目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 4
2.6.5.1 薬物動態試験一覧表 4
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 6
2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与時の薬物動態 7
2.6.5.3.A 雌 CD-1 マウスに単回, 皮下投与後の Org 5222（アセナピン）の各エナンチオマーの動態プロファイルの比較. 7
2.6.5.3.B 雌 SD ラットにおけるアセナピン（Org 5222）の単回及び反復静脈内投与後のトキシコキネティック試験. 8
2.6.5.3.C SD ラットにおける 11-水酸化硫酸抱合アセナピン（類縁物質 J*）0.5 $mg \cdot kg^{-1}$ 静脈内投与後の薬物動態. 10
2.6.5.3.D 雄及び雌 Wistar ラットにおける単回, 皮下投与後の Org 5222（アセナピン）の各エナンチオマーの薬物動態プロファイルの比較. 11
2.6.5.3.E 雌 NZW ウサギにおける単回, 静脈内投与後の Org 5222（アセナピン）の各エナンチオマーの薬物動態プロファイルの比較. 12
2.6.5.3.F 雌ビーグル犬における Org 5222 の舌下投与時のトキシコキネティック試験. 13
2.6.5.3.G 雄及び雌ビーグル犬における単回, 静脈内投与後の Org 5222（アセナピン）の各エナンチオマーの薬物動態プロファイルの比較. 14
2.6.5.3.H 雄及び雌カニクイザルにおける単回皮下投与後のアセナピン（Org 5222）及び N-脱メチル代謝物（類縁物質G*）の薬物動態. 15
2.6.5.3.I 雄 Vervet サルにおけるアセナピン皮下投与後のアセナピン（Org 5222）及び N-脱メチル代謝物（類縁物質G*）の薬物動態. 16
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与時の薬物動態 17
2.6.5.4.A 雌 SD ラットにおける単回及び反復静脈内投与後のアセナピン（Org 5222）のトキシコキネティック試験. 17
2.6.5.4.B 雌ビーグル犬における舌下投与時のアセナピン（Org 5222）のトキシコキネティック試験. 19
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 20
2.6.5.5.A 雄及び雌ラットにおける[^{3}H]-Org 5222 の単回経口投与時の全身オートラジオグラフィー. 20
2.6.5.5.B 生体試料測定：1. ラットに Org 5222 を単回経口投与時の Org 5222、N(2)-脱メチル代謝物（類縁物質G*）及び N(2)-酸化体代謝物の血漿中及び脳内濃度；2. ラットに 類縁物質G* を単回経口投与時の血漿中及び脳内類縁物質G* 濃度. 23
2.6.5.5.C SD ラットに 1 mg/kg 皮下投与後のアセナピン（ORG-5222）及び N-脱メチルアセナピン（類縁物質G*）の *in Vivo* 脳透過性試験. 25
2.6.5.5.D 雄及び雌ビーグル犬における Org 5222 舌下投与後の組織分布を含んだ排泄バランス及び代謝物プロファイル試験. 26
2.6.5.5.E Vervet サルに 50, 100 及び 150 μg/kg を皮下投与後のアセナピン(ORG-5222)及び N-脱メチルアセナピン(類縁物質G*)の *in vivo* 脳透過性試験. 31
2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合 32
2.6.5.6.A 雄ラット、イヌ及びヒト血漿蛋白に対する[^{3}H]-Org 5222 の *in vitro* 結合、及び、雄ラットに[^{3}H] Org 5222 を単回経口投与後の放射能の *in vivo* 血漿蛋白結合. 32
2.6.5.6.B マウス及びウサギ血漿蛋白に対する Org 5222 の *in vitro* 結合. 34

*新薬情報提供時に置換えた

2.6.5.6.C ヒト、ラット、イヌ、サル、ウサギ及びマウス血漿、ヒト α1-s 酸性糖蛋白及びヒト血清アルブミンに対するアセナピン（ORG-5222）及び N-脱メチルアセナピン（類縁物質G*）の血漿蛋白結合. 35
2.6.5.6.D ヒト、ラット及びウサギにおける 11-水酸化硫酸抱合アセナピン (類縁物質 J*)の血漿蛋白結合. 36
2.6.5.6.E マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト赤血球に対する Org 5222 の *in vitro* 結合試験. 37
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 39
2.6.5.7.A [^{14}C]-アセナピン: SD ラットにおける静脈内投与後の[^{14}C]-アセナピン（Org 5222）の胎盤移行及び乳汁中排泄試験 39
2.6.5.7.B [^{14}C]-アセナピン: 妊娠 New Zealand 白ウサギにおける静脈内投与後の[^{14}C]-アセナピン（Org 5222）の胎盤移行試験. 41
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 43
2.6.5.9 薬物動態試験：In Vivo における代謝 44
2.6.5.9.A 雄及び雌 CD-1 マウスにおける単回皮下投与後のアセナピン（Org 5222）の排泄バランス及び代謝物プロファイル試験 44
2.6.5.9.B Wistar ラットにおける Org 5222 の代謝. 48
2.6.5.9.C ラットに[^{14}C]アセナピンを皮下投与後の尿、糞、胆汁及び血漿におけるマスバランス、排泄及び代謝物同定 50
2.6.5.9.D 雄及び雌 NZW ウサギにアセナピン（Org 5222）を静脈内投与後の排泄バランス及び代謝物プロファイル試験 53
2.6.5.9.E 雄及び雌ビーグル犬に Org 5222 を舌下投与後の組織分布を含んだ排泄バランス及び代謝物プロファイル試験 56
2.6.5.9.F 雄及び雌ビーグル犬に[^{3}H]-Org 5222 を単回静脈内投与または単回経口投与したときの排泄及び代謝プロファイル試験 59
2.6.5.9.G 雄及び雌ビーグル犬に Org 5222 を単回静脈内投与後の排泄バランス及び代謝物プロファイル試験 61
2.6.5.9.H 健康成人における[^{14}C]-標識アセナピンを用いた代謝プロファイル試験（臨床試験プロトコール 25532 に付随） 64
2.6.5.10 薬物動態試験：In Vitro における代謝 68
2.6.5.10.A ラット、イヌ及びヒト肝ミクロソームを用いた Org 5222 の *in vitro* 代謝 68
2.6.5.10.B 雄マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト肝ミクロソームを用いたアセナピン（Org 5222）の *in vitro* 代謝試験. 69
2.6.5.10.C ラット及びヒト肝細胞を用いた Org 5222 の *in vitro* 代謝試験（NCL 試験）. 72
2.6.5.10.D 雄マウス、ラット、イヌ、ヒト、及び、雌ウサギの肝細胞を用いたアセナピン（Org 5222）の *in vitro* 代謝試験. 73
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 75
2.6.5.11.A 各動物種におけるアセナピン（Org 5222）代謝物の単離と同定 75
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 76
2.6.5.12.A ラットにおける Org 5222 によるチトクローム P450 の誘導 76
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 79
2.6.5.13.A 雄及び雌 CD-1 マウスにアセナピン（Org 5222）を単回皮下投与後の排泄バランス及び代謝物プロファイル試験 79
2.6.5.13.B Wistar ラットにおける Org 5222 の排泄. 80
2.6.5.13.C ラットに[^{14}C]アセナピンを皮下投与後の尿、糞、胆汁及び血漿中のマスバランス、排泄及び代謝物同定 81
2.6.5.13.D 雄及び雌 NZW ウサギにアセナピン（Org 5222）を静脈内投与後の排泄バランス及び代謝物プロファイル試験 82

2.6.5.13.E 雄及び雌ビーグル犬に Org 5222 を舌下投与後の組織分布を含んだ排泄バランス及び代謝物プロファイル試験..... 83
2.6.5.13.F 雄及び雌ビーグル犬に[^{3}H]-Org 5222 を単回静脈内投与または単回経口投与後の排泄及び代謝プロファイル..... 84
2.6.5.13.G 雄及び雌ビーグル犬に Org 5222 を単回静脈内投与後の排泄バランス及び代謝物プロファイル試験..... 85
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄（胆汁中） 86
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 87
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 88

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験一覧表

試験タイプ	動物種	投与方法	試験施設	レポート No.	CTD の項
吸収	マウス	皮下投与	[redacted], NL	INT00008175	4.2.2.2.
吸収	ラット	静脈内投与	[redacted], NL	INT00039620	4.2.2.2
吸収	ラット	静脈内投与	[redacted], USA	DM2006-005222-012	4.2.2.2
吸収	ラット	皮下投与	[redacted], NL	INT00005908	4.2.2.2
吸収	ウサギ	静脈内投与	[redacted], NL	INT00005022	4.2.2.2
吸収	イヌ	舌下投与	[redacted], NL [redacted], FR	NL0057840 INT00010072	4.2.2.2
吸収	イヌ	静脈内投与	[redacted], NL	INT00004015	4.2.2.2
吸収	サル	皮下投与	[redacted], USA	DM2004-005222-002	4.2.2.2
吸収	サル	皮下投与	[redacted], USA	DM2005-005222-005	4.2.2.2
分布	ラット	経口投与	[redacted], NL	SDG RR 2933	4.2.2.3
分布	ラット	経口投与	[redacted], NL	SDG RR 3218	4.2.2.3
分布	ラット	皮下投与	[redacted], USA	DM2004-005222-004	4.2.2.3
分布	イヌ	舌下投与	[redacted], NL	NL0052811	4.2.2.3
分布	サル	皮下投与	[redacted], USA	DM2005-005222-011	4.2.2.3
分布	ラット, イヌ, ヒト	血漿 in vitro	[redacted], NL	SDG RR 2972	4.2.2.3
分布	マウス, ウサギ	血漿 in vitro	[redacted], NL	NL0029221	4.2.2.3.
分布	マウス, ラット, ウサギ, イヌ, ヒト	血漿／蛋白 in vitro	[redacted], USA	DM2005-005222-007	4.2.2.3
分布	ラット, ウサギ, ヒト	血漿 in vitro	[redacted], USA	DM2006-005222-015	4.2.2.3
分布	マウス, ラット, ウサギ, イヌ, ヒト	血液（赤血球）in vitro	[redacted], NL	NL0029630	4.2.2.3
分布	ラット	静脈内投与	[redacted], UK	INT00002409	4.2.2.3
分布	ウサギ	静脈内投与	[redacted], UK	INT00001997	4.2.2.3

試験タイプ	動物種	投与方法	試験施設	レポート No.	CTD の項
代謝（種間比較）	マウス	皮下投与	[redacted], NL	INT00003103	4.2.2.5
代謝（種間比較）	ラット	経口投与，静脈内投与，十二指腸内投与	[redacted], NL	SDG RR2355	4.2.2.4
代謝（種間比較）	ラット	皮下投与	[redacted], USA	DM2006-005222-014	4.2.2.5
代謝（種間比較）	ウサギ	静脈内投与	[redacted], NL	INT00006333	4.2.2.5
代謝（種間比較）	イヌ	舌下投与	[redacted], NL	NL0052811	4.2.2.5
代謝（種間比較）	イヌ	経口投与／静脈内投与	[redacted], NL	SDG RR 3214	4.2.2.5
代謝（種間比較）	イヌ	静脈内投与	[redacted], NL	NL0053297	4.2.2.5
代謝（種間比較）	ヒト	舌下投与	[redacted], NL	INT00003211	4.2.2.5
代謝（種間比較）	ラット，イヌ，ヒト	肝ミクロソーム	[redacted], NL	SDG RR 2874	4.2.2.3
代謝（種間比較）	マウス，ラット，ウサギ，イヌ，ヒト	肝ミクロソーム	[redacted], NL	INT00003054	4.2.2.3
代謝（種間比較）	ラット，ヒト	肝細胞	[redacted], NL	SDG RR 5067	4.2.2.3
代謝（種間比較）	マウス，ラット，ウサギ，イヌ，ヒト	肝細胞	[redacted], NL	NL0060905	4.2.2.3
排泄	マウス	皮下投与	[redacted], NL	INT00003103	4.2.2.5
排泄	ラット	経口投与，静脈内投与，十二指腸内投与	[redacted], NL	SDG RR 2355	4.2.2.4
排泄	ラット	皮下投与	[redacted], USA	DM2006-005222-014	4.2.2.5
排泄	ウサギ	静脈内投与	[redacted], NL	INT00006333	4.2.2.5
排泄	イヌ	舌下投与	[redacted], NL	NL0052811	4.2.2.5
排泄	イヌ	経口投与／静脈内投与	[redacted], NL	SDG RR 3214	4.2.2.5
排泄	イヌ	静脈内投与	[redacted], NL	NL0053297	4.2.2.5
薬物動態学的薬物相互作用	ラット肝ミクロソーム	ex vivo	[redacted], NL	NL0017615	4.2.2.6
その他の薬物動態試験	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

適用不可.

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与時の薬物動態

2.6.5.3.A 雌 CD-1 マウスに単回，皮下投与後の Org 5222（アセナピン）の各エナンチオマーの動態プロファイルの比較.

Study title	: Comparison of the kinetic profile of the individual enantiomers of Org 5222 (asenapine) after single subcutaneous dosing in female CD-1 mice.		
被験物質	: [$^{13}C_6$]- (-)アセナピン及び(+)アセナピン（アセナピンの疑似ラセミ体）		
CTD の項	: 4.2.2.2		
レポート No.	: INT00008175		
系統／種	: マウス	サンプル	: 血漿
摂餌条件	: 自由摂取	分析法	: LC-MS
投与経路	: 皮下投与	測定対象	: [$^{13}C_6$]- (-)アセナピン及び(+)アセナピン
投与方法	: 単回投与		
投与量	: 2 mg/kg		
剤型／溶媒	: 生理食塩水（0.9% NaCl，無菌）		
動物数及び性別	: 雌 18 匹（2 匹/時点）		

薬物動態パラメータ

化合物名		(-)アセナピン	(+)アセナピン	合計 ((-)アセナピン + (+)アセナピン)
$AUC_{0\text{-}7h}$	(ng·h/mL)	87.1	133*	221*
$AUC_{0\text{-}\infty}$	(ng·h/mL)	88.0	134*	222*
C_{max}	(ng/mL)	54.4	103	158
t_{max}	(h)	0.25[1)]	0.25[1)]	0.25[1)]
$t_{1/2}$	(h)	1.1	0.9	1.0

*：再分析結果から ULOQ を超えた測定値を除いたため、わずかに過小評価された値

1) ：最初の採血時点の値、したがって t_{max} は過大評価、C_{max} 及び AUC は過小評価されているかもしれない

**：平均血漿中濃度（n=2/時点）を解析した

2.6.5.3.B 雌 SD ラットにおけるアセナピン（Org 5222）の単回及び反復静脈内投与後のトキシコキネティック試験

Study title	: An intravenous single dose and multiple dose toxicokinetic study with asenapine (Org 5222) in female Sprague Dawley rats.		
被験物質	: アセナピン		
CTD の項	: 4.2.2.2		
レポート No.	: INT00039620		
系統／種	: ラット	サンプル	: 血漿
摂餌条件	: 自由摂取	分析法	: LC-MS/MS
投与経路	: 静脈内投与	測定対象	: アセナピン及び N-脱メチルアセナピン
投与方法	: 単回投与		
投与量	: 0.3, 0.9, 1.5 mg/kg		
剤型／溶媒	: 水酸化ナトリウムを加えて pH 4.8-5.2 に調整した、9.414 mg/mL のクエン酸ナトリウム一水和物、及び、14.48 mg/mL のリン酸水素二ナトリウム無水物を含む水溶液		
動物数及び性別	: 雌 24 匹（8 匹/群）		

薬物動態パラメータ**

		アセナピン		
投与量 (mg/kg)		0.3	0.9	1.5
C_0	(ng/mL)	56.3	151	471
NC_0	(ng/mL)/(mg/kg)	188	167	314
$AUC_{0\text{-}7h}$	(ng·h/mL)	75.6	208	401
$NAUC_{0\text{-}7h}$	(ng·h/mL)/(mg/kg)	252	232	267
$AUC_{0\text{-}\infty}$	(ng·h/mL)	82.5	223	422
$NAUC_{0\text{-}\infty}$	(ng·h/mL)/(mg/kg)	275	248	282
$t_{1/2}$	(h)	2.2	2.0	1.8
CL	(L/kg/h)	3.6	4.0	3.6
Vd	(L/kg)	11.7	11.4	9.1

**：平均血漿中濃度（n=2/時間 point）を解析した

N-脱メチルアセナピン				
投与量 (mg/kg)		0.3	0.9	1.5
C_{max}	(ng/mL)	19.0	52.2	94.7
NC_{max}	(ng/mL)/(mg/kg)	63.2	57.9	63.1
$AUC_{0\text{-}7h}$	(ng·h/mL)	85.4	290	586
$NAUC_{0\text{-}7h}$	(ng·h /mL)/(mg/kg)	285	322	391
$AUC_{0\text{-}\infty}$	(ng·h/mL)	-	-	-
$NAUC_{0\text{-}\infty}$	(ng·h /mL)/(mg/kg)	-	-	-
t_{max}	(h)	7.0[1)]	2.0	4.0
$t_{1/2}$	(h)	-	-	-

[1)]：最終採血時点、したがって $AUC_{0\text{-}7h}$ 及び C_{max} 値は過小評価されているかもしれない

-：データの欠測またはカーブの最終相（消失相）の形状が不規則なため決定できず

**：平均血漿中濃度（n=2/時間 point）を解析した

2.6.5.3.C SD ラットにおける 11-水酸化硫酸抱合アセナピン（**類縁物質J**＊）0.5 mg·kg^{-1} 静脈内投与後の薬物動態.

Study title	：Pharmacokinetics of 11-Hydroxyasenapine Sulfate (類縁物質 J*) in Sprague Dawley rats Following an intravenous Administration at 0.5 mg/kg		
被験物質	：11-水酸化硫酸抱合アセナピン		
CTD の項	：4.2.2.2		
レポート No.	：DM2006-005222-012		
系統／種	：ラット	サンプル	：血漿、脳、及び脳脊髄液
摂餌条件	：自由摂取	分析法	：LC-MS/MS
投与経路	：静脈内投与	測定対象	：11-水酸化硫酸抱合アセナピン
投与方法	：単回投与		
投与量	：0.5 mg/kg		
剤型／溶媒	：生理食塩水		
動物数及び匹数	：雄 10 匹		

11-水酸化硫酸抱合アセナピンの薬物動態パラメータ*

		血漿
C_{max}	(ng/mL)	480
$AUC_{0\text{-}6h}$	(ng·h/mL)	1050
$AUC_{0\text{-}\infty}$	(ng·h/mL)	1060
Vd_{ss}	(L/kg)	0.615
$t_{1/2}$	(h)	0.85
CL	(mL/min/kg)	7.94

*：平均血漿中濃度（n=2/時間 point）を解析した

測定した全ての脳及び脳脊髄液サンプル中の 11-水酸化硫酸抱合アセナピン濃度は定量下限未満であった

2.6.5.3.D 雄及び雌 Wistar ラットにおける単回，皮下投与後の Org 5222（アセナピン）の各エナンチオマーの薬物動態プロファイルの比較.

