取、尿及び糞中への放射能の排泄を評価した。

投与された放射能は、投与 168 時間後までに雄で 92%、雌で 93%が尿及び糞に排泄された。その多くが尿中に排泄され（雄で 67%、雌で 63%）、糞中ではそれより少なかった（雄で 25%、雌で 29%）。投与された放射能の大部分は投与 48 時間後までに排泄された。

### 2.6.4.6.5 イヌにアセナピンを単回舌下投与した時のマスバランス試験

【2.6.5.13.E】
【4.2.2.5-04】: R&DRR NL0052811（評価資料）

雌雄ビーグル犬（雌雄各 n=3）に[$^{14}$C]-アセナピンを 2.14 mg の用量で単回舌下投与し、投与後 168 時間まで 24 時間間隔で尿及び糞を採取、尿及び糞中の排泄を評価した。

投与された放射能は、投与 168 時間後までに雄で 65%、雌で 54%が尿及び糞に排泄された。その多くが糞中に排泄され、（雄で 56%、雌で 48%）、尿中ではそれより少なかった（雄で 9%、雌で 6%）。投与された放射能の大部分は投与 72 時間後までに排泄された。

### 2.6.4.6.6 イヌにアセナピンを単回静脈内及び経口投与した時のマスバランス試験

【2.6.5.13.F】
【4.2.2.5-05】: SDGRR 3214（参考資料）

雌雄ビーグル犬（雌雄各 n=3）に[$^{3}$H]-アセナピンを静脈内投与及び経口投与後の尿及び糞への放射能の排泄率を評価した。0.5 mg/kg の単回静脈内投与、0.1 mg/kg、0.6 mg/kg 及び 3.6 mg/kg の単回経口投与を行い、投与 96 時間後まで 24 時間間隔で尿及び糞を採取した。

投与された放射能の約 70%以上が投与 96 時間後までに尿及び糞中に排泄され、その多くが糞中（約 60 ~ 80%）に排泄された。尿及び糞中への排泄率は、投与経路、投与量及び性別で顕著な差はなかった。

#### 2.6.4.6.7 イヌにアセナピンを単回静脈内投与した時のマスバランス試験

【2.6.5.13.G】
【4.2.2.5-06】: R&DRR NL0053297（評価資料）

雌雄ビーグル犬（雌雄各 n=3）に[$^{14}$C]-アセナピンを 1.02 mg の用量で単回静脈内投与し、投与 168 時間後まで 24 時間間隔で尿及び糞を採取、尿及び糞中の放射能の排泄率を評価した。

投与した放射能は、投与 168 時間後までに雌雄ともに約 90%以上が尿及び糞中に排泄され、その大部分が糞中（雄で 82%、雌で 79%）に排泄され、尿中ではそれより少なかった（雄で 10%、雌で 12%）。投与した放射能の大部分が投与 72 時間以内に排泄された。

### 2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

#### 2.6.4.7.1 Wistar ラットにアセナピンを反復皮下投与した時の酵素誘導能の検討

【2.6.5.12.A】
【4.2.2.6-01】: R&DRR NL0017615（評価資料）

雌雄 Wistar ラットにアセナピンを 3、4 及び 5 mg/kg/day の用量で 13 週間反復皮下投与（雌雄とも各用量 n=3）した肝臓からミクロソームを調製し、チトクロム P450（CYP）活性及び総タンパク量を評価した。CYP 活性は testosterone、aniline、ethoxyresorufin、methoxyresorufin 及び pentoxyresorufin の代謝活性により評価した。

ミクロソームタンパク量はアセナピンの用量の増加に伴いわずかに減少したが、CYP 含量に顕著な変化は認められなかった。

testosterone の代謝の評価から、雄性ラットではアセナピンの用量の増加に伴う CYP2C11 活性（2α-水酸化及び 16α-水酸化活性）及び CYP3A1 活性（6β-水酸化活性）の減少が認められたが、雌性ラットでは変化は認められなかった。

各種 alkoxyresorufin の代謝の評価から、雄ラットでは 3 mg/kg 以上で、雌ラットでは 5 mg/kg 群のみで CYP1A1、CYP1A2、CYP2B1/CYP2B2 活性の上昇（10 ~ 80%）が認められた。

aniline の代謝の評価から、CYP2E1 及び CYP1A2 活性の増加が認められ、雌雄のラットで 20 ~ 90%上昇し、特に 4 及び 5 mg/kg 群で顕著であった。