Study title	: Comparison of the kinetic profile of the individual enantiomers of Org 5222 (asenapine) after single, subcutaneous dosing in male and female rat Wistar rats.		
Test article	: [$^{13}C_6$]- (-)アセナピン及び(+)アセナピン（アセナピンの疑似ラセミ体）		
CTD の項	: 4.2.2.2		
レポート No.	: INT00005908		
系統／種	: ラット	サンプル	: 血漿
摂餌条件	: 自由摂取	分析法	: LC-MS
投与経路	: 皮下投与	測定対象	: [^{13}C]- (-)アセナピン及び(+)アセナピン
投与方法	: 単回投与		
投与量	: 5 mg/kg		
剤型／溶媒	: 生理的食塩水（0.9% NaCl，無菌）		
動物数及び性別	:雄 24 匹及び雌 24 匹		

薬物動態パラメータ

化合物		(-) アセナピン		(+) アセナピン		合計 ((-) アセナピン + (+) アセナピン)	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌
$AUC_{0\text{-}10h}$	(ng·h/mL)	437	520	662	868	1099	1388
$AUC_{0\text{-}24h}$	(ng·h/mL)	-	774	-	1162	-	1936
$AUC_{0\text{-}\infty}$	(ng·h/mL)	472	785	682	1165	1152	1950
C_{max}	(ng/mL)	97.9	110	185	187	280	297
t_{max}	(h)	1.0	0.25 [1)]	0.5	0.25[1)]	0.5	0.25[1)]
$t_{1/2}$	(h)	2.6	3.8	1.9	2.9	2.2	3.4

1)：最初の採血時点の値、したがって t_{max} は過大評価、C_{max} 及び AUC は過小評価されているかもしれない; -: 決定できず

2.6.5.3.E 雌 NZW ウサギにおける単回，静脈内投与後の Org 5222（アセナピン）の各エナンチオマーの薬物動態プロファイルの比較.

Study title	: Comparison of the kinetic profile of the individual enantiomers of Org 5222 (asenapine) after single, intravenous dosing in female NZW rabbits.		
Test article	: [$^{13}C_6$]- (-)アセナピン及び(+)アセナピン（アセナピンの疑似ラセミ体）		
CTD の項	: 4.2.2.2		
レポート No.	: INT00005022		
系統／種	: ウサギ	サンプル	: 血漿
摂餌条件	: 自由摂取	分析法	: LC-MS
投与経路	: 静脈内投与	測定対象	: [$^{13}C_6$]- (-)アセナピン及び(+)アセナピン
投与方法	: 単回投与		
投与量	: 0.45 mg/kg		
剤型／溶媒	: 生理食塩水（0.9% NaCl, 無菌）		
動物数及び性別	: 雌 5 匹		

薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差, n=5）

化合物		(-) アセナピン	(+) アセナピン	合計 ((-) アセナピン + (+) アセナピン)
$AUC_{0\text{-}10h}$	(ng·h/mL)	113±14[1)]	155±15[1)]	268±28[1)]
$AUC_{0\text{-}\infty}$	(ng·h/mL)	119±16[1)]	160±13[1)]	280±29[1)]
C_0	(ng/mL)	157±38	217±37	374±71
$t_{1/2}$	(h)	2.5±0.2[1)]	2.4±0.3[1)]	2.5±0.2[1)]
CL	(L/kg/h)	1.91±0.24[1)]	1.41±0.12[1)]	1.62±0.16[1)]
Vd	(L/kg)	6.91±0.93[1)]	4.93±0.96[1)]	5.85±0.90[1)]

[1)] : n = 5 ではなく n = 4 で平均値を算出した

2.6.5.3.F 雌ビーグル犬における Org 5222 の舌下投与時のトキシコキネティック試験.

Study title	: A sublingual toxicokinetic study with Org 5222 in female beagle dogs		
被験物質	: アセナピン		
CTD の項	: 4.2.2.2		
レポート No. .	: NL0057840（amendment　INT00010072）		
系統／種	: イヌ	サンプル	: 血漿
摂餌条件	: 給餌	分析法	: LC-MS
投与経路	: 舌下投与	測定対象	: アセナピン
投与方法	: 単回投与		
投与量	: 1 mg		
剤型／溶媒	: 錠剤		
動物数及び性別	: 雌 5 匹		

薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差, n=5）

		asenapin
C_{max}	(ng/mL)	134±31
NC_{max}	(ng/mL)/(mg/kg)	1332±259
$AUC_{0\text{-}2h}$	(ng·h/mL)	60.5±5.3
$NAUC_{0\text{-}2h}$	(ng·h/mL) /(mg/kg)	605±45
t_{max}	(h)	0.15±0.10
$t_{1/2}$	(h)	0.76[a]

[a] 1 つしか値が得られなかった

2.6.5.3.G 雄及び雌ビーグル犬における単回，静脈内投与後の Org 5222（アセナピン）の各エナンチオマーの薬物動態プロファイルの比較.

Study title	: Comparison of the kinetic profile of the individual enantiomers of Org 5222 (asenapine) after single, intravenous dosing in male and female beagle dogs.		
Test article	: [$^{13}C_6$]- (-) アセナピン及び(+)アセナピン（アセナピンの疑似ラセミ体）		
CTD の項	: 4.2.2.2		
レポート No. .	: INT00004015		
系統／種	: イヌ	サンプル	: 血漿
摂餌条件	: 給餌	分析法	: LC-MS
投与経路	: 静脈内投与	測定対象	: [$^{13}C_6$]- (-)アセナピン及び(+)アセナピン
投与方法	: 単回投与		
投与量	: 0.2 mg/kg		
剤型／溶媒	: 生理食塩水（0.9% NaCl, 無菌）		
動物数及び性別	: 雄 3 匹及び雌 3 匹		

薬物動態パラメータ（平均値または平均値±標準偏差）

化合物		(-) アセナピン		(+) アセナピン		合計 ((-) アセナピン + (+) アセナピン)	
性(n)		雄 (n=3)	雌 (n=2)	雄 (n=3)	雌 (n=2)	雄 (n=3)	雌 (n=2)
$AUC_{0\text{-}7h}$	(ng·h/mL)	47.4±5.3	45.8	46.5±4.2	45.3	93.9±9.6	91.1
$AUC_{0\text{-}\infty}$	(ng·h/mL)	53.1[1)]	48.4	50.0±3.8	48.3	101±8	118[2)]
C_0	(ng/mL)	65.9±28.7	61.0	61.4±21.3	60.7	127±49	122
$t_{1/2}$	(h)	2.4[1)]	2.1	2.5±0.8	2.1	2.4±0.8	2.1[2)]
CL	(L/kg/h)	1.89[1)]	2.19	2.01±0.16	2.16	2.0±0.2	1.7[2)]
Vd	(L/kg)	6.6[1)]	6.6	7.2±2.3	6.7	7.0±2.5	5.1[2)]

[1)] : n = 3 ではなく n = 2 で平均値を算出した; [2)] :1 つしか値が得られなかった

2.6.5.3.H 雄及び雌カニクイザルにおける単回皮下投与後のアセナピン（Org 5222）及び N-脱メチル代謝物（類縁物質G＊）の薬物動態.

Study title	: Pharmacokinetics of Asenapine (ORG-5222) and the N-desmethyl Metabolite (類縁物質G*) in Male and Female Cynomolgus Monkeys Following Single Subcutaneous Administration		
被験物質	: アセナピン		
CTD の項	: 4.2.2.2		
レポート No. .	: DM2004-005222-002		
系統／種	: サル	サンプル	: 血漿
摂餌条件	: 特定せず	分析法	: LC-MS/MS
投与経路	: 皮下投与	測定対象	: アセナピン及び N-脱メチルアセナピン
投与方法	: 単回投与		
投与量	: 0.1 mg/kg		
剤型／溶媒	: 生理食塩水		
動物数及び性別	: 雄 2 匹及び雌 2 匹		

薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差, n=4）

性 (n)		雌（n=2）及び雄（n=2）	
		アセナピン	N-脱メチルアセナピン
C_{max}	(ng/mL)	16.3±8.6	3.89±1.72
$AUC_{0\text{-}24h}$	(ng·h/mL)	44.7±15.3	48.1±24.5
t_{max}	(h)	0.63±0.25	7.0±2.0
$t_{1/2}$	(h)	15.1±20.0	13.0±6.2
CL	(mL/min/kg)	30.4±8.9	NA[a]

[a] NA, 適用不可

*新薬情報提供時に置換えた

2.6.5.3.I 雄 Vervet サルにおけるアセナピン皮下投与後のアセナピン（Org 5222）及び N-脱メチル代謝物（類縁物質G＊）の薬物動態.

Study title	：Pharmacokinetics of asenapine (ORG-5222) 及び the N-desmethyl Metabolite (類縁物質G*) in Male Vervet Monkeys Following Subcutaneous Administration of Asenapine		
被験物質	：アセナピン		
CTD の項	：4.2.2.2		
レポート No. .	：DM2005-005222-005		
系統／種	：サル	サンプル	：血漿
摂餌条件	：特定せず	分析法	：LC-MS/MS
投与経路	：皮下投与	測定対象	：アセナピン及び N-脱メチルアセナピン
投与方法	：単回投与		
投与量	：0.00625, 0.0125, 0.025, 0.05, 0.1, 0.2 mg/kg		
剤型／溶媒	：生理食塩水		
動物数及び性別	：雄 4 匹/群		

薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差, n=4）

投与量 (mg/kg)		0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2
アセナピン							
C_{max}	(ng/mL)	0.233±0.136	0.642±0.409	0.391±0.204	1.51±0.38	3.08±1.31	3.73±0.91
t_{max}	(h)	1.3±0.5	1.1±0.6	3.0±1.2	2.1±1.4	1.5±1.7	1.1±0.6
AUC_{0-24h}	(ng·h/mL)	0.801±0.418	3.04±0.47	2.51±0.46	10.7±2.3	23.5±4.6	40.7±6.5
$t_{1/2}$	(h)	NC[a]	14.4±3.3	16.8±13.9	12.8±3.9	10.4±2.8	10.9±1.9
CL/F	(mL/min/kg)	NC[a]	51.3±8.2	127±61	56.7±10.0	58.8±11.6	64.3±11.1
N-脱メチルアセナピン							
C_{max}	(ng/mL)	0.299±0.216	0.315±0.036	0.275±0.111	1.30±0.35	3.27±0.67	8.50±2.42
t_{max}	(h)	12±9	10±10	3.5±1.0	11±9	21±6	17±8
AUC_{0-24h}	(ng·h/mL)	4.25±2.89	5.57±0.40	4.13±2.01	23.4±7.3	49.8±4.3	149±52

[a] NC, 算出できず

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与時の薬物動態

2.6.5.4.A 雌 SD ラットにおける単回及び反復静脈内投与後のアセナピン（Org 5222）のトキシコキネティック試験.

Study title	: An intravenous single dose and multiple dose toxicokinetic study with asenapine (Org 5222) in male and female Sprague Dawley rats		
被験物質	: アセナピン		
CTD の項	: 4.2.2.2		
レポート No. .	: INT00039620		
Study No.	: 070602		
系統／種	: ラット	サンプル	: 血漿
摂餌条件	: 自由摂取	分析法	: LC-MS/MS
投与経路	: 静脈内投与	測定対象	: アセナピン及び N-脱メチルアセナピン
投与方法	: 反復投与（2 週間）		
投与量	: 0.3, 0.9, 1.5 mg/kg		
剤型／溶媒	: 水酸化ナトリウムを加えて pH 4.8-5.2 に調整した、9.414 mg/mL のクエン酸ナトリウム一水和物、及び、14.48 mg/mL のリン酸水素二ナトリウム無水物を含む水溶液		
サンプリング時期	: 投与 2 週間後		
動物数及び性別	: 雌 24 匹（8 匹/群）		

アセナピンの薬物動態パラメータ**（14 日目）

投与量 level (mg/kg)		0.3	0.9	1.5
C_0	(ng/mL)	86.0	147	314
NC_0	(ng/mL)/(mg/kg)	287	163	209
$AUC_{0\text{-}7h}$	(ng·h/mL)	88.0	212	392
$NAUC_{0\text{-}7h}$	(ng·h/mL)/(mg/kg)	293	236	261
$AUC_{0\text{-}24h}$	(ng·h/mL)	92.3	226	413
$NAUC_{0\text{-}24h}$	(ng·h/mL)/(mg/kg)	308	251	276
$t_{1/2}$	(h)	1.7	1.9	1.7
CL	(L/kg/h)	3.3	4.0	3.6
Vd	(L/kg)	7.8	10.8	9.0

**:平均血漿中濃度（n=2/時点）を解析した

N-脱メチルアセナピンの薬物動態パラメータ**（14 日目）

投与量 level (mg/kg)		0.3	0.9	1.5
C_{max}	(ng/mL)	17.9	59.6	137
NC_{max}	(ng/mL)/(mg/kg)	59.7	66.2	91.0
$AUC_{(0\text{-}7h)}$	(ng·h/mL)	107	364	752
$NAUC_{(0\text{-}7h)}$	(ng·h/mL)/(mg/kg)	358	405	502
$AUC_{(0\text{-}24h)}$	(ng·h/mL)	273	963	1696
$NAUC_{(0\text{-}24h)}$	(ng·h/mL)/(mg/kg)	910	1070	1131
t_{max}	(h)	4.0	1.0	2.0
$t_{1/2}$	(h)	-	10.5	6.7

-：データの欠測またはカーブの最終相（消失相）の形状が不規則なため決定できず

**:平均血漿中濃度（n=2/時点）を解析した

2.6.5.4.B 雌ビーグル犬における舌下投与時のアセナピン（Org 5222）のトキシコキネティック試験.

Study title	: A sublingual toxicokinetic study with asenapine (Org 5222) in female beagle dogs		
被験物質	: アセナピン		
CTD の項	: 4.2.2.2		
レポート No. .	: NL0057840（修正　INT00010072）		
系統／種	: イヌ	サンプル	: 血漿
摂餌条件	: 給餌	分析法	: LC-MS
投与経路	: 舌下投与	測定対象	: アセナピン
投与方法	: 反復投与（2 週間）		
投与量	: 1 mg（投与 1 日目及び 14 日目）、 2 mg（投与 2 日目及び 13 日目）		
剤型／溶媒	: 錠剤		
動物数及び性別	: 雌 5 匹		

薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差, n=5, 14 日目）

		アセナピン
C_{max}	(ng/mL)	253±149
NC_{max}	(ng/mL)/(mg/kg)	2503±1546
$AUC_{0\text{-}2h}$	(ng·h/mL)	103±44
$NAUC_{0\text{-}2h}$	(ng·h/mL)/(mg/kg)	1010±408
t_{max}	(h)	0.17±0.08
$t_{1/2}$	(h)	0.43[a]

[a] 1 つしか値が得られなかった

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.A 雄及び雌ラットにおける[^{3}H]-Org 5222 の単回経口投与時の全身オートラジオグラフィー.

Study title	: Whole-body autoradiography of male and female rats treated with a single oral dose of [^{3}H]-Org 5222.		
被験物質	: [^{3}H]-アセナピン		
CTD の項	: 4.2.2.3		
レポート No. .	: SDG RR 2933		
系統／種	: ラット	屠殺	: 投与 0.5h, 1h, 5h, 24h 及び 96h：1 匹/性
放射性核種	: ^{3}H	分析法	: WBA（全身オートラジオグラフィー）
摂餌条件	: 自由摂取	比放射能	: 35 Ci/mmol（1.3 TBq/mmol）
投与経路	: 経口投与		
投与方法	: 単回投与		
投与量	: 1.8 mg/kg/3.3 mCi/kg （122 MBq/kg）		
剤型／溶媒	: [redacted]%（m/v）ゼラチン／[redacted]%（m/v）マンニトール		
動物数及び性別	: 雄 5 匹及び雌 5 匹		

雄及び雌 Lister Hooded ラットに[^{3}H]-Org 5222（Asenapine）を単回経口投与後の各時点における組織／臓器中放射能量．データは組織の単位面積当たりの放射能で表した．

性	雄					雌				
組織	投与後時間 (h)					投与後時間 (h)				
	0.5	1	5	24	96	0.5	1	5	24	96
	Bq/area unit					Bq/area unit				
大脳	277	95	328	82	-	523	259	279	138	-
小脳	261	86	277	72	-	451	263	242	129	-
脳下垂体	299	80	598[a]	161	-	367	383	358	217	-
心臓	375	87	105	74	-	189	281	181	115	11[a]
肺臓	194	327	276	90	16[a]	508	1114	314	150	34
肝臓	2196[a]	909	751	533	42	1111[a]	1927[a]	720[a]	540	58
腎臓, 皮質	707[a]	535	1025[a]	257	18[a]	977[a]	731[a]	615[a]	435	43
腎臓, 腎盂	313	167	445	161	12[a]	359	599[a]	394	274	27
眼液	13[a]	8[a]	32	13[a]	17[a]	31	5[a]	43	15[a]	6[a]
眼　脈絡膜	509	185	867[a]	1143[a]	476	696[a]	465	924[a]	809[a]	572
皮膚	27	11[a]	158	37	19	73	60	62	70	-
副腎	952[a]	143	768	247	-	721[a]	750[a]	603[a]	344	-
脾臓	201	240	769	191	-	474	582	530	335	21
膵臓	388	125	457	109	-	439	389	330	189	-
小腸	197	88	252	102	-	449	253	197	155	-
血液	109	33	74	54	-	119	197	97	69	-
骨髄	496	108	409	74	-	601[a]	288	238	138	-
褐色脂肪組織	185	19	227	52	-	451	247	183	104	-
精巣	70	43	312	133	-	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
涙腺	474	85	1082[a]	694[a]	18[a]	763[a]	452	960[a]	237	21
唾液腺	293	33	421	150	-	194	299	350	610[a]	-

[a] 検量線でカバーされた範囲外（上または下）の相対光学密度．

- 検出されず．

n.a. 分析せず（雌では適用不可）．

雄及び雌 Lister Hooded ラットに[^{3}H]-Org 5222（Asenapine）を単回経口投与後の各時点における組織／臓器中放射能の組織／血液比.

性	雄				雌			
組織	投与後時間 (h)				投与後時間 (h)			
	0.5	1	5	24	0.5	1	5	24
	組織/血液 比				組織/血液 比			
大脳	2.5	2.9	4.4	1.5	4.4	1.3	2.9	2.0
小脳	2.4	2.6	3.7	1.3	3.8	1.3	2.5	1.9
脳下垂体	2.7	2.4	8.0	3.0	3.1	1.9	3.7	3.1
心臓	3.4	2.6	1.4	1.4	1.6	1.4	1.9	1.7
肺臓	1.8	9.9	3.7	1.7	4.3	5.7	3.2	2.2
肝臓	20.1	27.5	10.1	10.0	9.3	9.8	7.4	7.8
腎臓, 皮質	6.5	16.2	13.8	4.8	8.2	3.7	6.3	6.3
腎臓, 腎盂	2.9	5.1	6.0	3.0	3.0	3.0	4.1	4.0
眼液	0.1	0.3	0.4	0.2	0.3	0.0	0.4	0.2
眼　脈絡膜	4.7	5.6	11.6	21.3	5.9	2.4	9.5	11.7
皮膚	0.3	0.3	2.1	0.7	0.6	0.3	0.6	1.0
副腎	8.7	4.3	10.3	4.6	6.1	3.8	6.2	5.0
脾臓	1.8	7.2	10.3	3.6	4.0	3.0	5.5	4.8
膵臓	3.6	3.8	6.1	2.0	3.7	2.0	3.4	2.7
小腸	1.8	2.7	3.4	1.9	3.8	1.3	2.0	2.2
血液	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
骨髄	4.5	3.3	5.5	1.4	5.1	1.5	2.5	2.0
褐色脂肪組織	1.7	0.6	3.1	1.0	3.8	1.3	1.9	1.5
精巣	0.6	1.3	4.2	2.5	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
涙腺	4.3	2.6	14.5	13.0	6.4	2.3	9.9	3.4
唾液腺	2.7	1.0	5.7	2.8	1.6	1.5	3.6	8.8

n.a. 分析されず（雌において適用不可）

2.6.5.5.B 生体試料測定：1. ラットに Org 5222 を単回経口投与時の Org 5222、N(2)-脱メチル代謝物（類縁物質G＊）及び N(2)-酸化体代謝物の血漿中及び脳内濃度；2. ラットに 類縁物質G＊ を単回経口投与時の血漿中及び脳内 類縁物質G＊ 濃度.

Study title	：Bioanalysis of:1. plasma concentrations and brain concentrations of Org 5222 and its N(2)-desmethyl (類縁物質G*) and N(2)-oxide metabolites in rats treated with a single oral dose of Org 5222; 2. plasma concentrations and brain concentrations of 類縁物質G* in rats treated with a single oral dose of 類縁物質G*.		
被験物質	：[^{3}H]-アセナピン, [^{3}H]-N-脱メチルアセナピン		
CTD の項	：4.2.2.3		
レポート No. .	：SDG RR 3218		
系統／種	：ラット	サンプル	：血漿/脳
放射性核種	：^{3}H	屠殺	：0.5, 1.5, 3.0hr（3 匹/時点）
摂餌条件	：自由摂取	分析法	：LSC
投与経路	：経口投与	比放射能	：-
投与方法	：単回投与		
投与量	：[^{3}H]-アセナピン 1.7 mg/kg/715 µCi/kg（26.5 MBq/kg） [^{3}H]-N-脱メチルアセナピン 1.8 mg/kg/551 µCi/kg（20.4 MBq/kg）		
剤型／溶媒	：[redacted]%（m/v）ゼラチン／[redacted]%（m/v）マンニトール溶液		
動物数及び性別	：雄 18 匹		

ラットに 1.7 mg/kg/715 µCi·kg^{-1}（26.5 MBq/kg）の[^{3}H]-Org 5222 を単回経口投与後のアセナピン、N-脱メチルアセナピン及び N-酸化アセナピンの脳/血漿濃度比 [a].

時間	ラット no.	脳／血漿濃度比		
		アセナピン	N-脱メチルアセナピン	N-酸化アセナピン
0.5h	8-D287	5.7	0.9	0.2
	8-D158	5.1	0.9	0.4
	9-CO8A	5.1	0.8	0.8
平均値±標準偏差		5.3±0.3	0.9±0.1	0.5±0.3
1.5h	9-BDBB	15.9	3.3	0.5
	8-823F	10.5	1.4	0.5
	8-B427	20.4	1.9	0.5
平均値±標準偏差		15.6±5.0	2.2±1.0	0.5±0.0
3h	9-FBBA	22.1	2.0	0.9
	8-CEA5	20.7	2.8	0.6
	9-EDFC	14.2	2.5	0.7
平均値±標準偏差		19.0±4.2	2.4±0.4	0.7±0.2

[a] 1 mL の血漿は 1 g であると仮定して、脳（ng/g）と血漿（ng/mL）の濃度比を計算した

ラットに 1.8 mg/kg/551 µCi/kg(20.4 MBq/kg)の[^{3}H]-類縁物質G* を単回経口投与後の N-脱メチルアセナピンの脳/血漿濃度比 [a].

時間	ラット no.	脳／血漿濃度比 N-脱メチルアセナピン
0.5h	25-1E66 24-DDF4 25-1F1A	1.0 1.0 1.0
平均値±標準偏差		1.0±0.0
1.5h	24-4DB9 24-487D 25-5FEE	1.5 2.4 2.0
平均値±標準偏差		2.0±0.5
3h	25-2BAO 24-4268 24-54FA	2.3 1.5 1.9
平均値±標準偏差		1.9±0.4

[a] 1 mL の血漿は 1 g であると仮定して、脳（ng/g）と血漿（ng/mL）の濃度比を計算した

*新薬情報提供時に置換えた

2.6.5.5.C SD ラットに 1 mg/kg 皮下投与後のアセナピン（ORG-5222）及び N-脱メチルアセナピン（類縁物質G＊）の *in Vivo* 脳透過性試験.

Study title	: *In Vivo* Brain Penetration Study of Asenapine (ORG-5222) and N-desmethyl Asenapine (類縁物質G*) in Sprague Dawley rats Following Subcutaneous Administration at 1mg/kg		
被験物質	: アセナピン		
CTD の項	: 4.2.2.3		
レポート No. .	: DM2004-005222-004		
系統／種	: ラット	サンプル	: 血漿, 脳脊髄液, 脳
摂餌条件	: 自由摂取	分析法	: LC-MS/MS
投与経路	: 皮下投与	測定対象	: アセナピン及び N-脱メチルアセナピン
投与方法	: 単回投与		
投与量	: 1.0 mg/kg		
剤型／溶媒	: 生理食塩水		
性, 動物数	: 雄 24 匹（3 匹/時点）		

薬物動態パラメータ

		アセナピン			N-脱メチルアセナピン		
Parameter		血漿	脳脊髄液 （脳脊髄液／血漿比）	脳 （脳／血漿 比）	血漿	脳脊髄液 （脳脊髄液／血漿比	脳 （脳/血漿 比）
t_{max}	(h)	0.083	1.0	1.0	8.0	4.0	4.0
$t_{1/2}$	(h)	1.76	1.59	1.80	NR[a]	NR[a]	NR[a]
C_{max}	(ng/mL or ng/g)	214	6.77 (0.0316)	1310 (6.12)	46.6	1.2 (0.0258)	155 (3.33)
$AUC_{(0\text{-}8h)}$	(ng·h/mL or ng·h/g)	233	17.3 (0.0742)	3580 (15.4)	292	6.38 (0.0218)	942 (3.23)

[a] NR, 報告せず

脳結合パラメータ

サンプリング時間	アセナピン		N-脱メチルアセナピン	
	脳ホモジネート中濃度 (ng/mL)	f_u (脳)	脳ホモジネート中濃度 (ng/mL)	f_u (脳)
投与 0.5h 後	279±16	0.00511±0.00090	7.13±0.42	0.00357±0.00112
投与 6 hr 後	19.6±0.7	0.00491±0.00178	21.0±2.3	0.00237±0.00028

平均値±標準偏差
fu: 非結合型分率

*新薬情報提供時に置換えた

2.6.5.5.D 雄及び雌ビーグル犬における Org 5222 舌下投与後の組織分布を含んだ排泄バランス及び代謝物プロファイル試験.

Study title	: An excretion balance and metabolite profiling study including tissue distribution after a sublingual dose of Org 5222 to male and female Beagle dogs		
被験物質	: ^{14}C -アセナピン		
CTD の項	: 4.2.2.3		
レポート No. .	: NL0052811		
系統／種	: イヌ	分析法	: LSC
放射性核種	: ^{14}C	比放射能	: 1.9 GBq/mmol
摂餌条件	: 給餌		
投与経路	: 舌下投与		
投与方法	: 単回投与		
投与量	: 2.16 mg		
剤型／溶媒	: 錠剤		
動物数及び性別	: 雄 5 匹及び雌 5 匹		

雄ビーグル犬に[^{14}C]-Org 5222 を単回舌下投与後の臓器及び組織サンプル中における投与量比

臓器／組織	投与量に対する%／臓器 [2]					臓器／組織	投与量に対する%／臓器 [2]				
	0.25h	0.75h	5h	24h	168h		0.25h	0.75h	5h	24h	168h
副腎	0.0125	0.0257	0.0061	0.0017	0.0001	精巣	0.0137	0.0639	0.0715	0.0312	0.0007
血液（合計）	**2.5**	**4.9**	1.2	0.3	0.2	甲状腺	0.0026	0.0057	0.0014	0.0008	0.0001
骨髄 [1]	0.0005	0.0036	0.0012	0.0007	0.0000	胸腺	0.0251	0.0426	0.0248	0.0101	0.0001
小脳	0.0467	0.0993	0.0233	0.0077	0.0003	舌（先端）	0.4101	0.6036	0.0226	0.0159	0.0002
大脳	0.3213	0.6339	0.1486	0.0553	0.0015	舌（投与部位）	**4.9719**	1.5777	0.0307	0.0117	0.0004
眼	0.0115	0.0416	0.0528	0.0564	0.0189	舌（投与部位の周辺±1 cm）	1.8180	0.9180	0.0282	0.0148	0.0008
食道 [3]	0.6820	0.1492	0.0054	0.0022	0.0022	膀胱 [3]	0.0032	0.0172	0.0156	0.0068	0.0006
胆嚢 [3]	0.1275	1.0713	**7.8587**	**4.1538**	0.0047	乳腺	0.0474	0.1054	0.1090	0.0250	0.0137
心臓	0.4722	0.4973	0.1710	0.0467	0.0050	筋肉（投与部位）	0.8909	0.5320	0.0476	0.0221	0.0006
腎臓	0.4513	0.8763	0.3379	0.1578	0.0106	胃 [3]	**39.6198**	0.5515	0.4392	0.0554	0.0167
涙腺	0.0243	0.0158	0.0045	0.0080	0.0003	十二指腸 [3]	0.4737	0.3008	0.1081	0.0206	0.0017
肝臓	**2.8524**	**19.4356**	**15.0209**	**7.9885**	0.7097	小腸 [3]	**4.9646**	**21.0808**	**7.3619**	1.8493	0.0379
肺臓	**2.3303**	**2.7963**	0.8312	0.3033	0.0107	大腸 [3]	0.2659	**6.1648**	**18.5746**	**12.9246**	0.0840
膵臓	0.4771	0.8490	0.5043	0.1132	0.0021	骨（大腿骨） [1]	0.0184	0.0156	0.0069	0.0031	0.0022
下垂体	0.0002	0.0005	0.0001	0.0001	0.0000	皮膚（明） [1]	0.0014	0.0022	0.0732	0.0005	0.0002
前立腺	0.0130	0.0436	0.0239	0.0070	0.0012	皮膚（暗） [1]	0.0012	0.0034	0.0064	0.0027	0.0008
唾液腺	0.0357	0.0557	0.0289	0.0266	0.0012	舌の合計	**8.1**	**3.6**	**0.1**	**0.1**	**0.0**
脾臓	0.1806	0.3664	0.0825	0.0264	0.0004	合計	**64.1**	**63.8**	**53.2**	**28.3**	**1.1**

1= これらの組織及び 臓器における臓器当たりの投与量に対する%は、臓器の測定された部分当たりの投与量に対する%である.

2 = 2%以上の投与量に対する%はボールドで示す.

3 = 臓器 + 内容物

雌ビーグル犬に[^{14}C]-Org 5222 を単回舌下投与後の臓器及び組織サンプル中における投与量比

臓器／組織	投与量に対する%／臓器 [2]					臓器／組織	投与量に対する%／臓器 [2]				
	0.25h	0.75h	5h	24h	168h		0.25h	0.75h	5h	24h	168h
副腎	0.0217	0.0455	0.0146	0.0045	0.0002	甲状腺	0.0054	0.0058	0.0018	0.0006	0.0001
血液（合計）	**15.4**	**3.6**	1.0	0.7	0.1	胸腺	0.0120	0.0621	0.0229	0.0046	0.0005
骨髄 [1]	0.0006	0.0010	0.0005	0.0001	0.0000	舌（先端）	1.2355	0.1579	0.0145	0.0114	0.0006
小脳	0.0574	0.0777	0.0261	0.0070	0.0003	舌（投与部位）	1.5967	1.6019	0.0271	0.0087	0.0004
大脳	0.3426	0.4738	0.1671	0.0377	0.0015	舌（投与部位の周辺±1 cm）	**2.2821**	0.5019	0.0234	0.0063	0.0006
眼	0.0091	0.0294	0.0488	0.0618	0.0296	膀胱 [3]	0.0111	0.0140	0.0277	0.0081	0.0007
食道 [1]	0.5966	0.2363	0.0105	0.0029	0.0006	子宮	0.0180	0.0701	0.0398	0.0213	0.0020
胆嚢 [3]	0.0289	**4.1092**	**13.5042**	**2.0326**	0.0048	乳腺	0.1039	0.4165	0.1222	0.0799	0.0713
心臓	0.6195	0.4929	0.1575	0.0672	0.0045	筋肉（投与部位）	0.9075	0.2016	0.0512	0.0170	0.0006
腎臓	0.7313	0.9237	0.3300	0.1385	0.0105	胃 [3]	**40.5243**	1.0223	0.4831	0.1252	0.0030
涙腺	0.0098	0.0255	0.0174	0.0062	0.0001	十二指腸 [3]	0.0702	0.9362	0.1401	0.0285	0.0007
肝臓	**8.1752**	**39.1134**	**16.2053**	**9.8551**	0.6395	小腸 [3]	1.3536	**10.2569**	**9.0219**	**3.6677**	0.0386
肺臓	**2.3748**	**2.3067**	1.0485	0.1986	0.0097	大腸 [3]	0.2167	0.5322	**10.2397**	**35.6167**	0.0941
卵巣	0.0094	0.0147	0.0061	0.0040	0.0007	骨（大腿骨） [1]	0.0086	0.0131	0.0051	0.0034	0.0027
膵臓	0.2599	0.4716	0.1873	0.0745	0.0018	皮膚（明） [1]	0.0023	0.0019	0.0033	0.0005	0.0008
下垂体	0.0005	0.0007	0.0002	0.0001	0.0000	皮膚（暗） [1]	0.0016	0.0029	0.0028	0.0015	0.0024
唾液腺	0.0361	0.0554	0.0348	0.0144	0.0005	**合計 舌**	**6.0**	**2.5**	**0.1**	**0.0**	**0.0**
脾臓	0.2486	0.3161	0.1273	0.0505	0.0014	**合計**	**77.3**	**68.1**	**53.1**	**52.9**	**1.0**

1 = これらの組織及び臓器における臓器当たりの投与量に対する%は、臓器の測定された部分当たりの投与量に対する%である.

2 = 2%以上の投与量に対する%はボールドで示す.

3 = 臓器 + 内容物

雄ビーグル犬に[^{14}C]-Org 5222 を単回舌下投与後の臓器及び組織サンプル中放射能濃度の血漿に対する比

臓器／組織	臓器／血漿比（(Bq/g)/(Bq/g)）[1]					臓器／組織	臓器／血漿比（(Bq/g)/(Bq/g)）[1]				
	0.25h	0.75h	5h	24h	168h		0.25h	0.75h	5h	24h	168h
副腎	2.64	5.01	4.75	5.88	0.38	精巣	0.36	0.61	2.80	5.04	0.21
骨髄	0.46	0.53	2.07	2.22	1.31	甲状腺	1.48	1.32	1.36	1.97	0.74
小脳	1.50	1.24	1.41	2.23	0.12	胸腺	0.84	1.02	2.74	3.75	0.06
大脳	1.76	1.49	1.63	2.77	0.09	舌（先端）	**23.42**	**16.76**	4.08	7.01	0.26
眼	0.40	0.62	3.77	**18.24**	8.04	舌（投与部位）	**186.10**	**25.09**	1.89	2.71	0.26
食道	**42.26**	6.64	0.98	1.48	0.68	舌（投与部位の周辺±1 cm）	**79.99**	**18.21**	2.41	4.48	0.36
胆嚢[2]	7.24	**19.28**	**594.77**	**1670.9**	4.47	膀胱[2]	0.25	0.49	2.27	4.91	0.51
心臓	1.75	1.07	1.40	1.62	0.27	乳腺	0.31	0.35	1.71	1.49	0.88
腎臓	4.07	2.58	4.23	4.82	0.74	筋肉 (投与部位)	**13.49**	2.30	1.64	2.20	0.21
涙腺	1.67	0.87	0.82	2.98	0.30	胃[2]	**114.28**	0.88	1.84	1.64	0.51
肝臓	3.10	9.28	**32.20**	**58.66**	7.64	十二指腸[2]	**11.31**	2.71	3.34	3.54	0.53
肺臓	9.16	5.65	6.80	**10.44**	0.53	小腸[2]	6.03	9.39	**12.71**	**17.14**	0.37
膵臓	5.46	3.49	**10.02**	7.95	0.22	大腸[2]	0.52	9.72	**84.42**	**311.67**	2.14
下垂体	1.46	1.44	1.56	3.00	0.00	骨（大腿骨）	0.47	0.45	1.01	1.17	1.32
前立腺	0.90	1.22	2.75	4.55	1.21	皮膚（明）	0.29	0.23	**35.81**	1.27	0.41
唾液腺	1.19	1.10	2.32	7.47	0.04	皮膚（暗）	0.26	0.45	3.73	6.28	2.41
脾臓	2.93	2.04	2.51	3.49	0.12						

1 = 10 以上の比の値はボールドで示す

2 = 臓器 + 内容物

雌ビーグル犬に[^{14}C]-Org 5222 を単回舌下投与後の臓器及び組織サンプル中放射能濃度の血漿に対する比

臓器／組織	臓器／血漿比（(Bq/g)/(Bq/g)）[1]					臓器／組織	臓器／血漿比（(Bq/g)/(Bq/g)）[1]				
	0.25h	0.75h	5h	24h	168h		0.25h	0.75h	5h	24h	168h
副腎	0.77	7.44	7.27	3.99	0.93	脾臓	0.49	3.05	4.22	2.93	0.43
骨髄	0.12	0.52	1.88	0.36	0.09	甲状腺	0.37	2.21	2.55	0.99	0.54
小脳	0.27	1.39	1.64	0.67	0.15	胸腺	0.13	1.49	2.14	0.94	0.46
大脳	0.31	1.72	2.06	0.70	0.13	舌（先端）	**12.27**	7.72	2.38	1.71	0.78
眼	0.05	0.52	3.72	6.42	14.75	舌（投与部位）	6.56	**45.49**	1.65	0.89	0.34
食道	6.20	9.02	1.24	0.57	0.50	舌（投与部位の周辺±1 cm）	**16.10**	**19.69**	2.52	1.04	0.35
胆嚢[2]	0.25	**66.98**	**1162.42**	**520.51**	22.31	膀胱[2]	0.08	0.52	3.95	1.39	0.59
心臓	0.36	1.41	1.47	0.82	0.33	子宮	0.04	0.70	1.65	1.45	0.52
腎臓	0.73	3.75	5.60	3.09	1.36	乳腺	0.03	0.69	1.07	0.76	3.38
涙腺	0.16	0.97	3.81	2.01	0.18	筋肉（投与部位）	2.05	1.41	2.10	0.65	0.32
肝臓	1.25	**25.57**	**37.83**	**28.06**	**13.18**	胃[2]	**14.98**	2.78	4.28	1.40	0.21
肺臓	1.62	6.93	**10.14**	3.02	0.75	十二指腸[2]	0.24	**10.30**	4.75	1.90	0.22
卵巣	0.32	1.73	2.21	2.50	2.59	小腸[2]	0.22	7.80	**26.42**	**12.57**	0.86
膵臓	0.42	4.27	5.08	3.44	0.42	大腸[2]	0.08	0.87	**99.16**	**171.15**	3.77
下垂体	0.38	1.50	2.11	0.84	0.00	骨（大腿骨）	0.06	0.39	0.96	0.53	2.01
唾液腺	0.21	1.66	2.73	1.63	0.35	皮膚（明）	0.07	0.26	1.51	0.44	2.58
脾臓	0.49	3.05	4.22	2.93	0.43	皮膚（暗）	0.05	0.46	1.43	1.23	7.58

1 = 10 以上の比の値はボールドで示す

2 = 臓器 + 内容物

2.6.5.5.E Vervet サルに 50, 100 及び 150 μg/kg を皮下投与後のアセナピン (ORG-5222)及び N-脱メチルアセナピン(類縁物質G＊)の *in vivo* 脳透過性試験.