以上の事から、アセナピンはラットの CYP1A1、CYP1A2、CYP2B1/CYP2B2 及び CYP2E1 を誘導するものと考えられた。

### 2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当なし

### 2.6.4.9 考察及び結論

#### 2.6.4.9.1 吸収

臨床での投与経路である舌下投与での薬物動態の検討はイヌでのみ実施した（2.6.4.3.9）。イヌにアセナピンを単回舌下投与した時にはアセナピンは速やかに吸収され（$t_{max}$：0.15 時間）、速やかに消失した（$t_{1/2}$：0.76 時間）。2 週間反復経口投与時の $C_{max}$ 及び AUC は単回投与時より大きかった（それぞれ 1.9 及び 1.7 倍）。舌下投与時のバイオアベイラビリティを直接的に算出する試験は実施して

いないが、雌性イヌの 0.5 mg/kg 単回静脈内投与時の AUC（131.7 ng·h/mL）をもとに算出したイヌ単回舌下投与時（1 mg）のバイオアベイラビリティは 100%を超えた。

ラットでは、単回経口投与時には代謝物も含めアセナピンの血中薬物濃度プロファイルに顕著な性差は認められず、高用量では反復投与時の血中濃度は単回投与時より低かったが、低用量ではその差は認められなかった（2.6.4.3.2）。ラット静脈内投与においては、血中濃度について単回及び反復投与の違い、並びに雌雄の違いについて判断するには至らなかった。（2.6.4.3.3）。

イヌでは、単回経口投与した時に代謝物も含めアセナピンの血中薬物濃度プロファイルに顕著な性差は認められず、アセナピンに比べ代謝物（N-脱メチル体及び N-酸化体）の血漿中濃度が高かった（2.6.4.3.8）。

サルでは、皮下投与時には代謝物も含めアセナピンの血中薬物濃度プロファイルに顕著な性差は認められず（2.6.4.3.11）、アセナピン及び N-脱メチル体の $C_{max}$ 及び AUC は用量の増加に伴い増加し、N-脱メチル体の AUC はアセナピンの AUC に比べて大きかった（2.6.4.3.12）。

イヌ（静脈内投与）では鏡像異性体間の薬物動態の差は認められなかった。一方、マウス（皮下投与）、ラット（皮下投与）及びウサギ（静脈内投与）では、(-)-アセナピンと比較して、(+)-アセナピンの濃度が高かった（2.6.4.3.1、2.6.4.3.6、2.6.4.3.7、2.6.4.3.10）。

### 2.6.4.9.2 分布

血漿タンパク結合率はすべての種で高く、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトで、約 95 ~ 98%であった（2.6.4.4.6及び2.6.4.4.8）。また、HSA 及び AAG に結合性を示した（2.6.4.4.8）。

ラット（皮下投与）及びサル（皮下投与）で検討した脳組織移行では、アセナピンは高い脳／血漿比を示し、これは脳への高い結合率を反映した結果であると考えられた（2.6.4.4.3、2.6.4.4.5）。N-脱メチル体も脳内に移行したが、その濃度はアセナピンに比べて低かった（2.6.4.4.3、2.6.4.4.5）。

ラット（経口投与）及びイヌ（舌下投与）でアセナピンの組織分布を評価したところ、アセナピンは様々な組織に分布し、メラニンを含む組織からの消失が若干遅いことが示唆されたが、顕著な蓄積は認められなかった（2.6.4.4.1、2.6.4.4.4）。

ラット（静脈内投与）で乳汁移行性を検討したところ、乳汁への移行が認められたが、その量は母体への投与量の 0.1%程度と推察された（2.6.4.4.11）。また、ラット（静脈内投与）及びウサギ（静脈内投与）で検討した胎盤通過性の結果から、アセナピンはわずかではあるが胎盤を通過し胎児に移行するものと考えられた（2.6.4.4.11、2.6.4.4.12）。

### 2.6.4.9.3 代謝

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト肝ミクロソーム及び肝細胞での in vitro 代謝試験（2.6.4.5.2、2.6.4.5.4）では N-脱メチル体がマウス、ウサギ、イヌ及びヒトの主要代謝物であり、N-酸化体がマウス、ラット、イヌの主要代謝物であった。イヌ及びヒト肝細胞ではその他の代謝物も存在し、$N^+$-グルクロン酸抱合体及び水酸化硫酸抱合体と、水酸化／N-脱メチル化／N-ホルミル化をいくつかの組み合わせた代謝物であった。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトにアセナピンを投与した時にはアセナピンは広範に代謝され、多数の代謝物が動物及びヒトの血中、尿中及び糞中で認められた。各種試験で得られた試料の尿中代謝物分析の結果（2.6.4.5.5）から、マウス及びラットの尿では、N-脱メチル体、N-酸化体及びアセナピンが主要ピークであった。マウスではいくつかの極性の高い溶出位置に比較的大きなピークも認められた。イヌ尿中では、アセナピン及び極性化合物（多くが抱合体と推定）が主要ピークであった。ヒト尿中では、$N^+$-グルクロン酸抱合体が主要代謝物であった。$N^+$-グルクロン酸抱合体はウサギ