Study title	: In Vivo Brain Penetration Study of Asenapine (ORG-5222) and N-desmethyl Asenapine (類縁物質G*) in Vervet Monkeys Following Subcutaneous Administration at 50, 100 and 150 μg/kg		
被験物質	: アセナピン及び N-脱メチルアセナピン		
CTD の項	: 4.2.2.3		
レポート No. .	: DM2005-005222-011		
系統／種	: サル	サンプル	: 血漿, 脳脊髄液, 脳
摂餌条件	: 特定せず	屠殺	: 投与 1h 後（4 週目）
投与経路	: 皮下投与		（投与 1h 後（2 週目), 血漿のみ採取）
投与方法	: 反復投与	分析法	: LC-MS/MS
投与量	: 0.05, 0.1, 0.15 mg/kg	測定対象	: アセナピン 及び N-脱メチルアセナピン
剤型／溶媒	: -		
性, 動物数	: 雄 10 匹及び雌 14 匹（n=8/投与量）		

Vervet サルに 50, 100 及び 150 μg/kg を皮下投与後のアセナピン及び N-脱メチルアセナピンの平均血漿、脳及び脳脊髄液中濃度（4 週目）

化合物	アセナピン			N-脱メチルアセナピン		
投与量 (μg/kg)	50	100	150	50	100	150
前脳 (ng/g)	109	220	282	18.7	29.0	41.5
側脳 (ng/g)	96.1	167	300	15.9	21.3	37.2
血漿 (ng/mL)	2.47	4.61	6.81	5.01	4.98	7.17
脳脊髄液 (ng/mL)	0.0374	0.0452	0.0874	0	0	0.0635
前脳/血漿 比	44	48	41	3.7	5.8	5.8
側脳/血漿 比	39	36	44	3.2	4.3	5.2

2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合

2.6.5.6.A 雄ラット、イヌ及びヒト血漿蛋白に対する[^{3}H]-Org 5222 の *in vitro* 結合、及び、雄ラットに[^{3}H] Org 5222 を単回経口投与後の放射能の *in vivo* 血漿蛋白結合.

Study title	: In vitro binding of [^{3}H]-Org 5222 to male rat, dog and human plasma proteins and in vivo plasma protein binding of radioactivity after a single oral dose of [^{3}H] Org 5222 to male rats.		
被験物質	: [^{3}H]-アセナピン		
CTD の項	: 4.2.2.3		
レポート No. .	: SDG RR 2972		
放射性核種	: ^{3}H	試験法	: 平衡透析法
試験系 A（in vitro）		分析法	: LSC
種	: ラット, イヌ及びヒト		
濃度範囲	: 1.4-10268 ng/mL		
試験材料、試験系及び方法	: 血漿		
性	: 雄		
試験系 B（in vivo）			
投与量	: 1.8 mg/kg		
投与経路	: 経口投与		
投与方法	: 単回投与		
サンプル	: 血漿		
系統／種	: ラット／Bor WISW		
動物数及び性別	: 雄 5 匹		

In vitro 血漿蛋白結合

種 [a]	[^{3}H]-Org 5222 濃度 (ng/mL) (kBq/mL)	インキュベーション時間 (h)	蛋白結合 (%)
ラット	1.4-10268 (3.7)	3	96.3±0.6
イヌ	1.4-10268 (3.7)	3	94.6±2.1
ヒト	1.4-10268 (3.7)	3	94.5±0.4

データは平均値±標準偏差で表示（n=19-20 アセナピン濃度）

[a] 上記の濃度範囲において、上記の種における[^{3}H]-Org 5222 の血漿蛋白結合率（in vitro）を平衡透析法で求めた

In vivo 血漿蛋白結合（ラット）

投与後時間	n	結合率 (%)
17±1	5	91.3±1.2
55±4	5	89.2±2.9
199±3	4	86.4±1.6

データは平均値±標準偏差で表示

2.6.5.6.B マウス及びウサギ血漿蛋白に対する Org 5222 の *in vitro* 結合.

Study title	: In vitro binding of Org 5222 to mouse and rabbit plasma proteins		
被験物質	: [^{3}H]-アセナピン		
CTD の項	: 4.2.2.3		
レポート No. .	: NL0029221		
種	: マウス及びウサギ	試験法	: 平衡透析法
放射性核種	: ^{3}H	濃度範囲	: 2.1-10000 ng/mL
試験系	: in vitro	分析法	: LSC
試験材料、試験系及び方法	: 血漿		
性	: 雄		

In vitro 血漿蛋白結合

種	結合率（平均値±標準偏差）
マウス	94.0±0.3%
ウサギ	94.1±0.5%

2.6.5.6.C ヒト、ラット、イヌ、サル、ウサギ及びマウス血漿、ヒト α1-s 酸性糖蛋白及びヒト血清アルブミンに対するアセナピン（ORG-5222）及び N-脱メチルアセナピン（類縁物質G＊）の血漿蛋白結合.

Study title	: Plasma Protein Binding of Asenapine (ORG-5222) and N-desmethylasenapine (類縁物質G*) in human, Rat, Dog, Monkey, Rabbit, and Mouse Plasma and Human α1-Acid Glycoprotein and human Serum Albumin		
被験物質	: [^{3}H]-アセナピン及び[^{3}H]-N-脱メチルアセナピン		
CTD の項	: 4.2.2.3		
レポート No. .	: DM2005-005222-007		
種	: マウス, ラット, ウサギ, サル, イヌ及びヒト	試験法	: 平衡透析法
放射性核種	: ^{3}H	濃度範囲	: 1-500 ng/mL
試験系	: in vitro	分析法	: LSC
試験材料、試験系及び方法	: 血漿, AAG, HSA		
性	: 雄、雌		

In vitro 血漿蛋白、ヒト α1-酸性糖蛋白及びヒト血清アルブミン結合（(非結合率 %）

化合物	アセナピン (% 非結合率)									N-脱メチルアセナピン (% 非結合率)							
濃度	1 ng/mL		25 ng/mL		500 ng/mL		全体			1 ng/mL		25 ng/mL		500 ng/mL		全体	
マトリクス	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差		平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
ヒト 血漿（男）	4.01	2.01	2.81	1.03	3.10	1.30	3.28	1.47		3.97	2.30	0.872	0.111	3.24	4.10	2.86	2.89
ヒト 血漿（女）	1.66	0.23	1.72	0.38	2.07	0.55	1.81	0.40		2.45	0.46	1.84	0.48	1.86	0.90	2.08	0.65
ヒト 血漿（男＋女）	3.13	1.95	2.33	0.95	2.79	1.20	2.74	1.38		3.12	1.65	1.42	0.62	2.55	2.84	2.44	2.00
ラット 血漿	3.38	1.57	2.57	0.74	3.12	1.08	2.98	1.06		1.76	1.34	1.00	0.26	1.94	1.02	1.54	1.03
イヌ 血漿	2.46	0.84	2.12	0.53	2.18	0.76	2.23	0.65		1.87	1.04	1.87	0.83	1.11	0.36	1.67	0.87
サル 血漿	3.30	0.47	3.54	NC[a]	3.33	0.73	3.37	0.52		2.53	1.93	1.85	0.56	1.72	0.10	2.13	1.35
ウサギ 血漿	1.98	0.93	4.08	3.49	2.78	0.86	3.13	2.39		0.845	0.371	0.768	0.206	0.795	0.307	0.809	0.293
マウス 血漿	3.59	0.84	4.40	1.09	3.97	0.50	4.03	0.86		2.22	0.57	2.30	NC[a]	3.65	0.26	2.71	0.79
α1-酸性糖蛋白（0.75 mg/mL）	25.4	4.6	18.9	3.5	25.2	2.1	23.0	4.6		45.8	5.1	58.0	16.2	68.7	14.1	57.5	15.1
ヒト血清アルブミン（40 mg/mL）	47.1	1.9	45.8	3.0	45.4	1.4	46.1	2.1		38.3	NC[a]	36.9	3.1	37.2	2.9	37.3	2.5

[a] NC, 算出できず

2.6.5.6.D ヒト、ラット及びウサギにおける 11-水酸化硫酸抱合アセナピン（**類縁物質J**＊）の血漿蛋白結合.

Study title	: Plasma Protein Binding of 11-Hydroxy asenapine Sulfate (類縁物質 J*) in human, Rat, and Rabbit plasma		
被験物質	: 11-水酸化硫酸抱合アセナピン		
CTD の項	: 4.2.2.3		
レポート No. .	: DM2006-005222-015		
試験系	: in vitro	測定対象	: 11-水酸化硫酸抱合アセナピン
試験材料、試験系及び方法	: 血漿	試験法	: 平衡透析法
性	: -	濃度	: 200 ng/mL
種	: ヒト, ラット 及び ウサギ	分析法	: LC-MS/MS

In vitro 血漿蛋白結合（非結合率 %）

	11-水酸化硫酸抱合アセナピンの非結合率（200 ng/mL）	
	平均値	標準偏差
ヒト 血漿	2.88	0.12
ラット 血漿	0.98	0.05
ウサギ 血漿	0.23	0.02

*新薬情報提供時に置換えた

2.6.5.6.E マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト赤血球に対する Org 5222 の *in vitro* 結合試験.

Study title 被験物質	: An in vitro binding study with Org 5222 by mouse, rat, rabbit, dog and human erythrocytes. : [^{3}H]-アセナピン		
CTD の項 レポート No. .	: 4.2.2.3 : NL0029630		
核種 試験系 試験材料、試験系及び方法 性 種	: ^{3}H : in vitro : 血液 : 雄 : マウス, ラット, ウサギ, イヌ及びヒト	試験法 濃度範囲 処理時間 分析法	: 平衡透析法 : 5-10000 ng/mL : 5, 15, 30 及び 60 分インキュベーション : LSC

赤血球に結合した放射能の分率

インキュベーション時間（分）	濃度. (ng/mL)	マウス	ラット	ウサギ	イヌ	ヒト
5	0	0.29	0.33	0.27	0.31	0.18
	5	0.29	0.33	0.27	0.31	0.19
	25	0.30	0.34	0.25	0.32	0.19
	200	0.34	0.39	0.25	0.32	0.18
	1000	0.37	0.42	0.23	0.36	0.20
	10000	0.39	0.46	0.24	0.47	0.23
	平均値	0.33	0.38	0.25	0.35	0.20
	標準偏差	0.04	0.05	0.02	0.06	0.02
15	0	0.27	0.32	0.26	0.29	0.19
	5	0.31	0.32	0.25	0.30	0.18
	25	0.30	0.32	0.24	0.29	0.19
	200	0.32	0.38	0.23	0.32	0.18
	1000	0.36	0.42	0.23	0.34	0.18
	10000	0.39	0.45	0.24	0.47	0.22
	平均値	0.33	0.37	0.24	0.34	0.19
	標準偏差	0.04	0.06	0.01	0.07	0.02
30	0	0.28	0.32	0.25	0.29	0.19
	5	0.32	0.32	0.23	0.30	0.18
	25	0.3	0.33	0.23	0.31	0.18
	200	0.34	0.37	0.23	0.32	0.17
	1000	0.38	0.42	0.22	0.34	0.20
	10000	0.41	0.45	0.23	0.47	0.21
	平均値	0.34	0.37	0.23	0.34	0.19
	標準偏差	0.05	0.06	0.01	0.07	0.01
60	0	0.30	0.31	0.25	0.30	0.18
	5	0.31	0.33	0.23	0.31	0.18
	25	0.30	0.33	0.22	0.31	0.18
	200	0.33	0.39	0.22	0.33	0.17
	1000	0.38	0.43	0.22	0.35	0.19
	10000	0.41	0.46	0.23	0.46	0.22
	平均値	0.34	0.38	0.23	0.34	0.19
	標準偏差	0.05	0.06	0.01	0.06	0.02
合計	平均値	0.33	0.37	0.24	0.34	0.19
	標準偏差	0.04	0.05	0.01	0.06	0.02

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.7.A [^{14}C]-アセナピン: SD ラットにおける静脈内投与後の[^{14}C]-アセナピン（Org 5222）の胎盤移行及び乳汁中排泄試験.

Study title	: [^{14}C]- asenapine：A placental transfer and milk secretion study after intravenous administration of [^{14}C]- asenapine (Org 5222) to Sprague Dawley rats		
被験物質	: [^{14}C]-アセナピン		
CTD の項	: 4.2.2.3		
レポート No.	: INT00002409		
系統／種	: ラット	サンプル	: 組織, 胎児 及び乳汁
放射性核種	: ^{14}C	屠殺	: 0.25, 1, 4, 7, 24 h
摂餌条件	: 自由摂取	分析法	: WBA , LSC
投与経路	: 静脈内投与	比放射能	: 49.9 mCi/mmol
投与方法	: 妊娠 10 日目は単回投与、及び、妊娠 10-17 日目は 1 日 1 回 8 日間 bolus 投与		
投与量	: 0.45 mg/kg		
剤型／溶媒	: 生理食塩水（0.9% NaCl, 無菌）		
動物数及び性別	: 雌 5 匹（単回投与）, 雌 5 匹（8 日間投与） 雌 15 匹（単回投与乳汁排泄試験）		

妊娠 10 日目の雌ラットに[^{14}C]-アセナピン（0.45 mg フリーベース/kg）を単回静脈内投与後の組織中放射能濃度.（結果はアセナピンフリーベース当たりの µg/g 組織で表す）

系統	サンプル	動物 no. + 性／屠殺時間				
		1F	2F	3F	4F	5F
		15 分	1 時間	4 時間	7 時間	24 時間
循環系	全血	0.103	0.108	0.099	0.056	0.017
	血漿 [a]	0.083	0.108	0.096	0.073	0.022
神経系	脳	0.878	0.502	0.180	0.121	0.022
内臓系	心臓 (心筋層)	0.442	0.248	0.166	0.098	0.019
	腎臓	1.35	0.837	0.630	0.325	0.057
	肝臓	0.737	1.05	1.37	0.763	0.220
	肺臓	1.330	0.573	0.638	0.278	0.030
	膵臓	0.756	0.386	0.310	0.168	0.031
	脾臓	0.880	0.835	0.423	0.256	0.051
生殖系	羊水	0.03	0.025	0.011	0.013	0.003
	乳腺	0.404	0.485	0.263	0.276	0.033
	卵巣	0.868	0.508	0.429	0.227	0.028
	子宮	0.369	0.240	0.138	0.118	0.040
胎児	胚	0.064	0.020	0.019	0.016	0.003
	胚嚢 [b]	0.246	0.182	0.138	0.090	0.017

[a] 液体シンチレーション分析で測定

[b] 胚, 羊水 及び 胎盤細胞を含む

妊娠 17 日目の雌ラットに[^{14}C]-アセナピン（0.45 mg フリーベース/kg）を 8 日間静脈内投与後の組織中放射能濃度.（結果はアセナピンフリーベース当たりの µg/g 組織で表す）

系統	サンプル	動物 no. + 性／最終投与後の屠殺時間				
		6F	7F	8F	9F	10F
		15 分	1 時間	4 時間	7 時間	24 時間
循環系	全血	0.168	0.150	0.140	0.127	0.037
	血漿 [a]	0.132	0.118	0.144	0.092	0.029
神経系	脳	0.885	0.628	0.293	0.202	0.04
内臓系	心臓（心筋層）	0.564	0.313	0.237	0.193	0.0440
	腎臓	2.21	1.29	0.822	0.517	0.226
	肝臓	1.10	1.32	1.15	0.996	0.372
	肺臓	0.562	0.823	0.596	0.686	0.075
	膵臓	0.941	0.558	0.430	0.254	0.079
	脾臓	1.19	1.33	0.816	0.491	0.134
生殖系	羊水	0.039	0.029	0.006	0.014	0.006
	乳腺	0.616	0.850	0.573	0.391	0.094
	卵巣	1.03	0.900	0.469	0.547	0.109
	胎盤	0.269	0.340	0.169	0.153	0.036
	子宮	0.640	0.368	0.268	0.134	0.060
胎児	胎児 血液	0.172	0.135	0.074	0.050	0.015
	胎児 脳	0.296	0.194	0.098	0.060	0.014
	胎児 腎臓	0.256	0.128	0.073	0.048	0.018
	胎児 肝臓	0.345	0.306	0.142	0.132	0.033
	胎児 肺臓	0.182	0.138	0.076	0.055	0.013
	胎児	0.186	0.153	0.082	0.060	0.017

[a] 液体シンチレーション分析で測定

授乳雌ラットに[^{14}C]-アセナピン（0.45 mg フリーベース/kg）を単回静脈内投与後の平均乳汁・血漿中濃度及び乳汁 : 血漿放射能濃度比

時間	乳汁中濃度	血漿中濃度	乳汁 : 血漿 比
	平均値±標準偏差	平均値±標準偏差	平均値±標準偏差
15 分	0.351±0.046	0.093±0.011	3.8±0.1
1 時間	0.290±0.074	0.090±0.002	3.2±0.8
4 時間	0.164±0.038	0.083±0.008	2.0±0.5
7 時間	0.07±0.009	0.069±0.010	1.0±0.3
24 時間	0.008±0.003	0.014±0.006	0.57±0.06

2.6.5.7.B [^{14}C]-アセナピン: 妊娠 New Zealand 白ウサギにおける静脈内投与後の[^{14}C]-アセナピン（Org 5222）の胎盤移行試験.

Study title	: [^{14}C]- asenapine：A placental transfer study in pregnant New Zealand white rabbits after intravenous administration of [^{14}C]- asenapine (Org 5222)		
被験物質	: [^{14}C]-アセナピン		
CTD の項	: 4.2.2.3		
レポート No. .	INT00001997		
系統／種	: ウサギ	サンプル	: 組織, 胎児
放射性核種	: ^{14}C	屠殺	: 0.25, 1, 4, 7, 24h
摂餌条件	: 自由摂取	分析法	: LSC
投与経路	: 静脈内投与	比放射能	: 49.9 mCi/mmol
投与方法	: 妊娠 10 日目は単回投与、及び、妊娠 10-18 日目は 1 日 1 回 9 日間 bolus 投与		
投与量	: 0.074 mg/kg		
剤型／溶媒	: 生理食塩水（0.9% NaCl, 無菌）		
動物数及び性別	: 雌 5 匹（単回投与量）及び雌 5 匹（9 日間投与量）		

妊娠 10 日目の雌ウサギに[^{14}C]-アセナピン（0.074 mg フリーベース/kg）を単回静脈内投与後の組織中放射能濃度.（結果はアセナピンフリーベース当たりの µg/g 組織で表す）

系統	サンプル	動物 no. + 性／屠殺時間				
		1F	2F	3F	4F	5F
		15 分	1 時間	4 時間	7 時間	24 時間
循環系	全血	0.024	0.023	0.019	0.017	0.005
	血漿	0.028	0.033	0.029	0.026	0.007
神経系	脳	0.276	0.098	0.025	0.015	0.003
内臓系	心臓（心筋層）	0.196	0.055	0.025	0.019	0.003
	腎臓	0.433	0.310	0.154	0.173	0.050
	肝臓	0.251	0.511	0.390	0.248	0.095
	肺臓	0.564	0.147	0.038	0.033	0.008
	膵臓	0.216	0.104	0.048	0.040	0.007
	脾臓	0.492	0.133	0.040	0.035	0.007
生殖系	乳腺	0.084	0.084	0.041	0.036	0.006
	卵巣	0.237	0.104	0.024	0.024	0.004
	子宮	0.085	0.051	0.020	0.014	0.003
胎児	胎児 [a]	0.079	0.034	0.015	0.011	0.003

[a] 採取された全胎児から算出された

妊娠 18 日の雌ウサギに[^{14}C]-アセナピン（0.074 mg フリーベース/kg）を 9 日間静脈内投与後の組織中放射能濃度.（結果はアセナピンフリーベース当たりの µg/g 組織で表す）

系統	サンプル	動物 no. + 性／最終投与後の屠殺時間				
		6F	7F	8F	9F	10F
		15 分	1 時間	4 時間	7 時間	24 時間
循環系	全血	0.030	0.030	0.021	0.014	0.009
	血漿	0.038	0.041	0.031	0.020	0.012
神経系	脳	0.255	0.141	0.033	0.014	0.003
内臓系	心臓	0.150	0.094	0.032	0.017	0.006
	腎臓	0.636	0.592	0.351	0.224	0.075
	肝臓	0.637	0.785	0.571	0.446	0.184
	肺臓	0.741	0.222	0.063	0.033	0.011
	膵臓	0.211	0.098	0.086	0.040	0.009
	脾臓	0.407	0.222	0.063	0.033	0.012
生殖系	羊水	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
	乳腺	0.109	0.077	0.057	0.022	0.007
	卵巣	0.265	0.185	0.053	0.029	0.008
	胎盤	0.109	0.081	0.023	0.012	0.005
	子宮	0.068	0.050	0.026	0.015	0.007
胎児	胎児 血液	0.023	0.013	0.004	0.002	0.001
	胎児 脳	0.072	0.043	0.010	0.004	0.001
	胎児 腎臓	0.092	0.054	0.012	0.006	ND
	胎児 肝臓	0.198	0.136	0.061	0.024	0.005
	胎児 肺臓	0.050	0.028	0.007	0.003	0.001
	胎児 死体 [a]	0.044	0.023	0.006	0.003	0.001
	胎児 [b]	0.043	0.025	0.008	0.003	0.001

ND 放射能は検出されず

[a] 特定の胎児組織/臓器が採取された後に残った死体

[b] 解析用に採集・保存された全ての無処置の胎児から計算された(n=3)

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

適用不可.

2.6.5.9 薬物動態試験：In Vivo における代謝

2.6.5.9.A 雄及び雌 CD-1 マウスにおける単回皮下投与後のアセナピン（Org 5222）の排泄バランス及び代謝物プロファイル試験

被験物質	：[$^{13}C_6$]- (-)アセナピン及び(+)アセナピン（アセナピンの疑似ラセミ体）
CTD の項	：4.2.2.2
レポート No.	：INT00008175

Study title	：An excretion balance and metabolite profiling study after a single subcutaneous dose of asenapine (Org 5222) to male and female CD-1 mouse		
被験物質	：[^{14}C]-アセナピン		
CTD の項	：4.2.2.5		
レポート No. .	：INT00003103		
系統／種	：マウス	サンプル	：血漿, 尿, 糞
放射性核種	：^{14}C	分析法	：Radio-HPLC
摂餌条件	：自由摂取	比放射能	：52.4 mCi/mmol
投与経路	：皮下投与		
投与方法	：単回投与		
投与量	：0.74 mg/kg		
剤型／溶媒	：クエン酸一水和物の水溶液（9.414 mg·mL^{-1}）、及び、水酸化ナトリウムを加えて pH 5 に調整したリン酸水素二ナトリウム二水和物を含む注射用水溶液（14.48 mg·mL^{-1}）		
動物数及び性別	：雄 16 匹及び雌 16 匹（血漿） 雄 12 匹及び雌 12 匹（尿及び糞）		

雄及び雌マウスに 0.74 mg/kg [^{14}C]-アセナピンを単回皮下投与後の血漿中における HPLC 放射能プロファイルのピークの比率

Peak No.	70-分 HPLC 溶出液における総放射能に対する%														
	雄マウス								雌マウス [d]						
	5 分	15 分	30 分	1 時間	2 時間	4 時間	7 時間	24 時間	5 分	30 分	1 時間	2 時間	4 時間	7 時間	24 時間
P1			2.21	3.36	3.93	5.33		3.72		[e]		6.34	3.08	10.51	3.87
P2			3.05	4.92	**6.90**	**5.60**				**9.90**	**6.06**	**11.66**	**14.56**	**13.39**	
P3					3.29		5.01			3.57			3.41		
P4	**5.57**	**9.48**	**8.66**	4.45	**7.20**	**10.03**[c]	4.46	**8.75**[c]	**11.14**	**13.70**	**13.53**	**13.32**[c]	**7.22**	**10.51**[c]	**7.87**[c]
P5			3.40		4.34	5.27				2.42			2.76	3.11	3.22
P6	**16.03**[a]	**25.83**[a]	**23.26**[a]	**13.09**	**6.88**				**13.19**[a]	**10.77**	**8.77**	5.17			
P7				4.14	3.40	4.87				2.74	2.72	3.29		1.87	2.99
P8		5.16	**6.88**	**8.51**	**9.28**	**7.46**	**7.21**	3.21		4.29	**5.62**	**6.43**	3.41	5.10	3.26
P9	**11.20**[b]	**10.45**	**10.71**	**8.34**	**8.09**	**7.76**	**5.56**		**8.89**	**6.85**	**6.24**	**6.34**	2.74	4.19	1.49
P10	**6.14**	**7.79**	**8.85**	**6.75**	2.25	2.62			**5.29**	4.06	4.52	2.83			
P11				3.26											
P12				3.04											

主要化合物のピークはボールドで示す

[a] ピーク P6 はおそらくピーク P7 を含む; [b] ピーク P9 はおそらくピーク P8 を含む; [c] ピーク P4 はおそらくピーク P3 を含む

d 雌マウスの 15-分血漿サンプルの HPLC 放射能プロファイルは、雌動物のその他の血漿サンプルのプロファイルと顕著に異なっていたが、理由は不明である; そのプロファイルは考慮に入れなかった; e 存在するが分離して積分されなかった

P3: N-脱メチルアセナピン

P4: アセナピン

P6: N-酸化アセナピン

雄及び雌マウスに 0.74 mg/kg [^{14}C]-アセナピンを単回皮下投与後の 0-24 h 尿の HPLC 放射能プロファイル中のピークによって表された投与量比

Peak No.	70-分 HPLC 溶出液における総放射能に対する%								Peak No.	70-分 HPLC 溶出液における総放射能に対する%							
	雄マウス				雌マウス					雄マウス				雌マウス			
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
U1	0.50	0.29	0.36	0.18	0.37	0.66	0.67	0.42	U17	0.17				1.07	0.43		
U2	0.33	0.41	0.26	0.12	0.56	0.59	0.69	0.39	U18	0.43	0.35	0.38	0.14		0.56	0.72	0.48
U3		0.22							U19	0.19							
U4		0.21							U20	0.24	0.37	0.23	0.09			0.28	
U5	0.50	0.30	0.30	0.21	0.86	0.85	1.01	0.80	U21	0.40	0.41	0.15	0.07	0.50	0.87	0.87	0.78
U6			0.15			0.32			U22	0.28	0.35	0.44	0.06	1.04	0.48	0.75	
U7	0.48	0.21	0.25	0.23	0.48	1.21	1.63		U23	0.24	0.33		0.10	0.77	1.22	1.54	0.38
U8	0.41	0.29	0.24	0.10	1.20				U24	0.32	0.30	0.50	0.08				
U9		0.28	0.30	0.08		0.51	1.11	0.50	U25	0.52	0.43	0.50	0.21	**2.54**	**3.42**	**3.72**	**1.55**
U10		0.14		0.09			0.38		U26	0.71	**0.93**	**0.73**	0.17	0.73	0.36	0.38	0.27
U11	0.19		0.23	0.15				0.40	U27	**1.10**	**1.06**	**0.76**	**0.28**	0.64	0.69	0.65	0.33
U12	0.59	0.35	0.55	0.16	1.38	1.48	1.26	0.73	U28	0.27	0.29	0.21	0.09				
U13	0.47	0.49	0.56	0.25					U29	**1.18**	**0.79**	**0.82**	**0.56**	0.83	0.39	0.55	0.33
U14	**1.19**	**0.92**	**0.82**	**0.38**	1.04	1.01		0.55	U30	0.12							
U15	0.22	0.53	0.38	0.13	1.05			0.60	U31	0.16	0.14	0.11	0.04	0.23	0.18	0.17	0.11
U16	0.29	0.43	0.28	0.11													

主要化合物のピークはボールドで示す

U26: N-脱メチルアセナピン

U27: アセナピン

U29: N-酸化アセナピン

雄及び雌マウスに 0.74 mg/kg [^{14}C]-アセナピンを単回皮下投与後の 0-24 h 及び 24-48 h 糞の HPLC 放射能ピークの投与量に対する比率

Peak No.	70-分 HPLC 溶出液における総放射能に対する%										
	0-24h								24-48h		
	雄 マウス				雌 マウス				雄 マウス [a]		雌 マウス
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	I	III	VIII
F1	0.77	0.58	0.75	0.61							
F2				0.52							
F3									0.06		
F4	0.47										
F5										0.16	0.35
F6	1.97	2.09	2.16	2.44	3.14	2.83	2.27	2.66	0.33	0.22	
F7	2.05	1.80	1.87	2.04	3.74	3.18	3.21	3.46	0.11	0.38	0.27
F8	1.29	1.14		1.15					0.08		
F9	2.44	1.78	2.02	2.52	3.11	2.57	2.47	2.74	0.19	0.17	0.33
F10	**13.31**	**14.75**	**15.49**	**16.14**	**9.41**	**9.35**	**8.33**	**9.55**	**1.03**	**1.36**	**0.57**
F11	3.56	3.58		5.10	3.15	3.70	1.83	2.88		0.21	0.38
F12	3.08	2.76	2.77	4.13	4.29	5.28	1.82	3.58	0.16	0.41	0.30
F13	2.65	1.84	2.02	1.68			0.89		0.13		0.14
F14	1.47	1.56	1.36	1.77	1.56	2.26	1.50	1.27	0.14	0.21	0.20
F15	3.01	1.88	2.55	3.00	2.17	1.42	1.02	1.31	0.23	0.20	0.20
F16	1.27	1.16	1.42	1.60	1.33	1.45	0.94	0.71	0.19	0.16	0.18
F17		0.78	0.75		0.95			0.60			
F18									0.07		0.12
F19			0.39						0.06		
F20				0.57					0.08		
F21									0.16		0.17
F22										0.09	0.17
F23									0.21	0.17	0.18

主要化合物のピークはボールドで示す

[a] 放射能プロファイルはサブグループ II の 24-48 h 糞サンプル中でも測定されたが、そのデータは著しいバックグラウンド・ノイズのために解釈できなかった。

F10: N-脱メチルアセナピン
F11: アセナピン
F14: N-酸化アセナピン

2.6.5.9.B Wistar ラットにおける Org 5222 の代謝.

Study title	: The biotransformation of Org 5222 in Wistar rats		
被験物質	: [^{3}H]- アセナピン		
CTD の項	: 4.2.2.4		
レポート No. .	: SDG RR 2355		
系統／種	: ラット	サンプル	: 血漿, 尿, 糞
放射性核種	: ^{3}H	分析法	: LSC, Radio-HPLC
摂餌条件	: 自由摂取		
投与経路	: 単回投与		
投与量	: 経口投与：1 mg 静脈内投与：0.5 mg		
剤型／溶媒	: 経口投与：ゼラチン/マンニトール 静脈内投与:0.067 mol/L KH_2PO_4		

雌（1, 2, 及び 3）及び雄（5, 6 及び 7）Wistar ラットに[^{3}H]- アセナピンを経口投与後の尿（1 日目）中のアセナピン及び代謝物の濃度プロファイル

	雌ラット			雄ラット		
代謝物	1	2	3	5	6	7
N-脱メチルアセナピン	2.9	4.7	2.1	4.3	2.2	1.3
アセナピン	3.9	7.2	-	11.8	13.8	16.9
N-酸化アセナピン（form 1）	12.4	5.1	11.1	1.8	3.8	-
N-酸化アセナピン（form 2）	1.3	1.0	5.6	-	-	-

データは投与量に対する比率で表す.

雌（1, 2, 及び 3）及び雄（5, 6 及び 7）Wistar ラットに[^{3}H]-アセナピンを経口投与後の糞（1 日目）中のアセナピン及び代謝物の濃度プロファイル

	雌ラット			雄ラット		
代謝物	1	2	3	5	6	7
N-脱メチルアセナピン	30.9	16.4	39.0	19.9	22.5	25.2
アセナピン	10.4	8.5	12.8	14.2	10.8	15.0
N-酸化アセナピン	7.6	5.5	6.3	13.4	6.4	8.7

データは投与量に対する比率で表す.

ラットに 0.5 mg アセナピンを含む 320 μCi（11.8 MBq）[^{3}H]- アセナピンを静脈内投与後の血漿中[^{3}H]-アセナピン及び代謝物濃度の時間推移

時間（分）	1.3	2.8	3.3	5.7	12.1	19	30	44	60	73	89	121
代謝物												
N-脱メチルアセナピン	-	-	-	-	-	-	6.5	11.0	10.4	20.0	20.9	31.1
アセナピン	333.3	325.1	219.1	204.1	170.5	129.1	147.8	134.2	78.9	74.7	53.6	47.9
N-酸化アセナピン	10.1	11.5	7.0	5.6	12.3	12.6	25.1	20.3	8.3	14.4	6.7	4.4

血漿中濃度は ng/mL で表示

2.6.5.9.C ラットに[^{14}C]アセナピンを皮下投与後の尿、糞、胆汁及び血漿におけるマスバランス、排泄及び代謝物同定.

Study title 被験物質	: Mass Balance, Excretion, and Identification of Metabolites of Asenapine in Urine, Feces, Bile, and Plasma in rats After Subcutaneous Administration of [^{14}C] asenapine : [^{14}C]-アセナピン		
CTD の項 レポート No. .	: 4.2.2.5 : DM2006-005222-014		
系統／種 放射性核種 摂餌条件 投与経路 投与方法 投与量 剤型／溶媒 動物数及び性別	: ラット : ^{14}C : 特定せず : 皮下投与 : 単回投与 : 3 mg/kg : クエン酸/リン酸緩衝液 : 雄 3 匹及び雌 3 匹（尿及び糞） 雄 2 匹及び雌 2 匹（胆管カニューレ） 雄 8 匹及び雌 8 匹（血漿代謝物）	サンプル 分析法	: 血漿，尿，糞及び胆汁 : Radio-HPLC

雄及び雌ラットに 3.0 mg/kg [^{14}C]-アセナピンを単回皮下投与後の 0-24h プール血漿における HPLC 放射能ピークの比率

Peak Number	循環放射能に対する%	
	雄	雌
P1	ND[a]	5.6
P2	9.8	15.0
P3	ND[a]	15.2
P4	10.4	6.7
P5	8.2	4.0
P6	7.5	6.2
P7	7.1	7.1
P8	6.8	7.8
P9	25.0	21.2
P10	21.7	11.1
P11	3.4	ND[a]

[a]ND, 検出されず

P1：N-脱メチルアセナピン

P2：アセナピン

P3：N-酸化アセナピン

P6：N-脱メチル-N-カルバモイルグルクロン酸抱合アセナピン

雄及び雌ラットに 3.0 mg/kg [^{14}C]-アセナピンを単回皮下投与後の 0-72h 尿における HPLC 放射能ピークの投与量に対する比率

Peak Number	尿における投与量に対する%					
	雄			雌		
	1	2	3	4	5	6
U1	2.1	ND[a]	ND[a]	0.9	ND[a]	2.0
U2	ND[a]	ND[a]	ND[a]	ND[a]	ND[a]	0.5
U3	13.9	1.1	9.9	10.1	4.1	9.7
U4	ND[a]	ND[a]	0.3	3.5	0.4	1.5
U5	ND[a]	23.0	2.4	0.7	11.6	0.9
U6	ND[a]	ND[a]	ND[a]	ND[a]	4.9	ND[a]

[a]ND, 検出されず
U2：N-脱メチルアセナピン
U3：アセナピン
U4：N-酸化アセナピン
U6：N-脱メチル-N-カルバモイルグルクロン酸抱合アセナピン

雄及び雌ラットに 3.0 mg/kg^{-} [^{14}C]-アセナピンを単回皮下投与後の 0-72h 糞における HPLC 放射能ピークの投与量に対する比率

Peak Number	糞における投与量に対する%					
	雄			雌		
	1	2	3	4	5	6
F1	7.6	ND[a]	6.0	ND[a]	4.3	5.3
F2	ND[a]	ND[a]	ND[a]	ND[a]	5.2	8.0
F3	19.3	22.4	17.1	37.3	23.2	22.1
F4	ND[a]	7.6	12.6	7.1	ND[a]	ND[a]
F5	5.2	ND[a]	ND[a]	ND[a]	3.8	ND[a]
F6	5.4	ND[a]	ND[a]	ND[a]	ND[a]	ND[a]
F7	ND[a]	ND[a]	7.2	ND[a]	3.8	5.3
F8	ND[a]	ND[a]	ND[a]	ND[a]	4.7	7.6
F9	ND[a]	10.9	7.9	7.8	ND[a]	ND[a]
F10	19.5	12.1	16.6	7.2	14.8	10.3
F11	10.5	8.3	6.3	7.1	7.3	9.3
F12	7.2	8.8	6.0	8.9	6.9	7.5

[a]ND, 検出されず
F3：N-脱メチルアセナピン
F4：アセナピン
F6：N-酸化アセナピン

雄及び雌ラットに 3.0 mg/kg [^{14}C]-アセナピンを単回皮下投与後の 0-24h 胆汁における HPLC 放射能ピークの比率

Peak Number	放射能の%			
	雄		雌	
	1	2	3	4
B1	3.7	2.8		4.9
B2	2.7	2.3	2.8	4.1
B3	15.5	18.9	29.5	15.2
B4	1.9	2.1		
B5	4.9	2.7	2.1	4.1
B6	1.3		1.9	
B7	2.1	1.7	2.8	2.1
B8	2.9	4.0	2.6	5.0
B9	63.5	62.3	38.9	60.9
B10		1.0	6.5	
B11	1.5	1.1		

B3：N-脱メチルアセナピン
B9：N-脱メチル-N-カルバモイルグルクロン酸抱合アセナピン

2.6.5.9.D 雄及び雌 NZW ウサギにアセナピン（Org 5222）を静脈内投与後の排泄バランス及び代謝物プロファイル試験

Study title	: An excretion balance and metabolite profiling study after an intravenous dose of asenapine (Org 5222) to male and female NZW rabbits		
被験物質	: [^{14}C]-アセナピン		
CTD の項	: 4.2.2.5		
レポート No. .	: INT00006333		
系統／種	: ウサギ	サンプル	: 血漿, 尿, 糞
放射性核種	: ^{14}C	分析法	: Radio-HPLC
摂餌条件	: 自由摂取	比放射能	: 52.1 mCi/mmol
投与経路	: 静脈内投与		
投与方法	: 単回投与		
投与量	: 0.17 mg/kg		
剤型／溶媒	: 生理食塩水（0.9% NaCl, 無菌）		
動物数及び性別	: 雄 3 匹及び雌 3 匹		

雄及び雌ウサギに 0.17 mg/kg [^{14}C]-アセナピンを単回静脈内投与後の血漿における主要 HPLC 放射能ピーク*の注入量に対する比率

Peak Number	70-分 HPLC 溶出液における総放射能に対する%															
	雄ウサギ								雌ウサギ							
	5 分	15 分	30 分	1 時間	2 時間	4 時間	7 時間	24 時間	5 分	15 分	30 分	1 時間	2 時間	4 時間	7 時間	24 時間
P10			4.44	5.43	3.85	4.44	1.84	2.12		2.74	5.73	7.19	5.87	5.03	1.47	2.80
P11			1.35		1.01		1.18	**5.95**							**4.92**	4.07
P12			4.63	6.39	3.21	3.66	2.16				4.90	7.06	**7.15**	4.91		2.54
P16			3.87	3.90	**7.52**	**4.73**	**5.00**	**5.75**			5.67	6.08	6.89	7.10	5.25	4.51
P25			2.10	5.08		7.73	10.53	5.42				**2.46**	2.72	**13.86**	8.19	4.32
P26					11.96	9.04	8.05	5.52					4.06		3.30	**5.21**
P27	1.91	2.51	1.98	2.43	2.26	5.38	4.40	3.37	1.44	1.73	0.96	1.62		5.59	5.93	
P28	65.39	55.88	18.14	13.42	8.39	8.77	5.22	3.54	65.52	56.80	17.24	11.87	8.73	11.68	5.71	1.53
P32					1.31				5.27	**2.93**	0.71		1.27	1.39	1.01	
P33	6.21	**3.77**			0.55	1.46										

* 全時点の両性の HPLC 注入における総放射能の> 5%を説明している
ダブルピークはボールドで示した
P27：N-脱メチルアセナピン
P28：アセナピン
P32/33：N-酸化アセナピン