でも同定され、ラット尿中でも微量に検出された。ヒト尿中ではさらに N-脱メチル-N-カルバモイルグルクロン酸抱合体、11-水酸化体の抱合体、10, 11-水酸化体の抱合体が同定され、これら水酸化抱合体の N-酸化体と推定される代謝物も認められた。

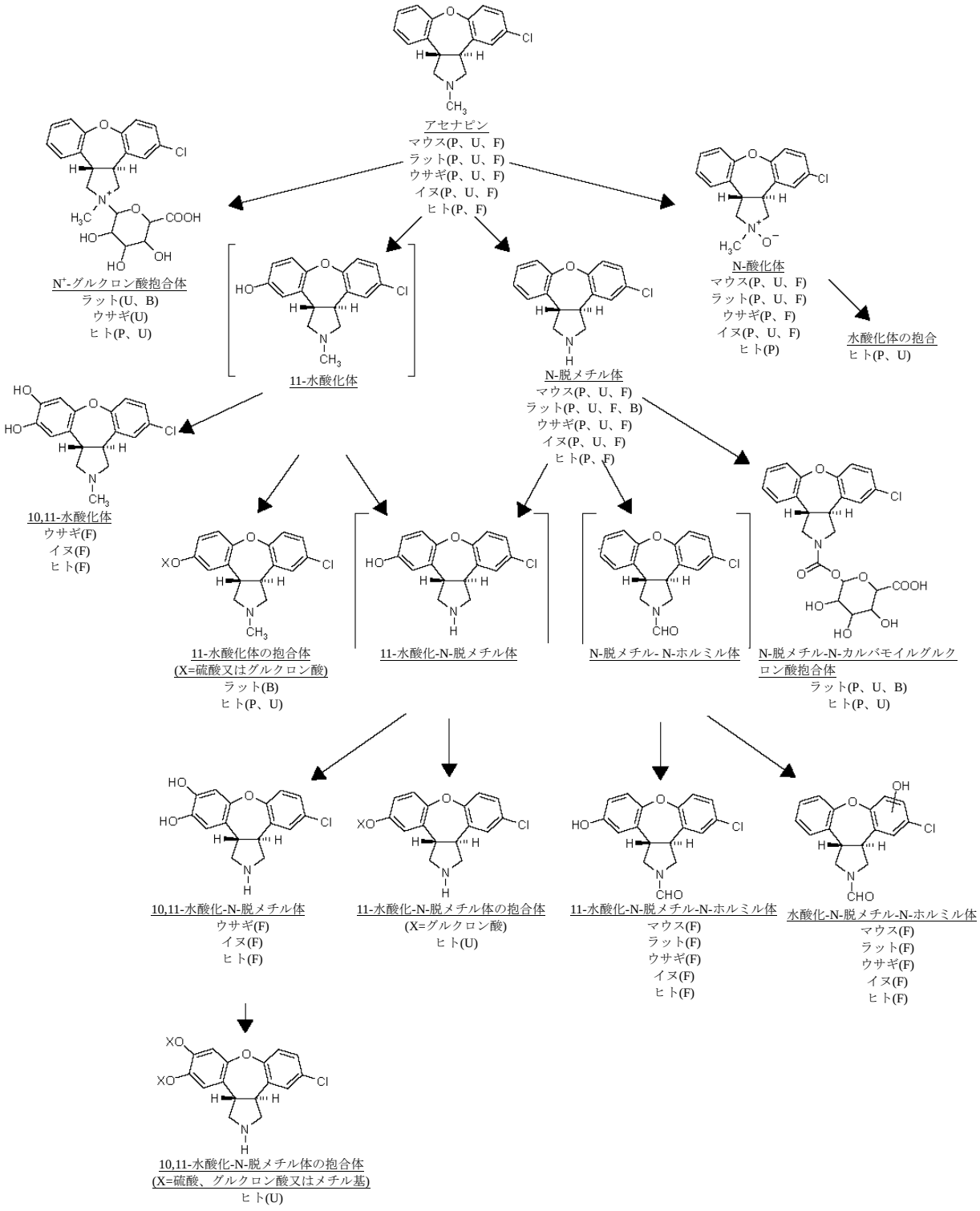
マウス、ラット及びイヌ糞中では N-脱メチル体が主要代謝物であり、ウサギ及びヒトの糞中ではアセナピンが主要ピークであった。ヒト糞中でその他主要な代謝物は 10, 11-水酸化体及びその N-脱メチル体であった。これら代謝物はウサギ及びイヌにも存在した。同定された 2 つのマイナーな代謝物（11-水酸化-N-脱メチル-N-ホルミル体及び水酸化-N-脱メチル-N-ホルミル体（水酸化位置はおそらく 6 位と推定）は全ての非臨床動物種で少量ではあるが存在した。

胆汁中代謝物の検討はラットのみで実施した。N-脱メチル-N-カルバモイルグルクロン酸抱合体及び N-脱メチルアセナピンが主要代謝物であった。また、少量の 11-水酸化硫酸抱合体及び $N^+$-グルクロン酸抱合体も認められた。

ヒト及び各動物種で血漿中代謝物を検索した結果（2.6.4.5.6、2.6.4.5.7、2.6.4.5.8、2.6.4.5.9、2.6.4.5.10、2.6.4.5.12、2.6.4.5.13）、多数の代謝物が認められた。ヒト及びすべての動物種でアセナピンが認められ、N-脱メチル体も認められた。N-酸化体は全動物種で認められたが、ヒトではごくわずかであった。ヒト血漿では $N^+$-グルクロン酸抱合体が多く認められ、N-脱メチル-N-カルバモイルグルクロン酸抱合体と 11-水酸化硫酸抱合体も認められた。

HPLC 保持時間による比較では、ヒトの主要代謝物は各動物種で認められた代謝物に網羅されていた。

以上を総合すると、アセナピンは、N-酸化、N-脱メチル化、N-脱メチル化後のカルバモイルグルクロン酸抱合又は N-ホルミル化、直接 $N^+$-グルクロン酸抱合、モノ-ヒドロキシル化及びその後の抱合、ジヒドロキシル化及びその後の 1 つ又は 2 つのヒドロキシ基上の抱合、さらにこれらの経路の組合せと多岐にわたり代謝されると推定された。図 2.6.4-12に、代謝物が確認された種及びマトリックスを含めて、アセナピンの代謝経路を示した。




## 図 2.6.4-12 アセナピンの推定代謝経路

P=血漿、U=尿、F=糞、B=胆汁

アセナピンを 13 週間皮下投与したラット由来の肝臓の評価では、CYP 分子種の誘導が認められた（2.6.4.7.1）。

### 2.6.4.9.4 排泄

In vivo マスバランス試験では、放射能は尿及び糞のいずれでも認められ、総回収率は概ね 80%以上であった。

マウス（皮下投与、2.6.4.6.1）、ラット（皮下投与、2.6.4.6.3）、イヌ（静脈内投与、2.6.4.6.7）では糞中への排泄が多く（雌／雄：65/54、75/75、82/79%の投与量に対する排泄率）、ウサギ（静脈内投与、2.6.4.6.4）では尿中への排泄が多かった（雌／雄：67/63%の投与量に対する排泄率）。ヒト（男性、舌下投与）では尿中排泄率が 49%、糞中排泄率が 39%であった。

上記試験の尿及び糞中放射能の、未変化体及び代表的な代謝物の内訳を表 2.6.4-15に示した。アセナピンは少量が未変化体として尿及び糞に排泄されるが、大部分は N-脱メチル体及び N-酸化体を含む多数の代謝物に代謝され尿及び糞に排泄されると考えられた。

**表 2.6.4-15 尿及び糞中アセナピン及び代謝物の投与量に対する排泄割合**

| | 尿（投与量%） | | | | | 糞（投与量%） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 化合物 | マウス | ラット | ウサギ | イヌ | ヒト [a)] | マウス | ラット | ウサギ | イヌ | ヒト |
| 試料採取間隔（時間） | 0 ~ 24 | 0 ~ 72 | 0 ~ 24 及び 24 ~ 48 及び 48 ~ 72 | 0 ~ 24 | 0 ~ 246 [b)] | 0 ~ 24 及び 24 ~ 48 | 0 ~ 72 | 0 ~ 24 及び 24 ~ 48 及び 48 ~ 72 | 0 ~ 24 及び 24 ~ 48 及び 48 ~ 72 | 0 ~ 246 [b)] |
| アセナピン | 0.28 ~ 1.10 | 1.1 ~ 13.9 | 0 ~ 0.59 | 0.23 ~ 0.55 | - | 0 ~ 5.10 | 0 ~ 12.6 | 0.21 ~ 3.18 | 0 ~ 2.45 | 4.79 ~ 16.20 |
| N-脱メチル体 | 0.17 ~ 0.93 | 0 ~ 0.5 | 0 ~ 1.20 | 0.12 ~ 0.33 | - | 0.57 ~ 16.14 | 17.1 ~ 37.3 | 0.18 ~ 1.14 | 0.58 ~ 8.34 | 0 ~ 1.65 |
| N-酸化体 | 0.33 ~ 1.18 | 0 ~ 3.5 | - | 0 ~ 0.18 | - | 0.20 ~ 2.26 | 0 ~ 5.4 | 0 ~ 0.55 | 0 ~ 0.19 | - |

a) ヒトの尿中主要代謝物は $N^+$-グルクロン酸抱合体
b) 5%以上の放射能を含む検体をプールして分析
-：未検出又は定量できず