雄及び雌 NZW ウサギに[^{14}C]-アセナピンを単回静脈内投与後の尿サンプルにおける主要*及び同定 HPLC ピークの投与量に対する比率

Peak Number	投与量に対する%												
	雄ウサギ						雌ウサギ						
	雄 1001		雄 1003		雄 1005		雌 1002		雌 1004			雌 1006	
	0-24h	24-48h	0-24h	24-48h	0-24h	24-48h	0-24h	24-48h	0-24h	24-48h	48-72h	0-24h	24-48h
U6	3.63	1.58	3.30	1.00	3.70	1.19	3.25	1.31	3.13	2.38	0.80	3.31	1.77
U7	3.18	0.49	3.33	0.67	2.50	0.48	**3.36**	0.67	3.04	1.03	0.26	**3.69**	0.79
U8	1.09	2.33	0.89	1.18	1.05	1.71	a	1.40	a	1.82	1.52	a	2.64
U13	5.48	1.54	4.44	1.23	4.27	1.59	5.15	1.53	**6.11**	2.29	0.66	**6.16**	1.88
U14	3.26	1.72	2.95	1.18	3.26	1.75	3.25	2.54		2.13	0.81		1.73
U16	2.36	0.70	1.92	0.62	2.22	0.91	**2.37**	0.89	**2.50**	1.27	0.38	1.88	1.08
U18	3.27	0.72	2.75	0.48	2.44	0.68	2.35	**0.55**	2.31	0.71		**1.99**	0.52
U19	1.17	0.36	1.27	0.42	2.92	0.72	2.54	0.64	1.65	1.12	0.28	1.26	0.74
U22	2.37	0.69	2.08	0.47	2.21	0.70	1.97	0.51	1.63	0.85	0.11	1.59	0.76
U23	3.88	1.46	3.06	0.96	2.62	0.98	0.95	0.51	1.52	1.21	0.32	1.42	0.78
U24	0.70		1.20		0.70	0.22	0.61					0.72	
U25	0.39		0.49		0.59		0.54						

* 両性の全サンプルにおいて投与量のおよそ>2%

ダブルピークはボールドで示した

A：このサンプルにおいてほとんどピークとして認められるが、少量のため積分されていないだけ

U24：N-脱メチルアセナピン

U25：アセナピン

雄及び雌 NZW ウサギに[^{14}C]-アセナピンを単回静脈内投与後の糞サンプルにおける主要*及び同定 HPLC ピーク投与量に対する比率

Peak Number	投与量に対する%													
	雄ウサギ						雌ウサギ							
	雄 1001		雄 1003		雄 1005		雌 1002		雌 1004			雌 1006		
	0-24h	24-48h	0-24h	24-48h	0-24h	24-48h	0-24h	24-48h	0-24h	24-48h	48-72h	0-24h	24-48h	48-72h
F6	0.35	**0.92**	**0.27**	**1.03**	**0.27**	**1.06**		**0.82**	0.20	**0.92**	**0.76**		**1.27**	**0.61**
F8	0.61	0.56	0.48	0.60	**0.61**	0.50		0.50	0.13	0.51	0.39		1.04	0.36
F13	0.41				0.33								1.41	
F17	1.14	0.39	**0.49**	0.35	**0.74**	0.30	**0.19**	0.45	0.25	0.43	0.18	0.62	1.05	0.19
F18	3.18	0.68	1.50	0.66	2.20	0.55	1.01	1.05	1.05	1.17	0.21	2.41	2.07	0.38
F20	**0.59**	0.21	**0.26**	0.32	**0.47**	0.23		0.40	0.22	0.61	0.15	0.44	1.09	0.19
F21	**0.39**	0.20	**0.10**	0.14	0.27	0.11		0.28		0.30	0.09	0.23	0.55	0.18

*両性の全サンプルにおいて投与量のおよそ >1%

ダブルピークはボールドで示した

F17：N-脱メチルアセナピン

F18：アセナピン

F21：N-酸化アセナピン

2.6.5.9.E 雄及び雌ビーグル犬に Org 5222 を舌下投与後の組織分布を含んだ排泄バランス及び代謝物プロファイル試験.

Study title	: An excretion balance and metabolite profiling study including tissue distribution after a sublingual dose of Org 5222 to male and female Beagle dogs		
被験物質	: [^{14}C]-アセナピン		
CTD の項	: 4.2.2.5		
レポート No. .	: NL0052811		
系統／種	: イヌ	サンプル	: 血漿, 尿, 糞
放射性核種	: ^{14}C	分析法	: Radio-HPLC
摂餌条件	: 給餌	比放射能	: 1.9 GBq/mmol
投与経路	: 舌下投与		
投与方法	: 単回投与		
投与量	: 2.14 mg		
剤型／溶媒	: 錠剤		
動物数及び性別	: 雌 3 匹及び雄 3 匹		

2 匹の雄ビーグル犬に[^{14}C]-アセナピンを単回舌下投与後のプール血漿サンプルにおける個々の HPLC ピークの注入量に対する比率

ピーク（注入量に対する%）		
Peak no	イヌ 1001	イヌ 1003
P1	2.81	5.84
P2	39.96	35.75
P3	20.11	11.41

P2：アセナピン
P3：N-酸化アセナピン

雄及び雌ビーグル犬に[^{14}C]-アセナピンを単回舌下投与後の 0-24h に採取された尿サンプル（最高放射能のサンプル）における個々の HPLC ピークの投与量に対する比率

投与量に対する%						
	雄			雌		
	1001	1003	1005	1002	1004	1006
Peak no.	t=0-24h	t=0-24h	t=0-24h	t=0-24h	t=0-24h	t=0-24h
U1	a	0.15	a	a	0.09	a
U2	0.26	0.18	0.20	0.14	0.16	0.10
U3	0.27	0.11	0.17	0.09	0.12	a
U4	0.32	0.28	0.23	0.11	0.12	0.10
U5	a	a	a	0.11	0.07	a
U6	a	a	a	a	0.08	a
U7	0.25	0.31	0.34	0.16	0.22	0.19
U8	0.38	0.30	0.27	0.16	0.27	0.22
U9	a	a	a	0.13	a	a
U10	0.29	0.40	0.20	0.24	0.22	0.15
U11	0.19	a	a	a	0.08	a
U12	0.36	0.12	a	0.07	0.07	a
U13	0.24	0.19	0.13	0.16	0.14	0.22

a =このサンプルにおいてほとんどピークとして認められるが、少量のため積分されていないだけ
U12：N-脱メチルアセナピン
U13：アセナピン

雄及び雌ビーグル犬に[^{14}C]-アセナピンを単回舌下投与後の種々の時点で採取された糞サンプル（最高放射能のサンプル）の個々の HPLC ピークの投与量に対する比率

投与量に対する%						
	雄			雌		
	1001	1003	1005	1002	1004	1006
Peak no.	t=24-48h	t=0-24h	t=0-24h	t=0-24h	t=24-48h	t=24-48h
F1	1.67	a	0.76	0.49	a	1.49
F2	1.03	3.30	0.92	0.51	1.59	2.13
F3	0.78	1.12	b	b	b	0.58
F4	1.13	1.15	b	0.46	0.88	0.87
F5	1.03	1.39	0.81	0.89	0.89	1.13
F6	2.49	2.34	1.43	0.98	1.23	3.76
F7	3.02	3.77	2.41	3.16	1.62	4.69
F8	1.01	c	c	c	1.08	c
F9	b	2.30	0.58	0.64	d	0.90
F10	3.43	4.00	1.62	1.49	2.34	5.12
F11	0.72	e	e	e	e	0.67
F12	0.45	e	e	e	e	0.98
F13	1.25	0.89	e	0.63	0.24	0.99

a=ピーク F2 と共に溶出したピーク F1
b=このサンプルにおいてほとんどピークとして認められるが、少量のため積分されていないだけ
c =ピーク F7 と共に溶出したピーク F8
d=ピーク F8 と共に溶出したピーク F9
e =検出されず
F7：N-脱メチルアセナピン
F9：アセナピン

2.6.5.9.F 雄及び雌ビーグル犬に[^{3}H]-Org 5222 を単回静脈内投与または単回経口投与したときの排泄及び代謝プロファイル試験.

Study title 被験物質	: Excretion and metabolic profiles after a single intravenous or single oral dose of [^{3}H]-Org 5222 to male and female Beagle dogs. : [^{3}H]-アセナピン		
CTD の項 レポート No. .	: 4.2.2.5 : SDG RR 3214		
系統／種 放射性核種 摂餌条件 投与経路 投与方法 投与量 剤型/溶媒 動物数及び性別	: イヌ : ^{3}H : 給餌 : 経口投与及び静脈内投与 : 単回投与 : 0.1, 0.6, 3.6 mg/kg（経口投与） 0.5 mg/kg（静脈内投与） : エタノール／0.9% NaCl or 0.9% NaCl（メタノール：0.1 mg/kg） : 雄 3 匹及び雌 3 匹（各々4 回再利用）	サンプル サンプリング 時間 分析法 比放射能	: 尿及び糞 : 0-96hr, 24hr 間隔（尿，糞） : LSC : 35 Ci/mmol or 99 Ci/mmol

雄及び雌ビーグル犬にアセナピンを単回静脈内投与または単回経口後の尿における代謝物プロファイル [a]

投与量 (mg/kg)	投与経路	A：雄イヌ				B：雌イヌ			
		代謝物 [b]（放射能の%）				代謝物 [b]（放射能の%）			
		1	2	N-脱メチルアセナピン	アセナピン	1	2	N-脱メチルアセナピン	アセナピン
0.5	静脈内投与	3.6	93.2	1.3	1.9	2.8	90.8	2.2	4.3
0.1	経口投与	5.4	90.0	2.8	1.8	3.7	92.8	2.6	0.9
0.6	経口投与	13.7	78.0	5.1	3.3	16.5	80.5	1.8	1.2
3.6	経口投与	3.3	87.8	4.3	4.6	12.2	77.6	4.2	6.0

[a] データは、尿中に存在する放射能の%として示す

[b] 代謝物 1：保持時間が約 1.8 分の未知代謝物.; 代謝物 2：平均保持時間が約 10 分の一団の未知代謝物

雄及び雌ビーグル犬に[^{3}H]-アセナピンを単回静脈内投与または単回経口投与後の糞における代謝物プロファイル [a]

投与量 (mg/kg)	投与経路	A：雄イヌ				B：雌イヌ			
		代謝物 [b]（放射能の%）				代謝物 [b]（放射能の%）			
		1	2	N-脱メチルアセナピン	アセナピン	1	2	N-脱メチルアセナピン	アセナピン
0.5	静脈内投与	0.8	72.3	24.7	2.3	1.1	76.3	20.7	1.9
0.1	経口投与	1.2	79.5	13.7	5.6	0.7	79.4	12.4	7.6
0.6	経口投与	1.2	69.6	25.7	3.5	1.3	82.3	14.5	2.0
3.6	経口投与	2.0	80.3	15.2	2.5	13.2	61.1	21.8	4.0

[a] 糞は水でホモジナイズされた後、アセトニトリルで抽出された. データは、糞の抽出物中に存在する放射能の%で表す.

[b] 代謝物 1：保持時間が約 1.8 分の未知代謝物；代謝物 2：平均保持時間が約 15 分の一団の未知代謝物;

2.6.5.9.G 雄及び雌ビーグル犬に Org 5222 を単回静脈内投与後の排泄バランス及び代謝物プロファイル試験.

Study title	: An excretion balance and metabolite profiling study after a single intravenous dose of Org 5222 to male and female beagle dogs		
被験物質	: [^{14}C]-アセナピン		
CTD の項	: 4.2.2.5		
レポート No. .	: NL0053297		
系統／種	: イヌ	サンプル	: 血漿, 尿及び糞
放射性核種	: ^{14}C	分析法	: Radio-HPLC
摂餌条件	: 給餌	比放射能	: 1.9 GBq/mmol
投与経路	: 静脈内投与		
投与方法	: 単回投与		
投与量	: 1.02 mg/kg		
剤型／溶媒	: 生理食塩水		
動物数及び性別	: 雄 3 匹及び雌 3 匹		

雄及び雌ビーグル犬に[^{14}C]-アセナピンを単回静脈内投与後のプール血漿サンプル（時点毎）における個々の HPLC ピークの注入量に対する比率

ピーク（注入量に対する%）																
	雄								雌							
Peak no	5 分	15 分	30 分	1 時間	2 時間	4 時間	7 時間	24 時間	5 分	15 分	30 分	1 時間	2 時間	4 時間	7 時間	24 時間
P1													2.19	2.32		
P2				1.97	3.36	2.46	2.56	3.08					3.70	4.72	3.79	3.07
P3						1.28										
P4				1.45	1.57	1.74		2.22			2.16	3.51	3.48	3.40	2.72	
P5	6.29	6.04	13.67	20.25	28.44	22.62	16.07	5.99	3.56	3.97	7.34	16.62	21.73	25.89	18.41	5.13
P6	57.67	44.64	37.40	25.10	15.12	7.46	4.50	3.59	69.68	39.85	48.88	30.20	14.89	8.85	6.34	
P7	10.51	10.87	9.40	5.06	3.04				9.59	6.84	8.75	6.01	3.01			
P8					1.61								1.78			

P5：N-脱メチルアセナピン
P6：アセナピン
P7：N-酸化アセナピン

雄及び雌ビーグル犬に[^{14}C]-アセナピンを単回静脈内投与後の 0-24h 尿サンプル（投与量の> 5%を含む）における個々の HPLC ピークの投与量に対する比率

投与量に対する%						
	雄			雌		
	1001	1003	1005	1002	1004	1006
Peak no.	t=0-24h	t=0-24h	t=0-24h	t=0-24h	t=0-24h	t=0-24h
U1	0.17	0.13	0.12	0.15	0.09	0.20
U2	0.11	0.21	0.20	0.18	0.14	0.18
U3	0.13	0.15	0.20	0.16	0.18	0.24
U4	0.17	0.19	0.22	a	a	a
U5	0.20	0.32	0.27	0.56	0.22	0.35
U6	a	a	0.32	a	a	a
U7	0.42	0.63	0.25	0.42	0.50	0.67
U8	0.46	0.36	0.35	0.40	0.37	0.45
U9	0.29	0.26	0.24	0.29	0.28	0.36
U10	0.28	0.33	0.29	0.24	0.41	0.45
U11	a	0.36	a	0.34	a	a
U12	a	0.16	0.13	0.15	a	0.19
U13	0.24	0.21	0.25	0.12	0.33	0.25
U14	0.31	0.38	0.23	0.33	0.55	0.29
U15	a	0.14	0.07	0.08	0.15	0.10
U16	0.10	a	0.09	a	0.18	0.10

a=このサンプルにおいてほとんどピークとして認められるが、少量のため積分されていないだけ
U13：N-脱メチルアセナピン
U14：アセナピン
U16：N-酸化アセナピン

雄及び雌ビーグル犬[^{14}C]-アセナピンを単回静脈内投与後の 0-72 h の糞サンプル（投与量の> 5%を含む）における個々の HPLC ピークの投与量に対する比率

投与量に対する%																
	雄						雄 [b]	雌						雌 [b]	
	1001	1003	1005	1001	1003	1005	1005	1002	1004	1006	1002	1004	1006	1002	1004
Peak no.	t=0-24h	t=0-24h	t=0-24h	t=24-48h	t=24-48h	t=24-48h	t=48-72h	t=0-24h	t=0-24h	t=0-24h	t=24-48h	t=24-48h	t=24-48h	t=48-72h	t=48-72h
F1	1.61			0.54		0.58	0.29				0.74	0.96	0.67	0.26	0.24
F2	5.40	3.94	4.18	1.15	2.27	1.40	0.35	4.20	4.37	1.97	2.17	1.19	1.06	0.37	0.24
F3	a	a	a	a	a	a	a	a	a	0.97	a	a	a	a	0.13
F4	2.30	1.89	2.37	0.59	1.04	0.48		2.42	0.83	2.48		1.30	0.67	0.15	0.18
F5				0.73		0.83	0.36				1.15	1.38	1.00	0.22	0.22
F6	3.49	1.41	1.68	0.88			0.35	2.42			1.89	2.54	0.90	0.28	0.34
F7	6.94	3.66	4.63	1.71	2.42	1.67	0.63	3.82	2.05	4.91	2.56	3.80	1.66	0.50	0.50
F8	8.03	6.21	6.68	1.93	5.29	2.58	0.62	8.34	4.57	7.49	4.94	6.31	3.11	0.81	0.58
F9		2.11	1.88					1.76		2.45					
F10	7.84	6.15	6.75	1.56	2.78	1.94	0.56	5.71	3.32	7.40	2.48	5.07	1.52	0.42	0.45
F11							c							0.17	0.19
F12		1.10	1.93					1.32	0.86	2.23	0.77	1.06	0.38	0.13	0.18
F13						0.24					0.40				

a=ピーク F3 と共に溶出したピーク F2
b= 1001、1003 及び 1006 のイヌの糞（48-72h）において、投与量に対する割合は< 5%
c=ピーク F11 は、このサンプルにおいてほとんどピークとして認められるが、少量のため積分されていないだけ.

F8：N-脱メチルアセナピン
F9：アセナピン
F11：N-酸化アセナピン

2.6.5.9.H 健康成人における[^{14}C]-標識アセナピンを用いた代謝プロファイル試験（臨床試験プロトコール 25532 に付随）.

Study title 被験物質	: Profiling of a metabolism study with [^{14}C]-labelled asenapine in healthy volunteers (additional to clinical trial protocol 25532) : [^{14}C]-アセナピン		
CTD の項 レポート No. .	: 4.2.2.5 : INT00003211		
系統／種 放射性核種 Meal condition 投与経路 投与方法 投与量 剤型／溶媒 動物数及び性別	: ヒト : ^{14}C : 特定せず : 舌下投与 : 反復投与（bid） : 0.3 mg ~10 mg（day10:10mg + ^{14}C） : 錠剤 : 雄 4 匹	サンプル 分析法 比放射能	: 血漿, 尿及び糞 : Radio-HPLC,LSC : 特定せず

Pharma Bio-Research によって測定され臨床レポートに報告されたマスバランスデータを以下に要約する：

	抽出された放射能（投与放射能量の%）					
	Subject 1	Subject 2	Subject 3 [a]	Subject 4	平均値±標準偏差	平均値±標準偏差（subject 3 は除く）[a]
尿	50.7	58.8	37.0[a]	49.0	48.9±9.0	52.8±5.3
糞	36.2	37.1	34.8	47.0	38.8±5.6	40.1±6.0
合計	86.9	95.9	71.8	96.0	87.7±11.4	93.0±5.2

[a]：技術的なエラー（おそらく 0-12h の尿の喪失）により、Subject 3 の尿中放射能値は、その他の 3 人の値より低かった.

男性健康成人にアセナピンを舌下投与後の各時点の血漿サンプルにおける個々の HPLC ピークの濃度（10 日目）

	ピーク （ng equivalents/mL 血漿）																			
Peak no	Subject 1					Subject 2					Subject 3					Subject 4				
	1.5h	2.0h	4.0h	8.0h	12.0h	1.5h	2.0h	4.0h	8.0h	12.0h	1.5h	2.0h	4.0h	8.0h	12.0h	1.5h	2.0h	4.0h	8.0h	12.0h
10	-	-	-	-	-	2.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4.5	2.3	-	-	-
11	-	-	6.3	3.5	-	13.2	12.5	10.1	-	-	7.6	10.7	15.9	10.5	3.4	12.0	11.8	9.3	6.7	-
13	-	-	2.6	2.9	-	1.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3.8	3.0	3.3	-	-
15	2.2	2.2	-	-	-	2.8	3.1	-	-	-	3.8	-	-	-	-	2.1	1.4	3.0	-	-

Peak 10 は少なくとも 11-水酸化硫酸抱合アセナピンを含む.
Peak 11 は N^{+}-グルクロン酸抱合アセナピンと同定
Peak 13 は N-脱メチル-カルバモイルグルクロン酸抱合アセナピンと同定
Peak 15 はアセナピンと同定
- 検出されず

男性健康成人にアセナピンを舌下投与後のプール血漿サンプルにおける HPLC ピーク（10 日目）

Peak code	平均保持時間 (分)	存在する(+) / 存在しない (-)	
		血漿 1h	血漿 1.5-12h
a	16.8	+	-
a	20.1	+	-
PC10/11	22.4	+	-
a	23.8	+	-
PC12/13	25.0	+	+
PC16	28.7	+	+
PC19	29.7	-	+
PC20	30.2	+	+

a：これらのピークに対しては、血漿、尿及び糞中の代謝物プロファイルが繋がらなかったため、ピーク・コードが当てはめられなかった.

PC10/11 は 11-水酸化硫酸抱合アセナピン + おそらく N-酸化アセナピンのその他のいくつかの抱合代謝物（硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体）と同定.

PC12/13 は N^+-グルクロン酸抱合アセナピンと同定

PC16 は N-脱メチル-カルバモイルグルクロン酸抱合アセナピンと同定

Peak PC19 は N-脱メチルアセナピンと共に溶出

Peak PC20 はアセナピンと同定

男性健康成人にアセナピンを舌下投与後のプール尿サンプル（個体毎、投与放射能量の> 5%を含む）における個々の HPLC ピークの投与放射能量に対する比率

投与放射能量の%				
Peak no.	Subject 1	Subject 2	Subject 3	Subject 4
PC1	2.71	2.29	1.19	-
PC2	2.51	2.70	2.80	2.61
PC3	1.53	1.93	1.14	1.67
PC4	2.85	-	-	-
PC5	2.35	-	-	-
PC6	6.17[b]	6.01	2.76	3.95
PC7	-	2.35	1.56	1.86
PC8	2.00	-	-	3.10[e]
PC9	3.92	4.34[c]	2.83[c]	-
PC10	4.53	-	1.27	6.90[f]
PC11	3.24	8.44[d]	3.62	-
PC12	3.88	9.36	5.99	7.43
PC13	6.34	11.97	7.51	9.79
PC14	-	-	-	-
PC15	1.12	-	-	0.73
PC16	3.13	2.42	2.02	3.16

- 検出されず

[a] 尿及び糞におけるピークの平均保持.

[b] PC7 も含む、[c] PC8 も含む、[d] PC10 も含む、[e] PC9 も含む、[f] PC11 も含む.

尿中で以下のピークが同定された:

PC2 は 10, 11-水酸化-N-脱メチルアセナピンのメトキシ及びグルクロン酸抱合体（メトキシ及びグルクロン酸の位置が 10, 11 及びその逆）と同定

PC6 は 10, 11-水酸化-N-脱メチルアセナピンのメトキシ及び硫酸抱合体（メトキシ及び硫酸の位置が 10, 11 及びその逆）、11-水酸化-N-脱メチルアセナピンのグルクロン酸抱合体、及び、11-水酸化アセナピンのグルクロン酸抱合体 + その他のいくつかの抱合代謝物(硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体)と同定

PC89 はいくつかの抱合代謝物（硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体）を含む

PC10/11 は 11-水酸化硫酸抱合アセナピン + おそらく N-酸化アセナピンのその他のいくつかの抱合代謝物（硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体）と同定

PC12/13 は N+-グルクロン酸抱合アセナピンと同定

PC16 は N-脱メチル-カルバモイルグルクロン酸抱合アセナピンと同定.

男性健康成人にアセナピンを舌下投与後のプール糞サンプル（個体毎、投与放射能量の> 5%を含む）における個々の HPLC ピークの投与放射能量に対する比率

投与放射能量の%				
Peak no.[a]	Subject 1	Subject 2	Subject 3	Subject 4
PC10	2.83	3.33	2.35	2.95
PC11	4.50	6.77	4.46	2.80
PC12	-	-	-	-
PC13	2.17	-	-	2.12
PC14	2.87	1.42	2.32	2.5
PC15	2.43	3.12	1.85	4.29
PC16	-	-	0.77	-
PC17	3.79[c]	4.05[c]	2.6	2.81
PC18	1.13	-	-	-
PC19	0.92	1.65	-	-
PC20	4.79	5.97	7.62	16.20
PC21	-	1.17	1.10	1.59
PC22	1.97	1.44	1.51[d]	2.31
PC23	2.70	1.88	1.71	2.82

- 検出されず

[a] PC1-PC9 のピークは糞中で検出されなかった

[b] 尿及び糞におけるピークの平均保持

[c] ピーク 16 も含む

[d] 二つのピークを含む

糞中で以下のピークが同定された:

PC10/11 は 10, 11-水酸化-N-脱メチルアセナピン及び 10, 11-水酸化アセナピンと同定.

PC19 は N-脱メチルアセナピンと共に溶出

PC20 はアセナピンと同定

PC22 は 11-水酸化- N-脱メチル-N-ホルミルアセナピンと同定

PC23 は X-水酸化- N-脱メチル-N-ホルミルアセナピン（水酸基の位置は同定は決定できなかったが、6-水酸化かもしれない）と同定

2.6.5.10 薬物動態試験：In Vitro における代謝

2.6.5.10.A ラット、イヌ及びヒト肝ミクロソームを用いた Org 5222 の *in vitro* 代謝

Study title 被験物質	: In vitro metabolism of Org 5222 by rat, dog and human hepatic microsomes : [^{3}H]-アセナピン		
CTD の項 Report number	: 4.2.2.3 : SDG RR 2874		
放射性核種 試験系 実験系 性/種	: ^{3}H : in vitro : 肝ミクロソーム : 雄 ラット 雄 イヌ ヒト男性（batch A 及び batch B）	被験物質濃度 処理時間 蛋白濃度 分析法 比放射能	: 25 nmol/mL : 30 分インキュベーション :13.2 ~21.0 mg/mL : Radio-HPLC : 30 Ci/mmol

代謝物プロファイル

Peak	ラット (%)	イヌ (%)	ヒト Ha (%)	ヒト Hb (%)
N-酸化アセナピン	74.8	31.7	3.6	5.8
代謝物 2	-	-	5.4	8.3
代謝物 3	-	-	3.5	4.5
N-脱メチルアセナピン	5.8	32.2	8.1	12.7
アセナピン	19.5	36.1	79.6	68.9

データは、抽出された放射能の%で算出され、2 例のインキュベーションの平均値として表示される

2.6.5.10.B 雄マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト肝ミクロソームを用いたアセナピン（Org 5222）の *in vitro* 代謝試験.

Study title	: An in vitro metabolism study with asenapine (Org 5222) by male mouse, rat, rabbit, dog and human liver microsome		
被験物質	: [^{14}C]-アセナピン		
CTD の項	: 4.2.2.3		
レポート No. .	: INT0003054		
放射性核種	: ^{14}C	濃度	:インキュベーションの第一シリーズ（5% (v/v) エタノール） A. 5.5 nmol/mL B. 22.3 nmol/mL :インキュベーションの第二シリーズ（1% (v/v) エタノール） A. 5.3 nmol/mL B. 18.8 nmol/mL
試験系	: in vitro	処理時間	: 0.5 hr インキュベーション
実験系	: 肝ミクロソーム	蛋白濃度	: 500 µg/mL
性／種	: 雄 マウス 雄 ラット 雄 ウサギ 雄 イヌ 男性 ヒト	分析法	: Radio-HPLC
		比放射能	: 1.9 Gbq/mmol

[^{14}C]-アセナピンを雄マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト肝ミクロソームと共に 37°C で 30 分間インキュベーション後に得られた HPLC 放射能ピークの平均比率

第一段階のインキュベーション（5% (v/v) エタノール）

Peak Number	同定ピークの% (n=2 の平均値)									
	マウス		ラット		ウサギ		イヌ		ヒト [a]	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
M1	-	-	-	-	-	-	-	1.2	-	-
M2	-	-	-	-	-	-	-	0.7	-	-
M3	-	-	-	-	-	-	-	1.8	-	-
M4	-	1.2	-	1.2	-	2.0	-	2.0	-	2.5
M5	-	-	-	-	-	-	-	1.2	-	-
M6	-	-	-	-	-	-	-	0.8	-	-
M7	**14.1**	**9.7**	3.7	2.0	5.6	3.4	**44.7**	**23.1**	-	1.5
M8	**31.9**	**38.3**	**33.5**	**35.7**	**80.7**	**82.9**	**13.6**	**26.6**	**100.0**	**94.5**
M9*	-	1.3	1.5	0.9	-	-	7.6	2.8	-	-
M10	**43.9**	**43.2**	**57.5**	**56.5**	8.8	7.2	**32.6**	**34.6**	-	1.5
M11	3.6	2.3	2.1	1.4	-	0.9	3.0 [b]	2.7	-	-
M12	-	0.6	-	-	-	-	-	0.7	-	-
M13	6.5	2.4	2.3 [b]	1.4	2.2	1.8	-	0.9	-	-
M14	-	1.0	1.2 [b]	0.9	2.6	1.8	-	1.0	-	-

主要化合物として同定されたピークはボールドで示す
A 5.5 nmol/mL アセナピン
B 22.3 nmol/mL アセナピン
M7：N-脱メチルアセナピン
M8：アセナピン
M10：N-酸化アセナピン
*M9：ほとんどが 1 つ以上のピークから成っている
- 検出されず
[a] バッチ QNS のヒト肝ミクロソームは、対照基質としてテストステロンとインキュベートされたときに非常に低い活性を示した（study No. 040013 の方法、データは保存済）；このバッチの[^{14}C]-アセナピンに対する低い活性は代表的な結果ではないと考えている
[b] 2 例のサンプルのうち 1 つのみにおい観察された
- 検出されず

第二段階のインキュベーション（1% (v/v) エタノール）

Peak Number	同定ピークの% (n=1)									
	マウス		ラット		ウサギ		イヌ		ヒト	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
M1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M3	4.2	-	-	2.6	3.8	4.1	-	-	-	2.3
M4	-	-	-	-	5.8	3.0	-	1.5	**10.5**	5.0
M5	-	-	-	-	-	1.5	-	-	-	-
M6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M7	**31.6**	**17.2**	7.8	7.8	**13.3**	**10.3**	**24.1**	**16.3**	**10.9**	5.2
M8	**14.3**	**25.4**	**19.6**	**23.6**	**68.5**	**73.7**	**19.3**	**24.7**	**63.8**	**81.7**
M9	-	-	-	-	-	-	-	-	6.0	-
M10	**50.0**	**56.1**	**72.6**	**65.1**	6.0	7.3	**56.6**	**57.5**	8.8	5.9
M11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M13	-	1.2	-	1.0	2.6	-	-	-	-	-
M14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

A 5.3 nmol/mL アセナピン
B 18.8 nmol/mL アセナピン
M7：N-脱メチルアセナピン
M8：アセナピン
M10：N-酸化アセナピン
- 検出されず
主要化合物として同定されたピークはボールドで示す

2.6.5.10.C ラット及びヒト肝細胞を用いた Org 5222 の *in vitro* 代謝試験（NCL 試験）.

Study title	: In vitro metabolism study of Org 5222 by rat and human hepatocytes (NCL study)		
被験物質	: [^{3}H]-アセナピン		
CTD の項	: 4.2.2.3		
レポート No. .	: SDG RR 5067		
放射性核種	: ^{3}H	被験物質濃度	: ラット : 219 ng/mL
試験系	: in vitro		ヒト : 149 ng/mL
実験系	: 肝細胞	処理時間	: 3hr インキュベーション
性／種	: 雄 ラット,ヒト女性	分析法	: Radio-HPLC
		比放射能	: 720 GBq/mmol

[^{3}H]-アセナピンを雄ラット及び女性ヒト肝細胞と共に 37°C で 3h インキュベーション後に得られた HPLC 放射能プロファイルにおける総放射能に対する平均比率

代謝物 No.	総放射能に対する%			
	ラット細胞培地 (3h)	ラット細胞抽出物 (3h)	ヒト細胞培地 (3h)	ヒト細胞抽出物 (3h)
H1	10.8	1.9	37.7	3.1
H2	7.1	-	9.3	-
H3	5.0	-	3.2	-
H4	-	-	12.5	-
H5	2.8	-	-	-
H6	1.7	-	-	2.1
H7	-	-	2.8	3.9
H8	-	-	6.9	8.2
H9	6.0	-	11.9	12.0
H10	2.7	-	1.1	-
H11	1.7	-	-	-
H12	-	-	-	3.9
H13	6.8	2.7	*	*
H14	-	-	9.1*	10.4*
H15	5.4	31.5	4.0	46.7
Org 5222	49.4	60.7	1.6	9.6
H16	1.2	3.4	-	-

* H13 及び H14 は、代謝物プロファイルにおいて、ほとんど同時に溶出した
H13+H14：N-酸化アセナピン
H15：N-脱メチルアセナピン
H1-H12 及び H16 は未知

2.6.5.10.D 雄マウス、ラット、イヌ、ヒト、及び、雌ウサギの肝細胞を用いたアセナピン（Org 5222）の *in vitro* 代謝試験.

Study title	: An in vitro metabolism study with Asenapine (Org 5222) by male mouse, rat, dog and human and female rabbit hepatocytes		
被験物質	: [^{14}C]-アセナピン		
CTD の項	: 4.2.2.3		
レポート No. .	: NL0060905		
放射性核種	: ^{14}C	被験物質濃度	: A. 4.7 nmol/mL B. 19.5 nmol/mL
試験系	: in vitro		
実験系	: 肝細胞	処理時間	: 3hr インキュベーション
性／種	: 雄 マウス 雄 ラット 雌 ウサギ 雄 イヌ ヒト男性	分析法	: Radio-HPLC
		比放射能	: 1.9 GBq/mmol

[^{14}C]-アセナピンを雄 マウス、ラット、イヌ、ヒト及び雌ウサギ肝細胞と共に 37°C で 3h インキュベーション後に得られた HPLC 放射能ピークの平均比率

Peak Number	同定ピークの%（n=2 の平均値）									
	マウス		ラット		ウサギ		イヌ		ヒト	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
H1	-	-	-	-	-	-	2.40	1.26	-	-
H2	-	-	-	-	-	-	3.57	1.44	-	-
H3	-	-	-	-	-	-	-	-	5.17	1.81
H4	-	-	-	-	-	-	-	-	3.76[a]	1.31
H5	-	-	-	-	-	-	-	-	**27.19**	**13.07**
H6	-	-	-	-	-	-	-	-	4.03	1.85
H7	-	-	-	-	-	-	-	-	2.51	2.47
H8	-	-	-	-	-	-	-	-	6.15	2.55
H9	3.35[a]	1.50	-	-	4.12	2.25	3.49[a]	1.65	**19.27**	**19.20**
H10	5.15	2.40	-	-	-	-	3.24[a]	1.79	2.29	1.53
H11	**50.10**	**29.54**	5.55	6.71	**35.00**	**17.69**	**53.99**	**37.32**	**21.29**	**13.63**
H12	**24.50**	**37.97**	**25.01**	**30.99**	**45.14**	**71.90**	8.49	**16.41**	4.89	**31.10**
H13	-	-	-	-	-	-	-	-	5.35	2.40
H14	2.53	3.77	**16.42**	**12.78**	4.24[a]	1.16	5.93	**7.03**	-	1.32
H15	**10.72**	**19.09**	**47.99**	**46.19**	5.03	2.21	**22.28**	**30.59**	-	1.88
H16	3.63	3.31	2.39	1.25	5.35	1.82	-	1.58	-	4.81
H17	3.42[a]	2.45	2.64	2.09	3.25	2.98	-	0.96	-	1.11

主要化合物として同定されたピークはボールドで示す ; [a] 2 例のサンプルのうち 1 つのみにおい観察された; - 検出されず
A 19.5 nmol/L アセナピン, B 4.7 nmol/L アセナピン

H5 及び H6：O-硫酸アセナピン
H7：N^+-グルクロン酸抱合アセナピン
H8：水酸化-N-脱メチルアセナピン
H11：N-脱メチルアセナピン
H12：アセナピン
H13：水酸化- N-脱メチル-N-ホルミルアセナピン
H14+H15：N-酸化アセナピン
H16：N-脱メチル-N-ホルミルアセナピン

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

2.6.5.11.A 各動物種におけるアセナピン（Org 5222）代謝物の単離と同定

Study title　：Isolation and identification of metabolites of asenapine (Org 5222) in various types of samples 被験物質　：[^{14}C]-アセナピン	
CTD の項　：4.2.2.4 レポート No.　：INT00008145	
サンプル*　In vivo sample ：マウス（尿及び糞） ：ラット（尿、糞及び胆汁） ：ウサギ（尿及び糞） ：イヌ（尿及び糞） ：ヒト（尿及び糞） In vitro sample ：肝ミクロソーム（CD-1　マウス） ：HepG2 細胞 ：肝細胞（ヒト　男性） *過去に実施したいくつかの試験から得られたサンプルを分析に供した。	分析法：HPLC, LC-MS/MS

各動物種におけるアセナピン（Org 5222）代謝物

推定代謝物	マウス		ラット			ウサギ		イヌ		ヒト	
	尿	糞	尿	糞	胆汁	尿	糞	尿	糞	尿	糞
極性ピーク	＋[a]							＋[b]			
N^+-グルクロン酸抱合体			＋[c]		＋[c]	＋				＋	
N-脱メチル体	＋	＋	＋	＋	＋				＋		
N-脱メチル-N-カルバモイルグルクロン酸抱合体					＋					＋[d]	
アセナピン	＋		＋				＋	＋			＋
N-酸化体	＋		＋								

＋ ピークが存在した場合。

a 未知代謝物

b 一つの極性ピーク（おそらくは抱合体）が主要なピークとして検出された。

c 特定の LC-MS 分析によって微量に検出された。

d 検出されたが主要なピークではない。

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.6.5.12.A ラットにおける Org 5222 によるチトクローム P450 の誘導.

Study title	: An induction of cytochrome P450 with Org 5222 in rats.		
被験物質	: アセナピン		
CTD の項	: 4.2.2.6		
レポート No. .	: NL 0017615		
種／系統	: ラット	測定された酵素活性	: testosterone 2α-hydroxylation - CYP2C11
投与量	: 0 mg/kg (コントロール) 3 mg/kg (低-投与量), 4 mg/kg (中-投与量) 5 mg/kg (高-投与量)		testosterone 6β-hydroxylation - CYP3A1 testosterone 7α-hydroxylation - CYP2A1 testosterone 16α-hydroxylation - CYP2C11 testosterone 16β-hydroxylation - CYP2B1 testosterone 19-hydroxylation - unknown 及び rostenedione formation - CYP2B1/CYP2C11 ethoxyresorufin-O-deethylation - CYP1A1/1A2 methoxyresorufin-O-デスメチル ation - CYP1A2 pentoxyresorufin-O-depentylation - CYP2B1/CYP2B2 aniline 4-hydroxylation - CYP1A2/CYP2E1
投与経路	: 皮下投与		
投与スケジュール	: 1 日 1 回、13 週間連続		
Test for induction of	: 肝臓中チトクローム P450 酵素		
No, 性 of animals analyzed per group	: 各投与群、雄 3 匹及び雌 3 匹		
系	: 肝臓ミクロソーム	インキュベーション	: ミクロソームは 37°C で種々の時間でインキュベーションされた
基質	: testosterone ethoxyresorufin methoxyresorufin pentoxyresorufin aniline		

ラット肝臓におけるミクロソーム蛋白量及びチトクローム P450 量（平均値±標準偏差 n=3）

群	Org 5222 の一日投与量 (mg/kg)	雄ラット		雌ラット	
		ミクロソーム蛋白量 (mg/mL)	チトクローム P450 量 (pmoL/(mg protein))	ミクロソーム蛋白量 (mg/mL)	チトクローム P450 量 (pmoL/(mg protein))
1	0	18.20 ± 2.04	0.79 ± 0.08	15.32 ± 0.18	0.61 ± 0.05
2	3	20.30 ± 0.98	0.80 ± 0.03	13.49 ± 0.81	0.57 ± 0.05
3	4	14.82 ± 1.20	0.70 ± 0.20	10.58 ± 0.54	0.69 ± 0.13
4	5	14.42 ± 2.53	0.67 ± 0.06	11.32 ± 2.93	0.60 ± 0.07

雄 ラット肝ミクロソームにおける Testosterone 代謝（平均値±標準偏差 n=3）

群	Org 5222 の一日投与量 (mg/kg)	Testosterone 代謝物生成速度（ピーク面積比.(min.g protein)$^{-1}$）						
		2α-OH	6ß-OH	7α-OH	16α-OH	16ß-OH	19-OH	Androstenedione
1	0	25.8 ± 4.1	20.9 ± 4.3	5.1 ± 1.1	39.9 ± 10.4	1.5 ± 1.0	1.3 ± 0.2	21.9 ± 6.4
2	3	22.7 ± 1.9	26.9 ± 2.9	5.5 ± 0.6	32.6 ± 2.7	1.0 ± 1.2	0.9 ± 0.3	15.4 ± 0.9
3	4	27.1 ± 9.6	18.0 ± 9.9	4.7 ± 0.7	36.5 ± 15.2	0.8 ± 0.7	0.6 ± 0.6	14.8 ± 3.2
4	5	11.2 ± 4.2	12.1 ± 0.7	4.3 ± 0.9	13.3 ± 6.8	0	0	10.2 ± 4.0
群	Org 5222 の一日投与量 (mg/kg)	Testosterone 代謝物生成速度（ピーク面積比.(min.µmol P450)$^{-1}$）						
		2α-OH	6ß-OH	7α-OH	16α-OH	16ß-OH	19-OH	Androstenedione
1	0	32.6 ± 6.8	26.2 ± 5.0	6.3 ± 1.0	50.7 ± 14.9	2.0 ± 1.2	1.6 ± 0.4	27.5 ± 8.2
2	3	28.1 ± 2.6	33.3 ± 3.0	6.8 ± 0.7	40.3 ± 3.1	1.3 ± 1.5	1.1 ± 0.4	19.1 ± 0.7
3	4	35.9 ± 9.4	23.3 ± 9.9	8.3 ± 2.6	48.0 ± 14.9	0.9 ± 0.8	0.3 ± 0.5	19.8 ± 3.3
4	5	16.8 ± 6.4	17.9 ± 1.8	6.4 ± 1.5	19.9 ± 10.0	0	0	15.0 ± 5.6

雌 ラット肝ミクロソーム Testosterone 代謝（平均値±標準偏差 n=3）

群	Org 5222 の一日投与量 (mg/kg)	Testosterone 代謝物生成速度（ピーク面積比.(min.g protein)$^{-1}$）						
		2α-OH	6ß-OH	7α-OH	16α-OH	16ß-OH	19-OH	Androstenedione
1	0	0	0.1 ± 0.2	5.1 ± 0.2	0	0	0	0
2	3	0	0.2 ± 0.3	5.1 ± 0.8	0	0	0	0.3 ± 0.6
3	4	0	0.5 ± 0.5	7.1 ± 1.8	0	0	0	0.6 ± 0.6
4	5	0	0	4.6 ± 1.1	0	0	0	0
群	Org 5222 の一日投与量 (mg/kg)	Testosterone 代謝物生成速度（ピーク面積比.(min.µmol P450)$^{-1}$）						
		2α-OH	6ß-OH	7α-OH	16α-OH	16ß-OH	19-OH	Androstenedione
1	0	0	0.2 ± 0.4	8.4 ± 0.9	0	0	0	0
2	3	0	0.3 ± 0.6	9.0 ± 2.1	0	0	0	0.6 ± 1.0
3	4	0	1.1 ± 1.0	10.1 ± 0.7	0	0	0	1.0 ± 0.9
4	5	0	0	7.9 ± 2.6	0	0	0	0

ラット肝ミクロソームにおける Ethoxyresorufin 脱エチル化（平均値±標準偏差 n=3）

群	Org 5222 の一日投与量 (mg/kg)	雄ラット		雌ラット	
		Resorufin 生成（単位.(min.µg protein)$^{-1}$）	Resorufin 生成（単位.(min.pmol P450)$^{-1}$）	Resorufin 生成（単位.(min.µg protein)$^{-1}$）	Resorufin 生成（単位.(min.pmol P450)$^{-1}$）
1	0	0.33 ± 0.09	0.48 ± 0.09	0.47 ± 0.06	0.90 ± 0.16
2	3	0.50 ± 0.07	0.73 ± 0.11	0.54 ± 0.12	1.10 ± 0.24
3	4	0.52 ± 0.12	0.82 ± 0.10	0.60 ± 0.15	1.00 ± 0.10
4	5	0.47 ±0.08	0.82 ± 0.09	0.68 ± 0.09	1.34 ± 0.17

ラット肝ミクロソームにおける Methoxyresorufin 脱メチル化（平均値±標準偏差 n=3）

群	Org 5222 の一日投与量 (mg/kg)	雄ラット		雌ラット	
		Resorufin 生成（単位.(min.µg protein)$^{-1}$）	Resorufin 生成（単位.(min.pmol P450)$^{-1}$）	Resorufin 生成（単位.(min.µg protein)$^{-1}$）	Resorufin 生成（単位.(min.pmol P450)$^{-1}$）
1	0	0.95 ± 0.21	1.39 ± 0.22	0.92 ± 0.22	1.78 ± 0.50
2	3	1.61 ± 0.18	2.35 ± 0.25	0.98 ± 0.23	2.06 ± 0.53
3	4	1.28 ± 0.14	2.06 ± 0.47	1.09 ± 0.40	1.86 ± 0.68
4	5	1.20 ± 0.14	2.08 ± 0.19	1.60 ± 0.37	3.14 ± 0.60

ラット肝ミクロソームにおける Pentoxyresorufin 脱ペンチル化（平均値±標準偏差 n=3）

群	Org 5222 の一日投与量 (mg/kg)	雄ラット		雌ラット	
		Resorufin 生成（単位.(min.µg protein)$^{-1}$）	Resorufin 生成（単位.(min.pmol P450)$^{-1}$）	Resorufin 生成（単位.(min.µg protein)$^{-1}$）	Resorufin 生成（単位.(min.pmol P450)$^{-1}$）
1	0	0.21 ± 0.04	0.36 ± 0.05	0.15 ± 0.02	0.35 ± 0.06
2	3	0.28 ± 0.06	0.50 ± 0.10	0.16 ± 0.03	0.39 ± 0.05
3	4	0.28 ± 0.06	0.51 ± 0.08	0.19 ± 0.05	0.38 ± 0.06
4	5	0.24 ± 0.05	0.50 ± 0.12	0.22 ± 0.03	0.51 ± 0.07

ラット肝ミクロソームにおける Aniline 代謝（平均値±標準偏差 n=3）

群	Org 5222 の一日投与量 (mg/kg)	雄ラット		雌ラット	
		4-aminophenol 生成（単位.(min.g protein)$^{-1}$）	4-aminophenol 生成（単位.(min.µmol P450)$^{-1}$）	4-aminophenol 生成（単位.(min.g protein)$^{-1}$）	4-aminophenol 生成（単位.(min.µmol P450)$^{-1}$）
1	0	13.06 ± 0.59	16.62 ± 1.00	11.72 ± 0.91	19.34 ± 2.68
2	3	15.95 ± 1.12	19.92 ± 0.96	13.26 ± 1.55	23.32 ± 1.67
3	4	22.07 ± 6.49	29.09 ± 4.65	18.03 ± 4.59	25.96 ± 3.47
4	5	15.04 ± 0.71	22.55 ± 2.78	16.68 ± 3.90	27.86 ± 4.33

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

2.6.5.13.A 雄及び雌 CD-1 マウスにアセナピン（Org 5222）を単回皮下投与後の排泄バランス及び代謝物プロファイル試験.

Study title	: An excretion balance and metabolite profiling study after a single subcutaneous dose of asenapine (Org 5222) to male and female CD-1 mice		
被験物質	: [^{14}C]-アセナピン		
CTD の項	: 4.2.2.5		
レポート No. .	: INT00003103		
系統／種	: マウス	サンプル	: 尿, 糞
放射性核種	: ^{14}C	サンプリング 時間	: 0-168h, 24h 間隔（尿, 糞）
摂餌条件	: 自由摂取	分析法	: LSC
投与経路	: 皮下投与	比放射能	: 1.9 GBq/mmol
投与方法	: 単回投与		
投与量	: 0.74 mg/kg		
剤型／溶媒	:クエン酸一水和物の水溶液（9.414 mg·mL^{-1}）、及び、水酸化ナトリウムを加えて pH 5 に調整したリン水素二ナトリウム二水和物を含む注射用水溶液（14.48 mg·mL^{-1}）		
動物数及び性別	: 雄 12 匹及び雌 12 匹		

尿及び糞中放射能排泄

	放射能（投与量に対する%）			
	雄		雌	
採取時間 (hr)	尿	糞	尿	糞
0-24	12.43±4.87	58.01±2.73	23.79±5.82	48.41±5.87
24-48	1.94±1.08	5.33±1.08	2.13±0.47	4±1.25
48-72	0.37±0.15	0.87±0.15	0.59±0.08	0.86±0.17
72-96	0.2±0.08	0.37±0.08	0.3±0.12	0.4±0.12
96-120	0.09±0.03	0.23±0.05	0.25±0.1	0.37±0.22
120-144	0.06±0.03	0.17±0.05	0.18±0.08	0.2±0.06
144-168	0.03±0.01	0.12±0.05	0.1±0.06	0.14±0.07
合計	15.12±6	65.1±2.16	27.33±5.47	54.38±6.19

2.6.5.13.B Wistar ラットにおける Org 5222 の排泄.

Study title	: The biotransformation of Org 5222 in Wistar rats		
被験物質	: [^{3}H]- アセナピン		
CTD の項	: 4.2.2.4		
レポート No. .	: SDG RR 2355		
系統／種	: ラット	サンプル	: 尿及び糞
放射性核種	: ^{3}H	サンプリング 時間	: 0-96hr, 24hr 間隔（尿, 糞）
摂餌条件	: 自由摂取	分析法	: LSC
投与経路	: 経口投与		
投与方法	: 単回投与		
投与量	: 1 mg		
剤型／溶媒	: ゼラチン／マンニトール		
動物数及び性別	: 雄 3 匹及び雌 3 匹		

尿及び糞中放射能排泄

	放射能（投与量に対する%）			
	雄		雌	
日	尿	糞	尿	糞
1	18.70±1.14	45.37±4.96	19.40±1.35	45.87±13.90
2	20.90±1.04	69.40±1.59	21.80±1.49	61.67±8.70
3	21.43±1.01	72.80±1.97	22.43±1.46	64.17±8.08
4	21.77±0.98	73.77±1.98	22.87±1.42	64.93±7.88

2.6.5.13.C ラットに[^{14}C]アセナピンを皮下投与後の尿、糞、胆汁及び血漿中のマスバランス、排泄及び代謝物同定.

Study title	: Mass Balance, excression, and Identification of metabolites of asenapine in urine, feces, Bile, and plasma in rats After subcutaneous Administration of [^{14}C]asenapine		
被験物質	: [^{14}C]-アセナピン		
CTD の項	: 4.2.2.5		
レポート No. .	: DM2006-005222-014		
系統／種	: ラット	サンプル	: 尿, 糞
放射性核種	: ^{14}C	サンプリング 時間	: 0-168h, 24h 間隔
摂餌条件	: 特定せず	分析法	: LSC
投与経路	: 皮下投与		
投与方法	: 単回投与		
投与量	: 3 mg/kg		
剤型／溶媒	: クエン酸／リン酸緩衝液		
動物数及び性別	: 雄 3 匹及び雌 3 匹		

尿及び糞中放射能排泄

採取期間 (hr)	雄		雌	
	尿	糞	尿	糞
0-24	16.98±5.77	51.27±14.27	13.29±0.39	38.81±8.52
24-48	0.55±0.21	10.62±5.44	6.73±9.72	18.21±6.00
48-72	0.58±0.18	11.15±4.15	1.48±0.72	20.37±11.79
72-96	0.08±0.02	0.93±0.05	0.34±0.18	1.97±0.99
96-120	0.04±0.01	0.32±0.05	0.12±0.06	0.66±0.12
120-144	0.02±0.00	0.37±0.05	0.07±0.02	0.72±0.40
144-168	0.02±0.01	0.19±0.02	0.07±0.02	0.29±0.12
合計	18.27±6.11	74.85±4.77	17.66±2.99	74.95±0.83

2.6.5.13.D 雄及び雌 NZW ウサギにアセナピン（Org 5222）を静脈内投与後の排泄バランス及び代謝物プロファイル試験.

Study title	: An excretion balance and metabolite profiling study after an intravenous dose of asenapine (Org 5222) to male and female NZW rabbits		
被験物質	: [^{14}C]-アセナピン		
CTD の項	: 4.2.2.5		
レポート No. .	: INT00006333		
系統／種	: ウサギ	サンプル	: 尿, 糞
放射性核種	: ^{14}C	サンプリング時間	: 0-168h, 24h 間隔
摂餌条件	: 自由摂取	分析法	: LSC
投与経路	: 静脈内投与	比放射能	: 1.9 GBq/mmol
投与方法	: 単回投与		
投与量	: 0.17 mg/kg		
剤型／溶媒	: 生理食塩水（0.9% NaCl, 無菌）		
動物数及び性別	: 雄 3 匹及び雌 3 匹		

尿及び糞中放射能排泄

	投与放射能量に対する%			
	雄		雌	
時間 (h)	尿	糞	尿	糞
0-24	46.27±2.10	11.79±4.14	37.01±4.13	7.11±3.00
24-48	15.83±2.55	9.00±1.62	19.31±2.65	12.71±3.38
48-72	2.49±0.67	2.36±0.13	4.44±3.25	4.54±2.05
72-96	1.22±0.57	0.88±0.31	1.52±0.19	2.8±0.45
96-120	0.42±0.04	0.37±0.09	0.49±0.13	1.07±0.17
120-144	0.64±0.32	0.16±0.04	0.45±0.07	0.57±0.50
144-168	0.16±0.02	0.13±0.02	0.17±0.10	0.34±0.11
合計	67.01±4.22	24.70±4.61	63.40±4.90	29.15±6.11

2.6.5.13.E 雄及び雌ビーグル犬に Org 5222 を舌下投与後の組織分布を含んだ排泄バランス及び代謝物プロファイル試験.

Study title 被験物質	: An excretion balance and metabolite profiling study including tissue distribution after a sublingual dose of Org 5222 to male and female Beagle dogs : [^{14}C]-アセナピン		
CTD の項 レポート No. .	: 4.2.2.5 : NL0052811		
系統／種 放射性核種 摂餌条件 投与経路 投与方法 投与量 剤型／溶媒 動物数及び性別	: イヌ : ^{14}C : 給餌 : 舌下投与 : 単回投与 : 2.14 mg : 錠剤 : 雄 3 匹及び雌 3 匹	サンプル サンプリング 時間 分析法 比放射能	: 尿, 糞 : 0-168h, 24h 間隔 : LSC : 1.9 GBq/mmol

尿及び糞中放射能排泄

	投与放射能量に対する%			
	雄		雌	
時間 (h)	尿	糞	尿	糞
0-24	6.65±0.93	26.67±8.15	3.89±0.39	11.97±5.85
24-48	1.22±0.55	18.15±12.80	1.45±0.31	27.94±14.69
48-72	0.64±0.40	8.88±5.52	0.48±0.08	5.22±0.87
72-96	0.16±0.07	1.01±0.59	0.18±0.03	1.13±0.24
96-120	0.10±0.040	0.77±0.27	0.09±0.04	0.92±0.31
120-144	0.06±0.01	0.37±0.16	0.06±0.01	0.38±0.08
144-168	0.07±0.03	0.31±0.16	0.04±0.02	0.19±0.10
合計	8.90±1.84	56.15±12.77	6.19±0.83	47.74±15.90

2.6.5.13.F 雄及び雌ビーグル犬に[^{3}H]-Org 5222 を単回静脈内投与または単回経口投与後の排泄及び代謝プロファイル.

Study title	: Excretion and metabolic profiles after a single intravenous or single oral dose of [^{3}H]-Org 5222 to male and female Beagle dogs.		
被験物質	: [^{3}H]-アセナピン		
CTD の項	: 4.2.2.5		
レポート No. .	: SDG RR 3214		
系統／種	: イヌ	サンプル	: 尿, 糞
放射性核種	: ^{3}H	サンプリング 時間	: 0-96h, 24h 間隔
摂餌条件	: 特定せず	分析法	: LSC
投与経路	: 経口投与, 静脈内投与		
投与方法	: 単回投与		
投与量	: 経口投与：0.1, 0.6, 3.6 mg/kg 静脈内投与：0.5 mg/kg		
剤型／溶媒	: エタノール/0.9% NaCl or 0.9% NaCl		
動物数及び性別	: 雄 3 匹及び雌 3 匹（各々4 回再利用）		

尿及び糞中放射能排泄

投与量 (mg/kg)	投与経路	A：雄イヌ			B：雌イヌ		
		排泄（投与放射能量に対する%）			排泄（投与放射能量に対する%）		
		尿	糞	合計	尿	糞	合計
0.5	静脈内投与	8.9±3.5	58.0±7.2	67.0±4.7	13.7±3.8	66.5±6.0	80.2±2.9
0.1	経口投与	15.4±6.9	70.1±22.3	85.5±15.6	15.3±1.2	81.9±3.3	97.1±3.2
0.6	経口投与	9.3±2.7	61.8±5.5	71.1±3.5	10.9±2.0	66.9±1.7	77.8±0.3
3.6	経口投与	9.3±2.5	71.8±6.3	81.1±4.2	10.3±2.2	69.3±3.4	79.6±4.5

データは投与放射能量の%として算出され、平均値±標準偏差, n=3 で表示される

2.6.5.13.G 雄及び雌ビーグル犬に Org 5222 を単回静脈内投与後の排泄バランス及び代謝物プロファイル試験.

Study title	: An excretion balance and metabolite profiling study after a single intravenous dose of Org 5222 to male and female beagle dogs		
被験物質	: [^{14}C]-アセナピン		
CTD の項	: 4.2.2.5		
レポート No. .	: NL0053297		
系統／種	: イヌ	サンプル	: 尿, 糞
放射性核種	: ^{14}C	サンプリング時間	: 0-168h, 24h 間隔
摂餌条件	: 給餌	分析法	: LSC
投与経路	: 静脈内投与	比放射能	: 1.9 GBq/mmol
投与方法	: 単回投与		
投与量	: 1.02 mg		
剤型／溶媒	: 生理食塩水		
動物数及び性別	: 雄 3 匹及び雌 3 匹		

尿及び糞中放射能排泄

	投与放射能量に対する%			
	雄		雌	
時間 (h)	尿	糞	尿	糞
0-24	7.09±0.37	53.96±9.35	7.99±0.93	43.64±11.75
24-48	1.70±0.58	20.45±6.63	2.55±1.06	27.43±10.09
48-72	0.43±0.11	4.29±1.71	0.62±0.17	4.38±1.27
72-96	0.19±0.07	1.88±1.31	0.22±0.04	2.19±0.84
96-120	0.09±0.02	0.77±0.27	0.1±0.03	0.79±0.15
120-144	0.04±0.01	0.31±0.08	0.07±0.02	0.4±0.07
144-168	0.04±0.01	0.23±0.10	0.04±0.01	0.24±0.06
合計	9.58±0.56	81.89±1.13	11.59±0.90	79.06±3.14

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄（胆汁中）

適用不可.

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

適用不可.

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

適用不可.